

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592682

研究課題名(和文) 脈絡膜異常血管の3次元画像解析

研究課題名(英文) Three dimensional vascular images of choroidal disease

研究代表者

三浦 雅博 (Miura, Masahiro)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60199958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではドップラー光干渉断層計(OCT)を用いて、生体人眼の網脈絡膜における絶対血流量計測および3次元血管構造解析を行った。その結果、生体人眼における脈絡膜血流量計測手法の開発、網脈絡膜疾患における異常血管3次元構造解析が可能となった。この研究を通して、ドップラーOCTがドップラーOCTは短時間かつ安全な代替検査として、現行の造影検査と同様な運用が可能な事が実証された。

研究成果の概要(英文)：Using Doppler optical coherence tomography(OCT), we can quantitatively evaluate the human blood flow volume in choroid and retina, and human three-dimensional (3-D) chorioretinal vascular architecture, in vivo. 1) Doppler OCT with plethysmography provided an accurate quantitative assessment of the absolute blood flow volume in choroidal vessels. 2) We preliminary evaluated 3-D vascular structure of various exudative macular disease using Doppler OCT. 3) We evaluated the 3-D architecture of neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using Doppler OCT. 4) The therapeutic effect after three consecutive intravitreal aflibercept injections for polypoidal choroidal neovascularization was evaluated using Doppler OCT. Doppler OCT imaging is noninvasive, has a short measurement time, and may potentially function as a noninvasive alternative to FA and ICGA for the assessment of various chorioretinal vascular diseases.

研究分野：眼科学

キーワード：網脈絡膜疾患 ドップラー計測 光干渉断層計 血管 3次元画像

1. 研究開始当初の背景

脈絡膜血管病変には、滲出型加齢黄斑変性やポリープ状脈絡膜血管症が含まれ、日本における中途失明原因の上位を占めている。脈絡膜血管病変の病態解明のためには、異常血管の3次元構造を検討する事が極めて重要である。現在、生体人眼における脈絡膜異常血管の観察には、蛍光造影眼底検査が使われている。しかし蛍光造影眼底検査では縦分解能が数100ミクロンしかないため、平面画像情報しか得ることができない。脈絡膜病変の3次元構造を観察する手法としては光干渉断層計(OCT)がある。しかし通常の光干渉断層計では血流情報を得ることができないため、異常血管そのもの3次元構造を観察する事は不可能である。ドップラーOCTは、OCTにドップラー信号計測能力を付加するものである。生体人眼におけるドップラー信号は血流に由来すると考えられる。そのためドップラーOCTを用いることにより、脈絡膜血管病変内の血流情報、すなわち異常血管そのものの観察が可能となる。さらにドップラーOCTを3次元空間で高速撮影することにより、異常血管の3次元構造を直接観察する事が可能となる

2. 研究の目的

脈絡膜血管病変には、滲出型加齢黄斑変性やポリープ状脈絡膜血管症が含まれ、日本における中途失明原因の上位を占めている。脈絡膜血管病変の病態解明には、異常血管の3次元構築の解明が必要不可欠である。しかし、従来の手法では平面画像情報しか得ることができないため、生体人眼における脈絡膜異常血管の3次元構造はほとんど解明されていない。本研究ではドップラー光干渉断層計を用いて、脈絡膜血管病変の3次元構造を計測する。この3次元構造を数値化し、脈絡膜異常血管の3次元構造解析を行う。また病態や治療効果と比較する事により、半自動診断技

術の確立を行う。

3. 研究の方法

1)ドップラーOCTによる脈絡膜異常血管の検出。

被検者は、東京医科大学茨城医療センター眼科外来を受診した患者に依頼する。対象となる疾患は、滲出型加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症、近視性黄斑症、特発性新生血管黄斑症といった脈絡膜血管病変を含む疾患とする。ドップラーOCTを用いて、ドップラー信号の3次元空間分布を計測する。この3次元空間分布と散乱光OCT画像、インドシアニングリーン蛍光眼底写真、フルオレセイン蛍光眼底写真、カラー眼底写真を、比較検討する事により異常血管からのドップラー信号を抽出する。異常血管からのドップラー信号を、3次元空間に展開する事により、異常血管の3次元構造を計算描出する。

4. 研究成果

1) 生体人眼脈絡膜血管における絶対血流量の計測

生体人眼脈絡膜血管の絶対血流量については従来報告が無かった。Doppler信号および、血管走行角度から、脈絡膜血管の絶対血流速度を算出した。さらに3次元ドップラーOCT画像から脈絡膜血管径を計測し、絶対血流量を算出した。得られた血流量を、同時に計測したパルスオキシメータの指尖波波計と対応させることにより、脈絡膜血管絶対血流量の拍動変化を算出した。この研究により、生体人眼脈絡膜血管における収縮期絶対血流量の計測に世界で初めて成功した。この研究成果は英文誌に掲載された ([Miura M, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 53, 2012,53,7137](#))

2) 脈絡膜疾患の3次元血流構築に関する予備的研究

ドップラーOCTの予備的臨床応用として、各種黄斑疾患10例11眼(ポリープ状脈絡膜血

管症 5 眼、狭義滲出型加齢黄斑変性 4 眼、近視性脈絡膜新生血管 2 眼) に対し計測を行なった。本研究の成果として、ドップラー-OCT が蛍光眼底撮影の代替検査として応用可能である事が判った。この研究成果は英文誌に掲載された (Hong YJ, Miura M, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:3621-31.)。

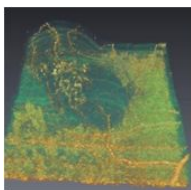


図1 ポリープ状脈絡膜血管症の異常血管 3次元構造

3) Doppler OCT の本格的臨床運用

2013年8月からドップラー-OCTの本格的な臨床運用を開始した。2015年3月までに延616人の患者に計測を行い、その内訳は増殖糖尿病網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜静脈閉塞、網膜細動脈瘤、等の多岐にわたっている。

4) 増殖糖尿病網膜症

ドップラー-OCTの臨床運用の成果として、増殖糖尿病網膜症 14例 17眼における網膜血管異常の3次元構造を解析した。これにより、網膜内に発生した新生血管が、内境界膜を穿破して硝子体中に進展し、網膜硝子体癒着を形成する過程が観察可能となった。また網膜内細小血管異常と網膜内新生血管における網膜形態変化も観察可能であった。この研究成果は英文誌に掲載された (Miura M, et al. Am J Ophthalmol 2015,159, 528-538.)。

5)ポリープ状脈絡膜血管症

Doppler OCTによる血流解析が治療効果の判定に使えるかどうかは、臨床応用にとって重要である。未治療のポリープ状脈絡膜血管症 15例 15眼を対象としてアフリベルセプト硝子体注射前後の画像を比較した。その結果 Doppler OCT 画像ではインドシアニンググリーン蛍光眼底と同様に、ポリープ状病巣の縮小

が確認できる事が判った。この研究成果は英文誌に掲載された (Miura M, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015,56, 3179-3186)。

Before After

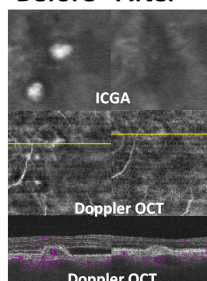


図2 ポリープ状脈絡膜血管症の治療効果判定

これらの研究成果により、本研究課題の目標である(1) 脈絡膜異常血管からのドップラー信号の検出 (2) 脈絡膜異常血管の3次元構造を解析 (3) 3次元構造と病態との関係を解析 (4) 治療による3次元構造の変化を解析、の全てが達成された。そのため最終目標である脈絡膜血管病変における血管3次元構造診断の実用化への道筋を開く事ができた。

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 11件)

1. Miura M, Hong YJ, Yasuno Y, Muramatsu D, Iwasaki T, Goto H. Three-Dimensional Vascular Imaging of Proliferative Diabetic Retinopathy by Doppler Optical Coherence Tomography. Am J Ophthalmol 査読有 2015,159, 528-538 doi: 10.1016/j.ajo.2014.12.002.
2. Miura M, Muramatsu D, Hong YJ, Yasuno Y, Iwasaki T, Goto H. Noninvasive Vascular Imaging of Polypoidal Choroidal Vasculopathy by Doppler Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有 2015,56, 3179-3186. doi: 0.1167/iovs.14-16252.
3. 三浦雅博、イメージングの未来予想図、Retina Medicine 2015, 4, 47-52 査読無
4. 三浦雅博、ドップラー-OCT、臨床眼科 2014, 68 巻 11 号増刊号, 22-326 査読無

5. 安野嘉晃、三浦雅博 ドップラー、光干渉断層計による緑内障検査、Frontiers in Glaucoma 2014, 47, 80-84 査読無

6. Hong YJ, Miura M, Ju MJ, Makita S, Iwasaki T, Yasuno Y. Simultaneous investigation of vascular and retinal pigment epithelial pathologies of exudative macular diseases by multifunctional optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有 2014, 55, 5016-5031 doi: 10.1167/iovs.14-14005.

7. Makita S, Hong YJ, Miura M, Yasuno Y. Degree of polarization uniformity with high noise immunity using polarization-sensitive optical coherence tomography. Opt Lett. 査読有 2014, 39, 6783-6786. doi: 10.1364/OL.39.006783.

8. Hong YJ, Miura M, Makita S, Ju MJ, Lee BH, Iwasaki T, Yasuno Y. Noninvasive investigation of deep vascular pathologies of exudative macular diseases by high-penetration optical coherence angiography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読有 2013, 54, 3621-31. doi: 10.1167/iovs.12-11184.

9. Ju MJ, Hong YJ, Makita S, Lim Y, Kazuhiro K, Duan L, Miura M, Tang S; Yasuno Y. Advanced multi-contrast Jones matrix optical coherence tomography for Doppler and polarization sensitive imaging, Optics Express 査読有 2013, 21, 19412-19436 doi: 10.1364/OE.21.019412.

10. Hong YJ; Makita S; Jaillon F; Ju Myeong JM, Eun JL, Byeong H; Itoh, M; Miura M, Yasuno Y. High-penetration swept source Doppler optical coherence angiography by fully numerical phase stabilization. Optics Express 査読有, 20, 2012, 2740-2760 doi: 10.1364/OE.20.002740.

11. Miura M, Makita S, Iwasaki T, Yasuno Y. An Approach to Measure Blood Flow in Single Choroidal Vessel Using Doppler Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 査読有 53, 2012, 7137-7141 doi: 10.1167/iovs.12-10666.

〔学会発表〕(計 34 件)

1. 三浦雅博、村松大弐、Young-Joo Hong、安野嘉晃、岩崎琢也、後藤浩、Doppler optical coherence tomography によるポリープ状脈絡膜血管症の観察、第 119 回 日本眼科学会総会、札幌 2015 4/16-4/19
2. 伊丹彩子、三浦雅博、村松大弐、Young-Joo Hong, 安野嘉晃、岸田英之、岩崎琢也、後藤浩 Doppler optical coherence tomography によって観察した網膜細動脈瘤破裂の 1 例、第 53 回日本網膜硝子体学会総会 2014/11/28
3. 三浦雅博、村松大弐、Young-Joo Hong, 安野嘉晃、岸田英之、岩崎琢也、後藤浩、Doppler optical coherence tomography による糖尿病網膜症の観察、第 53 回日本網膜硝子体学会総会、大阪 2014/11/28
4. 伊丹彩子、三浦雅博、村松大弐、Young-Joo Hong, 安野嘉晃、岸田英之、岩崎琢也、Doppler optical coherence tomography によって観察した網膜細動脈瘤破裂の 1 例、茨城県眼科集談会、水戸 2014/11/9
5. 三浦雅博、村松大弐、Young-Joo Hong, 安野嘉晃、岸田英之、岩崎琢也、Doppler optical coherence tomography による糖尿病網膜症の観察、茨城県眼科集談会、水戸 2014/11/9
6. 三浦雅博、シンポジウム 最新の OCT の臨床応用の可能性、第 50 回日本眼科学会、金沢、2014/9/6
7. Kishida H, Muramatsu D, Hong YJ, Yasuno Y, Iwasaki T, Goto H, Miura M. Detection of polypoidal lesions in polypoidal choroidal vasculopathy with high-penetration high-sensitive optical coherence angiography. Annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Orlando, 2014/5/4-8
8. Miura M, Muramatsu D, Kishida H, Hong YJ, Yasuno Y, Iwasaki T, Goto H, Three dimensional non-invasive vascular imaging of proliferative diabetic retinopathy by optical coherence

- angiography, Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Orlando, 2014/5/4-8
9. Muramatsu D, Kishida H, Hong YJ, Yasuno Y, Iwasaki T, Goto H, Miura M. Three dimensional non-invasive vascular imaging of retinal vascular occlusion by optical coherence angiography, Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Orlando, 2014/5/4-8
10. Yasuno Y, Hong YJ, Miura M. Simultaneous 3-D Doppler and Polarization OCT of Exudative Macular Diseases Before and After Intravitreal Ranibizumab Injection, Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Orlando, 2014/5/4-8
11. Hong YJ, Miura M, Makita S, Yasuno Y. High-speed 1- μ m Jones-matrix Multi-contrast Optical Coherence Tomography for Simultaneous 3D Doppler and Polarization Imaging, Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Orlando, 2014/5/4-8
12. 阿川哲也, 三浦雅博, 村松大弐, Young-Joo Hong, 岩崎琢也, 後藤浩, 安野嘉晃. Optical coherence angiography によるポリープ状脈絡膜血管症のポリープ状病巣の検出, 日本眼科学会総会, 東京 2014/4/5
13. 三浦雅博, 村松大弐, Young-Joo Hong, 岩崎琢也, 後藤浩, 安野嘉晃. Optical coherence angiography による増殖性糖尿病網膜症の観察, 日本眼科学会総会, 東京 2014/4/5
14. 村松大弐, 三浦雅博, Young-Joo Hong, 岩崎琢也, 後藤浩, 安野嘉晃. Optical coherence angiography による網膜血管閉塞の観察, 日本眼科学会総会, 東京 2014/4/5
15. Muramatsu D, Hong YJ, Miura M, Iwasaki T, Goto H, Yasuno Y. Novel analysis for macular disease with High-penetration Doppler optical coherence angiography, Asia Pacific Vitreo-retinal Society, Nagoya, 2013/12/8
16. 三浦雅博, 卷田修一, 岩崎琢也, 安野嘉晃. Dual-beam optical coherence angiography によるポリープ状脈絡膜血管症の観察, 第 30 回日本眼循環学会, 東京 2013/7/20
17. Makita S, Kurokawa K, Miura M, Yasuno Y. Microvasculature Imaging by Wide Field Dual-Beam Optical Coherence Angiography, Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Seattle 2013/5/5-9
18. Hong YJ, Miura M, Ju MJ, Makita S, Yasuno Y. Simultaneous 3D Doppler and Polarization Imaging of Macular Pathologies by Polarization-Sensitive Optical Coherence Angiography. Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Seattle 2013/5/5-9
19. Yasuno Y, Hong YJ, Ju MJ, Miura M, Duan L. Visualization and Automatic Diameter Evaluation of In Vivo Choroidal Vessels by High-Penetration Optical Coherence Tomography. Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Seattle 2013/5/5-9
20. Miura M, Elsner AE, Hong YJ, Iwasaki T, Makita S, Yasuno Y. Polarimetric imaging of geographic atrophy in age-related macular degeneration by polarization sensitive SLO and OCT. Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Seattle 2013/5/5-9
21. Ju MJ, Hong YJ, Makita S, Miura M, Tang S, Yasuno Y. Simultaneous birefringence and flow imaging with Multifunctional Jones matrix optical coherence tomography. Annual meeting of The *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Seattle 2013/5/5-9
22. 三浦雅博, シンポジウム Doppler OCT 第 117 回日本眼科学会総会, 東京, 2013/4/6

23. Hong YJ, Miura M, Ju MJ, Makita S, Yasuno Y, Investigation of exudative macular disease by multi-functional optical coherence angiography. Photonic West, Biomedical Optics, San Francisco, 2013/2/2-6

24. Ju MJ, Hong YJ, Lim Y, Duan L, Makita S, Tang S, Miura M, Yasuno Y. Multi-functional optical coherence tomography for polarization and Doppler investigation of posterior eye. Photonic West, Biomedical Optics, San Francisco, 2013/2/2-6

25. 三浦雅博、巻田修一、岩崎琢也、安野嘉晃、ポリープ状脈絡膜血管症の3次元構造、第24回茨城県眼医会集談会、水戸、2012/11/18

26. Kurokawa K, Makita S, Hong YJ, Miura M, Ju MJ, Yasuno Y. High contrast visualization method for ocular vasculature using scattering and phase information of optical coherence tomography, Optics & Photonics Japan 東京, 2012/10/23

27. Hong YJ, Miura M, Ju MJ, Makita S, Yasuno Y. Jones matrix optical coherence angiographic imaging of exudative macular disease, Optics & Photonics Japan 東京, 2012/10/23

28. Makita S, Jaillon F, Miura M, Yasuno Y. In Vivo Non-invasive Abnormal Vasculature Imaging by High-Sensitivity Optical Coherence Angiography. Annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale 2012/5/6

29. Jaillon F, Makita S, Miura M, Yasuno Y. Choroidal circulation imaging with variable velocity range dual beam optical coherence angiography. Annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale 2012/5/6

30. Hong YJ, Miura M, Makita S, Ju MJ, Lee BH, Yasuno Y. Non-invasive Vascular Imaging of Exudative Macular Disease by High Penetration Doppler Optical Coherence Angiography. Annual

meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale 2012/5/6

31. Miura M, Makita S, Iwasaki T, Yasuno Y. Quantitative choroidal blood flow measurement using Doppler optical coherence tomography with pulse synchronization. Annual meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale 2012/5/6

32. Makita S, Jaillon F, Cense B, Miura M, Yasuno Y. Multiple Blood Flow Imaging Modes by Ultrahigh-speed Dual-beam Optical Coherence Angiography ARVO/ISIE. Fort Lauderdale 2012/5/5

33. 三浦雅博、巻田修一、岩崎琢也、後藤浩、安野嘉晃、超高感度ドップラー光干渉断層計による網脈絡膜血管3次元構造観察、日本眼科学会総会、東京、2012/4/5、

34. 三浦雅博、巻田修一、岩崎琢也、後藤浩、安野嘉晃ドップラー光干渉断層計による脈絡膜血流量の計測、第51回日本網膜硝子体学会、甲府、2011/12/2

〔その他〕
ホームページ等

http://www.tokyo-med.ac.jp/iba-eye/miura_title.html

6. 研究組織
(1) 研究代表者

三浦 雅博 (Miura, Masahiro)

東京医科大学医学部 准教授

研究者番号：60199958

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

安野 嘉晃 (Yasuno, Yoshiaki)

筑波大学数理物質科学研究科講師

研究者番号：10344871