

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592034

研究課題名（和文） 極早期緑内障の網膜神経線維層欠損の構造的および機能的解析による病態解明

研究課題名（英文） Pathological clarification of glaucoma by structural and functional evaluation of retinal nerve fiber layer defects

研究代表者

大久保 真司（OHKUBO SHINJI）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：90362003

研究成果の概要（和文）：

網膜神経線維層欠損があるが、通常の視野検査にて異常のない極早期緑内障症例の構造と機能に関して検討した。眼底対応小視標視野計は極早期緑内障の検出に有用であった。眼底対応視野計と光干渉断層計を用いることにより網膜神経線維層欠損の構造と機能が明らかになった。網膜神経線維層欠損にも深い部位と浅い部位が存在し、深い部位（神経線維層のより薄い部位）に感度低下があることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

We evaluated structure and function of glaucoma subjects with localized retinal nerve fiber layer defects not accompanied by a perimetric defect according to standard automated perimetry (pre-perimetric glaucoma). Fundus-oriented small-target perimetry was a useful method to detect visual field abnormalities in pre-perimetric glaucoma. The relationship of structure and function of the retinal nerve fiber layer defect was clarified by using fundus-oriented perimetry and optical coherence tomography. Deep defect parts and shallow defect parts are present in a retinal nerve fiber layer defect and it became clear that there was visual field sensitivity depression in the deep defect part of the retinal nerve fiber layer defect.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：緑内障

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：極早期緑内障，網膜神経線維層欠損，光干渉断層計，視野

1. 研究開始当初の背景

緑内障は自覚症状に乏しい疾患で、発見されたときにはかなりの範囲の視野が失われていることが多い。治療は研究レベルでは神経保護、再生などが行われているが、臨床の現場では進行予防のみが唯一エビデンスとして認められているものである。そのため早期診断・早期管理が重要になってくる。通常緑内障は視野変化に先行して、視神経乳頭や網膜神経線維層に異常が認められるとされている。よって眼底に明らかな網膜神経線維層欠損が見られるも、通常の視野計では異常を検出できないこともある。一方、通常の静的視野検査で $-5\sim-10\text{dB}$ の感度低下を示す部位では既に網膜神経節細胞の $20\sim40\%$ が障害されていることが明らかにされている。このため従来のゴールドマン視野やハンフリー視野に代わり早期診断を目的として様々な視野計が開発され結果が報告されている。これらはより早期に障害が現れる青錐体や網膜神経節細胞の中でもM細胞系などを選択的にターゲットにすることにより、早期視野変化を検出することを目的としている。しかし、極早期緑内障では、異常部位が非常に限局するために、構造的にも機能的にもとらえられていない可能性もある。通常の静的視野計は6度間隔に検査点が配置されており、極早期の緑内障では通常の検査点のみでは異常部位が検査点に含まれない可能性が高く、新しく開発された視野計もその点に関してはあまり考慮されていない。視野全体を密に刺激すれば検査時間がかかり検査として使えなくなる。構造的異常部位を正しく同定し、その部位を選択的に刺激すれば極早期の視野異常を正しくとらえることができると考えた。この研究により極早期緑内障の病態が解明できる可能性があると思い研究を開始した。

2. 研究の目的

新しい光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)を用いて極早期緑内障の構造的変化を解析し、構造的に異常な部位を我々の開発した眼底対応視野計を用いて詳細に検討する。それらにより極早期緑内障における網膜神経線維層欠損の構造的および機能的変化をより早期に同定し、その関係を明らかにすることにより早期緑内障の診断および進行様式を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 極早期緑内障のタイムドメイン(TD)OCTによる網膜神経線維層欠損の検出能

明らかな網膜神経線維層欠損がみられそれに対応する視神経乳頭変化を有するが、通常の視野検査では異常がみられない極早期緑内障26例26眼における網膜神経線維層欠損(NFLD)のTD-OCTによる検出能を検討した。OCTのプリントアウトの網膜神経線維厚(RNFLT)の実測値に年齢別正常データのカラーコードを合わせたグラフを用いて、RNFLTが黄色の領域($p<5\%$)および赤色の領域($p<1\%$)を下回る範囲を求め、5%OCT-NFLDおよび1%OCT-NFLDとした。眼底写真でOCTの測定リングに対応する円でNFLDの角度を測定し、NFLDの角度毎の検出能を検討した。

(2) 極早期緑内障のTD-OCTおよびスペクトラルドメイン(SD)OCTによる網膜神経線維層欠損の検出能

明らかな網膜神経線維層欠損がみられそれに対応する視神経乳頭変化を有するが、通常の視野検査では異常がみられない極早期緑内障23例23眼および正常眼33例33眼における網膜神経線維層欠損(NFLD)のTD-OCTとSD-OCTによるNFLDの検出能を比較検討した。TD-OCTはFast RNFL Thickness(3.4)、SD-OCTはONHとRNFL3.45の2種の測定方法にて視

神経乳頭周囲網膜神経線維層厚 (RNFLT) を測定した。TSNIT グラフを用いて、RNFLT が黄色の領域 ($p < 5\%$) を下回る場合を異常とした。無赤色眼底写真で OCT の直径 3.4mm に対応する円で NFLD の角度を測定し、NFLD の角度毎の検出能を検討した。

(3) 眼底対応小視標視野計による極早期緑内障の視野異常検出

我々が開発した眼底対応小視標視野計の有用性を検討した。正常人 60 例 60 眼、原発開放隅角緑内障眼 30 例 30 眼、極早期緑内障眼 38 例 38 眼に、閾上閾値を用いた眼底対応小視標視野検査を施行し、反応しなかった点 (negative response:NR) の数/刺激した点の数 (NR 比) で評価した。

(4) 受容野に応じた偏心度別感度の正常人データベース作成

各年代別正常ボランティアに協力してもらい、視力、屈折、視野、眼軸長および眼科精密検査を行い眼科的にすべてが正常と診断した方に、視野の偏心度別の感度を測定した。

(5) 極早期緑内障の網膜神経線維層欠損の角度別 Frequency doubling technology (FDT) 検出能の検討

FDT スクリーニング C-20-5、OCT-3000 および眼底写真撮影を 3 ヶ月以内に施行。OCT は Fast RNFL Thickness (3.4) にて乳頭周囲の網膜神経線維厚 (RNFLT) を測定した。眼底写真で OCT の測定リングに対応する円で網膜神経線維層欠損 (NFLD) の角度を測定し、NFLD の角度と FDT の検出能との関係を検討した。

(6) 眼底対応視野計による極早期緑内障の検討

早期緑内障と網膜神経線維層欠損を有するが通常の視野計では検出できない極早期緑内障症例に対して眼底対応視野計を用いて OCT での菲薄化部位に対応させて視野の閾値を測定する方法を確立し測定した。

(7) 極早期緑内障の半視野における構造と

機能の関係

極早期緑内障の半視野における構造を SD-OCT を用いて、機能をハンフリー視野計およびマイクロペリメトリー 1 を用いて検討し、半視野毎の構造と機能の関係を検討した。また構造に関しては正常コントロール群と比較した。

4. 研究成果

(1) 極早期緑内障の TD-OCT による網膜神経線維層欠損の検出能

TSNIT グラフの 5%NFLD 検出感度は眼毎および NFLD 毎ともに 50%であった。1%NFLD 検出能は眼毎では 30.8%、NFLD 毎では 30%であった。5%NFLD の検出感度は、眼底写真 NFLD の角度が 20 度以上の場合、100%だったが、10 度以上 20 度未満の場合は 29.4%で、10 度未満の場合は 0%であった。1%NFLD の検出感度は、20 度以上の場合、90%だったが、20 度未満の場合は 0%であった。TD-OCT では、角度の大きい NFLD は検出可能であるが、角度の小さい NFLD は検出できないことが明らかになった。

(2) 極早期緑内障の TD-OCT および SD-OCT による網膜神経線維層欠損の検出能

NFLD 検出の TD-OCT、ONH、RNFL3.45 の感度・特異度は 48%・84.8%、96%・70%、96%・60.6%であった。TD-OCT では細かい NFLD の検出は困難であったが、SD-OCT では ONH、RNFL3.45 ともに細かい NFLD の検出感度が良好であった。しかし SD-OCT の特異度は TD-OCT に比べて劣ることが明らかになった。

(3) 眼底対応小視標視野計による極早期緑内障の視野異常検出

NR 比は、正常眼 ($1.8 \pm 1.3\%$)、極早期緑内障眼 ($9.2 \pm 10.2\%$)、開放隅角緑内障眼 ($20.6 \pm 14.1\%$) で 3 群間に有意差がみられた。また開放隅角緑内障眼では、NR 比は視野の

mean deviation 値と有意に相関した。

(4) 受容野に応じた偏心率別感度の正常人データベース作成

スクリーニングモードとして閾上閾値で視野を測定する際、同一の視標の輝度で測定することを目的にコンピューターシミュレーションした受容野の大きさに合わせた各偏心率毎の、閾値の年代別平均値と標準偏差を求めた。(図1)

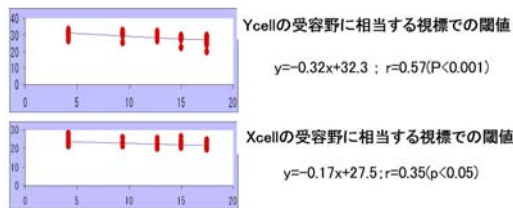


図1 受容野に相当する視標での偏心率と網膜感度との関係。受容野に応じた大きさの視標により視野全体の閾値が均一化し、一定輝度の小視標を用いる視野計での検査がより正確に行える可能性が示唆された。

(5) 極早期緑内障の網膜神経線維層欠損の角度毎 Frequency doubling technology (FDT) 検出能の検討

FDT で 1 点以上の異常点を陽性とした場合、24 眼中 13 眼 (54.2%) が陽性であった。NFLD の平均角度は FDT 陽性群 (13 眼) 23.9 ± 9.0 (標準偏差) 度に対して陰性群 (11 眼) は 10.8 ± 3.7 (標準偏差) 度と陽性群が有意に大きかった ($P < 0.01$) が、両群間で OCT の平均 RNFLT には有意差はなかった。極早期緑内障で FDT が異常の症例は NFLD の角度が大きく、正常の症例は NFLD の角度が小さいことが明らかになった。これにより極早期緑内障の構造と機能の関係の一部が明らかになった。

(6) 眼底対応視野計による極早期緑内障の検討

眼底対応視野計を用いて詳細に視野を検討したところ、網膜神経線維層欠損上でも視野に変化がみられる部位とみられない部位が存在し、その部位を OCT で観察すると、網膜

神経線維層欠損にも深い部位と浅い部位が存在し、深い部位 (神経線維層のより薄い部位) に感度低下があることが明らかになった。今後は、スペクトラルドメイン OCT に対応させた OCT 対応視野計の開発を進めて、より正確に定性的な構造と機能の関係を明らかにしたい。

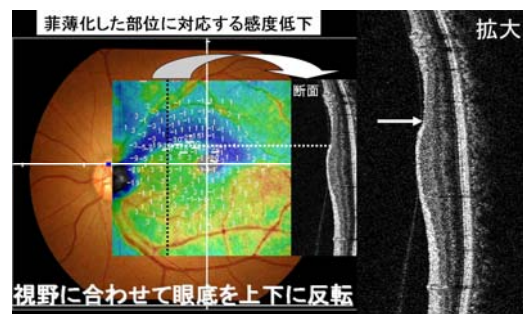


図2 OCT 対応視野計。OCT による網膜内層厚のマップに対応させて視野を測定。OCT による網膜内層厚のマップは、暗い色調の部位は正常より薄い部位である。緑色の四角に囲まれた図の中の数字は網膜感度閾値のトータル偏差。マップの暗い色調の部位に著明な感度低下がみられる。右図は点線部位の OCT 断面図。感度低下のある部位は神経線維層も網膜内層も著明に菲薄化している。

(7) 極早期緑内障の半視野における構造と機能の関係

極早期緑内障群において網膜神経線維層欠損がある半網膜は、正常群に比べ構造は障害されていた。極早期緑内障群において網膜神経線維層欠損がある半視野は、網膜神経線維層欠損がない半視野に比べ、機能も構造もより障害されていた。しかし、格子状に測定した神経線維層の厚みとその部位の感度は、相関がみられなかった。今後部位毎の構造と機能が相関するかより詳細に検討していく予定である。

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4件)

- ① Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K, Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. J Glaucoma, 20(2011), 252-259, 査読あり
- ② Nitta K, Sugiyama K, Higashide T, Ohkubo S, Tanahashi T, Kitazawa Y. Does the Enlargement of Retinal Nerve Fiber Layer Defects Relate to Disc Hemorrhage or Progressive Visual Field Loss in Normal-tension Glaucoma?, J Glaucoma, 20(2011), 189-195, 査読あり
- ③ Hirasawa H, Tomidokoro A, Araie M, Konno S, Saito H, Iwase A, Shirakashi M, Abe H, Ohkubo S, Sugiyama K, Ootani T, Kishi S, Matsushita K, Maeda N, Hangai M, Yoshimura N. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness determined by spectral-domain optical coherence tomography in ophthalmologically normal eyes. Arch Ophthalmol, 128(2010), 1420-1426, 査読あり
- ④ Nagata A, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. In Vivo Quantitative Evaluation of Rat Retinal Nerve Fiber Layer Using

Optical Coherence Tomography.

Invest Ophthalmol Vis Sci.,

50(2009), 2809-2815, 査読あり

[学会発表] (計8件)

- ① 大久保真司, 東出朋巳, 武田久, 川口千晶, 杉山和久. Preperimetric glaucoma における2種の光干渉断層計による網膜神経線維層欠損の検出能. 第64回日本臨床眼科学会, 2010年11月12日, ポートピアホテル(兵庫県)
- ② Tomomi Higashide, Atsushi Nagata, Masatsugu Nakamura, Naruhiro Ishida, Hisashi Takeda, Shinji Ohkubo, Kazuhisa Sugiyama. In vivo Evaluation of Thickness Changes of Retinal Layers after Intravitreal Injection of Endothelin-1 in Rat Eye. ARVO Annual Meeting 2010 May 3rd 2010, Fort Lauderdale (U.S.A.)
- ③ 川口千晶, 大久保真司, 東出朋巳, 武田久, 川口一朗, 中谷雄介, 杉山和久. 極早期緑内障における上下半視野での網膜神経線維層厚と中心視野障害の検討. 第114回日本眼科学会総会, 2010年4月16日, 名古屋国際会議場(愛知県)
- ④ 大久保真司, 東出朋巳, 武田久, 杉山和久, 岩瀬愛子. FDTによるPreperimetric glaucomaの視野異常検出能と網膜神経線維層欠損の関係. 第20回日本緑内障学会. 2009年11月14日, 沖縄コンベンションセンター(沖縄県)
- ⑤ 中谷雄介, 大久保真司, 武田久, 東出朋巳, 杉山和久. Spectral domain OCTの黄斑部網膜厚と乳頭周囲網膜神経線維厚の早期緑内障検出能. 第63回日本臨床眼科学会, 2009年10月11日, 福岡国際会議場(福岡県)

- ⑥ 中谷雄介, 大久保真司, 東出朋巳,
宇田川さち子, 樋口香里, 杉山和久.
Preperimetric glaucoma に対する中心視
野検査の視野異常検出能. 第 62 回日本
臨床眼科学会 (専門別研究会: 視野
研究会), 2008 年 10 月 23 日, 東京
国際フォーラム (東京都)
- ⑦ 大久保真司, 東出朋巳, 武田久, 中谷
雄介, 岩瀬愛子, 可児一孝, 杉山和久,
島田賢. コーワ AP-6000 による眼底像
視野検査の Preperimetric glaucoma に対
する視野異常検出能. 第 112 回日本眼
科学会総会, 2008 年 4 月 17 日, パ
シフィコ横浜 (神奈川県)
- ⑧ 中谷雄介, 大久保真司, 東出朋巳, 岩
瀬愛子, 可児一孝, 杉山和久. 眼底対
応小視標視野計による正常人の閾値測定
— 偏心度と年齢による検討 —. 第 112
回日本眼科学会総会, 2008 年 4 月 17
日, パシフィコ横浜 (神奈川県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保 真司 (OHKUBO SHINJI)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号: 90362003

(2) 連携研究者

杉山 和久 (SUGIYAMA KAZUHISA)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 80179168

東出 朋巳 (HIGASHIDE TOMOMI)
金沢大学・附属病院・講師
研究者番号: 20291370