

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09925

研究課題名(和文) 網膜血管疾患における動静脈に注目した網膜虚血の新しい定量的評価法の構築

研究課題名(英文) Establishing new quantitative approaches for retinal ischemia focusing on retinal arteries and veins in retinal vascular diseases

研究代表者

石羽澤 明弘 (Ishibazawa, Akihiro)

旭川医科大学・医学部・客員准教授

研究者番号：50516705

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2019年度、我々は光干渉断層血管撮影(OCTA)で網膜動脈・静脈に注目し、動脈周囲のcapillary-free zoneに注目することで、OCTAで網膜動静脈を正確に判別できることを報告した(TVST, 2019)。また、マサチューセッツ工科大学と共同研究で、網膜血管疾患における網膜無灌流領域を自動で検出し、動脈と静脈のいずれに近接しているかを判定するソフトウェアを新たに開発した。これにより糖尿病網膜症の小さな網膜無灌流領域は動脈側優位に存在し、静脈側に向かって拡大する可能性を初めて報告した(IOVS, 2019)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は本研究において、光干渉断層血管撮影(OCTA)で動脈周囲のcapillary-free zoneに注目することを啓蒙し、また網膜無灌流領域が、動脈と静脈のいずれに近接しているかを判定することで、糖尿病網膜症の小さな網膜無灌流領域は動脈側優位に存在し、静脈側に向かって拡大する可能性を初めて報告した。これらの研究成果は、OCTAにおいて一緒にされたがちな動静脈に注目して、網膜血管疾患の病変を捉えることで、造影検査では分かり得なかった、網膜血管疾患の毛細血管病変進行への病態アプローチに有用と考えられる。このような概念を提唱できたことは、今後の眼循環疾患の研究へ大きく貢献するものと考えている。

研究成果の概要(英文)：Noticing on capillary-free-zone surrounding retinal arteries in OCTA images, we reported that en face OCTA allowed for accurate and reliable artery and vein identification on TVST journal in 2019. Moreover, we established a semiautomatic algorithm detecting nonperfusion in widefield OCTA images, and labeling nonperfusion pixels as either arterial-side or venous-side based on the shortest distance. We showed that OCTA images with arteries and veins traced allowed us to estimate the nonperfusion distribution. In DR, smaller nonperfusion tended to be arterial-adjacent, while larger nonperfusion tended toward veins. These results were published on IOVS journal in 2019.

研究分野：網膜硝子体疾患

キーワード：光干渉断層血管撮影(OCTA) 光干渉断層計(OCT) 糖尿病網膜症 網膜無灌流領域 網膜動静脈

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞をはじめとする網膜血管疾患は成人中途失明の主因であり、詳細な病態の解明と治療法を確立することが急務である。この疾患に共通する主な病態は、網膜の虚血であり、血管内皮増殖因子(VEGF)などの産生亢進に伴い、黄斑浮腫や血管新生が引き起こされる。虚血網膜は蛍光眼底造影(FA)で網膜無灌流領域として描出されるため、FAを用いて定性的に循環障害を把握しているのが現状である。しかしFAでは、毛細血管レベルでの微細な血管閉塞を定量化するのは困難であり、また頻回の施行による経過観察は、侵襲検査であるため制約がある。無灌流領域の形成と進展様式を正確に明らかにするためには、より客観性が高く定量的で、また非侵襲的な評価方法が求められている。

近年開発された光干渉断層計(OCT)による血管撮影(OCTA)では、非侵襲的に網脈絡膜の毛細血管組織を三次元的に描出することが可能であり、本邦では2018年度より保険診療に導入された。我々はOCTAを開発当初より導入し、糖尿病網膜症における毛細血管瘤や微細な無灌流領域を層別に検出できることをいち早く報告した(Ishibazawa, AJO, 2015)。また、最近では広画角化が急速に進み、従来のFAと同程度の画角での撮影が可能である。OCTA画像では血流の有無による境界が明瞭であるため、微細な無灌流領域の検出と定量性においてはFAよりも優れており、糖尿病網膜症で自動検出された無灌流領域の面積は、重症度と相関することが報告されている(Hwang, JAMA Ophthalmol, 2018)。OCTAを用いて無灌流領域を正確に定量的にすることで、虚血の重症度から病期を自動診断できる可能性がみえてきた。

では、この網膜虚血はどのように拡大、進展していくのか?特に糖尿病網膜症においては、静脈の数珠状拡張所見や新生血管が静脈側から発生することから(Pan, AJO, 2018)、静脈側の血管変化が注目されてきた。一方で、毛細血管瘤や血管基底膜肥厚などの初期変化は、動脈側の高い血管内圧やシェアストレスが原因となり、動脈側優位に起こるとの報告もある(Stitt, BJO, 1994, 1995)。また血管内皮障害の主因となる白血球接着は動静脈共に起こることも動物モデルなどで示されている(Joussen, AJP, 2001)。動静脈の血管構造は大きく異なっており、動脈・静脈のいずれに病変の主座があるのかを判断することは、網膜血管疾患の病態生理に迫る重要な観点と考えられる。OCTA画像では、動脈周囲のcapillary-free zoneが明瞭に観察されるため(Mase, Ishibazawa, IOVS, 2016)、網膜細動静脈を毛細血管前レベルまで同定可能となる(図1)。従って、OCTAを用いて境界明瞭に無灌流領域を層別に検出・定量し、動脈・静脈との関連性を検討することで、網膜血管疾患における生体内での虚血の進行様式を解明できる可能性がある。

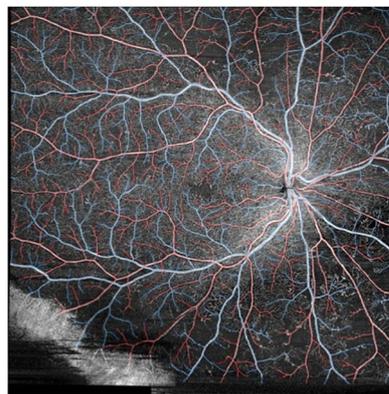


図1: 重症非増殖糖尿病網膜症の広画角OCTA
動脈を赤、静脈を青でトレースした。

2. 研究の目的

本研究では、網膜血管疾患において無灌流領域が動脈・静脈のいずれに近接して形成されるかを検討し、各疾患の病態生理における動脈・静脈血管の関与を明らかにし、虚血の進行様式を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

我々は本研究を実施する上で、以下の研究を行い、OCTAの動静脈判定能力を検討した。

(1) 広角OCTAを用いた動静脈の判別の精度と信頼度

網膜細動脈周囲にはcapillary-free zoneが存在し、光干渉血管撮影(OCTA)で明瞭に描出される。本研究では、OCTA画像で網膜の動脈・静脈を判定した際の精度、信頼度を検討した。対象は健常者10名10眼と糖尿病網膜症(DR)患者9名12眼。Plex Elite 9000(Zeiss社)で黄斑を中心とする12×12mm OCTA画像を取得した。2.4mm毎に4本の水平線をOCTA画像上に引き、交わる血管を2名の検者が独立して動脈か静脈か判定した。正常眼においては動静脈交叉部のいずれが上かも評価した。動静脈判定のgold standardには、正常眼ではカラー眼底写真(CFP)を、DR眼ではCFPと蛍光眼底造影を用いた。gold standardに対するOCTAのみでの精度(正確率)、信頼度(カッパ係数)を評価した。

次に、以下の臨床研究を行い、網膜無灌流領域の病態に迫った。

(2) OCTAを用いた糖尿病網膜症における網膜無灌流領域の動静脈との近接性の検討

研究代表者はタフツメディカルセンターに留学し、マサチューセッツ工科大学との共同研究により、動静脈に近接する無灌流領域を自動で判別する独自のソフトウェアを新たに開発した(図2)。このソフトウェアは動脈・静脈への最小距離に基づき、各無灌流領域のピクセル各々が、いずれに近接するかを自動判定し、動脈・静脈に近接する無灌流領域の比率(A/V ratio)を算出することが可能となる。本研究の対象は非増殖糖尿病網膜症(NPDR)または増殖糖尿病網膜症(PDR)の患者46名63眼(中等度NPDR22眼、重症NPDR16眼、PDR25眼)。Plex Elite 9000(Zeiss社)を用いて黄斑を中心とする12×12mm OCTA画像を取得した。また、12×12mm OCTA画像5枚からなるモンタージュ画像も取得した。半自動検出ソフトで、中心窩無血管帯を除外したNPA[total NPA(%)]を、また自作の自動判別ソフトで動脈および静脈に近接するNPA(A-NPAおよびV-NPA)を定量した。A/V ratio(A-NPA/V-NPA)を求め、total NPAとの相関を検討した。

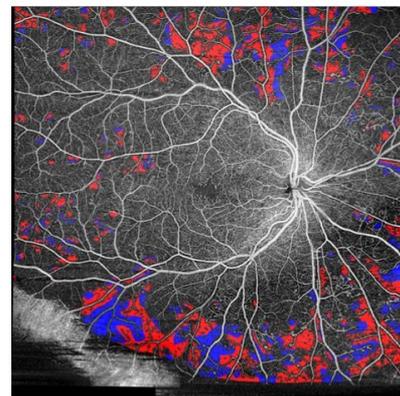


図2：動脈・静脈に近接する無灌流領域の自動判別
図1のOCTAにおいて、動脈に近接する無灌流領域を赤、静脈に近接するものを青で表示した。無灌流領域の総面積は10.72%、動脈/静脈の近接比率(A/V ratio)は1.59と自動算出される。

4. 研究成果

(1) 広角OCTAを用いた動静脈の判別の精度と信頼度

正常眼においては538枝(119の第一枝、110の第二枝、309の第三枝)の血管を、DR眼においては649枝(184の第一枝、159の第二枝、302の第三枝)を評価した。正常眼における平均正解率は、全体、第一枝、第二枝、第三枝でそれぞれ、98.61%、99.16%、100%、98.06%であった。カッパ係数は全体で0.948であった。同様にDR眼における正解率は96.90%、99.46%、97.77%、94.85%であり、カッパ係数は0.888であった。交叉部の正解率は全体で60.71%、カッパ係数は0.659と低値であった。よって第三枝以降と交叉部の判定には注意を要するが、OCTAのみで動脈と静脈を判別することは可能と考えられた。本研究の成果は、TVST誌に掲載された(Ishibazawa A, Mehta N, Sorour O, Braun P, Martin S, Alibhai AY, Saifuddin A, Arya M, Baomal CR, Duker JS, Waheed NK. Accuracy and Reliability in Differentiating Retinal Arteries and Veins Using Widefield En Face OCT Angiography. Transl Vis Sci Technol. 2019 Jun

(2) OCTA を用いた糖尿病網膜症における網膜無灌流領域の動静脈との近接性の検討

12×12 mm OCTA 画像では、PDR 眼における total NPA(中央値: 8.93%)は、中等度 NPDR の total NPA(3.48%)に比較し有意に大きかった($P<0.01$)。いずれの重症度においても、A-NPA は V-NPA よりも有意に大きく ($P<0.001$)、A/V ratio は中等度 NPDR で 1.93、重症 NPDR で 1.84、PDR で 1.78 であった。更に A/V ratio は total NPA に有意な負の相関を認めた ($r = -0.60, P<0.001$)。またモンタージュ画像では、PDR 眼における total NPA (中央値: 13.85%)は、中等度 NPDR の total NPA(5.18%)に比較し有意に大きかった ($P<0.01$)。いずれの重症度においても、A-NPA は V-NPA よりも有意に大きかった ($P<0.001$)、A/V ratio は total NPA に有意な負の相関を認めた ($r = -0.59, P<0.001$)。小さな NPA は動脈側に近接し、網膜内最小血管異常、新生血管は静脈側に近接する傾向がみられた。よって糖尿病網膜症の NPA は動脈側から静脈側へ進展する可能性が示唆され、広角 OCTA を用いた NPA の動静脈近接性の評価は、網膜虚血の病態理解に有用であると考えられた。本研究の成果は、IOVS 誌に掲載された(Ishibazawa A, De Pretto LR, Alibhai AY, Moulton EM, Arya M, Sorour O, Mehta N, Baumal CR, Witkin AJ, Yoshida A, Duker JS, Fujimoto JG, Waheed NK.

Retinal Non-Perfusion Relationship to Arteries or Veins Observed on Widefield Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 60(13):4310-4318, 2019)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Konno Ami, Ishibazawa Akihiro, Ro-Mase Tomoko, Ishiko Satoshi, Song Young-Seok, Nishikawa Noriko, Yoshida Akitoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Circumpapillary collateral vessel development in iatrogenic central retinal artery occlusion observed using OCT angiography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 100740 ~ 100740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2020.100740	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishibazawa, A. Mehta, N. Sorour, O. Braun, P. Martin, S. Alibhai, A. Y. Saifuddin, A. Arya, M. Baumal, C. R. Duker, J. S. Waheed, N. K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Accuracy and Reliability in Differentiating Retinal Arteries and Veins Using Widefield En Face OCT Angiography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.8.3.60	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishibazawa, A. De Pretto, L. R. Alibhai, A. Y. Moulton, E. M. Arya, M. Sorour, O. Mehta, N. Baumal, C. R. Witkin, A. J. Yoshida, A. Duker, J. S. Fujimoto, J. G. Waheed, N. K.	4. 巻 60
2. 論文標題 Retinal Nonperfusion Relationship to Arteries or Veins Observed on Widefield Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 4310-4318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-26653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Akihiro ishibazawa
2. 発表標題 Ultra-Wide-Field OCT angiography for Retinal Vascular Diseases (Symposium 3 What OCT angiography tells us)
3. 学会等名 第2回国際眼循環学会 (IOCS) / 第37回日本眼循環学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石羽澤 明弘
2. 発表標題 糖尿病網膜症診療におけるOCTAの積極的活用（シンポジウム3糖尿病網膜症に対する低侵襲の検査と治療の現状）
3. 学会等名 第27回日本糖尿病眼学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石羽澤 明弘
2. 発表標題 OCTAで動脈と静脈に注目する（シンポジウム1 網膜画像診断の未来とその功績）
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石羽澤 明弘
2. 発表標題 糖尿病網膜症診療における眼循環検査～蛍光眼底造影からOCTAへ～（シンポジウム 眼循環の温故知新～過去、現在、そして未来へ～）
3. 学会等名 第61回日本視能矯正学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石羽澤 明弘
2. 発表標題 OCTAによる網膜循環障害の可視化と診療における活用法（シンポジウム3 OCT Angiographyの現在とこれから）
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石羽澤明弘、Nadia K Waheed、柳靖雄、吉田晃敏.
2. 発表標題 OCTAを用いた糖尿病網膜症における網膜無灌流領域の動静脈との近接性の検討
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Ishibazawa, Akitoshi Yoshida, Jay S. Duker, James G. Fujimoto, Nadia K. Waheed
2. 発表標題 Retinal Capillary Non-Perfusion Relationship to Arteries or Veins as Observed on Widefield Optical Coherence Tomography Angiography: A Pilot Study in Diabetic Retinopathy
3. 学会等名 視覚と眼科学研究協会会議 (ARVO) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 石羽澤明弘、Nadia K Waheed、柳靖雄、吉田晃敏
2. 発表標題 広角OCTAを用いた動静脈の判別の精度と信頼度
3. 学会等名 第36回日本眼循環学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 石羽澤明弘、Nadia K Waheed、吉田晃敏.
2. 発表標題 糖尿病網膜症における広角モンターージュOCTAを用いた網膜虚血の進展様式の検討
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 石羽澤明弘
2. 発表標題 OCTAでみる糖尿病網膜症の病態：2019アップデート
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 石羽澤明弘（編集 瓶井資弘）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 9
3. 書名 眼科グラフィック，OCTAと蛍光眼底造影，糖尿病網膜症	

1. 著者名 石羽澤明弘（編集 飯田知弘）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 眼科，OCT angiographyアップデート，1. OCT angiographyの基本	

1. 著者名 石羽澤明弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本眼科医会	5. 総ページ数 2
3. 書名 日本の眼科，眼科医への手引，OCT angiographyの糖尿病網膜症診療への応用	

1. 著者名 石羽澤明弘（編集 木下茂ほか）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカル葵出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 あたらしい眼科，眼科イメージング2020 Q&A，糖尿病網膜症のOCT angiography所見について教えてください	

1. 著者名 石羽澤明弘（編集 飯田知弘）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 12
3. 書名 眼科診療ビジュアルラーニング，6 黄斑部，基礎編，検査法 OCT/OCT angiography	

1. 著者名 石羽澤明弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 月間糖尿病，糖尿病網膜症の検査と最新治療～失明のリスクが高い糖尿病網膜症を予防するには？～ 6. OCTAによる糖尿病網膜症の診断	

1. 著者名 石羽澤明弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 11
3. 書名 内分泌・糖尿病・代謝内科，OCT angiographyでみる糖尿病網膜症の微小血管病変	

〔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
研究 分 担 者	宋 勇錫 (Song Young-Seok) (00726341)	旭川医科大学・医学部・准教授 (10107)	
研究 分 担 者	下内 昭人 (Shimouchi Akito) (60647692)	旭川医科大学・大学病院・診療助教 (10107)	

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