

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25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591964

研究課題名（和文） 上斜筋麻痺の包括的研究

研究課題名（英文） Comprehensive study of superior oblique muscle palsy

研究代表者

大月 洋（OHTSUKI HIROSHI）

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70093672

研究成果の概要（和文）：ARIXとPHOX2B遺伝子のどちらか一方、または両者の遺伝子多型を有する場合は上斜筋断面積サイズ比（患眼/健眼）が有意に大きく、断面積比が0.75以下は上斜筋萎縮と判定され、約50%に萎縮がみられた。直筋プリーの位置は斜筋手術の違いではなく、手術による眼球回旋量に影響されて変化した。シプトメータで計測された上斜筋麻痺のListing平面は2型に分類され、患眼の上斜筋トルクの減弱化による眼球反対回旋量の減少に起因して患側傾斜と正中頭位との間に上下偏位の差が生じる。

研究成果の概要（英文）：Patients with ARIX and/or PHOX2B polymorphisms had significantly greater paretic-side/normal-side ratios of the muscle compared with patients without the polymorphisms. Superior oblique muscle atrophy could be defined quantitatively as a ratio of 0.75 or less. Approximately 50% of patients exhibited superior oblique atrophy in the MRI images. The effect of oblique muscle surgery on rectus muscle pulleys was the amount of ocular torsion, not the difference in surgical procedure induced by oblique muscle surgery. The wide range of difference in orientation of Listing plane can be measured with a Synoptometer, and can differentiate superior oblique muscle palsy into 2 types. Hyperdeviation between ipsilesional head tilt and the upright position can be explained by decreased compensatory ocular counterrolling due to the decreased torque of the paretic superior oblique muscle.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：上斜筋麻痺、遺伝子多型、表現型、高解像度MRI、眼窩プリー、Listing平面、
眼球反対回旋

1. 研究開始当初の背景

多彩な表現型を有し発症頻度の比較的が多い上斜筋麻痺は、加齢とともに複視や眼精疲労の代償不全症状を招来する代表的な疾患にも関わらずその病因・病態は十分に解明されていない。

(1) 上斜筋麻痺は家族内の発症例もあることから遺伝的要因も考えられ、申請者らは過去に親子3組6名の上斜筋麻痺を対象に遺伝子変異を解析し、親子2組4人に共通してARIX遺伝子に153G>Aの1塩基変化を検出した。また親子ではない2人にPHOX2B遺伝子では1121A>Cの1塩基変化を認めている。候補遺伝子の多型と臨床所見との関係を解析することは、臨床的にも意義があると考えられる。

(2) 眼球運動を視線の動きとして捉えるのではなく、眼球の回旋中心を通る水平、垂直、前後の3軸まわりの回転運動として捉える3次元眼球運動解析は上斜筋麻痺の病態を解明するうえで有効な手段と考えられる。一般的に行われている3次元眼球運動解析にはコンタクトレンズにサーチコイルを組み込んだ方法が用いられているが、角膜に接着させる必要があり、侵襲性が強いために臨床に応用できないのが欠点である。この欠点を補う運動解析法が望まれる。

(3) 上斜筋麻痺では上斜筋筋腹、滑車、腱などに形態異常を合併する症例が比較的によくみられるが、臨床所見から上斜筋麻痺と診断された症例に占める形態異常の出現頻度については統計がない。外眼筋手術は必然的に眼筋周囲組織に何らかの影響を与える可能性があり、予測通りの矯正効果が得られない原因のひとつと考えられ、上斜筋麻痺に対して行われる斜筋手術の外眼筋に対す

る

影響を解析することは臨床的に重要と考える。

2. 研究の目的

(1) 遺伝学的解析：上斜筋麻痺の原因を調べるために、滑車神経・核の形成に関わるARIX遺伝子とPHOX2B遺伝子に加えてAxenfeld-Rieger症候群やPeter症候群などの緑内障関連遺伝子のPITX2遺伝子やFOXC3遺伝子の検索を行う。

(2) 眼窩MRI撮像解析：高解像度MRIで撮像した冠状断画像をもとに、上斜筋麻痺の4直筋プリーの位置を2次元座標に変換し正常者のそれと比較する。さらに、下斜筋、上斜筋手術の4直筋プリーの位置に対する影響を解析する。

(3) 3次元眼球運動解析：Synoptometerを使用して垂直、水平の注視方向における回旋偏位を計測し、注視方向に対する回旋偏位の比から回帰直線を導き、それをListing平面の傾斜角として算出する。

3. 研究の方法

(1) 遺伝学的解析：37名の特発性上斜筋麻痺を対象に、ARIX遺伝子とPHOX2B遺伝子のポリメラーゼ連鎖反応による増幅と塩基配列決定を行い、この2遺伝子の一塩基変化と上斜筋断面積比（患側/健側）、Bielschowsky頭部傾斜試験、他覚的回旋偏位との関係を解析した。

(2) 眼窩MRI撮像解析

① 上斜筋麻痺の上斜筋の形態解析

片眼上斜筋麻痺17例と正常被験者14例を対象にMRI撮像画像から上斜筋筋腹の最大断面積を算出し、正常被験者の上斜筋筋腹の最大断面積の2変量正規楕円(95%)から逸脱する症例を上斜筋萎縮と判定した。つぎに、患側に対する健

側上斜筋の断面積比を算出し、上斜筋萎縮を (+) と判定する基準断面積比を算出した。その後、先の 17 例を含む計 30 例の片眼上斜筋麻痺を対象に各病型における上斜筋萎縮 (+) の割合を解析した。

② 4 直筋プリーの解析

冠状断 MRI 撮像画像をもとに、7 名の正常被験者を対象に 4 直筋プリーの位置を計測したのち、10 名の上斜筋麻痺に対して行った下斜筋手術の 4 直筋プリーに対する影響を解析した。

(3) 3 次元眼球運動解析：先天性上斜筋麻痺 14 名、後天性上斜筋麻痺 6 名を対象に、yaw plane (鉛直軸を中心に回転する面) と pitch plane (水平軸を中心に回転する面) の Listing 平面の傾きを解析するために、垂直、水平 ± 30°、20°、10°、0° の計 13 点の注視方向で回旋偏位を Synoptometer (Oculus) を用いて測定し、測定結果から回帰直線の傾き (回旋偏位° / 注視眼位) を算出し、Listing 平面の傾きとして解析した。

(4) 眼球反対回旋の解析：上斜筋麻痺 33 例と正常被験者 11 名を対象に、CCD カメラ、照明、レーザーホログラムを装備した頭部搭載型カメラを考案し、それを頭部に固定したのち、ランダムな順序で右方向に 0~50° の傾斜頭位をとらせて右眼前眼部をデジタル撮影した。固視目標の角膜反射像と任意の虹彩紋理の座標のなす角度を画像計測し、頭部傾斜と眼球反対回旋の角度との関係を解析した。

4. 研究成果

(1) 遺伝学的解析

AR1X と PHOX2B 遺伝子のどちらか一方、または両者の遺伝子多型を認める症例では患眼の健眼に対する上斜筋断面積サイズ比が有意に

大きく、上斜筋の低形成を示す症例の割合が少なくなることを明らかにした。

(2) 眼窩MRI 撮像解析

① 上斜筋麻痺の上斜筋の形態解析

8 例 (47%) に萎縮を認めた。萎縮群の平均断面積比 (患側/健側) は、0.49 であった。萎縮 (-) 群のそれは 0.98 となり、正常被験者と有意差がなかった。以上の結果から断面積比が 0.75 以下は萎縮 (+) と判定され、片眼性の上斜筋麻痺の約 50% に上斜筋の萎縮を認めた。

② 4 直筋プリーに対する斜筋手術の影響

日本人の 4 直筋プリーの位置と白人のそれとの間に差がないこと、下斜筋前転をのぞく下斜筋後転、上斜筋前部前転手術が 4 直筋プリーに対して影響しないことを明らかにした。

(3) 3 次元眼球運動解析

垂直、水平、回旋偏位のパラメータから Listing 平面を 3 次元的に解析できた。

① 上斜筋麻痺の Listing 平面

Yaw plane の Listing 平面の傾きの平均値 (SD) は、先天性 -0.057 (0.12)、後天性 0.056 (0.13) で逆向きであった。pitch plane のそれは先天性 -0.037 (0.037)、後天性 -0.0072 (0.019) であり、いずれも上方が手前で下方が奥に傾斜していた。この結果は先天性では下斜筋の拘縮による下斜筋過動、後天性では上斜筋の遅動を示し、yaw plane の結果は上斜筋の下転作用が内転位で、また外転位で内方回旋作用が強まることを示した。

② Listing 平面に対する手術の影響

術前の傾斜の平均は -0.0054 であり、術後は 0.037 となり、相対的に上方よりも下方視の外方回旋偏位が増大する傾向を示した。上斜筋麻痺に対する下斜筋後転術は、Listing 平面の傾きを変化させることを明らかにした。

(4) 眼球反対回旋の解析

患側傾斜の眼球反対回旋量は健側傾斜のそれよりも有意に小さく[6.3° (3.5) vs 11.3° (3.9)], 正常被験者のそれよりも有意に小さくなった。また患側傾斜と正中頭位の上下偏位の差と患側傾斜の眼球反対回旋量との間には有意な相関を認めた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計8件)

- ① 河野玲華, 大月 洋. 上斜筋萎縮・低形成の定量的判定基準値の検討, あたらしい眼科, 査読有, 2012 (印刷中)
- ② Okubo S, Matsuo T, Ohtsuki H. Phenotype-phenotype and genotype-phenotype correlation in patients with idiopathic superior oblique muscle palsy, J Hum Genetics, 査読有, 57(2), 2012, 122-129
- ③ Kishimoto F, Hasebe S, Naito Y, Ohtsuki H. Time trade-off utility analysis for surgical intervention in comitant strabismus, glaucoma and cataract, Acta Medica Okayama, 査読有, 66(3), 2012, 191-201
- ④ Kishimoto F, Ohtsuki H. Comparison of VF-14 scores among different ophthalmic surgical interventions, Acta Medica Okayama, 査読有, 66(2), 2012, 101-110
- ⑤ 宮田 学, 長谷部 聡, 大月 洋. Synoptophoreを用いたListing平面の3D表現の試み, あたらしい眼科, 査読有, 28(6), 2011, 895-989
- ⑥ Okanobu H, Kono R, Ohtsuki H. Effects of oblique muscle surgery on the rectus muscle pulley, Jpn J Ophthalmol, 査読有, 55(5), 2011, 514-524
- ⑦ Kishimoto F, Hasebe S, Ohtsuki H. Effects of inferior oblique muscle-weakening surgery on the Bielschowsky head-tilt

phenomenon in patients with superior oblique palsy habitually fixating with the paretic eye, Jpn J Ophthalmol, 査読有, 55(5), 2011, 525-533

- ⑧ Hamasaki I, Hasebe S, Furuse T, Ohtsuki H. Relationship between static ocular counterroll and Bielschowsky head tilt phenomenon, Invest Ophthalmol Vis Sci, 査読有, 51(1), 2010, 201-206

[学会発表] (計21件)

- ① 河野玲華, 大月 洋. 強度近視眼 LR-SR バンドと眼球運動障害との関係, 第66回日本臨床眼科学会, 2012年10月25日, 京都市
- ② 河野玲華. 上斜筋麻痺の画像診断, 第66回日本臨床眼科学会, 2012年10月25日, 京都市
- ③ 宮田 学, 中原龍一, 長谷部 聡, 古瀬 尚, 濱崎一郎, 大月 洋. 3Dテレビを用いた立体感覚の定量的分析, 第116回日本眼科学会総会, 2012年4月6日, 東京
- ④ 濱崎一郎, 古瀬 尚, 宮田 学, 長谷部 聡, 大月 洋. 上斜筋ミオキミアにおける眼球運動の3次元画像解析, 第116回日本眼科学会総会, 2012年4月6日, 東京
- ⑤ 松尾俊彦, 大久保小百合, 大月 洋. 特発性(先天性)上斜筋麻痺の遺伝型と表現型との関係, 日本人類遺伝学会・第56回大会, 2011年11月9日, 千葉市
- ⑥ 松尾俊彦, 大久保小百合, 大月 洋. 特発性(先天性)上斜筋麻痺の遺伝型と表現型との関係, 遺伝医学セミナー, 2011年9月9日, 大阪市
- ⑦ 岸本典子, 大月 洋. 眼窩結合組織の機能解析 加齢の影響, 第57回岡大眼科学教室同門会学術講演会, 2011年6月5日, 岡山市
- ⑧ 古瀬 尚, 大月 洋. 上斜筋ミオキミア,

第57回岡大眼科学教室同門会学術講演会，
2011年6月5日，岡山市

⑨ 宮田 学，志羅美恵，長谷部 聡，大月 洋。
回旋斜視の視空間覚，第57回岡大眼科学教室同門会学術講演会，2011年6月5日，岡山市

⑩ 大久保小百合，松尾俊彦，大月 洋。片眼性先天上斜筋麻痺の表現型と遺伝型，第57回岡大眼科学教室同門会学術講演会，2011年6月5日，岡山市

⑪ 岸本典子，大月 洋。眼窩結合組織の眼球運動への関与における加齢の影響を探る，第115回日本眼科学会総会，2011年5月12日，東京

⑫ 濱崎一郎，長谷部 聡，大月 洋，Zee DS。上斜筋麻痺モデルにおける眼筋固有知覚と眼位との関係，第115回日本眼科学会総会，2011年5月12日，東京

⑬ 大久保小百合，松尾俊彦，長谷部佳世子，志羅美恵，糸島笑美，大月 洋。先天上斜筋麻痺の表現型とARIX，PHOX2B遺伝型との関係，第115回日本眼科学会総会，2011年5月12日，東京

⑭ 河野玲華，岡信宏隆，大月 洋，三宅講二，河野克二。上斜筋腱のMRI形態解析，第64回日本臨床眼科学会，2010年11月11日，神戸市

⑮ 宮田 学，志羅美恵，長谷部 聡，大月 洋。上斜筋麻痺におけるListing平面の3次元解析，第64回日本臨床眼科学会，2010年11月11日，神戸市

⑯ Kishimoto F, Ohtsuki H. Influence of intermuscular septum on eye movement. The 33rd World Ophthalmology Congress, June 5-9, 2010, Berlin, Germany

⑰ 岸本典子，藤井千晶，森岡 悟，大月 洋。眼筋周囲結合組織の機能を探る，第56回岡大眼科学教室同門会学術講演会，2010

年
5月23日，岡山市

⑱ 河野玲華，大月 洋。MRIによる上斜筋の形態解析，第56回岡大眼科学教室同門会学術講演会，2010年5月23日，岡山市

⑲ 宮田 学，志羅美恵，長谷部 聡，大月 洋。斜視手術によるListing平面の変化，第56回岡大眼科学教室同門会学術講演会，2010年5月23日，岡山市

⑳ 岸本典子，森岡 悟，大月 洋。眼球運動における筋間膜の作用を探る，第114回日本眼科学会総会2010年4月17日，名古屋市

㉑ 宮田 学，長谷部 聡，志羅美恵，大月 洋。下斜筋後転術のListing平面への影響，第114回日本眼科学会総会、2010年4月17日，名古屋市

[図書] (計1件)

河野玲華。文光堂，視機能pulleyと眼球運動の関係は，眼のサイエンス 眼疾患の謎 根木 昭・田野保雄・大橋裕一・坪田一男・大鹿哲郎編，2010，249-251

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大月 洋 (OHTSUKI HIROSHI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70093672

(2) 研究分担者

宮田 学 (MIYATA MANABU)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号：00548505

河野 玲華 (KONO REIKA)
岡山大学・医学部・客員研究員
研究者番号：40301296

(3) 連携研究者