

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09742

研究課題名（和文）人工知能（AI）による感染性角膜炎診断支援システムの戦略的開発

研究課題名（英文）Development of Artificial Intelligence (AI) Assisted Diagnosis System for Infectious Keratitis

研究代表者

宮崎 大 (Miyazaki, Dai)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：30346358

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：感染性角膜炎症例に対して分子生物学的手法により、原因病原体及び病態の検証を図り、画像データベースを構築した。これらを用いて、AIによる細菌性角膜炎の画像診断システムを構築した。さらに、AIの診断精度の向上に必須な所見を画像から抽出し、診断に重要な角膜所見の可視化を図り、診断支援システムを構築した。あわせて、認識病原体種の拡張を図るため、角膜所見認識のための新たなAIを構築した。次に、説明可能なAIの構築にむけて、開発したモデルを臨床医による評価に供した。これにより、将来望まれる診断支援システムの開発のための基礎となるデータを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

角膜混濁は途上国では失明原因の上位を占めており、感染性角膜炎はその重要な原因となる。感染性角膜炎は、可及的早期の感染病原体の推定が視力予後の改善にとって重要である。一方、前眼部画像は容易に取得可能であるが、感染症を専門としない医師では必ずしも、画像からの診断は容易ではない。前眼部画像のみから、病原体推定や病態推定を支援するAIシステムを構築することにより、熟練医師への診療支援、さらに診療レベルの均てん化、ひいては、視力予後の改善に資すると考えられる。また、このシステムは、遠隔医療の支援のみならず、一般医師に対する教育支援としても有用と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Infectious keratitis cases were analyzed for causative pathogen and pathology using molecular biological methods, and collected for slit lamp images. Using the image database, an AI-based image diagnosis system for infectious keratitis was constructed. Clinical findings essential for improving the diagnostic accuracy were extracted from the images and visualized for AI diagnostic support system. To expand the range of recognized pathogen species, segmentation image AI was developed for corneal findings. Next, the developed models were evaluated by clinicians in order to build an explainable AI. This provided basis for the development of a future AI diagnostic support system.

研究分野：眼科学

キーワード：感染性角膜炎 人工知能

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

角膜疾患には、さまざまな病態や背景が存在する。感染はとくに重要であり、途上国では失明原因の上位を占めている。とくに検査結果が不足しやすい初診時における診断の誤りは、予後不良な結果を招き失明につながりやすい。また、重症化した角膜疾患の診断やマネージメントは、角膜専門医であっても診断や方針の決定に苦慮することも多い。

つまり、前眼部画像から診断を提示する AI は、眼公衆衛生や診断支援上有用と考えられる。しかし、これまで角膜疾患一般のスリット写真を対象とした AI はまだ有効なモデルが構築されていない。

そこで、感染性角膜炎の診断に特化し、迅速かつ正確な診断を支援する AI の開発が重要と考えられる。これまでの開発の経験上、多様な前眼部画像 10000 枚のみでは感染性角膜炎の診断をめざす AI の開発には十分ではない。そこで感染性角膜炎診断に特化し、前眼部画像のみで迅速に診断するのみならず、病因を提案する AI の構築が求められている。本施設では、PCR を用いて分子病的に診断を担保した 2000 枚以上のスリット画像をすでに保有している。2018 年より着手したクレスコ社との共同研究から感染における AI 診断のアルゴリズムの開発に必要な経験を蓄積している。

高精度な迅速診断 AI の開発には、詳細かつ正確な診断を画像に付与することが必須であり、これにより AI の判別能力がきまる。画像診断 AI の開発には、正確かつ多量の訓練画像（教師データ）が必要である。特に、AI の性能向上、すなわち、どこまで詳しく診断できるかは、大量の画像にどこまで正しい診断や病態を付与できるかに依存する。このため、本研究における AI の学習のための診断には、画像にひもづける病態として分子生物的手法の裏付けをとる。たとえば、難治性となった重症角膜感染においては輪部疲弊や薬剤毒性を併発する可能性もある。また、診断的治療のため、抗真菌薬、抗ウイルス薬がしばしば併用される。しかし、これらの病態を、通常診療の検査のみで診断する場合、正確な診断であったかの検証は困難である。

つまり、診断困難症例を含めた画像診断には、前眼部画像から分子病態を担保にして診断する AI の構築がもめられる。しかし、ウェブを含めた汎用画像や一般施設においては、こうした付加情報が欠落しているか、取得が一般に困難である。

2. 研究の目的

前眼部画像から病態に基づき診断可能な AI の開発を行う上で、いくつかの解決すべき課題がある。

まず、スリット画像のみで病原体診断 AI の精度をたかめる手法を探る必要がある。たとえば、フルオレセイン染色画像、スリットランプの照射幅や角度など多岐にわたる条件をどう処理するのがよいのかはこれまでわかっていない。また、この際、どのようなベースモデルが適切であり、どのようなモデルの組み合わせがよいのか、また、その適切なアルゴリズムの開発はどうすすめるべきかである。次に、画像に分子病態に基づく診断を付与したとき、AI はどこまでこれらを学習できるかが現在不明であり、探索する必要がある。

さらに、患者背景や臨床検査値といった情報を画像 AI にいかにくみこむのがよいのかに関して検討する必要がある。また、課題として汎用性を高めるためには、角膜感染症は国や人種背景により異なるという背景に留意する必要がある。

そこで、こうした課題を解決しつつ、精度の高い画像 AI を構築していくことを目標とする。

本研究においては、正確な分子病態に基づく診断と前眼部画像を学習させて日本人のための AI を構築する。このためは、まず、鳥取大学において、原因病原体が分子レベルで検索された感染性角膜炎症例より 2000 枚以上の画像を収集し、画像 AI の開発に用いる。

一般に、感染の病態は経過により変化していく。このような病態に対応して治療薬を選択する必要がある。たとえば、経過中ステロイド投与併用の決断は、しばしば困難である。しかし、画像のみで分子病態が推定できれば、こうした治療方針変更の決定を支援できると考えられる。そこで、こうした意思決定を支援する画像 AI をいかに構築すべきかを検証していく。また、今後のモデルの改善、臨床情報群との統合を見据え、どのようなプラットフォームで開発すべきかも解決すべき課題である。

3. 研究の方法

感染性角膜炎全症例において、もっとも頻度の多い主要原因カテゴリーは、細菌、真菌、単純ヘルペス (HSV)、アcantアメーバである。このため、まず、これらを分類する 4 分類前眼部スリット画像 AI の構築を行った。

前眼部スリット画像 AI 構築には畳み込みニューラルネットワーク (CNN) の ResNet をベースモデルとして用い開発した。

スリット画像数においては、鳥取大学で follow された品質の高い前眼部画像 2012 枚から始めた。これらは、各種病原体関連 PCR を用いて病態を検証した画像である。さらに、こうした分子生物学的検査により検証された感染性角膜炎画像を継続して追加収集することとした。あわせ

て、病状の進行において、病態の変化が、病原体 PCR と関連していかに変動するかを検討するため、代表的な画像群に該当する病巣より RNA を抽出し、RNA sequencing の手法で確認を行ってきた。

4 分類前眼部スリット画像 AI の精度向上のため、画像やモデルの選択および新規アルゴリズムの考案とテストを行った。

画像だけで精度をどこまで上げることが可能かは挑戦的な課題である。しかし、精度の向上には、異なる AI を単純に連結して一つの診断を出力させるだけでは十分ではない。それぞれの感染症の画像の特徴を新たにとらえたり、全く異なる種類の AI を組み合わせたりして開発を進める必要がある。

さらに、画像 AI の改善のためには、専門医による AI 診断の評価も必要である。このために AI と対決して画像を診断させる画像診断アプリを作成した。これにより AI、専門医の正答率が低い画像あるいは症例を抽出後、その特徴を解析した。

現状の課題として、高度に精度をあげるには、臨床所見データを組み入れる必要がある。しかしながら、臨床データを入力として常に必要とする AI は、開発上汎用性に問題がある。そこで、前眼部画像からいかなる情報がよみとれるかに注力して開発を試みることにした。このため、AI モデルの出力の評価手法の検討から始めた。

まず、画像情報において、診断精度向上にもっとも影響を及ぼす部位があるか、さらにその範囲を、occlusion sensitivity の手法を用いて検証を行った。これにより、診断精度の向上に必要な部位が、病原体毎に異なるのか、さらにこれらは AI や臨床医にとって容易に認識できるのかを検討した。さらに、こうした部位を臨床医に提示したときに、臨床医が認識可能か、臨床医の診断支援に利用できるのかを検討した。

次に、こうした所見を含めた部位を読み取るための手法の開発のため、AI モデルの見直しを行った。Segmentation AI モデルの選定からはじめ、その組み合わせ手法の検討を行った。つぎに、所見群を用いて、教師有り学習により所見の抽出機能の実装を図った。さらに、認識可能な病原体種の拡充を図るため、全国の協力大学や施設より、感染性角膜炎の画像を収集し、画像データベースを拡充した。

4. 研究成果

感染性角膜炎において、もっとも頻度の多い主要原因カテゴリーは、細菌、真菌、単純ヘルペス (HSV)、アカントアメーバである。このため、起因病原体としてこれら 4 つを分類する前眼部スリット画像 AI の構築を進めた。

画像の収集と選択に関しては、これまで品質の高い 4000 枚以上の前眼部画像を鳥取大学の眼科より収集した。すべての画像においては病原体 real-time PCR を含めた分子生物学的検査により検証し、かつ独立した 3 人の眼科医により妥当性の評価を行った。

AI モデルは、画像の判定に有効と考えられた AI モデル (ResNet、InceptionV2) をベースモデルとして選択した。感染性角膜炎においては、細菌感染が半分以上をしめており、不均衡な分布を示す。不均衡分布に対応するため、細菌性が非細菌性かをまず判定させ、それに引き続き他の病原体の診断にうつる構造とした。これにより、正答率の向上をはかった。一方、前眼部画像は、さまざまなアングルや照明の画像が混在する。このような画像の特徴は、顔認識用の AI が学習する内容と類似する。このため、顔認識用の画像 AI に用いられる損失関数 (Ring loss) を使用し、精度の向上を図った。

認識精度の向上には、異なる AI をくみあわせるアンサンブル手法が有用であることが知られている。まず、アングルや照明が異なる複数枚を認識させる手法を試みた。このため、ベースモデルに複数枚の画像を認識させた後、特徴量をそれぞれ算出し、これらをくみあわせて機械学習 AI で学習させる構造とした。

一方、画像データのバイアスや一般化面で問題を生じる可能性を考慮し、汎用性を担保する目的にて画像種のソースをウェブ画像にも拡張した。このためには、学术论文を含め公開された画像を収集し、AI による画像判断の一般化を担保しているかの検証に使用した。

病原体を診断する上での画像の難易度は、眼科専門医を含めた角膜疾患の専門家を含めて評価を行った。その結果、病原体の予測は、眼科専門医で 40% 程度の正答率にすぎなかったことが判明した。

種レベルの同定が AI で可能かどうかをまず検討した。これには、代表的な画像 AI である ResNet-50 を用いた。その結果、代表的な菌種においては、前眼部画像から推定が可能であることが判明した。しかしながら、判別できる病原体種の拡充及び精度向上のためには、画像データベースの拡充の必要がある。そこで、全国の協力施設より、新たな感染性角膜炎の画像三千枚以上を収集しつつある。

一方、畳み込みニューラルネットワークベースの画像 AI では、精度面に限界がある。また、いったいどのような過程で診断に至ったのかを説明できない。そこで、説明可能な AI (XAI) の開発を通じて同時に精度向上を図ることをめざした。XAI として、所見を認識した上で診断にいたる診断モデルを考案し、開発を試みた。まず、角膜潰瘍や角膜浮腫、結膜充血、前房蓄膿などの主要な所見を segmentation AI に認識させ、十分な精度をえることができた。この際、正確な所見の認識を学習させるため、専門医により所見のアノテーションを行い、XAI の学習に用いた。さらに AI がどのような部位をもとに判定しているかの解析を行った。これには、occlusion

sensitivity を用い、各種病原体に特徴的な所見の抽出を図った。また、これらの所見を提示するアプリを作成し、臨床医の診断支援に有用かどうかの評価を行った。これには、感染性角膜炎の画像を提示し、AI 支援の有無と特徴的な部位を表示させた。これにより、臨床医の正答率が向上するかどうかを検討した。その結果、臨床医にとって既知の所見の場合、AI の診断支援をとりいれるが、これまで十分認識されていない所見に関しては、AI の診断支援を受け入れる傾向が低いことが判明した。その結果、感染性角膜炎の診断支援には、明確な画像の説明を行うことが必須と考えられた。また、これまで認識がされていなかった所見もその診断における有用性の認識を図る必要があると考えられた。

以上、病原体の推定を可能とするのみならず、所見を含めた説明可能性を担保する画像 AI の構築を図りつつ、分子病態の統合にむけての開発をすすめた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koyama Ayumi, Miyazaki Dai, Nakagawa Yuji, Ayatsuka Yuji, Miyake Hitomi, Ehara Fumie, Sasaki Shin-ichi, Shimizu Yumiko, Inoue Yoshitsugu	4. 巻 11
2. 論文標題 Determination of probability of causative pathogen in infectious keratitis using deep learning algorithm of slit-lamp images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22642
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-02138-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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮崎大
2. 発表標題 感染性角膜炎のAI診断における病原体特異的所見の自動抽出手法の開発
3. 学会等名 第126回日本眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎大
2. 発表標題 AIによる角膜感染症診断
3. 学会等名 第76回 臨床眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎大
2. 発表標題 角膜感染症診断とAI
3. 学会等名 ひろしま眼科アイフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小山あゆみ、宮崎大、中川雄次、綾塚祐二、三宅瞳、江原二三枝、佐々木慎一、清水由美子、井上幸次
2. 発表標題 臨床及びWeb前眼部細隙灯画像に対する角膜感染症AI診断
3. 学会等名 第2回日本眼科AI学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米原倫子，中川雄次，綾塚祐二，永瀬大輔，春木智子，宮崎 大
2. 発表標題 感染性角膜炎画像AIにより同定した角膜炎所見の診断精度
3. 学会等名 第128回日本眼科学会総会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関