

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

あたらしい眼科 (2016.2) 33(2):175-187.

【OCTを使いこなす2016】OCTアンジオグラフィー

石羽澤 明弘

OCT アンジオグラフィ

OCT Angiography

石羽澤明弘*

はじめに

日常眼科診療において、網膜や脈絡膜の血管病変の病状把握のために、フルオレセイン蛍光眼底造影検査 (fluorescein angiography : FA) やインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査 (indocyanine green angiography : IA) は欠かすことのできない検査法である。無灌流領域や血管の透過性亢進などが明瞭に描出され、治療法の選択にかかわるきわめて有用な情報が得られる。しかし、FA や IA は毛細血管レベルの微細な構造変化を詳細に観察することは困難であり、とくに新生血管に至っては造影剤の漏出により、その形態を正確に描出することは不可能である。また、頻度はきわめて低いが、重篤なアレルギー反応のリスクや、静脈ルート確保など準備の煩雑さなどから、造影検査は必要最小限に施行するというのが実状である。

一方で、OCT (optical coherence tomography) が現在眼科臨床に広く普及した背景には、その画像としての有用性のみならず、非侵襲的で簡便に受診ごとに撮影できるという大きなメリットの存在がある。OCT angiography は、造影剤を用いず、OCT で非侵襲的に網脈絡膜の血流情報を抽出することで、血管構造の描出を可能とする新しい技術である。つまり、受診ごとに網脈絡膜血管病変の変化を、簡便に確認できるようになる可能性を秘めた技術なのである。また、OCT 信号は三次元的に取得されており、再構成して層別の血管構造も解析できる。この特筆すべき長所により、OCT angiography

は近年急速に眼科臨床現場へ普及しつつある。本稿では OCT angiography の基本と臨床での活用方法について、わが国でいち早く承認された RTVue® XR™ Avanti™ OCT (Optovue® 社) を中心に解説する。

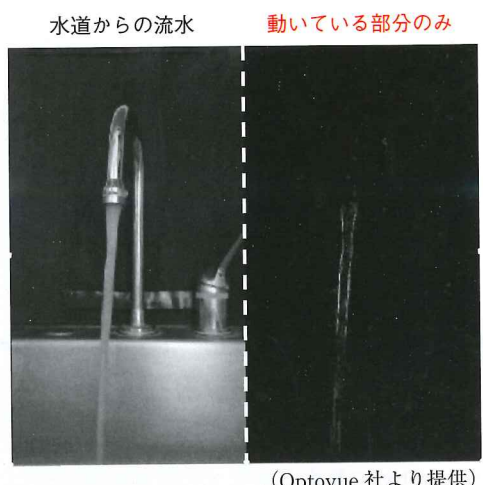
I OCT angiography の基本

1. OCT angiography の原理

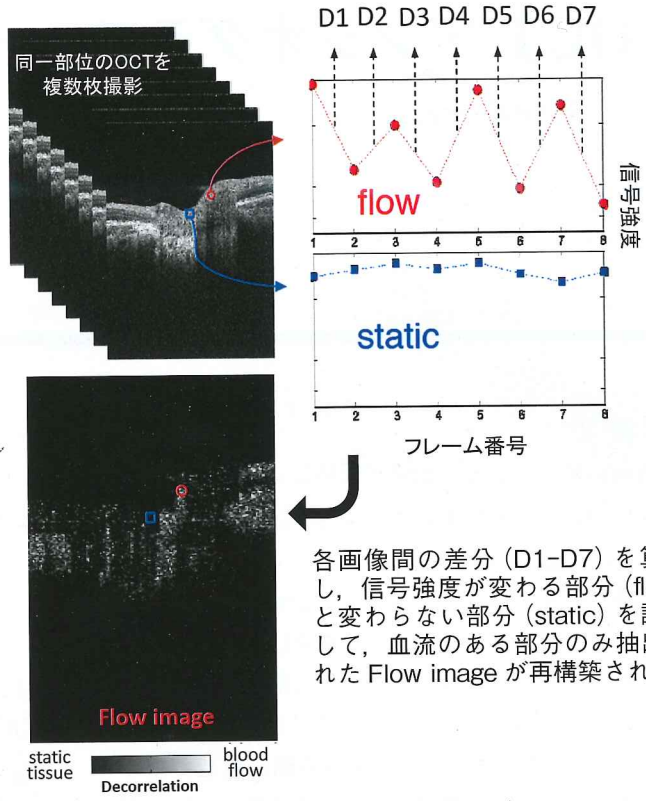
OCT angiography を理解するうえで、重要な原理がおもに2つある。一つは“Motion contrast”動きの差異の検出である。これは、眼底内の静止している部分(組織)から、動きのある部分(血流内の赤血球)のみを抽出して、画像を再構築することにより、赤血球の動きを描出することである。図1に示すように、蛇口から水を出しながら定点撮影し、背景の変化しない部分を引くと、流れている水の水のみの画像が得られる。OCT で同一部位を高速で複数枚撮影すると、OCT 信号の位相変化 (phase variance) や強度変化 (speckle variance) が起きている部分があり、それが動きのある部分(血流)である。この位相変化や強度変化に基づき、血流を可視化するさまざまな方式の OCT angiography 技術が開発されている^{1,2)}。現在、市販機として使用可能な RTVue XR Avanti では、連続撮影した OCT 画像からスペックル強度の変化する部分を抽出して再構築し、血管構造のみを描出している(図1)。また、split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA) というアルゴリズムを用いることで、ノイズの少ない血流像を得る

* Akihiro Ishibazawa : 旭川医科大学眼科学講座

〔別刷請求先〕 石羽澤明弘 : 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学眼科学講座



蛇口から水を出しながら定点撮影し，変化のある部分のみ残すと，流水のみの画像が得られる。



(Dr. David Huang のご厚意による)

図1 Motion contrast の検出

ことが可能となっている。

もう一つの重要な原理は“En face” (アンファス:「面と向かって」という意味) 技術である。近年の OCT の高解像度化に伴い，とくに網膜の各層を鮮明に区別することが可能になった。その各層を自動セグメンテーションすることにより，それぞれ分離して，正面から見たように (狭義の C-scan) で表示されたものが En face 画像である。OCT angiography ではこの原理を利用して，血管構造を，層別に表示することができる。つまり，従来の二次元の FA や IA では重なってしまう血管網を，三次元的に分離して評価することができるのが大きな特徴である。

2. 正常眼の OCT angiography

このような原理を元に，Avanti OCT の angiography ソフトウェア AngioVue™ で得られた正常眼の黄斑部 OCT angiography (3mm×3mm) を表1に示す。本ソ

フトウェアでは表層毛細血管網 (Superficial)，深層毛細血管網 (Deep)，網膜外層 (Outer Retina)，脈絡膜層 (Choroid Capillary) の4層が自動的に表示される³⁾。組織学的に，網膜表層毛細血管網は神経線維層から神経節細胞層に存在し，その深層には内顆粒層を挟むように存在する中層毛細血管網と外層毛細血管網の2層がある (図2)^{3~5)}。AngioVue™ ではこの2層を合わせて Deep と表示している。網膜外層には血管組織がないため，no signal で真っ暗となるのが正常である。脈絡膜層は Bruch 膜下をセグメンテーションしており，脈絡毛細血管板 (choriocapillaris) の血流情報を示すモザイクパターンである。AngioVue™ では内境界膜側から脈絡膜側まで，層間に切れ目のないセグメンテーションをすることで，網膜から脈絡膜表層の血流情報を取り逃しなく評価することができる。また，正常眼視神経乳頭周囲の OCT angiography では，視神経乳頭，硝子体，放射状乳頭周囲毛細血管 (radial peripapillary capillaris) :

表 1 黄斑部 3 mm×3 mm の OCT angiography (AngioVue™)

デフォルト設定	Superficial	Deep	Outer Retina	Choroid Capillary
OCT Angiography (3 mm×3 mm)				
B-scan (水平断) でのセグメンテーション				
セグメンテーション上限	ILM 下 3 μm	IPL 下 15 μm	IPL 下 70 μm	RPE Ref 下 30 μm
セグメンテーション下限	IPL 下 15 μm	IPL 下 70 μm	RPE Ref 下 30 μm	RPE Ref 下 60 μm
En face で表示される全厚	症例により異なる	55 μm	症例により異なる	30 μm
描出される血管網	表層毛細血管網	中層毛細血管網 外層毛細血管網	正常では血管組織なし	脈絡毛細血管板 (choriocapillaris)

ILM：内境界膜，IPL：内網状層，RPE ref：色素上皮層下縁。
(AngioVue™ ソフトウェアバージョン 2014.2.0.93 における設定を表記)

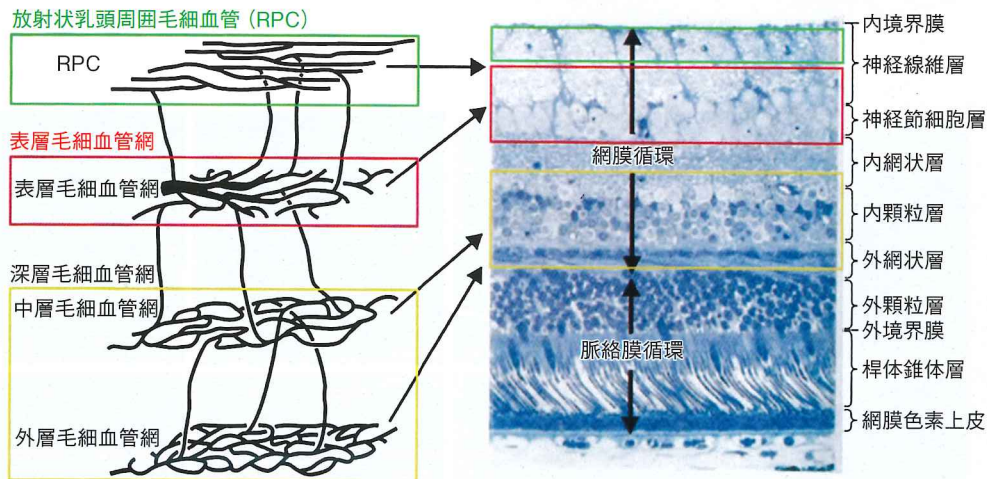


図 2 網膜の毛細血管網
(文献 4 より許可を得て改変・転載)

RPC), 脈絡膜 (篩状板レベル) の 4 層で自動表示される (図 3)。OCT angiography で描出される血管網のうち、とくに注目すべきは、RPC と choriocapillaris の描出である。これらは従来の FA や IA で、動脈相早期に観察

できると考えられているが、実際には他の血管と重なり、単独での評価は困難である。OCT angiography によりこれらの血管網の個別評価が可能となり、さまざまな病態への関与を検討する研究が始まっている。

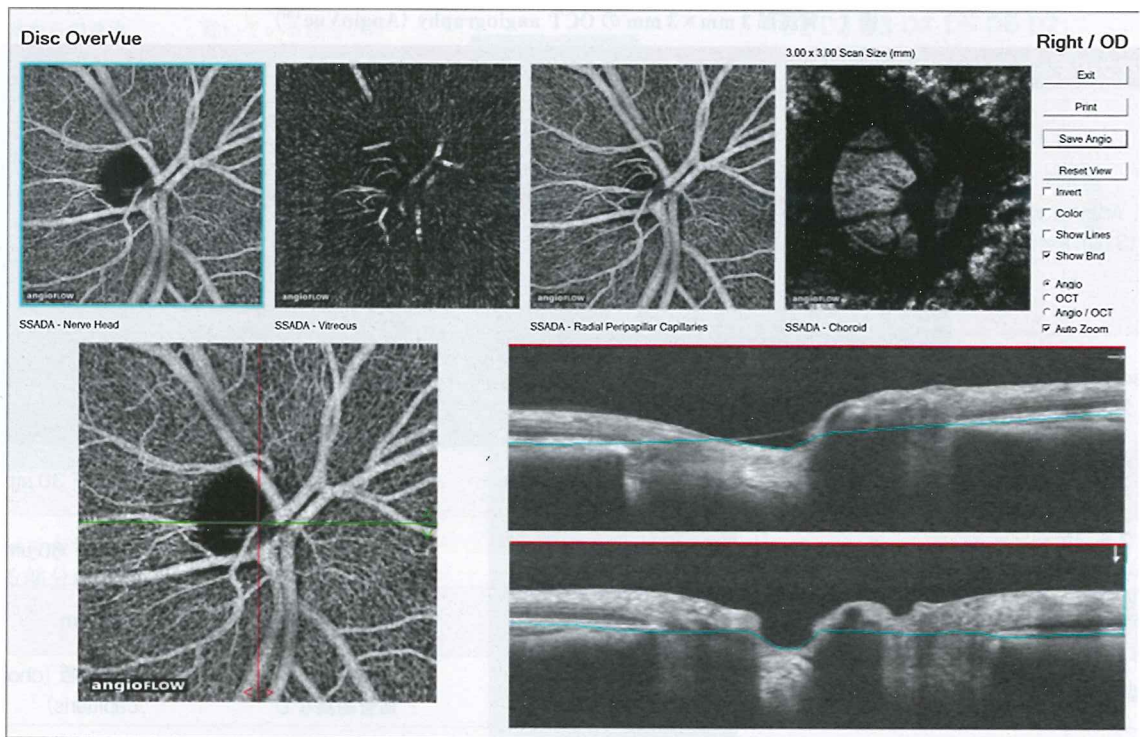


図3 視神経乳頭部3mm×3mmのOCT angiography (AngioVue™ 出力画面)
 上段は左から、視神経乳頭、硝子体、放射状乳頭周囲毛細血管、脈絡膜(篩状板レベル)の4層が自動表示される。
 下段左は、選択した層、下段右は水平断、垂直断のB-scanに、選択した層のセグメンテーションが表示される。

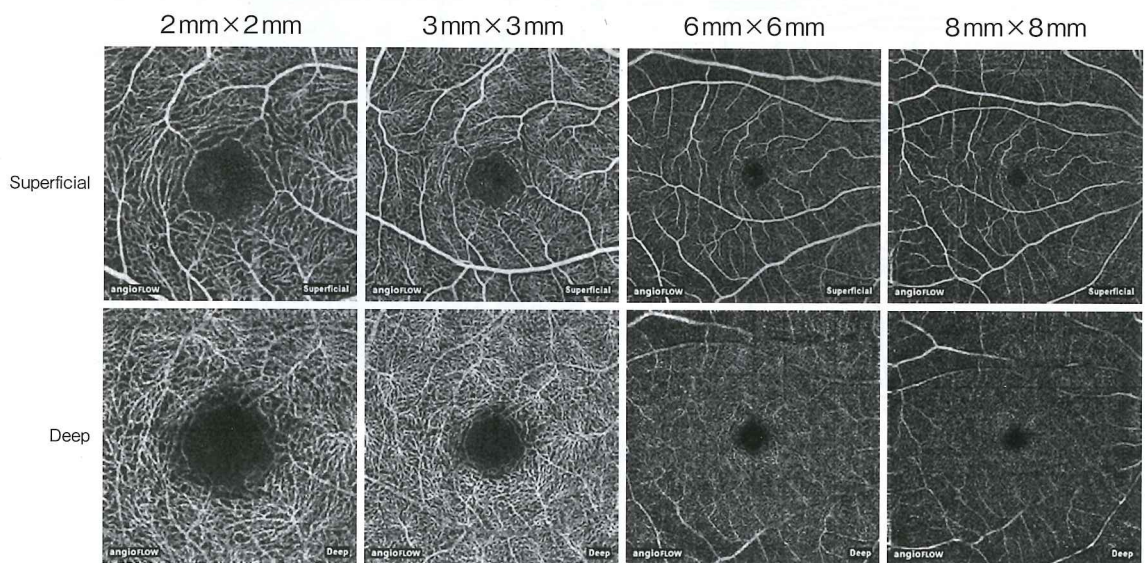
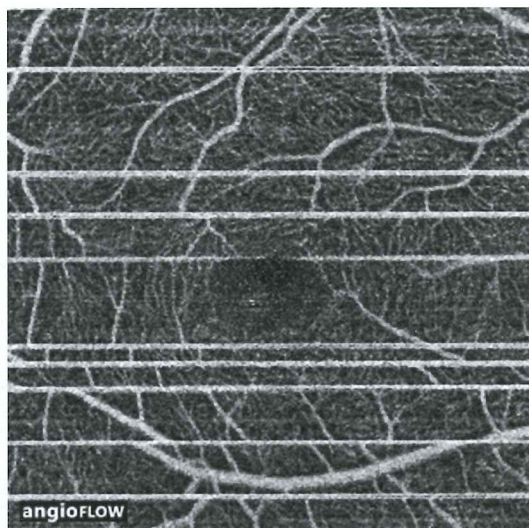


図4 AngioVue™の画角(黄斑部)
 解像度は304×304 pixelと固定のため、3mm×3mmより大きい画角では、比較的太い血管の描出には十分でも、毛細血管網の詳細な評価は困難である。

MCT なし



MCT あり

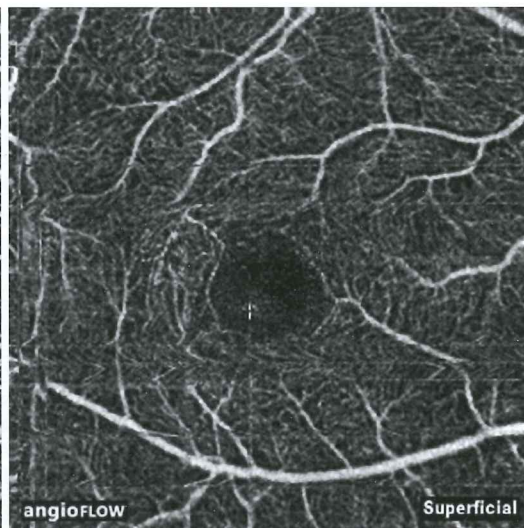


図5 Motion artifact

AngioVue™では Motion Correction Technology (MCT) により、ある程度のズレ、ノイズは除去される。

AngioVue™の撮影画角については、黄斑部で2mm×2mm, 3mm×3mm, 6mm×6mm, 8mm×8mm, 乳頭部で3mm×3mmと4.5mm×4.5mmである。解像度は304×304 pixelと固定であるため、とくに深層において十分な高精度の毛細血管画像を取得するには、3mm×3mm以下のスキャンを選択することが推奨される(図4)。

3. OCT angiography 読影の注意点

上記のように、網脈絡膜血管の新しい評価法として期待されるOCT angiographyであるが、新しい技術ゆえにその読影には、より一層注意を払わなくてはならない。OCT angiography画像には、さまざまなアーチファクトが出現する⁶⁾。まず、OCT angiography撮影における大きな問題点は、そのスキャン時間の長さに伴うmotion artifactである。AngioVue™では1回のスキャンが約3秒で、水平方向、垂直方向の2回のスキャンを行い、平均化し固視微動などによる画像上のズレを補正して画質を向上させる(motion correction technology: MCT, 図5)。しかし3秒とはいえ、とくに低視力眼や、高齢な被検者では固視の持続が困難なケースも多い。固視が悪いと画質が極端に悪くなる。また、

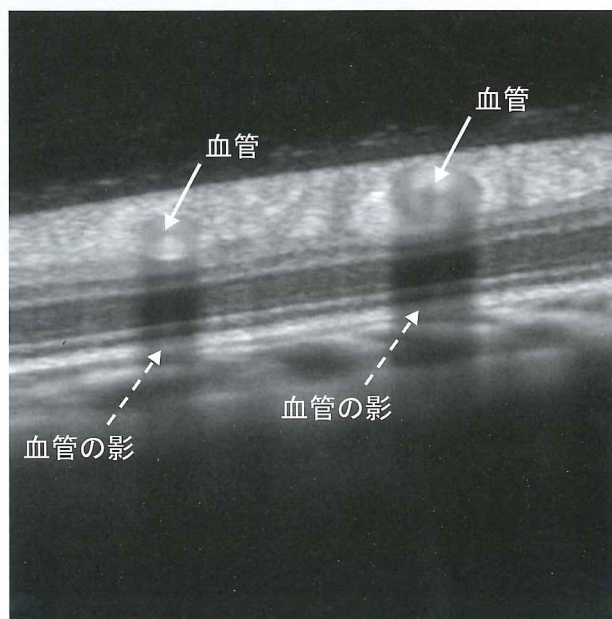


図6 OCTに写る血管の影

OCTでは血管によって撮影光が吸収・減衰し、それより深層にある高反射部位が暗く描出される特徴がある。血管部の明暗は時間によってランダムに変化し、それに連動して影に当たる部位にも明暗の変化が起きる。その結果として、OCT angiographyでは、血管組織のない部位であっても変化部分として抽出されてしまう。

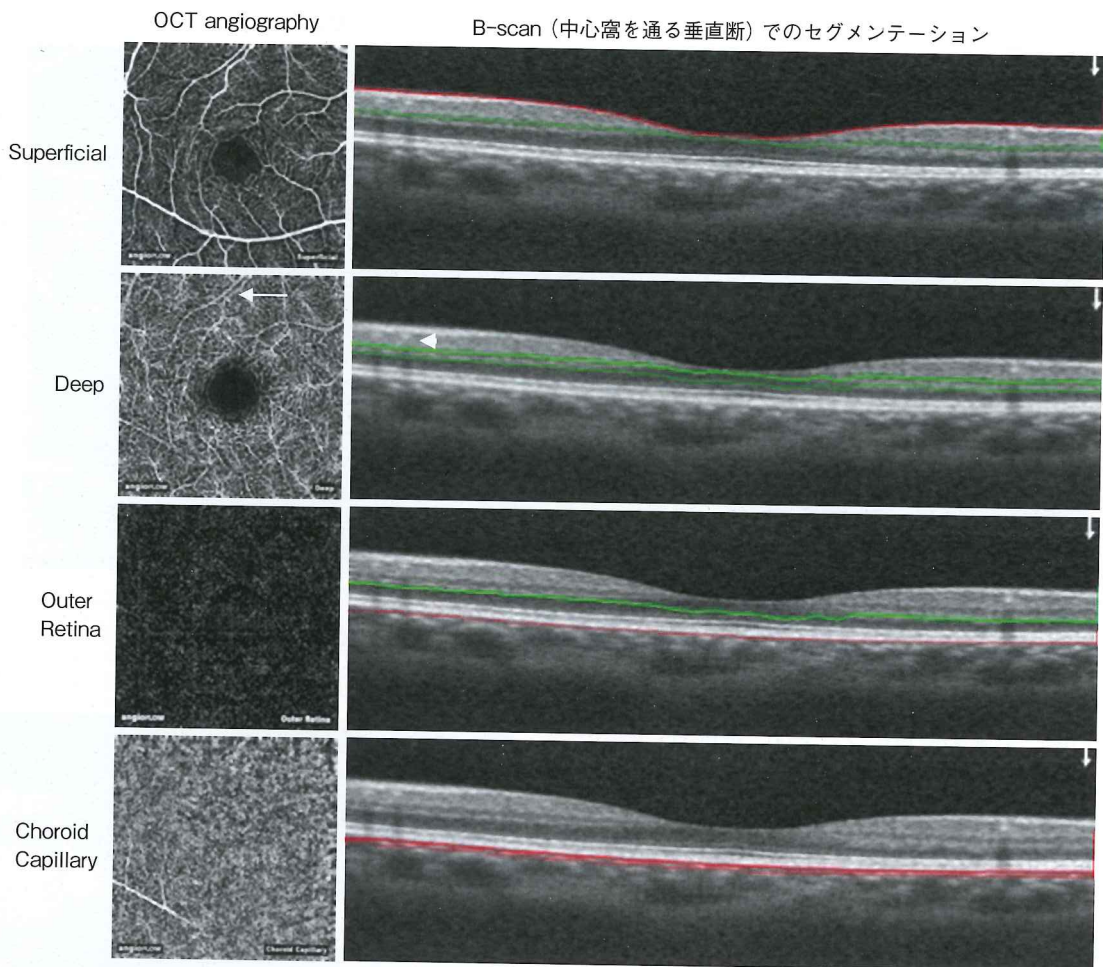


図7 Projection artifact

Superficialの血管がDeep, Choroid Capillaryの層に映りこんでしまっている。Deepの⇨の血管に注目し、B-scanのセグメンテーションをみても、この表層の血管は含まれていない(▷)。Outer retinaはこのartifactを消すようにプログラムされているため、映り込まない。

OCT angiography はあくまでも「OCT」であるので、中間透光体の影響を強く受け、硝子体混濁による局所的欠損や、網膜出血などによる block と無灌流の読み間違いに注意しなくてはならない。したがって当然ではあるが、OCT angiography で得られた情報を眼底所見とよく照合して読影することが必至である。

さらに、うまく撮影ができたとしても、En face 表示の最大の問題点といえるのが、projection artifact である。前述の通り、OCT angiography は連続した複数枚のOCTから変化部分を抽出している。OCTでは血管によって撮影光が吸収・減衰し、それより深部にある高

反射部位が暗く描出される特徴がある(図6)。血管部の明暗は時間によってランダムに変化し、それに連動して影にあたる部にも明暗の変化が起きる。その結果として、OCT angiography では、血管組織のない部位であっても変化部分として抽出されることになる。このようにして、Superficialの血管がDeep, Choroid CapillaryのOCT angiographyに映りこんでしまうことがある(図7, Outer Retinaはこのartifactを消すようにプログラムされているため、映り込まない)。これは血管密度の定量や病変の解釈に大きく影響するため、各層を単体で見のではなく、他の層も十分確認したうえで評価

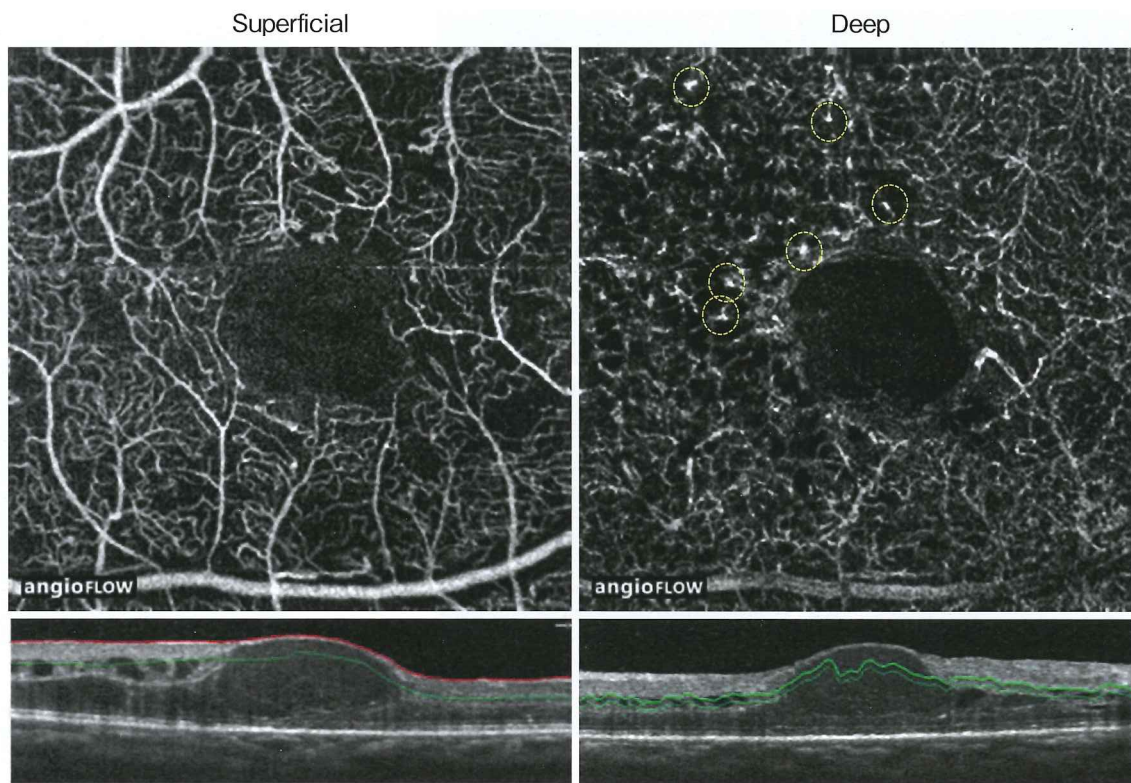


図8 糖尿病黄斑浮腫眼でのOCT angiography

Superficial はほぼ問題ないが、Deep では浮腫を起こした内層の一部しかとらえていない。このため、とくに Deep での高輝度点 (黄丸) を毛細血管瘤と断定することは、OCT angiography 単独では困難である。

することが重要である。

一方で、上記の artifact をクリアしても、とくに網膜浮腫や非薄化を有する症例を撮影した場合、嚢胞形成などにより segmentation error が発生する (図8)。とくに Deep のデフォルト設定は、55 μm 幅の En face 画像であるので、浮腫部位では本来の Deep の毛細血管網の一部しか含まれていない。このため、深層の毛細血管が本当に閉塞しているのか、嚢胞により毛細血管が偏位しているだけなのか判断がつかず、毛細血管瘤の同定もむずかしい。治療により浮腫消失後、血管が描出されるようになり、それを「血流が改善した」などと議論することは、現時点では困難であるといわざるを得ない。

II OCT angiography の臨床応用

OCT angiography を臨床で活用するうえで、蛍光眼底造影との決定的差異は、血管透過性の亢進を描出でき

ない点である。しかし、OCT angiography では撮影部位すべての B-scan 画像も同時に得られているため、網膜内嚢胞の存在や漿液性網膜剝離などの所見と組み合わせることで、血管透過性のある程度評価できる可能性がある。一方で、蛍光漏出の影響を受けないことは、新生血管の描出に威力を発揮し、撮影画角が狭くとも、とくに黄斑疾患における有用性が高い。さらに来院ごとの撮影が可能であるため、毛細血管床や新生血管の状態を受診のたびに把握できる。OCT angiography の急速な普及とともに、その利点を生かした臨床研究が近年次々と多数報告されている。以下に代表疾患における OCT angiography の知見を提示し、臨床活用法について考察する。

1. 網膜血管疾患の OCT angiography

筆者らは、糖尿病網膜症を OCT angiography (Angio-

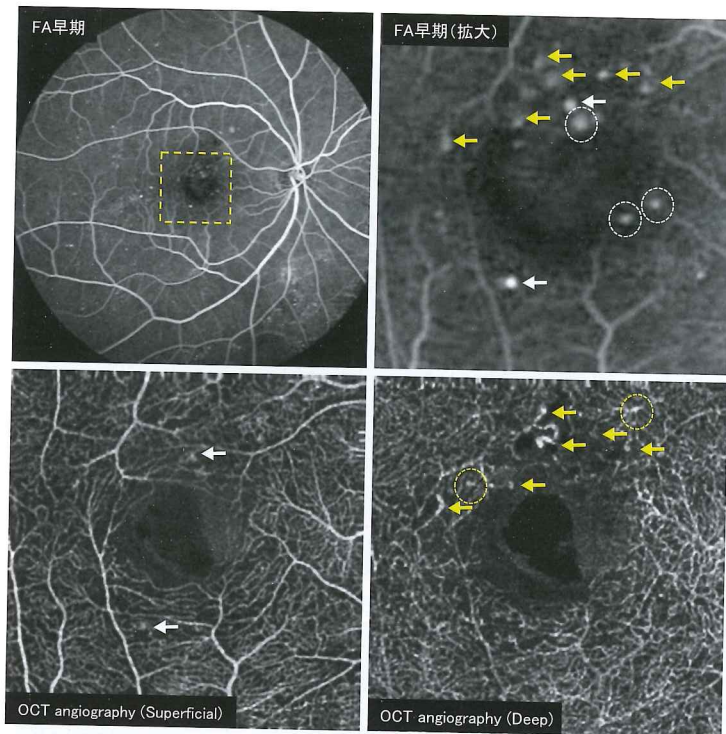


図9 糖尿病網膜症(毛細血管瘤)
 OCT angiographyでは毛細血管瘤(MA)は表層(⇨)または深層(⇩)に嚢状または紡錘状の毛細血管拡張として描出されるが、FAでMAと判断されてもOCT angiographyでは認めないもの(白丸)、OCT angiographyでのみMAのようにみえるものもある(黄丸).

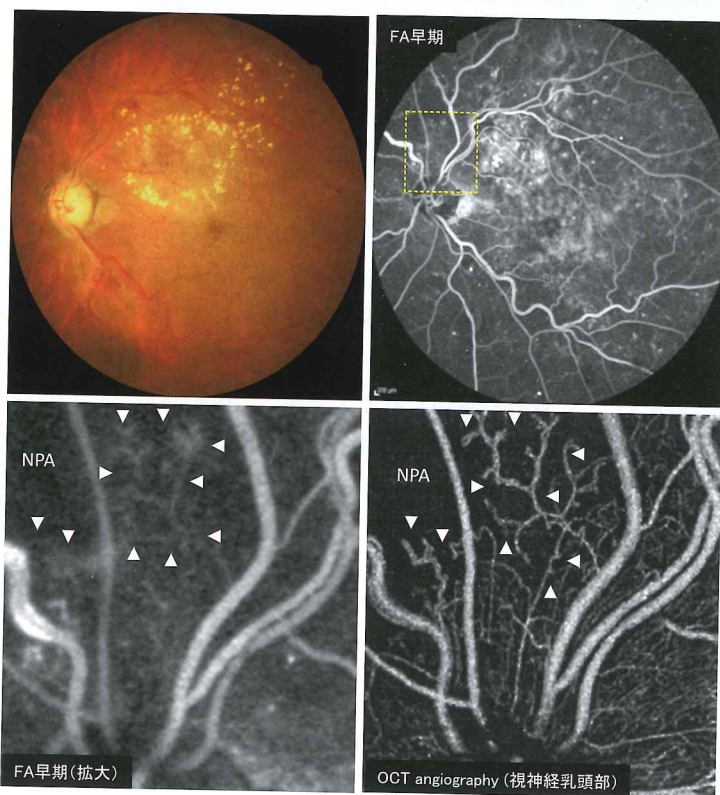


図10 糖尿病網膜症(無灌流領域)
 FAでの無灌流領域(NPA)は、OCT angiographyでは毛細血管網が疎な領域として描出され、網膜内微小血管異常も鮮明に観察される(▷).

(文献7より許可を得て改変、転載)

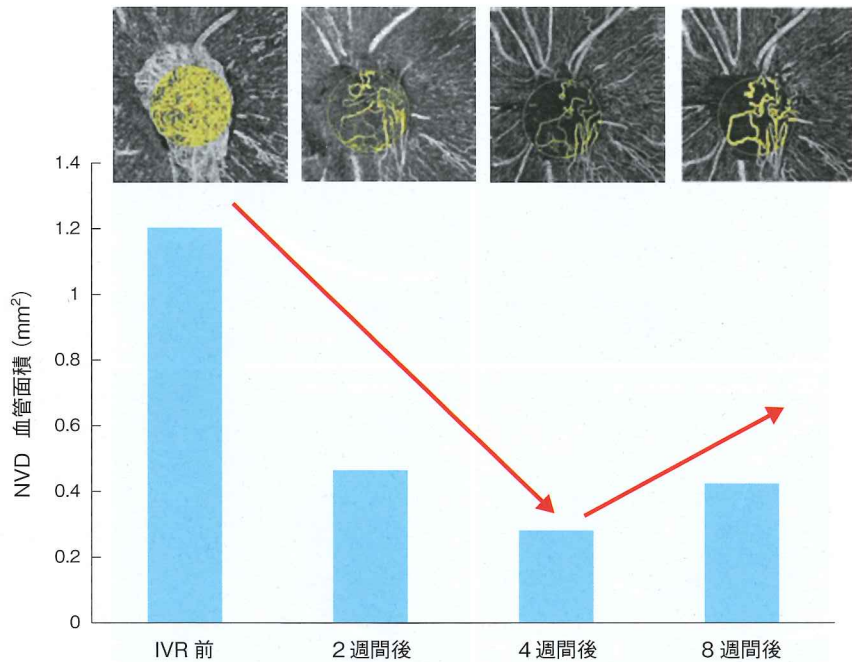


図 11 増殖糖尿病網膜症における新生血管の抗 VEGF 療法前後の変化

FA では蛍光漏出のため不鮮明な視神経乳頭部の新生血管 (NVD) を, OCT angiography で鮮明に描出できる (左図). NVD の同一部位における血管面積はラニズマブ硝子体注 (IVR) 後減少したが, 8 週間後には再増加をきたした. (文献 7 より許可を得て改変, 転載)

Vue™) で観察し, FA 所見と比較検討を行った⁷⁾. FA で点状の漏出点として描出される毛細血管瘤 (microaneurysm : MA) は, OCT angiography では毛細血管の囊状または紡錘状の局所的拡張として, 表層または深層毛細血管網に描出され, 深層により多くの MA が認められた (図 9). しかし, FA のみで描出される MA や, OCT angiography で MA のようにみえても FA では写らないものもあり, その描出率が問題となる. Couturier らは FA で描出される MA のうち, 62% しか OCT angiography で描出されなかったと報告している⁸⁾. この理由としては, MA 内の血流がきわめて緩徐, 乱流の存在, MA 内に赤血球がなく血漿成分のみである可能性など, さまざまな要因があると考えられる. また, FA

での点状過蛍光のみで MA と定義することにも疑問があり, 毛細血管壁からの局所漏出をみているだけの可能性もある. 一方, OCT angiography でのみ MA 様にみえる病変は, 血管の蛇行, 屈曲により瘤状に描出されただけのものや, 閉塞血管の終端, 表層—深層の垂直穿通枝なども混在している可能性があり, 数的評価には注意が必要である. 補償光学適用眼底走査型レーザー検眼鏡 (adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy : AO-SLO) で MA の形態を詳細に分類した報告もあり⁹⁾, このような技術と共同して MA の評価を進めていく必要があると考えられる.

無灌流領域や網膜内微小血管異常については, OCT angiography は鮮明に病変を描出できる (図 10)^{7,8)}.

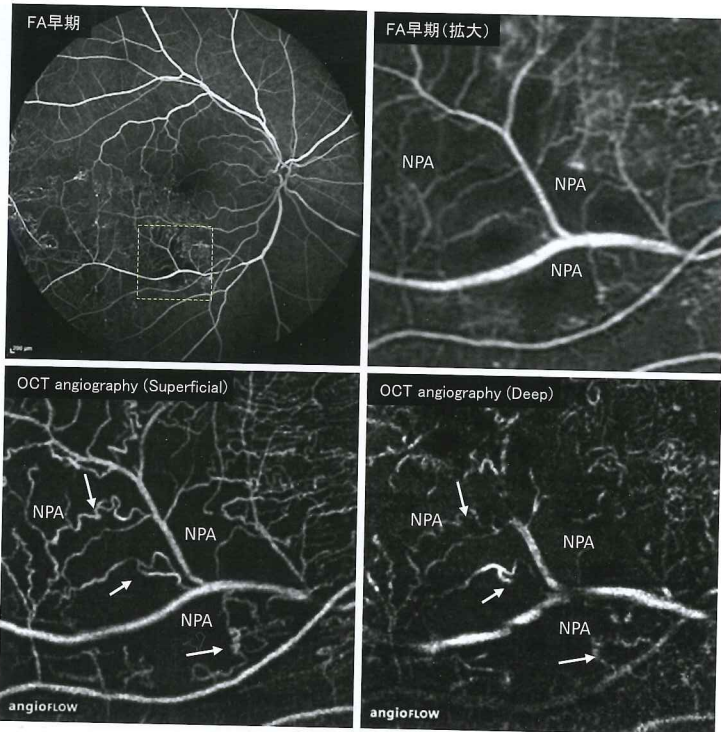
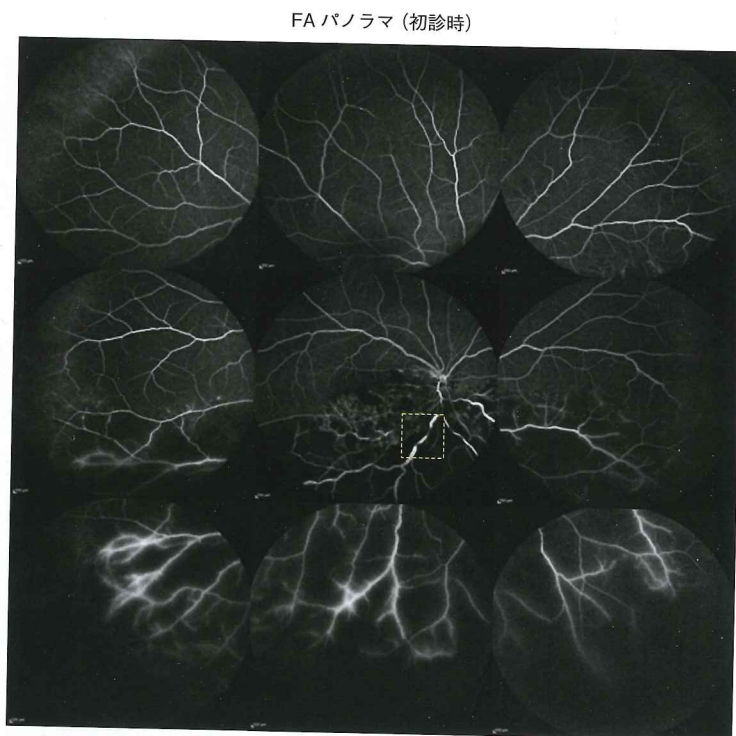
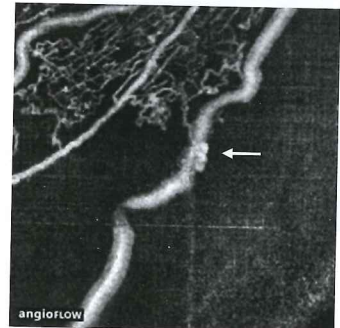


図 12 網膜静脈分枝閉塞症
 OCT angiography では閉塞部位における表層、深層毛細血管網の無灌流領域 (NPA), 三次元的に拡張・蛇行した毛細血管が鮮明に描出される (⇒).



OCT angiography (Superficial : 初診時)



OCT angiography (Superficial : 3 カ月後)

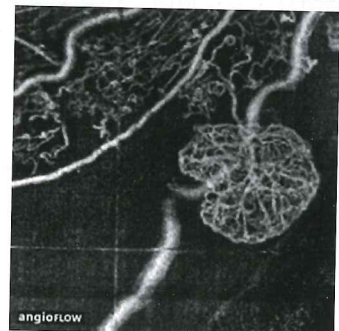


図 13 半側網膜中心静脈閉塞症 (新生血管)

初診時、広範な無灌流領域を認める (左図)。3 カ月後、無灌流領域境界部に新生血管の出現を認めた (右下図)。初診時の OCT angiography を確認すると (右上図)、閉塞静脈近傍の表層毛細血管に vascular sprout があったことに気づく (⇒)。

(文献 14 より許可を得て改変, 転載)

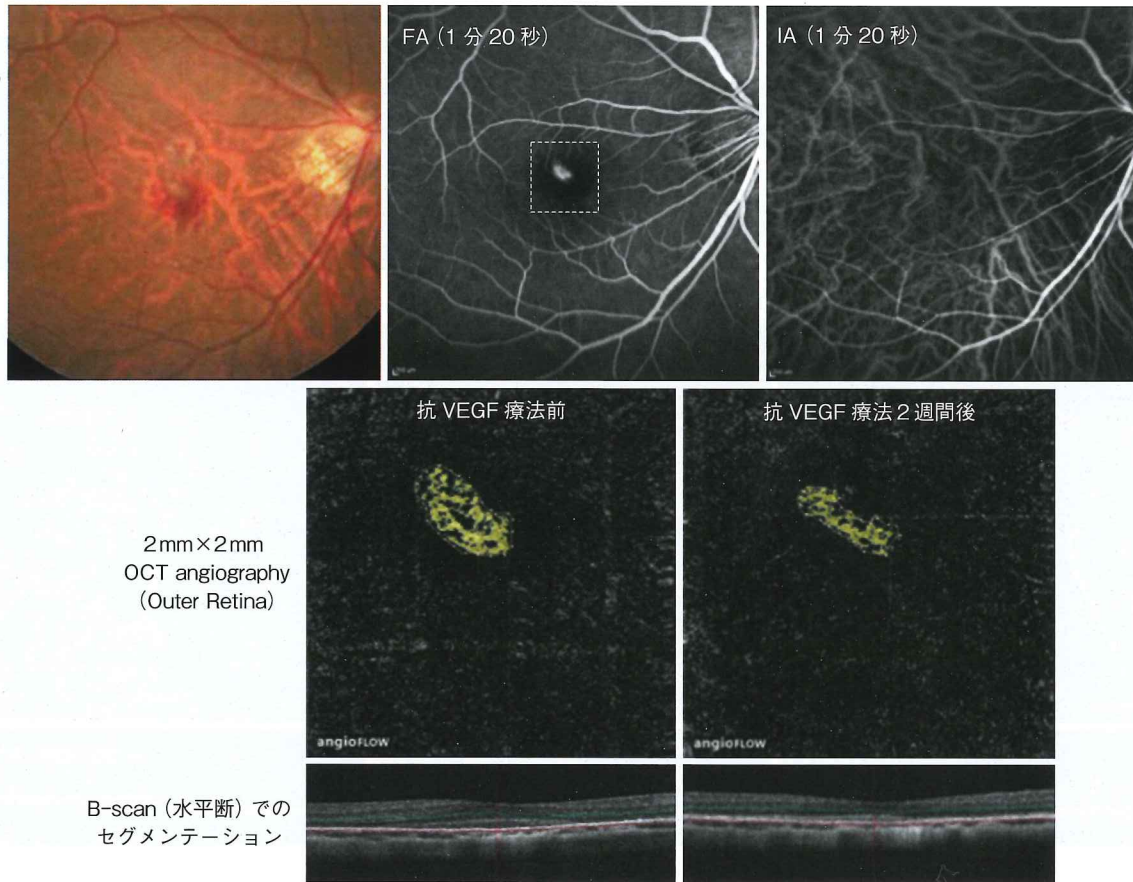


図 14 近視性脈絡膜新生血管

FA で明瞭な蛍光漏出, IA では dark rim を伴う淡い過蛍光が認められる. OCT angiography では網膜外層に新生血管が描出され, Type II CNV である. 抗 VEGF 療法後, CNV の血管面積は 0.091 mm^2 から 0.055 mm^2 へ減少した.

Takase らは, 中心窩無血管帯 (foveal avascular zone : FAZ) を定量し, 検眼的に糖尿病網膜症を認めない糖尿病眼においても, 表層, 深層ともに FAZ が拡大していることを報告した¹⁰⁾. また, Agemy らは, skeletonize した OCT angiography 画像から血管灌流密度マップを構築するシステムを報告し, 糖尿病網膜症の病期の進行に伴い, 黄斑部の毛細血管密度が減少することを定量的に示した¹¹⁾.

ドップラ OCT による angiography では, Miura らが増殖糖尿病網膜症の新生血管の硝子体腔へ進展する三次元的構築を画像化した¹²⁾. 筆者らも視神経乳頭上の新生血管が抗 VEGF 療法により退縮し, その効果減弱により再増殖することを AngioVue™ を用いて定量的に観察した (図 11)⁷⁾.

Suzuki らは, 網膜静脈分枝閉塞症において, OCT angiography では FA よりも鮮明に無灌流領域を描出でき, また表層, 深層毛細血管網の拡張蛇行, 側副血行路の描出にも優れることを報告した (図 12)¹³⁾. また筆者らは, 半側網膜中心静脈閉塞症の無灌流領域と毛細血管残存部位の境界を経時的に観察し, 表層の残存毛細血管からの新生血管の萌芽をとらえた (図 13)¹⁴⁾.

網膜血管疾患においては, 周辺部の無灌流領域, 新生血管など評価には不向きであるが, このように眼底後極の局所における詳細な観察は可能であり, 黄斑浮腫の病態や, 新生血管の活動性を推測しうる知見が得られる可能性を秘めている.

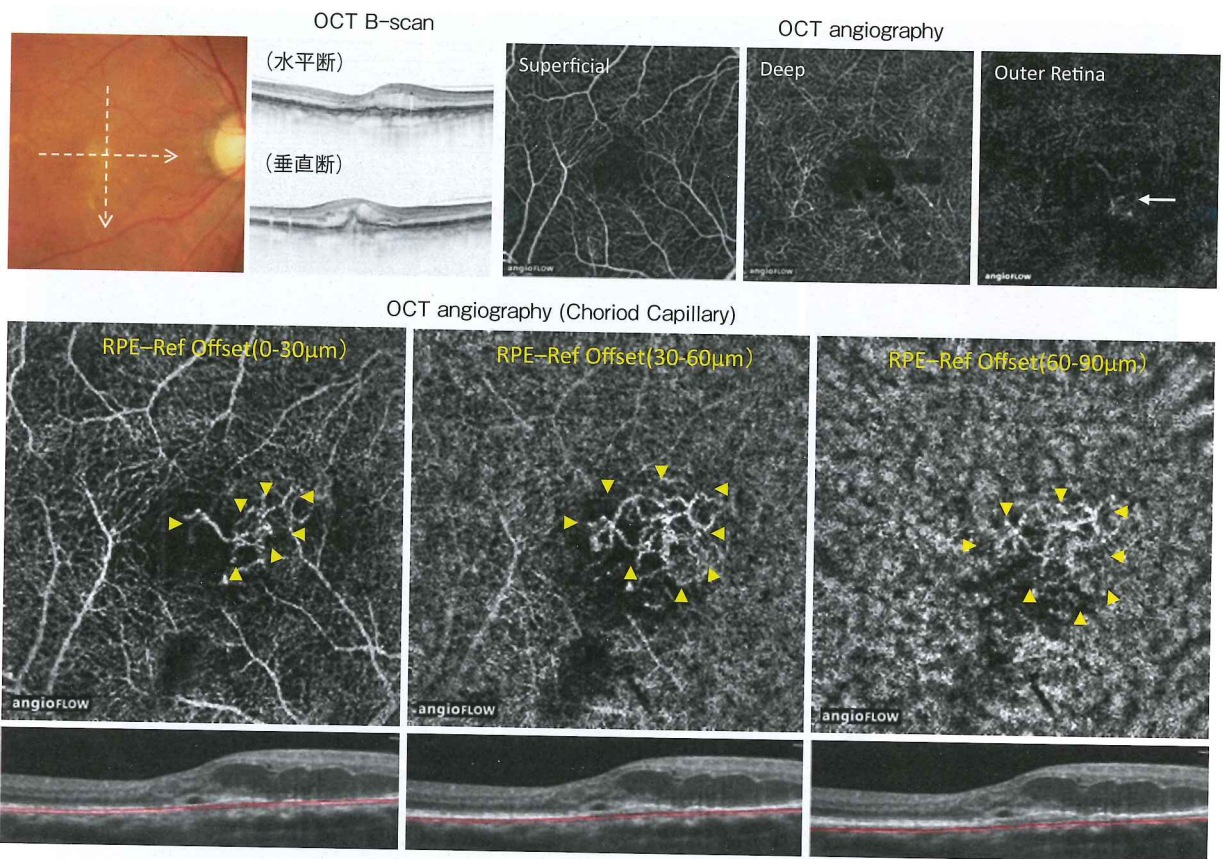


図 15 滲出型加齢黄斑変性 (Type I+II CNV)

網膜外層の OCT angiography に一部新生血管が描出されるが (Type II CNV, ⇔), 主病変は網膜下の Choroid Capillary 層に描出される Type I CNV である (下段, ▶). CNV の描出には, セグメンテーションの深さをマニュアルで変更しなくてはならない場合がある. また, 網膜血管の projection artifact にも注意が必要.

2. 脈絡膜血管疾患の OCT angiography

前述の通り, 現行の OCT angiography は 3mm×3mm の画角で黄斑部撮影というのがもっとも標準的な使用方法であり, この画角に入る中心窩近傍の脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) にはとくに有用性が高いため, 加齢黄斑変性における CNV の形態評価が多数報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾. 正常の OCT angiography では網膜外層には血管構造を認めないため真っ暗な画像である (表 1). 近視性 CNV など Type II CNV は, この外層に RPE を穿破した CNV が鮮明に描出されるため, 抗 VEGF 療法前後の CNV の血管面積の変化を定量的に経過観察できる (図 14)^{15,16)}. 一方で, Type I CNV やポリープ状脈絡血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) では, 自動セグメンテーションに

よる En face 表示では, 網膜外層, 脈絡毛細血管板層に CNV やポリープを十分に描出することは困難である. セグメンテーションラインをマニュアルで上下に動かし, 病変の描出を確認する必要がある (図 15)^{17,18)}. このとき前述の projection artifact の影響を十分考慮し, 網膜血管の映り込みを誤読しないよう注意しなくてはならない. また, 網膜下出血や色素上皮剥離下の血管病変は, 通常の OCT や造影検査と同様に, block により描出が困難である.

このように脈絡膜血管疾患へは有用性が高いと考えられる一方で, 加齢黄斑変性患者は, 低視力, 高齢者である. すなわち, 固視の持続がむずかしいケースも少なくなく, 高精細な画像を得られることができないことも多いのが現状である. アイトラッキング付き OCT angi-

ography を Topcon 社, Nidek 社, Zeiss 社, Heidelberg 社で開発中であり, 撮影時間は長くとも, 固視の持続困難に対応して成功率の上がる撮影方法も解決策の一つと考えられる.

おわりに

OCT angiography は, 現時点ではまださまざまな改良の余地のある技術であるが, とくに層別解析, 新生血管描出, 非侵襲的に経過観察可能という利点を生かし, 研究レベルに留まらず, 実臨床に確実に広まりつつある. 広画角, 高速, 高深達の OCT angiography の誕生が待望され, その開発も着実に進んでいる. 網脈絡膜血管疾患の診療に OCT angiography が新たな風を吹き込み, 病態の解明の糸口となるとともに, 造影剤使用のリスクを最小限にし, 安全性の高い眼科診療へ変化していくことが切望される.

(眼底写真, OCT angiography 撮影: 眼科フォトグラファ— 福井勝彦氏, 視能訓練士 間瀬智子氏)

文 献

- 1) 三浦雅博: 総説 OCT angiography. 眼科 **57**: 1557-1568, 2015
- 2) 野崎実穂: これからの眼底血管評価法 OCT angiography. 臨眼 **69**: 1752-1762, 2015
- 3) 石羽澤明弘: 機器紹介 OCT アンギオグラフィ RTVue XR Avanti. 眼科 **57**: 1439-1449, 2015
- 4) 猪俣 孟: 眼の組織・病理アトラス. 医学書院, 東京, 2001
- 5) 中尾新太郎, 池田康博, 村田敏規: 網膜血管病の病態とマネジメント 1. 網膜出血, 軟性白斑, 硬性白斑, 網膜虚血の病態と病理—垂直に病態を見る, 水平に病態を見る. 眼科 **53**: 1063-1070, 2011
- 6) Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK: Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina* **35**: 2163-2180, 2015
- 7) Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A et al: Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol* **160**: 35-44, 2015

- 8) Couturier A, Mane V, Bonnin S et al: Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* **35**: 2384-2391, 2015
- 9) Dubow M, Pinhas A, Shah N et al: Classification of human retinal microaneurysms using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**: 1299-1309, 2014
- 10) Takase N, Nozaki M, Kato A et al: Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* **35**: 2377-2383, 2015
- 11) Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM et al: Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* **35**: 2353-2363, 2015
- 12) Miura M, Hong YJ, Yasuno Y et al: Three-dimensional vascular imaging of proliferative diabetic retinopathy by Doppler optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* **159**: 528-538 e523, 2015
- 13) Suzuki N, Hirano Y, Yoshida M et al: Microvascular abnormalities on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* **161**: 126-132 e121, 2016
- 14) Sogawa K, Nagaoka T, Ishibazawa A et al: En-face optical coherence tomography angiography of neovascularization elsewhere in hemispherical retinal vein occlusion. *Int Med Case Rep J* **8**: 263-266, 2015
- 15) Muakkassa NW, Chin AT, de Carlo T et al: Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naïve choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina* **35**: 2252-2259, 2015
- 16) Huang D, Jia Y, Rispoli M et al: Optical coherence tomography angiography of time course of choroidal neovascularization in response to anti-angiogenic treatment. *Retina* **35**: 2260-2264, 2015
- 17) Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F et al: Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: A new diagnostic challenge. *Retina* **35**: 2219-2228, 2015
- 18) Inoue M, Balaratnasingam C, Freund KB: Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. *Retina* **35**: 2265-2274, 2015