

平成30年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10841

研究課題名(和文) 網膜中心静脈閉塞症における広角眼底撮影を用いた網膜虚血状態の定量的評価法の開発

研究課題名(英文) Establishment of quantitative measurement of retinal ischemia in eyes with central retinal vein occlusion with the use of wide-field imaging.

研究代表者

辻川 明孝 (Tsujilawa, Akitaka)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：40402846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：模擬眼を用いた実験から、オプトス200Txで撮影された画像の周辺部では2倍以上に拡大されていることが分かった。面積補正ソフトを用いても、方向は正確に補正されているが、面積は十分には補正されていないことが明らかとなった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する抗VEGF薬による治療を一年間続けることにより、中心窩網膜は有意に減少し、視力は有意に改善することが分かった。1+PRNと3+PRN regimenとで視力改善効果には差は見られなかった。治療前視力が不良(0.5以下)の症例では視力改善効果が1年間維持できたが、良好な症例(0.6以上)の症例では視力は維持にとどまった。

研究成果の概要(英文)：The experimental study with a model eye elucidated that fundus images obtained with the Optos 200Tx was markedly stretched, especially in the peripheral regions. When the images were adjusted with a designed software, although the directions in the images were well corrected, the area was still significantly stretched in the peripheral regions. Eyes with macular edema associated with acute central retinal vein occlusion were treated with intravitreal injections of anti-VEGF agents (1+PRN or 3+PRN regimen). Both regimen achieved a similarly rapid reduction in central foveal thickness, with subsequent improvement of visual acuity. Eyes with poor baseline visual acuity (<0.5) maintained improved VA for 1 year. Eyes with good baseline VA (>0.6) maintained baseline visual acuity for 1 year.

研究分野：眼科

キーワード：網膜中心静脈閉塞症 網膜

1. 研究開始当初の背景

網膜静脈閉塞症などの網膜循環疾患では毛細血管の無灌流領域を伴うことが多く、虚血網膜から産生される VEGF が網膜・虹彩新生血管、黄斑浮腫などの合併症の主要因子となっている。毛細血管の灌流状態はフルオレセイン蛍光眼底造影を用いて判定を行うが、通常の眼底カメラでは画角 45-60 度で撮影した多数の写真から評価を行うことが多い。このような撮影では周辺部網膜の評価は難しく、評価も主観的になってしまいがちである。定量的な評価として現在標準とされている Central Vein Occlusion (CVO) study で用いられた評価でもアーケード血管周囲の 5 枚の造影写真から網膜全体の灌流状態を評価してきた。

広角眼底撮影では眼底最周辺部までの蛍光眼底造影が一枚の画像で簡便に行う事ができるため、近年、急速に普及してきている。オプトス 200Tx では網膜ほぼ全体を一度に撮影することが可能である。しかし、広角眼底撮影では、一般に、撮影された画像上での網膜無領域灌流領域面積を撮影された網膜全体の面積で除した ischemic index が網膜虚血の定量評価の指標として用いられている。しかし、網膜は球面であることを考えると画像の周辺部では後極部に比べてかなり拡大されていることが推測される。大石らはオプトス 200Tx で撮影された画像では周辺部網膜は後極部の 2 倍以上にも拡大されていることを模擬眼を用いた実験から報告している(Oishi A, et al. IOVS 2014)。

これまで、CVO study では虚血型 CRVO では虹彩・隅角新生血管の頻度が高いにもかかわらず、欧米では虚血型 CRVO に対する予防的な汎網膜光凝固が推奨されて来なかった。また、近年の治療の主流である抗 VEGF 治療においても、虚血型 CRVO の投与回数が多くなる傾向がある。無灌流領域にレーザー光凝固を行うことにより、投与回数を減らす試みもなされているがコンセンサスは得られていない。この原因としても網膜周辺部の灌流状態は考慮されて来なかったこと、また、定量的な評価がなされてこなかったことが原因のひとつに考えられている。野間らは虚血型 CRVO では前房水中、硝子体中の VEGF 濃度が高いことを

報告し、我々も、虚血型 CRVO では血管の蛇行が高度であり、視力予後が悪いこと等を報告してきたが、いずれもが周辺部までの網膜の灌流状態を考慮しては来なかった。近年の眼底広角撮影を用いた造影から CRVO の網膜最周辺部には高頻度に広範な無灌流領域がみられることが明らかになっており、周辺部を含めた虚血網膜の評価の必要性が唱えられている。

2. 研究の目的

現在、網膜循環疾患に対しては抗 VEGF 治療が標準治療となっている。これまでは CVO、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study の頃のエビデンスに基づいた病態の評価方法が用いられ、治療のコンセンサスが得られてきた。近年、光干渉断層計、広角眼底撮影、黄斑部網膜電図などの検査機器の進歩、抗 VEGF 薬の導入により治療が根本的に変化してきた。本研究では抗 VEGF 治療の時代に即した網膜循環疾患に対する病態の評価方法・治療レジメンを確立することである。

3. 研究の方法

模擬眼を使ってオプトス 200Tx で撮影された画像から面積を計算するプログラムの作成

成: 目盛りをつけた模擬眼の角度を 10 度づつ回転させながらオプトス 200Tx で撮影する。撮影された画像を画像ソフトに取り込み、模擬眼上の点と撮影された画像上の点を結びつけ、画像上の点から模擬眼での対応点への関数を作成する。次に、目盛りの代わりに一乳頭経大のシールを貼り付けた模擬眼を使って、同様に回転させながらオプトス 200Tx で撮影し、各地点での拡大率を計測する。2 種類の測定を用いて、撮影された画像から眼底上での面積を計算するための方法を作成する。

模擬眼を使って作成したプログラムの正当性

性の評価: 模擬眼内面に面積のわかった多角形のシールを張り付けた後、オプトス 200Tx を用いて撮影する。撮影された画像から眼底上での面積を作成したプログラムを用いて算出し、プログラムの正当性を評価する。

眼底カメラとオプトス 200Tx を用いたフルオレセイン蛍光眼底造影の比

CRVO 患者に

対して眼底カメラとオプトス 200Tx を用いてフルオレセイン蛍光眼底撮影し、それぞれの画像での網膜無灌流領域の面積を測定する。両者を比較検討し、オリジナルソフトウェアを用いた広角眼底撮影の有用性を明らかにする。

BRVO 患者の網膜酸素消費量の測定: トブコン眼底カメラに取り付けた Oxymap T1 (Oxymap 社製)を用いて CRVO 患者の網膜動静脈の酸素飽和度を測定する。また、動静脈の酸素飽和度の差から網膜酸素消費量を算出する。

抗 VEGF 薬による CRVO に伴う黄斑浮腫の治療の最適化の検討: 前向きに抗 VEGF 治療に伴うデータを総合的に解析することにより抗 VEGF 薬による治療を最適化する方法を検討する。

4 . 研究成果

目盛りをつけた模擬眼の角度を 10 度ずつ回転させながらオプトス 200Tx で撮影を行った。撮影された画像を画像ソフトに取り込み、模擬眼上の点と撮影された画像上の点を結びつけ、画像上の点から模擬眼での対応点を比較した。目盛りの代わりに一乳頭径大のシールを貼り付けた模擬眼を使って、同様に回転させながらオプトス 200Tx で撮影した。周辺部では 2 倍以上に画像が拡大されていることが明らかになった。

オプトス 200Tx の面積補正ソフトを用いて、模擬眼での画像の補正を行った。補正ソフトでは方向は正確に補正されているが、面積は十分には補正されていないことが明らかとなった。

トブコン眼底カメラに取り付けた Oxymap T1 (Oxymap 社製)を用いて BRVO 患者の網膜動静脈の酸素飽和度を測定した。また、動静脈の酸素飽和度の差から網膜酸素消費量を算出を行った。その結果、動脈酸素飽和度は不変であるが、虚血型では静脈酸素飽和度の低下が見られ、組織内での酸素使用割合が高いことがわかった。

CRVO に伴う黄斑浮腫に対する抗 VEGF 薬による治療を一年間続けることにより、中心窩網膜は有意に減少し、視力は有意に改善するこ

とが分かった。1+PRN と 3+PRN regimen とで視力改善効果には差は見られなかった。治療前視力が不良(0.5 以下)の症例では視力改善効果が 1 年間維持できたが、良好な症例(0.6 以上)の症例では視力は維持にとどまった。

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 6 件)

1. Muraoka Y, Uji A, Tsujikawa A, et al. Association between retinal hemorrhagic patterns and perfusion status in eyes with acute central retinal vein occlusion. *Retina* 37: 500-508, 2017. (査読有、DOI:10.1097/IAE.0000000000001196.)
2. Manabe K, Osaka R, Nakano Y, Takasago Y, Fujita T, Shiragami C, Hirooka K, Muraoka Y, Tsujikawa A. Metamorphopsia associated with central retinal vein occlusion. *PLoS One* 12: e0186737, 2017. (査読有、DOI: 10.1371/journal.pone.0186737.)
3. Osaka R, Muraoka Y, Miwa Y, Manabe K, Kobayashi M, Takasago Y, Ooto S, Murakami T, Suzuma K, Iida Y, Tsujikawa A. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for macular edema following central retinal vein occlusion: 1 initial injection versus 3 monthly injections. *Ophthalmologica* 239: 27-35, 2018. (査読有、DOI: 10.1097/IAE.0000000000001749.)
4. Manabe S, Osaka R, Nakano Y, Takasago Y, Fujita T, Shiragami C, Hirooka K, Muraoka Y, Tsujikawa A. Association between parafoveal capillary nonperfusion and macular function in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina* 37:1731-1737, 2017. (査読有、DOI: 10.1097/IAE.0000000000001749.)
5. T. Kida, A. Tsujikawa, Y. Muraoka, S. Harino, R. Osaka, T. Murakami, S. Ooto, K. Suzuma, S. Morishita, M. Fukumoto, H. Suzuki, T. Ikeda. Cotton wool spots after anti-vascular endothelial growth factor

therapy for macular edema associated with central retinal vein occlusion. Ophthalmologica 235:106-113, 2016. (査読有、DOI:10.1159/000443622)

6. R. Ghashut, Y. Muraoka, S. Ooto, Y. Iida, Y. Miwa, K. Suzuma, T. Murakami, S. Kadomoto, A. Tsujikawa, N. Yoshimura. Evaluation of macular ischemia in eyes with central retinal vein occlusion: An optical coherence tomography angiography study. Retina, 2017. (査読有、DOI: 10.1097/IAE.0000000000001749)

〔学会発表〕(計 1件)

逢坂理恵、三輪裕子、村岡勇貴、藤田智純、中野裕貴、真鍋耕一郎、大音壮太郎、村上智昭、鈴間潔、高橋綾子、飯田悠人、辻川明孝. 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する抗 VEGF 治療の 1 年成績. 第 71 回 日本臨床眼科学会、国立京都国際会館、京都、2016. 11 .3-6.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

辻川明孝 (AKITAKA TSUJIKAWA)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：40402846

(2)研究分担者

村岡勇貴 (YUKI MURAOKA)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：00739089

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし