

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09770

研究課題名（和文）網膜血管の3次元解析と網膜感度計測を利用した網膜血管閉塞における黄斑浮腫の治療

研究課題名（英文）macular sensitivity changes depending on capillary dropout and macular edema

研究代表者

村田 敏規（MURATA, Toshinori）

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：50253406

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）：Optical coherence tomography Angiography(OCTA)で網膜血管の血流密度測定し、網膜血管閉塞部の網膜感度と正の相関があることを報告した。網膜静脈分枝閉塞症で血流が保たれた網膜の感度が、最終視力に相関することを報告した。新生血管の検出においては、OCTAが蛍光眼底造影に匹敵することを確認した。さらに、造影剤を用いないので血管からの漏出を検出できないOCTAにおいて、網膜厚みマップと重ね合わせて、漏出の結果生じる厚みの変化を基に、漏出を検出することを試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病網膜症は失明原因の一つであり、その病態は網膜血管の閉塞と漏出と、続発する新生血管による正常網膜の破壊である。従来、網膜血管の評価には蛍光眼底造影が不可欠であったが、アナフィラクシーショックのリスクがあった。

Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA)は造影剤を使わずに網膜血管の閉塞と新生血管を描出可能で、アナフィラクシーショックのリスクがない。我々はArtificial Intelligenceを用いることで漏出を検出できる可能性を報告した。有効でかつ安全な、糖尿病網膜症および黄斑浮腫の治療に、大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：We report that optical coherence tomography angiography (OCTA) measures blood flow density in retinal vessels and correlates positively with retinal sensitivity in areas of retinal vascular occlusion. We reported that the sensitivity of retina with preserved blood flow in branch retinal vein occlusions correlated with final visual acuity. We confirmed that OCTA is comparable to fluorescent fundus angiography in detecting new vessels. Furthermore, in OCTA, which cannot detect leakage from blood vessels because no contrast agent is used, we attempted to detect leakage based on the thickness change resulting from leakage by superimposing a retinal thickness map

研究分野：眼科学

キーワード：光干渉断層計 アンギオグラフィー 網膜感度 血管密度 漏出 人工知能 深層学習

1. 研究開始当初の背景

Optical coherence tomography Angiography(OCTA; 光干渉断層撮影アンギオグラフィー)は網膜血管を、内層から外層へ層別に三次元的に描出可能である。網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)では、静脈閉塞部位の血流密度(PD)が低下する。PDは閉塞部の網膜感度(RS)と正の相関があることを報告した。(Rachima S, Hirabayashi K, Murata T et al. Prediction of post-treatment retinal sensitivity by baseline retinal perfusion density Sci Rep 2020 Jun 15;10(1):9614)

網膜静脈分枝閉塞症に罹患した網膜において、黄斑の網膜感度と血流密度(PD)の経時的な相関関係を調べた。網膜感度はマイクロペリメトリーで、血流密度(PD)は光干渉断層計アンギオグラフィーで測定した。抗 VEGF 治療後 1 カ月の血流密度(PD)が、抗 VEGF による黄斑浮腫治療が 1 年後に成功したときの網膜感度の予測因子となる可能性を検討した。ベースライン(1M)、6 ヶ月後、12 ヶ月後の網膜感度と PD の測定値の相関関係を調べた。すべての時点で、網膜感度と PD の間には有意な正の相関があり(ベースライン(1M)、 $r = 0.67$ 、 $P < 0.0001$ 、6 カ月、 $r = 0.59$ 、 $P < 0.0001$ 、12 カ月、 $r = 0.62$ 、 $P < 0.0001$)、1 カ月後の PD と 12 カ月後の網膜感度の間には($r = 0.63$ 、 $P < 0.0001$)、有意な正の相関があった。ベースライン時またはその直後に光干渉断層撮影装置を用いて測定した PD 値が、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 治療 1 年後の網膜感度を予測できることが示唆された。

網膜血管の閉塞性の疾患、即ち、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症等の疾患の、診断、病態評価、治療方針決定において、OCTA が蛍光眼底造影に代替となりうる検査方法であることを証明する。蛍光眼底造影は造影剤の静注が必要であるので、アナフィラキシーショックのリスクが避けられない。OCTA が機能的に十分蛍光眼底造影を代替するものである可能性を示せば、リスクフリーの検査であるので、上記疾患で視力を失う患者さんを大きく減少させられる可能性も追求する。

2. 研究の目的

OCTA が蛍光眼底造影を代替できる検査機械であることが証明できる、臨床データを構築することが本研究の目的である。OCTA は蛍光眼底造影同様に、網膜血管閉塞と網膜新生血管を描出できる。特に、血管閉塞の検出という観点では、OCTA は毛細血管レベルまで鮮明に描出可能なので、糖尿病網膜症で動物実験などで確認されている毛細血管の閉塞が確認できる(capillary dropout の検出)。これは、OCTA が蛍光眼底造影に勝っている点である。これに対して、OCTA が蛍光眼底造影に劣っている点は、血管漏出を検出できないことである。血管からの漏出の検出は糖尿病黄斑浮腫の治療において重要である。ブドウ膜炎の蛍光眼底造影検査でも漏出の検出はその主な目的となる。

閉塞の検出に関しては、網膜静脈分枝閉塞症において、残存する、あるいは閉塞していない毛細血管の密度と、視力の相関を検討し、発症早期の OCTA を基に、最終的な視力を予測できないか検討することを目的とした。

新生血管の検出においては、蛍光眼底造影の漏出と OCTA の vitreo-retinal interface slab の画像において、どちらが新生血管の検出に優れるかを検討することを目的とした。

漏出を検出するという目的については、造影剤を用いない OCTA では不可能であるので、網膜の厚みマップを用いて、OCTA と重ね合わせて観察することで、OCTA の漏出する部位を検出できる可能性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)閉塞の検出による研究の成果

網膜静脈分枝閉塞症に罹患した網膜において、黄斑の網膜感度と血流密度(PD)の経時的な相関関係を調べた。網膜感度はマイクロペリメトリーで、血流密度(PD)は光干渉断層計アンギオグラフィーで測定した。抗 VEGF 治療後 1 カ月の血流密度(PD)が、抗 VEGF による黄斑浮腫治療が 1 年後に成功したときの網膜感度の予測因子となる可能性を検討した。

(2)新生血管の検出に基づく研究の成果

OCTA と蛍光眼底造影を比較することで、新生血管を検出する感度と特異度を検討した。

(3)漏出の検出に基づく研究の成果

造影剤を用いない OCTA で漏出を検出することはできないので、同じ目の厚みマップで漏出の結果である網膜肥厚を基に、漏出している部位を検出する研究を行った。

4. 研究成果

(1)閉塞の検出による研究の成果

網膜静脈分枝閉塞症に罹患した網膜において、黄斑の網膜感度と血流密度(PD)の経時的な相関関係を調べた。網膜感度はマイクロペリメトリーで、血流密度(PD)は光干渉断層計アンギオグラフィーで測定した。抗 VEGF 治療後 1 カ月の血流密度(PD)が、抗 VEGF による黄斑浮腫治療が 1 年

後に成功したときの網膜感度の予測因子となる可能性を検討した。ベースライン(1M) 6ヶ月後、12ヶ月後の網膜感度とPDの測定値の相関関係を調べた。すべての時点で、網膜感度とPDの間には有意な正の相関があり(ベースライン(1M) $r = 0.67$, $P < 0.0001$, 6ヶ月, $r = 0.59$, $P < 0.0001$, 12ヶ月, $r = 0.62$, $P < 0.0001$) 1ヶ月後のPDと12ヶ月後の網膜感度の間には($r = 0.63$, $P < 0.0001$) 有意な正の相関があった。ベースライン時またはその直後に光干渉断層撮影装置を用いて測定したPD値が、抗vascular endothelial growth factor (VEGF)治療1年後の網膜感度を予測できることが示唆された。

Optical coherence tomography Angiography(OCTA; 光干渉断層撮影アンギオグラフィー)は網膜血管を、内層から外層へ層別に三次元的に描出可能であるが、黄斑浮腫、硝子体混濁、低視力などの場合は、解析に耐える画像を撮影できない。我々は種々の条件を検討して、抗vascular endothelial growth factor (VEGF)薬を使い、黄斑浮腫の治療をして視力が上がった状態では、解析に耐える高解像度の網膜血管を撮影できることを明らかにした。従来は高解像度の画像を得ることができずに、研究の最大の障害となっていたので、この発見は大きなbreak throughとなった。

我々はさらに、網膜血管密度の変化を二値化した後に、画像処理的に計測できることを示した。また、Microperimetry 3 (NIDEK Aichi Japan)を使って、眼底写真の網膜血管と対比しながら、網膜感度を測定できることを利用して、網膜血管密度と網膜感度の相関を検討する方法を確立した。この一年間の網膜静脈閉塞症の患者の蓄積とともに、解析用のデータも蓄積され、今後の研究の発展が期待できる状況が整ってきた。従来、網膜感度はHumphry Field Analyzer (Zeiss Dublin California USA)でしか測定できなかったが、この方法では眼底の所見、特に血管との相関を検討することが困難であった。我々は、眼底所見つまり大きめの網膜血管を指標として、眼底所見、特に毛細血管を含めた網膜血管の密度と、網膜感度の相関を検討できる方法を確立できた。

(2)新生血管の検出に基づく研究の成果

OCTAを用いて増殖糖尿病網膜症眼において、網膜硝子体インターフェース(VRI)スラブ画像を用いて確認された新生血管を、蛍光眼底造影で確認した新生血管と比較した。増殖糖尿病網膜症における新生血管の検出に対するOCTAのVRIスラブ画像の有効性は、FAのそれと同等であった。さらにOCTAは、新生血管から網膜内微小血管異常や糖尿病性乳頭症を識別するのに、蛍光眼底造影よりも優れていると考えられた。(Ophthalmol Retina. 2020 Jun;4(6):588-594.)(Am J Ophthalmol Case Rep. 2022 Feb 16;26:101435.)

(3)漏出の検出に基づく研究の成果

厚みマップとOCTAを重ねて漏出部位を検討する手法は、競争相手であった研究グループに先に論文化されてしまったため、我々は方針を転換して、Artificial Intelligenceを用いて、OCTA画像から漏出を検出できる方法の検討を開始したが、まだその初期段階に研究はとどまっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hirano T, Hoshiyama K, Takahashi Y, Murata T.	4. 巻 261
2. 論文標題 Wide-field swept-source OCT angiography (23 × 20 mm) for detecting retinal neovascularization in eyes with proliferative diabetic retinopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 339-344
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-022-05878-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kazutaka Hirabayashi, Ken Hoshiyama, Akira Imai, Yasuhiro Iesato, Takao Hirano, Toshinori Murata	4. 巻 100
2. 論文標題 Relationship between central retinal sensitivity, thickness, perfusion density and visual acuity in patients with branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 10-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aos.14841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirano T, Takahashi Y, Hoshiyama K, Murata T	4. 巻 Feb 16;26
2. 論文標題 Optical coherence tomography angiography findings before and after onset of foveal retinal neovascularization in diabetic retinopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol Case Rep.	6. 最初と最後の頁 101435
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoc.2022.101435.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shinji Kakiyama, Takao Hirano, Junya Kitahara, Yorishige Matsuda, Akira Imai, Teruyoshi Miyahara, Toshinori Murata	4. 巻 42
2. 論文標題 OCULAR ANGIOGRAPHIC FEATURES IN JAPANESE PATIENTS WITH VAL30MET HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Retina .	6. 最初と最後の頁 210-215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/IAE.0000000000003291	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takao Hirano, Ken Hoshiyama, Kazutaka Hirabayashi, Masumi Wakabayashi, Yuichi Toriyama, Motoharu Tokimitsu, Toshinori Murata	4. 巻 4(6)
2. 論文標題 Vitreoretinal Interface Slab in OCT Angiography for Detecting Diabetic Retinal Neovascularization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ophthalmology Retina	6. 最初と最後の頁 588-594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oret.2020.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Soraya Rachima, Kazutaka Hirabayashi, Akira Imai, Yasuhiro Iesato, Toshinori Murata	4. 巻 10
2. 論文標題 Prediction of post-treatment retinal sensitivity by baseline retinal perfusion density measurements in eyes with branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9614-9621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66708-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Toshinori Murata
2. 発表標題 A novel OCT-Angiography that delineates retinal vessels and the leakage utilizing deep learning with fluorescein angiography videos as training data
3. 学会等名 Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田敏規
2. 発表標題 糖尿病黄斑浮腫を何としても治す
3. 学会等名 日本眼科学会総会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 星山 健、平野 隆雄、伊藤 駿、高橋 良彰、佐藤 亜位、村田 敏規
2. 発表標題 急性増悪時の糖尿病網膜症における軟性白斑部位のOCTAによる経時的評価
3. 学会等名 第28回日本糖尿病眼学会総会・第37回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shun Nakayama Toshinori Murata
2. 発表標題 OCTA findings before and after onset of foveal retinal neovascularization in diabetic retinopathy
3. 学会等名 FUJIRETINA
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshinori Murata
2. 発表標題 Posterior vitreous detachment observed by wide-angle 23mm swept-source OCT in healthy subjects including preschool children
3. 学会等名 Asia Pacific Retinal Imaging Society 8th international symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------