

緑内障の現状と課題



新潟大学大学院医歯保健学研究科 眼科学分野
教授 赤木 忠道

はじめに

緑内障は、日本における失明原因疾患の第一位であり、世界的にも白内障に次ぐ主要な視覚障害原因疾患である。その定義は、「視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」とされる¹⁾。すなわち、緑内障は眼圧と関連して網膜神経節細胞とその軸索が障害され、それに対応する視野障害を来す疾患群である。緑内障では、初期から中期にかけて自覚症状に乏しい一方で、いったん障害された視機能は原則として回復しない。そのため、診断時点で残されている視機能を生涯にわたり維持することが治療の目標であり、診断、治療、経過観察のすべてを長期的視点に立つて行う必要がある。

日本の疫学研究では、40歳以上における緑内障有病率は約5.0%とされ、超高齢社会の進行に伴って、その社会的負担は今後さらに増大すると考えられる。緑内障における最大の危険因子は高眼圧であり、現時点で唯一、確実な治療標的は眼圧である。一方で、わが国では原発開放隅角緑内障の多くが正常眼圧域に含まれることが知られており、眼圧以外にも、家族歴、高齢、近視、薄い中心角膜厚、低い角膜ヒステレシス、血圧異常（高血圧や低血圧）、糖尿病、片頭痛、睡眠時無呼吸症候群など、多くの危険因子が関与することが示されている。また、酸化ストレスや低脳脊髄液圧が緑内障の発症・進行に影響する可能性も指摘されており、循環障害、視神経や周囲構造の脆弱性など、多様なメカニズムが関与していると考えられる。

したがって、緑内障は眼圧を中核としつつも多因子的背景をもつ進行性視神経障害であり、単一

疾患というよりも複合的な症候群として理解すべき疾患である。本稿では、緑内障の疫学、病態、治療を整理し、今後の緑内障克服に向けて解決すべき課題について概説する。

緑内障の疫学

緑内障は日本における失明原因第一位の疾患である（図1）。2019年度に新規に視覚障害認定を受けた患者を対象とした全国調査では、原因疾患として緑内障が占める割合は40.7%であった²⁾。2018年の視覚障害認定基準改正の影響を考慮する必要はあるものの、緑内障が日本の視覚障害対策において最重要疾患の一つであることに疑いはない。

緑内障は世界的にも主要な不可逆性失明原因の一つである。世界の緑内障有病者数は人口高齢化とともに増加しており、2040年には約1億1,180万人に達すると推計されている³⁾。また、2020年時点で、緑内障により失明している人は世界で約361万人、中等度から重度の視覚障害を有する人

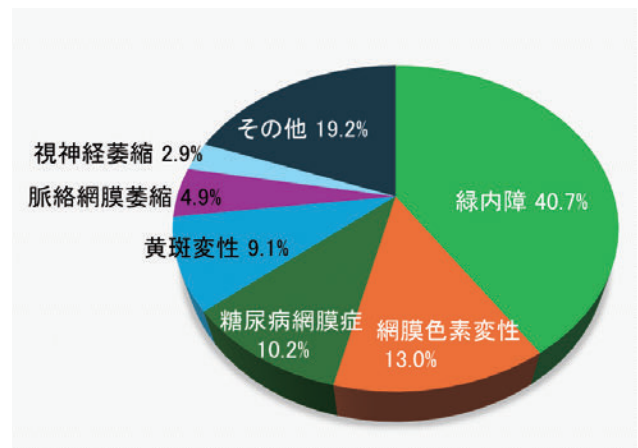


図1 日本の視覚障害の原因疾患
2019年度の新規身体障害認定者の原因疾患において、緑内障が最多であった²⁾。

は約414万人と推計されており、緑内障は世界的な公衆衛生上の重要課題である⁴⁾。白内障など可逆的な視覚障害原因と異なり、緑内障による視機能障害は不可逆的であり、長期に及ぶ医療経済的負担も課題である。

日本人における緑内障の疫学調査としては、岐阜県多治見市で行われた多治見スタディがよく知られている。同研究では、40歳以上の日本人における緑内障有病率は5.0%、原発開放隅角緑内障は3.9%、原発閉塞隅角緑内障は0.6%、続発緑内障は0.5%と報告され、緑内障が決してまれな疾患ではないことが示された^{5), 6)}。さらに、原発開放隅角緑内障の大多数が眼圧21mmHg以下の正常眼圧域にあり、眼圧測定のみによるスクリーニングでは不十分であることも明らかとなった⁷⁾。また、未発見・未診断の緑内障患者が多いことも重要な課題である。

近年の久山町研究では、2017～2018年に実施された40歳以上の一般住民調査において、緑内障有病率は7.6%、原発開放隅角緑内障は5.8%と報告された⁸⁾。多治見スタディとの単純比較には、対象地域や検査方法の違いを考慮する必要があるが、人口高齢化の進行に伴い、今後も緑内障患者数、特に後期高齢者の緑内障患者数は増加すると考えられる。

緑内障の病態仮説

網膜神経節細胞の軸索は、眼球内から脳へ向かう過程で、視神経乳頭深部に存在する篩状板を通過する。篩状板は眼圧による物理的な影響を受けやすい部位と考えられており、緑内障性視神経障害の主要な発生部位とされる。緑内障の病態については、古くから機械的仮説と循環仮説が想定されてきた。

機械的仮説では、篩状板と視神経乳頭周囲強膜に機械的ストレスやひずみが加わり、網膜神経節細胞の軸索が障害されると考えられている。眼圧の影響は、単に「高いか低い」だけで決まるものではなく、篩状板の形状、厚さ、硬さ、乳頭周囲強膜の生体力学的性質、近視眼における視神経乳頭形態、加齢変化などによって、同じ眼圧であっても視神経に加わる負荷は異なる。また、篩状板への圧負荷には、眼圧と脳脊髄液圧との圧較差も関係するとされる。

光干渉断層計を用いた画像検査により、眼圧変化に伴う篩状板の位置変化を捉えることが可能となっている(図2)⁹⁾。眼圧負荷によって篩状板が後方変位・変形すると、網膜神経節細胞の軸索が圧迫・牽引され、ミトコンドリア輸送や神経栄養因子の逆行性輸送が障害される。その結果、網膜神経節細胞の機能低下、軸索変性、細胞死へと進むと考えられる。

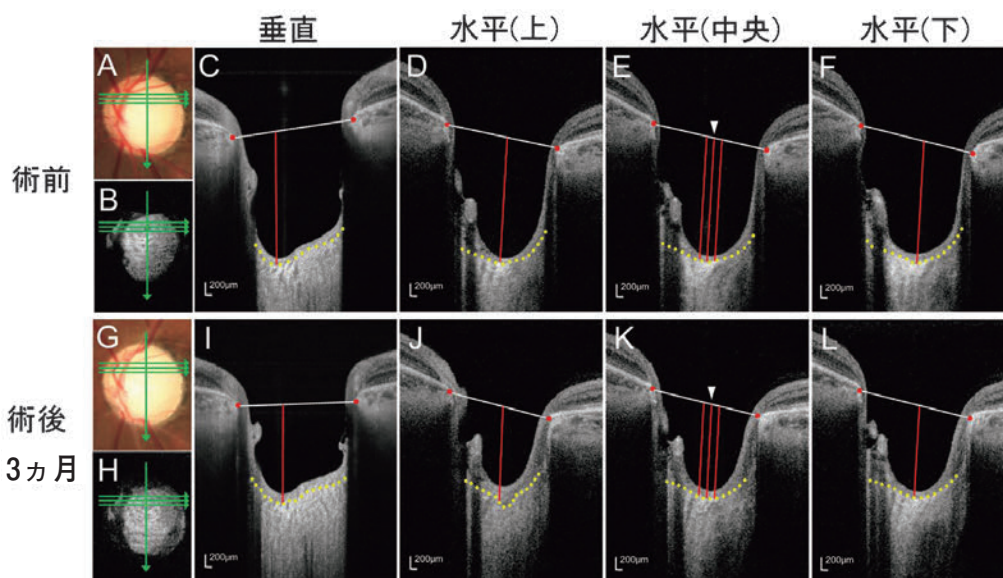


図2 緑内障手術前後の視神経乳頭変化

眼圧が術前40mmHgから術後3ヵ月で14mmHgに下降したことに伴い、篩状板の位置(黄点)が前方に変位している。

一方、循環仮説では、視神経乳頭や網膜内層への血流不足により、網膜神経節細胞の軸索が慢性的な虚血・低酸素・再灌流障害を受けるという機序が想定されている。この考え方は、血压異常、低眼灌流圧、睡眠時無呼吸症候群などが緑内障の危険因子であることとも矛盾しない。血压については、高血圧だけでなく、低血圧の場合にも視神経乳頭灌流の低下を介して緑内障に影響すると考えられている。

循環仮説では、単なる動脈硬化性狭窄だけでなく、血管調節異常の影響も想定されている。正常眼圧緑内障では、視神経乳頭血流の自己調節障害、血管攣縮傾向、低血圧、片頭痛、Raynaud 現象、Flammer症候群などとの関連が議論されてきた。血管調節が不安定である場合、虚血と再灌流を繰り返すことで酸化ストレスが増大し、網膜神経節細胞障害が増幅される可能性がある。

緑内障の危険因子

緑内障の病態は単一ではなく、原発開放隅角緑内障、原発閉塞隅角緑内障、続発緑内障、小児緑内障などに病型分類され、それぞれ発症機序や治療方針が異なる。最多の病型である原発開放隅角緑内障のうち、眼圧が正常範囲内のものは正常眼圧緑内障として区別される場合もある。

緑内障の最も確立された危険因子であり、かつ

唯一確実に介入可能な因子は眼圧である。眼圧下降により緑内障の発症および進行が抑制されることは、複数の無作為化比較試験で示されている^{10), 11)}。眼圧が高いほど緑内障発症・進行リスクは上昇し、眼圧を下げるほど進行リスクは低下する。しかし、眼圧が正常範囲内であっても、視神経乳頭の脆弱性、篩状板構造、眼血流、血圧、眼灌流圧、近視、遺伝的背景、全身疾患などが関与すると考えられている。

危険因子としては、高齢、家族歴、眼圧高値、薄い中心角膜厚、乳頭出血、乳頭周囲網脈絡膜萎縮、近視、血圧異常（高血圧も低血圧も）、低い眼灌流圧、片頭痛、睡眠時無呼吸症候群、落屑症候群などが知られている。緑内障は眼局所の疾患であると同時に、加齢や全身状態とも関連する多因子性疾患である（図3）。

特に日本人で重要なのが近視との関連である。近視は緑内障の危険因子であるだけでなく、近視に伴う視神経乳頭傾斜、乳頭周囲脈絡網膜萎縮、後部ぶどう腫などの構造変化のために、緑内障性変化との鑑別そのものが困難な場合もある。日本を含む東アジアでは近視人口が多く、世界の近視人口は2000年の約14億人、22.9% から、2050年には約47.6億人、49.8% まで増加すると予想されている¹²⁾。近視眼における緑内障の診断と管理は、今後ますます重要な課題となる。

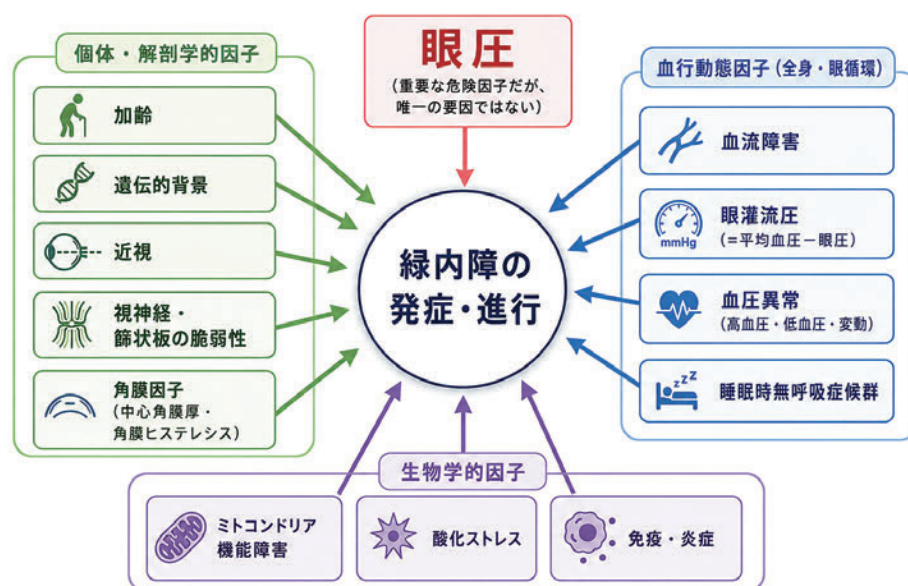


図3 緑内障に影響する多因子

緑内障にとって眼圧は最も重要な危険因子だが、それ以外にもさまざまな因子が関与している。

緑内障危険因子と遺伝子多型

多因子疾患である緑内障では、遺伝的背景も重要なリスク要因である。MYOC、OPTN、TBK1は、原発開放隅角緑内障における家族性緑内障の原因遺伝子として知られているが、緑内障全体からみれば、その頻度は高くない。一方で、近年のゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）により、多数の一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）が原発開放隅角緑内障の発症リスクと関連することが明らかになってきた。大規模メタ解析では、原発開放隅角緑内障に関連する127座位が報告されており¹³⁾、その後、関連形質を組み合わせた解析により、さらに多数のリスク座位が同定されている。

代表的な関連領域として、CDKN2B-AS1、SIX6、TMC01、CAV1/CAV2、ABCA1、AFAP1などが知られている。これらは眼圧上昇、視神経乳頭の構造変化、神経変性、細胞外マトリックス制御などに関与すると考えられる。緑内障の遺伝的リスクは「単一遺伝子で決まる」ものではなく、多数の低効果量多型が積み重なる多遺伝子性リスクとして理解されるようになってきた。近年では、多数のSNP情報を統合する多遺伝子リスクスコア（polygenic risk score：PRS）が注目されている¹⁴⁾。

PRSは、発症年齢、進行リスク、重症化リスクの層別化に有用である可能性があり、臨床リスク因子と組み合わせることで、緑内障のリスク評価を改善する可能性が示されている。ただし、既存のPRSは欧州系集団のデータに基づくものが多く、東アジア人を含む多民族集団での妥当性検証が必要である。

また、病型によって関連遺伝子は異なる。例えば、落屑緑内障ではLOXL1多型との強い関連が知られている。原発閉塞隅角緑内障では、浅前房、短眼軸、遠視などの解剖学的特徴に関わる遺伝的背景が重要となる。最近の閉塞隅角緑内障のGWASでも、集団差を含む複数のリスク座位が報告されている¹⁵⁾。

現時点では、遺伝子多型検査のみで緑内障の診断や治療方針を決定する段階にはない。しかし将来的には、家族歴、眼圧、近視、角膜厚、光干渉断層計や視野検査の所見にPRSを組み合わせる

ことで、発症前スクリーニング、検査間隔の個別化、早期治療介入の判断に応用できる可能性があり、PRSは個別化医療を補助するリスク層別化ツールとして期待される。

治療の現状

現在、緑内障に対して確実なエビデンスに基づいた治療は眼圧下降である。高眼圧症を対象としたOcular Hypertension Treatment Studyでは、点眼治療により5年累積の原発開放隅角緑内障発症率が観察群の9.5%から治療群の4.4%へ低下した¹⁰⁾。Early Manifest Glaucoma Trialでは、早期緑内障において眼圧下降治療が進行を抑制することが示された¹⁶⁾。また、Collaborative Normal-Tension Glaucoma Studyでは、正常眼圧緑内障においても眼圧を約30%下降させることにより進行リスクが低下することが示された¹¹⁾。これらの知見は、眼圧が正常範囲内であっても、さらなる眼圧下降が有効であることを示している。ただし、緑内障によっていったん失われた視機能は原則として回復しないため、眼圧下降治療は進行を抑制する目的で行われる。

通常、初期治療としては点眼薬による薬物治療が行われる。現在、緑内障点眼薬には多くの選択肢が存在し、効果、副作用、禁忌、点眼回数、アドヒアランス、患者の生活様式を考慮して薬剤が選択される。必要最小限の薬剤で最大の効果を得ることが原則である。現時点では、持続性眼内インプラントなどのdrug delivery systemは日本では使用できないが、将来的に使用可能になれば、患者のアドヒアランスに依存しない安定した眼圧下降が得られる可能性がある。

レーザー治療では選択的レーザー線維柱帯形成術（selective laser trabeculoplasty：SLT）が近年再注目されている。LiGHT trialでは、開放隅角緑内障および高眼圧症に対する初期治療として、SLTが点眼治療に比べ臨床的にも費用対効果の面でも有用であることが示された¹⁷⁾。ただし、SLTにも効果の限界や合併症があり、それらを十分に理解した上で適応を判断する必要がある。

手術治療は、薬物・レーザー治療で目標眼圧が達成できない場合、進行速度が速い場合、点眼継続が困難な場合などに検討される。従来から行わ

れてきた線維柱帯切除術は、緑内障手術のゴールドスタンダードであり、低い目標眼圧を要する進行例では現在も重要な術式である。一方で、低眼圧、浅前房、脈絡膜剥離、濾過胞感染などの術後合併症が稀ならず生じうる点には注意が必要である。

軽症から中等度の症例であれば、線維柱帯切開術がその安全性の点から有力な選択肢となる。従来は眼外、すなわち結膜・強膜を切開して施行されていたが、近年では低侵襲緑内障手術(minimally invasive glaucoma surgery: MIGS)として、結膜・強膜を切開せずに眼内から線維柱帯を切開する術式が普及している。MIGSは比較的安全性が高く、中等度の眼圧下降を目的とする術式として有用であるが、強力な眼圧下降は期待しにくい。

難治例に対してはチューブシャント手術が行われることもあり、選択可能なインプラントの種類も増えてきている。今後も、さまざまな新しい手術デバイスが登場することが予想される。しかし、どの術式であっても、長期的に良好な眼圧を維持できる保証はなく、複数回の手術を要することも少なくない。

緑内障克服に向けた今後の課題

緑内障克服に向けては、第一に、視神経障害の発症・進行機序をさらに解明するとともに、複合的な症候群と考えられる緑内障において、各患者でどの因子がどの程度関与しているのかを評価する方法の確立が望まれる。眼圧下降が有効であることは確立しているが、十分に眼圧下降が得られているにもかかわらず進行する症例も存在する。篩状板変形、軸索輸送障害、グリア細胞応答、ミトコンドリア機能障害、酸化ストレス、血流障害、免疫炎症、遺伝的背景など、多様な因子が関与している可能性がある。今後は、緑内障を病態に基づいて層別化し、眼圧下降以外の治療法の適応となる患者を選別するためのデータ蓄積が必要である。それにより、神経保護、神経再生、遺伝子治療、幹細胞治療などを組み合わせた多層的治療戦略の実現可能性が高まると考えられる。

第二に、個別化医療の確立が求められる。同じ眼圧、同じ病期であっても、進行速度は患者ごとに大きく異なる。緑内障診療では、現在の重症度

だけでなく、今後の進行速度を予測し、生涯視機能を守るために必要な治療強度を決定する必要がある。そのためには、臨床データ、画像データ、視野データ、遺伝情報、生活背景を統合した予測モデルが重要となる。

第三に、患者アウトカムに基づく評価が必要である。患者にとって重要なのは、読書、歩行、運転、仕事、趣味、社会参加などの日常生活機能をどれだけ維持できるかである。しかし、現在広く用いられている通常の視野検査は、患者の実際の見え方や日常生活上の困難を必ずしも十分に反映していない。今後は、患者のQOL (Quality of Life) やQOV (Quality of Vision) をより適切に反映する視機能検査や評価指標の開発が望まれる。

第四に、医療提供体制の整備も重要である。緑内障患者の増加に対し、専門医のみで全患者を長期管理することは困難である。リスク層別化に基づき、安定した軽症例は地域で管理し、高リスク例や進行例を専門施設に紹介する連携体制が不可欠である。早期発見から後期ケアまで切れ目のない体制を構築することが重要である。

おわりに

緑内障は、日本および世界において重要な不可逆性視覚障害原因であり、高齢化に伴ってその社会的負担はさらに増大している。診断技術と治療選択肢はこの数十年で大きく進歩したが、未診断患者の存在、近視眼における診断の困難さ、進行判定の不確実性、治療継続の難しさなど、多くの課題が残されている。

現時点で最も確実な治療は眼圧下降であり、薬物、レーザー、手術を適切に組み合わせることで、多くの患者において視機能の維持が可能である。緑内障は「治す」ことが難しい疾患であるが、「失明を防ぐ」ことは十分に可能な疾患である。一方で、眼圧以外にもさまざまな危険因子が存在するにもかかわらず、眼圧下降治療以外の有効な治療法はいまだ確立されておらず、これは今後の重要な課題である。緑内障の現状を正確に理解し、課題を一つずつ克服しながら、患者が生涯にわたり視覚を用いて生活できるよう支援し続けることが求められる。

文献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会：緑内障診療ガイドライン第5版. 日眼会誌 2022 ; 126 : 85-177.
- 2) Matoba R, Morimoto N, Kawasaki R, et al : A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019 : impact of the revision of criteria for visual impairment certification. Jpn J Ophthalmol 2023 ; 67 : 346-352.
- 3) Tham YC, Li X, Wong TY, et al : Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040 : a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2014 ; 121 : 2081-2090.
- 4) Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study, Blindness GBD, Vision Impairment C : Global estimates on the number of people blind or visually impaired by glaucoma : A meta-analysis from 2000 to 2020. Eye (Lond) 2024 ; 38 : 2036-2046.
- 5) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al : The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. Ophthalmology 2004 ; 111 : 1641-1648.
- 6) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, et al : The Tajimi Study report 2 : prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology 2005 ; 112 : 1661-1669.
- 7) Suzuki Y, Iwase A, Araie M, et al : Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population : the Tajimi Study. Ophthalmology 2006 ; 113 : 1613-1617.
- 8) Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, et al : Prevalence of Glaucoma and Its Systemic Risk Factors in a General Japanese Population : The Hisayama Study. Transl Vis Sci Technol 2022 ; 11 : 11.
- 9) Yoshikawa M, Akagi T, Hangai M, et al : Alterations in the neural and connective tissue components of glaucomatous cupping after glaucoma surgery using swept-source optical coherence tomography. Investigative ophthalmology & visual science 2014 ; 55 : 477-484.
- 10) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al : The Ocular Hypertension Treatment Study : a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002 ; 120 : 701-713.
- 11) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group : The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998 ; 126 : 498-505.
- 12) Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al : Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. Ophthalmology 2016 ; 123 : 1036-1042.
- 13) Gharahkhani P, Jorgenson E, Hysi P, et al : Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. Nat Commun 2021 ; 12 : 1258.
- 14) Sekimitsu S, Ghazal N, Aziz K, et al : Primary Open-Angle Glaucoma Polygenic Risk Score and Risk of Disease Onset : A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol 2024 ; 142 : 1132-1139.
- 15) Luben RN, Biradar MI, Stuart KV, et al : GWAS for primary angle-closure glaucoma identifies loci related to ocular biometry and morphology. Nat Commun 2025 ; 16 : 10003.
- 16) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al : Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression : results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002 ; 120 : 1268-1279.
- 17) Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al : Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2019 ; 393 : 1505-1516.