

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293353

研究課題名(和文) ドップラー補償光学型および偏光感受型光干渉断層計による三次元光バイオプシーの開発

研究課題名(英文) Development of three-dimensional optical biopsy using Doppler and polarization sensitive optical coherence tomography

研究代表者

大鹿 哲郎 (OSHIKA, Tetsuro)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90194133

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：近赤外線を使用して眼の詳細な構造を調べる光干渉断層計(OCT)は眼科で広く用いられている検査装置であるが、我々はこれまでにない新しい機能を持った次世代のOCTを開発した。本装置では、眼の組織に近赤外線を当てたときに生じる偏光を検出して解析することにより、組織の解剖学的な形だけでなく、組織内部の質的情報や強度まで検査することができる。この新しい装置をまず正常人眼に適応し、安全性および有用性を確認したのち、角膜疾患(円錐角膜など)、緑内障術後、翼状片など、様々な眼疾患や病態に応用した。

研究成果の概要(英文)：Optical coherence tomography (OCT) is an instrument widely used in Ophthalmology, which uses near infrared rays and investigates ocular structure in detail. We developed new generation of OCT, polarization sensitive OCT which has several new functions. By detecting and analyzing the polarization caused by the ocular tissues, the new OCT can assess the internal quality and strength of ocular tissues. We tested the safety and effectiveness of this device in normal human subjects and then applied it to several ocular diseases and pathologies such as corneal diseases (keratoconus et al), eyes after glaucoma surgery, and pterygium.

研究分野：眼科学

キーワード：光干渉断層計 OCT 眼科疾患 偏光 polarization

1. 研究開始当初の背景

眼における各組織の強度は、眼球の成長や解剖学的変化に關与するのみならず、眼圧測定などの生体計測に影響を与えたり、眼疾患の発生に關与したりする。強膜の強度は眼軸長の延長と關わりを持ち、また視神経周辺での強膜強度は眼血流や lamina cribrosa に影響することが知られており、緑内障視神経障害との強い關連が指摘されている。しかしこれまで、強膜を始め、眼球各組織の biomechanics を組織構造と共に非侵襲的に測定する方法は確立していなかった。

一方、網膜における新生血管や血管閉塞は、加齢黄斑変性や糖尿病網膜症と關連性が高い。こうした血管異常の検出は病理学・臨床の進展において重要である。従来の血管イメージングとして、蛍光眼底造影検査の有用性が広く一般的に受け入れられている。しかし、造影剤の全身投与には、悪心・嘔吐などの副作用や、アナフィラキシー様ショックによる死亡といった重篤な副作用のリスクが存在する。すなわち、造影剤の投与という侵襲なしに、非侵襲で血管イメージングできる方法が求められていた。

2. 研究の目的

二つの次世代型光干渉断層計 (OCT) を開発し、臨床応用することを目的とする。一つは偏光感受型 OCT で、従来の OCT が組織の光散乱のみを測定して組織内の構造を弁別するものであったのに対し、複屈折や光の減衰を情報として取り入れることによって、前眼部組織の生理学的状態を詳細に捉える装置である。もう一つはドップラー効果を利用した血流コントラストイメージング (光コヒーレントアンギオグラフィ) によって三次元血管イメージングを行う OCT である。毛細血管レベルの異常を検出するために、補償光学による動的収差補正を行い、高分解能かつ特異的コントラストをもった血管像抽出を行う。両者とも engineering model (EM 機) を作製し、ヒト眼で組織弁別アルゴリズムの最適化およびシステム全体の統合を行い、臨床応用に繋げる。

3. 研究の方法

(1) 複屈折感受型 OCT の作製と改良

偏光感受型 OCT プロトタイプ の測定精度向上、深達度向上、ノイズ低減、解像度上昇、速度向上などを図る。使用しているデバイスの見直しにより全体の省電力化、および、その結果としての小型化を行う。OCT 装置そのものの計測プロトコルを見直すことにより計測原理を簡略化し、不要なデバイスを削除することで装置の低価格化・小型化を行う。

(2) 眼組織における複屈折の意義と組織対応

複屈折と組織強度因子の関係を詳細に検討する。動物眼強膜を切り出した試料において、

組織に外力を与えたときの变形・異方性を測定。測定試料の機械特性と複屈折、およびヤング率、組織硬度の関係を調べる。

(3) 光コヒーレントアンギオグラフィ装置の改良と最適化

高解像度イメージングを行うために、動的収差補正を行い、高分解能網膜イメージングを行うよう改良していく。また小型化および高速化を図ることにより、実験室から検査室に持ち込むことができる装置に改良し、患眼でも in vivo 測定が可能となるものに完成度を高めていく。

(4) 初期プロトタイプ の装置の完成後、研究期間を通じて測定現場からフィードバックを行い、臨床サイトで安全稼働可能な装置としてバージョンアップを繰り返していく。筑波大学数理物質科学研究科、医療医学系、眼科医療機器企業の三者が緊密に連絡かつ協力しながら、最終的に製品となり得るレベルの装置の完成を目指していく。

(5) 角膜の形態変化に加えて、複屈折特性の変化を加味し、円錐角膜やその他の角膜疾患における形状変化の前駆状態あるいは極初期変化を捉える方法を確立する。

近視および緑内障における強膜の機械特性を詳細に検討していく。実際の患者において強膜複屈折の空間的分布パターンに複屈折以外の臨床パラメータ (眼軸、眼圧、角膜形状など)、患者デモグラフィ (背景情報) を総合的に解析し、その発生および進行危険度を割り出すアルゴリズムを開発する。緑内障においては、濾過手術後の濾過胞の形態・機能変化と、濾過胞内の複屈折変化を合わせて評価する。

4. 研究成果

(1) 偏光感受型 OCT のプロトタイプ を完成させ、正常ヒト眼での最適化および、臨床データの蓄積を行った。またドップラー効果を利用した血流コントラストイメージング (光コヒーレントアンギオグラフィ) によって三次元血管イメージングを行う OCT についても engineering model (EM 機) を作製し、正常篤志者での測定を行った。

いずれの装置も測定の再現性、データ取得率、正確性を検討し、システム全体の完成度を高めた。

(2) 偏光感受型 OCT で円錐角膜眼や高眼圧眼、緑内障術後眼において測定が可能であることを示し、とくに円錐角膜眼においては従来の角膜形状解析装置を用いた臨床的病期分類との照らし合わせを行い、本装置の測定が臨床的にも有用な情報をもたらすことを確認した。

(3) 本機の測定を種々の眼疾患患者において行い、測定の精度及び適合性を検討するとともに、病態の新たな解明を行った。偏光感受型 OCT で円錐角膜の初期から進行例までを測定し、円錐角膜眼においては偏光位相差に偏りが見られるほか、シグナルが上昇してい

ること, Amsler & Muckenhiirn 分類と関連して角膜実質の複屈折が増加していくことを明らかにした。片眼性の円錐角膜患者の正常な僚眼で, 細隙灯顕微鏡検査所見でもトポグラフィでも変化が見られないものを forme fruste keratoconus というが, その状態においても forme fruste keratoconus においても偏光位相差が明らかに変化していた例を見出し, 角膜形状の変化より早期に角膜実質コラーゲンに質的变化が生じている可能性を示した。

(4) 緑内障における濾過手術の術後経過を観察し, 濾過胞内の偏光位相差と, これまで前眼部 OCT で計測されてきたパラメータ群 (濾過胞内部の水隙の大きさ, 壁の厚さ, 過胞内の小水胞の数, 強膜フラップ開口部, 強膜フラップ下の水隙の有無, 低吸収領域の体積など) が, 濾過胞機能すなわち眼圧とどのように関連するか検討した。多変量解析を用いて解析したところ, 濾過胞内の偏光位相差の変化が濾過胞機能と最も強く関連し, 次いで患者年齢, 術後期間, 濾過胞内部の水隙の大きさ, 壁の厚さ, 低吸収領域の面積などが有意な関連を示した。これまで濾過胞の高さや内部の水隙などが機能的な濾過胞の因子として注目されてきたが, 以前は測定することができなかった濾過胞の内部線維化という新しい質的性状の変化を偏光 OCT で評価でき, さらにその内部線維化が濾過胞の機能を決定する重要な因子であることを示すことが出来た。

(5) 偏光 OCT で翼状片の局所複屈折を可視化・評価した。初発翼状片患者を対象に, ジョーンズマトリックスを用いて局所位相遅延量から局所複屈折を抽出した。切除術を行った症例でヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を用いて翼状片組織の病理学的検討を行い, 偏光 OCT 画像と比較した。全症例で翼状片内部の局所複屈折が上昇していた。en face 画像では翼状片増殖組織が角膜中央へ向かうベクトルに一致して, 強い局所複屈折を示す帯状の領域を認めた。翼状片組織の HE 染色では, 偏光 OCT で強い局所複屈折を示す領域に一致して, 変性した弾性線維を認めた。偏光 OCT を用いて翼状片の局所複屈折を評価することで, 非侵襲的に, 翼状片内部の線維化の程度や増殖組織の範囲を可視化できる可能性が示された。

(6) 緑内障手術後の濾過胞における線維化を偏光 OCT で定量化し, 経時変化および眼圧コントロールとの関連を調べた。緑内障濾過手術後眼を対象とした。術後 1 週, 1, 3, 6 ヶ月で, 眼圧の測定および偏光 OCT の撮影を行った。偏光 OCT で得られた濾過胞の複屈折断層像から高複屈折領域の割合を算出し, 線維化スコア (%) とした。術後 1 ヶ月以降, 眼圧 15 mmHg 以内を維持できたか否かで経過良好群と不良群に分類し, 眼圧および線維化スコアの経時変化を評価した。線維化スコアは術後 1 週, 1, 3, 6 ヶ月において良好群で

17.2, 18.1, 18.1, 19.7%, 不良群で 15.8, 21.7, 34.9, 36.0%であった。良好群では線維化スコアの上昇は見られず, 不良群では 1 ヶ月以降で線維化スコアが有意に上昇した ($P < 0.05$)。線維化スコアは眼圧コントロールに関連しており, 組織の線維化を他覚的・定量的に表していると考えられた。

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 18 件)

Fukuda S, Fujita A, Kasaragod D, Ueno Y, Hoshi S, Kishino G, Beheregaray S, Yasuno Y, Oshika T: Quantitative evaluation of phase retardation in filtering blebs using polarization-sensitive optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:5919-5925. doi: 10.1167/iovs.16-19548. 査読有

Kasaragod D, Fukuda S, Ueno Y, Hoshi S, Oshika T, Yasuno Y: Objective evaluation of functionality of filtering bleb based on polarization-sensitive optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:2305-2310. doi: 10.1167/iovs.15-18178. 査読有

Fukuda S, Kishino G, Hoshi S, Beheregaray S, Ueno Y, Fukuda M, Kasaragod D, Yasuno Y, Oshika T: Repeatability of corneal phase retardation measurements by polarization-sensitive optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:3196-3201. doi: 10.1167/iovs.14-16327. 査読有

Segawa H, Kaji Y, Leproux P, Couderc V, Ozawa T, Oshika T, Kano H: Multimodal and multiplex spectral imaging of rat cornea ex vivo using a white-light laser source. J Biophotonics 2015;8:705-713. doi: 10.1002/jbio.201400059. 査読有

Ueno Y, Hiraoka T, Miyazaki M, Ito M, Oshika T: Corneal thickness profile and posterior corneal astigmatism in normal corneas. Ophthalmology 2015;122:1072-1078. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.021. 査読有

Fukuda S, Beheregaray S, Kasaragod D, Hoshi S, Kishino G, Ishii K, Yasuno Y, Oshika T: Noninvasive evaluation of phase retardation in blebs after glaucoma surgery using anterior segment polarization-sensitive optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:5200-5206. doi: 10.1167/iovs.14-14474. 査読有

Yamanari M, Nagase S, Fukuda S, Ishi K, Tanaka R, Yasui T, Oshika T, Miura M, Yasuno Y: Scleral birefringence as measured by polarization-sensitive optical coherence tomography and ocular biometric parameters of human eyes in vivo. Biomedical Optics

Express 2014;5:1391-1402,
doi:10.1364/BOE.5.001391. 査読有

〔学会発表〕(計 46 件)

Kasaragod D, Makita S, Ueno Y, Hoshi S, Fukuda S, Oshika T, Yasuno Y: Evaluation of filtration surgery outcome using multi contrast anterior eye segment Jones matrix optical coherence tomography. BIOS 2017 - Ophthalmic Technologies XXVII, San Francisco, USA 2017/1/28-29.

Kasaragod D, Makita S, Ueno Y, Hoshi S, Oshika T, Yasuno Y: Evaluation of filtration bleb by multi-contrast anterior-segment optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, Washington 2016/5/1-5.

Kasaragod D, Fukuda S, Ueno Y, Oshika T, Yasuno Y: Bleb analysis of glaucoma filtration surgery using quantitative birefringence imaging of the anterior eye. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Denver, Colorado 2015/5/3-7.

Fukuda S, Beheregaray S, Kasaragod D, Ishii K, Yasuno Y, Oshika T: Evaluation of bleb birefringence after glaucoma surgery using anterior segment polarization-sensitive optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Orlando, Florida 2014/5/4-8.

Kasaragod D, Hoshi S, Fukuda S, Beheregaray S, Oshika T, Yasuno Y: A study of short term and long term effects of IOP on scleral ultrastructure using polarization sensitive optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Orlando, Florida 2014/5/4-8.

Ueno Y, Hiraoka T, Oshika T: Age related changes in pachymetric mapping of normal corneas. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Orlando, Florida 2014/5/4-8.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大鹿 哲郎 (OSHIKA, Tetsuro)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号 : 90194133

(2)研究分担者

加治 優一 (KAJI, Yuichi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号 : 50361332

平岡 孝浩 (HIRAOKA, Takahiro)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号 : 30359575

(3)連携研究者

()

研究者番号 :

(4)研究協力者

()