

交代性上斜位における lateralization の flash visual evoked potentials による検討

諏訪 啓子¹⁾, 矢ヶ崎悌司²⁾, 栗屋 忍¹⁾

¹⁾名古屋大学医学部眼科学教室, ²⁾眼科やがさき医院

要 約

交代性上斜位(DVD)においても,白子症にみられるようなフラッシュ刺激視覚誘発電位(flash VEP)検査による視交叉異常を示唆する lateralization が認められるか否かを検討した。対象は, DVD 患者 18 例で, 対照として X 染色体劣性眼白子症 5 例, 正常者 4 例を用いた。国際 10/20 分類に基づき, 関電極を O1, O2 に置き, 同側眼, 対側眼および両眼の全視野刺激を行い, 左右両半球の応答を比較した。P 100 の潜時の有意差を二元配置によって統計学的に検討した。その結果, 眼白子症では危険率

5% の有意差で lateralization がみられたが, 交代性上斜位および正常者では統計学的有意差はなく lateralization は認められず, 交代性上斜位においては視交叉異常の存在は考えにくいと推論された。(日眼会誌 100: 628—633, 1996)

キーワード: 交代性上斜位(DVD), 白子症, フラッシュ刺激視覚誘発電位(flash VEP), 視交叉異常, Lateralization

Lateralization in Dissociated Vertical Deviation with Flash Visual Evoked Potentials

Keiko Suwa¹⁾, Teiji Yagasaki²⁾ and Shinobu Awaya¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

²⁾Yagasaki Eye Clinic

Abstract

Lateralization, suggesting misrouting of optic nerve fibers in albinism, was examined by the flash visual evoked potentials (flash VEP) test in dissociated vertical deviation (DVD). Eighteen cases of DVD were studied and compared with 5 cases of X-recessive ocular albinism and 4 normal controls. Full-field monocular and binocular stimulation was employed with electroencepharograph electrodes on O1 and O2 (10/20 system), and the latency of P100 was statistically analysed with two-way analysis of

variance. The difference in the P100 latency between contralateral and ipsilateral stimulation was significant ($p < 0.05$) in albinism, but not in DVD and normal controls. Therefore, DVD is probably not associated with misrouting of optic nerve fibers. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 628—633, 1996)

Key words: Dissociated vertical deviation, Albinism, Flash visual evoked potentials, Misrouting, Lateralization

I 緒 言

交代性上斜位(DVD)は,近年眼球運動生理学的に重要視されてきているが,その本態や発症機構などについてはまだ不明な点が多い。入力系,統合系,出力系のバランスのとれた発達眼位,両眼視,眼球運動の成立と安定化をもたらすとすれば,DVDの本態も,このうちのいずれか,または複数障害された結果と関連しているといえ

る。1984年にFitzgeraldら¹⁾は,DVDにpattern visual evoked potentials(pattern VEP)を施行した結果,視交叉部における視神経線維の視交叉異常を示唆する lateralization を認めたことから,DVDにおける入力系の異常を推定したが,その後,この点に関し否定的な報告^{2)~4)}もあり,意見は二分されている。一方,眼振の合併や両眼視機能の欠如など,臨床的な特徴が類似している眼白子症では,解剖学的に視神経線維の視交叉異常が証明され

別刷請求先: 466 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部眼科学教室 諏訪 啓子
(平成7年10月17日受付,平成8年4月20日改訂受理)

Reprint requests to: Keiko Suwa, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine,
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 466, Japan

(Received October 17, 1995 and accepted in revised form April 20, 1996)

ている一方⁵⁾で、電気生理学的にも VEP において lateralization が認められることが報告^{6)~11)}されている。そこで今回、我々は flash visual evoked potentials (flash VEP) を用いて DVD において眼白子症にみられるような lateralization を示す所見について検討し、DVD にも入力系の異常があるかどうか考察を行ったので報告する。

II 実験方法

1. 対象

対象は、DVD 18 例(男性 6 名、女性 12 名、年齢 6~15 歳、平均 7.7 歳)である。矯正視力は 0.7 以上 1.0 未満が 5 眼で、残りはすべて 1.0 以上であった。潜伏眼振を 4 例に認めた。全例が他の眼位異常を合併しており、その内訳は、乳児内斜視 14 例、調節性内斜視 1 例、間歇性外斜視 1 例および下斜筋過動症 8 例であった(眼位異常に重複あり)。眼白子症群は、X 染色体劣性眼白子症の 5 例(男性 5 名、年齢 9~19 歳、平均 14.4 歳)で、矯正視力は 0.15~0.4 であり、顕性眼振を全例に認めた。眼位は、恒常性外斜視を示すものが 2 例、外斜位と左上斜位を示すものが 1 例、残り 2 例は正位であった。正常者群は眼位異常がなく、60% 以上の良好な立体視を有する 4 例(男性 2 名、女性 2 名、年齢 4~14 歳、平均 8.7 歳)であった。

2. 方法

ポータブル VEP 装置(PE-400, トーマー社)によって flash VEP を記録した。本装置の臨床的実用性の高さを、先に有留¹²⁾が pattern VEP において、李¹³⁾が pattern VEP と flash VEP において報告している他、高橋¹⁴⁾は従来機種 of the メディレック社製 visual stimulator との比較検討を行い、pattern VEP, flash VEP とともに本装置と従来機種との間で VEP の再現性に差は認められなかったと報告している。室内光下で眼前 50 cm の位置で 0.3 joule のキセノン光を 2 Hz で発光させ刺激光とした。周波数帯域は 0.7~30 Hz、加算回数は 64 回、解析時間は 200 msec とした。電極の設置位置は、国際 10/20 分類¹⁵⁾に基づき関電極を O1, O2 に置き、同側眼、対側眼および両眼の全視野刺激を行った。不関電極を刺激眼と同側耳朶に、接地電極を Cz に置いた。波形の検討には P 100 の潜時を用い、二元電置(two-way analysis of variance)によりその有意差を検討した。

III 結果

眼白子症群、DVD 群、正常者群において、それぞれ図 1~3 のような代表的な波型が得られた。次に、それぞれの P 100 の潜時について統計的に解析した。その結果、眼白子症群において、右眼刺激時の O1, O2、すなわち左右両半球間の P 100 の潜時に $p < 0.05$ の確率で有意差を認め、lateralization があると考えられた。同様に、左眼刺激時の左右両半球間の P 100 の潜時にも $p < 0.05$ の確率で

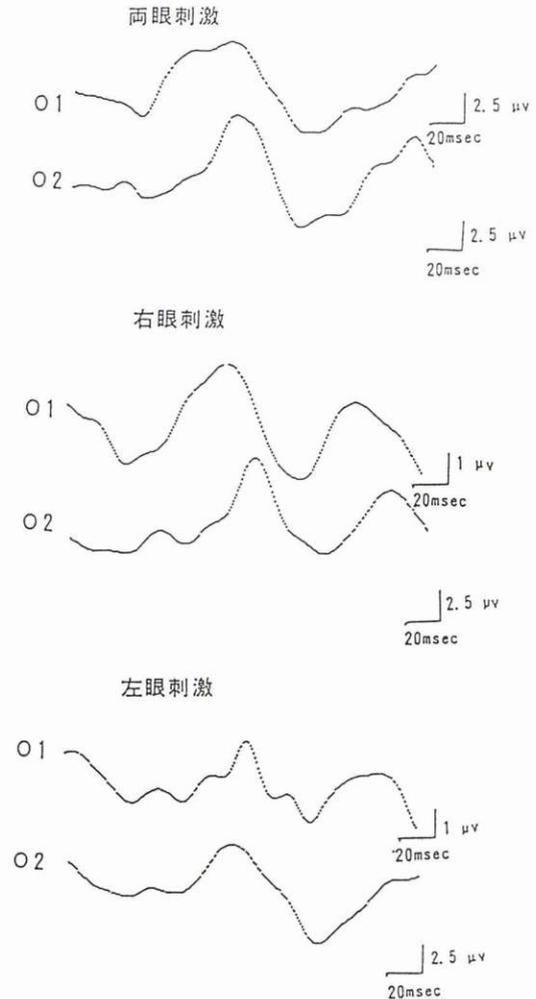


図1 眼白子症の1例。
15歳、男性

有意差を認め、lateralization があると考えられた(図4)。DVD 群において、右眼刺激時の O1, O2 間、左眼刺激時の O1, O2 間ともに P 100 の潜時に有意差はなく、また、個々の症例においても P 100 の潜時に 30 msec 以上の差を示したり、P 100 の振幅に 50% 以上の差を認めたものではなく、lateralization は認められないと考えられた(図5)。正常者群においても、P 100 の潜時に有意差はなく、lateralization は認められなかった(図6)。

IV 考 按

DVD は、その本態についてはまだ不明な点が多い。1938年に Bielschowsky¹⁶⁾は vertical vergence center の異常を仮定し、その異常興奮により、DVD の異常眼球運動が発生すると考えた。本邦では、第 48 回日本斜視弱視学会の特別講演およびシンポジウムにおいて DVD がとりあげられたが、久保田¹⁷⁾は両眼の印象を脳内において分離して感覚することができ、それによって両眼に別々の眼球運動を起こすという原始的な単眼視に基づくと考えたが、同時に臨床的にはそれだけでは説明できない運動系、感覚系の複雑な異常に基づくと考えていると

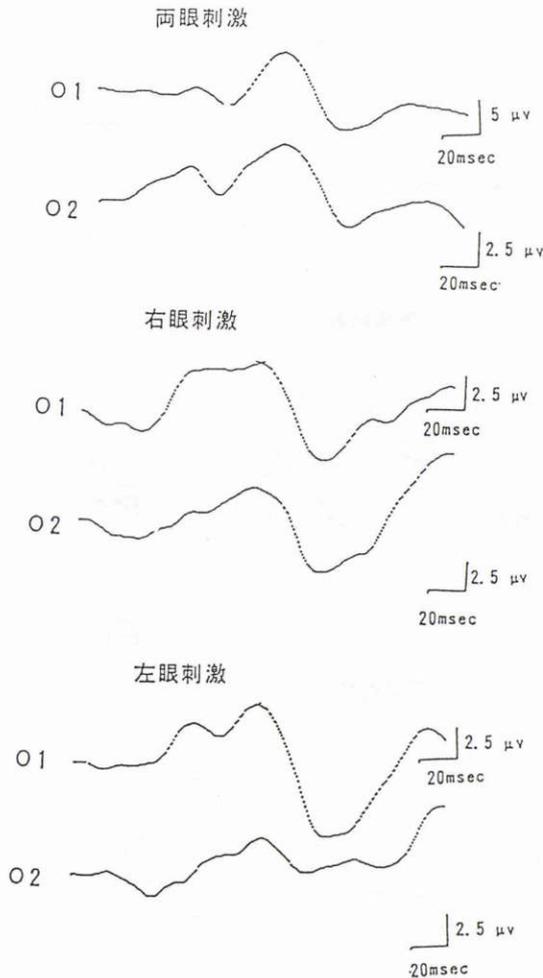


図2 交代性上斜位(DVD)の1例.
7歳,男性

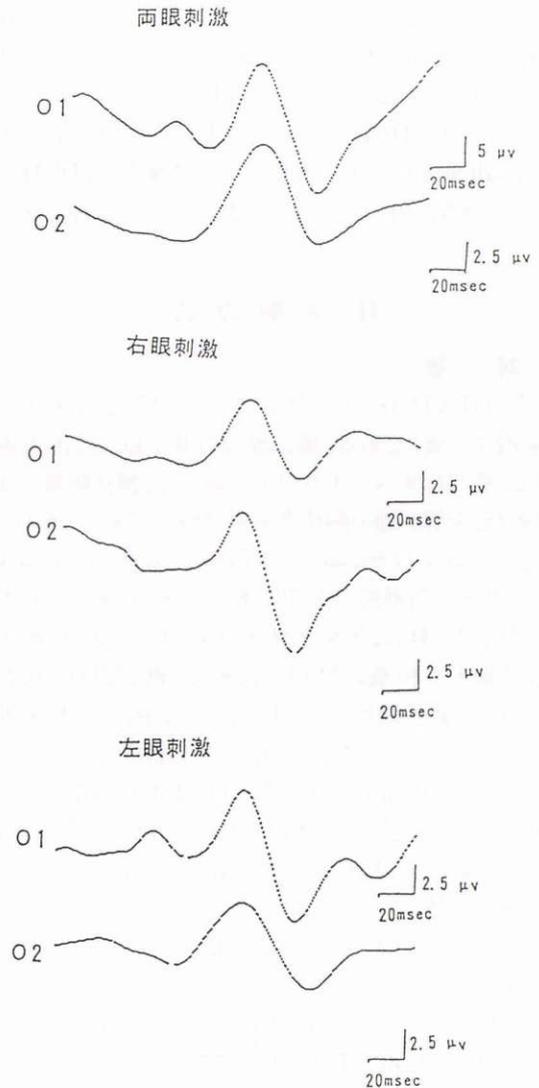


図3 正常者の1例.
11歳,男性

述べている。上岡¹⁸⁾¹⁹⁾は vertical divergence という異常な神経機構を想定し、これが neuronal elimination の過程で消失せず残存し、さらに、ここに感覚系の障害があって斜視が発生すると、その程度に応じて異常な機能が強化され DVD が発現してくると考えている。井上²⁰⁾は DVD の回旋運動の異常に着目し、fundus haploscope を用いた詳細な検討により、DVD の回旋運動はより上位レベルでの異常を反映しており、回旋運動中枢が存在すると仮定すると、そのあたりの異常が DVD と密接に関わっているのではないかと述べている。小口²¹⁾は DVD の VEP は異常を示すことが多いと述べているし、古谷²²⁾は transient VEP, steady-state VEP を施行し、多彩な異常を認め、中枢レベルでの多面的な異常を示唆している。

いずれにしても、入力系、統合系、出力系のバランスのとれた発達が眼位、両眼視、眼球運動の成立と安定化をもたらすとすれば、DVD においてもこのうちのいずれか、または複数障害された結果と関連しているものといえる。この中で、入力系の異常が DVD の原因に関与しているとすれば、VEP を用いて何らかの異常を検出する可能性は十分考えられる。VEP を用いた DVD の感覚系の異

常を検討する試みは、欧米では以前から諸家の間で検討されてきたが、方法論などに差があり、その結果の解釈に統一をみない。ここで、眼白子症について考えてみると、その視交叉においては、視神経が半交叉ではなく、全交叉の状態に近いという視交叉異常が解剖学的に証明されている一方⁵⁾で、VEP を用い視交叉異常を示唆する lateralization がみられた^{6)~11)}。そこで、DVD において、眼白子症にみられるような視交叉異常を示唆する lateralization がみられるかどうかを検討することにより、感覚系の異常のうち、視路異常、視交叉異常が存在するかどうかを検討することができるといえる。そこで今回、我々が行った flash VEP 検査結果について検討し、その方法論と DVD の本態論につき、以下に若干の考察を加える。

1. 方法論について

DVD における lateralization について VEP を用いて検討するに当たって、問題点は2つあると考えられる。まず第一に、VEP で視交叉異常を検出することができるか

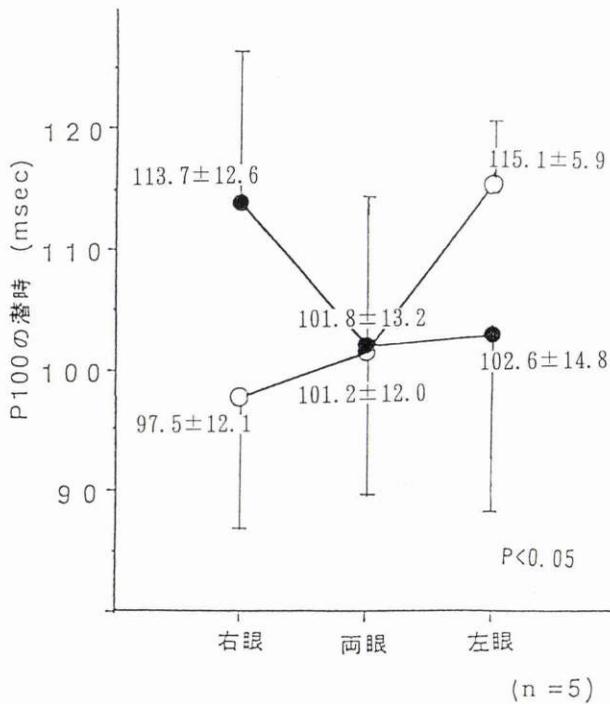


図4 眼白子症群.

○: O1のP100の潜時, ●: O2のP100の潜時, two way analysis of variance, 平均値±標準偏差

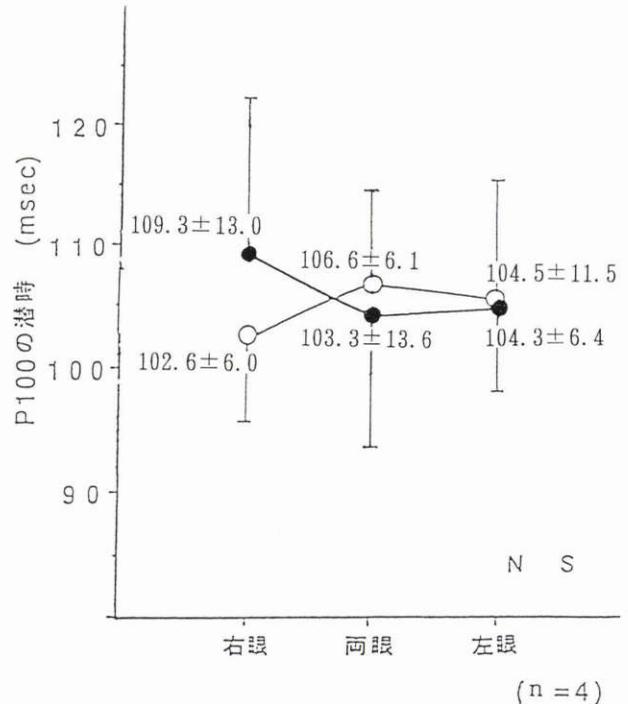


図6 正常者群

○: O1のP100の潜時, ●: O2のP100の潜時, two way analysis of variance, 平均値±標準偏差, NS: 有意差なし

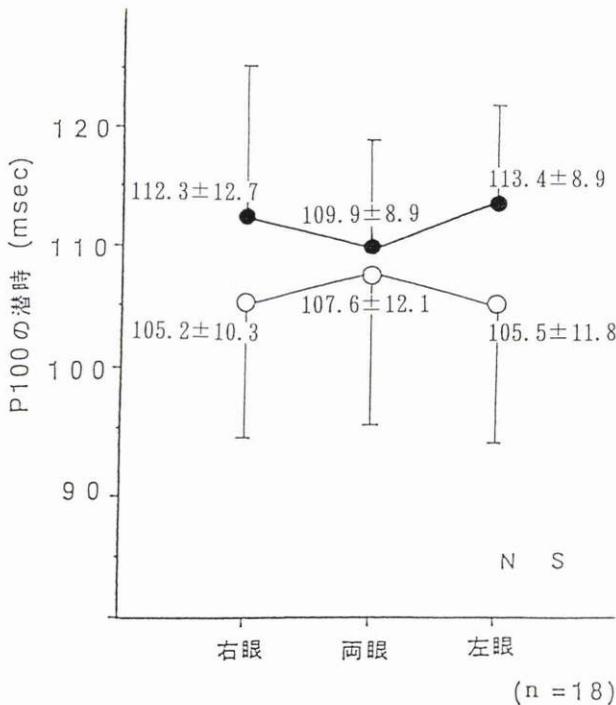


図5 DVD群

○: O1のP100の潜時, ●: O2のP100の潜時, two way analysis of variance, 平均値±標準偏差, NS: 有意差なし

否かということ, 第二に, この目的にはどのような刺激条件, 判断基準が適当かということである. 以下, この二つの問題について今までの報告をもとに考えてみたい.

正常人では, 鼻側網膜からでる神経線維は視交叉部で

交叉して対側半球へ走行し, 耳側網膜からでる神経線維は視交叉部で交叉せず同側半球へ走行する. その割合は53:47といわれている²³⁾. これに対し, Guilleryら⁵⁾は眼白子症のヒトの脳での視交叉異常を解剖学的に証明している. 眼白子症では, 20%かそれ以上の神経線維が耳側網膜からでて同側半球へ走行せずに視交叉部で交叉するといわれている. 一方, 眼白子症にVEPを施行しlateralizationを認めたという結果は, 今までも報告^{6)~11)}されている. したがって, DVDの視交叉異常の存在が推定される.

次に刺激条件, 判断基準について考えると, Fitzgeraldら²⁴⁾が指摘しているように, それぞれの報告で様々な方法がとられていることが混乱の一因になっていると考えられる. 例えば, pattern reversal, pattern appearance, diffuse flashのいずれを用いているのか, 半視野刺激なのか, 全視野刺激なのか, どこに電極を置いているのか, 一度に何channelで記録するのか, 振幅を比較するのか, 潜時を比較するのかなど, それぞれの報告でそれぞれの方法がみられる.

まず, DVDで潜伏眼振がみられることは, 刺激条件をかなり限定すると思われる. 潜伏眼振では, 鼻側への緩やかな眼球運動のあと耳側へのjerkyな急速な眼球運動が続く. したがって, Krissら²⁾によると, 鼻側半視野刺激をしているときには黄斑部はpattern野へdriftしているが, 耳側半視野刺激をしているときには黄斑部は無刺激野へdriftしていることになり, みかけ上のlateralizationが

みられてしまうという。さらに、Grossら²⁵⁾によると、saccadicな眼球運動がみられる際はflash VEPを用いれば影響を受けない。さらに、Fitzgerald²⁴⁾は、flash VEPを用いることにより、完全な屈折矯正、固視、調節の必要性が要求されなくなること、固視の必要性がなくなり長時間の検査時間を必要としないことから、幼少児での検査が容易になる利点をあげている。Zubcobら⁴⁾は、同症例にpattern reversal, pattern appearance, diffuse flashを行い、15歳以下ではflashを用いた方に信頼性がおける結果が得られたと報告している。

次に判断基準について考えると、DVDでlateralizationがみられたとするFitzgeraldら¹⁾は、pattern reversalを用いてP100の潜時について検討しているが、Carrollら²⁶⁾は、Fitzgerald¹⁾はP135の潜時をP100の潜時と誤認した可能性があるとして述べている。一方、Dustmannら²⁷⁾が報告しているように、flash VEPでは振幅の変化は年齢に依存しており、16歳以降に安定してくると述べているため、幼少児を検査対象とする場合は、flash VEPを用いる場合はP100の潜時について検討することが望ましいと思われる。また、flash VEPでは非膝状体系といわれる、網膜→脳幹部(上丘、視蓋前域など)→視覚連合野の経路の存在も指摘されて、短潜時視覚誘発電位(short latency visual evoked potentials, sVEP)によるN40, P50, N70などの主要成分による視路異常の検出も可能である²⁸⁾が、DVDにおいてはその眼球運動異常の本態が延髄、前庭などの脳幹部に存在する可能性が指摘されており、sVEPを用いた場合にはその異常が、視交叉による異常であるか、脳幹部による異常であるか判断に混乱を来す可能性があるため、今回の実験には、従来のflash VEPによるP100成分の検討によるのが妥当と考えた。以上から、我々はflash VEPを用いて全視野刺激を行い、P100の潜時について検討を行った。

2. 本態論について

今回の我々の結果では、DVDにおいては眼白子症に認められたようなlateralizationは有意差をもって認めることはできなかった。さらに個々の症例においても、O1とO2でP100の潜時が30 msec以上の差を示したり、P100の振幅が50%以下であるような症例は認められず、視交叉異常を示唆する所見は得られず、DVDの本態に視交叉異常が関与している可能性については否定的であった。さらに、光学系の異常がないことは症例からも明らかである。とすると、統合系もしくは出力系にDVDの本態を探ることになる。出力系に関して、von Noorden²⁹⁾は非固視状態から固視状態へ変化するときのDVDの戻りの眼球運動は、velocityの点で上下斜視や斜位のvelocityに比べ非常に遅いと述べている。塩屋³⁰⁾はvideoocular analysis (VOA)を用いてDVDの眼球運動を観察した。DVDの上斜していく速度は、垂直性衝動性眼球運動の上転する速度に比べ有意に遅く、上斜筋麻痺

やBell現象の上斜速度と比べても遅延していたという。さらに、視標が消えてから眼球運動が開始されるまでのdelay timeも、DVDは垂直性衝動性眼球運動に比べ有意に延長していたという。つまり、末梢系、すなわち出力系の異常という面も否定できそうである。以上から、DVDの本態は統合系にあるのではないかという最近の傾向を支持できるといえる。羅³¹⁾はDVDを伴うものは伴わないものよりもコンピュータ断層撮影上で多彩な脳内画像変化を示し、特に脳室拡大、皮質萎縮、脳幹部の軽度萎縮を呈したと述べており、井上²⁰⁾は回旋眼振という側面から延髄疾患や前庭疾患との関わりについても言及し、近江³²⁾は滑動性追従運動における眼球運動失調を見出している。眼球運動の中核である延髄レベルでの異常も推定し得るかも知れない。

以上、DVDでは眼白子症にみられるような入力系の異常である視交叉異常を示唆するlateralizationを認めず、現在推定されている、より高次レベルでの異常を推定する諸説を支持することが示された。

文 献

- 1) Fitzgerald BA, Billson FA: Dissociated vertical deviation: Evidence of abnormal visual pathway projection. *Br J Ophthalmol* 68: 801-806, 1984.
- 2) Kriss A, Timms C, Elston J, Taylor D, Gresty M: Visual evoked potentials in dissociated vertical deviation: A reappraisal. *Br J Ophthalmol* 73: 265-270, 1989.
- 3) Bach M, Kommerell G: Albino-type misrouting of the optic nerve fibers not found in dissociated vertical deviation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 158-161, 1992.
- 4) Zubcob AA, Fendick MG, Gottlob I, Wizob SS, Reinecke RD: Visual-evoked cortical potentials in dissociated vertical deviation. *Am J Ophthalmol* 112: 714-722, 1991.
- 5) Guillery RW, Okoro AN, Witkop CJ: Abnormal visual pathways in the brain of a human albino. *Brain Res* 96: 373-377, 1975.
- 6) Creel D, Witkop CJ, King RA: Asymmetric visually evoked potentials in human albino. Evidence for visual system anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 13: 430-440, 1974.
- 7) Creel D, O'Donnell FE, Witkop CJ: Visual system anomalies in human ocular albinos. *Science* 201: 931-933, 1978.
- 8) Creel D, Spekrijse H, Reits D: Visual evoked potential (VEP) methods of detecting misrouted optic projections. *Doc Ophthalmol* 27: 157-165, 1981.
- 9) Creel D, Spekrijse H, Reits DV: Evoked potentials in albinos; efficacy of pattern stimuli in detecting misrouted optic fibers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52: 595-603, 1981.
- 10) Apkarian P, Reits D, Spekrijse H: A decisive electrophysiological test for human albinism.

- Electroencephalogr. Clin Neurophysiol 55: 513—531, 1983.
- 11) **Boylan C, Clement RA, Harding GFA**: Lateralization of the flash visually evoked potential in human albino babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60: 500—503, 1985.
 - 12) 有留 寛, 柿栖米次: 簡易型VECP装置の使用経験. *眼臨* 86: 1460—1467, 1992.
 - 13) 李 卓力, 北 和典, 高橋弘毅, 小口芳久: ポータブルVEP & ERG測定装置PE-400の臨床応用. *眼科* 35: 281—286, 1993.
 - 14) 高橋弘毅, 李 卓力, 北 和典, 真島行彦, 小口芳久: 簡易型VEP測定装置(ポータブルVEP & ERG PE-400)の正常者における使用経験. *あたらしい眼科* 10: 775—779, 1990.
 - 15) 風祭 元: 脳波検査. 必修精神医学. 笠原 嘉, 他(編): 234—236, 南江堂, 東京, 1987.
 - 16) **Bielschowsky A**: Lectures on motor anomalies. II. The theory of heterophoria. *Am J Ophthalmol* 21: 1129—1136, 1938.
 - 17) 久保田伸枝: 交代性上斜位の臨床的考察. *眼臨* 87: 1964—1074, 1993.
 - 18) 上岡康雄: 交代性上斜位の本態論. *眼臨* 87: 1075—1081, 1993.
 - 19) 上岡康雄: 非定型的な外斜視. *眼臨* 85: 1455—1460, 1991.
 - 20) 井上美奈香, 喜多能子: Dissociated vertical deviationにおける眼球運動の研究. *日眼会誌* 97: 1312—1319, 1993.
 - 21) 小口芳久, 蓮江幸子, 富田 香: DVDのVEP. *眼臨* 87: 1107—1110, 1993.
 - 22) 古谷和正, 久保輝清, 正田政一郎, 河野真一郎, 久保田伸枝: 交代性上斜位におけるパターン反転視覚誘発電位. *日眼会誌* 99: 349—357, 1995.
 - 23) **Kupfer C, Chumbley L, Downer JC**: Quantitative histology of optic tract and lateral geniculate nucleus of men. *J Anat* 101: 393—401, 1967.
 - 24) **Fitzgerald K, Cibis GW**: The value of flash visual evoked potentials in albinism. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 31: 18—25, 1994.
 - 25) **Gross EG, Vaughan HG, Balenstein E**: Inhibition of visual evoked responses to pattern stimuli during voluntary eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 22: 204—209, 1967.
 - 26) **Carrol WM, Halliday AM, Kriss A**: Improvements in the accuracy of visual pathway disease. *J Clin Neuroophthalmol* 2: 237—253, 1982.
 - 27) **Dustmann RE, Schenkenberg T, Lewis EG, Beck EG**: The cerebral evoked potential: Life span changes and twin studies. In: Desmedt JE, (Ed): *Visual Evoked Potentials in Man* Oxford, Clarendon 367—377, 1977.
 - 28) 筒井 純: 眼から脳へ, 脳から眼へ—ムービングトポグラフィーによる研究. *日眼会誌* 92: 883—908, 1988.
 - 29) **von Noorden GK**: Dissociated Vertical Deviation. *Binocular Vision and Ocular Motility*. CV Mosby, New York, 1991.
 - 30) 塩谷美代子: DVDの眼球運動について—Videoocular analysis (VOA)による—. *眼臨* 87: 1082—1087, 1993.
 - 31) 羅 錦營: 外斜視の病態に関する神経放射線学的研究. *眼臨* 35: 587—596, 1981.
 - 32) 近江栄美子: 赤外線Fundus Haploscopeによる交代性上斜位(DVD)の観察(第二報). *眼臨* 87: 1088—1095, 1993.