

[研究助成 (C)]

神経を無染色かつリアルタイムに可視化する イメージガイド手術支援装置の開発

Development of an image-guided surgery tool for visualizing nerves in a label-free manner and real-time

2217011



研究代表者 北海道大学 大学院情報科学院 博士後期課程 大和尚 記

[研究の目的]

外科手術後の身体機能障害を抑制するために、末梢神経の温存が重要である。神経損傷により、慢性的な痛みや身体機能障害を引き起こすことが報告されている[1,2]。末梢神経は、細く、無色透明なため、拡大内視鏡を用いたとしても視認することは困難である。神経温存は、術者の経験や解剖学的知見により行われている。術中に神経を可視化することで、神経温存率が向上し、術後の予後が改善することが期待される。

当研究室では、非線形ラマン散乱を利用することで、無染色に神経を可視化する硬性内視鏡の開発を行ってきた[3,4]。非線形ラマン散乱では、2色の超短パルスレーザーを試料へ照射すると、分子振動と相互作用することで、波長のシフトした散乱光が発生する。分子振動は、分子を構成する原子や化学結合の種類により固有な振動数を有しており、分子振動情報を利用したイメージングを無染色に行うことができる。有髄神経は軸索を脂質膜が覆う構造をしているため、脂質の分子振動を利用することで神経の可視化を行うことが可能である。ウサギ前立腺筋膜の末梢神経の可視化を実証した[4]。1枚の画像取得に3分程度要するため、イメージング速度の高速化が課題であった。

本研究では、深層学習による画像処理や光学系の改良を組み合わせることで、さらに実用的

な硬性内視鏡を開発することを目的としている。

[研究の内容, 成果]

1. 神経抽出を用いたイメージング速度高速化

非線形ラマン散乱画像から神経領域を抽出する深層学習モデルの構築を行い、イメージング速度の向上を評価した。脂質の分子振動を用いた非線形ラマン散乱画像では、神経以外の組織も描出されることが課題として挙げられる。ただし、神経の形状が特徴的であるため、画像認識の深層学習を行うことで、神経の領域識別することができる[5]。本研究では、露光時間の短い、信号帯雑音比の低い画像からの神経抽出を行うことで、イメージング速度の向上を評価した。

深層学習のモデルとして、セマンティックセグメンテーションで有名なU-Netを使用した(図1)[6]。これは、前半のエンコーダと後半のデコーダから構成されており、エンコーダでは特徴量の抽出、デコーダでは抽出された特徴量から出力画像の生成を行う。ミニバッチサイズは32、損失関数には以前の学習と同様な関数を使用した[5]。Learning rateを 10^{-3} とし、Adamを使用した。ウサギ前立腺筋膜の末梢神経を非線形ラマン散乱硬性内視鏡で観察し、学習用データを合計3600枚(1箇所あたり100枚、合計36箇所)取得した。各箇所、露光時

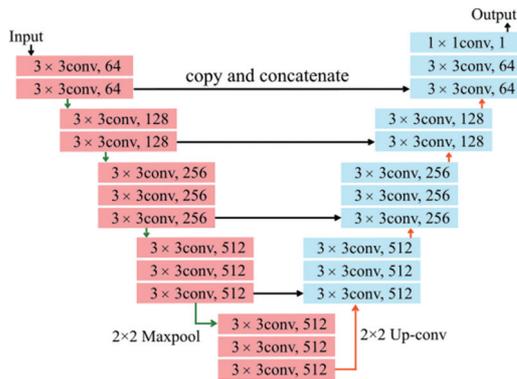


図1 UNetの構造. 前半(赤色)のエンコーダが入力画像の特徴量を抽出し, 後半(青色)のデコーダが抽出

間 1.6 秒の画像を 100 枚取得し, 平均化する枚数を変えることで露光時間の異なる入力画像を作成した。訓練 2400 枚, 検証 600 枚, テスト 600 枚へと分割し学習を行った。Augmentation として, random flip, random rotation (90 度と 270 度), random cropping を使用した。学習の際には, 入力画像の露光時間がランダムとなるように設定している。評価指標には, 正解画像と出力画像の領域の重なり具合を表す Dice 係数 (0-1 の値をとり, 1 に近いほど 2 枚の画像が近いことを示す) を用いた。

神経抽出の学習結果を図 2 に示す。ここでは, 神経抽出性能と学習画像枚数の関係を確認するために, 訓練画像を 2400 枚, 1200 枚, 600 枚として学習した。図 2(a) は, テスト画像に対する Dice 係数の平均値を示しており, 入力画像の露光時間ごとにプロットしている。学習枚数に関わらず, 露光時間の短い領域では, Dice 係数が低下し, 神経の抽出性能が低下していることがわかる。訓練に使用する画像の枚数間で比較を行うと, 600 枚の学習結果で大幅な Dice 係数の低下が確認され, 1200 枚以上は学習量が必要であることがわかる。

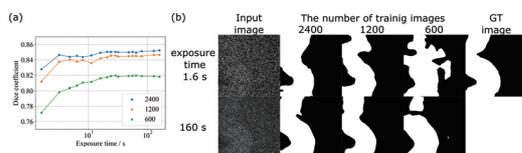


図2 神経抽出の学習結果. (a) 入力画像の露光時間と Dice 係数の関係 (b) 神経抽出画像

神経抽出によるイメージング速度の高速化を評価した。以前提案した, 画像処理後の画像が医用画像に必要な画質を満たす最速のイメージング速度をそれぞれ比較することで, イメージング速度の評価を行った[7]。ここでは, Dice 係数 0.8 を医用画像に必要な性能として用いた[8,9]。神経抽出の学習結果では, 最短の露光時間 1.6 秒 (0.625 fps) の入力画像に対し, Dice 係数が 0.8 を超えている。したがって, 神経抽出によりイメージング速度を (0.625 fps) へ向上することができた。今後は, より短い露光時間での性能評価を行う必要がある。

次に, 同じ学習データを用いて, ノイズ除去による高速化を評価した。神経抽出と同様に, 医用画像に必要な画質 (Peak signal-to-noise ratio (PSNR) = 30 dB, structural similarity (SSIM) = 0.8) [10,11] を満たす, 等価イメージングレート (EIR) を算出しイメージング速度の比較を行う。等価イメージングレートは, PSNR を基準に求めた EIR_{PSNR} と SSIM を基準に求めた EIR_{SSIM} の調和平均とした[7]。ノイズ除去の学習は神経抽出とは異なり, 各露光時間で学習を行い, テスト画像に対する評価指標の平均値をプロットした (図 2a)。それぞれ, 青色がノイズ除去前の指標, 橙色がノイズ除去後の指標を示し, 露光時間の短い領域で画質が大幅に向上していることがわかる。図 2a の赤色破線は, それぞれの指標に必要とされている基準 (PSNR=30, SSIM=0.8) を示す。ノイズ除去前の EIR は 0.011 fps ($EIR_{PSNR}=0.54$ images/min, $EIR_{SSIM}=0.92$ images/min) であり, ノイズ除去後の EIR は 0.013 fps ($EIR_{PSNR}=0.57$ images/min, $EIR_{SSIM}=1.28$ images/min) であった。したがって, ノイズ除去による高速化では, 0.013 fps へ高速化可能なることがわかった。図 2b にはノイズ除去画像の例が示されている。ノイズ除去前後で SSIM=0.8 を満たす露光時間 48 秒と 56 秒の例を示しており, 正解画像 (GT image) と区別できない程度に, 復元できていることがわかる。

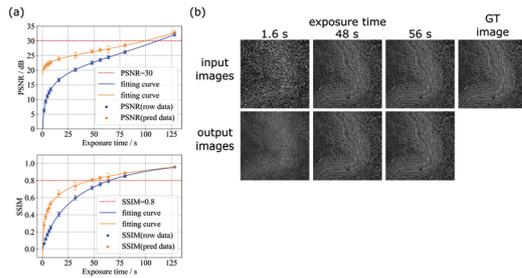


図3 ノイズ除去の学習結果

神経抽出とノイズ除去による高速化を比較すると神経抽出の方が57倍高速化できることがわかった。これは、学習課題の難易度が異なるために、大きな差が生じたと考えられる。ノイズ除去では、正解画像と区別することができない程度の画質を復元することが求められる。一方で、神経抽出は領域を出力することが求められる。領域を出力する課題の方が、学習難易度が低く、信号帯雑音比の低い画像に対しても高性能な結果になったと考えられる。

最後に、神経抽出モデルの汎化性能について評価を行った。汎化性能とは、未知のデータに対する性能を意味する。今回の学習データは、すべて神経を含む画像であったため、神経以外の組織が描出された画像に対する性能を確認した。神経以外の組織を含む5枚の非線形ラマン散乱画像を新しく取得し、学習済みモデルへ入力した。Dice係数の平均値と標準偏差は、 1.00 ± 0.00 (2,400枚学習モデル)、 1.00 ± 0.00 (1,200枚学習モデル)、 0.964 ± 0.08 (600枚学習モデル)であった。学習には使用していない未知の画像に対しても高い評価指標を示したことから、これらのモデルの汎化性能は高いことがわかる。

[今後の研究の方向, 課題]

今後は、1.6秒よりも短い露光時間での性能を評価し、実際に非線形ラマン散乱画像を取得しながらの処理性能などについて検討する必要がある。

[成果の発表, 論文など]

1. Naoki Yamato, Hirohiko Niioka, Jun Miyake, Mamoru Hashimoto, “Near real-time nerve visualization using coherent Raman scattering rigid endoscope and deep learning-based image processing for nerve-sparing surgery” in *Biomedical Vibrational Spectroscopy 2022: Advances in Research and Industry* (SPIE, 2022), vol. 11957, pp. 63-68.
2. 2022年度 C&C若手優秀論文賞, 公益財団法人 NEC C&C財団, 2023年1月24日

[参考文献]

- [1] J.E. Terrell, D.E. Welsh, C.R. Bradford, D.B. Chepeha, R.M. Esclamado, N.D. Hogikyan, G.T. Wolf, Pain, quality of life, and spinal accessory nerve status after neck dissection. *Laryngoscope*. **110**, 620-626 (2000).
- [2] S.D. Kundu, K.A. Roehl, S.E. Eggener, J.A.V. Antenor, M. Han, W.J. Catalona, Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J. Urol*. **172**, 2227-2231 (2004).
- [3] K. Hirose, T. Aoki, T. Furukawa, S. Fukushima, H. Niioka, S. Deguchi, M. Hashimoto, Coherent anti-Stokes Raman scattering rigid endoscope toward robot-assisted surgery. *Biomed. Opt. Express*. **9**, 387-396 (2018).
- [4] K. Hirose, T. Aoki, T. Furukawa, S. Fukushima, H. Niioka, S. Deguchi, M. Hashimoto, Coherent anti-Stokes Raman scattering rigid endoscope toward robot-assisted surgery. *Biomed. Opt. Express*. **9**, 387-396 (2018).
- [5] N. Yamato, M. Matsuya, H. Niioka, J. Miyake, M. Hashimoto, Nerve Segmentation with Deep Learning from Label-Free Endoscopic Images Obtained Using Coherent Anti-Stokes Raman Scattering. *Biomolecules*. **10**, 1012 (2020).
- [6] O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox, “U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2015* (Springer International Publishing, 2015), pp. 234-241.
- [7] N. Yamato, H. Niioka, J. Miyake, M. Hashimoto, Improvement of nerve imaging speed with coherent anti-Stokes Raman scattering rigid endoscope using deep-learning noise reduction. *Sci. Rep.* **10**, 15212 (2020).
- [8] K. Dolde, C. Dávid, G. Echner, R. Floca, C.

- Hentschke, F. Maier, N. Niebuhr, K. Ohmstedt, N. Saito, M. Alimusaj, B. Fluegel, P. Naumann, C. Dreher, M. Freitag, A. Pfaffenberger, 4DMRI-based analysis of inter- and intrafractional pancreas motion and deformation with different immobilization devices. *Biomedical Physics & Engineering Express*. 5, 025012 (2019).
- [9] Y. Zhang, E. Paulson, S. Lim, W. A. Hall, E. Ahunbay, N. J. Mickevicius, M. W. Straza, B. Erickson, X. A. Li, A Patient-Specific Autosegmentation Strategy Using Multi-Input Deformable Image Registration for Magnetic Resonance Imaging-Guided Online Adaptive Radiation Therapy: A Feasibility Study. *Advances in radiation oncology*. 5, 1350-1358 (2020).
- [10] R. Shyam Sunder, C. Eswaran, N. Sriraam, Medical image compression using 3-D Hartley transform. *Comput. Biol. Med.* 36, 958-973 (2006).
- [11] S. Pudlewski, T. Melodia, Compressive Video Streaming: Design and Rate-Energy-Distortion Analysis. *IEEE Trans. Multimedia*. 15, 2072-2086 (2013).