

第 108 回 日本眼科学会総会 宿題報告 II

眼科検査診断法

新しい視機能評価システムの開発

不二門 尚

大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学

共同研究者

田野 保雄, 大路 正人, 渡辺 仁, 大鳥 安正, 瓶井 資弘, 西田 幸二, 大黒 伸行, 五味 文
 生野 恭司, 岡田 正喜, 大島 佑介, 細畠 淳, 松下 賢治, 松田 理, 下條 裕史, 金 亜擲
 藤井 英美, 松村 香奈 (大阪大学大学院医学系研究科眼科学視覚科学)
 福田 淳, 澤井 元, 三好 智満 (大阪大学大学院医学系研究科情報生理学)
 前田 直之, 福井 健寛, 黒田 輝仁, 二宮 さゆり, 森本 壮, 神田 寛行, 別所建一郎
 佐藤 茂, 中内 一揚 (大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学)
 三宅 養三, 鈴木 聡, 近藤 峰夫 (名古屋大学大学院医学系研究科眼科学)
 三橋 俊文, 中沢 直樹, 広原 陽子, 山口 達夫 (トプコン研究所)

要 約

視機能低下の原因は、透光体の混濁、網膜障害、視神経より中枢の障害に大別されるが、本稿では、透光体および網膜の障害に焦点を当て、これまで他覚的評価が困難であった視機能の評価を目的として、新しい検査法を開発し、臨床的意義を検討した。

白内障の視機能低下は、自覚的検査として、コントラスト感度で精度よく評価することができるが、眼球光学系の高次収差および散乱から他覚的に評価することは困難であった。近年、波面センサーが開発され、眼球光学系の高次収差を他覚的に測定できるようになった。波面センサーで加齢と高次収差の関係を検討すると、高次収差は老視の年齢である 50 歳前後で急激に増大し、これは眼球光学系のうち水晶体の正の球面収差の増大に起因することが判明した。また、同じ時期に水晶体の倒乱視化が進行することが示された。次に高次収差に起因すると考えられる単眼複視について検討した。単眼三重視を訴える初期白内障症例(核白内障)9 眼に対して波面収差解析を行うと、矢状収差(三次の収差)と、負の球面収差が有意($p < 0.001$)に増加しており、これらの高次収

差から網膜像をシミュレーションすると、ランドルト環が三重になることが示された。したがって、単眼三重視は、核白内障により生じた三次および四次の高次収差に起因すると考えられた。

次に初期白内障眼のコントラスト感度の総和(AULCSF)を、散乱および高次収差から予想可能か否かを検討した。後方散乱(BLS)は Scheimpflug カメラによる光学密度で評価し、前方散乱(FLS)は Hartmann-Shack 波面センサーにより得られた点像の広がりから、高次収差(HOA)による影響を除いた値で評価した。高次収差は、瞳孔中心部 4 mm の波面のずれの平均(RMS 値)で評価した。多変量解析を行うと、AULCSF は、BLS, FLS, HOA から予想することが可能で($R^2 = 0.499$)、それぞれの係数は、有意に関係する($p < 0.01$)ことが示された。この予想式を用いると、網膜に障害のある白内障眼が、白内障術後にどの程度見え方が改善するかを、ある程度予想することが可能と考えられた。

波面収差解析を応用した、補償光学を用いた眼底カメラで、視細胞が二次元的に画像化できるという報告がさ

別刷請求先：565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学 不二門 尚
(平成 16 年 8 月 25 日受付, 平成 16 年 10 月 1 日改訂受理)

Reprint requests to: Takashi Fujikado, M.D. Department of Visual Science, Osaka University Medical School, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan

(Received August 25, 2004 and accepted in revised form October 1, 2004)

れている。我々は、臨床応用可能な小型化した補償光学システムを開発した。その結果、眼の収差を散瞳した状態(瞳孔径 6 mm)で、可変ミラーで $0.15 \mu\text{m}$ (RMS) 以下に減少させると、中心窩から 1° 耳側の網膜において、錐体が分離して撮影可能であることが示された。今後、これを網膜疾患に応用する予定である。

視細胞が障害された網膜における、残存神経節細胞の機能評価は、人工網膜あるいは再生医療による治療の適応を検討する上で、大変重要である。コンタクトレンズ型の電極を用いて、経角膜的に網膜を電気刺激すると、phosphene と呼ばれる擬似光覚および間接瞳孔反応が得られるが、視力指数并以下の網膜色素変性眼において、これらの電流閾値は様々に分布しており、残存する網膜神経細胞の機能評価に応用できることが示唆された。経角膜電気刺激法は、網膜神経節細胞に対する保護作用もあることが示された。分子機構としては、網膜電

気刺激によりグリア細胞が賦活され、インスリン様発育因子(IGF-1)の産生を通して、神経保護作用をもたらすことが示唆された。

周辺部の網膜は、分解能は悪いが歩行には大変重要である。大型スクリーンを用いて周辺部網膜における立体視検査が可能な装置を作製し、黄斑移動術を行った 12 症例に対して、大きな視標を用いて大きな視差で検査を行うと、周辺立体視が 3 例で示された。これらはいずれも眼位ずれが少なかった。本検査法は中心暗点があり、通常立体視検査が困難な症例の立体視の評価に有用と考えられた。(日眼会誌 108: 809-835, 2004)

キーワード：高次収差, 前方散乱, 後方散乱, コントラスト感度, 白内障, 三重視, 補償光学, 網膜色素変性症, 擬似光覚, 網膜神経節細胞, 神経保護, 周辺立体視

A Review

Development of a New Evaluation System for Visual Function

Takashi Fujikado

Department of Visual Science, Osaka University Graduate School of Medicine

Abstract

Visual deterioration is caused principally by media opacity, by retinal damage, or by disorders of the higher visual system posterior to the optic nerve. In this article, we focused on media and retinal disorders and clinically evaluated a newly developed system for visual function.

The decrease in visual function in cataract is subjectively well evaluated by contrast sensitivity, but is difficult to evaluate objectively. Recently, a wavefront sensor has been developed and ocular higher-order aberration(HOA) can now be measured objectively. We studied the relationship between age and HOA by wavefront sensor and found that HOA, especially spherical aberration in the lens, increased abruptly at the presbyopic age. We also found that the against-the-rule astigmatism in the lens increased at this age. Next, we investigated monocular diplopia which was presumably caused by HOA. Nine eyes with monocular triplopia and with mild nuclear cataract showed significant increase of trefoil aberration and negative spherical aberration ($p < 0.001$). The simulated retinal Landolt's image from these two aberrations showed a triple configuration. Thus we confirmed that triplopia is caused by the combination of trefoil aberration and negative spherical aberration in early nuclear cataract.

Next, we investigated whether Area under Log Contrast Sensitivity Function(AULCSF) can be

predicted by HOA and light scattering. Backward light scattering(BLS) was evaluated by Scheimpflug image and the forward light scattering(F-LS) by a spot size of the Hartmann image compensated for the effect of HOA. HOA was evaluated by root mean square(RMS) value from Hartmann image in a 4 mm pupil. Multiple linear regression revealed that AULCSF could be predicted from BLS, FLS, and HOA, in which each parameter contributed to the prediction significantly ($p < 0.01$). By using this predicted value of AULCSF, the improvement of vision after cataract surgery can be predicted in cataract complicated by retinal disease.

It has been reported that by fundus camera equipped with adaptive optics(AO), which is an application of wavefront analysis, photoreceptors could be visualized 2-dimensionally. We developed a compact AO fundus camera and demonstrated that cones were separately analyzed at retinal loci 1 degree temporal to the fovea centralis when the ocular aberration was reduced to less than $0.1 \mu\text{m}$ RMS in a 6 mm pupil. We are going to use this apparatus for eyes with retinal disease.

The functional evaluation of residual retinal ganglion cells(RGCs) in the retina with damage to the photoreceptors is critically important for selecting candidates for artificial retina or regenerative therapy. Transcorneal electrical stimulation(TESt) of

the retina via contact lens electrodes evokes phosphene and indirect pupillary reflex. The threshold current for evoking phosphene in severely degenerated retinas with visual acuity worse than counting fingers showed a wide distribution, which suggested that TES was useful to evaluate residual RGCs functionally. TES also showed a neuroprotective effect. We suggest that the activation of glial cells by TES up-regulates the production of IGF-1, which eventually protects RGCs.

The peripheral retina is important for walking even though the spatial resolution is not high. We developed an apparatus to measure stereopsis in the peripheral retina using a wide screen, and evaluated the peripheral stereopsis of 12 patients after

macular translocation surgery and squint surgery. All three patients who showed peripheral stereopsis had only a small amount of squint angle. This method may be useful to evaluate stereopsis in patients with a central scotoma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 809—835, 2004)

Key words : Higher-order aberration, Forward light scattering, Backward light scattering, Contrast sensitivity, Cataract, Triplopia, Adaptive optics, Retinitis pigmentosa, Phosphene, Retinal ganglion cells, Neuroprotection, Peripheral stereopsis.

I 緒 言

根拠に基づく医療(EBM)が求められている現在、眼科領域でも、他覚的なデータに基づいて、病態および治療法を説明する必要がある。視機能低下の原因は、透光体の混濁、網膜障害、視神経より中枢の障害に大別されるが、本稿では透光体および網膜の障害に焦点を当て、これまで他覚的評価が困難であった視機能の評価を目的として、新しく検査法を開発し、臨床例に対してその有用性を検討したので報告する。

透光体混濁による視機能低下は、自覚的検査としてコントラスト感度で精度よく評価することができるが、眼球光学系の他覚的なパラメータから定量的に評価することは、double pass 法を用いて網膜の point spread function (PSF) を求める方法¹⁾が報告されているが、一般臨床で用いることは困難であった。近年、波面センサーが開発され、眼球光学系の高次収差を定量的に測定できるようになり²⁾³⁾、臨床的に用いることが可能になった^{4)~9)}。そこで、まず、波面センサーを用いて、加齢と高次収差の関係の検討¹⁰⁾、単眼複視を訴える初期白内障の解析を行った¹¹⁾。さらに、波面センサーで前方散乱を評価する方法を開発し¹²⁾、高次収差と散乱から、コントラスト感度の予想が可能か否かを検討した¹³⁾。

網膜障害に透光体障害を合併した場合の網膜の機能評価は、レーザー光による干渉縞を網膜面に投影して modulation transfer function (MTF) を測定する方法が報告¹⁴⁾されているが、臨床的に実用化されてはいない。そこで、網膜障害のある白内障症例に対して、散乱および高次収差から求めた予想式を用いて、白内障によるコントラスト低下の影響を検討した。

網膜の新しい検査法としては、補償光学*を用いて眼

* 補償光学：光学系の収差を測定し、これを打ち消すように鏡を変形させることにより像を改善させる光学システム。

球の収差を減少させ、視細胞を二次元的に画像評価するシステムが報告¹⁵⁾されているが、実用的なものにはなっていない。そこで、我々は補償光学を用いたコンパクトな眼底カメラを開発し、正常眼において錐体の撮影が可能か否かを検討した。また、視細胞が障害された網膜における、残存神経節細胞の機能評価は、人工網膜あるいは視細胞の再生による視覚回復治療の適応を検討するに当たり、大変重要である。

コンタクトレンズ型の電極を用いて、経角膜的に網膜を電気刺激すると、phosphene と呼ばれる擬似光覚および電氣的誘発電位が得られることが報告¹⁶⁾¹⁷⁾されているが、我々は間接瞳孔反応を用いる方法を新たに開発し、重症網膜色素変性症に対して、残存する網膜内層の神経細胞の評価が可能か否かを検討した。また、経角膜的網膜電気刺激が、網膜神経節細胞に与える影響についても検討を行った。

周辺部の網膜は、分解能は悪いが歩行には大変重要である。黄斑移動術¹⁸⁾を行うと、読書視力が向上する¹⁹⁾²⁰⁾が、周辺立体視が障害されて階段歩行が困難になる場合がある。そこで、我々は大型スクリーンを用いて、周辺部網膜における立体視検査が可能装置を作製し、通常立体視検査で立体視が測定できない黄斑移動術後の症例に対して、周辺部立体視検査を行い、立体視機能に関する検討を行った。

II 透光体障害による視機能低下の新しい評価法

1. 加齢と高次収差

加齢とともに生じる眼症状として近見障害のみでなく、遠見視力が自覚的に低下することが、しばしば経験される。視力検査はコントラストの強い視標を使用しているため、視力低下は見られないが、コントラスト感度の低下が認められるケースがある。このようなケースで

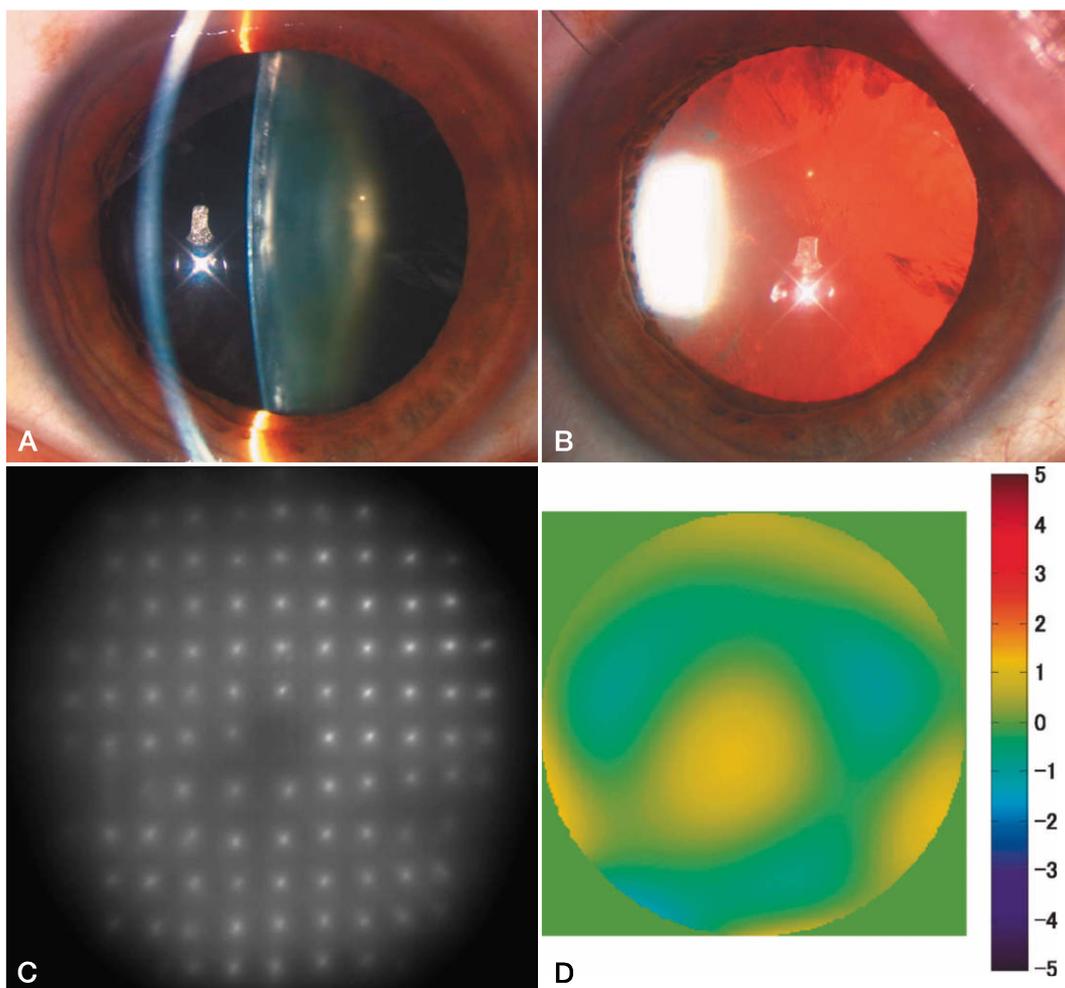


図 1 軽度の皮質白内障の波面解析。

A：細隙灯顕微鏡像，B：徹照写真，C：Hartmann 像，D：Hartmann 像から計算された眼球の高次収差のマップ。

水晶体の皮質中央が光学的に不均一になっているが，明らかな混濁はない。高次収差のマップでは正の球面収差(中央の黄色い部分)が存在することが示される。

は，細隙灯顕微鏡検査で，水晶体に混濁はないが，皮質部位が光学的に不均一になっている像がしばしば見られる(図1)。このような微妙な水晶体の変化は，これまで定量的に扱うことが困難であった。近年波面センサーが開発され，高次収差(不正乱視)を定量的に評価可能となったので⁸⁾⁹⁾，水晶体の高次収差の経年変化を検討した¹⁰⁾。

1) 対象と方法

対象は，正常 69 症例 69 眼，年齢 4～69 歳(平均 37.4 ±15.4 歳)とし，19 歳以下(n=4)，20 代(n=20)，30 代(n=14)，40 代(n=14)，50 歳以上(n=14)の群に分けて検討した。収差の測定は，瞳孔の中心部 4 mm における角膜および全眼球の乱視(二次収差)および高次収差(三次および四次の収差)に関して，Hartmann-Shack 波面センサー(KR-9000 PW，Topcon)で測定した。

2) 結 果

眼球全体の高次収差は，50 歳以上の群において，20 代

および 30 代と比較して有意に増加を示した(図 2 C)。高次収差をコマ様収差(三次の収差)と球面様収差(四次の収差)に分けて検討すると，コマ様収差は各年齢層で差がなかったが，球面様収差は 50 歳以上の群において，19 歳以下，20 代および 30 代群と比較して有意に増加を示した(図 2 B)。

三次の収差を，Zernike 係数ごとに比較すると，矢状収差(C 3-3)および横のコマ収差(C 3-1)において，50 歳以上の群で，20 代および 30 代と比較して有意に負の方向に増大を示した(図 3 A，C)。球面収差(C 40)は 50 歳以上の群ですべての年齢層より増大した(図 3 E)。球面収差を全眼球と角膜で比較すると，20 代，30 代では全眼球の方が角膜より小さかったが，50 歳以降の群では，全眼球の方が角膜より大きくなった(図 3 E)。

直乱視(C 22，符号は負となる)はすべての年齢層で，全眼球の方が角膜より小さかった。角膜乱視は平均すると全年齢層で直乱視を示したが，全眼球においては年齢

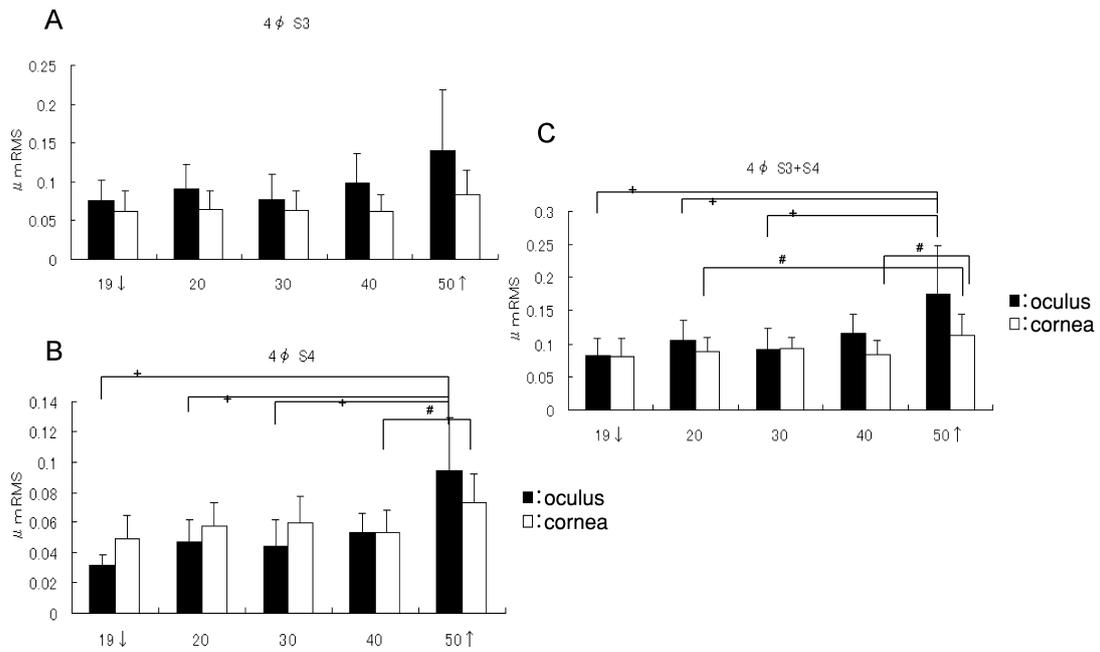


図 2 加齢に伴う高次収差の変化(瞳孔中央 4 mm).

A: コマ様収差(3 次の収差の合計), B: 球面様収差(4 次の収差の合計), C: 眼球の全高次収差(コマ様収差+球面様収差)

眼球の球面様収差および全高次収差は, 50 歳以上(50 ↑)において, 19 歳以下(19 ↓), 20 代, 30 代より有意に増大を認めた. Oculus, 眼球の収差, Cornea, 角膜の収差を表す. (文献 10 より許可を得て転載)

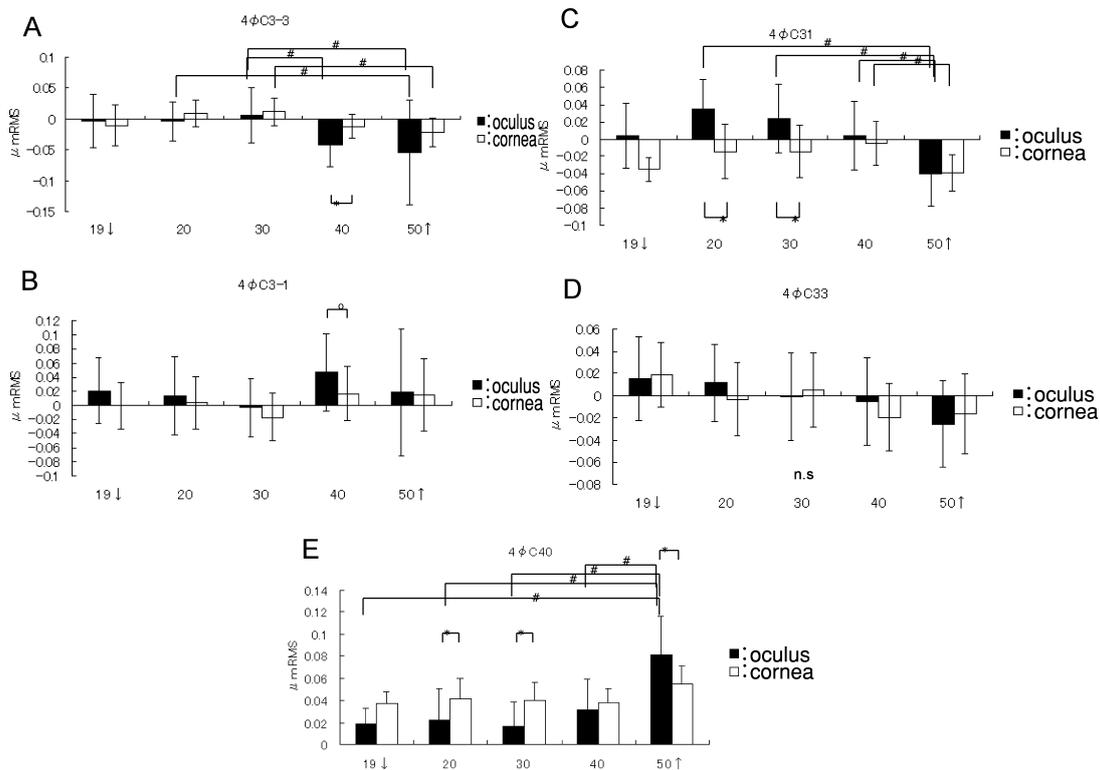


図 3 加齢に伴うコマ様収差および球面収差の変化(瞳孔中央 4 mm).

A: 矢状収差(C 3-3), B: 縦コマ収差(C 3-1), C: 横コマ収差(C 31), D: 矢状収差(C 33), E: 球面収差(C 40)

眼球の矢状収差(C 3-3)および横コマ収差(C 3-1)は, 50 歳以上の群で, 20 代および 30 代と比較して有意に負の方向に増大を示した. 眼球の球面収差(C 40)は 50 歳以上の群で他のすべての年齢層より増大した. 球面収差を眼球と角膜と比較すると, 20 代, 30 代では眼球の方が角膜より小さかったが, 50 歳以降の群では, 眼球の方が角膜より大きくなった.

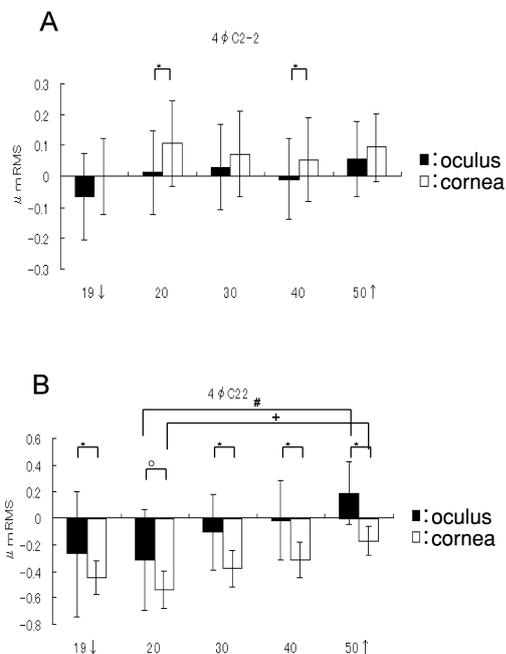


図 4 加齢に伴う乱視の変化(瞳孔中央 4 mm).

A: 斜乱視 (C 2-2), B: 直(倒)乱視 (C 22, 符号負の場合は直乱視, 正の場合は倒乱視)

直乱視はすべての年齢層で, 眼球の方が角膜より小さかった。角膜乱視は平均すると全年齢層で直乱視を示したが, 眼球においては年齢層が上がるほど直乱視は減少し, 50 歳以上の層で平均すると倒乱視となった。

層が上がるほど直乱視は減少し, 50 歳以上の層で平均すると倒乱視 (C 22, 符号は正となる) となった (図 4)。

3) 小 括

加齢と収差に関するこれまでの報告は, 角膜および眼球における, 年齢と収差の相関を検討したものであった²¹⁾²²⁾。我々は年齢を 10 歳単位で区切って検討した結果, 高次収差は老視の年齢である 50 歳前後で急激に増大し, これは眼球光学系のうち内部収差(主として水晶体の収差)の増大によるものであることが示された。収差をコマ様収差と球面収差に分けて検討すると, 加齢による高次収差の増大は球面収差の増大に起因することが示された。また, 若年層では角膜の直乱視および球面収差を水晶体が代償し, 乱視および球面収差が眼球より角膜で少なくなっていたが, この代償機構は 50 歳以上では働かず, 全眼球の方が角膜より乱視および球面収差が大きくなることが示された。つまり, 老視の年齢では水晶体の柔軟性が失われ, 水晶体の正の球面収差が増大すると同時に倒乱視化することを示している (図 5)。角膜も加齢とともに倒乱視化することが報告²⁴⁾されているが, これは 70 代以降であり, 今回検討した 70 歳未満の群においては, 年齢とともに, 角膜の直乱視は減少する傾向にあるが, 平均すると直乱視が維持されていた。

2. 単眼複視の波面センサーによる検討

高次収差に起因する見にくさの一つに単眼複視がある。単眼複視にはさまざまな原因があるが, ここではも

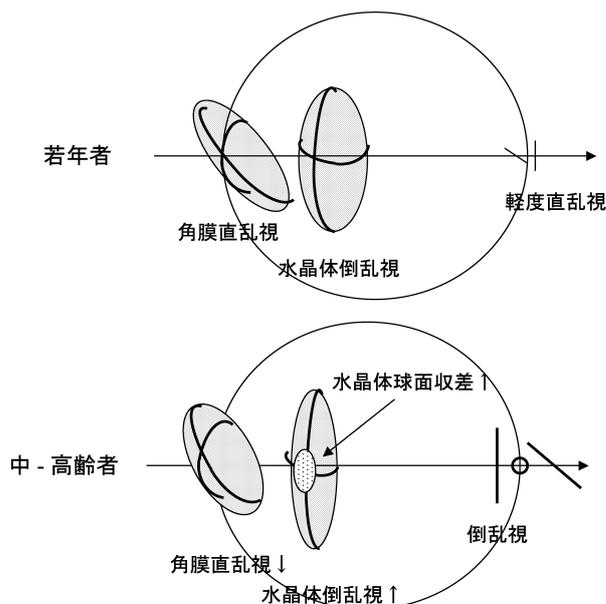


図 5 加齢に伴う眼球屈折系の変化のシエーマ。

若年層では角膜の直乱視を水晶体が代償し, 眼球全体の乱視が角膜乱視より少なくなっているが, この代償機構は中・高齢者では働かなくなり, 水晶体の正の球面収差の増大, および倒乱視化が進む。

のが三重に見える単眼三重視に絞って検討する。過去の報告では, Kluxen ら²⁶⁾が比較的若年の核白内障患者 3 例について, 自覚的な見え方を詳細に記述しており, 遠く離れた信号を見ると像が 3 つに分離することを報告している。しかしながら光学的なメカニズムについては, 推測の域をでていなかった。近年波面センサーが開発され, 不正乱視が定量的に解析できるようになったので, これを単眼三重視の症例に応用した。

1) 症 例

44 歳の男性, 主訴: 右眼の単眼三重視。特に, 読書時に文字が重なって読みにくい。視力は右眼 (1.0×S-9.75 D<C-1.0 D Ax 160°), 細隙灯顕微鏡検査では初期の核白内障が確認された (図 6 B)。波面センサーによる検査では, 角膜の高次収差は軽度であったが (図 6 C), 眼球全体の高次収差は, 中央の波面が遅れ周辺にクローバー型の波面が速い部分が認められた (図 6 E)。ランドルト環の網膜像のシミュレーションでは, 三重視が示された (図 6 D, F)。したがって, 三重視は白内障に起因するものと考えられ, 超音波乳化吸引術および人工レンズ挿入術の手術を行ったところ, 術後自覚的な三重視は消失した。術後の波面センサーによる検査では, 眼球全体の高次収差は改善し (図 6 K), 網膜像のシミュレーションでも三重視は消失した¹¹⁾ (図 6 J, L)。

2) 対象および方法

平成 15 年 4 月~16 年 3 月の 1 年に大阪大学眼科を受診し, 単眼三重視を訴えた 6 例 9 眼を対象とした。年齢は 38~58 歳 [平均 48.5±7.3(平均値±標準偏差)歳],

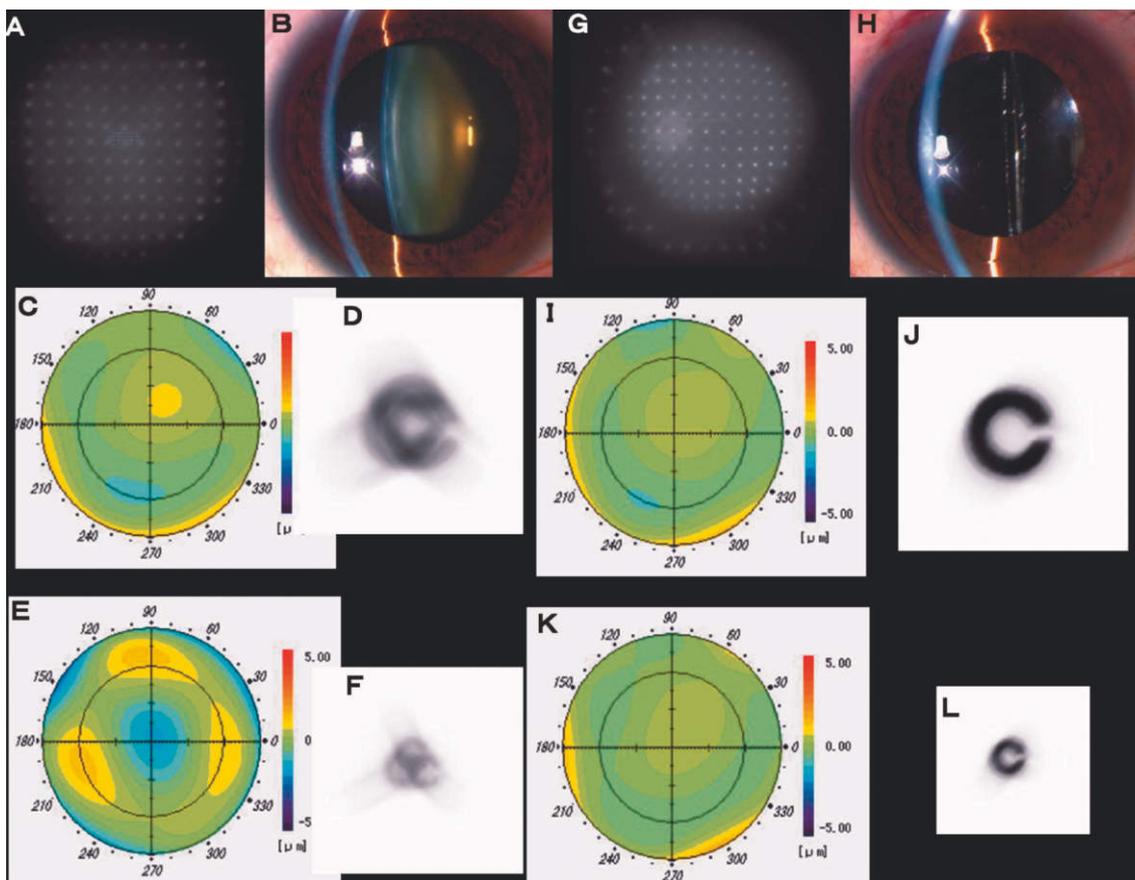


図 6 単眼三重視を訴えた症例の波面解析(右眼).

A, G : 術前後の Hartmann 像, B, H : 術前後の細隙灯顕微鏡像, C, I : 術前後の角膜高次収差マップ, E, K : 術前後の眼球全体の高次収差マップ, D, J : 視力 0.1 の視標の網膜像のシミュレーション, F, L : 視力 1.0 の視標の網膜像のシミュレーション

細隙灯顕微鏡像では初期の核白内障が確認された。波面センサーによる検査では、角膜の高次収差は軽度であったが、眼球全体の高次収差は、中央の波面が遅れ周辺にクローバー型の波面が速い部分が認められた。ランドルト環の網膜像のシミュレーションでは、三重視が示された。超音波乳化吸引術および人工レンズ挿入術の手術を行ったところ、術後自覚的な三重視は消失し、網膜像のシミュレーションでも三重視は消失した。(参考文献 11 より許可を得て転載)。

屈折値は $-7.5 \sim -19$ D [平均 -10.3 D ± 3.5 (平均値 \pm 標準偏差)D], 視力は 8 眼で矯正 0.8 以上, 緑内障の 1 眼は矯正 0.2 であった。細隙灯顕微鏡検査所見は, 全例で軽度の核白内障が見られた。年齢をマッチさせた正常者 18 例 18 眼についても併せて検討した。これらの症例に対して波面センサー(KR-9000 PW, Topcon)による高次収差の解析を行った。

3) 結果

ゼルニケ係数の C 3-3(矢状収差)と, C 40(球面収差)が, 三重視群において, 正常群と比較して有意に負の方向に増加していた($p < 0.001$, 図 7)。三重視が見られた症例の平均的な収差値を用いて眼底像をシミュレーションすると, 矢状収差のみ, および球面収差のみでは網膜像はぼけるだけで分離しないが, 矢状収差と球面収差が両方存在すると, 三重視が生じることが示された(図 8)。

4) 小 括

単眼三重視は, 比較的若年(平均 48.5 歳)の高度近視に伴う核白内障の症例に認められた。これらの症例では, 矢状収差(C 3-3)と球面収差(C 40)が正常群と比較して有意に増大していた。水晶体には Y 縫合が存在するが²⁶⁾, この部位の屈折率が加齢に伴って変化すると, 三次の矢状収差が増大することが推察される。一方, 核白内障では負の球面収差が増大する⁹⁾。この 2 種類の収差が合わさった結果, 中央の波面が遅れ, 周辺にクローバー状の波面が速い部分が形成され, point spread function は三峰性になり, 網膜像は三重になることが示唆された(図 9)。

III 散乱および高次収差による眼球光学系劣化の定量評価

1. 軽度白内障における眼球光学系劣化の定量評価

眼球光学系の機能低下は, 点像のずれをもたらす高次

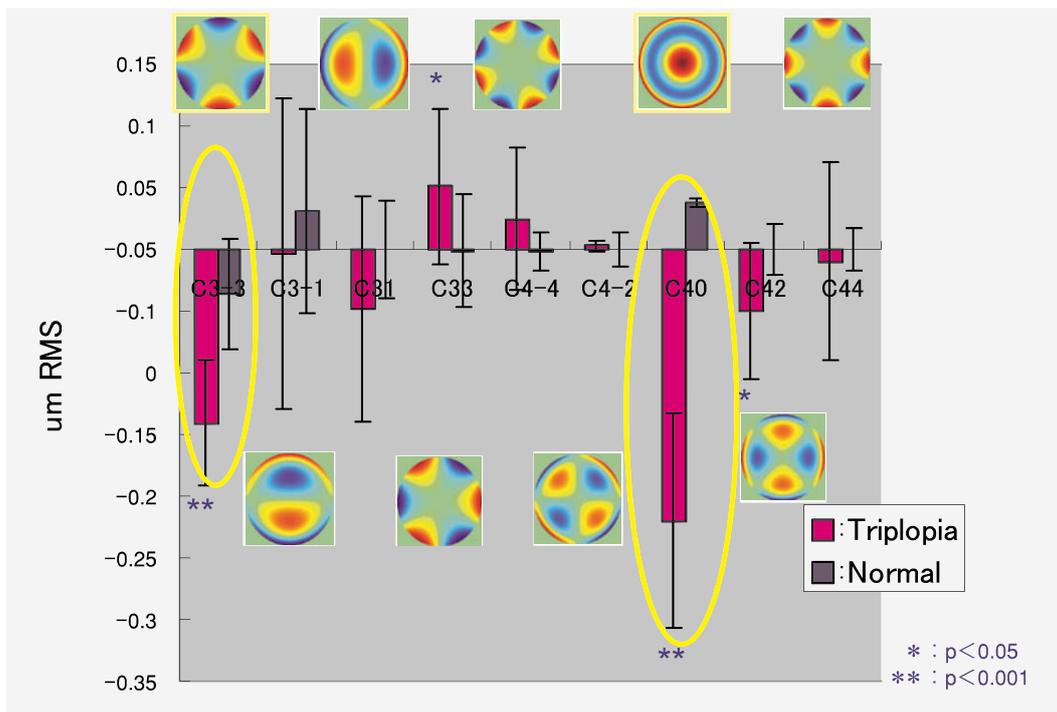
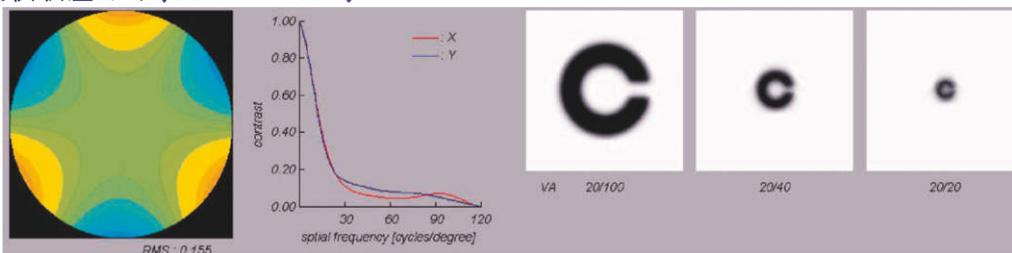


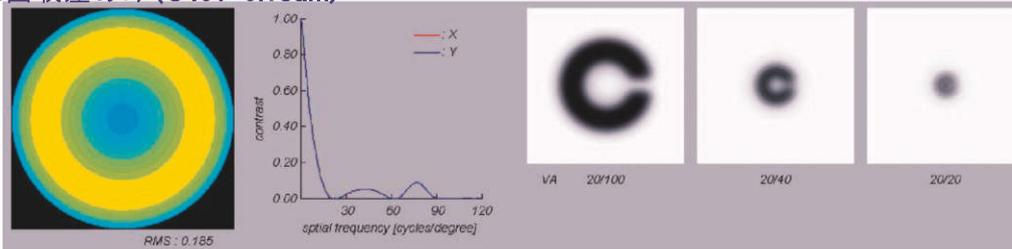
図 7 単眼三重視を訴えた症例のコマ様収差および球面様収差。

ゼルニケ係数を、単眼三重視を訴えた症例(n=9)と正常者と比較すると、C3-3(矢状収差)と、C40(球面収差)が、三重視群において、正常群と比較して有意に負の方向に増加していた(p<0.001)。

矢状収差のみ (C3-3: -0.16um)



球面収差のみ (C40: -0.18um)



球面収差 + 矢状収差 (C40: -0.18um, C3-3: -0.16um)

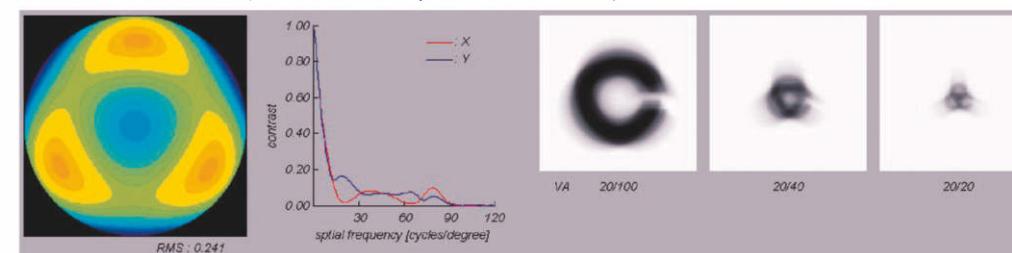


図 8 矢状収差と、球面収差による網膜像のシミュレーション。

三重視が見られた症例の平均的な高次収差値を用いて眼底像をシミュレーションすると、矢状収差のみ、および球面収差のみでは網膜像はぼけるだけで像は分離しないが、矢状収差と球面収差が両方存在すると、三重視が生じることが示される。

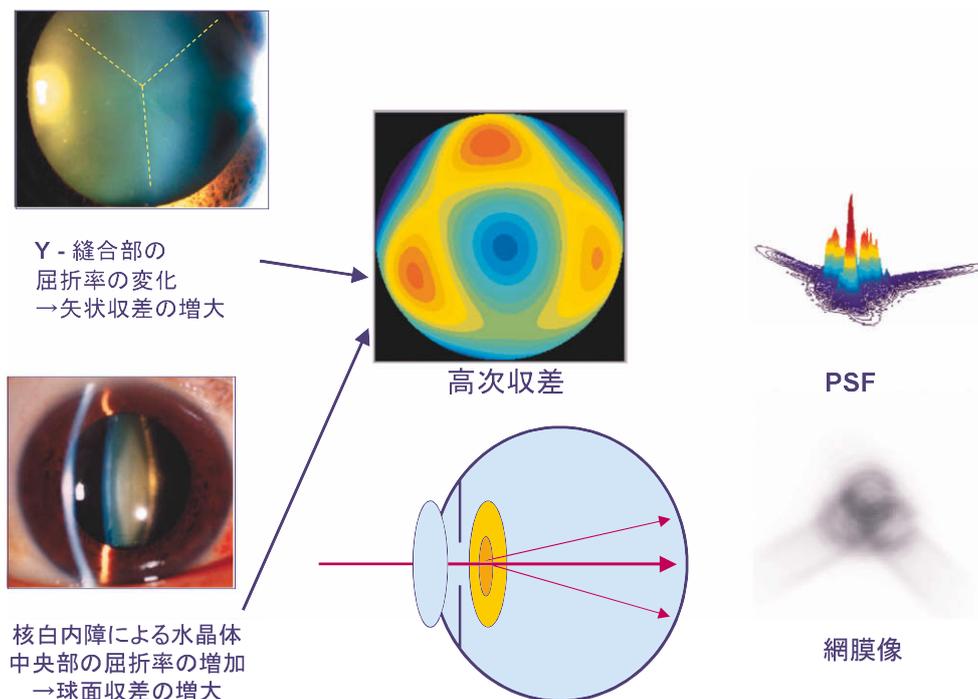


図 9 単眼三重視の発症機序。

水晶体には Y 縫合が存在するが、この部位の屈折率が加齢に伴って変化すると、三次の矢状収差が増大することが推察される。一方、核白内障では負の球面収差が増大する。これらの収差が合併すると、中央の波面が遅れ、周辺にクローバー状の波面が速い部分が形成されるため、point spread function (PSF) は三峰性になり、網膜像は三重になることが示唆される。

収差、点像の拡がりをもたらす前方散乱、眼外に散乱され、網膜照度の低下をもたらす後方散乱により生じる⁹⁾。これまで、double pass 方式によりこれらすべての影響を PSF で評価する方法¹⁾や、透光体混濁の影響を受けずに網膜以降の MTF を評価する方法として、干渉縞投影によるコントラスト検査法の報告¹⁴⁾はあるが、臨床的に簡便に使えるものにはなかった。ここでは、臨床で使用されている波面センサーとシャインフルークカメラを用いることにより、軽度白内障眼および正常眼に対して 3 つの要素を個々に定量的に評価し、眼球光学系の劣化を他覚的に評価する方法を検討した。

1) 対象と方法

軽度の核白内障 22 眼、皮質白内障 41 眼、正常 11 眼計 74 眼とした。Hartmann-Shack 像 (H-S 像) が測定不能な症例、後囊下白内障、網膜、視神経に障害がある症例は除外した。視力は核白内障群と皮質白内障群で有意差はなかった。

H-S 像の点像のずれから高次収差を計算し、点像の拡がりから前方散乱を評価した。点像の拡がりには、前方散乱の他、高次収差の影響も含まれるので、この部分は補正を行った (図 10)。高次収差の大きい円錐角膜眼を用いて高次収差と点像の拡がりの関係を求め、高次収差による点像の拡大の部分を点像の拡がりの実測値から差し引いたものを、前方散乱係数とした¹²⁾。後方散乱は Scheimpflug 像の平均光学密度で評価した⁹⁾ (図 11 B)。

コントラスト感度は CSV 1000 で測定し、3 cycles/degree (c/d) から 18 c/d までの log contrast sensitivity の総和を面積で求めた area under log contrast sensitivity function (AULCSF) を指標とした。Scheimpflug 像で、皮質の部位より核の部位の散乱が大きいものを核白内障とし、皮質の部位からの散乱が大きいものを皮質白内障とした。

2) 結果

コントラスト感度は、核白内障では全空間周波数領域で感度低下が見られ、皮質白内障では主として中から高空間周波数領域の感度低下が見られた。コントラスト感度の総和 AULCSF は、核白内障の方が皮質白内障より有意に低下していた (図 12)。

高次収差 (OHA) とコントラスト感度 (CS)、前方散乱係数 (FLI) と CS、後方散乱係数 (BLI) と CS の間には、それぞれ有意な相関が認められた (図 13)。多変量解析により、AULCSF を OHA、FLI、および BLI より予測した値は、実測値を高い相関を示した ($R^2=0.499$)。また各係数は、予測に有意に関与している ($p<0.001$) ことが示された¹³⁾ (図 14)。

3) 小括

軽度白内障の眼球光学系の劣化を、自覚的な測定値であるコントラスト感度と、他覚的なパラメータである、前方散乱係数、後方散乱係数、高次収差から評価した。コントラスト感度は、前方散乱係数、後方散乱係数、高

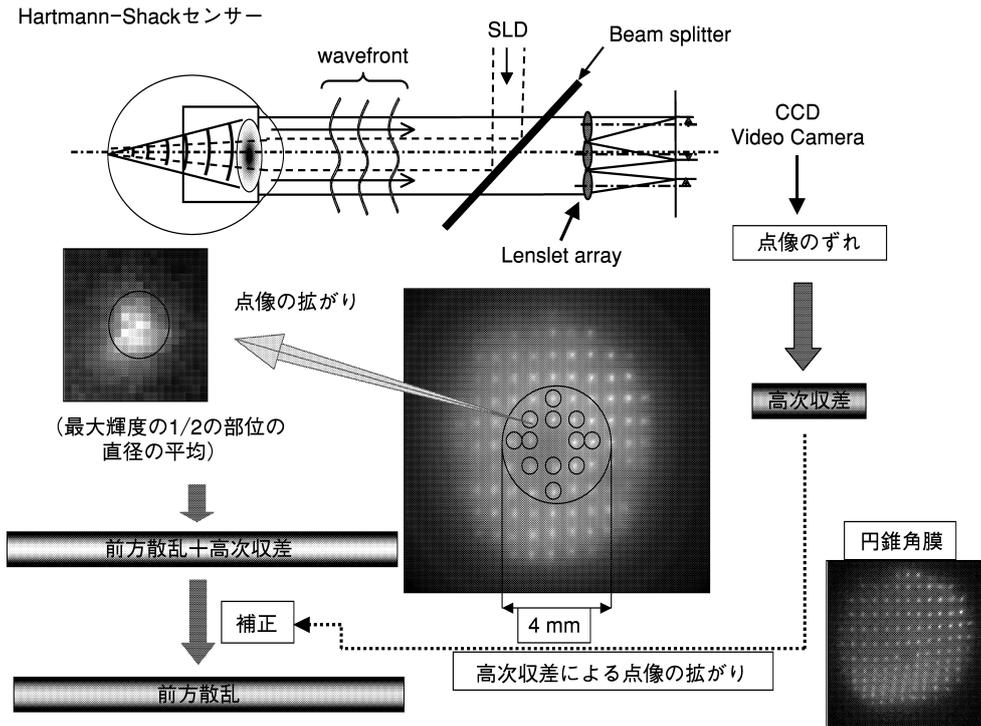
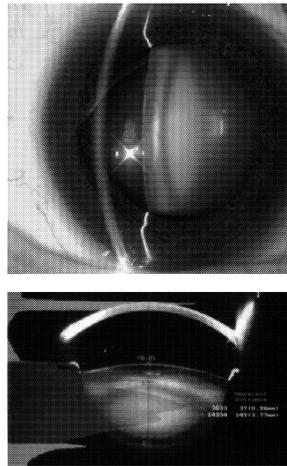


図 10 Hartmann-Shack (H-S) 像による前方散乱の評価法。

H-S 像の点像のずれから高次収差を計算し、点像の拡がりから前方散乱を評価した。点像の拡がりには、前方散乱の他、高次収差の影響も含まれるので、この部分は補正を行った。補正は、高次収差の大きい円錐角膜眼を用いて、高次収差と点像の拡がりの関係を求め、高次収差による点像の拡大の計算値を点像の拡がりの実測値から差し引いたものを、前方散乱係数とした。

後方散乱の評価



Scheimpflug 像の平均光学密度 = 後方散乱係数

コントラスト感度の評価

$$AULCSF = 0.5 \times \log 3 \text{ c/d} + \log 6 \text{ c/d} + 0.75 \times \log 12 \text{ c/d} + 0.25 \times \log 18 \text{ c/d}$$

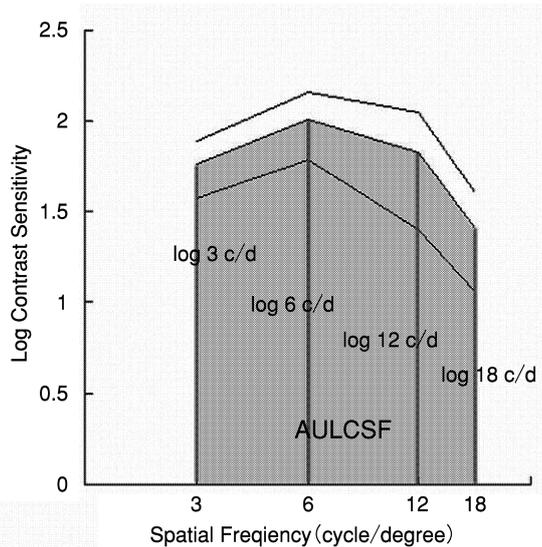


図 11 後方散乱およびコントラスト感度の評価法。

後方散乱は、水晶体の Scheimpflug 像の平均光学密度から求め、コントラスト感度は CSV 1,000 を用いて、3 c/d~18 c/d の各の空間周波数における感度の他に、コントラスト感度曲線の面積、area under log contrast sensitivity function (AULCSF) を用いて評価した。

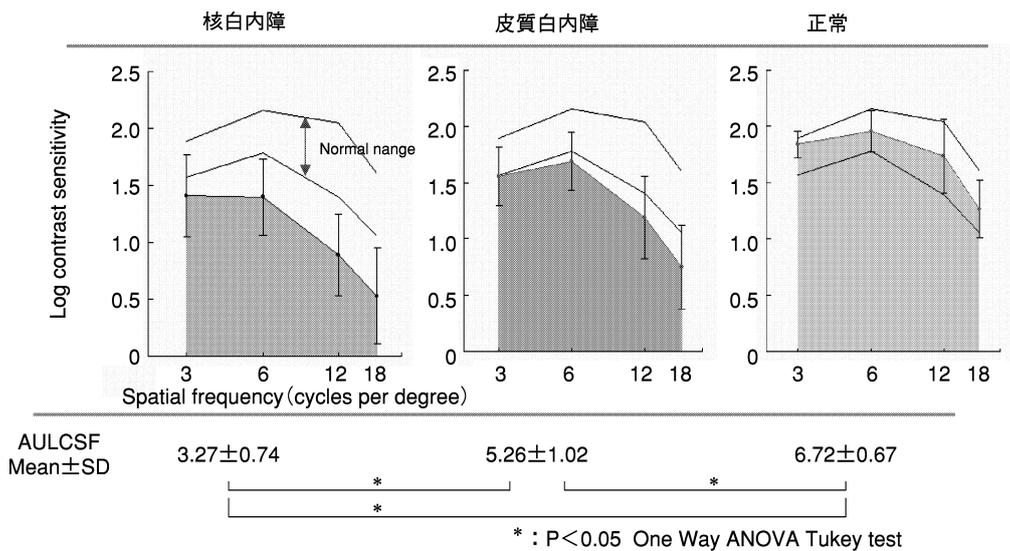


図 12 核白内障，皮質白内障，正常の各群のコントラスト感度特性。

コントラスト感度は，核白内障では全空間周波数領域で感度低下が見られ，皮質白内障では主として中から高空間周波数領域の感度低下が見られた。核白内障と皮質白内障は，視力の平均値は変わらなかったが，コントラスト感度の総和 AULCSF は，有意に核白内障で低下が見られた。

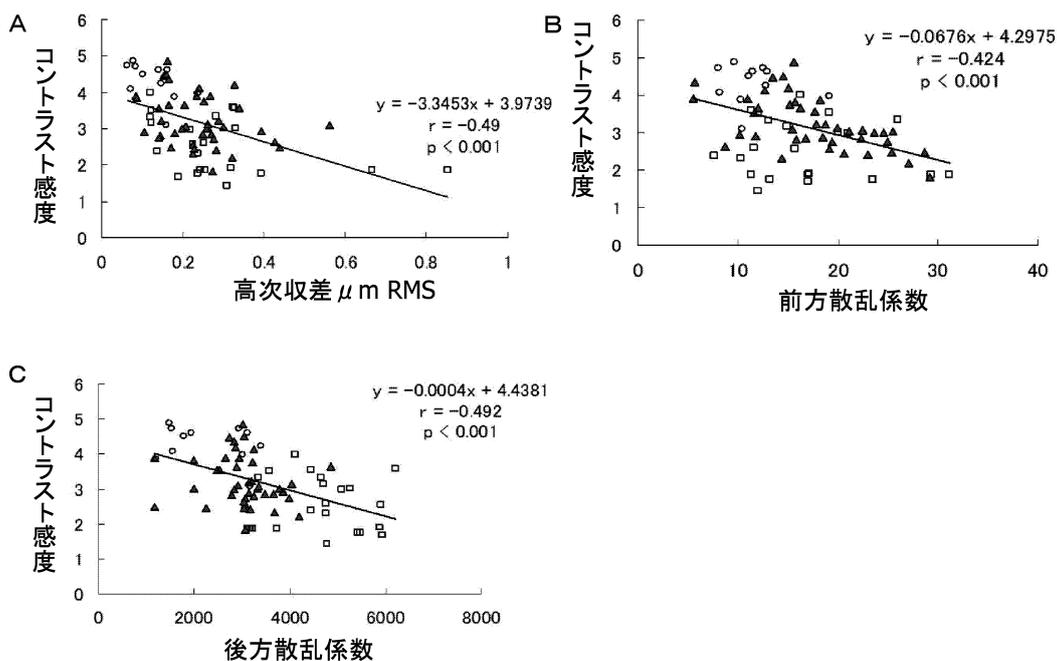


図 13 コントラスト感度 (CS) と高次収差 (OHA)，前方散乱係数 (FLI)，後方散乱係数 (BLI) の関係。

A : OHA と CS, B : FLI と CS, C : BLI と CS の間には，それぞれ有意な負の相関が認められた。

次収差の各々と負の相関を示し，多変量解析を行うと，コントラスト感度の予測値と実測値の間に高い相関が認められた。したがって，前方散乱係数，後方散乱係数，高次収差を臨床的に計測することにより，眼球光学系の劣化を他覚的に評価可能であると考えられた。

2. 網膜障害および視神経障害に合併した，軽度白内障の視機能に与える影響の評価

III項で求めたコントラスト感度の予測式を用いて，網膜障害および視神経障害に合併した，軽度白内障の症例

で，透光体の障害が，コントラスト感度の低下にどの程度寄与しているかを推定することを試みた。

症例 1

74 歳女性。左眼緑内障に軽度の皮質白内障を合併しており (図 15 A, B, E)，矯正視力は (0.9) であった。コントラスト感度は軽度に低下しており (図 15 C)，Humphrey 視野で中心部まで暗点が及んでいた。Total deviation と pattern deviation に解離があること (図 15 F)，H-S 像で，spot の拡大，ずれがあることから (図 15 D)，

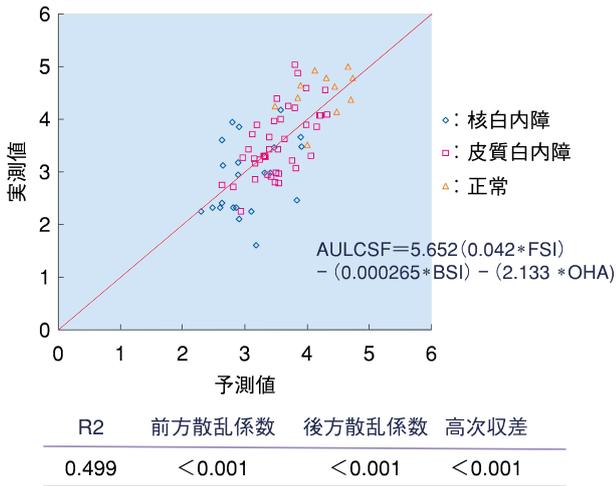


図 14 多変量解析による、コントラスト感度の予測。白内障群および正常群を合わせた 74 眼を対象に、AULCSF を多変量解析により OHA, FLI, および BLI より予測した値は、実測値と高い相関を示した(R2=0.499)。また各係数は、予測にそれぞれ有意に関与している(p<0.001)ことが示された。

皮質白内障がコントラスト感度の低下に影響していることが推察された。この症例の前方散乱係数、後方散乱係数、高次収差から、透光体障害のみによるコントラスト感度(AULCSF)を予想すると、コントラスト感度の実測値とほぼ同等であった(図 16 A)。これは、緑内障による視神経障害の、コントラスト感度に与える影響が少ないことを示している。実際、白内障手術の施行後には、コントラスト感度が正常範囲内に上昇した(図 16 B)。

症例 2.

48 歳男性、左眼に強度近視による黄斑障害と核白内障を合併しており(図 17 B, C)、矯正視力(0.2)であった。予想されるコントラスト感度(AULCSF)より実測値の方が低下していた(図 17 A)。術後視力は(0.4)まで回復し、コントラスト感度も軽度に向上了が、正常範囲より低下した状態であった。このように、コントラスト感度の予測値と実測値との間に解離がある症例で、予測値が正常範囲よりかなり低下している場合は、白内障の手術の適応はあるが、術後のコントラスト感度の改善には限界があることが術前から予想され、informed consent を得る場合に役立つと考えられた。

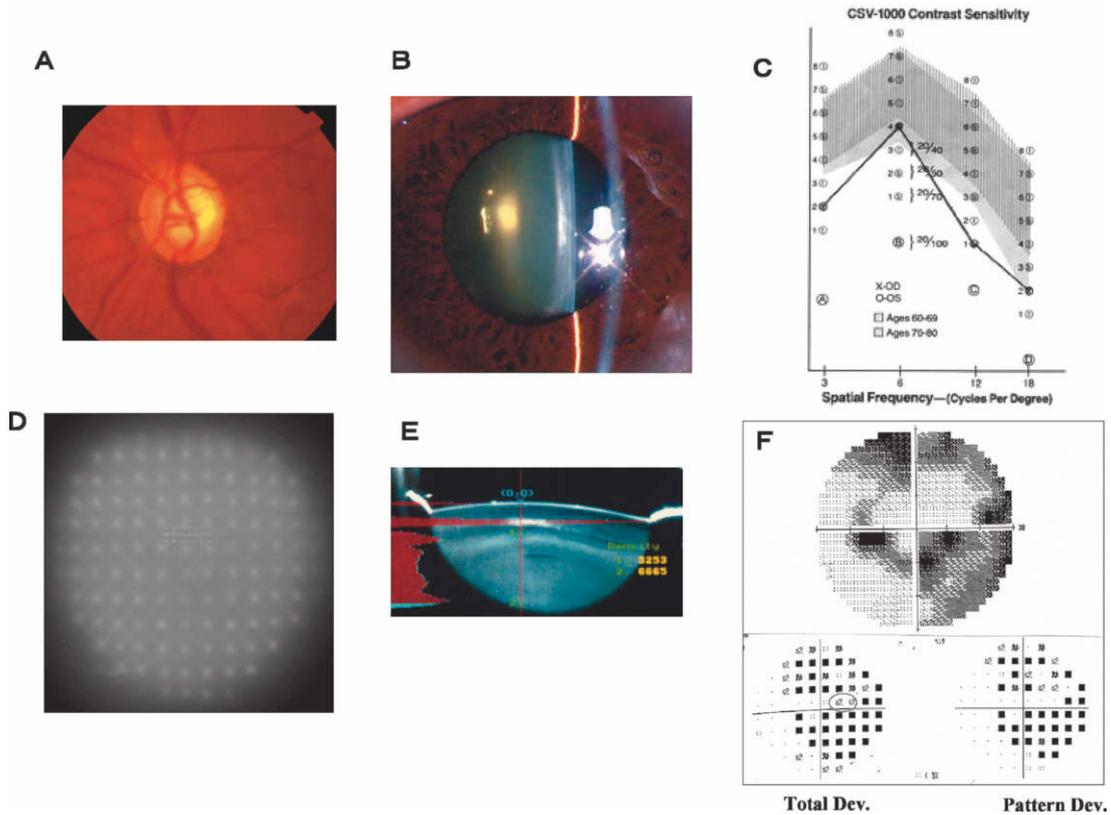


図 15 緑内障に皮質白内障を合併した眼(症例 1)のコントラスト感度。

74 歳女性、左眼緑内障に軽度の皮質白内障を合併しており(A, B)、矯正視力は(0.9)であった。コントラスト感度は軽度に低下しており(C)、Humphrey 視野で中心部まで暗点が及んでいた(F)。Total deviation と pattern deviation に解離があること(F)、H-S 像で、spot の拡大、ずれがあることから(D)、皮質白内障がコントラスト感度の低下に影響していることが推察された。

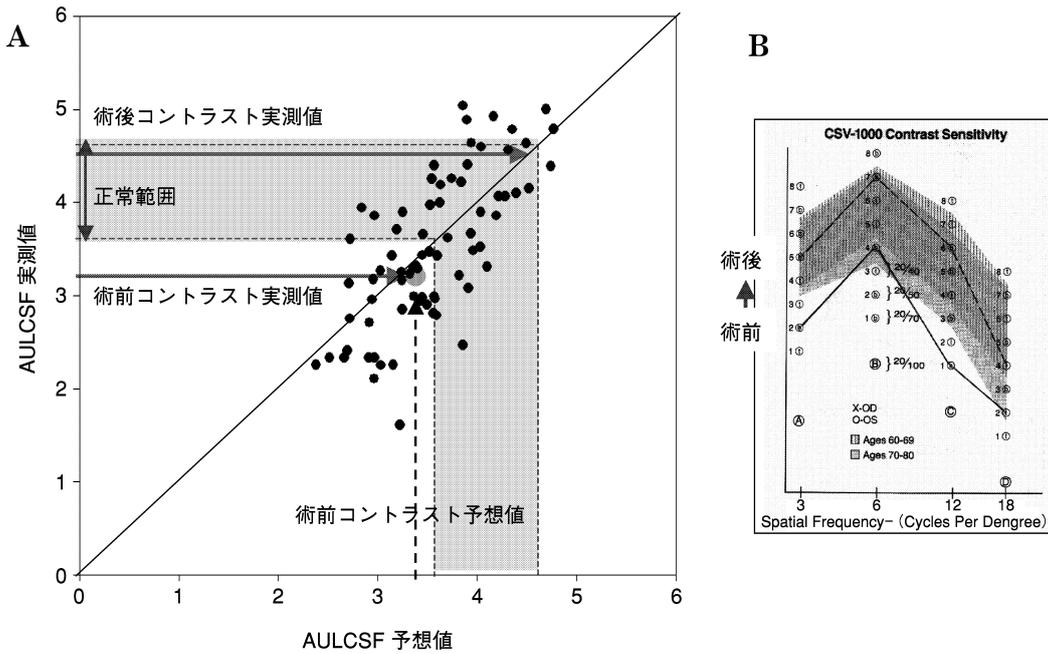


図 16 症例 1 のコントラスト感度の予想値と実測値。

この症例の、前方散乱係数、後方散乱係数、高次収差から、透光体障害のみによるコントラスト感度 (AULCSF) を予想すると、コントラスト感度の実測値とほぼ同等であった (A)。このことは、緑内障による視神経障害の、コントラスト感度に与える影響が少ないことを示している。実際、白内障手術の施行後には、コントラスト感度が正常範囲内に上昇した (B)。

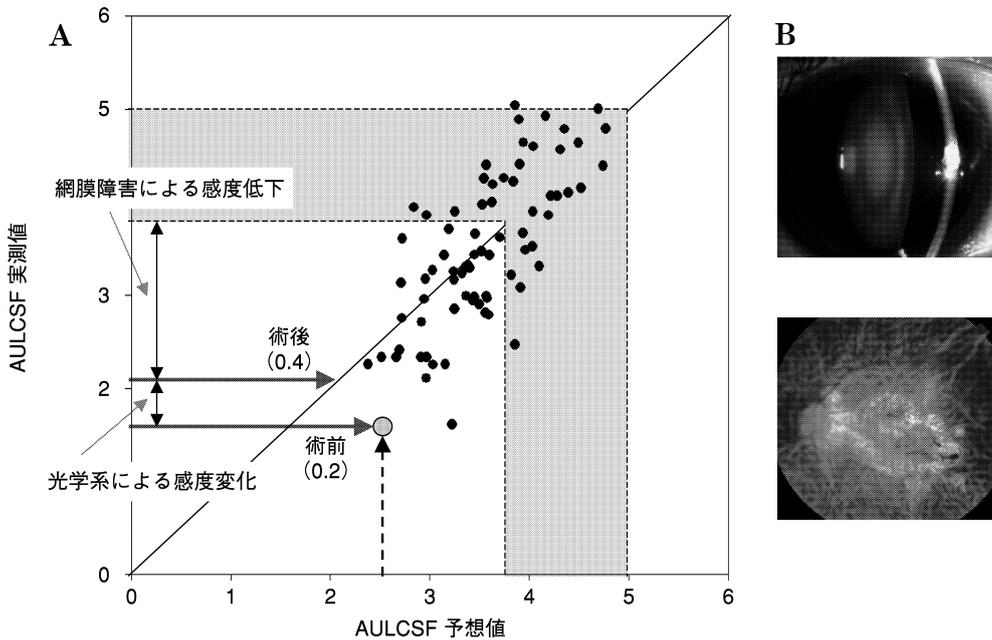


図 17 黄斑変性と核白内障を合併した眼 (症例 2) のコントラスト感度の予想値と実測値。

48 歳男性、左眼に強度近視による黄斑障害と核白内障を合併しており (B, C)。矯正視力 (0.2) であった。コントラスト感度 (AULCSF) は予想値より実測値のほうが低下していた (A)。術後視力は (0.4) まで回復し、コントラスト感度も軽度向上したが、正常範囲より低下した状態であった。

症例 3.

72 歳男性、左眼黄斑円孔術後に白内障を生じた症例で (図 18 A, B)、術前の矯正視力は (0.7) であった。コントラスト感度の予測値と実測値がほぼ一致していた (図 18 C)。術後に視力は (1.0) に改善し、コントラスト

感度もほぼ正常範囲に改善した。

症例 4

64 歳男性、右眼黄斑変性に白内障が合併した症例で (図 18 D~F)、術前の矯正視力は (0.5) であった。コントラスト感度の予測値と実測値の間に解離が見られた

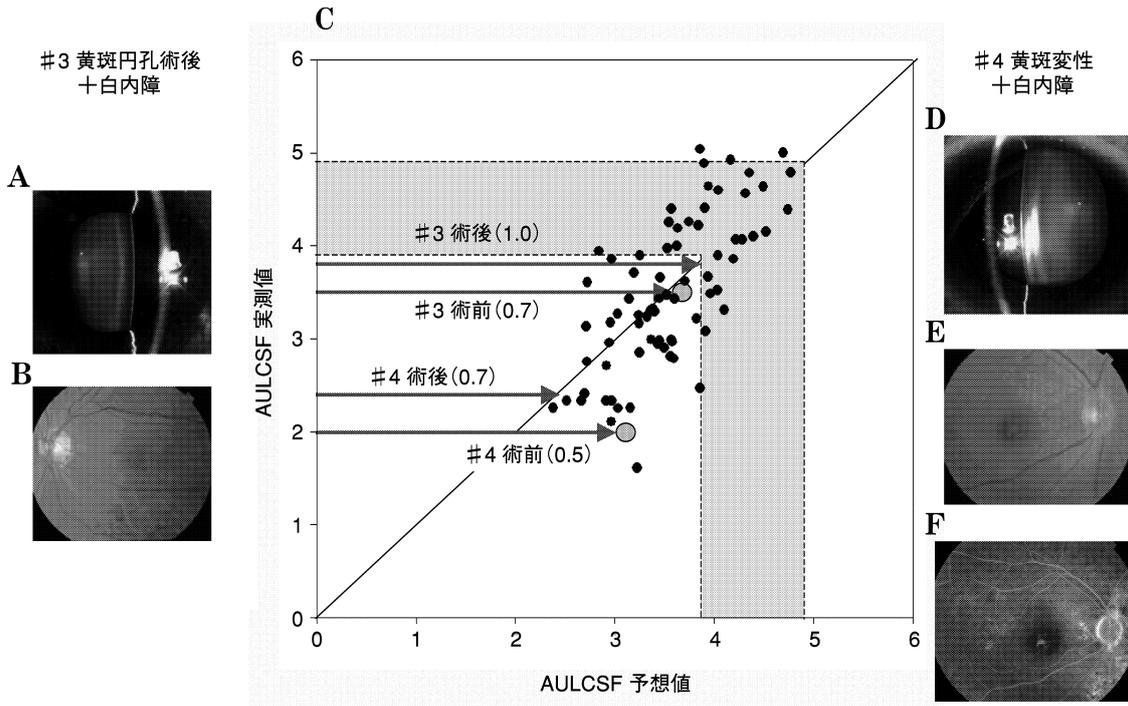


図 18 白内障と黄斑円孔の合併例(症例 3), 白内障と黄斑変性を合併例(症例 4)の, コントラスト感度の予想値と実測値.

症例 3, 72 歳男性, 左眼黄斑円孔術後に白内障を生じた症例で(A, B), 術前の矯正視力は(0.7)であった. コントラスト感度の予測値と実測値がほぼ一致していた(C). 術後に視力は(1.0)に改善し, コントラスト感度もほぼ正常範囲に改善した. 症例 4, 64 歳男性, 右眼黄斑変性に白内障が合併した症例で, (D, E, F), 術前の矯正視力は(0.5)であった. コントラスト感度の予測値と実測値のあいだに解離が見られた(C). 術後視力は(0.7)まで改善したが, コントラストは十分には回復しなかった(C).

(図 18 C). 術後視力は(0.7)まで改善したが, コントラストは十分には回復しなかった(図 18 C).

このように, 網膜あるいは視神経障害に白内障が合併した症例に対して, 高次収差, 前方および後方散乱を測定すると, 白内障による視機能低下の程度が予想でき, また予想値と実測値の解離の程度から, 術後の視機能回復の可能性について推測できると考えられた.

IV 補償光学系を用いた眼底カメラによる視細胞の画像診断

網膜疾患の診断は, 近年光干渉断層計(OCT)の開発により, 革的な変化もたらされた. 視細胞外節の画像化も, 新しい世代の OCT では可能といわれているが, 断面での評価であり, 視細胞の密度を評価することは, 困難と考えられる. 視細胞を二次元的に観測できれば, cone dystrophy など, 診断が難しい網膜疾患も画像的に診断できる可能性があり, 新しい網膜診断装置として期待される. 視細胞の大きさは, $2.5\sim 8.0\ \mu\text{m}^{28)}$ と光の波長の数倍しかないため, 二次元画像として捕らえるためには, 散瞳した上で, できるだけ収差の少ない光学系で測定する必要がある. 眼の光学系はあまり精度がよくないため, 散瞳すると収差が大きくなる(図 19). 近年, 天体望遠鏡で使用されている補償光学の技術を用いる

と, 視細胞を生体で二次元的に画像化できるという報告が Roorda ら¹⁵⁾により報告されている. Williams ら¹⁵⁾の装置は大変大きく, 臨床的に使用することは困難なため, 我々は小型化することにより, 臨床で使用可能になることを目指した装置を開発した.

1. 方法

眼底に光を投影した後, 網膜から反射され眼外に射出された光は, 眼球光学系の収差により歪んだ波面をしている. これを波面センサーにより実時間で測定し, 収差を補正する信号を可変鏡(5 Hz)に送ることにより, 眼底カメラに送られる光の波面を補正することが可能となる(図 20 A). その結果, 6 mm の瞳径で収差を $0.1\ \mu\text{m}$ root mean square(RMS)程度以下にまで補正すると, 得られた眼底像は, 理論的に錐体を弁別可能な分解能をもつことになる. 我々は, 液晶可変ミラーを用いたコンパクトな視細胞撮影用眼底カメラを, (株)Topcon と共同で開発し, 正常眼に対して検討を行った(図 20 B).

2. 結果

正常人の 1 眼に対して, 補償光学系を用い, 6 mm の瞳孔径において収差が $1.39\ \mu\text{m}$ RMS であったものが, $0.15\ \mu\text{m}$ RMS まで減少させることが可能であることが示された.

正視の正常人の眼底で, 中心窩から 3° 乳頭側の部位の

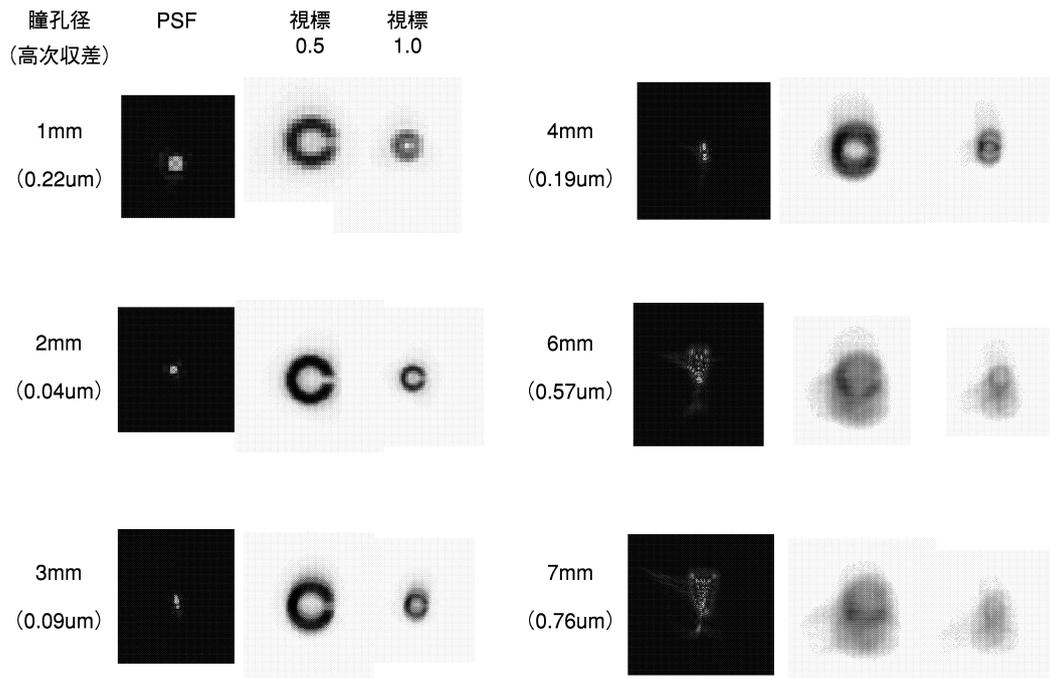


図 19 瞳孔径と高次収差, PSF, 網膜像の関係.

45 歳男性の眼球光学系の高次収差を瞳孔径を変えて測定し, PSF および網膜像をシミュレーションしたものの。瞳孔径 1 mm では回折の影響で, 網膜像はぼけるが, 2 mm では回折, 収差の影響をほとんど受けないため, 網膜像は良好となる。瞳孔径 3 mm 以上では, 高次収差の影響が, 瞳孔径とともに増大するため, 網膜像も劣化する。

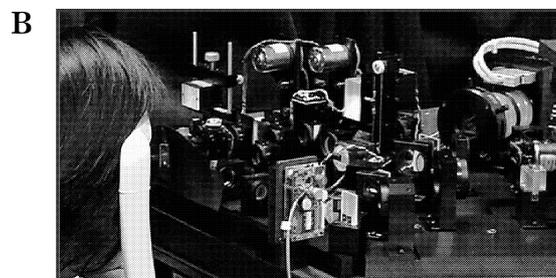
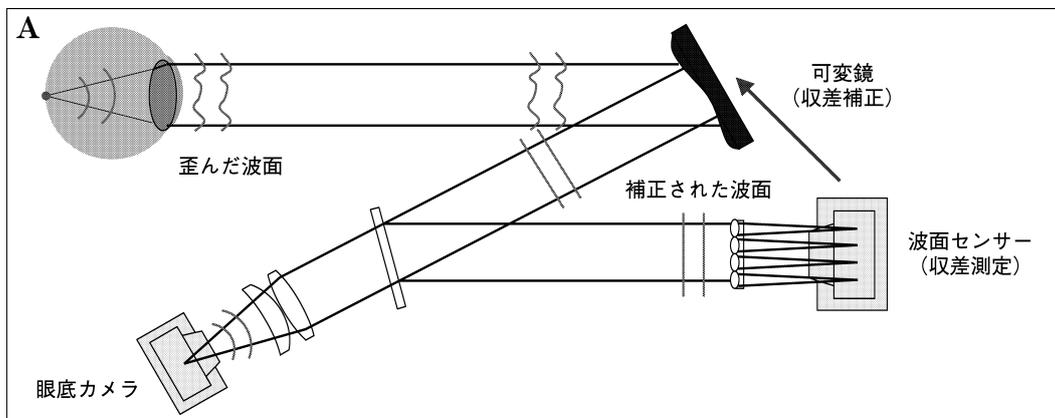


図 20 補償光学系を用いた視細胞撮影用眼底カメラの原理.

眼底に光を投影した後, 網膜から反射され眼外に射出された光は, 眼球光学系の収差により歪んだ波面をしている。これを波面センサーにより実時間で測定し, 収差を補正する信号を可変鏡に送ることにより, 眼底カメラに送られる光の波面を補正することが可能となる (A)。その結果, 得られた眼底像は, 理論的に錐体を弁別可能な分解能をもつことになる。液晶可変ミラーを用いたコンパクトな視細胞撮影用眼底カメラを共同で開発し, 正常眼に対して検討を行った (B)。

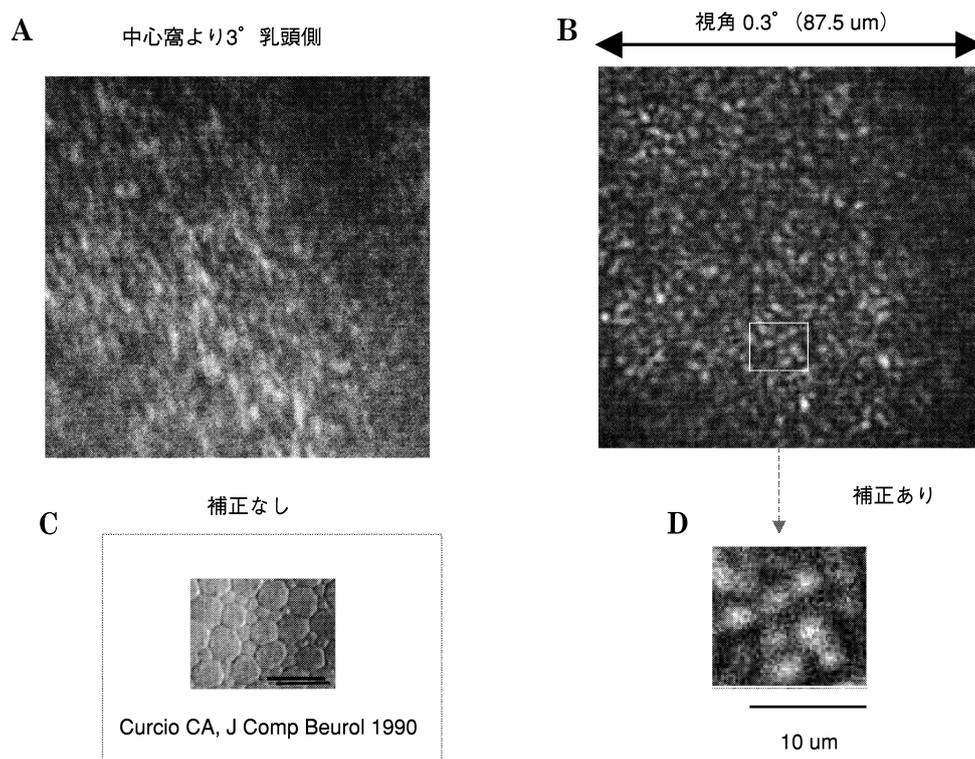


図 21 補償光学系を用いた場合の網膜像の改善.

正常人の眼底で、中心窩より 3° 乳頭側の部位の網膜を、補償光学系による補正なし(A)、および補正あり(B)で撮影した写真を比較すると、補正後には視細胞が弁別可能な画質に改善していることが示された。拡大した像から、視細胞の大きさが 5 μm 弱であることが示された(D)。これは Curcio らが摘出眼網膜に対して同様の網膜部位で計測した、視細胞の直径と類似の結果となった(C)。

網膜を、補償光学系による補正なし、および補正ありでとった写真を比較すると、補正後には視細胞が弁別可能な画質に改善していることが示された(図 21 A, B)。拡大した像から、視細胞の大きさが 5 μm 弱であることが示された(図 21 D)。これは Curcio ら²⁸⁾が摘出眼網膜に対して同様の網膜部位で計測した視細胞の直径とほぼ一致した結果となった(図 21 C)。

同じ対象者の、右眼中心窩から耳側 0.5°~8° までの視細胞眼底像を眼底写真と対応させたものを図 22 に示した。

3. 小 括

正常眼に対して、補償光学系を用いた眼底カメラを用いて散瞳時の眼球の収差を補正することにより、視細胞を分離して画像としてとらえられる可能性が示された。今後画像を重ね合わせることにより、分解能を上げれば、診断の困難な occult macular dystrophy のような黄斑疾患に対して、視細胞障害を二次元的な画像として評価することが可能になると考えられる。

V 経角膜電気刺激の網膜神経節細胞に与える影響

1. 経角膜電気刺激による網膜神経節細胞の機能評価 視細胞が障害された場合、残存する網膜内層の細胞で

ある双極細胞および神経節細胞の機能をいかに評価するかに関しては、十分な検討がなされていなかった。網膜変性眼に対して、人工網膜^{29)~38)}あるいは再生医療による視覚回復治療の適応を検討するに当たり、網膜神経節細胞が残存しているか否かを他覚的に評価することが必要となる。

Burian-Allen 型コンタクトレンズ型電極を用いて、経角膜的に網膜を電気刺激すると、phosphene と呼ばれる擬似光覚、および電氣的な誘発電位が得られることは、Pots ら¹⁶⁾および三宅ら¹⁷⁾がすでに報告している。我々はより簡便な他覚的評価法として、二相性パルスを用いた経角膜的電気刺激により誘発される、間接瞳孔反応を測定する方法を開発し(図 23)、正常眼および網膜色素変性眼に対して検討した。

1) 症 例

45 歳女性、進行した網膜色素変性(図 24 A)、左眼視力は手動弁、残存視野は中心 5 度であった。経角膜的に網膜電気刺激を行うと、耳側から phosphene を感じはじめ、電流値を上げると全視野で phosphene が感知された(図 24 B)。瞳孔反応は、550 μA で誘発された。この症例では視細胞は中心 5 度しか残存していなかったが、網膜神経節細胞は網膜のほぼ全域で残存していることが示唆された。

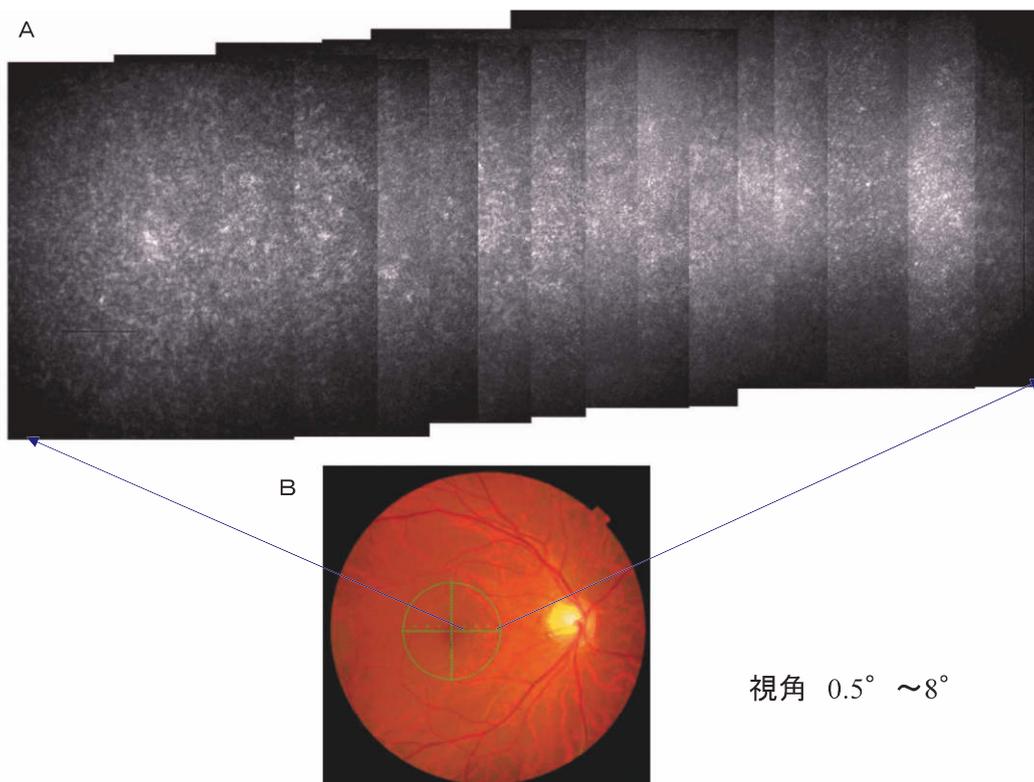


図 22 視細胞層のパノラマ眼底像。
 同じ被検者の、右眼中心窩から耳側 0.5°~8° までの視細胞眼底像を通常の眼底写真と対応させたもの。

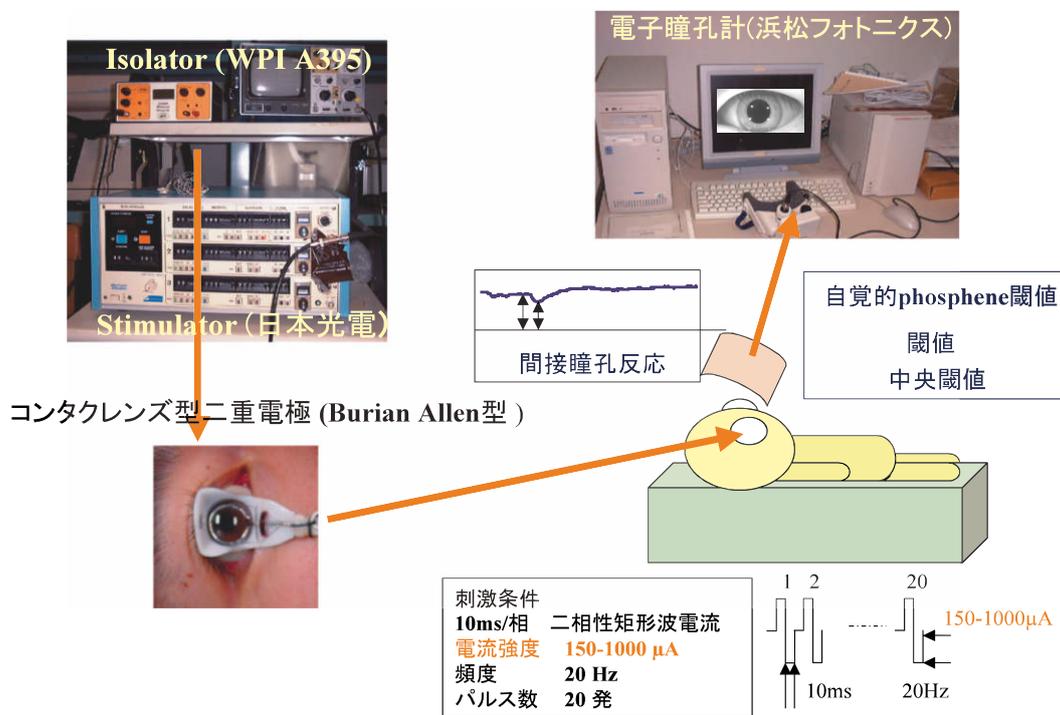


図 23 経角膜電気刺激による Phosphenes 検査のシエーマ。
 角膜に点眼麻酔を施行した後、角膜保護剤(Viscoat[®], Alcon)を塗布し、Burian-Allen 型同心円電極を角膜上に設置した。中央の電極と周辺の電極の間に、二相性矩形波による刺激電流(10 msec/相, 刺激頻度: 20 Hz, パルス数 20, 刺激電流値 50-2,000 μ A)を、刺激装置(日本光電)および Isolator (WPI)を介して流して刺激を行った。

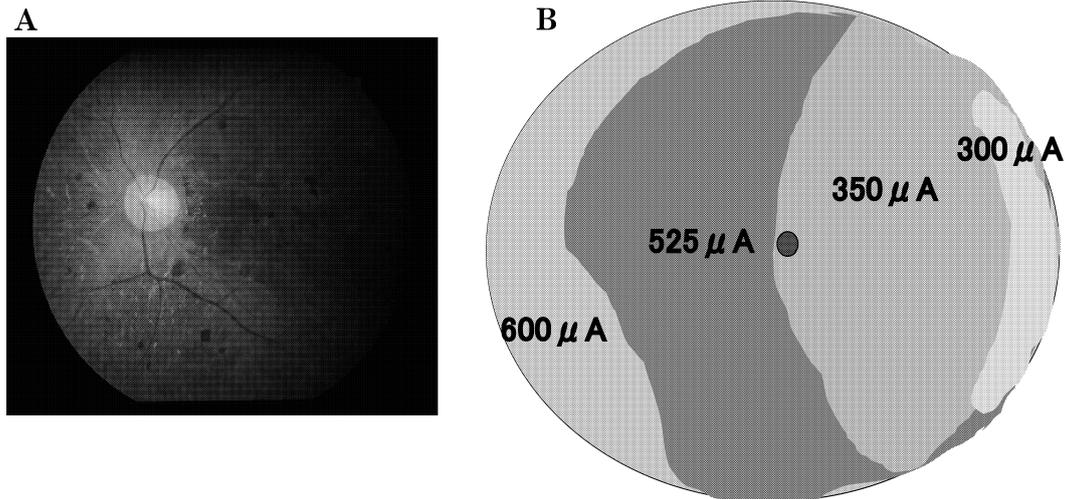


図 24 進行した網膜色素変性に対する Phosphene 検査.

45 歳女性，進行した網膜色素変性(A)があり，左眼視力，手動弁，残存視野は中心 5 度であった．経角膜的に網膜電気刺激を行うと，耳側から Phosphene を感じはじめ，電流値を上げると全視野で Phosphene が感知された(B)．瞳孔反応は，550 μA で誘発された．

2) 対象および方法

正常者 8 例 8 眼(平均年齢 33.8 ± 6.5 歳)，および進行した網膜変性症患者 17 例 17 眼(平均年齢 50.6 ± 13.5 歳)に対して，大阪大学医学部倫理委員会の承認を得て，検査を行った．網膜色素変性眼は全例矯正視力 0.01 以下で，これをさらに，中心視野残存型($n=13$)と周辺視野残存型($n=4$)に分けて検討した(図 25)．周辺視野残存型は遺伝子診断により，Stargart 病の重症型と診断された症例であった³⁹⁾．

角膜に点眼麻酔を施行した後，角膜保護剤(Viscoat[®], Alcon)を塗布し，Burian-Allen 型同心円電極を角膜上に設置した．中央の電極と周辺の電極の間に，二相性矩形波による刺激電流(10 msec/相，刺激頻度は 20 Hz，パルス数 20，刺激電流値 50-2000 μA)を，刺激装置(日本光電)および isolator(WPI)を介して流して刺激を行った(図 23)．閾値電流値は，視野のいずれかの部位に phosphene を感じた値(閾値)，中心視野に phosphene を感じた値(中心閾値)，間接瞳孔反応が誘起された値(瞳孔反応閾値)に分けて測定した．間接瞳孔反応は電子瞳孔型(浜松ホトニクス)を用いて測定し，縮瞳率 3% 以上であった場合に間接瞳孔反応(+)と判定した．

3) 結果

Phosphene を感じる閾値電流値は，閾値，中心閾値とも正常者に比べ，周辺視野残存型，中心視野残存型においてともに高くなっていった．すべての症例で，中心部で phosphene が感知された．刺激電流値 2,000 μA においても瞳孔反応が誘発されない症例は，中心視野残存 2 型の 7 眼であった(図 26)．

閾値と中心閾値の関係を見ると，多くの症例において，閾値は中心閾値より軽度が高いか，ほぼ同等の値であったが，一部の症例では中心閾値が閾値より高値を示

していた(図 27)．また，視力と phosphene 閾値の関係を検討すると，両者が必ずしも平行しないことが示された(図 27)．

4) 小 活

視力 0.01 以下の進行した網膜変性眼においては，正常眼よりも phosphene の閾値が有意に高かった．これは，解剖学的に網膜色素変性眼において，残存する網膜神経節細胞数が黄斑部で 30% 程度に減少しているという報告⁴⁰⁾⁴¹⁾を機能的に示す結果と考えられた．また間接瞳孔反応は，周辺視野残存型では認められたが，中心視野残存型の約半数で最高の刺激電流値でも誘起されなかったことから，中心視野残存型の方が網膜全体として残存する網膜神経節細胞の数が少ない可能性が示唆された．

視力と phosphene 閾値の関係を見ると，閾値，中心閾値とも，視力 0 の眼の方が視力手動弁の眼より低い場合があることが示され(図 27)，残存視力と網膜神経節細胞の残存の程度が必ずしも平行しないことが示唆された．これらの事実は，人工網膜埋植の適応患者を選択する上で，コンタクトレンズ型電極による phosphene の閾値検査が有用であることを意味する．

2. 経角膜電気刺激による網膜神経節細胞の神経保護作用

我々は以前，ラットの視神経切断後，視神経断端に電気刺激を 1 時間行くと，7 日後には無処置群では網膜神経節細胞(RGC)の生存率が 50% であるのに対して，生存率が 80% にまで上昇することを報告⁴²⁾した．本研究においては，経角膜電気刺激による網膜に対する電気刺激が，網膜神経節細胞に対して神経保護作用があるか否かを検討した．

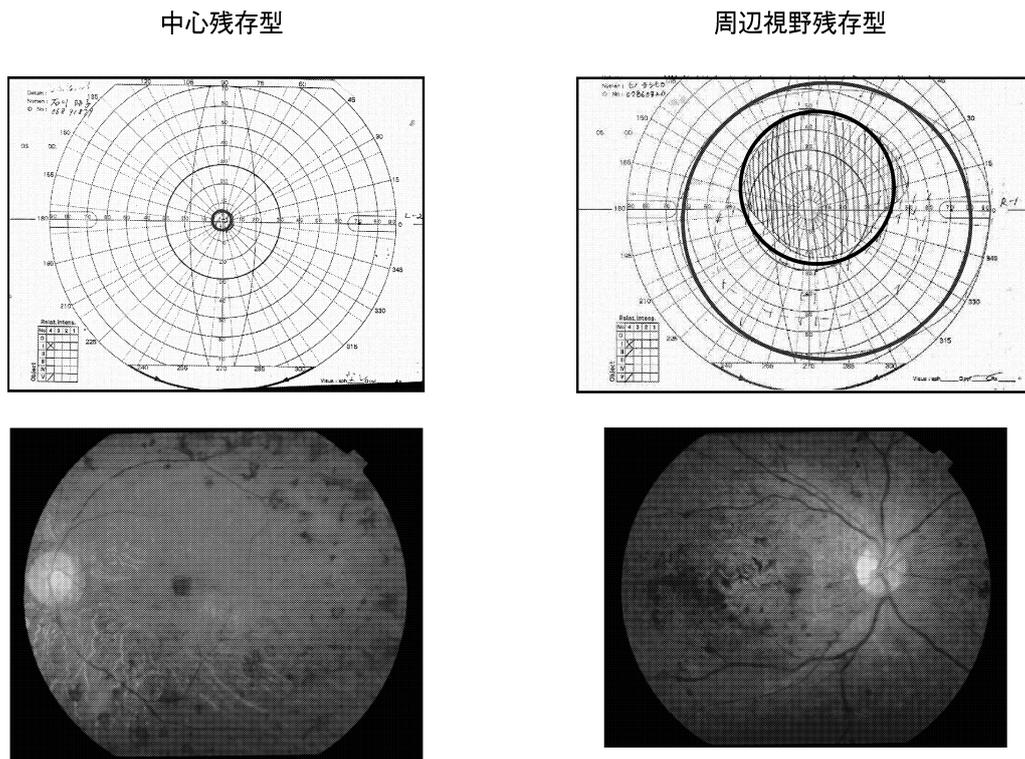


図 25 進行した網膜色素変性の分類。

矯正視力 0.01 以下の進行した網膜色素変性眼を、中心視野残存型 (n=13) と周辺視野残存型 (n=4) に分けて検討した。周辺視野残存型は遺伝子診断により、全例 Stargart 病の重症型と診断された症例であった。

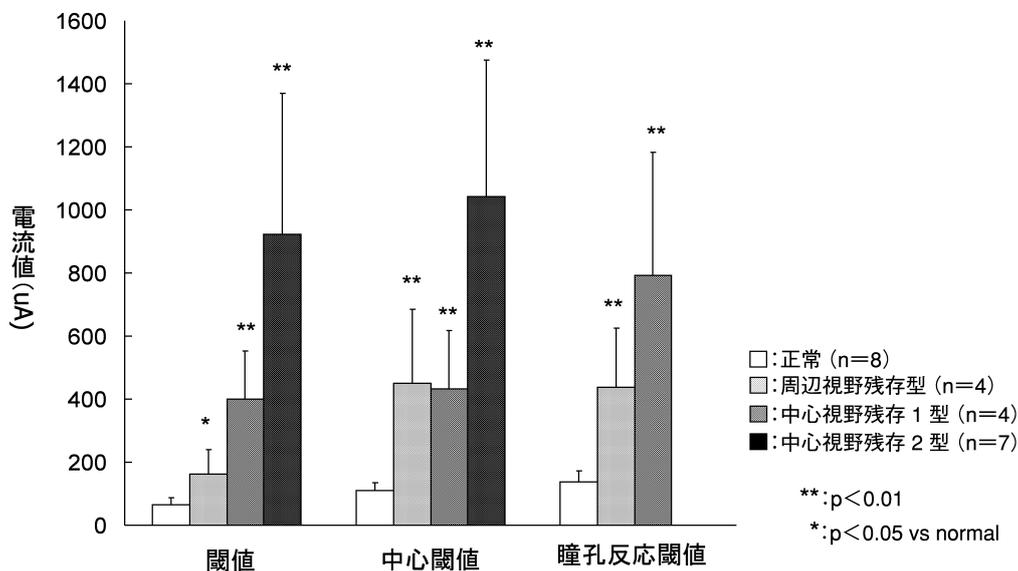


図 26 Phosphene の閾値電流値と残存視野の関係。

Phosphene の閾値電流値は、いずれかの視野部位に感じる閾値 (閾値)、および中心視野に感じる中心閾値とも、正常者に比べ、周辺視野残存型、中心視野残存型において共に高くなっていった。刺激電流値 2,000 μA においても瞳孔反応が誘発されない症例は中心視野残存 2 型の 7 眼であった。

1) 方 法

ラットの上丘に標識物質である fluorogold を注入し 1 週間後に、白色ラットの片眼の視神経を切断し、直後にコンタクトレンズ電極を取り付けて、電気刺激を 1 時

間行った。刺激電流は、100 μA , 20 Hz, 0.5~3.0 ms/phase の両相矩形波パルスを用いた。切断 1 週間後に眼球を摘出し、逆行性に標識された網膜神経節細胞の密度を計測した。

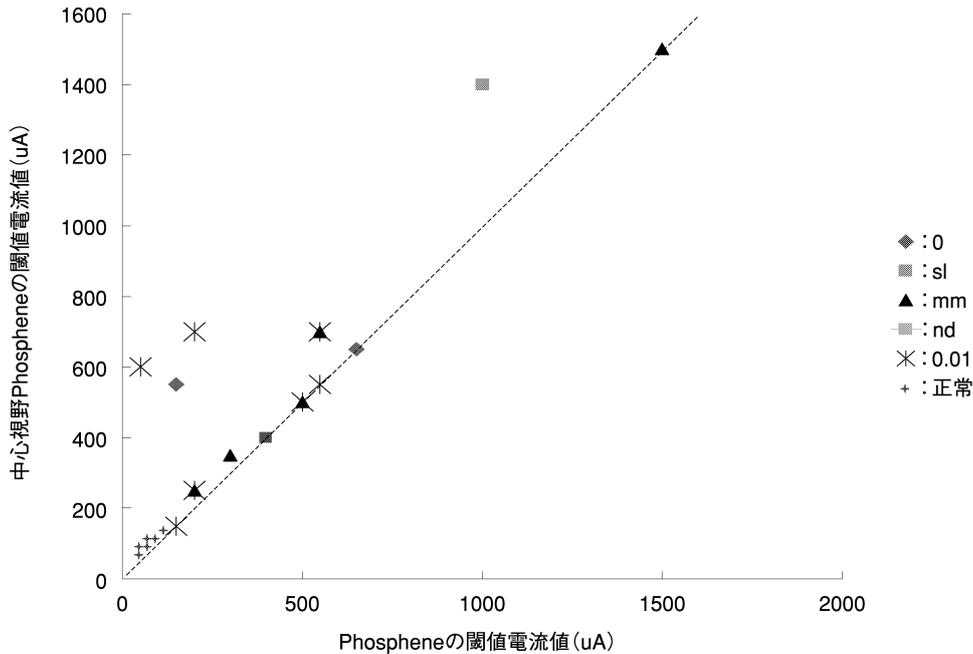


図 27 視力と Phosphene 閾値の関係。

Phosphene 閾値は、必ずしも残存視力と平行しないことが示唆された。

Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) の実験は、電気刺激 (100 μ A, 20 Hz, 1.0 ms/phase の両相矩形波パルス刺激) の後 1 時間後, 1, 2, 4, 7 日後のそれぞれの時点で, ラットの眼を麻酔下で摘出し, 網膜を摘出して行った。摘出した網膜について, RGC に対して神経保護効果のある 4 つの主要な神経栄養因子とその受容体の mRNA [brain-derived neurotrophic factor (BDNF), trkB, basic fibroblast growth factor (bFGF), fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR-1), ciliary neurotrophic factor (CNTF), ciliary neurotrophic factor receptor (CNTF-R), insulin like growth factor (IGF-1), insulin like growth factor 1-receptor (IGF-1R)] のうち, どの mRNA の発現が変化するかを RT-PCR 法を用いて検討した。また, 網膜での IGF-1 の局在について調べるため, 抗 IGF-1 抗体および網膜のグリア細胞であるミュラ細胞を標識する抗 glutamine synthetase (GS) 抗体を用いて 2 重染色し, 電気刺激後の IGF-1 の網膜内局在変化について検討した。

2) 結 果

経角膜電気刺激法を用いても, 視神経断端を直接電気刺激した場合同様, 残存する網膜神経節細胞の数は対照群と比較して, 有意に増加していた (図 28 B, C)。神経栄養因子およびその受容体に対する RT-PCR の結果は, 電気刺激後に IGF-1 mRNA のみに発現が上昇し, その他の神経栄養因子や受容体の mRNA に変化はみられなかった (図 29)。

IGF-1 の免疫組織染色を行った結果, 通常の網膜では,

IGF-1 蛋白は, 内境界膜付近に強く発現しているが, 電気刺激後に RGC 層, 内網状層へと IGF-1 の発現の分布が拡大し, 発現量も増え, 14 日後まで発現が持続した (図 30 A)。さらに, IGF-1 と GS の 2 重染色を行ったところ, 通常の網膜では IGF-1 は, Müller 細胞のエンドフットに存在し (図 30 B), 電気刺激後に, Müller 細胞周囲と Müller 細胞の細胞体に強く発現することが確認された (図 30 C)。この結果から, Müller 細胞が IGF-1 の合成分泌に関与していることが強く示唆された。

3) 小 括

経角膜電気刺激法は, 残存する網膜神経節細胞の機能評価に有用なだけでなく, 網膜神経節細胞に対する神経保護効果もあることが示された。分子機構として, 電気刺激後に網膜内に神経栄養因子の一つである IGF-1 の発現が上昇することがわかった。さらに, 免疫組織染色の結果, IGF-1 の合成, 分泌に Müller 細胞が関与していることが示唆された。

網膜の電気刺激は, グリア細胞の賦活による神経栄養因子の産生を通して, 神経保護にも有効であることが明らかになった。

3. 経角膜電気刺激による網膜神経節細胞の神経保護の臨床応用

経角膜電気刺激による網膜神経節細胞の保護効果の実験結果をふまえて, 大阪大学倫理委員会の承認 (平成 15 年 1 月 16 日) を経て, 視神経症の症例に対して経角膜電気刺激治療を探索医療として開始した。経角膜電気刺激治療は, 経角膜電気刺激による網膜神経節細胞の機能評価法に準じて行い, 刺激時間は 30 分とした。

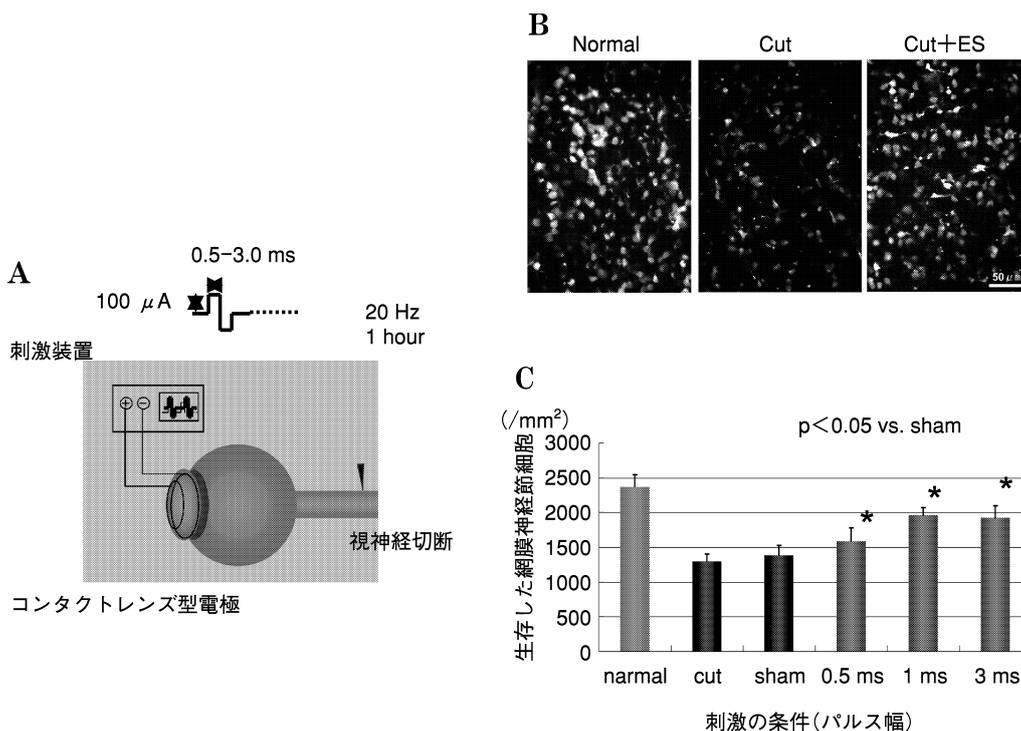


図 28 視神経切断モデルに対する経角膜電気刺激の効果。
 経角膜電気刺激(A)により、残存する網膜神経節細胞の数は対照群と比較して、有意に増加していた(B, C)。

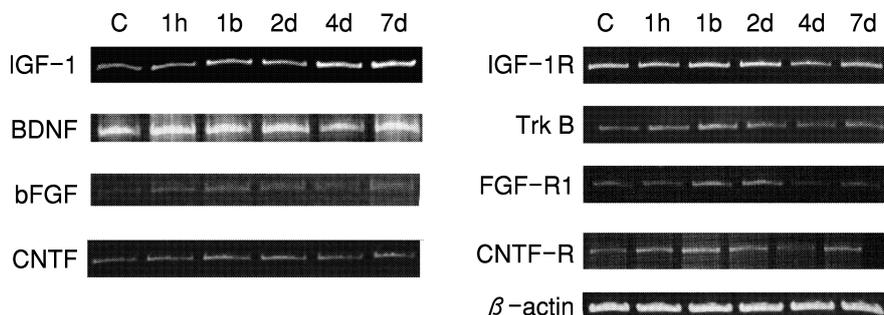


図 29 経角膜電気網膜刺激後の、網膜内神経栄養因子に対する reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)。

神経栄養因子およびその受容体に対して RT-PCR を行った結果、電気刺激後に insulin like growth factor-1 (IGF-1) mRNA のみ発現が上昇し、その他の神経栄養因子や受容体の mRNA に変化はみられなかった。

症例

64 歳女性、左眼前部虚血性視神経症の安定期(発症 6 か月後)に対して経角膜電気刺激治療を行った(図 31 A ~D)。コンタクトレンズによる軽度の角膜障害以外に、副作用は認めなかった。3 か月後には視力が(0.2)から(0.5)に改善し、中心フリッカ値も 15 Hz から 35 Hz に改善した。今後症例を重ねて、視神経障害に対する経角膜電気刺激の安全性、有効性に関して検討する予定である。

VI 周辺部立体視検査

近年黄斑移動術が、視力回復に有効であることが確か

められているが¹⁸⁾¹⁹⁾⁴³⁾、術後の複視が問題になる場合がある⁴⁴⁾⁴⁵⁾。これは、対眼の中心部網膜が障害されていても生じることから、周辺部網膜における両眼視機能が日常生活に重要であることを示唆する。通常の立体視検査は、黄斑部網膜における直径 10° 程度の視標を用いて(図 32 A)、立体感の評価を行っているに過ぎないが、我々は、大型スクリーンを用いて立体映像を表示するシステムを開発し、周辺部網膜における立体視検査を可能にした(図 32 B)。大きな視標を用いて大きな視差で検査した結果、正常人では周辺 20° までは、条件を変えても立体視があることが示された(図 32 D, E)。

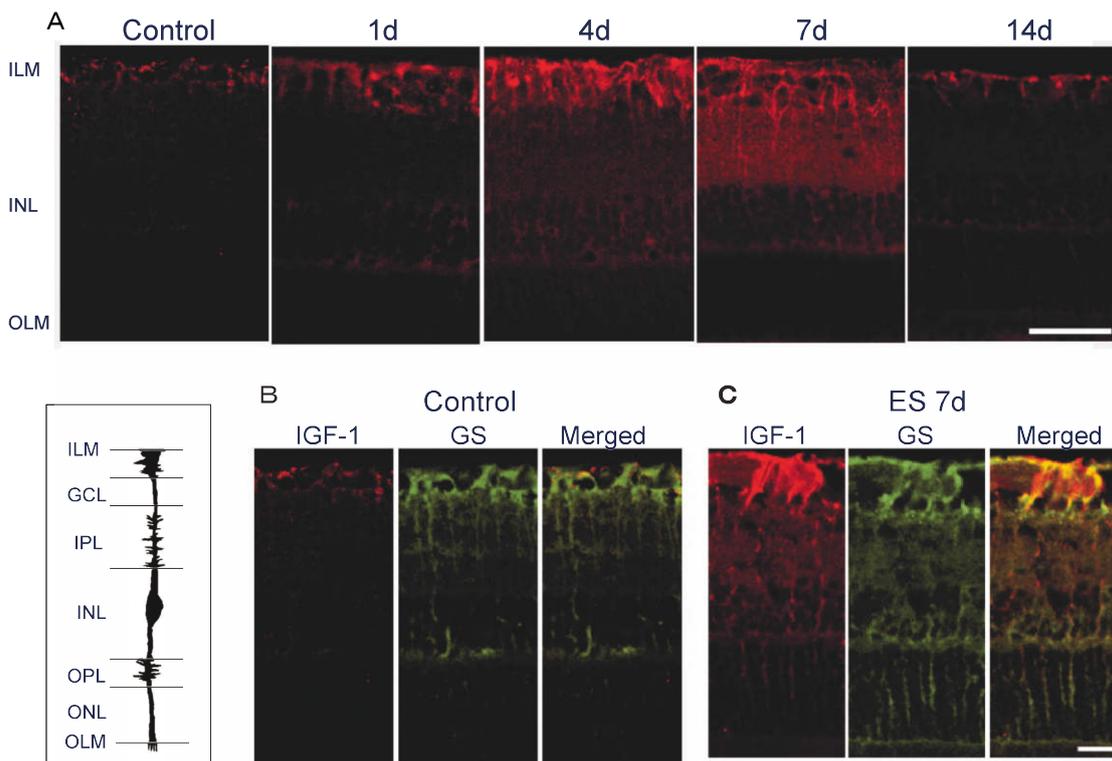


図 30 経角膜電気網膜刺激後の網膜に対する IGF-1 の免疫組織染色。

IGF-1 の免疫組織染色を行った結果、通常の網膜では、IGF-1 蛋白は、内境界膜付近に強く発現しているが、電気刺激後に(RGC)層、内網状層へと IGF-1 の発現の分布が拡大し、発現量も増え、14 日後まで発現が持続した(A)。さらに、IGF-1 と(GS)の 2 重染色を行ったところ、通常の網膜では IGF-1 は、ミュラ細胞のエンドフットに存在し(B)、電気刺激後に、ミュラ細胞周囲とミュラ細胞の細胞体に強く発現することが確認された(C)。

1) 症 例

56 歳女性、強度近視。右眼は以前から黄斑変性があり視力(0.07)であったが、左眼に新生血管黄斑症が出現し、視力(0.4)と低下したため黄斑移動術が施行された。左眼視力は(1.0)に回復したが、複視で歩行が困難であった。斜視手術後、周辺部立体視検査を施行した結果、下方 10° の周辺視野で直径 5.7°、視差 1° の視標に対して立体視が成立した(図 33)。日常生活では、階段下降が手すりにつかまらずに可能になった。

2) 対象および方法

対象は、黄斑移動術後斜視手術を行った 12 例(加齢黄斑変性 3 例、近視性血管新生黄斑症 9 例)とした。年齢は 60.0 ± 10.7 歳術眼視力は 0.2~1.5(平均 0.46)、対眼視力は 0.06~0.2(平均 0.14)であった。

3) 結 果

3 例で下方 10° において立体視を認めた。9 例では立体視が認められず、そのうち 5 例で複視、4 例では片眼視の状態であった。複視群と立体視群と比較すると、統計的には有意ではないが、立体視群で、垂直偏位と回旋偏位が少ない傾向があった(図 34)。

4) 小 括

大型スクリーンを用いた立体視検査装置を開発し、周

辺立体視を測定することにより、従来検討できなかった周辺網膜における立体視機能を評価し、周辺 20° までは立体視が可能であることが示された。黄斑移動術後の症例においても、周辺立体視が可能な症例があり、日常生活における両眼視機能の評価に役立つ可能性が示唆された。

VII おわりに

視機能検査は、患者の訴えを他覚的に評価する上で、また治療法を立てる上で必要不可欠である。これまでには、初期の白内障症例では、散乱によるコントラストの低下が見にくさの原因と説明されてきた。単眼複視の訴えは、散乱では説明できないが、他覚的に評価する方法がなかった。近年開発された波面センサーは、眼球光学系の収差を他覚的に測定することが可能で、本装置により初めて単眼複視を他覚的に評価することが可能になった。初期白内障で、視力低下がほとんどない単眼複視の症例に対しても、網膜像の分離が波面センサーで示されれば、手術をすすめる有力な根拠となることが示された。

網膜神経節細胞の機能評価は、人工網膜の研究から生まれたものである。失われた視覚を取り戻す可能性を示

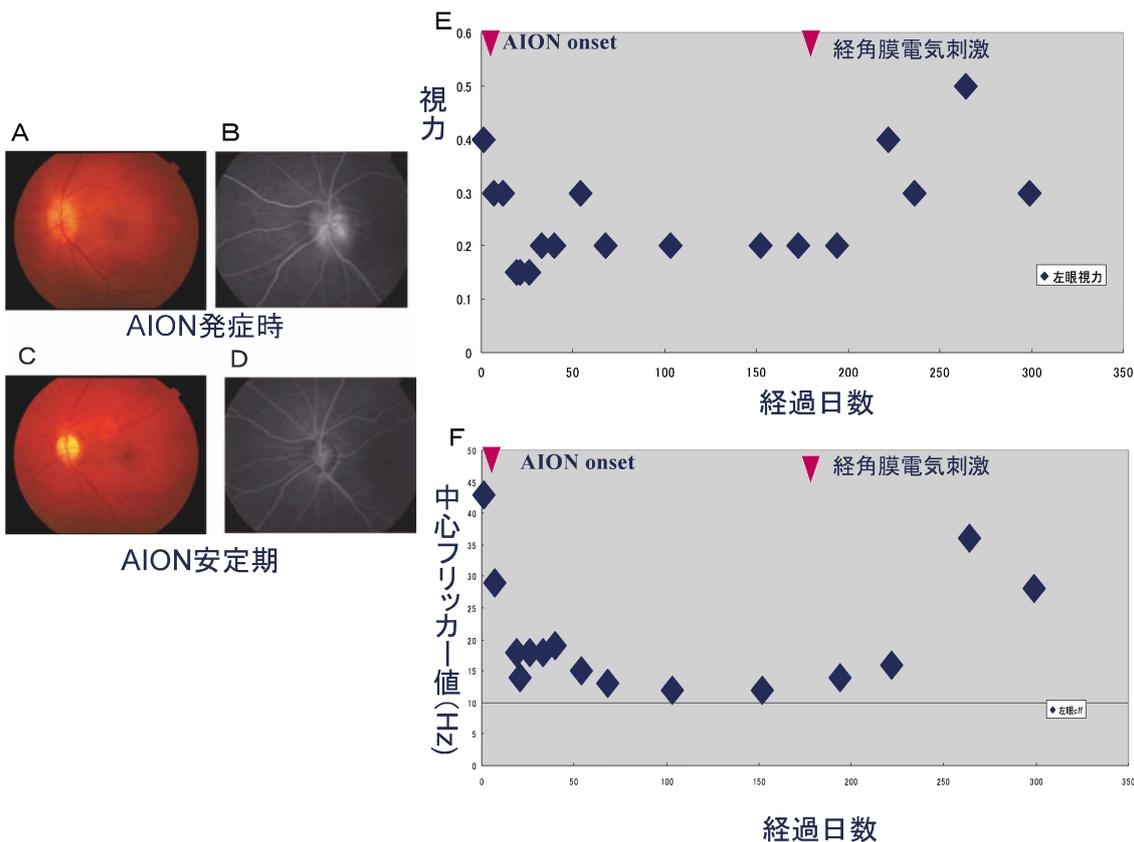


図 31 前部虚血性視神経症の症例に対する経角膜電気網膜刺激治療。

64 歳女性，左眼前部虚血性視神経症の安定期(発症 6 か月後)に対して経角膜電気刺激治療を行った(A～D)．治療 3 か月後に視力が(0.2)から(0.5)に改善し，中心フリッカ値も 15 Hz から 35 Hz に改善した．

すことは，進行した網膜，視神経疾患の患者にとって大きな福音となるが，人工網膜はその可能性がある治療法である．経角膜電気刺激による phosphene の研究は，30 年以上の歴史があるが，人工網膜が現実性を持ってきた現在，埋植の適応を決める上で，その意義が再認識され，瞳孔反応を他覚的パラメータとする，本研究が臨床の現場で役立つことを期待したい．

電気刺激の神経節細胞保護に関する研究は，人工網膜による網膜電気刺激が，網膜神経節細胞に与える影響を見るために行った研究から得られたものである．網膜下電極による人工網膜の研究を行っている Chow ら³⁸⁾のグループも，電極埋め込みが，神経保護効果をもたらすことを報告している．本研究で示した，電気刺激の神経節細胞保護作用の臨床応用は，基礎研究から臨床応用という探索医療の第一歩といえる．今後実用化を目指して，さらに検討を加える予定である．

稿を終えるに当たり，多岐にわたる内容の発表に対して座長の労をおとりいただいた，新家 眞教授に感謝申し上げます．本研究においては，臨床の現場で長らく疑問に思っていたことが，医工連携で，新しい器械を開発することにより解決された．その過程で測定精度，結果の解釈などに関して，臨床サイドと技術者サイドが，お互いのフィールドをよ

く理解しながら討論することが重要であることが認識された．精度の高い波面センサーを開発いただいた，三橋俊文氏をはじめとする Topcon 研究所の方々に感謝いたします．

経角膜電気刺激による phosphene の研究は，名古屋大学の三宅養三教授が，20 年以上以前に確立された方法であるが，本研究では瞳孔反応という新しいパラメータを取り入れて，人工網膜埋植の適応という観点で検討を加えた．システムを確立する過程で，過去の資料をお教え下さり，また積極的に討論にのっていただいた三宅教授をはじめとする，名古屋大学の先生方に感謝申し上げます．

網膜電気刺激の，神経節細胞保護の研究は，大阪大学情報生理学の福田 淳教授のご指導によるものである．基礎研究から臨床応用という探索医療の道を開いていただいた，福田教授をはじめとする，大阪大学情報生理学の先生方に感謝申し上げます．

最後に臨床研究に協力していただいた，大阪大学眼科学教室の田野保雄教授をはじめとする教員の方，基礎実験および臨床研究の実働を担当いただいた，大阪大学感覚機能形成学教室の皆様へ御礼申し上げます．

なお，本研究は，文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C) (課題番号 14571670) および，厚生労働科学研究費補助金(H 13-感覚器-014)の補助を受けた．

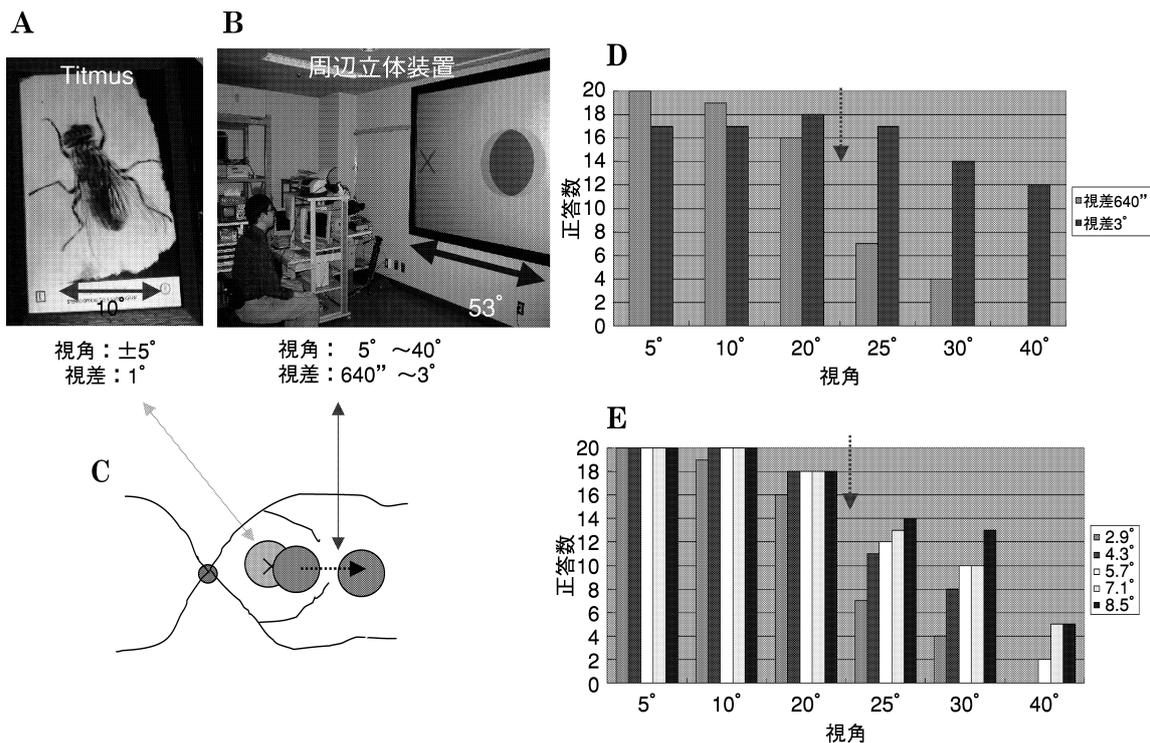
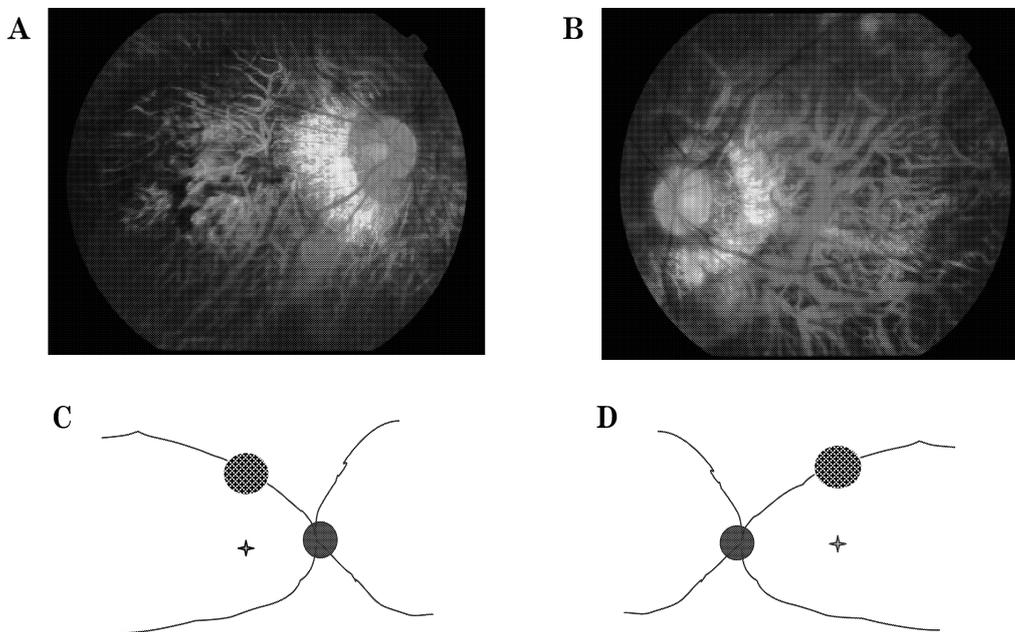


図 32 周辺部立体視機能検査.

通常の立体視検査は、黄斑部網膜における直径 10° 程度の視標を用いて立体感の評価を行っている (A) のに対して、大型スクリーンを用いた立体映像を表示するシステムは、周辺 40° まで検査を行える (B)。大きな視標、大きな視差を用いて検査した結果、正常人では周辺 20° までは、条件を変えても立体視があることが示された (D, E)。



直径 5.7° 視差 1° の視標に対して
下方 10° で立体視 (+)

図 33 黄斑移動術+斜視手術後、周辺部立体視が成立した症例.

56 歳女性、強度近視。右眼は以前より黄斑変性があり視力 (0.07) であったが、左眼に新生血管黄斑症が出現し、視力 (0.4) と低下したため黄斑移動術が施行された。左眼視力は (1.0) に回復したが、複視で歩行が困難であった。斜視手術後、周辺部立体視検査を施行した結果、下方 10° の周辺視野で直径 5.7° 視差 1° の視標に対して立体視が成立した (33)。

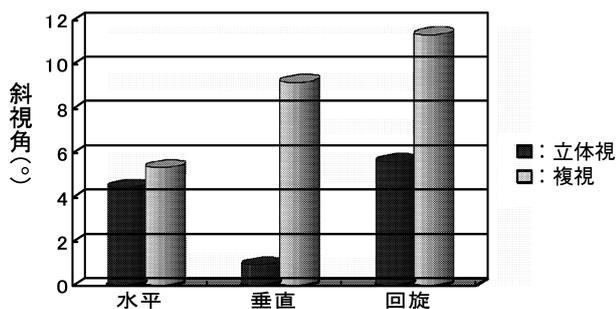


図 34 黄斑移動術+斜視手術後の、周辺立体視と眼位の関係。

黄斑移動術後斜視手術を行った 12 例のうち、3 例で下方 10° において立体視を、5 例で複視を認めた。複視群と立体視群と比較すると、統計的には有意ではないが、立体視群で、垂直偏位と回旋偏位が少ない傾向があった。

文 献

- 1) Kobayashi K, Shibutani M, Takeuchi G, Ohnuma K, Miyake Y, Negishi K, et al : Calculation of ocular single-pass modulation transfer function and retinal image simulation from measurements of the polarized double-pass ocular point spread function. *J Biomed Opt* 9 : 154—161, 2004.
- 2) Liang J, Grimm B, Goelz S, Bille JF : Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *J Opt Soc Am* 11 : 1949—1957, 1994.
- 3) Williams D, Yoon G, Guirao A, et al : How far can we extend the limit of human vision? In : MacRae SM, et al (Eds) : Customized corneal ablation : The quest for super vision. Thorofare, NJ : Slack Inc. ; 2001.
- 4) Thibos Ln, Hong X : Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci* 76 : 817—825, 1999.
- 5) Seiler T, Kaemmerer M, Mierdel P, Krinke HE : Ocular optical aberrations after photorefractive keratectomy for myopia and myopic astigmatism. *Arch Ophthalmol* 118 : 17—21, 2000.
- 6) Williams DR, Yoon G-Y, Porter J, et al : Visual benefit of correcting higher-order aberrations of the eye. *J Refract Surg* 16 : S 554—559, 2000.
- 7) Mrochen M, Kaemmerer M, Seiler T : Clinical results of wavefront-guided laser in situ keratomileusis 3 months after surgery. *J Cataract Refract Surg* 27 : 201—207, 2001.
- 8) Kuroda T, Fujikado T, Maeda N, Oshika T, Hirohara Y, Mihashi T : Wavefront analysis of higher order aberrations in patients with cataracts. *J Cat Ref Surg* 28 : 438—444, 2002.
- 9) Kuroda T, Fujikado T, Maeda N, Oshika T, Hirohara Y, Mihashi T : Wavefront analysis in eyes with nuclear or cortical cataract. *Am J Ophthalmol* 134 : 1—9, 2002.
- 10) Fujikado T, Kuroda T, Ninomiya S, Maeda N, Tano Y, Oshika T, et al : Age-related changes in ocular and corneal aberrations. *Am J Ophthalmol* 138 : 143—146, 2004.
- 11) Fujikado T, Kuroda T, Maeda N, Kim A, Tano Y, Oshika T, et al : Wavefront analysis of monocular triplopia in the eye of nuclear cataract. *Am J Ophthalmol* 137 : 361—363, 2004.
- 12) Kuroda T, Fujikado T, Ninomiya S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T : Effect of aging on ocular light scatter and higher order aberrations. *J Refract Surg* 18 : S 598—602, 2002.
- 13) Fujikado T, Kuroda T, Maeda N, Ninomiya S, Goto H, Tano Y, et al : Light scattering and optical aberrations as objective parameters to predict visual deterioration in eyes with cataracts. *J Cataract Refract Surg* 30 : 1198—1208, 2004.
- 14) Campbell FW, Green DG : Optical and retinal factors affecting visual resolution. *J Physiol* 181 : 576—593, 1965.
- 15) Roorda A, Williams DR : The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature* 397 : 520—522, 1999.
- 16) Potts AM, Inoue J : The electrically evoked response of the visual system (EER). *Invest Ophthalmol* 7 : 269—278, 1968.
- 17) Miyake Y, Yanagida K, Yagasaki K : Clinical application of EER (electrically evoked response). (1) Analysis of EER in normal subjects. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 84 : 354—360, 1980.
- 18) Machemer R, Steinhorst UH : Retinal separation, retinotomy, and macular relocation, II. Surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231 : 635—641, 1993.
- 19) Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG : Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 : 313—325, 1999.
- 20) Fujikado T, Asonuma S, Ohji M, Kusaka S, Hayashi A, Kamei M, et al : Reading ability after foveal translocation surgery with 360° retinotomy. *Am J Ophthalmol* 134 : 849—856, 2002.
- 21) McLellan JS, Marcos S, Burns S : Age-related changes in monochromatic wave aberrations of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1390—1395, 2001.
- 22) Amano S, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Miyata K, Samejima T, et al : Age-related changes in corneal and ocular higher-order wavefront aberrations. *Am J Ophthalmol* 137 : 988—992, 2004.
- 23) Artal P, Guirao A, Berrio E, Willians DR : Compensation of corneal aberrations by the internal optics in the human eye. *Journal of Vision* 1 :

- 1—8, 2001.
- 24) **Hayashi K, Hayashi H, Hayashi F** : Topographic analysis of the changes in corneal shape due to aging. *Cornea* 14 : 527—532, 1995.
 - 25) **Kluxen G** : Die polyopia monocularis bei kernkataract. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 187 : 270—272, 1985.
 - 26) **Kulzak JR** : The development of lens sutures. *Prog Retina Eye Res* 14 : 567—591, 1995.
 - 27) **Bettelheim FA, Ali S** : Light scattering of normal human lens III. Relationship between forward and back scatter of whole excised lenses. *Exp Eye Res* 41 : 1—9, 1985.
 - 28) **Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE** : Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 292 : 497—523, 1990.
 - 29) **Zrenner E** : Will retinal implants restore vision? *Science* 295 : 1022—1025, 2002.
 - 30) **Rizzo JF, Wyatt J, Humayun M, et al** : Retinal prosthesis : An encouraging first decade with major challenges ahead. *Ophthalmology* 108 : 13—14, 2001.
 - 31) **Schwahn HN, Gekeler F, Kohler K, et al** : Studies on the feasibility of a subretinal visual prosthesis : Data from Yucatan micropig and rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239 : 961—967, 2001.
 - 32) **Walter P, Heimann K** : Evoked cortical potentials after electrical stimulation of the inner retina in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238 : 315—318, 2000.
 - 33) **Majji AB, Humayun MS, Weiland JD, Suzuki S, D'Anna SA, de Juan E Jr** : Long-term histological and electrophysiological results of an inactive epiretinal electrode array implantation in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2073—2081, 1999.
 - 34) **Jensen RJ, Rizzo JF 3rd, Ziv OR, Grumet A, Wyatt J** : Thresholds for activation of rabbit retinal ganglion cells with an ultrafine, extracellular microelectrode. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 3533—3543, 2003.
 - 35) **Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, Tano Y, Fukuda Y, Sawai H** : Electrophysiological studies on the feasibility of suprachoroidal-transretinal stimulation for artificial vision in normal and RCS rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 560—566, 2004.
 - 36) **Veraart C, et al** : Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res* 813 : 181—186, 1998.
 - 37) **Humayun MS, et al** : Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res* 43 : 2573—2581, 2003.
 - 38) **Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R** : The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 122 : 460—469, 2004.
 - 39) **Fukui T, Yamamoto S, Nakano K, Tsujikawa M, Morimura H, Nishida K, et al** : ABCA4 gene mutations in Japanese patients with Stargardt disease and retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 2819—2824, 2002.
 - 40) **Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan E Jr, Milam AH** : Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 110 : 1634—1639, 1992.
 - 41) **Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, et al** : Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa : A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 115 : 511—515, 1997.
 - 42) **Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T, Tano Y, Fukuda Y** : Electrical stimulation enhances the survival of axotomized retinal ganglion cells *in vivo*. *Neuroreport* 13 : 227—230, 2002.
 - 43) **Fujikado T, Ohji M, Kusaka S, Hayashi A, Kamei M, Okada AA, et al** : Visual function after foveal translocation with 360-degree retinotomy and simultaneous torsional muscle surgery in patients with myopic neovascular maculopathy. *Am J Ophthalmol* 131(1) : 101—110, 2001.
 - 44) **Fujikado T, Shimojyo H, Hosohata J, Tsujikawa K, Fukui T, Ohji M, et al** : Effect of simultaneous oblique muscle surgery in foveal translocation by 360° retinotomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 : 21—30, 2002.
 - 45) **Sato M, Terasaki H, Ogino N, Okamoto Y, Amano E, Ukai K, et al** : Strabological findings after macular translocation surgery with 360 degrees retinotomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 1939—1944, 2003.

Comment : 宇山 昌延

本年度の日眼宿題報告を担当された不二門教授は国立大阪病院視能訓練士学校の教育責任者を長らく担当された視機能研究の専門家であり、近年阪大大学院教授に昇任されると、その研究分野を眼光学、眼屈折学、網膜神経細胞の生理学、分子生物学、水晶体の混濁の領域にまで広げておられる。

この論文は始めから終わりまで全篇の根底に evidence based medicine 根拠にもとづく医療、又は証明のある医学の精神にあふれていることがうかがわれる。従来、視機能検査は専ら自覚的検査に頼っていたが、不二門教授はこの分野の検査に客観的、定量的測定法ないし検査法を取り入れ医学部は勿論、理工学部との研究者と共同して開発に成功し、多くの成果をえられた。

論文には多数の図と共に、カラー写真が示され、理解を助けてくれる。例えば図 1C には新しく開発された波面センサーによる初期皮質白内障が美しい格子模様で示されている。しかし論文中には理工学系の論文かと思われる難しい我々になじみの乏しい用語が多く用いられていて、文章が円滑に読まれるのを妨げている。例えば高次収差、波面収差、補償光学、前方・後方散乱などのことばである。

論文の内容は、水晶体から視細胞、網膜神経節細胞、白内障から網膜色素変性、水晶体の加齢性変化から網膜移植、神経保護作用など極めて多方面に互っている。その研究方法は眼光学から神経電気生理に及び、実験ごとに方法と成績を確実に示している。視機能の他覚的測定と視機能障害の客観的表現に精力的にとりくまれ新しい成果がえられた論文である。

難しい理論を克服して、種々の新しい機器の開発に成功されている。その努力と成果に敬意を表し、これらの研究の一層の発展を期待したい。