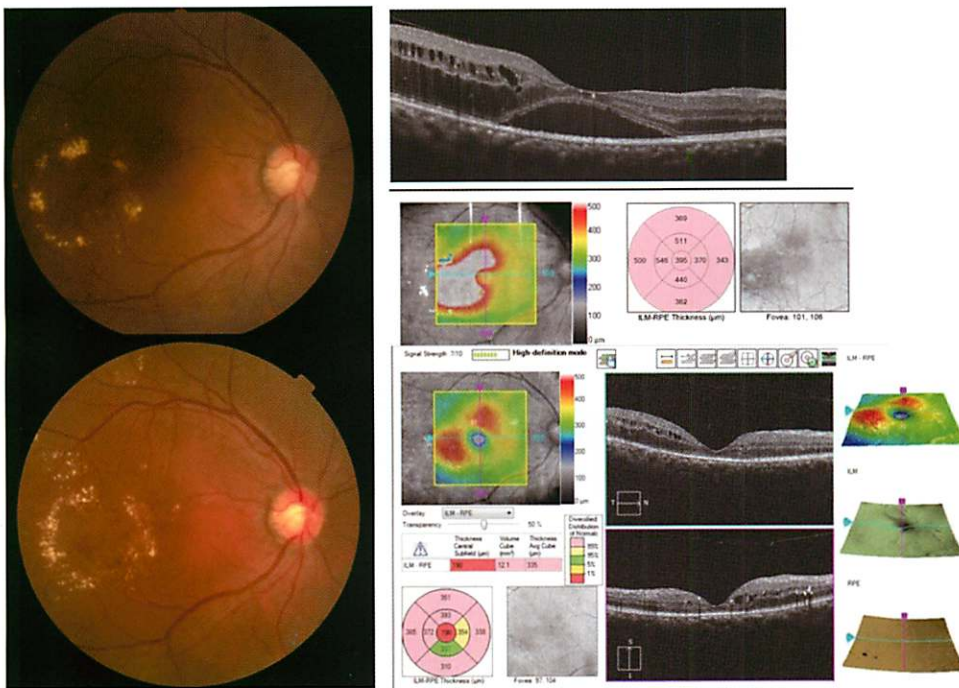


MEDICAL PHOTONICS



Main Topics

消化器がんに対する光線力学療法の現状と問題点

Special Topics

眼科治療の現在

INTERVIEW

米国国立がん研究所 小林久隆氏

No.

24

2017-2

前眼部偏光 OCT

生野 恭司

医療法人恭青会 いくの眼科 院長
大阪大学医学部 招へい教授
金沢大学医学部 臨床学外教授

◇ はじめに

中途失明は本人にとってもそして家族にとっても堪え難い痛手であるとともに、社会にとっても大きな経済的損失である。眼科領域は、ここ 20 年で大きく診断・治療法が進歩したが、未だ難治性疾患への挑戦は続いている。光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography; OCT) は、眼科診療に革命をもたらしたが、未だ難治な疾患も多く、新たな診療ツールが望まれている。その中でも偏光感受型 OCT (Polarization-Sensitive OCT; PS-OCT) は緑内障、強度近視、角膜疾患の診断と治療に第二の革新をもたらすと期待されている。本稿では、PS-OCT の中でも前眼部 OCT の開発に至る背景や特徴、そして応用と今後の展望について述べてみたい。

I PS-OCT 開発の背景

本邦の失明原因の上位にくるものとして、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性と強度近視がある¹⁾。これらは網膜に非可逆性の障害を生じ、視細胞死から光感受性を失い失明に至る。またこれら疾患は完全失明に至らずとも、視力を大きく損失し、ついには運転免許視力や読書視力を失うため社会的に大きく孤立する場合が多い。

1990 年半ばより臨床現場に登場した OCT²⁾ は眼科診療、特に網膜疾患の治療に革新をもたらした。初期緑内障の診断、黄斑浮腫や黄斑円孔などの非常に微細な網膜変化の検出など、早期診断が可能となって治療の幅も広がった。当初は補助的な診断ツールとして捉えられた OCT は今や網膜診療の

中心となったのである。上市した後も OCT は随時改良がなされ、三次元化による網膜ボリュームの定量や Spectral-domain OCT の登場による高速化などいくつかの Epoch Making な進歩もあった。今後はさらに高速・広角撮影が可能となり、近い将来に市場に投入されるであろうと考えられる。

従来の OCT に対する臨床側の要求は 2 つのトレンドに集約される。現在の OCT は、ほとんどが散乱光強度を計測し、その形態をとらえる「形態的 OCT」であるが、ひとつはこの機能を極めるといえるもので、高分解能・高侵達という二つの軸で進歩してきた。解像度が高い画像をより広角に捉えることで、より広い範囲の病変をより正確に捉えることができる。また高侵達性は脈絡膜・強膜・篩状板といった眼球後部において通常の OCT ではとらえづらい画像を捉えるという方向性である。Swept-Source OCT (SS-OCT) の開発がこれに該当する。本システムの開発により、特に緑内障と近視領域の研究に大きな進歩をもたらした。中でも脈絡膜の観察・計測ができるようになった³⁾ 功績は大きく、その後加齢黄斑変性などの脈絡膜疾患の病態の理解に大きく寄与した。

もうひとつのトレンドは形態以外の計測をおこなう「機能的 OCT」の開発である。従来から、実験室レベルで血流検出や定量を行う OCT の開発が勧められてきた。臨床現場に最初に登場したのは Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA) システム⁴⁾ を有する OptoVue 社の AngioVue[®] である。今まで眼底の血流を評価するには、蛍光眼底造影検査 (Fluorescein Angiography; FA) が必要であったが、時には死に至るアナフィラキシーショックを惹起するなど

侵襲の大きさが問題であった。そのため、頻回に検査を行うことは憚られ、また全身合併症がある症例には非常に慎重な対応が必要であった。OCTによる血流評価は必ずしもFAほど臨床現場には定着していないが、網膜外層、内層、そして脈絡膜毛細管板の3層にセグメンテーションする層別血流解析を可能としたことや治療後に残存する非常に微細な血流を検出できることから、今後の臨床への応用が期待されている⁵⁾。加齢黄斑変性や近視性脈絡膜新生血管など脈絡膜血管の造影には解像度が低いインドシアニングリーンを使用しなければならないことなど、従来の方法ではこれら疾患の詳細な観察には大きな障壁があった。今後機能的OCTは、これら疾患のメカニズムの解明や早期診断を可能にすると期待されている。

II PS-OCTの眼科への応用

通常のOCTでは生体からの後方散乱強度分布を計測するため、その偏光については考慮されない。散乱強度を形態情報として用いて取り入れ形態を計測しているため、散乱強度が異なる組織（水と網膜など）は明瞭に区別できるが、散乱特性が近い組織の区別（例えば網膜神経繊維とその他の網膜層）には適しない。眼球内の、神経線維、篩状板、強膜、角膜など多くの重要な組織は線維状で、これらは構造的複屈折をもっている。多くの疾患において、散乱強度だけでなく生体内の偏光変化を計測すれば、線維状組織を区別することが可能である。偏光感受型OCT（Polarization-Sensitive OCT; PS-OCT）はOCTの干渉計を偏光感受型とすることで、生体内の複屈折分布を計測するものとして開発された⁶⁾（図1）。

網膜を始めとする後眼部では、すでにPS-OCTの成果がで始めている⁷⁾。我々は筑波大学と共同研究を行い、強度近視の中でも最も重要な失明原因である近視性脈絡膜新生血管（mCNV）でその有用性を検討した。mCNVと区別すべき重要な疾患に近視性単純出血がある。これは新生血管を伴わず強度近視における眼軸の延長とともに脈絡膜毛細管板やBruch膜が断裂して生じるもので、若

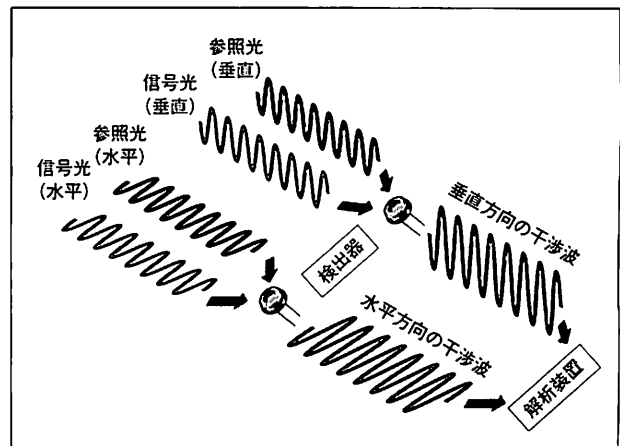


図1 PS-OCTの原理。

単一の偏光のみを測定する従来方式に対し、偏光感受型干渉断層計では干渉光を水平方向と垂直方向の偏光成分に分けて検出する。各々の偏光成分の信号強度や位相を解析することで、対象眼が持つ複屈折などの偏光特性が得られる（文献11より許可を得て転載）。

年に多いが、治療はせず経過観察となる。両者ともに出血を伴うなど類似点が多いため、しばしば鑑別が困難であった。PS-OCTで観察すると、新生血管は線維性組織なので複屈折が検出できる反面、単純出血の場合はそれがない。このように従来は困難であった2つの疾患を区別するのに、PS-OCTは非常に有用な鑑別方法となることが示された。

III 前眼部 PS-OCT の開発と応用

後眼部の成果から前眼部 PS-OCT への期待が高まっている。ひとつは緑内障の線維柱帯切除後の濾過胞の機能評価である。濾過胞は前房水を眼外に逃す「通路」の役割を果たすもので、強膜と結膜の間にある。濾過胞が維持されておれば十分な降圧が期待されるが、過度な線維化によって濾過胞が維持されなければ、眼圧が上昇してしまう。このように線維化の程度が機能を反映することから、本システムによる評価には非常に適切な組織であった。PS-OCTによる研究では、複屈折が高い濾過胞ほど維持が困難で、眼圧が上がる傾向にあることが示されている⁸⁾。従来の濾過胞の機能は眼圧や細隙灯など間接的所見でないとわからな

かったが、このように PS-OCT で過度な線維化が示されれば、早期の濾過胞再建術を行うなど、前もって対策が可能になり、緑内障の術後管理に大いに役立つことになる。

PS-OCT は、眼科医療現場での本格的な臨床応用は最近始まったばかりだが、我々は強度近視への応用を精力的に行っている。強度近視では、後部ぶどう腫の形成と眼軸の延長が大きな病因である。光刺激や画像ぼけ (Blur) による進行が示唆されているが、その細かなメカニズムは明らかではない。コラーゲン異常を有する疾病で症候性の近視を生じること、多くの遺伝子解析でコラーゲン関連遺伝子の異常が指摘されていることから、強膜のコラーゲン異常が想像されているが、その詳細なプロセスは明らかではない。電子顕微鏡の観察により、強度近視では正視眼と比較し、コラーゲン線維が細いものが優位であるなどの特徴がある⁹⁾。

PS-OCT で観察すると、強膜は高い複屈折値を有している¹⁰⁾。強度近視における複屈折値はどうなっているのだろうか？ PS-OCT を用いて強度近視眼の前眼部強膜を非侵襲的に定量した¹¹⁾。装置は光ファイバーを用いたマッハ・ツェンダー型スウェプト・ソース OCT で、入射偏光と出射偏光を並列検出する構成となっている。波長 1,310 nm 帯において速度 50 kHz で動作する波長掃引光源を用い、15.5 mm の深さ計測レンジを高速・高感度に測定できるようになった (図 2)。計測速度を向上させるため、連続入射偏光変調による PS-OCT の方式を開発することに成功した。本方式では1つの A-scan の信号周波数に2つの入射偏光を多重化することで、従来の2倍の測定レンジを有するものである (図 3)。また、Jones-Matrix の最尤推定値を算出することで¹²⁾、より正確な複屈折の定量が可能となった。

対象はいくつの眼科に経過観察中の有水晶体眼 10 名 19 眼 (男性 3 名、女性 7 名、平均年齢は 37.7 ± 14.3 歳) である。平均等価球面屈折値は $-7.0 \pm 5.6D$ 、平均眼軸長 26.1 ± 2.6 mm、平均眼圧は 14.9 ± 3.0 mmHg であった。試作 PS-OCT は、株式会社トーマー社より供与されたものを用い、いくの

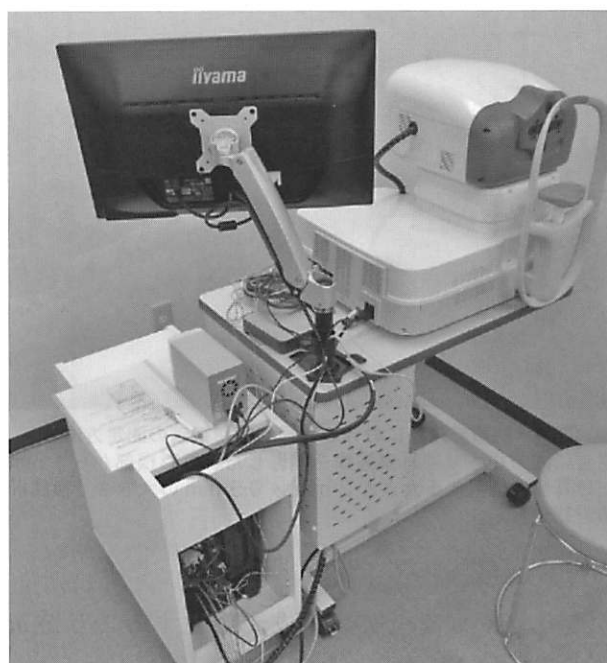


図 2 今回使用した前眼部用 PS-OCT。一般診療施設に設置できるよう、コンパクトな作りとなっている。



図 3 本機で撮影した正常眼の前眼部 (口絵参照) 複屈折値を疑似カラーマップとして表している。従来の PS-OCT と比較して撮影レンジが 2 倍になり、強膜の撮影がより容易になった。

眼科倫理委員会の承認を得て使用した。耳側角膜輪部から強膜を 8×8 mm で撮影し、虹彩根部から 1 mm だけ耳側に位置する大きさ $2 \text{ mm} \times 0.5 \text{ mm}$ の強膜の複屈折値を算出した (図 4)。

その結果を示す (図 5)。強膜の複屈折値は眼軸長と屈折値とは有意に相関し、近視が強いほど強膜の複屈折値が増加する傾向にあった。一方で眼圧および年齢には有意な相関を認めなかった。このように近視になるにしたがい、強膜の複屈折値

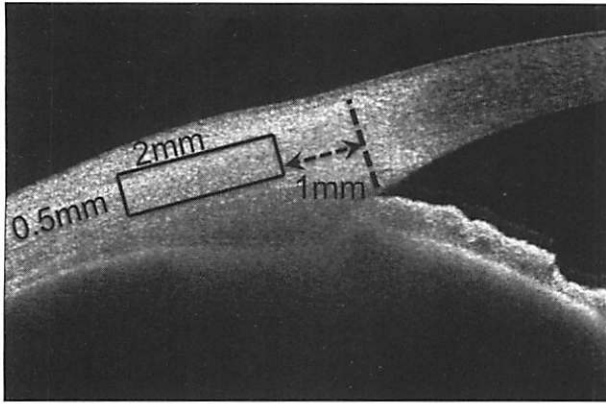


図4 前眼部強膜における代表的複屈折値の測定方法。
患者に内方視させて耳側強膜を撮影した。虹彩根部から1mm
だけ耳側に位置する大きさ2mm×0.5mmの大きさで複屈折
値を算出した。

が変化し、コラーゲン組成が変化することが *in vivo* でも示唆された。その一方で Yamanari らは、試作 PS-OCT を用いて健常眼 21 眼の前部強膜の複屈折値を測定し、眼圧値と強膜複屈折値の間に相関を認め、実験的豚眼の眼圧上昇モデルを用いても、臨床と同じく、眼圧による複屈折値の上昇を認めた¹³⁾。近視における強膜のコラーゲン組成を

in vivo で検討するという試みは緒に就いたばかりであるが、今後近視のメカニズムを考える上で、興味ふかい。

◇ おわりに

強度近視は未踏の領域と言われ、特に強度近視に至る過程や、ハイリスクと言われる正常眼圧緑内障に至るメカニズムは全く手付かずと言ってよい。PS-OCT の前眼部への応用はまだ緒に就いたばかりであるが、これら難治性疾患の克服に少しでも役立つことが期待されている。最後に前眼部 PS-OCT の共同研究に協力いただいている株式会社トーナーコーポレーションの関係者の方々に感謝いたします。

参考文献

- 1) Yamada M, Hiratsuka Y, Roberts CB, Pezzullo ML, Yates K, Takano S, *et al*: Prevalence of visual impairment in the adult Japanese population by cause and severity and future projections. *Ophthalmic Epidemiol* 2010; 17: 50-7

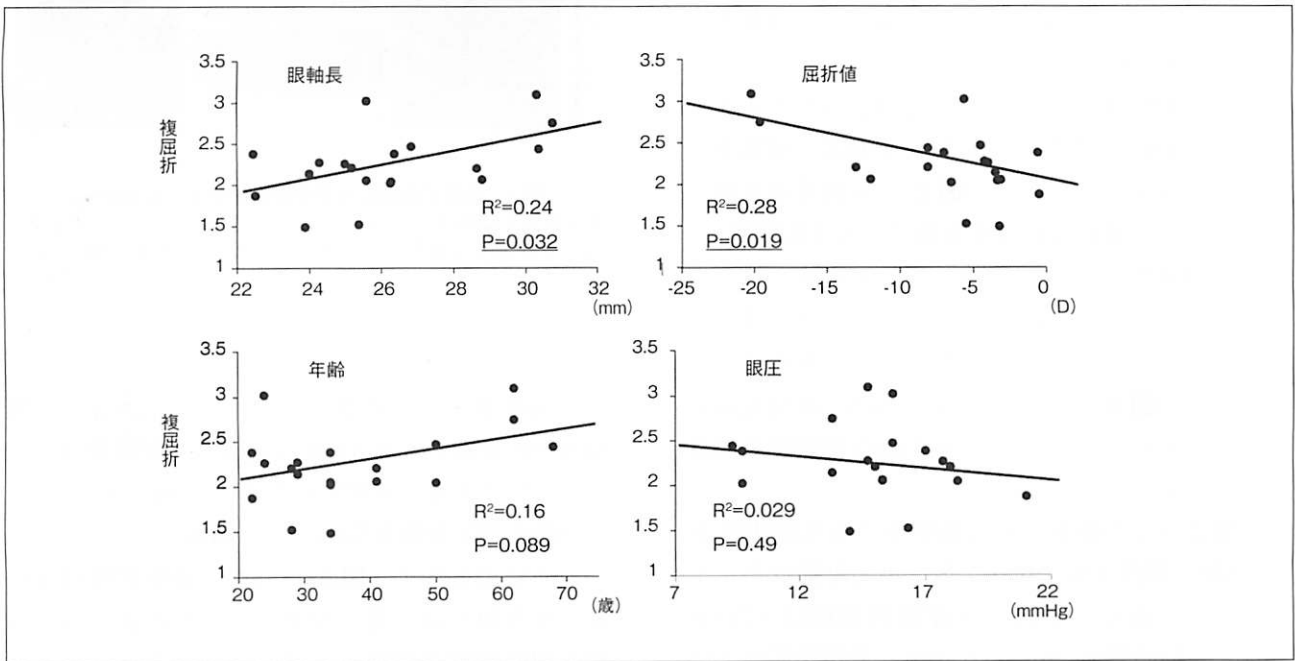


図5 前部強膜での複屈折値と各パラメータの関係。

眼軸長とは有意な正の相関を、屈折値とは負の相関を認めた (両者とも $P < 0.05$)。今回の検討では、眼圧値と年齢には有意な相関を認めなかった (文献 11 より許可を得て転載)。

- 2) Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, *et al*: Optical coherence tomography. *Science* 1991; **254**: 1178-81.
- 3) Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y: Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; **51**: 2173-6.
- 4) Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, *et al*: Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012; **20**: 4710-25.
- 5) Miyata M, Ooto S, Hata M, Yamashiro K, Tamura H, Akagi-Kurashige Y, *et al*. Detection of myopic choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016; **165**: 108-14.
- 6) Yasuno Y, Makita S, Sutoh Y, Itoh M, Yatagai T: Birefringence imaging of human skin by polarization-sensitive spectral interferometric optical coherence tomography. *Opt. Lett* 2002; **27**: 1803-1805.
- 7) Sugiyama S, Hong YJ, Kasaragod D, Makita S, Uematsu S, Ikuno Y, *et al*: Birefringence imaging of posterior eye by multi-functional Jones matrix optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2015; **6**: 4951-74.
- 8) Kasaragod D, Fukuda S, Ueno Y, Hoshi S, Oshika T, Yasuno Y. Objective evaluation of functionality of filtering bleb based on polarization-sensitive optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; **57** (4): 2305-10.
- 9) Curtin BJ, Iwamoto T, Renaldo DP: Normal and staphylomatous sclera of high myopia. An electron microscopic study. *Arch Ophthalmol* 1979; **97**: 912-5.
- 10) Yamanari M, Makita S, Yasuno Y: Polarization-sensitive swept-source optical coherence tomography with continuous source polarization modulation. *Opt. Express*, 2008; **16**: 5892-906.
- 11) 生野恭司. 第120回日本眼科学会評議員使命講演II 眼科手術のサイエンス 強度近視合併症における病態の理解と治療の考え方 (総論) 日眼会誌 2017; **121**: 292-313.
- 12) Cloude SR: *Optik* 1986; **75**: 26-36.
- 13) Yamanari M, Nagase S, Fukuda S, Ishii K, Tanaka R, Yasui T, *et al*: Scleral birefringence as measured by polarization-sensitive optical coherence tomography and ocular biometric parameters of human eyes in vivo. *Biomed Opt Express* 2014; **5**: 1391-402.

生野 恭司 (いくの やすし)

いくの眼科 院長

1990年 大阪大学医学部卒業

1992年 国立大阪病院 (現・国立病院機構大阪医療センター)

1997年 大阪大学医学部眼科助手

1997年 米国 Harvard 大学 Schepens 眼研究所留学

2000年 大阪大学医学部眼科助手復職

2002年 同 学内講師

2007年 同 講師

2014年 金沢大学医学部眼科 非常勤講師

2015年 いくの眼科院長、大阪大学招へい教授、金沢大学臨床教授



column 第30回日本小切開・鏡視外科学会 (1)

6月2日、3日にベルサール神保町で、第30回日本小切開・鏡視外科学会が「内視鏡下手術の多様性:小切開・鏡視外科手術の復権と展望」をテーマに開かれた。日本小切開・鏡視外科学会は、平成21年5月にお互い連携を取りながら長く活動してきた「吊り上げ法手術研究会」と「ミニラパ研究会」が統合する形でNPO法人として設立された学術団体である。

小切開手術というのは、臓器を摘出できる最小限の創から手術操作を行う方法で、開腹手術と比べ創が小さいので回復に時間が掛からない。

また、腹腔鏡下手術と比べ、トラブルに対応しやすく、気腹に用いる炭酸ガスも使用しないという方法。

一般に、腹腔鏡下手術は、全身麻酔下で、術野の確保では腹腔内に炭酸ガスを注入し、気密性の高い環境(気腹法)で手術を行なうことから、肺などの押し上げがあり、時に気体塞栓・皮下気腫の発生や微細な出血の見落としがある得る。また、腹腔内圧の上昇に伴う静脈還流への影響、さらには出血時の急速吸引操作による術野確保の困難など、一度トラブルが発生すると通常の開腹手術より

も問題点が顕著となり、必ずしも「低侵襲」とは言えない側面も指摘されている。だが、小切開手術では、開腹手術に比べて創が小さく、腹腔鏡下手術に比べ気腹を行わないため手術操作を行う空間が狭いため難しいともいう。

(34ページへ続く)



ベルサール神保町