

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10892

研究課題名(和文) 進行性角膜形状異常疾患に対する早期治療および進行抑制法開発のための総合的研究

研究課題名(英文) Comprehensive study for early treatment or inhibition of progression in ectatic corneal diseases

研究代表者

前田 直之(MAEDA, Naoyuki)

大阪大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：00273623

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)：1) コマ収差矯正ソフトコンタクトレンズの開発と光学的特性評価：円錐角膜に対し1次試作レンズによる臨床試験の結果、見え方の質が約7割改善する結果を得られた。さらに改良型試作レンズを作製し、旧試作レンズと比較する臨床研究を実施した。2) 自然進行パターン把握と促進因子の検討：前眼部OCTを用いて角膜形状解析を施行し、対象が若年で進行例ほど進行速度が速いこと、中高齢でも進行例があること、急性角膜水腫前に、進行速度が速い事が判明した。3) 角膜生体力学特性の評価：円錐角膜、LASIK後の角膜拡張症、LASIK後、および正常眼を対象として角膜生体力学的特性を測定した結果、各群の差を示す指数が判明した。

研究成果の概要(英文)：1. Coma-correction with soft contact lens and evaluation of its optical quality in keratoconus: The clinical trial of the coma-correction soft contact lens showed about 70% of improvement in quality of vision in keratoconus. Then, the clinical trial that compared the original and modified lenses indicated the improvement in quality of vision. 2. Natural progression of keratoconus and its risk factor: The serial measurements of corneal tomography with anterior segment OCT revealed that the progression of keratoconus was found mainly in young subjects or the advanced eyes. However, the progression can be found even in the middle age, and the progression was remarkable for the eyes before the acute corneal hydrops. 3. Corneal biomechanics of keratoconus and keratectasia: Corneal biomechanical analysis indicated the obvious differences in some biomechanical indices among keratoconus, keratectasia, LASIK, and normal control.

研究分野：眼科

キーワード：円錐角膜 角膜形状解析 波面収差解析 生体力学特性 コンタクトレンズ

1. 研究開始当初の背景

感覚器として眼球が良質な視覚情報を中枢神経系に伝達するには、眼球光学系の約3分の2の屈折力を有する角膜の光学的特性を良好に保つ必要がある。ところが円錐角膜を代表とする角膜形状異常疾患では、角膜実質の剛性低下によって、角膜の菲薄化部位が前方へ突出し、角膜形状異常により角膜高次収差が発生し、眼鏡による矯正が不可能な角膜高次収差が増加し、その結果眼鏡矯正視力が低下すると共にQuality of life が著しく低下する。しかも多くは両眼発症で、進行性に視機能低下を認め、重症化すると角膜移植の適応となる。角膜疾患として比較的頻度が高いが、その原因が不明であるため根治的治療法が確立されていない。そのため、眼鏡矯正視力が不可能になるとハードコンタクトレンズを処方し、ハードコンタクトレンズが装用困難、あるいはコンタクト視力低下した時点で角膜移植が考慮されていた。

一方、円錐角膜の進行例の診断は容易であり、その診断と治療は長い間不変で、確立されたと考えられてきた。具体的には、細隙灯顕微鏡検査で明らかな円錐角膜では、角膜不正乱視が存在し視力が低下しているので、まずはハードコンタクトレンズを処方して、それが装用できない、あるいは視力が出ない場合には、全層角膜移植(PK)を施行するという方針であった。しかし、角膜移植ではドナー不足や拒絶反応があり、侵襲を軽減する観点からも選択的層状角膜移植である深部層状角膜移植(DALK)が施行される傾向にあるものの、依然として術後の屈折異常や角膜不正乱視が問題となり得るため、軽症例で進行を予防することが望ましい。そのためリボフラビンと紫外線A波による角膜クロスリンクが欧米で試みられているが、術後の進行予防効果や視機能の評価は十分とは言えず改良が必要である。また、ハードコンタクトレンズは異物感等で装用困難な症例が存在し、進行症例

ではコンタクトレンズが装用できても、その矯正視力が不良なこともあるなど、現状の治療には軽症から中等度の症例においてアンメットニーズが存在している。

2. 研究の目的

角膜が良質な光学特性を維持するには、角膜が透明性を維持することにより散乱を、正常な前後面の形状を有することで収差を、それぞれ最小限とするだけでなく、その状態を長期間にわたり維持するだけの生体力学特性を保持する必要がある。本研究は、角膜剛性の劣化により高次収差が進行性に増加し、視機能が低下する円錐角膜を代表とする進行性角膜形状異常疾患に対し、角膜移植が適応となる重症になるまでに、軽度の症例に対して進行を予防しつつ視機能を維持できる早期治療法として、高次収差が矯正可能なソフトコンタクトレンズを独自に新規開発し、疾患の進行抑制のため角膜クロスリンクを施行することによって角膜の生体力学特性を改善し、進行を予防する治療システムの開発のための基礎的研究を施行することを目的とする。

3. 研究の方法

1) コマ収差矯正ソフトコンタクトレンズの開発とその光学的特性評価

円錐角膜で特徴的な垂直コマ収差に対し、上下度数分布とその軸を数段階構成したレンズセットによって簡便に矯正できる特殊ソフトコンタクトレンズを開発する。まず試作レンズを作製し、試作レンズを円錐角膜の軽症例に装用させ、装用時の光学特性を波面センサーで測定した高次収差と自覚検査で評価する臨床研究を実施する。その結果をフィードバックしてコンタクトレンズの光学デザインを改良し、改良型と改良前のコンタクトレンズを比較する臨床研究を再度実施し、光学デザインを決定する。

2) 円錐角膜の自然進行パターンの把握と促進因子の検討

OCT を用いて角膜形状を経時的に測定している症例のデータを解析し、円錐角膜の進行様式を把握すると共に、進行の定義を決定し、角膜クロスリンキングの適応と治療効果判定のための定量的解析の系を確立する。

3) dynamic Scheimpflug analyzer による角膜生体力学特性解析

正常眼を対象として、Corvisで得られる角膜変形指数35種類の内、再現性が良好な指数を決定し、それに対して眼軸長、年齢、角膜中心厚、角膜曲率が与える影響を調査する。次いで、対象を白内障手術予定者とし、手術前後における角膜生体力学特性の変化を検討し、手術や術後の眼圧低下の影響を調査し、本装置の臨床における有用性を評価する。その後、円錐角膜、LASIK後の角膜拡張症、LASIK後、および正常眼を対象として角膜生体力学的特性を比較する。

4. 研究成果

1) コマ収差矯正ソフトコンタクトレンズの開発とその光学的特性評価：

1次試作(上下非対称)ソフトコンタクトレンズを、円錐角膜30眼に装用させると、視力および自覚的な見え方の質(QOV)が有意に改善し、垂直コマ収差が有意に軽減した。約7割の症例で、QOVが改善し、ハードコンタクトレンズ装用中の円錐角膜では、本レンズは眼鏡より良好な視機能が得られた。同時に、眼の瞳孔中心に対して耳下側に安定するソフトCL特有の位置ズレの影響によって規格度数に応じた段階的な矯正効果を得られないという結果が出た。

次いでこの結果に基づいて、下方位置ズレを代償するよう光学部を上方偏心させるデザイン改良を施した2次試作レンズを製作し、2次試作レンズを用いた検査時のみの短時間装用臨床試験を32例40眼に対して実施し、眼鏡、1次試作レンズ、2次試作レンズによる、矯正視力、高次収差、自覚症状などを比較し、改良型が有意に良好であることを確認した。

また、ソフトコンタクトレンズ装用時の視機能に及ぼす涙液動態を詳細に検討する必要があるため、コンタクトレンズ装用時の涙液三角の高さが、装用するコンタクトレンズの種類と点眼によって異なることを示した。

2) 円錐角膜の自然進行パターンの把握と促進因子：

swept-source 前眼部OCTを用いて2年以上経過観察した円錐角膜症例217眼に対して角膜形状の自然の進行状態を調査したところ、若年者で重症例ほど、進行が早い、中高年で軽症例でも進行する例があること、急性角膜水腫が生じる前には、進行が顕著であることが明らかになった。

3) 角膜生体力学特性の評価：

Corvisで得られる角膜変形指数35種類の内、正常眼での再現性を調査したところ、18の指数が良好で、これを臨床研究に使用するのが適当と考えられた。白内障手術前後における角膜生体力学特性の変化を、これらの指数を用いて検討した。その結果、白内障手術前後の角膜力学的特性の変化は眼圧下降によるものであり、本装置が臨床研究に適切に使用できることが判明した。

円錐角膜、LASIK後の角膜拡張症、LASIK後、および正常眼の87眼を対象として角膜生体力学的特性をCorvisを用いて測定した。その結果、各群の角膜生体力学特性に差があることが示された。

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8件)

Yukiko Nagahara, Shizuka Koh, Naoyuki Maeda, Kohji Nishida, Hitoshi Watanabe, Prominent decrease of tear meniscus height with contact lens wear and efficacy of eye drop instillation, Eye Contact Lens, 査読有、41巻、2015、318-322、DOI: 10.1097/ICL.000000000000134

Jun Shimazaki, Naoyuki Maeda, Osamu Hieda, Yuichi Ohashi, Akira Murakami, Kohji Nishida, Kazuo Tsubota; Japan Pellucid Marginal Corneal Degeneration Study Group、National survey of pellucid marginal corneal degeneration in Japan、Jpn J Ophthalmol、査読有、60巻、2016、341-348、DOI: 10.1007/s10384-016-0462-0

Hisataka Fujimoto, Naoyuki Maeda, Ayumi Shintani, Tomoya Nakagawa, Mutsumi Fuchihata, Ritsuko Higashiura, Kohji Nishida、Quantitative Evaluation of the Natural Progression of Keratoconus Using Three-Dimensional Optical Coherence Tomography、Invest Ophthalmol Vis Sci、査読有、57巻、2016、OCT 169-175、DOI: 10.1167/iovs.15-18650

前田 直之、円錐角膜、日眼会誌、査読有、120巻、2016、717-730、DOI: なし
Atsuya Miki, Naoyuki Maeda, Yasushi Ikuno, Tomoko Asai, Chikako Hara, Kohji Nishida、Invest Ophthalmol Vis Sci、査読有、58巻、2017、538-544、DOI: 10.1167/iovs.16-21045

Asaki Suzaki, Naoyuki Maeda, Mutsumi Fuchihata, Shizuka Koh, Kohji Nishida, Takashi Fujikado、Visual Performance and Optical Quality of Standardized Asymmetric Soft Contact Lenses in Patients With Keratoconus、Invest Ophthalmol Vis Sci、査読有、58巻、2017、2899-2905、DOI: 10.1167/iovs.16-21296

三木 篤也、前田 直之、生野 恭司、浅井 智子、原 千佳子、三田村 勇人、西田 幸二、白内障手術前後の角膜生体力学パラメーターと眼圧の変化、日眼会誌、査読有、122巻、2018、293-299、DOI: なし

Ryotaro Ueki, Naoyuki Maeda, Mutsumi Fuchihata, Tomoko Asai, Shizuka Koh, Hisataka Fujimoto, Masafumi Uematsu, Kohji Nishida、Evaluation of corneal biomechanics in patients with keratectasia following LASIK using dynamic Scheimpflug analyzer、Jpn J Ophthalmol、査読有、62巻、2018、Epub ahead of print、doi: 10.1007/s10384-018-0594-5

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計3件）

前田 直之 他、医学書院、角膜トポグラファー、眼科臨床エキスパート：角結膜疾患の治療戦略 薬物治療と手術の最前線、2016、73-85
前田 直之 他、医学書院、角膜形状解析、視能検査学、2018、88-93
前田 直之 他、メディカル葵出版、角膜形状の検査、図説コンタクトレンズ完全攻略、2018、10-18

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織
(1) 研究代表者
前田 直之 (MAEDA, Naoyuki)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任教授
研究者番号：00273623

(2)研究分担者

高 静花 (KOH, Shizuka)
大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授
研究者番号：00570590

辻川 元一 (TSUJIKAWA, Motokazu)
大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授
研究者番号：70419472

相馬 剛至 (SOMA, Takeshi)
大阪大学・大学院医学系研究科・学部内講師
研究者番号：70582401

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()