

第 105 回 日本眼科学会総会 特別講演 II

開放隅角緑内障の病態と管理

北澤 克明

岐阜大学医学部眼科学教室

研究協力者

山本 哲也, 富田 剛司, 杉山 和久, 谷口 徹
 内田 英哉, 恩田 鋭治, 川瀬 和秀, 河野 吉喜
 山田 敬子, 澤田 明, 近藤 雄司, 早川 友康
 堀 暢英, 劉 新毅, 石田 恭子, 丹羽 義明

Lina Daugeliene

朴 紀好, 川瀬 千鶴, 青山 勝 (岐阜大学医学部眼科学教室)

要 約

目 的：原発開放隅角緑内障(POAG)、正常眼圧緑内障(NTG)の臨床像ならびに予後因子の検討を通して両者が別個の臨床単位であるか、あるいは開放隅角緑内障(OAG)として包括されるべきものであるかを明らかにする。

対 象：1985 年から 1998 年の間に岐阜大学眼科緑内障外来を受診し、経過観察が可能であった OAG 826 例(NTG 490 例, POAG 336 例)を中心とした。

結 果：① NTG の予後因子として乳頭出血、乳頭周囲網脈絡膜萎縮(PPA)、最高眼圧、寒冷負荷後皮膚温回復率、緑内障家族歴、全身収縮期血圧、 Ca^{2+} -チャンネル拮抗薬内服使用が同定された。② 乳頭出血は NTG の 30.5%、POAG の 15.4% にみられた。出血確率は経過観察 14.8 年で NTG 38.4%、POAG 16.9% であった。③ 乳頭出血のハザード比は眼圧が高いほど減少し(5 mmHg で 26%)女性で高い(1.46 倍)。乳頭出血の出血と PPA の存在は密接に関連する。PPA は NTG のみならず、POAG においても緑内障性視神経障害の進行とともに増大する。このような PPA と乳頭出血の関連は PACG ではみられない。④ 同一個体において眼圧の不良例と視野進行例とが一致する一致例と両者が一致しない不一致例では、球後血管の血流動態に差がみられ、不一致例では眼圧(眼圧流圧)とは直接関係のな

い循環障害が視神経障害発生に関与していることが推定される。⑤ Ca^{2+} -チャンネル拮抗薬全身投与は NTG の予後に良好な影響を及ぼす。 Ca^{2+} -チャンネル拮抗薬全身投与により球後血流動態が改善する。⑥ 血中熱ショック蛋白質(hsp)、hsp 27、 α B crystallin、human & bacterial hsp 60 に対する抗体価は POAG、NTG 患者で正常対象者に比して上昇するが POAG、NTG の間に有意差はなく、乳頭形状パラメータ、視野指数(global index)と有意の関連を示さなかった。⑦ Myocilin 変異は POAG で 1/189(0.5%)、NTG で 8/338(2.37%)みられたにすぎず、予後予測に役立つ可能性は極めて限定されている。⑧ Mitomycin C 併用線維柱帯切除による眼圧下降は、NTG、POAG を包括する OAG の視機能保持に有効である。⑨ NTG の視野進行を阻止する上で brolvicamaine の内服が有効である。

結 論：POAG、NTG を一定の眼圧値に基づいて分別することは妥当ではない。POAG、NTG は一つのスペクトル上に存在すると考えることが適切である。
 (日眼会誌 105: 828-842, 2001)

キーワード：眼圧、危険因子、開放隅角緑内障、乳頭出血、乳頭周囲網脈絡膜萎縮

別冊請求先：107-0052 東京都港区赤坂 5-5-13 赤坂周山ビル 5F 赤坂北澤眼科 北澤 克明

(平成 13 年 8 月 28 日受付, 平成 13 年 9 月 25 日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshiaki Kitazawa, M. D., Ph. D. Akasaka Kitazawa Eye Clinic, 5 F Akasaka Shuzan Bldg. 5-5-13 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan

(Received August 28, 2001 and accepted in revised form September 25, 2001)

A Review

Open-angle Glaucoma Clinical Presentation and Management

Yoshiaki Kitazawa

Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

Abstract

Both primary open-angle and normal-tension glaucoma belong to an identical spectrum of diseases.

Clinical presentations of primary open-angle or high-tension glaucoma (POAG) and normal-tension glaucoma (NTG) were studied in an attempt to determine prognostic, clinical factors and define the appropriate management. Clinical data obtained from 826 primary open-angle and normal-tension glaucoma patients were analyzed. In addition, the results of laboratory studies, including the immunological assay of heat shock protein (hsp) and gene analyses which were undertaken to identify risk factors at the molecular level, are discussed.

① The identified prognostic factors were disk hemorrhage, peripapillary chorioretinal atrophy (PPA), maximum intraocular pressure (IOP), the recovery rate of skin temperature after exposure to cold, family history of glaucoma, systemic systolic channel blood pressure, and oral administration of Ca^{2+} -channel antagonists.

② Disk hemorrhage was observed in 30.5% of NTG patients and 15.4% of POAG patients. Cumulative probability of hemorrhagic events was 16.9% in POAG and 38.4% in NTG patients at the end of a 14.8-year follow-up.

③ The hazard ratio of disk hemorrhage decreased with the increase of IOP (26%/5 mmHg) and was 1.46 times higher in females than in males. Disk hemorrhage was closely associated with PPA: PPA becomes greater in association with the progression of glaucomatous optic neuropathy in both POAG and NTG. No such correlation was noted in primary angle-closure glaucoma.

④ Color Doppler imaging analyses and the hourly determination of ocular perfusion pressure (OPP) indicated a difference in retrobulbar hemodynamics between OPP-mean deviation concordant and OPP-mean deviation discordant patients: a circulatory disturbance causally unrelated to OPP seems to be involved in the OPP-mean deviation discordant patients.

⑤ The oral administration of Ca^{2+} -channel antagonists was shown to favorably influence retrobulbar hemodynamics in NTG patients.

⑥ Serum antigen titer to hsps (hsp 27, α B crystallin, human & bacterial hsp 60) was higher in both POAG and NTG patients than in normal subjects. None of the hsp-antigens was correlated to any morphometric parameters of the optic disk or any global indices of the visual field.

⑦ Myocilin mutation was noted in only 0.5% of POAG patients and 2.37% of NTG patients. The very low rate of occurrence precludes the value of mutation of the gene as a prognostic factor in open-angle glaucoma (OAG).

⑧ IOP reduction achieved by mitomycin-C trabeculectomy is effective in maintaining visual function in OAG eyes.

⑨ Brovincamine fumarate is effective in inhibiting the progression of glaucomatous field loss in NTG. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 828–842, 2001)

Key words: Open-angle glaucoma, Risk factor, Intraocular pressure, Disk hemorrhage, Peripapillary chorioretinal atrophy

I はじめに

原発開放隅角緑内障 (primary open-angle glaucoma 以下, POAG) を定義づけるに当たり, 眼圧が一定のレベル以上であることを診断上の必要条件とすると, 眼圧値以外は基準を満たす一群が発生する. 特に日本人では白人の眼圧分布から導かれた眼圧 22~23 mmHg 以上を必要条件とすると, 眼圧値を除く他の基準を満たす極め

て多数の患者が存在し, 必然的に正常眼圧緑内障 (normal-tension glaucoma 以下, NTG) の概念が必要となる.

一方, 眼圧レベルを一切考慮せずに POAG を定義づけると, NTG の概念はその存在意義を失い, NTG は POAG の一部に他ならないこととなる. 我々が岐阜大学眼科において過去 15 年余りにわたって行ってきた臨床研究成績は後者, すなわち POAG と NTG を区別す

表 1 正常眼圧緑内障の診断基準

1. 正常眼圧(日内変動測定を含めて 21 mmHg 以下)
2. 正常開放隅角
3. 緑内障性視神経変化(乳頭, NFL)と対応する緑内障性視野変化の存在
4. 視神経乳頭の緑内障様変化を惹起し得る疾患の除外

ることなく両者を同一スペクトル上に位置づけることが今後の緑内障の診断, 治療と病態生理を考える上で理に適っていることを示している. 本稿ではその概略を述べ, いわゆる POAG と NTG を区分することの妥当性が乏しいことを明らかにしたい.

ここでは, 現在汎用されている意味での POAG と NTG を合せた臨床単位に対して開放隅角緑内障(open-angle glaucoma 以下, OAG)の語を用いることとする. POAG, NTG の語は眼圧の境界値を 21 mmHg とし, これを超える者を POAG(狭義の POAG), 以下を NTG と規定して用いる. このように規定した OAG が続発開放隅角緑内障(SOAG)を包括しないことはいうまでもない. なお, 以下に述べる臨床あるいは実験研究成績は, 特に言及しない限り, 著者が 2000 年 3 月まで在職した岐阜大学眼科において得られたものであることをお断りしておく.

II 予後因子(予後と関連する因子)の検討

1. 予後因子の同定

狭義の POAG の最も重要な予後決定因子として眼圧がある. 一方, NTG においても, 眼圧が重要な予後決定因子であることは近年の米国での NTG Study でも推定されているが¹⁾²⁾, 眼圧以外の因子, いわゆる眼圧非依存性因子も予後決定の上で重要と信じられている.

このことから, POAG, NTG の両者が同様の予後決定因子を共有することが示されれば, 両者を眼圧値によって区別することの妥当性は根拠を失うこととなる. このような作業仮説のもとで, 我々はまず NTG を対象として予後因子の解明を試みた. NTG を対象とした理由は, この研究を始めた 16 年前においては現在にも増して NTG の治療のあり方に定説がなく, 加えて, いわゆる正常値の眼圧を効果的に長期にわたり下降させる安全性の高い薬剤が存在しなかったことから, NTG を無治療で経過を観察することに倫理的な面での制約が極めて乏しかったことによる.

我々は 1985~1998 年の間に表 1 に示す診断基準を満たし NTG と確定診断された 480 例中 2 年以上の観察が可能であり, かつ視力が比較的良好で 1~3 か月毎に Humphrey 視野計による信頼性の高い視野検査が 7 回以上可能であり, プログラム central 30-2 を用いた測定で mean deviation (MD) が -15.00 dB 以上あった 218 例を解析対象とした. 各例から MD がより良好な眼

表 2 対象例の背景(1)

因子	平均値±標準偏差
年齢(歳)	56.3±11.1(24~78)
性(M/F)	78/140
観察期間(月)	81.8±34.3(24~183)
家族歴(+/-)	22/196
視力	1.2±0.3(0.6~2.0)
屈折(D)	-1.9±3.5(-15~+4)
括弧内: レンジ n=218 平均値±標準偏差	

表 3 対象例の背景(2)

眼圧	平均値±標準偏差
日内変動(mmHg)	
最高値	16.6±2.1(10~20)
最低値	11.6±2.1(5~16)
変動幅	5.0±1.6(1~10)
F/U 中(mmHg)	
最高値	17.3±1.9(13~20)
平均	14.5±1.6(8.8~19.0)
最低値	11.4±1.7(7~17)
変動幅	5.9±1.6(2~11)
括弧内: レンジ n=218	

を選択し, 解析対象とした. 対象例の背景を表 2, 3 に示す. 平均年齢 56.3 歳, 男女比 1:1.8, 経過観察中の平均眼圧 14.5 mmHg で, 平均的 NTG のプロフィールといえる. 注目すべき事項は 218 例中 121 例(55.5%)が 1 眼ないし両眼に F/U 中に乳頭出血(disk hemorrhage 以下, DH)を生じたこと, 健常人では 90% 以上の回復を示す皮膚温の寒冷負荷反応値のばらつきが大きいことがある. 全身血圧の分布域は広く, 37% が Ca^{2+} -チャネル拮抗薬(Ca^{2+} -channel blocker, CCB)内服投与を, 45% が何らかの眼圧下降薬の点眼投与を受けていた(表 4, 5).

緑内障の予後, すなわち進行の有無を判定する上では近い将来画像解析が有力な手段となることは十分に考えられるが, 少なくとも現在のところ視野変化の比較判定が妥当と考えられる. しかしながら, Humphrey 視野計が自動視野計のスタンダードとして定着して 20 年が経過しているにもかかわらず, 緑内障の進行を判定する gold standard はない. 本研究では, 我々は個別点の比較と MD の比較の 2 つの判定基準を用いて視野変化, すなわち緑内障性視神経障害の進行を判定した. 個別点比較では, 水平径線を越えずに隣接する 2 つ以上の点の閾値が 10 dB 以上低下するか, あるいは同様に隣接する 3 つ以上の点の閾値が 5 dB 以上(ただし, そのうち少なくとも 1 点は 10 dB 以上)低下した場合を進行の基準とし, MD 比較では MD 3 dB 以上の低下を基準とした. いずれの基準でも, 進行が疑われた場合には 3 か月以内に視野を再検査し変化が確認されて初めて進行あり

表 4 対象例の背景 (3)

視野・乳頭変化	平均値±標準偏差
MD(dB)	-5.6±3.8(-14.8~+2.1)
CPSD(dB)	7.7±4.2(0.7~16.8)
局所虚血性(+/-)*	151/67
乳頭出血	
対象眼(+/-)*	99/119
個体(+/-)**	121/97

MD: mean deviation CPSD: corrected pattern standard deviation * : 眼数 ** : 例数 括弧内: レンジ n=218

表 5 対象例の背景 (4)

全身性因子	平均値±標準偏差
寒冷負荷反応(%)	
T ₄	83.4±13.0(39.4~102.5)
T ₇	92.1±12.2(35.6~140.9)
血圧(mmHg)	
収縮期	124.3±17.1(88~184)
拡張期	74.8±11.8(45~102)
脈拍(拍/分)	72.3±9.4(48~98)
Ca ²⁺ -拮抗薬投与(+/-)*	85/133
眼圧下降薬投与(+/-)*	98/120

* : 例数 括弧内: レンジ n=218

と判定し、初めての変化がみられた時点を進行出現日とした。ちなみに、個別点比較による判定基準は北米を中心とした NTG Study のそれと類似している¹⁾²⁾。この 2 つの判定基準により視野悪化の有無を判定し、生命表法により視野の進行確率を求めると、個別点比較による視野障害進行確率は F/U 14 年 6 か月で 68.9% で、治療の有無にかかわらず 2/3 強が進行することを示した(図 1)。MD 悪化を基準とすると、進行確率は 43.5% となる(図 2)。予想されたように個別点比較が視野変化の進行をより鋭敏に感知していることを推定する結果を得たことから、以下主として個別点比較に基づく生命表法による解析と Cox 重回帰モデルから同定された予後因子について述べる。

進行に関わる臨床因子として、表 6 に示す諸因子の予後への寄与を Cox 重回帰モデルを用いて算定した。有意の予後因子として同定された因子は、個別点比較による判定では乳頭出血、Ca²⁺拮抗薬使用の有無、経過観察中最高眼圧、寒冷負荷後皮膚温回復率であり、MD による判定ではこれに加えて緑内障家族歴の有無、全身血圧収縮期圧であった(表 7, 8)。すなわち、個別点比較により進行を規定すると乳頭出血の存在は約 3 倍視野進行のハザードを増加させ、Ca²⁺拮抗薬の使用は進行のハザードを約 63% 減少する。経過中の最高眼圧 1 mmHg 当たりの上昇はハザードを 17%、5 mmHg では 2.2 倍増加させる。MD 比較により進行を規定すると収縮期血圧 10 mmHg 上昇はハザードを 44% 増加する結果とな

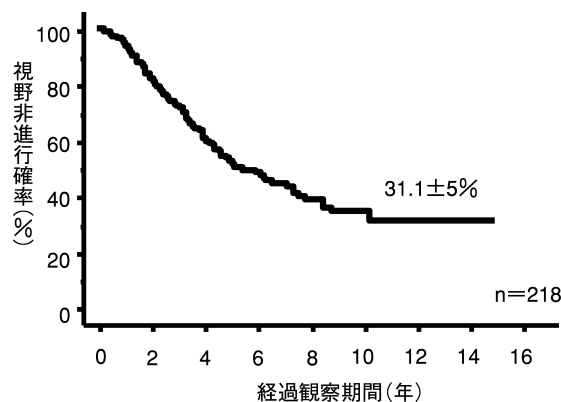


図 1 個別点悪化に基づいて判定した正常眼圧緑内障 (NTG) の視野非進行確率。

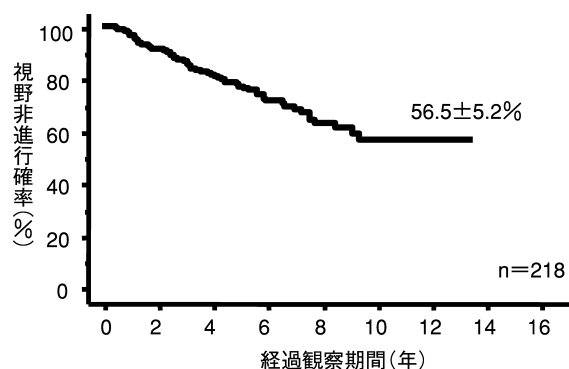


図 2 平均感度(MD)悪化に基づいて判定した NTG の視野非進行確率。

表 6 臨床因子

年齢	眼圧(日内変動, F/U 中)
性別	最高, 最低, 変動幅
全身血圧	視野指数
脈拍	視神経乳頭変化タイプ
糖尿病	乳頭出血
寒冷負荷試験	治療
家族歴	眼圧下降薬
	Ca ²⁺ -拮抗薬

った。以上の解析は、著者が岐阜大学に着任して以来、NTG の確定診断に際して全例に行った測定パラメータを用いたものであり、現在において重視されている予後因子は一つの例外を除いて確定診断時に検索されていた。唯一の例外とは乳頭周囲網脈絡膜萎縮(peripapillary atrophy 以下, PPA)の β zone, PPA- β である。PPA- β は乳頭周囲網脈絡膜の循環不全に起因するとされている³⁾⁴⁾。NTG の危険因子としての PPA- β の重要性については、我が国では Araie ら⁵⁾の報告がある。我々の教室では Daugeliene ら⁶⁾が PPA- β の存在が乳頭出血、Ca²⁺拮抗薬の使用とともに MD/year で表した視野変化の進行に有意に相関する因子であることを確認している。したがって、同定された 5 つの臨床因子、すな

表 7 同定された臨床因子
Cox 比例ハザードモデル(進行基準: 個別点)

因子	Hazard ratio	95% C. I.	p 値
乳頭出血*	3.043	2.086–4.438	0.0001
Ca ²⁺ -拮抗薬使用	0.371	0.245–0.560	0.0001
最高眼圧 (/mmHg)	1.172	1.060–1.296	0.0035
皮膚温回復率 (7 分) (/percent)	0.981	0.965–0.997	0.0249

*: 解析対象眼に限る n=218 眼

表 8 同定された臨床因子
Cox 比例ハザードモデル(進行基準: MD)

因子	Hazard ratio	95% C. I.	p 値
乳頭出血*	6.370	3.404–11.092	0.0001
Ca ²⁺ -拮抗薬使用	0.159	0.080–0.316	0.0001
収縮期血圧 (/mmHg)	1.037	1.019–1.056	0.0020
最高眼圧 (/mmHg)	1.275	1.104–1.472	0.0051
家族歴	2.669	1.199–5.941	0.0092
皮膚温回復率 (1 分) (%)	0.977	0.959–0.995	0.0206
CPSD (dB)	1.069	1.002–1.141	0.0419
拡張期血圧 (/mmHg)	0.965	0.936–0.994	0.0493

*: 解析対象眼に限る n=218 眼

わち乳頭出血, Ca²⁺拮抗薬使用, 眼圧, 全身血圧(収縮期圧), 寒冷負荷試験皮膚温回復に PPA- β zone を加えた 6 因子について, NTG のみならず広く OAG の risk factor としての重要性を検討することとした。これらの 6 つの予後因子のうち, 最も大きなハザード比をもち risk factor として際立っているのは乳頭出血である(表 7, 8)。

2. 予後因子としての乳頭出血

乳頭出血の頻度については古くから多くの報告があるが, 他の緑内障に比べ乳頭出血が NTG で最も高頻度にみられる点については大方の報告^{7,8)}は一致している。また, 乳頭出血が NTG の視神経障害進行の重要な危険因子であることは Ishida ら⁹⁾の研究で証明されている。最初に述べたように NTG と狭義の POAG の間に境界がなく, 両者が OAG という一つのスペクトル上に位置するとすれば, NTG と POAG を分ける唯一の尺度である眼圧と乳頭出血の出現頻度の関係を調べることで, OAG の予後因子を解明する上で何らかの手がかりが得られるものと考えて retrospective に検討した。

対象は, 緑内障外来で 3 か月以上経過を観察した OAG 486 例 955 眼であり, 内訳は NTG 246 例, POAG 240 例である。緑内障外来受診中に NTG の 75 例(30.5%), POAG の 37 例(15.4%)の少なくとも 1 眼に乳頭出血を確認した。乳頭出血出現頻度は POAG に比して NTG で有意に大であったが($p < 0.001$, χ^2 -検定), POAG での 15% 余りの出血頻度は従来の報告と比して群を抜いて高い。大学の緑内障外来の性格上, 眼圧下降

薬無使用で来院する POAG では極めて少数であった。治療の有無にかかわらず初診時の OAG 全体の眼圧の累積相対度数を累積確率紙にプロットすると予期されたごとく正規性はなく, 21 mmHg あるいは 22 mmHg を境としてサンプルは少なくとも 2 群から成ることがわかる(図 3)。一方, 乳頭出血出現時の OAG の眼圧の累積相対度数分布を同様にプロットすると正規性がみられた(図 4)。これらの結果の解釈には慎重でなければならない。ここでは乳頭出血の出現という一事象を共有する OAG 眼の眼圧が, これを共有することの有無を問わない際にみられる高い眼圧値への歪度 skewness を失ったことを指摘するに止めたい。乳頭出血の出現をもって死亡として Kaplan-Meier 生命表法を用いて算出した出血確率は経過観察 14.8 年で, OAG として 27.4% であり, POAG 16.9%, NTG 38.4% であった(図 5)。出血確率は NTG で有意に高かったが($p < 0.0001$, Logrank test), POAG においても NTG よりも低いながらも無視し得ない出血出現確率がみられた。OAG における乳頭出血に関連する因子を同定するために表 6 の臨床因子のハザード比を Cox model により解析すると, 眼圧が高いほどハザードが減少し(5 mmHg で約 26%, $p = 0.0217$), 女性でハザードが 1.466 倍($p = 0.0468$)となることが示された。この成績は, いわゆる NTG で乳頭出血が多発することを反映するとともに, 健診受診者 5,967 例(11,934 眼)を対象として調べた Sugiyama らが確認した結果, すなわち女性では 50~60 代にかけて乳頭出血が急増するのに対して, 男性では乳頭出血の頻度に年齢による差がみられないこと, 乳頭出血の頻度が女性で高いことと良く一致している^{10,11)}。

POAG, NTG における視神経障害が神経線維束欠損(NFBD)の型を取り, 視野には障害された NFB と対応する特徴的な欠損が出現することは周知の事実である。Sugiyama ら¹²⁾は NTG 42 例にみられた乳頭出血 64 個を対象として, 走査レーザー検眼鏡(SLO)を用いて乳頭出血と網膜神経線維層欠損(retinal nerve fiber layer defect, RNFLD)との部位的関連を調べ, NTG における乳頭出血の約 80% が RNFLD 内あるいは, これと隣接する部位に生ずることを明らかにした。

さらに, Sugiyama ら¹³⁾は視野指数(MD, CPSD)で matching した POAG 20 例 20 眼と NTG 83 例 83 眼を対象として検討し, POAG(88.2%)においても NTG(85.1%)同様, 乳頭出血の存在部位と RNFLD との位置関係には密接な関連があることを明らかにした。Sugiyama らの一連の研究結果を先に述べた POAG, NTG での乳頭出血の発症率と照合すると, 乳頭出血は POAG にも少なからず出現し, POAG においても緑内障性視神経障害の成立と密接に関連することに疑問の余地はないとの結論に達する。

加えて, 乳頭出血がその存在する乳頭局所だけではな

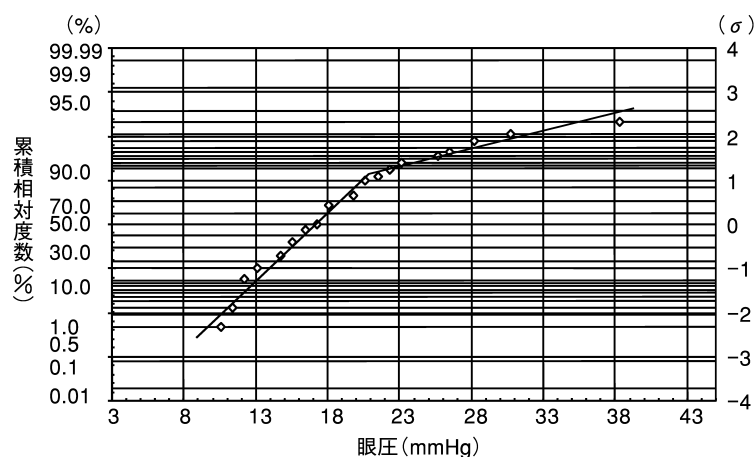


図 3 開放隅角緑内障(OAG)955 眼の初診時眼圧の累積相対度数.

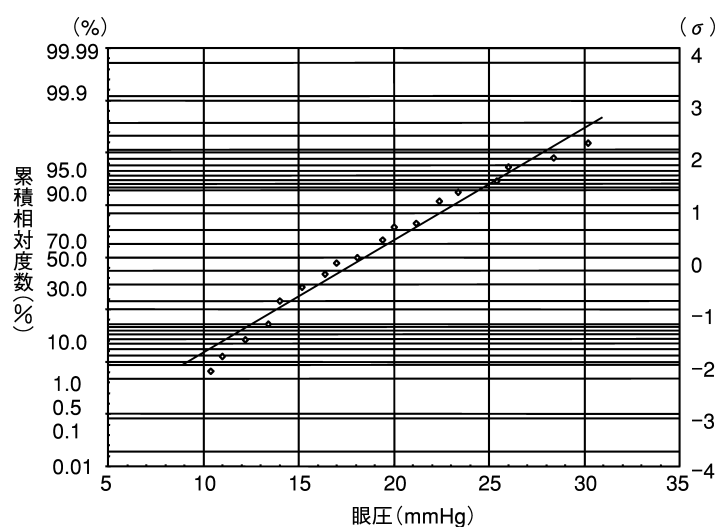


図 4 乳頭出血を生じた OAG 486 眼の出血検出時の眼圧累積相対度数.

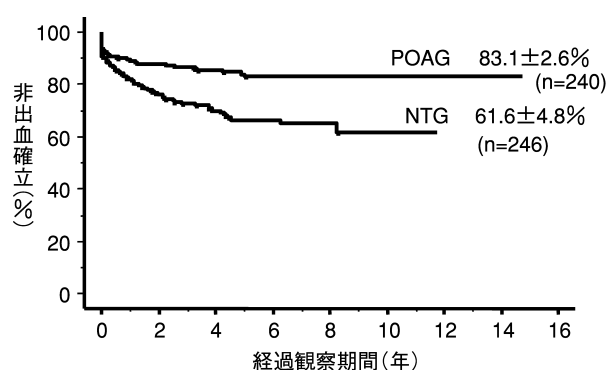


図 5 原発開放隅角緑内障(POAG) (240 例), NTG (246 例)の乳頭出血を生じない累積確率.

く、視神経乳頭全般の緑内障性形状変化の進行と関連することが Uchida ら¹⁶⁾によって明らかにされた。すなわち、早期視野変化(MD<-8 dB)を持つ NTG 患者で乳頭出血(+)16 例 16 眼と、これと年齢、視野指数をマッチした乳頭出血(-)20 例 20 眼を選び 3 年間以上経過を

観察した結果、1 年当たりの変化量で表した 10 個の Heidelberg Retina Tomograph(HRT)パラメータのうち、Mean Cup Depth, Cup Shape Measure の 2 つのパラメータのみが乳頭出血(+)眼で(-)眼に比して有意の悪化を示した(表 9)。Cup Shape Measure は乳頭全体としての形状の指標であることから、乳頭出血はその存在部位の網膜神経線維層障害のみならず乳頭変化全般の悪化と関連すると考えられる。

3. 予後因子としての PPA

Hayakawa ら¹⁴⁾は健康診断受診者(6,070 例 12,140 眼)の眼底写真で乳頭、PPA の面積をプランimetriーで計測し、乳頭との面積比で表した PPA の大きさと乳頭出血の存否の間に高度の相関をみている。すなわち、解析に耐え得る画像の眼底写真が得られた非緑内障眼 8,842 眼中の 25 眼(0.29%)に乳頭出血がみられた。非緑内障眼の乳頭出血(+)眼では、乳頭出血(-)眼に比して PPA が有意に大きく、PPA の存在する眼では、陥凹/乳頭面積比は乳頭出血(+)眼で有意に大であった(表

表 9 Heidelberg Retina Tomograph (HRT) パラメータ変化 (change/yr.)

	DH (+) 群	DH (-) 群	p-value*
Cup Area	0.0362±0.0312	0.0101±0.0601	NS
Cup/Disc Area Ratio	0.0138±0.0140	0.0040±0.025	NS
Rim Area	-0.0225±0.0319	-0.00071±0.0678	NS
Height Variation Contour	0.0056±0.0272	0.00263±0.0291	NS
Cup Volume	0.0117±0.0195	0.0010±0.0277	NS
Rim Volume	-0.0062±0.017	-0.0037±0.026	NS
Mean Cup Depth	0.0025±0.0091	-0.0003±0.012	0.04
Cup Shape Measure	0.0091±0.016	-0.0003±0.0094	0.021
Mean RNFL Thickness	-0.0068±0.0132	-0.0003±0.012	NS
RNFL Cross Section Area	-0.0274±0.0683	-0.011±0.0666	NS

平均値±標準偏差 * : Mann-Whitney U test

表 10 乳頭周囲網脈絡萎縮 (PPA), 乳頭出血 (DH), 乳頭陥凹との相関

DH	PPA/乳頭比	陥凹/乳頭比	
		PPA (+) 眼	PPA (-) 眼
DH (+) 眼	0.26±0.34	0.48±0.08	0.36±0.06
(-) 眼	0.09±0.18	0.36±0.09	0.34±0.07
p 値*	<0.0001	<0.0001	NS
DH (+) 眼+	0.20±0.21	0.46±0.07	0.36±0.06
(-) 眼+	0.08±0.18	0.35±0.09	0.34±0.07
p 値*	<0.0001	<0.0001	NS

+: 緑内障を除く
PPA : Zone beta Hayakawa T et al.
*: Mann-Whitney U test J Glaucoma, 1998

10). さらに, 非緑内障眼においても乳頭出血は PPA (+) 眼に有意に多くみられ, 乳頭出血と PPA- β の存在の間には強い関連性が存在することが明らかとなった¹⁴⁾. 検査時点において, 乳頭出血をみるものの, 緑内障性乳頭変化あるいは PPA- β を欠く例を longitudinal に観察することにより, OAG における緑内障性視神経障害発症の sequence of events を明らかにできると考える.

我々は OAG の臨床像を理解する上で PPA の意義を認識するとともに, 当時緑内障臨床に次第に普及しつつあった画像解析装置 HRT に PPA の定量的解析のためのプログラムを組み込むことを企てた. Heidelberg Engineering 社の Gerhard Zinser の協力を得て生まれた Atrophy Zone Analysis と名づけられたプログラムは現在 HRT I に内蔵されている. Atrophy Zone Analysis により PPA の面積, 広がり (angular extent), 最大径 (radial extent) の測定が可能となった (図 6).

Park ら¹⁵⁾は岐阜大学緑内障外来での NTG 51 例 102 眼を対象として, Atrophy Zone Analysis プログラムで測定した PPA- β の 3 つのパラメータと緑内障性視野変化の視野指数ならびに HRT で測定した乳頭形状, 網膜神経線維層厚との関係を検討し, PPA の広がりやが辺縁

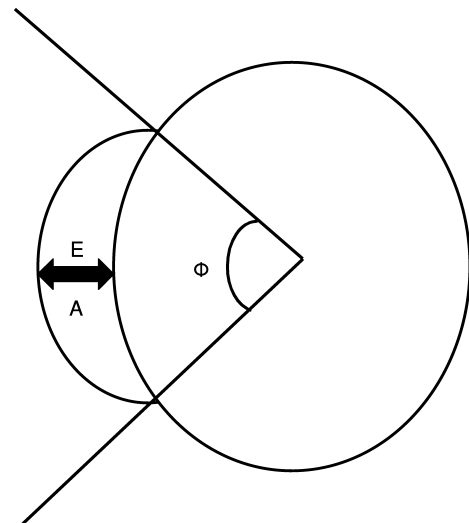


図 6 乳頭周囲網脈絡萎縮 (PPA) 測定プログラム (Atrophy Zone Analysis) の測定パラメータ.
A : area E : radial extent φ : angular extent

部面積, 同体積, 網膜神経線維層厚, Cup Shape Measure と強く相関し, PPA パラメータの増加が MD, C-PSD の悪化のみならず, 視機能保持の上で極めて重要な中心 5 度以内の TD の悪化と密接に関連することを確認した (表 11, 12).

PPA が NTG のみならず, POAG においても視神経乳頭変化と視野進行と密接に関連することは, 教室の Uchida ら¹⁶⁾が Yale 大学 Glaucoma Service で POAG 75 例 75 眼の平均 8 年の経過観察期間中の乳頭写真を解析した結果からも明らかである. すなわち, 経過観察期間中緑内障性障害進行眼の 62% で PPA 進行がみられたのに対して, 緑内障性障害の進行がみられなかった眼の 89% で PPA の進行もまたみられなかった. 加えて PPA の増大と乳頭辺縁部の面積減少との間には有意の相関がみられた (図 7). 興味あることに, PPA 進行眼と非進行眼の間で治療中の平均眼圧は 17.7 ± 4.4 mmHg vs 18.4 ± 2.5 mmHg で, 両群間に有意差はみられなかった.

表 11 PPA と乳頭形状

PPA	相関係数 (Pearson)			Cup Shape
	辺縁部面積	辺縁部体積	網膜神経線維層厚	
面積(mm ²)	-0.2544	-0.2456	-0.2557	0.3512*
広がり(度)	-0.3402*	-0.3977**	-0.4229**	0.4267**
最大径(mm)	-0.2747	-0.1495	-0.1187	0.3011

*: p<0.05 ** : p<0.01

Park KH, et al. Ophthalmology, 1996

表 12 PPA と緑内障性視野変化

PPA	相関係数 (Pearson)			
	MD	CPSD	TD (中心 5 度以内)	上半 視野欠損
面積(mm ²)	-0.3937*	0.5031**	-0.3927*	-0.3949*
広がり(度)	-0.3770*	0.5217**	-0.3842*	-0.4123*
最大径(mm)	-0.4766**	0.4694**	-0.4037*	-0.4314*

TD : total deviation * : p<0.01 ** : p<0.001

Park KH, et al. Ophthalmology, 1996

以上の一連の研究成績から、PPA の進行、拡大と眼圧との関係を検討する必要性を痛感し、視神経障害が主として眼圧上昇により惹き起こされると理解されている原発閉塞隅角緑内障(primary angle-closure glaucoma 以下、PACG)と視神経障害の成立の上で眼圧に加えて眼圧非依存性の因子の関与が存在すると考えられている POAG を対象として、PPA- β と視野指数、乳頭形状とを検討した。視野の MD, HRT を用いて測定した陥凹乳頭面積比、眼圧、屈折についてマッチングした発作の既往歴のない慢性 PACG 21 眼と POAG 31 眼を比較した。PPA は前述の Atrophy Zone Analysis プログラムを用いて解析した。治療前平均眼圧は、PACG で 25.9 mmHg, POAG で 23.4 mmHg で、年齢が PACG で有意に高かった他、年齢以外の背景因子には両群の間に有意差はない。ところが、乳頭形状と PPA- β をみると P-OAG で有意に PPA, 乳頭面積比が大きく、PPA の頻度が高い傾向がみられた(表 13)。興味あることに、POAG では PPA 乳頭面積比と陥凹乳頭面積比ならびに MD との間に有意の相関がみられ、PPA- β の拡大とともに陥凹の拡大あるいは MD の悪化が生ずることが推定されたのに対して、PACG では PPA と MD あるいは乳頭形状との間に関連は全くみられなかった(図 8, 9)。この成績は OAG における PPA の成立は直接的に眼圧レベルに左右されないことを推定している¹⁷⁾。

以上をまとめると、NTG の危険因子として同定された乳頭出血、PPA- β と眼圧の間には有意の関連がみられず、乳頭出血と PPA- β は眼圧と関連性がないか極めて乏しい危険因子と結論される。

一方、眼圧が POAG のみならず、NTG においても重要な予後因子であることは、北米を中心に行われた

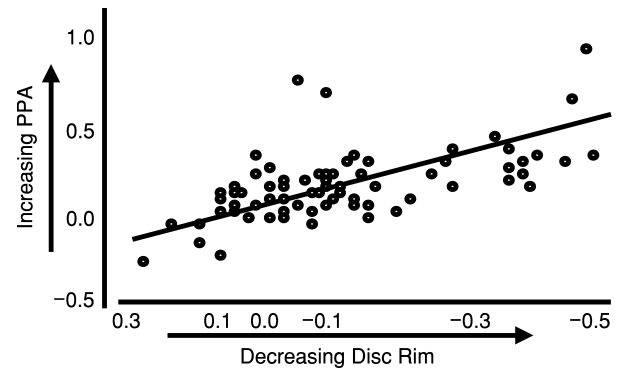


図 7 PPA 拡大と乳頭辺縁部面積減少の関係(OAG=75 眼)。

(Uchida H, et al. Ophthalmology, 1998)

r=0.35 p=0.002

表 13 乳頭パラメータと PPA- β

	PACG(21)	POAG(23)	p 値
乳頭面積(mm ²)	2.51±0.38	2.65±0.35	NS*
陥凹・乳頭面積比	0.56±0.20	0.53±0.13	NS*
PPA・乳頭面積比	0.16±0.24	0.43±0.37	0.006*
PPA 頻度(%)	8(38)	16(70)	0.068**

* : Mann-Whitney U test ** : Fisher 直接確率

括弧内 : 眼数

Uchida H, et al. Am J Ophthalmol, 1999

NTG Study とこれと期を一にして発表された Ishida らの報告¹²⁾¹⁸⁾からも明らかであり、眼圧は OAG の予後因子と見なされるべきである。

4. 予後因子としての循環因子

眼圧上昇が視神経障害を惹き起こす機序にはまだ解明されるべき点が多々残されているが、眼圧上昇の結果生ずる眼灌流圧(OPP)の低下によりもたらされる視神経乳頭の虚血、循環不全が重要な役割を果たすことについては肯定的な見解が支配的である。OPP の低下と視神経障害を POAG で関連づけることには抵抗は少ない。しかし、元来眼圧のさほど高くない NTG にもこれを外挿し得るか否かについては、現在もお決定的な証拠は乏しい。

この点を検討すべく、Kondo ら¹⁹⁾は NTG における OPP, 球後血管血流動態について検討を加えた。視野に MD 1 dB 以上の左右差をもつ NTG 49 例を対象として、color Doppler imaging(CDI)による球後血管血流動態測定に加えて、2 時間毎の眼圧日内変動と血圧自動測定装置(モデル 90207, 日本光電)を用いて 48 時間にわたり 0.5~1 時間毎の血圧モニターを行い、さらに CDI により球後血管血流動態測定を行った。CDI は Quantum 2000(Siemens Quantum 2000)を用いて行った。測定方法の詳細は既に報告²⁰⁾した。

眼圧, OPP に左右差をみないか、左右差に一貫性のない 10 例を除く 39 例を解析対象とした。式

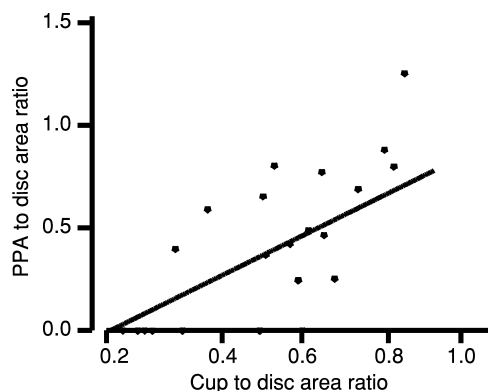


図 8 PPA 面積と陥凹/乳頭面積比の関係(OAG=75 眼).

(Uchida H, et al. Am J Ophthalmol, 1999)
r=0.52 p=0.003

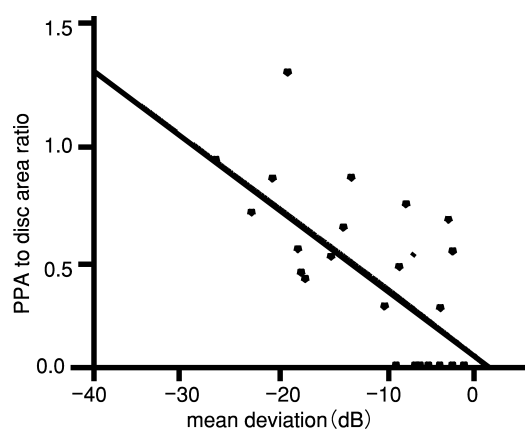


図 9 PPA 面積と mean deviation の関係(OAG=75 眼).

(Uchida H, et al. Am J Ophthalmol, 1999)
r=-0.61 p<0.001

眼灌流圧(OPP) =

$$2/3 \left(\text{拡張期圧} + \frac{\text{収縮期圧} - \text{拡張期圧}}{3} \right) - \text{眼圧}$$

により OPP を求め、OPP が高い眼が MD が良い、すなわち視野変化がより軽度である例を OPP と MD の間に一致 concordance がある (OPP-MD concordant) と判定し、逆に OPP が高い眼の MD が悪い、すなわち視野変化がより進行している例を不一致 (discordance) がある (OPP-MD discordant) とした。

39 例中 29 例 (74.4%) が OPP-MD concordant, 10 例 (25.6%) が discordant で両者の間に有意差がみられ ($p=0.0039$, 二項分布), NTG においても眼圧のより高い眼がより進行した視野変化を示すことが多いとの従来の報告²¹⁾²²⁾を追認した。

CDI により網膜中心動脈(CRA), 短後毛様動脈(PC-A), 眼動脈(OA)の peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV) を測定した。PSV, EDV の差を PSV で除して血流抵抗 (RI) を求めた。EDV の

表 14 OPP-MD 一致群と OPP-MD 不一致群での CDI パラメータの比較

	Mean±standard deviation (SD)		p 値*
	OPP-MD 一致群	OPP-MD 不一致群	
CRA			
PSV (cm/sec)	8.52±2.49	8.13±2.71	0.4710
EDV (cm/sec)	2.00±0.76	1.93±0.76	0.5986
RI	0.76±0.07	0.76±0.06	0.9316
OA			
PSV (cm/sec)	31.64±6.73	27.71±7.49	0.0378
EDV (cm/sec)	8.80±3.33	5.93±2.17	0.0004
RI	0.73±0.08	0.78±0.06	0.0068

CDI : color Doppler imaging, CRA : central retinal artery, PSV : peak systolic velocity, EDV : end-diastolic velocity, RI : resistance index, OA : ophthalmic artery
* : Mann-Whitney U test

増加, RI の減少は血流改善を推定する。OPP-MD concordant 群と OPP-MD discordant 群を比較すると, O-A の PSV, EDV, RI に有意差がみられ ($p=0.0378$, $p=0.004$, $p=0.0068$), OPP-MD discordant 群では, concordant 群に比しその循環が障害されていることが推定された (表 14)。OPP-MD concordant, discordant の両群の MD が良好な眼同士, MD が不良な眼同士を比較すると, MD 良好眼では OA の EDV, MD 不良眼では OA の PSV, EDV, RI が有意に異なり, OPP-MD discordant 群では OA の RI はより大であった。また, MD concordant 群では CRA の EDV が MD 良好眼で不良眼より大で, より良好な血流状態を示した (表 15)。以上の成績は, 眼圧の左右差と視野の左右差の一致しない OPP-MD discordant 例は, 眼圧, 視野の左右差の一致する concordant 群に比して球後血管血流が不良であることを示唆している。さらに, CDI パラメータの良好な眼が良好な MD を持つ例を CDI-MD concordant 群, CDI パラメータの良好な眼で MD が不良である例を CDI-MD discordant と規定し, OPP-MD concordant, discordant 群での CDI-MD concordant 群の分布をみると, CDI で測定される血管のうち最も直接眼圧の影響を受けやすいと思われる CRA に関して, OPP-MD concordant 群では, 有意に CDI-MD concordant 群が多く存在することが示された (表 16)¹⁹⁾。この結果は, OPP-MD concordant 群での緑内障性視神経障害発生の上で眼圧が有意な役割を果たしているのに対して, discordant 群では眼圧とは関連性の薄い性格の循環障害が緑内障性視神経障害発生と関与しているとの推論と一致する。

5. Ca²⁺-チャネル拮抗薬と予後

次に, 予後因子としての Ca²⁺-チャネル拮抗薬投与の有無について述べる。NTG 218 例 218 眼を対象とした解析の結果, Ca²⁺-チャネル拮抗薬の使用が良好な予後と関連する因子として同定されたことは既に述べた。

表 15 OPP-MD 一致群と OPP-MD 不一致群での MD 良好眼・MD 不良眼における CDI パラメータの比較

	Mean±SD		p 値*
	OPP-MD 一致群	OPP-MD 不一致群	
MD 良好眼			
CRA			
PSV (cm/sec)	8.87±2.51	8.36±1.91	0.6410
EDV (cm/sec)	2.22±0.85	2.06±0.80	0.5518
RI	0.75±0.07	0.75±0.06	0.7235
OA			
PSV (cm/sec)	31.36±6.29	29.80±6.36	0.4030
EDV (cm/sec)	8.64±2.96	6.39±1.89	0.0145
RI	0.72±0.08	0.78±0.06	0.0913
MD 不良眼			
CRA			
PSV (cm/sec)	8.17±2.46	7.91±3.42	0.5305
EDV (cm/sec)	1.77±0.60	1.80±0.73	0.9104
RI	0.77±0.07	0.77±0.06	0.8094
OA			
PSV (cm/sec)	31.92±7.25	25.63±8.26	0.0395
EDV (cm/sec)	8.95±3.72	5.47±2.44	0.0088
RI	0.73±0.08	0.79±0.06	0.0324

*: Mann-Whitney U test

表 16 CDI パラメータと MD の関連(n=39)

	OPP-MD 一致群	OPP-MD 不一致群	判定不能	p 値*
CRA				
PSV	26	11	2	0.0209
EDV	25	7	7	0.0027
RI	27	9	3	0.0047
OA				
PSV	21	16	2	NS
EDV	18	18	3	NS
RI	17	20	2	NS

*: 二項分布

Kondo Y, et al. Am J Ophthalmol, 2000

Ca²⁺-チャンネル拮抗薬使用群, 非使用群で視野悪化の生じない確率を生命表法で求めると, 15 年後の視野非進行確率は使用群で 45.4%, 非使用群で 19.8% で, 両群の間で有意差がみられた(p<0.0001, logrank test). Ca²⁺-チャンネル拮抗薬が如何にして視野進行の進行を防止するかは明らかではないが, その薬理学的特性から球後血管血流動態への作用がまず考慮されるべきであろう.

ここでは, Yamamoto ら²³⁾が行った CDI を用いた L-type Ca-channel を block する dihydropyridine 系の Ca²⁺-チャンネル拮抗薬である nilvadipine の球後血管血流動態に及ぼす影響を調べた成績を示す. NTG 25 例を対象として nilvadipine 1 日 4 mg を 4 週間投与し, 投与前後の球後血管血流動態の変化を観察した. 投与前に比して, EDV の増加が CRA, NPCA でみられ, こ

表 17 Nilvadipine 2 mg 経口投与の CDI パラメータへの影響

パラメータ	投与前	投与後	p 値*
眼圧(mmHg)	14.2±2.1	14.0±2.1	0.5683
血压			
坐位収縮期(mmHg)	121±17	114±17	0.0213
坐位拡張期(mmHg)	74±10	72±10	0.2355
仰臥位収縮期(mmHg)	122±15	115±18	0.0457
仰臥位拡張期(mmHg)	72±9	69±10	0.2357
脈拍数			
坐位(拍/分)	69±11	72±12	0.2032
仰臥位(拍/分)	64±10	64±10	0.4165
眼灌流圧(mmHg)	45.4±7.6	43.3±7.3	0.3889
網膜中心動脈			
PSV (cm/sec)	6.89±1.66	7.59±1.73	0.0949
EDV (cm/sec)	1.59±0.60	2.17±0.91	0.0067
resistance index	0.77±0.07	0.72±0.07	0.0064
眼動脈			
PSV (cm/sec)	29.9±8.7	31.9±10.3	0.2301
EDV (cm/sec)	7.28±2.27	8.12±2.94	0.0865
resistance index	0.75±0.06	0.75±0.04	0.6397
鼻側短後毛様動脈			
PSV (cm/sec)	6.97±1.52	7.49±1.74	0.1782
EDV (cm/sec)	1.80±0.64	2.34±0.83	0.0032
resistance index	0.74±0.09	0.69±0.09	0.001
耳側短後毛様動脈			
PSV (cm/sec)	6.82±1.75	6.95±1.87	0.7161
EDV (cm/sec)	2.02±1.15	2.11±0.86	0.2298
resistance index	0.74±0.07	0.70±0.08	0.0153

に示すように RI の低下が CRA, NPCA と TPCA でみられた(表 17). また, 有意の収縮期血圧の低下がみられたが OPP の変動はみられなかった. この成績は Ca²⁺-チャンネル拮抗薬による眼循環の改善を推定するものではあるが, 長期にわたる prospective な二重盲検法による検討が必要である.

6. 寒冷負荷皮膚温回復後と予後

寒冷負荷後の皮膚温回復率は, 寒冷刺激から生じた末梢血管の収縮と収縮からの回復を反映する. Raynaud 症候群, migraine など vasospastic syndrome と NTG と一部の POAG との関連が 1980 年代に指摘されて以来, 比較的簡便に末梢血管の spasticity を評価する方法として用いられている^{24)~26)}.

4°C の冷水に 10 秒間手首まで浸す寒冷負荷後の NTG 患者の経時的な皮膚温の回復を負荷前値の % で示す(図 10, 11). Dihydropyridine 系 Ca²⁺-チャンネル拮抗薬である nifedipine 1 日 30 mg 内服前値を破線で, 6 か月後の値を実線で示している. 図 10 に nifedipine 投与で Octopus G 1 プログラムで MS が改善した 6 例, 図 11 に非改善例 19 例の平均(±SEM)皮膚温回復率を示す. 視野改善例では 4 分値以降 10 分まで nifedipine 服用で皮膚温回復率の有意の改善がみられた²⁷⁾.

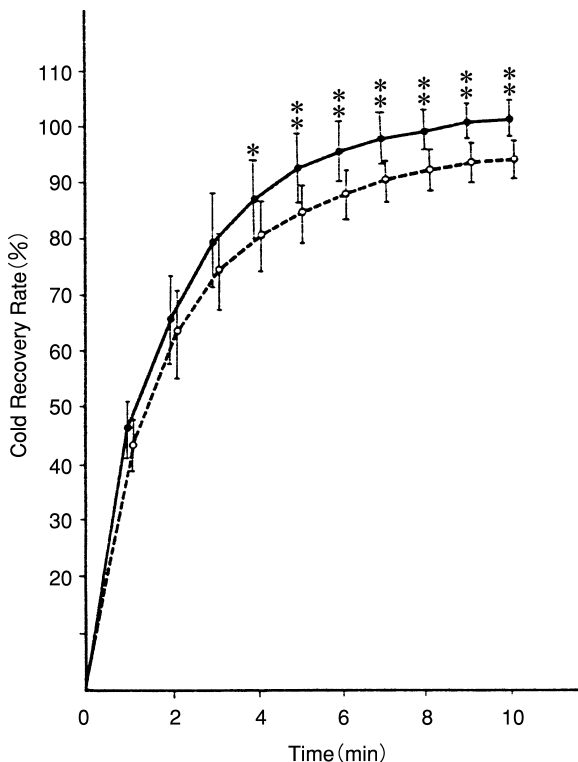


図 10 寒冷負荷後の手指皮膚回復率(NTG 6 例) (Kitazawa Y, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1989)

○: nifedipine 内服前, ●: 内服時 平均値±標準偏差。

7. その他の因子

1) 熱ショック蛋白質(heat shock proteins, hsp)

緑内障性視神経障害の発生機序を探る上で中枢神経系の変性疾患(Alzheimer, 多発硬化, Parkinson)の研究を通して明らかになった知見を基に, 従来とは違った方向から緑内障性視神経障害を理解するアプローチが次第に普及しつつある。自己免疫反応と緑内障性視神経障害に焦点を合わせる視点もその一つである²⁸⁾。

Molecular chaperone として働きニューロンの生存に寄与し, 防御機構の構成要素である hsp はその分子量により hsp 27, α B クリスタリン, hsp 90, hsp 70, hsp 60 に分けられる。hsp はストレス下で網膜神経細胞の防御に働く一方, 高度に antigenic であり, hsp 抗体の発現の亢進は hsp の細胞防御機構を弱め自己免疫疾患の発病にかかわる。また, hsp 27 抗体投与で網膜神経節細胞の apoptosis を発生させたとの Tezel ら²⁹⁾³⁰⁾の報告もある。

我々は米国 St Louis の Washington 大学の Martin Wax の研究室と協力して, OAG 患者の血中 hsp(hsp 27, α B-crystallin, human & bacterial hsp 60)抗体価と年齢, 性別を match した正常有意者のそれを比較検討した。hsp 抗体価は enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) で測定した³¹⁾。すべての hsp の抗体価は POAG, NTG とともに正常対照に比較して上昇していた

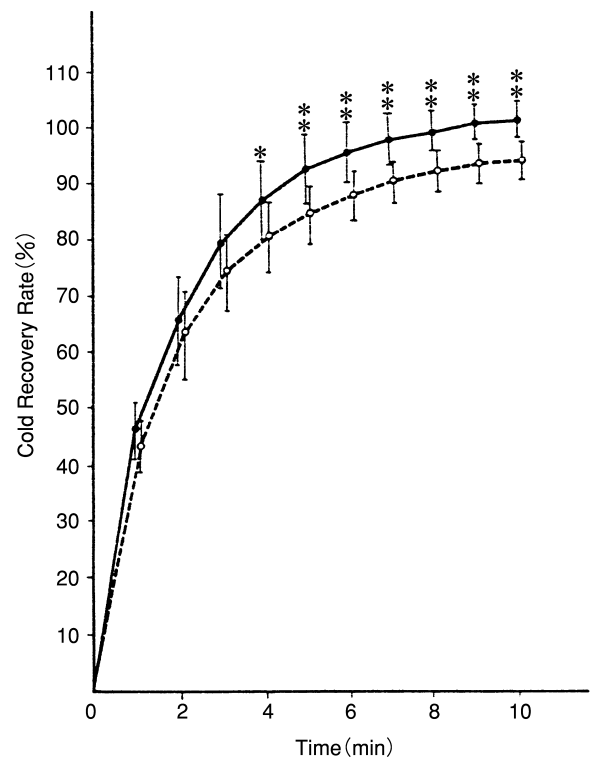


図 11 寒冷負荷後の手指皮膚回復率(NTG 19 例)。

(Kitazawa Y, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1989)

が, POAG と NTG の間には差はみられなかった。hsp 抗体価と乳頭写真を NIH image を用いて解析して測定した乳頭形状パラメータ, Humphrey 視野計で計測した視野の視野指数との間に有意の関連はみられなかった(表 18)。このことから, hsp 抗体と緑内障性視神経障害との間に何らかの関連があることが推定されたが, hsp 抗体と病期の進展との関連は不明であり, hsp 抗体価の予後予測因子としての価値はさらなる検討を要する。hsp 抗体を含めて自己免疫機序は緑内障性視神経障害の発生を解明する上でこれからの重要な研究課題であろう。加えて, 神経細胞障害のみならず, 緑内障性視神経障害の重要な進行因子である乳頭出血の成因として考えられる毛細血管壁障害の発生の上で自己免疫機序が重要な役割を演じている可能性も Wax³²⁾により推定されている。

2) 遺伝子異常

GLCIA への linkage が OAG における視神経障害の重症度と密接に関連することが Adam ら³³⁾の group により 1997 年に報告されている。我々は OAG の予後決定因子を評価検討する一環として, OAG のミオシリン(myocilin, Myoc)変異について調べた。成績の一部は Fingert ら³⁴⁾により米国, 日本を含む 5 か国からの若年開放隅角緑内障(juvenile open-angle glaucoma, JOAG)を含む原発開放隅角緑内障患者 1703 例の Myoc 変異として既に報告されている。JOAG を除外すると岐阜大

表 18 乳頭形状と血清抗体価の関係

	日本		米国	
	POAG	NTG	POAG	NTG
パラメータ (Mean±SD)				
辺縁部/乳頭・面積比	0.30±0.1	0.28±0.1	0.35±0.2	0.30±0.2
PPA/乳頭・面積比	0.58±0.3	0.64±0.3	0.50±0.1	0.55±0.3
Mean deviation (dB)	-9.00±7.8	-9.97±6.7	-8.07±7.3	-9.91±7.6
相関係数 (p 値)				
辺縁部/乳頭・面積比 vs.				
hsp 27 抗体価	-0.07 (0.73)	0.06 (0.76)	0.005 (0.98)	-0.04 (0.81)
αβ クリスタリン抗体価	-0.11 (0.58)	0.28 (0.15)	-0.04 (0.86)	-0.18 (0.22)
ヒト hsp 60 抗体価	-0.09 (0.66)	-0.16 (0.42)	0.15 (0.51)	-0.27 (0.09)
Bacterial hsp 60 抗体価	0.08 (0.69)	0.28 (0.15)	-0.34 (0.13)	0.15 (0.36)
PPA/乳頭・面積比 vs.				
hsp 27 抗体価	0.11 (0.58)	0.11 (0.58)	0.02 (0.93)	-0.14 (0.39)
αβ クリスタリン抗体価	0.02 (0.92)	-0.080 (0.69)	0.07 (0.76)	-0.08 (0.62)
ヒト hsp 60 抗体価	0.06 (0.77)	-0.03 (0.88)	0.04 (0.86)	0.26 (0.11)
Bacterial hsp 60 抗体価	-0.24 (0.23)	-0.22 (0.26)	0.10 (0.67)	-0.12 (0.46)

SD：標準偏差

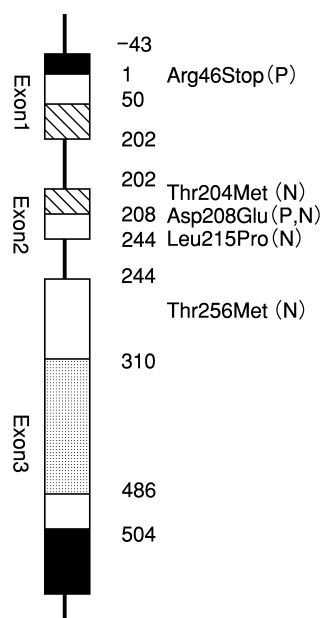


図 12 Myoc 変異初位 (P) ならびに (N) 後の数字は例数を示す。

P : POAG ▨ : Myosin-Like Domain
N : NTG ■ : OLFM-Like Domain

学のシリーズでの POAG の Myoc 変異は僅か 0.4% となり、NTG の 2.37% と比して小であったが有意差はなかった ($p=0.164$)。POAG, NTG でみられた変異を図 12 に示す。すなわち、Myoc 変異の頻度は低く、Myoc 遺伝子変異の解析の結果が OAG の予後予測に役立つ可能性は極めて限られていると結論できる。

III OAG の治療と管理

1. 眼圧下降治療

現在の OAG の治療の主体は眼圧下降にあり、それ以

外の治療法については評価が大きく分かれているのが現状である。OAG に対する眼圧下降治療の長期にわたる有効性を薬物治療例を対象として適切に評価することは、現在の標準的な眼圧下降薬の line up が完成したのが過去 2 年余前とあまりにも最近のことであり、現実には不可能である。そこで、濾過手術による眼圧下降の視機能保持効果を検討した。

対象は、手術歴の如何を問わず初めて mitomycin C (MMC) 併用線維柱帯切除術 (MMC-TLE) を受け、術後 1 年間以上 (平均値±標準偏差 4.8 ± 2.6 年、レンジ 1.0 ~ 10.6 年) 経過を観察し得た OAG 379 例 568 眼 (男/女比: 212/167) である。手術時年齢は平均値±標準偏差 59.1 ± 13.7 年 (レンジ 17~98 歳) である。術前眼圧のレンジが $10 \sim 42$ mmHg 平均値±標準偏差 18.7 ± 4.7 mmHg と極めて大きいことから、眼圧下降効果を術前値に比し 20, 30% 下降の 2 つの基準で判定し、20% または 30% の下降率を保持する上で、術後眼圧下降薬の使用を必要としなかった場合を complete success, 眼圧下降薬点眼を必要とした場合を qualified success, 点眼に加えて炭酸脱水酵素阻害薬内服を必要とした場合を overall success とする 6 つの基準に従って成功確率を求めた。

この成功基準に従って眼圧下降確立を Kaplan-Meier 生命表法で求めた (図 13, 14)。最終観察時の成功確率は 5 年前後の時点からさらに低下している。5 年での成功確率は眼圧下降率 30% 以上を基準とすると, complete success 61%, qualified success 84.2%, overall success 90.8% と従来の多数の報告とほぼ一致している。すなわち、MMC-TLE でも術後数年間良好な眼圧下降が得られても、その後眼圧調整が不良となる例が存在することが明らかである。

次に、MMC-TLE 術後視機能予後に眼圧下降が関与

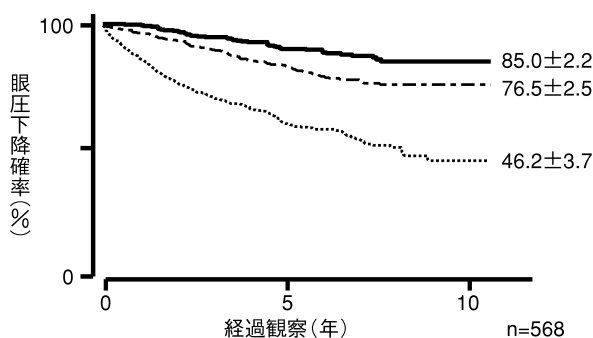


図 13 マイトマイシン C-線維柱帯切除術(MMC-TLE)後眼圧下降率 $\geq 20\%$ の得られる累積確率(OAG 568 眼).

— : Overall success, --- : Qualified success, : Complete success

するか否かを解析する目的で、術前眼圧、上記 6 つの成功基準で表した術後眼圧下降、術後合併症の有無の諸臨床因子の術後の視機能予後への関与の程度を多重ロジスティックモデルを用いて分析した。術後 MD 変動が 3 dB 未満を視機能保持あり、3 dB 以上の低下を視機能障害が進行したとした。本シリーズの OAG 568 眼中、術後 1 年以上経過観察可能で術前視野が MD-20 dB 以下あるいは AGIS score³⁵⁾が 18 以上と術前既に視野が著しく障害されていた例、ならびに術後白内障進行による視力低下が試視力表 2 段階を超えるものを除いた 171 眼 (POAG 124 眼, NTG 47 眼)を解析対象とした。

解析結果は、眼圧下降率 20% が術後 F/U 期間中眼圧下降薬なしで得られた場合、OAG の緑内障性視野障害の進行する odds ratio=0.32 (95% CI : 0.12–0.80) と進行の危険が約 1/3 減少するとの結果を得た ($p=0.0118$)。この結果は POAG のみならず、NTG と POAG を包括した OAG において眼圧下降が視機能保持の上で有効であることを示している。

2. 眼圧下降以外の治療

最後に、眼圧に影響することなく視機能保持が可能か否かを brovincamine fumarate を用いて評価した Sawada ら³⁶⁾の prospective study を示す。Brovincamine は古くから偏頭痛に対して用いられたアルカロイド vincamine の誘導体で、その血管拡張作用は Ca^{2+} -channel の遮断による。頭蓋内血管に選択性が高く、nifedipine におけるような末梢血管拡張による副反応が少ないことから、NTG 患者を対象として本薬の視野障害進行に及ぼす影響を検討した。NTG 28 例を年齢、MD、乳頭出血についてマッチした 2 群、1 群各 14 例に分け、brovincamine 20 mg またはコントロール薬を 1 日 3 回、30~60 か月投与した。この間、3~6 か月毎に視野測定を行い、視野経時変化を Statpac MD slope により評価判定した。Brovincamine 群では、6 例で改善、8 例で不変、コントロール群では不変 12 例、悪化 2 例で両群間に有

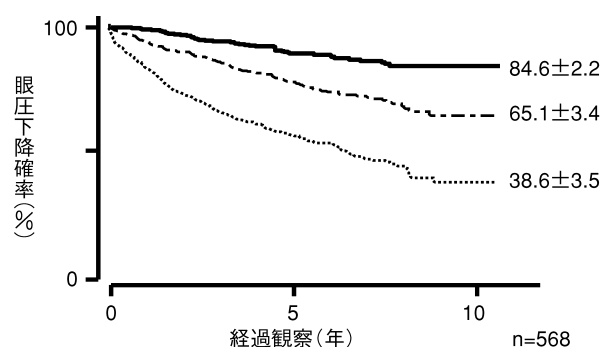


図 14 MMC-TLE 後眼圧下降率 $\geq 30\%$ の得られる累積確率(OAG 568 眼).

— : Overall success, --- : Qualified success, : Complete success

意差がみられた ($p=0.0123$, χ^2 検定)。視野変化の進行の有無を目的変数とする判別分析によって、進行に関与する因子として brovincamine 投与、寒冷負荷後の皮膚温回復率、収縮期血圧が同定され ($p=0.00009$, $p=0.00009$, $p=0.00048$)、判別効率は 92.9% であった。Brovincamine fumarate が NTG で視機能保持に有効であることは、その後 Koseki ら³⁷⁾により確認されている。

Brovincamine の作用機序の一つとして球後血管の血流動態の改善が考えられるが、NTG を対照とした丹羽らの CDI を用いた検討では brovincamine による CDI パラメータの有意の変動は証明されていない。また、他の Ca チャネル拮抗薬でみられた神経保護作用は Brovincamine については明らかではない。現時点では本薬は眼圧を変化させることなく、NTG に対して治療効果が複数の施設での prospective study で証明された唯一の薬剤であったが、その臨床使用は 2 年前に不可能となり、かつまた海外ではほとんど認可されることがなかったため、その後の追試は不可能となっている。Brovincamine は眼圧に影響せずに視神経に対する保護効果を示す治療法の開発が決して夢ではないことを示唆している。

IV おわりに

NTG, POAG, OAG の発症に関与し、予後決定に与える臨床因子、眼圧下降を主とする治療、 Ca 拮抗作用による眼圧を manipulate しない治療について我々の臨床研究成果を主に述べた。POAG と NTG は、予後因子の上で共通するものが多い。いわゆる眼圧非依存性因子、眼圧依存性因子の視機能予後に及ぼす影響も POAG と NTG での差は相対的である。手術的眼圧下降効果の視機能保持効果も両者に相通じるものである。緑内障性視神経症成立に関与すると、推定された網膜由来抗原の一つである hsp の抗体価は POAG と NTG の両者とも正常対照に比して有意に上昇しているが、POAG、

NTG の間に差はない。

以上の結果が POAG と NTG とを区別する現在の臨床的な“ならわし”(clinical practice)とどのように関わり合うかを先入観を排して考えてみると、POAG, NTG を一定の眼圧値に基づいて分別することは妥当ではないと結論せざるを得ない。まして、両者を別個の臨床単位として管理する方針を考えることを支持する evidence はない。

現在、我々のもっている evidence から推論すると、観念的には POAG, NTG より成る一つのスペクトルが存在する。これを何と呼ぶかは別として、その両端には 100% いわゆる眼圧依存性, 100% いわゆる眼圧非依存性の機転により成立する緑内障性視神経症が存在すると思惟される。しかしながら、個々の緑内障眼のスペクトル上の位置がその眼の持つ眼圧という単一尺度のみによって決定されているものと信ずる根拠はない。いい換えれば、個々の緑内障眼の視神経障害の成立に、眼圧依存性あるいは非眼圧依存性の因子がどのように関与しているかを眼圧レベルのみから推定することはできない。

最後に OAG の治療に当り、眼圧が境界値を僅かに超えているとの理由で POAG と診断し、眼圧下降治療だけで良しとすることは慎むべきであり、眼圧が正常範囲内であるから NTG とし眼圧下降治療を行わないことは日常時にみられるが、その妥当性は科学的に裏づけられていないことを強調したい。

ここに述べた研究成績のうち、眼血液循環の測定解析は Indiana 大学眼科 Alon Harris, Larry Kageman, 熱ショック蛋白質の測定は Washington 大学眼科 Martin B Wax, 遺伝子解析は Iowa 大学眼科 Lee Alward, Edward Stone (敬称略)との共同研究の成果である。記して謝意を表する。

本講演の機会を与えて下さった日本眼科学会評議員諸氏に御礼を申し上げる。

本研究は平成 11～13 年度文部省科学研究費基盤研究(B)(2)(11470362)の補助を受けた。

文 献

- 1) **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group** : Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 126 : 487—497, 1998.
- 2) **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group** : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126 : 498—505, 1998.
- 3) **Kubota T, Jonas JB, Naumann GOT** : Direct clinico-histological correlation of parapapillary chorioretinal atrophy. *Br J Ophthalmol* 77 : 103

—106, 1993.

- 4) **Fantes FE, Anderson DR** : Clinical histologic correlation of human peripapillary anatomy. *Ophthalmology* 96 : 20—25, 1989.
- 5) **Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N** : Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 101 : 1440—1444, 1994.
- 6) **Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y** : Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 : 105—108, 1999.
- 7) **Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T** : Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 93 : 853—857, 1986.
- 8) **Werner EB** : Normal-tension glaucoma. In : Ritch R, et al(Eds) : *The Glaucomas*. Mosby, St Louis 769—797, 1996.
- 9) **Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y** : Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Amer J Ophthalmol* 129 : 707—714, 2000.
- 10) **Sugiyama K, Tomita G, Kawase K, Onda E, Shinohara H, Hayakawa T, et al** : Disc hemorrhage and peripapillary atrophy in apparently healthy subjects. *Acta Ophthalmol Scand* 77 : 139—142, 1999.
- 11) **Healey PR, Michell P, Smith W, Wang JJ** : Optic disc hemorrhage in a population with and without signs of glaucoma. *Ophthalmology* 105 : 216—223, 1998.
- 12) **Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, Onda E, Shinohara H, Park KH** : The association of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 104 : 1926—1933, 1997.
- 13) **Sugiyama K, Uchida H, Tomita G, Sato Y, Iwase A, Kitazawa Y** : Localized wedge-shaped defects of retinal nerve fiber layer and disc hemorrhage in glaucoma. *Ophthalmology* 106 : 1762—1767, 1999.
- 14) **Hayakawa T, Sugiyama K, Tomita G, Kawase K, Onda E, Shinohara H, et al** : Correlation of the peripapillary atrophy area with optic disc cupping and disc hemorrhage. *J Glaucoma* 7 : 306—311, 1998.
- 15) **Park KH, Tomita G, Lion SY, Kitazawa Y** : Correlation between peripapillary atrophy and optic nerve damage in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 103 : 1899—1906, 1996.
- 16) **Uchida H, Ugurlu S, Caprioli J** : Increased peripapillary atrophy is associated with progressive glaucoma. *Ophthalmology* 105 : 1541—1545, 1998.
- 17) **Uchida H, Yamamoto T, Tomita G, Kitazawa Y** : Peripapillary atrophy in primary angle-closure glaucoma : A comparative study with pri-

- mary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 127 : 121—128, 1999.
- 18) **Ishida K, Yamamoto T, Kitazawa Y** : Clinical factors associated with progression of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 7 : 372—377, 1998.
 - 19) **Kondo Y, Niwa Y, Yamamoto T, Sawada A, Harris A, Kitazawa Y** : Retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma with asymmetric visual field change and asymmetric ocular perfusion pressure. *Am J Ophthalmol* 130 : 454—460, 2000.
 - 20) **Niwa Y, Yamamoto T, Kawakami H, Kitazawa Y** : Reproducibility of color Doppler imaging for orbital arteries in Japanese patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 42 : 389—392, 1998.
 - 21) **Cartwright MJ, Anderson DR** : Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal tension glaucoma (low tension glaucoma). *Arch Ophthalmol* 106 : 898—900, 1988.
 - 22) **Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M** : Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 96 : 1312—1314, 1989.
 - 23) **Yamamoto T, Niwa Y, Kawakami H, Kitazawa Y** : The effect of nifedipine, a calcium channel blocker, on the hemodynamics of retro bulbar vessels in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 7 : 301—305, 1998.
 - 24) **Gasser P, Flammer J, Guthauser U, Mahler F** : Do vasospasms provoke ocular disease? *Angiology* 41 : 213—220, 1990.
 - 25) **Phelps CD, Corbett JJ** : Migraine and low-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 1105—1108, 1985.
 - 26) **Guthauser U, Flammer J, Mahler F** : The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226 : 224—226, 1988.
 - 27) **Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ** : The effect of Ca^{2+} -antagonist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227 : 408—412, 1989.
 - 28) **Yamamoto T, Maeda M, Sawada A, Sugiyama K, Taniguchi T, Kitazawa Y, et al** : Prevalence of normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in patients with collagen diseases. *Jpn J Ophthalmol* 43 : 539—542, 1999.
 - 29) **Tezel G, Seigel GM, Wax MB** : Autoantibodies to small heat shock protein in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2277—2287, 1998.
 - 30) **Wax MB, Tezel G, Saito I, Gupta RS, Harley JB, Li Z, et al** : Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 125 : 145—157, 1998.
 - 31) **Wax BM, Tezel G, Kawase K, Kitazawa Y** : Serum Autoantibodies to Heat Shock Proteins in Glaucoma Patients from Japan and the United States. *Ophthalmology* 108 : 296—302, 2001.
 - 32) **Wax MB** : 私信, 2001.
 - 33) **Adam MF, Belmoudin A, Binisti P, Brezin AP, Valtot F, Bechettoille A, et al** : Recurrent mutations in a single exon encoding the evolutionarily conserved olfactomedin-homology domain of TIGR in familial open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 6 : 2091—2097, 1997.
 - 34) **Fingert JH, Heon E, Liebmman JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J, et al** : Analysis of myocillin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Human Molecular Genetics* 8 : 899—905, 1999.
 - 35) **The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators** : Advanced glaucoma intervention study 2 visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology* 101 : 1445—1455, 1994.
 - 36) **Sawada A, Kitazawa Y, Yamamoto T, Okabe I, Ichien K** : Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 103 : 283—288, 1996.
 - 37) **Koseki N, Araie M, Yamagami J, Shirato S, Yamamoto S** : Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma* 8 : 117—123, 1999.