

臨床融合医工学研究教育センター」  
工学系／情報系／保健系の大学院修士課程対象  
「画像医学」



## 目の病気と画像診断・治療

---

不二門 尚

大阪大学大学院医学系研究科  
感覚機能形成学





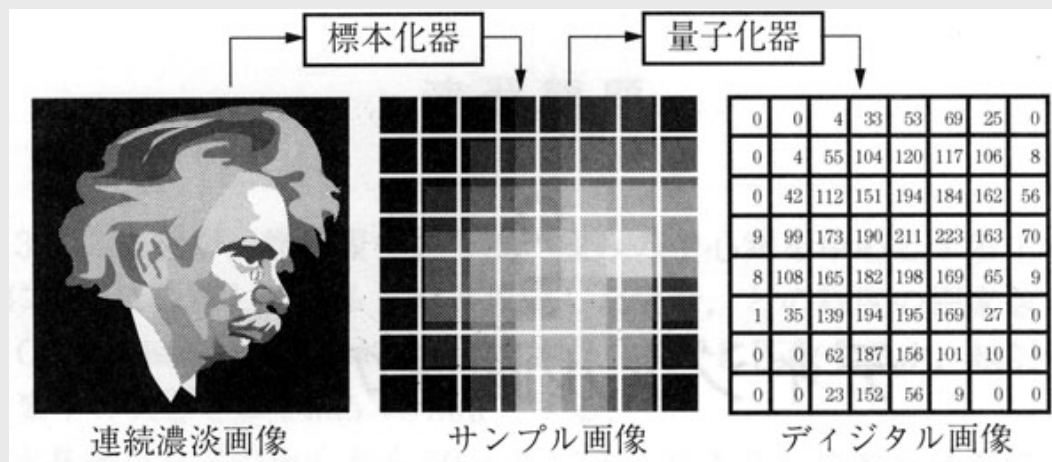
# 目の病気と画像診断・治療

---

- 画像処理とは
- 眼の透明組織の画像診断・治療
- 網膜の画像診断・治療
- 視覚再生（人工網膜）  
（CCDで捉えた画像を網膜に送る）



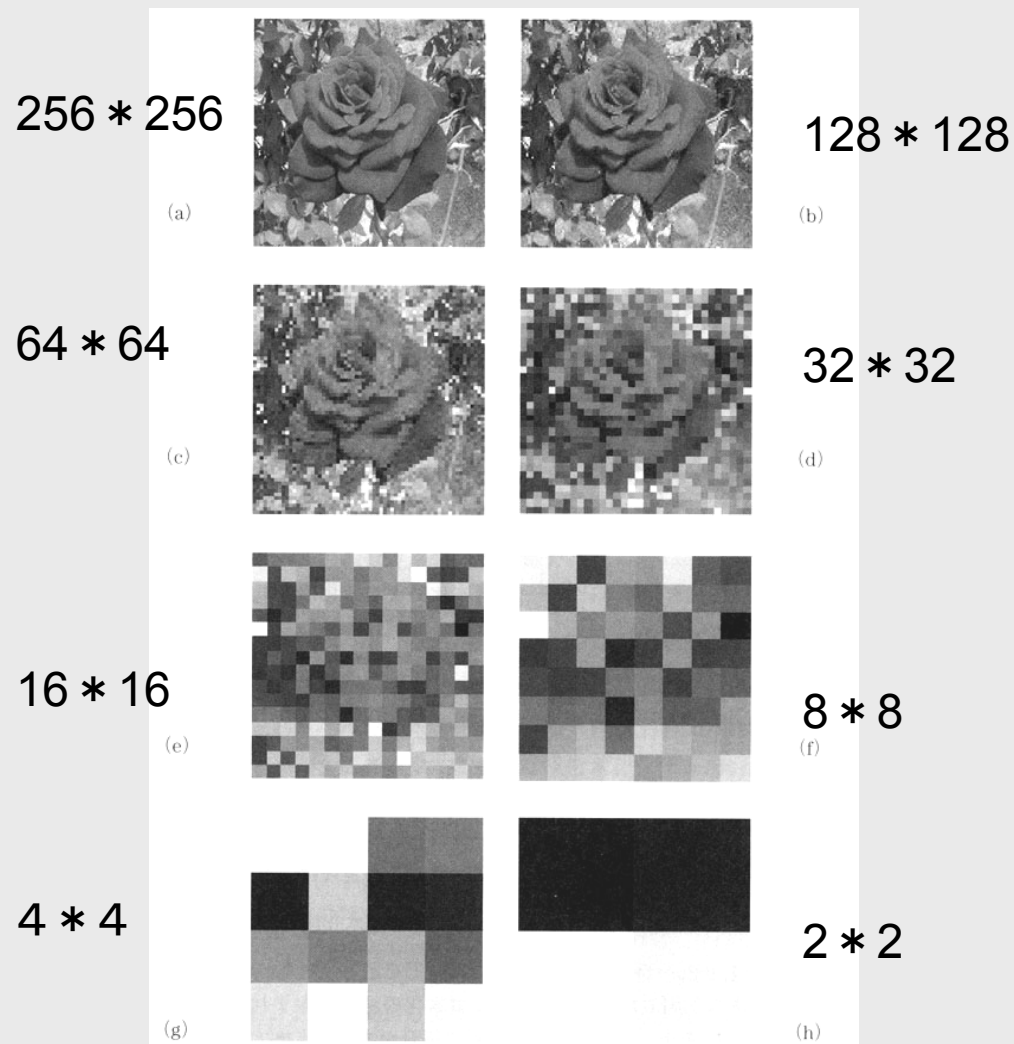
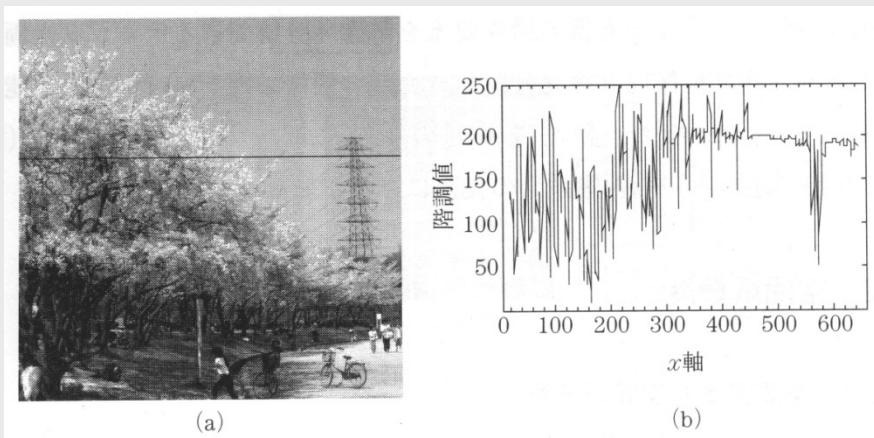
- Digital 画像
  - Sampling (標本化): 分割
  - Quantization (量子化): 濃淡のdigital化
- 画素 (Pixel) × 諧調で画像解像度が決まる





# 空間解像度

- 標本化で用いる格子の周期(空間周波数)で決まる。

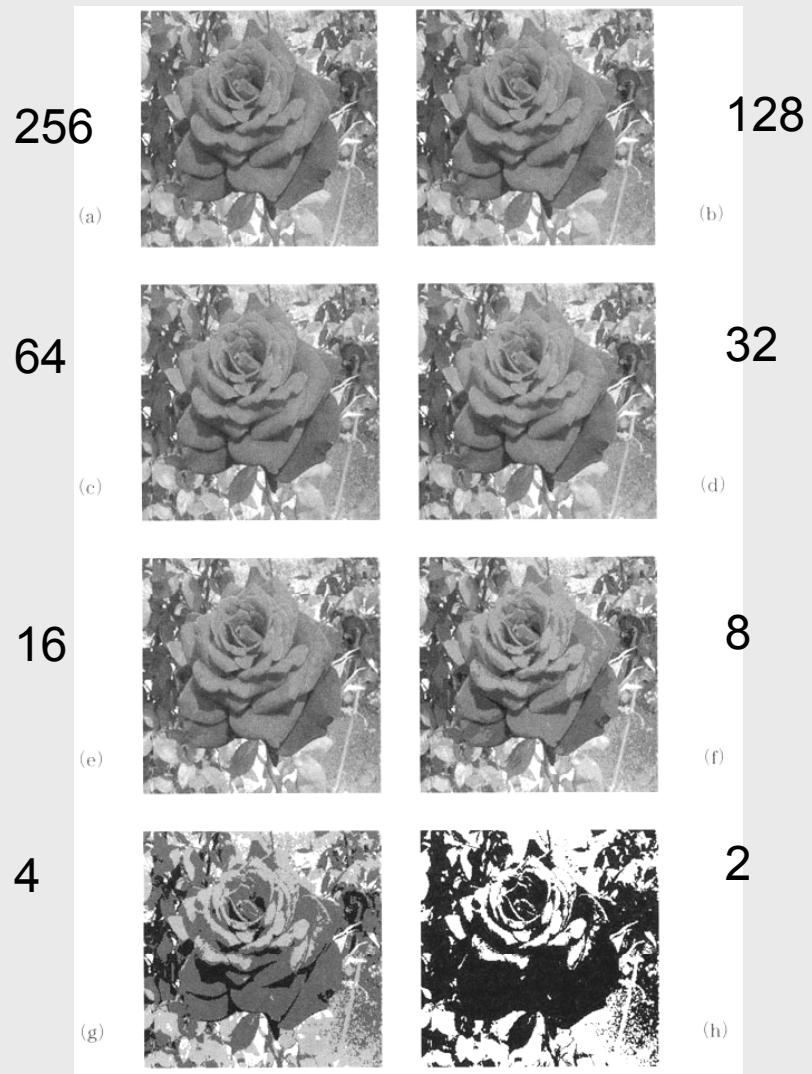


画素数





# 諧調



Pixel \* 階調は  
人工網膜の分解能決定  
に重要



# 画像の改善

---

- 加算平均  $O(x,y) = I1(x,y) + I2(x,y) / 2$ 
  - $\sqrt{n}$ でS/N向上 (ランダムな雑音の消去)
- 差分  $O(x,y) = I1(x,y) - I2(x,y)$ 
  - 対象の輝度変化など
- 除算  $O(x,y) = I1(x,y) / I2(x,y)$ 
  - 対象を強調する場合など

# 画像のFiltering

---

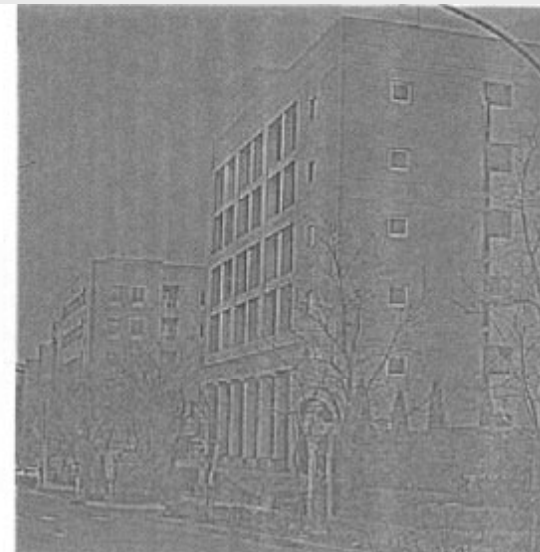
- Low Pass Filter (High Cut Filter)
- High Pass Filter (Low Cut Filter)
- Fourier 変換 → マスク画像乗算  
→ 逆Fourier 変換



Low Pass



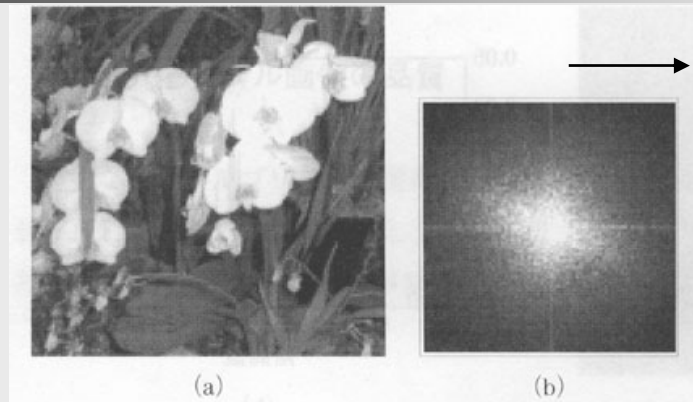
High Pass





# 画像復元

Fourier 変換

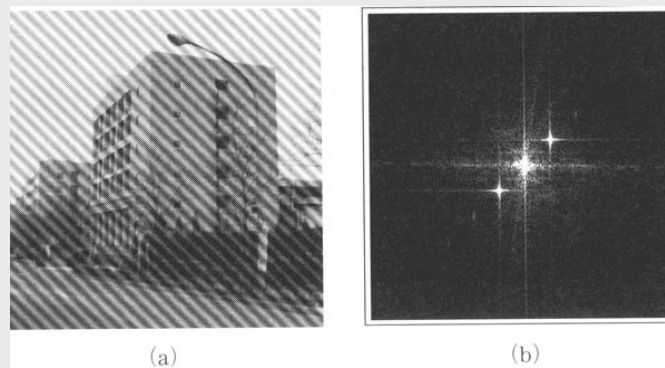


高空間  
周波数

2次元Fourier 変換

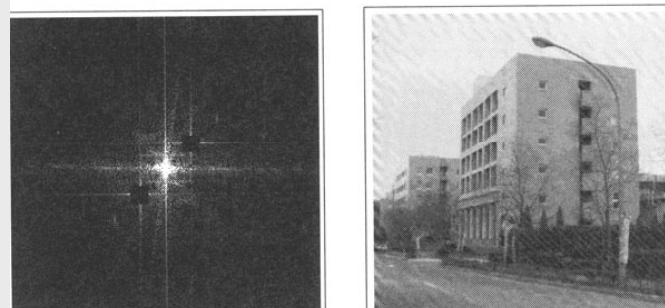
中心の原点: 平均輝度

画像復元

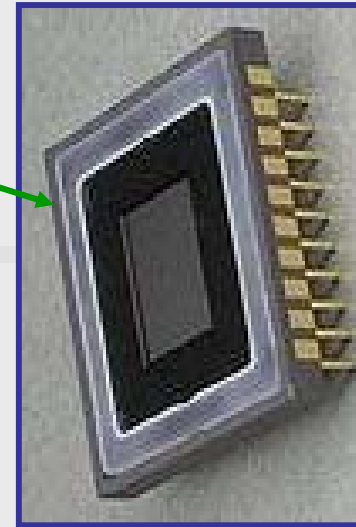
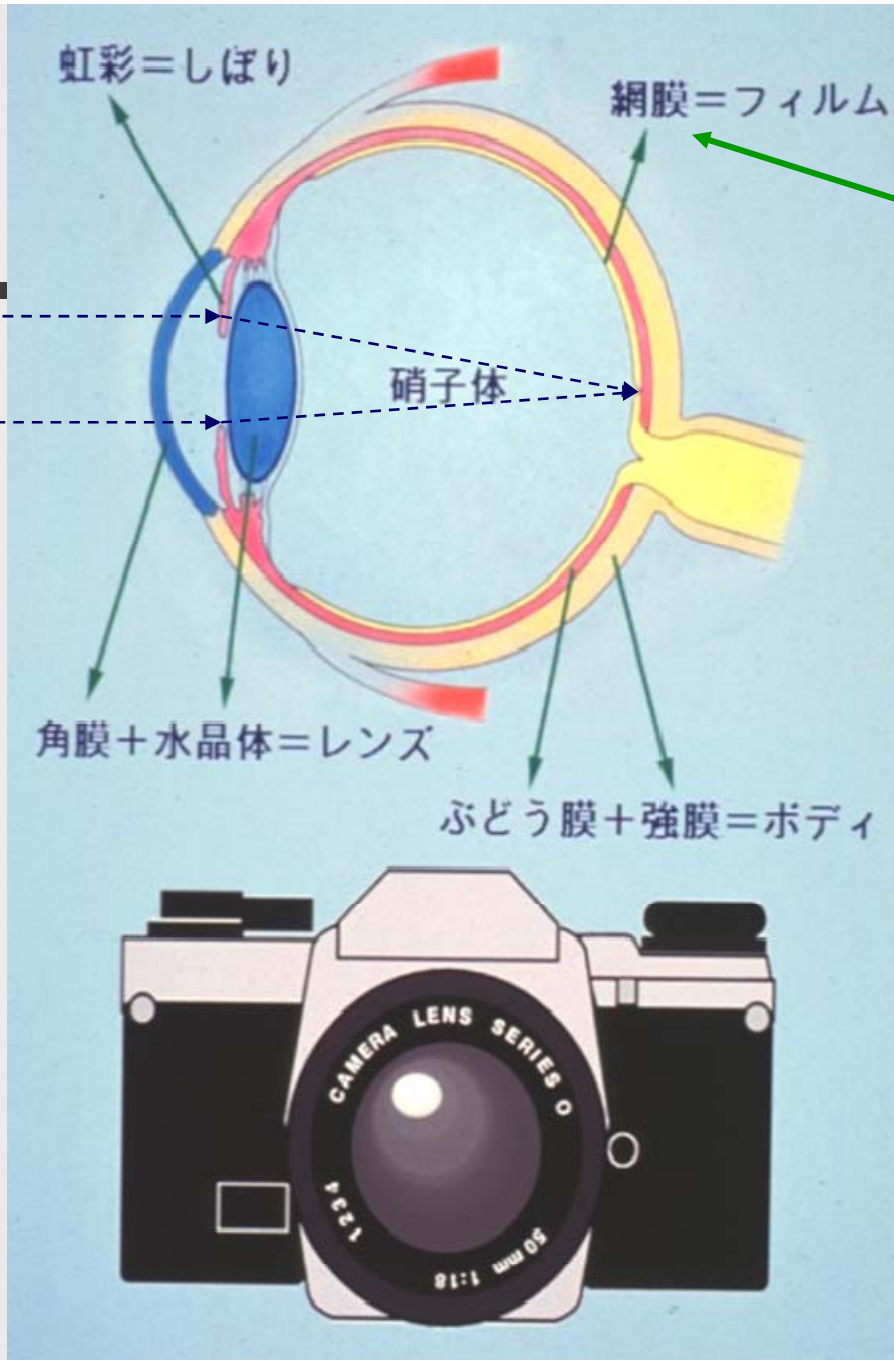


← 雑音の空間周波数

マスク  
乗算



逆Fourier 変換



CCD

網膜に像を結ぶまでは  
光学的な問題

物理の世界



# 見にくさの原因

## 透明組織の障害

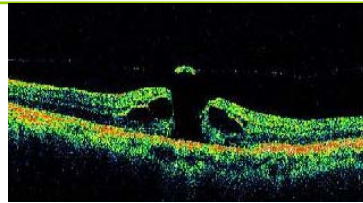


霧視 → 白内障による散乱



単眼複視 → 白内障による不正乱視

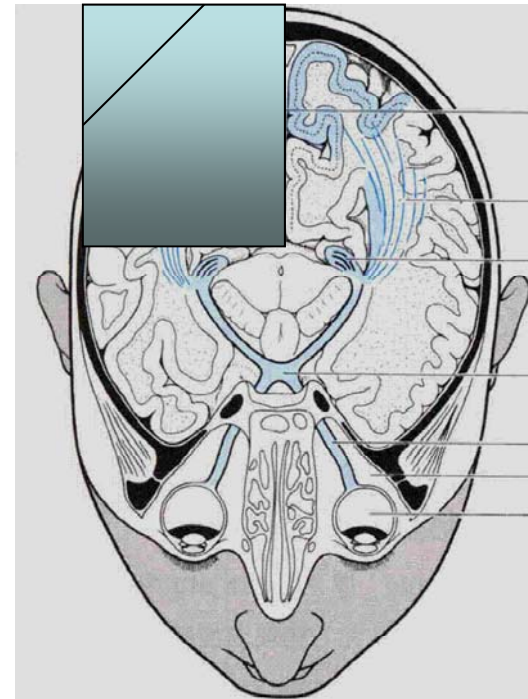
## 網膜の問題



変視症 → 網膜障害

## 視神経より中枢の問題

### 視覚系のMTF



↑  
中枢  
神経系

\*

網膜

\*

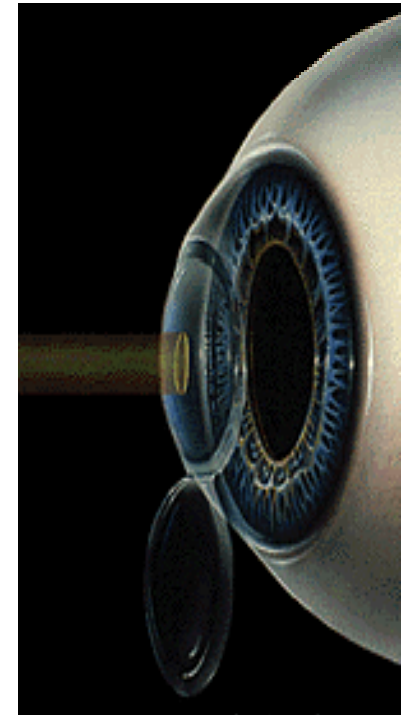
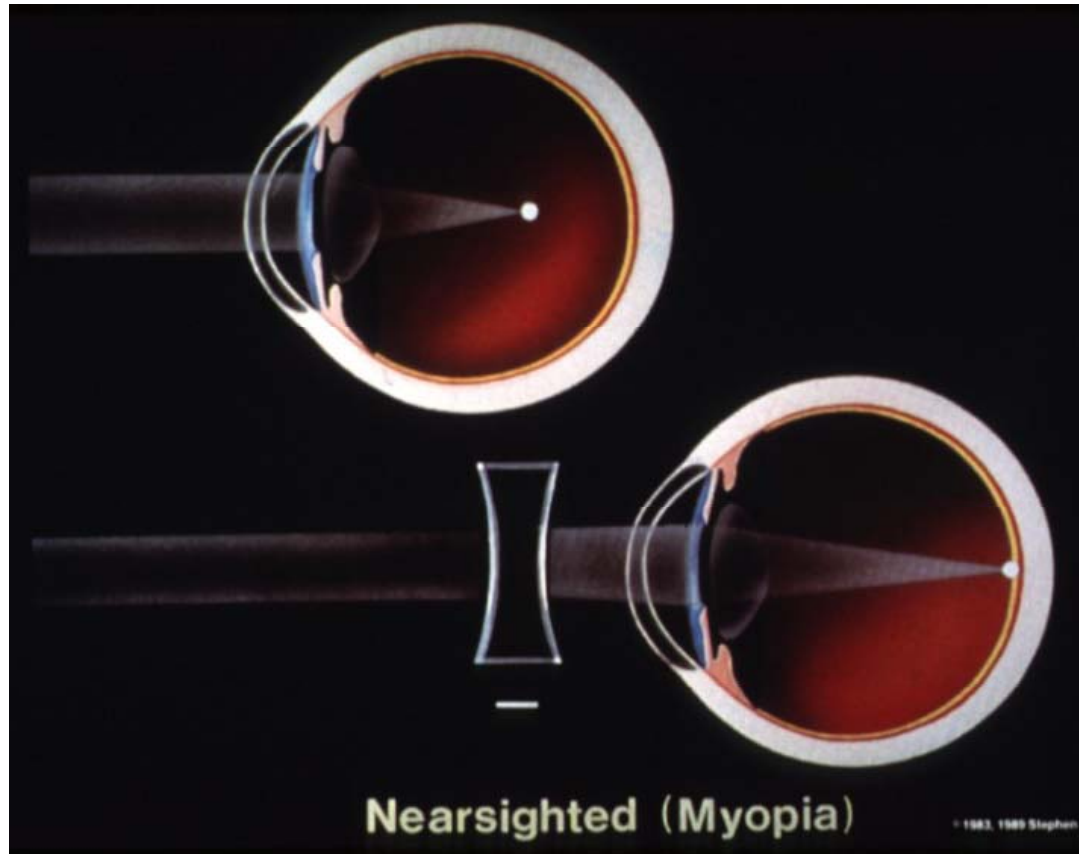
眼球光学系



半盲：中枢神経障害

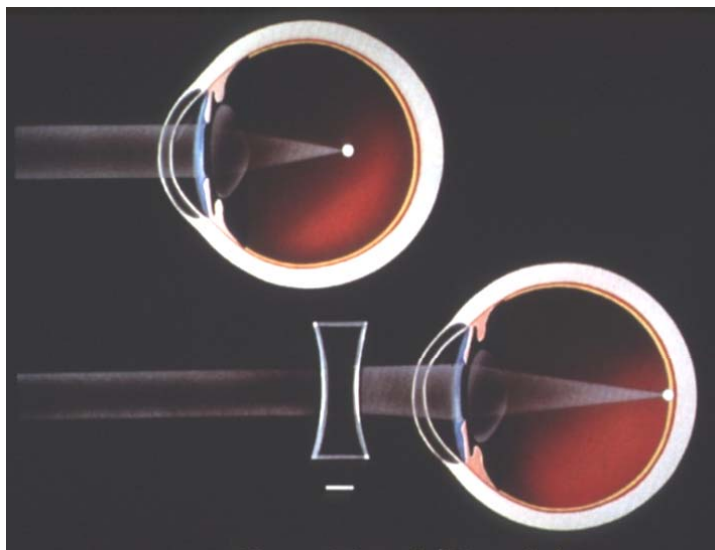
# 近視

---

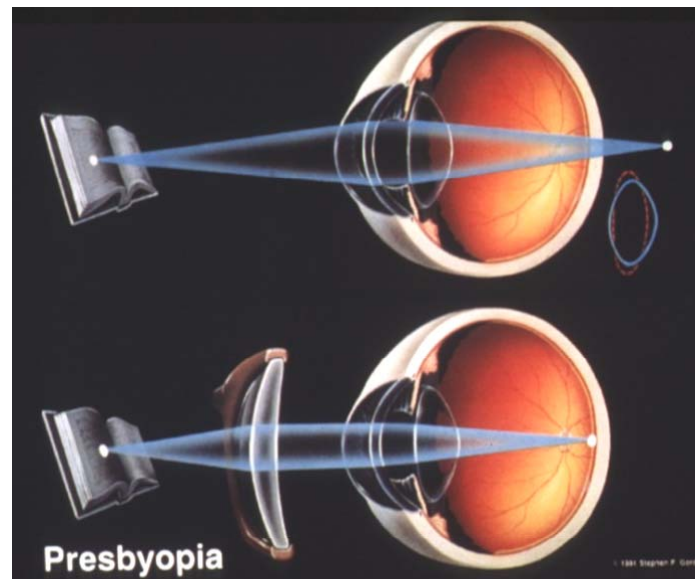


*LASIK*



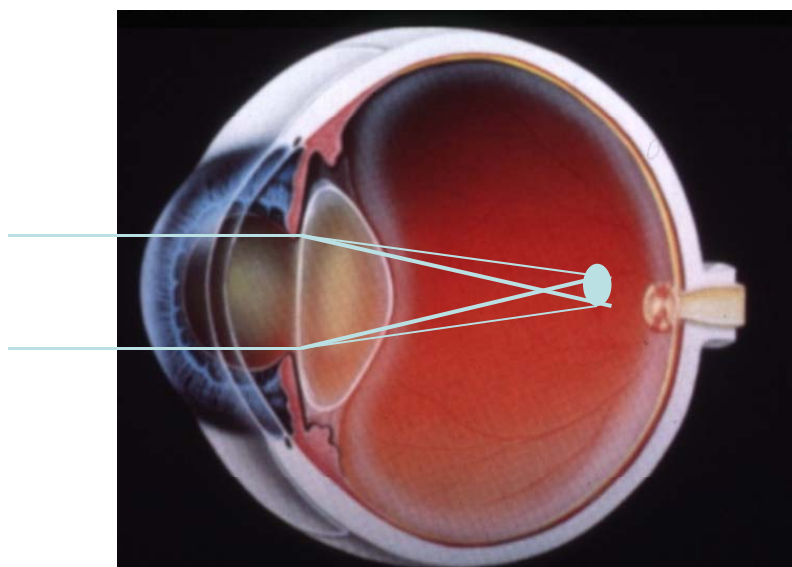


近視



老視

眼鏡を変えても  
はっきり見えない



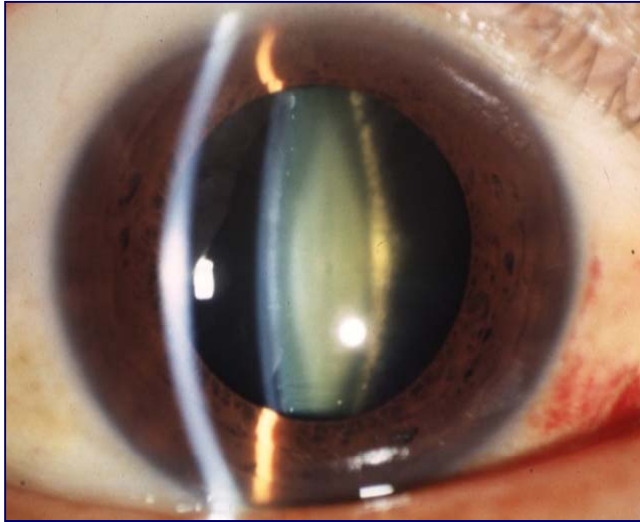
白内障(水晶体のにごり)



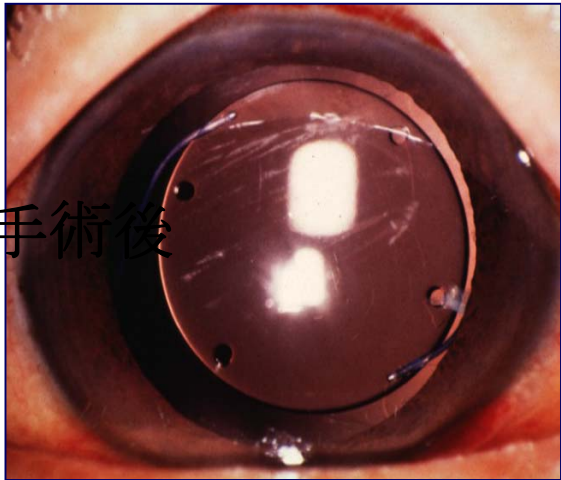
水晶体不正乱視

# 水晶体の老化(白内障)

---



コントラスト感度の  
低下



手術後

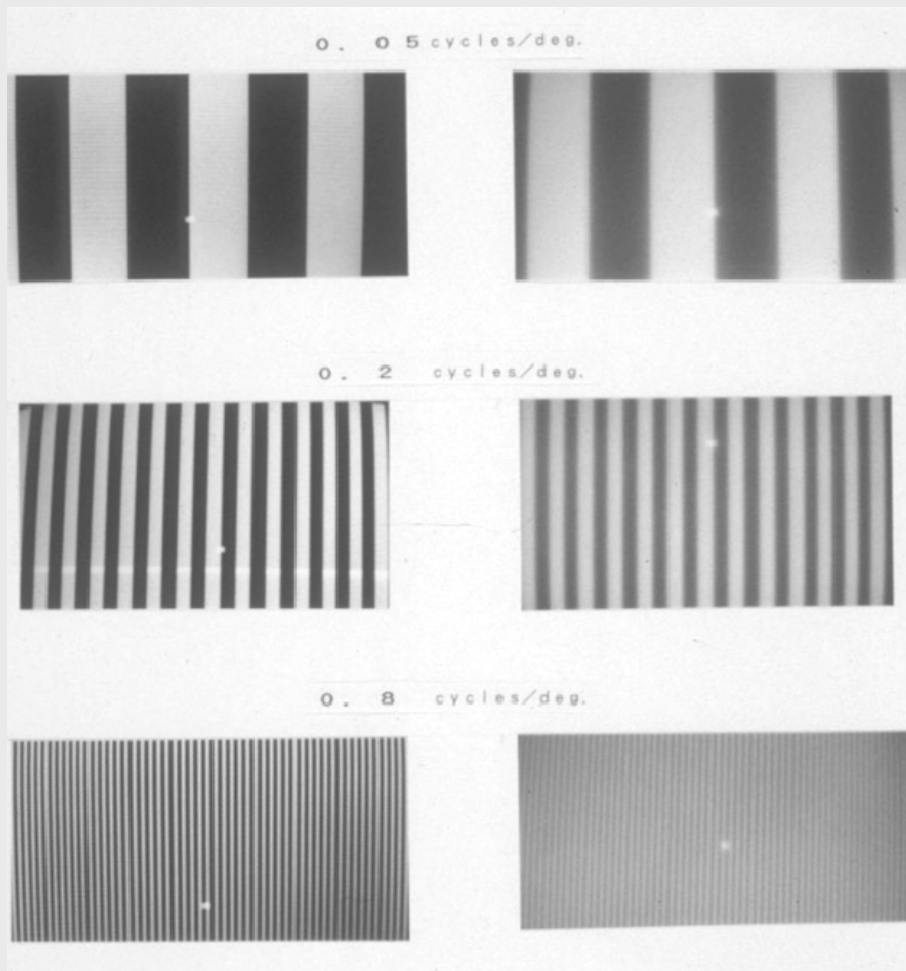


手術後眼内レンズを  
いれるとくっきりする



正常

白内障のモデル

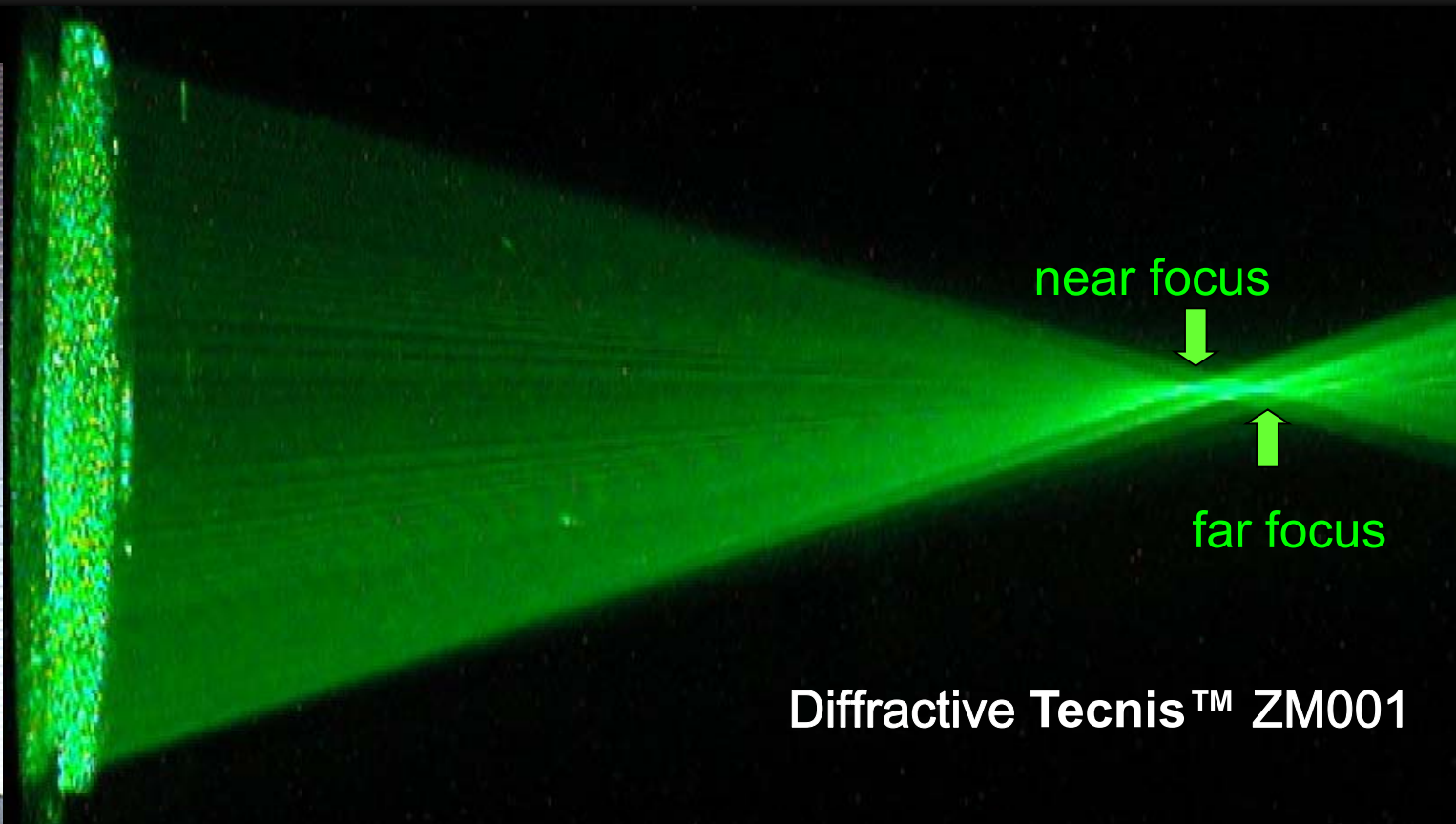


■  $C = \frac{I_{max} - I_{min}}{I_{max} + I_{min}}$

黑白がはっきりしなくなる  
→コントラスト感度が低下する

# 回折格子型二重焦点眼内レンズ

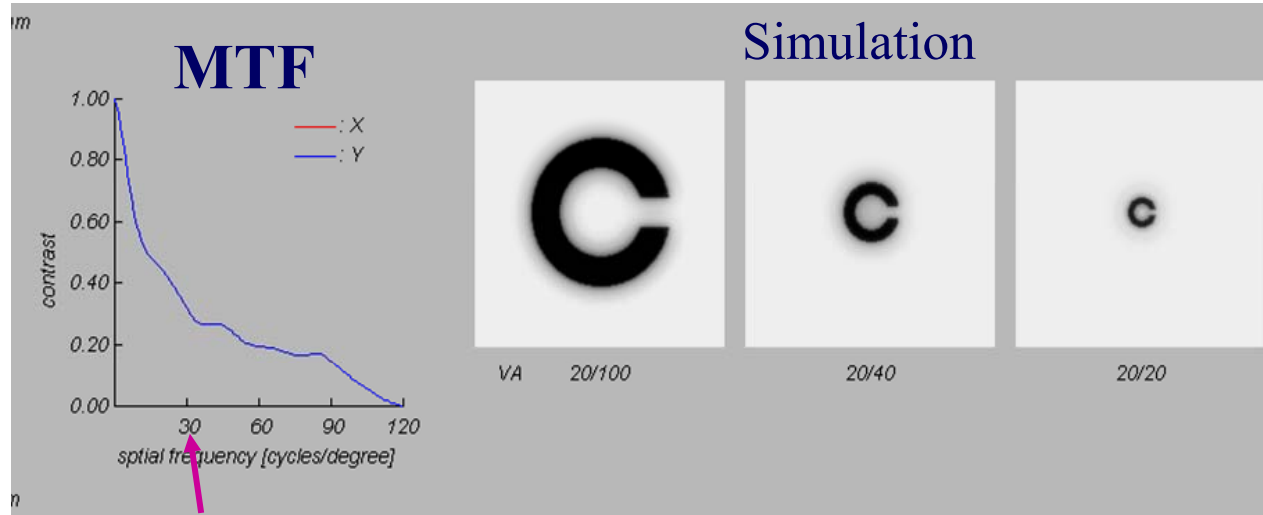
+ ACE Cornea



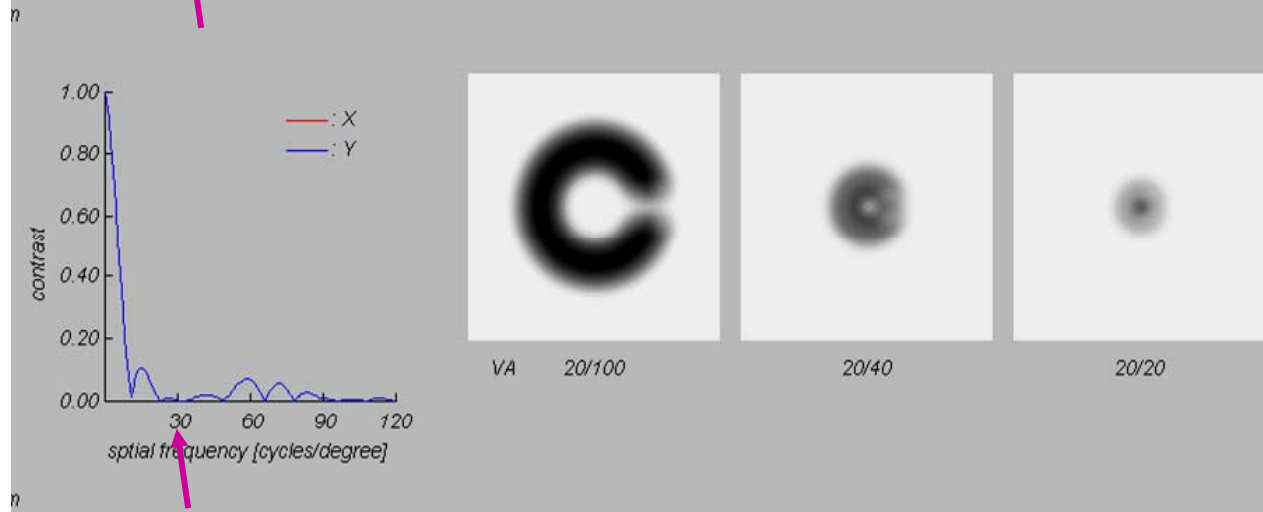
Diffractive Tecnis™ ZM001

The ZM001 model has a 13 mm and the ZM900 a 12 mm overall diameter

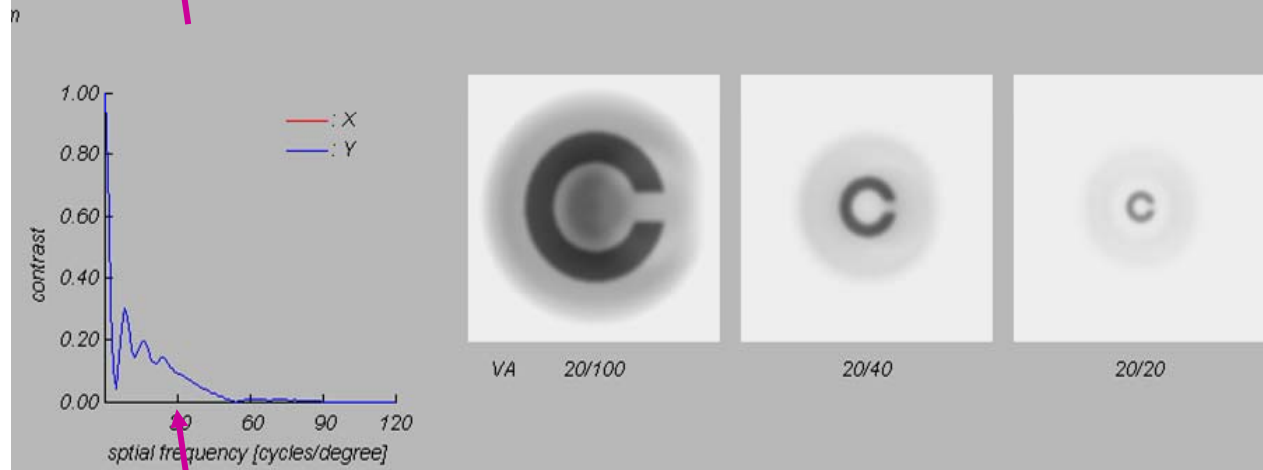
遠方視



中間距離  
(50cm)

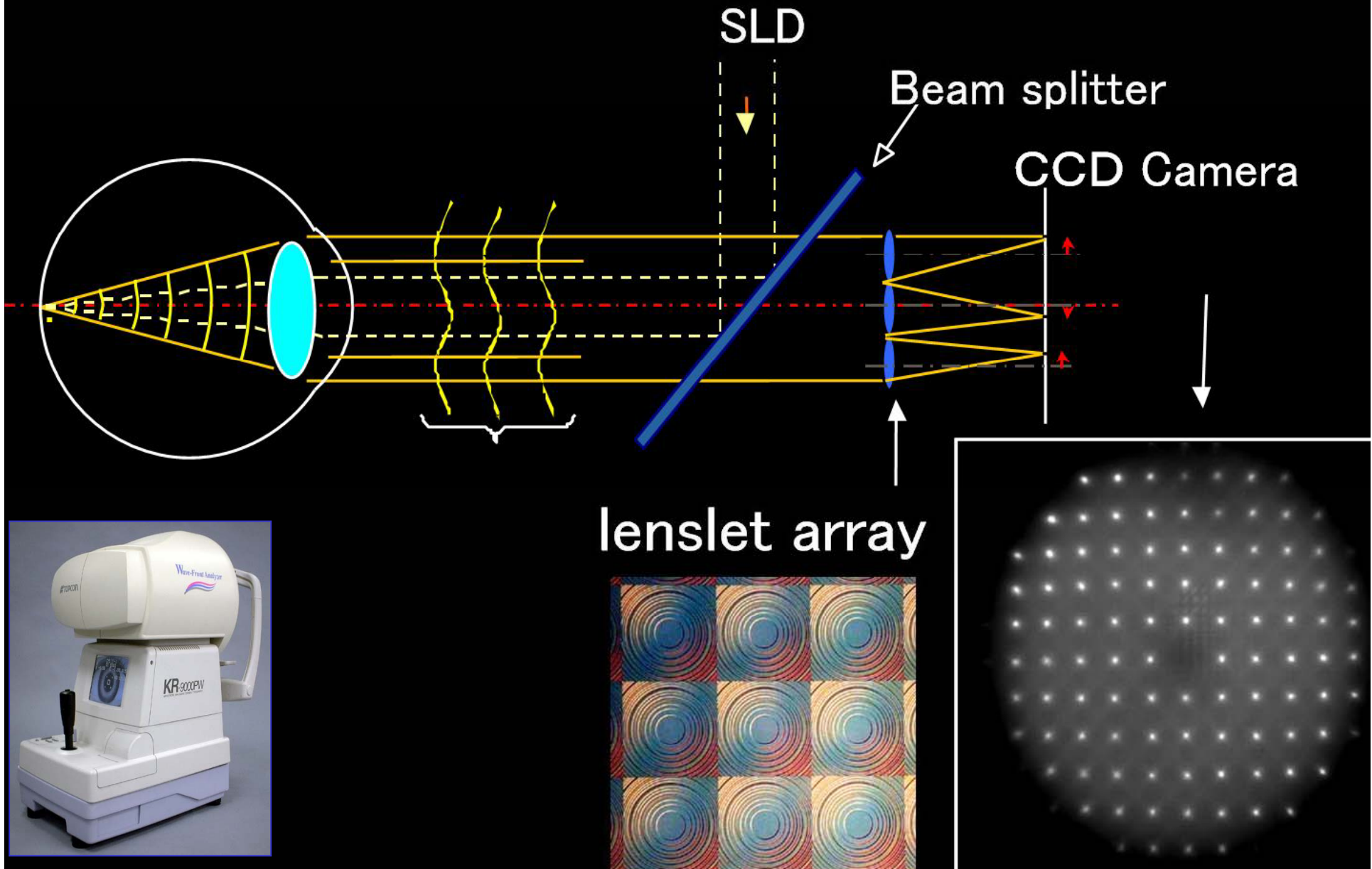


近距離  
(33cm)

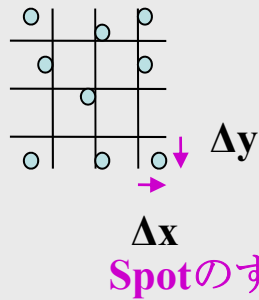
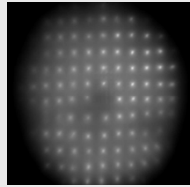




# Hartmann-Shack Wavefront Analyzer (Topcon)



波面関数  $W(X,Y)$  → Zernike多項式展開 → 各不正乱視成分の計算



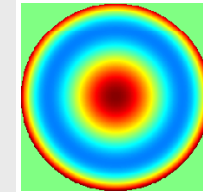
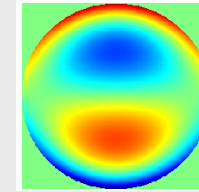
$$\frac{\partial W(X,Y)}{\partial X} = \frac{\Delta x}{f}$$

$$\frac{\partial W(X,Y)}{\partial Y} = \frac{\Delta y}{f}$$

$$W(X,Y) = \sum_{n=1}^6 \sum_{m=-n, -n+2, \dots, n} C_n^m Z_n^m$$

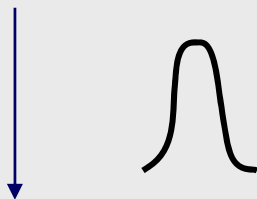
C3-1, C31: コマ収差  
C40: 球面収差  
など

瞳関数の計算  
&  
フーリエ変換

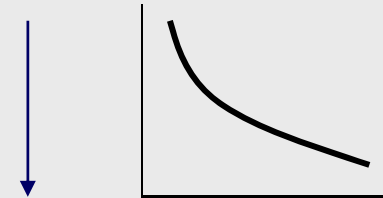


Point Spread Function (PSF) の計算 → Modulation Transfer Function (MTF) の計算

フーリエ変換



網膜像のシミュレーション  
(散乱のない場合)



眼球の光学特性の評価  
(コントラスト感度と類似)



-4    -3    -2    -1    0    1    2    3    4

C2,-2:斜乱視

C2,0:球面值

1  
↓  
低次収差  
↑  
2

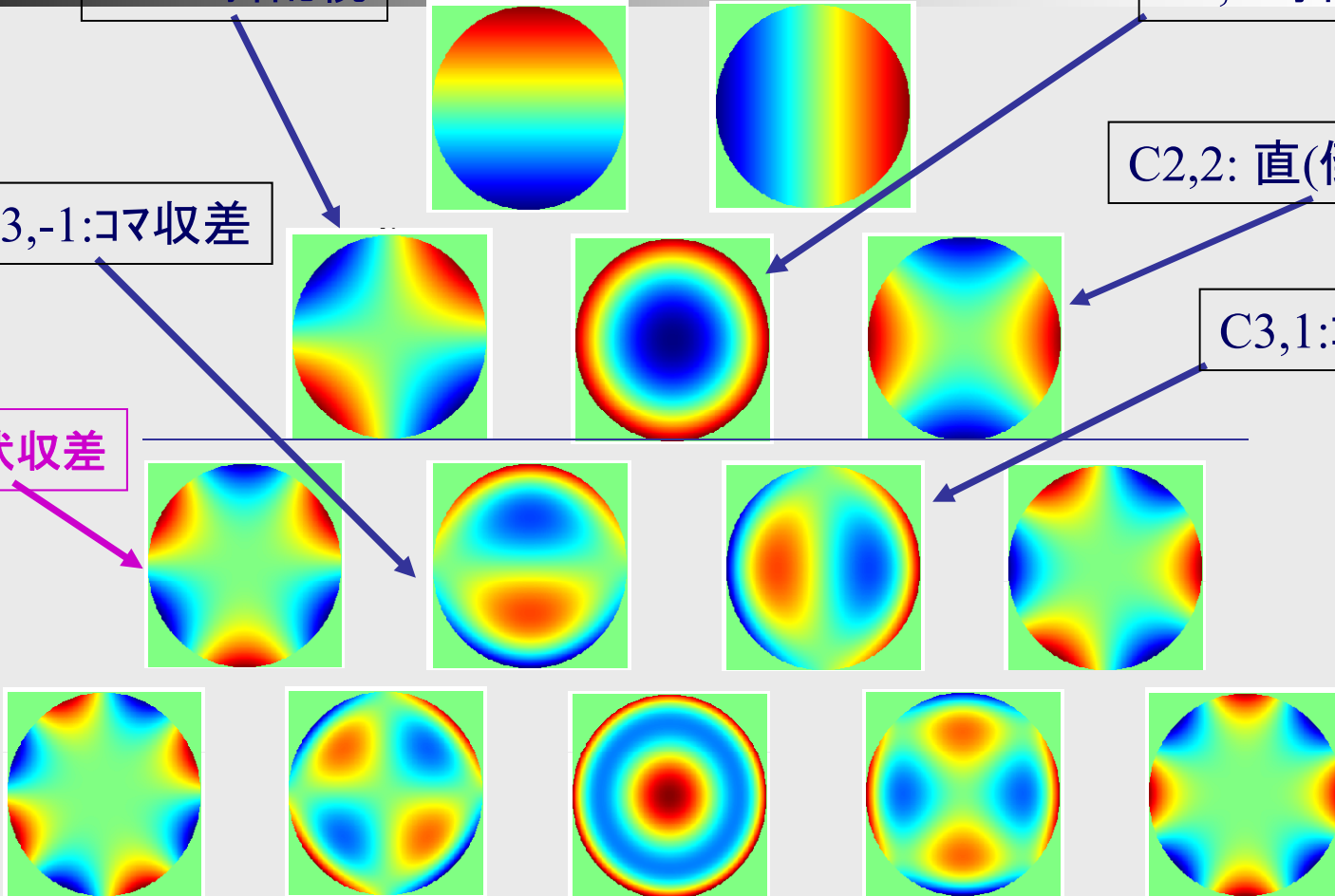
C3,-1:コマ収差

C2,2:直(倒)乱視

C3,1:コマ収差

C3-3:矢状収差

3  
↓  
高次収差  
↑  
4



C4,0:球面収差



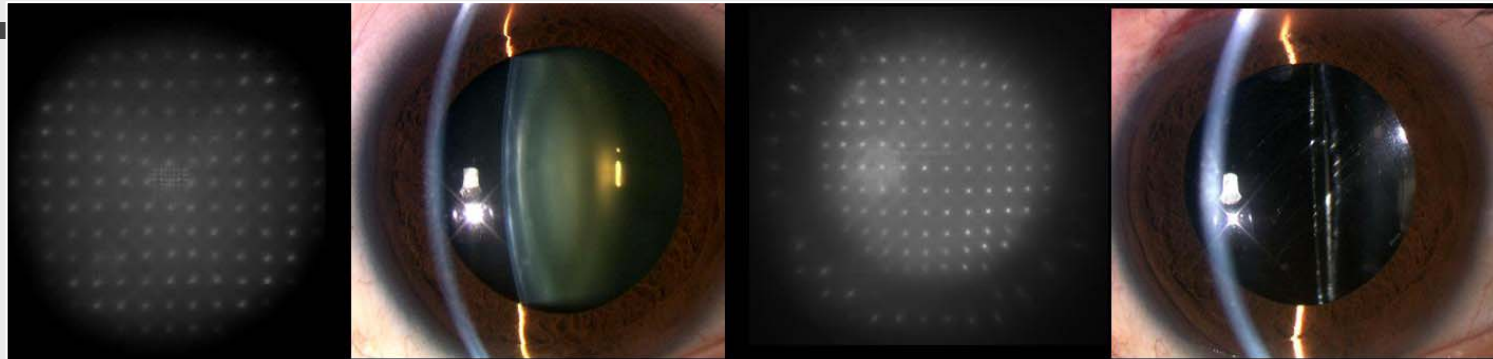
# 白内障の見え方の画像診断



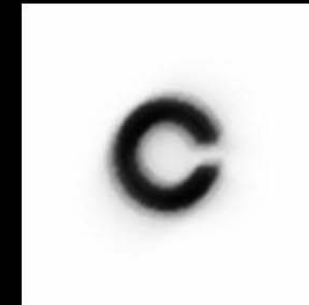
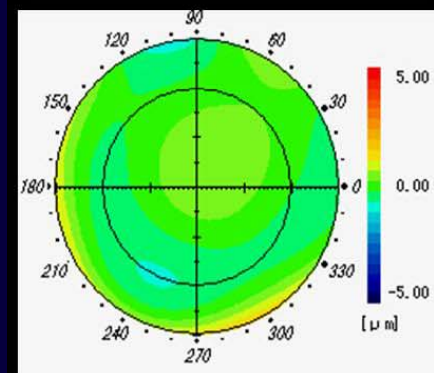
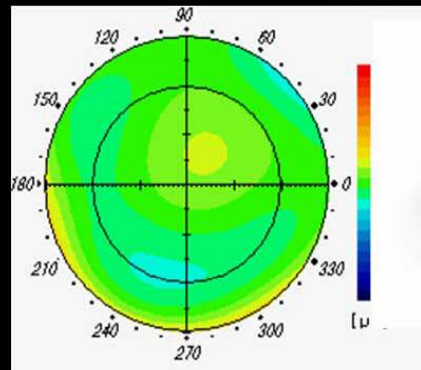
Fujikado T, et al  
AJO 2004

術前

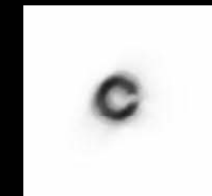
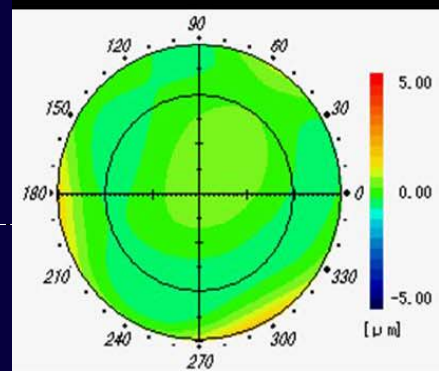
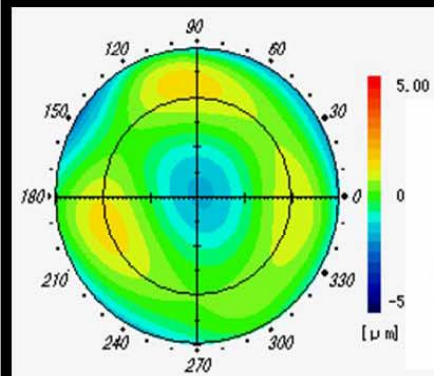
術後



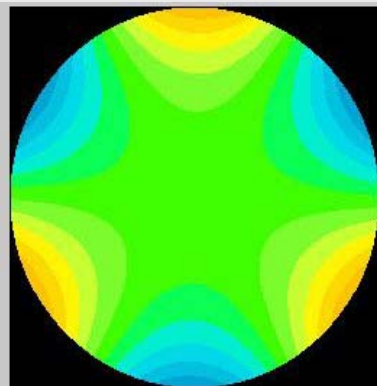
角膜  
高次収差



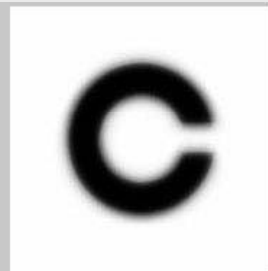
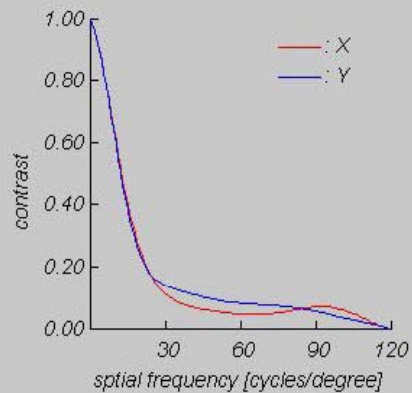
眼球  
高次収差



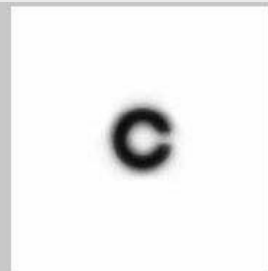
### 矢状収差のみ (C3-3: -0.16 $\mu$ m)



RMS : 0.155



VA 20/100

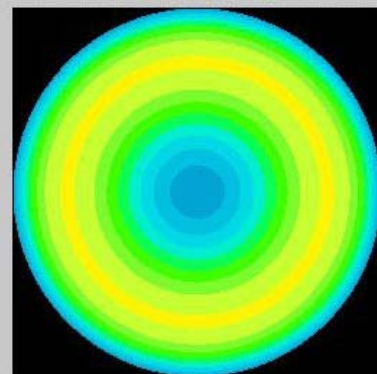


20/40

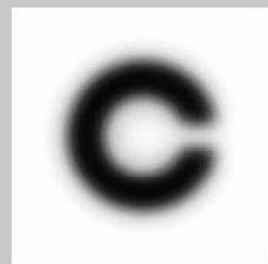
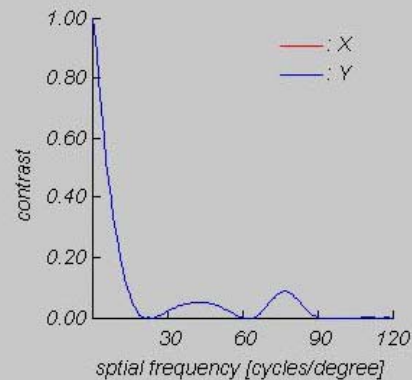


20/20

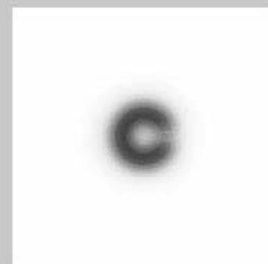
### 球面収差のみ (C40: -0.18 $\mu$ m)



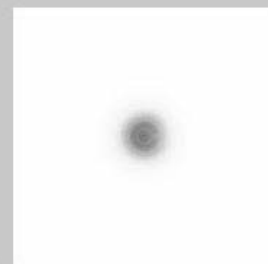
RMS : 0.185



VA 20/100

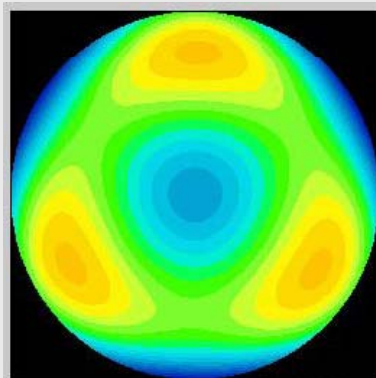


20/40

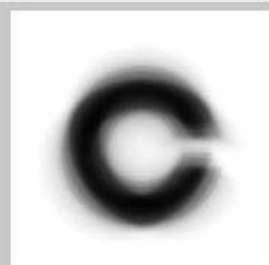
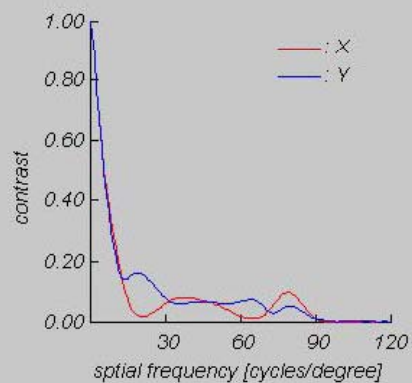


20/20

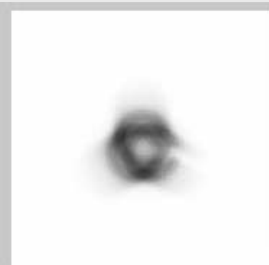
### 球面収差 + 矢状収差 (C40: -0.18 $\mu$ m, C3-3: -0.16 $\mu$ m)



RMS : 0.241



VA 20/100



20/40



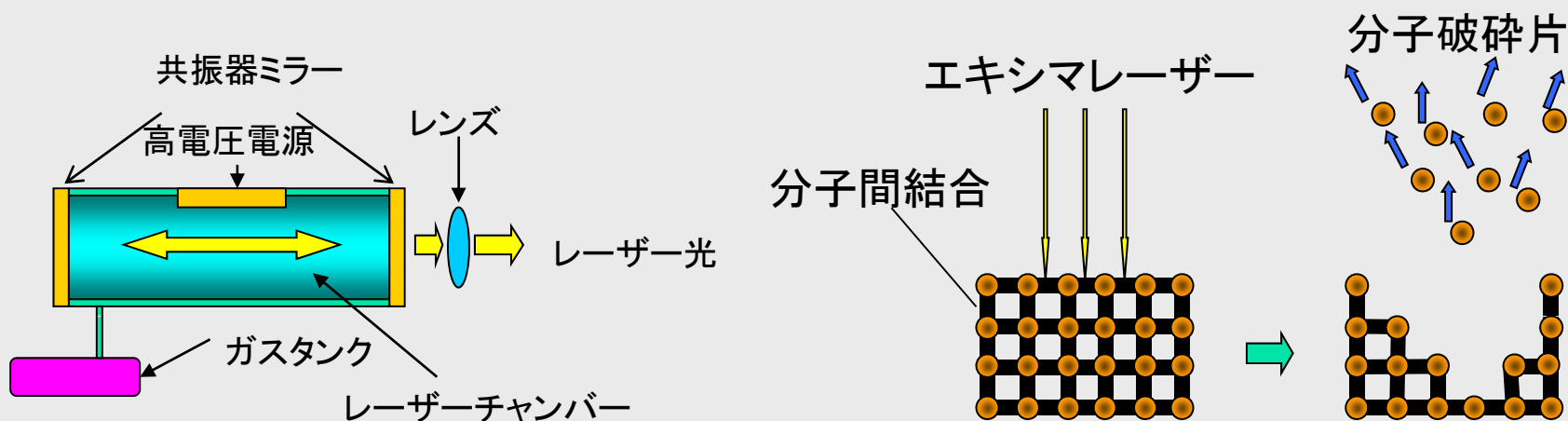
20/20



# 近視の治療

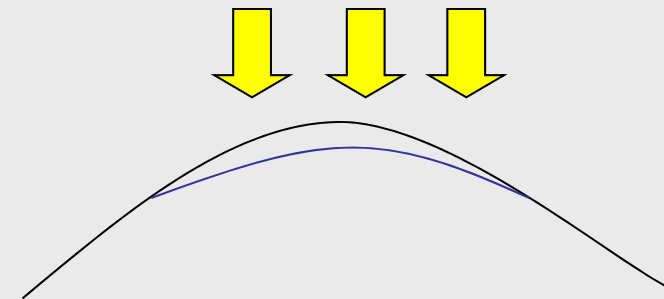
## エキシマレーザー(excimer laser)治療

- 励起二量体 excited dimer
  - 希ガスとハロゲンの混合ガス
  - 高圧, 高電圧
- 励起二量体が基底状態に戻る時に生じるレーザー光
- ArF フッ化アルゴン
  - 波長 193nmの紫外線レーザー



# エキシマレーザー装置

- 193nmの光は角膜で吸収され深部に到達しない
- Photoablationによる面切除
- 角膜切除量は、パルスエネルギーでなくエネルギー密度 (fluence) で決まる
- 1pulseで0.25 $\mu$ m切除



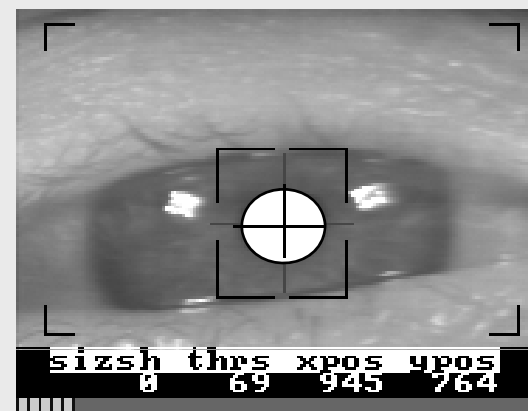
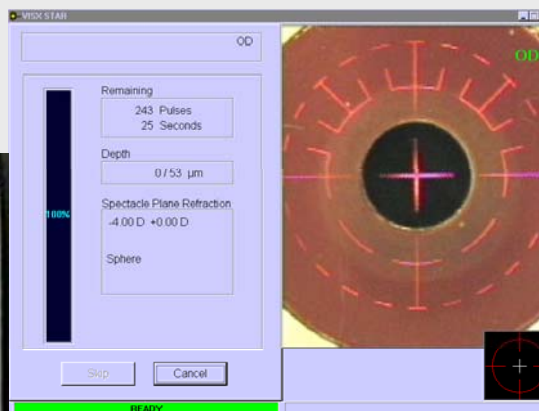
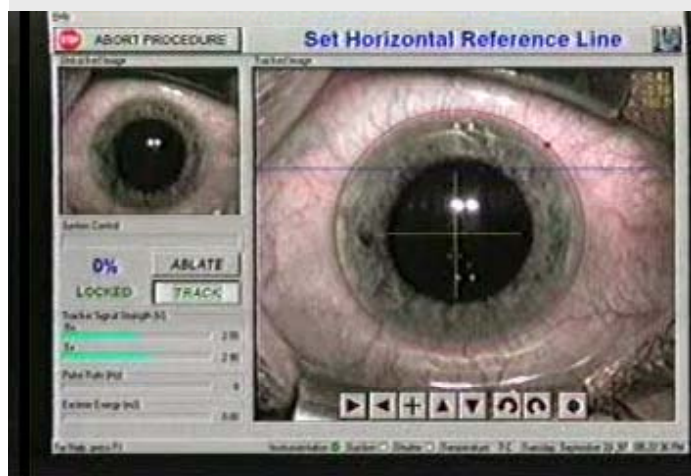
角膜前面曲率半径を変化させることにより屈折矯正





# Active Eye Tracking

- 正確なセンタリング
- 照射中の眼球運動、フォーカス

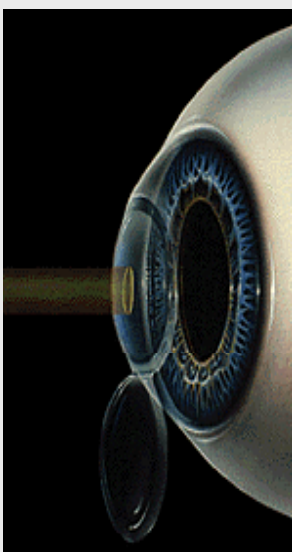




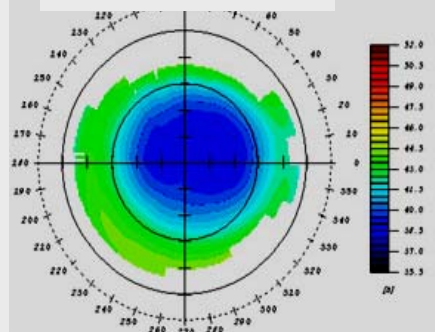
# 角膜屈折矯正手術の画像診断

- アメリカ合衆国: 150万人/年(2000年)
- 日本: 1万人/年(2000年)

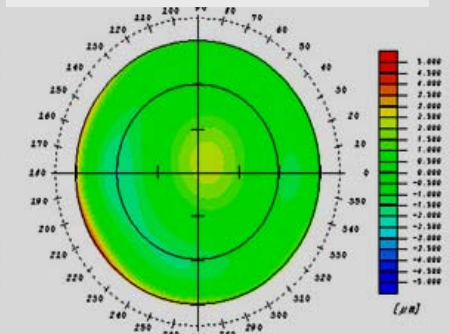
LASIK  
(レーザー角膜内  
切削形成術)



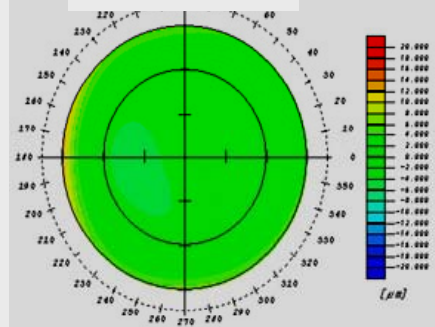
角膜屈折



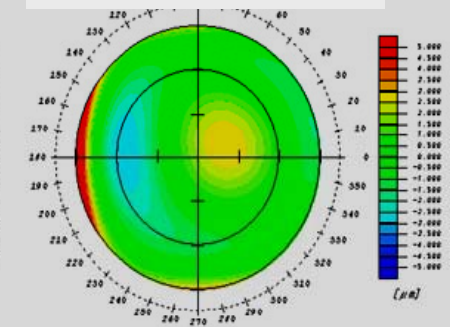
角膜不正乱視



全屈折



全不正乱視

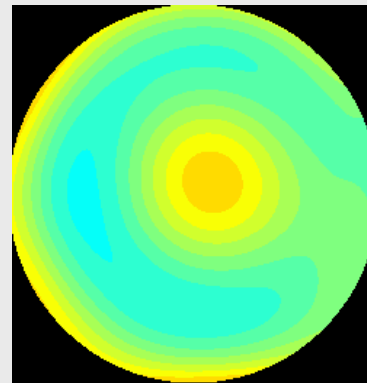
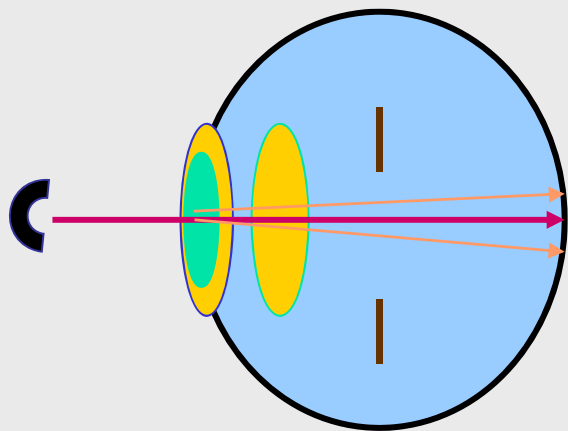


近視は矯正されるが、不正乱視は増える

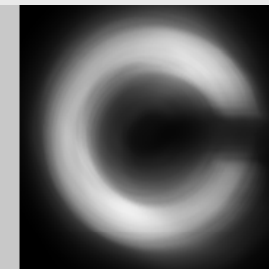
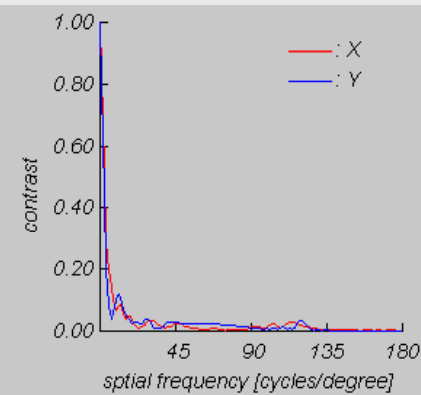


# 球面収差により、ハローが生じる (6mmφ)

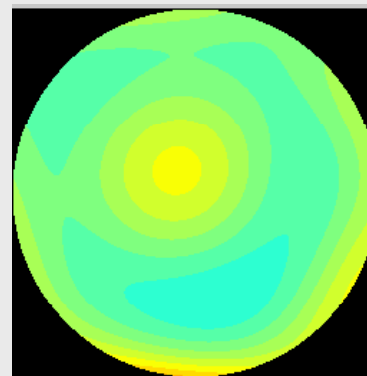
## ■ 屈折矯正術後の夜間視時のハロー



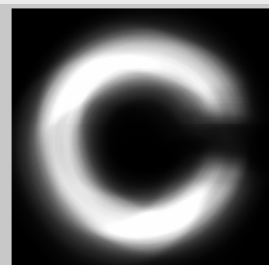
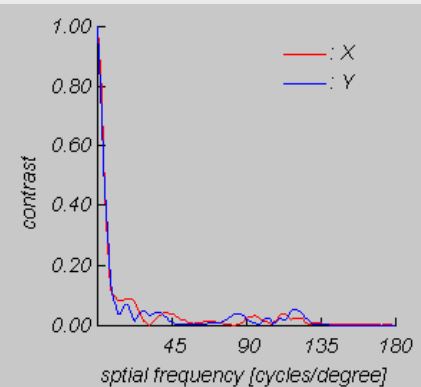
RMS : 0.679



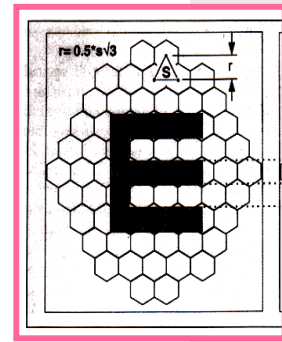
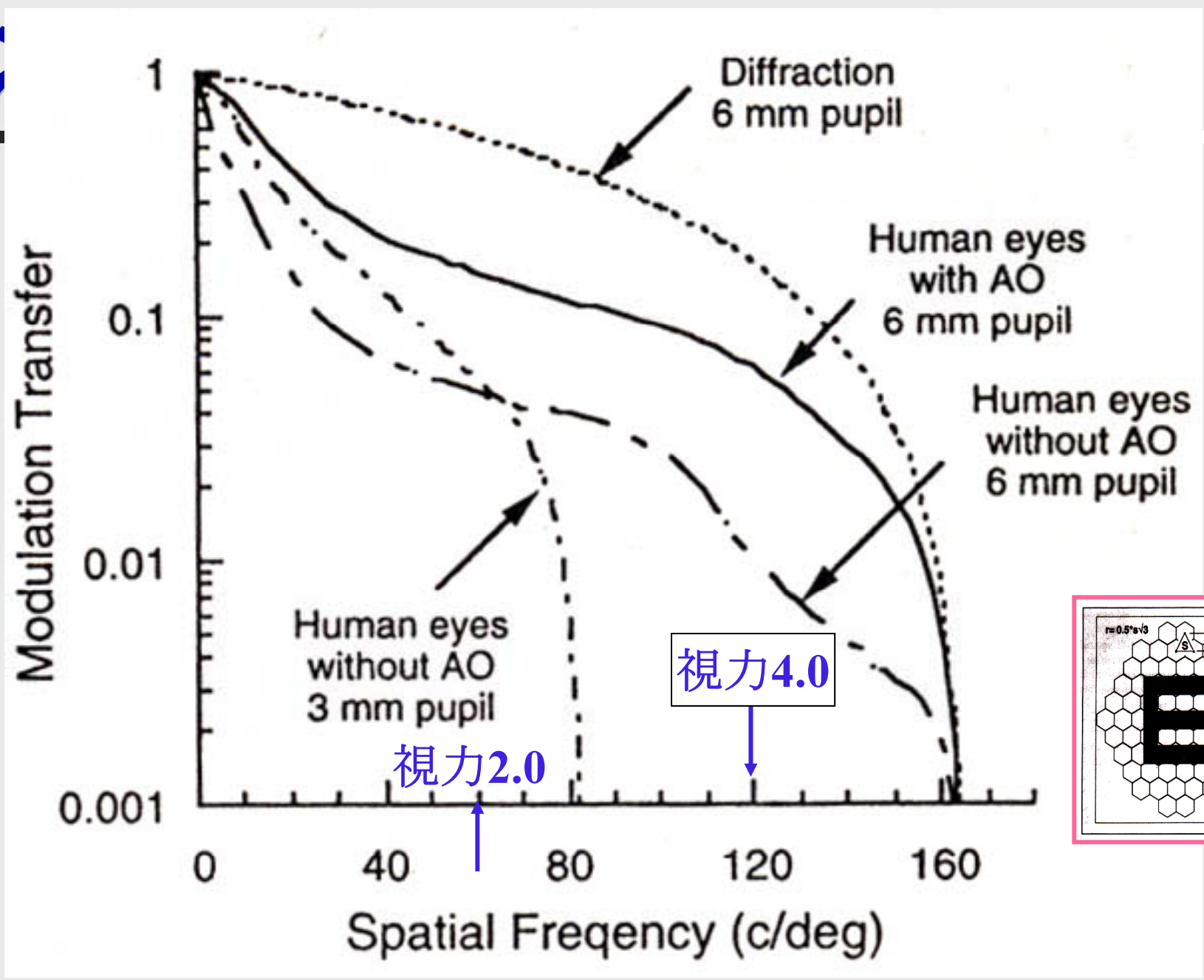
VA 20/100



RMS : 0.472



VA 20/100



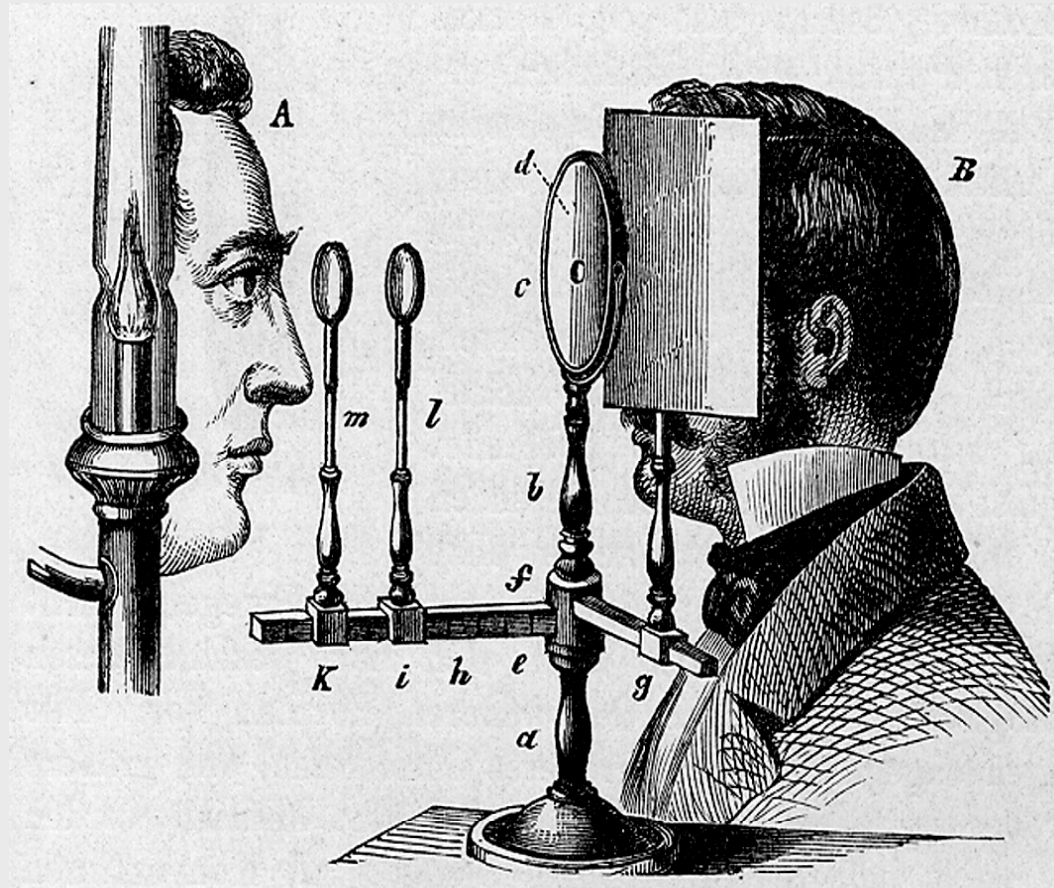




# 検眼鏡の発明 (1851)



Prof. Dr. Helmholtz

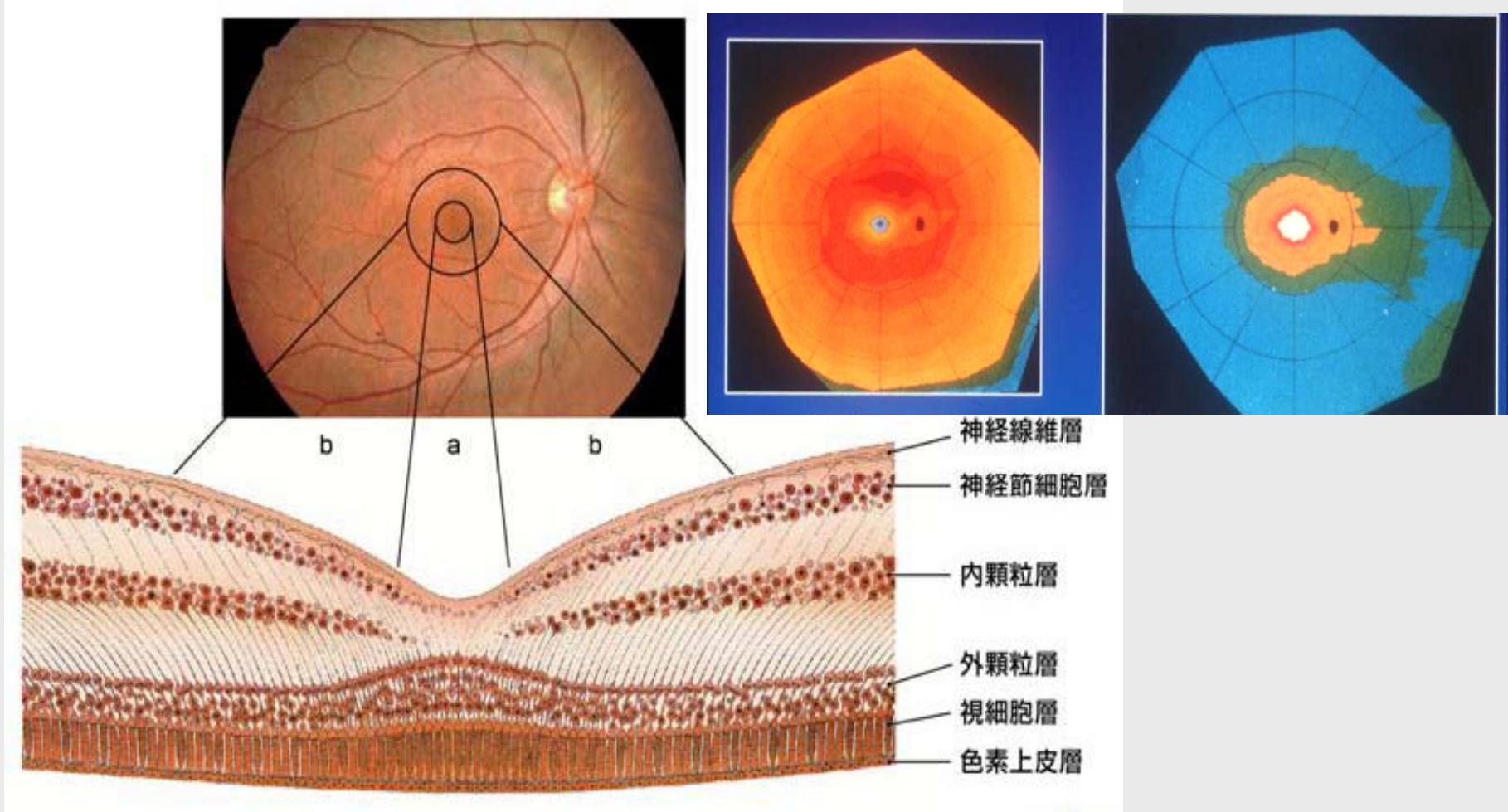


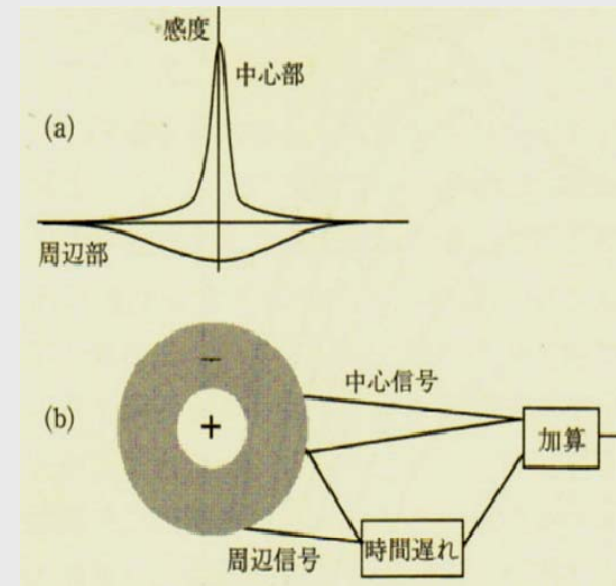
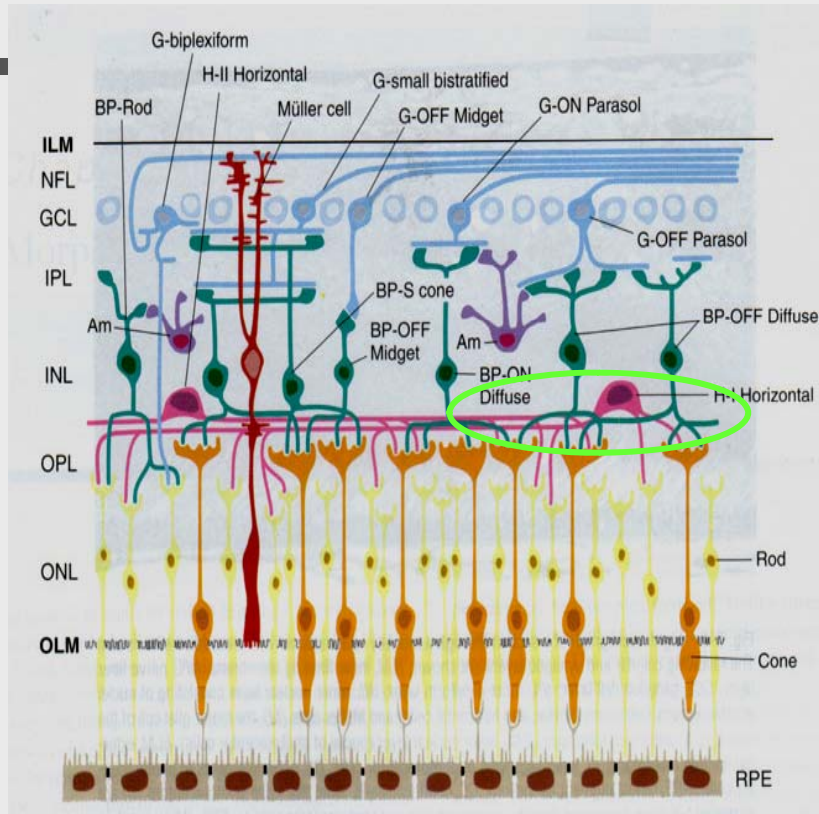
# 網膜の画像診断



桿体の分布

錐体の分布

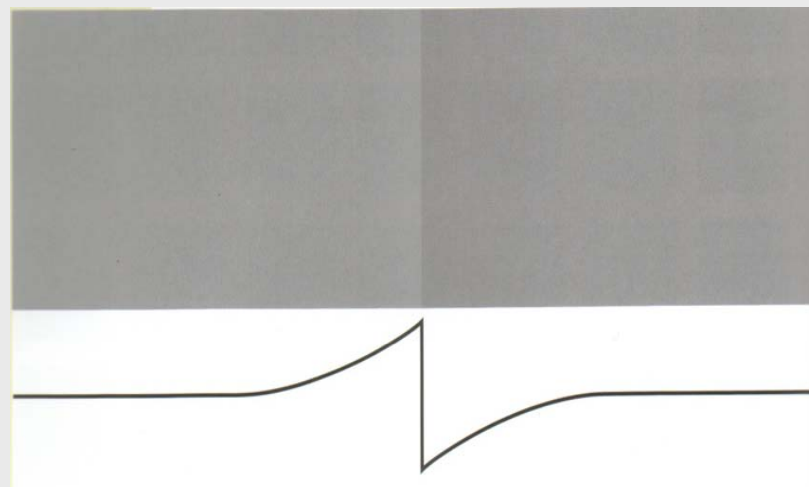
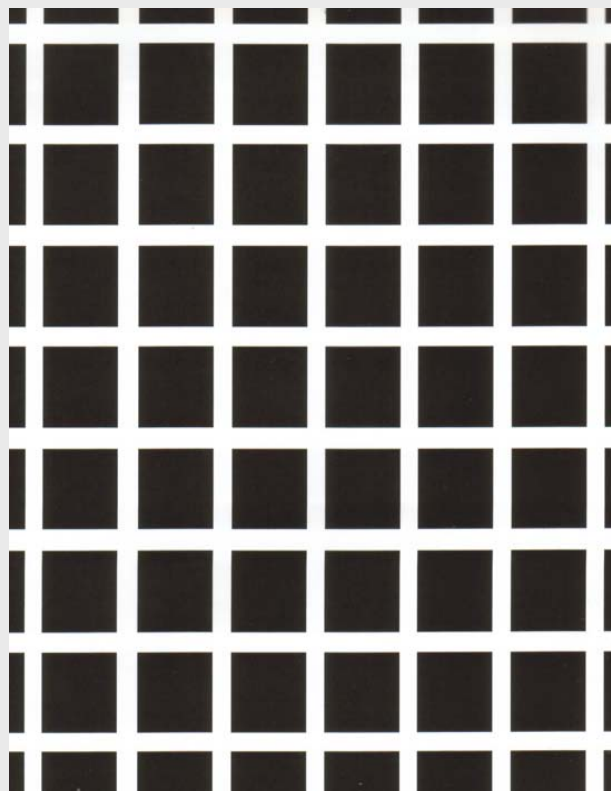






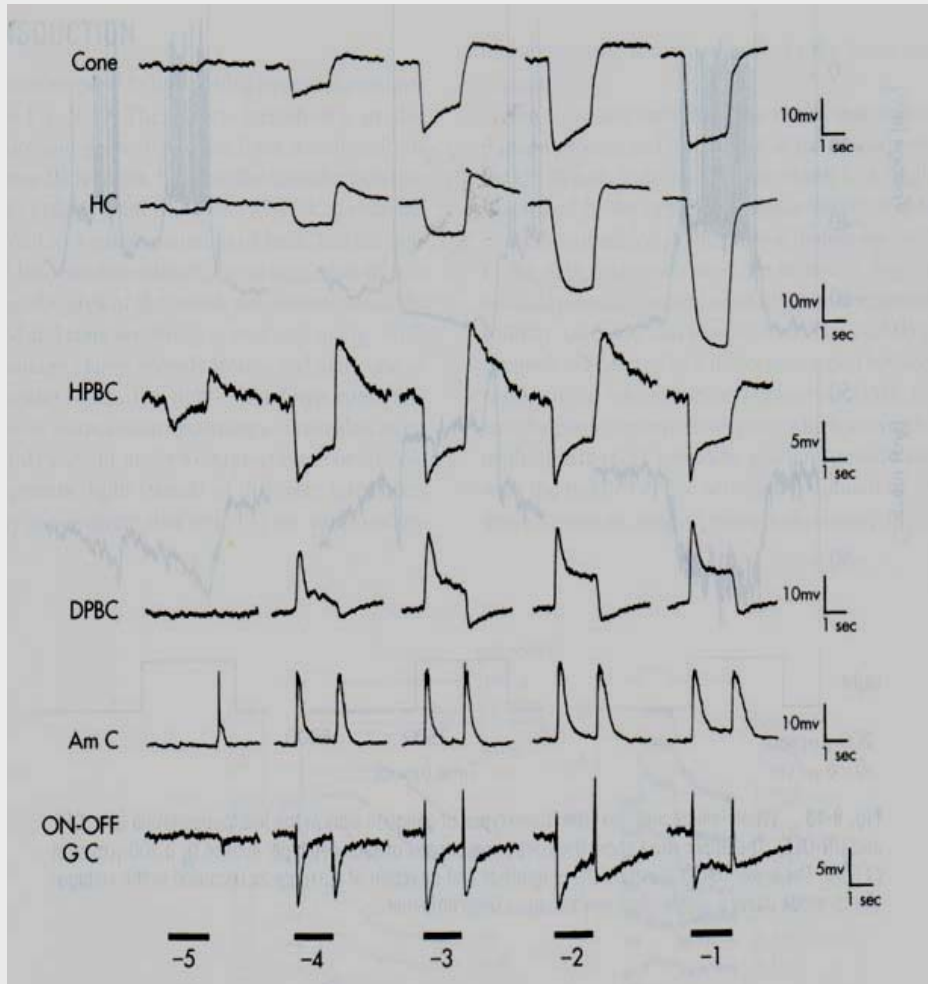
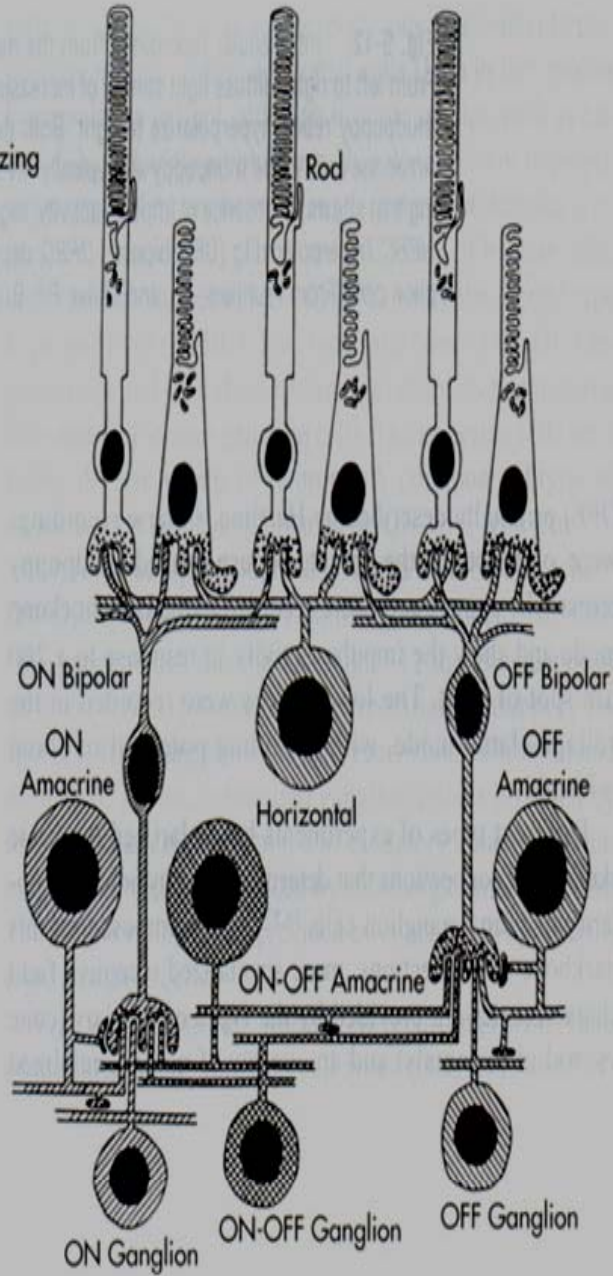
# 輪郭強調の機構 (Mach効果)

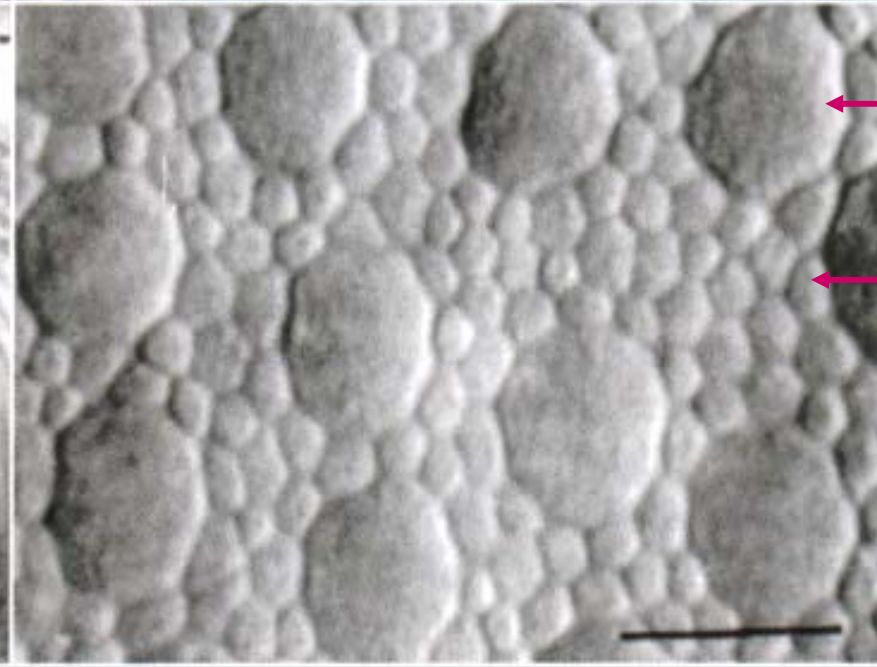
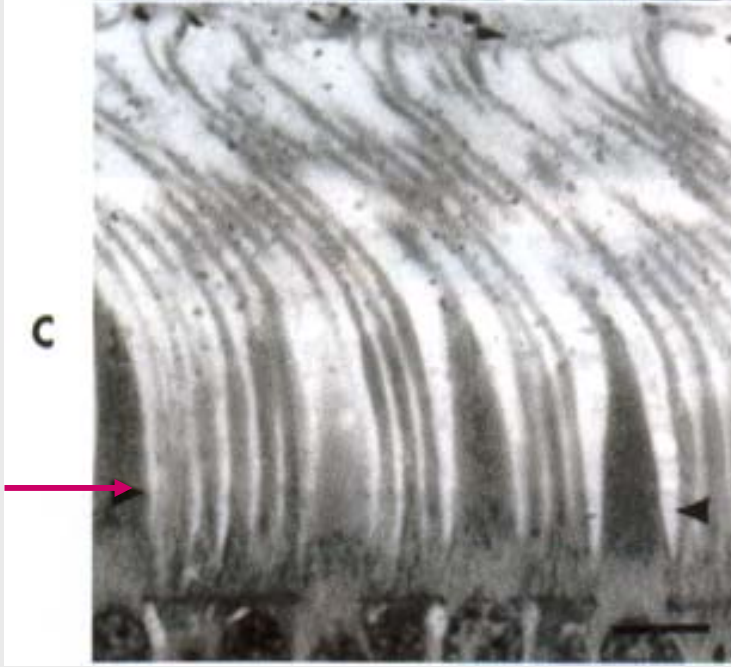
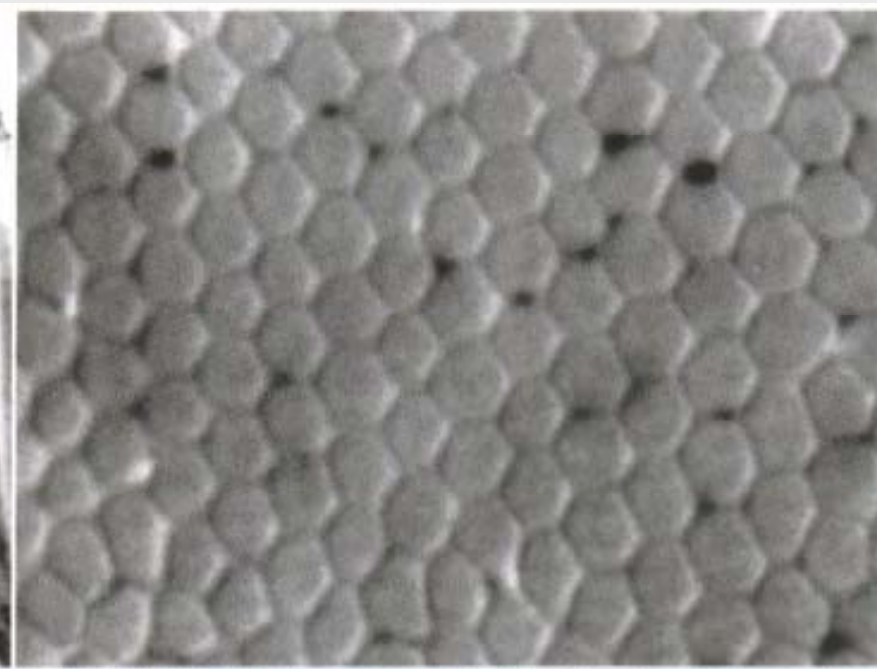
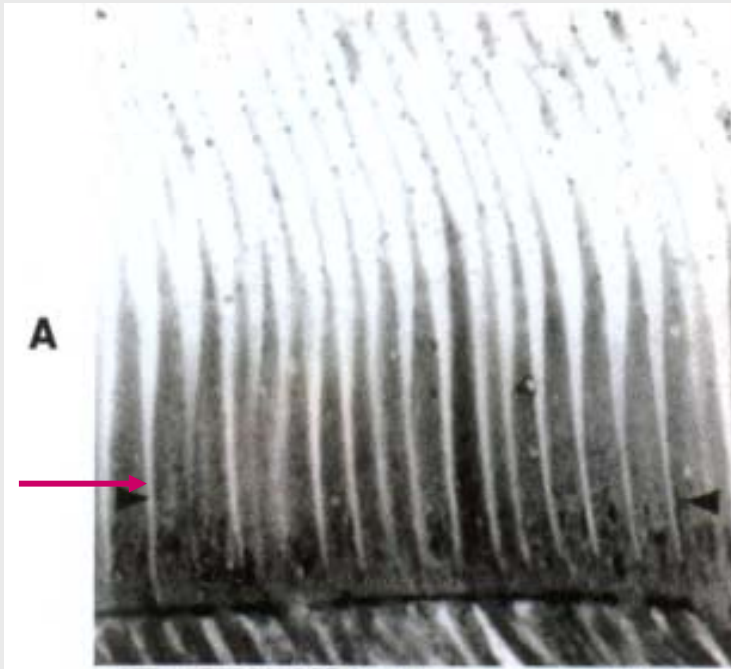
---



# 網膜内の情報処理機構

- : Hyperpolarizing
- ▣ : ON Depolarizing
- ⊠ : ON-OFF Depolarizing





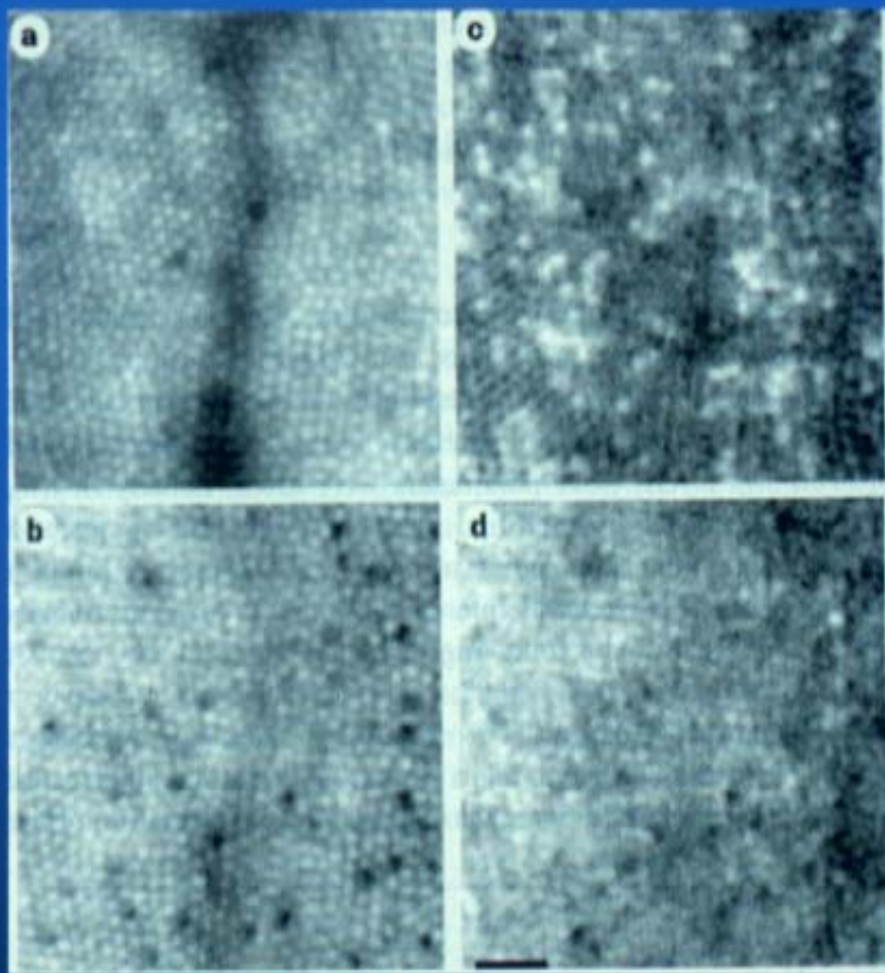
錐體

桿體





## 補償光学系を組み込んだ眼底カメラによる生体視細胞の観察



Roorda A, Williams DR, Nature 397:520-522, 1999



## 光の波長に視細胞を撮影するためには

---

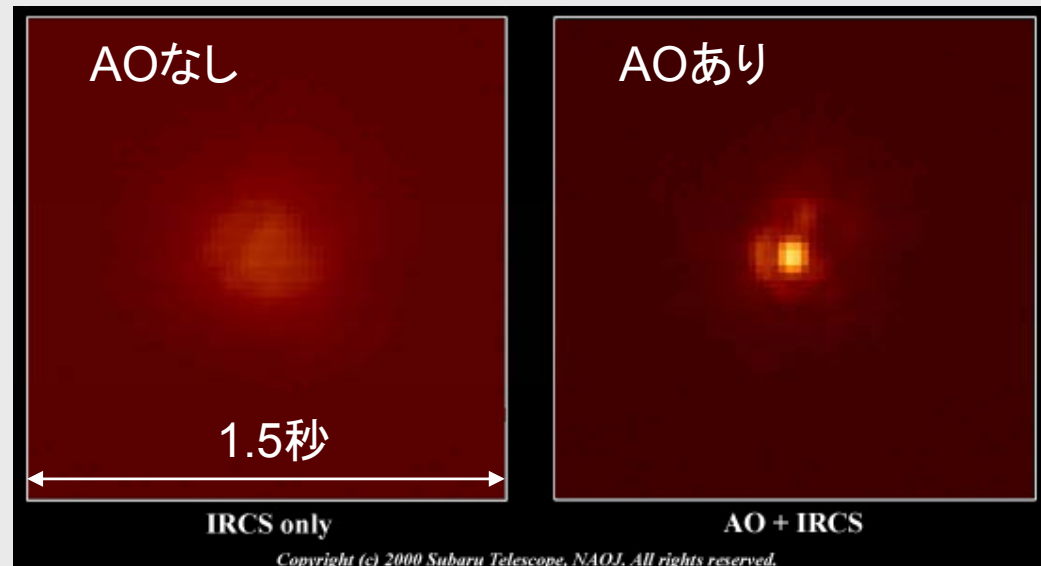
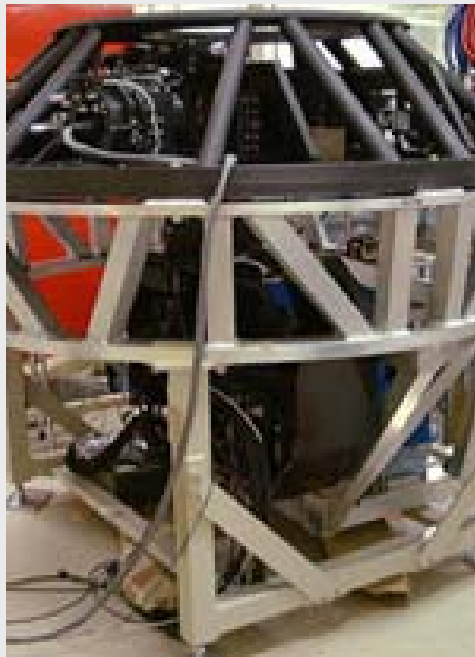
- 光の波長 : 560nm
  - 視細胞の大きさ : 錐体 5-10um
- 
- 眼の収差を減らす光学系の確立 : 補償光学
  - 画像の重ね合わせ :  $S / N$ の向上 ( $\sqrt{N}$ )
  - Deconvolution
  - 輪郭強調





## ■ 補償光学 Adaptive optics (AO)

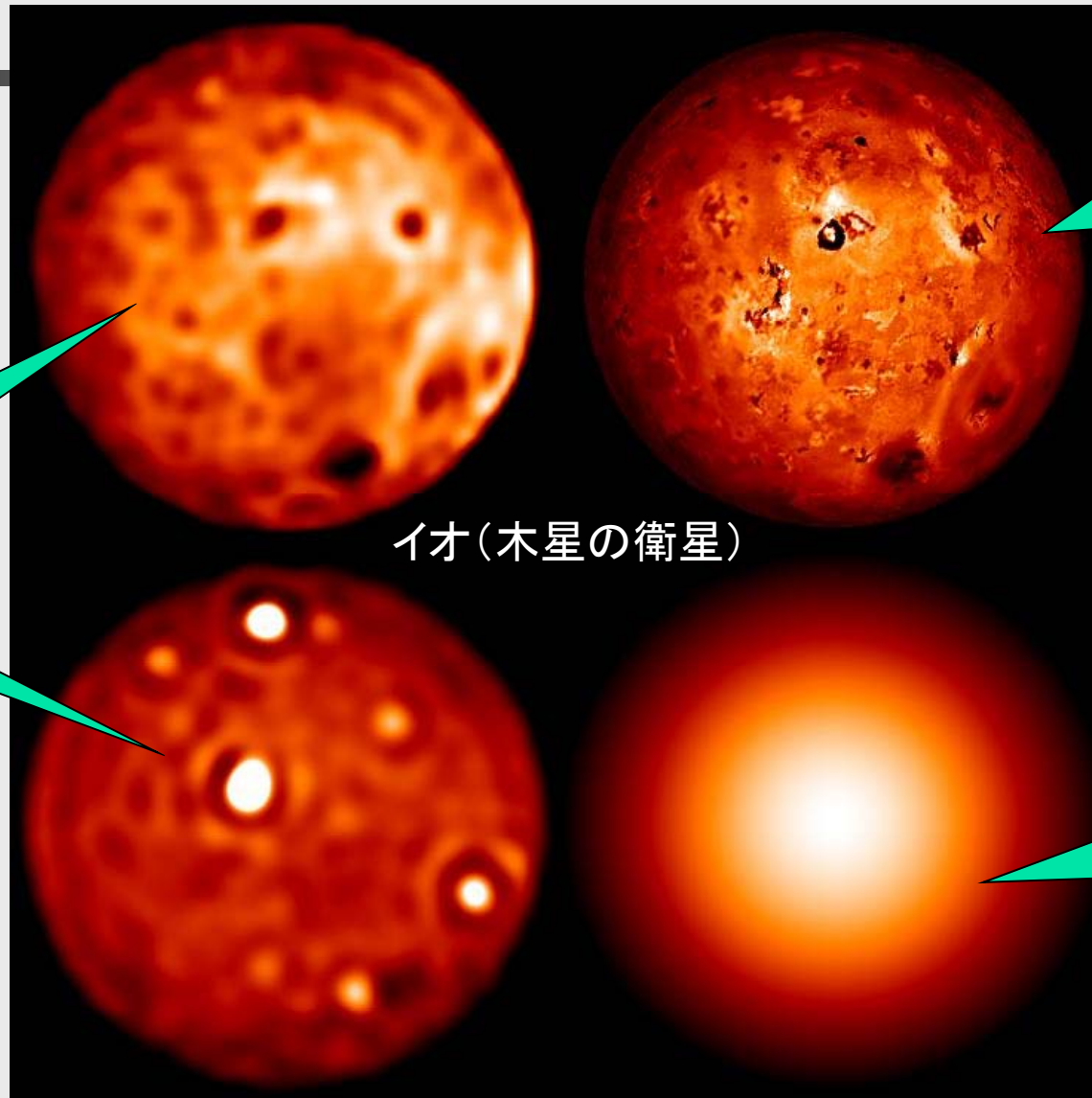
- 収差を計測し、逆の収差を発生させて、全光学系での収差を低減する



すばる望遠鏡(ハワイ)のAOシステム  
大気のゆらぎを補正することで  
解像度が回折限界まで向上  
0.2秒角⇒0.06秒角(ハッブル宇宙望遠鏡程度)



# Adaptive Optics



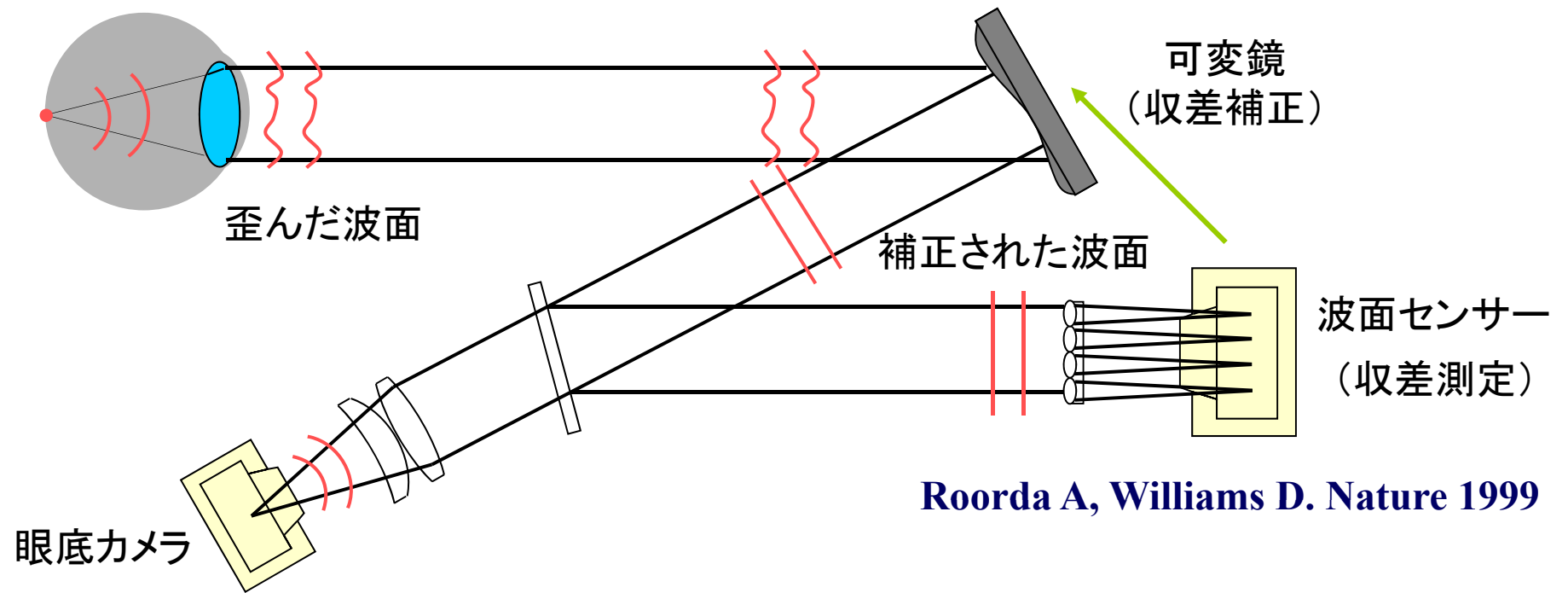
木星探査機「ガリレオ」の画像

Keck望遠鏡の画像 (AOあり)

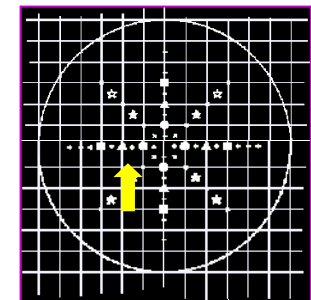
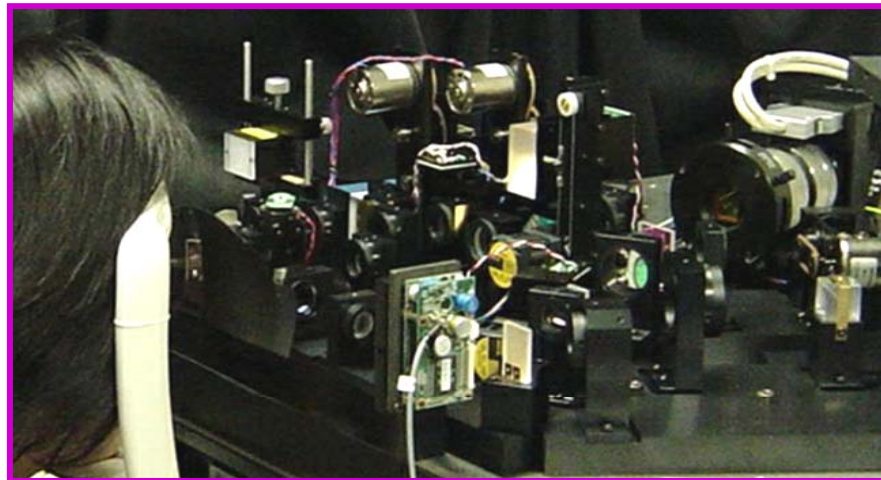
イオ(木星の衛星)

Keck望遠鏡の画像 (AOなし)

# 補償光学 (Adaptive Optics) を用いた眼底カメラの原理



Roorda A, Williams D. Nature 1999

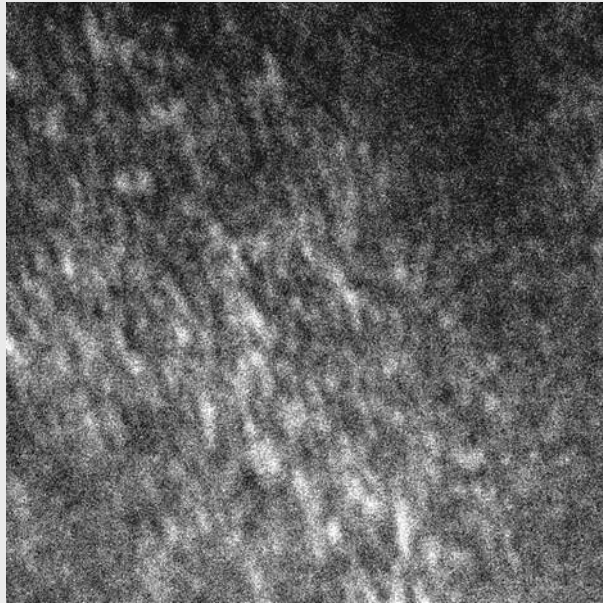


# Adaptive Optics の効果

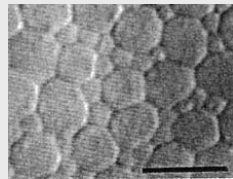


中心窩より3° 乳頭側

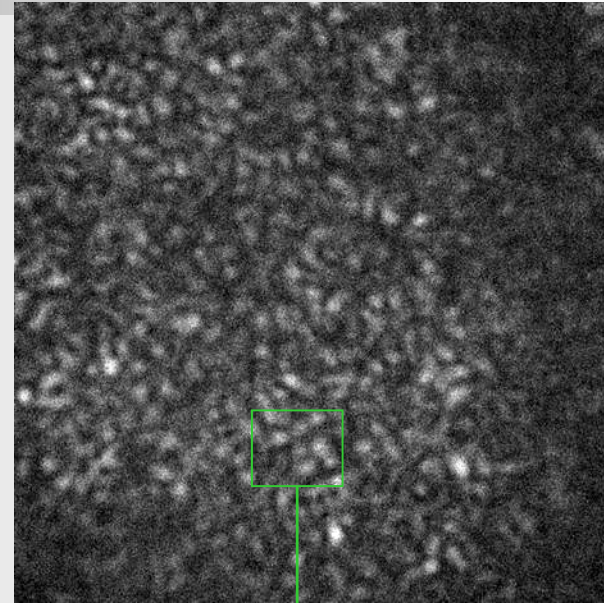
視角 0.3° (87.5  $\mu\text{m}$ )



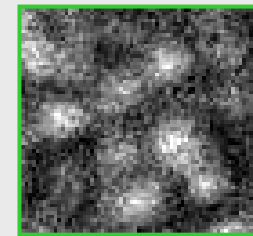
補正なし



Curcio CA, J Comp Neurol 1990

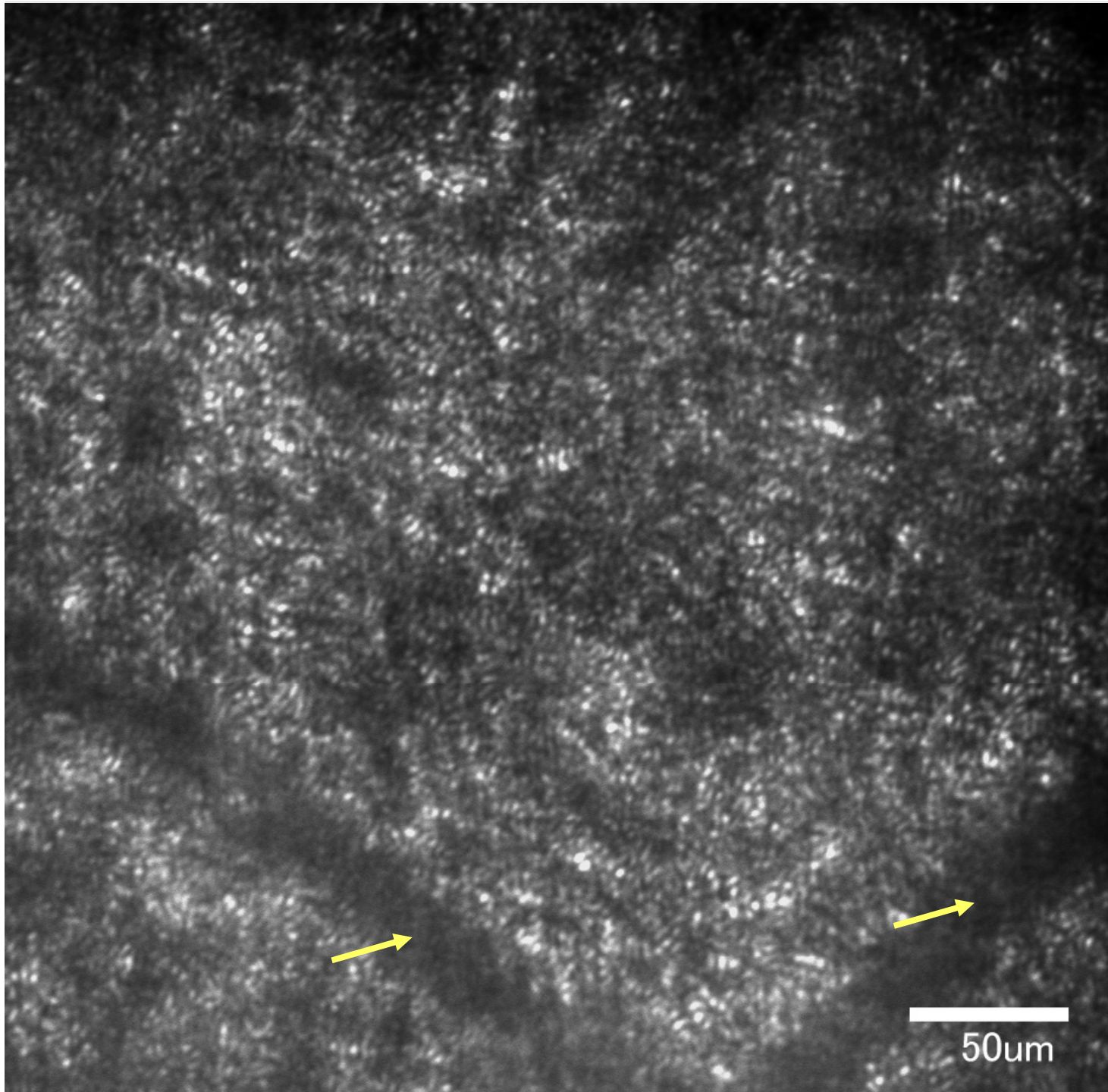


補正あり



10 $\mu\text{m}$





重ね合わせによる  
画質向上

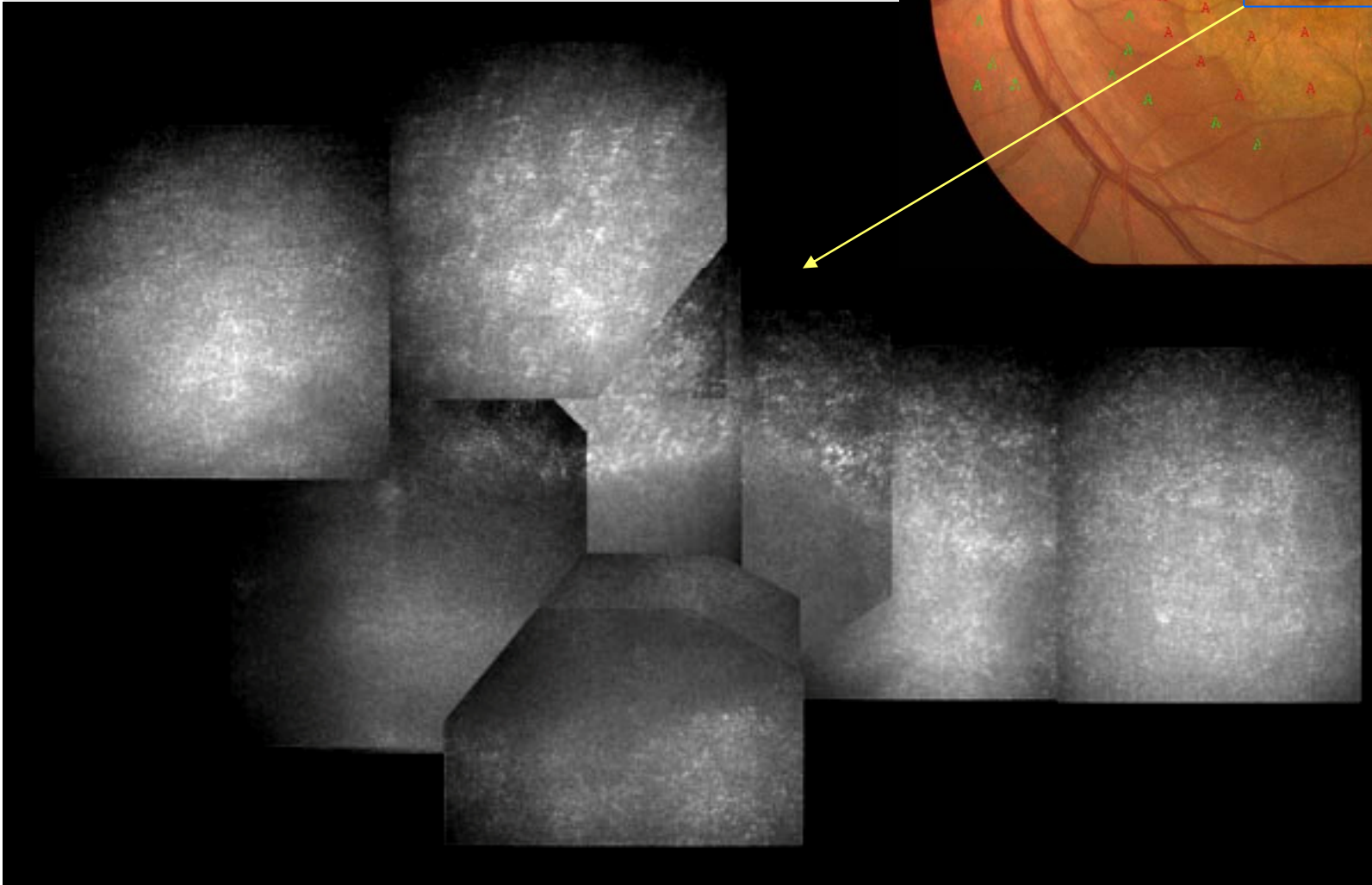
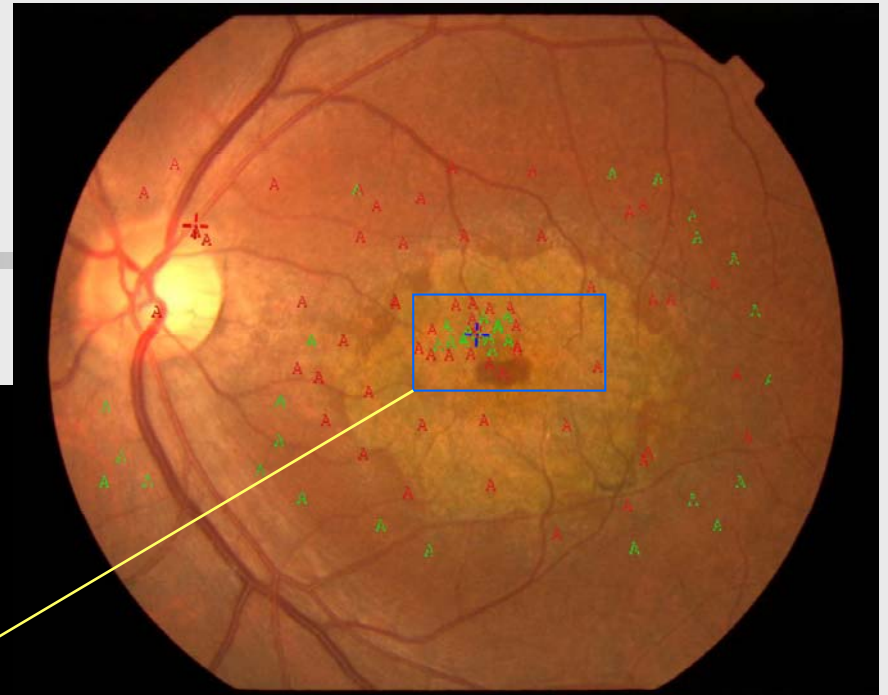
Emmetropic Eye

31 y.o. woman  
2° Temporal





# 黄斑变性症

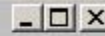
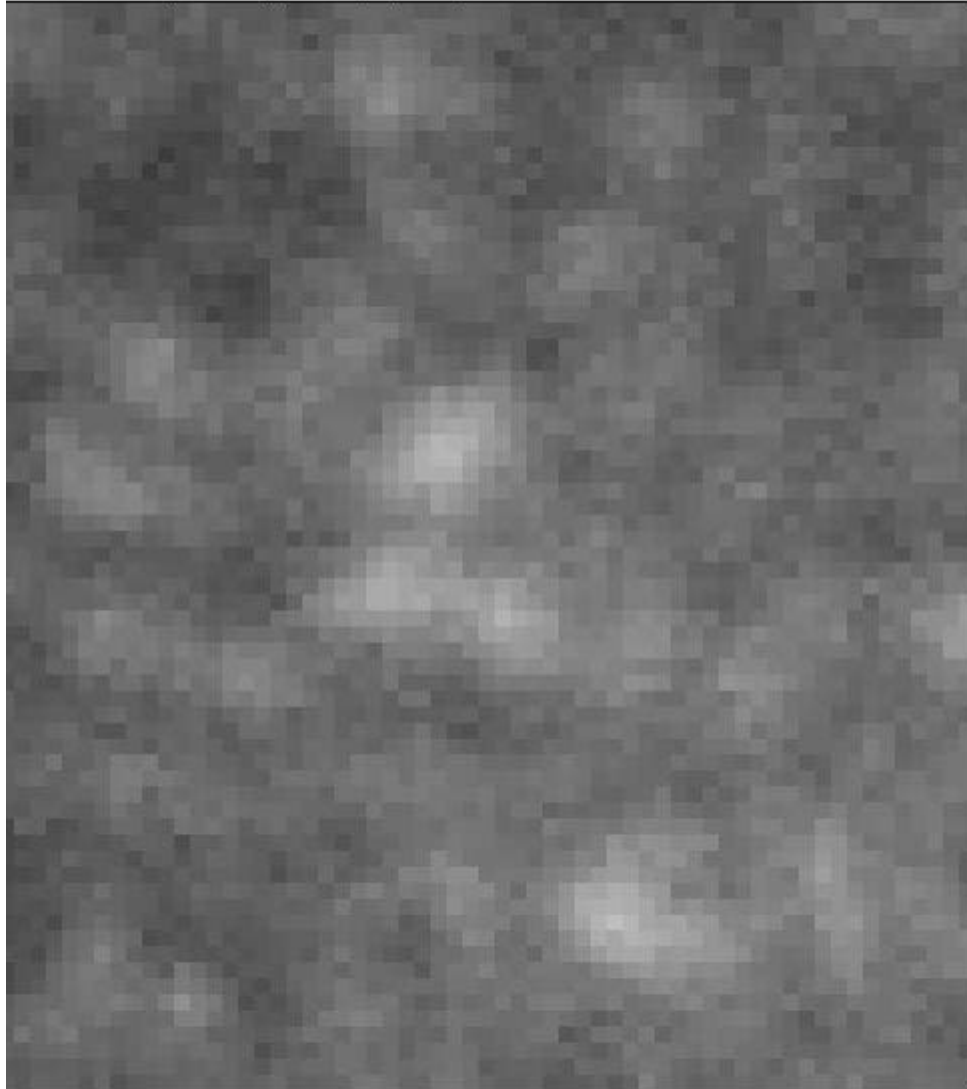




# 拡大画像

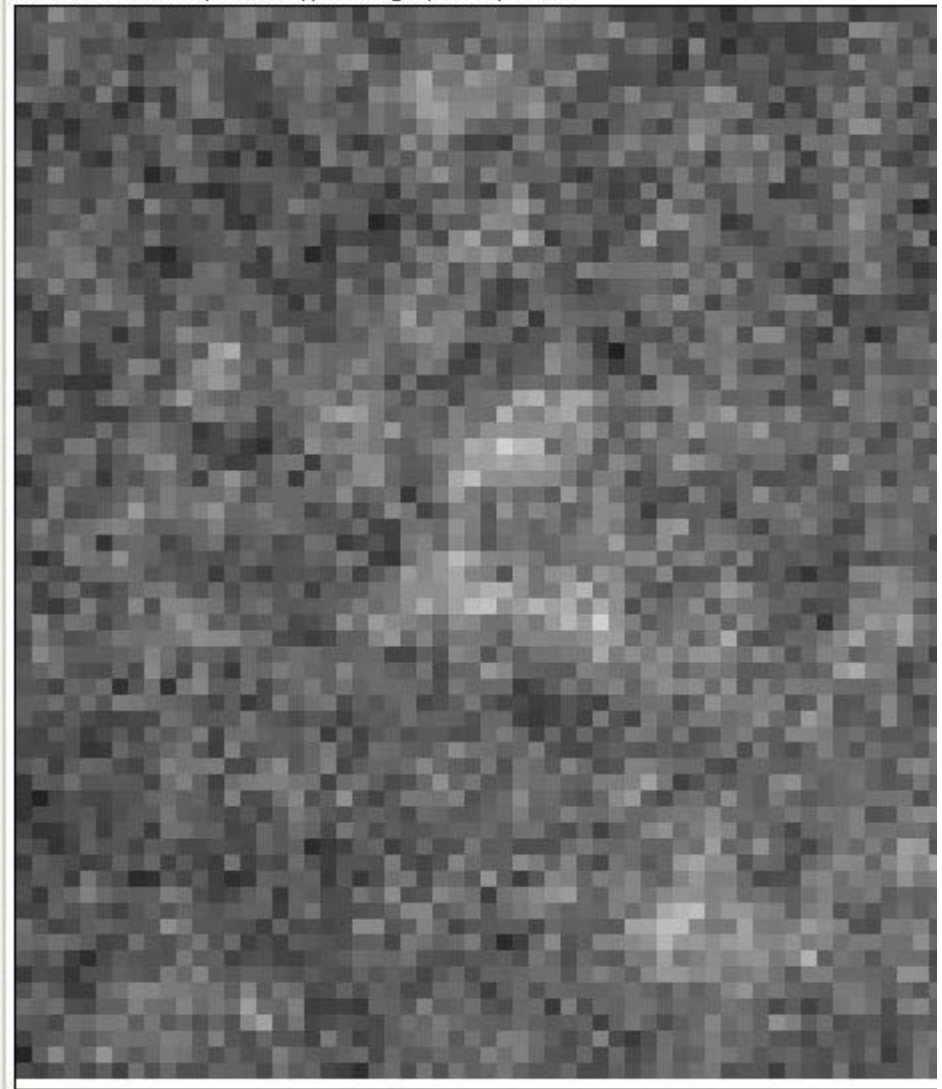
Overlap[20]500um.tif (800%)

4x6.97 inches (500x502); 16-bit grayscale; 490K



1??500um.tif (800%)

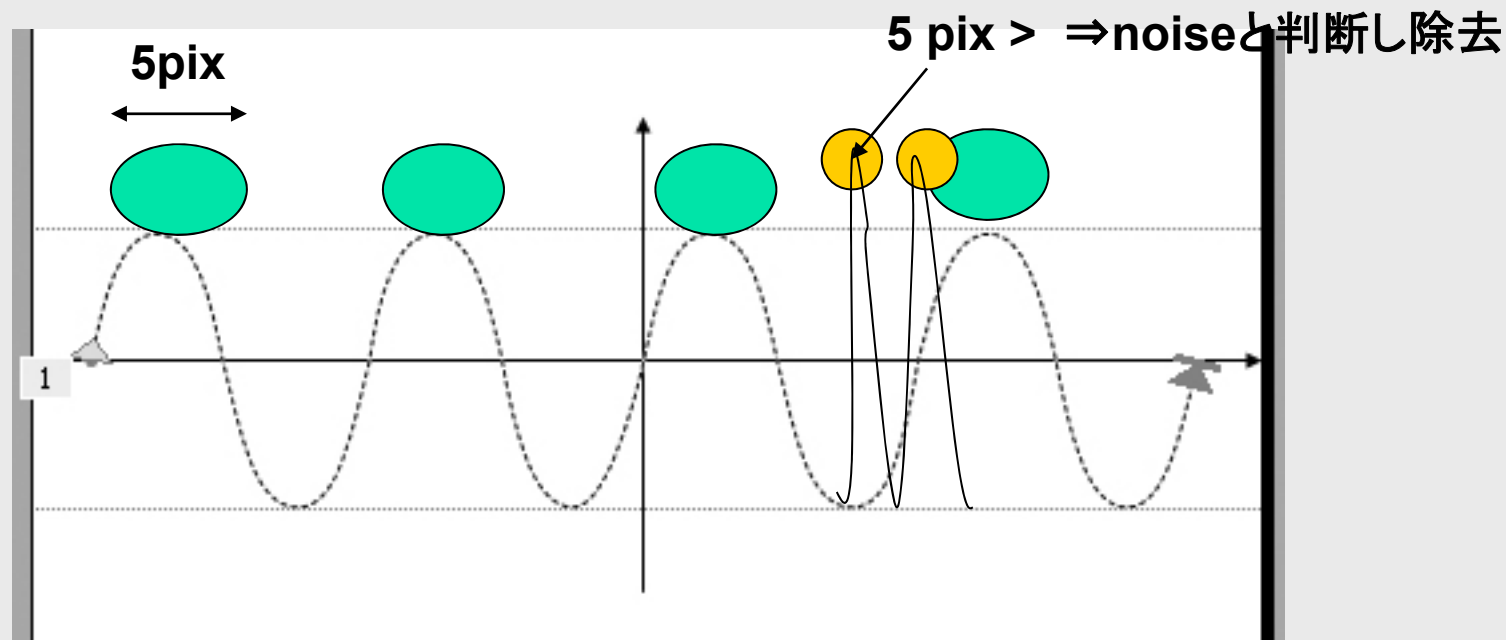
6.94x6.94 inches (500x500); 16-bit grayscale; 488K



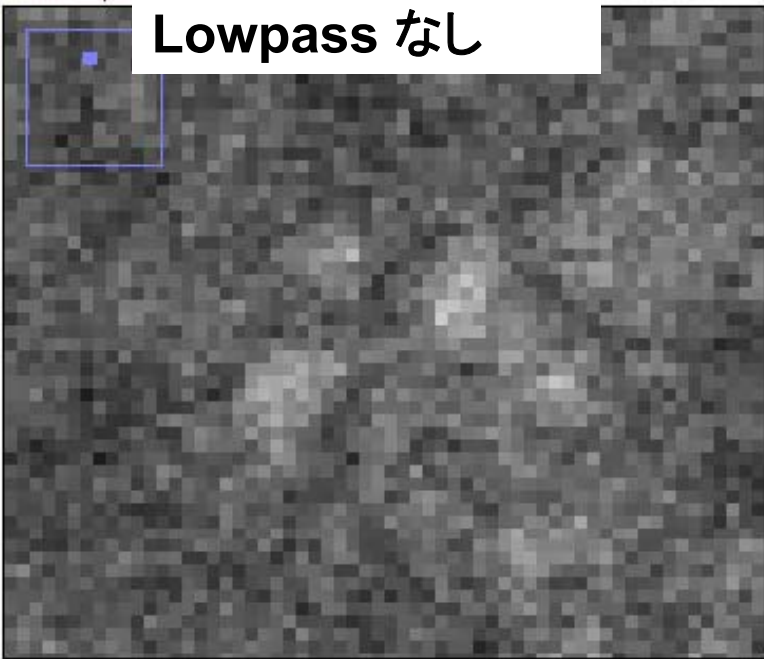


## Low Pass Filter

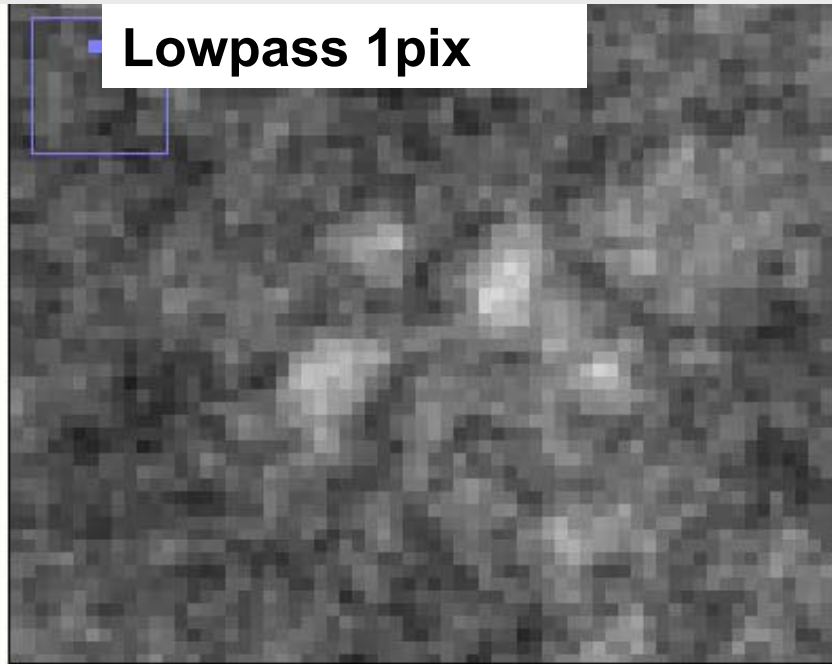
- AOの解像度は理論的に $2\mu\text{m}$ 前後
- 高拡画像では約5pixelに相当。



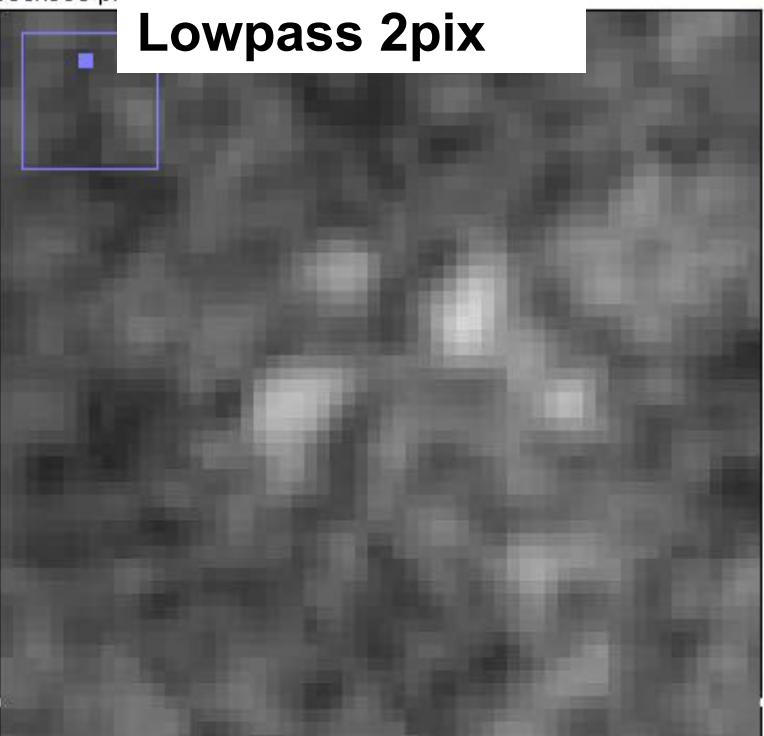
Lowpass なし



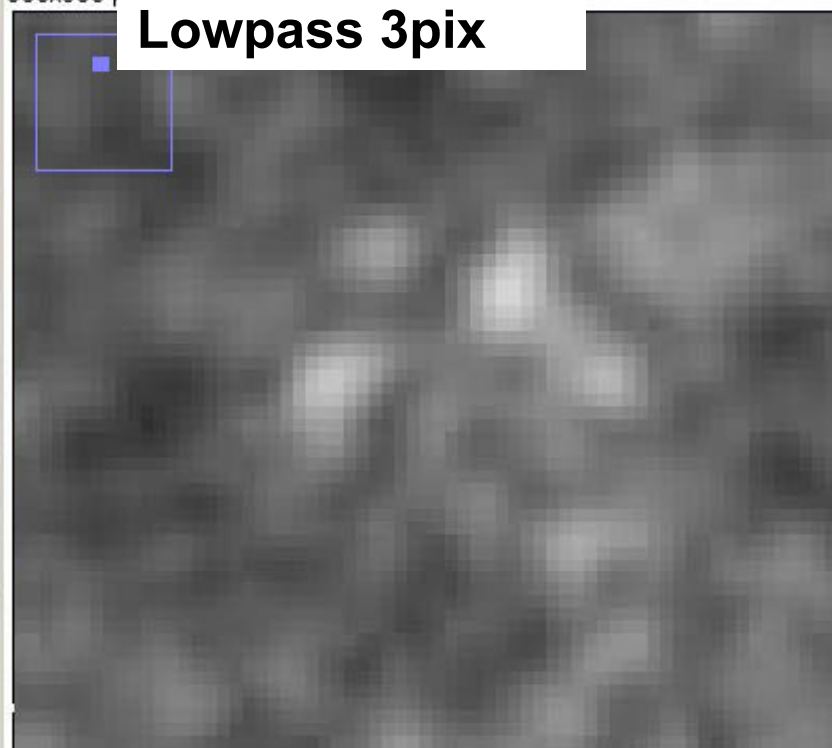
Lowpass 1pix



Lowpass 2pix



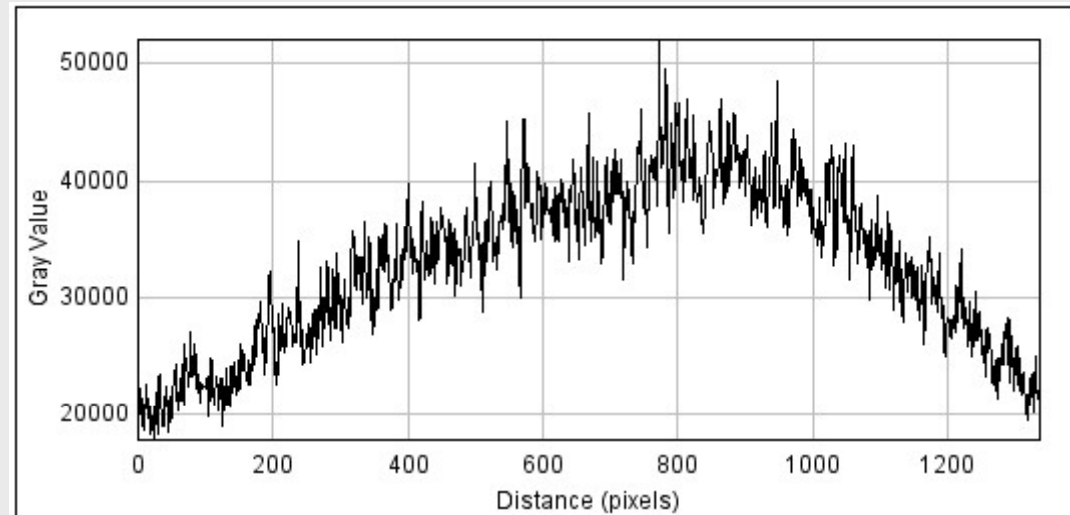
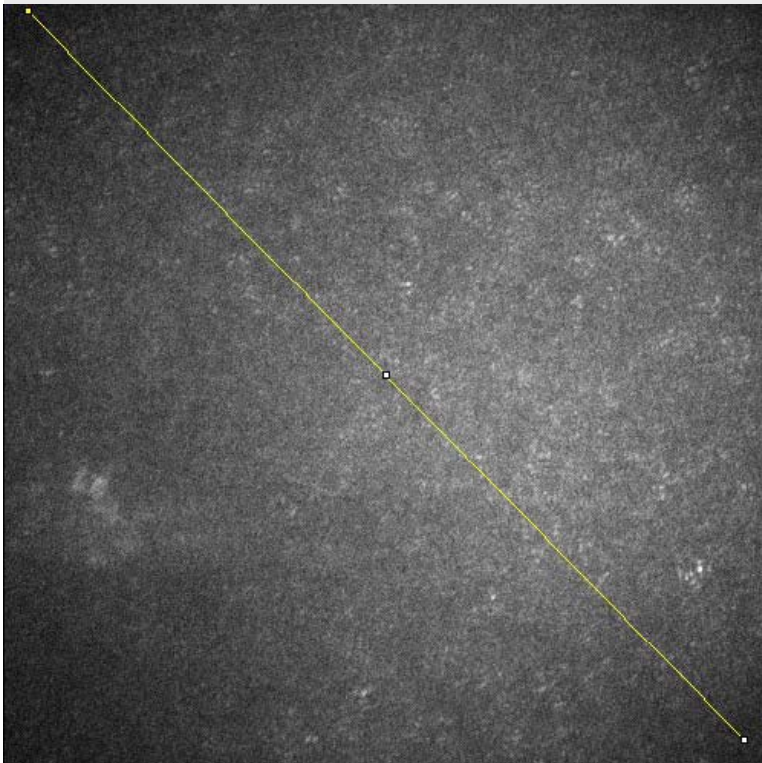
Lowpass 3pix





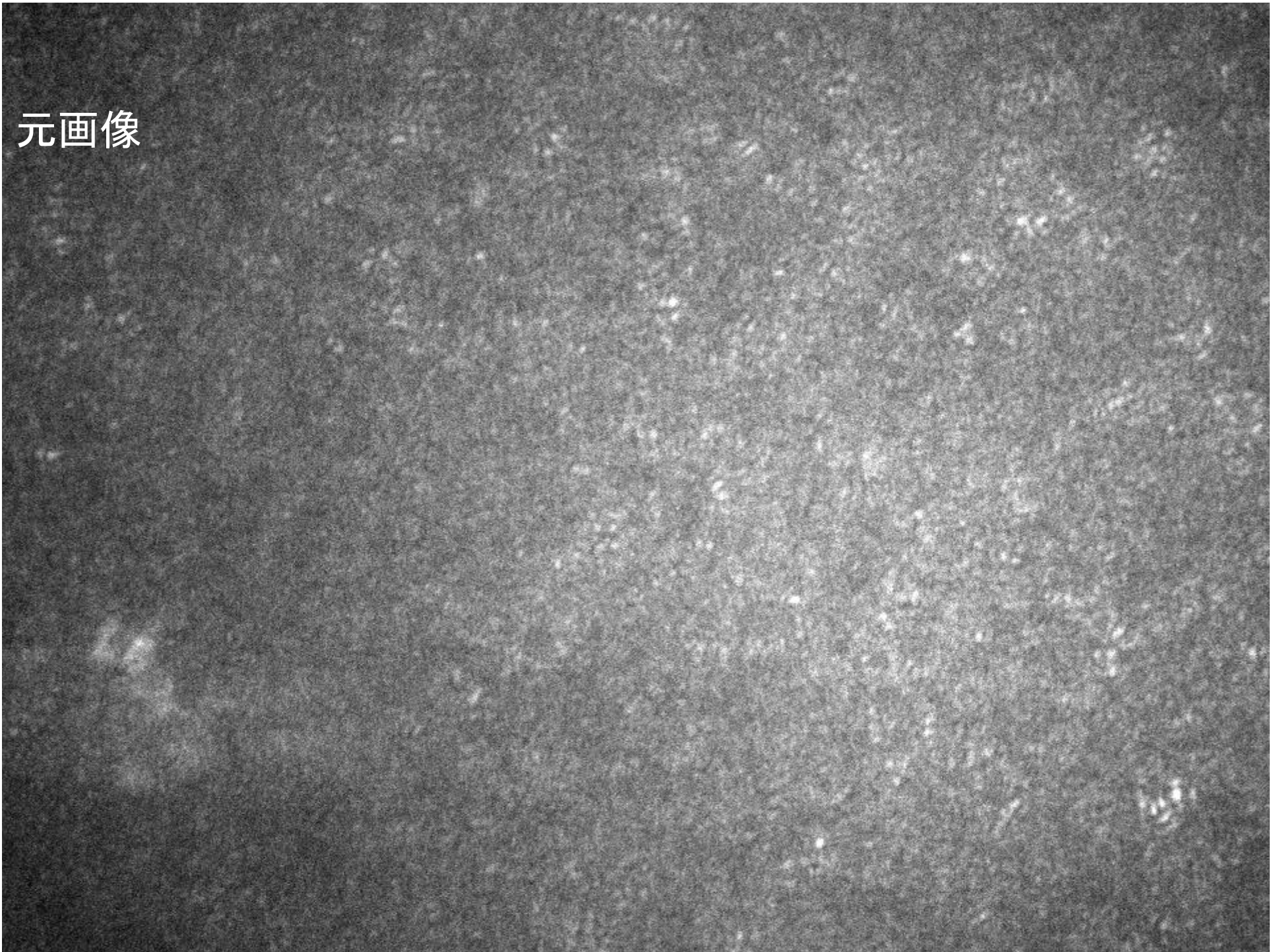
# High Pass Filter

- 照明ムラを波長の長い波として除去。

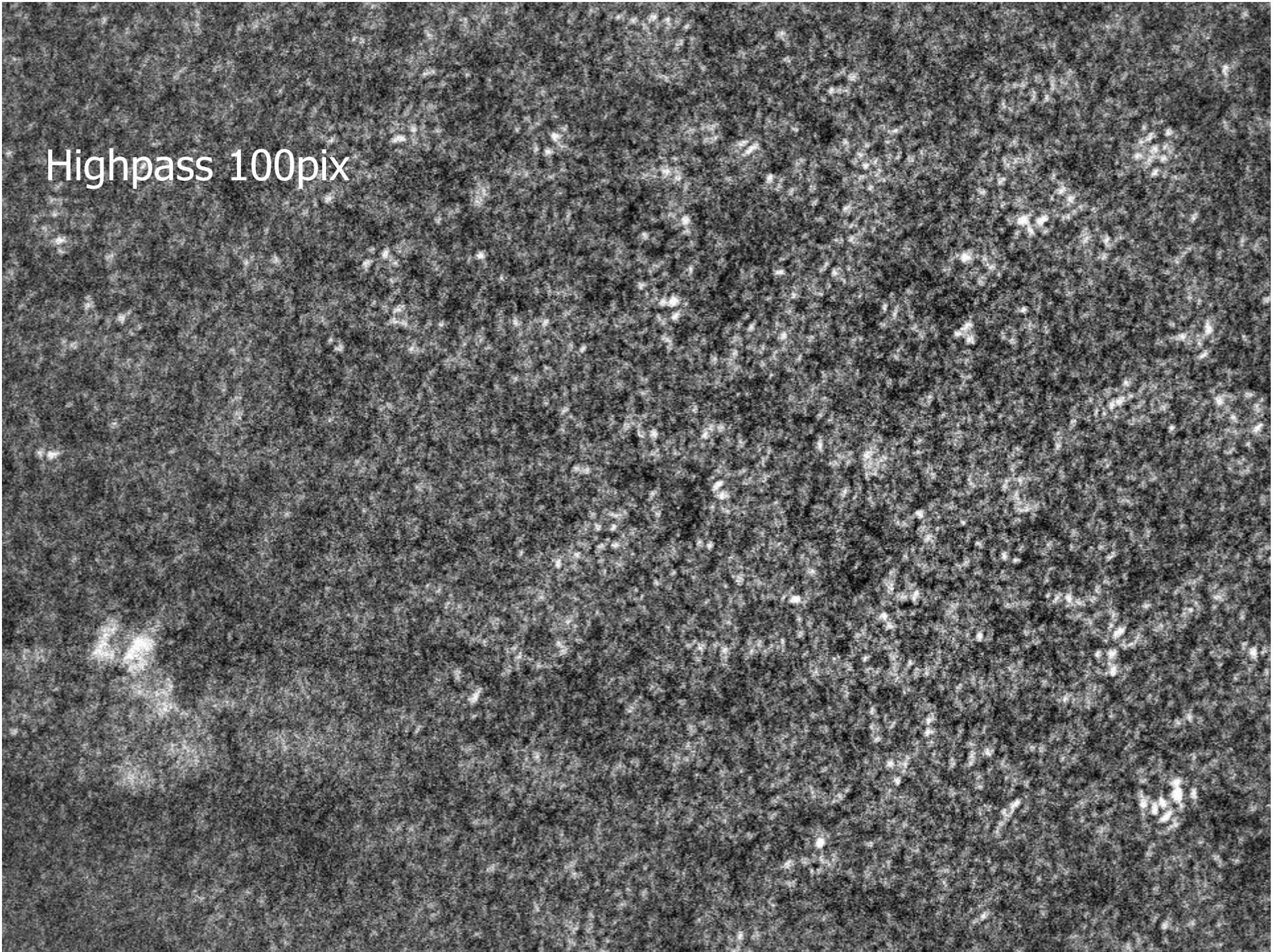




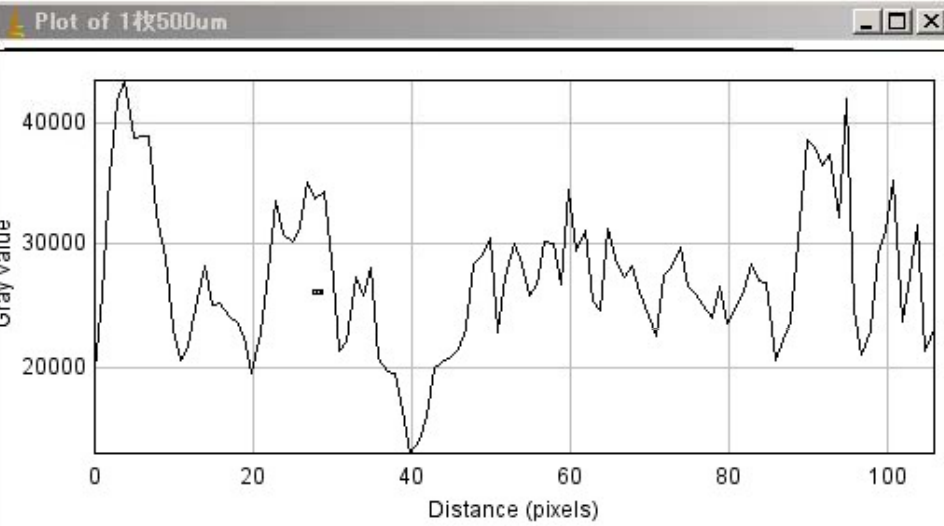
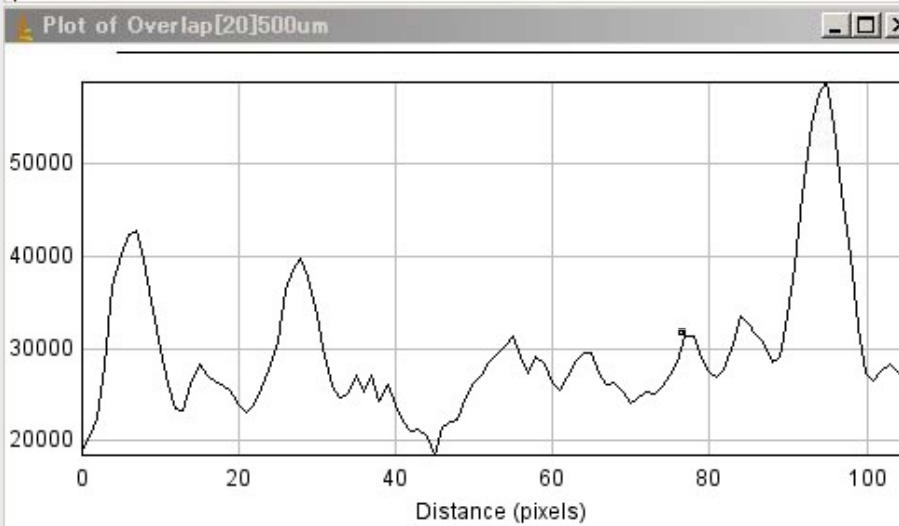
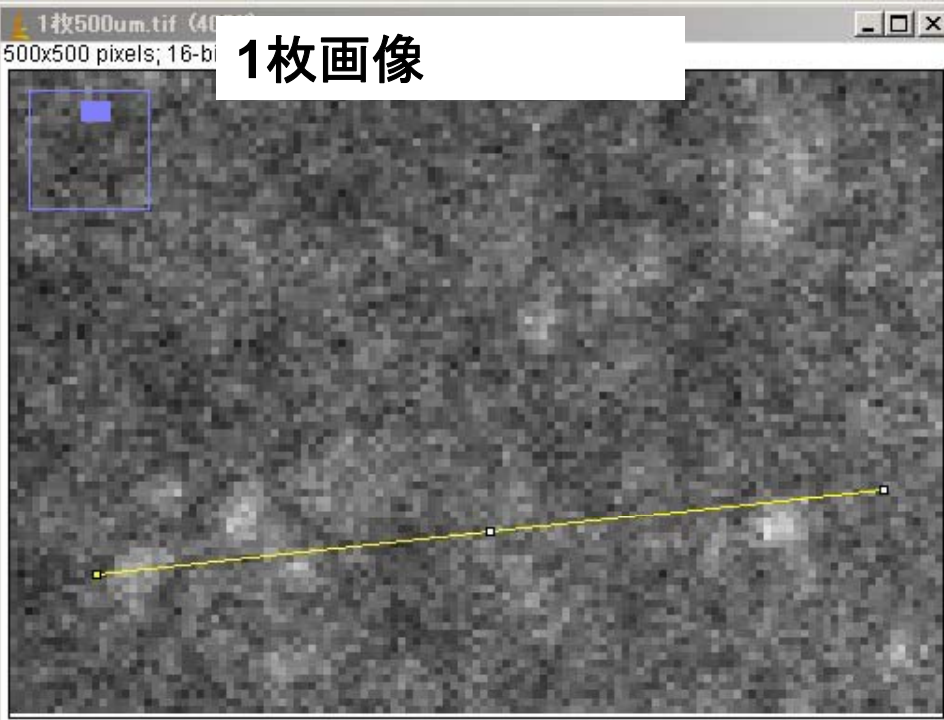
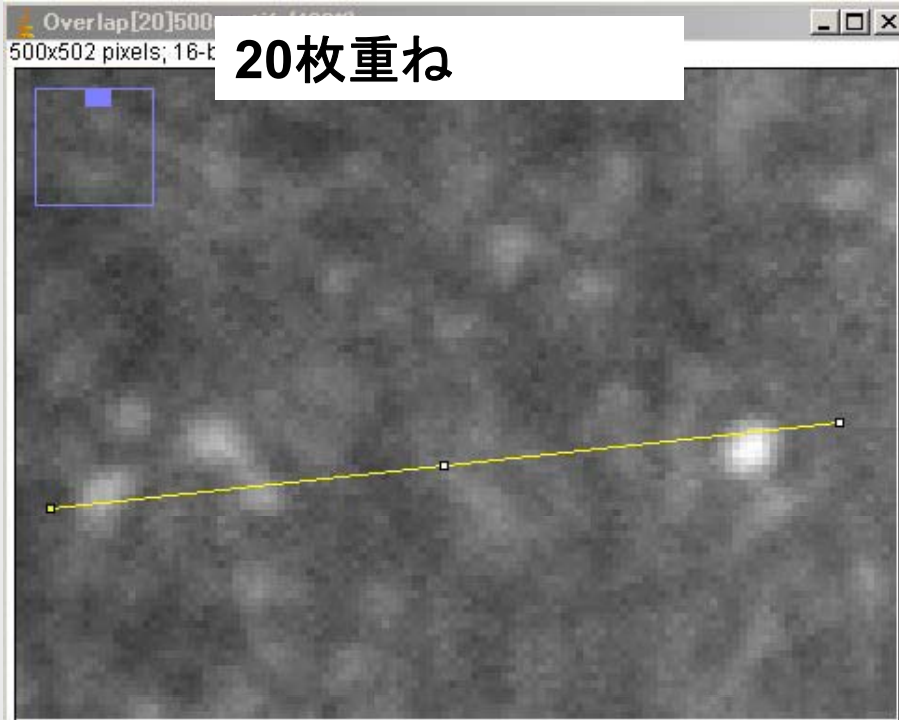
元画像



Highpass 100pix

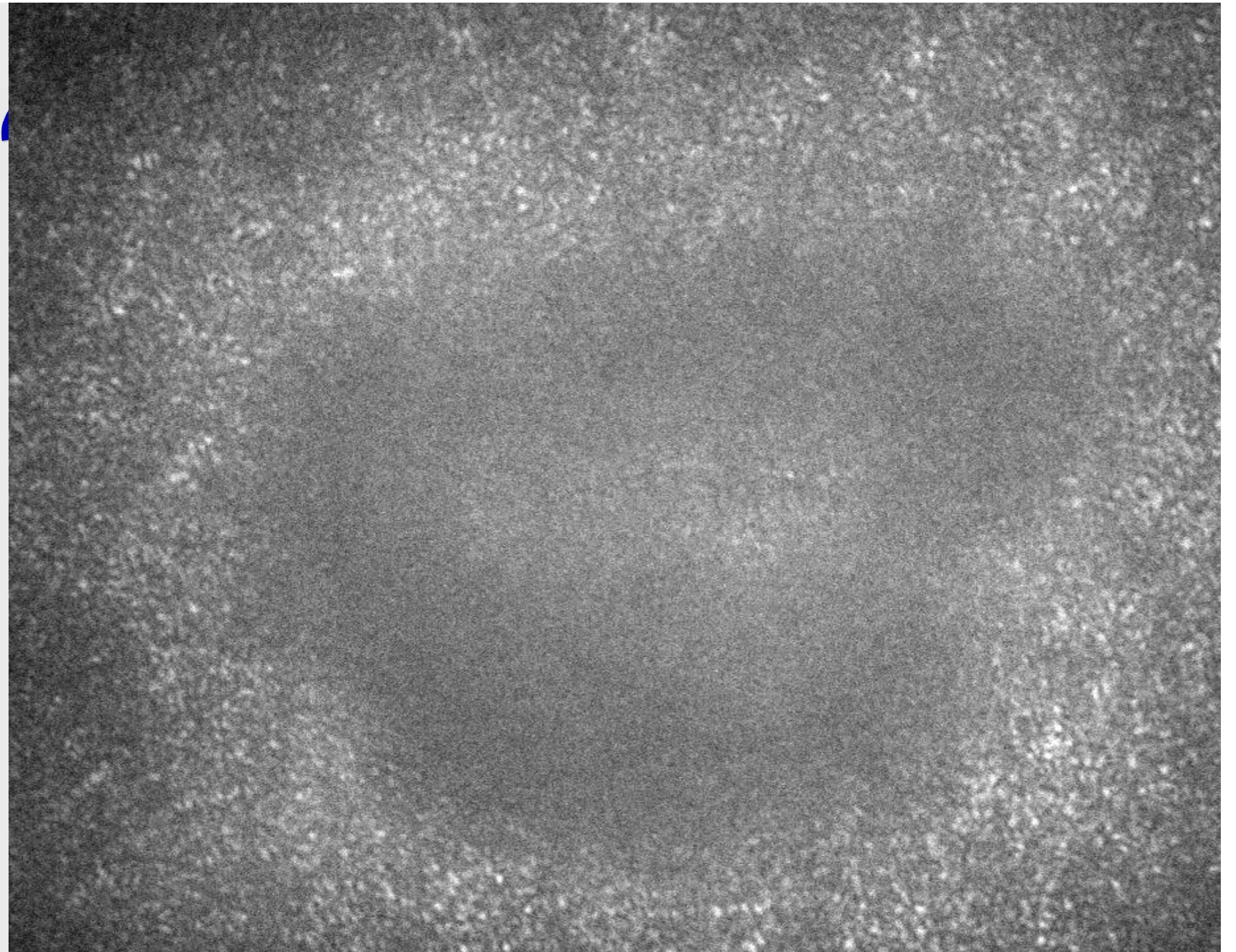






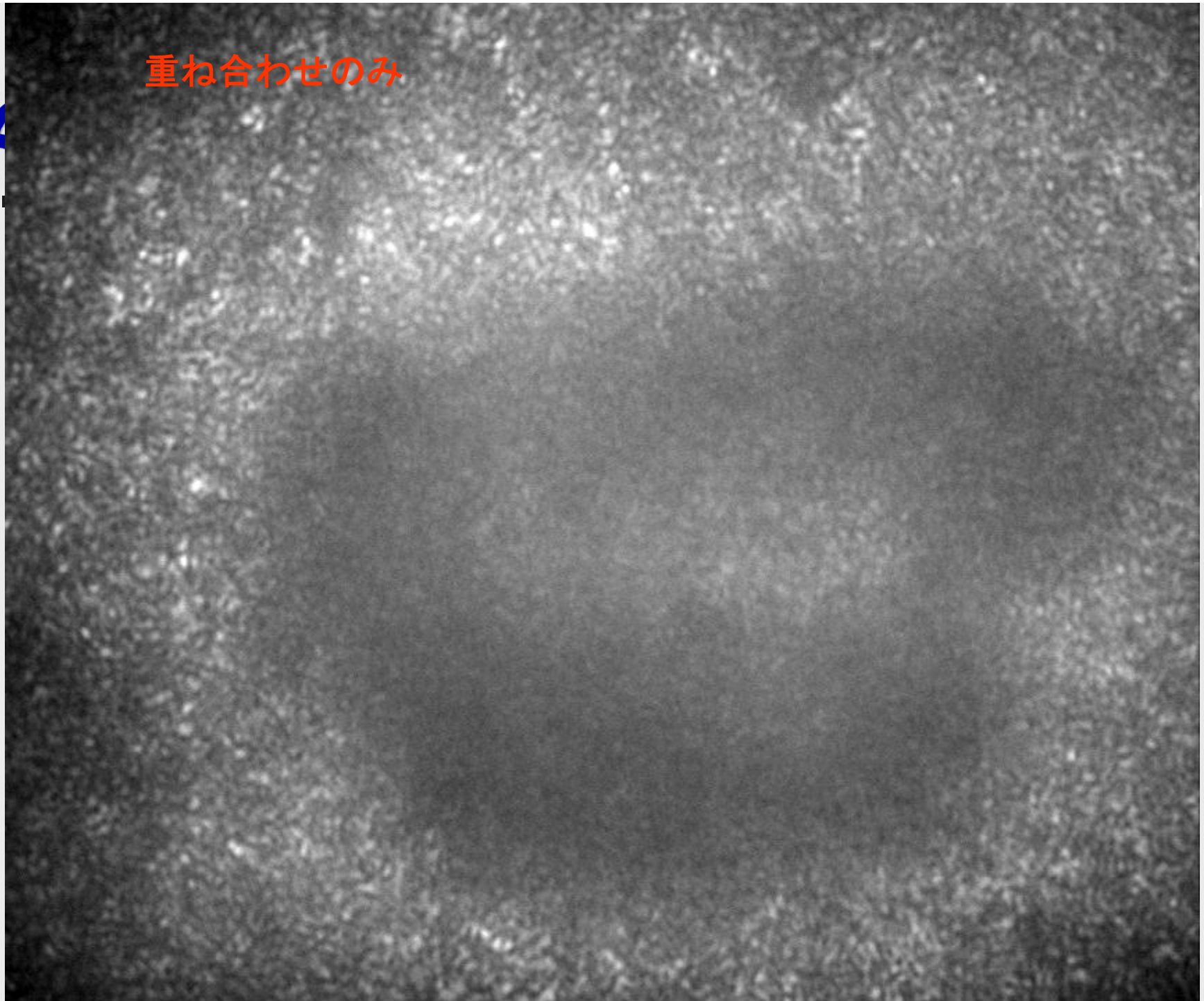
List Save... Copy...

List Save... Copy...



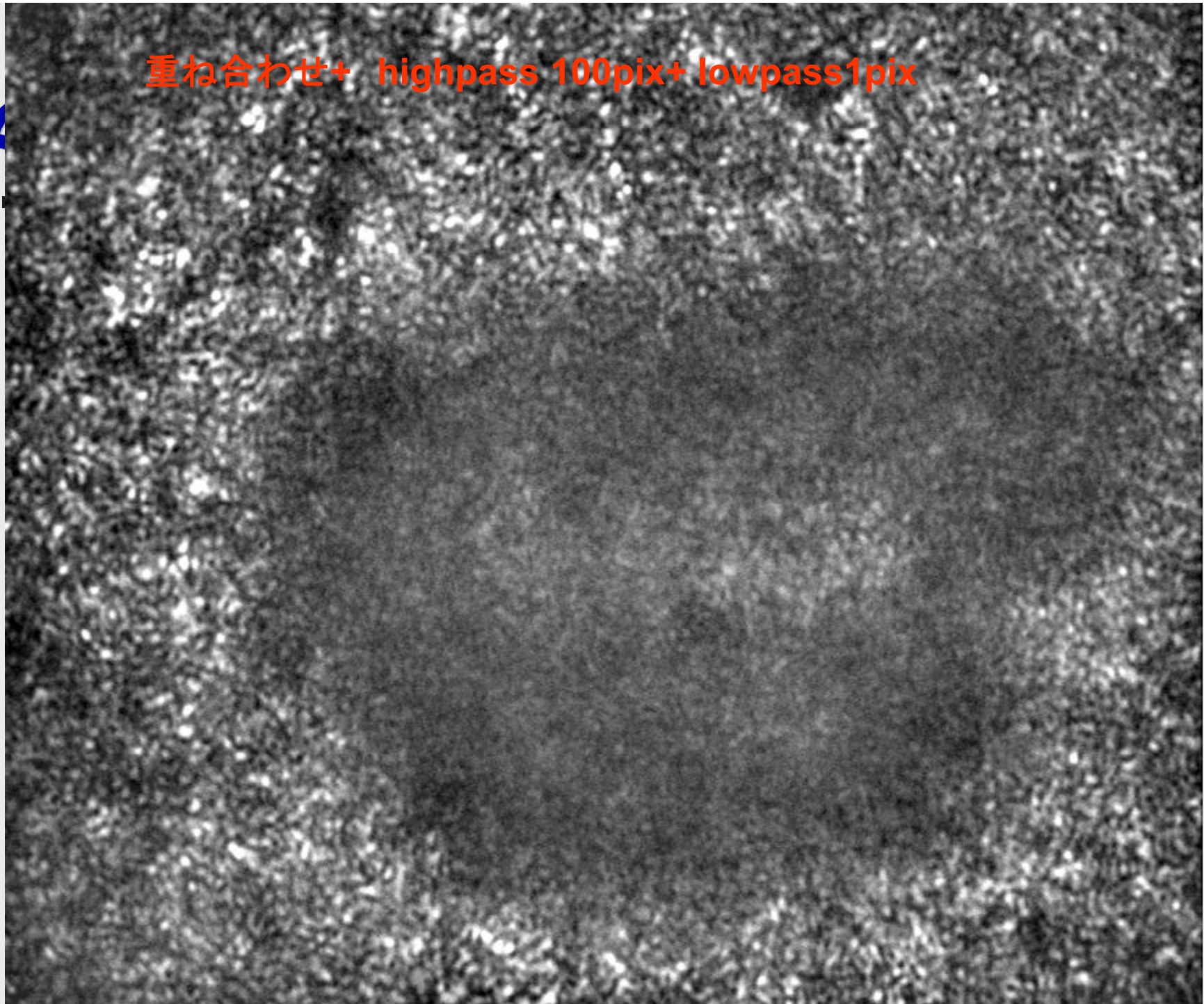


重ね合わせのみ





重ね合わせ+ highpass 100pix+ lowpass1pix

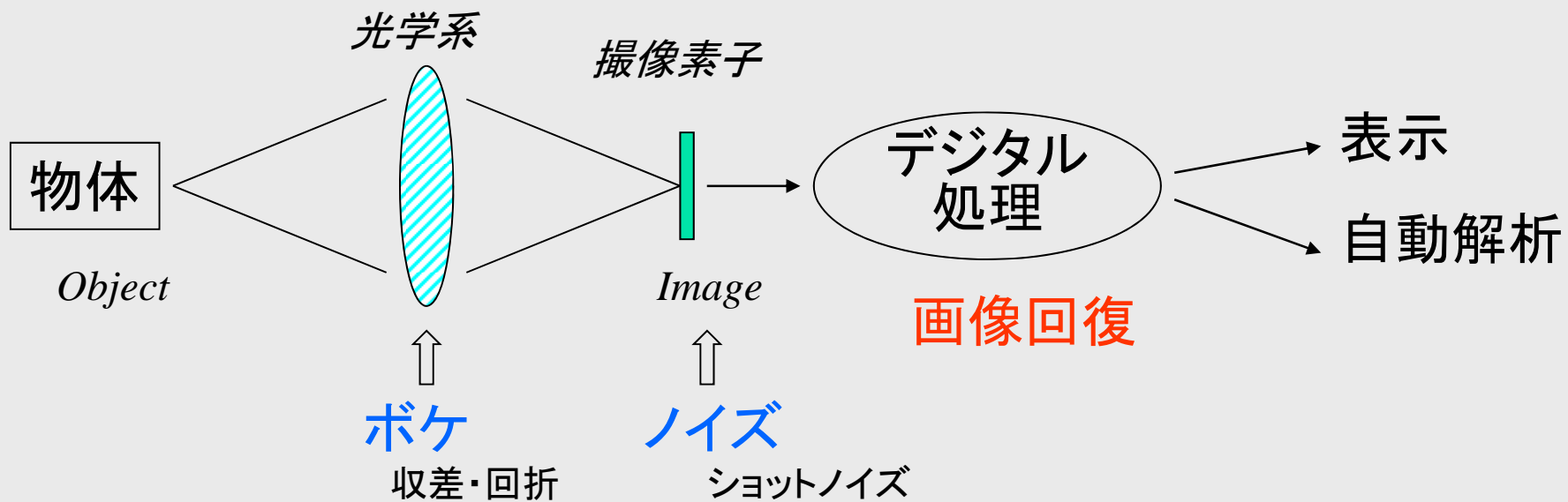




# 画像処理



## 具体例

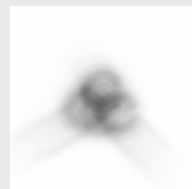




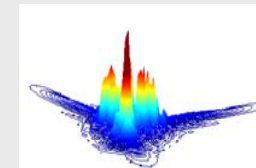
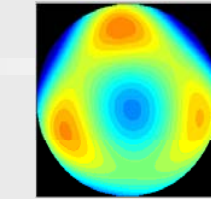
# 測定された眼の収差から網膜像をSimulate

画像処理； 2次元の信号処理

光学の結像  
線形モデル



**C**



$$i(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} o(x', y') psf(x - x', y - y') dx dy$$



Convolution theorem

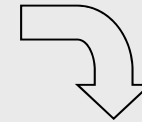
周波数領域では

$$I(u, v) = O(u, v) PSF(u, v)$$



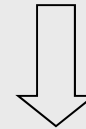
## Noiseのある画像から本来の網膜像の予想するには

$$i(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} o(x', y') psf(x - x', y - y') dx dy$$



ショットノイズなど

$$i(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} o(x', y') psf(x - x', y - y') dx dy + n(x, y)$$



課題

$$i(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \hat{o}(x', y') psf(x - x', y - y') dx dy$$

$n$ がわからない場合観察された $i$ と $psf$ の情報から $o$ にもっとも近い $\hat{o}$ を推測する



# 方法: Deconvolutionを中心に

---

- 線形
  - Van Cittert's Method
  - Wiener-type Filter
- 非線形
  - Ratio Method





# Van Cittert's Method

$$i(x) = \int s(x - x')o(x')dx'$$

First approximation

$$i_0(x) = \int s(x - x')\bar{o}_0(x')dx' = s(x) \otimes o_0(x)$$

初期の物体の予測は観察された像とする。

$$i_0(x) = s(x) \otimes i(x)$$

近似の誤差を推測する。

$$o(x) - o_0(x) \leftarrow i(x) - \bar{i}_0(x)$$

最初のiteration

$$\bar{o}_1(x) = \bar{o}_0(x) + [i(x) - s(x) \otimes \bar{o}_0(x)]$$

一般化

$$\bar{o}_{k+1}(x) = \bar{o}_k(x) + [i(x) - s(x) \otimes \bar{o}_k(x)]$$



# Wiener-type Filter

ノイズが加わった場合

$$i_0(x) = s(x) \otimes i(x) + n(x)$$

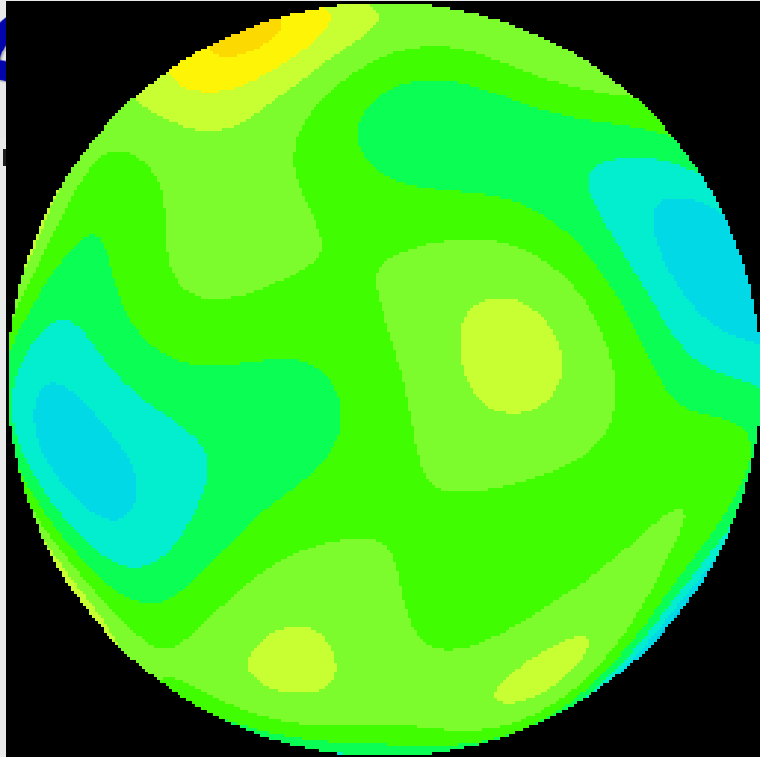
Nobert Wienerのスムージングフィルター(Wiener Filter)

$$Y_F(\omega) = \frac{\phi_0(\omega)}{\phi_0(\omega) + \phi_n(\omega)} \quad \begin{cases} \phi_0(\omega) = \langle |O(\omega)|^2 \rangle, \\ \phi_n(\omega) = \langle |N(\omega)|^2 \rangle. \end{cases}$$

物体とノイズのpower spectraのアンサンブル平均

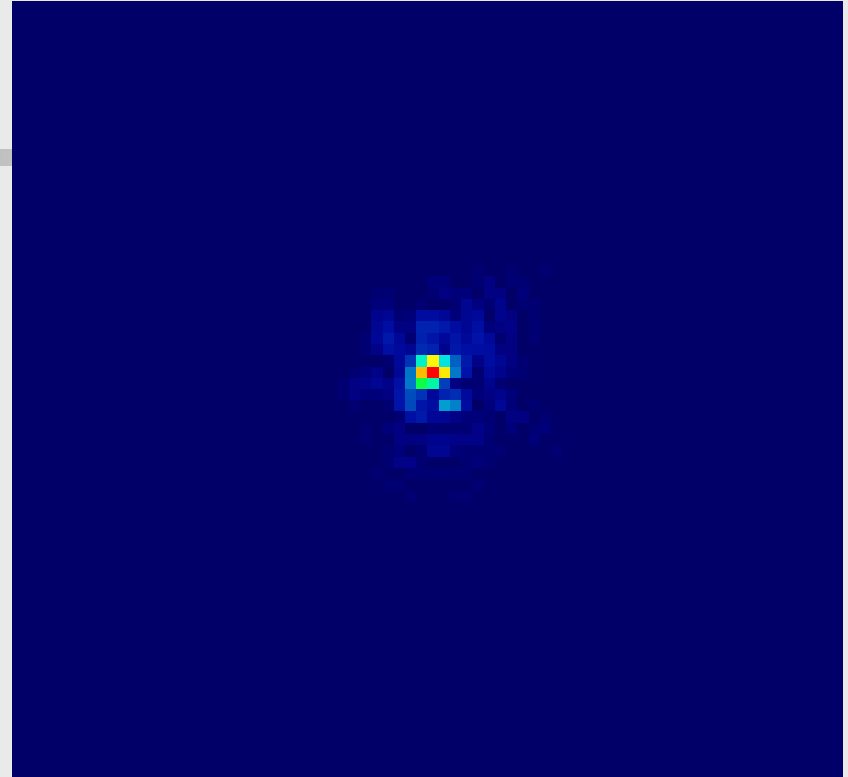
$$\bar{o}(x) = y_F(x) \otimes [o(x) + n(x)]$$

Wienerフィルター  $\langle |\bar{o}(x) - o(x)|^2 \rangle$  を最小化



$\varphi 5$

残存収差 RMS 0.096



40 $\mu\text{m}$

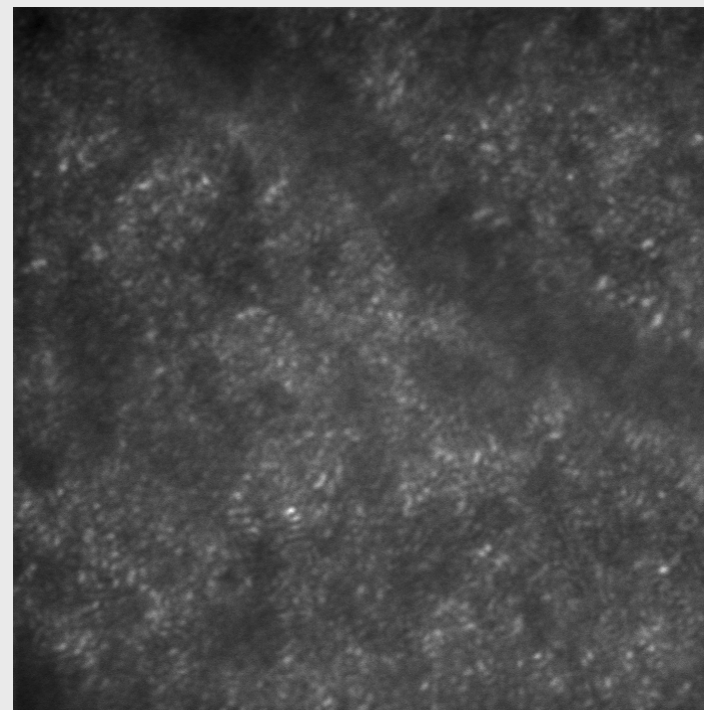
PSF



# 効果



処理前

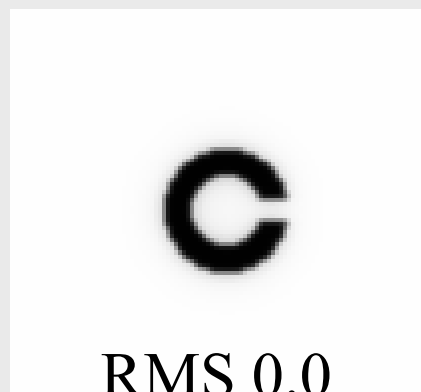


処理後

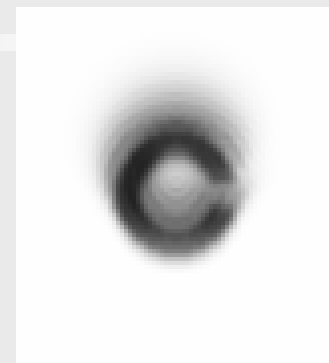




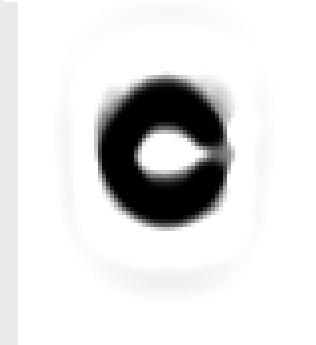
# シミュレーション



Deconvolution前



Deconvolution後

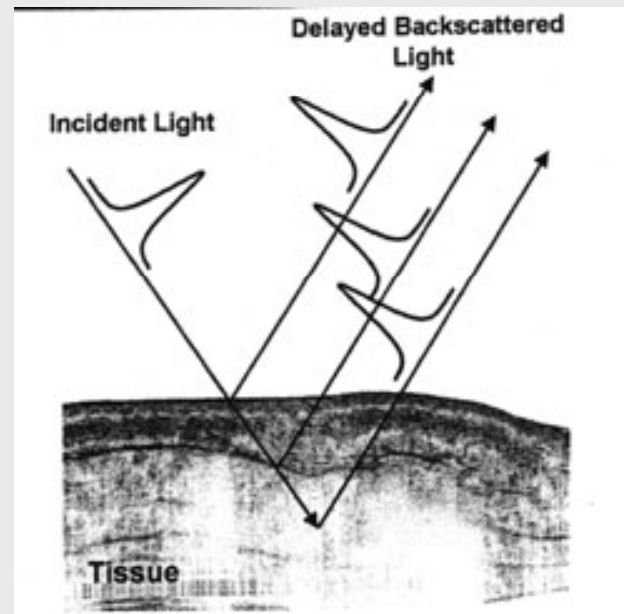
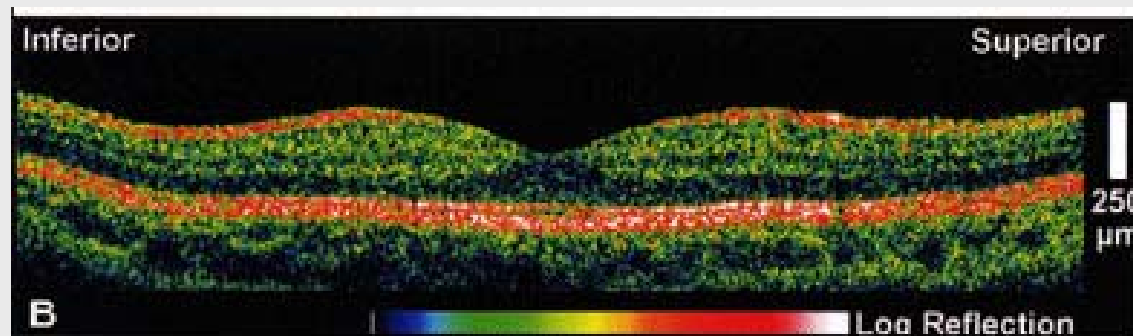


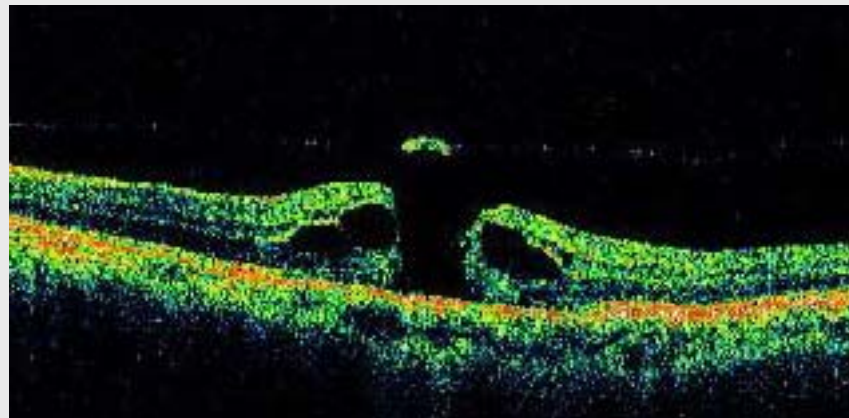
RMS 0.1

RMS 0.15



# 網膜の断層撮影(OCT)

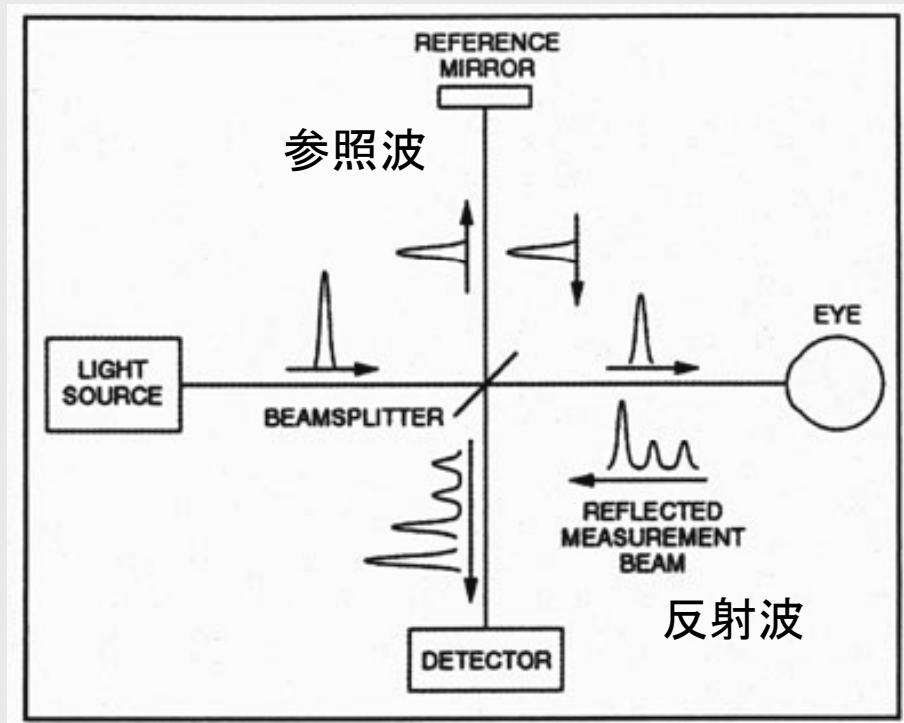




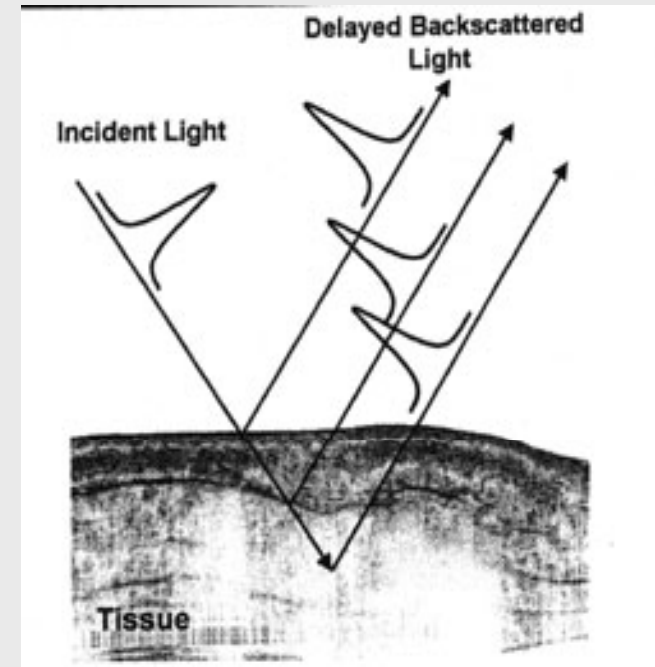
光干涉斷層計



# 干渉計測の原理



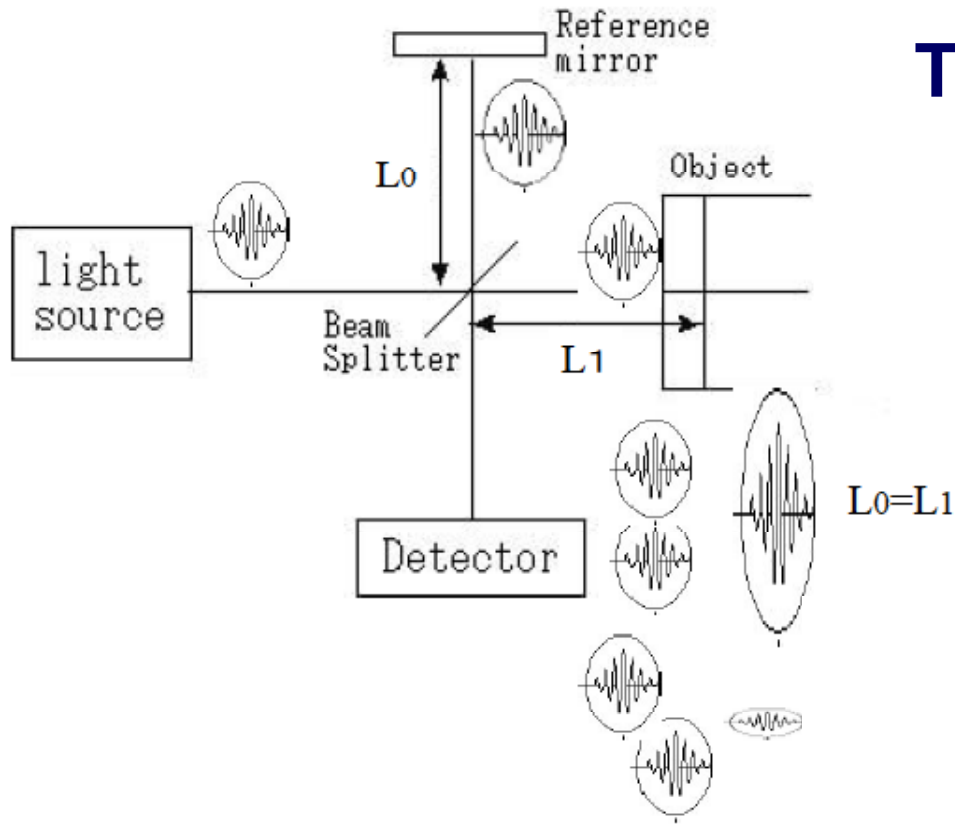
参照波+眼底からの反射波  
→干渉波となる



異なる層からの反射波  
→時間的な遅れとして検出

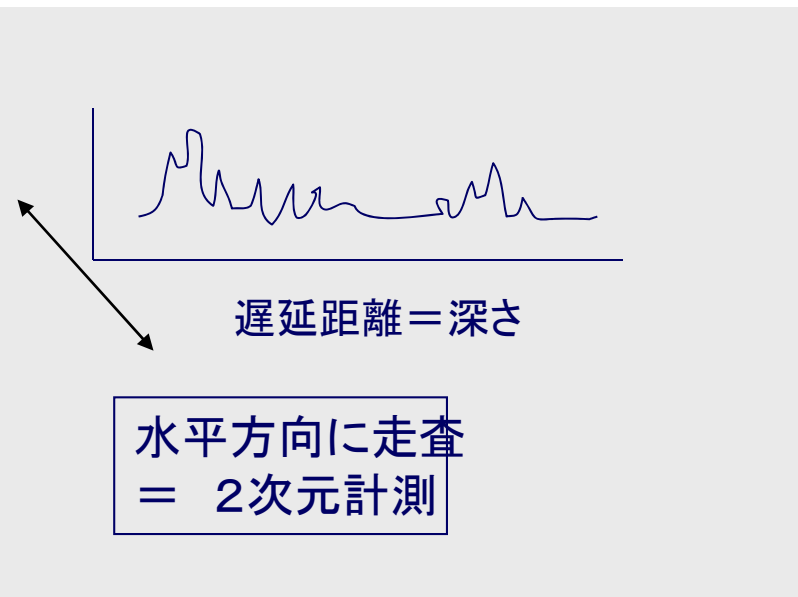
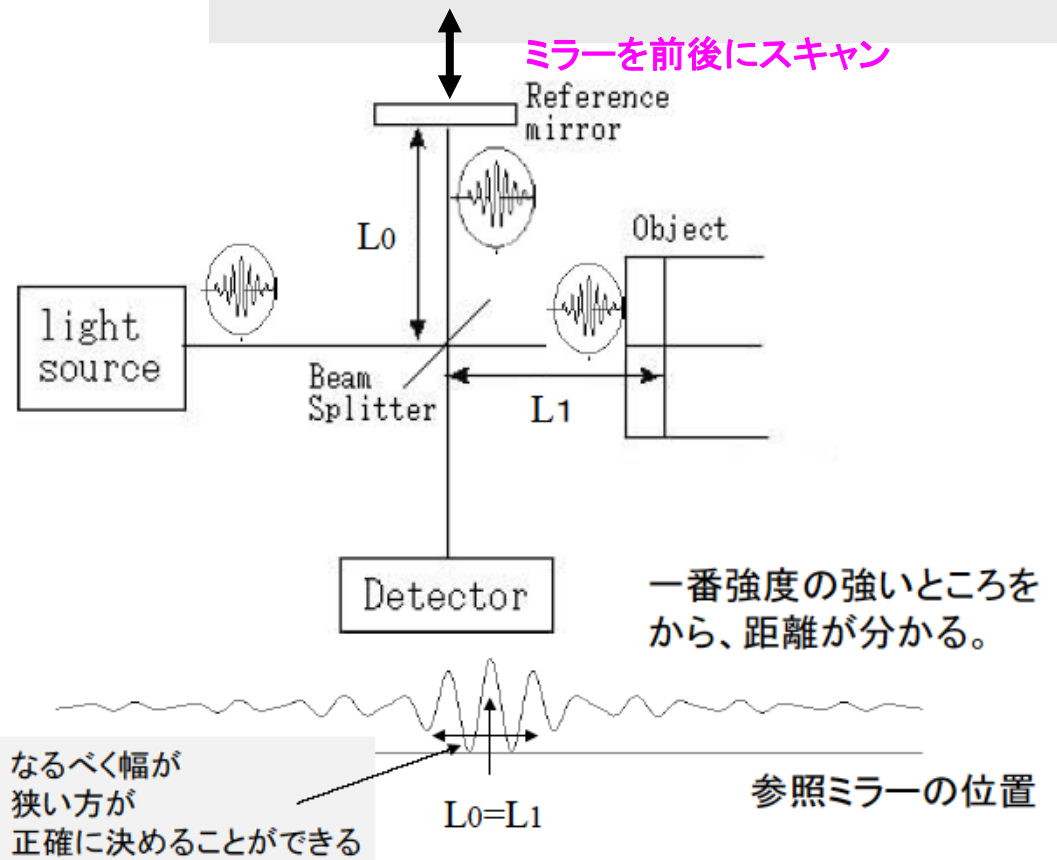


# Time Domain OCTの原理

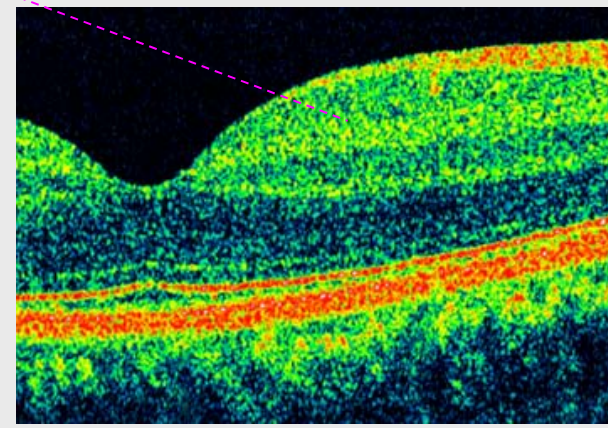
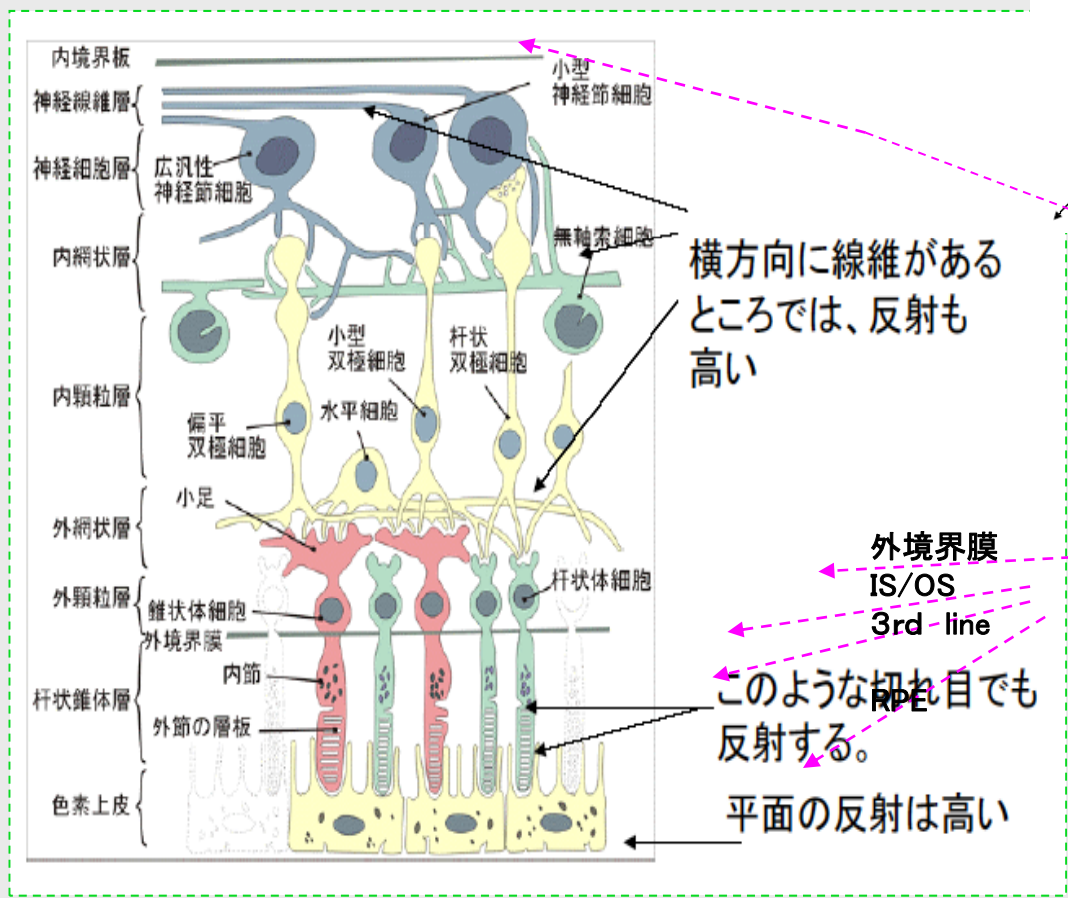
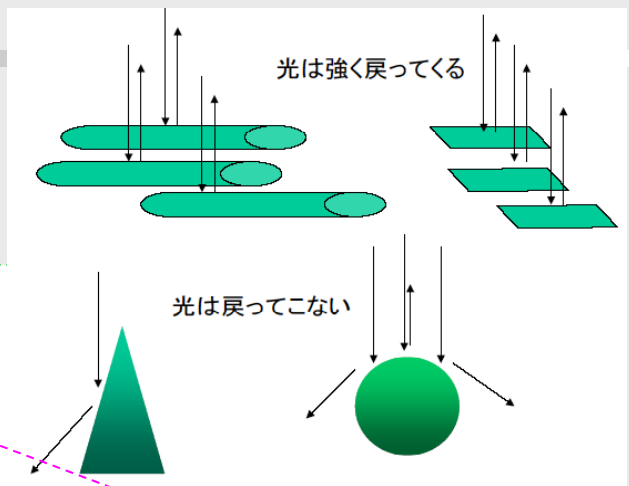


参照波と反射波の光路長が同じ場合：  
一番強めあう

$L_0=L_1$

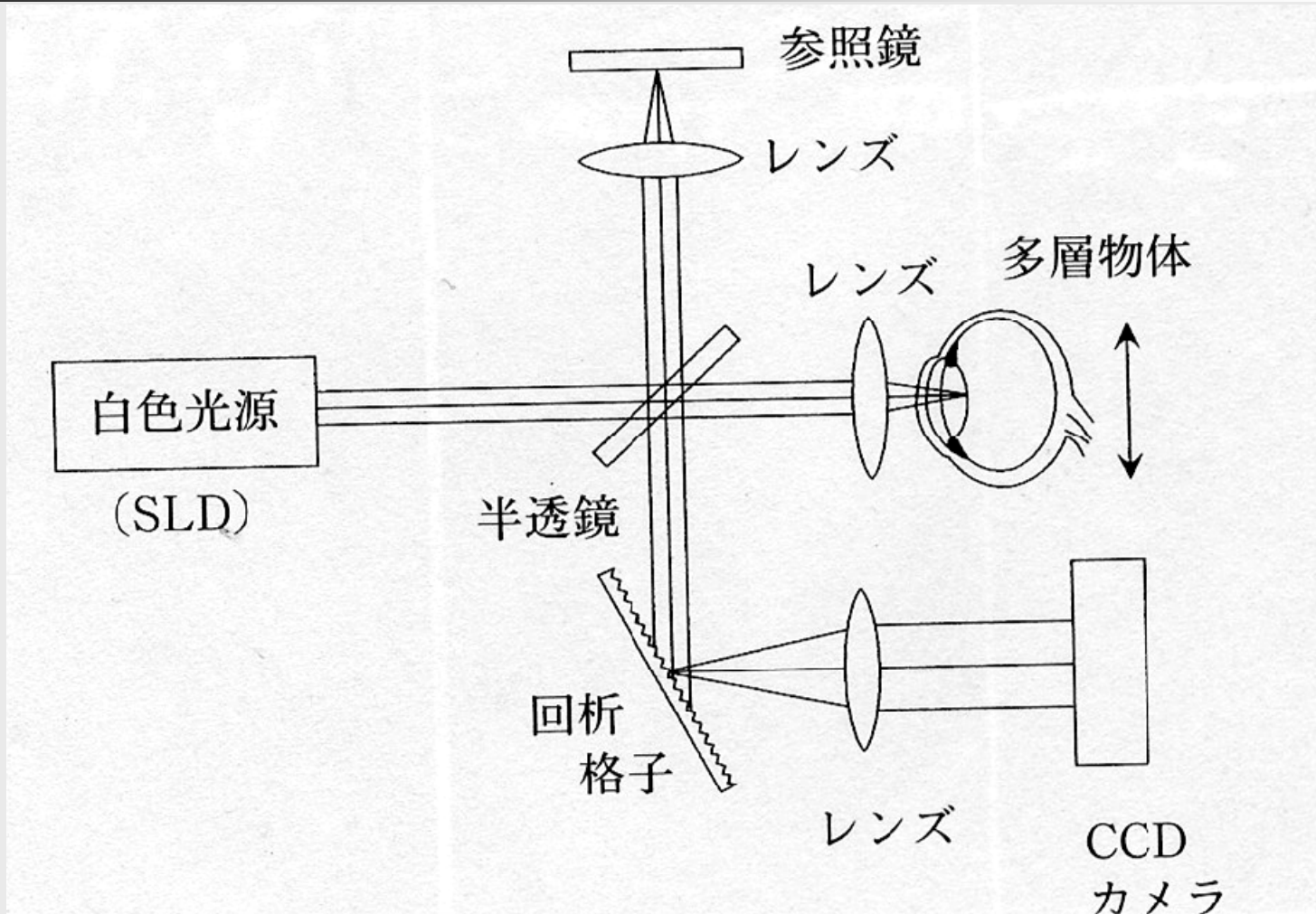


# 光干渉断層計(OCT)で反射が強い部位





# フーリエ領域 OCT



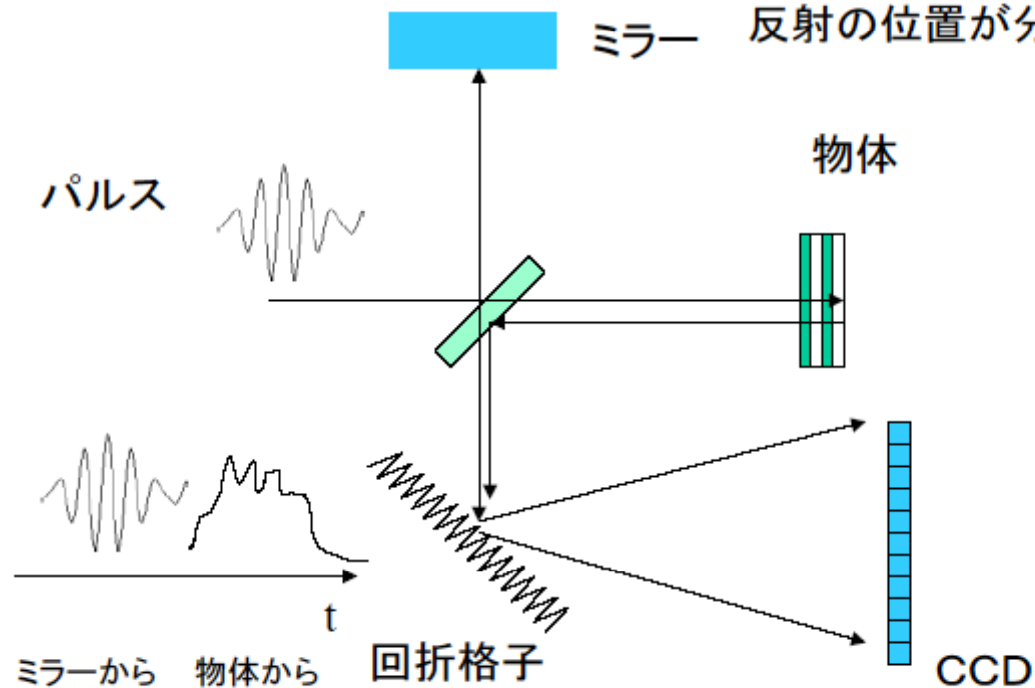
# Spectral Domain (SD) OCT



大沼先生の2008年チュートリアルセミナー資料より引用

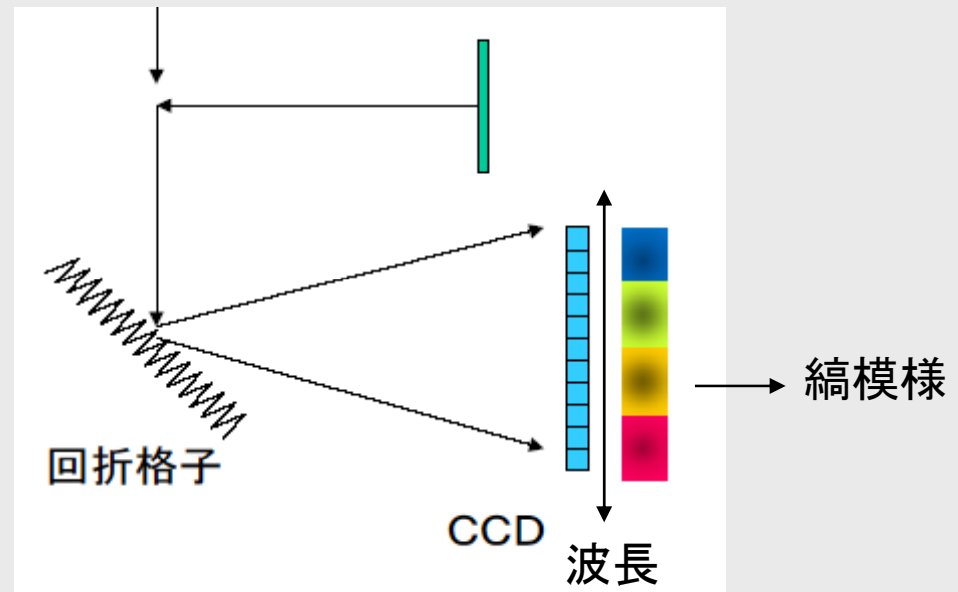
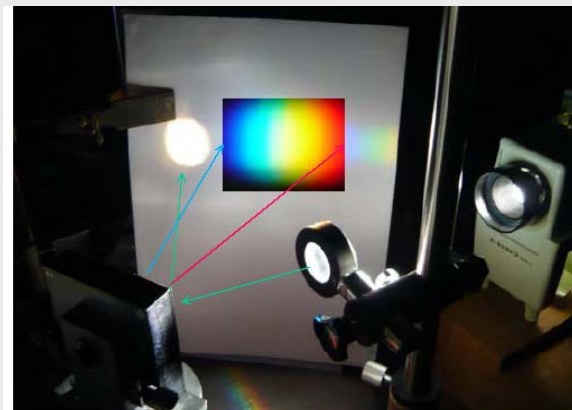
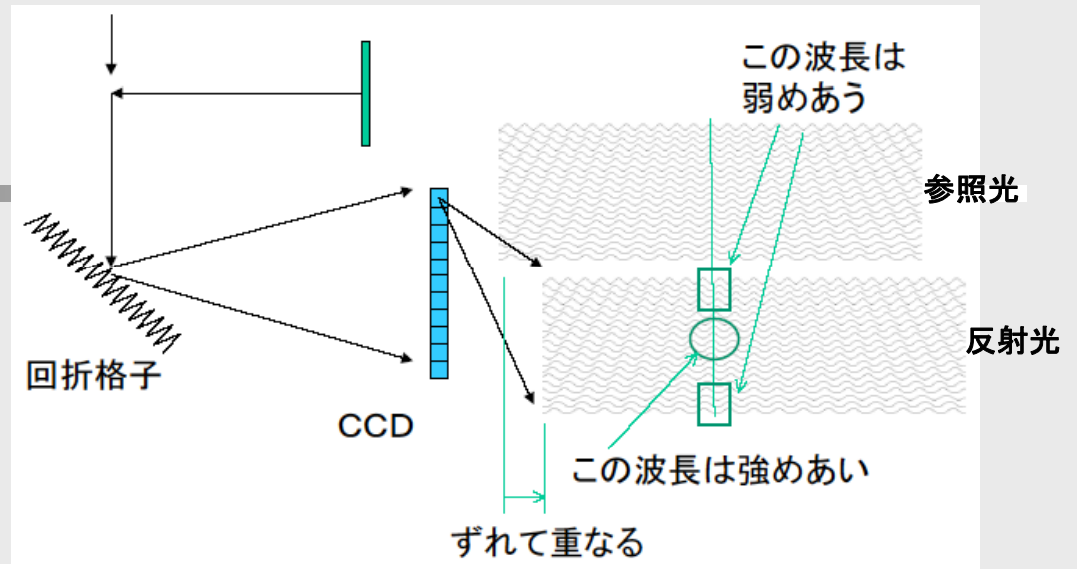
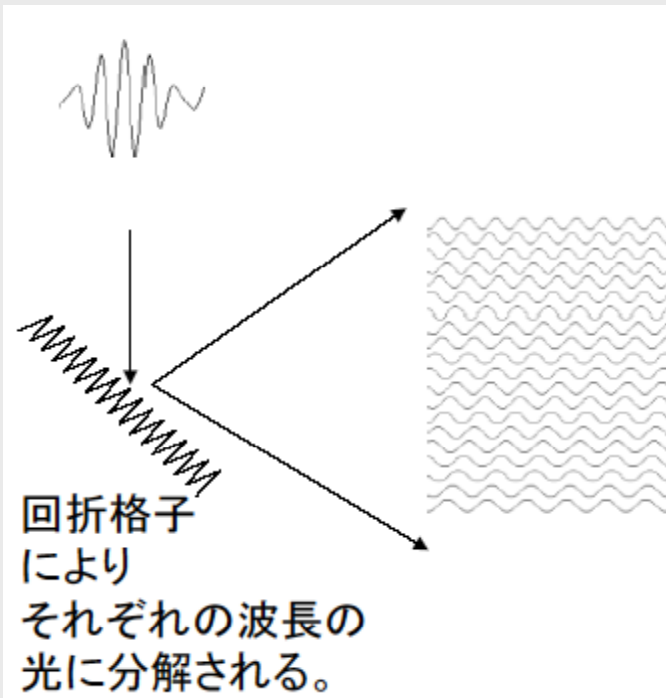
## フーリエ変換OCT

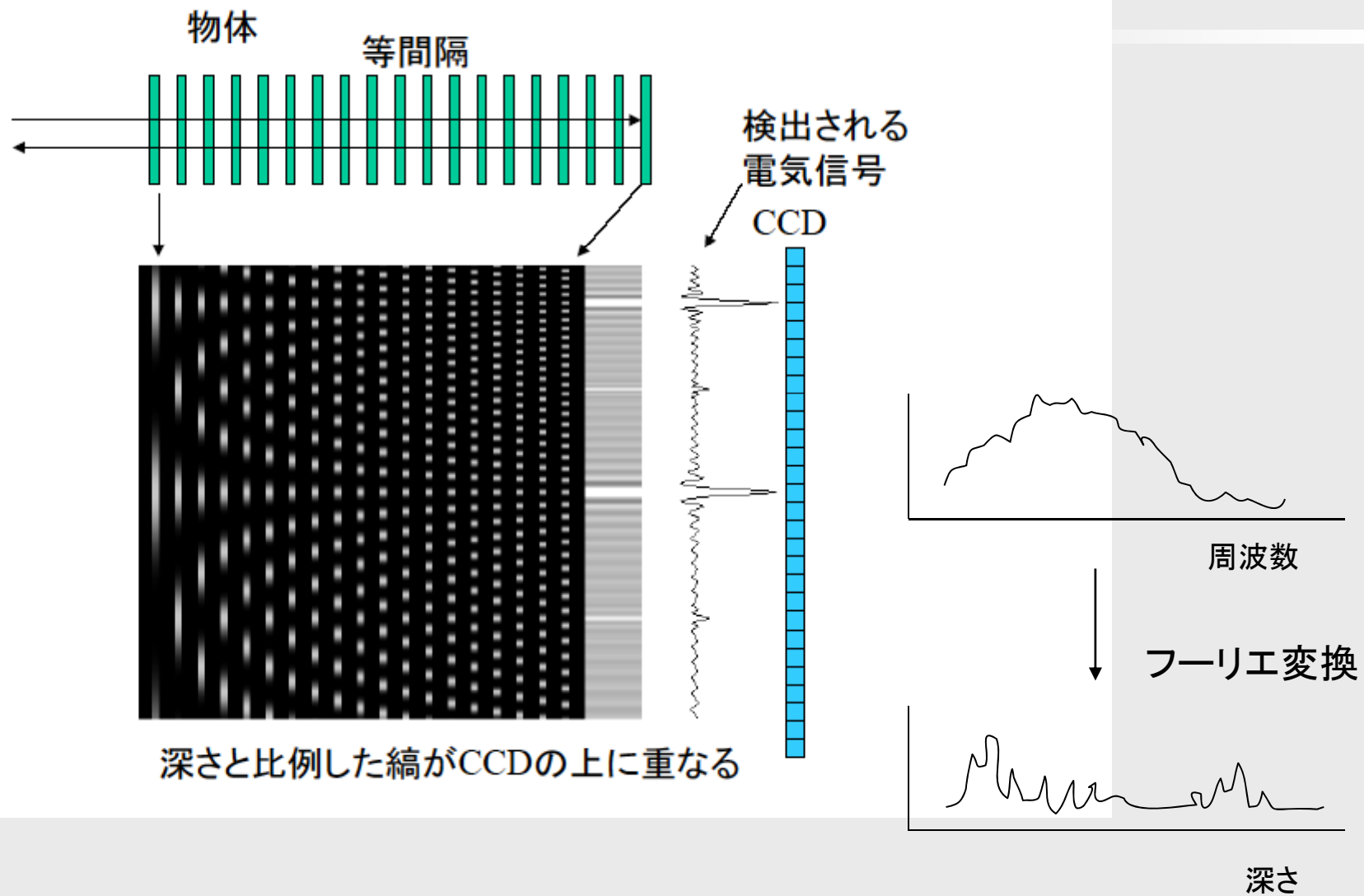
ミラーは動かさない  
一度に深さ方向の  
反射の位置が分かる。



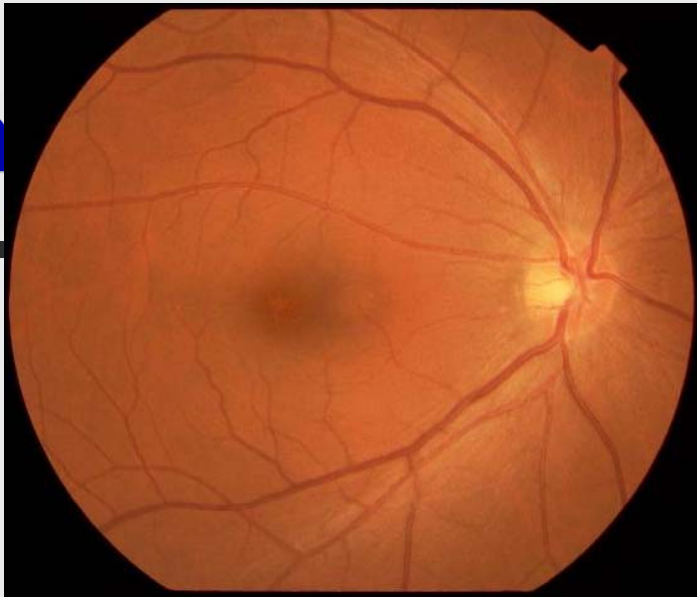
こんなに離れていて干渉(波の重なり)がある？



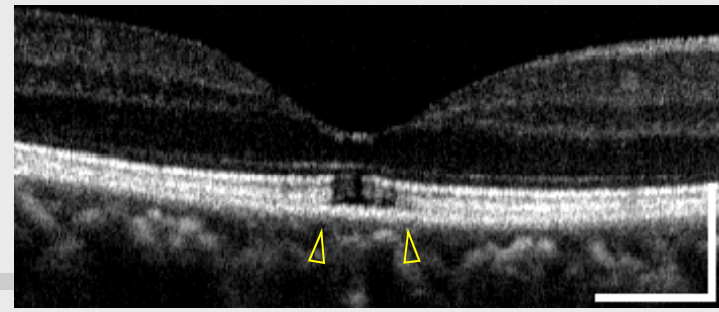




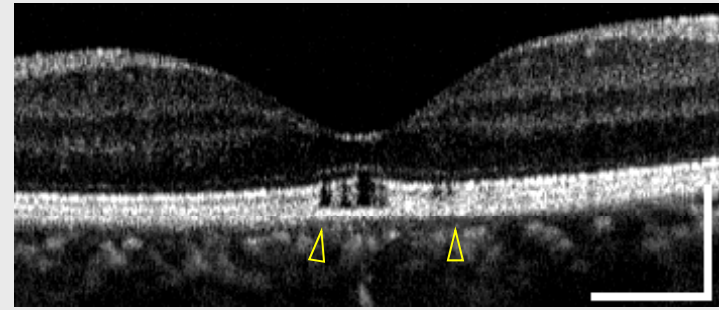
A



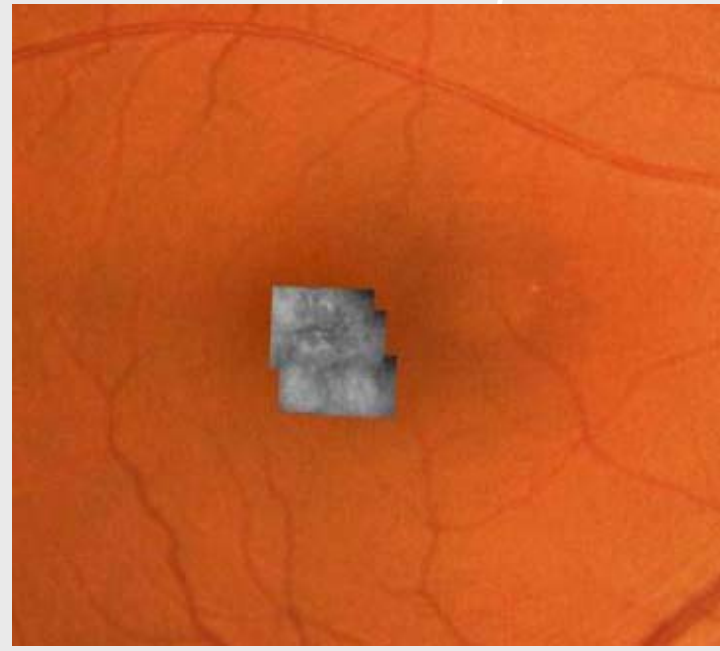
B



C



D



E

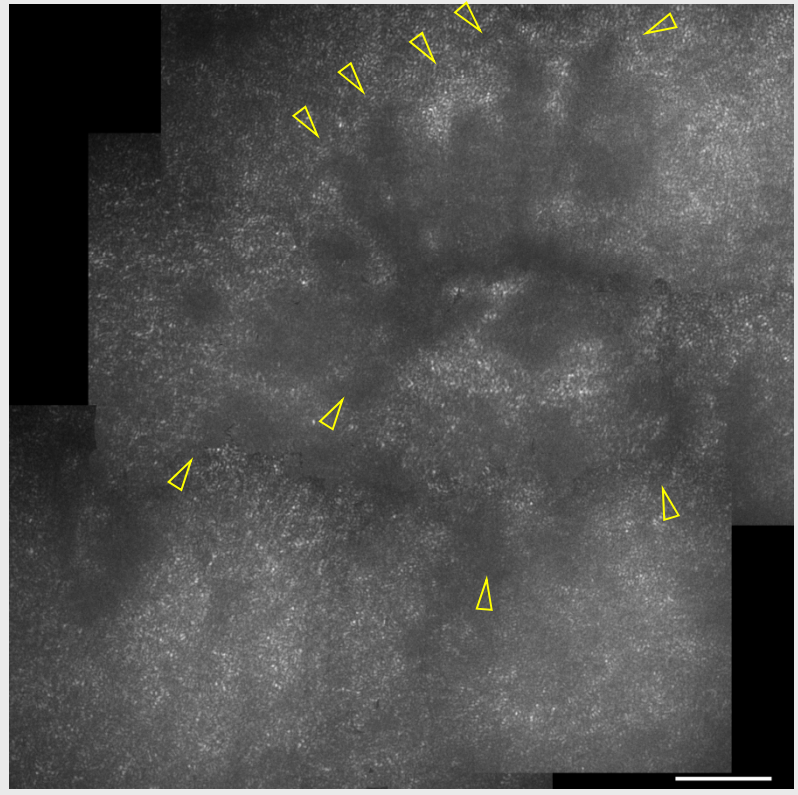


Fig.1



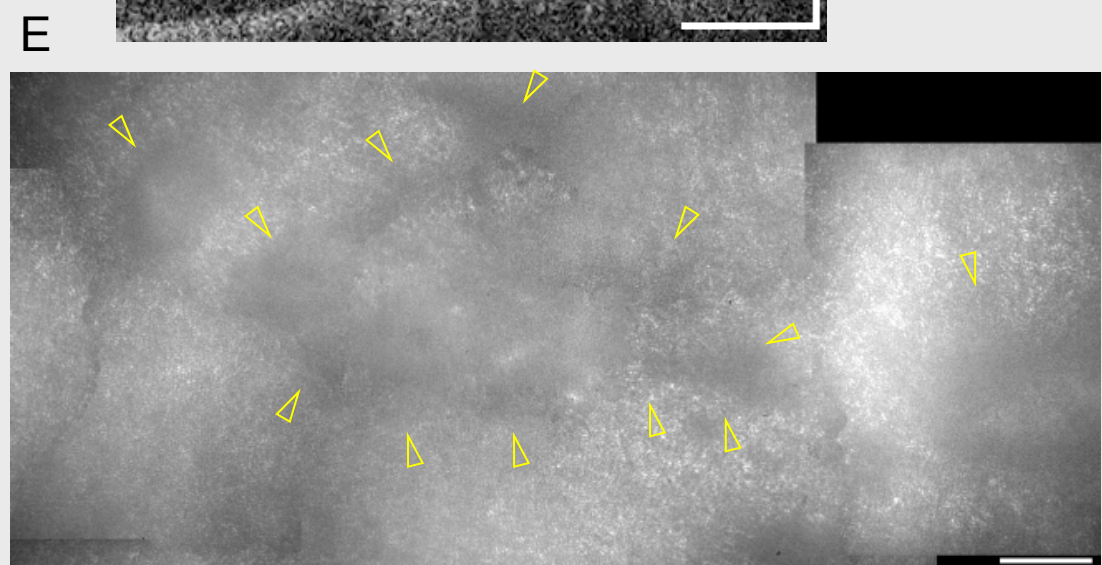
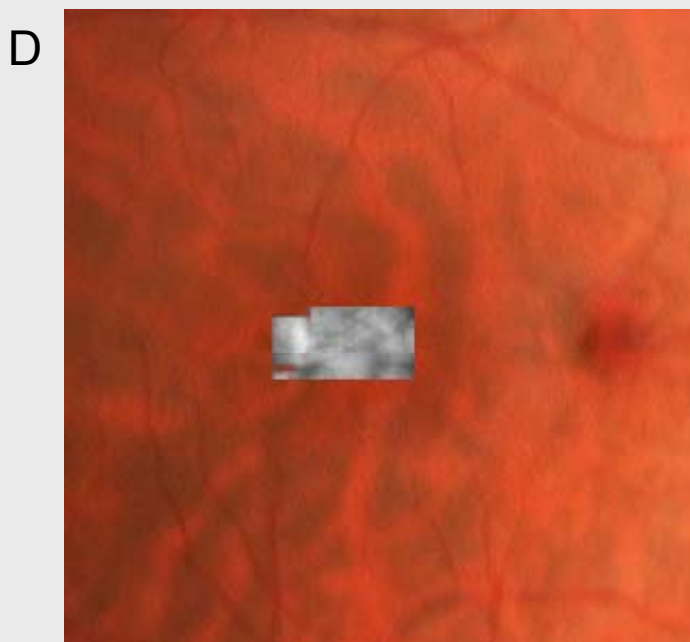
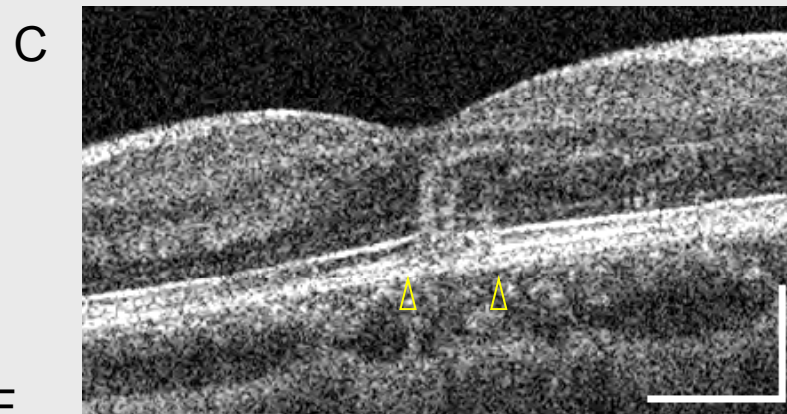
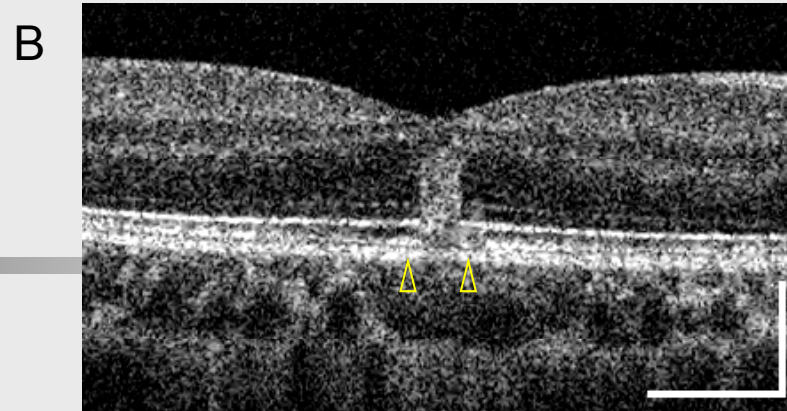
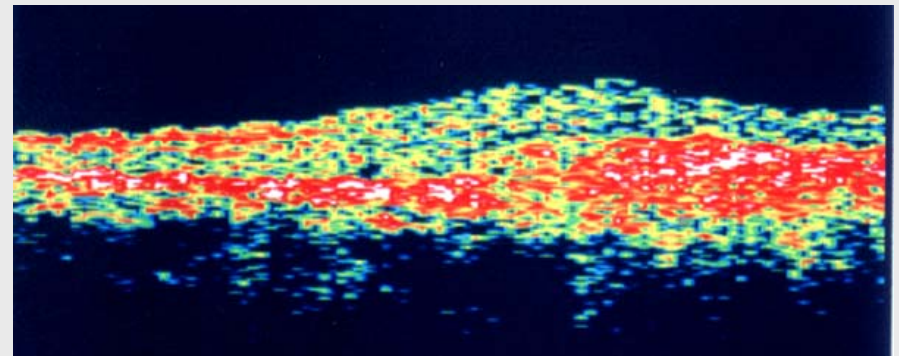
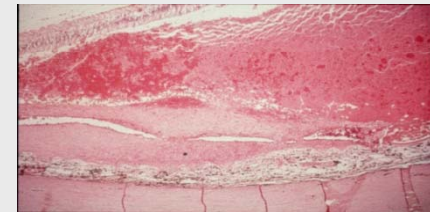
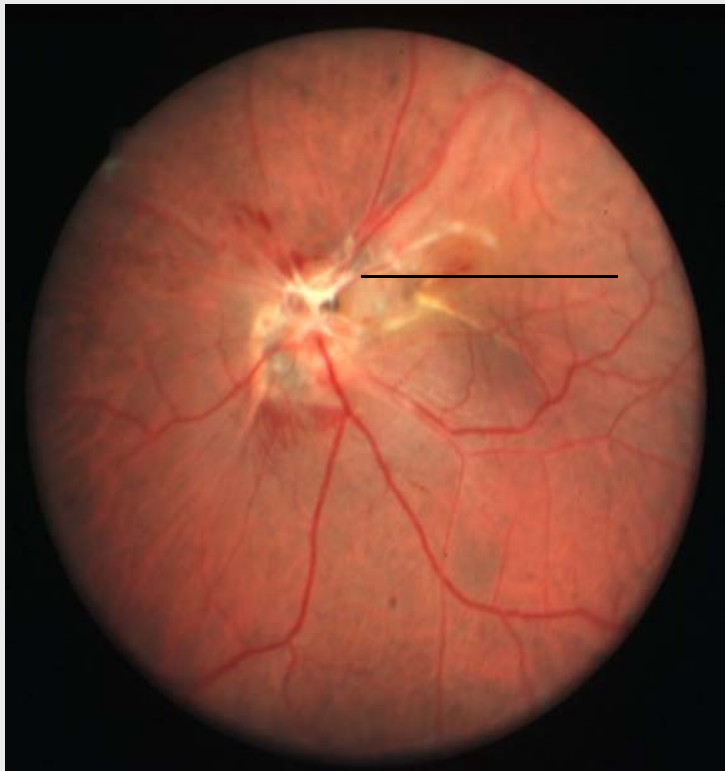


Fig. 4





# 加齢黄斑変性の画像診断





# 加齢黄斑変性の症状



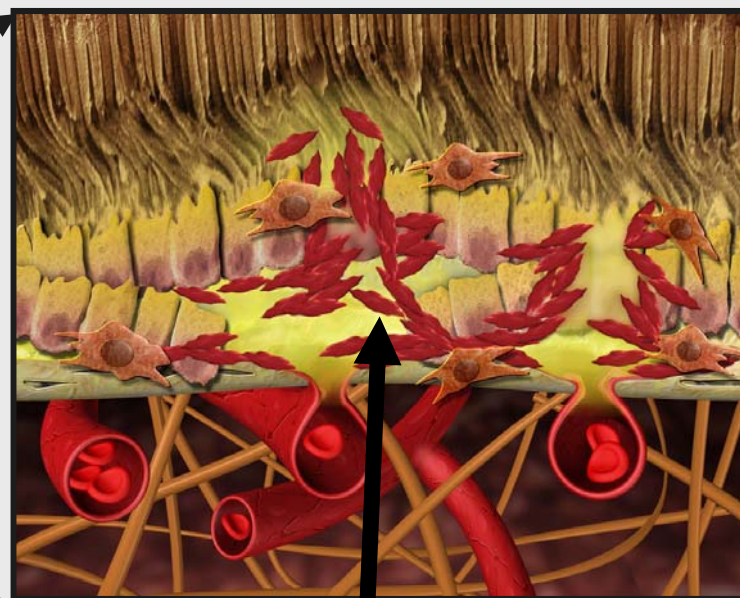
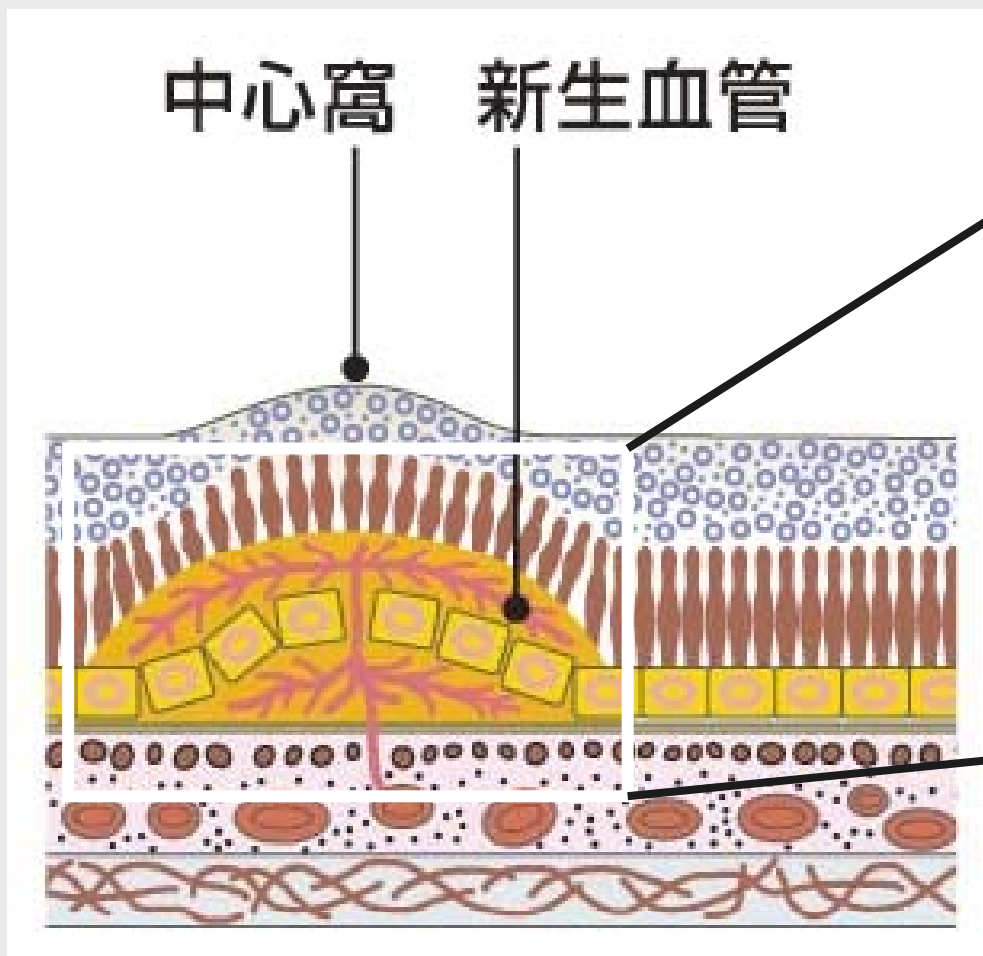
正常な方の目の見え方



加齢黄斑変性の目の見え方



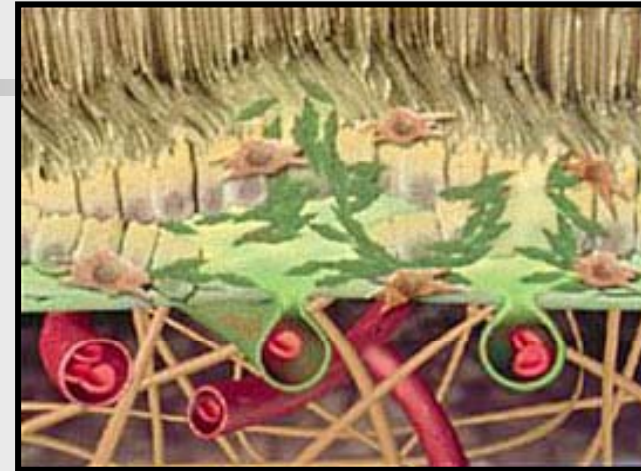
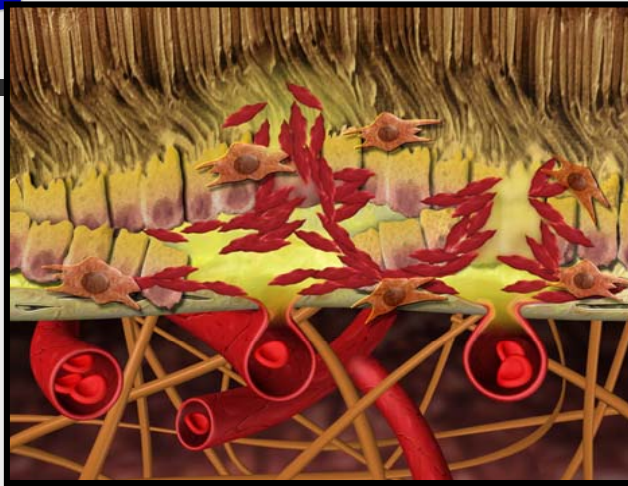
# 加齡黃斑變性



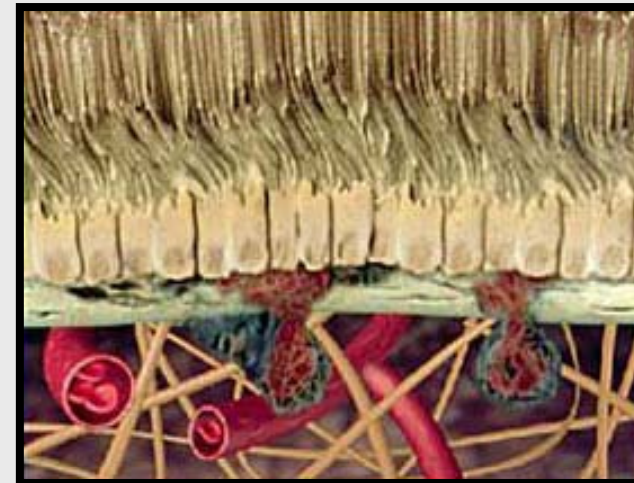
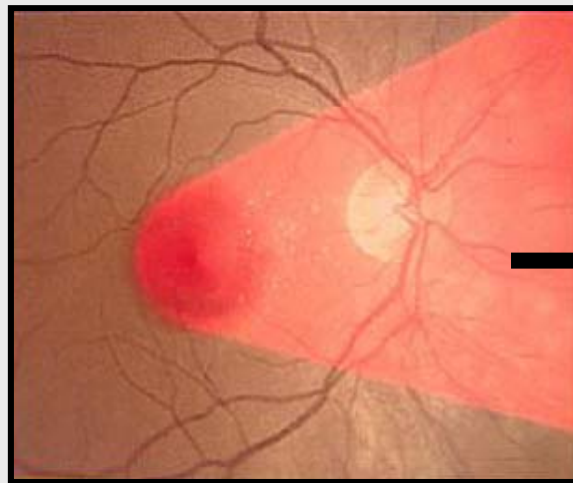
新生血管



# 光線力学的療法の原理



ビスファイトが新生血管  
に集まる



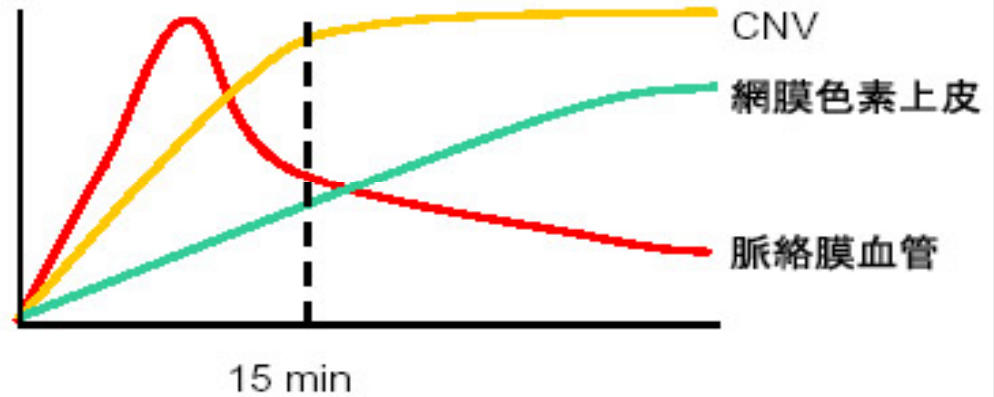
新生血管が閉塞する

レーザーを照射すると、  
活性酸素ができる



# 治療の実際

Verteporfin  
の集積



Verteporfin  
(6 mg/m<sup>2</sup> 体表面積)  
10分間静脈投与

投与開始から15分  
後にレーザー照射

83秒間レーザー照射  
波長: 689 nm  
レーザー出力: 600 mW/cm<sup>2</sup>  
照射エネルギー量: 50 J/cm<sup>2</sup>

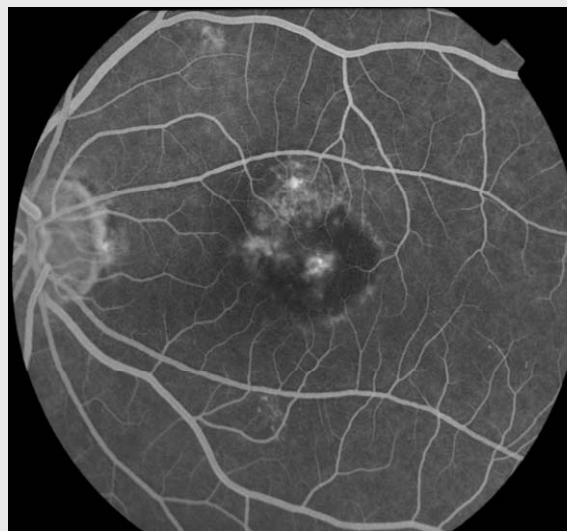
CNVからの漏出が  
認められれば  
再治療



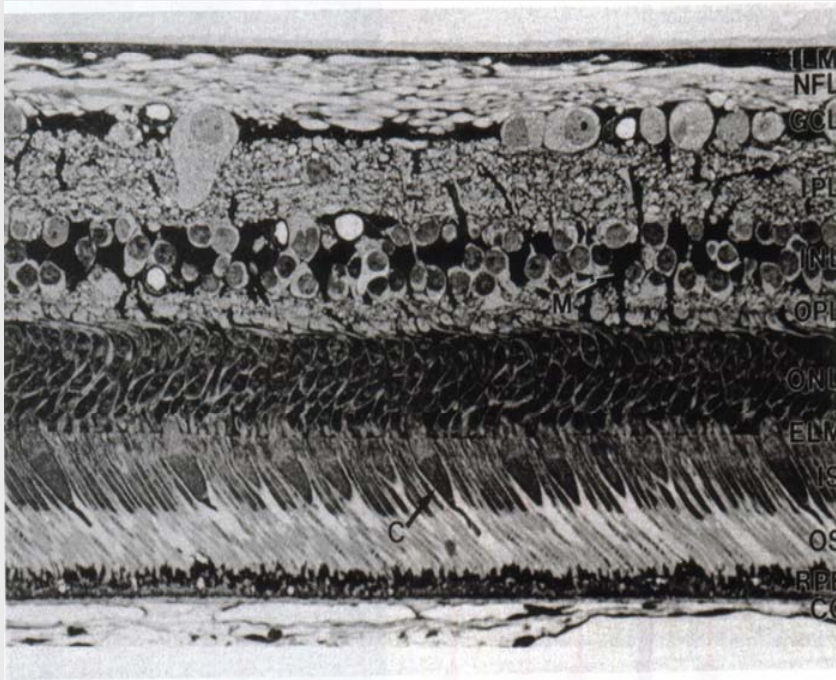
# 加齢黄斑変性に対する光線力学療法の効果



治療前：視力(0.3)

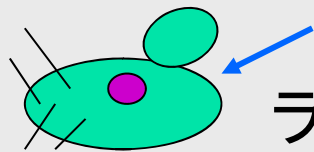
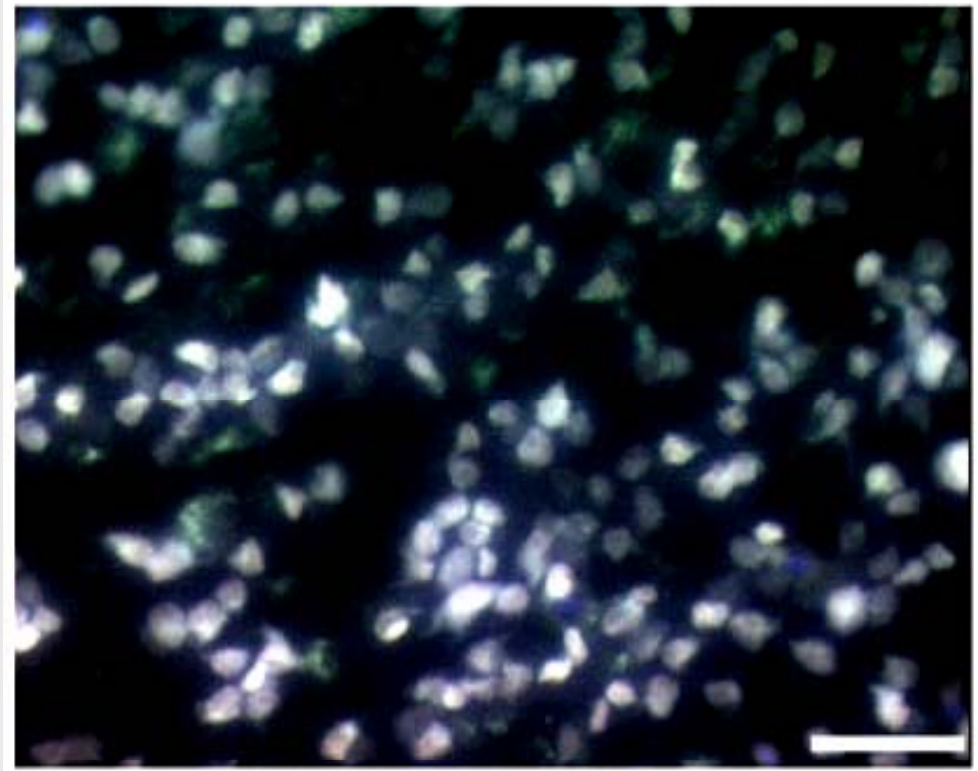


治療後：視力(0.6)



神経節細胞層

## 網膜神経節細胞の可視化



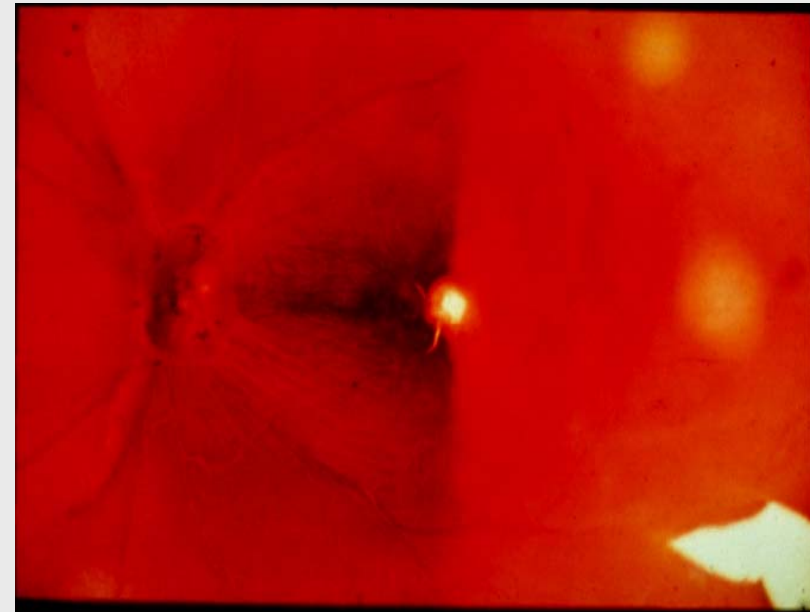
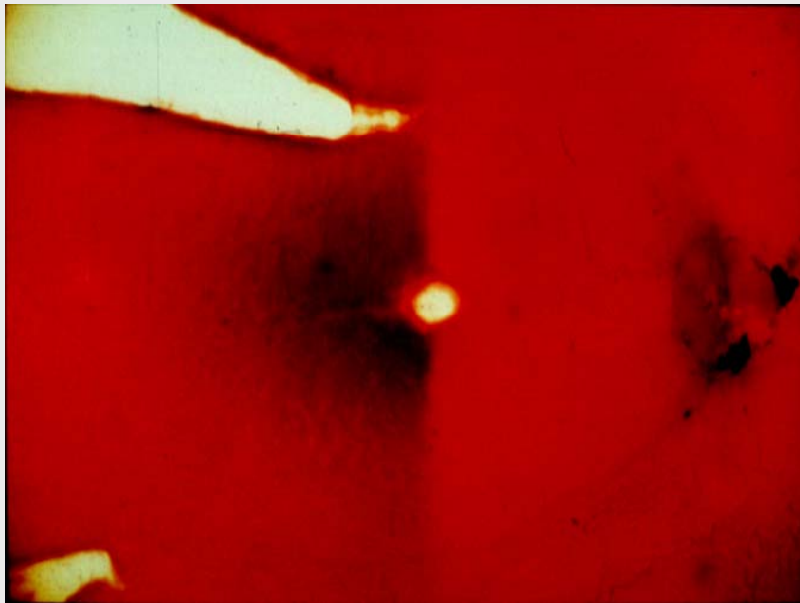
ラットの上丘に  
Fluorogold注入  
→逆行性に網膜  
神経節細胞をLabel

391nmの波長の光で観察



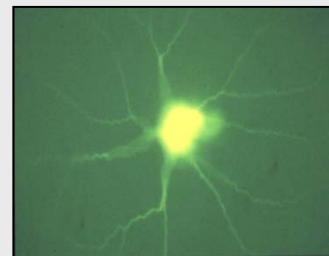
# 網膜神経節細胞の可視化

外側膝状体にHRP注入 → サル摘出網膜の染色

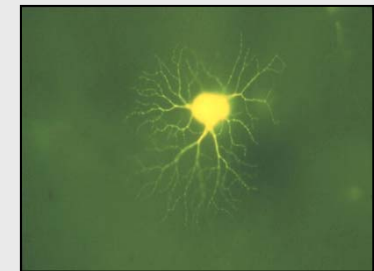


Lucify Yellow の細胞内注入

大細胞



小細胞

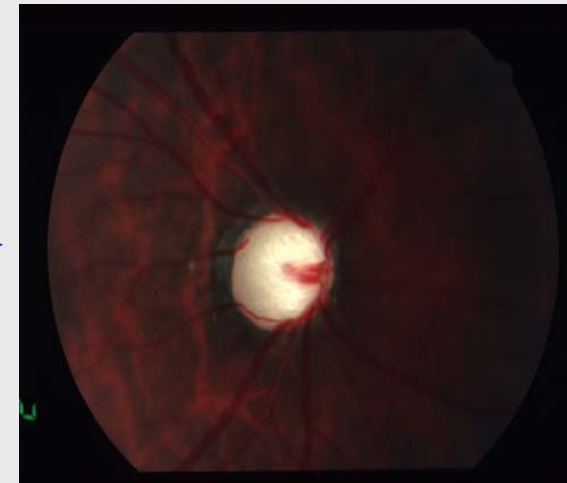
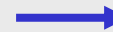
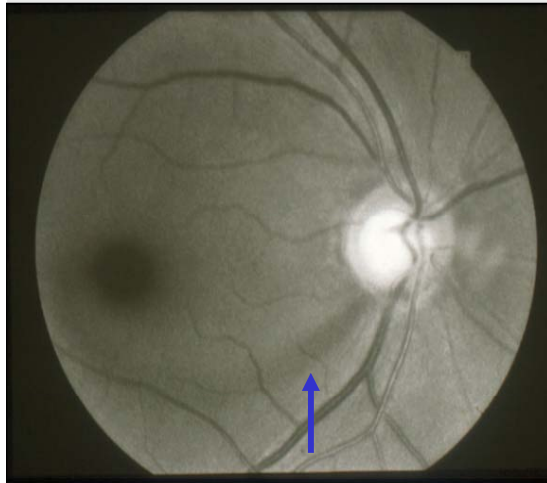






# 緑内障

眼圧上昇による網膜神経節の  
細胞死 (Apoptosis)



まだ網膜神経節の生体での可視化はできていない



## まとめ

---

- 眼科領域の先端画像診断および治療の現状を報告した。
- 網膜像を劣化させる水晶体の収差補正をした場合、高分解能の網膜像による生体視細胞像が得られることを示した。
- 光学的干渉網膜断層像の開発などにより、さらに詳細な眼底画像解析が期待される。