

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

論文和文タイトル：

超音波画像解析

著者：

徳島大学医歯薬学研究部 芳賀 昭弘, 楠瀬 賢也

English Title：

Ultra-sound image analysis

Author:

Akihiro Haga, Kenya Kusunose

Department of Medical Image Informatics, Tokushima University

Keywords：Ultra-sound image, echocardiographic analysis, echo radiomics, echo radiogenomics

1. はじめに

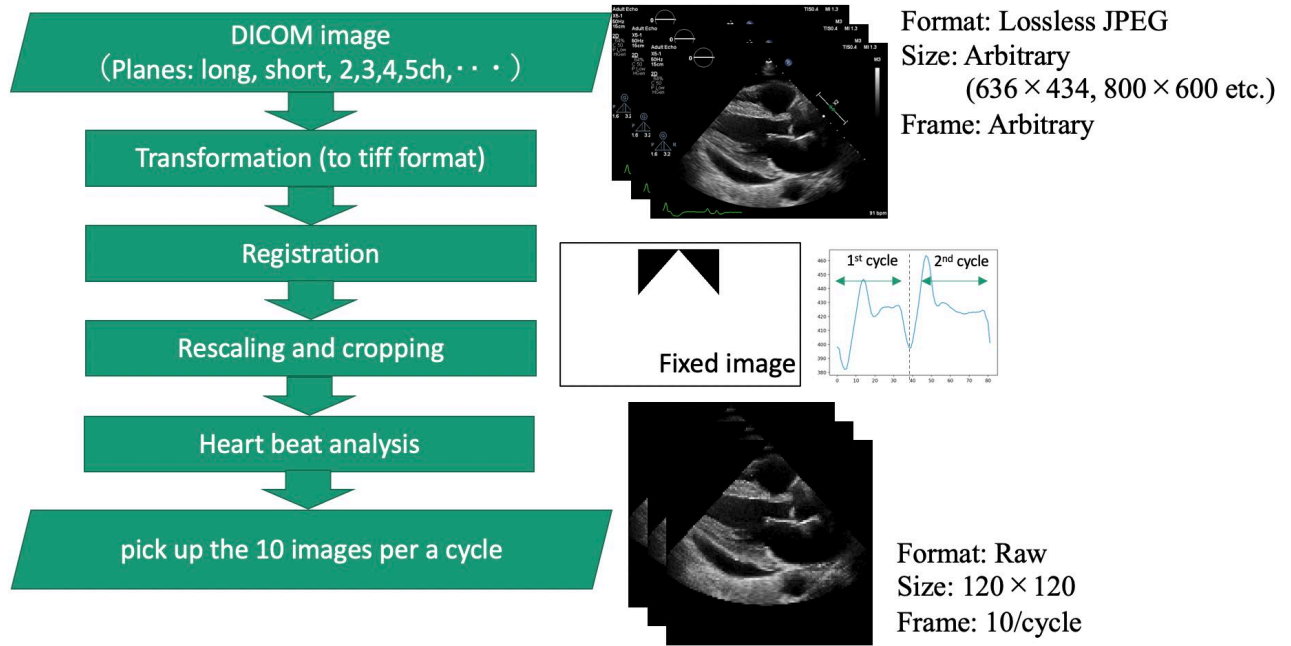
現代の高解像な3次元医用画像と結合した最新の機械学習分野，とりわけ病期・予後・病理に対する臨床モデルの生成・予測を与える研究分野をレディオミクス（radiomics）と呼ぶ．放射線医学の“radiology”に生物学分野におけるデータを統合し網羅的に解析する研究を意味する接尾辞“-omics”を加えたレディオミクスは，単に目の前にあるデータから分類や回帰を行うといったことだけではなく，背後にある現象やプロセスに基づき，病気の遺伝子型（genotype）と表現型（phenotype）の関係を読み解くことを目指している¹．本稿で紹介する心臓超音波（心エコー）画像（動画）を用いた肥大型心筋症のリスク分類と遺伝子型との相関を調べることなどは，超音波画像を用いたレディオミクス解析の典型的な例と言えよう．

機械学習や人工知能（AI）の鍵を握るのはデータである．超音波画像解析によるレディオミクス研究も例に漏れずデータベースの構築が極めて重要である．超音波画像は，使用装置（機種・メーカー）や撮影手法に依存してフレームレートやアスペクト比，ピクセルスケール等がバラバラであるため，データベースの構築時に整形（標準化）しておくといよい．画像標準化がレディオミクス解析に影響を及ぼすことは自明であるが，教育的な観点から，本稿では撮影断層の自動認識や心機能解析の定量解析においてその影響を見てみることにする．これらの他，超音波画像解析の例として肥大型心筋症の予測モデルを紹介する．

2. 超音波画像解析のためのデータベースと画像処理²

超音波画像（動画）は，医用画像の国際規格 DICOM で保存される（画像本体は(7FE0,0010)のタグ以降に Lossless JPEG 形式で保存）．超音波画像の周辺には機種ごとに異なった文字・記号や心拍情報などが載っており，それらを取り除く必要がある．また動画のため，解析の目的に応じたフレームレートや心拍数の標準化も必要となる．図1は我々が心エコー解析で行う標準的な前処理のフローである．DICOM タグ情報をもとに画素データの位置・ピクセル数・ピクセルスケール・フレーム数・フレームレ

40 ート・心拍数・撮影機種を取得する．画素データの位置情報からフレーム毎の画像を取り出し，Lossless
 41 JPEG 形式から tiff 形式に変換する．次に解析における画像位置やサイズを統一化するために，扇型形状
 42 の基準画像（図 1 に示す Fixed image）に照合後，リスケーリングとクロッピングを行う．その際，RGB
 43 情報から，クロッピング領域に含まれる埋め込み文字などの解析に不要な情報を除く．クロッピング領
 44 域の実サイズを 18.1cm×18.1cm，ピクセル数 120×120 に変換する．最後に心拍数解析を行って一心拍あ
 45 たり 10 フレームを取り出す．こうして全ての DICOM データを 120×120×10 に統一した 3(2+1)次元デー
 46 タに整形する．



47 図 1. 超音波画像の前処理フロー
 48
 49

50 3. 超音波画像解析の応用

51 3-1. 撮影断層面の識別

52 臨床画像データベース（PACS）には，診断の状況に応じて様々な超音波動画・静止画（標準的な撮影
 53 断面の他，ドプラー画像や機種によって個別に提供される動画や静止画）が混在する．DICOM ヘッダ
 54 には撮影断面に関する記載はなく，ファイル名にもそういった情報は記載されていないため，解析に使
 55 うデータを探し出す作業に多大な時間と労力を要することになる．データを網羅的に解析し必要なデー
 56 タを自動的に取り出すフレームを提供することは，過去のデータを基盤にした自動診断や診療支援の AI
 57 を作成するにあたり，非常に有益となる．本稿では心エコー動画の撮影断面の識別を行うモデルを紹介
 58 する³．

59 3-1-1. 方法

60 5つの撮影断面（2ch, 3ch, 4ch, short, long; 図 2）で撮影された 340名の患者を用いた．5層の二次元畳
 61 み込みニューラルネットワークを用い，患者を5つのデータセットに分割し 5-fold cross validation に対
 62 する validation 損失が最も小さいモデルをそれぞれ1つ，合計5つ採用する．損失関数には交差エント
 63 ロピー誤差を用い，出力をソフトマックス関数として，5つの出力の総和が一番大きいクラスを予測ク
 64 ラスとする．テスト症例には，独立に 949の動画像（2ch:189例，3ch:191例，4ch:190例，short:190例，
 65 long:189例）を用意する．入力画像には，(1) 時間軸に対する 10枚の画像の平均画像（グレー画像），(2)

66 optical flow で計算されるピクセルごとのベクトル場の大きさを時間軸で積算したグレー画像, (3) 10 枚
67 の画像において相互相関値が最大となるペアおよびその間の画像を RGB に割り当てた 3 チャンネルの
68 擬似カラー画像, (4) 時間軸に対する 10 枚の全画像, の合計 4 通りを試す.

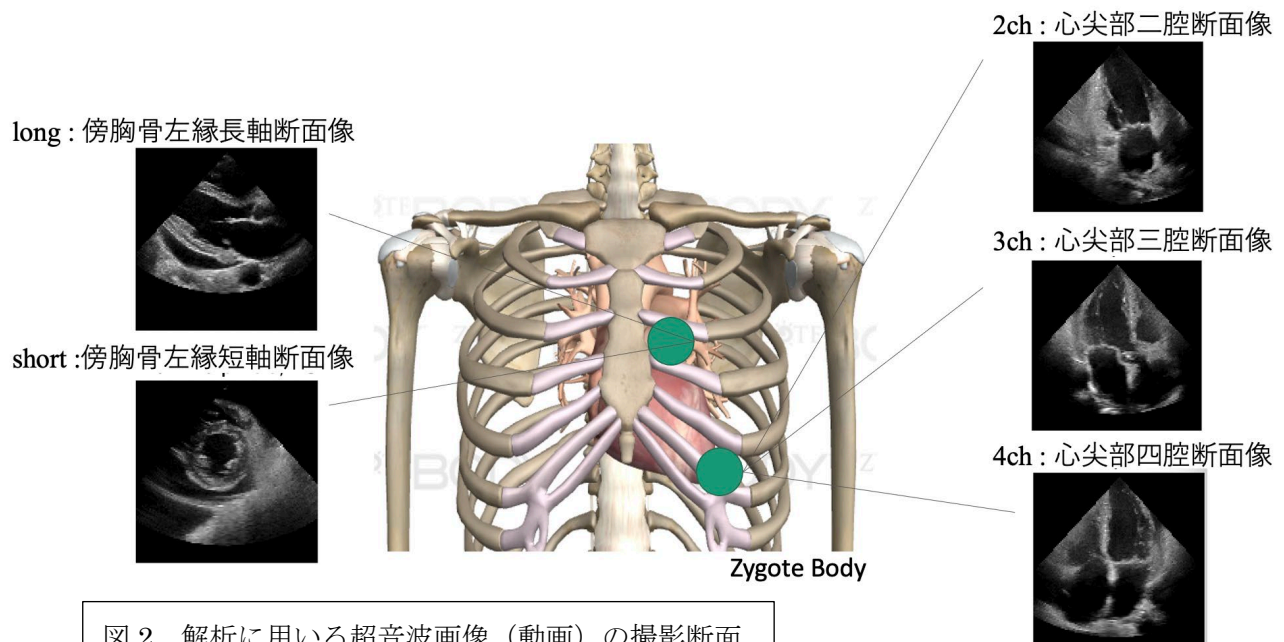


図 2. 解析に用いる超音波画像 (動画) の撮影断面

69
70

71 3-1-2. 結果と考察

72 上述の(1)-(4)のモデルによるテスト症例の分類精度はそれぞれ(1)97.3%, (2)85.5%, (3)97.3%, (4)98.1%,
73 となり, 一心拍毎に抽出した 10 枚の全画像を学習に使った(4)のモデルが最も正確であった. 10 枚の全
74 画像を学習に使うことでデータ数は他のもの比べ 10 倍となり, データ拡張の効果があつたのだろう.
75 また, 検証では一心拍 10 枚の画像それぞれで識別を行っており, 10 枚の画像の投票 (実際には確率平均)
76 均) で分類されるクラスを決定する. そのため, 10 枚の全画像を用いる方法はデータ拡張とモデル平均
77 によるアドバンテージがある. しかしながらその分他の方法に比べ解析に時間を要するデメリットもある.
78

79 作成したモデルの出力は確率値であるため, 確率が高い画像はより“正しく”その断面が撮影できている
80 とみなせるかもしれない. このため, 初学者のトレーニングや後述する心機能異常の推定に入力する
81 画像として適切かどうかを事前に判定する処理などに応用できる.

82

83 3-2. 左室駆出率の推定

84 左室駆出率 (LVEF) は, 拡張期から収縮期にかけて左室容積がどの程度変化したかを示す左室収縮能
85 の指標である. 一般に, 左室収縮末期および拡張末期の位相において, 4ch および 2ch の左室心内膜を
86 手動でトレースすることにより左室容積が算出され, LVEF が定量される. 近年では, U-net を用いた自
87 動セグメンテーションにより LVEF を求める研究が報告されている. セグメンテーションを行わずに,
88 4ch および 2ch を入力に用いて直接 LVEF を推定する研究もある. ここでは, 前節で用いた 2ch, 3ch, 4ch,
89 short, long の 5 つの撮影断面を用いて行った我々の研究を紹介しよう⁴.

90 3-2-1. 方法

91 広範囲の LVEF を学習できるように LVEF=10~20 の範囲にある患者を 40 名, LVEF=20~80 までの LVEF

92 幅=10に入る患者を50名集めたデータセット（患者数340名）を用意する。LVEFの範囲が均等になる
 93 ように患者を5つのデータセットに分割し、validationの損失が最も小さい時のネットワークの重みを
 94 持つモデルをそれぞれ1つ採用する。損失関数には二乗和誤差を採用し、シグモイド関数を通して
 95 LVEF/100の値を出力する。5つの撮影断面に対するモデルを独立に作成するとともに、複数のモデルを
 96 最終段で組み合わせたモデルも試作した。ディープラーニングモデルには二次元と三次元の畳み込みニ
 97 ューラルネットワーク（以下それぞれ2DCNN, 3DCNN）を用い、二次元における入力には、10枚の画
 98 像において相互相関値が最大となるペア画像（これらを収縮末期と拡張末期とみなす）およびその間の
 99 画像をRGBに割り当てた3チャンネルの擬似カラー画像、三次元における入力には、時間軸に対する
 100 10枚の画像をそのまま用いる。2DCNNにはResNet50を用い、3DCNNには5層の畳み込み層とプーリ
 101 ング層を並べ、活性化関数にはReLUを用いた。

102 3-2-2. 結果と考察

表1 左室駆出率（LVEF）の予測結果。テストデータは68症例。真値との相互相関値（CC）および平均誤差（RMSE）を示す。

| | | 相互相関値 (CC) | 平均誤差 (RMSE) |
|-------|-----------|---------------|----------------|
| 2DCNN | 2ch-4ch結合 | 0.763 | 12.2 |
| | 5断面の平均 | 0.849 | 10.0 |
| 3DCNN | 2ch-4ch結合 | 0.841 | 11.2 |
| | 5断面の平均 | 0.933 | 7.1 |

103

104 表1にテスト68症例に対するLVEFの予測精度の結果を示す。ここでCCは真値と予測値の相互相関
 105 値、RMSEはLVEFの平均誤差を表す。超音波画像を用いた一般的なLVEFの算出では2chと4chのみ
 106 必要であるが、実際には施術者はそれ以外の断面も参考にしながら領域の抽出を行っている。このこと
 107 から、3chやshortおよびlongの撮影断面を付加することでLVEFの予測精度が向上すると期待された
 108 が、表1の結果はまさにその通りとなった。

109 今回の研究では3DCNNの方が高い精度を与えたが、以下の2つが主な理由として挙げられる。1つ
 110 は2DCNNでは心臓の収縮末期と拡張末期の画像の同定に誤差が含まれるが、3DCNNでは10枚の時系
 111 列画像を全て使うため、収縮末期と拡張末期の画像も同時に学習される点である。もう一つは3DCNN
 112 の精度を超えるだけのResNet50のパフォーマンスを引き出すに十分なデータ数が用意できなかった点
 113 である。

114 今回使用したテストデータにはLVEF値がかなり小さいものも含まれており、その小さいLVEFに対
 115 して予測誤差が相対的に大きくなった。このため、実臨床では今回示した誤差（3DCNNでRMSE~7程
 116 度）より統計的には小さい誤差で与えるものと期待される。

117

118 3-3. 肥大型心筋症患者の突然死高リスクと遺伝子型の関係

119 循環器疾患において肥大型心筋症は心臓突然死の主要な原因の一つであり、心房細動や心不全発症の
 120 リスクになることが知られている。肥大型心筋症はサルコメア遺伝子の変異が主因の遺伝子異常疾患で
 121 あり、遺伝子異常は突然死をはじめとした心血管イベントのリスクに繋がることから、2020年米国にお
 122 ける肥大型心筋症ガイドラインでも遺伝子異常の評価を推奨している。一方で遺伝子異常の検査はコス
 123 トや手間もかかることから、検査前に遺伝子異常の高リスク群を同定することは重要である。遺伝子陽

124 性の予測は過去より様々な臨床スコアが提唱されてきたが、臨床ガイドラインにも掲載されているトロ
125 ントスコア（年齢、既往歴、心エコー検査における心肥大所見等から遺伝子異常リスクをスコア化した
126 も）でも 60%～程度の精度であり、さらに精度の高い手法が望まれていた。我々の研究グループは、
127 畳み込みニューラルネットワークを用いて肥大型心筋症の遺伝子異常の有無を心エコー画像から遺伝
128 子異常を検知する手法について検討をした⁵。

129 3-3-1. 方法

130 遺伝子異常リスクをスコア化したトロントスコアと上述のモデルの予測確率を合わせることで、遺伝子異常
131 検出力が向上するかどうかを検討する。今回の研究では、遺伝子異常あり 45 名、なし 56 名の計 101 症例にお
132 いて取得された 2ch, 3ch, 4ch, 5ch, short, long の 6 つの断面の超音波画像を用いる。5-fold cross validation に
133 より 5 つのデータセットに分割し、validation の損失が最も小さい時のネットワークの重みを持つモデ
134 ルをそれぞれの断面で 1 つ採用し、その平均値をモデルの予測確率とみなす。損失関数には交差エント
135 ロピー誤差を用い、入力は 120×120×10 の(2+1)次元画像とし、訓練データは動画のスタートポイントを
136 スライドさせることで 10 倍のデータ拡張を行った。

137 3-3-2. 結果と考察

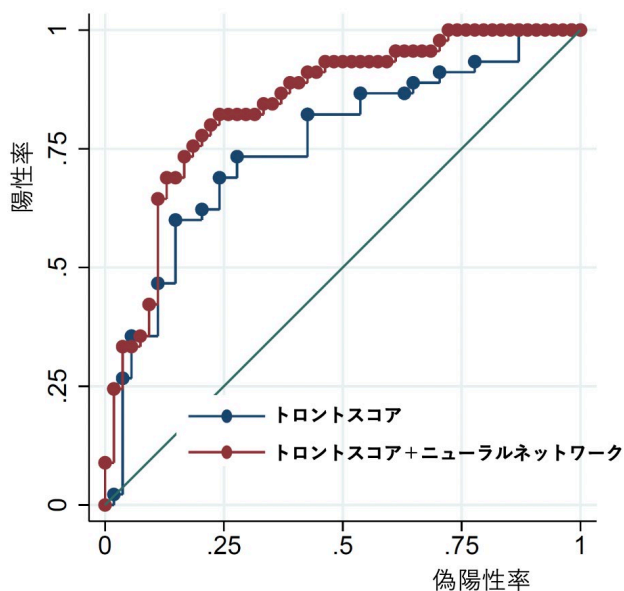


図 3. トロントスコアおよびトロントスコア+ニューラルネットワークによる遺伝子異常検知モデルの受信者操作特性(ROC)曲線

138

139 図 3 にトロントスコアおよびトロントスコア+ニューラルネットワークによる遺伝子異常検知モデル
140 の受信者操作特性(ROC)曲線を示す。トロントスコアの遺伝子異常検出力(AUC: 0.75)に対し、畳み込みニュー
141 ラルネットワークによる異常判定確率を加味することで(AUC: 0.84)、遺伝子異常の推定精度を高めること
142 が可能であることが示された(p 値=0.03)。トロントスコアにも超音波画像を用いた所見がスコア化されて考慮され
143 てはいるが、動画画像に潜在しているより顕著な特徴量がある可能性がある。また、遺伝子異常を予測するのでは
144 なく、直接心疾患に結びつけた深層学習もまた有益な結果をもたらす可能性もあり、症例数を蓄積していくこと
145 でさらなる発展につなげていきたいところである。

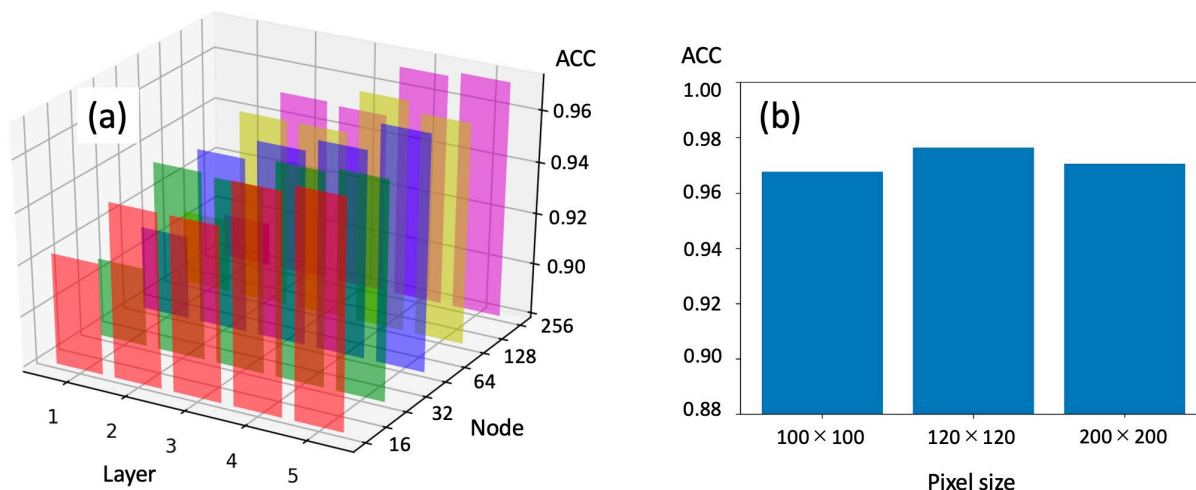
146

147 4. モデル性能に及ぼす因子

148 ここまで超音波画像解析の応用例を示したが、こうした解析に直接影響を及ぼす可能性のある畳み込
149 みニューラルネットワークの中間層やその層におけるノードの数について検討することは必要であろ
150 う。また、ここまでは入力する画像のサイズを 120×120 としているが、このサイズの違いによる影響も

151 同様に検討が必要であろう。前者について、3-1 で述べた撮影断面の分類精度を指標としてその影響
 152 を調べたものが図 4(a)に示されている。ここで、中間層の数 (Layer: 1~5) とノードの数 (Node: 16~256)
 153 を変えた場合における分類精度 (ACC) を 3次元棒グラフで示した。これを見ると、中間層の数を 4 以
 154 上、ノードの数を 64 以上にすることで分類精度がほぼ飽和することがわかる。また、中間層の数が 5、
 155 ノードの数が 256 のケースでは精度が若干低下している。一般に中間層やノードの数をさらに増やすこ
 156 とによってデータに当てはめるモデルの柔軟性が増すが、症例数に限りがある場合には過学習に陥ること
 157 がよく知られており、図 4(a)はその例を与えている。精度が最大であった中間層の数が 5、ノードの
 158 数が 64 のネットワークにおいて今度は後者の入力画像サイズの影響を調べたのが図 4(b)になる。この
 159 結果を見ると、最も識別精度が高くなる入力画像サイズは 120×120 である。200×200 の入力画像の方が
 160 高精細であるが、それをもって識別精度を高めるには畳み込み層を増やす必要があるのであろう。そう
 161 になると、過学習を抑えるために訓練データ数を増やさなければならない可能性がある。一方、100×100
 162 の入力画像では、次元圧縮による有用な情報の欠落が生じたために識別精度が悪くなったものと解釈で
 163 きる。

164 モデル性能に及ぼす因子にはこの他にも、機種、フレームレート、撮影断面の選択誤差(施術者依存性)
 165 等々が考えられる。こうした因子は取り除くに越したことはない。潤沢なデータによってデータのばら
 166 つかの影響を取り除く他の分野の戦略と異なるアプローチを要する点は、データ数が限られてしまう医
 167 療の宿命である。



168
 169 図 4. (a)中間層の数 (Layer: 1~5) とノードの数 (Node: 16~256) を変えた場合における識別精度 (ACC)
 170 及び (b)入力画像サイズ 120×120, 120×120, 200×200 に対する識別精度 (ACC)
 171

172 5. おわりに

173 ここで紹介した研究以外にも、我々のグループでは short の超音波画像を用いて壁運動異常領域を同定
 174 する機械学習モデルの生成などを行ってきた^{6,7}。高齢化や生活習慣病の増加により、循環器疾患で病院
 175 を受診する患者の数は非常に多い。遺伝子異常を含む臨床データと超音波画像を組み合わせた心疾患の
 176 研究は益々重要となろう。また集中治療室では、時間的制約のために超音波画像により目視で機能判断
 177 を下すケースもあり、その支援システムとしての超音波画像の自動解析ツールの開発は望まれている。
 178 こうした自動解析ツールは初期研修医などの教育やポータブルな超音波画像撮影装置における在宅診
 179 断などにも有用となるであろう。より確度の高い診断ツールの開発には全国規模のデータベースの構築

180 が必要であり，その準備も着々と進められている．本稿で紹介した研究は，徳島大学病院臨床研究倫理
181 審査委員会に研究計画書を提出し承認済みである（承認 No. 3217-3, No. 3554）．

182

183 謝辞

184 本稿で紹介した研究においてデータ収集と解析に携わった徳島大学の王安さん，山口夏美さん，井上
185 瑞妃さん，久保田雄大さん，石山且矩さん，および肥大型心筋症患者に対する遺伝子解析に関してデー
186 タ提供をいただいたコロンビア大学の島田悠一先生に厚く御礼申し上げます．

187

188 利益相反の有無

189 なし．

190

文 献

- 191 1) Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH et al.: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using
192 a quantitative radiomics approach. *Nat. Commun.* **5**, 4006, 2014.
- 193 2) 芳賀 昭弘, 楠瀬 賢也: エコーレディオミクス ―超音波画像を用いた心エコー解析―. *Medical*
194 *Imaging Technology*. **38**, 21-26, 2020.
- 195 3) Kusunose K, Haga A, Inoue M, et al.: Clinically Feasible and Accurate View Classification of
196 Echocardiographic Images Using Deep Learning, *Biomolecules*, **10**, E665, 2020.
- 197 4) Kusunose K, Haga A, Yamaguchi N, et al.: Deep Learning for Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction
198 from Echocardiographic Images. *Journal of the American Society of Echocardiography*. **33**, 632-635, 2020.
- 199 5) Morita SX, Kusunose K, Haga A et al.: Deep Learning Analysis of Echocardiographic Images to Predict
200 Positive Genotype in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. **8**,
201 1028, 2021.
- 202 6) Kusunose K, Abe T, Haga A et al.: A deep learning approach for assessment of regional wall motion
203 abnormality from echocardiographic images. *JACC Cardiovasc Imaging*. **13**, 374-381, 2019.
- 204 7) Kusunose K, Haga A, Abe T et al.: Utilization of Artificial Intelligence in Echocardiography. *Circulation*
205 *Journal* **83**, 1623-1629, 2019.

206