

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21335

研究課題名(和文)長波長広帯域光源を用いた光干渉断層計の臨床応用と緑内障構造変化の解明

研究課題名(英文)Clinical application of Optical Coherence Tomograph with long and wide wavelength broadband as light source and elucidation of glaucoma structural change

研究代表者

庄司 拓平(Shoji, Takuhei)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：70637058

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):光干渉断層計(OCT)は眼科領域で広く普及している技術である。特に緑内障は慢性進行性疾患であるため、横断的研究だけでなく、経時的な変化を評価する縦断的研究も重要であると考えられている。平成29年度は国際共同研究加速基金が採択されたことから、本研究課題を発展させるために渡米し、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校と共同研究を行った。特に光干渉断層計アンジオグラフィー(OCTA)についての臨床応用を世界に先駆けて行っていたこともあり、この分野に関連する論文や学会発表を数多く行うことができた。

研究成果の概要(英文):Optical coherence tomography (OCT) is a widely used instrument in ophthalmic field. As glaucoma is a chronic progressive disease, longitudinal studies, as well as cross-sectional studies, evaluating changes over time are important. Since the Fostering Joint International Research was adopted in 2017, I went to the United States to develop this research subject and collaborated with the University of California, San Diego. Particularly since the institution is a pioneer in clinical application of optical coherence tomography angiography (OCTA) in the world, I was able to do many papers and academic presentations related to this field.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 光干渉断層計

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 緑内障は現在、日本人における失明原因第1位の疾患である。視覚障害者は国内に164万人いるとされ、社会コストは年間8.8兆円、2030年には年間11兆円規模まで増加すると試算されている。国民の健康維持および莫大な社会的コスト増大の抑制を行う上で、緑内障の疾患進行抑制および予防は大変重要な課題である。緑内障は神経節細胞および網膜神経線維のアポトーシスにより徐々に視野欠損が拡大し、やがては完全失明に至る疾患である。神経節細胞および神経線維の再生は現時点では不可能とされており、失明予防には早期発見と疾病早期からの治療が重要と考えられている。緑内障は一般的に眼内圧(眼圧)の上昇により疾患が進行すると考えられているが、日本人では眼圧が正常にもかかわらず視野欠損が進行する正常眼圧緑内障の有病率が欧米人よりも高いことが知られている。緑内障の病因は視神経乳頭および乳頭篩状板部位になんらかの物理的・化学的ストレスが生じていると考えられているが、その詳細はいまだ明らかになっていない。病態解明が進まない大きな原因として、基礎実験や剖検眼からは、病理学的解剖学的な知見は集積されているが、篩状板は視神経乳頭深部にあるため、生体眼では詳細な観察ができないことが挙げられる。生体眼において篩状板を可視化することに成功すれば、病態理解が飛躍的に深まることが期待される。本研究では篩状板部に焦点を当て、緑内障の初期病態変化の可視化を目指す。

## 2. 研究の目的

(1) 白色レーザー光を用いた新しい光干渉断層計(Optical Coherent Tomography: OCT)システムを開発し、市販のOCTと比べより高解像度の画像・動画を得ることによって、従来確認できなかった眼底および視神経乳頭深部の微細な変化を捉えること、

(2) 緑内障の病態解明の鍵となる網膜内層及び視神経乳頭篩状板部の変化を生体下で可視化すること、

(3) 得られた情報から篩状板における早期緑内障の特徴的な構造変化を観察すること、とした。

## 3. 研究の方法

### 高深達度 SD-OCT システムの開発

広帯域白色レーザーを用いた高深達度SD-OCTの開発を進める。縦分解能2ミクロンかつ高深達度2mmを達成するためには、波長1000nmから1200nmのスペクトルが必要であり、この波長範囲に対応した分光器の設計を行う。SD-OCTの参照光と生体からの反射光の干渉させる分光器は像転送レンズと透過型回折格子、近赤外InGaAs素子による検出器で構成される。我々のグループでは既に中心波長840nm、スペクトル幅200nmのプロトタイプSD-OCTを作成しており、基本的には、この経験を元に開発を進める。しかしながら波長範囲が異なるため、従来市販されている800nm帯の光学素子は今回開発するOCTにそのまま流用

することはできない。そのため新たに光線追跡計算にて色収差の影響を低減できる適正な光学素子の選定を行う。スペクトル範囲が200nmの分光器を用いる場合は深さ方向の深達度が浅くなり、信号強度が弱くなることで得られる像の信号強度が弱くなる可能性がある。その場合は干渉フィルターを変えて長い波長側のスペクトル強度を高くして、深い部分からの反射信号強度を上げることで対応する。それでも信号強度が弱い場合は、スペクトル幅を180nmまたは150nmへ変更することで対応し、最適条件を探索する。眼底をスキャンするガルバノはそのまま流用できるため、そのまま使用する。

## 4. 研究成果

### (1) 緑内障眼、近視眼における篩状板の構造学的変化

緑内障と近視が関連することは、世界中の疫学的調査で示されている。特に日本を含むアジア諸国の近視の有病率は西欧諸国等と比較しても高く、今後高齢者人口が増加するアジアにおいて、この関連の解明は失明人口減少に重要である。我々は図1のように、近視と緑内障が生体篩状板と網膜面に対して傾斜をもたらすこと、そしてその傾斜が篩状板の水平方向、垂直方向で異なることを発見し報告した。(論文)

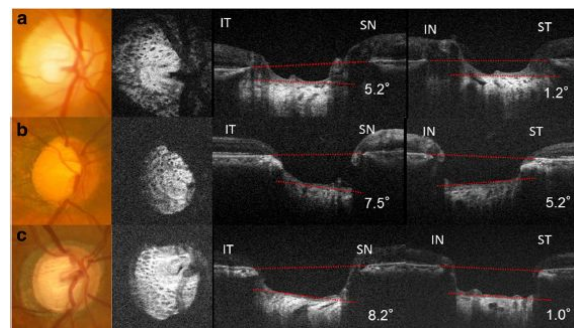
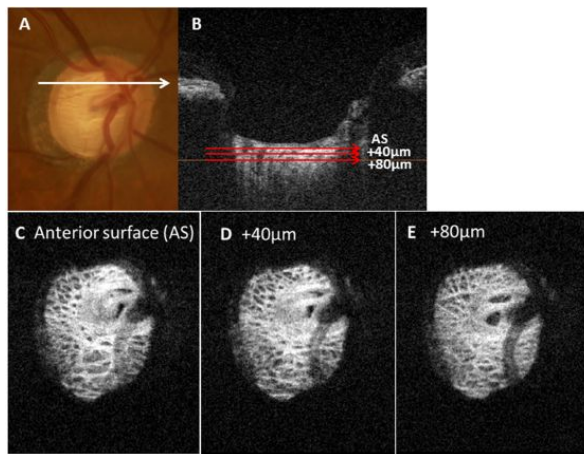


図1. 水平方向、垂直方向における篩状板の網膜面に対する構造学的変化

従来の機器以上に鮮明に可視化できることが確認できる。Shoji T et.al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*255:197-205,2017.(論文)より

### (2) 任意の深達部位における生体篩状板の可視化

本OCTは深さ方向2μごとの深さ情報を持っているため、図2のような任意の深さにおける篩状板断面像を非侵襲的に可視化できる。眼底写真で観察すると篩状板孔が緑内障の進行とともに拡大し、円形から楕円形を経て線状に変形することが知られていたが、これは硝子体側から見た所見に過ぎず、篩状板内部での変化は生体眼では従来観察不能であった。我々は本開発OCTを用いて、緑内障眼での篩状板孔の変化は硝子体表面で最も強いことを発見し、報告した。(論文)



**図2. 篩状板内の篩状板孔形状変化**

生体篩状板の明瞭な可視化に成功した。篩状板内部の変化は、まだまだ未知のものが多い。特に生体眼における変化は緑内障の発症に大きく関与していると考えられているが、詳細な観察は難しかった。

Shoji T et al. PLoS One, 12:e181675, 2017; (論文 )より

### (3)OCT アンギオグラフィーを用いた緑内障の病態解明

2015年以降OCTで得られた画像の信号処理を行い、非侵襲的に網膜の毛細血管を描出するOCT アンギオグラフィー(OCTA)技術が臨床応用され、急速に広まった。申請者は米国カリフォルニア大学サンディエゴ校との共同研究として、OCTA画像で得られた網膜浅層毛細血管密度が緑内障の進展や視野感度と相関すること、早期の緑内障では毛細血管密度が左右で非対称になること等を発見し、報告した。

## 5. 主な発表論文等 (研究代表者は下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

①Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, Shoji T, Ghahari E, Manalastas PIC, Pentead RC, Weinreb RN. Inter-eye Asymmetry of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Bilateral Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. Am J Ophthalmol. (査読有り)2018 Mar 23

②Pentead RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, Akagi T, Christopher M, Yarmohammadi A, Moghimi S, Weinreb RN. Optical Coherence Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and the Central 10-2 Visual Field in Glaucoma. J Glaucoma. (査読有り)2018 Apr 16

③Hou H, Shoji T, Zangwill LM, Moghimi S, Saunders LJ, Hasenstab K, Ghahari E, Manalastas PIC, Akagi T, Christopher M, Pentead RC, Weinreb RN. Progression of Primary Open Angle Glaucoma in Diabetic and Non-diabetic Patients. Am J Ophthalmol. (査読有り) 2018 Feb 12.

④Manalastas PIC, Zangwill LM, Daga FB, Christopher MA, Saunders LJ, Shoji T, Akagi T,

Pentead RC, Yarmohammadi A, Suh MH, Medeiros FA, Weinreb RN. The Association Between Macula and ONH Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) Vessel Densities in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. J Glaucoma.;27:227-232.2018

⑤Manalastas PIC, Zangwill LM, Saunders LJ, Mansouri K, Belghith A, Suh MH, Yarmohammadi A, Pentead RC, Akagi T, Shoji T, Weinreb RN. Reproducibility of Optical Coherence Tomography Angiography Macular and Optic Nerve Head Vascular Density in Glaucoma and Healthy Eyes. J Glaucoma. (査読有り)26:851-859. 2017

⑥Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Pentead RC, Weinreb RN. Progressive Macula Vessel Density Loss in Primary Open Angle Glaucoma: A Longitudinal Study. Am J Ophthalmol. (査読有り) 182:107-117, 2017

⑦Shoji T, Kuroda H, Suzuki M, Ibuki H, Araie M, Yoneya S. Glaucomatous changes in lamina pores shape within the lamina cribrosa using wide bandwidth, femtosecond mode-locked laser OCT. PLoS One. (査読有り)12:e181675, 2017

⑧Shoji T, Kuroda H, Suzuki M, Ibuki H, Araie M, Yoneya S. Vertical asymmetry of lamina cribrosa tilt angles using wide bandwidth, femtosecond mode-locked laser OCT; effect of myopia and glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. (査読有り)255:197-205,2017

[学会発表] (計 34 件)

①The African Descent and Glaucoma Evaluation Study : Racial Difference in the Rate of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Eyes Suspected of Glaucoma : 5-Year Follow-Up Takuhei Shoji ,Tadamishi AKAGI, Luke J.SAUNDERS, Robert N.WEINREB, Linda M.ZANGWILL 33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress, Hongk Kong 2018.

②Evaluation of the Repeatability of Peripapillary Vascular Density With Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Yuji Yoshikawa ,Junji KANNNO, Itaru KIMURA, Kei SHINODA, Takuhei SHOJI 33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress, Hongk Kong 2018.

③Quantitative Assessment of Blood Vessel Density in Prelaminar Area With Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Subjects

Kimitake Ozaki, Junji KANNNO, Itaru KIMURA, Kei SHINODA, Takuhei SHOJI, Yuji Yoshikawa  
33rd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress, Hongk Kong 2018.

④ The rate of macular microvascular dropout is faster in glaucoma eyes than glaucoma suspect and healthy eyes: a longitudinal study

Shoji T, Zangwill L, Akagi T, Saunders L, Yarmohammadi A, Manalastas PI, Penteadó R, Medeiros F, Weinreb R  
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore

⑤ The association between macula and optic nerve head optical coherence tomography angiography (OCT-A) vessel densities in glaucoma, glaucoma suspect and healthy eyes

Manalastas P, Zangwill L, Saunders L, Daga F, Christopher M, Yarmohammadi A, Akagi T, Shoji T, Penteadó R, Suh MH, Medeiros F, Weinreb R  
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore

⑥ Relationship between optical coherence tomography and angiography macular vascular density measurements and central visual field damage

Penteadó R, Zangwill L, Daga F, Christopher M, Yarmohammadi A, Manalastas PI, Akagi T, Shoji T, Medeiros F, Weinreb R  
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore

⑦ Vessel density is associated with visual field damage in advanced glaucoma eyes

Yarmohammadi A, Zangwill L, Saunders L, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Belghith A, Akagi T, Shoji T, Penteadó R, Medeiros F, Weinreb R

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore

⑧ Ellipsoid zone thickness measurements by high resolution mode-locked laser optical coherence tomography in healthy eyes

Itaru Kimura, Hiroto Kuroda, Masayuki Suzuki, Hisashi Ibuki, Takuhei Shoji, Kei Shinoda, Makoto Araie, Shin Yoneya

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2017 Annual Meeting, Baltimore

⑨ "Myopia and Glaucoma; Distortion of Lamina Cribrosa" Symposium, Asia-Japan Imaging in glaucoma

## 庄司拓平

第 28 回日本緑内障学会 (広島) 2017

⑩ Macular Vessel Density Loss is Increased in Primary Open Angle Glaucoma: A Longitudinal Study

庄司拓平, Luke J Saunders, 赤木忠道、篠田啓、Linda M Zangeill, Robert N Wienreb  
第 28 回日本緑内障学会 (広島) 2017

⑪ スウェプトソース光干渉断層計アンギオグラフィによる視神経乳頭周囲網膜血管密度の検討

吉川祐司、庄司拓平、菅野順二、伊吹寿士、尾崎公威、石井宏和、秋山淳、木村至、篠田啓  
第 28 回日本緑内障学会 (広島) 2017

⑫ Optical Coherence Tomography Angiography Microvasculature Dropout inside the Optic Disc in Glaucoma Eyes

赤木忠道、Robert N Weinreb, 庄司拓平、辻川明孝  
第 28 回日本緑内障学会 (広島) 2017

⑬ スウェプトソース光干渉断層計アンギオグラフィによる乳頭内血管密度の検討

尾崎公威、吉川祐司、庄司拓平、菅野順二、伊吹寿士、石井宏和、秋山淳、木村至、篠田啓  
第 28 回日本緑内障学会 (広島) 2017

⑭ Comparison of structure and VD in POAG with parafoveal scotoma and nasal step

庄司拓平, Luke J Saunders, 赤木忠道、篠田啓、Linda M Zangwill, Robert N. Weinreb  
第 71 回日本臨床眼科学会 (東京) 2017

⑮ スウェプトソース光干渉断層計アンギオグラフィによる黄斑部網膜血管密度の定量化

石井宏和、庄司拓平、吉川祐司、菅野順二、伊吹寿士、尾崎公威、長島崇充、市川良和、兒玉章宏、勝本武志、渋谷雅之、山田教弘、木村至、篠田啓  
第 71 回日本臨床眼科学会 (東京) 2017

⑯ Comparison of structural and vessel density measurements in eyes with parafoveal scotoma and peripheral nasal step glaucoma

Takuhei Shoji, Linda M. Zangwill, Tadamichi Akagi,, Luke J. Saunders, Adeleh Yarmohammadi, Patricia Isabel C. Manalastas, Rafaella Cleto Penteadó, Huiyuan Hou, Elham Ghahari, Robert N. Weinreb

American Academy of Ophthalmology (AAO) 2017 Annual Meeting, New Orleans

⑰ 日本眼科学会学術奨励賞記念講演; 広域モードロック OCT を用いた篩状板傾斜角と緑内障・近視の関連

庄司拓平  
第 120 回日本眼科学会総会 (仙台) 2016



⑱ 篩状板孔形状と緑内障および篩状板深度・位置の関連

**庄司拓平**, 黒田寛人, 鈴木将之, 伊吹寿士, 木村至, 新家眞, 米谷新  
第 120 回日本眼科学会総会 (仙台) 2016

⑲ Changes in the structure of lamina pores within the lamina cribrosa using wide bandwidth, femtosecond modelocked laser optical coherence tomography; Effect of glaucoma

**Takuhei Shoji**, Hiroto Kuroda, Masayuki Suzuki, Makoto Araie, Shin Yoneya  
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2016 Annual Meeting, Seattle

⑳ Foveal avascular zone measurements by high resolution mode-locked laser optical coherence tomography in healthy eyes

Itaru Kimura, Hiroto Kuroda, Masayuki Suzuki, Hisashi Ibuki, **Takuhei Shoji**, Makoto Araie, Shin Yoneya

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2016 Annual Meeting, Seattle

㉑ Changes in the structure of lamina pores within the lamina cribrosa using wide bandwidth, femtosecond mode-locked laser optical coherence tomography; effect of glaucoma

**Takuhei Shoji**, Hiroto Kuroda, Masayuki Suzuki, Hisashi Ibuki, Makoto Araie, Itaru Kimura, Shin Yoneya

12th European Glaucoma Society Congress, Prague, Czech Republic. 2016

㉒ Foveal avascular zone measurements by high resolution mode-locked laser optical coherence tomography in healthy eyes

Itaru Kimura, Hiroto Kuroda, Masayuki Suzuki, Hisashi Ibuki, **Takuhei Shoji**, Makoto Araie, Shin Yoneya

12th European Glaucoma Society Congress, Prague, Czech Republic. 2016

㉓ シンポジウム 17 開拓！緑内障画像診断の未来「モードロック OCT」

**庄司拓平**

第 27 回日本緑内障学会 (横浜) 2016

㉔ 光干渉断層計アンギオグラフィーを用いた緑内障における篩状板血管構造変化の解析

吉川祐司, 板谷正紀, **庄司拓平**, 菅野順二, 宇治彰人, 古内康寛, 羽根淵昌明

第 27 回日本緑内障学会 (横浜) 2016

㉕ 緑内障の OCT: これまでの基本、これからの応用」 「OCT による緑内障の観察アップデート」

**庄司拓平**

第 121 回日本眼科学会総会 (東京) 2016

㉖ Preperimetric glaucoma, 篩状板の構造変化

**庄司拓平**

第 119 回日本眼科学会総会 (札幌) 2015

㉗ ブルッフ膜開口部に対する篩状板前面傾斜角の上下非対称性と関連する因子の検討

**庄司拓平**, 黒田寛人, 鈴木将之, 伊吹寿士, 馬場基芳, 新家眞, 板谷正紀, 米谷新

第 119 回日本眼科学会総会 (札幌) 2015

㉘ 光干渉断層計アンギオグラフィーによる視神経乳頭および傍乳頭の毛細血管網の可視化

勝本武志, **庄司拓平**, 板谷正紀, 米谷新, 古内康寛

第 119 回日本眼科学会総会 (札幌) 2015

㉙ 光干渉断層計アンギオグラフィーによる網膜毛細血管網 4 層分離描出法の確立

板谷正紀, **庄司拓平**, 勝本武志, 米谷新, 古内康寛

第 119 回日本眼科学会総会 (札幌) 2015

㉚ Vertical asymmetry of lamina cribrosa tilt angles from Bruch's membrane opening plane

**Takuhei Shoji**, Hiroto Kuroda, Masayuki Suzuki, Makoto Araie, Masanori Hangai, Shin Yoneya

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2015 Annual Meeting,

㉛ Individual Retinal Capillary Network Visualization on Optical Coherence Tomography Angiography Based on Retinal Layer Segmentation

Masanori Hangai; **Takuhei Shoji**; Takeshi Katsumoto; Shin Yoneya; Yasuhiro Furuuchi; Masaaki Hanebuchi

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2015 Annual Meeting,

㉜ 進行緑内障における篩状板孔形状と篩状板深度・位置の関連

**庄司拓平**, 黒田寛人, 鈴木将之, 伊吹寿士, 木村至, 新家眞, 米谷新

第 26 回日本緑内障学会 (名古屋) 2015

㉝ 深部強調画像法光干渉断層計アンギオグラフィーによる篩状板毛細血管網描出 (パイロットスタディ)

花房彩, 吉川祐司, 勝本武志, **庄司拓平**, 木村至, 古内康寛, 羽根淵昌明, 板谷正紀

第 26 回日本緑内障学会 (名古屋) 2015

34 光干渉断層計アンギオグラフィーを用いた緑内障の篩状板毛細血管網構築の観察 (パイロットスタディ)

吉川祐司, 花房彩, 勝本武志, **庄司拓平**, 木村至, 古内康寛, 羽根淵昌明, 板谷正紀

第 26 回日本緑内障学会 (名古屋) 2015

(図書)(計 1 件)

① 庄司拓平, 眼科医の手引 視神経乳頭篩状板の微細構造; Preperimetric glaucoma の篩状板構造; 眼科. 58 (9): 925-934, 2016 金原出版

(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:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

庄司 拓平(SHOJI TAKUHEI)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号: 70637058