

多系統萎縮症における眼球運動障害 —50例における経時的検討—

磯崎 英治^{1)*} 飛澤 晋介¹⁾ 内藤 理恵²⁾ 水谷 俊雄³⁾ 松原 四郎¹⁾

要旨：多系統萎縮症における眼球運動障害の特徴を明らかにするため、50例を対象に9種類の眼運動系パラメーターの経時的变化を検討した。各パラメーターにおける異常出現率は、いずれも病型間(小脳失調先行型とパーキンソンニズム先行型)で有意差をみとめなかった。また、経時的变化からパラメーターは3群—病初期から異常出現率が高頻度にとめられる群、経過とともに徐々に高率化する群、進行しても比較的low値にとどまる群—に大別された。各群のそれぞれの代表として、頭位変換性眼振、視性抑制反応および温度眼振に注目し、これらの機能解剖学的検討から、病変は小脳の背側虫部次いで片葉、そして前庭神経核から前庭皮質にもおよぶと考えた。

(臨床神経 2012;52:218-226)

Key words：多系統萎縮症, 眼球運動障害, 下眼瞼向き眼振, 温度眼振, 前庭皮質

はじめに

脊髄小脳変性症(SCD)では、眼振を始めさまざまな眼球運動障害をきたすが、とくに遺伝性SCDにおいては、Spinocerebellar ataxia(SCA)1やSCA2におけるSlow saccade^{1)~3)}あるいはSCA3における前庭動眼反射(VOR)の低下・消失⁴⁾などが特徴的な所見として知られている。なかでも、SCA2患者における衝動性眼球運動の速度は、早期診断や経過を追う上でsurrogate markerになりうるとして注目されている²⁾。一方、孤発性SCDである多系統萎縮症(MSA)については、欧米では小脳失調優位型(MSA-C)よりパーキンソンニズム優位型(MSA-P)の方が出現頻度が高く、したがってパーキンソン病との鑑別が問題となるが、この鑑別に眼運動系パラメーターの所見が有用であるとされている^{5)~7)}。本邦においてはMSA-PよりMSA-Cの方が出現頻度は高いが、この病型間の違いを眼球運動障害という観点から解析した報告は少なく、経時的に検討した報告はさらに少ない。遺伝子型が判明したSCAを除けば、本邦報告例の多くは、病型を問わずにSCD全体を対象とした報告か、あるいは小脳型、脊髄小脳型、脊髄型という大きなくくりによる分類にとどまった報告が多く、MSAだけに注目した報告はまれである。こうした背景から、本論文の目的は、9種類の眼運動系パラメーターをもちいた50例の後方視的研究により、MSAにおける眼球運動障害の自然史を明らかにすることである。

対象と方法

対象は、当科に入院し、一回以上神経耳科的検査がおこなわれた50例のMSA患者であり、12例の剖検確定例をふくむ。病型分類については、臨床MSA-CとMSA-Pのいずれかに分類することが必ずしも容易ではない例も存在することから、ここでは初発症状が小脳失調と思われる例をC先行型MSA、パーキンソンニズムと思われる例をP先行型MSAとして分類した。それにしたがって50例を分類すると、C先行型が35例(男20例、女15例、平均年齢64±6.4歳、平均罹病期間6.1±3.5年)、P先行型は15例(男5例、女10例、平均年齢65±8.1歳、平均罹病期間5.7±3.8年)である。検索した眼運動系パラメーターは9種類であり、Table 1にそれらの検査項目および判定方法を示した。その内容は、フレンツェル眼鏡下での頭位・頭位変換眼振検査(頭位の変化や座位・懸垂頭位間での急激な体位変換時での誘発眼振)、電気眼振図をもちいた注視および温度眼振検査(外耳道への冷水注入による誘発眼振)、視性抑制検査(Visual suppression test; VST, 明所固視下での反応)、および衝動性・滑動性眼球運動検査である。延べ検査回数は111回であり、その内訳は1回のみが14例、2回が19例、3回が11例、4回が4例、5回が2例である。なお、VSTはTakemoriの方法⁸⁾にしたがい、その結果は三段階—正常(40%以上)、低下(0~40%)、増強(0%未満)—で表した。各パラメーターは、Table 1で示した3段階

*Corresponding author: 東京都立神経病院脳神経内科 [〒183-0042 府中市武蔵台2-6-1]

¹⁾東京都立神経病院脳神経内科

²⁾同 神経耳科

³⁾東京都立府中療育センター

(受付日: 2011年9月7日)

Table 1 Eye movement parameters and their evaluations.

Eye movement parameters	Methods	Evaluations*		
		Normal	Abnormal	
			type 1	type 2
Positional nystagmus	Frenzel goggles	no nystagmus	antigeotropic direction-changing nystagmus	other types of nystagmus
Positioning nystagmus	Frenzel goggles	no nystagmus	downbeat nystagmus at head-down position, more than 5 beats	upbeat nystagmus at head-down position, more than 5 beats
Gaze nystagmus	ENG	no nystagmus	gaze evoked nystagmus to either horizontal or vertical direction	gaze evoked nystagmus to both horizontal and vertical directions
Eye tracking test	ENG	normal	borderline	saccadic or dysmetric
Saccade test	ENG	normal	borderline	hypermetric or hypometric
Caloric nystagmus test	ENG	normal ($\geq 20\%$)	depressive (1-20%)	abolished (0%)
Visual suppression test	ENG	normal ($\geq 40\%$)	depressive (0-40%)	increased ($< 0\%$)

*The evaluation of each parameter was divided into three types: normal (type 1) and two abnormal types (type 2 and type3).
ENG: electronystagmography.

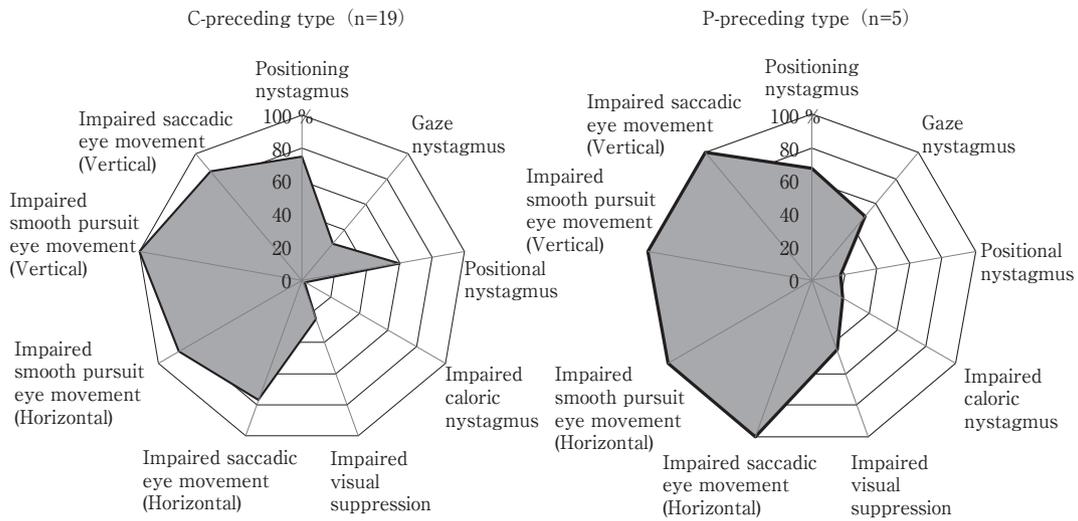


Fig. 1 Comparison of 9 eye movement parameters between C-preceding and P-preceding types of MSA in the early stage with the duration less than 3 years. Gray area in each radar chart indicates the frequency of the abnormality in the 9 parameters. No significant differences were observed between the two disease types in any of the parameters.

で評価された結果をもとに、異常出現率(延べ検査回数に対する異常所見の出現回数の百分率)を算出した。この異常出現率は、原疾患の進行にともなって高率化すると考えられるため、病型間の比較をおこなうばあいには、発症早期(罹病期間が3年未満)と進行期(罹病期間が8年以上11年未満)に分けて検討し、また経時の変化を追跡するばあいには罹病期間を4つの期間(発症2年未満, 2年以上6年未満, 6年以上10年未満, 10年以上)に分けて検討した。統計学的有意差の判定は、標本数の大きさにより、 χ^2 検定あるいはフィッシャーの直接確率計算法のいずれかをもちいて検定し、危険率5%未満をもって有意差とした。

結 果

9種類の眼運動系パラメーター毎に、発症早期 (Fig.1) お

よび進行期 (Fig.2) における病型間の比較をおこなったところ、いずれの時期においても有意差はみとめられなかった (Table 2)。そこで、病型を問わずに全症例を対象として各パラメーターの経時的推移を検討した結果、パラメーターは見かけ上3群—異常出現率が病初期から高率にみとめられる群、経過とともに徐々に高率化する群、進行しても比較的低率にとどまる群—に大別することができた (Fig.3)。頭位変換眼振検査は、衝動性および滑動性眼球運動障害に次いで病初期から高率に異常を示し、その内容は大部分が懸垂頭位時の下眼瞼向き眼振であり、上眼瞼向き眼振 (3%) をふくめ他の眼振を示した例はごく少数であった (Fig.4A)。これに対し、温度眼振反応はよく保たれる傾向にあり (Fig.1~Fig.3)、発症後9年以上の長期経過例でも異常出現率は53% とほぼ半数にとどまっており、機能廃絶にまで進行した例は7% にすぎなかった (Fig.4B)。一方、VST においては、正常反応を示す

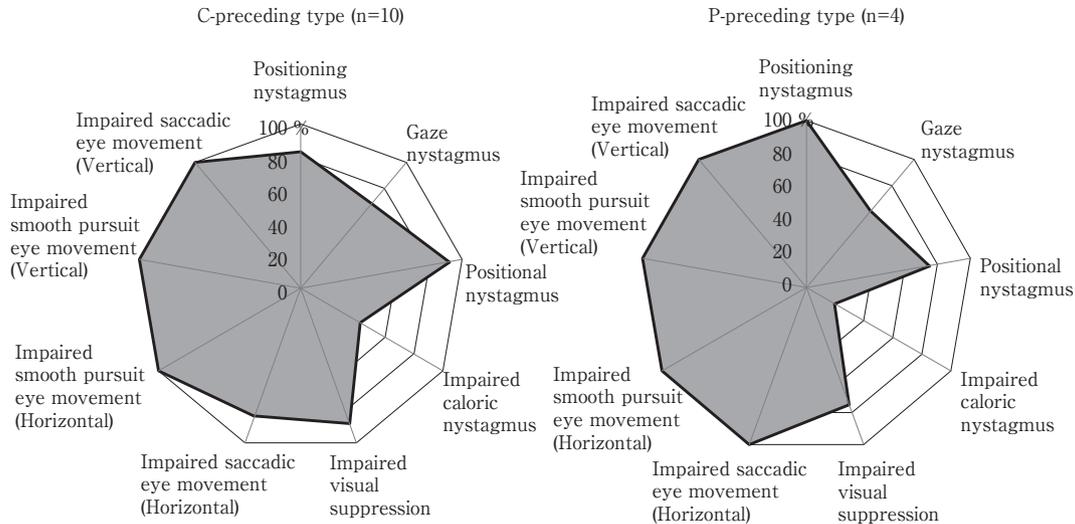


Fig. 2 Comparison of 9 eye movement parameters between C-preceding and P-preceding types of MSA in the advanced stage with the duration between 8 and 11 years from onset. Both gray areas, indicating the frequency of the abnormality in the 9 parameters, increased with no significant differences between the two disease types in any of the parameters.

Table 2 Frequency of the abnormalities of 9 eye movement parameters in the patients with MSA.

	Patients from present study						Patients from Anderson's study ⁶⁾ 30 cases
	Early stage (Duration less than 3 years from onset)			Advanced stage (Duration between 8 and 11 years from onset)			
	C-preceding type 19 cases	P-preceding type 5 cases	p value*	C-preceding type 10 cases	P-preceding type 4 cases	p value*	
Positioning nystagmus	75% (15/20)	67% (4/6)	n.s.	83% (10/12)	100% (2/2)	n.s.	43% (13/30)
Gaze nystagmus	29% (6/21)	50% (3/6)	n.s.	67% (10/15)	60% (3/5)	n.s.	40% (12/30)
Positional nystagmus	60% (12/20)	17% (1/6)	n.s.	92% (12/13)	75% (3/4)	n.s.	
Caloric nystagmus test	2% (1/44)	22% (2/9)	n.s.	42% (10/24)	20% (2/10)	n.s.	33% (10/30)
Visual suppression test							
Depressive type only	20% (9/44)	22% (2/9)	n.s.	59% (10/17)	25% (2/8)	n.s.	Impaired VORS: 78% (23/30)
Depressive or increased type	25% (11/44)	44% (4/9)	n.s.	88% (15/17)	75% (6/8)	n.s.	
Impaired SEM (Horizontal)	77% (17/22)	100% (6/6)	n.s.	83% (10/12)	100% (4/4)	n.s.	87% (26/30)
Impaired SPEM (Horizontal)	86% (19/22)	100% (6/6)	n.s.	100% (12/12)	100% (4/4)	·	90% (27/30)
Impaired SPEM (Vertical)	100% (22/22)	100% (6/6)	·	100% (13/13)	100% (4/4)	·	87% (26/30)
Impaired SEM (Vertical)	86% (19/22)	100% (6/6)	n.s.	100% (8/8)	100% (4/4)	·	·

Numerals in the parenthesis show the number of the times of abnormalities against the total number tested.

*statistical difference between C-preceding and P-preceding types of MSA, n.s.: not significant statistically.

SEM: saccadic eye movement, SPEM: smooth pursuit eye movement, VORS: vestibulo-ocular reflex suppression.

· : unable to analyze statistically.

割合は経過とともに急速に減少し、それに代わって増強型が増え、9年以上の例では72%を占めた (Fig. 4C). Table 3は、こうしたVSTの質的变化を、個々の症例ごとに経時的に追跡した結果である。大部分の症例(28例中26例)では進行とともに正常型から低下型へ、低下型から増強型へ、あるいは正常型から増強型へのいずれかをとりか、または不変であった。しかし、2例(症例C4とC16)においては増強型から低下型へ移行する時期 (Table 3における丸印) をみとめた。

考 察

本研究の結果をまとめると、1) 9種類の眼運動系パラメータの異常出現率は、いずれも病型間(C先行型とP先行型)において有意差をみとめない、2) 頭位変換眼振検査時にみとめられる懸垂頭位時の下眼瞼向き眼振は、病初期から高率に出現し、一方温度眼振反応は、進行期にいたっても保たれる傾

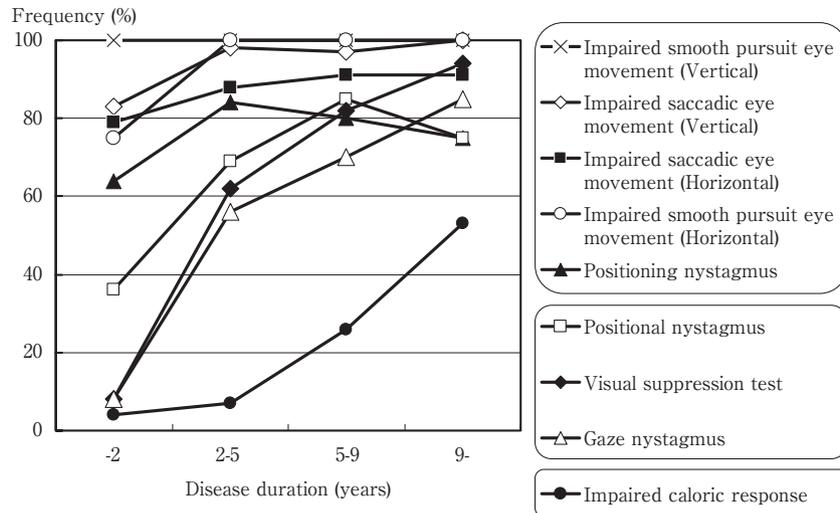


Fig. 3 Chronological changes of the frequency of the abnormalities in the 9 parameters. Parameters could be divided into three groups which are arranged in the right panel: those with high frequency from the early stage, those with gradual increase of the frequency, and those with less increase even in the advanced stage.

向を示す、3)異常出現率の経時的推移から、眼運動系パラメーターは3群に大別されうる、の三点である。MSAでは進行期のみならず早期においても、眼運動系パラメーターは病型間における有意差をみとめないという今回の結果は、P先行型であっても、すでに小脳脳幹の機能障害が病初期から潜在していることを示している。これは、欧米からの報告^{5)~7)}—MSA-Pとパーキンソン病との鑑別に、眼運動系パラメーターが有用である—に矛盾しない結果である。今回の研究においてとくに興味深い点は、眼運動系パラメーターは経時的に見ると3つのグループに大別されうる点である。すなわち、異常出現率が早期から高頻度にとめられるパラメーター群、経過とともに徐々に高率化するパラメーター群、および進行しても比較的low値(ほぼ半数)にとどまるパラメーター群の3つのグループである。そこで、それぞれのグループの代表として頭位変換眼振検査、温度眼振検査およびVSTに注目し、これらの検査でとめられる眼振の特徴をより詳しく検討し、その結果から推測しうる責任病巣について検討した。

頭位変換眼振検査における懸垂頭位時の下眼瞼向き眼振は、PおよびC先行型に共通して発症早期から高頻度に出現しており(C先行型で75%、P先行型で67%)、この結果は、Andersonらの報告(43%)⁶⁾よりも高率であった(Table 2)。水野らによる報告でも⁹⁾、同眼振の出現率はSCD全体(40例)では80%、とくにオリブ橋小脳萎縮症(16例中Menzel型1例をふくむ)を対象とすると88%と高率である。彼らの報告は、1998年のGilmanらによるMSAの分類¹⁰⁾が発表される以前であり、分類上の問題はあつたものの、オリブ橋小脳萎縮症すなわちMSAでは、懸垂頭位時の下眼瞼向き眼振の出現頻度が決して低くないことを示している。同眼振をみとめた連続50例における原因(基礎疾患)を検討した報告でも¹¹⁾、中枢性病変を有した38例の中で、MSAが13例ともっとも

多くを占めた。これに対しYabeらは¹²⁾、SCA6では浮動感をとともなう懸垂頭位時の下眼瞼向き眼振を高頻度(84%)にみとめるが、MSAではむしろまれ(16例中1例、6%)としており、また、LeeらはMSA-Cでは32%、MSA-Pでは5~16%と病型間での違いをみとめている⁷⁾。報告者によるこうした出現率の違いは、検査施行時の病期(罹病期間)の違いに加え、本検査の異常値判定におけるカットオフ閾値の違いも一因と思われる。すなわち、Leeらによる判定基準は、「誘発された眼振における最初の3打の緩徐相速度の中央値が5度/秒以上」と眼振図をもちいた方法⁷⁾で判定しているが、われわれは「フレンツェル眼鏡下に、懸垂頭位時に5打以上の下眼瞼向き眼振が、再現性をもって出現したばあい」を異常と判定している点でことになっている。両者における感度を客観的に比較することは難しいため、疾患対照として当院例において同一の方法による判定基準で評価したSCA3患者を検討した。その結果、懸垂頭位時の下眼瞼向き眼振の出現率は14例中3例(21%)であり、MSAにくらべ明らかに低値であった。以上より、MSAにおける懸垂頭位時の下眼瞼向き眼振は、病初期から高頻度に出現する眼振であると考えられる。

これに対し、温度眼振検査は9種類のパラメーターの中ではもっとも障害をまぬがれるパラメーターであった。MSAにおける温度眼振についての報告は少なく、Andersonらの報告での異常出現率は33%であった⁶⁾(Table 2)。罹病期間の影響を避けるため、彼らの例における平均罹病期間(6.6年)に近い罹病期間(発症後5年以上9年未満)にある自験例と比較したところ26%であり、彼らとほぼ近似した値であった(Fig. 4B)。温度眼振は、前庭動眼反射(VOR)の一つであり、温度刺激ではなく頭部の回転刺激によるVOR検査をおこなった報告では³⁾、MSAでは固視によるVORの抑制(VOR-cancellation)は障害されるものの、VORそのものは正常に保

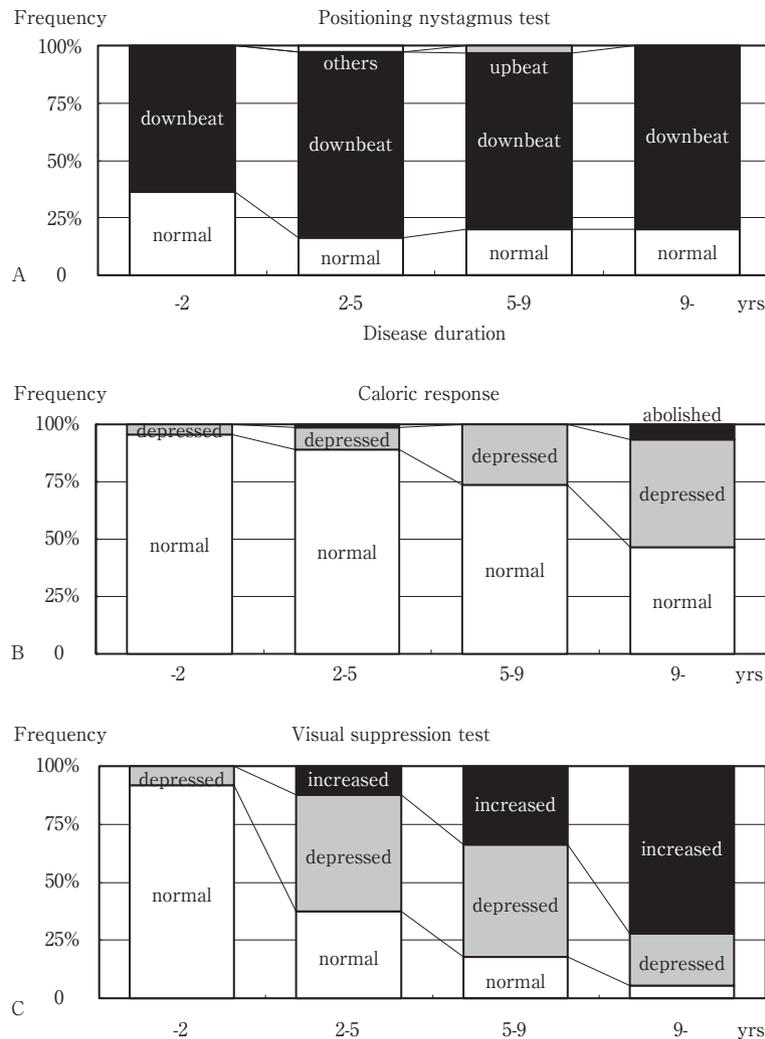


Fig. 4 Chronological changes of the frequency of the abnormalities in the 3 parameters.

A: Downbeat nystagmus at hanging head position was the major abnormality in positioning nystagmus test.

B: Caloric response is apparently preserved as compared with positioning nystagmus test (A) and visual suppression test (C).

C: Frequency of the abnormality increased rapidly with the disease duration, associated with a qualitative change showing the predominancy of the increased type in visual suppression test.

たれると述べられている。以上のことから、前庭神経核を介して誘発される VOR は、MSA では進行期にいたるまで比較的保たれると考えられ、早期から温度眼振が高度かつ高頻度に障害される SCA3¹³⁾とは対象的である。

一方、VST は経過とともに急速に異常を呈するようになり、しかも低下型から増強型へと質的变化をともなっていることが特徴的であった。例外的に、21 例中 2 例においてのみ、増強型から低下型へと逆行した時期をみとめたが (Table 3)、これらの例はいずれも検査施行時での罹病期間が長く (症例 C4 は 16~17 年、症例 C16 は 8~9 年)、MSA でみとめられる注意障害¹⁴⁾に基づく固視不良がその一因であるかもしれない。MSA における上述した VST の質的变化は、すでに集団的研究 (mass study) においては指摘されていたが¹⁵⁾¹⁶⁾、同一

症例での経時的追跡をおこなった本研究により、その事実を確認することができた。なお、縄田ら¹⁷⁾が報告した 12 例のオリブ橋小脳萎縮症では、平均罹病期間が 2 年 3 カ月と比較的短いにもかかわらず、増強型を示した割合が 58% と高率であった。これに対し自験例では、早期 (罹病期間が 3 年未満) に増強型を示したのは 15 例中 1 例のみであり (Table 3)、また前述した Rascol らの報告⁵⁾でも、VST は MSA では低下型を示すものの、増強型については記載されていない。VST の増強反応は、進行の速さの他、後述する障害部位の分布やその広さなどが関与しているのかもしれない。

つぎに、上述した眼運動系パラメーターの障害パターンをもとに、MSA における責任病巣について検討した。動物実験をふくめた多くの報告から、一つの眼運動系パラメーターの

Table 3 Chronological changes of the findings of visual suppression test in the 21 patients with MSA.

Patients*	Disease duration (years)																
	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17
P1					1			1									
P2			1		2												
P3								2	3								
P4	1																
P5						2					3						
P6							3	3									
P7								1	2								
C1					2		2										
C2												3					
C3	1	1		2									3	3	3		
C4								2	3								3
C5				1	2												
C6					2					3							
C7		1	2														
C8							1		1	2	2						
C9			1	2			3										
C10			1				3										
C11	1			2		2			3								
C12			2			2		2		2							
C13			1		1	1											
C14	1	2															
C15			2		2												
C16			3									3					
C17			1			3											
C18			1		1	2		2	2								
C19						1		2									
C20				2		2			3								
C21		1					2	3									

*P1 to P6 and C1 to C21 belong to parkinsonism- and cerebellar sign-preceding MSA, respectively.

Numerals show the evaluations of visual suppression test: 1 = normal, 2 = depressed, and 3 = increased responses.

Circle indicates the point of time when evaluation numerals decreased inversely from 3 to 2.

Table 4 Eye movement parameters and their corresponding lesions in the brainstem and the cerebellum.

Corresponding lesions	Impaired saccadic eye movements	Impaired smooth pursuit eye movements	Positioning downbeat nystagmus	Depressive caloric response	Depressive type of visual suppression test	Increased type of visual suppression test
Brainstem level	Superior colliculus, NRTP, PPRF, riMLF	DLPN, NRTP, Vestibular nucleus, Y-Group	Pontine paramedian tract cells, Y-Group	Vestibular nucleus, MLF, Interstitial nucleus of Cajal	Superior colliculus, Y-Group	PPRF
Cerebellum level	Dorsal vermis*, Fastigial nucleus, Hemisphere (VI・VII)	Dorsal vermis*, Fastigial nucleus, Flocculus, Paraflocculus, Hemisphere (VI・VII)	Flocculus, Paraflocculus, Nodulus/Uvula, Dorsal vermis		Flocculus, Nodulus	

*Dorsal vermis includes declive, forium vermis, and tuber vermis.

NRTP = Nucleus reticularis tegmenti pontis, PPRF = Paramedian pontine reticular formation, riMLF = rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus, DLPN: dorsolateral pontine nucleus.

障害に対する責任病巣は一カ所のみとはかぎらず、また逆に病巣は一カ所であっても複数のパラメーターに異常がおよぶことも報告されている。この一因には、病変の広がりや障害の性質—興奮性/抑制性回路のいずれかあるいは両者—など各パラメーターにおける機能解剖学的な裏づけがまだまだ十分に解明されていないことが考えられるが、パラメーター相互

間での影響を検討することは今後の重要な課題の一つと考えられる。本論文では、各パラメーターに対する小脳・脳幹レベルでの推定責任病巣をまとめ (Table 4)、それをもとにMSAにおける病変部の進展について検討した。発症早期から、滑動性および衝動性眼球運動障害と懸垂頭位時の下眼瞼向き眼振の三者が高頻度にとめられたが、前二者については脳幹お

よび小脳の様々な部位で出現しうる。これに対し、下眼瞼向き眼振については、ある程度責任病巣は限定されており、とくに片葉や小脳小節などがよく知られている¹⁸⁾。しかし、片葉の障害は、同時に VST の反応低下もきたしうることから¹⁸⁾、この時期での責任病巣としては考えにくく、また小節については MSA では萎縮をまぬがれる¹⁹⁾とされていることからやはり否定的と考えた。一方、病理学的に検討した水谷らは²⁰⁾、MSA では山頂、山腹、虫部葉に変性が強いと報告しており、また Tsuchiya ら²¹⁾による報告でも、萎縮は山頂から始まり、経過とともに前方(中心小葉)および下方(山腹)へと拡大する図が描かれている。以上のことから、この時期における責任病巣としては小脳の背側虫部(いわゆる oculomotor vermis に相当する部位)が障害されるのではないかと考えた。MSA の早期病変についてしらべてみると、発症 15 カ月の時点で剖検に賦された MSA-C 例においては、橋核での神経細胞脱落がもっとも顕著であり、虫部前葉および下オリブ核病変は軽度にとどまり、虫部後葉(山腹、虫部葉、虫部隆起などのいわゆる背側虫部をふくむ領域)と小脳半球には異常をみとめなかったという²²⁾。また、拡散テンソル画像法により橋小脳路を検討した報告例では²³⁾、発症後 1.5 年の時点ですでに同部に变性所見がみとめられ、MSA の早期診断への可能性が指摘されている。これらの報告は、Eadie による仮説²⁴⁾—オリブ橋小脳萎縮症における病変は、最初に橋小脳線維の軸索終末におこり、その後 transsynaptic に小脳皮質を障害する—を支持すると考えられる。

疾患の中期になると、VST における低下反応がめだってくるが、その責任病巣は片葉や小節¹⁸⁾のほかにも上丘²⁵⁾や y-group¹⁸⁾などが報告されている (Table 4)。しかし、後二者は、それぞれ衝動性眼球運動や下眼瞼向き眼振なども生じうる部位であることを考えると、この時期での VST 低下の責任病巣は片葉に求めやすい。進行期にいたると、VST の異常はそれまでの低下型から増強型に移行し、また温度眼振反応もほぼ半数例で低下～消失してくる。一般に、温度眼振の障害は前庭神経核を中心とした末梢ループにおける障害を反映するが、その最上位中枢は前庭皮質であり、最近の positron emission tomography (PET) をもちいた研究から前庭皮質は、側頭頭頂葉・島・被殻・帯状回前部など複数の領域に分散していると考えられており²⁶⁾、また温度眼振検査での視性抑制時には、視覚皮質のほかに側頭極や小脳虫部なども活性化されることが報告されている²⁶⁾。空間認知に関する第 7 野も前庭皮質の一つと考えられており²⁷⁾、サルにおけるこの部位の切除実験により VOR が低下することが知られている²⁸⁾。これらの知見および MSA では進行期には大脳皮質にも萎縮がおよぶこと²⁹⁾を考えると、VST の増強反応は従来考えられてきた脳幹部病変(傍正中橋網様体)のほかに、前庭皮質病変も責任病巣の一つとして考えられる。

以上の結果、パラメーターの経時的障害様式からみると、MSA における小脳病変は背側虫部から始まり、その後片葉に進展し、さらに前庭神経核をふくめた脳幹から前庭皮質などの大脳皮質へと拡大する可能性が考えられた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Klostermann V, Zühlke C, Heide W, et al. Slow saccades and other movement disorders in spinocerebellar atrophy type 1. *J Neurol* 1997;244:105-111.
- 2) Seifried C, Velázquez-Pérez L, Santos-Falcón N, et al. Saccade velocity as a surrogate disease marker in spinocerebellar ataxia type 2. *Ann NY Acad Sci* 2005;1039:524-527.
- 3) Velázquez-Pérez L, Seifried C, Abele M, et al. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol* 2009;120:632-635.
- 4) Gordon CR, Joffe V, Vainstein G, et al. Vestibulo-ocular areflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1403-1406.
- 5) Rascol O, Sabatini U, Fabre N, et al. Abnormal vestibulo-ocular reflex cancellation in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy but not in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:163-170.
- 6) Anderson T, Luxon L, Quinn N, et al. Oculomotor function in multiple system atrophy: Clinical and laboratory features in 30 patients. *Mov Disord* 2008;23:977-984.
- 7) Lee J-Y, Lee W-W, Kim JS, et al. Perverted head-shaking and positional downbeat nystagmus in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009;24:1290-1295.
- 8) Takemori S. Visual suppression test. *Adv Oto-Rhinol-Laryngol* 1983;29:102-110.
- 9) 水野正浩. 脊髄小脳変性症における神経科学的所見. *耳鼻臨床* 1981;74:63-88.
- 10) Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Sys* 1998;74:189-192.
- 11) Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, et al. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:366-372.
- 12) Yabe I, Sasaki H, Takeichi N, et al. Positional vertigo and macroscopic downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol* 2003;250:440-443.
- 13) Yoshizawa T, Nakamagoe K, Ueno T, et al. Early vestibular dysfunction in Machado-Joseph disease detected by caloric test. *J Neurol Sci* 2004;221:109-111.
- 14) Meco G, Gasparini M, Doricchi F. Attentional functions in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:393-398.
- 15) 水野正浩, 山根雅昭, 小山内龍一. 脊髄小脳変性症における visual suppression test について. *耳鼻臨床* 1988;81:165-

- 171.
- 16) 古川朋靖, 渡辺道隆, 正木義男ら. オリーブ橋小脳萎縮症の神経耳科学的検討. 耳鼻臨床 1999;92:347-354.
 - 17) 縄田安孝, 古川朋靖, 渡辺道隆ら. 神経変性疾患における垂直眼球運動障害について. 日耳鼻 1997;100:770-781.
 - 18) Leigh RJ, Zee DS. Diagnosis of central disorders of ocular motility. In: Leigh RJ, Zee DS, editors. Neurology of the eye movements. Fourth Edition. Oxford univ press; 2006. p. 598-718.
 - 19) Wenning GK, Tison F, Elliott L, et al. Olivopontocerebellar pathology in multiple system atrophy. Mov Disord 1996;11:157-162.
 - 20) 水谷俊雄. 齒状核系変性症における眼球運動障害の神経病理学的背景—とくに Slow Saccade について—. 神経進歩 1990;34:68-77.
 - 21) Tsuchiya K, Watabiki S, Sano M, et al. Distribution of cerebellar lesions in multiple system atrophy: a topographic neuropathological study of three autopsy cases in Japan. J Neurol Sci 1998;155:80-85.
 - 22) Wakabayashi K, Mori F, Nishie M, et al. An autopsy case of early ("minimal change") olivopontocerebellar atrophy (multiple system atrophy-cerebellar). Acta Neuropathol 2005;110:185-190.
 - 23) 藤盛寿一, 館脇康子, 清水 洋ら. 拡散テンソル画像法をも
ちいた多系統萎縮症における橋小脳路変性の検討. 臨床神経 2011;51:271-274.
 - 24) Eadie MJ. Olivo-ponto-cerebellar atrophy (Dejerine-Thomas type). In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. Handbook of clinical neurology. Vol 21. Amsterdam: Elsevier; 1975. p. 415-431.
 - 25) Kato I, Kawasaki T, Aoyagi M, et al. Loss of visual suppression of caloric nystagmus in cats. Acta Otolaryngol 1979;87:499-505.
 - 26) Bottini G, Sterzi R, Paulesu E, et al. Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. Exp Brain Res 1994;99:164-169.
 - 27) Grüsser OJ, Pause M, Schreier U. Localisation and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (macaca fascicularis). J Physiol 1990;430:537-557.
 - 28) Ventre J, Faugier-Grimaud S. Effects of posterior parietal lesions (area 7) on VOR in monkeys. Exp Brain Res 1986; 62:654-658.
 - 29) Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, et al. Cerebral atrophy in multiple system atrophy by MRI. J Neurol Sci 2000;173: 109-112.

Abstract**Eye movement disturbance in multiple system atrophy: chronological study of 50 patients**

Eiji Isozaki, M.D.¹⁾, Shinsuke Tobisawa, M.D.¹⁾, Rie Naito, M.D.²⁾,
Toshio Mizutani, M.D.³⁾ and Shiro Matsubara, M.D.¹⁾

¹⁾Departments of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

²⁾Departments of Neuro-otology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

³⁾Tokyo Metropolitan Fuchu Medical Center for the Disabled

To clarify the features of the eye movement disturbance in the patients with multiple system atrophy (MSA), we retrospectively examined chronological changes of 9 oculomotor parameters as described below in 50 MSA patients including 12 autopsied cases. Patients with MSA were consisted of 35 patients with cerebellar ataxia-preceding type and 15 patients with parkinsonism-preceding type. Nine parameters include saccade test, eye tracking test, positioning/positional/gaze/caloric nystagmus tests, and visual suppression test. Each parameter was evaluated by three categories; normal and the two abnormal findings according to their characteristic features. In all of the 9 parameters, no significant differences were found between the cerebellar ataxia- and the parkinsonism-preceding types of MSA both in the early (disease duration less than 3 years) and in the advanced stages (duration between 8 to 11 years). From the chronological analysis, 9 oculomotor parameters could be divided into three groups: the first group with the higher frequency of the abnormality from the early stage, the second with gradual increase of the frequency, and the third with less increased frequency even in the advanced stage. We here focused on the three representatives corresponding with the above-described each group; positioning nystagmus test mainly showing downbeat nystagmus as a first group, visual suppression test showing a qualitative change from depressed into increased response as the second, and the caloric nystagmus test showing decreased response as the third. Based on these chronological changes of the oculomotor parameters, we supposed that in MSA the dorsal vermis is involved at first, followed by the flocculus in the cerebellum, and then the degenerative lesions might expand to the vestibular nucleus, and the cerebral cortex including the vestibular cortex.

(Clin Neurol 2012;52:218-226)

Key words: multiple system atrophy, oculomotor disturbance, downbeat nystagmus, caloric nystagmus test, vestibular cortex
