

「フックス角膜内皮ジストロフィーの検査画像を用いた AI による 自動診断技術等の開発」

西田幸二（医学系研究科眼科学），大家義則（医学系研究科眼科学），川崎良（医学系研究科
公衆衛生学）長原 一（D3 センター），中島悠太（D3 センター），王博文（D3 センター）

1. 研究の背景

フックス角膜内皮ジストロフィー（Fuchs endothelial corneal dystrophy: FECD）は加齢とともに両眼の角膜内皮細胞数が減少し、角膜に浮腫性混濁を生じることで視力が低下する疾患である。現在のところ初期患者に対する有効な治療法は存在せず、末期患者に対する角膜移植が唯一の治療法である。FECD は細隙灯顕微鏡検査による診断や重症度判定が一般的であるが、世界的に汎用されている modified Krachmer 分類では、検者による細隙灯顕微鏡を用いた主観的判定であることから inter-observer agreement が低いことが知られている。また非専門医による判定ではブドウ膜炎など他の疾患と誤って診断されることも多い。

2. 研究の目的

収集した前眼部写真や角膜内皮スペキュラ、前眼部OCT等の画像データを用いて、診断や予後予測を補助するような人工知能（AI）プログラムを開発することができれば、経験の少ない眼科医であってもFECDの診断、さらには進行度の把握が可能となり、適切な時期に専門医へ紹介するなど、患者予後予測に役立つ可能性がある。そこで、検査画像を用いた AI による自動診断技術、進行予測技術開発の検討を行う。

3. 研究の方法

3.1 研究デザイン

デザイン：多施設共同研究、前向き/後ろ向き観察研究

3.2 対象

- ・当院あるいは共同研究機関を受診した患者のうち、フックス角膜内皮ジストロフィーの罹患の患者およびその家族
- ・白内障等で当院あるいは共同研究機関を受診した患者および健康人（コントロール群）

3.3 調査項目、評価項目

FECD 患者における角膜内皮スペキュラ画像（図 1）について、画像処理と畳み込みニューラルネットワークによる機械学習を組み合わせて識別器を作成する。コントロール群として白内障手術等で各研究機関を受診した患者のデータ（図 2）を使用する。完成した識別器の性能に関する主要評価項目は正診率とし、副次評価項目として感度、特異度、AUC、precision、recall、F-value 等を設定する。これらの解析結果を用いて、角膜内皮スペキュラを用いた FECD を判別するプログラムを検討する。

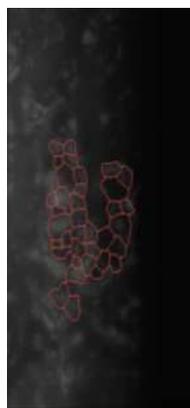


図 1 FECD 群（左）、コントロール群（右）での角膜内皮スペキュラ

4. 研究成果

角膜内皮スペキュラ画像を用いた自動診断開発目的に、角膜内皮スペキュラ検査による大阪大学の FECD 患者の画像 9,625 枚、とコントロール群 (CTRL) の画像 1,375 枚を集積した。画像は、これらの画像のうち、60%を学習セットに、残りの 40%を評価セットに利用した。表 1 に学習セットと評価セットの統計を示す。

表 1 データセットの詳細

	CTRL	FECD
学習セット	831	5,262
評価セット	544	4,363

FECD とコントロール群の識別のための畳み込みニューラルネットワークモデルとして、本研究では ImageNet で事前学習された ResNet-18 を利用した。モデルの学習には学習率を 0.0001 とした AdamW を用い、20 エポック学習を実施した。評価セットにおける混同行列を表 2 に示す。識別精度は 0.982 であり、ある程度の性能を持つことが確認できた。

表 2 混同行列

	CTRL (予測)	FECD (予測)
CTRL (真値)	519	35
FECD (真値)	53	4310

図 2 は評価セット画像から得られるニューラルネットワークの中間表現について、コントロール群 (Normal と表記) と FECD (Abnormal と表記) の分布を、UMAP により 2 次元空間に次元圧縮して示したものである。FECD 患者の画像の分布は広がりを持つ一方で、コントロール群の画像は左下の 1 箇所に集中していることがわかる。一部両者の分布が重なる部分は確認できるものの、多くがよく分離できていると言える。

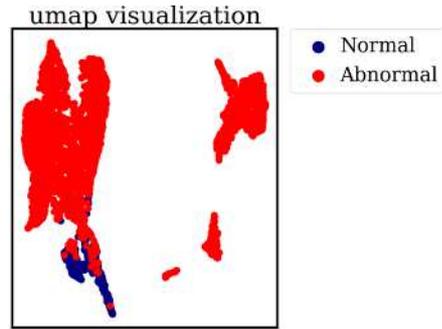


図 2 UMAP による評価セット中のサンプルの分布の可視化

重なり部分のサンプルを分析することにより、両クラスの分離をよくする特徴量の追加等の対策を考えることができる。この点は今後の課題としたい。

図 3 は 3 種の説明可能 AI 手法による可視化結果を示す。赤色でハイライトされた領域は識別の際にモデルが注目した領域を表す。この可視化結果は、異なる説明可能 AI 手法が異なる領域を示している。

GradCAM と SmoothGrad のアルゴリズムの性質から、画像中の左側中央付近がわずかに変化したときに識別スコア (FECD、もしくはコントロール群クラスらしさ) が大きく変化すると考えられる。一方で、RISE の性質から、左側中央付近のみではなく、画像全体が識別スコアに影響を与えているものの、特に上部の影響が大きいことがわかる。

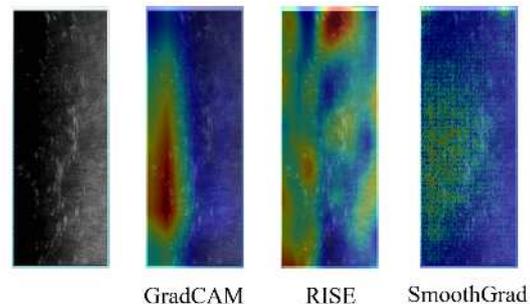


図 3 説明可能な AI 手法による注目領域の可視化

5. まとめ

本研究では、機械学習による FECD の診断補助を目指して、ResNet-18 を利用した実験を行い、高い識別性能を得た。解析から、モデルは画像の大部分から識別を行っていると考えられる一方で、一部の影響が大きいことがわかった。これらの結果を基に、より大きなデータセットを用いることで、さらに高度な診断補助の実現を目指す。

発表論文等

[雑誌論文]

- ① Igarashi A, Takeda M, Mashiko N, Shimizu T, Yuda K, Oie Y, Okumura N, Yamaguchi T, Yamagami S, Hayashi T. Intracellular dark endothelial spots detected using specular microscopy are associated with graft failure after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2025 Jan 25. doi:10.1007/s00417-025-06745-5
- ② Mori-Ogiwara Y, Yagi-Yaguchi Y, Ibrahim O, Higa K, Kasamatsu H, Kanda T, Tomida D, Oie Y, Hayashi T, Shimazaki J, Yamaguchi T. Intracellular dark spots are associated with endothelial cell loss after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2024 Nov 7. doi:10.1136/bjo-2024-325702
- ③ Maeno S, Oie Y, Koto R, Nishida N, Yamashita A, Yoshioka M, Kai C, Soma T, Koh S, Yoshihara M, Kawasaki R, Jhanji V, Nakamori M, Tsujikawa M, Nishida K. Comparison of Scheimpflug and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Imaging Parameters for Japanese Patients With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy With and Without TCF4 Repeat Expansions. *Cornea.* 2024

Jul;43(7):805–811.

doi:10.1097/ICO.0000000000003488

- ④ Kai C, Oie Y, Nishida N, Doi S, Fujimoto C, Asonuma S, Maeno S, Soma T, Koh S, Jhanji V, Kawasaki R, Nishida K. Associations Between Visual Functions and Severity Gratings, Corneal Scatter, or Higher-Order Aberrations in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024 Jun;65(6):15. doi:10.1167/iovs.65.6.15
- ⑤ Kubo K, Oie Y, Koto R, Nishida N, Kai C, Maeno S, Soma T, Koh S, Kawasaki R, Jhanji V, Nakamori M, Tsujikawa M, Nishida K. Analysis of Corneal Phenotypes in Japanese Patients With Myotonic Dystrophy Type 1. *Cornea.* doi:10.1097/ICO.0000000000003679
- ⑥ Yamada K, Oie Y, Nishida N, Maeno S, Kai C, Kitao M, Soma T, Koh S, Kawasaki R, Jhanji V, Nakamori M, Tsujikawa M, Nishida K. Quality of Life Survey Using NEI VFQ-25 in Japanese Patients With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Eye Contact Lens.* doi:10.1097/ICL.0000000000001159

[外部資金]

- ① R4-6, 難治性疾患実用化研究事業「フックス角膜内皮ジストロフィーの診療エビデンス創出のための研究」, (JP22ek0109590), (代表) 大家義則