



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 澤田, 明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/15053

氏名(本籍)	澤田 明(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 1218 号
学位授与日付	平成 11 年 9 月 8 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma
審査委員	(主査) 教授 北澤 克明 (副査) 教授 植松 俊彦 教授 犬塚 貴

論文内容の要旨

正常眼圧緑内障 (NTG) の視神経障害進行を緩和させる治療方法は未だ確立されていない。しかしながら、多くの正常眼圧緑内障患者において眼圧が危険因子であることは疑う余地のない事実である。また正常眼圧緑内障の発症進展において眼圧以外の因子である、視神経乳頭部付近の血管攣縮或いは循環不全の関与が示唆されている。

1987年にFlammerらはニフェジピン経口投与により緑内障性視野障害は回復させることができると報告した。また現在までに、我々及びNetlandらにより緑内障性視野障害に対するカルシウムチャンネル阻害薬の有効性が報告されている。しかし有効でなかったとする報告もあり、緑内障に対するカルシウムチャンネル阻害薬の有効性は未だ議論のあるところである。

今回我々は脳動脈硬化症などの脳血管障害の治療に臨床的に使用されているプロビンカミンを正常眼圧緑内障患者に投与し、その緑内障性視神経障害に対する効果について検討した。プロビンカミンは脳及び心血管においてカルシウムチャンネルを阻害することにより血管拡張作用を発現するとされている。またより選択的に脳血管を拡張させると共に、より全身的副作用が少ないと報告されている。

実験の対象及び方法

1988年1月より1990年12月に岐阜大学眼科を受診し、正常眼圧緑内障と確定診断された332名のうち28名を以下の症例選択基準にしたがって選択した。1. 視力が0.5以上。2. ハンフリー静的視野計にて信頼できる視野結果の得られた症例。3. 固視点の障害がなく、ハンフリー静的視野計中心30-2プログラムにおいて算出されたmean deviationが-11dB以上の初期から中期の緑内障性視野障害を認める症例。症例選択基準を満たした28名の対象は年齢、mean deviation、及び視神経乳頭部出血の既往の有無に関して2群でmatchingされた。血圧値及び眼圧値についてはmatchingはおこなわなかった。両眼が症例選択基準に合致した場合は無作為に1眼を選択した。末梢血管の反応性は寒冷刺激負荷試験での皮膚温回復率をもって評価した。28名の対象に対し1群(14名)にはプロビンカミンフマレイト(商品名: サプロミン) 60mgを1日3回、もう1群(14名)にはプラセボを1日3回内服にて投与した。患者は2年半以上にわたり少なくとも4ヶ月毎に経過観察された。眼圧及び眼底検査は来院毎に検査し、視野検査は少なくとも6ヶ月毎に施行された。経過観察期間内にはいかなる眼圧下降薬も使用されなかった。

緑内障性視野障害進行の有無はハンフリー静的視野計に内蔵されている統計プログラムStatpac 2をもって判断した。また多変量解析であるステップワイズ判別分析を用い(1)プロビンカミン治療群においていかなる背景因子をもった症例で、治療が効果的であったか、(2)対象28眼全てにおいて、いかなる背景因子が緑内障性視野進行に係わっているか、について検討した。

結果

統計プログラムStatpac 2による解析ではプロビンカミン投与群14名14眼の内、6眼で緑内障性視野障害の改善が認められ、8眼で不変であった。一方プラセボ投与群14名14眼においては2眼で緑内障性視野障害の悪化を認め、12眼で不変であった。 χ^2 -乗検定では両群間に統計学的有意差を認めた ($P=0.0123$)。視野進行群6眼と非

進行群22眼とにわけて臨床因子を比較すると、平均眼圧が視野進行群で有意に高かった ($P=0.05$)。またステップワイズ判別分析においてプロビンカミン投与群においては寒冷刺激負荷試験後の皮膚温回復率の良いことと、収縮期血圧が高いことが有意に緑内障性視野障害が進行しないことと相関していた ($P=0.00229$, $P=0.00372$)。この2つの因子による判別効率は92.9%であった。一方全28眼による解析ではプロビンカミン投与、寒冷刺激負荷試験後の皮膚温回復率の良いことと、収縮期血圧が高いことが緑内障性視野障害進行がないことと統計学的有意に相関しており ($P=0.00009$, $P=0.0388$, $P=0.00048$)、これらの3因子による判別効率は92.9%であった。

考 察

現在、様々なカルシウムチャンネル阻害薬が正常眼圧緑内障における視野障害に対して好影響を与える可能性があることより投与されている。その強力な血管拡張効果により、視神経乳頭部付近における血液循環を改善させることが期待されている。

今回の実験から、脳血管拡張作用を有するプロビンカミンフマレイトが少なくとも一部の正常眼圧緑内障の視野障害に対し好影響を与えることが示唆された。この薬物はビンカミンの抽出物であり、その血管拡張作用はカルシウムチャンネルの脱分極の抑制によるものとされている。本研究の結果はニフェジピンによる我々の過去の研究結果や、Netlandらによる最近の研究結果と類似した結果を示した。しかし、我々のニフェジピンによる報告はprospectiveな研究ではあるもののコントロール群を含んでいない。またNetlandらの研究はretrospectiveなもので、種々のカルシウムチャンネル阻害薬が使用されている。本研究の対象は彼らの研究における対象より少ないものの、2群間において年齢、視野障害の程度、視神経乳頭出血の既往に関してmatchingされた患者に対しランダムに薬物が投与されている。また視野変化はハンフリー静的視野計に内蔵された統計プログラムにより量的に評価された。これらのことより、プロビンカミンが少なくとも一部の正常眼圧緑内障患者、例えば寒冷刺激負荷試験により皮膚温回復率が良い症例、における視野障害に好影響を与えると結論づけることができる。

寒冷刺激負荷試験により皮膚温回復率が良い症例、あるいは収縮期血圧の高い症例が、プロビンカミン投与が緑内障性視野障害に効果的に作用する因子として同定された。この二つの因子による判別効率は92.9%であった。一方プロビンカミンの投与、寒冷刺激負荷試験後の皮膚温回復率の良いこと、収縮期血圧の高いことが視野障害の進行しない予後臨床因子として同定された。その三つの因子による判別効率は92.9%であった。ここで説明変数としてのプロビンカミン投与のP値は0.000009であり、このことはプロビンカミン投与の視野改善に対する非常に高い有意な寄与を示唆している。また今回2眼のみに視野障害の悪化が認められたが、視野障害悪化に関わる因子を同定することはできなかった。

我々は研究開始時において眼圧レベルと血圧についてはmatchingしなかった。したがってこのことが、結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。しかしながら、経過観察中視野改善を示した眼の眼圧は非改善眼に比して低くはなかった。むしろ経過観察中の平均及び最高眼圧レベルは、視野改善傾向を示した眼において統計学的有意に高かった。したがって本研究で認められた視野改善は眼圧の低下に依るものではない。本研究結果は、正常眼圧緑内障の一部の患者において、たとえ眼圧レベルが低いとしても視野障害進行は眼圧レベルとの相関性がなく、また選択的脳血流増加作用を有するプロビンカミン投与が有効であることを示すものである。

結論として、プロビンカミンは一部の正常眼圧緑内障患者において、その視野障害進行を防止するように思われる。この薬物の作用機序の解明により、正常眼圧緑内障の病因解明に繋がる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

申請者 澤田 明は、脳血管拡張作用を有するプロビンカミンフマレイトの正常眼圧緑内障患者の視野障害進行に及ぼす効果を検討した。その結果、プロビンカミンフマレイトは一部の正常眼圧緑内障患者において、その視野障害進行を防止することが示唆された。本研究の成果は、眼科学とくに緑内障治療学の進歩に寄与するところが大きであると認められる。

[主論文公表誌]

Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma
平成8年2月発行 Ophthalmology 103 (2) : 283~288