

機関番号：14301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008~2010

課題番号：20592038

研究課題名 (和文) スペクトラルドメイン光干渉断層計による緑内障診断プログラムの開発

研究課題名 (英文) The development of methods for detecting early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography

研究代表者

板谷 正紀 (HANGAI MASANORI)

京都大学医学研究科 准教授

研究者番号：70283687

研究成果の概要 (和文) : 網膜の高解像な断層像を高速に取得できるスペクトラルドメイン光干渉断層計を活用し、初期緑内障における網膜の菲薄化とそれによる緑内障早期発見の可能性を明らかにした。特に、3次元解析により黄斑部の網膜神経線維層と神経節細胞層の菲薄化のパターンを解明した。また、初期緑内障に生じる細い神経線維層欠損の検出を改善する方法を示した。初期緑内障、特に視野異常が現れる前の超早期緑内障、を診断する強力な方法を確立した。

研究成果の概要 (英文) : In this study, we have demonstrated that 3-dimensional imaging of the retina using spectral-domain optical coherence tomography allows us to detect early glaucoma, particularly preperimetric glaucoma; the thinning of macular ganglion cell layer and retinal nerve fiber layer was revealed, and detection of narrow nerve fiber layer was improved by reducing speckle-noise.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：緑内障、光干渉断層計、早期発見、黄斑、網膜神経線維

1. 研究開始当初の背景

緑内障は国内の中途失明原因の1, 2位を争う疾患であり、40歳以上の5%が罹患する頻度の高い疾患である(多治見スタディー)。緑内障による失明を防ぐもっとも効果的な方策は、可能な限り早期に発見し、眼圧管理を開始することにある。現在の緑内障の診断

は検眼鏡による視神経乳頭の形状観察および視野検査によりなされているが、限界が指摘されており期診断を高度化することが必要と考えられていた。このような医学的ニーズを背景に、1990年代より、緑内障における視神経障害を客観的に定量評価する光学技術の研究が盛んに行われ、Confocal

Scanning Laser Ophthalmoscopy 技術を基盤とした緑内障診断装置 HRT(Heidelberg)、GDx(Carl Zeiss Meditec)、光干渉断層計 OCT3000 (Carl Zeiss Meditec) が開発され普及した。これら 3 つの緑内障診断機器は、ほぼ同等の緑内障検出力を有することが報告されているが、どの診断装置も従来の検眼鏡による視神経乳頭の形状観察に勝ること無かった。

緑内障の病態の本質は神経節細胞の死による減少である。神経節細胞の減少に応じて臨床的には神経線維層の菲薄化や視神経乳頭の陥凹の拡大(リムの菲薄化)として観察される。具体的には神経節細胞の約 50% が失われてはじめて視野で異常が検出されることがなど形態的障害が機能障害に先行するとされる。この視野異常に先行する形態変化を検出するには、光学計測の飛躍的進歩が必要である。

新しい光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography; OCT) であるスペクトラルドメイン OCT (SD-OCT) は、撮影速度と感度が格段に向上したため眼底の 3 次元形態を高精度に定量するポテンシャルがあると期待されたが、緑内障の診断において SD-OCT がどの程度有用かは明らかではなかった。また、SD-OCT によって得られる膨大な 3 次元形態情報を扱う解析手法はまだ研究途上にあつた。実際、緑内障における SD-OCT の報告は、当時まだ 1 報しかなく画像の症例報告にとどまっていた。

2. 研究の目的

本研究は、SD-OCT により得られる 3 次元形態情報を、どのように緑内障診断に生かしていくかについて、特に黄斑部の形態変化に注目し、学術的立場にて考案と検証を行うことを目的とする。緑内障において黄斑部の形態変化は、緑内障を検出可能な解析対象として

注目されてきたが、従来型 OCT では網膜厚しか自動計測できなかったため、緑内障検出力は視神経乳頭周囲の網膜神経線維厚に劣るとされ、実用性は低かった。しかし、SD-OCT は、網膜神経線維厚や網膜内層厚を自動計測可能とし、緑内障で障害される部位を選択的に解析可能となるため、緑内障診断において有用性の高い解析対象になることが期待される。また、撮影速度が格段に向上したため短時間で緻密な 3 次元スキャンが可能となり、従来型 OCT より格段に豊富な厚み情報が得られるため、黄斑の形態異常を高精度に計測できることが期待される。本研究は、SD-OCT により得られる黄斑部の形態情報の緑内障診断におけるポテンシャルをどのように活用するかを学術的観点から考案と検証を行い、黄斑の形態変化がどの程度緑内障診断において有用かを明らかにする。

3. 研究の方法

緑内障で障害される層は、神経節細胞の、軸索、細胞体、樹状突起がそれぞれ存在する網膜神経線維 (RNFL)、神経節細胞層 (GCL)、内網状層 (IPL) と考えられる。SD-OCT による各層の早期緑内障性障害を明らかにする。

- (1) SD-OCT は高速化し黄斑部の 3 次元スキャンが可能となった。そこで、黄斑部を SD-OCT により 512×128 の 3 次元ラスタスキャンを行い、RNFL と GCL+IPL と RNFL+GCL+IPL の分布を求め、緑内障早期診断における意義を解析する。セクター解析により、各層厚パラメーターの緑内障検出力を受信者動作特性曲線下面積などにより解析する。
- (2) (1) で得られた RNFL+GCL+IPL の厚みと網膜機能の関係を解析する。網膜機能のパラメーターとして局所網膜電図の photopic negative response (PhNR) を

用いる。

- (3) SD-OCT の高速性は加算平均によりスペックルノイズを除去し、網膜のすべての単層を明瞭に可視化できることを発見した。この方法を用い、早期緑内障の所見である幅の狭い神経線維層欠損の特徴と OCT による神経線維層欠損検出の感度・特異度の関係を解析し、その検出力の改善法を確立する。
- (4) 同様に加算平均法を用い黄斑部の神経節細胞の細胞体が存在する GCL 単層の厚みを手動計測し、初期緑内障における GCL の障害の特徴を明らかにする。

4. 研究成果

- (1) SD-OCT による黄斑部の 3 次元スキャンし、3 次元像を構築し、また黄斑部の RNFL 厚を自動計測しマッピングすると、視野異常出現前の神経線維層欠損も明瞭に描出され(図 1)、眼底写真よりも高率に神経線維層欠損を発見できることを示した(文献 5)。完全な神経線維層欠損は発見が容易だが、菲薄化のみで神経線維層が残っているタイプは、眼底写真と初代 OCT では検出高率が悪いこと、SD-OCT による 3 次元観察により、このような神経線維層欠損も鋭敏に検出できることを示した。これは世界で最初の報告である。
- (2) 次に同様の 3 次元スキャンにおいて黄斑部の RNFL 厚、RNFL+GCL+IPL 厚、網膜全層厚の分布をセクター解析を用いて明らかにした(文献 2)。その結果、正常眼と比較して視野異常出現前の緑内障の黄斑形態は、菲薄化率が内層≧神経線維層>全層、下側>上側、内環>外環、耳側>鼻側という特徴を有することを示した。一方、野異常出現前の緑内障検出力は、内層>神経線維層≧全層と層に

よる違いが菲薄化率と異なることが明らかになった。内層厚の検出力は、従来最も緑内障検出力が高いと考えられてきた乳頭周囲神経線維層厚よりも有意に高かった。これは、これまでの報告を初めて 3 次元解析で確認したものである。

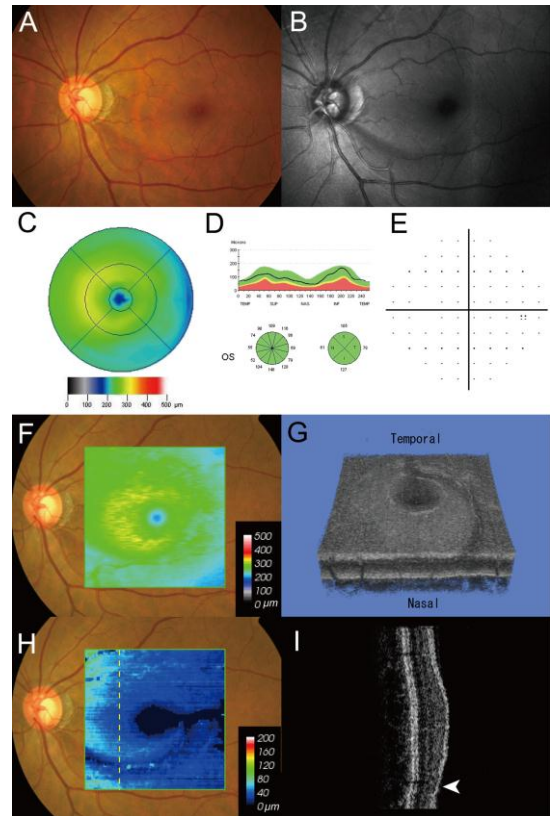


図 1 3 次元 SD-OCT による視野異常出現前の神経線維層欠損の検出

- (3) RNFL+GCL+IPL の厚みと網膜機能のパラメーターとしての局所網膜電図の photopic negative response (PhNR) の関係を明らかにした(文献 3)。RNFL+GCL+IPL 厚の菲薄化は緑内障の進行とともに徐々に進むのに対して、PhNR 振幅は、初期緑内障の段階で急激に低下することを明らかにした。緑内障における PhNR のこの特徴と形態パラメーターが相関することは報告されていたが、RNFL+GCL+IPL 厚との関係を示したのは世界で最初である。
- (4) 加算平均によりスペックルノイズを除

去し神経線維層欠損には、完全に欠損しているものと、菲薄化のみで完全欠損の無いものに分かれた (図2)。後者は細い神経線維層欠損に多く認められた。この補正菲薄化のみの神経線維層欠損が通常のOCTでは検出感度が極めて不良で、加算平均によりスペックルノイズを除去することにより検出感度が改善されることを示した (図3, 文献1)。これは検出が難しい初期の神経線維層欠損の特徴を解明し、検出が難しい理由とその改善方法を世界で初めて報告した。

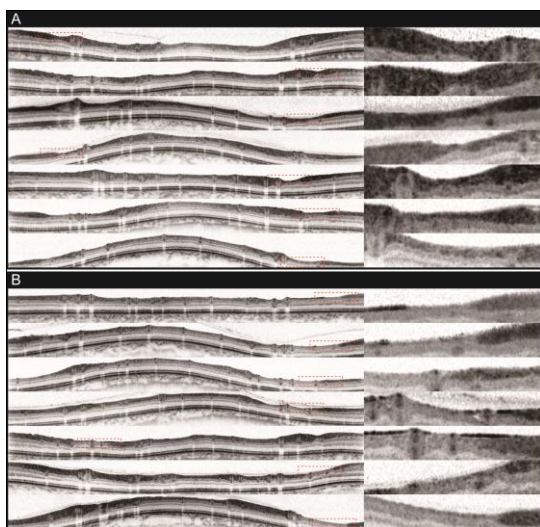


図2 神経線維層欠損の完全欠損と不完全欠損

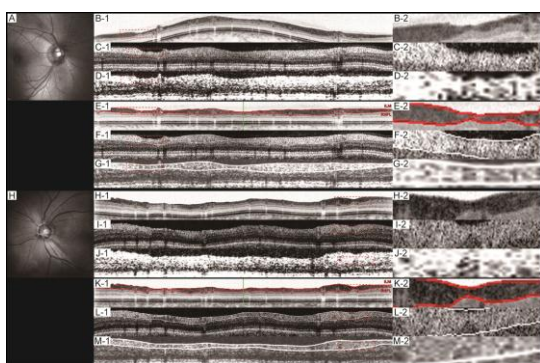


図3 神経線維層欠損検出が不良となる原因のスペックルノイズ

(5) 加算平均法により黄斑部のGCL単層の厚みを手動計測し、正常眼では上下対称性が極めて高いことを示した。視野異常が

出現する前の超早期の緑内障において、既にGCLが局所に急峻な菲薄化が生じていることを明らかにした。その菲薄化の程度は、正常眼の50%以下に菲薄化していることが解明された。この成果は、現在 Ophthalmology の査読をクリアし pending in press の状態である。従来、患者眼で神経節細胞層単層を解析した報告はなく世界で最初の報告と成る予定である。

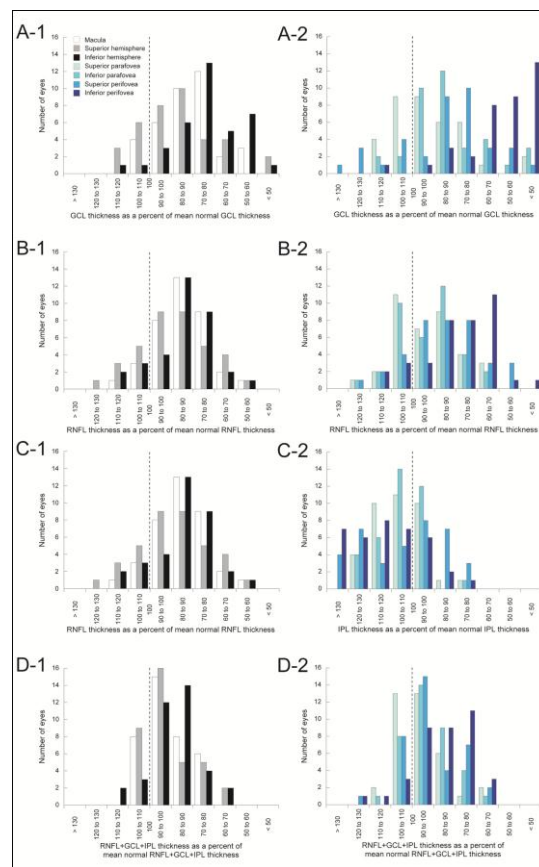


図4 視野に異常がでる前の緑内障眼における神経節細胞層の菲薄化率分布

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 10 件)

10 件すべて査読有り。

(1) Nukada M, Hangai M, Mori S, Nakano N, Nakanishi H, Ohashi-Ikeda H, Nonaka A, Yoshimura N. Detection of localized retinal nerve fiber layer defects in

- glaucoma using enhanced spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, in press.
- (2) Kotera Y, Hangai M, Hirose F, Mori S, Yoshimura N. Three-dimensional imaging of macular inner structures in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1412-21.
- (3) Nakamura H, Hangai M, Mori S, Hirose F, Yoshimura N. Hemispherical focal macular photopic negative response and macular inner retinal thickness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:494-506.
- (4) Yang Q, Reisman CA, Wang Z, Fukuma Y, Hangai M, Yoshimura N, Tomidokoro A, Araie M, Raza AS, Hood DC, Chan A. Automated layer segmentation of macular OCT images using dual-scale gradient information. *Optics Express*, 2010;18:21293-307.
- (5) Sakamoto A, Hangai M, Nukada M, Nakanishi H, Mori S, Kotera Y, Inoue R, Yoshimura N. Three-Dimensional Imaging of Macular Retinal Nerve Fiber Layer in Glaucoma Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5062-70.
- (6) Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tomidokoro A, Araie M, Otani T, Kishi S, Matsushita K, Maeda N, Shirakashi M, Abe H, Takeda H, Sugiyama K, Saito H, Iwase A, Yoshimura N. Three-dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:465-73.
- (7) Mori S, Hangai M, Sakamoto A, Yoshimura N. Spectral-domain Optical Coherence Tomography Measurement of Macular Volume for Diagnosing Glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:528-34. Inoue R, Hangai M, Kotera Y, Nakanishi H, Mori S, Morishita S, Yoshimura N. Three-dimensional high-speed optical coherence tomography imaging of lamina cribrosa in glaucoma. *Ophthalmology* 116: 214-222, 2009.
- (8) Kameda T, Tanabe T, Hangai M, Ojima T, Aikawa H, Yoshimura N. Fixation behavior in advanced stage glaucoma assessed by the MicroPerimeter MP-1. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53:580-7.
- (9) Kotera Y, Yasuno Y, Hangai M, Inoue R, Makita S, Nakanishi H, Yamanari M, Yoshimura N. Comparison of spectral domain optical coherence tomography and color photographic imaging of the optic nerve head in management of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40:255-63.
- [学会発表] (計 5 件)
- (1) 板谷正紀 シンポジウム「緑内障治療効果の評価」治療における神経線維層評価 第 21 回日本緑内障学会 2010 年 9 月 24 日 福岡
- (2) 中野紀子、板谷正紀、森哲、額田正之、高山弘平、諸岡諭、池田華子、赤木忠道、野中淳之、吉村長久 Preperimetric および早期緑内障における黄斑部網膜神経節細胞層アシンメトリー解析 第 21 回日本緑内障学会 2010

年 9 月 25 日 福岡

- (3) 森 哲、板谷正紀、諸岡諭、中野紀子、高山弘平、額田正之、池田華子、赤木忠道、野中淳之、吉村長久 スペクトラルドメイン光干渉断層計による preperimetric glaucoma 患者における短期観察期間での黄斑部網膜内層菲薄化の検出 第 21 回日本緑内障学会 2010 年 9 月 25 日 福岡
- (4) 額田正之、板谷正紀、森哲、高山弘平、中野紀子、諸岡諭、池田華子、赤木忠道、野中淳之、吉村長久 スペックルノイズ除去 OCT による視野異常を認めない早期緑内障における網膜神経線維層欠損の検出感度の検討 第 21 回日本緑内障学会 2010 年 9 月 25 日 福岡
- (5) 諸岡諭、板谷正紀、森哲、額田正之、中野紀子、高山弘平、赤木忠道、池田華子、野中淳之、吉村長久 スペクトラルドメイン光干渉断層計(RS-3000)を用いた黄斑外網膜神経節細胞層複合体厚測定 第 21 回日本緑内障学会 2010 年 9 月 24 日 福岡

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：眼科情報処理装置及び眼科検査装置
発明者：板谷 正紀、吉村 長久、黄 一駿、名達 亮一
権利者：株式会社トプコン
種類：特許
番号：特開 2009-034480
出願年月日：平成 20 年 5 月 26 日
国内外の別：国内

○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)
京都大学医学研究科・准教授
研究者番号：70283687

(2) 研究分担者

中村 元 (NAKAMURA HAJIME)
京都大学医学研究科・助教
(現 天理よろず相談所病院医員)
研究者番号：80447953

広瀬 文隆 (HIROSE FUMITAKA)
京都大学医学研究科・助教
(現 神戸市立中央市民病院副医長)
研究者番号：70447952

野中 淳之 (NONAKA ATSUYUKI)
京都大学医学研究科・助教
研究者番号：40532601

赤木 忠道 (AKAGI TADAMICHI)
京都大学医学研究科・助教
研究者番号：30580112

(3) 連携研究者

()

研究者番号：