

MRI 画像駆動型緑内障診断ソフトウェアの開発

[1] 組織

代表者：面高 宗子

(東北大学病院)

対応者：舘脇 康子

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：中澤 徹 (東北大学医学系研究科)

Thyreau Benjamin (東北大学スマート・

エイジング学際重点研究センター)

山田晃生 (東北大学医学系研究科)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

緑内障は本邦において推計 400 万人が罹患する老年病であり、網膜神経節細胞脱落部位に応じた進行性の視野障害を特徴とする。緑内障では網膜だけではなく中枢視路である視神経や外側膝状体、視放線を経て脳の大脳皮質一次視覚野にまで体系的に変性が及ぶ。近年の飛躍的な MRI 撮像解析技術の進歩により、生体内の中枢視路を非侵襲的に精密に描出することが可能になった。緑内障における中枢視路の変性を MRI で客観的かつ定量的に捉え、緑内障の早期診断や病期判定のためのバイオマーカーとして利用する試みが始まっているが、まだ実用化には至っていない。

脳 MRI は臨床では主に視覚評価に使われることが多いが、画像から数理的解析手法で算出した定量指標で軽微な変化をとらえ、視覚評価を補う手法が近年重要な診断技術となりつつある。VSRAD(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)は MRI 画像の定量解析を認知症診断に応用したフリーソフトウェアである(Eisai,2020)。アルツハイマー病では海馬周囲の特徴的な萎縮が早期から起こるが、被験者の局所脳体積をボクセルベースで統計処理し、脳萎縮の空間的分布と萎縮の程度の特徴から「アルツハイマー病らしさ」を数値化することができ、重要な診断補助ツールとして認知症早期診断の場や縦断評価に広く使用されている。

申請者らは約 100 名の緑内障患者と視野異常が現れる前の前視野緑内障患者、健常被験者を対象として 3 年にわたる独自の緑内障縦断 MRI データベースを構築し、最先端の MRI 画像と画像解析技術を駆使して緑内障患者では視神経の萎縮や後頭葉一次視覚野の萎縮が視野欠損の重症度を反映する有用なパラメータとなりうることを明らかにした(Sci Rep, 2019; J of Neuroimaging, 2016; PlosOne, 2017; Clin Exp

Ophthalmol, 2013)。申請者が独自のデータベースから得た緑内障特徴的に生じる脳構造の定量的・位置特異的变化の知見を生かすことで、VSRADのように簡便で客観的な MRI 画像駆動型の緑内障診断ソフトウェアを開発することが可能かと着想を得た。

本研究は脳 MRI 画像から得られる視野障害の程度を反映した定量指標を、客観的な新たな視機能評価法として臨床応用することを目指す。本研究では既存の知見をもとに脳 MRI 情報から視機能を予測する統計学的モデル構築を行い、高精度の診断性能を持つソフトウェア開発を行うことを目的とする。

以下、研究活動状況の概要を記す。申請者と加齢研受け入れ教員はメールや web を中心としたミーティングを複数回にわたって行い、解析に関する情報共有を緊密に行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、申請者らが保有する緑内障患者および対照群の MRI 画像から、超高速かつ詳細な海馬体積の測定を可能とする自作の AI プログラムである Hippodeep を用いて個々の被験者の脳海馬体積を算出した。そして得られた海馬体積と眼科検査指標との関連を検討した。

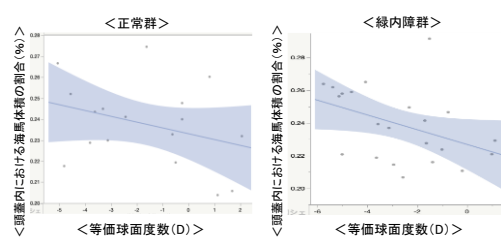


Table : 健常群と比較して、緑内障群で等価球面度数が有意に相関が見られた。

加齢性疾患である緑内障とアルツハイマー型認知症は、近年合併例が増加し、緑内障点眼のアドヒアランス不良が治療課題となっている。また、既報において、緑内障患者においては、これまでの我々の報告で述べた中枢視路の菲薄化、それだけでなく海馬体積も菲薄化しているという報告がされている。

以上から、研究仮説として、緑内障群では海馬体積は有意に菲薄化し、それに有意な眼科検査指標を得るこ

とであった。

健常者 17 例(58.8±8.4 歳、男:女性=8:9、MD 値 0.4 ±0.8dB)と両眼広義開放隅角緑内障 22 例(59.4±8.6 歳、男:女性=8:14、MD 値-11.3±8.0dB)を対象とした。超高磁場 MRI で取得した脳の 3DT1 強調画像を撮像し、頭蓋内容積と海馬体積から頭蓋内海馬体積比を算出し、各種眼科検査指標の左右平均との関連を年齢と性別で調整した偏相関分析を用いて検討した。

得られた頭蓋内容積比を、第一に正常群と緑内障群での二群間比較を行ったところ、正常と緑内障では海馬体積比に有意差は認めなかった($r=0.03$ 、 p 値=0.95)。続いて、海馬体積比と相関のある眼科指標をみたところ、正常及び緑内障群においては、等価球面度数と有意な相関を認めた。 $(r=-0.37$ 、 p 値=0.006*)

そして、正常群のみでの解析では、等価球面度数を含めて有意差を得る眼科指標はなかった。緑内障群では等価球面度数と有意な相関を認めた($r=-0.42$ 、 p 値=0.03)。

今回の結果より、近視であるほど海馬体積比が大きく、緑内障患者でより強い傾向を認めることが分かった。これまでの報告でも、認知機能の予測において、近見視力の不良が有意に関わり、老眼鏡を使用している人ほど認知機能が維持できるとされている。

近見作業には、認知機能の予防に重要な手芸などのレクリエーション、食事、身の回りの家事、読書などが含まれ、近見視力の維持がこれらの実践において重要であることが関係していると考えられる。

本研究から、近視つまり眼鏡無しでも、近見視力が出やすい症例ではより海馬体積が維持され、緑内障患者では近視眼と認知機能が何らかの関係を持つ可能性が示唆された。

緑内障における詳細な海馬体積の検討と眼科検査との関連を解析した報告は、本研究が初めてとなり、今後のソフトウェア開発においても重要な知見となる。本研究成果は、2022 年の第 33 回日本緑内障学会において演題採択、発表されている。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究はこれまでに蓄積した構造・機能多面的な緑内障の中樞視路変性の知見を元に、脳 MRI 画像から得られる定量値を臨床応用につなげる初の試みである。また、それだけでなく近年増加している緑内障と認知症の合併例における個別化医療の先駆けとなる。

早期の緑内障では視野欠損を自覚できないために診断の遅れにつながることが多く、早期介入の妨げとなっている。また、認知症も軽度認知機能低下の段階での早期発見、早期介入を行うことで、認知症への進行予防は非常に重要である。脳 MRI は大

がかりで時間もかかり、緑内障臨床現場で使用するハードルは高い。しかし、本邦で MRI は脳ドックとして多くの施設で無症状の被験者に広く施行されており、本研究で開発したプログラムを導入して脳ドックから無自覚の緑内障患者を拾い上げるとは、早期発見の意味でも意義が大きい。本研究は脳 MRI 画像解析ソフトウェアという臨床実装を通して緑内障による失明率の減少に寄与することを意図している。本研究の成果によっては、特許を取得し、企業導出による商品化などの社会実装を視野に入れている。

[4] 成果資料

(1) Omodaka K, Kikawa T, Kabakura S, Himori N, Tsuda S, Ninomiya T, Takahashi N, Pak K, Takeda N, Akiba M, Nakazawa T. Clinical characteristics of glaucoma patients with various risk factors. *BMC Ophthalmol.* 2022 Sep 19;22(1):373. doi: 10.1186/s12886-022-02587-5.

(2) Omodaka K, Horie J, Tokairin H, Kato C, Ouchi J, Ninomiya T, Parmanand S, Tsuda S, Nakazawa T. Deep Learning-Based Noise Reduction Improves Optical Coherence Tomography Angiography Imaging of Radial Peripapillary Capillaries in Advanced Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2022 Dec;47(12):1600-1608. doi: 10.1080/02713683.2022.2124275. Epub 2022 Sep 22.

(3) Kiyota N, Shiga Y, Omodaka K, Nakazawa T. The relationship between choroidal blood flow and glaucoma progression in a Japanese study population *Jpn J Ophthalmol.* 2022 Sep;66(5):425-433. doi: 10.1007/s10384-022-00929-w. Epub 2022 Jul 5.

(4) Sharma P, Ninomiya T, Omodaka K, Takahashi N, Miya T, Himori N, Okatani T, Nakazawa T. A lightweight deep learning model for automatic segmentation and analysis of ophthalmic images. *Sci Rep.* 2022 May 20;12(1):8508. doi: 10.1038/s41598-022-12486-w.

(5) Takahashi N, Omodaka K, Nakazawa A, Kikawa T, Ninomiya T, Kiyota N, Tsuda S, Himori N, Akiba M, Nakazawa T. Correlation Between Enlargement of Retinal Nerve Fiber Defect Angle in En Face Imaging and Visual Field Progression. *Transl Vis Sci Technol.* 2022 Jun 1;11(6):8. doi: 10.1167/tvst.11.6.8.