

# スマートフォン等の電子機器使用による 緑内障発症との関連に関する研究

(研究助成金 100万円)

東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学 教授 立道昌幸  
[産業医科大学医学部卒業]

## 研究目的

緑内障は、40歳を超えると5%以上の高い有病率を持ち加齢とともに発症する成人病のひとつである。主症状は網膜神経節の変性脱落による視野欠損で、進行すれば失明する。現在の日本人の失明原因の第1位である。今後の高齢化社会におけるQOLを考えた場合、視機能の保持は極めて重要なテーマとなる。日本人の緑内障は、正常眼圧緑内障が大半である点が大きな特徴であり、発症のリスクファクターとして様々な生活習慣が報告されているが、現時点では眼圧、加齢、家族歴、近視以外の因子については明らかになっていない。

近年爆発的にパーソナルコンピューター(PC)、スマートフォン、タブレットを利用する生活習慣に変貌した。労働環境もPC中心に一変した。これらの機器(いわゆるVDT (visual display terminal) 機器)の特徴としてバックライトに照らされた高光出力の画面を長期間凝視することである。我々は、これらの生活習慣が視機能、特に視神経の変性疾患である緑内障の危険因子になるという仮説を提唱した。本研究の目的は、この仮説を実証することである。すなわちVDT機器使用時間(歴)と緑内障発症との関係を明らかにすることである。既に我々の先行研究では、緑内障の危険因子である近視眼においては、VDT機器使用歴が長くなると視野異常頻度が増加するという関係を見出し報告している。世界的に変貌したこの生活習慣が視機能に影響を及ぼすかどうかについて明らかにすることは非常に重大な意義があり、この知見を正確なエビデンスとするため今回の疫学研究で実証する。さらに、VDT機器使用と近視の問題についてもその関連性について決着がついていないため、今回眼軸長を測定するこ

とによってこの関係も明らかにする。

緑内障は、自覚症状に乏しく未治療者が80%以上に及ぶ。従って、一般化するためには、まず、その対象集団において緑内障のスクリーニングが必要である。しかし、正常眼圧緑内障が大半であるため眼圧検査ではなく、眼底検査と視野検査によるスクリーニングが必要である。しかしながら、一般検診で用いられる眼底写真検査ではその精度が低いため問題となっていた。当研究の特徴は、緑内障のスクリーニングとして、視野検査計であるFDT (frequently doubling technology) 視野計に加え眼底写真検査の代わりにOptical coherence tomography (OCT) と呼ばれる非接触、非侵襲的に視神経や網膜を三次元断層像としてとらえることができる極めて精度の高い機器を追加して実施することにある。これにより精度よく緑内障をスクリーニングすることができる。

## 研究実施計画の概要

- 本臨床研究の実施を計画している日立健康管理センタは、日立製作所グループ従業員および家族など年間約1万8000人に対して人間ドック（35歳以上）を実施しており、今回研究開始から1年間のドック受診者18000人を対象とする。  
研究参加同意が得られた人間ドック受診者に対して、OCT（OCT-Mastro, トプコン社）による眼底検査、FDT視野測定計（カールスツアイス社）による視野検査を実施し、緑内障のスクリーニングを行う。また、眼軸長計測（アラジン, トプコン社）も併せて実施する。
- スクリーニングされた緑内障に関しては、日立病院にて再度精密検査を行い確定診断する。緑内障の確定診断に関しては、診断ガイドライン（第3版）に準ずる。
- ドック受診時にPC, スマートフォン, タブレット（VDT機器）使用に関する質問票調査を実施し、使用歴, 使用目的, 使用時間について, 情報を得る。
- 確定診断された緑内障とVDT機器使用時間, 使用歴との関係を検討する。
- これまでの人間ドックの過去の蓄積データ結果から, 緑内障に関するリスクファクターを明らかにして, また, 既存のリスク因子が上記関係の交絡因子でないか評価し, 交絡因子であればロジスティック回帰方法を用いて, 交絡因子を調整する。尚, 近視は交互因子となっているため, 近視眼については近視の程度（眼軸長の程度）にて層別化し, VDT機器の使用歴と緑内障の関係を明らかにする。
- 長軸長（近視の程度）とVDT機器の使用歴との関係についても明らかにする。

## I. はじめに

近年爆発的にパーソナルコンピュータ（PC）の個人利用とともに、スマートフォン、タブレットが開発され、この10年でこれらの機器（いわゆるVDT機器）利用する生活習慣に変貌するとともに、労働環境もPC中心に一変した。VDT機器の特徴としては、バックライトに照らされた高出力の画面を長期間凝視することである。これまでも、VDT症候群として、ドライアイ、computer eye syndrome（CES）や頸肩腕症候群、不眠や精神的疾患など多彩な健康障害と関連する可能性が示唆され、重要な公衆衛生学的な課題となっている。

緑内障は、40才を超えると5%以上の高い有病率を持ち加齢とともに発症するため目の成人病とも言われている。主症状は網膜神経節の変性萎縮による視野欠損で、進行すれば失明する病気であり現在の日本人の失明原因の第1位である。今後の高齢化社会におけるQOLを考えた場合、視機能の保持は非常に重要なテーマとなることが想定される。緑内障は、開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障に大別されるが、その有病率やタイプについては民族間で大きな差異がある。日本人の緑内障は、開放隅角緑内障が多数をしめ、その中でも、眼圧が正常な正常眼圧緑内障が90%以上であるという大きな特徴がある。これまで多くの研究があるが、詳細な発症に関する分子病理的なメカニズムはわかっていない。日本の大規模な疫学研究によると発症のリスクファクターとして近視が重要なリスクファクターとなっていることは明らかであり、眼局所の問題以外の危険因子としては、加齢、家族歴、喫煙、睡眠時無呼吸、糖尿病などが報告されている。

我々は、現在のVDT機器の長時間の使用が視機能、特に視神経の変性疾患である緑内障のリスクを高めるのではないかという仮説を提唱している。そこで、これらVDT機器使用歴と緑内障との関係の有無を明らかにする一連のプロジェクトを計画した。

まず、緑内障は、自覚症状に乏しく、また、日本人の場合は、正常眼圧緑内障が大半であるため疫学調査をする場合に、眼圧検査でのスクリーニングができないため、眼底検査と視野検査による集団検診方法の開発が必要である。そこで、第一にFrequently Doubling Technology（FDT）視野計を用いたマスキング法の開発を行った。FDT視野計というのは、フィリッカーの原理に基づき、ある周波数で点滅する光を感知するのが、緑内障の場合に最初に障害されるミュラー細胞であることから、高感度に緑内障性の視野異常を検出できる視野計である。しかも、この視野計は、測定時間が両眼で90秒であり、ポータブルで持ち運びもでき、特に暗室である必要もなく測定技師については不要であるため、集団検診に応用可能と考えた。このFDT視野計を用いた集団検診の精度は高く、すぐに治療が必要なレベルの緑内障を検出する陽性的中率は45%、早期緑内障まで含めると70%以上であった。そのため、職域においてはFDT視野測定だけでも緑内障のスクリーニングが十分有用である報告を行った。

一方で、住民検診で用いた場合は、FDT検診の感度低いという報告もあり、さらなる感度の高い検診が必要である可能性が示唆された。検診の方法には、FDT視野検査と眼底検査が理想的であることから、眼底検査法について検討した。しかし、一般検診で用いられる眼底写真検査ではその診断医によ

る精度のばらつきが問題となっていることにより、他の客観的な眼底検査が必要であった。近年網膜を断層状に解析できるOptical coherence tomography (OCT) と呼ばれる非接触、非侵襲的に視神経や網膜を三次元断層像としてとらえることができる非常に精度の高い機器が開発された。さらに、このOCTの自動撮影機であるマイストロ（トプコン社）が開発されたため、このOCTを用いた緑内障検診への応用が期待された。そこで本研究助成金を用いて、OCTの検診応用アルゴリズムの開発とその精度解析を実施した（研究1）。

我々は、すでにFDT視野計を用いて、コンピューターの使用歴と緑内障性の視野異常の関係を認めることを報告しており、2010年に再度同じ方法にて別の集団でも同様の結果が得られた。いずれにおいても、近視がこの関係の交互因子となっており、つまり近視眼においてコンピューターの使用歴が多いものほど、緑内障性の視野異常の頻度が高い結果であった。しかし、これらの報告はいずれも横断調査での結果であったので、今回縦断調査（追跡研究）でのコンピューター使用と緑内障の関連について検討した（研究2）。

## II. 方法と結果

### 研究1 OCTの検診応用アルゴリズムの開発と検診精度の検討

すでに緑内障の診断が確定している123名と正常者727名に対してOCT検査を実施した。OCTは、トプコン社製のMaestroを使用した。OCT検査結果は、黄斑部を10x10の100カ所と、視神経乳頭の12カ所において、retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), GCL+IPL (“GCL+”) GCL+IPL+RNFL (“GCL++”) の3層において、正常人のデータベースと比較してその厚さの程度が出力される。緑内障では、神経変性のため、これらの神経層の希薄が認められる。これらの各カ所において、正常人と同程度の厚さの場合を2,正常人より危険率5%未満の確率で薄い場合を1,危険率1%未満の確率で薄い場合を0とスコア化した。

まず、黄斑部のmRNFL, GCL+, GCL++と乳頭のdRNFLについて、黄斑部では100カ所の、乳頭部では12カ所のスコアの合計を算出し、それぞれmRNFLs, GCL+s, GCL++sと乳頭のdRNFLsとした。これら4つのパラメーターを用いて、まずは、緑内障眼と正常眼との比較を行った。（図1）

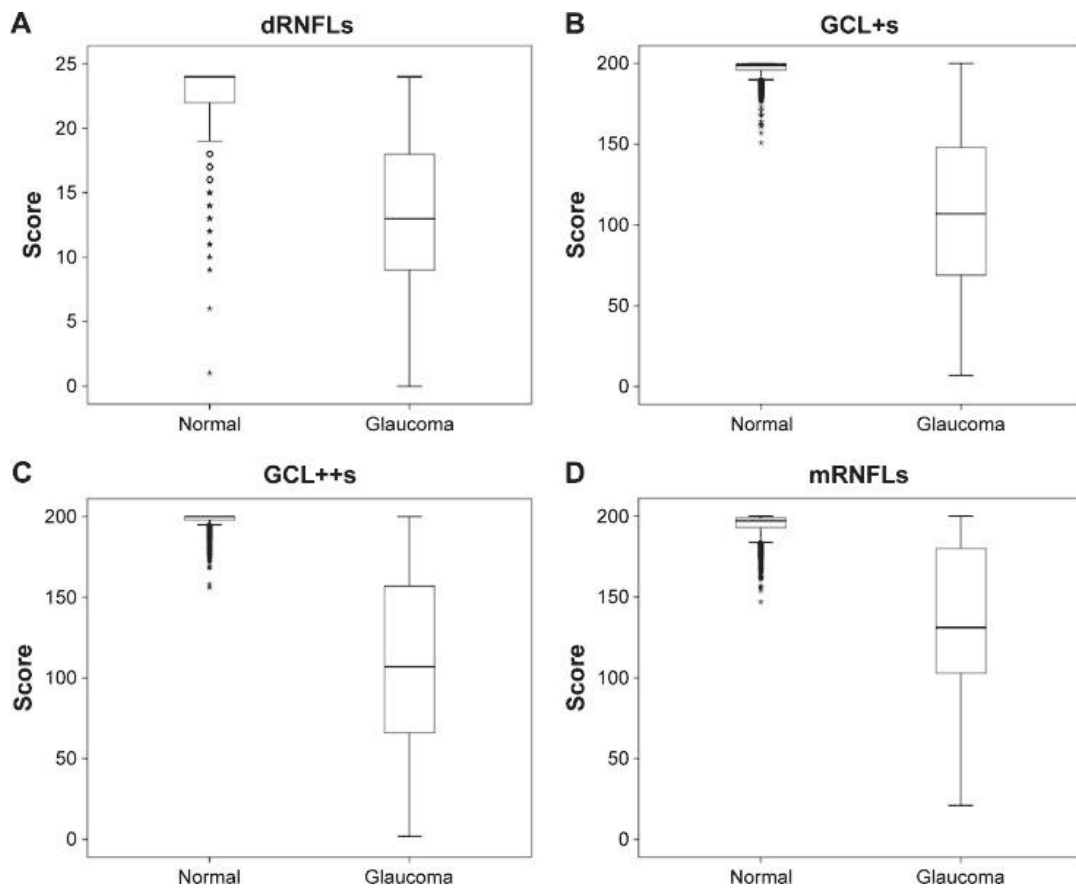


図1 正常眼と緑内障眼との比較

緑内障では有意な、スコアの低下を認めた。

次に正常者と緑内障眼においてROC曲線を描き、そのROC曲線下の面積（AUC-ROC）を求めた。その結果を表1に示した。

表1 各パラメータのAUC-ROC

	AROC	95%confidence Interval	
mRNFL	0.927	0.903	0.950
dRNFL	0.919	0.899	0.940
GCL+	0.972	0.958	0.986
GCL++	0.972	0.957	0.986
m RNFL: macular retinal nerve fiber layer			
dRNFL: disk retinal nerve fiber layer			
GCL+: ganglion cell-inner plexiform layer			
GCL++: ganglion cell complex			

次に、これら4つのパラメーターすべてを用いて、判別分析を実施して、その判別係数を比較した結果、mRNFLs, dRNFLs, GCL+s, GCL++s はそれぞれ0.07, 0.255, 0.661, 0.207であり、判別式を作成して、再度AUC-ROCを計算したところ、0.971（95%信頼区間0.956-0.986）であった。これらの結果からは、GCL+sが最も精度が高いパラメータであると判定した。ROC曲線より、最も感度、特異度が高いとされる点はGCL+s=160であったので、160をカットオフ値として、精度分析をした結果を表2に示した。

表2 OCTを用いた緑内障検診の精度評価

ASD-OCT screening	正常	緑内障	総計
陰性 (GCL+s >=160)	1452 (97.0%) (99.9%)	45 (3.0%) (18.4%)	1497 (100%) (88.1%)
陽性 (GCL+s <160)	2 (1.0%) (0.1%)	200 (99.0%) (81.6%)	202 (100%) (11.9%)
総計	1454 (85.6%) (100%)	245 (14.4%) (100%)	1699 (100%) (100%)

この結果から、感度は81.6%，特異度は99.9%，陽性的中率は99.0%であった。

次にこのGCL+sの算出方法（アルゴリズム）を用いて、5088名（10145眼）平均年齢50.1±10.3才に適用して、その精度を検証した結果を表3に示した。

表3 OCT結果とFDTテストと眼底検査の関係

		ASD-OCT screening		
		Negative	Positive	Total
FDT test	Negative	8349 (87.0%)	1252 (13.0%)	9601 (100%)
	Positive	138 (25.4%)	406 (74.6%)	544 (100%)
Fundus test	Negative	8464 (85.2%)	1471 (14.8%)	9935 (100%)
	Positive	23 (11.0%)	187 (89.0%)	210 (100%)
Total		8487 (83.7%)	1658 (16.3%)	10145 (100%)

この結果からは、16.3%が緑内障陽性眼と判定された。

## 研究2 FDT視野検査を用いた追跡調査

日立健康管理センタにおいて人間ドックを受診した4818名を対象にFDT視野計を用いた緑内障検診の受診を案内した。研究参加を受諾した、2806名（男性2623，女性183，平均年齢46.1（8.5）才）を対象に毎年FDT検診を実施し7年間フォローアップした。この2806人中初年度でFDT視野異常あるいは、緑内障の既往のある者182名は除外し、また、初年度だけの受診でその後受診しなかった247名は除外し、総計2377名が追跡調査可能であった。

## FDT視野検診の基準

FDT視野検査計（Zeiss製）screening mode C-20-1で実施した。本視野計では、正常を含めて4段階で視野異常が表示されるが、いずれの視野異常がみとめられた場合でも、再度視野測定を実施し、同一部位あるいは近接部位に異常が再現性よく認められた場合を視野異常と定義した。

## コンピューター利用時間、利用歴の分類

今回の研究では、2つのカテゴリーで検討を行った。一つは、最近5年間の平均1日のコンピューター等の使用時間で、1) 4時間未満、2) 4-8時間、3) 8時間超

もう一つは、computer use index (CUI) を作成して、その3段階1) 1-3、2) 4-8、3) 9-である。CUIとは、コンピューター等の使用歴を < 5年未満 (1)、5-10年 (2)、10-20年 (3)、and 20年超 (4)、平均コンピューターの1日の使用時間を < 1時間未満 (1)、1-4時間 (2)、4-8時間 (3)、> 8超 (4) と点数化して、

CUI=使用歴x1日平均コンピューター使用時間

としたものである。CUIが1-3をlight user、4-8をmoderate user、9-16をheavy userとした。

1年毎に健診受診時にFDT検査を行い、7年間追跡調査を行った。

## 結 果

コンピューターの使用状況における背景因子の比較を表4-1、4-2に示した。

平均年齢は、PC使用歴やPC使用時間が長いものほど有意に若かった。また、PCを長く使うものほど屈折異常（近視）の率が高かった。

表 4 - 1 追跡者の背景因子の比較

		5年間の平均PC利用時間			p
		<4h/day	4h-8h/day	>8h/day	
	number (%)	1529 (64.3)	759(31.9)	89(3.7)	
年齢	mean (SD)	47.3 (8.5)	42.9 (6.9)	41.9 (7.3)	<0.001
性	men (%)	1416 (92.6)	726(95.7)	87 (97.8)	0.005
BMI:	mean (SD)	23.1 (2.8)	23.5 (3.0)	23.5(3.2)	0.003
収縮期血圧	mean (SD)	121.4 (13.5)	120.8 (13.0)	120.0 (11.7)	0.429
高眼圧既往	(%)	65 (4.3)	32 (4.3)	1 (1.1)	0.340
緑内障家族歴	(%)	100 (6.7)	46 (6.1)	5 (5.6)	0.810
喫煙（現在喫煙）	(%)	332 (21.7%)	162 (21.3)	15 (16.9)	0.553
屈折異常	(%)	718 (47.0)	519 (68.4)	63 (70.8)	<0.001

表 4 - 2 追跡者の背景因子の比較

		Computer use index			p
		1-3	4-8	9-	
	number (%)	1082(45.5)	1036(43.6)	259(10.9)	
年齢	mean (SD)	47.6(8.7)	44.8(7.8)	41.2 (5.7)	<0.001
性	men (%)	974 (90.0)	1004(96.9)	251 (96.9)	<0.001
BMI:	mean (SD)	22.9 (2.8)	23.4 (2.9)	23.8 (3.1)	<0.001
収縮期血圧	mean (SD)	121.6 (13.4)	120.6 (13.3)	121.1 (13.0)	0.246
高眼圧既往	(%)	50 (4.7)	35 (3.4)	13 (5.1)	0.256
緑内障家族歴	(%)	65 (6.2)	76 (7.5)	10 (3.9)	0.103
喫煙(現在喫煙)	(%)	239 (22.1)	219 (21.1)	51 (19.7)	0.672
屈折異常	(%)	456 (42.1)	660 (63.7)	184 (71.0)	<0.001

この2377名について、13975人年追跡調査した結果、94名の視野異常が新たに検出された。そこで、Cox比例ハザードモデルを用いて、交絡因子になり得る変数を検討した。これらの変数については、我々のこれまでの、横断調査で明らかになっている変数を用いた。

表 5 FDT視野異常 (FDT-VFA) に対するリスク因子の解析

Variables	FDTVFA(+)	Crude				Multiple-adjusted <sup>b</sup>				
		Hazard Ratio	95%CI	p	Hazard Ratio	95%CI	p			
年齢	mean(SD)	47.6 (8.7)	1.0	1.0	1.1	0.004	1.0	1.0	1.1	0.016
性	man (n=2229)	4.1%	reference				reference			
	woman (n=148)	2.0%	0.5	0.2	1.7	0.280	0.8	0.2	2.5	0.658
BMI	mean(SD)	23.6(3.3)	1.0	1.0	1.1	0.215	1.0	1.0	1.1	0.312
収縮期血圧	mean(SD)	122.1 (13.7)	1.0	1.0	1.0	0.407	1.0	1.0	1.0	0.821
高眼圧既往	non (n=2250)	3.5%	reference				reference			
	present (n=98)	11.2%	3.4	1.8	6.3	<0.001	2.8	1.4	5.5	0.003
緑内障家族歴	non (n=2174)	3.9%	reference				reference			
	present (n=98)	4.0%	1.0	0.5	2.3	0.965	0.8	0.3	2.1	0.706
喫煙	never or foemer (n=1868)	3.5%	reference				reference			
	current (n=509)	5.5%	1.6	1.0	2.5	0.041	1.3	0.8	2.1	0.332
屈折異常	non (n=1077)	3.1%	reference				reference			
	present (n=1300)	4.7%	1.5	1.0	2.3	0.048	1.4	0.9	2.2	0.127
コンピュータ の利用状況	<4h/day (n=1529)	3.3%	reference				reference			
	4-8h/day (n=759)	4.7%	1.4	0.9	2.1	0.129	1.5	0.9	2.3	0.126
	>8h/day (n=89)	7.9%	2.4	1.1	5.2	0.033	2.9	1.3	6.5	0.012

この結果、単変量解析では、年齢、高眼圧既往、喫煙、屈折異常、コンピュータの使用状況に有意な関連を認めた。これらの因子をすべて投入して調整した結果、コンピュータの使用時間が長くなると視野異常のリスクが高くなっていた。(ハザード比 (HR) =2.9)

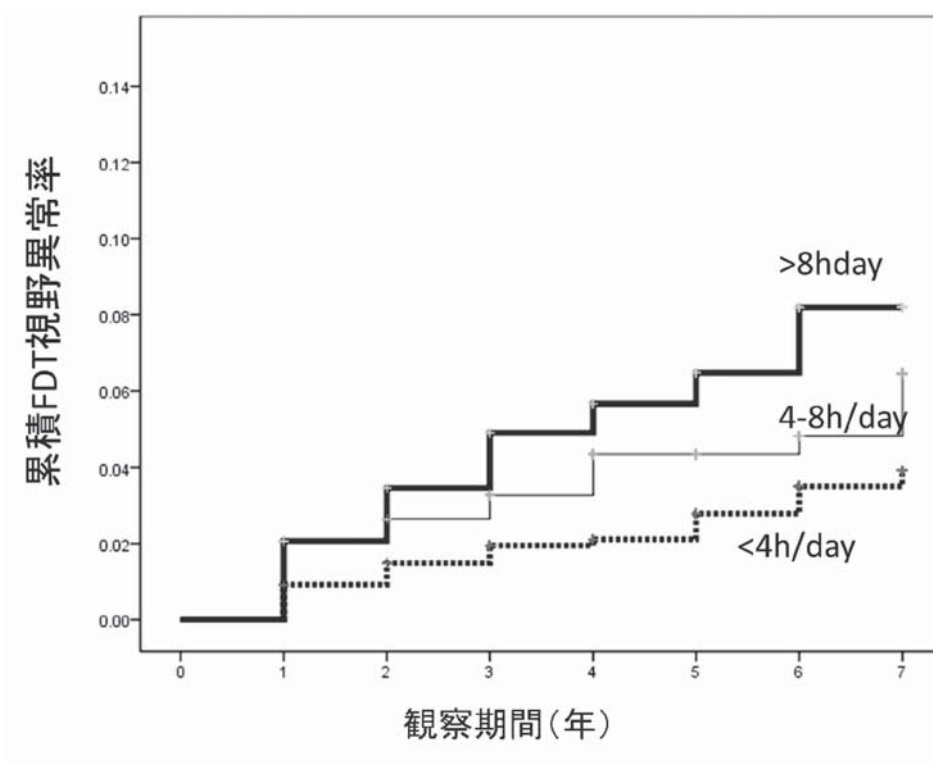
次に、これまで、近視眼(屈折異常)が交互作用を持つことが判明していたので、近視眼にて層別化して検討を行った。その結果を表6に示した。この結果、近視眼を持つ労働者において、直近5年の平均で1日8時間以上PCを利用するものについては、HRが4.48であった。



さらに Kaplan-Meier 法を用いて累積 FDT 視野異常率を求め、Log Rank 法にて各群の差を検討した。結果有意にコンピューター使用時間が長い労働者については FDT 視野異常率が高かった。

表 6 屈折異常眼を持つ者のみコンピューター使用状況と FDT 視野異常との関係

		multiple adjusted <sup>b</sup> hazard ratio	95% confidence interval		<i>p</i>
5年の平均1日のPC使用時間	<4h/day	1	reference		
	4-8h/day	1.96	1.09	3.56	0.025
	>8h/day	4.48	1.87	10.74	0.010
	<i>p</i> for trend =0.002				
Computer use index					
コンピューター使用歴	1-3	1	reference		
	4-8	2.46	1.26	4.81	0.009
	9-	2.43	0.97	6.06	0.057
<i>p</i> for trend =0.021					



### Ⅲ. 考 察

#### 研究1 OCTを用いた緑内障検診への応用

本研究は、緑内障マスキングのためにOCTを一般労働者に適用した最初の研究である。症例対照研究では、緑内障マスキングのためのOCTの精度は高く、感度と特異度は81.6%と99.9%であり、陽性的中率は99%であった。

本研究では、単純に加点したのみのアルゴリズムを用いたが、AUC-ROCは0.972であり、これまでRandom Forest Classifier方法を用いて0.983と報告されているが、ほぼ同等の結果であった。しかしながら、このアルゴリズムを一般労働者に適応したところ、緑内障としての陽性の率は、16.3%と著しく高い結果であった。

対象者の平均年齢は、50歳であったので、これまでの大規模な疫学研究である多治見Studyによると、日本一般集団の緑内障の罹患率は、 $< 5\%$ であると考えられるため、10%近くは偽陽性である可能性がある。

OCTには視神経発育不全を含む他の目の病気を発見する優れた精度があり、そして、他の神経学的病気（例えばアルツハイマー病と下垂体腫瘍）などもあるため、これらの除外が必要であることで、陽性者については今後さらに追跡調査が必要であると考えられた。しかしながら、偽陽性率が高かった原因としては、日本人の場合は、近視眼が多いため、近視眼のために網膜細胞層が薄く検出されることが考えられる。従って近視眼の影響を考慮したOCTアルゴリズムの開発が必要である。そこで、我々は近視の指標として眼軸長を測定することによって、補正值を用いて再度アルゴリズムを構築する予定である。

#### 研究2 FDT視野検査を用いた追跡調査

本研究も、多人数を視野検査で追跡調査とした研究は世界で初めての報告である。本追跡研究において、PC利用が多い者でかつ屈折異常を持つ労働者については、視野異常のリスクが高いことが示された。またこの視野異常の基礎疾患は緑内障が多かった。この結果は、これまでの我々の横断調査の結果を支持するものであった。

これまでの研究で、労働者層における屈折異常の大多数が近眼であることから、近視であるPCの長時間利用者については、緑内障のリスクが高くなる可能性があるといえる。しかしながら、このメカニズムについては、現時点では全く不明である。

近視眼が緑内障のリスクになる理由としては、近視眼は眼球の長軸方向へ伸ばされた状態であるため、張力がかかる関係で、視神経乳頭の変形や微小循環障害など構造上の脆弱さと関与している可能性があると言われている。このように構造上脆弱な眼に、PCの長時間使用が緑内障のなんらかのリスク要因と関連し、緑内障発症の感受性を高めているのかもしれない。また、一方で、近視の発症には、知性や教育が関与しているという報告もあるので、近視がある人については、ライフスタイルまたは働く習慣の違いがあるというバイアスが存在しているのかもしれない。

本研究には解釈するにはいくつかの制限がある。近視の強度をオートレフで測定していない点があり、PCを長時間使うものはより強い近視である可能性がある。また、これまで知られていない交絡要因（例えば睡眠時間が短い、あるいは、身体活動レベルが低い）などが調整がされていない可能性がある。また、PC使用状況をベースラインにて評価しただけなので、7年間の間に大きくその利用状況が変わった可能性を否定できない。従って、今後、眼軸長の測定やオートレフの値、詳細なPC利用状況を用いて、再度検証する必要があると思われた。PCを使う生活習慣そのものがリスクを上げるのか、VDT機器を使う目の局所の問題なのかについては今後の検討課題である。

しかし、これらの解釈上の制限はあるものの、我々の研究結果は、特に近視眼を持ち、PCの長時間利用者については、定期的な視野検査を受けることを推奨するものである。また、現在では近視が非常に多くなっている現状や、PCやスマートフォンなどの利用が益々増加する今日では、緑内障、あるいは視野異常といった問題は将来重要な公衆衛生課題になるかもしれないことを示した意義は大きいと思われた。

## 謝 辞

本研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました、公益財団法人総合推進財団に深謝いたします。