

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

新しい無侵襲的網膜機能計測法の開発
および臨床応用

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 角田 和繁

平成19年（2007）4月

目 次

I. 総括研究報告書

新しい無侵襲的網膜機能計測法の開発および臨床応用
角田 和繁

II. 分担研究報告書

1. 動物眼における網膜内因性信号の測定および性能評価に関する研究
谷藤 学
2. 未熟児網膜症の蛍光眼底造影による検討
東 範行
3. 視神経乳頭ピットに伴う黄斑剥離の硝子体手術法の改良と視機能評価
平形 明人
4. 経角膜網膜電気刺激の網膜血管閉塞性疾患に対する治療効果の検討
篠田 啓
5. 網膜内因性信号計測装置性能向上のための設計開発
楠城 紹生

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告書

新しい無侵襲的網膜機能計測法の開発および臨床応用

主任研究者 角田和繁

東京医療センター臨床研究センター視覚生理学研究室長

研究要旨： 黄斑部はさまざまな網膜疾患の生じる部位であり、その機能を客観的に評価することは眼科臨床にきわめて意義が大きい。網膜内因性信号計測は、それを可能にする新しい網膜機能評価法である。我々はその確立に向けて、実験動物および正常ヒト被験者において計測を行い、網膜内因性信号の基本的な性質について多くの知見を得た。また、測定システムの性能向上のためのハード的な改良を大幅に行い、これまでよりさらに精密な測定が可能となった。合わせて、昨年度に引き続き臨床応用に向けた適応疾患の選定、および各疾患における測定条件の検索を目的として、成人および小児における網膜疾患の機能的・形態学的研究を行った。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

谷藤学	理化学研究所脳科学総合研究センター脳統合機能研究チーム チームリーダー
東範行	国立成育医療センター 眼科医長
平形明人	杏林大学医学部眼科学教室 教授
篠田啓	東京医療センター 眼科医長
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

することを最終目標としている。目標が達成されれば、黄斑部を含む様々な網膜疾患のスクリーニング的評価、手術等の治療前後における網膜機能の客観的評価、検査の施行が困難な乳幼児における客観的網膜機能評価等について応用が可能であり、視覚的機能を的確に評価することによる眼疾患の早期発見、失明予防に大きく寄与しうる可能性がある。

平成18年度においては昨年と同様、1) 信号の基本的性質および発生起源の解明のための研究を動物においておこない、あわせて測定精度の向上をはかる。2) ヒト正常被験者による網膜内因性信号の記録。測定プロトコルの改良。画質向上のためのハード、ソフト面での改良。3) 臨床応用にむけた測定適応疾患の選択および測定プロトコルの決定のための各種網膜疾患における病態生理の解明、などを目的としてそれぞれの研究施設で研究が進められた。

A. 研究目的

本研究は、主任研究者らが開発した網膜内因性信号計測装置（FRG：網膜の局所的神経活動を画像化する装置）を実用段階に発展させ、これを臨床応用することで新しい非侵襲的網膜機能イメージング法を確立

B. 研究方法

1) 動物実験による網膜内因性信号の基礎的データの収集。信号源特定のための電

気生理学的検査との比較。測定精度の向上等については、分担研究者の谷藤、楠城および主任研究者が担当した。計測装置は従来機を改良し投光系を安定させた FRG—M4 を用いた。信号の性質を調べる実験では、白色一発フラッシュ刺激を用いて内因信号と同時に ERG を測定した。また、網膜局所刺激による反応を調べる目的で、網膜との共役面に置いたフィルターによって、様々な形状、大きさの部分刺激を作成し、一発フラッシュおよびフリッカーフラッシュにより網膜面に刺激を投影した。さらに網膜電気刺激による網膜内因性信号の計測においては、従来からの Burian-Allen 角膜電極に代わり、DTL 電極を通して微少パルス電流を眼内に流し、網膜面の反射率の変化を記録した。2) ヒト正常被験者による網膜内因性信号の記録。測定プロトコルの改良。画質向上のためのハード、ソフト面での改良については、主任研究者の角田、および分担研究者の楠城らが担当した。これまでの赤外観察光による計測の他に、色フィルターを用いた可視観察光により、黄斑部色素褪色変化のマッピングを行った。3) 臨床応用にむけた測定適応疾患の選択および測定プロトコルの決定のための各種網膜疾患における病態生理の解明、については、分担研究者のうち東、平形、篠田が担当した。それぞれの施設において、未熟児網膜症の蛍光眼底造影における検討、視神経乳頭ピットに伴う黄斑剥離の硝子体手術法の改良と視機能評価、経角膜網膜電気刺激の網膜血管閉塞性疾患に対する治療効果の検討が行われた。

(倫理面への配慮)

実験動物の取り扱いについては、各施設における動物実験規約を遵守し、また、ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology : 米国視覚眼科研究学会) で定められた動物実験規約に従った。さらに、正常ヒト被験者において測定実験を行う際には、実験の目的、方法、安全性についての説明を十分にした上で被験者の同意を得た。

また各施設における臨床研究に関しては、必要に応じて各施設の倫理委員会の承諾を得た上で研究を遂行した。また、被験者および患者に対しては研究の趣旨、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

動物における基礎的実験においては、網膜内因性信号計測と同一の刺激系を用いて暗順応 ERG を記録し、内因性信号と比較した。黄斑部を除く網膜面および視神経乳頭における内因性信号の遅い反応の閾値は、ERG の b 波とほぼ同一であることが分かった。また、中心窩における早い反応の閾値は、a 波の閾値よりもやや高い程度であった。これは、網膜内因性信号計測法が非常に感度の高い神経機能計測法であることを示すと同時に、網膜内因性信号の信号発生源が網膜の部位ばかりでなく、早い成分と遅い成分とによっても異なることを示している。さらにレーザードップラー法を用いた血流の測定により、遅い信号は刺激による血流上昇を反映していることが明らかになった。網膜局所刺激による反応を調べる実験では、図形刺激を網膜面に投影し、その刺激部位からの局所信号を得ることで、本法の空間分解能の高さが示された。経角膜電気刺激による網膜内因性信号の計測においては、50 μ A 付近より網膜後極部および視神経乳頭部の内因性信号が出現し、電流の増加に伴って信号強度も増大していった。

ヒト正常被験者における計測では、輪状局所刺激を用いて同様の実験を行ったところ局所刺激の部位に相応する網膜内因性信号が観察された。これによって、ヒト網膜においても神経活動に伴う内因性信号を記録することが可能であることが確実に示された。さらに、視細胞の褪色変化をマッピングする目的で可視光による記録を行ったところ、黄斑部に錐体細胞の分布に一致した吸光度の上昇が観察された。このことは、可視光を用いた新しい測定オプションの有性を示している。

また、病的網膜における機能評価については、成育医療センターにおいて未熟児網膜症、杏林大学において視神経乳頭ピットに伴う黄斑剥離、慶應義塾大学において網膜血管閉塞性疾患の患者について、それぞれ今後の臨床応用を進めるうえで重要な新たな知見が得られた（詳細は分担研究報告書参照）。

D. 考察

本年度の研究においては、FRG 記録装置をもちいて同一眼、同一条件において網膜電図を記録することにより、網膜各部位における信号成分がさまざまな起源から成り立つことが確認された(Hanazono et al, IOVS, in press)。特に、中心窩を除く網膜面および視神経乳頭における内因性信号の閾値がERGのb波とほぼ同一であることは、網膜内因性信号計測法が非常に感度の高い神経機能計測法であることを示す初めての知見である。追従する各国の研究機関においても、同レベルの精度の高い信号検出は実現されていない。また、局所刺激を用いた研究では、内因性信号の優れた空間分解能が示されるとともに、将来的には、網膜の微小局所刺激による他覚的視野検査のような方法で臨床応用できる可能性も示唆された。さらに経角膜電気刺激についての研究においては、電気刺激によって網膜内層を中心として神経が賦活されることが示された。

ヒト正常被験者における計測では、固視微動を最小限に抑えるための微少固視灯を作成し、輪状局所刺激に対する網膜の局所応答を初めて記録することができた。さらに可視光での計測にて、黄斑部で視反応にともなう吸光度上昇域が明瞭にみられたことは、実用化に向けた大きな進展と思われた。

いっぽう各施設で得られた患者における網膜機能評価研究では、それぞれ未熟児網膜症、高度近視眼に伴う非裂孔原性網膜剥離、経角膜電気刺激療法について新たな知見が得られており、網膜内因性信号計測の適応疾患の選定、ならびに臨床検査に向け

た測定条件の検討にとって非常に有意義な資料となった。

慶應義塾大学における経角膜電気刺激の臨床研究は、さらに症例を加えることで網膜疾患に対する電流刺激の影響を追究することができた。これは網膜内因性信号の起源の解明にも有益な知見を与えてくれるものである。今後は、網膜内因性信号計測によって TES の正確な刺激強度の決定が可能となり、TES による視機能改善のメカニズムの解明がなされる可能性も示された。

E. 結論

網膜内因性信号計測法の臨床応用にむけて機器開発、生体基礎実験、基礎的臨床データ収集の各研究部門が大きな進展を見せ、総合的にも実用化に向けての意義ある進捗が得られた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Y Yamane, K Tsunoda, M Matsumoto, A Phillips, and M Tanifuji
Representation of the spatial relationship among object parts by neurons in macaque inferotemporal cortex
J. Neurophysiol., 96: 3147-3156, 2006

G Hanazono, K Tsunoda, K Shinoda, K Tsubota, Y Miyake and M Tanifuji
Intrinsic Signal Imaging in Macaque's Retina Reveals Different Types of Flash-induced Light Reflectance Changes of Different Origins
Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2007 (in press)

N Terauchi, K Fujinami, K Shinoda, K Tsunoda, G Hanazono, K Inomata and Y Miyake
Transient Retinal Ischemia Determined by Focal Macular Electroretinography

British Journal of Ophthalmology, 2007
(in press)

角田和繁 網膜神経活動のイメージング
—網膜内因性信号計測法—
日本視能訓練士協会誌
Jpn. Orthopt. J., Vol.35, 2006, 47-51

2. 学会発表

18年4月13日
「様々な刺激条件下での記録による網膜内
因性信号発生起源の検討」
花園 元、角田 和繁、谷藤 学、篠田 啓、
小口 芳久、三宅 養三
(第110回日本眼科学会総会、大阪市)

18年5月3日
Fast and slow light scattering changes of
macaque retina observed by intrinsic
signal imaging
Hanazono G, Tsunoda K, Tanifuji M,
Shinoda K, Miyake Y
2006 Annual meeting, Association for
Research in Vision and Ophthalmology
Fort Lauderdale, FL, USA

18年6月13日
Retinal propagation of trans-corneal
electrical stimulation as observed by
intrinsic signal imaging with infrared
light
Tsunoda K, Inomata K, Hanazono G,
Shinoda K, Miyake Y, Tanifuji M
International Society for Clinical
Electrophysiology of Vision, 44th
Symposium
Abbaye Royale de Fontevraud, France

18年6月13日
Retinal intrinsic signal imaging and
electroretinogram evaluated under the
same stimulus conditions in macaques
Hanazono G, Tsunoda K, Shinoda K,
Oguchi Y, Miyake Y, Tanifuji M
International Society for Clinical

Electrophysiology of Vision, 44th
Symposium
Abbaye Royale de Fontevraud, France

18年6月15日
Transcorneal electrical stimulation
improved retinal function of retinal
artery occlusion in chronic phase
Ohde H, Shinoda K, Tsunoda K, Oguchi Y,
Kamoshita I, Kimura I, Morimoto T,
Fujikado T, Miyake Y
International Society for Clinical
Electrophysiology of Vision, 44th
Symposium
Abbaye Royale de Fontevraud, France

18年6月15日
Analysis of binocular summation using
multifocal VEPs for artificial aniseikonia
Kimura I, Nagai N, Shinoda K, Tsunoda
K, Ohde H, Kita K, Oguchi Y
International Society for Clinical
Electrophysiology of Vision, 44th
Symposium
Abbaye Royale de Fontevraud, France

18年9月16日
「網膜内因性信号計測法 (FRG) を用いた網
膜局所応答の観察」
大島進、柴田尚久、楠城紹生、花園元、三
宅養三、谷藤学、角田和繁
(第42回 眼光学学会、東京都)

18年10月8日
シンポジウム「視機能を客観的に評価する」
「網膜神経活動の非侵襲的イメージング
—網膜内因性信号計測法—」
角田和繁
(第60回 日本臨床眼科学会、京都市)

18年10月8日
「Occult macular dystrophy との異同が問
題となる2症例」

藤波芳、猪俣公一、花園元、角田和繁、篠田啓、勝田智子、秦誠一郎、鈴木参郎助、三宅養三
(第60回 日本臨床眼科学会、京都市)

18年10月8日

「陳旧性の網膜動脈閉塞症に対する経角膜網膜電気刺激の治療効果」
猪俣公一、篠田啓、角田和繁、大出尚郎、花園元、木村至、鴨下泉、三宅養三
(第60回 日本臨床眼科学会、京都市)

18年11月10日

シンポジウム「オプティカルイメージングによる網膜内因性信号計測」
楠城紹生、角田和繁、柴田尚久、花園元、谷藤学
(Optics & Photonics Japan 2006、日本光学会、東京)

18年12月3日

藤波芳、角田和繁、猪俣公一、篠田啓、三宅養三
「Occult macular dystrophy の自発蛍光 (autofluorescence)」
(第45回 日本網膜硝子体学会総会、東京)

19年3月30日

角田和繁
シンポジウム「網膜内因性信号計測法 – Functional Retinography –」
(第54回 日本臨床視覚電気生理学会、名古屋)

19年3月31日

寺内直毅、藤波芳、篠田啓、角田和繁、花園元、猪俣公一、秋山悟一、秋山邦彦、野田徹、三宅養三
「黄斑局所網膜電位図が診断に有用であった一過性の網膜虚血発作」
(第54回 日本臨床視覚電気生理学会、名古屋)

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

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

動物眼における網膜内因性信号の測定および性能評価に関する研究

分担研究者 谷藤学

理化学研究所脳科学総合研究センター脳統合機能研究チーム チームリーダー

研究要旨： 網膜内因性信号計測装置（FRG）の実用化に向けて、実験動物をもちいて生理学的基礎データの収集を行った。内因性信号の性質を調べるために、フラッシュ刺激をもちいた網膜電図（ERG）との比較、および経角膜電気刺激によるFRGの計測を行った。刺激強度と内因性信号、ERG振幅との関係を比較した場合、周辺部網膜面および視神経乳頭部における内因性信号の閾値は、暗順応ERGのb波とほぼ同一であることが分かった。これにより、FRGがERGと同様に極めて感度の高い神経機能計測法であることが示された。さらに経角膜電気刺激による内因性信号を計測したところ、電流刺激によって起きている反応は、その起源が網膜内層および中層にあることが示唆された。

A. 研究目的

内因性信号計測法は神経活動にともなう神経組織の光散乱変化や血中ヘモグロビン飽和度の変化などをCCDカメラでイメージングするものである。主任研究者の角田はこの技術を網膜に応用し、網膜疾患を有する患者における新しい非侵襲的神経機能検査法の確立をめざしている（網膜内因性信号計測法、FRG）。本研究チームにおいては、マカク属サル網膜にて計測を行い、網膜内因性信号装置の実用化に向けて必要な生理学的基礎データの収集を目的とした動物実験を行った。

B. 研究方法

ニデック社との共同開発による網膜内因性信号計測装置（FRG-M4）を用いて、麻酔下マカクザルにおいて計測を行った。観察光波長は、網膜に視反応を起こさせない近赤外光（850-900nm）を用いた。

1) 内因性信号と電気生理学的検査（網膜電図、ERG）における、同一刺激による反応の比較を行った。反応閾値を調べる実験では、白色一発フラッシュ刺激を用いて内因信号を記録すると同時に、角膜コンタクト電極を用いて同一刺激によるERGを測定した。

2) 経角膜電気刺激（Trans-corneal Electrical Stimulation, TES）による網膜内因性信号の計測においては、DTL角膜電極を通して微少パルス電流を眼内に流し、網膜面の反射率の変化を記録した。

（倫理面での配慮）

実験動物の取り扱いについては、理化学研究所における動物実験規約を遵守し、また、ARVO（Association for Research in Vision and Ophthalmology：米国視覚眼科研究学会）で定められた動物実験規約に従った。

C. 研究結果

双極型角膜電極より暗順応ERGを記録し、内因性信号と比較すると、黄斑部を除く網膜面および視神経乳頭における内因性信号の遅い反応の閾値は、ERGのb波とほぼ同一であることが分かった。また、中心窩における早い反応の閾値は、a波の閾値よりもやや高い程度であった。これは、網膜内因性信号計測法が非常に感度の高い神経機能計測法であることを示すと同時に、網膜内因性信号の信号発生源が網膜の部位ばかりでなく、早い成分と遅い成分によっても異なることを示している。

網膜局所刺激による反応を調べる実験では、網膜共役面に置いたフィルターによって、様々な形状、大きさの部分刺激を作成し、一発フラッシュおよびフリッカーフラッシュにより境界鮮明な刺激を網膜面に投影した。これにより FRG の空間分解能の高さが示された。刺激部位においては通常のびまん性刺激と同様の信号の発生がみられたが、非刺激部位においては、刺激部位とは極性のことなる信号（反転信号、明るくなる変化）が時間経過の後半において見られることが分かった。さらにこの反転信号は、刺激強度、暗順応時間等を変化させると信号強度が大きく変化することが見いだされた。

経角膜電気刺激による網膜内因性信号の計測においては、DTL 電極を通して、経結膜的に微小パルス電流を眼内に流し、網膜面の反射率の変化を記録した。一定電圧のもと 20Hz の矩形波による刺激においては、50 μ A 付近より網膜後極部および視神経乳頭部の内因性信号が出現し、電流の増加に伴って信号強度も増大していった。電流刺激による FRG 信号は中心窩に極大点を持たず、また信号強度が明順応下、暗順応下においても変化しないことが明らかになった。

D. 考察

びまん性のフラッシュ刺激を用いた計測において、内因性信号の発生起源が 1) 視細胞の神経活動と強く結びついた「早い反応（ピーク：150ms）」、および 2) 視反応にともなう血流上昇と強く結びついた「遅い反応（ピーク：5s-6s）」の 2 つに分けられることがすでに示されている。中心窩を除く網膜面および視神経乳頭における内因性信号の閾値が ERG の b 波とほぼ同一であることは、網膜内因性信号計測法が非常に感度の高い神経機能計測法であることを示す初めての知見である。この事実は、客観的神経機能計測法としてのさらなる高い可能性を示している。なお、周辺部網膜における遅い反応が b 波の振幅と同様の性質を示したことは、網膜内因性信号の起源

として内層の寄与が大きいことを示唆しており、これはレーザードップラー血流計を用いた血流計測によって確認された。

今回、市松模様刺激、円形刺激、輪状刺激、点状刺激等をもちいてフラッシュ光、およびフリッカー光による内因性信号を記録したが、いずれの刺激においても刺激部位、形状に完全に一致した信号が得られた。これは、内因性信号の優れた局所性を示すとともに、将来的には、網膜の微小局所刺激による他覚的視野検査のような方法で臨床応用できる可能性も示唆された。

網膜電気刺激により、どの部分の網膜がどの程度刺激を受けているかを客観的に示すデータは皆無であり、網膜内因性信号計測はこれを評価することのできる現在唯一の検査法である。これまでにサル眼で得られた結果から、自覚的 phosphene の出現閾値とほぼ同等の電流において内因性信号が観察されている。また、明順応、暗順応下の信号が同一であることにより、電流刺激によって主に網膜内層が賦活していることが示された。この結果は、経角膜網膜電気治療の応用を進めるうえでも、有益な知見を与えてくれるものと思われる。

E. 結論

網膜内因性信号装置の実用化に向けて、実験動物において生理学的基礎データの収集を目的としたさまざま実験を行った。これにより、これまで分からなかった幾つかの生理学的知見が得られ、また、ヒト用計測器の開発にとって貴重なデータを供することができた。今後は、早期の実用化を目指すため、より大きな信号成分の抽出法、ハード面での S/N 比の向上に向けた研究が特に重要であると思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamane Y., Tsunoda K., Matsumoto M., Phillips A.N., and Tanifuji M.:

"Representation of the spatial relationship among object parts by neurons in macaque inferotemporal cortex", J. Neurophysiol. 96, 3147-3156 (2006)

2. Rajagopalan U. M.: "深さ方向の内因性イメージング- 機能的オブティカルコヒーレンストモグラフィー", 脳 21 9, 101-105 (2006).
 3. Hanazono G., Tsunoda K., Shinoda K., Tsubota K., Miyake Y., and Tanifuji M.: "Intrinsic signal imaging in macaque's retina reveals different types of flash-induced light reflectance changes of different origins", Investigative Ophthalmology & Visual Science (in press)
2. 学会発表
1. 18年4月13日
「様々な刺激条件下での記録による網膜内因性信号発生源の検討」
花園 元、角田 和繁、谷藤 学、篠田 啓、小口 芳久、三宅 養三 (第110回日本眼科学会総会、大阪市)
 2. Tanifuji M.: "Object image representation in area TE of macaque monkeys" IMA Ann. Program Year Workshop on Visual Learning Recognition, Minneapolis, USA, May (2006) —— 基調講演
 3. Hanazono G., Tsunoda K., Tanifuji M., Shinoda K., and Miyake Y.: "Fast and slow light scattering changes of macaque retina observed by intrinsic signal imaging", Ann. Meet. of Assoc. for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO2006), Fort Lauderdale, USA, May (2006).
 4. Tanifuji M.: "Object image representation in area TE of macaque monkeys", IMA Ann. Program Year Workshop on Visual Learning Recognition, Minneapolis, USA, May (2006).
 5. Hanazono G., Tsunoda K., Shinoda K., Oguchi Y., Miyake Y., and Tanifuji M.: "Retinal intrinsic signal imaging and electroretinogram evaluated under the same stimulus conditions in macaques", Int. Soc. of Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) 44th Ann. Symp., Fontevraud, France, June (2006).
 6. Tsunoda K., Inomata K., Hanazono G., Shinoda K., Miyake Y., and Tanifuji M.: "Retinal propagation of trans-corneal electrical stimulation as observed by intrinsic signal imaging with infrared light", Int. Soc. of Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) 44th Ann. Symp., Fontevraud, France, June (2006).
 7. Sato T., Uchida G., and Tanifuji M., "Neuronal Clustering in Inferotemporal Cortex of Macaque Monkey", 5th Forum of Europ. Neuroscience, Vienna, Austria, July (2006).
 8. 谷川久、Rockland K. S., 谷藤学: "Relationship between horizontal connections and functional structure in macaque anterior inferotemporal cortex (area TE)", 第29回日本神経科学大会 (Neuroscience 2006), 京都, 7月 (2006).
 9. 内田豪、福田光洋、谷藤学: "Stimulus

selectivity and correlated spontaneous activity of distant neurons in monkey inferior temporal cortex", 第 29 回日本神経科学大会 (Neuroscience 2006), 京都, 7 月 (2006).

10. 18 年 9 月 16 日

「網膜内因性信号計測法 (FRG) を用いた網膜局所応答の観察」

大島進、柴田尚久、楠城紹生、花園元、三宅養三、谷藤学、角田和繁
(第 42 回 眼光学学会、東京都)

11. 18 年 11 月 10 日「オプティカルイメージングによる網膜内因性信号計測」楠城紹生、角田和繁、柴田尚久、花園元、谷藤学 (Optics & Photonics Japan 2006、日本光学会、東京都)

12. 宮川尚久、Blake D., Merzenich M., and 谷藤学.: "Population activity in macaque area TE encodes object identity rather than the object view angle" OIST Workshop on Cognitive Neurobiology, 沖縄、3 月 (2007)

13. Vidal-Naquet M., 谷藤学., "Effective resolution of correlation based filters and image statistics" OIST Workshop on Cognitive Neurobiology, 沖縄、3 月 (2007)

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

未熟児網膜症の蛍光眼底造影による検討

分担研究者 東 範行 国立成育医療センター 眼科医長

研究要旨：未熟児網膜症に広角度眼底カメラで蛍光眼底造影を行った。I型網膜症では、網膜血管成長先端部よりやや後方まで血管シャントと軽微な無血管領域があり、II型網膜症ではこれが広汎であり、光凝固治療の方法に示唆を与えるものであった。また、黄斑部には一時的に浮腫状の所見がみられ、これらの所見は、本疾患の視力予後のために、今後さまざまな方法で検討する必要がある。

A. 研究目的

未熟児網膜症は小児の失明原因になかて増加の一途をたどり、すでに30-40%に及ぼうとしている。わが国の厚生省分類ではstageを追って進行するI型と、急速に進行して網膜剥離にいたるII型を早くから分類して、予後の違いを喚起していた。その後作成された国際分類では、最初は厚生省分類II型の概念はなかったが、2005年に改定された際にわが国のII型概念を全面的に取り入れて、posterior aggressive retinopathy of prematurityと規定した。この重症型は早期から広汎な光凝固治療を行っても効果がないことが多く、ひとたび網膜剥離にいたればほぼ失明にいたる。従来硝子体手術では視力が光覚や手動弁にとどまっていたが、最近開発された早期硝子体手術では良好な手術成績を得ている。

本年度は、未熟児網膜症の網膜血液循環動態について蛍光眼底造影で検討した。

B. 研究方法

5例10眼の未熟児網膜症（在胎21-27週、平均23週、出生体重466-768g、平均773g）を対象にした。出生後遅くとも3週間以内に眼底検査を開始した。I型ではstage 3に至った場合、II型/posterior aggressive retinopathy of prematurityでは発症すれば直ちに、広角度眼底カメラ（NIDEK社、RetCam）の蛍光眼底造影装置で撮影を行った。

C. 研究結果

10眼中、I型 stage 3は6眼、うち plus disease が3眼であった。4眼はII型/posterior aggressive retinopathy of prematurityであった。I型 stage 3では、いずれも網膜血管成長先端部（有血管・無血管境）よりやや後方1-2乳頭径まで血管シャントとそこに軽微な無血管領域がみられた。II型/posterior aggressive retinopathy of prematurityではこれがきわめて広汎であり、網膜血管

成長先端部より後方5-6乳頭径にまで及んでいた。

また、I型 stage 3で2眼、II型/posterior aggressive retinopathy of prematurity 3眼で、黄斑部に浮腫状の所見がみられた。これらの症例は、いずれも無血管領域を中心に通常の光凝固治療が行われたが、治療1-2か月の再検査（蛍光眼底造影）では黄斑部の浮腫が消失していた。

D. 考察

未熟児網膜症の増殖性変化は、無血管領域から血管新生因子が放出されることが原因であることが知られている。これに対し、無血管領域に汎光凝固を行って血管新生因子の発生を予防する治療が行われる。欧米では無血管領域のみに光凝固を行うが、わが国では従来から網膜血管成長先端部（有血管・無血管境）よりやや後方1-2列まで凝固を行うことが通例であった。これは、増殖組織周囲の硝子体線維構築を壊して増殖の足場を無くすことが目的であった。

しかし、今回の蛍光眼底所見からは、網膜血管成長先端部（有血管・無血管境）より後方1-2乳頭径まで血管シャント内に無血管領域が存在していることが判明した。ここからも血管新生因子が放出されていると考えられ、この部位を光凝固する従来のわが国の治療法が適切であることが示唆された。

II型/posterior aggressive retinopathy of prematurity はきわめて重症であり、光凝固を行っても網膜剥離へ進行して失明することが多い。I型に比べて血管シャントとその中の無血管領域が広いことから、これに対する光凝固は、I型よりさらに後方まで十分に行うべきであることが示唆された。光凝固後の早期手術が有効であることが立証されているが、前もっての十分な光凝固が予後を左右すると思われる。

黄斑部の浮腫については、従来知られていなかった。網膜症が進行するとこの部位

の循環が悪化して起こり、光凝固治療によって改善したと推測される。これらの所見は、本疾患の視力予後のために、今後さまざまな方法で検討する必要がある。

E. 結論

未熟児網膜症に蛍光眼底造影を行った。I型網膜症では、網膜血管成長先端部よりやや後方まで血管シャントと軽微な無血管領域があり、II型網膜症ではこれが広汎であった。黄斑部には一時的に浮腫状の所見がみられ、光凝固治療で改善した。

F. 健康危険情報

該当する危険は無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki Y, Kawase E, Nishina S, Azuma N.
Two patients with different features of congenital optic disc anomalies in the two eyes. Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol 244, 259~261, 2006.

Azuma N, Ishikwa K, Hama Y, Hiraoka M, Suzuki Y, Nishina S.
Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 142, 636-643, 2006.

Goto K, Yamada M, Sugawara A, Itou T, Azuma N, * Itou M.
Small eye phenotypes observed in a human tau gene transgenic rat. Current Eye Reseach 31, 107-110, 2006.

Suzuki Y, Nishina S, Azuma N.
Scleral window surgery and topical mitomycin C for nanophthalmic uveal effusion complicated by real failure Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol In press

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

網膜内因性信号計測装置（FRG）の臨床応用

視神経乳頭ピットに伴う黄斑剥離の硝子体手術法の改良と視機能評価

分担研究者：平形明人

所属：杏林大学眼科

研究要旨：黄斑を含む網膜剥離を有する病態の硝子体手術予後を推測するために、黄斑部の形態的評価と機能的評価の検討は重要な課題である。昨年度は、網膜分離を来たす強度近視眼に伴う黄斑症に対する硝子体手術の経験から、網膜内因性信号計測法（FRG）の臨床応用の課題として、固視不良例や屈折異常に対応する必要性を提示した。今年度は、同様な網膜分離を来たす視神経乳頭ピット黄斑症に注目し、その病態の治療経過に伴う視機能評価の意義について検討した。

視神経乳頭ピットに伴う黄斑剥離は光干渉断層型（OCT）の観察で、多くの症例で網膜分離と網膜剥離の2層性剥離形態を呈していることが判明した。しかし、網膜分離の機序や網膜内液あるいは網膜下液の起源は解明されていない。そして、その治療法も確立していない。我々は、硝子体手術とガスタンポナーデにより高率に網膜復位が得られることを報告してきたが、本年度は、ガスタンポナーデをしなくても同等の結果が得られることを経験した。それによって、術後初期からのOCTによる黄斑形態の観察が可能となった。しかも分離が残存していてもかなり良好な視力が得られることが判明した。

強度近視眼の黄斑症と類似している病態でも視機能予後が異なる病態を提示し、乳頭ピット黄斑症では網膜そのものの病態変化は少ないことが確認された。したがって、網膜分離そのものに対する視機能把握モデルとして、FRGの測定精度を評価する上で対象とする意義が高い病態と考えられた。

A. 研究目的

昨年度は、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）の臨床応用に向けて、網膜分離を来たす強度近視眼に伴う黄斑症に対する硝子体手術の経験から、固視不良例や屈折異常に対応する課題を提示した。今年度は、同様な網膜分離を来たす視神経乳頭ピット黄斑症に注目し、その病態の治療経過に伴う視機能評価の意義について検討した。

視神経乳頭ピットに伴う黄斑剥離は光干渉断層型（OCT）の観察で、多くの症例で網膜分離と網膜剥離の2層性剥離形態をなしていることが判明した。しかし、網膜分離の機序や

網膜内液あるいは網膜下液の起源は解明されていない。そして、その治療法も確立していない。我々は、硝子体手術とガスタンポナーデにより高率に網膜復位が得られることを報告してきたが、小児に多い病態で、しかも網膜完全復位まで約1年を有する治療経過に対して、ガスタンポナーデの意義は不明であった。今回、本病態に対しガスタンポナーデをしなくても同等の治療結果が得られるか検討した。そして、本病態に対するFRG視機能変化を比較する場合の意義を考察した。

B. 研究方法

視神経乳頭ピットに伴う黄斑剥離で術前よりOCTによる形態評価が可能であった症例に

対し、後部硝子体剥離作成を目的とした硝子体手術の治療効果を、それまでのガスタンポナーデを併用した経過と比較検討した。

また昨年度までに施行した強度近視眼に伴う黄斑剥離の形態と視神経乳頭ピットに伴う黄斑分離の形態の相違を比較し、FRG 計測法機能の意義を考察した。

(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。

C. 研究結果

ガスタンポナーデを併用せずに硝子体手術を施行した2例2眼(41歳男性、12歳男児)において、ガスタンポナーデを併用した治療効果(15例15眼)と同等以上の網膜復位と良好な視力予後が得られた。

ガスタンポナーデ併用例では網膜復位が得られるが、網膜の完全復位には約1年を要することを報告した。そしてガスタンポナーデの必要性について疑問が提示された。しかも、1例(24歳)で、術後の黄斑円孔の合併症を経験した。この例は、網膜分離の丈が高く、中心窩が非薄していた症例で、ガスタンポナーデにより粘張な網膜内液が圧出され薄くなった中心窩を破綻した可能性も考えられた。

今回、ガスタンポナーデを併用しなくても2例2眼において、術後同様な網膜復位が得られた。しかも視力経過は急速に改善した。ガスタンポナーデがないために、術後翌日からOCTによる黄斑観察が可能であり、術前の乳頭ピット辺縁に存在する網膜剥離(分離)と乳頭ピットの陥凹の程度が、術後刻々と変化する所見が確認された(図1、図2)。

強度近視に伴う黄斑分離は、黄斑円孔合併型、中心窩剥離型、中心窩分離型に大別され黄斑円孔合併型で最も視力予後不良であった。しかし、中心窩分離型や剥離型でも、乳頭ピット黄斑症のように視力改善する程度は少なかった。視力予後は、黄斑剥離や分離の丈の高さには相関せず、むしろ網膜層構造と描出の程度、復位した後の網膜の厚さ、色素上皮層の輝度の相違などに関与していた。

D. 考察

乳頭ピット黄斑症に伴う黄斑分離や黄斑剥離は、ガスタンポナーデを併用しなくても後部硝子体剥離作成を意図した硝子体手術で復位可能であり、その経過もガスタンポナーデを併用した場合と同等以上の効果であることが示された。そして、その治療過程の観察、特に術前、術後の乳頭ピット付近のOCT所見から、乳頭ピット部内には透明に近い低分化の網膜組織が隔壁として存在し、それが網膜分離や剥離が生じている状態では、硝子体側に位置し、網膜復位とともにピット深部に移動していることが観察された。したがって、加齢による硝子体液化あるいは眼外傷などによって後部硝子体膜皮質の部分剥離などが生じると、乳頭ピット部位を牽引して、髄液が低分化の網膜隔壁下へ進入し、網膜分離や剥離が続発する可能性が、最も重要な発生機序と考えられた。したがって、治療には後部硝子体剥離を作成し、ピット部位の隔壁の牽引解除が最も有用であり、ガスタンポナーデやこれまで多くの施設で施行されてきた網膜光凝固の意義は少ないことが確認された。

OCT上、類似の分離症様所見を呈する強度近視眼の牽引性黄斑症とは、黄斑網膜の病的関与の程度が異なり、OCT所見の網膜層所見の相違に対する解析が、今後の課題であることが示唆され、そのために、乳頭ピット黄斑症に関して、その治療過程におけるFRG視機

能変化を検討することは、硝子体手術の適応時期や予後を推測するためだけではなく、やFRG結果の精度判定のためにも意義が高いと考えられた。

E. 結論

乳頭ピット黄斑症に伴う黄斑分離の治療に対し、ガスタンポナーデの意義は少なく、後部硝子体皮質によるピット部位への牽引解除が黄斑剥離の治療に最も大切であることが確認された。網膜分離の変化に伴う視力改善状態は、高度近視眼の牽引性黄斑症と異なっていた。これは乳頭ピット黄斑症では網膜そのものの病態変化は少ないことを意味し、FRGの測定精度を評価する上で、分離そのものに対する視機能把握モデルの対象病態となりえらと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

報告（論文・総説）

- 1) Yamaguchi Y, Watanabe T, Hirakata A, Hida T: Localization and ontogeny of aquaporin-1 and -4 expression in iris and ciliary epithelial cells in rats. *Cell and Tissue Research* 325: 101-109, 2006
- 2) Hirakata A, Hida T: Vitrectomy for myopic posterior retinoschisis or foveal detachment. *Jpn J Ophthalmol* 50: 53-61, 2006
- 3) 平形明人: 感染性眼内炎の対応. 東京都眼科医会報 197:2-8, 2006
- 4) 小笠原亜希子、気賀沢一輝、平形明人、渡辺俊樹、高間直彦: 拍動性眼球陥凹を認めた2例. *神経眼科* (in press)
- 5) 平形明人: 前房水と硝子体一網膜生検と網膜下生検の手技一. 吉川洋, 石橋達朗(編): *いますぐ役立つ眼病理, 眼科診療プラクティス* 8:178-179, 文光堂, 東京, 2006
- 6) 平形明人: 網膜、網膜前膜と網膜下組織一増殖組織の採取、固定、包埋一. 吉川洋, 石橋達朗(編): *いますぐ役立つ眼病理, 眼科診療プラクティス* 8:210-211, 文光堂, 東京, 2006
- 7) 平形明人: 網膜・網膜前膜と網膜下組織一糖尿病網膜症 VS 未熟児網膜症. 吉川洋, 石橋達朗(編): *いますぐ役立つ眼病理, 眼科診療プラクティス* 8:192-195, 文光堂, 東京, 2006
- 8) 平形明人: 網膜・網膜前膜と網膜下組織一増殖性硝子体網膜症の増殖膜. 吉川洋, 石橋達朗(編): *いますぐ役立つ眼病理, 眼科診療プラクティス* 8:196-200, 文光堂, 東京, 2006
- 9) 平形明人: 網膜硝子体手術. バトルロイヤル編集委員会(編): *Eye Surgery バトルロイヤル 2-網膜硝子体、斜視編*-:3-70, メジカルビュー社, 東京, 2006
- 10) 平形明人: 糖尿病網膜症一糖尿病とその合併症一. 石田均, 門脇孝(編): *人体の構造と機能及び疾病の成り立ち各論* 1:24-29, 南江堂, 東京, 2006
- 11) 平形明人: 眼循環疾患一Eales 病一. 田野保雄(編): *眼底アトラス* 12, 眼科プラクティス: 120-121, 文光堂, 東京, 2006
- 12) 平形明人: 視神経一乳頭小窩黄斑症候群

一.

田野保雄(編):眼底アトラス 12, 眼科プラクティス:120-121, 文光堂, 東京, 2006

2. 学会発表

- 1) 杉谷篤彦, 平形明人, 福田稔(杏林大電頭室), 樋田哲夫: 内境界膜皺襞を合併する糖尿病黄斑浮腫の一例. 第 12 回日本糖尿病眼学会, 2006.3.
- 2) 平形明人: 硝子体手術採取検体の意義. 第 41 回眼科臨床病理組織研究会(第 8 回学術奨励賞), 大阪, 2006.4.13
- 3) 中内一揚, 不二門尚, 寺澤靖雄, 斉藤徹, 神田寛行, 太田敦, 平形明人, 田野保雄: 家兎に対する人工網膜刺激による組織損傷電流閾値の検討. 第 110 回日本眼科学会総会, 大阪, 2006.4.14
- 4) Hirakata A: Diagnosing Neovascular Glaucoma and Understanding The Source of Ischemia. WOC 2006, Brazil, Feb 19-24, 2006
- 5) 平形明人: 網膜上組織からの情報ー網膜内境界膜、網膜上膜、糖尿病網膜症や増殖性硝子体網膜症の増殖膜ー. 第 45 回日本網膜硝子体学会総会, 2006.12.1
- 6) 杉谷篤彦, 平形明人, 平岡智之, 三木大二郎, 岡田アナベルあやめ, 樋田哲夫: 黄斑上膜術後の持続性低眼圧に対する治療経験. 第 45 回日本網膜硝子体学会総会, 東京, 2006.12.1-3
- 7) 浜由起子, 平形明人, 前田利根, 杉谷篤彦, 樋田哲夫, 白神史雄: ベハシズマブ硝子体内

投与が有用であった血管新生緑内障を伴う増殖糖尿病網膜症の一例. 第 45 回日本網膜硝子体学会総会, 東京, 2006.12.1-3

- 8) 二宮夕子, 平形明人, 平岡智之, 国田大輔, 忍足和浩, 杉谷篤彦, 二神創, 三木大二郎, 樋田哲夫: 白内障術後眼内炎における背景因子からみた臨床像の検討. 第 30 回日本眼科手術学会総会, 京都, 2007.1.26-28
- 9) 国田大輔, 平形明人, 平岡智之, 二宮夕子, 忍足和浩, 三井恭子, 川真田悦子, 三木大二郎, 樋田哲夫: α 溶血連鎖球菌・腸球菌により発症した術後眼内炎の検討. 第 30 回日本眼科手術学会総会, 京都, 2007.1.26-28
- 10) Hirakata A: Vitrectomy without Laser Treatment and Gas Tamponade for Macular Detachment Associated with an Optic Disc Pit. VAIL VITRECTOMY 2007, Vail, 2007.3.10-14

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。

図 1. 視神経乳頭ピット黄斑症の術前術後眼底写真の比較

術後網膜が完全復位（術後 14 ヶ月）すると乳頭ピットの辺縁が明瞭となり、色調も灰色となる。ピット陥凹は復位とともに深くなった。

術 前 視 力 (0.07)
術後 14 ヶ月 視力(1.2)

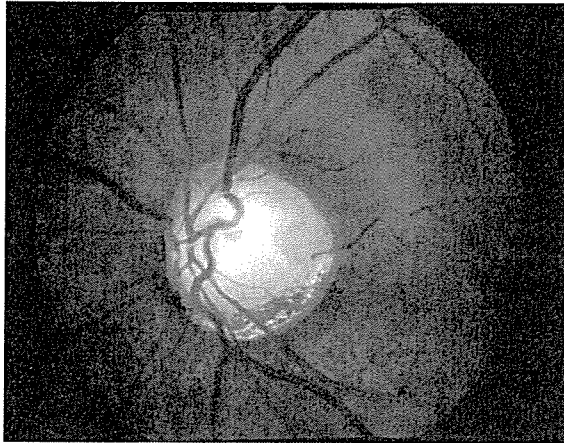
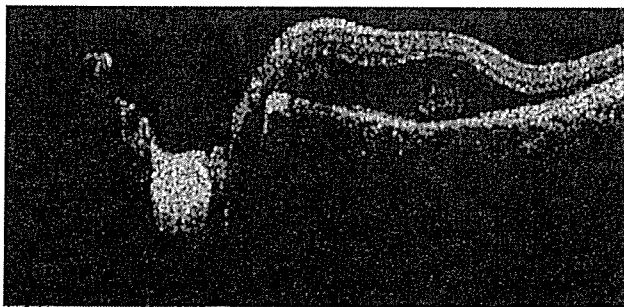


図 2. 視神経乳頭ピット黄斑症の術前術後 OCT の比較

術後網膜が完全復位（術後 14 ヶ月）すると乳頭ピット辺縁の網膜剥離は消失し、ピット陥凹は著明に深くなった。

術前 OCT



術後 14 ヶ月 OCT

