

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22591936

研究課題名(和文) 緑内障性視神経障害進行の活動部位仮説の立証と乳頭出血、予後予測に関する研究

研究課題名(英文) Active site hypothesis for progression of glaucomatous optic neuropathy and optic disc hemorrhage, and research for prediction of progression

研究代表者

杉山 和久 (Sugiyama, Kazuhisa)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：80179168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：網膜神経線維欠損(NFLD)を明瞭に確認できる正常眼圧緑内障(NTG)を対象に、経時的にNFLD角度を測定し、拡大群と不変群の長期経過の差異を、DHの出現、視野障害の進行から解析した。NFLD拡大群の方が有意にDHの頻度が高く、視野障害の進行を認めた。DHはそのほとんどがNFLDの境界近傍に生じ、NFLDはDHをきたした方向に拡大し、しかも黄斑側に拡大しやすい。DHはNFLDが拡大する際に毛細血管網が破綻して境界線に沿って出現する可能性が高い。Rim notchとそれに続くNFLDの境界線が早期緑内障での進行のActive siteと考えられる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the pathogenesis of glaucoma progression, we measured retinal nerve fiber layer defects (RNFLD) angles and divided normal-tension glaucoma (NTG) cases into 2 groups, enlarged RNFLD and stable RNFLD. Disc hemorrhages were found significantly more frequent in the enlarged group than in the stable group. RNFLD enlarged in the direction of disc hemorrhage in over 80% of eyes. In majority of eyes of the enlarged group, the enlargement of RNFLD was toward the fovea. The enlargement of RNFLD in NTG was closely associated with disc hemorrhage occurrence and the deterioration of visual field.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：乳頭出血 緑内障性視神経症 OCT 網膜神経線維層欠損 正常眼圧緑内障 危険因子

## 1. 研究開始当初の背景

正常眼圧緑内障では経過中に視神経乳頭の辺縁に線状の小出血を約 40%に認める。正常者でも 0.2%に認められるが、緑内障に特異度の高い所見である。我々はこれまで乳頭出血について数々の研究をし、乳頭出血は網膜神経線維層欠損が拡大し視野障害が進行する危険因子であること、乳頭出血は網膜神経線維層欠損の辺縁に出現すること、視野障害は中心 10 度以内に生じやすいこと、手術による眼圧下降治療によりその出現頻度が減少することなどを報告してきた。乳頭出血は、視神経乳頭 rim notch や網膜神経線維層欠損の出現や拡大に伴って出現し、視神経障害の活動性の指標となる重要な所見である。しかしながら、乳頭出血の発症機序はいまだ不明であり、視神経乳頭の障害、網膜神経線維層欠損の発症や拡大のメカニズムのなかで、なぜ乳頭出血が出現するのもかも解明されていない。

## 2. 研究の目的

視神経乳頭の rim notch とそれに続く網膜神経線維層欠損の境界線が、緑内障性視神経障害進行の最も活動性の高い active site であり、緑内障進行の過程でこの境界線で rim 組織と網膜神経線維の消失とそれに伴う神経線維周囲の毛細血管の退行変性がおこり、その過程で 2 次的に乳頭出血を生ずるという仮説 (Active site 仮説) を証明する。さらに、active site での rim volume、網膜神経線維層の厚みの減少速度、それに対応する局所視野欠損の進行速度から、乳頭出血のある場合、ない場合の 5 年後の視神経乳頭 rim、網膜神経線維層欠損、局所の視野障害進行の予後予測を行う。

## 3. 研究の方法

正常眼圧緑内障 (NTG) において網膜神経線維層欠損 (NFLD) が拡大する例と不変例との臨床的相違について検討した。1-2 か月毎に同一検査者が 3 年以上経過観察できた境界明瞭な NFLD を有する NTG を検討の対象とした。青成分のみを抽出した白黒眼底写真を用いて、経過中の NFLD の拡大の有無に分けて臨床的特徴について比較した。

正常眼圧緑内障について乳頭出血出現および網膜神経線維層欠損拡大と視野障害進行との関連を検討した。3 年以上 (平均 9.1 年) 経過観察した境界明瞭な網膜神経線維層欠損を認める正常眼圧緑内障 106 例 106 眼を視野障害進行速度 (MD slope、半視野 TD slope) や網膜神経線維層欠損拡大速度について検討した。網膜神経線維層欠損角度はカラー眼底写真を青成分のみを抽出した白黒写真に加工し、乳頭中心と黄斑の中点を求め、乳

頭を中心とし中点までの距離を半径とした円が網膜神経線維層欠損と交差する 2 点と乳頭中心のなる角とした。

24 か月以上経過観察されていた Preperimetric glaucoma と正常眼圧緑内障を、経過中に DH が出現した DH(+)群 20 眼と DH(-)群 20 眼にわけて Heiderberg Retina Tomograph (HRT) の進行解析ソフト Topographic Change Analysis (TCA) とパラメータを用いて解析した。

## 4. 研究成果

選択された対象は 93 例 93 眼 (平均観察期間 8.2 年) で NFLD が拡大した症例が 55 眼であった。乳頭出血 (DH) が NFLD 拡大群で 35/55 (63.6%)、NFLD 不変群で 6/38 (15.8%) であった ( $p < 0.0001$ )。NFLD 拡大群の 21/55 (38.2%) で DH が再発した。NFLD 拡大群の 48/55 (87.3%) で NFLD は黄斑側に拡大した。NFLD と離れた部位に出現した DH を除くと、21/25 (84.0%) で NFLD の出現方向に NFLD は拡大した。視野の累積非進行率は NFLD 拡大群 (10 年生存率:  $0.52 \pm 0.11$ ) が NFLD 不変群 (10 年生存率:  $0.89 \pm 0.08$ ) より有意に定率であった ( $p = 0.0019$ )。NTG において NFLD の拡大は DH の出現や視野進行と密接に関連していた。

NFLD 角度が拡大するにつれ、MD は悪化した ( $r = -0.761$ ,  $p < 0.0001$ )。経過中に 106 眼中 51 眼 (48.1%) に DH が出現、DH 出現の平均回数は  $1.28 \pm 1.99$  回であった。MD 変化量は DH(+)群:  $-2.61$  dB、DH(-)群:  $-1.14$  dB で、DH(+)群が有意に進行した ( $p = 0.008$ )。MD slope は DH(+)群:  $-0.30$  dB/year、DH(-)群:  $-0.13$  dB/year で、DH(+)群は有意に視野障害進行速度が速かった。 ( $p = 0.0027$ ) NFLD 角度変化速度は DH(+)群で有意に急速に NFLD が拡大した ( $p < 0.0001$ )。ベースライン MD と比較し、2 回連続して 3 dB 以上悪化した 1 回目をエンドポイントと定義した場合の DH 出現有無別の視野異常生存率は、DH(+)群が DH(-)群に比べ有意に進行した ( $p = 0.0019$ )。DH(-)群の 10 年生存率は 87%、DH(+)群の 10 年生存率は 56%であった。DH 回数と DH に一致する NFLD 角度拡大速度の関係は、DH 回数の増加に伴い NFLD 角度の拡大が有意に速くなった ( $r = 0.410$ ,  $p < 0.0001$ )。NTG において DH 眼は非 DH 眼よりも NFLD 拡大速度や視野障害進行速度が速く、かつ頻回な DH の出現がその両者を加速することが明らかとなった。

TCA では 24 か月後でリムが有意に菲薄化した割合は DH (+)群と DH (-)群で有意差はなかったが、網膜神経線維層厚 (retinal nerve fiber layer thickness: RNFLT) が有意に菲薄

化した割合が DH (-)群に比べ DH (+)群で有意に多かった。ベースラインと 24 か月後の DH(+群)と DH (-)群のパラメータの変化率は、RNFLT のみ DH(+群)が有意に大きかった。DH(+群)では、特に RNFLT の菲薄化が大きく、DH 出現と RNFLT の構造的変化の関連性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

Kimura Y, Hangai M, Matsumoto A, Akagi T, Ikeda HO, Ohkubo S, Sugiyama K, Iwase A, Araie M, Yoshimura N., Macular Structure Parameters as an Automated Indicator of Paracentral Scotoma in Early Glaucoma., Am J Ophthalmol., 査読有、156(5)、2013、907-917

Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. Effect of cataract and its removal on ganglion cell complex thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements by fourier-domain optical coherence tomography., J Glaucoma., 査読有、22(6)、2013、447-455

新田 耕治、第 2 章 疫学と基礎 開放隅角緑内障のリスクファクター D 乳頭出血と乳頭周囲網脈絡膜萎縮、眼科臨床エキスパート All About 開放隅角緑内障、査読無、2013、105-117

大久保 真司、第 3 章 解放隅角緑内障の診断 眼底所見の画像診断、眼科臨床エキスパート All About 開放隅角緑内障、査読無、2013、196-211

宇田川 さち子、緑内障における網膜神経節細胞層の菲薄化、臨床眼科、査読無、67 (3) 2013、245-249

Nitta K, Disc hemorrhage is a sign of progression in normal-tension glaucoma., J Glaucoma. , 査読無、21(4)、2012、276.

杉山 和久, 東出 朋巳, 大久保 真司, 新田 耕治, 武田 久, 奥田 徹彦, 桜井 真由美, 長田 敦, 斎藤 代志明, 高橋 真美, 前田 有, 辻屋 壮介, 室谷 英治, 若林 祐佳, 高 延琳, 中谷 雄介, 馬渡 嘉郎, 川口 一朗, 川口 千晶, 岡村 均, 可児 一孝, 樋田 一徳, 岩瀬 愛子, 川瀬 和秀, 兼子 博章, 福平 由佳子、緑内障研究の進歩 原発開放隅角緑内障(広義)への挑戦 臨床的諸問題とその科学的解決、日本眼科学会雑誌、査読有、116 (3) 2012、233-268

新田 耕治, 杉山 和久, 棚橋 俊郎、境界明瞭な網膜神経線維層欠損を有する正常眼圧緑内障における乳頭出血出現や網膜神経線維層欠損拡大と視野障害進行との関連、日本眼科学会雑誌、査読有、115(9) 2011、839-847

Nitta K, Sugiyama K, Higashide T, Ohkubo S, Tanahashi T, Kitazawa Y, Does the enlargement of retinal nerve fiber layer defects relate to disc hemorrhage or progressive visual field loss in normal-tension glaucoma?, J Glaucoma., 査読有、20(3)、2011、189-95.

[学会発表](計 12 件)

杉山 和久、What ' s New in Normal-Tension Glaucoma?, AAO2013 Annual Meeting、2013.11.19、ニューヨーク(アメリカ)

杉山 和久、Clinical feature of POAG with myopia、The 5th World Flaucoma Congress 、2013.7.17、バンクーバー(カナダ)

杉山 和久、眼底対応視野計による構造と機能の同時評価、第 2 回日本視野学会学術集会、2013.5.18、東京都

新田 耕治、長期管理した近視眼緑内障における乳頭出血の頻度と視野進行の関連、第 2 回日本視野学会学術集会、2013.5.18、東京都

新田 耕治、進行判定：リスクファクター  
近視と乳頭出血を中心に 緑内障 進行  
判定、第 14 回 Japan Glaucoma Council 、  
2012.12.15、東京都

宇田川 さち子、TSNIT グラフを用いた  
網膜神経線維層欠損と乳頭出血の関連、第  
329 回金沢眼科集談会、2012.4.22、金沢市

宇田川 さち子、乳頭周囲網膜神経線維  
層厚 TSNIT グラフを用いた乳頭出血と網  
膜神経線維層欠損の関係、第 116 回日本眼  
科学会総会、2012.4.5、東京都

杉山 和久、Pathogenesis of NTG(NTG  
の病態に迫る)、第 23 回日本緑内障学会  
日韓シンポジウム、2012.9.29、金沢市

新田 耕治、杉山 和久、若林祐佳、棚橋  
俊郎、中長期間管理した正常眼圧緑内障に  
おける乳頭出血の頻発期と散発期の緑内障  
進行速度について、第 22 回日本緑内障学  
会、2011.9.23、秋田県

新田 耕治、杉山 和久、若林祐佳、棚橋  
俊郎、中長期間管理した正常眼圧緑内障に  
おける乳頭出血の頻発期と散発期の緑内障  
進行速度について、第 53 回福井県眼科集  
談会、2011.9.4、福井県

新田 耕治、杉山 和久、若林祐佳、棚橋  
俊郎、広義 POAG における緑内障性乳頭陥  
凹形状別の乳頭出血の頻度と視野進行速度、  
第 115 回日本眼科学会総会、2011.5.12、  
東京都

Sugiyama K、What disc hemorrhage  
tells us in glaucoma.、The 4<sup>th</sup> Joint  
Meeting of Korea-China-Japan  
Ophthalmologists in conjunction Santen  
Luncheon Symposium 、2011.11.5、ソウ  
ル(韓国)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)

名称：

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
杉山 和久 (SUGIYAMA, Kazuhisa)  
金沢大学・医学系・教授  
研究者番号：80179168

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者  
東出 朋巳 (HIGASHIDE, Tomomi)  
金沢大学・大学病院・講師  
研究者番号：20291370

大久保 真司 (OHKUBO, Shinji)  
金沢大学・医学系・講師  
研究者番号：90362003

武田 久 (TAKEDA, Hisashi)  
金沢大学・医学系・協力研究員  
研究者番号：40436811