

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K12827

研究課題名（和文）少数サンプルに対応した深層学習を用いた網膜症病変の自動検出処理の開発

研究課題名（英文）Development of automated retinopathy lesion detection based on deep learning in small samples

研究代表者

畑中 裕司（Hatanaka, Yuji）

大分大学・理工学部・教授

研究者番号：00353277

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：医用画像における病変を深層学習に基づく方法で自動検出する場合、大量のアノテーションされた画像を用意することが難しい問題がある。画像処理に基づくデータ拡張の方法が提案されているが、効果が限定的である。本研究では、眼底疾患を対象として、畳み込みニューラルネットワークの学習のための人工画像生成と、転移学習を改変した教師データを用いない学習方法を開発し、それぞれ有用であることを実験的に明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

定量的かつ再現性の高い医療診断のために人工知能が求められている。深層学習のアプローチを採る場合、ラベル付けされた医用画像を大量に用意することが難しい問題がある。本研究は、画像の人工生成によって、不足したデータを補うことの有用性を明らかにした。希な確率で生ずる疾病の場合、異常な画像を集めることが困難であるが、転移学習の考え方の応用によって、ラベル付き画像を用いずに深層学習モデルを学習する方法の有用性も示した。これらの研究により、データ収集の困難な課題を解決することが可能となる。

研究成果の概要（英文）：For detecting abnormalities by using deep learning in medical images, it is difficult to many annotated images. A data-augmented effect based on basic image processing is limited in medical images. This study shows that two subthemes, the abnormal generative images for the convolutional neural network and the annotated image-free training method based on applied transfer learning, are experimentally effective.

研究分野：医用画像工学

キーワード：医用画像 病変検出 深層学習 教師なし学習 GAN CNN 転移学習 眼底画像

1. 研究開始当初の背景

無散瞳眼底カメラによる眼底検査は非侵襲で簡便であり、費用対効果が高い。そこで、健康診断や人間ドックなどでは眼底検査が実施されている。しかし、眼底画像の判定作業のための精度管理や時間的・人資源的な効率が確保されていない。そこで、画像診断の補助を目的とした画像診断支援システムの開発が国内外で実施されている。その成果として、2018年4月に米国食品医薬品局（FDA）が医用画像の人工知能（AI）としては初めて糖尿病網膜症の発症の有無を判定するAIを承認された。一方で、近年は大量の画像を学習させた深層畳み込みニューラルネットワーク（CNN）によって眼の疾病分類を行い、その際のネットワークの着目点をヒートマップ表示する、いわゆる説明可能なAIの研究が盛んになっている。しかしながら、CNNの学習には大量の教師あり画像が必要である。FDAに承認された糖尿病網膜症のAIは、複数種類の眼底病変の自動検出・自動解析の組合せによって構築されており、病変の自動検出の研究も必要である。

2. 研究の目的

医用画像の病変検出をCNNで実現する場合、正常構造の画像と同数の画像を用意することは困難である。できるだけ少ない画像でCNNを学習させることが必要であり、研究計画の時点では、画像の回転や平行移動などの画像処理でデータ拡張してCNNを学習させることが主流であった。しかし、糖尿病網膜症の所見となる出血、白斑、毛細血管瘤は広義には丸い形状であり、画像の回転によるデータ拡張は限定的であると考えられる。そこで、病変画像を人工生成して、CNNの学習に適用する検証を研究の目的とした。

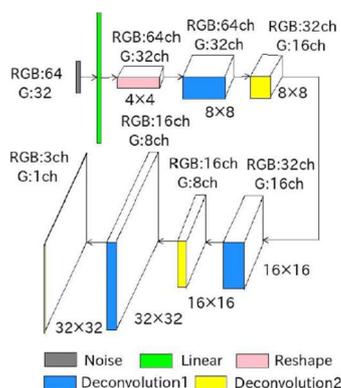
本研究の計画当初は、血管の異常を検出する課題を設定していた。研究を実施する過程において、後眼部ぶどう膜炎の検査に血管の情報が必要になることが分かった。後眼部ぶどう膜炎は、フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）で検査され、網膜血管炎や網脈絡膜炎の程度や範囲が評価される。造影剤投与直後のFA画像（初期相）と約10分後の画像（後期相）を比較することによって、血管から漏出した蛍光色素の領域を特定できる。この分析のためには網膜血管の領域を特定する必要があるが、FA画像の血管をアノテーションしたデータベースは存在しない。本研究では、転移学習を応用した方法を提案し、FA画像のアノテーションを行わずに網膜血管をセグメンテーションし、蛍光漏出領域を抽出する方法の確立を目的とした。

3. 研究の方法

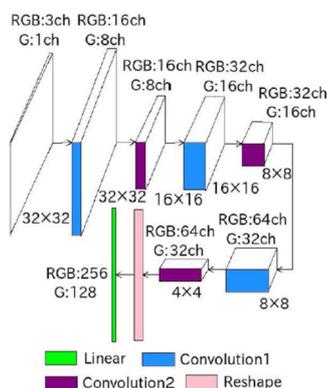
(1)人工画像生成によるCNN学習の改善

本研究では、糖尿病網膜症の代表所見である硬性白斑を検出の対象として、生成モデルの一種であるCramer Generative Adversarial Networks (Cramer GAN)を用いて病変画像の生成を行い、硬性白斑と非硬性白斑の識別を行うCNNの性能向上を図っている。

本研究では、パッチベースのCNNで眼底画像から硬性白斑を自動検出する。本研究では、学習用画像が少ないことを想定しているため、図1に示す層の浅いCramer GANを構成した。また、白斑と正常構造のパッチを分類するために、図2に示すGANと似た構成のCNNを用意した。GANおよびCNNで取り扱うパッチ画像は32×32ピクセルとした。生成画像に多様性を持たせるため、Generatorの各層において乱数の付与を行った。ここで、乱数は平均0、標準偏差1の正規分布を用いて生成し、さらに、任意の係数を掛け合わせたものを各層に付与した。また、他のデータオーギュメンテーション手法である回転と併用することで、よりCNNの性能が向上することを期待した。



(a) Generator



(b) Discrimination

図1 Cramer GANの構成

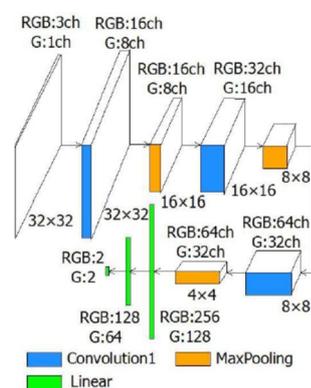


図2 白斑用のCNNの構成

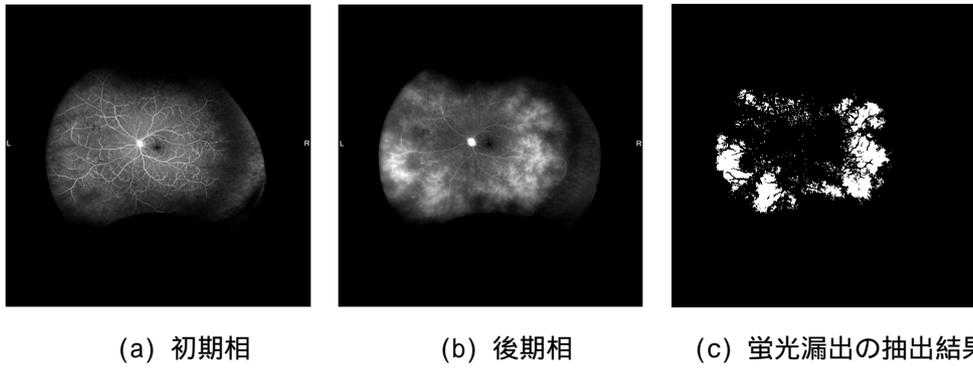


図3 FA眼底画像と蛍光漏出の抽出結果

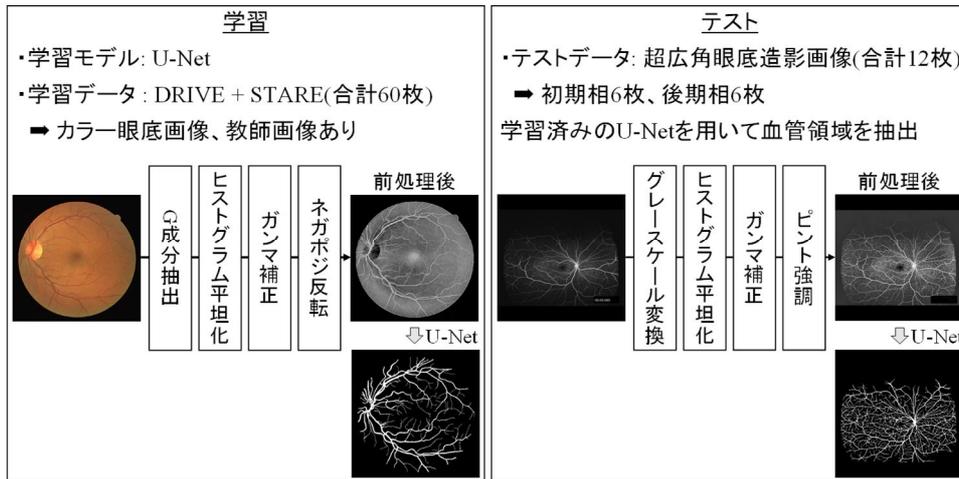


図4 血管抽出のための前処理

(2) 転移学習の応用による FA 眼底画像からの血管と蛍光漏出領域の抽出

本研究では、後眼部の大半の領域の炎症を診断するために、レーザー光を利用し画角 200 度で撮影した超広角眼底造影画像を対象にした。研究倫理審査委員会の承認の下で、図 3 に示すような初期相・後期相画像と、ぶどう膜炎診療を専門とする医師が漏出領域をマークした画像を用いた。蛍光漏出の抽出は、FA 画像の初期相・後期相画像の差分処理を行うことで抽出する(図 3)。

本研究で実施した血管抽出法について述べる。深層学習に基づくセグメンテーションモデル U-Net を用いて、血管抽出を行う。ここでは、FA 画像における血管の教師画像は存在しないものと仮定し、血管の手動抽出画像とセットで公開されているカラー眼底画像データベース Drive (Digital Retinal Images for Vessel Extraction) の 40 枚と Stare (Structured Analysis of the Retina) の 20 枚の合計 60 枚を U-Net の学習に用いる。一般的な転移学習の場合、U-Net の重み調整用の教師あり画像が必要になる。本研究ではカラー眼底画像に対して、図 4 に示す前処理を行って、U-Net を学習させた。U-Net をテストする、すなわち臨床画像に適用するときは、超広角眼底造影画像に対して前処理を行ってから U-Net に入力し、血管を抽出した。これらの前処理により、超広角眼底造影画像を用いずに U-Net の学習を実現できる。

つぎに、初期相と後期相の画像に対して、局所特徴量 Kaze に基づく射影変換でレジストレーションする。血管領域から特徴点を検出し、それらの特徴点のマッチングを行って、後期相画像を基準として初期相画像を変換する。ただし、画像全体のレジストレーションだけでは周辺領域の位置ずれが大きくなったため、黄斑を中心として画像全体を 4 分割した後、再び射影変換を行った。そして、初期相画像と後期相画像の差分画像を生成する。最後に、差分画像に k-means 法を適用して、漏出領域を抽出した。

4. 研究成果

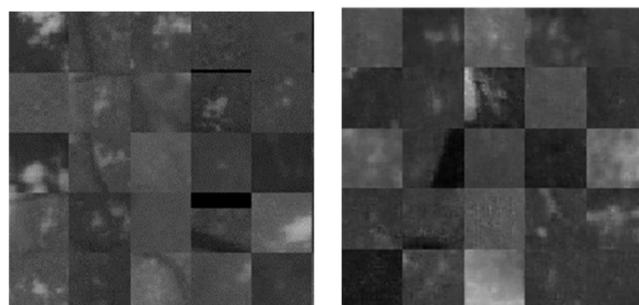
(1) 人工画像生成による CNN 学習の改善

CramerGAN によって生成した画像が CNN に貢献することを確認するため、公開されている眼底画像データベース IndianDiabeticRetinopathyImageDataset (IDRiD) を用いて実験した。IDRiD には 81 枚の網膜画像が含まれており、画像サイズは 2,484×4,288 ピクセルであり、すべての画像には硬性白斑がラベル付けされている。CramerGAN の学習には 38 枚の画像から、無作為に硬性

白斑の領域を抽出した 3,000 枚の実データを用いた .30,000 個の正常領域のパッチ、3,000 個の本物の硬性白斑パッチ、および 27,000 個の人工生成パッチを使用して、CNN を学習した . 次に、無作為抽出した 6,000 個の硬浸出液と正常パッチをそれぞれ使用して CNN をテストした . GAN および CNN ではカラー画像パッチと濃淡画像パッチの両方を実験したが、濃淡画像の方が CNN の性能が良好であったため、本報告書では濃淡画像の結果のみを報告する .

本物の硬性白斑パッチと GAN によって生成したパッチの例を図 5 に示すが、視覚的には見分けが難しいレベルで画像を生成できている . また、パッチ画像から 13 種類の Haralik 特徴量を求め、t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding algorithm (t-SNE) を用いて 2 次元に圧縮して本物の生成画像の差異を確認したが、類似していることを確認した .

生成画像パッチを用いて学習した CNN の性能を評価したとき、感度、特異度、精度はそれぞれ 0.79、0.96、0.88 であった . GAN の効果を確認するため、人工生成画像パッチを用いずに、本物の 3,000 硬性白斑パッチと 30,000 の正常領域のパッチで構成する不均衡なデータを用いて CNN を学習させて評価実験を行ったとき、感度、特異度、精度はそれぞれ 0.71、0.98、0.84 であった . この結果より、CramerGAN を用いた画像データ拡張は、目立った特徴のない医用画像の病変分類のための CNN の学習に貢献することが本研究で示唆された .



(a) 硬性白斑パッチ (b) GAN による生成パッチ

図 5 実際の硬性白斑と生成画像

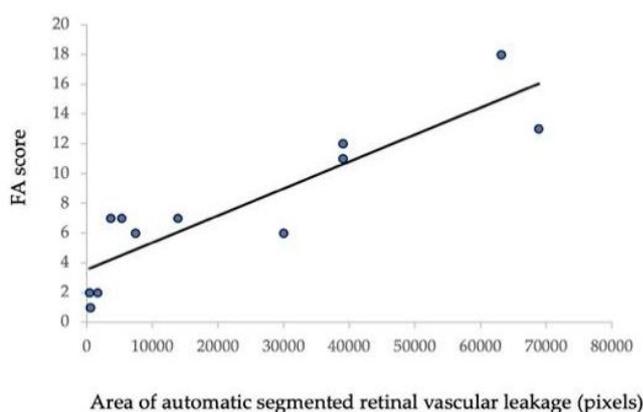


図 6 FA スコアと自動抽出した漏出領域の面積の関係

(2) 転移学習の応用による FA 眼底画像からの血管と蛍光漏出領域の抽出

2016 年から 2019 年に網膜血管炎を伴う特発性ぶどう膜炎 3 例とベーチェット病 3 例を対象とし、治療前の片目の画像を対象とした .

最初に、血管抽出の性能評価について述べる . 治療前の 6 人の患者の網膜血管 (初期相および後期相) を専門の医師に手動で抽出して頂き、正解画像とした . U-Net で抽出した網膜血管の平均精度は 0.962 ± 0.013 (0.939-0.980) であった . 初期相と後期相のそれぞれの平均精度は、 0.955 ± 0.012 (0.939-0.970) と 0.970 ± 0.007 (0.964-0.980) であり、両者の抽出精度に大きな差がないことを確認した .

つぎに、治療前の 6 人の患者の漏出領域も専門の医師に手動で抽出して頂き、正解画像とした . 平均適合率は 0.434 ± 0.164 (0.270-0.652)、平均再現率は 0.529 ± 0.147 (0.340-0.767)、平均 Dice 係数は 0.467 ± 0.138 (0.301-0.664) の結果であった . この結果からは、漏出領域の抽出については、自動抽出結果と医師の示す領域は、あまり一致していないといえる .

最後に、ぶどう膜炎診療ガイドラインに示される FA スコア (最大 40 点) と、自動抽出した炎症領域の面積 (ピクセル) の関係を調べ、その結果を図 6 に示す . スピアマンの相関係数は 0.890 ($p < 0.001$) であり、高い相関があることを確認した . 研究の対象が 6 眼のみであり、さらなるデータ収集と解析が必要である .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 脇谷知樹, 畑中裕司, 慶野 博, 砂山 渡	4. 巻 121
2. 論文標題 超広角眼底造影画像レジストレーションを用いたぶどう膜炎の病変検出	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 28-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuji Hatanaka, Maho Fujita, Wataru Sunayama, Chisako Muramatsu and Hiroshi Fujita	4. 巻 -
2. 論文標題 Image Data Augmentation Based on Cramer Generative Adversarial Networks on Retinal Images for Hard Exudates Detection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the 7th IIEEJ International Conference on Image Electronics and Visual Computing	6. 最初と最後の頁 6A-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 畑中裕司	4. 巻 62
2. 論文標題 AI画像診断が医療現場を変える：4. 眼底写真（光学系）の診断支援 -眼底AIの開発状況と期待-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 情報処理	6. 最初と最後の頁 e19 - e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20729/00208917	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 畑中裕司	4. 巻 34
2. 論文標題 ディープラーニング研究におけるデータの種類と収集のポイント	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊インナービジョン2019年12月号	6. 最初と最後の頁 44-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Muramatsu Chisako, Watanabe Ryusuke, Sawada Akira, Hatanaka Yuji, Hara Takeshi, Yamamoto Tetsuya, Fujita Hiroshi	4. 巻 11318
2. 論文標題 Detection of defected nerve regions on retinal fundus images using OCT data for glaucoma screening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. SPIE Medical Imaging 2020: Computer-Aided Diagnosis	6. 最初と最後の頁 1131819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/12.2549920	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Keino Hiroshi, Wakitani Tomoki, Sunayama Wataru, Hatanaka Yuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantitative Analysis of Retinal Vascular Leakage in Retinal Vasculitis Using Machine Learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 12751 ~ 12751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app122412751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Keino Hiroshi, Aman Takuto, Furuya Ryota, Nakayama Makiko, Okada Annabelle A., Sunayama Wataru, Hatanaka Yuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Automated Quantitative Analysis of Anterior Segment Inflammation Using Swept-Source Anterior Segment Optical Coherence Tomography: A Pilot Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2703 ~ 2703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics12112703	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 脇谷知樹, 畑中裕司, 慶野 博, 砂山 渡
2. 発表標題 眼科診療における広角眼底造影画像レジストレーションの初期検討
3. 学会等名 医用画像情報学会令和3年度秋季(第191回)大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田真穂, 畑中裕司, 砂山渡, 村松千左子, 藤田広志
2. 発表標題 敵対的生成ネットワークを用いて生成した硬性白斑画像についての検討
3. 学会等名 第39 回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maho Fujita, Yuji Hatanaka, Wataru Sunayama, Chisako Muramatsu, Hiroshi Fujita
2. 発表標題 Generative Adversarial Networks to Increase the Convolutional Neural Network Performance
3. 学会等名 International Forum on Media Imaging in Asia in the year of 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畑中裕司
2. 発表標題 AI、深層学習はこれからの糖尿病外来診療にどう影響してくる？
3. 学会等名 第58日本糖尿病学会関東甲信越地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 脇谷知樹, 畑中裕司, 慶野博, 砂山渡
2. 発表標題 眼科治療のための蛍光眼底画像レジストレーションの初期検討
3. 学会等名 医用画像情報学会 令和2年度春季(第189回)大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田真穂, 畑中裕司, 砂山 渡, 村松千左子, 藤田広志
2. 発表標題 敵対的生成ネットワークを用いた硬性白斑画像の生成と検証
3. 学会等名 第38回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑中裕司, 立木宏和, 川崎 良, 齋藤公子, 村松千左子, 藤田広志
2. 発表標題 網膜動脈硬化症分類のための静脈口径計測
3. 学会等名 第38回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Hatanaka, Mikiya Tajima, Wataru Sunayama, Ryo Kawasaki, Koko Saito, Chisako Muramatsu, Hiroshi Fujita
2. 発表標題 Retinal authentication based on image registration using ICP algorithm
3. 学会等名 The 6th IIEEEJ International Conference on Image Electronics and Visual Computing (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Hatanaka
2. 発表標題 Automated retinopathy detection based on convolutional neural network on retinal images
3. 学会等名 2020 International Workshop on Advanced Image Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田真穂, 畑中裕司, 砂山 渡, 村松千左子, 藤田広志
2. 発表標題 Cramer Generative Adversarial Networksを用いて生成した硬性白斑画像についての検討
3. 学会等名 電子情報通信学会医用画像研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chisako Muramatsu, Ryusuke Watanabe, Akira Sawada, Yuji Hatanaka, Takeshi Hara, Tetsuya Yamamoto, Hiroshi Fujita
2. 発表標題 Detection of defected nerve regions on retinal fundus images using OCT data for glaucoma screening
3. 学会等名 SPIE Medical Imaging 2020: Computer-Aided Diagnosis (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畑中裕司, 脇谷知樹, 慶野 博, 砂山 渡
2. 発表標題 超広角眼底造影画像によるぶどう膜炎の重症度推定
3. 学会等名 医用画像情報学会令和4年度年次(第193回)大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 畑中裕司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 インナービジョン	5. 総ページ数 5
3. 書名 ディープラーニング研究におけるデータの種類と収集のポイント, 学ぶ! 究める! 医療AI ディープラーニングの基礎から研究最前線まで	

1. 著者名 畑中裕司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 13
3. 書名 動かす、2020-2021年版_はじめての医用画像ディープラーニング	

1. 著者名 畑中裕司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 5
3. 書名 眼底画像、2020-2021年版_はじめての医用画像ディープラーニング	

1. 著者名 Yuji Hatanaka	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 14
3. 書名 Retinopathy Analysis Based on Deep Convolution Neural Network, in Deep Learning in Medical Image Analysis	

1. 著者名 畑中裕司	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 眼底疾患領域、医療分野での先事例を知ろう、学びはじめ歯科医療AIの世界	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	慶野 博 (Keino Hiroshi)		
研究協力者	藤田 真穂 (Fujita Maho)		
研究協力者	脇谷 知樹 (Wakitani Tomoki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関