

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18881

研究課題名（和文）定量眼科学による加齢黄斑変性症の病態解明

研究課題名（英文）Pathology of age-related macula degeneration by ophthalmometrics

研究代表者

椎原 秀樹（Shiihara, Hideki）

鹿児島大学・鹿児島大学病院・医員

研究者番号：00837271

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：脈絡膜en face画像を高い再現性と定量性で解析する手法について考案した。本手法によって、正常者及びPachychoroid関連疾患眼について解析を行うことで、Pachychoroidの病態にとって、脈絡膜血管走行の非対称性が重要な役割を果たしていることを解明した。また本手法によって、加齢黄斑変性を新しく定義することで、光線力学療法が特定の病態において有用であることを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脈絡膜en face画像の定量化を行うことで、加齢黄斑変性と脈絡膜の関係性についての病態解明が進んだ。また定量化によって、脈絡膜の新しいバイオマーカーを確立し、これは今後の研究の標準化という点において重要な指標になると思われる。さらに定量化された情報を基に疾患を定義することによって、光線力学療法の適応について新しい基準を考案することができた。加齢黄斑変性の治療のテーラーメイド化にも重要な発見であると考えている。

研究成果の概要（英文）：We devised a method for analyzing choroidal en face images with high reproducibility and quantitativity. By analyzing normal and pachychoroid spectrum diseases by this method, it was clarified that the asymmetry of choroidal vessel plays an important role in the pathophysiology of pachychoroid. In addition, by newly defining age-related macular degeneration by this method, it was clarified that photodynamic therapy is useful in specific pathological conditions.

研究分野：眼科

キーワード：加齢黄斑変性 パキコロイド 定量眼科学

## 1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性症 (AMD) は中途失明の上位を占める疾患である。抗血管新生促進因子 (VEGF) 薬の登場により、対象治療は可能になったが、治療行為の煩雑さや、治療抵抗例が存在するなど、疾患の根治療法にはなっていない。それには、病態解明が必要であるが、脈絡膜新生血管 (CNV) の発生機序については未だ不明な点も多い。光干渉断層計 (OCT) の進歩により、生体内脈絡膜が観察可能になり、AMD と脈絡膜の関係性に関する研究が飛躍的に発展してきた。最近では脈絡膜が厚い症例は Pachychoroid 関連疾患という同一スペクトラム上にある疾患群ではないかと考えられていた。しかし、脈絡膜の CNV 発生に関する具体的関与は不明であった。この発生機序を解明するために、AMD における脈絡膜の構造解析が重要であると考えた。

生体内の脈絡膜構造解析を行う上で、我々が注目したのは OCT en face 画像であった。en face 画像は面状に広範囲の脈絡膜を観察することが可能で、従来の B-scan 画像よりも多くの情報を有している。しかし、en face 画像はノイズが大きく、定量化が極めて困難であるという問題点があった。そこで、画像解析技術によって en face 画像を定量化するアルゴリズムを考案する必要があった。この問題を解決し、脈絡膜 en face 画像を徹底的に定量化することによって AMD の病態解明、治療法について検討をすべく研究を開始した。

## 2. 研究の目的

Pachychoroid 関連疾患 (含 AMD) と正常眼の脈絡膜 en face 画像を定量化し、比較検討を行った。疾患眼と正常眼で脈絡膜の形状の違いを見出すことによって、疾患の病態について考察することを目的として研究を行った。

## 3. 研究の方法

Pachychoroid 関連疾患眼及び正常眼を対象とした、Swept-source OCT によって 9×9mm の MAP 画像を取得し、脈絡膜 OCT en face 画像を構築した。独自に作成した脈絡膜 OCT en face 画像自動層別化プログラム (Shiihara et al. *Jpn J Ophthalmol* 2018) によって、画像を層別化し、Haller 層の上方 25% の画像を特定し、解析に用いた。脈絡膜 OCT en face 画像を基に Haller 層の血管面積、血管長、血管径、血管走行の対称性を定量的に評価し、疾患眼と正常眼についての比較を行った。また定量化したデータを人工知能によって解析し、人工知能の分類能や有効特徴量についても検討を行った。

## 4. 研究成果

まず、脈絡膜 OCT en face 画像を定量化するためのアルゴリズムを確立した。(Shiihara et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019) 特に、画像解析技術によって、元画像の情報を失わないように画像のノイズ処理を行う手法を考案することによって、画像の二値化・細線化を正確に行うことが可能となった。このアルゴリズムを搭載したソフトウェアを作成し、画像の定量化を自動で行うことが出来た。

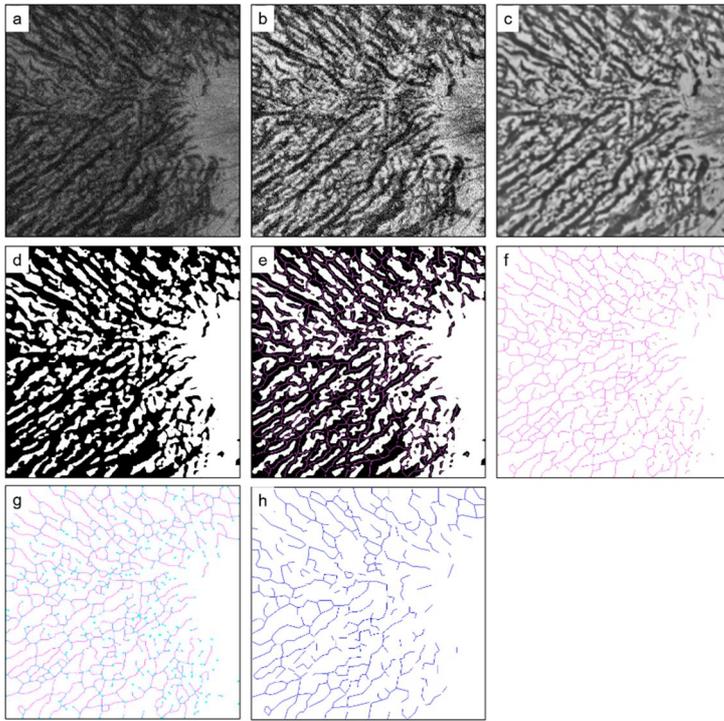


図1 脈絡膜 OCT 画像の画像処理アルゴリズムを確立し、定量化を可能とした

本ソフトウェアを用いて、まずは正常眼について解析を行った。正常眼では脈絡膜血管は年齢と共に血管面積が減少していくが、これは細かい血管の脱落が主であり、比較的大きいメインの血管は脱落しにくいことを定量化して証明した。また、血管走行については年齢や眼軸長との相関は認めず、後天的に変化しないものである可能性について報告した。(Shiihara et al. *Retina* 2021)

次に疾患眼について解析を行った。Pachychoroid 関連疾患の代表疾患である中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) について検討し、CSC 眼では脈絡膜血管が正常眼はもとより僚眼と比較しても拡張していることを証明した。さらに CSC 眼では正常眼と比較して血管走行が中心窩を中心として非対称となっていることを定量化して証明した。(Shiihara et al. *SciRep* 2020)

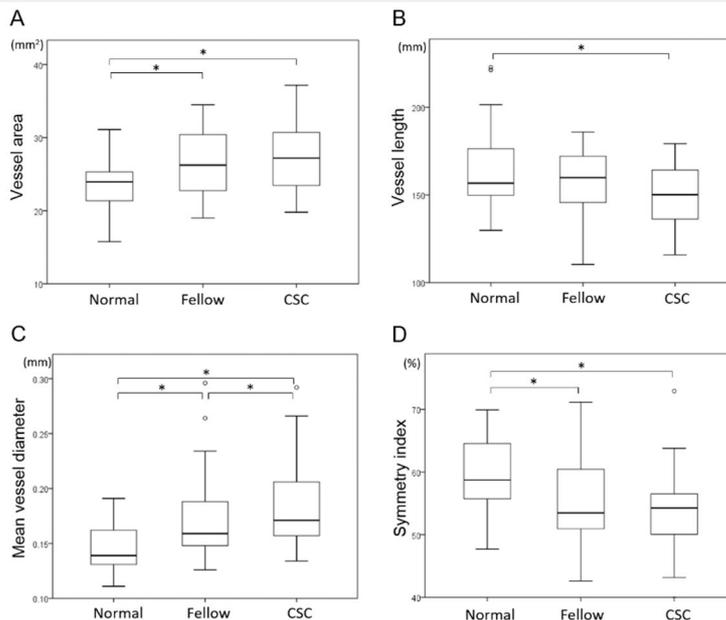


図2 脈絡膜 en face 画像を定量化し、正常眼・CSC 眼・僚眼の比較を行った

これらの解析を総合的に判断すると、脈絡膜血管走行の非対称性は疾患の発症の素因となっており、その走行が後天的に変化しないものであれば、疾患を発症しやすい眼が OCT en face 画像を基にして推測できる可能性があることを示している。これは予防医学という観点からも重要

な発見であると考えている。

また Pachychoroid 関連疾患眼と正常眼の定量化データを人工知能の一つであるサポートベクターマシンによって解析を行った。その結果、定量化データから疾患と正常の脈絡膜を高い精度で分類することが可能であることを報告した。さらに有効特徴量解析によって、どのパラメータが分類に重要であるかについて検討を行い、疾患を発症しやすい脈絡膜の特徴を特定することが出来た。

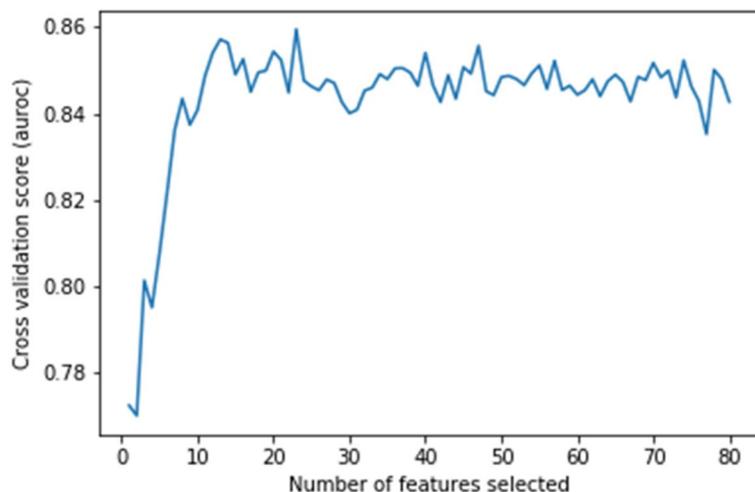


図3 サポートベクターマシンによる OCT en face 画像の分類能力を検証した

さらに、これらの定量化した情報から AMD の一病型である Pachychoroid neovascularopathy を定義することによって、抗 VEGF 薬と比較しても、光線力学療法が非常に高い確率で有効である可能性についても報告した。AMD の治療を検討する上において重要なデータになると考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shiihara H, Terasaki H, Sonoda S, Kakiuchi N, Yamaji H, Yamaoka S, Uno T, Watanabe M, Sakamoto T	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of foveal avascular zone with the metamorphopsia in epiretinal membrane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17092
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-74190-x	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 Shiihara H, Sonoda S, Terasaki H, Kakiuchi N, Yamashita T, Uchino E, Murao F, Sano H, Mitamura Y, Sakamoto T	4. 巻 10
2. 論文標題 Quantitative analyses of diameter and running pattern of choroidal vessels in central serous chorioretinopathy by en face images	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9591
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-66858-1	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 Shiihara H, Sonoda S, Terasaki H, Kakiuchi N, Shinohara Y, Tomita M, Sakamoto T	4. 巻 41
2. 論文標題 Quantification of vessels of Haller's layer based on en-face OCT images.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 2148-2156
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/iae.00000000000003166	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 Shiihara H, Sakamoto T, Terasaki H, Kakiuchi N, Shinohara Y, Tomita M, Sonoda S	4. 巻 257
2. 論文標題 Running pattern of choroidal vessel in en face OCT images determined by machine learning-based quantitative method.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1879-1887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-019-04399-8	査読の有無 無
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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 椎原秀樹, 園田祥三, 寺崎寛人, 船津諒, 柴涼介, 熊谷佳紀, 本多直人, 坂本泰二
2. 発表標題 深層学習によるOCTの層境界検出モデルの出力の不確かさ (Uncertainty) の定量化
3. 学会等名 第124回日本眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 椎原秀樹, 園田祥三, 寺崎寛人, 船津諒, 柴涼介, 熊谷佳紀, 本多直人, 坂本泰二
2. 発表標題 深層学習によるOCTの層境界検出モデルの出力の不確かさの定量化による網膜異常検知
3. 学会等名 第1回日本眼科AI学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 椎原秀樹, 園田祥三, 寺崎寛人, 柿内奈保子, 篠原祐樹, 富田将利, 岩田一大, 迫口智紀, 坂本泰二
2. 発表標題 定量的評価による中心性漿液性網脈絡膜症とポリープ状脈絡膜血管腫症のHall er層の比較.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎原秀樹, 園田祥三, 寺崎寛人, 坂本泰二.
2. 発表標題 脈絡膜en face画像の定量的評価に基づくpachyvesselの血管径のcut off値の検討
3. 学会等名 第36回日本眼循環学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎原秀樹、園田祥三、寺崎寛人、川野純廣、坂本泰二.
2. 発表標題 Pachychoroid neovascularopathyに対する初回PDT単独療法の有用性の検討
3. 学会等名 第73回臨床眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiihara H, Sonoda S, Terasaki H, Utagawa T, An K, Yokotata H, Akiba M, Sakamoto T.
2. 発表標題 Automated classification model for pachychoroid using machine learning
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiihara H, Sonoda S, Terasaki H, Kakiuchi N, Sakamoto T, Yamashita T
2. 発表標題 Quantitative evaluation of vessels of Haller ' s layer in pachychoroid spectrum diseases
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2019 annual meeting, ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiihara Hideki
2. 発表標題 Pathology of pachychoroid spectrum diseases by imaging analysis
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 椎原 秀樹、園田 祥三、寺崎 寛人、船津 諒 柴 涼介、熊谷 佳紀、本多 直人、坂本 泰二
2. 発表標題 深層学習の不確かさの定量化による糖尿病網膜症の早期のOCT異常の検出
3. 学会等名 第60回日本網膜硝子体学会
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
---------	---------