

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月4日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791676

研究課題名（和文） 近赤外光眼底自発蛍光撮影を応用した網膜色素上皮の超早期機能異常検出法の確立

研究課題名（英文） Early Detection of Retinal Pigment Epithelium Abnormalities Using Near-Infrared Fundus Autofluorescence Photography

研究代表者

古泉 英貴 (KOIZUMI HIDEKI)

京都府立医科大学・医学部附属病院・専攻医

研究者番号：20551500

研究成果の概要（和文）：近赤外光を用いた眼底自発蛍光撮影では従来用いられていた青色光を用いた場合と比較してより広範に網膜色素上皮レベルの異常所見がみられ、同部位では検眼鏡所見や蛍光眼底造影で全く異常がみられない場合でも微小視野計での網膜感度低下を認めた。すなわち近赤外光眼底自発蛍光撮影は超早期の網膜色素上皮細胞の代謝機能異常の検出、および視機能低下のマーカーとなりうることを示唆された。

研究成果の概要（英文）：Near-infrared fundus autofluorescence photography detected more widespread abnormal areas of retinal pigment epithelium than the conventional method using blue-light did. The abnormal autofluorescent findings corresponded to the areas with decreased retinal sensitivity. Near-infrared fundus autofluorescence photography may be a useful method to detect early metabolic changes of retinal pigment epithelium which possibly result in visual impairment.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：眼底自発蛍光・網膜色素上皮・黄斑・近赤外光・網膜感度

1. 研究開始当初の背景

網膜色素上皮(RPE;retinal pigment epithelium)は視細胞の恒常性を維持するた

めに不可欠な組織であり、RPE の機能異常は網膜感度低下などの視機能障害に直結する。そのため、RPE の機能異常をより早期

に検出する方法論の確立は急務であるが、現在生体内での評価法は限定されている。検眼鏡的、あるいは蛍光眼底造影でも RPE の器質的障害は検出可能ではあるが、その時点での RPE の障害はすでに高度に進行したものであり、不可逆性の視細胞のダメージを伴っていることがほとんどである。また蛍光眼底造影は造影剤を使用するため、ショックなどの危険性があり、RPE の評価法としてルーチンの検査として施行することは困難である。

眼底自発蛍光撮影は非侵襲的な RPE 機能評価法として近年臨床応用され、検眼鏡的には認識できない早期の変化を検出できる方法として注目されている。一般的に臨床応用されている眼底自発蛍光撮影法は走査レーザー検眼鏡を使用し、青色光を励起光として用いている。この方法で撮影される自発蛍光は主に RPE 内に存在するリポフスチンに起因するものと考えられている。RPE は視細胞外節を貪食し、そのターンオーバーに重要な役割を果たしているが、貪食された視細胞外節は RPE の細胞質内で消化され、一部リポフスチンとして細胞質内に存在する。加齢および種々のストレスが誘因となり RPE での視細胞外節の処理能力が低下するとリポフスチンの細胞内密度は増加し、眼底自発蛍光撮影では過蛍光としてとらえられる。最終的に RPE が細胞死に至るとその部位は低蛍光所見となる。走査レーザー検眼鏡を用いた眼底自発蛍光撮影の利点は水晶体やその他の散乱光による影響を可及的に排除し明瞭なコントラストの写真を得られることにある。

しかし問題点として、黄斑部には青色光を吸収するキサントフィルが網膜表層に集積しているため、励起光が網膜色素上皮に到達できず、黄斑部の RPE 機能の正確な評価には限界があった。

申請者らは長年の眼底自発蛍光研究の過程で通常の眼底カメラに搭載可能な自発蛍光撮影フィルターの開発を行い、その有用性を報告してきた (Koizumi H, et al. *Ophthalmology* 2008)。さらに走査レーザー検眼鏡下で近赤外光を励起光として撮影を行うことで青色光を用いる方法と比較してより明瞭に、広範囲に RPE の変化を捉えることが可能でありうことに気付いた。申請者らは近赤外光を使用した眼底自発蛍光撮影で検出される蛍光はその波長特性からリポフスチンと同様に RPE 細胞内に存在し、RPE の保護作用のあるメラニン関連物質によるものと考え、その変化はより早期の RPE の機能異常を反映していると推測した。ただしその臨床的意義は不明な部分が多かった。

## 2. 研究の目的

今回の研究の目的は近赤外光を用いた走査レーザー検眼鏡による眼底自発蛍光撮影を種々の黄斑疾患にて施行し、自発蛍光パターンの評価を行い、臨床的意義の探求や網膜感度との関連を検討することである。

## 3. 研究の方法

眼底自発蛍光撮影にはハイデルベルグ社製

走査レーザー検眼鏡である Heidelberg Retina Angiograph 2(HRA2)を使用した。この装置はフルオレセインおよびインドシアニングリーンを色素として用いた蛍光眼底造影も施行することができるため、必要に応じて1対1場所対応による画像の比較検討が可能である。撮影中は被検者に顎台にて顔位置を固定させ、内部固視視標を注視させた状態で撮影を行った。黄斑部の眼底自発蛍光の撮影手順は、まず青色光(excitaion filter 488nm、barrier filter 500nm)にて画角30度、高解像度モードにて動画撮影(解像度512X512ピクセル、9フレーム/秒)を約3秒間行い、画質の最も高い9フレームを選択し、加算平均処理を行った。同様に近赤外光(excitaion filter 789nm、barrier filter 800nm)においても画角30度、高解像度モードで動画撮影を施行した。近赤外光による自発蛍光は青色光の場合と比較してコントラストが低いため約5秒の撮影を行い、画質の最も高い16フレームを選択し加算平均処理を行った。この方法を種々の黄斑疾患にて施行し、加算平均処理後自発蛍光画像の定性的、定量的評価を行った。微小視野計としてニデック社製MP-1(Microperimetry-1)を用いたが、この装置は眼球の固視微動に対応できるオートトラッキング機能を内蔵しており、眼底写真との重ね合わせによる正確な網膜感度の評価が可能である。各疾患において微小視野計による網膜感度マップと二種類の波長を使用した眼底自発蛍光写真との重ね合わせを行い、その関連につき網羅的に評価を行った。

#### 4. 研究成果

まず初めに近赤外光眼底自発蛍光撮影の黄斑疾患診断における有用性を模索することから開始した。そして本邦における代表的な眼炎症疾患であるフォークト・小柳・原田病において、青色光と比較して近赤外光を用いた眼底自発蛍光撮影の方がより広範かつ鮮明に網膜色素上皮の異常所見を検出できることを確認した。さらに発症早期に高濃度ステロイド療法を施行できなかった症例では長期にわたり近赤外光による異常自発蛍光所見が残存することを証明した。

次に滲出型加齢黄斑変性の重要な2つのサブタイプである狭義滲出型加齢黄斑変性およびポリープ状脈絡膜血管症において網羅的に眼底自発蛍光撮影を施行し、それぞれの患眼および僚眼にサブタイプ特異性のある所見を発見し、補助診断としての重要性を見いだした。これらの結果より、近赤外光を用いた眼底自発蛍光撮影は青色光を用いた場合よりも早期にかつ疾患特異的な網膜色素上皮障害を検出することが可能であることが示唆された。

次に眼底自発蛍光所見と微小視野計での網膜感度の相関に関し、萎縮型および滲出型加齢黄斑変性と病的近視眼においてそれぞれ検討を行った。その結果、近赤外光を用いた撮影においてより広範な部位に異常自発蛍光所見がみられ、また同部位では検眼鏡所見や蛍光眼底造影、および青色光で撮影した自発蛍光所見で全く異常がみられない部位

でも微小視野計での網膜感度低下を認めた。その結果は滲出型加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管のサブタイプに関わらず、また加齢黄斑変性の僚眼や病的近視眼においても同様の傾向が認められた。

結論として、近赤外光を用いた眼底自発蛍光撮影所見に反映される、RPE 細胞内でのメラニン含有量減少は青色光を用いた撮影で検出可能なりポフスチンの蓄積よりも先行する変化であり、超早期の網膜色素上皮細胞の代謝状態の変化、およびそれに伴う視機能低下の有用なマーカーとなりうることが示唆された。

## 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2件)

①Koizumi H, Maruyama K, Kinoshita S. Blue light and near-infrared fundus autofluorescence in acute

Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol 2011;94:1499-1505. 査読あり

②Yamagishi T, Koizumi H, Yamazaki T, Kinoshita S. Fundus autofluorescence in polypoidal choroidal vasculopathy. Ophthalmology, In press. 査読あり

[学会発表] (計3件)

①山岸哲哉, 他、ポリープ状脈絡膜血管症の眼底自発蛍光所見、第64回日本臨床眼科学

会、2010年11月13日、神戸市

②山岸哲哉, 他、ポリープ状脈絡膜血管症の眼底自発蛍光とスペクトラルドメイン光干渉断層像の比較、TEAM2011、2011年12月2日、東京都

③古泉英貴、滲出型加齢黄斑変性診療のパラダイムシフト、Mie Ophthalmic Seminar、2012年1月8日、津市

[図書] (計1件)

古泉英貴 (分担)、中山書店、専門医のための眼科診療クオリファイ第4巻 加齢黄斑変性：診断と治療の最先端、2011年  
加齢黄斑変性：診断と治療の最先端

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古泉 英貴 (KOIZUMI HIDEKI)

京都府立医科大学・医学部附属病院・専攻医

研究者番号：20551500