

フルオレセイン蛍光眼底造影および眼底写真撮影

1. 撮影者の認定

当治験において、フルオレセイン蛍光眼底造影およびカラー眼底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(UW-FRPC、別紙参照)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。各実施医療機関には、最低 2 名(ただし 3 名以下)の認定撮影者を置くことが望ましい。

写真撮影に関して質問がある場合は、治験依頼者の事務局もしくは直接リーディングセンターの担当者(別紙参照)に連絡すること。撮影手順に関する注意事項は第 13 節に記載する。

〔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) しかるべき品質の写真を提出することにより、治験実施計画書で定められた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写真は、過去 1 年以内に撮影したものをを用いること。

過去に、他のリーディングセンターで認定を受けたもの、または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 名分のカラー眼底写真およびフルオレセイン蛍光眼底造影写真を提出する。カラー眼底写真 2 組、フルオレセイン蛍光眼底写真 2 組であれば可。その各々がすべて別人のものでも構わないものとする。

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。カラー眼底写真は、臨床的必要性があつて撮影が行われた患者のもの、あるいは健常者を撮影したものでよい。

現像後のカラースライド(眼底写真)およびネガ(フルオレセイン蛍光造影写真)は、第 7 節および第 9 節に示す方法でマウントおよび整理する。認定用写真に貼るラベル(印刷されたもの)がない場合は、カラースライドには撮影野、左右眼の別、ステレオペアの左右を示す手書きのラベルを貼っておくこと。

カラー眼底写真およびフルオレセイン蛍光眼底造影写真ワンセットシートのページには、患者の識別名、撮影者の氏名、撮影日、当該写真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、認定のためにカラー眼底写真または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。

2. 認定外撮影者

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。認定外撮影者が撮影した場合は、認定外撮影者の氏名を写真ページのラベルに記入する。

3. 眼底カメラ

眼底カメラとしてはツァイス FF4 シリーズおよびトプコン TRC-50 シリーズ (50VT、50X、50EX、50IA、50IX : 35° の設定で使用) またはこれらに類するモデルが当治験のカメラとして適したものである。ただし、リーディングセンターの承認を得て、上記以外のカメラで代用することもできる。

承認申請は、治験実施計画書の手順に基づいて撮影されたカラー眼底写真およびフルオレセイン蛍光眼底造影写真 2 組に、代用カメラを使用したい旨の文書を添えて、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、撮影者認定用の写真を代用カメラの承認のために使用することもできる。

4. フィルムおよび現像

カラー眼底写真用フィルムと現像については、コダクローム 25 または 64 デイライトフィルムをオフィシャル Kodalux Laboratory で現像するか、もしくはプロフェッショナルエクタクローム 100 デイライトフィルムまたはこれと同等のものを画質の一貫性を確保するため、できれば認定済みの“Q-Lab”で現像することが望ましい。スライドの分類をより正確かつ容易にするため、現像者がスライドマウントに正確なナンバリングを施すことが重要である。

フルオレセイン蛍光眼底造影写真には、コダック T-Max またはイルフォード 400 スピードフィルムを用いることが望ましい。現像は治験実施医療機関のスタッフ自身で、または地域の現像所にて行って構わない。現像装置はコダック D-11 が望ましい。現像時間は現像液の濃度、気温およびカメラのフラッシュの設定により異なる。現像法は良質のネガが得

られる方法であれば何でも構わないものとする。画像の長期安定性を確保するため、フィルムが適切に定着処理されるよう、十分に注意を払うことが重要である。

5. 質の高い画像および十分な立体視効果を得るために

当治験においては、すべての撮影を非同時 2 コマ立体撮影で行う。

多くの場合、ステレオペアの両方とも質の高い画像が得られるはずであるが、もし、そうでない場合でも、少なくとも一方が良質な画像であり、かつ両者間である程度立体視が得られれば、他方の画質が劣っていても許容される場合がある。したがって、ステレオペアを作成する場合、少なくともペアのどちらか一方の画像が、焦点のきちんと合った技術的に質の高いものとなるよう注意を払う必要がある。

良質な立体写真を得るためには、少なくとも 6 mm の散瞳が必要である。スクリーニングのための来院時に 4 mm の散瞳を得られない被験者は、本治験に組み入れてはならない。また、診断用コンタクトレンズを用いた過去の検査による角膜障害などがあってはならない。

スクリーニングのための来院時、写真撮影のために必要な処置を施すことが非常に困難であり、先々でも問題になるだろうと撮影者が考える患者については、治験責任医師または治験分担医師と協議の上、当該被験者を本治験に組み入れない方向で検討する。

上記以外の撮影手順に関する注意事項は第 13 節を参照のこと。

6. 眼底撮影野および前眼部撮影[図 1]

本手順で規定しているカラー眼底写真用の ETDRS 標準撮影野を修正した 3 撮影野は、その内の 2 撮影野の位置が、本来の ETDRS 標準撮影野 1~3 と次のように異なる。

(当治験用 ETDRS 修正版 3 撮影野)

撮影野 1M および撮影野 3M は、いずれも黄斑の中心を含むように修正されており、撮影野 1M ではフレームの辺縁付近に、撮影野 3M ではフレームの辺縁と中心の中間に黄斑がくるようになっている。

以下の撮影野の説明は、眼底カメラ接眼レンズ中央で交差しているに十字照準線をもとにしている。

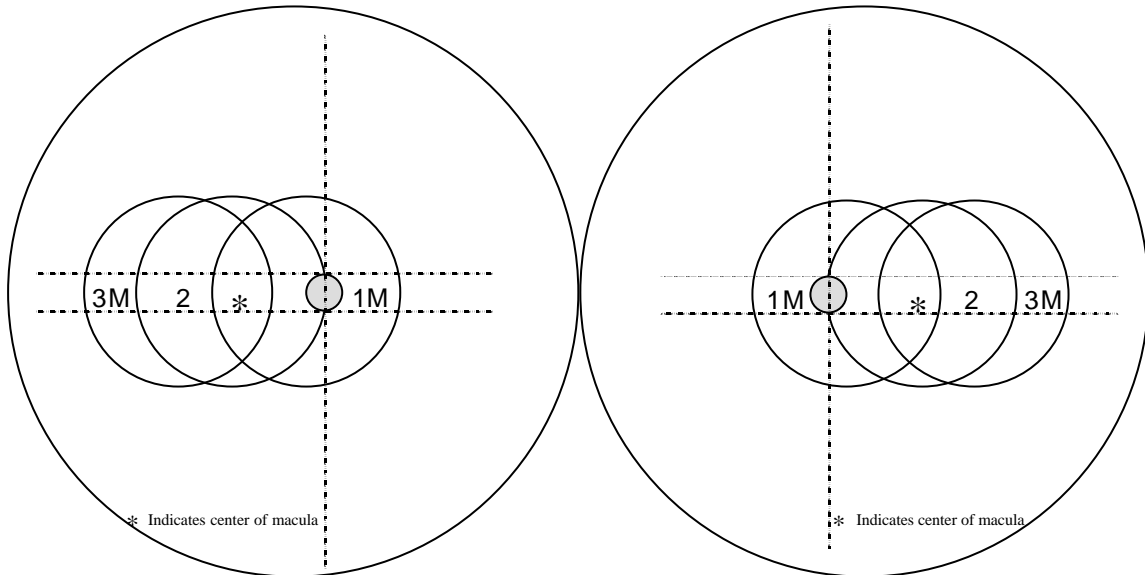


図 1

(撮影野 1M - 視神経乳頭)

視神経乳頭の右側端が、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)

黄斑が接眼レンズの十字照準線の交点付近にくるように合わせる。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、十字照準線の交点が黄斑の中心から 1/8 ~ 1/4 乳頭径ほど上にくるようにする。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。

(撮影野 3M - 黄斑の側頭側)

接眼レンズの十字照準線の交点を、黄斑の中心から耳側に 1.0 ~ 1.5 乳頭径の位置に合わせる。前述のように、撮影野 2 を黄斑の中心より上に合わせた場合は、撮影野 3M は撮影野 2 から耳側に 1.0 ~ 1.5 乳頭径の位置にくるように合わせればよい。この位置はカ

メラを垂直方向には調節せず、固視灯も動かさずにカメラを回転させることにより容易に得ることができる。

(立体前眼部徹照写真)

すべての来院時に、透光体の混濁度を証明するために、眼底カメラによる立体前眼部徹照写真を撮影する。撮影者は仕上がりのスライド上で角膜径が約 13 mm になるように、画角やフォーカシングノブの位置を考えて撮影すること。最高の立体効果を得るには、第 1 撮影と第 2 撮影の間にカメラを横に約 3 mm 動かすとよい。この横シフトはジョイスティックを動かす、カメラをスライドさせる、または Allen stereo separator を用いることにより可能である。固視目標は、視神経乳頭が水晶体の真後ろに来ると徹照しすぎるため、被験者の注視を第 1 眼位 (正面) に保つ位置にセットすること。

7. カラー眼底写真のマウントおよびラベリング[図 2]

現像所から戻って来たスライドを標準的な 2×2 インチの台紙にマウントし、マウントしたスライドにはそれぞれラベリングを施す。

左右眼の写真は別々のプラスチックシートに整理する。プラスチックシートはポケット上部が開くタイプではなく、横が開くタイプのもの (左ポケットの開口部が右ポケットの開口部と向き合っているもの) であること。シート識別ラベルに記入すべき事項をすべて記入し、各プラスチックシートの前部に貼付する。

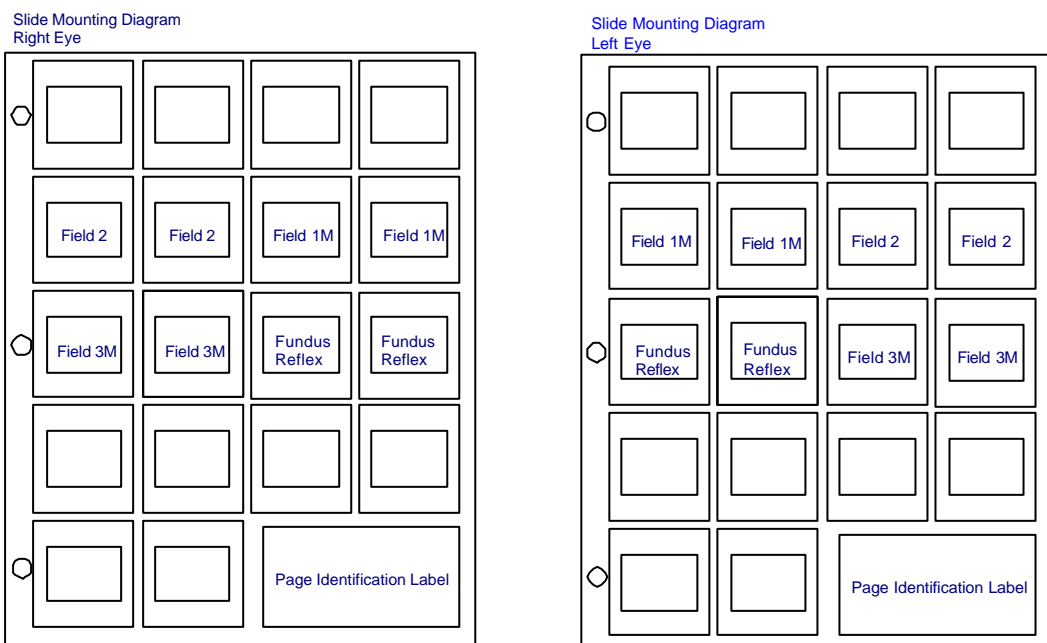


図 2

写真をつや消しプラスチックのシートや薄い文書保存用プラスチックに入れて提出した場合は、再マウントのため実施医療機関に返却される場合がある。

これは必須ではないが、患者管理のため、カラー眼底写真のコピーを実施医療機関に保存しておくことが望ましい。

日本では後日、厚生労働省による確認が行われるため、カラー眼底写真、フルオレセイン蛍光眼底造影写真のコピーの保存が必須である。必ずしも立体像や、指定画角の撮影野のものでなくてもよいが、当時の症例の実態を証明できる画像である必要がある。余分に撮影して控えを作っておくか、デジタル撮影を併用して保存しておいてもよい。フルオレセイン蛍光眼底造影写真については原ネガを送付してしまうので、ベタ焼きを念のため 2 部とっておくとよい。

8. 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。フィルムストリップ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）、各ペアの右側を先に撮影し、次に左側を撮影する。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易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。写真は画像的には空写し状態となるが、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

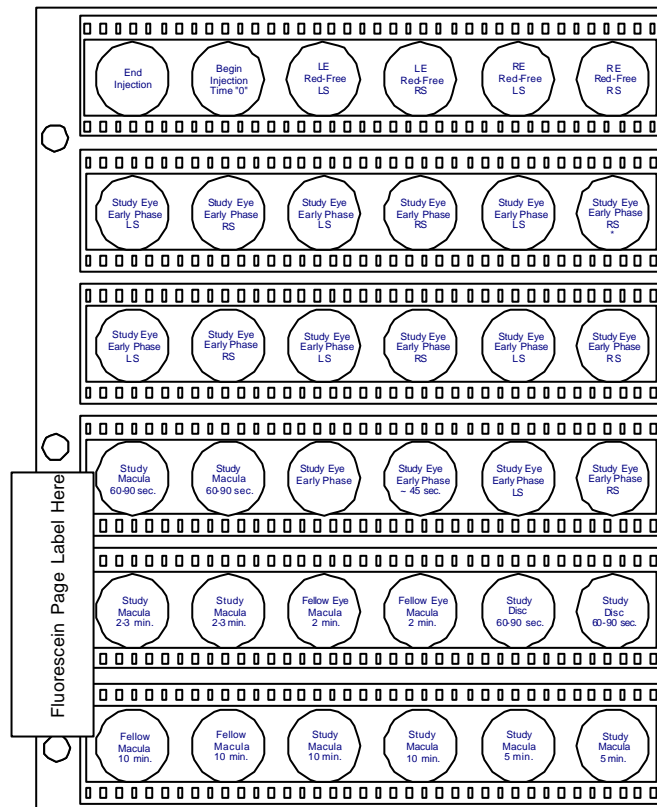
初期写真の撮影後、注射開始の約 60～90 秒後に被験眼の撮影野 2、次に撮影野 1M のステレオペアを撮影する。この時点でカメラを反対の目の前に移し、注射開始の約 2 分後に撮影野 2 のステレオペアを撮影する。この時点でカメラを被験眼に戻し、注射開始の 2～3 分後に撮影野 2 のステレオペアを撮影する。

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。

9. フルオレセイン蛍光眼底造影写真のマウント、ラベリングおよび複写[図 3]

原ネガを 1 本あたり 6 画像のストリップに切断し、1 シートに 6 個のポケットがある 10.5 × 9 インチの透明厚手のプラスチックシートに入れる（図 3）。ページ識別ラベルをネガの各ページに貼付する。フィルムをストリップに切断する際は、ステレオペアを分断しないように注意すること（あるストリップの最後にペアの一方があり、他方が次のストリップの最初にあることのないようにする）。実施医療機関は造影写真のコピーを保管すること。



*5-8 stereo pairs taken beginning about 15 seconds after the start of fluorescein injection (or at first appearance of fluorescein, if sooner than 15 seconds or if a delay due to slow circulation time is expected).

図 3

10. カラー眼底写真および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

カラースライドおよび造影写真の原ネガを、撮影後 10 勤務日以内（可能な場合はこれより早く）に前述の方法で現像、整理し、ラベリングする。セットを記入済みの送付記録とともにリーディングセンターに送付する。

11. 撮り直し

カラー眼底写真およびフルオレセイン蛍光眼底造影写真は、リーディングセンターに提出する前に、治験責任医師または撮影者がその画質を評価する。黄斑浮腫の範囲やフルオレセインの漏出範囲など、被験眼の重要な特徴を評価するには画質が十分でなく、かつ不十分な画質の原因が改善不可能である（水晶体混濁、瞳孔が十分に拡張しないことなど）場合は、リーディングセンターに提出する前に当該カラー写真および造影写真を撮り直す（理想的には、フルオレセインが眼から除去されるように、少なくとも翌日まで待つこと）。カラー眼底写真またはフルオレセイン蛍光眼底造影写真が画質不良のため評価不能と判断された場合は、リーディングセンターは再撮影請求をすることがある。

12. 写真の画質の評価

各眼のカラー眼底写真は審査され、全体的画質に対する段階評価がなされる。また、フルオレセイン蛍光眼底造影の各写真についても、全体的画質に対する段階評価がなされる。カラー写真、造影写真ともに、セットが問題なく評価可能であることを示す 3 段階（優、良、可）、画質によるある程度の影響はあるが評価は可能であることを示す 2 段階（境界線上-原因既知、境界線上-原因不明）、および完全には評価可能ではないことを示す 2 段階（不合格-原因既知、不合格-原因不明）で評価する。

リーディングセンターの評価者が立体前眼部徹照写真中の透光体の混濁を画質低下の原因となっていると判断した場合、または患者の協力を得ることが困難であった旨を撮影者が記録している場合には、境界線上または不合格とは別に「原因既知」と評価される。

どんな問題でも、問題解決の手助けとして、必要に応じて撮影者に評価のフィードバックが与えられる。治験用写真の画質基準を満たすことが困難な撮影者には、特に注意が払われる。認定を受けた撮影者が、終始、治験の基準を満たすことができない場合は、認定が停止される場合がある。

13. リーディングセンター作成の撮影手技に関する助言

撮影野設定

ETDRS 修正版 3 撮影野の設定に際しては、次の順序が推奨される：視神経乳頭（1M）、黄斑（2）、黄斑の耳側（3M）。

焦点/画質

カメラの視度を正しく合わせること。接眼レンズの十字照準線が鮮明に確認できていることに、常に注意を払うこと。

画質不良およびアーチファクトを避けるため、カメラと光軸・作動距離、フレーミングを常に適正に確保すること。

撮影野全体の焦点を完璧に合わせることが不可能な場合は、必要に応じて辺縁を少し犠牲にし、撮影野中心の焦点を合わせることに専念する。このことは、撮影野 1M および撮影野 2 で特に重要である。

撮影野 1M を撮影し、撮影野 2 に移る際に、撮影野の中央付近の網膜血管に焦点を合わせ直す。これを怠ると、辺縁はピントが合っているのに、中心窩の部分のピントがわずかに外れている写真になる。

よく見られる問題は、焦点を深く合わせすぎることである。視神経乳頭を含む写真（撮影野 1M および 2）には、視神経乳頭陥凹底部のピントは明確に合っているが、網膜のピントはわずかに外れているものが時々ある。焦点を合わせる際に、強膜篩板、視神経乳頭の内縁、または色素上皮の顆粒状パターンを利用する撮影者もいるようである。そうではなく微細な網膜血管に焦点を合わせることが望ましい。

立体効果

Allen の書いた手法が立体眼底写真撮影に用いられる。Allen stereo separator を用いて、または手でカメラを横に動かすことにより、求められている非同時ステレオペアを得ることができる。手動法を用いる場合は、カメラを回転させず、ジョイスティックで（またはカメラ架台部を台上でスライドさせる方法の方を好む場合はこの方法で）左から右へ動かす。ステレオペアの左側を先に撮影するのが通例であるが、随意である（ストリップで見る造影写真の場合は右側を先に撮影する）。ペアのうち先に撮影する方の写真は、良好な照明および画質を維持しつつ、瞳孔の片側からできるだけ離れて撮影する。

Separator を使用する場合は、もう一方の端にさっと動かす、画質が良好であれば 2 番目の写真撮影を行う。画質が良好でない場合は、球面補正または非点補正またはカメラを垂直方向にわずかに動かすこと（水晶体の混濁を避けるため）により、焦点を合わせ直す必要があることもある。このような構図を変えることのない、光軸のみの垂直方向の調整により、立体効果が損なわれることはない。

立体効果を維持するため、ステレオペアのうち後から撮影する方の写真は、焦点および画質がある程度劣っていても、必要に応じて許容される。手で動かす場合にも同じ原則が適用される。

Stereo separator を使用する場合は、2.25 ~ 2.75 mm に設定する。ステレオペアである 2 枚は互いに最低約 2 mm 離れていなければならないが、ジョイスティックを動かす、またはカメラをスライドさせる際にはこれを目標とする。

撮影者は自己が撮影した写真をモニターすること

撮影者が自分の撮影した写真を批判的に検討し、手技を適切に矯正することができるように、立体眼底写真の検討用の4倍または5倍の拡大立体視装置が必要とされる。

良好な立体視写真の例は、リーディングセンターのウェブサイトで閲覧することができる。(<http://eyephoto.opth.wisc.edu>)

被験者が撮影のための処置を異常に苦痛に感じる場合の対処法

光をまぶしがる被験者の写真撮影は、撮影者にとっては非常に骨が折れ、被験者にとっては非常に不快な作業となる。フラッシュの回数および眼が明るい検査用ランプにさらされる時間の長さを最小限に抑えることが、撮影作業をより快適なものにするために役立つ場合がある。

フラッシュの回数を最小限に抑えるため、眼底写真は1組だけ撮影し、当該医療機関の控えとして保存したい分はコピーすることを推奨する。また、検査用ランプを可能な限り暗くしておくことも(室内照明も暗くすることも必要かもしれない)、撮影作業を受け容れやすくするのに役立つ。困難な撮影に関して助けが必要な場合は、治験依頼者もしくはリーディングセンターに連絡されたい。