

機関番号：82674
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2009～2010
 課題番号：21791725
 研究課題名（和文）緑内障患者の脳機能変化

研究課題名（英文）Cerebral alteration in patients with glaucoma

研究代表者

鈴木 幸久（SUZUKI YUKIHISA）
 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員
 研究者番号：415506

研究成果の概要（和文）：緑内障患者27例の頭部MRI撮影とポジトロン断層法による脳糖代謝測定を施行し、正常人14例と比較した。MRI解析では、視覚情報を脳に伝える視放線が緑内障患者において萎縮していることが分かった。また、緑内障患者では、脳の視覚野における糖代謝低下がみられ、緑内障が重症な症例ほど著明に低下していた。これらのことから、緑内障は眼だけでなく、脳内にも変化をきたす疾患であることが分かった。

研究成果の概要（英文）：We studied 27 patients with glaucoma and 14 normal controls by using magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography. In MRI analysis, optic radiation was injured in patients with glaucoma. We observed that glucose hypometabolism in bilateral striate cortex in patients with glaucoma, and there was a correlation between glucose metabolism of striate cortex and severity of glaucoma. These results indicate that glaucoma causes alterations in the brain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：眼科学

キーワード：緑内障、MRI、ポジトロン断層法（PET）

1. 研究開始当初の背景

緑内障は眼圧に関連した視神経障害によって徐々に視野欠損を生ずる眼科疾患である。40歳以上の5.8%が罹患していると考えられ、早期診断・適切な治療がなされなければ失明に至ることもありうる、最も関心の高い眼科疾患のひとつである。従来、緑内障は視神経のみが障害されることによって発症する疾患と考えられてきたが、近年、MRIを

用いた研究によって視神経のみでなく外側膝状体にも萎縮が起こることが報告されている。また、緑内障と同様に視神経障害によって視野欠損を発症する疾患に視神経炎があるが、MRテンソル画像を用いた研究において視神経炎患者の視放線の萎縮が報告されている。これらのことから、緑内障による視覚障害の診断・治療を検討する上で中枢性病変に着目する必要があると考えた。

2. 研究の目的

緑内障患者の脳における器質的・機能的変化を調べることがこの研究の目的である。緑内障患者の頭部MRI撮影とPETによる脳糖代謝測定を施行し、正常人と比較することにより、緑内障に特有な、または関連する脳の器質的および機能的な変化について明らかにしたいと考えている。さらに、その結果から、緑内障における中枢病変が、病態の進行や治療効果にどのような影響を及ぼしているかを明らかにしたい。また、現在、緑内障の診断および病期判定には、視野検査を受けることが必要であるが、座位の保持が難しい患者や反応の低下した患者、コミュニケーションの困難な患者では正確な視野検査は不可能である。そのため、将来、PETによる脳の糖代謝測定が、客観的な視野検査として活用できることも期待できる。

3. 研究の方法

緑内障症例 27 例(男性 15 例、女性 13 例、平均年齢 59 ± 13 歳)、正常人 14 例(男性 8 例、女性 6 例、平均年齢 57 ± 15 歳)、を対象とした。全例について、静的量的視野検査を施行し、視野変化を評価した。ヒトの眼では、左眼の耳側半分の視野と右眼の鼻側半分の視野は左視覚野へ投射され、左眼の鼻側半分の視野と右眼の耳側半分の視野は右視覚野へ投射される。そのため、左眼耳側と右眼鼻側視野(左視野)のトータル偏差の平均値と、左眼鼻側と右眼耳側(右視野)のトータル偏差の平均値を算出した。

脳の器質的な異常について検索し、また、緑内障による器質的な変化について調べるために、MRI撮影(1.5 Tesla scanner Signa Excite (General Electric, Milwaukee))を全症例に対して施行した。MRIは3D T1強調画像およびT2強調画像と拡散強調画像を撮影し、他の頭蓋内病変が有るものを除外した。拡散強調画像を用いたテンソルマップ画像による定量的線維量評価を行った。

PET撮影は東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設においてSET 2400W whole-body scanner (Shimadzu, Kyoto, Japan)を用いて行った。陽電子放射線の体内での減衰は、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース(FDG)を使用する前に $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ rotating線源によるtransmission撮影を行ってこれを補正する。FDG-PET撮影においては、FDG 120 MBqを静注し、その45分後からemission撮影を行って安静時脳糖代謝を測定した。撮影は50スライスの軸位断画像を3.125 mm間隔で行う。復元された画像の解像度は $6 \times 6 \times 7.5$ mm full-width half-maximum (FWHM)である。患者および正常人は2週間以内に神経精神的に影響を与える薬剤を服用してい

ないものとする。全てのPET画像は、統計処理の前に画像解析ソフト statistical parametric mapping (SPM8) software を用いて標準化した。

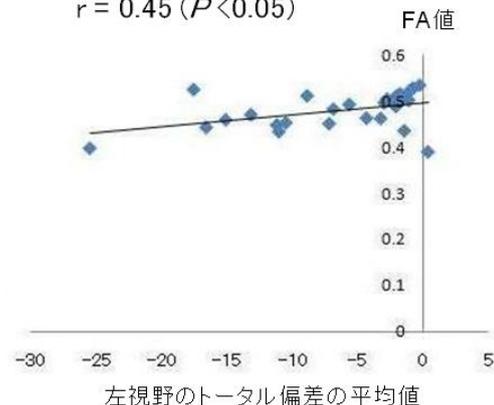
全症例の拡散強調MR画像の視放線に關心領域(ROI)を設定してfraction anisotropy (FA)値を求め、得られた値をt検定を用いて患者群と正常群を比較した。FA値は、視放線においては軸索密度を反映し、ROIは左右の視放線の視床側と中枢側に設定した。PET画像についても標準化した後、患者群の脳糖代謝分布を正常群のものと比較した。

4. 研究成果

拡散強調MR画像の解析では、緑内障患者群では、両側のFA値が有意に低下していることが認められた。また、左FA値と右視野のトータル偏差の平均値の間に有意な正の相関を認め(相関係数(r) = 0.59, $P > 0.01$)、右FA値と左視野のトータル偏差の平均値の間にも有意な正の相関を認めた(r = 0.45, $P > 0.05$)。

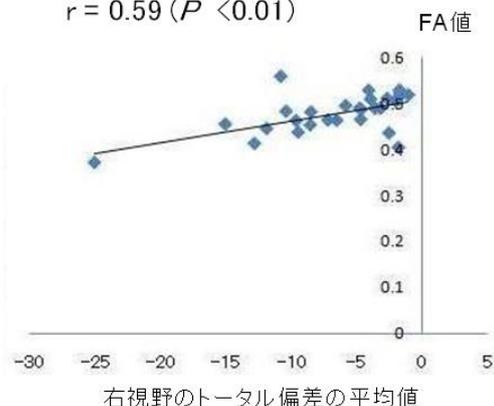
左視野と右FA値

$r = 0.45$ ($P < 0.05$)



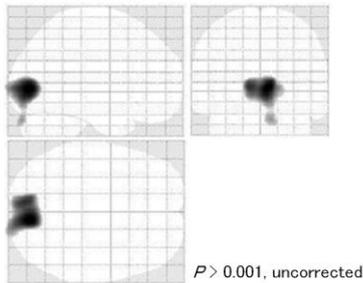
右視野と左FA値

$r = 0.59$ ($P < 0.01$)



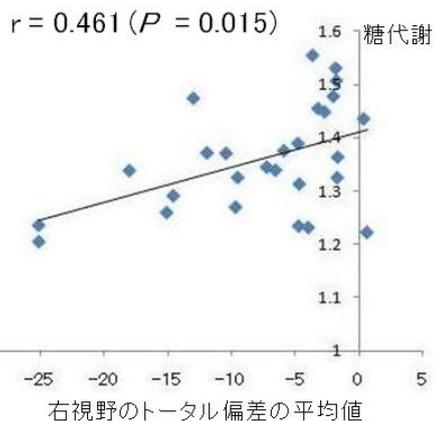
PET 解析において、緑内障患者群では、両側の一次視覚野の糖代謝低下を認めたが、視覚連合野など他の部位の糖代謝変化はみられなかった。

緑内障患者群の糖代謝低下部位

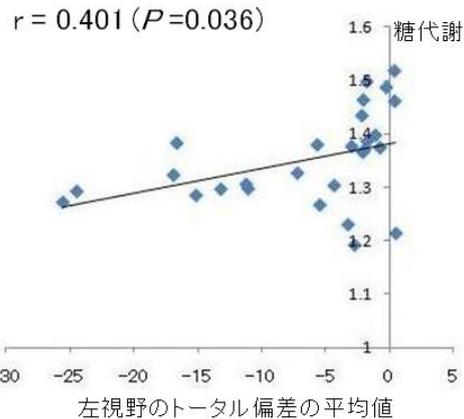


また、右視野のトータル偏差の平均値と左一次視覚野の糖代謝との間に有意な正の相関を認め ($r = 0.46$, $P > 0.05$)、左視野のトータル偏差の平均値と右一次視覚野の糖代謝との間にも有意な正の相関を認めた ($r = 0.40$, $P > 0.05$)。

右視野と左一次視覚野



左視野と右一次視覚野



これらの結果から、緑内障患者では、視神経萎縮だけでなく視放線の萎縮も存在し、それに伴って、一次視覚野の糖代謝低下が起こっていると推測された。この研究から、緑内障は、視神経だけでなく脳内にも変化をきたす疾患であることが示唆され、緑内障の病態解明に寄与すると期待される。

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)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishii K. Gray matter density increase in the primary sensorimotor cortex in long-term essential blepharospasm. *NeuroImage*. 査読有 2011; 56: 1-7.
- ② Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. Positive correlation between severity of blepharospasm and thalamic glucose metabolism. *Case Report Ophthalmol*. 査読有 2011; in press.
- ③ Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. The pre-supplementary and primary motor areas generate rhythm for voluntary eye opening and closing movements. *Tohoku J Exp Med*. 査読有 2010; 222: 97-104.
- ④ Emoto H, Suzuki Y, Wakakura M, Horie C, Kiyosawa M, Mochizuki M, Kawasaki K, Oda K, Ishiwata K, Ishii K. Photophobia in essential blepharospasm- A positron emission tomographic study. *Mov Disord*. 査読有 2010; 25: 433-439.
- ⑤ 鈴木 幸久、臨床と研究の接点、同名半盲と PET、神経眼科、査読無 26 ; 413-417、

2009.

- ⑥ QingGeLeFu, Suzuki Y, Kiyosawa M, Ishiwata K, Mochizuki M. Functional and neuroreceptor imaging of the brain in bicuculline-induced dystonic rats. *Tohoku J Exp Med*. 査読有 2009; 217: 313-20.
- ⑦ Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, Ishiwata K, Ishii K. Decreased dopamine D receptor binding in essential blepharospasm. *Acta Neurol Scand*. 査読有 2009; 119: 49-54.

[学会発表] (計3件)

- ① 鈴木 幸久、原発性眼瞼痙攣患者の脳内変化、第4回TMD眼科フォーラム 2011.2.5、東京
- ② 村井 秀樹、鈴木 幸久、清澤 源弘、望月 學、石渡 喜一、石井 賢二、緑内障患者群にみられた一次視覚野における脳糖代謝低下、第48回日本神経眼科学会総会 2010.11.26-27、名古屋市
- ③ 村井 秀樹、鈴木 幸久、清水 恵、清澤 源弘、望月 學、若倉 雅登、石井 賢二、眼瞼痙攣の重症度と視床の糖代謝との間に相関関係がみられた一例、第47回日本神経眼科学会総会 2009.11.13-15、東京

[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]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 幸久 (SUZUKI YUKIHISA)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：415506

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

石井 賢二 (ISHII KENJI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所 附属診療所・診療所長

研究者番号：10231135

石渡 喜一 (ISHIWATA KIICHI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所 附属診療所・施設長

研究者番号：50143037

織田 圭一 (ODA KEIICHI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所 附属診療所・研究員

研究者番号：70224235

徳丸阿耶 (TOKUMARU AYA)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター放射線診療科・部長

研究者番号：なし

村井 秀樹 (MURAI HIDEKI)

東京医科歯科大学大学院眼科・大学院生
研究者番号：なし