

2006 27015A

別添1

厚生労働科学研究 研究費補助金

感覚器障害研究事業

日本人の緑内障に対するより有効な予防と治療
臨床的・基礎的エビデンスの確立

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 新家 眞

平成19（2007）年 4月

目 次

I. 総括研究報告

日本人の緑内障に対するより有効な予防と治療 臨床的・基礎的エビデンスの確立 ----- 1
新家 眞

(資料) 「眼圧が正常平均値より低い正常眼圧緑内障 (NTG) 患者の臨床像と治療に関する前向き研究プロトコール」

II. 分担研究報告

1. COX-2ノックアウトマウス・Thy1-EGFPトランスジェニックマウスを用いた網膜
神経節細胞死の検討 ----- 26
阿部春樹

2. 疫学データに基づく狭隅角眼の眼球構造の解析とリスクファクターの検討 ----- 29
澤口昭一

3. 網膜神経細胞死における小胞体ストレスの関与 ----- 32
原 英彰

4. 緑内障性網膜神経障害に対する新規治療薬の開発と新規眼圧測定原理の確立 ----- 35
金本尚志

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 140

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 150

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

日本人の緑内障に対するより有効な予防と治療 臨床的・基礎的エビデンスの確立

主任研究者 新家 眞 東京大学教授

研究要旨

我が国の緑内障患者は他国に比べ特徴的な諸点を有するが、その多くは既存の欧米中心の緑内障研究ではカバーされていない。本研究は「日本人の緑内障」の様々な病型・病期に応じた適切且つより有効な予防及び治療の指針を確立することを目的に、眼圧の低い正常眼圧緑内障、近視を伴った視神経乳頭形状、閉塞隅角緑内障の眼球構造、後期緑内障等に関する多施設大規模研究と日本人の緑内障の治療に直結し得る基礎研究を行うものである。平成18年度には、各研究の初年度として以下の成果を得た。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

阿部春樹・新潟大学・教授
澤口昭一・琉球大学・教授
原 英彰・岐阜薬科大学・教授
金本尚志・広島大学・講師

A. 研究目的

我が国において緑内障は、中途失明原因1位の眼疾である。本邦の緑内障には①正常眼圧緑内障（normal-tension glaucoma、以下NTG）の有病率が高い。②近視乳頭など視神経乳頭変形例が多い。③欧米に比べ閉塞隅角緑内障（PACG）も多い、などの特徴がある。これらは既存の欧米中心の緑内障研究の成果を直接適応できないことが多い。一方、緑内障はいくつかの病型があり、各々に経過・予後が大きく異なるため、個々の患者の病型・病期を正確に診断し、最適な治療法を選択することが重要である。本研究では、これまでの緑内障研究に欠けていた「日本人の緑内障」に対するより科学的且つ実証的な診療指針と治療法を確立し国民医療に還元することを目的に、臨床的、基礎的な両面から以下の検討を行う。

(1) 眼圧が正常平均値より低いNTG患者の臨床像と治療に関する前向き研究

NTG患者が欧米では少ないこともあり、眼圧が正常平均値より低い患者の臨床像や治療に関するエビデンスはこれまで皆無である。これについての研究が可能なのは患者数の多い日本のみである。そこでそのような患者を対象に前向きコホート研究を行い進行に関連する因子等の検討し、より有効な治療法の確立を目指す。

(2) 近視乳頭を合併した正常眼と緑内障の視神経乳頭形態の三次元的解析と緑内障スクリーニング法の開発

視神経乳頭の評価は緑内障の診断・評価に必須である。日本人に特に多い近視を伴った正常眼、緑内障の症例を多数集積し、近視眼乳頭形状の特徴を定量的に検討するとともに、近視眼でも有効な新しい緑内障スクリーニング法を開発する。

(3) 後期緑内障の臨床像と予後に関連する因子の検討

日常生活上の不都合をきず後期から末期の緑内障患者の臨床像を正しく把握することは、国民生活福祉上からも重要性が高い。約300名の後期緑内障患者の臨床像についての横断的研究と、それに引き続く前向きコホート研究を行い、緑内障患者の社会生活能力維持に必要な且つ重要な要素を検討する。

(4) 分子生物学的研究及び緑内障動物モデル研究

本邦におけるNTGの重要性に鑑み、その有効且つ新規の治療に直結し得る最新の分子生物学的手法や緑内障モデル動物を用いた検討を行う。

B. 研究方法

(1) 眼圧が正常平均値より低い正常眼圧緑内障 (NTG) 患者の臨床像と治療に関する前向き研究

眼圧が、正常日本人平均値 (15 mmHg) より低いNTG患者約150人を対象に、観察期間3年間の前向きコホート研究を行う。具体的には、エントリー時に全身因子、眼局所因子の詳細な調査を行った後、視野、視神経乳頭の変化を中心とした前向きな観察を3年間行う。研究の概要は下記の通り。

<研究計画の概要>

1. 目的

多治見スタディの結果、本邦では正常眼圧緑内障 (NTG) の有病率が他国に比べ明らかに高いことが明らかとなった¹⁾。NTG、特にベースライン眼圧が正常平均値よりも低い (15 mmHg以下) のNTGに関しては、欧米などで患者数が非常に少ないこともあり、その臨床像や有効な治療法に関しての確立した知見はないのが現状である。そこで、ベースライン眼圧が正常平均値以下のNTG患者を対象に、多数患者の経時的変化を含めた臨床像を明らかにするとともに、視野障害進行に関与する眼局所及び全身的なリスクファクターを検討することを目的に、国内の多施設において前向きコホート研究 (予定患者数約150名、観察期間3年間) を行う。

Primary endpointはGlaucoma Progression Analysis (GPA) に基づき決められる視野障害進行の発生とし、それに関与する因子を同定する。

2. 対象

以下の基準を全て満たす原発開放隅角緑内障患者

1) 年齢：同意取得時、20歳以上かつ70歳以下。

- 2) 眼圧：両眼とも、眼圧下降剤未使用下、あるいは眼圧下降剤中止後4週間以上経過後、6か月以内の異なる日に測定された5回以上の眼圧のうち、1回の測定を除き最高値が15 mmHg以下。いずれの時点においても、眼圧測定値は常に21 mmHg以下とする。
- 3) 視野障害の程度：両眼のMDが-15 dBより良好。

除外基準

- 1) 等価球面值が-9.0 D未満または+9.0 D以上の眼。
- 2) 対象眼の最高矯正視力が0.8未満。
- 3) 内眼手術（レーザー含む）の既往眼。
- 4) 視野障害に影響を与える白内障がある眼。→ 白内障スコア分類（LOCS III、Arch Ophthalmol 1993;111 (6):831-6）により評価。
- 5) カルシウム拮抗薬などの血圧降下薬や、高コレステロール治療薬などの組織保護作用を持つ可能性がある薬剤の投与を受けている者。
- 6) 高血圧、糖尿病などの全身疾患を有するもの（患者の自己申告にもとづき、治療の有無は問わず）。

3. 経過観察

両眼に対し、3ヶ月に1回の眼圧測定・視野検査ならびに6ヶ月に1回の視神経乳頭撮影を少なくとも3年間継続する。経過観察期間中に視野又は視神経乳頭に緑内障進行が認められた場合には、眼圧下降治療を開始するが、治療開始後も上記と同様な経過観察を継続する。

4. 予定登録数と研究期間

予定登録数：150例。

登録期間：2年。

追跡期間：登録終了後3年。

総研究期間：5年。

(2) 近視乳頭を合併した正常眼と緑内障の視神経乳頭形態の三次元的解析と緑内障スクリーニング法の開発

近視の正常眼及び緑内障眼について、眼軸長、視神経乳頭形状解析（ステレオ眼底写真、共焦点レーザー顕微鏡、レーザー網膜神経線維層厚解析装置）の多数例データ（計400例程度）を集積、解析する。近視眼視神経乳頭形状の特徴を定量的に検討するとともに、非近視眼を主たる対象として開発された従来の緑内障判別プログラムなどの近視眼での妥当性を検討し、近視眼にも適応可能な新しいプログラムを開発する。

また、既存の近視眼を含む正常人及び緑内障の共焦点レーザー顕微鏡の測定結果を用いて、共焦点レーザー顕微鏡GDxに新規搭載されたソフトウェアであるEnhanced Corneal Compensation systemの日本人緑内障における緑内障判別力及び緑内障正視神経障害評価能を検討する。

(3) 後期緑内障の臨床像と予後に関連する因子の検討

後期緑内障患者約300人の既往、現症を調査し、視野、視神経乳頭形状等のデータを集積し、後期緑内障の臨床像の特徴を検討する。その後、視野、視力測定等を定期的に前向きに行い、視野進行、QOL低下に関与する因子についての前向きコホート研究を行う。

(4) 緑内障動物モデルおよび分子生物学的研究

1. 生後6-7日令ラット網膜から two step immunopanning法で網膜神経節細胞を単離し無血清培地で培養した。酸素分圧可変型の培養器を用いて低酸素(5%)の負荷をかけ、37℃で12時間培養後にカルセインAM染色により生存細胞を検出し、全細胞数との比から神経節細胞の生存率を無添加群(コントロール)と検討した。

2. 低酸素による細胞死のパターンをアポトーシス、ネクローシス検出法を用いて検討した。3. 低酸素による細胞死に対するグルタミン酸受容体の関与をNMDA, AMPA/KA受容体拮抗薬を用いて検討した。4. 低酸素による細胞死のシグナルを検討するためにbax inhibiting peptide (BIP)を用いてbax経由のミトコンドリア経路が関与しているかを検討した。

4. 最終濃度10⁻⁸M、10⁻⁷M、10⁻⁶Mのベタキソロール、ニプラジロール、チモロール、カルテオロール添加後、また、各種薬剤添加後、低酸素負荷時のカルシウムイメージング法を用いて細胞内カルシウム濃度を測定した。また、ニプラジロールの作用機序を検討するためにNO阻害薬を投与して細胞死の抑制効果に変化があるかを検討した。

(倫理面への配慮)

人を対象とした研究では、ヘルシンキ宣言及び関係法規を遵守するとともに、各参加施設の倫理委員会の認可を受けた後に研究を実行する。動物実験に際してはAssociation for Research of Vision and Ophthalmology (ARVO)決議を順守し十分な倫理的配慮を加えた。

C. 研究結果

1. 眼圧が正常平均値より低い正常眼圧緑内障 (NTG) 患者の臨床像と治療に関する前向き研究

平成18年度には、全国11施設による多施設研究グループを組織し、研究プロトコール(資料)を完成し、東京大学医学部倫理委員会の審査を経て研究実施に関する認可を得た。平成19年度以後には、各施設の倫理委員会認可後に患者のエントリーを開始し、平行してデータ収集を進める。

資料「眼圧が正常平均値より低い正常眼圧緑内障（NTG）患者の臨床像と治療に関する前向き研究」プロトコール

無治療時眼圧が正常平均以下の原発開放隅角緑内障（広義）に関する前向きコホート研究

－臨床試験実施計画書－

研究実行グループ（11施設）

阿部春樹（新潟大学）、新家 眞、富所敦男（東京大学）、岩瀬愛子（多治見市民病院）、白土城照（四谷しらと眼科）、杉山和久（金沢大学）、谷原秀信（熊本大学）、根木 昭（神戸大学）、山崎芳夫（日本大学）、山本哲也（岐阜大学）、吉川啓司（吉川眼科クリニック）、吉富健志（秋田大学）（50音順）

乳頭判定委員会

相原 一（東京大学）、白柏基宏（新潟大学）、東出朋己（金沢大学）

1. 目的

多治見緑内障疫学調査（多治見スタディ）の結果、本邦では正常眼圧緑内障（NTG）の有病率が他国に比べ明らかに高いことが明らかとなった¹⁾。NTG、特にベースライン眼圧が正常平均値よりもかなり低い（15 mmHg以下）NTGに関しては、欧米などで患者数が非常に少ないこともあり、その臨床像や有効な治療法についての確立した知見はないのが現状である。そこで、ベースライン眼圧が15 mmHg以下のNTG患者を対象に、多数患者の経時的変化を含めた臨床像を明らかにするとともに、視野障害進行に関与する眼局所及び全身的なリスクファクターを検討することを目的に、国内の多施設において前向きコホート研究（予定患者数約150名、観察期間3年間）を行う。

Primary endpointはGlaucoma Progression Analysis (GPA) に基づき決められる視野障害進行の発生とし、それに関与する因子を同定する。

2. 背景と試験計画の根拠

2000～2001年に日本緑内障学会により行われた多治見スタディの結果、40歳以上の日本人の開放隅角緑内障の有病率は3.9%であり、眼圧が21mmHg以下の正常眼圧緑内障がそのうちの約9割を占めることが明らかとなり、この正常眼圧緑内障の有病率は諸外国での報告に比べ著明に高いものであった。特に無治療時眼圧が正常平均値より低い（約15 mmHg以下）正常眼圧緑内障は本邦以外においては比較的稀な疾患ということもあり、その臨床像についての知識は非常に限られたものである。そこで、本研究では国内の多施設において、視野障害進行を中心にそれらの症例の臨床経過を前向きに検討し、その視野障害進行に関する危険因子の解析を行うことを目的とする前向きコホート研究を行うこととなった。

2.1. 対象

(1) 対象疾患：下記の基準を満たす原発開放隅角緑内障患者：

眼圧：両眼とも、眼圧下降剤未使用下、あるいは眼圧下降剤中止後4週間以上経過後、6か月以内の異なる日に測定された5回以上の眼圧のうち、1回の測定を除き最高値が15 mmHg以下。いずれの時点においても、眼圧測定値は常に21 mmHg以下とする。

＜設定根拠＞

「背景と試験計画の根拠」でも述べたように、正常眼圧緑内障のうちでも、現在、眼圧下降治療の有効性のエビデンスが確立していない無治療時眼圧が15 mmHg以下の患者を対象とすることとした。

(2) 年齢：20歳以上、70歳以下。

＜設定根拠＞

緑内障の疫学調査では、正常眼圧緑内障の有病率は若年者では小さく、40歳以降加齢とともに急激に上昇するとされている。しかし、高齢者においては試験期間中に、老人性白内障の進行が視野検査結果に影響を及ぼしたり、視野障害進行に影響を及ぼす可能性のある血圧降下剤（カルシウム拮抗薬など）の併用を開始する可能性が高いため、年齢の上限を70歳とした。年齢の下限は同意取得が可能となる20歳とした。

(3) 視野障害の程度：両眼のMD値が-15 dBより良好。

＜設定根拠＞

本研究ではlower normal pressure glaucomaの患者を視野や視神経乳頭に進行が見られない限り無治療で経過観察するので、わずかな進行でも患者のQOLに影響を及ぼす可能性があるような既に高度な視野障害が存在する患者に対しては倫理的な問題を生ずる可能性があり、そのような患者は対象に含めない。尚、無治療対象群を含んだintervention studyであるEarly Manifest Glaucoma Trial (EMGT)³⁾では、MD値が-16 dB以上の患者を対象としている。

2.2. 対象に対する標準治療

「背景と試験計画の根拠」でも述べたように、正常眼圧緑内障に全般に対する標準治療（standard therapy）は薬物療法または手術療法による眼圧下降治療であるが、日本人に多いとされるlower normal pressure glaucomaに対して臨床的なエビデンスを伴った治療法はこれまでのところ確立していない。

2.3. 治療計画設定の根拠及び後治療

上記2.2のように、無治療時眼圧15 mmHg以下の正常眼圧緑内障に対しての標準治療は確立しておらず、経過観察期間中に視野障害進行がみられた場合にも有効性が確認された治療を行うことは不可能である。しかしそのような場合に無治療での経過観察を続けることは患者の理解を得られない可能性が高いため、Collaborative Normal Tension Glaucoma Studyなどのエビデンスに基づく治療として眼圧下降治療を開始することとする。その場合の治療方法は、原則として緑内障治療薬として最も広く使われているラタノプロスト（キサラタン[®]、ファイザー）をfirst-lineとする。

2.4. 試験デザイン

(1) エンドポイント設定の根拠

本研究においては、視野及び視神経乳頭における緑内障性障害の進行をより鋭敏に検出することが求められる。視野障害に関してはEMGTで用いられた視野進行解析法に準じたGlaucoma Progression Analysis (GPA) を用いた方法が、視神経乳頭に関してはステレオ眼底写真による経時的変化の有無の検討が最も有用であると考えられる。そこで、登録時点からのGPAによる視野障害進行の発生確認時間および／または視神経乳頭判定委員会による視神経乳頭所見進行の発生確認時間をprimary endpointとする。

(2) 患者集積見込み

全国10施設の参加を予定しており、1施設約15名の患者を登録することで、総計150名以上の登録を予定している。

(3) 臨床的仮説と登録数設定根拠

登録予定患者数：150名

経過観察期間：3年間

経過観察期間中に進行する患者割合の予想：30～40%

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）の要約

(1) 利益

本研究の結果が将来的のより適切な治療計画の設定などにつながることを期待されるが、各患者個々に対する研究期間中の利益は特にないと考えられる。

(2) 危険（不利益）

上記2.2.のように、無治療時眼圧15 mmHg以下の正常眼圧緑内障に対しての標準治療は確立していないため、綿密な視野及び視神経乳頭所見のモニター下において無治療で経過を観察することでの不利益は特にないと考えられる。ただし、眼圧15 mm Hg以下で視野変化を示した患者については、例外とする。

2.6. 本試験の意義

前述のように、無治療時眼圧が正常平均値より低い正常眼圧緑内障に対する治療のエビデンスは今のところ存在しないにも関わらず、より眼圧が高い患者群を対象とした海外の報告などをもとに²⁾、眼圧が低い緑内障患者群に対しても、点眼薬をはじめとする眼圧下降治療が行われている。

本試験の結果、lower normal pressure glaucoma患者の進行に関する眼圧を含めた危険因子が明らかになれば、これらの患者に対する適切な治療計画を選択することが可能になることが期待される。

3. 本試験で用いる基準・定義

(1) 正常眼圧緑内障の診断基準

- 正常眼圧（21mmHg以下）
- 正常開放隅角
- 緑内障性視神経乳頭変化（網膜神経線維層欠損を含む）と対応する視野変化
- 緑内障様視神経乳頭変化を惹起し得る疾患、外傷（またはそれらの既往）の除外

(2) 眼圧

ゴールドマン型圧平眼圧計により測定される眼圧とする。

(3) 視野検査

ハンフリー自動視野計中心24-2 SITA-standardプログラムを用いて検査する。「信頼性の高い検査結果」とは「固視不良20%以下、偽陽性及び偽陰性が33%以下」を言う。「再現性の高い検査結果」とは「2回のMD値の差が2 dB以内」を言う。

4. 患者選択基準

4.1. 選択（組入れ）基準：下記のすべてを満たす。

(1) 正常眼圧緑内障患者（「日本緑内障学会 緑内障診療ガイドライン（上記）」に準じる。）

- 対象患者は、無治療の正常眼圧緑内障患者、または眼圧下降剤 1 剤のみの治療を受けている正常眼圧緑内障患者で試験参加までに 4 週間以上のウォッシュアウト期間を経た（眼圧下降剤中止を実施した）もの。

(2) 眼圧：両眼とも、眼圧下降剤未使用下、あるいは眼圧下降剤中止後4週間以上経過後、6か月以内の異なる日に測定された5回以上の眼圧のうち、1回の測定を除き最高値が15 mmHg以下のもの。

- 日中日内眼圧変動（2時間間隔、原則9, 11, 13, 15, 17時）をエントリー前、またはエントリー後6ヶ月以内に実施する。

(3) 視野障害：両眼とも、エントリー前3ヶ月以内に実施された2回の信頼性の高い視野検査結果において、下記基準に基づく再現性が高い緑内障性視野障害を有し、対象眼のMD値が-15 dBより悪化していない患者。

<視野検査結果の基準>

- 視野異常の基準：Anderson and Patella⁴⁾の基準を用いる。
- 信頼性の高い視野検査結果とは、「固視不良20%以下、偽陽性及び偽陰性が33%以下」のものをいう。
- 再現性の高い視野検査結果とは、「2回のMD値の差（2週間以内の間隔で視野検査を実施）が

2 dB以内」のものをいう。

- (4) 年齢：同意取得時、20歳以上かつ70歳以下。
- (5) 外来通院患者
- (6) 本研究参加に関し文書による同意を示した者。

4.2. 対象眼の選択

両眼とも選択基準に合致し除外基準に当てはまらない場合には両眼を観察対象とし、観察期間中に少なくとも1眼に視野障害または視神経乳頭障害の進行がみられた場合には、進行眼は「(Kaplan-Meier法上の)イベント」とし、進行がみられなかった他眼は「打ち切り」とする。1眼のみが選択基準に合致し除外基準に当てはまらない場合には、その眼のみを対象とする。

4.3. 除外基準

- (1) 下記の基準の少なくともひとつをみたす眼。
 - 最良矯正視力が0.8未満。
 - 等価球面度数が-9.0 D未満または+9.0 D以上。
 - 眼圧測定障害となる角膜異常。
 - 観血的眼手術またはレーザー治療の既往。
 - ぶどう膜炎、眼外傷、眼感染症、または炎症性眼疾患の合併。
 - 視野に影響を及ぼす網膜疾患、白内障の合併。
- (2) 下記の基準の少なくともひとつをみたす者。
 - 糖尿病、高血圧を合併する者。
 - 眼圧あるいは眼血流に影響すると考えられる薬剤、神経保護作用を有すると考えられる薬剤を使用している患者（付録A参照）。
- (3) その他、担当医が本試験には不相当と判断した病態

5. 登録

5.1. 登録の手順

下記(7. 1.)の登録前評価項目を実施後、対象患者が選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、登録適格性確認票、視野プリントアウト(コピー)、視神経乳頭ステレオ写真(35mmスライド及びポラロイド写真はスキャナー取込した電子データ、デジタルカメラデータはコピー)を事務局(データセンター)に郵送する。

選択基準の判定

視神経乳頭及び視野：視野の評価は上記(4.1.)の患者選択基準に準ずる。視神経乳頭は視神経乳頭判定委員会が視野所見を考慮の上、適格性を評価する。

研究事務局(データセンター)及び患者選択基準に関する問い合わせ先

日本緑内障学会データ解析室

本郷分室(東日本担当) 富所敦男、坂田 礼

東京大学大学院医学系研究科眼科・視覚矯正科

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

TEL 03-3815-5411(内線33497)、FAX 03-3817-0798

E-mail: tomidokoro-tky@umin.ac.jp(富所)、reisakata-tky@umin.ac.jp(坂田)

多治見分室(西日本担当) 岩瀬愛子

多治見市民病院 眼科

〒507-851 岐阜県多治見市前畑町3-43

TEL & FAX 0572-24-5505

E-mail: aiko-gif@umin.ac.jp(岩瀬)

6. 経過観察と治療開始基準

6.1. 経過観察

眼圧、前眼部検査、視野検査（ハンフリー視野計24-2 SITA-standard）を少なくとも3ヶ月（±1ヶ月）に一度施行する。ステレオ視神経乳頭写真撮影を6ヶ月（±2ヶ月）に一度施行する。HRT II又はGDx VCCが使用可能な施設では、両検査をステレオ眼底写真に準じて実施する。中心角膜厚測定（A-mode 超音波）は登録後6ヶ月までの間に（且つ治療を開始する場合はその前に）少なくとも一度施行する。

6.2. 経過観察完了の定義

経過観察開始後（登録時点から）3年経過

6.3. 治療開始の基準

① 少なくとも1眼において、信頼性の高い視野検査結果上で、試験前（エントリー前）に比べて、下記（9.1.）の効果判定の基準による視野障害進行または視神経乳頭障害の進行（視神経乳頭判定委員会が判定）がみられた場合。

② 少なくとも1眼において、連続した3回の受診時に眼圧が18mmHgを超えた場合。ただし対象とならない僚眼が正常眼の場合にはこれにあたらぬ。

6.4. 併用療法

上記眼圧基準、視野障害進行基準を満たした場合を除き、眼圧に影響を与え得る点眼薬（非対象眼への投与含む）、緑内障治療のための全身投与薬の投与は行わない。

6.5. 後治療

無治療時眼圧15 mmHg以下の正常眼圧緑内障に対しての標準治療は確立しておらず、経過観察期間中に視野障害進行がみられた場合にも有効性が確認された治療を行うことは不可能である。しかし、そのような場合にも無治療での経過観察を続けることは患者の理解を得られない可能性が高いため、Collaborative Normal Tension Glaucoma Study などの比較的消極的なエビデンスに基づく治療として眼圧下降治療を開始することとする。その場合の治療方法は、原則として緑内障治療薬として最も広く使われているラタノプロスト（キサラタン[®]、ファイザー）をfirst-lineとする。

7. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

7.1. 登録前評価項目

- (1) 眼圧：眼圧下降剤未使用下、あるいは眼圧下降剤中止後4週間以上経過後、6か月以内の異なる日に5回以上測定する。
- (2) 視野：登録前3ヶ月以内に視野検査（HFA 24-2 SITA standard、2回目以降）を2回以上実施し、信頼性及び再現性良好（MDの差 2dB以内）と考えられる2回の平均を進行解析の際のbaselineとして用いる。
- (3) 視神経乳頭ステレオ写真：同時撮影ステレオ乳頭写真を撮影する。
- (4) その他の眼科一般検査：視力、前眼部検査、眼底検査（正常眼圧緑内障の確定診断が得られること）。
- (5) （探索的検討項目として）HRT IIまたはGDx VCC。
- (6) 眼科的因子：屈折、視力、中心角膜厚。
- (7) 全身的因子：身長、体重、血圧、血液検査（血算、血液粘張度、自己抗体、抗核抗体）

7.2. 治療期間中の検査と評価項目

- (1) 少なくとも3ヶ月（±1ヶ月）に一度実施する検査：眼圧、前眼部、視野。
- (2) 少なくとも6ヶ月（±2ヶ月）に一度実施する検査：視力、視神経乳頭ステレオ写真（登録前検査と同じ眼底カメラ、画角などを用いる）、HRT IIまたはGDx VCC（使用可能な場合）。

7.3. 経過観察終了後の検査と評価項目

特に規定しない。

8. データ収集

8.1. 記録用紙の種類と提出期限

- (1) 登録適格性確認票、登録時視野プリントアウト（コピー）、乳頭ステレオ写真（35mmスライド及びポラロイド写真はスキャナー取込した電子データ、デジタルカメラデータはコピー）を郵送。
- (2) 3ヶ月ごとに郵送：経過観察記録、視野GPAプリントアウト（コピー）。
6ヶ月ごとに郵送：乳頭ステレオ写真（上記参照）
- (3) 経過観察終了報告：後治療開始後2週間以内
- (4) 追跡調査

8.2. 記録用紙の送付方法

上記記録用紙（1）から（4）を郵送で研究事務局に送付する。

9. 効果判定とエンドポイントの定義

9.1. 効果判定

(1) 主要評価項目（Primary endpoint）

登録時点からのGPAによる視野障害進行（基準は下記参照）の発生確認時間および／または視神経乳頭判定委員会によるステレオ乳頭写真に基づく視神経乳頭所見進行（基準は下記参照）の発生確認時間をprimary endpointとする。

各施設から、視野GPAプリントアウト（コピー可）を3ヶ月ごとに郵送する。データセンターはそれをまとめて視野評価委員（近畿大学 松本長太先生）に郵送する。そして解析結果を視野評価委員がデータセンターに返送する。

視野障害進行の基準：GPA解析において $P < 5\%$ の進行が、連続3回の視野検査において同一の点で見られる測定点が3点以上認められた場合、その3回の最初の1回目の測定時点を「視野障害進行時点」と定義する。⁵⁾⁻⁷⁾

データセンターは、視神経乳頭の写真（コピー）をbaselineとfollow-upの区別をマスクして乳頭判定委員に郵送する。乳頭判定員は判定結果をデータセンターに返送する。

視神経乳頭所見進行の基準：視神経乳頭判定委員会を設置し、別紙の手順に基づいて判定を行う。
神経乳頭判定委員：相原一（東大）、白柏基宏（新潟大）、東出朋己（金沢大）

視野及び視神経乳頭の進行判定の結果はすみやかに各実行施設に連絡する。

(2) Secondary endpoints

① ハンプリー自動視野計による視野検査結果

- Mean Deviation (MD) 値
- Pattern Standard Deviation (PSD) 値
- Total Deviation (TD) 値
- Pattern Deviation (PD) 値
- クラスタ別 TD_{mean} 値の時期に対する回帰係数

② 乳頭出血

③ HRT II、GDx VCCのパラメータ

10. 統計的事項

10.1. 主たる解析

- 視野または視神経乳頭進行に関する生命表及び生存時間解析 (Kaplan-Meier法)
- 視野または視神経乳頭進行に関するリスクファクター解析 (log rank検定、Cox比例ハザードモデル)

解析するリスクファクター：平均眼圧、眼圧の分散、眼灌流圧 (次の式により計算：眼灌流圧 = $(1/3 \text{収縮期血圧} + 2/3 \text{拡張期血圧}) \times 2/3 - \text{眼圧}$)³⁾、年齢、性別、屈折、視野障害度 (mean deviation)、乳頭出血の有無、頭痛、偏頭痛、レイノー症候群、血液粘張度等に関して探索的に検討する。

生命表及び生存時間解析中での各眼の取り扱いは以下の通り。

- ① 両眼とも緑内障の患者の場合、
片眼のみが進行 → 進行眼は「イベント」、他眼は「打ち切り」
両眼が進行 → 両眼とも「イベント」
- ② 片眼のみが緑内障 (他眼は正常、緑内障疑い、その他眼疾患) の患者の場合
緑内障が進行 → 進行眼は「イベント」
非緑内障眼に緑内障またはその他の眼疾が発症 (治療必要に) → 緑内障眼は「打ち切り」

10.2. 登録予定数・登録期間・追跡期間・統計的検出力

登録予定患者数：150名

登録期間：2年間

経過観察期間：3年間

経過観察期間中に進行する患者割合の予想：30～40%

上記の条件から算出される統計検出力については、以下のような注釈が考えられる：

3年進行率 (%) 治療例 vs 無治療例	治療例・無治療例間の 3年進行率の差	統計的検出力
20% vs 35%	15%	70%
20% vs 40%	20%	90%
25% vs 40%	15%	<70%
25% vs 45%	20%	85%
30% vs 45%	15%	<70%
30% vs 50%	20%	85%

治療例・無治療例間の3年進行率の差が20%であれば、本試験の検出力は十分である (80%以上)。しかし、進行率の差が15%である場合、検出力は70%を下回る事となる。

11. 倫理的事項

11.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省) に従って本試験を実施する。

11.2. インフォームドコンセント

(1) 患者への説明

登録に先立って担当医は患者本人に説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- ① 病名、病期、推測される予後に関する説明。
- ② 本試験のデザイン及び根拠 (意義、登録数、必要性、目的など)。
- ③ 代替治療法：正常眼圧緑内障全般に対し有効性が確認された治療法は眼圧下降治療以外にないこ

と。無治療時眼圧が正常平均値より低い正常眼圧緑内障に対しては、眼圧下降治療の有効性も証明されていないこと。

- ④ 予想される利益と可能性のある不利益。
- ⑤ 病歴の直接閲覧及び臨床データのデータセンターの送付： 精度管理のため、多施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧することがあること。患者の氏名を含まないイニシャル、生年月日、カルテ番号と臨床検査結果をデータセンターに送付すること。
- ⑥ 同意拒否と同意撤回： 試験参加に先立って同意拒否が自由であること。いったん同意した後の同意撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- ⑦ 人権保護： 氏名や個人情報の守秘のために最大限の努力が払われること。
- ⑧ 質問の自由： 担当医、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容についていつでも自由に質問できること。

(2) 同意

試験についての説明を行った日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設担当者（担当医）が保管する。原本はカルテに保管する。

11.3 プライバシーの保護と患者識別

- (1) 登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。
- (2) 施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。
- (3) 研究参加者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

11.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

12. モニタリングと監査

12.1. 定期モニタリング

- (1) 試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙（CRF）の記入データに基づいて行われる中央モニタリング（central monitoringまたはin-house monitoring）であり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリング（on site monitoring）は行わない。
- (2) データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、モニタリング委員（阿部、杉山、吉富）に提出され、以下の項目が検討される。
- (3) モニタリングの項目
 1. 集積達成状況： 登録数－累積／期間別、全施設／施設別
 2. 適格性： 不適格例／不適格の可能性のある患者：／施設
 3. 試験治療前背景因子
 4. プロトコール逸脱：／施設
 5. 全生存期間： 全登録例
 6. その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

13. 研究組織

13.1. 研究グループとグループ代表者

(1) 研究グループ名称：

日本緑内障学会データ解析小委員会 LOWER NORMAL PRESSURE GLAUCOMA STUDY GROUP (LNPG study group)

(2) 研究実行グループ

阿部春樹(新潟大学)
 新家 眞、富所敦男(東京大学)
 岩瀬愛子(多治見市民病院)
 白土城照(四谷しらと眼科)
 杉山和久(金沢大学)
 谷原秀信(熊本大学)
 根木 昭(神戸大学)
 山崎芳夫(日本大学)
 山本哲也(岐阜大学)
 吉川啓司(吉川眼科クリニック)
 吉富健志(秋田大学) (50音順)

(3) 乳頭判定委員会

相原 一(東京大学)
 白柏基宏(新潟大学)
 東出朋己(金沢大学)

(4) データセンター

日本緑内障学会データ解析室
 本郷分室(東日本担当) 富所敦男、坂田 礼
 東京大学大学院医学系研究科眼科・視覚矯正科
 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
 TEL 03-3815-5411(内線33497)、FAX 03-3817-0798

E-mail: tomidokoro-tky@umin.ac.jp(富所)、reisakata-tky@umin.ac.jp(坂田)

多治見分室(西日本担当) 岩瀬愛子
 多治見市民病院 眼科
 〒507-851 岐阜県多治見市前畑町3-43
 TEL 0572-22-5211、FAX 0572-24-0705
 E-mail: aiko-gif@umin.ac.jp(岩瀬)

13.2. 研究参加施設

施設名	科名	研究責任者	担当データセンター	登録数見込み
秋田大学医学部附属病院	眼科	吉富健志	東京大	15
新潟大学医歯学総合病院	眼科	阿部春樹	東京大	15
日本大学医学部附属病院	眼科	山崎芳夫	東京大	15
東京大学医学部附属病院	眼科	富所敦男	東京大	15
四谷しらと眼科	眼科	白土城照	東京大	15
吉川眼科クリニック	眼科	吉川啓司	東京大	15

金沢大学医学部附属病院	眼科	杉山和久	多治見	15
多治見市民病院	眼科	岩瀬愛子	多治見	15
岐阜大学医学部附属病院	眼科	山本哲也	多治見	15
神戸大学医学部附属病院	眼科	根木 昭	多治見	15
熊本大学医学部附属病院	眼科	谷原秀信	多治見	15

13.3. データセンター

(1) データ管理責任者

岩瀬愛子（西日本担当）、富所敦男（東日本担当）

(2) 解析責任者（予定）

山本精一郎（案）

国立がんセンター研究所

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

14. 研究結果の発表

(1) 主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

(2) プロトコールで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコールに明記されている以外、発表は行わない。

(3) ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は研究執行グループの了承を経て行うことができる。

(4) 原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は研究執行グループ、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者）、視野障害判定委員、視神経乳頭判定委員の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

(5) すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

(6) 学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究執行グループ、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究執行グループが責任を持つ。研究執行グループ以外の発表者が、研究執行グループの了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

15. 参考文献

1. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1641-8.
2. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998 Oct;126(4):498-505.
3. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998 Oct;126(4):487-97.
4. Anderson DR, Patella VM: Automated static perimetry. CV Mosby, ST Louis, 1999
5. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Apr;15(2):102-6.

6. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. Acta Ophthalmol Scand. 2003 Jun;81(3):286-93.
7. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. 2002 Oct;120(10):1268-79.
8. Liu CJ, Ko YC, Cheng CY, Chiu AW, Chou JC, Hsu WM, Liu JH. Changes in intraocular pressure and ocular perfusion pressure after latanoprost 0.005% or brimonidine tartrate 0.2% in normal-tension glaucoma patients. Ophthalmology. 2002 Dec;109(12):2241-7.

付録 A

眼血流に影響すると考えられる薬剤、神経保護剤とされる薬剤：

- ✓ ニセルゴリン (α 遮断薬；サアミオン)
- ✓ ニルバジピン (カルシウム拮抗薬；ニバジール)
- ✓ 塩酸ロメリジン (カルシウム拮抗薬；ミグシス)
- ✓ アムロジピン (カルシウム拮抗薬；ノルバスク)
- ✓ エナラプリル (ACE 阻害薬；レニベース)
- ✓ リマプロストアルファデクス (PGE1；オバルモン、プロレナール)
- ✓ ニコチン酸トコフェロール (ニコチン酸；ユベラニコチネート、ユベラN)
- ✓ ヘプロニカート (ニコチン酸；メグリル)
- ✓ メコバラミン (VB12；メチコパール)
- ✓ ニプラジロール (β 遮断薬；ニプラノール点眼液、ハイバジールコーワ点眼液、ハイバジールコーワ錠)
- ✓ イソプロピルウノプロストン (プロスタグランジン系薬；レスキュラ点眼液)
- ✓ 塩酸カルテオロール (β 遮断薬；ミケラン点眼液、ミケラン錠、ミケラン細粒、ミケランカプセル)

(2) 近視乳頭を合併した正常眼と緑内障の視神経乳頭形態の三次元的解析と緑内障スクリーニング法の開発

平成 18 年度中に、眼軸長、視神経乳頭形状解析（ステレオ眼底写真、共焦点レーザー顕微鏡、レーザー網膜神経線維層厚解析装置）のデータを約 150 例分、集積することができた。視神経乳頭の三次元的解析に用いるために、眼底ステレオ写真上で視神経乳頭及び陥凹などを立体的にトレースする独自のハードウェア及びソフトウェアを株式会社トプコンと共同で開発した。平成 19 年度以降には、一層のデータ収集を進めるとともに、得られたデータに対しこのハードウェア・ソフトウェア等を用いた解析を実施し、日本人の正常乳頭形状、近視乳頭形状、緑内障乳頭形状を定量的に検討することで、日本人緑内障の視神経乳頭の形態的特徴を明らかにする。

また、近視眼を含む正常人及び緑内障のこれまでに蓄積されたデータを用いて、laser polarimeter Gdx に新規搭載されたソフトウェアである Enhanced Corneal Compensation system (ECC) の日本人緑内障眼における緑内障判別力及び緑内障正視神経障害評価能を検討した。正常人 30 眼、開放隅角緑内障 30 眼を対象に従来の Gdx VCC と新規の Gdx ECC を測定し、また同時にハンフリー視野計 30-2 SITA standard による視野測定も行った。まず、Gdx VCC と Gdx ECC により測定される網膜神経線維層厚等を比較したところ、Table 1 のように両者の測定値には高い相関関係が見られたものの、両測定値は有意に異なっていた。

Table 1. Averages of the parameters of Gdx with variable corneal compensation (VCC) and enhanced corneal compensation (ECC) and their correlations.

		Normal	OAG	P†
Number of Eyes		30	58	
Typical Scan Score	VCC	93.3±11.8	88.5±17.0	0.224
	ECC	99.2±3.9	98.3±4.1	0.257
	P*	0.004	<0.001	
TSNIT Average	VCC	55.3±4.2	44.4±8.5	<0.001
	ECC	52.5±4.0	42.8±7.8	<0.001
	P*	<0.001	<0.001	
	ICC(P)	0.74 (0.53-0.87) (<0.001)	0.84 (0.75-0.9) (<0.001)	
Superior Average	VCC	66.6±8.5	52.9±12.3	<0.001
	ECC	64.5±7.9	52.6±11.9	<0.001
	P*	0.002	0.063	
	ICC(P)	0.89 (0.78-0.95) (<0.001)	0.92 (0.86-0.95) (<0.001)	

Inferior Average		VCC	64.3±6.2	49.2±11.5	<0.001
		ECC	66.9±4.7	51.4±11.3	<0.001
		P*	0.008	<0.001	
		ICC(P)	0.58 (0.28-0.77) (<0.001)	0.83 (0.72-0.89) (<0.001)	
TSNIT Deviation	Standard	VCC	21.8±3.8	16.8±5.1	<0.001
		ECC	25.1±3.1	19.7±5.0	<0.001
		P*	<0.001	<0.001	
		ICC(P)	0.63 (0.36-0.81) (<0.001)	0.70 (0.54-0.81) (<0.001)	
Nerve Fiber Index		VCC	18.7±7.6	53.1±22.7	<0.001
		ECC	19.2±7.8	46.8±22.7	<0.001
		P*	0.34	0.001	
		ICC(P)	0.80 (0.61-0.9) (<0.001)	0.83 (0.72-0.9) (<0.001)	

Data are shown as mean ± standard deviation. Normal = ophthalmologically healthy eyes, OAG = eyes with open-angle glaucoma. P* = p value between the measurements with GDx VCC and those with ECC (Wilcoxon signed rank test). ICC (P) = Intraclass correlation coefficient with interval of confidence and p value in parenthesis. P[†] = p value between the normal and OAG groups (Mann Whitney test).

次に、測定の実現性を級内相関係数により検討したところ、Table 2 のように GDx VCC、ECC とともに高い実現性が得られることが確かめられた。

Table 2. Intraclass correlation coefficients of the repeated measurements of GDx with variable corneal compensation (VCC) and those with enhanced corneal compensation (ECC) in 30 normal and 30 open-angle glaucoma eyes.

		Normal	OAG
Number of Eyes		30	30
TSNIT Average	VCC	0.96 (0.93, 0.98)	0.98 (0.96, 0.99)
	ECC	0.97 (0.94, 0.99)	0.95 (0.90, 0.98)
Superior Average	VCC	0.97 (0.93, 0.99)	0.98 (0.96, 0.99)
	ECC	0.98 (0.95, 0.99)	0.97 (0.94, 0.99)
Inferior Average	VCC	0.85 (0.69, 0.93)	0.98 (0.96, 0.99)
	ECC	0.89 (0.77, 0.95)	0.97 (0.94, 0.99)
TSNIT Deviation	Standard	VCC	0.89 (0.76, 0.95)
		ECC	0.88 (0.75, 0.94)
		0.94 (0.87, 0.97)	0.96 (0.92, 0.98)

Nerve Fiber Index	VCC	0.96 (0.92, 0.98)	0.97 (0.93, 0.98)
	ECC	0.98 (0.95, 0.99)	0.96 (0.91, 0.98)

Data are intraclass correlation coefficients with 95% confidence interval in the parenthesis. Normal = ophthalmologically healthy eyes, OAG = eyes with open-angle glaucoma. All parameters of both VCC and ECC in both normal and OAG groups showed ICC higher than 0.85, suggesting good reproducibility. All ICCs were almost equivalent between VCC and ECC.

次に、緑内障のみを対象に視野障害度と GDx VCC と GDx ECC の各パラメータ間の相関を検討したところ、両法による結果に関して相関係数 0.5 以上の有意な相関が認められた。しかし、対象緑内障を-5 ジオプターより近視が強い群と弱い群の 2 群に分けて解析したところ、近視が弱い群では VCC,ECC とほぼ同程度の視野障害とパラメータの相関が見られたのに対し、近視が強い群では ECC のみにして視野障害とパラメータの相関の相関が認められた (Figure 3)。

Figure 3. Correlation between TSNIT average measured with GDx variable corneal compensation (VCC, left) and that with enhanced corneal compensation (ECC, right) in 28 open-angle glaucoma eyes with refractive error ≤ -5 diopters. The correlation coefficients were 0.44 ($P=0.016$, Spearman's rank correlation) and 0.19 ($P=0.309$), respectively.

