

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10835

研究課題名(和文) 緑内障患者の視覚的QOL維持のための形態・機能解析と個別化治療

研究課題名(英文) Individualized therapy based on the morphological and functional analysis to maintain visual quality of life for glaucomatous patients.

研究代表者

福地 健郎 (Fukuchi, Takeo)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：90240770

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)：広義原発開放隅角緑内障(POAG)患者においても視力はQOLに強く関連し、乳頭黄斑領域に相当する特定の視野感度が維持されることが必要である。En-Face処理したOCT画像から、視力が維持されている広義POAG眼の視野パターンに相当する黄斑部網膜神経線維束の残存パターンを発見し、中心10°内視野の推定が可能である。

広義POAG患者にQOL評価のためのアンケート調査VFQ-25を行いRaschスコア化、ハンフリー視野24-2/10-2を両眼で重ね合わせ(高密度重ね合わせ視野：HDIVF)、相関を調べた。HDIVFは視野からQOLを評価する指標として有用である。

研究成果の概要(英文)：Even in the patients with open angle glaucoma (OAG: primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma), major part of visual quality of life (QOL) depends on visual acuity. We found that visual field sensitivity in the papillo-macular area, had to be maintained to keep patients' visual acuity in OAG. En-face images obtained by OCT show the specific pattern of the retinal nerve fiber bundles in OAG patients with good visual acuity. Using this technic, we can estimate visual field in the central 10 degrees from the results by OCT examination.

We performed a questionnaire to evaluate visual QOL, VFQ-25, for OAG patients, and made Rasch scoring. In addition, we developed HDIVF (high density integrated visual field) score by combination of the HFA 24-2 and 10-2 results in both eye. We found that HDIVF score was one of the best indexes to evaluate visual QOL in OAG patients because of strong correlation with the Rasch score of VFQ-25.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障性視神経症 光干渉断層計(OCT) 緑内障性黄斑部障害 緑内障性視野障害 網膜神経節細胞 Quality of Life (QOL) 読書能力・運転能力 視線解析

1. 研究開始当初の背景

緑内障患者においてどのような、かつどの程度の視野障害を生ずると QOL に影響するといった研究、QOL のさらなる悪化が現在行われている眼圧下降治療をより徹底することで阻止することができるのか、という展望に立った研究はこれまでに行われたことがない。すでに視力低下が生じた原発開放隅角緑内障 (広義 POAG) 症例に手術治療を行っても術後に術前の視力を維持できる症例は少ない。臨床経過から視力の低下を予測し、より早期により積極的に手術を含めた眼圧下降治療を試みることが、現時点で唯一、可能な方法である。光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography, 以下 OCT) が臨床の場に普及し、網膜疾患だけでなく緑内障の診療の質を大きく変えた。これまで行われてきた静的視野検査と OCT による観察を組み合わせることによって形態と機能という両面から視力に注目した GON の管理が可能と考えられる。一方、後期緑内障患者では運転、読書、転落、認知機能の低下、うつ傾向、顔の認識能力などの問題が挙げられている。特に緑内障患者の運転と読書は社会的にも重要な課題である。運転や読書は視機能をより総合的に用いていると考えられ、視野欠損の領域に加えて、視線の位置や動きも重要な検討事項である。さらに総合的な分析が必要である。

2. 研究の目的

緑内障は視野という視機能を障害することによって患者の QOL (Quality of Life; 生活の質) を低下させる疾患である。つまり緑内障治療の outcome は「生涯にわたる視覚的 QOL の維持」である。したがって、この研究の目的は、1) 緑内障患者では QOL がどのように障害されているのかを明らかにすること、2) どの患者において QOL が悪化しているのかを明らかにすること、3) 視野 (機能) および眼底 (形態) 所見および経過から QOL の悪化を予測する方法を確立すること、4) 手術を含む積極的な眼圧下降治療で QOL が維持できるのかを検証すること。

3. 研究の方法

1) 「QOL のスコア化による緑内障の進行判定と個別化治療の試み: QOL という観点からみた経過観察の方法を確立する。

2) 視神経 (形態)・視野 (機能) 障害パターンによる緑内障の進行判定と個別化治療の試み: 広義 POAG 症例のうち自覚症状に直結する中心視野障害・視力低下を生ずる可能性の高い症例を視野 (機能) と OCT (形態) の結果と経過から推定する。より積極的な緑内障治療を行い、その結果を検証する。

3) QOL 維持という観点から緑内障治療の成績・効果を検証: 以上に基づいて、QOL 悪化が予想される広義 POAG 患者を特定し、緑内障に対する点眼治療、トラベキュlectミー他の手術治療によって QOL が維持されるか、

治療成績について、レトロスペクティブ、プロスペクティブの両面から検証する。

4) 緑内障患者の QOL の項目 (特に運転・読書) に関する機能解析: 緑内障患者用ドライビングシミュレータを用いて緑内障患者の運転能力と視野障害の関連、また様々な読書テストを用いた読書能力と視野障害の関連を検討する。特にアイトラッキング装置を用いて、緑内障患者と正常者における QOL に関わる「視線」の違いを検討する。

4. 研究成果

1) 緑内障の視野と QOL の関連に関する研究: 原発開放隅角緑内障 (POAG)、正常眼圧緑内障 (NTG) (あわせて広義 POAG) 患者のハンフリー視野 (HFA) と VFQ-25 による QOL スコアの関連を検討し、HFA 平均偏差 (Mean deviation, MD 値) や Visual Field Index (VFI 値) の悪化に伴い QOL スコアは低下すること、視野をクワスタ (領域) に分割した場合、クワスタ毎に QOL への影響が異なる事を報告した (Sawada H. Graefes Clin Exp Ophthalmol:2010, J Glaucoma, 2014)。さらに VFQ-25 の結果を Rasch スコア化し検討した。従来の両眼 HFA24-2 視野測定結果を重ね合わせる方法 (IVF) に加えて、両眼の 10-2 測定結果の重ね合わせる (高密度重ね合わせ視野: HDIVF) ことによって QOL スコアとの関連の高い視野スコアが得られることを発見した (梅野哲哉、第 69 回日本臨床眼科学会、名古屋、2015)。VFQ-25 Rasch スコアと HFA24-2 視野検査スコアの関連を検討し、better eye, worse eye 別に QOL を維持のための MD 値、VFI 値の境界値を推定した (図 1B: 末武亜紀、第 120 回日本眼科学会総会、仙台、2016)。

2) 緑内障患者の視力と黄斑部形態と機能変化に関する研究: 緑内障患者においても視力は QOL に強く関連し、乳頭・黄斑領域に相当する特定の視野領域の感度閾値が維持されることが必要であることを報告した (図 2A, Fukuchi T, World Glaucoma Congress, Hong Kong, 2015)。視力が維持されている緑内障の視野パターンに相当する OCT 所見を En Face 処理した画像から黄斑部神経線維の残存パターンを発見し報告した (図 2B, Fukuchi T, ARVO Annual Meeting, Seattle, 2015)。同様の方法は QOL に強く関わる中心 10° 内視野の推定に有効であることを報告した (図 2C, 飯川龍、第 121 回日本眼科学会総会、東京、2017)。

3) OCT Angiography (OCTA) による緑内障の血管変化に関する研究: OCT によって血管像を描出する方法は OCTA と呼ばれ、この数年で飛躍的に標準的検査法の一つとなった。緑内障で循環、血管の変化が生じていることに関しては古くから報告されているが、その病態、視神経障害への病院機構への関与は不明である。すでに私たちは OCTA を用いて広義 POAG 眼では視神経乳頭周囲毛細

血管網の減少し血管密度 (FD, flow density) は網膜神経層厚、視野障害と高く相関することを報告した (図 6, Igarashi R, PLoSOne, 2017). さらに広義 POAG 眼では黄斑部毛細血管網の減少があり、さらに中心窩無血管領域 (FAZ) の拡大、変形が生じており、黄斑部の視野障害と強く関連することを報告した (図 7, 五十嵐遼子、他、第 28 回日本緑内障学会、広島、2017). 現在、前視野緑内障の病期においてすでに黄斑部 FD が低下していることを発見し、分析を継続している。

4) 緑内障患者の運転機能、読書機能に関する研究：私たちは後期緑内障患者の運転能力に関して緑内障患者用ドライビングシミュレータ (GDS) を用いた研究を行い、視野欠損と事故や信号の見落としとの関係について検討し報告した (Kunimatsu-Sanuki S, et al, Br J Ophthalmol, 2017、他). 緑内障患者の読書能力について、視線解析装置を用いて黙読における視線停留、衝動性眼球運動について検討し、緑内障による視野障害との関連について検討した (図 4: Murata N, PLoSOne :2017、他).

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)

Udagawa S, Ohkubo S, Iwase A, Susuki Y, Kunimatsu-Sanuki S, Fukuchi T, et al. The effect of concentric constriction of the visual field to 10 and 15 degrees on simulated motor vehicle accidents. PLoS One. 査読有, 2018, 14;13(3):e0193767. DOI: 10.1371/journal.pone.0193767.

Igarashi R, Ochiai S, Sakaue Y, Suetake A, Iikawa R, Togano T, Miyamoto F, Miyamoto D, Fukuchi T. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary capillaries in primary open-angle and normal-tension glaucoma. PLoS One. 査読有, 2017 15;12(9):e0184301. DOI: 10.1371/journal.pone.0184301.

Kunimatsu-Sanuki S, Iwase A, Araie M, Aoki Y, Hara T, Fukuchi T, Udagawa S, Ohkubo S, et al. The role of specific visual subfields in collisions with oncoming cars during simulated driving in patients with advanced glaucoma. Br J Ophthalmol. 査読有, 2017, 101(7):896-901. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308754.

Aihara M, Adachi M, Matsuo H, Togano T, Fukuchi T, Sasaki N; JAC Study group. Additive effects and safety of fixed combination therapy with 1% brinzolamide and 0.5% timolol versus 1% dorzolamide and 0.5% timolol in prostaglandin-treated glaucoma patients. Acta Ophthalmol. 査読有, 2017 95(8):e720-e726. DOI: 10.1111/aos.13401.

Murata N, Miyamoto D, Togano T, Fukuchi T. Evaluating Silent Reading Performance with an Eye Tracking System in Patients with Glaucoma. PLoS One. 査読有, 2017 12(1):e0170230. DOI: 10.1371/journal.pone.0170230.

Yaoeda K, Fukushima A, Shirakashi M, Fukuchi T. Comparison of intraocular pressure adjusted by central corneal thickness or corneal biomechanical properties as measured in glaucomatous eyes using noncontact tonometers and the Goldmann applanation tonometer. Clin Ophthalmol. 査読有, 2016, 11;10:829-34. DOI: 10.2147/OPHTH.S106836.

Hasebe H, Matsuoka N, Terashima H, Sasaki R, Ueda E, Fukuchi T. Restoration of the Ellipsoid Zone and Visual Prognosis at 1 Year after Surgical Macular Hole Closure. J Ophthalmol. 査読有, 2016, 2016:1769794. DOI: 10.1155/2016/1769794.

Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. Ann Neurol. 査読有, 2016, 79(4):605-24. DOI: 10.1002/ana.24608.

Yoshino T, Fukuchi T, Togano T, Sakaue Y, Seki M, Tanaka T, Ueda J. Rate of progression of total, upper, and lower visual field defects in patients with open-angle glaucoma and high myopia. Jpn J Ophthalmol. 査読有, 2016, 60(2):78-85. DOI: 10.1007/s10384-016-0427-3.

Nishisako M, Meguro A, Nomura E, Yamane T, Takeuchi M, Ota M, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, et al. SLC1A1 Gene Variants and Normal Tension Glaucoma: An Association Study. *Ophthalmic Genet.* 査読有, 2016 37(2):194-200.
DOI: 10.3109/13816810.2015.1028649.

Matsuoka N, Hasebe H, Mayama T, Fukuchi T. Sub-Tenon Injections of Triamcinolone Acetonide Had Limited Effect on Cystoid Macular Edema Secondary to Nanoparticle Albumin-Bound-Paclitaxel (Abraxane). *Case Rep Ophthalmol Med.* 2015, 2015:181269.
DOI: 10.1155/2015/181269.

〔学会発表〕(計 24 件)

Takeo Fukuchi, Ryoko Igarashi, Shun Ochiai, Tetsuya Togano, Yuta Sakaue, Ryu Iikawa, Aki Suetake. "Correlation Between Foveal Avascular Zone (FAZ) Detected by OCT Angiography and Inner Retinal Thickness, or Visual Field Defects in POAG/NTG patients." 13th EGS Congress, 2018.5.19-22, イタリア・フィレンツェ

Ryu Iikawa, Tetsuya Togano, Yuta Sakaue, Aki Suetake, Ryoko Igarashi, Takeo Fukuchi. "Comparison between estimated central 10 degrees visual field from En-face imaging of Swept-Source optical coherence tomography and Humphrey 10-2 Visual Field." ARVO 2018, 2018.4.29-5.2, 米国・ボルネモア

松岡尚気、長谷部日、寺島浩子、佐藤弥生、上田恵理子、佐々木亮、吉田博光、福地健郎「黄斑円孔眼と黄斑上膜眼の領域別脈絡膜厚の検討」第 56 回日本網膜硝子体学会、2017.12.1-3, 東京

福地健郎、梅野哲哉、谷原秀信、東出朋巳、大久保真司、宇田川さち子、杉山和久、新家眞、富田剛司、松本長太、富所敦男、板谷正紀。「緑内障の構造・視野に関する前向き観察研究におけるクラスター別視野進行と乳頭出血」第 71 回日本臨床眼科学会、2017.10.12-15, 東京

本間友里恵、末武亜紀、坂上悠太、五十

嵐遼子、飯川龍、宮本大輝、福地健郎。「早期緑内障患者の中心 10° 視野障害の出現頻度とその性状、上下半視野別クラスター別検討」第 71 回日本臨床眼科学会、2017.10.12-15, 東京

Takeo Fukuchi, Ryoko Igarashi, Shun Ochiai, Tetsuya Togano, Yuta Sakaue, Ryu Iikawa, Aki Suetake, Yurie Honma. "Flow density and disappeared angle of the peripapillary capillaries quantified by OCT angiography might be structural indexes in OAG eyes." World Glaucoma Congress 2017, 2017.6.28-7.1, フィンランド・ヘルシンキ

Tetsuya Togano, Takeo Fukuchi, Aki Suetake, Ryu Iikawa, Yuta Sakaue. "Relationship Between Vfq25 Score And Mean Sensitivity Of Integrated Visual Field With Weighting Corresponding To The Location." World Glaucoma Congress 2017, 2017.6.28-7.1, フィンランド・ヘルシンキ

Ryu Iikawa, Satoshi Ueki, Tetsuhisa Hatase, Tetsuya Togano, Yuta Sakaue, Aki Suetake, Ryoko Igarashi, Daiki Miyamoto, Takeo Fukuchi. "Observation of retinal nerve fiber bundles of segmental optic nerve hypoplasia with swept-source OCT en-face imaging and comparison with SD-OCT." World Glaucoma Congress 2017, 2017.6.28-7.1, フィンランド・ヘルシンキ

Sakaue Yuta, Togano Tetsuya, Suetake Aki, Iikawa Ryu, Igarashi Ryoko, Ochiai Shun, Fukuchi Takeo. "Correlation between structure and function each cluster of test points within the central 10 degrees in glaucoma" ARVO 2017, 2017.5.7-11, 米国・ボルネモア

Murata Noriaki, Miyamoto Daiki, Tetsuya Togano, Fukuchi Takeo. "Relationship between Silent Reading Performance and Clustered Visual Field in Patients with Glaucoma." ARVO 2017, 2017.5.7-11, 米国・ボルネモア

落合竣、五十嵐遼子、坂上悠太、末武亜紀、飯川龍、本間友里恵、宮本大輝、福地健郎「広義・原発開放隅角緑内障眼における OCT Angiography を用いた中心窩無血管領域と網膜内層厚および視野と

の関係」第 28 回日本緑内障学会、
2017.9.29-10.1、広島

宮本大輝、坂上悠太、末武亜紀、飯川龍、
五十嵐遼子、榎野哲哉、間聡美、本間友
里恵、福地健郎「Ocular Response
Analyzer®を用いた緑内障病型別での角
膜ヒステリシスの検討」第 28 回日本緑
内障学会、2017.9.29-10.1、広島

福地健郎、坂上悠太、榎野哲哉、末武亜
紀、飯川 龍、五十嵐遼子、落合竣「広
義・原発開放隅角緑内障眼の中心窩視機
能の指標としての黄斑部網膜内層厚測
定」第 70 回日本臨床眼科学会、
2016.11.3-6、京都

本間友里恵、石井雅子、張替涼子、福地
健郎「緑内障患者の読書のニーズと拡大
読書器の指導・処方状況」第 57 回日本
視能矯正学会、2016.10.15-16、大阪

福地健郎、落合 竣、五十嵐遼子、飯川
龍、榎野哲哉、坂上悠太、末武亜紀「広
義・原発開放隅角緑内障の OCT
angiography による黄斑部血管密度と、
網膜内層厚、視野感度閾値の相関」第 27
回日本緑内障学会、2016.9.17-19、横浜

落合竣、榎野哲哉、末武亜紀、飯川龍、
本間友里恵、宮本大輝、福地健郎「広義・
原発開放隅角緑内障眼における OCT
Angiography を用いた乳頭周囲毛細血管
網の観察 第二報」第 27 回日本緑内障
学会、2016.9.17-19、横浜

村田憲章、宮本大輝、榎野哲哉、末武亜
紀、本間友里恵、福地健郎「緑内障患者
の読書能力と Humphrey 視野 10-2 部位別
感度の関係性」第 27 回日本緑内障学会、
2016.9.17-19、横浜

Fukuchi Takeo, Ochiai Shun, Sakaue
Yuta, Togano Tetsuya, Suetake Aki,
Igarashi Ryoko. “Measurements of the
Inner Macular Thickness As an
Indicator to Evaluate Foveal Visual
Function in Openangle Glaucoma.” ARVO
2016, 2016.5.1-4, 米国・シアトル

Ryu Iikawa, Satoshi Ueki, Tetsuhisa
Hatase, Tetsuya Togano, Daiki
Miyamoto, Takeo Fukuchi. “En-face
Imaging of Swept-Source Optical
Coherence Tomography of Segmental
Optic Nerve Hypoplasia.” ARVO 2016,
2016.5.1-4, 米国・シアトル

Murata Noriaki, Togano Tetsuya,
Fukuchi Takeo. “Evaluating Silent

Reading Performance with the Eye
Tracking System in Patients with
Glaucoma.” ARVO 2016, 2016.5.1-4, 米
国・シアトル

21 Takeo Fukuchi, Shun Ochiai, Yuta
Sakaue, Tetsuya Togano, Ryoko
Igarashi, Aki Suetake.

“Cluster Classification of HFA 10-2
Test Points and the Relationship
between Structure and Function in
Glaucoma.” 12th EGS Congress,
2016.6.19-22, チェコ・プラハ

22 末武亜紀、榎野哲哉、福地健郎、澤田英
子「VFQ-25 ラッシュスコアによる緑内障
患者の QOL と視野指標との関係」第 120
回日本眼科学会総会、2016.4.7-10、山
形

23 Takeo Fukuchi, Tetsuya Togano, Yuuta
Sakae, Miho Hirashima, Ryoko Igarashi,
Takaiko Yoshino. “The Features of
Glaucomatous Retinal Nerve Fiber
Bundles Observed by En-face
Swept-Source Optical Coherence
Tomography.” ARVO 2015, 2015.5.3-7,
米国・デンバー

24 Takeo Fukuchi, Yurie Honma, Tetsuya
Togano, Yuta Sakaue, Miho Hirashima,
Ryoko Igarashi, Takaiko Yoshino,
Daiki Miyamoto. “Cluster
classification of HFA 10-2 test points
based on their correlation with the
foveal threshold.” World Glaucoma
Congress 2015, 2015.6.6-9, 香港

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福地 健郎 (FUKUCHI, Takeo)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：90240770

(2) 研究分担者

長谷部 日 (HASEBE Hiruma)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：30535167

梅野 哲哉 (TOGAN0 Tetsuna)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：70568550

松岡 尚気 (MATSUOKA Naoki)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：70646265

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()