

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09701

研究課題名(和文) 眼球剛性を軸とした緑内障の眼圧非依存性因子の評価

研究課題名(英文) Evaluation of risk factors of glaucoma mainly from the ocular rigidity

研究代表者

木内 良明 (Kiuchi, Yoshiaki)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：40214738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：病型による眼球剛性の違い；開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障の差を比較した。角膜の生体力学的特性はPOAGとPACGで異なっていた。POAG群とPACG群の眼軸長差がCSTパラメータの変動に寄与していることがわかった。眼球剛性と眼血流の関係に関する研究；変形しにくい角膜剛性を持つ眼は視神経乳頭部、黄斑部の血流が遅くなる。逆に眼血流が良くなれば眼球剛性にも変化が現れるというデータが得られた。低侵襲緑内障手術が眼球剛性に及ぼす影響； $\mu$ LOT群では術後に角膜が変形しやすくなったことを示していた。一方、iStent群ではこれらのパラメータに変化はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障は多因子性の疾患であり、眼圧の他に数多くの眼圧非依存性の因子がその発症あるいは視神経障害悪化にかかわる。眼圧を十分と思われるレベルまでコントロールしても視野障害が進行する症例を経験する。眼圧非依存性の因子は多く報告されているが、循環因子と眼球剛性因子に集約される。治療によって眼圧を十分下げた状態では眼圧よりも眼圧非依存性の因子の方が緑内障の進行に関与することが判明している。日本には眼圧が低い正常眼圧緑内障が多い。循環因子と眼球剛性因子のかかわりを知ることは眼圧非依存性の因子を改善する治療法の開発につながる。ひいては緑内障による失明を防ぐことにつながる。

研究成果の概要(英文)：Differences in ocular stiffness by disease type; open-angle glaucoma vs. closed-angle glaucoma were compared. Corneal biomechanical properties were different between POAG and PACG. Ocular axial length difference between POAG and PACG groups may contribute to the variation of CST parameters. Study on the relationship between ocular stiffness and ocular blood flow; eyes with corneal stiffness that are difficult to deform have slower blood flow in the optic nerve papillary and macular areas. Conversely, data showed that when ocular blood flow improves, changes in ocular stiffness also occur. The effect of minimally invasive glaucoma surgery on ocular rigidity; the  $\mu$ LOT group showed that the cornea was more easily deformed after surgery. In contrast, there was no change in these parameters in the iStent group.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 眼球剛性 眼循環 加齢

## 1. 研究開始当初の背景

緑内障は多因子性の疾患であり、数多くの因子がその発症あるいは視神経障害悪化の危険因子として挙げられている。眼圧が緑内障発症、進行の最大の危険因子であることは論を俟たない。しかし、眼圧を十分と思われるレベルまでコントロールしても視野障害が進行する症例を経験する。多くの研究から緑内障の発症や視神経障害進行にかかわる非眼圧性の危険因子の存在が推測されている。眼圧の次にどの非眼圧依存性の危険因子が緑内障の発症や進行に重要なのか明らかにされていない。日本で行われた多治見スタディと中国で行われた Beijing eye study では眼圧、近視、高齢が緑内障発症の危険因子として示された(Suzuki Y et al. Ophthalmology. 2006;113(9):1613-7) (Wang YX et al. Br J Ophthalmol. 2012 ;96(6):811-5)。近視は多くの場合、眼軸長の延長、強膜の菲薄化を伴う。薄い角膜も緑内障の発症や進行の危険因子であることを考えると(Tsutsumi T et al IOVS. 2012; 53: 1332-1340)、眼球の外膜である強膜や角膜の変化は緑内障の危険因子と言える。年齢とともに角膜や強膜の剛性が変化する。つまり東アジアの疫学研究は眼圧のほかに眼球外膜の性状と緑内障の強い危険因子であることを示している。

これまでの研究から、日本人に多い正常眼圧緑内障の発症、進行には眼圧の寄与度が小さく、非眼圧依存性の危険因子、特に眼球剛性のパラータが重要と思われる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は2つある。一点目は眼圧の次にどの非眼圧依存性の危険因子が緑内障の発症や進行に重要なのかを明らかにすることである。そのために眼球剛性と血流の関係を検討した。2点目として眼球剛性を変化させることで緑内障の進行を抑制できるかという点を明らかにすることにある。そのため眼球剛性に影響する因子を検討した。

## 3. 研究の方法

眼球剛性は Corvis ST (Oculus, Wetzlar, Germany) を用いて測定した。眼底の血流はレーザースペックルフローグラフィ(ニデック、蒲郡)を用いて測定した。対象 健常者 100 名を対象として、循環改善作用を持つと考えられるサプリメントの効果を検証する研究(企業との共同研究)を行った。サプリメント投与前のベースラインデータを用いて眼球剛性と眼血流の関係を検討した。優位眼と非優位眼の眼血流も同様の者を対象とした。緑内障手術、緑内障病型の影響を調べる研究においては大学病院の緑内障外来に通院する患者を対象とした。すべてのデータは非接触的に測定される。Akaike Information Criteria を用いてモデル選択したのちに mixed linear regression analysis を行い、得られた結果を剛性パラメータで説明する。

## 4. 研究成果

眼球剛性が眼血流パラメータに及ぼす影響。

緑内障患者を対象とする前に健常者 100 名を対象に眼剛性パラメータと循環パラメータの関係を調査した。研究結果として以下のものが得られた。角膜の変形を抑えるような眼球剛性パラメータ (A1 Velocity が遅い、HC Time が長い、CCT が厚い、Peak Distance が長い、A2 length が長い) を持つ眼では視神経乳頭部、黄斑部の血流が遅くなることを報告した (第 126 回日本眼科学会総会, 2022 4 月 大阪)。これらのパラメータは加齢にも関連する。また逆に眼血流が良くなれば A2 length が短くなるという結果になった (第 76 回日本臨床眼科学会, 2022 東

京 10 月 )。付随した研究として優位眼と非優位眼では眼血流に差がないことを報告した。

(Nakaniida Y, (Kiuchi Y), et al .Cureus. 2023 Oct 4;15(10):e46500. doi: 10.7759/cureus.46500.)

開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障の病型の違いが眼球剛性に及ぼす影響を調べた。

PACG 患者は POAG 患者に比べ、軸長 (AL) が有意に短く、女性の割合が高く、CST パラメータ、アプレーション 2 (A2) 時間が長く、A2 変形振幅が深く、ピーク距離が短く、全眼球運動が長く、全眼球運動時間が長かった。最高凹面長 (HC) および PD は AL と有意な正の相関を示した。しかし、A1 長、A1 変形振幅、A2 時間、A2 速度、A2 長、A2 変形振幅、HC 時間、全眼球運動、全眼球運動時間は AL と負の相関を示した。

結論 角膜の生体力学的特性は POAG と PACG で異なっていた。POAG 群と PACG 群の AL 差が CST パラメータの変動に寄与している可能性がある。(Nakaniida Y, (Kiuchi Y), et al .J Clin Med. 2023 Aug 3;12(15):5108. doi: 10.3390/jcm12155108.PMID: 37568510)

隅角を操作する小切開緑内障手術としてマイクロフックを使う線維柱体切開術 ( $\mu$ LOT) と小さいチタン製のステント (iStent) を挿入する術式がある。術後の成績はほぼ同等とされている。術前術後の眼球剛性の変化を  $\mu$ LOT 群と iStent 群で比較した。

低侵襲緑内障手術は、特に白内障手術と組み合わせることで、緑内障の外科的治療の選択肢を広げてきた。術後の生体力学的特性の変化は眼圧測定に影響し、開放隅角緑内障 (OAG) の病態に重要な役割を果たすため、術後の生体力学的特性の変化を理解することは臨床的に重要である。Ocular Response Analyzer と Corneal Visualization Scheimpflug Technology (Corvis ST) を用いて測定した術後 3 ヶ月と 6 ヶ月の 10 項目の生体力学的パラメータのベースラインに対する変化を 3 群間で比較した。すべての群で、眼圧は術後に有意に低下した。 $\mu$ LOT 群とコントロール群では、stiffness parameter A1 and stress-strain index, Corvis ST 関連パラメータの有意な変化は、術後に角膜が変形しやすくなったことを示していた。一方、iStent 群ではこれらのパラメータに変化はなかった。Aoki S, (Kiuchi Y) et al..Sci Rep. 2023 Nov 6;13(1):19148. doi: 10.1038/s41598-023-46709-5.PMID: 37932377

$\mu$ LOT 群と iStent 群の間で有効性と安全性を比較した。眼圧下降度、合併症の頻度、術後の点眼薬数に両群間の差はなかった。術前の眼圧が高いほど角膜が厚いほど眼圧下降度が大きかった。Asaoka R, (Kiuchi Y), et al .Ophthalmol Ther. 2023 Oct;12(5):2757-2768. doi: 10.1007/s40123-023-00777-y.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Aoki S, Asaoka R, Fujino Y, Nakakura S, Murata H, Kiuchi Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparing corneal biomechanic changes among solo cataract surgery, microhook ab interno trabeculotomy and iStent implantation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-46709-5.PMID: 37932377	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 -
1. 著者名 Nakaniida Y, Higashikawa F, Tokumo K, Yuasa Y, Onoe H, Okada N, Nakakura S, Asaoka R, Kiuchi Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of Ocular Dominance on Ocular Blood Flow Parameters.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e46500.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.46500. eCollection 2023 Oct.PMID: 37927688	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 -
1. 著者名 Nakaniida Y, Tokumo K, Onoe H, Okada N, Nakakura S, Asaoka R, Kiuchi Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of Corvis ST Parameters between Primary Open-Angle Glaucoma and Primary Angle-Closure Glaucoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 5108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12155108	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 -
1. 著者名 Yoshitomi S, Chikama T, Kiuchi Y.	4. 巻 on line journal
2. 論文標題 Case Report: Corneal Inlay Removal Following Myofibroblast Detection under in Vivo Confocal Microscopy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 .Optom Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 on line journal
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/OPX.0000000000002018.	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 Fukuto A, Kang J, Gates BL, Sannajust K, Pinkerton KE, Van Winkle LS, Kiuchi Y, Leonard BC, Thomasy SM.	4. 巻 on line journal
2. 論文標題 Effect of graphene-based nanomaterials on corneal wound healing in vitro.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Exp Eye Res.	6. 最初と最後の頁 on line journal
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2023.109419.	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 Yoshitomi S, Harada Y, Hiyama T, Yuasa Y, Hirooka K, Kiuchi Y.	4. 巻 on line journal
2. 論文標題 Incidence and pre/post-treatment risk factors of glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 .Int Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 on line journal
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-023-00276-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 Kiuchi Y, Inoue T, Shoji N, Nakamura M, Tanito M; Glaucoma Guideline Preparation Committee, Japan Glaucoma Society.	4. 巻 67
2. 論文標題 The Japan Glaucoma Society guidelines for glaucoma 5th edition.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 189-254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-022-00970-9. Epub 2023 Feb 13.PMID: 36780040	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 Okada N, Hirooka K, Onoe H, Okumichi H, Kiuchi Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Comparison of Mid-Term Outcomes between Microhook ab Interno Trabeculotomy and Goniotomy with the Kahook Dual Blade	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med .	6. 最初と最後の頁 on line journal
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12020558.	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 Hirooka K, Kiuchi Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 The Retinal Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Implications for Glaucoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11040610.	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 -

1. 著者名 Edo A, Ibrahim DG, Hirooka K, Toda R, Kamaruddin MI, Kawano R, Nagao A, Ohno H, Yoneda M, Kiuchi Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 7 Cite Share Dietary Vitamins A, C, and Potassium Intake Is Associated With Narrower Retinal Venular Caliber	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Med (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.818139. eCollection 2022.	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 Bell K, Ozaki M, Mori K, Mizoguchi T, Nakano S, Porporato N, Ikeda Y, Chihara E, Inoue K, Manabe S, Hayashi K, Higashide T, Ideta R, Tokumo K, Kiuchi Y, Nakano M, Ueno M, Kinoshita S, Tashiro K, Sotozono C, Inatani M, Sugiyama K, Kubota T, Li Z, Wang Z, Khor CC, Aung T.	4. 巻 129
2. 論文標題 Share Association of the CYP39A1 G204E Genetic Variant with Increased Risk of Glaucoma and Blindness in Patients with Exfoliation Syndrome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 406-413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.opthta.2021.11.001.	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 Fukuto A, Kim S, Kang J, Gates BL, Chang MW, Pinkerton KE, Van Winkle LS, Kiuchi Y, Murphy CJ, Leonard BC, Thomas SM.	4. 巻 10
2. 論文標題 22 Cite Share Metal Oxide Engineered Nanomaterials Modulate Rabbit Corneal Fibroblast to Myofibroblast Transformation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transl Vis Sci Technol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.12.23.	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

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 中新井田悠太、東川史子、徳毛花菜、湯浅勇生、尾上弘光、岡田尚樹、中倉俊祐、朝岡 亮、木内良明
2. 発表標題 屈折異常が眼血流に与える影響
3. 学会等名 第4回日本近視学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中新井田悠太、東川史子、湯浅勇生、徳毛花菜、尾上弘光、岡田尚樹、中倉俊祐、朝岡 亮、木内良明
2. 発表標題 健常者における Laser speckle flowgraphy と Corvis ST の関連性
3. 学会等名 第 296 回広島眼科症例検討会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakaniida Y, Higashikawa F, Tokumo K, Nakakura S, Asaoka R, Kiuchi Y
2. 発表標題 Characteristics of Corvis ST parameters in subjects with low ocular blood flow
3. 学会等名 APA02023 （国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakaniida Y, Higashikawa F, Tokumo K, Yuasa Y, Onoe H, Okada N, Nakamura Y, Sato Y, Yokoyama K, Yamamoto K, Zhang C, Kitayama N, Oda N, Yamaguchi N, Nishikawa T, Tano K, Masumoto Y, Sawada S, Nakakura S, Asaoka R, Kiuchi Y
2. 発表標題 Effect of Axial Length on Subjective Refraction and Uncorrected Visual Acuity
3. 学会等名 IOA Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中新井田悠太, 東川史子, 湯浅勇生, 徳毛花菜, 尾上弘光, 岡田尚樹, 中倉俊祐, 朝岡亮, 木内良明
2. 発表標題 健常者におけるLSFGとCorvis STパラメータの関連性について
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会, 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakaniida Y, Higashikawa F, Asaoka R, Nakakura S, Kiuchi Y
2. 発表標題 Effect of ocular dominance on fundus blood flow
3. 学会等名 The 14th Joint Meeting of Japan-China-Korea Ophthalmologists (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakaniida Y, Yuasa Y, Asaoka R, Nakakura S, Kiuchi Y
2. 発表標題 Comparison of Corvis ST Tonometry Parameters between Primary Open-Angle Glaucoma and Primary Angle-Closure Glaucoma
3. 学会等名 9th World Glaucoma Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 編集 山本 哲也、谷原 秀信、著者 木内良明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 512
3. 書名 All About 開放隅角緑内障 第2版	

1. 著者名 編集 根木 昭、飯田知弘、近藤峰生、中村 誠、山田昌和 著者 木内良明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 824
3. 書名 眼科検査ガイド	

1. 著者名 木内良明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 420
3. 書名 All About 開放隅角緑内障	

1. 著者名 木内良明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 376
3. 書名 眼科疾患 最新の治療2022-2024	

1. 著者名 木内良明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 824
3. 書名 眼科検査ガイド第3版	

〔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	廣岡 一行  (Kazuyuki Hirooka)  (10325350)	広島大学・病院(医)・准教授    (15401)	
研究 分 担 者	奥道 秀明  (Hideaki Okumichi)  (50768736)	広島大学・医系科学研究科(医)・特任助教    (15401)	

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