

平成 22 年 5 月 17 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20791250

研究課題名（和文）PhNR と三次元光干渉断層計を用いた緑内障性障害評価法の確立

研究課題名（英文）A new method for assessment of glaucomatous damage using PhNR and 3D OCT.

研究代表者

広瀬 文隆（HIROSE FUMITAKA）

先端医療センター研究所・視覚再生研究グループ・客員研究員

研究者番号：70447952

研究成果の概要（和文）：

黄斑部上方および下方網膜を選択的に刺激して計測する局所網膜電図(focal ERG) のシステムを確立し、緑内障眼においてPhotopicnegative response (PhNR) を測定した。また、三次元光干渉断層計を用いて、黄斑部の網膜全層厚及び網膜内層厚の関係を検討した。PhNRの振幅は網膜内層厚と強い相関を認め、緑内障の網膜神経節細胞障害の機能を評価する方法として有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

We developed the measurement of photopic negative response (PhNR) using superior or inferior semicircle photostimulation of focal macular electroretinography (ERG) and evaluated the association between PhNR and macular retinal thickness of eyes with glaucoma. A significant correlation was found between the PhNR amplitude and the inner retinal thickness. The result suggested that the PhNR amplitude of focal macular ERG reflected ganglion cell loss in patients with glaucoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：網膜電図、緑内障、網膜神経節細胞、視神経、黄斑

## 1. 研究開始当初の背景

緑内障は網膜神経節細胞の細胞死を伴

う視神経障害を特徴とする疾患であり、我が国における失明原因の上位を占め

ている。この疾患の多くは視野障害がかなり進行するまで自覚症状が無く、しかも非可逆的な慢性疾患である。そこで、早期発見、早期治療とともに、長期的な経過観察が重要であり、そのために緑内障性障害を客観的かつ定量的に把握することが大切である。

現在、臨床的に行われている緑内障性障害の評価方法は、機能の評価と構造の評価に大きく分けられる。機能の評価には主にハンフリー視野検査あるいはゴールドマン視野検査が用いられている。しかし、視野検査一般の問題点として、自覚的検査であるため、被検者の状態によって結果の変動が避けられないこと、また緑内障研究などの際に動物モデルによる視野検査が困難であることが挙げられる。さらに通常の視野検査で異常が出現するのは30～50%の網膜神経節細胞の軸索障害が起きてからであると言われており、視野検査による緑内障検出能力の限界が存在する。そこで、これらの欠点を補うべく、他覚的な緑内障性機能障害の評価方法として電気生理学的手法が挙げられる。PhNRはERGのa波、b波に続く最初の陰性のcomponentとして報告され、網膜神経節細胞の反応を示すと考えられている。このPhNRが正常眼、高眼圧症にくらべて開放隅角緑内障において、振幅が低下していると報告されている。

一方、緑内障性障害の構造の評価は主にステレオ眼底写真や光干渉断層計(OCT)などの画像検査が用いられている。緑内障眼ではOCT3000によって網膜神経線維層厚及び黄斑網膜厚の菲薄化を認めると報告されているOCT3000を中心とするこれまでのタイムドメインOCTから、最近スペクトラルドメインOCTへと技術が進化することにより、三次元の形態情報を扱う3D-OCTへ発展している。本研究はPhNRと3D-OCTの解析を関連づけて発展させることで、網膜神経線

維層、網膜神経節細胞層のより立体的かつ詳細な観察を行い、さらに精度の高い客観的な緑内障性機能障害の評価方法の開発を目指すものである。

## 2. 研究の目的

緑内障について、基礎的及び臨床的なアプローチにより以下の点を検討し、評価することを目的とする。

- (1) 正常眼および緑内障眼において、視神経と黄斑部網膜の詳細な視機能評価を行うために、従来の錐体ERGでは必ずしも認識されなかったPhNRの最大反応を引き出すようなfocal ERGの記録条件を確立する。
- (2) 3D-OCTによる視神経及び黄斑部網膜の詳細な構造を、網膜神経線維層、網膜神経節細胞層に焦点をおいて解析する。
- (3) サルによる実験的緑内障モデル眼において、focal ERGによりPhNRを記録する条件を確立する。さらに、3D-OCTによる視神経及び黄斑部構造を生体内で観察する手技、条件を確立する。
- (4) 実験的緑内障モデルの摘出眼における組織学的検討と網膜神経節細胞の細胞死を定量的に評価する。

以上の知見をふまえて、緑内障における詳細な他覚的機能評価の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

- (1) focal ERGにおける記録条件の確立  
散瞳下で、眼底直視型局所ERG記録装置(興和)を用いて白色背景光(LED)下に白色刺激光(LED)を与えて記録する。網膜黄斑部を眼底カメラで観察しながら刺激光を与え、反応が明瞭になるまで加算する。刺激光の大きさは視角5度から1

5度まで変更しながら、刺激時間は short flash あるいは long flash を用いて、PhNR の最適な記録条件を確立する。

#### (2) 3D-OCT における画像解析

撮影法は散瞳下で、A スキャンを 1024 本から 4096 本まで変更させながら、眼底の 6mm×6mm の範囲をスキャンする。得られた 3D-OCT のデータをボリュームレンダリング法により画像化する。これにより任意の断層像及び立体像を得ることができ、視神経乳頭及び黄斑部網膜の解剖学的な関連を生体内で 3 次元的に解析する。

#### (3) 緑内障の視野と PhNR の関連の検証

緑内障の視野評価として、ハンフリー視野に加えて、frequency doubling technology perimetry (FDT) や short wave length automated perimetry (SWAP) testing などの神経節細胞の早期異常を検出するとされる視野検査を行い、focal ERG の PhNR との関連を検証する。さらに、目的の網膜部位が確実に刺激されていることの確認を行った上で、上下半分に分かれた神経線維の走行に着目し、上下別の半視野光刺激による focal ERG の PhNR を記録し、3D-OCT によって撮影された網膜層構造との関係を解析する。

### 4. 研究成果

#### (1) focal ERG における記録条件の確立

散瞳下で、眼底直視型局所 ERG 記録装置 (興和) を用いて白色背景光 (LED) 下に白色刺

激光 (LED) を与えて記録した。網膜黄斑部を眼底カメラで観察しながら刺激光を与え、反応が明瞭になるまで加算した。刺激光の大きさは視角 5 度から 15 度まで変更しながら、刺激時間は short flash あるいは long flash を用いて、PhNR の最適な記録条件を確立した。その結果、focal ERG の刺激光は視角 15 度、刺激時間は long flash (150 msec) で 200 回の加算平均をすることが最適な PhNR の記録条件であると考えられた。基線から b 波以後の陰性成分の頂点までを PhNR の振幅として評価した。また、黄斑部の上下に半円状に刺激光を与えて PhNR を記録した。

#### (2) 3D-OCT における画像解析

3D-OCT の撮影法は散瞳下で、眼底の 6mm×6mm の範囲をスキャンした。得られた 3D-OCT のデータをボリュームレンダリング法により画像化した。これにより任意の断層像及び立体像を得ることができ、視神経乳頭及び黄斑部網膜の解剖学的な関連を生体内で 3 次元的に解析した。特に網膜全層厚と、網膜神経線維層、網膜神経節細胞層、内網状層を併せた厚さを網膜内層厚として評価した。

#### (3) 緑内障の視野と PhNR の関連の検証

緑内障の視野評価として、ハンフリー視野検査を行い、focal ERG の PhNR との関連を検証した。さらに、目的の網膜部位が確実に刺激されていることの確認を行った上で、上下半分に分かれた神経線維の走行に着目し、上下別の半視野光刺激による focal ERG の PhNR を記録し、3D-OCT によって撮影された網膜層構造との関係を解析した。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

〔学会発表〕（計 7 件）

1. 中村 元、板谷 正紀、広瀬 文隆 他、  
緑内障眼における上下半円刺激による局所  
網膜電図 PhNR の計測、日本眼科学会、平成  
20 年 4 月 17-20 日、横浜

2. 広瀬 文隆 他、Photopic Negative  
Response Using Semicircle  
Photostimulation of Focal ERG to Evaluate  
Eyes with Glaucoma、ARVO(The Association  
for Research in Vision and Ophthalmology)、  
平成 20 年 4 月 27 日、フロリダ・フォートロ  
ーダーデール

3. 広瀬 文隆 他、前眼部光干渉断層計を  
用いた生理的瞳孔変化における虹彩根部厚  
と隅角開大度の関係、日本緑内障学会、平成  
20 年 9 月 13 日、大阪

4. 広瀬 文隆、ワークショップ 1 超音波  
生体顕微鏡 (UBM) による前眼部所見の定量的  
の評価、日本超音波医学会、平成 21 年 5 月 23  
日、東京

5. 広瀬 文隆 他、Analysis of Light-da  
rk Changes in Iris Thickness and Anteri  
or Chamber Angle Width in Eyes With Occ  
ludable Angles、World Glaucoma Congress、  
平成 21 年 7 月 8-11 日、ボストン・アメリカ

6. 広瀬 文隆 他、原発閉塞隅角眼におけ  
る隅角閉塞のパターンと前房深度の関係、日  
本緑内障学会、平成 21 年 11 月 12 日、沖縄

7. 広瀬 文隆 他、Relationship between  
Angle Closure and Anterior Chamber Dep  
th in Eyes with Occludable Angles、Asian  
Angle Closure Glaucoma Club Meeting、平  
成 21 年 12 月 5-6 日、クアラルンプール・マレ  
ーシア

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

**広瀬 文隆 (HIROSE FUMITAKA)**

**先端医療センター研究所・視覚再生研究グ**

**ループ・客員研究員**

**研究者番号：70447952 ( )**

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：