

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09783

研究課題名（和文）学童近視における周辺部脈絡膜の経時的な形態・機能評価と近視進行に果たす役割の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the Temporal Morphological and Functional Evaluation of the Peripapillary Choroid in School-aged Myopia and Its Role in Myopia Progression

研究代表者

平岡 孝浩（Hiraoka, Takahiro）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：30359575

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：広角SS-OCTを用いて、成人30眼の平均脈絡膜厚（ChT）を黄斑部、耳側部、鼻側部で測定した。黄斑部＞鼻側部＞耳側部という順で、部位間の有意差を認めた。また、ChTは黄斑部と耳側部において等価球面度数（SE）、眼軸長（AL）と有意な相関を示したが、鼻側部では関連が見られなかった。次に、学童180眼の測定を行った。やはり、黄斑部＞鼻側部＞耳側部という順で、部位間の有意差を認めた。また、ChTは黄斑部と耳側部においてSE、ALと有意な相関を示したが、鼻側部では関連が見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脈絡膜厚は黄斑部＞鼻側部＞耳側部の順に分厚いことが判明し、黄斑部・耳側部の脈絡膜厚は眼軸長・等価球面度数と相関することも明らかとなった。しかし、鼻側部には相関関係が見られなかった。以上から、非対象な脈絡膜厚分布が非対称な眼球発育をもたらしている可能性が示唆された。この知見は世界初であり、近視進行のメカニズム解明に大きな前進をもたらしたといっても過言ではない。また周辺部脈絡膜を測定することにより将来的な近視進行を予測できる可能性も示された。つまり周辺部脈絡膜が近視進行のバイオマーカーとなる可能性が高く、より効果的な近視抑制治療の実現に近づいたといえ、その社会的意義も極めて大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：Using wide-angle swept-source optical coherence tomography (SS-OCT), we measured the mean choroidal thickness (ChT) in the macular region, nasal region, and temporal region of 30 adult eyes. We observed a significant difference between the regions, with the macular region having the highest ChT, followed by the nasal region, and then the temporal region. Furthermore, ChT showed a significant correlation with equivalent spherical refractive error (SE) and axial length (AL) in the macular and temporal regions, but no significant correlation was found in the nasal region.

Next, we conducted measurements on 180 eyes of school-aged children. Once again, we observed a significant difference between the regions, with the macular region having the highest ChT, followed by the nasal region, and then the temporal region. Additionally, ChT exhibited a significant correlation with SE and AL in the macular and temporal regions, but no significant correlation was observed in the nasal region.

研究分野：近視

キーワード：近視 脈絡膜厚 眼軸長 周辺部 広角 OCT 非対称 学童

1. 研究開始当初の背景

世界的に近視および病的近視が急増 (Holden BA, et al. *Ophthalmology*. 2016) (Rudnicka AR, et al. *Br J Ophthalmol*. 2016) しているが、未だ近視発生・進行メカニズムは不明であり、有効な治療法も確立されていない。現状を打破しなければ甚大な数の患者が近視関連眼合併症 (緑内障、近視性黄斑症、網膜剥離など) を将来的に発症し、社会的・経済的にも大きな損失を被ることは必至である (Smith TS, et al. *Bull World Health Organ*. 2009)。小児期からの近視予防や進行抑制法の確立は眼科領域において最重要の課題の一つといっても過言ではない。近年、脈絡膜厚と近視進行 (眼軸長伸長) の関連が注目され、オルソケラトロジー (Li Z, et al. *Acta Ophthalmol*. 2019) やアトロピン点眼 (Zhang Z, et al. *Sci Rep*. 2016) が脈絡膜厚を肥厚させることにより近視進行抑制効果を獲得している可能性が示唆されているが、治療による脈絡膜肥厚は一時的な変化であるとの見解も強く (Sander BP, et al. *J Ophthalmol*. 2019)、また近視進行との関連も明らかでないとする報告が散見される (Gardner DJ, et al. *Optom Vis Sci*. 2015)。

一方、学童近視における眼軸長伸長は眼球赤道部など周辺部が主体である可能性が高い (Yura T. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998) (Verkharla PK, et al. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2012)。成人の中等度近視眼に多く認められる網膜周辺部の格子状変性巣は、網脈絡膜が引き延ばされている傍証であり、赤道部近傍に形成されることから、眼球の視軸方向への伸展もこの領域が主体となっていることは容易に想像できる (Burton TC. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1989)。病的近視や後部ぶどう腫では後極部が伸展・菲薄化するのに対して、学童近視においては眼球伸展の首座が大きく異なることは研究指針をプランニングするうえで極めて重要と考える。つまり、病的近視と学童近視の成立する機序は全くの別物としてアプローチすべきである。近見時、特にスマートフォンを注視するような極めて短距離 (20cm 程度) の調節時には、毛様体筋が強く収縮するが、その際に眼球壁を内向きに牽引する張力がかかるため、図 1 に示すように強膜が内方へ (眼球中心に向かって) 牽引され、張力のかかっていない視軸方向 (前後方向) へ伸展し易くなる。動物実験や臨床研究でも強い調節負荷を与えると、一時的に眼軸長が伸びることが証明されている。したがって、調節時に生じる機械的な張力・緊張が高頻度かつ慢性的に負荷されると眼球は視軸方向へ過伸展すると考えられる (Mechanical Tension Theory)。前述のように、この変化の首座は赤道部を中心とした眼球周辺部に存在するが、近見時の輻輳反応も拍車をかけると考えられる。すなわち、輻輳時には内直筋が収縮するが、長軸方向に張力を生じるため、眼球はより伸展し易くなる。

軸性近視が成立するためには最終的に強膜が不可逆的に伸展しなければならない。調節によって毛様体筋が牽引力や張力を生み出しても、そのエネルギーが強膜まで十分に伝達しないと眼球は伸展しないと考えられる。ここで脈絡膜の役割がクローズアップされる。すなわち、十分な脈絡膜血流が存在する場合は、毛様体筋からの張力を吸収するショックアブソーバーのように機能するため、強膜まで十分な張力が伝わらず、眼軸長を伸展させるに至らない。しかし、脈絡膜が薄く血流量が少ない場合は張力が強膜まで容易に伝わり、伸展を促すと考えられる。要するに、脈絡膜血流が多いと眼軸長伸長は鈍化し、逆に血流が少なければ眼軸長が伸びやすくなると予想される。この仮説を証明することが本研究の主目的となる。

2. 研究の目的

近年、近視研究のターゲットとして脈絡膜が注目されるようになり、特に OCT を用いた形態評価が導入されるようになった。しかし、既存の装置を用いた手法では、後極部しか評価できず、近視のメカニズム解明に革命的な進歩をもたらすような知見は得られていない。もちろん、病的近視や強度近視では後極の脈絡膜が菲薄化することがよく知られているが、前述のように学童近視は変化の首座が後極ではなく眼球周辺部に存在することが大きな原因と考えられる。そこで、広角の SS-OCT を用いて周辺部までの網脈絡膜形態評価が行えるようになれば、近視研究に革命をもたらすかもしれないとの発想に至った。

従来の後眼部 OCT を用いて固視点を移しながら複数の OCT 像を撮影し、それらをパノラマ写真のように張り合わせるモンタージュ OCT という手法が存在する。確かに周辺部の網脈絡膜評価に使用できるという点では、今回の目的に合致するのだが、複数回の計測を要し、検査時間が長くなるため小児の検査遂行には不向きである。また、縦断的な近視研究においては同部位を経時的に評価する必要があるが、モンタージュ法では再現性に問題がある。そこで一度に広角測定が可能な OCT が必要となる。一方、広角測定を一度に撮影する OCT では非点収差やコマ収差により周辺画角の画像が劣化する。モンタージュ方式では、測定ごとに収差補正をすることで画像の劣化を抑えることができる。また、広角撮影では走査範囲が広がるため、従来の OCT と同等の性能を得るためにはより性能の高い光源が必要となる。

これまで周辺部の眼球形状、特に脈絡膜の形態変化と近視進行の関連について検討した報告は皆無であり、ここに着目した本研究の学術的独自性や創造性は極めて高いと自負している。近視のメカニズム解明にブレイクスルーをもたらす可能性を強く秘めている。

3. 研究の方法

まずは、広角 SS-OCT 試作機を完成し、測定実験により再現性を検証する必要がある。概略を図 2 に示すが、現在保有している SS-OCT (Triton、トプコン) をベースとして、SS 光源を広角に対応するために高周波化する。また、対物レンズと走査系のガルバのミラーも広角用に変更する。OCT 専用の光学系とすることで比較的容易に制作可能である。アライメントには、ベースとするトプコンの光学系に付属するステレオカメラを利用できる。あご台やリニアステージもトプコン装置のものを流用し、眼を上下左右に移動、光学系を深度方向に移動することで精密にアライメントする。この制御はステレオカメラの画像を解析して自動化する。モンタージュ方式を試作する場合は、SS-OCT の光学部分をそのままトプコン燻り機構付きのカラー眼底カメラのステージに搭載し、非点収差とコマ収差の補正機構を追加する。

2 年目以降は臨床研究に移り、近視眼の周辺部網脈絡膜を測定する。

まず成人ボランティアにおいて、黄斑部および周辺部の脈絡膜厚を測定し、部位間の比較を行うとともに等価球面度数や眼軸長との関連を検討する。次に学童ボランティアでも同様の測定および解析を行う。そして、周辺部脈絡膜厚が近視進行に果たす役割を見出す。

4. 研究成果

トプコン社と共同し、広角 SS-OCT プロトタイプを完成させた。装置ヘッドにスウィングおよびチルト機能を搭載し、上下左右にヘッドを振ることにより、鼻耳側のみならず上下側の周辺部まで撮影可能となった。また広角アタッチメントレンズを採用することによりワンショットで 21mm (約 70°) の撮影が可能となった。

本装置を用いて、成人ボランティア 30 例 30 眼 (平均年齢 35.9 ± 8.4 歳) の測定を行った。

解像度は1024 A-lineに設定した。得られた画像に対して、黄斑部(視軸を0°として-6~+6°)、耳側部(-45~-33°)、鼻側部(+33~+45°)の各部位で自動セグメンテーション機能による解析を行い、平均脈絡膜厚(ChT)を算出した。等価球面度数(SE)は -4.4 ± 3.3 D、眼軸長(AL)は 25.7 ± 1.3 mmであった。ChTは後極部が 268.3 ± 87.8 μ m、鼻側部が 192.9 ± 47.6 μ m、耳側部 129.1 ± 32.9 μ mであり、部位間の有意差を認められた($P < 0.0001$)。

ALおよびSEとの相関を調べたところ、黄斑部では有意な相関が認められた(ChT vs AL; $R = -0.598$, $P < 0.001$)(ChT vs SE; $R = 0.491$, $P = 0.006$)。耳側部においても同様に有意な相関が認められた(ChT vs AL; $R = -0.606$, $P < 0.001$)(ChT vs SE; $R = 0.497$, $P = 0.006$)。しかし、鼻側部では有意な相関は認められなかった。

次に、学童90例180眼(平均年齢 9.8 ± 2.5 歳)の測定を行った。SEは -1.1 ± 1.7 D、ALは 23.8 ± 1.2 mm、ChTは後極部で 258.2 ± 60.0 μ m、鼻側部では 196.4 ± 37.6 μ m、耳側部では 163.2 ± 39.9 μ mであった。全ての測定部位間でChTの有意差が認められ、耳側部<鼻側部<後極部という結果であった($p < 0.001$)。また、ChTは黄斑部と耳側部においてSE、ALと有意な相関を示したが、鼻側部では関連が見られなかった。

結論として、成人の結果と同様に学童の脈絡膜厚は黄斑部 > 鼻側部 > 耳側部の順に分厚いことが判明し、黄斑部・耳側部の脈絡膜厚は眼軸長・等価球面度数と相関することも明らかとなった。しかし、鼻側部には相関関係が見られなかった。以上から、非対象な脈絡膜厚分布が非対称な眼球発育をもたらしている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平岡孝浩, 木内岳, 杉浦好美, 岡本史樹, 森口祥聖, 三橋俊文, 大鹿哲郎
2. 発表標題 近視眼における周辺部脈絡膜厚の定量評価
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022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	三橋 俊文 (Mihashi Toshifumi) (20506266)	帝京大学・医療技術学部・教授 (32643)	

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
---------	---------