

平成 23 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791697

研究課題名 (和文) 弱視症例の網膜断層像形態と微小視野および多局所網膜電図による局所機能の比較研究

研究課題名 (英文) Comparative study of retinal structure and focal function in patients with amblyopia using optical coherence tomography, microperimeter and multifocal electroretinogram

研究代表者

森 隆史 (MORI TAKAFUMI)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：10381386

研究成果の概要 (和文)：弱視眼は健常眼に比較して中心部の網膜感度が低く、固視微動が大きかった。また、弱視眼の機能は治療により視力良好になっても健常眼より劣っていた。不同視弱視では弱視眼の方が網膜の中心厚が薄く、網膜体積当たりの網膜電位が小さい傾向があることから、弱視眼では健常眼より視細胞の密度が小さい可能性が示唆された。そして、網膜電位と網膜感度に正の相関を認めたことから、視細胞の密度またはその活動性が、視機能に影響していると考えられた。

研究成果の概要 (英文)：The amblyopic eyes had lower sensitivity in central visual field and larger fixational movements compared to the normal eyes. Also functions of the amblyopic eyes were inferior to those of the normal eyes, even if the amblyopic eyes got good visual acuity by treatment. In patients with anisometric amblyopia, central retina were thinner and amplitudes of focal electroretinogram were lower in the amblyopic eye compared to the normal eyes. It suggests that density of photoreceptor cells is lower in the amblyopic eye. There was a positively correlation between amplitudes of focal electroretinogram and sensitivity of microperimeter, I consider that density or activity of photoreceptor cells affect visual function in patients with amblyopia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

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： 弱視，網膜断層像，微小視野，局所網膜電図

1. 研究開始当初の背景

弱視は視覚発達期の視性刺激遮断、斜視、不同視など両眼間の視性刺激の質の格差、あるいは屈折異常弱視のように網膜像の不鮮明化によって生じる。動物弱視モデルの実験では片眼遮蔽により弱視眼から入力を受ける外側室状体と第1次視覚中枢眼優位性コラムが萎縮すること形態学的および電気生理学的に証明されている。一方で、器質的眼疾患を伴った部分弱視をのぞいては、弱視の網膜は正常であるとされている。

光干渉網膜断層計でとらえられた弱視症例の黄斑部網膜の形態的特徴は単眼視機能と相関するだけでなく、生後の発達時期に受けた屈折矯正や健眼遮蔽などの治療介入をも反映している可能性がある。

光干渉網膜断層計は近年目覚ましい発達を遂げており、解像度の向上した最新の光干渉網膜断層計をもちいて再評価すること、さらに、観察可能になった網膜内部構造を評価することに意義がある。

弱視の症候は視力低下（空間周波数特性およびコントラスト感度の低下）のみでなく、Crowding（読みわけ困難）や固視不安定性や眼振などがあり、知覚入力系の神経連携のみでなく視覚中枢での修飾的神経連携や眼球運動への出力系にも影響があると考えられる。

2. 研究の目的

正常であるとされる弱視眼の網膜に着目し、視力と固視、光干渉網膜断層計と走査型レーザー検眼鏡による画像検査、微小視野計および多局所網膜電図を比較検討し、網膜機能と形態変化について横断的に評価し、網膜の異常所見の有無、網膜局所反応と機能との相関を研究する。

弱視動物モデルの第一次視覚中枢では、弱視眼への視覚刺激に対する活動電位スパイクが減少するとともに、コントラスト感度と空間周波数閾値が低下する。これは弱視眼に支配された眼優位性コラムへの機能的神経連携の損失とともに、周波数チャンネルの減少があるものと考えられている。そのため第一次視覚中枢より高次の両眼から情報を受け取るニューロンの両眼視差刺激に対する反応も障害される。

弱視の網膜は正常とされているが、視覚情報処理系において、網膜内ですでに2回以上の神経連携による信号修飾があり、特に視力

を反映する高い空間周波数特性を持つ黄斑部網膜は発達期の光学的視覚刺激の両眼間格差を反映して変化しているかもしれない。

新しい眼科診断技術により弱視眼の網膜変化が証明できれば新知見となる。また、弱視眼の評価を形態、局所機能および電気生理学的検査で横断的に評価することは、弱視診断およびその治療に新知見を得られると思われる。

結果の予想として弱視が網膜の器質的異常を伴わない機能異常によるものとするれば黄斑部の形態に左右差はない。生後の神経発達障害に起因するものとするれば網膜厚は視機能に相関して厚い。後眼部形成不全によるものと仮定すれば弱視眼のみならず両眼視力良好な不同視群にも何らかの形態的左右差が残存していると予想する。また、視力、マイクロペリメトリーおよび立体視と形態の相関が認められれば、研究対象例の経過に後向き検討を加えることで弱視治療の再評価ができるものとする。固視不安定性と視機能、局所網膜電位低下に何らかの関係があるならば、弱視治療介入による視力上昇には神経連携の構築のみならず安定固視の獲得が関与している可能性がある。

3. 研究の方法

当科を受診した弱視症例と、比較対照群となる屈折異常以外の眼疾患を持たない健常者のうち、研究目的の検査に承諾が得られたものを対象とする。なお、視力良好となった弱視既往例も弱視群として研究対象とするが、通常と異なる眼球形状発達が見込まれる先天白内障等の眼内手術例は除外する。対象年齢は検査に応じられると判断されるおおよそ中学生以上とする。

検査は次の手順を進める

①Nidek社製 Auto Ref/Keratometer ARK-700Aで屈折値と角膜曲率計測を測定する

②字ひとつ視力および字づまり視力を測定する。

③プリズムカバーテストで眼位を測定する。

④チトマスステレオテストで両眼視機能を検査する。

⑤ミドリリンPを両眼に点眼し散瞳する。

⑥Nidek社製 Micro Perimeter MP-1を用いて固視点の局在と固視点動揺を測定する。

この検査で中心外固視を示すものは網膜対応異常であり研究対象から除外する。

⑦Nidek社製 Micro Perimeter MP-1 黄斑部機

能評価の静的視野検査を施行する。

⑧Carl Zeiss Meditec 社製光干渉網膜断層計 シラス HD-OCT を用いて黄斑部および視神経乳頭周囲の網膜断層像を撮像する。

⑨Nidek 社製共焦点走査型ダイオードレーザー検眼鏡 F10 単波長レーザーにより赤色、緑色、青色で眼底撮影する。

⑩Mayo 社製網膜機能解析装置 VERIS Junior で黄斑部多局所網膜電位を記録する。

⑪Tomey 社製 Ultrasonic A/B Scanner and Biometer UD-6000 を用いて眼球形態の把握および眼軸長測定を行う。

弱視症例の網膜形態を光干渉網膜断層計で観察し、黄斑部の形態的左右差、とくに中心窩厚と黄斑部の網膜厚および黄斑部の網膜容積を測定するとともに、各々の水平断面と垂直断面の神経網膜を観察し内部構造を観察する。視神経乳頭周囲神経線維層に注目しその厚みを観察する。

各々の健常眼、弱視眼について光干渉網膜断層計から得られた網膜断層画像および共焦点走査型ダイオードレーザー検眼鏡で撮影された眼底の平面画像を評価する。黄斑部断層画像から得られた網膜厚と微小視野検査の局所網膜感度および多局所網膜電図の局所電位と比較する。多局所網膜電図の反応異常があれば、固視検査結果との相関を検討する。また、眼球形状の把握のため、角膜曲率および眼軸長の測定を行い、軸性遠視にともなった短眼軸および屈折異常の程度と網膜厚との相関について検討する。実際の視機能との相関を検討するため視力、両眼視機能と画像、局所網膜感度および網膜電位との関係を比較検討する。

弱視症例の光干渉網膜断層計、走査型レーザー検眼鏡、微小視野計、多局所網膜電位および視力、立体視機能の比較により、網膜形態、網膜局所機能と電気反応の各々の相関と実際の視機能との関係を検討する。また、治療介入の既往のある症例については治療方法、時期と治療に対する反応性および視力経過、屈折値の変化などについて検討を加える。

4. 研究成果

(1)弱視のスクリーニングとして行われる3歳児健診の全受診児(10,454人)の屈折値、および要精査児(104例)の視力と自然瞳孔および調節麻痺下の屈折値との相関を検討し、スクリーニングにおける自然瞳孔屈折検査は視力不良例の屈折異常の検出に有用であることを報告した。

(2) 不同視弱視例の脈絡膜厚を、光干渉断層計を用いて測定し、治療歴のある視力不良例の弱視眼の脈絡膜が厚いことを報告した。弱視眼の脈絡膜厚についての報告はまだなく、視力が発達しにくい先天的器質異常を反映している可能性を示唆する新知見である。

(3) 片眼弱視の症例で、肉眼的には中心固視安定とみられる弱視眼に固視動揺が残存するのかを微小視野計での固視検査を用いて検討し、治療により良好な視力が獲得された弱視既往眼でも健常眼に比較すると固視微動が大きいことが確認された。また、不同視弱視では間歇性外斜視を合併している症例で、眼位異常のない症例より、弱視眼または弱視既往眼の固視微動が大きいことがわかった。しかし、MP-1での判定は視力不良例でも弱視眼、健常眼ともに全例で「STABLE」であった。したがって、弱視症例の固視精密検査に MP-1 は有用であるが、判定基準が黄斑変性症の手術適応に基づいて作られたものであるため、弱視眼の機能評価に用いるためには新たな基準またはパラメータが必要であると考えた。

(4) 片眼弱視または弱視既往例を対象に、微小視野計を用いて測定した固視検査での30秒間に記録した全固視点の重心からの偏位量の平均値(F値)と網膜感度の健常眼と弱視眼との差異を比較し、固視微動の大きさと網膜感度および視力との相関を検討した。弱視眼または弱視既往眼のF値は健常眼より有意に大きく、網膜感度は中心、5度、10度ともに有意に低いことが確認された。F値とlogMAR換算視力に中等度の正の相関を、健常眼と弱視眼のF値差とlogMAR換算視力差に中等度の相関を認めた。F値と網膜中心感度に弱い負の相関を、健常眼と弱視眼のF値差と網膜中心感度差に弱い相関を認めた。網膜中心感度とlogMAR換算視力に中等度の負の相関を、健常眼と弱視眼の網膜中心感度差とlogMAR換算視力差に強い相関を認めた。このことから、弱視眼は視力低下のみでなく、網膜感度が中心10度で低下しており、固視不安定性と視機能とが相関していることがわかった。また、片眼検査での弱視眼の機能は治療により視力良好になっても健常眼より劣っていた。

(5) 不同視弱視の症例を対象に光干渉断層計、多局所網膜電図および微小視野計をもちいて、中心部、5度、10度の網膜厚、網膜電位、網膜感度を同部位で横断的に評価し比較検討した。中心部では弱視眼の方が健常眼より網膜の中心厚が薄く、網膜体積当たりの網膜電位が小さく、網膜感度が低い傾向があった。したがって、網膜体積当たりの網膜電位が弱視眼では健常眼より小さく、視細胞の密度が弱視眼で小さい可能性が示唆された。そして、網膜電位と網膜感度に正の相関を認めたことから、視細胞の密度またはその活動性が、視機能に影響していると考えた。しかし、一方で、弱視眼と健常眼との網膜電位比と固視偏位量比には負の相関があり、固視微動が多局所網膜電図の結果に影響している可能性があった。また、固視偏位量と網膜感度は健

常眼のみで、固視偏位量と視力は弱視眼のみで負の相関を認めたことから、固視微動には視機能に影響する閾値が存在すると考えた。

本研究で得られた成果と新知見は順次学会発表と論文投稿を行っているが、平成 24 年度の第 116 回日本眼科学会総会シンポジウムでの講演予定がある。

光干渉断層計はさらに進化し、より詳細な網膜内構造をとらえられるようになり、視細胞外節が層構造として厚みを把握できるようになった。視細胞の光電変換により生じる網膜電位との相関などさらに検討を進める予定である。また、Enhanced depth imaging の方法を利用して脈絡膜を観察する方法が見出され、一方で非接触式眼軸測定装置が普及したことで、非侵襲的に小児の眼球形態を把握することができるようになった。多角的な眼球形態評価から、弱視の予後推定や小児期の眼軸伸長による近視化の危険因子などを見出す研究に発展させたい。

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 1 件)

森 隆史, 齋藤かおり, 坂本章子, 丹治弘子, 橋本禎子, 八子恵子, 飯田知弘. 3 歳児検診要精査児の視力と屈折値. 眼科臨床医報 4: 240-244, 2011, 査読有

[学会発表] (計 2 件)

①Takafumi Mori, Kaori Saito, Hroko Tanji, Teiko Hashimoto, Keiko Yago, Tomohiro Iida. Refractive errors in three-year-old children screening with Retinomax®. The 25th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress: 2010/9/18: 北京・中華人民共和国

②森 隆史, 菅野幸紀, 小島彰, 丸子一朗, 橋本禎子, 八子恵子, 飯田知弘. 不同視弱視の脈絡膜厚. 第 85 回福島眼科集談会: 2010/10/24: 会津若松市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 隆史 (MORI TAKAFUMI)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10381386

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし