

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09968

研究課題名(和文) 光干渉断層血管造影を用いた房水流出主経路機能評価と緑内障治療効果予測

研究課題名(英文) Assessment of functional aqueous humor outflow and prediction of glaucoma treatment effect using anterior segment optical coherence tomography angiography

研究代表者

赤木 忠道 (AKAGI, TADAMICHI)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：30580112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：前眼部OCTアンギオグラフィー(OCTA)による深層血流画像は上強膜や強膜内の房水流出主経路を反映している。緑内障患者の深層血管密度と眼圧値が有意に相関していた。緑内障点眼の種類によって前眼部血流画像の経時的な変化が異なり、リバスジル点眼による眼圧下降効果は点眼前の深層血管密度と有意に関係していた。流出路再建術の治療効果が術前の深層血管密度と有意に関係していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前眼部OCTAを用いた検査が房水流出主経路の機能評価の参考になりうること、治療前のOCTA画像が一部の緑内障点眼治療や緑内障手術治療の効果と関連することを明らかにした。治療効果に個人差の大きい点眼治療や低侵襲な緑内障手術である流出路再建術の治療効果が治療前に予測可能になれば、患者におけるメリットは大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Deep blood flow images by anterior segment OCT angiography (OCTA) reflect the conventional aqueous humor outflow pathway in the superior sclera and intrasclera. There was a significant correlation between deep vessel density and intraocular pressure (IOP) in glaucoma patients. The change over time in the blood flow image in the anterior segment of the eye differed depending on the type of glaucoma instillation, and the effect of reducing IOP by instillation of ripasudil was significantly related to the deep vessel density before instillation. The therapeutic effect of trabecular meshwork-targeted micro-invasive glaucoma surgery was significantly associated with preoperative deep vessel density.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 OCTアンギオグラフィー 房水流出主経路 治療効果予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

緑内障は現在日本における中途失明原因の第一位であり、現時点で高いエビデンスを有する治療は眼圧下降治療だけである。通常まず点眼による薬物治療が行われるが、その眼圧下降効果が不十分である場合には手術治療が必要となる。点眼薬にはいくつもの奏効機序の異なる薬剤があるが、それぞれの点眼薬の眼圧下降効果には個体差があり、点眼薬の効果を治療開始前に予測することは困難である。

緑内障手術は大きく 2 つのカテゴリー、生理的な房水流出路からの房水流出を促進する流出路再建術と、人工的な房水流出路を手術により作製する濾過手術、に分類される。流出路再建術は低侵襲で安全性が高い反面、眼圧下降効果が限定的でありその効果は個体差が大きい。一方で、濾過手術は眼圧上昇の原因を問わず高い眼圧下降効果が期待できるが、手術によるリスク（感染、視力低下）が比較的高いことが問題である。流出路再建術の効果を術前に予測することが可能であれば術式選択に有用であるが、実際には術前に手術効果を予測することは困難である。

光干渉断層血管造影(Optical coherence tomography angiography: OCTA)は血球が組織内を移動する際に生じる OCT 信号の位相変化や強度変化を抽出することで血流を描出する新しい技術である。従来から眼科で用いられてきたフルオレセイン蛍光眼底造影検査やインドシアニンググリーン蛍光造影検査とは異なり、造影剤を使用しないため検査が簡便で造影剤による合併症を回避できることに加え、任意の深さにおける血流情報を抽出して解析できる利点がある。これまでに眼底（網膜や脈絡膜）の血流評価に関する報告は多数存在するが、結膜や強膜をターゲットにした前眼部血流の評価はほとんど行われていなかった。

眼圧は房水の産生と流出のバランスで成立しており、房水流出障害あるいは房水産生過多によって眼圧上昇が生じる。房水流出主経路は線維柱帯からシュレム管、集合管を経て、強膜内静脈叢を介して（一部は房水静脈を経て）上強膜静脈へと流出する。集合管以降の房水流出主経路は房水と血球成分が混在しているため OCTA によって房水流出路を描出可能である、という仮説を元に、我々は正常眼の結膜や強膜内の血流を OCTA によって精細に可視化可能なこと、描出される強膜内血流の少なくとも一部は房水流出機能を反映している可能性が高いことを最近報告した。

安全性が高く簡便な検査法である OCTA による房水流出路機能評価によって緑内障治療効果の予測が可能になれば、今後の緑内障診療にとって非常に有用である。しかしながら、OCTA による強膜内血流情報が房水流出をどの程度反映し緑内障眼でどのように変化しているのかは不明であり、房水流出主経路機能評価がどのように臨床に応用できるかも全く分かっていない。

2. 研究の目的

房水流出主経路は線維柱帯からシュレム管、集合管を経て、強膜内静脈叢あるいは房水静脈を介して上強膜静脈へと至る。点眼治療や低侵襲な緑内障手術である流出路再建術の眼圧下降効果は個体差が大きく、治療効果をあらかじめ予測することは困難である。シュレム管以降の房水流出抵抗が治療効果に影響すると考えられるが、これまで生体下で房水流出機能を非侵襲的に評価する方法は存在しなかった。本研究では OCTA を用いた房水流出主経路に関わる血流の画像化を用いて、緑内障治療効果予測に活用できる非侵襲的検査法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

前眼部 OCTA 画像は Carl Zeiss Meditec 社の Elite PLEX9000 に前眼部撮影用の前眼部アタッチメントを使用して撮影した。画像解析には ImageJ を使用した。

緑内障における OCTA 血流画像に影響する因子の検討

34 名の点眼治療中の緑内障患者と 20 名の健常被験者を対象に、OCTA 血流画像に影響を与える因子を検討した。

非緑内障における点眼薬使用前後での OCTA 血流画像の変化

非緑内障被験者を対象にリパスジル点眼とビマトプロスト点眼の点眼前、点眼 15 分後、点眼 2 時間後での OCTA 画像変化の解析を行った。リパスジルは房水流出主経路の房水流出を促進し、ビマトプロストは房水流出副経路の房水流出を促進することで眼圧を下降させる点眼薬である。

流出路再建術の手術成績と術前 OCTA 血流画像との関係

流出路再建術を施行予定の緑内障患者 37 人 37 眼に対して術前 OCTA 深層画像と眼圧下降効果との関係を解析した。

4. 研究成果

緑内障における OCTA 血流画像に影響する因子の検討

表層(主に結膜血流)の血管密度はプロスタグランジン点眼薬の使用が有意に関連していた($P = 0.007$)。深層(主に強膜内血流)の血管密度は、健常眼では年齢が高いほど低く($P = 0.021$)。緑内障では眼圧が高いほど高かった($P = 0.021$)。このことから、前眼部 OCTA は点眼薬による結膜充血を客観的に把握するのに利用できる可能性が示唆された。また、房水流出に関する強膜内の血流が眼圧値と有意に関連していることが示唆された。一方で、緑内障特有の血流パターンを同定することはできなかった。

非緑内障における点眼薬使用前後での OCTA 血流画像の変化

リパスジル点眼 15 分後には表層血管密度と深層血管密度の両方が上昇した(点眼前: 深層 13.1%; 表層 28.5%) (点眼 15 分後: 深層 19.9%; 表層 37.3%)が、2 時間後には深層血管密度のみが有意な上昇を認めた(深層 14.8%; 表層 31.6%)。ビマトプロスト点眼後には表層血管密度が上昇したが、深層血管密度は有意な変化を認めなかった。多変量解析の結果、点眼前の深層血管密度はリパスジルによる眼圧下降効果に有意な相関を認めた(15 分後眼圧 $P = 0.004$; 2 時間後眼圧 $P = 0.018$)。

流出路再建術の手術成績と術前 OCTA 血流画像との関係

23 眼が手術成功群、14 眼が手術不成功群に分類された。術前 OCTA 画像の深層血管密度は成功群で有意に低かった($P=0.009$)。手術成功率に有意に関連する因子の多変量解析の結果、術前の高眼圧($P<0.001$)に加えて術前 OCTA 深層血管密度が高いこと($P=0.022$)が手術不成功に有意に関連した。術前 OCTA 深層血管密度が低い症例で流出路再建術が奏功しやすいと考えられ、OCTA が緑内障手術の効果予測に応用できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Akagi T, Okamoto Y, Kameda T, Suda K, Nakanishi H, Miyake M, Ikeda HO, Yamada T, Kadomoto S, Uji A, Tsujikawa A	4. 巻 9
2. 論文標題 Short-Term Effects of Different Types of Anti-Glaucoma Eyedrop on the Sclero-Conjunctival Vasculature Assessed Using Anterior Segment OCTA in Normal Human Eyes: A Pilot Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 4016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9124016	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 Okamoto Y, Akagi T, Suda K, Kameda T, Miyake M, Ikeda HO, Nakano E, Uji A, Tsujikawa A	4. 巻 10
2. 論文標題 Longitudinal changes in superficial microvasculature in glaucomatous retinal nerve fiber layer defects after disc hemorrhage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 22058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79151-y	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 Akagi T, Fujimoto M, Ikeda HO	4. 巻 138
2. 論文標題 Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography of Iris Neovascularization after Intravitreal Ranibizumab and Panretinal Photocoagulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 e190318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaophthalmol.2019.0318.	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 Akagi T, Uji A, Okamoto Y, Suda K, Kameda T, Nakanishi H, Ikeda HO, Miyake M, Nakano E, Motozawa N, Tsujikawa A	4. 巻 208
2. 論文標題 Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography Imaging of Conjunctiva and Intrasclera in Treated Primary Open-Angle Glaucoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 313-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2019.05.008.	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 Okamoto Y, Akagi T, Kameda T, Suda K, Miyake M, Ikeda HO, Numa S, Kadomoto S, Uji A, Tsujikawa A	4. 巻 11
2. 論文標題 Prediction of Trabecular Meshwork-Targeted Micro-Invasive Glaucoma Surgery Outcomes using Anterior Segment OCT Angiography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97290-8.	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 Kido A, Akagi T, Ikeda HO, Kameda T, Suda K, Miyake M, Hasegawa T, Numa S, Tsujikawa A	4. 巻 11
2. 論文標題 Longitudinal changes in complete avascular area assessed using anterior segmental optical coherence tomography angiography in filtering trabeculectomy bleb	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 23418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02871-2	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 Akagi T, Okamoto Y, Tsujikawa A	4. 巻 2
2. 論文標題 Anterior Segment OCT Angiography Images of Avascular Bleb after Trabeculectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmol Glaucoma	6. 最初と最後の頁 102 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ogla.2018.10.009	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17件(うち招待講演 13件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 赤木忠道
2. 発表標題 シンポジウム「手術治療の進歩と評価」緑内障術後のシュレム氏管後方組織変化の画像化
3. 学会等名 第31回日本緑内障学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤木忠道
2. 発表標題 シンポジウム「眼科手術と視野・画像」緑内障手術-前眼部OCTAの活用
3. 学会等名 第9回日本視野画像学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤木忠道
2. 発表標題 教育セミナー「OCTでここまでわかる緑内障」緑内障診療におけるOCTAの活用
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 Akagi T, Akihito Uji, Okamoto Y, Suda K, Kameda T, Nakanishi H, Ikeda HO, Miyake M, Eri Nakano, Motozawa N, Tsujikawa A
2. 発表標題 Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography Imaging of Conjunctiva and Intrasclera in Treated Primary Open-Angle Glaucoma
3. 学会等名 ARVO 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤木忠道
2. 発表標題 画像検査の進歩 緑内障の画像検査の進歩（シンポジウム）
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤木忠道
2. 発表標題 緑内障におけるOCT検査の革新と進歩、前眼部OCTAによって見えてきたもの(シンポジウム)
3. 学会等名 第30回日本緑内障学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本洋子、赤木忠道、亀田隆範、須田謙史、三宅正裕、池田華子、長谷川智子、沼尚吾、中野絵梨、宇治彰人、辻川明孝
2. 発表標題 前眼部OCTアンギオグラフィー強膜内血流画像を用いた線維柱帯切開術の効果予測の試み
3. 学会等名 第30回日本緑内障学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤木忠道
2. 発表標題 緑内障手術-前眼部OCTAの活用
3. 学会等名 第9回日本視野画像学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤木忠道
2. 発表標題 最新の緑内障診断 OCT・OCTA(サブスペシャリティサンデー)
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

〔図書〕 計7件

1. 著者名 赤木忠道	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本眼科医会	5. 総ページ数 7
3. 書名 日本の眼科 (0285-1326)91巻7号 【OCTAを活用する】わかりやすい臨床講座 緑内障でOCTAを活用する (解説/特集)	

〔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	池田 華子 (Hanako Ikeda) (20372162)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	

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
---------	---------