

201224050A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

補償光学適応走査型レーザー検眼鏡を用いた  
糖尿病網膜症の病態解析と早期発見、

早期治療に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

(3年計画の1年目)

研究代表者 宇治 彰人

平成 25 (2013) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

補償光学適応走査型レーザー検眼鏡を用いた糖尿病網膜症の病態解析と  
早期発見、早期治療に関する研究

----- 2

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
総括研究報告

補償光学適応走査型レーザー検眼鏡を用いた糖尿病網膜症の病態解析と早期発見、早期治療に関する研究

研究代表者 宇治彰人

京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学 眼科学 助教

【研究要旨】

糖尿病網膜症は、網膜微小循環の障害がその本体である。人眼における微小循環動態の解明が可能になれば、病気の早期発見やより良い治療法の確立に有用であり、その技術の確立は社会的失明予防の観点からも重要である。本研究では補償光学の技術を適用した共焦点走査型レーザー検眼鏡（A0-SLO）を用いて非侵襲的に健常者および糖尿病網膜症患者におけるA0-SLOデータの収集、データ処理技術の検討、血流動態の解析を行った。非線形レジストレーションを用いた動画の補正方法は明瞭な血管造影を得ることができ、今後の動画解析において基礎となる技術の検討を行うことができた。血流解析では、傍中心窩における血球の流速は糖尿病網膜症患者で有意に早かったが、一方で糖尿病網膜症患者では血球の流速が著しく低下する血管が存在することや白血球が変形しながら流れる様子が捉えられた。

A. 研究目的

補償光学の技術を適用した共焦点走査型レーザー検眼鏡（Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy: A0-SLO）を用いて非侵襲的に糖尿病網膜症における傍中心窩網膜毛細血管網の血流動態をとらえ、病初期の微小循環障害を解明していく。このように糖尿病網膜症の早期発見、早期治療を実現することによって、患者には将来的な見通しや生活習慣改善のアドバイスを提供できるようになり、失明の予防や視機能の温存が可能になると考えられる。さらに、汎網膜光凝固術や硝子体手術などの重傷化した糖尿病網膜症に対する現在の高額な治療を減らすことが可能となり、医療費の削減につながると期待される。

B. 研究方法

1) 非線形レジストレーションを用いた動画の補正方法の検討

A0-SLOは網膜毛細血管の血流動態を非侵襲的に観察することができるが、画像は撮影中に固視微動の影響を受けやすく、単純な位置合わせだけでは矯正不可能な位置ずれが生じる。今後の解析の基礎となる画像処理技術の結果に与える影響の検討は必須である。非線形レジストレーションを用いた補正方法を提案し、網膜毛細血管画像構築への有効性を検討した。

2) 健常眼及び糖尿病網膜症における血球速度の解析

京都大学眼科外来に設置されたA0-SLOを用いて健常者および糖尿病網膜症患者の傍中心窩網膜毛細血管網を撮影、保存した。すでに開発済みの血流解析専用ソフトウェアを用い

て、耳側および鼻側の  $1.4^{\circ} \times 2.8^{\circ}$  の範囲に対して、動画から血管造影を構築、時空間画像を用いた血球速度の算出、血球成分の配列の変化を測定した。毛細血管においても、血球速度は心拍動の影響を受けるため、すべての対象について、パルスオキシメーターを用いて心拍動を記録、すべての血球に対して脈波との同期処理を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に従い、京都大学医学部医の倫理委員会にて研究計画は承認されている。ボランティア、患者の協力を得てデータ収集を行う場合は、被検者へ十分に説明を行い文章で同意を得てから行うものとし、また、対象症例の個人のプライバシーは厳重に保護し、データは匿名化して保存している。また個人が特定されるような形でのデータの公表は行わない。AO-SLO は非侵襲的であり、有害事象の発生は予想されない。

### C. 研究成果

#### 1) 非線形レジストレーションを用いた動画の補正方法の検討

健常眼 24 眼、患眼 25 眼（糖尿病網膜症 5 眼、傍中心窩網膜毛細血管拡張症 5 眼、黄斑前膜 5 眼、中心性漿液性網脈絡膜症 5 眼、緑内障 5 眼）で撮影が成功した。すべての疾患において構築された血管像の背景に対する CNR（コントラストノイズ比）は、非線形レジストレーションを行った方が、行わなかった方より有意に高く、平均 2.1 倍高かった。演算に必要とした時間は平均 626 秒（Corei7, 2.80 GHz）と長かった。

#### 2) 健常眼及び糖尿病網膜症における血球速度の解析

撮影した人数は健常者が 24 人、糖尿病患者が 100 眼であった。糖尿病患者のうちも糖尿病網膜症を認めたのは 59 人で、その内訳は mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) が 22 人、moderate NPDR が 25 人、severe NPDR が 3 人、proliferative diabetic retinopathy (PDR) が 9 人であった。NPDR のうち、血球速度が計測可能な画質が得られたのは 10 人であった。10 眼 10 人に対する合計 220 個の血球速度の検討の結果、糖尿病網膜症 ( $1.45 \pm 0.52$  mm/s) では正常眼 ( $1.33 \pm 0.40$  mm/s) と比較して、有意に早かった。一方で糖尿病網膜症 6 眼のみで、時空間画像において白血球後端の速度の急激な減速を認めた。原則前後の速度差の平均は  $0.95 \pm 0.53$  mm/s であった。

### D. 考察

非線形レジストレーションは AO-SLO 動画の歪みの補正に有効であり、明瞭な網膜毛細血管画像構築に有用であると考えられるが、処理時間が長く、処理速度の高速化が課題である。傍中心窩における血球の流速は糖尿病網膜症患者で有意に早いことがわかった。また一方で糖尿病網膜症患者では血球の流速が著しく低下する血管が存在することがわかった。これは leukostasis を可視化している可能性があり、今後対象を増やして検討する予定である。

### E. 結論

AO-SLO は非侵襲的に網膜微小循環を可視化することができる。糖尿病網膜症において、毛細血管レベルの血流変化を評価できる可能性がある。

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), FortLauderdale, USA, 2011.5.5-9

Uji A, Hangai M, Ooto S, Murakami T, Yoshimura N, Imamura H, Nozato K: Measurement of retinal blood flow in diabetic retinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy.

Uji A: SIG on adaptive optics retinal imaging.

2) 第 47 回日本眼光学学会総会, 秋葉原, 2012.9.1-2.

宇治彰人、板谷正紀、大音壮太郎、有近重太、吉村長久：補償光学適用走査型レーザー検眼鏡画像の非線形レジストレーションを用いた補正方法

有近重太、宇治彰人、板谷正紀、大音壮太郎、吉村長久：補償光学走査型レーザー検眼鏡による傍中心窩毛細血管での赤血球列の定量的画像解析

3) 第 66 回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25-28.

宇治彰人、有近重太、板谷正紀、大音壮太郎、村上智明、今村 裕之、野里 宏治、吉村長久：補償光学適用走査レーザー検眼鏡を用いた糖尿病網膜症における dark tail の観察.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## I. 参考文献

1) Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, Muraoka Y, Ellabban AA, Yoshimura N: Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2012 Apr;153(4):710-7, 717.e1.

2) Uji A, Hangai M, Ooto S, Takayama K, Arakawa N, Imamura H, Nozato K, Yoshimura N. The source of moving particles in parafoveal capillaries detected by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:171-8.

