

・ 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（AOSLO）を用いて網膜動脈の血管壁を可視化し、糖尿病における網膜血管の形態変化を解析した。糖尿病患者において、壁圧はHbA1c、総コレステロール値、LDL、頸動脈の内膜中膜複合体厚（IMT）と相関を示し、糖尿病による細小血管障害が形態的に定量評価できることが証明された。

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: AOSLO）を用いて非侵襲的に糖尿病患者における高解像度網膜血管イメージングを実現する。糖尿病網膜症（DR）を発症していない患者において、検眼鏡的には可視化できない血管の形態変化を定量評価する。

B. 研究方法

対象は健常者、2型非糖尿病網膜症（NDR）患者、高血圧患者（HT）。京都大学眼科外来に設置されたAOSLOを用いて、視神経乳頭縁から0.5-1.0乳頭径離れたzone Bの領域内の網膜動脈を撮影、保存した。すでに開発済みの網膜血管壁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、半自動的に網膜血管壁の厚み（WT）を定量した。拍動に伴う血管径の変化が測定に与える影響を考慮し、パルスオキシメーターを用いて心拍動を記録、すべての血管径計測に対して脈波との同期処理を行った。

（倫理面への配慮）

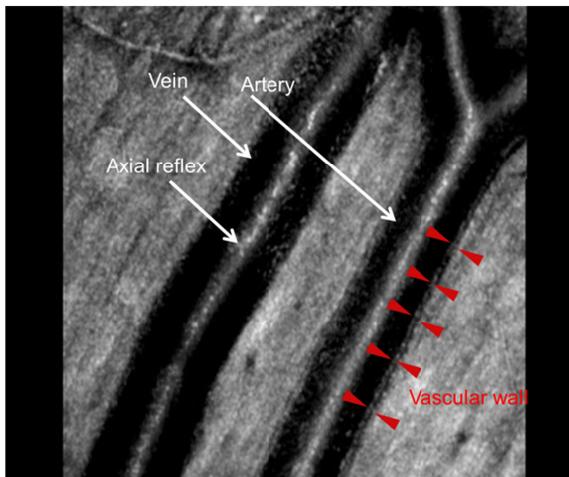
本研究はヘルシンキ宣言に従い、京都大学医学部医の倫理委員会にて研究計画は承認されている。ボランティア、患者の協力を得てデータ収集を行う場合は、被検者へ十分に説明を行い文章で同意を得てから行うものとし、また、対象症例の個人のプライバシーは厳重に保護し、データは匿名化して保存している。また個人が特定されるような形でのデータの公表は行わない。AOSLOは非侵襲的であり、有害事象の発生は予想されない。

C. 研究成果

1) 高血圧患者における血管壁厚の解析

AOSLO を用いることで明瞭な網膜血管の画像を得ることができた。また、検眼鏡的には可視化できない血管壁が可視化され、血管壁はおそらく内皮細胞、壁細胞と考えられる粒状の構造物を有していた。正常被検者 51 人 51 眼、HT22 人 22 眼が解析可能であった。検者間の級内相関は血管外径 (OD)、血管内径 (ID)、WT、wall to lumen ratio (WLR) がそれぞれ 0.980、0.970、0.889、0.882 で、繰り返しによる測定間の級内相関が 0.961、0.952、0.977、0.960 と高値であり、血管径の測定は再現性が高いものであった。OD、ID についてはカラー眼底を用いた従来の計測方法と高い相関を示した。WLR は HT (0.315 ± 0.066) が正常 (0.280 ± 0.040) に比べて有意に高く、また、WT、WLR は収縮期血圧、拡張期血圧、年齢、body mass index (BMI) と正の相関を示した。

(図) 可視化された網膜血管壁 (矢頭)



2) 糖尿病患者における血管壁厚の解析

NDR28 人 56 眼中、40 眼が解析可能であった。OD、ID、WT はそれぞれ $128.0 \pm 15.5 \mu\text{m}$ 、 $101.8 \pm 14.6 \mu\text{m}$ 、 $26.2 \pm 5.6 \mu\text{m}$ であり、WT は頸動脈エコーで測定した中膜内膜複合体 (IMT) と正の相関を示した。また、WT は

HbA1c 値、総コレステロール値、LDL コレステロール値と正の相関を示した。一方で、OD、ID いずれの検査値とも相関を示さなかった。

D. 考察

従来、網膜血管壁は直接可視化することができなかった。scanning laser Doppler flowmetry (SLDF) をもちいて、血管外径と血柱の差を壁厚とみなし、研究がおこなわれてきた経緯がある。AOSLO を用いることで、検眼鏡的には観察不可能な血管壁を可視化することができた。これは、補償光学を用いることで角膜や水晶体など眼球光学系に存在する収差による像の歪みを解消できたことが理由である。WLR は内皮細胞機能不全を表し、高血圧患者における早期のマーカーとして有用であることが報告されている。本研究においても WLR は収縮期血圧、拡張期血圧と高い相関を示しており、直接可視化、定量した血管壁厚が網膜細小血管異常の検出に有用であることが証明された。2 型糖尿病患者においても、網膜動脈の血管壁の描出が可能であった。微小血管である網膜血管の壁厚は、動脈硬化の指標のひとつである内頸動脈の IMT と正の相関を認めた。これは従来、糖尿病においては細小血管障害と大血管障害を区別して評価してきたが、これらに実際にはある程度の関係があり、共通の血管障害のメカニズムを有することを示す初めての根拠である。また、定量化された壁厚は HbA1c、T-choI、LDL と正の相関を認め、これら数値の上昇が最小血管障害を起こす可能性を直接的に示すものである。つまり、網膜血管の破たん、出血、無灌流といった糖尿病網膜症の状態を呈する前に AOSLO を用いて定量的に最小血管障害を評価できる可能性が示唆された。今後、これまでに我々が評価系を確立した AOSLO を用いた微小循環動態の解析とあわせることで、形態変化と機能障害が関係を明らかにし、糖尿病における微小循環障害発症のメカニズムの解明、早期診断、早期治療法の開発に貢献できると考えられる。

E. 結論

AOSLO は非侵襲的に網膜血管壁を可視化することができる。AOSLO は高血圧患者や糖尿病患者において、初期の病的な血管の変化を捉えることが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 S, Uji A, Yoshimura N. Adaptive optics assisted visualization of thickened retinal arterial wall in a patient with controlled malignant hypertension. *Clin Ophthalmol.* 8:2041-3.2014.
- 2) Arichika S, Uji A, Murakami T, Unoki N, Yoshitake S, Dodo Y, Ooto S, Miyamoto K, Yoshimura N. Retinal Hemorheological Characterization of Early-stage Diabetic Retinopathy Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55:8513-22. 2014.
- 3) Uji A, Murakami T, Unoki N, Ogino K, Horii T, Yoshitake S, Dodo Y, Yoshimura N. Parallelism for quantitative image analysis of photoreceptor-retinal pigment epithelium complex alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:3361-7.2014.
- 4) 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.* 9(2):e89679.2014.

5) Uji A, Murakami T, Unoki N, Ogino K, Nishijima K, Yoshitake S, Dodo Y, Yoshimura N. Parallelism as a novel marker for structural integrity of retinal layers in optical coherence tomographic images in eyes with epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol.* 157:227-236.2014.

2. 学会発表

1) The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Florida, USA, 201.5.4-8.

Uji A, Murakami T, Unoki N, Ogino K, Horii T, Yoshimura N: Parallelism for Quantitative Image Analysis of Photoreceptor-Retinal Pigment Epithelium Complex Alteration in Diabetic Macular Edema

Arichika S, Uji A, Murakami T, Unoki N, Yoshitake S, Dodo Y, Ooto S, Miyamoto K, Yoshimura N: Retinal Hemorheological Characterization of Early-Stage Diabetic Retinopathy Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy.

2) 第 118 回日本眼科学会、東京、2014.4.2-7.

宇治彰人、村上智昭、鶴木則之、吉武信、百々蓉子、吉村長久：光干渉断層計の網膜像における超解像技術の効果。

有近 重太、宇治 彰人、吉村 長久：補償光学適応走査型レーザー検眼鏡を用いた血管壁の可視化。

3) 第4回 京都インフリキシマブセミナー、
京都 2014.6.26.

宇治彰人：進化する網膜イメージングとぶどう膜炎治療.

4) 第5回京都糖尿病眼合併症フォーラム、
京都 2014.6.27.

宇治彰人：糖尿病網膜症の数値化と診断への
応用 .

5) 眼光学チュートリアルセミナー，東京，
2014.8.9-10.

宇治彰人：補償光学応用による眼底観察.

6) 公益社団法人 視能訓練士協会生涯教育
制度 基礎教育プログラム、大阪，
2014.9.15

宇治彰人：補償光学と眼底イメージング.

7) 第50回眼光学学会、金沢、2014.6.9-7.

宇治彰人、村上智明、有近重太、村岡勇貴、
細田祥勝、吉村長久：OCT 画像評価における補
間アルゴリズムの影響

有近重太 宇治彰人 吉村長久：補償光学走
査型レーザー検眼鏡を用いた網膜動脈血管壁
厚の計測.

8)第31回 日本眼循環学会、大阪、2014 .
11.28-11.30.

有近重太 宇治彰人 村岡勇貴 大音壮太郎
吉村長久：補償光学走査型レーザー顕微鏡を
用いた高血圧患者における血管壁の観察.

9) 第119回日本眼科学会、札幌、
2015.4.16-19.

有近重太、宇治彰人、鈴間潔、村上智昭、後
藤謙元、藤本雅大、吉武信、百々蓉子、吉村
長久：糖尿病患者における眼と全身の血管の
比較検討

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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.