

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09963

研究課題名（和文）加齢黄斑変性発症リスクを有する中心性漿液性脈絡網膜症早期抽出法の検証

研究課題名（英文）Validation of an Early Extraction Method for Central Serous Chorioretinopathy with Risk of Developing Age-Related Macular Degeneration

研究代表者

五味 文（Gomi, Fumi）

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：80335364

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）：中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）は予後良好な疾患と考えられていたが、頻回の再発や加齢黄斑変性への移行で、視力予後不良となる例も存在する。本研究ではそのような予後不良例の特性を検証し、リスク因子の抽出を試みた。まずはCSC発症と関連する脈絡膜肥厚を呈する例を検出する目的で、眼底写真を元にAIや画像解析から脈絡膜厚を推定できることを明らかにした。続いて年代別CSC患者の画像解析や、多施設からの症例データを用いて、後に再発や脈絡膜新生血管が生じる因子の推定を行った。さらに血中セロトニンや クロトが、CSCの慢性化に関与することを見出した。今回の研究成果で、予後不良CSCに関わる特徴が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）は働き盛りの男性に発症し、高度に視力が低下する例が存在する。加齢黄斑変性発症のリスク疾患でもあり、悪化要因の解明が重要である。CSCの発症には脈絡膜が重要な役割を果たす。我々は、CSC発症リスク例を見出す目的で、カラー眼底写真をもとに脈絡膜厚を推定する方法を構築した。さらに多数例のデータを用いて、CSCの慢性化に脈絡膜新生血管の続発が関与していること、特に50-70歳代で脈絡膜新生血管の合併率が上がり加齢黄斑変性へ移行する可能性が高まることを証明した。ストレスに関する血中セロトニン濃度がCSCの慢性化に寄与することも示した。これらの制御が悪化予防に望まれる。

研究成果の概要（英文）：Central serous chorioretinopathy (CSC) has been considered a disease with a good prognosis, but there are cases with poor visual prognosis due to frequent recurrence or transition to age-related macular degeneration. In this study, we examined the characteristics of such poor prognosis cases and attempted to extract risk factors. First, to detect cases of choroidal thickening associated with the development of CSC, we estimated choroidal thickness by AI and image analysis based on fundus photographs. We then analyzed the characteristics of CSC patients by age and case data from multiple centers to estimate factors that later lead to recurrence and choroidal neovascularization. We also found that blood serotonin and -clot were involved in the chronicity of CSC. The results of this study have clarified the characteristics associated with poor prognostic CSCs.

研究分野：眼科

キーワード：中心性漿液性脈絡網膜症 加齢黄斑変性 脈絡膜 画像解析 ストレス 変視 シミュレーション

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）は、30-50歳の成人男性に多く発症する、黄斑部に漿液性網膜剥離を引き起こす疾患である。自然軽快することが多く、従来は予後良好な疾患と考えられてきた。しかしながら実際には病状が遷延する例も少なくなく、高度な視力低下をきたして初めて医療機関を受診する例も数多く経験してきた。近年このCSCが、加齢黄斑変性発症と密接に関与している可能性が指摘されるようになった。加齢黄斑変性はわが国でも増加傾向にあり、75歳以上人口の視覚障害の第2位を占めている。CSCと加齢黄斑変性の共通点として、男性、喫煙歴、脈絡膜の肥厚、補体因子H遺伝子などがこれまで報告されている。また最近開発された光干渉断層血管撮影法（OCTA）を用いた検証では、CSCの経過中に滲出型加齢黄斑変性に特徴的な脈絡膜新生血管を続発する例のあることが、明らかになってきた。だがどのようなCSC症例が遷延しやすく、また加齢黄斑変性に移行するのかは明らかになっていない。そのためCSC症例における遷延例、加齢黄斑変性移行例のリスク因子を見出し、早期の介入により更なる病状進展、視力低下を抑制する必要がある。

2. 研究の目的

CSCは両眼に発症することも少なくなく、高度の視力低下をきたすと、本人のみならず社会的な損失も大きい。本研究の目的は、視力低下と密接に関連するCSCの遷延・加齢黄斑変性への進展にかかるリスク因子を見出し、それを有する例を早期にピックアップすることである。またそのメカニズムを推定し、最終的には我が国における加齢黄斑変性による視力低下患者を減らすことである。

CSCは働き盛りの年代に好発するため、病院やクリニックを受診する機会を持っていないことが多い。そのため受診時にはすでに視力低下が不可逆的に進行してしまっていることがある。一方この年代の人々は、健診で眼底写真撮影をしていることがある。健診の機会を活用することがCSC抽出の1つの手段となる。さらにクリニックを受診したとしても、CSCの悪化所見が共有されていなければ、予後への注意喚起がおろそかになり、次の受診機会を失うこととなる。臨床所見と情報工学を組み合わせることで、CSC症例を効率的に抽出することを目指す。

3. 研究の方法

（1）眼科検査画像による遷延・悪化のリスクを有するCSC例の抽出

先述したようにCSCが好発する30-50歳代の男性は仕事に忙しく、多少目が見にくくても医療機関へはなかなか受診できない。結果として、病状が遷延したり、加齢黄斑変性を発症したりして不可逆的な視力低下に至ってしまう。

一方この年代の人々は、健診で眼底写真撮影をしていることがある。CSCは、出血や白斑などの明瞭な所見を呈さないため、たとえ専門医が眼底写真を読影していたとしても疾患を見逃す可能性がある。CSCでは脈絡膜が肥厚することがわかっており、眼底写真のみでもある程度脈絡膜血管の視認性を判断することは可能である。本研究では、画像処理とAI画像診断の技術を用いて、撮影される機会の多い眼底写真から、脈絡膜厚の推定やその他のリスク所見抽出を目指す。

さらに多数のCSC症例の解析により、遷延するCSCの特徴を抽出する。

（2）ストレスの定量によるリスク症例の抽出

CSCの発症・遷延には、ストレスの関与が以前から指摘されている。CSC患者の有するストレ

スの定量化を試みるべく、病歴アンケートと心理検査（POMS）を行うとともに、コルチゾールを含めた各種ストレス応答性ホルモンを測定し、CSC 患者の有するストレス状態を定量化し、そのリスク所見を見出す。

（3）患者の見え方によるリスク症例の抽出

CSC 症例では、歪視、小視、中心暗点などさまざまな自覚をきたすが、初期にはそれと自覚されていないことも多い。患者の見え方を詳細に問診・再現することで、見え方によるスクリーニングからリスク症例を抽出することを目指す。

4. 研究成果

方法（1）については、CSC 発症のハイリスクである脈絡膜肥厚例を、眼底写真をもとに抽出することから開始した。脈絡膜血管の透見性に注目した画像解析の手法と、ディープラーニングによる人工知能を用いた手法を試み、両者とも脈絡膜厚の推定が可能であることを見出した。成果は、Scientific Report 誌に掲載された。(Komuku Y, et al. Choroidal thickness estimation from colour fundus photographs by adaptive binarisation and deep learning, according to central serous chorioretinopathy status. Sci Rep. 2020)。他にも CSC の網脈絡膜構造変化について、画像解析を用いた成果を学会報告した（第 124 回日本眼科学会総会、EURetina 2020）。

遷延する CSC の特徴を知るには、多数例の解析が必須であるため、多施設研究により再発をきたす CSC 例及び、脈絡膜新生血管を続発する CSC 例における患者背景や検査所見上の特徴を検証した。その結果、CSC の再発に關与する要因は、ステロイド使用歴を有する例、両眼発症の例、明らかなフルオレセイン蛍光漏出がみられない例、網膜下液が多くない症例であった

(Zhou X, et al. A multicentre study of the risk factors associated with recurrence of central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol. 2022)。滲出型加齢黄斑変性への移行を示唆する脈絡膜新生血管の続発に關与したのは、高い年齢、発症 1 年以内の網膜下液の再発、中心窩でのフルオレセイン蛍光漏出の存在であった (Zhou X, et al. Risk factors and characteristics of central serous chorioretinopathy with later development of macular neovascularisation detected on OCT angiography: a retrospective multicentre observational study. BMJ Open Ophthalmology 2022)。年代別の CSC の特性を詳しく検証したところ、50-70 歳代では、脈絡膜新生血管の存在を示唆する網膜色素上皮の隆起がみられることが判明した。一方 70 歳以上の CSC は両眼性、多数のドルーゼンを有する症例が多く、萎縮型黄斑変性につながる可能性が示唆された (Tanaka C, et al. Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in patients by age. Jpn J Ophthalmol 2021)。

方法（2）については、ストレスと關連する（HPA）系の分子について、CSC 患者における血中濃度を測定し、脈絡膜厚をはじめとする各種パラメーターや重症度との關連を検証した。血中セロトニン濃度については、CSC の慢性化例で低値であることを見出し、さらに低値例では視力回復の程度も少ないことがわかった。また POMS 問診票を用いた心的ストレスの評価においては、慢性患者よりは発症早期のほうがより強いことが判明し、これらの成果は Journal of Clinical Medicine に掲載された (Kimura T, et al. Central Serous Chorioretinopathy and Blood Serotonin Concentrations. J Clin Med. 2021)。

方法（3）については、患者の変視の自覚を再現するためのソフトウェアを試作し、成果を発表した (三上和真 他、患者自身による知覚像の描画に基づく変視検査システム。電子情報通信学会技術報告 2020)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Zhou X, Komuku Y, Araki T, Terasaki H, Miki A, Kuwayama S, Nishi T, Kinoshita T, Gomi F.	4. 巻 7
2. 論文標題 Risk factors and characteristics of central serous chorioretinopathy with later development of macular neovascularisation detected on OCT angiography: a retrospective multicentre observational study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 e000976
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjophth-2022-000976	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 Tanaka C, Iwahashi C, Komuku Y, Hozumi K, Mitarai K, Gomi F.	4. 巻 65
2. 論文標題 Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in patients by age.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 761-768
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-021-00861-5.	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 Fukuyama H, Komuku Y, Gomi F.	4. 巻 65
2. 論文標題 Characteristics and treatment responses of cystoid retina associated with central serous chorioretinopathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 372-379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-021-00815-x	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 Kimura T, Araki T, Komuku Y, Iwami H, Gomi F	4. 巻 10
2. 論文標題 Central Serous Chorioretinopathy and Blood Serotonin Concentrations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 558 ~ 558
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10040558	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 Fukuyama H, Komuku Y, Gomi F	4. 巻 65
2. 論文標題 Characteristics and treatment responses of cystoid retina associated with central serous chorioretinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 372-379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00815-x	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 Komuku Y, Ide A, Fukuyama H, Masumoto H, Tabuchi H, Okadome T, Gomi F.	4. 巻 10
2. 論文標題 Choroidal thickness estimation from colour fundus photographs by adaptive binarisation and deep learning, according to central serous chorioretinopathy status.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62347-7	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 Zhou X, Komuku Y, Araki T, Hozumi K, Terasaki H, Miki A, Kuwayama S, Niki M, Matsubara H, Kinoshita T, Nishi T, Gomi F	4. 巻 -
2. 論文標題 A multicentre study of the risk factors associated with recurrence of central serous chorioretinopathy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.15194.	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 -

〔学会発表〕 計15件(うち招待講演 3件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Araki T, Tahara E, Gomi F
2. 発表標題 Changes in choroidal structure in central serous chorioretinopathy with and without steroids.
3. 学会等名 International Ocular Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小椋 有貴, 周 晞音, 寺崎 寛人, 三木 明子, 桑山 創一郎, 西 智, 木下 貴正, 五味 文
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症再発への脈絡膜新生血管の関わり
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒木 敬士, 周 晞音, 小椋 有貴, 穂積 健太, 寺崎 寛人, 三木 明子, 桑山 創一郎, 仁木 昌徳, 松原 央, 木下 貴正, 西 智, 五味 文
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症の再発に関わる因子の検討
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福山 尚, 久保 祐介, 杉澤 孝彰, 小椋 有貴, 荒木 敬士, 角所 考, 五味 文
2. 発表標題 インドシアニングリーン蛍光眼底画像における脈絡膜血管透過性所見の有無の自動判定
3. 学会等名 第37回日本眼循環学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Gomi F
2. 発表標題 Clinical Characteristics of Central Serous Chorioretinopathy in Patients by Age
3. 学会等名 Asia Retina Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Araki T, Tahara E, Gomi F
2. 発表標題 Changes in retinal and choroidal structure in acute and chronic central serous chorioretinopathy.
3. 学会等名 Euretina 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gomi F, Araki T, Tahara E
2. 発表標題 Estimation of Choroidal Vascular Running Pattern by Vertical OCT Image in Central Serous Chorioretinopathy
3. 学会等名 44th Macula Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村 剛, 荒木 敬士, 小椋 有貴, 岩見 久司, 五味 文
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症と血中セロトニン濃度との関連
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木 敬士, 田原 映理, 小椋 有貴, 福山 尚, 五味 文
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症の網脈絡膜構造変化
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小椋 有貴, 井手 敦也, 福山 尚, 岡留 剛, 五味 文
2. 発表標題 画像処理を用いたカラー眼底写真からの脈絡膜厚の推定
3. 学会等名 日本眼循環学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木 敬士, 小椋 有貴, 福山 尚, 田原 映理, 五味 文
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症におけるステロイド歴の有無による脈絡膜血管構造の変化
3. 学会等名 日本眼循環学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Komuku Y, Fukuyama H, Masumoto H, Tabuchi H, Okadome T, Gomi F
2. 発表標題 Choroidal thickness estimation based on color fundus photography by means of deep neural network and adaptive binarization image processing in normal eyes and eyes with central serous chorioretinopathy
3. 学会等名 19th EURETINA Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五味 文
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症
3. 学会等名 第73回日本臨床眼科学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 園田 直央, 松葉 真二, 荒木 敬士, 五味 文
2. 発表標題 漿液性網膜剥離を伴う pachychoroid neovascuopathy 例の特徴
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gomi F
2. 発表標題 Clinical Characteristics of Central Serous Chorioretinopathy in Patients by Age
3. 学会等名 Asia Retina Congress (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
研究分担者	岡留 剛 (Okadome Takeshi) (20396120)	関西学院大学・工学部・教授 (34504)	
研究分担者	荒木 敬士 (Araki Takeshi) (30595377)	兵庫医科大学・医学部・講師 (34519)	
研究分担者	福山 尚 (Fukuyama Hisashi) (30814438)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	角所 考 (Kakusho Ko) (50263322)	関西学院大学・工学部・教授 (34504)	
研究分担者	井村 誠孝 (Imura Masataka) (50343273)	関西学院大学・工学部・教授 (34504)	
研究分担者	小椋 有貴 (Komuku Yuki) (60817451)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	

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