「様式３－A」

課題番号　33

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センター）
山田晃生（東北大学医学系研究科）
研究費：物件費 20 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・位置特異的変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、MRI の新規手法である位相差強調画像化法(PADRE:Phase difference-enhanced imaging)の手法を用いて、視放線の描出及び眼パラメータとの関連を検討した。PADRE は、視放線などの白質線維を特異的に可視化する。今回、PADRE を用いて緑内障の視放線変化を自動的に描出できるかを検証し、その眼パラメータとの関連を明らかにすることで将来的に臨床応用が可能か検討した。

健常者 12 例(56.1±9.33 歳、男:女性＝6:6)、両眼広義開放隅角緑内障である 21 例(57.2±7.73 歳、男:女性＝8:13)を対象とし、脳 MRI 画像（3 テスラ）を撮像した。自作の AI 画像解析ソフトを用いて PADRE 上の視放線を定義し、信号強度を算出した。

その結果、緑内障群では有意に視放線信号強度が高値であった（正常群：0.92±0.08、緑内障群：0.98±0.10,p=0.03)。相関解析においては、視放線と眼パラメータは、cpRNFLT(r=-0.54 p=0.03)および MD 値(r=-0.36 p=0.03)で統計学的に有意な相関を認めた。

本研究により PADRE は緑内障による視放線の変化を描出し、視野障害や網膜構造障害の程度を反映することが示唆された。本研究成果は、2023 年の第 78 回日本臨床眼科学会において演題採択、発表されている。

第２に、緑内障患者における経時的な脳構造変化を縦断的に検討した。

対象は、健常者 19 例（56.7±8.9 歳、男:女=8:11）と両眼広義開放隅角緑内障 33 例（58.4±8.3 歳、男:女＝11:22）を対象とした。超高磁場 MRI で脳の 3DT1 強調画像を 2 回取得し（検査間隔 554±234 日）、SPM12 を用いて解剖学的標準化を行い、各群と経時変化で灰白質体積に交互作用のある領域を VBM の手法で検出した。有意領域の判定はピークレベルを用い、多重比較補正は FWE<0.05 とした。有意な脳局所の体積変化率とベースライン眼パラメータとの関連を Spearman 順位相関係数で検討した。

その結果、緑内障群では右前頭眼野灰白質で経時的に有意な体積減少を認めた(p=0.009, MNI 座標[20,26,51], t=5.93)。続いて、右前頭眼野の体積変化率とベースライン眼パラメータとの関連を見たところ、MD 値(r=0.17 p=0.04)とは有意な相関を認めたが、cpRNFLT(r=0.11 p=0.63)とは有意な相関を認めなかった。

右前頭眼野は、空間的注意の優位半球であり、緑内障性視野変化の影響を経時的に受けたため菲薄化した可能性がある。右前頭眼野の評価は、罹病期間や進行判定に有用な可能性がある。本成果は、2023 年の第 34 回日本緑内障眼科学会において演題採択、発表されている。

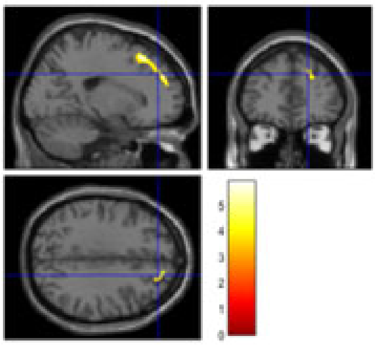

Figure1:緑内障群は、右前頭眼野灰白質で経時的に有意差を認めた。

（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枢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。

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。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ことは、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.