第59回 日本視能矯正学会

シンポジウムⅠ OCTアンギオグラフィーで変わる眼底疾患診療
光干渉断層計を用いた血流評価

藤原 篤之

岡山大学病院 眼科

Blood flow evaluation using optical coherence tomography

Atsushi Fujiwara

Department of Ophthalmology, Okayama University Hospital

要 約

Optical coherence tomography angiography (OCTA) は、血管造影剤を使用することなく網脈絡膜の血管画像を描出する技術である。昨今、OCTAを搭載した機器の販売が行われており身近な検査項目の一つとなりつつある。OCTAは、血管造影剤に対するアレルギー反応のリスクや、検査準備の煩雑さなどを回避することができる。そのため、受診ごとに網脈絡膜血管病変の変化を簡便に観察可能なため、有用性の高い検査技術と考える。本稿ではOCTAの臨床における活用例や、実際に撮影を行う際の注意点について解説を行う。

Abstract

Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a technique for blood vessel imaging of retinochoroidal atrophy without a vascular contrast agent. Recently, OCTA equipment has been sold on the market and is rapidly becoming a familiar ophthalmic examination modality. OCTA can avoid the risk of allergic reaction to vascular contrast agents and reduces cumbersome examination procedures. OCTA can observe changes in retinochoroidal atrophy pathology at each follow up visit, thus it is considered a highly useful examination technique. In this article, clinical applications of OCTA are given, as well as notable points during examination.

別冊請求先 (〒700-8558) 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1

岡山大学病院 眼科学教室

Tel. 086 (235) 7297 Fax. 086 (222) 5059

E-mail : atsushi@okayama-u.ac.jp

Key words : 光干渉断層計、光干渉断層血管撮影

Optical coherence tomography, Optical coherence tomography angiography

はじめに

光干渉断層計 (Optical coherence tomography、以下 OCT) は、非侵襲的に網膜の断層像を観察することが可能な装置であり、昨今の眼科診療において必要不可欠な検査機器となっている事は周知の事実である。2006年に発売をされた Spectral domain OCT (以下 SD-OCT) は、光波の干渉をフーリエ空間という虚空間で行うことで飛躍的な高速化を実現し、OCT 発展の基礎となった。その後の OCT の発展は目覚ましく、SD-OCT では通常の撮影手法では観察困難であった網膜色素上皮よりも深部組織の観察を可能とする Swept source OCT^{1), 2)} が登場し、新たな知見の発見に寄与している。さらに近年では、撮影速度の短縮、単位時間に取得できる画像枚数の増加という、現在実用化をされている OCT の基盤となる利点を活かし、網脈絡膜の血管画像を描出する OCT Angiography (以下 OCTA) が話題となっている。

OCTA は、血管造影剤を使用することなく網脈絡膜の血管画像を描出する技術である^{3), 4)}。OCTA の原理は、OCT で同一部位の複数枚撮影を行い、動きのある信号 (血流) を取り出し増幅させ、非侵襲的に血管画像を描出するものである。昨今、各検査機器メーカーから OCTA を搭載した市販機器の販売が行われている。さらに、平成 30 年度診療報酬改定における「光干渉断層計血管撮影」の保険収載は、OCTA における臨床での立場を確立する後押しとなっている。

OCT Angiography と眼底血管造影検査の比較

OCTA は、眼血流評価のゴールドスタンダードである眼底血管造影検査と比較を行うと、血管造影剤を使用せず安全かつ機器の操作が簡便、さらに、OCT 信号は三次元的に取得可能なため層別の血管構造を描出できるという利点がある。その一方で OCTA は、撮影可能な画角が狭い、蛍光漏出所見の描出が不可能、そして時系列評価が不可能という欠点もある。そのため、OCTA と眼底血管造影検査は、網脈絡膜の

血流評価という主たる目的は同じであるが、検査の特徴に相違点があり、等号では結ばれない検査というのの一つの見解である。しかし OCTA は、血管造影剤に対するアレルギー反応のリスクや、静脈ルート確保など検査準備の煩雑などを回避することが可能であるため、受診ごとに網脈絡膜血管病変の変化を簡便に観察ができるという、高い可能性を秘めた検査技術と考える。

臨床における OCT Angiography の活用例

1. 脈絡膜血管疾患における OCT Angiography の活用

OCTA は非侵襲的に層別の血管構造を描出可能なことが大きな利点の一つである。多くの機種で自動的に層別表示される網膜外層 (Outer retina) には、血管組織が存在しないために真っ黒となるのが正常な画像所見である (図 1)。しかし、網膜色素上皮上まで脈絡膜新生血管 (Choroidal neovascularization、以下 CNV) が伸展した 2 型 CNV では、網膜外層に網膜色素上皮を穿破した CNV が鮮明に描出をされる (図 2)。OCTA では、このように眼底血管造影検査を行わずとも CNV を観察可能なため、診断の補助として高い有用性を発揮する。さらに、OCTA では、抗血管内皮増殖因子薬治療後の CNV 退縮傾向を定量的に評価可能なことが報告^{5)~7)} をされており、多面的かつ客観的に検査結果の整合性を判断することが可能である。そして、視機能との関連を非侵襲的に経過観察する手段として有効と考える。一方で、1 型 CNV やポリープ状脈絡膜血管症では、自動層別表示では網膜外層に CNV やポリープ状病巣を描出することは困難である。そのため、診断において重要となる所見の検出手動での解析操作が求められる。さらに、OCTA によるポリープ状病巣の検出率は 43-85%^{8), 9)} とされており、自動評価の限界が明らかにされている。このように、OCTA は脈絡膜血管疾患への有用性が高いと考えられる一方で、眼底血管造影検査に取って変わる検査とは断言できない評価の側

図1. 健常眼におけるOCT Angiography画像

36歳（男性）健常眼のOCT Angiography (OCTA) 画像。OCTAを搭載した多くの機種では、網膜から脈絡膜までを網膜表層毛細血管層、網膜深層毛細血管層、網膜外層、脈絡毛細血管板に分けて自動的に層別表示をされる。網膜外層には血管組織が存在しないために正常では真っ暗な画像所見となる。

図2. 脈絡膜血管疾患におけるOCT Angiography画像

75歳（男性）滲出型加齢黄斑変性のOCT Angiography (OCTA) 画像。網膜外層には血管組織が存在しないため、正常であれば真っ暗な画像となる。しかし、網膜色素上皮上まで脈絡膜新生血管（CNV）が伸展した2型CNVでは、図で示した症例のように網膜外層に血管構造が描出される。OCTAでは眼底造影検査を行わなくともCNV所見の観察が可能である。

面がある。そのためOCTAは、より正確かつ客観的な診断の補助と位置づけがなされ臨床での活用がなされているのが現状と考える。

2. 中心窩無血管域の観察

OCTAでは、黄斑部の無血管領域である中心窩無血管域（Foveal avascular zone、以下FAZ）の輪郭を明瞭に描出することが可能である（図3）。FAZは、従来から黄斑部の重要な評価指標の一つとして着目をされており、眼底血管造影検査により糖尿病網膜症を対象に評価がなされた報告¹⁰⁾では、FAZ直径は健常眼と比較をして有意に拡大をすることや、糖尿病網膜症の重症化に伴いFAZ直径が拡大をすること

とが明らかにされている。しかし、眼底血管造影検査は、定量化の煩雑さなど評価の限界がある。その一方でOCTAでは、FAZの輪郭を自動検出し定量化を行うことが可能である。さらにOCTAでは、血管造影剤による副作用の危険性を回避して評価可能であるため、従来では容易に評価の対象とすることが困難であった健常眼の研究^{11)~13)}が散見されるようになった。そして、病態理解の基礎となるFAZ面積の正常値が明らかにされている。FAZ面積の正常値は、報告者によりばらつきはある（表1）が網膜表層毛細血管層（Superficial）では、0.30から0.35 mm²が正常とされている。そして、FAZ面積は、年齢、性別、眼軸長、屈折度数、中心

図3. OCT Angiography を用いた健常眼における中心窩無血管域の観察
35歳（男性）健常眼における網膜表層毛細血管層のOCT Angiography（OCTA）画像。OCTAでは、黄斑部の無血管領域である中心窩無血管域（FAZ）を明瞭に描出することが可能である（A）。Bの白線はFAZの領域を選択した画像である。

表1. 健常眼における中心窩無血管域の正常値

研究者	対象数（眼）	対象年齢（歳）	FAZ 面積（mm ² ）
			網膜表層毛細血管層（Superficial）
Iafe NA, et al. (2016) ¹¹⁾	113	9 - 88	0.29 ± 0.11
Gadde SG, et al. (2016) ¹²⁾	52	20 - 67	0.35 ± 0.01
Fujiwara A, et al. (2017) ¹³⁾	144	10 - 79	0.32 ± 0.11

FAZ: Foveal avascular zone（中心窩無血管域）

網膜厚、そして網膜血管密度など様々な因子の影響を受けることも明らかにされている。中でも争点となる因子は年齢である。FAZ面積は高齢化に伴い拡大をするとした報告^{11), 14)}や、年齢との関連はない^{13), 15)}とするものなど相異なる見解が示されている。なお、FAZ面積が高齢化に伴う要因は、毛細血管の萎縮や閉塞が関与する可能性が指摘をされている^{11), 14)}。筆者らは、健常144名144眼（42.1 ± 20.2歳）を対象に検討を行った結果、FAZ面積と年齢との間に有意な回帰式は得られず（図4）、年齢の影響は小さいとした結果を報告した¹³⁾。このように一定の見解が得られにくい一つの要因としては、正常範囲の幅（図4）が示すように、FAZは同年代においても様々な様相を呈するためと考えている。そのため、健常眼データを基準にした個体間比

較には注意を要すると考えられ、今後のさらなる詳細な検討が必要と考える。

OCT Angiography撮影時の注意点について

1. OCT Angiographyで生じるアーチファクト

OCTAは、血管造影剤投与後の眼底所見を、その場で検者が観察をしながら検査が進行をする眼底血管造影検査とは異なり、撮影、自動解析、そして結果表示という一連の過程を経て画像の確認に至る。そのため検者は、解析後に最良の画像が生成されることをイメージしながら撮影を行う想像力が必要と考える。最良の画像に近づけるために検者が注意すべきポイントはアーチファクト対策である。OCTAで注意す

図4. 中心窩無血管域と年齢との関係

健常144眼 (42.1 ± 20.2 歳)を対象に中心窩無血管域 (FAZ) と年齢との関係を検討した結果、FAZ面積と年齢との間に有意な回帰式は得られず ($p = 0.312$, $R^2 = 0.178$)、関連はなかった。また、FAZは正常範囲の幅が広く、同年代においても面積値にばらつきがあった。

べきアーチファクトの一部としては、中間透光体の混濁、撮影中に生じた眼球運動、網膜層の誤認識によるセグメンテーションの失敗、さらにプロジェクションアーチファクトなどがあげられる。中でもプロジェクションアーチファクト^{16), 17)}は、上層血管の影が下層に映り込み、あたかも下層に血管があるかのように画像化される現象であり、OCTAに生じる特徴的なノイズとして知られている。プロジェクションアーチファクトは、OCTAの技術特性上生じるノイズであるため、検者の努力により軽減させることは困難と考える。その半面、検者の注意や技術で制御できるアーチファクトもあり次項で解説を行う。

2. OCT Angiography撮影時のポイント

OCTAでは体動の影響が大なるものとなる。図5には、撮影中に頭部が前後に動き一定の撮影距離を維持することが困難であった症例の画像を示した。図5AのOCT Thickness map表示では、前後の動きが波状に描出されている。そして、生成されたOCTA画像 (図5B) は評価困難な画像となっている。その一方で図5Cは、OCTA画像を構築する1枚の水平断を取り

出した画像である。抽出した図5Cの画像では、黄斑部の病変を評価可能となっている。これは、OCT評価の基本となる断層画像の撮影と比較をして、OCTAではより繊細な条件が求められることを裏付けている。図5で示した一例のように、OCTAではわずかな前後の動きが画像の質に大きな影響を与える。そのため、撮影中は、体動が少ない症例であっても頭部のバンド固定を行うと良い。あわせて、機器に備え付けられたグリッパや、グリッパが備え付けられていない機器の場合は検査台を患者の両手で保持させて体位を支えることが効果的と考える。患者側の条件と整えたうえで検者が注意すべきポイントは、撮影中にOCT機器が前後に動かぬよう手でコントロールレバーを固定することである。さらに、患者の体動がなく安定して撮影が進行していると判断できる場合は、撮影中にコントロールレバーから完全に手を離しても良いと考える。以上、基本的な注意点で、OCTが広く普及をした現在において議論の余地がないポイントと考える。しかし、OCTAでは、わずかな前後の動きが画像の質に大きな影響を与えるため、適切な条件を整えることが極めて重要と考える。

図5. 撮影中の体動によりOCT Angiography画像の質が低下した症例の画像

撮影中に頭部が前後に動き一定の撮影距離を維持することが困難であった症例の画像を示す。OCT Thickness map表示 (A) では画像が波状に描出され、生成されたOCT Angiography (OCTA) 画像 (B) では、画像にアーチファクトが混入しており評価困難であった。その一方で、OCTAを構築する黄斑部を通る一枚の断層画像 (C) では病変の評価が可能であった。

おわりに

OCTAの技術は、現時点では発展途中の最中である。今後、画像画角、画像解像度、そして走査速度はさらに向上していくことが想像される。そして、OCTAを用いた臨床研究により新たな知見が数多く明らかにされることが予測できる。OCTAのさらなる発展は、血管造影剤により患者に与えるリスクを最小限に抑え、安全性と質の高い眼科検査へと進化していくことに寄与すると期待される。

謝辞

執筆にあたり臨床研究の実施にご尽力頂きました、岡山大学病院 医療技術部 検査部門 視能訓練士 金永 圭祐 氏、坂手 滯 氏、後藤 保人 氏、稲垣 明日香 氏、秋田 樹里 氏に、ここに感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Yun S, Tearney G, de Boer J, Iftimia N, Bouma B: High-speed optical frequency-domain imaging. *Opt Express* 11: 2953-2963, 2003.
- 2) Yasuno Y, Hong Y, Makita S, Yamanari M, Akiba M, Miura M, et al: In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1-microm swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography. *Opt Express* 15: 6121-6139, 2007.
- 3) 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* 20: 4710-4725, 2012.
- 4) Nagiel A, Sadda SR, Sarraf D: A promising future for optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 133: 629-630, 2015.
- 5) Kuehlewein L, Sadda SR, Sarraf D: OCT angiography and sequential quantitative analysis of type 2 neovascularization after ranibizumab therapy. *Eye (Lond)* 29: 932-935, 2015.
- 6) Muakkassa NW, Chin AT, de Carlo T, Klein KA, Bauman CR, Witkin AJ, et al: Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naïve choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina* 35: 2252-2259, 2015.
- 7) Huang D, Jia Y, Rispoli M, Tan O, Lumbroso B: Optical coherence tomography angiography of time course of choroidal neovascularization in response to anti-angiogenic treatment. *Retina* 35: 2260-2264, 2015.
- 8) Inoue M, Balaratnasingam C, Freund KB: Optical coherence tomography angiography

- of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. *Retina* 35: 2265-2274, 2015.
- 9) Tomiyasu T, Nozaki M, Yoshida M, Ogura Y: Characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy evaluated by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57: OCT324-330, 2016.
- 10) Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K: Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 102: 1286-1293, 1984.
- 11) Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D: Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57: 5780-5787, 2016.
- 12) Gadde SG, Anegondi N, Bhanushali D, Chidambara L, Yadav NK, Khurana A, et al: Quantification of vessel density in retinal optical coherence tomography angiography images using local fractal dimension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57: 246-252, 2016.
- 13) Fujiwara A, Morizane Y, Hosokawa M, Kimura S, Shiode Y, Hirano M, et al: Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: An examination using swept-source optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 12: e0188572, 2017.
- 14) Yu J, Jiang C, Wang X, Zhu L, Gu R, Xu H, et al: Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56: 3312-3317, 2015.
- 15) Samara WA, Say EA, Khoo CT, Higgins TP, Magrath G, Ferenczy S, et al: Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina* 35: 2188-2195, 2015.
- 16) Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK: Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina* 35: 2163-2180, 2015.
- 17) Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al: Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 10: 42201, 2017.
-