

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659767

研究課題名(和文) 屈折異常への神経補償の解明と治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the neural compensation to refractive error and application to treatment

研究代表者

稗田 牧 (Hieda, Osamu)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50347457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：球面度数の神経補償できる限界を調査し0.5D程度であることを解明した。小学生における屈折異常の実態調査を開始し、小学生1年生では90%が正視であり、学年があがると近視の頻度が増えることが確認された。近視進行予防に有効と考えられる0.01%アトロピン点眼の薬理作用を調査した。低濃度では継続は9時間程度であり、他の眼屈折要素に影響はなかった。臨床使用して問題があるものではないと考えられた。

研究成果の概要(英文)：An investigation entrusted the limit where we could give nerve of the spherical surface frequency nerve support of the spherical surface frequency and elucidated that it was 0.5D degree. It started fact-finding of refractive error in the primary schoolchild, and 90% were emmetropia in the primary schoolchild first graders, and it was confirmed that nearsighted frequency increased when a school year went up it. We investigated pharmacological action of the 0.01% atropine instillation that it was thought for myopia progress prevention effectively. As for the continuation, other anacclasis elements did not have the effect with the low concentration for around nine hours. It was thought that it was not a thing to use it, and to have a clinical problem with.

研究分野：眼科学

キーワード：近視 神経補償 小学生 眼軸 高次収差 瞳孔径 コントラスト感度

1. 研究開始当初の背景

(1) 人間の視覚は高次収差など光学系の蒙像だけではなく、中枢神経系の補償 (neural compensation) も関与しており、同じ量の蒙像でも高次収差のパターンが変化することで、見え方に大きな変化がおこる。近視進行については網膜への蒙像が眼軸延長の刺激となり、特に遠視性の蒙像が誘引となることが明らかになっている。我々は単に高次収差の量が原因となって眼軸が延長するのではないことを観察していた。そこで、神経補償を含めて屈折異常の眼に対する影響をとらえることで、近視進行抑制の治療戦略への足掛かりをつかむ必要があった。

(2) 1979年より学童の視力検査において視力のみの評価となり屈折測定がなされなくなった。文部科学省の統計によると、この30年間に裸眼視力0.3未満のいわゆるD判定は小学生で3倍、中学生で1.7倍に増加している。裸眼視力低下の低年齢化は近視の早期発症および進行のためと考えられるがそれを直接示すデータは存在していない。この30年間学童の「う歯」の本数は減り続け、この10年間は学童の身長、体重の平均値も横ばいから減少傾向であるにもかかわらず、近視と思われる裸眼視力の低下の増加は止まることなく進んでいることは憂慮すべき状態である。そこで近視進行予防研究の基盤となるデータを得るために、実際の学校で行われる視力検査をより詳しく行う必要があった。

(3) 近視進行予防の有効な治療として0.01%アトロピンが注目されている。シンガポールのTan教授らのグループは1%アトロピン点眼が近視進行を停止させる¹ことを明らかにしたが、点眼を中止することでリバウンドがおこり臨床的には使用できないことから、より濃度の低いアトロピンを用いて臨床研究を行ったところ0.01%アトロピンでは近視抑制効果はそれ以上の濃度よりやや劣るものの、副作用がほとんどなく、使用中止後のリバウンドがないことを報告している²。しかしながら、我が国では0.01%アトロピンを臨床使用した報告はなく、その薬理効果、作用について検討する必要があった。

2. 研究の目的

(1) 屈折異常へのneural compensation(神経補償)の生理的役割と機構を明らかにし、神経補償を近視進行抑制治療応用へと展開するための研究基盤を確立することが目的である。

(2) 学童の屈折異常の分布を明らかにし、経年変化により同一学童の屈折がどう変化するかを観察する。また、近視の低年齢化、近視進行の早期化を実際のデータで確認することで、今後の近視進行予防治療の位置づ

けと、方法を考察するための基盤となるデータを得ることが目的である。

(3) 0.01%アトロピンの日本人への影響について日内変動を含めて明らかにすること。また、0.01%アトロピンの臨床使用において注意すべき点を明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 屈折異常以外に眼疾患を有さない正常ボランティア5人に裸眼視力、矯正視力、波面収差、光学的眼軸測定、完全矯正下コントラスト感度測定を行う。さらに調節麻痺下における波面収差測定、裸眼視力、矯正視力、波面収差測定を行う。完全矯正下に人工瞳孔3mm、4mm、5mm、6mmでコントラスト感度測定を行う。各測定は神経補償が働くように十分に時間を空けて行うこととする。4つの条件の違う状況から、もっともコントラスト感度の良好な瞳孔径を明らかにする。もっともコントラスト感度の良好な瞳孔径において-0.25Dステップで屈折度を負荷して、その状態におけるコントラスト感度および視力を測定する。各測定は神経補償が働くように十分に時間を空けて行う。-0.25D、-0.5D、-0.75D、-1.0D、-1.25D、-1.5Dの6条件を行うものとする。このことで、正常眼における神経補償の範囲と程度が把握できると考えられる。高次収差および負荷した低次収差量の総和とコントラスト感度の関係を明らかにする。このことで、中枢神経系により補償することのできる球面度数を同定する。

(2) 京都府眼科学校医会、京都市教育委員会、京都府教育委員会と相談し、視力検査時に以下の検査を追加して行った。

1. 両眼開放レフラクトメーター
2. 角膜形状、全眼球波面センサー
3. 光学的眼軸測定
4. 矯正視力検査

京都市内の都市部の小学校1校と、京都市外の比較的農村地帯にある小学校1校で測定をおこなった。

(3) -5Dまでの近視、乱視が-0.75D未満で、全身疾患および屈折異常以外の眼疾を有しない正常ボランティアの片眼に対して、早朝から低濃度のアトロピンを点眼する。検討する濃度は0.1%、0.05%、0.025%、0.01%、0.005%である。投与前、投与1、3、6、9、24時間後の各時点に、赤外線オプトメーターによる調節機能(準静的特性、動的特性)測定、波面センサーによる屈折度および収差測定、非接触眼軸長測定(眼軸長および前房深度)、光コヒーレンストモグラフィ測定(黄斑網膜形態)を行う。測定は薬剤投与眼とコントロールとしてもう片眼も行う。前回おこなった点眼薬の影響を少なくするため、少なくとも

1 週間の間隔をおき、低濃度のものより検討を行う。

4. 研究成果

(1) 完全矯正下に 3 mm・4 mm・5 mm・6 mm の人工瞳孔(以下、artificial pupil : AH) を装着させコントラスト感度を測定した。もっとも感度が高かった AH を装着し、完全矯正下に -0.25 ~ -1.5 D を負荷しコントラスト感度も測定した。結果は、全空間周波数において AH 3 mm または 4 mm のコントラスト感度が高かった。また球面度数を負荷しないコントラスト感度と比較してコントラスト感度が低下した球面負荷度数は、空間周波数 3 cpd では -1.5 D でも有意に低下せず、6 cpd では -1.25 D、12 cpd と 18cpd では -0.75 D であった ($p < .05$)。これらの結果より、球面度数の影響は空間周波数ごとに差があることが示唆された。また、従来言われている 0.5D までの屈折異常は神経補償で代償する範囲内であることが示唆された。

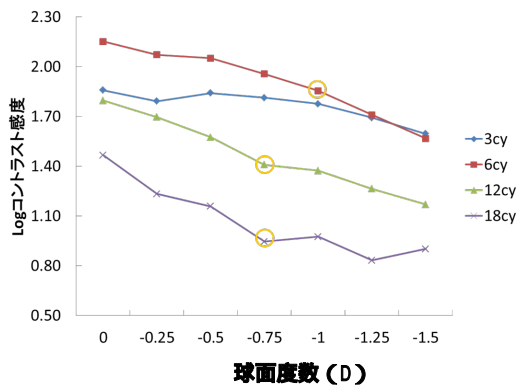


図1. 各空間周波数ごとの Log コントラスト感度に球面度数の与える影響を示す。黄色い○で示したところで球面度数を負荷しない状態と比較して有意な変化がおきていた。

(2) 詳しい視力測定検査により学童の屈折度分布があきらかになった。図2に示すように小学校1年生ではほとんどが $\pm 0.5D$ 以内の正視であり、正視化メカニズム (emmetropization) の存在を確認することができた。また、小学校3年生における近視の割合 20%は今までの報告よりも多く、近視の低年齢化を実際のデータでたしかめることができた。

また、同時期に施行したアンケート調査ではほとんどの学童の戸外活動時間が3時間未満であった。戸外活動時間が1日3時間以上であれば近視進行が抑制されるという報告があるので、近視進行の観点からみると戸外活動を増やすことが近視進行予防の第一歩となる可能性がある。携帯ゲーム時間は小学生1年生で多く、2年3年となると少なくなっていた。近視の低年齢化の原因の一つとしては小学校入学前からの携帯ゲームの普及が関与している可能性を示すデータと考えられた。

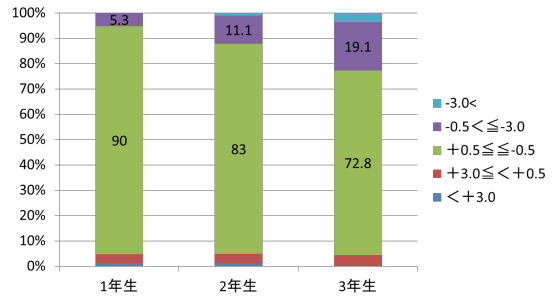


図2. 京都市内の小学校1,2,3年生の屈折度分布。単位は diopter で、正視は ± 0.5 diopter を意味する。

(3) 0.1%、0.05%、0.025%、0.01%、0.005%のうち、調節力変化は0.005%ではあきらかではなかった。瞳孔径の変化は0.025%ではあきらかではなかった。0.1%アトロピンの効果は24時間持続していたが、0.025%アトロピンでは持続時間は9時間であり、0.01%はさらに短いものと考えられた。また、網膜や眼軸などに影響を与えなかった。

0.01%アトロピンを眼前1回点眼することによる変化は少ないが存在した。その持続時間は9時間未満と考えられ日常生活に与える影響は少ないことが予想された。

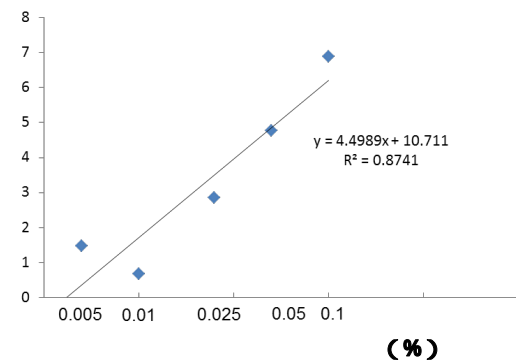


図3. アトロピンの濃度を变化させた場合の調節力の変化量プロットし最少有効濃度を求めた。0.004%であった。

1. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006;113(12):2285-91.
2. Chia A, Chua WH, Wen L, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2014;157(2):451-7 e1.

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 1 件)

谷川奈美、稗田牧、中井義典、木下茂 .
コントラスト感度に影響を及ぼす球面度数の検討 視覚の科学、査読有、2015 in press

〔学会発表〕(計 4 件)

長谷川奈美、稗田牧、中井義典、木下茂 .
コントラスト感度に関連する因子の検討 第 49 回日本眼光学学会総会 京都、2013.9.8.

井岡浩匡、長谷川奈美、稗田牧、木下茂 .
低濃度ムスカリン受容体阻害点眼剤が眼球に与える影響 第 50 回日本眼光学学会総会 金沢、2014.9.6.

長谷川奈美、稗田牧、木下茂 .
低濃度ムスカリン受容体阻害点眼剤が調節に与える影響 第 50 回日本眼光学学会総会 金沢、2014.9.6.

中井義典、稗田牧、稗田朋子、石田学、中村葉、木下茂 .
京都市内における小学生の屈折度数および眼軸長データ 第 50 回日本眼光学学会総会 金沢、2014.9.6.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

稗田 牧 (HIEDA, Osamu)

京都府立医科大学医学系研究科・助教

研究者番号：50347457

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：