

京都大学	博士 (医学)	氏 名	許沢 尚弘
論文題目	Automated Evaluation of Retinal Pigment Epithelium Disease area in Eyes with Age-related Macular Degeneration (加齢黄斑変性の眼における網膜色素上皮病変面積自動評価)		
(論文内容の要旨)			
<p>網膜色素上皮 (RPE) は、網膜の視細胞の生存と機能に不可欠である。RPE の機能障害は、加齢黄斑変性症 (AMD) をはじめとするさまざまな網膜疾患の原因となる。現在、RPE 機能不全を契機とした疾患に対する ES/iPS 細胞由来の RPE 細胞移植の臨床研究が進められている。病気の進行や RPE 移植の治療効果を評価するためには、病変部の RPE 面積を定量化することが重要である。RPE の病変部位を評価するために日常的に行われている臨床検査として眼底自発蛍光 (FAF) 検査とフルオレセイン血管造影 (FA) が、行われている。iPSC-RPE 移植細胞は、これまでの既報では、FAF の代わりに FA 画像を用いて iPSC-RPE 移植細胞の生着が手動で評価されている。FA 画像を用いて RPE 病変面積を自動的に定量比較した報告はない。困難な理由として、RPE 病変部を表す FA 画像上の病的過蛍光領域が斑状であること、境界不明瞭であること、違う日に撮影した FA 画像が顔や目の傾きにより回転、傾斜、拡大されていること、画像に輝度の傾斜があること、などがある。この問題を解決するために、RPE 病変面積の経時変化を客観的かつ効率的に定量化できる 2 ステップのソフトウェアを開発した。ソフトウェアの処理ステップは以下の通りに開発した。2 枚の比較 FA 画像の対応する特徴点を抽出して大きさと位置を調整し、輝度補正する。2 人の眼科医により RPE 異常領域をアノテーションした 953 枚の画像 (健常眼 202 枚、AMD 眼 751 枚) をトレーニング画像に、10 枚の疾患画像を検証画像に割り当てた。深層学習した学習モデルにより RPE 異常領域 (Mask 領域) を予測する。両画像の総和である Mask 領域を両画像に適用し、カスタマイズされた二値化処理を用いて、各画像の斑状の病的過蛍光面積 (RPE 病変面積) (Score) の画素数の合計を算出した。2 つの画像ペアの Score を差し引くことで、正常な血管領域を含む変化のない過蛍光領域を差し引いた差分 RPE 病変面積を評価した。開発プログラムを性能検証するために、まず、同一眼同一日の別画像 (53 画像ペア) を評価し、ばらつきを確認した。その後、2 回の異なる診察日での AMD 患者画像 (54 ペア) でのスコアを眼科医の変化評価 3 段階と比較した。数年間にわたる経時変化画像に適用し、病気の進行を定量的に評価した。さらに、iPSC-RPE 移植データの 1 例と中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) にこの方法を適用し、RPE 病変領域を持つ疾患にこのソフトウェアがどのように機能するかを示した。深層学習の RPE 異常領域 (Mask 領域) の予測は、感度 0.80、特異度 0.96 の結果であった。同一眼同一日に対するプログラムの性能は、$3.1 \pm 7.8\%$ (平均±標準偏差) の誤差内であった。進行 AMD で、2 つの異なる診察日に撮影された FA 画像差分面積は人間の差分評価と統計的に有意であった (Jonckheere-Terpstra トレンド検定、$p = 0.00005616$)。本手法は、RPE 病変部の経時変化の定量化、iPSC-RPE 移植画像の評価、AMD 以外の疾患にも適用可能であった。</p> <p>本プログラムは、複数の時点で撮影された画像は、明るさ、コントラスト、位置ずれなどがあり、RPE 病変部が斑状、境界不明瞭である問題点を既存のプログラムを適切に組み合わせることで対応した。日常診療における RPE 病変部の臨床経過の評価に貢献し、研究者の負担を軽減することが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

網膜色素上皮 (RPE) は、網膜光受容細胞の生存と機能に不可欠である。RPE の機能不全は、加齢性黄斑変性症 (AMD) を含むさまざまな網膜疾患を引き起こす。RPE 機能不全に起因する病態に対して ES / iPS 細胞由来の RPE (ESC/iPSC-RPE) 移植治療の臨床研究が進行中である。RPE 病変領域の描出にはフルオレセイン血管造影 (FA) が有用であり、その定量的評価は病期の進行または RPE 移植の治療生着の評価に必要である。

その定量化は RPE 病変部位がまだら状であることから困難とされていたが、本研究では FA 画像の早期過蛍光領域を定量化することにより、RPE 病変領域の変化を客観的かつ効率的に定量化できる実用的なソフトウェアを開発した。ソフトウェアは比較する 2 枚画像を位置合わせ、輝度補正した後、まず深層学習に基づく RPE 病変範囲を推測し、続いて RPE 病変範囲内を 2 値化することで病的 RPE 面積を算出した。

次に作成ソフトウェアの性能評価を行った。同一眼同一日の作成プログラムのパフォーマンスは、 $3.1 \pm 7.8\%$ の誤差であった。AMD 罹患眼の同一眼の異なる時期の FA 画像から病的 RPE 面積の増加率を計算すると、眼科医の不変、悪化の評価とほぼ一致していた。更にこの方法は、病的 RPE 面積の長期的な経時変化、iPSC-RPE 移植前後画像での比較、および AMD 以外の疾患にも適用できた。

以上の研究は、RPE 機能不全に起因する疾患の RPE 病変領域の客観的自動的定量評価を可能にしたことにより ES / iPS 細胞由来の RPE 移植治療の適応および治療効果の評価方法の確立に貢献するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 3 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降