

令和元年5月27日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11265

研究課題名(和文) 超高解像度眼底撮影装置・黄斑部局所網膜電図を用いた網膜血管と視機能の関係の検討

研究課題名(英文) The study of retinal vessel and visual function using ultrahigh resolution fundus imaging and focal macular electroretinogram

研究代表者

伊藤 逸毅 (Ito, Yasuki)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10313991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では黄斑部網膜の微小循環の解析を近年開発されたばかりの光干渉断層計(OCT) angiographyを用いて行った。その結果、網膜微小循環は加齢や動脈硬化などさまざまな因子の影響を受けて変化し、糖尿病網膜症ではその進行に応じて低下し、網膜機能低下と相関することが判明した。OCT angiographyは網膜微小循環の評価として極めて有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで網膜の微小循環の評価には侵襲的な蛍光眼底造影が必要であり、また微細な変化は検出不能であった。しかし、近年開発されたばかりの光干渉断層計(OCT) angiographyを用いることで、加齢による影響など、これまでわからなかったさまざまなことが判明した。さらに、糖尿病網膜症では侵襲的な蛍光眼底造影よりもOCT angiographyを用いることで、かなり精密な評価が可能であること、また、網膜機能変化も反映することも示され、今後の糖尿病網膜症診療におけるOCT angiographyの位置づけを示すことができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, the microcirculation of the macular retina was investigated using recently developed optical coherence tomography (OCT) angiography. As a result, the retinal microcirculation was found to be affected by the various factors including age and arteriosclerosis.

In diabetic retinopathy, the retinal microcirculation was shown to be decreased depending on the severity of the retinopathy and the decrease of the retinal microcirculation was shown to be associated with the decrease in the electroretinogram. OCT angiography was shown to be useful to evaluate the retinal microcirculation.

研究分野：眼科学

キーワード：光干渉断層計 光干渉断層計アンジオグラフィ 網膜毛細血管 糖尿病網膜症 加齢黄斑変性 網膜電図

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

網膜血管は、全身で唯一直接観察することができる血管であり、さまざまな眼疾患で拡張、蛇行、狭細化を示し、眼疾患の状態を評価する指標とすることができる。また、網膜血管は全身疾患においても同様の变化を示すため、全身状態を示唆する指標とすることもできる。これまで、網膜血管の評価においては、眼底写真上で血管径を計測したり、フルオレセイン蛍光眼底造影で血管内の蛍光色素の移動の様子や蛍光色素の分布状態を観察したり、蛍光色素が注入後から眼底に届くまでの時間を測定したりすることで評価されてきていた。しかし、これらの方法は解像度が低いことから解析対象がある程度以上の径をもった血管に限られており、詳細な評価は困難であった。例えば、眼底写真で解析できる対象血管はアーケード血管レベルの太い血管に限られており、また、フルオレセイン蛍光眼底造影では全身状態不良の状態では行うことはできず、またアレルギーのリスクもあり、検査の適応も限られていた。

光干渉断層計 (OCT) は網膜断層像を高解像度で撮影する検査機械であり、その性能向上によりさまざまな網膜疾患の網膜微細構造の変化が明らかになりその病態が解明されてきたところに、最近になり OCT の撮影を複数回行うだけで、断層像に加えてその画像内の網膜血流を可視化できる OCT angiography の機能が追加され、網膜の微小循環状態を詳細に解析することが可能となった。

2. 研究の目的

本研究では、これまであまり詳細な解析のできなかった網膜循環の解析を最近開発され急速に普及しつつある OCT angiography を用いて行い、網膜の微小循環をアーケード血管のレベルから毛細血管レベルまで解析し、さらに網膜電図を併用することにより、正常眼およびさまざまな網膜疾患や糖尿病網膜症における網膜循環と機能の関係を解析を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

当院に導入されている OCT angiography の搭載された OCT 装置を用いて眼底撮影を行うことにより、高解像度での網膜断層像 + 網膜血流画像を得た。この画像から解析ソフトウェアを用いることで定量的解析が可能となる。解析は網膜層構造に沿って網膜断層像をセグメンテーションすることで網膜浅層、深層、脈絡膜毛細血管板などの層別に分け、各層の血管の量を area density, length density, vessel diameter index などのパラメータにより定量を行った。また、OCT angiography で得られた網膜毛細血管網画像から中心窩無血管領域のサイズの計測も行われた。これらの解析が正常眼および糖尿病網膜症、網膜色素変性に対して行われた。

4. 研究成果

糖尿病網膜症においては、網膜症が進行するほど area density および length density とともに小さくなっており、vessel diameter index はこれらと対照的に大きくなっていった。また中心窩無血管領域サイズは重症になるほど大きくなっていった。つまり、糖尿病網膜症に OCT angiography を用いることにより、網膜毛細血管網の減少、それに伴う中心窩無血管領域サイズ拡大と残存血管の拡張が他覚的に非侵襲的に評価できることが明らかになった。また、糖尿病網膜症における OCT angiography 画像をフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) と対比させて比較したところ、無血管領域のサイズは FA よりも OCT angiography で有意に大きかった。これは OCT angiography では血流量の少ない血管は描出されにくいことによると思われる、OCT angiography を用いた読影には注意が必要であることがわかった。一方、糖尿病網膜症における網膜新生血管は網膜から硝子体腔に伸びて拡大していく血管であり、その検出は網膜症の評価に非常に重要であるが、OCT angiography のセグメンテーションを網膜硝子体界面に移動させることで検出可能であることが判明した。これらの結果から、糖尿病網膜症における OCT angiography の極めて優れた臨床的有用性が示された。

また、OCT は撮影画角がもともと小さく、黄斑外を解析するのは難しかった。しかし、OCT 撮影を複数方向で撮影し組み合わせることで広角撮影と同様の画像を作成することができる。このパノラマ合成の手法は相当以前から眼底写真で行われていたものであるが、この手法が OCT angiography においても可能であり、黄斑外の所見の評価も重要である糖尿病網膜症においては特に有用であった。現在はこの機能は最近では OCT 装置のソフトウェアに組み込まれるようになってきている。

OCT angiography のスキャンプログラムには、狭い範囲を高密度で撮影するスキャンプログラムと広い範囲を低密度で撮影するスキャンプログラムがある。広い範囲を撮影するスキャンプログラムでも解像度は低いもののある程度の評価は可能である。糖尿病網膜症における OCT angiography において広角と狭角撮影で網膜症の検出能を調べたところ、眼底全体の網膜症の程度は広角撮影のほうがより検出能が高かった。一方、視力障害の程度評価としては狭角撮影のほうがより優れていることが示唆された。糖尿病網膜症における OCT angiography においては、広角撮影も狭角撮影もそれぞれにおいてメリットがある、と考えられた。

網膜色素変性は網膜視細胞が変性し視力、視野が障害される疾患である。網膜色素変性では OCT angiography パラメータは減少しており、その減少は視野、OCT での網膜外層障害パラメータと相関しており、網膜色素変性の網膜血流は網膜外層障害と相関して減少していることが示された。

正常眼の OCT angiography の解析においては、加齢により脈絡膜毛細血管板の血管密度が低下していることがわかった。それに加えて、脈絡膜毛細血管板の血管密度は動脈硬化所見の進行により低下することもわかった。脈絡膜毛細血管板はこれまでほとんど解析する方法のない血管組織であったが、OCT angiography によりその変化を検出することができるようになり、加齢や動脈硬化が影響を及ぼすことが in vivo で初めて示された。

糖尿病網膜症においてはその進行に従い網膜毛細血管密度が低下することが先に示していたが、さらに網膜電図のパラメータとの関係を解析した結果、網膜電図の a 波および b 波潜時の延長は網膜毛細血管密度の低下と有意な相関関係があることがわかった。糖尿病網膜症の網膜血管障害は網膜機能障害と関係していることが示された。

また、OCT angiography は検眼鏡的には観察できない毛細血管網を描出し、このことから網膜層構造の変化の検出に加えて、網膜の位置関係の変化を検出することができる。この方法により、内境界膜に含まれるコラーゲン遺伝子異常で起こる Alport 症候群では、特発性黄斑円孔や黄斑前膜、網膜剥離などに対する硝子体手術時に行われる内境界膜剥離術後と同様の変化、つまり、黄斑部網膜の鼻側への移動、および鼻側内層網膜の肥厚、耳側内層網膜の菲薄化が起きていることがわかった。

裂孔原生網膜剥離術後の視細胞の回復を、眼底を超高解像度で撮影できる補償光学眼底撮影装置を用いて評価を行ったところ、錐体細胞密度の経時的な回復は外層厚の回復と相関しており、補償光学眼底撮影装置は錐体細胞・網膜外層の評価に有用であった。また、補償光学眼底撮影装置を用いて常染色体劣性 bestrophinopathy を評価したところ、漿液性網膜剥離上に正常よりも低密度の錐体細胞が観察された。補償光学眼底撮影装置は眼底の微細な変化の検出に有用であることが示された。

加齢黄斑変性にたいする抗 VEGF 薬による治療による脈絡膜新生血管網の変化の解析も OCT angiography により可能であった。未熟児網膜症において中心窩無血管領域が正常よりも小さいことも OCT angiography により示された。以上、網膜毛細血管網はさまざまな生理的、病的状況で変化しており、その毛細血管密度の低下は網膜機能低下と相関していることが示された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 24 件)

1. Fukukita H, [Ito Y](#), Iwase T, Kaneko H, Yasuda S, Kataoka K, [Terasaki H](#). Inner macular changes after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for rhegmatogenous retinal detachment: Similarity With Alport Syndrome. *Retina* 2019;in press. 査読有
2. Kataoka K, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Kaneko H, [Ito Y](#), [Terasaki H](#). Characteristics and classification of type 3 neovascularization with b-scan flow overlay and en face flow images of optical coherence tomography angiography. *Retina* 2019;in press. 査読有
3. Nonobe N, Kaneko H, [Ito Y](#), Takayama K, Kataoka K, Tsunekawa T, Matsuura T, Suzumura A, Shimizu H, [Terasaki H](#). Optical Coherence Tomography Angiography of the Foveal Avascular Zone in Children with a History of Treatment-Requiring Retinopathy of Prematurity. *Retina* 2019;39:111-117. 査読有
4. Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, Katagiri S, [Ito Y](#), Kominami T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, [Terasaki H](#). Changes of cone photoreceptor mosaic in autosomal recessive bestrophinopathy. *Retina* 2019;in press. 査読有
5. Takeuchi J, Kataoka K, [Ito Y](#), Takayama K, Yasuma T, Kaneko H, [Terasaki H](#). Optical Coherence Tomography Angiography to Quantify Choroidal Neovascularization in Response to Aflibercept. *Ophthalmologica* 2018;240:90-98. 査読有
6. Takayama K, Kaneko H, [Ito Y](#), Kataoka K, Iwase T, Yasuma T, Matsuura T, Tsunekawa T, Shimizu H, Suzumura A, Ra E, Akahori T, [Terasaki H](#). Novel Classification of Early-stage Systemic Hypertensive Changes in Human Retina Based on OCTA Measurement of Choriocapillaris. *Scientific reports* 2018;8:15163. 査読有
7. Kitagawa S, Yasuda S, [Ito Y](#), Ueno S, Iwase T, [Terasaki H](#). Better Prognosis for Eyes with Preserved Foveal Depression after Intravitreal Ranibizumab Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2018;38:1354-1360. 査読有
8. Inooka D, Ueno S, Kominami T, Sayo A, Okado S, [Ito Y](#), [Terasaki H](#). Quantification of Macular Microvascular Changes in Patients With Retinitis Pigmentosa Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:433-438. 査読有
9. Akahori T, Iwase T, Yamamoto K, Ra E, Kawano K, [Ito Y](#), [Terasaki H](#). Macular Displacement After Vitrectomy in Eyes With Idiopathic Macular Hole Determined by Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol* 2018;189:111-121. 査読有
10. Kominami A, Ueno S, Kominami T, Nakanishi A, [Ito Y](#), Fujinami K, Tsunoda K, Hayashi T, Kikuchi S, Kameya S, Iwata T, [Terasaki H](#). Case of cone dystrophy with normal fundus appearance associated with biallelic POC1B variants. *Ophthalmic Genet* 2018;39:255-262. 査読有
11. Iwase T, Ra E, [Ito Y](#), [Terasaki H](#). Multiple Sub-Internal Limiting Membrane Hemorrhages

- With Double Ring Sign in Eyes With Valsalva Retinopathy. *Retina* 2018;38:e1-e2. 査読有
12. Nagasaka Y, Ito Y, Ueno S, Terasaki H. Number of Hyperreflective Foci in the Outer Retina Correlates with Inflammation and Photoreceptor Degeneration in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology Retina* 2018;2:726-734. 査読有
13. Hattori K, Kataoka K, Takeuchi J, Ito Y, Terasaki H. Predictive Factors of Surgical Outcomes in Vitrectomy for Myopic Traction Maculopathy. *Retina* 2018;38 Suppl 1:S23-S30. 査読有
14. Kawano K, Ito Y, Haga F, Tsunekawa T, Terasaki H. Migration of segmental arteriolar fluorescein staining peripherally in eye with idiopathic recurrent branch retinal arterial occlusion. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;7:80-82. 査読有
15. Iwase T, Yamamoto K, Yanagida K, Ra E, Ito Y, Murotani K, Terasaki H. Investigation of causes of sex-related differences in ocular blood flow in healthy eyes determined by laser speckle flowgraphy. *Scientific reports* 2017;7:13878. 査読有
16. Kaneko H, Matsuura T, Takayama K, Ito Y, Iwase T, Ueno S, Nonobe N, Yasuda S, Kataoka K, Terasaki H. Increased Retinal Thinning after Combination of Internal Limiting Membrane Peeling and Silicone Oil Endotamponade in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica* 2017;238:226-235. 査読有
17. Haga F, Maruko R, Sato C, Kataoka K, Ito Y, Terasaki H. Long-term prognostic factors of chronic central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy: A 3-year follow-up study. *PLoS One* 2017;12:e0181479. 査読有
18. Takayama K, Kaneko H, Kataoka K, Hattori K, Ra E, Tsunekawa T, Fukukita H, Haga F, Ito Y, Terasaki H. Comparison between 1-year outcomes of aflibercept with and without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: Retrospective observation study. *PLoS One* 2017;12:e0176100. 査読有
19. Takayama K, Kaneko H, Sugita T, Maruko R, Hattori K, Ra E, Kawano K, Kataoka K, Ito Y, Terasaki H. One-Year Outcomes of 1 + pro re nata versus 3 + pro re nata Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2017;237:105-110. 査読有
20. Ra E, Ito Y, Kawano K, Iwase T, Kaneko H, Ueno S, Yasuda S, Kataoka K, Terasaki H. Regeneration of Photoreceptor Outer Segments After Scleral Buckling Surgery for Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol* 2017;177:17-26. 査読有
21. Takayama K, Ito Y, Kaneko H, Kataoka K, Ra E, Terasaki H. Optical coherence tomography angiography in Leber hereditary optic neuropathy. *Acta Ophthalmol* 2017;95:e344-e345. 査読有
22. Oiwa K, Kataoka K, Maruko R, Ueno S, Ito Y, Terasaki H. Half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy evaluated by focal macular electroretinograms. *Jpn J Ophthalmol* 2017;61:260-266. 査読有
23. Takayama K, Ito Y, Kaneko H, Nagasaka Y, Tsunekawa T, Sugita T, Terasaki H. Cross-sectional pupillographic evaluation of relative afferent pupillary defect in age-related macular degeneration. *Medicine* 2016;95:e4978. 査読有
24. Nagasaka Y, Ito Y, Ueno S, Terasaki H. Increased aqueous flare is associated with thickening of inner retinal layers in eyes with retinitis pigmentosa. *Scientific reports* 2016;6:33921. 査読有

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Yasuki Ito, Hiroshi Fukukita, Keiko Kataoka, Hiroki Kaneko, Jun Takeuchi, Hirotaka Ito, Hiroko Terasaki, Macular Changes in eyes with Alport Syndrome, ARVO Annual Meeting, 2018 (国際学会)
2. Takeshi Iwase, Tomohiko Akahori, Eimei Ra, Yasuki Ito, Hiroko Terasaki, Macular displacement after vitrectomy on eyes with idiopathic macular hole determined by optical coherence tomography angiography, ARVO Annual Meeting, 2018 (国際学会)
3. Daiki Inooka, Shinji Ueno, Taro Kominami, Akira Sayo, Satoshi Okado, Yasuki Ito, Hiroko Terasaki, Quantification of macular microvascular changes in patients with retinitis pigmentosa using optical coherence tomography angiography, ARVO Annual Meeting, 2018 (国際学会)
4. Kei Takayama, Yasuki Ito, Hiroki Kaneko, Keiko Kataoka, Takeshi Iwase, Taichi Tsunekawa, Hideyuki Shimizu, Ayana Suzumura, Tomohiko Akahori, Hiroko Terasaki, Optical coherence tomography angiography of choriocapillaris: normative macular choriocapillaris vasculature and novel classification of early-stage systemic hypertensive changes: A cross-sectional study, ARVO Annual Meeting, 2018 (国際学会)
5. Hirotaka Ito, Yasuki Ito, Hiroshi Fukukita, Takeshi Iwase, Hiroki Kaneko, Shunsuke Yasuda, Keiko Kataoka, Hiroko Terasaki, Inner Macular Changes after Vitrectomy with

Internal Limiting Membrane Peeling for Rhegmatogenous Retinal Detachment, The 25th anniversary of Retina Center at Pali Momi, 2018 (国際学会)

6. Yasuki Ito, Shoko Taira, Hiroko Terasaki, Effect of field of view size on the quantitative evaluation of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography, World Ophthalmology Congress, 2018 (国際学会)

7. Yasuki Ito, Shoko Taira, Takeshi Iwase, Norie Nonobe, Shunsuke Yasuda, Hiroko Terasaki, Quantitative evaluation of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography, ARVO Annual Meeting, 2017 (国際学会)

8. Kei Takayama, Toshiyuki Matsuura, Hiroki Kaneko, Hiroshi Fukukita, Keiko Kataoka, Yosuke Nagasaka, Taichi Tsunekawa, Yasuki Ito, Hiroko Terasaki, Nutritional Supplementation Inhibits the Increase in Serum Malondialdehyde in Patients with Wet Age-related Macular Degeneration, ARVO Annual Meeting, 2017 (国際学会)

9. Yasuki Ito, Takeshi Iwase, Shunsuke Yasuda, Tetsu Asami, Norie Nonobe, Tomohiko Akahori, Satoshi Okado, Hiroko Terasaki, Comparisons of optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in detecting neovascularization and capillary nonperfused areas in eyes with diabetic retinopathy, ARVO Annual Meeting, 2017 (国際学会)

10. 平良尚子、伊藤逸毅、片岡恵子、岩瀬剛、野々部典枝、安田俊介、寺崎浩子、光干渉断層計 angiography を用いた糖尿病網膜症の定量的評価、第 56 回日本網膜硝子体学会総会、2017

11. 伊藤逸毅、OCT の進歩 血流の解析、第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会、2017

12. Yasuki Ito, Tsuyoshi Iwase, Shun Yasuda, Tetsu Asami, Norie Nonobe, Tomohiko Akahori, Satoshi Okado, Hiroko Terasaki, Comparisons of optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in detecting neovascularization and capillary nonperfused areas in eyes with diabetic retinopathy, ARVO Annual Meeting, 2016 (国際学会)

13. 平良尚子、伊藤逸毅、岩瀬剛、野々部典枝、安田俊介、寺崎浩子、糖尿病網膜症における光干渉断層計 angiography を用いた定量的評価、第 22 回日本糖尿病眼学会総会、2016

14. 伊藤逸毅、安田俊介、羅英明、平良尚子、寺崎浩子、光干渉断層計 angiography による糖尿病網膜症無灌流領域の評価、第 70 回日本臨床眼科学会、2016

〔図書〕(計 0 件)

〔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：

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：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：寺崎 浩子

ローマ字氏名：(TERASAKI, hiroko)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 40207478

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。