

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460778

研究課題名(和文) 認知症発症予測バイオマーカーとしての網膜形状解析の応用：眼科疫学コホート研究

研究課題名(英文) The association of retinal thickness measurements with cognitive impairment in a Japanese population

研究代表者

佐々木 真理子 (SASAKI, MARIKO)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・その他部局等・研究員

研究者番号：60276342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：一般住民を対象に認知症検診と眼科検診を行うことにより、神経網膜厚が認知症と関連するか検討した。同意が得られ、眼科、精神科ともにデータを伴う検診者は1287名であった。認知機能は、正常、軽度認知機能障害、認知症の3群に分類した。光干渉断層計で、黄斑部網膜全層厚・内層厚、乳頭周囲網膜神経線維層厚を計測し、認知機能との関連をロジスティック回帰解析にて検討した。年齢、性別、屈折値を調整後、視神経乳頭陥凹所見、黄斑部網膜全層厚、内層厚と認知症との間に関連が見られた。軽度認知障害では関連は見られなかった。今後の臨床応用への準備データとして意義のある結果であり、縦断研究でのデータの蓄積が望まれる。

研究成果の概要(英文)：In this cross-sectional population based study, 1287 participants underwent cognitive assessment to diagnose as normal, mild cognitive impairment (MCI) or dementia. Optical coherence tomography (OCT) measurements such as macular retinal thickness, macular inner retinal layer thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were calculated. After adjusting for age, gender and refraction, thinner macular retinal thickness and macular inner layer retinal thickness were associated with an increased likelihood of having dementia, whereas no association was found with having MCI. There was no association of peripapillary RNFL thickness with either having MCI or dementia.

Our results suggest that OCT could be a potentially useful diagnostic tool in the evaluation of dementia. Longitudinal studies are warranted to confirm this observation.

研究分野：眼科学 網膜疾患 疫学研究

キーワード：認知症 網膜厚 光干渉断層計 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

(1) 増加する認知症患者と社会への影響
加速する高齢化に伴い、認知症患者は急速に増加しており、2011年の報告では2400万人、20年ごとに2倍の患者数になると予測されている(Reitz C, et al. Nat Rev Neurol. 2011)。発症予防、早期発見のためには、認知症の多くを占めるアルツハイマー型認知症、あるいはその前段階であると考えられる軽度認知障害を早期に診断が可能であり、認知症の発症予測に役立つバイオマーカーの開発が期待されている。

(2) 認知症と眼疾患の関連
網膜は病理学的、生理学的、発生学的に脳と多くの共通点を持つ。また、アルツハイマー型認知症患者の剖検眼では網膜神経繊維層の厚さの減少が見られたが、それは網膜神経節細胞と視神経軸索の減少に起因する緑内障と共通する所見である。眼と脳、眼疾患と認知症とは強い関連性を持つ。

(3) 光干渉断層計(OCT)の進歩
近年の眼科器械の進歩は目覚ましく、OCTにより非侵襲的かつ短時間で網膜の断層像の撮影や、10層からなる網膜の各層の厚さの測定が可能となった。このような技術の進歩に伴い、非侵襲的で直接的に脳を病理学的に評価する手段として網膜のイメージングが注目されている。

(4) これまで、認知症と網膜厚との関連を検討した研究のサンプルサイズはいずれも小さく、症例-対照研究であり、一般検診者では検討されていなかった。また、眼科疾患を十分に除外できていない、認知症のタイプ分類ができていないなどの問題点があった。この関係を正確に評価するために、最新のOCTを用い、ベースラインで眼疾患を除外した上、十分なサンプルサイズのコホート研究を行い、認知症との関連を検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、神経網膜厚が認知症と関連するかを、一般住民を対象とした疫学研究コホート・JPHC Studyのサブスタディとして精神科による認知症検診とともに、眼科検診を行うことにより明らかにする。

精神科による認知症検診により、正常、軽度認知障害、認知症を診断し、OCTによる網膜各層の各領域における網膜形状解析測定値と認知症が最も良く相関する測定値を検索する。

3. 研究の方法

(1) 対象は、国立がん研究センターの主導の多目的コホート研究(JPHC Study)の長野県

佐久地域の対象者のうち、平成25年において63-82歳の住民の同意の得られたものである。

(2) 精神科検診は、1) 自覚的、他覚的な物忘れの無い人には、時計描画テスト、三語記銘課題を実施し、2) 自覚的、他覚的な物忘れのある人には、WMS-R論理的記憶課題によるスクリーニングを行った。その結果、カットオフ値以下のものには、Mini Mental State Examination (MMSE)を施行した。自覚的、他覚的な物忘れがあるが一次スクリーニング、二次スクリーニング陰性のもの、あるいは一次スクリーニング陽性で二次スクリーニング陰性のものについては、軽度認知記憶障害疑いとし、臨床認知症評価法(CDR)にて評価した。結果を、正常、軽度認知機能障害、認知症に分類し、検診者に通知した。

(3) 眼科検診では、OCT検査の他に調整因子となる屈折・眼圧検査、ベースラインの眼科疾患の除外に必要な眼底写真撮影を行った。OCT検査では黄斑部網膜全層厚・内層厚(神経線維層+神経節細胞層+内網状層)、乳頭周囲網膜神経線維層厚を測定した。眼疾患が疑われた検診者はデータから除外するとともに、検診結果を通知した。

(4) 眼科データは、眼底写真を読影、疾患重症度判定を行った。OCT測定値は撮像条件を確認した上、黄斑部網膜全層厚・内層厚はthe Early Treatment Diabetic Retinopathy Study mapの領域ごと、乳頭周囲網膜神経線維層厚は象限ごとに計算した。これらのデータはその他の眼科データとともに、データベース化した。精神科データは、認知症診断と各検査スコアをデータベース化した。これらのデータは、その他個人の背景情報と統合し、解析用データセットを構築した。

(5) ロジステック回帰モデルを用いて、OCT測定値、すなわち、黄斑部網膜全層厚・内層厚、乳頭周囲網膜神経線維層厚と軽度認知障害や認知症との関連を領域ごとに検討した。また、交絡因子として考えられる、年齢、性別、屈折値で調整した。

4. 研究成果

(1) 同意の得られた1282名の眼科検診データ及び精神科データを持つ検診者を、正常、軽度認知機能障害、認知症に分類し、この3群を解析の対象とした。うつ病の診断を得たものは今回の解析からは除外した。3群間で各OCT測定値を領域ごとに比較したところ、黄斑部網膜全層厚と内層厚の数領域で3群間に差を認めしたが、乳頭周囲網膜神経線維層厚ではいずれの領域においても差を認めなかった。

(2) 多項ロジスティック回帰解析を行ったところ、認知症との関連は認められたが、軽度認知障害との関連は認められなかった。

(3) 単変量解析で認知症との関連を解析したところ、年齢、屈折値、視神経乳頭陥凹が0.7以上であることが関連した。また、黄斑部網膜全層厚および内層厚では数領域で認知症との関連が見られたが、乳頭周囲網膜神経線維層厚ではいずれの領域においても関連は見られなかった。

(4) 単変量解析で関連が見られた領域のOCT測定値と認知症との関連を年齢、性別、屈折値で調整し多変量解析を行った。視神経乳頭陥凹が0.7以上であることと、黄斑部網膜全層厚と内層厚の各4領域で認知症との関連が見られ、内層厚では特に下方領域で関連が見られた。

(5) 認知症は年齢の影響を最も受けることから、さらに70歳未満、70歳以上75歳未満、75歳以上に層化して、多変量解析で関連の見られた測定値と認知症との関連を検討した。その結果、75歳以上では多変量解析で関連の見られたほぼすべての測定値で認知症との関連を認めたが、その他の年齢層では関連は見られなかった。

(6) 日本人コホートにおいて、網膜厚と認知症との関連が示され、一般検診者においても症例対象研究と同様の関連が確認できた点で、意義のある結果であった。しかし、本研究では、軽度認知障害との関連は認められなかった。3群間での比較においては正常と軽度認知障害においても、網膜厚に差が見られ、ロジスティック解析においても認知症と同様の傾向が見られたことから弱い関連があることが示唆されたが、一般検診者では、明らかな関連がないと考えられた。また、年齢層が高い群で関連が見られた点においては、年齢により認知症と同様に生じる病態が網膜にも同様に生じていると考えられた。網膜厚が認知症の診断ツールになり得るかについては、認知症の重症度や病型なども考慮したさらなるデータの蓄積による解析が必要と考えられる。また、経時変化による網膜厚さの変化が認知症の進行と関係するかなど、今後追跡データによるさらなる検討が望まれる。

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 3 件)

1) 佐々木真理子・坂本泰二・石橋達朗編集. 特集・眼科疾患の疫学「糖尿病網膜症の疫学」. あたらしい眼科 33(9):1261-1268, 2016. メディカル葵出版.

2) Tomita Y, Nagai N, Suzuki M, Sasaki M, et al. Functional Visual Acuity in Age-Related Macular Degeneration. Optom Vis Sci 93(1):70-6, 2016.

3) Hirakata T, Fujinami K, Watanabe K, Sasaki M, et al. One-year outcome of intravitreal aflibercept injection for age-related macular degeneration resistant to ranibizumab: Rapid morphologic recovery and subsequent visual improvement. Clin Ophthalmol 26:10:969-77, 2016.

〔学会発表〕(計 3 件)

1) Sasaki M, Motomura K, Ozawa Y, Yuki Kenya, Kawasaki R, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S, Iso H, Tsubota K: Prevalence of diabetic retinopathy by the glycemic and blood pressure levels in an adult Japanese population: the Chikusei Eye Study. the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2016年5月2日 Seattle

2) Uchida A, Sasaki M, Ozawa Y, Motomura K, Yuki K, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S, Iso H, Tsubota K. The association between the presence of epiretinal membrane and nerve fiber layer defect in an adult Japanese population: The Chikusei Eye Study. 2016年5月3日 Seattle

3) 内田敦郎、佐々木真理子、小沢洋子、本村薫、結城賢弥、山岸良匡、澤田典絵、津金昌一郎、磯博康、坪田一男. 住民検診データによる特発性黄斑上膜と緑内障性眼底所見の関連の検討: 筑西眼科研究. 2010年4月10日 第114回日本眼科学会総会, 仙台

〔図書〕(計 1 件)

1) 佐々木真理子:【ブルーライト問題への対処法】ブルーライト障害に対するルテインのサプリメント摂取. ブルーライトテキストブック 2016. 192-197. 金原出版

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 真理子 (SASAKI MARIKO)

独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター・視覚研究部・研究員

研究者番号: 60276342

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4)研究協力者

坪田一男 (TSUBOTA KAZUO)
慶應義塾大学・大学病院・教授

澤田典江 (SAWADA NORIE)
国立がん研究センター・疫学研究部・室長

三村将 (MIMURA MASARU)
慶應義塾大学・大学病院・教授