

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10662

研究課題名(和文) 循環器検診における眼底細動脈硬化所見自動判定システム開発と予測能評価

研究課題名(英文) Automated grading system for the retinal arteriolar sclerosis in a cardiology risk screening

研究代表者

川崎 良 (Kawasaki, Ryo)

大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：70301067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：「眼は全身の窓」と呼ばれ、循環器疾患リスク評価のための臓器障害としての眼底所見は長らく検診などで用いられてきた。「網膜細動脈硬化所見」(シェイエ：S所見)の評価法は目視に頼ってきた。今回、網膜細動脈硬化所見の判定システムを作成した。今回作成した複数の深層学習モデルからなるパイプラインで眼底画像から血管の抽出を経て交差部の抽出はprecision 98.1%、recall 89.7%の精度を得た。網膜細動脈交叉現象の重症度推定はカッパ値で0.61、一致度は0.77であった。今回の研究を通じ眼底写真を医師が判定するプロセスを再現しつつ、自動で判定するシステムを構築することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特定健康診査において循環器リスク評価のための眼底検査の潜在的な対象人数は約2600万人にも上る。このような対象者に、迅速かつ再現性の高い眼底評価方法で循環器病リスク評価に貢献する眼底指標を提供することは我が国の循環器病予防に貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文)："The eye is the window to the entire body," and fundus findings have long been used in medical examinations to assess the risk of cardiovascular disease. The evaluation method for "retinal arteriolar sclerosis findings" (Scheie: S findings) has relied on visual inspection. In this study, we developed a system to evaluate retinal arteriolar sclerosis findings. Using a pipeline consisting of multiple deep learning models, we obtained a precision of 98.1% and a recall of 89.7% for the extraction of crossings through the extraction of blood vessels from fundus images. The estimated severity of retinal artery crossing phenomenon was 0.61 in Kappa value and 0.77 in agreement. Through this study, we were able to construct an automatic determination system while reproducing the process of a physician's determination of fundus photographs.

研究分野：疫学

キーワード：眼底写真 人工知能 健康診断 動脈硬化

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 「眼は全身の窓」：循環器疾患リスク評価のための臓器障害としての眼底所見

眼底は網膜血管を直接観察できる稀有な臓器である。眼底観察法が開発されて間もない19世紀初頭から全身疾患の臓器所見を評価する方法として用いられてきた。循環器疾患のリスク評価においては主に「網膜細動脈径の狭細」と「網膜細動脈硬化所見」があり、前者はシェイエ分類のH所見、後者はS所見として我が国でも広く用いられてきた。高血圧診療ガイドラインにおいても臓器障害の評価指標の一つとして眼底所見が取り入れられている。

### (2) 循環器リスク評価のための網膜血管所見

「網膜細動脈径の狭細」(H所見)は現代の大規模疫学研究で再評価：ARIC研究、CHS研究、MESA研究などの海外の疫学研究で、網膜血管径を定量的に測定し、循環器イベントや循環器死亡<sup>1,2</sup>との関連があることの再評価がなされてきた。研究代表者も網膜血管径が脳卒中、冠動脈疾患<sup>3</sup>、高血圧<sup>4</sup>、認知症<sup>5</sup>、糖尿病網膜症と動脈硬化<sup>6</sup>、メタボリックシンドローム<sup>7</sup>のリスク評価に応用できることを報告してきた。このように「網膜細動脈径の狭細」(H所見)については定量的評価法が確立し疫学的知見の蓄積がある。

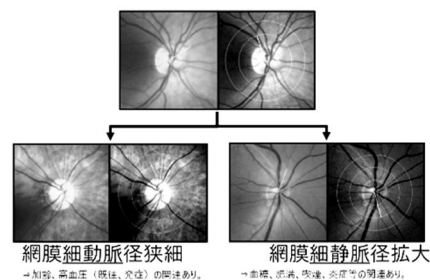
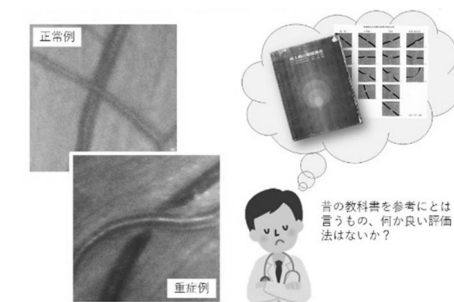


図1. 網膜血管系の定量的評価法は確立し、疫学的知見の蓄積がある。

「網膜細動脈硬化所見」(S所見)の評価法は目視に頼る：一方、「網膜細動脈硬化所見」(S所見)については1930~40年代から用いられてきた定性的な判定方法が現在まで使われており、過去80年間大きく変わっていないことになる。判定方法は、目視による主観的な判定に頼るもので、循環器診療においても眼底検査に習熟することが難しく臨床で十分に活用されていない。判定の再現性が低く、疫学研究においても十分に活用できていない。研究代表者は代表的な細動脈硬化所見である動静脈交叉現象の定量評価を試みたが、血管の形態やサイズのバリエーションが大きく、汎用的に使える方法としての確立には至らなかった。このように、「網膜細動脈硬化所見」(S所見)は網膜血管の径変化とは独立して循環器疾患のリスク評価に重要な情報を提供する指標となりえると考えられているが評価法が確立せず、疫学的知見の蓄積も乏しいのが現状である。



主観的な判定⇒「習熟が難しい」「低い再現性」「診療や研究で使えない」

図2. 網膜細動脈効果所見の判定方法は過去80年間変わっていない。

### (3) 特定健康診査における眼底検査の対象者は拡大・自動で再現性のある判定法が必要

眼底検査は非侵襲で血管形態を直接観察できることから、循環器健診においては広く利用されてきた経緯がある。現状で特定健康診査を受診している者は約5000万人いるが、そのうち血圧あるいは血糖基準に該当する眼底検査の潜在的な対象人数は約2600万人にも上る。このような対象者に、迅速かつ再現性の高い眼底評価方法で循環器病リスク評価に貢献する眼底指標を提供することは我が国の循環器病予防に貢献する可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究は「網膜細動脈硬化所見」(S 所見)の判定を畳み込みニューラルネットワークを用いた深層学習によって判別する方法の開発とその応用を目指す独創的なものである。近年、深層学習技術を糖尿病網膜症の眼底画像に応用し、専門医の判定を教師として事前の特徴抽出によらずに正確な判定できることが報告され実用化に至っている。本研究ではこのような眼底画像解析における深層学習技術の応用を、循環器検診における眼底画像判定という社会的ニーズに応用することを目指すものである。深層学習による画像判別においては、「判別の根拠」がブラックボックス化されるという問題がある。そこで本研究では「網膜細動脈硬化所見」(S 所見)という明確な「所見」に対する判別問題をまず研究し、その後、「眼底全体の重症度」の判別を行う独自の手法をとる。

## 3. 研究の方法

大迫研究：大迫研究は 1985 年から岩手県大迫町（現在は花巻市）で開始されたコホート研究で、家庭血圧の重要性を明らかにするとともに、世界的な家庭血圧基準設定にも貢献してきた。すでに 100 報以上の研究報告がなされており、眼底検診もその一環として行われている。研究代表者も 2013 年から参画している。眼底所見を詳細で複数回測定された血圧指標と比較することが今回の研究の着想につながっている。

### 解析方法

- (1) 学習用・妥当性評価用の眼底画像入手：オープンデータベースの眼底画像入手
- (2) 交叉部抽出システム開発：大量の画像から自動的に交叉部を抽出するシステムを開発し、交叉部画像切り出しを行い、畳み込みニューラルネットワークによる検出モデルを用いたアルゴリズムを作成
- (3) 交叉現象の教師ラベル作成：標準写真を用いて動静脈交叉現象の判定のトレーニングを施す。判定再現性を確認したのちに、教師ラベル作成を進める。作業効率化のためのインターフェース作成
- (4) 動静脈交叉現象重症度判別システム：切り出した交叉部画像に対して畳み込みニューラルネットワークによるモデルを適用することで重症度を判別するシステムを作成

## 4. 研究成果

- (1) オープンデータベースを基に網膜細動脈と細静脈の同定とセグメンテーション：U-Net を組み合わせた IterNet モデルを作成した。

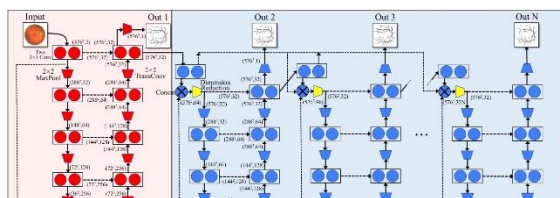


図3. U-Netを組み合わせた独自のIterNetモデル。

網膜細動脈と細静脈を同定し、限られた教師データをもとに精度の高いセグメンテーションを可能とするモデルを構築した。CHASE-DB1 データセットにおいては F1 score 0.8073, Sensitivity 0.7970, Specificity 0.9823, Accuracy 0.9655, そして AUC 0.9851

を達成し、既報に勝る結果を得た。STARE データセットにおいても、F1 score 0.8146, Sensitivity 0.7715, Specificity 0.9903, Accuracy 0.9701, そして AUC 0.9881 を達成し、Specificity を除く精度指標において既報に勝る結果を得た。

(2) 網膜細動脈と細静脈交叉部の検出 : (1) によりセグメンテーションされた動脈、静脈が交叉する部分を自動検出するシステムを作成し、網膜写真を入力すると交叉部のパッチ画像を生成するシステムを構築した。

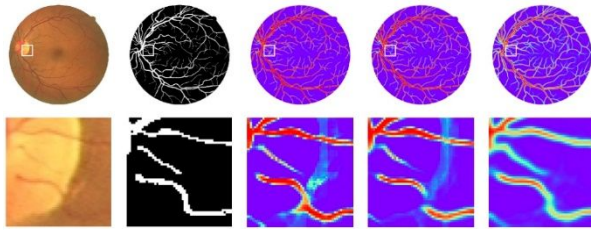


図4 . IterNet モデルにより従来は断片化が多かった血管

(3) 網膜細動脈交叉部の医師判定をもとにした重症度推定深層学習モデル作成 : 交叉部のパッチ画像 4240 枚を網膜専門

門医が重症度を 4 段階評価した結果を教師データとした。

(4) 複数の深層学習モデルにより自動的に判別を試みた。MDTnet として判定結果を提示するモデルを作成した。健診で用いる通常の眼底カメラで撮影したカラー眼底写真から、「網膜細動脈硬化所見」(S 所見)を抽出し重症度判定と循環器リスクを提示できるようなシステムの開発を目指し、今年度はその工程を :

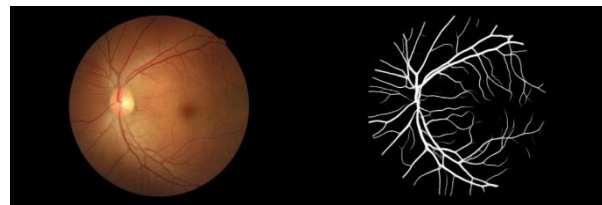


図5 . 眼底写真での解析例。

(1) 網膜血管影の抽出、(2) 網膜血管影の動静脈分別、(3) 網膜動静脈交叉部の検出、(4) 動静脈交叉現象の重

症度判定、(5) 判定根拠の可視化、の 5 つのプロセスに分割し、その過程を医師が確認できるようにし、それぞれの処理を行う深層学習モデルとそれらを統合したパイプラインを作成した。いずれの処理においても十分に高い精度が得られ、健診での応用について実証研究を行うべく検証を進めた。

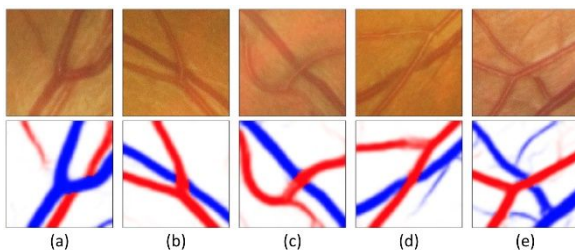


図6 . 動静脈血管交叉部の検出例 (赤 : 動脈、青 : 静脈)。

その結果、precision 98.1%, recall 89.7%, スコア (0-3) 推定の mean squared error (MSE) は 0.21 (variance 0.36) を達成した。

検証 : (1) 眼底画像からの血管交差部位の抽出する深層学習モデル : 大迫研究における健診参加者 (2013 ~ 2017 年) から撮影された眼底写真から、過去に報告した網膜血管系抽出 IterNET と動静脈分離 SeqNET の深層学習モデルを用いて動静脈交叉点を検出し、その点を中心にした画像パッチ部位を 4240 か所を抽出した。(2) 抽出された画像パッチに対する教師ラベル作成 : 網膜専門医が

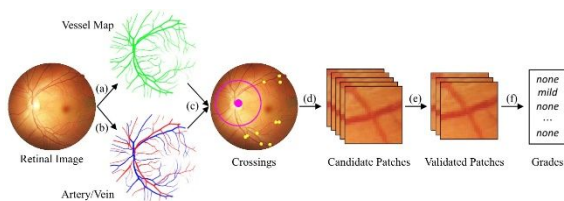


図7 . 動静脈血管交叉部の解析パイプライン

シェイプ分類に基づいた交叉現象の判定を行い教師ラベルとして、さらに別の深層学習モデルを作成した。判定はシェイプ分類に従い、所見なし・軽度・中等度・重度とした。(3) 交叉現象重症度推定深層学習モデル : 重症度レベルをアウトカムとした深層学習モデルを用いた回帰モデルとして重症度推定を行った。交差部位であることの推定に引き続いて交差部位の重症度推定を行うために ResNet50 を用いたモデルを作成した。データセットを学

習用、検証用、最終テスト用に分割し学習を行った。

(4) 結果の視覚化: Grad-CAM を用いて、推定根拠となる部位として重要な領域をヒートマップとして視覚化した。今回作成した複数の深層学習モデルからなるパイプラインで眼底画像から血管の抽出を経て交差部の抽出は precision 98.1%、recall 89.7%の精度を得た。網膜細動脈交叉現象の重症度推定はカップバ

値で 0.61、一致度は 0.77 であった。今回の研究を通じ複数の深層学習モデルを組み合わせたパイプラインを用いることで、眼底写真を医師が判定するプロセスを再現することができた。

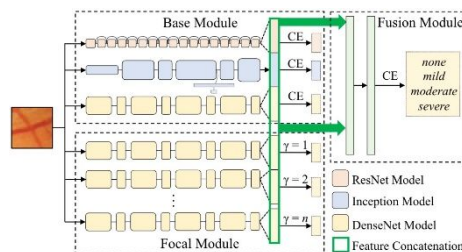


図8 . MDTnet の構成。

## 引用文献

1. Kawasaki R, Che Azemin MZ, Kumar DK, Tan AG, Liew G, Wong TY, Mitchell P, Wang JJ. Fractal Dimension of the Retinal Vasculature and Risk of Stroke: A Nested Case-control study. *Neurology* 2011;76:1766-1767.
2. Kawasaki R, Xie J, Cheung N, Lamoureux E, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Sharrett AR, Shea S, Wong TY. Retinal Microvascular Signs and Risk of Stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3245-51.
3. Al-Fiadh AH, Wong TY, Kawasaki R, Clark DJ, Patel SK, Freeman M, Wilson A, Burrell LM, Farouque O. Usefulness of Retinal Microvascular Endothelial Dysfunction as a Predictor of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2015;115:609-613.
4. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Wang JJ, Mitchell P, Shaw JE, Kayama T, Sharrett AR, Wong TY, for the Meta-Eye Study group. Retinal Vascular Caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *Journal of Hypertension* 2014;32:207-215.
5. Jinnouchi H, Kitamura A, Yamagishi K, Kiyama M, Imano H, Okada T, Cui R, Umesawa M, Muraki I, Hayama-Terada M, Kawasaki R, Sankai T, Ohira T, Iso H; for the CIRCS Investigators. Retinal Vascular Changes and Prospective Risk of Disabling Dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2017;24(7):687-695.
6. Kawasaki R, Cheung N, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Sharrett AR, O'Leary D, Wong TY, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Is Diabetic Retinopathy Related to Subclinical Cardiovascular Disease? *Ophthalmology* 2011;118:860-865.
7. Saito K, Kawasaki Y, Nagao Y, Kawasaki R. Retinal arteriolar narrowing is associated with 4-year risk of incident metabolic syndrome. *Nutr Diabetes* 2015;5:e165.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Li L, Verma M, Nakashima Y, Kawasaki R, Nagahara H.	4. 巻 121
2. 論文標題 Joint learning of vessel segmentation and artery/vein classification with post-processing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of Machine Learning Research	6. 最初と最後の頁 440-453
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Wang Bowen, Li Liangzhi, Nakashima Yuta, Kawasaki Ryo, Nagahara Hajime, Yagi Yasushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Noisy-LSTM: Improving Temporal Awareness for Video Semantic Segmentation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Access	6. 最初と最後の頁 46810 ~ 46820
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/ACCESS.2021.3067928	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 Sakimoto S, Kawasaki R, Nishida K.	4. 巻 138
2. 論文標題 Retinal neovascularization-simulating retinal capillary reperfusion in branch retinal vein occlusion, imaged by wide-field optical coherence tomography angiography.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 216-218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamaophthalmol.2019.5018	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 Wong I, Wong R, Gangwani R, Chong V, Kawasaki R.	4. 巻 25
2. 論文標題 Improving the current diabetic macular oedema screening programme.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hong Kong Med J.	6. 最初と最後の頁 8-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する

1. 著者名 Li L, Verma M, Nakashima Y, Nagahara H, Kawasaki R.	4. 巻 -
2. 論文標題 IterNet: Retinal Image Segmentation Utilization Structural Redundancy in Vessel Networks.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision (WACV)	6. 最初と最後の頁 3645-3654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 L Li, B Wang, M Verma, Y Nakashima, Kawasaki R, H Nagahara.	4. 巻 -
2. 論文標題 SCOUTER: Slot Attention-based Classifier for Explainable Image Recognition.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision	6. 最初と最後の頁 1046-1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Wang B, Li L, Verma M, Nakashima Y, Kawasaki R, Nagahara H.	4. 巻 -
2. 論文標題 MTUNet: Few-Shot Image Classification with Visual Explanations.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR) Workshops.	6. 最初と最後の頁 2294-2298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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7件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ryo Kawasaki, Llangzhi Li, Yuta Nakashima, Hajime Nagahara, Takayoshi Ohkubo
2. 発表標題 A fully automated grading system for the retinal arteriovenous crossing signs using deep neural network based pipeline.
3. 学会等名 日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Li L, Verma M, Nakajima Y, Nagahara H, Kawasaki R
2. 発表標題 IterNet: Retinal Image Segmentation Utilizing Structural Redundancy in Vessel Networks
3. 学会等名 WACV 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Li L, Verma M, Nakashima Y, Kawasaki R, Nagahara H.
2. 発表標題 Joint Learning of Vessel Segmentation and Artery/Vein Classification with Post-processing
3. 学会等名 MIDL 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawasaki R
2. 発表標題 Epidemiology of eye diseases: a framework to connect the dots.
3. 学会等名 The 121th Korean Ophthalmological Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Liangzhi Li, Bowen Wang, Manisha Verma, Yuta Nakashima, Ryo Kawasaki, Hajime Nagahara.
2. 発表標題 SCOUTER: Slot attention-based classifier for explainable image recognition.
3. 学会等名 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Bowen Wang, Liangzhi Li, Manisha Verma, Yuta Nakashima, Ryo Kawasaki, Hajime Nagahara.
2. 発表標題 MTUNet: Few-Shot Image Classification With Visual Explanations.
3. 学会等名 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Kawasaki, Yiming Qian, Liangzhi Li, Kohji Nishida, Yuta Nakashima, Hajime Nagahara.
2. 発表標題 Cardiovascular Disease Risk Prediction using Retinal Images via Explainable-AI based models with Traditional CVD risk factor.
3. 学会等名 ARVO2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Kawasaki R & Graulsund J.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 502
3. 書名 Computational Retinal Image Analysis	

1. 著者名 Kawasaki R & Kawasaki Y	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 194
3. 書名 Innovative Approaches in the Delivery of Primary and Secondary Eye Care	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://github.com/conscienceli/lterNet>  
<https://github.com/conscienceli/SeqNet>  
<https://github.com/conscienceli/MDTNet>

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
研究分担者	大久保 孝義  (Ohkubo Takayoshi)  (60344652)	帝京大学・医学部・教授   (32643)	
研究分担者	中島 悠太  (Nakashima Yuta)  (70633551)	大阪大学・データビリティフロンティア機構・准教授   (14401)	

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
---------	---------