

網膜層厚を用いた緑内障視野予測のための新機械学習技術を開発 ～視野感度の推定精度向上と視野欠損予測で治療計画に貢献～

東京大学情報理工学系研究科と東京大学医学部附属病院眼科（研究開発当時）、香港理工大学を中心とする共同研究チームは新しい機械学習技術を用いて、網膜層厚から緑内障の進行予測を行う精度の高い技術を開発しました。

緑内障は日本の中途失明原因の第一位の疾病ですが、早期に発見し適切な治療を受けることで失明を防ぐことができます。今回開発された機械学習技術によって緑内障の進行を早期に予測することができ、緑内障治療の最適化に寄与することが期待できます。

【発表のポイント】

- ◆機械学習技術を用いて緑内障視野予測のための新しい手法を開発し、世界最高レベルの予測精度を達成。
- ◆視野感度と網膜層厚の異種の時系列データを利用する「マルチタスク潜在空間統合学習」を開発。これにより「現時点の視野感度の推定」と「将来の視野感度の欠損度合いの予測」を高精度で実現。
- ◆中途失明の原因となる緑内障の進行を早期に高精度予測することで、治療計画に寄与するとともに、視野感度推定による検査コストの削減にも期待。

【概要】

東京大学大学院情報理工学研究科、東京大学医学部附属病院眼科（研究開発当時）、香港理工大学からなる研究グループは機械学習技術を用いた緑内障視野予測のための新しい手法を開発し、世界最高レベルの予測精度を達成しました。これは網膜層厚と視野感度といった異種のデータを統合して視野欠損度合いを推定・将来予測する技術です。本技術により緑内障の進行を早期に予測し、治療計画を立てることが可能になるとともに、視野感度推定による検査コストの削減が期待できます。

緑内障進行の診断及び予測は、主に視野感度を用いて行われています。これは視野計を用いた視野検査で患者の視野の光感度を計測して得られるデータです。しかしながら、この検査には時間がかかること、また検査に測定誤差が入りやすいという問題がありました。一方で、近年では光干渉断層計を用いて短時間で網膜各層の層厚が計測できる検査が普及してきました。そこで、研究グループは、

- ① 網膜層厚データから現時点の視野感度をいかに精度良く推定できるか
- ② 緑内障進行予測のために、視野感度と網膜層厚を統合して「将来の」視野の欠損具合をいかに精度よく予測できるか

という課題に取り組みました。

その結果「マルチタスク潜在空間統合学習」という新しい機械学習技術を開発することにより、①現時点の視野感度の精度の高い推定と②将来の視野感度の精度の高い予測という異なる課題を同時に解決することに成功しました。（図1）

本技術は、視野感度と網膜層厚のデータの時空間的特徴を、低次元に圧縮して表現した「潜在空間」と呼ばれる世界の中で統合して学習することを特徴とします。また、学習の際に推定に用いた情報と予測に用いた情報を共有する（マルチタスク学習）ことで、両者の高精度化を実現した結果、①の推定誤差と、②の予測誤差について、平方根平均二乗誤差が従来手法の世界最良の結果をそれぞれ6.33%と3.48%上回りました。この成果は当研究において、実用化に向けた着実な一歩を示すものです。

これまでは「現時点での視野感度の推定」と、「将来の視野感度の欠損度合いの予測」はそれぞれ独立して考えられてきましたが、今回同時に扱うことで、共に世界最高の精度を達成しました。本研究成果は2021年8月14日から18日までオンラインで開催された国際会議「ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining」（KDD2021）で発表されました。KDDは計算機学会 Association for Computing Machinery (ACM) の知識発見・データマイニング分野の分科会（Special Interest Group on Knowledge Discovery and Data Mining, SIGKDD）によるデータサイエンスの世界最大級の国際会議です。

【発表内容】

<研究の背景と経緯>

現在、緑内障の診断は、視野計という専用の機器で測定される視野感度(Visual Field (VF))データに基づいて行われています。通常は中心30度の視野測定が行われますが、最近の多数の研究から中心10度を細密に測定することも同時に重要であることが分かってきました（注1）（図2）。

しかし、視野感度の測定は1回に15から20分程度を要し、中心30度と中心10度、2回の視野測定を行うことは患者、医師の双方にとって負担が大きく容易ではありません。一方で、網膜層厚(retinal layer thickness)データは光干渉断層計(optical coherence tomography (OCT))という機器を用いて視野計よりも格段に短時間で(2-3秒)容易にかつ正確に測定することができます(図3)。

東京大学情報理工学系研究科の山西健司教授、木脇太一特任助教、聖隷浜松病院の朝岡亮眼科主任医長と国立国際医療研究センター村田博史医師（両名研究開発当時：東京大学医学部附属病院所属）、香港理工大学の許林川リサーチアシスタントプロフェッサー（研究開発当時：東京大学情報理工学研究科所属）からなる共同研究グループは網膜層厚と視野感度のデータを併用することで、二つの大きな問題の解決に挑戦しました。一つは、①緑内障診断のために、網膜層厚データから中心10度視野感度を精度良く推定できるかという問題（**推定問題**）です（図1左）。この問題が解決できれば、従来に比べて低コストで簡単な中心10度視野の推定が可能になります。もう一つは、②いかに両者を統合して精度良く「将来の」中心30度視野の進行具合を予測できるかという問題（**予測問題**）です（図1右）。この問題が解決できれば、進行予測に基づいた治療法の早期計画が可能になります。

研究グループは、これまでも世界に先駆けて上記の問題に取り組んできましたが、「推定問題」と「予測問題」は独立した問題として扱い、それぞれの目的に沿った機械学習技術を発表してきました。今回は、新たに両者を統合して扱うことにより、いずれの問題においても、従来よりも高い精度を達成することを目標としました。

<研究の内容>

今回本研究グループは「マルチタスク潜在空間統合学習」という新しい機械学習技術（注2）を開発することにより、上記①と②の問題を同時に解決することに成功しました（図4）。

本技術は、視野感度データと網膜層厚データの時空間的特徴を低次元に圧縮して表現した「潜在空間」と呼ばれる世界の中で統合して学習することを特徴とします。また、学習の際に推定に用いた情報と予測に用いた情報を共有する（マルチタスク学習）ことで互いの精度増強を実現します。

潜在空間正則化学習では以下を一つの枠組みの中で同時に行います。

(A) 網膜層厚データを畳み込みニューラルネット（注3）を用いて中心10度視野感度データに変換して視野推定を行います。また、予測向けに中心30度視野感度データにも変換します。

(B) 中心30度視野感度データから非負値行列因子分解（注4）という技術を用いて、それらの空間的特徴と時間的特徴を抽出し、潜在空間上で表現します。この特徴を用いて線形回帰（注5）を行い、将来の視野感度を予測します。

(C) 複数の患者のデータを統合し、類似した中心10度視野の特徴をもつ患者のデータを利用して、予測の精度を増強します。

(D) (A)における推定誤差、(B)における予測誤差、(C)における似た患者の特徴の差を全て合計した量が最小になるように、ニューラルネットおよび時空間特徴量を統合的に学習します。その際、推定に用いたパラメータの情報と予測に用いたパラメータの情報を共有します。

(E) 得られた学習結果を用いて、特定患者の網膜層厚データから、これに対する中心10度視野感度の推定を行うことができます。また、同時に、将来の任意の時点での中心30度視野を予測することができます。

研究グループは複数の大学医学部附属病院等の施設から提供されたデータを用いて上記手法の検証を行いました。網膜層厚から中心10度視野感度推定のために用意された訓練データは、156人の男性と191人の女性から得られた右眼302、左眼289です。また、中心30度視野進行予測のために用意されたデータは296人の男性と296人の女性から得られた右眼505、左眼493で、各眼については8回の視野計測と1回以上の網膜層厚を得ており、網膜層データ総数は4698でした。網膜層厚から中心10度視野感度を推定する問題に対して、本手法を適用して5分割交差検証（注6）で評価したところ、平方根平均二乗誤差（RMSE）（注7）で誤差を測った場合、従来手法の最良値を6.33%改善できました（注：従来手法では、RMSEが多変量線形回帰では8.56、サポートベクトル回帰では7.18、畳み込みニューラルネットテンソル回帰では6.32のところ（注8）、本方式では5.92）。誤差の絶対値には計測誤差も含まれます。

次に網膜層厚と視野感度の両者を用いて、将来の中心30度視野感度を予測する問題に対して、本手法を適用して5分割交差検証でRMSEを評価したところ、3回の視野感度計測からの予測において、従来最良値を3.48%改善できました（注：従来手法では、RMSEが視野感度のみを用いた線形回帰では14.52、視野感度と網膜層厚みの両方を用いるが推定を伴わない予測手法では4.31のところ^{注9)}、本手法では4.16）。これらの成果は当研究において、実用化に向けた着実な一歩を示すものです。

<今後の展開>

「マルチタスク潜在空間統合学習」を用いた、網膜層厚から視野感度の推定技術は、現在視野計を用いて測定している中心10度視野感度測定を、網膜層厚からの推定で代用する可能性を示すものです。これが実現すると、中心30度視野に加えて、わずか数秒の光干渉断層計の検査結果から推定される結果から中心10度視野を推測し、緑内障診療に用いることができる可能性がでてきます。また、「マルチタスク潜在空間統合学習」を用いた、視野感度の将来予測技術は、従来の視野

感度のみを用いた予測をはるかに凌駕する予測精度を実現し、緑内障治療の最適化を促すものといえます。

本研究は網膜層厚を緑内障の治療に利用する可能性を大きく広げた研究であると位置づけられます。今後は、本研究の実用化に向けて、さらなる精度増強を目標とし、より広範囲なデータで本技術の実用性を検証していきます。

【参考図】

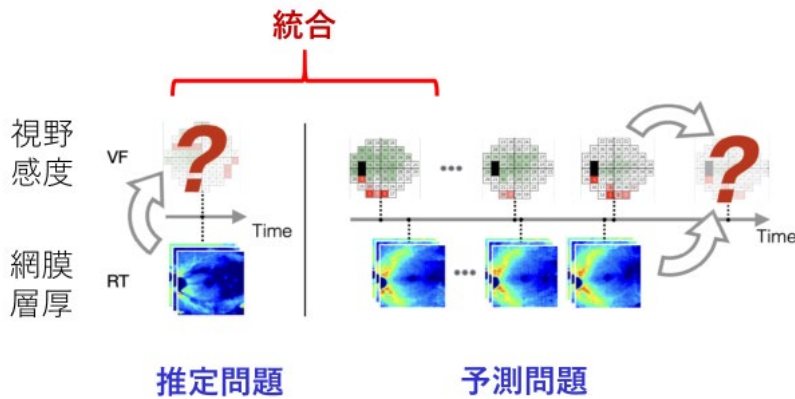


図1. 視野感度の推定問題と視野感度欠測の予測問題の統合

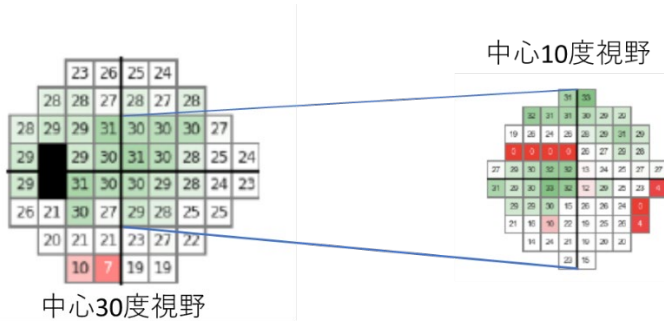


図2. 視野計 Humphrey field analyzer (HFA) により計測された視野感度(visual field sensitivity)データ。

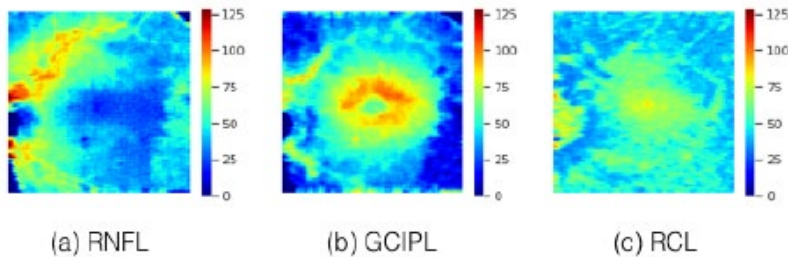


図3. 光干渉断層撮影により計測された網膜層厚データ。三層の網膜層はRNFL (retinal nerve fiber layer) , GCIPL(ganglion cell and inner plexiform layer), RCL(rod and cone layer)を表す。

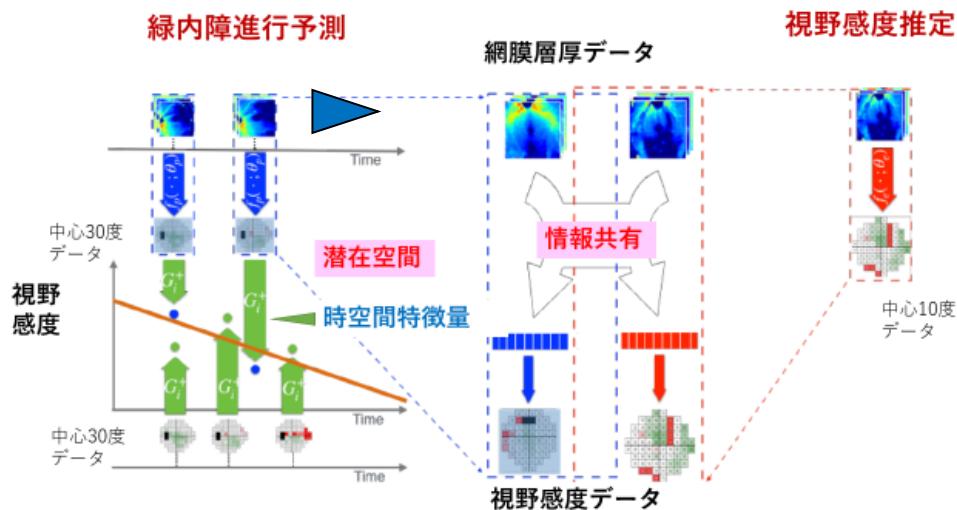


図4. マルチタスク潜在空間統合学習。緑内障進行予測（左）と視野感度推定（右）の間で情報を共有しつつ視野感度の特徴を潜在空間で表現し、これに基づいて線形回帰モデルを構築し予測を実現する。

【用語解説】

注1) 中心30度視野 中心10度視野

緑内障においては通常固視点の周囲の30度の視野を計測し、診断・進行解析を行っている。この視野検査では6度ごとに視野感度を計測している。しかし緑内障では中心部の視野の精密な評価が不可欠で、このためには中心30度視野に加えて、中心10度の視野を精密に2度ごとに計測して評価を行う必要がある（図1参照）。

注2) 機械学習技術

事例データを基にコンピュータが事例の背後にある法則性を抽出すること。入出力のペアを複数与えられてから、入力と出力の関係を学習する。

注3) 畳み込みニューラルネット

機械学習に用いる表現形式の一つ。人間の神経回路網（ニューラルネットワーク）にヒントを得たモデル。入出力の間に隠れ層を複数用意する「畳み込み」という処理を加えて入出力関係の機械学習を行う。

注4) 非負値行列因子分解

全ての要素が非負値をとる非負値行列 X を二つの非負値行列 G と H の積で近似する方法。その際、 G や H に X の潜在的な特徴が現れる。

注5) 線形回帰

$Y = X\theta + \varepsilon$ (Y は視野感度、 X は特徴量、 θ はパラメータ、 ε はノイズ) のような比例（線形）の関係性をデータに基づいて推定し、一般的に X から Y を予測する方式。

注6) 5分割交差検証

データを5等分して、うち4つを訓練データ、1つをテストデータとして評価し、テストデータの与え方を5通り試して、その平均で最終的な推定や予測の精度を評価する手法。

注7) 平方根平均二乗誤差 (Root Mean Square Error: RMSE)

回帰モデルの誤差を評価する指標の一つ。

Σ (予測・推定視野感度ー真の視野感度)²/D)^{1/2}

として視野感度の推定または予測の精度を計る尺度。和 Σ は全ての視野点に取られ、Dはその総数を表す。

注8) 畳み込みニューラルネットテンソル回帰

網膜層厚から視野感度の推定問題において、これまで世界最高精度を達成している方式。2020年に当グループが発表したもの。

(参考)

Linchuan Xu, Ryo Asaoka, Taichi Kiwaki, Hiroshi Murata, Yuri Fujino, Masato Matsuura, Yohei Hashimoto, Shotaro Asano, Atsuya Miki, Kazuhiko Mori, Yoko Ikeda, Takashi Kanamoto, Junkichi Yamagami, Kenji Inoue, Masaki Tanito, and Kenji Yamanishi: “Predicting the Glaucomatous Central 10-Degree Visual Field From Optical Coherence Tomography Using Deep Learning and Tensor Regression,” American Journal of Ophthalmology, Volume 218, October 2020, Pages 304-313.

注9) 視野感度と網膜層厚みの両方を用いるが推定を伴わない予測手法

視野感度と網膜層厚みの両方を用いる緑内障進行予測方式として、これまで世界最高精度を達成している方式。当グループが2021年に発表したもの。

(参考)

Linchuan Xu, Ryo Asaoka, Hiroshi Murata, Taichi Kiwaki, Yuhui Zheng, Masato Matsuura, Yuri Fujino, Masaki Tanito, Kazuhiko Mori, Yoko Ikeda, Takashi Kanamoto, Kenji Yamanishi: Improving Visual Field Trend Analysis with OCT and Deeply Regularized Latent-Space Linear Regression, Ophthalmology Glaucoma, Volume 4, Issue 1, January-February 2021, Pages 78-88.

【発表論文】

論文タイトル: “PAMI: A Computational Module for Joint Estimation and Progression Prediction of Glaucoma”

著者: Linchuan Xuk*, Ryo Asaoka, Taichi Kiwaki, Hiroshi Murata, Yuri Fujino, Kenji Yamanishi

発表学会: ACM SIGKDD Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (KDD2021)

【研究グループ】

- 山西健司：東京大学大学院情報理工学研究科 数理情報学専攻 教授
木脇太一：東京大学大学院情報理工学研究科 数理情報学専攻 特任助教
朝岡 亮：聖隷浜松病院眼科主任医長, 聖隷クリストファー大学臨床准教授、
静岡大学 電子工学研究所 ナノビジョン研究部門 特任准教授、
光産業創成大学院大学 光産業創成研究科 客員准教授
(研究開発当時：東京大学医学部附属病院 眼科 特任講師(病院))、
村田博史：国立国際医療研究センター 医師
(研究開発当時：東京大学医学部附属病院 眼科 助教)
許 林川：香港理工大学 リサーチアシスタントプロフェッサー
(研究開発当時：東京大学大学院情報理工学系研究科 特任研究員)

【研究支援】

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。
科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業
研究領域：AIP 加速課題 研究期間：2019年4月～2022年3月
(AIP ネットワークラボ長：江村克己 所属 日本電気株式会社 役職 NEC フェロー)
研究課題名：「潜在空間を高度活用したディープナレッジの発見」(JPMJCR19U4)
研究代表者：山西 健司 (東京大学大学院情報理工学系研究科 教授)