

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462710

研究課題名(和文) 補償光学眼底撮影装置・黄斑部局所網膜電図を用いた網膜形態と視機能の関係の検討

研究課題名(英文) The analysis of retinal morphological change and visual function using adaptive optics fundus imaging device and focal macular electroretinogram

研究代表者

伊藤 逸毅 (Ito, Yasuki)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10313991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、光干渉断層計、補償光学眼底撮影装置、黄斑部局所網膜電図などのさまざまな解析装置を用いることにより、眼底の微細な所見・変化を解析した。補償光学眼底撮影装置を用いた錐体細胞密度計測法について検討した。黄斑部局所網膜電図の解析では、各波の振幅の起源が錐体細胞密度と関係していることが判明した。網膜血管の観察では、offset modeという撮影方法により、より網膜動脈血管壁を明瞭に描出する方法、増殖糖尿病網膜症の網膜新生血管血流の描出について示した。網膜剥離術後の錐体細胞密度の回復、occult macular dystrophyでの錐体細胞密度の著しい低下についても明らかとなった。

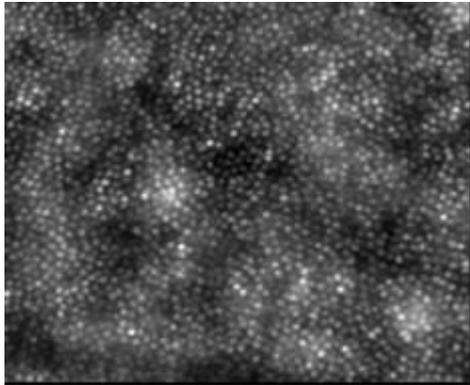
研究成果の概要(英文)：In this study, fine retinal findings were analyzed using optical coherence tomography, adaptive optics fundus imaging device (AO), and focal macular electroretinogram (FMERG). The method to measure the cone density using automatic counting software with the manual correction for the reproducible measurement was investigated. It was shown that the amplitude of the FMERG were associated with the cone density. In the vascular imaging using AO, the method to visualize retinal artery wall and neovascular vessels in the eyes with proliferative diabetic retinopathy using offset mode of AO-scanning laser ophthalmoscope were investigated. Recovery of cone cell density in eyes after retinal detachment surgery and the decrease of the cone density in eyes with occult macular dystrophy were also investigated.

研究分野：眼科学

キーワード：補償光学眼底撮影装置 光干渉断層計 黄斑部局所網膜電図 視細胞 網膜血管

1. 研究開始当初の背景

光干渉断層計 (OCT) は近年急速に開発の進む検査器機であり眼の各組織の断層像を高解像度で撮影することができる。我々は OCT を用いてさまざまな眼疾患の研究を行ってきた。しかし、それまでの研究での限界として OCT は縦方向には高い解像度をもつものの横方向の解像度はあまり高くない点が挙げられた。そのような中で、補償光学の技術が眼科に導入された。補償光学装置は収差を補正することで撮影時の解像度を改善するものであり、もともとは天文学分野で開発されたものであるのが、眼科の眼底撮影装置に組み込まれることで超高解像度眼底撮影装置が誕生したのである。その後徐々に開発が進み、ついに横方向の解像度が約 4 μm とこれまでになく極めて高い解像度の補償光学眼底撮影装置が臨床の場にも用いることができるようになり、高精度な解析が横方向でも可能となってきたのである。



補償光学眼底カメラで得られた
黄斑部錐体細胞イメージ

2. 研究の目的

そこで、本研究ではこれまであまり詳細な解析のできなかった網膜病変の横方向の解析を超高解像度補償光学眼底撮影装置を用いて行い、またそれに合わせて縦方向の解析を縦方向に高い解像度を持つ OCT を用いて行うことで、網膜の微細所見・病変を 3 次元的に解析する目的で研究が行われた。さらに黄斑部網膜の微細な機能解析検査である黄斑部局所網膜電図を併用することにより、正常所見および網膜疾患を形態・機能の両面から解析することを目的として行われた。

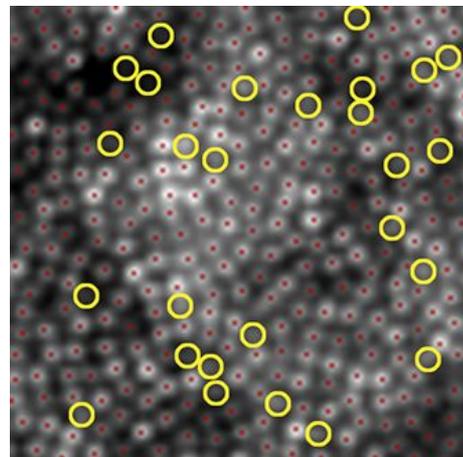
3. 研究の方法

当院に導入された超高解像度補償光学眼底撮影装置を用いて眼底撮影を行うことにより、これまでの手法では描出不可能な所見の描出を行った。さらに、併せて縦方向の解析に強い OCT の結果と併せて検討することで所見を 3 次元的な解析を行った。加えて黄斑部局所網膜電図解析も行い機能面からの解析を行うなど、多角的な検討を行

った。対象としては、正常眼に加えて、さまざまな網膜疾患で解析を行い、得られた画像から超微細所見について解析を行った。

4. 研究成果

(1) Imagine Eyes 社 (フランス) から市販されている補償光学眼底撮影装置 rtx1 には、その撮影された黄斑部錐体細胞の画像から、錐体細胞を自動で検出し密度を計測するソフトウェアが利用可能であったが、その測定性能については不明であった。そこで、正常眼で撮影された画像においてそのソフトウェアの黄斑部錐体細胞密度計測の精度について検討を行った。その結果、正常眼の錐体細胞密度は中心窩に近づくほど高くなり、中心 1.5 度以内では補償光学眼底撮影装置を用いても解像度限界から測定不能であった。そして、できるだけ中心窩に近い部位での計測のためには 2 度近辺の部位でソフトウェアによる自動計測に加えてマニュアルで補正を加えることで、in vitro での既報の数値と同様の数値が高い再現性をもって測定できることが判明した。



自動計測 + 手動補正による
視細胞密度解析画像

(赤点 = 自動計測で認識された視細胞)
(黄丸 = 手動補正で追加された視細胞)

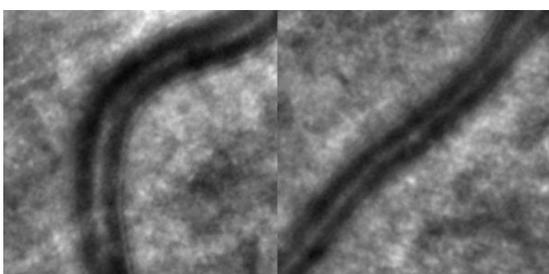
(2) 網膜電図は、網膜に光刺激を与えることで網膜から発生する電位を捉えて網膜機能を調べる検査である。黄斑部局所網膜電図はその光刺激を黄斑部のみに当てることで、黄斑部機能を選択的に調べる検査である。網膜電図では網膜視細胞に光が当たることで電位が発生する、とされているが、具体的な視細胞密度と黄斑部局所網膜電図パラメータ、たとえば、a 波 b 波 OP 波の各成分との関係は分かっていなかった。

そこで、正常眼において a 波 b 波 OP 波の各波形の振幅、潜時と補償光学眼底撮影装置で計測される黄斑部錐体細胞密度の関係について検討した。

その結果、a 波 b 波 OP 波各振幅は錐体細胞密度と有意に関係していることが示された。つまり、網膜電図成分が錐体細胞密度と密

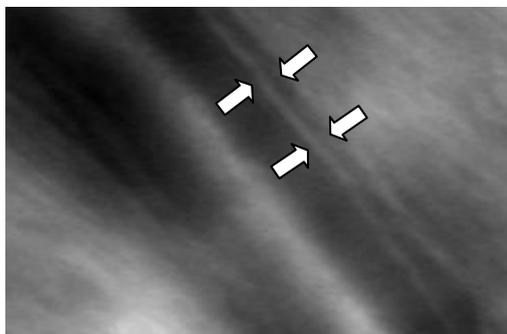
接に関係していることがはじめて示された。一方、a波b波の各潜時は黄斑部錐体細胞密度と有意な関係はないことも明らかとなり、その細胞数を単純に反映するものではないことがわかった。

(3)補償光学眼底撮影装置をもちいることで網膜血管の高解像度な観察も可能である。特に動画撮影が可能であるゆえ、網膜動脈、網膜静脈の動きがそれぞれ高精度で観察可能であった。その結果、検眼鏡では網膜静脈の拍動はよく観察されるが網膜動脈の拍動は観察されないのが通常であるが、補償光学眼底撮影装置での観察では網膜動脈の拍動もしばしば観察され、きわめて微細なレベルでは、網膜動脈も拍動していることが明らかとなった。



湾曲した網膜動脈では拍動がみられるが（左）、直線的な部分では拍動がない（右）

(4) 補償光学眼底撮影装置は、補償光学装置に組み合わされる眼底撮影装置により2種類のものがある。一つは「補償光学装置+眼底カメラ」タイプのもので(A0-カメラ)、もう一つが「補償光学装置+走査レーザー検眼鏡(SLO)」タイプのもので(A0-SLO)である。A0-SLOは光学系が複雑であり、装置に改変の余地が大きかったところに、最近になりいくつかの新規の改変が行われ新機能としてこれを使って撮影できるようになった。そのうちの一つがoffset modeである。この手法は、通常は光軸上にあるconfocal aperture(絞り)を意図的に光軸からずらすことで眼内の散乱光を抽出して眼底像を撮影する仕組みになっており、網膜動脈壁が描出される。

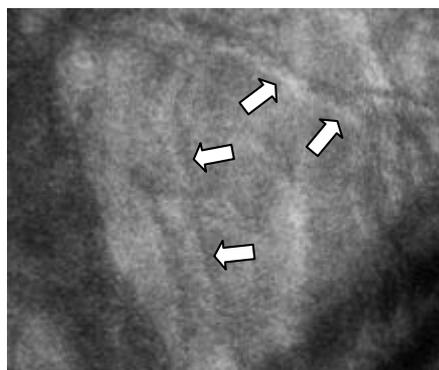


(矢印 = 網膜動脈壁)

しかし、どのセッティングが網膜動脈壁撮

影に最適かどうかは不明であったため、その手法について検討を行った。具体的には、ずらす方向と網膜動脈壁の描出の程度について検討したところ、網膜動脈の観察では、offset modeにおいてconfocal apertureを網膜動脈に垂直方向にずらすことで最も血管壁のコントラストが高くなることがわかった。

(5)前述のA0-SLOのoffset modeを使うことで網膜の散乱光が得られるが、網膜表面の微細な所見も描出されやすくなることがわかった。これにより、増殖糖尿病網膜症の新生血管を流れる血流の観察が初めて可能であることが示された。



(矢印 = 新生血管)

(6)網膜剥離では、手術を行い網膜が復位した後も視機能障害が残ることがよくみられる。しかし、一部の症例では長期経過観察にてある程度視機能が回復することもある。OCTでは視細胞内節外節境界ラインや錐体視細胞外節先端部ラインの不整、あるいは消失、といった所見で捉えられているが、視細胞自体の障害としてはどのように起きているのかは不明であった。

そこで、網膜復位後に補償光学眼底撮影装置を用いた錐体細胞の画像を解析したところ、術後6か月では大きく減少していた錐体細胞密度が術後12か月にはある程度回復しており、しかし、傍眼の錐体細胞密度にまでは回復しないことが判明した。この結果から、網膜剥離眼の視機能低下および術後の視機能回復は、それぞれ、錐体細胞の障害および回復によって起きることが示唆された。

(7)occult macular dystrophyではOCTでの検査で黄斑部の視細胞層の菲薄化などの外層障害がみられることが特徴の一つであるが、錐体細胞障害はこれまで直接的には明らかではなかった。そこで、本疾患について補償光学眼底画像を解析した結果、錐体細胞密度が正常と比べてかなり低下しており、occult macular dystrophyでは黄斑部の錐体細胞障害が起きていることが示された。

(8)中心性漿液性脈絡網膜症は、脈絡膜の透

過性亢進が原因となって発症する、ということが言われており、現在はその亢進を抑制するための半量光線力学療法がその治療として行われている。この治療の際には正常組織を含めて透過性亢進部位に広く光線を照射する。しかし、治療直後は網膜浮腫が起きるため正常網膜へのダメージも考えられていた。そこで、正常部位の網膜の視細胞密度の評価を半量光線力学療法前後で行った。その結果、治療前後で視細胞密度の有意な変化は認められなかった。すなわち、半量光線力学療法は正常部位の網膜の視細胞にはおおむね影響がないことが示唆された。

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 5 件)

Kominami A, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, Piao CH, Ra E, Yasuda S, Asami T, Terasaki H. Restoration of Cone Interdigitation Zone Associated With Improvement of Focal Macular ERG After Fovea-Off Rhegmatogenous Retinal Reattachment. Invest Ophthalmol Vis Sci, 査読有, 57, 2016, 1604-1611

DOI: 10.1167/iovs.15-19030.

Nakanishi A, Ueno S, Kawano K, Ito Y, Kominami T, Yasuda S, Kondo M, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. Pathological changes of cone photoreceptors in eyes with occult macular dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 査読有, 56, 2015, 7243-9

DOI:10.1167/iovs.15-16742

Ueno S, Kawano K, Ito Y, Ra E, Nakanishi A, Nagaya M, Terasaki H. Near-infrared reflectance imaging in eyes with acute zonal occult outer retinopathy. Retina, 査読有, 35, 2015, 1521-30

DOI: 10.1097/IAE.0000000000000502

伊藤 逸毅.【これからの眼底血管評価法】AO-SLO, 臨床眼科, 査読無, 69, 2015, 1780-1784

伊藤 逸毅. 補償光学を用いた眼底評価, 臨床眼科. 査読無, 67, 2013, 1803-1809

[学会発表](計 10 件)

Ra E, Ito Y, Kawano K, Haga F, Terasaki H, Recovery of macular cone density after surgery for rhegmatogenous retinal detachment: a 1-year study, The 9th Congress of Asia Pacific Vitreo-retina Society, 2015 年 8 月 1 日, Sydney, Australia

Ito Y, Adaptive Optics Retinal Vascular Imaging, The 9th Congress of

Asia Pacific Vitreo-retina Society, 2015 年 8 月 1 日, Sydney, Australia

Yasuki Ito, Adaptive optics fundus camera, Asia-ARVO, 2015 年 2 月 19 日, Pacifico Yokohama, Yokohama, Kanagawa

伊藤 逸毅, AO-SLO を用いた網膜微細構造の評価第, 119 回日本眼科学会総会, 2015 年 4 月 16 日, 札幌芸文館, 北海道札幌市

芳賀 史憲, 伊藤 逸毅, 川野 健一, 羅

英明, 山崎 裕司, 吉原 佑器, 寺崎浩子, 補償光学走査レーザー検眼鏡 Offset Aperture Mode を用いた網膜動脈壁の撮影, 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, 2014 年 11 月 29 日, 大阪国際会議場, 大阪府北区

伊藤 逸毅, 川野 健一, 上野 真治, 小南 太郎, 朴 昌華, 寺崎 浩子, AO と局所 ERG, 第 62 回日本臨床視覚電気生理学学会, 2014 年 10 月 4 日, 両国 KFC ホール, 東京都墨田区

Kawano K, Ito Y, Ra E, Terasaki H, Validity of the novel software for the cone counting of the adaptive optics fundus camera (rtx1TM), ARVO, 2014 年 5 月 7 日, Orlando, Florida, USA

Kawano K, Ito Y, Ra E, Uetani R, Terasaki H, Evaluation of the Effect on the Normal Retina of Photodynamic Therapy with Half Dose Verteporfin for Chronic Central Serous Chorioretinopathy Using Adaptive Optics Retinal Camera, World Ophthalmology Congress & 29th Asia Pacific Academy of Ophthalmology, 2014 年 4 月 2 - 6 日, Tokyo International Forum & Imperial Hotel, 東京都千代田区

伊藤 逸毅, Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscope (AO-SLO)-補償光学走査レーザー検眼鏡, 第 52 回日本網膜硝子体学会総会 (JRVS) 8thAPVRS 合同学会, 2013 年 12 月 8 日, 名古屋国際会議場, 愛知県名古屋市

川野 健一, 伊藤 逸毅, 羅 英明, 寺崎浩子, 補償光学眼底カメラ画像における正常者の視細胞密度自動計測, 第 67 回日本臨床眼科学会, 2013 年 10 月 31 日, 東京国際フォーラム, 東京都千代田区

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 逸毅 (ITO, Yasuki)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 10313991

(2)研究分担者

寺崎 浩子 (Terasaki, Hiroko)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 40207478