

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601  
研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2014～2016  
課題番号：26861482  
研究課題名(和文) 正常眼圧緑内障-進行因子の解明および自然経過-

研究課題名(英文) Natural history of normal tension glaucoma

研究代表者  
坂田 礼 (Rei, Sakata)  
東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00456138  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：正常眼圧緑内障(Normal Tension Glaucoma; NTG)の有病率が高い本邦で、NTG患者を対象とした前向きコホート研究を行い、進行のリスクファクターの解析、進行までの生存時間の解析、そして自然経過(悪化速度)の解析を行った。検討対象は日本人のNTG患者90名(90眼)である。3年間の経過観察で得られた知見は以下の通りである。進行のリスクファクターとして長期の眼圧変動(眼圧の標準偏差と定義)が挙げられ、3年間で生存率は67%(進行判定は27眼)、進行群の進行速度は $-0.62\text{dB/year}$ ( $P<0.001$ )、非進行群は $-0.25\text{dB/year}$ ( $P<0.001$ )であった。

研究成果の概要(英文)：We performed a prospective cohort study on normal tension glaucoma (NTG) patients in Japan, where the prevalence of NTG is high. We explored risk factors compromising progress, the time to progression, and the deterioration rate. We enrolled 90 NTG patients (90 eyes) and studied them over 3 years. We found that long-term intraocular pressure fluctuation (the standard deviation of the pressure) was a risk factor for progression; 27 eyes (33%) progressed; and the rate of progression in these eyes was  $-0.62\text{ dB/year}$  ( $P<0.001$ ). The rate of progression in the remaining eyes was  $-0.25\text{ dB/year}$  ( $P<0.001$ ).

研究分野：緑内障

キーワード：正常眼圧緑内障 リスクファクター 生存時間 自然経過

### 1. 研究開始当初の背景

2000年から2001年にかけて岐阜県多治見市で行われた疫学調査の結果、40歳以上の日本人の開放隅角緑内障の有病率は3.9%と緑内障全体の有病率の8割を占め、そのうち眼圧が21mmHg以下の正常眼圧緑内障(normal tension glaucoma; NTG)が約9割を占めることが明らかとなった。非緑内障眼の平均眼圧14.4~14.5mmHgと比較し、緑内障眼の平均眼圧は15.2~15.4mmHgと有意に高かったが、差は1mmHg未満であったことが判明した。これまでの緑内障の典型は高眼圧を呈するもので、緑内障=眼圧が高い病態、と考えられていたが、実はそのグループは眼圧が強調された高眼圧タイプの緑内障(high tension glaucoma)ともいえる緑内障のグループに過ぎなかった。この研究結果から言えることは、日本での緑内障の本態は、眼圧が正常範囲内のNTGである、ということであり、眼圧は緑内障の主要原因ではなく、多因子の中の一つであるという認識に立たざるを得なくなった。しかしながら、それでも緑内障進行を抑制するためのエビデンスのある治療法は眼圧下降しがなく、それはNTGも例外ではない。病態と治療手段のギャップがNTGの管理方針のずれを生じさせている。日本人NTGの臨床像が明らかになっていないことも管理方針が立ちづらい原因の一つになっている。NTGの発症や進行に眼圧以外の多く因子が関与していることは多くの臨床研究から明らかであるが、診察の早い段階からそれらを特定し、進行しやすい患者に対して、早期からより一層強固な治療を行うことを可能にするためにも、日本人NTG患者を対象とした臨床研究が望まれていた。

緑内障の発症または進行のリスクファクターとして、細かく挙げればきりが無いが、日常診療で把握(検査)しやすい項目としては、  
 ・眼因子(眼圧、乳頭出血、屈折、傍乳頭脈絡膜萎縮、視野障害度、角膜厚)  
 ・全身因子(年齢、性別、身長、体重、血圧)  
 ・生活習慣因子(運動、喫煙、野菜摂取量、緑内障家族歴、睡眠時無呼吸の有無)などが挙げられる。

NTGの自然経過(悪化の割合や悪化速度)に関しては、海外からの報告(CNTGS, 2001)はあるものの、本邦からの前向き研究での報告は一例もないのが現状となっている。

この研究は、上記のような研究背景を踏まえ、日本人NTGの臨床像を把握する第一歩としてスタートした。

### 2. 研究の目的

今回は日本人の未治療NTG患者を対象とした前向きコホート研究を行い、NTGに関する下記(1)~(3)の日本発のエビデンスを確立することが目的である。

- (1)NTG進行(視野または視神経乳頭悪化)のリスクファクターの解析
- (2)NTG進行(視野または視神経乳頭悪化)までの生存時間の解析
- (3)NTGの自然経過(視野全体の悪化速度、セクター別視野の悪化速度)の解明

### 3. 研究の方法

本研究では、NTG患者の中でも平均眼圧値(15mmHg)よりも眼圧の低い患者を組み入れることにした。理由としては、眼圧因子以外の関与が示唆されているNTG像を、眼圧が低い集団で検討することで、よりはっきりさせるという狙いからである。

具体的には、眼圧は両眼とも眼圧下降剤未使用、あるいは眼圧下降剤中止後4週間以上経過後、6か月以内に測定された5回以上の眼圧のうち、1回の測定を除き最高値が15mmHg以下の患者、という組み入れ基準とした。その他の組み入れ基準と除外基準は下図の通りとした。

組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 対象: 原発開放隅角緑内障患者(広義)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 常に眼圧値が<math>\leq 21</math>mmHg以下</li> <li>■ 5回以上の測定(6か月以内)で1回の測定を除き眼圧値が<math>\leq 15</math>mmHg以下</li> </ul> </li> <li>✓ 年齢: 20歳~70歳</li> <li>✓ 視野障害の程度: MD値が<math>\geq -15</math>dBより良好(片眼も可)</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 等価球面度数が<math>\geq -9.0</math>D未満または<math>\geq +4.0</math>D以上の眼</li> <li>✓ 観血的眼手術またはレーザー治療の既往の眼</li> <li>✓ ぶどう膜炎、眼外傷、眼感染症、炎症性眼疾患の合併</li> <li>✓ 視野に影響を及ぼす網膜疾患、白内障を有する眼</li> <li>✓ 糖尿病、高血圧を合併する者</li> <li>✓ 眼圧あるいは眼血流に影響すると考えられる薬剤を使用している者</li> </ul>

### (1)データ収集と進行判定の方法

3ヶ月毎の眼圧検査、視野検査(ハンフリー視野24-2 SITA-standard) また、6ヶ月毎の画像検査(ステレオ視神経乳頭写真撮影)を行った。この研究は多施設共同研究(全国9施設)であり、データ解析センターを中央に設け、全国の施設担当者と密に連絡を取り合うことで研究を進めた。データ解析センターでは、匿名化されたすべての患者情報、視野検査結果、視神経乳頭写真を一括に管理した。データ解析センターに付随する形で、視野解析センターと乳頭判定センターを設け、各々独立した形で、視野あるいは視神経乳頭の進行判定を行った。なお、この研究における緑内障進行の定義は、ハンフリー自動視野計24-2sita-standardのGPA解析に基づく進行判定(視野進行)および/または、3名の独立した判定員による視神経乳頭の進行判定(乳頭悪化)としている。

### (2)リスクファクターの検討

NTG進行(視野悪化かつまたは視神経乳頭悪化)の有無で2群に分けた。眼圧、乳頭出血、屈折、傍乳頭脈絡膜萎縮/Disc、視野障害度、角膜厚、拡張期眼圧、推定脳脊髄圧、

篩状板圧格差、垂直 Cup/Disc、年齢、性別、BMI、血圧の各因子に関して、研究開始時の患者背景から 2 群間での比較を行った。

次に、Cox 比例ハザードモデルを用いた緑内障進行（視野悪化かつまたは視神経乳頭悪化）のリスクファクターの検討を行った。説明変数は、性別、年齢、屈折、角膜厚、拡張期眼圧、視野（MD もしくは PSD）、乳頭出血、平均眼圧、眼圧変動、垂直 Cup/Disc、傍乳頭脈絡膜萎縮/Disc、篩状板圧格差を挙げ、変数選択方法として今回は強制投入法を用いた。

最後に、アンケート調査を行った生活習慣因子（運動の有無、喫煙の有無、野菜摂取量、緑内障家族歴の有無、睡眠時無呼吸の有無）と緑内障進行の関係をフィッシャーの正確確率検定で検討した。

### (3)生命表

視野悪化かつまたは視神経乳頭悪化を「死亡」と定義し、Kaplan - Meier 法による生命表を作成した。

### (4)視野悪化速度

視野全体の悪化速度は MD (mean deviation) slope、局所セクター視野の悪化速度は TD (total deviation) slope として計算することができる。xy 関数では横軸が経過観察時間 (year)、縦軸が視野障害度を表すデシベル (dB) として表され、db/year の形で示すことが一般的であり、負の傾きが緑内障悪化の速度を意味している。本検討は、単純な回帰モデルでは正確な検討は行えないため、回帰モデルとして個人に起因する相関と個人に対する変数効果を含めることを考慮した、線形混合効果モデルを利用して計算した。局所センター視野は全体を 4 分割（1 番から 4 番まで）してそのセクターに含まれる平均 TD 値に基づいての検討を行った。

さらに、視野進行に影響する眼局所因子、全身因子を重回帰分析にて探索的に検討した。以下のモデルを作成した。

			1	1	1	1		
		1	1	1	1	1	1	
	1	1	1	2	2	2	1	1
1	1	1	2	2	2	2	■	1
4	4	4	3	3	3	3	■	4
	4	4	4	3	3	3	4	4
		4	4	4	4	4	4	
			4	4	4	4		

患者 i の j 番目に測定した視野の結果を  $Y_{ij}$  とする。(Y: 全体視野、上半視野、下半視野)

$$Y_{ij} = 0 + 1xage_i + 2xref_i + 3xCCT_i + 4xBMI_i + 5xbase.MD_i + 6xdia.OPP_i + 7xm.IOP_i + 8xsd.IOP_i + 9xPPA /Disc_i + 10xVertical C/D_i + 11xDH_i + 12x経過時間_{ij} + 13xage_i \times 経過時間_{ij} + 14xref_i \times 経過時間_{ij} + 15xCCT_i \times 経過時間_{ij} + 16xBMI_i \times 経過時間_{ij} + 17xbase.MD_i \times 経過時間_{ij} + 18xdia.OPP_i \times 経過時間_{ij} + 19xm.IOP_i \times 経過時間_{ij} + 20xsd.IOP_i \times 経過時間_{ij} + 21xPPA /Disc_i \times 経過時間_{ij} + 22xVertical C/D_i \times 経過時間_{ij} + 23xDH_i \times 経過時間_{ij} + b_0i + b_1i \times 経過時間_{ij} + ij$$

ここで、0 : Intercept、 $b_0, b_1$  : 個人ごと異なる変数効果、 $ij$  : 測定誤差とする。

### 4 . 研究成果

エントリーされた患者背景は下図の通りである。経過観察期間は 5 年であるが、今回はデータが揃っている 3 年目での報告となる。

### 患者背景

	平均 (SD)
年齢 (才)	53.9 (9.8)
男性/女性	37 / 53
等価球面度数 (Diopter)	-3.5 (2.9)
MD (dB)	-2.8 (2.8)
PSD (dB)	5.1 (3.6)
ベースライン眼圧 (mmHg)	12.3 (1.2)
角膜厚(μm)	535.7 (25.8)
BMI	21.6 (3.0)
垂直Cup/Disc比	0.85 (0.05)
PPA-β/Disc比	0.46 (0.46)
推定脳脊髄圧 (mmHg)	10.0 (2.8)
篩状板圧格差(眼圧-推定脳脊髄圧) (mmHg)	2.3 (2.9)

### (1)リスクファクターの解析

3 年間での進行は 90 眼中 27 眼であり、視野進行単独が 20 眼、視神経乳頭悪化単独が 10 眼であった。進行群と非進行群の患者背景の比較では有意な項目は認められなかった。

Cox 比例ハザードモデルでの検討において、説明変数のうち視野のパラメータである MD と PSD が多重共線性を認めたため、同時に解析を行うことは避け、それぞれ別グループでの検討となった。

以下、それぞれのグループでの結果を示す。(グループ 1 が MD を用いた場合、グループ 2 が PSD を用いた場合である)

## Cox比例ハザード回帰分析結果 <グループ1>

共変量	HR	95%信頼区間	P値
性別(男性)	0.87	0.31~2.33	0.78
年齢	1.03	0.95~1.11	0.45
屈折	1.06	0.88~1.29	0.55
角膜厚	1.00	0.98~1.02	0.88
拡張期眼灌流圧	1.00	0.93~1.07	0.89
MD	0.98	0.98~1.18	0.85
DH(有)	1.59	0.58~4.04	0.36
mean.IOP	0.89	0.55~1.40	0.62
sd.IOP	4.08	1.07~15.0	0.04
vC/D	144.3	0.005~8.6 × 10 <sup>6</sup>	0.35
PPA-β/D	1.47	0.48~4.06	0.48
TLCPD	0.93	0.66~1.34	0.68

## Cox比例ハザード回帰分析結果 <グループ2>

共変量	HR	95%信頼区間	P値
性別(男性)	0.86	0.31~2.33	0.77
年齢	1.02	0.95~1.11	0.46
屈折	1.06	0.88~1.28	0.57
角膜厚	1.00	0.98~1.02	0.86
拡張期眼灌流圧	0.99	0.92~1.07	0.87
PSD	1.00	0.87~1.13	0.99
DH(有)	1.61	0.59~4.06	0.34
mean.IOP	0.89	0.54~1.40	0.61
sd.IOP	4.20	1.15~15.0	0.03
vC/D	195.2	0.008~8.9 × 10 <sup>6</sup>	0.31
PPA-β/D	1.43	0.48~3.78	0.50
TLCPD	0.93	0.66~1.34	0.68

両グループの場合も sd. IOP (眼圧標準偏差) つまり眼圧変動が進行の有意なリスクファクターとなった。

生活習慣の聴取は患者から紙アンケートを行い、88%から回答を得た。その結果、運動の有無、喫煙、仕事の有無、野菜摂取の有無、緑内障家族歴の有無、睡眠時無呼吸の有無、そのいずれも緑内障進行群と非進行群で差を認めなかった。

## 結果

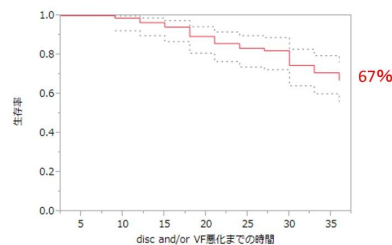
□79例(88%)から回答を得た

	進行群(例)	非進行群(例)	P値
運動なし	12	28	0.48
喫煙あり	3	8	0.74
仕事あり	18	35	1.0
野菜摂取なし	12	22	1.0
緑内障家族歴あり	9	14	0.61
睡眠時無呼吸あり	5	16	0.29

## (2)生命表

Kaplan - Meier 法による生命表は以下の図の通りである。3年間の生存率は67%であった。(点線は95%信頼区間)

死亡の定義: 視進行 and/or 視神経乳頭悪化



月数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
生存率	1	1	1	0.99	0.97	0.94	0.89	0.86	0.83	0.82	0.75	0.71	0.67
リスク集合	90	89	88	87	86	83	78	74	71	69	66	59	55

## (3)視野悪化速度

線形混合モデルを使用した予測進行速度 (dB/year) を図に示す。進行群、非進行群ともに進行速度は緩やかなであったが、有意な負の進行を示した。

表の番号は3 - (4)の図に相当する。

## 予測slope (dB/year)

	進行群 (n=27)		非進行群 (n=55)	
	予測slope (SE) (95%CI)	P値	予測slope (SE) (95%CI)	P値
視野全体	-0.62 (0.15) -0.93~-0.31	<0.001	-0.25 (0.06) -0.37~-0.13	<0.001
セクター別				
1番の視野	-1.32 (0.35) -2.04~-0.59	<0.001	-0.51 (0.11) -0.74~-0.29	<0.001
2番の視野	-0.80 (0.22) -1.26~-0.34	0.001	-0.27 (0.10) -0.47~-0.07	0.008
3番の視野	-0.10 (0.07) -0.24~-0.033	0.13	-0.16 (0.07) -0.29~-0.02	0.024
4番の視野	-0.32 (0.16) -0.65~-0.007	0.055	-0.13 (0.05) -0.23~-0.04	0.007

視野に影響する眼局所、全身因子の検討の結果、視野進行に影響があると考えられた因子として、スタート時の視野障害の程度(重い)、角膜厚(薄い)、長期の眼圧変動(大きい)が挙げられた。

## (4)今後の展望

正常眼圧緑内障を対象とした臨床研究は数多くあるものの、平均眼圧が12mmHg前後の集団を対象とした検討はこれまでのところ存在しないため、研究の結果はいずれも日本人NTG患者の有益な知見になると考えられる。データの確定は5年であるため、経過観察期間が延びることでさらに精度を上げた結果を報告出来ると考えている。

主たる解析はこの研究成果に記載した項目となるが、データの二次利用も含め色々な角度から日本人NTG患者の臨床像に迫っていきたい。

## 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)

[学会発表](計4件)

坂田礼、データ解析セッション LNPG 班、日本緑内障学会、平成28年9月17日、

パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）  
坂田礼、データ解析セッション LNPG 班、  
日本緑内障学会、平成 27 年 9 月 11 日、  
ウイंक愛知（愛知県・名古屋市）  
吉富健志、LNPGS 報告、日本眼科学会総  
会、平成 27 年 4 月 17 日、ロイトン札幌  
（北海道・札幌）  
吉富健志、データ解析セッション LNPG 班、  
日本緑内障学会、平成 26 年 9 月 19 日、  
大阪国際会議場（大阪府・大阪市）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂田 礼 (SAKATA, Rei)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：00456138

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 研究協力者

吉富 健志 (YOSHITOMI, Takeshi)  
岩瀬 愛子 (IWASE, Aiko)  
高田 園子 (TAKADA, Sonoko)  
松本 長太 (MATSUMOTO Chota)  
東出 朋巳 (HIGASHIDE, Tomomi)  
白柏 基宏 (SHIRAKASHI, Motohiro)  
相原 一 (AIHARA, Makoto)  
石川 誠 (ISHIKAWA, Makoto)  
大久保 真司 (OHKUBO, Shinji)  
杉山 和久 (SUGIYAMA, Kazuhisa)  
井上 俊洋 (INOUE, Toshihiro)  
稲谷 大 (INATANI, Masaru)  
谷原 秀信 (TANIHARA, Hidenobu)  
山田 裕子 (YAMADA, Yuko)  
根木 昭 (NEGI, Akira)  
齋藤 瞳 (SAITO, Hitomi)  
村田 博史 (MURATA, Hiroshi)  
富所 敦男 (TOMIDOKORO, Atsuo)  
阿部 春樹 (ABE, Haruki)  
福地 健郎 (FUKUCHI, Takeo)  
新田 耕治 (NITTA, Koji)  
吉川 啓司 (YOSHIKAWA, Keiji)  
新家 眞 (ARAIE, Makoto)