

2重リングフィルタを用いた 眼底画像における糖尿病網膜症病変の自動検出

水谷 敦史[†] 村松 千左子[†] 畑中 裕司[‡] 周 向榮[†] 原 武史[†] 藤田 広志[†]

[†] 岐阜大学大学院医学系研究科 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1番1

[‡] 滋賀県立大学工学部 〒522-8533 滋賀県彦根市八坂町2500

E-mail: [†] {mizutani, chisa, zxr, hara, fujita}@fjt.info.gifu-u.ac.jp, [‡] hatanaka.y@usp.ac.jp

あらまし 本論文では、糖尿病網膜症の診断所見である毛細血管瘤の自動検出手法を提案する。本手法では、点状の孤立点である毛細血管瘤の1次検出処理として2重リングフィルタを用いた。その後、23種類の特徴量を用いたルールベース法とニューラルネットワークによって誤検出を削除した。眼底画像50枚のうち、目視できる毛細血管瘤に対して交叉検定で実験を行ったところ、検出率が64%のとき、画像1枚あたりの誤検出は30箇所であった。

キーワード 眼底画像, 糖尿病網膜症, 毛細血管瘤, コンピュータ支援診断

Automated method for detection of diabetic retinopathy lesions based on double ring filter in retinal fundus images

Atsushi MIZUTANI[†] Chisako MURAMATSU[†] Yuji HATANAKA[‡]
Xiangrong ZHOU[†] Takeshi HARA[†] and Hiroshi FUJITA[†]

[†] Graduate School of Medicine, Gifu University 1-1 Yanagido, Gifu-shi, Gifu, 501-1194 Japan

[‡] School of Engineering, The University of Shiga Prefecture 2500 Yasaka-cho, Hikone-shi, Shiga, 522-8533 Japan

E-mail: [†] {mizutani, chisa, zxr, hara, fujita}@fjt.info.gifu-u.ac.jp, [‡] hatanaka.y@usp.ac.jp

Abstract In this paper, we propose an automatic detection technique of microaneurysms which is a diagnostic sign of the diabetic retinopathy. We used a double ring filter for initial detection of the microaneurysms which appear as isolated points. Next, we determined twenty three features, and removed false positives using the rule-based method and an artificial neural network. We examined the result of our method on observable microaneurysms in 50 retinal fundus images by cross validation test method, and the true positive fraction of the proposed method was 0.64 at 30 false positives per image.

Keyword Retinal Fundus Images, Diabetic Retinopathy, Microaneurysms, Computer-aided Diagnosis

1. はじめに

日本には、糖尿病が強く疑われる人が820万人、そして糖尿病の可能性が否定できない人を含めると1870万人の患者がいると推測されている[1]。そのうち、約300万人が糖尿病網膜症であると推測される。糖尿病網膜症は早期発見によって視力障害を予防できるが、年間で約3000人が糖尿病網膜症によって失明していることが現状である[2]。眼科医は通常、糖尿病網膜症を診断する際、出血や毛細血管瘤等の有無によって診断を行う。特に毛細血管瘤はその名の通り微細であることから、通常は蛍光造影剤であるフルオレセインを使った蛍光眼底画像を用いて糖尿病網膜症の診断が行われる。しかし、集団検診の場合には糖尿病網膜症の分析のためにフルオレセインを用いることは難しい。よって、蛍光造影剤を使用せずに出血や毛細血管瘤を検知することが望まれる。しかし、非造影の眼底画像ではコントラストが低いので、出血や毛細血管

瘤を検出することは困難である。したがって、これらの兆候を検出するコンピュータ支援診断(Computer-aided Diagnosis)システムは、集団検診の際に糖尿病網膜症の診断を支援できる可能性がある。

毛細血管瘤とは毛細血管にできる小さな膨らみのことで、破裂すると網膜下及び網膜前に出血を生じ視力低下をきたすことがある。

眼底画像における出血や毛細血管瘤に関する画像解析の研究はこれまでにに行われている[3-5]。Usherらは、血管や視神経乳頭の検出によって眼底構造を解析し、領域分割によって病変候補を抽出し、最後にニューラルネットワークによって病変を識別する手法を提案した[3]。Nagayoshiらは、Usherらの手法に加えて、出血または毛細血管瘤の病変候補と眼底血管との距離を利用した複数識別器を用いた手法を提案している[4]。Walterらは、画像の標準化と陰影補正をした後、毛細血管瘤の直径と自動閾値法を用いて候補領域を検

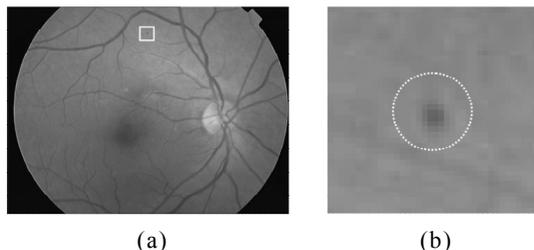


図 1 毛細血管瘤のある眼底画像の例，(b)は(a)の矩形領域で示した毛細血管瘤を拡大したものを示す。

出し，候補の中心の密度によって毛細血管瘤と他を判別した手法を提案している [5]。

われわれも眼底画像の診断を行う医師を支援する眼底 CAD システムの開発を行ってきた [6-15]。それには，2重リングフィルタを用いた血管の自動検出 [6] や血管交叉部の検出 [7,8]，口径不同の判定 [9-12]，血管の狭窄部の検出 [11,12]，視神経乳頭の認識 [13]，動静脈交叉現象の検出 [14]，非造影の眼底画像における出血や滲出物の検出 [15] などがある。

毛細血管瘤の症例を図 1 に示す。図 1(a)は毛細血管瘤を矩形領域で示しており，図 1(b)はその毛細血管瘤を拡大したものである。図 1(b)では周囲の網膜領域より暗くなって見える点状の領域が確認できる。このような毛細血管瘤を自動的に認識することが本研究の目的である。

2. 手法

2.1. 使用画像

使用した画像は Retinal Online Challenge (ROC) [16] で公開されているものであり，正解座標が示されている学習用画像 50 枚を用いた。これは，幅 768 画素×高さ 576 画素の画像が 22 枚と，約 1059 画素×1061 画素の画像 3 枚，約 1389 画素×1388 画素の画像 25 枚の RGB 各 256 階調のカラー眼底画像で構成されている。それらは 336 箇所毛細血管瘤を含む 37 画像，毛細血管瘤を含まない 13 画像に大別でき，毛細血管瘤を含む画像には 1 枚に 1 箇所から 41 箇所の毛細血管瘤が存在する。また，本論文の検出対象ではないがこれらのうち 45 画像は 259 箇所の出血を含む。出血を含む画像には 1 枚に 1 箇所から 29 箇所の出血が存在する。また，全ての画像が毛細血管瘤か出血のどちらかを含んでいるため，厳密な意味での正常画像は含まれていないと考えられる。

2.2. 全体の流れ

提案手法におけるフローチャートを図 2 に示す。最初に，画像毎の明るさの違いや，ノイズを軽減するために前処理を行った。次に，後の処理を簡略化するために，それぞれ異なる画像のサイズを統一した。次に，G(緑)成分画像に対して 2 重リングフィルタを適用し，

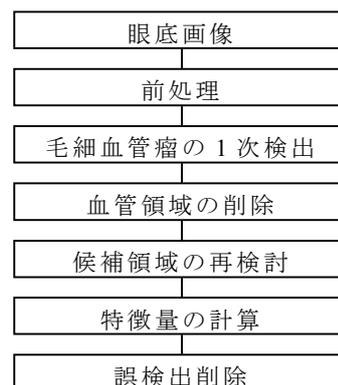


図 2 毛細血管瘤検出手法のフローチャート

毛細血管瘤の 1 次検出を行った後，検出されている領域の中で血管領域を誤検出として削除した。次に，各候補領域の形状を正しく認識するため，形状の再検討処理を行った。最後に，各候補領域の特徴量を求めた後，ルールベース法とニューラルネットワークを用いて毛細血管瘤と誤検出の分類を行った。

2.3. 前処理

眼底画像の明るさや色は撮影時の状況や個人差等によって異なる。その違いを軽減するために，各画像に明るさ補正，ガンマ補正とヒストグラム拡張 [15] を適用した。次に，毛細血管瘤と周囲とのコントラストは G 成分で高くなる傾向があるため，RGB カラー画像から G 成分画像へと変換した。さらに，ROC のデータベースは 3 種類の異なるサイズの画像を含んでいるため，小さい画像の幅が最も大きい画像の幅と等しくなるように，バイキュービック法を用いて小さい画像を拡大した。このとき，画像毎のアスペクト比は原画像と同じものを保っている。また，拡大処理を行うことによってノイズも同様に強調されてしまうため，3×3 のメディアンフィルタを適用してノイズの軽減を行った。

2.4. 毛細血管瘤の 1 次検出

毛細血管瘤は周囲の眼底領域より暗く見える点状の領域となって画像中に現れる。したがって，注目画素と周囲の画素とを比較する 2 重リングフィルタ [14] を G 成分画像に適用することで毛細血管瘤を検出した。2 重リングフィルタでは，フィルタの内円，外円の直径をそれぞれ 5 画素，13 画素とし，それぞれの領域での画素値の平均を求め，内円の平均と外円の平均の差が閾値より大きければ，注目画素は毛細血管瘤の候補領域であるとして定めた。また，本研究では画像毎に検出される毛細血管瘤の数を 300 箇所まで検出するよう閾値を自動で決定した。

2.5. 血管領域の削除

1 次検出に用いた 2 重リングフィルタでは，周囲と

比較して中心部が暗い領域が検出されるため、毛細血管瘤の他に多くの血管領域が誤検出領域として検出される。これらを削除するために、G成分画像に2重リングフィルタを適用して血管領域を抽出した。なお、ここで用いた2重リングフィルタは内円、外円の直径がそれぞれ7画素、21画素のものを用いた。

そして、1次検出結果と血管抽出結果とを重ね合わせ、血管領域上で検出されている候補領域は誤検出であるとして削除した。

2.6. 候補領域の再検討

一時検出処理後の候補領域の形状は、2重リングフィルタの影響を大きく受ける。仮に候補領域の形状が正しく認識できないと、毛細血管瘤と誤検出領域の分類が困難となる。よって、候補領域の画素値に基づいて、周辺の画素値と比較して候補領域を自動修正することによる形状の再検討処理を行った。

2.7. 誤検出削除

1次検出処理で検出された候補領域は多くの誤検出を含んでいる。したがって、誤検出を削除するために、候補領域毎に23種類の特徴量を求めた。23種類の特徴量は(1)面積、(2)円形度、(3)縦横比 [17]、(4-6)RGBそれぞれの候補領域内における平均画素値、(7-9)RGBそれぞれの候補領域内における最大画素値と最小画素値の差分値、(10-12)RGBそれぞれの候補領域内の平均画素値と周辺領域の平均画素値の差分値、(13)血管らしさ、(14)2値化時のROI内のラベル数、(15)ROI内の画素値の分散、(16)候補領域の中心から最も近い血管との距離 [4]、(17)RMS変動値、(18)1次モーメント、(19,20)視神経乳頭からの座標(21-23)、RGBそれぞれの候補領域内における2重リングフィルタの平均出力値である。

(10-12)で述べている周辺領域は、候補領域の縁から2ピクセル以内の距離にある領域を示しており、dilation処理を用いて定めた。

(13)で述べている血管らしさは、2.5で削除できなかった細い血管上の誤検出を削除するために求めた。線状の領域を、候補領域を中心にして回転させ、各位相でのG成分の平均画素値を調べた。線状の領域が血管上に位置する位相では周囲の位相より平均画素値が低いことから、さらに周囲の画素値と比較して画素値の凹みを求め、その最大値を血管らしさとして定めた。実際に求めた結果を図3に示す。毛細血管瘤と比較して血管上の誤検出は、画素値の凹みの最大値が大きいことがわかる。

(14)で述べている2値化時のROI内のラベル数は、候補領域のうち、毛細血管瘤領域周辺と比較して誤検出領域周辺は画像が粗くなっていると推測して求めた。各候補領域を中心にそれぞれ同じ大きさの正方形で

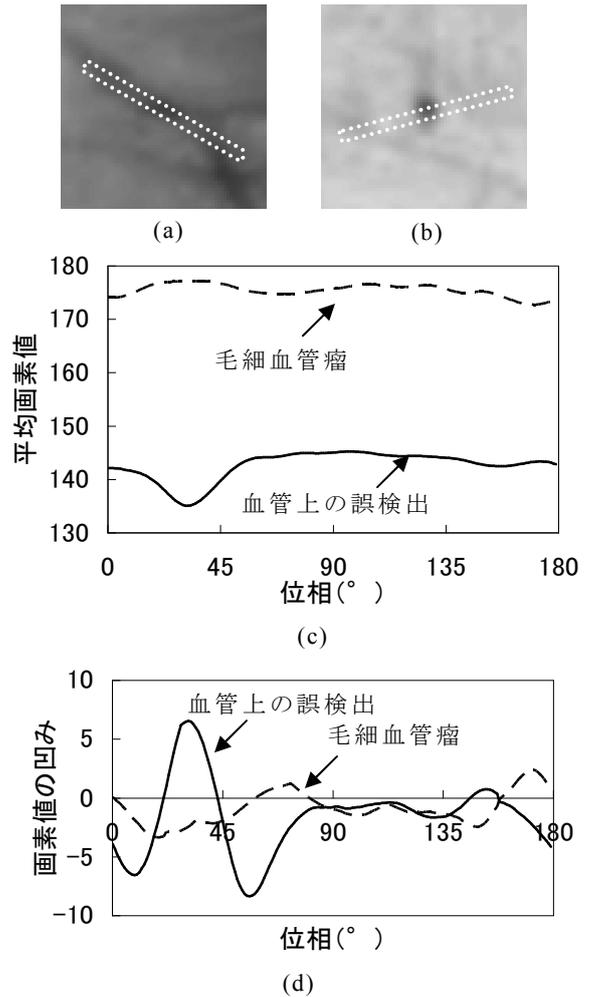


図3 血管らしさ (a)血管上の誤検出, (b)毛細血管瘤, 画像中の白い点線領域は画素値の凹みが最大値をとった領域を示す。(c)(d)はそれぞれ各位相の平均画素値, 画素値の凹みを示す。

ROIを切り出して、2値化はそのROI毎に異なった閾値で行った。そしてROI内に存在したラベル数をそれぞれの特徴量として定めた。

(16)で述べている候補領域の中心から最も近い血管との距離は、誤検出領域の数多くが血管の近くに存在していたことを利用し、距離が近いほど誤検出である確率が高いものとした。

(19,20)で述べている視神経乳頭からの座標は、まず画像が左目のものだった場合は左右反転して右目と同じ向きにした後、手動で入力した視神経乳頭を原点として座標を定めた。実際に傾向を調べた結果を図4に示す。横軸がx座標、縦軸がy座標、十字が視神経乳頭の位置を表している。図4(a)は毛細血管瘤の座標、図4(b)は誤検出領域の座標を示している。この図より、毛細血管瘤は上下に伸びる太い動静脈の周辺では少なく、誤検出は黄斑部周辺に多いことがわかる。

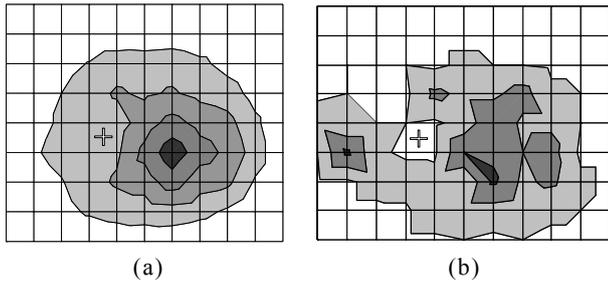


図4 視神経乳頭からの座標 (a)誤検出の存在領域,(b)毛細血管瘤の存在領域,十字は視神経乳頭の位置を表し,色が濃い領域ほど存在した数が多いことを表している.

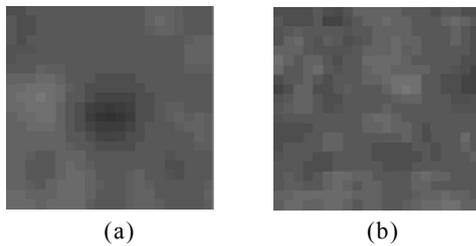


図5 (a) 目視できる毛細血管瘤のG成分画像 (b) 目視できない毛細血管瘤のG成分画像.これらの画像の中央に毛細血管瘤の正解が示されている.

これらの特徴量に基づいて,ルールベース法とニューラルネットワークを用いて,候補領域を毛細血管瘤と誤検出に分類した.ニューラルネットワークではステップワイズ法を用いて貢献度の高い順に6つの特徴量(高い順に8,4,10,13,22,16)を用いた.

2.8. 評価方法

本研究の評価方法にはFROC解析を用いた.本手法によって検出された候補領域の重心が,毛細血管瘤の正解座標から一定の距離内で検出されていれば検出に成功していると判断した.

本研究で用いたROCの画像には検出が困難な毛細血管瘤が多く含まれている.そのため,本研究で用いた学習用画像に含まれる毛細血管瘤を目視可能なものと目視困難なものに2名の工学系研究者の合議制で分類した.その結果,全336箇所(箇所)の毛細血管瘤の内,約42%にあたる140箇所を目視困難と判断した.目視可能な毛細血管瘤と目視困難な毛細血管瘤の例を図5に示す.目視困難な毛細血管瘤と周囲の領域とのコントラストは,目視可能な毛細血管瘤のそれよりも小さいことがわかる.

約42%の目視困難な毛細血管瘤の検出は医師にとっても,CADシステムにとっても非常に困難だと考えられる.さらに,仮にCADシステムが目視困難な毛

表1 実験結果

	全ての毛細血管瘤	見える毛細血管瘤	誤検出数
1次検出後	0.52 (174/336)	0.70 (137/192)	177 (8853/50)
ルールベースでの分類後	0.49 (164/336)	0.70 (137/192)	74 (3689/50)
ニューラルネットワークでの分類後	0.43 (146/336)	0.64 (125/192)	30 (1492/50)

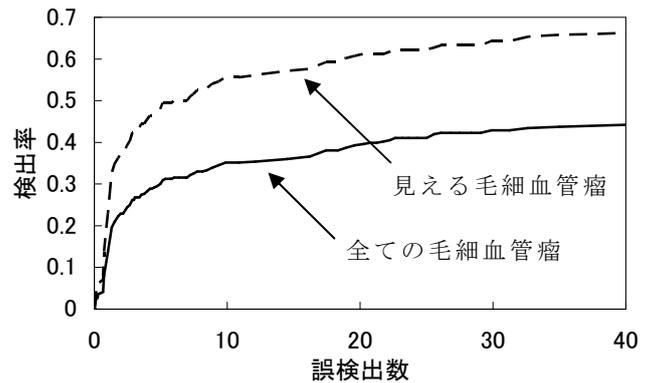


図6 FROC 曲線

細血管瘤を提示しても,CADシステムを利用する医師はその提示を無視すると考えられる.

したがって,本論文では,学習用画像で評価した場合においては,全ての毛細血管瘤に対してと,目視可能な毛細血管瘤のみに対しての2つの評価をLeave-one-out法で行った.

3. 実験

1次検出後,ルールベース法での分類後,ニューラルネットワークでの分類後,それぞれの場合での毛細血管瘤の検出率と1画像あたりの誤検出数を表1に示す.さらに,目視可能な毛細血管瘤196箇所のみでの検出率も同図に示す.

学習画像における全ての毛細血管瘤,目視可能な毛細血管瘤のみ,それぞれの場合でのFROC曲線を図1に示す.この図より,目視可能な毛細血管瘤の検出率が目視困難な毛細血管瘤の検出率よりも高いことがわかる.

4. 考察

今回最終的に削除することができなかった誤検出を分類すると,(1)血管領域の削除処理で削除しきれなかった毛細血管,(2)ノイズ領域,の2つに分けることができた.

毛細血管領域上の誤検出削除ができなかった原因として,血管領域の抽出精度の低さが考えられる.本手法で用いた血管抽出処理は太い血管に対する抽出精度は比較的高い傾向にある一方,細い血管に対する抽出精度は低い.毛細血管領域上の誤検出を削除するた

めには、血管抽出精度の向上が重要である。

また、ノイズ領域を毛細血管瘤として誤検出してしまふ原因の1つに、前処理におけるノイズ軽減処理が最適でなかったことが考えられる。さらに、データベースの中で何枚かの画像はブロックノイズが顕著な傾向にあった。したがって、毛細血管瘤のコントラストを維持しつつ、ノイズを軽減できるような適切な処理が必要であると考えられる。

そして、本論文では誤検出に含めていないが、出血も僅かに検出していた。出血は毛細血管瘤と比較して大きく、形状にばらつきがあるが、本手法で検出できる出血があるため、今後は出血に対しても検討して見る必要があると考えられる。

また、ROCのウェブサイトでは我々を含めた様々な研究グループの結果が掲載されているが、どのグループも本手法と殆ど変わらない精度となっている。このことから、このデータベースが大変難しいということが考えられる。

5. まとめ

眼底画像における毛細血管瘤の自動検出法の開発を行った。ROCデータベースから提供された50枚の学習用画像を用いた実験の結果、1画像あたりの誤検出数が30箇所の際に目視可能な毛細血管瘤の検出率は64%であった。このデータベースは非常に難しい症例を含んでいるが、糖尿病網膜症の早期発見のために、今後の手法の改善が求められる。

謝 辞

本研究の一部は、文部科学省の知的クラスター創成事業(岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療クラスター」)の援助で行われました。

文 献

- [1] 厚生労働省, 平成18年国民健康・栄養調査結果の概要, URL:<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/dl/h0430-2c.pdf>, pp.29-30, 2008.
- [2] 北野滋彦, 我が国における視覚障害の現状 DIABETES NEWS, 東京女子医科大学糖尿病センター, URL:<http://www.dm-net.co.jp/twmu/news/094.htm>, 94, 2006.
- [3] D. Usher, M. Dumskyj, M. Himaga M, TH. Williamson, S. Nussey, and J.Boyce, "Automated detection of diabetic retinopathy in digital retinal images," a tool for diabetic retinopathy screening, Diabetic Medicine, vol.21, no.1, pp.84-90, 2004.
- [4] H. Nagayoshi, Y. Hamatsu, H. Sako, M. Himaga and S. KATO, "Detection of Fundus Lesions Using Classifier Selection," IEICE Transactions on Information and Systems, vol.E92.D, no.5, pp.1168-1176, May 2009.
- [5] T. Walter, P. Massin, A.Erginay R. Ordonez, C. Jeulin, and J. Klein, "Automatic detection of microaneurysms in color fundus images," Medical Image Analysis, vol.11, no.6, pp.555-566, 2007.
- [6] 杉尾一晃, 国枝孝光, 藤田広志, 原 武史, 河瀬 剛, 小川和美, 国立 勉, "眼底写真における血管解析に関する研究—血管とその交叉部の抽出—," 医用画像情報学会雑誌 vol.16, no.39, pp.173-178, 1999.
- [7] 杉尾一晃, 国枝孝光, 藤田広志, 原 武史, 河瀬 剛, 小川和美, 石田亨, 稲垣充廣, "眼底写真における血管交叉部の解析," 日本放射線技術学会雑誌 vol.56, no.3, pp.507-509, 2000.
- [8] J. Hayashi, T. Kunieda, J. Cole, R. Soga, Y. Hatanaka, L. Miao, T. Hara, and H. Fujita, "A development of computer-aided diagnosis system using fundus images," Proc of the 7th International Conference on Virtual Systems and MultiMedia(VSMM), pp.429-438, 2001.
- [9] 陸 苗, 畑中裕司, 月山圭太, 曾我竜介, 原 武史, 国枝孝光, 藤田広志, 内田英哉, 青山 勝, 山本哲也, "Automatic distribution and shape analysis of blood vessels on retinal images," 信学技報, vol.102, no.577, pp.83-86, 2003.
- [10] 畑中裕司, 原 武史, 周 向榮, 青山 榮, 内田英哉, 藤田広志, 山本哲也, "眼底写真における血管の追跡処理による動脈の口径不同の自動検出," 生体医工学, vol.42, no.4, pp.236-240, 2004.
- [11] Y. Hatanaka, X. Zhou, T. Hara, H. Fujita, Y Hayashi, A Aoyama, and T. Yamamoto, "Automated detection algorithm for abnormal vessels on retinal fundus images," Proc of the 10th International Conference on Virtual Systems and MultiMedia(VSMM), pp.303-306, 2004.
- [12] Y. Hatanaka, T. Nakagawa, Y. Hayashi, A. Aoyama, X. Zhou, T. Hara, and H. Fujita, "Automated detection algorithm for arteriolar narrowing on fundus images," Proc of the 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBS), Paper#291, 2005.
- [13] 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," 信学論 D, vol.J89-D, no.11, pp.2491-2501, Nov. 2006.
- [14] 高橋 亮, 畑中裕司, 中川俊明, 林 佳典, 青山 陽, 水草 豊, 藤田明宏, 加古川正勝, 原 武史, 藤田広志, "眼底画像における高血圧症診断支援のための血管交叉部の自動解析," Medical Imaging Technology, vol.24, no.4, pp.270-276, 2006.
- [15] Y. Hatanaka, T. Nakagawa, Y. Hayashi, M. Kakogawa, A. Sawada, K. Kawase, T. Hara, and H. Fujita, "Improvement of Automatic Hemorrhages Detection Methods using Brightness Correction on Fundus Images," in Proc. SPIE Medical Imaging 2008, Computer-aided Diagnosis, vol.6915, pp.69153E-1-69153E-10, 2008.
- [16] The University of Iowa, the ROC organizers (Michael D. Abramoff, Bram van Ginneken and Meindert Niemeijer), The ROC website, URL: <http://roc.healthcare.uiowa.edu/index.php>
- [17] 笠井 聡, 藤田広志, 原 武史, 畑中裕司, 遠藤登喜子, "マンモグラム上の腫瘍陰影自動検出アルゴリズムにおける索状の偽陽性候補陰影の削除," コンピュータ支援画像診断学会論文誌, vol.3, no.2, pp.1-6, 1999.