

令和 元年 6 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14121

研究課題名（和文）光干渉断層計を用いた網膜光凝固術の自動最適化法の開発

研究課題名（英文）Development of automatic optimization of the retinal aser photocoagulation using optical coherence tomography

研究代表者

巻田 修一（Makita, Shuichi）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：50533345

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：光凝固用レーザーと光干渉断層計(OCT)のプローブ光を同時に同じ網膜の同じ位置に照射する装置を構築し、レーザー照射中に生じる組織の変形と変性を求める方法を開発した。実時間でのモニタリングを想定し、組織内の局所光路長変化から変形・変性量を表す指標を求めた。この指標と、光凝固術後に起こる組織損傷の度合いを表すレーザー凝固斑の生成との間に良い相関があることが、豚眼での実験により確かめられた。また、この指標に基づいて光凝固レーザーを遮る機構を組み込んで、実際に光凝固術をレーザー照射中にモニタリングしながら中止する実験を行い、レーザー凝固斑の生成を良く制御できることが確かめられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究課題で得られた成果により、OCTを用いた網膜光凝固術の術中モニタリングと、施術の終了時点のマネジメントにより、レーザー照射による組織損傷の制御の可能性が示された。また、網膜組織に限らず、物体内部の変形などを高い空間分解能で、非破壊・非侵襲に定量評価する新たな方法として、他の応用への波及効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：The system combined with coagulation laser and optical coherence tomography (OCT) and the metric to indicate the tissue alteration during the laser irradiation have been developed.

The metric of the tissue alteration was obtained from optical path length change in the tissues by aiming the real-time monitoring. The experiment using ex vivo porcine eyes shows the good relationship between the metric and laser lesion formation.

The end point determination of coagulation laser irradiation according to the designed metric show good performance to control the laser lesion formation.

研究分野：医用生体光学

キーワード：網膜光凝固術 光干渉断層計 組織変性 エンドポイント

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

光凝固術は、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性等の中途失明原因上位[1]の眼底疾患に対して、失明予防[2]や治療[3]等に用いられている。これは、レーザーを組織に対して照射することで組織が損傷することを利用して、新生血管の予防や低減を行うものである。しかし、対象となる組織の周辺の健全な組織に対しても損傷を起し、視力の低下を招くことがある。このため、周辺組織の損傷を抑えつつ対象の組織のみを選択的に損傷させる最適化が求められる。

このような要求に対し、照射レーザーの強度・パルス幅・波長等の条件を変えて周辺組織の損傷を抑える方法[4]が提案されている。しかしながら、最適な照射条件は個人・眼底組織ごとの状態によって変化することが容易に想像され、最適化には各組織・目的に合わせた照射条件の設定が必要とされる。

近年、光干渉断層計 (OCT: Optical Coherence Tomography) による、眼底組織の微細構造の可視化により、様々な眼底疾患の調査・診断が行われるようになり、これを応用した組織の変形を検出する方法が提案されている。これまで、研究代表者らは深さ分解された局所の高感度光路長変化計測[5]、よりロバストな変位測定[6]の研究を行ってきた。このような方法を用いると、非侵襲・非接触に眼底組織の立体的な変形や、深さ分解された特性を検出することができ、より高精度な施術効果の予測や照射条件へのフィードバックが可能となると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、レーザー照射に伴う効果と損傷を予測する手法と、レーザー照射中に効果予測をフィードバックする手法を提案し、組織ごとに自動最適化可能な光凝固術の実現を目標とし、研究を行った。

### 3. 研究の方法

感度と速度で有利な分光器型光干渉断層計 (Spectral-domain optical coherence tomography: SD-OCT) と光熱効果を励起するレーザーを組み合わせた装置 (Fig. 1) を用い、網膜光凝固術と SD-OCT 計測を同時に行い、レーザー照射中の組織変性を計測した。

レーザー照射中の OCT プロファイルの連続取得から局所光路長変化を求める。レーザー照射後の凝固斑形成との比較を通して、評価を行った。

### 組織変性のメトリック

OCT を M-mode でスキャンし、その位相を局所時空間中 (時間  $t$ 、光路長  $l$ ) で微分して求める。まず、複素 OCT 信号  $\Gamma$  に、それを  $\Delta n$  ラインズらして複素共役とったものを掛けあわせる。深さ方向の局所平均フィルター (幅:  $2s + 1$  pixel) をかける。

局所光路長 (local optical path length: LOPL) の時間変化率は OCT M-mode の位相  $\phi$  より、以下の式により求められる。

$$r(t_i, l_j) = \frac{\lambda_0 \Delta_t \Delta_l \phi(t_i, l_j)}{4\pi \Delta m \delta l \cdot \Delta n \delta t} \approx \frac{1}{\text{LOPL}(t, l)} \frac{\partial \text{LOPL}(t, l)}{\partial t} \quad [\text{s}^{-1}]$$

ここで、 $\lambda_0$  は光源の中心波長 (1,020 nm)、 $n$  は組織の屈折率を表す。ただし、 $\delta l$  は 1 画素当たりの空気中の距離 (3.2  $\mu\text{m}/\text{pix}$ ) である。局所光路長変化の解析では、 $\Delta n = 20$  A-line (217  $\mu\text{s}$ )、 $\Delta m = 10$  pixel (32  $\mu\text{m}$  in air) 間隔で位相差分を求めた。深さ局所平均フィルターは  $s = 2$  pixel で行った。

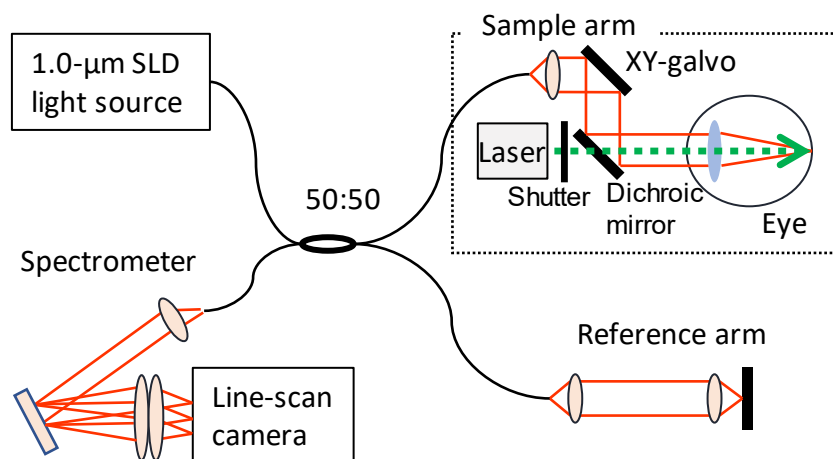


Fig. 1 実験装置構成。凝固レーザーと SD-OCT のプローブ光を、同軸で網膜へ照射している。

その後、絶対値を各プロファイル毎に総和をとり、オフセットの補正を行う。

$$R(t_i) = \sum_j |r(t_i, l_j)| \delta l$$

$$R'(t_i) = R(t_i) - \overline{R(t_i)}_{t_i < t_0}$$

ここで、 $t_0$  はレーザー照射開始時点の時間である。

最終的に、これを時間方向に累積積算した値をメトリックとする。

$$M(t_i) = \sum_{k=0}^i R'(t_k) \delta t$$

これは、正味の累積組織変形と考えることができる。

### メトリックの評価

設計したメトリック  $M$  を評価するため、摘出した豚眼 7 眼に対し、レーザー照射強度と照射時間を変えて、照射中のメトリックの計測と照射後のレーザー凝固班の生成を確認し、これらの関連性を調査した。多重ロジスティック回帰分析を行った。アウトカムは、照射後の凝固班形成の有無 (0, 1) を用いた。説明変数として、各計測の  $M$ -scan から求めたメトリック  $M(t)$  のレーザー照射中の最大値と、レーザーパワー、照射時間を用いた。 $M(t)$  の最大値は、レーザー照射終了時点のメトリック  $M$  を表すが、反応の無い例では減少しているケースがあるため、レーザー照射中の最大値を取った。

### 凝固レーザーの制御

メトリック  $M$  によってフィードバック制御したレーザー凝固を行った。凝固レーザー照射中に OCT のスキャンとメトリック  $M$  の算出を行い、途中でメトリック  $M$  が設定した閾値に達すると、レーザーのシャッターを駆動して凝固レーザー照射を中断した。

## 4. 研究成果

まずは、設計したメトリックの評価を、摘出した豚眼 ( $N = 7$ ) において行った。表 1 に多重ロジスティック回帰分析を行った結果を示す。各説明変数の寄与は Wald 検定により評価される。結果が示す様にメトリック  $M$  のみが切片以外では統計的に有意に帰無仮説を棄却した。つまり、アウトカム(凝固班の形成)を表すために重要なパラメータは  $M$  のみという結果となった。メトリック  $M$  を含まないモデルと比較した結果、赤池情報量 (AIC) の差が 38.3 で、メトリック  $M$  の寄与は統計的に有意 (尤度比検定,  $p << 0.001$ ) であった。これらにより、メトリック  $M$  がレーザー凝固班生成の予測因子として有望であることが示された。

	係数	標準偏差	検定量	p-value
(Intercept)	-5.94	2.46	-2.42	0.0156 **
Max[ $M$ ]	0.695	0.190	3.66	0.000256 ***
照射パワー	0.00905	0.00867	1.04	0.297
照射時間	-0.0249	0.0224	-1.11	0.266
照射パワー × 照射時間	0.000156	0.000097	1.61	0.107

表 1 多重ロジスティック回帰分析結果 (\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ )

設計したメトリックに基づいて、凝固レーザーの照射終了ポイントを制御することで、Fig. 2 に示す結果が得られた。閾値をメトリック  $50 \mu\text{m}$  と高く設定すると、明らかなレーザー凝固班が生成されていることがわかる。それに対し、しきい値をメトリック  $10 \mu\text{m}$  と低く設定した場合にはレーザー凝固班が生成された形跡は見られない。

このように、OCT を用いた、組織変性の実時間計測を用いることにより、網膜光凝固術において、レーザー凝固班の生成を制御できる可能性が示された。

### 引用文献

- [1] 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究 平成 25 年度研究報告書

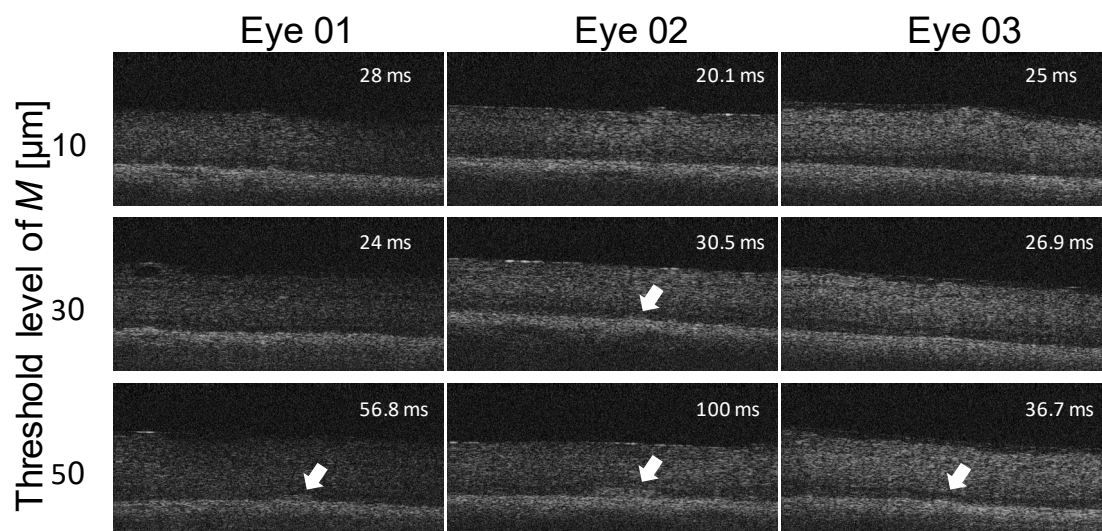


Fig. 2 実験装置構成。凝固レーザーと SD-OCT のプローブ光を、同軸で網膜へ照射している。

[2] 日本糖尿病学会編, "糖尿病網膜症の治療," 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013 (南江堂, 2013).

[3] 高橋寛二 他, "加齢黄斑変性の治療指針," 日眼会誌 116, 1150–1155 (2012).

[4] J. K. Luttrull, D. C. Musch, and M. A. Mainster, "Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema," Br. J. Ophthalmol. **89**, 74–80 (2005).

[5] S. Makita and Y. Yasuno, "In vivo photothermal optical coherence tomography for non-invasive imaging of endogenous absorption agents," Biomed. Opt. Express **6**, 1707–1725 (2015).

[6] K. Kurokawa, S. Makita, Y.-J. Hong, and Y. Yasuno, "In-plane and out-of-plane tissue micro-displacement measurement by correlation coefficients of optical coherence tomography," Opt. Lett. **40**, 2153–2156 (2015).

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

① Makita Shuichi, Mino Toshihiro, Yamaguchi Tastuo, Miura Mashiro, Azuma Shinnosuke, Yasuno Yoshiaki, Clinical prototype of pigment and flow imaging optical coherence tomography for posterior eye investigation, Biomedical Optics Express, 査読有、9 巻、2018、4372–4389

DOI: 10.1364/BOE.9.004372

② Shuichi Makita and Yoshiaki Yasuno, Detection of local tissue alteration during retinal laser photocoagulation of ex vivo porcine eyes using phase-resolved optical coherence tomography, Biomedical Optics Express, 査読有、8 巻、2017、3067–3080

DOI: 10.1364/BOE.8.003067

[学会発表] (計 5 件)

① Shuichi Makita, Toward dosimetry of retinal laser photocoagulation by using M-mode phase-resolved OCT measurement, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XXIII, 2019 年.

② En Li, Photocoagulation laser control using phase-sensitive optical coherence tomography toward laser lesion management, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2018, 2018 年.

③ Shuichi Makita and Yoshiaki Yasuno, Laser coagulation control by detecting tissue alteration with optical coherence tomography, Optics & Photonics Japan 2017, 2017 年.

④ Shuichi Makita, Real-time feedback control system of retinal laser coagulation by using phase-resolved OCT measurement on tissue Denaturation, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XXII, 2018 年.

⑤ Shuichi Makita, Depth-resolved measurement of lesion formation process during retinal laser photocoagulation by using phase sensitive optical coherence tomography, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2017, 2017 年.

[その他]

ホームページ等

<http://optics.bk.tsukuba.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。