

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月14日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592219

研究課題名（和文） 若年者の視神経乳頭解析と緑内障罹患率の調査研究

研究課題名（英文） The survey research on optic disc configuration and incidence of Glaucoma in Japanese youth.

研究代表者

武田 久 (TAKEDA HISASHI)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：40436811

研究成果の概要（和文）：日本人の15歳～20歳の若年者において緑内障の罹患率および若年者の視神経乳頭形態を調査解析した。調査対象の中では緑内障は認めなかった。若年者の視神経乳頭は、これまでの報告にある高齢者の視神経乳頭の形態および屈折とは異なる分布であった。既存の診断装置において緑内障診断に乳頭の傾斜が影響することが判明した。

研究成果の概要（英文）：We made a survey research about rate of glaucoma in Japanese youth (15~20 years old) and about configuration of optic nerve head. Glaucoma patients were not found in object person. The optic disc figure and refraction of eye in juvenile Japanese was slightly different from elderly people's one. We turned up that the declination of optic disc have a effect on diagnosis in glaucoma in existing diagnostic unit.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：疫学研究

1. 研究開始当初の背景

緑内障の視神経乳頭評価で、画像解析装置の診断的有用性は周知である。なかでも、共焦点走査型レーザー検眼鏡 Heidelberg retina tomograph (HRT) は、客観的データが得られ操作も簡便なため、多治見スタディなどの大規模緑内障検診（検診）に導入されている。多治見スタディにより、40歳以上の中高年日本人での緑内障罹患率や病態の特徴が判明したことに加えて、HRTを用いて多数の視神経乳頭を画像解析したことにより、正常な日本人の視神経乳頭形態が明らかされた

ことは重要な点である。緑内障検診はこれまで中高年者を対象に実施されていたため、40歳未満の若年者の罹患率は不明である。若年者の罹患率を測る上では、量的かつ質的に解析された若年者の正常な視神経乳頭形態の参照資料が必要であるが、筆者らの調べた範囲では日本人若年、特に青少年で視神経乳頭形態を多数検討した報告は見られず現時点では不明である。日本人の緑内障患者の大多数が正常眼圧範囲内でありその疾患の進行に関しては不明な点が多々ある。コンタクトレンズ等の処方をつきかけに比較的若い年

代での緑内障の存在も散見され、このことから若年者の視神経乳頭の変化を捉えることにより、進行性の変性疾患と考えられる緑内障の本態を知るきっかけになるのではないかと考え、若年者（10代から20代）を中心とした眼科的な検診を行なう有用性に関して考案した。また、これまでの本邦における緑内障の疫学調査において緑内障の有病率が算出された。疫学調査の対象は40歳以上の中高齢者であり、加齢とともに罹患率の増加が確認された。日常の臨床の現場においてもより若年者が緑内障と診断されることもあり、これまでの報告よりさらに年齢層の低い集団をもとにした調査が必要と考え、今回の研究に至った。

2. 研究の目的

日本人の若年者における緑内障罹患率を調べることで、得られた診断機器のデータを解析し進行しやすい乳頭形態や臨床的特長の解明を目指した。

3. 研究の方法

高専および高校の2校に在学する15歳から20歳の生徒1,340名中、本人と保護者から文書による同意が得られた433名を対象に緑内障検診(以下、検診)を実施した。検査への参加は個人の自由とした。本研究は2校の学内審査と金沢大学倫理委員会の承認を得て実施された。一次検診では矯正視力、屈折・角膜曲率半径(オートレフケラトメーター Nidek社)、非接触眼圧(Tono-Ref® Nidek社)、自動視野(Frequency Doubling Technology: FDT, Zeiss社)、Heidelberg Retina Tomograph III: HRT III(Heidelberg Engineering社, version 3.0)、無散瞳眼底写真撮影、視神経乳頭立体撮影(non-mydo α®, Kowa社)の各検査を行った。これらの検査は視能訓練士、眼科医療従事者、眼科医が行った。一次検診で眼圧20mmHg以上か、FDT検査で1か所以上暗点が検出された場合、あるいは眼底写真で眼底に異常が疑われた場合は二次検査を実施した。二次検査では圧平眼圧測定、Humphrey 視野検査(SITA standard 30-2)、精密眼底検査を行い、異常が疑われた場合には医療機関の受診を勧めた。一連の検診で何ら異常が発見されなかった時、視神経乳頭が正常と判定した。

正常な視神経乳頭でHRT III立体画像がSD $\leq 30 \mu\text{m}$ の385例について、眼底写真を参照して視能訓練士がコントアラインを描き、青少年の乳頭立体パラメータを求めた。また、HRT III画像のX軸高さプロファイルを用いて、乳頭耳側縁と鼻側縁を結ぶ直線がレファレンスプレーンとなす角度、水平乳頭傾斜角(Angle of disc inclination: ADI)は耳側縁を基点に測定した。globalのdisc area (DA), cup area (CA), rim area (RA), disc to cup area ratio (C/D比), cup volume (CV), rim

volume (RV), mean cup depth (MCD), height variation contour (HVC), cup shape measure (CSM), mean retinal nerve fiber layer thickness (MRNFLT), rim volume to rim area ratio (RV/RA比), cup volume to cup area ratio (CV/CA比)の各パラメータ値とADI, 等価球面屈折値(S.E.), 眼軸長, 身長について検討し中高年のそれらと比較した。中高年のHRT III乳頭立体パラメータは、以前に地域住民検診で正常乳頭と判定された40歳から79歳の男女1,037例中、眼疾患や眼手術歴のなかった798例を抽出した。中年(40歳~59歳)と高年(60歳~79歳)に2群に分け解析した。解析には全て右眼を使用し、SPSS (version 17)で多重比較, 重回帰分析, Spearman 相関係数, 偏相関係数を求めた。

得られたデータを管理上で個人の特定制できない状態で解析した。解析は金沢大学附属病院眼科へデータを持ち込み施行した。

前述の解析に加え若年者の屈折度数と眼軸長の関連性、およびHRT IIIによって得られた画像からPPAを計測するソフトを用いてPPAの面積を計測し、さらに視神経乳頭におけるPPAの存在する位置との関連、HRT IIIによる視神経乳頭の断面図から視神経乳頭の傾斜(垂直断および水平断)とPPAの関連に関して各種HRT IIIのパラメータとの相互比較による解析を行った。

4. 研究成果

全対象数は1183例(男性594, 女性589)で、平均年齢は 45.5 ± 21.3 歳であった。青少年(1群): 385例(平均 17.1 ± 1.4 歳, 男301, 女84例), 中年(2群): 375例(平均 51.1 ± 5.5 歳, 男115, 女260例), 高年(3群): 423例(平均 66.6 ± 5.6 歳, 男178, 女245例)であった。

1. HRT III各乳頭パラメータとADI, S.E.について

全例での各パラメータ平均値は、DA: $2.17 \pm 0.49 \text{mm}^2$ (最小 0.79 ~最大 5.24mm^2)で、CA: $0.54 \pm 0.37 \text{mm}^2$, RA: 1.64 ± 0.35 , C/D比: 0.24 ± 0.13 , CV: $0.13 \pm 0.12 \text{mm}^3$, RV: $0.43 \pm 0.16 \text{mm}^3$, MCD: 0.21 ± 0.09 , HVC: 0.38 ± 0.10 , CSM: -0.20 ± 0.07 , MRNFLT: $0.26 \pm 0.07 \text{mm}$, RV/RA比: 0.27 ± 0.07 , CV/CA比: 0.18 ± 0.11 , ADI: $8.14 \pm 4.88^\circ$, S.E.: $-0.95 \pm 2.58 \text{D}$ であった。年齢群別の各パラメータの平均値は、DA, RAは1群が2群あるいは3群より有意に小さく、C/D比, CV, CV/CA比は1群が3群より有意に大きかった。MCD, HVC, MRNFLT, RV/RA比, ADI, S.E.は1群が、2群と3群より有意に大きく、年齢の高い群になると平均値は小さくなった。RVは1群と2群、3群で有意差はなかった。CAは3群間で有意差がなかった。

DA 分布の 4 分位範囲(1.83 mm² から 2.46 mm²)で解析した場合、対象数は 602 例で、1 群 193 例 (平均 17.2±1.4 歳, 男 150, 女 43 例), 2 群 182 例 (平均 51.6±5.3 歳, 男 56, 女 126 例), 3 群 227 例 (平均 66.6±5.0 歳, 男 85, 女 142 例)であった。DA の平均は 2.13 ±0.18mm² で、3 群間で有意差は認められなかった。この条件下で CA は 1 群が 2 群, 3 群よりも有意に大きくなった。CV は 1 群と 3 群に加えて、1 群と 2 群でも有意差が生じ、1 群が有意に大きかった。HVC は 1 群が 2 群, 3 群よりも有意に大きくなった。CV/CA 比は 3 群間で有意差がなくなった。他のパラメータと ADI, S.E. は全例での解析結果と同じであった。

	1群 (n=389)	2群 (n=375)	3群 (n=423)	全分布範囲 平均±SD (n=1187)	Disc area との相関 (n=1187)
Disc area (mm ²)	2.09±0.02	2.24±0.52	2.18±0.45	1.08~4.29 2.17±0.46	1.000
Cup Volume (mm ³)	0.14±0.01	0.13±0.16	0.11±0.12	0.00~0.89 0.13±0.12	.512** p<.000
Rim Volume (mm ³)	0.44±0.01	0.45±0.15	0.43±0.14	0.10~1.12 0.43±0.14	.202** p<.000
Cup shape measure	-0.19±0.07	-0.21±0.08	-0.19±0.07	-0.40~0.00 -0.20±0.07	.318** p<.000
Mean RNFL thickness (mm)	0.29±0.00	0.26±0.07	0.24±0.07	0.06~0.51 0.26±0.06	-.179** p<.000
Refractive error (R.S.E.)	-2.21±0.12	1.42±2.70	0.60±1.75	-9.63~6.00 0.96±1.99	.087** p<.003

(*: p<0.05, **: p<0.01)

	1群 (n=196)	2群 (n=182)	3群 (n=227)	平均±SD
Disc area (mm ²)	2.13±0.17	2.13±0.18	2.13±0.19	2.12±0.18
Cup Volume (mm ³)	0.13±0.11	0.10±0.09	0.10±0.09	0.12±0.10
Rim Volume (mm ³)	0.45±0.17	0.44±0.14	0.42±0.13	0.43±0.15
Cup shape measure	-0.19±0.07	-0.22±0.07	-0.20±0.06	-0.20±0.07
Mean RNFL thickness (mm)	0.29±0.07	0.26±0.06	0.24±0.07	0.26±0.07
Refractive error (R.S.E.)	-1.95±2.14	-1.12±2.34	0.61±1.90	-0.74±2.38

(*: p<0.05, **: 2群の屈折 n=178)

2. 各パラメータ相互の関係について

全例では各パラメータはすべて DA と有意に相関した (Spearman 相関, p<0.01)。CA, RA, CV は DA と中等度に相関し、他のパラメータは弱い相関であった。CA は CV と C/D 比, MCD, CV/CA 比と強く相関し、RA は RV と中等度の相関であった、CD 比は CV と MCD と強い相関であった。CV は MCD, CV/CA 比, RV は MRNFLT と RV/RA 比, MRNFLT は RV/RA 比, ADI と相関した。群別に検討した場合、1 群では眼軸長と年齢を除きすべて DA と有意に相関した。CA, RA, C/D 比, CV, CSM, ADI は DA と中等度に相関し、S.E. は非常に弱く相関した。2 群と 3 群でも HVC, S.E. 以外のパラメータは DA と有意に相関した。CA, RA, C/D 比, CV は中等度に、CSM, ADI は弱く DA と相関した。DA を制御して全例を対象に偏相関を求めた。

CA と RA は r=-1.000 となり、CA と RV に r=-0.684 の相関を認めた。RA と C/D 比は r=-0.960, CV は r=-0.832, MCD は r=-0.795, CV/CA 比は r=-0.685 の相関を認めた。また、MRNFLT と ADI は r=0.705 と相関が強くなった。しかし、CSM と他のパラメータ間には DA を制御した後も相関があるとは言えなかった。重回帰分析で AID の標準偏回帰係数は、RV/RA 比:0.646, RV:-0.484, MRNFLT:0.477, MCD:-0.254 であった。ADI=-2.80+31.48MRNFLT-0.16S.E.+42.35RV/RA 比-14.30RV-14.17MCD+4.25CV の式が成立した。

	1群 (n=196)	2群 (n=182)	3群 (n=227)	平均±SD
Disc area (mm ²)	2.13±0.17	2.13±0.18	2.13±0.19	2.12±0.18
Cup Volume (mm ³)	0.13±0.11	0.10±0.09	0.10±0.09	0.12±0.10
Rim Volume (mm ³)	0.45±0.17	0.44±0.14	0.42±0.13	0.43±0.15
Cup shape measure	-0.19±0.07	-0.22±0.07	-0.20±0.06	-0.20±0.07
Mean RNFL thickness (mm)	0.29±0.07	0.26±0.06	0.24±0.07	0.26±0.07
Refractive error (R.S.E.)	-1.95±2.14	-1.12±2.34	0.61±1.90	-0.74±2.38

(*: p<0.05, **: 2群の屈折 n=178)

	Disc area	Cup Volume	Rim Volume	Cup shape measure	Mean RNFL thickness	Refractive error (S.E.)	Age
Disc area	?	.460 .000	.506 .000	.096 .000	-.441 .000	excluded	excluded
Cup Volume	.452 .000	?	-.632 .000	.196 .000	.398 .000	excluded	-.095 .020
Rim Volume	.506 .000	-.650 .000	?	-.120 .003	.850 .000	excluded	excluded
Cup shape measure	.096 .019	.194 .000	-.120 .003	?	.178 .000	excluded	excluded
Mean RNFL thickness	-.436 .000	.398 .000	.842 .000	-.181 .000	?	excluded	-.275 .000

(上段: 偏相関係数, 下段: p) (n=601)

今回の調査研究においては 15~20 歳前後の若年者において緑内障は検出されなかったが、若年者においては眼球そのものが発達していく途上にあることから、各種の眼球のパラメータや屈折及び身体にかかわる因子 (身長・体重) も変化し加齢に伴う影響も十分に考えられる。取得した各検査機器のデータ (視力、屈折・角膜曲率、非接触眼圧測定、眼軸長測定、無散瞳眼底写真撮影、視神経乳頭立体撮影、視神経乳頭形状解析装置による撮影、自動視野計による視野測定) を綿密に解析し、若年層における緑内障罹患率をはじめとする検討だけでなく緑内障にかかわると考えられる視神経乳頭所見上のパラメータでより関連のある因子の抽出の検討をした。検査機器の中心となった視神経乳頭形状解析装置であるハイデルベルグレチナトモグラフ II (HRTII) は視神経乳頭をいろんな 2 次元のおよび 3 次元のパラメータで解析可

能であるが、視神経乳頭の傾斜の程度に個人差がありそのことがパラメータ数値に影響することが明確になった。このことに関して他の検査機器（光干渉断層計：Optical coherence tomography：OCT）とのデータの関連性や視神経乳頭傾斜の影響を少なくする解析方法に関して検討した。その結果、乳頭傾斜がおおきくなるにつれ、HRTII の測定結果と OCT の測定結果に差異が生じることが判明した。これまでの海外の発表では乳頭傾斜の測定をせずに検者の印象のみで傾斜の有無を判定しそれに基づいた検証であったが、今研究の解析では実際に乳頭傾斜を実測しそれにより乳頭形態を分別した上での解析をしており正確な結果が得られた。この結果を基にして既存の診断機器の判定プログラムを改変することにより正確な診断結果を得られることが期待される。今後は本研究対象よりさらに若年者のデータを今後得ることで、乳頭形態の経年変化および本研究では解明できなかった緑内障発症および進行のメカニズムを明らかにしたい。

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）

〔学会発表〕（計3件）

- ① 高崎裕子, 正常視神経乳頭形態の年代別検討, 第113回日本眼科学会総会, 2009年4月16日、東京国際フォーラム（東京都）
- ② 武田 久, 健常人における視神経乳頭の傾斜と関連因子, 第114回日本眼科学会総会, 2009年4月16日、名古屋国際会議場（愛知県）
- ③ 高崎裕子, 若年健常人における視神経乳頭の傾斜と関連因子、第64回日本臨床眼科学会、2010年11月11日、東京国際フォーラム（東京都）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 久 (TAKEDA HISASHI)
金沢大学・医学部・協力研究員
研究者番号：40436811

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

大久保 真司 (OOKUBO SHINJI)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号：90362003

東出 朋巳 (HIGASHIDE TOMOMI)
金沢大学・附属病院・講師
研究者番号：20291370

杉山 和久 (SUGIYAMA KAZUHISA)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号：80179168

高崎 裕子 (TAKASAKI HIROKO)
川崎医療福祉大学・助教授
研究者番号：50389011

中内 茂樹 (NAKAUCHI SHIGEKI)
豊橋技術科学大学・情報工学系・助教授
研究者番号：00252320

(4) 研究協力者

瀧畑 幸功 (TAKIHATA YUKINORI)
滋賀医科大学・眼科

三崎 幸典 (MISAKI YUKINORI)
詫間電波高専電子工学科・教授