

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 6 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09451

研究課題名(和文) あたらしい無侵襲の眼底酸素飽和度測定装置の開発と評価

研究課題名(英文) Development and clinical evaluation of novel noninvasive fundus oximetry

研究代表者

江内田 寛 (Enaida, Hiroshi)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：00363333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：フルオレセインやインドシアニングリーンを用いた血管造影や光干渉層血管撮影は網脈絡膜の血流動態の測定に広く使用されている。しかし、網膜や脈絡膜の循環障害の状態をより正確に評価するためには、機能面の指標である眼底の酸素飽和度の測定も非常に重要である。この研究では、非侵襲的な新しい眼底オキシメトリを開発し、網膜の主要血管だけでなく毛細血管の両方の酸素飽和度と相関する Optical Density Ratio (ODR)の視覚化と評価を試みた。さらに、毛細血管レベルで、動脈相ODRのマッピングを試み、予備的な臨床評価として、末梢酸素飽和度と正常および低酸素状態での相関関係を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

眼底特に網膜毛細血管領域の酸素飽和度を無侵襲で測定・画像化が可能になれば、糖尿病網膜症などの網膜循環障害の早期の生理的異常を的確に判断することが可能になることで早期診断や治療の指標となり重症化や視覚障害者数の抑制につながると考えられ、先制医療からの観点からも有益である。また毛細血管領域の酸素飽和度をあらたなバイオマーカーとすることで様々な疾患のあたらしい治療方法の開発についても寄与できると考えている。さらに他科との連携に関しても内科を含めた全身疾患のスクリーニング、診療連携においても有用な情報の提供が可能になり、早期の介入により生活習慣病や循環器や呼吸器疾患の患者数の減少の可能性を期待できる。

研究成果の概要(英文)：Fluorescein angiography (FA), Indocyanine green angiography (IA) and Optical coherence tomography angiography (OCTA) have been widely used for measuring the chorioretinal blood flow dynamics. However, in order to more accurately evaluate the conditions of the circulatory disorder of the retina and choroid measurement of the oxygen saturation of the fundus which is an index of the functional aspect is also very important. In this study, we developed a noninvasive novel fundus oximetry and try to visualize and evaluate of ODR both not only retinal major vessels but also capillary. Furthermore, at the capillary level, We attempted to map the arterial phase ODR and examined the correlation between peripheral oxygen saturation and at the same time under normal and in hypoxic conditions as preliminary clinical evaluation.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜酸素飽和度 眼底酸素飽和度 Optical Density Ratio Closing演算 線集中度フィルター 微小循環領域 無侵襲 分光分析

1. 研究開始当初の背景

眼科領域の診療機器については網膜光干渉断層計(OCT)や走査型レーザー検眼鏡(SLO)など、生体における眼底の形態や血流動態の観察を行う機器は近年急速に進化を遂げ、実際に広く臨床応用されている。しかし疾患の形成過程にはそれらから得られる形態や血流動態の情報以上に、病態形成や機能維持に関与するタンパクや酸素飽和度などの生体因子の観察もより重要となる。しかしながらこれら生体因子をリアルタイムに測定し、画像化できる装置などほとんど存在しないのが現状である。これまでに眼底の酸素飽和度を測定する装置(Oxymap ehf, Reykjavik, Iceland)が上市され多くの臨床研究が行われているが、日本へは導入がなされておらず、また本機器を用いて測定が可能なのは網膜大血管の酸素飽和度のみである。糖尿病網膜症や網膜血管障害などの病態形成と機能評価を考えた場合、大血管よりむしろ毛細血管領域の酸素飽和度の情報がより重要である。網膜循環障害が関与する疾患の発症前や初期のわずかな網膜毛細血管領域での酸素飽和度変化をとらえ、それをあらたなバイオマーカーとすることで予防や早期介入の可能性が広がるだけでなく、内科など他科との連携もさらに円滑に行える可能性に通じる。しかしながらそのような情報をリアルタイムに測定可能な国産の診断機器はこれまで存在していなかった。

2. 研究目的

本研究ではこれまで計測や画像化が困難であった眼底(網膜)の毛細血管領域における酸素飽和度を侵襲なく簡便かつ正確に観察方法の確立を目指す。

そのため本研究では網膜毛細血管領域の酸素飽和度測定がリアルタイムに可能な無侵襲の測定装置のプロト機を作成し、同時に測定のためのアルゴリズムやプログラムを構築し、新たな診断機器としての可能性を検討する。

3. 研究の方法

眼底カメラを改造した眼底酸素飽和度測定装置のプロト機を作製した(図1)。プロト機の概要は、光学系には市販型N社製の無散瞳眼底カメラを用いて、光源は内臓のXeフラッシュランプである。2波長画像を同時計測するために眼底からの反射光をビームスプリッターで分岐させ、装着した2台の市販型カメラで撮像を行う。2台のカメラの手前にはそれぞれ545, 560 nmの干渉フィルターを取り付けることで2波長同時撮像が可能となる(図2)。

酸素飽和度の算出においては、パルスオキシメーターに代表されるように分光分析手法が用いられており、光学密度比(ODR: OD ratio)で算定する。この2画像の情報を外付けのPCにより酸素飽和度マッピングのためモルフォロジーのClosing演算および線集中度フィルターによる画像処理を施し、眼底での酸素飽和度変化(ODRの変化)の画像化を確立する。

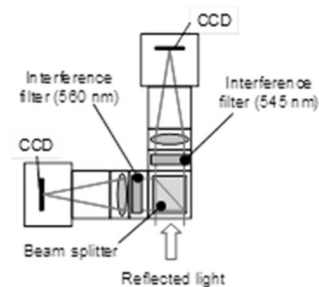
まずは赤血球レベルでのODR測定のための計測モデルを作成し、測定のためのアルゴリズムを構築し検証を行う。

ある程度測定プログラムも含めたシステムが確立された状況に至れば、健常眼ボランティアを被験者と

図1. 測定機器プロトタイプの外観



図2. 分光撮像を行う装置撮像部のしくみ



し本機器を用いた臨床研究を行い、本システムのプレリミナルな評価を行う。

4. 研究成果

ODR 測定のための測定モデルの構築を行った。眼球内に入射した光は、感覚網膜や網膜血管を通過後、網膜色素上皮にて反射し、再度、感覚網膜や網膜血管を通過し、反射光として観測される。この際、入射光は各組織の透過率を乗じる形で減衰する。したがって乗算の交換法則により、透過率を乗じる順序を入れ替えても計算上は問題ない。そこで組織の減衰の順序を入れ替えることにより、入射した光は網膜色素上皮で減衰したのちに感覚網膜や血管で減衰する透過型のモデルを構築した(図3)。このモデルを用い網膜色素上皮細胞で減衰した光を仮の入射光(**I_{in}**)と規定し、対象物の周囲の入射光データ(**I_e**)からモルフォロジーの **Closing** 演算

(**MC**)を用いて **I_{in}** を推定する。さらに大血管や毛細血管を透過してきた光のデータ(**I_{out}**)と **I_{in}** からそれぞれの測定波長での **OD** が計算される。さらに **ODR** についてはそれぞれの波長の **OD** の比として算出される。本システムにより2分光の眼底写真が撮像される(図4)。この画像データから抽出が可能な **ODR** 測定のためのアルゴリズムを構築した(図5)。

図3. 赤血球レベルのODR測定のためのモデル

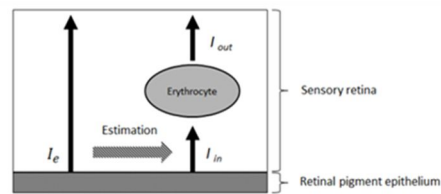
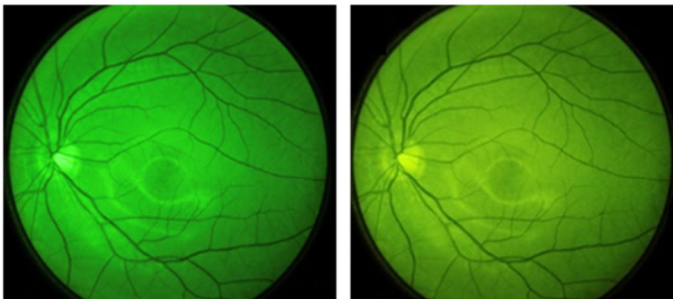
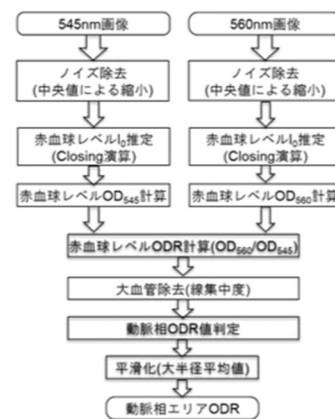


図4. 本システムにより撮像された2分光眼底画像



左: 545 nm 右: 560 nmのフィルタを通して撮像している

図5. 網膜微小循環領域ODR測定のためのアルゴリズム



この測定アルゴリズムで用いているモルフォロジーの **Closing** 演算 (**MC**) は、撮影画像の一括解析を実現するために導入した演算であり、表面形状に起因する反射光強度や網膜色素上皮に存在するメラニン色素分布が血管部の反射光強度に対して充分緩やかであるとみなせることから、本法により対象物(血管や血球)への入射光を推定する。もう一つの重要な演算として、取得画像から血管抽出や除去を行なうためにコントラストに依存しない線検出法である線集中度フィルターを利用した。線集中度フィルターは輝度・コントラスト・幅の影響を受けず、線状領域を極めて感度良く、かつ雑音に影響されずに検出するフィルターである。このフィルターの導入により、従来の画像処理では困難であった中心血

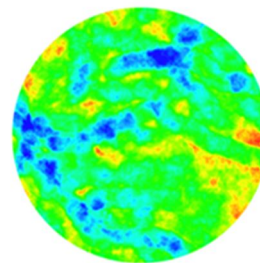
管から末梢血管までの全ての血管への画像計測を実現する。なお、線集中度フィルターは非常に計算量の多い複雑なフィルターであるが、計測対象への最適化を行うことにより計算の冗長性を排除し、高速化することが出来る。

このアルゴリズムを用い、大血管動脈 **ODR** 計測で得られた値をもとに測定領域全体の動脈相を抽出する。動脈相のデータからノイズを除去するために平均値による空間平滑化処理を行いマッピングが完了し微小循環領域の動脈相の描出が可能になる（図6）。

健常ボランティアに協力を仰ぎ行った臨床研究を行った。被験者の末梢にパルスオキシメーターを装着し通常呼吸時と息とめを行った際の撮像を行い、そのデータから前述のアルゴリズムに基づきパルスオキシメーターと関連する動脈相のデータを抽出しノイズ要素を取り除くための空間平滑化処理を行った。症例にもよるが息とめによる酸素飽和度の低下により眼底においても **ODR** の変化が観察された（図7）。

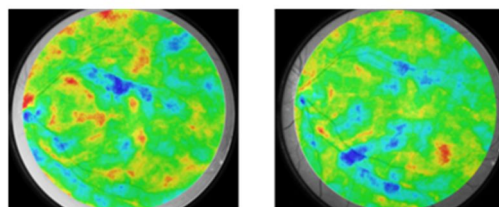
現時点での問題点は酸素飽和度の絶対値化が測定条件の悪い例での計測が困難である。また疾患眼での **ODR** 測定の可能性の検討など、今後検討し解決すべき問題はまだまだ多く存在すると考えられる。

図6. 網膜微小循環領域動脈相の空間平滑化処理後の画像



右眼：正常眼
酸素飽和度が高い領域を暖色系、低い領域を寒色系で表現している。

図7. 健常ボランティア眼における網膜酸素飽和度の変化（右眼）



左: 98% 右: 95%（末梢の酸素飽和度）
末梢の酸素飽和度の低下により、網膜のODRの変化が観察される。

5 . 本研究に関する代表論文

Ishikawa S, Yoshinaga Y, Kantake D, Nakamura D, Yoshida N, Hisatomi T, Ikeda Y, Ishibashi T, Enaida H (責任著者). Development of a novel noninvasive system for measurement and imaging of the arterial phase oxygen density ratio in the retinal microcirculation.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019. 257:557-565. doi: 10.1007/s00417-018-04211-z.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

江内田 寛 (ENAIIDA, Hiroshi)

佐賀大学医学部眼科学講座・教授

研究者番号:00363333

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hisatomi T, Enaida H, Yoshida S, Hirakata A, Ohji M, Nishida K, Kubota T, Ogata N, Matsui T, Kimura K, Sonoda KH, Uchiyama M, Kishimoto J, Todaka K, Nakanishi Y, Ishibashi T.	4. 巻 64
2. 論文標題 Safety and efficacy of brilliant blue g250 (BBG) for lens capsular staining: a phase III physician-initiated multicenter clinical trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 455-461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-020-00763-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakono T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Nakano T, Keino H, Okada AA, Takeda A, Ito T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, Horita N, Ota M, Mizuki N.	4. 巻 15
2. 論文標題 Variants in IL23R-C1orf141 and ADO-ZNF365-EGR2 are associated with susceptibility to Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0233464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Enaida H, Nakao I, Ishikawa S, Oshima Y, Ishibashi T.	4. 巻 55
2. 論文標題 Optical coherence tomography imaging for gas-induced posterior subcapsular cataract after lens-sparing vitrectomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Can J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 e178-e180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcjo.2020.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Enaida H, Takaki Y, Yoshikawa H.	4. 巻 56
2. 論文標題 Asymptomatic familial bilateral severe retinal vascular tortuosity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Can J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcjo.2020.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai H, Kawata K, Masuoka J, Nishimura T, Enaida H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Diagnosis and clinical course of ocular ischemic syndrome with retinal vascular abnormalities due to unilateral ocular artery and internal carotid artery stenosis in a child with neurofibromatosis type 1: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-020-01670-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Enaida H, Nakao I	4. 巻 41
2. 論文標題 Formation of transient retinal folds caused by central retinal artery occlusion after vitrectomy for macular hole closure.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 e17-e18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000003030.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohno T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Nakano T, Keino H, Okada AA, Takeda A, Fukuhara T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, Mizuki N.	4. 巻 27
2. 論文標題 Association Study of ARMC9 Gene Variants with Vogt-Koyanagi-Harada Disease in Japanese Patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ocul Immunol Inflamm.	6. 最初と最後の頁 699-705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2018.1523438.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa S, Yoshinaga Y, Kantake D, Nakamura D, Yoshida N, Hisatomi T, Ikeda Y, Ishibashi T, Enaida H.	4. 巻 257
2. 論文標題 Development of a novel noninvasive system for measurement and imaging of the arterial phase oxygen density ratio in the retinal microcirculation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 557-565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-04211-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Y, Nakatake S, Funatsu J, Fujiwara K, Tachibana T, Murakami Y, Hisatomi T, Yoshida S, Enaida H, Ishibashi T, Sonoda KH.	4. 巻 63
2. 論文標題 Night-vision aid using see-through display for patients with retinitis pigmentosa.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 181-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-00644-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawata K, Aoki S, Futamata M, Yamamoto-Rikitake M, Nakao I, Enaida H, Toda S.	4. 巻 257
2. 論文標題 Mesenchymal cells and fluid flow stimulation synergistically regulate the kinetics of corneal epithelial cells at the air-liquid interface.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 1915-1924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-019-04422-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakao I, Mine T, Sakaguchi M, Enaida H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Observation of Schlemm's canal and transluminal trabeculotomy using an ophthalmic endoscope: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Case Rep.	6. 最初と最後の頁 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-019-2186-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa S, Yoshinaga Y, Kantake D, Nakamura D, Yoshida N, Hisatomi T, Ikeda Y, Ishibashi T, Enaida H.	4. 巻 257
2. 論文標題 Development of a novel noninvasive system for measurement and imaging of the arterial phase oxygen density ratio in the retinal microcirculation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 557-565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-04211-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Y, Nakatake S, Funatsu J, Fujiwara K, Tachibana T, Murakami Y, Hisatomi T, Yoshida S, Enaida H, Ishibashi T, Sonoda KH.	4. 巻 63
2. 論文標題 Night-vision aid using see-through display for patients with retinitis pigmentosa.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 181-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-018-00644-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hisatomi T, Tachibana T, Notomi S, Koyanagi Y, Murakami Y, Takeda A, Ikeda Y, Yoshida S, Enaida H, Murata T, Sakamoto T, Sonoda KH, Ishibashi T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Internal limiting membrane peeling-dependent retinal structural changes after vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 471-479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000001558.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 江内田寛
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫の診断と治療、硝子体内注射の止め時
3. 学会等名 59回日本網膜硝子体学会(教育セミナー) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江内田寛
2. 発表標題 硝子体手術アジュバントの種類と使い方
3. 学会等名 筑後眼科手術懇話会 (特別講演) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江内田寛
2. 発表標題 江内田寛 白子症に対して網膜光凝固は可能なのか? ~ 眼皮膚白皮症に発症した増殖糖尿病網膜症への対応 ~
3. 学会等名 第21回 Japan Macular Club (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江内田寛
2. 発表標題 網膜の酸素飽和度を測定するには? ~ 網膜微小循環領域におけるOxygen Density Ratio (ODR)測定システムの構築 ~
3. 学会等名 第4回 九州網膜硝子体疾患先端研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江内田寛
2. 発表標題 網膜微小循環領域における動脈相Oxygen Density Ratio (ODR)測定プログラム
3. 学会等名 第20回 Japan Macula Club (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 江内田寛(分担)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2079
3. 書名 今日の診断指針第8版 18章眼疾患 「眼底出血」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------