

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462634

研究課題名(和文) 緑内障患者における前房水組成物質の網羅的解析と術後眼球形態変化について

研究課題名(英文) Structural and morphological changes after glaucoma surgery

研究代表者

石田 恭子 (ISHIDA, Kyoko)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：80334936

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)：緑内障手術が組織に与える影響について家兎眼で検討した結果、線維柱帯切除術と器具を用いたsilicone tubeおよびEX-PRESS implant手術では、組織の炎症反応が同等であり、silicone tube や EX-PRESSは生体適合性がある。EX-PRESS併用濾過手術は、術後炎症が少なく、視機能の回復が速い術式である。しかしながら、角膜内皮細胞の加齢性変化以上の減少と正常眼圧緑内障での効果に問題がある。線維柱帯切除術後の長期予後については、術前の進行速度が速い症例ほど、予後の改善(視野の安定化)には大きな眼圧下降を必要とし、術後眼圧が低い症例ほど予後が良いことを解明した。

研究成果の概要(英文)：We compared bleb survival and histology after trabeculectomy, EX-PRESS implantation, and silicone tube shunt surgery in a rabbit model. Similar outcomes were noted after glaucoma filtration surgery with or without use of either EX-PRESS or a silicone tube. Both implants appear to be relatively inert, with little difference in biocompatibility and bleb survival. We also evaluated the effect of filtering surgery using the EX-PRESS device on intraocular pressure (IOP), flare count, and corneal endothelium (CE) in primary open angle glaucoma, including normal tension glaucoma (NTG). The advantage of filtering surgery using the EX-PRESS device includes reduced inflammation and disadvantages include the loss of CE and reduced effectiveness for NTG. Furthermore, we investigated the impact of surgical or medical reduction of IOP on progressive NTG followed up over 15 years. A pressure-dependent maintenance effect of the visual field was confirmed in progressive NTG.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 緑内障手術

1. 研究開始当初の背景

本邦における40歳以上の成人の緑内障有病率は、5.0%であり、すなわち20人に1人が緑内障に罹患している計算になる。また現在の失明原因の第一位は緑内障で、これは、有病率の高さのみに原因があるだけでなく、治療法や効果にも問題があると考えられる。緑内障の進行を停止または抑制する唯一の方法は眼圧下降であり、通常、まず点眼薬治療を行い、一部の症例に対してはレーザー治療を併用するが、多剤併用薬物療法下でも、十分な眼圧下降が得られず進行する症例に対しては、緑内障手術療法を行う。しかしながら、治療による眼圧下降の必要性には、個人差があると考えられ、10年以上の長期にわたる緑内障患者の予後や治療効果について十分な検討がなされていない。また、長らく緑内障手術のゴールドスタンダードは線維柱帯切除術であった。線維柱帯切除術は、眼圧下降効果には優れているが、比較的手術侵襲が大きく合併症が多い術式であるため、一般に、薬物やレーザー治療による眼圧コントロールが不良であっても、視野が初期の間は進行するまで手術を控える傾向にあった。そのため、末期になって線維柱帯切除術を行い、例えば手術が合併症なく終わることができても、高度の視機能障害が残存し、加齢に伴う変化も加わり、失明に至る症例があった。さらに、線維柱帯切除術は結膜濾過胞が形成されることにより眼圧下降が得られるため、輪部結膜に初めから癒着が見られる症例、結膜濾過胞形成が困難な血管新生緑内障などの難治性緑内障、複数回の線維柱帯切除術が不成功に終わった症例などに対して有効な術式がなかったが、2012年からEX-PRESSおよびバルベルト緑内障インプラント手術が可能となり、手術の選択肢が広がった。しかしながら、本邦における手術成績評価が十分に行われていない。また、インプラントデバイスの臨床使用は始まったが、従来の線維柱帯切除術とEX-PRESS、チューブシャントを同時に比較した組織学的評価がなされていない。

2. 研究の目的

1) 緑内障インプラント手術後の手術成績ならびに、眼球形態や視機能、前房内炎症などの変化を検討する。2) 家兎眼における、線維柱帯切除術、EX-PRESS、チューブシャント手術の組織学的評価を行う。3) 緑内障の長期予後および治療効果について検討する。

3. 研究の方法

1) 最大認容薬物使用下にて進行し、濾過手術が必要な原発開放隅角緑内障及び正常眼圧緑内障患者に対して、インフォームドコンセントを得た後、EX-PRESS併用濾過手術を施行した。術前及び術後に、眼圧、視力、前房内炎症、角膜内皮細胞数、前房深度、眼軸長、細線灯顕微鏡検査、眼底検査を行い経過観察した。さらに、サル眼において高眼圧緑

内障モデルを作成し、血管の移動について検討した。2) 21匹の白色家兎眼に対して、線維柱帯切除術、EX-PRESS、チューブシャント手術を行い、6週間にわたり、眼圧および濾過胞の形状を観察した後、組織切片を作成し、対象、線維柱帯切除術、EX-PRESS、チューブシャント手術眼の濾過胞厚、炎症面積を測定し比較した。3) 10年以上の長期にわたって薬物及び手術加療を行った患者のデータを収集し、治療介入による予後変化、視野の進行速度を検討した。

4. 研究成果

1) EX-PRESS併用濾過手術では、線維柱帯切除及び虹彩切除が不要なため出血が少なく、術後前房内炎症が軽度で、炎症回復も早い。術後には一過性の浅前房化は認められる。しかしながら従来のゴールドスタンダードである線維柱帯切除術の術後視力回復が平均3か月であるのに対し、EX-PRESSでは、術後1か月の時点で術前と有意差のない程度まで視力は回復する。角膜内皮細胞については、加齢に伴う細胞数低下を上回る減少を認めため、今後も安全性について長期に検討する必要がある。しかしながら、ステンレス鋼製のEX-PRESSが前房内に存在しても、術後回復とともに低下した前房内フレア値は2年間にわたって再上昇することはなく、前房内のEX-PRESSが炎症を惹起することはない。眼圧下降効果については、狭義原発開放隅角緑内障では、従来の線維柱帯切除術と同等であるが、本邦に多い正常眼圧緑内障で効果が減弱する可能性が示唆された。また、サル眼において高眼圧モデルを作成し、血管の移動について検討した結果では、眼圧の上昇により網膜表層の血管は視神経乳頭内に引き込まれる形で移動する。一方、眼圧下降により、引き込まれた血管は元の位置に移動する可能性が示唆された。

2) 線維柱帯切除術、EX-PRESS、チューブシャント手術を白色家兎眼に対して施行し比較した研究では、濾過胞の生存期間や術後眼圧には3群で差はなかった。組織学的標本で濾過胞厚、炎症面積を検討した結果、対象と比較し有意な肥厚および炎症反応が見られるものの、線維柱帯切除術、EX-PRESS、チューブシャント手術の3群の組織切片には有意差はなく、ステンレス鋼製のEX-PRESS、シリコン製チューブは、生体適合性があり組織学的に安全な術式である。

3) 緑内障の治療効果および長期予後についての検討では、治療介入後の眼圧が低いほど、介入による眼圧下降率が大きいほど治療介入後の視野進行は長期にわたって抑制される。また、治療介入前の進行速度が速い症例ほど、治療介入による眼圧下降の効果が現れやすい。正常眼圧緑内障に対し長期の薬物療法を継続した場合、視野進行速度は平均-0.3dB/年程度であるが、乳頭出血出現例、平均眼圧高値例、眼圧変動が大きい症例、ア

ドヒアランス不良例で進行しやすい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 38 件)

1. Kuroda A, Enomoto N, Ishida K, Shimazawa M, Noguchi T, Horai N, Onoe H, Hara H, Tomita G. Movement of retinal vessels toward the optic nerve head after increasing intraocular pressure in monkey eyes with experimental glaucoma. *Exp Eye Res.* (査読有) 2017.162:110-115. doi:10.1016/j.exer.2017.07.012.
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.* (査読有) 61(4):2017. 334-346. doi:10.1007/s10384-017-0512-2.
3. Oie S, Ishida K, Yamamoto T. Impact of intraocular pressure reduction on visual field progression in normal-tension glaucoma followed up over 15 years. *Jpn J Ophthalmol.* (査読有) 61(4):2017.314-323. doi: 10.1007/s10384-017-0519-8.
4. 石田 恭子【緑内障手術の長期成績】EX-PRESS シャントの長期手術成績(解説/特集). *眼科手術* (査読無) 30(4) 2017. 588-593. ISSN 09146806
5. 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.* (査読有) 25(6): 2016. e591-5. doi:10.1097/IJG.0000000000000260.
6. Chaku M, Netland PA, Ishida K, Rhee DJ. Risk factors for tube exposure as a late complication of glaucoma drainage implant surgery. *Clin Ophthalmol.* (査読有) 30(10):2016. 547-53. doi:10.2147/OPHTH.S104029.
7. 石田 恭子.【緑内障手術】チューブシャント手術の現状 ロングチューブシャント手術(解説/特集) *眼科* (査読無). 58(4). 2016. 369-377. <https://webview.isho.jp/journal/detail/pdf/10.18888/J00293.2016240690>.
8. Enomoto N, Anraku A, Ishida K, Takeyama A, Yagi F, Tomita G. Size of the Optic Nerve Head and Its Relationship with the Thickness of the Macular Ganglion Cell Complex and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Primary Open Angle Glaucoma. *J Ophthalmol.* (査読有) 2015: 2015:186249. Epub doi:10.1155/2015/747302.
9. 井上賢治、藤本隆志、石田恭子、富田剛

司. EX-PRESS 併用濾過手術後の経過良好例と不良例の比較 あたらしい眼科 (査読有).

32(10).2015.1472-1476.

http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ah9atgke/2015/003210/021&name=1472-1476j&UserID=202.16.219.7&base=jamas_pdf

10. 石田 恭子.【最新の緑内障治療】チューブシャント手術 (解説/特集) あたらしい眼科 (査読無). 32(6). 2015. 805-8.

http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ah9atgke/2015/003206/007&name=0805-0812j&UserID=202.16.219.7&base=jamas_pdf

11. Komori S, Ishida K, Yamamoto T. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* (査読有) 252(12):2014. 1963-70.

doi:10.1007/s00417-014-2767-3.

12. Hatanaka Y, Nagahata Y, Muramatsu C, Okumura S, Ogohara K, Sawada A, Ishida K, Yamamoto T, Fujita H. Improved automated optic cup segmentation based on detection of blood vessel bends in retinal fundus images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* (査読有) 2014: 2014. 126-129.

doi:10.1109/EMBC.2014.6943545.

13. 石田恭子.エクспレス™(EX-PRESS™) あたらしい眼科 (査読無). 31(6): 2014. 853-854.

http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ah9atgke/2014/003106/018&name=0853-0854j&UserID=202.16.219.7&base=jamas_pdf

14. 石田恭子.エクспレス挿入のコツ 眼科手術 (査読無). 27(3): 2014.

379-382. ISSN 09146806

15. 石田恭子.術中術後 緑内障インプラント手術 臨床眼科増刊号 (査読無). 68(11): 2014. 256-261.

<https://webview.isho.jp/journal/detail/pdf/10.11477/mf.1410200062>

16. 山本哲也、石田恭子. 緑内障の診療 進行を決定する因子 *眼科* (査読無). 56(13): 2014. 1509-1514. ISSN 0016-4488. 収載誌コード J00293.

〔学会発表〕(計 40 件)

1. Kuroda A, Enomoto N, Ishida K, Shimazawa M, Noguchi T, Horai N, Onoe H, Hara H, Tomita G. Movement of retinal vessels toward the optic nerve head after increasing intraocular pressure in monkey eyes with experimental glaucoma. *World Glaucoma Congress 2017*

2. Ishida K. Positioning of the tube: where in which patient? Tube surgery- the elements. *World Glaucoma Congress at*

Helsinki 2017

3. Ishida K, Moroto N, Yamamoto T. Intraocular pressure and inflammation after Ex-press glaucoma filtration device surgery. World Ophthalmic Congress 2016.

4. Takahashi N, Yamada W, Tanaka H, Ishida K, Niimi Y, Mochizuki K, Yamamoto T. Intermediate-term outcomes of Baerveldt glaucoma implant surgery in Japanese patients. Europe Glaucoma Society Congress 2016.

5. Ishida K, Nakano Y, Ojino K, Shimazawa M, Otsuka T, Kawase K, Hara H, Yamamoto T. Evaluation of bleb characteristics after trabeculectomy, Ex-Press implantation, and tube shunt surgery. Europe Glaucoma Society Congress 2016.

6. Ishida K, Kokuzawa S, Yamamoto T. Risk factor for visual field progression in normal tension glaucoma with intraocular-pressure equal or less than 15 mmHg. The association for research in vision and ophthalmology 2015.

7. Tanaka H, Niimi Y, Ishida K, Kawase K, Yamamoto T. Surgical results and corneal endothelium loss after Baerveldt Glaucoma Implant in Japanese patients. Asia Pacific Glaucoma Congress-ISOHK 2014.

〔図書〕(計5件)

1. 石田恭子. 中山書店. 眼科マイスター. 処置と手術手技. 2017. 154-157.

2. 石田恭子. 医学書院. 緑内障治療のアップデート. 2015. 218-239

3. 石田恭子. MEDICAL VIEW. 緑内障診療クローズアップ. 緑内障シャント手術. EX-PRESS 手術 適応病態と術後管理、合併症対策. 2014. 134-139.

〔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

石田 恭子 (ISHIDA, Kyoko)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号: 80334936

(2) 研究分担者

村田 一弘 (MURATA, Kazuhiro)

岐阜大学・医学部附属病院・医員

研究者番号: 10585912

原 英彰 (HARA, Hideaki)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 20381717

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

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

嶋澤 雅光 (SHIMAZAWA Masamitsu)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号: 80381721

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()