

Z00500623 A

厚生労働科学研究費補助金
感覚器障害研究事業

正常眼圧緑内障に対する早期発見のスクリーニングシステム
構築と最適化された診療指針の確立に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷原 秀信

平成18(2006)年4月

目次

I.	総括研究報告	
	正常眼圧緑内障に対する早期発見のスクリーニングシステム構築と 最適化された診療指針の確立に関する研究	-----1
	谷原秀信	
II.	分担研究報告	
1.	正常眼圧緑内障のリスクアセスメント	-----5
	山本哲也	
2.	緑内障スクリーニング法の開発と検討	-----9
	杉山和久	
3.	緑内障薬物療法の薬理学的研究	-----12
	吉富健志	
4.	視神経乳頭評価法の確立と応用	-----15
	富田剛司	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----18
IV.	研究成果の刊行物・別冊	-----21

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

総括研究報告書

正常眼圧緑内障に対する早期発見のスクリーニングシステム構築と最適化された診療指針の確立に関する研究

主任研究者 谷原秀信 熊本大学大学院医学薬学研究部教授

研究要旨

本研究計画（3年計画）の初年度にあたる平成17年度では、多施設調査のパイロットスタディとして、小松市において一般市民を対象とした緑内障健診を完遂した。小松スタディの結果、非散瞳、非接触、非医師による検診業務によって、正常眼圧緑内障の簡便で効率的なスクリーニングが可能であることが実証された。正常眼圧緑内障の診断基準を明確化するために、視神経障害の評価基準に有効な判定ガイドラインを作成した。基礎研究の成果は、ROCK阻害薬の前臨床試験を終えて、臨床試験へと発展させることができた。

研究分担者

山本哲也・岐阜大学大学院医学研究科教授

杉山和久・金沢大学大学院医学部教授

吉富健志・秋田大学大学院医学研究科教授

富田剛司・東京大学大学院医学系研究科助教授

ることで、高感度に眼圧下降と神経保護効果の両面で、リスク・ベネフィット比の良好な診療指針を確立できる。第三に、眼科診療全般に本研究の成果を普及させるために、正常眼圧緑内障の診断基準を明確かつ客観的に下せるための標準化の作業が重要と考えた。

A. 研究目的

本研究計画の目的の第一は、正常眼圧緑内障に対する早期発見のスクリーニングシステムを構築して、診療現場での有用性を証明することにある。本研究計画の初年度には、全国の多施設大規模調査で実施することの可能な疫学調査のプロトコールを確立して、その有用性を実際に検証することが目的と考えた。第二に、正常眼圧緑内障に対する最適化された診療指針を確立するためには、上記の早期発見スクリーニングの手法を活用して、無治療・無自覚の正常眼圧緑内障患者群を検出し、その臨床像を明確にしておくことが重要である。さらに、無治療の正常眼圧緑内障患者を多数発見することで、それらをプロスペクティブに割り付け

B. 研究方法

本研究計画初年度においては、第一に、小松市において、無散瞳立体カメラとHRT IIを用いて、正常眼圧緑内障を簡便・高効率に早期発見でき、しかも散瞳を必要としないスクリーニング手法の有効性を検証した。小松市で遂行された臨床調査（小松スタディ）は、我々の研究戦略が実際に一般市民からの正常眼圧緑内障の早期発見に有効な治療戦略であることを示した。

第二に、既に診断が下されている正常眼圧緑内障患者に対しては、初期緑内障視神経障害を有する正常眼圧緑内障に対する臨床面でのリスクアセスメントと危険因子群の同定を行った。特に、日本で大きな問題となるlow-teenの眼圧値で進行する正常眼圧緑内障の臨

床像の解析と経過観察のプロトコールを作成した。

第三に、血液循環改善や神経保護を目的とした薬物療法の開発と臨床的評価としては、一連の基礎研究を行い、有効な眼圧下降治療薬・神経保護治療薬の開発を手がけた。

第四に、正常眼圧緑内障診断に関する標準化を目指して、特にキーポイントとなる緑内障性視神経症の診断基準を作成した。

(倫理面の配慮)

本研究計画における臨床試験については、原則として、倫理的問題を内在するものについては、各大学の倫理委員会における承認を受ける。基礎研究面での動物実験については、動物愛護の精神から問題のないように、ARVOの動物実験に関する規定を順守して研究を行う。動物に対して重大な疼痛を与えないように、十分に麻酔などの手技で緩和した。

C. 研究結果

第一に、本研究計画における全国多施設調査の基盤となるパイロットスタディ（小松スタディ）を実施した。小松市において一般市民を対象とした緑内障検診を完遂して、一般市民における原発開放隅角緑内障有病率は5.1%であり、特に正常眼圧緑内障の有病率は4.4%であった（現在投稿中）。この正常眼圧緑内障の有病率は、日本緑内障学会による疫学調査（多治見スタディ）3.60%とほぼ同程度の（もしくは若干高い）頻度を示した。正常眼圧緑内障は、非散瞳、非接触、非医師による検診業務によって、効率的にスクリーニングできることを示した。この研究成果を元にして、平成18年3月21日に、本研究班による市民公開講座を開催し、正常眼圧緑内障の早期発見の重要性を啓発する。

第二に、初期緑内障視神経障害を有する正常眼圧緑

内障のリスクアセスメントとしては、本研究班が中心となって、特に治療指針が確立されていない low-teen の眼圧値で進行するタイプの患者群の経過観察とリスクアセスメントをおこなうための臨床研究を開始し、現在進行中である。

第三に、新しい薬物療法の開発としては、ROCK 阻害薬の前臨床研究が一応の完遂をみた（現在投稿中および印刷中）。これをうけて、厚生労働省の承認の下、臨床試験が開始され、第一相試験では、濃度依存性をもった眼圧下降効果が証明されつつある。眼圧非依存的因子としてグルタミン酸網膜障害が注目されているが、レドックス応答やプラスミノゲン活性化因子などの関与が証明された。これらは、臨床的に薬物やサプリメントで介入可能であり、神経保護治療の臨床応用に重要な成果である。

第四に、緑内障診療ガイドラインの改訂作業を進めており、その中には、正常眼圧緑内障診断の基本となる視神経乳頭判定ガイドラインを作成し含めた。

D. 考察

正常眼圧緑内障の高い有病率は、日本における多治見スタディで発表され、国際的に大きな注目を集めた。当初は、日本における特異な現象であるかのように国外で受けとられたが、その後、日本緑内障学会でおこなったような精度の高い視神経評価を用いたいくつかの疫学研究により、これは世界的な現象であることが認識されつつある。日本人における正常眼圧緑内障の問題は、世界での緑内障視神経症の概念が大きく変化する契機となった。既に欧米でおこなわれた多施設臨床研究（collaborative NTG study）で、high-teens の眼圧値を有する正常眼圧緑内障に対して、眼圧下降治療が有効であることは証明された。しかし、low-teens の眼圧値ですら視神経障害が進行するタイプの正常眼圧緑

内障は、明確な治療指針が提示されておらず、日本緑内障学会の診療ガイドラインにおいても、解決すべき問題として記載されているのが現状である。しかし、比較的進行の遅い本疾患の治療、特に初期治療の最適化を科学的根拠に基づいて検証するためには、多数の正常眼圧緑内障患者を効率の良い正常眼圧緑内障のスクリーニング手法の確立によって得ることがきわめて重要である。また早期発見の体制を全国に普及することで、本疾患による社会経済的な損失を、安価に予防できるものと考えられる。

E. 結論

日本人疫学調査によって明らかにされた正常眼圧緑内障の問題は、世界での緑内障性視神経症

(glaucomatous optic neuropathy, GON) の概念が大きく変化する契機となった。このような国際的な議論を経て、日本緑内障学会の診療ガイドラインの改訂作業中である。小松スタディの成果は、効率よい正常眼圧緑内障のスクリーニングを構築することが可能であることを明瞭に示した。診断上、重要なポイントとなる緑内障視神経乳頭の評価についても、分担者富田が中心となって、判定ガイドラインを作成し、現在改訂中の診療ガイドラインに盛り込むことで、全国規模の臨床調査における評価基準の整合性を獲得することに成功した。また新しい神経保護治療薬や眼圧下降治療薬の開発も順調であり、このように単なる臨床・基礎研究の狭い枠組みに止まらず、本研究計画で得られた成果は、眼科診療全般の標準化へと還元されつつある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Wakita M, Ando E, Hirata A, Tanihara H Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Y114C. *Ophthalmology* 112, 2212-2218, 2005.

Mawatari Y, Koga T, Inumaru J, Hirata A, Fukushima M, Tanihara H. The effect of sub-Tenon triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema on retinal and choroidal circulation. *Am J Ophthalmol* 140, 948-949, 2005.

Takano A, Hirata A, Inomata Y, Kawaji T, Nakagawa K, Nagata S, Tanihara H. Intravitreal plasmin injection activates endogenous matrix metalloproteinase-2 in rabbit and human vitreous. *Am J Ophthalmol* 140, 654-660, 2005.

Mawatari Y, Fukushima M, Inoue T, Setoguchi T, Taga T, Tanihara H Preferential differentiation of neural progenitor cells into the glial lineage through gp130 signaling in N-methyl-D-aspartate-treated retinas. *Brain Res* 1055, 7-14, 2005.

Ishikawa K, Funayama T, Ohtake Y, Kimura I, Ideta H, Nakamoto K, Yasuda N, Fukuchi T, Fujimaki T, Murakami A, Asaoka R, Hotta Y, Kanamoto T, Tanihara H, Miyaki K, Mashima Y. Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor. *Molecular Vision* 11. 431-437, 2005.

Araki-Sasaki K, Ando Y, Nakamura M, Kitagawa K, Ikemizu S, Kawaji T, Yamashita T, Ueda M, Hirano K, Yamada M, Matsumoto K, Kinoshita S, Tanihara H. Lactoferrin Glu561Asp Facilitates Amyloid Formation in the Cornea. *Br J Ophthalmol* 89, 684-688, 2005.

Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ando E, Takano A, Inomata Y, Hirata A, Tanihara H. Transthyretin synthesis in rabbit ciliary pigment epithelium. *Exp Eye Res*

81, 306-312, 2005.

Kawaji T, Hirata A, Awai N, Takano A, Inomata Y, Fukushima M, Tanihara H. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone injection for macular edema associated with branch retinal vein occlusion remaining after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 140, 540-542, 2005.

Koga T, Koga T, Awai M, Tsutsui J, Yue BYJT, Tanihara H. Rho-associated protein kinase inhibitor, Y-27632, induces alterations in adhesion, contraction and motility in cultured human trabecular meshwork cell. *Exp Eye Res.* 82, 362-370, 2006.

Awai M, Koga T, Inomata Y, Oyadomari S, Gotoh T, Mori M, Tanihara H. NMDA-induced Retinal injury is mediated by an endoplasmic reticulum stress- related protein, CHOP/GADD153. *J Neurochem* 96, 43-52, 2006.

Inoue T, Kagawa T, Fukushima M, Shimizu T, Yoshinaga Y, Takada S, Tanihara H, Taga. T. Activation of canonical Wnt pathway promotes proliferation of retinal stem cells derived from adult mouse ciliary margin. *Stem Cells* 24, 95-104, 2006.

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

分担研究報告書

正常眼圧緑内障のリスクアセスメント

分担研究者 山本哲也 岐阜大学大学院医学研究科教授

研究要旨

本研究計画（3年計画）の初年度にあたる平成17年度には、正常眼圧緑内障のリスクアセスメントに必要なとなる視神経乳頭所見の基礎データ、およびリスクファクターである視神経乳頭出血、眼圧の特徴に関して研究を進めるとともに、将来の神経保護治療の基礎となる動物実験を行った。その結果、本症の眼圧動態、薬物に対する眼圧反応について明らかにすることができ、また、視神経乳頭解析と基礎となる日本人正常眼における視神経乳頭パラメータの標準値を定めることができた。また、視神経乳頭出血の出現頻度と手術治療による眼圧下降が関連することを示すことができた。加えて、動物実験により、内因性 tPA が NMDA を介するアポトーシスに関与していることを証明することができた。

A. 研究目的

本研究計画の初年度では、分担分野である正常眼圧緑内障のリスクアセスメントに必要な基礎を構築することを主たる目的として研究を行った。具体的には、正常人から得られた視神経乳頭画像データを解析することによる視神経乳頭パラメータの日本人正常値の確立、正常眼圧緑内障のリスクファクターである視神経乳頭出血の特徴解析、並びにもうひとつの重要なリスクファクターである眼圧の動態と眼圧下降薬への反応に関して研究を行った。さらに将来の治療法確立の基礎研究として、本症で網膜神経節細胞に生じるアポトーシスの分子機構を知る目的で動物実験を行った。

B. 研究方法

視神経乳頭及び網膜神経線維層の解析装置であるハイデルベルグレチナトモグラフィにより測定した画像か

ら得た視神経乳頭パラメータを正常眼 223 例 223 眼で検討し、日本人正常眼における視神経乳頭パラメータを求めた。その後、視神経乳頭パラメータと性別、年齢、等との関連を検討した。

正常眼圧緑内障の眼圧動態を24時間眼圧測定により確認し、その後、眼圧下降薬ラタノプロストによる眼圧下降効果と房水流出率について検討した。

Tissue type plasminogen activator (tPA) 等の網膜および視神経における細胞アポトーシスへの関与を各種遺伝子欠損マウスで検討した。

（倫理面の配慮）

倫理的問題を有するものについては、岐阜大学医学系研究科の倫理委員会における承認を受ける。動物実験については、動物愛護の精神から問題のないように、ARVO の動物実験に関する規定を順守して研究を行う。

動物に対して重大な疼痛を与えないように、十分に麻酔などの手技で緩和した。

C. 研究結果

ハイデルベルグレチナトモグラフにより測定した画像から日本人正常眼における視神経乳頭パラメータの平均、正常値、などを求めることができた。これは今後緑内障との相違の研究の基礎データとして活用する予定である。視神経乳頭パラメータと性別、年齢、乳頭サイズが有意に関連していることを示すことができた。また、視神経乳頭の上半部と下半部には非対称性が存在するという新知見を得ることができた。

正常眼圧緑内障の眼圧動態に関する研究では、本症の眼圧日内変動の基本情報を明らかにし、また、プロスタグランジン関連薬物による長期に渡る安定的な眼圧下降を証明することができた。なお、眼圧下降量と房水流出率の間に有意の関係は認められなかった。

遺伝子欠損マウスを用いた緑内障の神経保護に関連する網膜諸細胞のアポトーシスに関する研究では、網膜神経節細胞層および内顆粒層における Tunel 陽性細胞の数は NMDA 硝子体投与後に tPA 遺伝子欠損マウスで有意に少ない、plasminogen activator inhibitor-1 遺伝子欠損マウスでは網膜細胞の障害は強い、urokinase type plasminogen activator 遺伝子欠損マウスや野生型では網膜細胞障害に差は認められない、等の結果を得ることができた。

D. 考察

日本人正常眼における視神経乳頭パラメータに関する研究により、今後の正常眼圧緑内障研究に当たり、正常眼と緑内障を視神経乳頭パラメータにより定量的かつ自動的に判別することが日本民族において確実に実行することの理論的基礎を築くことができた。こ

のことは、正常眼圧緑内障のリスクアセスメントという本研究の総合テーマの実現に向けての重要な基礎となる。また、視神経乳頭には部位特異性があることが明らかになったことは現在明らかにされていない緑内障性視神経症の部位特異性の理由を知る上においてもきわめて示唆的である。

正常眼圧緑内障の眼圧動態は本症のリスクのひとつである眼圧が本症予後に与える影響を考える上での基礎データとして重要である。また、プロスタグランジン関連薬物の効果には個体差が大きいがそれを房水流出率の障害程度では説明できず、従って眼圧下降の大きさを予測できないことは、他の予測法、たとえば遺伝子多形の研究の必要性を示唆するものである。

遺伝子欠損マウスを用いた網膜諸細胞のアポトーシスに関する研究から、線溶系に関連した分子 tPA が線溶系の基本カスケードとは異なる分子機構で、アポトーシスに関与するという大変興味深い結果を得ることができたことになる。更なる分子機構の解明が次の課題として現れるとともに、tPA 関連物質による緑内障の神経保護に道を開くことが期待される。

E. 結論

視神経乳頭パラメータの日本人における正常値を確定し、かつ、性別、年齢、乳頭サイズが乳頭パラメータに関連していることを示した。正常眼圧緑内障の眼圧動態を明らかにしたが、ラタノプロスト点眼による眼圧下降量を房水流出量測定により点眼前に予測することは困難である。

遺伝子欠損マウスの実験により、内因性 tPA が NMDA を介するアポトーシス促進に関与していること、しかしながら tPA の主作用である plasminogen から plasmin への分解過程には関連していないことが示唆された。

これらの新知見は正常眼圧緑内障のリスクアセスメントという本研究の課題の達成に向けての基礎的なデータとして重要であり、次年度研究に向けた研究体制の確立並びに新しい研究課題の設定に大いに貢献するものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kumada M, Niwa M, Hara A, Matsuno H, Mori H, Matsuo O, Ueshima S, Matsuo O, Yamamoto T, Kozawa O. Tissue type plasminogen activator facilitates NMDA-receptor-mediated retinal apoptosis through an independent fibrinolytic cascade. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(4): 1504-1507, 2005

Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y, The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society: The Tajimi Study Report 2. Prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology* 112(10): 1661-1669, 2005

Uchida H, Yamamoto T, Araie M, Tomita G, Shirakashi M, Yoshikawa K, the HRT Study Group: Topographic characteristics of the optic nerve head measured with scanning laser tomography in normal Japanese subjects. *Jpn J Ophthalmol* 49(6): 469-476, 2005

Kondo N, Sawada A, Yamamoto T, Taniguchi T: Correlation between individual differences in intraocular pressure reduction and outflow facility due to latanoprost in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol* 50(1): 20-24, 2006

2. 学会発表

Kawase K, Hasegawa K, Sawada A, Yamamoto T: Diurnal

variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. ARVO 2005 poster presentation. 5/2/05. Ft. Lauderdale, USA

Yamamoto T, Hasegawa K, Sawada A, Ishida K, Kawase K: Diurnal variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. World Glaucoma Congress poster presentation. 7/6-9/05. Vienna, Austria

Yamamoto T: Risk factors of glaucoma: especially those of normal-tension glaucoma. World Glaucoma Congress, Course #8 "Risk factors for the development and progression of glaucoma". 7/7/05. Vienna, Austria

Yamamoto T: Normal-tension glaucoma: An enigma to all of us. World Glaucoma Congress, Glaucoma Societ Session #5 by the Japan Glaucoma Society "Normal-tension glaucoma". 7/9/05. Vienna, Austria

末森晋典、嶋澤雅光、川瀬和秀、佐藤雅彦、永瀬久光、山本哲也、原英彰：メタロチネインの網膜細胞死に対する影響。第25回日本眼薬理学会。7/10/05。横浜市

Yamamoto T: Normal-tension Glaucoma. Is this clinical entity the same as or different from POAG? The Cojoint Meeting of the Asian Oceanic Glaucoma Society and the ANZ Glaucoma Club. 9/1/05. Cairns, Australia

Yamamoto T: Epidemiology of Glaucoma in Japan. The Cojoint Meeting of the Asian Oceanic Glaucoma Society and the ANZ Glaucoma Club. 9/2/05. Cairns, Australia

白木玲子、内田英哉、山本哲也：近視眼と非近視眼における視神経乳頭の形態的比較。第16回日本緑内障学会。9/16/05。熊本市

坂隆裕、川瀬和秀、山本哲也：MD slope と AGIS スコア及び CITGS スコア変化量の関連。第16回日本緑内障学会。9/16-18/05。熊本市

浅野英二郎、澤田明、望月清文、近藤雄司、山本哲也：緑内障における多局所網膜電図。第59回日本臨床眼科

学会. 10/7/05. 札幌市

三宅智子、澤田明、川瀬和秀、山本哲也：マイトマイシンC併用線維柱帯切除術後長期経過後の濾過胞形状. 第59回日本臨床眼科学会. 10/7/05. 札幌市

山本哲也、北澤克明：原発開放隅角緑内障（広義）の中期予後. 第59回日本臨床眼科学会. 10/8/05. 札幌市
Yamamoto T, The Tajimi Study Group. Prevalence of PAC and PACG in Japanese - The Tajimi Study. The 4th Meeting of Asian Angle-closure Glaucoma Club. 10/30/05 Taipei, Taiwan

青山陽、近藤雄司、山本哲也、澤田明、川瀬和秀：原発開放隅角緑内障における線維柱帯切除術による眼圧下降と術後視野の安定性. 第29回日本眼科手術学会. 1/28/06. 東京都

Yamamoto T: My choice of therapy. Symposium “Practical Strategies in Glaucoma Management”, World Ophthalmology Congress 2006, 2/21/06. Sao Paulo, Brazil

Yamamoto T: Multicenter randomized clinical trials:

Conduct. AAO symposium - Landmark Clinical Trials in Glaucoma -How They Have Impacted Clinical Practice, World Ophthalmology Congress 2006, 2/22/06. Sao Paulo, Brazil

Yamamoto T: Etiology of open-angle glaucoma: Importance of disc hemorrhage. Symposium “Basic and Clinical Aspects of Open-angle Glaucoma”, World Ophthalmology Congress 2006, 2/23/06. Sao Paulo, Brazil

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

分担研究報告書

緑内障スクリーニング法の開発と検討

分担研究者 杉山 和久 金沢大学大学院医学部教授

研究要旨

平成17年度では、多施設調査のパイロットスタディとして、石川県小松市において住民健診に併せて緑内障検診を完遂した。小松スタディの結果、一般検診においても日本人の正常眼圧緑内障の高い有病率と潜在患者が多いとする疫学調査（多治見スタディ）の結果が裏付けられ、さらに無散瞳、非接触、非医師による検診業務によって、正常眼圧緑内障の簡便で効率的なスクリーニングが可能であることが実証された。この方法に改良を加えて全国多施設での調査に応用していく予定である。

A. 研究目的

多治見スタディの結果から、日本人に正常眼圧緑内障患者が多くその多くが無自覚・無治療の潜在患者であることが明らかにされた。そのために正常眼圧緑内障に対するスクリーニングシステムを確立することは急務である。本研究の目的は、正常眼圧緑内障に対する早期発見のスクリーニングシステムを構築して、診療現場での有用性を証明することである。そのために本研究計画の初年度に全国多施設で施行可能な無散瞳、非接触、非医師による検診システムのプロトコールを作成し、その有用性を実際に検証することが必要と考えパイロットスタディを行うこととした。

B. 研究方法

小松市で行われた小松市基本健康診査（対象者：40歳以上で小松市に居住し、職場等で健診を受ける機会のない者）をやわたメディカルセンター附属健診センターで受診された希望者に承諾を得た上で非接触型眼

圧計による眼圧測定、ステレオ眼底カメラによる立体眼底撮影、視神経乳頭画像解析装置であるHeidelberg Retina Tomograph II (HRT II; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)を用いて緑内障一次検診を無料で行った。基本健康診査受診者3000人のうち1173人が緑内障検診を受診した。その中で眼圧、ステレオ眼底写真およびHRT IIのいずれかに異常がみられた方または判定不能であった方に無料で二次検診を行い、その結果を詳細に検討した。

（倫理面の配慮）

本研究計画は金沢大学倫理委員会の承認を得ている。二次検診を行なうために連結可能匿名化とし、個人識別情報管理者によって厳重に情報を保護する。

C. 研究結果

全国多施設調査の基盤となるパイロットスタディ（小松スタディ）を完遂した。基本健康診査受診者3000人

のうち1173人が緑内障検診を受診した。その中で眼圧、ステレオ眼底写真およびHRT IIのいずれかに異常がみられた方または判定不能であった方に無料で二次検診を行った。二次検診の結果、60人(5.1%)が緑内障で、その中で50人(4.3%)が正常眼圧緑内障と診断された。この結果は日本緑内障学会による疫学調査(多治見スタディ)とほぼ同程度(若干高い)であった。緑内障患者のうち今までに緑内障と診断されていた人はわずかに10.0%で、90.0%が潜在患者であった。住民検診レベルでも大規模疫学調査の結果と同様、緑内障の潜在患者が多いということが明らかとなった(投稿中)。また従来の眼圧のみの検診では、全緑内障患者のわずか4.7%しか検出できず、特に正常眼圧緑内障のスクリーニングには無力であることが明らかになった。今回我々が行った検診方法を用いれば正常眼圧緑内障を、無散瞳、非接触、非医師による検診業務によって、効率的にスクリーニングできることを示した。この研究成果を基に、平成18年3月21日に、本研究班による市民公開講座を開催し、正常眼圧緑内障の早期発見の重要性を啓発する。

D. 考察

多治見スタディにおいて、日本人において正常眼圧緑内障の有病率が高いことと、日本において約90%の緑内障患者が潜在患者であることが明らかにされた。正常眼圧緑内障は、かなり進行しなければ症状を自覚しないことから有効なスクリーニング方法の確立は急務である。また我々の研究においても従来緑内障スクリーニングの中心であった眼圧測定のみでは、正常眼圧緑内障をスクリーニングすることは困難であることが明らかになった。我々が行った検診方法は正常眼圧緑内障を、無散瞳、非接触、非医師によって行うことができ、散瞳することによる検診受診者の負担や緑内

障発作の危険性をなくし、非医師でも行えることにすることにより検診コストも引き下げることが可能となると思われる。またステレオ眼底写真の読影のみでは、主観的な判断となり読影者の技量に大きく左右される危険性があることから、HRT IIを用いることにより客観的な評価が可能となる。本研究で確立された検診方法を、人間ドックや住民検診に組み込み、正常眼圧緑内障の早期発見体制を全国的に普及させることで、本疾患による社会的経済的な損失を、安価に予防できるようになると考えられる。

E. 結論

住民健診にあわせて行った緑内障検診でも、日本緑内障学会による疫学調査(多治見スタディ)とほぼ同様な結果が得られた。また、無散瞳ステレオ眼底カメラとHRT IIを用いたスクリーニング方法は正常眼圧緑内障の検出に有効であった。本研究で確立された緑内障スクリーニングシステムを、全国的に普及させることによって、無散瞳、非接触、非医師によって安全に効率的に緑内障を検出することが可能となると思われる。そのことにより多くの潜在する緑内障患者を発見し、眼科医の管理下におくことが可能となり、緑内障による失明を予防できると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2004年9月 第15回日本緑内障学会 シンポジウム5-1 無散瞳眼底カメラの有用性

2004年11月 第70回日本中部眼科学会 シンポジウム5-1 早期発見・早期管理のための緑内障検診のあ

り方

2005年4月 第109回日眼総会 HRT II のセクター別
緑内障判定とステレオ眼底写真の視野との比較

2005年9月 第16回日本緑内障学会 緑内障検診で検
出された潜在患者の検討

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

緑内障薬物療法の薬理学的研究

分担研究者 吉富健志 秋田大学大学院医学研究科教授

研究要旨

初年度に当たる平成17年度の本研究の分担者として我々は緑内障治療点眼薬の眼血流に対する作用機序を薬理的に検討した。対象としたのは緑内障治療点眼薬として現在広く使用される β 遮断薬とプロスタグランディン関連薬で、これらの薬剤は眼圧下降とは別に血流改善効果があることが報告されている。これらの緑内障治療薬にその主作用とは異なる作用機序で血管に対する作用があり、このような作用が眼血流作用改善に寄与していることが実証された。この基礎研究の結果、将来の正常眼圧緑内障に対する血流改善治療の展望が開けた。

A. 研究目的

正常眼圧緑内障の治療として、眼圧下降以外の治療法の開発は今後重要性を増すと思われる。血流改善はそのような治療の有力な候補と考えられている。本分担研究の目的は既存の緑内障治療薬に存在するとされる血流作用を薬理的に検証することにある。本研究の目的のひとつは正常眼圧緑内障患者に対する最適化された診療指針を確立することであり、その意味でも既存の治療薬の血流改善作用の評価は、この指針確立のために重要な意味を持つと考えられる。

B. 研究方法

血流改善を目的とした正常眼圧緑内障薬物治療の臨床的評価を行うにあたり、基礎的な薬理学的実験として今回我々が検討した緑内障治療薬の血管作用は、血管を高カリウム溶液で収縮させた状態でこれらの薬剤を投与した際に、どの程度の弛緩作用を持

っているか、細胞内のカルシウム測定によって薬物が血管平滑筋に対してどのような作用を持っているかで評価することとした。実験にはウサギおよびラット摘出眼動脈を用いて、*in vitro*で薬物の持つ血管作用を薬理的に検討した。

（倫理面の配慮）

実験に用いた動物は秋田大学「実験動物の取り扱い指針」にのっとり、倫理的に問題にならないよう配慮した。

C. 研究結果

緑内障の治療薬として臨床応用されている薬剤のうち、ベタキソロールはウサギ毛様動脈を濃度依存性に弛緩させたが、これはこの薬剤の持つカルシウム拮抗薬様の作用のためと考えられた。ニプラジロールはニトログリセリン様の作用を併せ持っており、薬剤に含まれるニトロ基よりNOを放出するNO-Donorとして血管弛緩作用を有した。レボブノロ

ールは細胞内貯蔵カルシウム放出を抑制することによって弛緩を起こすなど、血管弛緩作用とβ遮断作用が関係のないことが示唆された。このように同じβ遮断剤でも血管作用機序は異なることが明らかとなった。プロスタグランディン関連薬のひとつであるウノプロストンの血管弛緩作用は他の薬剤と比べて強力であるが、興味深いことにウノプロストンの代謝物は血管弛緩作用を持たなかった。角膜を通過するときこの薬剤はほとんど全てが代謝されて代謝物として前房内に存在するため、ウノプロストンが血流を増加させるとすればそれは眼球内に存在する代謝物としてではなく、眼球内に入らず眼球を迂回して後眼部に達した非代謝物としてであると考えられた。この薬剤の血管弛緩は細胞外のCa流入阻害によると考えられた。また、ウノプロストンよりも眼圧下降効果に優れるとされるラタノプロストも血管弛緩作用を有するが、効果はウノプロストンの方が強力であることも明らかとなった。このように各種緑内障治療薬はその多くが血管弛緩作用を有しているが、その作用機序は様々である。そして眼圧下降作用とは基本的に関係がなく、それぞれの薬剤の持つ、眼圧下降作用とは異なる作用によって血流に影響を与えていることが実証された。

D. 考察

正常眼圧緑内障が高い有病率を持っていることが証明され、その早期発見とともに有効な治療法の開発が望まれている。しかし、眼圧下降治療が正常眼圧患者、特にlowteen眼圧患者にどの程度有効かはまだ明らかになっていない。また、眼圧下降以外の治療法についてははっきりとしたエビデンスが確立していないのが現状である。さらに正常眼圧緑内障の薬物治療において、既存の緑内障治療薬は眼圧下降という目的からは十分

な効果は持っていない。正常眼圧緑内障に対する診療指針を確立するために既存の緑内障治療薬剤の眼血流に対する効果の検証は重要と思われる。本分担研究はin vitroでこれらの薬剤が血管平滑筋に対してどのような効果を持つかを検討したものである。今回の実験で明らかになったように、各種緑内障治療薬はそれぞれ血管弛緩作用を有しており、その作用機序は眼圧下降作用とは基本的に関係がなく、薬剤により様々である。そしてそれぞれの薬剤の持つ、眼圧下降作用とは異なる作用によって血流に影響を与えていることが実証された。点眼された薬物がどのようなルートで血管平滑筋に到達しているのかも重要な問題であるが、これも結膜から眼球を迂回して後眼部に至るルートが想定された。正常眼圧緑内障の薬物治療において、このような従来知られていなかったような緑内障治療薬の作用の検証は、新しい薬物治療開発の基礎となるデータであり、既存の薬物治療選択に関しても重要な意義がある。

E. 結論

多治見スタディで明らかになったように、正常眼圧緑内障は頻度が高い疾患であり、高齢者の視機能に重大な影響を及ぼすため、その診断と治療の診療指針の確立が急務である。本分担研究は血流改善を主としてその治療法についての検討を行い、点眼剤でも十分有効な治療効果が得られる可能性を薬理的に示した。この疾患は早期発見と適切な治療によって視機能を長期に保つことが重要であり、その意味から眼圧下降によらない神経保護治療や眼血流改善治療法の開発は本研究によって前進している。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamaji K, Yoshitomi T, Usui S Action of biologically active peptides on monkey iris sphincter and dilator muscles. *Exp Eye Res* 80, 815-820, 2005.

Yamaji K, Yoshitomi T, Ishikawa H, Usui S. Prostaglandins E(1) and E(2), but not F(2alpha) or Latanoprost, Inhibit Monkey Ciliary Muscle Contraction. *Curr Eye Res* 30, 661-665, 2005.

2. 学会発表

Yoshitomi T, Yamaji K, Ishikawa H.. Vasodilatory mechanism of unoprostone isopropyl on isolated rabbit ciliary artery. 7th Scientific Meeting of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics . 2005年2月5日. Catania, Italy.

後関利明、石川均、真下紀美代、清水公也、吉富健志. 実験的高血糖家兔摘出毛様動脈の薬理学的、組織学的性質. 第109回日本眼科学会総会. 2005年3月25日. 京都.
Yoshitomi T, Takaseki S, Hayami Y, Yamaji K, Ishikawa H. Vasodilatory mechanism of levobunolol on isolated rabbit

ciliary artery. ARVO Annual Meeting. 2005年5月2日. Ft. Lauderdale, FL, USA.

Yamaji K, Yoshitomi T, Ishikawa H, Usui S. Prostaglandins E1 and E2, but not F2a or latanoprost, inhibit monkey ciliary muscle contraction. ARVO Annual Meeting. 2005年5月4日. Ft. Lauderdale, FL, USA.

後関利明、石川均、薫雅儒、真下紀美代、林良好、清水公也、吉富健志. 摘出白色家兔毛様動脈に対する Betaxolol、Timolol の作用およびそのメカニズム. 第25回日本眼薬理学会（フォーサムイン横浜）. 2005年7月9日. 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

視神経乳頭評価法の確立と応用

分担研究者 富田剛司 東京大学大学院医学系研究科助教授

研究要旨

正常眼圧緑内障を診断する上での重要な臨床所見である視神経乳頭における緑内障性障害の診断基準を明確化するために、視神経乳頭障害の評価に有効な判定ガイドラインを作成した。一方、コンピューター内蔵の眼底画像解析装置を視神経乳頭評価に用いることの是非を、実験的に緑内障を作成した猿眼を用いて検討し、本法が緑内障眼と正常眼を高い確率で弁別し、かつその経時的変化も明瞭に捉えることのできることを確認し、緑内障眼における視神経乳頭評価に十分応用可能なことを明らかにした。

A. 研究目的

本研究の第一目的は、これまで検査者の経験に大きく左右されがちであった緑内障性視神経乳頭障害の判定を、より普遍的、客観的および標準化された方法をめざして、その評価法を確立し、今後の緑内障スクリーニングおよび診療に応用していくことにある。そのための第一歩として、従来から行われてきた検眼鏡や眼底写真による視神経乳頭判定法について、検査者間での判定の違いをできるだけ少なくするための、より明確な判定基準の作成が必要と考え、判定ガイドラインの作成を試みた。さらに、視神経乳頭の判定には、より客観的かつ普遍的な手法が必要と考えられ、コンピューター画像解析法の応用が重要であるとの観点から、動物実験により同法を乳頭評価に応用する妥当性を検証した。

B. 研究方法

判定ガイドラインの作成については、欧州、米国を代表とする海外の乳頭評価のガイドラインおよび内外

の文献を参照し、もっとも妥当とおもわれる判断基準を、複数の人間と協議しながら進めた。

画像解析法の視神経乳頭評価への応用については、猿眼の片眼の前房隅角部に全身麻酔下にてアルゴンレーザーを過剰照射し実験的に高眼圧を作成した。他眼は無処置とし、経時的に眼底画像解析装置による観察を12週間行った後、猿を安楽死させ、眼球を摘出した上で眼底の組織標本作製した。無処置正常眼と高眼圧眼における画像解析結果の比較、および組織学的所見と画像解析結果との相関を解析した。

（倫理面の配慮）

動物実験については、ARVOの動物実験に関する規定を順守して行った。湿度、温度が一定の環境下で飼育し、食料、飲料は不足のないよう与え、実験中は重大な苦痛を与えないように、全身麻酔などの手技で緩和した。

C. 研究結果

視神経乳頭評価に関するガイドラインの素案を作成し、広く日本緑内障学会評議員からの意見をとりいれた上で、最終稿を決定した。緑内障診療ガイドラインの改訂作業の一環として、これまでになかった正常眼圧緑内障診断の基本となる視神経乳頭判定ガイドラインを改訂版に含めた。

レーザー処置にて実験的に高眼圧となった猿眼では、時間経過とともに視神経乳頭に緑内障性変化が認められ、これらの変化は画像解析装置にて、正常眼と明瞭に弁別が可能であった。また、緑内障眼では、画像解析結果にて経時的に視神経乳頭が悪化していく様子が明瞭に把握できた。さらに、緑内障の進行とともに菲薄化する網膜神経線維層厚においては、組織標本をから計測した同線維層厚と画像解析装置により測定した厚さとは統計学的に有意に相関した。また、組織標本から計測した網膜神経線維層厚は画像解析にて評価した視神経乳頭形態とも統計学的に有意に相関し、画像解析法を用いた視神経乳頭評価は、非常に精度が高くかつ客観性、普遍性にすぐれた有用な方法であることが証明された。

D. 考察

正常眼圧緑内障の有病率が非常に高いことが多治見スタディで証明され、これは世界的現象となりつつある。しかしながら、正常眼圧緑内障を正確に診断するためには、視神経乳頭における緑内障性変化の発生を的確に早期に診断する必要がある。しかしながら、従来からの視神経乳頭評価は診断医による主観的な評価が主体であり、その判定結果は、個人間や経験の多寡で大きく左右され得る要素が含まれていた。これらの要素をできるだけ排除し、検者間での診断結果の違いを少なくするためには、できるだけ明瞭な視神経乳頭の評価基準、さらには一歩進んで、判定者の主観に極

力影響されない、より客観的、標準的判定法の開発は不可欠である。その第一歩として作成した視神経乳頭評価ガイドラインは、歓迎を持って日本緑内障学会でも受け入れられた。今後緑内障専門医の間で共通の評価基準のもとに正常眼圧緑内障の診断がなされることにより、よりの確な緑内障スクリーニングおよび診断がなされていくものと期待できる。

また、判定者の主観に極力影響されない、より客観的、標準的判定法の開発という意味では、今後画像解析装置を用いた視神経乳頭の客観的評価が有望であるが、実験緑内障に対する同法の有用性は、精度、信頼度ともに非常に高いことが証明され、今後、画像解析装置を正常眼圧緑内障診断に対する乳頭評価法のメインの手段として取り入れていくことの有望性がより高まったものとする。

E. 結論

効率のよい正常眼圧緑内障のスクリーニングを構築する上で、その診断上重要なポイントとなる緑内障視神経乳頭の評価について、全国共通の判定ガイドラインを作成できたことは、今後行われる全国規模の臨床調査における評価基準の整合性を獲得する上で非常に重要な成果であるとする。さらに、より客観性の高い評価法として視神経乳頭の画像解析的評価法を確立する上で、同法の正確性、信頼性が実験的手技にて証明できたことは、今後広く臨床応用するための強いエビデンスとなるものと思われ、緑内障診療、特に診断の標準化に大きく貢献するものとする。

G. 研究発表

1. 論文発表

Taniguchi T, Shimazawa M, Araie M, Tomita G, Sasaoka M, Kitazawa Y, Hara H Optic disc topographic parameters

measured in the normal cynomolgus monkey by confocal scanning laser tomography. *Br J Ophthalmol* 89, 1058-1062, 2005.

Matsuo H, Tomidokoro A, Tomita G, Araie M. Topical application of autologous serum for the treatment of late-onset aqueous oozing or point-leak through filtering bleb. *Eye* 19, 23-28, 2005.

Inoue K, Ezure T, Wakakura M, Inoue J, Tomita G. The effect of once-daily levobunolol on intraocular pressure in normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 49, 58-59, 2005.

Dimitrova G, Tomita G, Kato S. Correlation between capillary blood flow of retina estimated by SLDF and circulatory parameters of retrobulbar blood vessels estimated by CDI in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243, 653-658, 2005.

Kunimatsu S, Tomidokoro A, Mishima K, Takamoto H, Tomita G, Iwase A, Araie M. Prevalence of appositional angle closure determined by ultrasonic biomicroscopy in eyes with shallow anterior chambers. *Ophthalmology* 112, 407-412, 2005.

Jongsareejit B, Tomidokoro A, Mimura T, Tomita G,

Shirato S, Araie M. Efficacy and complications after trabeculectomy with mitomycin C in normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 49, 223-227, 2005.

Uchida H, Yamamoto T, Araie M, Tomita G, Shirakashi M, Yoshikawa K, the HRT study group. Topographic characteristics of the optic nerve head measured with scanning laser tomography in normal Japanese subjects. *Jpn J Ophthalmol*. 49, 469-476, 2005.

2. 学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。

2. 実用新案登録
特になし。

3. その他
特になし。

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉富健志	瞳孔運動	大鹿哲郎	眼科臨床に必要な解剖生理	文光堂	東京	2005	126-130
吉富健志	原発閉塞隅角緑内障	山本修一・大鹿哲郎	講義録・眼・視覚学	メジカルビュー	東京	2006	203-206
吉富健志	緑内障の薬物治療	山本修一・大鹿哲郎	講義録・眼・視覚学	メジカルビュー	東京	2006	212-213
吉富健志	緑内障手術	山本修一・大鹿哲郎	講義録・眼・視覚学	メジカルビュー	東京	2006	214-217
富田剛司	緑内障（薬物療法）	山口 徹、北原光夫	今日の治療指針2005	医学書院	東京	2005	1000

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Wakita M, Ando E, Hirata A, Tanihara H.	Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Y114C.	Ophthalmology	112	2212-2218	2005
Mawatari Y, Koga T, Inumaru J, Hirata A, Fukushima M, Tanihara H.	The effect of sub-Tenon triamcinolone acetone injection for diabetic macular edema on retinal and choroidal circulation.	Am J Ophthalmol	140	948-949	2005
Takano A, Hirata A, Inomata Y, Kawaji T, Nakagawa K, Nagata S, Tanihara H.	Intravitreal plasmin injection activates endogenous matrix metalloproteinase-2 in rabbit and human vitreous.	Am J Ophthalmol	140	654-660	2005
Mawatari Y, Fukushima M, Inoue T, Setoguchi T, Taga T, Tanihara H.	Preferential differentiation of neural progenitor cells into the glial lineage through gp130 signaling in N-methyl-D-aspartate-treated retinas.	Brain Res	1055	7-14	2005
Ishikawa K, Funayama T, Ohtake Y, Kimura I, Ideta H, Nakamoto K, Yasuda N, Fukuchi T, Fujimaki T, Murakami A, Asaoka R, Hotta Y, Kanamoto T, Tanihara H, et al.	Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor.	Molecular Vision	11	431-437	2005
Araki-Sasaki K, Ando Y, Nakamura M, Kitagawa K, Ikemizu S, Kawaji T, Yamashita T, Ueda M, Hirano K, Yamada M, Matsumoto K, Kinoshita S, Tanihara H.	Lactoferrin Glu561Asp Facilitates Amyloid Formation in the Cornea.	Br J Ophthalmol	89	684-688	2005
Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ando E, Takano A, Inomata Y, Hirata A, Tanihara H.	Transthyretin synthesis in rabbit ciliary pigment epithelium.	Exp Eye Res	81	306-312	2005