

総 説

黄斑疾患画像診断技術の開発

Research and development of diagnostic imaging system for macular disease

三 浦 雅 博

Masahiro MIURA

東京医科大学茨城医療センター眼科

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, Ibaraki Medical Center

【要旨】 偏光感受型光干渉断層計と偏光感受型走査レーザー検眼鏡による黄斑疾患診断技術について解説した。眼科画像診断機器開発の成果は、近い将来に眼科診療を一変させる可能性がある。

はじめに

近年の眼科画像診断技術の進歩には目覚ましいものがある。ここ数年の眼科臨床現場を見ても、広角の走査レーザー検眼鏡 (scanning laser ophthalmoscope: SLO)、高速の光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT)、OCT angiography といった様々な新技術が導入されており、眼科診断体系を一新させつつある。そのため画像診断機器開発の動向は、研究者のみならず一般臨床医にとっても重要と思われる。これらの技術革新は、技術者による絶え間ない研究の成果である。そのため眼科画像診断技術の開発では、眼科医と光学設計技術者の連携が重要となる。筆者は医工連携として、1998 年からはインディアナ大学の Elsner 教授と SLO に関する共同研究を実施し、2005 年からは COG 筑波大学の安野教授と OCT に関する共同研究を実施している。本稿では、筆者等の研究グループが実施している眼科画像診断技術開発について紹介し、今後の展望についても解説したい。

偏光画像解析

偏光とは光波の振動の向きが、ある一定の方向に偏っている現象である。偏光画像解析によって分子レベルの情報を得る事が可能なり、通常の装置では得る事ができない組織特性に関する情報を得ることが可能となる。偏光状態は、光波の位相を、直行する 2 軸で計測することによって算出可能となる。さらに入射光と反射光の偏光状態の変化を比較することによって、対象組織の偏光特性が算出可能となる。眼科臨床応用では偏光変化のうち複屈折性と偏光解消性が一般に用いられている。複屈折とは、光が偏光角度と位相が異なる 2 波に分離する現象である。生体内では、複屈折は線維構造が規則的に配列している組織で生ずることが知られており、筋肉線維、神経線維、膠原線維、弾性線維などが該当する。眼球における複屈折性物質としては角膜、強膜、篩状板、網膜神経線維、外眼筋、線維柱帯がある。また瘢痕組織も複屈折性物質となる。偏光解消性とは、偏光状態が完全に不規則になってしまう現象である。偏光解消性は、メラニンや硬性白斑における多

平成 29 年 11 月 10 日受付、平成 29 年 11 月 21 日受理

キーワード：偏光感受型光干渉断層計、偏光感受型走査レーザー検眼鏡、黄斑疾患、複屈折、偏光解消性

(別冊請求先：〒 300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1 東京医科大学茨城医療センター眼科 三浦雅博)

重散乱光で生じると考えられており¹⁾²⁾、正常眼では虹彩色素上皮、毛様体色素上皮、網膜色素上皮(RPE)、脈絡膜間質において観察できる。

偏光感受型 SLO

1) 偏光感受型 SLO とは

SLO はレーザーによる点光源からの反射を連続平面で計測することにより網膜画像を得る装置である。SLO は通常の眼底カメラ (flood illumination) と比較して、波長管理が容易なため自家蛍光や眼底造影検査への応用が容易、共焦点による高コントラスト、赤外光により散乱光の影響が少ない広角画像、といった様々な長所があり、眼科臨床現場で広く普及している。偏光感受型 SLO は SLO に偏光解析機能を付加した装置である。偏光感受型 SLO は Laser Diagnostic Technologies 社 (後に Carl Zeiss Meditec 社に移行) から GDx として市販されていた。GDx は網膜神経線維の複屈折性を、加算位相変化量によって計測する装置である。GDx の初期モデル (GDx-N) では、少しの改造で計算処理前の生データを取り出すことが可能なため画像解析研究への応用が容易である。そこで筆者とインディアナ大学の共同研究グループは、GDx-N から取り出した計算

処理前のデータを独自に解析することにより、さらに 16 種類の偏光画像を追加算出した³⁾。その中には偏光解消性画像も含まれる。GDx-N を使った研究は現在も続けているが、日本の医療機関で、旧式の GDx-N を現役で使用しているのは東京医科大学茨城医療センター眼科だけだと思われる。偏光感受型 SLO の基本原理を図 1 に示す⁴⁾。まず入射光を直線偏光に変化させ眼球に入射する。続いて反射光を入射偏光と同軸 (uncrossed channel) と直行軸 (crossed channel) で同時撮影する。この撮影を 20 段階に変化させた入射偏光角度によって連続実施する。こうして得られた、それぞれ 20 枚の同軸画像と直行軸画像における輝度分布から、各種の偏光状態を算出する

2) 偏光感受型 SLO の臨床応用

a) Henle 神経線維

Henle 神経線維は黄斑部の外網状層の呼称であり、視細胞軸索線維が斜行することによって構成される。そのため Henle 神経線維の異常は視細胞異常を鋭敏に反映すると考えられている。Henle 神経線維層が構造複屈折を生じることは古くから知られている。古典的には、Haidinger's brushes が Henle 神経線維層の構造複屈折に由来する内視現象として考

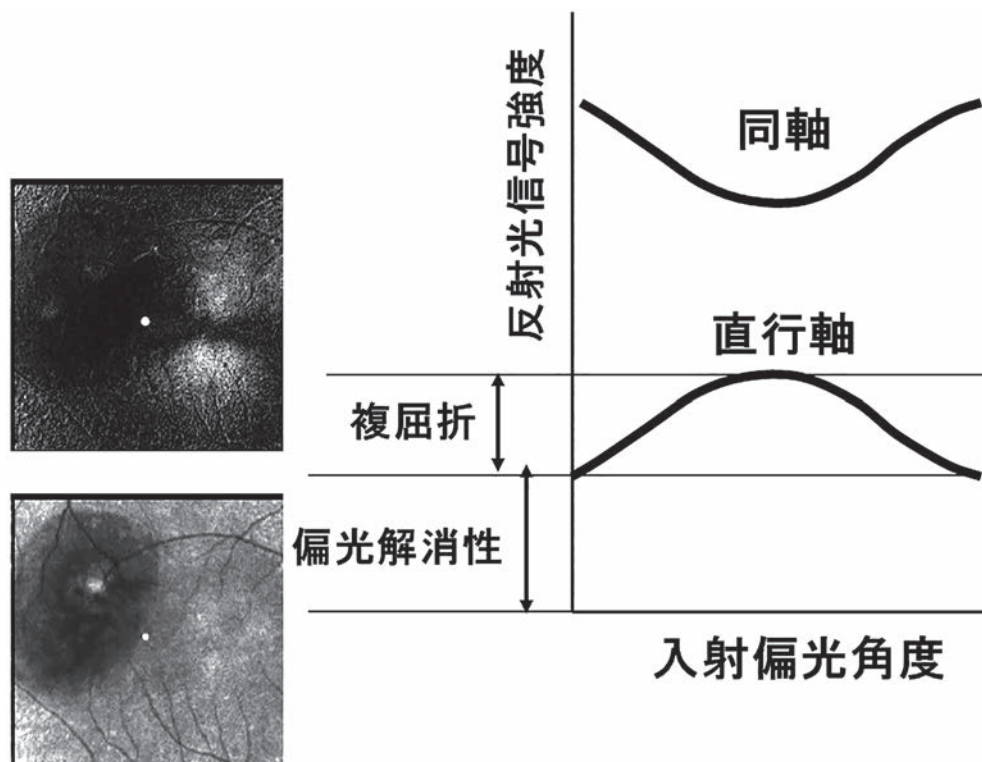
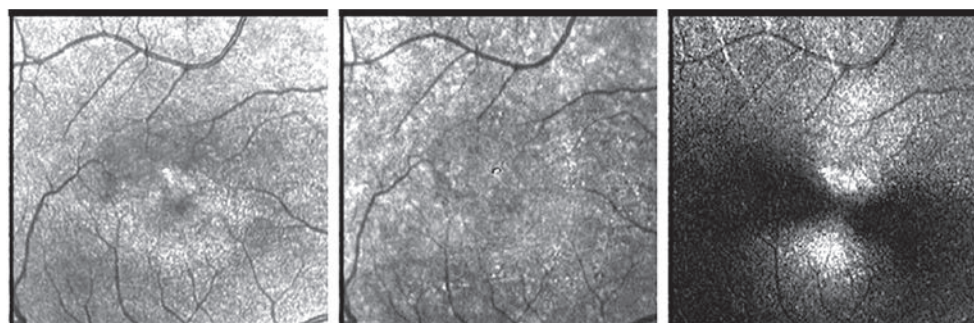


図 1 偏光感受型 SLO による偏光計算。



偏光非依存性画像
(通常のSLO画像)

偏光解消性画像

複屈折画像

図2 正常眼の偏光感受型 SLO 計測から算出した、偏光非依存性画像（通常の SLO 画像）、偏光解消性画像、複屈折画像。複屈折画像では蝶ネクタイ状所見（bow tie）が観察される。

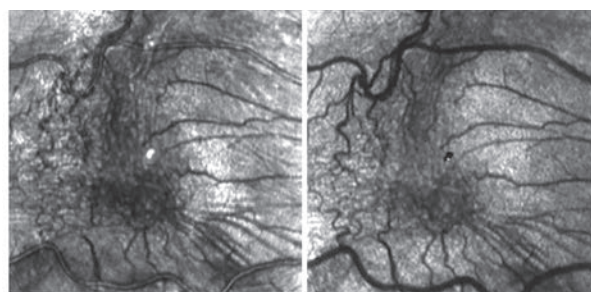
えられている。偏光感受型 SLO の複屈折画像では、角膜の複屈折が Henle 神経線維層に投影されることにより、中心窩に蝶ネクタイ状の所見（bow tie）が観察される（図2）。筆者等の研究グループは偏光感受型 SLO を用いて、黄斑疾患によって中心窩の位置が同定困難な場合は、蝶ネクタイ状の所見から中心窩の位置を特定することが可能な事を報告した⁴⁾。また蝶ネクタイ状の所見の消失から Henle 神経線維層の障害を推測できる事も報告した⁵⁾。

b) 網膜血管

網膜血管抽出は網膜自動画像診断の根幹となる基本技術であり、生体認証にも応用されている。しかし網膜前膜を併発すると、網膜前膜における鏡面反射によって網膜血管コントラストが低下し、網膜血管分布解析が困難になることをしばしば経験する。一般的な光学画像診断機器では網膜前膜は入射光に対して垂直に配列しているため、鏡面反射は偏光保存となる。そこで偏光解消性画像を用いれば、偏光保存光の除外により網膜前膜における鏡面反射が除去される。また網膜血管中央部の鏡面反射も除去されることにより、血管が均一な低輝度構造として確認しやすくなる。さらに RPE における偏光解消性によって、RPE からの反射が背景となり、網膜血管のコントラストが向上する。筆者等は偏光解消性画像を用いれば、網膜前膜が存在する場合でも、高コントラストの網膜血管画像を取得可能な事を報告した（図3）⁶⁾。

c) RPE 異常

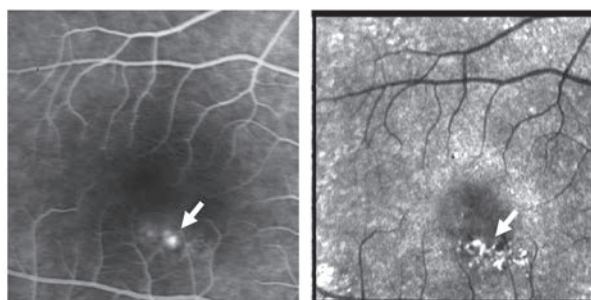
RPE 細胞内のメラニンは偏光解消性を生じるため、偏光解消性画像の解析により RPE 異常の観察が可能となる。中心性漿液性網脈絡膜症では蛍光漏



非偏光画像
(通常のSLO)

偏光解消性画像

図3 黄斑前膜の偏光感受型 SLO（非偏光画像、偏光解消性画像）。偏光解消性画像では黄斑前膜に影響されない高コントラスト網膜血管画像が得られる。（文献6から改変引用）



フルオレセイン
蛍光眼底造影画像

偏光解消性画像

図4 中心性漿液性網脈絡膜症のフルオレセイン蛍光眼底画像と偏光感受型 SLO 画像（偏光解消性画像）。偏光解消性画像では蛍光漏出点に一致した網膜色素上皮変化が観察される（白矢印）。（文献4から改変引用）

出点を含め多発性の RPE 異常を生じるが、筆者等は偏光解消性画像によって RPE 異常が高コントラストに描出可能な事を報告した（図4）⁴⁾。もし描出された RPE 異常が単発であれば蛍光漏出点である可能性が高く、臨床有用性が高い。

偏光感受型 OCT

1) 偏光感受型 OCT とは

OCT は組織からの反射光における位相変化を、参照光との光干渉によって解析し、ミクロン単位の組織断面像を算出する装置である。現在、OCT は黄斑疾患の診断治療には不可欠のものとなり、一般の眼科開業医にも広く普及している。偏光感受型 OCT は通常の OCT 画像に、眼球組織の偏光特性を付加情報として加える装置である⁷⁾。偏光情報を用いることによって分子レベルの情報を得る事が可能となり、通常の OCT では得る事ができない組織特性に関する情報を得ることが可能となる。筆者と COG 筑波大学の共同研究グループは研究用偏光感受型 OCT の眼科臨床応用について、2006 年から現在に至るまで研究している。偏光感受型 OCT では入射光の偏光状態を制御した後、反射光の位相状態を X 軸と Y 軸の 2 軸で計測し偏光状態を算出する。眼科臨床応用では、偏光情報のうち複屈折性と偏光解消性が一般に用いられている。しかし偏光解消状態では光干渉計測は困難なため、厳密な意味での偏光解消性計測は偏光感受型 OCT では不可能である。そのため偏光感受型 OCT では、偏光理論計算の基本となる偏光度を指標として使えない。そこで偏光度を近似した偏光均一性 (degree of polarization uniformity: DOPU) という指標を使って、偏光解消性を評価する事が行われている (図 5)⁸⁾⁹⁾。DOPU は 0 から 1 の間に分布し、低値なほど偏光解消性が強い事を示している。

2) 偏光感受型 OCT の臨床応用

a) 網膜神経線維

網膜神経線維は構造複屈折を有している事が知ら

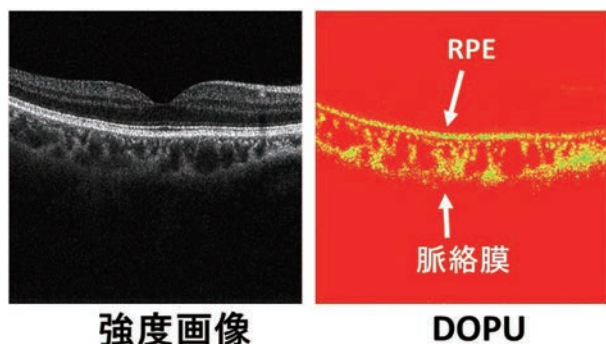


図5 正常眼の偏光感受型 OCT 画像 (強度画像、DOPU 画像)。DOPU 画像では網膜色素上皮 (RPE) と脈絡膜におけるメラニン分布が観察可能である。(文献 16 から改変引用)

れ、これを応用した緑内障診断装置としては先述した偏光感受型 SLO (GDx) がある。筆者等の研究グループは偏光感受型 OCT の 3 次元情報を基に網膜神経線維自体の複屈折を計測する事を報告した¹⁰⁾。これにより正確な緑内障診断への応用が期待される。

b) 強膜篩状板

強膜篩状板の異常は、緑内障発症や近視性視神経障害への関係性が報告されている。従来の OCT による強膜篩状板の観察は、内壁形態観察や篩状板厚計測に限られており、篩状板の内部構造観察は限られていた。筆者等の研究グループは篩状板における構造複屈折を観察する事により、膠原線維配列の観察が可能になり、篩状板異常の解析が可能となる事を報告した¹¹⁾。

c) 網膜下瘢痕組織

網膜下瘢痕組織形成は加齢黄斑変性の視力悪化要因として知られており、発症予防は治療成績向上において重要と考えられている。瘢痕組織は膠原線維によって構成されるため、複屈折計測によって観察可能である。筆者等は複屈折計測によって、加齢黄斑変性における網膜下瘢痕形成を評価可能な事を報告した¹²⁾。

d) 網膜色素上皮 (RPE)

メラニンの偏光解消性を利用して、RPE 異常を観察する事が報告されている。筆者等の研究グループは偏光感受型 OCT を用いて、様々な RPE 異常観察 (萎縮、網膜内遊走、肥厚) を報告した¹²⁻¹⁴⁾。

e) 脈絡膜

脈絡膜のメラニンは、抗酸化作用による生体防御、後方散乱光の吸収による網膜視覚感度の改善、等の多くの重要な役割がある。また、脈絡膜メラニン密度には人種差、個人差があり、加齢黄斑変性といった様々な網膜疾患に影響すると考えられている。さらに慢性期 Vogt-小柳-原田病では脈絡膜メラニンが消失する現象が知られており、臨床的には夕焼け状眼底と知られている。夕焼け状眼底は慢性期 Vogt-小柳-原田病における重要所見として国際診断基準にも記載されており¹⁵⁾、その病態に関して国内外から多くの論文が発表されている。しかし夕焼け状眼底を定量的に診断する方法は確立されておらず、眼科医によるカラー眼底の主観的評価によって診断しているのが現状である。筆者等は偏光解消性解析 (DOPU) に基づいて網脈絡膜内のメラニン分布を

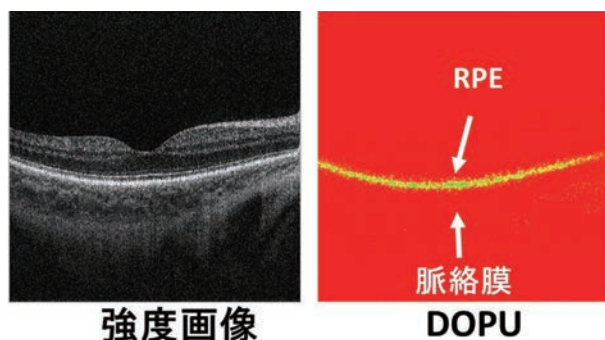


図 6 Vogt-小柳-原田病の偏光感受型 OCT 画像（強度画像、DOPU 画像）。DOPU 画像では脈絡膜におけるメラニン消失が観察可能である。（文献 16 から改変引用）

解析し、脈絡膜内メラニン密度を定量化した¹⁶⁾。これによって夕焼け状眼底における脈絡膜メラニン障害を判別定量診断することに成功した（図 6）。また夕焼け状眼底との鑑別が課題となっていた近視性豹紋状眼底も、容易に判別可能であった。偏光感受型 OCT は、Vogt-小柳-原田病の診断治療のみならず、加齢黄斑変性といった脈絡膜メラニンの関与が示唆されている疾患への応用も期待される。

偏光画像による多角的画像解析

偏光感受型 OCT は次世代網膜画像診断装置として期待されるが短所もある。偏光感受型 OCT を用いれば、偏光感受型 SLO では得られない 3 次元情報を得ることができる。しかし現行の研究用偏光感受型 OCT では、偏光感受型 SLO と比較して偏光計測の安定性が劣っているのが実情である。そこで偏光感受型 OCT の画像解析をする上で、偏光感受型 SLO 画像を参照にすれば、画像解釈をより円滑に行うことができる。また偏光画像の臨床画像解析は発展途上にあり、既存の臨床機器を複合させた多角的画像解析が重要となる。そこで筆者等は、偏光画像と既存の臨床機器を含む多角的画像解析を用いて、加齢黄斑変性における RPE 変化を観察した¹³⁾。

加齢黄斑変性では様々な RPE 変化が起きること知られており、その中で RPE 網膜内遊走は RPE の細胞死の兆候として重要視されている¹⁷⁾。通常の OCT 画像内で網膜内高輝度点（Hyper-reflective foci: HRF）と呼ばれる所見が RPE 網膜内遊走を表していると考えられてきた¹⁷⁾。しかし HRF の起源については、炎症細胞、遊走 RPE 細胞、リポタンパクといった可能性がある。ところが従来の手法では、HRF の組織判別は困難であり、RPE 網膜内遊

走の臨床研究には限界があった。前述したように偏光解消性は、メラニン色素で生じると考えられており、偏光感受型 OCT によってメラニンの 3 次元分布解析が可能となる。また偏光感受型 SLO を用いれば、メラニン色素の平面分布が観察可能となる（図 7）¹³⁾。しかし網膜内におけるメラニン含有細胞としては、RPE 細胞、メラニン含有炎症細胞があり、これらの偏光画像解析のみでは RPE 細胞を特定する事はできない。この問題は自家蛍光画像を含む多角的画像解析を用いれば解決可能となる。まず 480 nm 波長帯自家蛍光画像（SW-AF）を使えばリポフスチン平面分布、さらに 780 nm 波長帯自家蛍光画像（NIR-AF）を使えばメラニン平面分布が解析可能となる。もし HRF にメラニンとリポフスチンが同時に存在すれば、HRF が RPE 由来であることが確認できる。さらに偏光感受型 OCT の 3 次元画像から HRF 由来のメラニン分布のみを抽出すれば、自家蛍光画像の 3 次元解析が可能になる。

筆者等は加齢黄斑変性 155 眼を対象に、この多角的画像解析を実施した¹³⁾。図 7、8 は漿液性網膜色素上皮剥離の一例である。OCT の HRF に一致して、低 DOPU すなわちメラニン由来の偏光解消性を認めた。その平面分布は SW-AF と NIR-AF の過蛍光

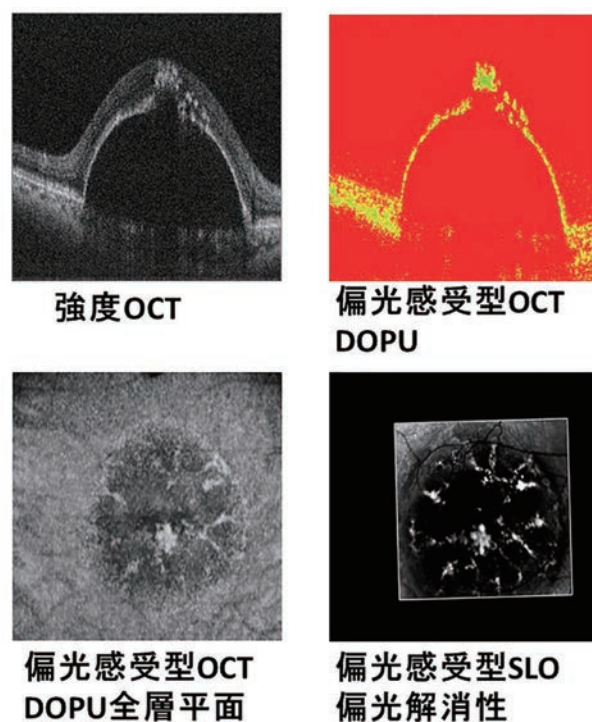


図 7 漿液性網膜色素上皮剥離の偏光感受型 OCT 画像（強度画像、DOPU 画像、minimum DOPU 全層平面画像）および偏光感受型 SLO 画像（偏光解消性画像）。（文献 13 から改変引用）

領域と一致し、メラニンとリポフスチンの存在から RPE 網膜内遊走と判定された。この分布は偏光感受型 SLO の偏光解消性画像とも一致していた (図 7)。また偏光感受型 OCT の 3 次元画像から、HRF 由来の偏光解消性画像を作成した結果、SW-AF と NIR-AF の過蛍光領域のほとんどが RPE 網膜内遊走由来であることが確認された (図 8)。この手法を用いて加齢黄斑変性を各種病期別に解析したところ、RPE 網膜内遊走が漿液性網膜色素上皮剥離とドルーゼノイド網膜色素上皮剥離で有意に多く発生していることが判った。それ以外の加齢黄斑変性でも、自家蛍光の過蛍光の一部は RPE 網膜内遊走に由来していることも判った。

この多角的画像解析は加齢黄斑変性の臨床診断にいくつかの重要な知見をもたらしている。従来の臨床研究では、SW-AF の過蛍光は RPE 内のリポフスチン集積に由来し、将来の RPE 細胞障害の前駆所見と考えられてきた。今回の結果から、過蛍光の一

部は RPE 網膜内遊走に由来しており、単なる前駆所見ではなく、細胞障害による組織反応を反映していることが判った。これは眼科教科書に記載されている、自家蛍光画像所見の解釈を変更するものであり、臨床的意義は大きい。さらに本研究は 3 次元自家蛍光画像解析の可能性を示唆しており、将来の発展性が期待される。

おわりに

近年の眼科画像診断機器開発では、研究段階から実用化までの期間は短縮化してきており、医産工の連携の重要性はますます増加している。この連携においては、医産工の対等な立場の研究、緊密な情報交換、国際協力の維持が重要と思われる。東京医科大学茨城医療センター眼科では、2005 年から COG 筑波大学の安野教授と新型 OCT の臨床応用に向けた医産工共同研究を実施している。当初は COG 筑波大学の研究室で患者撮影を実施していたが、2013

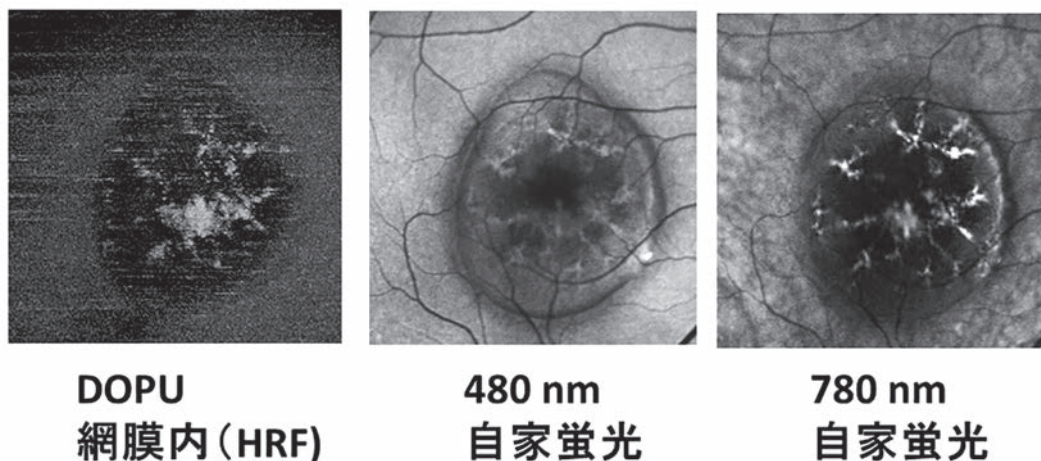


図 8 漿液性網膜色素上皮剥離における、偏光感受型 OCT 画像から算出した HRF 由来の DOPU 平面画像、480 nm 自家蛍光画像および 780 nm 自家蛍光画像。(文献 13 から改変引用)

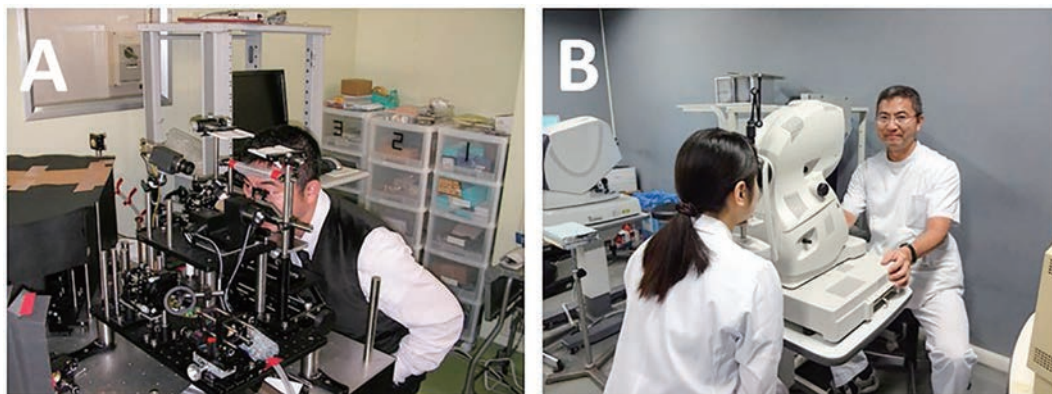


図 9 A) 筑波大学研究室に設置されていた研究用 OCT。B) 東京医科大学茨城医療センター眼科外来に設置した研究用 OCT。

年からは眼科外来に研究用 OCT を設置し、延 1,100 名の患者撮影を実施した。現在は多機能 OCT（強度 OCT+OCT angiography+偏光感受型 OCT）を運用しており、臨床実用化をめざした研究を続けている（図 9）。眼科画像診断機器開発には明るい未来が待っており、今後の発展に期待したい。

本稿で紹介した臨床研究は東京医科大学および東京医科大学茨城医療センターの研究倫理審査委員会の承認の下に実施した。本稿で紹介した研究の一部は科研費 15K10905 および平成 28 年度東京医科大学学長裁量経費（研究活性化支援）による支援によって行われた。

COI の開示

三浦雅博：研究費・助成金（参天製薬、バイエル薬品、アラガン、アルコンファーマ）講演料（参天製薬、アルコンファーマ）

文 献

- 1) Baumann B, Baumann SO, Konegger T, Pircher M, Gotzinger E, Schlanitz F, Schutze C, Sattmann H, Litschauer M, Schmidt-Erfurth U, et al : Polarization sensitive optical coherence tomography of melanin provides intrinsic contrast based on depolarization. *Biomed Opt Express* **3** : 1670-1683, 2012
- 2) Lammer J, Bolz M, Baumann B, Pircher M, Gerasdas B, Schlanitz F, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth U : Detection and analysis of hard exudates by polarization-sensitive optical coherence tomography in patients with diabetic maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55** : 1564-1571, 2014
- 3) Elsner AE, Weber A, Cheney MC, VanNasdale DA, Miura M : Imaging polarimetry in patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* **24** : 1468-1480, 2007
- 4) Miura M, Elsner AE, Weber A, Cheney MC, Osako M, Usui M, Iwasaki T : Imaging polarimetry in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* **140** : 1014-1019, 2005
- 5) VanNasdale DA, Elsner AE, Weber A, Miura M, Haggerty BP : Determination of foveal location using scanning laser polarimetry. *J Vis* **9** : 21-17, 2009
- 6) Miura M, Elsner AE, Cheney MC, Usui M, Iwasaki T : Imaging polarimetry and retinal blood vessel quantification at the epiretinal membrane. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* **24** : 1431-1437, 2007
- 7) Pircher M, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth U : Polarization sensitive optical coherence tomography in the human eye. *Prog Retin Eye Res* **30** : 431-451, 2011
- 8) Gotzinger E, Pircher M, Geitzenauer W, Ahlers C, Baumann B, Michels S, Schmidt-Erfurth U, Hitzenberger CK : Retinal pigment epithelium segmentation by polarization sensitive optical coherence tomography. *Opt Express* **16** : 16410-16422, 2008
- 9) Makita S, Hong YJ, Miura M, Yasuno Y : Degree of polarization uniformity with high noise immunity using polarization-sensitive optical coherence tomography. *Opt Lett* **39** : 6783-6786, 2014
- 10) Yamanari M, Miura M, Makita S, Yatagai T, Yasuno Y : Phase retardation measurement of retinal nerve fiber layer by polarization-sensitive spectral-domain optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Biomed Opt* **13** : 014013, 2008
- 11) Sugiyama S, Hong YJ, Kasaragod D, Makita S, Uematsu S, Ikuno Y, Miura M, Yasuno Y : Birefringence imaging of posterior eye by multifunctional Jones matrix optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* **6** : 4951-4974, 2015
- 12) Miura M, Yamanari M, Iwasaki T, Elsner AE, Makita S, Yatagai T, Yasuno Y : Imaging polarimetry in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49** : 2661-2667, 2008.
- 13) Miura M, Makita S, Sugiyama S, Hong YJ, Yasuno Y, Elsner AE, Tamiya S, Tsukahara R, Iwasaki T, Goto H : Evaluation of intraretinal migration of retinal pigment epithelial cells in age-related macular degeneration using polarimetric imaging. *Sci Rep* **7** : 3150, 2017
- 14) Hong YJ, Miura M, Ju MJ, Makita S, Iwasaki T, Yasuno Y : Simultaneous investigation of vascular and retinal pigment epithelial pathologies of exudative macular diseases by multifunctional optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55** : 5016-5031, 2014
- 15) Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, Pivetti-Pezzi P, Tessler HH, Usui M : Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease : report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* **131** : 647-652, 2001
- 16) Miura M, Makita S, Yasuno Y, Tsukahara R, Usui Y, Rao NA, Ikuno Y, Uematsu S, Agawa T, Iwasaki T, et al : Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomographic Documentation of Choroidal Melanin Loss in Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **58** : 4467-4476, 2017
- 17) Zanzottera EC, Messinger JD, Ach T, Smith RT, Freund KB, Curcio CA : The Project MACULA Retinal Pigment Epithelium Grading System for Histology and Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **56** : 3253-3268, 2015

Research and development of diagnostic imaging system for macular disease

Masahiro MIURA

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, Ibaraki Medical Center

Abstract

In this review, I present a brief discussion on the research and development of diagnostic imaging systems for macular disease, including polarization-sensitive optical coherence tomography and the polarization-sensitive scanning laser ophthalmoscope. These novel imaging techniques have the potential to completely change ophthalmology in a clinical setting.

〈**Key words**〉: polarization sensitive optical coherence tomography, polarization sensitive scanning laser ophthalmoscope, macular disease, birefringence, depolarization
