

時系列眼底画像を用いた循環器疾患のための経時変化解析器の開発

代表研究者 畑 中 裕 司 滋賀県立大学 工学部 准教授

1 はじめに

本邦における健康診断や人間ドックなどの集団検診では、眼底検査によって血管の状態が診断されている。集団検診における眼底検査は、眼底撮影と事後の眼底画像診断によって実施されている。健診の実施期間が同一であれば、過去と現在の変化を観察することは可能であろうが、当該年度の眼底画像のみが診断され、過去画像との比較診断は行われていない。この理由は、網膜血管が1, 2年で大きく変化する可能性が低いこと、過去画像を検索できるシステムが存在しないことなどが考えられる。一方で、2010年2月に厚生労働省が発表した「診療録等の保存を行う場所について」の一部改正により、医用画像を含む医療情報の院外バックアップが許可されたこと、2011年3月の東日本大震災において多くの医療情報が消失したことから、クラウド化した医療情報連携基盤（EHR: Electronic Health Record）の導入が期待される。EHRに関連して、患者の診療情報などを共有できる保健医療記録共有サービスを含む全国保健医療情報ネットワークが、2020年度の本格稼働を目指している状況である。また、本研究期間内に眼科診療向けのクラウド電子カルテが商品化されている。したがって、EHRが実現した将来には、検査施設を問わずに過去の眼底画像を検索することが可能になることが期待できる。

眼底検査における循環器疾患の判定には Scheie 分類や Keith-Wagener 分類・慶大変法が用いられてきた[1]。しかし、高血圧症の管理に伴って重傷所見を有する受診者は少なく、軽所見の判定には明確なエビデンスがないことから、詳細な循環器疾患の判定には不十分であると考えられる。本研究の計画段階では上述の判定法の適用を想定していたが、最近のコホート研究などによる根拠に基づいた Wong-Mitchell 分類を想定した手法の開発を検討した。Wong-Mitchell 分類による軽所見は網膜細動脈の狭細化（びまん性、局所）および口径不同、動静脈交叉現象、銅線動脈などである。また、中等度所見は、網膜出血、毛細血管瘤、白斑（綿花状、硬性）などの網膜症所見である[1]。以上のことより、本研究の計画にあげた網膜血管解析は軽所見であることがわかったため、本研究では中等度所見の一部である毛細血管瘤についても検討した。

本研究では、上述の状況を考慮しつつ、過去と現在の眼底画像の同一部位の変化を解析する手法の開発を行った。この目的のために、眼底画像のレジストレーション法の開発と、同一部位の解析方法について検討した。

2 眼底画像のレジストレーション

2-1 レジストレーション処理開発の状況

筆者は、これまでに過去と現在の眼底画像をレジストレーション（位置合わせ）に基づいた網膜認証法を開発している[2]。この手法における位置合わせ処理はテンプレートマッチングを基本としており、1枚の画像から視神経乳頭を自動検出し、その乳頭をテンプレートとしてもう1枚の画像でマッチングする位置を検出することによって位置合わせを行っている。当初はこの手法を利用する予定であったが、検証の結果、経時変化の解析には不十分であることがわかったため、手法の改良に取り組んだ。

2-2 改良したレジストレーション処理

図1に改良した手法の概要を示す。太枠が本研究で追加した処理に相当する。従来手法[2]と同様に、視神経乳頭を自動抽出し、乳頭の重心に基づく平行移動によって、2枚の画像大凡の位置合わせを行う。別途、網膜血管（以下、血管とする）の骨格を検出し、骨格を構成する画素を特徴点として、2枚の画像の局所位置の対応付けを行った。以下に改良した処理について述べる。

(1) 視神経乳頭による位置合わせ（粗マッチング）

視神経乳頭の重心を求めるため、筆者らが開発した Canny edge detector と active contour model を用いた視神経乳頭の抽出法により視神経乳頭の領域を抽出し重心を求めた[3]。ただし、文献[3]では視神経乳

頭領域とそれ以外の領域とのコントラストが高い赤色チャンネルの画像を用いていたが、後述の実験で用いた眼底画像においては、視神経乳頭領域とその周辺部分が白とびしている場合があったため、式(1)により輝度画像(Y画像)に変換して、視神経乳頭の抽出に利用した。

$$Y(i, j) = 0.299R(i, j) + 0.587G(i, j) + 0.114B(i, j) \quad (1)$$

ここで、 Y 、 R 、 G 、 B は輝度画像 Y および RGB カラー画像の R (赤)、 G (緑)、 B (青) チャンネルの画素値である。2枚でそれぞれ抽出した視神経乳頭領域の重心位置が一致するように平行移動させることによって、粗的位置合わせを行った。

(2) 血管の骨格によるレジストレーション

本節で述べる処理例を図2に示す。血管の骨格を抽出するために、最初に血管領域を抽出した。この段階の処理では、太く明瞭な血管領域が抽出されていれば十分であるので、次の処理を行った。カラー眼底画像の緑色チャンネルで、血管と背景のコントラストが青や赤チャンネルよりも高いので、図2(a)のように緑チャンネルのみを用いたグレイスケール画像を生成した。そして、ブラックトップハット変換を用いて血管領域を抽出した[4]。そして、P-タイル法を用いて2値画像に変換して血管の領域を仮決めし、面積の小さな領域をノイズとして削除すると、図2(b)のような血管領域が得られる。最後に、血管領域を Nagendraprasad-Wang-Gupta (NWG) の方法 [5]を用いて骨格化すると、図2(c)のような結果が得られる。骨格化とは、血管領域の中心画素を保持しつつ、エッジ上のピクセルを繰り返し除去して行く処理のことである。また、NWGは、骨格化アルゴリズムとして知られている Zhang-Suen の方法[6]を改良したものである。よく知られている Hilditch の方法、Zhang-Suen の方法、NWG を比較実験した結果、NWG が血管の骨格抽出に最良であった。

最後に、追加したレジストレーション処理について述べる。2枚の眼底画像を詳細に位置合わせするために、Iterative Closest Point (ICP) アルゴリズム[7]を適用した。ICPアルゴリズムは、図3に示すように2つの点群データの最近傍点を対応点とし、この対応点間の距離を最小にするような透視変換パラメータを求め、一方の点群データを変換する。本研究では、血管の骨格をなす画素を点群として、k最近傍アルゴリ

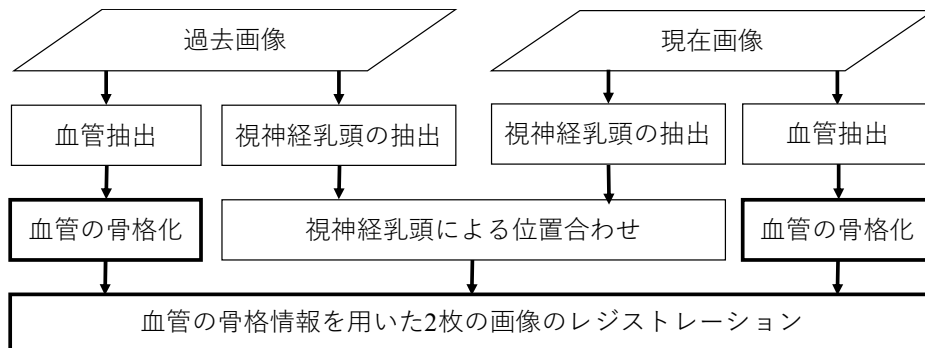


図1 過去と現在の眼底画像のレジストレーションの処理の流れ

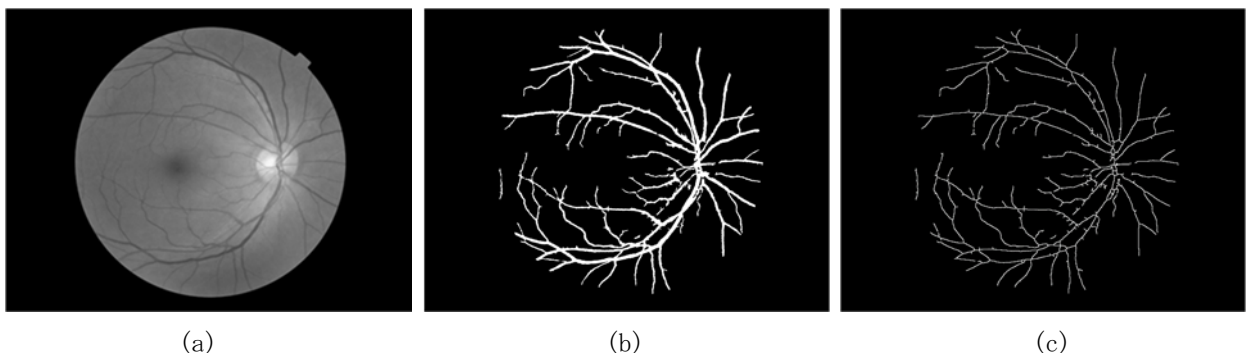


図2 血管の骨格抽出例。(a)緑チャンネルによるグレイスケール画像。(b)ブラックトップハット変換による血管抽出。(c)抽出した骨格

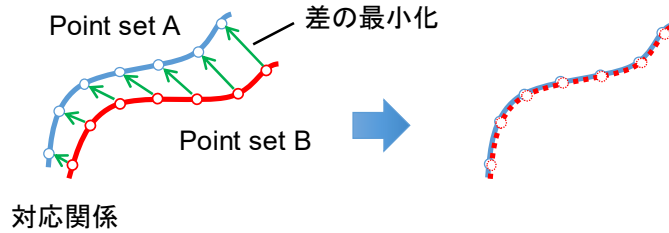


図3 ICP アルゴリズム

ズムを使用して最も近い点を探索させた。ここで、透視変換のパラメータを求める際は、LMedS を用いて外れ値の影響を軽減した。これらの操作を任意の条件を満たすまで繰り返すことによって位置合わせを行うが、予備実験の結果、ICP の反復回数を 30 回に制限して、位置合わせ処理の精度と処理時間のバランスを取った。なお、ICP アルゴリズムは初期状態の影響を受けるため、視神経乳頭によって位置合わせした位置を初期状態として、誤った局所解に向かわないようにした。

2-3 改良した処理の評価実験

検診目的で 2009 年と 2013 年に撮影された同一被験者の右目の眼底画像 87 組を用いて、改良した手法を評価した。撮影に使用された眼底カメラは Topcon 社 TRC-NW200 であり、画像サイズは 2048×1536 画素である。本データを使用した実験については、滋賀県立大学の研究倫理委員会で承認されている。

最初に、各組の位置合わせ処理の精度を類似度によって評価した。類似度の算出には二値化処理後の 2 枚の血管抽出画像を用い、類似度には(2)式に示す Jaccard similarity coefficient (JSC) を用いた。

$$JSC = \frac{\sum_i \sum_j A(i,j) \wedge B(i,j)}{\sum_i \sum_j A(i,j) \vee B(i,j)} \quad (2)$$

ここで、 $A(i,j)$ 、 $B(i,j)$ は座標 (i,j) における 2 枚の血管抽出画像の画素値であり、血管をなす画素を 1、血管以外を 0 とする。87 組に対して JSC を求めたところ、JSC の最大値は 0.743、最小値は 0.191、平均値と標準偏差は 0.604 ± 0.111 であった。脈絡膜萎縮のある眼底画像では血管抽出が十分に行えないため、JSC が小さな値になる傾向があった。白内障のある症例においても、血管が不鮮明になることから十分に血管が抽出できず、JSC が小さくなる傾向があった。

つぎに、JSC の信ぴょう性を確認するために、2013 年に撮影された 87 人の右目の眼底画像と、その 87 人ではない 2009 年に撮影された 694 枚の右目の眼底画像を用いて JSC を求めた。つまり、他人同士の組合せの実験である。求める組数は 60378 ($=87 \times 694$) である。このときの JSC の最大値は 0.179、最小値は 0、平均値と標準偏差は 0.106 ± 0.0161 であり、JSC が上述の正しい組合せの値を超えることはなかった。この結果は、血管抽出が不十分な画像であっても、大凡の位置合わせが行えていることを示唆している。

さらに、位置合わせ処理の事例で追加した処理の効果を説明する。図 4 に JSC が 0.725 であった画像の位置合わせ処理の結果を図 4 に例示する。図 4 の(a)と(b)に示す血管の抽出結果をそのまま重ね合わせると、同図(c)のように一致しない。次に、視神経乳頭をテンプレートとして位置合わせ処理すると、同図(d)のように視神経乳頭付近の血管は概ね一致する。しかし、視神経乳頭から離れると不一致になりがちで、末端の血管は一致しない。しかし、本研究で追加した処理を加えることによって、同図(e)のように末端の血管まで一致する。(d)で不一致の領域は、血管抽出処理において抽出漏れした血管領域である。この例では、同図(a)に比べて(b)のほうが末端の血管抽出の漏れが多いため、(e)の結果となる。血管の抽出処理を高度な手法に置き換えれば、不一致の領域は減らせるが、血管抽出の処理時間が長くなるため、位置合わせ処理には不要であると結論づける。

参考までに、前述した JSC の値を用いた個人認証 (Biometrics) が実現可能である。例えば、JSC の閾値を 0.180 とすると、閾値以上の全ての組は同一人物であり、閾値未満の全組は他人の組合せとなる。したがって、個人認証で用いられる指標の本人拒否率 (FRR: False Rejection Rate) は 0%、他人受入率 (FAR: False Acceptance Rate) も 0%となり、全ての組を正しく認識できる結果となる [8]。

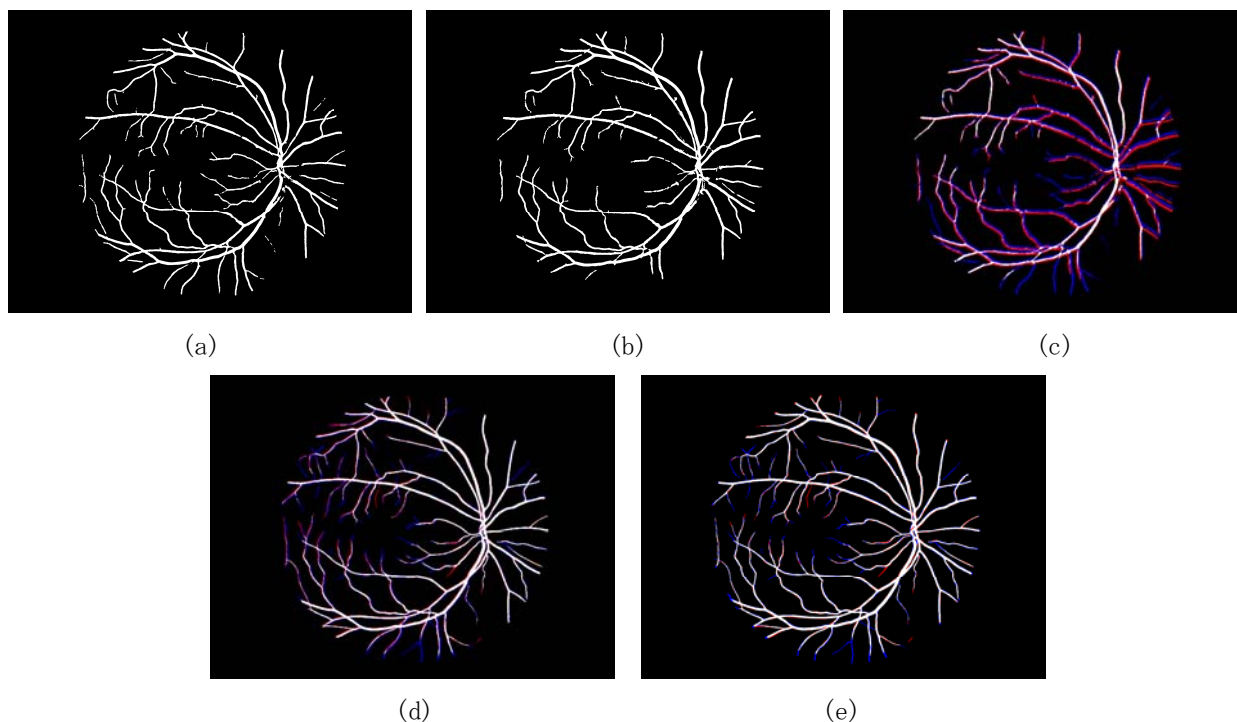


図4 位置合わせ処理結果の例. (a)2009年の画像の血管抽出結果. (b)2013年の画像の血管抽出結果. (c)位置合わせ処理前の重ね合わせ例. (d)視神経乳頭をテンプレートとして位置合わせした結果例. (e)追加処理による位置合わせ処理の結果例. (c)-(e)の白色は一致した画素, 青色は2009年の画像のみ血管抽出した座標(不一致), 赤色は2013年の画像のみ血管抽出した画素(不一致)を示す.

3 病変の解析手法

3-1 概要

1で述べた Wong-Mitchell 分類では, 血管の状態で軽度異常を判定し, 網膜異常で中等度異常を判定する. 本研究では, 軽所見の一つである細動脈のびまん性狭細化の判定のために動静脈口径比の計測[9]を開発した. さらに, 中等度所見の一つである毛細血管瘤を自動検出する手法についても開発した[10]. この他, 動脈硬化の判定所見である動静脈交叉現象を解析する手法についても開発したが, 本報告では前述の2つについて述べる.

3-2 軽所見の検討: 動静脈口径比計測[9]

網膜細動脈のびまん性狭細化は網膜動脈(以下, 動脈)と網膜静脈(以下, 静脈)の口径比(AV比)で判定されている.

これまでの動静脈の分類手法は, カラーの画素値を基本とした特徴量分類と, 血管木構造に着目した手法に大別できる. しかし, カラー画像において, 動脈と静脈の画素値が近い場合に, 動静脈の分類に失敗する問題点がある. 特に, 動静脈が接しているとき, 血管抽出処理で動静脈が一体となって抽出されてしまい, 後に動静脈の分類が困難となる. 筆者らは, 血管の抽出の段階で動静脈を別々に抽出すれば, 後に動静脈の分類処理が不要となると考えた. 動脈と静脈中の赤血球には, それぞれ酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンが多く含まれる. 酸化ヘモグロビンに比べて還元ヘモグロビンは赤色の光(波長域620~750nm)を吸収するため, 眼底画像の赤チャンネルにおいて, 静脈に比べて動脈のコントラストが低くなり, 図5(c)に示すように動脈が殆ど見えなくなる. その一方で, 酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンが共に緑色の光(波長域500~560nm)をよく吸収するため, 動脈と静脈のコントラストが共に高くなる. これらのことを利用して, 本研究では赤チャンネル画像を用いて静脈を先に抽出し, 後に動脈を抽出する処理を開発した. 以下に, 開発した手法について述べる.

(2) 開発した AV 比計測手法の概要

1 で用いた経時眼底画像を調べたところ、大きな異常を示す網膜細動脈の狭細化の症例が存在しなかった。そこで、細動脈の口径計測のアルゴリズム開発には、眼科の臨床用に撮影された眼底画像 22 枚を用いた。眼底画像の独立性を維持するために、各症例につき 1 画像 (片眼) を用いた。眼底画像の画角は 45 度、画像サイズは 3008×2000 画素である。22 枚の画像は、視神経乳頭と黄斑中心窩を結んだ線の中央を中心として撮影されているため、視神経乳頭の鼻側領域が殆ど写らない。そこで、眼科医が診断に適すと判断した各眼底画像の耳側の明瞭な主幹動静脈 4 本を選定して研究に用いた。また、医用画像処理の研究に携わる 3 名の学生が手動で主幹動静脈領域を抽出し、2 名以上が抽出した画素を血管領域と定義することによって血管領域の教師データを作成した。ここで、主幹動静脈とは、AV 比に用いる主要で太い血管かつ視神経乳頭から走行する上下の動静脈対と定義する。

提案手法の流れを図 6 に示す。本研究では、大阪府立健康科学センターの判定基準[11]を参考にして、図 7 に示す視神経乳頭の重心を中心とした 3/2 乳頭半径から 3 乳頭半径をそれぞれ半径とするリング領域に存在する主幹動静脈を AV 比の計測対象とした。さらに、AV 比の計測に必要な主観動静脈が存在する領域を調べ、その領域外の血管を対象外とした。図 7 に示す通り、視神経乳頭の重心から黄斑方向の水平線を基準としたとき (図 7 では視神経乳頭の重心から左方向)、AV 比計測の対象領域を $30^{\circ} \sim 100^{\circ}$ および $-30^{\circ} \sim -100^{\circ}$ とした。

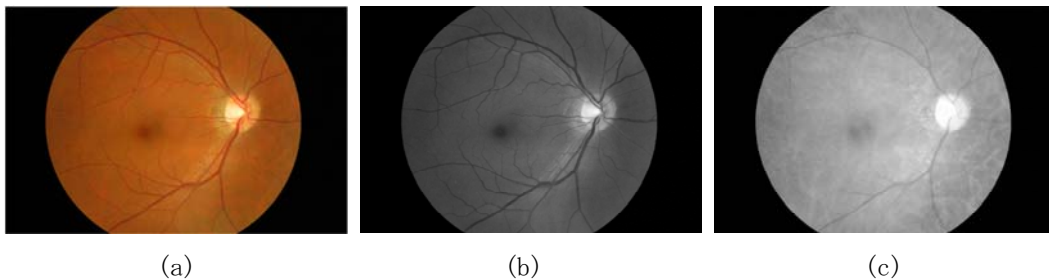


図 5 眼底画像の例. (a) カラー眼底画像. (b) 緑チャンネル画像. (c) 赤チャンネル画像

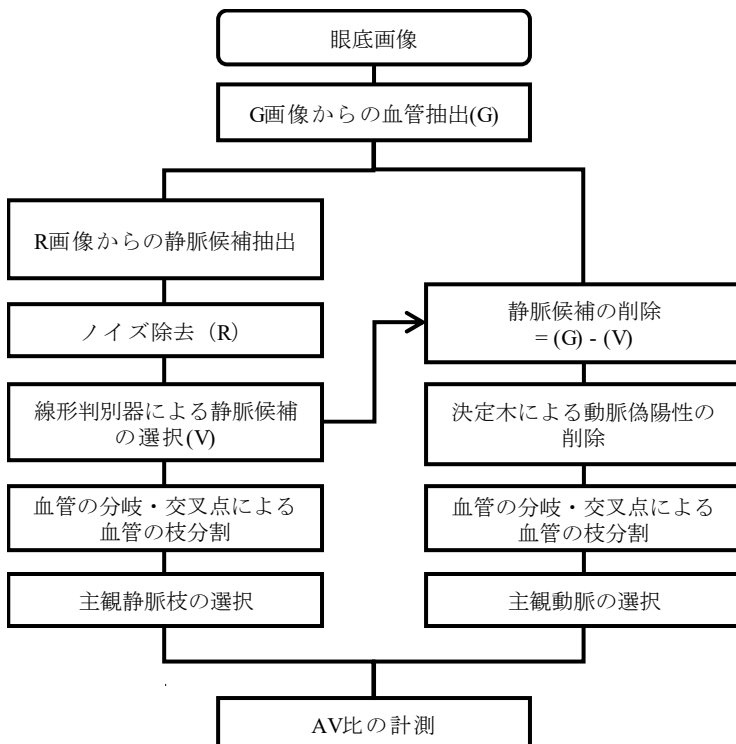


図 6 AV 比計測処理の流れ

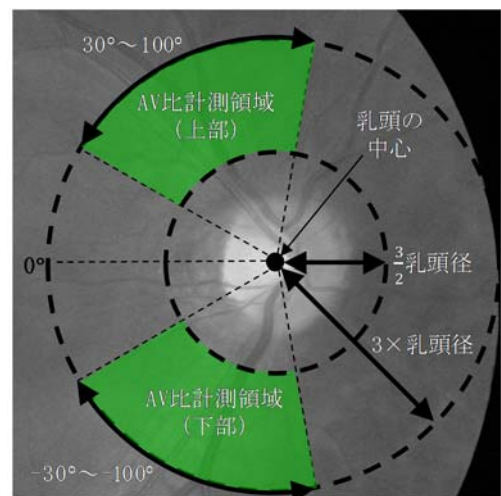


図 7 AV 比の計測範囲

(3) 主観静脈枝の選択

最初に、ブラックトップハット変換と2重リングフィルタを組み合わせた手法[12]を用いて、図5(b)に示すような緑チャンネル画像(以下G成分画像)から血管を抽出した。組合せ手法[12]とは、ブラックトップハット変換と2重リングフィルタを用いた2枚の血管強調画像を生成し、両者の出力値の和で濃淡画像を生成する。その画像をPタイル法で2値化処理することによって血管の候補領域を抽出する(抽出画像Gと称す)。同様に、赤チャンネル画像(以下R成分画像)からも血管の候補領域を抽出し、面積の小さな孤立領域をノイズと見なして削除する(抽出画像Rと称す)。ここで、G成分画像とR成分画像から血管を抽出する際、主幹動脈が大凡抽出されるように、予備実験を通じて経験的にフィルタサイズと各閾値を設定した。なお、Pタイル法では、抽出画像Gと抽出画像Rで共に低い画素値から20%を血管候補とした。

図5に示すように、R成分画像では静脈のコントラストがG成分画像よりも低い。したがって、R成分画像から血管を抽出すると、抽出画像Rでは静脈を抽出する際にノイズも多く誤抽出してしまう。そこで、抽出画像Gで血管以外とした領域を抽出画像Rでも血管以外と判定して削除した。そして、膨張・収縮処理を適用して血柱反射に影響される血管の未抽出領域を穴埋めした。さらに、抽出画像Rに含まれる僅かな動脈領域を線形判別器によって削除し、静脈候補を得た(抽出画像Vと称する)。ここで、線形判別関数の要素は、RGB各成分の画素値、RGB各成分の局所領域におけるコントラストおよびG成分画像に対してブラックトップハット変換、2重リングフィルタによる血管領域抽出処理を行った結果の計8つである。

そして、分岐などによって併走関係にある静脈から、最も太い候補を主幹静脈として選択する。まず、枝セグメント毎に静脈径の平均を求める[13]。そして、並走関係にある静脈候補の口径を比較して、口径が最大の枝セグメントを静脈候補として選択した。

最後に、選択された静脈候補は分岐している可能性があるため、静脈候補を分岐点で分割し、前述の口径比較を再度行うことによって選択された領域を主幹静脈とした。なお、次に述べる方法で分岐点を検出した。図8(a)に示すような静脈候補の細線上のある点Pから θ 方向の血管壁までの距離 L を計測する。 L と θ の関係は図8(b)のグラフのようになり、Pが血管の分岐点であるときに極大値が3つになる。Pが直線、交差点のときは、それぞれ極大値が2つ、4つになる。以上の処理を行うことによって、主幹静脈を得た。

(4) 主観動脈枝の選択

抽出画像Gから静脈候補領域(抽出画像V)を削除して、主幹動脈の初期候補を得る。つぎに、主幹動脈候補領域を(3)で述べた方法で分岐と交差で枝セグメントに分割する。そして、主幹動脈を判別するための3つの特徴量を定義し、併走する血管候補間の特徴量の差を説明変数とした決定木モデルによって主幹動脈を判別した。3つの特徴量は、動脈候補の口径、面積、視神経乳頭と主幹静脈との角度である。最後に、(3)と同様に、併走する主幹動脈候補において、最も太い領域を主幹動脈として選択した。

(5) 実験結果と考察

(2)で述べた眼底画像22枚を用いて、前述した方法の評価実験を行った。図7の計測範囲には、耳側に走行する主幹動脈および主幹静脈が各2本存在するため、本実験で検出対象とする血管は各44本の主幹動脈および主幹静脈となる。

まずは、主幹動脈の認識精度について検討した。検出された候補が図7の計測範囲である2/3乳頭径

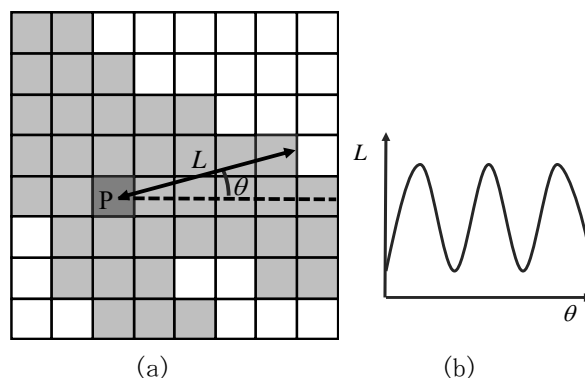


図8 血管の交叉点および分岐の認識。(a)注目画素Pおよび θ 方向の血管壁までの距離 L の測定。(b) θ 方向と距離 L との関係。

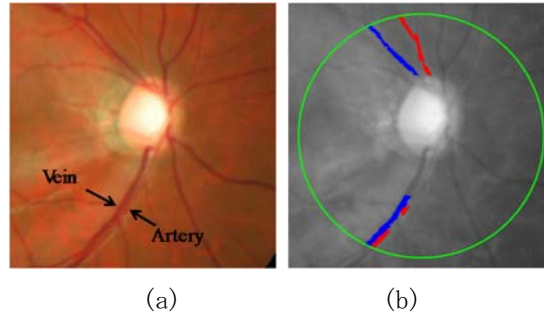


図9 動静脈の選択結果の例。(a)視神経乳頭付近のカラー眼底画像。(b)選択結果。赤：動脈，青：静脈，緑の円：計測範囲の外円

の1/2未満の長さ(1/3乳頭径)である場合および誤った領域に存在する場合に認識失敗とした。結果として、主幹動脈の認識率が77%(34/44)、主幹静脈の認識率が98%(43/44)となった。故に、主幹動静脈の認識率は88%(77/88)である。提案手法の性能を比較するために、本研究の実施前に開発した手法[14]を用いて同様に評価したところ、主幹静脈の認識率が75%(33/44)、主幹動脈の認識率が93%(41/44)、主幹動静脈の認識率が84%(74/88)であった。したがって、提案手法による主幹動静脈の認識率は、従来手法よりも約4ポイント改善できた。これまでに開発されてきた手法では、図9の視神経乳頭の下部の動静脈のように眼底画像上で主幹動脈と主幹静脈が接している場合、1本の太い血管として抽出してしまい、動静脈に分割できない問題点があった。提案手法では主幹静脈と主幹動脈を別々に抽出することによって、図9(b)のように両者を認識することが可能となった。さらに、主幹静脈に関して、抽出画像Rと抽出画像Gの組合せによって、血管抽出の段階でほとんどの誤抽出領域を除去されたことも、検出率向上の一因として考えられる。

しかし、脈絡膜血管が明瞭に写っている画像においては、R成分画像でも脈絡膜血管が明るく写るため、脈絡膜血管と重なる主幹静脈が抽出不足となる。また、血柱反射の強い動脈はコントラストが局所的に低くなるため、抽出が困難になる場合があるが、従来手法[14]で提案している血柱反射を考慮したテンプレートマッチングを用いることによって対応が可能である。

つぎに、AV比の計測精度について評価した。人間が手作業で計測したAV比と、開発した手法によるAV比の誤差を調べると、絶対平均誤差±標準偏差は0.12±0.077であった。従来手法[14]では計算できない動静脈対が存在したが、本手法では全ての画像でAVRを計算できた。誤差が大きい理由として、血管の抽出精度が低いことがあげられる。一方で、筆者らは高次局所自己相関に基づく血管抽出法[15]、深層畳み込みニューラルネットワークによる血管抽出法[16]を開発し続けており、これらの手法の利用によってAV比の誤差の課題を解決していきたい。また、本研究では細動脈のびまん性狭窄が進行する経時眼底画像を収集できなかったため、AV比計測の実験では経時変化の解析が行えなかった。しかし、2で述べた血管のレジストレーション手法と本節で述べたAV比計測手法が開発できたため、データ収集を継続して行い、時系列の病的な進行経緯を明らかにさせたい。

3-3 中等度所見の検討：毛細血管瘤[10]

毛細血管瘤は、糖尿病性網膜症の初期所見でもあり、失明に繋がる恐れがある。したがって、早期に検出し、血圧や血液をコントロールすることが重要である。臨床ではフルオレセインを用いた造影によって、血管、出血、毛細血管瘤を強調した像で判定されることが一般的であるが、健常者が大半を占める健診においては、造影眼底撮影は困難である。健診で撮影される非造影の眼底画像上で毛細血管瘤は数ピクセル程度の小さな直径の暗い点状であるので、人が目視で毛細血管瘤を見つけることは重労働である。このような背景の中、海外の複数の研究グループが毛細血管瘤の自動検出法の開発に取り組んでいるが、十分な成果が得られていない。2で用いた経時眼底画像には毛細血管瘤が殆ど含まれていなかったため、本研究では海外の研究開発用データベースであるROC(Retinopathy Online Challenge)[17]とDIARETDB1(Standard Diabetic Retinopathy Database, calibration level 1)[18]を用いて、毛細血管瘤の自動検出処理を開発した[10]。

(1) 毛細血管瘤の自動検出処理の概要

眼底画像は、被験者ごと、撮影の度に明るさおよびコントラストが異なるので、最初にガンマ補正とヒストグラム均等化によって画像の標準化を行った。毛細血管瘤や血管のコントラストはカラー画像の緑チャンネルで最も高いので、緑チャンネルのみで作成したグレイスケール画像から血管と毛細血管瘤を検出した。ここで、潜在的なノイズが検出処理に与える影響を除去するために、ローパスフィルタを用いてノイズを除去した。また、毛細血管瘤は主幹動脈外に存在するため、ブラックトップハット変換と二重リングフィルタを組み合わせた手法によって血管領域を抽出し、除去した[12]。そして、二重リングフィルタ、Shape Index および Gabor フィルタを用いて毛細血管瘤を自動検出した。最後に、48 種類の特徴量を入力とした Support Vector Machine (SVM) で偽陽性候補（誤検出した候補）を削除した。

(2) 毛細血管瘤の3種類の検出フィルタ

二重リングフィルタは、図 10(a)に示すような外輪領域 C と内円領域 A で構成されるフィルタで、出力値は式(3)で計算できる。

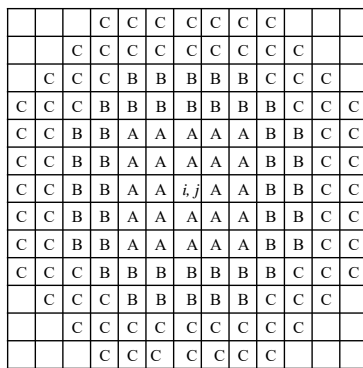
$$O(i, j) = 128 - (TH(i, j) - A_{ave}(i, j)) \quad (1)$$

ここで、TH は図 10(b)に示す外輪領域 C のヒストグラムの P% の画素値であり、 A_{ave} は内円領域 A 中の画素値の平均である。領域 B は領域 A および C のギャップであり、128 は 8 ビットグレイスケールの中央値である。

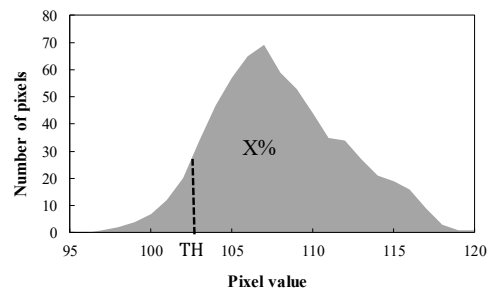
Shape Index は、ヘッセ行列から計算される 2 つの固有値 λ_1 と λ_2 ($\lambda_1 \geq \lambda_2$) を用いて次式で与えられる。

$$S = \begin{cases} -\frac{2}{\pi} \tan^{-1} \frac{(\lambda_1 + \lambda_2)}{\lambda_1 - \lambda_2} & (\lambda_1 \neq \lambda_2) \\ -1 & (\lambda_1 = \lambda_2 > 0) \\ 1 & (\lambda_1 = \lambda_2 < 0) \end{cases} \quad (2)$$

ここで、 $-1 \leq S \leq 1$ であり、図 11 に示すように S の値が画素値分布による形状を示す。 $S = -1$ はカップ状、 $S = -0.5$ は谷、 $S = 0$ はサドル状、 $S = 0.5$ は尾根、 $S = 1$ はキャップ状を意味する。したがって、 S が小さいほど、毛細血管瘤の可能性が高い。



(a)



(b)

図 10 二重リングフィルタ。(a)フィルタの形状。(b)領域 C の画素値ヒストグラム。TH は閾値。

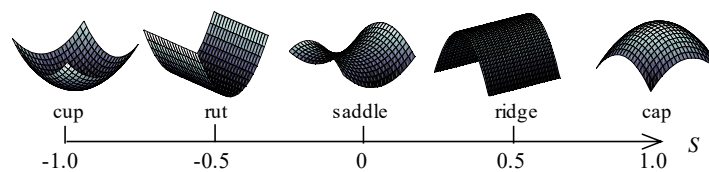


図 11 Shape Index の画素値分布。

Gabor フィルタは正弦波とガウス関数の積で表され、パラメータを操作することによって様々な方向と強度をもつフィルタを多数準備して特徴抽出を行うことができる。即ち、任意の周波数成分をもつ領域を強調するフィルタである。本研究では、方向を 15°ずつ変化させていき、波長 λ を 3 つ設定する多重解像度解析を行った。即ち、Gabor フィルタの出力値が 3 つになるため、その最小値を最終的な出力値とした。

最後に、3 つのフィルタによって検出された結果を多数決法によって最終決定する。図 12 にモデルを示す。注目画素を中心とする 3×3 画素の範囲において、2 つ以上のフィルタが毛細血管瘤の候補として検出しているとき、注目画素を毛細血管瘤の 1 画素とする。このマスクングを眼底領域全体に行うことによって、毛細血管瘤の候補を決定した。

(3) 偽陽性候補の削除

(2) で検出された毛細血管瘤候補には、多くの偽陽性候補が含まれている。そこで、表 1 に示す合計 48 種類の特徴量を求め、SVM によって毛細血管瘤と偽陽性候補を分類する。

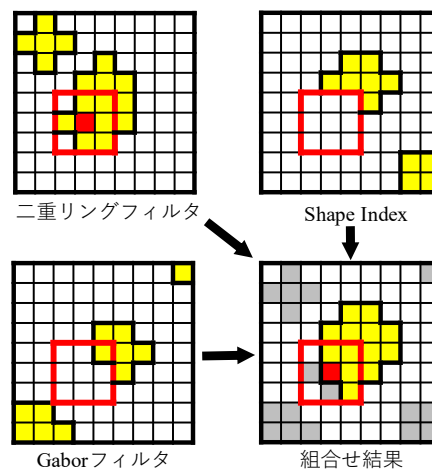


図 12 毛細血管瘤の 3 つの検出フィルタの組み合わせ法。黄色マスは各フィルタが検出した画素、赤色マスは注目画素、3×3 の赤枠は注目画素を中心とした多数決領域を示す。

表 1 偽陽性候補の削除処理に用いる特徴量

(1)	面積
(2)	円形度
(3)	短軸と長軸の比
(4)–(6)	候補領域内の平均画素値(R, G, B 成分)
(7)–(9)	候補領域内の最大画素値と最小画素値の差(R, G, B 成分)
(10)–(12)	周辺領域と候補領域内の平均画素値の差(R, G, B 成分)
(13)	血管らしさ[19]
(14)	関心領域内の候補領域数
(15)	候補領域の中心から最も近い血管までの距離
(16), (17)	視神経乳頭を原点としたときの座標
(18)–(23)	候補領域内の 2 重リングフィルタの平均出力値(R, G, B 成分)[19]
(24)–(36)	同時生起行列から得られる特徴量(G 成分) : angular second moment, contrast, correlation, variance, inverse difference moment, sum average, sum variance, sum entropy, entropy, difference variance, difference entropy, information measure of correlation(2 種類)
(37), (38)	差分統計量から得られる特徴量(G 成分) : angular second moment, mean
(39)–(48)	ランレングス行列から得られる特徴量(G 成分) : short runs emphasis, long runs emphasis, gray level nonuniformity, run length nonuniformity, run percentage

(4) 結果と考察

本研究では ROC と DIARETDB1 の 2 種類のデータベースで評価実験を行ったが、本稿では DIARETDB1 の結果を示す。DIARETDB1 は、学習用画像 28 枚と評価用画像 61 枚で構成されており、これらの画像は撮影画角 50° で、解像度が 1500×1152 画素の PNG 形式のカラー眼底画像である。さらに、4 名の専門家がそれぞれ単独で読影を行ったときの読影結果およびその病変に対する確信度が公開されているが、本研究では確信度の平均が 0.75 以上となる領域を毛細血管瘤とした。このとき、学習用画像 28 枚中、毛細血管瘤を含む画像は 19 枚、毛細血管瘤を含まない画像は 9 枚である。毛細血管瘤を含む画像では、画像 1 枚に 1~14 箇所、毛細血管瘤が存在し、合計 83 箇所、毛細血管瘤が存在する。また、評価用画像 61 枚中、毛細血管瘤を含む画像は 21 枚、毛細血管瘤を含まない画像は 40 枚である。毛細血管瘤を含む画像には、画像 1 枚に 1~21 箇所、毛細血管瘤が存在し、合計 100 箇所、毛細血管瘤が存在する。

検出手法を FROC (Free-response Receiver Operating Characteristic) 解析にて評価実験する。FROC 解析は、パラメタを変えながら検出処理の 1 枚の画像当たりの偽陽性候補数と、毛細血管瘤の検出率との関係を調査する手法である。図 13 に FROC 解析で得た FROC 曲線を示すが、FROC 曲線が左上に向かうほど、性能が高いことを意味する。本研究で開発した手法の有効性を示すために、DIARETDB1 を用いた海外の 4 つの先行研究の FROC 曲線を図 13 に示す。4 つの手法は、Dai らによる濃度勾配ベクトル集中度 (Vec. Ana) [20]、Antal らによる複数の検出手法をアンサンブル学習した手法 (ensemble) [21]、Seoud らによる毛細血管瘤の正確な領域分割を必要としない動的な形状特徴による手法 (Shape) [22]、Ada1 らによるヘッセ行列の 2 つの固有値を用いた検出法 (Hessian) [23] である。

図 13 において、アンサンブル学習による検出手法の性能が低いことがわかる。アンサンブル学習のように機械学習に基づく多数の識別器を学習する場合は、多くのデータを用いなければ過学習を起こす問題点がある。しかし、DIARETDB1 の毛細血管瘤は 83 箇所しかないために十分な学習が行えないと考えられる。本研究の手法 (Proposed) の検出処理では機械学習を用いていないため、過学習の心配は低い。しかし、偽陽性候補の削除処理で SVM を用いているため、過学習が生じている可能性がある。別途、深層畳み込みニューラルネットワークを用いた毛細血管瘤の自動検出処理についても開発しており、さらなる性能向上を目指さなければならない。

4 おわりに

本研究では、時系列眼底画像を用いて眼底の経時変化を解析する手法の開発に取り組んだ。時系列眼底画像のレジストレーションについては、研究計画で想定した手法の精度が不十分であったが、処理の改良によって、計画以上の成果を得ることができた。さらに、レジストレーションをバイオメトリクス認証に応用できる可能性が示唆できた。一方で、病変の経時変化を解析する部分については、病気が進行中の時系列眼底画像を収集することができず、評価実験に至らなかった。ただし、高血圧眼底の軽所見の一つである細動脈の狭細化の解析、中等度所見の一つである毛細血管瘤の自動検出処理を開発することができ、病気を含まず時系列眼底画像が収集できれば、直ぐにでも評価実験が行える状態まで研究を進めることができた。本研究を

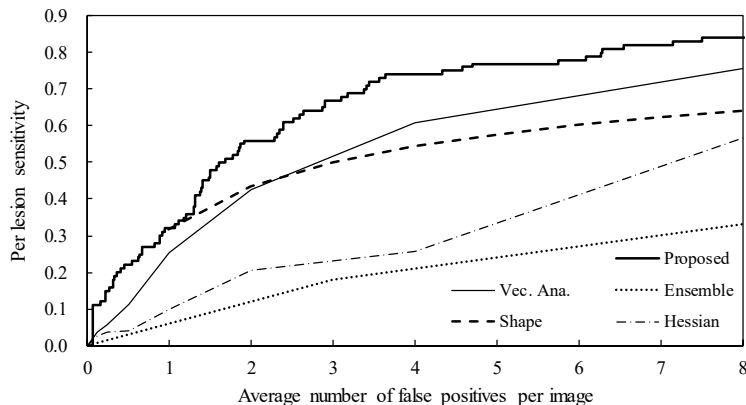


図 13 DIARETDB1 のテスト用画像 61 枚に対する FROC 曲線

計画した 2014 年秋から 3 年半が経過して、社会的な医療情報のクラウド化の議論が進んでおり、時系列眼底画像が蓄積される時代が近づきつつあることは確かである。

謝辞

本研究の実施に協力頂きました大阪大学大学院の川崎良教授、篠田総合病院の斎藤公子氏、滋賀県立大学大学院の井上剛氏、立木宏和氏、佐茂和輝氏、田島幹也氏、井川響氏、宮下充浩氏、同大学の砂山渡教授、小郷原助教、岐阜大学大学院の藤田広志教授、村松千左子特任准教授に感謝いたします。

【参考文献】

- [1] 和田高士, 村上 晶, 富田剛司, 川崎 良, 中野 匡, 眼科眼底健診判定マニュアル, 日本人間ドック学会, <https://www.ningen-dock.jp/other/inspection>, 2015
- [2] 福田圭佑, 中川俊明, 畑中裕司, 林 佳典, 原 武史, 藤田広志, 生体認証のための眼底画像における血管像を用いた類似度算出法, 画像電子学会誌, vol. 37, no. 6, pp. 1020-1028, 2008
- [3] C. Muramatsu, T. Nakagawa, A. Sawada, Y. Hatanaka, T. Hara, T. Yamamoto, H. Fujita, "Automated segmentation of optic disc region on retinal fundus photographs: Comparison of contour modeling and pixel classification methods," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 101, no. 1, pp. 23-32, 2011
- [4] 中川俊明, 林 佳典, 畑中裕司, 青山 陽, 水草 豊, 藤田明宏, 加古川正勝, 原 武史, 藤田広志, 山本哲也, 眼底画像診断支援システムのための血管消去画像を用いた視神経乳頭の自動認識及び擬似立体視画像生成への応用, 電子情報通信学会論文誌 D, vol. J89-D, no. 11, pp. 2491-2501, 2006
- [5] M. V. Nagendraprasad, P. S. P. Wang, and A. Gupta, "Algorithms for thinning and rethickening binary digital patterns," *Digital Signal Processing*, vol. 3, no. 2, pp. 97-102, 1993
- [6] T. Y. Zhang and C. Y. Suen, "A fast parallel algorithms for thinning digital patterns," *Communication of the ACM*, vol. 27, no. 3, pp. 236-239, 1984
- [7] P. J. Besl and H. D. McKay, "A method for registration of 3-D shapes," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 14, no. 2, pp. 239-256, 1992
- [8] Y. Hatanaka, M. Tajima, R. Kawasaki, K. Saito, K. Ogohara, C. Muramatsu, W. Sunayama and H. Fujita, "Retinal biometrics based on iterative closest point algorithm," *Proc. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 373-376, 2017
- [9] 畑中裕司, 立木宏和, 奥村 進, 小郷原一智, 村松千左子, 藤田広志, 眼底画像における主幹動静脈の独立抽出法, 医用画像情報学会雑誌, vol. 34, no. 3, pp. 136-140, 2017
- [10] Y. Hatanaka, T. Inoue, K. Ogohara, S. Okumura, C. Muramatsu, H. Fujita, "Automated microaneurysm detection in retinal fundus images based on the combination of three detectors," *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, vol. 8, no. 5, pp. 1103-1112, 2018
- [11] 大阪府立健康科学センター編, 検診のための眼底検査, 68-73, ベクトルコア, 東京, 2007
- [12] Muramatsu C, Hatanaka Y, Iwase T, et al.: "Automated selection of major arteries and veins for measurement of arteriolar-to-venular diameter ratio on retinal fundus images," *Comput. Med. Imaging Graph.*, vol. 35, no. 6, pp. 472-480, 2011
- [13] 中川俊明, 林佳典, 畑中裕司, 他: 1 枚の 2 次元眼底画像を用いた 3 次元眼底画像の構築, 医用画像情報学会雑誌, 23(2), 85-90, 2006.
- [14] 村松千左子, 水上篤貴, 畑中裕司, 他: 血管モデルのテンプレートマッチングによる眼底画像上の主幹動静脈認識精度の改善, 医画情誌, 30(3), 63-69, 2013.
- [15] Y. Hatanaka, K. Samo, K. Ogohara, W. Sunayama, C. Muramatsu, S. Okumura and H. Fujita, "Automated blood vessel extraction based on high-order local autocorrelation features on retinal images," *VipIMAGE 2017, Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics*, vol. 27, pp. 803-808, 2017

- [16] 井川 響, 畑中裕司, 砂山 渡, 小郷原一智, 村松千左子, 藤田広志, 深層畳み込みニューラルネットワークを用いた眼底の血管抽出, 第 36 回日本医用画像工学会大会 予稿集, pp. 83-88, 2017
- [17] M. Niemeijer, B. van Ginneken, M. J. Cree, A. Mizutani, G. Quellec, C. I. Sanchez, B. Zhang, R. Hornero, M. Lamard, C. Muramatsu, X. Wu, G. Cazuguel, J. You, A. Mayo, Q. Li, Y. Hatanaka, B. Cochener, C. Roux, F. Karray, M. Garcia, H. Fujita and M. D. Abràmoff, Retinopathy online challenge: automatic detection of microaneurysms in digital color fundus photographs, IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 29, no. 1, pp. 185–95, 2010
- [18] T. Kauppi, V. Kalesnykiene, J.-K. Kmrinen, L. Lensu, I. Sorri, A. Raninen, R. Voutilainen, H. Uusitalo, H. Klviinen and J. Pietil, Diaretdb1 diabetic retinopathy database and evaluation protocol, Proc. 11th Conference on Medical Image Understanding and Analysis, pp. 61–65, 2007
- [19] Y. Hatanaka, T. Inoue, S. Okumura, C. Muramatsu, and H. Fujita, Automated microaneurysm detection method based on double-ring filter and feature analysis in retinal fundus images, Proc. 25th International Symposium on Computer-Based Medical Systems, #150, 2012
- [20] B. Dai, X. Wu and W. Bu, Retinal microaneurysms detection using gradient vector analysis and class imbalance classification, Plos One, vol. 11, no. 8, e0161556, 2016
- [21] B. Antal and A. Hajdu, An ensemble-based system for microaneurysm detection and diabetic retinopathy grading, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 59, no. 6, pp. 1720–1726, 2012
- [22] L. Seoud, T. Hurtut, J. Chelbi, F. Cheriet and J.M.P. Langlois, Red lesion detection using dynamic shape features for diabetic retinopathy screening, IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 35, no. 4, pp. 1116–1126, 2016
- [23] K.M. Adal, D. Sidibe, S. Ali, E. Chaum, T. P. Karnowski, and F. Meriaudeau, Automated detection of microaneurysms using scale-adapted blob analysis and semi-supervised learning, Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 114, no. 1, pp. 1–10, 2014

〈発 表 資 料〉

題 名	掲載誌・学会名等	発表年月
Automated microaneurysm detection in retinal fundus images based on the combination of three detectors	Journal of Medical Imaging and Health Informatics, 8(5), 1103-1112	2018年6月
Automated blood vessel extraction based on high-order local autocorrelation features on retinal images	VipIMAGE 2017, Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics, 27, 803-808	2017年10月
眼底画像における主幹動静脈の独立抽出法	医用画像情報学会雑誌, 34(3), 136-140	2017年9月
Retinal biometrics based on iterative closest point algorithm	Proc. the 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 373-376	2017年7月
Artery and vein diameter ratio measurement based on improvement of arteries and veins segmentation on retinal images	Proc. the 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1336-1339	2016年8月
Chapter 2 Computer-aided Diagnosis with Retinal Fundus Images	Medical Image Analysis and Informatics: Computer-aided Diagnosis and Therapy, CRC Press	2017年11月