

【要約】

Leveraging large-scale deep learning models for  
diagnosis and visual outcome prediction in patients  
with retinitis pigmentosa

(網膜色素変性患者の診断と視力予後予測における  
大規模深層学習の活用)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：馬場隆之教授)

永井 達也

## 【背景及び目的】

網膜色素変性症（Retinitis Pigmentosa：RP）は進行性の遺伝性網膜変性疾患として知られており、その有病率は4000人に1人と推定されている。RPの主な症状には、夜盲、視野狭窄、視力低下があり最終的に失明に至る。日本における失明原因の第2位となっており、この疾患は患者のQOLに深刻な影響を与える。

RPに対する有効な治療法は確立したものがない。したがって、現状では白内障や黄斑浮腫などの合併症の治療に加え、残存視機能の確認やロービジョンケアなどが主な診療となっている。RP患者にとっては視覚障害の進行に応じたライフプラン設計や社会資源の利用が重要となり、視機能予後の予測手段の開発が望まれている。

近年、人工知能（Artificial intelligence：AI）の開発が進み、大規模深層学習（Deep Learning：DL）モデルが様々な医療分野で活用され、その有用性が認知されている。なかでも眼科領域は診断や治療に多くの画像が利用されるためAIとの親和性が高い。糖尿病網膜症や加齢黄斑変性など様々な眼科疾患のAI診断モデルが報告されており、実用化されているものもある。また、眼底写真からRPを診断するモデルも報告されており、その精度は96%と高い。しかし、DLモデルの学習に十分な画像を集めることが困難であること、また、画像と視機能の縦断的データが少ないことから、AIを用いたRPの視機能予後予測モデルに関連する報告はほとんどない。

本研究の目的は、眼底写真を用いた既存のAIモデルに基づき、RP患者の視力予後予測モデルを開発することである。さらに、RPの視機能と視力予後に影響する画像特徴を抽出し、解析した。

## 【方法】

千葉大学医学部附属病院眼科に通院歴のある918例のRP患者を対象とした。眼底写真が記録されていない症例、連続5年間の視力検査結果がない症例、眼底写真が不鮮明なものを除外し、最終的に252例のRP患者494眼を診断予測に使用した。また、眼底写真撮影時点で小数視力が0.3以上であった179症例334眼について、視力予後を予測した。そのほか、RP以外の103眼の眼底写真を対照群のデータとして用いた。データは2:1の比率で学習用とテスト用に分配した。

眼底写真撮影時の年齢、性別、視力、白内障の有無などの臨床情報を電子カルテから収集した。統計解析のため、小数視力はlogMAR視力に変換した。小数視力0.01未満については、光覚なし=4.0、光覚弁=3.0、手動弁=2.3、指数弁=2.0と変換した。

AIによる予測には、正常例と6例のRPを含む27疾患3200枚の眼底画像からDLにより作成された既存の網膜疾患診断モデルを活用した。このモデルにはResNet152、InceptionV3、DenseNet201、EfficientNetB4の4つの画像認識モデルが含まれた。このモデルを用いてRPの診断を行い、SHAP（Shapley Additive Explanation）スコアを用いて診断に重要な特徴量を特定し、診断を可視化した。また、WHOがロービジョンと定義する小数視力0.3未満に至

ることを視力低下イベントとし、イベント発生までの期間について Random survival forest モデルを用いて生存時間解析を行い、Survival SHAP にて予後予測を可視化した。

### 【結果】

4つのモデルによる RP 診断能を検証したところ、AUROC が最も高かったのは EfficientNetB4 (AUROC=0.94) であったため、以降の解析にはこのモデルを採用した。EfficientNetB4 では AUPRC も 0.99 と高精度であった。RP の診断確率は、女性患者の方が男性患者よりも有意に高かった。白内障の有無は RP の診断率に影響を与えなかった。

診断精度と視力の関係については、視力が良い症例では RP の診断確率が高く、視力が不良な例では診断確率が低い結果となった。この傾向は男性患者でより顕著であった。

EfficientNetB4 モデルで得られた 1,792 個の画像特徴について SHAP 値を計算し、SHAP 値の高い特徴量を抽出した。それらをヒートマップとして可視化すると、RP の診断率が高い画像では、RP に特徴的な色素沈着や視神経乳頭に hot spot がみられた。診断率が低いものには、早期例で色素沈着が少ないものや、逆に進行例で画像全体に萎縮性変化がみられるものが含まれた。

次に機械学習生存時間解析にて、抽出した特徴量に基づく視力予後予測を行った。WHO がロービジョンと定義する小数視力 0.3 未満に至ることを視力低下イベントとし、イベント発生までの期間で予後を推定した。時間依存 AUC は眼底検査後 500 日から 1400 日の期間で高く、その後急速に低下したことから、このモデルは 1.5 年から 4 年間の視力予後予測に適していると考えられた。予後予測においても男性患者に比べ女性患者の精度が良かった。RP の診断に重要な特徴量と予後予測に重要な特徴量は異なっていた。それぞれをヒートマップとして可視化してみると、診断予測では色素沈着部に着目するのに対し、予後予測では黄斑やその付近に hot spot がみられた。

### 【考察】

本研究では、既存の網膜疾患診断モデルを活用して RP の診断精度を確認した。4つの DL モデルを用いたところ、診断精度は EfficientNetB4 が最も優れており、AUROC 0.94、AUPRC 0.99 を達成した。これは既報の診断精度と同等であった。

診断に重要な特徴をヒートマップで可視化したところ、RP に特徴的な骨小体様色素沈着や黄斑、視神経乳頭への着目が見られた。経験豊富な眼科医であっても視神経乳頭の変化を捉えるのは難しく、AI 診断モデルによって RP の早期診断につながる可能性が示唆された。

続いて、診断モデルを調整して視力予後予測モデルを作成した。AI による RP の予後予測の報告はほとんどない。本研究では既存の AI モデルを活用することで、視力 0.3 以上をどのくらいの期間、維持できるかという予測モデルを作成し、平均時間依存 AUC 0.82 という精度を達成した。RP は進行性の疾患であるが、現在有効な治療法が確立していない。そのため、RP 患者の主な通院目的は残存視機能の評価となっている。視力予後を予測することが

できれば、患者自身のライフプラン設計への貢献、早期のロービジョンケア介入や社会資源の利用につなげられる可能性があり、本研究は RP 患者のフォローに有用と考えられた。

DL モデルに関してしばしば議論される問題の 1 つが、その予測プロセスの「ブラックボックス」的性質である。本研究では、診断と予後予測でそれぞれ着目した特徴をヒートマップとして可視化した。その結果、診断においては多くの症例で RP に特徴的な網膜の色素沈着を捉え、一方予後予測においては視力に大きく関与する黄斑部やその付近に着目しており、このモデルの着目点は妥当であると考えられる。眼底写真のみから視力を予測することは熟練した眼科医にとっても困難であり、今回得られた画像特徴が RP の視力に関連する新たな知見となる可能性が示唆された。

本研究のモデルは、診断と予後の両方において男性患者よりも女性患者の方が高い予測確率を示した。この理由は定かではないが、以下のように推測している。1) 本研究で用いた EfficientNetB4 モデルは、女性の眼底写真の特徴を男性よりも顕著に検出し、その影響が現れた。2) 正確な理由はわからないものの、他疾患における AI モデルによる眼底写真からの予測確率も、男性より女性の方が高い傾向にある。3) 本研究で採用した既存の AI モデルで使用されている学習データ数に偏りがあった可能性がある(データセットの男女比は不明である)。

既報では、光干渉断層計画像と眼底写真を組み合わせることで AI による RP 診断精度が向上していた。予後予測においても、眼底写真とその他の画像を組み合わせることでさらなる精度向上が期待される。

本研究の limitation としては以下が挙げられる。第一に、研究に用いた画像数が充分ではない可能性である。しかし RP は比較的まれな疾患であり、数年に渡ったデータを多数集めるのは難しい。本研究の画像数でも一定の精度での予測結果を得られたが、より画像数を増やすことでさらに精度が向上すると推測される。第二に、今回利用した既存モデルの学習データが最新のものではなかった点である。より多くの RP 症例を含む最新のデータセットを用いることで予測性能が改善する可能性が挙げられる。第三に、視力の追跡データが 5 年程度であり 10 年以上の長期データを含まない点である。RP は緩徐に進行する疾患であり、より長期間のデータに基づく予後予測モデルの開発が望まれる。

## 【結論】

本研究では、既存の網膜疾患診断 AI モデルを調整することにより、RP 患者の視力予後予測モデルを開発した。このモデルは優れた予測性能を示し、RP 患者のライフプラン設計や社会資源の利用に貢献できる可能性があると考えられた。