

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19671

研究課題名（和文）眼底画像から高血圧発症予測・血圧値推定・治療予後予測を実現する『逆転の発想』

研究課題名（英文）Estimating blood pressure changes, incidence of hypertension, and treatment effect on small vessels in the retina.

研究代表者

川崎 良（Kawasaki, Ryo）

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70301067

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：眼底画像を用いて、従来の「高血圧の結果、臓器障害としての眼底所見」を「眼底画像から高血圧の有無や血圧値、その変化を推定」する『逆転の発想』を検証した。大規模データセットを用い、網膜画像を入力として収縮期・拡張期血圧値をそれぞれ推定した。血圧値推定精度は、収縮期血圧値が ± 5 mmHgの範囲に24.4%、 ± 10 mmHgに47.1%、 ± 15 mmHgに65.2%、拡張期血圧値が ± 3 mmHgの範囲に25.5%、 ± 5 mmHgに41.45%、 ± 10 mmHgに71.7%となった。心血管疾患(CVD)リスク評価の個別化、精緻化、また医療機関以外でも侵襲なく簡便に測定できるバイオマーカーとしての可能性を探索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血圧は容易に測定できる検査ではあるが、より簡便に、より容易に、また、血圧測定が困難な環境などでは眼底画像から血圧が測定されることによって、新たなスクリーニングの可能性がある。また、実感を伴わない「血圧値の変化」を画像上の変化として見える化することで、生体変化を把握することで、循環器危険因子としての血圧値に応用した。眼底という一つの入力から、血圧値という代表的な心血管疾患リスク因子の個別化、精緻化、また医療機関以外でも侵襲なく簡便に測定できるバイオマーカーとしての可能性を示すことができた他、血圧値以外の危険因子にも同様のアプローチが応用できる知見も得た。

研究成果の概要（英文）：Fundus images have been known to reflect results of hypertension. In this project, we examined a 'reversal' association of retinal image as a biomarker to estimate the presence of hypertension, blood pressure values from fundus images. Using a large dataset, systolic and diastolic blood pressure values were estimated using retinal images as input. The accuracy of blood pressure estimation was 24.4% for systolic blood pressure values in the range ± 5 mmHg, 47.1% for ± 10 mmHg and 65.2% for ± 15 mmHg; 25.5% for diastolic blood pressure values in the range ± 3 mmHg, 41.45% for ± 5 mmHg and 71.7% for ± 10 mmHg. The potential of this biomarker for individualisation and refinement of cardiovascular disease (CVD) risk assessment and as a biomarker that can be measured easily and non-intrusively outside of healthcare facilities was explored.

研究分野：スクリーニング、疫学、公衆衛生

キーワード：高血圧 眼底 スクリーニング 深層学習

1. 研究開始当初の背景

高血圧対策の現状と課題：我が国の高血圧患者は約 4300 万人いるが、未治療者が多く、適切に血圧がコントロールされているのは約 3 割に留まるというアンメットニーズがある（高血圧治療ガイドライン 2019）。高血圧の早期発見・早期治療を目的とした特定健診・特定保健指導などのスクリーニングが行われているが十分とは言えない。

高血圧の結果としての眼底所見と「予想外の結果」：眼底では感覚神経組織としての網膜と視神経、また、網膜と脈絡膜の二つの血管系を非侵襲的に観察できる。そのため、高血圧の臓器障害として眼底に網膜細動脈の狭細所見が表れる。申請者はこれまで、目視による眼底評価法をデジタル画像解析技術で刷新する研究に取り組んでおり、高血圧との関連を報告してきた。一方、そのような枠組みでは理解できない予想外の結果として、『高血圧の結果と考えられてきた網膜血管径変化は非高血圧者でも認められる』ことが明らかとなり、複数のコホート研究で確認されている。

深層学習によって眼底画像から所見を定義することなく高血圧関連アウトカムを評価できる可能性：医療分野への応用が進む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る解析は、『AI が眼を持った』と例えられ画像内の特徴を事前に定義することなく、特徴量も含めて学習によってモデル化することが可能である。従来であれば「高血圧に関連した所見＝網膜細動脈の狭細化」などと単純化させて解析せざるを得なかったのに対し、事前の定義を必要とせず網羅的な画像上の特徴を探索的に反映したモデルが可能である。一方でこのような、特定の所見に基づかない医用画像の利活用には、なぜそのような結果に至ったのかの過程を説明することができないという欠点がある。そのために、判別に影響を与える領域を可視化して示し、それを解釈するという形で従来の想定とは異なる知見を得るという思考の螺旋状の発展にも期待が集まっている。

2. 研究の目的

本研究はこれまでの申請者の研究成果と、この予想外の結果に着想を得て、画像解析手法に深層学習モデルを用いることで、従来の考え方に対する『逆転の発想』である「眼底画像から高血圧の有無や血圧値、それらの変化を推定する」ことに挑戦する。具体的には、眼底画像をもとにして、現在の血圧値、高血圧の有病、高血圧の発症、血圧値の変化といった高血圧に関連するアウトカムを推定する深層学習モデルを作成する。さらに、高血圧の予防、治療評価、予後予測に活用できるか検証・評価する。

3. 研究の方法

本研究では、眼底画像と血圧関連アウトカムを保有する約 10 万人の国内外の大規模疫学研究を用いて、「眼底画像から高血圧の有無や血圧値、それらの変化を推定する」深層学習モデル群を作成する。デジタル眼底画像を入力とし、血圧値や高血圧関連アウトカムを出力とし、年齢、性別、喫煙歴、ヘモグロビン A1c、脂質関連指標、BMI、眼情報（眼軸、屈折、眼疾患の有無等）も併せて深層学習モデルに組み込む手法を用いる。本研究で検証した。

本研究で用いる眼底画像と血圧関連アウトカムを保有するコホートを同定し、10 万人規模の国内外の大規模疫学研究を用いて、「眼底画像から高血圧の有無や血圧値、それらの変化を推定する」深層学習モデル群を作成する。デジタル眼底画像を入力とし、血圧値や高血圧関連アウトカムを出力とし、年齢、性別、喫煙歴、ヘモグロビン A1c、脂質関連指標、BMI、眼情報（眼軸、屈折、眼疾患の有無等）も併せて深層学習モデルに組み込む手法を用いる。本研究の主たる目的は眼底画像を入力として高血圧の有病、現在の血圧値を推定することである。仮説としては、眼底画像には現在の血圧値の影響が何かしら表れており、特定の所見に基づかずに血圧値を推定できる、というものである。研究デザインは横断研究で眼底画像を入力として、現在の収縮期血圧値、拡張期血圧値を推定する深層学習モデルを作成し、精度を検証する。次いで、同一人物の左右眼、また、時系列での観察において、眼底画像から得られる血圧推定値がどのように変化するかを検討する。研究に用いるデータは国内外のコホート研究で、10 万人規模の解析データセット群を構築する。ただ、眼底カメラや血圧測定方法の違いなどを加味して、データセットごとに全体あるいは分割して用いた。収集されたデータソースとしては眼底画像を有する大規模疫学研究（大迫研究（約 1,000 名）、東北メディカルメガバンク（約 18,000 名）、鶴岡メタボロームコホート研究（約 2,000 名）の他 3 研究（約 10,000 名交渉中）、国外研究として UK Biobank（約 50,000 名）、Asian Eye Epidemiological Consortium（約 20,000 名）の他 4 研究（約 10,000 名）を得た。パイロット研究で得た深層学習モデルを発展させ、精度向上、般化能検証、根拠視覚化などを含め研究を行った。

深層学習モデルはマルチタスク学習モデルを構築し、ImageNet で事前学習した ResNet を主構造とした。網膜画像を画像中央で切り取り、480×480 の解像度にリサイズした後、回転、反転などの一連のランダム変換で水増しして学習を行なった。ResNet のバックボーンは 512×1 のベクトルを出力し、これを中間層として独立した多層パーセプトロン（MLP）モジュールに

接続して収縮期血圧値と拡張期血圧値を推定する（図1）。収縮期血圧と拡張期血圧は厳密には独立ではなく、ある程度の相関がある。そこでマルチタスク学習の中間層でこの相関を考慮することで、全体的な推定性能を向上させるために利用した。学習には4台のTesla V100 32G GPUを使用し、バッチサイズ256で学習した。学習率は、最初の10エポックでは0.001に設定され、追加の50エポックでは0.0001に下げて学習した。モメンタムは0.9に設定した。収縮期、拡張期血圧値の予測には平均二乗誤差（MSE）損失を適用した。

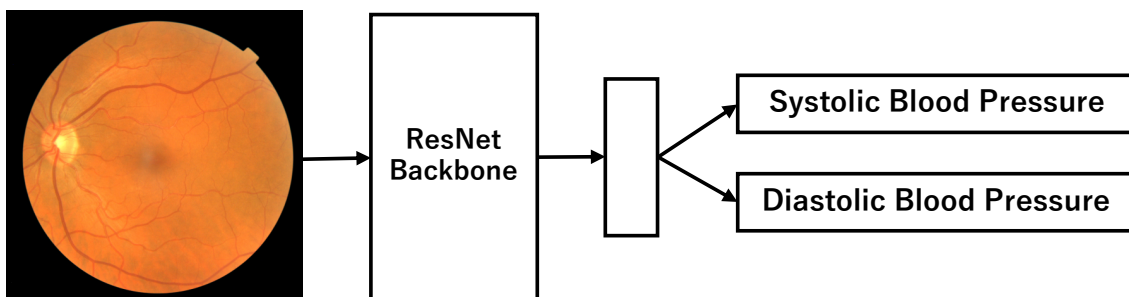


図1. 深層学習モデルの概要図

推定の説明可能性を検証するために、IGOS アルゴリズムを改変し、分類タスクの視覚化だけでなく収縮期、拡張期血圧値といった連続値に関する回帰問題にも応用した。IGOS アルゴリズムで学習した深層学習モデルからの回帰結果を使用し、最終結果に高い影響を与える画像ピクセルにトレースバックした。GradCAM のような従来の可視化アルゴリズムは、低解像度のアテンションマップを生成し、補間アルゴリズムを使って元の画像解像度にスケールバックするがこのプロセスはしばしばアテンション・マップにアーチファクトを発生させる。一方、IGOS アルゴリズムでは画像にマスクを適用し、このマスクオフ画素が全体の推定結果に与える影響を分析し、高解像度の注意マップを作成する。収縮期、拡張期血圧値それぞれについて、3000 サンプルからのアテンションマップ集計を可視化した。

4. 研究成果

基本モデルとなる深層学習モデルの構築に用いた対象者の年齢、性別、収縮期血圧、拡張期血圧を表1に示す。

表1. 基本モデルとなる深層学習モデルの構築に用いた対象者の特性

	Train set	Validate set	Test set
対象者	31,403	10,420	10,474
画像数	61,554	20,392	20,503
年齢（歳）	56.9 (8.2)	56.7 (8.2)	56.6 (8.2)
性別（%男性）	46.3%	46.1%	46.2%
収縮期血圧（mmHg）	139.9 (19.7)	139.8 (19.7)	139.7 (19.4)
拡張期血圧（mmHg）	81.9 (10.7)	81.9 (10.7)	81.8 (10.6)

画像入力によって推定された収縮期血圧値、拡張期血圧値が一定の誤差範囲にどのくらいの割合で収まったかを表2に示す。収縮期血圧値 $\pm 15\text{mmHg}$ の範囲に65.2%、拡張期血圧値 $\pm 10\text{mmHg}$ の範囲に71.7%の推定を得た。

表2. 収縮期血圧値、拡張期血圧値の正確推定割合

	誤差範囲と正確推定割合（%）		
収縮期血圧（mmHg）	$\pm 5\text{mmHg}$	$\pm 10\text{mmHg}$	$\pm 15\text{mmHg}$
	24.4%	47.1%	65.2%
拡張期血圧（mmHg）	$\pm 3\text{mmHg}$	$\pm 5\text{mmHg}$	$\pm 10\text{mmHg}$
	25.5%	41.45%	71.7%

観察された収縮期血圧値、拡張期血圧値に対する推定された収縮期血圧値、拡張期血圧値の散布図、IGOS アルゴリズムによるアテンションマップの視覚化例、及び 3000 枚の重ね合わせで作成した領域図を図 1 に示す。収縮期血圧値の推定においては視神経乳頭周囲から伸びる主に動脈周囲の領域がアテンションマップに描出され、一方で、拡張期血圧値の推定においては視神経乳頭周囲から同様に血管領域が描出されたが、収縮期血圧値よりも広い領域にアテンションマップが描出されており、動脈のみならず静脈周囲の情報も使われていることが推測された (図 2)。

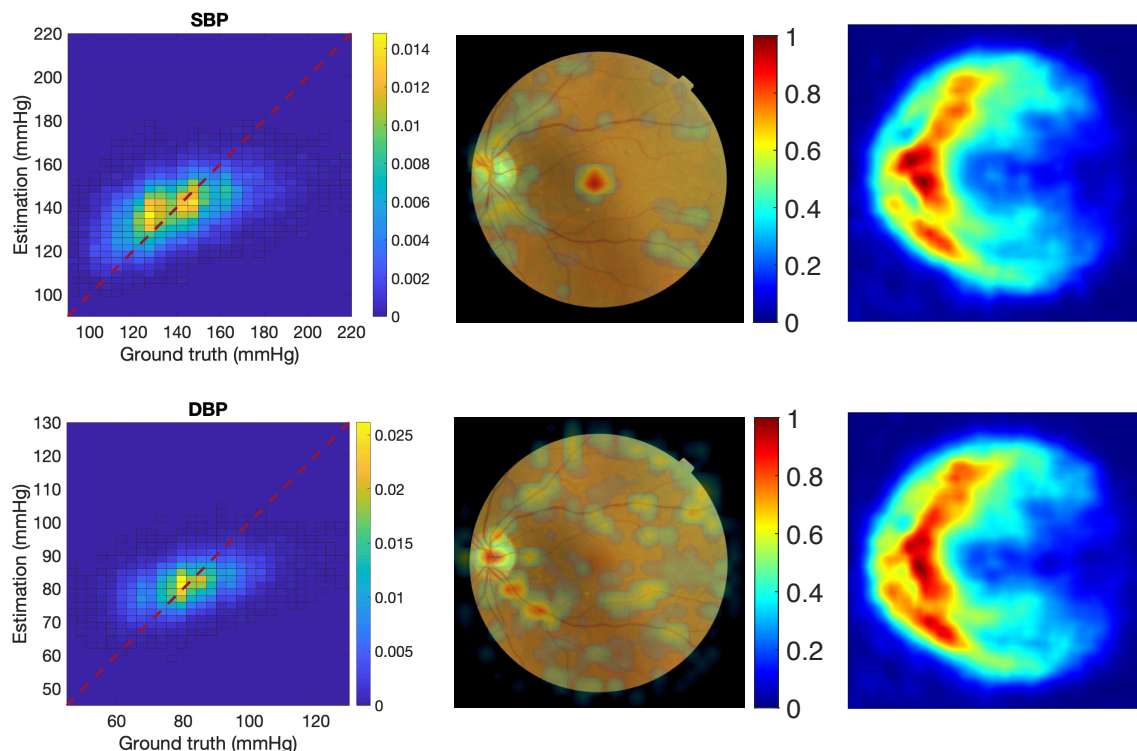


図 2. 観察された収縮期血圧値、拡張期血圧値に対する推定された収縮期血圧値、拡張期血圧値の散布図 (左)、IGOS アルゴリズムによるアテンションマップの視覚化例 (中央)、及び 3000 枚の重ね合わせで作成した領域図 (右) (上段に収縮期血圧値、下段に拡張期血圧値を示す。)

血圧値の推定に網膜血管の形態情報が重要であることは既知であり、また、上記の視覚化によっても確認されたため、眼底画像から血管領域をセマンティックセグメンテーションした上で、血管像を追加情報として用いることで推定精度が向上するかについても追加実験を行ったが、収縮期血圧値 $\pm 15\text{mmHg}$ の範囲に 62.8%、拡張期血圧値 $\pm 10\text{mmHg}$ の範囲に 70.3%の推定であり、結果の向上は得られなかった。

以上より、従来の「高血圧に伴う眼底所見を探索する」のではなく、『逆転の発想』である「眼底画像から高血圧の有無や血圧値、それらの変化を推定する」ことに一定の成果を上げることができた。合わせて、血圧値の推定には網膜血管が重要であることを確認するとともに、必ずしも血管形態の情報を明示的に追加することでは推定の向上は見られず、特定の所見や領域を恣意的に追加することでの精度向上を図るよりも、より多くの、より多彩な眼底画像を用いて学習モデルを作成する方向に理があることも示唆された。一方で、説明可能性においては個々の画像におけるアテンションマップと複数画像の重ね合わせとの両面から重要領域を探索して行くことを行なった結果、収縮期血圧値については動脈系が、拡張期血圧値については動脈系と静脈系の双方が影響を持っていることが示唆されるなどの新たな知見も得られた。今後は臨床症例においてより急激に血圧値が変化した場合にこの様な推定が追従するのか、薬剤の種類によってその変化に違いがあるのかなどの検討を重ねていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Kawasaki Ryo	4. 巻 60
2. 論文標題 How Can Artificial Intelligence Be Implemented Effectively in Diabetic Retinopathy Screening in Japan?	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 243 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina60020243	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 Betzler BK, Chen H, Cheng CY, Lee CS, Ning G, Song SJ, Lee AY, Kawasaki R, van Wijngaarden P, Grzybowski A, He M, Li D, Ran Ran A, Ting DSW, Teo K, Ruamviboonsuk P, Sivaprasad S, Chaudhary V, Tadayoni R, Wang X, Cheung CY, Zheng Y, Wang YX, Tham YC, Wong TY	4. 巻 5
2. 論文標題 Large language models and their impact in ophthalmology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Lancet Digital Health	6. 最初と最後の頁 e917 ~ e924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2589-7500(23)00201-7	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 Li Liangzhi, Verma Manisha, Wang Bowen, Nakashima Yuta, Nagahara Hajime, Kawasaki Ryo	4. 巻 2
2. 論文標題 Automated grading system of retinal arterio-venous crossing patterns: A deep learning approach replicating ophthalmologist's diagnostic process of arteriolosclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Digital Health	6. 最初と最後の頁 e174 ~ e174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pdig.0000174	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 川崎良
2. 発表標題 糖尿病網膜症の予防と早期発見の重要性ー AIによる網膜症診断への期待 ー
3. 学会等名 第58回糖尿病学の進歩セミナー
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 川崎良
2. 発表標題 人工知能を活用した生活 習慣病の発症・予後予測
3. 学会等名 第8回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学 術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川崎良
2. 発表標題 デジタル化糖尿病診療の最前線
3. 学会等名 第38回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2023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 estimation
3. 学会等名 ARV02022 (国際学会)
4. 発表年 2022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			
デンマーク	南デンマーク大学			