

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592565

研究課題名(和文) 補償光学適用走査レーザー検眼鏡による緑内障性神経線維束障害の解析

研究課題名(英文) Analysis of retinal nerve fiber bundle damages in glaucoma by using adaptive optics laser scanning ophthalmoscope

研究代表者

板谷 正紀 (Hangai, Masanori)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：70283687

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では補償光学レーザー走査検眼鏡(AO-SLO)により健常眼網膜の網膜神経線維束の形態的特徴を明らかにし、再現性のある定量化が可能であることを示した。この正常眼のデータを元に、緑内障眼において網膜神経線維束は正常眼に比較して有意に細くなっていることを証明した。さらには網膜神経線維束の幅が対応する視野のクラスターのMD値と有意に相関することを示した。この知見は、緑内障患者において網膜神経線維束が視野異常に対応して狭細化していることを世界ではじめて示したものである。本研究成果は網膜神経線維層の内部の立体構造を評価する新しい緑内障診断の幕開けになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We showed that adaptive optics scanning laser ophthalmoscope (AO-SLO) we originally developed enables clear visualization of the retinal nerve fiber bundles. Retinal nerve fiber bundles seen on AO-SLO revealed structural characteristics of retinal nerve fiber bundles in normal eyes. AO-SLO allowed reproducible measurement of retinal nerve fiber bundle width. Based on this normal findings, we demonstrated that retinal nerve fiber bundles are significantly narrower in glaucomatous eyes than in normal eyes. This abnormality in retinal nerve fiber bundles was associated with visual field sensitivity decrease in cluster. Our report of these findings are the first one as far as we are aware. Our study suggested that AO-SLO is able to analyze the retinal nerve fiber bundle width that no other technologies could not. Thus, retinal nerve fiber bundle imaging on AO-SLO may open a new avenue for glaucoma diagnosis based on 3-dimensional analysis of internal structure of retinal nerve fiber layer.

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：緑内障 補償光学 イメージング 網膜神経線維束 神経節細胞

1. 研究開始当初の背景

緑内障は国内の失明率一位の疾患であり社会的に喫緊の課題である。緑内障は、症状が出現するかなり前から始まり、その進行が極めて緩徐であるが、徐々に社会生活に支障をもたらす視覚障害に至り、長寿国においては失明に至るリスクが高い。視野異常発症の数年前から神経線維欠損を認めるなど網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell = RGC) の相当数が喪失する。緑内障患者の社会生活に有用な視機能を維持するためには、発症以前のRGC喪失またはRGC喪失に伴う形態及び機能異常を検出することにより緑内障を早期発見し、緑内障進行速度をモニターし期待余命期間 (life expectancy) の間に社会生活に支障をきたす視覚障害に至らないことを到達目標にした眼圧下降を行う管理が重要となる。緑内障管理における早期発見と進行モニターの進歩は、RGCの形態および機能異常を捉える技術に依存する。静的視野検査は、緑内障機能障害の進行をモニターするスタンダードな検査となっている。一方、光干渉断層計の進歩により、視神経乳頭形状、網膜神経線維層厚、黄斑 RGC 複合体層厚の自動計測が可能になり、視野異常出現前の形態異常の検出や視野とともに緑内障進行をモニターする方法として期待されていた。しかし、光干渉断層計により観察および解析できるのは網膜神経線維層の形態だけであり、網膜神経線維層の内部構造は難しかった。網膜神経線維層は神経線維束やグリア細胞が立体構造を成している。この内部構造まで可視化できれば、より早期の緑内障性変化をより詳細に検出することが可能となり、緑内障早期診断に資することが期待できる。

研究開始当初、補償光学適用走査レーザー検眼鏡 (adaptive optics scanning laser ophthalmoscope = AO-SLO) の開発が進み、眼底の視細胞の可視化され、AO-SLOを用いた網膜疾患の研究が進み始めていた。当科でも、その6年前よりNEDOプロジェクト「高精度3次元眼底イメージング機器研究開発」H17-22)により、AO-SLOの技術開発に取り組み、助成期間終了までに第3試作機までの開発を終え、のべ1000人を越す患者眼の撮影によるAO-SLOの臨床開発に取り組み網膜硝子体疾患におけるAO-SLO所見の臨床的意義を明らかにし報告してきた。しかし、AO-SLOのイメージング標的を網膜神経線維束にした研究はまだ萌芽段階で、研究開始当初の国際学会に見る程度で、論文はなく、国内の報告は我々の報告(第21回緑内障学会)以外皆無という状態であった。AO-SLOによる網膜神経線維束の研究は、従来の神経線維イメージングをさらに一歩前進させ、神経線維束とグリア細胞がRNFLとしてひとかたまりに観察されていたRGC軸索を、神

経線維束単位で観察可能とし、より細部の変化を捉え早期発見と進行モニターをより理想に近づける可能性がある」と期待された。

2. 研究の目的

NEDOプロジェクト「高精度3次元眼底イメージング機器研究開発」H17-22)により開発した新しい眼底イメージング技術である補償光学適用走査レーザー検眼鏡 (adaptive optics scanning laser ophthalmoscope = AO-SLO) を用い人の網膜神経線維束を可視化し、その形態的特徴を明らかにするとともに、緑内障患者眼における網膜神経線維束障害の特徴を解明する。AO-SLOにより可視化される網膜神経線維束の臨床的意義を学術的立場から考案と検証を行い、臨床に有用な診断解析法の開発を行う。

3. 研究の方法

(1) 健常眼網膜神経線維層のAO-SLO撮影
健常眼網膜における網膜神経線維束の分布、密度、幅、形態に関するデータの蓄積を行う。対象者は20-80歳の健常者(眼科疾患、脳疾患、神経疾患、血液疾患、糖尿病、高血圧の既往歴をもたないもの)とする。各年代10名程度のボランティア募集を行い、のべ50名程度撮影する。網膜全体からサンプリングを行うが、特に視神経乳頭を中心とする直径4.5mmの円上の神経線維束を重点的に撮影する。一般的眼科検査(視力、眼圧、視野、細隙灯、眼底)のほか眼底写真・スペクトラルドメイン光干渉断層計(SD-OCT)撮影を行い、病理眼を除外する。

(2) 開放隅角緑内障患者眼におけるAO-SLO撮影
開放隅角緑内障患者眼における網膜神経線維束の分布、密度、幅、形態に関するデータを蓄積する。のべ60名程度撮影する。早期視野障害(> -6 dB)をもつ患者30人、進行した視野障害(≤ -6 dB)をもつ患者30人とする。経時的変化を観察するため、6ヶ月に一度検査を行う。視神経乳頭を中心とする直径4.5mmの円上の神経線維束を重点的に撮影し、2回目以降の撮影では初回と同部位を測定する。また、乳頭出血を生じた部位の撮影も重点的に行う。一般的眼科検査(視力、眼圧、視野、細隙灯、眼底)のほか眼底写真・SD-OCTを施行する。

(3) 健常眼と開放隅角緑内障患者眼の比較
AO-SLOによる網膜神経線維束画像においての網膜神経線維束の密度や幅など形態パラメーターを計測する方法を開発する。

(4) 健常眼と開放隅角緑内障患者眼の比較
緑内障性視神経症における網膜神経線維束の障害のあり方を明らかにするために、健常眼と開放隅角緑内障患者眼の間でAO-SLOで得られた網膜神経線維束の分布、密度、幅、

形態を比較する。確立した網膜神経線維束形態パラメーターの定量的比較を行う。

(5) 網膜神経線維束の形態と神経線維層厚の相関に関する検討

A0-SLO で得られた網膜神経線維束の形態パターンと SD-OCT により計測した cpRNFL 厚の関係を検討する。従来、神経線維の障害は神経線維層の菲薄化として観察されてきたが、個々の神経線維束の形態変化がどのように進行していくかは不明な点が多く、この解明を目指す。

(6) 網膜神経線維束の形態と機能の相関に関する検討

視野異常部位における網膜神経線維束形態パラメーターと視野感度低下の相関を検討し、網膜神経線維束障害の程度と視野障害の程度との関係を明らかにする。これらのデータから形態機能相関解析ソフトを確立し、その有用性と再現性を実証する。

(7) A0-SLO による開放隅角緑内障診断プログラムの開発

A0-SLO から得られた正常眼および開放隅角緑内障の病理眼データから、緑内障性視神経症の緑内障早期発見プログラムや緑内障進行予測プログラムを作成する。

4. 研究成果

(1) 補償光学レーザー走査検眼鏡 (A0-SLO) により健常眼網膜の網膜神経線維束の形態的特徴を明らかにし、その定量化に成功した (PLoS One. 2012;7(3):e33158)。まず、A0-SLO は従来の撮影機器では観察できなかった網膜神経線維束を可視化できることを示した。次に、網膜神経線維束は、視神経乳頭の耳側鼻側に比べて上側と下側で広いこと、網膜神経線維束の間隙は視神経乳頭周囲で狭く周辺部ほど広いことなどの正常形態の特徴を明らかにした。これにより緑内障性変化を捉える基盤知識が形成された。

(2) 緑内障眼における網膜神経線維束の障害を観察し、その形態的特徴を詳細に明らかにした (Am J Ophthalmol. 2013;155(5):870-881.e3)。まず、緑内障眼の網膜神経線維束は正常眼に比較して有意に細くなっていることを示した。この網膜神経線維束の狭細化は、検眼鏡的に明らかな神経線維層の異常である神経線維層欠損の中で観察されただけではなく、その外の検眼鏡的に正常に見える部位でも観察された。そして、網膜神経線維束の幅が対応する視野のクラスターの MD 値と有意に相関することを示した。この知見は、緑内障患者において網膜神経線維束が視野異常に対応して狭細化していることを世界ではじめて示したものである。緑内障の本態は網膜神経節細胞の死であり、網膜神経線維束は網膜神経節細胞の集合体であるため、その特徴の理解は緑内障の

病態と診断において重要である。網膜神経線維束は並列して神経線維層を成している。従来は光干渉断層計により網膜神経線維束の高さに相当する神経線維層を観察し、その厚みを計測し統計学的に異常を検出することが最も緑内障検出力が高い方法とされてきたが、網膜神経線維束の幅は評価できなかった。本研究成果により網膜神経線維束の幅の評価も可能になった。光干渉断層計と同時に用いることで、網膜神経線維束の立体構造を評価する緑内障診断の幕開けになる可能性がある。

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2件)

1. Takayama K, Ooto S, Hangai M, Ueda-Arakawa N, Yoshida S, Akagi T, Ikeda HO, Nonaka A, Hanebuchi M, Inoue T, Yoshimura N. High-resolution imaging of retinal nerve fiber bundles in glaucoma using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. Am J Ophthalmol. 2013 May;155(5):870-81. doi: 10.1016/j.ajo.2012.11.016. (査読あり)
2. Takayama K, Ooto S, Hangai M, Arakawa N, Oshima S, Shibata N, Hanebuchi M, Inoue T, Yoshimura N. High-resolution imaging of the retinal nerve fiber layer in normal eyes using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. PLoS One. 2012;7(3):e33158. doi: 10.1371/journal.pone.0033158. (査読あり)

[学会発表](計4件)

1. 大音壯太郎 Adaptive Optics SLO による網膜神経線維束の可視化 シンポジウム【最新緑内障検査機器のアップデート】日本眼科学会総会 2014年4月3日~4月6日、東京
2. Sotaro Ooto Adaptive Optics in Glaucoma (Symposium) World Ophthalmology Congress 2014年4月3日~4月6日、東京
3. Masanori Hangai Adaptive optics and optical coherence tomography (Symposium) World Ophthalmology Congress 2014年4月3日~4月6日、

東京

4. 高山弘平、大音壮太郎、板谷正紀、赤木忠通、池田華子、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における網膜神経線維束の高解像度イメージング シンポジウム 日本緑内障学会 2013年9月21日～9月23日、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者 板谷 正紀 (Hangai Masanori)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：70283687

(2) 研究分担者 大音 壮太郎 (Ooto Sotaro)
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10511850

研究分担者 野中 淳之 (Nonaka Atsushi)
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40532601

(3) 連携研究者

()

研究者番号：