

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09930

研究課題名（和文）緑内障早期発見を目指した予測モデルに基づく光干渉断層計の新たな診断指標の確立

研究課題名（英文）Development of new OCT parameters for early detection of glaucoma

研究代表者

三木 篤也（Miki, Atsuya）

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：30437404

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：東北大学メディカルメガバンク機構（ToMMo）に全身検査、一般眼科検査、眼画像診断データを含む正常眼データベースを構築した。また、大阪大学医学部附属病院の電子診療録データを匿名化して抽出するシステム（CDCS）を用いた緑内障レジストリを構築した。それらを活用し、屈折異常の解析を行い、若年層の近視が増加し、これは加齢変化や遺伝的因子よりは世代間変化や環境変化により生じていることを示した。また、緑内障レジストリを活用し、末期緑内障眼に対する従来の進行解析法の問題点を証明し、新たな進行解析法を開発した。また、左右眼の視野進行速度比較により、年齢により視野進行速度に關与する因子が異なることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模統合データベースの作成により、緑内障を中心とした眼疾患の診断、および治療開発研究への基盤を確立した。また、実際にデータベースを使用することで、末期緑内障に対する新たな進行解析法を開発した。同一症例の左右眼比較により、視野の進行速度と年齢、疾患重症度、全身的因子、局所的因子の關連を示した。また、緑内障の重要な危険因子であり、疾患頻度の増加が世界的な問題となっている若年層の近視増加について、教育や年齢の影響を解明した。また、近視に対する年齢、環境要因、世代間変化の影響を明確にしたことにより、今後の近視抑制治療開発への基盤を構築した。

研究成果の概要（英文）：We developed an integrated big database of healthy eyes including systemic, ocular, and ophthalmic image data. We also developed a glaucoma registry using a CDCS system that anonymize and collect clinical data from electric health record of Osaka University Hospital. We used these databases to analyze refractive errors and found a significant increase of myopia in young generation. We elucidated that these changes were caused by generational shift and environmental changes rather than ageing or genetic changes. We used the glaucoma registry to clarify the limitations of existing visual field progression analysis strategies for advanced glaucoma, and proposed a novel method for progression analysis that overcomes the limitations of existing methods. We also demonstrated the age-related changes of relative contribution of systemic versus ocular factors on visual field progression by analyzing the inter-eye difference of visual field progression within single eyes.

研究分野：眼科学

キーワード：データベース 匿名化 近視 視野 緑内障

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

緑内障は本邦における視覚障害原因疾患の首位(29%)であり、ますます増加している。緑内障は、眼圧により視神経が障害され細胞死に至り、視覚情報を視中枢に伝達することができなくなった結果、視覚障害を来す疾患である。緑内障による視覚障害は不可逆的なので、視覚障害の阻止には早期発見、早期治療が不可欠である。緑内障の診断は、眼底検査と光干渉断層計(OCT)による構造的視神経評価と、視野検査による機能的視神経評価を組み合わせで行う。しかし、眼底検査と視野検査は主観的、定性的であるため早期発見に限界があり、緑内障の早期発見はOCTに依存する。一般的なOCTによる緑内障診断法は、網膜神経線維層の厚みを自動計測し、菲薄化を検出する方法である。しかし、網膜層厚は、疾患以外に年齢、近視の程度、人種などの背景因子により影響を受ける。そのため、緑内障による菲薄化と、非疾患性の菲薄化の鑑別は困難であり、早期発見が困難な一因となっている。本研究では、緑内障の診断能向上のため、OCTと眼科的、全身的、人口統計学的な背景因子を包括的に解析できる統合的データベースを確立し、解析することにより、早期緑内障の正確な診断という課題の達成を目指す。

2. 研究の目的

OCTと眼科的、全身的、人口統計学的な種々の背景因子を含めた統合データベースを確立し、解析することにより、背景因子の影響を調整し、緑内障の診断能を向上すること。

3. 研究の方法

(正常眼および緑内障眼の解析用匿名化データベースの構築と設置)

東北大学メディカルメガバンク機構(ToMMo)に解析用正常眼データベースを構築した。具体的には、地域住民コホート全身的な健診データ、一般眼科的検査(屈折値等)データを匿名化し、ワークシート構造のデータベースを作成した。また、眼底写真、光干渉断層計(OCT)の画像データも匿名化し、対応表を作成した。

解析用匿名化緑内障眼データベースとして、大阪大学医学部附属病院にある電子診療録データを匿名化してデータサーバーに抽出するシステム(CDCS)を用いた緑内障レジストリを構築、設置完了した。

(正常眼データベースを用いた屈折異常の研究)

ToMMoに構築した解析用正常眼データベースを活用して、緑内障の重要な危険因子であり、近年爆発的な患者増加が世界的な問題となっている近視をはじめとした屈折異常の頻度および危険因子の解析を行い、論文報告した。対応表を用いて、匿名化眼科健診データベースと背景因子データベースを統合して4282人の解析用統合データを作成した。

(緑内障レジストリを用いた新たな眼圧評価法の研究)

大阪大学医学部附属病院に設置した緑内障レジストリを用いて、従来の圧平眼圧計による眼圧測定の限界を補う評価法として、角膜生体力学特性(バイオメカニクス)測定による緑内障診断における有用性を検討した。緑内障眼および対照眼において、前眼部シャインブルー解析装置を用いて測定した角膜生体力学特性パラメータと、視力、眼圧、視野、使用薬剤などの緑内障評価指標をデータベースより抽出し、多変量解析により、緑内障病型や薬物治療による角膜生体力学特性パラメータの変化を解析した。

(緑内障レジストリを用いた新たな視野進行評価法の研究)

大阪大学医学部附属病院に設置した緑内障レジストリを用いて、長期経時変化解析データを用いて、新たな緑内障視野評価法を探索した。長期に渡り(2年以上)十分な回数(8回以上)信頼度のある視野検査を施行した症例のみを抽出し、緑内障病期による視野進行速度への影響と、両眼性緑内障症例の左右眼の進行速度の相関および差を検討し、新たな視野進行速度評価法を探索した。

4. 研究成果

(正常眼データベースを用いた屈折異常の研究)

統合データの解析により、本邦において若年層の近視が増加し、これは加齢変化ではなく世代間変化であることを示した。また、加齢および教育により左右眼の屈折値の差が増大することを示した。これは、近年の近視増大が遺伝的因子よりは環境変化により生じていることを証明し、今後の近視および近視に関連する疾患の抑制治療開発への基盤となる成果であった。

(緑内障レジストリを用いた新たな眼圧評価法の研究)

大阪大学医学部附属病院に設置した緑内障レジストリから、無治療の緑内障患者 35 例 35 眼の角膜生体力学特性パラメータ測定値を抽出し、年齢をマッチした緑内障のない対照眼 35 例 35 眼と多変量解析を用いて統計的に比較した。結果、緑内障眼は非緑内障眼と比較して角膜剛性が低いことを発見し、論文報告した。また、プロスタグランジン関連薬点眼治療開始前と開始後に角膜生体力学特性パラメータ測定を行った 19 例 31 眼を抽出し、点眼による角膜生体力学への影響を検討した。結果、プロスタグランジン関連薬点眼により角膜剛性が低下することを発見し、論文報告した。これらの研究により、角膜生体力学特性パラメータの緑内障評価、緑内障治療評価の有用性を証明し、新たな緑内障診断ツールとしての可能性を示した。

(緑内障レジストリを用いた新たな視野進行評価法の研究)

また、前年度までに大阪大学に構築した緑内障レジストリを活用し、8回以上の視野検査を行った両眼性緑内障症例 94 例の視野障害進行速度の比較を行い、左右眼の視野進行速度には有意な相関があるが、進行速度の左右差には個人差が大きく、高齢ほど左右差が大きく、進行速度が遅いほど左右差が大きいことを示した。これにより、緑内障の進行には、高齢ほど、あるいは進行速度の遅いものほど、遺伝因子より環境因子の影響が大きくなることを示した。また、366 例 648 眼の視野進行検査結果から、従来の標準的な視野進行速度評価法である MD slope では、末期緑内障の進行速度が正確に評価できないことを示し、代替法として初回検査時からすでに視機能

を失っている部分を除外して進行速度の評価を行う targeted mean deviation 法を考案、論文報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yasukura Y, Miki A, Maeda N, Koh S, Nishida K.	4. 巻 30
2. 論文標題 Effect of Prostaglandin Analogues on Corneal Biomechanical Parameters Measured with a Dynamic Scheimpflug Analyzer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Glaucoma.	6. 最初と最後の頁 996-1000.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/IJG.0000000000001895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miki A, Yasukura Y, Weinreb RN et al.	4. 巻 61
2. 論文標題 Dynamic Scheimpflug Ocular Biomechanical Parameters in Untreated Primary Open Angle Glaucoma Eyes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/iovs.61.4.19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujimoto Satoko, Miki Atsuya, Maruyama Kazuichi, Mei Song, Mao Zaixing, Wang Zhenguo, Chan Kinpui, Nishida Kohji	4. 巻 11
2. 論文標題 Three-Dimensional Volume Calculation of Intrachoroidal Cavitation Using Deep-Learning?Based Noise Reduction of Optical Coherence Tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/tvst.11.7.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Morota Misa, Miki Atsuya, Tanimura Aki, Asonuma Sanae, Okazaki Tomoyuki, Kawashima Rumi, Usui Shinichi, Matsushita Kenji, Nishida Kohji	4. 巻 67
2. 論文標題 Intereye comparison of visual field progression in eyes with open-angle glaucoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 312~317
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-023-00982-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miki Atsuya, Fuse Nobuo, Fujimoto Satoko, Taira Makiko, Saito Tomo, Okazaki Tomoyuki, Shiraki Akihiko, Sato Shigeru, Kawasaki Ryo, Nakamura Tomohiro, Kinoshita Kengo, Nishida Kohji, Yamamoto Masayuki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Prevalence, Associated Factors, and Inter-Eye Differences of Refractive Errors in a Population-Based Japanese Cohort: The Tohoku Medical Megabank Eye Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ophthalmic Epidemiology	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09286586.2023.2203226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miki Atsuya, Okazaki Tomoyuki, Weinreb Robert N., Morota Misa, Tanimura Aki, Kawashima Rumi, Usui Shinichi, Matsushita Kenji, Nishida Kohji	4. 巻 31
2. 論文標題 Evaluating Visual Field Progression in Advanced Glaucoma Using Trend Analysis of Targeted Mean Total Deviation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Glaucoma	6. 最初と最後の頁 235~241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IJG.0000000000001985	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Satoko Fujimoto, Atsuya Miki, Kazuichi Maruyama, Song Mei, Zaixing Mao, Zhenguo Wang, Kinpui Chan, Gregg T Kokame, Kohji Nishida
2. 発表標題 Three-dimensional visualization of intrachoroidal cavitation using the deep learning-based enhancement of optical coherence tomography
3. 学会等名 The American Society of Retina Specialists (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoko Fujimoto, Atsuya Miki, Kazuichi Maruyama, Song Mei, Xin Sui, Zhenguo Wang, Kinpui Chan, Kohji Nishida
2. 発表標題 Three-dimensional visualization of intrachoroidal cavitation using the deep learning-based enhancement of optical coherence tomography.
3. 学会等名 ARVO 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Trend analysis of targeted mean total deviation for evaluating visual field progression in late-stage glaucoma
2. 発表標題 Atsuya Miki, Erika Okahashi, Tomoyuki Okazaki, Rumi Kawashima, Shinichi Usui, Kenji Matsushita, Kohji Nishida
3. 学会等名 American Academy of Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Influence of prostaglandin analogues on corneal biomechanical parameters measured with a dynamic Scheimpflug analyzer
2. 発表標題 Yuichi Yasukura, Atsuya Miki, Shizuka Koh, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida
3. 学会等名 ARVO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	布施 昇男 (Fuse Nobuo) (10302134)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	
研究分担者	川崎 良 (Kawasaki Ryo) (70301067)	大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤) (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------