

- Ophthalmol 8 : 545-56, 1969
- 6) Nagata M, Honda Y : [Studies on local electric response of the human retina. 3. The area-intensity relation in focal stimulation on the macula]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi 74 : 519-24, 1970
 - 7) Nagata M, Honda Y : [Studies on the local electric response of the human retina. I. An instrument for stimulating local retinal areas in various photic conditions]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi 74 : 388-94, 1970
 - 8) Miyake Y : Macular oscillatory potentials in humans. Macular OPs. Doc Ophthalmol 75 : 111-24, 1990
 - 9) Miyake Y, Shiroyama N, Horiguchi M et al : Asymmetry of focal ERG in human macular region. Invest Ophthalmol Vis Sci 30 : 1743-9, 1989
 - 10) Miyake Y : Focal macular electroretinography. Nagoya J Med Sci 61 : 79-84, 1998
 - 11) 三宅養三：黄斑部疾患の基礎と臨床. 黄斑部局所ERG の研究. 日眼会誌 92 : 1419-49, 1988
 - 12) 三宅養三：黄斑部局所ERG でなにがわかる？ 臨眼 56 : 680-8, 2002
 - 13) Jonas JB, Schneider U, Naumann GO : Count and density of human retinal photoreceptors. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 230 : 505-10, 1992
 - 14) Sieving PA, Murayama K, Naarendorp F : Push-pull model of the primate photopic electroretinogram : a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. Vis Neurosci 11 : 519-32, 1994
 - 15) Ueno S, Kondo M, Ueno M et al : Contribution of retinal neurons to d-wave of primate photopic electroretinograms. Vision Res 46 : 658-64, 2006
 - 16) Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG et al : The photopic negative response of the macaque electroretinogram : reduction by experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 40 : 1124-36, 1999
 - 17) Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG et al : The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 42 : 514-22, 2001
 - 18) Kondo M, Kurimoto Y, Sakai T et al : Recording focal macular photopic negative response (PhNR) from monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 49 : 3544-50, 2008
 - 19) Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S et al : Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys. Exp Eye Res 88 : 92-8, 2009
 - 20) Ikenoya K, Kondo M, Piao CH et al : Preservation of macular oscillatory potentials in eyes of patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. Invest Ophthalmol Vis Sci 48 : 3312-7, 2007
 - 21) Sugita T, Kondo M, Piao CH et al : Correlation between macular volume and focal macular electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 49 : 3551-8, 2008
 - 22) 三宅養三：新しい疾患概念の確立：先天停止性夜盲の完全型と不全型. 日眼会誌 106 : 737-56, 2002.
 - 23) Miyake Y, Shiroyama N, Ota I et al : Local macular electroretinographic responses in idiopathic central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 106 : 546-50, 1988
 - 24) Yoon IH, Shiroyama N, Miyake Y et al : Oscillatory potentials of local macular ERG in diabetic retinopathy. Korean J Ophthalmol 4 : 40-5, 1990
 - 25) Miyake Y, Miyake K, Shiroyama N : Classification of aphakic cystoid macular edema with focal macular electroretinograms. Am J Ophthalmol 116 : 576-83, 1993
 - 26) Tanikawa A, Horiguchi M, Kondo M et al : Abnormal focal macular electroretinograms in eyes with idiopathic epimacular membrane. Am J Ophthalmol 127 : 559-64, 1999
 - 27) Terasaki H, Kojima T, Niwa H et al : Changes in focal macular electroretinograms and foveal thickness after vitrectomy for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 44 : 4465-72, 2003
 - 28) Ogino K, Tsujikawa A, Murakami T et al : Evaluation of macular function using focal macular electroretinography in eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 52 : 8047-55, 2011
 - 29) Ogino K, Tsujikawa A, Nakamura H et al : Focal macular electroretinogram in macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 52 : 3514-20, 2011
 - 30) Terauchi N, Fujinami K, Shinoda K et al : Transient macular dysfunction determined by focal macular electroretinogram. Br J Ophthalmol 91 : 1709-10, 2007
 - 31) Machida S, Toba Y, Ohtaki A et al : Photopic negative response of focal electoretinograms in glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 49 : 5636-44, 2008
 - 32) Machida S, Tamada K, Oikawa T et al : Sensitivity and specificity of photopic negative response of focal electoretinogram to detect glaucomatous eyes. Br J Ophthalmol 94 : 202-8, 2010
 - 33) Nakamura H, Miyamoto K, Yokota S et al : Focal macular photopic negative response in patients with optic neuritis. Eye(Lond) 25 : 358-64, 2011
 - 34) Machida S : Clinical applications of the photopic negative response to optic nerve and retinal diseases. J Ophthalmol 2012 : 397178, 2012
 - 35) Terasaki H, Miyake Y, Tanikawa A et al : Focal macular electroretinograms before and after successful macular hole surgery. Am J Ophthalmol 125 : 204-13, 1998
 - 36) Terasaki H, Miyake Y, Nomura R et al : Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci

- 42 : 229-34, 2001
- 37) Terasaki H, Miyake Y, Niwa T et al : Focal macular electroretinograms before and after removal of choroidal neovascular lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 1540-5, 2002
- 38) Niwa T, Terasaki H, Kondo M et al : Function and morphology of macula before and after removal of idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 1652-6, 2003
- 39) Ishikawa K, Kondo M, Ito Y et al : Correlation between focal macular electroretinograms and angiographic findings after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 2254-9, 2007
- 40) Nishihara H, Kondo M, Ishikawa K et al : Focal macular electroretinograms in eyes with wet-type age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 3121-5, 2008
- 41) Ishikawa K, Nishihara H, Ozawa S et al : Focal macular electroretinograms after photodynamic therapy combined with posterior juxtascleral triamcinolone acetonide. *Retina* 29 : 803-10, 2009
- 42) Machida S, Nishimura T, Tamada K et al : Macular function evaluated by focal macular electroretinograms after reduced fluence photodynamic therapy in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy. *Doc Ophthalmol* 124 : 91-8, 2012
- 43) Iwata E, Ueno S, Ishikawa K et al : Focal macular electroretinograms after intravitreal injections of bevacizumab for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 4185-90, 2012
- 44) Ishikawa K, Nishihara H, Ozawa S et al : Focal macular electroretinograms after photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249 : 273-80, 2011
- 45) Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y et al : Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol* 108 : 292-9, 1989
- 46) Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N et al : Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 122 : 644-53, 1996
- 47) 藤波 芳, 角田和繁 : 黄斑ジストロフィー. *臨眼* 53 : 239-55, 2011
- 48) Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y et al : Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet* 87 : 424-9, 2010
- 49) Tsunoda K, Usui T, Hatase T et al : Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of RP1L1 gene. *Retina* 32 : 1135-47, 2012
- 50) Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G et al : Fundus autofluorescence in autosomal dominant occult macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 129 : 597-602, 2011
- 51) 角田和繁, 藤波 芳 : 黄斑ジストロフィーと自発蛍光. *眼科* 55 : 1003-8, 2013
- 52) Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y et al : A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms. *Mol Vis* 18 : 1031-9, 2012
- 53) 藤波 芳 : Stargardt病. *あららしい眼科* 28 : 927-36, 2011
- 54) Michaelides M, Hunt DM, Moore AT : The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet* 40 : 641-50, 2003
- 55) Allikmets R, Singh N, Sun H et al : A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 15 : 236-46, 1997
- 56) Sun H, Molday RS, Nathans J : Retinal stimulates ATP hydrolysis by purified and reconstituted ABCR, the photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter responsible for Stargardt disease. *J Biol Chem* 274 : 8269-81, 1999
- 57) Sun H, Smallwood PM, Nathans J : Biochemical defects in ABCR protein variants associated with human retinopathies. *Nat Genet* 26 : 242-6, 2000
- 58) Fujinami K, Lois N, Davidson AE et al : A longitudinal study of stargardt disease : clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol* 155 : 1075-88.e13, 2013
- 59) Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE et al : Clinical and molecular analysis of stargardt disease with preserved foveal structure and function. *Am J Ophthalmol* 156 : 487-501.e1, 2013
- 60) Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE et al : The Clinical Effect of Homozygous ABCA4 Alleles in 18 Patients. *Ophthalmology* 120 : 2324-31, 2013
- 61) Fujinami K, Singh R, Carroll J et al : Fine central macular dots associated with childhood-onset Stargardt Disease. *Acta Ophthalmol* : doi : 10.1111/aos.12259., 2013
- 62) Singh R, Fujinami K, Chen LL et al : Longitudinal follow-up of siblings with a discordant Stargardt disease phenotype. *Acta Ophthalmol* : doi : 10.1111/aos.12280, 2014
- 63) Fujinami K, Zernant J, Chana RK et al : ABCA4 Gene Screening by Next-Generation Sequencing in a British Cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 : 6662-74, 2013
- 64) Fujinami K, Lois N, Mukherjee R et al : A Longitudinal Study of Stargardt Disease : Quantitative Assessment of Fundus Auto fluorescence, Progression and Genotype Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* : doi : 10.1167/iovs.13-12104., 2014
- 65) Fujinami K, Akahori M, Fukui M et al : Stargardt disease with preserved central vision : identification of a putative novel mutation in ATP-binding cassette transporter gene. *Acta Ophthalmol* 89 :

- e297-8, 2011
- 66) Gass JD : Acute zonal occult outer retinopathy. Donders Lecture : The Netherlands Ophthalmological Society, Maastricht, Holland, June 19, 1992. J Clin Neuroophthalmol 13 : 79-97, 1993
- 67) Gass JD, Stern C : Acute annular outer retinopathy as a variant of acute zonal occult outer retinopathy. Am J Ophthalmol 119 : 330-4, 1995
- 68) Gass JD, Agarwal A, Scott IU : Acute zonal occult outer retinopathy : a long-term follow-up study. Am J Ophthalmol 134 : 329-39, 2002
- 69) Jampol LM, Wieden A : MEWDS, MFC, PIC, AMN, AIBSE, and AZOOR : one disease or many? Retina 15 : 373-8, 1995
- 70) 近藤峰生 : AZOOR とその近縁疾患. 臨眼 65 : 1011-7, 2011
- 71) Li D, Kishi S : Loss of photoreceptor outer segment in acute zonal occult outer retinopathy. Arch Ophthalmol 125 : 1194-200, 2007
- 72) Spaide RF, Koizumi H, Freund KB : Photoreceptor outer segment abnormalities as a cause of blind spot enlargement in acute zonal occult outer retinopathy-complex diseases. Am J Ophthalmol 146 : 111-20, 2008
- 73) Chai Y, Yamazaki H, Fujinami K et al : Case of acute zonal occult outer retinopathy with abnormal pattern visual evoked potentials. Clin Ophthalmol 5 : 1235-41, 2011
- 74) Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y : Selective abnormality of cone outer segment tip line in acute zonal occult outer retinopathy as observed by spectral-domain optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 129 : 1099-101, 2011
- 75) Arai M, Nao-i N, Sawada A et al : Multifocal electroretinogram indicates visual field loss in acute zonal occult outer retinopathy. Am J Ophthalmol 126 : 466-9, 1998
- 76) Francis PJ, Marinescu A, Fitzke FW et al : Acute zonal occult outer retinopathy : towards a set of diagnostic criteria. Br J Ophthalmol 89 : 70-3, 2005

学会告知板

第53回日本網膜硝子体学会総会 / 第31回日本眼循環学会

第53回日本網膜硝子体学会総会 / 第31回日本眼循環学会を下記のとおり開催いたします。多くのご参加をお待ち申しあげます。

会期 ● 2014年11月28日(金) ~30日(日)

会場 ● 大阪国際会議場

会長 ● 第53回日本網膜硝子体学会総会

会長：池田恒彦(大阪医科大学眼科学教室)

第31回日本眼循環学会

会長：白木邦彦(大阪市立大学大学院医学研究科視覚病態学)

プログラム(予定) ● 特別講演、シンポジウム、受賞講演、2学会合同シンポジウム、2学会合同教育セミナー、一般口演、ポスター討論

演題募集期間 ● 2014年5月20日(火) ~7月15日(火)

問い合わせ先 ● 第53回日本網膜硝子体学会総会 / 第31回日本眼循環学会 合同学会運営事務局

株式会社コンベンションリンクエージ内

〒531-0072 大阪市北区豊崎3-19-3 PIAS TOWER 11F

Tel : 06-6377-2188 / Fax : 06-6377-2075 / E-mail : rvoc2014@c-linkage.co.jp

ターゲット別！ 画像診断お助けガイド—基本画像から最新モダリティまで
III 機能をみる

Functional OCT

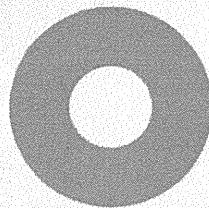
鈴木 航 角田 和繁 谷藤 学

臨 床 眼 科

第68巻 第11号(増刊号) 別刷

2014年10月30日 発行

医学書院



Functional OCT

鈴木 航(東京医療センター・感覚器センター視覚研究部／理化学研究所・脳科学総合研究センター／
国立精神・神経医療研究センター神経研究所)

角田和繁(東京医療センター・感覚器センター視覚研究部／理化学研究所・脳科学総合研究センター)

谷藤 学(理化学研究所・脳科学総合研究センター)

- 光刺激を網膜に与えることで起こる OCT 信号の変化が functional OCT 信号である。
- 実験動物眼とヒト健常眼においてイメージングに成功している。
- 臨床に応用するためには OCT のさらなる基盤技術の発展が必要である。

Functional OCT とは

光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)は網膜断層像を $< 10 \mu\text{m}$ スケールで観察できる眼底画像検査装置であり、網膜疾患の有用な診断ツールである。現在でも新たな技術開発が行われており、OCT がもたらす情報の質と量は今後もさらに向上するであろう。例えば、この 10 年で開発が進んだ spectral domain OCT (SD-OCT) や swept source OCT により撮像速度が上がり、広範囲の 3 次元網膜像の取得が可能になった。また、補償光学系との組み合わせによる超高解像度の画像化やドップラー OCT による血管の 3 次元再構成などもできる。これらの新技術は徐々に市場に取り入れられている。

現在の画像検査用 OCT は主に形態異常の検出のために用いられている。しかし近年の技術開発の発展に伴い、いくつかの研究室で網膜機能を反映する OCT 信号の抽出に成功している。本稿では、ヒトを含めたさまざまな動物種における OCT の機能イメージング法(functional OCT)について紹介する。

なぜ OCT で機能信号が検出できるのだろうか。機能イメージング法としてよく知られているのは機能的 MRI や内因性光計測法である。形態画像 (MRI 画像, CCD 画像) には神経活動による組織の微細構造変化や血流変化が反映されており、これを抽出することで機能信号を取得している。Functional OCT もこの原理に則っており、神経活動により惹起された組織構造変化が OCT 信号に反映されるので、これを機能信号として抽出する。2003 年

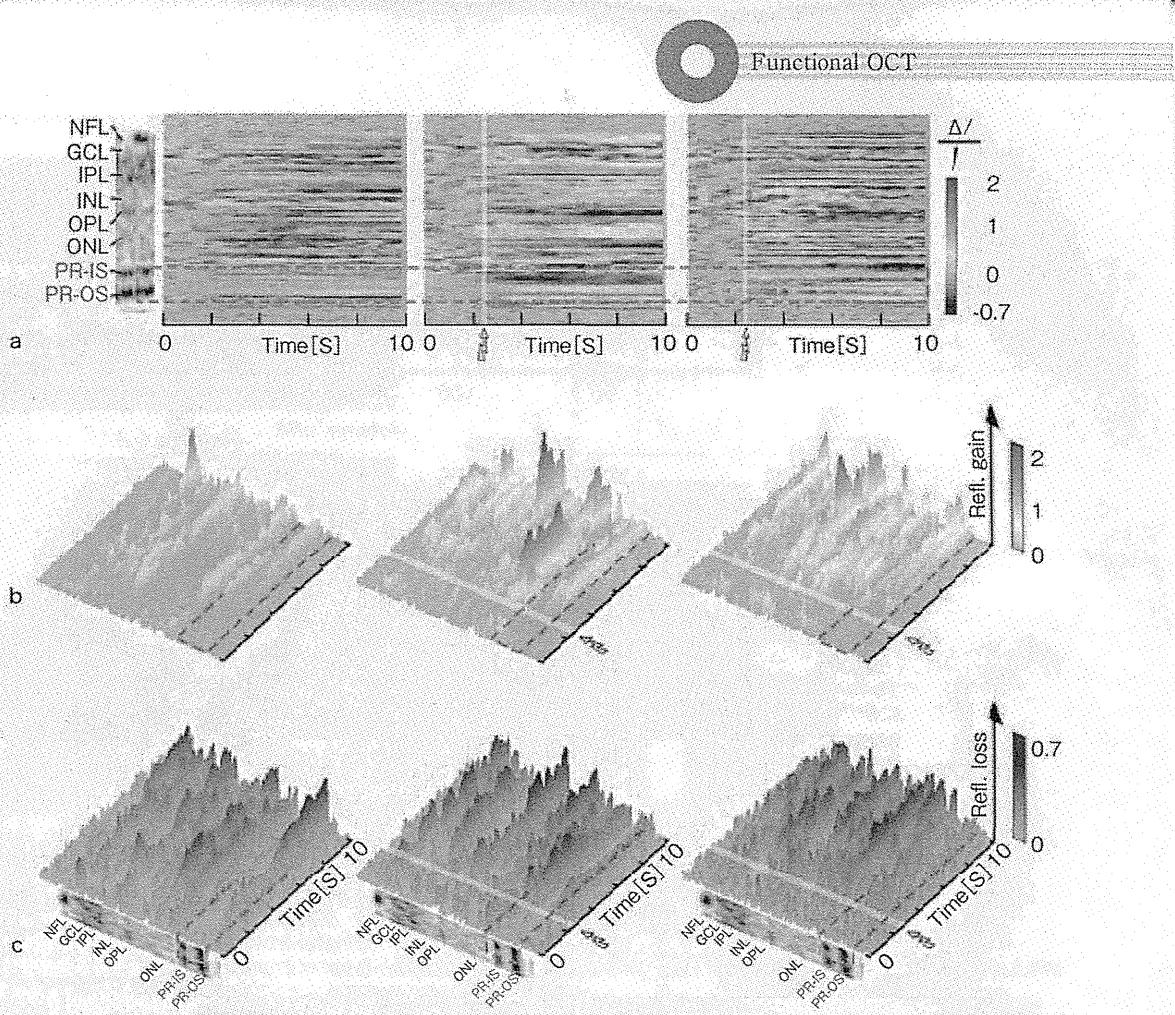


図 1 ウサギ摘出眼の functional OCT 画像(文献 2 より許可を得て改変のうえ転載)

a : OCT 画像と光刺激による差分画像。左: 刺激なし, 中: 刺激有, 右: 刺激有, ただし視細胞層の活動を抑制している(b, c も同じ)。
 b : 正の OCT 機能信号(OCT 信号が増大)のそれぞれの層における時間経過を疑似カラー画像で表したもの。
 c : 負の OCT 機能信号(OCT 信号が減少)のそれぞれの層における時間経過を疑似カラー画像で表したもの。

に Maheswari ら¹⁾が functional OCT の基本概念を提唱し, 実際に生体で計測可能であることをネコ第一次視覚野で確認した。網膜での機能信号は, 光刺激を網膜に与えた前後の OCT 信号の変化率を個々の画素で計算することで得られる。

動物眼における functional OCT

Bizheva ら²⁾は time domain OCT でウサギの摘出眼から機能信号を抽出した。暗順応下で 0.2 秒間, 白色光を網膜に照射すると視細胞層外節(outer segment : OS)で OCT 信号が増加し, 内節(inner segment : IS)で減少した(図 1)。さらに 44mM K⁺溶液を加え, 視細胞の膜電位を暗所での K⁺平衡膜電位にすることで反応を抑えるとその反応は消失した。筆者らは内網状層にも機能信号があると考えるが, 誤差範囲にとどまり結果ははっきりしない。

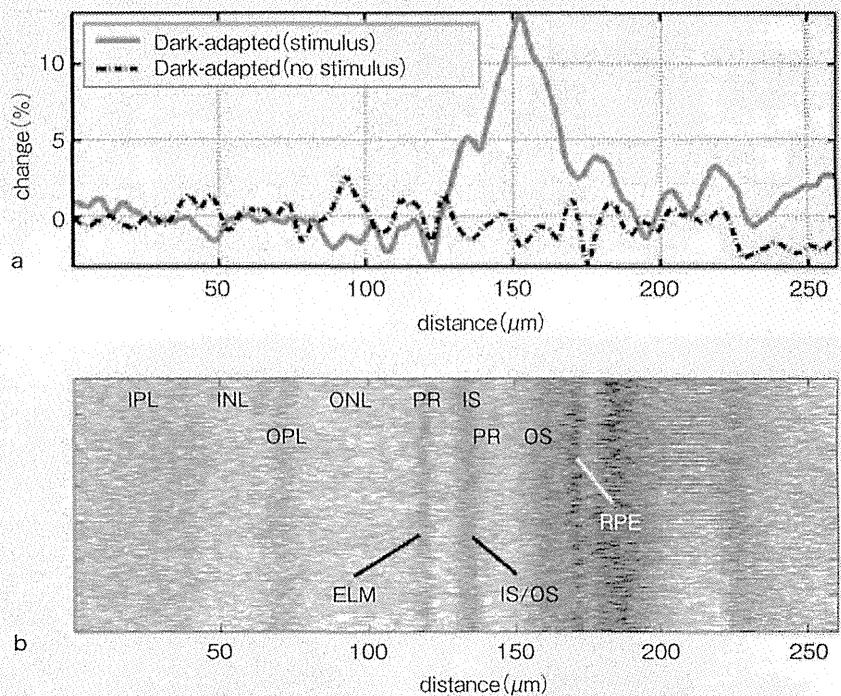


図2 麻酔下ラットにおける光刺激によるOCT機能信号(文献3より許可を得て掲載)
 a: それぞれの層におけるOCT機能信号。赤: 刺激有、黒: 刺激なし。視細胞層外節(OS)でOCT信号が増大する。OCT画像とフラッシュ刺激による差分画像。
 b: OCT画像。横軸がaと対応する。

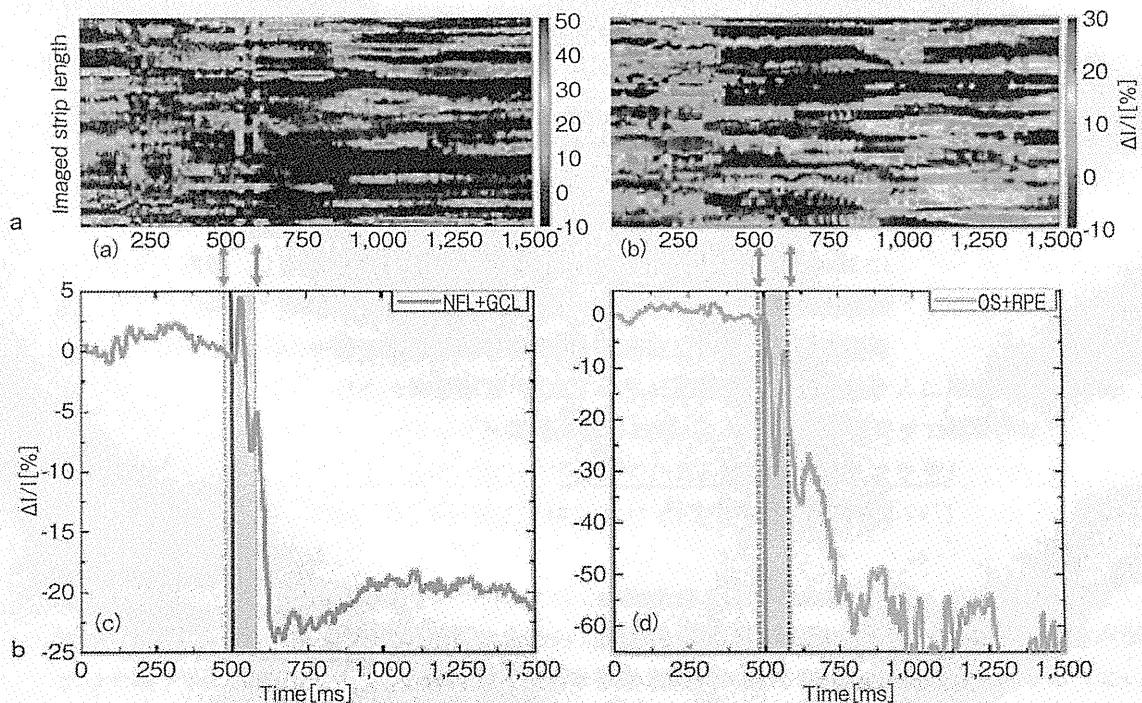


図3 麻酔下ニワトリにおける光刺激によるfunctional OCT画像(文献4より許可を得て掲載)
 a: 光刺激による差分画像。左: 神経線維層と顆粒細胞層、右: 視細胞層外節(OS)と網膜色素上皮(RPE)。縦軸はスキャンした網膜表面方向の広がりを表す。刺激によりOCT信号が増大した部位が赤で、減少した部位が青で示される。
 b: aを網膜表面方向に平均したOCT機能信号の時間経過。

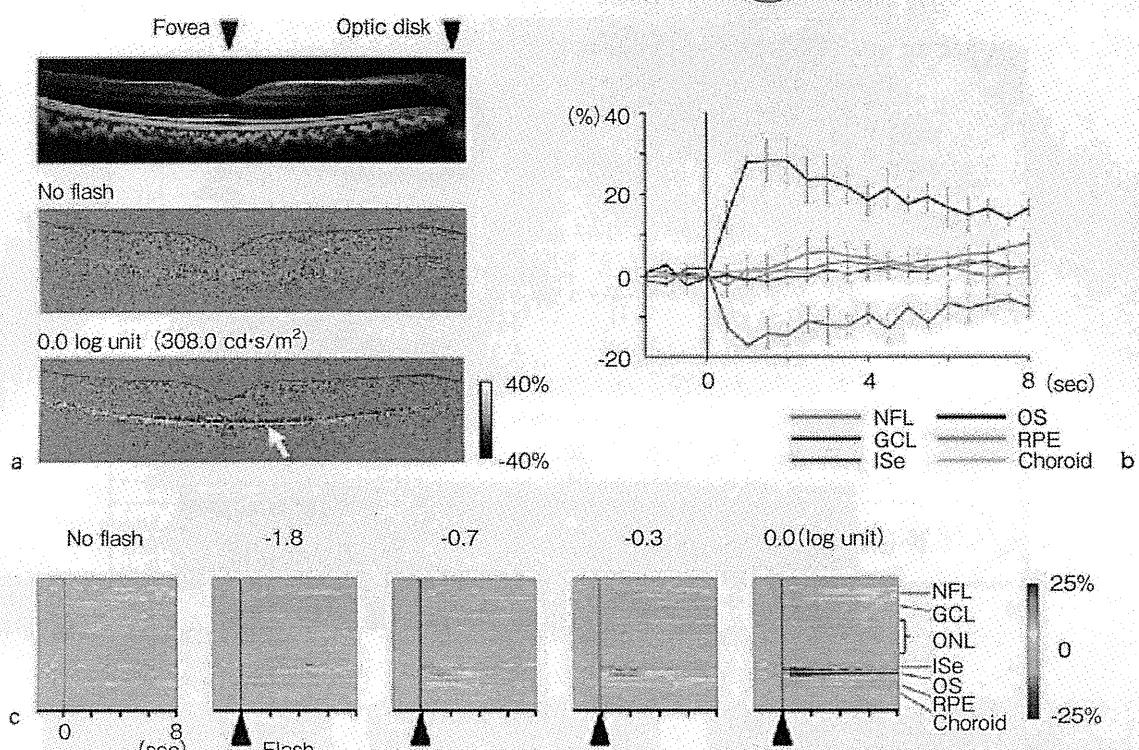


図 4 麻酔下マカクサルにおける白色フラッシュ刺激による functional OCT 画像(文献 5 より許可を得て改変のうえ転載)
 a: OCT 画像とフラッシュ刺激による差分画像。刺激により OCT 信号が増大した部位が白く、減少した部位が黒く示される。
 b: OCT 機能信号のそれぞれの層における時間経過。エラーバーは標準誤差を表す。
 c: OCT 機能信号のそれぞれの層における時間経過を疑似カラー画像で表したもの。OCT 信号が増大した部位は赤で、減少した部位は青で示されている。刺激の増大とともに視細胞層に強い信号が現れる。

Srinivasan ら³⁾は SD-OCT を用いて、初めて *in vivo* で機能信号を抽出した。麻酔したラットを暗順応させ、白色光を 1.3 秒間網膜に照射すると OS の OCT 信号は刺激前から約 25% 増加した(図 2)。OS 以外の層では変化はなかった。Moayed ら⁴⁾はニワトリでも *in vivo* で機能信号が抽出できることを示した。7 ミリ秒の緑色光を網膜に照射すると、刺激提示後 0.1 秒までの早い成分とそれ以後の遅い成分の機能信号が観察された(図 3)。早い成分には OS と網膜色素上皮(retinal pigment epithelium: RPE)に強い OCT 信号変化(約 30% の減少)が現れ、IS や網膜内層にも 5% 程度の変化が観察された。遅い成分は光刺激後の縮瞳・散瞳による焦点ぼけが原因であるとしている(散瞳剤は不使用)。また、結果が個体ごとに大きくばらつくため、データの信頼性向上のためにはさらにデータを追加する必要があるであろう。

これらの研究の共通点は、網膜への光照射が視細胞層の OCT 信号を変化させることである。しかし、その詳細な空間分布や信号極性は異なる動物種で一致しない。Functional OCT を臨床応用するにはヒトに近い動物、特に霊長類でその特性を調べなければならない。そこで筆者ら⁵⁾はヒト網膜とほぼ同一の解剖学的構造をもつマカクサルに functional OCT を適用した。麻酔下のマカクサルの眼底を SD-OCT で記録し、眼底に 1 ミリ秒の白色光で刺激すると IS, OS の OCT 信号がそれぞれ 30% 程度減少、増加した(図 4)。さ

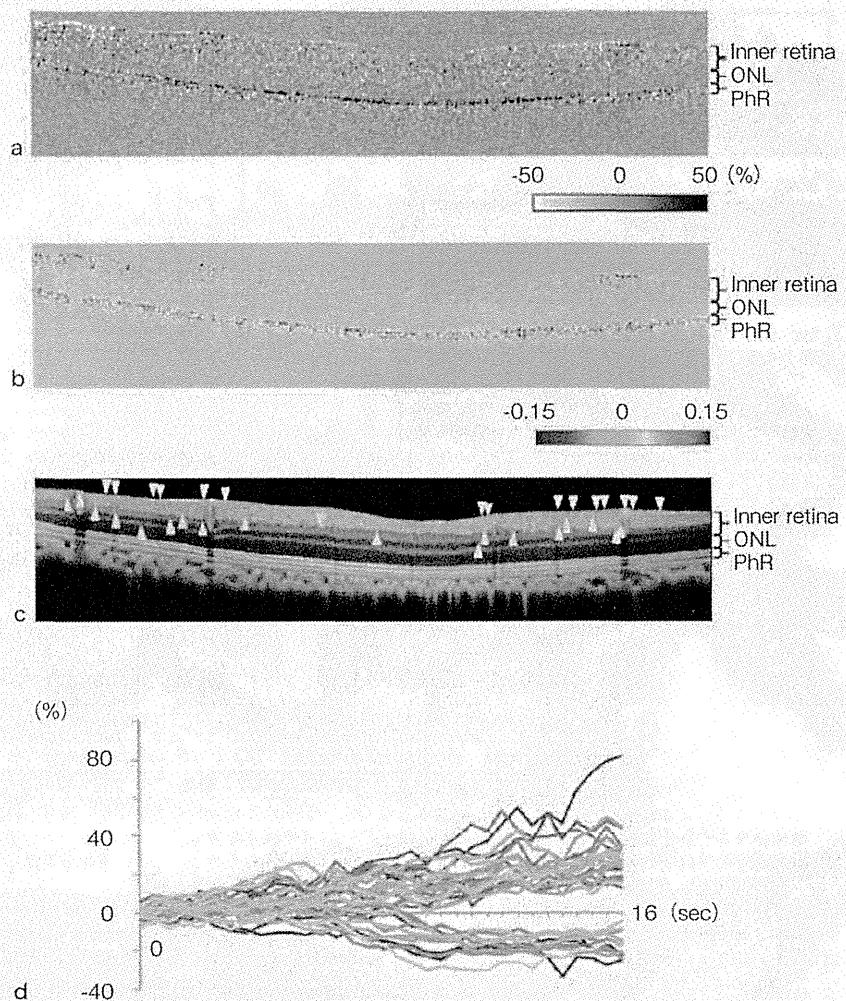


図5 麻酔下マカクサルにおける網膜内層の OCT 機能信号(文献 5 より許可を得て掲載)

- a: OCT 機能信号を示す差分画像では、網膜内層に白黒の混在した領域が観察される。
- b: 各画素における試行内での OCT 信号の相対的なばらつき(変動係数)を示したマップ。変化の大きい赤い領域が網膜外層ばかりでなく、内層に分布している。
- c: 図における画面全体の変動係数が 3 SD 以上の値をもつ領域(視細胞層を除く)を矢印(▽)で示した。▽の一部は網膜表層の血管に一致している。網膜血管のない外颗粒層には▽がない。
- d: c の各領域における信号の時間経過。外層の早い信号と異なり、網膜内層では極性の異なるゆっくりとした信号が観察される。

らに試行内での OCT 信号の相対的なばらつき(変動係数)を計算すると、網膜内層に大きな値をもつ局所領域があった(図5)⁵⁾。この領域の信号は外層の信号に比べてゆっくりと変化した。一部の領域は表層の血管付近に分布しており、さらに外颗粒層にはそのような領域はみられなかった。これは functional OCT が神経応答に伴う網膜血管の血流変化を捉えていることを示している。

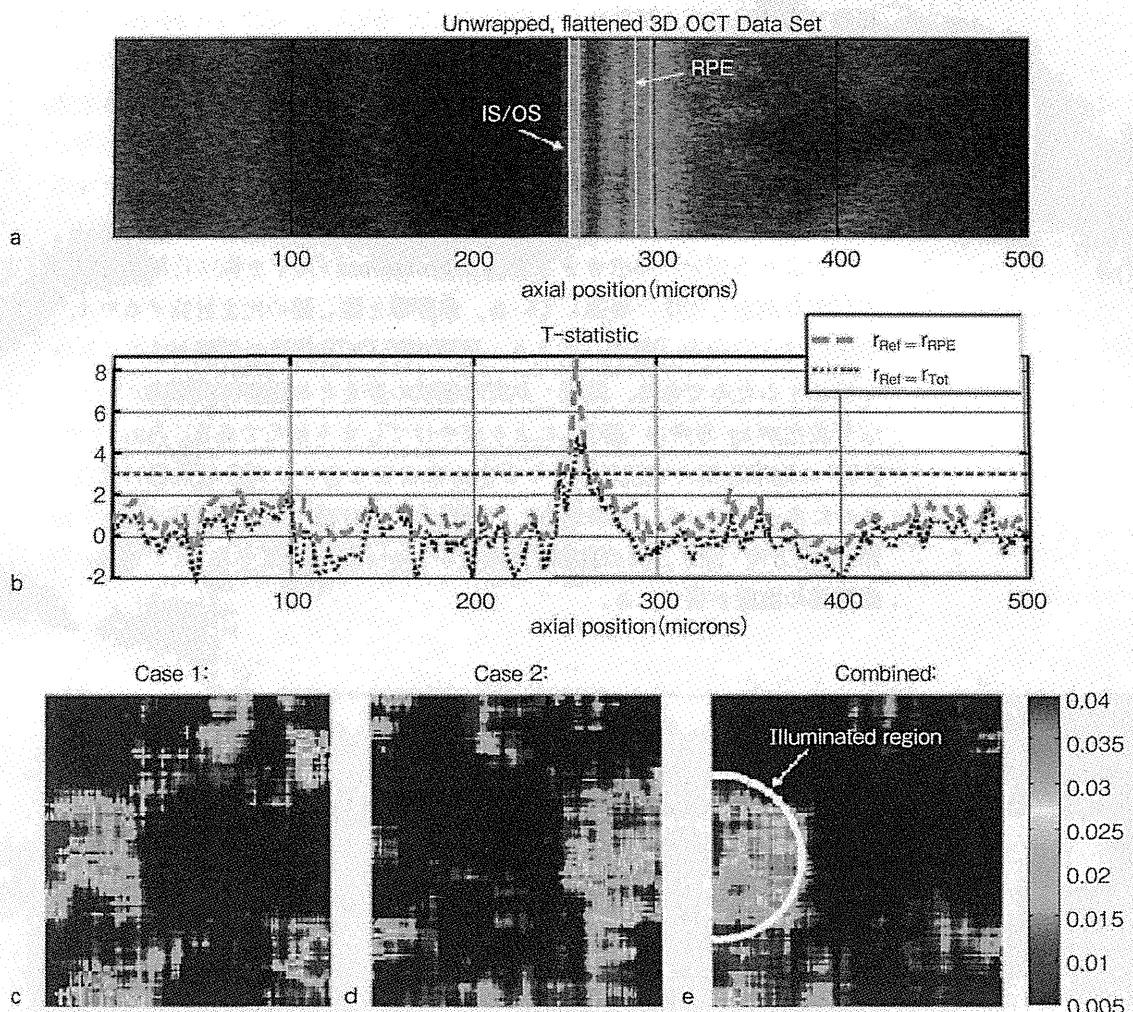


図6 覚醒下ヒトにおける白色フラッシュ刺激によるfunctional OCT画像(文献6より許可を得て掲載)

- a: IS/OS ラインをそろえた OCT 画像。
- b: それぞれの層における OCT 機能信号の t 値。赤: 参照層を網膜色素上皮(RPE)にしたとき、青: 参照層を網膜全層にしたとき。どちらも視細胞層外節(OS)で OCT 信号が増大する。点線: $p=0.01$ 。
- c: スキャンした領域の左に刺激したときの視細胞層における functional OCT 画像。網膜表面を上から見ている。OCT 信号が増大した部位は赤で、減少した部位は青で示されている。
- d: スキャンした領域の右に刺激したときの視細胞層における functional OCT 画像。
- e: d の画像を鏡像変換し、c の画像と平均した functional OCT 画像。白く囲んだ領域に刺激を照射したことになる。

ヒト眼における functional OCT と今後の展望

動物実験におけるこれらの研究結果は、functional OCT の臨床応用が原理的には可能であることを示している。さらにヒト健常眼での実験もいくつか報告され始めている。1つの例として、Srinivasan らの実験結果を紹介する⁶⁾。

ヒト網膜 perifovea の 3 次元局所領域(網膜表面上で $700 \mu\text{m}^2$)を SD-OCT によりスキャンした。スキャン領域の右あるいは左端に白色光を 0.5 秒照射し、同一スキャン内で刺激・非刺激領域を人工的に設けた。解析手法はやや