

## デジタルフルオレセイン蛍光眼底造影

### 1. 概要

当治験では、フルオレセイン蛍光眼底造影において、デジタルキャプチャーシステムを用いることができる。なお、カラー眼底写真は、35mm カラースライドフィルムを使用する必要がある。

35mm 白黒フィルムの代わりにデジタルフルオレセイン蛍光眼底造影システムを使用する治験実施医療機関には、治験対象患者の写真を提出する前に、リーディングセンターから撮影者およびデジタルカメラシステムの認定を受けなければならない。

デジタルシステムソフトウェアおよびハードウェアコンポーネントは、システム認定プロセスの一部として、評価・記録される。本治験で使用する各システムについて、デジタルフルオレセイン蛍光眼底造影システム認定申請用紙の提出が必要である。リーディングセンターのデジタルシステム評価ソフトウェアは、正確なデジタルイメージの評価に不可欠なシステム構成要素をモニターするために、認定プロセスの一部として、さらに治験期間内に定期的に、デジタルシステム上で動かされる。

リーディングセンターが、認定の完了前にシステムの修正、たとえば CD 書き込みの追加を要求することがある。さらに、デジタルシステムで、設定をモニターしたり、システム維持を容易にするため、システム製造供給元およびリーディングセンター技術スタッフが、治験期間中にシステムにアクセスできるような「ダイアルイン」アクセスをサポートすることが強く推奨される。システム認定後に生じたデジタルシステムの変更（ソフトウェアおよびハードウェアの変更を含む）は、その直後にリーディングセンターの写真撮影スタッフ (Hugh Wabers, Pam Vargo or Michael Neider (608)263-9858) に報告されなければならない。システムの再認定が必要となる場合もある。

### 2. 撮影者の認定

当治験において、デジタル眼底造影写真撮影を担当する者は、治験対象患者の写真をリーディングセンターに提出する前に、その撮影手技レベルの認定を受ける必要がある。リーディングセンターに認定された撮影者のみが、ベースライン（スクリーニング来院日）の眼底造影写真を撮影することができるが、この規則の例外は治験依頼者により許可（症例ごとに）される場合である。治験依頼者は、実施医療機関にベースライン眼底造影写真を撮影できる認定撮影者がいない場合には、患者の登録を見合わせる必要がある。デジタル眼底造影を採用する撮影者にも、35mm フィルムでのカラー眼底造影の撮影を実施する能力の確認が必要とされる。フィルムによるフルオレセイン眼底造影の認定は、デジタルフルオレセイン眼底造影の撮影者の資格とはならない。

#### 〔撮影者認定の目的〕

- (1) 治験実施計画書の概要およびその中で規定された撮影に関する手順を理解しているかどうかを審査する。
- (2) しかるべき品質のデジタルイメージを提出することにより、治験実施計画書で定められた眼底造影写真撮影を実施する能力を有することを確認する。認定用にリーディングセンターに提出するデジタル眼底造影写真は、過去 2 ヶ月以内に撮影したものをを用いる。

撮影者がこれまでに同様の手順を用いてリーディングセンターでの認定を受けており、実際に写真撮影を実施しており、前年中にリーディングセンターがその品質を確認している場合には、(2)の要件が撤回されることがある。以前に認定を受け、1年以上撮影を行っていなかった撮影者には、再認定のため最近のサンプル写真(しばしば簡略セット)を提出するよう要請されることがある。

他の治験において当リーディングセンターの認定を受けた者であっても、再度認定を受けなくてはならない。

当治験に関する認定を受けようとする撮影者は、患者2名分のデジタルフルオレセイン蛍光眼底造影写真を提出する。

眼底造影写真の被撮影者は、網膜疾患または脈絡膜疾患の患者で、臨床的に必要と判断され、撮影されたものに限る。

デジタルファイルは、CDに書き込まれ、CDには図2(7項)に示すラベルを貼る。CDに貼るラベル(印刷されたもの)がない場合は、油性フェルトペンでCDに手書きすること。CDには、患者ID、撮影者の氏名、撮影日、当該CDが認定用セットである旨を記載した識別ラベルを貼る。また、リーディングセンター撮影者認定申請用紙に、撮影者本人がサインしたものを必ず提出する。

認定基準を満たした撮影者には、リーディングセンターから認定証が付与される。基準を満たさない撮影者に対しては、リーディングセンターの撮影コンサルタントから、評価の内容についてのフィードバックが行われ、再度、認定のためにフルオレセイン眼底造影写真を提出するように求められる。

なお、認定申請が3回にわたり却下された場合は、治験依頼者および治験責任医師の協力のもと、写真撮影の質をどのようにして改善するかの計画が作成されるまで、認定申請の追加提出は受け付けない。

### **認定外撮影者(経過観察来院日のみ)**

スクリーニングのための来院時には、必ず認定撮影者が撮影を行うこと。その後の経過観察のための来院時に、どうしても認定撮影者が撮影できない場合には、当該手順に精通している認定外撮影者が撮影を行うことを認める。認定外撮影者は、眼底造影の実施前に確実に手順を理解し、遵守できるように手順の検討を行うこと。認定外撮影者が撮影した場合は、認定外撮影者の氏名をCDのラベルに記入する。

## **3.カメラシステム認定**

### **システム要件**

デジタルイメージは、Topcon IMAGEnet<sup>®</sup>システムを用いて取り扱う。

システムは、Microsoft Windows オペレーティングシステムを使用し(DOS やマッキントッシュシステムは不可)、CD 書込機能が必要である。

カメラシステムは、Kodak Megaplug (あるいは同様の解像度のセンサー)を使用する。標準的な NTSC あるいは PAL ビデオカメラで撮影した画像は不適である。高解像度のシステムで撮影された画像は適合するかもしれないが、それはリーディングセンターの承認前に限られている。

デジタルシステムには、リモートアクセスおよび操作可能なソフトウェアおよびハードウェアが含まれることが望ましい。リーディングセンターまたはその代理人は、全てのキャプチャー設定が正確なイメージ解析に対して妥当であるよう、デジタルカメラシステムを点検する。この点検は、「ダイアルイン」アクセス経由、あるいは実施医療機関訪問の際に実施される。点検ソフトウェアは、システム設定の検証および記録に使用される。

## **認定手順**

本治験で使用する各デジタルシステムは、治験参加者の写真撮影開始前に、リーディングセンターによる認定を受けなければならない。認定は、リーディングセンターデジタル眼底造影システム認定申請用紙の提出により開始される。リーディングセンターにとって、そのデジタルシステムが新規である場合や、システムはリーディングセンターの認定を受けているが、システム認定後にハードウェアやソフトウェアの変更が行われた場合には、下記に示すようなシステム特有の手順に従う。リーディングセンターのシステム認定を受けているが、過去2ヶ月間に画像をセンターに送っていない場合には、認定設定を満たしているかどうかを確認するための新しい画像を、リーディングセンターに送らなければならない。

## **Topcon IMAGEnet システム**

デジタルシステム評価ソフトウェア (DSES) を実行する。これは、ウェブ上の <http://eyephoto.opth.wisc.edu/DSES.html> で入手するか、リーディングセンターに連絡すれば、メールにて送付される。ソフトウェアに含まれる指示に従い、結果を以下のところへ送付する：Choices For Service in Imaging, Inc., 233 Rock Road #249, Glen Rock, NJ 07452

処理中に疑問点があれば、Tony Pugliese ( 1-800-499-2291 ) に連絡する。

デジタル眼底造影は、イメージングシステムソフトウェア内にある標準的な手法のみを用いて提出用の画像を切り離し、CDで提出する（CDへの画像コピーにWindows Explorerを使用しないこと）。画像を圧縮してはならない。患者の氏名は、画像評価中に表示されないように、ファイルから削除する。患者名を編集してファイルから外す時、姓は「システム認定 System-Certification」という単語に置き換える。患者の名前は、眼底カメラのシリアルナンバーで置き換える。なお、撮影者認定用の写真をカメラシステム認定のために使用することもできる。

リーディングセンターのスタッフが、イメージファイルを表示・解析することに成功し、各眼底造影像（無赤外線眼底画像は、連番となっている）に時間測定番号（秒で表示）を含むことが確認できた段階で、システム認定プロセスは成功したとみなされる。さらに、患者名は画像から削除され、上記の情報に置き換えられていなければならない。

## **4.眼底カメラ**

デジタル眼底造影を実施する時も、可能であればステレオカラー眼底写真を撮影する場合と同じモデルの眼底カメラを使用する。デジタルフルオレセイン蛍光眼底造影では、数種の眼底カメラモデルを使用することができる。ツァイス 30°、FF4 シリーズまたは FF-450 プラスカメラモデルは適合している。またトプコン TRC-50 シリーズ（50VT、50IA、50EX、50IX および 50X（35°の設定で使用）またはこれらに類するモデル（40°倍率設定で使用）するキャノンカメラなど）も適合する。ただし、リーディングセンターの承認前には、上記以外のカメラで代用することもできる。代用カメラの承認は、治験実施計画書の手順に基づいて撮影されたフルオレセイン蛍光眼底造影写真2組をリーディングセンターに提出することにより行われる。なお、撮影者認定用の眼底造影を代用カメラの承認のために使用することもできる。

## **デジタル画像の撮影：**

眼底造影中に得られた全画像を保存し、リーディングセンターに送付する。推奨される撮影数を得るため、あるいはアーチファクトを含む好ましくない画像を除くため、一連の撮影中に撮影された画像は削除しない。撮影者が、フラッシュ/出力変化を最小限にし、デジタルイメージの露出オーバーを避けることは非常に重要である。露出オーバーになると、高蛍光部が人工的に明るくなり、本来の大きさより大きくなる可能性がある。画像の粒子が粗く

なることを避けるため、12dB 以上の出力は使用するべきでない。

多くのデジタルカメラは、イメージ撮影をコントロールするため、フラッシュ / 出力の設定可能な範囲を広くとっている。撮影者によっては、画像品質を改善するため、眼底造影中に頻繁にフラッシュや出力を修正する場合がある。これは、有用な修正である場合が多いが、露出オーバーとなった高蛍光部位は必要としない。これに対する予防措置として、撮影者は露出オーバーを避けるフラッシュ設定を用いて、眼底造影を開始し、露出不足が数コマみられた場合にのみフラッシュの設定を上げることを推奨する。このテクニックは、明るすぎるフラッシュ設定で開始し、露出オーバーが見られた時にだけ設定を下げる方法より、好ましいものである。

## 5.標準撮影野（図 1）

以下の標準撮影野の説明は、眼底カメラ接眼レンズ中央で交差している十字照準線をもとにしている。

### （撮影野 1M - 視神経乳頭）

視神経乳頭の耳側端が、接眼レンズの十字照準線の交点にくるように合わせる。

### （撮影野 2 - 黄斑）

できれば、CNV病変の全てあるいは大半が含まれるように、黄斑の中央から1乳頭径までの位置に合わせる。撮影野1Mの位置から、カメラを垂直方向には調節せず、耳側方向に回転させることにより適切な位置が得られることが多い。

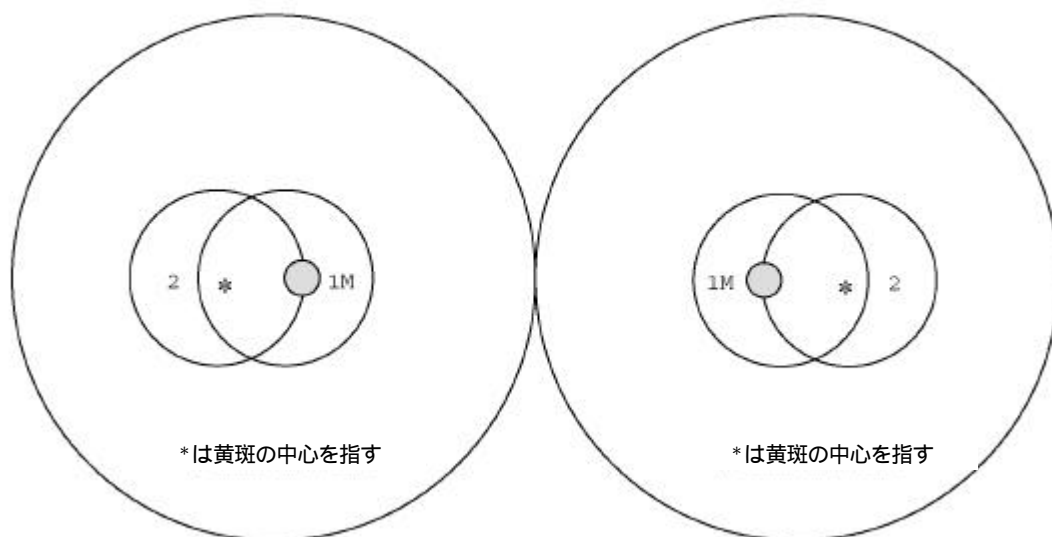


図 1

## 6.フルオレセイン蛍光眼底造影

フルオレセイン蛍光眼底造影写真は、注射から所定の時間後における 2 撮影野の立体画像からなる。この 2 撮影野は、両眼の黄斑（撮影野 2）および被験眼の視神経乳頭部（撮影野 1M）である。撮影野 2 では、カメラの中心は黄斑の中心付近に置くべきであるが、眼底カメラの構造上起こる中心部が灰色になるアーチファクトにより黄斑の中心部が不明瞭になるのを避けるため、カメラの中心が正確に黄斑の中心にこないようにする。必要であれば、脈絡膜新生血管（CNV）病変の全てあるいは大半を含めるため、CNV のある眼では、黄斑中心部から 2 乳頭径離れたところに合わせる。

コンピューターのモニター上で、ステレオペアが立体視のために正しい方向を向くように（逆立体効果が生じないように）、各ペアの左側を先に撮影し、次に右側を撮影する（IMAGEnet<sup>®</sup>システムではモニター上の左上部のコーナーから画像を横に並べるため）。

フルオレセイン色素の注入前に、各眼の無赤色立体写真を撮影野 2 で撮影する。

### フルオレセイン注射：

両眼の無赤色写真撮影後、カメラを被験眼の撮影野 2 の位置に合わせる。通常の手順に従って、フルオレセインを肘の反対側の静脈またはその他のやりやすい部位の静脈にすばやく注射する（可能であれば 5 秒未満）。

### タイミング：

#### 前期

前期の最初の写真は時間「0」、つまりフルオレセイン色素の注射を開始した瞬間に撮影する。2 枚目の写真は注射が完了した瞬間に撮影する。これらの写真はステレオペアを構成し、「コントロール」写真に相当する。写真は干渉フィルターが完全であることの証としての役割を果たす。2 枚目の写真に表示された時間は注射速度の証拠となる。

理想的には、コントロール写真の次に、フルオレセイン注射開始の約 15 秒後（フルオレセインがこれより早く現れた場合はこれより早め、循環時間が長いことが予想される場合は蛍光が見え始めるまで初回露光を遅らせる）から 1~2 秒間隔で 10~16 回連続露光する。通常はコントロールペアの後、一般的には注射開始の約 40~45 秒後、5~8 組のステレオペアが得られる。

#### 中期

初期写真の撮影後、注射開始の約 60~90 秒後に被験眼の撮影野 2、次に撮影野 1M のステレオペアを撮影する。この時点でカメラを反対の眼の前に移し、注射開始の約 2 分後に撮影野 2 のステレオペアを撮影する。この時点でカメラを被験眼に戻し、注射開始の 2~3 分後に撮影野 2 のステレオペアを撮影する。

#### 後期

注射開始の 5 分後に被験眼の撮影野 2 のステレオペアを撮影する。注射開始の 10 分後に両眼の撮影野 2 の最終ステレオペア 2 組を撮影する。

## 7.CD の準備、ラベリング、フルオレセイン蛍光眼底造影写真の複写

全ての眼底造影は、リーディングセンターへの提出用の画像を取り出すために、イメージングシステムソフトウェア内にある標準的な手法のみを用いて CD へ書き込む。CD への画像コピーに Windows Explorer<sup>®</sup>を使用しないこと。CD 書き込み前に、プロジェクト管理の治験規定情報の項で概略したように、被験者の ID 番号、姓名および治験で規定された情報を置き換えること。

画像の圧縮はしないこと。また、書換え可能な CD（CD-RW）は使用しないこと。被験者

1名分だけの画像を各CDに書き込む。同じ被験者の複数来院分は、同じCDに書き込むことができる。画像は、直ちにリーディングセンターに送ること。環状のCDラベル(図2)を使用して、CDのラベリングを行う。これらのラベルは、リーディングセンターより供給され、治験名、医療機関名、治験責任医師名、症例番号(Subject ID)、来院日、撮影日、撮影者名、使用したデジタルシステムのシリアルナンバーを記載する。

なお、実施医療機関は、眼底造影像の最大解像度(圧縮なし)のコピーを保管すること。



図 2

#### 8. デジタルフルオレセイン眼底造影写真のリーディングセンターへの送付

CD上のデジタルフルオレセイン眼底造影ファイルをカラー眼底写真スライドとともに、撮影後10勤務日以内(可能な場合はこれより早く)にリーディングセンターに送付する。ただし、スクリーニング来院時は、フルオレセイン眼底造影の結果を早急に検討し、症例登録の可否を判断する必要があるため、CDのみをできるだけ早くリーディングセンターに送付し、カラー眼底写真スライドは、それとは別に現像が終わり次第送付する。

ラベリングしたCDは、衝撃から守るために、保護用の貴重品ケースに、そのケースを「バブルラップ」またはクッション付きの封筒に入れ、送付記録とともにリーディングセンターに送付する。