

令和 6 年 5 月 19 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K12861

研究課題名（和文）視線解析から小児の間欠性外斜視の発症時期とその原因を明らかにする

研究課題名（英文）Clarification of the onset and cause of intermittent exotropia in children: an eye tracker study

研究代表者

三原 美晴（Mihara, Miharū）

富山大学・学術研究部医学系・講師

研究者番号：40377263

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：間欠性外斜視（IXT）の小児群と斜視のない小児群の素早い視線移動の速度（衝動性眼球運動＝サッケード）を比較したところ、両群で水平方向サッケードの速度に有意な差が見られなかった。この小児での結果は、IXTの成人は斜視のない成人と比較して水平方向のサッケード速度が大きいという特徴とは異なっていた。サッケードは実行中の視覚フィードバックがない眼球運動だが、IXTのサッケードの特徴は先天的なものではなく、成長と共に徐々に形成されると考えられる。また、IXTの小児は斜視のない小児と比較して、眼球を内側に向けるサッケードが弱く、IXTの発症と輻湊（両眼を内に寄せる眼球運動）の発達との関連が考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間欠性外斜視の小児の水平サッケードを解析することで、成人と同様に正常でみられるはずの内転方向のサッケードの優位性が小児期から弱いこと、成人とは異なり、間欠性外斜視のサッケード速度は正常小児と有意な差がないことが判明した。計測が困難なことが多いが、小児期の斜視患者のサッケードを解析することで、成人のサッケードの研究だけではわからない間欠性外斜視の発症やその経過に与える影響の予測に役立つ研究成果であり、今後さらに発展する可能性が高い研究である。

研究成果の概要（英文）： We compared the peak velocity of horizontal saccadic eye movement (saccades) between the children with intermittent exotropia (IXT) group and the children without strabismus group. There was no significant difference in the peak velocity of saccades between the two groups. This result in children differed from the characteristic that adults with IXT had greater peak velocity of horizontal saccade than the adults without strabismus. Though saccades are eye movements without visual feedback during execution, the characteristics of IXT saccades could be not innate but formed gradually as development. Additionally, children with IXT were found to have weaker saccades of adduction compared to children without strabismus, suggesting a relation between the onset of IXT and the development of convergence.

研究分野：眼球運動、斜視、小児眼科

キーワード：間欠性外斜視 アイトラッカー 小児 サッケード 眼球運動

1. 研究開始当初の背景

外斜視は幅広い年齢層で見られ、本邦における近年の斜視患者の約 67%を占める。外斜視の中で、外斜視のときと斜視がない正常眼位のときが存在する間欠性外斜視は、小児斜視で最も多くみられる。視覚感受性期にある低年齢の小児期の斜視は、両眼視機能を障害することがあったり、整容的に目立つ場合は患児の心理社会的な影響を及ぼしたりすることもある。しかし小児の場合、斜視手術により眼位を矯正しても術後数ヶ月から数年の間に外斜視に戻る傾向があり、手術時期の設定や術後長期の眼位予測が難しい。この問題の解決の糸口は、間欠性外斜視の発症時期やメカニズムを、視覚生理学的な観点から調査することである。

間欠性外斜視は、小児を含め幅広い年齢で見られ斜視症例の多くを占めるにもかかわらず、その発症機序は不明である。古くからの提唱や成人外斜視の研究、動物実験などから、輻湊・調節・縮瞳が同時に起こる近見反応の不均衡や定位誤認がその病態に関与していると推測されている。しかし、こうした推測は成人症例や動物モデルでの知見に基づくものであり、間欠性外斜視患者の病態が先天的にあるのか、視機能の感受性期に発生するのかの検討はされていない。過去の報告から、外斜位・外斜視は成長に伴って増加すると考えられる(1歳6ヶ月で0.06%、3歳で0.32%、6~12歳で0.62%)。よって、この病態がいつから起こり、間欠性外斜視を引き起こすようになるかは小児期まで遡って調査する必要がある。

2. 研究の目的

- (1) 生後2ヶ月から12歳までの間欠性外斜視の小児と斜視のない小児の眼球運動をアイトラッカーで記録する。
- (2) 間欠性外斜視の小児の眼球運動を解析し、成人のデータ(我々のこれまでのデータや他の研究者のデータ)と比較することで、間欠性外斜視の眼球運動の病態が先天的にあるのか、視機能の感受性期を含む発達過程で発生するのかを検討する。
- (3) 斜視のない小児と間欠性外斜視の小児のデータを比較し、間欠性外斜視の発症がどの眼球運動に関連するのかの手がかりを検討する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

- ①手術前の間欠性外斜視患者(生後2ヶ月~12歳:富山大学附属病院受診患者で研究参加に同意を得られたもの)
- ②眼球運動障害および斜視がない正常者(生後2ヶ月~12歳:ボランティアで公募)
除外基準:矯正視力1.0未満、弱視の既往、眼位・眼球運動に異常をきたす可能性のある頭部・全身疾患を持つもの、研究参加に同意しないもの

(2) 眼球運動の記録方法と眼球運動タスク(図1)

- ①視線記録システム:アイトラッカーはViewPoint EyeTracker®(Arrington Research社)を用いて各眼球運動時の眼球位置データ(水平方向:X座標、垂直方向:Y座標)を取得する。眼球位置は暗瞳孔法で、両眼の瞳孔中心をサンプリングレート220Hzで常時追跡して得られる。乳児など頭部固定が困難な場合は、ウェアラブルタイプのアイトラッカーを使用する。なお、キャリブレーションはグリッドタイプの9点で、研究対象者ごとに行う。
- ②眼球運動タスク:頭部を固定し、裸眼で角膜頂点から40cm離れたモニターに提示された視標を明視できる状態で、研究対象者ごとに以下の眼球運動タスクを行なってもらう。計測前に、簡単にデモンストレーションを行って理解したことを確認した上で、小児が飽きたり疲労させないように留意する。

サックード(衝動性眼球運動):モニター中心に提示された中心固視標を見る。しばらくすると、中心から水平方向に 18.3° 離れた左右のいずれかに、図に示したタスク視標が提示する。タスク視標が提示されたら直ちに、素早く中心の視標からタスク視標に視線を移動させる(サックード)。タスク視標は左右の各方向5回ずつ、ランダムな順序で提示される。

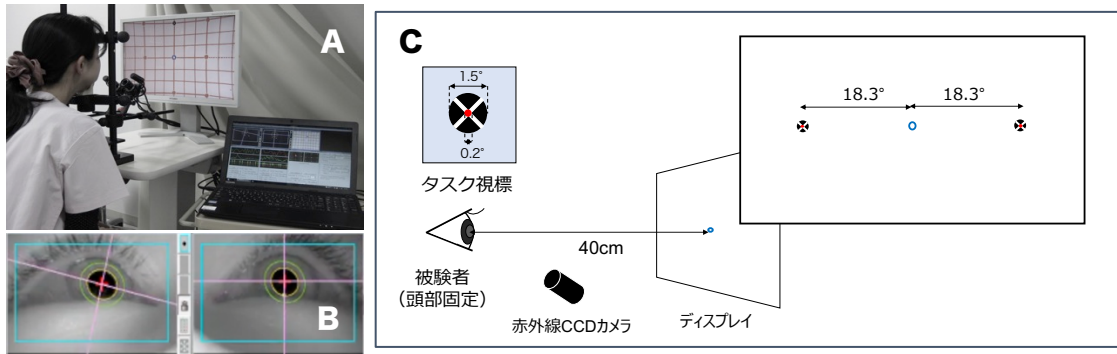


図1.ViewPoint EyeTracker®で視線計測 (A), CCD カメラの映像(B), 視線計測の模式図とサッケードタスク(C)

(3) 解析方法

記録した経時的な眼球位置データを以下のように解析する。

【サッケード (図2)】水平方向に出現した視標に素早く視線を移動させた際の眼球運動の①最大速度 (Peak Velocity:PV) ②Gain (サッケードの振幅とタスク視標の移動幅の比)

これらを斜視のない小児と間欠性外斜視の小児の間で比較し、その同異について検討する。

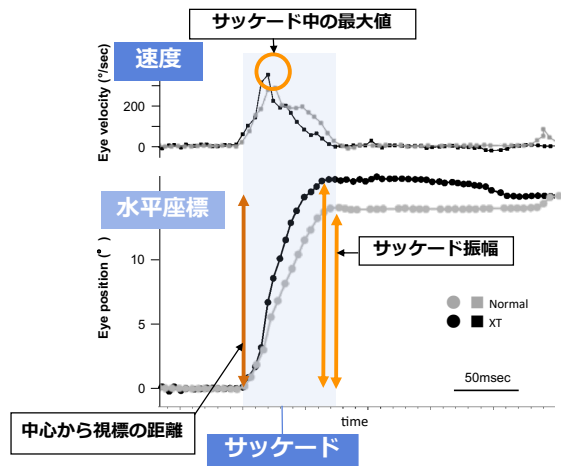


図2. サッケードの解析方法

4. 研究成果

(1) 低年齢児の計測困難と小児の解析可能率

0歳から3歳の小児では、覚醒下での頭位の制御が困難であることが予想された。無理に頭位を制御すると啼泣や激しく抵抗する児がほとんどのため視線計測できない。そのため、ウェアラブルタイプのアイトラッカーを別途使用することにした。しかし、乳幼児サイズのウェアラブルタイプのアイトラッカーがないため、NACイメージテクノロジー社の協力のもと、成人用アイトラッカー「アイマークレコーダーEMR-9」をもとに乳幼児用のアイトラッカーを試作することになった。試作については、(4)に後述するが、乳幼児の頭位に機器を取り付けること自体が困難で、研究対象となりえる小児が極めて少ないことが判明した。

一方、4歳以上の小児は74名、全例で頭部固定タイプのアイトラッカーで記録可能であった。そのうちデータ解析可能は49名で66%の解析率であった(図3)。内訳は間欠性外斜視39名、斜視のない小児が10名であった。年齢は4歳から6歳が18名、7歳から9歳が31人、10歳から12歳25人であった。よって、今回は4歳から12歳の小児のデータで研究を進めていくことにした。

(2) サッケード

①間欠性外斜視の小児 (図4)

外転より内転のPVおよびGainが大きくなる傾向にあったが有意差はなかった。

さらに、PV, Gainに計測年齢との相関、斜視角との相関、発症年齢(問診による推定)との相関もみられなかった。

②斜視のない小児 (図5)

外転より内転のPVおよびGainが大きくなる傾向にあり、とくに優位眼で有意な差があった。PVおよびGainと年齢との間に有意な相関はみられなかった。

③間欠性外斜視と斜視のない小児の比較

優位眼・非優位眼のいずれのサッケード方向を比較しても、両群で有意差はなかった。

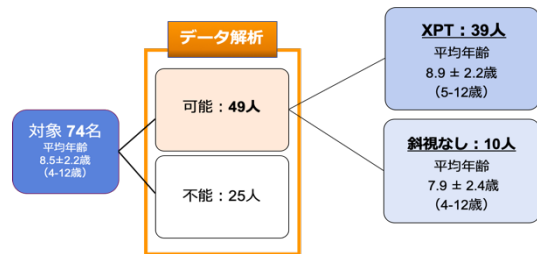


図3. 研究対象者の解析可能率 (4歳から12歳)

PV, Gainとも外転より内転でわずかに大きいのが、優位眼・非優位眼の内転・外転いずれも有意差なし

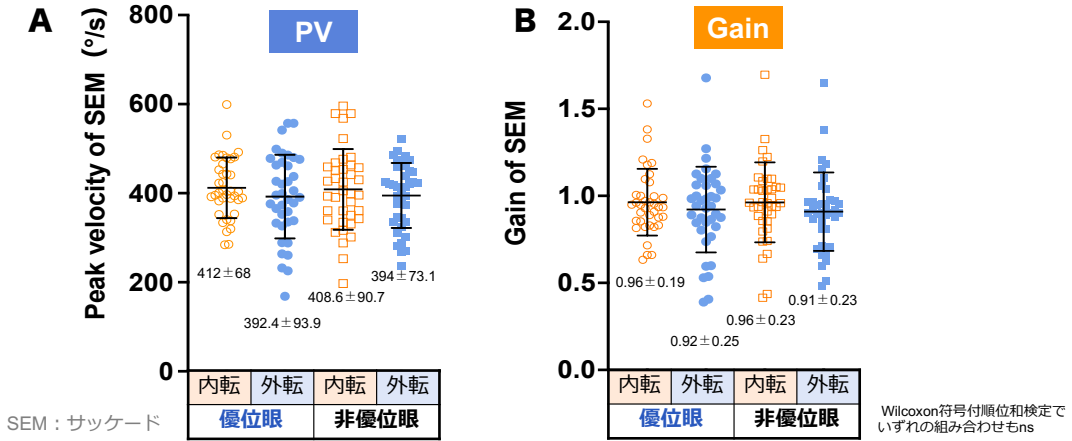


図 4. 間欠性外斜視の小児（5 歳から 12 歳）のサッケード最大速度 (A) とサッケード Gain (B)

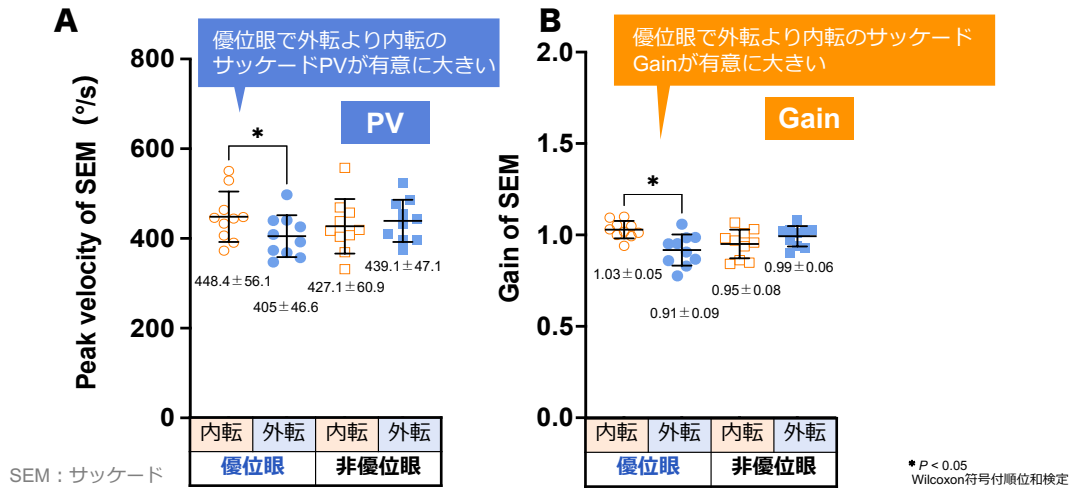


図 5. 斜視のない小児（4 歳から 12 歳）のサッケード最大速度 (A) とサッケード Gain (B)

④以前行った成人でのデータとの比較

参考として、我々が以前に行なった間欠性外斜視の成人 10 名と斜視のない成人 20 名のサッケード最大速度のデータを比較したものを図 6 に示す（注意：このときの計測では、サッケードタスクは 15° で施行している）。斜視がない場合、成人では外転より内転の PV および Gain が大きくなる傾向にあり、とくに優位眼で有意な差がみられ、これは斜視のない小児と同様の結果であった。

一方、間欠性外斜視の成人は内転の優位性がみられず、斜視のない成人と比較して優位眼・非優位眼のいずれのサッケード方向においても、間欠性外斜視の群で優位に PV、Gain が増加しており、今回の小児とは異なる結果であった。

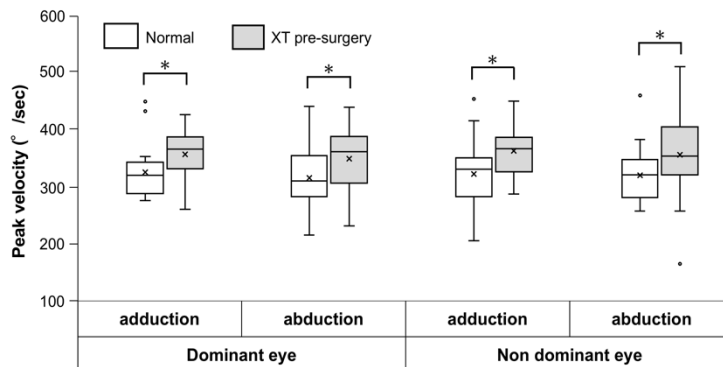


図 6. 斜視のない成人と間欠性外斜視の成人のサッケード最大速度の比較（参考）

(3) 考察

これらの結果から以下のことが推察される。サッケードを行なっても、視界が安定しているのは、生来サッケード中の視覚は抑制されている（視覚フィードバックがかからない）ためである。このため、サッケード信号の生成は、間欠性外斜視のグループと斜視のないグループに、生来ほとんど差がないという仮説のもと、以前我々が行なった研究では、間欠性外斜視の成人は斜視のない成人と比較して水平方向のサッケード速度が大きいという特徴があった。しかし、本研究で4歳から12歳までの間欠性外斜視（未治療）の小児グループ（39名）と斜視のない小児グループ（10名）のサッケードを比較したところ、両群でサッケードの速度に有意な差はなかった。このことは、間欠性外斜視のサッケードの特徴は先天的なものではなく、成長に従って徐々に形成されるものであると考えられた。また、間欠性外斜視の小児は斜視のない小児と比較して、眼球を内側に向けるサッケードが弱い傾向にあり、輻湊（両眼を内側に寄せる眼球運動）の強さとの関連が考えられる。

(4) 乳児・低年齢児用のアイトラッカーの作成

0歳から3歳の小児では、頭部固定タイプのアイトラッカーの使用は難しく、ウェアラブルタイプのアイトラッカーを別途使用することにした。しかし、乳幼児サイズウェアラブルタイプのアイトラッカーがないため、NACイメージテクノロジー社の協力のもと、成人用アイトラッカー「アイマークレコーダーEMR-9」をもとに乳幼児用のアイトラッカーを試作した。

これにより頭位移動の影響が最小限となるため、乳児でも正確な視線計測が可能となった。しかし、7名の乳幼児で視線計測を行ったが、乳幼児に機器を装着させること自体が困難で、研究対象となりえる小児が極めて少ないことが判明した。乳幼児については、さらにアイトラッカーの改良を必要とする結論に至った。本研究は、重要かつ困難な研究と認識しており、今後も継続していく予定である。また、国内のアイトラッカー研究の普及のため、各地で講演も行った。

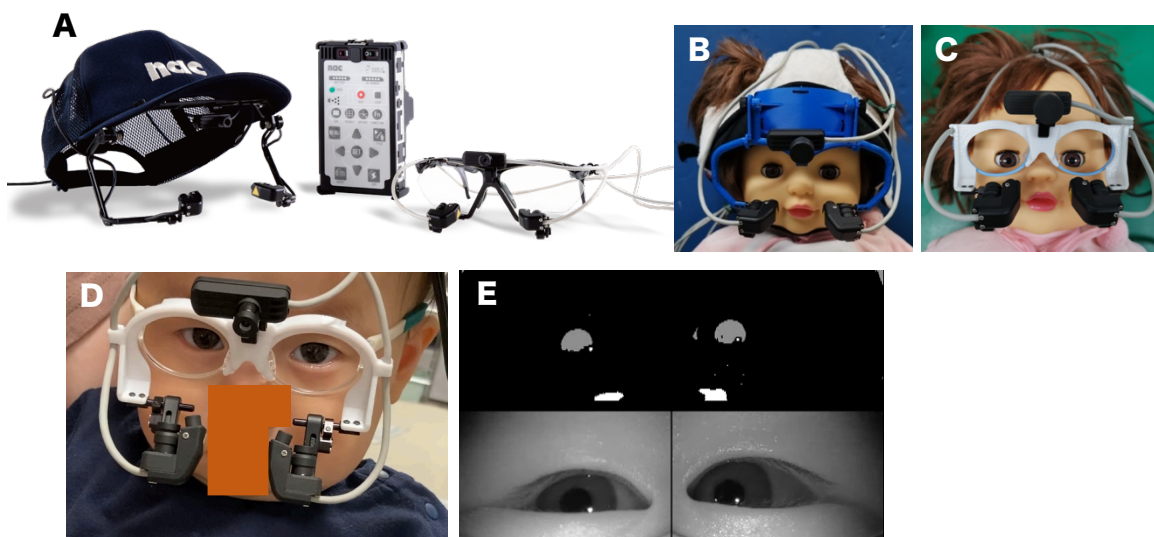


図7.乳幼児のアイトラッカーの試作過程：元となった機種・NACイメージテクノロジー社のアイマークレコーダーEMR-9 (A), 試作機1・帽子型(B), 試作機2・眼鏡型(C), 完成した眼鏡型を実際に装着してもらった乳児(D),と CCD カメラの映像(E)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mihara Miharu, Hayashi Atsushi, Fujita Kazuya, Kakeue Ken, Tamura Ryoi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Horizontal Saccadic Velocity in Patients with Exotropia before and after Unilateral Resection and Recession Surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/1374917	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mihara Miharu, Hayashi Atsushi, Kakeue Ken, Tamura Ryoi	4. 巻 24
2. 論文標題 Longitudinal changes in binocular coordination of smooth pursuit in patients with intermittent exotropia after strabismus surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus	6. 最初と最後の頁 20.e1~20.e7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaapos.2019.09.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kakeue Ken, Kanazawa Masanobu, Yunoki Tatsuya, Mihara Miharu, Hayashi Atsushi	4. 巻 37
2. 論文標題 Evaluation of saccadic velocity in patients with orbital floor fracture before and after surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seminars in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 491~495
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/08820538.2021.1985528	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kakeue Ken, Mihara Miharu, Tamura Ryoi, Hayashi Atsushi	4. 巻 30
2. 論文標題 Correlation of saccade amplitude during refusion with the fusional convergence amplitude in patients with intermittent exotropia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Strabismus	6. 最初と最後の頁 121~131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/09273972.2022.2097708	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mihara Miharū, Hayashi Atsushi, Kakeue Ken, Tamura Ryoī	4. 巻 16
2. 論文標題 Changes in saccadic eye movement and smooth pursuit gain in patients with acquired comitant esotropia after strabismus surgery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Eye Movement Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.16910/jemr.16.4.3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kakeue Ken, Yunoki Tatsuya, Mihara Miharū, Hayashi Atsushi	4. 巻 34
2. 論文標題 Saccade Analysis in Patients With Orbital-Wall Fractures Without Diplopia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Craniofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 2104 ~ 2106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SCS.00000000000009465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Mihara M, Hayashi A, Kakeue K, Tamura R
2. 発表標題 Longitude change of smooth pursuit in patients with intermittent exotropia after strabismus surgery.
3. 学会等名 ARVO 2019 annual meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三原美晴、田村了以、掛上 謙、林 篤志
2. 発表標題 内斜視の水平眼球運動と斜視手術が及ぼす影響
3. 学会等名 第57回日本神経眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mihara M, Hayashi A, Kakeue K, Tamura R
2. 発表標題 Changes in the binocular coordination of saccadic eye movement and smooth pursuit in patients with acute acquired comitant esotropia after strabismus surgery
3. 学会等名 ARVO 2020 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三原美晴
2. 発表標題 Longitudinal changes in binocular coordination of smooth pursuit in patients with intermittent exotropia after strabismus surgery.
3. 学会等名 第76回日本弱視斜視学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 掛上 謙、三原美晴、田村了以、林 篤志
2. 発表標題 両眼開放後の融像過程における衝動性眼球運動と輻湊幅の関係.
3. 学会等名 第58回日本神経眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三原美晴、掛上 謙、田村了以、林 篤志
2. 発表標題 上斜筋麻痺術後のサッケードの各要素の変化について
3. 学会等名 第77回日本弱視斜視学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三原美晴
2. 発表標題 間欠性外斜視の小児の水平サッケードについて
3. 学会等名 第78回日本弱視斜視学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 掛上 謙、三原美晴、林 篤志
2. 発表標題 基底内方プリズム装用による間欠性外斜視の抑制除去効果の検討
3. 学会等名 第79回日本弱視斜視学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miharu M, Kakeue K, Tamura R, Katayama N, Hayashi A
2. 発表標題 Characteristics of horizontal saccades in children with intermittent exotropia
3. 学会等名 ARVO 2024 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 三原美晴
2. 発表標題 間欠性外斜視の臨床とアイトラッカー研究
3. 学会等名 第44回大阪市眼科研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三原美晴
2. 発表標題 間欠性外斜視の臨床とアイトラッカー研究
3. 学会等名 第74回愛媛県眼科フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三原美晴
2. 発表標題 間欠性外斜視の臨床とアイトラッカー研究
3. 学会等名 第59回宮城眼科先進医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関