

[AI 画像診断が医療現場を変える]

4 眼底写真（光学系）の診断支援 —眼底 AI の開発状況と期待—



畑中裕司 | 大分大学

眼底画像 AI の期待

米 FDA が眼底 AI 診断を承認

2018 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA : Food and Drug Administration）が医用画像を自動分析して診断を下す医療機器を初めて認可した。この医療機器は米国アイオワ大学発ベンチャー企業である IDx 社（現 Digital Diagnostics 社）が開発した IDx-DR であり、眼底写真（眼底画像）から糖尿病網膜症を自動診断する機器である。

すでに実用化されている診断支援（CAD : Computer-aided Diagnosis）システムは、AI が疾病や病変を自動判別・自動検出するが、医師が最終診断する必要があった。FDA が自動診断型の AI を承認したことは、診断の責任の所在を考えて画期的である。ただし、人間ドックなどの検診における眼底検査では緑内障などの糖尿病網膜症以外の疾患も判定する必要があるため、仮に医療施設が IDx-DR を導入したとしても医師が眼底写真を読影する必要があることを補足しておく。本稿では AI 診断や CAD にかかわる現状と期待について述べる。

本邦における眼底 AI の期待

眼底画像の AI 開発が盛んである理由はいくつか考えられる。1 つは、主な失明要因である糖尿病網膜症や緑内障には自覚症状が現れづらいことがあり、検診において早期に病気を見つけることが重要であ

ることが挙げられる。

たとえば、糖尿病網膜症の場合は眼底出血が主な所見であるが、視野の中心となる眼底の黄斑部に出血が生じなければ、自覚できないことがある。また、全緑内障の 7～8 割を占める開放隅角緑内障の初期症状は目の疲れや肩凝りなどであり、緑内障を自覚しづらい。双方の疾患は急変する疾患ではないために自覚しづらく、病気が進行してから見つかることがある。病気を早期に発見し、医師の指導による病気のコントロールが失明予防に重要である。したがって、検診などで早期に病気を見つけるために AI が望まれている。

2 つ目に、眼科は眼底画像や光干渉断層撮影（OCT : Optical Coherence Tomography）画像を用いた診断を始め、視力、眼圧、角膜厚などの多様で大量の検査データを用いるため、ビッグデータになり得る分野であることが挙げられる。すなわち、眼科は AI を開発しやすい分野といえ、海外では産官の強力な連携によって多くの眼科向け AI 開発が進められている。実際に、前述の AI 自動診断を始めとして、Google DeepMind 社が積極的に眼科向け AI 開発を進めるなど、欧米や中国では AI 開発が活発である。

日本国内では日本医療研究開発機構（AMED）が AI 開発を視野に入れた医療情報データベースの構築が進められている。その下で、日本眼科学会は眼底画像を含む電子カルテ情報によるデータベース Japan Ocular Imaging (JOI) Registry を構築中である。ただし、既存の電子カルテのフォーマットが統一されて

特集

Special Feature

いないため、各医療検査機器から電子カルテへの入力の標準化を日本眼科医療機器協会と進めている。

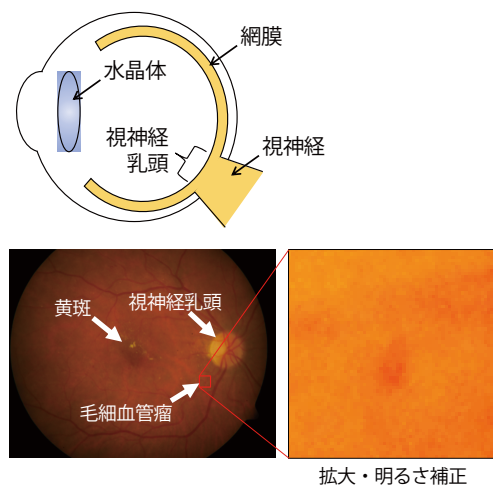
JOI Registry では、医療機関が過負荷にならずに参画できるように検討されているだけでなく、診療支援や類似症例検索などのサービスも検討されている。これらの工夫によって参画する医療機関が増えれば、品質の保証された眼科ビッグデータが構築され、さらなる AI 開発への活用が期待される。

また、国内の眼科関係者の AI への期待の現れとして、2020 年に日本眼科 AI 学会が発足し、2020 年 11 月 29 日に第 1 回日本眼科 AI 学会総会が開催された。

中国の眼底 AI 導入事例

隣国の中国でも眼底検診に AI を導入する動きが活発化している。検索エンジンで知られている百度 (Baidu) 社と中国・中山大学は、糖尿病性網膜症、緑内障および加齢黄斑変性の 3 疾患を対象とした眼底画像の自動診断 AI を開発した。この AI を中国広東省の複数の医療機関への導入を進めている。また、北京の亦荘病院の眼科が 2019 年に AI 技術が使われた新型眼底カメラを導入したことが報道されている。

2018 年現在の中国の人口 10 万人あたりの医師数は、医師不足と言われる日本の 270 人よりもさらに少ない 190 人であることから、自動診断 AI が強く求められている。



■ 図-1 眼球 (上) と眼底写真 (下)

眼底検査と AI 開発の経緯

眼底検査

人間ドックなどの検診において眼底検査は必須検査項目であり、一般的には眼底カメラ撮影 (図-1) による検査が行われている。検診では、網膜血管病変の分類、糖尿病網膜症の分類、緑内障および加齢黄斑変性が眼底検査で判定される。網膜血管病変は、網膜細動脈の狭細化・口径不同などによって判定するため、網膜血管の判定にはバラツキが生じやすい。したがって、定量的で再現性のある判定のために活用できる AI が求められている。

つぎに、糖尿病網膜症は、軽症・中等症・重症非増殖糖尿病網膜症および増殖糖尿病網膜症に分類されるが、軽症と中等症は毛細血管瘤の出現の程度で分類される。しかし、毛細血管瘤の大きさが眼底画像において数画素～十数画素程度であるため、軽症の場合は毛細血管瘤を見つけづらい。

緑内障は視神経乳頭陥凹拡大などの所見によって疑われる。図-1 に示すように、視神経乳頭 (Disc) は視神経の網膜への入口であり、Disc 内の凹んだ部分を視神経乳頭陥凹 (Cup) と呼ぶ。緑内障が進行すると陥凹領域が拡大していくため、Cup と Disc の垂直方向の直径比 (C/D 比、図-2 に示す) で緑内障を判別される。また、図-2 に示す Cup と Disc の縁の隙間であるリム (Rim) と Disc の最小径比 (R/D 比) も緑内障の重要所見となる。

最後に、加齢黄斑変性は、網膜細胞が排出する老廃物であるドルーゼンの出現、栄養供給と老廃物処理を担う網膜色素上皮の異常、黄斑の滲出・萎縮などの所見によって疑われる。眼底画像上でドルーゼンや網膜色素上皮異常は正常部位よりも明るい色になる。

検診では眼底カメラの画角が 40 ～ 50 度で撮影されている。診療における眼底カメラの画角は 50 ～ 60 度であるが、網膜領域全体を観察するため、近年は画角 200 度の撮影が可能な超広角走査型レーザを用いた広角眼底カメラが普及しつつある。

また、糖尿病や加齢黄斑変性の診療では、視神経

特集

Special Feature

線維層の状態観察のために OCT 断層像が用いられる。緑内障の診療では、OCT で視神経乳頭陥凹を 図-3 のように 3D で診断される傾向にある。

眼底 AI ブームと冬の時代

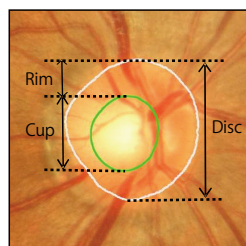
眼底写真を対象とした CAD システム開発は、第 2 次 AI ブームの 1980 年代頃に国内外で行われていたが、次第に衰退していった。2000 年頃から国内外で再び眼底 CAD の研究開発が活発化し、今日に至る。

2005 年頃より、眼底画像を用いた血管抽出コンペ DRIVE (Digital Retinal Images for Vessel Extraction) や、国際会議 SPIE Medical Imaging 2009 で毛細血管瘤抽出コンペ ROC (Retinopathy Online Challenge) が開催された。さらに、ディープラーニングが普及しつつあった 2015 年には Kaggle 社で糖尿病網膜症認識コンペ Diabetic Retinopathy Detection が開催された。近年、北米医学放射線学会 RSNA や医用画像の国際会議 MICCAI などで医用画像を用いたさまざまなコンペが開催されているが、眼底画像はその先駆的な役割を担ってきたといえるだろう。

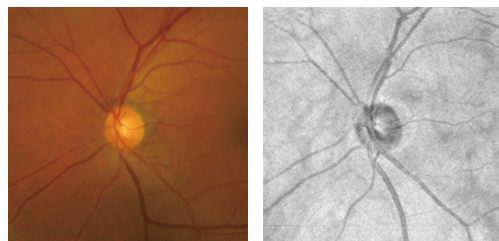
疾患判別の眼底 AI

世界初の AI 自動診断システム

前述した IDx-DR はトプコン社のフルオート眼底カメラ TRC-NW400 専用で開発されていること



■ 図-2 視神経乳頭 (Disc) と陥凹 (Cup)



■ 図-3 眼底画像と 3D OCT

から、眼科医も熟練の技師も必要としない。AI エンジンにはサーバ・クライアント型であり、アップロードされた眼底画像をディープラーニングベースの病変検出器で解析して結果を返すしくみである。

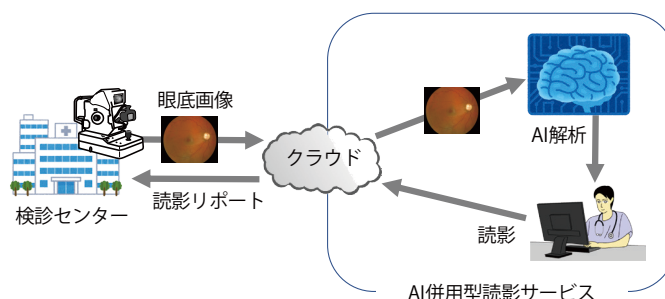
2018 年 8 月の Nature Digital Medicine で、900 人の眼底写真に対して、IDx-DR は感度 87%、特異度 91% であったことを報告している¹⁾。彼らは、中等症度以上の非増殖糖尿病網膜症を陽性として、陽性の眼底画像を正しく認識できる確率を感度としている。一方で、軽症の非増殖糖尿病網膜症または網膜症なしの眼底画像を陰性として、正しく陰性と認識できる確率を特異度としている。

軽症非増殖糖尿病網膜症を陰性としている理由は、糖尿病網膜症は急速に悪化しないため、1 年後に眼底の再撮影を実施すればよいとの解釈である。したがって、IDx-DR は軽症も診断する医師の診断補助のツールではなく、医師が不在の場面での利用が想定されるツールである。米国に在住する 3,000 万人以上の糖尿病有病者の半数が眼科を未受診であるので、医師の介入なしで糖尿病網膜症を判別できることは有用である。

ほかにもさまざまな開発が進められており、以下で紹介する。

AI 併用型読影サービス

2020 年 2 月に自治医科大学発のベンチャー企業である DeepEyeVision 社がクラウドベースの眼底画像診断支援システムを医療機関向けにサービスを始めている。本サービスでは、クラウドにアップロードされた眼底画像を AI が分析し、サービス内の読影医が AI の分析結果を基に読影し、その結果をサービス利用者に提供するしくみである (図-4)。すなわ



■ 図-4 AI 併用型読影サービス

特集

Special Feature

ち、AI を利用した遠隔読影サービスといえる。なお、図-4 から「読影」を除外すると自動診断サービスとなる。

一般的に AI 開発では大量の画像を必要とするが、自治医科大学が協力医療機関とともにアノテーションされた約 100 万枚の眼底画像を含む研究用データベースを構築していたことにより、本サービスの運用を短期間でこぎ着けられたといえよう。本 AI の対象疾患の詳細は不明であるが、投稿論文より糖尿病網膜症と円錐角膜であると思われる。医師が読影するため、AI が未対応の疾患も対応できることが IDx-DR とは異なる。彼らは、AI 併用によって、読影時間が短くなったことを報告している。AI の解析結果を読影に利用できるため、再現性の高い読影が可能であろう。

なお、DeepEyeVision 社のサービスは複数社の眼底カメラに対応できるだけでなく、広角眼底カメラにも対応できるとのことであり、特定の眼底カメラに特化した IDx-DR とは異なる。

緑内障の眼底画像診断支援

眼底画像の緑内障の主な診断所見は視神経乳頭陥凹と視神経線維層欠損である。オプティム社は佐賀大学と連携して、過去の発表では緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性を対象とした眼底画像診断支援システムの開発を進めていた。

2019 年 5 月に視神経乳頭陥凹を解析する眼底画像診断支援システム OPTiM Doctor Eye の医療機器プログラムの認証を受けたことを発表している。認証されたシステムの詳細は不明であるが、認証前の発表では、ディープラーニングベースのセグメンテーション（領域分割）によって視神経乳頭の Disc と Cup をそれぞれ抽出して、Cup/Disc の径比を求めるといったものであった。

2019 年 5 月のプレスリリースでは、視神経乳頭の体積を計測できるとしているが、眼底画像は 2 次元の画像であって奥行き情報がないため、どのような手法で体積を計測しているのか、今後の発表に注目していきたい。

OCT 画像からの網膜疾患判定

英国の Moorfields Eye Hospital（ムーアフィールドズ眼科病院）と Google 傘下の DeepMind 社は、OCT 画像から約 50 の網膜疾患を判別できる AI を開発したことを 2018 年に Nature Medicine で発表している²⁾。

開発したディープラーニングモデルは、目の組織分類と疾患分類ネットワークの 2 段階構成である。ここで、目の組織分類には 3 次元 U-NET、疾患分類には 5 層の畳み込みニューラルネットワーク（CNN：Convolutional Neural Network）が用いられている。

論文では、約 1.5 万枚の OCT スキャン画像で開発したディープラーニングモデルを学習させたとき、専門医と同等以上の精度で視力障害を引き起こす可能性のある網膜疾患の領域提示ができたことを報告している。

広角眼底画像の疾患判定

Rist 社とツカザキ病院眼科は、広角眼底画像から緑内障を判別するディープラーニングベースの AI を開発している³⁾。

疾患の対象は開放隅角緑内障（OAG：Open-angle Glaucoma）であり、982 人の OAG 有病者と 417 人の健常者の画像を対象として、学習用とテスト用画像の割合を約 3 対 1 として交差検定を行ったところ、感度 81%、特異度 80%、受信者動作特性（ROC：Receiver Operating Characteristic）による曲線下面積（AUC：Area Under Curve）が 0.87 を示している。広角眼底画像では Disc 領域の画素数が少なくなることを考慮すれば、良好な結果といえる。

また、ツカザキ病院は特発性黄斑円孔を判定する研究などにも積極的に取り組んでいる。

緑内障の AI 利用について

前述にて眼底画像から疾患を判別する AI の事例を紹介した。ここで、英国やオーストリアなどの国際共同研究チームが 2020 年 9 月に緑内障診断とその予測への AI 利用について論じているので紹介しておきたい。

特集 Special Feature

眼底画像や OCT などの目の構造的な検査と、視野検査などの目の機能的な診断のためのさまざまな AI の開発が進められている。眼底画像から視神経線維層欠損を自動検出して緑内障を判別する AI 開発を筆者らも進めているが、ROC 解析における AUC が近年の研究報告では 0.9 以上である。

また、眼底画像のディープラーニングによる視神経乳頭解析に基づいた緑内障判別も、近年の研究報告では AUC が 0.9 以上である。さらに、OCT 画像における視神経線維層欠損検出による緑内障判別も、最新の研究報告における AUC が 0.9 以上である。

一方で、目の機能的検査である視野検査に基づいた緑内障判別においても、21 世紀以降は AUC が 0.9 以上の研究報告が目立っている。

以上のように、検査法方法や解析対象によらずに、各 AI の AUC がともに 0.90 以上であった。そして、構造的検査と機能的検査の AI を組み合わせると、さらに診断能力が向上する。したがって、検診目的での眼底 AI は、良好な結果を提供する可能性がある。

治療目的で AI を利用する場合も、医師の意志決定に貢献する可能性があるが、既存の AI のブラックボックス問題を改善し、説明可能な AI の開発などの課題があることを述べている。

病変検出の眼底 AI

眼底画像や OCT 画像から疾患を判別する AI について紹介したが、その多くが疾患判別の根拠を示せず、医師の診断に寄与しづらく、その後の治療にも活用しづらい問題がある。この問題点を改善するためには、疾患判別の根拠となる目の構造的な解析が必要である。

構造的解析とは、たとえば糖尿病網膜症であれば毛細血管瘤や出血が生じていないか、緑内障であれば視神経乳頭陥凹が進んでいないかを定量的な指標で示す必要がある。本節では眼科疾患の診断所見に関する眼底画像診断支援について紹介する。

糖尿病網膜症の初期所見： 毛細血管瘤の自動検出

軽症・中等症非増殖糖尿病網膜症の判断根拠を示すためには、毛細血管瘤の存在を示す必要があると考えられる。筆者らは毛細血管瘤の自動検出 AI の開発に取り組んでいるので紹介する。

眼底画像上で毛細血管瘤は大きさが数画素～十数画素程度であるため、CNN やセマンティックセグメンテーションの適用だけでは検出が困難である。

図-5 に示すように、筆者らは眼底画像に 3 種類のフィルタを適用して毛細血管瘤の候補を強調処理してから、パッチベースの CNN で毛細血管瘤を認識するアルゴリズムを提案した⁴⁾。通常は CNN の学習過程で対象画像の特徴を強調するフィルタが構築されるが、毛細血管瘤は小さすぎて目立った特徴がないこと、アノテーションが困難で学習データ数が少ないことから、毛細血管瘤を強調するフィルタ処理が効果的であった。

公開されている糖尿病網膜症の検出用データベース DIARETDB1 に提案法を適用したとき、画像あたり 8 か所の偽陽性を認めるときに 90% の毛細血管瘤の検出に成功した。なお、筆者らが 2013 年頃に提案した非ディープラーニングのアルゴリズムでは検出率が 81%、セマンティックセグメンテーションベースの手法では 64% であった。臨床応用のためには医師を含めた実験が必要である。

緑内障の診断所見：視神経乳頭の形状解析

前述した AI も視神経乳頭の解析に基づいており、筆者らも C/D 比と R/D 比の自動計測アルゴリズムを IEEE EMBC2014 で報告しているが、ここでは最新の研究を紹介する。シンガポール科学技術研究庁の研究グループは、10 年以上にわたって視神経乳頭の形状を解析する AI 開発に取り組んできた。

最新の報告⁵⁾では、眼底画像から視神経乳頭を自動抽出して、抽出した領域からセマンティックセグメンテーションの代表例である U-NET ベースの手法で Cup 領域を分割するアルゴリズムを発表してい

特集 Special Feature

る。緑内障 73 枚を含む 325 枚の眼底画像で AI を学習させ、緑内障 95 枚を含む 325 枚の眼底画像でテストしたとき、C/D 比を用いた緑内障判定では AUC が 0.85、R/D 比を用いたときの AUC が 0.84 であったと報告している。また、この報告では Cup と Disc の領域抽出の精度を評価しており、Disc のオーバーラップエラーが 0.071、Cup が 0.23 と報告している。Cup 抽出に課題を残しているが、一般に Cup の領域抽出は困難であり、良好な結果といえる。

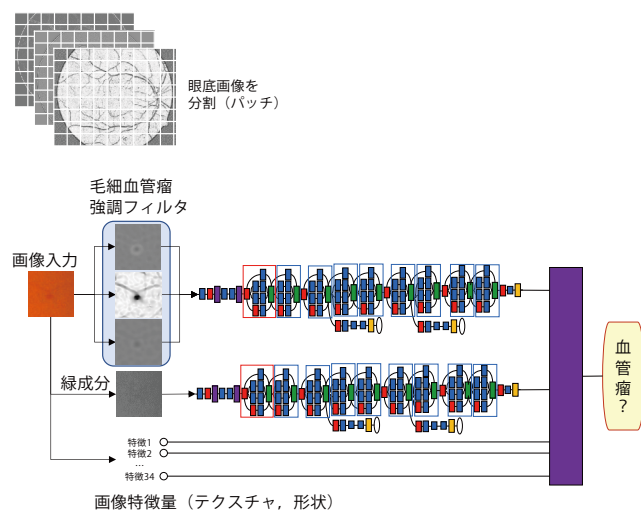
その他の所見抽出の AI

眼底画像から網膜血管を自動抽出する研究は 1980 年代から行われてきたが、近年は高血圧性変化の診断支援のための網膜血管の自動口径計測に基づいた網膜動脈狭窄や動脈硬化を解析する AI 開発が進んでいる。また、糖尿病網膜症の診断支援については出血や白斑の自動検出アルゴリズムの開発が、緑内障については視神経線維層欠損の自動検出アルゴリズムの開発が進められている。

いずれの所見抽出の AI アルゴリズムもディープラーニングが積極的に取り入れられ、抽出精度が向上してきており、今後の動向に注目したい。

今後の展望

本稿で紹介した眼底 AI 開発以外に、眼底画像か



■ 図-5 毛細血管検出ネットワーク

ら心疾患の危険因子の予測研究が実施されている⁶⁾。約 28 万人の患者データでディープラーニングベースの AI を学習したところ、AI は性別 (AUC=0.97)、喫煙状態 (AUC=0.71)、収縮期血圧 (平均絶対誤差 11.23 mmHg 以内) および主な心疾患有病の有無 (AUC=0.70) を推定できることを報告している。

また、予測に寄与した眼底画像の領域をハイライトする Attention 機構が取り入れられているため、AI のブラックボックス問題に踏み込んでいく。ただし、AI がハイライトした根拠はブラックボックスであることに課題を残している。

今後は疾患分類の AI と病変検出 AI などの共働により、検診から治療までの過程を時系列に扱える診断支援システムの開発を筆者としては期待したい。また、眼底画像から危険因子を抽出する未来予測型 AI が早期に登場することを期待する。

参考文献

- 1) Abràmoff, M. D., Lavin, P. T. and Birch, M., et al. : Pivotal Trial of an Autonomous AI-based Diagnostic System for Detection of Diabetic Retinopathy in Primary Care Offices, npj Digital Medicine, Vol.1, No.1, #39 (2018).
- 2) Fauw, J. D., Ledsam, J. R. and Romera-Paredes, B., et al. : Clinically Applicable Deep Learning for Diagnosis and Referral in Retinal Disease. Nature Medicine, Vol.24, No.9, pp.1342-1350 (2018).
- 3) Masumoto, H., Tabuchi, H. and Nakakura, S., et al. : Deep-learning Classifier with an Ultrawide-field Scanning Laser Ophthalmoscope Detects Glaucoma Visual Field Severity, Journal of Glaucoma, Vol.27, No.7, pp.647-652 (2018).
- 4) Hatanaka, Y. : Retinopathy Analysis Based on Deep Convolution Neural Network. In Deep Learning in Medical Image Analysis, Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer, pp.107-120 (2020).
- 5) Fu, H., Cheng, J. and Xu, Y., et al. : Joint Optic Disc and Cup Segmentation Based on Multi-Label Deep Network and Polar Transformation. IEEE Transactions on Medical Imaging, Vol.37, No.7, pp.1597-1605 (2018).
- 6) Poplin, R., Varadarajan, A.V. and Blumer, K., et al. : Prediction of Cardiovascular Risk Factors from Retinal Fundus Photographs via Deep Learning, Nature Biomedical Engineering, Vol.2, No.3, pp.158-164 (2018).

(2020 年 11 月 2 日受付)

■ 畑中裕司 hatanaka-yuji@oita-u.ac.jp

岐阜大学大学院博士後期課程修了。博士（工学）。滋賀県立大学工学部准教授を経て、2020 年 10 月より大分大学理工学部教授。眼底画像診断支援システム、画像認識、VR、レイアウト設計支援システムなどの研究開発に従事。