

指標視野計とハンフリー視野計の比較検討

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

本研究の分担者として、我々はまず小松市、熊本市などで行われた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、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ジン関連薬で、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の主作用はもちろん眼圧下降であるが、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、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と考えている。

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。また、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効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。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

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、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、個人識別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」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

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。ニブ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。また、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。これら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、血管弛緩作用は眼圧下降作用とは異なると考えられた。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

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、ベタキソロール、ニブラジロール、レボプロロールのようなβ遮断剤、とウノプロストン、ラタノプロスト、タフルプロストのようなプロスタグランジン製剤はそれぞれ血管弛緩作用を有しており、その作用機序はβ遮断作用、プロスタグランジン様の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。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。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も検討を行い、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

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.

Goseki T, Ishikawa H, Nishimoto H, Mashimo K, Uga S, Yoshitomi T, Shimizu K. Pharmacological vascular reactivity in isolated diabetic rabbit ciliary artery. *Exp Eye Res*. 83: 1317-1324, 2006.

Dong Y, Ishikawa H, Wu Y, Shimizu K, Goseki T, Yoshitomi T. Effect and mechanisms of Betaxolol and Timolol on Vascular Relaxation

in Isolated Rabbit Ciliary Artery. Jpn J

Ophthalmol. 50: 504 – 508, 2006.

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, 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、董雅儒、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.

董雅儒、石川均、吉富健志. Levobunolol の血管弛緩機序に関する薬理的な研究. 第110回日本眼科学会総会. 2006年4月14日. 大阪.

董雅儒、澤田有、石川均、吉富健志. タフプロストの血管平滑筋に対する作用. 第26回日本眼薬理学会. 2006年9月23日. 福井.

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

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

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三次元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、正確な診断法の確立、経過観察への応用の有用性を検討し、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動物実験で確認し、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。その上で臨床応用したところ、三次元画像解析法は、虚血性視神経症による乳頭変化の違いを有意に検出すること、下方に生じた乳頭周囲脈絡網膜萎縮は、視野障害と有意に相関することがわかり、今後の視神経乳頭評価法を確立する上で有益な情報が得られ、さらに、視神経乳頭の経時的変化を検出し、治療効果の判定や、病勢の進行の判定にも十分に応用が可能であることが判明した。

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。さらに、同法が緑内障視神経症とは異なる視神経症と緑内障性変化を的確に鑑別することができるのか、緑内障眼に特徴的な乳頭周囲脈絡網膜萎縮を画像解析法にて測定し、視野障害にどのような影響を与えるのかについて検討した。また、長期にわたる正常眼圧緑内障患者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、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

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、まず、猿眼を用いた動物実験により、組織学的所見と画像解析結果との相関を解析することでその妥当性を検討した。

臨床応用については、断面的調査 (cross sectional study) にて、検討1) : 虚血性視神経症患者と年齢、視野障害程度が同等の正常眼圧緑内障患者を検討対象とし、視神経乳頭形態と網膜神経線維層厚を眼底三次元画像解析法にて測定し、測定結果の異同、視野との相関性を解析した。検討2) : 開放隅角緑内障患者を対象とし、網膜神経線維層厚を測定する上で誤差要因となりうる乳頭周囲脈絡網膜萎縮が画像解析装置の大、中、小の測定円に抵触する頻度、およびそれぞれの測定円の診断精度をROCカーブにて解析した。検討3) : 正常眼圧緑内障患者の乳頭周囲脈絡網膜萎縮の形態測定をレーザー走査眼底断層装置にて行い、視野との相関性を解析した。検討4) : 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および高眼圧緑内障患者に対し、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。

次に、経線的調査 (longitudinal study) にお

いて、検討5) : 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視野結果と画像解析法にて3年間追跡評価した。検討6) : 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)

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。臨床的研究においては、ヘルシンキ宣言にもとづいて行われ、倫理委員会の承認を受けた上で、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

緑内障診療ガイドラインの改訂版にこれまでになかった視神経乳頭判定ガイドラインを追加した。

実験的高眼圧の猿眼では、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、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神経線維層厚と視神経乳頭形態と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。

臨床検討1) 網膜神経線維層厚と視野障害の相関は虚血性視神経症でも示されたが、乳頭形態変化と視野との相関は認めず、緑内障性視神経症との違いが示された。

臨床検討2) 中測定円を用いると乳頭周囲脈絡網膜萎縮が測定円に抵触する頻度は低く、かつ通常用いられる小測定円における測定変動、および緑内障検出精度もほぼ同等であることが示された。

臨床検討3) 視神経乳頭形態を上下に分割した場合、下半分に相当する乳頭周囲脈絡網膜萎縮の面積のみ、緑内障性視野障害と有意に相関することが判明した。

臨床検討4) FDT視野検査においては、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が、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。

臨床検討5) 点眼開始後3年間にわたって、眼圧は有意に下降し、その間、視野欠損の進行と画像解析による乳頭陥凹形状の進行兆候は確認されなかった。

臨床検討6) 2年間の経過観察では、視野異常、画像解析による乳頭陥凹形状が進行した例はなかった。

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。

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。

このことを踏まえ、臨床的にその有用性を検討したところ、

1. 同じ視神経疾患の範疇にはいる虚血性視神経症と緑内障においては、視野検査、視力検査的にはほぼ同一の障害程度であっても、画像解析法により両者視神経乳頭変化が有意に異なるものであることが明瞭になったこと、
2. 画像解析装置の中測定円においては、小測定円と同等の正確な診断が可能であるという有益な結果が示されたこと、
3. 乳頭変化を評価する上では、下半部分の萎縮の大きさ

に注目することの有用性が示唆されたこと、
4. 新しい視野検査法であるFD T視野では、正常眼圧緑内障と高眼圧緑内障で結果に違いが存在することが判明したが、画像解析検査では、両者の間に違いは存在しないこと、など、今後より精度の高い画像解析による判定法を確立していく上で大きな指針となり得ると考えられる成果が得られた。さらに、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と考えられる成果が得られたこと、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が示唆される結果が得られたことは、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、画像解析検査は今後必要欠くべからざるものになると考えられた。

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考えられる。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の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、臨床応用における各種の検討結果にて証明できたことは、今後、同法を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、特に診断と経過観察の標準化に大きく貢献するものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

Saito H, Tomidokoro A, Sugimoto E, Aihara M, Tomita G, Fujie K, Wakakura M, Araie M. Optic disc topography and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2006;113:1340-1344.

Kunimatsu S, Tomidokoro A, Saito H, Aihara M, Tomita G, Araie M. Performance of GDx VCC in eyes with peripapillary atrophy: comparison of three circle sizes. *Eye* 2006 Aug 4; [Epub ahead of print]

Kawano J, Tomidokoro A, Mayama C, Kunimatsu S, Tomita G, Araie M. Correlation between hemifield visual field damage and corresponding parapapillary atrophy in

normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:40-45.

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

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	書籍全体の編集者	書籍名	出版社	出版地	出版年	ページ
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)	木下 茂	あたらしい 眼科	メディカル 葵出版	東京	2007	51-57

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
<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.	Arch Ophthalmol		in press	
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.	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <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.	Invest Ophthalmol Vis Sci	48	5549-5557	2007
Kawaji T, Inomata Y, Sagara N, Inatani M, Fukushima M, <u>Tanihara H</u> , Honjo M.	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <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.	Invest Ophthalmol Vis Sci	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.	Exp Eye Res	84	1074-1080	2007
Awai M, Koga T, Inomata Y, Oyadomari S, Gotoh T, Mori M, <u>Tanihara H</u> .	NMDA-induced Retinal injury is mediated by an endoplasmic reticulum stress- related protein, CHOP/ GADD153.	J Neurochem	96	43-52	2006
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 Jranl of Ophthalmolo gy	51	116-120	2007s

Inoue T, Kagawa T, Fukushima M, Shimizu T, Yoshinaga Y, Takada S, <u>Tanihara H</u> , 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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	Thioredoxin inhibits NMDA-induced neurotoxicity in the rat retina.	J Neurochem	98	372-385	2006
Hara H, Oh-hashu K, Yoneda S, Shimazawa M, Inatani M, <u>Tanihara H</u> , Kiuchi K.	Elevated neprilysin activity in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy.	Molecular Vision	12	977-982	2006s
Ikema K, Matsumoto K, Inomata Y, Komohara Y, Miyajima S, Takeya M, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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
Inoue T, Hotta A, Awai M, <u>Tanihara H</u> .	Loss of vision due to a physiologic pituitary enlargement during normal pregnancy.	Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol	24(7)	1049-1051	2006

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, <u>Tanihara H</u> , 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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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, <u>Tanihara H</u> .	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
Kumada M, Niwa M, Hara A, Matsuno H, Mori H, Matsuo O, Ueshima S, Matsuo O, <u>Yamamoto T</u> , 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
<u>Yamamoto T</u> , 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, <u>Yamamoto T</u> , 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, <u>Yamamoto T</u> , 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, <u>Yamamoto T</u> , 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, <u>Yamamoto T</u> , 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, <u>Yamamoto T</u> , 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, <u>Yamamoto T</u> , 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, <u>Yamamoto T</u> .	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, <u>Yamamoto T</u> , 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, <u>Yamamoto T</u> .	Three-dimensional reconstruction of optic nerve head from stereo fundus images and its quantitative estimations	Proceedings of the 29 th Annual International Conference of the IEEE EMBS		6747-6750	2007
Asano E, Mochizuki K, Sawada A, Nagasaka E, Kondo Y, <u>Yamamoto T</u> .	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, <u>Yamamoto T</u> , Takatsuka N.	Long-term therapeutic outcome of acute primary angle closure in Japanese.	Jpn J Ophthalmol	51(5)	353-359	2007
Kawaguchi I, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, <u>Sugiyama K</u> .	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, <u>Sugiyama K</u> .	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
Ohkubo S, Takeda H, Higashide T, Sasaki T, <u>Sugiyama K</u> .	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, <u>Sugiyama K</u> .	Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F ₂ alpha receptor gene and response to latanoprost.	Ophthalmology	114(6)	1039-1045	2007

Sasaki T, Nakatani Y, <u>Sugiyama K.</u>	The inhibitory effect of nilvadipine on calcium channels in retinal ganglion cells in goldfish.	J Ocul Pharmacol Ther	22(6)	455-459	2006
Yamaji K, <u>Yoshitomi T.</u> Usui S.	Action of biologically active peptides on monkey iris sphincter and dilator muscles.	Exp Eye Res	80	815-820	2005
Yamaji K, <u>Yoshitomi T.</u> 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
Goseki T, Ishikawa H, Nishimoto H, Mashimo K, Uga S, <u>Yoshitomi T.</u> Shimizu K.	Pharmacological vascular reactivity in isolated diabetic rabbit ciliary artery.	Exp Eye Res	83	1317-1324	2006.
Dong Y, Ishikawa H, Wu Y, Shimizu K, Goseki T, <u>Yoshitomi T.</u>	Effect and mechanisms of Betaxolol and Timolol on Vascular Relaxation in Isolated Rabbit Ciliary Artery.	Jpn J Ophthalmol	50	504 - 508	2006
Dong Y, Ishikawa H, Wu Y, <u>Yoshitomi T.</u>	Vasodilatory mechanism of levobunolol on vascular smooth muscle cells..	Exp Eye Res	84	1039.1046	2007
Chen W, Hara K, Bu J, Zhao K, <u>Yoshitomi T.</u>	Existence of small slow-cycling Langerhans cells in the limbal basal epithelium that express ABCG2.	Exp Eye Res	84	626. 634	2007
Taniguchi T, Shimazawa M, Araie M, <u>Tomita G.</u> 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, <u>Tomita G.</u> 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, <u>Tomita G.</u>	The effect of once-daily levobunolol on intraocular pressure in normal-tension glaucoma.	Jpn J Ophthalmol	49	58-59	2005
Dimitrova G, <u>Tomita G.</u> 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, <u>Tomita G.</u> 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, <u>Tomita G.</u> 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, <u>Tomita G</u> , 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
Saito H, Tomidokoro A, Sugimoto E, Aihara M, <u>Tomita G</u> , Fujie K, Wakakura M, Araie M.	Optic disc topography and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma.	Ophthalmology	113	1340-1344	2006
Kunimatsu S, Tomidokoro A, Saito H, Aihara M, <u>Tomita G</u> , Araie M.	Performance of Gdx VCC in eyes with peripapillary atrophy: comparison of three circle sizes. [Epub ahead of print]	Eye	Aug 4		2006
Kawano J, Tomidokoro A, Mayama C, Kunimatsu S, <u>Tomita G</u> , Araie M.	Correlation between hemifield visual field damage and corresponding parapapillary atrophy in normal-tension glaucoma.	Am J Ophthalmol	142	40-45	2006
Murata H, Tomidokoro A, Matsuo H, <u>Tomita G</u> , 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	16	9-13	2007
Shimazawa M, <u>Tomita G</u> , Taniguchi T, Sasaoka M, Hara H, Araie M.	Morphometric evaluation of changes with time in optic disc structure and thickness of retinal nerve fiber layer in chronic ocular hypertensive monkeys.	Exp Eye Res	82	427-440	2006
Kunimatsu S, <u>Tomita G</u> , Araie M, Aihara M, Suzuki Y, Iwase A, Koseki N, Matumoto S, Yamazaki Y, Yoshikawa K.	Frequency doubling technology and scanning laser tomography in eyes with generalized enlargement of optic disc cupping.	J Glaucoma	14	280-287	2005
Numaga J, Koseki N, Kaburaki T, Kawashima H, <u>Tomita G</u> , Araie M.	Intraocular metabolites of isopropyl unoprostone.	Curr Eye Res	30	909-913	2005

視神経乳頭観察法の進歩（緑内障を中心に）

Development of Optic Disc Evaluation in Glaucoma

大久保真司* 杉山和久*

はじめに

視神経乳頭観察は眼科医の診察の基本であり、基本的な観察方法に大きな変化はない。視神経乳頭を観察するポイントとして、視神経に異型性がないか色調がどうであるかなどの平面的な情報だけでなく、視神経乳頭が隆起しているかあるいは陥凹がないかといった立体的な評価をする必要がある。

特に緑内障の診断と経過観察には、視神経乳頭の緑内障性変化を的確に評価することが最も重要である。多治見スタディの結果¹⁾、日本人には正常眼圧緑内障が多いことが明らかになり、緑内障スクリーニングにおける視神経乳頭観察の重要性も増してきている。しかし、視神経乳頭観察は主観的で経験に左右される。定量性がないために視神経乳頭による病期分類や経過の比較が困難である。そのため、視神経乳頭評価のデジタル化や、ステージングを行うことが試みられてきた。今回、視神経乳頭観察と、その評価法の進歩に関して緑内障を中心に述べたい。

近年、視神経乳頭を客観的に定量的に評価するためにさまざまな検査機器が開発されている。これらの代表的な機器として、Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II ; Heidelberg Instruments, Dossenheim, Germany) および Optical Coherence Tomography 3000 (OCT 3 ; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) の視神経乳頭解析について簡単に解説したい。

I 視神経乳頭観察法

視神経乳頭の観察方法としては、倒像鏡、直像鏡および細隙灯顕微鏡を用いた方法がある。しかし、通常の倒像鏡による眼底検査では像が小さく視神経乳頭の詳細な観察には不向きである。いずれの場合も散瞳して観察を行うことが望ましいが、さまざまな事情で散瞳できない場合も多い。非散瞳下では直像鏡が有用である。直像鏡では視神経乳頭の拡大率が大きく詳細な観察が可能である。直像鏡は単眼での平面的な観察ではあるが、視線の方向を変えながら、血管の屈曲点を注意深く観察することによりかなり正確に乳頭辺縁部（リム）を同定できる。90 D や Super field などの非接触型前置レンズや Goldmann 三面鏡、隅角鏡でも非散瞳下のリムをある程度立体的に把握できる。さらに、ステレオパリエータのついているタイプでは、これを用いることにより像は平坦化するが小瞳孔でも立体視が得やすい。立体視が得られない場合でも、スリット光を動かしながら観察することによりある程度陥凹を把握することが可能である。散瞳下では、Goldmann 三面鏡、隅角鏡、非接触型前置レンズなどを症例および状況に応じて使用し、立体的に視神経乳頭の観察を行う。

1. 細隙灯顕微鏡を用いた眼底検査における使用レンズの特性

細隙灯顕微鏡を用いた眼底検査を行う際に使用するレ

* Shinji Ohkubo & Kazuhisa Sugiyama : 金沢大学大学院医学系研究科視覚科学
〔別刷請求先〕 大久保真司 : 〒920-8641 金沢市宝町 13-1 金沢大学大学院医学系研究科視覚科学

レンズの特性を理解しておく必要がある。眼底観察像の大きさ(横倍率)は眼の全屈折力(60D)と前置レンズの屈折力の比ではほぼ決定される。たとえば、90Dレンズを用いた倒像鏡検査では眼底像は約2/3倍になる。眼底の凹凸など観察方向の倍率(縦倍率)は横倍率の2乗に比例するので、眼球に接触させずに手軽に使用できる90DやSuper fieldでは、視神経乳頭の陥凹は実際の約1/2となり初期の微妙な陥凹を観察評価するには適さない。それに対してGoldmann三面鏡や隅角鏡は縦倍率が1倍で陥凹の詳細な観察に適する。ここで忘れてならないのは、細隙灯顕微鏡の倍率を上げてレンズの解像度を代償することはできないことである。すなわち低倍率の前置レンズを使用した場合、いくら細隙灯顕微鏡の倍率を上げて高い解像度の像を得ることはできない。

2. 緑内障診療における視神経乳頭観察のポイント

視神経乳頭陥凹を評価する際、平面的に乳頭の色調のみから陥凹の大きさを判断すると早期の緑内障ではその評価を誤る可能性があり、必ず立体的に評価する。乳頭陥凹は一般に視神経乳頭が大きいほど大きいので、大きい乳頭では過大評価されやすい。したがって、乳頭陥凹の大きさよりもむしろリムの厚みに注目し、視神経乳頭

を観察する。

実際の緑内障診療における視神経乳頭の観察においては乳頭陥凹の大きさ、リムの厚みだけではなく乳頭陥凹の左右差(水平cup/disc比の左右差が0.2より大きいことは正常人の3%以下であるとされている)、notching(乳頭辺縁の局所的な菲薄化)、乳頭上網膜血管の鼻側偏位、視神経乳頭の線状出血および乳頭周囲の網脈絡膜萎縮(peripapillary atrophy: PPA)などに注意する。また視神経乳頭のみならず網膜神経線維層欠損(nerve fiber layer defect: NFLD)がないか注意して観察する。小さい視神経乳頭など緑内障性変化を評価しにくい場合には、NFLDなど網膜神経線維の変化の観察が有用である(図1)。

II 眼底写真

通常の平面的な眼底写真でも注意深く血管の屈曲点を追うことで乳頭陥凹を評価できる。しかし、血管のない部位の評価が困難であること、乳頭鼻側の陥凹拡大を見落としやすいことなどの欠点がある。ステレオ眼底写真は、視神経乳頭を立体的に観察することができ診断および経過観察に役立つ。撮影角度の変わらない同時撮影のステレオ眼底写真が理想的であるが、通常のカメラでも左右に少し移動して片眼を2枚撮影することによってステレオ眼底写真を撮影することができる(図2, 3a)。し



図1 右緑内障眼の眼底写真

視神経乳頭は小さく、乳頭陥凹の判定は困難である。網膜神経線維層欠損(黒矢印で囲まれた部位)とその境界に視神経乳頭出血(白矢印)がみられる。

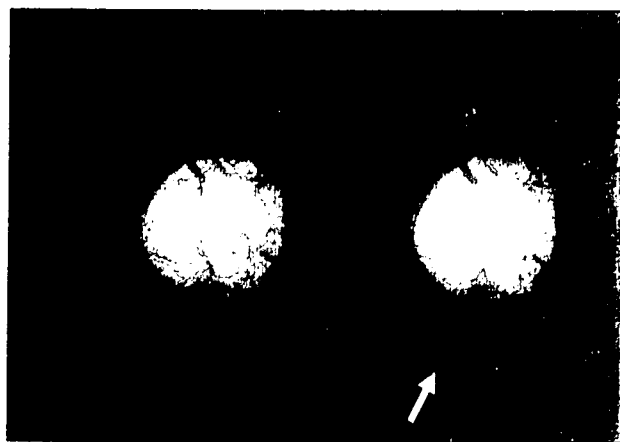


図2 右緑内障眼のステレオ眼底写真(平行移動法)

ステレオ眼底写真を用いることで視神経乳頭陥凹を立体的に観察することができる。6時半に視神経乳頭出血(白矢印)を認める。

かし、同時撮影でない場合は常に撮影角度が一定とはいえないので、正確に視神経乳頭の経時的な立体的変化を評価することは困難である。

また、最近ではコンピュータのソフトと特殊なメガネを使用してステレオ眼底写真を観察するビューワーシステムが開発されており、大量に眼底写真の読影が必要な際に重宝する。

III 視神経乳頭変化の定量化

緑内障診療において①診断（健常か緑内障かの鑑別）、②おおまかな病期分類、③経過観察（進行したかどうかを判断する）ために、視神経乳頭変化を定量化する必要がある。

1. Cup-to-disc ratio (C/D 比)

1960年代に Armaly²⁾が報告したC/D比は、視神経乳頭のダメージを定量的に評価した最初の指標であり、非常に簡単で使いやすいために普及し、現在も広く用いられている。一般的にC/D比が大きいほど、緑内障が疑われるが、実際にはC/D比が大きくとも緑内障でない人もいれば、C/D比が大きくなっても緑内障の人もいる。正常人の平均C/D比は緑内障患者の平均C/D比より小さいが、C/D比は両群ともばらつきが大きくて、かなりの人がオーバーラップする³⁾。よって垂直および水平C/D比のみでは、特に早期の緑内障診断は困難である。

C/D比での緑内障診断を困難にしている原因はおもに①C/D比は中心を測定するので、乳頭陥凹の同心円性の拡大は正確に評価できるが、緑内障の場合は偏心し

用語解説

C/D比 (cup-to-disc ratio) : 通常視神経乳頭の中央は凹んでおり、乳頭陥凹とよばれる。乳頭陥凹の大きさがある経線上の端から端で計測（陥凹径）して、その同一線上での乳頭径に対する比である。Armalyの定義では、C/D比といえば横径を計測する水平C/D比であるが、初期の緑内障変化は陥凹の垂直方向の変化から起こることが多く、緑内障性変化を評価する際には縦径を計測する垂直C/D比が重要である。

て乳頭陥凹の変化を起こすことも多い、②notchingなどの局所的な変化を反映しない、③健常人において視神経乳頭線維の数が同じとすれば、リムの面積は同じになるが、視神経乳頭が小さければC/D比は小さくなり、視神経乳頭が大きくなればC/D比は大きくなる、以上の3点が考えられている。

2. The Disk Damage Likelihood Scale (DDLS)

近年C/D比での問題点を解決すべく、The Disk Damage Likelihood Scale (DDLS) というシステムが報告されている⁴⁾。このシステムは少しずつ改変されており、9段階に分類されたバージョンに関する論文が最も多いが、10段階に分類される最新バージョン⁵⁾が最も単純でわかりやすい。このシステムは、いずれの部位であつても最も薄い幅のリム/乳頭比に基づいて決められ、さらにリムが消失している場合はリムの消失している角度で評価される。具体的には、視神経乳頭径が1.5 mmから2.00 mmの平均的な大きさの場合、DDLSのステージ1は最も狭いリム/乳頭比が0.4以上、同様にステージ2は最も狭いリム/乳頭比が0.3から0.39、ステージ3では最も狭いリム/乳頭比が0.2から0.29、ステージ4では最も狭いリム/乳頭比が0.1から0.19、ステージ5では最も狭いリム/乳頭比が0.1以下(0ではない)である。リム/乳頭比が0すなわち、いずれかの場所でリムが消失している場合はステージ6から10に分類される。リムが消失している角度が45°未満の場合はステージ6、46°から90°の場合はステージ7、91°から180°の場合はステージ8、181°から270°の場合はステージ9、270°以上の場合はステージ10に分類される。この際耳側のリムの評価には注意を要する。すなわち、傾斜しているリムを、リムの消失と誤らないようにしなければならない。さらに視神経乳頭の大きさを考慮して、小さい視神経乳頭(乳頭径<1.5 mm)の場合ステージを1段階上げ、大きい視神経乳頭(乳頭径>2.0 mm)の場合ステージを1段階下げる。ちなみに視神経乳頭径は、60Dから90Dのレンズを用いて測定し、レンズごとに決まった値の補正值を使用して求める。

DDLSの欠点としては、リムが狭細化している場所が考慮されていない点および連続していないリムの狭細化