

令和 2 年 4 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11418

研究課題名(和文) 網膜層厚組み込みVariational Bayes線形法による短時間視野計測法

研究課題名(英文) Fast visual field measurement using the variational Bayes linear regression

研究代表者

朝岡 亮 (Asaoka, Ryo)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00362202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：開放隅角緑内障患者45例77眼に変分近似ベイズモデルによる視野測定を行った。比較のため、現在の標準視野計であるSITA-Standardプログラムを用いた視野測定を行った。測定時間はHFAにおいて 6.2 ± 1.1 、変分近似ベイズモデルにおいて 5.4 ± 1.7 分で、変分近似ベイズモデルで有意に短かった。

772眼の10-2視野データを用いて事前学習を行い、緑内障10-2視野のパターンを抽出した。次に43例86眼の正常眼、304例505眼の光干渉断層計による測定結果から畳み込みニューラルネットワークを用いて10-2視野感度を予測した。予測誤差(二乗平均平方根)は 6.32 ± 3.76 dBであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障患者において、variational Bayes linear regressionを用いて視野を推測しつつ測定することで、無駄な視標提示を省き、視野を高速に測定することが可能となった。また10-2視野を、光干渉断層計による網膜層厚から畳み込みニューラルネットワークを用いて推測することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：eyes of 45 patients with open angle glaucoma. Visual field measurement was carried out using the conventional SITA standard algorithm and the variational Bayes linear regression model using . As a result, the measurement duration with the latter was 5.4 ± 1.7 minutes which was significantly shorter than that with SITA standard. ($p < 0.001$)

Pre-training was conducted using 10-2 visual field of 772 eyes. Then, using optical coherence tomography measurements from 86 eyes of 43 normal subjects and 505 eyes of 304 patients with open angle glaucoma, 10-2 visual field was predicted using the convolutional neural network. The prediction error with root mean squared error was 6.32 ± 3.76 dB.

研究分野：緑内障

キーワード：視野

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の視野計では Bracketing 法を用いて視野感度閾値決定法されている。Bracketing 法では、各測定点において、暗い明度の視標から順に提示し、見えた時点を超えしめる。従って最初に提示する明度(測定開始視標明度)が実際の視野感度からずれているほど、無駄な視標提示が多くなり、結果測定時間も長くなる。

現行の視野計では最初に中心部四角の閾値計測を行い、この周辺点はこの感度から測定開始視標明度決定している (growth pattern) が、たとえ隣接点同士であっても感度差が大きいことも多く、この方法は無駄が多い。従って、当該視野の視野感度を精度良く予測をし、この感度を測定開始レベルとすれば(測定開始視標明度最適化) 無駄な視標提示を省き、測定時間の短縮が可能となる。また測定開始視標明度最適化は感度の測定誤差の減少にも繋がる (Gardiner SK Br J Ophthalmol 2002 等)。

緑内障視野は特徴的な空間的(鼻側暗点、弓状暗点等) 時間的進行パターンを示し、また両者は密接に関連していることは臨床的に良く知られている。現行の Humphrey Field Analyzer のトレンド解析では、視野数値を時間経過に対して単回帰する方法が用いられているが、この方法はこの特徴を無視して行うものであり、統計学的に無駄が多く、このためデータ量が十分ないと(10回視野) 正しい感度予測ができない (Taketani Y, Asaoka R ら IOVS 2015)。応募者らは 20,000 眼の視野データを元に、当該患者の過去の視野結果から変分近似併用 E-M アルゴリズムを用いる視野進行予測を行うアルゴリズムを開発した (Variational Bayes 線形回帰)。結果 1 回や 2 回という少ない視野記録からでも正しい視野感度推定が可能となった。

光干渉断層計による網膜神経節細胞厚と緑内障の視野感度の関係は単純な線形な関係にはなく、通常の線形回帰などの方法を用いることでは不十分であることが知られている。現在までにどのような方法を用いれば、正確に緑内障における視野感度を光干渉断層計による網膜神経節細胞厚から推測できるかは解明されていなかった。

近年になって深層学習の発展により、様々な分野において精度の良い予測が可能となっている。本応募者らはこれまでにこの方法を用いることが、緑内障における視野感度を光干渉断層計による網膜神経節細胞厚から正確に推測することに有用であることを示してきたが、予測精度は臨床応用を行うにはやや不十分であった。

2. 研究の目的

Variational Bayes 線形回帰による視野予測を用いて、無駄な視標提示を省き、高速に視野測定を行うこと。

深層学習モデルを用いて、大量の光干渉断層計による網膜神経節細胞層厚および視野感度を利用した事前学習することにより、予測精度を向上させること。

3. 研究の方法

東京大学病院に通院中の開放隅角緑内障患者 45 例 77 眼に AP-7700(興和株式会社)に変分近似ベイズモデル視野測定プログラムを組み込んで視野測定を行った。比較のため、現在の臨床現場における標準視野計である Humphrey Field Analyzer (HFA, Carl Zeiss Meditec 社)で SITA-Standard プログラムを用いた視野測定を行った。視野検査測定グリッドは中心 24 度内の視野を 6 度間隔ごとに計 54 ヶ所を測定する 24-2 グリッドを使用し、それぞれの検査結果の、1: 年代別正常値との感度差の平均値を示す Mean Deviation (MD)、2: 各点ごとの正常視野との差の加重標準偏差を示す Pattern Standard Deviation (PSD)、3: 測定時間の 3 つを用いて検討を行った。

次に、まず最初に 772 眼の 10 - 2 視野データを用いて事前学習を行い、緑内障における 10 - 2 視野のパターンを抽出した。次に 43 例 86 眼の正常眼、304 例 505 眼の光干渉断層計による網膜神経線維層、網膜神経節細胞層、視細胞層の厚みから畳み込みニューラル (VGG16) を用いて 10 - 2 視野感度を予測した。予測した結果は、事前学習ので得られた視野パターンに照らし、緑内障パターンからの乖離によって罰則化を行うことで、より正答が得られやすいように工夫を行った。

4. 研究成果

各視野計の MD 値はそれぞれ HFA において -8.2 ± 6.4 dB、AP-7700 において -8.4 ± 6.5 dB であった。PSD 値は HFA において 8.8 ± 5.0 dB、AP-7700 において 9.0 ± 4.9 dB であった。MD、PSD 値は、測定機器間に有意な差はなく、両機器間で強く有意に相関していた (MD: $r=0.98$, PSD: $r=0.97$, $p<0.001$)。測定時間は HFA において 6.2 ± 1.1 、変分近似ベイズモデルにおいて 5.4 ± 1.7 分で、変分近似ベイズモデルで有意に短かった ($p<0.001$)。

提唱モデルによる予測誤差(二乗平均平方根)は 6.32 ± 3.76 (mean \pm standard deviation) dB であった。緑内障パターンからの乖離によって罰則化を行わない場合には 6.76 ± 3.86 dB で有意に悪かった。また対照のために行ったサポートベクターマシン、線形回帰では各々 7.18

± 3.87 、 8.56 ± 3.69 dBであった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Asaoka R, Murata H, Hirasawa K, Fujino Y, Matsuura M, Miki A, Kanamoto T, Ikeda Y, Mori K, Iwase A, Shoji N, Inoue K, Yamagami J, Araie M	4. 巻 198
2. 論文標題 Using Deep Learning and Transfer Learning to Accurately Diagnose Early-Onset Glaucoma From Macular Optical Coherence Tomography Images.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 136-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajo.2018.10.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asaoka R, Fujino Y, Aoki S, Matsuura M, Murata H	4. 巻 in press
2. 論文標題 Estimating the reliability of glaucomatous visual field for the accurate assessment of progression using the gaze tracking and reliability indices	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmology Glaucoma	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） in press	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asano S, Murata H, Matsuura M, Fujino Y, Asaoka R	4. 巻 199
2. 論文標題 Early Detection of Glaucomatous Visual Field Progression Using Pointwise Linear Regression With Binomial Test in the Central 10 Degrees.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 140-149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajo.2018.11.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata N, Tanito M, Mitsuhashi K, Fujino Y, Matsuura M, Murata H, Asaoka R	4. 巻 2
2. 論文標題 Development of a deep residual learning algorithm to screen for glaucoma from fundus photography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14665
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-33013-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yousefi S, Kiwaki T, Zheng Y, Sugiura H, Asaoka R, Murata H, Lemij H, Yamanishi K	4. 巻 193
2. 論文標題 Detection of Longitudinal Visual Field Progression in Glaucoma Using Machine Learning.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 71-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2018.06.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 村田博史、Linda M. Zangwill、藤野友里、松浦将人、三木篤也、平澤一法、谷戸正樹、溝上史郎、森和彦、鈴木克佳、山下高明、柏木賢治、庄司信行、朝岡亮	4. 巻 59
2. 論文標題 Validating Variational Bayes Linear Regression Method With Multi-Central Datasets	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22907	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yousefi S, 酒井寛、村田博史、藤野友里、Garway-Heath D, Weinreb R,、朝岡亮	4. 巻 59
2. 論文標題 Asymmetric Patterns of Visual Field Defect in Primary Open-Angle and Primary Angle-Closure Glaucoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 1279-1287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22980	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 松浦将人、村田博史、藤野友里、平澤一法、柳沢美依子、朝岡亮	4. 巻 187
2. 論文標題 Evaluating the Usefulness of MP-3 Microperimetry in Glaucoma Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajo.2017.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 朝岡亮
2. 発表標題 機能評価面からみた前視野緑内障
3. 学会等名 日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朝岡亮
2. 発表標題 「これからの緑内障におけるAI活用」緑内障におけるAI活用
3. 学会等名 日本緑内障学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Asaoka, Naoto Shibata, Keita Mitsuhashi, Yuri Fujino, Masato Matsuura, Hiroshi Murata, Masaki Tanito
2. 発表標題 Developing a deep learning algorithm to automatically diagnose glaucoma from a fundus photograph
3. 学会等名 World Ophthalmology Congress（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Muratya
2. 発表標題 Variational Bayes Linear Regression Model and Validating It with 10-2 Visual Fields
3. 学会等名 World Ophthalmology Congress（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 16.Masato Matsuura, Hiroshi Murata, Yuri Fujino, Kazunori Hirasawa, Mieko Yanagisawa, Nobuyuki Shoji, Ryo Asaoka
2. 発表標題 Evaluating the usefulness of MP-3 microperimetry in glaucoma patients
3. 学会等名 International Visual Field and Imaging Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asaoka Ryo, Yousefi Siamak, Murata Hiroshi, Fujino Yuri
2. 発表標題 Comparison of the tests to detect glaucomatous visual field progression
3. 学会等名 European Society of Ophthalmology meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村田博史、Linda M. Zangwill、朝岡亮
2. 発表標題 変分ベイズ回帰の予測精度を外部データを用いて検証する
3. 学会等名 第6回日本視野学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 朝岡亮
2. 発表標題 緑内障の視野：今後の展開 視野予測update
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Murata Hiroshi, Fujino Yuri, Zangwill Linda M, Garway-Heath David, Asaoka Ryo
2. 発表標題 Verification of the variational Bayes linear regression using the DIGS and the UKGTS datasets
3. 学会等名 annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Anderson Andrew J, Asokan Rashima, Murata Hiroshi, Asaoka Ryo
2. 発表標題 The influence of infrequent testing on detecting glaucomatous visual field progression
3. 学会等名 annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 視野感度推定装置、視野感度推定装置の制御方法、及びプログラム	発明者 山西健司、朝岡亮、 村田博史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願PCT/JP2017/028491	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----