

氏名（本籍）	小 森 伸 也（岐阜県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	甲第 967 号
学位授与日付	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up
審査委員	（主査）教授 伊 藤 八 次 （副査）教授 永 田 知 里      教授 森 田 浩 之

## 論文内容の要旨

正常眼圧緑内障における進行因子として眼圧が指摘されている。しかしながら比較的低い眼圧にも関わらず、視野が進行する症例も認められるので、非眼圧因子の関与も推測される。慢性疾患でありながら長期報告がないことより今回我々は 15 年以上経過観察できた正常眼圧緑内障の患者において視野進行に影響を及ぼす因子についてレトロスペクティブに検討した。

### 【対象と方法】

15 年以上経過観察された正常眼圧緑内障 78 名 78 眼を調査した。対象選択基準として岐阜大学附属病院にて正常眼圧緑内障と診断後 15 年以上経過観察され、初診時に眼内手術歴がなく、ハンフリー視野検査で初期 Mean deviation が -20dB 以上で、信頼性がある視野検査（false positive negative 33% 以下）が 10 回以上測定でき、初診時視力が矯正で 0.7 以上の症例を選択した。視野進行の定義は、Baseline より 3.0dB 以上低下を連続した 2 回の視野検査で認める（MD criterion）か、もしくは有意（ $P < 0.05$ ）な -0.5dB/年以上の MD Slope（MD slope）の低下を認める事とした。性別、高血圧、年齢、屈折、視神経乳頭出血、初期眼圧、平均眼圧、眼圧標準偏差、眼圧下降率、眼圧下降薬の数、白内障手術歴等、各パラメータと視野進行の関連性を単変量または多変量分析で検討した。

### 【結果】

正常眼圧緑内障の視野進行は  $-0.30 \pm 0.29$  dB/年で進行した。78 例中 15 例（19.2%）が -1.0dB～-0.5dB/年の視野進行を認め、78 例中 3 例（3.8%）がより重篤な -1.0dB/年以上の視野進行を認めた。平均眼圧は  $13.5 \pm 1.5$  mmHg、眼圧標準偏差は  $1.6 \pm 0.5$  mmHg（0.8-3.2）であった。眼圧下降薬の使用数は  $2.0 \pm 0.8$  であった。

#### 1) 視野進行と各パラメータとの関連性

各種パラメータと連続した 3.0dB 以上の低下を認めた視野進行（MD criterion）との関連性は、単変量解析にて平均眼圧（RR 1.49:  $P = 0.015$ ）、眼圧下降率（RR 0.94:  $P = 0.019$ ）、眼圧下降薬使用数（RR 2.03:  $P = 0.014$ ）で有意な関連を認めた。多変量解析では視神経乳頭出血（RR 4.28:  $P = 0.028$ ）のみに有意な関連を認めた。各種パラメータと -0.5dB/年の視野進行との関連性は単変量解析で視神経乳頭出血（RR 6.37:  $P = 0.004$ ）、眼圧標準偏差（RR 2.95:  $P = 0.08$ ）、眼圧下降薬使用数（RR 2.33:  $P = 0.027$ ）に認められた。多変量解析では視神経乳頭出血（RR 8.77:  $P = 0.007$ ）、眼圧標準偏差（RR 5.03:  $P = 0.048$ ）に有意な関連を認めた。

## 2) 視神経乳頭出血と視野進行との関連性

78 眼中 30 眼 (38.5%) に経過観察中に視神経乳頭出血を認めた。視野平均進行は視神経乳頭出血を認める群では $-0.38 \pm 0.30$ dB/年、視神経乳頭出血を認めない群では $-0.24 \pm 0.28$ dB であった。視野進行(MD slope)は、視神経乳頭出血ありでは 30 眼中 11 眼に、視神経乳頭出血なしでは 48 眼中 4 眼に認めた。Fisher 検定にて両群間に有意差( $P=0.003$ )を認めた。視神経乳頭出血の出現は、MD slope との単変量解析にて (RR 5.22: 95%CI 1.03-26.57,  $P=0.046$ )、多変量解析にて (RR 15.42: 95%CI 1.32-179.65,  $P=0.031$ ) と関連を認めた。

### 【考察】

今回の研究は正常眼圧緑内障の長期観察の論文で最も経過観察期間が長い事が特徴である。この結果、正常眼圧緑内障において進行が早い症例を 19.2%認め、約 5 人に 1 人は視野の進行が重篤化することが明らかになった。また、視神経乳頭出血と眼圧標準偏差が視野進行に影響を与える因子である事が明らかになった。平均眼圧が低値にも関わらず、急速な視野進行の危険因子に眼圧標準偏差が関係していた。1 mmHg の眼圧標準偏差の増加により相対危険度は 5.03 と高くなる事が明らかになった。長期間の眼圧変動が視神経細胞の構造変化に影響を与え緑内障進行に関係する可能性を示唆した。正常眼圧緑内障で眼圧が低値であっても日内変動があり、点眼剤などで眼圧標準偏差を小さくする事により視野進行速度を抑えられると考えられる。視神経乳頭出血の出現は視野の進行速度が出現しない場合と比較し、相対危険度が 15.42 と高く、所見の出現は視野進行する可能性が高い事も明らかになった。

### 【結論】

正常眼圧緑内障において、視神経乳頭出血と眼圧変動は長期間の経過観察において視野進行に係る因子であることを明らかにした。正常眼圧緑内障の患者の経過観察中においては、眼圧が低値であっても眼圧標準偏差を小さくするために積極的な眼圧下降治療が必要である。また、視神経乳頭出血の出現においてもより積極的な眼圧下降治療が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 小森伸也は、正常眼圧緑内障の長期観察例において、約 5 人に 1 人は視野の進行が重篤化し、視神経乳頭出血と眼圧標準偏差が視野進行に影響を与える因子であることを明らかにした。また、眼圧が低値であっても眼圧標準偏差を小さくするために積極的な眼圧下降治療が必要であることを示した。本研究の成果は正常眼圧緑内障の治療に新たな知見をもたらし、眼科学の発展に寄するものと認める。

---

### [主論文公表誌]

Shinya Komori, Kyoko Ishida, Tetsuya Yamamoto: Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 252, 1963-1970 (2014).