

科, 2004; 75, (印刷中) .

仁科幸子, 東 範行. 先天白内障. 臨眼,  
2004; 58 増刊, 264-167.

H. 知的財産権の出願・登録状況

7. 特許取得 なし

8. 実用新案登録 なし

9. その他 なし

## 黄斑疾患に対する硝子体手術適応の評価と課題

分担研究者 平形明人 杏林大学医学部眼科学教室助教授

研究要旨： 硝子体手術の進歩により従来外科的治療が困難と考えられていた様々な黄斑疾患に対して、硝子体手術の適応が拡大されつつある。その硝子体手術の有用性を判定するために、黄斑部の形態的変化と機能的評価の把握は重要な課題である。

Intrinsic Signal Optical Imaging の技術を用いて角田らにより開発された網膜内因性信号計測法（FRG）は黄斑部を含む網膜視細胞機能を詳細に画像化することができ、その臨床応用によりこれまで困難であった視細胞機能の非侵襲的イメージングが実現する可能性がある。FRG の臨床応用を検討する場合、本邦で非常に多数の症例が得られ、黄斑形態変化と黄斑機能変化の比較が容易で、硝子体手術という治療方法で病態が急速に変化し、しかも現在その機能評価が臨床現場で最も必要とされる病態を対象に選択する意義は高い。そこで、FRG の臨床応用を開始する準備段階として、本年度は OCT で黄斑分離様所見を来たす疾患のなかで、高度近視眼に続発する黄斑分離（16 眼）と乳頭ピット黄斑症（11 眼）について、OCT と視力測定における硝子体手術の適応決定の限界や課題を検討し、FRG の適応意義を迫及した。

高度近視眼や乳頭ピット黄斑症に伴う黄斑分離に対する硝子体手術は、OCT の画像診断と視力経過から有用であることが確認された。しかし、OCT 画像診断だけで硝子体手術の適応時期を決定する限界や課題も多く、生体におけるマクロな黄斑機能的マッピングを可能とする FRG 検査は、本病態における硝子体手術適応を決めるための非侵襲的網膜機能評価法として意義が高いと考えられた。1 次から 3 次ニューロンまで存在する黄斑網膜の分離を呈する OCT による画像所見と FRG 視機能変化を比較することは、硝子体手術の適応時期や限界を評価するばかりでなく、FRG の測定精度を評価する上で、意義が高いと考えられる。

### A. 研究目的

硝子体手術の進歩により従来外科的治療が困難と考えられていた様々な黄斑疾患に対して、硝子体手術の適応が拡大されつつある。その硝子体手術の有用性を判定するために、黄斑部の形態的変化と機能的評価の把握は重要な課題である。前者に関して、網膜光干渉断層計（Optical coherence

tomography:OCT)をはじめとする網膜画像診断法（眼底写真、蛍光眼底造影法、光干渉網膜断層撮影法、走査型レーザー眼底鏡（SLO）など）の発展と普及は、硝子体手術の急速な適応拡大の要因に繋がっている。いっぽう、機能評価に関しては、局所網膜電位図(focal ERG)やSLO micro-perimetry などの開発はあるが、測定方法の複雑さと

機器の高額、希少性などから普及に至らず、依然として視力検査に頼っている現状である。

Intrinsic Signal Optical Imaging の技術を用いて角田らにより開発された網膜内因性信号計測法 (FRG) は黄斑部を含む網膜視細胞機能を詳細に画像化することができ、その臨床応用によりこれまで困難であった視細胞機能の非侵襲的イメージングが実現する可能性がある。つまり *in vivo* の黄斑機能のマッピングを可能にせしめるため、硝子体手術の有用性を判定するために非常に適した検査手段であり、早期の臨床応用が見込まれる。

糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症などに続発する黄斑浮腫や高度近視眼の黄斑分離様所見に対する硝子体手術は、OCT の形態変化によりその適応は拡大してきているが、硝子体手術の合併症を考慮するとその手術適応の病態や適応時期が確立しているとはいえない。

FRG の臨床応用を検討する場合、本邦で非常に多数の症例が得られ、黄斑形態変化と黄斑機能変化の比較が容易で、硝子体手術という治療方法で病態が急速に変化し、しかも現在その機能評価が臨床現場で最も必要とされる病態を対象に選択する意義は高い。そこで、FRG の臨床応用を開始する準備段階として、本年度は OCT で黄斑分離様所見を来たす疾患のなかで、高度近視眼に続発する黄斑分離と乳頭ピット黄斑症について、OCT と視力測定における硝子体手術の適応決定の限界や課題を検討し、FRG の適応意義を追及した。

## B. 研究方法

OCT によって黄斑分離様所見を呈し、視力

検査および視力障害の増悪する病態のなかで虚血変化などの影響を受けにくい高度近視眼の黄斑分離と乳頭ピット黄斑症について、硝子体手術を施行した連続する症例を retrospective に検討し、硝子体手術前後の視力変化と OCT 所見を把握し、FRG 計測法機能の意義を考察する。

高度近視眼の黄斑分離は 14 例 16 眼 (52~78 歳) であり、OCT 検査で、5 眼は黄斑分離のみ、11 眼は黄斑分離に中心窩剥離を合併していた。経過観察中に 2 眼は中心窩剥離の進行とともに小さな黄斑円孔を合併した。硝子体手術は全例で後部硝子体剥離を作成し、6 眼で内境界膜剥離を施行した。術後経過観察は 6 から 66 ヶ月 (平均 24 ヶ月) である。

乳頭ピット黄斑症は硝子体手術を施行した連続する 11 例 11 眼 (8~47 歳) を対象に検討した。硝子体手術は後部硝子体剥離を作成し、レーザー光凝固を施行せずに、術後ガスタンポナーデを行った。OCT で黄斑分離は全例に存在し、経過中に黄斑剥離は 11 眼中 10 眼に合併した。術後経過観察期間は 10~98 ヶ月 (平均 24 ヶ月) で、OCT を含む黄斑形態変化と視力予後に関して検討した。(倫理面での配慮)

本研究は、患者に対して硝子体手術の目的、利点、欠点についての十分な説明を行った後、インフォームド・コンセントを取得して実施した。臨床研究としてのデータ作成の同意を得た。

## E. 研究結果

高度近視眼の黄斑分離の硝子体手術で、重篤な中心窩剥離を合併していた 2 眼で術後に黄斑円孔網膜剥離を生じた。しかし、最終網膜復位 (黄斑分離の消失) は 16 眼全

例で得られた。視力改善は 9 眼、視力維持は 7 眼で、視力悪化はみられなかった。したがって、高度近視眼の黄斑分離が、網膜剥離でも難治な病態である黄斑円孔網膜剥離の前駆段階と考えるならば、硝子体手術適応の有用性は示唆された。しかし、術前の経過観察中に黄斑円孔を合併した症例や術後黄斑円孔を合併した症例の特徴、また OCT で黄斑分離を認めても視力低下を呈さない症例の特徴を視力変化や OCT 所見だけで把握することに限界があることが判明した。現状では中心窩剥離の重篤なものは黄斑円孔網膜剥離として対処し、黄斑分離初期のものに、硝子体手術のより早期の適応がより良好な視力予後に繋がる可能性は示唆されたが、その機能面の評価に FRG の臨床応用の必要性が考えられた。

乳頭ピット黄斑症の硝子体手術では、レーザー光凝固を施行しなくても 11 眼全例で黄斑復位が得られた。この経過で最も大切な所見は、硝子体手術後に黄斑が完全復位するまでに平均 1 年を要することであり、その経過観察に OCT 所見は非常に有用であった。視力改善も 11 眼中 7 眼に見られ、他の 4 眼も視力を維持し、悪化は見られなかった。視力改善した大多数は視力 1.0 まで回復した。本病態で興味ある所見は黄斑分離なのに、絶対暗点の視野欠損がほとんどみられず、術後経過観察の過程において、ある程度の黄斑分離が存在しても良好な視力に改善することである。また、OCT や眼底検査で網膜形態にほとんど異常が見られなく改善しても、変視症や比較暗点が残存することである。

#### D. 考察

高度近視眼や乳頭ピット黄斑症に伴う黄

斑分離は硝子体手術で復位可能であり、視力予後も概ね良好な結果が得られた。しかし、OCT で黄斑分離が観察されても視力低下が見られない症例や経過観察中に黄斑円孔などの重篤な視力予後につながる病態を合併する症例、黄斑分離の程度に比較して視野異常が少ない病態、硝子体手術後の形態改善に比較して視機能異常などの残存が生じる症例など、OCT や視力検査で硝子体手術の適応時期を決定する限界も示された。

近赤外光観察下での網膜内因性信号は錐体視細胞および杆体視細胞の解剖学的分布と一致しており、さらに杆体反応による輪状ピークは明順応により消失することから、FRG 検査は、生体におけるマクロな黄斑機能的マッピングが可能となり、新しい非侵襲的網膜機能評価法の高い有望性が期待される。実現可能となれば、上述の硝子体手術適応時期を決定する課題の解決に非常に有用となる。

また、若年者で他の眼疾患の合併の少ない乳頭ピット黄斑症に関して、1 次から 3 次ニューロンまで存在する黄斑網膜の分離を示す OCT による画像所見と FRG 視機能変化を比較することは、硝子体手術の適応時期や限界を評価するばかりでなく、FRG の測定精度を評価する上で、意義が高いと考えられる。

今後、FRG の臨床応用の準備として、本研究で対象とした黄斑分離に OCT 上類似の所見を呈する様々な疾患に合併する黄斑浮腫の硝子体手術例の特徴と予後を比較し、形態計測の把握と FRG 機能検査適応の対象疾患の特徴を追求したい。またこれらの病態では固視不良者が多く、FRG 検査時の固視状態などの適切な測定条件を、共同研究者と検討することは重要であると考えられる。

## E. 結論

高度近視眼や乳頭ピット黄斑症に伴う黄斑分離に対する硝子体手術は、OCTの画像診断と視力経過から有用であることが確認された。しかし、OCT画像診断だけで硝子体手術の適応時期を決定する限界や課題も多く、生体におけるマクロな黄斑機能的マッピングを可能とするFRG検査は、本病態における硝子体手術適応を決めるための非侵襲的網膜機能評価法として意義が高いと考えられた。1次から3次ニューロンまで存在する黄斑網膜の分離を呈するOCTによる画像所見とFRG視機能変化を比較することは、硝子体手術の適応時期や限界を評価するばかりでなく、FRGの測定精度を評価する上で、意義が高いと考えられる。

F. 健康危険情報  
なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Wakabayashi T, Okada AA, Morimura Y, Kojima E, Asano Y, Hirakata A, Hida T: Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusions. *Retina* 24:964-967 2004.
- 2) Hirakata A, Okada AA, Hida T: Longterm results of vitrectomy without laser treatment for macular detachment associated optic disc pit. *Ophthalmology* (in press) 2005
- 3) Hirakata A, Hida T, Ogasawara A, Iizuka N: Multi-layered retinoschisis associated with optic disc pit. *Jpn J Ophthalmol* (in press)
- 4) Hirakata A, Hida T, Fukuda M: Unusual posterior hyaloid strand in optic disc pit maculopathy in a young child: Intraoperative and histopathological findings. *Jpn J Ophthalmol* (in press)
- 5) Hirakata A, Hida T: Vitrectomy for myopic posterior retinoschisis and/or foveal detachment. *Jpn J Ophthalmol* (accepted in revision)
- 6) Takashima N, Okada AA, Morimura Y, Hirakata A, Hida T: Pulse intravenous corticosteroids without enucleation for sympathetic ophthalmia. *Retina* (accepted in revision)
- 7) 平形明人, 稲見達也, 斉藤真紀, 岡田アナベルあやめ, 樋田哲夫, 川野晃一, 甫守正史, 石田晋, 鈴木参郎助: 悪性リンパ腫に合併したぶどう膜炎におけるIL-10、IL-6の診断的価値. *日眼会誌* 108:359-367, 2004.
- 8) 平岡智之, 小田仁, 三木大二郎, 平形明人, 樋田哲夫: 下方弁状裂孔網膜剥離に対する強膜バックリング法と硝子体手術の比較. *眼紀* 55:210-213, 2004.
- 9) 高島直子, 小田仁, 三木大二郎, 平形明人, 樋田哲夫: 特発性黄斑円孔の長期予後. *眼科手術* 17:429-433, 2004.

- 10) 小幡博人, 森 樹郎, 平形明人: 眼内悪性リンパ腫の診断. 硝子体の寒天包埋と網膜生検. 眼科 46:1085-1092, 2004.
- 11) Morimura Y, Okada AA, et al.: Histology and protein expression in subthreshold transpupillary thermotherapy in rabbit eyes. Arch Ophthalmol 22:1510-1515, 2005
2. 学会発表
- 1) 平形明人: 術後眼内炎に対する硝子体手術. 第27回日本眼科手術学会総会, 東京国際フォーラム, 2004.1.30.
- 2) 平形明人, 沖坂重邦, 小幡博人, 吉川洋, 後藤 浩: 眼科手術に必要な病理検査の基礎知識. 第27回日本眼科手術学会総会, 東京国際フォーラム, 2004.1.31.
- 3) 高島直子, 平形明人, 忍足和浩, 飯原久仁子, 岡田アナベルあやめ, 樋田哲夫: 病理検査で診断した網膜剥離術後の交感性眼炎の1例. 第27回日本眼科手術学会総会 東京国際フォーラム 2004.1.30
- 4) 若林俊子, 岡田アナベルあやめ, 小島絵里, 浅野由香, 三木大二郎, 平形明人, 樋田哲夫: 硝子体混濁を伴うぶどう膜炎に対する硝子体手術の検討. 第27回日本眼科手術学会総会 東京国際フォーラム 2004.1.30
- 5) 今野公士, 平形明人, 若林俊子, 永本敏之: 内頸動脈海綿静脈洞瘻に合併した重篤な脈絡膜剥離の治療経験. 第27回日本眼科手術学会総会 東京国際フォーラム 2004.1.30
- 6) 平形明人: 情報開示時代の硝子体手術教育. 第27回日本眼科手術学会総会, 東京国際フォーラム, 2004.2.1.
- 7) 平形明人: 糖尿病網膜症. 秋元ゼミナール, 吉祥寺第一ホテル, 2004.2.4.
- 8) 平形明人: 硝子体手術基本的手技(1)ポート作成, 硝子体切除, 後部硝子体剥離作製. 網膜硝子体手術研究会, 東京, 2004.2.21.
- 9) Hirakata A: Vitrectomy and gas tamponade without laser treatment for optic disc pit maculopathy. Vail Vitrectomy, Vail Co.USA, 2004.3.8.
- 10) 平形明人: 網膜剥離手術の最前線. シンポジウム 硝子体手術の最前線. 第21回関東眼科学会, 東京, 2004.5.16.
- 11) 平形明人: 黄斑浮腫に対する硝子体手術の現状. 第27回独協医科大学・栃木県眼科医会合同講演会, 獨協医科大学, 2004.7.30.
- 12) 平形明人: 細隙灯顕微鏡による後眼部の観察. 第6回川崎眼病変談話会. 川崎武蔵小杉ホテルザエルシー, 2004.7.31.
- 13) 平形明人: 高度近視眼の牽引性黄斑症. 第6回 Japan Macula Club 蒲郡プリンスホテル 2004.8.20-21

- 14) 平形明人: 循環器疾患に関連する眼科疾患. 三鷹市循環器病変談話会. 吉祥寺第一ホテル. 2004.10.13
- 15) 國田大輔、今野公士、三木大二郎、忍足和浩、平形明人、樋田哲夫: マイラゲルを用いた強膜バックリングの術後合併症. 第58回日本臨床眼科学会 東京国際フォーラム 2004.11.11
- 16) 平形明人、杉谷篤彦、飯塚典子、川真田悦子、樋田哲夫: 乳頭ピット黄斑症の光干渉断層計(OCT3)所見. 第58回日本臨床眼科学会 東京国際フォーラム 2004.11.11
- 17) 平形明人: 網膜硝子体手術の標本. 第58回日本臨床眼科学会 東京国際フォーラム 2004.11.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 網膜剥離眼における黄斑部機能評価

分担研究者 篠田啓 慶應義塾大学医学部眼科学教室助手

研究要旨： 網膜内因性信号計測法（FRG）の臨床応用への準備として、成人網膜剥離眼における黄斑部の機能評価を行った。網膜剥離に対して強膜バックリング術を施行された患者の手術前後の黄斑部血流を Scanning Laser Doppler Flowmetry 法（SLDF）を用いて測定したところ、術前では黄斑部は剥離していないにもかかわらず患眼の血流量の低下が subclinical に存在すること、またその血流の減少量は剥離の範囲に有意に関連していることが明らかにされた。電気生理学的には網膜内層の機能低下が関与していると考えられるが、今後FRGによって更なる病態の解明がなされる可能性が示された。

### A. 研究目的

黄斑部は面積およそ  $1.8\text{mm}^2$  で、網膜全体の約 500 分の 1 にすぎないが、人間の感覚の 80% を占めると言われる視覚情報のなかでも、色覚情報や非常に細かい 2 点弁別能を担っている部位であり、視力も黄斑機能に最も大きく依存しているため、社会生活にとってもっとも重要な部位であるといえる。近年眼科学の進歩により、種々の疾患における黄斑部の病態が明らかとなったことに加えマイクロサージェリーの進歩により、多くの黄斑疾患が治療可能になった。同時に病期の把握や治療効果の他覚的評価の重要性が増している。古典的な電気生理学的手法、心理物理学的手法はもとより、近年の黄斑局所網膜電図の臨床への寄与度は計り知れない。しかし、コンタクトレンズを必要とし、検査には分単位の時間を要すること、明視状態での機能に限定され、一次ニューロン（視細胞）の機能障害が強い場合応答が得られない等の制限がある。本研究で開発を目的とする FRG はこれらの

諸問題を解決し、in vivo での黄斑機能のマッピングを可能にせしめるため、早期の臨床応用が見込まれる。応用の最初の段階は既存の評価法で得られたデータとの比較が必要と考えられるため、これに向けて一年目は、種々の黄斑ないし視路疾患における病態の評価を既存の手法を用いて行った。

### B. 研究方法

黄斑部を含まない網膜剥離に対し強膜バックリング術を施行された 28 例 28 眼において、20 人の健常人を比較対照とし、scanning laser Doppler flowmetry 法（SLDF）を用いて、手術前後の黄斑部血流を測定した。なお、全例とも術中合併症はなく、初回手術で網膜復位が得られ、矯正視力は 1.0 であった。黄斑部を上下に各々  $10^\circ \times 2.5^\circ$  に相当する領域に二分割し測定し平均値を黄斑部の平均血流量とした。患者においては患眼と健眼の平均血流量の比（affected eye / fellow eye、以下 a/f 値）を、健常人では右眼と左眼の平均血流量の



比 (R/L) を指標とした。

(倫理面での配慮)

本研究は、健常者ならびに網膜剥離患者に対して研究の趣旨、安全性についての十分な説明を行った後、インフォームド・コンセントを取得して実施した。

### C. 研究結果

①術前黄斑部血流量の評価 患者の術前 a/f 値(平均  $0.81 \pm 0.11$ )は剥離の範囲と相関を認め( $P < 0.05$ )、健常人の R/L 値(平均  $1.02 \pm 0.11$ )より有意に低かった ( $P < 0.0001$ )。②術後黄斑部血流量の評価 術後 2 週、1, 3, 6, 12 ヶ月の a/f 値はそれぞれ平均  $0.72 \pm 0.09$ 、 $0.96 \pm 0.09$ 、 $0.97 \pm 0.10$ 、 $0.97 \pm 0.05$ 、 $0.97 \pm 0.02$  で、術 2 週間後には一度さらに低下するものの、1 ヶ月後には正常レベルまで回復し、12 ヶ月まで持続することがわかった。

### D. 考察

本研究では黄斑部に及んでいない裂孔原性網膜剥離症例における黄斑部の網膜血流量を測定解析し、さらに術後の経時的な変化についての評価も行った。今回、術前では黄斑部は剥離していないにもかかわらず患眼の血流量の低下が subclinical に存在すること、またその血流の減少量は剥離の範囲に有意に相関していることが明らかにされた。局所網膜電図または多極所網膜電図を用いて黄斑部網膜機能を評価した報告によると、強膜バックリング術後に、網膜内層の機能を反映しているとされる b 波成分と律動波の低下がみられたものの外層の機能を反映しているとされる a 波成分は不変であった。この結果は、我々の研究において観察された網膜血流量の低下と合致す

るものと考えられ、さらに中心窩の脈絡膜血流量が手術前後で正常であったという他の報告とも矛盾しないものであろう。そして、多局所網膜電図を用いた検討から、黄斑部を含まない網膜剥離術後の黄斑部の機能異常は輪状締結術施行後少なくとも 2 ヶ月は持続するという報告もある。術前にみられた血流の低下は術後 1 ヶ月で正常に回復するという本研究の結果とあわせると、機能障害は循環障害よりも回復が遅れるといえる。

今回の研究では網膜血流量を黄斑部機能評価の指標として用いたが、FRG の性能評価のために比較検討すべき検査項目としては、他に多局所網膜電図、微少電流刺激 EER (electrically evoked response) による誘発電位測定などを想定している。とくに微少電流刺激法においては、後頭葉皮質電位と同時に内因性信号を計測することも可能であるため、現在その記録のための準備をすすめている。

### E. 結論

本研究では、黄斑部に及んでいない網膜剥離眼において黄斑部の網膜血流量は減少しており剥離範囲と相関すること、さらに強膜バックリング術 2 週間後には一度さらに低下するものの、1 ヶ月後には正常レベルまで回復し、12 ヶ月まで持続することを始めて明らかにした。すべての対象患者において、視力は手術前後をとおして良好に維持されていたが、subclinical に黄斑部の循環障害の存在を明らかにできたことで、網膜剥離が周辺部にとどまっている場合でも、糖尿病などの血管障害が存在する疾患によっては、早期の手術が推奨されるべきであると考えられた。今後、FRG をもちいて

本病態および治療過程における錐体杆体経路それぞれの機能変化を網膜電位や循環状態と比較検討したい。

## F. 健康危険情報

特になし。

## L. 研究発表

### 1. 論文発表

Satofuka S, Inoue M, Shinoda K, Ishida S, Imamura Y, Ando Y. Adherence of intravitreally injected triamcinolone acetonide to the denuded retinal surface after internal limiting membrane peeling. *Retina*; in press.

Kimura I, Shinoda K, Ohtake Y, Tanino T, Mashima Y. Effect of topical isopropyl unoprostone on optic nerve head circulation in normal subjects and in NTG patients. *Jap J Ophthalmol* in press.

Voelker M, Shinoda K, Sachs H, Gmeiner H, Schwarz T, Kohler K, Inhoffen W, Bartz-Schmidt KU, Zrenner E, Gekeler F. *In vivo* assessment of subretinally implanted microphotodiode arrays in cats by optical coherence tomography and fluorescein angiography *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Jun 4; [Epub ahead of print]

Gekeler F, Kobuch K, Schwahn HN, Stett A, Shinoda K, Zrenner E. Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina with acutely implanted electrode arrays. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004 Jul;242(7):587-96.

Eshita T, Shinoda K, Kimura I, Kitamura S, Ishida S, Inoue M, Mashima Y, Katsura H, Oguchi Y. Retinal blood flow in the macular area before and after scleral buckling procedures for rhegmatogenous retinal detachment without macular involvement. *Jpn J Ophthalmol* 2004 ; Jul-Aug;48(4):358-63.

Hatou K, Inoue M, Kurosaka D, Hida YR, Shinoda K, Oguchi Y. Evaluation of calcification in relation to a Hydrogel intraocular lens by optical coherence tomography. *J Cat Ref Surg* 2004 ; Jul;30(7):1590-2.

Sato Y, Inoue M, Nagai N, Shinoda K, Shinoda H, Oguchi Y. Noninvasive evaluation for retinal pigment epithelium hamartoma. *Retina*. 2004 Dec;24(6):970-2.

Inoue M, Yamazaki K, Shinoda K, Ishida S, Shinoda H, Nagai N, Noda K, Oguchi Y. Treatment of retinal detachment following macular translocation with scleral infolding: Preservation of macula translocation. *Retina*. 2004 Dec;24(6):962-4.

Inoue M, Noda K, Ishida S, Yamaguchi T, Nagai N, Shinoda K, Shinoda H, Oguchi Y. Successful treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with combined hamartoma of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 2004 ; Jul;138(1):155-6.

- Hori K, Ishida S, Inoue M, Shinoda K, Kawashima S, Kitamura S, Oguchi Y. Treatment for cystoid macular edema with oral acetazolamide in a patient with Best vitelliform macular dystrophy. *RETINA*. 2004; Jun;24(3):481-2.
- Inoue M, Yamazaki K, Shinoda K, Ishida S, Shinoda H, Noda K, Oguchi Y. A clinicopathologic case report on macular hole associated with von Hippel-Lindau disease: a novel ultrastructural finding of wormlike, wavy tangles of filaments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Mar 30 [Epub ahead of print]
- Ohde H, Shinoda K, Nishiyama T, Kado H, Haruta Y, Mashima Y, Oguchi Y. New method for detecting misrouted retinofugal fibers in humans with albinism by magnetoencephalography. *Vision Res*. 2004;44(10):1033-8.
- Shinoda K, Ohde H, Ishida S, Inoue M, Oguchi Y, Mashima Y. Novel 473-bp deletion in XLR51 gene in a Japanese family with X-linked juvenile retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Jul;242(7):561-5.
- Schuettauf F, Rejdak R, Walski M, Frontczak-Baniewicz M, Voelker M, Blatsios G, Shinoda K, Zagorski Z, Zrenner E, Grieb P. Retinal neurodegeneration in the DBA/2J mouse—a model for ocular hypertension. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2004 Apr;107(4):352-8. Epub 2004 Jan 24.
- Zrenner E, Blatsios G, Gabel VP, Graf H, Guenther E, Kobuch K, Kohler K, Nisch W, Sachs H, Sailer H, Shinoda K, Stelzle M, Stett A. Koennen elektronische Netzhautimplantate die Sehkraft wiederherstellen? Eine Uebersicht. *Medgen*. 2003; 15:161-166.
- 平形明人、稲見達也、斉藤真紀、岡田アナベルあやめ、樋田哲夫、石田晋、篠田啓、甬守正史、川野晃一、鈴木参郎助. 眼内悪性リンパ腫における硝子体内インターロイキン-10, インターロイキン-6 の診断的価値. *日本眼科学会雑誌* 108: 359-67, 2004.
- 川島素子, 山田昌和, 河合正孝, 篠田啓, 仁科幸子. 癒着性斜視に対する羊膜移植, 自己結膜移植, ゼラチンスポンジ挿入術. *眼科手術* (0914-6806)17 卷 3 号 Page409-413(2004.07)
- 井上真、永井紀博、野田航介、今村裕、石田晋、篠田啓、小口芳久. 黄斑前膜に対する minimal vitrectomy. *眼科* 46: 449-453, 2004.
- 内田敦郎, 井上真, 篠田肇, 篠田啓, 黒坂大次郎, 桂弘 後囊破損を生じたアトピー白内障の予後 *日本眼科紀要* (0015-5667)55 卷 12 号 Page949-952(2004.12)
- 永井紀博, 木村至, 大出尚郎, 篠田啓, 北和典, 真島行彦, 小口芳久 Multifocal Visual Evoked Potentials による両眼加算

の解析 日本眼科紀要(0015-5667)55 卷 9  
号 Page711-714(2004.09)

## 2. 学会発表

Chen CJ, Inoue M, Satofuka S, Imamura Y, Ishida S, Shinoda K. Complications of 25-gauge vitrectomy instruments. The 6th Japan-Taiwan Joint Meeting, Okinawa, Japan, 2004.

Tatar O, Volker M, Shinoda K, Rohrbach JM, Bartz-schmidt KU. Fixation behaviour in occult and classic choroidal neovascular membranes before and three months after verteporfin photodynamic therapy. European Association for Vision and Eye Research. Vilamoura, Portugal, 2004

Zrenner E, Bach M, Gekeler F, Gabel VP, Haemmerle H, Kohler K, Kutteneuler C, Nisch W, Sachs H, Shinoda K, Stett A, Wilhelm B. Subretinal implants for restitution of vision: Tests for clinical trials. 102nd DOG Annual Meeting German Society of Ophthalmology, Berlin, Germany, 2004.

Gekeler FE, Shinoda K, Blatsios G, Zrenner E. Infrared irradiation produces scotopic threshold responses (STRs) after prolonged dark-adaptation in cats. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U.S.A., 2004.

Kimura I, Shinoda K, Tanino T, Ohtake Y, Inoue M, Ishida S, Katsura H, Mashima Y, Oguchi Y. Scanning Laser Doppler Flowmeter Study of Macular Retinal Blood Flow of Healthy Volunteers and ERM patients. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U.S.A., 2004.

Nagai N, Ishida S, Shinoda K, Shinoda H,

Imamura Y, Noda K, Inoue M. Surgical effect and complications of indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U.S.A., 2004.

Sailer HM, Shinoda K, Blatsios G, Kohler K, Bondzio L, Kobuch K, Gekeler F, Nisch W, Haemmerle H, Zrenner E. Influence of Infrared Irradiation on the retinal area overlying subretinal implants. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U.S.A., 2004.

Shinoda K, Kobuch K, Gekeler F, Blatsios G, Sailer H, Kohler K, Eckert E, Gabel VP, Zrenner E. Transchoroidal implantation of subretinal devices in rabbit : overview of experimental experiences. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U.S.A., 2004.

Thaler S, Schuettauf F, Rejdak R, Walski M, Frontczak-Baniewicz M, Voelker M, Shinoda K, Zagorski Z, Zrenner E, Grieb P. Retinal neurodegeneration in the DBA/2J mouse - a model for ocular hypertension. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U.S.A., 2004.

Zrenner E, Wilhelm B, Sailer H, Sachs H, Gabel VP, Gekeler F, Blatsios G, Shinoda K, Bach M. How to assess and compare

visual function in blind patients with electronic neuroprostheses? The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting, Florida, U. S. A., 2004.

篠田啓 シンポジウム 失われた網膜機能の回復を目指して一網膜下電極開発の現状  
日本眼科学会 (京都) 2005年3月

井上真, 里深信吾, 今村裕, 篠田啓, 石田晋. 黄斑円孔手術における 25G システムの有用性. (第 43 回日本網膜硝子体学会総会, 前橋, 2004 年 12 月.)

奥田恵美, 陳介任, 里深信吾, 今村裕, 石田晋, 篠田啓, 井上真. 両眼性の大量な網膜下出血をきたした特発性血小板減少性紫斑病の 1 症例. (第 43 回日本網膜硝子体学会総会, 前橋, 2004 年 12 月.)

陳介任, 里深信吾, 今村裕, 石田晋, 篠田啓, 井上真. 術中に 25G システムのカニューーラが破損した 1 例. (第 43 回日本網膜硝子体学会総会, 前橋, 2004 年 12 月.)

永井紀博, 野田航介, 篠田肇, 厚東隆志, 篠田啓, 井上真, 石田晋. アンギオテンシン II 1 型レセプターのブロックによる炎症を介した網膜血管新生抑制. (第 43 回日本網膜硝子体学会総会, 前橋, 2004 年 12 月.)

山口剛史, 里深信吾, 今村裕, 篠田啓, 石田晋, 井上真. 星状硝子体手術の経験. (第 43 回日本網膜硝子体学会総会, 前橋, 2004 年 12 月.)

井上真, 里深信吾, 野田航介, 篠田啓, 石

田晋. DORC 社製 25G システムを用いた硝子体手術成績. (第 58 回日本臨床眼科学会, 東京, 2004 年 11 月)

今村裕, 里深信吾, 永井紀博, 野田航介, 篠田啓, 石田晋, 井上真. 大量の網膜脱出を伴った眼球破裂に対する硝子体手術. (第 58 回日本臨床眼科学会, 東京, 2004 年 11 月)

里深信吾, 今村裕, 永井紀博, 野田航介, 石田晋, 篠田啓, 井上真. 先天緑内障に合併した裂孔原生網膜剥離の 3 例. (第 58 回日本臨床眼科学会, 東京, 2004 年 11 月)

山口剛史, 寺内直毅, 野田航介, 篠田啓, 石田晋, 井上真. 新生血管抜去術が奏功した網膜・網膜網膜色素上皮過誤腫の一例. (第 58 回日本臨床眼科学会, 東京, 2004 年 11 月)

佐藤エンリケアダン, 木村至, 大竹雄一郎, 石川果林, 篠田啓, 谷野富彦, 真島行彦. ウノプロストン・塩酸ブナゾシン点眼併用による視神経血流変化の測定. (第 15 回日本緑内障学会, 新潟, 2004 年 9 月.)

佐藤エンリケアダン, 江下忠彦, 篠田啓, 木村至, 井上真, 真島行彦, 桂弘, 黄斑部に及んでいない網膜剥離患者の術後傍黄斑部血流量の評価. (第 21 回日本眼循環学会, 旭川, 2004 年 7 月.)

宮島有穂, 木村至, 大竹雄一郎, 篠田啓, 佐藤エンリケアダン, 石川果林, 鈴木浩太郎, 谷野富彦, 真島行彦. 正常眼圧緑内障患者におけるニプラジロール点眼 6 ヶ月後の視神経・傍乳頭網膜血流変化. (第 21 回日本眼循環学会, 旭川, 2004 年 7 月.)

山口剛史, 石田晋, 篠田啓, 里深信吾, 今村裕, 井上真. 急速進行性網膜外層壊死の一例. (第 3 回千葉大・慶應大・新潟済生会新潟第二・聖路加眼科合同検討会, 聖路加国際病院眼科, 東京, 2004 年 8 月.)

H. 知的財産権の出願・登録状況

10. 特許取得 なし
11. 実用新案登録 なし
12. その他 なし

## 網膜内因性信号計測装置性能向上のための設計開発

分担研究者 楠城紹生

株式会社ニデック医療事業部診断機器グループ診断機器開発チームプロダクトリーダー

研究要旨： 新規動物計測用実験装置の準備に当たっては、眼底カメラ光学系の基本的な効率等において新たに本研究用に合わせた多くの改善の必要が生じたが、CCD カメラの実用性能調査による改めての見直しを含め実験に供するための逐次の改良は進められ、研究は新たな段階に入っている。

新提案のフリッカー刺激方式について、新たなストロボ管の開発、専用電源の準備、計測用のプログラムの改良等を必要としたが、単発刺激とは異なる新たな内因性信号の期待が生まれた。

### A. 研究目的

網膜の画像診断技術は、眼底カメラ、SLO（走査型レーザー検眼鏡）、OCT（光コヒーレンス・トモグラフィ）などが駆使され、細部までの形態観察が出来るなど非常に進んで来た。しかし、これらは網膜の機能の状態を必ずしも明らかにするものではない。また従来技術として機能診断では他局所ERGや視野計があるが、他局所ERGは患者への負担が大きい、視野計は基本的に自覚式であるなど限界がある。よって、今後の診断面（特に早期の疾病発見等）では客観的に網膜機能の検査の出来るものこそが必要とされている。

そこで角田らは、最近の脳研究の分野で光学計測法という神経活動を捕らえる技術（特定波長照明下の CCD ビデオ画像において、空間的演算処理を用いて内因性信号を得る）を網膜に応用することが出来ないか検討を進め、眼底カメラを利用した基礎研究の結果で、その可能性を見出すことに

成功した。

以上にもとり、新たに東京医療センター、理化学研究所、ニデック社の三者を中心に共同研究契約の下で、全く新しい他覚的な網膜機能計測手段の確立を目指すとした。

### B. 研究方法

ニデック社としては以下の項目（内容）に関わり、主として研究装置開発及び逐次の改良を施すことで研究協力、バックアップを実施する。

1.画像処理、信号メカニズム関係の逐次分析及

びシステム改良の関わる研究の開始

2.新規動物計測用実験装置(理研用)の設計

3.新規動物計測用実験装置の組立及び実験

4.新提案のフリッカー刺激方式の研究追加

5.動物用実験装置の追加改良、及び解析ソフト部の追加改良の継続

6.ヒト計測用実験装置（東京医療センター用）

## の設計

(倫理面への配慮)

装置の全般的安全性については、以下の国内及び国際安全規格に関わり、研究の実験の進捗段階で特にヒトへの適用に向けてこれらの遵守を前提とした。(JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-1、JIS T 0601-1-2、ISO10940、ISO15004)

## C. 研究結果

前記、研究方法の手順に従った進捗状況は以下の通りである。

1. 画像処理、信号メカニズム関係の逐次分析及びシステム改良の関わる研究の開始  
←ニデック側の備品整備により大きく推進。
2. 新規動物計測用実験装置(理研用)の設計  
←略計画通りに進められ、先ずは予定通り。
3. 新規動物計測用実験装置の組立及び実験  
←性能未達部の発生はあったが是正対処。
4. 新提案のフリッカー刺激方式の研究追加
5. 動物用実験装置の追加改良、及び解析ソフト部の追加改良の継続  
←特に計測ソフトの大幅な改良を施した。(使い易さと共に今まで計測出来なかった30秒以上の記録も可能とした。また画像トラッキングの技術も間もなく完成予定。)
6. ヒト計測用実験装置(東京医療センター用)の設計  
←基本設計終了。上記結果により各部改良中。

## D. 考察

画像処理、信号メカニズム関係の分析及びシステム改良については、本研究に関わり特にニデック側のソフト開発環境を理化学研究所と略同等それ以上にすることで、開発担当の協力体制が整備され、相互の意思の疎通と共に作業をスムーズに推進させられるようになった。

新規動物計測用実験装置(理研用)の設計及び組立調整に当たっては、それまでの簡易的な予備実験に使用され、限界の生じていたものから本格的な実験用への脱却を図ったものであったが、眼底カメラ光学系の照明系と観察系の基本的な効率等においてから、新たに本研究用に合わせた改良が必要となった。照明の平滑化など要求に対する限界はあるものの、実験に供するための改善は出来るだけ進められた。又、CCDカメラについても改めて候補機種を挙げることから始め、実用性能調査による絞込みを行って、これを決定した。且つ前述の光学系改良との整合性についても、改めてこれを確認した。

新提案のフリッカー刺激方式の研究追加については、それまでの研究で使用してきた単発刺激用のストロボ管(白色光)を間欠刺激用の仕様をもって新規に作り直し、専用電源も準備し、且つ計測用のプログラムも併せて改良が施すことで実験に取り掛かったが、これまでの単発刺激とは異なった興味深いデータが得られるに至っており、フリッカー刺激は従来の照射エネルギーだけでなく、Duty、照射時間に応じた内因性信号の変化を調べることが出来るのではないかとされ、非常に興味深い結果が期待できる。反面、計測装置にはこれまで以上の性能(分解能、安定性)が求められるので、



現在のストロボ管による光刺激より、更に照射に自由度のある高輝度 LED の採用など、更なる改良改善を進めることも重要であり、その結果を出すための研究のステップアップに応じたバックアップは積極的に進めるべきとされる。

#### E. 結論

新しい網膜機能計測の確立に必要な動物計測用実験装置（サル用）の完成度はハード・ソフト共に高められており、理化学研究所における実験も進んで有用な基礎データの集約ができるところまで来た。（幾つかの新機軸を含めた研究発表が予定されている。）

ヒト計測用実験装置の組立調整も進められているが、本機については前記動物用装置の状況ならびに結果を反映する必要がある、順次の改良で進行させる予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### M. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### N. 知的財産権の出願・登録状況

13. 特許取得 なし
14. 実用新案登録 なし
15. その他 なし



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

