

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16922

研究課題名(和文) 小児網膜疾患における網膜形態異常に対する多角的解析

研究課題名(英文) Multidimensional Analysis of Retinal Morphological Abnormalities in Pediatric Retinal Disease

研究代表者

野々部 典枝 (Nonobe, Norie)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：40732649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：網膜硝子体疾患を有する0歳から20歳までの眼底OCT画像を継続的に取得し解析を行った。OCT Angiographyではこれまで12mm四方の撮影範囲であったものが、最大23×20mmの画像を取得できるようになり、広範囲を短時間で一度に撮影することで集中力の継続しない小児においても一定の血管画像を取得することができるようになった。侵襲を伴う蛍光眼底造影よりも詳細に血管の評価を行うことができた。特に未熟児網膜症では、検眼鏡で検出が困難な初期の増殖病変の発見が可能であった。また、網膜周辺部の同じ部位を継続的に撮影し、血管形態を分析することで活動性の評価を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未熟児網膜症では検眼鏡による眼底評価がまぶしく、診察に伴う全身状態の悪化が問題であるが、検査に羞明を伴わないOCTで継続的な疾患活動性の評価が可能になれば児の負担が軽減する。また、早産児の眼底診察には熟練を要するが、OCTは未熟児網膜症を専門としない眼科医にも扱いやすく客観的な評価が可能となるため、今後の撮影体位の工夫などでさらに効率的で児への負担の少ない眼底スクリーニングが可能となる。さらなる撮影の簡便化が必要であると思われるが、初期より検査時間の短縮、撮影範囲の拡大に成功し、今後の臨床応用に向けた基礎的な情報を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Fundus OCT images were continuously acquired and analyzed for ages 0 to 20 years with vitreoretinal disease. Using OCT Angiography, wide-angle images could be acquired. The new system can acquire images of up to 23 x 20 mm, instead of the previous 12 mm square imaging area. By capturing a wide area at once in a short time, constant vascular images can be obtained even in children who have difficulty concentrating continuously. It provided more detailed vascular evaluation than invasive fluorescein angiography. Especially in retinopathy of prematurity, it was possible to detect early proliferative lesions that are difficult to detect by ophthalmoscopy. In addition, the same area of the peripheral retina was continuously analyzed for vascular morphology to assess activity.

研究分野：小児網膜疾患

キーワード：未熟児網膜症 OCT Angiography

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 未熟児網膜症 (Retinopathy of prematurity: ROP) は、早産児に起きる血管増殖性疾患であり、未だ小児の主要な失明原因を占める重要な疾患である。網膜血管の発達途上で無血管領域を残して母体外に出た早産児の網膜は、出生後の相対的な虚血により新生血管が発生する。新生血管が硝子体内に進展すると、増殖膜が発生し最終的に網膜剥離となり、たとえ手術で網膜形態を復位させることができたとしても視細胞の萎縮によりその後の視力の発達は極めて制限された状態となる。網膜新生血管の成長には血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) が主要因子であることが明らかになっており、ROP でも VEGF をターゲットとした治療薬が適応外投与として開始されており、さらにその後適応承認される見込みであった。しかし、VEGF が正常な脈管形成にも不可欠な因子であるため、発達途上の ROP に抗 VEGF 薬を投与することの長期的な影響は不明であった。このため、抗 VEGF 薬が ROP に対して本格的に普及するにあたり、その網膜微細構造の経時的な経過観察が必要と考えた。
- (2) 小児網膜疾患は稀少疾患であり、その診断、治療は数少ない小児網膜の専門家が担っている。診断や治療基準の明確化を図るためには、網膜の画像を残すだけでなく、血管の拡張の評価による治療基準や、黄斑構造、血管密度などの数値化による疾患の診断が病態の解明につながると考えた。

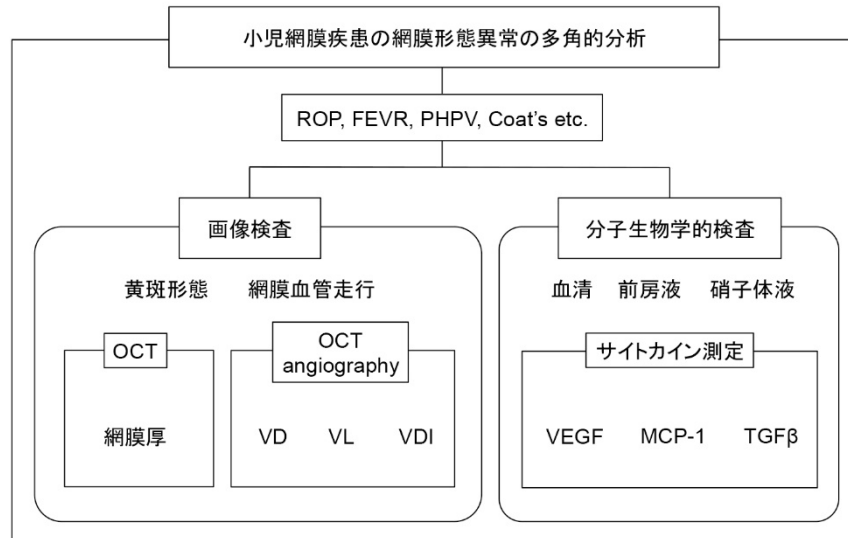
## 2. 研究の目的

近年の眼科画像診断学は急速に進化しており、swept source optical coherence tomography (SS-OCT) と OCT angiography (OCT-A) に代表される非侵襲的な眼底画像撮影装置の進歩によって、これまで剖検でしか得られなかった眼内の微細な組織構造が生体で経時的に観察可能となった。そこで、これらの機器を利用して小児の眼の微細構造を経時的に観察し、疾患の活動性の評価や治療後の網膜構造への影響を解明することにより ROP を代表とする小児網膜疾患の病態、治療基準、治療の結果としての網膜構造の変化を明らかにし、ひいては網膜の血管発生、そして視機能の中心を担う黄斑部の成熟過程を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

- (1) 当院 NICU において、ROP を発症し経時的に眼底検査を施行している早産児を対象に、据え置き型の SS-OCT および OCT-A で眼底画像を撮影し、鎮静方法、体位の工夫など撮影に適した条件を確立する。
- (2) 撮影した画像の中心窩無血管領域 (Foveal avascular zone: FAZ) の面積を測定し、治療が必要であった児とコントロールとの比較を行う。
- (3) 外来通院中の小児網膜疾患 (家族性滲出性硝子体網膜症、胎児血管遺残、コーツ病、色素失調症など) について画像を取得し、蛍光眼底造影と OCTA を比較する。
- (4) 手術を施行する小児網膜疾患に対し、その硝子体液、前房水を採取してサイトカイン・栄養因子を測定し、得られた画像所見との関連性を比較検討する。

図：研究デザイン



#### 4. 研究成果

名古屋大学医学部附属病院外来・NICU・手術室において、網膜硝子体疾患を有する0歳から20歳までの眼底画像を継続的に取得し、解析を行った。高解像度のSS-OCTにより、断層(B スキャン)画像、層別の平面(en face)画像、OCT-Aの取得が可能であり、特にOCT-Aでは研究開始当初は12mm四方の撮影範囲であったものが、23×20mmの広角画像を取得できるようになり、広範囲の血管病変を短時間で一度に撮影できるようになった。本検査が臨床に広く普及するためにはさらなる撮影の簡便化が必要であると思われるが、撮影機械の改良により初期より検査時間の短縮、撮影範囲の拡大に成功しており、今後の臨床応用に向けた基礎的な情報を得ることができた。

- (1) 手術室において家族性滲出性硝子体網膜症における増殖所見の詳細、色素失調症の児について活動期の網膜血管先端部での血管画像の取得に成功し、蛍光眼底造影を用いた眼底撮影との比較により詳細な血管の評価を行うことができた。特に血管壁とその周囲構造の観察では蛍光眼底造影よりもOCT-Aのほうが詳細な情報を得ることができた。
- (2) NICUでは、撮影時の体位変換が負担とならないよう体位保持のための技術が確立し、短時間で効率的に画像を取得する手技を開発した。この方法について、体位変換前後における全身状態の変化を各種パラメーターを用いて比較検討し、検査の安全性について成果を発表予定である。この体位保持方法を用いて早産児を撮影し、ROP活動期における硝子体腔内へ増殖している新生血管のみをとりだして画像化することに成功した。さらに、安定した体位保持によりこれまでよりも広角撮影を行うことが可能となり、検眼鏡では検出が困難な初期の増殖病変の発見が可能であった。また、網膜周辺部の同じ部位を継続的に撮影し、血管形態を分析することで活動性の評価を行うことが可能となった。
- (3) 外来通院中の治療既往のあるROP児について、FAZの測定を行い、コントロールと比較してFAZが小さいことを発見した。この黄斑形態の異常と視力には相関がないことも明らかとなった。これらの児については、血管密度なども数値解析を行い、コントロールとの有意差があることを発見した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nonobe Norie, Kaneko Hiroki, Ito Yasuki, Takayama Kei, Kataoka Keiko, Tsunekawa Taichi, Matsuura Toshiyuki, Suzumura Ayana, Shimizu Hideyuki, Terasaki Hiroko	4. 巻 39
2. 論文標題 OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF THE FOVEAL AVASCULAR ZONE IN CHILDREN WITH A HISTORY OF TREATMENT-REQUIRING RETINOPATHY OF PREMATURITY	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 111 ~ 117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/IAE.0000000000001937	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野々部典枝
2. 発表標題 未熟児網膜症研究の進歩 OCTA
3. 学会等名 第46回日本小児眼科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村彩、野々部典枝
2. 発表標題 経過観察中に退縮傾向がみられた両眼の硝子体血管系遺残の一例
3. 学会等名 名古屋大学集団会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮城麻衣、岡戸聡志、野々部典枝、野村拓哉、西口康二、上野真治
2. 発表標題 小児患者に皮膚電極を用いた多局所網膜電図の使用経験
3. 学会等名 第44回日本小児眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野々部典枝
2. 発表標題 未熟児網膜症における診断、遠隔医療
3. 学会等名 臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 野々部典枝ほか	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 228
3. 書名 OCTとOCTAがわかる！役立つ！	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------