

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462688

研究課題名(和文) 眼球の剛性は緑内障の危険因子か

研究課題名(英文) Can ocular stiffness be a risk for glaucoma?

研究代表者

木内 良明 (Kiuchi, Yoshiaki)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・教授

研究者番号：40214738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では眼球組織が持つ硬さの因子の代表として角膜の剛性を非侵襲的に測定し、この硬さ因子が緑内障性の視神経障害の進行にもたらす影響を明らかにすることが本研究の目的である。Ocular Response Analyzerで得られるパラメータであるcorneal hysteresisとCorvis STのパラメータが相互関係を持つこと。Corvis STのパラメータを用いると視野障害進行速度を統計的に表現できること、さらにはCorvis STとOcular Response Analyzer二つのパラメータを組み合わせることさらに視野障害の進行速度を予測できることを明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this project is to clarify the effect of ocular biomechanics on the progression of the glaucomatous optic neuropathy. Corneal hysteresis obtained by Ocular Response Analyzer is related to the ocular biomechanical parameter with Corvis ST. The progression speed of glaucomatous damage is related to the parameters by Corvis ST. Adding the Corneal hysteresis to Corvis parameters can enhance the prediction ability of glaucomatous damage progression.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 危険因子 眼球硬性 眼圧測定

#### 1. 研究開始当初の背景

緑内障の発症率を調べる疫学研究の結果、高眼圧以外に、近視、角膜が薄いこと、高齢であること(高齢者は眼球壁が固くなると共に折れ曲がりやすくなる。)が緑内障発症の危険因子として指摘されることが多い。これらの因子は眼球壁の構成成分の変化ともいえる。角膜や強膜はコラーゲンの連続したシートである。角膜の剛性を眼球壁の剛性とみなすこともできる。正常眼圧緑内障では視神経乳頭陥凹がびまん性に広がる患者では視野障害が進行しやすいことが報告され、眼球形態が緑内障性視神経障害に関与することが示されている。

#### 2. 研究の目的

眼球組織が持つ硬さの因子の代表として角膜の剛性を非侵襲的に測定し、この硬さ因子が緑内障性の視神経障害の発症および進行にもたらす影響を明らかにする。

#### 3. 研究の方法

動的シャインブルーク像解析装置を用いて非接触型空気眼圧計で眼圧を測定中の角膜の画像を得る。得られた眼球のバイオメカニカルなパラメータと緑内障患者の視野障害進行速度の関係を解析する。

#### 4. 研究成果

白内障手術が眼球硬性に及ぼす影響を Corvis ST で得られる剛性パラメータを用いて検討した。空気式眼圧計で眼圧を測定するときの眼球の挙動は単純なばねとダンパーの組み合わせで表現できる。白内障手術を行うことでばねもダンパーも弱った状態になることが明らかになった。Ocular Response Analyzer で得られるパラメータである corneal hysteresis と Corvis ST のパラメータが相互関係を持つこと。Corvis ST のパラメータを用いると視野障害進行速度を統計的に表現できること、さらには Corvis ST と Ocular Response Analyzer 二つのパラメータを組み合わせることさらに視野障害の進行速度を予測できること

を明らかにすることができた。このことは眼球の剛性が緑内障性神経障害の危険因子であることを直接的に示している。

Corvis ST と Ocular Response Analyzer は眼球の硬性パラメータで測定された眼圧値を補正する機能を持っている。しかし、これらの機能を搭載しても理想的な眼圧計にならないことも分かった。Corvis ST で測定された補正眼圧値は低く表現され、角膜曲率半径の影響を受ける。Ocular Response Analyzer で測定された補正眼圧値は高くなるが、角膜の形状の影響を受けない。それぞれ一長一短であることが分かった。以上の結果は日本眼科学会総会、米国の ARVO, World Glaucoma Association 等の学会で発表し、PLoS One や Sci Rep 誌で報告した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線) [雑誌論文] (計 47 件)

1. Kato Y, Nakakura S, Asaoka R, Matsuya K, Fujio Y, Kiuchi Y; Ocular Biomechanics Study Group. Cataract surgery causes biomechanical alterations to the eye detectable by Corvis ST tonometry. PLoS One. 2017 Feb 21;12(2):e0171941 (査読あり)

2. Nakao Y, Kiuchi Y, Okimoto S. A Comparison of the Corrected Intraocular Pressure Obtained by the Corvis ST and Reichert 7CR Tonometers in Glaucoma Patients. PLoS One. 2017 Jan 17;12(1):e0170206. doi: 10.1371/journal.pone.0170206. Erratum in: PLoS One. 2017 Feb 28;12(2):e0173306. (査読あり)

3. Matsuura M, Hirasawa K, Murata H, Nakakura S, Kiuchi Y, Asaoka R. The usefulness of CorvisST Tonometry and the Ocular Response Analyzer to assess the progression of glaucoma. *Sci Rep*. 2017 Jan 17;7:40798. (査読あり)
4. Kamaruddin MI, Nakamura-Shibasaki M, Mizuno Y, Kiuchi Y. The ocular hypotensive effects of a rho-associated protein kinase (ROCK) inhibitor in rabbits. *Clin Ophthalmol*. 2017 Mar 31;11:591-597. doi: 10.2147/OPTH.S131416. eCollection 2017 (査読あり)
5. Noguchi A, Nakakura S, Fujio Y, Fukuma Y, Mori E, Tabuchi H, Kiuchi Y. A Pilot Evaluation Assessing the Ease of Use and Accuracy of the New Self/Home-Tonometer IcareHOME in Healthy Young Subjects. *J Glaucoma*. 2016 Oct;25(10):835-841. (査読あり)
6. Matsuura M, Hirasawa K, Murata H, Yanagisawa M, Nakao Y, Nakakura S, Kiuchi Y, Asaoka R. The Relationship between Corvis ST Tonometry and Ocular Response Analyzer Measurements in Eyes with Glaucoma. *PLoS One*. 2016 Aug 31;11(8):e0161742. (査読あり)
7. Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohiro Y, Tanaka J, Kiuchi Y. Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner. *Clin Ophthalmol*. 2016 Aug 24;10:1617-22. (査読あり)
8. Ko JA, Minamoto A, Sugimoto Y, Kiuchi Y. Down-regulation of semaphorin 3F in rat retinal ganglion cells in response to optic nerve crush. *Cell Biochem Funct*. 2016 Jul;34(5):378-84. (査読あり)
9. Higashide T, Ohkubo S, Sugimoto Y, Kiuchi Y, Sugiyama K. Persistent hypotony after trabeculectomy: incidence and associated factors in the Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study. *Jpn J Ophthalmol*. 2016 Jul;60(4):309-18. (査読あり)
10. Nishisako M, Meguro A, Nomura E, Yamane T, Takeuchi M, Ota M, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Chin S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. SLC1A1 Gene Variants and Normal Tension Glaucoma: An Association Study. *Ophthalmic Genet*. 2016 Jun;37(2):194-200. (査読あり)
11. Nagasato D, Mitamura Y, Semba K, Akaiwa K, Nagasawa T, Yoshizumi Y, Tabuchi H, Kiuchi Y. Correlation between optic nerve head circulation and visual function before and after anti-VEGF therapy for central retinal vein occlusion: prospective, interventional case series. *BMC Ophthalmol*. 2016 Apr 5;16:36. (査読あり)
12. Yoshikawa T, Nakao Y, Kiuchi Y. Stereoacuity in Glaucoma Patients. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2016 Apr;120(4):303-9. Japanese. (査読あり)
13. Nagasato D, Mitamura Y, Semba K, Akaiwa K, Nagasawa T, Yoshizumi Y, Tabuchi H, Kiuchi Y: Correlation between

optic nerve head circulation and visual function before and after anti-VEGF therapy for central retinal vein occlusion: prospective, interventional case series . BMC Ophthalmology. 16: 36, 2016(査読あり)

14.Nakamura-Shibasaki M, Latief MA, Ko JA, Funaishi K, Kiuchi Y: Effects of topical adrenergic agents on prostaglandin E2-induced aqueous flare and intraocular pressure elevation in pigmented rabbits. Jpn J Ophthalmol. 60(2): 95-102, 2016 (査読あり)

15.Yanagi M, Kiuchi Y, Yuasa Y, Yoneda T, Sumi T, Hoshikawa Y, Kobayashi M, Fukushima A: Association between glaucoma eye drops and hyperemia. Jpn J Ophthalmol. 60(2): 72-77, 2016 (査読あり)

16.Takenaka J, Kunihara E, Rimayanti U, Tanaka J, Kaneko M, Kiuchi Y. Intraocular pressure readings obtained through soft contact lenses using four types of tonometer. Clin Ophthalmol. 2015 Oct 5;9:1875-81. (査読あり)

17.Ko JA, Hirata J, Yamane K, Sonoda KH, Kiuchi Y: Up-regulation of semaphorin 4A expression in human retinal pigment epithelial cells by PACAP released from cocultured neural cells. Cell Biochem Funct. 33(1): 29-36, 2015 (査読あり)

18.Latief MA, Chikama T, Shibasaki M, Sasaki T, Ko JA, Kiuchi Y, Sakaguchi T, Obana A: Antimicrobial action from a novel porphyrin derivative in photodynamic antimicrobial chemotherapy in vitro. Lasers Med Sci. 30(1): 383-7, 2015 (査読あり)

19.Nakakura S, Okamoto A, Nagasato D, Tabuchi H, Kiuchi Y: Hypotony maculopathy obtained by retro-mode retinal imaging. Ophthalmology. 122(1): 216-7, 2015 (査読あり)

20.Shimizu Y, Nakakura S, Nishiyama M, Tabuchi H, Kiuchi Y: Efficiency, safety, and patient preference of switching from dorzolamide 1%/timolol 0.5% to brinzolamide 1%/timolol 0.5% while maintaining the prostaglandin F2 $\alpha$  analog. Clin Ophthalmol. 9: 475-82, 2015 (査読あり)

21.Okimoto S, Yamashita K, Shibata T, Kiuchi Y: Morphological features and important parameters of large optic discs for diagnosing glaucoma. PLoS One. 10(3): e0118920, 2015 (査読あり)

22.Kanamoto T, Kiuchi Y, Tanito M, Mizoue S, Naito T, Teranishi S, Hirooka K, Rimayanti U; Ocular Surface Disease and Glaucoma Study Group: Comparison of the toxicity profile of benzalkonium chloride-preserved tafluprost and SofZia-preserved travoprost applied to the ocular surface. J Ocul Pharmacol Ther. 31(3): 156-64, 2015 (査読あり)

23.Aung T, Yanagi M, Kiuchi Y, 他 160 名: A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. Nature Genetics. 47(4): 387-392, 2015 (査読あり)

[学会発表](計 66 件)

1. 【The 116th Annual meeting of The Korean Ophthalmological Society (Gyeonggi-do 大韓民国 2016年11月4日~11月6日)】

特別講演 Kiuchi Y: Glaucoma and Ocular surface

2. 【2016 3rd Asia-Pacific Glaucoma Congress (Chiang Mai / Thailand 2016年7月14日~7月16日) 特別講演 Kiuchi Y: Approaches for over filtering and leaking blebs

3. 【12th EGS Congress (Prague / Czech Republic 2016年6月19日~6月22日)】

Kiuchi Y, Mizuno Y, Shibasaki M, Ko JA:

Changes in ocular hypotensive effect of Rho-associated protein kinase inhibitor, Ripasudil, with pilocarpine and timolol in rabbit eye.

4.【第10回箱根ドライアイクラブ (小田原 2016年5月20日~5月21日)】 特別講演2 木内良明: 緑内障とドライアイの密なる関係

5. 【ARVO2016 Annual Meeting (Seattle 米国 2016年5月1日~5月5日)】 Sueoka K, Chikama T, Latief M.A, Ko JA, Kiuchi Y, Sakaguchi T, Obana A:

Temporal antimicrobial effect of photodynamic therapy with TONS504 on *Pseudomonas aeruginosa*.

6. 【ARVO2016 Annual Meeting (Seattle 米国 2016年5月1日~5月5日)】 Kiuchi Y, Nakao Y, Ihara N, Nakakura S, Asaoka R, Aihara M:

Effect of cataract surgery on the biomechanical property of the cornea.

7. 【ARVO2016 Annual Meeting (Seattle 米国 2016年5月1日~5月5日)】 Okumichi H, Iwata W, Okimoto S, Ko JA, Kiuchi Y:

Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on scarring formation after glaucoma filtration surgery.

8. 【第120回日本眼科学会総会 (仙台 2016年4月7日~4月10日)】

木内良明:角膜生体力学を計測可能な眼圧計による角膜性状と眼圧の相互作用

9. 【第138回広島県眼科医会講習会 (広島 2016年3月20日)】

木内良明:緑内障手術の Evidence Based Medicine

10.【8th International Congress on Glaucoma Surgery (Muscat オマーン 2016年2月17日~2月20日)】

Kiuchi Y: Tubes - which patients should they be used for and when?

11.【8th International Congress on Glaucoma Surgery (Muscat オマーン 2016年2月17日~2月20日)】

Kiuchi Y: My MANAGEMENT OF AQUEOUS MISDIRECTION

12.【8th International Congress on Glaucoma Surgery (Muscat オマーン 2016年2月17日~2月20日)】

Kiuchi Y, Masuda S, Okimoto S, Yanagi M, Jian K, Okumichi H:Baerveldt glaucoma implant surgery for Japanese childhood glaucoma

13. 【The Appropriate Treatment for Glaucoma (ニヤチャン、ベトナム 2015年1月25日)】Kiuchi Y: Glaucoma in Japan

14. 【2015 Asia ARVO (横浜 2015年2月16日~19日)】

Kiuchi Y, Rimayanti U, Nakao Y, Kanako M: Corneal biomechanical parameters in subjects with glaucoma

15. 【ARVO2015 (Denver 米国 2015年5月3日~7日)】Kiuchi Y, Rimayanti U, Nakao Y, Kanako M: Corneal biomechanical parameters in subjects with glaucoma

〔図書〕(計7件)

1. 木内良明: 角膜ヒステレシス. 前視野緑内障に向き合う - PPGを発見した時、どう考え管理するか - . 230-232, 2016

文光堂〔編集: 中澤 徹〕

2. 木内良明: 眼科疾患 緑内障(手術療法). 今日の治療指針 2016版 私はこう治療している. 1487-1488, 2016

医学書院〔監修: 山口徹・北原光夫 総編集: 福井次矢・高木 誠・小室一成〕

3. 木内良明: 発達障害. 今日の小児治療指針 第16版. 16: 869-870, 2015

医学書院〔総編集: 水口 雅・市橋光・崎山 弘〕

4. 木内良明: 手術適応. 眼科臨床エキスパート 緑内障治療のアップデート. 202-208, 2015

医学書院〔編集: 杉山 和久・谷原 秀信〕

5. 木内良明: 第12章 小児の緑内障の特徴 疾患の概念と原因. 小児眼科学. 231-233, 2015

三輪書店〔編集: 東 範行〕

6. 竹中丈二、原田陽介、吉川知子、中倉俊祐、清水有紀子: 第12章 小児の緑内障の特徴 小児緑内障の検査. 小児眼科学. 234-244, 2015

三輪書店〔編集: 東 範行〕

7. Kiuchi Y: Normal-Tension Glaucoma Japanese Perspective. GLAUCOMA Medical Diagnosis & Therapy SECOND EDITION. VOLUME ONE: 383, 2015

■Elsevier Saunders〔Shaarawy, Tarek M., M.D./ Sherwood, Mark B./ Hitchings, Roger A./ Crowstone J〕

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/ganka/index.html>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者 木内 良明 (Kiuchi Yoshiaki)  
広島大学医歯薬保健学研究院・教授  
研究者番号: 40214738

(2) 研究分担者 竹中 丈二 (Takenaka Joji)  
広島大学・病院・講師  
研究者番号: 70526194