

200725001B

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方針の確立に関する研究

平成17年度～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 -----7	
	山本哲也	
2.	緑内障スクリーニング法の開発と検討 -----15	
	杉山和久	
3.	緑内障薬物療法の薬理学的研究 -----20	
	吉富健志	
4.	視神経乳頭評価法の確立と応用 -----25	
	富田剛司	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----30	
IV.	研究成果の刊行物・別刷 -----36	

## 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

本研究計画において、我々は、正常眼圧緑内障の実態を把握する調査を兼ねて、簡便で効率的なスクリーニング手法の確立を目指した。まず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。さらに岐阜県多治見市での疫学調査を踏まえて、石川県小松市、次いで熊本県熊本市、秋田県秋田市で、それぞれ非散瞳、非接触、非医師による検診業務を実施し、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。それらの成果を通じて、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。さらに、感度と特異度を向上させる、臨床応用可能ないくつかの画像解析手法を開発した。また基礎研究の成果としては、複数の緑内障治療薬が、眼圧下降効果に加えて、血流改善・神経保護効果を有することを確認し、新規緑内障治療薬の開発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・東邦大学医学部眼科学第二講座教授

の手法の確立を目指した。第三に、それらのスクリーニング手法を活用して、全国各地で、緑内障健診を実施して、正常眼圧緑内障の臨床像を明確にし、その成果を、市民公開講座を通じて、広く啓発することを企画した。第四に、客観的かつ普遍的な画像診断手法の改良と普及、および機能検査との組み合わせによる特異度の向上が重要であると考えた。第五に、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に不可欠な客観的判定基準を定め、その普及を目指した。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、簡便かつ高効率な早期発見スクリーニング

#### 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諸外国の乳頭評価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

準を作成した。

人間ドックや健診を受診した希望者に、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。その中でいずれかに異常がみられた方または判定不能であった者に精査（二次検診）を行い、その結果を詳細に検討した。さらに、それらの成果を元に、人間ドックにおいて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 HRT II を用いて、無散瞳、非接触、非医師による検診業務を石川県、熊本県、秋田県にも展開した。

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。具体的には、視神経の構造異常と機能異常の対応を解析し、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) などの新規機種を応用した場合の感受性や特異度の解析、画像診断装置の開発などを手がけた。

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。具体的には、プロスタグランジン製剤や $\beta$ 遮断薬などの臨床的有効性に加えて、血流改善効果や神経保護効果を検証した。また新規薬剤の開発を手がけて、同様の副次的効果を解析した。

#### (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、国際的議論とも合致できる日本における緑内障の視神経乳頭判定ガイドラインを作成して、緑内障診療ガイドラインの改訂版（第二版）に記載した。これによって、緑内障、特に眼圧範囲が正常であるために眼底検査で同定すべき正常眼圧緑内障を正確かつ客観的に標準化された診断が可能になった。

第二に、簡便かつ高効率に（正常眼圧緑内障を含む）緑内障を検出するためのパイロットスタディ（小松スタディ）を、石川県小松市において完遂した。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。この結果は多治見市における疫学調査の緑内障有病率とほぼ同程度であった。さらにそれを踏まえて、熊本市および秋田市においても、緑内障検診を人間ドック対象者に完遂した。これらの活動を通じて無散瞳、非接触、非医師による検診業務を展開して、その臨床的有用性を確認することができた。また簡便な視機能検査と組み合わせることで、その特異度をさらに向上させる事が可能であることも証明した。それらの成果については、市民公開講座を通じて、一般市民にも情報が還元された。

第三に、画像解析法の改良としては、視神経乳頭に対する HRT 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、正常値を求めて、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した。さらに、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

に評価する新手法は HRT により測定した陥凹と高い相関が認められた。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おり、その程度が視野異常と相関していた。

第四に、正常眼圧緑内障の薬物治療につながる基礎研究としては、まず既存緑内障治療薬としては、最も強力な眼圧下降効果を有するプロスタグランジン製剤について、(眼圧日内変動を含めての) 長期にわたる安定的な眼圧下降を証明することができた。また複数のプロスタグランジン製剤は、共通した血管弛緩作用を有しており、血流改善による神経保護効果の機序が解明された。眼圧非依存的要因による網膜神経節細胞の細胞死については、動物モデルと多彩な遺伝子改変動物を用いて、その詳細な分子基盤が解明された。選択的 ROCK 阻害薬や一部の  $\beta$  遮断薬、プロスタグランジン関連薬などの潜在的な神経保護効果が、眼圧下降効果に加えて示唆された。

#### D. 考察

多治見市で実施された疫学調査の結果、40 歳以上の日本人において、5%という高い有病率を認めたことは大きな驚きであった。特に、日本における正常眼圧緑内障の高い有病率は、世界中の医学研究者の大きな注目を集め、国際学会で活発に議論された。また日本社会において、正常眼圧緑内障は、大きな医学的課題として広く認知され、一般国民からもその詳細な臨床像の把握とともに、明確な治療指針の確立が期待された。我々の研究班では、非接触・無散瞳・非医師というきわめて簡便なスクリーニング手法でも、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を証明した。さらに、視神経乳頭判定ガイドラインを用いることで、それぞれの施設間における

ばらつきを最小限にして、互換性をもったデータとして、正常眼圧緑内障の検出率を求めたが、日本全国でほぼ同様の結果を得た。従って、正常眼圧緑内障は、日本全域に共通する大きな問題であることが判明した。

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、さらに高精度なスクリーニングを一次健診として活用できることを明確に示しているが、なによりも今後の健診業務の中に、客観的な眼底(視神経)検査項目を含めることが、緑内障発見にとって、きわめて大きな意味を持つことを解明した。

現時点で、大規模な臨床試験で証明された治療方法は、強力な眼圧下降治療によって、ベースライン眼圧を長期にわたって安定して下げておくことであると証明されている。しかし、日本人においては、平均値眼圧よりも低いレベルで、視神経症が進行する患者群が存在する。そこで、強力な眼圧下降効果に加えて、神経保護効果を有する薬剤の臨床応用が重要であり、本研究成果において、それらの機序と異なる優れた特性を有する新規薬剤候補薬が同定された。

今後は、本研究班の成果を踏まえて、(正常眼圧緑内障を含めた) 緑内障の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

正常眼圧緑内障は、日本全国に共通して高い有病率を示しており、重要な社会的問題であると認識すべきである。我々の臨床調査は、無散瞳・非接触・非医師という簡便なスクリーニング手法でも、視神経乳頭を検査することで、十分に高い感受性をもって正常眼圧緑内障を検出できることを示す。したがって、眼圧だけに依存した従来の緑内障健診・人間ドックが不十分

であり、少なくとも視神経乳頭の画像診断・形状解析が必須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ろう。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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. **Arch Ophthalmol**, in press.

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. **J 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. **Am J Ophthalmol**, in press.

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. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 246: 51-59, 2008.

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. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 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. **Cur Eye Res**, 32: 991-997, 2007.

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. **J Glaucoma** 16: 251-256, 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. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 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. **Exp Eye Res** 84: 1074-1080, 2007.

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.

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.

Mawatari Y, Hirata A, Kawaji T, Yamada K, Fukushima M, Tanihara H. Choroidal dye filling velocity in patients with

- Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 244: 1056-1059, 2006.
- Wakita M, Kawaji T, Ando E, Koga T, Inatani M, Ando Y, Tanihara H. Ocular decompression retinopathy following trabeculectomy with mitomycin C associated with familial amyloidotic polyneuropathy. **Br J Ophthalmol** 90: 515-516, 2006.
- Takano A, Hirata A, Ogasawara K, Sagara N, Inomata Y, Kawaji T, Tanihara H. Posterior vitreous detachment induced by subtilisin NAT (Nattokinase): A novel enzyme for pharmacological vitrectomy. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 47: 2075-2079, 2006.
- Inomata Y, Nakamura H, Tanito M, Teratani A, Kawaji T, Kondo N, Yodoi J, Tanihara H. Thioredoxin inhibits NMDA-induced neurotoxicity in the rat retina. **J Neurochem**, 98: 372-385, 2006.
- Hara H, Oh-hashii K, Yoneda S, Shimazawa M, Inatani M, Tanihara H, Kiuchi K. Elevated neprilysin activity in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. **Molecular Vision**, 12: 977-982, 2006.
- Ikema K, Matsumoto K, Inomata Y, Komohara Y, Miyajima S, Takeya M, Tanihara H. Induction of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs correlated with outcome of acute experimental pseudomonal keratitis. **Exp Eye Res**, 8: 1396-1404, 2006.
- 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 acetamide 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.
2. 学会発表  
岩尾圭一郎、稲谷 大、川路隆博、馬渡祐記、古賀貴久、

谷原秀信

トリアムシノロンテノン嚢下注入による眼圧上昇  
第16回日本緑内障学会 熊本市 平成17年9月16日-18日

本庄 恵、稲谷 大、桐原朋子、島崎 敦、谷原秀信

シュレム管内皮細胞の培養と解析  
第16回日本緑内障学会 熊本市 平成17年9月16日-18日

筒井順一郎、古賀貴久、稲谷 大、荒木令江、長 経子、  
宮川朋子、布田龍佑、谷原秀信

前房水蛋白質のプロテオミクスを用いた網羅的解析  
第16回日本緑内障学会 熊本市 平成17年9月16日-18日

岩尾圭一郎、稲谷 大、平野佳男、小椋祐一郎、白神史雄、  
廣岡一行、中西頼子、山本博之、下長野由佳、坂本泰二、  
嶋千絵子、松村美代、谷原秀信

トリアムシノロン眼投与に伴う眼圧上昇  
第17回日本緑内障学会 神戸市 平成18年9月8-10日

瀧原祐史、稲谷 大、井上俊洋、谷原秀信

トラベクレクトミー術後のレーザー切糸部位による眼圧  
下降効果の比較  
第30回日本眼科手術学会総会 京都市 平成19年1月  
26日-28日

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

瀧原祐史、稲谷 大、岩尾圭一郎、岩尾美奈子、福島美紀  
子、谷原秀信

血管新生緑内障に対するトラベクレクトミーの予後因子  
の検討

第18回日本緑内障学会 岐阜市 平成19年9月14日-16日

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系研究科教授

研究要旨

本研究（平成 17-19 年度）では、臨床研究として、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、眼圧の基礎データの解析を進めるとともに、視神経症の新たな構造的機能的異常解析装置として、新規開発の立体眼底カメラと多局所 ERG による検討を行った。並行して、本症の将来の神経保護治療の基礎となる動物実験を行った。臨床研究からは、正常眼圧緑内障の眼圧動態を明らかにすることができ、また、視神経乳頭解析の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。本症予後不良因子として知られる乳頭出血が手術により減少することを示すことができた。また、我々が開発中の立体眼底カメラの乳頭画像解析における有用性を証明し、さらに、多局所 ERG による正常眼圧緑内障検査の有用性に関する基礎データを得ることができた。動物実験では、内因性 tPA の NMDA を介するアポトーシスへの関与、metallothionein-II と lomerizine の網膜神経節細胞の神経保護作用を証明し、また、cobalt chloride 投与による新しい網膜細胞死モデルを構築することができた。

正常眼圧緑内障の視神経乳頭、眼圧に関する基本的データを確立したこと、並びに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。基礎研究成果はいずれも緑内障の実験モデルとして、将来の各種抗緑内障薬物等の実験系として利用可能なものである。

A. 研究目的

「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」の分担研究である本研究（平成 17-19 年度）では、臨床研究として、リスクアセスメントに必要な視神経乳頭、眼圧の基礎データの解析を進めるとともに、視神経症の新たな構造的機能的異常解析装置として、新規開発の立体眼底カメラ、多局所 ERG による検討を行った。並行して、将来の神経保護治療の基礎となる動物実験を行った。

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し発展させることを主たる目的として研究を行った。最終年度平成 19 年度には、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要な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、ならびに本症の視野検査によらない新しい障害評価法としての多局所 ERG の検討を主体に行った。

初年度と第 2 年度、平成 17-18 年度には、分担分野で

B. 研究方法

臨床研究：

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(HRT)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標準的視神経乳頭パラメータを求め、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。また、マイトマイシンC併用線維柱帯切除術を施行した原発開放隅角緑内障(広義)(原発開放隅角緑内障 99 例 99 眼、正常眼圧緑内障 50 例 50 眼)の術前後の乳頭出血の出現頻度をKaplan-Meier 生命表法で比較検討した。

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。

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。また、569例の正常眼圧緑内障疑い例を対象とした眼圧日内変動測定の結果を解析し、眼圧パラメータ(最高眼圧、最低眼圧、平均眼圧、変動幅、ピーク時間、トラフ時間)の分布を求めた。さらに、経過観察により、正常眼圧緑内障から原発開放隅角緑内障に診断が変更される確率を推定した。

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。

動物実験：

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。

内因性 antioxidant である metallothionein のマウス NMDA 誘導網膜神経細胞死モデル眼における発現をリ

アルタイム RTPCR 法で観察した。

ラット実験緑内障モデルを用いて、カルシウム拮抗薬 lomerizine の神経保護作用を検討した。

また、cobalt chloride 投与により新しい網膜細胞死モデルが構築されるか否かを検討した。

(倫理面の配慮)

ヒトを対象とする研究で倫理的問題を有する可能性のあるものについては、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た。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った。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

HRT 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、等を求めることができた。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した。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。また、原発開放隅角緑内障における乳頭出血の出現頻度は、術前  $33.4 \pm 7.8\%$  (確率  $\pm$  標準誤差)、術後  $5.5 \pm 2.2\%$ 、正常眼圧緑内障では、術前  $42.1 \pm 8.8\%$ 、術後  $23.1 \pm 6.3\%$  であった。両病型とも、術後の眼圧安定化に伴い乳頭出血頻度の減少を認めた。

眼圧動態に関する研究では、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。また、正常眼圧緑内障の疑われた症例のうち、5.3%において眼圧日内変動測定により正常値を越える眼圧上昇が証明された。正常眼圧緑内障確定例の最高眼圧、最低眼圧、平均眼圧、変動幅は平均で各 16.1、11.7、13.9、4.4 mmHg であった。確定例の 41.4%では

通常診察時間帯（10：00-16：00）以外に眼圧値のピークを認めた。

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相関していた。

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。

NMDA 硝子体投与により、metallothionein-II の発現は 5.9-7.4 倍に増加した。硫酸亜鉛、ビタミン D3 の投与により、NMDA 投与 24 時間後の metallothionein-II 様免疫反応性は増幅され、かつ NMDA による網膜神経節細胞死は抑制された。ラット実験緑内障モデルにおいて lomerizine 投与は網膜神経節細胞生存率を 65.9%から 88.1-89.8%と有意に改善させた。また、cobalt chloride 投与により、網膜視細胞層に細胞障害の選択性の高い新しい網膜細胞死が生じることを明らかにした。

#### 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あたり、正常眼と緑内障眼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

に行う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った。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。このことは、多局所 ERG による新知見（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）とあいまって、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。

原発開放隅角緑内障（広義）の乳頭出血出現頻度を濾過手術前後で比較し、手術による十分な眼圧下降により乳頭出血出現頻度が有意に減少することを示した。このことは従来知られてきた病状の進行と乳頭出血出現に有意の関連があることを支持する結果であるとともに、正常眼圧緑内障において術後の乳頭出血の出現減少率が少なかったことから、正常眼圧緑内障には眼圧以外の要因が関与していることをも示唆するデータであり、乳頭出血ならびに正常眼圧緑内障の成因を考える上で重要な成果である。

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眼圧下降効果には個体差が大きいが、本研究によりその個体差を房水流出率の障害程度では説明できず眼圧下降の大きさが予測できないことが明らかになった。このことは、遺伝子多形などの他の要因研究の必要性を示唆するものである。

正常眼圧緑内障症例の各種眼圧パラメータを従来報告のない 569 例という多数例で確立した。これは本症管理の基礎データとしてきわめて重要である。加えて、約 2/5 の症例で通常診察時間帯（10：00-16：00）以外に眼圧ピークを認めたことから、本症における 24 時間眼圧日内変動測定、通常の診察時間外の眼圧測定の重

要性を示唆する貴重な成果と考える。さらに、正常眼圧緑内障の疑われた症例のうち約 5%が日内変動測定により眼圧上昇が証明され、原発開放隅角緑内障に診断名が変更となり、また、長期経過観察の中で 2.9%に眼圧上昇を認めたことは本症管理における継続的眼圧測定の必要性を強く示唆するものである。

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の解析の新しい手法について検討を行った。この視神経乳頭の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。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相関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。

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。

metallothionein-II 並びに lomerizine の網膜神経節細胞に対する神経保護作用を明らかにすることができた。臨床例に応用するに当たっては今後解決されなくてはならない問題が多々あるものの、この成果は、cobalt chloride 投与による新しい網膜細胞死モデル構築という本研究における成果とともに、新規緑内障治療薬の実験系を構築するための重要な基礎的知見である。

本研究を通じて、正常眼圧緑内障の視神経乳頭、眼圧に関する基本的データを確立したこと、並びに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。また、得られた基礎研究成果はいずれも緑内障の実験モデルとして、将来の各種抗緑内障薬物等の実験系として利用可能なものである。

## E. 結論

本研究（平成 17-19 年度）では、臨床研究として、リスクアセスメントに必須の視神経乳頭、眼圧の基礎データの解析を進めるとともに、視神経症の新たな構造的機能的異常解析装置として、岐阜大学で新規開発中の立体眼底カメラ、多局所 ERG による検討を行った。並行して、将来の神経保護治療の基礎となる動物実験を行った。臨床研究からは、正常眼圧緑内障の眼圧動態、薬物に対する眼圧反応を明らかにすることができ、また、視神経乳頭解析の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。予後不良因子として知られる乳頭出血が手術により減少することを示すことができた。また、開発中の立体眼底カメラの乳頭画像解析における有用性を証明し、さらに、多局所 ERG による正常眼圧緑内障検査の有用性の基礎データを得ることができた。動物実験では、内因性 tPA の NMDA を介するアポトーシスへの関与、metallothionein-II と lomerizine の網膜神経節細胞

の神経保護作用を証明し、また、cobalt chloride 投与による新しい網膜細胞死モデルを構築することができた。

正常眼圧緑内障の視神経乳頭、眼圧に関する基本的データを確立したこと、並びに視神経乳頭解析の新技术の開発、多局所 ERG による視機能評価法を含む上述の新知見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。また、動物実験の研究成果は緑内障の実験モデルとして、各種抗緑内障薬物等の実験系として今後利用可能なものである。

## 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

Miyake T, Sawada A, Yamamoto T, Miyake K, Sugiyama K, Kitazawa Y: The incidence of disc hemorrhage in open-angle glaucoma before and after trabeculectomy. *J Glaucoma* 15 (2): 164-171, 2006

Hara A, Niwa M, Kumada M, Aoki H, Kunisada T, Oyama T, Yamamoto T, Kozawa O, Mori H: Intraocular injection of folate antagonist methotrexate induces neuronal differentiation of embryonic stem cells transplanted in the adult mouse retina. *Brain Res* 1085: 33-42, 2006

Karim MZ, Sawada A, Kawakami H, Yamamoto T, Taniguchi T: A new calcium channel antagonist, lomerizine, alleviates secondary retinal ganglion cell death after optic nerve injury in the rat. *Curr Eye Res* 31: 273-283, 2006

Suemori S, Shimazawa M, Kawase K, Satoh M, Nagase H, Yamamoto T, Hara H: Metallothionein, an endogenous antioxidant, protects against retinal neuron damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(9): 3975-3982, 2006

Hasegawa K, Ishida K, Sawada A, Kawase K, Yamamoto T. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 50(5): 449-454, 2006

Hara A, Niwa M, Aoki H, Kumada M, Aoki H, Kunisada T, Oyama T, Yamamoto T, Kozawa O, Mori H: A new model of retinal photoreceptor cell degeneration induced by a chemical hypoxia-mimicking agent, cobalt chloride. *Brain Res* 1109(1):192-200, 2006

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

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 Society 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

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：マウス NMDA 網膜神経節細胞死におけるメタロチオネイン-II の関与。第 110 回日本眼科学会総会学術展示。4/13-15/06。大阪市

Ban T, Ishida K, Kawase K, Yamamoto T: Comparison of three different methods for longitudinal evaluation of visual fields. ARVO 2006 poster presentation. 5/2/06. Ft. Lauderdale, USA

Ishida K, Mochizuki K, Yamamoto T. Incidence and risk factors of bleb-related infection following trabeculectomy. The 21st Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, poster presentation. 6/10-11/06. Singapore  
Yamamoto T. Is Japanese glaucoma different? The 21st Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, Symposium 21 – Glaucoma “Glaucoma Challenges in the Asia Pacific”. 6/13/06. Singapore

川上秀昭、丹羽義明、澤田明、山本哲也：正常眼圧緑内障患者におけるカリジノゲナーゼ内服による眼窩血流動態への影響。第 17 回日本緑内障学会。9/09/06。神戸市

内田英哉、富所敦男、新家眞、白柏基宏、八百枝潔、山本哲也、岩瀬愛子、池田明日香、大野ゆう子：乳頭長短径比を考慮した Heidelberg Retina Tomograph による緑内障検出。第 17 回日本緑内障学会。9/09/06。神戸市

Hayashi Y, Nakagawa T, Aoyama A, Hara T, Fujita H, Yamamoto T, Hatanaka Y, Mizukusa Y, Fujita A, Kakogawa M: Extraction of nerve fiber layer defects in ocular fundus images. The 20th International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery

(CARS2006) poster presentation. 6/28-7/1/06. Osaka, Japan  
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 3/3/07. Singapore

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 $\alpha$ 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。



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。その結果を踏まえて、共同研究者らが平成 18 年度および 19 年度に熊本市および秋田市において緑内障検診を人間ドック対象者に完遂した。これらを通じて無散瞳、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。それらと平行して、より理想的な緑内障検診モデルを作成するために、人間ドックにおいて小松スタディとは別の検査機器を用いて無散瞳、非接触、非医師による緑内障検診を完遂した。その結果、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が明らかになった。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。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、多施設にて実際に緑内障検診を行いその有用性を検証する。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。その中でいず

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。小松スタディの成果を元に、人間ドックにおいて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HRT II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、別の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。

#### (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。

#### 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。また従来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。その結果を踏まえて、共同研究者らが平成18年度および19年度に熊本市および秋田市において緑内障検診を人間ドック対象者に完遂した。これらを通じて無散瞳、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。この研究成果を元に平成18年に金沢で、平成19年に熊本で、平成20年に東京(予定)で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した。それらと平行して、より理想的な緑内障検診モデルを作成するために、NTT西日本金沢病院の人間ドックにおいて小松スタディとは別の検査機器を用いて無散瞳、非接触、非医師による緑内障検診を完遂した。その結果、緑内障検診受診者795名中、二次検診対象者は341人で二次精査受診者は322人であった。二次検診の結果、緑内障と診断された人は39名(5.0%)で、全て(広義)原発開放隅角緑内障であった。この結果は小松スタディ

とほぼ同程度であり、多治見スタディより若干高い値であった。また構造的検査であるGDxVCCと機能的検査であるFDTの最適なカットオフ値の検討を行った。両者を組み合わせることにより、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。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。

#### 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、非医師によって効率よく検出することができた。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、NTTの人間ドックでは、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。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

住民健診および人間ドック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。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

Kawaguchi I, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. In vivo imaging and quantitative evaluation of the rat retinal nerve fiber layer using scanning laser ophthalmology. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 47(7) : 2911-2916, 2006.

Higashide T, Kawaguchi I, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. In vivo imaging and counting of rat retinal ganglion cells using a scanning laser ophthalmoscope. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 47(7) : 2943-2950, 2006.

大久保真司、杉山和久: 視神経乳頭観察法の進歩 (緑内障を中心に) あたらしい眼科 24: 51-57, 2007.

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

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回日本眼科学会総会 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

2006年9月 第17回日本緑内障学会 シンポジウム 5 早期発見のための検診モデル NTG2006

2006年10月 第60回日本臨床眼科学会 人間ドックにおける網膜神経線維層解析装置 (GDxVCC) を用いた緑内障検診の試み.

2007年4月 第111回日眼総会 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