

20082800/A

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20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 新家 眞

平成21(2009)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 新家 眞	----- 3
II. 分担研究報告	
1. 緑内障患者におけるサイトカインの関与 阿部春樹	----- 23
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 澤口昭一	----- 33
3. 網膜神経細胞死における小胞体ストレスの関与 原 英彰	----- 39
4. 緑内障性網膜神経障害に対する新規治療薬の開発 金本尚志	----- 46
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 50
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 51

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。本研究を通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□正常眼圧緑内障

(normal-tension glaucoma、以下 NTG) の有病率が高い。□近視乳頭など視神経乳頭変形例が多い。□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眼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、緑内障眼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す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動物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) 等価球面値が -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眼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 HRT II に新規搭載されたソフトウェアである Glaucoma Probability Score の日本人緑内障眼における緑内障判別力及び緑内障性視神経障害評価能を評価し、近視など屈折異常の影響を検討する。

新しい光干渉断層計であるスペクトラル・ドメイン OCT の正常人及び緑内障眼のデータを集積し、新規の緑内障診断プログラムを開発する。

(3) 後期緑内障の臨床像と予後に関連する因子の検討

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。

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

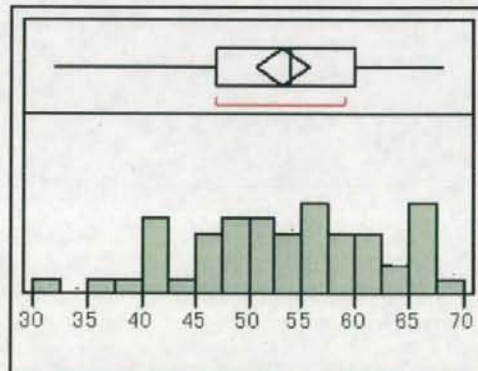
(NTG) 患者の臨床像と治療に関する前向き研究

全国11施設による多施設研究グループを組織し、研究プロトコル（資料）を完成し、各施設の倫理委員会の承認を得た後に研究を開始した。2009年4月現在、約70名の患者のエントリーが済んでいる。今後もエントリーを続けると共にエントリー済み患者の経過観察を確実に実行していく予定である。

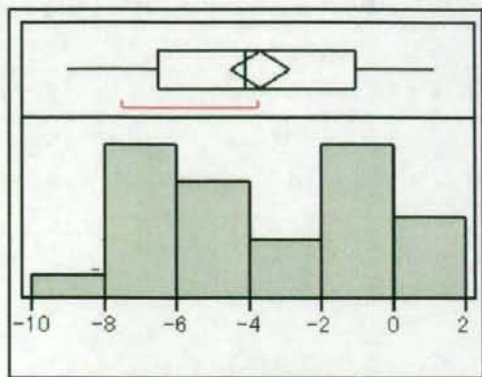
＜エントリー患者の背景因子＞

- ・ 年齢； 53.2 ± 9.0 歳（32～68歳）
- ・ 観察日数； 6.9 ± 3.4 M（1.2～12 M）
- ・ 等価球面度数； -3.7 ± 2.91 d（-9.0～-1.1 d）
- ・ MD； -3.9 ± 4.2 dB（-14.5～1.5 dB）
- ・ 眼圧； 12.7 ± 1.0 mmHg（10.3～14.6 mmHg）
- ・ 角膜厚； 533 ± 28.6 （458～606 μ m）

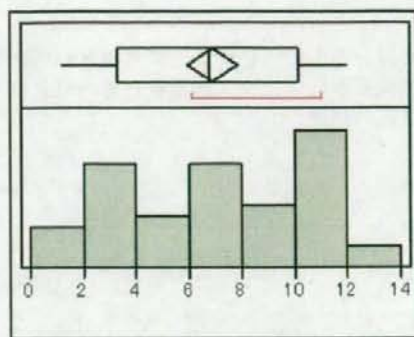
エントリー患者の年齢分布（歳）



エントリー患者の屈折分布（D）



エントリー患者の観察期間分布 (月)



2-1. 日本人正常眼の網膜神経線維層厚の三次元的分布

日本人正常ボランティア 251 人を対象に、視神経乳頭近傍の網膜神経線維層厚を SD-OCT (トプコン 3D-OCT1000) により測定し、解析した。その結果、以下の点が明らかになった。

2-1. 日本人正常眼の網膜神経線維層厚の三次元的分布

日本人正常ボランティア 251 人を対象に、視神経

乳頭近傍の網膜神経線維層厚を SD-OCT (トプコン 3D-OCT1000) により測定し、解析した。その結果、以下の点が明らかになった。

表 1 対象者 (正常人ボランティア) の年齢分布と背景因子

Age group (year)	Data of Included subjects				
	N.	Refractive error (diopter)	Axial length (mm)	Intraocular pressure (mmHg)	Disc area (mm ²)
20-29	40	-1.8 ± 1.8	24.3 ± 1.0	13.9 ± 2.2	2.8 ± 0.5
30-39	41	-1.5 ± 1.2	24.1 ± 0.8	14.0 ± 2.5	3.0 ± 0.5
40-49	36	-1.0 ± 1.2	23.9 ± 0.9	14.5 ± 2.1	2.8 ± 0.5
50-59	45	-0.7 ± 1.6	23.7 ± 1.1	13.9 ± 2.8	2.6 ± 0.5
60-69	56	0.2 ± 1.4	23.5 ± 0.9	14.5 ± 2.3	2.7 ± 0.5
70-	33	0.7 ± 1.5	23.2 ± 0.9	13.7 ± 2.6	2.8 ± 0.5
Total	251	-0.7 ± 1.7	23.7 ± 1.0	14.1 ± 2.4	2.8 ± 0.5

<各年齢層に均等に分布した対象を得ることができた。>

表 2 網膜神経線維層厚の左右眼の差と相関

Diameter of measurement circle (mm)	Right eyes	Left eyes	Pearson's correlation coefficient (p value)	P value*
2.2	125.52±13.15	123.63±13.55	0.639 (p<0.001)	0.027
2.5	124.67±11.20	122.86±10.21	0.574 (p<0.001)	0.015
2.8	119.23±9.28	117.61±9.16	0.687 (p<0.001)	0.003
3.1	111.36±8.27	109.92±8.41	0.809 (p<0.001)	<0.001
3.4	103.36±7.96	102.23±8.03	0.840 (p<0.001)	0.001
3.7	96.00±7.60	95.30±7.39	0.844 (p<0.001)	0.026
4.0	89.98±7.02	89.11±6.99	0.832 (p<0.001)	0.005

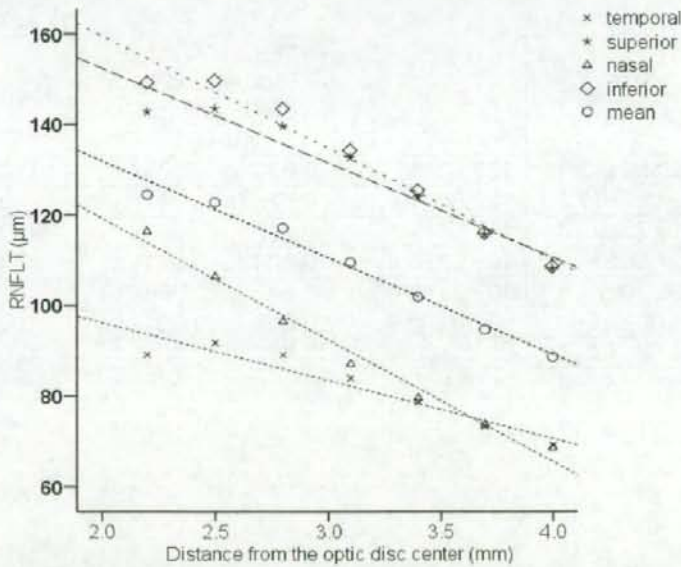
<網膜神経線維層厚は左右眼でよく相関する。>

表 3 網膜神経線維層厚の短期及び長期再現性

Diameter of measurement circle (mm)	Short-term (%)	Inter-operator (%)	Inter-visit (%)
	N=191	N=26	N=41
2.2	3.88±3.42	4.55±3.82	4.43±4.26
2.5	3.04±2.03	2.78±2.34	2.48±2.17
2.8	2.43±1.47	2.08±1.64	2.09±1.72
3.1	2.01±1.21	2.17±1.52	2.03±1.43
3.4	2.07±1.04	2.23±1.19	2.30±1.71
3.7	1.96±1.08	2.10±1.70	2.40±1.98
4.0	1.90±1.17	2.35±2.07	2.32±2.21

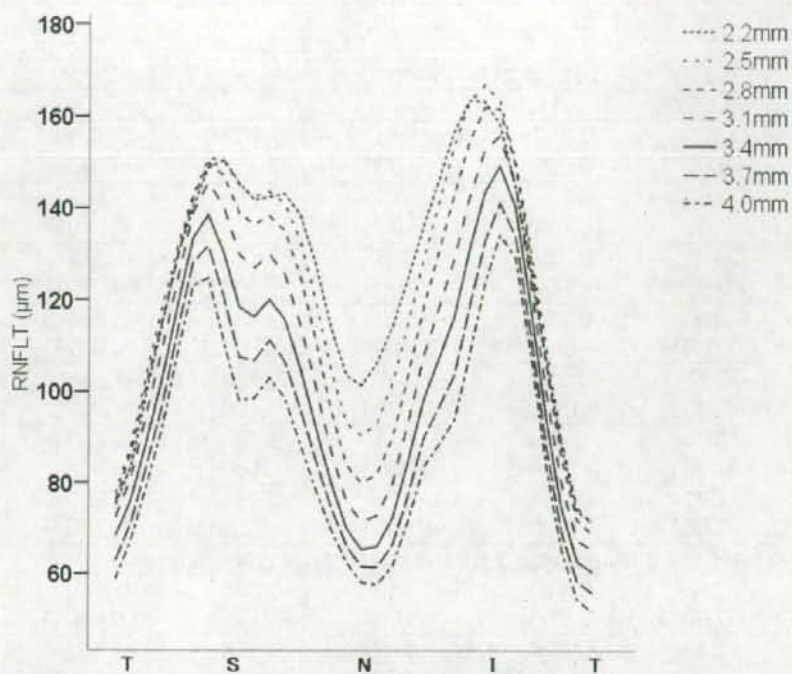
<網膜神経線維層厚測定のリプロダシビリティは短期、長期とも臨床上十分に高かった。>

図 1 視神経乳頭中心からの距離と網膜神経線維層の関係 (象限別)



<網膜神経線維層厚は乳頭から離れるにつれて薄くなるが、その傾きは方向により異なっていた。>

図2 視神経乳頭からの距離と乳頭周囲網膜神経線維層厚との関係



<乳頭から離れるにつれて網膜神経線維層厚は薄くなるが、特徴的な double-hump pattern は保存されていた。>

表 4 網膜神経線維層厚と年齢との相関（下は、性別、眼軸長、乳頭面積を補正した場合の偏相関係数）

		360°	Quadrant			
			Temporal	Superior	Nasal	Inferior
Pearson's correlation coefficient (P value)						
Diameter of measurement circle (mm)	2.2	-0.320 (<0.001)	-0.197 (0.002)	-0.223 (<0.001)	-0.133 (0.035)	-0.325 (<0.001)
	2.5	-0.383 (<0.001)	-0.267 (<0.001)	-0.314 (<0.001)	-0.110 (<0.001)	-0.349 (<0.001)
	2.8	-0.441 (<0.001)	-0.282 (<0.001)	-0.388 (<0.001)	-0.122 (<0.001)	-0.382 (<0.001)
	3.1	-0.388 (<0.001)	-0.263 (<0.001)	-0.329 (<0.001)	-0.106 (<0.001)	-0.304 (<0.001)
	3.4	-0.373 (<0.001)	-0.253 (<0.001)	-0.300 (<0.001)	-0.132 (<0.001)	-0.254 (<0.001)
	3.7	-0.383 (<0.001)	-0.276 (<0.001)	-0.306 (<0.001)	-0.137 (<0.001)	-0.258 (<0.001)
	4.0	-0.391 (<0.001)	-0.251 (<0.001)	-0.314 (<0.001)	-0.193 (<0.001)	-0.251 (<0.001)
	Partial correlation coefficient after adjusting for sex, axial length, and disc area					
Diameter of measurement circle (mm)	2.2	-0.316 (<0.001)	-0.173 (0.006)	-0.240 (<0.001)	-0.108 (n.s)	-0.349 (<0.001)
	2.5	-0.379 (<0.001)	-0.231 (<0.001)	-0.336 (<0.001)	-0.114 (n.s)	-0.352 (<0.001)
	2.8	-0.396 (<0.001)	-0.187 (0.003)	-0.380 (<0.001)	-0.128 (0.045)	-0.358 (<0.001)
	3.1	-0.335 (<0.001)	-0.141 (0.026)	-0.323 (<0.001)	-0.107 (n.s)	-0.287 (<0.001)
	3.4	-0.316 (<0.001)	-0.122 (n.s)	-0.287 (<0.001)	-0.143 (0.025)	-0.229 (<0.001)
	3.7	-0.329 (<0.001)	-0.142 (0.025)	-0.298 (<0.001)	-0.140 (0.028)	-0.239 (<0.001)
	4.0	-0.328 (<0.001)	-0.112 (n.s)	-0.293 (<0.001)	-0.200 (0.002)	-0.228 (<0.001)

<どの測定円においても、高齢者ほど網膜神経線維層厚が薄い傾向が見られた。>

表 5 網膜神経線維層厚と眼軸長との相関（下は、年齢、性別、乳頭面積を補正した場合の偏相関係数）

		360°	Quadrant			
			Temporal	Superior	Nasal	Inferior
Pearson's correlation coefficient (P value)						
Diameter of measurement circle (mm)	2.2	0.179 (0.005)	0.202 (0.001)	0.098 (n.s)	0.102 (n.s)	0.044 (n.s)
	2.5	0.157 (0.013)	0.234 (<0.001)	0.067 (n.s)	0.005 (n.s)	0.108 (n.s)
	2.8	0.226 (<0.001)	0.353 (<0.001)	0.106 (n.s)	-0.008 (n.s)	0.148 (0.019)
	3.1	0.215 (0.001)	0.385 (<0.001)	0.073 (n.s)	-0.002 (n.s)	0.094 (n.s)
	3.4	0.208 (0.001)	0.288 (<0.001)	0.077 (n.s)	-0.019 (n.s)	0.081 (n.s)
	3.7	0.219 (<0.001)	0.393 (<0.001)	0.080 (n.s)	0.017 (n.s)	0.064 (n.s)
	4.0	0.234 (<0.001)	0.401 (<0.001)	0.109 (n.s)	0.010 (n.s)	0.069 (n.s)
	Partial correlation coefficient after adjusting for age, sex, and disc area					
Diameter of measurement circle (mm)	2.2	0.079 (n.s)	0.153 (0.016)	0.016 (n.s)	0.042 (n.s)	-0.060 (n.s)
	2.5	0.019 (n.s)	0.165 (0.009)	-0.050 (n.s)	-0.052 (n.s)	-0.023 (n.s)
	2.8	0.074 (n.s)	0.297 (<0.001)	-0.051 (n.s)	-0.065 (n.s)	0.003 (n.s)
	3.1	0.081 (n.s)	0.336 (<0.001)	-0.063 (n.s)	-0.051 (n.s)	-0.028 (n.s)
	3.4	0.085 (n.s)	0.344 (<0.001)	-0.044 (n.s)	-0.084 (n.s)	-0.010 (n.s)
	3.7	0.082 (n.s)	0.342 (<0.001)	-0.062 (n.s)	-0.057 (n.s)	-0.033 (n.s)
	4.0	0.105 (n.s)	0.357 (<0.001)	-0.026 (n.s)	-0.079 (n.s)	-0.017 (n.s)

< 網膜神経線維層厚は、耳側を除き、各種因子補正後には眼軸長と有意な相関はなかった。

表 6 網膜神経線維層厚と乳頭面積との相関（下は、年齢、性別、眼軸長を補正した場合の偏相関係数）

		360°	Quadrant			
			Temporal	Superior	Nasal	Inferior
Pearson's correlation coefficient (P value)						
Diameter of measurement circle (mm)	2.2	-0.249 (<0.001)	-0.275 (<0.001)	-0.260 (<0.001)	0.022 (n.s)	-0.178 (0.005)
	2.5	-0.159 (0.012)	-0.229 (<0.001)	-0.182 (0.004)	0.087 (n.s)	-0.114 (n.s)
	2.8	0.045 (n.s)	-0.106 (n.s)	0.035 (n.s)	0.122 (n.s)	0.054 (n.s)
	3.1	0.130 (0.040)	-0.016 (n.s)	0.085 (n.s)	0.128 (0.043)	0.127 (0.044)
	3.4	0.197 (0.002)	0.038 (n.s)	0.131 (0.038)	0.155 (0.014)	0.172 (0.007)
	3.7	0.233 (<0.001)	0.088 (n.s)	0.171 (0.007)	0.135 (0.033)	0.203 (0.001)
	4.0	0.213 (0.001)	0.079 (n.s)	0.166 (0.009)	0.112 (n.s)	0.195 (0.002)
Partial correlation coefficient after adjusting for age, sex, and axial length						
Diameter of measurement circle (mm)	2.2	-0.304 (<0.001)	-0.309 (<0.001)	-0.296 (<0.001)	-0.002 (n.s)	-0.216 (0.001)
	2.5	-0.223 (<0.001)	-0.274 (<0.001)	-0.228 (<0.001)	0.069 (n.s)	-0.167 (0.009)
	2.8	-0.009 (n.s)	-0.147 (0.021)	-0.014 (n.s)	0.105 (n.s)	0.006 (n.s)
	3.1	0.090 (n.s)	-0.047 (n.s)	0.047 (n.s)	0.114 (n.s)	0.093 (n.s)
	3.4	0.168 (0.008)	0.016 (n.s)	0.099 (n.s)	0.137 (0.031)	0.150 (0.018)
	3.7	0.200 (0.002)	0.069 (n.s)	0.131 (0.039)	0.110 (n.s)	0.182 (0.004)
	4.0	0.182 (0.004)	0.060 (n.s)	0.128 (0.044)	0.086 (n.s)	0.178 (0.005)

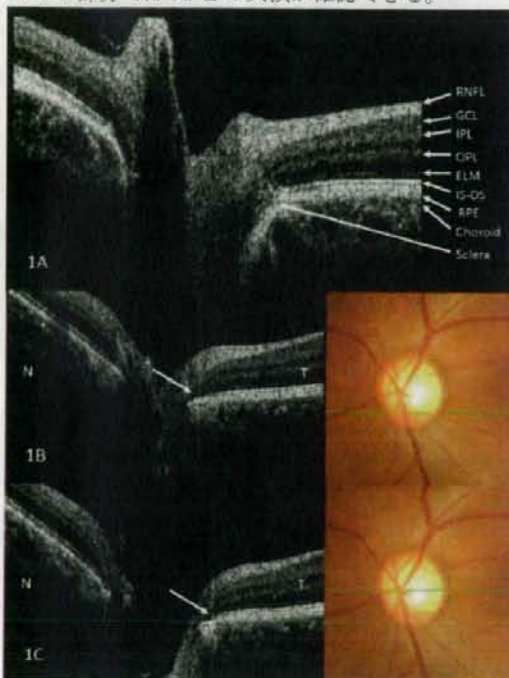
<網膜神経線維層厚は、内側の測定円では乳頭面積と負の相関、外側の測定円では正の相関を示した。>

☆以上から、日本人正常眼の乳頭周囲網膜神経線維層厚の三次元的分布とともにそれに関連する因子に関しても初めて明らかにすることができた。

2-2. 傍乳頭網脈絡膜萎縮 (PPA) の三次元的構造

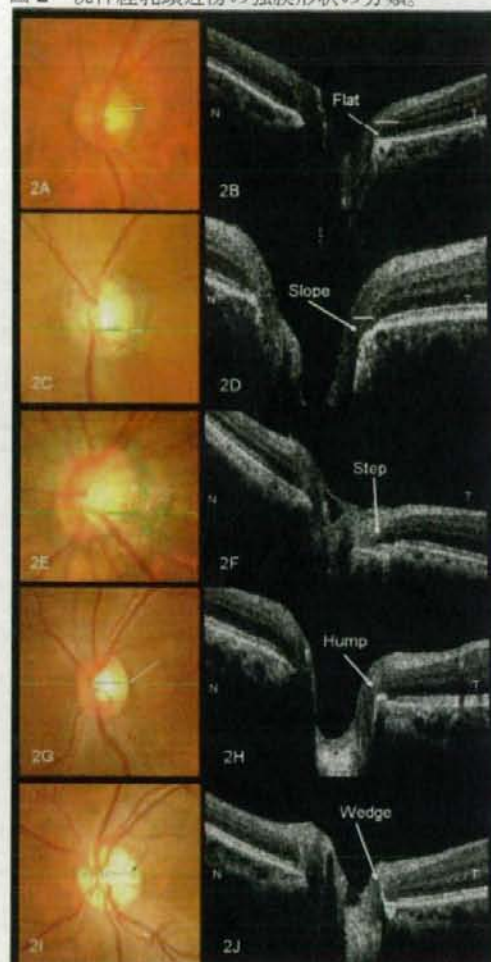
日本人正常眼 120 眼を対象に、PPA の三次元的構造について SD-OCT (トプコン 3D-OCT1000) により解析した。その結果、以下の点が明らかになった。

図 1 SD-OCT による視神経乳頭近傍の断層像。PPA の部分では RPE の欠損が確認できる。



1A: The B-scan of spectral-domain optic coherence tomography (SD-OCT) image demonstrating the vertical cross-section anatomical layers of the retina and the peripapillary area. NFL=nerve fiber layer, GCL=ganglion cell layer, IPL=inner plexiform layer, OPL=outer plexiform layer, ELM=external limiting membrane, IS-Os=inner segment-outer segment junction, RPE=retinal pigment epithelium. 1B and 1C: OCT image from the same eye with cross-section through PPA- α (1B) and PPA- β (1C) on the corresponding optic disc photographs (green line). 1B: The ELM and IS-Os were gradually lost in the area corresponding to the PPA- α (arrow). 1C: A more abrupt loss of the ELM, IS-Os and RPE occurred at the edge of PPA- β (arrow).

図 2 視神経乳頭近傍の強膜形状の分類。



Specific appearances of the scleral bed and retinal pigment epithelium (RPE) / Bruch's membrane complex in the peripapillary area identified by spectral-domain optic coherence tomography (SD-OCT) with colour disc images (green line) corresponds to vertical B-scan OCT image at that plane). The flat configuration (2A arrow) extends from the edge of the optic cup in a flat plane with absence of photoreceptors and RPE. The extent (2B white line) corresponds to PPA- β (2A white line). The sloping edge of the scleral bed (2D arrow) has no photoreceptors or RPE. The extent of the slope (2D white line) corresponds to PPA- β (3C white line). The step configuration of the scleral bed (2F) is shown as two flat areas connected by a short steep slope. There are no photoreceptors or RPE on the step. A demarcation line is visible on inspection of the colour disc image (arrow, 2E). The hyperpigmented crescent on the disc image (2G) corresponds to the hump-shaped appearance (2H) of the RPE/Bruch's membrane complex. The wedge-shaped appearance is seen as an abrupt elevation of the RPE/Bruch's membrane complex at the disc edge that continues as the nerve fiber layer (2J). The flat area between the wedge and the photoreceptors corresponds to the small PPA- β seen in the disc image 2G. N=nasal, T=temporal.

表1 角強膜形状の頻度

Location	No. Eyes	Frequency (%) in Eyes with PPA-β	Frequency (%) in Eyes without PPA-β	P*
Sloping edge of the peripapillary scleral bed				
ALL	64	71.1 (61.0-79.5)	70.0 (52.0-83.5)	1.00
Superior	55	63.2 (52.7-72.6)	53.3 (36.1-69.8)	0.38
Inferior	57	67.1 (56.5-76.2)	60.0 (42.3-75.4)	0.51
p†		0.64	0.80	
Step configuration of the peripapillary scleral bed				
ALL	6	6.7 (2.8-14.1)	0.0 (0.0-13.5)	0.33
Superior	0	0.0 (0.0-5.1)	0.0 (0.0-13.5)	NA
Inferior	6	7.1 (3.0-14.8)	0.0 (0.0-13.5)	0.34
p†		0.0133	NA	
Hump-like appearance of the RPE at the optic disc edge				
ALL	10	10.0 (5.2-18.1)	3.3 (<0.0001-18.1)	0.45
Superior	7	6.9 (2.9-14.5)	3.3 (<0.0001-18.1)	0.68
Inferior	9	9.4 (4.6-17.7)	3.3 (<0.0001-18.1)	0.44
p†		0.59	1.00	
Wedge-like appearance of the RPE at the optic disc edge				
ALL	6	4.4 (1.4-11.2)	6.7 (0.8-22.4)	0.64
Superior	3	3.5 (0.8-10.1)	0.0 (0.0-13.5)	0.57
Inferior	4	2.4 (0.1-8.7)	6.7 (0.8-22.4)	0.28
p†		1.00	0.49	

Frequency is shown with 95% confidence intervals in the parentheses. ALL = eyes in which the configuration was present in the superior and/or inferior half regions. PPA = parapapillary atrophy; RPE = retinal pigment epithelium; P* = p value for comparison of the frequency between eyes with PPA-β and those without (Fisher's exact test); P† = p value for comparison of the frequency between the superior and inferior half portions (Fisher's exact test).

表2 角強膜形状毎の年齢などの比較

	Sloping edge*			Step configuration*			Wedge configuration*			Hump configuration*		
	Positive	Negative	P†	Positive	Negative	P†	Positive	Negative	P†	Positive	Negative	P†
No. Eyes	85	35		6	114		6	114		10	110	
Male/Female	41/44	20/15	0.43‡	1/5	60/54	0.11‡	2/4	59/55	0.43‡	7/3	54/56	0.32‡
Age (years)	52.0±15.8	55.4±16.7	0.10	43.0±16.8	53.5±15.9	0.07	47.5±19.7	53.3±15.9	0.49	55.4±16.3	52.8±16.1	0.57
Refractive error (SE, diopters)	-0.4±1.8	-0.6±1.9	0.71	-3.3±1.7	-0.31±1.7	0.0014	-0.25±1.8	-0.47±1.8	0.84	-0.14±2.2	-0.49±1.8	0.43
Axial length (mm)	23.68±1.04	23.91±1.03	0.33	24.94±1.26	23.69±0.99	0.0105	23.44±1.09	23.77±1.03	0.45	23.60±1.22	23.76±1.02	0.60
IOP (mmHg)	14.0±2.2	13.5±2.1	0.25	14.8±2.1	13.8±2.2	0.28	14.3±2.6	13.9±2.2	0.64	13.6±2.0	13.9±2.2	0.87

*Eyes which showed sloping edge, step, wedge, or hump configurations in the optic disc edge in at least one B-scan image of the SD-OCT. P† = P values for comparison between the configuration positive and configuration negative eyes by Mann-Whitney U test; ‡ = P value by Fisher's exact test; SE= spherical equivalent; IOP = Intraocular pressure.

☆以上の研究から、視神経乳頭の網脈絡膜及び強膜の立体構造が初めて多数例で明らかになり、特徴的な形態とその頻度及び関連因子などについても明らかにすることができた。

3. 後期緑内障の臨床像と予後に関する因子の検討

多施設研究グループ（東京大、熊本大、神戸大、佐賀大、日本大、東京通信病院）を組織し、患者登録及び経過観察を進めている。平成 19 年度末までに約 200 名の患者がエントリーされ、経過観察を継続中である。

1. ミーティング開催状況

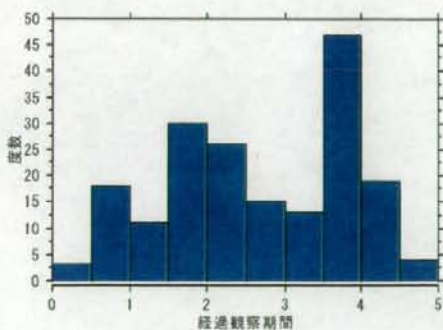
- 第 1 回: 2006/1/28 (@東京、日本眼科手術学会時)
- 第 2 回: 2006/9/9 (@神戸、日本緑内障学会時)
- 第 3 回: 2007/4/19 (@大阪、日本眼科学会総会時)
- 第 4 回: 2007/10/19 (@、日本臨床眼科学会時)
- 第 5 回: 2008/2/2 (@横浜、日本眼科手術学会時)
- 第 6 回: 2008/9/12 (@大阪、日本緑内障学会時)
- 第 7 回: 2008/12/12 (@東京、glaucoma council 時)
- 第 8 回: 2009/4/17 予定 (@東京、日本眼科学会総会時)

2. 現在のエントリー状況のまとめ (2009/01/15 現在)

- (1) エントリー患者数(見込み含む)222 例
 (東大 87 例、熊本大 50 例、吉川眼科 22 例、神戸大 23 例、日大 17 例、佐賀大 13 例、東京通信病院 10 例)

(2) 既エントリー患者の背景データ (2008 年 9 月時点のデータ)

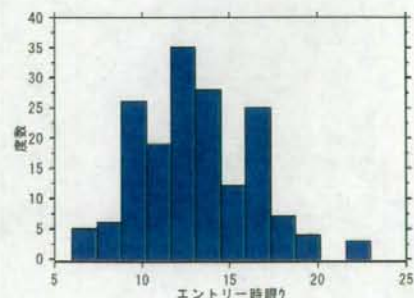
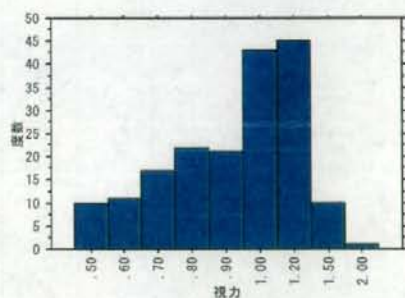
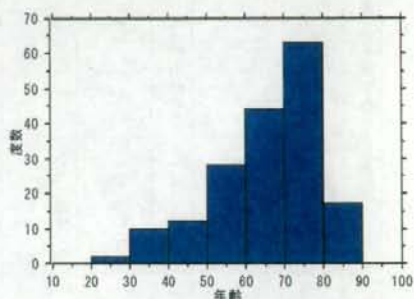
- 経過観察期間 2.68 ± 1.18 年 (1 ヶ月~4.6 年)

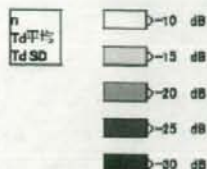
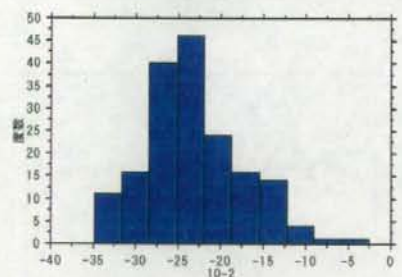
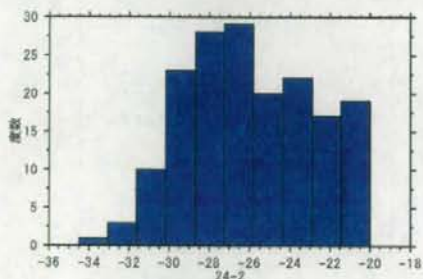
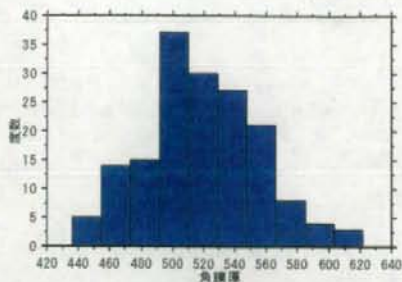


- 性別 男性 122 名、女性 74 名
- 年齢 65.2 ± 13.1 (27~83) 歳
- 緑内障病型
 - 原発開放隅角緑内障(狭義) 74 例(37.7%)
 - 正常眼圧緑内障 68 例(34.6%)
 - 原発閉塞隅角緑内障 21 例(10.7%)
 - 落屑緑内障 10 例(5.1%)
 - 続発緑内障 15 例(7.6%)

➢ 発達緑内障 8 例 (4.1%)

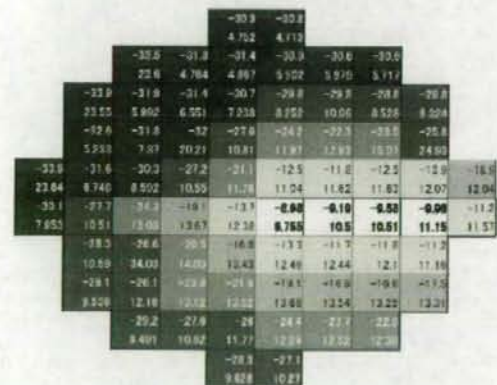
- 無治療時眼圧 23.9 ± 10.5 mmHg (12~62) (68 例不明)
- entry 時眼圧 13.1 ± 3.2 mmHg (6~23)
- ハンプリー10-2MD -23.12 ± 5.75 dB (-34.92 ~ -2.49)
- 24-2MD -25.91 ± 3.20 dB (-34.51 ~ -20.00)
- 角膜厚 519.5 ± 36.5 μm (436.0~622.0)
- 手術歴(レーザー含)(0 回 74 例、1 回 71 例、2 回 33 例、3 回 7 例、4 回 5 例、5 回 2 例、6 回 1 例、7 回 1 例)





● エントリー時データの検討

エントリー時視野 HFA10-2 の TD 値のポイントごとの平均値を算出し、パターンを検討した。



◇ 病型全体の母集団を考えると POAG の割合がかなり多いが、n が増えるにつれ NTG が増えてきた。いずれにしても NTG が母集団の割に少ない。

⇒ 基本的 NTG は進行しにくい病型。

◇ 男女比で男性が 2 倍以上いる。n が 90 例程度の頃よりこの割合はほぼ一定。

◇ 中心視野は上方鼻側の悪い例が多く中央下からやや耳側にかけては比較的良好

3. preliminary な prospective 解析

経過観察期間 2 年以上の 91 例 91 眼を対象に検討を行った。

- ・ 性別 男性 60 例 女性 31 例
- ・ 年齢 65.4 ± 13.6 歳 (26-83)
- ・ 病型

- POAG 35 例
- NTG 30 例
- PACG 6 例
- その他 20 例

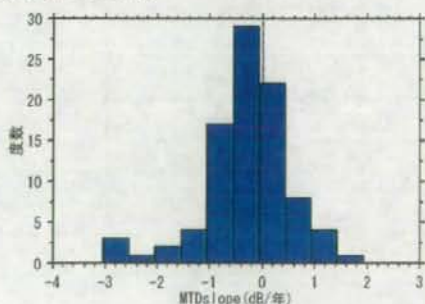
・ 経過観察中

- 緑内障手術例 15 例
- 白内障手術例 2 例(白内障手術例は解析から除外)

1. MTD・slope の分布

-0.29 ± 0.55 (-3.0 ~ 1.9) dB/年

⇒ NTG 無治療群の自然経過(-0.3dB/年)とほぼ同等であった。



・ Mean TD の slope は 0 前後で視野が安定している症例が多いが、かなり視野が悪く、治療にて眼圧

が下降している例でも-3dB/年と急速な進行が認められる例も散見される。(slope<-2.0 dB/年が3例…3.3%)

2. Mean TD slope との相関

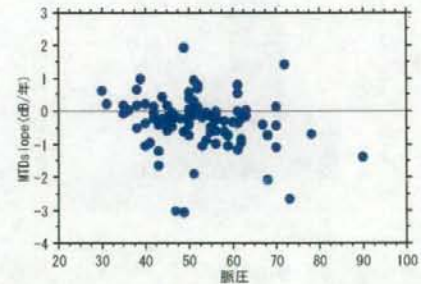
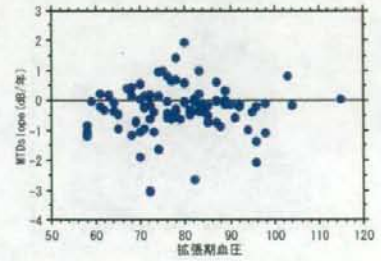
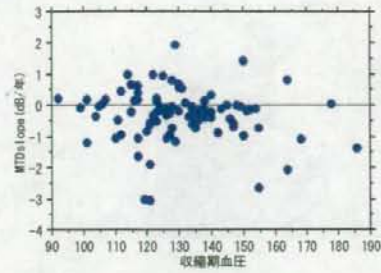
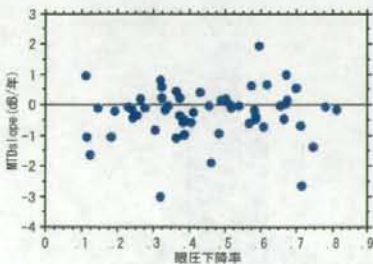
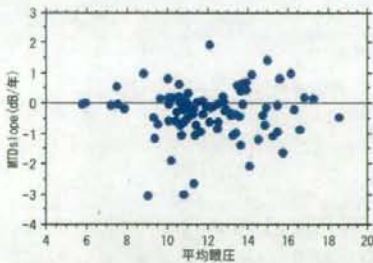
TD の slope に影響する因子を重回帰分析にを用いて解析。

従属変数：Mean TD slope

独立変数：年齢、経過観察期間、エントリー時MD(10-2、24-2)、平均眼圧、無治療時眼圧からの下降率、眼圧変動率、収縮期血圧、拡張期血圧

回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
切片	507	2.336	507	217.8293
経過観察期間	.137	.192	.099	.713.4796
hfa10-2MD	.017	.025	.103	.674.5042
平均眼圧	-.008	.050	-.025	-1.67.8678
眼圧変動率	-.201	1.421	-.026	-1.41.8883
眼圧下降率	.380	.662	.084	.574.5690
age	.005	.011	.076	.461.6474
24-2	-.097	.044	-.391	-2.209.0325
角膜厚	-.004	.004	-.176	-1.204.2352
拡張期血圧	.043	.018	.545	2.347.0236
収縮期血圧	-.038	.011	-.791	-3.342.0017

- ・眼圧の因子は視野障害に与える影響は認められず。
- ・収縮期血圧が高い、また拡張期血圧が低いと Mean TD の slope の絶対値が大きくなる傾向が認められた。



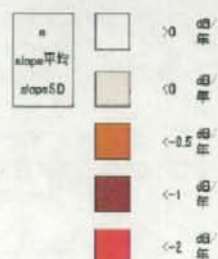
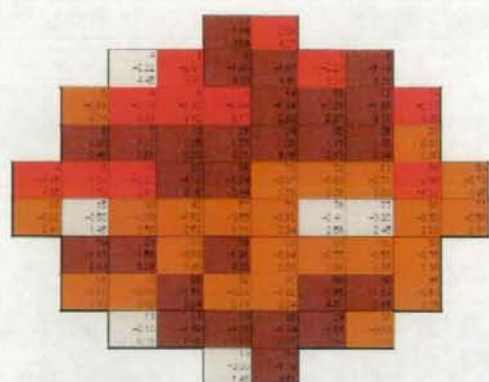
単回帰では拡張期、収縮期とも TD の slope との相関は検出できず、脈圧(拡張期と収縮期の差)が TD の slope への影響がみられた。

3. 10-2 視野各 point ごとの slope 分布

エントリー時に TD<-20dB となる症例の point は除外し、HFA10-2 の各測定点毎の TD-slope を計算。その分布をみた。

上記エントリー時視野の TD 値の平均の分布と同様に

- ・下半分に比べ上半分の方が進行しやすい
- ・下方中心視野は進行しにくい傾向が見られた。



(4) 緑内障動物モデルおよび分子生物学的研究

4. *in vitro*ラット網膜神経節初代培養系を用いたフラボノイドによる細胞死抑制効果

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。5%O₂による低酸素負荷12時間、25μMグルタミン酸負荷3日間、抗酸化剤を除去した培地による酸化ストレス負荷24時間をかけ、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. 最終濃度10⁻⁸Mから10⁻¹¹Mの3種類のフ

ラボノイド、Kaempferol 3-o-rutinoside, Quercetin 3-o-rutinoside and Quercetin 3-o-rhamnoside添加後の細胞死の抑制効果は無添加群と比較検討した。(n=10) これら3種の薬剤は多くの水酸基を持つ骨格に異なる糖鎖がついており、活性が異なる可能性があるフラボノイドである。(図1)

実験に使用した3種のフラボノール系フラボノイド



3. 細胞死の作用機序を生化学的に検証した。低酸素およびグルタミン酸負荷に対してはアポトーシスシグナルの関与の可能性を考え、アポトーシス関連蛋白であるカスプーシス3のELISAによる濃度測定を行い、負荷なしのコントロール群との比較を行った。また、酸化ストレスによる細胞死に対するネクロトーシスシグナルの関与の可能性を考え、ネクロトーシス誘導蛋白プロテアーゼ、カテプシンのELISAによる濃度測定を行い、負荷なしのコントロール群との比較を行った。フラボノイドは最も強力な作用を持つQuercetin 3-o-rutinosideを対象に行った。

5. *in vivo*蛍光蛋白発現網膜神経節細胞を用いたレーザー高眼圧モデルの作成とカル

シウムチャンネル拮抗薬の神経保護効果

1. 高眼圧モデル作成

マウスを用いた眼圧上昇モデルは少なく、追試されているものはレーザー高眼圧モデルのみである。しかし、既報のレーザー高眼圧モデルは2ヶ月の一過性の眼圧上昇であり、成功率も悪かったことから今回改めてレーザー照射方法を改良した。それと共に別の方法を試みた。ラテックス小粒子を前房内に注入する、赤血球をもちいたghost cellの前房内注入、熱ゲル化基剤の前房内注入以上の3種の新しい方法、ならびにラットで主に用いられる上強膜静脈を焼灼または結紮する方法を試みた。さらに、結膜上皮を眼内に増殖させる目的で結膜陥入も行った。いずれも一匹につき片眼のみ処置を行い、対側眼はコントロールとした。

レーザー高眼圧モデル作成には全身麻酔下で、532 nm wavelength, 200 mW power, 0.05 second duration, 200 μ m spot sizeの照射条件で輪部に50-63 shots施行した。術後は1週間局所のステロイドと抗生剤の点眼を行った。

2. マウス

マウスはthe Use of Animals in Ophthalmic and Vision Researchに関する ARVO Statementに準じて使用した。Thy1promoterを用いて蛍光蛋白CFPを発現する遺伝子改変マウス、B6.Cg-TgN(Thy1-CFP)23Jrs/J miceを米国Jackson Laboratoryより購入し、2

1°Cの明暗サイクルで飼育、最低でも16週齢のマウスを使用した。

3. 眼圧測定方法ならびにスケジュール
眼圧測定はマイクロニードル法とトノラボを併用した。マウス眼圧測定におけるトノラボの有用性は、当グループで確認済みである。術後一過性の高眼圧による虚血性視神経症の有無を確認するために、4時間まで毎時間、72時間まで12-24時間の間隔で眼圧を測定し、その後は週に1度眼圧を測定して、高眼圧の持続状態を確認した。

4. 眼圧負荷量の計算とRGC生存率の部位別評価方法

眼圧負荷量は術後8週までの対側コントロール眼と比較した眼圧上昇と期間を積算した数字を用いた(図21) RGCの障害は8週目でのフラットマウント網膜を中心から、中央、中間、周辺のカ所さらに上下耳鼻側の4象限に分けた、合計12カ所の測定点における蛍光画像を用いてRGCを手動で計測した。高眼圧眼とコントロール眼の対応する測定点で、コントロール眼を基準としたRGC生存率を算出した。

5. ニルバジピン腹腔内投与

レーザー高眼圧マウスを2群にわけ、治療群には、神経保護効果の可能性を持つ、カルシウムチャンネル拮抗薬であるニルバジピン腹腔内投与をレーザー高眼圧術前と術後毎日投与した。一方、コントロール群には生理食塩水を腹腔内投与した。2ヶ月間、眼圧測定、体重測定を行い、最終的に網膜フラットマウ