

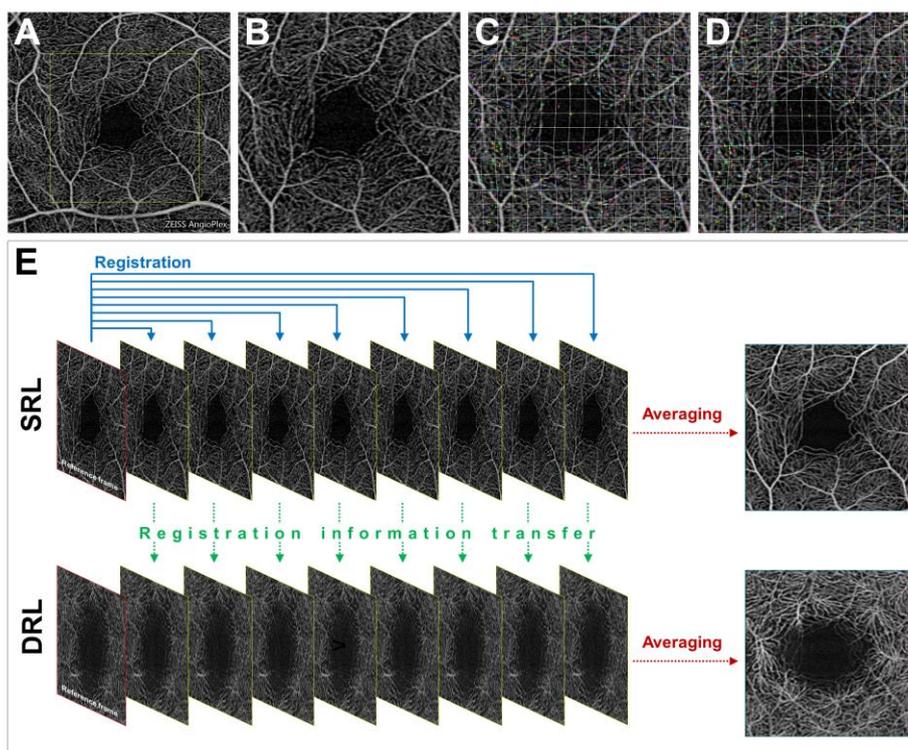
1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、共焦点走査型レーザー検眼鏡（SLO）に補償光学（adaptive optics）の技術を搭載することで（AOSLO）、非侵襲的に網膜血管における病的変化を細胞レベルで直接捉え、微小血管障害の定量的評価方法の確立、予防法・治療の探求に関する研究を続けてきた。AOSLOは従来の検査方法に比べて格段に解像度の高い画像を得られるだけでなく、網膜血流速度変化や血球成分の経時変化といった機能評価も可能でありその臨床的意義は高い。しかしながら、ハードウェアの問題点として、AOSLOでは3次元的な形態の解析は行えず、血管の蛇行の影響や、血流を体積として測定することはできない。我々は研究の更なる発展のためには、3次元的な網膜血管解析技術の開発が必要と考えた。光干渉断層計（OCT）は非侵襲的に網膜断層写真を得ることができるイメージング機器で、現在では眼科診療の現場で広く普及している。近年の画像解析技術の進歩により、従来よりも高品位な3次元画像解析を可能とするEn face OCTイメージング技術や非侵襲的な網膜血管造影画像を得ることができるOCT angiography技術の開発など、OCTを用いた3次元解析技術の開発に対する需要が急速に高まっている。一方、AOSLOは面分解能がとても高いが深さ方向の共焦点性はOCTの深さ分解能に遠く及ばない。3次元的な網膜血管の解析はOCT angiographyの方が細胞レベルの観察は難しいが普及率、撮影の簡便性なども含めて総合的にみてリーズナブルと言える。本研究の目的は将来的なAO技術のOCTへの搭載（AOOCT）を見据えた、OCTを用いた網膜血管の3次元イメージング法及び画像解析法の確立と糖尿病患者における網膜血管形態の3次元的な解析である。

2. 実施した研究テーマ

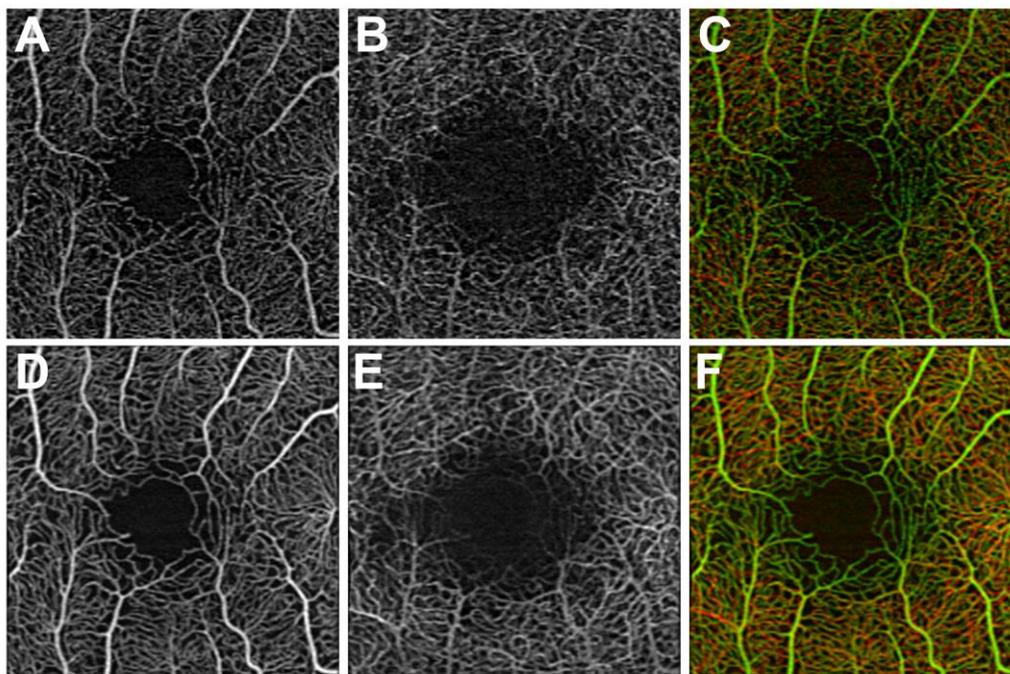
①光干渉断層計を用いた高解像度3次元網膜血流イメージング法の開発

光干渉断層計は深さ方向の分解能は $6\mu\text{m}$ と高いが、横方向分解能は $10\text{--}20\mu\text{m}$ と低い。これは角膜や水晶体を含めた眼球光学系全体の収差の影響によるものである。網膜血管像を非侵襲的に得るOCT angiography（OCTA）もまたこの収差の影響を受けるために高い面分解能での網膜血管の3次元画像化は、補償光学（Adaptive Optics; AO）を搭載しない限り困難である。また、AOを搭載しても光走査によるノイズの問題は解決されない。一方で、AOを搭載しなくともノイズと血管像の不連続性の改善だけでも理論的には、網膜血管の高解像度化は可能である。そこで、研究代表者は同一被検者の同一個所において撮影された複数のOCTA画像が、互いに異なる decorrelation signal loss を有し、また異なる背景ノイズを持つことに着目し、複数の3次元データセットを一つのデータに加算平均することで血管の連続性を改善し、背景ノイズの抑制に成功した。検討には健常ボランティア21人21眼と網膜硝子体疾患患者21人21眼を市販OCTA（Cirrus5000 AnigoPlex; カールツァイス社）を用いて撮影し、線形および非線形レジストレーションを行うことで正確な加算平均を実現した。



(図1) 非線形ワーピングによる OCTA 画像の加算平均

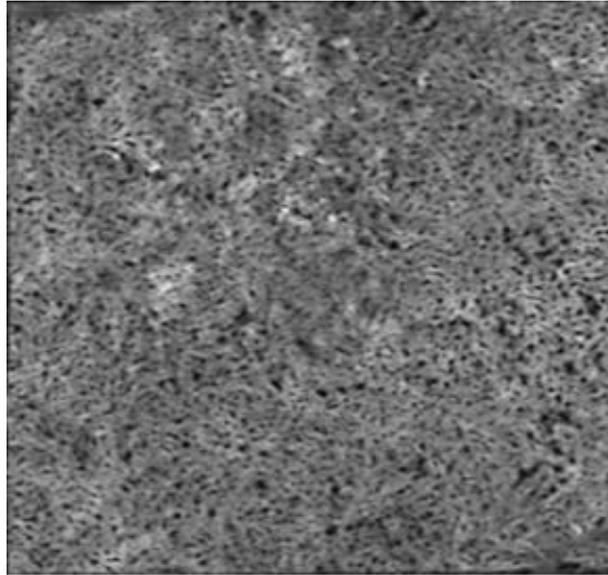
OCTA データに対するレジストレーション方法の調整に関する検討では、OCTA 画像に含まれるアーチファクトとしての画像のひずみが、主にラスタスキャンに由来するものであることから、画像データを9つの区間に分けて行うことで成功率と精度の向上を達成することができた。加算平均前後における画質の評価を定性、定量的に行い、処理後に優位に画質が向上することを示した。また、加算平均後は、加算平均前と比較して有意に血管密度やフラクタル次元が変化することを示した。研究成果は下記論文に報告した：Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Impact of Multiple En Face Image Averaging on Quantitative Assessment from Optical Coherence Tomography Angiography Images. *Ophthalmology*. 2017;124(7):944-952.



(図2) 上段 A, B, C ; 加算平均前の画像。下段 D, E, F ; 加算平均後の画像。連続性が高いスムーズな血管像が得られている。背景ノイズも低減された。

②脈絡膜毛細血管板の描出

網膜は網膜血流と脈絡膜血流の2種類の血管系を持ち、光情報を神経信号に変換する視細胞は網膜外層に位置するため、網膜にありながらその栄養は脈絡膜血管より受ける。そのため、視細胞を栄養する血管系の評価には脈絡膜血管、特に視細胞を直接裏打ちする脈絡膜毛細血管板の評価が必須であるが、従来の検査機器では光深達度が悪いことと、毛細血管板を描出するだけの面分解能がないことが問題となり、蛍光眼底造影を用いてマクロなイメージングをする以外には網膜疾患やその治療後の視細胞の循環評価は従来不可能であった。しかしながら、眼球内の血管系を制御する抗 VEGF (vascular endothelial growth factor) 製剤の眼球内注射といった分子標的治療が一般的になり、iPS 細胞を用いた網膜(部分)移植が新しい治療方法として有望視される現状を鑑みれば、詳細な脈絡膜毛細血管板像の描出は有用であると期待される。研究代表者は、脈絡膜毛細血管板に対しても①で用いた加算平均を適用することで、従来不可能であった生体眼における脈絡膜毛細血管板のメッシュワーク構造の可視化に成功した。脈絡膜毛細血管板はメッシュワーク構造を有するため、網膜血管のようなレジストレーションに必要な適当なランドマークの検出が不可能であるが、表層網膜血管のレジストレーション情報を移植することで達成した。研究成果は下記論文に報告した：Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Choriocapillaris Imaging Using Multiple En Face Optical Coherence Tomography Angiography Image Averaging. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1197-1204.



(図3) 可視化された脈絡膜毛細血管板の OCTA 画像

3. 今後の展望

上記①、②の研究については、ハードウェアの大きな変更なしで、OCTA の画質を飛躍的に向上させるため、今後、市販 OCTA 機器への導入が見込まれる。すでに国内 OCT メーカーと共同で開発を行い、プロトタイプ機での撮影を京都大学病院において開始している。正常被験者に加えて、生活習慣病、緑内障、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症などの眼底疾患における撮影、解析を行う予定である。また、AO の OCT への搭載を行い (AO-OCT)、開発した高画質 OCTA 技術の導入を予定している。

4. 留学先で行った研究に関する発表論文

1. Lei J, Al-Sheikh M, Shi Y, Uji A, Fan W, Balasubramanian S, Sadda SR. RELIABILITY OF CONFOCAL WHITE-LIGHT FUNDUS IMAGING FOR MEASUREMENT OF RETINA PIGMENT EPITHELIAL ATROPHY IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2017 in press.
2. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Choriocapillaris Imaging Using Multiple En Face Optical Coherence Tomography Angiography Image Averaging. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1197-1204.
3. Borrelli E, Uji A, Sarraf D, Sadda SR. Alterations in the Choriocapillaris in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4792-4798.
4. Borrelli E, Lei J, Balasubramanian S, Uji A, Cozzi M, Sarao V, Lanzetta P, Staurenghi G, Sadda SR. Green emission fluorophores in eyes with atrophic age-related macular degeneration: a colour fundus autofluorescence pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2017 in press.
5. Lei J, Durbin MK, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Repeatability and Reproducibility of Superficial Macular Retinal Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography En Face Images. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(10):1092-1098.
6. Al-Sheikh M, Falavarjani KG, Pfau M, Uji A, Le PP, Sadda SR. Quantitative Features of the Choriocapillaris in Healthy Individuals Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(8):623-631.

7. Borrelli E, Abdelfattah NS, Uji A, Nittala MG, Boyer DS, Sadda SR. Postreceptor Neuronal Loss in Intermediate Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2017;181:1-11.
8. Fan W, Wang K, Ghasemi Falavarjani K, Sagong M, Uji A, Ip M, Wykoff CC, Brown DM, van Hemert J, Sadda SR. Distribution of Nonperfusion Area on Ultra-widefield Fluorescein Angiography in Eyes With Diabetic Macular Edema: DAVE Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;180:110-116.
9. Balasubramanian S, Uji A, Lei J, Velaga S, Nittala M, Sadda S. Interdevice comparison of retinal sensitivity assessments in a healthy population: the CenterVue MAIA and the Nidek MP-3 microperimeters. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(1):109-113.
10. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Impact of Multiple En Face Image Averaging on Quantitative Assessment from Optical Coherence Tomography Angiography Images. *Ophthalmology.* 2017;124(7):944-952.
11. Uji A, Abdelfattah NS, Boyer DS, Balasubramanian S, Lei J, Sadda SR. Variability of Retinal Thickness Measurements in Tilted or Stretched Optical Coherence Tomography Images. *Transl Vis Sci Technol.* 2017;6(2):1.