

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592656

研究課題名(和文) 緑内障における構造と機能の関連の解明

研究課題名(英文) Clarifying structure-function relationship in glaucomatous eye

研究代表者

富田 剛司 (TOMITA, Goji)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：30172191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)： 緑内障は主に眼圧の影響を受け、視神経の委縮が生じその結果視野の欠損が生じ、何も治療を加えない状態で経過すると徐々に欠損が拡大して、そのまま放置すると最終的には欠損が全視野に及んで視力を失う疾患である。緑内障で生じた視神経の障害は、眼底の網膜にある網膜神経線維層の厚みの減少と視野検査による視野の欠損で診断するが、視野検査は自覚的に光を感じたか否かで判断する検査であり、客観性に欠ける。

今回の研究において、視野検査に代わる機能検査として、視神経乳頭血流および網膜電図が有望であり、特に視神経乳頭血流は、視野検査検査結果と強い関連のあることが判明した。

研究成果の概要(英文)： Glaucoma is a disease that can be lost vision due to optic nerve atrophy, which develops visual field damages under influence of intraocular pressure. Diagnosis of glaucoma is made by detecting a reduce of retinal nerve fiber layer thickness with fundudcopy and visual field loss with visual field test. However, visual field test is not an objective one, and it depends on the condition of patient at the time of testing.

In our investigation, as surrogate for visual field testing, we found that measuring blood flow of the optic nerve head and electro retinogram are promising ones. Especially, we found that the optic nerve head blood flow is correlated very significantly with visual field loss as well as thickness of retinal nerve fiber layer.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 眼底三次元画像解析検査 視神経乳頭血流 視野

## 1. 研究開始当初の背景

緑内障は、視神経乳頭篩状板部において神経節細胞軸索（網膜神経線維）が障害され、網膜神経線維が脱落、菲薄化していく疾患である。この変化は、現在臨床的に用いられる視野検査法において、視野障害が検出されるよりも早期にあらわれることが報告されている。その中において、黄斑部周囲の網膜内層厚（網膜神経線維層、網膜神経節細胞層、内顆粒層）の変化が、乳頭部周囲の網膜神経線維層厚の変化に比べてより鋭敏に緑内障の診断に有用であり、測定再現性もよかったとの報告があり注目されている。黄斑部網膜内層厚は、最近のスペクトラルドメイン光干渉断層計で解像度5ミクロンのレベルで自動測定が可能になっており、緑内障初期の篩状板の変化と網膜内層厚の変化との関連を解明することにより、視野検査を必要とすることなく、精度の高い緑内障診断が可能になると考えた。このような観点から我々はこれまで研究をすすめてきた。その結果、黄斑部網膜内層厚を解析することが緑内障の早期診断に極めて有用であることを示した<sup>1)</sup>。すなわち、上下どちらかの半視野異常を呈する緑内障眼において、視野異常をいまだ示していない正常半視野側においても、黄斑部網膜内層厚は正常眼のそれと比べて有意に低下しており、黄斑部網膜内層厚は視野に異常がない極早期より障害が生じる可能性を示した。さらに、これらの変化は視神経乳頭周囲の網膜神経線維層変化とよく相関し、乳頭篩状板部から始まる視神経軸索の障害は黄斑部網膜内層厚にも鋭敏に反映されることを証明した。また、視神経乳頭の形状変化と黄斑部網膜内層厚との間に相関性があることも確認した。これらの一連の結果において、黄斑部網膜内層が緑内障診断の新しいパラメータとして極めて重要な要素であることが判明した。一方、篩状板の変

化の検出はそれに特化した特殊な装置が必要である上に、現時点ですべての生体眼（患者眼）で篩状板を画像化することが容易ではなく、さらにこれまでの報告では、篩状板や視神経乳頭陥凹形状および網膜神経線維層は眼圧の変化によって容易に変動することから、緑内障眼における病期の進行をモニターする上で真に適切なパラメータとは言い難いと考えた。その意味で、緑内障診断に重要な要素となり得ることが判明した黄斑部網膜内層厚が今後緑内障の進行評価や治療効果を判定していく上でどの程度有用かを、網膜機能との関連を詳細に解明していくことで解明し、本検査法（黄斑部網膜内層厚解析）を緑内障の予後予測や進行判定の新しいサロゲートとして確立していくことが本研究の目的である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、緑内障の初期障害部位として注目される黄斑部網膜内層の障害が、緑内障眼における機能変化とどのように結びついているかを解明し、黄斑部網膜内層厚解析を、緑内障の予後予測や進行判定および治療効果判定法として、視野検査や視神経乳頭、乳頭周囲網膜神経線維層の評価にかわるあたらしいサロゲートとして確立することにある。

## 3. 研究の方法

1) 眼圧変動の影響を受けにくい眼底構造の検索：

最大耐容保存療法にても眼圧コントロールが不良で視野障害の悪化がみられる緑内障患者に対して緑内障手術を施行し、眼圧下降前および術後定期的に、スペクトラルドメイン光干渉断層計（以下、SD-OCT）にて黄斑部網膜内層厚、乳頭周囲網膜神経線維層厚および視神経乳頭形状の計測を行うとともに、標準的自動視野計にて網膜光感度弁別閾値測定を行い、緑内障術後の視機

能をもっともよく反映する眼底構造を確定していく。経過観察は術後から研究期間終了までとし、短期から術後数年の長期にわたる構造と機能の関連を観察する。

2) 視野測定にかわる緑内障機能評価指標と構造変化との関係の解明：

眼底に緑内障と判断される構造変化（視神経乳頭陥凹拡大、リムのノッチング形成、網膜神経線維層欠損）はみられるものの、通常の静的量的視野検査にて異常が検出されない前視野状態の緑内障患者を対象として、視神経乳頭部血流を、我が国で開発された、レーザースペckルフローグラフィ法（Laser-speckle flowgraphy、以下、LSFG）にて計測し、黄斑部網膜内層厚、黄斑部脈絡膜厚、乳頭周囲網膜神経線維層厚、および静的量的視野測定結果と、フリッカー光刺激による血流変化の程度との関連を解析し、さらに、緑内障視野病期が進行した患者も同様に測定し、眼底構造と黄斑部網膜血管血流との関連を確立する。一方、同様の緑内障患者を対象として、黄斑部局所網膜電図も測定する。

#### 4. 研究成果

1) 緑内障の手術治療前後で乳頭構造と網膜構造にどのような変化が生じるか検討した。その結果、術前後で平均眼圧が  $21.3 \pm 10.1$  mmHg から  $12.9 \pm 2.3$  mmHg に変化したのに伴い、術後測定時点で眼圧下降率が 20% 以上であった 8 眼に限ってみると、陥凹パラメーターに有意な変化はみられなかったが、網膜神経線維層厚（以下、RNFL 厚）では、術後に有意な増加が見られた。このことは、緑内障治療により眼底構造は変化しうることを示し、緑内障の治療効果を評価する上で、構造変化と視機能変化との関連を詳細に解析することの重要性があらためて判明した。また、術後に大きく眼

圧が低下した若年発症緑内障患者を長期にわたって経過観察したところ、視神経乳頭形状の変化は術後早期から改善することが分かり、従来の報告と一致したが、黄斑部網膜神経節細胞複合体厚（以下、GCC 厚）では、半年～1年近く低下を続けてからようやく進行が停止したことから、緑内障術後の治療判定には、眼圧や乳頭形状以外に、黄斑部の構造変化に注意を払い必要があることが判明した。

2) SD-OCT で測定されたベースライン時の乳頭周囲の RNFL 厚および黄斑部網膜神経節細胞複合体厚（以下、GCC 厚）が原発へ移送隅角緑内障の視野進行の予測因子になるか、56 例 56 眼を対象に検討した。2 年以上の経過感圧で 5 回以上測定されたハンフリー視野障害指数の MD スロープが  $-0.4$  dB/年を超えるものを視野障害進行とすると、12 眼が進行と判定され 24 眼は非進行と判定された。これら 2 群を比較すると、経過観察時の下方 RNFL 厚の平均値、下方 GCC 厚の平均値は、進行群では非進行と比較して有意に薄かった。したがって、緑内障治療開始時の構造変化に注目することにより、将来の予後予測が可能であり、治療方針を決定する上で重要なデータが提供されることが判明した。

3) 黄斑部 GCC 厚は、緑内障のみならず、強度近視眼でも生じることが分かっており、近視眼における GCC 変化と緑内障眼における GCC 変化との弁別が問題の 1 つであることが分かってきた。そこで、正視から強度近視を含む正常ボランティア 74 名を対象として、GCC 厚、黄斑部網膜全層厚、眼軸長との関連を解析した。その結果、GCC 厚と網膜全層厚は眼軸長と有意に相関し、眼軸長が長い眼、すなわち、近視が強いほど眼ほど、GCC 厚と網膜全体の厚み

は薄くなることを再確認した。しかしながら、GCC 厚と網膜全層厚との比、および GCC 厚と網膜外層厚の比は眼軸長と相関はみられなかった。このことから、近視眼において緑内障を診断する場合、GCC 厚そのもので評価するより、網膜厚との比で評価することがよりよいことを解明した。

4) 視神経乳頭部の眼血流に影響を与える因子として考えられている乳頭周囲の脈絡網膜萎縮 (peripapillary chorioretinal atrophy、以下、PPA) と視神経乳頭血流との関連を解析した。対象を無治療の正常眼圧緑内障患者とし、乳頭血流は LSFG にて測定し、併せて視野測定結果との関連を解析した。その結果、PPA は乳頭血流とよく相関し、また乳頭部血流は視野結果とよく相関することが判明した。

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 11 件)

Anraku A, Enomoto N, Takeyama A, Ito H, Tomita G, Baseline thickness of macular ganglion cell complex predicts progression of visual field loss, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 査読有, Vol. 252, No.1, 2014, 109-115.

DOI: 10.1007/s00417-013-2527-9

Takeyama A, Kita Y, Kita R, Tomita G, Influence of axial length on ganglion cell complex (GCC) thickness and on GCC thickness to retinal thickness ratios in young adults, Jpn J Ophthalmol, 査読有, Vol.58, No. 1, 2014, 86-93.

Kita Y, Kita R, Takeyama A, Tomita G, Goldberg I, Effect of high myopia on glaucoma diagnostic parameters measured with optical coherence

tomography, Clin Experimental Ophthalmol, 査読有, Vol. 42, 2014, 722-728.

DOI: 10.1111/ceo.12318

DOI: 10.1007/s10384-013-0292-2

Inoue K, Soeda S, Tomita G, Comparison of latanoprost/timolol with carbonic anhydrase inhibitor and dorzolamide timolol with prostaglandin analog in the treatment of glaucoma, J Ophthalmol, 査読有, Vol. 2014, 2014, 975429-975429.

DOI: 10.1155/2014/975429

Yagi F, Takagi S, Tomita G, Incidence and cause of iatrogenic retinal breaks in idiopathic macular hole and epiretinal membrane, Semin Ophthalmol, 査読有, Vol. 29, No.2, 2014, 66-69.

DOI: 10.3109/08820538.2012.760627

Inoue K, Shiokawa M, Fujimoto T, Tomita G, Effects of treatment with bimatoprost 0.03% for 3 years in patients with normal-tension glaucoma, Clin Ophthalmol, 査読有, Vol. 8, 2014, 1179-1183.

DOI: 10.2147/OPHTH.S60538

Kita Y, Kita R, Takeyama A, Takagi S, Nishimura C, Tomita G, Ability of optical coherence tomography-determined ganglion cell complex thickness to total retinal thickness ratio to diagnose glaucoma, J Glaucoma, 査読有, Vol 22, No.9, 2013, 757-762.

DOI: 10.1097/IJG.0b013c31825af58a

Kita Y, Naghizadeh F, Kita R, Tomita G, Hollo G, Comparison of macular ganglion cell complex thickness to retinal thickness ratio between

Hungarian and Japanese eyes, Jpn J Ophthalmol, 査読有, Vol. 57, No. 6, 2013, 540-545.

10.1007/s10384-013-0273-5

Kita Y, Kita R, Takeyama A, Anraku A, Tomita G, Goldberg I, Relationship between macular ganglion cell complex thickness and macular outer retinal thickness: a spectral-domain optical coherence tomography study, Clin Experiment Ophthalmol, 査読有, Vol. 41, No. 7, 2013, 674-682.

DOI: 10.1111/ceo.12089

Inoue K, Tanaka A, Tomita G, Effects of tafluprost treatment for 3 years in patients with normal-tension glaucoma, Clin Ophthalmol, 査読有, Vol 7, 2013, 1411-1416.

DOI: 10.2147/OPTH.S46340

富田剛司、慢性緑内障の最近の診断法、日本医師会雑誌、査読無、141 巻、2012、798-801.

〔学会発表〕(計 17 件)

伊藤浩幸、安樂礼子、榎本暢子、竹山明日香、石田恭子、八木文彦、富田剛司、正常眼圧緑内障における乳頭周囲脈絡網膜萎縮と視神経乳頭血流との関連、第 119 回日本眼科学会総会、2015 年 4 月 17 日、札幌教育文化会館（北海道札幌市）

伊藤浩幸、榎本暢子、安樂礼子、竹山明日香、石田恭子、富田剛司、乳頭周囲脈絡網膜萎縮と網膜神経線維層厚および視野変化との関連、第 68 回日本臨床眼科学会、2014 年 11 月 14 日、神戸ポートピアホテル（兵庫県神戸市）

安樂礼子、榎本暢子、石田恭子、八木文彦、富田剛司、未治療の正常眼圧緑内障における視神経乳頭血流と黄斑部網膜神経節細胞複合体厚との関連、第 25 回日本緑内障学会、2014 年 9 月 19 日～2014 年

9 月 21 日、大阪国際会議場（大阪府大阪市）

Tomita G, Risk factors in determining prior probability of progression (招待講演), XXXIV International Congress of Ophthalmology, 2014 年 4 月 3 日, Tokyo International Forum (Tokyo-to, Chiyoda-ku)

Enomoto N, Anraku A, Kita Y, Takagi S, Tomita G, Correlation of optic nerve head parameters by scanning laser ophthalmoscopy with thickness of circum-papillary retinal nerve fiber layer by spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma, XXXIV International Congress of Ophthalmology, 2014 年 4 月 2 日, Tokyo International Forum (Tokyo-to, Chiyoda-ku)

富田剛司、乳頭出血と乳頭形態との関連、第 24 回日本緑内障学会、2013 年 9 月 21 日、京王プラザホテル新宿（東京都新宿区）

榎本暢子、濱中輝彦、八木文彦、富田剛司、シリコンオイル注入後の続発開放隅角緑内障における隅角病理組織所見、2013 年 9 月 21 日～2013 年 9 月 22 日、京王プラザホテル新宿（東京都新宿区）

安樂礼子、榎本暢子、北 善幸、高木誠二、富田剛司、上下半視野障害を有する緑内障における OCT 所見と視野進行との関連、2013 年 9 月 21 日～2013 年 9 月 22 日、京王プラザホテル新宿（東京都新宿区）

岩久 文、北 善幸、竹山明日香、富田剛司、スペクトラルドメイン光干渉断層計で測定した黄斑部パラメーターによる前視野期緑内障の診断能、2013 年 9 月 21 日～2013 年 9 月 22 日、京王プラザホテル新宿（東京都新宿区）

Tomita G, A historical perspective on preservative use in ophthalmic topical therapeutics, 5<sup>th</sup> World Glaucoma Congress (招待講演), 2013年7月17日, Vancouver Convention Center (Vancouver, BC, Canada)

Ito H, Enomoto N, Anraku A, Tomita G, Correlation of the size of parapapillary atrophy with retinal nerve fiber layer thickness and visual field loss in glaucomatous eyes, 5<sup>th</sup> World Glaucoma Congress, 2013年7月17日 ~ 2013年7月20日, Vancouver Convention Center (Vancouver, BC, Canada)

Enomoto N, Anraku A, Takeyama A, Tomita G, Optic disc parameters and its relation to the thickness of circum-papillary retina, 5<sup>th</sup> World Glaucoma Congress, 2013年7月17日 ~ 2013年7月20日, Vancouver Convention Center (Vancouver, BC, Canada)

北 善幸、竹山明日香、岩久 文、富田剛司、Nagizadeh F, Hollo G, 黄斑部 Ganglion cell complex 厚と Ganglion cell complex 厚/網膜全層厚比の人種差、第 117 回日本眼科学会総会、2013年4月4日、東京フォーラム(東京都千代田区) 安樂礼子、榎本暢子、竹山明日香、伊藤浩幸、富田剛司、原発開放隅角緑内障における RNFL 厚およびGCC 厚と視野進行との関連、第 23 回日本緑内障学会、2012年9月29日、ANA クラウンプラザホテル金沢(石川県金沢市)

Tomita G, Role of ocular blood flow in glaucoma and its treatment, The 2<sup>nd</sup> scientific meeting of the association for ocular circulation meeting (招待講演) 2012年7月14日、Casey Eye Center

(Portland, OR, USA.)

高木誠二、富田剛司、線維柱帯切除術後の眼底変化に解離がみられた若年性緑内障の1例、第116回日本眼科学会学術総会、2012年4月6日、東京フォーラム(東京都千代田区)

矢ヶ崎昌功、高木誠二、富田剛司、眼圧下降が視神経乳頭部網膜神経線維層厚と黄斑部網膜神経節細胞複合体厚に及ぼす影響、第116回日本眼科学会学術総会、2012年4月6日、東京フォーラム(東京都千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等  
特に無し

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

富田 剛司 ( TOMITA, Goji )  
東邦大学・医学部・教授  
研究者番号：30172191