

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	清河 慈
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 1070 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	The Prevalence of Brain Abnormalities in Japanese Patients with Optic Nerve Hypoplasia. (日本の視神経低形成患者における中枢神経異常合併頻度)
論文審査委員	主査 教授 齋藤 昭彦 副査 教授 石川 浩志 副査 准教授 河内 泉

博士論文の要旨

緒言

視神経低形成は視神経先天異常で最多(Brodsky MC)で、欧米では出生 10 万人中 7.1 人~10.9 人の頻度で見られる。片眼性、両眼性いずれでも中枢神経異常を合併し、脳性麻痺、てんかん、皮質異所形成、裂脳症、脳室周囲白質軟化症、びまん性脳軟化症、septo-optic dysplasia (SOD)、クモ膜嚢胞などが報告されている。SOD は、視神経低形成、大脳正中構造異常 (透明中隔または脳梁の形成不全)、下垂体機能低下症を 3 徴とし、そのうち 2 つを満たすと診断される症候群である。視神経低形成に合併する中枢神経異常の頻度について、眼科医の立場から調査した報告は欧米ではみられるが、本邦における詳細な報告はない。本研究の目的は日本の視神経低形成患者の中枢神経異常の合併頻度について調査することである。

対象と方法

2004 年 1 月から 2015 年 12 月までに新潟大学医歯学総合病院眼科外来を受診し、視神経低形成と診断した 20 例を後ろ向きに調査した。4 例は頭部 MRI を行っておらず除外した。年齢、性別、患側、初発症状、最高視力、MRI での中枢神経異常 (視神経低形成は除く) について調査した。視神経低形成の診断は、検眼鏡的に小乳頭または全周性の double ring sign があることを 2 人以上の眼科医が確認し行った (図 1)。MRI での細かい視神経所見は補助診断とした (図 2)。頭部 MRI 結果は下垂体形態異常、大脳正中構造異常 (透明中隔欠損、脳梁欠損)、大脳半球異常について、神経眼科医、放射線科医による読影結果をもとに評価した。下垂体の形態的もしくは機能的異常、大脳正中構造異常のいずれかまたは両方を合併している場合、Septo-optic dysplasia (SOD) と診断した。SOD の診断基準に基づき、視交叉の扁平がみられた場合は大脳正中構造異常ではなく視神経低形成に含めた。この後ろ向き研究は、新潟大学の新潟大学の機関審査委員会/倫理委員会 (登録番号 2019-0335) によって承認され、ヘルシンキ宣言の教義に従いました。

結果

視神経低形成は 16 例 27 眼に見られ、両側が 11 例、片側が 5 例、眼科初診時年齢は 4.7 ± 7.3 歳 (平均

±標準偏差) (0ヶ月から28.5歳、中央値2.4歳)、男性4例、女性12例であった。初発症状は、視力不良11例、斜視8例、眼振5例で、無症状だが視神経乳頭異常で紹介された症例が2例で、最高視力は光覚なしから1.2。中枢神経異常は形態異常、機能異常を含めて16例中7例(43.8%)に見つかった(表1)。中枢神経異常の内訳は、透明中隔欠損が3例、脳梁形成異常が2例、下垂体機能低下症が3例、出生時から神経発達異常がみられた重度大脳形成異常2例(図3)、West症候群2例であった。下垂体機能低下症を合併している3例は全例でホルモン補充療法を行われていた。6例では下垂体機能の血液検査が行われていた。MRIでの中枢神経異常が見られた7例のうち5例では胎児期または乳児期からの全身症状があった。このような全身症状がない11例のうち2例(18.2%)で中枢神経形態異常、具体的には透明中隔欠損が見られている。16例中6例(37.5%)がSODと診断された。視神経低形成の他に、2例は下垂体機能異常、3例は正中構造異常、1例は下垂体機能異常と正中構造異常の両方が見られた。

症例報告

5ヶ月女児(症例番号4)

視神経低形成と透明中隔欠損があるが、胎児期、乳幼児期からの全身症状はない症例で、斜視と眼振の主訴で両親と眼科を受診した。内斜視と両眼の眼振が見られた。視力は右光覚なし、左20/180(Tellar acuity cards)で眼底診察では両眼の小乳頭、double-ring signを伴う視神経低形成がわかった。1歳で行ったMRIで透明中隔欠損が明らかになり(図4)、SODと診断された。成長ホルモン低下症を見逃さないよう、身長、体重も含めて経過観察中である。

考察

本研究では、日本の視神経低形成に合併する中枢神経異常の頻度を単一施設で調査した。本研究でみられた中枢神経異常は、West症候群、大脳皮質形成異常、下垂体機能低下症、透明中隔欠損、脳梁形成異常と既に報告されているもの以外の合併症はみられなかった。頭部MRIでみつかった形態異常と、臨床所見と既往歴から特定した機能異常から、中枢神経異常合併頻度は43.7%(7/16例)であった。

Brodsky MCの報告では、米国の視神経低形成症例の中枢神経異常合併頻度は75%と本研究より高い。この違いは、対象者の基準が同一ではないこと、人種の違いが関連している可能性がある。Brodsky MCの研究では、眼底診察から軽度視神経低形成と部分低形成と診断した症例、両眼とも視力良好な症例は除外されている。本研究では軽度視神経低形成と視力良好症例も含まれている。Chengらの台湾の報告では8例全例で大脳正中構造異常が見られたとしているが患者数が少ない。また、Chengらは対象の基準を水平乳頭径と乳頭黄斑距離の比が0.35以下としている。SkarfとHoytの報告では、両眼性で視力低下と眼振のある視神経低形成症例の78%に眼外の発達異常があるのに対して、視力良好で片眼性または両眼の部分低形成の症例では21%で、すべての視神経低形成症例で眼外発達異常が見られる頻度は43/93(46.2%)と報告している。

一方、本研究で胎児期や乳児期からの全身症状のない症例に限定すると、中枢神経異常合併頻度は18.2%(2/11例)であった。このことから、たとえ全身症状がなくても視神経低形成患者では中枢神経異常がある可能性をMRIで評価するべきであると言える。しかし小児のMRIではしばしば鎮静が必要で有害事象のリスクがあり、眼科医は経験のある小児科医の協力を得る必要がある。

本研究のSODの頻度は37.5%(6/16例)で、6例中3例は下垂体機能低下症がありホルモン補充療法を受けていた。この下垂体機能低下症の3例中2例は、MRIで下垂体の形態的異常は見られなかった。下垂体機能低下症を合併する視神経低形成患者のMRI検査結果について3つの報告があり、下垂体の形態的異常が見つかる頻度はそれぞれ96%、88%、54%となっている。このことは下垂体機能低下症患者でMRIを行っても必ずしも下垂体形態異常が見つかるわけではないと言える。視神経低形成に合併する下垂体機能低下症は、成長ホルモン低下、甲状腺機能低下症、副腎ホルモン低下、尿崩症、性腺刺激ホルモン低下が報告されている。成長ホルモン低下、甲状腺機能低下は多くの場合2歳までに診断されるが、性腺刺激ホルモン低下は思

春期まで症状が現れない。そのため、SOD や下垂体機能低下症のある患者では長期間の経過観察が必要である。

本研究では、初発症状は視力不良が最も多く、次に斜視、眼振であった。これらの症状は、視神経異常を含む、視力を脅かすさまざまな小児疾患で見られる症状である。一方、2症例（症例番号1と12）13歳と28歳は、視神経の精査目的に紹介となっているが、無症状であった。しかし症例番号1は、新生児期の無呼吸の精査から、MRI 異常を伴う下垂体機能低下症と診断されている。視神経低形成では視力良好であっても中枢神経異常がないか検査することが重要である。

本研究での限界は単一施設で症例数が少ないことであり、症例を増やし再調査する予定である。しかし本研究では、中枢神経異常合併頻度は低くなく、全身症状のない症例でも合併していたことが明らかになった。視神経低形成のマネジメントでは治療の必要な下垂体機能低下症を確認することが重要である。しかし、MRI では必ずしも下垂体異常が見つかるわけではないため、長期間の経過観察が必要である。

審査結果の要旨

視神経低形成（ONH）は視神経の先天異常で、中枢神経異常を合併することが知られている。Septo-optic dysplasia (SOD) は、視神経低形成、大脳正中構造異常、下垂体機能低下症を3徴とし、そのうち2つを満たすと診断される症候群である。研究の対象は2004年1月から2015年12月までに新潟大学医歯学総合病院眼科外来を受診し、視神経低形成と診断し頭部MRIを行った16例27眼。年齢、性別、患側、初発症状、最高視力、MRI での中枢神経異常について調査した。

その結果、中枢神経異常は16例中7例（43.8%）に見られ、内訳は透明中隔欠損が3例、脳梁形成異常が2例、下垂体機能低下症が3例、出生時から神経発達異常がみられた重度大脳形成異常2例、West 症候群2例であった。16例中6例（37.5%）がSODと診断され、下垂体機能低下症を合併している3例は全例でホルモン補充療法を行われていた。一方、新生児・乳児期の全身症状のない症例での中枢神経異常合併頻度は18.2%（2/11例）であり、全身症状がなくても視神経低形成患者では中枢神経異常がある可能性をMRI で評価すべきである。

以上より、学位論文としての価値を認める。