

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	松葉 真二
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Accuracy of ultra-wide-field fundus ophthalmoscopy-assisted deep learning, a machine-learning technology, for detecting age-related macular degeneration (超広角眼底検眼鏡と深層学習を併せた加齢黄斑変性の自動診断精度)			
論文審査担当者			
主査	教授	栗栖 薫	印
審査委員	教授	栗井 和夫	
審査委員	准教授	高 知愛	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>加齢黄斑変性（age-related macular degeneration: AMD）は、先進国における 50 歳以上の失明原因として 3 番目に多い疾患である。福岡県の久山町研究によると、その罹病率は 1998 年が 0.87%であったが 2007 年には 1.3%に増加している。罹患者の増加の要因として、高齢化や食生活の欧米化などに加えて検査機器の精度の向上が考えられる。AMD は視力に最も重要な部位である黄斑部が障害され、視力低下や歪視・中心暗点を生じる。AMD の病期の進行に伴い脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization: CNV）が生じると、滲出性変化を生じて黄斑部に浮腫や出血が起こり、視機能に重大な影響が出る。2000 年代前半から、CNV の活動性に大きく影響する VEGF（vascular endothelial growth factor）の作用を抑制することが AMD の治療として有効であることが明らかになり、抗 VEGF 薬治療を用いて視力改善や視力維持をはかることができるようになった。しかし、AMD に対する抗 VEGF 薬治療の効果を長期的にみると、緩やかながら視力障害が進行することが判明した。高齢者や低視力者ほど自覚症状を把握することが困難となり、適切な治療機会を逸しやすいと考えられ、良好な視力を長期間維持するためには AMD を早期に診断し、早期から治療を行うことが重要と認識されるようになった。</p> <p>一般的に眼底疾患を疑う場合は、点眼薬で散瞳した状態で眼底検査を行う。散瞳は患者にとって苦痛である。OPTOS は、散瞳しなくても撮影が可能で、通常眼底カメラでは写らない眼底周辺部の異常も写し出すことができる。</p> <p>近年、deep learning による自動診断を医療画像へ応用することが進んでおり、眼科領域でも散瞳型眼底カメラを用いて糖尿病網膜症や緑内障の診断を行った報告がなされている。OPTOS は無散瞳で安全かつ容易に眼底検査を行うことができる。Deep learning による自動診断システムと組み合わせると AMD も患者の苦痛を伴うことなく高精度で判別できると予想される。そこで、deep learning による自動診断と OPTOS の組み合わせで、非侵襲的に AMD をスクリーニングすることが可能か検討した。</p> <p>Deep learning による AMD の診断精度を評価するために、データセットとして 364 枚の OPTOS</p>			

画像（正常画像：227 枚、滲出型 AMD 画像：137 枚）を用意し、学習用 70%と評価用 30%に分割した。少ない N 数でも画像に多様性をもたせて学習精度を向上させるために、訓練用データを 5000 枚まで増幅した。Deep learning アルゴリズムのうち、画像認識を得意とした畳み込みニューラルネットワーク（convolutional neural network: CNN）を用いて、隠れ層には畳み込み層とプーリング層を交互に含む 3 層のモデルを構築した。訓練用データ 5000 枚での学習を 1 回として、1 回の学習のたびに評価用データ 111 枚で評価を行い、そのたびに正答率を求めた。これを 100 回繰り返して、1~100 回までで正答率をもっとも高かったものを deep learning モデルとして採用した。

Deep learning による診断精度を評価するために、AMD と正常眼とを判別する診断精度の曲線下面積（AUC）、感度および特異度を調べた。次に、正常データおよび AMD データがそれぞれ 50%ずつとなるように 84 枚のテストシートを作成し、deep learning による診断と 6 名の一般的な眼科専門医の AMD 判定における正答率、および感度・特異度、回答に要した時間を算出した。

結果は以下のごとくまとめられる。Deep learning による AMD 画像の診断能力は AUC:99.76% [95% CI:99.75-99.76]、感度:100% [95%CI:90.97-nan]、特異度:97.31% [95%CI:93.84-99.12] であった。さらに、deep learning による診断と眼科専門医の診断精度の比較では、deep learning による診断での精度は 100%であり、OPTOS 画像のみで判定した眼科専門医による平均精度は 81.9%であった。また、診断に要した時間は deep learning による診断では 26 秒 29、眼科医の平均は 11 分 29 秒 54 であった。

今回は、deep learning と OPTOS 画像の組み合わせによる自動診断システムで AMD と正常眼を高精度で識別できることを示した。さらにこのシステムは、眼科専門医の診断精度と比べて、正答率、特異度、感度、回答速度の 4 項目の全てで上回った。このシステムがあれば、自覚症状がない初期段階で AMD の早期発見の確率を高くし、遠隔医療にも有用と思われた。

今後は、前駆病変や初期 AMD を含めて、他の AMD データセットでの検証が必要であり、AMD との鑑別を要する他の眼底疾患とも判別が可能かどうか、検討が必要である。そのためには、隠れ層を 3 層より大きくして、画像データごとに最適な deep learning モデルを構築する必要がある。

Deep learning による診断は、結果において相関性はあるもののブラックボックスが多く、その診断根拠の不透明性が高い。したがって、最終診断には眼科医による診察と眼底造影検査、光干渉断層計の画像を組み合わせた判断が不可欠である。

以上の結果から、本論文は、deep learning と OPTOS 画像を組み合わせた自動診断システムを用いると、AMD を精密に検出することが可能であることを明らかにした。AMD の早期発見を通じて、失明患者増加の抑制、ならびに社会保障費の増大抑制に寄与するものと期待される。

よって審査委員会委員全委員は、本論文が松葉真二に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	松葉 真二
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目	Accuracy of ultra-wide-field fundus ophthalmoscopy-assisted deep learning, a machine-learning technology, for detecting age-related macular degeneration (超広角眼底検眼鏡と深層学習を併せた加齢黄斑変性の自動診断精度)		
最終試験担当者	<p>主査 教授 栗栖 薫 印</p> <p>審査委員 教授 栗井 和夫</p> <p>審査委員 准教授 高 知愛</p>		
<p>〔最終試験の結果の要旨〕</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年8月2日の第75回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年8月9日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 加齢黄斑変性罹患者数の増加の要因 2 加齢黄斑変性に対する早期からの治療介入が視機能予後に好影響を与える理由 3 人工知能を用いた眼科領域での加齢黄斑変性以外の疾患を診断した報告 4 画像の増幅処理や、隠れ層の数による deep learning の性能への影響 5 deep learning による診断の今後の活用方法 6 deep learning 自体の信頼性 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			