

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462843

研究課題名(和文) 超音波診断画像のウェーブレット変換による画像解析とシェーグレン症候群診断への応用

研究課題名(英文) Image analysis in ultrasonography using wavelet transform and its application to the diagnosis of Sjogren's syndrome

研究代表者

大喜 雅文 (Ohki, Masafumi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：10160441

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)：本研究では、シェーグレン症候群の非侵襲的な画像診断法として重要性の高い超音波画像診断において、診断精度を向上させるための画像解析法の開発を目的とした。デュアルツリー複素ウェーブレット変換(DT-CWT)を用いた画像解析法を開発し、唾液腺造影検査を受けてシェーグレン症候群の陽性とされた症例77人を含む174人の耳下腺部超音波画像を解析した。DT-CWTと機械学習と組み合わせた診断精度を求めた結果、重篤度の低い群での感度は $90 \pm 3.7\%$ 、正確度は $88 \pm 4.2\%$ となった。また、歯科医師によるこれらの群の診断精度は感度79%、正確度80%という結果であり、臨床での診断支援における有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop an image analysis for improving diagnostic accuracy in ultrasonography, which is highly important as a noninvasive diagnosis of Sjogren's syndrome. We developed an image analysis using dual tree complex wavelet transform (DT-CWT) and analyzed the parotid gland ultrasonographic images of 174 patients, including 77 cases who were considered positive for Sjogren's syndrome by sialography. As a result of the diagnostic accuracy combined with DT-CWT and machine learning, the sensitivity in the low severity group was $90 \pm 3.7\%$ and the accuracy was $88 \pm 4.2\%$. The fact that the sensitivity was 79% and the accuracy was 80% by a dentist indicated the usefulness of this image analysis in clinical diagnosis.

研究分野：医用画像処理

キーワード：ウェーブレット変換 シェーグレン症候群 超音波画像診断

1. 研究開始当初の背景

(1) ウェーブレット変換

ウェーブレット解析は周波数解析法の一つであり、異常信号の検出や、ノイズ除去、画像圧縮などに利用されている。ウェーブレット解析の理論は1980年代にJ.Morletにより考案された時間周波数解析に始まるものである。同じ周波数解析法として主流であるフーリエ解析では、三角関数の波の合成により信号を表現するのに対し、ウェーブレット解析では有限な小さな波 (wavelet) の重ね合わせにより信号を表現する。ウェーブレット解析はフーリエ解析よりも局所的な信号の検出に適している。

しかし、ウェーブレット変換では、信号の位置により変換結果が変化してしまう点や、方向性の欠如などの画像処理に対して好ましくない特性がある。近年、これらのウェーブレット変換の欠点を補う方法として、Dual-Tree複素ウェーブレット変換(DT-CWT)が考案された。DT-CWTは1998年にKingsburyによって確立された冗長性をもつ複素ウェーブレット変換の1つである。DT-CWTでは複素数のウェーブレット関数を用いており、近似的にシフト不変性を保つことができる。また、方向選択性もウェーブレット変換より拡張されており、医用画像への適用が試みられている。

(2) シェーグレン症候群

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : 以下SSと略す) は1933年にスウェーデンの眼科医 Henrik Sjögrenにより名付けられた自己免疫疾患である。涙腺、唾液腺をはじめとする外分泌腺に慢性炎症が起こり、慢性唾液腺炎や乾燥性角結膜炎などが主な病態である。SSの病型は、原発性SSとその他の膠原病を合併する続発性SSに分別される。また、原発性SSは唾液腺、涙腺のみに病変が限局する腺型と、肺、肝臓、リンパ節などに及ぶ腺外型に分けることができる。SSの画像診断には唾液腺造影、唾液腺シンチグラフィ、MRI検査、超音波画像検査がある。唾液腺造影はSSの画像診断の手段として最も重要な地位を占めているが、侵襲的であり、造影剤による副作用が生じるので患者への負担が大きい。そのため、欧米では検査の頻度が減少している。そこで非侵襲的な超音波画像検査による診断が期待されている。しかし、超音波画像は多くの画像ノイズを含んでおり、定量性に乏しい主観的な診断となっている。

2. 研究の目的

超音波画像で現れるSSの特徴である低エコー領域や線状の高エコー帯は小さく、局所的に存在するため、フーリエ解析よりもウェーブレット解析の方が特徴抽出に優れると考えた。さらに、ウェーブレット解析の中でも、近年、考案された Dual Tree Complex Wavelet Transform (以下DT-CWT) がより

特徴抽出に適していると考えた。本研究では、シェーグレン症候群の非侵襲的な画像診断法として重要性の高い超音波画像診断において、診断精度を向上させるためのDT-CWTによる画像解析法の開発を目的とし、支援診断への利用の可能性について検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象

2008年6月から2012年2月までに長崎大学病院において、SSの疑いにて唾液腺造影検査ならびに超音波診断検査を行った患者174名の耳下腺部超音波画像を対象とした。174名のうち、77名はSSと診断され、97名はSSではない(以下 non-SS と略す)と診断されている。またSSと診断された77名を唾液腺造影検査により重篤度ごとに分類した結果、重篤度の低いものから順にグレード1は25名、グレード2は28名、グレード3は16名、グレード4は8名であった。使用した超音波診断装置はGE社製のLOGIQ9であり、14.0MHzのリニアプローブを使用してBモードで撮影を行った。

(2) 画像解析

画像解析はオープンソースの画像処理ソフトウェア ImageJ 1.49 (Wayne Rasband, National Institutes of Health) と数値解析ソフトウェアのMATLAB R2014b (MathWorks社)を用いて開発した。実行環境はApple社のiMac (CPU : 3.06GHz Intel Core i3, RAM : 4GB, OS : Version 10.8.2)を使用した。画像解析全体の流れを図1に示した。

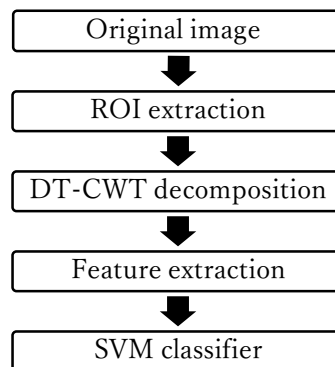


図1 画像解析の手順

超音波診断装置から耳下腺画像をDICOM形式(640×480画素、256階調)で出力した(図2)。次に超音波診断を専門としている歯科医師にImage Jを用いて画像内の耳下腺部領域を曲線で囲ってもらった(黄色の曲線)。この領域内に128×128画素の矩形領域(赤線)を手動で設定し、これを解析領域とした。このとき、解析領域内にSSの判別に有用な類円形の低エコー領域と線状の高エコー帯が含まれるようにした。また、解析の再現性をみるために各画像において5つの解析領域の設定を行った。

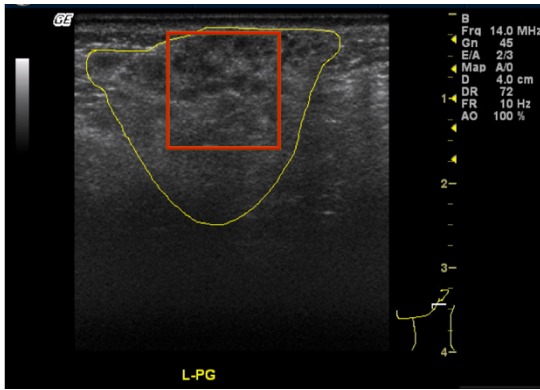


図2 超音波画像と解析領域

Dual-Tree 複素ウェーブレット変換 (DT-CWT) による多重解像度解析を耳下腺部超音波診断画像の解析領域に適用した。図3に耳下腺部超音波画像にDT-CWTを適用した例を示す。多重解像度分解では 128×128 画素の画像を $N \times N$ ($N=2, 4, 8, 16, 32, 64$) 画素の6つの解像度の画像成分に分解できる。ここで、 $N=128/2^l$ としたときの l を解像度レベルとした。DT-CWTでは実数部と虚数部のそれぞれにおいて6つの方向性を持った画像成分に分解することができる。よって、1つの画像から $72 (=6 \times 6 \times 2)$ 個の分解された画像成分を得ることができる。Fig.5にDT-CWTにより得られた実数部の画像成分を示した。解像度レベル l は高解像度から低解像度へ順に1~6の整数値をとり、方向性 p は水平方向から6つの角度に対して順に1~6の整数値を与えて、各画像成分を (l, p) の組で区別した。

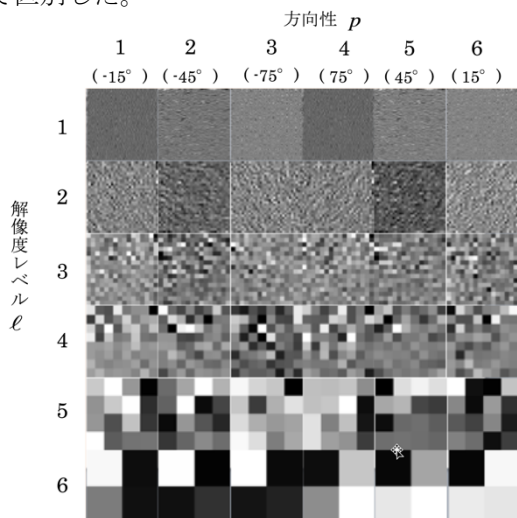


図3 耳下腺部超音波画像のDT-CWT実行例

この多重解像度解析により得られた画像成分から、以下の3つの特徴量を算出した。

$$F_1(l, p) = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N W_{i,j}^{l,p}$$

$$F_2(l, p) = \sqrt{\frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (W_{i,j}^{l,p} - \overline{W}^{l,p})^2}$$

$$F_3(l, p) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N |W_{i,j}^{l,p}|$$

ここで、 $W_{i,j}^{l,p}$ は画像成分 (l, p) における座標 (i, j) の画素値であり、 N^2 は画像成分 (l, p) における画素数を示している。また、 $\overline{W}^{l,p}$ は画像成分 (l, p) における画素値の平均値である。特徴量 $F_1(l, p)$, $F_2(l, p)$ はそれぞれ $W_{i,j}^{l,p}$ の平均値と標準偏差を示している。特徴量 $F_3(l, p)$ は $W_{i,j}^{l,p}$ の絶対値の総和である。一つの解析画像ごとに $216 (=3 \times 72)$ の画像特徴量が算出できる。

サポートベクターマシン (SVM) はパターン認識手法の一つである。本研究では、線形のSVMを使用した。216個の特徴量のうちSSとnon-SSの判別に有効な特徴量を線形のステップワイズ回帰分析により20個に選び出し、SVMに用いた。交差検証法として10-fold cross-validationを用いて解析の精度を評価した。また、唾液腺造影においてグレード3と4であった症例を除いた低グレードのみのSS (グレード1が25例、グレード2が28例の計53例) とnon-SS (97例) の判別も行った。さらに歯科医師による診断精度との比較を行うために、174枚の耳下腺部超音波画像を液晶モニタに表示し、超音波診断を専門としている歯科医師による評価を行った。このとき、174枚の画像をnon-SSとSSのGradeがランダムになるようにディスプレイ上に表示させて診断をしてもらった。

4. 研究成果

(1) 全グレードを含めた場合の判別精度

図4に全グレードを解析対象とした場合の判別精度を示した。本解析は5つの解析領域に対する判別精度の平均値と標準偏差を示している。全グレードの場合の判別結果は、感度は $90 \pm 4.5\%$ 、特異度は $89 \pm 4.2\%$ 、正確度は $89 \pm 3.9\%$ であった。歯科医師による評価では感度は84%、特異度は81%、正確度は83%であった。本解析と歯科医師の判別精度において、t検定により平均値の検定を行った結果、特異度と正確度においてそれぞれ $p=0.023$ と $p=0.035$ の統計的有意差があった。

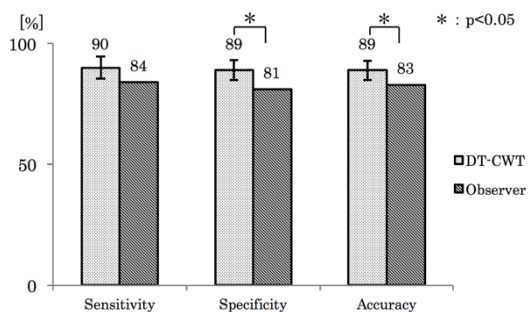


図4 歯科医師の診断精度との比較 (全グレード)

(2) 低グレード群のみの場合の判別結果

重篤度が低く診断が難しい群のみでの判別結果を図5に示した。感度は90±3.7%、特異度は85±6.7%、正確度は88±4.2%であった。また、歯科医師による評価の結果は、感度は79%、特異度は81%、正確度は80%であった。t検定により平均値の検定を行った結果、感度と正確度においてそれぞれ $p=0.0035$ と $p=0.017$ の統計的有意差があった。

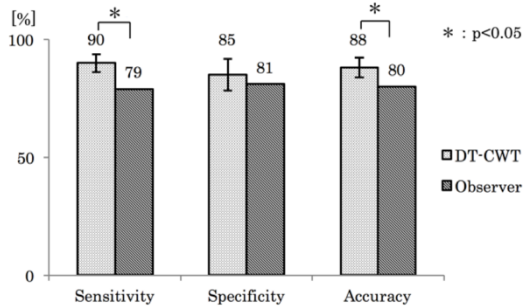


図5 歯科医師の診断精度との比較(低グレード群)

(3) 誤判別の例

歯科医師による判別、および本解析による判別において誤判別した症例の一例を図6~9に示した。図6、図7は歯科医師および本解析による判別の両方において、それぞれ偽陰性、偽陽性を示した症例である。

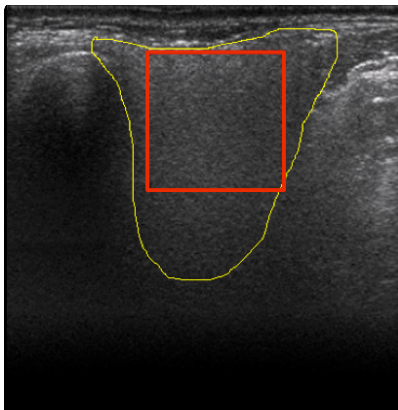


図6 歯科医師と画像解析の両方で偽陰性を示したグレード1の症例

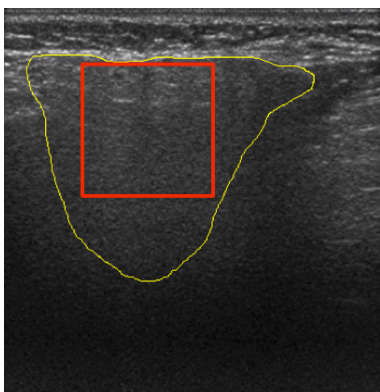


図7 歯科医師と画像解析の両方で偽陽性を示した non-SS の症例

図8は画像解析では真陽性を示したが歯科医師による判別では偽陰性を示した症例である。図9は歯科医師による判別では真陽性を示したが画像解析では偽陰性を示した症例である。

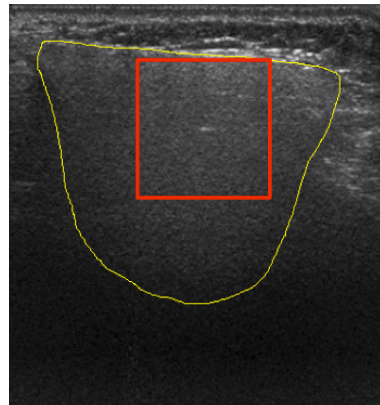


図8 画像解析では真陽性、歯科医師では偽陰性を示したグレード1の症例

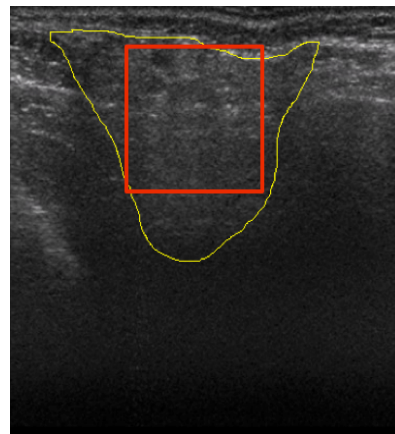


図9 歯科医師では真陽性、画像解析では偽陰性を示したグレード2の症例

(4) 考察

本研究では、SSの疑いがある耳下腺部超音波画像に対して、DT-CWTによる多重解像度解析により画像特徴量を算出し、全グレードを解析対象とした場合、および低グレード群のみを解析対象とした場合について機械学習による判別をSVMを用いて行った。その結果、どちらの場合においても高い判別精度を得ることができ、DT-CWTを用いた本解析手法の超音波画像診断への有用性が示唆された。1996年に有地らが報告したフーリエ解析を用いたSSの評価では低グレード群に関する評価結果が感度は53%、特異度は65%と低いものに対して、本解析手法では低グレード群に関する判別でも高い判別精度を得ることができた。これはウェーブレット解析がフーリエ解析よりも局所的変動の表現に適しているからである。重篤度の高いSSの超音波画像では、耳下腺の内部エコーの不均一性が大きく目立つため、判別は容易であるが、低グレードの症例ではSSの所見である類円状の低エコー領域や線状の高エコー帯が局所的に僅かに現れる程度で

ある。そのため、有限でない正弦波を基底関数として使用しているフーリエ解析ではこれらの所見を検出することが難しかったと考えられる。それに対してウェーブレット解析では局所的で有限なウェーブレット関数を基底関数として使用しているため、局所信号の検出に優れており、本解析のように低グレード群に関する判別においても高い判別精度を得ることができたと考えられる。

本解析では歯科医師の診断結果と比べて、有意に高い判別精度を得ることができた。特に低グレード群に関する判別における感度は10%以上の差がみられた。図8は歯科医師による診断では偽陰性であったが、本解析では真陽性であったグレード1の症例である。内部エコーの不均一が少ない症例において、本解析は歯科医師よりも多くの症例に対して正判別することができた。これはDT-CWTによって、僅かな線状の高エコー帯やエコーの乱れを検出できたためだと考えられる。視覚的に判断が困難な重篤度の低いSSの症例を判別する際に本解析手法の有用性が高いことが示唆された。本解析で誤判別した症例について検討する。図6はグレード1の症例であるが、歯科医師と本解析のいずれにおいても偽陰性を示したものである。本解析で偽陰性であった症例は、内部エコーの不均一が少ないSSの症例が多かった。図7はnon-SSの症例であるが、歯科医師と本解析のいずれにおいても偽陽性であった。本解析はnon-SSの症例の中でも、耳下腺部領域内に線状の高エコー帯が僅かに散在している症例に対して、偽陽性となるが多かった。歯科医師と本解析の診断はほぼ同様な傾向にあったものの、図9に示した症例のように、明らかにSSの特徴所見がみられる症例に対して本解析では偽陰性となることがあったため、さらなる検討が必要である。

<参考文献>

1. Chikui T, Shimizu M, Kawazu T, Okamura K, Shiraishi T, Yoshiura K. A Quantitative Analysis of Sonographic Images of the Salivary Gland: A Comparison Between Sonographic and Sialographic Findings. *Ultrasound in Medicine & Biology* Vol.35 (8), Aug, 2009, 1257-64.
2. Takaki Y, Kimura Y, Nakamura H, Sasaki M, Eguchi K, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's Syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(7), 2010, 1321-1324
3. I. W. Selesnick, R. G. Baraniuk, and N. G. Kingsbury. The dual-tree complex wavelet transform. *IEEE Signal Processing Magazine*, 2005, 22, 123-151
4. W. Jian, X. Sun and S. Luo. Computer-

aided diagnosis of breast microcalcifications based on dual-tree complex wavelet transform. *Biomedical Engineering Online*. 2012, 11-96

5. S. Deepa, V. S. Bharathi. An efficient digital mammogram image classification using DTCWT and SVM. *CCSEIT* 2012, 288-293.
6. Ariji Y, Ohki M, Eguchi K, Masahiro I, Izumi M, Ariji E, Mizokami A, Nagataki S, Nakamura T. Texture Analysis of Sonographic Features the Parotid Gland in Sjögren's Syndrome. *AJR* 1996, 166, 935-941.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 5 件)

- ① Sako Y, Ohki M, A. Chaichana, Sumi M, Nakamura T, Image analysis for dynamic contrast-enhanced MRI, International Conference on Medical Physics(ICMP) 2016, Bangkok Thailand on December 10, 2016
- ② Moriyama M, Murakami Y, Ohki M, A Dcm4chee Log Analyzer Monitoring DICOM Network Performance, The American Association of Physicists in Medicine 58th Annual meeting, AAPM2016 in Washington DC, USA, on August 31, 2016
- ③ 森山誠, 迫康洋, 大喜雅文, マンモグラフィ用 CD ファントムの画像解析による自動評価, 第10回九州放射線医療技術学術大会, 宮崎県宮崎市, 2015年10月
- ④ 迫康洋, 大喜雅文, 中村卓, 角美佐, ダイナミック造影MRIにおける経時変化の4次元画像解析, 第10回九州放射線医療技術学術大会, 宮崎県宮崎市, 2015年10月
- ⑤ Matsui T, Ohki M, Nakamura T, Takagi Y, Image Analysis in Ultrasonography for Diagnosis of Sjögren's Syndrome Using Dual-Tree Complex Wavelet Transform, The American Association of Physicists in Medicine 56th Annual meeting, AAPM2014 in Austin, Texas, USA, on July 21, 2014.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大喜 雅文 (OHKI, Masafumi)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 10160441

(2) 連携研究者

中村 卓 (NAKAMURA, Takashi)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 30172406

(3) 研究協力者

松井 健紘 (MATSUI, Takehiro)