

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462633

研究課題名(和文) 緑内障による失明予防に関する包括的研究

研究課題名(英文) A comprehensive study on prevention of blindness from glaucoma

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：緑内障による失明を予防し適切に治療するために必要な情報を得ることを目的に包括的な研究を行った。その結果、緑内障が20数年間に進行する確率を計算することができた。手術治療例では薬物治療例に比べて視野が安定化しやすいことを示し、その理由の一つとして術後の眼圧変動の減少を指摘した。手術合併症の研究からより安全な手術に関する基礎情報を得ることができた。眼圧と乳頭出血が視野進行のリスク因子であることを確認できた。さらに眼底写真に画像解析技術を応用することでより早期からの緑内障自動化診断の可能性を示した。こうした成果から緑内障による失明回避のための包括的な戦略を構築することができる。

研究成果の概要(英文)：We conducted comprehensive investigation to prevent blindness from glaucoma and to establish appropriate treatment against it. We estimated the probability of glaucoma progression in some 20 years. Surgically-treated eyes have better visual prognosis than medically-treated ones; Reduction of postural changes of intraocular pressure may explain the phenomenon in part. We obtained some basic information regarding safer surgery based on a couple of data on glaucoma surgery. We found that intraocular pressure and disc hemorrhage are related to the visual prognosis of glaucoma. Our new imaging technique showed feasibility of automated early detection of glaucoma from fundus photography. We have successfully contributed establishment of a comprehensive strategy to prevent blindness caused by glaucoma using our new findings.

研究分野：臨床医学の中の眼科学、特に緑内障の臨床的研究

キーワード：緑内障 失明予防 臨床研究 眼圧 視野

### 1. 研究開始当初の背景

本邦における緑内障の有病率は多治見スタディにより、40歳以上の成人で5.0%と高いことが知られている。緑内障は多治見スタディでは矯正視力0.05未満の原因疾患(眼単位)の17.3%を占め第2位であった。研究代表者は本研究の先行研究、その他で緑内障による失明の現状と失明に至る過程を分析し、治療の進歩が緑内障の予後を変え、手術は視野進行に良好な影響を与えること、薬物による眼圧下降はそれに次ぐ好影響をもたらすこと、眼圧下降が重要な緑内障予後因子であること。眼圧下降率と視野進行改善率は関連すること、前視野緑内障においても視野異常出現と眼圧に有意の関連があること、薬物管理されている緑内障の進行と眼圧長期変動に関連のあることを明らかにしてきた。しかしながら、緑内障による失明を確実に減少させる戦略(予後因子の同定、診断力の向上、治療の最適化を含む)の策定には至っていなかった。

### 2. 研究の目的

本邦における緑内障の有病率は多治見スタディにより、40歳以上の成人で5.0%と高いことが知られている。緑内障は多治見スタディでは矯正視力0.05未満の原因疾患(眼単位)の17.3%を占め第2位であった。研究代表者は本研究の先行研究、その他で緑内障による失明の現状と失明に至る過程を分析し、治療の進歩が緑内障の予後を変え、手術は視野進行に良好な影響を与えること、薬物による眼圧下降はそれに次ぐ好影響をもたらすこと、眼圧下降が重要な緑内障予後因子であること。眼圧下降率と視野進行改善率は関連すること、前視野緑内障においても視野異常出現と眼圧に有意の関連があること、薬物管理されている緑内障の進行と眼圧長期変動に関連のあることを明らかにしてきた。しかしながら、緑内障による失明を確実に減少させる戦略(予後因子の同定、診断力の向上、治療の最適化を含む)の策定には至っていなかった。

### 3. 研究の方法

本研究は関連する複数の研究を統括する形式となっているので、研究の方法は個別の研

究ごとに記載する。

#### (1) 緑内障手術用ミニシャントの有用性の検討

EX-PRESS ミニシャントの臨床成績を原発開放隅角緑内障(広義)63眼で検討した。眼科的試験として、眼圧測定、視力検査、前房フレア測定、前房深度測定、角膜内皮細胞検査などを経時的に行った。眼圧コントロール基準として、基準1(眼圧下降率20%以上かつ眼圧5mmHg以上18mmHg以下)と基準2(眼圧下降率20%以上かつ眼圧5mmHg以上15mmHg以下)を設定した。

#### (2) 手術と薬物治療の眼圧体位変動に及ぼす影響の相違

座位眼圧などをマッチングさせた薬物治療中および濾過手術(トラベクトミー)後の緑内障眼各51眼を対象としてIcare眼圧計を用いて眼圧体位変動を検討した。

#### (3) 長期管理例の成績と予後因子解析

15年以上の長期管理例による検討  
視野測定期間として15年以上の長期間管理した正常眼圧緑内障のデータを、線維柱帯切除術施行例、プロスタグランジン製剤投与例(眼圧下降率で2群に細分類)の3群に分けて解析した。

#### 前視野緑内障の経時的視野障害発現率の検討

長期間(5年~27年、平均14.7年)経過観察した正常眼圧前視野緑内障のデータから、視野異常発現率を解析した。視野異常発現はAnderson-Patellaの視野異常判定基準を3回連続して満たすこととした。

#### (4) 濾過胞感染の予防及び予後改善に関する基礎研究

濾過胞感染を起こしていないトラベクトミー術後44例44眼の結膜から1年間に4回に渡り細菌培養を行い、最近の有無並びに季節変動に関して検討した。

#### (5) 既存データの二次利用による濾過胞の経時的形態変化の研究

日本緑内障学会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データを用いて、濾過胞感染後12か月以内の濾過胞の形態変化に関して検討した。データには濾過胞の形態に関するいくつかのパラメータ(範囲、高

さ、壁の厚さ、血管の有無)が含まれている。  
(6)眼底写真画像処理による自動早期診断の研究

岐阜大学大学院医学系研究科知能イメージ分野と共同研究を行い、緑内障の網膜神経線維層欠損(NFLD)の自動検出プログラムを改良する研究を行った。眼底写真を画像解析技術により加工しNFLDの検出率を検討した。イメージ操作により血管を除去し、また他の操作(背景輝度修正、unsharp masking, median filtering等)を行いNFLDをより検出しやすくした。さらに deep convolutional neural network (DCNN)法を応用し、NFLDの検出率が向上するかどうかを検討した。

#### (7)OCTによる早期診断

前視野緑内障 77 例 77 眼の 3 年間の OCT 変化と視野変化を後ろ向きに検討した。視野異常発現は Anderson-Patella の視野異常判定基準に準拠した。視野異常出現例と非出現例で OCT 画像(乳頭周囲と黄斑部)を比較した。

#### (8)正常眼圧緑内障における高度視機能障害の発生率

長期間(5年~29年、平均13.3年)経過観察した正常眼圧緑内障のデータから、失明率を推定した。失明の定義はWHOに準じ、視力0.05未満ないし中心視野10度未満とした。

#### (9)日本緑内障学会濾過胞感染全国共同研究における高度視機能障害の研究

日本緑内障学会の実施した二つの濾過胞感染全国共同研究(濾過胞感染発生率および治療に関する多施設共同研究、濾過胞感染全国登録事業)のデータを二次利用し、濾過胞感染による術後5年間の失明率の推定を試みた。前者の研究から濾過胞感染の発症率を推定するとともに、後者の研究から濾過胞感染発症者における失明率を推定した。

#### 4. 研究成果

本研究は関連する複数の研究を統括する形式となっているので、研究成果は個別の研究ごとに記載する。

#### (1)緑内障手術用ミニシャントの有用性の検討

眼圧は平均で術前の17.7mmHgから12.4mmHgに有意に下降した。術後24か月

後の眼圧コントロール率は基準1で原発開放隅角緑内障81.3%、正常眼圧緑内障46.7%、基準2では同じく79.4%と46.7%であった。前房フレア値は術後1日目に一過性に上昇したが術後3日では有意差のないレベルに低下していた。前房深度の減少は4週間まで認められた。角膜内皮細胞は24日次後に有意の減少を認めた。この結果、EX-PRESSミニシャントの有用性と留意点が明らかになった。

#### (2)手術と薬物治療の眼圧体位変動に及ぼす影響の相違

機能性濾過胞を有する眼では眼圧体位変動が薬物治療例に比して有意に小さいことを見出した(図1)。これは手術による眼圧下降がより長期にわたり視野に好影響を与えることを示唆する重要な成果である。

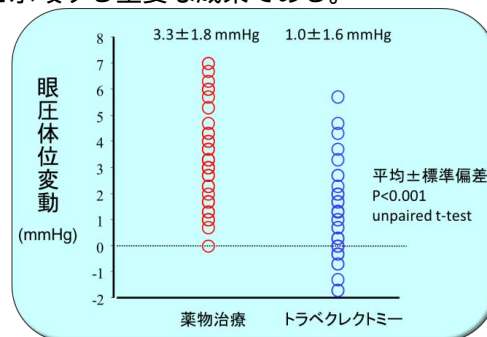


図1 薬物治療眼と濾過手術眼の眼圧体位変動比較

なお、本研究に関連して、Icare home 眼圧計を用いた眼圧測定値の信頼性を Goldmann 圧平眼圧計との比較、医師測定眼圧と患者測定眼圧との比較等により検討し、同眼圧計が自己測定可能な眼圧計として適していることを見出した。

#### (3)長期管理例の成績と予後因子解析

15年以上の長期管理例による検討  
手術治療群では、視野進行速度の指標である MD slope が術前 $-0.86 \pm 0.51$ dB/年から術後 $-0.19 \pm 0.20$ dB/年に大幅に改善した( $p < 0.001$ )。薬物治療群(プロスタグランジン関連薬(PG)投与で15%以上眼圧下降例)では、MD slope が PG 投与前 $-0.52 \pm 0.37$ dB/年から投与後 $-0.31 \pm 0.30$ dB/年に有意に改善した( $p = 0.019$ )。MD slope の改善に関連する因子として、介入前眼圧の高いこと、介入後眼圧の低いこと、眼圧下降率の大きいこと、介入前 MD slope の急峻なことが選択された。この結果、緑内

障管理における手術の有用性が明らかにされるとともに、眼圧下降の重要性が強く示唆された。なお、本研究に関連して、平均 18 年間薬物使用により観察した正常眼圧緑内障データから視神経乳頭出血と経過中眼圧標準偏差が重要な予後因子であることを見出した。

#### 前視野緑内障の経時的視野障害発現率の検討

117 例 117 眼が対象となった。経過中の眼圧 (mmHg) は  $13.1 \pm 1.6$  (9.7-16.7) (平均  $\pm$  標準偏差 (レンジ)) であった。68 眼 (58%) が経過中に視野障害を発現した。前視野緑内障が視野異常を発現する確率は 10 年で  $44.1 \pm 4.7\%$  (予測確率  $\pm$  標準誤差) 20 年で  $73.8 \pm 5.8\%$  と計算された (図 2)。視神経乳頭出血が重要な予後因子であることが判明した。この結果は長寿社会を迎えた我が国において長期的視点から緑内障患者を管理する上で重要な成果である。

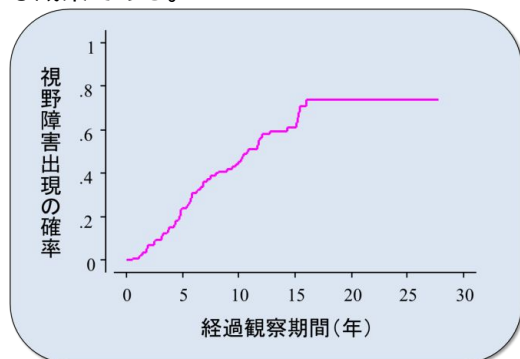


図 2 正常眼圧前視野緑内障の視野障害出現率

#### (4) 濾過胞感染の予防及び予後改善に関する基礎研究

全 178 回の培養のうち、48 回 (27.3%) で、細菌が検出された。44 眼のうち 30 眼 (68.2%) は 1 回以上陽性であった。菌種では、*Staphylococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* などが検出された。季節では秋と冬に多かった。このデータは濾過胞感染症の予防に関する重要な基礎データとなる。

本研究に関連して、日本緑内障学会濾過胞感染共同研究データから濾過胞感染の季節別発症率を検討し、日本では冬季に多く、8 月から 11 月にかけて少ないことを示した。

#### (5) 既存データの二次利用による濾過胞の経時的形態変化の研究

濾過胞感染後の 57 例 57 眼を対象とした。濾過胞の広がり (角膜輪部での広がり並びに奥への広がり) は stage III 感染症で有意に小さくなることが示された。また、stage III 感染症では濾過胞壁の厚みも増すことが分かった。多変量解析によっても stage III 感染症は濾過胞機能に有意の悪影響を与える因子であることが判明した。このことは緑内障管理において仮に感染症が発生したとしても初期に治療することの重要性を示唆するものである。(6) 眼底写真画像処理による自動早期診断の研究

DCNN 法を用いることで NFLD の検出力が向上することが示された。この結果はスクリーニング機会で撮られた眼底写真からの緑内障の早期自動化診断に道を開くものである。

#### (7) OCT による早期診断

77 眼のうち 10 眼 (13%) で視野異常が出現した。視野異常出現例では非出現例に比較して、黄斑部神経節細胞層/内網状層 (mGCIPL) の下側と耳下側および乳頭周囲網膜神経線維層 (cpRNFL) の 7-8 時方向が診断時からより薄かった。また、同部位は 3 年間でさらに薄くなっていた。経過中の眼圧は視野異常出現例で  $15.2 \pm 2.0$  mmHg (平均  $\pm$  標準偏差) 非出現例で  $13.5 \pm 2.6$  mmHg であり、有意差 ( $p=0.042$ ) を認めた。このことは、緑内障早期発見における OCT 画像の重要性を示唆するとともに、早期からの眼圧のより厳密な管理の重要性を改めて示す結果である。

#### (8) 正常眼圧緑内障における高度視機能障害の発生率

対象は 382 例の正常眼圧緑内障である。診断時既に 18 例 (4.7%) は片眼性の失明状態であった。最終的に 34 例が片眼性の失明、5 眼が両眼性の失明と判定された。20 年後の片眼失明率を  $9.9 \pm 1.9\%$ 、両眼失明率  $1.4 \pm 0.8\%$  と推定した。Cox 比例ハザードモデルにより、失明への進行が診断時の低視力、診断時の視野変化が強いこと、経過中の点眼の変更が多いことと関連していた。この研究成果は今後の緑内障による失明回避に向けての重要なデータである。



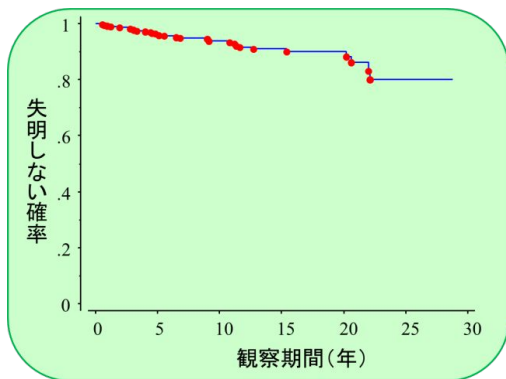


図3 正常眼圧緑内障の経時的片眼失明率

(9)日本緑内障学会濾過胞感染全国共同研究における高度視機能障害の研究

濾過胞感染の発症率(5年後)を  $2.6 \pm 0.7\%$  (予測確率  $\pm$  標準誤差) と推定した。濾過胞感染発症眼における失明率(視力 0.04 以下)は 14% と推定された。他の条件も併せ、濾過胞感染による失明率を 0.24-0.36% (5年) と推定した。この結果は緑内障眼における濾過手術適応決定の際の重要なデータとなる。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](22件うち、主要13件を記載)

1. Oie S, Ishida K, Yamamoto T: The impact of intraocular pressure reduction on progressive visual field in normal tension glaucoma followed over 15 years. Jpn J Ophthalmol (*in press*) 査読あり

2. Ishida K, Moroto N, Murata K, Yamamoto T: Effect of glaucoma implant surgery on intraocular pressure reduction, flare count, anterior chamber depth, and corneal endothelium in primary open-angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol. 2017 Apr 3. doi: 10.1007/s10384-017-0512-2. [Epub ahead of print] 査読あり

3. Takagi D, Sawada A, Yamamoto T: Evaluation of a new rebound self-tonometer Icare HOME: comparison with Goldmann applanation tonometer. J Glaucoma 2017 Mar 31. doi: 10.1097/IJG.0000000000000674. [Epub ahead of print] 査読あり

4. Inuzuka H, Kawase K, Sawada A, Kokuzawa S, Ishida K, Yamamoto T: Development of glaucomatous visual field defects in preperimetric glaucoma patients within 3 years of diagnosis. J Glaucoma 25(6):

e591-e595, 2016 doi:

10.1097/IJG.0000000000000260 査読あり

5. Takahashi N, Sawada A, Mochizuki K, Katada T, Yamamoto T: Fluctuations of bacteria on bleb surface after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. J Glaucoma 25(5): 433-439, 2016. doi:

10.1097/IJG.0000000000000347 査読あり

6. Sagara H, Yamamoto T, Sekiryu T, Ogasawara M, Toshiro Tango T: Seasonal variation in bleb-related infection in Japan: the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection Report 3. J Glaucoma 25(1):8-13, 2016 doi:

10.1097/IJG.0000000000000347 査読あり

7. Sawada A, Kuwayama Y, Yamamoto T:

Changes in filtering bleb morphology after bleb-related infection. Jpn J Ophthalmol 59(5):312-317, 2015 doi:

10.1007/s10384-015-0398-9 査読あり

8. Sawada A, Rivera JA, Takagi D, Nishida T, Yamamoto T: Progression to legal blindness in patients with normal tension glaucoma: hospital-based study. Invest Ophthalmol Vis Sci 56(6):3635-3641, 2015 doi:10.1167/iovs.14-16093 査読あり

9. Komori S, Ishida K, Yamamoto T: Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year mean follow-up. Graefes Arch Clin Experimental Ophthalmol 252(12):1963-1970, 2014 doi:

10.1007/s00417-014-2767-3 査読あり

10. Yamada H, Sawada A, Kuwayama Y, Yamamoto T: Blindness following bleb-related infection in open angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol 58(6):490-495, 2014 doi:

10.1007/s10384-014-0346-0 査読あり

11. Sawada A, Yamada H, Yamamoto Y, Yamamoto T: Intraocular pressure alteration after visual field testing. Jpn J Ophthalmol 58(5):429-434, 2014 doi:

10.1007/s10384-014-0332-6 査読あり

12. Muramatsu C, Hatanaka Y, Ishida K, Sawada A, Yamamoto T, Fujita H: Preliminary

study on differentiation between glaucomatous and non-glaucomatous eyes on stereo fundus images using cup gradient models. Proceedings of SPIE 9035 903533-1 ~ 903533-6, 2014 査読あり

13. Inuzuka H, Kawase K, Yamada H, Ohie S, Kokuzawa S, Yamamoto T: Macular ganglion cell complex thickness in glaucoma with superior or inferior visual hemifield defects. J Glaucoma

〔学会発表〕(計 73 件 : うち、招待講演の一部 11 件を記載)

1. Yamamoto T: What we have learned from mitomycin C trabeculectomy. 2017 Spring Meeting of Taiwan Academy of Ophthalmology, Glaucoma symposium, 3/26/17, Taipei, Taiwan

2. Yamamoto T: Ageing and trabeculectomy. Glaucoma Research Society Meeting 2016 Seoul, 9/1/16. Seoul, Korea

3. Yamamoto T: Medical and surgical treatment of NTG. The 3rd APGC Symposium “ Update in Normal Tension Glaucoma ” , 7/15/16, Chiang Mai, Thailand

4. Yamamoto T: Visual prognosis. The 31st APAO Congress “ Normal tension glaucoma ” symposium, 3/26/16, Taipei, Taiwan

5. Yamamoto T: Estimation of blindness in glaucoma. The 31st APAO Congress “ Prevention of Blindness ” symposium, March 26, 2016, Taipei, Taiwan

6. Yamamoto T: Long-term prognosis and surgical treatment of normal tension glaucoma. WOC2016Guadalajara, Symposium “ Recent Advances in Normal Tension Glaucoma ” , 2/6/16, Guadalajara, Mexico

7. Yamamoto T: Visual field progression in normal tension glaucoma with IOP equal to or less than 15mmHg. The 2nd Congress of ASEAN Ophthalmology Society. 10/29/15. Hanoi, Vietnam

8. Yamamoto T: IOP variability and risk of glaucoma progression. The 6th World Glaucoma Congress, Course: IOP variability in clinical practice: What you should be

doing now. 6/7/15. Hong Kong

9. Yamamoto T: Trabeculectomy update. The 30th APAO Congress APGS symposium ‘ Glaucoma Surgery ’ , 4/2/15, Guangzhou, China

10. Yamamoto T: Surgical outcome of normal tension glaucoma. The 2nd APGC, Glaucoma symposium “ NTG update ” 9/26/14. Hong Kong

11. Yamamoto T: Surgical treatment of normal tension glaucoma. 11th EGS Congress, Course “ Recent advances in normal tension glaucoma - Part II ”. 6/10/14. Nice, France  
〔図書〕(計 1 件)

1. Yamamoto T, Mochizuki K, Sawada A: Bleb-related endophthalmitis. In: Durand ML, Miller JW, Young LH eds.

Endophthalmitis. 139-150, 2016, Springer, Switzerland

〔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

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

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

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

澤田 明 (SAWADA, Akira)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 80293570

石田 恭子 (ISHIDA Kyoko)

東邦大学・医療センター大橋病院・准教授

研究者番号 : 80334936

石澤 聡子 (Kokuzawa Satoko)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 00362145