

令和 2 年 4 月 8 日現在

機関番号：32714

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01426

研究課題名(和文)眼底画像の経時サブトラクション処理による網膜症のコンピュータ支援画像診断システム

研究課題名(英文) Development of an assisted diagnostic system for retinopathy that applies temporal subtraction to funduscopy images

研究代表者

武尾 英哉 (TAKEO, HIDEYA)

神奈川工科大学・工学部・教授

研究者番号：90434414

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：患者の初診時および経過観察時の2つの眼底画像を比較することで網膜症の病状の程度を定量的に表現する手法の開発を行った。2つの画像の高精度な位置合わせを行ったのち位置合わせされた2つの画像の差分画像を作成し、差分画像の差分値の二乗の総和を計算することで病状の変化を表す定量値を算出した。さらに、黄斑部周辺に生じた点状出血の個数の変化に注目して、前記の差分値に基づく定量値に点状出血の個数の変化を重み付けした。本処理を搭載した眼底画像診断支援システムを開発し、延べ1年間にわたって臨床評価を実施した。糖尿病網膜症と診断された患者さんの数十名を本機で処理を行い、実際の所見と関連性があるとの評価をいただいた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の独自性・創造性は、眼底画像を用いた糖尿病網膜症の主観的な診断において、経時差分画像と画像解析に基づく黄斑部周辺に生じた点状出血を考慮した定量値により診断に客観性を持たせていることであり、このようなアイデアによる研究は過去に例がなく独創的であると考えられる。また、医師の主観や経験年数などの影響も軽減され、正診率が高まることは患者にとって非常に有益なことから、本研究の社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have developed a method of quantitatively expressing the degree of retinopathy symptoms by comparing two eye fundus images, one from the initial diagnosis and the other from follow-up. After conducting high-precision registration of the two images a differential image of the two registered images was created. Next, by calculating the sum of the square of the differential value from the differential image, a quantitative value was obtained that indicates symptomatic changes. In addition, focusing on the changes in the number of petechial hemorrhages that develop in the vicinity of the macula lutea, we weighted changes in numbers of petechial hemorrhages with the quantitative values derived from the differential values mentioned above.

研究分野：医用システム

キーワード：網膜症 眼底画像 経時差分画像 コンピュータ支援画像診断 臨床評価

1. 研究開始当初の背景

本研究では、患者の経時的に撮影された眼底画像を用いて、二枚の画像の経時変化量から患者の症状との関連性を定量的に表す手法を提案する。患者の眼底画像の経時的な変移を定量的に表すことで、医師の糖尿病網膜症の診断の補助となると考えられる。糖尿病網膜症の診断を支援するために、集団検診や人間ドックのような大量に画像が撮影される検査目的での実用化に向けた眼底画像から病変を自動検出・自動解析するシステムの開発が進められている。しかし、眼底画像における経時的に変化する症状の診断に対する診断支援システムの開発は、現在どこの研究機関でも行われていない。著者は、高橋眼科クリニック（神奈川県伊勢原市）の高橋眼科医と共同して、本技術の基本的な有用性を確認するための研究（プレスタディと位置付ける）を進めてきた。その成果として、図1に示すような眼底画像診断支援システムを提案し、実患者の1症例に適用したところ、その数値が、同様に継続的に記録された視力変化と高い相関をもつとの結果を得られ、本提案システムの有効性が示唆された。[1],[2]

本処理の基本的な手法は、同一人物から撮影された複数の経時的眼底画像から、血管の交叉点を抽出し、線形変換（アフィン変換）を用いて位置合わせを行った後、初診時に撮影された画像と時間が経過したときの画像との差分をとり画像を表示する。

2. 研究の目的

前述のプレスタディから、患者1症例については有効性を確認できたが、臨床医によれば、診断には以下の情報も重要であるとの意見があった。(i)見え方(視力)の中心は黄斑部・中心窩に集中していること、()白斑等の影響、()レーザー治療痕の影響、()左右眼の比較など。よって、上記情報も利用した多症例を用いた検証による処理の汎化性と信頼性を高めることが目的である。また、臨床の現場で評価も行い、臨床的な有効性(本システムで提供する差分画像+定量値と実際の病状との高い関連性)も確認する。

また、特色としては、従来医師は2画像(現在、過去画像)を目視で比較しているにすぎなかったが、本処理によれば、差分画像+経時変化量という新たな情報により医師の診断能の向上が期待できる。

【予想される効果と意義】

従来、医師の主観により診断されていたが、本処理による定量値を参考にすれば、客観性が生じるとともに、医師の診断を支援することができ、意義は高いと考えられる。

【本技術の独自性・新規性とアプローチのポイント】

差分画像+経時変化量(定量化)という新たな情報の提供、及び本定量値の病状との高い関連性。

画像位置合わせは線形変換で充分であることを眼底撮影台の仕組みから理論的に立証し、また、複数の対応点ペアを用いた最小二乗法により、安定的に高精度な位置合わせを実現している点。

単純差分ではなく、位置重み付け(黄斑部重視等)、白斑の影響の排除(特に硬性白斑の除去処理)、左右眼比較(左右違い)による差分や変化量の計算など、各症状を配慮した差分画像や変化量の算出を行っている点。

開発した処理をシステム化(装置化)し、前記2施設と連携して、現場での臨床評価を行うこと。

3. 研究の方法

(1) アルゴリズム開発

糖尿病網膜症を発症した場合に見られる症状に点状出血、斑状出血、軟性白斑がある。それに加えて医学的に視力と強い繋がりががあるとされる黄斑部分を考慮することで黄斑部に存在する症状を数として数える事で視力との相互関係を明らかにする。

従来の研究では眼底画像全体で処理を行っていたが、医学的な観点からみると黄斑部だけの状態が患者の視力(見え方)にとって最重要である。眼底画像から黄斑のみを切り出して黄斑、中心窩の2種類の部分に分けて領域を決定し、その領域中にある点状出血、斑状出血、軟性白斑の3種類の病状を抽出する。それぞれ得点をつけてその合計点を集計し、それを用いて視力と症状カウントの数との相関関係を確認した。

原画像の切り出しからカウントの準備までの手順を図1に示す。次に、回帰分析を用いて点状出血、斑状出血、軟性白斑それぞれの数の合計から切片と係数を導くことで計算値を求めて視力との関係を求めた。得点付けは、中心窩を2点、中心窩を除く黄斑部内部を1点と重みづけ手数値化している。得点付けされたカウントから、学習データを用いて、3つ重みづけカウント値を入力、視力を教師とした重回帰分析を行い、回帰直線を求めた。図2には、その結果を示す。計算値と実際の視力との関係が、学習データ、未知データともに相関があると言える。また、定量値は、差分値の平均二乗和にこの推定視力の逆数を掛け算したもので、これを“黄斑部周辺に生じた点状出血を重みづけした定量値”と呼んでいる。

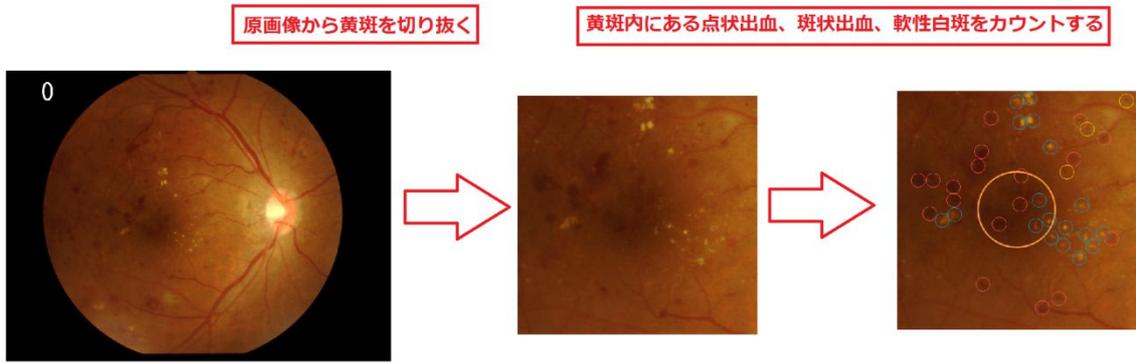


図1．黄斑部&中心窩の切り出しと点状出血の抽出

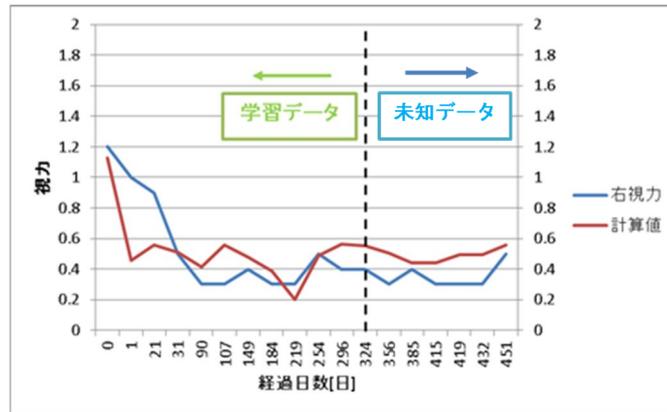


図2．経時変化する点状出血スコアと視力の関係

(2) システム開発 (臨床評価機の開発)

開発したアルゴリズムを臨床の現場で検証するための臨床評価機を開発を、下記の3回にわたって行った。それぞれの内容と開発期間などについて示す。

臨床評価機 Version 1.0

開発期間：2018年4月～2018年6月の3ヶ月間

主な開発内容：

初期処理エンジン (位置合わせ処理、差分画像処理、差分値の平均二乗和に黄斑部周辺に生じた点状出血を重みづけした定量値) の搭載

基本画面および基本 GUI 操作機能の作成

経過グラフ作成機能

など

下記に本システムの基本画面 (コンソール操作画面) の一例を示す。

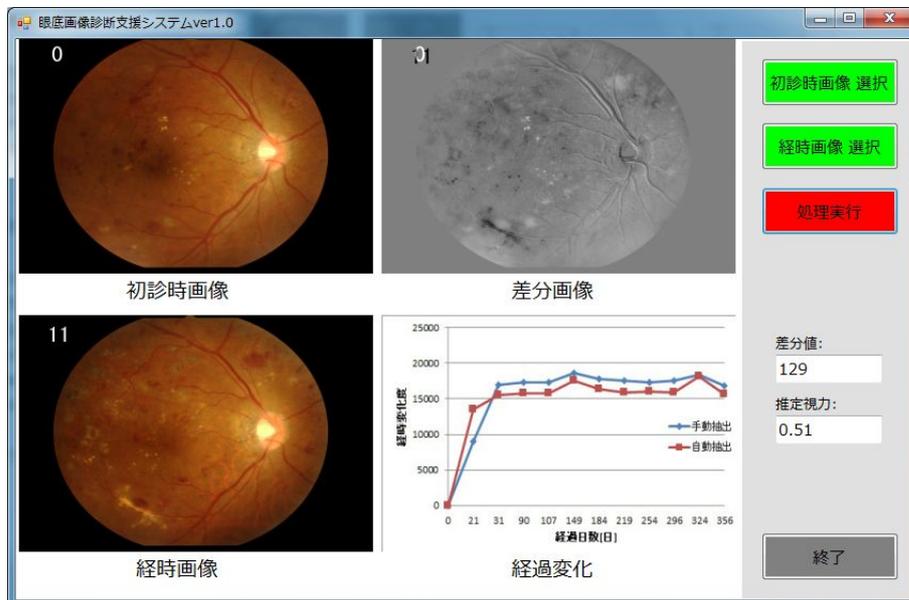


図3．臨床評価機システムVersion1.0の基本画面の表示例

臨床評価機 Version 2.0

開発期間：2018年11月～2018年12月の1.5ヶ月間

主な開発内容：

改良処理エンジンの差し替え（データ検証数増加に伴う精度向上化）

基本画面および基本 GUI 操作機能の改良

推定視力表示機能の廃止など病院からの指摘点・要望点を反映

など

下記に本システムの基本画面（コンソール操作画面）の一例を示す。

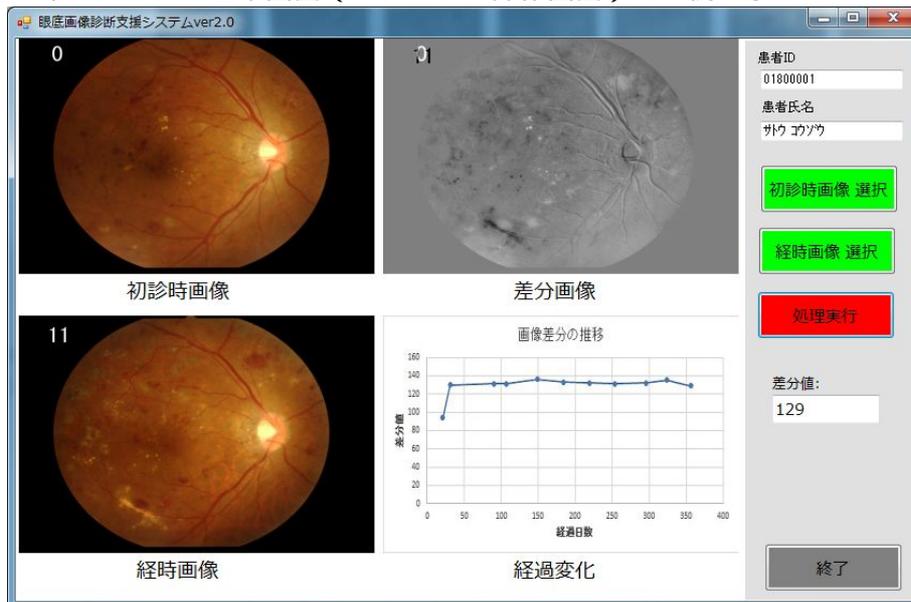


図4．臨床評価機システムVersion2.0の基本画面の表示例

臨床評価機 Version 3.0

開発期間：2019年7月～2019年8月の1.5ヶ月間

主な開発内容：

改良処理エンジンの差し替え（データ検証数増加に伴う精度向上化）

基本画面および基本 GUI 操作機能の改良

推定視力表示機能追加など病院からの指摘点・要望点を反映

など

下記に本システムの基本画面（コンソール操作画面）の一例を示す。

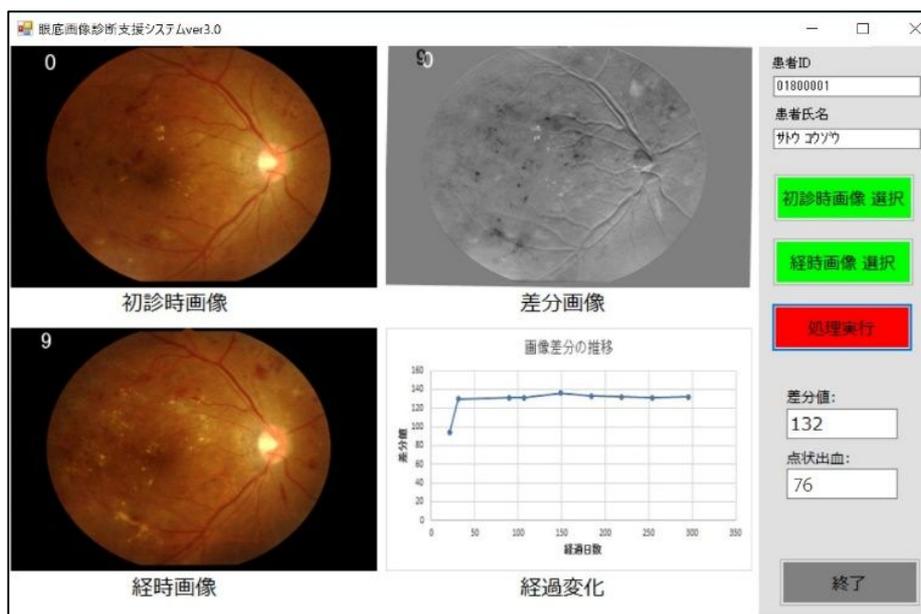


図5．臨床評価機システムVersion3.0の基本画面の表示例

(3) 臨床評価

高橋眼科クリニック（神奈川県伊勢原市）の高橋眼科医のもと、以下の期間に臨床評価機を持ち込み、臨床評価を実施した。臨床評価は、糖尿病網膜症と診断された任意の患者さんの数名を通常のルーチン診断とは別に本臨床評価機へ転送し、業務終了後、本機で処理を行い、差分画像と算出された定量値を実際の患者さんの病状や視力と比較することで本機の有効性を確認する。

第一期臨床評価 臨床評価機 Ver 1.0 2018年7月～2018年10月の4ヶ月間
第二期臨床評価 臨床評価機 Ver 2.0 2019年1月～2019年4月の4ヶ月間
第三期臨床評価 臨床評価機 Ver 3.0 2019年10月～2020年1月の4ヶ月間

4. 研究成果 [3]

(1) 2017年度の成果

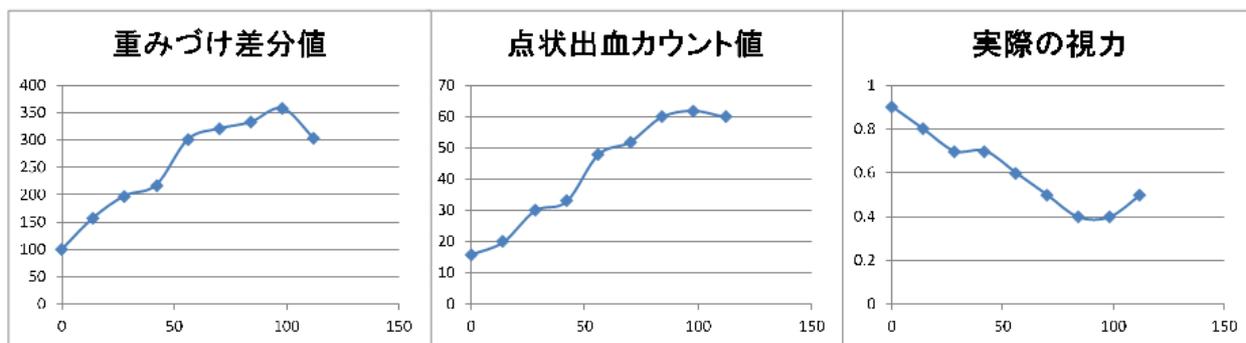
患者の初診時および経過観察時の2つの眼底画像を比較することで、網膜症の病状の程度を定量的に表現する手法の開発を行った。特に、視力に最も影響する黄斑部を中心とした各種の出血の程度に基づく定量化を導入した点がポイントである。

(2) 2018年度の成果

本処理を搭載した眼底画像診断支援システムの臨床評価機 Ver 1.0 を開発し、高橋眼科クリニックに持ち込み、第一期臨床評価を実施した。糖尿病網膜症と診断された任意の患者さんの数名（約10名）を通常のルーチン診断とは別に本臨床評価機へ転送し、業務終了後、本機で処理を行い、差分画像と算出された定量値を実際の患者さんの病状や視力と比較した。抽出された患者さんはいずれも2～4週間間隔で来院され、4ヶ月間で平均7回の経過観察の比較ができた。本機が出力した定量値と医師が診断した所見との関係は概ね良好との評価をいただいた。しかし、ユーザーインターフェイスに関する幾つかの改善要望があったので、それを改善した臨床評価機 Ver 2.0 を開発した。

(3) 2019年度の成果

第二期臨床評価を実施した。しかし、ユーザーインターフェイスに関する幾つかの改善要望と定量値に加えて計算機が算出した黄斑部の具体的な点状出血のカウント数を表示してほしいとの意見があり、それらを改善した眼底画像診断支援システムの臨床評価機 Version 3.0 を開発した。同病院で臨床評価機 Ver 3.0 による第三期臨床評価を実施した。その結果、臨床的にこれまでの第一期、第二期とほぼ同様な良好な指標として参考にできるという意見をいただけるとともに（図6にその効果を示す）、システム面における指摘点や問題点もなく、運用面的にも問題なく利用できるとの総合評価をいただいた。3年間のアルゴリズム開発と改良およびシステム改良を繰り返し、3回にわたる臨床評価（述べ1年間）を実施し、臨床面およびシステム運用面の両方において臨床的有用性を確認でき、十分に本研究課題の目的を達成できた。



（横軸：初診時からの経過日数）

図6. 本システムの効果（本機の表示定量値と患者視力との関係）

【参考文献】

- [1] 眼底画像における経時サブトラクション処理による網膜症の診断支援システムの開発, Medical Imaging Technology, Vol.31, No.4, pp.225-230, 2013, 伴 幸巧, 安倍和弥, 堂之前義文, 武尾英哉, 高橋嘉晴, 永井優一
- [2] Development of an assisted diagnostic system for retinopathy that applies temporal subtraction to funduscopy images, Computer Assisted Radiology and Surgery 27rd International Congress and Exhibition, CARS2013, pp.S333-S334, 2013 June, Heidelberg, Y. Ban, Y. Dounomae, K. Abe, H. Takeo, Y. Takahashi, Y. Nagai
- [3] 黄斑部を重視した網膜症の診断支援処理の開発, 信学技報, vol.117, no.518, MI2017-69, pp.25-26, 2018年3月, 松尾洸希, 武尾英哉, 安倍和弥

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松尾洸希, 武尾英哉, 安倍和弥
2. 発表標題 黄斑部を重視した網膜症の診断支援処理の開発
3. 学会等名 電子情報通信学会 医用画像研究会 (MI研)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
連携研究者	齊藤 隆弘 (SAITOH TAKAHIRO) (10150749)	神奈川大学・工学部・教授 (32702)	
連携研究者	小松 隆 (KOMATSU TAKASHI) (80241115)	神奈川大学・工学部・助手 (32702)	