

平成25年度 戦略的基盤技術高度化支援事業

「心臓発作、脳卒中などの致命的疾病を早期に
発見するための携帯型眼底検査機器の開発」

研究開発成果等報告書概要版

平成26年3月

委託者 中部経済産業局

委託先 財団法人石川県産業創出支援機構

この報告書には、委託業務の成果として、産業財産権等の対象となる技術情報（未出願又は未公開の産業財産権等又は未公開論文）、ノウハウ等の秘匿情報が含まれているので、通例の取扱いにおいて非公開とする。ただし、行政機関の保有する情報の公開に関する法律（平成11年法律第42号）に基づく情報開示請求の対象の文書となります。

目次

第1章 研究開発の概要	1
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	1
1-1-1 研究開発の背景	1
1-1-2 研究の目的	1
1-1-3 研究の目標	2
1-2 研究体制（研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者）	3
1-2-1 研究組織・管理体制	3
1-2-2 管理体制	3
1-2-3 管理員及び研究員	5
1-3 成果概要	8
1-3-1 撮影速度の改善と画角の向上	8
1-3-2 ピントと光量の自動調整化による撮影精度の向上	8
1-3-3 撮影画像の補正・加工・差分比較による時系列 及び遠隔医療システムの開発	10
1-3-3-1 撮像写真差分検出ソフトウェアの設計、開発	10
1-3-3-2 クラウド型遠隔診断システムの設計と開発	10
1-4 当該研究開発の連絡窓口	11
第2章 本論	11
2-1 簡易な光学系を用いた眼底撮影装置の開発	11
2-1-1 眼底にピントが合った画像の連続撮影と保存可能な実験装置の製作	11
2-2 同一基準での連続撮影を可能とする機構の調査	12
2-3 ピントと光量の調整を自動化し撮影精度を向上させた装置の開発	13
2-3-1 眼底にピントが合った画像の撮影と保存ができる 実験機と試作機の製作	13
2-4 在宅診療時に撮影できる装置の開発	15
2-4-1 立位・座位姿勢の標準モデル化	15
2-4-2 臥位姿勢（寝た状態）の標準モデル化	16
2-4-3 標準姿勢モデルを反映したデザインの設計と装置の試作	16

2-4-4	タブレット端末の要求仕様と機種選定	18
2-5	撮影速度の改善と画角を向上させた装置の開発	19
2-5-1	小型眼底検査機器の設計と開発、評価、検証	19
2-6	画角の確保	20
2-7	時系列差分画像を定量化する相互相関係数等の理論構築と 病変の判定精度の向上	21
2-7-1	画像の時系列変化を定量化する相互相関係数等の理論を構築	21
2-7-2	病変の判定精度の評価研究と改良のための検討	22
2-8	撮影画像の補正・加工・差分比較による時系列及び遠隔医療の システムの開発・撮像写真差分検出ソフトウェアの設計・開発	22
2-9	クラウド型遠隔診断システムの設計と開発	24
2-10	薬事法・申請・提携先調査	26
最3章	課題	27
第4章	全体総括	28

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

1-1-1 研究開発の背景

心臓発作や脳卒中による死亡数は年間約 30 万人と、最近 10 年で 30% 増加している。また、脳卒中などでは後遺症も問題となっている。このような高リスク予備群は増加の一途にもかかわらず、継続的な医療を受けていない。これらの疾患を予防できれば高齢者(高齢者以外も)の様々な活動を保証し、生きがいを与える事にもつながる。増加傾向にある他の成人病疾患もあわせて事前に発見し抑制できれば、高齢化社会においては医療費の大幅な削減につながる。そのためにも、新たな検査手法の確立と検査の複合化による精度アップが求められている。そこで注目されているのが「眼底検査」である。その理由は、以下の医学的な統計データが報告されており、眼底検査を行うことで疾病を早期に発見し予防することができるためである。

- ①網膜細動脈狭窄の人は、正常人に比べて高血圧発症リスクが約 1.6 倍
- ②網膜に出血があると 10 年後に心臓病で死亡するリスクが 2 倍
- ③加齢黄斑変性症の人は、重症度によっては 5 年後の脳卒中リスクが 2 倍

他方、血圧計や心電計など小型軽量の携帯型の検査機器が普及し、これにより頻繁な(経時的な)モニタリングが可能となったが、眼底検査機器は手軽に検査を行える機器が存在していない。このため経時的に家庭やベッドサイドで簡便に検査を行うための小型眼底検査機器が求められている。

1-1-2 研究の目的

眼底は人体で唯一直接血管を観察できる部位である。これは内臓血管の状態を反映しており、眼底検査は眼病疾患のみならず動脈硬化、高血圧などの生活習慣病検査としても有効である。特に脳卒中などは動脈硬化と関連しており、予防には頻繁にかつ 1 人でも撮影可能な機器が必要である。そこで小型の眼底検査機器を開発し、家庭などで撮影された眼底写真を担当医による経時変化の遠隔診療することにより早期の疾患を発見可能なシステムを開発する。

従来技術

顎を載せて頭を固定した上で、眼の位置合わせ、ピントを合わせた上で撮像する。



課題

- 大型・高価な検査機器
- 設置場所は、眼科か人間ドックなどの検査機関に限定
- 検査機会が少ない

新技術

- ① CMOS センサを搭載したメガネ型眼底検査機器を装着
- ② Wi-Fi 接続されたタブレット機器で操作をすると CMOS センサが前後 1/100mm 単位で前後に移動しその間連続撮像する
- ③ 撮像された複数の画像から、眼底画像にピントが合った者を自動抽出



特徴

- 小型・軽量
- 一人でも撮像可能
- 眼科検査室以外(内科、ベッドサイド、家庭)でも手軽に利用可能

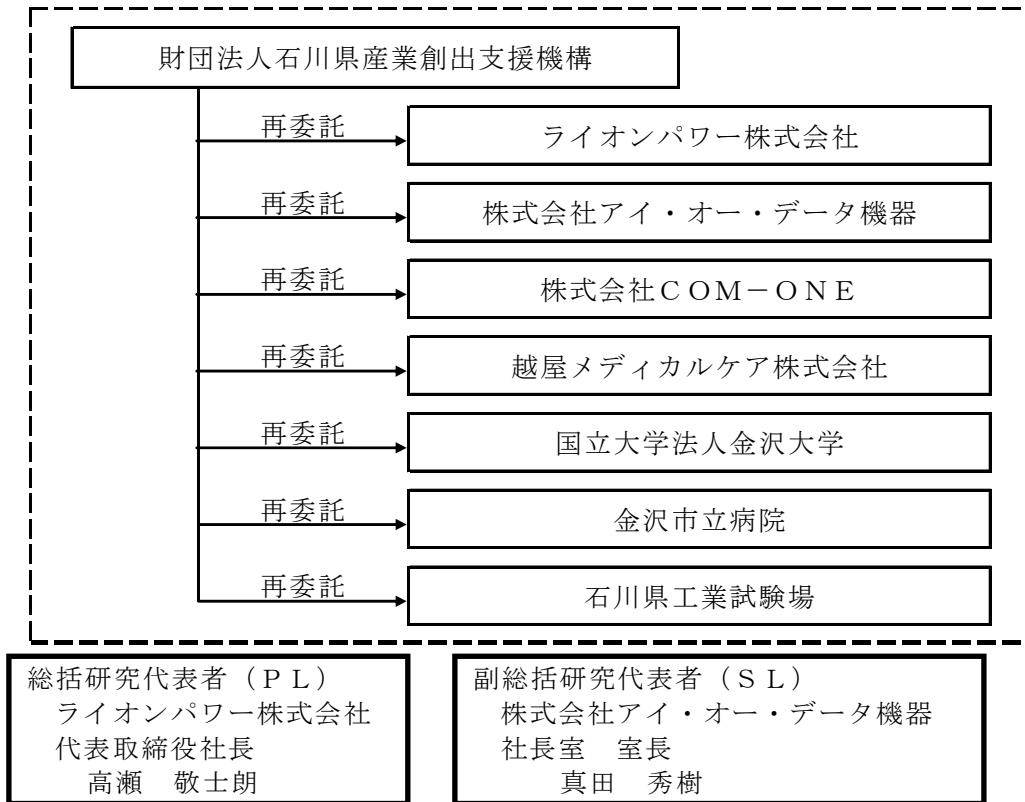
1-1-3 研究の目標

① 小型眼底検査機器の設計と開発、試作品の作成と評価、検証

従来の眼底撮影装置は大型であり、価格も高く撮影には医師の操作が必要であり、医療機関でしか撮影を行うことができなかった。本研究で開発した装置は、現状では画角や撮影精度で従来装置に劣るものの、従来装置に比べ小型で軽量かつ低コストであり、撮影に必要な操作も簡易である。

1-2 研究体制（研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者）

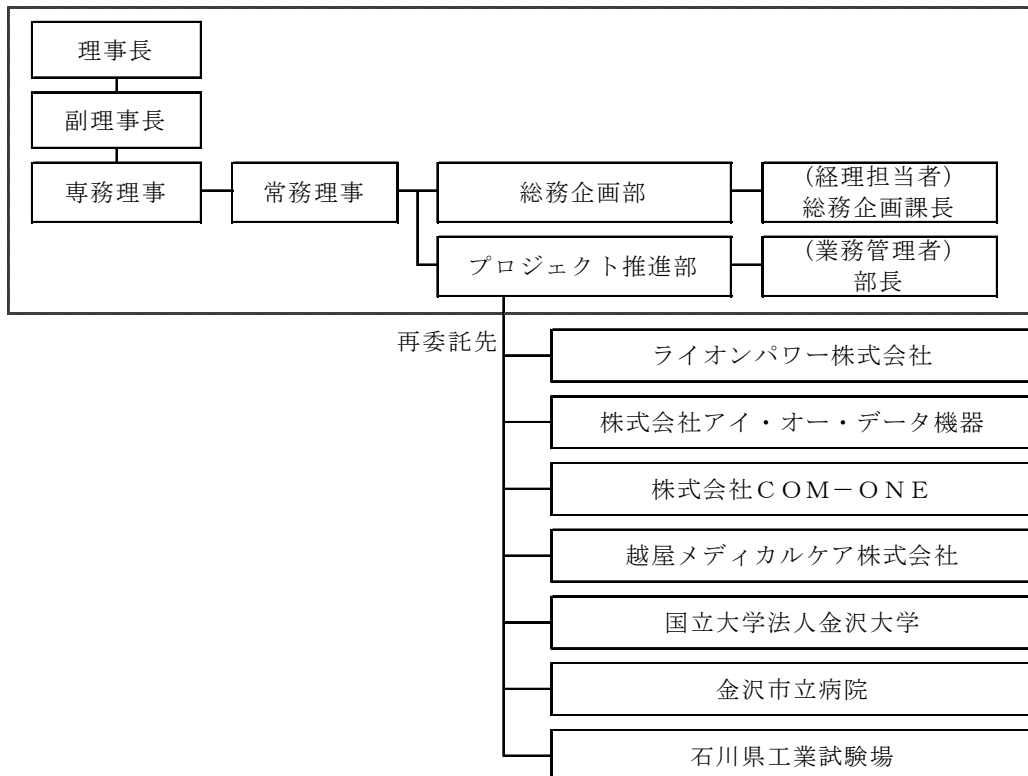
1-2-1 研究組織・管理体制



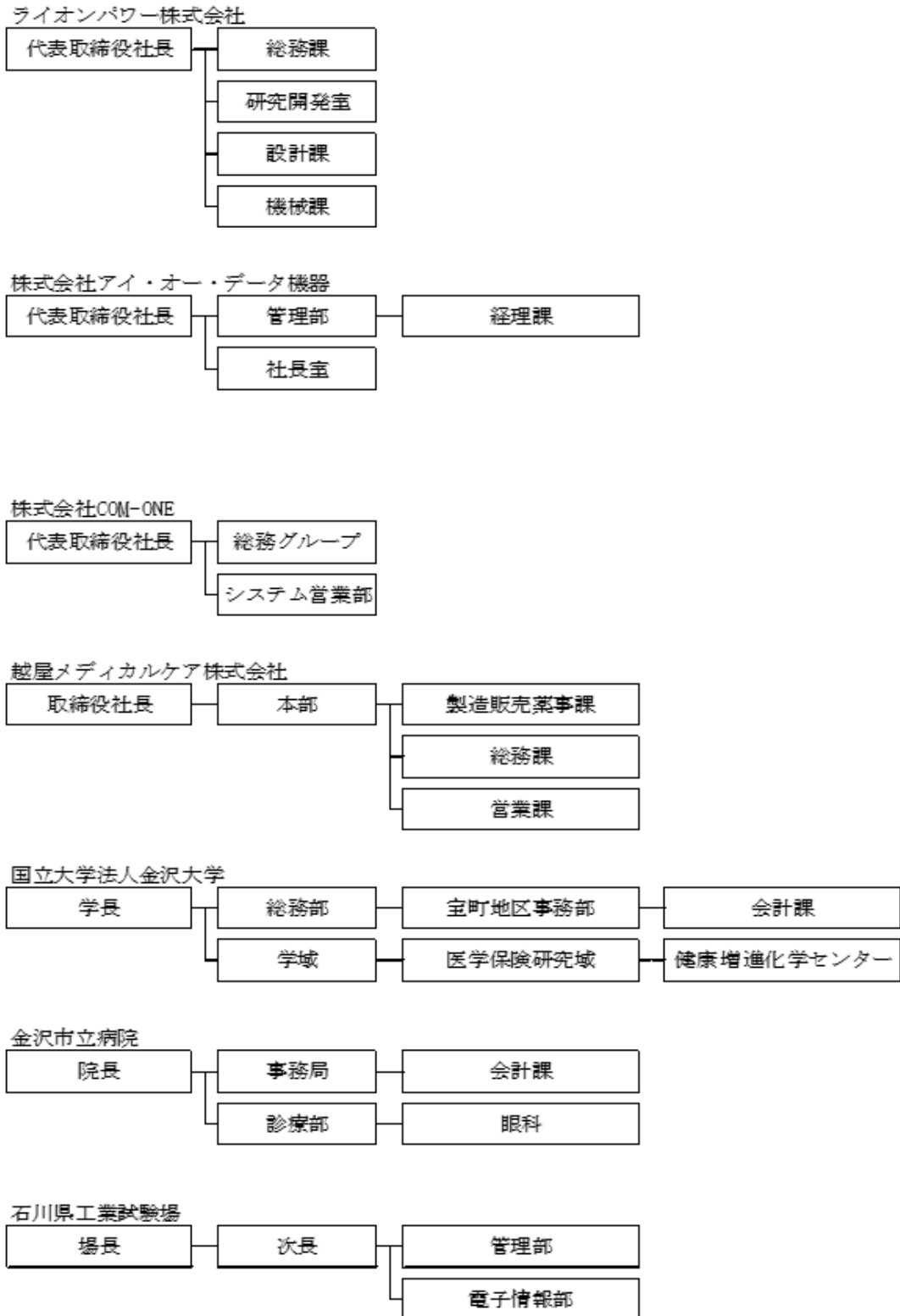
1-2-2 管理体制

① 事業管理者

財団法人石川県産業創出支援機構



②再委託先



1-2-3 管理員及び研究員

①【事業管理者】

財団法人石川県産業創出支援機構

氏名	所属・役職
井田 政晴	プロジェクト推進部 部長
古川 陽一	プロジェクト推進部 研究交流推進課 主査

②【再委託先】

ライオンパワー株式会社

氏名	所属・役職
高瀬 敬士朗	代表取締役社長
北森 英明	設計課 課長代理
山戸 博一	設計課 専任係長
東出 賢裕	設計課 主任
山田 健太	設計課
桑田 成康	設計課
平尾 潤	設計課
曾根 旭博	設計課
和佐田 進	研究開発室 課長代理
池田 智宏	研究開発室 主任
古瀬 恵	研究開発室
登美 智史	研究開発室
小寺 慶和	研究開発室
工藤 悦史	機械課 主任
宮元 大輔	機械課

株式会社アイ・オー・データ機器

氏名	所属・役職
真田 秀樹	社長室 室長
不破 光啓	事業戦略部 コモディティ製品戦略課

株式会社COM-ONE

氏名	所属・役職
米田 稔	代表取締役社長
宮元 成彦	システム営業部 主任
小柳 晴紀	システム営業部 技術 SE

越屋メディカルケア株式会社

氏名	所属・役職
宮崎 典子	取締役社長
大城 鐘治	本部 執行役員
宮崎 悠	本部 マーケティング担当
藪 広志	本部 製造販売薬事課
嘉宮 大介	本部 製造販売薬事課

国立大学法人金沢大学

氏名	所属・役職
須釜 淳子	健康増進科学センター センター長
真田 茂	健康増進科学センター 教授
田中 利恵	医薬保健研究域 助教

金沢市立病院

氏名	所属・役職
高田 重男	院長
横川 由紀子	眼科長

石川県工業試験場

氏名	所属・役職
漢野 救泰	電子情報部 部長
上田 芳弘	電子情報部 主任研究員
田村 陽一	電子情報部 専門研究員
笠原 竹博	電子情報部 主任技師

③【協力者】

氏名	所属・役職
石崎 洋樹	㈱ケンコー・トキナー メディカルイメージング部営業課 統括課長
松本 義夫	㈱松本グローバルメディカル 代表取締役

経理担当者及び業務管理者の所属、氏名

(事業管理者)

財団法人石川県産業創出支援機構

(経理担当者) 総務企画部 総務企画課長

中尾 一也

(業務管理者) プロジェクト推進部長

井田 政晴

(再委託先)

ライオンパワー株式会社

(経理担当者) 総務課 次長

白鳥 治男

(業務管理者) 設計課 係長

山戸 博一

株式会社アイ・オー・データ機器

(経理担当者) 経理課長

土田 明博

(業務管理者) 社長室 室長

真田 秀樹

株式会社COM-ONE

(経理担当者) 総務グループ

廣澤 淳子

(業務管理者) システム営業部 主任

宮元 成彦

越屋メディカルケア株式会社

(経理担当者) 本部 執行役員

大城 鐘治

(業務管理者) 本部 執行役員

大城 鐘治

国立大学法人金沢大学

(経理担当者) 医薬保健系事務部会計課長

提口 英隆

(業務管理者) 健康増進科学センター長

須釜 淳子

金沢市立病院

(経理担当者) 事務局 会計グループ長

木谷 博司

(業務管理者) 眼科長

横川 由起子

石川県工業試験場

(経理担当者) 管理部 総務課 業務係長

廣田 健太

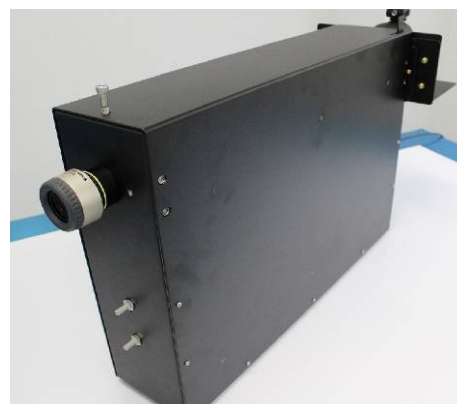
(業務管理者) 電子情報部長

漢野 救泰

1-3 成果概要

1-3-1 撮影速度の改善と画角の向上 (ライオンパワー株式会社)

従来装置では、複雑な光学系とそれに伴う多数枚のレンズが使用されているために、製品価格が高騰し、医療施設にしか設置できなくなっている。そこで、実験機ではレンズを8枚のみにして製作した。また、従来機では眼底検査を熟知したドクターが撮影を行なう必要があったので、実験機では被験者自身が眼底の位置調整、ピント調整、照明照度調整が出来るようにした。



小型眼底検査実験機の概観写真

1-3-2 ピントと光量の自動調整化による撮影精度の向上

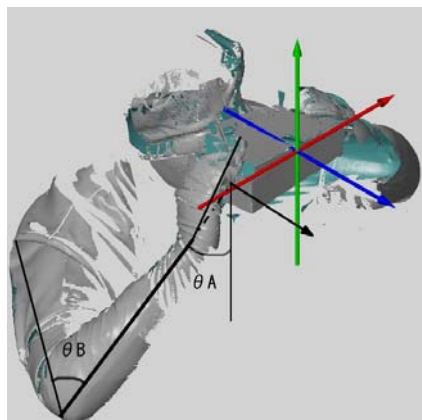
(ライオンパワー株式会社)

実験機の光学ユニットは、撮影用カメラ、検眼鏡、フォーカス調整部、光量調整部、コントロール基板からのみ構成されており、従来の据え置き型眼底カメラよりはるかに簡易化されている。また、従来の眼底画像撮像装置と異なり、被験者自身で撮影を行うため、画像取り込みスタートスイッチを装備した。画像の取り込みは、被験者に適した光量の算出・調整を行い、眼底と光路が一致した時にフォーカス調整モータでオートフォーカスを行い画像の撮影取得を可能にした。

また、被験者の撮影時負荷を低減するために、撮影時の快適な姿勢、つまり腕や肩の位置を3次元測定器で測定し標準姿勢をデータベース化した。



装置外観



姿勢測定

被験者にとっては、眼底撮影に要する時間が長いと負担が大きくなり問題がある。そこで、FPGA を導入し画像処理にかかる時間を短縮した。また、装置内部にターゲットを表示することで、眼と照明系、撮像系の光軸合わせを容易にした。これらによって、撮影までにかかる時間を短縮することが可能となった。

さらに、多様な病変種に対応するには画角が 45° 程度は必要であり、現状の装置では不十分であった。そこで、光学系を変更し、照明範囲の拡大と赤外光による縮瞳対策を行い画角の改善を図った。結果、画角に若干の改善が見られたが、 45° には及ばなかった。

在宅診療患者への使用を考慮し、前述の撮影姿勢のデータを基に装置のデザインを設計し、そのサンプルを作成した。これを利用して、実際の持ちやすさを確認し、問題ないことが分かったため、試作装置の形状に反映させた。また、年配者など力の弱い方の使用を考慮し、使用時に支えとなる土台を製作し、より安定した状態での眼底撮影が可能となった。



装置デザイン



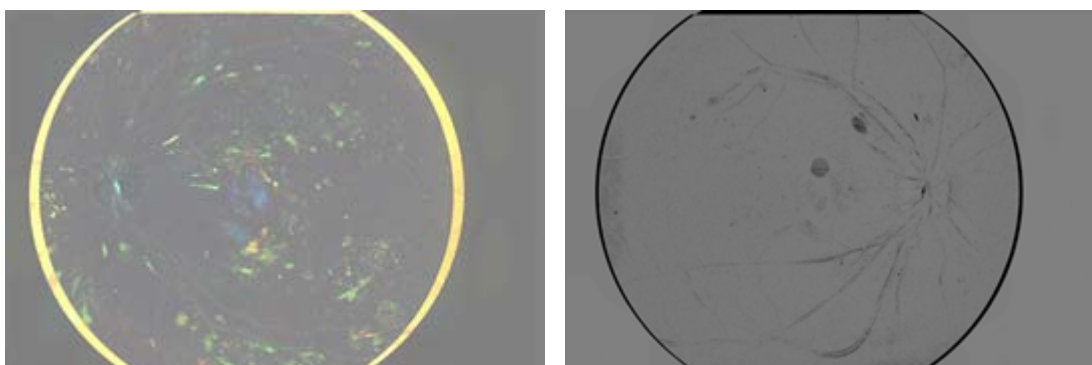
試作装置外観

1-3-3 撮影画像の補正・加工・差分比較による時系列及び遠隔医療システムの開発（株式会社 COM-ONE、石川県工業試験場）

1-3-3-1 撮像写真差分検出ソフトウェアの設計、開発

眼底画像から時系列変化を差分として抽出するため、さまざまなアプローチから局所テンプレートマッチングによる対応点の特定と、画像を曲面変換することで正確な位置合わせを行った。

また撮影条件の差異を吸収するため輝度値を平均化することで色補正し、アーチファクトを軽減した経時差分を抽出することができた。目標である「時系列変化による病変の発見」が可能となった。



差分抽出例

1-3-3-2 クラウド型遠隔診断システムの設計と開発

Web ブラウザ利用における遠隔診断システムの構築と、クラウドシステムの開設を行った。

患者情報や撮影画像の登録と、画像処理後の差分画像を表示して診察が行える基本的な機能のみではあるが、クラウドを利用した遠隔診断の支援システムが実現できた。



クラウドシステムの診察画面例

1-4 当該研究開発の連絡窓口

財団法人石川県産業創出支援機構

役職・氏名 プロジェクト推進部長 井田 政晴

電話 076-267-6291 FAX 076-268-1322

E-mail:m-ida@isico.or.jp

第2章 本論

2-1 簡易な光学系を用いた眼底撮影装置の開発（ライオンパワー株式会社）

2-1-1 眼底にピントが合った画像の連続撮影と保存可能な実験装置の製作

・目的

眼底にピントが合った画像を撮影するためには、複雑な光学系が必要になる。そこで、小型軽量の眼底検査機器を開発するために、カメラの位置を変化させる等して局所的にピントの合った画像を連続撮影する装置を製作する。

・実験方法

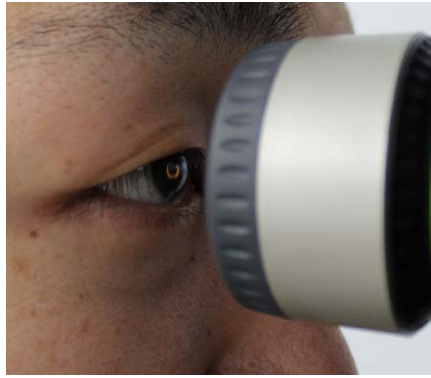
実験機にて、各種調整（ピント、レンズ、光量）を被験者自身で行い眼底撮影を行い PC に画像が保存されるかを確認した。また、撮影保存された画像にて、ピント確認を行った。



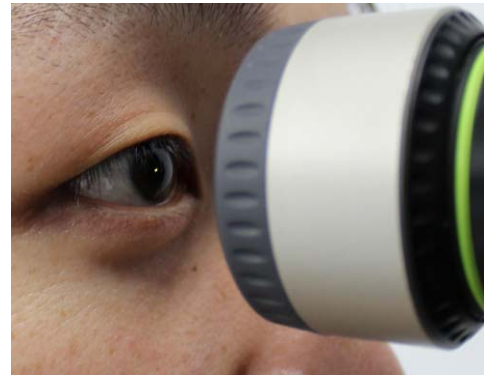
実験機による眼底撮影

・結果と考察

試作機では光源部に絞りを設けることで、照明光の広がりを制限し、瞳孔のみに照射されるよう調節した。また、光源上部に照明調節用レンズを設けることで、撮像系に影響を与える事無く照明系の微調整が可能となった。



絞り無し



絞り有り

また、眼底の撮影を最優先とし、光量が稼げる穴あきミラーを選定することで光源からの照射光を減少させることなくカメラで受け取ることが可能となった。

さらに、装置を試作した結果、眼底に焦点の合った画像を撮影する為にはピント合わせ用のレンズの位置が重要であることが判明した。そこでレンズをステッピングモータで移動し、ピント調節を行う機構を考察した。

ステッピングモータにオリエンタルモータ PK シリーズ等の高分解能タイプ、ボールネジのリードは高精度のものを使用すると、約 5/1000mm ピッチで制御が可能である。

カメラの連続撮影スピードが約 30fps 程度なので 2 秒間の連続撮影で 1mm 移動させると約 1/60mm の移動距離に対して 1 枚撮影することが必要となる。実際にピント合わせ用のレンズを移動させた結果、この撮像系においてはレンズの移動距離に対して焦点距離の変化が小さい結果が得られた。今後、照明系、撮像系を確定後、リード長などを確定させる。

2-2 同一基準での連続撮影を可能とする機構の調査

・目的

日々同一基準での眼底画像を取得する必要がある、取り付け位置精度が重要となる。そのため 3 次元測定機で 100 人の目と鼻の関係、耳の位置などの顔情報をデータベース化し、標準モデル顔を構築することで装置の取り付け方法を検討する。

・実験方法

光学式 3 次元測定機にて、顔の 3 次元データを作成した。作成した 3 次元データを重ね、基準顔データを作成した。

・結果と考察

基準顔データを作成した結果、目頭部分や、目尻部分での形状の分布範囲が得られた。また、鼻筋・額のラインを基に額部分や、鼻根部分、鼻筋上の固定部分での形状の分布範囲も得られた。これらによって対応すべき装置の形状の範囲が決定できた。今後、このデータを元に最適な形状・機構の装置の作成を行う。



測定データ

2-3 ピントと光量の調整を自動化し撮影精度を向上させた装置の開発

(ライオンパワー株式会社)

2-3-1 眼底にピントが合った画像の撮影と保存ができる実験機と試作機の製作

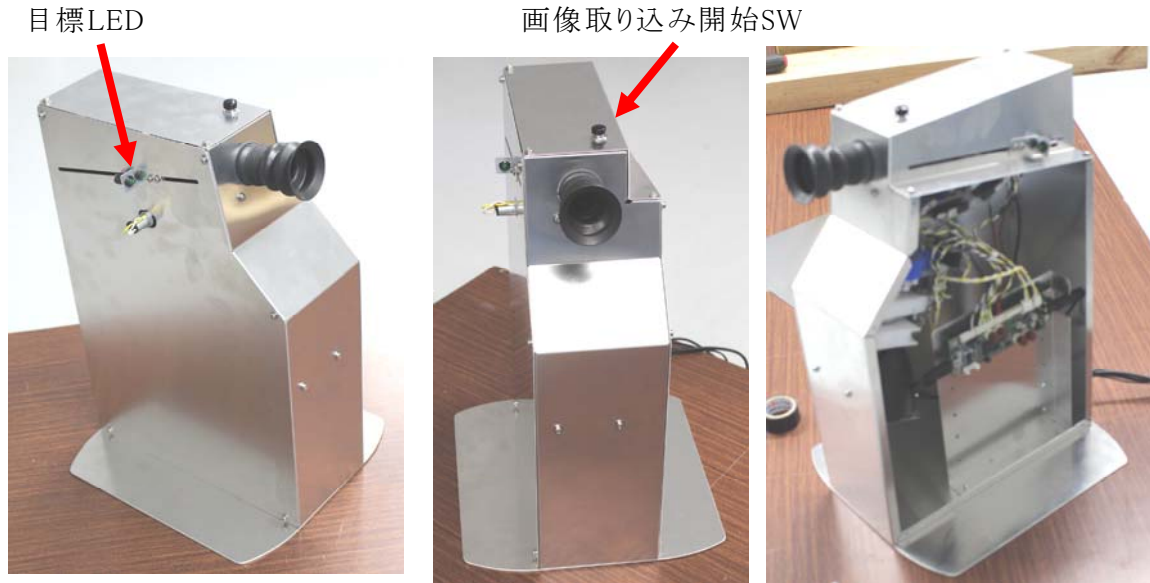
製作した実験装置では、眼底撮影の眼底位置を被験者自身が合わせるものであり、精度が安定しなかった。そこで、部品構成、撮影方法の見直しを行い、撮影画像の位置精度とピント精度を向上させる。そのために、自動調整に近い、容易な撮影ができるシステムの開発を行う。

《実験方法》

実験機にて、被験者の眼底撮影を行い、PCにて撮像画像を確認する。

《実装機の製作》

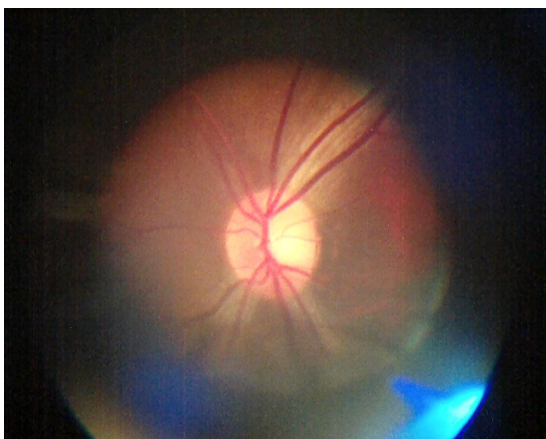
製作した実験装置では、組み込まれたマイコン基板により、本来手動制御される光量とフォーカスを自動制御しており、被験者の負担低減に成功した。



製作した小型眼底検査試作機の概観写真

《結果と考察》

眼底にピントの合った画像は取得できたが、画角が狭く（15度）、従来型の画角（45度）画像と比較すると、診断支援するためのデータには乏しかった。眼底撮影自体は、スタートスイッチを1回押すだけで実行出来るため、操作性の目標は達成できた。但し、撮影に成功する割合が低く、被験者への負担が大きかったのも事実である。これは、アプリケーションソフトによる眼底識別精度が大きく影響した。特に、眼底と照明光軸、撮影光軸をあわせることに時間を要し、最短時間で15秒だったが、撮影自体できなかった被験者もいる。



ピントが合った眼底写真



ピントが合っていない眼底写真

2-4 在宅診療時に撮影できる装置の開発

(ライオンパワー株式会社、株式会社アイ・オー・データ機器)

操作性を向上するために、被験者が苦痛にならない姿勢、つまり腕や肩の位置に合わせた機器形状を構築するために、試作機を使用してもらう時の快適な姿勢を3次元測定器で測定してデータベース化する。

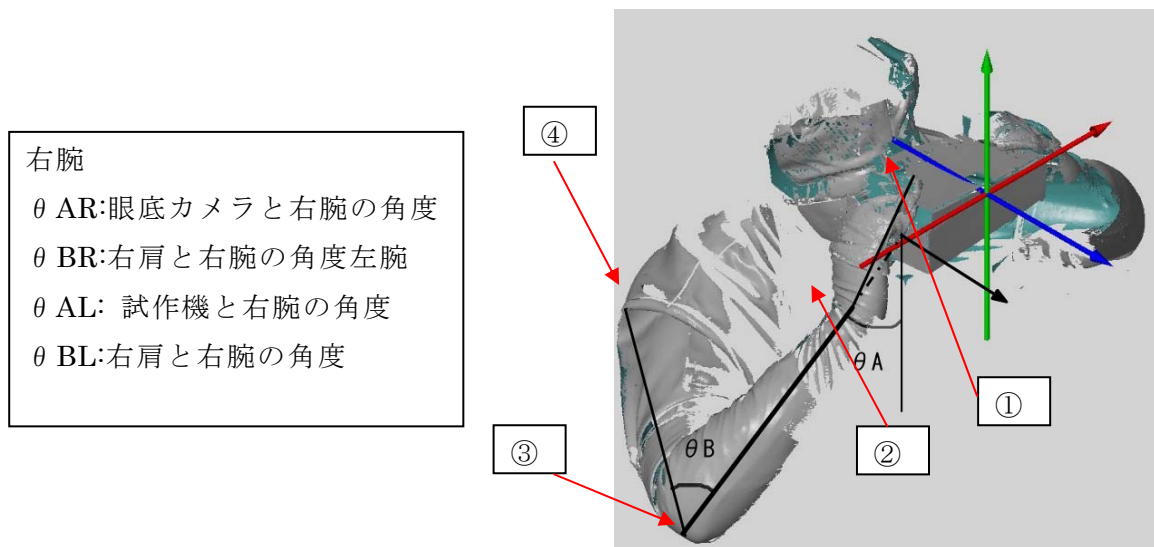
2-4-1 立位・座位姿勢の標準モデル化

《測定方法と測定対象》

開発製品サイズを(200×130×60)と想定し、被験者(撮影される者)に眼底カメラを覗くような感じで持ってもらい、一番リラックスできる自由な姿勢を撮影した。

撮影には3次元測定機を使用し、眼底カメラを中心とした上半身の腕・肩・手を含んだ範囲を撮影対象とし、撮影時の体格に不正確な数値が出ないように、統一した服と手袋を着用して撮影を行った。そして、取得したデータから各被験者の姿勢4箇所(①指先、②手首、③肘、④肩側面)を特定し直線をつないだ。

各線の角度を次の図様に定義した。



撮影した姿勢データ

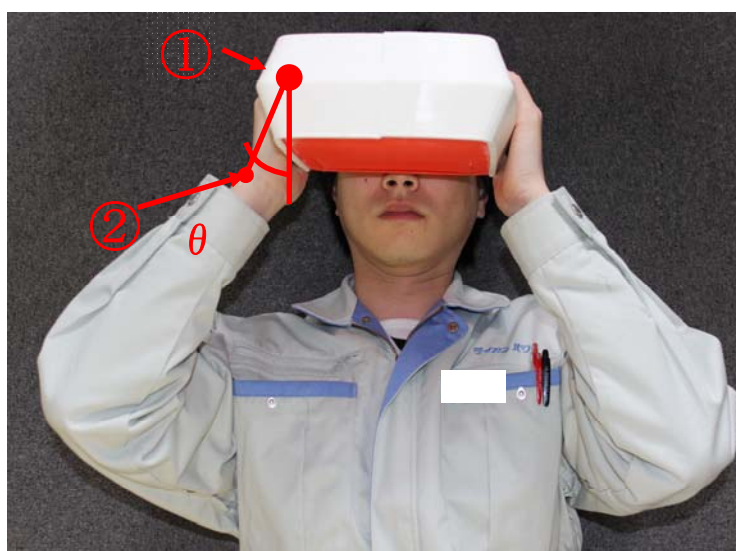
《結果と考察》

撮影により取得した姿勢データから各角度の平均値を求め、装置を持つ標準姿勢が分かった。これを標準モデルとする。

2-4-2 臥位姿勢（寝た状態）の標準モデル化

《測定方法と測定対象》

開発製品サイズを現在の試作機の寸法(250×270×80)程度と想定し、被験者に仰向けに寝た状態で眼底カメラのモデルを覗いてもらい、1番リラックスできる自由な姿勢を撮影した。撮影には3次元測定機を使用し、眼底カメラを中心とし、手や手首を含んだ範囲を撮影対象とした。そして、取得したデータの姿勢2箇所(①指先、②手首)を特定し直線をつないだ。この直線と装置垂直面との角度を図の様に定義した。



θ A:眼底カメラと
腕の角度
* 右腕側 R、左腕側 L

撮影した姿勢データ

測定の結果、寝た状態で装置を使用する際の標準姿勢の腕の角度が分かった。寝た状態での姿勢データは第3章で求めた姿勢データと比較すると肘を開く傾向があることが分かった。しかし、その差はわずかであり苦痛の少ないことを確認できた。また、より寝た状態での持ちやすさを向上させるにはグリップ部のくぼみを2段または、2列にする、もしくは、もち手を可変できる機構にするなどの工夫が考えられる。

2-4-3 標準姿勢モデルを反映したデザインの設計と装置の試作

これまでに3次元測定機を試用して測定したデータを基に、試作装置のデザインを設計し、実際に装置を作成し、使いやすさを評価する。

《標準姿勢を反映したデザイン設計》

測定結果から求めた腕の角度や顔の形状データを反映し、下記の特徴を持つ装置形状のデザインを行った。

- ・持ちやすいグリップ角度
- ・タブレット端末「alimo」と統一感のある配色
- ・表裏対象のデザインで両目の撮影に対応
- ・撮影側にラインを設け方向を分かりやすく
- ・撮影スイッチは手前(顔)側の面に取り付けることで押しやすく
- ・アイカップは顔に合った形状かつ柔らかな材質でフィット感良く
- ・アイカップ内部には遮光プレートを設け光の進入を防ぐ
- ・年配者などの力の弱い方の使用を考慮し、支えとなる土台を用意
- ・他のタブレット端末との使用も考慮し、土台と独立したデザイン



設計した装置デザイン

《装置の試作と評価》

設計したデザインが実際に持った場合に正しくフィットし、持ちやすさを兼ね備えた物となっているのかを確認するため、3Dプリンタを使用し、サンプルの作成を行った。その結果、製作したデザインが期待通りの機能となっており、問題が無いことが分かった。これを基に試作機の装置外装の製作を行った。



3 Dプリンタによるサンプル



試作装置全体図

《研究成果》

これまで蓄積してきたデータを基に装置のデザインを設計し、その試作を行うことで、形状に問題が無いことを確認できた。また、評価試験を行い、通常の使用において他の機器に影響を与えるようなことが無いことを確認した。しかし、装置の重量が 1.9kg と想定していたより重く、手持ちでの使用の場合に被験者の負担が大きいことが分かった。今後は更なる小型・軽量化を進めていく必要がある。

2-4-4 タブレット端末の要求仕様と機種選定

小型眼底検査装置にて撮影された眼底画像データを、後述の開発によるクラウド型遠隔診断システムに繋ぐ通信装置の位置付けとして、その普及予測とタッチパネルを利用する操作の簡便性からタブレット端末を採用することとし、専用端末の試作も視野に入れて要求仕様の調査検討を行った。

研究期間の前半において、既存の Android タブレット端末「alimo」を評価機とし、操作性、機能面のモニター評価を行い、寸法、重量、画面サイズと解像度、処理性能、入出力、操作性等について要求仕様を抽出した。しかしながら、研究期間後半には、タブレット端末の普及が本格化し、技術革新の進展により既に主たる要求仕様を凌ぐ端末が一般化するとともに販売価格は急速に低下したため、本研究における専用端末開発の必要性や市場性は実質皆無となり、主流の汎用端末を採用することが最適との結論に達した。

尚、タブレットと眼底画像データを受け渡す小型眼底検査装置やクラウド型遠隔診断システムの入出力方式については、予め汎用端末の採用を視野に入れ、端末のOSや機種依存性を回避すべく、汎用的な入出力方式にて設計開発が行われている。

2-5 撮影速度の改善と画角を向上させた装置の開発（ライオンパワー株式会社）

2-5-1 小型眼底検査機器の設計と開発、評価、検証

・撮影時間の短縮

平成24年度に製作した装置では、眼底位置を被験者自身が調整するため、精度にばらつきがあり、調整に1分近くの時間がかかり、被験者への負担が大きい問題があった。本章では、調整機構の改善と撮影時間の短縮を行い、被験者の負担の軽減を図る。

《眼底位置調整の改善》

眼と照明系、撮像系の軸合わせに要する時間を短縮するため、装置内部にターゲットを表示した。これにより、被験者はターゲットを覗き込むだけで軸調整を終わらせることができ、調整時間の短縮と精度の向上が期待できる。



光軸合わせ用ターゲット

《画像処理時間の改善》

撮影にかかる時間のうち、その多くがフォーカス調整のための画像処理である。そこで、FPGAを利用した画像処理の並列化を導入することで眼底判断までに必要な画像処理の高速化を行った。

《研究成果》

調整機構の改善と画像処理の高速化により、撮影にかかる時間を短縮し、被験者にかかる負担を軽減することができた。しかし、眼底位置の調整においては、光軸だけではなく、眼と装置との距離や眼の焦点位置も撮影結果に大きく関係することが分かった。

2-6 画角の確保（ライオンパワー株式会社）

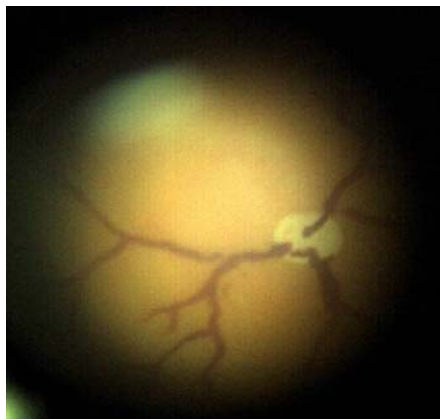
平成 24 年度の装置では、画角が 15° 程度であり、従来機器の標準である 45° には及ばず、多種多様な病変を診断するには不十分であった。そこで、光学系の変更を行い、画角の改善を図る。

《光学系の改善》

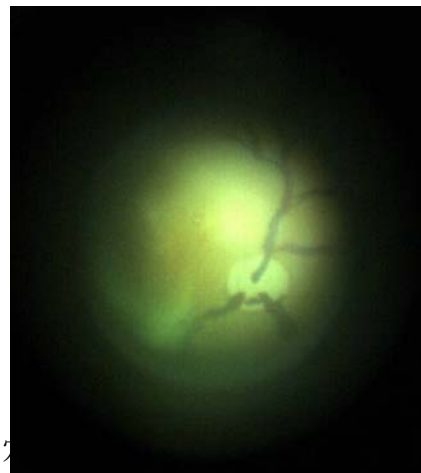
画角が狭い原因として眼底部の一部にしか照明光が当たっていないことや、フォーカス時に可視光を使用して眼内を照明していることで、被験者の瞳が縮瞳していることが考えられる。これらの対策としてーフミラーを使用し、より広い範囲に照明光を当てられるように調整した光学系①と、波長への依存の少ない穴あきミラーと赤外光を使用して、縮瞳を避けて撮影を行える光学系②を作成した。

《研究成果》

作成した光学系を使用して眼底撮影を試みた結果、光学系①では、第 3 章と比較し、若干の改善が見られたものの、 45° には及ばなかった。このため、縮瞳を避けなければ十分な画角を得ることができないことが分かった。また光学系②では、第 3 章と比べ、ほとんど改善が見られなかった。これは、可視光から赤外光までの広帯域に対応するため、波長の依存が少ない穴あきミラーを利用した結果、撮像系の光路が限定されてしまい、画角に影響が出たためである。赤外光による使用部材の制限にどのように対応するかが今後の課題である。



ハーフミラー構成 (画角 20°)



2-7 時系列差分画像を定量化する相互相関係数等の理論構築と病変の判定精度の向上 (金沢大学・金沢市立病院)

2-7-1 画像の時系列変化を定量化する相互相関係数等の理論を構築

(1) 時系列差分ソフトウェアの画像工学的、臨床的初期評価

時系列の眼底画像の変化部分を差分処理によって強調するソフトウェア (COM-ONE 社製) について、その処理結果を眼科専門医と画像技術者によって主観的に評価した。

まず、健康状態の定量化の誤差 (診断精度) を知るために正常ボランティアの眼底像に関する比較的短い時系列変化 (1 か月以内) の解析を行った。その結果、細血管像そのものの変化は見られなかったため、さらに継続して検討中である。また、金沢市立病院眼科において収集された症例 (合計 51 症例; 主として糖尿病や高血圧による眼底出血像を有する) を対象として、病的変化について解析・評価した。

コンピュータ解析結果と眼科医の所見との定性的な比較検討の結果、特に糖尿病網膜症の微細な出血像が明瞭に強調された。すなわち、現在画像中に出現した糖尿病網膜症に因る比較的微細な出血像が明瞭に強調され可視化された。

(2) 眼底像の時系列変化の可視化と定量化を行った。

眼底像の輝度値を基にした閾値処理を用いて、時系列に変化した部分を増悪部と改善部に自動的に分類し、それらの面積 (ピクセル数) を定量化した。また、変化しない部分についても定量化した。たとえば、眼科専門医が全体的に著変なしと評価した出血や白斑の所見が多数認められる症例について、コンピュータ解析の結果、増悪部分と改善部分が明瞭に分類され可視化された。

2-7-2 病変の判定精度の評価研究と改良のための検討

初期の軽微な病的変化の検出精度は良好であった。眼科学的に要治療と判断しなければならない変化を確実に検出するために、アーチファクトの低減処理と病変強調効果のバランスを検討し、検出精度を向上させた。また、“改善”、“増悪”、“変化なし”の自動的な判定と定量的な分類を可能とした。これについては、さらに内科学的な意義を検討する必要がある。すなわち、糖尿病、高血圧などのフォローアップ症例について、眼底像の定量値と病態とがどのように連関するのか比較検討をする。さらに、病変部の解剖学的位置を特定するために、指標となる視神経乳頭の自動認識法を開発した。これにより、たとえば視力に影響する黄斑部分とそれ以外の部分における出血を弁別して定量化することができた。初期検討の結果、自動認識は既に良好な結果を得ており、さらに検討中である。以上、実現できた部分の改良と明らかとなったいくつかの課題を解決することによって、さらに眼底像のコンピュータ支援診断ソフトウェアとしての精度向上が期待できる。

2-8 撮影画像の補正・加工・差分比較による時系列及び遠隔医療のシステムの開発 撮像写真差分検出ソフトウェアの設計・開発 (株式会社 COM-ONE、石川県工業試験場)

《目的》

眼底画像撮影時の諸条件によって生じる位置、角度、尺度、濃淡などの差異を補正し、時系による生体的変化を取り出せる画像処理ソフトウェアを設計・開発する。画像処理ソフトウェアについては、特徴認識アルゴリズムなどを応用し、プログラムに実装する。

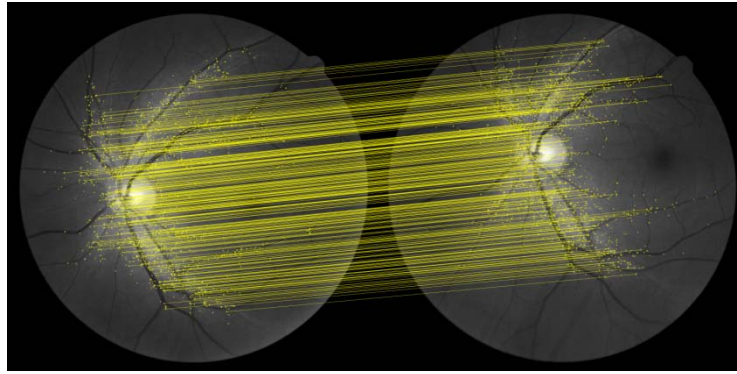
《実験方法》

位置合わせについてはマッチング手法として、

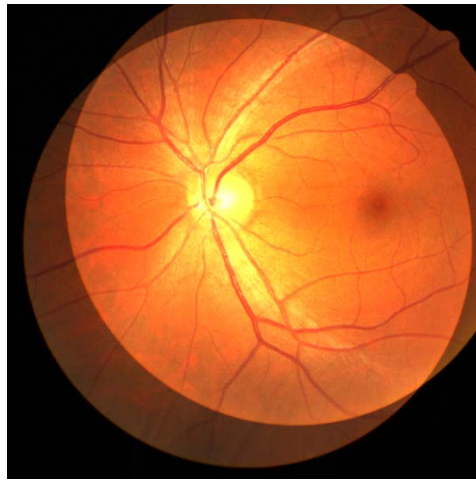
- ・ 乳頭検出
- ・ 血管領域抽出
- ・ コーナー特徴点検出
- ・ SURF や ORB など特徴量抽出技術
- ・ 正規化相互相関法によるマッチング
- ・ 位相限定相関法によるマッチング

などの実験・検証を行った。

マッチングした結果から平行移動・回転だけでは位置合わせができなかったため、調査により二次曲面的な移動傾向を突き止め、画像を変換する方法を導き出した。

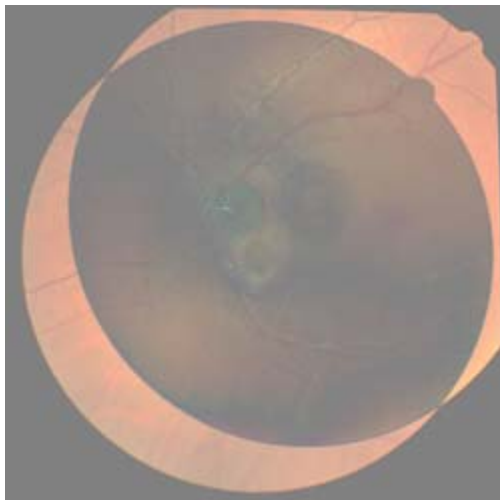


特徴量抽出によるマッチング例

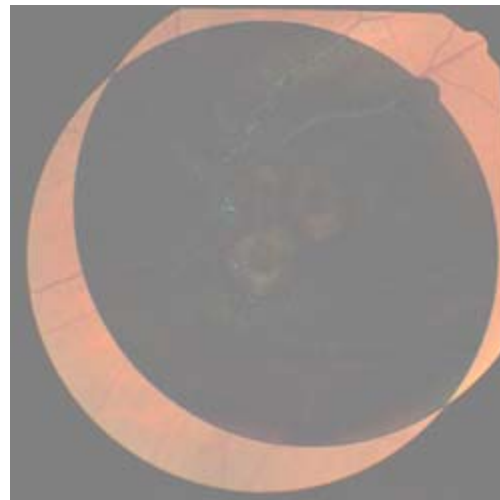


位置合わせ後の重ね合わせ画像

撮影条件の違いによる画像の色濃度差を吸収する方法としては、画像輝度値の平滑化技術を応用し時系列変化による病変が消えないよう調整して色補正を行った。

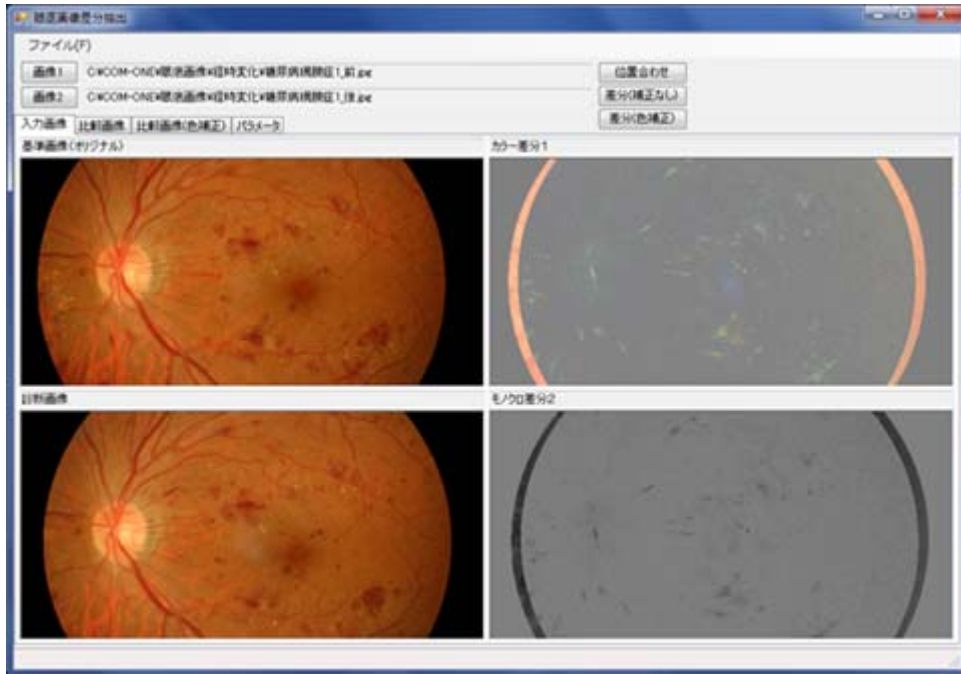


色補正なし



色補正あり

評価用のソフトウェアを開発し、閾値等最適パラメータの設定や性能調整を行いながら、さまざまな眼底画像で検証を繰り返し評価した。



評価用 GUI ソフトウェア

2-9 クラウド型遠隔診断システムの設計と開発

(株式会社 COM-ONE、石川県工業試験場)

《目的》

眼底画像が保存された端末からインターネットを經由し医療機関に送信する仕組みを構築する。画像データの保管や送受信においては暗号化などによる十分なセキュリティ対策を施す。

《設計・開発》

撮像写真差分検出ソフトウェアについて開発した画像解析プログラムを Web 上でアクセス可能なシステム構築を行った。

遠隔診断支援クラウドシステムを設計し、クラウド環境の構築、データベース環境の構築、ユーザログイン認証機能の実装、眼底画像登録機能の実装、画像処理機能の実装を行った。

ハードウェアは Web サーバ、DB サーバの 2 台構成とした。

ソフトウェアは開発言語として Java を採用し、ネイティブ動作する画像解析プログラムをライブラリ化して Web システムと連動を図った。さらにブラウザ上での画像拡大・縮小機能を実現した。

セキュリティ対策として SSL の採用や、入力情報の暗号化を行った。

① 遠隔支援クラウドシステムの内容

画面は、患者情報の編集画面、撮影画像の登録画面、差分画像の表示とその診察内容を登録するための画面など基本的な機能で開発した。

以下に構築した画面を抜粋したものを示す。



ログイン画面



メニュー画面



メニュー画面

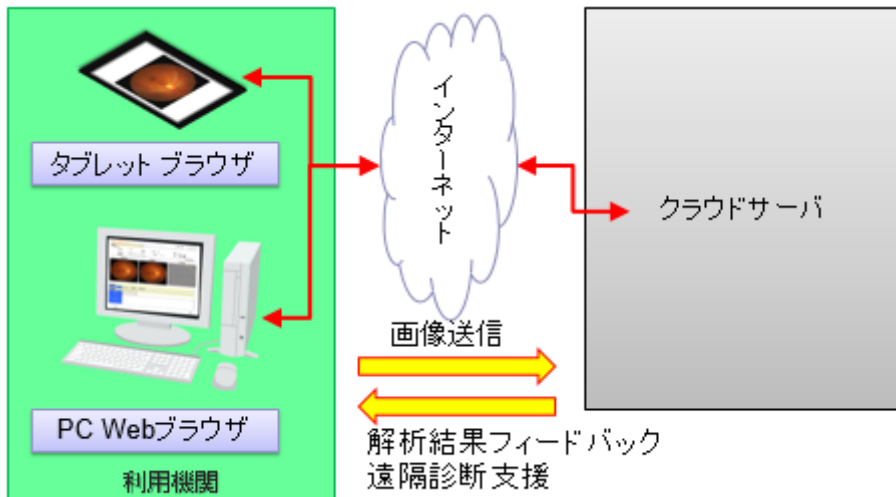


患者一覧画面



眼底診察画面

② 利用機関とクラウドサーバの関係について



利用機関とクラウドサーバの関係図

利用機関からはタブレットのブラウザや、PCのブラウザからインターネット経由でクラウドサーバにアクセスし、クラウド遠隔診断システムを利用することを想定した。

2-10 薬事法・申請・提携先調査（越屋メディカルケア株式会社）

平成 23 年度では、「眼科医と内科医の視点、着目点」、「薬事法」、「遠隔画像診断に係る診療報酬」について調査を実施した。

調査した眼科医は、精度以外に画角にもこだわりが見られ、眼底のどこを撮りたいか（神経か、網膜か）等に違いがみられ、特に散瞳径が 4.0mm 以上、画角 45° が撮影の必須条件であることが判明した。他方で時間をかけてつぶさに患者の眼底を観察し、眼底所見を取りこぼさないように診断したいという点は眼科医も内科医も同じということが確認された。

薬事法については、市場への早期投入・販売のすそ野を在宅にまで広げるための一般的名称定義に合致するものを調査した。その結果、薬事法で分類されている最もリスクの小さいクラス分類 I（一般医療機器）が相応しいことを確認した。また、事業化した際には、診療報酬が適応されなければ、医療機関での導入が見込めないことから診療報酬が適応するクラウド型の診察の流れなどを確認した。

平成 24 年度では、目標値を下記の 3 点に絞った。

- A 提携先眼科メーカー等の検討、打診
- B 関連学会等の国内展示会への出展先の検討
- C 国外の薬事法の調査

- A、「提携先眼科メーカー等の検討、打診」については、
世界に通ずるノウハウを有する、株式会社ニデックの開発営業本部長（開発の最高責任者）に技術協力の依頼ができ、協力体制が確率された。
- B、「関連学会等の国内展示会への出展先の検討」については、眼底・検眼に関する学会を22確認し、その内、在宅・遠隔・国外を視野に入れ、展開が期待できる出展先を5学会に絞り、製品化後の拡販に備えることができた。
- C、「国外の薬事法の調査」については、
世界でアメリカの医療機器市場が4割を超しており、最も群を抜いていることより、アメリカの薬事法の規制・クラス分類・許可・認証などを調査した。

平成25年度では製品化に向け、薬事法に沿った品目製造販売の手続き・販売網の準備を行った。

- A 「クラス分類」「一般的名称」を確定し、薬事品目手続きの準備を進めるため、一般的名称案を事前調査。
- B クラス分類Iで定義に合致するものを抜粋。
- C 1195分類より7分類抜粋し、プロジェクトメンバーにて整合性を確認。
医療機器の製造販売届出書の項目とFD申請ソフトの確認。
- D 手続き先は「(独)医薬品医療機器総合機構」
クラス分類Iの薬事：品目についての手続きと製造販売届項目を確認。

第3章 課題

- ・眼底位置の調整による撮影精度の向上
被験者自身による光軸の調整では精度のばらつきがあり、撮影に時間がかかる問題があった。そこでターゲットを表示することで、光軸の調整を簡略化したが、眼底撮影には眼と装置との位置関係や眼の焦点位置も大きく影響することがわかった。これらの調整機構を設け、撮影精度の向上を目指す。
- ・画角の改善のための縮瞳対策
画角を改善するためには照明範囲の拡大と共に縮瞳を避ける必要があることが分かった。しかし、赤外光による照明を使用すると、部材の制限や光学系の複雑化を招いてしまう。簡易な光学系を維持しながらどうやって対応するのが今後の課題である。

- ・装置の小型・軽量化

製作した装置は、従来機器に比べると小型で軽量であるが、手持ちで使用することを考慮するとまだまだ重く、使用者への負担が大きい。したがって更なる小型軽量化を進めていく。

第4章 全体総括

従来の眼底撮影装置と比較して、小型で軽量かつ低コストであり、撮影のための操作が簡易な眼底撮影装置を開発した。

しかし、実用化のためには撮影の精度が不十分であったので、眼と装置間の位置関係や焦点位置を調整する機構を開発し、撮影精度を向上させ、誰でも簡単に失敗無く撮影できる装置を目指す。

また、病状評価のために必要な画角が不足していた。そこで、赤外光を利用したピント調整機構および撮像系と照明系の軸合わせ部などの光学系の改善を進め、画角45°以上を目指す。

さらに、試作装置の重量は1.9kgであり、手持ちで使用する場合には使用者への負担が大きいことが分かった。光学系やバッテリーの見直しを行い、更なる小型・軽量化を進め、1kg以内を目指す。

事業化展開については、補完研究を進めていきながら精度向上、ユーザビリティを改良して、3年後のモニタリング開始、5年後の事業化を目指す。