



Postural changes in intraocular pressure are associated with asymmetrical retinal nerve fiber thinning in treated patients with primary open-angle glaucoma

溝上, 淳二

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5211

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005211>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 溝上 淳二
博士の専攻分野の名称 博士 (医学)
学 位 記 番 号 博い第 5211 号
学位授与の 要 件 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付 平成 23 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Postural changes in intraocular pressure are associated with asymmetrical retinal nerve fiber thinning in treated patients with primary open-angle glaucoma(開放隅角緑内障患者の治療において、体位変換による眼圧の変動は非対称な網膜神経線維厚と関連する)

審 査 委 員

主 査 教 授 丹生 健一
教 授 久野 高義
教 授 寺島 俊雄

(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Postural changes in intraocular pressure are associated with asymmetrical retinal nerve fiber thinning in treated patients with primary open-angle glaucoma

開放隅角緑内障患者の治療において、体位変換による眼圧の変動は非対称な網膜神経線維厚と関連する

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻
眼科学
(指導教員：根木昭教授)

溝上 淳二

緑内障は、視神経と視野に特徴的な変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的、構造的異常を特徴とする疾患と定義されている。中途失明原因の上位を占めており、我が国においては現在最も頻度の高い失明原因となっている。社会的にも非常に重要な疾患である。

緑内障の分類の中で90%以上を占める開放隅角緑内障において高眼圧は、緑内障性視神経症の発現と進行に対する唯一の確立した治療可能リスクファクターである。

眼圧の評価は、緑内障患者の管理のために特に重要である。しかしながら、眼圧には短期および長期の変動があることは、以前からよく知られている。

眼圧変動が緑内障の視神経症の進行の危険因子であるか否かは、現在まで論争の問題であった。短期眼圧変動に関して、先行研究では体位変換後に仰臥位で眼圧上昇を認めること、その他、眼圧上昇の大きさが対照群と比べて緑内障患者でより高かった事を報告した。

最近では、いくつかの報告で、この体位変換で起こる眼圧の増加の大きさが緑内障の視野欠損の発現と進行と関係している場合があることを示唆した。

構造検査、及び機能的な検査は完全には相関していないが、各々に相補的であるので、緑内障の診断と視神経症のモニタリングが構造および機能的な検査の組合せで施行されるべきであることは有名である。現在まで開放隅角緑内障患者で体位による眼圧の変動と機能的な損傷の間に相関を示唆する報告はあっても、眼圧の変動と構造的な損傷との関係を示した報告はなかった。初期～中等度の段階の緑内障の構造機能関係は、進行期の緑内障の患者と比較して劣っていることは知られている。

これは、視野検査と構造解析の標準偏差が初期緑内障眼で大きく、また緑内障では、構造損傷が機能的な損傷に先行する可能性があるからでもある。先行研究では体位眼圧変化による網膜神経線維層(RNFL)菲薄化を含む緑内障の視神経症による構造損傷が存在するかは調べられておらず、この研究において、我々は体位変換により誘発された眼圧の上昇の違いが、網膜神経線維層を菲薄化する程度の違いと相関しているかどうかを決定することにした。

まず方法としては、すべての検査において、1964年のヘルシンキ宣言、及び神戸大学医学部附属病院の施設内倫理委員会の承認で述べられる倫理基準に従って実行された。書面でのインフォームドコンセントが全参加者で得られた。

この研究の参加者は、神戸大学医学部附属病院に通院中の、両眼POAGの患者66人(男性22人、女性44人)年齢22歳～81歳(中間値55歳、平均55.2歳±13.4)で2008年1月～2009年6月に仰臥位眼圧測定を施行した。彼らは、眼圧値と眼圧降下剤の使用の有無に関係なく登録された。POAGの診断は以下をみたすものとした。

- 1) 正常な前房角、2) 緑内障性視神経所見(すなわち、垂直陥凹/乳頭径比(C/D比)0.6以上、両眼の垂直C/D比の差が0.2以上、そして視神経乳頭辺縁部の菲薄化、網膜神経線維層欠損)3) 標準的な自動視野測定(SAP)で連続的で繰り返し異常な結果、視野欠損を認めたもの(検査の信頼度としては、固視不良、偽陽性、偽陰性がそれぞれ

15%以下であること)

●緑内障性視野異常の判定基準としては、ハンフリー視野計(HFA)において緑内障半視野テストが正常範囲外で、パターン標準偏差または修正パターン標準偏差が $p < 0.05$ 、パターン偏差確立プロットで、最周辺部の検査点を除いて $p < 0.05$ の点が3つ以上隣接して存在し、かつそのうち1点が $p < 0.01$ とした。

(除外項目としては、①最良矯正視力が10/20以下、②眼内手術既往歴のあるもの、③視野欠損に影響するような眼内もしくは眼外病変のあるもの、④-6D以上の近視、⑤±3D以上の乱視、⑥核硬化分類グレード3以上に類似した中間透光体の混濁)

●光干渉断層法(OCT)検査

網膜神経線維層厚はOCTを用いて測定された。

視神経乳頭上の中心から3.46mmの直径のサークルを用いて連続的に取得した256のAスキャンからなる合計3つの乳頭周囲サークルスキャンが施行され、自動化したコンピュータ・アルゴリズムで、RNFLの前方および後部縁を詳細に描写し、360度サークルスキャンから得られたRNFL厚の平均値が、分析のために用いられた。

焦点が合わない、また中心からずれている、6以下の信号強度を持つものや、RNFL分割アルゴリズムに入らない検査は除外された。

●仰臥位眼圧測定

まず座位の姿勢でゴールドマン眼圧計を用いて眼圧測定が行われ、15分後再び座位でトノペンXLを用いて眼圧の測定を行った。さらに10分後姿勢を仰臥位に変換し60分の間10分おきにトノペンXLを用いて眼圧測定を行った。眼圧測定は各点において左右眼でそれぞれ3回ずつ施行し、その中間値が採用された。

座位時での最初の眼圧値と仰臥位での最大眼圧値の差を眼圧変動(ΔIOP)と定義し、同一患者における左右眼で ΔIOP のより大きい眼(larger ΔIOP)とより小さい眼(smaller ΔIOP)に分類した。

すべての患者で、HFA 視野検査、OCT、仰臥位眼圧測定は3ヶ月以内の期間で施行された。

●結果

表1は、larger ΔIOP 群とsmaller ΔIOP 群でそれぞれ使用されている点眼本数と、座位および仰臥位最大眼圧、 ΔIOP 、中心角膜厚(CCT)の、平均±標準偏差と範囲を示す。

図1は、larger ΔIOP 群およびsmaller ΔIOP 群の姿勢および時間経過を示す。

平均して、larger ΔIOP 群、smaller ΔIOP 群共に眼圧は仰臥位になった後有意に上昇する。仰臥位になって10分間上昇を続け、20分程で安定する。

より大きい ΔIOP 群およびより小さい ΔIOP 群の間の違いは、横になって10分後に統計的に有意になって、その後60分の間、有意なままであった。両群の眼圧は、仰臥位から座位への体位変換直後に元の眼圧レベルに戻った。中心角膜厚と使用点眼数は、両群の間で差はなかった。(表1)患者が仰臥位の間、眼圧がそれらの最大値に達した時点は、非常に可変的だった。(図2)変動が仰向きになって10分後に最も高かったにもかかわらず、非

常に類似の度数分布は、最大眼圧を示した時点が予測可能でなかったことを意味して、少なくともこの期間の間の他の時点に観察された。より大きなおよびより小さな ΔIOP 群を比較したとき、前者は有意により悪いHFAのMD(-12.31 ± 7.63 、範囲 $-34.17 \sim 0.98$ 、dB)とより薄い平均総RNFL厚($64.33 \pm 17.83 \mu\text{m}$ 、範囲 $25.84 \sim 107.07$)であった後者(MD: -9.67 ± 6.80 dB、範囲 $-29.67 \sim 1.82$; RNFL厚: $68.56 \pm 15.10 \mu\text{m}$ 、範囲 $37.40 \sim 105.31$) (図3)。高い座位時眼圧値と低い座位時眼圧値を持つもので比較して、MDまたは平均総RNFL厚の違いは、両群間で有意差はなかった。(図4)両群間の線形回帰分析ではMDと平均総網膜神経線維層厚は正の相関を示した(図5)相関係数はlarger ΔIOP 群で0.655、smaller ΔIOP 群で0.409であった。結論としては、左右非対称なPOAG患者において、体位変換による眼圧変動の大きさは、眼の機能的な障害、また構造的な障害のどちらの程度とも関係している可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2178号	氏名	溝上 淳二
論文題目 Title of Dissertation	Postural changes in intraocular pressure are associated with asymmetrical retinal nerve fiber thinning in treated patients with primary open-angle glaucoma 開放隅角緑内障患者の治療において、体位変換による眼圧の変動は非対称な網膜神経線維厚と関連する		
審査委員 Examiner	主 査 丹生 健一 Chief Examiner 副 査 久野 高義 Vice-examiner 副 査 寺島 俊雄 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

緑内障は、視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の構造的、機能的異常を特徴とする疾患と定義されている。世界の中途失明原因の上位を占めており、我が国においては現在最も頻度の高い失明原因となっている。社会的にも非常に重要な疾患である。

緑内障の分類の中で90%以上を占める開放隅角緑内障においても、また我が国では、開放隅角緑内障の90%以上を占める正常眼圧緑内障においても、高眼圧は緑内障性視神経症の発現と進行に対する唯一の確立した治療可能なリスクファクターである。

眼圧の評価は、緑内障患者の管理のために特に重要である。しかしながら、眼圧には短期および長期の変動があることは、以前からよく知られている。

眼圧変動が緑内障の視神経症の進行の危険因子であるか否かは、現在まで論争の問題であった。短期眼圧変動に関して、先行研究では体位変換後に仰臥位で眼圧上昇を認めること、その他、眼圧上昇の大きさが対照群と比べて緑内障患者でより高かった事を報告した。

最近では、いくつかの報告で、この体位変換で起こる眼圧の増加の大きさが緑内障の視野欠損の発現や進行と関係している場合があることを示唆した。

構造検査、及び機能検査は、完全な相関はしていないが、各々に相補的であり、緑内障診断と視神経症のモニタリングは構造および機能的検査の組合せで施行されるべきである。

現在まで開放隅角緑内障患者で体位による眼圧の変動と機能的な損傷の間に相関を示唆する報告はあっても、眼圧の変動と構造的な損傷との関係を示した報告はなかった。

初期～中等度の段階の緑内障眼の構造と機能の関係は、進行期の緑内障の患者と比較して劣っていることは知られている。

これは、視野検査と構造解析の標準偏差が初期緑内障眼で大きい事、また緑内障では構造の損傷が機能的な損傷に先行する可能性があるからでもある。先行研究では体位眼圧変化による網膜神経線維層(RNFL)非薄化を含む緑内障の視神経症による構造損傷が存在するか否かは調べられておらず、この研究において、我々は体位変換により誘発された眼圧の上昇の程度の違いが、網膜神経線維層を非薄化する程度の違いと相関しているかどうかを決定することにした。

【方法】

すべての検査は、ヘルシンキ宣言(1964年)に従い、神戸大学医学部附属病院の施設内倫理委員会の承認で示される倫理基準に従って実行された。書面でのインフォームドコンセントが全参加者で得られた。

参加者は、神戸大学医学部附属病院眼科外来に通院中の、両眼開放隅角緑内障患者66人(男性22人、女性44人)年齢22歳～81歳(中間値55歳、平均55.2歳±13.4)で2008年1月～2009年6月に1人の検者により仰臥位眼圧測定を施行した。患者は、眼圧値と眼圧降下剤の使用の有無に関係なく登録された。

●開放隅角緑内障の診断は以下をみたすものとした。

- 1) 正常な前房隅角、2) 緑内障性視神経所見(垂直陥凹/乳頭径比(C/D比)0.6以上、

両眼の垂直C/D比の差が0.2以上、視神経乳頭辺縁部の菲薄化がある、網膜神経線維層欠損がある、3) 標準的な自動視野測定 (SAP) で連続的に繰り返し異常な結果がある視野欠損を認めたもの (検査の信頼度としては、固視不良、偽陽性、偽陰性がそれぞれ15%以下であること)

(ハンフリー視野計 (HFA) での緑内障性視野異常の判定基準)

緑内障半視野テストが正常範囲外で、パターン標準偏差または修正パターン標準偏差が $p < 0.05$ 、パターン偏差確立プロットで、最周辺部の検査点を除いて $p < 0.05$ の点が3つ以上が隣接して存在し、かつそのうち1点が $p < 0.01$ とした。

(除外項目としては、①最良矯正視力が10/20以下、②眼内手術既往歴のあるもの、③視野欠損に影響するような眼内もしくは眼外病変のあるもの、④-6D以上の近視、⑤ $\pm 3D$ 以上の乱視、⑥核硬化分類グレード3以上に類似した中間透光体の混濁)

(光干渉断層法 (OCT) 検査)

網膜神経線維層厚はOCTを用いて測定された。

視神経乳頭上の中心から3.46mmの直径のサークルを用いて連続的に取得した256のAスキャンからなる合計3つの乳頭周囲サークルスキャンが施行され、自動化したコンピュータ・アルゴリズムで、網膜神経線維層の前方および後部縁を詳細に描写し、360度サークルスキャンから得られた網膜神経線維層の平均値を分析のために用いた。

OCTの除外基準としては、焦点が合わせられないもの、視神経の中心からずれている、信号強度が6以下のもの、網膜神経線維層の分割アルゴリズムに入らないものとした。

(仰臥位眼圧測定)

まず座位の姿勢でゴールドマン眼圧計を用いて眼圧測定が行われ、15分後再び座位でトノベンXLを用いて眼圧の測定を行った。さらに10分後姿勢を仰臥位に変換し60分の間10分おきにトノベンXLを用いて眼圧測定を行った。眼圧測定は各点において左右眼でそれぞれ3回ずつ施行し、その中間値が採用された。

座位時での最初の眼圧値と仰臥位での最大眼圧値の差を眼圧変動 (ΔIOP) と定義し、同一患者における左右眼で ΔIOP のより大きい眼 (larger ΔIOP) とより小さい眼 (smaller ΔIOP) に分類した。

すべての患者で、HFA 視野検査、OCT、仰臥位眼圧測定は3ヶ月以内の期間で施行された。

【結果】

表1は、左右眼で仰臥位での眼圧変動のより大きな眼 (larger ΔIOP 群) と、仰臥位での眼圧変動のより小さい眼 (smaller ΔIOP 群) での比較を、座位時眼圧、仰臥位最大眼圧、眼圧変動 (ΔIOP)、中心角膜厚 (CCT)、点眼本数の各パラメーターでおこなった。

座位での眼圧の値や、CCT、点眼本数には有意な差はなく、仰臥位最大眼圧、眼圧変動では有意差を認めた。(paired t-test)

図1は、larger ΔIOP 群および smaller ΔIOP 群の時間経過における眼圧の推移を示す。平均すると、larger ΔIOP 群、smaller ΔIOP 群共に眼圧は仰臥位になった後に有意に上昇

し、仰臥位になって10分間上昇を続け、20分程で安定する。

larger ΔIOP 群および smaller ΔIOP 群間の相違は、仰臥位になり10分後に有意となり、その後60分の間、有意差を保った。両群の眼圧は、再び仰臥位から座位への体位変換で直後に元の眼圧レベルに戻った。患者が仰臥位になった後に、眼圧が最大値に達する時点は、図2で示すように非常に可変的だった。変動が仰向きになって10分後に最も高かったにもかかわらず、非常に類似の度数分布は、最大眼圧を示した時点が予測可能でなかったことを意味して、少なくともこの期間の間の他の時点に観察された。larger ΔIOP 群、及び smaller ΔIOP 群を比較したとき、前者は有意にHFAのMD値がより悪く ($-12.31 \text{dB} \pm 7.63$ 、 $-34.17 \sim -0.98 \text{dB}$) また平均総網膜神経線維層厚がより薄かった ($64.33 \pm 17.88 \mu\text{m}$ 、 $25.84 \sim 107.07 \mu\text{m}$) であった。後者はMD値 ($-9.67 \pm 6.80 \text{dB}$ 、 $-29.67 \sim -1.82 \text{dB}$)、網膜神経線維層厚 ($68.56 \pm 15.10 \mu\text{m}$ 、 $37.40 \sim 105.31 \mu\text{m}$) で両者の間にはそれぞれ $p=0.0176$ と $p=0.049$ と有意差を認めた (図3)。座位時眼圧のより高い群とより低い群と比較したが、MD値または平均総網膜神経線維層厚の違いは、両群間で有意差はなかった。(図4) 両群間の線形回帰分析ではMD値と平均総網膜神経線維層厚は正の相関を示した (図5) 相関係数はlarger ΔIOP 群で0.655、smaller ΔIOP 群で0.409であった。

【結論】

本論文は左右非対称な開放隅角緑内障患者について、その眼圧と眼の機能的・構造的な障害との相関を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった体位による変動の意義について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。