

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670727

研究課題名(和文)異種画像融合を用いた強膜形状の可視化と視覚障害の発生機序の解明

研究課題名(英文)The analyses of the shape of the globe by using a combinatory system of 3D MRI and swept-source OCT

研究代表者

大野 京子 (Ohno-Matsui, Kyoko)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：30262174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：強度近視眼の眼球形状異常を3DMRIとswept source OCTという異種画像を用いて描出し、それを融合し形状異常を解析するシステムを構築した。強度近視の3D MRI画像及びswept source光源を用いた光干渉断層計検査では強度近視眼の強膜の形状は4つのパターンに分類され、視神経に向かい直線的に傾斜したカーブ、湾曲が強いものの、変形はほぼ対称であり、黄斑部が変形の底にあるもの、湾曲が強く黄斑部はスロープ状にのっているもの、全く不規則な不整なカーブ、であった。また眼球形状の変化は眼筋付着部位、血管侵入部位と関連がみられた。眼底後部の形状の不規則性は眼球全体の変形に先んじて生じていた。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the shape of the ocular globe as well as the sclera in a combinatory system using 3D MRI and swept-source optical coherence tomography. The results showed that the shape of the globe was classified into 4 distinct patterns. The irregularities of the posterior fundus may precede the altered shape of the entire globe.

研究分野：眼科学

キーワード：sclera eye shape

#### 1. 研究開始当初の背景

病的近視は我が国の主要な失明原因である。我々は、高解像度 3D MRI を用いて世界で始めてヒト眼球形状の三次元的解析に成功し、その結果、病的近視眼の眼球形状異常が 4 つの特徴的パターンに分けられ、特に耳側偏位型の眼では、視神経障害を高頻度に合併することを報告した。この結果は、病的近視において、特定の眼球形状異常が視覚障害を起こすことをダイレクトに示すものである。

3D MRI は眼球全体の形状を解析できる優れた方法であるが、 $T_2$  画像を用いるため、眼球壁でなく眼内液性成分を可視化していること、解像度が不十分であること、網膜・視神経を同一スキャンで描出することが困難などの問題点がある。一方、最新の swept-source OCT では、網膜から強膜まで同一スキャンで高解像度で観察できる。

他領域では、脳の PET と MRI の融合に代表されるように、各種の画像診断技術を融合して異なる画像情報を同時に表示、解析する技術が注目されている。そこで本研究では、まず強膜の信号を、 $T_1$  と  $T_2$  の subtraction 画像により選択的に抽出して強膜の 3D MRI 画像を構築し、つぎに 3 次元構築した swept source OCT 画像、Optos 200 の超広角眼底画像と融合し、解析する。強膜の変形が如何に始まり進展するかをマクロからミクロのスケールで解明し、強膜変形により如何に網膜・視神経が障害されるかの全貌を解析しようとする世界初の試みである。

#### 2. 研究の目的

我々が行ってきた高解像度 3D MRI による眼球形状解析は、生体内におけるヒト眼球形状の三次元的解析を可能にし、病的近視の病態解明に多大に貢献した。しかし 3D MRI の作成には、 $T_2$  強調画像を用いており、変形の主座である強膜を可視化していなかった。

そこで本研究では、強膜の信号を選択的に抽出するために、 $T_1$  と  $T_2$  強調画像を subtraction し、3 次的に構築することにより、世界初の眼球全体に及ぶ強膜 shell の 3D MRI 画像を作成する。さらに、画像解像度などの MRI の欠点を克服するために、眼底広範囲 swept-source OCT 画像を 3 次元構築し、Optos200 による超広角画像とともに、3D MRI 画像と融合し、3 種の異種画像融合を行い、解析する。これにより、眼球形状をあらゆる角度から解析可能となり、さらに、強膜の形状異常に対応する部位での網膜・視神経の障害をピンポイントで観察することにより、病的近視による視覚障害の発生機序を同定し、機序に基づいた全く新しい治療の確立に結びつくものである。

#### 3. 研究の方法

まず、MRI の  $T_1$  強調画像と  $T_2$  強調画像の subtraction により強膜の信号を選択的に抽出し、これを 3 次的に再構築することによ

り眼球全体におよぶ強膜 shell の 3D MRI 画像を作成する。つぎに、この強膜 3D MRI 画像を、眼底広範囲 3D swept-source OCT 画像、超広角眼底画像と point-to-point で画像を融合する。最後に、3 種の融合画像をソフトウェアを用いて様々な角度から観察するとともに、必要に応じ、任意の面で切断し内腔の形状や、sectioning による微細構造の観察を行う。以上、生体眼を in situ の状態でマクロからミクロに至る解析を行うことにより、病的近視眼における強膜形状異常の解析と、それにより如何に網膜・視神経が器質的および機能的に障害されるかを解明する。

#### 4. 研究成果

強度近視眼の眼球形状異常を 3D MRI と swept source OCT という異種画像を用いて描出し、それを融合し形状異常をマクロからミクロまで自在に観察できるシステムを構築すべく研究を行った。様々な疾患により眼窩の MRI を施行された強度近視の症例の 3D MRI 画像を再構築し、眼球の 3 次元画像を作成した。3 次元画像の解析により、約 4 割の症例では強度近視眼であっても眼球の著明な変形を伴わず、眼球は前後に延長した樽型形状を呈していた。残りの 6 割では眼球後部の変形を認め、とくに眼球の視軸下方を中心とした広範囲の突出が最も高頻度であった。また、突出の上方縁は下方縁よりもより急峻であり、そのため上方縁がより明瞭な形状の変化として描出されたとともに、上方縁に向かって眼球のカーブが平坦化しており、同部位に向かう機械的負荷がかかっていると考えられた。さらに深部構造をより明瞭に描出する swept source 光源を用いて光干渉断層計検査を施行したところ、強度近視眼の強膜の形状は 4 つのパターンに分類され、視神経に向かい直線的に傾斜したカーブ、湾曲が強いものの、変形はほぼ対称であり、黄斑部が変形の底にあるもの、湾曲が強く黄斑部はスロープ状にのっているもの、全く不規則な不整なカーブ、であった。特に強膜の厚さが  $200\mu\text{m}$  以下になると正常の弧状のカーブを維持することができず、強膜カーブは不規則に至っていた。最も突出した部位が中心窩に一致しない症例では、多くの例で中心窩下方が突出していたことから、ヒト眼球では視軸より下方が伸展しやすいことが示唆された。また、眼球形状の変化は眼筋附着部位、血管新入部位と関連がみられた。また、dome-shaped macula やリッジなどの眼底後部の形状の不規則性は、眼球全体の変形に先んじて生じることも明らかとなった。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T, Stemper B, Asmus F, Zeitz O, Ishibashi T: MYRROR Investigators. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients

- with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. in press, 査読あり
2. Ando Y, Inoue M, Ohno-Matsui K, Kusumi Y, Iida T, Hirakata A. Macular detachment associated with intrachoroidal cavitation in non-pathological myopic eyes. *RETINA*. in press, 査読あり
  3. Soma R, Moriyama M, Ohno-Matsui K. Hemodynamics of focal choroidal excavations. *Int Ophthalmol*. 35(2):261-8, 2015, 査読あり
  4. Ishida T, Moriyama M, Tanaka Y, Shinohara K, Shimada N, Yoshida T, Ohno-Matsui K. Radial tracts emanating from staphyloma edge in eyes with pathologic myopia. *Ophthalmology*. 122(1):215-216, 2015, 査読あり
  5. Wong TY, Ohno-Matsui K, Levezuel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, Lanzetta P, Chen Y, Tufail A. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 99(3):289-296, 2015, 査読あり
  6. Yoshihara N, Yamashita T, Ohno-Matsui K, Sakamoto T. Objective analyses of tessellated fundi and significant correlation between degree of tessellation and choroidal thickness in healthy eyes. *PLoS One*. 28:9(7):e103586, 2014, 査読あり
  7. Ohno-Matsui K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three-dimensional magnetic resonance imaging and wide-field fundus imaging. *Ophthalmology*. 121(9):1798-1809, 2014, 査読あり
  8. Kaneko Y, Moriyama M, Hirahara S, Ogura Y, Ohno-Matsui K. Areas of non-perfusion in peripheral retina of eyes with pathologic myopia detected by ultra-widefield fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 55(3):1432-1439, 2014, 査読あり
  9. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Wong TY, Silva R, Pilz S, Gekkieva M: RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 121(3):682-692, 2014, 査読あり
  10. Shinohara K, Moriyama M, Shimada N, Tanaka Y, Ohno-Matsui K. Myopic stretch lines: linear lesions in fundus of eyes with pathologic myopia that differ from lacquer cracks. *RETINA*. 34(3):461-469, 2014, 査読あり
  11. Yokoi T, Moriyama M, Hayashi K, Shimada N, Tomita M, Yamamoto N, Nishikawa T, Ohno-Matsui K. Predictive factors for comorbid psychiatric disorders and their impact on vision-related quality of life in patients with high myopia. *Int Ophthalmol*. 34(2):171-183, 2014, 査読あり
- 〔学会発表〕(計 25 件)
1. Kyoko Ohno-Matsui. Imaging of the Highly Myopic Optic Nerve Head. 30th APAO(Asia-Pacific Academy of Ophthalmology). 2015.3.31. Guangzhou, China
  2. Kyoko Ohno-Matsui. Terminology and classification of pathologic myopia. WHO-BHVI joint Global Scientific Meeting on Myopia. 2015.3.16. Sydney, Australia
  3. Kosei Shinohara, Takeshi Yoshida, Tomoka Ishida, Liu Hongding, Ikuo Morita, Kyoko Ohno-Matsui. Form deprivation myopia in wistar rats. Asia - ARVO 2015, 2015.02.16 横浜 神奈川県
  4. 大野京子. 画像診断による病的近視の新知見. 第 529 回総会. 2015.2.15, 御成門, 東京
  5. 大野京子. 病的近視における最新の知見. 第 19 回東海黄斑疾患研究会. 2015.2.12, 名古屋, 愛知県
  6. 大野京子. 近視治療のトピックス. 第 60 回福井県眼科集談会. 2015.2.7, 福井, 福井県
  7. 大野京子. 画像診断により病的近視の謎を探る. 第 2 回京都黄斑疾患セミナー. 2015.1.23, 京都, 京都府
  8. 大野京子. 病的近視治療の進歩. 第 72 回埼玉眼科講習会. 2015.1.16, 川越, 埼玉県
  9. Kyoko Ohno-Matsui. Prognostic Factors for Visual Outcomes in Choroidal Neovascularisation Secondary to Pathological Myopia (Myopic CNV). AAO(American Academy of Ophthalmology) 2014. 2014.10.20. Chicago, USA
  10. Sonya Liang, Noriaki Shimada, Natsuko Nagaoka, Kosei Shinohara, Kyoko Ohno-Matsui. Analyses of dome-shaped macula in a large population of the patients with pathologic myopia. AAO(American Academy of Ophthalmology) 2014. 2014.10.19. Chicago, USA
  11. Paolo Nucci, Francesco Pichi, Antonio P Ciardella, Kyoko Ohno-Matsui. Spectral Domain OCT Findings in Pediatric Tilted Disc Syndrome. AAO(American Academy of Ophthalmology) 2014. 2014.10.19. Chicago, USA
  12. 大野京子. 強度近視の視神経病変の可視化 - SS-OCT を用いて - 第 5 回近視緑内障研究会. 2014.9.21, 大阪, 大阪府
  13. Tien Yin Wong, Paolo Lanzetta, Nikol Heinrichs, Stefan Pilz, Kyoko Ohno-Matsui. Ranibizumab in patients with visual impairment due to myopic choroidal neovascularization : A subgroup analysis of East Asian and Caucasian patients from the RADIANCE study. 14th EURETINA Congress. 2014.9.11. London, UK
  14. Kyoko Ohno-Matsui. Ranibizumab:

- compelling evidence and clear guidance in myopic CNV management. 14th EURETINA Congress. 2014.9.11. London, UK
15. Kyoko Ohno-Matsui. Treatment of Myopic CNV. Taiwan mCNV Launch Symposium. 2014.7.20. Taipei, Taiwan
  16. Kyoko Ohno-Matsui. Posterior Staphyroma. International conference of pathologic myopia (iPM). 2014.7.19. Taipei, TAIWAN
  17. Lai T, Ohno-Matsui K, Tien WY, Lanzetta P, Stefan P, Nikol H. Comparison of visual acuity outcomes and ranibizumab treatment exposure in East-Asian and Caucasian patients with visual impairment due to myopic CNV: a RADIANCE study subgroup analysis. The Association for Research in Vision and Ophthalmology: ARVO 2014 Annual Meeting. 2014.5.5. Orlando, USA
  18. Kyoko Ohno-Matsui. Topography of High Myopia. World Ophthalmology Congress(WOC). 2014.4.5. Tokyo
  19. Nikolle Tan, Kyoko Ohno-Matsui, Claudia Leteneux, Jennifer Petrillo, Neil Bressler. Impact of Ranibizumab on Patient-Reported Visual Functioning in Myopic Choroidal Neovascularization by Ethnicity: Asian and Caucasian Patients in the RADIANCE Trial. World Ophthalmology Congress(WOC). 2014.4.5. Tokyo
  20. Kyoko Ohno-Matsui. Visual Acuity Outcomes and Ranibizumab Treatment Exposure in East-Asian and Caucasian Myopic CNV Patients: A Post Hoc Subgroup Analysis from the RADIANCE Study. World Ophthalmology Congress(WOC). 2014.4.4. Tokyo
  21. Kyoko Ohno-Matsui. Anatomy of the Posterior Segment of High Myopic Eyes. World Ophthalmology Congress(WOC). 2014.4.4. Tokyo
  22. Kyoko Ohno-Matsui. Latest perspectives in myopic CNV: reducing the burden of disease, restoring vision. World Ophthalmology Congress(WOC). 2014.4.3. Tokyo
  23. Kyoko Ohno-Matsui. Observation of Optic Nerve and Sclera by 1  $\mu$  Swept-Source OCT. World Ophthalmology Congress(WOC). 2014.4.3. Tokyo
  24. Kyoko Ohno-Matsui. Surgical Management of Myopic Tractional Macular Schisis. World Ophthalmology Congress(WOC). 2014.4.2. Tokyo
  25. Kyoko Ohno-Matsui. Imaging of the Highly Myopic Optic Nerve Head. World Ophthalmology Congress(WOC). 2014.4.2. Tokyo

〔図書〕(計2件)

1. Ohno-Matsui K, Moriyama M. Springer, Pathologic Myopia. 2014, 9
2. Ohno-Matsui K. Springer, Pathologic Myopia.

2014, 8

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

大野 京子 (OHNO-MATSUI, Kyoko)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30262174

### (2)研究分担者

森田 育男 (MORITA, Ikuo)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：60100129