

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月28日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592247

研究課題名（和文）

新しい緑内障診断法の確立に関する研究

研究課題名（英文）

A study on establishment of new glaucoma diagnostic technologies.

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

研究成果の概要（和文）：我々は、スペクトラルドメイン光干渉断層計を用いて初めて計測可能となった黄斑部網膜内層厚が、緑内障の早期診断に有用であることを示した。また、緑内障眼に対する黄斑部網膜内層厚測定は、緑内障の進行予後をも予測できる、すぐれた検査法であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We have demonstrated that the inner layer thickness of macular area retina, which had been enabled to be measured for the first time by spectral-domain optical coherence tomography, is a promising structural parameter for detecting early glaucoma, even in preperimetric condition. In addition, this structural parameter has been suggested to be useful for predicting prognosis of visual field progression in glaucoma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：緑内障、臨床研究

1. 研究開始当初の背景

緑内障性視神経障害の特徴は、他の視神経疾患と異なり特異的な乳頭陥凹を呈することである。しかしながらこの乳頭変化の成立機序については不明な点も多い。これまでの多くの実験緑内障や原発開放隅角緑内障あるいは正常眼圧緑内障剖検眼などの検索から、視神経乳頭部、特に篩板部において神経節細胞の軸索、いわゆる神経線維が障害されることから緑内障性視神経障害が始まることは基本的な事実として認識されている。

一方、緑内障による網膜神経線維の脱落は、

網膜神経線維層の菲薄化としてあらわれ、臨床的に緑内障の極早期変化として注目されている。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、測定再現性もよかつたとの報告があり注目されている。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る。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新しい緑内障診断法として、緑内障で最も早期に障害が生じる部位の一つと想定される黄斑部網膜内層厚を生体計測的に把握し、視神経症としての緑内障を、視野検査をすることなく診断を可能とする技術を開発、確立することにある。

3. 研究の方法

(1) 原発開放隅角緑内障(広義)と診断された緑内障患者50人50眼と年齢、性別の割合、屈折異常度数をマッチさせた正常対照者25人25眼を研究の対象とした。研究の内容とプロトコールは東邦大学医療センター大橋病院倫理委員会にてあらかじめ承認を受けた。すべての対象者に対し、病歴、家族歴の聴取、視力検査、屈折検査、細隙灯生体顕微鏡検査、隅角鏡検査、ゴールドマン圧平眼圧計による眼圧検査、散瞳下立体眼底検査を行い、かつ標準的自動視野計(ハンフリー自動視野計)のプログラム中心30-2か24-2にて静的量的視野測定を行った。緑内障患者が緑内障と診断を受けてから今回の臨床研究にエントリーされるまでの期間は平均35.1ヶ月であった。本研究における緑内障患者の組み入れ基準は以下の通りである。①両眼正常開放隅角である、②眼底の立体的観察により、垂直の陥凹・乳頭径比が0.7を越える緑内障性視神経乳頭変化がみとめられ(緑内障に特徴的な乳頭辺縁部萎縮あるいは網膜神経線維層欠損の存在)かつ乳頭障害部位に一致して、静的量的視野測定にて半視野(上半分あるいは下半分)のみの欠損があり、対する半視野には欠損がなく、一見正常であるもの、③矯正視力が0.7以上で軽度の白内障以外は強い中間透光体混濁はなく、屈折異常が-6ジオプリーから+3ジオプリーの間である、こととした。さらに、すべての緑内障患者は組み入れ時点ですでに複数回の自動視野測定検査の経験があり再現性のある信頼性のある視野結果(固視異常<20%、偽陽性・偽陰性率<33%)が得られていること、評価対象とした視野検査結果とスペクトラルドメイン光干渉断層計による眼底検査までの期間が3ヶ月以内であることとした。また、除外基準として、眼内手術の既往のある眼、ぶどう膜炎、眼外傷など、続発性高眼圧の既往あるいはそれが疑われる病態のある眼、緑内障以外に眼内に特に網膜に疾患のある眼、視野異常を来たしうる緑内障以外の視神経疾患(脱髄疾患、頭蓋内占拠性病変等)のある眼は除外した。さらに、ステロ

イド薬あるいはジゴキシン等、眼圧や色覚に影響を与える薬物を内服中の者は対象から除外した。両眼とも組み入れ基準に合致し除外基準に抵触しない場合は、無作為に1眼を選択した。

正常眼の組み入れ基準は、①両眼の眼圧がゴールドマン圧平眼圧計による測定で20mmHg以下、②両眼とも正常開放隅角、③立体的眼底観察で、正常視神経乳頭および網膜神経線維、④標準的自動視野計による静的量的視野検査にて、両眼正常視野、⑤矯正視力が0.7以上である、こととした。

以上を対象として、スペクトラルドメイン光干渉断層計にて、中心窩を中心として半径6mm以内(10度の範囲)の黄斑部網膜内層厚と同じく全網膜厚および視神経乳頭中心から3.45mm離れた部位における視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚を測定した。

(2) 早期および中期の原発開放隅角緑内障患者(広義)ならびに正常対照者77人77眼を対象として、スペクトラルドメイン光干渉断層計にて、中心窩を中心として半径6mm以内(10度の範囲)の黄斑部網膜内層厚と同じく全網膜厚および視神経乳頭中心から3.45mm離れた部位における視神経乳頭周囲の網膜神経線維層厚を測定した。視神経乳頭周囲の網膜神経線維層のうち、乳頭の耳側(黄斑部に向かう方向の線維)の網膜神経線維層厚と黄斑部網膜内層厚との相関関係について、早期および中期以降緑内障眼および正常眼において解析した。

(3) 初診時未治療で新規に正常眼圧緑内障と診断された患者において、治療開始前にスペクトラルドメイン光干渉断層計にて、黄斑部網膜内層厚(中心窩を中心として半径6mm以内(10度の範囲)が測定され、かつ標準的自動視野計による信頼性のある静的量的視野検査(固視異常<20%、偽陽性・偽陰性率<33%)が5回以上なされた31例31眼を対象とした。治療初期の黄斑部網膜内層厚の測定値(平均値、Global loss volume、Focal loss volume)が、その後の視野進行(緑内障進行)の予後予測に有用であるか否かを、初診時眼圧、屈折値、視野障害度指数(MD値およびPSD値)と伴に検討した。

4. 研究成果

(1) 緑内障眼の視野障害側半視野に対応する黄斑部網膜内層厚は、正常眼のそれと比較して有意に低値を示した。さらに、緑内障眼の正常半視野側(前視野障害期に相当すると考えられる部分)に対応する黄斑部網膜内層厚においても、正常眼のそれと比較して統計学的に有意に低い値(緑内障眼正常半視野側の平均値89.3 μ m、正常眼の平均値96.4 μ m、

P<0.001)を示した。しかもこのような有意な差は、これまで通常に評価されていた乳頭周囲の網膜神経線維層厚測定では得られなかった(緑内障正常半視野側の平均値 95.2 μm 、正常眼の平均値 103.8 μm 、 $P=0.052$)。このことから、黄斑部網膜内層厚は、緑内障において、視野検査にて障害がとらえられるより前にすでに減少が始まっており、早期緑内障検出に関する有用性は、従来より用いられてきた乳頭周囲網膜神経線維層厚と同等かそれ以上であることが明らかとなった。

(2) 緑内障において視神経乳頭の耳側部の網膜神経線維層厚と黄斑部網膜内層厚は、正常対照眼と比較して有意に低い値であった。黄斑部網膜内層厚と耳側網膜神経線維層は、早期緑内障においては、網膜神経線維層の乳頭黄斑線維部分を除いて、全てのセクターで有意な正の相関がみられた($r=0.38-0.75$)。中期以降緑内障では、乳頭黄斑線維部分も含めて、網膜神経線維層のすべての耳側セクターと黄斑部網膜内層厚は有意な正の相関をしめした($r=0.43-0.81$)。このことは、研究1)と同様に、黄斑部網膜内層厚の変化は、従来用いられてきた乳頭周囲網膜神経線維層厚の変化と緑内障早期より強く連動して変化した。特に、早期緑内障では乳頭黄斑線維が残っているにもかかわらず、黄斑部網膜内層厚は減少していることが確認され、やはり黄斑部網膜内層厚の早期緑内障検出に関する有用性は、従来より用いられてきた乳頭周囲網膜神経線維層厚と同等かそれ以上であることが明らかとなった

(3) 平均観察期間が 29.9 ヶ月の間に視野障害度指数の MD 値が回帰直線において年間 0.4dB を越えて悪化した例が 6 眼(男 4 眼、女 2 眼、平均年齢 54.8 歳)であり、悪化が 0.4dB 以内であった例が 25 眼(男 5 眼、女 20 眼、平均年齢 54.3 歳)であった。2 群間で初診時の眼圧、屈折、視野障害度指数の MD 値、PSD 値に統計学的に有意な差はなかった。しかしながら、黄斑部網膜内層厚の平均値は、視野障害の進行が強かった群で平均 73.3 μm 、ゆるやかな群で平均 81.1 μm であり、進行が早い群の方が初期黄斑部網膜内層厚はより薄い傾向があった($p=0.076$)。加えて、黄斑部網膜内層厚の Global loss volume は、視野障害の進行が強かった群で平均 27.0%、ゆるやかな群で平均 19.1% であり、進行が早い群の方が Global loss volume は統計学的に有意に大きかった($p=0.048$)。このことは、緑内障発見時に黄斑部網膜内層厚が薄いもののほど以降の視野障害の進行傾向はより早いことを意味し、黄斑部網膜内層厚は進行予後予測を行う上でも有用なパラメーターであることが判明した。

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 5 件)

- ① Girkin CA, McGwin G Jr, Sinai MJ, Sekhar GC, Figeret M, Wollstein G, Varma R, Greenfield D, Liebmann J, Araie M, Tomita G, Maeda N, Garway-Heath DF. (査読有) Variation in optic nerve head and macular structure with age and race with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2011;118(12):2403-2408.
DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.06.013
- ② Kita Y, Kita R, Nitta A, Nishimura C, Tomita G. (査読有) Glaucomatous eye macular ganglion cell complex thickness and its relation to temporal circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Jpn J Ophthalmol* 55:228-234, 2011.
DOI: 10.1007/s10384-011-0017-3
- ③ Takagi ST, Kita Y, Yagi F, Tomita G. (査読有) Macular retinal ganglion cell complex damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. *J Glaucoma*. 2011 Mar 16 (epub ahead of print).
DOI: 10.1097/IJG.0b013e31820d7e9d
- ④ Takagi S, Kita Y, Takeyama A, Tomita G: Macular retinal ganglion cell complex and its relationship to the optic nerve head topography in glaucomatous eyes with hemifield defects. *Journal of Ophthalmology*, 2011:914250, 2011. (査読有)
- ⑤ 高木誠二、富田剛司 (査読有): 視神経乳頭陥凹の立体視判定と平面視判定の比較 あたらしい眼科 26:1235-1238, 2009.

[学会発表] (計 30 件)

- ① 安楽礼子、北善幸、高木誠二、榎本暢子、富田剛司: 正常眼圧緑内障における黄斑部網膜神経節細胞複合体厚と視野進行の関連 第 22 回日本緑内障学会 秋田 2011 年 9 月 24 日.
- ② Tomita G: How to detect and confirm progression and use it to manage glaucoma. World Glaucoma Congress, Paris, France, 2011.6.30
- ③ Tomita G: When to treat normal-tension glaucoma. Asia Pacific Academy of

Ophthalmology Congress, Sydney, Australia, 2011.3.22

- ④ Tomita G: Structure changes in the stressed nerve. WGA Symposium - stressed nerve -. Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Sydney, Australia, 2011.3.22
- ⑤ Tomita G: Treatment of normal-tension glaucoma. The 13th Taipei international symposium of ophthalmology, Taipei, Taiwan, 2010. 12.4-5
- ⑥ Tomita G: Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and macular area thickness in PAC eyes. 7th Asian Angle Closure Glaucoma Club Meeting, Kuala Lumpur, Malasia, 2009.12.5

[図書] (計2件)

- ① Tomita G, Sihota R: Optic nerve head analysis In: Atlas of angle closure glaucoma Yamamoto T, Rojanapongpun P, Park KH (eds), pp54-60, Newest Medicine Publications, Seoul, 2010.
- ② 富田剛司: 緑内障診断の基本指針 専門医のための眼科診療クオリファイ 3 緑内障診断ガイド 相原 一 (編) pp2-7 中山書店、2010.

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

(2) 研究分担者

八木 文彦 (YAGI FUMIHIKO)
東邦大学・医学部・講師
研究者番号：40307765
(H21→H22：連携研究者)
北 善幸 (KITA YOSHIYUKI)
東邦大学・医学部・講師
研究者番号：30349873
(H21→H22：連携研究者)

(3) 連携研究者

該当者なし