

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16945

研究課題名（和文）緑内障を早期に発見するための予防医療の確立とその応用

研究課題名（英文）Establishment and application of preventive medicine for early detection of glaucoma

研究代表者

坂田 礼（Sakata, Rei）

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：00456138

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：機能選択的視野計で得られる網膜感度と、黄斑部の網膜内層厚の関係を調べ、従来の明度識別視野計の結果と対比させ、緑内障の早期検出に適した視野検査方法を探索した。構造の初期変化（OCTを用いたGCC厚の変化）には機能選択的視野検査が従来の視野検査計よりも鋭敏に感知することができる一方、機能の初期変化（つまりHFA30-2を用いた視野変化）には従来の視野検査計のほうが機能選択的視野検査よりも鋭敏に検出できることが考えられた。いずれにしても今回の検討は横断的であり、緑内障の検出はもとより、より長期の経過観察を行うことで、緑内障性視野障害発症の検出に有用な視野検査方法を検証していく必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視神経や網膜に緑内障性変化がありながらも、視野には異常を認めない状態と定義されている前視野緑内障について検討を行った。すでに視野異常が出ている側についての感度・特異度の検討では従来の視野計のほうが機能選択的視野計よりも鋭敏と考えられ、視野の早期異常は、機能選択的視野計を用いなくても従来の視野計で十分にとらえることができると考えられた。緑内障は機能と構造の変化が同時に進行する疾患であり、その病期に応じて視野検査を使い分けていくことが、緑内障の早期発見、そして早期治療へとつながることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between retinal sensitivity obtained with a functionally selective visual field perimeter and intraretinal layer thickness in the macula using SD-OCT, and contrasted the results with those of conventional visual field perimeter to explore a visual field-testing method suitable for the detection of early glaucoma.

While functionally selective visual field perimeter was more sensitive to initial changes in structure (i.e., changes in GCC thickness using OCT) than conventional visual field perimeter, it was hypothesized that conventional visual field perimeter would be more sensitive than function-selective visual field testers to initial changes in function (i.e., visual field changes using HFA30-2).

The present study was cross-sectional, and it was considered necessary to validate a visual field testing method that is useful not only for detecting glaucoma but also for detecting the onset of glaucomatous visual field damage through longer-term follow-up.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 機能選択的視野計 光干渉断層計 網膜内層複合体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

緑内障の本態は、進行性の網膜神経節細胞の消失とそれに対応した視野異常である緑内障性視神経症 (glaucomatous optic neuropathy、以下 GON) である。しかし、病期が早期の場合、検鏡的に緑内障に特徴的な視神経乳頭変化や網膜の構造変化を捉えることは困難であり、また視野 (通常行われる中心 24 度もしくは 30 度の視野測定) では、統計学的に異常な感度低下を認めないことも多い。

現在、眼科の臨床で広く活用されているスペクトラルドメイン光干渉断層計 (以下、SD-OCT) では、視神経乳頭周囲の網膜視神経線維層 (circumpapillary retinal nerve fiber layer、以下 cpRNFL) や黄斑部網膜内層複合体 (ganglion cell complex、以下 GCC) 厚を測定すると、網膜各層の信号強度の差をはっきりと検出することができ、各種のパラメータを指標に、客観的かつ定量的に微細な緑内障性の網膜構造変化を評価することができる。特に黄斑部には、網膜全体の 50-70% の網膜神経節細胞が存在するが、その網膜神経節細胞を含む網膜内層 (網膜神経線維層、神経節細胞層、内網状層) を GCC と呼んでいる。緑内障診断においては、黄斑部の網膜全層厚を測定するよりも、黄斑部 GCC 厚を選択的に測定するほうが緑内障の検出力は高く、また日本人に多い近視眼でも GCC 厚の測定の有用性が報告されている。緑内障の早期の網膜構造変化は、GCC 厚が菲薄化するところから始まることが多く、そのため GCC 厚を測定することは、緑内障の早期の診断にとって必要不可欠な検査項目となっている。

一方で、視野の感度異常は網膜の菲薄化よりも時間的に遅れて検出されるため、GCC 厚が菲薄化し始めている時点でも、視野検査は '正常' という時期がある。この時期の病態を示す言葉として、'前視野緑内障' という概念が出てきたが、これは、構造変化 (網膜の菲薄化) はみとめるが、機能低下 (視野の異常) は認めない段階を意味している。つまり、前視野緑内障は視神経乳頭や網膜に緑内障性の変化がありながらも、視野には異常を認めない状態と定義されているが、SD-OCT の登場後にこの病態がよりクローズアップされ話題となっている。しかし同時に、SD-OCT の登場以前から、従来 of 明度識別視野計 (一般的な視野検査計) ではとらえることが困難な網膜神経節細胞の障害を、機能選択的視野計 (代表的な機械として frequency doubling technology: FDT) の活用によって検出できると報告されていた。

## 2. 研究の目的

機能選択的視野計 (FDT ハンフリー-MAT ; Mat) を用いて得られる網膜感度と SD-OCT を用いた黄斑部 GCC 厚の関係を調べ、従来 of 明度識別視野計 (ハンフリー視野検査 ; HFA) の結果と対比させることで、緑内障の早期検出に適した視野検査方法を探索することを試みた。今回は、視力に密接に関係する黄斑部の視野感度と GCC 厚を中心に検討を行った。具体的な検討項目は以下の通りである。 ~ は、HFA30-2 での異常測定点を認めない症例、 ~ は、HFA30-2 での異常測定点が上または下に限局した症例を検討対象とした。

HFA と Mat のパラメータ相関 (mean deviation; MD, pattern standard deviation; PSD, 上 / 下 total deviation; TD) (ピアソン積率相関係数  $r$ )

- 1) 黄斑部 GCC (全体) と各視野計 (HFA と Mat) における中心網膜感度 (全体) との相関、
- 2) 黄斑部 GCC を上下セクターに分けて、その部位に対応する中心網膜感度 (上半分、下半分) との相関、
- 3) 黄斑部 GCC を 6 つのセクターに分けて、その部位に対応する中心網膜感度 (上鼻側、上側、上耳側、下鼻側、下側、下耳側) との相関 (ピアソン積率相関係数  $r$ )

黄斑部 GCC (半視野正常側もしくは半視野異常側) と各視野計における対応する網膜感度との相関 (スピアマンの順位相関係数 )

半視野異常症例において、中心 10 度以内の GCC 測定領域における異常セクター数が - 1 ) 1 つの場合、 - 2 ) 2 つの場合、 - 3 ) 3 つの場合、と HFA10-2、Mat10-2 におけるその部位に対応する網膜感度との相関 (スピアマンの順位相関係数 )

HFA30-2 の半視野判定 (正常・異常) に基づいて、HFA10-2、Mat10-2 のそれぞれの感度と特異度 (ROC 曲線)

### 3 . 研究の方法

この研究は後ろ向きの横断的検討であり、プロトコルと方法はヘルシンキ宣言の信条に準拠しており、当該施設の治験審査委員会によって承認された。患者は眼科クリニック (東京) に通院している、以下の基準を満たす日本人の緑内障患者とした。原発開放隅角緑内障患者 (NTG, POAG) であること、視神経乳頭もしくは網膜神経線維層に形態的特徴 (乳頭陥凹の拡大や辺縁部の菲薄化もしくは網膜神経線維層欠損) を有すること、視野異常の基準 (アンダーソンパテラの基準) に準じ、ハンフリー視野計 HFA30-2 においてパターン偏差に視野異常を認めないこと、または半視野 (上または下) に異常が限局していること、20 歳以上 60 歳未満であること、緑内障点眼もしくは内服治療の有無を問わないこと、とした。除外基準は、内眼手術の既往があること、等価球面度数 -6D 未満であること、視野の信頼度視標である固視不良・偽陽性・偽陰性率がいずれも 20% 以上であること、OCT クオリティが 7/10 未満であること、視野検査に影響するような眼科的・全身的疾患を有すること、とした。両眼が基準を満たす場合はどちらかの眼をランダムに選択した。

上記の条件を満たす患者に、屈折測定、黄斑部 GCC 厚測定 (シラス OCT、カールツァイス)、ハンフリー視野計 30-2 (カールツァイス)、ハンフリー視野計 10-2 (HFA10-2) および機能選択的視野計である第二世代 FDT ハンフリー-MAT10-2 (Mat10-2) (同) を 6 ヶ月以内に施行した。GCC は、512×128 キューブスキャンモードを使用して、3 次元黄斑キューブ OCT スキャンを取得し、神経節細胞層 (GCL) と内網状層 (IPL) を含む GCL-IPL を指す。HFA10-2 はサイズ 3 の指標を使用して測定、Mat10-2 は 2 度の刺激、0.5 サイクル/度の空間周波数、および 18 Hz の時間周波数で測定された。

HFA10-2、Mat10-2 で得られる網膜感度デシベル (dB) は、log 値で (実測閾値)  $\text{dB}=10\log_{10}(1/\text{Lambert})$  : ハンフリー視野計、(実測閾値)  $\text{dB}=20\log_{10}(1/\text{Michelson contrast})$  : マトリックス視野計、と表すことができ、視野の感度を  $1/\text{Lambert}$  もしくは、 $1/\text{Michelson contrast}$  に換算した場合の直線回帰が良く適合するとされている。構造と機能の関係の評価には、ピアソン積率相関係数 (r)、スピアマンの順位相関係数 ( ) を計算して検討を行った。中心窩では Henle 線維が外方に伸びていることにより網膜神経節細胞が視細胞の位置よりも外側に変異していることが分かっている。黄斑部の測定点を偏心させて視野との対応を考える必要があり、その偏心を解析に組み入れた。解析ソフトは JMP (バージョン 16、SAS) および SPSS (バージョン 23、日本 IBM) を使用し、 $P<0.05$  を有意と判断した。

#### 4 . 研究成果

以下 ~ の研究対象は、日本人緑内障患者 62 名 62 眼が対象となった。患者の内訳は男性 22 名 / 女性 40 名、平均年齢は 49.3 歳であった。

HFA10-2 と Mat10-2 のパラメータ相関 (mean deviation; MD, pattern standard deviation; PSD, 上/下 total deviation; TD)(ピアソン積率相関係数  $r$ )

HFA10-2 の平均 MD 値と PSD 値はそれぞれ -0.18dB (95%信頼区間: -0.43 ~ 0.22) 1.32dB (同: 1.03 ~ 1.6) MAT10-2 はそれぞれ -0.13dB (同: -0.86 ~ 0.60) 1.26dB (同: 2.9 ~ 3.5) であった。各種指標の相関係数は、MD:  $r=0.48$  (同: 0.26 ~ 0.65)  $P<0.001$ 、PSD:  $r=0.43$  (同: 0.20 ~ 0.61)  $P<0.001$  であった。また上半視野:  $r=0.41$  (同: 0.17 ~ 0.60)  $P=0.001$ 、下半視野:  $r=0.48$  (同: 0.26 ~ 0.65)  $P<0.001$  であった。

- 1 ) 黄斑部 GCC (全体) と各視野計 (HFA と Mat) における中心網膜感度 (全体) との相関、  
- 2 ) 黄斑部 GCC を上下セクターに分けて、その部位に対応する中心網膜感度 (上半分、下半分) との相関、  
- 3 ) 黄斑部 GCC を 6 つのセクターに分けて、その部位に対応する中心網膜感度 (上鼻側、上側、上耳側、下鼻側、下側、下耳側) との相関 (ピアソン積率相関係数  $r$ )

- 1 ) GCC (全体) と HFA10-2 の相関係数:  $r=0.174$  (95%信頼区間: -0.08 ~ 0.41)  $P=0.176$ 、GCC (全体) と MAT10-2 の相関係数:  $r=0.175$  (同: -0.08 ~ 0.41)  $P=0.174$ 、であった。

- 1 ) GCC (上) と HFA10-2 (下半視野) の相関係数:  $r=0.204$  (95%信頼区間: -0.05 ~ 0.43)  $P=0.11$ 、GCC (上) と MAT10-2 (下半視野) の相関係数:  $r=0.275$  (同: 0.027 ~ 0.49)  $P=0.03$ 、であった。また、GCC (下) と HFA10-2 (上半視野) の相関係数:  $r=0.19$  (同: -0.06 ~ 0.42)  $P=0.14$ 、GCC (下) と MAT10-2 (上半視野) の相関係数:  $r=0.13$  (同: -0.12 ~ 0.37)  $P=0.30$ 、であった。

- 3 ) 6 つに分けたセクター別の相関係数 ( $r$ ) と  $P$  値は以下の通りであった。

GCC 部位	HFA10-2	MAT10-2
上鼻側	$r=0.069$ 、 $P=0.59$	$r=0.21$ 、 $P=0.10$
上側	$r=0.20$ 、 $P=0.11$	$r=0.34$ 、 $P=0.007$
上耳側	$r=0.19$ 、 $P=0.14$	$r=0.19$ 、 $P=0.14$
下鼻側	$r=0.19$ 、 $P=0.14$	$r=0.14$ 、 $P=0.29$
下側	$r=0.15$ 、 $P=0.23$	$r=0.22$ 、 $P=0.09$
下耳側	$r=0.13$ 、 $P=0.31$	$r=-0.021$ 、 $P=0.87$

以下 ~ の研究対象は、緑内障患者 65 名 65 眼、男性 26 名・女性 39 名、平均年齢は 49.8 歳であった。

黄斑部 GCC (半視野正常側もしくは半視野異常側) と各視野計における対応する網膜感度との相関 (スピアマンの順位相関係数 )

半視野が正常視野の場合、GCC (全体) と HFA10-2 の相関係数:  $r=0.3268$  ( $P=0.008$ )、GCC (全体) と MAT10-2 の相関係数:  $r=0.3427$  ( $P=0.005$ ) であった。この場合の HFA10-2 と MAT10-2 の相関係数:  $r=0.63$   $P<0.001$  であった。

半視野異常症例において、中心 10 度以内の GCC 測定領域における異常セクター数が - 1 ) 1 つの場合、 - 2 ) 2 つの場合、 - 3 ) 3 つの場合、と HFA10-2、Mat10-2 におけるその部位に対応する網膜感度との相関 (スピアマンの順位相関係数 )

-1)GCC 異常セクターが 1 つの場合

36 眼が該当した。GCC と HFA10-2 の相関係数：  $=0.0343$  ( $P=0.8427$ ) GCC と Mat10-2 の相関係数：  $=0.2787$  ( $P=0.0997$ ) であった。この場合の HFA10-2 と Mat10-2 の相関係数： $r=0.3427$  (95%CI:  $0.0159\sim0.6033$ )  $P=0.0408$  であった。

-2)GCC 異常セクターが 2 つの場合

15 眼が該当した。GCC と HFA10-2 の相関係数：  $=0.059$  ( $P=0.8345$ ) GCC と Mat10-2 の相関係数： $=0.1927$  ( $P=0.4915$ ) であった。この場合の HFA10-2 と Mat10-2 の相関係数： $r=0.3040$  (95%CI:  $-0.2466\sim0.7063$ )  $P=0.2706$  であった。

-3)GCC 異常セクターが 3 つの場合

14 眼が該当した。GCC と HFA10-2 の相関係数：  $=0.5121$  ( $P=0.0612$ ) GCC と Mat10-2 の相関係数： $=0.6249$  ( $P=0.0169$ ) であった。この場合の HFA10-2 と Mat10-2 の相関係数： $r=0.6508$  (95%CI:  $0.1836\sim0.8782$ )  $P=0.0117$  であった。

HFA30-2 の半視野判定 (正常・異常) に基づいて、HFA10-2、Mat10-2 のそれぞれの感度と特異度 (ROC 曲線)

65 眼が該当した。HFA10-2 の AUC (area under curve) は  $0.782$  (95%CI:  $0.703\sim0.861$ ) であり、カットオフ値は  $1825.719$  ( $=32.6\text{dB}$ ) (感度  $0.4462$ ) であった。Mat10-2 の AUC は  $0.698$  (95%CI:  $0.607\sim0.790$ ) であり、カットオフ値は  $23.239$  ( $=27.3\text{dB}$ ) (感度  $0.4154$ ) であった。

## 5. 考案

黄斑部は OCT による網膜神経層厚の変動を捉えやすい。GCC (全体) では HFA10-2 と MATRIX10-2 の相関はほぼ同等であったが、セクター別に分けての検討では、GCC (上半分) GCC (上側) では Mat10-2 で有意な機能・構造の相関を認めた。このことから、Mat10-2 は HFA10-2 と同様もしくはそれ以上に初期の網膜構造変化をより鋭敏に検知することができる可能性を有していると考えられたが、全体の母数が少なく、前視野緑内障例しか検討対象としていない点が課題と考えられた。前視野緑内障における黄斑部 20 度以内の領域において、機能選択的視野計で得られた網膜感度と SD-OCT を用いた GCC の相関関係は、従来からの明度識別視野計とほぼ同等であった。ただし、GCC (上半分) GCC (上側) においては、機能選択視野計においてのみ有意な相関を認め、早期の構造変化を検出する検査方法の一つとして有用な可能性が示唆された。今回の結果をみても、セクター別の機能構造の相関では、Mat の方が必ずしも HFA よりも相関係数が高いという結果ではなかった。しかし、いずれも統計学的有意な相関係数が得られたのは Mat の相関結果であり、前視野緑内障における網膜構造障害をより鋭敏に検出することができる可能性が示唆されていると考えた。ROC 曲線からの結果から、すでに視野異常が出ている側についての感度・特異度の検討では HFA10-2 のほうが Mat10-2 よりも鋭敏と考えられ、視野の早期異常は、機能選択的視野計を用いなくても従来からの視野計で十分にとらえることができると考えられた。以上まとめると、構造の初期変化には機能選択性視野検査が従来の視野検査計よりも鋭敏に感知することができる一方、機能の初期変化には従来の視野検査計のほうが機能選択性視野検査よりも鋭敏に検出できることが考えられた。緑内障は機能と構造の変化が同時に進行する疾患であり、その病期に応じて視野検査を使い分けていくことが、緑内障の早期発見、そして早期治療へとつながることが示唆された。いずれにしても今回の検討は横断的であり、緑内障の検出はもとより、より長期の経過観察を行うことで、緑内障性視野障害発症 (進行) の検出に有用な視野検査方法を検証していく必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sakata Rei, Yoshitomi Takeshi, Araie Makoto, for Lower Normal Pressure Glaucoma Study Members in Japan Glaucoma Society	4. 巻 99
2. 論文標題 The occurrence of optic disc haemorrhage in primary open angle glaucoma eyes with lower normal pressure and its relating factors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 e28-e35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aos.14506	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujita Asahi, Sakata Rei, Ueda Koji, Nakajima Kosuke, Fujishiro Takashi, Honjo Megumi, Shirato Shiroaki, Aihara Makoto	4. 巻 65
2. 論文標題 Evaluation of fornix-based trabeculectomy outcomes in Japanese glaucoma patients based on concrete long-term preoperative data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 306～312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-020-00797-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima Kosuke, Sakata Rei, Ueda Koji, Fujita Asahi, Fujishiro Takashi, Honjo Megumi, Shirato Shiroaki, Aihara Makoto	4. 巻 259
2. 論文標題 Central visual field change after fornix-based trabeculectomy in Japanese normal-tension glaucoma patients managed under 15mmHg	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 2309～2316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-021-05215-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakata Rei, Fujishiro Takashi, Saito Hitomi, Honjo Megumi, Shirato Shiroaki, Aihara Makoto	4. 巻 38
2. 論文標題 The Additive Effect of ROCK Inhibitor on Prostaglandin-Treated Japanese Patients with Glaucoma Indicating 15mmHg and Under: ROCK U-15	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Therapy	6. 最初と最後の頁 3760～3770
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12325-021-01775-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakata Rei, Chang Pei-Yao, Sung Kyung Rim, Kim Tae-Woo, Wang Tsing-Hong, Perera Shamira A, Cantor Louis B	4. 巻 未定
2. 論文標題 Prostaglandin-associated periorbitopathy syndrome (PAPS): Addressing an unmet clinical need	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seminars in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820538.2021.2003824.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakata Rei, Fujishiro Takashi, Saito Hitomi, Nakamura Natsuko, Honjo Megumi, Shirato Shiroaki, Miyamoto Etsuyo, Yamada Yoshiaki, Aihara Makoto	4. 巻 65
2. 論文標題 Recovery of deepening of the upper eyelid sulcus after switching from prostaglandin FP receptor agonists to EP2 receptor agonist: a 3-month prospective analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 591 ~ 597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00855-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------