

■原著

医用画像位置合わせの過程を視覚化する表示プログラムの開発

Development of display program that visualizes the process of medical image registration

伊藤 猛¹, 篠原 広行¹, 橋本 雄幸²Takeshi Itou¹, Hiroyuki Shinohara¹, Takeyuki Hashimoto²

要 旨：医用画像位置合わせの過程を視覚化するため、開発言語にC#を用い、画像の重なり程度の示す評価指標と融合画像を同時表示することが可能なプログラムの開発を行った。2つの画像の類似性を評価する指標には異種画像間でも有用である相互情報量 (mutual information : MI), 規格化相互情報量 (normalized mutual information : NMI) を用いた。最適化法にはシンプレックス法を採用した。2次元, 3次元画像に対し位置合わせを実行した結果, 位置ずれのある位置合わせ前の画像から位置合わせ終了までの動きを視覚的に確認することができた。さらに3次元PET-MRI画像に対する位置合わせでは高い正確さと精度が確認された。臨床現場では視覚的な確認が重要な役割を果たすため, 数値的評価に加え視覚的な確認機能が加わった本表示プログラムは画像位置合わせにおいて有用である。

キーワード：画像位置合わせ, 融合画像, 相互情報量, 規格化相互情報量, C#

I はじめに

近年, 異なるイメージング装置で得られた2つ以上の画像を重ね合わせて表示する画像位置合わせ技術が報告されている^{1~8)}。特に磁気共鳴イメージング(MRI)やX線コンピュータトモグラフィ(CT)で得られる解剖学的情報を多く含む形態画像と陽電子放射型トモグラフィ(PET)や単光子放射型トモグラフィ(SPECT)で得られる血流や代謝の情報を多く含む機能画像を重ね合わせた融合画像は, 単独の画像よりも診断, 治療精度の向上が期待できる。しかし異なるイメージング装置で得られた画像間には位置ずれが生じている。

この位置ずれの問題を解決する方法としてソフトウェアを用いた自動位置合わせ法がある。異種画像間の位置合わせ指標としては相互情報量(MI)と規格化相互情報量(NMI)がその有用性から最も注目されている。MI, NMIは, 画素値に直接依存せず, 画素値の分布に依存することから, 画像コントラストが大きく異なる異種イメージング装置間での画像位置合わせにも有効である^{9~16)}。

画像位置合わせを行うには市販の位置合わせソフトウェアを用いるか, 自身でプログラム言語により開発することが必要である。本論文は後者のプログラム言語による開発について述べる。通常,

1 首都大学東京大学院人間健康科学研究科放射線科学域 Department of Radiological Sciences, Graduate School of Human Health Sciences, Tokyo Metropolitan University

2 横浜創英短期大学情報学科 Department of Information Processing, Yokohama Soei College

評価指標による位置合わせでは2つの画像間の中心座標を定義し、その座標からの位置ずれ量により正確さと精度を算出している。そのため必要な情報は位置ずれ量の数値のみであり、視覚的な確認を必要としない。しかし、臨床現場では視覚的に確認し診断、治療に用いているため、その役割は重要である。数値による評価に加え、位置合わせ前から位置合わせ後までの画像の動きを視覚的に確認できればより有効な位置合わせを行える。

本論文では開発言語にC#を用い、MI, NMIなどの数値評価に加え、画像位置合わせの過程で得られる融合画像を同時に視覚化する表示プログラムを開発した。

II 評価指標

ここでは評価指標のMI, NMIについて説明する。2つの確率変数をAとB, エントロピーをそれぞれ $H(A)$ と $H(B)$, 結合エントロピーを $H(A,B)$ とする¹⁷⁾。MI(A,B)はこれらのエントロピーを用いて求め以下のように定義される。

$$MI(A,B) = H(A) + H(B) - H(A,B) \quad (1)$$

この手法を画像へ応用していく。

まず参照画像(a), 観測画像(b)を用意し、それぞれの画像に対して1次元ヒストグラムを作成した。これは画像の濃度値とその出現分布を表したものである。ここで画像の画素値の幅が大きい(12ビット)ため、bin数128で束ねて小さくした。作成した1次元ヒストグラムを用い、2次元ヒストグラム $h(a,b)$ を作成した。この $h(a,b)$ から画像の値に対する出現確率分布を求めた。これを同時確率分布と呼ぶ。同時確率分布は以下の式で表される。

$$p(a_i, b_j) = \frac{h(a_i, b_j)}{\sum_{i=1}^{bin} \sum_{j=1}^{bin} h(a_i, b_j)} \quad (2)$$

このときMI(A,B)は以下の式で表される。

$$MI(A,B) = \sum_{i=1}^{bin} \sum_{j=1}^{bin} p(a_i, b_j) \log_2 \frac{p(a_i, b_j)}{p(a_i)p(b_j)} \quad (3)$$

$p(a_i)$ と $p(b_j)$ は周辺確率分布である。

NMIは2つの画像の重なり合った領域の影響を受けにくい、より頑健な指標として提案された。NMI(A,B)は以下の式で表される。

$$\begin{aligned} NMI(A,B) &= \frac{H(A)+H(B)}{H(A,B)} = \frac{MI(A,B)}{H(A,B)} + 1 \\ &= - \frac{\sum_{i=1}^{bin} \sum_{j=1}^{bin} p(a_i, b_j) \log_2 \frac{p(a_i, b_j)}{p(a_i)p(b_j)}}{\sum_{i=1}^{bin} \sum_{j=1}^{bin} p(a_i, b_j) \log_2 (a_i, b_j)} + 1 \end{aligned} \quad (4)$$

III 使用画像と使用機器

1. 使用画像

MR画像はBrain Web Simulated Brain Database¹⁸⁾を利用した。PET画像はMR画像を半値幅4 pixelのガウス関数でぼかした画像を模擬PET画像として使用した。2つの画像のマトリクスサイズは128×128×128である。

2. 使用機器

開発言語にVisual Studio.NET C#, Microsoft Corp., Redmond, WA, PCにDELL Inspiron 530 (Core 2 Duo, 2.33 GHz, 3326 MB memory; Intel Corp.)を使用した。

IV 方法

1. 画像位置合わせアルゴリズム

画像位置合わせアルゴリズムについて説明する。2次元画像間では平行移動(x, y), 回転移動(θz)の3パラメータ, 3次元画像間では平行移動(x, y, z), 回転移動(θz, θx, θy)の6パラメータを含む剛体変換とした。観測画像の移動パラメータを効率よく移動させ、2つの画像が最も一致する座標で終了させるアルゴリズムを構成している。観測画像は線形補間により平行移動, 回転を行った^{15, 19)}。一致度の度合いを評価する指標にはMIとNMIを用いた。2つの画像の類似度が大きくなるにつれ指標値が大きくなる特徴を利用し、指標値が最大となる位置を探索し位置合わせを終了した。

最大値を探索するのに用いる最適化法にはシン

プレックス法を用いた^{20, 21)}。Maesらは相互情報量による位置合わせに関して6つの最適化法を紹介している。シンプレックス法、パウエル法、最急勾配降下法、共役勾配法、準ニュートン法、レーベンバーグ・マルカート法である。彼らはパウエル法が最も良い結果、シンプレックス法は2番目に良い結果が得られたと報告している²²⁾。また、横井らは正確さ、精度、速度を考慮しシンプレックス法が適していると報告している¹⁴⁾。シンプレックス法では複数パラメータによる同時最適化が可能である。しかし、局所最適値へ陥る影響、位置ずれ、処理時間を考慮した結果、本論文ではまず事前位置合わせとして1パラメータの最適化後、複数パラメータの同時最適化を行った。

ここで最適化の詳しい流れを説明する(図1)。2次元画像間では2つのステップに分け行った。まず1つ目のステップで x, y, θ_z の順に1パラメータの最適化により位置合わせを行った。この際、他のパラメータについての移動はない。2つ目のステップでは精巧な位置合わせとして全3パラメータ(x, y, θ_z)の同時最適化を行った。

3次元画像間では3つのステップに分けて行った²³⁾。1つ目のステップでまず横断面 dx の1パラメータのみの最適化を行った。この際、他の5パラメータについての移動はない。続いて、 $dy, d\theta_z$ の順に最適化を行った。同様に矢状断面 $dz, dx, d\theta_x$ 、冠状断面 $dz, dx, d\theta_y$ に対して1パラメータの最適化を行った。2つ目のステップで横断面

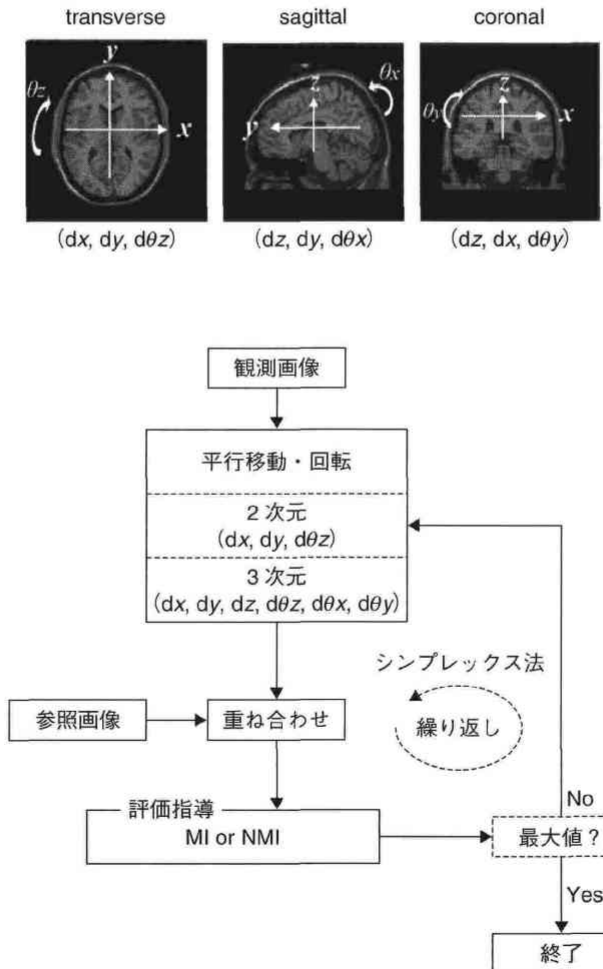


図1 平行移動・回転パラメータと画像位置合わせの流れ

(dx, dy, dθz), 矢状断面(dz, dy, dθx), 冠状断面(dz, dx, dθy)の順で3パラメータの同時最適化を行った。ここまでが軸ごとのパラメータを最適化した事前位置合わせの流れである。最後の3つ目のステップでは精巧な位置合わせとして全6パラメータ(dx, dy, dz, dθz, dθx, dθy)による同時最適化を行った。

2. C#による開発

開発した表示プログラムで使用した関数について説明する。ここで説明する関数はシンプレックス法による最適化の関数と、2つの画像から2次元融合画像を作成する関数についてである。2次元融合画像の表示をパラメータの最適化ごとに行うことにより、位置合わせ過程の表示を可能としている。

1) シンプレックス法により最適値を検索する関数

```
n = simplex(p, y, d, eps, s_mtl);
// simplex はシンプレックス法の関数
// n はシンプレックス法による繰り返し回数
// p は最適化されるパラメータ値の変数
// y は初期値に対する評価指標値の変数
// d は最適化するパラメータ数の入力値
// eps はシンプレックス法での繰り返し終了となる収束測定値の入力値
// s_mtl はシンプレックス法で最適化された評価指標値の変数
```

位置合わせに必要な移動・回転量は p, 最適化後の評価指標値は s_mtl で出力される。d の入力値を変更することにより、最適化するパラメータ数を変更している。

2) 2次元融合画像を作成する関数

```
using System.Drawing.Imaging;
// グラフィックスピクセル形式の宣言
private void fusion_display(float[]MRI,
float[]PET, PictureBox pic)
{
int M, P;
//MR, PET 画像のピクセルデータ
// 格納用ビットマップの宣言(32bit カラーピクセル形式)
```

```
Bitmap bit_map1 = new Bitmap(width,
height, PixelFormat.Format32bppArgb);
for(int Y = 0; Y<128; Y++) {
for(int X = 0; X<128; X++) {
// ピクセルデータの取得(max, min は画像の最大値と最小値)
M = (int)((MRI[Y*128+X] - min_MRI)/
(max_MRI - min_MRI)*255); //MRI
P = (int)((PET[Y*128+X] - min_PET)/
(max_PET - min_PET)*255); //PET
// ピクセルデータの設定(MR 画像はグレースケール, PET 画像はカラー(R:赤, G:緑, B:青))
bit_map1.SetPixel(X, Y, Color.FromArgb(255 - (M+R(P)), 255 - (M+G(P)), 255 - (M+B(P))));
}
}
// 画像の表示
pic.Image = bit_map1;
}
```

MR 画像をグレースケール, PET 画像をカラーとすることにより融合画像を作成している。カラーの配色はピクセル値に応じて赤, 緑, 青の比率を変更している。

3. 表示プログラムの使用方法

C#により開発した画像位置合わせ表示プログラムは以下の順序で画像位置合わせを行う。

- ①参照画像と観測画像のマトリクスサイズを入力する。
- ②参照画像と観測画像の基本データ型(ピクセル値が整数か浮動小数点数)を選択する。
- ③①, ②の条件を満たす参照画像と観測画像ファイルを入力する。
- ④参照画像と観測画像を重ね合わせ, 融合画像を作成する。
- ⑤参照画像と観測画像それぞれの色を反転させ, 位置ずれが確認しやすい配色を選択する。(参照画像は白黒反転, 観測画像は色を補色)
- ⑥シンプレックス法による収束測定値を入力する。
- ⑦使用する評価指標(MI か NMI)を選択する。

- ⑧ 2つの画像間に位置ずれがない場合は、観測画像に対し初期の位置ずれを発生させる。位置ずれは平行移動 x, y, z で ± 15 pixels 以内、回転移動 $\theta z, \theta x, \theta y$ で ± 15 度以内でランダムに移動させる。ここまでの位置合わせ前の処理である。本論文の画像はMR画像から模擬PET画像を作成しているため位置ずれはない。臨床画像のように位置ずれがある画像間ではこの処理を省く。
- ⑨ 位置合わせを開始する。まず前処理として2つの画像の重心座標を求め、その重心の差だけ観測画像を移動させる。これにより平行移動の位置ずれを最小限にする。
- ⑩ シンプレックス法による画像位置合わせを開始する。ここでの処理内容はIVの1.の説明に対応する。
- ⑪ 位置合わせ終了後、融合画像を複数の2次元画像で表示する(3次元画像位置合わせの場合のみ対応)。
- ⑫ 画像上でマウスをクリックし、その座標とピクセル値を表示する。
- ⑬ シンプレックス法による繰り返し回数、評価指標値、処理時間を表示する。
- ⑭ ⑧で初期の位置ずれを発生させる場合は、位置合わせ後の位置ずれ量を表示する。一方、⑧の処理を行わない場合は位置合わせ後の移動量を表示する。このときの位置ずれは視覚的な判断によるものとする。その他、数値の入力または画像に対しマウスでドラッグすることにより、手動による位置合わせも可能としている。
- ⑮ 重なり合った参照画像と観測画像を確認しやすくするため、それぞれの画像の輝度の比率を変更する。

4. 位置合わせシミュレーション

位置合わせシミュレーションについて説明する。PET-MRIの3次元画像位置合わせを10回試行した。位置合わせの正確さは位置ずれ量の絶対値 $|E_i|$ により評価し、精度はその標準偏差により評価した。平均誤差 $(\overline{|E|})$ と標準偏差は以下のように定義した。

$$\begin{aligned} \text{平均誤差 } (\overline{|E|}) &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |E_i|, \\ \text{標準偏差} &= \frac{1}{N-1} \sqrt{\sum_{i=1}^N (|E_i| - \overline{|E|})^2} \end{aligned} \quad (5)$$

N は試行回数である。

V 結果

図2は開発した表示プログラムを示す。図2中に示される項目の番号についてはIVの3.で説明した番号の処理内容に対応している。図3は位置合わせ後の複数2次元融合画像である。表1はPET-MRIの3次元画像位置合わせでの平均誤差と標準偏差を示している。MI, NMIともに全パラメータの平均誤差が2mm以内、2度以内であり、正確さの高い位置合わせが行われた。

VI 考察

最適化法であるシンプレックス法で1パラメータ、複数パラメータと複数のステップに分けたことにより、最適化時の問題点である局所最適値に陥りにくい位置合わせが可能となった。そして最後の全パラメータ最適化により、事前のステップによる最適化で検索できなかった細かな位置ずれを補正することができた。表1の結果からも本手法による画像位置合わせは正確さ、精度ともに高い可能性が示唆された。

図2はPET-MRIの融合画像を示す。図2の上部は観測画像に初期の位置ずれを発生させた位置合わせ前の融合画像、下部は位置合わせ後の融合画像を示す。図3に示す複数の融合画像を確認することにより、全体の位置ずれ状況の把握が可能である。図では説明できないが、位置合わせの過程も動きをつけて表示しているため、位置合わせが終了するまでの過程を視覚的に確認できる。評価指標による画像位置合わせでは、使用した画像モデル、初期の位置ずれ量の大きさ、使用した最適化法などが原因で位置ずれが生じる場合もある。その原因や傾向を調べるには最適化されたパラメータの動きを確認することが重要となる。しかし位置合わせ後の位置ずれ量のみでこれらを判断することは困難である。本表示プログラムのよ

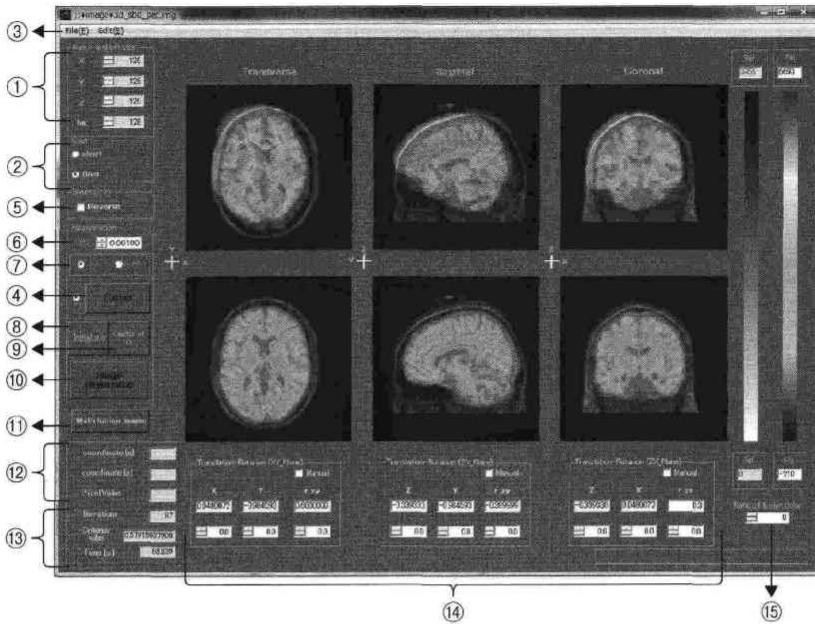


図2 表示プログラムとPET-MRIの融合画像

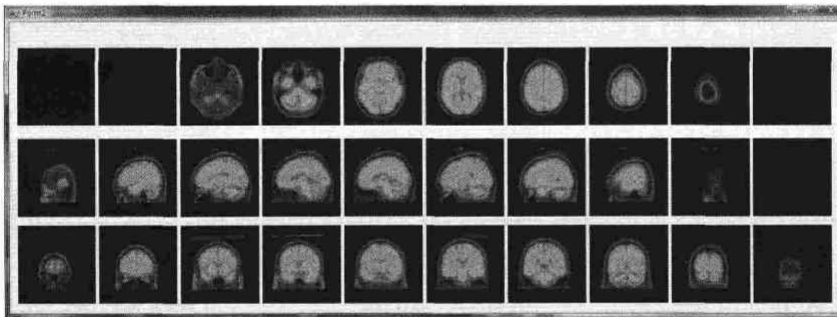


図3 PET-MRIの複数融合画像

表1 3次元PET-MRI画像位置合わせでの平均誤差と標準偏差

評価指標	Translation (mm)			Rotation (deg)		
	dx	dy	dz	dθz	dθx	dθy
MI	1.07 ± 0.69	1.48 ± 0.94	1.29 ± 1.37	1.63 ± 1.02	1.33 ± 1.35	1.44 ± 1.38
NMI	1.23 ± 0.79	1.28 ± 1.11	1.01 ± 0.97	1.39 ± 1.21	1.09 ± 0.77	1.31 ± 0.89

うに、最適化された観測画像の動きを視覚的に随時確認できれば、その原因や傾向の判断に役立つ。

また、MI、NMIを用いた自動位置合わせに加え、数値の入力またはマウスドラッグによる手動位置合わせも可能としている。これにより、視覚的な確認のみによる位置合わせと評価指標による

自動位置合わせの比較が可能となる。異なるイメージング装置で得られた画像間の位置合わせでは、最終的に視覚的な確認により判断することが多い。これらの比較は評価指標による評価と視覚的な確認との差を調べるためにも重要な役割を果たす。

VII 結語

本論文は画像位置合わせの過程を視覚化することと目的とし、C#を用い評価指標と融合画像を同時表示するプログラムを開発した。数値による評価に加え視覚的な確認機能が加わった本表示プログラムは、画像位置合わせに有効である。

謝辞：本論文のプログラム開発は、富士フィルム RI ファーマ株式会社による首都大学東京共同研究費「体幹部を対象としたマルチモダリティ位置合わせ法(アルゴリズム)の考案とソフトウェアの開発(2007年4月～2011年3月)」の助成を受けて行った。

文 献

- 1) 渡部浩司：マルチモダリティの画像位置合わせと重ね合わせ。日本放射線学会雑誌, 59(1): 60-65, 2003.
- 2) 中野喜正, 藤淵俊王, 磯辺智子, 他：全身PET/MRI融合画像に関する検討—Partial Body Fusionの有用性—。日本放射線技術学会雑誌, 62(6): 822-831, 2006.
- 3) Liu J, Tian J : Registration of brain MRI/PET images based on adaptive combination of intensity and gradient field mutual information. International journal of biomedical imaging, 2007.
- 4) Somer E J, Benatar N A, O'Doherty M J, et al. : Use of the CT component of PET-CT to improve PET-MR registration: demonstration in soft-tissue sarcoma. Phys. Med. Biol., 52 : 6991-7006, 2007.
- 5) Markelj P, Tomazevic D, Pernus F, et al. : Robust gradient-based 3-D/2-D registration of CT and MR to X-ray images. IEEE Trans. Med. Img., 27(12): 1704-1714, 2008.
- 6) Ireland R H, Woodhouse N, Hoggard N, et al. : An image acquisition and registration strategy for the fusion of hyperpolarized helium-3 MRI and x-ray CT images of the lung. Phys. Med. Biol., 53 : 6055-6063, 2008.
- 7) Frakes D H, Dasi L P, Pekkan K, et al. : A new method for registration-based medical image interpolation. IEEE Trans. Med. Img., 27(3): 370-377, 2008.
- 8) Bhagalia R, Fessler J A, Kim B : Accelerated nonrigid intensity-based image registration using importance sampling. IEEE Trans. Med. Img., 28(8): 1208-1216, 2009.
- 9) Viola P, Wells W M III : Alignment by maximization of mutual information. Int. J. Computer Vision, 24 (2): 137-154, 1997.
- 10) Wells W M III, Viola P, Atsumi H, et al. : Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. Med. Image Anal., 1(1): 35-52, 1996.
- 11) Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, et al. : Multi-modality image registration by maximization of mutual information. IEEE Trans. Med. Img., 16(2): 187-198, 1997.
- 12) Studholme C, Hill D L G, Hawkes D J : An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. Pattern Recognition, 32 : 71-86, 1999.
- 13) Pluim J P W, Maintz J B, Viergever M A : Image registration by maximization of combined mutual information and gradient information. IEEE Trans. Med. Img., 19(8): 809-814, 2000.
- 14) Pluim J P W, Maintz J B, Viergever M A : Mutual-information-based registration of medical images: a survey. IEEE Trans. Med. Img., 22(8): 986-1004, 2003.
- 15) Yokoi T, Soma T, Shinohara H, et al. : Accuracy and reproducibility of co-registration techniques based on mutual information and normalized mutual information for MRI and SPECT brain images. Ann. Nucl. Med., 18(8): 659-667, 2004.
- 16) 篠原広行, 橋本雄幸, 伊藤猛, 他：画像の相互情報量。断層映像研究会誌, 33(3): 154-160, 2006.
- 17) Shannon C E : A mathematical theory of communication. Bell System Technical Journal, 27 : 379-423, 623-656, 1948.
- 18) Cocosco C A, Kollokian V, Kwan R K-S, et al. : Brainweb: Online interface to a 3D MRI simulated brain database. Neuroimage 5(4): S425-S441, 1997(Available at <http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb>).
- 19) Holden M, Hill D L, Denton E R, et al. : Voxel similarity measures for 3-D serial MR brain image registration. IEEE Trans. Med. Img., 19(2): 94-102, 2000.
- 20) Nelder J A, Mead R : A simplex method for function minimization, Comput. J., 7(4), 308-313, 1965.
- 21) Press W H, Teukolsky S A, Vetterling W T, et al. : Numerical Recipes in C 日本語版 : 295-299, 技術評論社, 東京, 1993.
- 22) Maes F, Vandermeulen D, Suetens P : Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies

for multimodality image registration by maximization of mutual information. *Med. Image Anal.*, 3(4): 373–386, 1999.

23) Itou T, Shinohara H, Sakaguchi K, et al. : Multimodal image registration using IECC as the similarity measure. *Med. Phys.*, 38(2): 1103–1115, 2011.

Abstract : We developed the display program to visualize the process of medical image registration, where registration criteria assessed image registration and resulted fused image are simultaneously shown, using C# language. Mutual information (MI) and normalized mutual information (NMI) that are useful between different modal images were used for similarity measure. We performed the image registration for the two-dimensional and three-dimensional images, and Simplex method was used for optimization. As a result, we were able to visually confirm the movement from the pre-registration images where there is misregistration to the post-registration images. In addition, high accuracy and precision were confirmed in the simulation of three-dimensional PET-MRI registration. This display program that visual evaluation in addition to numeric evaluation added is available for the image registration because the visual evaluation plays an important role in a clinical field.

Key words : image registration, fused image, mutual information (MI), normalized mutual information (NMI), C#

(2011年2月21日 原稿受付)