

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462703

研究課題名(和文)同名半盲における網膜神経節細胞萎縮の光干渉断層計による解析

研究課題名(英文) Analysis of atrophy of retinal ganglion cells in homonymous hemianopia using optical coherence tomography

研究代表者

三木 淳司 (MIKI, ATSUSHI)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：90447607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの後頭葉障害では、網膜神経節細胞まで障害の影響が及ぶことはないと言われてきた。しかし、後頭葉障害後の患者群において、視野欠損に対応する網膜内層(特に中心網膜)に有意な菲薄化が発症後数年以内にみられ、これらの菲薄化は経過期間と有意に相関した。この網膜の菲薄化には、経シナプス逆行性変性の関与が考えられるが、脳障害の前部視路への直接の影響の可能性もある。また、同じ患者群では、半盲側の局所刺激に対する対光反射が減弱し、脳病変と対側眼の対光反射が同側眼に比べて低下していた。今後、これらの所見のメカニズムの解明のために、脳病変の位置を標準脳上で同定し、責任病変と網膜厚・対光反射の関係を調べる予定である。

研究成果の概要(英文)：It has been believed that the damage does not occur in the retina ganglion cells (RGCs) in patients with homonymous hemianopia due to occipital lesions. However, we found that significant thinning was seen in the inner retinal layer corresponding to the affected hemifield within a few years after occipital infarction. The thinning is significantly correlated with time elapsed and is estimated to be progressive over several years. Interestingly, the thinning is remarkable in the central retina. Although the retinal thinning could be attributed to transsynaptic retrograde degeneration of RGC, the direct effect from the brain lesion on the anterior visual pathway could not be excluded. Pupillary hemihypokinesia is another phenomenon in occipital hemianopia that cannot be explained by the classical theory of pupillary light reflex (PLR). Therefore, for elucidation of these mechanisms, we plan to investigate the relationship between the location of the lesions and retinal thinning or PLR.

研究分野：神経眼科学、弱視・斜視、小児眼科学

キーワード：同名半盲 網膜神経節細胞 光干渉断層計 視神経萎縮 経シナプス変性 後頭葉 脳梗塞 網膜神経線維層

1. 研究開始当初の背景

1) 後部視路病変による網膜への影響

外側膝状体よりも後方のヒトの視路病変では、先天性やきわめて長期間経過した病変以外では網膜神経節細胞障害 = 視神経萎縮をきたさないと考えられてきた。サルの後頭葉障害実験後には脳障害部位に投射する網膜神経節細胞が障害されることが示されていたが、サルとヒトの間には生物種の差による乖離があるものとして理解されてきた。しかし、近年の光干渉断層計 (OCT) の高速化・高分解能化に伴う精度の向上により、黄斑部の網膜神経節細胞複合体 (GCC) 厚などの網膜の層別の厚さの定量評価が可能となり、外側膝状体後方病変による同名半盲症例の中で、半盲性視野欠損に対応する黄斑部GCCの菲薄化や視神経乳頭周囲の網膜神経線維層 (RNFL) の半盲に合致する菲薄化が認められる症例が存在することが明らかになった。この網膜の変化は視神経疾患に認められるOCT所見に比べると軽度であるが、障害のpatternは同様であり、半盲性視神経萎縮と言える。サルの障害実験でも網膜神経節細胞の経シナプス変性の進行は遅く、ヒトでも変性の完了には相当な時間を要すると想定されるが、未だにその自然経過は明らかになっていない。

2) 後部視路病変の瞳孔検査 (対光反射) への影響

医学の教科書に対光反射は眼球と中脳の間モデルで説明されている。このモデルに基づけば、視路障害において対光反射異常が生じるのは視索病変までの前部視路障害に限定され、外側膝状体以降の後部視路病変は対光反射に影響しないはずである。しかし、後頭葉病変での半盲性視野欠損部位の刺激に対する対光反射異常の症例報告が存在し、その瞳孔異常に至るメカニズムは明らかになっていない。

2. 研究の目的

1) まず、外側膝状体よりも後方の視路病変に伴う同名半盲症例の黄斑部・視神経乳頭周囲の横断的なOCTデータ取得・解析を行い、視路病変による網膜内層の菲薄化が経時的に進行するかどうかを推定する。さらに、個々の症例について、経時的な縦断的なデータ解析を行い、その推測が正しいかどうかを検証し、さらにサルの後頭葉障害実験結果との類似性についても検討する。また、長期的にも網膜内層に変化をきたさない症例が存在するかどうかについても調べる。

2) 同じ症例群に対して瞳孔検査を行い、

OCT所見と比較する。3) さらにOCT・瞳孔所見を脳画像所見と対比して検討する。

3. 研究の方法

外側膝状体よりも後方に脳障害を持つ同名半盲患者と対照群の正常被験者を対象に、Spectral-domain OCT (SD-OCT) による視神経乳頭周囲と黄斑部の網膜内層厚および電子瞳孔計 (局所刺激・全視野刺激) による対光反射の計測を行った。黄斑部網膜厚に関しては、半盲側と健側の黄斑部網膜内層厚 (GCC厚または網膜神経節細胞層 (GCL) + 内網状層 (IPL) の厚さ) を対照群と比較した。対光反射は、半盲側と健側の局所刺激に対する縮瞳率および左右眼 (脳障害の同側眼と対側眼に分類) の対光反射の振幅と潜時の差の比率をスコア化した値を取得した。さらに、視野・網膜を分割し、それぞれ領域の測定値と後頭葉・視放線病変の発症後の経過期間の関係について近似曲線を用い検討した。また、受信者動作特性曲線下面積 (AUC) を求め、それぞれのparameterの診断的有用性も比較した。

4. 研究成果

1) OCT

主に用いたSD-OCTはRTVue-100® (Optovue社) であった。このOCTは深さ方向の空間分解能が5 μ mであり、内網状層と内顆粒層の分離が可能であり、黄斑部内層網膜のGCC厚を解析できる。RTVue-100を用いて、後天性同名半盲患者25人 (脳梗塞18人、脳出血7人) の検査を行った。年齢・性別・屈折異常をマッチした正常対照群33人33眼の測定も同時に行った。その結果、GCC厚は患者群で対照群に比べて有意に薄いことが示された ($p < 0.0001$)。視神経乳頭周囲RNFL厚 (cpRNFL) は脳障害側と同側眼の鼻側以外のすべての領域において、患者群が対照群と比べて薄かった。7人の外側膝状体よりも後方の視路病変の同名半盲患者において、年齢・性別・屈折をマッチさせた対照群に比べ、初診時の脳障害と同側眼を除き、すべての比較でcpRNFL厚の有意な菲薄化がみられたが、その変化は初診時から2年後の検査において、初診時よりも顕著であった。また、数か所の領域におけるcpRNFL厚とHumphrey視野のparametersの間には初診時には有意な相関はなかったが、2年後においては有意な相関を認めた。AUCの比較でGCC厚 (および関連パラメーターのGLVとFLV) はcpRNFL厚よりもAUCが高く、診断により有用であることがわかった。しかし、障害側または健側の平均GCC厚は必ずしも脳病変に伴う局所

的な網膜内層の変化を検出するのに最適なparameterとは限らないと考えられるため、GCC厚significance mapの異常 ($P < 5\%$ 以下あるいは 1% 以下) 領域面積およびGCC厚 deviation mapの異常 (正常眼データベースの -20% 以上の菲薄化) 領域面積を垂直および水平経線で分割するGCC解析ソフト(スーパーワン社との共同開発)を用い算出し、横断的・縦断的に経過期間との関係について検討している。発症後2年程度で明らかな菲薄化が出現している。また、明白な網膜内層の菲薄化がみられる症例の眼底写真をretrospectivelyに検証しても視神経萎縮の検出は難しく、ヒトの後頭葉障害における視神経萎縮が検出されてこなかった原因は検査感度の差異に起因することが示唆された。

次に、3D OCT-2000® (トプコン社)を用い、発症後3か月~17年経過した同名半盲患者7名(59.1±11.7歳、37~72歳)の黄斑部RNFL(mRNFL)、GCL+IPL、mRNFL+GCL+IPLの3つの各層厚を測定し、耳側と鼻側に分けて検討した。その結果、後頭葉病変と同側眼において、異常領域の出現頻度はmRNFL(半盲側/健側=44.6%/26.0%)、GCL+IPL(26.3%/1.1%)、mRNFL+GCL+IPL(20.9%/2.6%)であり、各層厚の半盲側で異常出現頻度は有意に多かった($p < 0.05$)。後頭葉病変と対側眼においては、mRNFL(19.4%/14.6%)、GCL+IPL(38.3%/2.9%)、mRNFL+GCL+IPL(21.7%/2.6%)であり、異常出現頻度が有意に半盲側で多かったのはmRNFL+GCL+IPL厚であった($p < 0.05$)。後頭葉病変と対側眼においては、mRNFLに関しては健側にも異常がみられた。

また、Cirrus HD-OCT® (Carl Zeiss Meditec社)を用いて、同名半盲患者7人のGCL+IPL厚とcpRNFL厚を計測し、後頭葉病変発症後の経過期間との関係を検討した。半盲側GCL+IPL厚(μm)は、健側に比べ有意に菲薄化していた(半盲側/健側=64.6/82.0、 $p=0.018$)。半盲側/健側比は0.78であった。後頭葉病変発症後の経過期間と半盲側GCL+IPL厚、半盲側/健側比は有意に関連していた($R^2 = 0.574$ 、 0.594 /いずれも $p < 0.05$ 、図1・図2)。セクター別のcpRNFL厚の比較の結果、同側眼は対側眼に比べ上耳側および下耳側において有意な菲薄化を示した($p < 0.05$)。同名半盲患者の半盲側GCL+IPL厚は健側に比べ菲薄化がみられ、その変化は進行性であることが示唆された。

網膜内層の菲薄化は定性的に中心網膜で顕著であったが、現在、比較的広角撮影が

可能なSwept-source OCTである、DRI OCT-1 Atlantis® (トプコン社)を用いて中心網膜と周辺網膜の障害の程度の定量的な比較検討を行った。対象は19人の外側膝状体よりも後方の視路病変による同名半盲患者(平均60.5歳)と56人の年齢をマッチさせた対照群(平均56.2歳)である。SD-OCTでの検討と同様に黄斑部内層厚(GCL+IPL厚およびGCC厚)は半盲側で健側よりも有意に減少していたが(すべて $p < 0.05$)、GCL+IPLおよびGCC厚の半盲側/健側比は0.90であり、網膜全層厚の半盲側/健側比の0.98と比べ有意に減少していたことから、これらの変化は網膜内層に限定した変化であることが確認された。網膜内層厚の減少は中心領域($p=0.0002$)で周辺領域($p=0.0010$ 、 0.0141)に比べて顕著であった。この領域の違いによる網膜菲薄化の差異の検討を行った。AUCは中心 $2 \times 3\text{mm}$ 領域の黄斑部網膜内層厚が中心 $6 \times 9\text{mm}$ 領域よりも有意に大きかった(GCL+IPL厚: $p=0.01$ 、GCC厚: $p=0.02$)。すなわち、黄斑部の中心領域に網膜内層菲薄化が強いことが明らかになった。これはサルの後頭葉障害実験後に見られる、外側膝状体の小細胞層に投射する中心部の網膜神経節細胞の変性が周辺部の細胞よりも強い所見と一致することから、サルでの存在が確からしいと考えられている網膜神経節細胞の経シナプス変性がヒトでも存在することを示唆する所見である。

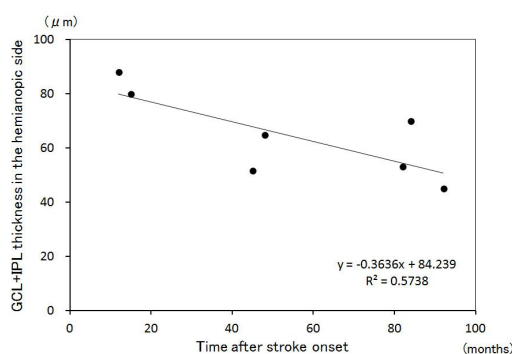


図1. 横断的SD-OCTデータ解析から推定される黄斑部網膜内層の経時変化。横軸は脳病変の発症からの時間(月)、縦軸は半盲側の平均GCL+IPL厚。異なるOCTを用いた異なる患者群の横断的データ解析からも同様の直線回帰が得られた。この経時変化はサルの後頭葉除去実験後に見られる網膜神経節細胞の減少の経時変化と類似していることから、サルの実験で推測されている網膜神経節細胞の経シナプス変性と類似のメカニズムがヒトでも働いている可能性を示唆するものである。

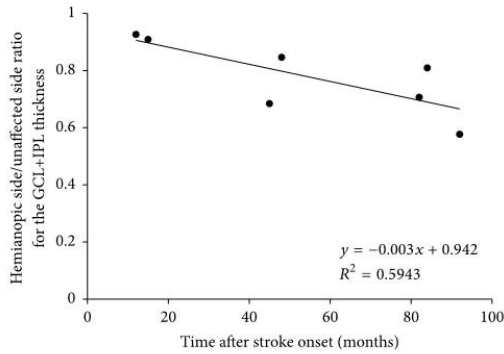


図2．横断的SD-OCTデータ解析から推定される黄斑部網膜内層の経時的変化。横軸は脳病変の発症からの時間（月）、縦軸は平均GCL+IPL厚の健側に対する半盲側の比。当初は1.0に近い比（菲薄化があってもわずか）が経時的に減少していく様子がわかる。

2) 対光反射

対光反射の検討は研究協力者の前田らが開発した瞳孔視野計（Maeda F, et al. IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering 2007）を用いて、10人の後頭葉障害に伴う同名半盲をきたしている患者（ 61.6 ± 12.8 歳、37～80歳）において行った。視覚刺激部位は半盲性瞳孔強直の検出効率を考慮して2か所を選択した。また、耳側視野刺激による縮瞳率は鼻側視野刺激に比べて有意に大きいため、耳側視野刺激と鼻側視野刺激は別々に比較した。その結果、半盲側の刺激時の対光反射は健側の刺激時に比べて有意に減弱していた（図3、半盲性瞳孔強直）。OCT所見ではこの患者群においても、耳側網膜同士、鼻側網膜同士の比較において、患側は健側に比べて有意に菲薄していたが（ $p < 0.01$ ）、OCTと瞳孔の所見の間には有意な相関がなかった（図4）。つまり、OCT所見と対光反射減弱の関連性は必ずしも強くないと考えられ、網膜神経節細胞の逆行性変性の半盲性瞳孔強直への影響は限定的だと考えている。

さらに、新しい瞳孔計であるRAPDx®（コーナン・メディカル社）を用いて同名半盲患者群を評価する予定であったため、第一段階として、網膜神経節細胞の機能異常が明らかに存在する片眼性視神経疾患において、対光反射と視機能（視力や限界フリッカ値など）との比較検証を行った。RAPDx®では、対光反射の振幅は”RAPD amplitude score”、潜時は”RAPD latency score”を波形から自動算出するが、これらについて片眼性視神経疾患15人と対照群35人について評価した。障害側が右眼と左眼の症例があるので、グループデータ解析にはscoreの絶対値を用いた。その結果、”RAPD amplitude score”の方が”RAPD latency score”よりも異常検出力が高いことがわかった（図5

）。また、視力改善後にもRAPDx®の異常が残存していることがわかり、RAPDx®を用いた瞳孔検査の感度の鋭敏性が示された。

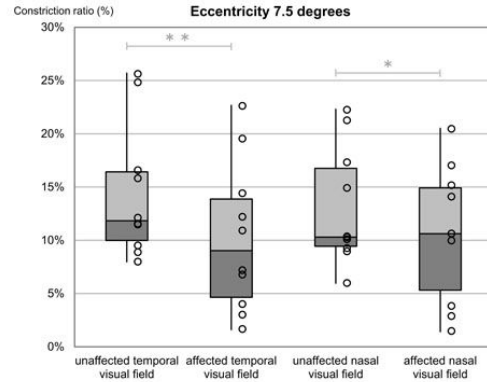


図3．後頭葉病変患者の半盲側・健側の局所刺激による対光反射の縮瞳率の比較。半盲側（”affected visual field”）刺激時の縮瞳率は有意に低下している（後頭葉病変に見られる半盲性瞳孔強直）。

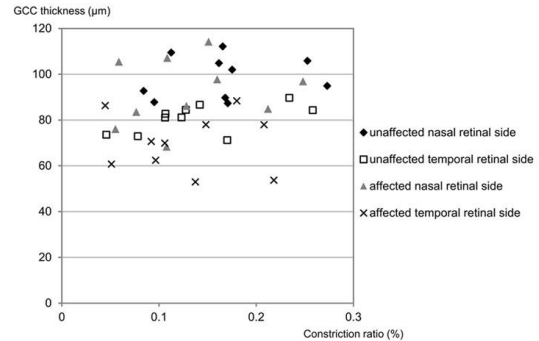


図4．後頭葉病変患者の半盲側・健側の局所刺激による対光反射の縮瞳率（横軸）とOCTによる網膜内層厚（GCC厚、縦軸）の比較。両者の間に有意な相関はない。

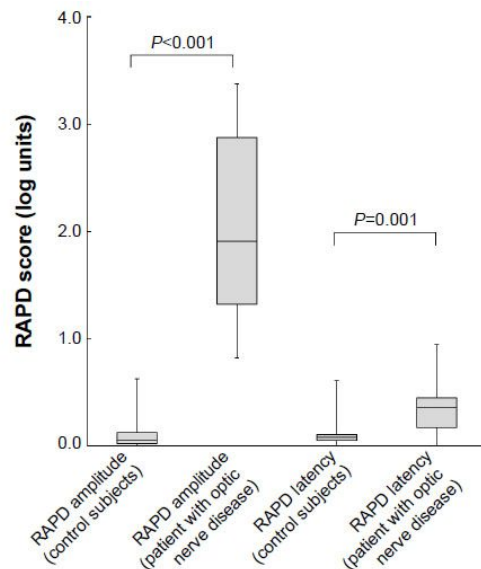


図5．片眼性視神経疾患群と正常対照群における対光反射の左右差。対光反射の振幅

と潜時の左右差のparametersである "RAPD amplitude score" と "RAPD latency score" を比較すると、振幅 (amplitude) の方が受信者動作特性曲線においても異常検出力は高い。

さらに、この結果を踏まえて、15人の後頭葉障害に伴う同名半盲患者 (65.1 ± 11.1 歳、38 ~ 79歳) についてもRAPD^x®の測定を行った。グループデータ解析を行うために右同名半盲患者 (左脳障害) の患者のデータは符号を反転させて、左同名半盲 (右脳障害) に変換してから解析を行った。視索障害の対光反射異常と類似した対光反射の減弱が脳の障害側と対側眼にみられ (図6) この対光反射の変化は発症後の期間との有意な相関がみられた (図7)。

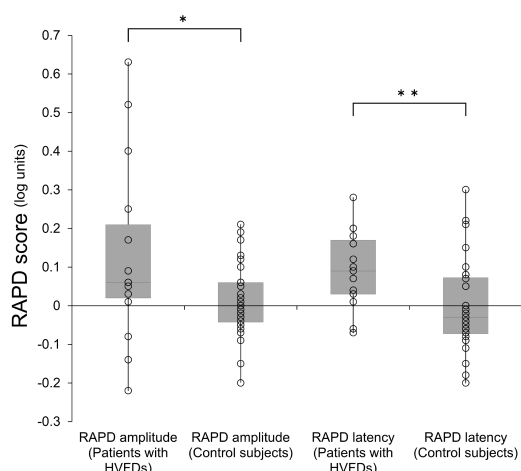


図6．同名半盲患者群と正常対照群における対光反射の左右差。脳責任病巣と対側眼に、軽度であるが、有意な対光反射の減弱を認める。これは視索障害にみられる対光反射異常に類似の現象と考えられるが、従来の眼球～中脳の対光反射経路では説明のつかない結果である。

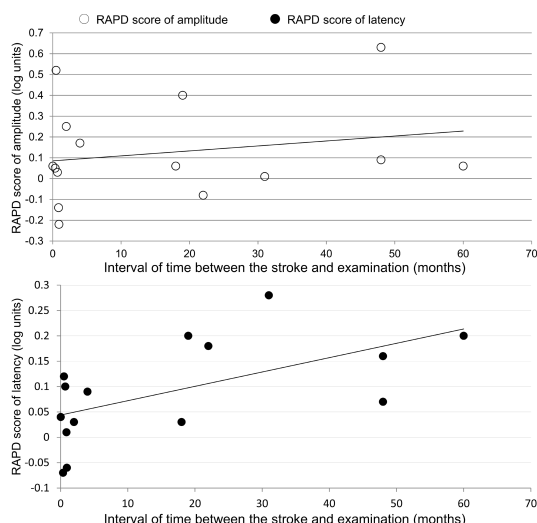


図7．同名半盲患者の対光反射の振幅 (上) および潜時 (下) の左右差と経過期間との関係。同名半盲患者の対光反射異常は発症後、次第に増大していることがわかる。

3) 脳画像解析

上に述べたヒト後頭葉障害患者の網膜内層の菲薄化には、サルの後頭葉障害実験の結果との類似性がいくつか見られるため、経シナプス逆行性変性の関与が考えられるが、脳障害による前部視路への直接の影響の可能性もある。この評価のためには脳画像解析が必要である。当初、この影響の可能性の有無の検討のために考案していた、MRA画像から障害されている血管を同定する方法は、MRA画像における小血管の検出感度と偽陰性の問題から、困難であることが判明した。また、以前に計画したMRI画像から直接病巣サイズを計測する方法は、個人の脳のサイズのばらつきの影響を受けることが問題であった。このような点を考慮した上で、本研究の継続課題である科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) 「同名半盲における網膜神経節細胞萎縮と脳病変部位の解析」 (研究代表者: 三木淳司、課題番号: 17K11497、平成29年度～平成32年度) において、標準脳を用いた脳画像解析を行い、脳責任病巣と網膜の菲薄化・対光反射異常の関係を調べる方針とした。前者に関する現時点での我々の仮説は、OCTでの網膜内層の変化が早期から強い群では脳障害部位が外側膝状体近傍まで及んでいるのではないかとするものである。

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 33 件)

1) 山下力、三木淳司．大脳皮質障害による視野異常と網膜の変化．*神経眼科*、査読無 (依頼原稿、総説) 33(4)、351-363、2016

2) 三木淳司、後藤克聡．後部視路疾患の構造と機能．*あたらしい眼科*、査読無 (依頼原稿、総説) 33(9):1356-1361、2016

3) Yamashita T, Miki A, Goto K, Araki S, Takizawa G, Ieki Y, Kiryu J, Iguchi Y, Kimura K, Yagita Y, Tabuchi A. Retinal ganglion cell atrophy in homonymous hemianopia due to acquired occipital lesions observed using Cirrus high-definition OCT. *Journal of*

Ophthalmology, 査読有, vol. 2016, Article ID 2394957, 9 pages, 2016. doi:10.1155/2016/2394957

4) Goto K, Miki A, Yamashita T, Araki S, Takizawa G, Nakagawa M, Ieki Y, Kiryu J. Sectoral analysis of the retinal nerve fiber layer thinning and its association with visual field loss in homonymous hemianopia caused by post-geniculate lesions using spectral-domain optical coherence tomography. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 査読有, 2016 Apr;254(4):745-56. doi: 10.1007/s00417-015-3181-1.

5) Takizawa G, Miki A, Maeda F, Goto K, Araki S, Ieki Y, Kiryu J, Yaeoda K. Association between a relative afferent pupillary defect using pupillography and inner retinal atrophy in optic nerve disease. Clinical Ophthalmology, 査読有, 2015 Oct 9;9:1895-903. doi: 10.2147/OPHTH.S91278.

〔学会発表〕(計 50 件)

三木淳司 .「同名半盲をきたす視路病変における網膜と対光反射の変化」第34回香川県視能訓練士研究会(2017年3月26日、香川県木田郡(香川大学医学部))

三木淳司 .「脳血管障害の網膜への影響」第32回大阪市眼科研究会(2016年7月9日、大阪市)

三木淳司 .「視路疾患とOCT」第120回日本眼科学会総会(2016年4月10日、仙台市)

三木淳司 .「後部視路疾患の構造と機能」第4回日本視野学会学術集会(2015年5月31日、金沢市)

三木淳司 .「同名半盲における視神経萎縮と対光反射異常」第14回広島神経眼科セミナー(2015年2月21日、広島市)

三木淳司 .「同名半盲における半盲性視神経萎縮と半盲性瞳孔強直」第23回九州神経眼科セミナー(2014年8月2日、熊本県玉名市)

三木淳司 .「半盲性視神経萎縮と半盲性瞳孔強直」第27回近畿神経眼科セミナー(2014年7月20日、大阪市)

〔図書〕(計 7 件)

三木淳司 . 医学書院、今日の眼疾患治療指針第3版、2016、4ページ

後藤克聡、三木淳司 . 文光堂、眼科検査

ガイド第2版、2016、7ページ

三木淳司、後藤克聡 . 医学書院、眼科臨床エキスパート 知っておきたい神経眼科診療、2016、3ページ

後藤克聡、三木淳司 . 医学書院、眼科臨床エキスパート 知っておきたい神経眼科診療、2016、11ページ

三木淳司 . 南江堂、眼科疾患最新の治療2016-2018、2016、1ページ

荒木俊介、三木淳司 . メジカルビュー社、神経眼科診断クローズアップ、2014、10ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kawasaki-m.ac.jp/ophthalmology/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

三木 淳司 (MIKI, Atsushi)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：90447607

(2)研究分担者

山下 力 (YAMASHITA, Tsutomu)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・講師

研究者番号：00515877

(3)連携研究者

石井 鏡二 (ISHII, Ryoji)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：40111710

丹沢 慶一 (TANZAWA, Keiichi)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・助教

研究者番号：30717096

(4)研究協力者

荒木 俊介 (ARAKI, Syunsuke)

後藤 克聡 (GOTO, Katsutoshi)

瀧澤 剛 (TAKIZAWA, Go)

前田 史篤 (MAEDA, Fumiatsu)

Chia-Shang J. Liu

八百枝 潔 (YAOEDA, Kiyoshi)