

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11417

研究課題名(和文) 近視性視神経乳頭変形が緑内障に与える影響

研究課題名(英文) Influence of myopic deformation of the optic disc on glaucoma

研究代表者

澤田 有 (Sawada, Yu)

秋田大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30419238

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：緑内障は眼球の中の視神経乳頭の奥にある篩状板という組織で、神経軸索障害が起こる病気です。近視眼では視神経乳頭の変形が起こります。同じところに2つの状態が同時に起こるため、お互いは影響しあいます。私たちは、OCTという機械を用いて、近視眼の篩状板を観察し、その部分的な欠損や、本来であれば一致しているはずの組織のずれを見つけました。これらの近視による形態変化がその眼の弱さとなり、近視の人が将来緑内障になった場合、近視でない人よりも早く発症したり、重篤な視野障害を引き起こす原因となることを証明しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

以前より、近視は緑内障の発症や進行の危険因子と言われていましたが、実際にどのようなメカニズムでそれに関わっているのか、明らかではありませんでした。今回の私たちの一連の研究で、近視は、それによって引き起こされる視神経乳頭とその深部にある篩状板の変形によって、緑内障に対する弱さを作り出していることが明らかになりました。

近年、社会のIT化などにより、近視人口は非常な勢いで増えており、将来、近視で緑内障になる人も増加することが考えられます。近視の人がなぜ緑内障になりやすいのか、そのメカニズムを明らかにしたことは、近視眼における緑内障の発症予防や進行の抑制のために重要であると考えます。

研究成果の概要(英文)：Glaucoma is a disease that the ganglion cell axons are damaged at lamina cribrosa, which is a structure located deep inside of the optic nerve head. Myopia is a condition that causes deformation of the optic nerve head. The glaucomatous and myopic deformation both occur at the optic nerve head; therefore, they should influence each other. In the series of present research, we observed lamina cribrosa in myopic eyes by using optical coherence tomography. We found multiple focal defects in the lamina cribrosa, and displacement of the optic nerve head tissue that was supposed to co-locate with the underlining structure. We hypothesized that these myopic deformation of the optic nerve head might become weakness when glaucoma develops in the eye. Based on this, we demonstrated significant association between these myopic deformations of the optic nerve head and early onset or sever glaucomatous visual field defect in the myopic eyes with glaucoma.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 近視 視神経乳頭 OCT 篩状板 篩状板欠損

## 1 . 研究開始当初の背景

緑内障は本邦における失明原因第1位の疾病であり、そのメカニズムの解明は疾病の発症・進行予防のため重要である。緑内障は視神経乳頭深部に位置する篩状板の病的変化によって生じる。それまで申請者らは、異なる形状の緑内障性視神経乳頭において篩状板がそれぞれ特有の形状変化を示すことを示し、緑内障眼の篩状板の変形は4つのパターンに分類できることを報告した(Sawada et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015)。この4つの中で最も症例数が多かったのが、近視眼緑内障であった。このことから申請者らは、近視が緑内障に与える影響を明らかにすることは、多くの緑内障眼の発症メカニズムを解明することにつながるという着想を得た。

近視は日本において高い有病率を示し、日本人の3人に1人は近視であるとされる。近視が緑内障の発症・進行に影響を及ぼすことはこれまでも示唆されていたが、それを証明することは困難であった。申請者らは、近視と緑内障の関係についての過去の研究を調べ、近視の評価に屈折度数が用いられていることに着目した。屈折度数は近視の程度を表す指標として一般的に用いられているが、緑内障において障害が生じる部位である視神経乳頭が近視化によりどのように変形するのか直接表していない。申告者らは、屈折度数の代わりに視神経乳頭の近視性変形を表すパラメーター(傾斜・回旋度数、視神経乳頭周囲網脈絡膜萎縮領域面積)を用い、それらと緑内障性障害の間に有意な関係があることを報告し、近視は屈折度数そのものではなく、近視化に伴う視神経乳頭変形によって緑内障に影響を与えることを示した(Sawada et al. PlosOne 2016)。

申請者らはこの研究において、近視による視神経乳頭変化を眼底写真を用いて評価した。しかし、緑内障における障害は視神経乳頭の深部組織で生じ、近視眼のどのような深部変化が緑内障に影響しているのか、眼底写真では十分に解明できない。当時、眼球深部の構造をイメージする機器として光干渉断層計(Optical coherence tomography: OCT)が開発され、従来の眼底写真ではわからなかった視神経乳頭深部の緑内障性変化が解明されつつあった。

## 2 . 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究では、近視眼緑内障における、篩状板を含む視神経乳頭の深部形態変化をOCTを用いて観察し、近視性視神経乳頭変形が緑内障に与える影響を明らかにすることを目的とした。

緑内障眼におけるOCTを用いた篩状板変化の研究は当初、そして現在も非常に注目されている分野であるが、近視を有する緑内障眼については未だ十分な研究がなされていない。我が国において有病率の高い近視と、失明原因第1位の緑内障の関係を解明することは、多くの緑内障眼のメカニズムを解明することにつながる価値のある研究である。近視と緑内障の関係については、日本と同様に近視の有病率の高い韓国が現在この分野の研究をリードする形となっていたが、近視研究の優れた実績を持つ日本こそが、この分野でのリーダーシップを発揮すべきと考えた。

申請者らは予備的な検討から、近視眼における視神経乳頭の傾斜、それに伴うポーマン膜開口部の耳側への牽引と拡大などの形態変化が緑内障性障害と関係しており、これ

らの変化が正常眼にはみられない脆弱性を近視眼に発生させ、緑内障性ストレスに対する感受性を高めていると予想した。このことは、緑内障患者の診察において、視神経乳頭の近視性変形を発症・進行のリスクファクターとして捉え、変形の程度の強い患者ではより強力な眼圧下降治療を行うなど、治療方針の決定に有用な情報を提供できる意義があると考えた。

### 3 . 研究の方法。

具体的には以下のような方法で研究を行った。

1. 近視眼における視神経乳頭深部の形態変化を、近視眼と非近視眼を比較することで明らかにする。
2. 近視眼が緑内障になった場合、近視性視神経乳頭変化にどのような緑内障性変化が加わるのか、緑内障を生じていない近視眼と比較することで明らかにする。
3. 近視眼緑内障において、病期の進行に応じ、視神経乳頭の形態がどのように変化していくのか、異なる病期の近視眼緑内障を比較することで明らかにする。

### 4 . 研究成果

科研費1年目のH29年度は、近視眼における篩状板の形態を光干渉断層計 (OCT) で観察し、非近視眼にはない、篩状板耳側の複数の亀裂を発見した。この亀裂は近視眼が緑内障になった場合も存続し、緑内障による浸食を受けて面積が拡大していた。亀裂の数は緑内障性視野障害の程度と相関し、また、亀裂の位置は視野障害の位置と一致していた。近視眼緑内障では視野の中心が病初期より障害される傍中心暗点が起こることが以前より指摘されていたが、篩状板耳側は、視神経乳頭-黄斑線維という、中心視野をつかさどる網膜神経線維が通過する場所であり、その部分の篩状板に欠損があることが、傍中心暗点の原因であることをつきとめた。この内容は、2017年にジャーナルに掲載された。それに関連した、篩状板欠損と非進行性の緑内障性視野障害の関係についても研究し、H30年5月にジャーナルに掲載された。

2年目のH30年度は、近視眼緑内障の視神経乳頭周囲構造をOCTを用いて観察し、近視眼とそれが緑内障になった近視眼緑内障では、ブルフ膜開口部 (BMO) が前強膜開口部 (ASCO) から耳側へ大きく変位していることを観察し、そのずれの程度の大きい眼において緑内障性視野障害の程度が強いことを見出した。すなわち、BMOのASCOからの「ずれ」が、近視眼が緑内障になった場合の緑内障性ストレスへの脆弱性となっていることを示し、この内容は、2018年11月にジャーナルに掲載された。

最終年のH31年度は、眼底写真で観察される視神経乳頭は、BMOから「ずれ」の部分 (ゾーンPPA) を差し引いた部分であることを発見した。現在緑内障診療で頻用されている、視神経乳頭周囲網膜厚 (RNFLT) 測定は、眼底写真で観察される視神経乳頭を中心に測定されている。しかし、眼底写真で観察される視神経乳頭は、実際に網膜神経節細胞軸索の集まっているBMOからはゾーンPPAの分だけずれているため、解剖学的に正確なBMO中心の測定と比較して、その値が大きく異なっている。そのため、正確

な構造と機能の関係をj知るためには、RNFLTは現在の視神経乳頭中心ではなく、BMO中心で測定する必要があることを提唱した。この内容はH30年5月にジャーナルに掲載された。

#### 本研究に関する研究業績（以下、すべて first author）

1. Sawada Yu, (他6人) Clinical Assessment of Scleral Canal Area in Glaucoma Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. American Journal of Ophthalmology. 2020 in press (IF:4.483)
2. Sawada Y, (他5人) Differences in retinal nerve fiber layer thickness as assessed on the disc center and Bruch's membrane opening center in myopic eyes. Ophthalmology Glaucoma.2019;2:145-155. (査読あり、昨年刊行された雑誌のため、IFはまだない)
3. 澤田 有、吉富健志. 緑内障診断のためのOCT読影. 篩状板の評価. 眼科. 2019;61:33-41. (総説)
4. Sawada Y. Focal lamina cribrosa defect and glaucomatous visual field defect. 28<sup>th</sup> World Glaucoma Congress. Society Symposium- Hot topics of imaging for glaucoma diagnosis and management. March 2019, Melbourne, Australia
5. Sawada Y, (他6人) Focal lamina cribrosa defect in myopic eyes with non-progressive glaucomatous visual field defect. Am J Ophthalmol 2018;190:34-49. (査読あり, IF 4.795)
6. Sawada Y, (他5人) Optic disc margin anatomic features in myopic eyes with glaucoma with spectral-domain OCT. Ophthalmology 2018;125:1886-97. (査読あり、IF 7.479)
7. 澤田 有. 緑内障における篩状板の形態変化. 第29回日本緑内障学会 シンポジウム イメージングから考える緑内障性視神経症. 2018年9月 新潟
8. 澤田 有. 近視眼緑内障における篩状板部分欠損. 第12回近視緑内障研究会. 招待講演2018年9月 新潟
9. 澤田 有. 近視眼緑内障における篩状板部分欠損. 第6回北日本緑内障懇話会. 招待講演2018年10月 札幌
10. Sawada Y, (他3人) Multiple temporal lamina cribrosa defects in myopic eyes with glaucoma and their association with visual field defects. Ophthalmology 2017;124:1600-11. (査読あり, IF 8.204)
11. Sawada Y, (他3人) Association of myopic deformation of optic disc with visual field progression in paired eyes with open-angle glaucoma. PlosOne. 2017;12:e0170733. (査読あり、IF 2.766)
12. 澤田 有. 緑内障セミナー 近視眼緑内障. 新しい眼科. 2017;34:1419-1420. (解説)
13. 澤田 有. 緑内障セミナー 緑内障の視神経乳頭形態パターン. あたらしい眼科. 2017;34:1143-1144. (解説)

14. 澤田 有. 近視性視神経乳頭構造変化が緑内障性視野障害に与える影響. 第71回日本臨床緑内障学会. シンポジウム OCTプラス . 2017年10月 東京.
15. Sawada Y. Pattern of lamina cribrosa deformation in different appearance of optic discs in glaucoma. 第28回日本緑内障学会 シンポジウム Asia-Japan imaging in glaucoma. 2017年9月 広島

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sawada Y, Araie M, Ishikawa M, Yoshitomi T	4. 巻 190
2. 論文標題 Focal Lamina Cribrosa Defect in Myopic Eyes With Nonprogressive Glaucomatous Visual Field Defect	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 34-49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajo.2018.03.018	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 Sawada Y, Araie M, Shibata H, Ishikawa M, Iwata T, Yoshitomi T.	4. 巻 125
2. 論文標題 Optic Disc Margin Anatomic Features in Myopic Eyes with Glaucoma with Spectral-Domain OCT.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1886-1897
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.opthta.2018.07.004	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 Sawada Y, Araie M, Shibata H, Ishikawa M, Iwata T, Yoshitomi T.	4. 巻 2
2. 論文標題 Difference of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Assessed on the Disc Center and Bruch's Membrane Opening Center in Myopic Eyes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmology Glaucoma	6. 最初と最後の頁 145-155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ogla.2019.02.008	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 Yu Sawada, Makoto Araie, Makoto Ishikawa, Takeshi Yoshitomi	4. 巻 124
2. 論文標題 Multiple temporal lamina cribrosa defects in myopic eyes with glaucoma and their association with visual field defects.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1600-1611
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.opthta.2017.04.027	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 Sawada Y, Araie M, Shibata H, Murata K, Ishikawa M, Yoshitomi T, Iwase T	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical Assessment of Scleral Canal Area in Glaucoma Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	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) 10.1016/j.ajo.2020.03.043.	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 伊藤 翔平, 澤田 有, 石川 誠, 吉富 健志, 徐 魁い	4. 巻 35
2. 論文標題 上方視神経部分低形成症例のOCT Angiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 1122-1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 柴田 瞳, 澤田 有, 松井 孝子, 吉富 健志	4. 巻 35
2. 論文標題 緑内障患者のHumphrey自動視野検査計30-2、24-2プログラムの測定結果の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 976-980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Sawada Y
2. 発表標題 Focal lamina cribrosa defect and glaucomatous visual field defect
3. 学会等名 world glaucoma congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sawada Y, Araie M, Shibata H, Ishikawa M, Yoshitomi T
2. 発表標題 Optic disc margin anatomy in myopic subjects with glaucoma with Spectral domain optical coherence tomography
3. 学会等名 American Academy of Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sawada Y, Shibata H, Ishikawa M, Yoshitomi T
2. 発表標題 Focal lamina cribrosa defect in myopic eyes with non-progressive glaucomatous visual field defect
3. 学会等名 International Visual Field and Imaging (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤田有
2. 発表標題 異なる形態を持つ緑内障性視神経乳頭における篩状板変形
3. 学会等名 第28回日本緑内障学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤田有
2. 発表標題 近視性視神経乳頭構造変化が緑内障性視野障害に与える影響
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 澤田有、春日瞳、石川誠、吉富健志
2. 発表標題 近視眼緑内障における視神経乳頭耳側縁の篩状板欠損
3. 学会等名 第103回秋田県集談会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤田有、春日瞳、石川誠、吉富健志
2. 発表標題 非進行性視野障害を呈する近視眼緑内障における篩状板欠損
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤田 有、柴田 瞳、石川 誠、吉富健志、新家 眞
2. 発表標題 視神経乳頭中心およびBruch膜開口部中心で測定した乳頭周囲網膜神経線維層厚の比較
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤田 有、柴田 瞳、石川 誠、岩瀬 剛、吉富健志、新家 眞
2. 発表標題 緑内障における視神経乳頭前部強膜輪の拡大
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤田 有
2. 発表標題 緑内障における篩状板変化
3. 学会等名 第10回近視眼緑内障研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤田 有、伊藤翔平、齋藤裕輔、早川真弘、石川 誠、吉富健志
2. 発表標題 開放隅角緑内障における視野障害の進行と近視性視神経乳頭変形の関係
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤田 有、柴田 瞳、石川 誠、吉富健志、新家 眞
2. 発表標題 近視眼緑内障における視神経乳頭縁構造
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤田有、柴田瞳、石川誠、安田節子、吉富健志
2. 発表標題 近視眼緑内障における視神経乳頭縁構造
3. 学会等名 みちのく緑内障懇話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤田 有
2. 発表標題 教育セミナー 10 OCTでここまでわかる緑内障 視神経乳頭のOCT所見
3. 学会等名 第124回 日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田 有
2. 発表標題 近視眼視神経乳頭の緑内障性ストレスに対する脆弱性
3. 学会等名 第74回臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田 有
2. 発表標題 演題未定
3. 学会等名 第10回日本視野画像学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 澤田 有、吉富 健志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 10
3. 書名 眼科	

1. 著者名 澤田 有、吉富健志	4. 発行年 2017年
2. 出版社 (株)メディカル葵出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 あたらしい眼科	

〔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	吉富 健志  (Yoshitomi Takeshi)  (60191623)	福岡国際医療福祉大学・医学部・教授    (37130)	