

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20254

研究課題名(和文) 補償光学走査型レーザー検眼鏡を用いた網膜静脈閉塞に伴発する黄斑浮腫の病態解明

研究課題名(英文) Adaptive optics scanning laser ophthalmoscope for retinal vein occlusion-associated macular edema

研究代表者

村岡 勇貴 (Muraoka, Yuki)

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：00739089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：補償光学を適用した走査型レーザー検眼鏡(AO-SLO)を用いて、網膜静脈閉塞症患者の黄斑部を撮影した。AO-SLOを用いると、傍中心窩毛細血管網の赤血球列が明瞭に同定され、血流速度が非侵襲的、客観的に評価できた。さらに、この赤血球列の速度は、中心窩網膜厚(網膜の浮腫性変化)との間に強い逆相関関係を認め、AO-SLOによる傍中心窩の網膜血流速度が、黄斑浮腫の成因の検討や黄斑浮腫に対する治療効果判定に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the current study, I have observed affected macular lesion of eyes with retinal vein occlusion using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy (AO-SLO). The AO-SLO enabled quantitative measurement of the aggregated erythrocyte velocity in the parafoveal capillary network. Additionally, the aggregated erythrocyte velocity was found to strongly associate with the central foveal thickness of eyes with retinal vein occlusion. The current findings suggest that the AO-SLO evaluated erythrocyte velocity in the parafoveal capillary network would be useful for investigating for pathology of the macular edema, and prognosing for the treatment effect.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜循環疾患 黄斑浮腫 網膜静脈閉塞症 網膜循環評価

1. 研究開始当初の背景

我が国において、網膜静脈閉塞症(RVO)は糖尿病網膜症と並ぶ主要な網膜循環疾患である。RVOの多くは、網膜内の動静脈交叉部や視神経内の篩状板で網膜静脈が閉塞することによる。RVOを生じた網膜では、網膜静脈や毛細血管の血管内圧が上昇し、また、虚血状態となった網膜から産生された血管内皮増殖因子: vascular endothelial growth factor (VEGF)により血管透過性が亢進する結果、障害された網膜血管から血漿・血球成分の漏出が生じる。この漏出が黄斑部に及んだ場合に黄斑浮腫と呼ばれる状態となり、視機能が著しく低下することになる。現在、網膜循環疾患に併発するこの黄斑浮腫に対して、抗 VEGF 薬の硝子体注射が世界的に標準治療となっている。我が国においても、RVOの黄斑浮腫に対して 2013 年 8 月から抗 VEGF 薬治療が保険適応となった。この抗 VEGF 薬の導入により、網膜循環疾患の治療は劇的に変化した。今まで治療が困難であった RVO の黄斑浮腫が、抗 VEGF 薬によりしばしば大幅に改善できるようになった。しかし、治療経過において、黄斑浮腫が増悪したり、浮腫が一旦消失しても再発することがしばしば生じる。また、病態のばらつきも多く、少数回投与で黄斑浮腫の消失を長期間維持できる症例から、多数回投与の上でも無効例が存在するなど、RVO の黄斑浮腫の病態に関して解明されていない点も多く存在する。我々は、今まで、網膜循環疾患の病態研究に主に光干渉断層計(OCT)を用いてきた。OCTの使用により、加齢や高血圧に伴う網膜血管の形態変化や、また、RVOにおける障害静脈の病的変化・病因について報告した(Muraoka Y et al. AJO 2013, Muraoka Y et al. Ophthalmology 2013, Muraoka Y et al. IOVS 2014)。これらのように、OCTは網膜血管の形態変化を観察する上では非常に有用であるが、網膜血管の機能評価にはあまり

応用されてこなかった。

近年、眼科検査の分野において、網膜イメージングの技術的な進歩が目覚ましい。中でも、AOを適用した眼底イメージング技術の研究が活発である。従来の眼底イメージング機器では、角膜や水晶体に由来する収差(像の歪み)によって面分解能が低下し、網膜の細胞レベルでの観察が不可能であった。しかし、共焦点走査型レーザー検眼鏡(SLO)などの眼底イメージング機器に眼球全体の収差を補正するAOを導入することにより、高解像度の形態イメージングが実現可能となってきた。AOの基本構成は、可変鏡をリアルタイムに制御しながら同時に測定された歪んだ波面を補正する仕組みである。実際、我々はAO-SLOを用いて、RVOをはじめ様々な網膜疾患における黄斑部視細胞像の病的変化について、また、網膜血流(赤血球列)の機能的変化についても精力的に研究を行い報告した(Akagi-Kurashige Y et al. AJO 2014, Ooto S et al. Ophthalmology 2010, 2011, Arch Ophthalmol 2011 Arichika S et al. IOVS 2013, Uji A et al. IOVS 2012)。このAO-SLOをRVOの黄斑部網膜血管網の観察と血流解析に用いることができれば、RVOに併発する黄斑浮腫の病因、病態の一端を解明できる可能性があると考えていた。

2. 研究の目的

本研究は、補償光学(adaptive optics: AO)の技術を適用した共焦点走査型レーザー検眼鏡(AO-SLO)を用いて、RVOにおける傍中心窩毛細血管網の赤血球列の動態を非侵襲的に捉えること、さらに、この赤血球列の動態とRVOにおいて視力低下の主要因となる黄斑浮腫との関連について調べることを目的とした。

3. 研究の方法

健常者およびRVOにおけるAO-SLOデータ

を収集し、傍中心窩毛細血管網の赤血球列の動的変化に関する検討を行う。

(1) 微小循環解析ソフトウェアの開発、改良

我々はすでに血流解析ソフトウェアのプロトタイプを開発しており、血流速度の計測および毛細血管網の自動抽出をある程度可能な状況としている。今後、心拍動との同期、血管のパノラマ像の自動作成、赤血球列の同定・モニタリングを支援するソフトウェアを改良、開発する。現状では赤血球列の動態を含む微小循環動態の解析は時空間画像（連続したビデオフレームを対象血管に沿って Z 軸方向にリスライスして得られる画像）を用いる。時空間画像は、毛細血管内の血液成分の配列・変化を一度に示した画像であり、血流の状態を表したバーコードのようなものである。時空間画像による解析は、自動（半自動）で行われるため解析に要する時間の短縮につながる。

(2) 健常者における AO-SLO データの収集

京都大学眼科外来に設置された AO-SLO を用いて健常者の傍中心窩毛細血管網を撮影、保存する。30 名程度のボランティアを募り、AO-SLO で中心窩、傍中心窩を撮影、ソフトウェアを用いて以下のデータを蓄積する。

抽出した毛細血管ネットワークの画像、
血流速度、

毛細血管密度（毛細血管ネットワークが 1 層のみの範囲において、血管の全長をその範囲の面積で除したもの）

赤血球列の平均長、

赤血球列の変化率（単位血管長あたりの赤血球列の伸長）。また視力や眼圧、細隙灯顕微鏡検査、OCT などの眼科一般検査を行う。

(3) RVO 患者における AO-SLO データの収集

当科の網膜循環外来にて RVO と診断された症例の疾患眼と非疾患眼の傍中心窩毛細血管網を AO-SLO を用いて撮影、保存する。30 症例のデータを集めることを目標とする。AO-SLO 以外の眼科一般検査は通常の診療範囲で行う。RVO の黄斑浮腫に対する抗 VEGF 薬硝子体内注射、前房水採取については、患者の同意のもと同時に施行する。

前年度のデータとあわせて、解析した赤血球列の動態が RVO に併発する黄斑浮腫の病態や視機能とどのように関連するかを解明し、血液データ、血圧値などの全身因子や前房水 VEGF 濃度、眼圧値などの眼局所因子との関連について解析する。

(4) RVO 患者における AO-SLO データの解析 初年度に撮影した RVO 症例の AO-SLO データの経時的変化を解明する。

計 60 名 120 眼の撮影を追加し、同様に以下のデータの蓄積を目指す。

抽出した毛細血管ネットワークの画像、
血流速度、

毛細血管密度、

赤血球列の平均長、

赤血球列の変化率。また視力や眼圧、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査などの眼科一般検査を行う。必要に応じて蛍光眼底造影を行う。

(5) 全身的なパラメータとの相関に関する検討

網膜微小循環動態に関するパラメータ（黄斑浮腫の程度、視力、眼圧値、前房水 VEGF 濃度など）と血液データ、血圧値などの全身因子との相関を解析する。

4. 研究成果

AO-SLO を用いることにより、健常者と網膜静脈閉塞症患者の傍中心窩毛細血管網の形態変化が明らかとなった。健常者では、傍中心窩毛細血管網において、毛細血管の脱

落を認めなかったが、RVO 患者においては、しばしば毛細血管の脱落を認め、中心窩と傍中心窩の無血管野の拡大が認められた。

3 ヶ月以上の経過観察が可能であった RVO 症例 10 例 10 眼を対象として AO-SLO を用いて傍中心窩毛細血管網を縦断的に観察した。中心窩網膜厚は光干渉断層計を用いて測定した。また同日に、光学走査型レーザー検眼鏡(AOSLO)を用いて傍中心窩毛細血管網の赤血球凝集体を観察し、ソフトウェアを用いて赤血球速度を半自動で測定した。RVO の年齢は 59.8 ± 3.1 歳、矯正小数視力は 0.99 ± 1.1 、中心窩網膜厚は $292.1 \pm 6.7 \mu\text{m}$ であった。傍中心窩の赤血球速度は、平均 $1.01 \pm 0.13 \text{mm/sec}$ ($0.63 \sim 1.79 \text{mm/sec}$) であった。10 眼中 8 眼では、すべての測定点間において中心窩網膜厚と赤血球速度は逆向きに変化していることがわかった。残りの 2 眼においては、赤血球速度は $1.47 \sim 1.79 \text{mm/sec}$ と比較的大きく、中心窩網膜厚と赤血球速度はほぼ平行に横ばいで推移していた。以上の結果より、RVO 症例の多くにおいて、中心窩網膜厚と傍中心窩赤血球速度との逆向きの相関が示唆された。RVO 症例において、傍中心窩赤血球速度は、併発する黄斑浮腫の改善・増悪などの予後因子として有用である可能性がある。また、黄斑浮腫の成因に関わっている可能性が示唆された。

AO-SLO によって明らかになった RVO 患者における傍中心窩毛細血管網の凝集赤血球速度と、前房水 VEGF 濃度や全身因子との関連については、検討が十分にできておらず、今後の検討課題とした。

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 1 件)

Iida Y, Muraoka Y, Uji A, Ooto S,

Murakami T, Suzuma K, Tsujikawa A, Arichika S, Takahashi A, Miwa Y, Yoshimura N. Associations between macular edema and circulatory status in eyes with retinal vein occlusion: an adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy study. Retina 2016 Dec 28. doi: 10.1097/IAE.0000000000001433. in press. 査読有

[学会発表](計 2 件)

飯田悠人、村岡勇貴、大音壮太郎、宇治彰人、高橋綾子、三輪裕子、有近重太、村上智昭、鈴間潔、佐藤雄三、辻川明孝、吉村長久。網膜静脈閉塞症の黄斑部における中心窩形態と網膜微小循環動態との関連、第 32 回日本網膜眼循環学会 2015 年 12 月 4 日～6 日、東京国際フォーラム(東京)

Yuto Iida, Yuki Muraoka, Sotaro Ooto, Akihito Uji, Ayako Takahashi, Shigeta Akihiko, Tomoaki Murakami, Kiyoshi Suzuma, Akitaka Tsujikawa, and Nagahisa Yoshimura. Association between Foveal Pathomorphology and Microcirculatory Status in Eyes with Retinal Vein Occlusion-Associated Macular Edema, American Academy of Ophthalmology (AAO) Annual Meeting, Las Vegas, 2015 年 11 月 14 日～17 日

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

村岡勇貴（MURAOKA, Yuki）

京都大学大学院医学研究科眼科学・助教

研究者番号： 00739089

(2)研究分担者

(3)連携研究者

(4)研究協力者