

正常日本人乳児と学童の内眼角間距離, 外眼角間距離 および瞳孔間距離の基準値

北岡 隆, 津田 恭央, 出口 裕子, 宗 今日子
築城 英子, 木下 明夫, 岸川 泰宏, 雨宮 次生

長崎大学医学部眼科学教室

要 約

目的と対象：正常日本人の小児 1,006 人を対象として内眼角間距離(DIC), 外眼角間距離(DOC), 瞳孔間距離(PD)を測定し, 日本人における基準値を確立し, Waardenburg 症候群などの神経堤細胞遊走異常に基づく先天性疾患の診断に役立てること。

結 果：生後 1 か月から 12 歳にかけて DIC, DOC, PD は有意に大きくなり, 13~15 歳にかけて DIC と DOC は変化しなかったが, PD は有意に大きくなった。DIC/P-D および DOC/DIC は各々生後 1 か月で平均 0.61 および 2.73, 生後 3 か月で平均 0.63 および 2.69 であった

が, 8~15 歳では, 各々平均 0.55~0.59 および 2.45 でほぼ一定していた。

結 論：今まで正常の日本人小児, とりわけ生後すぐの乳児期の DIC, DOC, PD の基準値についての報告はなく, 神経堤細胞遊走異常の診断において, 今回検討した基準値は有用であると考えられた。(日眼会誌 105: 411-414, 2001)

キーワード：内眼角間距離, 外眼角間距離, 瞳孔間距離, 神経堤細胞, 神経堤細胞遊走異常

Standard Values of Inter-inner Canthal, Inter-outer Canthal, and Inter-pupillary Distances in Normal Japanese Infants and Children

Takashi Kitaoka, Yasuo Tsuda, Hiroko Deguchi, Kyoko So,
Eiko Tsuiki, Akio Kinoshita, Yasuhiro Kishikawa, and Tsugio Amemiya

Department of Ophthalmology, Nagasaki University School of Medicine

Abstract

Purpose and Materials : We studied inter-inner canthal distance (DIC), inter-outer canthal distance (DOC), and inter-pupillary distance (PD) in 1,006 normal Japanese infants and children to establish the normal ratio of DIC/PD and DOC/DIC for the diagnosis of congenital anomalies such as Waardenburg syndrome.

Results : DIC, DOC, and PD increased significantly from one month after birth to 12 years of age. DIC and DOC were stable but PD increased from 13 years of age to 15 years of age in junior high school. The DIC/PD and DOC/DIC averages were 0.61 and 2.73, respectively, one month after birth and 0.63 and 2.69 at three months after birth. On the other

hand, DIC/PD and DOC/DIC were stable at 0.55~0.59 and 2.45 from 8 to 15 years of age.

Conclusion : Since there have been no reports on standard values of DIC, DOC and PD in infants, we established the standard values in this study. These values are expected to be very useful in the diagnosis of neural crest cell migration anomalies, such as Waardenburg syndrome. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 411-414, 2001)

Key words : Inter-inner-canthal distance, Inter-outer-canthal distance, Inter-pupillary distance, Neural crest, Neural crest cell migration anomaly

I 緒 言

先天性眼疾患の中には, 多彩な臨床像を示すものがあ

り, 人名の付された多くの症候群がある。例えば, Waardenburg 症候群, Goldenhar 症候群, Peter 奇形, Axenfeld 奇形, colobomatous microphthalmos, heart de-

別刷請求先：852-8501 長崎市坂本 1-7-1 長崎大学医学部眼科学教室 北岡 隆
(平成 12 年 11 月 21 日受付, 平成 12 年 12 月 25 日受理)

Reprint requests to: Takashi Kitaoka, M. D. Department of Ophthalmology, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan

(Received November 21, 2000 and accepted in revised form December 25, 2000)

fects, atresia of the choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies and hearing defects (CHARGE) 症候群などがあるが、これらはある徴候を互いに共有していることがあり、いずれも神経堤細胞遊走異常で説明できる可能性が大である^{1)~4)}。また、発達異常緑内障、無虹彩、ぶどう膜欠損のように一見単独の先天異常にみえても、神経堤細胞遊走異常によるものもある。しかし、神経堤細胞遊走異常と臨床的に診断する基準は何かということになると、大変難しい。

神経堤細胞遊走異常による代表的疾患としては、Waardenburg が報告した Waardenburg 症候群がある⁵⁾が、例えば本疾患を例にとれば、その診断基準としては、①本症候群が示す多彩な徴候のうち、高頻度に出現するものが2ないし3徴候含まれること、②内眼角間距離(DIC)/瞳孔間距離(PD)比、外眼角間距離(DOC)/内眼角間距離(DIC)比が異常域であること、③遺伝子解析により、PAX 3 遺伝子異常であること⁶⁾⁷⁾、④特徴的顔貌などがあげられ、このうちの1つ以上が陽性であれば、診断しやすい。

神経堤細胞は、角膜、虹彩、毛様体、隅角線維柱帯、脈絡膜、強膜、色素細胞、中耳、造歯細胞など、顔面の広範囲にわたる発生と形成に関与している上に、脳神経節細胞、交感神経節細胞、副交感神経節細胞、脊髄神経節細胞などの発生にも関係しているため、実に多種多様な奇形の組み合わせが起こる可能性がある⁸⁾。それ故に、多くの(人名の付された)類似の神経堤細胞遊走異常による症候群が生まれ、混乱の元になっていると思われる。したがって、Waardenburg 症候群⁵⁾でも、極端な場合には、内眼角側方移動があれば、それだけで診断してもよいという研究者さえいる。いずれは遺伝子解析による診断の進歩により、遺伝子異常の座に基づく神経堤細胞遊走異常の新しい分類が提唱されることになるかと推測する。前述の①を基準にすることは最も重要ではあるが、これに頼る限り、新しい症候群の誕生や混乱は避けられない。

基準の②は、最も簡単で、Partington⁸⁾や François⁹⁾は Waardenburg 症候群の診断基準として、最重要視している。Partington⁸⁾によると、Waardenburg 症候群では DIC/PD の値が重要で、0.52~0.82、平均0.7と報告している。また、François⁹⁾は診断基準として DOC/DIC が重要であり、正常値は2.45~2.96で、Waardenburg 症候群では短縮するとしている。我々は Waardenburg 症候群以外の神経堤細胞遊走異常の診断にも、DIC/PD 比、DOC/DIC 比は重要であると日常診断で感じていたが、このことに触れた論文はない。これらの比を用いて診断の検討に資する場合に、成人日本人の基準値としては過去に報告¹⁰⁾があるが、神経堤細胞遊走異常の診断が本当に必要な乳児期の基準値の報告はない。本研

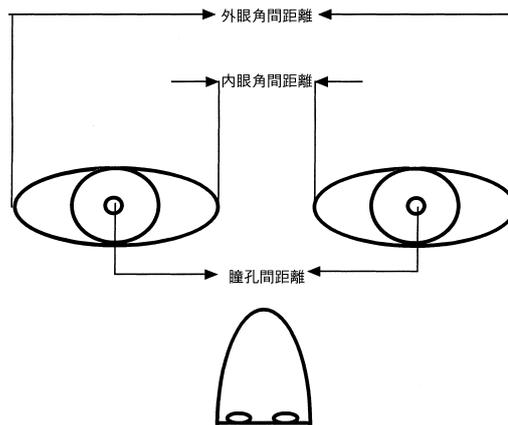


図1 内眼角間距離、外眼角間距離および瞳孔間距離測定の実際。

図のように内眼角間距離、外眼角間距離および瞳孔間距離の3つの計測値を測定した。

究の目的は、神経堤細胞遊走異常の診断を念頭におきつつ、日本人における、特に乳幼児、学童期の DIC/PD 比、DOC/DIC 比の正常域を確立することにある。

II 対象と方法

1999年6月から2000年5月までの間に長崎大学病院整形外科外来を、先天股関節脱臼の検診で受診し、全身的に異常のみられない生後1か月と3か月の正常日本人乳児、各々103人と72人、および長崎大学附属小学校・中学校の眼科健康診断を受けた、小学2~6年生および中学1~3年生の831人、合計1,006人の正常小児を対象とし、PD, DIC, DOCを測定した(図1)。生後1か月と3か月の乳児は、仰臥位に寝かせたのち、検者が被検児の真上からメジャーで計測した。小学生と中学生は検者が被検児と対面し同じ高さに向き合い座った状態で行った。DICとDOCおよび乳児のPDはメジャーで計測したが、メジャーは直接顔面に当てるのではなく、正中矢状面に直行するように顔面から僅かに浮かした状態で計測した。内眼角贅皮が著明な場合は贅皮を僅かに持ち上げて瞼縁を露出させ、計測した。小学校2年生から中学3年生までのPDはエッセル社の瞳孔距離計で計測した。5名の検者で計測を行ったが、検者間の誤差を少なくするため、ボランティアの同一被検者を誤差が1mm以内になるように練習した。統計学的解析はt検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意水準にあるとした。

III 結果

各年齢における検査例数、DIC, DOC, PDの平均値±標準偏差(mean deviation±standard deviation)(mm)を表1に示す。生後1か月と3か月の間ではDIC, DOC, PDの値は有意に大きくなった($p < 0.01$)。また、生後1か月と3か月は小学生および中学生のいずれの学年ともDIC, DOC, PDの値に有意差があった($p < 0.01$)。中学

表 1 正常日本人乳児と学童の内眼角間距離, 外眼角間距離および瞳孔間距離

年齢(学年)	PD mm	DIC mm	DOC mm	DIC/PD	DOC/DIC
生後 1 か月 (n=103)	37.6±3.4	22.7±2.2	61.7±6.1	0.61±0.07	2.73±0.31
生後 3 か月 (n=72)	40.1±4.9	24.9±2.3	66.6±4.8	0.63±0.07	2.69±0.23
小学 2 年生 (n=103)	54.0±2.3	31.9±2.4	78.4±3.9	0.59±0.04	2.47±0.16
小学 3 年生 (n=104)	55.6±2.1	32.8±2.4	79.0±2.9	0.59±0.04	2.42±0.15
小学 4 年生 (n=106)	56.7±2.7	32.8±2.4	79.8±2.8	0.58±0.03	2.44±0.15
小学 5 年生 (n=102)	57.7±2.3	33.5±2.4	81.5±3.1	0.58±0.03	2.44±0.15
小学 6 年生 (n=105)	58.9±2.6	33.8±2.5	82.9±3.2	0.58±0.03	2.46±0.14
中学 1 年生 (n=103)	60.1±2.5	33.5±2.9	87.0±4.0	0.56±0.04	2.62±0.26
中学 2 年生 (n=105)	60.7±2.6	34.5±2.7	85.3±3.5	0.57±0.03	2.48±0.15
中学 3 年生 (n=103)	61.0±2.6	33.8±2.9	85.3±3.8	0.55±0.03	2.54±0.18

生後 1, 3 か月, 小学 2~6 年生, 中学 1~3 年生の正常人の内眼角間距離(DIC), 外眼角間距離(DOC), 瞳孔間距離(PD)の値および内眼角間距離/瞳孔間距離(DIC/PD)と外眼角間距離/内眼角間距離(DOC/DIC). 平均値±標準偏差

1~3 年生にかけて DIC と DOC はほぼ横ばいであったが, 中学 1 年生と 3 年生の PD には有意差があった ($p < 0.01$). DIC/PD は生後 1 か月で 0.61, 生後 3 か月で 0.63 と上昇したが, 小学校 2~6 年生にかけては 0.58~0.59 とほぼ一定で, 中学 1~3 年生でも 0.55~0.57 とほぼ一定であった. DOC/DIC は生後 1 か月と 3 か月では各々 2.73 と 2.69 であったが, 小学校から中学校にかけては 2.45 前後でほぼ一定していた.

IV 考 按

眼窩を含めた頭蓋骨, 眼球などの頭蓋内器官が生後発育を続けることは当然のことであるが, その大きさは, いずれも 16~20 歳の間で停止すると考えられている¹¹⁾. 今回計測した DIC, DOC, PD の年齢による増加は, このことをよく表している. 小学校 2~6 年生(7~12 歳)では, 1~3 か月齢との間にいずれの計測値にも有意差があるが, 中学 1~3 年生(13~15 歳)ではその差は少なく, 恐らくは 16 歳以降には頭蓋骨, 眼窩, 眼球の発育も停止または極めて僅かで緩徐であることが推測された.

本研究では生後 4 か月から 6 歳までの測定値が欠けているが, 神経堤細胞遊走異常による眼先天異常患者の大多数は, 恐らくは乳児期または幼児期までには眼科を受診するものと考えられるので, 生後 1~3 か月の DIC, DOC, PD 値が最も重要である. 現在のところ, 我々が知る限り, 日本人の DIC, DOC, PD や瞼裂の測定値についての報告^{10)12)~14)}はあるものの, 検査対象が 16~35 歳であり, 神経堤細胞遊走異常の診断が必要な乳児期, 小児期の正常値についての報告がないもの¹⁴⁾や, また小児の対象が 5 歳以上で, なおかつ, 対象数が一年齢につき 20 人前後で数が少なかつたりした¹⁵⁾. また, 一つには神経堤細胞遊走異常の診断についての Partington⁸⁾や François⁹⁾の基準値が発表される以前の論文であり, 診断を目的として意図的に研究した論文でないことが問題

として考えられる. これでは Waardenburg 症候群をはじめとする神経堤細胞遊走異常に対して, 十分な診断を下すのは難しい. いままでの報告でも, 日本人の基準値の記載がなかったり, 単に, 実測値を記載し, 内眼角間距離はかなり広い, と書かれたり, 内眼角間距離は延長していた, と書かれたのみのもの¹⁶⁾¹⁷⁾や, Partington⁸⁾や François⁹⁾が示した海外の基準値と比較したのみで, 日本人の基準値に関しては触れていないもの¹⁸⁾が散見されるのみである.

Partington⁸⁾によると, 内眼角距離の基準としては DIC そのものの値より, DIC/PD の比が重要であるという. 成人では 0.56~0.82, 平均 0.70 が Waardenburg 症候群と報告されている. この値をそのまま今回調査した日本人小児に当てはめてみると, 今回の調査では中学 3 年生の 0.55 を除きすべてこの Waardenburg 症候群の診断基準に当てはまってしまう. 生後 1 か月と 3 か月の乳児では DIC/PD が 0.60 と 0.62 で, ますますこの診断基準に当てはまり, 誤診してしまう危険がある.

もう一つの診断基準である François⁹⁾の DOC/DIC であるが, 正常範囲が 2.45~2.96, 平均 2.7 であるという. この基準でも小学校 3~5 年生で正常の下限より小さくなってしまふ. 表 1 で示した値は平均であるから, 文献にある値を使えば誤診の危険性は増えていく. 以上示したように Waardenburg 症候群の診断基準である内眼角の側方への移動には人種, 年齢を加味した基準が必要であると考えられる.

Partington⁸⁾による基準値にも問題がある. それは成人におけるものであって, 乳児, 幼児についてはないことである. 神経堤細胞遊走異常による眼先天異常者の DIC, DOC, PD 値に異常があると仮定しても(これは Partington, François が主張するように Waardenburg 症候群だけに限ってもよいが), 彼らは学童期あるいはそれ以降もその異常値に変わりはないのであろうか. 疑問のあるところである.

本研究により、日本人乳児と学童における DIC, DO-C, PD の基準値を確立できたが、今後これらを用いて、神経堤細胞遊走異常に基づく眼部先天異常疾患診断上、有効な検査値として利用できるかが課題であろう。

神経堤細胞の遊走異常の疾患の診断においては、DI-C/PD や DOC/DIC のいずれの内眼角解離の基準を使うと、日本人小児では誤診する危険性が増し、今回示した正常値を加味し、診断していく必要がある。特に、乳児では、DIC/PD が大きく、診断に際し注意が必要であることが推定された。

文 献

- 1) **Beauchamp GR, Knepper PA** : Role of the neural crest in anterior segment development and disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 21 : 209 — 214, 1984.
- 2) **Johnston MC** : The neural crest in abnormalities of the face and brain. *Birth Defect Orig Artic Ser* 11 : 1—18, 1975.
- 3) **Bahn CF, Falls MF, Varley GA, Meyer RF, Edelhauser HF, Bourne WM** : Classification of corneal endothelial disorders based on neural crest origin. *Ophthalmology* 91 : 558—563, 1984.
- 4) **Matsuo T** : The genes involved in the morphogenesis of the eye. *J Jpn Ophthalmol* 37 : 215—251, 1993.
- 5) **Waardenburg PJ** : A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet* 3 : 195—253, 1951.
- 6) **Foy F, Newton VE, Wellesley D, Harris R, Read AP** : Assignment of WS1 locus to human 2q37 and possible homology between Waardenburg syndrome and the splotch mouse. *Am J Hum Genet* 46 : 1017—1023, 1990.
- 7) **Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, Strachan T** : Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. *Nature* 355 : 635—636, 1992.
- 8) **Partington MW** : Waardenburg's syndrome and heterochromia iridum in a deaf school population. *Canad Med Assoc J* 90 : 1008—1017, 1964.
- 9) **François L** : Heredity in Ophthalmology. The CV Mosby Co, St Louis, 530—532, 1961.
- 10) 青木平八, 真田幸保, 朝日向吉信, 清水 真, 大熊篤二 : 瞼裂. 石原 忍(編) : 日本眼科全書, 第14巻 眼瞼疾患(第1分冊). 日本医書出版株式会社, 東京, 19—35, 1953.
- 11) 越智貞見 : 日本人眼球ノ解剖學的調査, 附眼筋初. 日眼会誌 21 : 253—295, 1917.
- 12) 伊佐敷康政 : 眼瞼の生態學的研究. 第3報 瞼裂幅徑, 高徑及び刮目時高徑に就て. 日眼会誌 55 : 476—483, 1951.
- 13) 中川 喬, 志賀 満, 大川 忠, 竹田 真 : 日本人の眼瞼の形態および上眼瞼挙筋機能. 臨眼 28 : 689—692, 1974.
- 14) 福島義一 : 山口縣人眼部ノ形態學的竝ニ人類學的研究 第7報 総括. 日眼会誌 43 : 2363—2375, 1939.
- 15) 金 希俊 : 朝鮮人生體眼ノ人種形態學的研究. 日眼会誌 44 : 1380—1486, 1950.
- 16) 宇山史郎, 愛川和代, 留守繁遠 : 三代にわたる Waardenburg 症候群の一家系について. 眼紀 17 : 150—153, 1966.
- 17) 兼子裕高 : 親子二代に現われた Waardenburg 症候群. 眼臨 60 : 343—345, 1966.
- 18) 岩崎むつよ, 福田晋平, 澤 芳弘, 雨宮次生 : 多彩な眼所見を呈した Waardenburg 症候群の1例. 眼紀 44 : 120—124, 1993.