

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15630

研究課題名(和文)免疫学に基づいた緑内障手術の新たな臨床エビデンスの確立

研究課題名(英文)New clinical evidence for glaucoma surgery based on immunology

研究代表者

稲谷 大(Inatani, Masaru)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：40335245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：濾過手術は、眼内と眼外に交通ができ、血液房水関門が破綻する。したがって、免疫が獲得され、のちに濾過手術をおこなった場合の成績が悪化するはずである。トラベキュlectミーが成功した患者がもう片眼にトラベキュlectミーをおこなうと手術間隔が長いほど、後におこなった眼の手術成績が悪いことがわかった。チューブシャント手術を行う前に、繰り返し内眼手術をおこなっていると、チューブシャント手術でのプレブ形成が悪くなることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Filtering surgery allows traffic between inside the eye and outside the eye, then, the blood-aqueous humor barrier breaks down. Therefore, we hypothesize that immune reaction would occur, then, further filtration surgery should result in surgical failure. Our studies revealed the following data. When a patient who had undergone successful trabeculectomy, the surgical outcome of the second trabeculectomy in the other eye is adversely affected by longer interval between the first and second trabeculectomies. The formation of the filtering bleb by tube shunt surgery is adversely affected by repeated intraocular surgeries.

研究分野：緑内障

キーワード：眼免疫学 緑内障

1. 研究開始当初の背景

濾過手術は、眼内と眼表面に交通ができ、血液房水関門が破綻する。前房内の細胞成分や蛋白成分が、房水の流れに乗って結膜下に存在するマクロファージに貪食されたり、樹状細胞に結合したりして、頸部リンパ節に運ばれて、Tリンパ球に呈示されて、Tリンパ球が増殖活性化する可能性がある。したがって、濾過手術をおこなった場合、もう片眼の眼に濾過手術をおこなったり、繰り返し濾過手術を行ったりした場合に、免疫応答が ready-to-go であるため、白血球がブレブに浸潤しやすく、炎症反応が増強し、濾過胞形成不全に陥る可能性がある。この現象は、角膜手術の分野で、全層角膜移植を両眼に施行した場合に後行眼の成績が不良であるという経験則とも酷似している。トラベクレクトミーの施行した症例や緑内障インプラント手術を施行した症例では角膜移植術の成績が不良であり、これら一連の現象には、免疫機構が関与している可能性が高い。

2. 研究の目的

(1) 両眼トラベクレクトミーを施行した症例の先行眼と後行眼で手術の成績を比較した場合、後行眼のほうが術後成績が悪いのかを検証すること。

(2) 繰り返し濾過手術を行った場合に適応となる濾過手術であるチューブシャント手術も繰り返しの手術によって濾過胞の大きさが影響を受けるかを検証すること。

3. 研究の方法

(1) 全国5つの大学病院で両眼トラベクレクトミーを施行した症例84人を対象に、先行眼と後行眼の手術成績を比較した。成績の評価には、術前より20%未満の眼圧下降を不成功とし、かつ、眼圧が21 mmHgを超える(基準A)、18 mmHgを超える(基準

B)、15 mmHgを超える(基準C)を不成功に設定して、生命表解析をおこなった。

(2) バルベルトチューブシャント手術をおこなった52人を対象に、MRIを撮像し、ブレブの形状の3次元画像を構築し、ブレブ形状を決定する因子を解析して算出することをおこなった。

4. 研究成果

(1) 3つの不成功の基準いずれも先行眼と後行眼で有意な差をみとめなかった。しかし、先行眼が成功した症例のサブグループ解析では、先行眼と後行眼との手術間隔が2ヶ月以上開けていると、手術間隔が2ヶ月未満であった症例よりも、後行眼の手術成績がいずれの不成功の基準でも有意に悪いことがわかった。さらに、多変量解析を行ったところ、先行眼と後行眼との間隔が広がることが有意な後行眼の手術予後不良因子であることがわかった。一方、先行眼が不成功に終わった症例では、後行眼の成績は手術間隔に依存していなかった。以上の結果の考察として、濾過手術は眼内の抗原が眼外の抗原提示細胞に結合し免疫が獲得されるため、長期間濾過手術で免疫感作されている症例では後行眼の手術で免疫が応答し手術成績が不良になると考えられた。

(2) ブレブの3次元画像を構築したところ、ブレブが2重構造である症例と1重構造である症例とに分類されることがわかった。2重構造の症例の術後眼圧は平均で12.3 mmHgであったが、1重構造の症例の術後眼圧は平均で14.7 mmHgと有意に高いことがわかった。さらに2重構造の症例のブレブのほうが有意に体積が大きいことがわかった。1重構造の症例はチューブシャントで挿入したシリコンプレートの内側の面のブレブが結合組織で埋められてしまっていることが示唆された。多変量解析で、

チューブシャント手術の前に繰り返し手術をおこなうとブレイブが1重構造になってしまふ予後因子であることが示された。以上の事から、繰り返し手術によって、免疫感作が生じ、チューブシャント手術をおこった際に、炎症反応が増強するために癒痕化が進みやすいと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 18 件）

1 Yokota S, Takihara Y, Inatani M.
Limbus- versus fornix-based
trabeculectomy for open-angle glaucoma
eyes with prior ocular surgery: the
Collaborative Bleb-Related Infection
Incidence and Treatment Study.
Scientific Reports 査読有 2015;5:9290.
doi: 10.1038/srep09290.

2 Matsumura T, Takamura Y, Tomomatsu T,
Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, Inatani M.
Changes in matrix metalloproteinases
in diabetes patients' tears after
vitrectomy and the relationship with
corneal epithelial
disorder. Investigative Ophthalmology &
Visual Science 査読有
2015;56(6):3559-3564
doi: 10.1167/iovs.15-16489.

3 Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T,
Takihara Y, Kozai S, Arimura S, Yokota S,
Inatani M. Vitreous and aqueous
concentrations of brimonidine following
topical application of brimonidine
tartrate 0.1% ophthalmic solution in
humans. Journal of Ocular Pharmacology
and Therapeutics 査読有
2015;31(5):282-285.
doi: 10.1089/jop.2015.0003.

4 Takihara Y, Inatani M, Eto K, Inoue T,
Kreymerman A, Miyake S, Ueno S, Nagata M,
Nakanishi A, Iwao K, Takamura Y, Sakamoto
H, Satoh K, Kondo M, Sakamoto T, Goldberg
JL, Nabekura J, Tanihara H. In vivo
imaging of axonal transport of
mitochondria in the diseased and aged
mammalian CNS. Proceedings of the
National Academy of Sciences USA 査読有
2015;112(33):10515-10520.
doi: 10.1073/pnas.1509879112.

5 Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T,
Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, Inatani M.
Correlation between central retinal
thickness after successful macular hole
surgery and visual outcome. Japanese
Journal of Ophthalmology 査読有
2015;59(6)394-400.
doi: 10.1007/s10384-015-0406-0.

6 Yokota S, Takihara Y, Arimura S, Miyake
S, Takamura Y, Yoshimura N, Inatani M.
Altered transport velocity of axonal
mitochondria in retinal ganglion cells
after laser-induced axonal injury in
vitro. Investigative Ophthalmology &
Visual Science 査読有
2015;56(13)8019-8025.
doi: 10.1167/iovs.15-17876.

7 Tomomatsu Y, Tomomatsu T, Takamura Y,
Gozawa M, Arimura S, Takihara Y, Inatani M.
Comparative study of combined
bevacizumab/targeted photocoagulation
vs bevacizumab alone for macular oedema
in ischaemic branch retinal vein
occlusions. Acta Ophthalmologica 査読有
2016;94(3):e225-230.

doi: 10.1111/aos.12721.

8 Arimura S, Takihara Y, Miyake S, Iwasaki K, Gozawa M, Matsumura T, Tomomatsu T, Takamura Y, Inatani M. Randomized Clinical Trial for Early Postoperative Complications of Ex-PRESS Implantation versus Trabeculectomy: Complications Postoperatively of Ex-PRESS versus Trabeculectomy Study (CPETS). *Scientific Reports* 査読有 2016;6:26080.
doi: 10.1038/srep26080.

9 Arimura S, Takamura Y, Miyake S, Gozawa M, Iwasaki K, Tomomatsu T, Matsumura T, Inatani M. The effect of triamcinolone acetonide or bevacizumab on the levels of proinflammatory cytokines after retinal laser photocoagulation in pigmented rabbits. *Experimental Eye Research* 査読有 2016;149:1-7.
doi: 10.1016/j.exer.2016.06.004.

10 Gozawa M, Takamura Y, Miyake S, Yokota S, Sakashita M, Arimura S, Takihara Y, Inatani M. Prospective observational study of conjunctival scarring after phacoemulsification. *Acta Ophthalmologica* 査読有 2016;94(7):e541-e549.
doi: 10.1111/aos.13071.

11 Yokota S, Takihara Y, Kimura K, Takamura Y, Inatani M. The relationship between self-reported habitual exercise and visual field defect progression: a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmology* 査読有 2016;16(1)147.
doi: 10.1186/s12886-016-0326-x.

12 Iwasaki K, Takamura Y, Nishida T, Sawada A, Iwao K, Shinmura A, Kunimatsu-Sanuki S, Yamamoto T, Tanihara H, Sugiyama K, Nakazawa T, Inatani M. Comparing trabeculectomy outcomes between first and second operated eyes: A multicenter study. *PLOS ONE* 査読有 2016;11(9)e0162569.
doi: 10.1371/journal.pone.0162569.

13 Gozawa M, Takamura Y, Miyake S, Iwasaki K, Arimura S, Takihara Y, Inatani M. Comparison of subconjunctival scarring after microincision vitrectomy surgery using 20-, 23-, 25-, and 27-gauge systems in rabbits. *Acta Ophthalmologica* 査読有 2017;95(7):e602-e609.
doi: 10.1111/aos.13459.

14 Takamura Y, Arimura S, Miyake S, Matsumura T, Gozawa M, Iwasaki K, Inatani M. Panretinal photocoagulation using short-pulse laser induces less inflammation and macular thickening in patients with diabetic retinopathy. *Journal of Ophthalmology* 査読有 2017;8530261.
doi: 10.1155/2017/8530261.

15 Iwasaki K, Kanamoto M, Takihara Y, Arimura S, Takamura Y, Kimura H, Inatani M. Evaluation of bleb fluid after Baerveldt glaucoma implantation using magnetic resonance imaging. *Scientific Reports* 2017 査読有 7(1):11345.
doi: 10.1038/s41598-017-11054-x.

16 Gozawa M, Takamura Y, Miyake S, Matsumura T, Morioka M, Yamada

Y, Inatani M. Photocoagulation of the Retinal Nonperfusion Area Prevents the Expression of the Vascular Endothelial Growth Factor in an Animal Model. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 査読有 2017 58(13):5946-5953.
doi: 10.1167/iovs.17-22739.

17Miyake S, Takihara Y, Yokota S, Takamura Y, Inatani M. Effect of microtubule disruption on dynamics of acidic organelles in the axons of primary cultured retinal ganglion cells. *Current Eye Research* 査読有 2018 43(1):77-83.
doi: 10.1080/02713683.2017.1370117.

18Shoji N, Arakaki Y, Nakamoto K, Yamamoto T, Kuwayama Y; Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study Group. Efficacy of predetermined therapeutic measures against bleb-related infection in the Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study. *Acta Ophthalmologica* 査読有 2018 Mar;96(2):e229-e236.
doi: 10.1111/aos.13523.

〔学会発表〕（計7件）

1 Inatani M. Which is better for IOP control in OAG eyes, limbus-based or fornix-based surgery? 6th World Glaucoma Congress Hong Kong, Hong Kong, China, 2015 June 6-9.

2 稲谷 大 Wound healing and ocular inflammation in trabeculectomy. Part 3. *Glaucoma: Recent advance in the management of glaucoma part 2.*

第69回日本臨床眼科学会 平成27年10月22日~25日 愛知県名古屋市

3 Inatani M. Surgical management of glaucoma patients with prior ocular surgery. 2nd ASEAN Ophthalmology Society Congress, Hanoi, Vietnam, 2015, October 29-31.

4 Inatani M. Glaucoma drainage device. The 31th APAO Congress, Taipei, Taiwan, 2016 March 24-27.

5 Inatani M. Clinical evidence for the most effective filtering surgery. 32th Korean Glaucoma Society, Seoul, Korea, November 18-19 2016.

6 Inatani M. Clinical evidence for the most effective filtering surgery. the 58th annual meeting of the Ophthalmological Society of Taiwan, Taipei, Taiwan, November 18-19 2017.

7 Inatani M. Evaluation of bleb fluid after Baerveldt glaucoma implantation using magnetic resonance imaging. The 33th APAO Congress, Hong Kong, China, 2018 February 8-11.

〔図書〕（計9件）

1 稲谷 大 手術治療のトピックス メディカルビューポイント 2015:36(9)5 医事出版社 東京

2 稲谷 大 緑内障 ガイドライン外来診療 2016 2016年3月 493-495 日経メディカル開発 東京

3 稲谷 大 緑内障手術 今日の眼疾患治療
指針第3版 2016:213-221 医学書院 東京

4 稲谷 大 新しい緑内障手術 前視野緑内
障と向き合う 2016:148-155 文光堂 東京

5 稲谷 大 緑内障手術治療の進歩 チュー
ブシャント手術(プレートのあるもの) 眼
科治療の進歩 医学のあゆみ
2017:262(10):932-936 医歯薬出版株式会社
東京

6 有村尚悟、稲谷 大 緑内障チューブ手術
眼科手術の適応 眼科
2017:59(10):1104-1110.

7 岩崎健太郎、稲谷 大 緑内障の手術
Frontiers in Glaucoma 2018:38- 42. メデ
ィカルレビュー社 東京

8 有村尚悟、稲谷 大 手術と周術期管理/濾
過胞感染症 眼科診療ビジュアルラーニング
3 緑内障 2016:355-358 中山書店 東京

9 岩崎健太郎、稲谷 大 インプラントまで
の緑内障手術の術式選択 日本の眼科
2018:89(4)499-500

〔その他〕

ホームページ等

<http://ganka-fukuimed.jp/class/pages/kenkyu.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

稲谷 大 (INATANI, Masaru)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：40335245

(2)連携研究者

高村 佳弘 (TAKAMURA, Yoshihiro)

福井大学・学術研究院医学系部門・准教授

研究者番号：00283193

瀧原 祐史 (TAKIHARA, Yuji)

福井大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50640140

三宅 誠司 (MIYAKE, Seiji)

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：50572765

松村 健大 (MATSUMURA, Takehiro)

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：40529369

(3)研究協力者

有村尚悟 (ARIMURA, Shogo)

後沢 誠 (GOZAWA, Makoto)

岩崎健太郎 (IWASAKI, Kentaro)