

平成 21 年 5 月 13 日現在

研究種目：若手研究 (B)	
研究期間：2006～2008	
課題番号：18791268	
研究課題名 (和文)	目標眼圧の再評価と新しい視野解析プログラム及びインプラント手術の可能性について
研究課題名 (英文)	Reevaluation of the target pressure, Possibility of the new visual field analysis program and the implant surgery
研究代表者	
	石田 恭子 (KYOKO ISHIDA)
	岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
	研究者番号：80334936

研究成果の概要：

我々は正常眼圧緑内障の多い本邦に於いて、緑内障治療の指針となる目標眼圧値を検出した。視野進行判定プログラムを用い、トレンド解析とイベント解析を比較した。また、新しい乳頭解析プログラム開発の可能性を示した。ニプラジロールが、神経保護作用を有することを証明した。さらに、従来の術式と比較し、より定量性のある新しい手術治療の可能性としての Ex-press implant や、難治性緑内障に対する新しい術式であるインプラント手術の可能性について多義に亘り研究し報告した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,900,000	0	1,900,000
2007年度	1,200,000	0	1,200,000
2008年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	120,000	3,620,000

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：眼科学

1. 研究開始当初の背景

緑内障は、進行性視神経萎縮、およびそれに一致した視野障害を特徴とする疾患であり、本邦における失明原因の第二位を占めている。現在のところ、眼圧がその発症及び進行に重要な役割を担っていることは、EBMとして唯一認識されている。そのため、薬物

および手術療法による眼圧下降が緑内障治療の根幹となる。

2. 研究の目的

近年、欧米を中心に Target Pressure (目標眼圧) の概念が提唱されている。すなわち、治療の開始時に、緑内障の進行を停止させる

ると見込まれる程度の眼圧値を設定し、その目標値まで眼圧を下降させ、経過を観察する。もし、進行の兆しが出現した場合、目標眼圧値を再設定し、さらに追加治療を行うというものである。しかしながら、本邦においては、原発開放隅角緑内障の93%が、眼圧値が統計学的に正常人と大差のない正常眼圧緑内障であるため、米国で提唱されている目標眼圧の設定基準そのものが当てはまらない可能性が大きい。日本人における目標眼圧を設定する必要がある。

また、緑内障の微細な進行を、時期を逸することなく正確に検出することは、目標眼圧の再設定や、治療方針の変更、患者の視機能障害の進行を最小限に抑えるという意味において必須である。我々は、新しい視野進行解析プログラム(linear regression analysis)をもちいて、従来の進行検出法と比較し、より正確な検出が可能か否かを検討し、最良の視野判定プログラムの作成を試みる。

さらに、臨床においては、薬物、レーザー治療においても、十分な眼圧下降を得られない症例には、線維柱帯切除術が広く行われているが、この手術が不成功となった症例や、線維柱帯切除術の成功率が低いとされる、血管新生緑内障、ぶどう膜炎による続発緑内障、小児の緑内障などに対して、次に来るべき治療法が、本邦においては、未だ確立されていないのが実情である。一方、米国では、こうした症例に対して、濾過装置のインプラントが、試みられはじめている。難治性の緑内障患者の視機能を保持するために、こうしたインプラント手術の導入及び治療効果の検討は必須である。

3. 研究の方法

(1) 目標眼圧設定の研究

静的視野計による視野測定、及び、圧平眼

圧形を用いた眼圧測定が5回以上施行され、かつ、2年以上の経過観察において進行が確認され、手術治療が必要と判断された緑内障患者において、手術後の眼圧値と緑内障性神経症の安定性の関係を調査する。

(2) 新しい視野解析プログラムの研究

過去に測定した緑内障患者(100例以上)の連続視野結果をコンピューターに入力し、現在米国及び欧州で提唱されている視野の進行分類に準じて、スコアリングを行う。さらに、新しい視野解析プログラムにより同一連続視野を解析し、一致率や、どの進行基準が最も早期の変化を検出可能かについて検討する。

(3) インプラントの研究

線維柱帯切除術の効果が認められず、失明の危機にある同意を得られた難治性緑内障患者に対して、プロスペクティブにのインプラント手術を行い、術後の経過を観察する。

4. 研究成果

眼圧上昇が緑内障の病態を悪化させる危険因子であることは古くから知られていたことであるが、特に正常眼圧緑内障(NTG)の多い日本人にとっては、進行抑制のためにどの程度の眼圧下降が必要であるかについては不明な点が多い。そこで、150人のNTG患者の手術予後について既存の視野進行判定および新しい視野プログラム(トレンド解析、イベント解析)を用いて解析し、進行性のNTGに対しては眼圧値の30%下降、あるいは10mmHg程度に維持することが最も長期予後を改善させることを明らかにし、本邦緑内障手術治療時における具体的な目標眼圧値を算出した(本研究は学会で発表済み。論文投稿中)。

緑内障は不可逆的な視神経萎縮を引き起こすため、将来にわたる有効な視機能保持のため、

めには早期発見、早期治療が望まれる。我々は、新しい視神経解析プログラムを開発する目的で、ステレオ撮影した視神経乳頭写真から得られた視神経乳頭陥凹をコンピュータ解析し、従来用いられているHRT(Heidelberg Retina Tomograph)と比較した。その結果、両者は同程度の検出能力を示した。我々は、これを論文にて報告し、有効で新しい乳頭解析プログラム開発の可能性を示した(英文論文掲載)

現在科学的に検証されている緑内障治療は、眼圧下降のみである。そのため、治療に際し、目標眼圧を設定し、点眼薬や手術による眼圧下降を行う。しかしながら、緑内障の本体は視神経萎縮であり、視神経に直接保護的に働く薬物の開発が望まれる。我々は、マウスの視神経挫滅モデルを用い、緑内障治療薬の一つであるニプラジロールが、神経保護作用を有するか否か実験を行った。この結果、ニプラジロール投与群は、対照群と比較し有意に網膜神経節細胞の生存が多く、神経保護作用を有することを証明し論文で報告した(英文雑誌掲載)。

結膜瘻痕例や、数回の線維柱帯切除術失敗例などの難治性緑内障に対する治療手段として、日本では毛様体破壊術が行われるが、眼球劣などの重大な合併症があり、視力良好例では行いにくいのが現状である。そこで、難治性緑内障に対する治療として、インプラント装置 Ahmed Glaucoma Valve (以下 AGV)を用い、従来型のポリプロピレン製 AGV(以下 P-AGV)とシリコン製の新しい AGV(以下 S-AGV)の手術成績を前向きに比較検討し、世界で最初に prospective に報告した。S-AGV 群で、術後眼圧下降、手術成功率、合併症の発生率において良好な結果が得られた。本研究結果により、インプラント手術の難治性緑内障治療に対する有効性を示

すとともに、インプラント素材が、手術成績に影響を与えることを臨床的に証明した(英文雑誌掲載)。

現在主流の緑内障手術法である線維柱帯切除術は、房水の流量が不定であり、術後早期の低眼圧等の合併症が起きやすく、その定量性に問題があるといわれている。これに対し、定量性のある濾過手術を確立するため、ステンレス製の tube を強膜下(Ex-press)に埋め込み一定量の濾過量を得ることができる新しい手術法を試み、従来と同程度の眼圧下降を得ながら有意な合併症の削減を得られる可能性を報告した(英文雑誌掲載)。

硝子体術後のシリコンオイル挿入眼に伴う緑内障は難知性で、現在日本で広く行われている緑内障手術である線維柱帯切除術が無効な例が多く治療に苦慮する。重症な網膜疾患を有するためシリコンオイルを温存したままインプラント手術を行った多数例と、シリコンオイルの存在しない難知性緑内障の多数症例に対して行ったインプラント手術成績を比較検討した。両者とも、以前まで行われていた治療法と比較し良好な成績を得ることができたが、多変量解析からシリコンオイルの存在自体が予後不良であることを検出し報告した(英文雑誌掲載)。

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 10 件)

- (1) Nakagawa T, Suzuki T, Hayashi Y, Mizukusa Y, Hatanaka Y, Ishida K, Hara T, Fujita H, Yamamoto T, Quantitative depth analysis of optic nerve head using stereo retinal fundus image pair, J Biomed Opt 13(6) 査読有 064026-1-10, 2008
- (2) Karim MZ, Sawada A, Mizuno K, Kawakami H, Ishida K, Yamamoto T, Neuroprotective effect of nipradilol

(3,4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isoprorylamini)-pro
proxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran) in a rot model
of optic nerve degeneration., J Glaucoma

査読有 18(1):26-31,2009

(3) Ishida K, Ahmed II, Netland PA. Ahmed
glaucoma valve surgical outcomes in eyes with
and without silicone oil endotamponade.J
Glaucoma 査読有 18(4):325-330,2009

(4) 石田恭子, 緑内障セミナー緑内障3分間診
療を科学する-NTGのベースラインを探る - 3.
視神経乳頭のベースライン,眼科

査読有 50(3)324-332, 2008

(5) Maris PJJr, Ishida K, Netland PA,
Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS
Miniature Glaucoma Device implanted Under
Scleral Flap, J Glaucoma 16(1) 査読有 14-19,
2007

(6) Ishida K, Netland PA, Ahmed Glaucoma
Valve Implantation in African-American and
Caucasian Patients, Arch Ophthalmol 査読有
124(6), 800-806, 2006

(7) Ishida K, Netland PA, Costa VP, Shiroma L,
Khan B, Ahmed IIK, Comparison of
polypropylene and silicone Ahmed Glaucoma
Valves, Ophthalmology 113(8), 査読有
1320-1326, 2006

(8) Hasegawa K, Ishida K, Sawada A, Kawase K,
Yamamoto T, Diurnal variation of intraocular
pressure in suspected normal-tension glaucoma
Jpn J Ophthalmol査読有 50(5), 449-454, 2006

(9) 望月清文、石田恭子、山本哲也、濾過手術
後の感染症の現状と対策, 眼科 査読有
48(5),763-768,2006

(10) 石田恭子, 緑内障と他の視神経疾患の眼
底所見と視神経所見による鑑別, あたらしい
眼科, 査読有 23(5), 599-615, 2006

[学会発表] (計 38 件)

(1) 石田恭子、長期管理の重要性 第10回Japan

Glaucoma Council、東京、12/12/2008 (国内、
口演)

(2) 石田恭子、濾過手術の進化かインプラント
か 第62回日本臨床眼科学会総会 シンポジ
ウム 東京、日本、10/25/2008 (国内、シンポ
ジスト)

(3) 石田恭子、OCTによる緑内障管理の近未来
第19回日本緑内障学会 モーニングセミナー
大阪、日本、9/13/2008 (国内、口演)

(4) 石田恭子、エビデンスに基づく緑内障長期
管理の問題点Xalatan Forum in 大阪 大阪、
日本、8/23/2008 (国内、口演)

(5) 石田恭子、長期管理を見据えた緑内障診断
の進め方=広義の開放隅角緑内障の場合 =
岐阜緑内障の会、岐阜、日本、6/8/2008 (国内、
口演)

(6) 石田恭子、緑内障視神経マスターコース
緑内障視神経症の臨床像と進行評価(視野を
中心に) 第112回日本眼科学会 総会教育セ
ミナー、横浜、日本、4/18/2008 (国内、総会教
育セミナー)

(7) 石田恭子、長期管理を見据えた緑内障診療、
三重県眼科医会総会、三重、日本、4/13/2008
(国内、口演)

(8) 石田恭子、緑内障診断のための眼底読影ポ
イント 愛知医大眼科病診懇親会、愛知、
2/16/2008 (国内、口演)

(9) Ishida K, Clinical Application in Glaucoma,
Panelist, Evening Symposium at AOGS,
Bangkok, Thailand, 12/3/2007

(10) Ishida K, Risk factors for progression in
normal-tension glaucoma, Asia Oceanic
Glaucoma Society Meeting, Bangkok, Thailand,
12/3/2007 (invited speaker)

(11) 石田恭子、緑内障診断のための眼底読影
ポイント 東京緑内障の会、東京、10/27/2007
(国内、口演)

(12) 石田恭子、目標眼圧の設定(1) - 第61回

臨床眼科学会シンポジウム、京都、日本
10/12/2007(国内、シンポジスト)

(13) 石田恭子、緑内障の顔が見えた-3Dで視
神経乳頭を観察する - 第 61 回臨床眼科学会
ランチョンセミナー、京都、10/12/2007

(14) 石田恭子、症例提示、東海 7 大学 緑内
障ラウンドテーブルディスカッション、名古
屋、10/6/2007(国内、口演)

(15) 中川俊明、林佳典、畑中祐司、石田恭子
、白木玲子、藤田明宏、藤田広志、山本哲也。
新しいステレオ眼底カメラを用いた視神経
乳頭陥凹部の定量的な深さ計測。岐阜、日本、
9/15/2007 第 18 回緑内障学会

(16) 石田恭子、若い力、日本の力 シンポジ
ウム座長 - 第 18 回緑内障学会シンポジウム、
岐阜、日本、9/15/2007(国内、座長)

(17) 石田恭子、若い力、日本の力-正常眼圧緑
内障の検査入院及び長期観察データを用い
た進行危険因子の検出 - 第 18 回緑内障学会
シンポジウム、岐阜、日本、9/15/ 2007(国内、
シンポジスト)

(18) 石田恭子、緑内障三分間診療を科学する-
視神経乳頭のベースライン - 第 18 回緑内障
学会イブニングセミナー、岐阜、9/15/ 2007

(19) 石田恭子、これからの緑内障診療 3D-眼
底所見で緑内障を発見診断するために - 第
18 回緑内障学会ランチョンセミナー、岐阜、
9/14/2007

(20) Ishida K, Ahmed Glaucoma Valve Implanin
Refractory Glaucoma, Glaucoma Summer Camp,
Awajishima, Japan 8/2/2007 (国内 invited
speaker)

(21) Ishida K, Mochizuki K, Yamamoto T,
Incidence and Risk Factors of Late-Onset
Bleb-Related Infection following trabeculectomy,
World Glaucoma Congress, Singapore,
7/18/2007(国際学会, poster)

(22) Ishida K, Normal Pressure Glaucoma

Debate, World Glaucoma Congress, Singapore,
7/20/2007(国際学会, Invited speaker)

(23) Ishida K, Decision making after
trabeculectomy was failed, World Glaucoma
Congress, Singapore,7/20/2007(国 際 学 会 ,
Invited speaker)

(24) Aoyama A, Ishida K, Yamamoto T, Target
Pressure detected by Trabeculectomy in
Progressive Normal-Tension Glaucoma, The
Association for Research in Vision and
Ophthalmology, Fort Lauderdale, USA, 5/7/2007
(国際学会, Poster)

(25) Ishida K, Glaucoma Stabilization with
Adequate IOP reduction, Fort Lauderdale, USA,
5/6/2007 (lunch time symposium at ARVO
sponsored by Pfizer)

(26) Ishida K, Mochizuki K, Yamamoto T,
Incidence and Risk Factors of Late-Onset
Bleb-Related Infection following trabeculectomy,
The Association for Research in Vision and
Ophthalmology, Fort Lauderdale, USA,5/6/ 2007
(国際学会, Poster)

(27) 石田恭子、臨床研究から解明される緑内
障視神経症,第 111 回日本眼科学会総会, 大阪,
4/19/2007 (国内学会, シンポジスト)

(28) 石田恭子、Panelist, 患者管理の実際、
Japan Glaucoma Council 8, Pfizer, Japan, 大阪
12/2/2006

(29) Ishida K, Normal-tension Glaucoma -
Office Management of Asian Glaucoma Update
- American Academy of Ophthalmology, Las
Vegas, 11/12/2006 (国際学会, インストラクシ
ョンコース, 口演)

(30) 石田恭子、緑内障の手術治療、岐阜県眼
科医会、岐阜、10/16/2006(国内学術講演会、
招待口演)

(31) 石田恭子、治療成績と管理方針-正常眼
圧緑内障-、第 60 回臨床眼科学会、京都、

10/6/2006(国内学会, インストラクションコース, 口演)

(32) 石田恭子, トラベクレクトミー症例から見た目標眼圧, 第 17 回日本緑内障学会, 神戸, 9/8/2006 (国内学会 シンポジウム, 口演)

(33) 石田恭子, 緑内障の手術治療の新しい試み, 第 5 回岐阜大学開講記念講演会, 岐阜, 8/28/2006(国内学術講演会, 口演)

(34) Ishida K, Glaucoma treatment trend in Japan, seminar, Asia Pacific Academy of Ophthalmology, Singapore, 6/13/2006 (国際学会, 招待口演)

(35) Ishida K, Mochizuki K, Yamamoto T, Incidence and risk factors of bleb-related infection following trabeculectomy, Asia Pacific Academy of Ophthalmology, Singapore, 6/10/2006 (国際学会, poster)

(36) Ban T, Ishida K, Kazuhide K, Yamamoto T. Comparison of three different methods for longitudinal evaluation of visual fields. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, USA, 5/2/2006

(37) Netland PA, Ishida K, Khan B, Ahmed IIK, Ahmed Glaucoma Valves implantation in eyes with or without silicone oil, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, USA, 5/2/2006 (国際学会, 口演)

(38) 石田恭子, 先天性ぶどう膜外反に伴う発達緑内障, 東海緑内障学術講演会, 名古屋, 3/18/2006 (国内学術講演会, 口演)

[図書] (計 9 件)

(1) 石田恭子 緑内障治療: 基本的方針 後期緑内障で内服治療を行うタイミングとその処方? あたらしい眼科 25 時増刊号, メヂカル薬, 東京, 132-134, 2008

(2) 石田恭子, 川瀬和秀 傾斜乳頭症候群と傾斜乳頭, 金原出版, 東京, 1454-55, 2008

(3) 石田恭子, 川瀬和秀 乳頭サイズ異常に合

併した緑内障, 金原出版, 東京, 1456-57, 2008
眼科疾患アトラス, 眼科 50 臨時増刊号, 金原出版社, 東京, 1454-57, 2008

(4) 石田恭子, 正常眼圧緑内障とその鑑別疾患 正常眼圧緑内障 薬物療法下でも進行する際の対応は, 眼科インストラクションコース 17 眼科診療のスキルアップ 緑内障編, メジカルビュー社, 東京, 74-79, 2008

(5) 石田恭子, インプラントの特徴とトラベクレクトミー併用の利点, トラベクレクトミー完全マスター, メジカルビュー社, 東京, 70-73, 2008

(6) 石田恭子, 眼科プラクティス 15 視野 Zone9, 医学書院, 東京, 44-47, 2007

(7) Ishida K, Angle-closure glaucoma, Trabeculectomy, Kugler Publications, Amsterdam The Netherland, 225-238, 2007

(8) 石田恭子, 緑内障視神経症の進行とPPA, 視神経と視野による緑内障診断完全マスター, メジカルビュー社, 東京, 80-81, 2007

(9) 石田恭子, 緑内障眼底読影勉強会, 緑内障眼底読影勉強会テキスト制作委員会, 東京, 34-37, 82-83, 2006

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石田 恭子 (KYOKO ISHIDA)
岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号: 80334936

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: