

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月7日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2018

課題番号：26861450

研究課題名(和文) 外眼筋の固有感覚の生理学的包括的研究

研究課題名(英文) Comprehensive physiological study of proprioception of the extraocular muscles

研究代表者

濱崎 一郎 (Hamasaki, Ichiro)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：50600532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：外眼筋の固有知覚の役割について調査を行った。視覚と外眼筋の固有知覚を障害した状況では、視線の空間的認知方向が変化するという報告がある。HESS変法測定により、健常者と斜視患者において、頭部を基準とした実際の中心と被検者が空間的認知された中心と思われる視線(位置)の差を中心からの偏位量として測定した。

健常者は偏位量は小さかった。内斜視については有意に偏位量は大きかった。斜視手術を施行した外斜視で、筋切除を施行した群は、Plication法(筋を切除せず温存して短縮する方法)に比べ、術眼の術前後での中心からの偏位量に有意な差を認めた。筋切除による外眼筋の固有受容器の障害が影響したものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内斜視において視線の空間的認知方向が偏位していたことは、生後早期に内斜視となるものに固有受容器の異常を認める報告もあり、斜視発生の原因として固有知覚の異常が原因の一つである可能性を示唆しており、病態究明の手がかりとなる。

外直筋を切除短縮した症例は、固有受容器を障害していると考えられ、視視線の空間的認知方向が偏位した。外斜視は術後再発することが多いため、もし固有受容器を残す手術を施行すれば術後成績が向上する可能性がある。今後の調査に期待したい。

研究成果の概要(英文)：The role of proprioception of the extraocular muscles was investigated. It has been reported that spatial perception of the gaze direction changes without vision and proprioception of the extraocular muscles. By the HESS modified method measurement, the difference between the actual center with respect to the head and the gaze direction (location) where the subject seemed to be the spatially recognized center was measured as the amount of deviation from the center in healthy subjects and strabismus patients.

The amount of deviation from the center was small in healthy subjects. The amount of deviation was significantly large for esotropia. There was a significant difference in the amount of deviation of the operated eye before and after surgery compared with the plication method (to shorten the muscle without removing it) in the group of exotropia with resection surgery. It was considered that the failure of proprioceptor of the extraocular muscle by the resection affected it.

研究分野：斜視・弱視・神経眼科

キーワード：外眼筋固有知覚 斜視手術 Plication

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

共同性斜視が生じる原因は未だに明らかになっておらず、また手術によって眼位を矯正したのにもかかわらず、しばらく経った後に再発が生じる場合があり、この問題の解決は斜視治療における重要な課題となっている。近年、外眼筋の固有感覚の存在を認める報告を多く認めるようになり、それが眼球運動や眼位に影響を与える報告も散見されるようになった。したがって、外眼筋の固有感覚の異常が斜視の発生や再発に関与している可能性がある。

眼球を任意の位置に維持させる、または任意の眼球運動させるとき、運動神経のアウトプットが適切かどうかを評価するための情報が必要である。その情報として挙げられるのが視覚と外眼筋の固有感覚の2つの知覚系のインプットが考えられる。この両方のインプットが同時に障害された場合、つまり視覚と固有感覚が障害された条件下では被験者が自分の手をターゲットにして視線を向けることが正確にできなくなる (Campos 1986; Bock 1986)。しかし、視覚情報のみが障害され、固有感覚がある条件下ではそれが正確にできるという報告がある (Steinbach 1981)。また、バイプレッションにより外眼筋の固有感覚を障害することにより固視目標が移動しているように見える錯覚が生じるとの報告 (Roll Progress in Brain Research 1989) がある。したがって、外眼筋の固有感覚が視覚と同等の役割なのかどうかは不明であるが別経路の知覚系のインプットであるのは間違いのないであろう。

外眼筋の固有感覚の存在については否定する報告も多く存在する。しかし、近年では明確な役割は不明であるものの存在を認める報告が多分野から発表されている。外眼筋の受動的伸張による神経シグナル検出 (Roll 1991; Velay 1994; van Donkelaar 1997; Knox 2000; Weir 2001; Ewa Niechwiej-szwedo 2006)、外眼筋の伸張反射 (stretch reflex) の存在の確認 (Dancause 2007)、神経活動モニタリング (体性感覚野 3a Wang 2007、小脳・上丘など Donaldson 2000)、組織学における自己受容器 (筋紡錘 [Muscle spindles]、柵状神経終末 [Palisade endings: PE, innervated myotendinous cylinders]) の存在の確認 (Porter 1995) がされている。

外眼筋の固有感覚の代表的な生理学的研究を以下にいくつか挙げる。遮閉眼を指で押したとき、固視眼で静止目標の位置を間違えて判断した (Bridgeman and Stark 1991) という報告がある。これは空間的認知方向が片眼のみからの外眼筋の固有感覚からのインプットにより変化するものと考えられる。サルを用いて下直筋を切断した眼を遮閉した後しばらくしてから外眼筋の固有感覚の経路として考えられている同側の三叉神経を切断すると徐々に下方への saccade 運動が悪化したという報告 (Lewis, Zee Journal of Neurophysiology 1994) がある。これは固有感覚が眼球運動のリアライメントに影響を与えているものと考えられる。しかし、現在のところ外眼筋の固有感覚が空間的認知方向にどのように影響を与え、運動神経のアウトプットのリアライメント、眼位に対しどういった役割を果たしているのかについては未だに明確になっておらず議論されているところである。

ヒトは、実空間における事物の方向を、自己の身体を中心にして視覚的に判断することができる。例えば、「ある事物が自己の真正面に見える」「～が左側(右側)に見える」ということである。空間を知覚するために視覚系には眼球座標系、頭部座標系など複数の座標系からなる階層構造が存在し、頭部の正中面を基準とした方向判断には、両眼の眼球位置情報を必要とする。

外眼筋のそれぞれの端は、頭蓋骨(眼窩)と眼球に接続している。したがって、外眼筋の伸縮を伝える固有感覚を調査する場合、頭蓋骨を一定の位置(正中面)に固定した状態を基準にして個々を比較する必要がある。斜視のように両眼の眼球位置が健常者と異なる場合、頭部の正中面を基準とした空間的認知方向の判断を、正確にできているか否かは不明である。暗室下で視覚のインプットの無い状態において頭部の正中面を基準とした空間的に中心と認識する視線方向を“中心と思われる視線方向”と定義する。斜視のない健常者であれば中心と思われる視線方向をしめす眼位は正位、つまり視線は頭部の正中面に対しての実際を中心に向いていると考えられる。しかし、外斜視であればその視線方向は外方、内斜視であれば内方に向いている可能性がある。ただし、片眼が外方に向いているだけで、優位眼(対象物を見ている方の眼)のみ中心に向いている、もしくは斜視手術(後転術・短縮術)を施行された術眼は中心に向いているかどうかは不明である。また、斜視患者は固有知覚のインプットが弱いもしくは無いという理由で中心と思われる視線方向は不安定であるかもしれない。中心と思われる視線方向を研究することで斜視のより詳細な病態が解明され、治療の発展につながる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

空間的認知方向や眼球運動や眼位の realignment (リアライメント、再調整) に関与していると考えられる外眼筋の proprioception (固有感覚) の役割を調査し、発生原因が不明の共同性斜視における固有感覚の関与を調査することを研究目的とする。正常者と水平斜視患者で、頭部の正中面を基準とした認識される視線方向を調査・解析し、斜視患者の視線方向に影響を与える因子を評価する。また、外眼筋固有知覚に関係した包括的な研究を行う。

3. 研究の方法

周辺の視覚情報を除去した状態(暗室)、つまり視覚のインプットがない状態で外眼筋の固有感覚のインプットのみで空間的認知方向について以下のような方法で調査を行った。

A) 眼鏡フレーム型の頭位測定装置 (JINSMEME) を利用した視線方向の推定

テンプレート内の3軸加速度センサーとジャイロセンサーで、体軸や姿勢角を捕捉することができる。この機能を用いて、暗室下で頭部の正中位に対しての実際の中心位置にある目標を固視した状態で頭位を測定した場合、“中心と思われる視線方向(位置)”が正常だと、頭位も正中位であり、もし“中心と思われる位置”が異常(偏位した状態)だと、頭位が偏位していると仮説を立て、健常者と斜視患者において検証を行った。

B) HESS 変法測定

HESS 測定装置は、左右眼で相対的に眼位を測定する眼科臨床で一般的に使用されている検査機器である。しかし、今回の固有知覚を検出する上で、スクリーン上の矢印ポインタを操作するためのハンドルは、手腕の固有知覚の関与が大きいものと思われる(矢印ポインタの位置を手腕の固有知覚から推測できる)。プロジェクターから写し出される十字線の印(ポインタ)を目の前のスクリーンに表示できるようにする。測定は、被験者の頭蓋骨が左右対称であることを前提とした上で(左右差が疑われる症例は除外)頭部をヘッドバンドで正中位に保ち、片方は遮閉した状態で片眼ずつ行い、ポインタはランダムな位置に表示させ、中心と思われる位置に、手元の装置(マウス)の操作で移動してもらおう。マウスの位置は毎回ランダムな位置にあり、手腕の固有知覚により位置を記憶することは不可能である。複数回の測定で中心と思われる位置の座標を推定する。測定は2回繰り返し行い、再現性の測定も行う。頭部を基準とした実際の中心からの中心と思われる位置の差を中心からの視線方向の偏位量とした。以下のようなグループに分け比較し、固有知覚の影響について評価を行う。

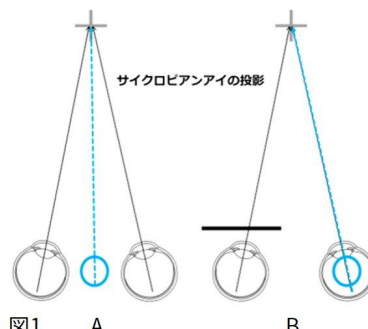


図1 A B
感覚・知覚の科学2 内川恵二, 塩入 論 編集 視覚II
視覚系の中期・高次機能 朝倉書店, 2007 p158-166

視方向の概念は原点が必要で、視方向の中心はエゴセンター、またはサイクロピアンアイと呼ばれている。視方向は両眼の midpoint に仮定されるサイクロピアンアイからみているように判断(図 1-A)単眼視の場合、視対象線(視対象と節点をむすぶ線)とその眼の視軸のなす角度がそのままサイクロピアンアイに投影される。(図 1-B)

1) 健常被験者と共同性斜視との比較

健常者 13名 平均年齢 34 ± 10 歳(範囲 22-59)、外斜視 18名 平均年齢 20 ± 16 歳(範囲 14-72)、内斜視 11名 平均年齢 29 ± 18 歳(範囲 8-73)を対象に比較、評価を行う。外斜視では水平方向での視線方向の外方偏位を+、内斜視では内方偏位を+とした。統計学処理には SPSS(IBM)を用いた。

2) 斜視手術の筋短縮術において、筋切除、Plication (外眼筋と強膜タッキング)

Blumer R ら(IOVS. 2016)が、固有知覚は内直筋に多いと報告した。つまり、一般的に外斜視のような斜視手術では、内直筋筋切除術を行う場合があり、固有受容器を障害していると考えられる。Plication 法のような外眼筋と筋の付着部位での強膜タッキング手術では、低侵襲であり固有受容器の損傷は少ないため、筋の短縮術の方法によって視線方向へ与える影響があると考えられる。(図 2) 外斜視で片眼)後転術+短縮術を行った 21 名で、Plication 群 13 名、筋切除群 8 名

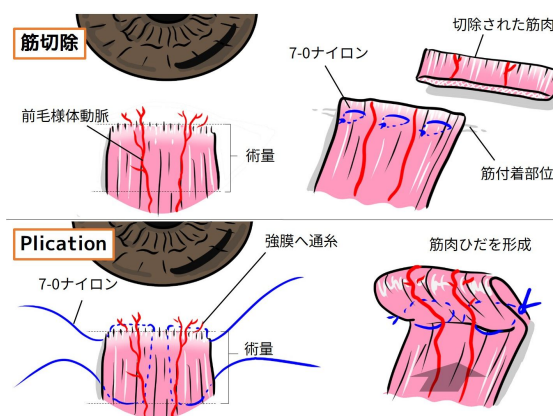


図2 筋切除とPlication法

を対象に Plication 法と筋切除での術前後の視線方向の変化および両群での違いについて解析をする。外眼筋の固有知覚の関与について評価する。

4. 研究成果

A) JINSMEME を用いて、実際の中心を固視した状態では、健常者頭部の範囲(95%信頼区間)は、roll では $0.6 \pm 4.41^\circ$ 、pitch では $5.1 \pm 8.4^\circ$ 、yaw では $-0.4 \pm 7.7^\circ$ であった。初回および 2 回目の測定、明室および暗室、座位および立位の間では有意差はなかった。(第 72 回日本弱視斜視学会総会) 斜視患者では暗室下の頭位を測定した場合、“中心と思われる位置”が偏位しているとする、頭部の正中位に対しての実際の中心位置を固視してもらった場合、頭位が偏位していると仮説を立て、検証を行ったが、有意差を認めなかった。なお、3 点式眼電位センサーも搭載されているが眼球の位置を期待する精度で検出するこ

とはできなかったため、当初予定されていた眼球位置を測定することができなかった。そのため、新たに次に挙げる HESS 変法測定法を開発し研究を続けることになった。

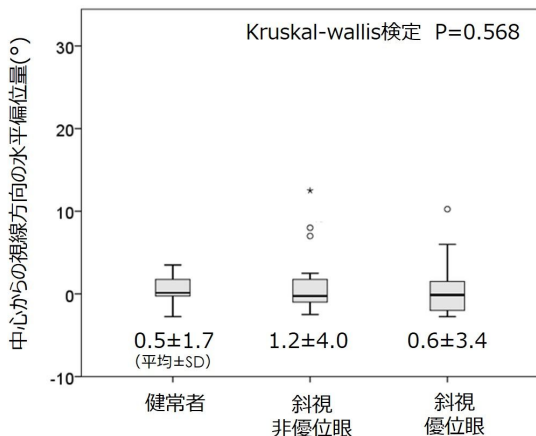


図3 健康者と外斜視での視線方向

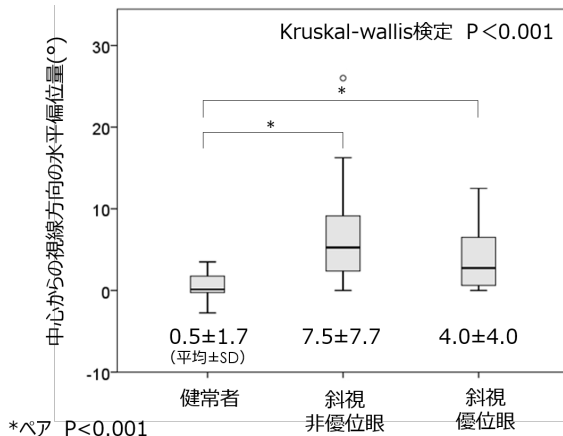


図4 健康者と内斜視での視線方向

B) HESS 変法測定

1) 健康者と外斜視での視線方向の中心からの水平偏位量には有意差を認めなかった(図3)。健康者と内斜視の比較では、内斜視では非優位眼、優位眼ともに健康者と有意差が認められた(図4)。図5は横軸に年齢、縦軸に視線方向の水平偏位量を表し、内斜視ならびに外斜視の各症例をプロットした。内斜視では点線で表す回帰直線が、外斜視では実線で表す回帰直線を表示し、内斜視では加齢により中心からの視線方向の水平偏位が大きくなるという傾向があった。内斜視では視線方向の異常を認めたことから、内斜視の発症機序として、固有知覚が関与している可能性が考えられた。(日本眼科学会総会 2018)

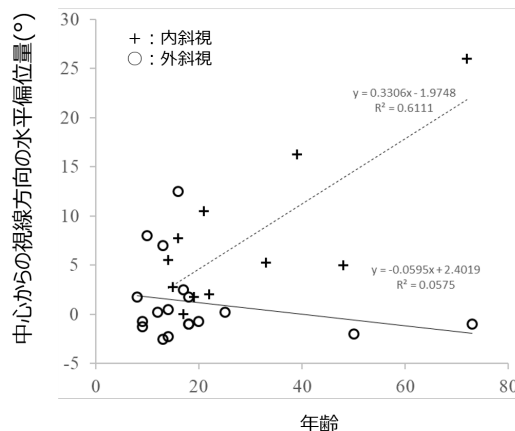


図5 年齢と視線方向の水平偏位量

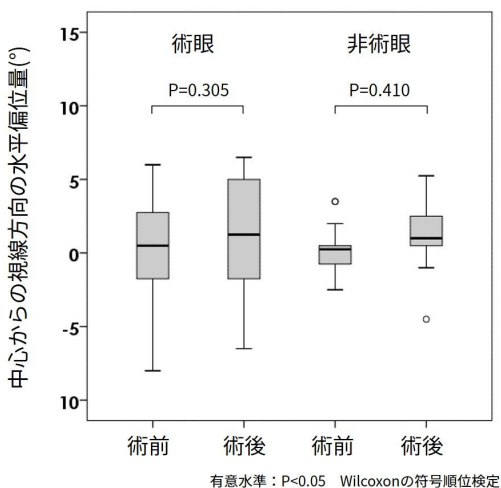


図6 Plication 法での術前後比較

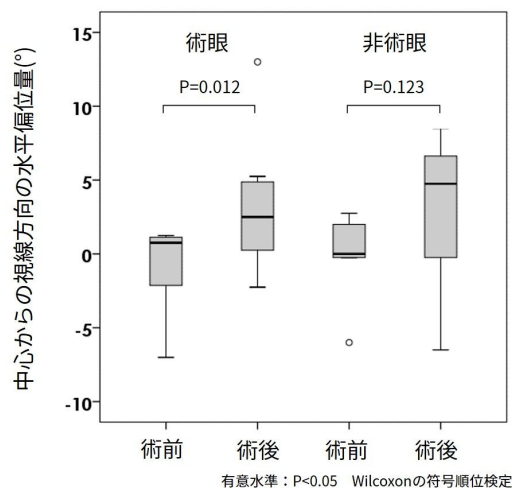


図7 筋切除術での術前後比較

2) 中心からの視線方向の水平偏位量(平均±SD)について、Plication 法において術眼の術前後の値は $0.3 \pm 2.9^\circ$ 、 $1.1 \pm 4.0^\circ$ であり、非術眼の術前後の値は $0.2 \pm 1.9^\circ$ 、 $1.2 \pm 2.4^\circ$ であった。(図6)筋切除において術眼の術前後の値は $-0.7 \pm 2.9^\circ$ 、 $3.3 \pm 4.7^\circ$ であり、非術眼の術前後の値は、 $0.0 \pm 2.7^\circ$ 、 $3.0 \pm 5.1^\circ$ であった。(図7)

筋切除では、術眼の術前後に有意差を認められた($P<0.05$)。中心からの視線方向の水平偏位変化量は、筋切除とPlication法の術眼ではそれぞれ $4.0 \pm 3.9^\circ$ 、 $0.8 \pm 2.8^\circ$ で有意差を認められた($P<0.05$)。非術眼ではそれぞれ $3.0 \pm 4.0^\circ$ 、 $0.9 \pm 3.2^\circ$ であり有意差を認めなかった。Plication法を用いた短縮術は筋切除に比べ視線方向に与える影響が少ない。外眼筋の固有知覚の情報は視線方向の判断に関与している可能性が示唆された。ただし、Plication法が筋切除に比べ、術後どのように視線方向の判断に影響を与えるか、術後成績や術後の再発に対し有用であるかどうかは今後の調査が必要である。

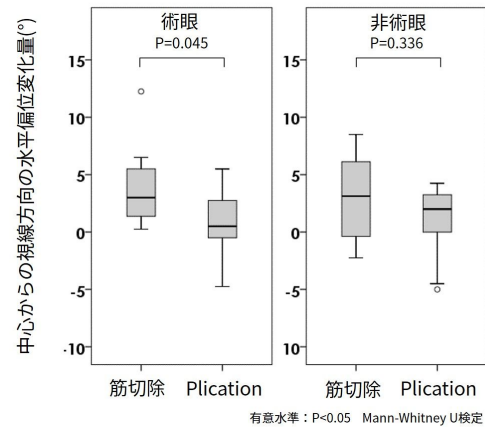


図8 Plication法と筋切除の比較

C) 外眼筋固有知覚関係の研究と低侵襲手術技術の開発

Parkら (Korean J Ophthalmol. 2009) は、先天性斜視の患者において外眼筋の固有受容器が小さく、斜視が生じる原因として固有知覚が関与している可能性を示した。当院での後ろ向き調査では外斜視で前後転術を施行し、その後の経過を行った場合、若年者で手術を行った症例は、低矯正や再発例が多い傾向にあった。若年で手術するような症例には固有知覚の異常が関与しており、そのことが術後の低矯正や再発性につながる可能性があり、今後の詳細な調査が期待される。(日本臨床眼科学会 2014) また、外斜視で前後転術を施行し、術後の過矯正が強い症例ほど、外方偏位が多い傾向にあった。つまり、眼位が不安定となる原因の一つとして固有知覚の異常の可能性が考えられた。(日本眼科学会総会 2015) 輻湊と自覚するサイズの関係の調査を行ったところ、拡大変化率(%) = $-5.8 \times$ 輻湊角($^\circ$) [$R^2 = 0.67$, $P < 0.001$] が得られた。輻湊と自覚するサイズの関係は有意であり、この生理現象が生じている関係の一つとして、外眼筋固有知覚が関与している可能性があると考えている。(日本眼科学会総会 2016、2018 ARVO Annual Meeting) 今後、眼球が動かないようにした圧迫眼と被圧迫眼で固視対象のサイズに差がないかどうか、眼筋の固有知覚の関係の有無を検証する。今回の一連の研究の中で低侵襲の斜視手術としてPlication法を行ったが、さらなる低侵襲な方法を考案した。斜視手術で用いられる顕微鏡の光源は、乾燥により組織を損傷するリスクがあるため、光源を使用しない低侵襲な顕微鏡手術を報告した。(日本臨床眼科学会 2017、日本弱視斜視学会総会 2018)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

Hamasaki I, Shibata K, Shimizu T, Kono R, Morizane Y, Shiraga F. Lights-out Surgery for Strabismus Using a Heads-Up 3D Vision System. Acta Med Okayama. 2019 査読有 doi:-

Hamasaki I, Shibata K, Shimizu T, Morisawa S, Toshima S, Miyata M, Furuse T, Hasebe S, Ohtsuki H, Morizane Y, Shiraga F. Differences in the Stability and Amount of Postoperative Exodrift with Age after Unilateral Lateral Rectus Muscle Recession and Medial Rectus Muscle Resection of Intermittent Exotropia. Acta Med Okayama. 2018;72:487-492. 査読有 doi: 10.18926/AM0/56246.

瀧崎 一郎, 外眼筋固有知覚の役割, 神経眼科, 2018 年 35 巻 2 号 p. 167-175. 査読無 doi: <https://doi.org/10.11476/shinkeiganka.35.167>

[学会発表](計12件)

柴田 貴世, 瀧崎 一郎, 他「Plication法と筋切除を用いた筋短縮術後の視線方向の変化」第72回日本臨床眼科学会 2018

瀧崎 一郎, 他「NGENUITYRのHDR機能を用いた斜視のライトアウトサージェリー」第74回日本弱視斜視学会総会 2018

Ichiro Hamasaki, et al. Perceived Size in Convergence and Divergence without Accommodation using Three-Dimensional Scenography 2018 ARVO Annual Meeting

柴田 貴世, 瀧崎 一郎, 他「斜視患者における視線方向の評価」第122回日本眼科学会総会 2018

瀧崎 一郎 シンポジウム 神経眼科と斜視の Network 「外眼筋の固有知覚の役割」第55回日本神経眼科学会総会 2017

柴田 貴世, 瀧崎 一郎, 他「斜視手術による術眼の外眼筋固有感覚の変化が与える非術眼

の視線方向への影響」第 71 回日本臨床眼科学会 2018
瀧崎 一郎, 他「NGENUITYR 3D ビジュアルシステムを用いた斜視の Heads-up surgery」第
71 回日本臨床眼科学会 2017
柴田 貴世, 瀧崎 一郎, 他「眼鏡型頭位測定装置 JINS MEME を用いた健常者の頭位」第 72
回日本弱視斜視学会総会 2016
瀧崎 一郎, 他「JINS MEME を用いた斜視患者の頭位測定とその有用性の調査」第 72 回日
本弱視斜視学会総会 2016
柴田 貴世, 瀧崎 一郎, 他「Convergence micropsia-輻湊と自覚するサイズの関係の調
査と輻湊負荷による影響」第 120 回日本眼科学会総会 2016
森澤 伸, 瀧崎 一郎, 他「前後転術後の戻りに関係する因子」第 119 回日本眼科学会総会
2015
瀧崎 一郎, 他「間欠性外斜視の術後の戻りの安定時期と角度における年齢差」第 68 回 日
本臨床眼科学会 2014

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 眼科学講座ホームページ <http://okayama-u-ophth.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：柴田 貴世

ローマ字氏名：Kiyō Shibata

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。