

2007-25001A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷原 秀信

平成20 (2008) 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・別刷 -----20	

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）の最終年度にあたる平成19年度では、多治見市および小松市における疫学研究・スクリーニング試行の経験を踏まえて、熊本市、秋田市において緑内障健診を遂行した。これを通じて、非散瞳、非接触、非医師によるスクリーニングは、正常眼圧緑内障を含めた緑内障の検出に有用であるとともに、正常眼圧緑内障の高い有病率は日本全国共通の現象であることが実証された。緑内障の診断基準には、初年度に作成した視神経障害の評価基準に有効な判定ガイドラインを利用し、その有効性を確認できた。また正常眼圧緑内障に対する眼圧下降治療の有効性については、新規薬剤の開発を含めて、眼圧下降、血流改善、神経保護の観点から解析を行った。

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・東邦大学医学部眼科学第二講座教授

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。第四に、既存の緑内障治療薬に加えて、新規薬剤を開発して、正常眼圧緑内障に対して、シャープな眼圧下降効果、血流改善や神経保護などを治療効果として期待できる診療指針を目指す。

A. 研究目的

本研究計画の目的は、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、最適化された診療指針の確立することにある。第一に、我々は、岐阜県多治見市での疫学調査の結果を踏まえて、全国各地健診業務内で実施可能な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することを目指した。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。第三に、眼科診療全般に本

B. 研究方法

本研究計画最終年度においては、第一に、多治見市と小松市の臨床調査の経験を踏まえて、熊本市の緑内障健診を遂行して、さらに秋田市内においても展開した。これらの一連の臨床調査によって、我々が構築した非接触眼圧計、無散瞳立体カメラ、HRT IIを用いたスクリーニング手法の有効性を検証した。第二に、無散瞳、非接触、非医師による正常眼圧緑内障の簡便で効率的なスクリーニング手法に加えて、簡便な機能検査を加えることが緑内障健診業務に及ぼす影響についても実施して、その影響を調べた。第三に、正常眼圧

緑内障のリスクアセスメントに必須の視神経乳頭解析の新しい手法となる視神経乳頭の画像解析法の改良を目指した。第四に、既存および新規の緑内障治療薬の神経保護効果や血流改善効果についての検証を進めた。

(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、多治見市と小松市に続いて行われた熊本市と秋田市の臨床調査によって、我々が構築した非接触眼圧計、無散瞳立体カメラ、HRT II を用いたスクリーニング手法が、正常眼圧緑内障を簡便・高効率に早期発見できることを証明した。我々の臨床調査は、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。また、東北地方(秋田)、北陸地方(石川)、中部地方(岐阜)、九州地方(熊本)の各地域において、同様の正常眼圧緑内障の有病率を認めたことから、正常眼圧緑内障は、日本全国に共通した医学的問題であることが確認された。

第二に、無散瞳、非接触、非医師による正常眼圧緑内障の簡便で効率的なスクリーニング手法に加えて、新しい簡便な視野検査によって、感度を落とすことなく、特異度を向上させることが可能になることを証明した。また電気生理学的検査などの機能検査も客観的評価としては有効であることが解明された。

第三に、正常眼圧緑内障のリスクアセスメントに必須の視神経乳頭解析の新しい手法となる新規立体眼底カメラが開発され、さらに視神経乳頭の画像解析法の有用性についての解析を進めることができた。

第四に、既存および新規の緑内障治療薬の神経保護効果や血流改善効果についての検証を進めた。眼圧下降効果に加えて、これらの副次的効果が期待できる薬剤を同定した。選択的 ROCK 阻害薬は、ヒトにおいてもシャープな眼圧下降効果を有することに加えて、血流改善効果や神経保護効果も動物実験で認めた。さらに、同薬剤は、代表的な緑内障手術である濾過手術に対しても、濾過胞維持についてポジティブに作用することが解明された。既存薬の中でも、強力な眼圧下降効果を有する複数のプロスタグランジン関連薬については、共通する血管弛緩作用に由来する血流改善効果が期待された。

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。しかしながら、アジア諸国を含めて世界において、このような報告がなされていなかったことから、きわめて特異な現象のように当初議論された。しかし、我々の研究班で、非接触・無散瞳・非医師による臨床検査手法でも、多治見スタディに匹敵するだけの緑内障を検出できる効率性を確保できることが証明された。これを応用することで、日本の各地域の代表的な地方都市を選んで、緑内障健診を実施したところ、高頻度の正常眼圧緑内障が、日本全国に共通する大きな医学的問題であることが判明した。さらに、アジアを含む諸外国でも同様の高い正常眼圧緑内障有病率を指摘する報告が相次いだ。これらを総合すると、日本人における正常眼圧緑内障の問題は、人類学的な相違はおそら

くあるだろうが、世界共通の現象であり、特に少子高齢化を迎えた先進国においては、重要な事象となることを認める契機となった。我々の研究データからは、新規に開発された眼底画像解析法や機能検査を組み合わせることで、スクリーニング段階で、より高精度で簡便な健診手法を確立できることを明確に示している。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。また緑内障治療薬についても、シャープな眼圧下効果と血流改善効果などの併用が確認されており、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、日本全国に共通する重要なものである。我々の臨床調査は、無散瞳・非接触・非医師のスクリーニング手法が正常眼圧緑内障の検出にきわめて有効であることを示すとともに、眼圧だけに依存した緑内障健診・人間ドックが不十分であることを明確に証明した。今後、行政的に緑内障健診の普及と啓発活動が重要な課題となる。また既存の薬物療法や手術療法の治療効果、および新しい緑内障治療薬の開発も順調に臨床応用されており、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

Iwao K, Inatani M, Kawaji T, Mawatari Y, Tanihara H. Frequency and risk factors for intraocular pressure elevation after posterior sub-Tenon's capsule triamcinolone acetonide injection. **Journal of Glaucoma** 16: 251-256, 2007.

Awai M, Koga T, Inatani M, Inoue T, Tanihara H. Stability of central visual field after modern trabeculectomy techniques in eyes with advanced glaucoma. **Japanese Journal of Ophthalmology** 51: 116-120, 2007.

Tokushige H, Inatani M, Nemoto S, Katayama K, Uehata M, Tanihara H. Effects of topical administration of Y-39983, a selective Rho-Associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys. **Investigative Ophthalmology & Visual Science** 48: 3216-3222, 2007.

Sagara N, Kawaji T, Takano A, Inomata Y, Inatani M, Fukushima M, Tanihara H. Effect of Pitavastatin on Experimental Choroidal Neovascularization in Rats. **Experimental Eye Research** 84: 1074-1080, 2007.

Hirata A, Inatani M, Inomata Y, Yonemura N, Kawaji T, Honjo M, Tanihara H. Y-27632, a Rho-associated protein kinase inhibitor, attenuates neuronal cell death after transient retinal ischemia. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, 246: 51-59, 2008.

Tanihara H, Inatani M, Honjo M, Tokushige H, Azuma J, Araie M. Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in normal volunteers. **Archives of Ophthalmology**, in press.

Honjo M, Tanihara H, Kameda T, Kawaji T, Yoshimura N,

Araie M. Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery.

Investigative Ophthalmology & Visual Science, 48: 5549-5557, 2007.

Kawaji T, Inomata Y, Sagara N, Inatani M, Fukushima M, Tanihara H, Honjo M. Pitavastatin: protection against neuronal retinal damage induced by ischemia-reperfusion injury in rats. **Current Eye Research**, 32: 991-997, 2007.

Inatani M, Iwao K, Inoue T, Awai M, Muto T, Koga T, Ogata-Iwao M, Hara R, Futa R, Tanihara H. Long-term relationship between intraocular pressure and visual field loss in primary open-angle glaucoma. **Journal of Glaucoma**, in press.

Inatani M, Iwao K, Kawaji T, Hirano Y, Ogura Y, Hirooka K, Shiraga F, Nakanishi Y, Yamamoto H, Negi A, Shimonagano Y, Sakamoto T, Shima C, Matsumura M, Tanihara H. Intraocular pressure elevation after injection of triamcinolone acetonide: A multicenter retrospective case-control study. **American Journal of Ophthalmology**,

in press.

2. 学会発表

谷原秀信、稲谷 大、本庄 恵、徳重秀樹、東 純一、新家 眞

第一相臨床試験における選択的 ROCK 阻害薬 SNJ-1656 の眼圧下降効果と安全性

第 111 回日本眼科学会総会 大阪市 平成 19 年 4 月 19 日-22 日

岩尾圭一郎、稲谷 大、岩尾美奈子、瀧原祐史、谷原秀信

円蓋部基底線維柱帯切除術における放射状結膜切開とブレイブ形成

第 18 回日本緑内障学会 岐阜市 平成 19 年 9 月 14 日-16 日

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系研究科教授

研究要旨

本研究計画（3年計画）の最終年度にあたる平成19年度には、正常眼圧緑内障のリスクアセスメントに必須の視神経乳頭解析の新しい手法となる新規立体眼底カメラ（岐阜大学開発中）による視神経乳頭解析の有用性について、まず検討を行った。その結果、我々の開発した新しい方法はHRTにより測定した陥凹と相関が大きく、正常眼圧緑内障の視神経評価に有用と思われた。また、視野検査によらない新しい正常眼圧緑内障の障害評価法として多局所ERGによる検討を行い、正常眼で認められる二次核反応の耳側と鼻側の非対称性が正常眼圧緑内障眼で乱れていること、ならびにその程度が視野異常と相関することを証明することができた。この視神経乳頭解析の新手法の開発、多局所ERGによる視機能評価法は正常眼圧緑内障のリスクアセスメントに資するものと考えられる。

A. 研究目的

本研究計画の最終年度では、2年間の成果を踏まえて、機能的、構造的な緑内障性視神経症の異常把握をより精確に進めることを目的として、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須の視神経乳頭解析の新しい手法である立体眼底カメラによる視神経乳頭解析の有用性の検討、ならびに本症の視野検査によらない新しい機能障害評価法としての多局所ERGの検討を主に行った。加えて、正常眼圧緑内障のリスクを別の角度から評価するため、本症とは緑内障の発症機構がまったく異なる急性原発閉塞隅角緑内障の予後を検討した。

B. 研究方法

岐阜大学で開発中の新しい立体眼底カメラの画像解析用に作成した視神経乳頭陥凹を三次元的に評価する新しい手法を用いて緑内障患者の視神経乳頭解析を施

行し、HRTにより測定した乳頭解析結果と比較した。

多局所ERGを正常眼圧緑内障眼20眼、正常者30眼に施行し、視神経コンポーネントとの関連が示唆されている二次核反応を検討した。

急性原発閉塞隅角緑内障と急性原発閉塞隅角症、計66例の予後を検討した。特に、眼所見（周辺虹彩前癒着の範囲、緑内障性視神経症の存在、等）と予後の関連に重点をおいた。

（倫理面の配慮）

研究主題に関しては、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ている。

C. 研究結果

新規開発中の立体眼底カメラの画像解析用に作成した視神経乳頭陥凹を三次元的に評価する新しい手法はHRTにより測定した陥凹と高い相関が認められた

($r=0.91$)。

多局所 ERG による検討では、正常眼で認められる二次核反応の耳側と鼻側の非対称性が正常眼圧緑内障で乱れていた。また、その程度が視野異常と関連していた。

急性原発閉塞隅角緑内障（急性原発閉塞隅角症）の予後検討により、レーザー虹彩切開術後 12 年間眼圧が 20mmHg 以下に調整可能な確率が 81.2%であることを明らかにした。また、周辺虹彩前癒着が広汎であることと緑内障性視神経症の存在がレーザー虹彩切開術後線維柱帯切除術を要することに有意に関連していることを示すことができた。

D. 考察

視神経乳頭パラメータに関する研究は従前から行ってきたものであるが、本年度は岐阜大学で開発した新規立体眼底カメラを用いた緑内障眼の視神経乳頭解析の新しい手法について検討を行った。この視神経乳頭陥凹を三次元的に評価する新しい手法は HRT により測定した陥凹と相関が大きく、正常眼圧緑内障の視神経評価に極めて有用と思われる。引き続き、知的財産となりうる新技術の開発に努めていきたい。

従来から緑内障眼の機能異常は主に静的視野検査を中心とした視野検査を用いて行われてきた。視野検査に変わりうる新しい機能異常検査法についてはいくつかの試みがなされているが、その適応は限られている。今回検討した多局所 ERG は視野検査と並んで、緑内障眼の視機能異常を検出する優れた方法となる可能性を秘めた検査法である。個々の症例で証明されたことではないが、今回の多局所 ERG の視神経コンポーネントとの関連が示唆されている二次核反応の検討により、正常眼とは異なり、二次核反応の耳側と鼻側の非対称性が正常眼圧緑内障眼で乱れていること、ならびにそ

の程度が視野異常と関連することを証明することができた。本研究は正常眼圧緑内障の新たな機能異常検出法開発の基礎データとなりうるものである。また、今回の発見（二次核反応の耳側と鼻側の非対称性の存在と正常眼圧緑内障でのその消失）を緑内障性視神経症に関する従来の学説から合理的に説明することはできておらず、こうした点の解明は緑内障性視神経症の発症機序の解明につながる可能性を有するものと考えられる。

正常眼圧緑内障とはまったく緑内障発症機序の異なる急性原発閉塞隅角緑内障と急性原発閉塞隅角症の予後検討によっても、緑内障の予後は緑内障の病期と関連することが示されたことは正常眼圧緑内障を含む緑内障全体においてリスクの早期評価の必要性を改めて示すものであり、リスク評価による予後改善に路を開くものであると考える。

E. 結論

岐阜大学で開発中の新しい立体眼底カメラの画像解析用に作成した視神経乳頭陥凹を三次元的に評価する新しい手法は HRT により測定した陥凹と相関が高く、正常眼圧緑内障の視神経評価に有用と思われた。また、多局所 ERG による検討を行い、正常眼で認められる二次核反応の耳側と鼻側の非対称性が正常眼圧緑内障眼で乱れていること、ならびにその程度が視野異常と関連することを明らかにした。この視神経乳頭解析の新しい手法の開発、多局所 ERG による視機能評価法は正常眼圧緑内障のリスクアセスメントに資するものと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakagawa T, Hayashi Y, Hatanaka Y, Aoyama A, Hara T, Fujita A, Kakogawa M, Fujita H, Yamamoto T:

Three-dimensional reconstruction of optic nerve head from

stereo fundus images and its quantitative estimation.

Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS 6747-6750, 2007

Asano E, Mochizuki K, Sawada A, Nagasaka E, Kondo Y, Yamamoto T: Decreased nasal-temporal asymmetry of the second-order kernel response of multifocal electroretinograms in eyes with normal-tension glaucoma. Jpn J Ophthalmol 51(5): 379-389, 2007

Sawada A, Aoyama A, Yamamoto T, Takatsuka N: Long-term therapeutic outcome of acute primary angle closure in Japanese. Jpn J Ophthalmol 51(5): 353-359, 2007

2. 学会発表

Nakagawa T, Hayashi Y, Hatanaka Y, Aoyama A, Hara T, Kakogawa M, Fujita H, Yamamoto T: Cup region extraction of optic nerve head for three-dimensional retinal fundus image. Asian Forum on Medical Imaging 2007. Cheju, Korea. 1/26-27/07.

Hayashi Y, Nakagawa T, Hatanaka Y, Aoyama A, Kakogawa M, Hara T, Fujita H, Yamamoto T: Detection of retinal nerve fiber layer defects in retinal fundus images using Gabor filtering. International Society for Optical Engineering 2007, poster presentation. 2/17-22/07. San Diego, USA

Nakagawa T, Hayashi Y, Hatanaka Y, Aoyama A, Hara T, Kakogawa M, Fujita H, Yamamoto T: Comparison of the depth of an optic nerve head obtained using stereo retinal images and HRT. International Society for Optical Engineering 2007, poster presentation. 2/17-22/07. San Diego, USA

Yamamoto T: Rates and causes of visual impairment in Japan. Asia ARVO Meeting 2007, Symposium 5 Ocular Epidemiology/International Ophthalmology 3/3/05.

Singapore

Ishida K, Mochizuki K, Yamamoto T: Incidence and risk factors of late-onset bleb-related infection following trabeculectomy. ARVO 2007 poster presentation. 5/6/07. Ft. Lauderdale, USA

Kondo Y, Miyake T, Yamamoto T: The prevalence of hypotony maculopathy after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. ARVO 2007 poster presentation. 5/6/07. Ft. Lauderdale, USA

Aoyama A, Ishida K, Yamamoto T: Target pressure determined in progressive normal-tension glaucoma cases. ARVO 2007 poster presentation. 5/7/07. Ft. Lauderdale, USA

Suemori S, Shimazawa M, Yamamoto T, Hara H: Involvement of endoplasmic reticulum stress in retinal cell death. ARVO 2007 poster presentation. 5/8/07. Ft. Lauderdale, USA

Yamamoto T: Impact of Collaborative Normal-tension Glaucoma Study on glaucoma management in Japan. WGC 2007 Course 27. Impact of Western clinical trials. 7/19/07. Singapore

白木玲子、内田英哉、山本哲也：緑内障における視野進行眼と非進行眼の視神経乳頭の形態比較。第18回日本緑内障学会。9/14/07。岐阜市

末森晋典、嶋澤雅光、松永望、中島佳美、山本哲也、原英彰：カルパイン阻害剤の網膜神経保護作用の検討。第18回日本緑内障学会学術展示。9/14-15/07。岐阜市中川俊明、林佳典、畑中裕司、石田恭子、白木玲子、藤田明宏、藤田広志、山本哲也：新しいステレオ眼底カメラを用いた視神経乳頭陥凹部の定量的な深さ計測。第18回日本緑内障学会優秀演題セッション。9/15/07。岐阜市

川瀬和秀、林文中、青山裕美子、山本哲也、嶋澤雅光、

原英彰：ヒト培養結膜細胞に対する α および $\alpha\beta$ 遮断薬の作用. 第27回日本眼薬理学会. 9/16/07. 岐阜市
川瀬和秀、林文中、青山裕美子、山本哲也、嶋澤雅光、
原英彰：ヒト培養結膜細胞に対するチモロール関連薬の影響. 第61回日本臨床眼科学会学術展示. 10/12/07.
京都市

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

題名 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系研究科視覚科学（眼科学）教授

研究要旨

平成 19 年度は、昨年度に引き続き小松スタディの結果をもとに多施設での調査を行った。また、小松スタディとは別の機器を用いた人間ドックに併設した緑内障検診の結果を詳細に解析し報告した。その結果、無散瞳、非接触、非医師による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を実証した。また、新しい人間ドックモデルでは、構造的評価に加えて機能的評価を加えることによって診断効率が向上することを明らかにした。これらにより理想的な正常眼圧緑内障のスクリーニング方法を確立されつつある。

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。無散瞳、非接触、非医師による検診業務を可能とする他の検査機器の有用性を検証するとともにその併用に関しても検討する。

B. 研究方法

小松スタディの成果を元に、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、無散瞳、非接触、非医師による検診業務を他施設でも実施した。また、人間ドックでの緑内障検診モデルとして、2005 年 1 月から 6 月に NTT 西日本金沢病院の 1 泊 2 日人間ドックを受

診した 801 名中、事前の説明で同意の得られた 795 名に緑内障検診を実施した。小松スタディの HRT II に代えて、Frequency Doubling Technology (FDT スクリーナー)の C-20-5 プログラムおよび神経線維層解析装置 (GDxVCC) を行った。その結果を、詳細に検討した。特に、早期緑内障をいかに検出するかを検討した。

（倫理面の配慮）

本研究計画は金沢大学倫理委員会および NTT 西日本金沢病院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。

他施設においても同様に倫理委員会の承認を得ている。

研究結果

小松スタディの結果をもとに多施設での調査を行った。その結果、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、HRT II を用いて、無散瞳、非接触、非医師による緑内障検診は可能で、有効と思われた。NTT 西日本金沢病院の人間ドックでの緑内障検診での各検査機器の何かひとつのパラメータ

一が異常であれば異常と判定した場合の感度・特異度は、それぞれ GDxVCC が 70% および 88%、FDT が 83% および 79% であった。しかし、両者を組み合わせ、カットオフ値を変更することにより感度 80%、特異度 91% と、感度を落とすことなく特異度を向上することが可能であった。また早期緑内障にしばって検討した場合の感度は GDxVCC は 65%、FDT は 52% であった。構造的検査である GDxVCC と機能的検査である FDT を組み合わせることによりスクリーニング効率が向上することが明らかになった。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。しかし、FDT は連続して検査を行った場合に、2 眼目の検査眼に偽陽性が多い傾向にあった。

この研究成果を基に、今後も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。正常眼圧緑内障は早期から管理を行えば視機能を維持できる可能性が高いことより、早期発見することが望ましい。我々が行ったいずれの検診方法も正常眼圧緑内障を、無散瞳、非接触、非医師によって行うことができる。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 や GDxVCC を用いることにより客観的な評価が可能となる。また、人間ドックでは、FDT という 1 分以内で行なうことができる視野検査を併用した。HRT II や GDxVCC などの構造

的な検査に加えて、FDT のような機能的な検査を加えることにより診断効率は向上した。この検査は、自覚的な検査であるために人間ドックの受診層には有用であったが、すべての年齢層に可能かどうかは今後検討が必要である。また、FDT は連続して検査を行った場合に、2 眼目の検査眼に偽陽性が多い傾向にあったのでその原因の検索とともに対策を考える必要がある。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

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および GDxVCC と FDT 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。このシステムが実際に多施設で施行可能であったことから、本研究で確立された緑内障スクリーニングシステムは経済的な問題をクリアできれば、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全国で可能となると思われる。住民健診および人間ドックの両方で緑内障検診を充実させることにより、40 歳以上のすべての人に緑内障早期発見の機会が生じ、多くの潜在患者を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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohkubo S, Takeda H, Higashide T, Sasaki T, Sugiyama K: A pilot study to detect glaucoma with confocal scanning laser ophthalmoscopy compared to nonmydriatic

stereoscopic photography in a community health screening.
Journal of Glaucoma 16(6): 531-538, 2007

Sakurai M, Higashide T, Takahashi M, Sugiyama K.
Association between genetic polymorphisms of the
prostaglandin F2 alpha receptor gene and response to
latanoprost. Ophthalmology 114(6) : 1039-1045, 2007.

Sasaki T, Nakatani Y, Sugiyama K. The inhibitory effect of
nilvadipine on calcium channels in retinal ganglion cells in
goldfish. J Ocul Pharmacol Ther 22(6) : 455-459, 2006.

2. 学会発表

2007年4月 第111回日本眼科学会総会 人間ドック
におけるGDxVCCとFDTを併用した緑内障検診の最
適カットオフ値の検討.

2007年4月 第27回日本視野研究会 Preperimetric
glaucomaにおける眼底対応小指標視野計とハンフリ

一視野計の比較検討

2007年9月 第18回日本緑内障学会 Preperimetric
glaucomaにおける光干渉断層計による網膜神経線維
層欠損の検出能

2007年10月 第61回日本臨床眼科学会 人間ドック
におけるGDxVCCとFDTを併用した緑内障検診の早
期緑内障群に対する検討

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

平成 19 年度の本研究の分担者として、我々はまず小松市、熊本市の臨床調査の経験を踏まえて、非接触眼圧計、無散瞳立体カメラ、HRT II を用いて、正常眼圧緑内障を簡便・高効率に早期発見するスクリーニング手法の有効性を秋田市内で検証した。また、昨年引き続き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臨床で用いられている種々のプロスタグランジン関連薬で、現在治験が終了して申請中のタフルプロストも検討した。これらのプロスタグランジン関連薬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。これらはもともと緑内障治療薬として開発されたもので、その主作用はもちろん眼圧下降である。しかし今回はそれとは異なる作用機序で血管に対する作用があり、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

本研究の目的のひとつは正常眼圧緑内障患者の早期発見のためのスクリーニング手法の有効性を検証することで、金沢、熊本に引き続き、秋田でも同様の検証を行った。さらに日本人に多いことが明らかにされた正常眼圧緑内障患者に対する治療は眼圧下降だけでは不十分であり、眼圧下降以外の治療法の確立が望まれているが、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。本分担研究の目的の第二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。既存の治療薬の血流改善作用の評価は、正常眼圧緑内障患者に対する最適化された診療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

本研究計画最終年度においては、第一に、小松市、熊本市の臨床調査の経験を踏まえて秋田市においても、非接触眼圧計、無散瞳立体カメラ、HRT II を用いて、正常眼圧緑内障を簡便に早期発見できるスクリーニング手法の有効性を検証した。我々の臨床調査は、この手法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緑内障治療薬の血管作用を評価した。実験にはウサギ、ラットおよびマウス（FP レセプター KO マウス含む）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）

本研究計画は秋田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、個人情報管理者によって厳重に情報を保護している。また、実験に用いた動物は秋田大学「実験動物の取り扱い指針」の通り、倫理的に問題にならないよう配慮した。

C. 研究結果

人間ドックでの緑内障検出パイロットスタディを完遂した。その結果、緑内障検診受診者 710 名中、二次検診対象者は 163 人で二次精査受診者は現在 122 人であるが、さらに二次検診を拡大中である。従って緑内障と診断された人の数は未確定であるが、およそ 5.0%の(広義)原発開放隅角緑内障を検出しており、小松や熊本の結果とほぼ同程度であった。

緑内障の治療薬として臨床応用されているプロスタグランジン製剤のうち、ラタノプロスト、ウノプロストン、タフルプロストはいずれもウサギ毛様動脈を濃度依存性に弛緩させた。これまでの様々な β 遮断薬を用いた実験では、遮断薬の血管弛緩作用は個々の薬剤間で大きく異なっていることが明らかとなった。一方で様々なプロスタグランジン製剤の血管弛緩は細胞外の Ca 流入阻害によると考えられ、プロスタグランジン製剤については β 遮断剤と異なり血管弛緩作用は共通性があると考えられた。今回 F P レセプターノックアウトマウスを使って予備実験を行ったところ、この血管弛緩作用はノックアウトマウスからの標本でも存在した。眼圧下降作用はノックアウトマウスでは確認できないことが報告されているところから、やはり血管弛緩作用は眼圧下降作用とは異なる作用機序であると考えられた。

D. 考察

人間ドックにおけるパイロットスタディで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ることが確認できた。検診受診者の負担を減らし、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。日本人に高い有病率を持つ正常眼圧緑内障の有効な治療法として現在のところ唯一のエビデンスのある治療法は眼圧下降である。眼圧下降以外の治療法については様々な研究が行われているが、まだはっきりとしたエビデンスが確立していない。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* で緑内障治療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。今回の実験で明らかになったように、プロスタグランジン製剤は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いことが実証された。これらの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

正常眼圧緑内障は頻度が高い疾患であり、人間ドックにおけるパイロットスタディでは、無散瞳、非接触、非医師によって行うことができることが確認できた。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。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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Dong Y, Ishikawa H, Wu Y, Yoshitomi T. Vasodilatory mechanism of levobunolol on vascular smooth muscle cells. *Exp Eye Res.* 84. 1039. 1046. 2007.

Chen W, Hara K, Bu J, Zhao K, Yoshitomi T. Existence of small slow-cycling Langerhans cells in the limbal basal epithelium that express ABCG2. *Exp Eye Res.* 84. 626. 634. 2007.

2. 学会発表

Yoshitomi T. Current issue on glaucoma in Japan. 22nd Congress of Asia Pacific Academy of Ophthalmology. 2007年2月27日. Lahore, Pakistan.

董雅儒、渡部広史、佐藤徳子、吉富健志. 高血圧ラット摘出眼動脈の薬理学的性質. 第111回日本眼科学会総会. 2007年4月20日. 大阪.

石川誠、佐藤徳子、澤田有、池上正人、原宏二、吉富健志. 虚血網膜におけるグルタミン酸毒性と一酸化窒素の影響. 第111回日本眼科学会総会. 2007年4月20

日. 大阪.

Goseki T, Shimizu K, Ishikawa H, Nishimoto H, Mashimo K, Uga S, Yoshitomi T. Vascular Reactivity in Isolated Hyperglycemic Rabbit Ciliary Artery. ARVO Annual Meeting. 2007年5月7日. Ft. Lauderdale, FL, USA.

Yoshitomi T, Dong Y, Watabe H, Sato N, Ishikawa M. Vasodilative Effect of Tafluprost, a New Prostaglandin F₂ α Derivative, on Rabbit Ciliary Artery. World Glaucoma Congress. 2007年7月19日. Singapore.

吉富健志. 緑内障治療薬の血管平滑筋薬理作用. 第18回日本緑内障学会. 2007年9月14日. 岐阜.

Yoshitomi T, Ishikawa H, Yamaji K. Effect of various neuropeptides on rabbit iris sphincter and dilator muscles. 27th Pupil Colloquim. 2007年10月3日. Hamamatsu.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 東邦大学医学部眼科学第二講座教授

研究要旨

三次元眼底画像解析法を用いて正常眼圧緑内障における視神経乳頭の障害を評価する場合、緑内障性視神経障害の存在を診断することも重要であるが、その経時的変化を的確に検出し、治療効果の判定や、病態の進行を判断も重要となってくる。また、視機能障害と関連のある乳頭障害であるのか、という点を的確に判断できなくてはならない。これらの点を検証する目的で、1. 正常眼圧緑内障といわゆる高眼圧緑内障で視野検査結果に違いがあるのか。その場合、画像解析上でも違いがでるのか、2. 正常眼圧緑内障患者を点眼治療した場合、その治療効果を判定する上で、画像解析法はどの程度有用か、3. 緑内障予備群とも考えられる、視神経乳頭陥凹は拡大しているが、視野障害や眼圧の変化のみられない緑内障ボーダーライン群において、画像解析法はどの程度有用か、について検討した。その結果、三次元画像解析法は、視野検査で正常眼圧群と高眼圧群で差がある場合でも、視神経乳頭変化には差がなく検出できること、三年間の治療経過で有意に眼圧が下降した場合、画像解析結果上は有意な変化がないこと、乳頭陥凹拡大例を2年間経過観察した結果では、視野障害が生じない場合、解析値も有意な変化がないことを確認した。今後、眼底三次元画像解析法を用いて視神経乳頭を経過観察する上で有益な情報が得られた。

A. 研究目的

これまでの研究で、視神経乳頭の判定にはより客観的かつ普遍的な手法としてコンピューター画像解析法の応用が有用である可能性が示された。今回は、コンピューター画像解析手技を主とした三次元眼底画像解析検査法による視神経乳頭評価を確立する上で、検討1) 正常眼圧緑内障といわゆる高眼圧タイプの緑内障とで、視野結果に違いはあるのか、その場合、画像解析結果にも違いがあるのか、検討2) 正常眼圧緑内障患者を点眼治療した場合、その治療効果を判定する上で、画像解析法はどの程度有用であるのか、検討3) 視神経乳頭陥凹は拡大しているが、視野障害や眼圧の変化のみられない緑内障ボーダーライン群において、画像解

析法はその経時的変化をどの程度とらえることができ、診断に有用であるのか、について検討した。

B. 研究方法

検討1) は、断面的調査 (cross sectional study) であるが、2) と3) では、経線的調査 (longitudinal study) を行った。検討1) では、上下いずれかの半視野のみに通常の自動視野計にて異常を呈する正常眼圧緑内障患者36名36眼、および高眼圧緑内障患者20名20眼を対象とし、frequency doubling technology (FDT) 視野計による視野測定とレーザー走査眼底断層装置による視神経乳頭計測を行い、その結果について比較検討した。検討2) では、正常眼圧緑内障患者24名2

4眼を対象として、点眼薬による眼圧下降治療を行い、眼圧の経過と視野の経時的変化を観察するとともに、レーザー走査眼底断層装置にても経過観察をおこない、正常眼圧緑内障患者に対する眼圧下降治療が、緑内障の進行抑制に有効か否かを解析した。検討3)では、検眼鏡的に視神経乳頭の陥凹の拡大のみが観察される症例26名26眼について、視野検査とレーザー走査眼底断層装置にて、緑内障への移行が生じるか否かを2年間経過観察した。

(倫理面の配慮)

研究は、ヘルシンキ宣言にもとづいて行われ、すべての対象患者には、研究の主旨を十分説明し、文書による同意書を取得した。

C. 研究結果

検討1) FDT視野検査においては、高眼圧緑内障患者で統計学的に有意に検査値が低いことが判明した。同法を用いた視機能判定では、高眼圧緑内障患者でより早期に異常が発見できる可能性はある。しかしながら、正常眼圧緑内障と高眼圧緑内障で視神経乳頭形状変化には差がなかった。

検討2) 点眼開始後3年間にわたって、眼圧はベースラインと比較して有意に下降した。その間、視野欠損の進行は、全体値としては確認されず、画像解析による乳頭陥凹形状についても、進行兆候は確認されなかった。

検討3) 2年間の経過観察では、視野異常を生じた例は存在せず、画像解析による乳頭陥凹形状についても、進行兆候は確認されなかった。乳頭陥凹拡大例では、少なくとも短期間で緑内障に移行することはないことが確認された。

D. 考察

判定者の主観に極力影響されない、より客観的、標準的な視神経乳頭評価法としてコンピューター画像解析装置を用いた眼底の三次元画像解析検査が有望であることが、これまでの研究で示されてきた。今回は、新しい視野検査法の一つである、FDT視野検査結果との関連性、および慢性疾患である緑内障において、重要な意味を持つ経過観察に、画像解析検査がどの程度有用かを主に検討した。まず、新しい視野検査法であるFDT視野では、正常眼圧緑内障といわゆる高眼圧緑内障でその結果に違いが存在することが判明し、高眼圧緑内障で結果がより低く判定されることがわかった。しかしながら、画像解析検査では、両者の間に違いは存在せず、FDT視野は高眼圧緑内障の早期視野異常の検出には有用である可能性はあるが、正常眼圧緑内障では、画像解析検査などによる視神経乳頭の形状解析が、診断により有用である可能性が示唆された。一方、画像解析検査による乳頭形状の経時的変化の観察においては、正常眼圧緑内障においても、点眼治療で有意に眼圧は3年間にわたり下降し、その間、視野検査結果の進行は、対象患者全体値においては観察されなかった。これらのことは、画像解析検査においても、進行が確認されなかったことから、二重の意味で治療効果の確認ができたと考えられる。このようなことから、画像解析検査を緑内障患者の経過観察にルーチンに行うことにより、より精度の高い緑内障の管理が可能になるものと考えられた。また、治療効果の判定に加え、乳頭陥凹拡大がみられるような緑内障疑い例においても、緑内障への移行を早期に検出する意味で、画像解析検査の有用性はあるものと考えられた。これらの知見は、今後、長期にわたる慢性疾患である正常眼圧緑内障を診断・治療していく上で、画像解析検査は必要不可欠なものであるものとして行っていく

べきものと考えられた。

E. 結論

より客観性の高い視神経乳頭評価法として視神経乳頭の眼底三次元画像解析的評価法を確立する上で、同法が臨床の現場に即したより実効性の高いものであるかを検証していく必要がある。特に経過観察に同法を応用することは、慢性疾患である正常眼圧緑内障を治療、管理していく上で、非常に重要なことである。この点において、正常眼圧緑内障の長期治療経過への同法の応用や、緑内障疑い例での応用について、一定の成果が得られたことは、今後の同法の緑内障診断に関する有用性のみならず、長期経過観察への有用性についても、大きな示唆を与えるものと考えた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Murata H, Tomidokoro A, Matsuo H, Tomita G, Araie M.

Frequency doubling technology perimetry in open-angle glaucoma eyes with hemifield visual field damage: comparison of high-tension and normal-tension groups. J Glaucoma 2007;16:9-13.

2. 学会発表

引田俊一、井上賢治、若倉雅登、井上治郎、富田剛司：視神経乳頭陥凹拡大症例における視神経乳頭の形態の変化 第18回日本緑内障学会、9月14日 於、岐阜、2007.

井上賢治、若倉雅登、井上治郎、富田剛司：正常眼圧緑内障患者におけるプラジロール点眼3年間投与の効果 第61回日本臨床眼科学会 10月12日 於、京都 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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。

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
Iwao K, Inatani M, Kawaji T, Mawatari Y, <u>Tanihara H.</u>	Frequency and risk factors for intraocular pressure elevation after posterior sub-Tenon's capsule triamcinolone acetonide injection.	Journal of Glaucoma	16	251-256	2007
Awai M, Koga T, Inatani M, Inoue T, <u>Tanihara H.</u>	Stability of central visual field after modern trabeculectomy techniques in eyes with advanced glaucoma	Japanese Journal of Ophthalmology	51	116-120	2007
Tokushige H, Inatani M, Nemoto S, Katayama K, Uehata M, <u>Tanihara H.</u>	Effects of topical administration of Y-39983, a selective Rho-Associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys.	Investigative Ophthalmology & Visual Science	48	3216-3222	2007
Sagara N, Kawaji T, Takano A, Inomata Y, Inatani M, Fukushima M, <u>Tanihara H.</u>	Effect of Pitavastatin on Experimental Choroidal Neovascularization in Rats.	Experimental Eye Research	84	1074-1080	2007
Hirata A, Inatani M, Inomata Y, Yonemura N, Kawaji T, Honjo M, <u>Tanihara H.</u>	Y-27632, a Rho-associated protein kinase inhibitor, attenuates neuronal cell death after transient retinal ischemia.	Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	246	51-59	2008
<u>Tanihara H.</u> , Inatani M, Honjo M, Tokushige H, Azuma J, Araie M.	Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in normal volunteers.	Archives of Ophthalmology		in press	
Honjo M, <u>Tanihara H.</u> , Kameda T, Kawaji T, Yoshimura N, Araie M.	Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery.	Investigative Ophthalmology & Visual Science	48	5549-5557	2007
Kawaji T, Inomata Y, Sagara N, Inatani M, Fukushima M, <u>Tanihara H.</u> , Honjo M.	Pitavastatin: protection against neuronal retinal damage induced by ischemia-reperfusion injury in rats.	Current Eye Research	32	991-997	2007
Inatani M, Iwao K, Inoue T, Awai M, Muto T, Koga T, Ogata-Iwao M, Hara R, Futa R, <u>Tanihara H.</u>	Long-term relationship between intraocular pressure and visual field loss in primary open-angle glaucoma.	Journal of Glaucoma		in press	
Inatani M, Iwao K, Kawaji T, Hirano Y, Ogura Y, Hirooka K, Shiraga F, Nakanishi Y, Yamamoto H, Negi A, Shimonagano Y, Sakamoto T, Shima C, Matsumura M, <u>Tanihara H.</u>	Intraocular pressure elevation after injection of triamcinolone acetonide: A multicenter retrospective case-control study.	American Journal of Ophthalmology		in press	