総	説
---	---

Macrosaccadic oscillations

小宮山 純

Macrosaccadic oscillations

Atsushi Komiya

Department of Neurology, Hiratsuka Kyousai Hospital

Several types of saccadic intrusions have their own salient features, including the presence, absence or latency of intersaccadic intervals. Macrosquare-wave jerks are known to have a shorter latency of about 100 msec, suggesting the involvement of the non-visually guided reflex saccade. Square-wave jerks and macrosaccadic oscillations (MSOs) are generally considered to have normal intersaccadic intervals of 200 msec in the visually guided saccadic system. Conversely, Kase et al. documented a shorter latency of about 160 msec, indicating an increased gain in the corrective saccadic system in a patient with spinocerebellar degeneration and MSOs. Our recent electro-oculographic study also showed a mean intersaccadic interval of 129.5 msec in a myasthenia gravis patient with edrophonium induced MSOs. This short latency is similar to that of corrective saccades, and is consistent with our understanding that MSOs are a form of saccadic hypermetria that is followed by a sequence of corrective saccades to attain the target.

Key words: macrosaccadic oscillations, saccadic hypermetria, saccadic intrusions, saccadic oscillations, intersaccadic intervals

はじめに

眼振が注視点からドリフトする緩徐相に異常があるのに対して、saccadic intrusions (衝動性眼球運動妨害) は不適切な衝動性眼球運動が注視時やその変換時に生じる病態を指している。Saccadic intrusions は不適切な衝動性眼球運動全体を含める場合¹⁾と、散発例に限定し持続例にはsaccadic oscillations (衝動性眼球振動) と使い分ける場合とがある²⁾。Saccadic intrusions は極めてすばやく短時間に生じるため、その性状を理解し背景にある異常を解析するためには電気眼振計や磁気サーチ・コイルなどによる波形、速度、in-

tersaccadic interval (運動と運動との間の眼位が静止している期間) の定量的な計測が必須となる。しかし、かかる検討はこれまで十分とはいえず¹⁾、今後新事実が追記されてくるものと思われる。本総説では、saccadic intrusions の現状理解について簡単に触れたのちに、今回のテーマである macrosaccadic oscillations (MSOs) についてわれわれの知見³⁾を含めて解説する。

Saccadic-intrusions の分類と性質

Intersaccadic interval の有無やその持続時間などの特徴から表1のように分類されている。シエーマを図1に示した。

1. Square-wave jerks (Gegenrucke, 矩形波眼球運動)

表 1 Saccadic intrusions の特徴

	振幅 (°)	持続	潜時 (msec)	暗所	疾患
square-wave jerks	0.5~5	散発 ^a	200	出現	進行性核上性麻痺、小脳疾患、健常者（閉眼時）
macrosquare-wave jerks	20~40	群発	50~150	出現	多発性硬化症、多系統萎縮症
macrosaccadic oscillations	1~50	群発	200	消失	小脳疾患急性期、重症筋無力症
saccadic pulses	記載（-）	散発	無	出現	脳幹脳炎
ocular flutter	記載（-）	群発	無	出現	傍感染性脳炎、傍腫瘍性神経障害
opsoclonus	高振幅	群発	無	出現	ocular flutterに同じ

^a 群発的に持続し square wave oscillation となる場合もみられる²⁾。

固視点より一方向性に 2° 以下 ($0.5\sim5^{\circ}$) の共同性水平性衝動性眼球運動が出現し、約 200 msec（指標に対する衝動性眼球運動（visually guided saccade）の潜時に一致）の intersaccadic interval 後に逆方向への運動により元に戻る（図 1 A）¹⁾。時に連続性となり square-wave oscillations と呼ばれる²⁾。進行性核上性麻痺や特定の小脳疾患でよく観察されるが、健常人（ことに高齢者）でも閉眼時に観察される。Square-wave

jerks の正確な機序は不明であるが、動物実験ではバースト細胞発火を抑制するポーズ細胞に直接・間接に影響している前頭葉眼球運動野、上丘、中脳網様体の不活化によって出現する¹⁾。進行性核上性麻痺ではこれら上丘や中脳網様体が障害を受ける。

2. Macrosquare-wave jerks（大矩形波眼球運動）

指標から両眼が離れる大きな（通常 5° 以上）衝動性眼球運動を生じ、引き続き 50~150 msec の短い intersaccadic interval 後に反射性衝動性運動によって元に戻る現象であり、突発的に 2~3 Hz で連続性に出現する（図 1 B）¹⁾⁴⁾⁵⁾。

最初の 2 報告⁴⁾⁵⁾ は水平性であったが、垂直性も報告されている⁶⁾。注視によって振幅が増大し持続が延びる。片眼遮蔽により軽減する場合（inverse latent）⁵⁾ がある。閉眼や暗所でリラックスすると消失するが、square-wave jerks に変化する場合もある⁴⁾。一方、閉眼下にイメージした指標を思い浮かべるよう指示すると出現する⁴⁾。最初の詳細な記載は小脳症状を有する多発性硬化症患者⁴⁾ で行われた。発現機序は不詳である。

3. Macrosaccadic oscillations（巨大衝動性眼球振動）

固視点を中心として主に左右に振動する異常眼球運動であり、その振幅 ($1\sim30^{\circ}$) が増幅・減衰する（図 1 C）¹⁾³⁾。稀に垂直方向に出現する⁶⁾。Intersaccadic interval は約 200 msec とされてきた¹⁾。報告例のほとんどは暗所で消失する。小脳疾患急性期⁷⁾⁸⁾、重症筋無力症¹⁾⁹⁾¹⁰⁾、頭部外傷¹¹⁾、脊髄小脳変性症⁶⁾¹²⁾ で報告されている。小脳は衝動性眼球運動を校正し安定させる働きをしており、その代償機転が障害されるために生じる。Saccadic hypermetria における衝動性眼球運動の利得（眼球運動の振幅/刺激の振幅）が $1.0\sim2.0$

図 1 Saccadic intrusions の模式図（文献 1 より改変）

で生じるのに対して、MSOs では2.0以上になるためと解釈される⁷⁾ (図2)。重症筋無力症におけるエドロフオニウム誘発性 MSOs では、小脳病変とは利得増大の場所に違いがあると理解されている¹⁰⁾。

4. Saccadic pulses (衝動性眼球運動律動)

固視点から離れる小さな衝動性眼球運動に引き続き、急速にドリフトして戻る運動であり、intersaccadic interval を有しない。連続したり、double saccadic pulses の形をとる (図1 D)。通常水平性に観察される。

5. Ocular flutter (眼球粗動), Opsoclonus (sacchadomania, 眼球クロースス)

Intersaccadic interval を有しない眼球振動であり、ocular flutter は一方向 (通常水平方向) に、opsoclonus は水平、垂直、回旋の全要素からなる。Ocular flutter は間欠的に固視変換時に観察され (図1 E), opsoclonus の軽症型と理解される。持続性 opsoclonus は高振幅、不規則、反復性、多方向性の際立った眼球振動で、固視を妨害するが閉眼時ないし睡眠中にも持続する。Op-

図2 種々の利得を呈する衝動性眼球運動のコンピュータ・シミュレーション
G=利得。(文献7より改変)

soclonus にミオクヌス、身震い様運動、驚愕反射、小脳症状が加わると、opsoclonus-myoclonus syndrome と称されウイルス感染後や肺癌、乳癌、卵巣癌による傍腫瘍性神経障害としてみられる。小児発症例の半数以上は神経堤由来の神経芽腫が原因となる。

Square-wave jerks と異なり動物モデルはない。伝統的に小脳病変との関連が示唆されてきたが定量的検討を欠いてきた。もう一つの考え方は衝動性眼球運動を制御するポーズ細胞の障害がある。ポーズ細胞の神経伝達物質はグリシン¹³⁾ であり、このグリシン拮抗薬のストリキニン処置により opsoclonus とミオクヌスが生じたことが報告されている¹⁴⁾。

Macrosaccadic oscillations (MSOs)

1. 歴史的背景

MSOs は1971年に Hoyt ら⁸⁾ によって片側性小脳疾患急性期の3例で pendular macro-oscillations として初めて報告された。水平方向の衝動性眼球運動に引き続き、50°の高振幅で約1 Hzの眼球振動が生じ、閉眼により抑制された。小脳症状発症後2、3週間に観察され、以後 saccadic dysmetria に変化していった。定量的記載はない。これまで類似の眼球振動がドイツで Kippdeviationen と報告されていたが、MSOs と異なり注視で消失し閉眼で出現する特徴を有している⁸⁾。

2. MSOs の定量的検討 (表2) と問題点

最初の定量的記載は1976年 Selhorst ら⁷⁾ によってなされ、今日の MSOs 理解の基盤になっている。4例の小脳疾患 (小脳虫部への転移性出血性メラノーマ2例、小脳出血1例、多発性硬化症1例) 急性期に観察された。MSOs は、共同性、水平性、対称性、30~50°の振幅で数秒間群発し、注視変換ないし指標追跡によって誘発された。閉眼で消失し、イメージ下に行う schematic saccade/smooth pursuit では誘発されなかった。1例の定量的検討により、(1) 衝動性眼球運動からなり、(2) 頻度は2 Hz、(3) 振幅は最初に漸増次いで漸減し、(4) 衝動性眼球運動の開始の間には平均260 msecのインターバルが存在し、(5) intersaccadic interval 時に系統的なドリフトはみられなかった。これらの結果から、MSOs は visually guided saccadic system における利得

表 2 Macrosaccadic oscillations の定量的検討例

著者	発表年	基礎疾患	intersaccadic interval (msec)	振幅	方向
Selhorstら	1976	小脳疾患急性期	約260 ^a	～40	水平
Kaseら	1985	脊髄小脳変性症	163 (116～292)	～17.5	水平
Averbuch-Hellerら	1996	頭部外傷（橋病変）	200 (160～240)	～15.5	水平・垂直・回旋
Komiyamaら	1999	重症筋無力症	129.5 (73～256)	～50	水平

^a 衝動性眼球運動開始のインターバル (saccadic initiation interval) の測定値。

の増大と不安定が関与するものと解釈した。この論文以降、MSOs は square-wave jerks 同様指標に対する正常な衝動性眼球運動潜時（約 200 msec）を有する saccadic intrusions に分類されるに至った¹⁾⁵⁾。Averbuch-Heller ら¹¹⁾ の MSOs 例も、暗所で変化がないなど非典型的な側面を有するが intersaccadic interval は 160～240 msec であった。

一方、Kase ら¹²⁾ は脊髄小脳変性症例にみられた MSOs の intersaccadic interval が平均 163 msec と短潜時で corrective saccades のそれに一致することから、corrective saccadic system の利得が亢進した状態と考えた。彼らの例では Hoyt らの 3 例³⁾ と同様に MSOs が次第に saccadic hypermetria に変化し、これらの intersaccadic interval が同一であることを実証した。この結果は、MSOs が一連の corrective saccades により指標に至る saccadic hypermetria の一型（利得が 2.0 以上の）との従来の見解に一致している³⁾。

このような展開を受けて、Selhorst ら⁷⁾ のデータを再検してみた。理由は不明であるが、彼らは intersaccadic interval ではなく衝動性眼球運動の開始のインターバル（一つの衝動性眼球運動の持続時間 + intersaccadic interval）を測定し、平均 260 msec であり正常の衝動性眼球運動の分布に一致すると結論した。しかし、彼らの例では眼球運動速度が main sequence の振幅・最大速度特性¹⁵⁾と比較すると 50% 以下であった。すなわち 40° の衝動性眼球運動速度がおよそ 600°/秒¹⁵⁾であることから、速くとも 300°/秒あるいはそれ以下であったものと想定される。この速度で MSOs の平均振幅 40° 移動するのに必要な時間は 133 msec であり、これを差し引いた intersaccadic interval は 127 msec と計算される。この値は、彼らが前報で算出した saccadic overshoot dysmetria の intersaccadic interval (125 msec)¹⁶⁾

や corrective saccades (125 msec) の潜時¹⁷⁾と近似している。

一方、重症筋無力症患者でエドロフォニウム注射時に短時間 MSOs が発現することが簡単に 3 例¹⁾⁹⁾¹⁰⁾で記載されていたが、定量的検討はなかった。そこで、上記の問題点を念頭に置きつつ、末梢性眼筋麻痺に対する中枢による saccadic adaptation を理解する目的で、種々の状況下でエドロフォニウムを投与して眼球運動の定量的解析を行った³⁾。

重症筋無力症におけるエドロフォニウム誘発性 MSOs の定量的解析

1. 患者病歴

57歳女性。約1ヵ月前から水平性複視と両眼瞼下垂が出現し進行した。メスチノン（180 mg/日）反応せず当科を紹介され受診した。現症上、高度の両眼瞼下垂と眼球運動制限があり、両眼ともに水平方向には 10° を超えず、上方視は完全に麻痺していたが、下方には約 30° の動きが可能であった。高度の外眼筋麻痺にかかわらず、すばやい小さな両眼球の動きが眼瞼挙上時や注視変換時に観察された（quiver movement）。大きな衝動性眼球運動を行わせると最初は急速であるが、途中から速度が減衰し、ゆっくりと目標に到着した。閉眼力を含めそのほかの筋力低下は明らかでなかった。検査上、テンシロン試験（エドロフォニウム 10 mg 投与）により両眼瞼下垂は消失し、MSOs が生じた。眼輪筋の反復刺激試験で重症筋無力症として典型的な減衰現象がみられ、抗 AChR 抗体価は 22 nmol/L と上昇していた。胸部 CT 上前縦隔に胸腺腫が確認された。ステロイド投与と胸腺摘除による症状の回復とともに、quiver movement はみられなくなりエドロフォニウムにより MSOs は誘発されなくなった。

2. 神経耳科学的解析

眼球の水平・垂直運動を AC 電気眼振計（時

定数：原波形記録 1.6 sec, 速度波形 0.02 sec)
とビデオを用いて記録した。その結果, (1) 10°
水平性衝動性眼球運動は目標を超えて hypermet-
ric で, ドリフトして戻った (quiver movement)
(図 3 A)。(2) エドロフォニウム投与 20 秒ほど
で, 指標に従って運動することが困難となり,

MSOs を生じた (図 3 B)。頻度は 2~3 Hz, 最
大振幅は 50° , 約 2 分で減弱・消失した。正面注
視時にエドロフォニウムを投与しても MSOs は
生じるが低振幅であった。(3) 閉眼や非注視下
(Frenzel 眼鏡) では MSOs が著明に抑制され,
極めて低振幅となった (図 3 C, 矢印)。開眼に

図 3 MSOs の電気眼振図

10° の水平性衝動性眼球運動時に quiver movement (A) が明らかで, エドロフォニウム静注 20 秒後から MSOs (B) が出現した。閉眼時にエドロフォニウムを注射すると MSOs は抑制された (C, 矢印)。80 秒後に開眼すると MSOs が突然出現した。垂直性衝動性眼球運動時にエドロフォニウムを投与すると, 水平性 MSOs が重疊した (D)。(文献 3 より改変)

図4 開眼時（白丸）と閉眼時（黒丸）時のMSOsのintersaccadic interval（文献3より引用）

より突如 MSOs を生じた（図3C）。(4) 垂直性衝動性眼球運動施行時にエドロフォニウムを投与すると、水平性 MSOs が重畳した（図3D）。(5) 電気眼振図を強拡大して intersaccadic interval を測定する³⁾ と、129.5 msec (73~253 msec) であった（閉眼時は 88.7 msec）（図4）。

3. 考察

筋無力症性眼筋麻痺を是正しようとして中枢は代償的に saccade pulse のサイズを大きくしている。この時点でエドロフォニウムを投与すると神経筋ブロックが一時的に解除されるために、代償性中枢性変化が表面化するものと考えられる。衝動性眼球運動の利得が亢進しているため saccadic hypermetria を生じることになるが、利得が2.0以上の場合には指標を中心として左右に動く衝動性眼球運動が出現するものと理解される（図2）。

今回の検討から、代償性に生じた saccade pulse の増大は複視による網膜エラー信号が引き金となって表面化するものと考えられた。恐らく複視の程度が大となるために、水平性注視変換時の方が正面注視時より saccadic pulse のサイズが大きくなり、結果として著明な MSOs に至ったものと考えた。しかし、閉眼でも小さな MSOs が出沒したことから、非注視下でもリークするものと思われた。

MSOs の intersaccadic interval は平均 129.5 msec であり、corrective saccades のそれに近似し visually-guided saccade system の平均潜時 200 msec より短かった。このことは、本例にみられたエドロフォニウム誘発性 MSOs が反射性衝動性運動を介する異常眼球運動であることを示唆

している。

垂直性衝動性眼球運動施行時にエドロフォニウムを投与したところ、水平性 MSOs が重畳した。この結果は、高度の垂直方向の制限に抗して眼球運動を行わせても、中枢による代償は水平性眼球運動を改善する方向でプリセットされていることを示している。末梢性眼筋麻痺に対して中枢性代償が発現するまでには数日を有することが知られている¹⁸⁾ ことから、患者自身が水平性衝動性運動を用いて注視変換を行っていたことが主な要因と考えた。

まとめ

Saccadic intrusions の解析には眼球運動の定量的解析が必要となるが、現在の定説が必ずしも十分なデータの蓄積に基づくものではないことを指摘した。今回の MSOs に関しても、これまで主に一報告の結果から visually guided saccade の正常潜時 200 msec を有するものと理解されてきた。しかし、今回の検討から MSOs が一連の corrective saccades（通常潜時 125 msec）により指標に到達する saccadic hypermetria の一型（利得2.0以上の）であるとの認識に一致して、反射性衝動性眼球運動を介する場合のあることを指摘した。

文 献

- 1) Leigh RJ, Zee DS: The neurology of eye movements. 3rd ed. pp 449-456, FA Davis, Philadelphia, 1999
- 2) Abel LA, Traccis S, Dell'Osso LF, et al: Square wave oscillation. The relationship of saccadic intrusions and oscillations. Neuroophthalmology 4: 21-25, 1984
- 3) Komiyama A, Toda H, Johkura K: Edrophonium-induced macrosaccadic oscillations in myasthenia gravis. Ann Neurol 45: 522-525, 1999
- 4) Dell'Osso LR, Troost BT, Daroff RB: Macro square wave jerks. Neurology 25: 975-979, 1975
- 5) Dell'Osso LF, Abel LA, Daroff RB: "Inverse latent" macro square-wave jerks and macro saccadic oscillations. Ann Neurol 2: 57-60, 1977
- 6) Fukazawa T, Tashiro K, Hamada T, et al:

- Multisystem degeneration: drugs and square wave jerks. *Neurology* 36: 1230-1233, 1986
- 7) Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, et al: Disorders in cerebellar ocular motor control. II. Macrosaccadic oscillation. An oculographic, control system and clinico-anatomical analysis. *Brain* 99: 509-522, 1976
 - 8) Hoyt WF, Daroff RB: Supranuclear disorders of ocular motor control systems in man. Clinical, anatomical, and physiological correlations-1969. In eds Bach-y-Rita P, Collins CC, Hyde JE. *The control of eye movements*. pp 175-235, Academic Press, New York, 1971
 - 9) Schmidt D, Dell'Osso LF, Abel LA, et al: Myasthenia gravis: dynamic changes in saccadic waveform, gain, and velocity: *Exp Neurol* 68: 365-377, 1980
 - 10) Abel LA, Dell'Osso LF, Schmidt D, et al: Myasthenia gravis: analog computer model. *Exp Neurol* 68: 378-389, 1980
 - 11) Averbuch-Heller L, Kori AA, Rottach KG, et al: Dysfunction of pontine omnipause neurons causes impaired fixation: macrosaccadic oscillations with a unilateral pontine lesion. *Neuro-ophthalmology* 16: 99-106, 1996
 - 12) Kase M, Nagata R, Arikido T: Macrosaccadic oscillation, saccadic dysmetria and motor error in spinocerebellar degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 29: 369-377, 1985
 - 13) Horn AKE, Büttner-Ennever JA, Wahle P, et al: Neurotransmitter profile of saccadic omnipause neurons in nucleus raphe interpositus. *J Neurosci* 14: 2032-2046, 1994
 - 14) Blain PG, Nightingale S, Stoddart JC, et al: Strychnine poisoning: abnormal eye movements. *J Toxicol Clin Toxicol* 19: 215-217, 1982
 - 15) Bahill AT, Clark MR, Stark L: The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Math Biosci* 24: 191-204, 1975
 - 16) Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, et al: Disorders in cerebellar ocular motor control. I. Saccadic overshoot dysmetria. An oculographic, control system and clinico-anatomical analysis. *Brain* 99: 497-508, 1976
 - 17) Weber RB, Daroff RB: Corrective movements following refixation saccades: type and control system analysis. *Vision Res* 12: 467-475, 1972
 - 18) Abel LA, Schmidt D, Dell'Osso LF, et al: Saccadic system plasticity in humans. *Ann Neurol* 4: 313-318, 1978

原稿到着：平成13年 5 月22日

別刷請求先：小宮山純

〒254-8502 神奈川県平塚市追分9-11

国家公務員共済連合会平塚共済病院 神経内科

E-mail: komiyama@kkr.hiratsuka.kanagawa.jp