

## 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 4月21日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22890097

研究課題名（和文） 波長走査型光干渉断層計を用いた緑内障視神経乳頭深部構造変化による病態解析

研究課題名（英文） In Vivo Evaluation of Deep Structure of Optic Disc in Glaucoma Using Swept Source Optical Coherence Tomography

研究代表者

赤木 忠道（AKAGI TADAMICHI）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30580112

研究成果の概要（和文）：波長走査型光干渉断層計による篩状板形状解析により、緑内障眼の篩状板は正常眼のものよりも垂直方向において強いW形状を呈していることが生体眼で明らかになり、それが緑内障における篩状板での視神経障害の一因となっている可能性が示唆された。また、強度近視眼において、視神経乳頭周囲強膜変形に関連する視神経障害の存在が明らかになった。その変形程度と網膜神経線維層の菲薄化及び視野障害の程度が相関していることも明らかとなり、視神経乳頭周囲での視神経圧迫あるいは伸展が強度近視眼の視神経障害の一因である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The lamina cribrosa of glaucoma eyes was proved to be more vertically W-shaped than that of normal eyes by using swept source optical coherence tomography, which indicated that deformation of the lamina causing the glaucomatous optic neuropathy could be observed *in vivo*. Furthermore, the eyes with temporal scleral protrusion showed visual field defects more than those without. The angle of the scleral protrusion of high myopic eyes was significantly correlated to the RNFL thickness above the protrusion and the visual field severity. These indicate that some of the high myopias are affected by direct scleral compression or stretching at peripapillary region. Deep structural changes in glaucoma and peripapillary scleral changes in high myopia are related to the optic nerve damage.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,230,000	369,000	1,599,000
23年度	1,130,000	339,000	1,469,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,360,000	708,000	3,068,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科学臨床医学・眼科学

キーワード：緑内障・波長走査型光干渉断層計・視神経乳頭深部構造

## 1. 研究開始当初の背景

緑内障による視神経障害部位は視神経乳頭の深部に存在する篩状板であると考えられている。通常緑内障による視神経乳頭変化

は視野障害に先行して生じ、その形状と視機能は密接に関係している。しかしながら臨床においては眼底検査は視神経乳頭の表面的構造が観察可能な範囲であり、篩状板などの

深部構造の異常は臨床的に解析対象とできなかった。篩状板の菲薄化や後方弯曲などの形態異常は、数少ない摘出人眼の組織病理学的研究により明らかにされてきたが、臨床への展開が難しかった。

近年、スペクトラルドメイン (SD) 光干渉断層計 (OCT) の実用化により篩状板の描出が可能となってきた。SD-OCT で計測した篩状板の厚みは自動視野計の MD 値が低下するのに相関して薄くなることが示された。しかし、rim 後方や篩状板後方の組織は描出できず、深部組織の描出力に問題があった。

最近になり、1040nm に中心波長を持つ波長走査型光干渉断層計 (SS-OCT) の開発が進み、プロトタイプ機を用いた研究で、従来の OCT では明瞭に検出できなかった黄斑部の脈絡膜から強膜の 3 次元構造が明瞭に描出されることが示され、SS-OCT を用いることにより視神経乳頭深部構造を 3 次元的に研究できることが期待された。

## 2. 研究の目的

新しい眼底イメージング技術である波長走査型光干渉断層計 (swept source optical coherence tomography: SS-OCT) の長波長プローブ搭載型プロトタイプを使用して、従来の OCT では明瞭に観察できなかった視神経乳頭の深部構造を 3 次元的に形状解析を行い、緑内障性視神経障害の病態に関わる形状異常を明らかにし、視神経乳頭を標的とした新しい治療法の基盤を形成することを目的とする。

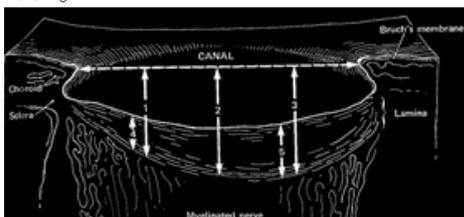
## 3. 研究の方法

(1) SS-OCT 技術を用いて健常眼、緑内障眼、強度近視眼 (視野障害有り及び無し) の視神経乳頭画像を取得した。

(2) 補償光学走査型レーザー検眼鏡

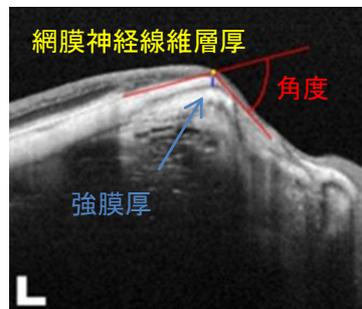
(AO-SLO) を用いて眼底写真、AO なしの SLO 画像と篩状板孔の描出力を比較検討した。健常眼と緑内障眼における篩状板孔の大きさ及び孔の楕円度を計測し、それらに影響を与える因子について検討した。

(3) 篩状板の形状を Quigley らの既報を参考にしたパラメータ (篩状板の変位程度、篩状板の位置) を作成し、画像から半自動で算出できるソフトウェアを作成した。それらのパラメータを健常眼と緑内障眼とで比較検討した。



(Quigley et al, *Am J Ophthalmol* 1983)

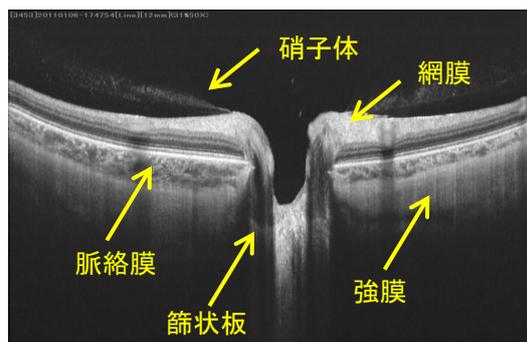
(4) 視神経乳頭周囲強膜の盛り上がりの有りを強度近視眼の視野障害有り群、無し群それぞれで比較した。耳側強膜に盛り上がり認められる症例において盛り上がり程度を ImageJ を用いて OCT 上の角度として計測し、盛り上がり部の強膜厚、網膜神経線維層厚及び視野障害の程度 (MD 値) と比較した。



## 4. 研究成果

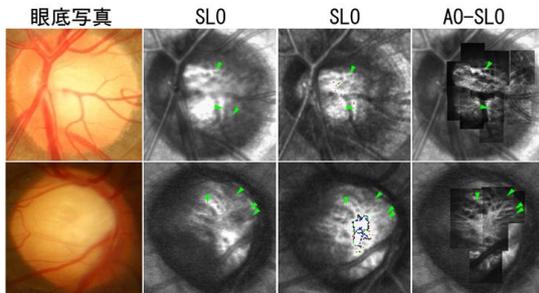
(1) 画像データ取得: 健常眼 40 眼、進行程度の異なる緑内障眼計 200 眼、視野障害を有する症例を含む強度近視眼 200 眼の SS-OCT 画像データを取得できた。

(2) SS-OCT 画像解析: SS-OCT を用いて、視神経乳頭深部に存在する篩状板、篩状板前組織、視神経乳頭周囲強膜、脈絡膜を明瞭に描出することができた。特に強度近視を伴う症例ではくも膜下腔の描出も可能であった。SD-OCT と比較して SS-OCT では信号の減衰が抑えられることにより、硝子体腔、網膜の描出される上方から脈絡膜、強膜の描出される下方にかけて全体を明瞭に描出することが可能であることが判明した。



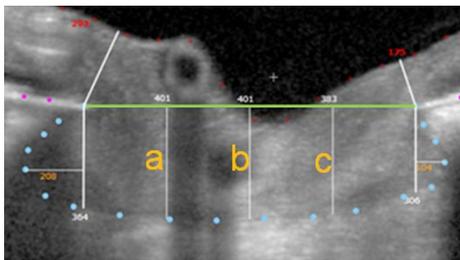
(3) AO-SLO による篩状板孔解析: 健常眼 14 眼、緑内障眼 12 眼の篩状板孔を AO-SLO にて解析した。従来の眼底写真や AO なしの SLO に比べて AO-SLO により篩状板の描出力が向上することが明らかになった。篩状板孔の平均サイズは緑内障眼の方が健常眼に比べて有意に大きいことが明らかになった ( $p=0.031$ )。篩状板孔の平均サイズは健常眼では眼軸長と ( $p=0.008$ )、緑内障眼では治療前眼圧と ( $p=0.002$ )、2 群合わせると眼軸長 ( $p=0.001$ ) と cup/disc 比 ( $p=0.012$ ) と、有意

な相関を認めた。重回帰分析では篩状板孔の平均サイズは、健常眼と2群合わせたもので眼軸長と、緑内障群と2群合わせたもので治療前眼圧と有意な相関を認めた。これによりAO-SLOが篩状板孔解析に有用であること、篩状板孔が眼軸長と眼圧に影響を受けている可能性が示唆された。



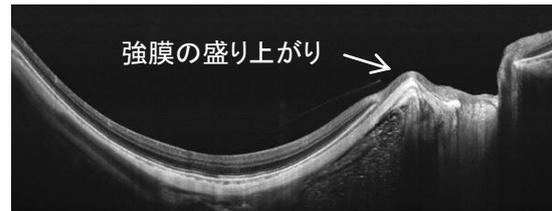
(AO-SLOによる篩状板孔画像)

(4) 篩状板形状解析：健常眼20眼と眼圧コントロール良好な緑内障眼20眼の篩状板形状を比較したところ、緑内障眼の篩状板は主に垂直方向で健常眼よりも強いW形状を呈していた( $p=0.002$ )。篩状板の位置(深さ)は緑内障眼と健常眼で有意な差を認めなかった( $p=0.616$ )。このことは緑内障眼で篩状板の変形が軸索輸送障害の原因となり視神経障害を生じているという緑内障発症の仮説に矛盾しない結果であった。経時的な変化の観察により治療により改善しうるのか、視野進行の著明な群における特徴などの更なる検討を行うことにより、今後治療の新たな標的となりうると思われた。



(5) SS-OCTによる強度近視眼視神経乳頭周囲強膜形状解析：強度近視眼196眼のSS-OCTによる解析を行った。強度近視眼では視野障害を有する113眼では視野障害のない83眼に比べて有意に高齢で( $p<0.001$ )、最高眼圧が高く( $p=0.002$ )、耳側強膜変形を伴う( $p=0.003$ )ものが多かった。耳側強膜変形を伴う26眼では伴わない170眼に比べて有意に高齢で( $p<0.001$ )女性が多く( $p=0.018$ )視野障害が高度で( $p<0.017$ )近視が強い( $p=0.017$ )傾向があった。また、耳側強膜の盛り上がり角度は、その部の強膜厚とは相関を認めなかった( $p=0.621$ )が、網膜神経線維層厚(Pearson  $r=-0.765$ ,  $p<0.001$ )及

び静的視野MD値( $r=-0.490$ ,  $p=0.033$ )と有意な相関を認めた。このことから、強度近視眼における視神経障害では、篩状板ではなく視神経周囲強膜での神経線維の障害も生じることが示唆され、このことは大野らの報告(Ohno-Matsui et al. *Am J Ophthalmol* 2011)の視野障害の一因を説明しうる結果であった。このタイプの視神経障害への眼圧下降治療の効果の有無について検討するために、今後治療前後の強膜形状の検討を予定している。



## 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4件)

- ① Horii T, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N: Relationship between Fluorescein Pooling and Optical Coherence Tomographic Reflectivity of Cystoid Spaces in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 査読有, 119(5): 1047-1055, 2012. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.10.030
- ② Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, Muraoka Y, Ellabban AA, Yoshimura N: Association Between Hyperreflective Foci in the Outer Retina, Status of Photoreceptor Layer, and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 査読有, 153(4): 710-717, 2012. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.08.041
- ③ Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Horii T, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N: Optical Coherence

Tomographic Reflectivity of Photoreceptors beneath Cystoid Spaces in Diabetic Macular Edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有, 53(3): 1506-11, 2012. DOI: 10.1167/iovs.11-9231

- ④ Nonaka A, Hangai M, Akagi T, Mori S, Nukada M, Nakano N, Yoshimura N: Biometric features of peripapillary atrophy beta in eyes with high myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有, 52(9): 6706-13, 2011. DOI: 10.1167/iovs.11-7580

[学会発表] (計 2 1 件)

- ① 赤木忠道、板谷正紀、木村友剛、諸岡諭、高山弘平、中野紀子、額田正之、池田華子、野中淳之、吉村長久: Spectral-domain OCT を用いた緑内障の篩状板形状解析、第 22 回日本緑内障学会 2011. 9. 23-25 秋田
- ② 赤木忠道、板谷正紀、木村友剛、諸岡諭、中野紀子、高山弘平、額田正之、池田華子、野中淳之、吉村長久: 新しい高侵達光干渉断層計で見える強度近視眼の視神経乳頭形状の特徴、第 117 回京都眼科学会 2011. 7. 4 京都
- ③ 赤木忠道、板谷正紀、野中淳之、池田華子、森哲、額田正之、中野紀子、諸岡諭、高山弘平、吉村長久: Spectral-domain OCT radial scan 画像からの視神経乳頭三次元画像構築、第 115 回日本眼科学会 2011. 5. 12-15 東京
- ④ Akagi T, Hangai M, Nonaka A, Hanako O, Ikeda, Mori S, Nukada M, Nakano N, Takayama K, Morooka S, Yoshimura N: Three-dimensional Reconstructed Imaging of Deep Structures of the Optic Disc by Optical Coherence

Tomography Radial Sectioning, The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2011. 5. 1-5 Fort Lauderdale, USA

- ⑤ 赤木忠道、板谷正紀、野中淳之、池田華子、森哲、額田正之、中野紀子、高山弘平、諸岡諭、大音壮太郎、吉村長久: 補償光学走査型レーザー検眼鏡を用いた緑内障の篩状板孔形状解析、優秀講演賞受賞、第 21 回日本緑内障学会 2010. 9. 24-6 福岡
- ⑥ Akagi T, Hangai M, Takayama K, Nonaka A, Ooto S, Yoshimura N: In vivo morphometry of lamina cribrosa pores by using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy, CERTIFICATE OF AWARD 受賞, European Glaucoma Society 9th Congress 2010. 9. 12-17, Madrid, Spain

[図書] (計 1 件)

- ① 赤木忠道、額田正之、中野紀子、メディカル葵出版、特集光干渉断層計(OCT)の緑内障への応用・Spectralis HR A+OCT. あたらしい眼科 28(6): 777-783, 2011

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

赤木 忠道 (AKAGI TADAMICHI)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号: 30580112