

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：53801

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K12122

研究課題名（和文）視感度低下の原因となる網膜層特定のためのパターン形状可変式網膜電図の開発

研究課題名（英文）Development of electroretinogram deforming the multifocal hexagonal stimulus array to identify the retinal layer causing the decline in visual sensitivity

研究代表者

鈴木 尚人（Suzuki, Naoto）

沼津工業高等専門学校・機械工学科・准教授

研究者番号：50551066

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者は精密視野検査法に多局所ERG（網膜電図）を応用することにより、背景配列上に7個の刺激配列を重ね合わせた重畳式ERGの開発を行い、20～50代の健康な数名を対象としてERGの計測を行い、a波、b波、c波、PhNR波を確認した。研究代表者が留学した米国スタンフォード大学眼科学教授のアドバイスにより黄斑局所ERGの開発を行った。50代の健常者を対象にERG検査を行い、a波、b波、PhNR波の確認が取れた。律動様小波(OPs)はかなり高確率で確認された。また、d波の疑いのある陽性波はときどき確認された。これにより視感度低下の原因となる網膜層の特定が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の医療技術において、網膜の形状は光干渉断層撮影装置(OCT)によって計測が可能である。しかし、網膜の機能は正確な計測技術が存在しない。研究代表者は視感度低下の原因となる網膜層の特定を可能とするために、精密視野検査法（マイクロペリメトリー）を応用した重畳式網膜電図(ERG)及び黄斑局所ERGの開発を行ってきた。研究成果はERG波形から10層ある網膜層の中から視感度低下の原因となる層を特定可能となった。そして、原因不明の難病である黄斑シストロフィ、急性帯状潜在性網膜外層症(AZOOB)、多発消失性白点症候群(MEWS)等の病態解明を可能とし、高精度な網膜機能計測技術が確立できる。

研究成果の概要（英文）：By applying a multifocal electroretinogram (ERG) to microperimetry, an ERG with seven stimulus arrays superimposing on the background was developed. He measured The superimposing ERG was measured in several healthy individuals in their 20s-50s, and a, b, the c waves, and the photopic negative response (PhNR) were measured. The focal macular ERG with an ultrahigh brightness liquid crystal display was developed following the advice of an ophthalmology professor of the Stanford University, for which he studied abroad in 2019. He measured the focal macular ERG in healthy individuals in their 50s, and confirmed a and b waves, and PhNR. Oscillatory potentials were confirmed with considerably high probability. Moreover, the positive wave with the possibility of the d wave was confirmed on some occasions. The research results proved that the retinal layer causing a decline in the visual sensitivity can be reliably identified because the ERG waves represent signals from each retinal layer.

研究分野：生体医工学

キーワード：網膜電図 マイクロペリメトリー 視感度低下 網膜層の特定 重畳式ERG 黄斑局所ERG

1. 研究開始当初の背景

黄斑ジストロフィ, AZOOR (急性帯状潜在性網膜外層症), MEWDS (多発消失性白点症候群)等は原因不明の目の難病とされている。しかし,網膜の視感度低下の原因となる網膜層を特定できれば,病態解明につながる。網膜の視感度低下を計測する方法にマイクロペリメトリー(精密視野検査)がある。この方法は網膜上の任意の点で検査可能とするが,その原因となる網膜層を特定出来ない。また,ERG(網膜電図)は波形の成分から,視感度低下の原因となる網膜層の特定を可能とする。しかし,現状のパターン形状が固定式のため,網膜上の決められた検査点でしか計測が出来なかった。本研究はパターン形状可変式のERGを開発し,網膜を構成する10層の中で,原因となる網膜層を特定出来る技術を確立する。

2. 研究の目的

原因不明の難病とされる黄斑ジストロフィ, AZOOR, MEWDS等の病態解明に貢献する。従来のERGパターン形状は固定式であった。可変式パターン形状を用いて,網膜上の任意の検査点でERGを計測可能にし,視感度低下の原因となる網膜層を特定可能な技術を確立する。

3. 研究の方法

(1) ERGの3方式

従来のERGは図1(a)に示すように,パターン形状が固定式のため,予め決定された位置でのみERG波形計測可能であり,病変部を正確に計測出来なかった。そのため,研究代表者らはパターン形状の中心をマイクロペリメトリーの検査点に移動する移動式ERG(図2(b))を開発した。しかし,パターン形状をそのまま移動させる方式のため,計測感度が検査点の位置によらず一定とするのに十分でなかった。そのため,検査点周辺領域と形状変形領域に分けて行うパターン形状可変式ERGの着想に至った(図2(c))。

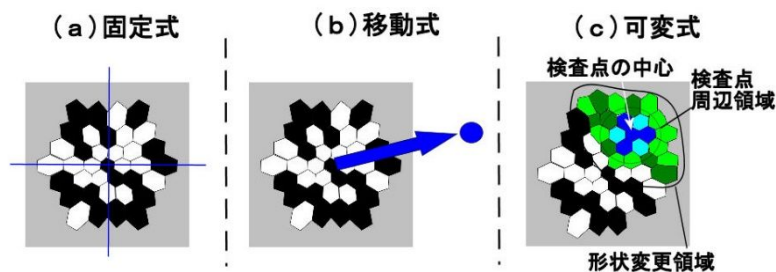


図1 ERGの3方式

(2) 実験装置の開発

眼科実験装置, 模型眼, アゴ台の製作

研究代表者らは図2(a)に示すように,モニター上に多焦点六角形刺激配列と視標を提示する新しい眼科実験装置を開発した。この実験装置は3種類の機能(ERG, マイクロペリメトリー, 眼底カメラ)を持つ。ERGはマイクロペリメトリーにおける検査点位置と多焦点六角刺激配列の中央部の位置を重ね合わせることが出来る。また,赤外線画像を撮影する場合,実験装置は赤外線カメラとハロゲンランプを用いる。反対に,カラー画像を撮影する場合,実験装置はカラーカメラとストロボに取り換えて撮影を行う。図2(b)はガルストランド模型眼を示し,図2(c)はアゴ台を示す。

研究代表者らは各種のERG機能を統合した実験的な眼科装置を開発して基礎研究を行い,マイクロペリメトリーと同じ位置でのERG測定を可能とした。ERGはパターン形状(白色閃光)を表示し,反応電位を皮膚電極やコンタクトレンズ電極によって測定する方法

である．従来の ERG パターン形状は固定式のため，決められた検査点でしか計測が出来なかった（図 1 (a)）．そこで，パターン形状を可変式にし，ERG とマイクロペリメトリーの検査点の中心を一致させれば（図 1 (c)），マイクロペリメトリーの視感度低下の原因が，網膜のどの層であるかが分かると思われる．これによって原因不明の難病とされる黄斑ジストロフィ，AZOOR，MEWDS 等の病態解明を可能な技術の確立を目指す．

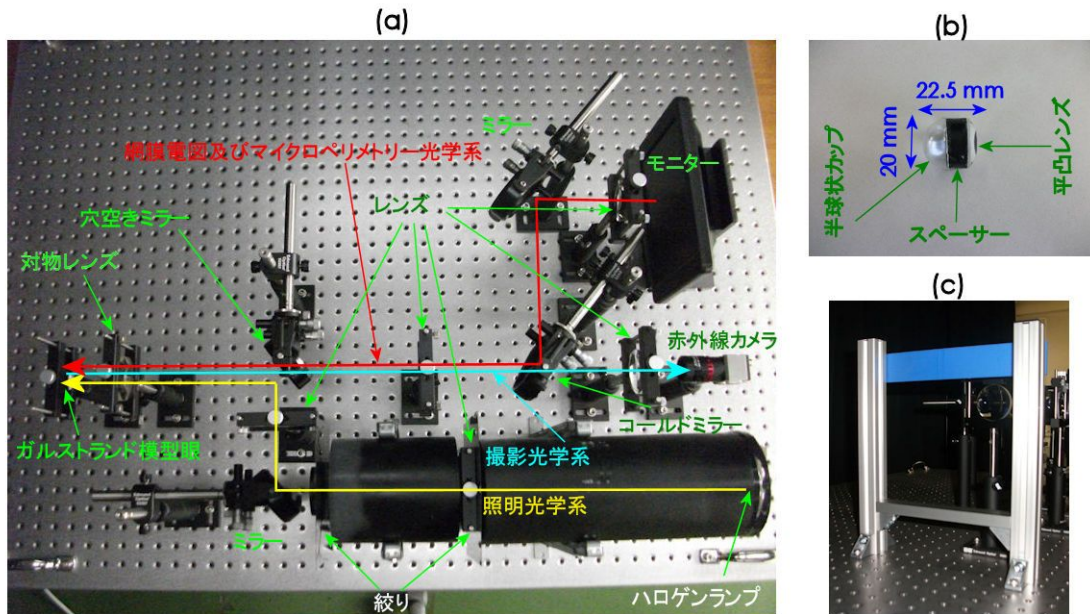


図 2 眼科実験装置一式 (a)実験装置，(b)ガルスランド模型眼，(c)アゴ台

本研究で用いる新しい眼科検査装置（図 2 (a)）はパターン形状と視標をモニター上に表示することやカラーカメラを用いた撮影により，ERG，マイクロペリメトリー，眼底

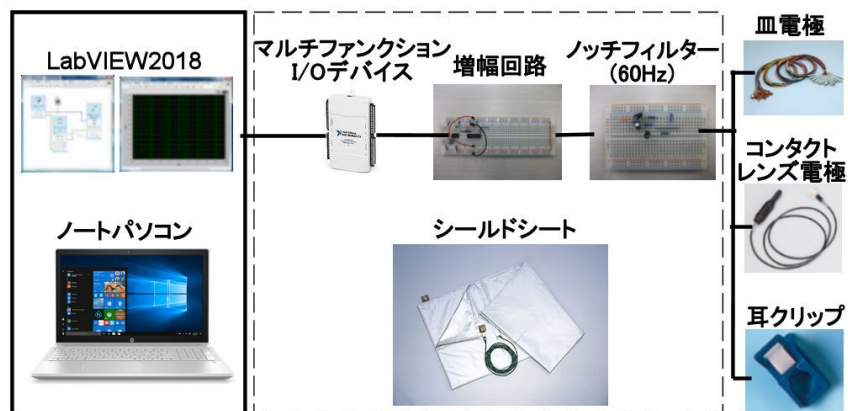


図 3 電気計測装置

撮影を可能とする．従来の ERG のパターン形状は固定式を用いていた（図 1 (a)）．そのため決められた検査点でしか計測出来なかった．本研究は変形パターン形状を用いた ERG 開発を目指す．パターン形状の中心をマイクロペリメトリーの検査点と一致させ，その検査点で ERG 計測出来るようにする（図 1 (c)）．マイクロペリメトリーは自覚式計測法であり，ERG は他覚式計測法である．本手法は自覚式と他覚式の両計測法を用い，障害を持つ網膜層を特定する高精度な計測法となる．

電気計測装置の製作

研究代表者らは図 3 のような，網膜を由来とする電気を計測する装置を開発した．この電気計測装置はマルチファンクション I/O デバイス USB-6212（ナショナルインスツルメンツ製），増幅回路，ノッチフィルター回路，シールドシート Y047，皿電極 NE-113A 及び耳クリップ NE-301B（共に日本光電製）から構成される．増幅回路は差動増幅回路，ハイパスフィルター回路，2 個の非反転増幅回路から構成される．差動増幅回路は皿電極に直接接続され，約 $10\mu\text{V}$ の微小

皮膚電位を考慮し、オペアンプ OP07 (テキサス・インスツルメンツ製) を使用して増幅度を 10 とされた。ハイパスフィルター回路は電極と皮膚のずれが 10~20Hz のノイズが生じることを考慮し、カットオフ周波数 21.2Hz とされた。非反転増幅回路は高精度オペアンプ OP497 (アナログ・デバイシズ製) を使用し、増幅度をそれぞれ 1001 と 11 に設定された。ノッチフィルターは 50Hz 用と 60Hz 用の 2 種類用意し、ハムノイズを除去するために用いられた。また、我々は 15 インチのノートパソコン (HP 15-cu1014TX) を準備し、システム開発ソフトウェア LabVIEW 2018 を使用して波形を計測する。そして、電極は皿電極を用いた。

(3) 移動式 ERG の開発

研究代表者らは C++ Builder 10.2 を使用して、移動式 ERG とマイクロペリメトリーを統合したソフトウェアを開発した。このソフトウェアは両検査方法の検査点を眼底写真上の任意位置に調節を可能とする。マイクロペリメトリーの視標位置は図 4 (a) に示される。図 4 (b) はモニター上に表示された視野検査の視標を示す。移動式 ERG の多焦点六角形刺激配列の中心は図 4 (c) で示され、その動作は図 4 (d) で示される。

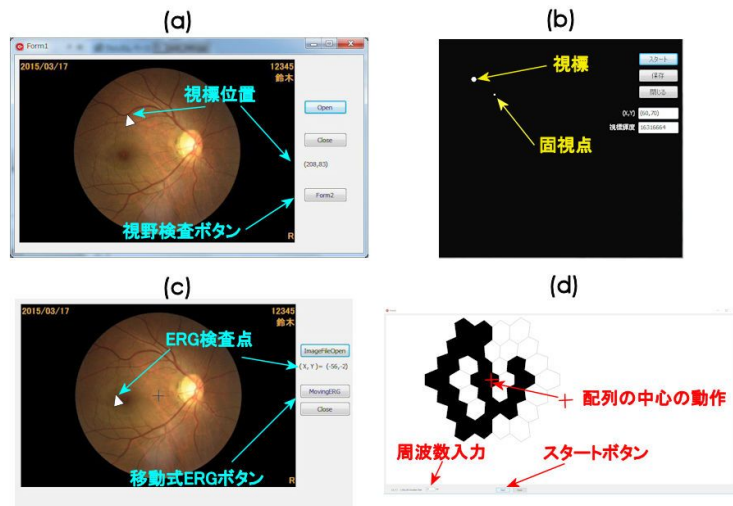


図 4 マイクロペリメトリーと移動式 ERG

(4) パターン形状可変式 ERG から重畳式 ERG の開発

研究代表者の留学先である米国スタンフォード大学医科大学院眼科学専攻の教授から、パターン形状可変式 ERG は背景配列と刺激配列の周辺部に不規則な配列があり、ERG 計測に適さないため、重畳式で良いとされた。そこで、研究代表者らは図 5 に示すように、背景配列の上に 7 個の刺激配列を重ね合わせた 2 重構造となる重畳式 ERG ソフトウェアを開発した。

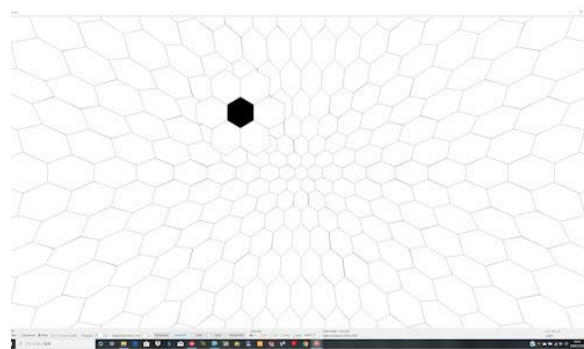


図 5 重畳式 ERG の画像

(6) 超高輝度液晶ディスプレイを用いた黄斑局所 ERG の開発

前出のスタンフォード大学眼科学教授から、移動式 ERG や重畳式 ERG 等のように多局所 ERG を応用するよりも、黄斑局所 ERG を応用した方が良いというアドバイスを得ることが出来た。多局所 ERG は 200cd/m² の低輝度な液晶モニターの使用により計測感度が低いことや周辺視野の影響等の問題点が存在した。研究代表者らが開発した黄斑局所 ERG ソフトウェアは図 6 に示すように、3,500cd/m² の超高輝度ディスプレイ (ダイナスキャン社製) 上に直径 5°, 10°, 15° の 3 種類の大きさをもつ刺激光を提示できる。さらに、刺激光の直径が 1°~15° まで調節可能な機能が加えられた。刺激光の中心はマイクロペリメトリーの視標の中心に一致されることが

出来た。

4. 研究成果

研究代表者らは多局所 ERG を応用して新しく開発された重畳式 ERG と黄斑局所 ERG ソフトウェアを使用し、20代～50代の健康な人々に対して ERG 波形を計測した。

(1)重畳式 ERG

図7に示すように、重畳式 ERG を使用して ERG 計測を行い、錐体応答と杆体錐体混合応答は確認された。また、a 波、b 波、c 波、Photopic negative response(PhNR) のすべての波形を確認出来た。

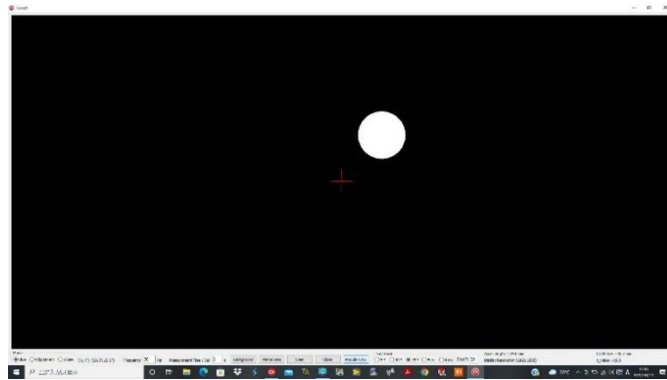


図6 黄斑局所 ERG の画像

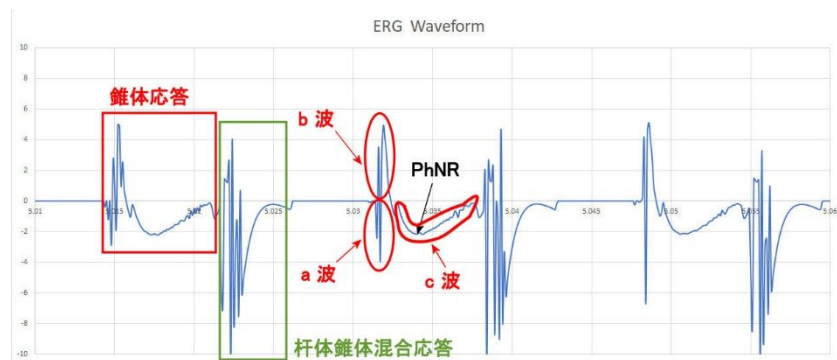


図7 重畳式 ERG の測定結果

(2) 超高輝度 LCD を使用した黄斑局所 ERG

研究代表者らは直径 5°、10°、15°の刺激光を用いた黄斑局所 ERG ソフトウェアを使用した。図8に示すように、錐体応答と杆体錐体混合応答が見られ、a 波、b 波、PhNR の波形は確認された。また、b 波上の小さい波はかなり高い確率で律動様小波 (OPs) と確認された。さらに、d 波の疑いのある陽性波はときどき確認された。しかし、c 波は確認されなかった。

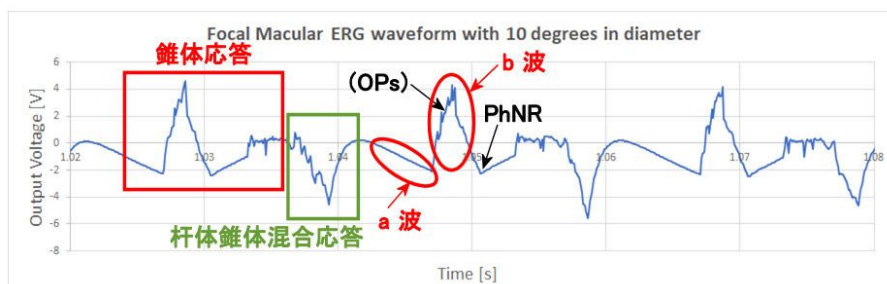


図8 黄斑局所 ERG の測定結果 (直径 10° 使用)

(3) マイクロペリメトリーと ERG 計測による網膜層の特定について

ERGのa波は視細胞層を、b波は内顆粒層(双極細胞)を、PhNRは神経節細胞層を、c波は網膜色素上皮を、律動様小波(OPs)は内顆粒層(アマクリン細胞)をそれぞれ由来とする(篠田啓:ERGの原理,2014)。そのため、本研究はマイクロペリメトリーにより、網膜上(眼底写真上)の視感度低下位置を特定し、その位置での ERG計測波形は網膜層(網膜の深さ方向)の特定が可能であることを証明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Naoto Suzuki	4. 巻 16(10)
2. 論文標題 Optical Verification of an Ophthalmological Examination Apparatus Employing the Electroretinogram Function on Fundus-Related Perimetry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Biomedical and Biological Engineering	6. 最初と最後の頁 145-151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Naoto Suzuki	4. 巻 16(3)
2. 論文標題 Development of a Basic Robot System for Medical and Nursing Care for Patients with Glaucoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Health and Medical Engineering	6. 最初と最後の頁 32-37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 鈴木尚人	4. 巻 38
2. 論文標題 視感度低下の網膜層を特定する変形パターン形状を用いた網膜電図の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 2019医科学応用研究財団研究報告（公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団編）	6. 最初と最後の頁 92-98
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Naoto Suzuki	4. 巻 13(11)
2. 論文標題 Development of Moving Multifocal Electroretinogram with a Precise Perimetry Apparatus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Biomedical and Biological Engineering	6. 最初と最後の頁 465-469
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Naoto Suzuki
2. 発表標題 Trial study on applying focal macular electroretinogram function on the microperimetry system
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2022, Annual Meeting, In-person meeting and Virtual (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoto Suzuki
2. 発表標題 Development of superimposing electroretinogram for identifying the retinal layer causing a decline in visual sensitivity at arbitrary points on the retina
3. 学会等名 The 2021 European Association for Vision and Eye Research Festival, E-poster week & Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoto Suzuki, David Myung
2. 発表標題 Design and development of a novel electroretinogram-microperimetry system with superimposed multifocal arrays
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 N. Suzuki, K. Yamane
2. 発表標題 Investigating the movement of the centre of the multifocal hexagonal stimulus array using an electroretinogram function
3. 学会等名 European Association for Vision and Eye Research 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Electroretinogram-microperimetry system
<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2769636>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	スタンフォード大学医科大学院			