

・ 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（DR）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（AO-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AO-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。正常群、DR群、非糖尿病網膜症（NDR）群の3群の比較の結果、血球速度はDRが正常、NDRと比較し有意に早く、NDRと正常の間に差は認められず、また分岐のない毛細血管においてDRでは有意に速度変化する血管が多かった。赤血球列の伸び率はDRとNDRに差がない一方で、正常群と両群との間には有意な差があり、糖尿病網膜症の早期発見の手掛かりとなり得ると考えられた。

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: AO-SLO）を用いて非侵襲的に糖尿病網膜症（DR）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

対象は健常者、DR患者、非糖尿病網膜症（NDR）患者。京都大学眼科外来に設置されたAO-SLOを用いて対象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、固視微動に伴う動画の位置ずれおよび歪みを補正した後、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、赤血球列の伸長率を測定した。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) 赤血球列の分岐のない毛細血管における速度変化

正常被検者 20 人 20 眼、NDR 17 人 17 眼、DR (mild, moderate NPDR ; nonproliferative DR) 8 人 8 眼が解析可能であった。赤血球列の分岐のない毛細血管における速度変化は正常が全体の 5%、NDR が 29.4%、DR が 50.0% で、DR で有意に多かった。

2) 血球速度の解析

赤血球列の速度は DR ($1.62 \pm 0.37\text{mm}$) が正常 ($1.26 \pm 0.22\text{mm}$)、NDR ($1.31 \pm 0.21\text{mm}$) と比較し有意に早く、NDR と正常の間に差は認められなかった。拍動に伴う血球速度の変化の検討において、Pulsatility Index (PI) は $PI = (V_{\text{max}} - V_{\text{min}}) / V_{\text{mean}}$ で定義されるが、3 群間に有意差は認められなかった。

3) 赤血球列の伸長率

伸長率は DR (0.39 ± 0.19) と NDR (0.39 ± 0.19) に差がない一方で、正常群 (0.67 ± 0.20) と両群との間には有意な差を認めた。

D. 考察

AO-SLO で得た血球速度データを心拍動と同期させることで正確な速度の算出に成功した。

正常群、DR 群、NDR 群の 3 群の比較の結果、血球速度は DR が正常、NDR と比較し有意に早く、NDR と正常の間に差は認められなかった。これは心拍動同期前に得た前年の結果とは矛盾するものである。そこで、血球の流れやすさに注目し、赤血球列の分岐のない毛細血管における速度変化、赤血球列の伸長率を調べたところ、DR では有意に速度変化する血管が多く、これが前年度の結果との間に生じた矛盾を説明する因子と考えられた。DR で速度上昇が起こる理由としては以下の原因が挙げられる。傍中心窩毛細血管網には赤血球列が流れやすい毛細血管 (erythrocyte aggregate preferred path; EAPP) と流れにくい血管 (plasma gap capillary; PGC) が存在すると考えられ (Arichika S. PLoS One 2014)、PGC は血流の EAPP における急激な変化を緩和する役目 (relief valve) があると考えられる。NDR と NPDR の違いは血管の形態変化の有無と推察され、NPDR における PGC の閉塞は隣接する EAPP における流速の上昇を、EAPP の閉塞は隣接する PGC における赤血球列の plugging を誘発すると考えられる。また赤血球列の伸び率は糖尿病では低下していたが、これは糖尿病では、恒常的に赤血球列の形成が起こっているために、相対的に 1 コずつ分離して流れる赤血球の数が少なくなっているためと想像される。伸長率は糖尿病網膜症の早期発見の手掛かりとなり得ると考えられた。

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

1) Arichika S1, Uji A, Hangai M, Ooto S, Yoshimura N: Noninvasive and direct monitoring of erythrocyte aggregates in human retinal microvasculature using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jun 27;54(6):4394-402.

2) Arichika S, Uji A, Ooto S, Miyamoto K, Yoshimura N: Adaptive optics-assisted identification of preferential erythrocyte aggregate pathways in the human retinal microvasculature. PLoS One. 2014 Feb 26;9(2):e89679.

3) Uji A, Ooto S, Hangai M, Arichika S, Yoshimura N: Image quality improvement in adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy assisted capillary visualization using B-spline-based elastic image registration. PLoS One. 2013 Nov 12;8(11):e80106.

2 . 学会発表

1) The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Seattle, USA, 2013.5.5-9.

Uji A, Hangai M, Ooto S, Arichika S, Murakami T, Yoshimura N: Detection of flow velocity fluctuations associated with erythrocyte aggregation in diabetic retinopathy by using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy.

Arichika S, Uji A, Hangai M, Ooto S, Yoshimura N: Distribution of vessels with dark tails in the parafoveal capillary network monitored by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy.

2) 第 117 回日本眼科学会、東京、2013.4.4-7.

有近重太、宇治彰人、大音壮太郎、板谷正紀、吉村長久：補償光学適応走査レーザー検眼鏡を用いた傍中心窩毛細血管網における dark tail の分布。

3) 第 30 回日本眼循環学会、東京、2012.7.19-20.

宇治彰人:シンポジウム、「眼循環評価の Cutting Edge」 Adaptive Optics を応用した網膜微小循環評価.3) 第 66 回日本臨床眼科学会、京都、2012.10.25-28.

4) 第 49 回眼光学学会、京都、2013.9.7-8.

有近重太、宇治彰人、吉村長久：補償光学適応走査レーザー検眼鏡による網膜毛細血管の赤血球列の Preferential Pathway.

宇治彰人：「進化する網膜イメージング」補償光学走査型レーザー検眼鏡（AO-SLO）を用いた細胞レベルの眼底観察。

5) Optics & Photonics Japan 2013, 奈良, 2013.11.12-14.

宇治彰人：日韓生体医用光学シンポジウム、High-resolution retinal imaging using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy.

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.

