

原 著

正常眼圧緑内障における傍中心窩毛細血管血流速度

東京女子医科大学眼科

コウノ トモコ サカタ クミ ヤマモト カオリ ホリ サダオ
河野 智子・酒田 久美・山本 香織・堀 貞夫

(受理 平成23年12月6日)

Blood Flow Velocity in the Perifoveal Capillaries in Normal Tension Glaucoma

Tomoko KOHNO, Kumi SAKATA, Kaori YAMAMOTO and Sadao HORI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Purpose: To determine whether a reduction in blood flow velocity (BFV) in the perifoveal capillaries occurs in patients with normal tension glaucoma (NTG). **Subjects and Methods:** Subjects included NTG patients (n = 8) and normal controls (n = 16). Perifoveal BFV was measured by the tracing method using fluorescein angiography and a scanning laser ophthalmoscope. The difference in intraocular pressure (IOP), systolic blood pressure (BP), diastolic BP, average BP, and ocular perfusion pressure (OPP) between the groups were evaluated. **Results:** Mean IOP, systolic BP, diastolic BP and mean BP did not show significant differences between NTG and normal controls. Mean BFV significantly decreased in NTG patients (normal controls: 1.49 ± 0.11 mm/sec; NTG patients: 1.00 ± 0.12 mm/sec; $p < 0.05$). OPP slightly decreased in NTG patients compared to normal controls ($p = 0.063$). **Conclusion:** BFV of NTG patients decreased compared to normal controls suggesting the presence of circulatory incompetence with the occurrence of NTG.

Key Words: blood flow velocity, normal tension glaucoma, fluorescein angiography, scanning laser ophthalmoscope, trace method

緒 言

2006年の厚生労働省の調査によれば、緑内障は日本の失明原因の第1位で約25%に相当する。日本緑内障学会による多治見スタディにより、緑内障の有病率は40歳以上人口の5%であることが明らかとなった。なかでも広義の開放隅角緑内障（primary open angle glaucoma：POAG）は3.9%であり、そのうちの約90%に相当する3.6%は正常眼圧緑内障（normal tension glaucoma：NTG）であることが示された¹⁾。

緑内障治療の目標は残存視野を維持することであり、視野維持に対して眼圧下降のみが唯一エビデンスを有する治療とされている²⁾。Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (CNTGS)²⁾によれば、NTGでは無治療時の眼圧より20~30%の眼圧下降を目指すのが望ましいとされている。しかしながら臨床の間では、眼圧を目標眼圧以下に維持でき

ても視野障害が進行する症例を経験する。

緑内障の発症要因はいまだ明らかでないが、機械的障害説、アポトーシス説、循環障害説などがあげられている。近年、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬内服による眼血流改善の報告³⁾⁴⁾が散見され、また眼圧下降薬使用前後の視神経乳頭あるいは周囲網膜の血流改善の報告もみられる^{5)~10)}。

NTGにおける循環動態を調査することは、循環障害がNTGの病態にいかにかかわっているかを知ること、病態の解明へ近づくことができるばかりでなく、NTGの治療法についても考察できるものと考えられる。

これまでの視神経乳頭近傍の網膜血流に関してレーザードップラー法やレーザースペックル法を用いた報告^{3)~7)12)}がなされているが、今回著者らは走査型レーザー検眼鏡（scanning laser ophthalmoscope：SLO）を用いてフルオレセイン蛍光眼底造影

Table Patients' background, blood pressure (BP), intraocular pressure (IOP) and ocular perfusion pressure (OPP)

	NTG (n=8)	NC (n=16)	p value
Age (year)	56.0±12.9	61.3± 6.8	0.31
IOP (mmHg)	14.6± 3.3	14.7± 3.0	0.48
systolic BP (mmHg)	114.3±19.4	125.9±16.9	0.14
diastolic BP (mmHg)	71.3±11.1	78.0± 9.6	0.14
OPP (mmHg)	42.4± 8.2	48.0± 8.0	0.063

There were no differences between normal tension glaucoma (NTG) and normal control (NC) in age, IOP, systolic and diastolic BP, and mean BP. OPP showed a tendency to decrease in NTG compared to NC.

Average ± SD.

検査 (fluorescein angiography : FA) を行い, 傍中心窩の毛細血管血流速度 (blood flow velocity : BFV) を測定し, 健常者との比較および, 血圧, 眼圧との関連を検討したので報告する.

対象および方法

対象は2006年8月~2008年7月に東京女子医科大学病院眼科を受診した未治療のNTG群8例(女性5例, 男性3例), 年齢は 56.0 ± 12.9 (平均±標準偏差) 歳であった. 症例は検眼鏡的に視神経乳頭に緑内障性変化が観察され, 眼圧は4回の測定でいずれも21mmHg未満であり, ハンフリー静的量的視野計の30-2 SITA-standardでAnderson criteria¹³⁾を満たすものをNTGと判定した. 両眼とも該当する場合は, ハンフリー静的量的視野検査でmean deviation (MD) 値のより低いほうを選択した.

中等度以上の白内障, 散瞳不良例, 網脈絡膜血管疾患を有するもの, 眼内炎症性疾患の既往歴を有するもの, 6ヵ月以内に硝子体手術を含む内眼手術またはレーザー光凝固術を受けたものはすべて除外した. また, 黄斑疾患, 糖尿病, 高血圧, 高尿酸血症の既往があるもの, 肝・腎機能障害があるものも除外した.

検査前に全例インフォームドコンセントを行い文書による同意を得た. 全例血圧および眼圧を測定したのち, 前腕に末梢静脈ラインを確保し, 側管からフルオレセインナトリウム5mlを急速静注後, 生理食塩水でwash outし, scanning laser ophthalmoscope(SLO, Rodenstock社)を用いてFAを行った. 画角20°で黄斑部領域の循環動態を連続撮影した. FAの初期像に観察される毛細血管内の過蛍光点を同定し, trace法¹⁴⁾を用いて傍中心窩BFVを測定した.

正常対象群(NC群)は片眼が黄斑前膜, 黄斑円孔,

網膜剝離術後の傍眼で検眼鏡的に視神経乳頭に異常がなく, 眼圧も 14.7 ± 3.0 mmHgと正常の症例16例(女性6例, 男性10例)で, 年齢は 61.3 ± 6.8 歳であった. 同様に眼圧, 血圧を測定し, SLOを用いてBFVを測定した(Table). なお, [平均血圧=(収縮期血圧+拡張期血圧×2)/3], [眼灌流圧=平均血圧×2/3-眼圧]と定義した. また, NTG群ではハンフリー静的量的視野検査で算出されたMD値, pattern standard deviation (PSD) 値も確認した.

得られたデータは両群間でt検定を行い, 差を検討した. 有意水準は $p < 0.05$ とした. また, 傍中心窩BFVと年齢, 眼圧, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧, 眼灌流圧, MD値, PSD値について相関解析を行い, 相関係数rを求めた. rの有意性につきt検定を行った. 有意水準は $p < 0.05$ とした.

本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て施行した.

結 果

患者背景では, 収縮期血圧はNTG群 114.3 ± 19.4 mmHg, NC群 125.9 ± 16.9 mmHg, 拡張期血圧はNTG群 71.3 ± 11.1 mmHg, NC群 78.0 ± 9.6 mmHgであった. 平均血圧はNTG群 85.6 ± 12.7 mmHg, NC群 94.0 ± 10.9 mmHgで, いずれも両群間に有意差はなかった($p=0.14, 0.14, 0.11$).

眼圧はNTG群 14.6 ± 3.3 mmHg, NC群 14.7 ± 3.0 mmHgで有意差はなかった($p=0.48$). 眼灌流圧はNTG群 42.4 ± 8.2 mmHg, NC群 48.0 ± 8.0 mmHgであり, NTG群で低い傾向がみられたが有意差はなかった($p=0.063$)(Table).

傍中心窩BFVはNTG群 1.00 ± 0.12 mm/sec, NC群 1.49 ± 0.11 mm/secで, NTG群で有意に血流速度が低下していた($p < 0.01$)(Fig. 1).

傍中心窩BFVと年齢には両群とも相関はなかつ

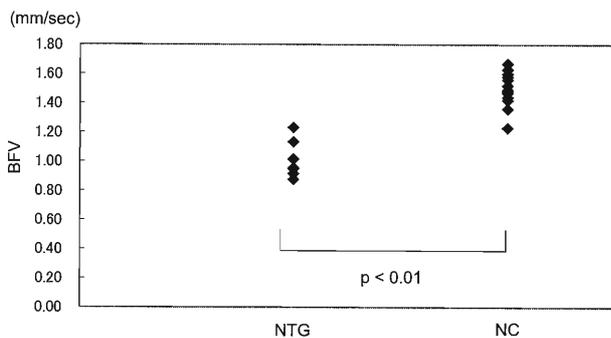


Fig. 1 Perifoveal blood flow velocity (BFV) of normal tension glaucoma (NTG) and normal control (NC)
Mean BFV decreased significantly in the NTG group compared with the NC group (NTG: 1.00 ± 0.12 mm/sec, NC: 1.49 ± 0.11 mm/sec; $p < 0.01$).

た (NTG 群 $r = 0.030$, $p = 0.95$, NC 群 $r = -0.14$, $p = 0.59$). NC 群では眼圧には関係なく傍中心窩 BFV はほぼ一定に保たれていた ($r = -0.090$, $p = 0.74$). NTG 群でも眼圧と傍中心窩 BFV に相関はみられなかった ($r = -0.39$, $p = 0.34$). 傍中心窩 BFV と収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧との相関係数はそれぞれ, NTG 群では $r = -0.030$, -0.053 , -0.045 ($p = 0.94$, 0.90 , 0.91), NC 群では $r = -0.18$, 0.26 , 0.24 ($p = 0.51$, 0.33 , 0.36) で, いずれにおいても有意な相関はみられなかった. また, 傍中心窩 BFV と眼灌流圧では NTG 群で $r = 0.11$, $p = 0.80$, NC 群で $r = 0.26$, $p = 0.34$ で, いずれの群でも相関はみられなかった (Fig. 2). NTG 群のハンフリー静的量的視野検査の結果は平均 MD 値が -3.88 ± 8.76 dB, 平均 PSD 値が 6.37 ± 3.47 dB だった. NTG 群において, MD および PSD と血流速度には相関関係はなかった (MD: $r = 0.022$, $p = 0.96$ PSD: $r = -0.25$, $p = 0.55$). 眼灌流圧と MD には有意性のある相関関係はなかった. また, 眼灌流圧と PSD の間にも有意性のある相関はなかった (Fig. 2).

考 察

現在のところ, NTG を含めた緑内障の治療は眼圧下降が唯一エビデンスを有する治療法であり, 治療の主体は点眼薬や内服薬などの眼圧下降薬の使用である. 保存的加療により眼圧下降が十分に得られない場合にはレーザー治療や観血的治療を選択することになる. これまでの報告によれば眼圧の下降は視野維持においてベースライン眼圧から 20~30% 程度の眼圧下降を目標とすることが良いとされている^{15)~18)}. しかしながら, 30% の眼圧下降を達成しても, なお視野障害の進行する症例が存在することも

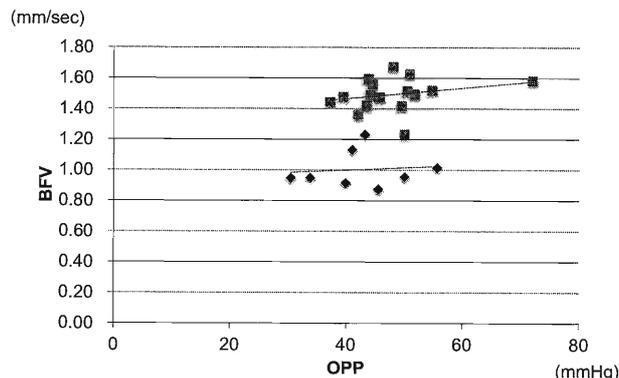


Fig. 2 Correlation between ocular perfusion pressure (OPP) and blood flow velocity (BFV)

Mean BFV remained constant regardless of changes in OPP in both the normal tension glaucoma (NTG) and normal control (NC) groups (NTG: $r = 0.11$, $p = 0.80$, NC: $r = 0.26$, $p = 0.34$).

◆ NTG ■ NC

事実であり, NTG 発症および進行の背景には眼圧以外の要因が存在すると推察される.

これまでに NTG の発症原因として機械的障害説¹⁹⁾, アポトーシス説²⁰⁾, 循環障害説²¹⁾などがあげられている. 現在は神経節細胞のアポトーシスによる機械的障害が緑内障性視神経障害 (GON) を引き起こすという説が有力ではあるが, NTG 症例に片頭痛や冷え性, 肩凝り, 低血圧など循環障害を疑わせる症状を合併しやすいことが循環障害説を支持している.

緑内障の循環動態に関して, これまでには健常者に比較し緑内障患者では, 短後毛様動脈の血流速度低下や動静脈循環遅延がみられるという報告がある²²⁾²³⁾. さらに, 緑内障眼の視神経乳頭血流速度を測定したところ, NTG でも狭義の POAG でも健常眼に比べて血流速度は低下していることが報告されている²⁴⁾.

また, 狭義の POAG では相関がみられないものの, NTG では視神経乳頭周囲の血流変化が視野変化と相関するという報告²⁵⁾もある. 以上から, 広義の POAG, ことに NTG においては眼循環障害がその病態に関与している可能性がある.

今回施行した傍中心窩毛細血管 BFV 測定法で得られたデータは, 網膜血管の血流を反映していると考えられ, 血流評価法のひとつとして採用できると思われる. レーザードップラー法やレーザースペックル法と同様, 視神経の障害部位に限定した測定は困難であること, FA を行うため, 患者の身体的負担が生じることといった欠点がある一方, 本法の利点

として他の測定法と異なり測定部位を傍中心窩毛細血管網に限定でき、著者らの施設で開発した血流速度解析ソフト (trace 法)¹⁴⁾を使用することで、より再現性と信頼性の高いデータが得られることがあげられ、各個体間の血流速度の定量的な比較も十分に可能であると考えられる。

本研究で、NTGにおいて傍中心窩BFVの低下が確認された。これは、NTGにおける網膜全体の血流低下を指し示すものと考えられ、NTG発症の背景として循環不全の存在が示唆される。

これまでにSakataら²⁶⁾は糖尿病症例において傍中心窩BFVが低下すると報告し、Wolfら²⁷⁾、Nomaら²⁸⁾の報告から、傍中心窩BFVは高血圧によって低下することが明らかとなった。これらから、全身性の血管血流障害による末梢循環不全が傍中心窩BFV低下に反映されると思われる。緑内障では視神経が分節的に障害されることより、傍中心窩毛細血管BFV低下から示唆される全身の循環不全そのものが緑内障性視神経障害の直接的原因とは考えにくい。慢性な循環不全がNTGの病態に作用している可能性がある。

本研究では、全身血圧パラメータに明らかな差がないNTGとNCの2群において、NC群に比較しNTG群で傍中心窩毛細血管BFVが低下しており、NTG群では末梢で循環不全をきたしていることが考えられる。合併しやすいとされる片頭痛や冷え性も末梢血管の循環不全が原因であり、NTGにおいてこれらが併発しやすいことと矛盾しない。

現在、おもに行われている眼圧下降治療は、眼圧下降自体による視神経の圧負荷軽減により神経保護効果を示すと同時に視神経の循環を改善させることも神経保護に寄与していると考えられる。

実際に広義のPOAGでは、眼圧下降に伴い視神経乳頭の循環改善も得られていることが報告されている²⁹⁾³⁰⁾。また、ウノプロストンは眼圧下降がない症例でも血流量や血流速度を改善させているとの報告もあり¹¹⁾、循環改善が視野維持に有効に働く可能性がある。

さらに、広義POAGでは血液粘度の亢進と平均血流速度の低下がみられるという報告³¹⁾もあり、末梢循環不全の要因の一つとして血液粘度の亢進があるのかもしれない。

過去には緑内障患者の眼灌流圧を調査した報告³²⁾があるが、NTGでは昼間より夜間において有意な眼灌流圧低下がみられるが、狭義のPOAGでは同様の

低下はみられないと報告されており、ここでもNTGで循環障害を生じている可能性を示唆している。本研究においてもNTG群で眼灌流圧は低い傾向があり、かつ平均血圧に有意差がないことから、末梢血管のautoregulationが障害されている可能性が示唆される。

NTGにおいて眼圧を十分に下げても視野障害の進行する例や、ベースライン眼圧が低く30%の眼圧下降が困難な症例、末梢循環不全症状を合併する症例などでは、血流改善の期待できる薬剤投与が治療の選択肢となりうる可能性がある。点眼薬では、同種同効薬のなかでも血管拡張作用や循環改善作用を有するものを積極的に選択することも有意義と考えられる。また内服薬であれば、プロスタグランジン製剤やカルシウム拮抗薬などの血管拡張剤は末梢循環を直接改善しようと思われ、抗凝固薬や血小板凝集阻止薬などは血流改善により神経保護作用を発揮すると思われる。さらに、喫煙や脂質を多く含む食事の摂取は血液粘度を亢進させ、末梢循環不全を生じることから、禁煙や食生活の改善もNTGに対し神経保護的に作用する可能性があると考えられ、今後血流改善という側面からのNTGに対する治療法の拡大が期待される。

結 論

NTG眼では健常眼に比較し、傍中心窩BFVが低下しており、NTG発症背景に末梢循環不全が関与している可能性がある。現在のところ眼圧下降が唯一エビデンスを有する治療であるが、目標眼圧が達成できない症例や、たとえ目標眼圧を達成しても視野障害が進行する症例や末梢循環不全症状を合併する症例では末梢の循環改善をはかることが治療の選択肢の一つとなりうると思われる。

文 献

- 1) **Iwase A, Suzuki Y, Araie M et al:** The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* **111**: 1641-1648, 2004
- 2) Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study-Group. *Am J Ophthalmol* **126**: 487-497, 1998
- 3) **Michalk F, Michelson G, Harazny J et al:** Single-dose nimodipine normalizes impaired retinal circulation in normal tension glaucoma. *J Glaucoma* **13**: 158-162, 2004
- 4) **Hirooka K, Baba T, Fujimura T et al:** Prevention of visual field defect progression with angiotensin-converting enzyme inhibitor in eyes with normal-

- tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* **142**: 523–525, 2006
- 5) **Harris A, Arend O, Kagemann L et al**: Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* **15**: 189–197, 1997
 - 6) **Arend O, Harris A, Wolter P et al**: Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* **81**: 474–479, 2003
 - 7) **Siesky B, Harris A, Sines D et al**: A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* **22**: 353–361, 2006
 - 8) **Harris A, Arend O, Chung HS et al**: A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology* **107**: 430–434, 2000
 - 9) **Ishibashi S, Hirose N, Tawara A et al**: Effect of latanoprost on the diurnal variations in the intraocular and ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma. *J Glaucoma* **15**: 354–357, 2006
 - 10) **Beano F, Orgül S, Stümpfig D et al**: An evaluation of the effect of unoprostone isopropyl 0.15% on ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **239**: 81–86, 2001
 - 11) **Kimura I, Shinoda K, Tanino T et al**: Effect of topical unoprostone isopropyl on optic nerve head circulation in controls and in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol* **49**: 287–293, 2005
 - 12) **Zeitl O, Galambos P, Wagenfeld L et al**: Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* **90**: 1245–1248, 2006
 - 13) **Anderson DR, Patella VM**: Interpretation of a single field. *In Automated Static Perimetry* (2nd ed), pp121–190, Mosby, St. Louis (1999)
 - 14) **Funatsu H, Sakata K, Harino S et al**: Tracing method in the assessment of retinal capillary blood flow velocity by fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscope. *Jpn J Ophthalmol* **50**: 25–32, 2006
 - 15) **Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al**: Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* **120**: 1268–1279, 2002
 - 16) The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* **126**: 498–505, 1998
 - 17) **Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW et al**: Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* **108**: 1943–1953, 2001
 - 18) **Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD et al**: The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **120**: 714–720, 2002
 - 19) **Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM et al**: Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* **95**: 673–691, 1983
 - 20) **Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA et al**: TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **115**: 1031–1035, 1997
 - 21) **Hamard P, Hamard H, Dufaux J et al**: Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* **78**: 449–453, 1994
 - 22) **Huber K, Plange N, Remky A et al**: Comparison of colour Doppler imaging and retinal scanning laser fluorescein angiography in healthy volunteers and normal pressure glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* **82**: 426–431, 2004
 - 23) **Arend O, Plange N, Sponsel WE et al**: Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: fluorescein angiographic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Brain Res Bull* **62**: 517–524, 2004
 - 24) **Logan JF, Rankin SJ, Jackson AJ**: Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br J Ophthalmol* **88**: 1049–1054, 2004
 - 25) **Yaoeda K, Shirakashi M, Fukushima A et al**: Relationship between optic nerve head microcirculation and visual field loss in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* **81**: 253–259, 2003
 - 26) **Sakata K, Funatsu H, Harino S et al**: Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology* **113**: 1385–1391, 2006
 - 27) **Wolf S, Arend O, Schulte K et al**: Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. *Hypertension* **23**: 464–467, 1994
 - 28) **Noma H, Funatsu H, Sakata K et al**: Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* **87**: 638–642, 2008
 - 29) **Hafez AS, Bizzarro RL, Rivard M et al**: Changes in optic nerve head blood flow after therapeutic intraocular pressure reduction in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Ophthalmology* **110**: 201–210, 2003
 - 30) **Tamaki Y, Araie M, Hasegawa T et al**: Optic nerve head circulation after intraocular pressure reduction achieved by trabeculectomy. *Ophthalmology* **108**: 627–632, 2001
 - 31) **Wolf S, Arend O, Haase A et al**: Retinal hemodynamics in patients with chronic open-angle glaucoma. *Ger J Ophthalmol* **4**: 279–282, 1995
 - 32) 大口修史, 今野伸介, 鈴木康夫ほか: 緑内障患者の眼灌流圧の日内変動. *あたらしい眼科* **22**: 975–977, 2005