

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～ 2011

課題番号：22791677

研究課題名（和文）頸椎捻挫後調節障害の病態解明

研究課題名（英文）Investigation to determine the pathogenesis of accommodation disorder caused by traumatic cervical syndrome

研究代表者

関山 英一 (Sekiyama Eiichi)

京都府立医科大学・医学部附属病院・専攻医

研究者番号：30551494

研究成果の概要（和文）：頸椎捻挫後視力障害を訴える患者 20 名に対して MRI を施行し、中脳 Edinger-Westphal (EW) 核近傍での出血の既往を検索した。これら 20 名の患者うち 4 名で同部位での出血を疑う所見を認めた。調節障害に関しては、この 4 名以外の患者でも認められており、EW 核近傍での出血と調節障害の相関性は低いと考えられた。しかし、この 4 名の患者全てで矯正視力の低下を認めており、残りの 16 名の患者うち矯正視力の低下を認めた者が 1 名のみであることから、EW 核近傍での出血と矯正視力の相関性が疑われた。

研究成果の概要（英文）：We examined the midbrain of the 20 patients with MRI who showed accommodation disorder caused by traumatic cervical syndrome. Four of the 20 patients showed past hemorrhage at the midbrain (next to the EW nucleus). And all these 4 patients also showed vision impairment, while one of the rest 16 patients showed vision impairment. Then we considered that bleeding at the midbrain may relate to the vision impairment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
23 年度	1,200,000	480,000	1,680,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	900,000	3,500,000

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：眼生理学、調節障害、エストロゲン、ストレス調節因子

1. 研究開始当初の背景

眼には非常に巧妙な焦点調節機構が備わっ

ているが、この詳細な機序は未だ解明されていない。交通事故に伴う頸椎捻挫後、調節障害を来す患者が存在するがこの病態も明らかではなく、有効な治療法も確立されていない。頸椎捻挫に伴う調節障害は、外傷、特に交通外傷を起点とすることが多く患者が後を絶たない。自覚症状としては、視力低下、羞明、眼痛などが挙げられ、長時間のデスクワークや車の運転等に支障を来すことも少なくない。また年齢を問わず突然発症し、ひとたび発症すると症状は長期間持続することが多いため、患者は勿論のこと社会に及ぼす影響も大きいと考えられる。

焦点調節機構で主体となるのは毛様体筋であり、この毛様体筋の収縮・弛緩によって水晶体前後面の曲率半径や屈折率の変化が可能となっている。毛様体筋は、副交感神経と交感神経の二重支配を受けているが、中でも副交感神経が調節の主体と考えられている。副交感神経は、中脳に存在するEW核から出て、動眼神経の中を通り毛様体神経節でシナプスを形成した後、毛様体筋に分布する。交感神経は上頸部交感神経節にてニューロンを変え、節後線維となって頭蓋内に入り、毛様体神経節を通過した後、毛様体筋に分布する。交感神経は、頸椎から更に胸椎まで脊椎の外側を走行するため、頸椎捻挫を来す程の交通外傷で損傷を受ける可能性は十分に考えられる。しかし、副交感神経は前述のごとく動眼神経内を走行しており、EW核より末梢で副交感神経が障害された場合は調節のみならず、眼球運動、開瞼も障害される可能性が高い。ところが実際に頸椎捻挫後調節障害を訴える患者の中に、眼球運動障害や開瞼障害を認める例はない。つまり副交感神経が障害されているとすれば、中脳のレベルでEW核が障害を受けていると考えるのが妥当である。また交感神経・副交感神経といっ

た自律神経系が正常に機能するには、両者のバランスが不可欠であり、そこには精神的・肉体的ストレスも大きく関与することが知られている。

以上より申請者らは、頸椎捻挫後調節障害について、外傷を起点に自律神経系のバランスが崩壊し、そこに心的ストレスも加わって長期間このアンバランスが持続しているとの仮説を立てた。神経系の器質的異常としては下記の二通りが考えられる。

- ・ EW核の障害（出血、梗塞など）+心的ストレス
- ・ 交感神経系の損傷+心的ストレス

外傷の起点について「EW核の障害」に関しては、MRI 磁化率強調画像（Susceptibility weighted imaging : SWI)を用いて、中脳EW核周囲の出血の既往を検索する。SWIは位相情報を用いて磁化率の異なる組織のコントラストを強調する三次元高分解画像であり、常磁性物質であるデオキシヘモグロビンや細胞内メトヘモグロビンが鋭敏に検出される。近年臨床応用が進んでおり、主に出血の検出、静脈病変の評価などに利用されている。申請者らは、交通事故に伴い頭部外傷、頸椎捻挫を受傷した患者に対し、脳内微小出血検索目的でSWIを施行し、同時にEW核周囲の微小出血、梗塞も検索した。この患者は、事故後測定した調節力が年齢相応の半分以下の値を呈していたが、中脳レベルで赤核背側に低信号域を認めている。MRI画像で詳細な部位の同定は困難だが、EW核は赤核と中脳水道の間、正中付近に存在しており、今回低信号を示した部位はEW近辺と類推される。

「交感神経の損傷」に関しては、MRI Multi-tensor tractography を用いて交感神経の損傷を詳細に検索する。Tractographyは拡散強調画像を応用し、神経線維の走行を描出す

る手法であり、近年継続的に研究、臨床応用が進んでいるものである。

ストレス反応を制御する機構として、視床下部-下垂体-副腎皮質系は広く知られているところであるが、この一連の流れを起動させるタンパクとして Corticotropin-Releasing Factor(CRF)が挙げられる。CRFは視床下部から分泌され、この刺激によって下垂体から分泌された adrenocorticotrophic hormone(ACTH)が副腎皮質に作用して、コルチゾールを分泌させる。この CRF 受容体リガンドの一つとして Urocortin(UCN)が挙げられるが、この UCN はストレス調節因子・神経保護因子として知られており、脳内では主に EW 核近傍に存在する choline acetyltransferase(ChAT)陰性細胞が産生分泌することが報告されている。UCN の EW 核に対する作用は明らかではないが、EW 核に CRF 受容体の発現が報告されており、何らかの作用を有する可能性が示唆される。我々が経過観察中の頸椎捻挫後調節障害を訴える患者の大半は女性であるが、ストレス応答には性差があると考えられている。女性の方がストレスの影響を受けやすいとされているが、これはエストロゲン受容体 (ER- $\alpha$ 、ER- $\beta$ ) の発現パターンの違いによるものと考えられている。

ER- $\alpha$ 、ER- $\beta$  は前述の EW 核近傍に存在する ChAT 陰性細胞に存在し、UCN の発現は ER- $\alpha$  からのシグナルで促進し、ER- $\beta$  からのシグナルで抑制されることが報告されており、動物種によってはこれらの発現に差を認めたとの報告もある。またヒトでは、血中エストロゲン濃度が上昇する妊娠後期に調節障害を来すことが知られており、焦点調節とエストロゲンの関連性が示唆される

## 2. 研究の目的

頸椎捻挫後の脳幹部及び脊髄交感神経の器

質的变化を MRI を用いて検討すると共に、調節の中核と考えられている Edinger-Westphal (EW) 核に焦点を当て、エストロゲンやストレス調節因子が調節に与える影響について検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 頸椎捻挫後調節障害を訴える患者の調節力を測定し、調節力が年齢相応の半分以下に低下している患者を抽出する。この患者に対して MRI ( Susceptibility-weighted imaging) を用いて、中脳 EW 核近傍における出血の既往を検索する。

(2) (1) と同様に抽出した患者に対して Multi-tensor tractography を用いて交感神経の損傷を検索する。

(3) (1) と同様に抽出した患者の血中エストロゲン濃度を測定する。

(4) カニクイサルの組織を用い、中脳 EW 核近傍、毛様体神経節、毛様体筋におけるエストロゲン、エストロゲン受容体などの発現分布を免疫染色法にて検討する。

さらに、エストロゲンとストレス調節因子である UCN が焦点調節に及ぼす影響を検討する。これに関しては、まずカニクイサルの組織を用いて、EW 核及びその近傍、毛様体神経節、毛様体筋におけるエストロゲン、エストロゲン受容体、UCN、CRF 受容体の発現分布を確認する。次にカニクイサルにエストロゲン、エストロゲン受容体アンタゴニスト、或いは UCN、CRF 受容体アンタゴニストを投与し、実際にエストロゲン、UCN と焦点調節力の関係性を評価する。

## 4. 研究成果

頸椎捻挫後視力障害を訴える患者20名に対してMRIを施行し、中脳 Edinger-Westphal(EW)核近傍での出血の既

往を検索した。これら20名の患者うち4名で同部位での出血を疑う所見を認めた。

調節障害に関しては、この4名以外の患者でも認められており、EW核近傍での出血と調節障害の相関性は低いと考えられた。しかし、この4名の患者全てで矯正視力の低下を認めており、残りの16名の患者うち矯正視力の低下を認めた者が1名のみであることから、EW核近傍での出血と矯正視力の相関性が疑われた。

EW核における出血が視力に及ぼす影響は現時点では不明だが、これらの関連性が明らかになれば頸椎捻挫後の視力低下を他覚的検査で類推することが可能となる。

視力検査は自覚的検査であり、心的ストレス、或いは詐病の場合でも低下し得る。他覚的検査であるMRIによって視力低下を示すことができれば非常に有意義であると考ええる。

また頸椎捻挫後視力障害を訴える患者20名のうち女性が18名、男性が2名と明らかな男女差を認めている。血中エストロゲン濃度、或いはエストロゲン受容体発現の差異からくるストレス応答の違いが関与している可能性もあり、血中エストロゲン濃度を5例で測定したが、年齢にばらつきがあり一定の見解は得られていない。今後症例数を増やす必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線) なし

[雑誌論文] (計0 件)

[学会発表] (計0 件)

[図書] (計0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

関山英一 (Sekiyama Eiichi)

京都府立医科大学・医学部附属病院・専攻医

研究者番号 : 30551494

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :