

氏名 (本籍) 石 田 恭 子 (岐阜県)
 学 位 の 種 類 博 士 (医学)
 学位授与番号 乙第 1277 号
 学位授与日付 平成 13 年 6 月 20 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 Disk Hemorrhage Is a Significantly Negative Prognostic Factor in Normal-Tension Glaucoma
 審 査 委 員 (主査) 教授 山 本 哲 也
 (副査) 教授 清 水 弘 之 教授 石 塚 達 夫

論 文 内 容 の 要 旨

緑内障性視神経障害の成因として機械的障害説があり、すなわち眼圧上昇により視神経が直接圧迫され、視神経萎縮を生ずるという仮説である。しかし、一方で眼圧値が21mmHg以下のいわゆる正常眼圧であるにもかかわらず緑内障を生ずる正常眼圧緑内障が存在すること、また、むしろ日本人には正常眼圧緑内障がもっとも多い緑内障のタイプであることが明らかになってきた。眼圧が低いにもかかわらず緑内障を生じる正常眼圧緑内障の発症には眼圧以外の因子の関与が推定される。

本研究では、無治療にて経過観察が可能であった正常眼圧緑内障患者の視野検査結果を使用し、視野進行の自然経過を生命表法より検討することにより、視野進行に関与する因子とそのハザード比を多変量解析を用いて算出した。また正常眼圧緑内障にしばしば認められる乳頭出血の特徴と意義について検討したものである。

対象と方法

対象は1985年1月から1998年10月までに岐阜大学附属病院眼科を受診し正常眼圧緑内障と診断された465名の患者の内、以下の対象選択基準を満たした70例70眼である。1.無治療にて2年以上の経過観察、2.内眼手術歴を認めないもの、3.矯正視力0.5以上、4.ハンフリー自動視野計program中心30-2の視野検査にて信頼性良好であったもの、5.Mean deviation (MD) が-15dB未満の視野障害の程度が初期から中期程度の緑内障患者である。経過観察期間は24~138ヶ月(平均±SD; 67.3±28.0)であった。

緑内障性視野進行の判定には、ハンフリー自動視野計の測定結果を用い、2つの進行基準に基づき判定した。進行基準1はMDの基準であり、MDの3dB以上の沈下を2回以上認めた場合を視野進行有りと定義し、進行基準2は個別点の基準で、76pointの視野測定点のうち隣接する2点の感度閾値が10dB以上の沈下を2回連続して認めた場合、あるいは隣接する3点の感度閾値が5dB以上の沈下とその内1点10dB以上の沈下を2回連続して認めた場合を視野進行有りと定義した。また経過観察期間が症例により異なることから、視野障害についてはKaplan-Meier生命表法を用い検討した。

解析には、生命表法を用い無治療正常眼圧緑内障の視野進行の自然経過を表出した。また、年齢、性別、DM及びHTの有無、血圧(拡張期、収縮期、平均)、脈拍、視力(裸眼、矯正)、屈折値、日内眼圧値(最高、最低、平均、変動幅)、経過観察期間中の眼圧平均値、経過観察期間内の視神経乳頭出血出現の有無、視神経乳頭型、末梢皮膚寒冷負荷試験値、及び視野指標のMD、corrected pattern standard deviation (CPSD)を説明因子とし、視野進行に関与する因子とそのハザード比をCox比例ハザードモデルを用い算出した。また乳頭出血の有無及び出現回数と視野進行の関係を、生命表法およびlogrank testにて比較した。さらにWirtschafterらが1982年に発表した視野と視神経乳頭および神経線維走行の関係に基づき、局所的な視野進行の発生箇所と発生時期を特定し、乳頭出血の発生箇所と発生時期および発生回数について比較検討した。

結果

MDの基準では70眼中21眼(30%)、個別点の基準では70眼中43眼(61%)が視野進行有りと判定された。生命表による生存確率(視野非進行率)は138ヶ月で各々68±6%、30±7%であった。Coxモデルにより算出した視野進行関与因子とそのハザード比は、MDの基準では乳頭出血;ハザード比20.34倍(p=0.0001)、CPSD(1dB増加あたり1.05倍、p=0.0004)、年齢(1歳上昇あたり1.11倍、p=0.0009)、収縮期血圧(1mmHg上昇あたり1.03倍、p=0.0331)、脈拍(1拍減少あたり0.95倍、p=0.0381)であり、個別点の基準では、乳頭出血(3.28倍、p=

0.0008), CPSPD (1dB増加あたり1.03倍, $p=0.0004$), 脈拍 (1拍減少あたり0.98倍, $p=0.0479$) と, いずれの基準でも乳頭出血が視野進行因子として最も高く評価された。

乳頭出血出現の有無で対象を2群に分けた場合, 70眼中32眼 (45.7%) に乳頭出血が出現し, 乳頭出血の出現回数は平均3.4回であった。MDの基準では乳頭出血 (+) 群: 32眼中17眼 (53.1%), 乳頭出血 (-) 群: 38眼中4眼 (10.5%) に視野進行を認め両群間に有意差を認めた ($P=0.0002$)。個別点の基準では乳頭出血 (+) 群: 32眼中26眼 (81.3%), 乳頭出血 (-) 群: 38眼中17眼 (44.7%) に視野進行を認め両群間に有意差を認めた ($P=0.004$)。また, 生命表による生存確率 (視野非進行率) ではMDの基準で, 乳頭出血 (+) 群, 乳頭出血 (-) 群各々 $40 \pm 10\%$, $89 \pm 5\%$ であり, 個別点の基準では, 乳頭出血 (+) 群, 乳頭出血 (-) 群各々 $9 \pm 8\%$, $49 \pm 9\%$ であった。logrank testでは両基準とも乳頭出血 (±) の2群間に有意差を認めた。

乳頭出血を出現回数別にみると, MDの基準では乳頭出血単回出現群の累積生存率は $67 \pm 16\%$, 乳頭出血複数回出現群では $27 \pm 13\%$ であった。個別点の基準では, 乳頭出血単回出現群の累積生存率は $42 \pm 17\%$, 乳頭出血複数回出現群では 0% , すなわち乳頭出血出現32眼中, 乳頭出血出現回数1回のもので9眼では4眼 (44.4%) が進行し, 乳頭出血出現回数2回以上の23眼においては全例 (100%) に進行を認めた ($P=0.0169$)。

また, 49.3%が下耳側に, 32.9%が上耳側に乳頭出血が出現した。Wirtschafterらの方法により検討した, 乳頭出血の出現部位と局所的視野進行の一致性については, 乳頭出血 (+) 群の内, 局所的な視野進行を認めた26眼では, 乳頭出血出現後に対応する局所的視野進行を認めたものが11眼 (42.3%), 局所的視野進行を認めた後に対応する乳頭出血出現をみたものが6眼 (23.1%) で有り, 計17眼65.4%で乳頭出血の出現部位と局所的視野進行部位が一致した。局所的視野進行と乳頭出血の出現位置が一致するものに関しては, 乳頭出血出現後対応する視野進行出現までの期間は 19.9 ± 11.6 ヶ月 (1-31.3月), 視野進行出現後対応する乳頭出血出現までの期間は 16.1 ± 11.3 ヶ月 (2-37月) であった。乳頭出血が再出現する場合, 乳頭出血出現間隔は平均 12.9 ± 10.6 ヶ月 (1-48.0月) であり, 再出血の60%が12ヶ月以内生じ, また78.6%が初回出血と同一セクターに再出現した。

考察

本研究では, 種々の治療の影響を除くため無治療正常眼圧緑内障のみを解析対象とした。生命表法による全例での解析では, 視野進行が5年で61% (個別点の基準) とこれまでの報告とほぼ同じ値となった。

正常眼圧緑内障は元来眼圧値が低く, その視野進行には眼圧以外の因子の関与も推測されていた。本研究から, 正常眼圧緑内障の視野進行には乳頭出血, CPSPD, 年齢, 収縮期血圧値, 脈拍値が有意に関与することが判明した。

乳頭出血は, 以前より正常眼圧緑内障で散見される事が臨床的に知られていたが, その特徴や意義については明らかではなかった。本研究では45.7%に経過観察中に乳頭出血を認め, 正常眼圧緑内障で出現頻度が高いことを裏づける結果となった。また, 乳頭出血が出現する場合, 視野進行のハザード比がMDの基準では20.34倍, 個別点の基準では3.28倍に増加する。生命表法における累積生存確率 (視野非進行率) でも, MDの基準で乳頭出血 (+) 群, 乳頭出血 (-) 群各々 $40 \pm 10\%$, $89 \pm 5\%$, 個別点の基準では乳頭出血 (+) 群, 乳頭出血 (-) 群各々 $9 \pm 8\%$, $49 \pm 9\%$ となり両群間に有意差を認め, 乳頭出血の出現が視野予後不良因子であることが明らかになった。さらに, 65.4%で乳頭出血の出現部位と局所的視野進行部位が一致し, 乳頭出血出現が繰り返される場合, 60%が12ヶ月以内生じ, 78.6%で同一象限内に生ずる。また乳頭出血複数回出現時には, 個別点の基準においては全例で進行したことから, 乳頭出血は, 局所の緑内障視神経症が進行しつつ有る事を示唆する重要な signであり, その後の視野障害を暗示しているものと推測される。

論文審査の結果の要旨

申請者 石田恭子は, 眼圧が正常範囲にありながら緑内障性視神経症を生ずる正常眼圧緑内障の予後因子, 特に眼圧非依存性の因子に関して, 多数のコホート集団において検討を加えた。その結果, 眼圧非依存性因子の本症予後因子としての重要性を明確に認めるとともに, 視神経乳頭出血のハザード比についてはじめて詳細に記述した。この成果は緑内障病態の解明並びに新たな治療手段の開発に大きく寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Disk Hemorrhage Is a Significantly Negative Prognostic Factor in Normal-Tension Glaucoma
American Journal of Ophthalmology 129 (6) : 707~714, 2000