



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	乙第1864号
学位記番号	論 第1641号
氏名	平原 修一郎
授与年月日	平成 28年 6月 10日
学位論文の題名	Densitometry of Choroidal Vessels in Eyes with and without Central Serous Chorioretinopathy by Wide-Field Indocyanine Green Angiography (広角インドシアニングリーン蛍光眼底造影を用いた脈絡膜血管密度計測と中心性漿液性脈絡網膜症の影響の検討) American Journal of Ophthalmology (2016) doi:10.1016/j.ajo.2016.03.040. [Epub ahead of print]
論文審査担当者	主査： 鵜川 眞也 副査： 植木 孝俊, 小椋 祐一郎

論文内容の要旨

蛍光眼底造影検査は網脈絡膜疾患の診断や治療の判断・評価に非常に有用な検査である。近年、超広角走査型レーザー検眼鏡 Optos®が開発され、これまで画角 50~60 度が一度の眼底撮影の限界だったのに対して、一度に眼底の 80%である 200 度の超広角眼底撮影が可能となり、超広角フルオレセイン蛍光眼底造影（以下 FA）により様々な眼底疾患（糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、強度近視眼など）の新しい所見、新しい病態像をもたらした。2015 年 8 月に、FA に加え、インドシアニングリーン蛍光眼底造影（以下 ICGA）を超広角に同時撮影可能な Optos® California が開発された。インドシアニンググリーンは近赤外領域の励起光と蛍光波長をもつため網膜色素上皮を透過するため、ICGA は脈絡膜血管の描出に優れた造影検査である。中心性漿液性脈絡網膜症（以下 CSC）では脈絡膜血管が拡張していることが知られているが、それを定量した報告はこれまでにない。園田らは、光干渉断層計（以下 OCT）によって得られたグレイスケール画像をニブブラック法による局所二値化処理を行うことによって、脈絡膜血管を鮮明に描出し、脈絡膜血管径を断層面にて計測する方法を報告した。ICGA 画像も OCT 画像同様のグレイスケール画像であることから、本研究において、超広角 ICGA 画像を二値化処理することによる脈絡膜血管密度の計測方法を開発し、CSC における脈絡膜血管の拡張を定量できるか検討した。

2015 年 5 月から 10 月に名古屋市立大学病院の眼科外来を受診し、Optos® California を用いて FA、ICGA 同時撮影を行った連続症例を対象に後ろ向きに検討を行った。片側性の網膜静脈分枝閉塞症や外傷眼の症例の病的所見を認めない僚眼 11 例 11 眼（平均年齢 64.4 歳）を対象眼とし、CSC 症例 7 例 10 眼（平均年齢 56.9 歳）と比較した。ICGA は脈絡膜血管の描出に優れているが網膜血管や視神経も描出されている。そこで、ソフトウェア Image J を用いて、網膜血管や視神経を主に描出する FA の画像を ICGA 画像から引き算することにより、脈絡膜血管を抜き出した画像を得た。次に、ニブブラック法二値化処理を行い、コントラストが明瞭な脈絡膜血管の 2 階調画像を得た。全体の面積に対する脈絡膜血管の面積の割合を求め脈絡膜血管密度とした。渦静脈膨大部付近より後極を評価対象とし、全体、上方、下方、後極、周辺部に分け、脈絡膜血管密度を求めた。対象眼の計測結果を用いて、血管密度計測方法の再現性を評価するため、変動係数（以下 CV）、併行精度係数（以下 CR）、級内相関係数（以下 ICC）を求めた。さらに、血管密度と年齢、眼圧、屈折度数との相関性の検討を行った。CSC 眼と対象眼との間で、脈絡膜血管密度および脈絡膜血管径の比較検討を行った。

検者間の CV は 1.94%、CR は 2.46%、ICC は 0.958、検者内 ICC も 0.963 と、良好な検者間再現性および、検者内反復性を認めた。脈絡膜血管密度は患者の等価球面度数と有意な相関性がみられたが、年齢、眼圧とは有意な相関性がみられなかった。CSC 眼において、脈絡膜血管密度は有意に高く、脈絡膜血管径が有意に増加していた。

これまで、OCT を用いた断層による脈絡膜厚の評価がされた報告は多数あり、園田らによるニブブラック法を応用した OCT 解析法にて、脈絡膜の血管径を断層面にて部分的に計測できるようになった。これまでの ICGA は、広範囲を同時に撮影することができなかったため、眼底の全体像を評価するためには異なる時系列の画像をパノラマ合成されてきたが、画像ごとにコントラスト、輝度が異なったり、画像の合成部のギャップを認めたり、周辺部撮影が困難であったりしたため、定量分析のための画像処理は困難であった。Optos® California は超広角の FA、ICGA 画像が 1 秒以内にほぼ同時に撮影することが可能であり、本研究において、これらの画像に対しニブブラック法を応用することにより、眼底の広範囲における脈絡膜血管の定量評価方法を開発した。

CSC において脈絡膜厚を OCT にて評価する報告は多数あり、いずれも脈絡膜が厚くなってい

ると報告されているが、その病態生理は未だ明らかとなっていない。脈絡膜血管透過性亢進にもなって、脈絡膜間質組織の膠質浸透圧が上昇することが原因である可能性の他、脈絡膜血管の流出障害による血管内圧亢進が原因とする考えがある。本研究では、CSC 眼において脈絡膜血管密度と脈絡膜血管径が高値である結果が得られ、脈絡膜血管密度上昇は血管拡張を反映しているものと考えられた。これまでの OCT を用いた研究では後極に限られた部分の一断面の評価しかできなかったが、本研究で開発した方法を用いることにより、眼底全体の脈絡膜血管を経時的空間的に評価をすることができると考えられ、CSC などの脈絡膜疾患の病態解明につながる新知見が得られる可能性がある。

今回、超広角 ICGA 画像の二値化により、脈絡膜血管構造をより明瞭化し、脈絡膜血管密度や血管径を高い再現性・反復性で定量できる方法を開発した。今後、様々な網膜脈絡膜疾患の診断、治療、病態解明への有用性が期待される。

論文審査の結果の要旨

超広角走査型レーザー検眼鏡 Optos®は眼底の80%の200度の超広角眼底撮影が可能であり、超広角フルオレsein 蛍光眼底造影(FA)により様々な眼底疾患の新しい病態像をもたらした。2015年8月に超広角インドシアニングリーン 蛍光眼底造影(ICGA)をFAと同時に撮影可能なOptos®Californiaが日本で承認された。ICGAは脈絡膜血管の描出に優れた造影検査である。中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)では脈絡膜血管が拡張していることが知られているが、それを定量した報告はこれまでにない。光干渉断層計(OCT)によって得られたグレイスケール画像をニブラック法による二値化処理を行うことによって、脈絡膜血管を鮮明に描出し、脈絡膜血管径を計測する方法の報告がある。ICGA画像もOCT画像同様のグレイスケール画像であることから、本研究にて超広角ICGA画像の二値化処理による脈絡膜血管密度の計測方法を開発しその再現性を検討するとともに、CSCにおける脈絡膜血管の拡張を定量できるか検討した。

2015年5月から10月に名古屋市立大学病院眼科外来を受診し、Optos®California FA、ICGA同時撮影を行った連続症例(健常眼11例11眼、CSC症例7例10眼(平均年齢64.4歳、56.9歳))を対象に後ろ向きに比較検討を行った。

ICGAは脈絡膜血管の描出に優れているが網膜血管や視神経も描出されている。そこで、ソフトウェアImage Jを用いて、網膜血管や視神経を主に描出するFAの信号をICGA画像から引き、脈絡膜血管を抜き出した画像を得た。次に、ニブラック法二値化処理を行い、コントラストが明瞭な脈絡膜血管の2階調画像を得た。脈絡膜血管の面積の割合を求め脈絡膜血管密度とし、眼底を全体、上方、下方、後極部、周辺部に分け、脈絡膜血管密度を求めた。健常眼の計測結果を用いて、血管密度計測方法の再現性を評価するため、変動係数、併行精度係数、級内相関係数(ICC)を求めた。さらに、血管密度と年齢、眼圧、等価球面度数との相関性の検討を行った。CSC眼と対象眼との間で、脈絡膜血管密度および脈絡膜血管径の比較検討を行った。

良好な検者間再現性および、検者内反復性を認めた(ICC 0.958~0.963)。脈絡膜血管密度は患者の等価球面度数と有意な相関性がみられたが、年齢、眼圧とは有意な相関性がみられなかった。CSC眼において、脈絡膜血管密度は眼底全体、後極部、周辺部において有意に高く、脈絡膜血管径も有意に増大していた。

これまで、OCTを用いた断層による脈絡膜厚の評価がされた報告は多数あり、ニブラック法二値化OCT解析法にて、脈絡膜の血管径を部分的に計測できるようになった。これまでのICGAは、広範囲を同時に撮影することができなかったため、定量分析のための画像処理は困難であった。Optos® Californiaは超広角のFA、ICGA画像をほぼ同時に撮影することが可能であり、本研究において、これらの画像に対しニブラック法を応用することにより、眼底の広範囲における脈絡膜血管の定量評価方法を開発した。CSCにおいて脈絡膜厚をOCTにて評価する報告は多数あり、いずれも脈絡膜が厚くなっていると報告されているが、その病態生理は未だ明らかとなっていない。本研究では、CSC眼において脈絡膜血管密度と脈絡膜血管径が高値である結果が得られ、脈絡膜血管密度上昇は血管拡張を反映しているものと考えられた。本研究で開発した方法を用いることにより、高い再現性・反復性をもって眼底全体の脈絡膜血管を経時的空間的に評価をすることができると考えられ、CSCなどの脈絡膜疾患の病態解明につながる新知見が得られる可能性がある報告が行われた。

主査：鶴川眞也教授より、ICGA検査により撮影されている血管の動脈・静脈の区別、渦静脈膨大部の症例ごとのばらつきの有無、CSCと加齢黄斑変性の疾患の関係・鑑別診断方法、CSC自然軽快後の脈絡膜血管の変化等について、また第一副査：植木孝俊教授より、Optosの撮影原理、ニブラック二値化を行っているSonodaら報告との相違、ICGAからFAをsubtractしたことの妥当性、周辺部所見の意義等について、第二副査：小椋祐一郎教授よりニブラック二値化処理の原理、糖尿病網膜症における抗血管内皮増殖因子薬治療の要約につき質問があった。これらの質問に対して申請者から適切な回答が得られ、学位論文の内容を十分に把握しており大学院博士課程修了者と同等以上の学力を有することを確認した。よって、本論文の著者には博士(医学)の学位を授与するに値すると判定された。

論文審査担当者 主査 鶴川 眞也 教授、副査 植木 孝俊 教授、小椋 祐一郎 教授