

# 博士〈感覚矯正学〉論文

光干渉断層計を用いた弱視における網脈絡膜形態の検討

2022年3月

荒木 俊介

川崎医療福祉大学大学院

医療技術学研究科

感覚矯正学専攻

## 目次

### 第1章 序論

I. 緒言 .....	2
II. 倫理的配慮 .....	4
III. 著作権 .....	4

### 第2章 本論

#### 研究1. 遠視性片眼弱視における OCT angiography を用いた中心窩無血管域および黄斑部網膜血管密度の検討

I. 背景と目的 .....	5
II. 対象と方法 .....	5
III. 結果 .....	8
IV. 考按 .....	11
V. 結語 .....	12

#### 研究2. 遠視性片眼弱視における en-face OCT を用いた脈絡膜血管密度の検討

I. 背景と目的 .....	13
II. 対象と方法 .....	13
III. 結果 .....	16
IV. 考按 .....	19
V. 結語 .....	20

#### 研究3. 遠視性不同視弱視における 1%アトロピン硫酸塩点眼による脈絡膜の変化

I. 背景と目的 .....	21
II. 対象と方法 .....	22
III. 結果 .....	23
IV. 考按 .....	28
V. 結語 .....	29

### 第3章 結論

I. 総括 .....	30
-------------	----

謝辞 .....	31
----------	----

引用文献 .....	32
------------	----

## 第1章 序論

### I. 緒言

弱視 (amblyopia) は視覚の感受性期に形態覚遮断、屈折異常、斜視といった原因により、正常な視的環境が阻害されることで生じる視機能の発達障害であり、小児の視力障害の原因として頻度の高い疾患である<sup>1)</sup>。

弱視の責任病巣について、弱視は臨床的な眼科検査において、視力障害を説明できるような眼球組織の器質的異常がみられないため、古くは原因不明の視力障害として扱われていた。しかし、1960年以降、HubelとWiesel<sup>2,4)</sup>による動物実験をはじめとした多数の研究から、生後早期における片眼遮断や斜視の存在が、一次視覚野の神経細胞の形態や活動に大きな変化をもたらすことが明らかとなった。そして現在では、弱視の異常責任部位として外側膝状体から一次視覚野への投射、そして一次視覚野内の神経回路の変化が重要視されている<sup>5)</sup>。

一方で、1970年代にIkedaら<sup>6,7)</sup>はネコを用いた実験から、弱視の網膜異常説を主張した。すなわち、斜視弱視の実験モデルにおいて、視覚の臨界期に網膜への鮮明な結像が遮断されることで、網膜神経節細胞の一種であるsustained-X cellに発育不良(細胞視力の発達障害)が生じることを示し、上位中枢における両眼性細胞の変化は二次的なものであると結論付けている。また、ヒト弱視では網膜神経節細胞の機能を反映するpattern electroretinogram (pattern ERG)の異常<sup>8-10)</sup>が報告されている。しかしながら、これらの網膜異常説には否定的な報告<sup>11-16)</sup>も多く、片眼遮断による実験弱視ネコでは外側膝状体でみられる萎縮に関係なく、網膜神経節細胞の解剖学的変化はみられないこと<sup>12)</sup>や弱視患者でみられるpattern ERGの異常は固視ずれや屈折異常によるアーチファクトである可能性<sup>14)</sup>などが示されている。

その後、Hess(2001年)<sup>17)</sup>は弱視の異常責任部位に関連する研究を総括し、網膜における一次的な異常を否定している。ただし、弱視の網膜が完全に正常であるかは不明であるとし、二次的な異常が生じている可能性を否定していない。また、権威ある医学雑誌において、Holmesら(2006年)<sup>1)</sup>は、弱視の定義として、「弱視は臨床的な眼科検査で異常が見つからないが、微視的には網膜、外側膝状体、視覚野に構造的な異常が含まれる」と述べている。ただし、弱視の網膜構造変化に関する詳細は現在も解明されておらず、一定の見解が得られていない。

近年、光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)の登場により、これまで生体では観察が困難であった眼球組織の微細構造を詳細に評価することが可能となった。OCTは近赤外光を用いて奥行方向の構造を可視化する技術であり、眼球の断層画像を非侵襲的に短時間で取得することが可能である。現在、OCTは臨床に広く普及しており、様々な眼疾患の病態評価に威力を発揮している。弱視領域においては、Yenら(2004年)の報告<sup>18)</sup>を

はじめとして、これまで評価困難であったヒト生体における弱視患者の網膜や脈絡膜の微細構造を評価した報告を散見する<sup>19)</sup>。しかし、その研究結果は報告者によって様々であり、現時点で弱視の OCT 所見に関して一定の見解が得られていない<sup>20-22)</sup>。なお、いくつかの報告では OCT が弱視のバイオマーカーとして有用である可能性が示されているが、眼軸長や屈折異常といった交絡因子や、OCT 画像の倍率誤差といったアーチファクトの存在を考慮する必要があり、結果の解釈には慎重を要する。

我々はこれまでに swept-source OCT (SS-OCT) を用いて、片眼弱視患者における網膜厚と脈絡膜厚に関する研究を行ってきた。SS-OCT は波長掃引光源や点検出器の使用により、従来の OCT に比較して撮影速度や組織深達性の大幅な向上を実現している。このような器機特性は、撮影中の固視持続が不良であることが多い低年齢児や、脈絡膜の厚い遠視眼の症例に対して、より質の高い画像評価を行うことを可能にするが、弱視患者での検討は報告されていなかった。我々の報告<sup>23,24)</sup> では、弱視の原因 (不同視、斜視) にかかわらず、弱視眼の中心窩網膜厚や網膜内層厚は健眼や正常対照眼と差がみられず、いくつかの先行研究で示された網膜厚の変化 (増加傾向) の主因として、倍率誤差によるアーチファクトや眼軸長の差に伴う交絡因子の影響が示唆された。一方、脈絡膜厚は斜視弱視眼では正常範囲から逸脱していないことが確認されたが、不同視弱視眼では健眼や正常対照眼に比して厚いことが示された<sup>23)</sup>。また、不同視弱視眼における脈絡膜厚を弱視治療前後で比較した結果、視力改善に伴った脈絡膜厚の変化はみられず、不同視弱視眼における脈絡膜肥厚は視力障害を直接反映したものではないことが示唆された<sup>24)</sup>。ただし、不同視弱視眼の脈絡膜肥厚の機序や影響に関してはいまだ不明な部分が多い。

これまで弱視の OCT 所見について、主に網膜や脈絡膜の厚みに焦点を当てた研究が行われてきた。一方、最近では en-face OCT や OCT angiography と呼ばれる三次元撮影された OCT 像を冠状断として観察する技術が進歩しており、網膜や脈絡膜の血管構造に着目した新たな OCT パラメータの評価が可能となっている。そこで本研究では、このような新たな OCT 技術を用いながら、これまで明確な結論が得られていない弱視の眼球組織 (網膜、脈絡膜) を多面的に評価することを目的とする。本研究は弱視の病態を考える上で重要であり、臨床的には弱視診断のバイオマーカーとしての OCT の有用性を評価する上で、意義のある情報を提供し得ると考える。

## II. 倫理的配慮

本論文は研究 1～3 で構成される。研究デザインはいずれも観察研究とし、ヘルシンキ宣言を遵守の上、川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認を得て実施した（倫理承認番号: 3473, 3474-1）。対象は 2010 年 7 月から 2021 年 3 月に川崎医科大学附属病院で弱視を疑われ、OCT による眼底検査を施行された症例とし、オプトアウトを川崎医科大学附属病院のホームページ ([https://h.kawasaki-m.ac.jp/data/dept\\_025/ekigaku\\_s\\_dtl/](https://h.kawasaki-m.ac.jp/data/dept_025/ekigaku_s_dtl/)) で公表した。なお、本論文において、開示すべき利益相反関連事項はない。

## III. 著作権

本論文の一部は、すでに以下の雑誌へ掲載されたものと同じであり、出版社の承諾を得た上で使用している。

1. Araki S, Miki A, Goto K, Yamashita T, Yoneda T, Haruishi K, Ieki Y, Kiryu J, Maehara G, Yaoeda K. Foveal avascular zone and macular vessel density after correction for magnification error in unilateral amblyopia using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):171.

2. Araki S, Miki A, Goto K, Yamashita T, Yoneda T, Fujiwara A, Haruishi K, Ieki Y, Kiryu J, Maehara G, Yaoeda K. Choroidal vessel density in unilateral hyperopic amblyopia using en-face optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):472.

## 第2章 本論

### 研究 1. 遠視性片眼弱視における OCT angiography を用いた中心窩無血管域および黄斑部網膜血管密度の検討

#### I. 背景と目的

近年、OCT angiography (OCTA) の登場により網膜の微小血管構造の評価が可能となった。OCTA は眼底上の同一部位を高速で複数回撮影し、眼底内の動きのある部分 (血流) のみを検出し画像化することで、血管構造を描出している<sup>25)</sup>。従来、網膜血管の評価にはフルオレセイン蛍光眼底造影が用いられてきたが、侵襲性や副作用、小児に対する安全性の問題から弱視患者を対象とした研究は行われていない。一方で、OCTA は非侵襲的に短時間での検査が可能であり、小児に対しても比較的容易に検査を行うことができる。さらに、OCTA の利点として、従来のフルオレセイン蛍光眼底造影では評価不能であった網膜血管網の層別評価が行えることや、蛍光漏出や組織染の影響を受けず血管境界を明瞭に描出できることから中心窩無血管域 (foveal avascular zone: FAZ) や血管密度といった指標の評価に優れていることが挙げられる。

弱視領域では、Lonngi ら (2017 年)<sup>26)</sup> が不同視もしくは斜視に起因した弱視患者を対象として、弱視眼では黄斑部の網膜血管密度が正常対照眼よりも低下していると報告した。ただし、その臨床的意義までは明らかとならず、その後もいくつかの研究グループから弱視の OCTA 所見に関する報告がなされている<sup>27-29)</sup>。しかしながら、FAZ 面積や網膜血管密度に関して、報告者間で異なる結果が示されており、一定の見解が得られていない。その原因の一つとして、既報ではいずれも遠視性不同視弱視患者が対象に含まれたが、弱視眼と健眼 (または正常眼) における眼軸長や屈折異常の差が十分に考慮されていない点が挙げられる。測定眼の眼軸長の違いは、撮影される OCTA 画像の倍率に影響を及ぼすことが知られており、個々の眼軸長に応じた倍率補正の有無が FAZ 面積や網膜血管密度の測定に大きな誤差を生じることが報告されている<sup>30)</sup>。そこで、本研究では片眼弱視患者を対象に倍率補正後の FAZ 面積および黄斑部の網膜血管密度を弱視眼と健眼で比較し、弱視患者の網膜血管構造について検討を行った<sup>31)</sup>。

#### II. 対象と方法

対象は 2017 年 8 月から同年 9 月までに川崎医科大学附属病院眼科を受診した片眼弱視患者とした。片眼弱視の定義は、遠視性不同視 (斜視を伴う混合弱視も含む) に起因し、治療開始前の完全屈折矯正下での弱視眼視力が 0.8 以下、健眼視力が 1.0 以上の症例とした。遠視性不同視の定義は、調節麻痺下屈折検査 (RKT-7700, NIDEK) において等価球面值が 2.0 ジオプター以上の左右差を有するものとした。他の眼疾患や眼組織に影響を及ぼす可能性

のある全身疾患を有する症例、眼鏡装用開始から2か月以内に弱視眼視力が1.0以上に改善した症例は対象から除外した。OCTA 施行時の弱視治療歴に関しては考慮しなかった。全例で完全屈折矯正視力、眼軸長 (IOL master, Carl Zeiss Meditec AG)、中心窩網膜厚 (RS-3000 Advance, NIDEK) の測定を行った。

#### <OCTA データの取得と画像解析>

OCTA 画像は spectral-domain OCT (RS-3000 Advance, NIDEK) と付属のソフトウェア (AngioScan2 software, NIDEK) を用いて取得した (図1-a, d)。RS-3000 Advance の OCT特性は光源波長 880nm、スキャンレート 53,000 A-scans/秒、深さ方向分解能 7 $\mu$ m である。スキャンプロトコルは 3 $\times$ 3mm 領域の黄斑マップ (AngioScan4, Tracing HD) とした。解析に用いるスラブは、内境界膜から内網状層/内顆粒層下 8 $\mu$ m までの表層毛細血管網 (superficial capillary plexus: SCP) および内網状層/内顆粒層下 13 $\mu$ m から内網状層/内顆粒層下 88 $\mu$ m までの深層毛細血管網 (deep capillary plexus: DCP) とした。また、すべてのOCTA検査は、未散瞳下で午前9時から正午までの間に1名の検者 (S.A) によって実施された。

FAZ 面積 (mm<sup>2</sup>) は、個々の眼軸長から OCTA 画像の倍率補正<sup>30)</sup>を行った後、内蔵の計測ソフトを用いて2名の検者で手動計測し (図1-b, e)、その平均値を解析に用いた。網膜血管密度の関心領域は、各眼で撮影の目標範囲と実測範囲から算出した画像倍率を元にリサイズした OCTA 画像に対し、全対象のうち最も眼軸長の短い眼における実測範囲を参考に黄斑部 2.3 $\times$ 2.3mm とした。画像処理には GNU Image Manipulation Program (version 2.10.8) を用いた。網膜血管密度の測定は、抽出された画像を画像処理ソフトウェア ImageJ (version 1.51j8; National Institute of Health) を用いて、既報<sup>32)</sup>を参考に Niblack 法で OCAT 画像を2階調化し (図1-c, f)、以下の計算式から算出した。

$$\text{「網膜血管密度 (\%)} = \text{flow area (pixels)} / (\text{関心領域} - \text{FAZ 面積}) \text{ (pixels)} \times 100\text{」}$$

#### <統計解析>

統計処理のため、小数視力は logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) に換算した。弱視眼と健眼における各パラメータの差をみるために、Shapiro-Wilk 検定で各データが正規分布に従うか否かを確認し、正規分布に従う場合は対応のある t 検定、正規分布に従わない場合は Wilcoxon の符号付順位検定を適用した。FAZ 面積の検者間信頼性は、級内相関係数 (Intraclass correlation coefficients: ICC) で評価した。全ての検定はエクセル統計 version 2.0 (株式会社 社会情報サービス) を用いて行い、有意水準は  $p = 0.05$  とした。

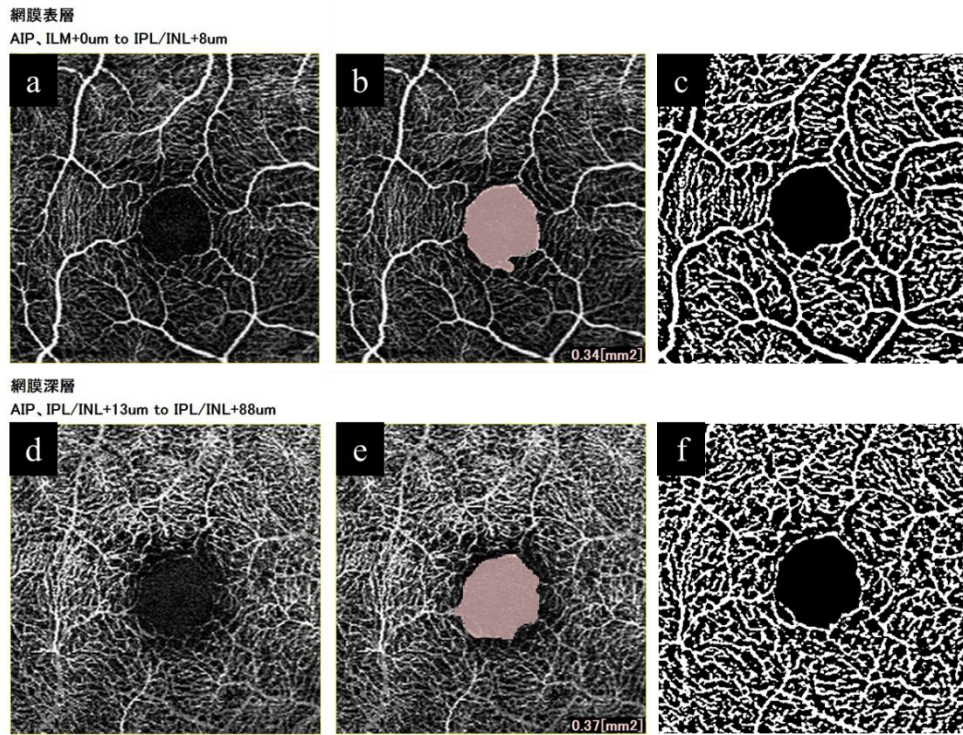


図 1. OCT angiography による FAZ 面積と網膜血管密度の評価

a: 表層毛細血管網の OCTA 画像、b: 表層毛細血管網の FAZ 面積、c: 表層毛細血管網の 2 階調化画像、d: 深層毛細血管網の OCTA 画像、e: 深層毛細血管網の FAZ 面積、f: 深層毛細血管網の 2 階調化画像



### III. 結果

遠視性不同視弱視 15 例 (そのうち 2 例は内斜視と不同視の混合弱視) が本研究の解析に用いられた。OCTA 施行時の患者情報を表 1 に示す。平均年齢±標準偏差は  $9.8 \pm 3.4$  歳で、弱視眼は健眼に比して矯正視力が有意に不良で、遠視度数が有意に高く、眼軸長が有意に短かった。

2 名の検者による FAZ 面積の測定において、ICC (2, 1) は弱視眼の SCP が 0.993 (95%信頼区間: 0.924 - 0.998)、弱視眼の DCP が 0.965 (0.902 - 0.988)、健眼の SCP が 0.963 (0.879 - 0.987)、健眼の DCP が 0.865 (0.611 - 0.954) であり、いずれも検者間再現性は良好であった (すべて  $p < 0.001$ )。

弱視眼と健眼における FAZ 面積、網膜血管密度、中心窩網膜厚の比較結果を表 2 に示す。FAZ 面積 (SCP) は健眼に比べて弱視眼が有意に小さかった。一方で、他のパラメータは弱視眼と健眼で有意差がなかった。なお、倍率補正前の FAZ 面積は SCP (弱視眼:  $0.34 \pm 0.09$  mm<sup>2</sup>, 健眼:  $0.35 \pm 0.08$  mm<sup>2</sup>;  $p = 0.27$ )、DCP (弱視眼:  $0.42 \pm 0.13$  mm<sup>2</sup>, 健眼:  $0.41 \pm 0.09$  mm<sup>2</sup>;  $p = 0.73$ ) とともに弱視眼と健眼で有意差がなかった。

表 1. OCT angiography 施行時の患者情報

	弱視眼	健眼	p 値
年齢			
平均値	9.8 ± 3.4		N/A
中央値	9.0 (7.0, 12.0)		
性別 (男性 : 女性)	4 : 11		N/A
視力 (logMAR)			
平均値	0.21 ± 0.24	-0.17 ± 0.03	< 0.001 <sup>a</sup>
中央値	0.15 (-0.02, 0.40)	-0.18 (-0.18, -0.18)	
屈折値 (diopters)			
平均値	5.13 ± 2.54	1.05 ± 1.96	< 0.001 <sup>a</sup>
中央値	6.00 (4.25, 6.88)	1.00 (0.00, 2.00)	
眼軸長 (mm)			
平均値	21.30 ± 1.10	22.78 ± 1.36	< 0.001 <sup>b</sup>
中央値	21.11 (20.76, 21.59)	23.14 (21.56, 23.36)	

N/A : not applicable.

各データは平均値±標準偏差および中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数) で示す。

<sup>a</sup> : Wilcoxon の符号付順位検定、<sup>b</sup> : 対応のある t 検定

表 2. 弱視眼と健眼における FAZ 面積、網膜血管密度、中心窩網膜厚の比較

	弱視眼	健眼	p 値
FAZ 面積 (mm <sup>2</sup> )			
表層毛細血管網			
平均値	0.25 ± 0.07	0.30 ± 0.08	< 0.001 <sup>b</sup>
中央値	0.25 (0.23, 0.29)	0.32 (0.28, 0.33)	
深層毛細血管網			
平均値	0.31 ± 0.09	0.35 ± 0.09	0.07 <sup>b</sup>
中央値	0.30 (0.26, 0.34)	0.33 (0.31, 0.38)	
網膜血管密度 (%)			
表層毛細血管網			
平均値	35.73 ± 0.57	35.88 ± 0.67	0.43 <sup>b</sup>
中央値	35.68 (35.51, 35.99)	36.04 (35.56, 36.36)	
深層毛細血管網			
平均値	39.60 ± 0.50	39.68 ± 0.50	0.55 <sup>b</sup>
中央値	39.74 (39.38, 39.83)	39.66 (39.32, 40.04)	
中心窩網膜厚 (μm)			
平均値	227.9 ± 20.5	221.2 ± 10.3	0.25 <sup>a</sup>
中央値	221.4 (213.1, 236.1)	221.4 (217.3, 229.8)	

FAZ; foveal avascular zone.

各データは平均値±標準偏差および中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数) で示す。

<sup>a</sup> : Wilcoxon の符号付順位検定、<sup>b</sup> : 対応のある t 検定

#### IV. 考按

本研究では、弱視眼の FAZ 面積 (SCP) は健眼よりも有意に小さいこと、網膜血管密度 (SCP, DCP) は弱視眼と健眼で有意差がなかったことが示された。

FAZ 面積に関して、先行研究では弱視眼と健眼もしくは正常眼の間で有意な差がないとする報告が多い<sup>26, 27, 29)</sup>。一方、弱視眼の FAZ 面積 (DCP) が有意に大きいとする報告もある<sup>28)</sup>。本研究では弱視眼の FAZ 面積 (SCP) は健眼よりも有意に小さかった。これらの結果の違いの原因として、OCTA 画像の倍率補正の有無が影響している可能性が考えられる。Sampson ら<sup>30)</sup> は眼軸長が 21.27mm から 28.85mm までの正常眼を対象に、眼軸長による倍率補正の有無が FAZ 面積に与える影響を検討しており、倍率補正前後の相対的変化量は、-20% から +51% であったと報告している。すなわち、短眼軸長眼では倍率未補正の状態ですら測定された FAZ 面積は過大評価される。1059 名の健常児を対象とした集団ベース研究においても、眼軸長の伸長と FAZ 面積の減少が関連することが示されており、その原因として倍率誤差の影響が指摘されている<sup>33)</sup>。これらの報告を踏まえると、先行研究<sup>26-29)</sup> では、眼軸長の短い弱視眼において FAZ 面積が過大評価されていた可能性が示唆される。なお、最近のメタ解析論文<sup>34)</sup> でも、弱視眼の FAZ 面積は健眼もしくは正常眼と差がみられないことが示されているが、倍率補正の影響が考慮されていないため解釈に注意を要する。一方で、倍率補正を行った最近の報告<sup>35)</sup> では、本研究と同様に遠視性不同視弱視眼の FAZ 面積 ( $0.22 \pm 0.08 \text{ mm}^2$ ) が健眼 ( $0.24 \pm 0.09 \text{ mm}^2$ ) に比べて有意に小さかったことが示されている。

FAZ 面積の病的変化について、中心窩低形成の患者では、正常眼に比して FAZ 面積が小さいもしくは FAZ が欠損していることが示されている<sup>36)</sup>。FAZ の形成は中心窩陥凹の正常発達に重要であると考えられており、胎生期に FAZ の形成不全が存在すると、網膜内層の側方偏位に伴う中心窩陥凹の形成が惹起されず、中心窩低形成となり、視力障害の原因となる<sup>37)</sup>。本研究では、弱視眼の FAZ 面積が健眼に比して有意に小さかったが、その一方で弱視眼の中心窩形態に網膜内層遺残や foveal bulge の消失といった中心窩低形成に特徴的な OCT 所見<sup>38)</sup> はみられず、中心窩網膜厚は弱視眼と健眼で有意差がなかった。従って、本研究でみられた弱視眼における FAZ 面積の縮小は中心窩低形成の患者で見られる FAZ の形成不全とは異なる病態であることが示唆される。また、本研究では健常児の FAZ 面積を比較対照に加えることができなかったが、これまでの報告によると SCP で  $0.19 \text{ mm}^2$  から  $0.33 \text{ mm}^2$ 、DCP で  $0.22 \text{ mm}^2$  から  $0.33 \text{ mm}^2$  程度が FAZ 面積の正常値として示されている<sup>27-29, 32)</sup>。異なる OCTA 装置間で測定値を直接比較することは困難だが<sup>39)</sup>、本研究における弱視眼と健眼の FAZ 面積は正常値から逸脱したものではないと考えられる。以上より、本研究でみられた弱視眼と健眼の FAZ 面積の差は、統計学的には有意であったが、その差はわずかであり、弱視のバイオマーカーとしての臨床的意義は小さいものと考えた。

黄斑部網膜血管密度に関して、本研究では弱視眼と健眼に有意な差がなかった。一方、先行研究では弱視眼の網膜血管密度が健眼に比して減少していたとする報告が多い<sup>26-28)</sup>。ただし、これらの既報では倍率補正が考慮されていない。短眼軸長眼では網膜血管密度が低値

を示すことが報告されており<sup>33)</sup>、FAZ面積の評価と同様に倍率補正の有無が本研究の結果との差異に影響している可能性が考えられる。しかしながら、眼軸長を統計学的に補正したChenらの報告<sup>40)</sup>では中心窩から直径3mm領域内における弱視眼の網膜血管密度(SCP)は正常対照眼に比して約3%減少していたこと、倍率補正を行ったNishikawaらの報告<sup>35)</sup>でも弱視眼の網膜血管密度の減少がみられたことが示されている。弱視眼の網膜血管密度の変化の有無に関して、明確な結論を得るためには、より多数例での検討や弱視治療前後における網膜血管密度の変化を縦断的に評価する必要があると考えられる。

本研究にはいくつかの限界があった。まず、DCPの解析においてprojection artifactを除去することができていない。そのため、SCPに分布する血管がDCPの解析に混入した可能性があり、結果の解釈に注意を要する。2つ目に、本研究ではサンプル数が少なく、不同視のない斜視弱視や形態覚遮断弱視は対象に含まれなかった。また、大半の症例が軽度の弱視であり、治療歴は考慮されなかった。従って、弱視の原因や重症度に応じて、FAZ面積や網膜血管密度の変化がみられるかは不明であり、今後の課題である。

## V. 結語

遠視性不同視を伴う片眼弱視患者において、弱視眼のFAZ面積は統計学的には健眼に比して有意な縮小がみられたが、その差はわずかであり、中心窩の形態異常も伴わなかったことから、弱視のバイオマーカーとしての臨床的意義は小さいと考えられた。弱視眼の黄斑部網膜血管密度は健眼と比して特異的所見はなかった。

## 研究 2. 遠視性片眼弱視における en-face OCT を用いた脈絡膜血管密度の検討

### I. 背景と目的

従来、弱視の眼球組織は形態的な異常を伴わないと考えられてきた。しかし、近年の OCT を用いた研究により、弱視眼の脈絡膜が健眼や正常眼に比して厚いことが示された<sup>23,41,42)</sup>。脈絡膜は網膜と強膜の間にある血管に富んだ組織であり、網膜外層への酸素と栄養の供給などの役割を担っている。OCT による脈絡膜厚の評価に関して、中心性漿液性脈絡網膜症<sup>43)</sup> や Vogt-小柳-原田病<sup>44)</sup> などの網脈絡膜疾患では、脈絡膜肥厚の病態や臨床的意義が解明されており、日常臨床での診断や経過観察に活用されている。一方で、弱視眼における脈絡膜肥厚の原因や臨床的意義に関しては明らかとなっていない。

これまで、OCT による脈絡膜の解析では主に脈絡膜の厚みを指標とした評価が行われてきた。一方で、近年、Sonoda ら<sup>45)</sup> は脈絡膜の新たな評価法として、OCT の B スキャン画像を 2 階調化することで脈絡膜の管腔と間質を分離定量化する手法を見出した。さらに、Fujiwara ら<sup>46)</sup> は脈絡膜の en-face 画像を 2 階調化することで、より広範囲の脈絡膜血管構造を平面的に観察する手法を提案した。これらの解析法の登場により、脈絡膜の血管構造を評価することが可能となり、正常眼や疾患眼において多くの新知見が明らかとなった。一方、弱視眼の脈絡膜血管構造を評価した報告はわずかであり<sup>47-50)</sup>、十分な知見が蓄積されていない。そこで本研究では、2 階調化による脈絡膜解析法を用いて弱視患者の脈絡膜血管密度 (choroidal vascular density: CVD) について検討を行った<sup>51)</sup>。

### II. 対象と方法

対象は 2013 年 11 月から 2018 年 12 月に川崎医科大学附属病院眼科を受診した 18 歳以下の片眼弱視患者で、SS-OCT による黄斑部 3 次元スキャンが施行された症例とした。片眼弱視の定義は、遠視性不同視 (斜視を伴う混合弱視も含む) に起因し、治療開始前の完全屈折矯正下での弱視眼視力が 0.8 以下、健眼視力が 1.0 以上の症例とした。遠視性不同視の定義は、調節麻痺下屈折検査 (RKT-7700, NIDEK) において等価球面值が 1.5 ジオプター以上の左右差を有するものとした。SS-OCT 施行時に弱視眼視力が 1.0 以上に向上していた症例、他の眼疾患や眼組織に影響を及ぼす可能性のある全身疾患を有する症例、眼鏡装用開始から 2 か月以内に弱視眼視力が 1.0 以上に改善した症例は対象から除外した。SS-OCT 施行時の弱視治療歴は考慮しなかった。正常対照として、両眼とも完全屈折矯正視力が 1.0 以上かつ軽度の屈折異常以外の眼疾患および全身疾患のない健常児 29 名を登録し、右眼のデータを解析に用いた。

SS-OCT は午前 9 時から正午の間に 1 名の検者が施行し、全例で完全屈折矯正視力および眼軸長 (IOL master, Carl Zeiss Meditec AG) の測定を行った。

<中心窩下脈絡膜厚と脈絡膜血管密度の定量解析の測定>

解析に用いる SS-OCT 画像は DRI OCT-1 Atlantis (Topcon) を用いて取得した。本装置の OCT 特性は光源波長 1050 nm、スキャンレート 100,000 A-scans/秒、深さ方向分解能 8 $\mu$ m である。スキャンプロトコルは 12 $\times$ 9 mm の黄斑部 3 次元スキャン (512 $\times$ 256 枚) とした。

中心窩下脈絡膜厚 (subfoveal choroidal thickness: SFCT) は、中心窩下における網膜色素上皮に相当する高反射ラインの下端から、脈絡膜/強膜接合部までの垂直距離と定義し、1 名の検者が OCT 内蔵の計測ソフトを用いて手動測定した (図 3)。なお、OCT 像で脈絡膜/強膜接合部が不明瞭な症例は本研究の対象から除外した。

CVD は既報<sup>46)</sup>を参考に en-face 画像を 2 階調化することで定量した (図 4)。en-face 画像は、SS-OCT で取得した 3 次元マップ画像を専用のソフトウェア (EnView version 1.0.1, Topcon) を用いて構築した。Haller 層の解析を行う目的で、Bruch 膜を基準に en-face 画像の平坦化処理を行い、SFCT の 50%の深さに相当する層の en-face 画像を抽出した。解析に用いる en-face 画像の関心領域は、中心窩を中心とした黄斑部 3 $\times$ 3 mm 領域とした。なお、en-face 画像は各眼の眼軸長と OCT のモデル眼軸長 (24.39mm) から Littman and the modified Bennett formulae<sup>52)</sup>による倍率補正を行った上で関心領域の画像を抽出した。抽出された画像を ImageJ (version 1.51j8; National Institute of Health) を用いて Niblack 法で 2 階調化し、画素値 0 (黒) の部分を管腔領域、画素値 255 (白) の部分を間質領域と定義し、関心領域内の管腔領域が占める割合を CVD (%) として算出した。

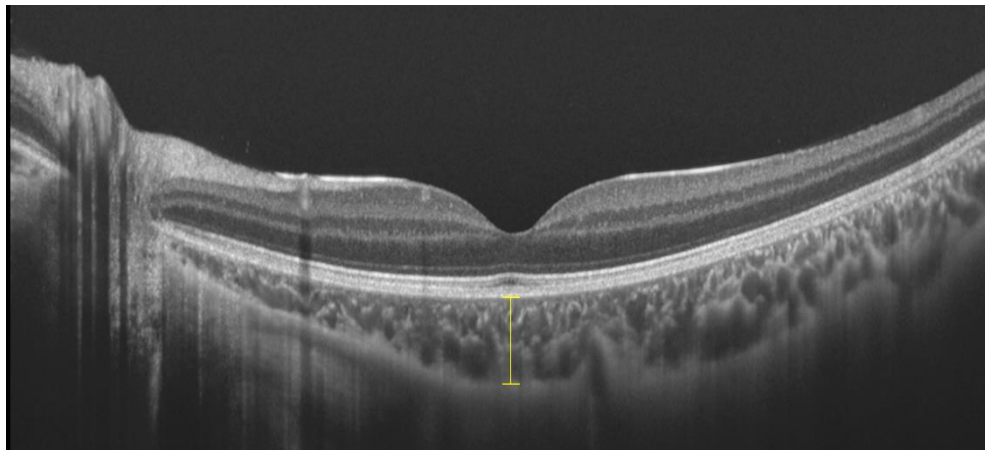


図 3. 中心窩下脈絡膜厚の測定

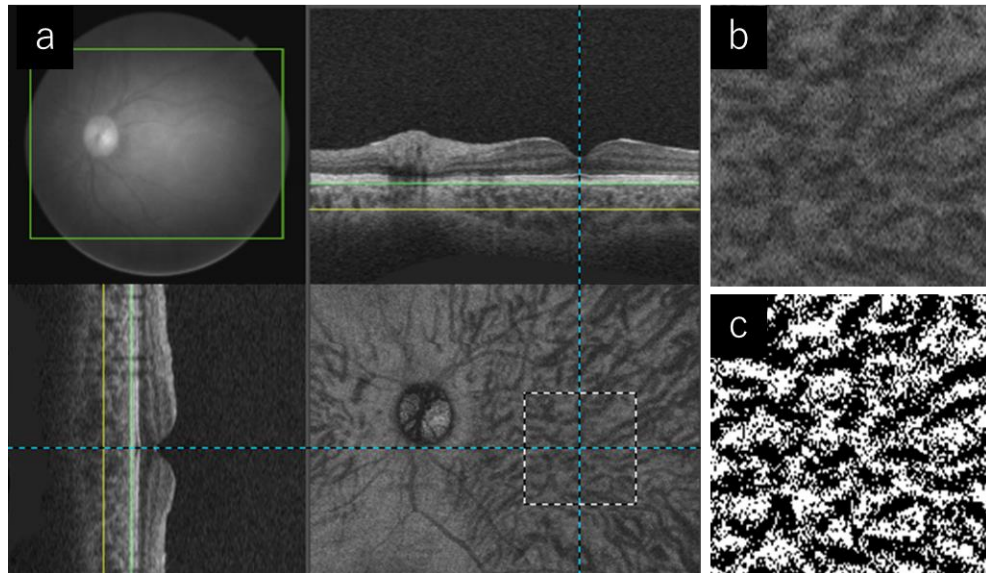


図 4. En-face 画像の 2 階調化による脈絡膜血管密度の解析

a : SS-OCT で撮影した 3 次元画像を Bruch 膜で平坦化した en-face 画像。

黄線は解析に用いた en-face 画像の深さを示しており、中心窩下脈絡膜厚の 50%の深さに相当する。青破線の交差部は中心窩の位置を示す。白破線は拡大率補正後の  $3 \times 3$  mm の関心領域を示す。

b : 抽出した関心領域内の en-face 画像。

c : 2 階調化後の en-face 画像。黒色部分を管腔領域、白色部分を間質領域とした。

#### <統計解析>

統計処理のため、小数視力は logMAR に換算した。まず、弱視眼、健眼、正常眼の CVD を比較する上で、CVD に影響する因子を補正するために、従属変数を CVD、独立変数を logMAR、屈折値、SFCT として、強制投入法による重回帰分析を行った。なお、眼軸長と屈折値は高い相関を示すことが知られており<sup>53)</sup>、多重共線性を避けるために眼軸長は独立変数に含めなかった。次に、一般化線形混合モデルを用いて固定効果を測定眼 (弱視眼、健眼、正常眼)、変量効果を対象 (弱視患者、健常児) および重回帰分析で求めた CVD に影響する因子として、各眼で CVD の比較を行った。また、各眼の logMAR、屈折値、眼軸長、SFCT も一般化線形混合モデルを用いて比較した。一般化線形混合モデルで主効果が有意であった場合には、Bonferroni 法による多重比較を行った。弱視群と正常対照群の年齢と性別の比較には、それぞれ 2 標本 t 検定とカイ二乗独立性の検定を用いた。弱視眼における視力値と CVD の相関関係について、Pearson の相関係数を求めた。全ての検定は IBM SPSS Statistics version 20 (IBM Corporation, USA) を用いて行い、有意水準は  $p = 0.05$  とした。



### III. 結果

遠視性片眼弱視 44 例と正常対照 29 名が本研究の解析に用いられた。SS-OCT 施行時の患者情報を表 3 に示す。弱視群と対照群で、年齢 ( $p=0.23$ ) および性別 ( $p=0.74$ ) に有意差はなかった。弱視眼は健眼および正常眼に比して、視力が有意に不良で、遠視度数が有意に高く、眼軸長が有意に短く、SFCT は有意に厚かった。一方、健眼と正常眼では屈折値以外のパラメータに有意差はなかった。

CVD に影響を与える因子として、重回帰分析において SFCT (標準化偏回帰係数 = 0.307,  $p=0.004$ ) が有意な関連を示し、矯正値と屈折値は有意な関連を示さなかった (表 4)。CVD (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、弱視眼  $59.11 \pm 0.66\%$ 、健眼  $59.23 \pm 0.81\%$ 、正常対照眼  $59.29 \pm 0.74\%$  であった (図 5)。SFCT を変量効果に加えた各眼の CVD の比較では、弱視眼、健眼、正常眼の間で CVD の有意な主効果は認めなかった ( $p=0.502$ )。また、弱視眼において、視力値と CVD の間に有意な相関はなかった ( $r=0.094$ ,  $p=0.545$ ) (図 6)。

表 3. SS-OCT 施行時の患者情報

	弱視眼 (AE)	健眼 (FE)	正常眼 (NE)	p 値		
				AE vs FE	AE vs NE	FE vs NE
年齢	6.8 ± 3.0		7.6 ± 3.1	N/A	N/A	N/A
性別 (男性 : 女性)	15 : 29		11 : 18	N/A	N/A	N/A
視力 (logMAR)	0.38 ± 0.22	-0.13 ± 0.07	-0.12 ± 0.07	<0.001 <sup>†</sup>	<0.001 <sup>†</sup>	1.000 <sup>†</sup>
屈折値 (diopters)	5.32 ± 1.70	1.68 ± 1.31	0.46 ± 1.44	<0.001 <sup>†</sup>	<0.001 <sup>†</sup>	0.003 <sup>†</sup>
眼軸長 (mm)	21.00 ± 0.98	22.29 ± 1.06	22.77 ± 1.11	<0.001 <sup>†</sup>	<0.001 <sup>†</sup>	0.170 <sup>†</sup>
中心窩下脈絡膜厚 (μm)	387.6 ± 78.4	298.3 ± 42.5	323.8 ± 69.1	<0.001 <sup>‡</sup>	<0.001 <sup>‡</sup>	0.302 <sup>‡</sup>

AE; amblyopic eyes, FE; fellow eyes, NE; normal control eyes, N/A; not applicable.

各データは平均値±標準偏差で示す。

<sup>†</sup>: Bonferroni 法による多重比較、<sup>‡</sup>: Bonferroni 法による多重比較 (眼軸長の補正あり)

表 4. 脈絡膜血管密度に影響を与える因子

独立変数	標準化偏回帰係数	偏相関係数	p 値
視力 (logMAR)	-0.113	-0.071	0.449
屈折値 (diopters)	-0.169	-0.109	0.247
中心窩下脈絡膜厚 (μm)	0.307	0.265	0.004

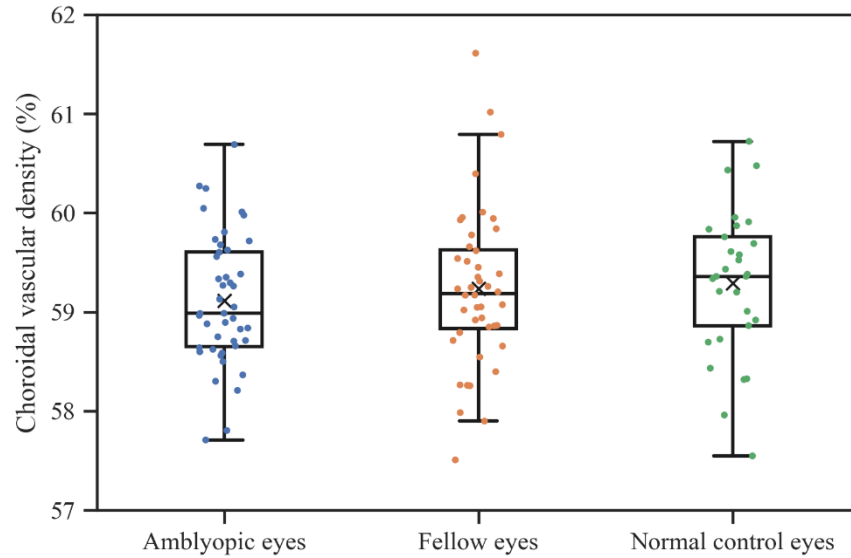


図 5. 脈絡膜血管密度の比較

弱視眼、健眼、正常眼で CVD の主効果は認めなかった ( $p = 0.502$ , SFCT 補正あり)。

各ボックスにおいて、中央の水平線は中央値、両端は第 1 四分位数と第 3 四分位数、ひげの上端と下端は四分位範囲×1.5 内における最大値と最小値、× 印は平均値、ドットは個々のデータを示す。

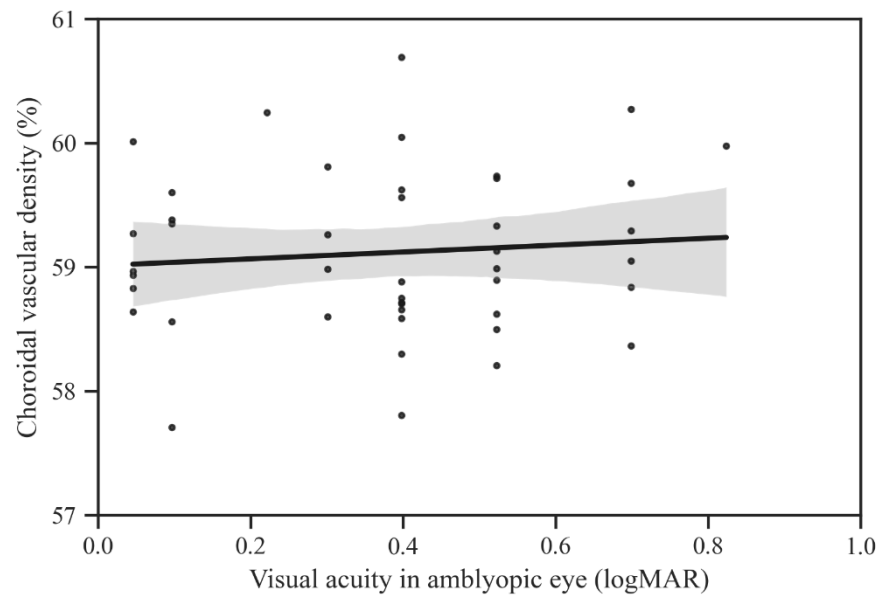


図 6. 弱視眼における矯正視力と脈絡膜血管密度の相関

弱視眼における矯正視力と脈絡膜血管密度に相関はなかった ( $r = 0.094$ ,  $p = 0.545$ )。

#### IV. 考按

本研究では、en-face OCT を用いて解析した Haller 層の CVD は、弱視眼、健眼、正常眼の間で有意差がないことが示された。また、弱視眼の視力値と CVD の相関もなかった。

OCT を用いた脈絡膜の解析に関して、CVD は SFCT よりも変動が少なく、他の生理学的変数の影響を受けにくいことから、脈絡膜疾患の病態生理を研究するための優れた指標であることが報告されている<sup>54)</sup>。Stargardt 病<sup>55)</sup> や未熟児網膜症<sup>56)</sup> の患者を対象とした研究では、CVD は SFCT よりも感度の高いバイオマーカーであり、CVD の低下は視力障害と関連することが示されている。一方、弱視患者を対象とした本研究では、弱視眼の CVD に特異的变化は認められず、視力値との相関もなかったことから、弱視の限局的な CVD 評価に対する臨床的意義は低いことが示唆された。

これまでに弱視患者の脈絡膜血管構造を検討したいくつかの先行研究が報告されている<sup>47-50)</sup>。OCT の B-scan 像による一断面からの脈絡膜 2 階調化解析を行った報告によると、Nishi ら<sup>47,50)</sup> は遠視性不同視弱視眼では対照眼に比して管腔面積が有意に大きく、間質面積が有意に小さかったことを示している。さらに、弱視眼では屈折矯正による治療後に管腔面積の減少と間質面積の拡大がみられたことや、ベースライン時の間質面積が大きいほど視力改善の程度が大きいことを報告した。Beak ら<sup>49)</sup> も、遠視性不同視弱視眼では CVD が高いことを示したが、弱視眼では健眼や正常眼とは異なり脈絡膜が厚いほど CVD が減少していたことから、脈絡膜の血流低下が弱視発症のメカニズムに関連している可能性を推測している。これらの先行研究とは対照的に、本研究では弱視眼、健眼、正常眼の間で CVD の差異を認めなかった。本研究では en-face 画像を用いて Haller 層の CVD 解析を行ったが、Nishi ら<sup>47,50)</sup>、Beak らの先行研究<sup>49)</sup> で用いられた B-scan 像を用いた CVD 解析は、一断面のみの評価ではあるが、脈絡膜の全層を同時に解析することが可能である。このような CVD の解析範囲の違いが、異なる結果をもたらした一因として推察される。

一方で、Terada ら<sup>48)</sup> は en-face 画像を用いて片眼弱視 14 例を対象に黄斑部 3×3mm 領域内における脈絡膜外層 (Haller 層) の CVD を調査しており、弱視眼 ( $61.49 \pm 4.95\%$ ) と健眼 ( $61.48 \pm 3.73\%$ ) の CVD が、正常眼 ( $55.69 \pm 1.83\%$ ) に比して有意に高値を示したことを報告している。そして、弱視患者と正常対照群を区別するための CVD のカットオフ値は 59%であることを示し、59%以上の CVD が弱視発症の危険因子であると推測している。本研究では、弱視眼 ( $59.11 \pm 0.66\%$ ) と健眼 ( $59.23 \pm 0.81\%$ ) の CVD は 59%よりも高値を示し、Terada らの報告と一致した結果を示した。しかしながら、正常眼 ( $59.29 \pm 0.74\%$ ) の CVD も 59%より高値を示しており、弱視眼や健眼の CVD と同等であった。正常眼を対象とした既報では、CVD は SFCT と正の相関を示すことが示されている<sup>46)</sup>。一方で、本研究における正常群の SFCT ( $323.8 \pm 69.1\mu\text{m}$ ) は Terada らの正常群 ( $351.9 \pm 60.7\mu\text{m}$ ) よりも薄い傾向にあった。従って、本研究における正常眼の CVD が Terada らの報告に比して高値を示したこと

は、単に SFCT の違いに起因したものではないと考えられる。CVD には大きな個人差が存在する可能性があり、弱視患者における en-face OCT による CVD 解析の有用性や脈絡膜血管構造の変化の有無に関しては、今後より慎重な検討が必要と考えられる。

なお、本研究では各眼の局所的な CVD に差がみられなかった一方で、弱視眼の SFCT は健眼および正常眼に比して有意に厚かった。この結果は、脈絡膜全体では弱視眼の CVD が健眼や正常眼に比して増加している可能性を示している。今後の展望として、脈絡膜血管構造の三次元モデル解析<sup>57)</sup>による脈絡膜全体での CVD 解析が挙げられる。

本研究の結果を解釈する上で、いくつかの限界を考慮する必要がある。まず、本研究ではサンプル数が少ないため、得られた知見を実証するためにはより多くの症例を解析し、弱視の重症度や原因を細分化した検討が必要である。2 つ目に、CVD 解析は黄斑部 3 × 3mm の局所的な評価にとどまった。これは、脈絡膜の中心部と周辺部での厚みの差が大きいため、Bruch 膜で平坦化した en-face 画像に対する関心領域を拡大すると、中心部と周辺部で同じ深さの CVD を評価することができなかったためである。

## V. 結語

En-face OCT を用いた限局的な Haller 層の CVD 解析では、弱視眼、健眼、正常眼の間で有意差がなかった。弱視眼の脈絡膜血管構造に特異的所見は観察されず、弱視診療において en-face OCT による CVD 解析の臨床的意義は低いことが示唆された。

### 研究 3. 遠視性不同視弱視における 1%アトロピン硫酸塩点眼による脈絡膜の変化

#### I. 背景と目的

近年、弱視患者における脈絡膜の OCT 所見に関して、弱視眼では健眼や正常眼に比して脈絡膜が厚いという点において一定の見解が得られている<sup>58)</sup>。さらに、この脈絡膜肥厚は特に遠視性不同視弱視眼において特徴的な所見であることが示唆されている<sup>23, 59, 60)</sup>。ただし、遠視性不同視弱視眼でみられる脈絡膜肥厚の原因や影響については解明されていない。

脈絡膜の機能として、網膜外層への酸素や栄養の供給、眼内の温度調節などが挙げられる。また、ニワトリやサルを用いた動物実験では、脈絡膜はその厚みを変化させることで網膜を前後に移動し、網膜像の鮮明化に寄与する機能 (choroidal accommodation) を有することが示されている<sup>61, 62)</sup>。ヒトの正常眼においても、遠視性デフォーカスに対しては眼軸の伸長が促進され脈絡膜が薄くなること、近視性デフォーカスに対しては眼軸の伸長が抑制され脈絡膜が厚くなることが確認されている<sup>63, 64)</sup>。また、サルを用いた動物実験では、出生後に脈絡膜厚の増加がみられることを示した報告があり、出生後の脈絡膜肥厚は若齢期における眼球の急激な成長を遅らせる役割があるのではないかと推測されている<sup>65)</sup>。一方で、遠視性不同視弱視眼でみられる脈絡膜肥厚は、何らかの理由で choroidal accommodation (遠視性デフォーカスに対する脈絡膜の菲薄化) が機能していないことを反映した所見ではないかという仮説がある<sup>41, 66)</sup>。ただし我々の知る限りでは、これまで弱視患者における脈絡膜の機能を評価した報告はない。

近年、アトロピン硫酸塩 (以下、アトロピン) を用いた近視進行予防に関する研究<sup>67)</sup> で、1%アトロピン点眼による近視進行抑制効果が証明された。そのメカニズムの 1 つとして、アトロピン点眼後にみられる脈絡膜の肥厚が、眼軸の伸長を抑制している可能性が示されている<sup>68-70)</sup>。また、アトロピンは遠視性デフォーカスで誘発される脈絡膜の菲薄化を阻害するという報告もある<sup>71)</sup>。このように、正常眼ではアトロピンの薬理作用が脈絡膜厚に影響することが示されており、この反応は弱視患者の脈絡膜構造の機能的側面を評価する上で有用となる可能性が考えられる。すなわち、弱視眼では脈絡膜厚の調整に関わる機能が抑制されていると仮定した場合、弱視眼と健眼ではアトロピン点眼前後に生じる脈絡膜の構造変化に差異が生じる可能性がある。そこで本研究では、不同視弱視患者の弱視眼と健眼において、アトロピン点眼による脈絡膜構造の変化を比較することで、弱視患者における脈絡膜の機能的側面を評価した。

## II. 対象と方法

対象は2018年11月から2020年4月に川崎医科大学附属病院眼科を受診した16歳以下の遠視性不同視弱視患者で、調節麻痺下の屈折検査を目的に1%アトロピンが処方された連続症例とした。片眼弱視の定義は治療開始前の完全屈折矯正下での弱視眼視力が0.8以下、健眼視力が1.0以上とした。遠視性不同視の定義は、調節麻痺下屈折検査で両眼に遠視を有し、等価球面值で1.5ジオプター以上の左右差を有するものとした。対象の弱視治療歴は考慮しなかった。SS-OCT施行時に弱視眼視力が1.0以上に向上していた症例、斜視の合併例、他の眼疾患や眼組織に影響を及ぼす可能性のある全身疾患を有する症例、眼鏡装用開始から2か月以内に弱視眼視力が1.0以上に改善した症例は対象から除外した。

### <1%アトロピン硫酸塩点眼とSS-OCT施行の手順>

全症例において1%アトロピンが1日2回、7日間点眼され、点眼最終日の翌日にアトロピン作用後のSS-OCTが施行された。ベースライン(アトロピン非作用下)のSS-OCTは、1%アトロピン点眼前もしくはアトロピン点眼終了から5週間以上経過した時点で施行された。また、両条件下での他覚的屈折値(RKT-7700, NIDEK)、眼軸長(IOL master, Carl Zeiss Meditec AG)、中心窩網膜厚(DRI OCT-1 Atlantis, Topcon)を測定した。すべてのSS-OCT検査は、午前9時から午前11までの間に1名の検者(S.A)によって実施された。

### <中心窩下脈絡膜厚と脈絡膜構造の解析>

中心窩下脈絡膜厚(SFCT)と脈絡膜の構造解析に用いるSS-OCT画像はDRI OCT-1 Atlantis (Topcon)を用いて取得した。DRI OCT-1 Atlantis (Topcon)のOCT特性は光源波長1050 nm、スキャンレート100000 A-scans/秒、深さ方向分解能8 $\mu$ mである。スキャンプロトコルは12 mmの水平ラインスキャン(最大加算平均枚数:96枚)とした。

SFCTは、中心窩下における網膜色素上皮に相当する高反射ラインの下端から、脈絡膜/強膜接合部までの垂直距離と定義した。2名の検者(S.AおよびK.G)がOCT内蔵の計測ソフトを用いてSFCTを手動計測し、その平均値を解析に用いた。なお、OCT画像で脈絡膜/強膜接合部が不明瞭な症例は本研究の対象から除外した。アトロピン作用前後におけるSFCTの変化率を以下の計算式で算出し、弱視眼と健眼で比較した。

「SFCT変化率(%)=[アトロピン作用後のSFCT( $\mu$ m)-ベースラインのSFCT( $\mu$ m)]/ベースラインのSFCT( $\mu$ m) $\times$ 100」

脈絡膜の構造解析は、Sonodaら<sup>44)</sup>が考案した方法に従った(図7)。SS-OCT画像をImageJ (version 1.51j8; National Institute of Health)を用いて、Niblack法で2階調化し、画素値0(黒)の部分の部分を管腔領域、画素値255(白)の部分の間質領域と定義した。関心領域は、各眼の眼軸長からLittman and the modified Bennett formulae<sup>52)</sup>による倍率補正を実施した上で、中心

窩を中心として鼻側に 750 $\mu\text{m}$ 、耳側に 750 $\mu\text{m}$  までの脈絡膜 (網膜色素上皮の外縁から脈絡膜/強膜接合部の外縁まで) とした。算出された総脈絡膜面積、管腔面積、間質面積をアトロピン作用前後で比較した。

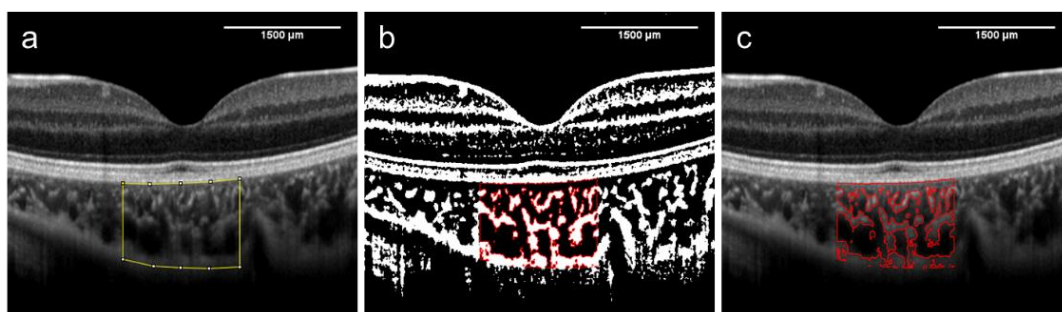


図 7. SS-OCT 画像の 2 階調化による脈絡膜構造の解析

- a : SS-OCT 画像。黄枠は倍率補正後の関心領域 (幅 1500 $\mu\text{m}$ ) を示す。
- b : 2 階調化後の SS-OCT 画像。画素値 0 の領域に対する境界を赤色で示している。
- c : a と b のオーバーレイ画像。1 ピクセルあたりの距離情報を設定し、関心領域内の総脈絡膜面積、管腔面積、間質面積を自動的に算出した。

#### <統計解析>

統計処理のため、小数視力は logMAR に換算した。弱視眼と健眼でアトロピン作用前後の各パラメータの差をみるために、Shapiro-Wilk 検定で各データが正規分布に従うか否かを確認した結果、正規分布に従わなかったため、2 群間の比較に Wilcoxon の符号付順位検定を適用した。各データは中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数) で表記した。SFCT の検者間信頼性を級内相関係数 (Intraclass correlation coefficients: ICC) で評価した。全ての検定はエクセル統計 version 2.0 (株式会社 社会情報サービス) を用いて行い、有意水準は  $p = 0.05$  とした。

### III. 結果

遠視性不同視弱視 16 例が本研究の解析に用いられた。SS-OCT 撮影時の年齢はベースラインが 5.4 (4.5, 6.3) 歳、アトロピン作用時が 5.5 (4.4, 6.2) 歳であった。ベースラインの SS-OCT は、16 例中 8 例がアトロピン点眼前に施行され、残りの 8 例がアトロピン点眼後に施行された。後者におけるアトロピン点眼中止から SS-OCT 撮影までの期間は、63 (55, 65) 日であった。解析に用いた SS-OCT 画像の加算平均枚数は 65 (48, 96) 枚であった。

ベースラインとアトロピン作用時の患者情報を表 5 に示す。アトロピン作用の有無にかかわらず、弱視眼は健眼に比して有意に遠視度数が高かった。アトロピン作用下ではベース



ラインと比較して、弱視眼 (変化量: +1.25D)、健眼 (変化量: +1.38D) とともに遠視度数が有意に増加した。眼軸長はアトロピン作用の有無にかかわらず、健眼に比して弱視眼が有意に短かった。健眼の眼軸長はアトロピン作用下ではベースラインと比較して有意に短かったが、弱視眼では有意差がなかった。中心窩網膜厚はすべての比較において有意差はなかった。

#### <アトロピン作用後における SFCT の変化>

SFCT の検者間再現性は良好であった ( $n = 64$ ,  $ICC = 0.995$ )。ベースラインとアトロピン作用下における弱視眼と健眼の SFCT を図 8 に示す。弱視眼の SFCT は、ベースラインが  $394.0$  ( $339.6, 425.3$ )  $\mu\text{m}$ 、アトロピン作用下が  $398.5$  ( $359.1, 433.8$ )  $\mu\text{m}$  であり、両者に有意差はなかった ( $p = 0.148$ )。一方、健眼の SFCT はベースラインが  $287.3$  ( $256.5, 322.9$ )  $\mu\text{m}$ 、アトロピン作用下が  $301.3$  ( $281.9, 357.3$ )  $\mu\text{m}$  であり、アトロピン作用後に SFCT の有意な増加がみられた ( $p < 0.001$ )。なお、アトロピン作用の有無にかかわらず、弱視眼の SFCT は健眼に比して有意に厚かった (ベースライン :  $p = 0.0013$ , アトロピン作用下 :  $p = 0.0023$ )。

弱視眼と健眼におけるアトロピン作用後の SFCT 変化率を図 9 に示す。SFCT 変化率は弱視眼が  $0.26$  ( $-0.37, 5.85$ )%、健眼が  $6.46$  ( $3.63, 11.77$ )% であり、健眼の SFCT 変化率が有意に高かった ( $p = 0.045$ )。

#### <アトロピン作用後における脈絡膜構造の変化>

2 階調化画像から算出した総脈絡膜面積、管腔面積、間質面積の結果を表 6 に示す。弱視眼では、ベースラインとアトロピン作用下においていずれのパラメータにも有意な変化はなかった。一方で、健眼の総脈絡膜面積、管腔面積、間質面積は、ベースラインに比してアトロピン作用下でいずれも有意な増加がみられた。

表 5. ベースラインとアトロピン作用下における患者情報

	Baseline		Atropine		p 値†			
	弱視眼	健眼	弱視眼	健眼	Baseline: 弱視眼 vs 健眼	Atropine: 弱視眼 vs 健眼	弱視眼: baseline vs atropine	健眼: baseline vs atropine
視力 (logMAR)	0.40 (0.19, 0.52)	-0.08 (-0.18, -0.06)	N/A	N/A	< 0.001	N/A	N/A	N/A
屈折値 (diopters)	4.38 (3.06, 5.63)	1.25 (0.69, 1.75)	6.00 (5.19, 6.50)	2.38 (2.00, 3.25)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
眼軸長 (mm)	20.78 (20.36, 21.19)	21.80 (21.38, 22.15)	20.80 (20.33, 21.14)	21.75 (21.38, 22.14)	< 0.001	< 0.001	0.0597	0.033
中心窩網膜厚 (µm)	167.5 (158.3, 176)	170 (160.3, 174.5)	164.5 (160.3, 174)	170 (161.3, 175.3)	0.268	0.754	0.802	0.616

N/A; not applicable.

各データは中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数) で示す。

“Baseline” はアトロピン非作用下、“Atropine” はアトロピン作用下での測定値を示す。

†: Wilcoxon の符号付順位検定

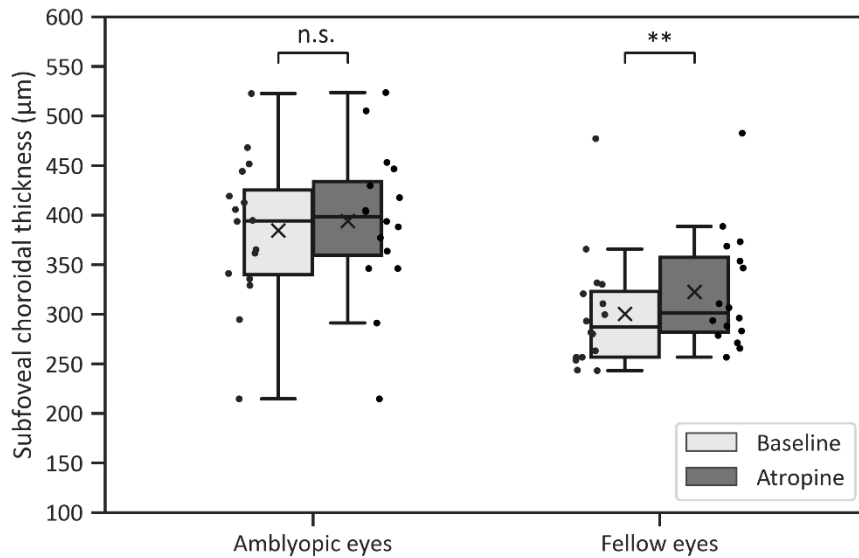


図 8. ベースラインとアトロピン作用下における弱視眼と健眼の中心窩下脈絡膜厚

アトロピン作用後の中心窩下脈絡膜厚は、弱視眼では有意な変化がみられず、健眼では有意に増加した。

各ボックスにおいて、中央の水平線は中央値、両端は第 1 四分位数と第 3 四分位数、ひげの上端と下端は四分位範囲×1.5 内における最大値と最小値、×印は平均値、ドットは個々のデータを示す。n.s.: not significant, \*\*:  $p < 0.01$

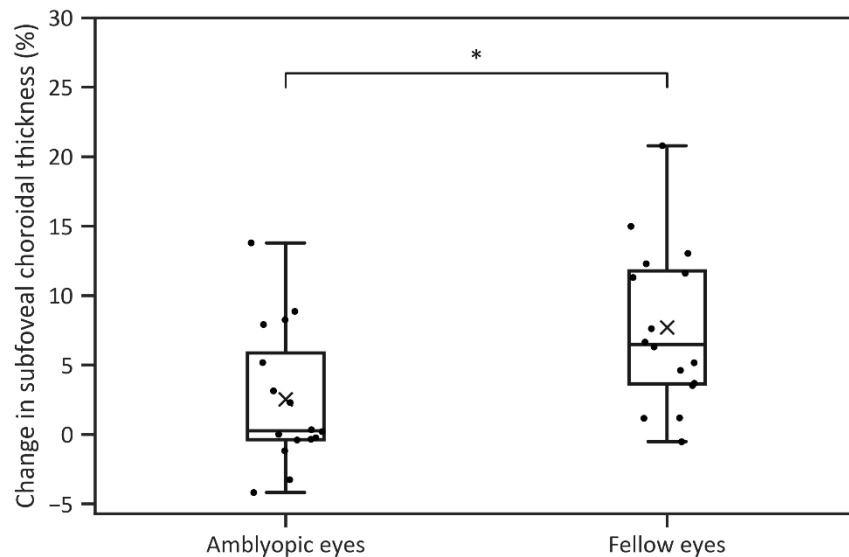


図 9. 弱視眼と健眼におけるアトロピン作用後の中心窩下脈絡膜厚の変化率

アトロピン作用後の中心窩下脈絡膜厚の変化率は、健眼に比して弱視眼が有意に小さかった。\*:  $p < 0.05$

表 6. ベースラインとアトロピン作用下における弱視眼と健眼の脈絡膜構造変化

	弱視眼			健眼		
	Baseline	Atropine	p 値†	Baseline	Atropine	p 値†
総脈絡膜面積 (μm <sup>2</sup> )	1004362 (933191, 1121747)	1042114 (918504, 1165951)	0.098	840028 (776277, 956526)	914173 (839972, 1002497)	0.015
管腔面積 (μm <sup>2</sup> )	651672 (609754, 744335)	696286 (603412, 780728)	0.215	556568 (493307, 634413)	615122 (527389, 654445)	0.023
間質面積 (μm <sup>2</sup> )	342232 (320977, 355503)	345068 (315092, 391196)	0.079	296900 (276765, 322112)	319157 (301465, 348052)	0.026

各データは中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数) で示す。

“Baseline” はアトロピン非作用下、“Atropine” はアトロピン作用下での測定値を示す。

†: Wilcoxon の符号付順位検定

#### IV. 考按

本研究において、遠視性不同視弱視患者の弱視眼と健眼では1%アトロピン点眼で惹起される脈絡膜の構造変化に差異があることを発見した。すなわち、健眼ではアトロピン作用後にSFCTの有意な増加がみられ、この変化は脈絡膜の管腔面積と間質面積の両者の増加に伴うものであった。対照的に、弱視眼ではSFCTおよび管腔領域、間質領域のいずれにおいてもアトロピン作用後の有意な変化がみられなかった。我々の知る限り、本研究は弱視眼の脈絡膜に対するアトロピン作用の影響を評価した初めての報告である。

アトロピンはムスカリン受容体を競合的に阻害することで副交感神経の伝達を遮断し、瞳孔括約筋の弛緩に伴う散瞳や毛様体筋の緊張抑制に伴う調節麻痺を引き起こす。さらに、ムスカリン受容体拮抗薬は健常者の脈絡膜を肥厚させることが報告されている<sup>68-70</sup>。この脈絡膜肥厚のメカニズムについて、調節麻痺、脈絡膜間質に含まれる非血管性平滑筋 (non-vascular smooth muscle : NVSM) の緊張変化、脈絡膜血管内の $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断、シナプス前ムスカリン受容体遮断による非アドレナリン・非コリン作動性拡張反応の増強などの影響が推測されている<sup>69</sup>。

本研究では、アトロピン点眼によって遠視性不同視弱視における健眼のSFCTが有意に増加したが、同様の反応が健常者を対象とした過去の報告でも示されている<sup>69,70</sup>。この脈絡膜肥厚の正確なメカニズムは不明なままであるが、本研究ではSFCTの増加が脈絡膜の管腔領域と間質領域の両方の面積拡大を伴っていることが明らかとなった。従って、脈絡膜肥厚は、NVSMの緊張変化や脈絡膜血管系への影響などが複合的に関与している可能性が示唆される。なお、本研究では片眼弱視の健眼でみられた脈絡膜構造の変化を正常眼と比較することができなかった。これまで、片眼弱視の健眼における脈絡膜血管構造が正常眼と同等であるかは一定の見解が得られていない<sup>48,51</sup>。そのため、本研究で観察されたアトロピン作用に伴う健眼の脈絡膜肥厚が正常眼と同程度の反応であったかは不明であり、今後の検討を要する。

健眼とは対照的に、弱視眼ではアトロピン作用後のSFCT、管腔面積、間質面積の有意な変化がなかった。さらに、アトロピン点眼に伴うSFCT変化率は健眼に比べて有意に小さかった。これらの結果は、弱視眼の脈絡膜は健眼に比して単に厚いだけでなく、弱視眼では副交感神経の働きに関連する脈絡膜厚の変化が阻害されているといった機能的な差異を伴っていることを示唆している。また、非調節麻痺下でのOCT検査において眼軸長補正後も弱視眼の脈絡膜が厚い一因として、健眼や正常眼でみられる日常視下での脈絡膜の菲薄が弱視眼では惹起されていない可能性がある。ただし、この脈絡膜の機能的な異常が脈絡膜肥厚の原因であるのか、もしくは脈絡膜肥厚による二次的な影響であるのかは不明である。

なお、脈絡膜間質に含まれるNVSMは交感神経と副交感神経の二重神経支配を受けており、NVSMの収縮が脈絡膜の菲薄に、弛緩が脈絡膜の肥厚を惹起することが示唆されてい

る<sup>61)</sup>。ヒヨコの動物実験では、副交感神経刺激の増加に伴って脈絡膜の NVSM が収縮することが証明されている<sup>72)</sup>。一方で、Nishi ら<sup>47)</sup> は OCT 画像の 2 階調化解析により、遠視性不同視弱視眼では正常眼に比べて間質面積の減少という特異的な所見を有することを報告しており、弱視眼では NVSM 細胞の数や分布、機能が正常眼と異なる可能性を指摘している。これらの報告から、本研究において、弱視眼ではアトロピン作用後の脈絡膜構造の変化が乏しかった原因の 1 つとして、弱視眼における NVSM 細胞の特異性が影響した可能性も推察される。

1%アトロピンは強力な調節麻痺作用を有するが、調節と脈絡膜厚の関連について、調節負荷時に脈絡膜が菲薄化することを示した報告がある<sup>73)</sup>。その原因として、調節中は毛様体筋に副交感神経からの入力が増強するため、脈絡膜中の NVSM などの構造物もこの自律神経からの信号を受け取る可能性があり、その結果として NVSM が収縮し脈絡膜の菲薄化をきたすのではないかと考察されている。他の報告では、調節力の減少と脈絡膜の肥厚が相関することが示されており<sup>74)</sup>、毛様体筋の収縮に関わる力が脈絡膜にも伝わることで、脈絡膜が機械的な影響を受け菲薄化する可能性が指摘されている。なお、片眼弱視患者の弱視眼では健眼に比して調節パフォーマンスが不良であることが知られている<sup>75,76)</sup>。従って、弱視眼における脈絡膜肥厚や調節麻痺前後の脈絡膜構造の変化が乏しいといった特異的な所見は、弱視眼の調節パフォーマンス低下との関連性が示唆される。今後の課題として、弱視患者における脈絡膜の機能と視機能障害との関連を検討することが挙げられる。

本研究の結果を解釈する上で、いくつかの限界を考慮する必要がある。まず、サンプル数が小さいことが挙げられる。そして、本研究では弱視の診断や治療を行う目的で調節麻痺下での屈折検査が施行された弱視症例のみを対象としたため、正常対照群との比較ができなかった。本研究で得られた知見を実証するためには、より多くのサンプルを対象とした介入研究が望まれる。

## V. 結語

1%アトロピン点眼は遠視性不同視弱視患者の健眼において、脈絡膜の管腔面積および間質面積の拡大を伴った脈絡膜の肥厚を惹起したが、弱視眼においてはこれらの変化が乏しかった。弱視眼では健眼に比して副交感神経の働きに関わる脈絡膜厚の調整機能が阻害されている可能性が示された。

## 第3章 結論

### I. 総括

研究1と研究2では、遠視性不同視に起因する片眼弱視患者を対象に OCT angiography や en-face OCT を用いて網膜および脈絡膜の血管構造評価を行った。弱視眼の FAZ 面積は健眼に比して小さい傾向にあったが、既報で示されている正常値からの逸脱はなく臨床的意義は小さいものと考えられた。また、弱視眼における網膜および脈絡膜の血管密度は、健眼もしくは正常眼と比較して有意な差がなかった。従って、これら網脈絡膜の血管構造に関する各 OCT パラメータは、弱視診断におけるバイオマーカーとしての有用性は乏しいと考えられた。すなわち、現行の OCT を用いた我々の検討においては、「弱視の眼球組織に病変の主座はない」とする従来の説を支持する結果となった。一方、薬理作用に伴う脈絡膜の構造変化を検討した研究3では、健眼でみられたアトロピン作用後の脈絡膜肥厚が弱視眼ではみられず、弱視眼では副交感神経の働きに関連する脈絡膜厚の調整機能が阻害されている可能性が示された。

## 謝辞

研究の遂行および学位論文の執筆にあたり、多大なるご指導とご鞭撻を賜りました指導教員の三木淳司教授 (川崎医療福祉大学大学院医療技術学研究科感覚矯正学専攻、川崎医科大学眼科学1教室) に深甚なる感謝の意を表します。

本学位論文の提出にあたり、ご校閲の労を賜りました高崎裕子教授 (川崎医療福祉大学大学院医療技術学研究科感覚矯正学専攻)、岡真由美教授 (川崎医療福祉大学大学院医療技術学研究科感覚矯正学専攻) に深謝申し上げます。

大学院在職進学制度を利用した修学と研究遂行にあたり、ご理解とご支援を賜りました桐生純一教授 (川崎医科大学眼科学1教室)、家木良彰准教授 (川崎医科大学眼科学1教室)、春石和子主任視能訓練士 (川崎医科大学附属病院眼科) に厚く御礼申し上げます。

共同研究者として、日頃よりご指導、ご助言を賜りました後藤克聡視能訓練士 (川崎医科大学附属病院眼科)、山下力准教授 (川崎医療福祉大学リハビリテーション学部視能療法学科)、米田剛講師 (川崎医療福祉大学リハビリテーション学部視能療法学科)、藤原篤之助教 (川崎医療福祉大学リハビリテーション学部視能療法学科)、前原吾朗准教授 (神奈川大学人間科学部人間科学科)、八百枝潔先生 (やおえだ眼科) に深く感謝申し上げます。

研究データの収集や研究遂行にあたり、ご協力を頂きました川崎医科大学附属病院眼科の視能訓練士の皆様に心より感謝申し上げます。

最後に、本研究にご協力を頂きました被検者の皆様に厚く御礼申し上げます。



## 引用文献

1. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. *Lancet*. 2006;367(9519):1343-1351.
2. WIESEL TN, HUBEL DH. SINGLE-CELL RESPONSES IN STRIATE CORTEX OF KITTENS DEPRIVED OF VISION IN ONE EYE. *J Neurophysiol*. 1963;26:1003-1017.
3. Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol*. 1965;28(6):1041-1059.
4. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol*. 1970;206(2):419-436.
5. 亀山克朗, 畠 義郎: 弱視の病態 7 弱視の研究 A 動物モデル. 三木淳司, 荒木俊介 (編): 小児の弱視と視機能発達. 三輪書店, 東京, 73-100, 2020.
6. Ikeda H, Wright MJ. Is amblyopia due to inappropriate stimulation of the "sustained" pathway during development?. *Br J Ophthalmol*. 1974;58(3):165-175.
7. Ikeda H, Tremain KE. Amblyopia occurs in retinal ganglion cells in cats reared with convergent squint without alternating fixation. *Exp Brain Res*. 1979;35(3):559-582.
8. Sokol S, Nadler D. Simultaneous electroretinograms and visually evoked potentials from adult amblyopes in response to a pattern stimulus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18(8):848-855.
9. Arden GB, Vaegan, Hogg CR, Powell DJ, Carter RM. Pattern ERGs are abnormal in many amblyopes. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1980;100(4):453-460.
10. Arden GB, Wooding SL. Pattern ERG in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(1):88-96.
11. Cleland BG, Crewther DP, Crewther SG, Mitchell DE. Normality of spatial resolution of retinal ganglion cells in cats with strabismic amblyopia. *J Physiol*. 1982;326:235-249.
12. 三輪正人: 実験弱視における解剖学的研究 (第2報) 視性遮断の外側膝状体 relay-cell および網膜神経節細胞におよぼす影響について. *日眼会誌*. 1988;92(1):69-76.
13. Hess RF, Baker CL Jr. Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vision Res*. 1984;24(10):1367-1376.
14. Hess RF, Baker CL Jr, Verhovee JN, Keeseey UT, France TD. The pattern evoked electroretinogram: its variability in normals and its relationship to amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(11):1610-1623.
15. Gottlob I, Welge-Lüssen L. Normal pattern electroretinograms in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28(1):187-191.
16. Spear PD, Hou V. Retinal ganglion-cell densities and soma sizes are unaffected by long-term monocular deprivation in the cat. *Brain Res*. 1990;522(2):354-358.
17. Hess RF. Amblyopia: site unseen. *Clin Exp Optom*. 2001;84(6):321-336.
18. Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(7):2224-2230.
19. Araki S, Miki A, Yamashita T, et al. A comparison between amblyopic and fellow eyes in unilateral amblyopia using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2199-2207.

20. 荒木俊介, 三木淳司: 弱視の病態 7 弱視の研究 B ヒト弱視 OCT. 三木淳司, 荒木俊介 (編): 小児の弱視と視機能発達. 三輪書店, 東京, 135-143, 2020.
21. 荒木俊介, 三木淳司: 眼科イメージング 2020 Q&A 弱視患者の OCT 所見の特徴を教えてください. あたらしい眼科 37 臨増: 419-422, 2020.
22. Nucci P, Lembo A, Lucentini S, Pichi F. OCT in Amblyopia. In: Grzybowski A, Barboni P, eds. OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases. 2nd ed. Springer; 2020: 473-485.
23. Araki S, Miki A, Goto K, et al. Macular retinal and choroidal thickness in unilateral amblyopia using swept-source optical coherence tomography. BMC Ophthalmol. 2017;17(1):167.
24. Araki S, Miki A, Goto K, et al. Effect of amblyopia treatment on choroidal thickness in hypermetropic anisometropic amblyopia using swept-source optical coherence tomography. BMC Ophthalmol. 2018;18(1):227.
25. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. Opt Express. 2006;14(17):7821-7840.
26. Lonngi M, Velez FG, Tsui I, et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Angiography in Children With Amblyopia. JAMA Ophthalmol. 2017;135(10):1086-1091.
27. Yilmaz I, Ocak OB, Yilmaz BS, Inal A, Gokyigit B, Taskapili M. Comparison of quantitative measurement of foveal avascular zone and macular vessel density in eyes of children with amblyopia and healthy controls: an optical coherence tomography angiography study. J AAPOS. 2017;21(3):224-228.
28. Sobral I, Rodrigues TM, Soares M, et al. OCT angiography findings in children with amblyopia. J AAPOS. 2018;22(4):286-289.e2.
29. Demirayak B, Vural A, Onur IU, Kaya FS, Yigit FU. Analysis of Macular Vessel Density and Foveal Avascular Zone Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography in Children With Amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2019;56(1):55-59.
30. Sampson DM, Gong P, An D, et al. Axial Length Variation Impacts on Superficial Retinal Vessel Density and Foveal Avascular Zone Area Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(7):3065-3072.
31. Araki S, Miki A, Goto K, et al. Foveal avascular zone and macular vessel density after correction for magnification error in unilateral amblyopia using optical coherence tomography angiography. BMC Ophthalmol. 2019;19(1):171.
32. Fujiwara A, Morizane Y, Hosokawa M, et al. Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: An examination using swept-source optical coherence tomography angiography. PLoS One. 2017;12(11):e0188572.
33. Cheung CY, Li J, Yuan N, et al. Quantitative retinal microvasculature in children using swept-source optical coherence tomography: the Hong Kong Children Eye Study [published online ahead of print, 2018 Jun 28]. Br J Ophthalmol. 2018;bjophthalmol-2018-312413.
34. Gao L, Gao Y, Hong F, Zhang P, Shu X. Assessment of Foveal Avascular Zone and Macular Vascular Plexus Density in Children With Unilateral Amblyopia: A Systemic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr. 2021;9:620565.

35. Nishikawa N, Chua J, Kawaguchi Y, et al. Macular Microvasculature and Associated Retinal Layer Thickness in Pediatric Amblyopia: Magnification-Corrected Analyses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(3):39.
36. Pakzad-Vaezi K, Keane PA, Cardoso JN, Egan C, Tufail A. Optical coherence tomography angiography of foveal hypoplasia. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(7):985-988.
37. Bringmann A, Syrbe S, Görner K, et al. The primate fovea: Structure, function and development. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:49-84.
38. Thomas MG, Papageorgiou E, Kuht HJ, Gottlob I. Normal and abnormal foveal development [published online ahead of print, 2020 Nov 4]. *Br J Ophthalmol.* 2020;bjophthalmol-2020-316348.
39. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurenghi G, Giani A. Reproducibility of Vessel Density, Fractal Dimension, and Foveal Avascular Zone Using 7 Different Optical Coherence Tomography Angiography Devices. *Am J Ophthalmol.* 2018;186:25-31.
40. Chen W, Lou J, Thorn F, et al. Retinal Microvasculature in Amblyopic Children and the Quantitative Relationship Between Retinal Perfusion and Thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(4):1185-1191.
41. Nishi T, Ueda T, Hasegawa T, Miyata K, Ogata N. Choroidal thickness in children with hyperopic anisometropic amblyopia [published correction appears in *Br J Ophthalmol.* 2016;100(7):1016]. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(2):228-232.
42. Liu Y, Dong Y, Zhao K. A Meta-Analysis of Choroidal Thickness Changes in Unilateral Amblyopia. *J Ophthalmol.* 2017;2017:2915261.
43. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2009;29(10):1469-1473.
44. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2011;31(3):510-517.
45. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Choroidal structure in normal eyes and after photodynamic therapy determined by binarization of optical coherence tomographic images [published correction appears in *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):4811-2]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3893-3899.
46. Fujiwara A, Morizane Y, Hosokawa M, et al. Factors Affecting Choroidal Vascular Density in Normal Eyes: Quantification Using En Face Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2016;170:1-9.
47. Nishi T, Ueda T, Mizusawa Y, et al. Choroidal Structure in Children with Anisohypermetropic Amblyopia Determined by Binarization of Optical Coherence Tomographic Images [published correction appears in *PLoS One.* 2016 Dec 15;11(12):e0168826]. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164672.
48. Terada N, Miyata M, Muraoka Y, et al. Abnormal Outer Choroidal Vasculature in Amblyopia. *J Ophthalmol.* 2019;2019:2097087.
49. Baek J, Lee A, Chu M, Kang NY. Analysis of Choroidal Vascularity in Children with Unilateral

- Hyperopic Amblyopia. *Sci Rep.* 2019;9(1):12143.
50. Nishi T, Ueda T, Mizusawa Y, et al. Effect of optical correction on choroidal structure in children with anisohypermetropic amblyopia. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231903.
  51. Araki S, Miki A, Goto K, et al. Choroidal vessel density in unilateral hyperopic amblyopia using en-face optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):472.
  52. Bennett AG, Rudnicka AR, Edgar DF. Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;232(6):361-367.
  53. Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima LH, Kurosaka D, Spaide RF. Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina.* 2012;32(7):1229-1236.
  54. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep.* 2016;6:21090.
  55. Ratra D, Tan R, Jaishankar D, et al. CHOROIDAL STRUCTURAL CHANGES AND VASCULARITY INDEX IN STARGARDT DISEASE ON SWEPT SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina.* 2018;38(12):2395-2400.
  56. Lavric A, Tekavcic Pompe M, Markelj S, et al. Choroidal structural changes in preterm children with and without retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2019;10.1111/aos.14324.
  57. Sekiryu T, Sugano Y, Ojima A, et al. Hybrid Three-Dimensional Visualization of Choroidal Vasculature Imaged by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(5):31.
  58. Gaier ED, Gise R, Heidary G. Imaging Amblyopia: Insights from Optical Coherence Tomography (OCT) . *Semin Ophthalmol.* 2019;34(4):303-311.
  59. Al-Haddad C, Fattah MA, Ismail K, Bashshur Z. Choroidal Changes in Anisometropic and Strabismic Children With Unilateral Amblyopia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47(10):900-907.
  60. Niyaz L, Yücel OE, Arıtürk N, Terzi O. Choroidal Thickness in Strabismus and Amblyopia Cases. *Strabismus.* 2017;25(2):56-59.
  61. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* 1995;35(1):37-50.
  62. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-168.
  63. Read SA, Collins MJ, Sander BP. Human optical axial length and defocus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6262-6269.
  64. Delshad S, Collins MJ, Read SA, Vincent SJ. The human axial length and choroidal thickness responses to continuous and alternating episodes of myopic and hyperopic blur. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243076.
  65. Troilo D, Nickla DL, Wildsoet CF. Choroidal thickness changes during altered eye growth and refractive state in a primate. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):1249-1258.
  66. Mori T, Sugano Y, Maruko I, Sekiryu T. Subfoveal Choroidal Thickness and Axial Length in

- Preschool Children with Hyperopic Anisometropic Amblyopia. *Curr Eye Res.* 2015;40(9):954-961.
67. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2285-2291.
  68. Sander BP, Collins MJ, Read SA. The effect of topical adrenergic and anticholinergic agents on the choroidal thickness of young healthy adults. *Exp Eye Res.* 2014;128:181-189.
  69. Zhang Z, Zhou Y, Xie Z, et al. The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children. *Sci Rep.* 2016;6:34936.
  70. Sander BP, Collins MJ, Read SA. Short-Term Effect of Low-Dose Atropine and Hyperopic Defocus on Choroidal Thickness and Axial Length in Young Myopic Adults. *J Ophthalmol.* 2019;2019:4782536.
  71. Chiang ST, Phillips JR. Effect of Atropine Eye Drops on Choroidal Thinning Induced by Hyperopic Retinal Defocus. *J Ophthalmol.* 2018;2018:8528315.
  72. Meriney SD, Pilar G. Cholinergic innervation of the smooth muscle cells in the choroid coat of the chick eye and its development. *J Neurosci.* 1987;7(12):3827-3839.
  73. Woodman-Pieterse EC, Read SA, Collins MJ, Alonso-Caneiro D. Regional Changes in Choroidal Thickness Associated With Accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6414-6422.
  74. Li M, Cheng H, Yuan Y, et al. Change in choroidal thickness and the relationship with accommodation following myopic excimer laser surgery. *Eye (Lond).* 2016;30(7): 972-978.
  75. Toor S, Horwood AM, Riddell P. Asymmetrical accommodation in hyperopic anisometropic amblyopia. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(6):772-778.
  76. Chen AM, Manh V, Candy TR. Longitudinal Evaluation of Accommodation During Treatment for Unilateral Amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(5): 2187-2196.