原 著

高齢めまい患者の MRI 上の大脳病変と前庭眼反射固視抑制

村井 紀彦・小田 直治

Fixation Suppression of Vestibulo-ocular Reflex in Elderly Patients
with Disequilibrium: Significance of Cerebral Lesions on MRI

Norihiko Murai, Naoharu Oda

Department of Otolaryngology, Matsue City Hospital

In this retrospective study, the authors asked whether the presence of cerebral lesions (lacunar infarcts and/or white matter lesions) on magnetic resonance images (MRI) affected vestibulo-ocular reflex (VOR) gain, fixation-suppressed VOR (fVOR) gain, and visual suppression rate (VSR) in 46 elderly patients with disequilibrium symptoms treated at Department of Otolaryngology, Matsue City Hospital between January 2004 and December 2004. The VOR and fVOR were examined with manually-rotated sinusoidal stimuli using an infrared camera system. VOR gain in the dark did not differ significantly, irrespective of the MRI findings. On the other hand, fVOR gain in patients with cerebral lesions was significantly higher than that in patients without cerebral lesions, resulting in significantly lower VSR in the former patients. Impairment of visual suppression of VOR due to brain lesions outside the cerebellum or pons may not be uncommon in the elderly.

Key words: fixation suppression, vestibulo-ocular reflex, cerebrum

はじめに

高齢者の平衡障害は多因子的であり、そのめまいの原因をひとつに特定することは難しく、診療に難渋することがある。それらの多くの因子の中でも、脳血管障害と頸椎の異常が高齢者においては重要さを増すと言われている¹⁾。ある多施設研究の結果では、一般人口中では、めまい患者の50%は良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎やメニエール病などの末梢前庭性疾患であったと報告されているが²⁾、高齢者に限定した場合には中枢性疾患(18%)や心血管系の問題が原因と考えられる例(36%)が増加し、末梢前庭性疾患の比率

(23%)は低下するとされている³⁾。高齢めまい患者においては中枢神経系の精査がより重要性をもつことになるが、この場合の中枢神経系の放射線学的評価は難しい。高齢者においては、脳虚血、白質病変や萎縮が、めまい症状のあるなしにかかわらず健常者においてもある程度指摘されうるからである⁴⁾⁵⁾。深部白質および灰白質や脳幹の穿通動脈の虚血による、いわゆるラクネ梗塞は、日本人の健康診断受診者集団においては、60歳代では50~60%、70歳代以上では約75%で発見されるという報告もある⁴⁾。このような虚血巣と患者の平衡障害症状との関連については未明な点が多いが、両者の関連を示唆する報告も現れており^{6)~8)}、さらなる検討を要する。MRI 所見と平衡障害を

関連づける過去の報告では、単に平衡障害症状のありなしのみが検討されており、平衡障害の定量的指標が評価されたものは数少ない。ここで、視覚と前庭系の共同作用（視前庭相互作用）は中枢における統合作用に依存するため、中枢性前庭障害の評価に有用であり、前庭眼反射の固視抑制は最も広く検査されている視前庭相互作用のひとつである。固視抑制にかかわる中枢経路の詳細は解明されていないが、霊長類などでの破壊実験⁹⁾、臨床例での観察¹⁰⁾、脳機能画像による検討¹¹⁾などから、視覚とその統合にかかわる多様な部位の大脳皮質から橋被蓋網様核などの橋核を介して小脳を経て前庭神経核と眼球運動神経核へと至る経路が必要と考えられている。このように多様な脳の部位に依存する視前庭相互作用である固視抑制下前庭眼反射は加齢によって動特性が低下していくことが知られており¹²⁾、加齢による脳虚血病変の増加と関連があるかどうかとも興味深い。今回我々は、日々の外来診療中に短時間で視前庭相互作用を評価できるシステムを用いて、多数例のめまい症例の中枢性前庭機能の程度をスクリーニングできたので、これらの症例の頭部 MRI 所見と前庭眼反射固視抑制率とを対比した結果を報告する。

対象と方法

平成16年1月から平成16年12月までの間に松江市立病院耳鼻咽喉科において、簡易的手動回転刺激による前庭眼反射固視抑制検査と頭部 MRI 検査を施行されためまい・平衡障害症例のうち、60歳以上80歳未満の高齢者例46例についてレトロスペクティブにカルテを調査することによって検討した。明らかに末梢前庭性疾患と考えられる症例は除外されており、ほかの脳神経症状、小脳症状などの神経学的症候を有する症例も含まれていない。垂直性眼振、減衰傾向のない頭位性眼振などの中枢性めまいを示唆する異常眼球運動を呈する症例は除外されていない。ほぼ全例で、椎骨脳底動脈不全症または原因不明のめまいが暫定的診断であった。簡易的手動振子様回転刺激による前庭眼反射とその固視抑制の検査法の詳細は過去の報告のとおりである¹³⁾。簡潔に述べると、刺激周波数は約0.5から0.8 Hz、振幅が片側約20～30度のヨ一方向の振子様回転刺激を手動で加え、頭部角速度と眼球運動角速度をモニターして解析した。暗所での前庭眼反射（仮想注視点なし、暗算負荷

なし）を検査した後に、頭部と一緒に運動する視標を明所で呈示できる状態にして前庭眼反射固視抑制検査を行った。用いられた視標は眼球の約30 cm 前方に掲げられた直径約1 cm の円形視標である。赤外線カメラシステム（モリタ製作所製、ニスタモ21）によって頭部運動・眼球運動の記録・解析を行い、暗所での水平性前庭眼反射ゲイン G_d と固視抑制下の前庭眼反射ゲイン G_r 、ならびに固視抑制率 $V(V=(G_d-G_r)/G_d \times 100(\%))$ を計算した。頭部 MRI 検査については、T1 強調軸位断と T2 強調軸位断を検討した。T2 強調画像で高信号、T1 強調画像で低信号を呈し、深部白質または灰白質に存在するラクネ病変と、T2 強調画像で高信号、T1 強調画像では低信号とならない皮質下白質の白質病変のうちいずれかが存在する例を病変群に、存在しない例を非病変群に分類した。異常信号の大きさについては直径3から15 mm のもののみを対象とした。また小脳、橋、脳幹部に明らかな病変を認める症例は今回の検討からは除外されている。30歳から64歳の健常者10例において同様の方法で過去に測定した各指標のデータ¹³⁾を、非高齢健常群のデータとして利用した。病変群、非病変群および非高齢健常群の3群の間で、暗所での水平性前庭眼反射ゲイン G_d と固視抑制下の前庭眼反射ゲイン G_r および固視抑制率 V に差があるかどうかを、Bonferroni correction を施した Mann-Whitney U 検定によって検討し、 $0.05 \div 3$ 未満の p 値を有意とした。また病変群と非病変群において、検査指標と年齢の間に相関がみられるかどうかを Spearman rank correlation テストによって検討した。統計学的解析はコンピュータソフト、Statistica (StatSoft, USA) を用いて行った。

結 果

前述の基準により病変ありとされた症例（病変群）は24例であった。代表的な MRI 所見を図1に示す。病変の存在部位、性状については、今回は例数が少ないため、それ以上分類することはできなかった。非病変群に分類された例数は22例であった。いずれの群も小脳、橋には病変を有していない。非高齢健常群を含めた3群の年齢、暗所での水平性前庭眼反射ゲイン G_d 、固視抑制下の前庭眼反射ゲイン G_r 、固視抑制率 $V(\%)$ の結果要約（平均 ± 1 標準偏差）を表1に示す。表2は

図 1 病変群例の代表的な MRI 所見
横棒は 1 cm。
左側 (A および B) : ラクネ像の例。T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号となる約 5 mm の像 (↑) をレンズ核またはその周辺に認める。
右側 (C および D) : 白質病変の例。T1 強調像で等信号, T2 強調像で高信号を呈する 3~4 mm の異常信号 (↑と←) を皮質下白質に認める。

3 群の間の相互比較における p 値を一覧にしたものである。病変群と非病変群の G_d は、非高齢健常群のそれより低い傾向にあったが、有意ではなかった。 G_f および V は非高齢健常群と病変群との間で比較すると、後者において有意に悪い結

果 (高 G_f および低 V) であったが、非高齢健常群と非病変群の間では有意な差ではなかった。病変群と非病変群で平均年齢に有意な差はみられなかった。図 2 は病変群と非病変群の暗所での水平性前庭眼反射ゲイン G_d を年齢に対してプロット

表 1 結果の要約

	非病変群	病 変 群	非高齢健常群
年 齢	67.31±6.18	69.46±5.40	45.50±10.02
暗所 VOR ゲイン	0.448±0.141	0.440±0.110	0.521±0.111
固視抑制 VOR ゲイン	0.127±0.076	0.194±0.046	0.095±0.064
固視抑制率 (%)	71.84±13.19	53.75±14.77	81.45±10.33

表 2 3 群の間での年齢と各指標の比較
0.0167未満の p 値を棄却基準とした。下線を付した比較が有意な差のある比較。

	非高齢健常群対非病変群	非高齢健常群対病変群	非病変群対病変群
年 齢	<u><0.0001</u>	<u><0.0001</u>	0.2297
暗所 VOR ゲイン	0.0804	0.0359	0.9561
固視抑制 VOR ゲイン	0.1931	<u>0.0005</u>	<u>0.0004</u>
固視抑制率 (%)	0.0296	<u><0.0001</u>	<u><0.0001</u>

図2 暗所前庭眼反射ゲインを年齢に対してプロットした散布図
○：非病変群, □：病変群。

図4 前庭眼反射固視抑制率を年齢に対してプロットした散布図
○：非病変群, □：病変群。

図3 固視抑制下前庭眼反射ゲインを年齢に対してプロットした散布図
○：非病変群, □：病変群。
図2とは縦軸のスケールが異なっている。

した図である。表1, 2に示すとおり G_d は病変群と非病変群の間に差はみられなかった。図3は病変群と非病変群の固視抑制下の前庭眼反射ゲイ

ン G_f を年齢に対してプロットした図である。表1, 2に示すとおり病変群では有意に非病変群よりも G_f の値が高くなっており ($p < 0.001$), 病変群に含まれる症例において前庭眼反射の中枢性制御が、非病変群の症例よりも障害されていることが明らかになった。図4は同様に病変群と非病変群の固視抑制率 $V(\%)$ を年齢に対してプロットした図である。固視抑制率 V の定義から考えて明らかであるが、 G_f の値と同様に病変群の成績が非病変群よりも有意に悪い結果となった ($p < 0.001$)。表3は病変群と非病変群において、年齢と各検査指標の間の相関を検討した結果を示すが、今回検討した60歳以上80歳未満という狭い年齢域においては、図2から4における各群のプロットのいずれにおいても、各検査指標と年齢との間に有意な相関は認められなかった。

考 察

前庭眼反射の固視抑制率の低下は小脳小節、片

表3 各検査指標と年齢の間の相関の有無

非病変群			
	固視抑制率	暗所前庭眼反射ゲイン	固視抑制下ゲイン
相関係数	0.13531	-0.15345	-0.22179
p 値	<0.548	<0.495	<0.321
病変群			
	固視抑制率	暗所前庭眼反射ゲイン	固視抑制下ゲイン
相関係数	0.11006	0.21584	0.03115
p 値	<0.609	<0.311	<0.885

葉、橋の障害で起こるとされているほか、大脳、ことに下頭頂葉での障害によっても生じることが報告されている。この部位は視覚情報と運動の指令を統合する Brodmann 第7野を含む頭頂連合野に関連するものと考えられる¹⁰⁾。さらに PET による脳機能画像検査を用いて、温度刺激眼振の固視抑制タスクによって賦活化される大脳の部位を検討した研究によれば、一次視覚野と、舌上回、紡錘回（第17, 18, 19野）を含む後頭連合野、視覚情報の統合を行う下側頭連合野（第20野など）、前頭眼野（第8野）なども、固視抑制に関与していることが知られている¹¹⁾。このような視覚情報の処理・統合に関する部位、さらにそれらを連絡する経路を含めると、極めて多様な部位がこのタスクに必要であることがわかる。

今回の検討では、大脳病変の存在部位は詳細に分類されておらず、また病変の性質においても異質な病態のものが混在しているにもかかわらず、高齢めまい患者の大脳病変と前庭眼反射固視抑制の間に何らかの関連があることがわかった。このことはいくつかの可能性を示唆する。ひとつは、固視抑制が視覚情報の処理とその運動との統合にかかわる、大脳の広い範囲の部位に依存しているために、小脳や橋以外の病変であっても、患者の平衡障害症状に何らかの影響を与えているという可能性である。もうひとつは、大脳の病変は直接に平衡障害症状とは関係がないが、そのような例では橋などの固視抑制にかかわる大脳以外の部位にも、今回のような撮像法では明らかにしえないような微少な病変があって、それが症状と関係しているとするものである。いずれにしても、前庭眼反射固視抑制の異常が小脳や橋の障害だけでなく、脳血管障害などを原因とする脳病変による平衡障害の指標にもなる可能性が示唆された。高齢の症例では末梢前庭系の障害に加えて、末梢前庭や固有知覚器からの情報処理の遅延化などの前庭中枢路の機能低下があることを示唆する報告があり¹⁴⁾、また平衡障害症状の有無と MRI 所見を対比した過去の報告の中には、梗塞像よりも白質病変が平衡障害症状と関係があるとするもの⁸⁾、また部位としては中脳の白質病変が重要とするものがある⁷⁾。今後病変の部位と性状をさらに層状化し、どの部位のどのような性状の病変が、この視前庭相互作用の障害と関係があるのかを検討して

いく必要があると思われる。Baloh ら¹²⁾ は高齢者の固視抑制下前庭眼反射ゲインを縦断的に追跡し、5年間で有意なゲインの上昇を確認している。また、Paige¹⁵⁾ は高齢者と非高齢者を横断的に比較し、刺激周波数によって違いがあるものの、暗所での水平性前庭眼反射ゲインは差はないが、固視抑制下の前庭眼反射ゲインは高齢者で悪化する場合があることを示している。今回の検討では非病変群で、非高齢健常群に較べて暗所での水平性前庭眼反射ゲイン、固視抑制下の前庭眼反射ゲインともに有意ではなかったが低い傾向にはあった。症状の有無という因子が違うため、その意義は明らかでないが今後さらに検討すべきと考えられる。

本論文の要旨は第14回日本耳科学会総会学術講演会（平成16年10月、京都）において口演した。

謝 辞

堀 郁子先生（松江市立病院放射線科）と、藤原三津子氏（松江市立病院臨床検査科）に深謝致します。

文 献

- 1) Salles N, Kressig RW, Michel JP: Management of chronic dizziness in elderly people. *Z Gerontol Geriatr* 36: 10-15, 2003
- 2) Delaney KA: Bedside diagnosis of vertigo: value of the history and neurological examination. *Acad Emerg Med* 10: 1388-1395, 2003
- 3) Lawson J, Fitzgerald J, Birchall J, et al: Diagnosis of geriatric patients with severe dizziness. *J Am Geriatr Soc* 47: 12-17, 1999
- 4) 吉武泰男, 高松慶太: 統計からみた脳梗塞予防についての考察. *医事新法* 4153: 46-50, 2003
- 5) Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, et al: White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke* 26: 1171-1177, 1995
- 6) Kerber KA, Enrietto JA, Jacobson KM, et al: Disequilibrium in older people: a prospective study. *Neurology* 51: 574-580, 1998
- 7) Colledge N, Lewis S, Mead G, et al: Magnetic

- resonance brain imaging in people with dizziness: a comparison with non-dizzy people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 587-589, 2002
- 8) Fujishima M, Yao H, Terashi A, et al: Deep white matter lesions on MRI, and not silent brain infarcts are related to headache and dizziness of non-specific cause in non-stroke Japanese subjects. *Intern Med* 39: 727-731, 2000
 - 9) Takemori S, Cohen B: Loss of visual suppression of vestibular nystagmus after flocculus lesions. *Brain Res* 72: 213-224, 1974
 - 10) Takemori S, Ono M, Maeda T: Cerebral contribution to the visual suppression of vestibular nystagmus. *Arch Otolaryngol* 105: 579-581, 1979
 - 11) Naito Y, Tateya I, Hirano S, et al: Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study. *Brain* 126: 1562-1578, 2003
 - 12) Baloh RW, Enrietto J, Jacobson KM, et al: Age-related changes in vestibular function: a longitudinal study. *Ann N Y Acad Sci* 942: 210-219, 2001
 - 13) Murai N, Funabiki K, Naito Y, et al: Validity and limitation of manual rotational test to detect impaired visual-vestibular interaction due to cerebellar disorders. *Auris Nasus Larynx* 32: 23-28, 2005
 - 14) Wolfson L, Whipple R, Derby CA, et al: A dynamic posturography study of balance in healthy elderly. *Neurology* 42: 2069-2075, 1992
 - 15) Paige GD: Senescence of human visual-vestibular interactions: smooth pursuit, optokinetic, and vestibular control of eye movements with aging. *Exp Brain Res* 98: 355-372, 1994

原稿到着：平成17年1月13日

別刷請求先：村井紀彦

〒690-8509 島根県松江市乃白町32-1

松江市立病院耳鼻咽喉科