

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592559

研究課題名(和文) 緑内障の治療予後改善による失明の予防

研究課題名(英文) Prevention of blindness via improvement of glaucoma prognosis

研究代表者

山本 哲也 (YAMAMOTO, Tetsuya)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50134581

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：長期観察データから正常眼圧緑内障の予後を検討し、15年以上で半数以上の症例が進行すること、進行因子として乳頭出血と眼圧変動が重要であることを示した。原発閉塞隅角症/原発閉塞隅角緑内障の長期予後を明らかにし、周辺虹彩前癒着範囲は予後因子の一つであることを明らかにした。光干渉断層計が極早期の緑内障性異常の検出に有用である可能性を示した。濾過手術後の濾過胞感染の発生率を正確に推定し、また、濾過胞漏出が濾過胞感染のリスク因子であることを明らかにした。正常眼圧緑内障において眼圧変動抑制により予後が改善する可能性を示した。予後因子への適切な対応により高度視覚障害への進行防止策が検討可能となった。

研究成果の概要(英文)：We revealed a 15-year prognosis of normal tension glaucoma and found that disc hemorrhage and fluctuation of the intraocular pressure are significant prognostic factors. We also showed long-term prognosis of primary angle closure disease and indicated that the extent of peripheral anterior synechiae is a prognostic factor. Optical coherence tomography was shown to be effective to detect early glaucomatous changes in the macula. The incidence of bleb-related infection was prospectively investigated and bleb leakage was found to be a risk factor for the infection. Appropriate measures to those prognostic factors will improve the prognosis of glaucoma in the near future.

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：臨床研究 緑内障 失明予防 予後解析 術後感染 画像解析

1. 研究開始当初の背景

日本緑内障学会の緑内障疫学調査(多治見スタディ)により、本邦における緑内障の有病率は40歳以上の成人で5.0%と高いことが知られていた。緑内障は失明に結びつく疾患であり、WHO(2005)の統計によれば、世界的には白内障、屈折異常という先進国では治療可能な疾患に次ぐ第3位の失明原因であった。本邦においても、緑内障は多治見スタディでは発見された矯正視力0.05未満の原因疾患(眼単位)の17.3%を占め、強度近視による網脈絡膜変性に次いで失明原因の第2位であった。

こうした緑内障による高度視覚障害の現状に鑑み、現代の日本における緑内障に関連した失明の状況を明らかにし、その予防策を検討することを目指すこととした。予備的研究により眼圧下降が治療予後に関わっていることが明らかであるので、眼圧下降の質的評価を主要な検討対象とした。また、濾過胞感染に関しては、当施設は日本緑内障学会濾過胞感染研究班の中心施設として、2年半後の濾過胞感染の確率を既に明らかにしていた。

2. 研究の目的

現代の日本における緑内障に関連した失明の状況を明らかにするとともに、その予防策を検討することが本研究の目的である。そのために、次の4項目のより具体的な検討を行った。

(1) 開放隅角緑内障の予後不良因子に関する研究

静的視野計による視野測定が定期的に施行され、かつ、10年以上の経過観察された緑内障患者を対象とし、視野進行と経過中の臨床諸因子の関連を多変量解析の手法を用いて検討する。特に眼圧について、体位変動など眼圧の質的な異常も含めて検討する。

(2) 緑内障術後感染による失明の予防に関する研究

日本緑内障学会全国共同研究のプロトコールに沿った研究を遂行する。本共同研究で得られたデータから、濾過胞感染の発生率調査を行うとともに、多変量解析などを用いてリスク因子の同定を行い、予後を明らかにする。

(3) 緑内障眼の黄斑部形態変化に関する研究

岐阜大学附属病院で管理中の緑内障例の黄斑形態を、我々が開発中の新しいプログラムを利用してCirrus光干渉断層計(現有)で計測する。その測定値と静的視野計による視野検査、視力検査の結果との関連を、統計的手法を用いて検討する。特に、黄斑形態の異常が緑内障早期に出現することの証明を第一の目標とする。加えて、黄斑形態の異常程度と視機能(視野・視力)を比較することで、失明と黄斑形態の関連を明らかにする。

(4) 原発閉塞隅角緑内障の失明予防に関する研究

原発閉塞隅角症/原発閉塞隅角緑内障の長期経過観察データを基に予後を検討する。多変量解析の手法で予後因子を見出し、これから本症による失明の予防法を見出す。

日本緑内障学会久米島スタディに参加し、原発閉塞隅角症/原発閉塞隅角緑内障の有病率を明らかにする。

3. 研究の方法および4. 研究成果

本研究は互いに関連の深いいくつかの研究を統括する形式となっているので、研究の方法と研究成果は個別の研究ごとに記載する。

(1) 開放隅角緑内障の予後不良因子に関する研究

長期管理例における検討

研究の方法

岐阜大学で15年以上管理中の正常眼圧緑内障を対象として予後と予後因子を検討した。視野進行の定義として、1.HFA C30-2視野のmean deviation(MD)の3dB以上の進行(MD定義)と2.HFA C30-2視野のMD slopeの0.5dB/年を超える進行(MD slope定義)の二つを用いた。予後因子の検討には多重ロジスティック回帰分析を用いた。

研究成果

対象は78例78眼であった。無治療時眼圧は 15.1 ± 1.9 mmHg(平均±標準偏差)、経過観察期間は 18.3 ± 1.7 年(同)であった。経過観察中の眼圧は 13.5 ± 1.5 mmHg(同)、平均薬剤数は2.0であった。視野進行はMD定義で42眼(54%)、MD slope定義で15眼(19%)に認められた。視神経乳頭出血を経過中に30眼(38%)に認められた。MD slopeは乳頭出血例で -0.38 ± 0.30 dB/年(同)、乳頭非出血例で -0.24 ± 0.28 dB/年(同)であり、両群間に有意差を認められた($P = 0.03$)。予後因子に関する多重ロジスティック回帰分析により、乳頭出血はMD定義とMD slope定義ともに予後不良因子として同定された(MD定義リスク比3.127; $P = 0.03$ 、MD slope定義リスク比8.77; $P < 0.001$)。同様に経過中の眼圧変動がMD slope定義で予後不良因子として同定された(リスク比5.03; $P = 0.048$)。

眼圧変動を予後因子に比定する研究1

研究の方法

緑内障の予後は濾過手術施行例でより良好である可能性が示唆されている。その理由のひとつとして術後の眼圧体位変動の減少が比定されている。本研究では線維柱帯切除術後における眼圧体位変動を前向きに測定した。対象は線維柱帯切除術を施行した原発開放隅角緑内障(広義)36例36眼で、術前、術後1、3、12か月後に眼圧体位変動を測定した。眼圧体位変動の測定にあたってはICare眼圧計による座位と側臥位での眼圧測定を施行し、その差から体位変動の大きさを求めた。

研究成果

29 例 29 眼が研究期間を満了した。ベースライン眼圧は座位で 17.4 ± 4.9 mmHg (平均 \pm 標準偏差) 側臥位で 21.3 ± 5.6 mmHg であった ($p < 0.001$)。眼圧体位変動 (側臥位眼圧 - 座位眼圧) の大きさは、術前 $+3.9$ mmHg、術後 1 か月 $+1.3 \pm 1.7$ mmHg、術後 3 か月 $+0.8 \pm 1.5$ mmHg、術後 12 か月 $+1.7 \pm 2.2$ mmHg で、術後に有意の減少を認めた ($p < 0.001$, $p = 0.004$, $p < 0.001$: Bonferroni test: 図 1)。3 例で眼圧体位変動の大きさが術前に戻ったが、その 3 例とも濾過胞退縮例であった。

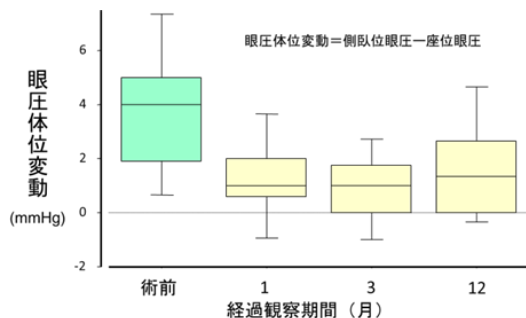


図 1 線維柱帯切除術術後の眼圧体位変動の推移

眼圧変動を予後因子に比定する研究 2

研究の方法

緑内障の進行リスクファクターとしての可能性のある眼圧体位変動の大きさを各病型間で比較することを目的として、原発開放隅角緑内障 (広義) (薬物投与例を含む)、原発閉塞隅角症 (薬物投与例を含む)、正常対照における眼圧体位変動を測定した。対象は 3 群とも 52 例 52 眼であった。眼圧体位変動の測定にあたっては、上述のと同様に ICare 眼圧計による座位と側臥位での眼圧測定を施行し、その差から体位変動の大きさを求めた。

研究成果

ゴールドマン圧平眼圧計による眼圧は 3 群間に有意差は認められなかった。年齢も同様に 3 群間に差は認められなかった。ICare 眼圧計で測定した座位と側臥位での体位変動による眼圧変化量 (側臥位眼圧 - 座位眼圧) は原発開放隅角緑内障 (広義) で $-1.0 \sim 9.7$ mmHg (4.0 ± 2.2 mmHg (平均 \pm 標準偏差: 以下同))、原発閉塞隅角症で $-0.7 \sim 9.0$ mmHg (3.5 ± 2.2 mmHg)、正常対照では $-2.0 \sim 7.3$ mmHg (3.4 ± 1.8 mmHg) であり、3 群間に有意差は認められなかった ($P=0.309$; ANOVA)。眼軸の影響は認められなかった。このことから原発開放隅角緑内障 (広義) と原発閉塞隅角症の眼圧体位変動の大きさは正常と比較して基本的に差がないと結論した。る。

(2) 緑内障術後感染による失明の予防に関する研究

濾過胞感染発生率に関する研究

研究の方法

日本緑内障学会が実施している「濾過胞感染発生率および治療に関する多施設共同研究」の中央集計施設として、症例データの集計並びに解析を実施した。本研究は日本国内計 34 医療機関の協力により現在実施されている共同研究である。

研究成果

登録 1,249 眼のうち、マイトマイシン C 併用の線維柱帯切除術または線維柱帯切除術と白内障手術の同時施行例で経過観察期間 12 か月以上 (51.9 ± 15.5 か月 (平均 \pm 標準偏差)) の 1,098 例 1,098 眼を対象とした成績では、手術 5 年後の濾過胞感染の発症率は全体で $2.2 \pm 0.5\%$ (図 2: 予測発症率 \pm 標準誤差: Kaplan-Meier 法; 以下同)、眼内炎 (Stage II と Stage III) $1.1 \pm 0.3\%$ であった。観察期間内の濾過胞漏出の有無では有意差を認め、漏出例では感染発症が有意に多かった ($7.9 \pm 3.1\%$ 対 $1.7 \pm 0.4\%$, $P=0.000$)。濾過胞感染の発症率は、結膜弁作成法 (円蓋部基底か輪部基底か: $1.9 \pm 0.7\%$ 対 $2.3 \pm 0.6\%$, $P=0.651$) と術式 (単独手術か同時手術か: $2.5 \pm 0.5\%$ 対 $1.1 \pm 0.8\%$, $P=0.398$) では有意差を認めなかった。濾過機能を有する濾過胞 (定義: 眼圧 15mmHg 以下、眼圧下降薬なし、緑内障追加手術なし、かつ濾過胞の大きさが強膜弁サイズより大) のみを抽出して解析を行うと、濾過胞感染の発症率 (全例) は円蓋部基底結膜弁で $3.9 \pm 1.5\%$ 、輪部基底結膜弁で $4.0 \pm 1.3\%$ であった。濾過胞感染のリスク因子を、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析すると、濾過胞漏出既往を有すること (オッズ比 4.710 (95% 信頼区間: 1.827-12.142, $P=0.001$)) と若年であること (オッズ比 (10 歳加齢に対して) 0.719 (95% 信頼区間: 0.536-0.965, $P=0.024$)) が選択された。

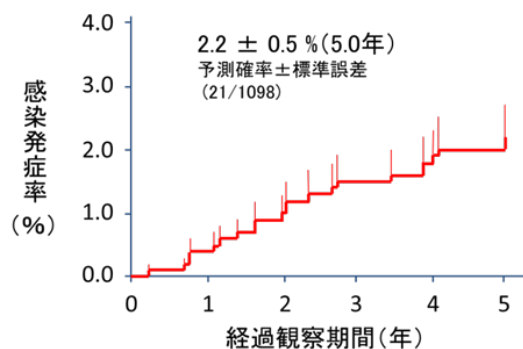


図 2 濾過胞感染発症率

濾過胞感染の現状に関する研究

研究の方法

日本緑内障学会が実施している「濾過胞感染全国登録事業」の中央集計施設として、症例データの集計並びに解析を実施した。本研究は日本国内計 82 施設の協力により現在実

施されている共同研究である。

研究成果

登録例は計 156 例 157 眼 170 回の濾過胞感染であった。そのうち複数回感染を 11 眼 (2 回 9 眼、3 回 2 眼) に認めた。病期別では、Stage I が 91 回 (54%)、Stage II が 30 回 (18%)、Stage IIIa が 18 回 (11%)、Stage IIIb は 31 回 (18%) であった。直前の濾過手術から感染までの期間は 0.3-41 年 (6.9 ± 5.8 年 (平均 ± 標準偏差)) であった。発症年齢は 3-93 歳 (59.3 ± 17.7 歳 (平均 ± 標準偏差)) と広範囲に分布していた。男性 106 例 106 眼、女性 50 例 51 眼と男性に多かった。複数回の感染例では単回感染例に比較して濾過胞漏出例が有意に多かった (P=0.013)。

細菌培養試験は研究プロトコール上義務化されてはいなかったものの、151 回 (89%) の感染で実施された。そのうち 75 回 (50%) で細菌が検出された。検出頻度の高い細菌には、連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)、コリネバクテリウム等があり、重症例では、連鎖球菌、インフルエンザ菌、腸球菌、等が多かった。

感染発症後 6 か月または 12 か月の経過観察データの利用可能であった 146 例 146 眼を対象として視機能および眼圧への影響を検討した。視力 (logMAR) は Stage IIIb では感染発症 6 か月と 12 か月後で有意の低下を認めた (p = 0.002 (6 か月)、p = 0.003 (12 か月)、12 か月後の logMAR 平均増加は 1.122)。Stage IIIa では発症 6 か月後に有意の視力低下を認めた (12 か月後の logMAR 平均増加は 1.099)。眼圧は Stage IIIb、Stage IIIb ともに感染発症 6 か月と 12 か月後で有意の上昇を認めた (Stage IIIa : p = 0.028 (6 か月)、p = 0.008 (12 か月); Stage IIIb : p = 0.002 (6 か月)、p = 0.005 (12 か月))。

(3) 緑内障眼の黄斑部形態変化に関する研究

緑内障眼の黄斑部形態変化と機能変化の関連に関する研究

研究の方法

早期緑内障眼における機能異常と形態異常の出現について、上下半視野の一方に実に視野異常を認める症例を対象として OCT (optical coherence tomography) を用いて検討した。対象は上下半視野のみに視野異常を有する原発開放隅角緑内障 (広義) 39 例 39 眼 (上半視野異常 27 眼、下半視野異常 12 眼) であった。OCT で測定した網膜厚を黄斑部を細分割した領域ごとに比較した。対象例の年齢は 66.5 ± 9.1 歳 (平均 ± 標準偏差) 屈折は -1.3 ± 2.4 D (同) であった。

研究成果

対応する半視野における視野進行に比例して OCT で測定されて網膜厚が減少することが明らかとなった。加えて、正常半視野に対応する網膜厚も対応する半視野欠損の

程度の進行に比例した減少が認められた。このことは視野が正常半視野においても機能検査で検出できない程度の構造異常がすでに始まっていることを示唆する所見である。

(4) 原発閉塞隅角緑内障の失明予防に関する研究

原発閉塞隅角症/原発閉塞隅角緑内障の予後に関する研究

研究の方法

レーザー虹彩切開術後 5 年以上経過観察を受けた原発閉塞隅角症 (原発閉塞隅角緑内障を含む) 連続症例 107 眼を後ろ向きに検討し、予後と予後に関連する因子に関して調べた。対象を原発閉塞隅角症疑い (19 眼)、原発閉塞隅角症 1 群 (73 眼; 周辺虹彩前癒着範囲が 180 度未満)、原発閉塞隅角症 2 群 (15 眼; 周辺虹彩前癒着範囲が 180 度以上) の 3 群に分けて解析した。

研究成果

初診時年齢は 37-82 歳 (64.8 ± 8.4 歳 (平均 ± 標準偏差))、初診時眼圧は 10-40 mmHg (15.8 ± 3.9 mmHg (平均 ± 標準偏差))、経過観察期間は 5.0-17.0 年 (9.5 ± 3.5 年 (平均 ± 標準偏差)) であった。レーザー虹彩切開術前の最高眼圧と周辺虹彩前癒着範囲の間には有意の関連が認められた (P=0.0002; Spearman rank correlation)。

レーザー虹彩切開術後 10 年の眼圧コントロール率は原発閉塞隅角症疑い群で 100%、原発閉塞隅角症 1 群で 89.8 ± 3.7% (予測コントロール率 ± 標準誤差; 以下同)、原発閉塞隅角症 2 群で 62.7 ± 16.6% であった。

周辺虹彩前癒着範囲は予後因子の一つであることが明らかとなった。

原発閉塞隅角症/原発閉塞隅角緑内障の有病率に関する研究

研究の方法

原発閉塞隅角症/原発閉塞隅角緑内障の有病率推定を主目的の一つとしている久米島スタディ (日本緑内障学会主導緑内障疫学調査) に判定医として参加し、疫学調査で得られたデータを基に各種緑内障の有病率等の検討を行った。その一部として原発閉塞隅角症/原発閉塞隅角緑内障の有病率を 3,762 名の検診参加者のデータを基に推計した。

研究成果

全体での有病率は原発閉塞隅角症疑い 8.8%、原発閉塞隅角症 6.0%、原発閉塞隅角緑内障 2.2% であった。また、年齢別、男女別の原発閉塞隅角症/原発閉塞隅角緑内障の有病率を算出した。久米島に原発閉塞隅角症関連疾患の有病率の極めて高いことが明らかとなった。

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 17 件うち、特に主要な 8 件

を記載)

1) Yamamoto T, et al: Clinical features of bleb-related infection: A 5-year survey in Japan. *Acta Ophthalmologica* 91:619-624, 2013 doi:10.1007/s10156-012-0468-6 査読有

2) Yamamoto T, et al: Changes in visual acuity and intraocular pressure following bleb-related infection: the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection Report 2. *Acta Ophthalmologica* 91:e420-e426, 2013 doi:10.1111/aos.12079 査読有

3) Inuzuka H, Kawase K, Sawada A, Aoyama Y, Yamamoto T: Macular retinal thickness in glaucoma with superior or inferior visual hemifield defects. *J Glaucoma* 22(1):60-64, 2013 Doi:10.1097/IJG.0b013e318225472a 査読有

4) Yamamoto T, et al: The 5-year incidence of bleb-related infection and its risk factors following filtering surgeries with adjunctive mitomycin C: Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study 2 *Ophthalmology* 121(5):1001-1006, 2014 doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.025 査読有

5) Sawada A, Yamamoto T: Effects of trabeculectomy on pressure-induced intraocular pressure changes over time. *Graefes Arch Clin Experimental Ophthalmol* 250: 1361-1366, 2012 doi:10.1007/s00417-012-1942-7 査読有

6) Sawada A, Yamamoto T: Posture-induced intraocular pressure changes in eyes with open-angle glaucoma, primary angle closure with or without glaucoma medications and control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(12): 7631-7635, 2012 doi:10.1167/iovs.12-10454 査読有

7) Sawada A, Yamamoto T: Correlation between extent of preexisting organic angle closure and long-term outcome after laser peripheral iridotomy in eyes with primary angle closure. *J Glaucoma* 21(3): 174-179, 2012 doi:10.1097/IJG.0b013e3182070c98 査読有

8) Sawaguchi S, Sakai H, Iwase A, Yamamoto T, Abe H, Tomita G, Tomidokoro A, Araie M: Prevalence of primary angle closure and primary angle-closure glaucoma in a southwestern rural population of Japan: The Kumejima Study. *Ophthalmology* 119(6): 1134-1142, 2012 doi:10.1061/j.optha.2011.12.038 査読有

〔学会発表〕(計 50 件: うち、招待講演の一部 10 件を記載)

1) Yamamoto T: Current status and the future of laser therapy in glaucoma. The

7th International Congress on Glaucoma Surgery. 2/22/14. Singapore

2) 山本哲也: 患者(ひと)はなぜ緑内障で失明するのか? 失明回避に TSUNAGU ために. 第 67 回日本臨床眼科学会特別講演 1. 11/2/13. 横浜市

3) Yamamoto T: Long-term prognosis and complications of laser iridotomy. The 5th World Glaucoma Congress, Course: Advances in understanding and management of angle closure. 7/19/13. Vancouver, Canada

4) Yamamoto T, Sawada A, Kawase K: Prognosis of PAC/PACG. APO2013. APGS symposium. 1/18/13. Hyderabad, India

5) Yamamoto T, Sawada A, Kawase K: Prognosis of PACG after laser iridotomy and trabeculectomy. APGC2012. ACG symposium. 12/7/12. Bali, Indonesia

6) Yamamoto T: Surgical considerations in the myopic or NTG eye. GRS2012. 9/7/12. Wurzburg, Germany

7) Yamamoto T: Glaucoma screening and prevention in Asia-Pacific region: cost-effective? possible?. APO/SOE 2012 Busan, symposium "Ocular disorders in the elderly - epidemiology, implications and management". 4/13/12, Busan, Korea

8) Yamamoto T: Clinical significance of bleb-related infection. WOC2012 Abu Dhabi, Symposium "Wound Management and Bleb Problems". 2/19/12. Abu Dhabi, UAE

9) Yamamoto T: Should NTG be treated differently than HTG? Pro. World Glaucoma Congress 2011 Symposium on Normal tension glaucoma, 7/1/11, Paris, France

10) Yamamoto T: Should clinical therapy be advanced following optic disc hemorrhage? World Glaucoma Congress 2011 Symposium on Glaucoma progression, 6/30/11, Paris, France

〔図書〕(計 1 件)

山本哲也, 谷原秀信(編集): All About 開放隅角緑内障、2013、医学書院、420.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 哲也 (YAMAMOTO, Tetsuya)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 50134581

(2)研究分担者

望月 清文 (MOCHIZUKI, Kiyofumi)
岐阜大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：90182162

川瀬 和秀 (KAWASE, Kazuhide)
岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40234067

澤田 明 (SAWADA, Akira)
岐阜大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：80293570