

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10845

研究課題名(和文) 光干渉断層計アンギオグラフィーによる網膜微小循環障害の研究基盤形成

研究課題名(英文) Development of basic methods to study retinal microvascular abnormalities by using optical coherence tomography angiography

研究代表者

板谷 正紀 (Hangai, Masanori)

埼玉医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：70283687

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)：糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症などの網膜の病気や緑内障においては網膜や視神経乳頭の微小循環障害が病態に關与する。しかし、これまで網膜や視神経乳頭における毛細血管の立体構造を患者眼で調べる方法が無かった。本研究では新技術である光干渉断層計アンギオグラフィーを用いて網膜毛細血管網や視神経乳頭毛細血管網の3次元構造を解析するプログラムを確立し、毛細血管瘤や無灌流領域などの病変の存在部位を毛細血管網の層ごとに可視化した。網膜疾患と緑内障の患者眼から非侵襲に有用な情報を取得して病態研究に供せる研究基盤を形成したと考える。

研究成果の概要(英文)：Microvascular abnormalities are implicated in various retinal diseases, such as diabetic retinopathy and retinal vein occlusive diseases, and glaucoma. However, there had been no methods that allow us to visualize three-dimensional vascular structure of the retina and optic nerve head in patients. It is known that the microvascular systems of the retina and optic nerve head consist of 4 and 3 capillary layers, respectively. In this study, we have developed methods to analyze each of the capillary layers by using optical coherence tomography angiography technology. These methods enabled us to see in which capillary layer vascular pathological lesions, such as microaneurysms and nonperfusion areas, are present in each patient eye at each his visit. We believe the current results will open new avenues to non-invasively study pathological mechanisms in retinal and glaucoma patients.

研究分野：眼科学

キーワード：光干渉断層計アンギオグラフィー 網膜 視神経乳頭 微小循環障害 毛細血管

1. 研究開始当初の背景

研究開始当時、光干渉断層計(OCT)が広く普及して眼底疾患や緑内障の診療には不可欠な診断機器となっていた。OCTの最大の利点は奥行き方向の情報をミクロン単位で取得できることであった。網膜は奥行き方向に10層構造を成す立体的な構造を持つためOCTは網膜疾患の診断に最適であることがわかった。さらには撮影速度が格段に向上したことにより網膜や視神経乳頭の3次元形態情報を取得できるようになっていた。当時は、そこへ新たにOCTアンギオグラフィという技術が実用化されたばかりであった。OCTアンギオグラフィは造影剤を用いなくても網膜や視神経乳頭の血管を描出できる画期的な技術である。網膜や視神経乳頭の病気のなかには、血管の閉塞など微小循環障害が関係するものが数多い。網膜でよく知られている疾患では、糖尿病網膜症であり、他にも網膜静脈閉塞症などがある。視神経乳頭の病気では緑内障が有名である。緑内障と糖尿病網膜症は失明原因の一位と二位を占める病気であり治療法開発の基盤となる効果的な患者眼で施行可能な網膜微小循環障害評価法の進歩が待ち望まれていた。それ以前の網膜微小循環障害評価法としては、フルオレセインナトリウムという造影剤を用いて眼底の血管を描出する蛍光眼底造影検査が主流であったが、造影剤によるアレルギー反応により稀ではあるが死に至るアナフィラキシーショックを起こすリスクがあり、侵襲性が問題と考えられてきた。このためOCTアンギオグラフィは造影剤が不要の侵襲性の乏しい技術として有望性が注目された。乏しい侵襲性のため蛍光眼底造影ではできない繰り返しの検査が可能であることも臨床的意義は高い。さらには、網膜の毛細血管は4層からなる立体的なネットワークを構成しているが、蛍光眼底造影は奥行き方向の情報を分解することはできないため4層を描き分けることはできないが、OCTアンギオグラフィは奥行き方向の分解能があるため網膜毛細血管の立体構造を描出できる可能性があった。この技術的優位性は、これまで研究できなかった網膜毛細血管ネットワークの層ごとの病変の臨床的意義を解明できる研究基盤となる可能性が考えられた。同様のことは視神経乳頭毛細血管でも言えた。このようにOCTアンギオグラフィは今後の眼底疾患および視神経乳頭の病気の診断や治療に新しいパラダイムをもたらす潜在性があったが、実際の患者疾患眼での情報が少なく研究の振興が必要な時期にさしかかっていた。

2. 研究の目的

網膜疾患および緑内障においてOCTアンギオグラフィを施行し、その技術的最適化を図るとともに、3次元的な網膜と視神経乳頭の微小循環障害評価法を確立し、OCTアンギオグラフィによる眼底微小循環障害研究の基盤を形成する。

3. 研究の方法

まず疾患眼におけるOCTアンギオグラフィ撮影の阻害因子を検討し最適化を図る。最適化されたOCTアンギオグラフィを疾患眼に用いて、網膜無灌流領域と網膜毛細血管瘤を立体的に解析する3次元黄斑部網膜微小循環障害評価法を確立する。この評価法を用いて種々の網膜微小循環障害をきたす網膜疾患の横断研究を行い疾患特異的な網膜微小循環障害の深度多様性パターンを解析する。特に、糖尿病網膜症は病期が多様であるため、病期による網膜微小循環障害パターンを評価する。次に、網膜静脈閉塞症と糖尿病網膜症において縦断研究を行い、網膜微小循環障害パターンが立体的にどのように変化していくかを解明する。さらには、抗VEGF治療開始後の縦断研究を行い網膜微小循環障害パターンが抗VEGF治療による影響を受けるかを評価する。

4. 研究成果

(1) 網膜毛細血管網4層をOCTアンギオグラフィで分離観察するアルゴリズムを作成した(図1)。

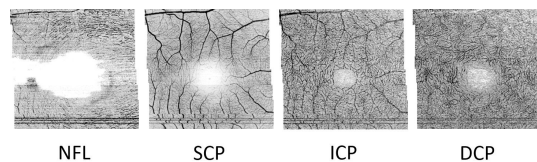


図1 網膜毛細血管4層の分離

4層を可能な限り分離するための最適な条件を検討して(図2)アルゴリズムの最適化を行った。

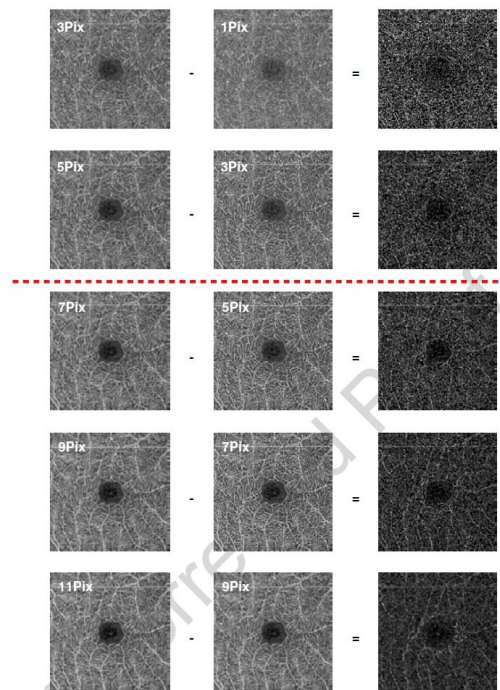


図2 最適条件設定のための画像差分解析

(2) 最適化した条件にて、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症において毛細血管瘤や無灌流領域

の所見を蛍光眼底造影と比較し(図3)、各所見の存在部位を各網膜毛細血管網ごとに描出できることを示した(図4)。

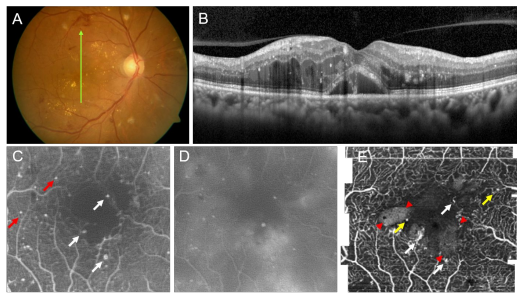


図3 糖尿病網膜症におけるOCTアンギオグラフィー画像と蛍光眼底造影の比較

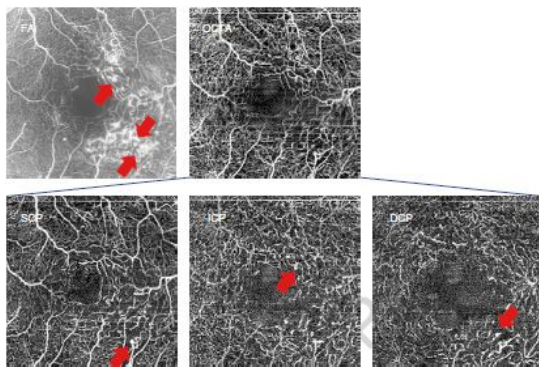


図4 毛細血管瘤の存在部位を網膜毛細血管網の層ごとに描出

(3)次に、緑内障の微小循環障害への応用を行った。緑内障の発症や進行に関与と考えられている視神経乳頭の微小循環障害を光干渉断層計アンギオグラフィーで調べる方法確立した。従来の蛍光眼底造影などの方法では視神経乳頭の表面の状態しか描出できなかったが、光干渉断層計アンギオグラフィーを用いて視神経乳頭の内部構造である前篩状板組織および篩状板緑の毛細血管を選択的に描出し、篩状板の血管密度を選択的に測定する方法確立した。この方法を用いて緑内障と正常眼で比較を行うと図5のように緑内障で篩状板の毛細血管密度が低下していることが観察された。

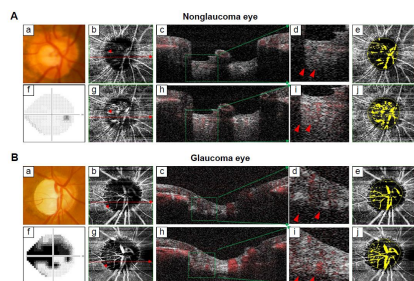


図5 正常眼(A)と緑内障眼(B)での篩状板毛細血管画像の比較

(4)そこで篩状板毛細血管を自動抽出して血管密度を測定するプログラムを作成した。このプログラムにより測定すると緑内障眼において篩状

板の血管密度が正常眼よりも有意に減少していることを示された(図6)。

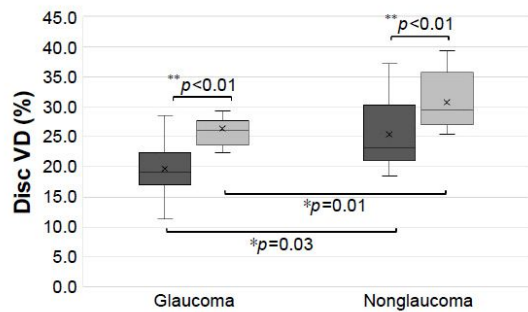


図6 緑内障と正常眼における篩状板血管密度の比較

さらには、視野障害指標であるMD値が低下するほど篩状板血管密度が減少することが示された(図7)。

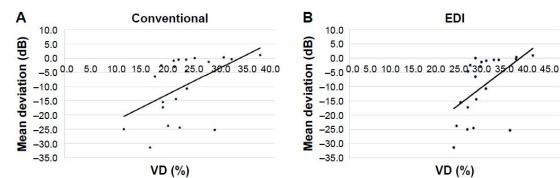


図7 視野MD値と篩状板血管密度の散布図

これら成果は、OCTアンギオグラフィーが研究開始当時よりも普及した今日において参照すべきデータを提供し、本邦のOCTアンギオグラフィーによる網膜及び視神経乳頭の微小循環障害研究基盤の形成に役に立ったものとする。

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1件)

Yuji Yoshikawa, Takuhei Shoji, Junji Kanno, Itaru Kimura, Masanori Hangai, Kei Shinoda. Optic disc vessel density in non-glaucomatous and glaucomatous eyes: an enhanced-depth imaging optical coherence tomography angiography study. Clinical Ophthalmology, 査読有り、印刷中

(学会発表)(計4件)

1. Yoshikawa Y, Hangai M, Shouji T, Kanno J, Uji A, Hanebuchi M, Furuuchi Y. Analysis of the structural changes of lamellar capillaries in glaucoma using OCT angiography. 欧州眼科学会 2017.

2. 板谷正紀 緑内障のOCT(招待講演) 第70回臨床眼科学会(京都)2016年

3. 板谷正紀 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(シンポジウム) 第119回日本眼科学
会総会(札幌)2015年

員

4. 板谷正紀 後眼部 OCT の今(招待講演)
第69回臨床眼科学会(名古屋)2015年

(図書)(計1件)

Masanori Hangai (分担執筆) Spectral-domain
Optical Coherence Tomography in Macular
Diseases. Meyer, Carsten H., Saxena, Sandeep,
Sadda, Srinivas R (Eds.) Berlin: Springer 2016.

(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:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

板谷 正紀 (HANGAI, Masanori)
埼玉医科大学・医学部・客員教授
研究者番号:70283687

(2)研究分担者

庄司 拓平 (SHOJI, Takuhei)
埼玉医科大学・医学部・講師
研究者番号:70637058

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

古内 康寛 (YASUHIRO Furuuchi)
(株)ニデック アイケア事業部 開発本部 研究