点眼瓶センサーと Deep Learning による 緑内障患者点眼アドヒアランス自動把握能力の評価

Evaluation of Automatic Monitoring of Instillation Adherence Using Eye Dropper Bottle Sensor and Deep Learning in Patients with Glaucoma

田淵 仁志*1*2	西村 和晃*1	中倉 俊祐*1	· 升本 浩紀*1	田邊 裕貴*2
Hitoshi Tabuchi	Kazuaki Nishimura	Shunsuke Nakakura	Hiroki Masumoto	Hirotaka Tanabe
	野口 明日香 ^{*1} Asuka Noguchi	青木 良太 ^{*1} Ryota Aoki	木内 良明 ^{*2} Yoshiaki Kiuchi	
*1 社会医療法人三栄会ツカザキ病院 Tsukazaki Hosipital			^{*2} 広島大学 Hiroshima Universit	у

Purpose: We developed and evaluated an eye dropper bottle sensor system comprising motion sensor with automatic motion waveform analysis using deep learning (DL) to accurately measure adherence of patients with antiglaucoma ophthalmic solution therapy. Results: The developed eye bottle sensor detected all 60 instillation events (100%). Mean difference between patient and eye bottle sensor recorded time was 1 ± 1.22 (range; 0–3) min. Additionally, mean instillation movement duration was 16.1 ± 14.4 (range; 4–43) s. Two-way ANOVA revealed a significant difference in instillation movement duration among patients (P < 0.001) and across days (P < 0.001). Conclusion: The eye dropper bottle sensor system developed by us can be used for automatic monitoring of instillation adherence in patients with glaucoma.

1. 諸言

緑内障患者は約8千万人いると推測され、年々その数は増 え続けている。緑内障は世界的に失明の主要な原因の病気の 1つである。緑内障点眼治療には患者アドヒアランスの問題が 大きく存在する、例えば、新規にプロスタグランジン系の緑内障 点眼薬を開始した患者の約3割が点眼治療を開始して3ヵ月の 間で治療をドロップアウトしているという報告がある。こうしたアド ヒアランス不良は治療の非効率化を招くと同時に、視野障害の 進行するリスクが6倍以上になると報告されている。従って、緑 内障点眼治療におけるアドヒアランス向上のための方法論は、 臨床上重要な視点として、自己申告によるもの、点眼瓶の重量 変化によるもの、点眼瓶ケースの挙動によるものなど、様々に報 告されてきた。ただ煩雑さや信用性の低さなどの問題がそれぞ れにあり、実際の臨床現場で一般的に定着している方法論が 我々の知る限り、いまだ存在しない。

一方で、最近になって、モバイルヘルスを利用した薬物治療 におけるアドヒアランス向上の取り組みが報告されている。モバ イルヘルスは、スマートフォンやタブレット端末を用いて個別の 情報をネットワーク接続し集積するという Internet of things の概 念の範疇である。自動的に膨大なデータを緻密に収集できる上 に、人手を介することがないためにコストパフォーマンスに圧倒 的に優れている。すでに慢性の病気である高血圧における降 圧剤の錠剤にセンサーを装着する事で患者の内服状況を監視 するシステムなどが報告されている。IoT と同様に、医療への応 用が広がり始めた技術が、Deep Learning である。DL は、それ 以前の機械学習の方法論からは一線を画す高い精度の識別 能力を持つ。眼科領域でも、画像識別の領域を中心に数多くの 報告が出始めている。まだ定まった方法論がない緑内障治療 における点眼アドヒアランス向上に、新しい技術である IoT や DL を応用した取り組みは我々の知る限り報告がない。 今回我々は点眼瓶の挙動そのものを自動的に検出する点眼 瓶センサーを開発した。さらに、DLを用いたセンサー波形の点 眼挙動自動識別モデルを作成し、システムとして組み合わせた。 (以下、点眼瓶センターシステム)。今回の検討では、緑内障患 者に実際に点眼瓶センサーを使用してもらい、緑内障点眼に関 する患者アドヒアランス自動把握の能力の評価を行った。

2. 方法

2.1 点眼瓶センサーの構造

点眼瓶センサーの構造は以下で構成される。点眼瓶、TWE-Lite2525A(以下センサー)、点眼補助フォルダ、処理端末部、電 源コードからなる。点眼補助フォルダは点眼瓶を上にのせるた めのベースと点眼瓶を固定させるためのキャップと底蓋からなる。 ベースは中が空洞になっており、センサーを装着する事が可能 である。尚、センサーに CR1632 型リチウム電池をセットする必 要がある。処理端末部の詳細は以下の通りである。(図 2)処理 端末部のデータを記録するシールドにはデータロガーシールド (ADLSLD)を使用した。データロガーシールドには RTC(real time clock)機能、RTCを動かすためのCR1220型リチウム電池、 SD ソケット、外部データインターフェイス、誤動作した際に押す とプログラムが元に戻るリセットボタンなど様々な機能が元々備 わっている。さらに電源コードとつなげるための電源アダプター 差し込み口やUSB差し込み口も存在する。これにTWE-Lite無 線マイコン、12C バス用双方向電圧レベル変換モジュール (PCA9306)、ケース内組込型アンテナ MW-A-P4208、データ受 信確認用の LED やブザーも付け加えた。

2.2 点眼瓶センサーの仕組み

点眼瓶の挙動によりセンサーが検知し IEEE802.15.4 準拠の 無線で処理端末部へデータを送信する。センサーはX,Y,Zの3 軸の加速度センサーが掲載されており、約 0.08 秒刻み間隔で

重力加速度値を検出する。送信されたデータはケース内組込 型アンテナ MW-A-P4208 で受信されて、TWE-Lite 無線マイコ ンにデータが送られる。無線マイコンでデータを処理し、ケーブ ルを通じて外部データインターフェイスに送られ、最終的に SD ソケット内の SD Memory Card にデータが記録される。TWE-Lite 無線マイコンの電源電圧が 5V で SD ソケット内の電源電圧が 3.3V のために 12C バス用双方向電圧レベル変換モジュール (PCA9306)を使用した。さらに、無線でデータが受信するとLED が光り、ブザーが鳴るなどデータの受信が確認可能な機能も併 せて掲載した。データロガーシールドに RTC 機能が掲載されて いるため、縦軸が重力加速度、横軸が時刻のグラフ化された形 で SD カードに記録される仕組みである。加速度センサーは重 力加速度を検出するために、重力加速度がどの方向にどれだ けかかっているのかを検出する事でセンサーがどれだけ傾いて いるか検出可能である。今回のシステムでは重力加速度が最小 値となる時刻が点眼中である。重力加速度が+1Gから小さくな っていく時刻を A、再び+1G に戻ってくる時刻を B として(A+B) ÷2 を点眼波形データの点眼時刻(秒単位まで)、(B-A)を点眼 動作時間と定義した。

2.3 DL 点眼判定モデルの構築法

点眼瓶にセンサーを装着し、直立した状態を 1、そこから反転して下方を向いた状態を-0.1 として約 0.08 秒刻み間隔で取得した 1 次元の波形データを 216pixel×216pixelのフルカラー 画像の線グラフとして、それを入力値として解析を行った。

学習モデルを生成するため健常者によるデータ 400 個を使用した。健常者に空のラタノプロスト点眼液 0.005%と点眼瓶センサーを渡し、両眼に点眼薬が入ったという仮定(シミュレーション点眼)を行ってもらい、点眼波形データを 200 個取得した。さらに点眼瓶を横に移動させるといったような点眼でない動作波形データも 200 個取得した。学習精度を上げるために波形全体のデータの他、波形の前部分を切り出したもの、波形の後方を切り出したもの、波形を平滑化したものを元のデータから新たに生成し、これも学習データとして使用した。

学習データを64×64pixelの画像に変換し入力値として使用。 各畳込み層(conv2d 1~conv2d 5)と、活性化関数(ReLU を使 用)とpooling層(max pooling2d 1~max pooling2d 4)を通り、平 滑化(Flatten)の工程を経て、その後に全結合層(dense 1、dense 2)と、その間に 10%の確率を設定した Dropout 処理を挟んで凡 化性能を上げ、最終的に出力層で Softmax 関数を用いたクラス 分類を行い、点眼動作をしている波形かを識別した。重みを最 適化させるためのアルゴリズムはAdamを採用した。上記の学習 サイクルを 30 回繰り返すことで内部パラメータを最適化した DL 点眼判定モデルを作成した。

2.4 対象患者と評価方法

2017.3/1~2017.9/30の間でラタノプロスト点眼液 0.005%もし くはラタノプロスト・チモールマレイン酸塩配合点眼液を両眼に 点眼中の開放隅角緑内障患者 20人を対象にした。患者 20名 の平均年齢(標準偏差)は 64.1(12.06)歳で性別比は男 9名女 11名であった。点眼瓶センサーを自宅にて設置してもらった。 (図 5)同一空間内で処理端末部からおよそ 10m範囲内で 3日 間の点眼と点眼時刻の自己記載(分単位まで)をしてもらい、後 日、SDカードと点眼時刻の書かれた紙を回収した。患者データ から DL 点眼判定モデルを利用して自動取得された点眼と判 定された波形データの点眼時刻と、自己記載点眼時刻を比較 して 5 分以内であるものを検出成功として、検出率を算出した。 さらに各々の点眼動作時間についても算出した。点眼動作時間について個人間の差を分散分析にて検討した。Deep Learning モデルでの解析時間も算出した。使用コンピューター は MacBook Pro(Retina,13-inch,Early 2015)、外部装置と eGFX Breakway Box(eGPU Expansion System)[GPU-350W-TB3Z]と NVIDIA GeForce を使用した。

3. 結果

患者 20名の各年齢及び性別については表1に示す。また、患者 20名の MD 値の平均(標準偏差)が右眼は-8.5(7.48)デシベルで左眼は-6.9(6.55)デシベルであった。DL 点眼判定モデルから点眼と判定された波形データは60 個であった。各患者における点眼波形データの点眼時刻と自己記載時刻の差の平均(標準偏差)1(1.22)分(最大3分~最小0分)であった。今回の検出成功基準(<5分以内)にあてはめると検出率は100%であり、実際の点眼回数と過不足なく自動取得できた。計60 個の点眼動作時間の各患者の平均(標準偏差)が16.1(14.41)秒(最大43秒~最小4秒)であった。点眼動作時間は一元配置の分散分析にて個人間で有意差があった。(ANOVA P<0.0001)

4. 考察

第一に、我々が開発した点眼瓶センサーシステムを緑内障 患者 20名に使用し、3日間の点眼状況を100%正確に自動抽 出することに成功した。そのデータの解析時間は1分以内であ った。まず、自己申告によらず、点眼状況が客観的に正確に把 握できるという点に価値がある。なぜなら実際のアドヒアランスと 自己申告にはほとんど相関がなく、点眼を本当はしていないの に、点眼をしていると報告する傾向があるからである。5)さらに 短時間で情報を自動取得できる点は、実臨床への適応の障壁 が低いことを示唆している。

第二に、点眼動作時間という我々の知る限りこれまでに報告 のない新しい指標を計測することに成功し、個人間でその時間 に統計学的に差があることを示した。今回のデータでは、最長 の平均点眼時間は、個人No14の43秒であり、最小は個人No3 の4秒であった。約40秒の差は2滴以上の点眼や正確に眼中 に滴下することが困難など点眼動作に何らかの違いがあること が予想される。過去の報告では、点眼手技の問題がアドヒアラ ンス不良の要因になっていると指摘されている。点眼動作時間 という新しい指標が、手技の改善指導に役立つ情報となると私 達は考えている。

今回の検討が3日間という短期間である点が、結果の解釈で 最も注意が必要な点である。期間が長くなることで、機械的な問 題が発生しやすくなり、患者さんのシステムの扱いもより雑にな る可能性が否定できない。さらに、今回の検討は1種類の点眼 での検討であり、多剤点眼使用者に対してどの程度システムが 応用できるかについても今後の検討が必要である。点眼瓶セン サーにかかる経費の詳細な検討も今回は行っていない。ただ、 センサーの部品については携帯電話に用いられる大量生産さ れている低コストの部品を用いており、部品代については日本 円で1000円程度である。

薬剤師が高齢者などの残薬を整理した所、医療費が約 80% 削減されたと報告されている。先進国共通のテーマである社会 保障費増大の問題に対して、残薬による医療費の浪費は小さく ない問題である。点眼瓶センサーシステムの実用化は、アドヒア ランス向上につながり、ひいては医療費の効率利用につながる 可能性を持っている。 今回我々は、Deep learningと点眼瓶センサーを組み合わせることで、点眼状況を客観的に正確に把握できるシステムを開発した。さらなる開発、検討を重ねて、実用化を目指していきたい。

参考文献

- [Quigley 2006] Quigley HA, Broman AT: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020, British Journal of Ophthalmology, BMJ, 2006
- [Pascolini 2012] Pascolini D, Mariotti SP:Global estimates of visual impairment: 2010, British Journal of Ophthalmology, BMJ, 2012
- [Nordstrom 2005] Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, Quigley HA, Walker AM: Persistence and adherence with topical glaucoma therapy, American Journal of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, 2005
- [Okeke 2009] Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, Ying GS, Plyler RJ, Jiang Y, Friedman DS: Adherence with topical glaucoma medications monitored electronically the Travatan Dosing Aid study, Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, 2009
- [Sleath 2011] Sleath B, Blalock S, Covert D, Stone JL, Skinner AC, Muir K, Robin AL: The relationship between glaucoma medication adherence, eye drop technique, and visual field defect severity, Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, 2011
- [Lievens 2006] Lievens CW, Gunvant P, Newman J, Gerstner M, Simpson C: Effect of Proview self-tonometry on pharmaceutical compliance, Clinical and Experimental Optometory, Wiley, 2006
- [Robin 2007] Robin AL, Novack GD, Covert DW, Crockett RS, Marcic TS: Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use, American Journal of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, 2007
- [Stegemann 2012] Stegemann S, Baeyens J-P, Cerreta F, Chanie E, Lőfgren A, Maio M, Schreier G, Thesing-Bleck E: Adherence measurement systems and technology for medications in older patient populations, European Geriatric Medicine, Springer, 2012
- [Park 2016] Park N, Kang N: Mutual Authentication Scheme in Secure Internet of Things Techonology for Comfortable Lifestyle, Sensors(Basel), MDPI, 2016
- [DiCarlo 2016] DiCarlo LA, Weinstein RL, Morimoto CB, Savage GM, Moon GL, Au-Yeung K, Kim YA: Patient-Centered Home Care Using Digital Medicine and Telemetric Data for Hypertension: Feasibility and Acceptability of Objective Ambulatory Assessment, The Journal of Clinical Hypertension(Greenwich), Wiley, 2016

- [Trebeschi 2017] Trebeschi S, van Griethuysen JJM, Lambregts DMJ, Lahaye MJ, Parmar C, Bakers FCH, Peters NHGM, Beets-Tan RGH, Aerts HJWL: Deep Learning for Fully-Automated Localization and Segmentation of Rectal Cancer on Multiparametric MR, Scientific Reports, Springer, 2017
- [大杉 2017] 大杉秀治、田淵仁志、遠野宏季、石飛 直史: Accuracy of deep learning, a machinelearning technology, using ultra-wide-field fundus ophthalmoscopy for detecting rhegmatogenous retinal detachment, Scientific Reports, Springer, 2017
- [Tamrat 2015] Tamrat L, Gessesse GW, Gelaw Y: Adherence to topical glaucoma medications in Ethiopian patients, Middle East African Journal of Ophthalmology, Wolters Kluwer, 2015
- [小栁 2013] 小栁香織、窪田敏夫、小林大介、木原 太郎、吉田武夫、三井所尊正、斎藤友亮、打越 英恵、髙木淳一、瀬尾隆、島添隆雄: 節薬バッグ 運動 外来患者の残薬の現状とその有効活用に よる医療費削減の取組み、薬学雑誌、日本薬学 会、2013