

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500529

研究課題名(和文)高感度OCTを用いた水晶体の加齢変化の偏光解析

研究課題名(英文)Polarization analysis of age-related changes of the crystalline lens with high sensitivity OCT

研究代表者

古川 裕之(FURUKAWA, Hiroyuki)

北里大学・一般教育部・講師

研究者番号：20406888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：角膜前面から水晶体後面までの断層像が撮像できる高速・高感度光干渉断層画像化(OCT)装置を開発した。このOCT装置を用いて眼の焦点調節と加齢に伴う前房深度、水晶体厚および水晶体前後面の曲率半径の変化についての定量的解析を行った。解析の結果、前房深度、水晶体厚および水晶体前面の曲率半径の変化量は加齢と強い相関関係を持つことがわかった。また、40歳未満の個々の水晶体厚は調節によって平均0.24mm増加すること、水晶体の後面曲率は調節によって減少するが、その割合は水晶体の前面曲率の方が大きいこと、調節による水晶体厚の変化量は一般的に加齢に伴い減少することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We developed a high-speed, high-sensitivity, swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) system with a depth range of 12 mm and a fast A-scan rate of 20,000 times per second, providing high-quality imaging of the whole anterior segment. Using this SS-OCT system, we measured curvature of the anterior and posterior surfaces of the lens, thickness of the lens, and anterior chamber depth in response to far (0.4 D) and near (10 D) accommodative stimulus targets. The radius of curvature of the anterior and posterior surface of the human lens became smaller with accommodation, and changes in the anterior surface were larger than the posterior. Morphometric changes of the lens with accommodation reduced with a ging, except for posterior surface curvature.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：OCT 医用生体工学 光干渉断層計測 偏光感受型OCT 生体計測 前眼部OCT

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究開始当初、光干渉断層画像化技術 (Optical Coherence Tomography : OCT) を用いて角膜前面から水晶体の後面までの前眼部全体を撮像しようとする試みが精力的に行われていた。この試みは、眼の調節機能を OCT によって測定することを目的としており、角膜厚、前房深度、水晶体厚の変化が同時に撮像される必要がある。しかし、2 回撮像してから数学的処理により 1 枚の画像にする方法や、2 つの光源を用いて取得した 2 つの画像を重ねあわせる方法等が提案されていたが、どちらの方法においても動的変化の撮像には至っていなかった。

(2) 一方、研究代表者は、前眼部全体の断層像が一度に撮像できる OCT 装置を干渉性に優れた波長走査光源を用いて独自に開発していた。また、この OCT 装置を用いて眼の調節に伴う角膜厚、前房深度、水晶体厚等の動的変化の撮像にも成功していたため、本 OCT 装置を用いた発展研究として、屈折力調節メカニズムを解明するという臨床基礎研究を考えたのである。さらに、「水晶体」の内部まで撮像可能な装置で解明できる眼の疾患として思いついたのが、「水晶体の加齢変化」を偏光によって解析する臨床応用研究である。水晶体はクリスタリンとよばれるたんぱく質を発現する繊維細胞から構成されているため、偏光感受型 OCT を用いればより鮮明に水晶体内部の断層が撮像できると考えたからである。

2. 研究の目的

(1) 組織学的利用に限定されてきた OCT を、生体内代謝を解明するための組織・機能学的な生体の断層像を測定するモダリティへと発展させるのが研究の全体構想である。この発展に向けた試みとして、角膜前面から水晶体後面までの前眼部全体の断層画像を明瞭かつ高速に取得できる臨床用の OCT 装置を開発し、本 OCT 装置を用いて前眼部の動的観察を行い、眼の焦点調節と加齢に伴う前眼部の形態変化の関係を明らかにすることが本研究の一つ目の目的である。

(2) 通常の OCT 画像に加え、生体内の複屈折変化や位相遅延情報を抽出することが可能な偏光感受型の OCT 装置を開発し、この装置を用いて老視 (老眼) や白内障等の「水晶体」で生じる疾患を、機能学的見地から解明することが二つ目の目的である。

3. 研究の方法

(1) 一般的な波長走査光源を用いた OCT (SS-OCT) の干渉信号は波数空間において一様ではない。したがって、干渉信号から波数等間隔のデータ点を抽出するため、長距離測定用のクロック (k-clock) 発生回路を製作する。また、この k-clock と完全に同期する

OCT 用のデータ収録ボード (DAQ) をメーカーと共同で開発する。そして、これらの機器を用いて高速・高感度な全前眼部撮像 OCT 装置を構築する。

(2) 臨床研究用に、小型で安定な装置にするため、偏波保持の光受動部品を用いた全ファイバ型の干渉計を設計・構築する。そして、この干渉計と上記 (1) で開発したデータ収録システムとを統合することで、高感度な偏光感受型 OCT 装置を構築する。

4. 研究成果

(1) 研究開始以前、研究代表者は、Mach-Zehender interferometer (MZI) で作った参照信号を nearest neighbor check algorithm の方法の改良版に適用して前眼部全体の断層像を得ていた。しかし、この方法は、ナイキスト周波数の倍以上のサンプリング周波数で参照信号を収録する必要があった。このため、本来必要とされるデータの倍以上のデータ量を DAQ に蓄えてからパーソナルコンピュータ上のメモリに転送しなければならず、データ転送に時間がかかっていた。また、参照信号から波数等間隔の場所を求め、干渉信号から対応するデータ点を抽出するための一連の数値処理にも時間を要していた。そこで、これらの問題点を克服するため、SS-OCT に適した汎用的な k-clock 発生回路を考案した。図 1 に示すように、まず、光源から出力された光の一部を用いて必要な計測距離の半分の参照信号を MZI で作り (a)、High pass filter で波形全体の歪みを整え (b)、Low pass filter で不要な高周波数成分を落とし (c)、Frequency multiplier で周波数を逡倍し (d)、最後の High pass filter (e) で波形全体の歪みを再度整えることにより長距離測定用の k-clock を生成した。この k-clock 発生回路で用いるデバイスの選定には、各デバイスの周波数帯域と遅延時間の詳細な検討が必要であったが、少ないジッタで計測距離の長い k-clock を安価に作ることができた。本装置では、6 mm の計測距離に対応する MZI 信号から 12 mm の k-clock を生成させて、前眼部全体の撮像に必要な計測距離を得ることができた。

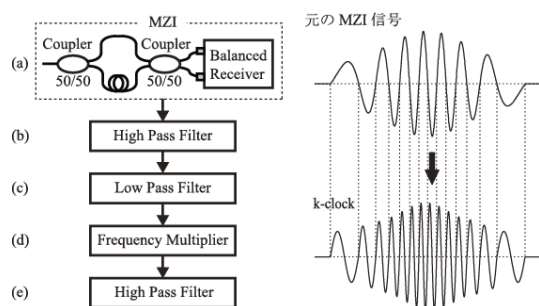


図 1 k-clock 発生回路の概念図

(2) 上記の k-clock 回路と OCT 用に開発した特殊な DAQ を組み込んだ高速かつ高感度な臨床研究用全前眼部撮像 OCT 装置を構築した。図 2 に装置の写真を示す。装置の感度は 114dB で、奥行き分解能は 13 μ m である。また、収録した干渉信号を波数等間隔のデータ列に変換する数値処理が不要になったことで、500 \times 2048(横方向 \times 深さ方向)のサイズの OCT 画像を 1 秒間に 16 枚描画することが可能となった。研究開始当初の性能に比べ、描画速度で 8 倍、感度で 2dB、分解能で 3 μ m それぞれ向上させることができた。

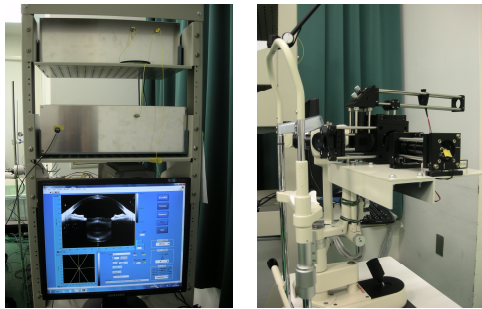


図 2 全前眼部撮像 OCT 装置

(3) 臨床基礎研究として、眼の焦点調節と加齢に伴う前房深度、水晶体厚および水晶体前後面の曲率半径の変化についての定性的観察と定量的解析を行った。器質的疾患を持たない健康な 35 眼(平均年齢 41 歳)に対して、近点(10D)と遠点(0.4D)にそれぞれ眼の焦点を合わせたときの前眼部の断層像を撮像し、画像の屈折補正した後、諸量を測定した。調節に伴う前房深度、水晶体厚および水晶体前後面の曲率半径の変化量の相対割合と年齢の関係を図 3 と図 4 に示す。解析の結果、前房深度、水晶体厚および水晶体前面の曲率半径の変化量は加齢と強い相関関係がある一方、水晶体後面の曲率半径の変化量は加齢との相関関係が認められなかった。また、40 歳未満の個々の水晶体厚は調節によって平均 0.24mm 増加すること、水晶体の後面曲率は調節によって減少するが、その割合は水晶体の前面曲率の方が大きいこと、調節による水晶体厚の変化量は一般的に加齢に伴い減少することを明らかにした。

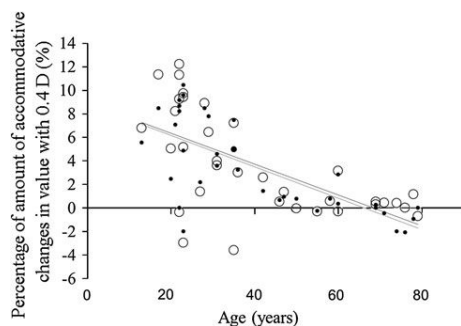


図 3 調節に伴う前房深度と水晶体厚の変化。
○ : 前房深度、● : 水晶体厚

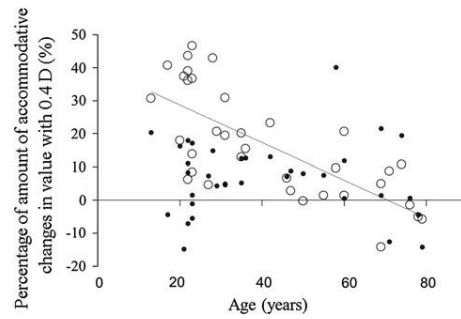


図 4 調節に伴う水晶体前後面の曲率半径の変化。
○ : 水晶体前面の曲率半径、● : 水晶体後面の曲率半径

(4) 光学系に用いる偏波保持カップラ等の光受動部品の再選定と解析プログラムを改良することにより、高速かつ小型の偏光感受型 OCT 装置を構築した。この OCT 装置は、偏光感受型 OCT 装置にこれまで使われてきた偏光調整器や位相調整器などの付加的なデバイスを一切必要とせず、一回の撮像で偏光情報を取得することが可能である。人の抜去歯を本 OCT 装置で撮像し、従来の強度の断層像に加えて位相遅延の断層像を取得した。しかしながら、参照光路内の偏波保持ファイバと試料光路内の偏波保持ファイバとの僅かな長さの違いによる偏波の分散が原因のゴーストノイズや、ファイバ同士をコネクタで接続したことによるファイバ端面で生じる反射信号等の固定ノイズが多数生じてしまい、本装置を臨床現場で使用するまでには至らなかった。今後は、これらのノイズを除去するため、数値的な補正の他、ファイバ同士を融着するなどの物理的な改良を継続して行い、装置の完成後に臨床研究へと展開していく予定である。

(5) 眼内レンズの決定の際に使用されてきた超音波生体顕微鏡に対し、開発した OCT 装置を用いて、眼内レンズ度数を高精度に決定することを目的とした臨床応用研究を行った。この研究は、当初の研究計画に含まれてはいなかったものであるが、前眼部全体の断層像を一度に取得できる本 OCT 装置の利点を生かした、より実用的で先駆的な取り組みであると考え、研究を行った。白内障疾患眼の一例として、本装置を用いて撮像したヒト前眼部の 2 次元 OCT 画像を図 5 と図 6 に示す。白内障疾患患者の術前(図 5)と術後(図 6)の眼を撮像したものである。二枚の画像は共に画素数が 1000 \times 2048(水平方向 \times 深さ方向)である。図 5 では、一枚の断層像の中に角膜前面から水晶体後面までの前眼部全体が写し出されており、角膜、虹彩、隅角および水晶体がそれぞれ確認できる。また、水晶体の内部構造も明瞭に確認することができ、その内部に存在する混濁部位もはっきりと捉えられ

ている。図6では、眼内レンズ(IOL)が写し出されており、眼のどの位置に IOL が埋植されているかが確認できる。この図6の画像を屈折補正した後、眼軸方向の深さ情報だけでなく角膜前後面の曲率半径と水晶体前後面の曲率半径等の形状情報も取得し、これらの物理量を考慮した眼内レンズ度数の計算式から眼内レンズの固定位置を推定した。白内障以外に器質的疾患や過去の手術歴を有さない 99例 178眼(平均年齢70歳)を撮像・解析した。術後屈折誤差の中心からのばらつき(偏差の大きさ)を検定した結果、眼内レンズ度数の計算式として広く用いられている各計算式(SRK/T, Holladay1, HofferQ)では有意にばらつきが小さくなることがわかった。すなわち、本 OCT 装置によって取得した断層画像を利用することにより、術後屈折度数の誤差を低減できることがわかった。さらに、角膜表面と水晶体前後面の曲率半径を3次的に測定することで、従来、IOL の決定の際に用いられてきた超音波生体顕微鏡に比べて、より高精度に IOL の埋植位置を推定できる可能性があり、実用的な検査装置として本 OCT 装置の発展が期待できると考えられる。

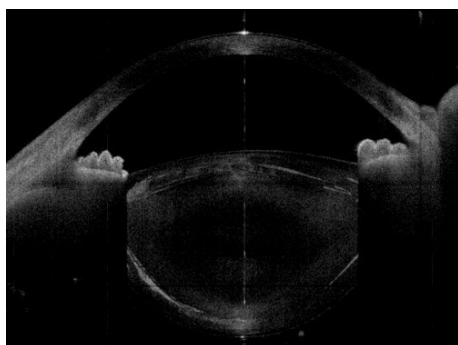


図5 白内障疾患眼(術前)

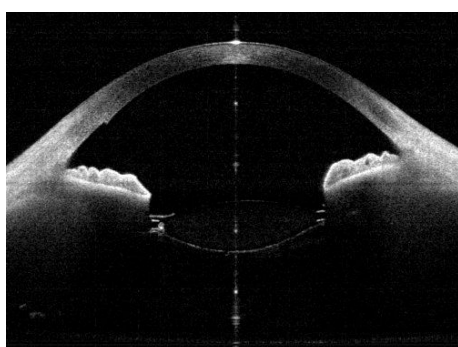


図6 IOL 装着眼(術後)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Nobuyuki Satoh, Kimiya Shimizu, Atsushi Goto, Akihito Igarashi, Kazutaka Kamiya, Kohji Ohbayashi, Hiroyuki Furukawa,

Accommodative changes in human eye observed by KITASATO anterior segment optical coherence tomography, Japanese Journal of Ophthalmology, 査読有, Vol. 57, No. 1, 2013, pp. 113-119
DOI: 1007/s10384-013-0243-y

Kimiya Shimizu, Nobuyuki Satoh, Akihito Igarashi, Motoi Nakanishi, Atsushi Goto, Donghak Choi, Reiko Yoshimura, Hideaki Hiro-Oka, Hiroyuki Furukawa, Kohji Ohbayashi, Image diversity, shape modification with accommodation, dynamical change with accommodation, and age dependence of the ciliary body imaged by optical coherence tomography, Proc. SPIE, Ophthalmic Technologies XXII, 査読有, 8209, 2012, pp. 8209091-8209099
<http://dx.doi.org/10.1117/12.905401>

〔学会発表〕(計2件)

古川裕之、高深達度 OCT を用いた全前眼部のイメージング、生体医工学シンポジウム 2012、2012年9月7日、大阪大学基礎工学部(大阪府、豊中市)

Kimiya Shimizu, Nobuyuki Satoh, Akihito Igarashi, Motoi Nakanishi, Atsushi Goto, Donghak Choi, Reiko Yoshimura, Hideaki Hiro-Oka, Hiroyuki Furukawa, Kohji Ohbayashi, Image diversity, shape modification with accommodation, dynamical change with accommodation, and age dependence of the ciliary body imaged by optical coherence tomography, Photonics West 2012, 2012年1月21日、San Francisco, California, USA

〔その他〕

第67回日本臨床眼科学会(2013年10月31日~2013年11月3日)の併設展示会場にて、装置名「北里式全前眼部撮像 OCT 装置」を展示した。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古川 裕之 (FURUKAWA, Hiroyuki)
北里大学・一般教育部・講師
研究者番号: 20406888