

第 107 回 日本眼科学会総会 特別講演 I

21 世紀の緑内障診療の現状と未来

塚原 重雄

山梨大学医学部眼科学教室

要 約

緑内障の有病率は 1988～1989 年の全国共同疫学調査では 40 歳以上人口の 3.5% であったが、2000～2002 年の多治見疫学調査では 5.7% と上昇しており、しかも正常眼圧緑内障は 2.04% から 3.60% となっている。対象人口、スクリーニング方法、診断基準の相違で有病率は異なってくるが、少なくとも日本には 200～300 万人の緑内障罹患者が存在することになる。しかも、正常眼圧緑内障患者数も緑内障患者数も加齢とともに増加している。これらの緑内障患者のうち 70～80% の者が未受診者であり、いかにこれらの未受診者を早期に発見し、治療につけさせるかが重要な課題である。これから日本はますます高齢社会になることから、緑内障患者は増加してゆくことが予想され、21 世紀に入って、眼疾患の中で緑内障の占める位置は一層重要性を増してゆくものと思われる。緑内障診断では今まで以上に視機能障害の検査がより重視され、より正確に、より精密に、視神経乳頭変化、視野変化を再現性のある形でとらえる方法が開発されていくものと想像される。

また、21 世紀の医療は「治療する医療」から「予防する医療」へと変身してゆることが期待され、緑内障診療で

も一層予防に重点が置かれるようになる。緑内障の予防には、一次予防、二次予防、三次予防の 3 段階が考えられる。

一次予防としては発症前の診断、予防で、緑内障の遺伝子診断、生活習慣病の予防のために一般の人々への啓蒙、医師の教育が必要である。

二次予防は発症した緑内障の早期発見、早期治療である。それには病病連携、病診連携の強化による緑内障ネットワークの設立、緑内障スリーニングシステムの確立が考えられる。

三次予防は発症した緑内障の治療で、いかに緑内障の進行を遅らせるかで、降圧療法、神経保護療法がある。リハビリテーション、神経再生、人口視覚もこの範疇に入る。

本稿では、これらの緑内障予防のそれぞれについて言及する。(日眼会誌 107 : 745-767, 2003)

キーワード：緑内障有病率、疫学調査、緑内障予防、早期発見、早期治療

21 st Century Management of Glaucoma

Shigeo Tsukahara

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Yamanashi University

Abstract

According to a recent epidemiological study done in Japan, 2 or 3 million Japanese people are thought to be suffering from glaucoma, and 70～80% of them have not been examined or diagnosed by ophthalmologists. Therefore, the problem is how to find these untreated and undiagnosed people.

At present, treatment of glaucoma continues to be directed at lowering intraocular pressure to prevent progression of glaucomatous optic neuropathy.

However, theoretically, there are three stages in the prevention of progression of glaucoma.

In the first stage, diagnosis of glaucoma can be done by genetic examination, before occurrence of glaucoma. The MYOCILIN/trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response gene and the optineurin gene were identified as the genes that cause open angle glaucoma. Although some Japanese patients have sequence changes in the myocilin gene, there are no apparent specific muta-

別刷請求先：409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110 山梨大学医学部眼科学教室 塚原 重雄
(平成 15 年 9 月 2 日受付, 平成 15 年 10 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Shigeo Tsukahara, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Yamanashi University, 1110 Shimokato Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi 409-3898, Japan
(Received September 2, 2003 and accepted in revised form October 8, 2003)

tions in Japanese glaucoma patients, in the MYOC-LIN/TIGR and optineurin genes. Secondary glaucoma such as steroid glaucoma, induced by allergic diseases, and neovascular glaucoma, induced by retinal circulatory insufficiency, are preventable by improving the causal diseases, diabetes and hypertension.

The education of doctors and laymen is important to reduce the occurrence of diabetes, and hypertension to prevent diabetic retinopathy, and retinal vessel occlusion.

The second stage in preventing progression of glaucoma is to find the disease as early as possible. In Japan, a physical examination system is in place for everybody over 40 years old, in companies and local districts. Therefore, ocular examination, specially non-mydratic fundus photographs should be taken in these examinations, and the film should be evaluated by an ophthalmologist, to search for retinal and optic disc abnormalities.

Primary open angle glaucoma can be detected through this system in early stages.

In primary angle closure glaucoma, instruments for estimating anterior chamber rapidly and accurately are necessary for the diagnosis. There is a special machine which can be handled easily, safely, and economically for detecting angle closure glaucoma, has been developed by Yamanashi University. This machine might help to reduce the number of angle closure glaucoma patients in the world.

In the near future, a glaucoma network system should be put in place all over Japan. This organization consists of central headquarter and local central office. Most hospitals and private offices will

belong to a local central office, and several glaucoma specialists will work in central and local offices. All glaucoma patients will be registered in local glaucoma office. The information on glaucoma patients will be communicated in the system through light fiber cables or a satellite system. The patients can ask about their own disease through this glaucoma center system.

In the third stage of glaucoma prevention, progression of glaucomatous optic neuropathy is retarded by conventional IOP lowering treatment or neuroprotective drugs. This stage comprises rehabilitation of visual function, implant of artificial visual systems, and regeneration of retinal ganglion cells (RGC). The disturbance of axonal flow in guinea pig optic nerve fibers was demonstrated electromicroscopically by quick-freeze, deep-etching method and, the decrease in numbers of motor proteins like "Kinesin" "Dynein" and "MAP-1" was shown in guinea pig eyes with elevated intraocular pressure by immunohistochemistry.

Retinal ganglion cells have been isolated and new findings have been reported using this RGC culture system. Therefore, new neuroprotective drugs will be developed through this culture system.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 745-767, 2003)

Key words : Epidemiology, Prevention, Glaucoma progression, Open angle glaucoma, Normal tension glaucoma, Angle closure glaucoma, Genetic examination, Neuroprotection, Glaucoma network

I はじめに

紀元前 500 年, ギリシャの医聖 Hippocrates が glaucosis として, 眼が地中海の海のように青みを帯びると視力が失われ, 時間を経て片眼も失明すると述べているのが人類史上初めての緑内障に関する記述とされている。今から 2500 年前のことであり, この時代には緑内障と白内障の鑑別もされていなかった。実際, 緑内障という病気が眼の内圧が上昇して起こる疾患であることに気付いたのはそれから約 2000 年が経過して, 16 世紀に入ってからで, Banister が瞼の上から眼球を指で押してみ, 硬いことを観察して以来である。さらに, 19 世紀になって Guthrie, Bowman は眼の硬さを瞼の上から指先で眼球を押した触感から, 石のように硬いか, バターのように柔らかいという 5 段階で眼圧を表現している¹⁾。

1851 年 von Helmholtz²⁾が眼底鏡を發明し, 初めて眼底観察を可能にした。この眼底鏡を使って, 1854 年 Jaeger ら³⁾が緑内障患者の乳頭を観察して, 最初, 乳頭が腫れていると報告したが, 翌年, Weber ら⁴⁾は陥凹していると訂正した。1856 年 Mueller⁵⁾は緑内障で摘出された眼球の病理組織学的な検索から乳頭陥凹を証明している。

緑内障と眼圧との関係が科学的に証明されたのは, 19 世紀末から 20 世紀初頭に Maklakoff⁶⁾による圧平眼圧計, Schiötz⁷⁾による圧入眼圧計が發明されて, 客観的に, 科学的に眼圧を測定することが可能になってからである。以来 20 世紀の半ばまで, 眼圧は緑内障診療の上で, 金科玉条のごとく, 最も重要な指標として扱われてきた。しかしながら, 1970 年代に β 遮断剤が緑内障治療に使用されるようになり, それまで緑内障薬物治療の万能薬として使用されてきた縮瞳剤を処方する機会が少

表 1 緑内障の歴史 (I)

| | |
|--------|------------------------------|
| BC 500 | Hippocrates : Glaucoma |
| 1622 | Banister : Cataract-Glaucoma |
| 1823 | Guthrie : Digital tonometry |
| 1851 | Helmholtz : Ophthalmoscope |
| 1855 | Graefe : Disc Cupping |
| 1856 | Graefe : Iridectomy |

表 2 緑内障の歴史 (II)

| | |
|------|----------------------------------|
| 1856 | Mueller : Pathology of Cupping |
| 1892 | Maklakof : Applanation Tonometer |
| 1905 | Schiötz : Indentation Tonometer |
| 1935 | Barkan : Gonioscopy |
| 1945 | Goldmann : Kinetic Perimetry |
| 1949 | Friedenwald : Normative IOP |
| 1957 | Goldmann : Applanation Tonometer |

IOP : 眼内圧

なくなるとともに、眼底検査が容易に施行しやすくなって、眼底検査で乳頭評価が厳しく行われるようになった。1980 年代からますます眼圧より視機能が重要視されるようになり、視野、視神経乳頭所見の評価がより厳密に、正確に行われるようになった。また、より早期に緑内障診断をするために、検査方法、検査器具の改良、改善が図られてきた。この傾向に拍車をかけたのは、1988、1989 年に本邦で行われた全国 7 地区での疫学共同調査で日本人の緑内障有病率が予想外に高く、しかも眼圧が正常範囲内にある正常眼圧緑内障が緑内障患者 2 人に 1 人を占めていることが判明してからである⁸⁾。

正常眼圧緑内障については、すでに 19 世紀の半ばに Graefe が眼圧の高くない視神経萎縮として、“Amaurosis mit Sehnervenexkavation” という言葉を使用しているが⁹⁾、未だ眼圧計が世に出ていない時代で、触診に基づいての報告である。それから 100 年後 1949 年 Friedenwald¹⁰⁾ が正常者の眼圧測定によって導きだされた統計上の平均眼圧を正常眼圧、一人一人で、視機能障害を生じない眼圧を健常眼圧という新しい概念を提唱して、それによって、健常眼圧の高い高眼圧症、健常眼圧の低い正常眼圧緑内障が浮き彫りにされた。1988~1989 年にかけて視野スクリーニング、眼底スクリーニングを主として施行された日本全国 7 地区の疫学調査で、緑内障全体の有病率が 3.5%、正常眼圧緑内障の有病率が 2.01% であり、高齢になるとともに有病率は上昇するという結果が得られた¹¹⁾。また、2001~2002 年に、より乳頭所見評価を重視して実施された多治見緑内障疫学調査でも緑内障有病率は 5.78% と前回より高く、加齢とともに上昇している。したがって、これから日本は世界に類を見ないスピードで高齢社会に突入しつつあり、緑内障患者はますます増加することが予想され、日本の経済低迷の中で、医療経済の面からも、また、高齢者の

表 3 疫学調査の問題点

| |
|--------------|
| 人種 |
| 年齢 |
| 対象者数—受診率 |
| 診断基準 |
| 眼圧スクリーニング |
| 視神経乳頭スクリーニング |
| 視野スクリーニング |

表 4 開放隅角緑内障に対する正常眼圧緑内障の割合

| | OAG | NTG | Cut-off IOP |
|----------------------|-------|-------|-------------|
| Dalby (1980) | 0.9% | 0.53% | <20.5 mmHg |
| BES (1989) | W 1.3 | 0.34 | <21 |
| | B 4.7 | 1.09 | |
| Beaver Dam (1992) | 2.1 | 0.7 | <22 |
| Rotterdam (1993) | 1.1 | 0.44 | <21 |
| Blue Mountain (1995) | 3.0 | 1.65 | <22 |
| Korea (1992) | 2.0 | 1.7 | <22 |
| JNWS (1989) | 2.6 | 2.04 | <21 |

OAG : 開放隅角緑内障 NTG : 正常眼圧緑内障
BES : Baltimore Eye Study, W : 白人, B : 黒人,
JNWS : JAPAN Nation-Wide Study

quality of life の維持という点からも、緑内障診療システムの構築が非常に重要な役割を果たすことになる。21 世紀の医療は「治療する医療」から「予防する医療」へと転換することによって早期に病を根絶する医療へと変わっていくことが期待されている (表 1, 2)。

本稿では緑内障の予防を中心に、1) 疫学調査での緑内障の有病率、2) 正常眼圧緑内障の有病率の高い理由、3) 緑内障の予防するにはどうしたらよいか、4) 視神経保護療法の現況について言及したい。

II 緑内障の疫学

緑内障の疫学調査報告は数多くあるが、対象の地域によっても、緑内障診断基準の違いによっても、またスクリーニング方法によっても結果が大きく異なってくる。

疫学の対象疾患として、緑内障は、①慢性に自覚症状なく進行すること、②治療により進行を停止させることができること、③罹患患者が多いこと、④診断がある程度客観的データに則って可能なこと、⑤検査が安全で、侵襲が少ないこと、などから最も良い疾患と考えられる。疫学は疾患の分布、疾患の予防、また最近とみに重要視されている医療経済を考える上にも欠くことはできない。

近年の疫学調査での特徴は、スクリーニングがより視機能検査に重点が置かれるようになってきていることである。1970 年代以前の、眼圧が疫学調査における検査の中心であった時代から、より視神経乳頭検査、視野検査の結果が重視されるようになってきている。

表 5 日本の緑内障疫学共同調査

| |
|-----------------------------|
| 一次検診 |
| 眼圧測定—Cannon T-2 空気眼圧計 |
| 18 mmHg 以上は Goldmann 眼圧計で再検 |
| 眼底検査—Topcon 無散瞳眼底カメラ |
| 二次検診 |
| 視野検査—Humphrey 自動視野計 |
| Armaly Central 30 |
| コントロールセンターで判読 |

表 7 日本緑内障共同疫学調査

| |
|-----------------------------|
| 一次検診による開放隅角緑内障の発見率 |
| 眼圧異常(21 mmHg 以上) ……………16.6% |
| 眼底読影(コントロールセンター)……94.7% |

表 6 緑内障有病率(共同疫学調査)

| | 有病率(%) |
|-----------|--------|
| 原発開放隅角緑内障 | 0.58 |
| 正常眼圧緑内障 | 2.04 |
| 原発閉塞隅角緑内障 | 0.34 |
| 続発緑内障 | 0.94 |
| 計 | 3.56 |
| 高眼圧症 | 1.37 |

1988, 1989 年に本邦でも視神経乳頭変化の評価と視野検査を中心に全国 7 都道府県で緑内障疫学調査が施行された。その結果、緑内障有病率が 3.5% と高く、しかも、正常眼圧緑内障が有病率 2.0% と緑内障全体の 60% 近くを占めているということで、世界的に注目を集めた¹¹⁾。驚くべきことに、2000, 2001 年に行われた多治見疫学調査では緑内障全体の有病率も、正常眼圧緑内障の有病率もそれをさらに凌ぐ高率であった。疫学調査として世界的に評価されている報告としては、1966 年に行われた Ferndale(イギリス)¹²⁾, Des Moines(アメリカ)¹³⁾, 1968 年の Bedford(イギリス)¹⁴⁾, 1977 年の Framingham(アメリカ)¹⁵⁾, 1980 年の Dalby(スウェーデン)¹⁶⁾などがあげられるが、いずれも 21, 22 mmHg を cut-off 値としていて、開放隅角緑内障の中で、正常眼圧緑内障の占める割合は 50~60% を占めている。ここでは、本邦で行われた 1980 年以降の主な疫学調査について触れてみたい(表 3, 4)。

1. 日本 7 地区緑内障疫学共同調査⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁷⁾

1988, 1989 年の 2 年間にわたり北海道, 岩手県, 山梨県, 愛知県, 岐阜県, 兵庫県, 熊本県の 40 歳以上を対象に人口 3,000~5,000 人の市町村 7 地区で実施され、8,126 人の受診対象者があった。これらの地域は比較的、人口の流動が少なく、地方自治体の協力が得られやすく、緑内障専門家がいて、疫学調査後も緑内障患者の follow-up が可能な地域として選択された。疫学調査は一次検診, 二次検診に分けて行われ、一次では問診, 視力測定, 眼圧測定, 無散瞳眼底撮影を実施, 眼圧 21 mmHg 以上の者, 眼底写真に異常がある者は二次検診に送られ, Goldmann 眼圧計, Humphrey 視野検査でスクリーニングプログラム(Armaly central three zone

test)でチェックされた(表 5)。眼底写真はフィルムを名古屋の塩瀬芳彦先生のもとに郵送され、一括読影された。緑内障診断は視神経乳頭の異常所見とそれに対応する視野異常所見から判断され、診断はコンピュータにより検査所見の陽性, 陰性の組み合わせから自動的に診断された。全体の対象人口は 8,126 人, 受診率は 51% で、地域により 50% 台から 90% とばらつきがあった。本疫学調査では対象人口の全員を検査することを目的としたが、受診率が低いことが結果の信頼性を低める要因になっているとされている。しかし、40 歳以上の未受診者について調査終了後、無作為に約 10% 抽出し、電話, アンケート調査で背景比較調査が行われ、受診者と未受診者の間で背景因子に有意差がないことが確認された。

緑内障, 高眼圧症の有病率を年齢別に表 6 に示した。全緑内障の有病率は 3.56% であった。高眼圧症を除くと、すべての緑内障病型で加齢に従って有病率は上昇している(図 1)。原発開放隅角緑内障 0.58%, 正常眼圧緑内障 2.04%, 原発閉塞隅角緑内障 0.34%, 高眼圧症 1.37% であった。

この疫学調査で正常眼圧緑内障が開放隅角緑内障の 79% を占め、高眼圧緑内障が 1.37% と非常に低いことが判明した。検診で正常眼圧緑内障と診断された者の中で、1 年間の追跡調査で他の診断がついた者は約 22% であった。また、一次検診で 21 mmHg 以上の眼圧値から開放隅角緑内障の診断がついた者は 16.6% であったが、眼底読影から診断されたケースは 94.7% であった。このことは、緑内障診断には眼底乳頭検査が他覚的検査として最も重要であることを示している(表 7)。

また、この疫学調査で始めて緑内障と診断された者が 70% を占めていた。したがって、これら未診断の者をいかに早期発見して加療するかが、課題とされ、緑内障スクリーニングシステムの構築が待たれる。

2. 多治見疫学調査

2000 年 9 月から 2002 年 3 月にかけて行われた「日本緑内障学会多治見緑内障疫学調査」は調査地区を多治見に限定して、2001 年 4 月 1 日現在で多治見在住の 40 歳以上の人口 54,126 人を対象に、ランダムサンプリング法で抽出した 3,870 人のうち多治見市民検診に参加した 3,021 人で、受診率 78.1% であった。男性 73.7%, 女性 81.9% であった。検診に先立ち検診の意義, 方法についてのビデオを対象者全員に見て貰っている。また、個人の権利意識の確立と個人情報の保護といった点から、対象者全員からインフォームド・コンセントの取得

表 8 多治見緑内障検診

| |
|------------------|
| 調査地域を 1 地域に限定 |
| サンプル数 3,000 人以上 |
| 受診率 75%以上 |
| 対象年齢 40 歳以上 |
| 有病率の 95%信頼区間算出可能 |
| 調査期間 約 1 年間 |

表 9 多治見緑内障検診

| |
|-------------------------------|
| 多治見市 40 歳以上の人口 |
| 54,126 人(2001.4.1) |
| ランダムサンプリング法 |
| 4,000 人(男 1,882 人, 女 2,118 人) |
| 調査対象 3,870 人 |
| 参加者 3,021 人 |
| (男 1,334 人, 女 1,687 人) |
| 参加率 78.1% |
| (男 73.7%, 女 81.9%) |

がされている。検診は一次検診で問診、視力検査、眼圧測定 (Goldmann 眼圧計)、眼底撮影 (無散瞳眼底撮影)、細隙灯検査、隅角検査、視野検査 [frequency doubling technology (FDT) のスクリーナー]、角膜厚検査 (非接触型の Topcon KP-8100 PA)、血圧、体重、身長測定が実施された。一次検診で異常のある者は多治見市民病院で、二次検診として眼圧検査、細隙灯検査、眼底検査、隅角検査、視野検査 (Humphrey 自動視野計 30-2 SITA standard program) が行われた。一次検診に受診できない希望者に対して往診で検査をした (表 8~10)。

視神経の緑内障性異常判定基準として、主所見として 1) 乳頭陥凹拡大、乳頭辺縁部狭細化が観察され、乳頭/陥凹比の左右差が 0.2 以上あること、2) 乳頭線状出血がみられること、3) 乳頭神経線維欠損が観察されること、副所見として、1) 乳頭上網膜血管偏位があること、2) 乳頭周囲網脈絡膜萎縮があること、3) 強膜篩状板の露出、篩板孔の変形があること、これらの所見を基準にして 1) 主所見が 2 つ以上あれば「緑内障」、2) 主所見が 1 つで、副所見が全部あれば「緑内障」、3) 主所見が 1 つのみの時には、副所見が全部揃わない時は、「緑内障の疑い」、4) 副所見が全部揃っていても、主所見がなければ「緑内障」、「緑内障の疑い」とはしない。

上記の基準で 3 施設 (東京大学、岐阜大学、新潟大学) のうち 1 施設が「緑内障」と判定するか、2 施設が「緑内障の疑い」とした場合、二次検診にかけるという原則で診断手続きがなされている。

原発閉塞隅角緑内障は少なくとも 1 目で隅角鏡検査により隅角角度が Shaffer 分類 2 度以下の狭隅角で、緑内障性視神経萎縮の存在、病歴および所見から緑内障発作の既往のあるものという 4 条件とした。一次スクリーニ

表 10 多治見緑内障検診

| |
|----------------|
| 一次検診 |
| インフォームド・コンセント |
| Goldmann 圧平眼圧計 |
| FDT |
| 角膜厚 |
| 二次検診 |
| 隅角鏡検査 |
| Humphrey 視野検査 |

表 11 緑内障有病率 (多治見検診)

| | 有病率 (%) |
|-----------|---------|
| 原発開放隅角緑内障 | 0.32 |
| 正常眼圧緑内障 | 3.60 |
| 原発閉塞隅角緑内障 | 1.12 |
| 続発緑内障 | 0.74 |
| 計 | 5.78 |
| 高眼圧症 | 0.81 |

ングでは眼圧は 3 回測定し、van Herick 法の 2 度より狭い場合には二次スクリーニング移行し専門医が隅角鏡検査を行った。

その結果、各種緑内障病型の有病率は表 11 のごとくである。全緑内障の有病率は 5.78%、開放隅角緑内障は 3.92% で、正常眼圧緑内障は 3.60%、原発開放隅角緑内障は 0.32%、原発閉塞隅角緑内障は 1.12% (男性 0.62%、女性 1.57%)、高眼圧症は 0.81% であった。年齢別有病率では全国疫学調査の結果と同様、加齢とともに増加している (図 2)。正常眼圧値は 14.4 ± 3.2 (平均値 \pm 標準偏差) mmHg であった。

緑内障共同疫学調査の結果と比べて、緑内障全体の有病率が 3.56% から 5.78% に、正常眼圧緑内障有病率が 2.04% から 3.60% に、原発閉塞隅角緑内障も 0.34% から 1.12% に上昇している。原発開放隅角緑内障は 0.58% が 0.32% に、高眼圧症が 1.37% が 0.81% に減少している。

多治見疫学調査で特筆すべきことは、対象者がランダムサンプリングで抽出され、対象者全員からインフォームド・コンセントが得られたことで、患者権利を守り、患者個人情報の守秘義務の履行が義務づけられたことである。緑内障全体の有病率が高く、正常眼圧緑内障の有病率も他の疫学調査に比べ高率であった。

3. 開放隅角緑内障有病率について

開放隅角緑内障有病率は、対象の人種、地域、受診率、診断基準、スクリーニングの方法によって異なってくるが、日本全国共同疫学調査での全緑内障有病率は 3.5%、多治見スタディでは 5.78% であった。多治見スタディで有病率が上昇した誘因として、視機能検査により重点が置かれ、視神経乳頭の評価と視野検査がより厳

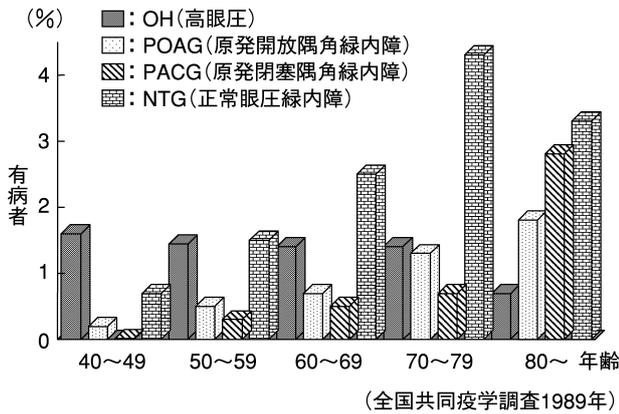


図 1 年齢別、病型別有病率。

OHを除くとすべての病型で加齢とともに増加する。

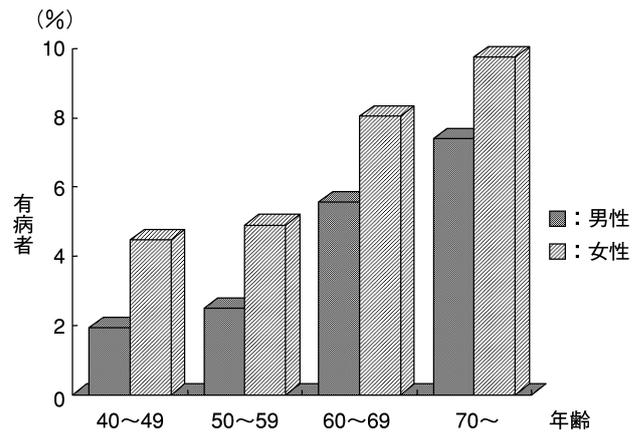


図 2 多治見緑内障検診の年齢別有病率。

加齢とともに有病率は増加している。

表 12 Epidemiology of glaucoma in various nations

| | Race | Age | Subjects | Attended (%) | OAG (%) |
|---------------|----------|-------|----------|--------------|---------|
| Japan NWS | Japanese | >40 | 8126 | 51 | 2.6 |
| Tajimi | Japanese | >40 | 3870 | 78 | 3.92 |
| BES | White | >40 | 1913 | 79 | 1.29 |
| | Black | >40 | 2395 | | 4.74 |
| St Lucia | Black | >30 | 1679 | 87 | 8.8 |
| Beaver Dam | White | 43-84 | 4926 | 83 | 2.1 |
| Blue Mountain | White | >49 | 3654 | 82.4 | 3.0 |
| Barbados | Black | 40-84 | 4709 | 84 | 6.6 |
| Rotterdam | White | >55 | 6756 | 84.6 | 0.8 |
| Tanzania | Black | >40 | 3268 | 90 | 3.1 |
| Singapore | Chinese | 40-79 | 1232 | 71.8 | 1.8 |
| India | India | >30 | 2522 | 85.4 | 1.62 |
| Mongolia | Mongolia | >40 | 4297 | 73.9 | 2.0 |

Singapore : Tanjong Pagar Tanzania : Kongwa

India : Andhara Pradesh Mongolia : Eгна-Neumarkt

密に行われたことにある。この数字は St Lucia¹⁸⁾, Baltimore¹⁹⁾, Barbados²⁰⁾における黒人の有病率より低く、白人の有病率に丁度相当する値であった。海外での有病率について近年の主なものを挙げたものが第 12 表である。日本人の開放隅角緑内障の有病率は在米アフリカ系黒人(ボルチモア)の 5.0%¹⁹⁾, 西インド諸島のバルバドスの 6.8% より低い²⁰⁾。しかし、白人の有病率はボルチモアの調査では 1.4%¹⁹⁾, メルボルの 1.7%²¹⁾, ロッテルダムの 1.1%²²⁾といずれも日本人より低い。日本人以外でもモンゴルの 0.5%²³⁾, シンガポールの 1.8%²⁴⁾, インドの 2.6%²⁵⁾より日本人の方が高率であった。

4. 日本人の正常眼圧緑内障の有病率が高いのは何故か?

1) 日本人の正常眼圧値は?

1949 年 Friedenwald¹⁰⁾が normative pressure, normal pressure という概念を発表した。前者は日本語で健常眼圧, 後者は正常眼圧と翻訳された。正常眼圧というのは、ある集団の多くの正常者を集めて、眼圧測定を

表 13 正常者の平均眼圧値

| | 人数 | 眼圧(mmHg) | 測定法 |
|---------------|------|----------|---------|
| Dalby | 1511 | 16.5±3.3 | GAT |
| BES | 5308 | 17.4±3.4 | GAT |
| Beaver Dam | 6584 | 15.4±3.0 | GAT |
| Rotterdam | 5673 | 14.6±3.1 | GAT |
| Blue Mountain | 3654 | 16.1±3.2 | GAT |
| 日本疫学共同 | 6876 | 13.3±3.1 | PTG+GAT |

PTG : 空気眼圧計, GAT : Goldmann 圧平眼圧計

した結果、算出された数字で純粹に統計的な数字である。これまで正常眼圧値として採用されてきた 21 mmHg は、1953 年 Leydehcker²⁶⁾がドイツ人の正常者 2 万人について眼圧測定を Schiötz 眼圧計で実施して出された数字で、平均値は 15.5±2.5 mmHg である。欧米での疫学調査での cut-off 値として 21, 22 mmHg, あるいは 24 mmHg が採用されている。日本人の正常値として欧米人の 21 mmHg を取ることが妥当かどうか。正常眼圧値に人種差があることは知られている。日本人独自の正

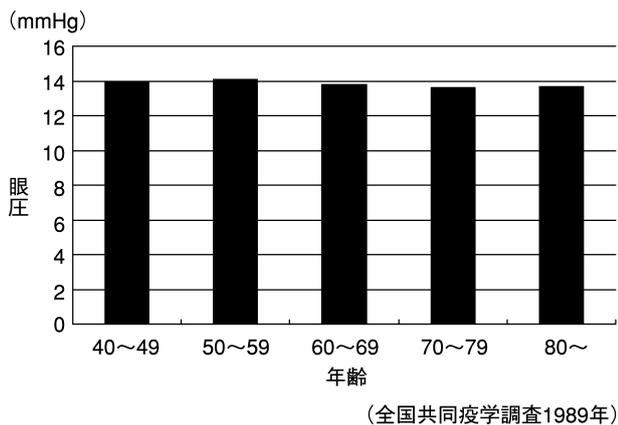


図 3 正常者の年齢別眼圧分布。

全国共同疫学調査による正常者の年齢別眼圧分布で加齢とともに眼圧は低下している。

常眼圧値を設定する必要がある。

日本 7 地区共同疫学調査では空気眼圧計で測定し、18 mmHg 以上のものは Goldmann 眼圧計で再度計測されているが、正常眼圧値は 13.36 ± 3.14 mmHg で¹¹⁾、2 標準偏差値をとっても 19 mmHg から 20 mmHg となり欧米人の正常値より低めである。したがって、21 mmHg という cut-off 値を 18 mmHg まで下げたら正常眼圧緑内障、高眼圧症の有病率はどうか？ これについては Shiose²⁷⁾がすでに検討している。正常眼圧緑内障の有病率は 2.04% から 1.80% に下がるが、原発開放隅角緑内障、原発閉塞隅角緑内障はそれぞれ少し増加する。最も注目すべきことは高眼圧症の有病率 1.37% が 7.01% に上昇することである。欧米の統計では高眼圧症の有病率は 7~8% であり、このことを考慮に入れると、日本人の正常眼圧値としては 18 mmHg が妥当といえる。しかし、正常眼圧値を 18 mmHg としても正常眼圧緑内障の有病率は 2.04% が 1.80% になる程度であり、正常眼圧緑内障は日本人に多いといえる¹¹⁾。

多治見スタディでは全員 Goldmann 眼圧計で測定され、正常眼圧値は 14.3 ± 3.2 mmHg で Leydhecker の 15.0 ± 2.5 mmHg より低めであるが、全国疫学調査の値より高めである。

2) 東南アジア系諸国ではどうか

韓国での疫学調査の結果では正常眼圧緑内障の有病率は 1.70%²⁸⁾、中国では 1.2%²⁹⁾で、日本の統計より低い。中国、台湾の統計では圧倒的に閉塞隅角緑内障の占める割合が高い³⁰⁾³¹⁾。

3) 年齢と眼圧

日本全国 7 地区共同疫学調査での正常者の年齢別眼圧値は、加齢とともに低下している(図 3)。1988、1989 年山梨県玉穂町での疫学調査で正常と診断された 215 名の対象者が 10 年後に眼圧測定検査を受け、1988~1989 年の眼圧値 13.88 ± 3.04 mmHg が 13.16 ± 2.75 mmHg と低下していた ($p < 0.001$) (図 4)。日本人では longitudi-

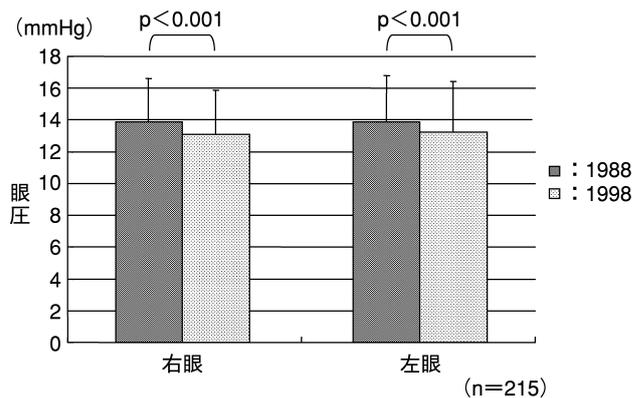


図 4 同一健康人の 10 年間の眼圧変化。

左右眼共 1988 年に比べ 1998 年は眼圧が低下している。

nal な調査でも、また cross sectional な調査でも正常人の眼圧値は低下していて、特に男性でこの傾向は顕著である。欧米人では反対に眼圧値は加齢に従って上昇する傾向があり、欧米人では高眼圧症が加齢とともに増加する³²⁾。一方、日本人では低下していて、正常眼圧緑内障の有病率が加齢とともに上昇することと一致している²⁷⁾。多治見疫学調査でも年齢とともに眼圧は低下する傾向がみられている。

4) 角膜厚と眼圧

Goldmann 眼圧計は角膜厚が $520 \mu\text{m}$ の時に最も適正な値で計測される³³⁾。角膜厚変化による補正值として $50 \mu\text{m}$ ごとに 2.5 mmHg、 $70 \mu\text{m}$ で 5.0 mmHg、 $10 \mu\text{m}$ で 0.8 mmHg の補正することで真の眼圧値に近似する。文献上の角膜厚の記載をすべて集めて、コーカシアンと日本人の間で比較したものが図 5 である。様々な方法で計測されているが、日本人の角膜厚は欧米人と比較して薄い。エスキモーが最も角膜厚が薄く、アメリカ在住の黒人が最も厚い。日本人の角膜厚は年齢とともに薄くなる傾向がある(表 14)。したがって、日本人の眼圧は低めに Goldmann 眼圧計で記録され、正常眼圧緑内障の有病率が高くなる。高眼圧症では角膜厚は厚く、正常眼圧緑内障群では薄い^{34)~37)}。多治見疫学調査では全員の角膜厚が計測されているので、その結果が待たれる。

5) 近視と眼圧

近視と緑内障の関係は古くから議論されている。乳頭耳側の網脈絡膜萎縮は乳頭周囲網脈絡膜萎縮 (PPA) と呼ばれ、正常眼圧緑内障に高頻度に観察され、視神経微小循環障害によるとされている。近視が強いと下半分乳頭黄斑部視野が障害されやすい。その原因として、近視によって不均等に伸展されたコラーゲン線維や細胞外器質が眼圧に対し脆弱になり、視神経線維の軸索輸送が侵されることが原因とされている。

近視の頻度が日本、中国、韓国、台湾でコーカシアンより高いことは様々な疫学調査で証明されている³⁹⁾。しかし、緑内障との関係について統計的に解析したもの

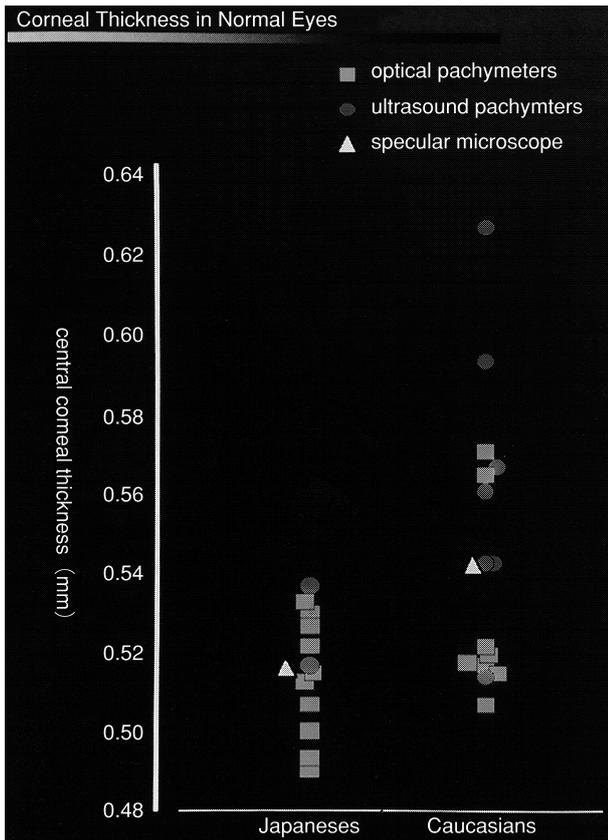


図 5 正常者の角膜厚，日本人とコーカシアンとの比較。

四角は optical pachymeter，丸は ultrasound pachymeter，三角は specular microscope で測定した文献上の値である。日本人の角膜厚はコーカシアンに比較し薄い傾向あり。

は少ない^{40)~44)}。近視は緑内障進行の危険因子の一つとされている。

III 緑内障予防

緑内障患者は多治見緑内障疫学調査によると 40 歳以上の有病率 5.8% で，40 歳以上の人口 5,500 万人から推定すると，約 300 万人が罹患していることになる。約 13,000 人の眼科医全員がこれらの緑内障患者の診療に当たるとして，年間 200~300 人の緑内障患者を一人の眼科医が診ることになる。また，緑内障専門医を日本緑内障学会に属している眼科医とすると，約 1,000 人であり，2,000~3,000 人の緑内障患者を年間診察に当たらねばならない。さらに，緑内障専門医を 100 人の日本緑内障学会評議員とすると，20,000~30,000 人を診ることになり，不可能といえる。緑内障専門医の分布に偏りがあり，どうしても都市部に集中している。したがって，緑内障診療に地域格差を生ずることになる。また，医療経済の面から緑内障医療費を算出してみると，約 2,000 億円が緑内障だけで使用されている。医療費の膨張が問題にされている中で，緑内障患者診療の効率的診

表 14 角膜厚と人種差

| | | |
|-------|---|-----------|
| エスキモー | 男 | 518±32 μm |
| | 女 | 529±29 |
| 白人 | | 558±36 |
| 黒人 | | 535±40 |
| 日本人 | | 515±30 |

表 15 緑内障の予防

- I. 第一次予防
 - 発症予防—遺伝子診断
 - 生活環境の改善
 - 医師の教育，啓蒙
- II. 第二次予防 早期発見，早期治療
- III. 第三次予防 進行予防，神経保護，リハビリテーション

表 16 緑内障の原因遺伝子

- MYOCILIN/TIGR 若年発症型開放隅角緑内障
- CYP1B1 先天緑内障
- OPTN 家族性正常眼圧緑内障

療方法，システムの確立が望まれている。

緑内障はこれからの高齢社会の中でますます増加することが予想される上，早期発見，早期治療が期待される疾患であり，現在の眼科専門医数，医療経済の面からも，いわゆる生活習慣病と同様，発症予防に心がける必要がある。

疾患の予防には，一般的に第一次予防，第二次予防，第三次予防が考えられる。また，約 300 万人の緑内障患者を高い診療レベルで，効率的に診療するには病連携，病診連携を図るとともに，新しい緑内障診療体制の構築が必要と考えられる(表 15)。

1. 第一次予防

緑内障は遺伝要因，加齢要因，環境要因が相互に関連し合って発症すると考えられる(図 6)。第一次予防はこれらの要因を解明し発症前に緑内障発症に関わる因子を取り除くことにある。遺伝要因については，緑内障の遺伝子レベルでの研究が世界的に活発に行われており，新しい知見が明らかにされ，これらの情報を基にして緑内障診断，治療への応用が模索されている^{45)~53)}。

発症前の緑内障診断として若年発症型緑内障については MYOCILIN/TIGR 遺伝子異常，先天緑内障の CYP1B1 遺伝子異常，成人発症型緑内障については OPTINEURIN 遺伝子異常の調査が行われている(表 16)。欧米での緑内障原因遺伝子異常と報告された塩基配列異常は本邦での緑内障患者調査では MYOCILIN/TIGR 遺伝子異常，OPTINEURIN 遺伝子異常，ともに有意な異常ではなかった^{50)~54)}(表 17, 18)。

緑内障遺伝子診断は他の疾患の遺伝子診断と同様，

表 17 日本人緑内障と MYOC 遺伝子異常

| エクソン | 塩基置換 | 変位頻度(変位症例数/全症例数) | | |
|------|----------|------------------|--------|---------|
| | | NTG | POAG | control |
| 1 | 136 C>T | 1/114 | 0/119 | 0/100 |
| 2 | 624 C>G | 4/114 | 3/119 | 1/100 |
| 1 | 227 G>A | 4/114 | 10/119 | 6/100 |
| 3 | 1464 C>T | 0/114 | 1/119 | 2/100 |

日本人において MYOC は有意な原因遺伝子ではない

表 18 日本人緑内障と OPTN 遺伝子異常

| エクソン | 塩基置換 | 変位頻度(変位症例数/全症例数) | | | |
|------|---------------|------------------|--------|--------|---------|
| | | OAG | POAG | NTG | control |
| 4 | 458 G>A | 0/313 | 0/165 | 0/148 | 0/196 |
| 6 | 691_692 insAG | 0/313 | 0/165 | 0/148 | 0/196 |
| 16 | 1944 G>A | 20/313 | 9/165 | 11/148 | 10/196 |
| 5 | 603 T>A | 51/313 | 22/165 | 29/148 | 27/196 |

日本人において OPTN は有意な原因遺伝子ではない

- 1) 発症前診断が可能となり、早期加療が可能となる
- 2) 遺伝子検査による緑内障分類の可能性、
- 3) 予後診断、予後判定が可能、
- 4) 遺伝子検査による治療方針の決定、
- 5) 遺伝子治療の可能性、等が挙げられる。

一方遺伝子診断の不利な点として、1) 倫理面で不当な差別、排除を受ける可能性、2) 遺伝子異常が確定した場合のカウンセリングシステムが不備、3) 偽陰性症例の見落とし、4) 環境要因への配慮に欠ける、5) 検査費用が高価である、といった点が挙げられる。現状では遺伝子診断で判定できるのは全緑内障患者の数%といわれており、日本人の検討では有効な遺伝子はないが、人ゲノムの解明がなされたことにより、新しい緑内障原因遺伝子の解明も将来進むものと考えられるし、恐らく緑内障は幾つかの遺伝子異常の組み合わせで発生することも推定される。また、緑内障遺伝子診断の進歩により緑内障の分類も、ホジキン病で知られているように遺伝子異常でなされるようになると推定され、緑内障治療も遺伝子診断に則ってそれぞれの患者さんに合った方法、薬剤が選択されるようになる。水晶体の加齢による膨化に伴う閉塞隅角緑内障の発症では予防的にレーザー虹彩切開術を施行するか、水晶体摘出を考慮に入れる必要がある。

環境要因として、生活習慣病といわれている糖尿病、高血圧、動脈硬化でも進行すると網膜循環不全により、網膜症を発症して、二次的に血管新生緑内障、続発緑内障が惹起される。この中にはステロイド緑内障、外傷によって惹起された緑内障も含まれる。生活習慣病は加齢とともに増加する、したがって、このような生活習慣病の発症を避けるように、眼科医、他科の医師の教育が必

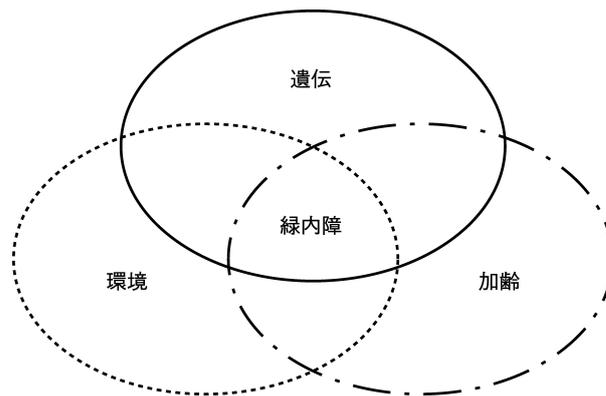


図 6 緑内障の要因。

遺伝、環境、加齢の三要因が関連して緑内障は発症する。

要である。すでに緑内障学会から出版されたが、緑内障診療ガイドラインの作成、緑内障危険因子に関する知識、対応方法の徹底など、緑内障診療レベルの向上に努めなくてはならない。全身合併症に関わる環境要因を取り除くには、眼科医の能力に限界があり、他科医師の協力、連携が重要である。医師は積極的に検診に参加することが求められるし、一般の人々に絶えず機会あるごとに緑内障の啓蒙をしなくてはならない。第一次予防の成功は、その社会の成熟度に関連している。高度医療先進国として認知されている日本において緑内障一次予防が不十分であるとの謗りを受けないためにも、我々眼科医が一層の努力をする必要がる。

2. 第二次予防

緑内障の第二次予防は、残念ながら発症してしまった緑内障患者の早期発見である。本邦に 300 万人の緑内障患者がいるとされているが、その中で、診断もされず、未治療の者が 70~90% を占めているとされていて、これらの未診断、未治療患者をできるだけ早期に発見して、病期の初期のうちに治療につかせることが必要である。それには、感度、特異度の高い、簡便、安全で、安価な緑内障スクリーニングシステムの構築が待たれる。緑内障の診断は、眼圧測定、視野測定、眼底検査、隅角検査、細隙灯検査などで総合的に判定される。

眼圧は測定器具による差、日内変動、季節変動、体位変動がみられ緑内障診断の指標としては信頼性が低い。また、正常眼圧値の設定をどこに設定するかで、感度、特異度が大きく影響される。視野測定は自覚検査であり、測定機種による相違もある上、3 回以上行われれば信頼性は高くなるが、スクリーニング検査では、初めての、1 回の検査で判定される。また、ごく初期の緑内障は見逃されやすい。したがって、二次検診での測定は意義があるが、一次検診としては信頼性が低い。

視野検査としては余剰性の少ない My 細胞をとらえる frequency doubling technology によるスクリーニン

表 19 緑内障検診シミュレーションモデル

| |
|-----------------------|
| 1. 対象疾患は POAG, NTG |
| 2. 40 歳 成人 100 人 生涯受診 |
| 3. 検診, 精密検査の受診率は 100% |
| 4. 方法: NTG, 無散瞳眼底カメラ |
| 5. 緑内障を検出する感度, 特異度 |
| 他科医 感度 40% 特異度 95% |
| 眼科医 感度 90% 特異度 98% |

表 20 緑内障検診シミュレーションモデル

| プログラム | 対象者 | 検診間隔 | 判定者 |
|------------|-----|-------|-----|
| 1. 現状他科 | 10% | 毎年 | 他科医 |
| 2. 現状眼科 | 10% | 毎年 | 眼科医 |
| 3. 全員他科 | 全員 | 毎年 | 他科医 |
| 4. 全員眼科 | 全員 | 毎年 | 眼科医 |
| 5. 2 年毎眼科 | 全員 | 2 年毎 | 眼科医 |
| 6. 5 年毎眼科 | 全員 | 5 年毎 | 眼科医 |
| 7. 10 年毎眼科 | 全員 | 10 年毎 | 眼科医 |

グが感度も, 特異度も高い。将来, 多局所視覚誘発電位 (VEP) などを利用して, 他覚的測定が可能になることが望まれる。

眼底検査が現状では他覚的検査として最善であり, いままでの疫学調査でも, ドックでの緑内障発見率でも優れている¹¹⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾。緑内障の神経線維層の変化を記録するのに scanning laser polarimetry (SLP), optical coherence tomography (OCT) があるが, OCT の方がより優れているといつてよい。

緑内障の早期発見について, 開放隅角緑内障, 閉塞隅角緑内障に分けて述べてみたい。

1) 開放隅角緑内障

慢性に自覚症状がなく進行する開放隅角緑内障は, 現在, 国, 地方でも緑内障を含む成人眼疾患の検診は行われておらず, 老人保健法による基本健康診査に含まれる眼底検査は循環器検診の一部として, しかもオプションで片眼だけの眼底撮影だけで, 主として高血圧, 糖尿病の所見の有無を内科医が判定しているのが現状である。成人病検診の受診率は約 41% といわれているが, 成人病検診に眼疾患も含まれるようにすると同時に, 眼科医が無散瞳カメラもしくは立体撮影眼底カメラで記録された眼底写真を用いて判定することが緑内障の早期発見に役立つ。また, 地域自治体による健康検診, 職場での定期身体検査の中で緑内障検査が行われるよう行政に働きかけるのが望ましい。

失明予防, 視機能維持, 費用対効果の面でどのような検診システムが良いかを教室の細田が開放隅角緑内障の自然史, 検診の間隔, 眼科医によるか, 内科医による

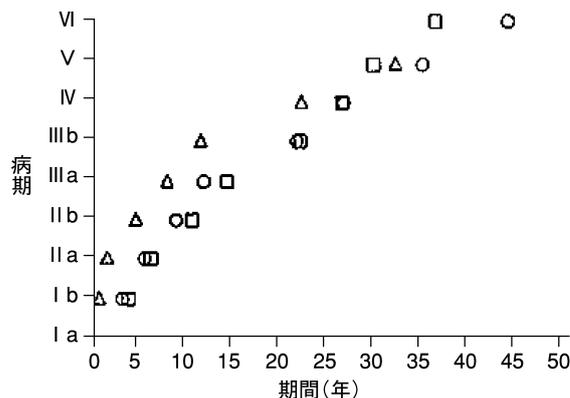


図 7 湖崎分類に緑内障進行様式。

丸は原発開放隅角緑内障, 四角は原発閉塞隅角緑内障, 三角は正常眼圧緑内障で, 湖崎分類で Ia から VI までになるのに要する時間を表している。

か, 検診費用の見積りなどの仮定からシミュレーションした⁵⁷⁾⁵⁸⁾。

40 歳成人 100 人について対象疾患を正常眼圧緑内障, 原発開放隅角緑内障として 7 つの条件のもとに算出した。すなわち, 100 人全員が現状の診療体制で検診し, 異常と判定された者の 10% が眼科を受診した場合, もしくは異常と判定された者の 10% が他科受診した場合, もしくは毎年あるいは 2, 5, 10 年間隔で眼科医が検診した場合の 7 つである (表 19, 20)。

検診, 診療は対象者が死亡するまで行い, 検診受診率, 精密検査受診率は 100% と仮定し, 検診は空気眼圧計による眼圧測定と無散瞳カメラによる眼底撮影を行い, 眼科医による緑内障検出の感度, 特異度をそれぞれ 90, 98%, 他科医による検出度を 40, 95% と設定した。

緑内障検診の費用効率を算出するための基礎データとして, 治療中患者の病期進行様式シミュレーションである。全国 11 施設の協力を得て治療中の緑内障患者の自然史を湖崎分類に従って推定したものである。早期発見例は初期から末期 (失明) に至るまでに原発開放隅角緑内障で 41.4 年, 正常眼圧緑内障で 50.2 年, 検診を受けずに自分で自覚症状が出てから受診した場合, 中期から末期に至るまでの期間は原発開放隅角緑内障で 23.4 年, 正常眼圧緑内障で 31.4 年として緑内障治療の直接, 間接費用を計算した (図 7)。

検診費用については 1 人当たり 2,000 円, 精密検査費用を診療報酬明細から 11,200 円として, 緑内障による視機能障害から生ずる逸失利益 (視機能障害により生産性が低下する) を, 失明者数に通常労働者の平均年間賃金に労働力比率を掛け, それに失明による賃金損失率を乗じて計算した (表 21)。

各プログラムにおいてかかる費用を検診費用, 治療費用, 間接費用の総額で比較してみると, 毎年他科, あるいは眼科検診をするのが, 検診費用も, 治療費用も最もかかる。現状のままの眼科, 他科受診であれば, 約 10%

表 21 検診費用・逸失利益

| |
|------------------------------------|
| 検診費用：1 人当たり 2,000 円 |
| 精密検査費用：1 人当たり 11,200 円 |
| 失明による逸失利益： |
| 失明者数×通常労働者の平均年間賃金×労働力比率×失明による賃金損失率 |

しか受診していないので、多くの未受診者が失明することとなり、逸失利益、間接費用(教育費、リハビリテーション費)が大きくなる。

費用が最小で済むのは、5 年毎、10 年毎に眼科検診を実施するのが良い。

7 条件の検診プログラムを実施した時、それぞれで、緑内障自然史、眼科医、他科医の検診の感度、特異度を考慮に入れ、その上に、それぞれのプログラムで年間何人失明するかを、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障について計算したものが図 8 である。当然ではあるが、毎年眼科医が検診するのが最も失明者が少なく、続いて、2 年毎、5 年毎、10 年毎に眼科医のもとで検診するのが、緑内障患者の視機能保持に最善である。現状の診療体制のままで 10% の者が他科医を受診した場合が失明者が最も多くなる。そこで、それぞれのプログラムを実施した場合の費用便益を、検診開始年齢を 40、50、60、70 歳として計算したのが図 9 である。比較のために、全く検診や、治療を受けない場合、検診を行わず、医療機関による検診、治療のみを行った場合も示したが、結果として、40 代から検診をスタートして、5 年毎に眼科医が検診するのが、費用の面からも、視機能維持の面からも最善である⁵⁷⁾⁵⁸⁾。

2) 閉塞隅角緑内障

1988、1989 年の全国共同疫学調査では van Herick 法により一次検査で判定し⁵⁹⁾、二次検診で隅角鏡検査が実施されているが、原発閉塞隅角緑内障の有病率は 0.34% で推定患者数は約 20 万人となる。2000、2001 年の多治見疫学調査では一次検診から隅角鏡検査が行われ、診断基準は少なくとも 1 眼で Shaffer 分類 2 度以下の狭隅角で、緑内障性視神経萎縮の存在、22 mmHg 以上の眼圧、周辺虹彩前癒着の存在、緑内障発作の既往のあるもの、とした。有病率は 1.12% で、推定患者数は約 70 万人で全国共同疫学調査の 3.5 倍と推定される。女性の有病率は男性の約 2 倍で、加齢とともに有病率は上昇する。原発閉塞隅角緑内障は東南アジアなど医療体制が十分に充実していない発展途上国に多くみられ、緑内障による視機能障害の中で、大きな比重を占めている。特に、世界一の人口を抱える中国では原発閉塞隅角緑内障患者は 3,000 万人で、900 万人は隅角部に虹彩前癒着を生じていて、年間 50 万人が失明しているとされている^{28)~30)}。原発閉塞隅角緑内障はレーザー虹彩切開術でほとんどのケースは一生緑内障から開放される。し

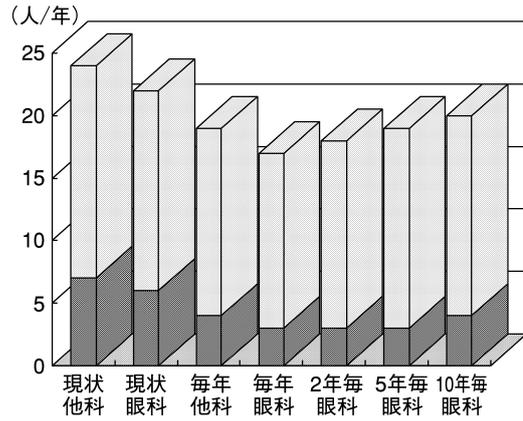


図 8 各プログラムでの年間の失明者数。

白い部分(□)が正常眼圧緑内障、黒い部分(■)が原発開放隅角緑内障、毎年眼科医が診察するのが失明者は最も少ない。現状のままで他科医で診察を受けた場合失明者が最も多い。

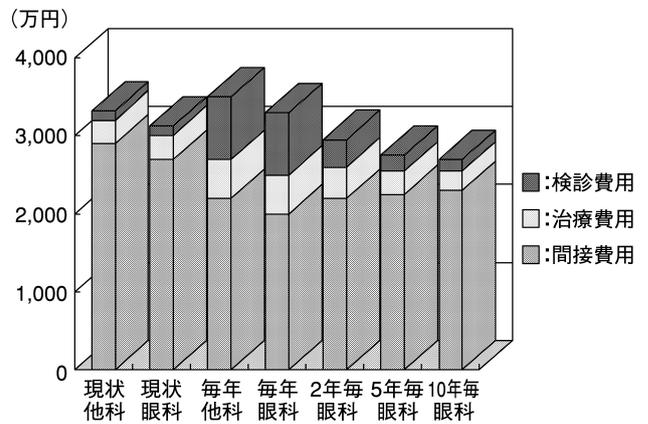


図 9 各プログラムにかかる費用。

5 年、10 年ごとに眼科医が診るのが費用は一番少なくて済む。

たがって、費用対効果の面から第二次予防、第一次予防の対象疾患として最も相応しい疾患といえる。閉塞隅角緑内障患者もしくは発作の危険のある患者を早期に検出するには、簡便で、正確、かつ安全に前房隅角を測定し判定するシステムの構築が必要である。経済的側面を考慮した場合、医師以外の検者でも測定、判定できる装置が理想である。

3) 簡易式前房隅角評価計の考案

本装置の全体像が図 10 である。本装置では細隙光を外側 60 度から照射しながら、角膜中央から輪部に向かってスキャンさせる。この時の前房の状態を連続撮影し、その像から前房深度、隅角形状を測定する。測定に要する時間は 0.5 秒で瞬時に解析結果は表示される。医師以外の検者にも容易に取り扱え、非接触で測定でき、光源は通常の細隙灯と同様で、安全性も高く、価格も安価で、携帯性も備える。

実際に撮影されたデータは図 11 である。グラフの横

簡易式隅角評価計

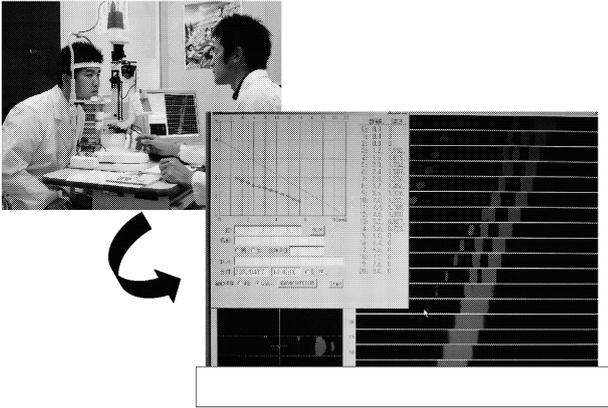


図 10 簡易式隅角評価計測器。器械の全体像と実際に測定された前房のディスプレイ。

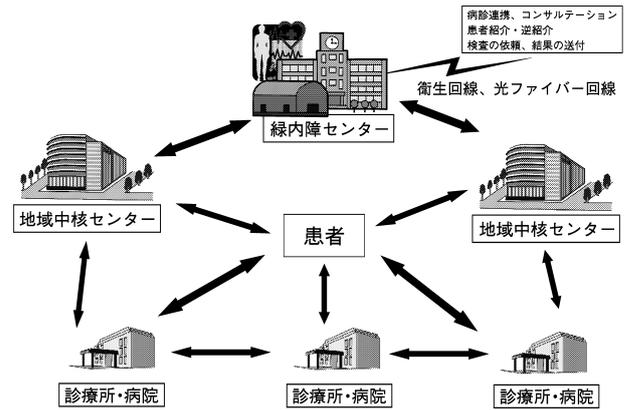


図 12 緑内障ネットワーク。患者を中心に中央の緑内障センター，地域の中核センターが設立される。患者は地域中核センターに登録する。

簡易式隅角評価計
—プラトーアイリスと広隅角、狭隅角眼—

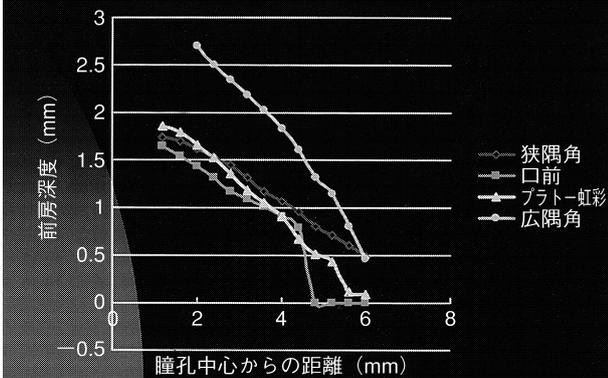


図 11 簡易式隅角評価計による実測値。丸は広隅角眼，四角はレーザー虹彩切開術(LD)前の狭隅角眼，三角はプラトー虹彩眼。

軸は瞳孔中心から周辺への距離，縦軸は前房深度を示している。なお，この前房深度は測定理論上，絶対深度ではない。グラフの最上段の丸印線は Shaffer 分類で 4 度の広隅角眼の解析像である。次の丸印は Shaffer 分類 2 度の狭隅角眼である。四角印はレーザー虹彩切開術の施行前後のグラフである。三角印はプラトー虹彩を示している。本装置の感度，特異度はそれぞれ 93，100% である。現在多くの症例を解析し，閉塞隅角緑内障を発症する危険度の高い患者を発症前に医師以外の検者によってスクリーニングすることが十分可能であることが証明されている。今後，このようなスクリーニング機器を検診で用いることで多くの閉塞隅角緑内障患者が発作前に検出されることが期待される。有病率が高い中国をはじめ東南アジアの人々にとって大変な福音となる。

4) 緑内障診療ネットワーク

全国共同疫学調査によると緑内障患者の 70% が¹¹⁾，また多治見疫学調査では 90% の者が未受診であり，推定緑内障患者は全国で，300 万人から 400 万人であり，

表 22 緑内障ネットワークの
理念と課題

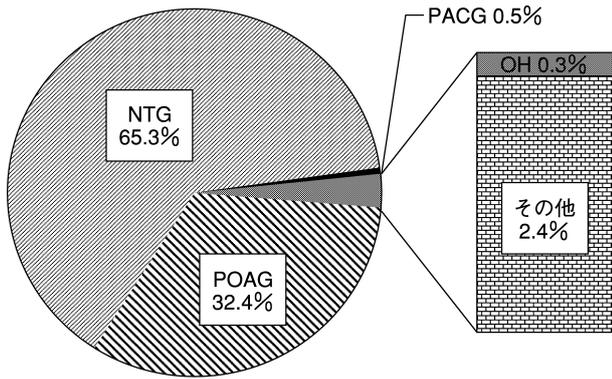
| |
|-----------------|
| 非営利団体による運営 |
| 患者情報に関する秘匿性の確保 |
| 特定の施設，大学に偏らない構成 |
| 第三者機関による査察 |
| 情報開示と公正性の確保 |

これら多くの患者が全国何処でも，同一で高い医療水準の緑内障診療を受けることはすでに前述したように，外来診療が飽和状態に近い現時点では困難と考えられる。そこで，このような状況に対応するために，全国規模の緑内障診療ネットワークを立ち上げることを提案したい。

図 12 はネットワークの概略図を示したものである。全体の統括は緑内障ネットワークセンターが行い，その下部組織として，全国に幾つかの地域中核センターを設置する。その地域の診療所，病院はそれぞれの地域センターに所属する，これら上位センター組織には緑内障専門医から成る医療専門医が配置される。

患者が診療所，病院で緑内障，高眼圧症と診断されるとそのデータは自動的に地域中核緑内障センターに登録され，さらに中央の緑内障センターに登録され患者情報の管理運営に当たることになる。このデータは患者さんがどこに行っても衛星回線，光ファイバー回線で迅速に引き出される。患者さんは疑問があった時，地域中核センターへ質問することができるし，地域中核センターで回答できない時には，緑内障ネットワークセンターが対応する。緑内障ネットワークセンターは緑内障情報の更新，地域中核センターの管理運営を行い，地域間格差や不適切な治療の是正，不要な診療，治療の整理が可能で，医療経済面での改善にも貢献できる。

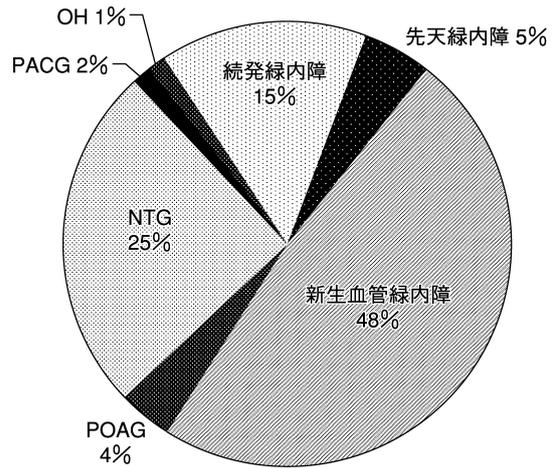
将来，診療所，病院で施行できないような高度先進医療検査は地域中核センターで請け負って施行することも



対象：全国眼科専門医研修認定病院1237施設

図 13 全国緑内障アンケート調査。

外来での最も多い病型は NTG，次は POAG であった。



対象：全国眼科専門医研修認定病院1237施設

図 14 全国緑内障アンケート調査。

最も苦慮する病型は新生血管緑内障が 49%，NTG が 25% である。

可能になる。

このような緑内障ネットワークを運営するには、① 非営利団体が患者の利益を最優先に運営する。② 患者情報の秘匿を徹底すること、③ 特定の施設、大学による偏った運営をしないこと、④ 第三者機関による査察、評価を行い情報開示と公平性の維持に努める、などの条件が厳格に守られねばならない。

以上、緑内障の第二次予防は技術的には非常に進歩してきたが、費用効率を高めて社会に受け入れられる検診診療システムをいかに構築するかが大きな課題である。

IV 第三次予防

緑内障の第三次予防は発症した緑内障の進行を遅らせ、視機能を保持させるための治療を行うことである。この中には、視機能が低下した患者へのリハビリテーションも含まれている。リハビリテーションについては、もっと眼科医が関わらねばならない。

眼圧以外の視野進行の危険因子として、緑内障の家族歴、近視、乳頭出血、乳頭周囲網脈絡膜萎縮、全身血圧、皮膚寒冷負荷試験陽性、自己免疫異常、などが挙げられる^{60)~63)}。

現時点では発症した緑内障が進行する要因となる、危険因子の最たるものは眼圧であり、患者の視機能を低下させない健常眼圧値を年齢、病期、視野変化、眼底変化、全身状態などから勘案し、それ以下に保つことが最善の治療と考えられる。正常眼圧緑内障ではもともと眼圧が正常眼圧値以下であり、眼圧を 15 mmHg 以下の low teens に保っていてもなおかつ進行するケースがあり、眼圧以外の緑内障要因を考えざるを得ない。

緑内障治療薬は眼圧下降機序から房水流出促進薬と房水産生抑制薬の 2 つに大別され、両者に属する薬剤の組み合わせで降圧が図られる。また、手術も房水流出促進に働く方法と、房水産生抑制に働く方法があるが、いずれも房水流出改善に働く方法がより生理的な状態に近く

望ましい。

1. 正常眼圧緑内障について

正常眼圧緑内障の 40 歳以上の有病率は、全国共同緑内障疫学調査では 2.04%，多治見調査では 3.60% で、それぞれ開放隅角緑内障に対し 77，92% を占め、予想以上に高率であることが判明した¹¹⁾。このような疫学調査の結果が実際の臨床の現場でも一致しているかどうか確認する目的で、全国 1,273 の日本眼科学会専門医研修指定病院を対象として、アンケート調査を行った。有効回答数は 752 施設、有効回答率は 61% であった。緑内障外来診療で最も扱うことの多い症例はという質問に対し、正常眼圧緑内障は全体の 65.3% の施設において最も多いと回答され、続いて原発開放隅角緑内障で 32.4% であった。日常診療で最も治療を困難と感ずる症例はという質問に対しては、血管新生緑内障が全体の 48% を占め、トップに位置し、次いで正常眼圧緑内障が 25% で 2 位を占めていた(図 13, 14)。

正常眼圧緑内障患者に日常診療においても遭遇することが多く、診療に苦慮する症例が正常眼圧緑内障に多いことが明らかとなった。

正常眼圧緑内障で常に問題とされる点は、① 日本人の有病率が高い要因は、② 原発開放隅角緑内障との鑑別は、③ 進行、非進行の鑑別は、④ 治療はどうするか、といった点にある。

日本人に正常眼圧緑内障の有病率の高い理由として、前述したように、① 日本人の正常眼圧値が欧米人の値より低いこと、② 日本人の正常眼圧値は加齢とともに低下すること、③ 日本人の角膜厚が薄い傾向があること、④ 日本人に近視が多いこと、などが挙げられる。

原発開放隅角緑内障との鑑別では眼圧値以外にはっきりと分類できる物差しはない。しかし、全身所見、局所

表 23 NTG の特徴

| 全身的 |
|--------|
| 家族歴 |
| 循環系異常 |
| 偏頭痛 |
| 手指寒冷試験 |
| 血圧変化 |
| 自己免疫異常 |
| 遺伝子異常 |

表 24

| 局所的 |
|------------|
| 大きい乳頭 |
| 大きな浅い陥凹 |
| 局所的辺縁の狭細化 |
| 乳頭ピット |
| 乳頭周囲網脈絡膜萎縮 |
| 乳頭出血 |
| 乳頭表面蛍光漏出 |
| 局所的視神経線維欠損 |

所見として正常眼圧緑内障では以下の点が高頻度に観察されるという。全身所見としては、① 家族歴がしばしばみられること、② 血液循環異常がみられること、③ 偏頭痛の訴えがあること、④ 手指寒冷試験陽性者が多いこと、⑤ 自己免疫異常を伴うこと、⑥ 遺伝子異常があること、などである(表 23)。また、局所所見としては、① 眼圧が低いこと、② 乳頭が大きいこと、③ 陥凹が大きいこと、④ 乳頭出血がしばしば観察されること、⑤ 乳頭周囲網脈絡膜萎縮がみられること、⑥ 局所的乳頭辺縁狭細化がみられること、⑦ 乳頭ピットの存在、⑧ 局所的視神経線維欠損、⑨ 乳頭面上からの蛍光色素漏出がみられること、⑩ 角膜厚が薄いこと、⑪ 近視の者が多いこと、⑫ 視野障害が固視点に近く、急峻であること、などが挙げられているが確定的なものはない(表 24)。また、以上のような所見を勘案して、正常眼圧緑内障の発症危険因子として、局所循環障害、乳頭部構造の脆弱性、視神経軸索または神経節細胞の脆弱性、自己免疫異常の関与などが提唱されているが、いずれも仮説の域を出ていない。

正常眼圧緑内障の症状が進行するかどうかはある程度の期間、経過を観察するしかない。その際進行の有無の判定を正確に行うには、その基礎となる、眼底乳頭、視神経線維欠損、視野異常を再現性のある形で記録しておくことが重要である。

2. 眼圧下降療法

緑内障は、従来、診断も治療も眼圧を中心に進められてきた。ところが、眼圧が正常範囲にある正常眼圧緑内障が予想外に多いことが判明し眼圧の緑内障診断、治療の上での重みが失われつつある。しかし、開放隅角緑内障に対する治療効果で科学的に証明されたものは現時点

表 25 正常眼圧緑内障(CNTGS)⁶⁵⁾

| 5年間観察(N=145) | |
|--------------|-------|
| 視野変化進行度 | |
| 無治療群 | 26.8% |
| 治療群 | 12.1% |
| 生存率 | |
| 無治療群 | 40% |
| 治療群 | 80% |

では眼圧下降しかない。しかし、正常眼圧緑内障の中には進行しないケースが50%位を占め、眼圧をlow teens に下げても、進行するケースがみられ、眼圧以外の障害因子も考えられている。

Evidence based medicine (EBM) に則った緑内障治療として、Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (CNTGS)⁶⁵⁾が挙げられる。これは、正常眼圧緑内障患者を2群に分け、1群は手術で眼圧値を30%以下に降圧させ、1群は無治療で、5年間にわたって観察したデータである。眼圧下降療法を受けた患者は有意に緑内障の進行を抑制しているが、眼圧下降療法を受けた患者のかかりの症例で白内障の進行などにより視機能低下を来していることも事実である⁶⁴⁾⁶⁵⁾(表 25)。

米国のAdvanced Glaucoma Interventional Study (AGIS)によると、平均眼圧を経過中、12.6 mmHgに維持した場合、視野障害は進行しないが、平均眼圧14 mmHgでは徐々に進行した。このことは、開放隅角緑内障の進行には眼圧が重要な要因となっている⁶⁶⁾。

現時点ではまず患者さんの年齢、病期、全身状態、コンプライアンス、危険因子を考慮して薬物療法か手術療法か決定される。その際、薬物療法では薬物の副作用を、手術療法では手術の合併症を念頭に置いて決定する。

3. 微小循環の影響

視神経乳頭の微小循環障害が緑内障視神経障害、あるいは網膜神経節細胞のアポトーシスを招くことは、実験的緑内障動物眼で証明されている。また、正常眼圧緑内障の成因に微小循環障害が関与しているのではないかと考えられる。虚血は視神経乳頭周囲での血管攣縮、眼動脈圧低下、眼圧上昇、眼還流量の低下によって起こる^{67)~70)}。現在、議論はあるが、緑内障では硝子体中のグルタミン酸が増加していると報告⁷¹⁾されている。長期にわたる慢性の虚血状態により、徐々にグルタミン酸が硝子体中に蓄積して、神経節細胞やアマクリン細胞を傷害する。虚血により細胞内ATPが減少し脱分極が起こり、細胞外カルシウムが細胞内に流入する。それと同時に、細胞内カルシウム濃度維持に働くべきCaポンプやCa-Na交換系が働かなくなり、細胞内Ca濃度が上昇して、神経伝達物質、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸

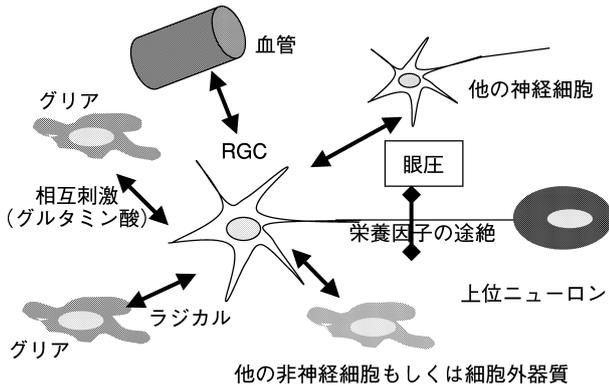


図 15 緑内障性障害の発症機序。
眼圧、血管、グリアとの関連。

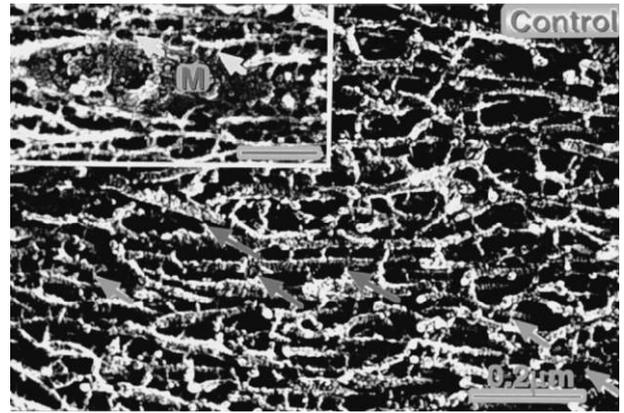


図 17 正常モルモット眼神経軸索の迅速凍結ディープエッチング像。
マイクロチューブル、神経フィラメントと架橋蛋白が観察される(矢印)。M：ミトコンドリア

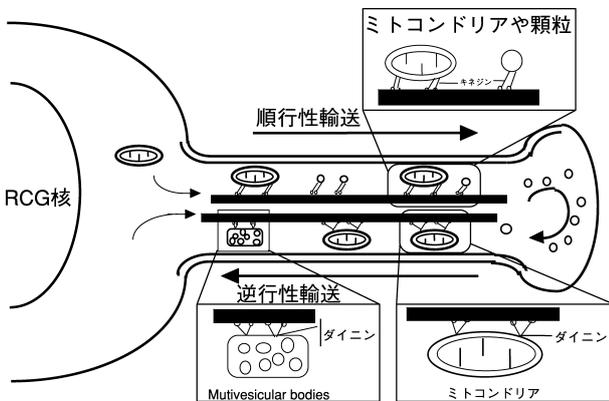


図 16 軸索流と細胞骨格。

順行性輸送、逆行性輸送がありそれぞれにキネジン、ダイニン、ミトコンドリアが関係している。

が細胞外へ放出される。グルタミン酸型受容体には NMDA 受容体(代謝調節型受容体)と Kainate/AMPA 受容体(イオンチャンネル型受容体)があり、細胞外へ放出されたグルタミン酸は両受容体を活性化して Ca チャンネルを開口して細胞内へ Ca, Na, Cl イオンを過剰に流入させ脱分極を起こす。その結果として、電位依存性 Ca チャンネルも開口して Ca がさらに流入してフォスフォリパーゼ A2 やプロテインキナーゼを活性化して、あるいは NO 合成酵素を刺激して NO ラジカルを増加させて神経節細胞、アマクリン細胞の細胞死が誘導される⁷²⁾⁷³⁾(図 15)。

高眼圧虚血一再現流動動物実験モデルで NMDA 受容体遮断と NO 合成酵素抑制によって網膜神経節細胞障害を軽減する。網膜神経節細胞のアポトーシスに至る経路を改善する薬剤は神経保護に働く可能性があると考えられており、世界中の研究施設で検討中である。

視神経乳頭の微小循環低下を人眼で確認するには非侵襲的な測定法でなくてはならない。

血流量の測定が血流速度測定より望ましい。細い血管では血流速度は速くなるし、組織への栄養補給は血流量

で決まる。また、患者間での比較には血流の絶対値が必要である。

非侵襲的血流測定法としては、①レーザードップラ法、②レーザースペックル法、③超音波カラードップラ法、④色素希釈法、⑤白血球移動速度測定法^{74)~80)}などがあるがいずれも一長一短で、より信頼性、再現性の高い方法が開発されることが望まれる。

4. 神経保護薬の開発

1) 軸索流障害

緑内障は網膜神経節細胞の軸索流障害によるアポトーシスが惹起され、緑内障視神経萎縮を生ずる疾患群として定義することができる⁸¹⁾。したがって、網膜神経節細胞にアポトーシスを生じさせない薬剤、あるいはアポトーシスに対して抵抗性を備えることができる薬剤、神経保護薬の開発が期待されている⁸²⁾⁸³⁾。

網膜神経節細胞の軸索輸送には、順行性、逆行性輸送、早い輸送、遅い輸送がある。それにはニューロフィラメントやキネジン、ダイニン、微小管、マイクロチューブルス、関連蛋白(microtubules associated proteins, MAP)といった架橋蛋白、ミトコンドリアが関係している⁸⁴⁾(図 16)。正常モルモットのこのような構成蛋白について、新しい分子生物組織学的手法であるクイックフリーズディープエッチング法で観察した電子顕微鏡写真が図 17 である。

図 18 は眼圧上昇眼で、大小様々な空胞が増加し、架橋蛋白が消失している。また、対照眼と眼圧上昇眼において架橋の数を比較すると、空胞物質、ミトコンドリアが増加し、明らかに架橋蛋白の数が減少している⁸⁵⁾。さらに、架橋蛋白である微小管関連蛋白 MAP 1 を免疫組織化学的方法で染色し、対照眼と眼圧上昇眼で比較すると眼圧上昇眼で染色性が低下している⁸⁶⁾⁸⁷⁾(図 19)。このような架橋形成の低下が軸索輸送の障害の一因となっていると思われる。

Ca 流入によるアポトーシスを説明する因子の一つに一酸化窒素(NO)が挙げられる。NO は NO 合成酵素が大量に放出されると、過剰 NO により細胞障害性を持つことになる。一酸化窒素合成酵素の NOS はグルタミン酸などの神経伝達物質の刺激で、上昇した細胞内 Ca 濃度に依存して活性化され NO を産生する。神経細胞から放出される NO はニューロン間のシナプスにおいて、逆行性に節前ニューロンに作用し、一層の興奮性アミノ酸の放出を促進する。これらの神経細胞死〈アポトーシス〉にかかわるグルタミン酸, Ca, NO は生理的に重要な神経作用を持っており、これらの物質の抑制が必ずしも神経保護に働くとは限らない。培養神経節細胞を使

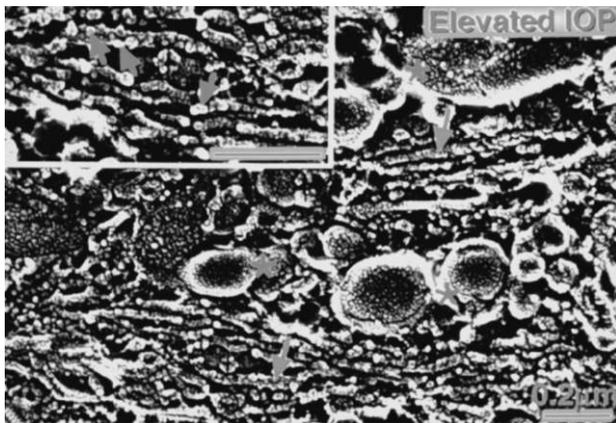


図 18 眼圧上昇モルモット眼神経軸索の迅速凍結ディープエッチング像。架橋蛋白が消失し、空胞、ミトコンドリアが増加している。

用してこれらの要因について研究されつつある。

視神経軸索輸送の主要な骨格蛋白の一つである神経フィラメントは細胞体において脱リン酸化の状態で作成されて軸索へ輸送される。その際、神経フィラメントはリン酸化されるが、軸索の成長、太さの維持に関係し、架橋の形成に重要な役割を果たしている。これらの働きを維持するために特にリン酸化状態の維持が重要と考えられている(図 20)。サルの実験緑内障を用いて神経フィラメントのリン酸化状態を検討したところ、対照眼では視神経軸索の神経フィラメントはほとんどがリン酸化されているが、緑内障ではかなりの部分が脱リン酸化されており、特に神経障害の強い耳側において脱リン酸化の程度が強かった。緑内障神経障害がどの程度視神経中枢部まで影響しているか未だ不明な点があるが、少なくとも視交叉部分まではリン酸化の影響が出ているようである⁹²⁾。将来、これらのリン酸化の要因を調節することで神経障害を治療することが可能になるかも知れない

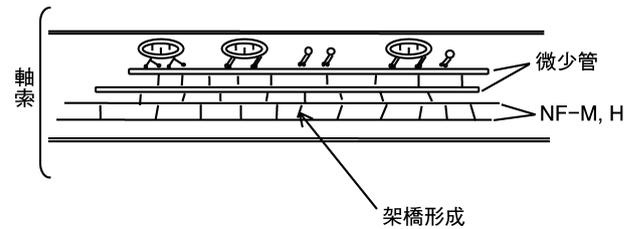


図 20 軸索での磷酸化神経フィラメント。軸索内の神経フィラメント(NF)と微小管の関係、神経フィラメントは NF-H が多くリン酸化して、架橋形成に重要。

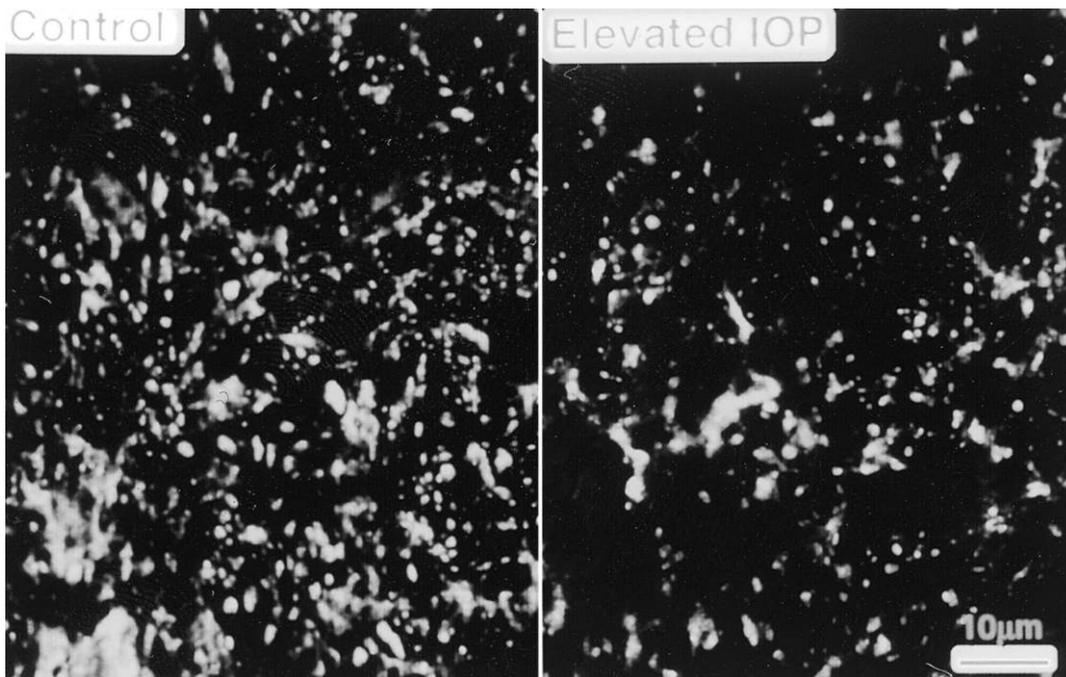
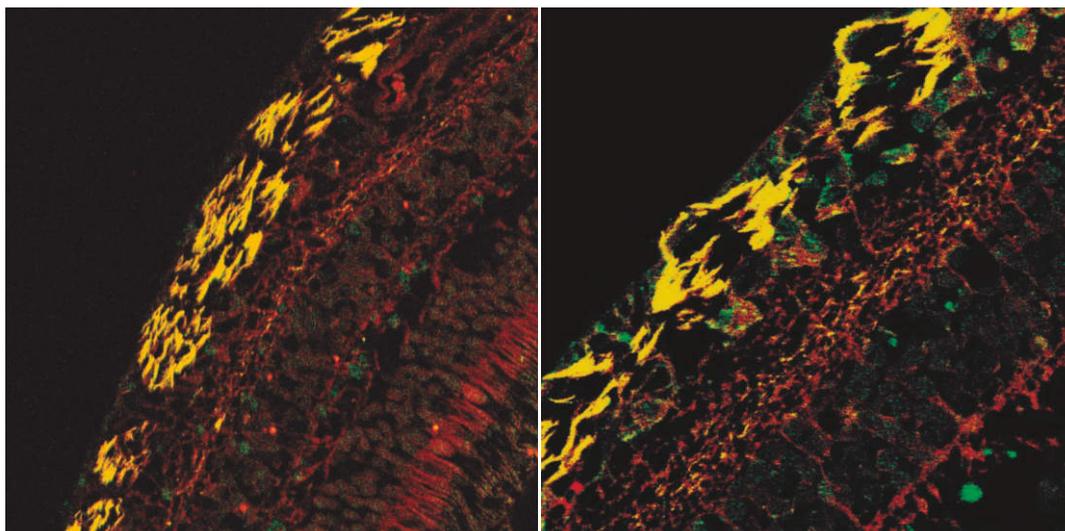


図 19 MAP1 の免疫組織化学。対照眼に比べて眼圧上昇眼で染色性が低下している。

網膜対照

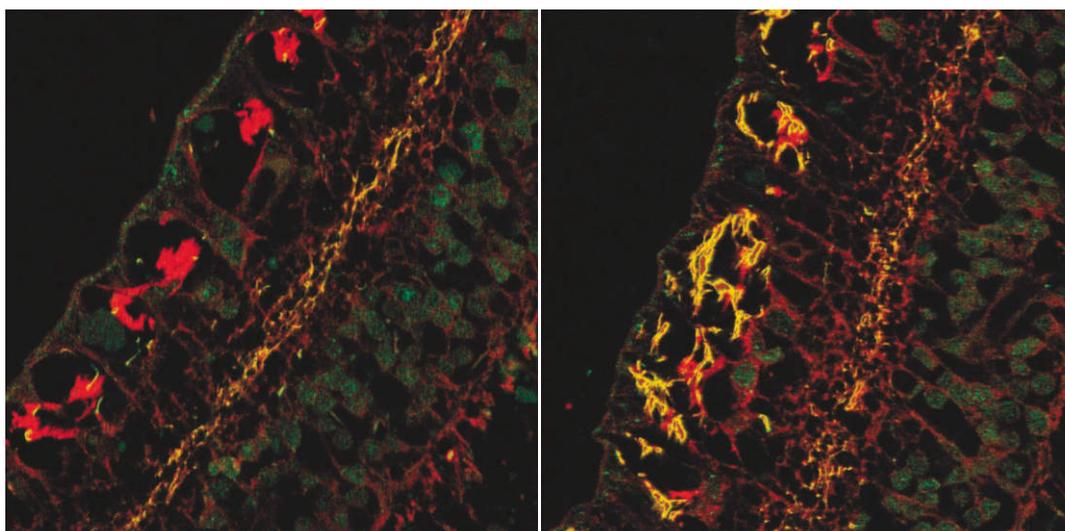


鼻側網膜

耳側網膜

図 21 サル網膜神経節細胞の神経フィラメントのリン酸化の免疫組織化学像。対照眼の耳側，鼻側網膜。

網膜（緑内障）



鼻側網膜

耳側網膜

図 22 サル実験緑内障眼の網膜神経節細胞のリン酸化の組織化学。耳側神経節細胞の染色性が低下している。

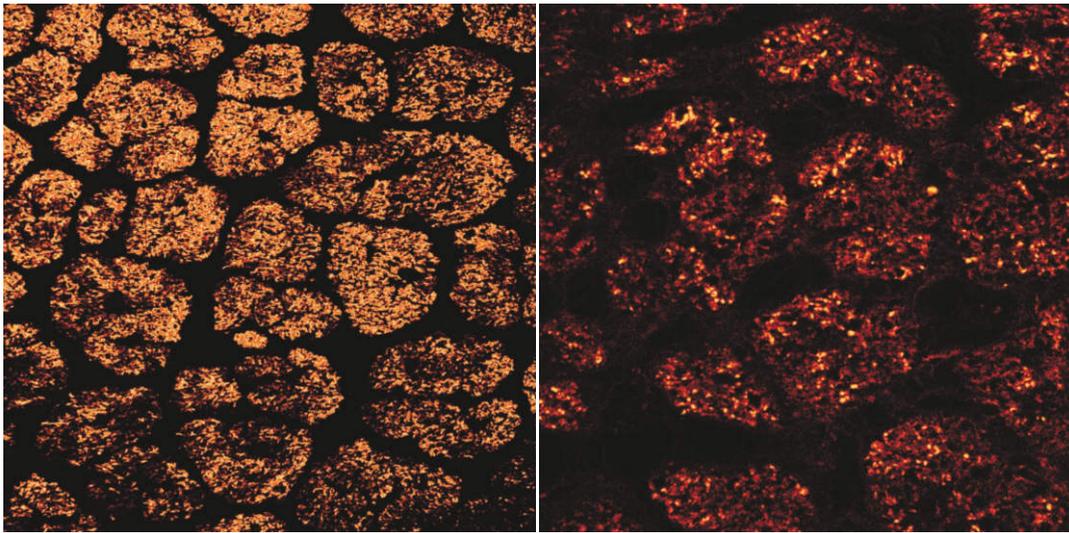
し、正常眼圧緑内障の実験動物眼の作製もできる可能性がある(図 21~25)。

2) 単離培養網膜神経節細胞

網膜神経節細胞死の研究には網膜神経節細胞を培養し、網膜神経節細胞を取り巻く環境要因、薬剤の作用を研究することが重要である⁸⁸⁾。

網膜神経節細胞は生態において多くの周辺細胞、組織、因子などと関連してその生体活性を維持している。最も関連性の深いものの一つとして、網膜グリアの存在が指摘されている。そこで、両者の関連を検討するため、網膜神経節細胞と網膜グリア細胞をそれぞれ単離し

た後、再び培養器中で培養する実験系を作製した。その結果、図 26 のように網膜神経節細胞は網膜グリア細胞が分裂期の時にその生存が低下することが判明した⁸⁹⁾。この時期の培地の内容について検討したところ、グルタミン酸が培地中に有意に増加していること、一酸化窒素の抑制が網膜神経節細胞死を防ぐことが明らかになった。グルタミン酸はグリア細胞によって取り込まれ処理されるので、この実験環境の中でグルタミン酸の取り込みに関連する主要グルタミン酸トランスポーターである GLAST の発現が分裂期細胞では低下していた。また、グリア細胞による網膜神経節細胞死促進は一酸化窒素合

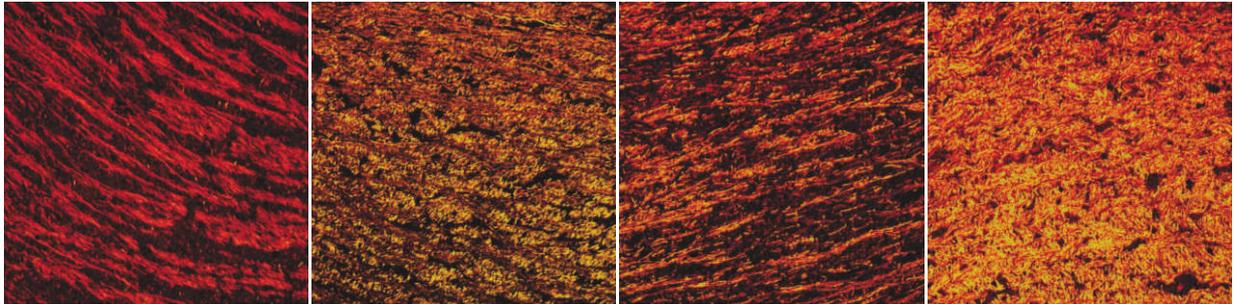


対照

実験緑内障

図 23 篩板部のリン酸化の免疫組織化学像。実験緑内障眼で染色性が低下している。

視交叉部におけるリン酸化状態



障害側耳側

非障害側鼻側

障害側鼻側

非障害側耳側

図 24 視神経交叉部近傍のリン酸化の免疫組織化学像。障害側耳側，鼻側の染色性が低下している。

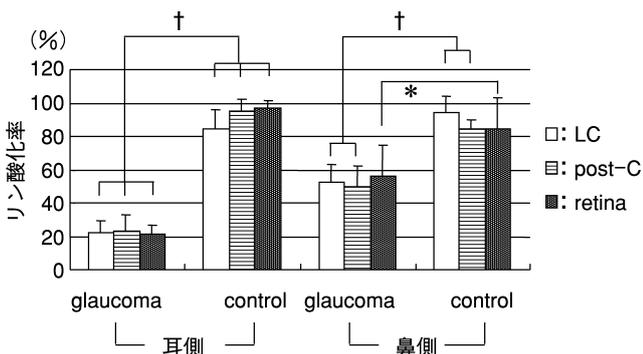


図 25 部位別リン酸化率。

耳側，鼻側ともに緑内障障害側のリン酸化が低下している。

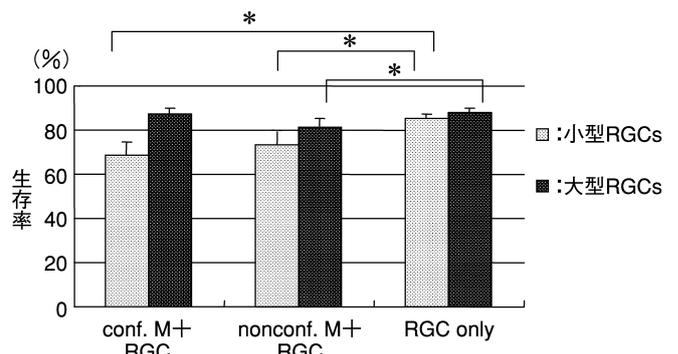


図 26 網膜神経節細胞へのミユラ細胞の影響。

網膜神経節細胞(RGC)とミユラを興共培養すると小型，大型神経節細胞ともに生存率が下がる。* : p<0.01

成酵素阻害剤 L-NAME を用いると軽減するので，一酸化窒素の関与が推定された⁹⁰⁾⁹³⁾。

生体においては細胞に種々のストレスが加わるが，その反応は細胞によって異なることが知られている。そこで，網膜神経節細胞と網膜グリア細胞を 10% の低酸素

培養器中で培養し，その時の各細胞における経時的な血管内皮由来，誘導性，神経細胞由来の一酸化窒素合成酵素 mRNA の発現変化を real time polymerase chain reaction (PCR) 法で検討した。その結果，グリア細胞においては低酸素負荷後，比較的早期では血管内皮由来の

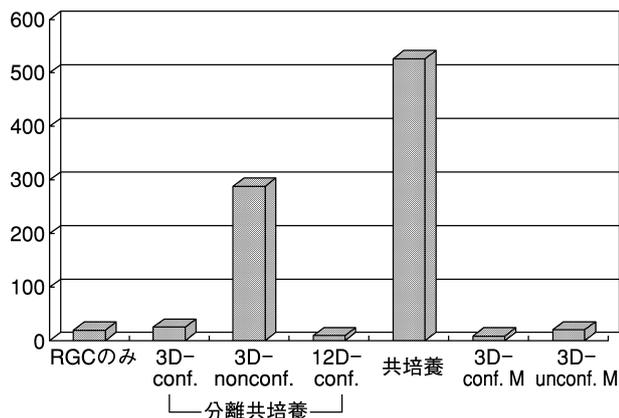


図 27 共培養でのグルタミン酸量変化。
共培養でグルタミン酸の量が増加する。

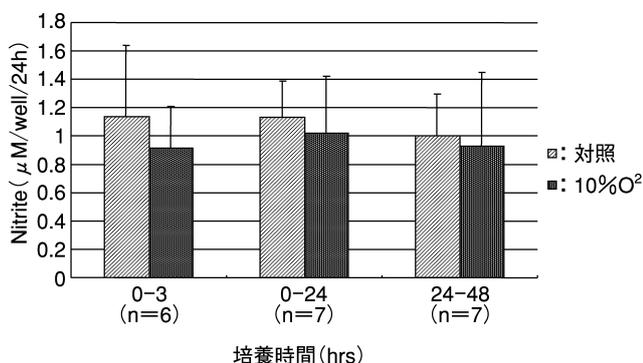


図 28 網膜グリア細胞の一酸化窒素(NO)産生量の変化。
培養 48 時間から 72 時間で NO 産生量が最大となる。

一酸化窒素合成酵素の発現が有意に増加し次第に低下している(図 28)。この低下に代わって、誘導性と神経細胞由来の一酸化窒素合成酵素の発現が増加している。一方、網膜神経節細胞においては、いずれの測定点においても、有意な変化はみられなかった。また、同時に、この実験系で、培地中への一酸化窒素の放出を検討した。網膜グリア細胞においては、一酸化窒素の産生量は有意に変化し、この変化はこれら一酸化窒素合成酵素の mRNA 発現変化に一致した(図 28, 30)。一方、網膜神経節細胞からの一酸化窒素の放出はいずれの時点においても有意な変化を示さなかった⁹⁰⁾⁹³⁾(図 29)。これらのことから、低酸素負荷に対して網膜グリア細胞が一酸化窒素合成酵素に関しては反応を示すのに、網膜神経節細胞は有意な反応を示さなかった。

このような単離網膜神経節細胞を利用して薬剤の神経保護作用を検討することができる⁹¹⁾。

V ま と め

21 世紀の緑内障診療の現状と未来ということで、これからますます緑内障患者の増加が予想される中で緑内障予防について、一次予防として発症前診断、遺伝子診断、医師の教育、一般の人々への啓蒙という点について

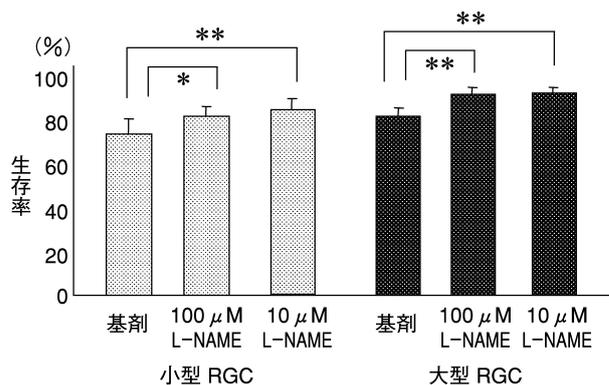


図 29 NOS 阻害剤(L-NAME)の影響。
L-NAME の投与で小型、大型神経節細胞(RGC)の生存率が上昇する。* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

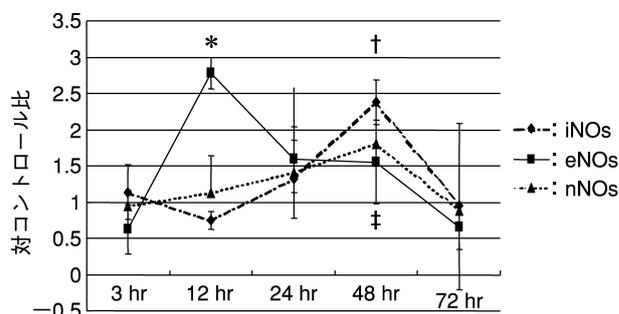


図 30 網膜グリア細胞での NOS-mRNA 変化。
* : eNOs-mRNA : $p < 0.01$ (12 h vs. 全測定点) ;
† : iNOs-mRNA : $p < 0.01$ (48 h 対 3 h と 12 h), $p = 0.05$ (48 h 対 72 h) ; $p = 0.05$ (48 h 対 72 h) ;
‡ : nNOs-mRNA : $p = 0.01$ (48 h 対 3 h), $p = 0.02$ (48 h 対 72 h) ; bar = SD, $n = 4$

述べた。二次予防は発症した患者をいかに早く見つけ出し、治療するかということで開放隅角緑内障、閉塞隅角緑内障のスクリーニング法、緑内障診療ネットワークの設立について触れた。最後に三次予防として NTG の診断、治療、将来の神経保護薬の開発について神経障害の発症メカニズムを含めて述べた。

60 億人の人々が生活する地球は、今後ますますグローバル化され、すべての国が近い将来日本と同様の高齢社会を迎え、それとともに緑内障患者は増大すると思われる。現在でも全世界で約 1 億人が緑内障に罹患していると推定されるが、日本としては世界の模範となるような医療体制、眼科医療体制、緑内障医療体制の構築が望まれる。現在、21 世紀の入り口に立ったばかりであるが、21 世紀に予想される新しい眼科医療の応用に当たっては、20 世紀までに経験した貴重な教訓を是非とも役立てねばならない。新しく生まれた診療方法、技術ははじめ過大に報告、評価されがちである。一方、新技術、新薬剤の導入当初は、合併症の発生、技術の困難性が、その画期的な人類に役立つ方策を葬ることもある。したがって、広い視野に立って、その重要性、発展性を

見際ねばならない。また、新しい技術や、治療が開発された時、重要なことは患者さんの立場に立った評価を行うことである。さらに、それらを評価するに当たって、費用対効果も考慮されねばならない。

本稿を終えるに当たり、今日まで厳しくかつ暖かなご指導をいただいた東京大学故萩原 朗教授、鹿野信一教授、三嶋 濟一教授、カリフォルニア大学 SanDiego 校の Weinreb 教授、Edinburgh 大学の Phillips 教授、Jefferson 大学の Spaeth 教授に心より感謝いたします。また、飯島裕幸教授はじめ多くの山梨大学眼科学教室の皆様にも深謝いたします。

文 献

- 1) **Duke-Elder S** : System of ophthalmology. Vol XI Glaucoma and Hypotony P. 380, Kimpton, 1969.
- 2) **von Helmholtz H** : Beschreibung eines Augenspiegels zur Untersuchung der Netzhaut in lebenden Auge. von Hubert Sattler, P. 36, Klassiker der Medizin/von Karl Sudhoff. Leipzig, 1910.
- 3) **Jaeger & von Graefe A** : Ueber Staaru. Staaroperation, Seidel. Viena, 1854.
- 4) **Weber & von Graefe A** : Mitteilungen vermichten Inhalts. Arch fur Ophthal 2(I)187, 1855.
- 5) **Mueller H** : Glaukom und Excavation des Sehnerven. Ann Oculist(Paris)153 : 25, 1916.
- 6) **Maklakoff C L'** : Ophthalmotonometrie. Arch Ophthalmol(Paris)5 : 159 1885.
- 7) **Schiötz H** : Ein neuer Tonometer ; Tonometrie. Arch Augenheilkd 52 : 401—407, 1905.
- 8) 塩瀬芳彦, 北沢芳明, 塚原重雄, 他 : 緑内障疫学調査共同研究—全国集計結果, 臨眼, 44 : 653—659, 1990.
- 9) 塩瀬芳彦 : 日本における緑内障疫学共同調査研究(1988—1989) 《財》日本失明予防協会. 東京, 1989.
- 10) **Friedenwald JS** : Symposium : Primary glaucoma I. Terminology, pathology, and physiological mechanism. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 53 : 169—174, 1949.
- 11) **Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S et al** : Epidemiology of glaucoma in Japan, A nationwide glaucoma survey. Jpn J Ophthalmol. 35 : 133—155, 1991.
- 12) **Hollows FC, Graham PA** : Intraocular pressure ; glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. Br J Ophthalmol 50 : 570—586, 1966.
- 13) **Armaly MF** : The Des Moines population study of glaucoma. Invest Ophthalmol 1 : 618—630, 1962.
- 14) **Bankes JLK, Perkins ES Tsolakis S** : Bedford glaucoma survey. Br Med J 1 : 791— 725, 1968.
- 15) **Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder JR** : The Framingham eye study monograph. Surv Ophthalmol 24 : 335—349, 1980.
- 16) **Bengtesson B** : The prevalence of glaucoma. Br J Ophthalmol 65 : 46—54, 1981.
- 17) **Shiose Y** : New perspectives on a nationwide glaucoma survey in Japan. Chibret International J Ophthalmol 10 : 13—19, 1994.
- 18) **Mason RP, Kosoko O, Wilson MR** : National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part 1. Prevalence findings. Ophthalmology 96 : 1362—1368, 1989.
- 19) **Tielsch JM, Sommer A, Katz J** : Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. JMAM 1266 : 369—374, 1991.
- 20) **Leske MC, Connel AMS, Schachat AP** : The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 112 : 821—829, 1994.
- 21) **Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL** : The prevalence of glaucoma in the Melbourne visual impairment project. Ophthalmology 105 : 733—739, 1989.
- 22) **Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS** : Changing views on open-angle glaucoma : Definitions and prevalence. The Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 41 : 3309—3321, 2000.
- 23) **Foster PJ, Baasanhu J, Alsbirk PH** : Glaucoma in Mongolia. A population-based survey in Hovsgo province, Northern Mongolia. Arch Ophthalmol 114 : 1235—1241, 1996.
- 24) **Foster PJ, Oen FTS, Machin D** : The prevalence of glaucoma in Chinese residents of Singapore. A cross sectional population survey of the Tanjong Pagar district. Arch Ophthalmol 118 : 1105—1111, 2000.
- 25) **Dandona L, Dandona R, Strnvas M** : Open angle glaucoma in an urban population in southern India. The Andhra Pradesh Eye Disease Study. Ophthalmology 107 : 1702—1709, 2000.
- 26) **Leydehecker W, Akiyama K, Neumann HG** : Der intraokulare Druck gesunder menschlicher. Klin Monatsbl Augenheilkd. 133 : 662— 679, 1958.
- 27) **Shiose Y** : Intraocular pressure : New perspectives. Surv Ophthalmol 34 : 413—435 1990.
- 28) **Guo BK** : A survey of ocular disease in residential district of Shanghai. Chin J Ophthalmol 19 : 43—45, 1983.
- 29) **Hu Z** : An epidemiologic investigation of glaucoma in Beijing city and Shun-yi county. Chin J Ophthalmol 25 : 115—118, 1989.
- 30) **Congdon N** : Issues in the epidemiology and population-based screening of primary angle closure glaucoma. Surv Ophthalmol 36 : 411—423, 1992.
- 31) **Congdon N, Quigley HA, Hung PT** : Screening techniques for angle-closure glaucoma in rural Taiwan. Acta Ophthalmol Scand 74 : 113—119, 1996.
- 32) **Klein BEK, Klein R, Linton KL** : Intraocular pressure in an American community. The Beaver

- Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99 : 1499—1504, 1992.
- 33) **Whitacre MM, Stein R** : Sources of error with the Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 38 : 1—30, 1993.
- 34) **Copt R, Thomas R, Mermound A** : Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 117 : 14—15, 1999.
- 35) **Herman DC, Hodge DO, Bourne WM** : Increased corneal thickness in patients with ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 119 : 334—336, 2001.
- 36) **La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S** : Central corneal thickness of caucasians and african American in glaucomatous and non-glaucomatous populations. *Arch Ophthalmol* 119 : 23—27, 2001.
- 37) **Wolfs RCW, KlaverCCW, Vingerling JR** : Distribution of central thickness and its association with intraocular pressure : The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol* 132 : 767—772, 1997.
- 38) **Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN** : Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 135 : 131—137, 2003.
- 39) **Yoshida M, Okada E, Mizuki N** : Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60000 asymptomatic Japanese subjects. *J Clin Epidemiol* 54 : 1151—1158, 2001.
- 40) **Leighton DA, Tomlinson A** : Ocular tension and axial length of eyeball in open-angle glaucoma and low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 57 : 499—502, 1973.
- 41) **Perkins ES, Phelps CD** : Open angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma and refraction. *Arch Ophthalmol* 100 : 1464—1467, 1982.
- 42) **Mastropasqua L, Lobefalo L** : Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2 : 33—35, 1992.
- 43) **Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J** : The relationship between glaucoma and myopia : The Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology* 106 : 2010—2015, 1999.
- 44) **Araie M, Koseki N, Suzuki Y** : Influence of myopic refraction on visual field defects in normal tension and primary open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 39 : 60—64, 1995.
- 45) **古野史郎** : 近視と緑内障—視野変化による分析—, *日眼会誌* 101 : 142—151, 1980
- 46) **Stone EM, Fingert JH, Alward W** : Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 275 : 668—670, 1997.
- 47) **Kubota R, Noda S, Wang Y** : A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor : Molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics* 41 : 360—369, 1997.
- 48) **Adam MF, Belmouden A, Binisti P** : 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.
- 49) **Stoilova D, Child A, Brice G** : Identification of a new “TIGR” mutation in a family with juvenile onset primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Genet* 18 : 109—118, 1997.
- 50) **Suzuki Y, Shirato S, Taniguchi F** : Mutations in the TIGR gene in familial primary open-angle glaucoma in Japan. *Am J Hum Genet* 61 : 1202—1204, 1997.
- 51) **Alward WL, Fingert JH, Coote MA** : Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open angle glaucoma gene (GLC1A). *N Eng J Med* 338 : 1022—1027, 1998.
- 52) **Mabuchi F, Yamagata Z, Kashiwagi K** : A sequence change (Arg 158 Gln) in the leucine zipper-like motif region of the MYOC/TIGR protein. *J Hum Genet* 46 : 85—89, 2001.
- 53) **Mabuchi F, Yamagata Z, Kashiwagi K** : Analysis of myocilin gene mutations in Japanese patients with normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma. *Clin Genet* 59 : 263—268, 2001.
- 54) **Toda Y, Tang S, Kashiwagi K** : Mutations in the optineurin gene in Japanese patients with primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Am J Med Genet*. in press.
- 55) **雨宮哲士, 関希和子, 笹森典雄** : 人間ドックデータと眼圧値の関連. *山梨医大誌* 14 : 59—66, 1999.
- 56) **雨宮哲士, 関希和子, 笹森典雄** : 人間ドックデータと緑内障性眼底との関連. *山梨医大誌*. 14 : 91—97, 1999.
- 57) **細田源浩, 平野光昭, 塚原重雄** : 緑内障患者の視野障害進行様式と背景因子の検討, *日眼会誌* : 101 : 593—597, 1997.
- 58) **細田源浩, 塚原重雄, 平野光昭** : 緑内障の病期進行様式, *あたらしい眼科* 12 : 807—810, 1995.
- 59) **van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A** : Estimation of width of angle of anterior chamber, incidence and significance of the narrow angle. *Am J Ophthalmol* 68 : 626—638, 1969.
- 60) **Kubota T, Jonas JB, Naumann GOT** : Direct clinico-histological correlation of parapapillary chorioretinal atrophy. *Br J Ophthalmol* 77 : 103—106, 1993.
- 61) **Fantes FE, Anderson DR** : Clinical histologic correlation of human peripapillary anatomy. *Ophthalmology* 96 : 20—25, 1989.
- 62) **Araie M, Sekine M, Suzuki Y** : Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 101 : 1440—1444, 1994.
- 63) **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.
- 64) **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.
 - 65) **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.
 - 66) **The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)** : The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol 130 : 429—440, 2001.
 - 67) **Chung HS, Harris A, Evans DW** : Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophthalmol 43 : 43—50, 1999.
 - 68) **Flammer J, Haefliger IO, Orgul S** : Vascular dysregulation : A principle risk factor for glaucomatous damage? J Glaucoma 8 : 212—219, 1999.
 - 69) **Anderson DR** : Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma, Surv Ophthalmol 43 : 5—9, 1999.
 - 70) **Evans DW, Harris A, Garrett M** : Glaucoma patients demonstrate faulty autoregulation of ocular blood flow during posture change. Br J Ophthalmol 83 : 809—813, 1999.
 - 71) **Dreyer EB, Zurakowski D, Mizukawa A** : Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. Arch Ophthalmol 114 : 299—305, 1997.
 - 72) **Osborne NN, Cazeville Cavalho AL** : *In vivo* and *in vitro* experiments show that betaxalol is a retina neuroprotective agent. Brain Res 751 : 113—123, 1997.
 - 73) **Arend O, Harris A, Martin JB** : Retinal blood velocities during carbogen breathing using scanning laser ophthalmoscopy. Acta Ophthalmol 72 : 332—336, 1994.
 - 74) **Harris A, Arend O, Kopecky K** : Physiological perturbation of ocular and cerebral blood flow as measured by scanning laser ophthalmoscopy and color doppler imaging. Surv Ophthalmol 38 : 81—86, 1994.
 - 75) **Rankin SJ** : Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in glaucoma. Surv Ophthalmol 43 : 176—182, 1999.
 - 76) **Piltz-Seymour JR** : Doppler flowmetry of the optic nerve head in glaucoma. Surv Ophthalmol 43 : 191—198, 1999.
 - 77) **Griesser SM, Lietz A, Orgul S** : Heidelberg retinal flowmeter parameters at the papilla in healthy subjects. Eur J Ophthalmol 9 : 32—36, 1999.
 - 78) **Haefliger IO, Liez A, Griesser SM** : Modulation of Heidelberg retinal flowmeter parameter flow at the papilla of healthy subjects : Effect of carbogen, oxygen, high intraocular pressure, and beta-blockers. Surv Ophthalmol 43 : 159—165, 1999.
 - 79) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K** : Non-contact two dimensional measurement of tissue circulation in choroids and optic nerve head using laser speckle phenomenon. Exp Eye Res 60 : 374—384, 1995.
 - 80) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K** : Real time measurement of tissue circulation in optic nerve head or choroids in human eyes using laser speckle phenomenon. Jpn J Ophthalmol 41 : 49—54, 1997.
 - 81) **Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA** : Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 36 : 774—786, 1995.
 - 82) **Garcia-Vaenzuela E, Shareef S, Walsh J** : Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. Exp Eye Res 61 : 33—34, 1995.
 - 83) **Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA** : TUNEL-positive ganglion cells in human open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 115 : 1031—1035, 1997.
 - 84) **Furuta M, Tsukahara S, Lindsey JD, Weinreb RN** : Ultrastructural study of guinea pig optic nerve head using the deep-etch method. J Jpn Ophthalmol 97 : 370—377, 1993.
 - 85) **Ou Bo, Tsukahara S** : Ultrastructural study of the cytoskeleton of optic nerve axons in guinea pigs as revealed by a quick-freezing, deep-etching method. Ophthalmic Res 28 : 29—35, 1996.
 - 86) **Ou Bo, Tsukahara S** : Ultrastructural study of axonal cytoskeletons in the optic nerve damaged by acutely elevated intraocular pressure using the quick-freezing and deep-etching technique. Ophthalmic Res 29 : 48—54, 1997.
 - 87) **Ou Bo, Tsukahara S** : Ultrastructural changes and immunocytochemical localization of microtubule-associated protein 1 in guinea pig optic nerves after acute increasing intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci 39 : 963—971, 1998.
 - 88) **Kashiwagi K, Iizuka Y, Tsukahara S** : Effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4 on isolated cultured retinal ganglion cells : Evaluation by flow cytometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 41 : 2373—2377, 2000.
 - 89) **Kashiwagi K, Iizuka Y, Araie M** : Effects of retinal glial cells on isolated rat retinal ganglion cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 42 : 271—276, 2001.
 - 90) **Kashiwagi K, Iizuka Y, Tanaka Y** : Dual action of nitric oxide on purely isolated retinal ganglion

- cells. *Curr Eye Res* 23 : 233—239, 2001.
- 91) **Kashiwagi K, Iizuka Y, Tsukahara S** : Neuro-protective effects of nipradilol on purified cultured retinal ganglion cells. *J Glaucoma* 11 : 231—238, 2002.
- 92) **Kashiwagi K, Ou B, Nakamura S** : Increase in dephosphorylation of the heavy neurofilament subunit in the monkey chronic glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 154—159, 2003.
- 93) **Kashiwagi K, Iizuka Y, Mochizuki S** : Differences in nitric oxide production : A comparison of retina ganglion cells and retinal glial cells cultured under hypoxic conditions. *Brain Res Mol Brain Res* 112 : 126—134, 2003.

Comment : 北澤 克明

塚原重雄氏の“21 世紀の緑内障診療の現状と未来”は第 107 回日本眼科学会総会の原著である。題名が示すように緑内障診療全般を取り上げており内容も極めて多岐に亘るが、本論文の特色の一つは緑内障の一次、二次予防に力点が置かれていることである。ここにいう一次予防は発症前の診断、予防であり、二次予防は緑内障の早期発見、早期治療である。疾患の早期発見を効率的に実現するためには、その疾患の分布、規定因子を明らかにするための疫学研究が必須である。

2000～2002 年にかけて岐阜県多治見市で行われた日本緑内障学会多治見緑内障疫学調査は、2%と想定した緑内障の有病率(予想有病率)を 0.5%の誤差で測定するのに必要なサンプル数($n=3,200$)を予め算定した上で、80%の受診率で 3,200 例を達成する 4,000 名を検診対象として住民台帳より無作為に選び、実際に 78.1%の受診率を達成することにより、本邦で初めて信頼性の高い緑内障罹患率を始めて明らかにした画期的な調査である。多治見緑内障疫学調査が明らかにした 40 歳以上の有病率 5.8%に基づき全国で約 300 万人の緑内障患者が存在し、その大半(70～90%)の患者が無治療状態にあると推定される。近年緑内障の長期予後については、緑内障の多くが進行が緩徐な慢性緑内障で未治療で経過しても必ずしも全員が深刻な視力、quality of vision(QOV)の低下に至るわけではないとの報告もあるが、1990 年代に行われた early manifest glaucoma trial (EMGT), Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) に代表される様々な無作為臨床試験により眼圧下降治療の有効性を示す evidence が次々に提供されている現在、我が国における緑内障の早期検出態勢の確立は我々が念頭におき実現に向かって努力すべき課題である。とはいえ、主として費用効果の対比より現実に可能な方法は自ずと限定される。緑内障の検出を目的として独自に検診を行うには膨大な経費、労働力が必要であるため疫学研究目的に行う他は不可能とって良い。多治見緑内障疫学調査は実施に当たり多治見市の要望を入れ、全市民の 40 歳以上 54,165 人を検査対象としたことから、無作為的に抽出した 4,000 名のみを対象として疫学調査を単独に行った場合の正確な経費は算定不可能である。しかしながら、多治見での検診のため、日本緑内障学会として億単位の予算を計上せねばならなかったことから、緑内障早期検出を目的とする眼検診のみを独立して行うことは現実的に極めて困難と考えられる。さらに有病率を確定し、緑内障早期検出のあり方について議論を進めるべき現時点になって明らかとなったいま一つの問題がある。すなわち、日本人での緑内障早期検出の費用効果の算出に不可欠である当該疾患による視機能障害がもたらす経済的損失を担当省庁を含めて誰もが把握していないことである。