

令和 元年 6 月 18 日現在

機関番号：32409

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2016～2018

課題番号：16KK0208

研究課題名（和文）ビッグデータを用いた極早期緑内障経時的変化の解明（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Evaluation of longitudinal change in early glaucoma using big data(Fostering Joint International Research)

研究代表者

庄司 拓平（Shoji, Takuhei）

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：70637058

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 7,600,000円

渡航期間：14ヶ月

研究成果の概要（和文）：カリフォルニア大学サンディエゴ校において、20年以上蓄積された眼底写真、視野検査結果、眼圧値、角膜厚、光干渉断層計（OCT）データを縦断解析し、緑内障進行と関連する因子分析を行った。2015年から蓄積された光干渉断層血管撮影（OCTA）データを用いて、緑内障の発症と構造変化、血流動態変化と機能変化について横断的解析および縦断的解析を行った。緑内障の進行とともに、放射状乳頭周囲毛細血管（RPC）の血管密度が低下するだけでなく、網膜神経節細胞に關与する黄斑部血管密度もまた低下することを報告した。黄斑部の血管密度は進行緑内障では経時的に変化することも判明し、構造変化とは異なる進行過程が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障は慢性に進行する不可逆的变化であり、早期発見早期化量が重要であると考えられている。近年の画像機器の進歩により、緑内障進行に關連する、網膜神経節細胞や網膜神経線維層の形態変化が、緑内障の機能変化である視野障害に先行することが知られている。

緑内障は慢性変化のため、長期間にわたる経時的観察が必要であるが、国内で良質なデータベースを保有している施設は少なく、今回の共同研究により、長期経過の中でどのように緑内障初期変化が生じているのかを捉えることができたのは、社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We performed longitudinal analysis of fundus photograph, intraocular pressure, corneal thickness, optical coherence tomography (OCT) data and visual field data accumulated for over 20 years in University of California at San Diego, and analysed factors related to glaucoma progression. Moreover, we performed cross-sectional and longitudinal analyzes of glaucoma early onset and structural changes, hemodynamic changes and functional changes using optical coherence tomography (OCTA) data accumulated from 2015.

We reported that not only the vascular density of radial peripapillary capillaries (RPCs) decreases, but also the macular vascular density associated with retinal ganglion cells decreases with the progress of glaucoma. Blood vessel density in the macular region was found to change over time in advanced glaucoma, suggesting a different progression process from structural change.

研究分野：眼科

キーワード：緑内障 光干渉断層計 光干渉断層血管撮影 縦断解析

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

緑内障は、現在日本人における失明原因第1位の疾患である。視覚障害者は国内に164万人いるとされ、社会コストは年間8.8兆円、2030年には年間11兆円規模まで増加すると試算されている。国民の健康維持および莫大な社会的コスト増大の抑制を行う上で、緑内障の進行抑制および予防は大変重要な課題である。緑内障発生の原因は、視神経乳頭内の篩状板が変形し、その中を通過する神経線維が物理的に圧迫されることで軸索輸送による神経栄養因子の輸送が阻害されて神経節細胞が死滅すると考えられている。従来緑内障は眼圧の上昇に伴う物理的なストレスが主要原因と考えられていたが、近年の疫学調査では、本邦の緑内障患者の8割は正常領域の眼圧でも緑内障を発生すると報告されており、その発生のメカニズムは未だ不明な部分が多い。緑内障による視野障害は不可逆的変化であり、失明予防には早期診断早期加療が不可欠である。緑内障は一般的には慢性に進行する疾患であり、緑内障の変化を捉えるには長期フォローアップデータの解析が重要なる。しかし、国内で長期間の大規模データベースを保有している施設は現状では少ない。

2. 研究の目的

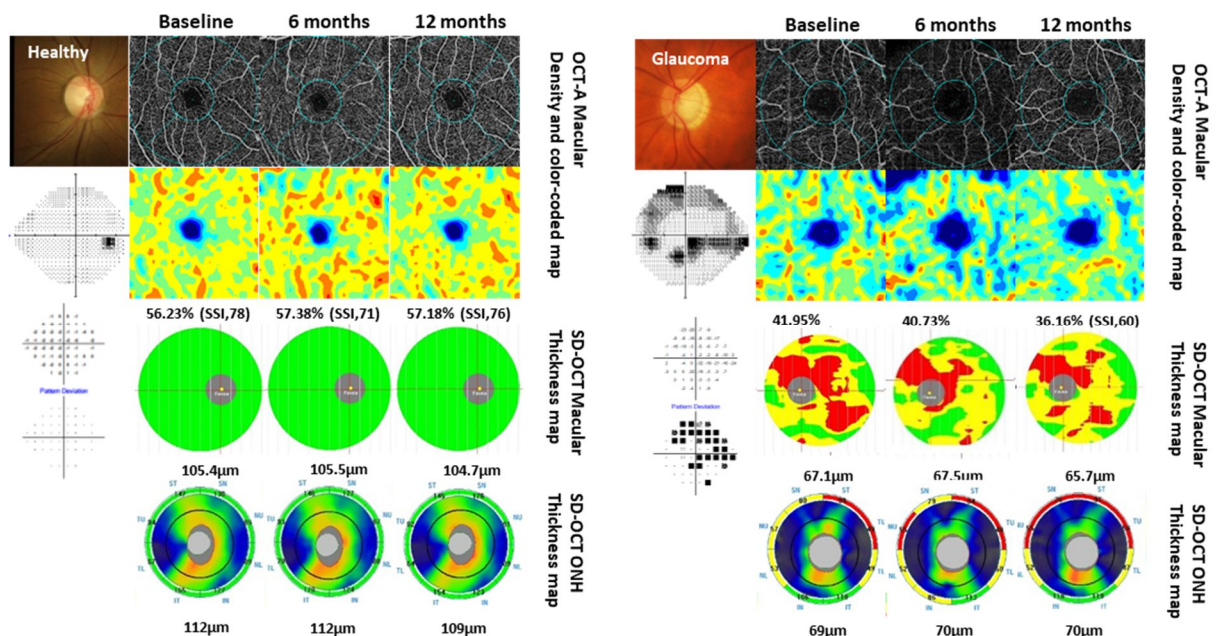
本共同研究の目的は、世界最大規模のデータベースを所有する Hamilton Glaucoma Center/ Shiley Eye Institute (ハミルトン緑内障研究所) と連携する事により、緑内障の発症、進行にかかわる微小構造変化の大規模かつ時系列データを集積し、緑内障の発症および進行に関わる病態の解明を目指すことである。ハミルトン緑内障研究所に長年蓄積された大規模データベースにアクセスし、統括責任者である Weinreb 教授と議論し、直接アドバイスを受けることにより、緑内障発症に関わる微小構造変化を縦断的に解析し、研究を促進させる。

3. 研究の方法

カリフォルニア大学サンディエゴ校において、20年以上蓄積された眼底写真、視野検査結果、眼圧値、角膜厚、光干渉断層計(OCT)データを縦断解析し、緑内障進行と関連する因子分析を行った。さらには、2015年から蓄積され始めた光干渉断層血管撮影(OCTA)データを用いて、緑内障の発症と構造変化、血管動態変化と機能変化について横断的解析および縦断的解析を行った。

4. 研究成果

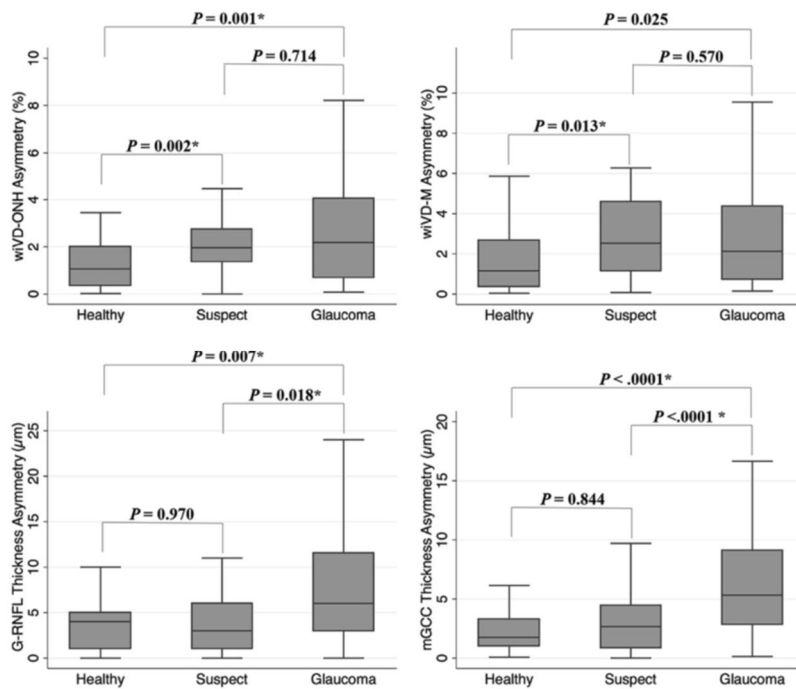
研究実績としては、緑内障の進行とともに、放射状乳頭周囲毛細血管(RPC)の血管密度が低下するだけでなく、網膜神経節細胞の血管動態に関与する黄斑部血管密度もまた低下することを報告した。この黄斑部の血管密度は視機能である視野検査感度と有意に相関することも報告した。さらには、進行した緑内障では経時的に変化することも判明し、構造変化とは異なる進行過程を示唆することを示した。(図1)



(図1)進行期緑内障において黄斑部毛細血管密度は経時的に低下する。

(Shoji I, Zangwill LM, Akagi T, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Penteadó RC, Weinreb RN Progressive Macula Vessel Density Loss in Primary Open Angle Glaucoma: A Longitudinal Study Am J Ophthalmol. 182:107-117, 2017 より)

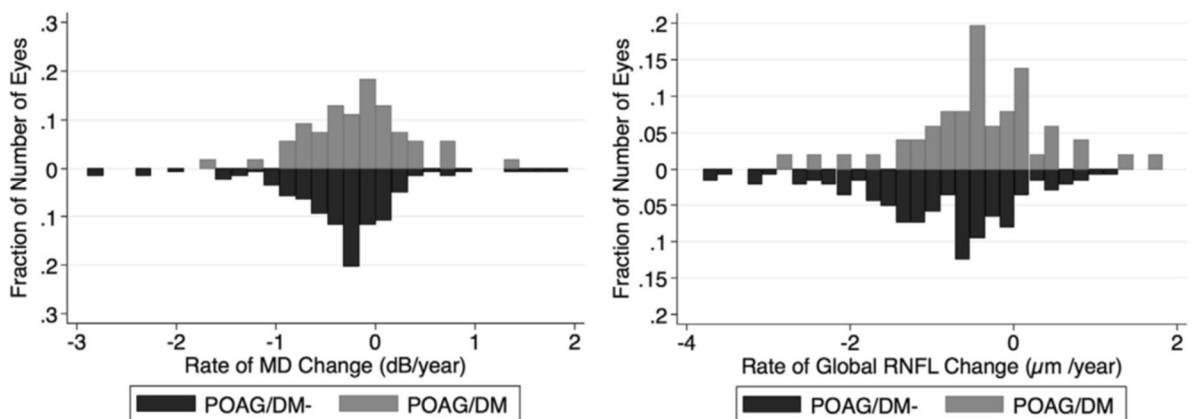
また、ごく初期の緑内障においては、黄斑部の血管密度に左右差があることも判明した。逆に、正常眼では血管密度の左右差は小さいことも確認できた。(図2)



(図2) 黄斑部と視神経乳頭周囲の内層網膜厚と表層血管密度の左右差

(Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, **Shoji T**, Ghahari E, Manalastas PIC, Penteadó RC, Weinreb RN. Inter-eye Asymmetry of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Bilateral Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. Am J Ophthalmol 190, 69-77.2018 より)

光干渉断層計を用いた経時的観察では、糖尿病を合併した緑内障においては、糖尿病を持たない年齢マッチさせた集団と比べ、進行が緩徐であることも示した。糖尿病自体または糖尿病治療薬が緑内障進行と関連している可能性を示すこともできた。(図3)



(図3) 糖尿病の有無による緑内障の1年あたり内層網膜厚減少量の比較

(Hou H, **Shoji T**, Zangwill LM, Moghimi S, Saunders LJ, Hasenstab K, Ghahari E, Manalastas PIC, Akagi T, Christopher M, Penteadó RC, Weinreb RN. Progression of Primary Open Angle Glaucoma in Diabetic and Non-diabetic Patients Am J Ophthalmol 189, 1-9.2018 より)

5 . 主な発表論文等
(研究代表者は下線)

〔雑誌論文〕(計 12 件)

Ghahari E, Bowd C, Zangwill LM, Proudfoot J, Hasenstab KA, Hou H, Pentead RC, Manalastas PIC, Moghimi S, Shoji T, Christopher M, Yarmohammadi A, Weinreb RN. Association of Macular and Circumpapillary Microvasculature with Visual Field Sensitivity in Advanced Glaucoma Am J Ophthalmol. 2019 Mar 13. pii:S0002-9394(19)30102-3 (査読あり)

Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, Shoji T, Ghahari E, Pentead RC, Akagi T, Manalastas PIC, Weinreb RN. Macula Vessel Density and Thickness in Early Primary Open Angle Glaucoma. Am J Ophthalmol. 2018 Nov 26. pii: S0002-394(18)30655-X. doi: 10.1016/j.ajo.2018.11.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30496723. (査読あり)

Akagi T, Zangwill LM, Shoji T, Suh MH, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Pentead RC, Weinreb RN Optic disc microvasculature dropout in primary open-angle glaucoma measured with optical coherence tomography angiography. PLoS One. 2018 Aug 7;13(8):e0201729. doi: 10.1371/journal.pone.0201729. eCollection 2018. (査読あり)

Akagi, T, Saunders, L.J, Shoji, T, De Moraes, C.G., Skaat, A, Manalastas, P.I.C, Girkin, C.A, Liebmman, J.M, Zangwill, L.M, Weinreb, R.N. Association between Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning and Previous Disc Hemorrhage in Glaucoma. Ophthalmology Glaucoma 1: 23-31.2018 (査読あり)

Moghimi S, Zangwill LM, Pentead RC, Hasenstab K, Ghahari E, Hou H, Christopher M, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Shoji T, Bowd C, Weinreb RN. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. Ophthalmology.125:1720-1728.2018 (査読あり)

Pentead RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, Akagi T, Christopher M, Yarmohammadi A, Moghimi S, Weinreb RN. Optical Coherence Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and the Central 10-2 Visual Field in Glaucoma. J Glaucoma.27:481-489.2018 (査読あり)

Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, Shoji T, Ghahari E, Manalastas PIC, Pentead RC, Weinreb RN. Inter-eye Asymmetry of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Bilateral Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. Am J Ophthalmol 190, 69-77.2018 (査読あり)

Manalastas PIC, Zangwill LM, Daga FB, Christopher MA, Saunders LJ, Shoji T, Akagi T, Pentead RC, Yarmohammadi A, Suh MH, Medeiros FA, Weinreb RN. The Association Between Macula and ONH Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) Vessel Densities in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. J Glaucoma.;27:227-232.2018 (査読あり)

Ghahari E, Bowd C, Zangwill LM, Suh MH, Shoji T, Hasenstab KA, Saunders LJ, Moghimi S, Hou H, Manalastas PIC, Pentead RC, Weinreb RN. Macular Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects. J Glaucoma 27, 342-349.2018 (査読あり)

Hou H, Shoji T, Zangwill LM, Moghimi S, Saunders LJ, Hasenstab K, Ghahari E, Manalastas PIC, Akagi T, Christopher M, Pentead RC, Weinreb RN. Progression of Primary Open Angle Glaucoma in Diabetic and Non-diabetic Patients Am J Ophthalmol 189, 1-9.2018 (査読あり)

Manalastas PIC, Zangwill LM, Saunders LJ, Mansouri K, Belghith A, Suh MH, Yarmohammadi A, Pentead RC, Akagi T, Shoji T, Weinreb RN. Reproducibility of Optical Coherence Tomography Angiography Macular and Optic Nerve Head Vascular Density in Glaucoma and Healthy Eyes. J Glaucoma.26:851-859. 2017 (査読あり)

Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Pentead RC, Weinreb RN Progressive Macula Vessel Density Loss in Primary Open Angle Glaucoma: A Longitudinal Study Am J Ophthalmol. 182:107-117, 2017 (査読あり)

〔学会発表〕(計 14 件)

The African Descent and Glaucoma Evaluation Study : Racial Difference in the Rate of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Eyes Suspected of Glaucoma : 5-Year Follow-Up

Takuhei Shoji, Tadamishi AKAGI, Luke J.SAUNDERS, Robert N.WEINREB, Linda M.ZANGWILL
33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress, Hongk Kong 2018. 2/8-11

Macular and peripapillary vascular dropout are associated with disease severity in advanced glaucoma

Ghahari, Elham; Zangwill, Linda M; Bowd, C; Hasenstab, Kyle A; Hou, Huiyuan; Penteadó, Rafaella C; Manalastas, Patricia Isabel C; Moghimi, S; **Shoji, Takuhei**; Li, Andrew, J; Nguyen, Khoa; Villatoro, George; Yarmohammadi, Adeleh; Weinreb, Robert N.

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2018 Annual Meeting, Honolulu (2018.4.29-5.3)

COMPARISON OF SUPERFICIAL VERSUS DEEP MACULA VESSEL DENSITY MEASUREMENTS IN NORMAL, GLAUCOMA SUSPECT, AND GLAUCOMA EYES

Manalastas, Patricia Isabel C. Moghimi, Sasan; Zangwill, Linda M.; Christopher, Mark A.; Hasenstab, Kyle A.; Penteadó, Rafaella C. Hou, HuiYuan. **Shoji, Takuhei**. Ghahari, Elham. Li, Andrew, J. Nguyen, Khoa. Villatoro, George. Yarmohammadi, Adeleh. Weinreb, Robert N.

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2018 Annual Meeting, Honolulu (2018.4.29-5.3)

Progression of primary open angle glaucoma in diabetic and non-diabetic patients

Hou H, **Shoji T**, Zangwill LM, Moghimi S, Saunders L, Hasenstab K, Ghahari E, Manalastas PIC, Akagi T, Christopher M, Penteadó R, Weinreb RN

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2018 Annual Meeting, Honolulu (2018.4.29-5.3)

Cross-sectional association between OCT angiography-measured optic nerve head and macular vessel densities and age in healthy eyes

Nguyen K, Manalastas PI, Bowd C, Hasenstab K, Li A, Penteadó R, Hou H, **Shoji T**, Villatoro G, Ghahari E, Moghimi S, Weinreb RN, Zangwill LM

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2018 Annual Meeting, Honolulu (2018.4.29-5.3)

Comparison of structural and vessel density measurements in eyes with parafoveal scotoma and peripheral nasal step glaucoma

Takuhei Shoji, Linda M. Zangwill, Tadamichi Akagi,, Luke J. Saunders, Adeleh Yarmohammadi, Patricia Isabel C. Manalastas, Rafaella Cleto Penteadó, Huiyuan Hou, Elham Ghahari, Robert N. Weinreb
American Academy of Ophthalmology (AAO) 2017 Annual Meeting, New Orleans, LA, USA
2017.11/10-14

Comparison of structure and VD in POAG with parafoveal scotoma and nasal step

庄司拓平、 Luke J Saunders、 赤木忠道、 篠田啓、 Linda M Zangwill、 Robert N.Weinreb
第 71 回日本臨床眼科学会 (東京) 2017. 10.12-15

Optical Coherence Tomography Angiography Microvasculature Dropout inside the Optic Disc in Glaucoma Eyes

赤木忠道、 Robert N Weinreb, **庄司拓平**、 辻川明孝
第 28 回日本緑内障学会 (広島) 2017.9.29-10.1

Macular Vessel Density Loss is Increased in Primary Open Angle Glaucoma: A Longitudinal Study

庄司拓平、 Luke J Saunders、 赤木忠道、 篠田啓、 Linda M Zangeill, Robert N Wienreb
第 28 回日本緑内障学会 (広島) 2017.9.29-10.1

The rate of macular microvascular dropout is faster in glaucoma eyes than glaucoma suspect and healthy eyes: a longitudinal study

Shoji T, Zangwill L, Akagi T, Saunders L, Yarmohammadi A, Manalastas PI, Penteadó R, Medeiros F, Weinreb R

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore (2017.5.7-11)

The association between macula and optic nerve head optical coherence tomography angiography (OCT-A) vessel densities in glaucoma, glaucoma suspect and healthy eyes
Manalastas P, Zangwill L, Saunders L, Daga F, Christopher M, Yarmohammadi A, Akagi T, **Shoji T**,
Penteado R, Suh MH, Medeiros F, Weinreb R
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore
(2017.5.7-11)

Relationship between optical coherence tomography and angiography macular vascular density
measurements and central visual field damage
Penteado R, Zanwill L, Daga F, Christopher M, Yarmohammadi A, Manalastas PI, Akagi T, **Shoji T**,
Medeiros F, Weinreb R
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore
(2017.5.7-11)

Vessel density is associated with visual field damage in advanced glaucoma eyes
Yarmohammadi A, Zangwill L, Saunders L, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Belghith A, Akagi T,
Shoji T, Penteado R, Medeiros F, Weinreb R
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore
(2017.5.7-11)

Ellipsoid zone thickness measurements by high resolution mode-locked laser optical coherence
tomography in healthy eyes
Itaru Kimura, Hiroto Kuroda, Masayuki Suzuki, Hisashi Ibuki, **Takuhei Shoji**, Kei Shinoda, Makoto Araie,
Shin Yoneya
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore
(2017.5.7-11)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名 : Robert N. Weinreb

ローマ字氏名 : Robert N. Weinreb

所属研究機関名 : カリフォルニア大学サンディエゴ校

部局名 : ハミルトン緑内障研究所

職名 : Distinguished Professor

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。