

眼から病気を探る画像処理技術

Image Processing Technologies for Diagnosing Diseases by Analyzing Eyes

茂出木 敏雄

要約 本稿は、タイトルに掲げている画像処理技術が元来支援する対象である、ヒトの視覚系そのものを画像処理の対象にしようとする試みである。はじめに「森を見て木を診る」アプローチとして頭部MRIを用いた強度近視の診断に使用される画像処理技術について述べる。本診断においては眼球の伸張や変形をマクロな視点で解析することが重要になり、それには眼球全体を映像化できるMRIが最適である。続いて眼科の主流である「木を見て木を診る」アプローチとして眼底カメラを用いた眼科疾患の診断に必要な画像処理技術について述べる。緑内障や加齢黄斑変性の診断では眼底画像のランドマークである視神経乳頭や黄斑領域の周辺を抽出してミクロに解析することがポイントになる。最後に「木を見て森を診る」アプローチとして、眼科検査機器を生活習慣病の診断に活用するための画像処理技術について述べる。「眼は全身状態を映す鏡」と言われるように、眼底画像から糖尿病を診断したり、眼底の主要な動静脈を解析することにより高血圧や動脈硬化など全身の循環器系の診断に活用できることを述べる。海外ではスマホ型眼底カメラが安価な医療機器として普及しつつあるため、本稿で述べる眼底画像の各種解析アルゴリズムに対しディープラーニング技術等を活用して高精度化してスマホアプリとして実装すれば、本年解禁になった遠隔診療の新規な診断デバイスとしての活用が期待できる。

Abstract This paper tries to analyze human visual organs which are originally assisting targets of the entitled image processing technologies. At first, as a diagnostic approach similized as “diagnosing trees by seeing forests”, we describe an image processing technologies used in diagnosis of high myopia diseases using a head-MRI scan. As a macro analysis of stretching or deforming of eyeballs is important for diagnosing high myopia, MRI imaging is appropriate. Next, as a diagnostic approach similized as “diagnosing trees by seeing trees”, we describe an image processing technologies used in diagnosis of ophthalmology diseases using a retinal fundus camera. A micro analysis of areas around landmarks such as an optic disc or a macular in a fundus image is important for diagnosis of glaucoma or age-related macular degeneration diseases. Finally, as a diagnostic approach similized as “diagnosing forests by seeing trees”, we describe image processing technologies used in diagnosis of lifestyle diseases using an ophthalmology imaging device. By word of mouth as, “an eye is a mirror reflecting whole body”, we can apply analysis of arteries and veins in a fundus image to diagnose circulation diseases such as hypertension or arteriosclerosis. In oversea, smartphone-based fundus cameras are available as formally approved medical devices. If we implement the described analysis algorithms as smartphone application software improved with deep learning technologies, a smartphone is expected as a novel telemedicine device, disembargoed this year in Japan.

1. はじめに

本稿のタイトルに掲げている画像処理はヒトの視覚系を支援する技術であるが、視覚系の中枢（センサー）である眼球そのものを画像処理の対象としようとする試みが本稿の趣旨である。「目は口ほどに物を言う」あるいは「眼は全身状態を映す鏡」と言われるように、東洋医学では「眼診」と称され、「眼」の病気だけでなく全身の様々な病気を診断する上で「眼」を観察することが重要視されている。一方、西洋医学においては種々の病気を診断する上で血管や血液が重要視されており、最近では血液中の成分を解析するだけであらゆる臓器に発生しているガンを早期に診断しようという技術も進んでいる^[1]。血液を調べるのは針を指すだけで比較的簡便に行えるが、血管は皮膚等で保護されているため通常は直視することは困難である。しかし、人体の中で唯一血管が露出している場所がある。それは、眼球内の網膜に栄養を供給している血管で、検眼鏡（眼底カメラ）により非侵襲的に血管の様子を観察できる。人類は嗅覚や聴覚などでは他の動物に比べ劣るが目だけは優れており、そのため眼球では大量の血液を必要とし、最近ではスマホなどで四六時中、目を酷使するため眼底血管が益々発達している。即ち、「眼は全身状態を映す鏡」という言い伝えは解剖学的に根拠がある。ところで、検眼鏡は1851年に独のヘルムホルツにより発明されたことが定説になっているが、最初に試作を行ったのはコンピュータの元祖として知られ、蒸気と歯車を用いて機械式計算機（解析機関）を開発したチャールズ・バベッジであるらしい^[2]。本稿のテーマであるコンピュータと眼底カメラを用いて病気を診断する技術の双方のパイオニアが同一人物であることが大変興味深い。

前述の眼の状態を調べることにより全身のあらゆる臓器の病気を診断する手法は、いわば「木を見て森を診る」アプローチと言える。代表的なものに糖尿病性網膜症があり、検診でも採用されているように前述の眼底カメラで網膜血管を調べることにより、高血圧と動脈硬化を定性的に診断する Scheie 分類法が1953年既に提案されている^[3]。本稿では眼底画像の血管を動静脈別に解析することにより動脈硬化の進行度を定量解析する画像処理技術について述べる。

これに対して、「森を見て木を診る」というマクロなアプローチも考えられ、眼科分野では頭部MRI（Magnetic Resonance Imaging）撮影を行うことにより眼球の変形具合を調べて緑内障や強度近視の病態を調べる手法が行われている。本稿では、MRIで撮像された頭部の断層画像を2D解析または3D解析することにより強度近視の進行度を定量解析する画像処理技術^[4]について述べる。

前述の二つのアプローチの中間に位置する、「木を見て木を診る」というアプローチが眼科分野で一般的に行われる画像診断手法で、前述の眼底カメラだけでなく、最近では眼底に対して断層撮影が可能な光干渉断層計・OCT（Optical Coherence Tomography）も普及している。本稿ではアナログフィルムの時代から豊富な蓄積がある眼底写真にフォーカスし、眼底画像のランドマークである血管、視神経乳頭（血管や視神経が結束している場所）や黄斑（網膜の中で最も感度が高い視覚センサー）の各領域を抽出する技術について述べる。そして抽出した視神経乳頭や黄斑の周辺領域を解析することにより、罹患者が増大している緑内障^[5]や黄斑変性症^[6]の進行度を定量解析する画像処理技術について述べる。また、撮影年代が離れた眼底画像を比較解析することにより、前述の強度近視眼の時系列な進行度を解析する画像処理技術^[7]についても述べる。

更に、「森を見て森を診る」というアプローチも存在し、がんの早期診断が代表的である。がん検診では肺・胃・大腸など特定の臓器に絞って診断を進める「木を見て木を診る」という

アプローチが主流であるが、FDG（フルオロ・デオキシ・グルコース）というがん組織に集積して放射線（ラジオアイソトープ 18F によるガンマ線）を放つブドウ糖を注射して全身を PET（Positron Emission Tomography）でスキャンする方法を始め、遺伝子解析や前述の血液成分の解析^[1]、更には線虫を使って尿を解析するという試みも行われている^[8]。ただし、眼を基にした診断アプローチという本稿の趣旨からは外れるので、はじめに「森を見て木を診る」アプローチについて述べ、続いて眼科の主流である「木を見て木を診る」アプローチ、最後に「木を見て森を診る」アプローチについて眼を見る画像処理技術の将来展望を含めて述べる。

2. 「森を見て木を診る」画像処理技術：頭部 MRI を用いた強度近視の診断

はじめに「森を見て木を診る」というマクロな視点が要求される画像処理技術として、本章では、頭部 MRI という大がかりな機器を用いた強度近視の診断システムについて述べる。

2.1 近視の種別と強度近視の診断システムの必要性

我々がモノを見る際は眼球前面のレンズ（水晶体）の厚みを変えることによりピント調整を行っているが、読書やスマホなど近くを見る習慣が継続すると、水晶体が厚い状態で硬直化し、遠くのピント調節がしにくくなる。これは屈折性近視、偽近視または仮性近視と呼ばれ、屋外活動を増やすなど遠くを見る習慣を増やせば改善が見込まれ、眼鏡により矯正できる。この屈折性近視は以前は学校近視とも呼ばれ比較的若年者の疾患であるが、年を重ねると逆に毛様体筋の能力が低下して水晶体を厚くすることが困難になり、近くのピント調節がしにくくなる。これがいわゆる老眼で、根本原因は屈折性近視と同じであるため眼鏡により矯正可能で、動くものを見るなど毛様体筋を鍛えれば進行を抑えられる可能性はある。前述の通り、人類は他の動物に比べ視覚だけ顕著に発達しており、例えばネコは近眼で色覚も無いらしい。

一方、近視には眼球全体が前後に長く伸びるタイプの病態があり、水晶体と網膜を結ぶ眼軸が長い場合、水晶体でピント調節をしても網膜より手前にピントが合ってしまう近視の症状が出る。これは軸性近視または真性近視と呼ばれ、最近若年者においてこの疾患が増えており、前述の学校近視の定義が軸性近視に変わっている。その原因として昔に比べ紫外線防護の風潮が強くなり屋外活動が少なくなったことが有力視されている^[9]。紫外線は白内障や発がんの原因になり、スマホやテレビから放射される紫外線に波長が近いブルーライトはドライアイや睡眠障害などを引き起こし、いずれも眼だけでなくヒトの種々の器官において有害視されている。しかし、紫外線とブルーライトの中間の波長をもつバイオレットライトは逆に眼球に有益で、眼球が伸張するのを抑制し軸性近視を予防する効果が指摘されている^[9]。バイオレットライトは室内照明（特に LED 光源）には殆ど含まれておらず、窓ガラスや眼鏡のレンズでカットされてしまうため、裸眼で屋外の太陽光を浴びるしか手段がないが、有害な紫外線も同時に浴びてしまうという問題がある。

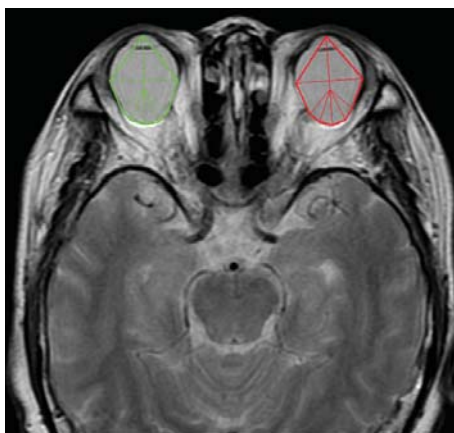
標準的な眼球は個人差がなく 24mm 程度のほぼ球形であるが、中には軸方向が 30mm 近くに伸びた楕円体形状に進行する場合があります。近視の度数が強く（視力 0.1 未満）眼鏡では矯正困難になる。これが強度近視（高度近視とも言われる）で、年配になっても眼球の伸張が止まらず、眼球の後部にぶどう腫と呼ばれるコブができるタイプは病的近視とも呼ばれる。病的近視になると、物理的な眼球後部の変形により網膜が伸ばされ網膜剥離などの合併症を起こしやすく、視神経を圧迫することにより緑内障を併発したり、失明の原因にもなることが問題であ

る。屈折性近視のように毛様体筋の酷使や衰えが原因ではないため、軸性近視における眼球の変形は元に戻る可能性は低く、合併症を起こす前に早期に発見し進行を食い止めることが重要になる。そのためには、軸性近視、特に強度近視や病的近視の病態を早期に定量的に把握し、疾患のステージ分類や進行度を定量的に解析できるシステムが必要になる^[4]。

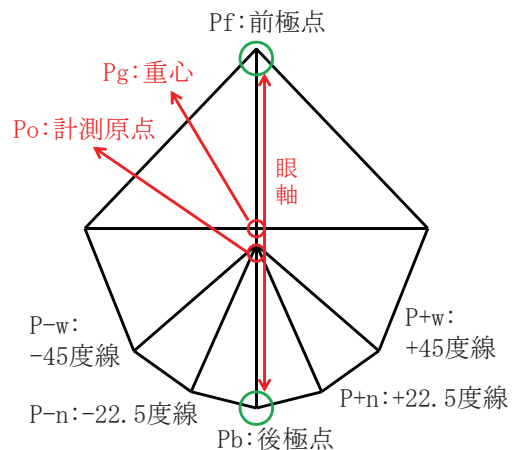
2.2 強度近視の解析にMRIを用いることの有用性と2D解析手法

今日のようにCTやMRIが無かった時代には、手術で眼球の後部を覗かない限り本疾患の病態を確認することはできなかったが、Brian J. Curtinは眼底カメラを用いて視神経乳頭と眼底血管の変形具合から本疾患を分類している^[10]。しかし、眼底カメラでは眼底の2次元投影像しか捉えることができず、カメラのフォーカス距離から眼球の伸張具合（眼軸長）を推定することは可能なものの、カメラには映らない眼球の後部の変形度合を調べることは難しい。また最近ではOCTにより眼底の断層像を観察でき、局所的に網膜の変形を計測することは可能になったが、同様に映像には映らない眼球の後部をマクロ的に解析することには限界がある。そこで、放射線被爆を受けず非侵襲に眼球全体を観察できるMRIが注目された^[11]。強度近視の病態を把握する上で最も重要なパラメータは眼軸長で、超音波で眼軸長を計測する方法もあるが、文献^[11]ではMRIで計測する手法を提案している。MRIは生体内の水分子を映像化するものであるが、眼球内は房水や硝子体というゼリー状の透明な物質で満たされ水分が豊富なため、図1-(1)に示されるようにMRIでは眼球の輪郭が鮮明に映る。

そこで、図1-(1)に示される頭部MRIのアキシャル断層像（体軸断面）の2箇所の眼球領域に、図1-(2)に示される画像計測用の八角形のグラフィックゲージを配置し、画面上で眼球輪郭に手動でフィッティングさせ、眼軸長、後極尖鋭度、左右対称性、上下対称性からなる四つの病態パラメータを算出する方法が提案されている^[12]。図1-(2)の上側は眼球の前側（水晶体側）で下側は眼球の後側（網膜側）である。配置された図形のPf-Pbの長さにより眼軸長パラメータが、P-n-Pb-P+nを結ぶ角度から後極尖鋭度パラメータが、三角形Po-Pb-P+nと三角形Po-Pb-P-nの狭域面積比率または三角形Po-Pb-P+wと三角形Po-Pb-



(1) T1強調MRIアキシャル断層像を用いた2D解析例



(2) 強度近視眼の画像計測用のグラフィックゲージ

図1 頭部MRI画像を用いた強度近視の解析システム

P-w の広域面積比率のいずれか大きい方の値から左右対称性パラメータが自動的に算出される。また、頭部 MRI 撮影データよりサジタル断層像（矢状断面）を取得できれば、図 1- (2) のグラフィックゲージを反時計方向に 90 度横に倒して、左右いずれかの眼球領域の前側（水晶体側）に図 1- (2) の上側が、同眼球領域の後側（網膜側）に図 1- (2) の下側が来るように配置する。そうすると、配置された図形の三角形 $P_o-P_b-P_{+n}$ と三角形 $P_o-P_b-P_{-n}$ の狭域面積比率または三角形 $P_o-P_b-P_{+w}$ と三角形 $P_o-P_b-P_{-w}$ の広域面積比率のいずれか大きい方の値から上下対称性パラメータが算出できる。サジタル断層像においても、配置された図形の P_f-P_b の長さにより眼軸長パラメータが、 $P_{-n}-P_b-P_{+n}$ を結ぶ角度から後極尖鋭度パラメータが算出されるため、アキシャル断層像から算出されるパラメータと平均化して評価する^[12]。

2.3 MRI の 3D 解析による自動化および高精度化

図 1- (1) は一般に使用される骨格・組織などが鮮明に映る T1 強調モードで撮影されたものであるが、病変部を強調した T2 強調モードで撮影すると、都合の良いことに眼球は病変部と同様に高信号で白く映り周辺組織より隔離されるため、眼球領域だけを画像処理で抽出することが容易になる。そこで比較的細かいスライス間隔（断層像内の画素間隔の 1.5 倍以下）で T2 強調モードで撮影された一連の 2D 断層画像を基に 3D 画像を再構成し、眼球領域をクリッピングしてボリュームレンダリング手法により 6 方向に投影して 3D 解析する方法も提案されている^[13]。

6 方向の各投影画像はコンピュータグラフィックス画像のため眼球領域が特定されており、図 1- (2) のグラフィックゲージの重心位置 P_g を自動的に算出できる。重心位置 P_g より眼球領域の前後方向に延長すると眼軸 P_f-P_b を特定できる。計測原点 P_o は眼軸 P_f-P_b 上に P_b より指定された距離（標準眼軸長の 1/2）の位置に定義される点で、それより後部の方向に指定された角度で放射状に延長すると、 P_{-w} 、 P_{-n} 、 P_{+n} 、 P_{+w} の各点が算出できる。即ち、6 方向の正面と背面方向を除く、左右上下の 4 方向の各画像に図 1- (2) のグラフィックゲージを自動的に配置させることができる^[13]。上下の 2 方向の画像は 2.2 節で述べたアキシャル断層像に対応し、眼軸長、後極尖鋭度、左右対称性の三つのパラメータが各々より 2 種類算出される。左右の 2 方向の画像は 2.2 節で述べたサジタル断層像に対応し、眼軸長、後極尖鋭度、上下対称性の三つのパラメータが各々より 2 種類算出される。2.2 節で述べた方法に比べ客観性のある高精度なデータが豊富に得られる。尚、正面と背面方向の各画像は後部ぶどう腫などを計測するのに使用される。

以上の解析を行った結果、強度近視の初期段階では、後極尖鋭度の角度が大きい樽型から角度が小さい紡錘型に尖鋭化し左右対称性は耳側に偏移するが、病態が進行すると、眼軸長の延長とともに後極尖鋭度は樽型に戻り左右対称性は鼻側に偏移し上下対称性は下側に偏移するという特性が見えている。また、耳側に非対称なタイプは視神経障害を合併しやすいことが判明している^[14]。

3. 「木を見て木を診る」画像処理技術：眼底カメラを用いた眼科疾患の診断

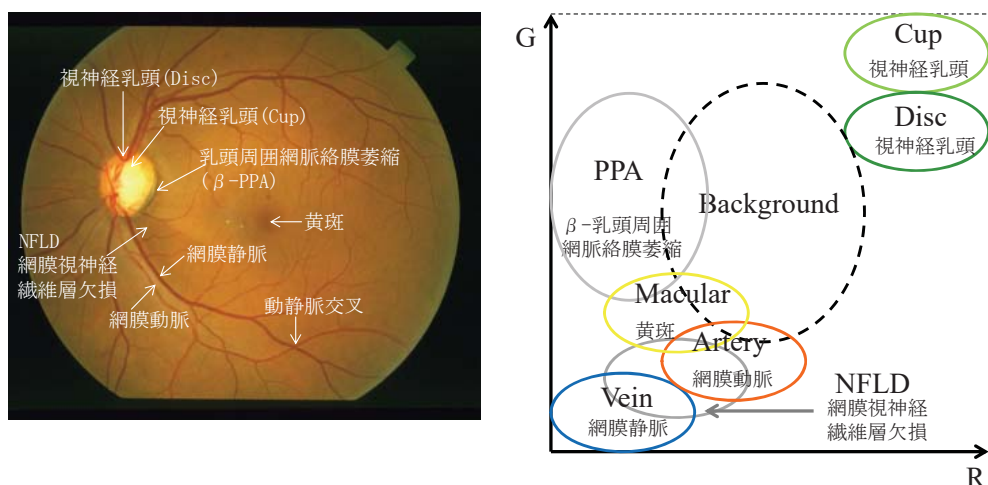
続いて「木を見て木を診る」という眼科分野で主流の画像処理技術として、本章では、眼科診断機器の中で最も歴史がある眼底カメラを用いた主要な眼科疾患の診断システムについて述

べる。

3.1 フルカラー眼底画像の主要ランドマークと RGB 色分布

各種画像処理技術の中で眼底血管の抽出技術については多くの研究事例があり，中でも米国カリフォルニア大学サンディエゴ校の STARE^[15] というプロジェクトが著名で，同プロジェクトのサイトに研究論文だけでなくソフトウェアのソースコード，検証に使用された眼底画像データベースも公開されている．図 2-(1) は同眼底画像データベースの No. 205 に登録されている画像である．眼底画像の中で最も明るく目立つランドマークが視神経乳頭でここを中心に網膜全体に血管が延びている．視神経乳頭は別名盲点とも呼ばれ，この領域には知覚センサーがないため，この領域に当たった眼底カメラの照明光は殆ど反射されてしまい明るくなる．視神経乳頭 (Disc 領域) の中で特に明るい部分は Cup 領域と呼ばれ，健常者では Cup 領域が比較的小さく，境界がはっきりしている．視神経乳頭と並びもう一つ重要なランドマークが黄斑でその中央に健常者では中心窩と呼ばれるくぼみがあるが，いずれも視神経乳頭に比べ顕著に暗く識別が難しい．視神経乳頭と対照的に黄斑および中心窩は網膜の知覚感度が最も高い領域であるため，この領域に当たった眼底カメラの照明光は殆ど吸収されてしまい暗くなる．

図 2-(2) に各ランドマークの色分布を示す^[16]．RGB で構成されるフルカラー眼底画像は B 成分のレベルが RG 成分に比べ顕著に小さいという特性をもつため，RG 成分のみプロットしている．視神経乳頭部の Cup/Disc 領域だけ右上に孤立して分布しているため抽出は容易であるが，それ以外のパーツは左下に互いに重なりながら分布しているため，抽出にあたって工夫が必要である．



(1) カラー眼底画像と主要網膜組織

(2) 各網膜組織の RG 色空間における分布

図 2 フルカラー眼底画像および各眼底パーツの RG 色分布

3.2 眼底画像からの血管抽出手法

はじめに前述の STARE^[15] をはじめ，眼底画像解析で最も研究が盛んな眼底血管の抽出技術について述べる．図 3 は文献^[17] で提案されている眼底血管の抽出手法の説明図である．はじめに与えられたフルカラー眼底画像(1) (STARE-DB 登録 No. 205) に対してグレースケール画

像(2)に変換する。RGBで構成されるフルカラー眼底画像は一般にR成分のレベルが顕著に大きい。血管が赤色をしているため血管領域のコントラストはG成分が最も高く血管抽出に最適である。ただし、白内障の眼底画像の場合、B成分が強くなりG成分では適切に抽出できないことがあるため、B成分を減算させるなど工夫が必要になる。グレースケール画像(2)はフルカラー眼底画像(1)よりG成分を抽出し、後述する複数の血管抽出画像のオーバーレイ合成を行えるように、血管領域の輝度が明るくなるようにネガ反転させたものである。

グレースケール画像(2)には球面である眼底を撮影することにより発生する輝度ムラが重畳されており、眼底周辺部の血管パターンが一般に不鮮明になる。そこで、階調平坦化処理を行う。これはグレースケール画像(2)の各画素の輝度値に対して、近傍画素の平均輝度を減算させる。近傍画素の範囲としてはグレースケール画像(2)の画像サイズが1024の場合、例えば上下左右8画素の範囲で平均輝度を算出する。近傍画素の平均輝度を減算させた結果が階調平坦化像(3)である。そうすると全体的に輝度が下がるので、図3-(4)のようにコントラスト補正を行う。コントラスト補正は階調平坦化画像(3)に対して輝度値のヒストグラムを算出し、低輝度に集中している画素値を0から255の範囲に広げる処理を行う。

コントラスト補正を行うと図3-(4)のように血管パターンが浮き上がってくるが、粒状ノイズ成分が目立ちやすい。そこで、コントラスト補正像(4)に対してモルフォロジー演算(オープニング処理、収縮・膨張処理)を行い、血管周辺に分散している微小な粒状ノイズをカットし血管抽出像(5)を得る。モルフォロジー演算はコントラスト補正を行う前の階調平坦化像(3)に対して行い、オープニング処理像に対してコントラスト補正を行う方法をとることもでき、その方が効果的な場合もある。図3-(6)は同画像に対してSTAREプロジェクト^[15]で公開されているソフトウェアツールを用いて血管抽出を行ったものである。図3-(5)と殆ど差異は

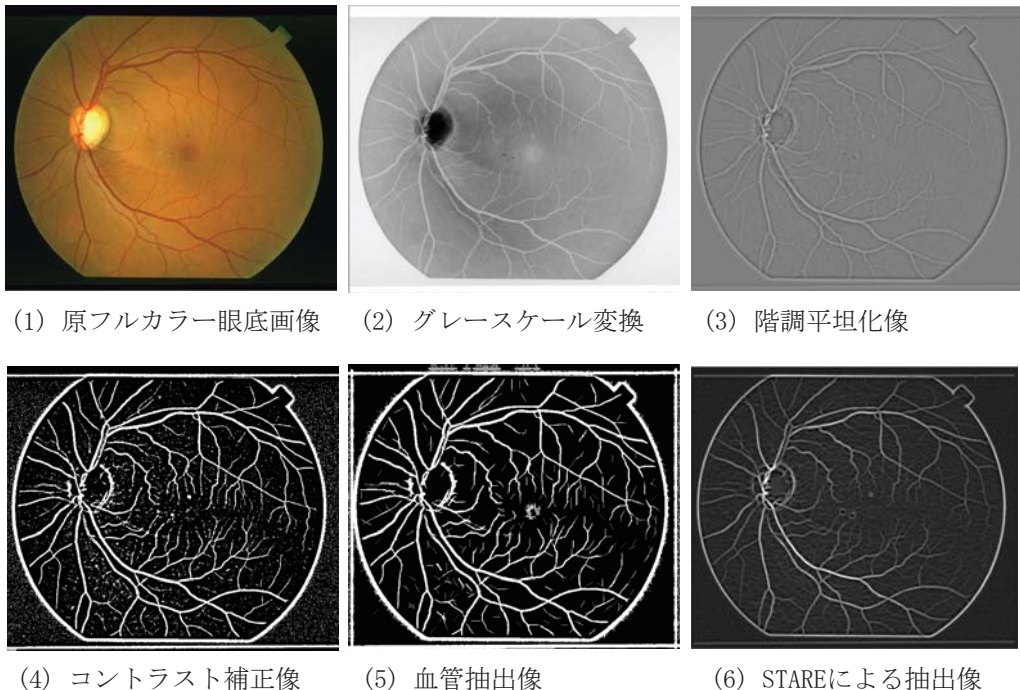


図3 フルカラー眼底画像からの血管抽出処理

無いが、図3-(5)に比べ血管以外の黄斑部の過剰検出などノイズが若干低減されている。

3.3 色特徴を活用した眼底画像からの視神経乳頭・PPAの抽出手法

続いて眼底画像の中で最も抽出しやすい視神経乳頭部の抽出方法について述べる。視神経乳頭部は緑内障における診断ポイントで、緑内障は眼球内の水の流れが悪く特に眼球前部の房水の循環系が障害され眼圧が上昇して眼球後部が圧迫され、視神経乳頭が眼球の外に押し出されてしまう病態（視神経乳頭陥凹と呼ばれる）が典型である。ただし、日本人では正常眼圧緑内障と呼ばれ眼圧がそれほど高くなくても同様な病態が発生することも多いようである。図2-(2)に示される通り視神経乳頭部のCup/Disc領域はRGBフルカラー眼底画像のR成分に対する二値化処理で抽出でき、抽出された領域に対して、G成分で二値化処理を加えることによりCup領域を抽出できる。これらの面積比率（C/D比）が緑内障進行度の一つのパラメータになり、視神経乳頭陥凹拡大と呼ばれる緑内障の病態が進行するにつれ面積比が1に近づく。ただし、Cup/Disc領域には多くの血管が流入しているため、単純な二値化処理では視神経領域に血管による影ができ欠落が発生してしまう。そこで、二値化処理を行う前にモルフォロジー演算（クロージング処理、膨張・収縮処理）を行い、事前に血管領域を塗りつぶすと正確な面積比率を算出できる。図4-(2)(3)は図4-(1)の画像に対してクロージング処理を行った上で二値化処理を行ったものである^[18]。

緑内障が進行すると、視神経乳頭の周辺に乳頭周囲網脈絡膜萎縮（ β -PPA）や網膜視神経繊維層欠損（NFLD）とよばれる病変が目立つようになる。図2-(2)に示される通りPPA領域は視神経乳頭の縁から周辺に分布し、RGBフルカラー眼底画像のR成分において視神経乳頭の内部と顕著な差があり、G成分やB成分において血管領域に比べ明るいいため色差で抽出が可能である。図4-(4)はR-B成分を算出してネガ反転しPPA領域の輝度を上げた上で、上記

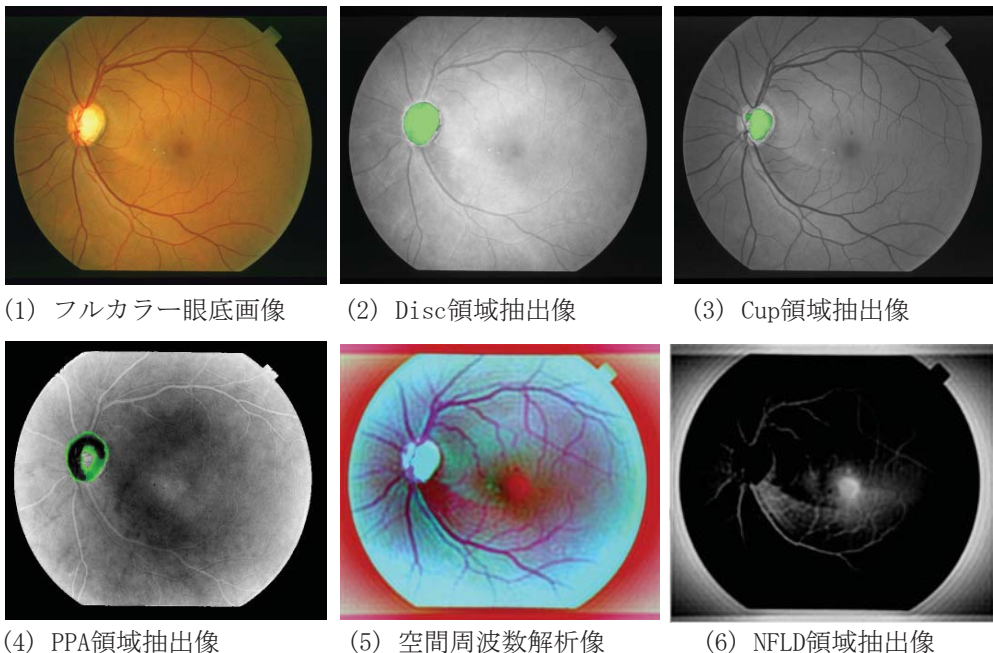


図4 フルカラー眼底画像からの視神経乳頭領域の抽出事例

同様にクロージング処理を行った上で二値化処理を行ったものである^[18]。抽出されたPPA領域に対して上記同様にDisc領域との面積比率(P/D比)を算出することにより緑内障進行度の第2のパラメータが得られる。図4-(5)(6)に示されるNFLD領域の抽出手法については次節で述べる。

3.4 空間周波数特性を活用した眼底画像からのNFLD・黄斑領域の抽出手法

図2-(2)に示される通り、緑内障の診断で重要なNFLD領域と、黄斑変性(加齢黄斑変性症)、黄斑浮腫(糖尿病性網膜症)等の診断で重要な黄斑領域は近傍に分布する血管領域と被り、前節のように2次元的に色差で識別することは困難である。黄斑は図2-(1)では中央の暗い円形状の領域として目視で確認できるが、図5-(1)に示されるSTARE公開データベース^[15]のNo.035に登録されている健常者の眼底画像のように目視で識別できないことも少なくない。この領域に対してOCTを用いて得られる断層像を模式的に示したものが図5-(2)である。健常者の最上位層の網膜に中心窩と呼ばれる凹みがあり、その下の網膜内に斑点状に分布する組織が黄斑である。このような3次元構造から、健常者の黄斑領域の輝度は中心窩を中心とした同心円状に変化する分布をもち、図5-(1)のフルカラー眼底画像に対してRGB成分別に空間周波数解析を行うことにより、その3次元構造を顕在化できる^[19]。

具体的には、図5-(1)に示される700×605画素のフルカラー眼底画像のRGB成分別の各実数イメージに対して2次元フーリエ変換を行い、各々周波数次元の複素数イメージに変換する。次に、網膜の曲面状の特性に基づくエネルギーが顕著な低域成分をカットする。例えば、複素数イメージの画素数が1024×1024の場合、4隅の直流成分に対応する画素から距離が4以下の複素数成分(眼底像半径の1/4以下の距離を周期とする成分)を0にする(直流成分を除く)。図5-(3)(6)の事例では、RGB成分別の強度特性の相違を考慮し、カットする範囲をR成分は2以下、G成分は5以下、B成分は3以下に設定している。黄斑パターンはR成分に最も含まれているため、R成分に対して更に距離が15以上の高域成分もカットすると、血管パターン等が抑圧され黄斑パターンを抽出できる。顕著な強度をもつ周波数成分をカットしたため、残りの周波数成分の強度にスケールリングを施し、2次元フーリエ逆変換を施し、空間次元のフルカラー実数イメージを再構成する。この画像に対してネガ反転させると、黄斑領域が強調された画像が得られ、R成分を基に黄斑領域の定量解析が可能になる。図5-(1)の画像に対してこのような処理を行った結果が図5-(3)である。

一方、図5-(4)は同データベース^[15]のNo.045に登録されている比較的早期の加齢黄斑変性の眼底画像で、図5-(1)と同様に黄斑領域を目視で確認することが難しい。加齢黄斑変性は紫外線が主原因と言われこれまで日本人には比較的稀であったが、平均寿命が延び年配者がパソコン・スマホ等のブルーライトを浴びる機会が増えたためか近年増大している。日本人に多いタイプの浸出性黄斑変性症の場合、黄斑領域の断層像を同様に模式的に示すと図5-(5)のようになり、下部の脈絡膜より破れやすい新生血管が生成され、網膜色素上皮と網膜との間隙が滲出液で満たされて網膜の層が剥がれ、中心窩を含めて黄斑領域が盛り上がる形態になる。図5-(4)のカラー眼底画像に対して同様に空間周波数解析を行うと、図5-(6)のようになり黄斑領域の周辺に変性が拡大していることがわかる。このように図5-(1)(4)の原画像では、いずれも中心窩や黄斑領域を肉眼で特定することは難しいが、空間周波数フィルタを適用すると、図5-(3)(6)のように、黄斑領域が黄色で現れてくる。文献^[19]では図5-(3)(6)のRed成

分の中心窩の周辺 352×352 画素領域に対して、ピーク画素の 80% 以上の輝度をもつ画素の面積比率をピーク比率として算出し、黄斑病態の指標とする方法を提案している (図5-(3)(6)のピーク比率は 2.26%, 4.13%)。

緑内障の診断で重要な NFLD 領域についても、空間周波数フィルタを適用することにより抽出が可能である。図4-(1)に対して、R成分は2以下の低域(眼底像半径の1/2以下の距離を周期とする成分)、G成分は血管領域もカットするため2以下の低域と80以上の高域、B成分は3以下の低域をカットし、各々ネガ反転しR成分:50%、G成分:50%、B成分:100%の重みで合成したグレースケール画像が図4-(6)である。視神経乳頭が同時に抽出されてしまうが、血管領域が抑えられてNFLD領域が強調される。

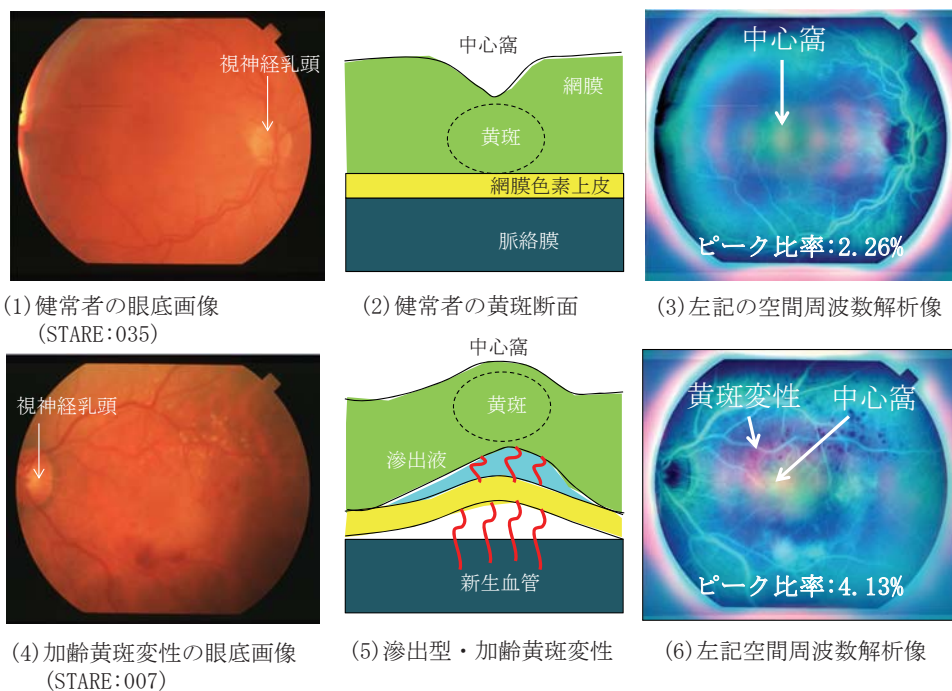


図5 フルカラー眼底画像と断層構造及び空間周波数解析例

3.5 血管抽出技術を用いた強度近視の病態進行度の時系列解析システム

最後に、前章の強度近視の解析システムの続きとして、過去に撮影された眼底画像と位置合わせを行い、強度近視の病態進行度を後ろ向きに解析するシステムについて述べる。本疾患の解明には、30年程度の長期経過を追跡することが重要であるが、過去に撮影されたMRI画像は殆ど存在しないため、過去画像が豊富な眼底写真を用いて、強度近視の長期経過の解析が試みられている^[17]。過去の眼底画像と比較する場合、Littman's法^[20]により基準スケールに画像補正する方法が一般的である。しかし、補正にあたり、眼軸長などの眼球の光学パラメータを必要とし、進行した強度近視には適用できないため、20年以上前に撮影された強度近視の眼底写真との比較解析は困難である。そこで、ヒトの網膜の主要血管は、基本的に一生不変であることを前提に、解析対象の2枚の眼底写真より各々血管像を抽出し、血管像を基準に剛体位置合わせを行い比較解析する手法が提案されている^[17]。

図6は同一の患者に対して、比較的古い年代に撮影された眼底画像(1)と、比較的新しい年代に撮影された眼底画像(2)とを比較解析する手法を模式的に示したものである。図6-(1)~(5)の各イラストは眼底画像およびその血管抽出画像の双方を示している。二つの眼底画像(1)(2)のサイズを統一させ、各々に対して3.2節で述べた血管抽出処理を施し、得られたモノクロの眼底画像(1)の血管抽出画像(1)に対して緑色に擬似カラーで着色、眼底画像(2)の血管抽出画像(2)に対して赤色に擬似カラーで着色し、オーバーレイさせた結果が図6-(6)である。この時、血管抽出画像(1)に対してアフィン変換を行い、アフィン変換後の血管抽出画像(3)とのオーバーレイ画像(7)で双方の血管の位置関係を整合させるようにアフィン変換の倍率・角度・位置の各パラメータを調整する(血管抽出画像(4)は血管抽出画像(2)と同一)。オーバーレイ画像(7)における双方の血管領域の正規化相関係数を算出することにより整合度を定量的に確認でき、最適なアフィン変換のパラメータを自動調整することもできる。眼底画像(1)に対して同様なアフィン変換を施せば眼底画像(2)に対して位置関係を整合させた眼底画像(3)を得ることができる。このようにアフィン変換だけで位置合わせを行う方法は剛体位置合わせと呼ばれる。

しかし、オーバーレイ画像(7)を見ると右寄りの視神経乳頭から左方向に走る血管が整合していないことがわかる。これは眼球が変形しない剛体ではないことを意味しており、経年による眼底の変形を考慮した非剛体位置合わせが必要になる。文献^[21]では、剛体位置合わせが行われた各眼底画像および血管抽出画像に対して、図6-(3)(4)のようにグリッド分割し、対応するグリッドの各マス内の血管パターンを一致させるように図6-(3)のグリッドの頂点を移動させる方法を提案している。そして、剛体位置合わせが行われた眼底画像(3)および血管抽出画像(3)に対して、作成した図6-(3)の変形グリッドパターンに基づいてグリッドの各マス内の画素ブロックを、対応する図6-(4)のグリッドのマス形状に合わせるように変形させる

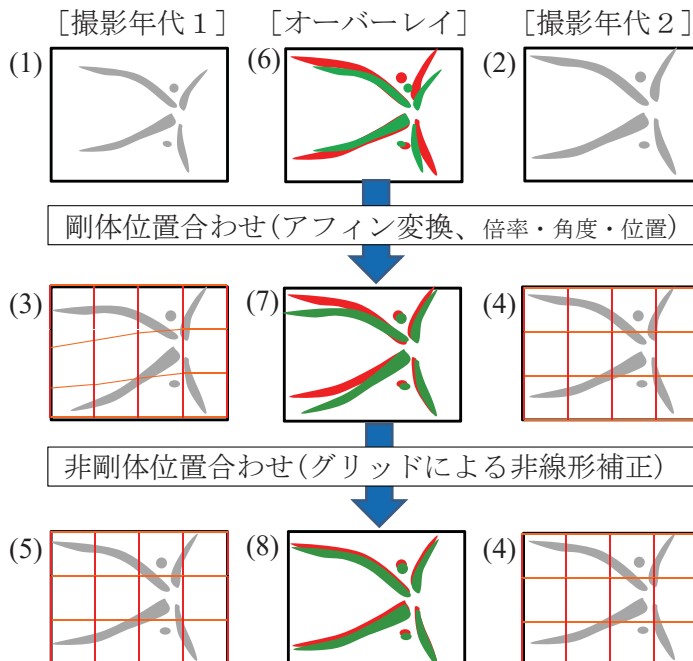


図6 血管抽出技術を用いた眼底画像の位置合わせと時系列解析

非線形補正を施している。この基本アイデアは加齢黄斑変性等の眼科診断で使用されているアムスラーチャートと同じである。血管抽出画像(3)に対して非線形補正を施した血管抽出画像(5)と血管抽出画像(4)の各々に対して同様に擬似カラーで着色しオーバーレイさせた結果が図6- (8)である。オーバーレイ画像(7)に比べ血管全体がほぼ整合しているのが確認できる。剛体位置合わせが行われた眼底画像(3)に対して図6- (3)の変形グリッドパターンに基づいて同様な非線形補正を施せば、眼底画像(2)に対して血管パターンも整合させた眼底画像(5)を得ることができる。

図6- (3)の変形グリッドパターンは撮影年代1の眼底画像(1)が撮影年代2に経過する過程で眼底が変形した様子を示している。このようにして非剛体位置合わせを行った眼底画像(5)と眼底画像(2)を用いて、血管走行や視神経乳頭における経年変化を定量的に解析できる^[21]。

4. 「木を見て森を診る」画像処理技術：眼底カメラを用いた血管系疾患の診断

最後に「木を見て森を診る」という前章と同じ眼科診断機器である眼底カメラを用いて全身の血管系の疾患の診断を行うシステムについて述べる。生活習慣病の中で眼に合併症が発生する代表的な病気に糖尿病性網膜症がある。眼底の炎症像から目視でも確認でき、黄斑部にも病変が進行するため3.4節で述べた方法で黄斑領域を調べることにより糖尿病性黄斑浮腫の診断も可能である。本章では、眼底画像を用いて糖尿病に移行する前段階の血管系の病態を診断する方法として、Scheie分類法^[3]に基づき眼底カメラで網膜の血管を動静脈別に調べることにより、高血圧と動脈硬化を定量的に診断する方法について述べる^[22]。

4.1 眼底血管の動静脈分離技術

眼底血管を定量的に解析するためには動静脈の識別技術が重要になる。はじめに3.2節で述べた眼底血管の抽出技術を発展させ、抽出された血管を動静脈に分離する手法について述べる。眼底血管の壁は殆ど透明なため、中に流れている血液の色の違いにより動静脈が異なる色を呈す。動脈血は、肺において酸素を吸着した赤血球のヘモグロビンにより鮮やかな赤色を示し、静脈血は末梢においてガス交換後にヘモグロビンより酸素が外れ周辺に二酸化炭素が溶け込んで青紫色を示す。RGBフルカラーの眼底画像では、分色成分の輝度が $R > G >> B$ の順に顕著な差があり、最も明るいR成分では赤色に富む動脈のコントラストが低いという特徴があり、逆に最も輝度が低いB成分では赤色に富む動脈のコントラストが比較的高いという特徴がある^[23]。従って、RとBの色差成分をとると、動脈のコントラストが抑圧され静脈パターンが強調された画像になる。一方、中間のG成分は動静脈を問わず全ての血管のコントラストが高いという特徴があり、3.2節で述べたように、全ての眼底血管を一様に抽出するにはG成分が最も適している。

そこで、図3- (2)のグレースケール変換として、G成分に加えRとBの色差成分、即ちR成分よりB成分に係数 α を乗算して減算させた $R - \alpha B$ 成分をR成分グレースケール変換画像として作成する。 α は眼底画像の撮影条件により調整するパラメータで α を大きくすると動脈が抽出されやすくなる。作成された2種類のG成分グレースケール変換画像およびR成分グレースケール変換画像に対して、図3- (3) (4) (5)の流れで血管抽出処理を各々実行し、全血管を抽出した血管抽出画像Gと動脈を抑圧した血管抽出画像Rを取得する。

上記処理により得られた血管抽出画像Gと血管抽出画像Rの平均輝度レベルを合わせ、双

方の画像の積演算（各画素値の幾何平均）を行うと静脈抽出画像が得られ、双方の画像の差演算を行うと動脈抽出画像が得られる。図7は図4-(1)に示すフルカラー眼底画像に対して静脈抽出画像（図7-(1)）及び動脈抽出画像（図7-(2)）を作成したもので、これらのグレースケール画像をB成分とR成分に割り当てて、図7-(3)に示すフルカラーの動静脈判定結果画像を作成できる。



(1) 血管抽出像RGの積画像 (静脈成分) (2) 血管抽出像RGの差演算 (動脈成分) (3) 動静脈判定結果画像

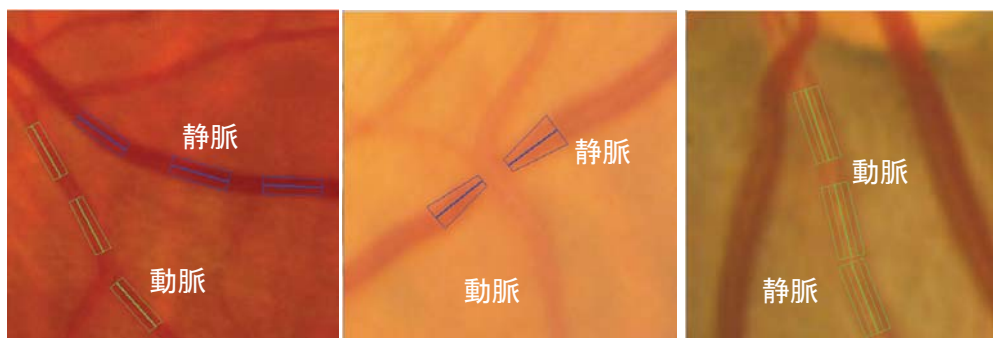
図7 フルカラー眼底画像からの血管抽出および動静脈分離処理

4.2 眼底血管を用いた高血圧・動脈硬化度の算出

動脈硬化等の原因により発生する高血圧性網膜症や循環器系の高血圧の状態を眼底血管から定量化する指標、即ち眼底動脈の狭窄の度合として、図8-(1)に示されるように動脈 (Artery) と平行に走っている近傍の静脈 (Vein) との血管径の比率 (A/V Ratio) を計測する方法が代表的である^[22]。動脈硬化により動脈側の管腔が狭くなり、血液が流れている口径が静脈に比べて小さくなる状態を定量化したものである。健常者はA/V比率が1に近く高血圧が進行するにつれ0に近づき、- (2/3以上), +/- (1/2以上), + (1/3以上), ++ (1/3未満) の4段階で判定される方法がとられる。

また、循環器系の動脈硬化の状態を眼底血管から直接的に定量化する指標として、動静脈交叉現象を用いる方法があり、動静脈交叉が起こっている箇所では動脈と静脈が融合していて、硬化した動脈により静脈側が押しつぶされ静脈が詰まったり血栓が生じることがある。そこで図8-(2)に示されるように動静脈交叉が生じている眼底静脈V2の狭窄の度合を同一静脈の交叉していない箇所V1との血管径の比率 (V2/V1 Ratio) で定量化する方法が代表的である^[22]。これも健常者はV2/V1比率が1に近く動脈硬化が進行するにつれ0に近づき、- (1), +/- (1/2以上), + (1/2未満), ++ (0) の4段階で判定される方法がとられる。

循環器系の動脈硬化の状態を眼底血管から直接的に定量化するもう一つの指標として、動脈の血柱反射を用いる方法がある。眼底カメラの照明が動脈内の血液で反射して血管の中央が輝く現象を血柱反射と呼ぶ。動脈硬化により血管壁が厚くなると屈折率が変化して、反射幅が広くなり、動脈硬化が進行すると血管全体が金線のように輝いてくる。図8-(3)に示されるように動脈の血柱反射の幅Rと同一動脈の血管径Cとの比率 (R/C Ratio) を計測する方法が代表的である^[22]。健常者はR/C比率が0に近く動脈硬化が進行するにつれ1に近づき、- (0.45以下), +/- (0.55以下), + (0.6未満), ++ (0.6以上) の4段階で判定される方法がとられる。



(1) 動静脈径比の算出例:
0.86 (Normal)

(2) 動静脈交叉部における
静脈径比の算出例:
0.49 (高血圧性網膜
症, STARE:No. 364)

(3) 動脈の血柱反射幅比率
の算出例: 0.51 (高血圧
性網膜症, STARE:No. 205)

図8 眼底血管を用いた高血圧・動脈硬化度の定量解析手法

4.3 スマートフォンを用いた眼底カメラによる自己検診の可能性

前章および本章では眼科用診断機器として代表的な眼底カメラを用いて画像診断を進めるアプローチについて述べた。先進国では次世代の眼底カメラとして、3Dステレオ撮影や広視野角撮影が可能な超広角走査型レーザー検眼鏡^[24]や断層撮影が可能な光干渉断層計が普及しつつあるが、発展途上国では眼科検査用機器が未だに不足しているため視覚障害や中途失明者が多いという問題がある。また、かかりつけ医 (GP) や内科医が眼科用の検査機器を保有していないため、早期の眼科疾患や糖尿病を見逃し手遅れになりがちになるという問題も指摘されている。そこでニュージーランドのオードックス・アイケア社^[25]ではスマホ iPhone を眼科用の検査機器として使用できるアダプターを製造販売している。アダプターとしては iPhone を前眼部の検査向けに細隙灯顕微鏡として使用できる visioClip と、眼底カメラとして使用できる visioScope の双方をカバーしている^[25]。また、ウェルチ・アレン社からも iExaminer という iPhone を眼底カメラとして使用できるアダプターが販売されている^[26]。これらは個人で使用できる価格帯ではあるが、散瞳剤やフルオレセインなどの点眼薬を使用するため、現状では眼科用医療機器としてあくまで資格のある医療従事者が使用するものである。

これに対して赤外線光源を用いて散瞳剤などを使用しなくても撮影できる無散瞳眼底カメラの研究開発も進んでおり、奈良先端科学技術大学院大学では自撮りができる小型眼底カメラシステムの開発が進められている^[27]。上記の iPhone 型眼底カメラが無散瞳でも使用可能になれば、本稿で述べた眼底画像の解析機能をスマホアプリとして実装することにより、前述の一連の画像診断を自己検診である程度実現でき、撮影した画像を写メールで専門医に伝送して遠隔読影を依頼することもできる。現在家庭や調剤薬局に普及している体温計・体脂肪計・血糖モニター・尿検査紙・血圧計・心電計などと並ぶ新規な遠隔診療のデバイスとして展開が期待できる。

5. おわりに

本稿ではタイトルに掲げている画像処理が元来支援するヒトの視覚系の中核である眼球そのものを画像処理の対象にしようとする試みについて述べた。はじめに「森を見て木を診る」ア

アプローチとして頭部 MRI を用いた強度近視の診断に使用される画像処理技術について述べ、続いて眼科の主流である「木を見て木を診る」アプローチとして眼底カメラを用いた緑内障などの眼科疾患の診断に必要とする画像処理技術について述べた。最後に「木を見て森を診る」アプローチとして、眼底カメラを用いた血管系疾患の診断に必要な画像処理技術について述べ、「眼は全身状態を映す鏡」と言われるように、眼科用の代表的な診断機器である眼底カメラで、眼の病気だけでなく全身の生活習慣病の診断にも活用できることを紹介した。4.3 節で述べたように海外ではスマホ型眼底カメラが安価な医療機器として普及しつつあるため、本稿で述べた眼底画像の各種解析アルゴリズムに対しディープラーニング技術等を活用して高精度化しスマホアプリとして実装すれば、本年解禁になった遠隔診療の新規な診断デバイスとしての活用が期待できる。

最後に、本稿の眼科分野の画像処理技術に関する研究の機会を頂戴した東京医科歯科大学の関係者の皆様、本稿を執筆する機会を頂戴した日本ユニシス(株)および大日本印刷(株)の関係者の皆様に謝意を示す。

-
- 参考文献**
- [1] 国立がん研究センター先端医療開発センター・ホームページ, 「血液でのがんの超早期診断法の開発」, <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunotherapy/kashiwa/030/060/20170728190839.html>
 - [2] 竹内薫, 丸山篤史, 「量子コンピュータが本当にすごい」, PHP 新書 987, PHP 研究所, 2015 年, 第 2 章 (コンピュータとはなんだ?)
 - [3] HG Scheie, “Evaluation of Ophthalmoscopic Changes of Hypertension and Arterio-ular Sclerosis”, A. M. A. Archives of Ophthalmology, Vol. 49, 1953, P117-1138
 - [4] 東京医科歯科大学プレスリリース, 2012 年 10 月 11 日, 「東京医科歯科大学と大日本印刷は共同で日本人に多い「病的近視」の原因が眼球の変形や異常にあることを 3D MRI 画像解析により解明」, http://www.tmd.ac.jp/press-archive/20121011_1/index.html
 - [5] 杉田美由紀, 「緑内障・白内障・糖尿病網膜症・黄斑変性症・目のアレルギー」, 主婦の友社, 2018 年, 第 3 章 (失明がこわい目の病気), P45-100
 - [6] 日本眼科学会・目の病気・ホームページ, 「加齢黄斑変性」, http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku_kareiji.jp
 - [7] 茂出木敏雄, 近藤純一, 高橋洋一, 横井多恵, 森山無価, 大野京子, 森田育男, 「眼底画像の経時変化解析のための画像補正技術」, 日本印刷学会・第 127 回春期研究発表会講演予稿集, A-13, 2012 年 6 月, P78-83
 - [8] (株)HIROTSU バイオサイエンス・ホームページ, 線虫がん検査「N-NOSE」, <https://hbio.jp/n-nose/>
 - [9] 坪田一男, 「あなたのこども, そのままだと近視になります」, ディスカヴァー携書 178, ディスカヴァー・トゥエンティワン, 2017 年, 第 3 章 (バイオレットライト), P64-84
 - [10] Brian J. Curtin, “The Posterior Staphyloma of Pathologic Myopia”, Transaction of American Ophthalmology Society, Vol. LXXV, 1977, P67-86
 - [11] 渡辺将樹, 木竜徹, 「3 次元 MRI 画像によるヒト眼軸長自動測定」, 生体医工学, Vol. 49(1), 2011 年 2 月, P11-16
 - [12] Toshio Modegi, “Prototyping of Interactive Quantitative Analysis Software of Eye-ball Shapes by MRI Using a Template Figure”, Proceedings of SICE Annual Conference 2014, published by IEEE, 2014.9, P699-705
 - [13] Toshio Modegi, Jun'ichi Kondo, Yoichi Takahashi, Muka Moriyama, Kyoko Ohno-Matsui, Ikuro Morita, “Trial of high myopia disease classification using MRI and prototyping of image analysis software”, Proceedings of SICE Annual Conference 2012, published by IEEE, 2012.8, P1841-1848
 - [14] 茂出木敏雄, 近藤純一, 高橋洋一, 横井多恵, 森山無価, 大野京子, 森田育男, 「印刷と情報技術を眼科学に」, 印刷雑誌, 印刷学会出版部, Vol. 96, No. 1, 2013 年 1 月,

P7-11

- [15] STARE (STructured Analysis of the Retina) Project, by U.S. National Institutes of Health, <http://www.ces.clemson.edu/~ahoover/stare/>
- [16] 茂出木敏雄, 「眼底画像の統合解析システムの提案と色情報を用いた網膜領域分類の試み」, 日本印刷学会・第137回春季研究発表会・予稿集, A-11, 2017年6月, P47-50
- [17] Toshio Modegi, Yoichi Takahashi, Tae Yokoi, Muka Moriyama, Noriaki Shimada, Ikuo Morita and Kyoko Ohno-Matsui, “Comparative Analysis of Retinal Fundus Images with the Distant Past Images Using a Vessel Extraction Technique”, Innovation in Medicine and Healthcare 2015, Smart Innovation, Systems and Technologies 45, published by Springer, 2015.9, P565-574
- [18] Toshio Modegi, “Proposal of Integrated Analysis System for Retinal Fundus Images and Prototyping of an Interactive Classification Tool for Retinal Patterns”, Proceedings of the SICE Annual Conference 2017, published by IEEE, September 2017.9, P1111-1117
- [19] 茂出木敏雄, 「眼底画像の統合解析システムの提案と空間周波数を用いた網膜領域分類」, 日本印刷学会・第139回春季研究発表会・予稿集, INP-20P, 2018年6月, P17-20
- [20] Bo Bengtsson and CET Krakau, “Correction of Optic Disc Measurements on Fundus Photographs”, Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, Vol. 230, 1992, P24-28
- [21] 茂出木敏雄, 近藤純一, 高橋洋一, 横井多恵, 大野京子, 森田育男, 「時系列の眼底画像を用いた強度近視眼の眼底変形解析」, 第20回日本医療情報学会春季学術大会・抄録集, 2016年6月, P1-2
- [22] 糖尿病ネットワーク, 目と健康シリーズ No. 4, 「特集: 高血圧網膜症」, <http://www.dm-net.co.jp/metokenko/feature/04/>
- [23] 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, 2017年, P136-140
- [24] ニコンヘルスケア社(中央産業貿易)ホームページ, 「Optos Daytona(超広角走査型レーザー検眼鏡)」, <https://www.nhcj.nikon.com/>
- [25] oDocs eye care ホームページ, 「visoScope(眼底カメラ)」 「visoClip(細隙灯顕微鏡)」, <http://www.odocs-tech.com/visoscope/>
- [26] Welch Allyn Japan ホームページ, 「iExaminer」, <http://www.welchallyn.jp/iExaminer/>
- [27] 奈良先端科学技術大学院大学プレスリリース, 2018年6月18日, 「ぶれない, まぶしくない, 自撮りできる小型眼底カメラシステムを開発～毛細血管もとらえる眼底網膜像で在宅ヘルスケア応用に期待～」, <http://www.naist.jp/pressrelease/2018/06/005117.html>

※上記参考文献に含まれる URL は, 2019年1月22日時点にてリンク先の存在を確認.

執筆者紹介 茂出木 敏雄 (Toshio Modegi)

1982年千葉大学工学部電子工学科卒業。同年大日本印刷株式会社入社。1995年10月から1998年3月まで旧郵政省・通信総合研究所(現NICT, 情報通信研究機構)に特別研究員として出向し, 遠隔医療関連の研究に従事。2000年度から2003年度まで一般財団法人・デジタルコンテンツ協会より助成を受け, 音楽関連のソフトウェアツール開発に従事。2003年4月より, 尚美学園大学芸術情報学部の非常勤講師を兼任。現在, 同社 ABセンター第3本部・主席研究員で, 医用画像関連の製品開発に従事。

