

論文題目 正常眼圧緑内障患者における眼圧動態と視野進行の関与因子の検討

氏名 坂田 礼

I. 緒言

2000～2001年に行われた緑内障疫学調査（多治見スタディ）によると、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%であり、そのうち原発開放隅角緑内障（狭義）は0.3%、正常眼圧緑内障は3.6%、原発閉塞隅角緑内障は0.6%、続発緑内障は0.5%と判明した。原発開放隅角緑内障（広義）のうち眼圧値が21mmHg未満と定義される正常眼圧緑内障の割合は、各国の報告と比較してアジア地域で多く、そのなかでも日本が一番高い割合（約92%）である。通常、正常眼圧緑内障は検診で発見されることが多いが、この病態は未知な部分が多く、発症や進行に関与する因子も特定できていないのが現状となっている。緑内障の危険因子のなかで、治療が介入できる因子は眼圧のみであるが、その眼圧は24時間にわたり変動するため、診療時間内の眼圧測定だけではその全体像を把握することはできない。眼圧最大値や眼圧変動幅と緑内障には、密接な関連を認めるとする多くの報告があり、眼圧変動、特にその最大値や眼圧変動幅を把握し、眼圧下降治療に役立てていくことが必要である。日常生活習慣（日中は立位や座位、夜間は仰臥位）に基づいた眼圧測定を行うことで、24時間の生活習慣に即した眼圧変動を把握できる。しかしこのためには入院する必要があるため、緑内障患者全例に行うことはできない。日中の眼圧測定からは24時間の眼圧最大値や眼圧変動を予測することは難しいので、それに代わる誤差の少ない眼圧変動検査が望まれる。

今回は外来で簡便に眼圧変動を誘発できる2つの検査に着目した。一つは立位（座位）から仰臥位に変わる体位変換、もう一つは一定量の水を飲む飲水負荷であり、各々眼圧は上昇することが知られている。既報で飲水負荷後の眼圧最大値と日中眼圧の眼圧最大値には正の相関を認めたという報告はあるが、それ以外の眼圧値の関係は不明である。そこで今回、正常眼圧緑内障患者を対象に、この3つの検査（24時間の生活習慣眼圧測定、体位変換と飲水負荷）を同日に行い、24時間の生活習慣眼圧の眼圧最大値や眼圧変動幅と、体位変換や飲水負荷で誘発される眼圧最大値や眼圧変動幅との関連をみることで、24時間の生活習慣眼圧を推測できるか検討した。また、同時に各種眼圧と眼局所や全身因子との関連を検討した。

次に、正常眼圧緑内障患者の視野進行は多くの場合緩徐であるが、しかし一方では進行が速い方もおり、眼圧下降治療の早い段階から視野進行の関与因子を特定できれば、より適切な治療を行うことができると考えられる。緑内障

治療の目標の一つに、患者の生活の質や視覚の質を維持させることがあり、そのためには視力と密接な関連がある中心視野を維持させることが重要となる。今回、お互いに関連のある視野測定点同士を組み合わせ、中心視野を含めて合計6分割にセクター分割した。そして、点眼で管理されている眼圧を含めた関与因子をセクター別視野で検討した。

II. 研究項目、方法および結果

日本人の正常眼圧緑内障患者、(i)～(iii)は無治療の患者33名66眼(平均年齢50.3歳、男性15名、女性18名)、(iv)は点眼加療中の患者92名92眼(平均年齢55.9歳、男性53名、女性39名)を検討対象とした。(i)～(iii)は横断研究、(iv)は後ろ向き研究である。

(i) 正常眼圧緑内障患者における24時間生活習慣眼圧(H24h-IOP)、体位変換試験眼圧(PCT-IOP)、飲水負荷試験眼圧(WDT-IOP)の測定結果

(a) H24h-IOP (Habitual 24 hour intraocular pressure)

午前9時から眼圧測定を開始、その後3時間毎に翌朝6時まで測定を行った。日中はゴールドマン圧平眼圧計(GAT)を用いて座位での測定、夜間は pneumatonometer (PTG) を用いて仰臥位で測定を行った。24時間の平均眼圧は 15.6 ± 2.6 mmHg (平均 \pm 標準偏差、以下同様)、最高眼圧(最大値、以下同様)は 19.6 ± 4.3 mmHg、眼圧変動幅は 6.8 ± 3.9 mmHgであった。

(b) PCT-IOP (Postural change test intraocular pressure)

GATとPTGを用いて座位で測定、その後仰臥位となり、30分後にその体位のままPTGで測定した。開始時の眼圧は 14.1 ± 2.4 mmHg、最高眼圧は 18.7 ± 3.4 mmHg、眼圧変動幅は 4.6 ± 2.6 mmHgであった。

(c) WDT-IOP (Water drinking test intraocular pressure)

GATを用いて座位で眼圧測定後、規定量の水を飲水してもらい、15分毎に60分まで測定した。開始時の眼圧は 14.1 ± 2.6 mmHg、最高眼圧は 18.8 ± 3.5 mmHg、眼圧変動幅は 5.0 ± 2.1 mmHgであった。

(ii) H24h-IOP と PCT-IOP/WDT-IOP との関連

重回帰分析を行った結果、H24h-IOPの最大値は、PCT-IOPとWDT-IOPの最大値に正の関連を認めた(それぞれ、回帰係数 $\beta = 0.42$ 、 $P = 0.062$ 、 $\beta = 0.48$ 、 $P = 0.040$)。一方、24時間生活習慣の眼圧変動幅は、PCT-IOPやWDT-IOPの眼圧変動幅と関連を認めなかった。次に、H24h-IOPの最大値を目的変数とし、PCT-IOPとWDT-IOPの最大値を説明変数とし、回帰式(予測式)を作成した。

H24h-IOP__最大値 = $7.04 + 0.36 \times \text{PCT-IOP__最大値} + 0.32 \times \text{WDT-IOP__最大値}$

この式から実測値と予測値の差が ± 2 mmHg以内だったのは66眼中26眼であった。

(iii) H24h-IOP、PCT-IOP、WDT-IOPに関連する眼局所・全身因子の検討

目的変数を 6 つ：H24h-IOP の最大値と眼圧変動幅、PCT-IOP の最大値と眼圧変動幅、WDT-IOP の最大値と眼圧変動幅とした。説明変数を 7 つ：屈折、角膜厚、視野障害度（Mean Deviation : MD）、基本眼圧（H24h-IOP の平均値）、平均血圧、年齢、Body mass index（BMI）とし、それぞれの目的変数に対して検討した。結果、H24h-IOP__最大値は屈折と正の関連（回帰係数 $\beta = 0.36$ 、 $P = 0.048$ ）、MD と負の関連（ $\beta = -0.066$ 、 $P = 0.031$ ）を認めた。H24h-IOP__変動幅は、MD と基本眼圧に負の関連（それぞれ $\beta = -0.058$ 、 $P = 0.050$ 、 $\beta = -0.58$ 、 $P = 0.008$ ）を認めた。PCT-IOP__最大値は、屈折、平均血圧、BMI、基本眼圧と正の関連（それぞれ $\beta = 0.23$ 、 $P = 0.034$ 、 $\beta = 0.097$ 、 $P = 0.038$ 、 $\beta = 0.32$ 、 $P = 0.026$ 、 $\beta = 0.52$ 、 $P = 0.007$ ）を認めた。PCT-IOP__変動幅は、屈折と平均血圧と正の関連（それぞれ $\beta = 0.31$ 、 $P = 0.002$ 、 $\beta = 0.093$ 、 $P = 0.016$ ）、年齢と負の関連（ $\beta = -0.069$ 、 $P = 0.003$ ）を認めた。WDT-IOP__最大値は、年齢、角膜厚、BMI、基本眼圧と正の関連（それぞれ $\beta = 0.088$ 、 $P = 0.013$ 、 $\beta = 0.030$ 、 $P = 0.005$ 、 $\beta = 0.26$ 、 $P = 0.050$ 、 $\beta = 0.40$ 、 $P = 0.005$ ）を認めた。WDT-IOP__変動幅は、年齢、BMI と正の関連（それぞれ $\beta = 0.086$ 、 $P < 0.001$ 、 $\beta = 0.020$ 、 $P = 0.032$ ）を認めた。

(iv) 正常眼圧緑内障患者における視野進行の関与因子の検討

点眼のみで 5 年以上経過観察されていた正常眼圧緑内障患者（92 名、平均眼圧 14.2 ± 1.6 mmHg、平均 MD -4.9 ± 3.6 dB、平均屈折 -2.9 diopters、平均経過観察 7.7 ± 2.7 年）が検討対象となった。ハンフリー視野 30-2 全点閾値の視野測定点を、最周辺部と盲点を除き、お互いに相関のある 6 つのセクター（上・下の傍黄斑視野、上・下の傍中心視野、上・下の弓状束視野）に分け、各セクター視野における視野進行の関与因子を多変量解析で検討した。目的変数は各セクターの Total Deviation（TD）の平均変化量、説明変数は年齢、屈折、平均眼圧、眼圧変動、角膜厚、乳頭出血の既往、とした。結果、上方の傍中心視野の進行速度は近視度数が強いほど緩やかになった（ $P = 0.016$ ）。また、平均眼圧が高いほど下方の傍中心視野と弓状束視野が進行しやすくなるのではないかと考えられた。

III. 考察

(i) 正常眼圧緑内障患者における H24h-IOP、PCT-IOP、WDT-IOP

24 時間の生活習慣眼圧測定では、全体の 8 割以上で夜間の仰臥位時に最大眼圧が認められ、この傾向は既報と同様であった。また、体位変換試験眼圧と飲水負荷試験眼圧ではそれぞれ眼圧上昇が誘発されたが、それぞれの眼圧上昇機序は少し異なっていることが推測されている。すなわち前者では、上強膜静脈圧の上昇により線維柱帯を介する房水流出抵抗が増えることが主な要因であるのに対して、後者では血漿浸透圧の低下や交感神経系の活性化による房水産生の増加などが主な要因であると考えられている。

(ii) H24h-IOP と PCT-IOP/WDT-IOP との関連

同一患者で 3 種の眼圧測定を同日に行い、それぞれの眼圧の関連性を検討した初めての報告である。H24h-IOP の最

大値、PCT-IOP と WDT-IOP の最大値は正の関連を認めた。これより予測式を作り、予測値と実測値を比較したところ、 $\pm 2\text{mmHg}$ 以内で約 40%推測することが可能であった。検討の限界として、生理的な眼圧日内リズムの影響は考慮できていないことや、検討対象が正常眼圧緑内障であり、そもそも眼圧変動が大きくないことが考えられた。

(iii) H24h-IOP、PCT-IOP、WDT-IOP に関連する眼局所・全身因子の検討

結果のなかで注目すべき点として、特に視野の病期は H24h-IOP の最大値や眼圧変動幅と有意な負の関連を認めたが、これは視野障害が進行するに従って、最大値や眼圧変動幅が大きくなる傾向を意味している。正常眼圧緑内障でも病期が進むに従ってより厳密な眼圧管理を必要とすることを示唆していると考えられた。

(iv) 正常眼圧患者における視野進行の関与因子の検討

上方の傍中心視野の進行速度が近視度数に反して緩徐になりやすかった原因の一つに、近視に伴う視神経乳頭の傾斜や眼軸長の延長といった解剖学的特性により、眼圧に依存しない、あるいは眼圧に拮抗するような篩状板部位の関与が考えられた。近視と緑内障進行の関係は一定した知見がなく、引き続きいろいろな角度から検討し診断と治療に役立てていく必要があると考えられた。

IV. まとめ

今回は正常眼圧緑内障に関する以下の検討を行った。

まず正常眼圧緑内障患者を対象に、3つの異なる眼圧測定検査（H24h-IOP、PCT-IOP および WDT-IOP）を行い、それぞれの最大値や眼圧変動幅の関連を調べて、生活習慣眼圧の眼圧動態を推測した。同時に各種眼圧と眼局所や全身因子との関連を検討した。結果、H24h-IOP の最大値と、PCT-IOP の最大値および WDT-IOP の最大値はそれぞれ正の関連を認め、H24h-IOP の最大値を PCT-IOP および WDT-IOP の最大値から約 4 割近く推測することができた。眼局所や全身因子も各種眼圧と正または負にそれぞれに関連を認めた。特に視野が悪くなるほど H24h-IOP の最大値や眼圧変動幅が大きくなりやすかったという傾向は、正常眼圧緑内障における 24 時間の眼圧管理の重要性を示唆していると考えられた。

次に、保存的に経過観察されていた正常眼圧緑内障患者(平均年齢 52 歳、平均眼圧 14.2mmHg、平均屈折-2.9diopters)の視野進行の関与因子の検討をセクター別に分けて行った。その結果、上方の傍中心視野は近視度数が強くなるに従って進行が起りにいと考えられた。近視を合併した正常眼圧緑内障の割合が将来的に高くなる日本において、視野の長期予後や治療方針を考える上での知見の一つとなりうると思われた。また平均眼圧も視野進行に関連している可能性があったため、より詳細に眼圧動態を調べ緑内障進行との関係を検討する際に、外来で行うことができる眼圧誘発試験（PCT-IOP および WDT-IOP）は有用な方法の一つになるのではないかと考えられた。