

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 5月18日現在

機関番号： 32607
 研究種目： 若手研究（B）
 研究期間： 2010～2011
 課題番号： 22791683
 研究課題名（和文） Scheimpflug の原理を応用した 3 次元的水晶体濃度分布解析
 研究課題名（英文） 3-dimensional lens densitometry measured with Scheimpflug imaging in eyes with cataract
 研究代表者
 川守田 拓志（KAWAMORITA TAKUSHI）
 北里大学・医療衛生学部・講師
 研究者番号： 80511899

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、Scheimpflug の原理を応用し、360 度混濁情報の解析と部位別の解析、視機能検査時の瞳孔径に近い領域の解析を行い、視機能との関係を調査した。

結果、3次元のかつ部位別に水晶体混濁情報を取得することで、視機能の予測性が向上することを確認した。光学シミュレーションでは、水晶体の各部位での屈折率変化や散乱変化、透過率変化が網膜結像特性に及ぼす影響を確認できた。以上より、Scheimpflug の原理により白内障を3次元的に定量化することは、白内障の診断・進行確認検査としての有用性や治療・予防薬有効性の評価法、白内障進行予測モデルの作成にも応用可能と思われた。

研究成果の概要（英文）：

The study assessed the crystalline lens density covering 360 degrees in pupil diameter close to environment of examination of visual performance and every area using the Scheimpflug densitometry, and to determine their correlation with visual performance.

Our results suggest that the quantitation of lens density covering 360 degrees and every area improve predictive accuracy of visual acuity. Also, we confirmed the effects of refractive index, scatter, and light transmittance on retinal image quality using optical simulation software. The 3-D lens densitometry using the Scheimpflug densitometry could be helpful for follow-up of cataracts and quantitation of curative/preventive drug, and could be a potential tool for prediction of visual performance in cataract patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

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： 白内障・水晶体濃度分布・Scheimpflug の原理・瞳孔径・光学シミュレーション・散乱・透過率・屈折率

1. 研究開始当初の背景

今日、高齢化社会にあり、それに伴い加齢

白内障も増加している。佐々木らの報告（日本白内障学会誌 13、2001）では、80 歳以上

では約 100%水晶体混濁が存在するとされる。白内障は、水晶体のタンパク質が変性することで透過する光が散乱し、視力低下や霧視、羞明などをきたす疾患である。現在、この白内障の診断および検査は、細隙灯顕微鏡検査の所見によるグレード分類や、眼内に光を入れ眼底から反射した光で混濁部位を確認する徹照検査である。そして、白内障の手術適応は、自覚を基準にすることも多く、白内障の他覚かつ定量的な評価法が求められている。そこで我々は、Scheimpflug (シャインブルーク) の原理が応用された前眼部解析装置 Pentacam (Oculus 社) に着目した。本装置は、回転式 Scheimpflug カメラとスリット光により非接触、非侵襲で計測し、眼球前眼部の光切断画像を高速で得ることが可能である (図 1)。そして、この画像を解析し、水晶体の形状や濃度情報 (デンシトメトリー) から白内障の定量化や進行の予測を目指す。また、これら濃度情報と眼球光学系の形状データから光学シミュレーションを用いて、視機能・網膜像への影響を調査する。

過去の我々の研究において、この方式を用いて 2 次元的なデンシトメトリーを行い、白内障の定量化を試みた。その結果、濃度情報で白内障評価の有用性は明らかになったが、視機能との関連性は、明確にならなかった。また、過去の報告において水晶体の濃度解析は、いくつかの報告がなされているが、未だ水晶体濃度分布と視機能との関係性は明らかになっていない。具体的には、白内障が進行し水晶体の濃度値が上昇しても視機能が低下しないなどが挙げられる。この理由は明らかでないが、①360 度混濁情報の解析、②部位別 (水晶体皮質や核など)、③視機能検査に近い瞳孔径に対応した領域の濃度解析、が重要であると考えられる。本研究で行う視機能検査時の瞳孔径に近い領域の 3 次元的水晶体濃度分布解析は、視機能との関連性は高いと予想される。これが証明されれば、白内障の診断・進行確認検査としての有用性や治療・予防薬有効性の評価法、白内障危険因子の解明につなげることができる。また、白内障の形成過程解明や白内障進行予測モデルの作成も可能となり、学術的かつ臨床的価値は高いと思われる。

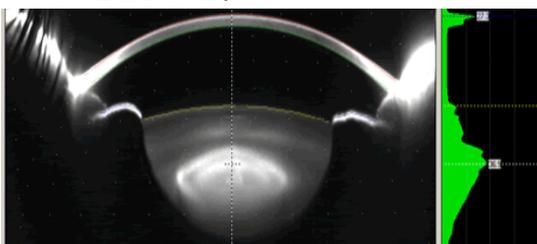


図 1. 眼球前眼部の光切断画像 (核白内障眼)

2. 研究の目的

本研究の目的は、Scheimpflug の原理を応用し、360 度混濁情報の解析、部位別 (水晶体皮質や核など) の解析、視機能検査時の瞳孔径に近い領域の濃度解析を行い、混濁情報と視機能との関係を調査することである。

3. 研究の方法

(1) 対象と方法

対象は、網膜や角膜に異常がない白内障眼およびコントロールとして屈折異常以外に眼科および全身疾患の既往歴のない正常有志者とした。また、本実験は、北里大学医療衛生学部倫理委員会 (倫理申請承認番号 2011-003) および北里大学病院 B 倫理委員会 (倫理申請承認番号 B11-118) の承認の元、行われた。

Scheimpflug の法則は、「被写体面と光軸が直交していない場合、被写体面、レンズ主面、像面の 3 者を延長した面が 1 箇所であれば、像面全体でピントが合う」というものである。この原理が採用された Scheimpflug 式 Pentacam (Oculus 社) を用いて、眼球光切断画像の取得を行った。本実験で用いる Scheimpflug カメラは、視軸を中心に 360 度回転し、約 2 秒で 25 枚の光切断画像を得る。Pentacam の実験設定に関し、25 画像/sec の 3D scan mode とした。得られた測定結果の許容に関して、信頼係数である Quality factor が、95%以上とした。

(2) 計測値再現性の検討

再現性の評価には、1 回目と 2 回目計測の平均差とその上側限界および下側限界の幅 ($\pm 1.96 \times$ 標準偏差) から評価する Bland-Altman plot (Lancet, 1986) を用いた。前囊、前皮質、核の領域ごとに解析し、解析径は、3 mm 径とした。

(3) 既存の白内障評価法との比較検討

現在、白内障の評価法は、様々あるが、その中の代表として、スリットランプを用いて、水晶体の色や状態 (核の固さ) から定性的に評価する Emery 分類が挙げられる。本検討では、この分類法と Scheimpflug 方式で得られた 3D デンシティー値の結果を比較し、既存の方法論との差を検討した。

(4) 解析径による比較検討

健常眼および白内障眼に対し、水晶体核にあたる中心部だけの濃度値 (nuclear lens density) と奥行き情報を含む解析径 1 mm 径と 3 mm 径内における 360 度の平均濃度値 (average lens density)、を解析し、視力との関係を調査した。

(5) 混濁部位別の比較検討

前囊、皮質、核、各々の水晶体濃度分析を

行った。各部位の境界は、過去の報告 (Oxford system, 1996) に従い決定した。

また、白内障眼の視機能検査中の瞳孔径を解析したところ 3 mm 前後であり (図 2)、また過去の報告 (Nakamura et al., J Cataract Refract Surg, 2009) においても遠方瞳孔径は、3 mm 前後であったことから、解析径は、3 mm とした。

各部位における濃度分析を行った後、視力への寄与を求めることを目的とし、重回帰分析を行った。従属変数は、視力の Log 最小視角 (MAR) 値とし、独立変数は、前囊、前皮質、核の 3 次的に平均化された濃度値とした。また、本機器で得られた結果のうち、水晶体後皮質および後囊の混濁値は、散乱の影響で光量が減衰し、十分な精度が保たれていないと判断し、除外した。

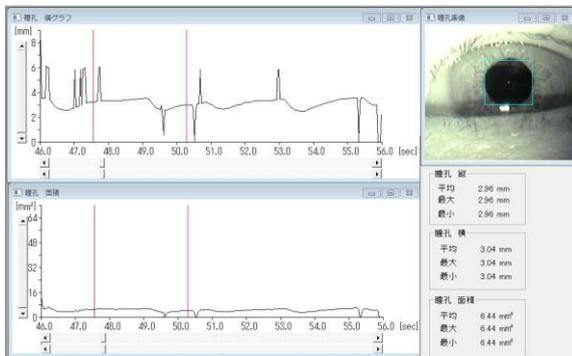


図 2. 白内障眼における視力検査中の瞳孔径改良型コントラスト視力計 (メニコン社) および瞳孔計解析ソフト Version1.09 (TMI社) を使用

(6) 光学シミュレーション

固体差によるバイアスを最小限にし、また局所的な混濁の影響を調査するため、光学シミュレーションを行うことが、望ましいと思われた。そこで、光学設計ソフトウェア CODE V (Synopsys 社) および ZEMAX (Radiant ZEMAX 社) を用いて、網膜像を推定できるようなヒト眼球モデルを用いて、散乱特性を含む白内障の光学特性の評価を行った (図 3)。眼球モデルは、改変した Navarro 模型眼とした。また、水晶体モデルは、既報の回帰モデル

(Dubbelman M et al., Vis Res, 2001, Vis Res, 2003; Hermans ER et al., J Vis, 2007, Optom Vis Res, 2008; Koretz JF et al., J Opt Soc Am A 2001, 等) を元に作成した。解析は、光学特性の指標である空間周波数特性 (MTF) と画像シミュレーション (点像強度分布と元画像とのコンボリューション積分により算出) とした。画角は、15 arc min とした。

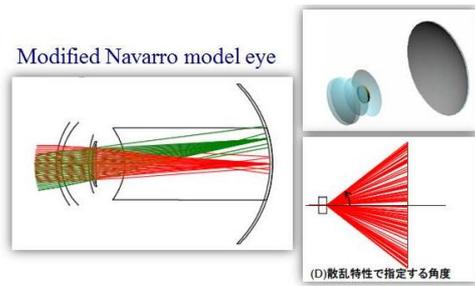


図 3. 光学シミュレーションにおける眼球モデルと散乱設定

(7) 有水晶体眼内レンズ挿入眼の白内障近視や遠視、乱視など屈折異常を矯正する有水晶体眼内レンズは、比較的白内障の進行が早い例もいることから、この症例にも計測を行った。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果、国内外における位置づけとインパクト

Scheimpflugの原理により白内障を3次的に定量化する (図4) ことは、白内障の診断・進行確認検査としての有用性や治療・予防薬有効性の評価法、白内障危険因子の解明につなげることができると思われる。また、瞳孔径に近い領域で360° 評価を行い、かつ視力への寄与や光学シミュレーションまで同時に調査した報告は、国内外含め調べる限り無く、新規性は、高いと思われる。さらに、本結果では、完全な解明には至らなかったが、視機能と白内障の関係の一部が明らかになり、また、白内障形成過程解明や白内障進行予測モデルの作成にも応用可能と思われた。



図 4. 3D デンシトメトリー結果の例

(2) 計測値再現性の検討

3D デンシトメトリーにおける 2 回計測の再現性に関して、平均差は、前囊 $+0.13 \pm 1.51$ 、前皮質 $+0.13 \pm 1.22$ 、核 -0.14 ± 0.97 であり、95%信頼限界の幅は、前囊 ± 2.95 、前皮質 ± 2.39 、核 ± 1.91 であり、核部位の再現性が高い傾向であった。また、デンシティー値が高い症例程、ばらつく症例が多くなる傾向がみられた。

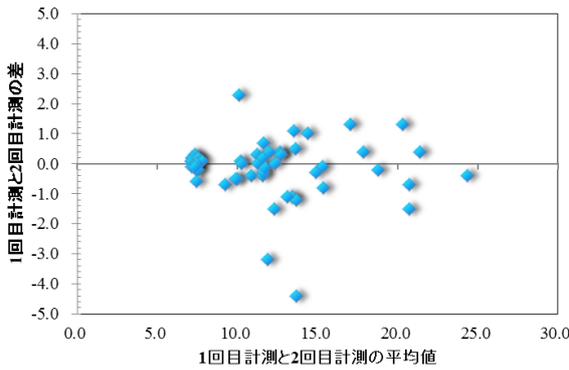


図5. 3D デンシトメトリーの再現性 (核)

(3) 既存の白内障評価法との比較検討

図6より、Emery分類のグレードが上昇するとともに3Dデンシティー値も上昇し、既存の方法論とも矛盾しない結果が得られた。

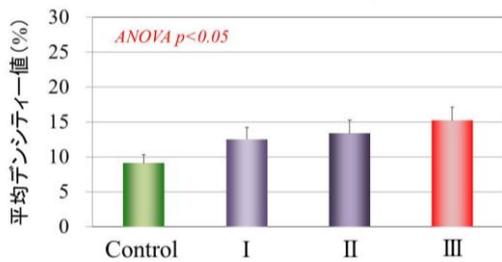


図6. 核白内障グレードと3Dデンシティー値

(4) 解析径による比較検討

回帰分析において各パラメータは矯正視力と有意な関係を示し ($p < 0.01$)、解析径3mmで高い決定係数が得られた ($R^2=0.42$)。つまり、核だけでなく瞳孔径内で3次的に解析した方が、視力の予測には有用ということを検証できた。

(5) 混濁部位別の比較検討

重回帰分析の結果、自由度調整決定係数 R^2 は、0.468であり、統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。また、標準回帰係数が大きかったものは、核の混濁値であり(表1)、視力に最も影響が大きいことがわかった。

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	p値
切片	-0.460	0.104	-0.460	<0.001
核	0.031	0.008	0.510	<0.001
前皮質	0.013	0.009	0.245	0.137
前囊	0.002	0.008	0.036	0.791

表1. 混濁部位と視力の重回帰分析結果

(6) 光学シミュレーション

核の屈折率が上昇すれば、皮質との屈折率差が大きくなるために近視化することが明らかになった(図7)。一方、皮質の屈折率が

上昇すれば、核との屈折率差が小さくなるため、遠視化することになる。囊膜に関しては、薄いメニスカスレンズ形状になっており、前面と後面の屈折力の絶対値がほぼ等しく、互いに打ち消し合うため、屈折力への寄与が小さくなると思われた。散乱は、体積の大きな核や、網膜より離れた前囊で起きると結像特性が低下しやすく(図8)、画像の乱れが大きくなることを確認した(図9)。透過率低下の影響は、結像特性に大きな影響を及ぼさなかったが、核の透過率が減少すると、中空間周波数帯コントラスト値が低下するが、逆に高空間周波数帯コントラスト値が上昇するというアポダイゼーション現象を確認できた(図10)。これは、臨床上、核白内障がかなり進行しても視力が低下しない症例があり、その原因を裏付けるものと思われた。

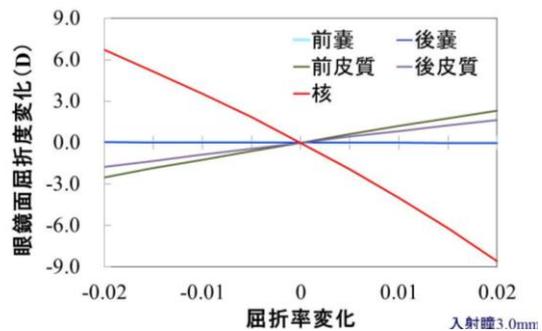


図7. 水晶体各部位における屈折率変化と眼鏡面屈折度変化

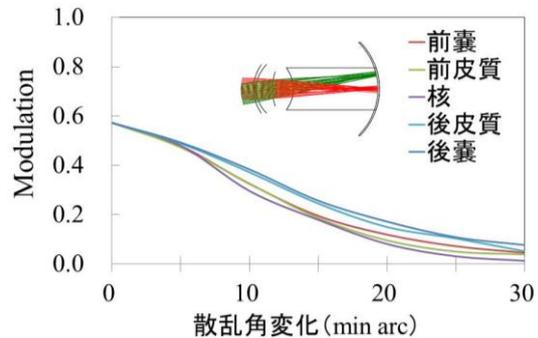


図8. 水晶体各部位における散乱角変化と空間周波数特性 (MTF) の変化

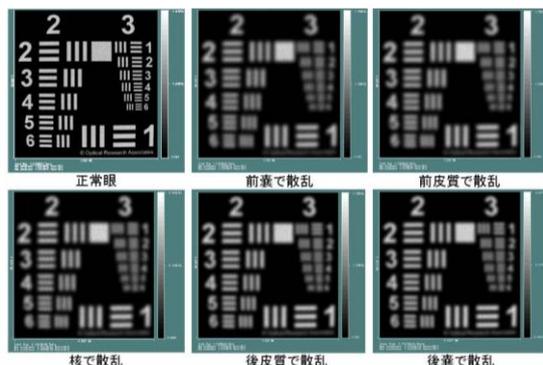


図9. 水晶体各部位における散乱角変化と画像シミュレーション結果

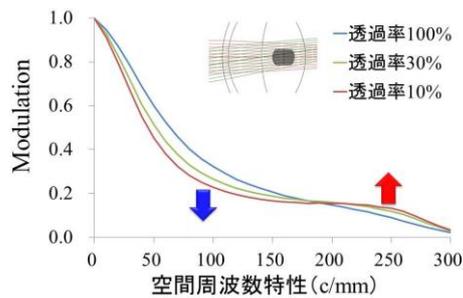


図 10. 水晶体各中心部透過率変化と空間周波数特性 (MTF) の変化

(7) 有水晶体眼内レンズ挿入眼の白内障

有水晶体眼内レンズにおいては、3 から 11% の症例に白内障が発生することがわかっており (Kamiya et al., Arch Ophthalmol 2009)、特に前囊付近に白内障が形成されやすい (図 11)。流体力学解析を行った結果、原因として房水循環が悪いことが挙げられた (Kawamorita T et al., Graef Arc Clin Exp, 2012)。

今後、本検討で有効と思われた 3D デンシトメトリーを用いて、経過を観察し、白内障の形成過程の解明を行っていく必要がある。

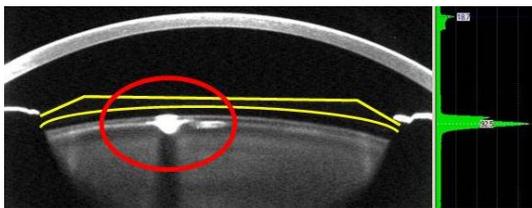


図 11. 有水晶体眼内レンズ挿入眼の白内障

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 24 件)

- ① 川守田拓志 : 白内障と眼内レンズの光学特性、日本眼科医会第 63 回生涯教育講座 白内障のすべて テキスト、日本眼科医会、9-19、2012、査読無
- ② Kawamorita T, Uozato H, Shimizu K: Fluid dynamics simulation of aqueous humour in a posterior chamber phakic intraocular lens with a central perforation. Graef Arc Clin Exp. In press, 2012、査読有
- ③ Kamiya K, Kobashi H, Shimizu K, Kawamorita T, Uozato H. : Effect of pupil size on uncorrected visual acuity in astigmatic eyes. Br J Ophthalmol. 96:267-270、2012、査読有
- ④ Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K, Kawamorita T, Uozato H. : Effect of Axis

Orientation on Visual Performance in Astigmatic Eyes. J Cataract Refract Surg. In press, 2012、査読有

⑤ 川守田拓志, 魚里 博: 屈折矯正の基礎 1. 眼の屈折系、あたらしい眼科臨時増刊号 28 巻. 屈折矯正の新しい流れ、メディカル葵出版、東京、3-7、2012、査読無

⑥ 川守田拓志, 魚里 博: 屈折検査 2. 成人、あたらしい眼科臨時増刊号 28 巻. 屈折矯正の新しい流れ、メディカル葵出版、東京、28-33、2012、査読無

⑦ Hosaka E, Kawamorita T, Ogasawara Y, Nakayama N, Uozato H, Shimizu K, Dogru M, Tsubota K, Goto E: Interferometry in the evaluation of precorneal tear film thickness in dry eye. Am J Ophthalmol. 151:18-23、2011、査読有

⑧ Uozato H, Shimizu K, Kawamorita T, Ohmoto F: Modulation transfer function of intraocular collamer lens with a central artificial hole. Graef Arc Clin Exp. 249:1081-1085、2011、査読有

⑨ 川守田拓志, 魚里 博: 2. 眼表面・角膜疾患 1) 検査 前眼部画像解析装置 (ペンタカムなど)、臨床眼科増刊号. 眼科診療: 5 年前の常識は、現在の非常識!、医学書院、東京、91-100、2011、査読無

⑩ 川守田拓志, 魚里 博, 石川 均: 瞳孔の神経眼科入門④ 瞳孔と眼光学. 神経眼科 27 巻 4 号 436-440、2010、査読無

⑪ Ohmoto F, Shimizu K, Uozato H, Kawamorita T, Uga S: Optical performances of Implantable Collamer Lenses with and without a central perforation. Kitasato Med J. 40:150-153、2010、査読有

⑫ Nakayama N, Kawamorita T, Uozato H: Influence of refractive correction on ocular dominance. Opt Rev. 17:421-424、2010、査読有

⑬ Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, Shimizu K: Relationship between ciliary sulcus diameter and anterior chamber diameter and corneal diameter, J Cataract Refract Surg. 36:617-624、2010、査読有

⑭ Kawamorita T, Uozato H, Handa T, Ito M, Shimizu K: Effect of pupil size on visual acuity in a laboratory model of pseudophakic monovision. J Refract Surg. 26:378-380、2010、査読有

[学会発表] (計 45 件)

① 川守田拓志 : 白内障と眼内レンズの光学特性、日本眼科医会第 63 回生涯教育講座 白内障のすべて 名古屋講座、2012 年 3 月 31 日、名古屋

② 川守田拓志 : 白内障と眼内レンズの光学特性、日本眼科医会第 63 回生涯教育講座 白

内障のすべて 神戸講座、2012年3月24日、神戸

③川守田拓志：白内障と眼内レンズの光学特性、日本眼科医会第63回生涯教育講座 白内障のすべて 福岡講座、2012年3月3日、福岡

④川守田拓志：視能訓練士に必要な角膜形状検査の基礎知識、第1回神奈川県視能訓練士の会、2012年2月25日、横浜

⑤川守田拓志：白内障と眼内レンズの光学特性、日本眼科医会第63回生涯教育講座 白内障のすべて 東京講座、2012年2月1日、東京

⑥川守田拓志、光学設計ソフトの医療応用 眼球光学系とカメラ光学系の違いを探る、CODEV特別セミナー2011、2011年11月17日、港区

⑦川守田拓志、魚里 博、宇賀茂三、清水公也：白内障が網膜結像特性に与える影響、第65回日本臨床眼科学会総会、2011年10月7-10日、千代田区

⑧小橋英長、神谷和孝、清水公也、川守田拓志、魚里 博：乱視眼における瞳孔径が眼光学特性に及ぼす影響、第65回日本臨床眼科学会総会、2011年10月7-10日、千代田区

⑨半田知也、庄司信行、川村 亮、清水紀芳、小岩弘子、澤田一哉、川守田拓志、魚里 博、石川 均、清水公也：広視野両眼開放型電子瞳孔計の開発、第65回日本臨床眼科学会総会、2011年10月7-10日、千代田区

⑩川守田拓志：教育セミナー；波動光学の基本（回折、散乱など）、第47回日本眼光学学会総会、2011年9月3-4日、千代田区

⑪川守田拓志：教育セミナー；スリットスキヤン角膜トポグラファー、第47回日本眼光学学会総会、2011年9月3-4日、千代田区

⑫中山奈々美、坂本保夫、川守田拓志、魚里博、佐々木一之：省スペース視力表固視時の他覚的屈折値と瞳孔径、第47回日本眼光学学会総会、2011年9月3-4日、千代田区

⑬小橋英長、神谷和孝、清水公也、川守田拓志、魚里 博：直・倒・斜乱視が眼光学特性に及ぼす影響、第47回日本眼光学学会総会、2011年9月3-4日／千代田区

⑭川守田拓志、魚里 博、清水公也：モノビジョン法において眼内レンズの球面収差が近見視機能に与える影響、第115回日本眼科学会総会、2011年5月12-15日、千代田区

⑮Kawamorita T, Uozato H, Iida Y, Nakayama N, Shibata Y, Shindo M, Shimizu K : 3-dimensional lens densitometry measured with Scheimpflug imaging in eyes with cataract. ARVO 2011, 2011年5月1-5日、Fort Lauderdale, USA

⑯Uozato H, Kawamorita T, Shimizu K, Ohmoto F : Modulation transfer function of

intraocular collamer lens (ICL) with a central artificial hole. ARVO 2011, 2011年5月1-5日、Fort Lauderdale, USA

⑰川守田拓志、魚里 博、神谷和孝、三宅俊之、清水公也：トーリック眼内レンズの偏心・傾斜および眼球軸が他覚屈折度に与える影響、第64回日本臨床眼科学会、2010年11月11-14日、神戸市

⑱川守田拓志：ランチョンセミナー；Scheimpflug式前眼部解析装置Pentacamの実力、第46回日本眼光学学会総会、2010年9月4-5日、横浜市

⑲川守田拓志、魚里 博、神谷和孝、三宅俊之、清水公也：トーリック眼内レンズの光学特性に影響を与える因子、第25回日本眼内レンズ屈折手術学会、2010年6月25-27日、大阪市

⑳川守田拓志、魚里 博、清水公也：非球面眼内レンズの光学特性に影響を与える因子、第114回日本眼科学会総会、2010年4月15-18日、名古屋市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川守田 拓志 (KAWAMORITA TAKUSHI)
北里大学・医療衛生学部・講師
研究者番号：80511899

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(3) 研究協力者

魚里 博 (UOZATO HIROSHI)
北里大学・医療衛生学部・教授
清水 公也 (SHIMIZU KIMIYA)
北里大学・医学部・教授
宇賀 茂三 (UGA SHIGEKAZU)
北里大学・医療衛生学部・非常勤講師
神谷 和孝 (KAMIYA KAZUTAKA)
北里大学・医学部・准教授
天野 理恵 (AMANO RIE)
北里大学・医学部・講師
飯田 嘉彦 (IIDA YOSHIHIKO)
北里大学・医学部・助教
秋山 健志 (AKIYAMA TAKESHI)
サイバネット株式会社・オプティカルソリューション部