

異常眼球運動を伴った正常眼圧緑内障の若年例

吉田由紀子¹⁾, 杉山 哲也²⁾, 菅澤 淳²⁾, 中島 正之²⁾, 池田 恒彦²⁾, 宇都宮啓太³⁾¹⁾宇治川病院眼科, ²⁾大阪医科大学眼科学教室, ³⁾大阪医科大学放射線科学教室

要 約

背 景：異常眼球運動を合併した正常眼圧緑内障 (NTG) の若年例を経験したので報告する。

症 例：22 歳, 男性。両眼の視神経乳頭陥凹および視野異常のため正常眼圧緑内障の疑いで精査中, 眼球運動の異常を指摘された。日内変動測定を含めた眼圧値は 21 mmHg 以下で, 隅角検査では正常開放隅角であった。頭蓋内病変の検索を行ったところ, 磁気共鳴画像 (MRI) 上は明らかな異常所見はみられず NTG と診断されたが, ¹²³I-iodoamphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP SPECT) において, 後頭葉血流の低下がみられた。また, 眼球電図

(EOG) において水平方向の滑動性眼球運動の異常がみられた。初診から 2 年後, 視野検査にて悪化がみられたが, 眼球運動異常には明らかな変化はみられなかった。

結 論：NTG で脳血流や眼球運動異常を有する症例が存在することから, 少なくとも一部の NTG では何らかの中枢性異常が関与する可能性が示唆された。(日眼会誌 110: 477—483, 2006)

キーワード：正常眼圧緑内障, 異常眼球運動, 中枢性異常, 脳血流

A Case of Normal-tension Glaucoma with Impaired Eye Movements in a Young Patient

Yukiko Yoshida¹⁾, Tetsuya Sugiyama²⁾, Jun Sugasawa²⁾,
Masayuki Nakajima²⁾, Tsunehiko Ikeda²⁾ and Keita Utsunomiya³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Ujigawa Hospital²⁾Department of Ophthalmology, Osaka Medical College³⁾Department of Radiology, Osaka Medical College

Abstract

Background : We report a case of normal-tension glaucoma (NTG) with impaired eye movements in a young patient.

Case : A 22-year-old man with enlarged optic disc cuppings and visual field defects was suspected to have NTG, and was found, upon examination, to have impaired eye movements. Intraocular pressure recordings, including diurnal variation, were under 21 mmHg. Gonioscopic findings were normal. Magnetic resonance image (MRI) showed no particular findings. The patient was diagnosed with NTG. Using the ¹²³I-iodoamphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP SPECT), decreased cerebral blood flow was detected in the patient's occipital lobe and an electro-oculogram

showed impaired eye movements during smooth pursuit. The patient's visual field defects have increased over the last two years, but, no accompanying change in his eye movements has been observed.

Conclusion : The patient in this case has NTG with impaired eye movements and decreased cerebral blood flow suggesting that some disorder of the central nervous system may be one of the causative mechanisms of NTG.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 477—483, 2006)

Key words : Normal-tension glaucoma, Impaired eye movements, Disorders of central nervous system, Cerebral blood flow

別刷請求先：611-0042 宇治市小倉町老ノ木 31 宇治川病院眼科 吉田由紀子
(平成 17 年 4 月 22 日受付, 平成 17 年 10 月 20 日受理)

Reprint requests to : Yukiko Yoshida, M. D. Department of Ophthalmology, Ujigawa Hospital, 31 Oinoki, Ogura-cho, Uji 611-0042, Japan

(Received April 22, 2005 and accepted in revised form October 20, 2005)

I 緒 言

緑内障は多因子による疾患であり、眼圧をはじめ虚血、遺伝子、近視、免疫などいくつかの因子が発症に関わっているとされている¹⁾。中でも正常眼圧緑内障(NTG)は視神経の脆弱性がその病態を特徴づけており、「視神経疾患」としての捉え方もされつつあるが、その成因にはまだ不明な点が多い。NTGに片頭痛を合併する頻度が高いこと^{2)~4)}、アルツハイマー病やパーキンソン病と緑内障との関連を示す報告がなされていること^{5)~9)}などから、最近NTGの発症や進展に中枢性の要因が関与している可能性が考えられている。今回我々は、正常眼圧緑内障の疑いで精査中に滑動性眼球運動の異常を指摘され、脳血流検査にて異常がみられた若年男性の1例を経験したので報告する。

II 症 例

患 者：22歳，男性。

主 訴：両眼視野異常。

現病歴：2002年7月，コンタクトレンズの処方希望し近医を受診したところ，両眼の視神経乳頭陥凹拡大とハンフリー視野検査における両眼の感度低下を指摘され，精査加療目的にて大阪医科大学眼科を紹介受診と

なった。

既往歴・家族歴：特記すべきことはない。

初診時所見：視力は右眼0.01(1.0×S-9.0D⊂cyl-0.75D Ax 10°)，左眼0.01(1.0×S-9.0D⊂cyl-0.75D Ax 180°)で，眼圧は右眼16 mmHg，左眼17 mmHg，眼圧日内変動測定では右眼15~20 mmHg，左眼13~18 mmHgであった。細隙灯顕微鏡検査では前眼部・中間透光体に異常なく，隅角は両眼とも開放隅角で異常所見なく，眼底にはC/D比が右眼0.5，左眼0.6の視神経乳頭陥凹，また，右眼では7時から8時方向，左眼では3時から5時方向にかけて乳頭辺縁部の菲薄化とほぼそれに一致した神経線維層欠損(NFLD)がみられた(図1)。ハンフリーおよびGoldmann視野検査では両眼に鼻側階段を認めた(図2A, B)。

瞳孔は正円，対光反応は迅速で眼位に異常はなかった。自覚症状はなかったが，視診では水平方向の眼球運動があまりスムーズではなかったため，眼球電図(EOG)を行った。EOG上，眼球運動制限はなかったが，水平方向の滑動性眼球運動において視標を追いかけてしまうと元に戻る動きがみられ，スムーズな追従が困難であった(図3)。頭蓋内病変の検索を行ったところ，磁気共鳴画像(MRI)では明らかな異常所見はみられなかったが，¹²³I-iodoamphetamine single photon emission

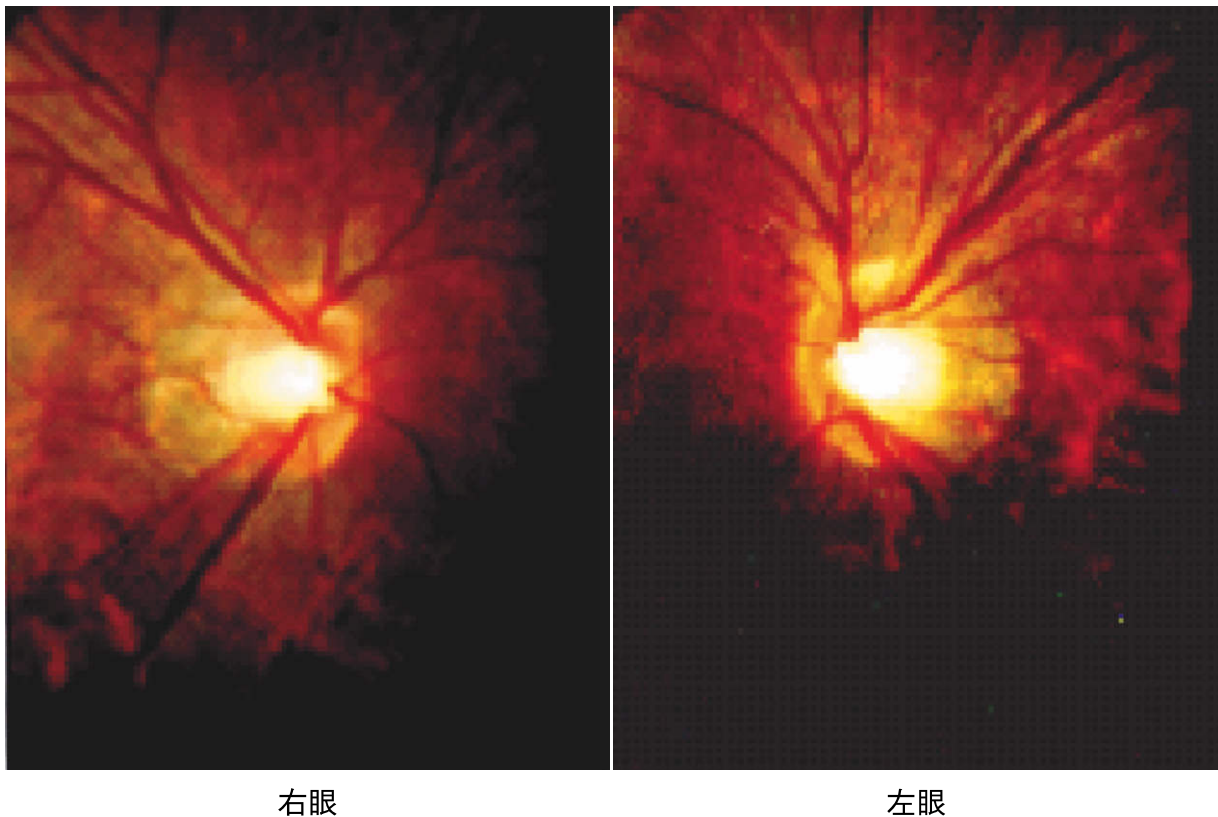


図1 初診時眼底写真。

網膜の近視性変化のため，やや不明瞭であるが，乳頭耳側下方の右眼7時から8時方向，左眼3時から5時方向にかけて神経線維層欠損(NFLD)がみられる。

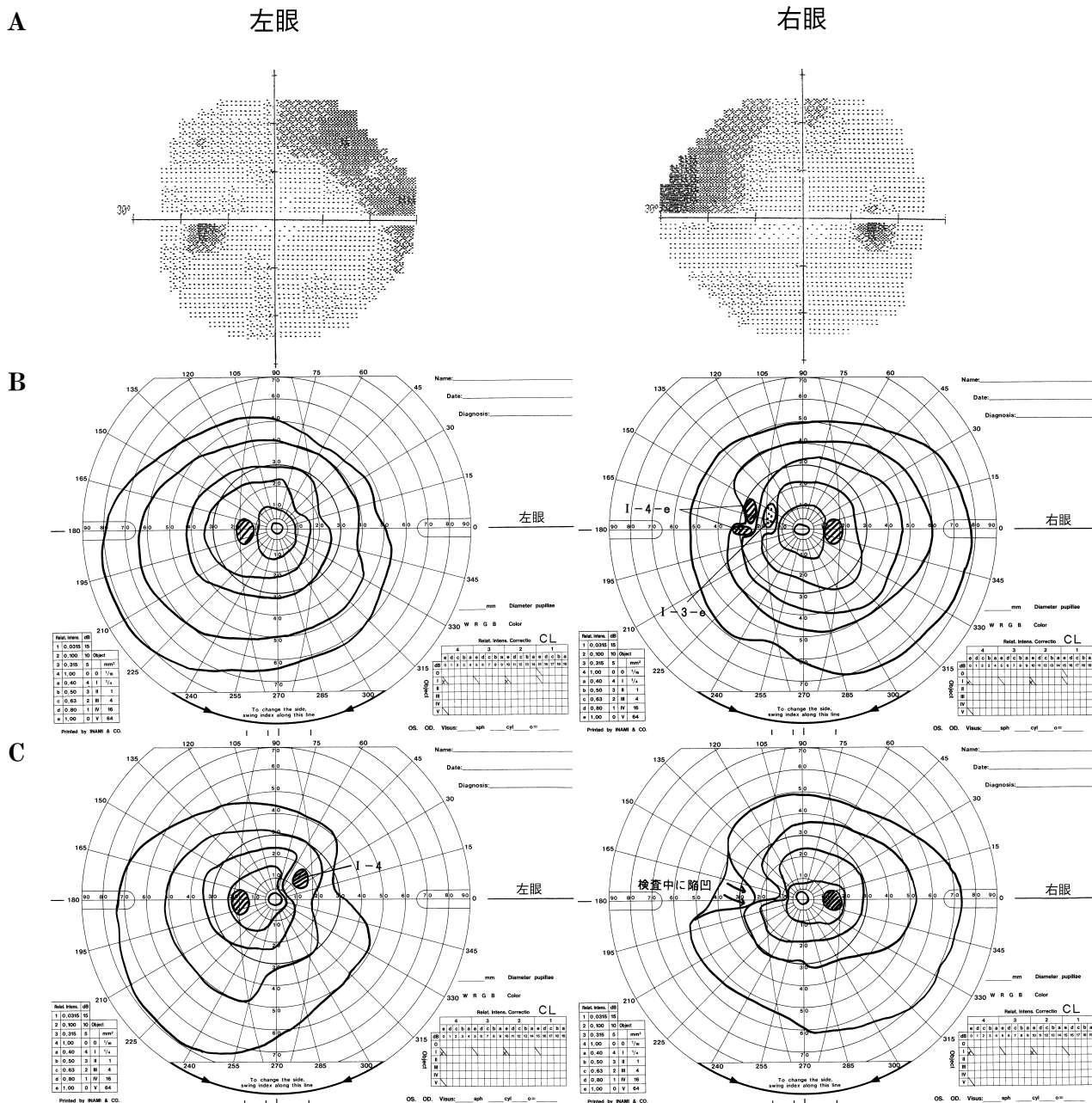


図 2 視野の経過。

A：初診時ハンフリー視野。

B：初診時 Goldmann 視野。両眼に軽度の鼻側階段がみられる。

C：初診 2 年後の Goldmann 視野。両眼の鼻側階段がやや進行。

computed tomography (^{123}I -IMP SPECT)において右後頭葉血流の低下がみられ、松田らの開発した easy Z-score Imaging System (eZIS)¹⁰⁾にてそれが確認された(図 4)。

経過：本症例は正常開放隅角で日内変動を含めた眼圧値が常に正常範囲(21 mmHg 以下)であったこと、緑内障性視神経乳頭変化とそれに対応する緑内障性視野変化があったこと、緑内障様視神経乳頭変化を惹起し得る頭蓋内・副鼻腔疾患がなかったことから NTG と診断し、2003 年 3 月からウノプロストン点眼による治療を

開始したが、点眼薬によるアレルギー性結膜炎を発症したため、約 1 か月後に投与を中止した。1% 塩酸カルテオロールに変薬したが、同様にアレルギー症状が出現したため投与を中止し、経過観察していた。初診から約 2 年後の 2004 年 8 月の Goldmann 視野検査にて悪化がみられ(図 2C)、眼圧値も low teens に維持することが困難になってきたため、ラタノプロストおよびチモロールの点眼治療を開始した。その間、眼球運動の異常にも特に変化はみられず、現在経過観察中である。

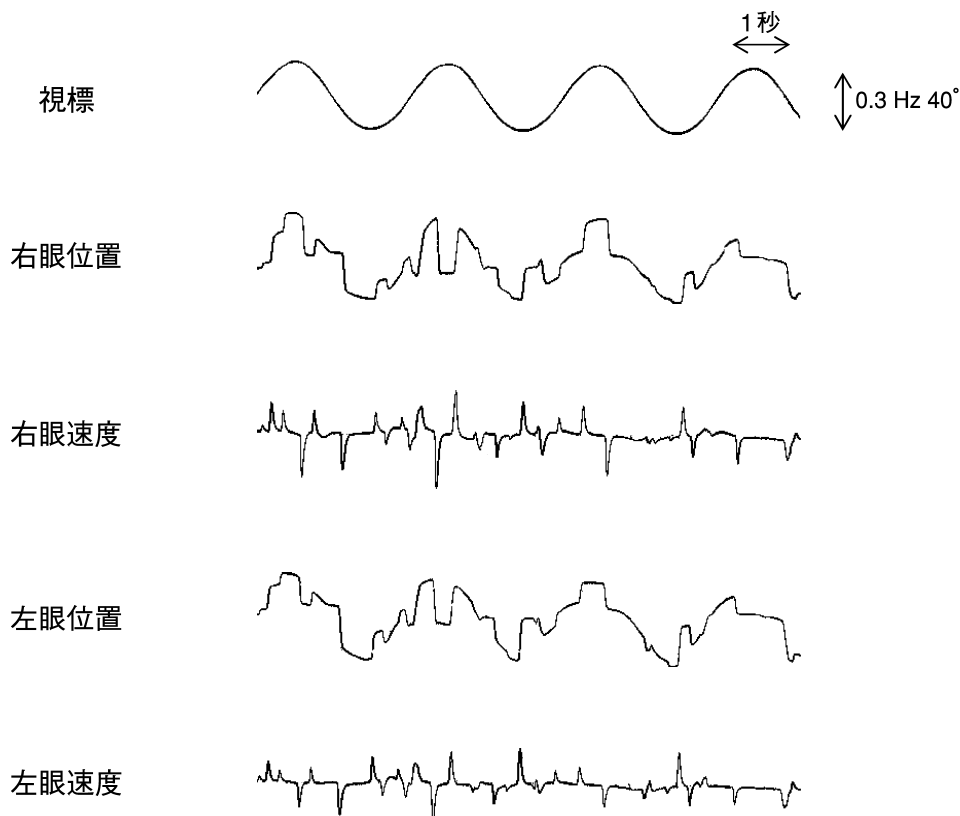


図 3 初診時、眼球電図(EOG).
水平方向の滑動性眼球運動の障害がみられた。

III 考 按

本例では NTG に合併して水平方向の滑動性眼球運動の異常がみられ、その原因検索のために行った脳血流検査で右後頭葉の血流低下が検出された。水平方向の滑動性眼球運動をコントロールしている中枢経路は後頭葉の視覚皮質(area V 1)から始まり、V 1 から後頭側頭接合部近くに位置する area V 5 (middle temporal area, MT) へと出力される¹¹⁾(図 5)。ここで眼球運動の運動情報がつくり出され、すぐ近くに位置する area V 5 a (middle superior temporal visual area, MST) へ、さらに前頭眼野(frontal eye field, FEF)、橋核の橋背外側核(dorsolateral pontine nucleus, DLPN)へと出力している。以下、DLPN からは主に対側の小脳片葉(flocculus)、傍片葉(paraflocculus)、小脳虫部(vermis)、前庭神経核(vestibular nucleus)、外転神経核(abducens nucleus)へという経路をたどっている。このように後頭葉には V 1、V 5 など滑動性眼球運動をコントロールする経路の始点があり、重要な役割を果たしているといえる。Positron emission tomography を用いて眼球運動時の脳血流を調べた O'Driscoll ら¹²⁾の報告では、固視時と比較すると滑動性眼球運動が起こる際、V 5、FEFs、中脳などで脳血流が増加しており、脳血流が眼球運動に与える影響も少なくないのではないかと考えられ

る。滑動性眼球運動をコントロールする経路は大変長く、経路のいずれかの部位に病変があると異常を来し得ると考えられている¹³⁾。今回の症例における異常眼球運動の直接的な原因は不明であるが、後頭葉血流が低下していたため、前述した経路がスムーズに機能せず、症状が現れた可能性も考えられる。

また、脳血流と緑内障の関係についても現在までいくつかの報告がある。Harris ら¹⁴⁾は経頭蓋ドップラーを用いて開放隅角緑内障患者群と正常対照群の脳血流速度を比較し、緑内障患者群の脳血流速度が有意に低いという結果を示した。彼らは、その結果が MRI を用いて NTG 患者の脳血流について検討した Stroman ら¹⁵⁾の報告とも一致することから、脳血流が不十分であることが緑内障性視神経症を形成する病因の一つであるかもしれないと述べている。Tutaj ら¹⁶⁾は脳血流にも自動調節能が存在する点に着目し、血圧変化に対する脳血流速度の変化を経頭蓋ドップラーを用いて測定し、緑内障患者における脳血流の自動調節能について検討している。NTG や原発開放隅角緑内障患者では正常対照群に比べ自動調節能が有意に低下しているという結果から、一部の緑内障患者では脳血管の機能不全による血流障害が存在するのではないかと推察している。我々は、¹²³I-I-MP SPECT を用いて NTG 患者の脳血流と視野異常の関係について検討した結果、視野障害と後頭葉血流の低

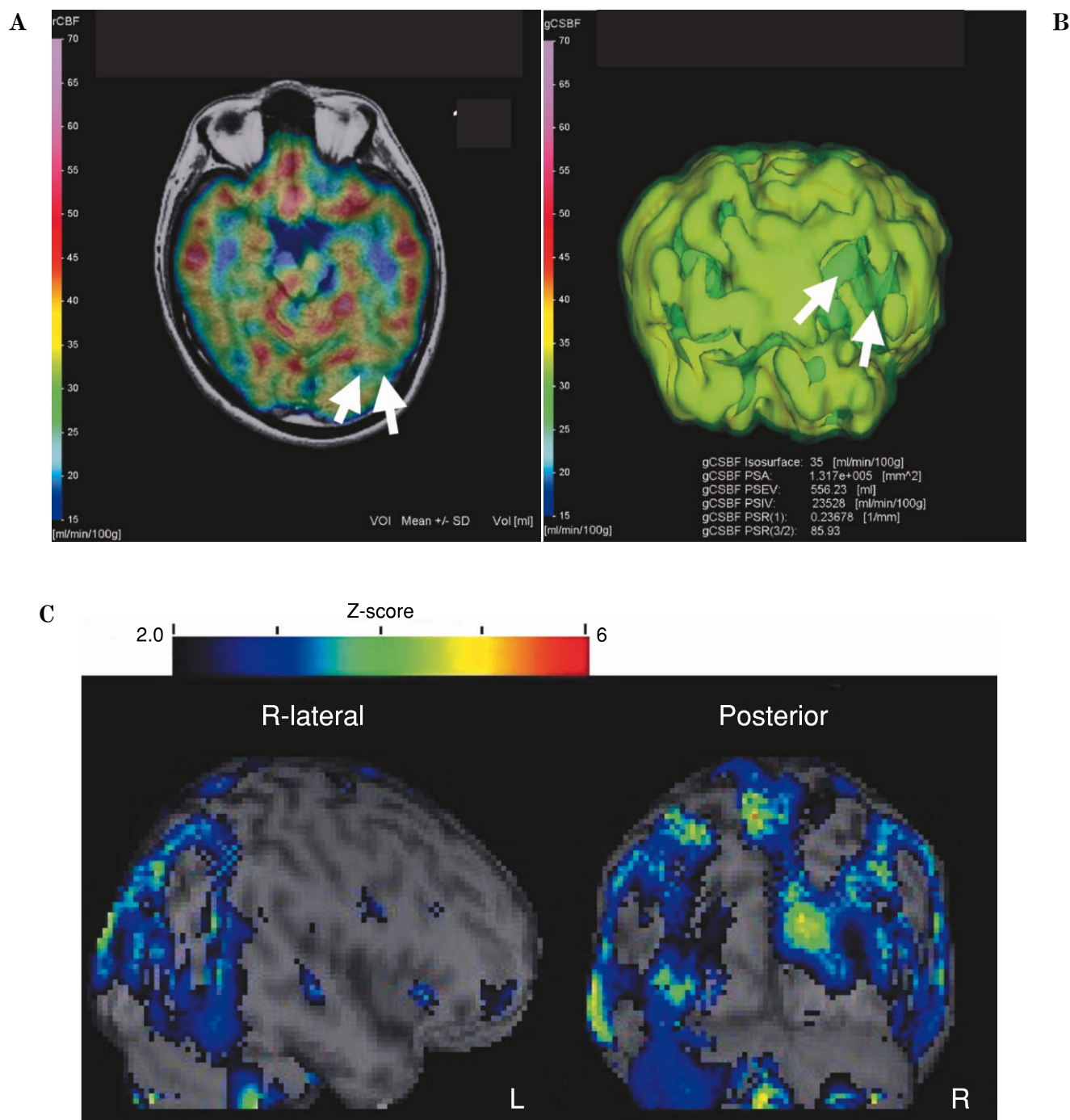


図 4 ^{123}I -iodoamphetamine single photon emission computed tomography (^{123}I -IMP SPECT), 初診時。

A：右後頭葉血流の低下がみられた。

B：血流値 35 ml/min/100 g の isosurface を 3 次元的に表示 (後方から観察した場合)。

C：easy Z-score Imaging System (eZIS) による結果表示でも後頭葉 (特に右側) の血流低下が確認できた。

下に相関がみられた (未発表データ)。このことから NTG の病状進行と脳血流の低下が少なからず関係しているのではないと思われる。近年、片頭痛患者に緑内障性視野欠損が多くみられること²⁴⁾、NTG 患者は正常者と比較して片頭痛を起こす頻度が高いこと³⁾、など片頭痛と NTG の関連性についても報告されているが、これらについても血流という点から考察されており、定期的に起こる片頭痛により脳血管や視神経とその周囲の脈

絡膜血管の攣縮が繰り返され、血流障害から緑内障性視神経症を惹き起こすのではないかと推察されている。

一方では、神経細胞のアポトーシスの観点からアルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病などの神経変性疾患と緑内障、とくに NTG との関連が注目されているが^{5)~9)}、我々は ^{123}I -IMP SPECT を用いて NTG 患者の脳血流を検討し、NTG 患者の約 20% で側頭・頭頂葉の血流低下が認められ AD パターンを示したことを見出し

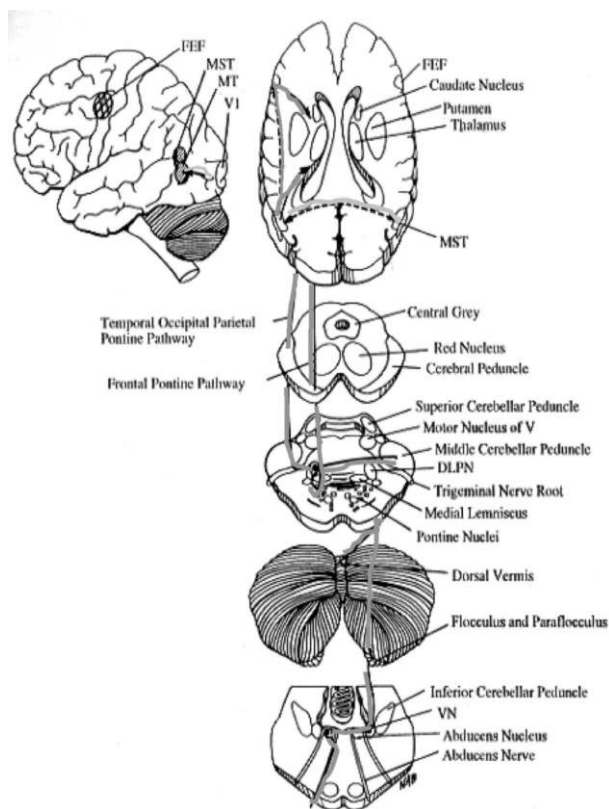


図 5 水平方向の滑動性眼球運動のコントロール。
(文献 11 より引用)

た¹⁷⁾。今回の症例における脳血流は AD パターンではなく、また脳(後頭葉)血流障害が NTG による視野欠損の結果、あるいは偶然合併していた可能性も完全には否定できないが、このように一部の NTG 症例に脳血流の異常がみられることは、NTG 発症のメカニズムを探るうえで大変興味深いことと思われる。また、今回の症例のような NTG と異常眼球運動の両者の合併については、筆者らの調べた限りでは現在まで報告がない。したがって、本症例も偶然に合併したものであったのか、何らかの関連があったのかは明らかではない。NTG の発症に関わる眼圧非依存因子には依然として不明な点が多く、本症例のように異常眼球運動や脳血流異常を伴う例では、その因果関係の有無について明確に述べることはできないが、アポトーシスや脳血流異常などの点においては AD や片頭痛など中枢性疾患と何らかの共通の因子が存在する可能性も予想され、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

本稿の要旨は、第 14 回日本緑内障学会で発表した。

文 献

- 1) 谷原秀信：正常眼圧緑内障に関する基礎研究。新家真，谷原秀信(編)：正常眼圧緑内障。金原出版，東京，205—211，1996。
- 2) Comoglu S, Yarangumeli A, Koz OG, Elhan AH,

- Kural G : Glaucomatous visual field defects in patients with migraine. *J Neurol* 250 : 201—206, 2003.
- 3) Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M : Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 129 : 102—104, 2000.
- 4) McKendrick AM, Vingrys AJ, Badcock DR, Heywood JT : Visual field losses in subjects with migraine headaches. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1239—1247, 2000.
- 5) Bayer AU, Ferrari F, Erb C : High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 47 : 165—168, 2002.
- 6) Bayer AU, Othmar N, Keller ON, Ferrari F, Maag KP : Association of glaucoma with neurodegenerative disease with apoptotic cell death : Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol* 133 : 135—137, 2002.
- 7) Bayer AU, Ferrari F : Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. *Eye* 16 : 209—212, 2002.
- 8) Tatton W, Chen D, Chalmers-Redman R, Wheeler L, Nixon R, Tatton N : Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease : anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Surv Ophthalmol* 48 [Suppl 1] : 25—37, 2003.
- 9) Copin B, Brezin AP, Valtot F, Dascotte JC, Bechetoille A, Garchon HJ : Apolipoprotein E-promoter single-nucleotide polymorphisms affect the phenotype of primary open-angle glaucoma and demonstrate interaction with the myocilin gene. *Am J Hum Genet* 70 : 1575—1581, 2002.
- 10) 松田博史：新しい脳血流 SPECT の画像統計解析法 (easy Z-score Imaging System : eZIS) の有用性. *INNERVISION* 17, No 11 : 97—103, 2002.
- 11) Leigh RJ, Zee DS : The neurology of eye movements (3 ed). Oxford university press, New York, 234—237, 1999.
- 12) O'Driscoll GA, Wolff AL, Benkelfat C, Florencio PS, Lal S, Evans AC : Functional neuroanatomy of smooth pursuit and predictive saccades. *Neuroreport* 11 : 1335—1340, 2000.
- 13) Burde RM, Savino PJ, Trobe JD : Clinical decisions in neuro-ophthalmology. The C. V. Mosby Company, St. Louis, 132—137, 1985.
- 14) Harris A, Zarfati D, Zalish M, Biller J, Sheets CW, Rechtman E, et al : Reduced cerebrovascular blood flow velocities and vasoreactivity in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 135 : 144—147, 2003.
- 15) Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, Cure JK, Olinger RE : Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 113 : 168—172, 1995.
- 16) Tutaj M, Brown CM, Brys M, Marthol H, Hecht

- MJ, Dutsch M**, et al : Dynamic cerebral auto-regulation is impaired in glaucoma. J Neurosci 220 : 49—54, 2004.
- 17) **Sugiyama T, Utsunomiya K, Ota H, Ogura Y,**

Narabayashi I, Ikeda T : Comparative study of cerebral blood flow in patients with normal-tension glaucoma and control subjects. Am J Ophthalmol 141 : 394—396, 2006.
