

緑内障が生体リズムに及ぼす影響  
—高齢者100名の前向きコホート研究ベースライン横断解析—

代表研究者 奈良県立医科大学眼科学講座 学内講師 吉川 匡宣  
共同研究者 奈良県立医科大学眼科学講座 助教 宮田季美恵  
奈良県立医科大学疫学・予防医学講座 講師 大林 賢史

【まとめ】

本研究の目的は緑内障が生体リズムとその関連疾患（うつ、睡眠障害、認知機能障害）に及ぼす影響を検討することである。本研究の結果、緑内障では眼圧日内変動幅が大きい対象者が多かった。また緑内障患者では健常者と比較して、①うつ症状を呈する対象者が多いこと、②アンケートによる主観的な睡眠の質が落ちていることが分かった。緑内障が生体リズムに影響を与えている可能性が示唆された。

1. 研究の目的

1-1 生体リズムと光感受性網膜神経節細胞

2002年に生体リズム同調に不可欠な光受容体である光感受性網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell : ipRGC) が発見された<sup>1</sup>。生体リズムと外部環境の同調は、非視覚的光情報がipRGCに受容され生体リズム中枢である視交叉上核に入力されることで行なわれる<sup>2</sup>。従来、非視覚的光情報に対する感受性の測定は光刺激後のメラトニン分泌抑制を血中濃度で確認する侵襲的な方法のみであった。近年、動物実験で非視覚的光感受性が遷延する対光反射と関連することが報告され<sup>3,4</sup>、2010年にipRGCの機能がPost Illumination Pupil Response (PIPR) として非侵襲的に測定することが可能となった<sup>5</sup>。

1-2 緑内障と生体リズムの関係

緑内障の本態は眼圧上昇などによる網膜神経節細胞(RGC)死であり、ipRGCも障害を受けることから緑内障では生体リズム障害をきたすと考えられる。実際に緑内障が睡眠障害、うつ症状、認知機能障害といった生体リズム関連疾患と関係していることが報告されているが<sup>6-8</sup>、サンプルサイズが小さく大規模な研究が必要である。

1-3 眼圧変動と生体リズム

眼圧には日内変動が存在し、健常者でも3-6mmHg程度の変動がある。緑内障患者では大きな眼圧変動が病態進行に関与している

と考えられている<sup>9</sup>。眼圧日内変動と生体リズム指標の関連が報告されており<sup>10</sup>、生体リズムの乱れにより眼圧変動も変化する可能性がある。したがって、眼圧日内変動と生体リズム障害の交互作用により緑内障病態が進行し負のスパイラルが生じているかもしれないが詳細は不明である。

1-4 本研究の目的

本研究では緑内障患者の眼圧日内変動・メラトニン分泌量を測定しその特徴を検討する。また生体リズム関連疾患（睡眠障害、うつ病、認知機能障害）について一般住民を対象とした平城京コホートスタディ参加者のうち緑内障を有しない713名（健常コントロール群）と比較し、緑内障が生体リズムに及ぼす影響を明らかにする。

2. 研究方法と経過

2-1 対象者

奈良県立医科大学附属病院眼科外来に通院する緑内障患者32名と平城京コホートスタディに参加するもののうち眼底写真から緑内障を除外した健常コントロール群713名を対象とした。本学医の倫理委員会の承認が遅れたため緑内障群の対象者が32名となった。全ての対象者に書面での説明を行い、同意を得た。本研究は奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得たプロトコールにて実施した。臨床研究登録としてUMIN (University Hospital Medical Information Network)への臨床研究登録(ID: UMIN000027299)が完了している。

2-2 調査プロトコール

緑内障群対象者に書面での説明と同意を取得後、事前に検査日を決定し自記式調査票を渡した。検査日には問診、身体計測を行った後に各種眼科検査と医師による認知機能検査を実施した。自記式調査票を回収し、調査補助員が無回答項目や矛盾回答を確認し修正した。皮膚温計・アクチクグラフを非利き腕に装着し、1週間の生活日誌記録（睡眠記録、夜間排尿回

数を含む)について説明した。眼科専門医による自己眼圧測定機器の指導と説明を行った。1週間後に対象者の空腹時採血を行い、測定装置、生活記録および早朝第1尿を回収し調査を完了とした。

### 2-3 測定項目と方法

・緑内障重症度：静的視野検査(Humphry, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)の30-2プログラム(sita-standard)にて測定した mean deviation (MD)値で3群に分類した。

初期 (MD > -6 dB)

中期 (-6dB  $\geq$  MD  $\geq$  -12 dB)

後期 (MD < -12 dB)

・眼圧日内変動：自己眼圧検査機器 (アイケア HOME, ICARE FINLAND OY) を使用して眼圧日内変動を測定した。使用方法について、眼科専門医の説明・指導のもと約20分間の練習を行った。アイケア HOME を自宅に持ち帰り、起床時から就寝時まで3時間毎に2日間14回測定し、眼圧のピーク値・トラフ値・変動幅を測定した。

・認知機能障害：医師による Mini Mental State Examination (MMSE) を実施し、26点以下を認知機能障害あり、27点以上を健常とした。

・うつ症状：アンケート調査により Geriatric depression scale (GDS) を算出した。うつ症状ありは GDS スコアが6以上とした。

・睡眠の質：アンケート調査により Pittsburgh Sleep Questionnaire Index (PSQI) を算出した。主観的睡眠障害は過去に睡眠障害と診断され睡眠障害治療薬を内服している者あるいは PSQI スコアが6以上とした。客観的睡眠の質はアクチグラフ (Actiwatch2, Respironics, USA) を用いて睡眠効率、睡眠後覚醒時間を測定した。アクチグラフによる客観的睡眠の質はポリソムノグラフとの相関が報告されており、その妥当性は検証されている。

・メラトニン分泌量：早朝第一尿から尿中メラトニン代謝産物 (6-sulfatoxymelatonin) 濃度を ELISA 法により測定 (SRL.inc, JPN) した。

・Asymmetric dimethylarginine (ADMA) 濃度：空腹時採血で血清中の ADMA 濃度を測定 (SRL.inc, JPN) した。

・その他：Body mass index (BMI) は身長と体重から算出した。

### 2-4 健常コントロール群

奈良県在住の高齢者60歳以上を対象とした平城京スタディの参加者1127名のうち、両眼ともに眼底写真の撮影が可能で、視神経乳頭所

見から緑内障を除外できた713名(平均年齢70.8歳)を健常コントロール群とした。眼底写真が不鮮明で視神経乳頭を正確に評価できなかったものは除外した。眼底写真を使用した緑内障の判定は独立した2名の眼科専門医によって評価した。

### 2-5 解析方法

本研究は横断解析として緑内障の有無を独立変数、うつ症状・睡眠の質・認知機能障害を従属変数として多変量解析を実施した。

## 3. 研究の成果

### 3-1 緑内障群32名の基本属性

対象者の年齢は平均69.6歳であった。性別は男性13名、女性19名でやや女性の数が多かった。平均BMIは22.8 kg/mm<sup>2</sup>で、肥満 (BMI  $\geq$  25kg/mm<sup>2</sup>) の割合は21.9%であった。現在も喫煙している者の割合は3.1%であった。

緑内障を両眼に認めたものが29名で、片眼のみであったものが3名であった。緑内障の病型は開放隅角緑内障が20眼(右眼)と20眼(左眼)、続発緑内障が8眼(右眼)と6眼(左眼)、閉塞隅角緑内障が2眼(右眼)と2眼(左眼)、混合緑内障が1眼(右眼)と2眼(左眼)であった。対象者の多くは開放隅角緑内障であった。

症例登録時のLogMAR視力(視角の常用対数を単位とした視力表記でLogMAR視力は値が小さいほど視力が良好)は右眼平均0.1(小数視力換算0.8)、左眼平均0.2(小数視力換算0.6)、ゴールドマンアプラインーション眼圧は右眼平均12.8mmHg、左眼平均13.9mmHgであった。点眼や緑内障手術で眼圧をコントロールされた対象者が多かったため診察時の眼圧は低い対象者が多かった。

眼軸長は両眼ともに平均23.9mm、角膜厚は右眼平均525mm、左眼平均519mmであった。水晶体の状態は右眼は17眼が有水晶体眼、15眼が眼内レンズ挿入眼、左眼は18眼が有水晶体眼、14眼が眼内レンズ挿入眼であった。

緑内障の重症度は右眼は初期8眼、中期が5眼、後期が14眼、左眼は初期9眼、中期が2眼、後期が18眼であり緑内障重症度の高い対象者が多かった。視野検査の信頼性が低いものは重症度の分類から除外した。

### 3-2 眼圧日内変動

2日間の平均眼圧は右眼9.2mmHg・左眼9.9mmHg、トラフ眼圧は右眼平均6.6mmHg・左眼平均6.7mmHg、ピーク眼圧

は右眼平均 12.3mmHg・左眼平均 13.3mmHg、眼圧変動は 右眼平均 5.8mmHg・左眼平均 6.6mmHg であった。アイケア HOME による自己眼圧測定を 2 日間で 5 回以下しか計測できなかった右眼 6 眼・左眼 7 眼は除外した。アイケア HOME を測定できた開放隅角緑内障 20 眼（右眼）・19 眼（左眼）のうち眼圧変動幅が 6mmHg 以上であったものは 35.0%（右眼 7 眼）・ 52.6%（左眼 10 眼）であった。

アイケア HOME を使用した眼圧日内変動検査の結果、緑内障群の 2 日間の平均眼圧・トラフ眼圧・ピーク眼圧は低かった。これは今回の対象者は重症度の高い症例が多かったため、眼圧がよくコントロールされていた結果と考えられた。しかし眼圧変動幅が大きく、この結果が生体リズム指標と関連するのかはこれからの検討課題である。

### 3-3 緑内障とうつ症状の関連

自記式アンケートにより GDS の調査が完了した緑内障群 32 名と健常コントロール群 704 名を対象として解析を行った。緑内障群のうちうつ症状があったものは 37.5%（12 名）、健常コントロール群は 13.8%（97 名）であった。緑内障の有無を独立変数、うつ症状を従属変数としたロジスティック回帰分析で、健常コントロール群と比較して緑内障群の方が有意にうつ症状のオッズ比が高かった（オッズ比: 3.75, 95%信頼区間: 1.78 – 7.92,  $p < 0.001$ ）。これは交絡因子として年齢、性別で調整した多変量モデルでも緑内障群の方が有意にうつ症状のオッズ比が高かった（オッズ比: 3.69, 95%信頼区間: 1.74 – 7.81,  $p < 0.001$ ）。

### 3-4 緑内障と睡眠障害の関連

自記式アンケートによる主観的睡眠の質とアクチグラフによる客観的睡眠の質を測定できた緑内障群 32 名と健常コントロール群 709 名を対象として解析を行った。主観的睡眠障害を認めたものは、緑内障群で 68.8%（22 名）、健常コントロール群で 36.0%（255 名）であった。緑内障の有無を独立変数、主観的睡眠の質を従属変数としたロジスティック回帰分析で健常コントロール群と比較して緑内障群の方が主観的睡眠の質のオッズ比が有意に高かった（オッズ比: 3.91, 95%信頼区間: 1.82 – 8.38,  $p < 0.001$ ）。これは交絡因子として年齢、性別で調整した多変量モデルでも緑内障群の方が有意にうつ症状のオッズ比が高かった（オッズ比: 3.89, 95%信頼区間: 1.79 – 8.40,  $p = 0.001$ ）。アクチグラフを使用した客観的睡眠の質の評

価では、睡眠効率・睡眠後覚醒時間・総睡眠時間・睡眠潜時は両群の間で有意な差を認めなかった。

### 3-5 緑内障と認知機能障害の関連

緑内障群において医師による認知機能評価は 32 名で完了した。認知機能障害の有病率は緑内障群で 9 名（21.9%）、健常コントロール群で 226 名（32.9%）であった。緑内障の有無を独立変数、認知機能障害の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析で緑内障は認知機能障害と有意な関連を認めなかった

（ $p = 0.178$ ）。交絡因子として年齢・性別を調整した多変量モデルでも有意な関連はなかった。

### 3-6 尿中メラトニン代謝産物濃度

早朝第一尿を採取し ELISA 法を用いて緑内障群 13 名の尿中メラトニン代謝産物濃度の測定が完了した。緑内障群の尿中メラトニン代謝産物濃度は平均 0.25 ng/mg・cre、中央値 0.17 ng/mg・cre であった。

### 3-7 ADMA 濃度

血清中 ADMA 濃度は緑内障群 32 名で測定が完了した。緑内障群の血清中 ADMA 濃度は平均 0.415 nmol/mL、中央値 0.41 nmol/mL であった。

### 3-8 結果の要約

本研究の緑内障群は、重症度の高い対象者が多かったが、眼圧のコントロールは良好であった。しかし眼圧日内変動幅が大きい対象者が多く生体リズム障害が生じている可能性が考えられた。

緑内障患者では健常者と比較して、①うつ症状を呈する対象者が多いこと、②アンケートによる主観的な睡眠の質が落ちていることが分かった。しかし本研究の対象者数では緑内障の有無と客観的睡眠の質や認知機能低下とは関連を認めなかった。

## 4. 今後の課題

本研究では、緑内障群が 32 名とサンプルサイズが小さかったため、他覚的睡眠障害や認知機能に有意な関連を認めなかった可能性がある。また、サンプルサイズの少なさから眼圧日内変動・メラトニン・ADMA について緑内障重症度別の解析を行うことができなかった。今後さらに対象者を増やして緑内障重症度別の眼圧日内変動や生体リズム指標（メラトニン

濃度、血圧変動、皮膚温など)との関連や、睡眠障害・認知機能障害などの生体リズム疾患との関連を検討していく予定である。

## 5. 本研究期間中に公表した研究成果

### 5-1 学会発表

1. 乳頭周囲網膜神経線維層の OCT セグメンテーションエラーの頻度及び関与する因子の検討. 吉川 匡宣, 宮田 季美恵, 大林 賢史, 佐伯 圭吾, 緒方 奈保子. 第 121 回日本眼科学会総会 2017 年 4 月
2. 光干渉断層計の黄斑部網膜セグメンテーションエラーの頻度及び関与する因子の検討. 宮田 季美恵, 吉川 匡宣, 大林 賢史, 佐伯 圭吾, 緒方 奈保子. 第 121 回日本眼科学会総会 2017 年 4 月
3. Accuracy of segmentation of retinal nerve fiber layer determined by software of spectral-domain optical coherence tomography: Findings of the HEIJO-KYO Cohort. Tadanobu Yoshikawa, Kimie Miyata, Kenji Obayashi, Keigo Saeki, Nahoko Ogata. World glaucoma congress 2017. 6 月
4. Association between glaucomatous optic disc and depressive symptoms in elderly individuals: cross sectional analyses of the HEIJO-KYO Cohort. Kimie Miyata, Tadanobu Yoshikawa, Kenji Obayashi, Keigo Saeki, Nahoko Ogata. World glaucoma congress 2017. 6 月
5. Association between glaucomatous optic disc and depressive symptoms. 吉川 匡宣, 宮田 季美恵, 大林 賢史, 佐伯 圭吾, 緒方 奈保子. 第 71 回日本臨床眼科学会 2017 年 10 月
6. 印環細胞癌による転移性虹彩腫瘍の 1 例. 宮田季美恵, 吉川匡宣, 波崎正、大林千穂、緒方奈保子. 第 71 回日本臨床眼科学会 2017 年 10 月

### 5-2 論文発表

1. Miyata K, Yoshikawa T, Mine M, Nishi T, Okamoto N, Ueda T, Kawasaki R, Kurumatani N, Ogata N. Cataract Surgery and Visual Acuity in Elderly Japanese: Results of Fujiwara-kyo Eye Study. Biores Open Access. 2017;6:28-34.

## 6. 参考文献

1. Berson DM, et al. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian

clock. Science 2002; 295:1070-73.

2. Hattar S, et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science 2002; 295: 1065-70.

3. Gamlin PD, et al. Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. Vision Res 2007; 47:946-54.

4. Dacey DM, et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. Nature 2005; 433:749-54.

5. Kankipati L, et al. Post-illumination pupil response in subjects without ocular disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51:2764-9.

6. Ayaki M, et al. Depressed visual field and mood are associated with sleep disorder in glaucoma patients. Sci Rep 2016; 6: 25699.

7. Diniz-Filho A, et al. Fast Visual Field Progression Is Associated with Depressive Symptoms in Patients with Glaucoma. Ophthalmology 2016; 123: 754-9.

8. Keenan TD, et al. Associations between primary open angle glaucoma, Alzheimer's disease and vascular dementia: record linkage study. Br J Ophthalmol 2015; 99: 524-7.

9. Asrani S, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma 2000; 9: 134-42.

10. Kim YJ, et al. Ocular pulse amplitude as a dynamic parameter and its relationship with 24-h intraocular pressure and blood pressure in glaucoma. Exp Eye Res 2013; 115: 65-72.

## 7. 謝辞

本研究を実施するにあたり研究補助業務を献身的に行ってくれた研究補助員の井上悦子さん、樋口みちるさん、森口朋子さんに感謝いたします。また本研究は公益財団法人 三井住友海上福祉財団研究助成の支援を賜ったことをここに記し深謝いたします。