

令和元年5月28日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10840

研究課題名(和文) 緑内障患者における睡眠障害の研究

研究課題名(英文) Research on sleep disorders in glaucoma patients

研究代表者

三木 篤也 (Miki, Atsuya)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30437404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：診察時の眼圧が正常であるにもかかわらず進行性の緑内障20例に対し、コンタクトレンズセンサーによる24時間眼圧変動測定と、睡眠中酸素飽和度モニタリングを行った。データ取得が可能であった19例のうち、17例は診察時間外に眼圧ピークを認めた。19例のうち1例で睡眠時無呼吸症候群が発見された。これらの結果により、正常眼圧での進行性の緑内障においては診察時間外、特に睡眠中に眼圧ピークを迎える症例が正常者より更に多いことが分かったが、睡眠時無呼吸症候群の頻度が非常に高いとは言えなかった。また、コンタクトレンズセンサーによる持続眼圧変動測定により、一過性の角膜変形と近視化が生じることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常眼圧において進行性の緑内障では、夜間高眼圧の割合が極めて高いことが分かった。これは、24時間眼圧変動測定が緑内障診療方針決定のために必須であることを強く支持する。加えて、睡眠時無呼吸症候群がほとんど見られなかったことより、睡眠障害より眼圧変動の方が重要である可能性を示した。コンタクトレンズセンサーによる眼圧変動測定を取り入れることで、的確な治療方針決定を補助し、失明減少に貢献出来る。また、コンタクトレンズセンサーによる一過性角膜変形および近視化の病態を明らかにしたことで、血糖など種々の領域に応用されているコンタクトレンズセンサーを幅広く安全に臨床応用していく上での基礎データが得られた。

研究成果の概要(英文)：20 cases with progressive glaucoma with normal intraocular pressure (IOP) at the clinic visits underwent 24-hour IOP measurement with the contact lens sensor and oxygen saturation monitoring. 17 subjects out of 19 subjects who successfully completed the examination showed IOP peak during sleep. 1 patient was diagnosed as sleep apnea syndrome and initiated treatment in the sleep medical center. These results indicate that progressive glaucoma with normal IOP tend to show night-time IOP elevation, but did not support the hypotheses that many of the progressive normal pressure glaucoma cases have sleep apnea syndrome. Also, we found that continuous monitoring with a contact lens sensor induced transient corneal morphological changes and myopic shift.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 睡眠 眼圧変動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

緑内障は、本邦の中途失明原因の首位を占める重要な疾患である。緑内障の本態は眼圧依存性の視神経障害とそれに伴う視野障害であり、エビデンスのある唯一の治療は眼圧下降である。しかし、本邦では眼圧が正常範囲の正常眼圧緑内障が緑内障全体の72%を占め、最も多い。また、眼圧を正常範囲にコントロールしても進行する症例にしばしば遭遇する。そのため、眼圧非依存性の視神経障害があると考えられるようになった。しかし、その機序についてはよくわかっていない。

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) が緑内障の危険因子とする疫学研究が本邦を含む複数の施設から報告されており、眼圧非依存性視神経障害因子の一つと考えられる (Lin CC et al. *Ophthalmology* 2013;120:1559-1564, Shiba T et al. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1202-1208)。しかし、これまでは、有病率や無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) などの限られたパラメータの解析のみで、SAS と緑内障の病態的関連を詳しくする研究はなかった。SAS においては、無呼吸低呼吸による動脈血酸素飽和度の低下や、血圧、脈拍などの自律神経活動の変動が睡眠中に生じるが、これらによって視神経障害が悪化すると推察される。一方で、睡眠中には眼圧も起床時とは大きく変化し、その変動パターンはかなりの個人差があり、レーザー治療、手術治療、角膜厚などの様々な因子の影響を受けることが知られている (Bagga H et al. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:79-83)。SAS により眼圧の異常な変動が生じ、これが緑内障の悪化要因になっている可能性も否定出来ない。SAS と緑内障の病態的関連において、上記のような眼圧非依存性因子、眼圧依存性因子のいずれがどのように働いているのかを解明するためには、SAS と緑内障を合併する患者において、両者を継続的にモニターすることが必要である。

### 2. 研究の目的

緑内障は、本邦の中途失明原因の首位を占める疾患である。現時点でエビデンスのある唯一の緑内障治療は眼圧下降であるが、眼圧を正常にコントロールしても進行を抑制できない症例が多く見られることから、眼圧非依存性視神経障害の存在が疑われている。疫学的研究により、睡眠時無呼吸症候群が緑内障の危険因子として注目されている。本研究では、正常眼圧においても進行を認める緑内障患者において、一般眼科的検査、パルスオキシメーター測定、コンタクトレンズ型持続眼圧計を併用することにより、緑内障における睡眠中の眼圧依存性因子、眼圧非依存性因子の変動を解析し、緑内障の機序解明、新治療開発、QOL 向上に役立てることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究においては、治療により眼圧が正常範囲にコントロールされている緑内障患者を対象に、コンタクトレンズセンサーによる24時間眼圧変動測定と、パルスオキシメーターによる睡眠中酸素飽和度測定を行う。パルスオキシメーターにより、無呼吸低呼吸による動脈血酸素飽和度の低下、脈拍の乱れを捉えることが出来る。これらのスクリーニング検査により SAS が疑われる患者を対象にポリソムノグラフィー (PSG) による確定診断を行う。これにより、眼圧非依存性視神経障害を呈している疑いが強い患者群における SAS の有病率を求めることが出来、既報の SAS と緑内障の疫学的関連を再検することができる。特に、眼圧非依存性視神経障害が疑われる患者群での SAS 有病率を求めることにより、眼圧非依存性視神経障害に対する SAS の寄与をより直接的に示すことが出来る。

緑内障患者では眼圧変動パターンが健常者と異なっていることが知られているが、その病因論的背景は明確ではない。本研究では、睡眠中酸素飽和度測定とコンタクトレンズセンサーによる持続眼圧測定を同時測定することで、進行性緑内障における眼圧の日内リズムと、睡眠の質に関するデータを得ることが出来る。これにより、進行性緑内障における眼圧日内リズムの障害や、睡眠障害、およびそれら相互の関連について解析する。

また、副次的な解析として、コンタクトレンズセンサーによる24時間眼圧変動測定前後の眼圧、視機能、前眼部および後眼部の細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、形状検査 (光干涉断層計) を行う。これにより、コンタクトレンズセンサーによる24時間持続計測が眼球に与える影響を多角的に検討する。

### 4. 研究成果

本研究では、診察時の眼圧は15mmHg以下の正常低値によくコントロールされているにもかかわらず、視野検査を指標とした緑内障進行を認める症例のうち、研究参加に同意した症例20例を対象として、コンタクトレンズセンサーによる24時間持続眼圧変動測定と、パルスオキシメーターによる睡眠中持続酸素飽和度測定を行った。完全なデータ取得が可能であった19例のうち、眼圧変動のピークが外来時間帯 (午前9時から午前5時の間) にあった症例は2例しかなく、15例 (78.9%) が睡眠中にピークを迎えていた。過去の報告では、開放隅角緑内障患者の69.2% (Mansouri K et al. *British Journal of Ophthalmology*, 2011)、健常眼の70% (Agnifilli L et al. *Acta Ophthalmologica*, 2015) が夜間に眼圧ピークを記録しており、正常眼においても緑内障眼においても眼圧ピークは昼間よりも夜間が多いことは知られていた。しかし、本研究における睡眠中眼圧ピークの頻度はそれよりさらに高く、睡眠中を除いた夜間にピークを記

録した症例を含めると 84.2%もの症例が夜間に眼圧ピークを記録したことから、正常眼圧で進行を認める緑内障においては、夜間に眼圧ピークを記録する症例が特に多いことが分かった。このことは、日常臨床においても、緑内障患者に対しては診察時間帯外の眼圧変動を捉える検査が必須であり、今回使用したコンタクトレンズセンサーなどの機器がもっと幅広く利用されることが望まれることを示唆する。また、それだけでなく、正常眼圧において進行を認める緑内障においては、眼圧の日内変動リズムの障害が生じているため、正常者や一般の緑内障患者と比較しても特に夜間高眼圧の頻度が高い可能性も示唆する。このことは、より多くの緑内障患者、正常者を対象とした将来の発展的研究の課題となり得る。

一方で、パルスオキシメーターによる酸素飽和度測定により、睡眠中の酸素飽和度の落ち込みを頻回に認め、睡眠時無呼吸症候群を疑われた症例は 19 例中 1 例しかなかった。この 1 例は、睡眠医療センターでの睡眠時ポリソムノグラフィー検査により、睡眠時無呼吸症候群と診断され、治療を開始された。既報では、西洋人での睡眠時無呼吸症候群における緑内障の有病率は 7.2%であり、西洋人の一般人口における緑内障有病率(2%)より高く、睡眠時無呼吸症候群と緑内障の関連を示唆するとされている(Mojon DS et al. Ophthalmology 1999)。しかし、進行性の緑内障の側から睡眠時無呼吸症候群合併率を検討した今回の検討では、進行性緑内障眼における睡眠時無呼吸症候群の有病率(5.3%)は、日本人一般人口における睡眠時無呼吸症候群の有病率(男性 9%、女性 2.8%、Tanigawa et al. Hypertens Res, 2004, Cui R et al. Hypertens Res, 2008)と比べて特に高いとは言えず、進行性緑内障の眼圧非依存性因子として睡眠時無呼吸症候群があるという仮説を支持する結果とはならなかった。睡眠時無呼吸症候群の症例が少なかったため、ポリソムノグラフィー検査のパラメータと、眼圧変動との相関分析を行うことは出来なかった。以上より、本研究では、正常眼圧で進行性の緑内障において眼圧の日内リズムが障害されている可能性が示されたが、睡眠そのものが障害されている証拠は得られなかった。

また、本研究において 24 時間持続眼圧変動測定を行った患者においては、平均 0.8 ジオプターの近視化が生じた。近視化は一時的なものであり、すべての症例で数日以内に測定前のレベルに戻った。これは、コンタクトレンズ連続装用による中央部角膜曲率の急峻化と、中間周辺部角膜の平坦化によるものであることが分かった。現在、眼圧に限らず、血糖など様々な医療情報のコンタクトレンズセンサーによる持続モニタリングが研究されている。本研究における、コンタクトレンズセンサーによる眼球形状への影響の研究は、眼圧に限らず、今後多種多様なコンタクトレンズセンサーを開発、改良する上での基礎データとなる。コンタクトレンズセンサーは今後ウェアラブルデバイスとして幅広い医学領域に応用されていく可能性が高い。本研究は、その際にコンタクトレンズセンサー安全に臨床に応用する際の基礎データとなる。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 三木篤也：真の眼圧の探求、OCC (Osaka Clinical Conference) 2019 年 3 月、大阪
2. 雲井美帆、三木篤也、前田直之、西田幸二：24 時間眼圧測定コンタクトレンズ装用に伴う近視化、日本眼科学会総会、2018 年 4 月、大阪
3. Miho Kumoi, Atsuya Miki, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida: Transient myopic shift after 24-hour monitoring of IOP-related profile using a contact lens sensor, Asia Pacific Academy of Ophthalmology, 2018 年 2 月、香港
4. 雲井美帆、三木篤也、臼井審一、松下賢治、西田幸二：トリガーフィッシュの使用経験、大阪眼科集談会、2016 年 12 月、大阪
5. 三木篤也：OCT だけじゃない緑内障デジタル診断、OCC (Osaka Clinical Conference) 2016 年 11 月、大阪

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：三上 章良

ローマ字氏名：Akira Mikami

所属研究機関名：大阪府立大学

部局名：総合リハビリテーション学研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：60301272

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。