

物理法則拘束付きガウス過程回帰による 心臓の三次元形状推定

中野 允裕^{1,a)} 渋谷 遼平¹ 柏野 邦夫¹ 塚田 信吾¹ 友池 仁暢^{1,2}

概要: 本稿では、心臓の三次元形状推定を目的として、ガウス過程回帰モデルに対して心臓の物理法則による拘束条件を導入する手法を提案する。心臓の形状は個人性や多様性を持っており、その形状推定は依然として非常に難しい問題である。しかし、そのような個人性や多様性の一方で、心臓形状の時間変化は心臓としての機能を果たすための何らかの物理的法則に従うものと捉えることも出来る。本稿では、そのような心臓形状の手がかりとなる物理法則の一例としてフランク-スターリング法則に注目し、それをガウス過程回帰モデルへの拘束条件として加える手法について検討する。提案手法を深層学習による核磁気共鳴画像群からの解剖学的分類手法と組み合わせることで心臓三次元形状推定へ適用した実験例を示す。

1. はじめに

心臓病は重篤な症状を引き起こす疾患であり、世界中で多くの死亡原因の主要なものの一つとなっている [9], [12]。世界の成人人口の約 1-2% は何らかの心疾患の影響を受け、特に 70 歳以上の罹患率は 10% 以上になるとも言われている [17]。近年、計算生物学の分野における多くの研究によって、心臓の三次元形状推定が早期診断や診療計画のための機械学習と高い親和性を持っていることの潜在的な可能性が示されてきている。しかし、心臓形状は個人性や多様性による様々な可能性をもち、その推定問題もまた依然として非常に難しい問題である。

心臓の三次元形状推定手法の有望な展開の一つにマルチモダリティが挙げられる。現在、心臓の構造や機能の測定に対し様々な方法が提案されており、例えば心臓画像法、心電図記録法、血圧測定などを挙げることが出来る [13]。実際、心臓の解剖学的構造や機能は、超音波、核磁気、コンピュータ断層撮影などの様々なモダリティを利用して調べることが出来る。また、心臓の電気活性度は、人体表面への電極を用いて減極により引き起こされる微小な電気化学勾配を捉えることによって調べることが出来る。したがって、これらの様々な補助情報は心臓形状の手がかりとしてもまた役に立つことが期待される。しかし、マルチモーダルな測定には必要な稼働が増大し、被験者によっては現実的でない場合も少なくない。また測定を組み合わせたについては原理的に不可能なものも含まれている。例えば核磁気と心音の同時計測はその計測の仕組み上現実的ではない。このような動機から、本研究では教師なし学習の枠組みでマルチモー

ダルな心臓形状モデルの構成法について注目したい。具体的には心臓形状の時間変化に関する物理法則で、統計モデルと親和性の高いものを回帰モデルと組み合わせることを考える。

コンピュータビジョン分野において、ガウス過程 [11], [18] は何らかの不確かさを持つ対象の統計モデルを表現する標準的手法の一つとして広く用いられている。本稿でも心臓表面の三次元形状への統計モデルとしてガウス過程を用いることとする。ガウス過程の一つの特徴として、ガウス過程により表現された対象は、その線形変換に対して閉じていることが挙げられる。この性質は、ガウス過程により表現された対象に対する何らかの手がかりを線形作用素による拘束条件として記述することができれば、その拘束を受けた対象もまたガウス過程に従うことを意味している。したがって、心臓の形状への手がかりを線形作用素による拘束条件として表すことができれば、心臓表面を表す回帰モデルもまたガウス過程として表現することができ、推論において非常に取り扱いやすい形となることが期待される。

本稿における我々の貢献は以下の二つである：(1) 心臓形状モデルのためのノンパラメトリックベイズモデルに対し、心臓の物理的法則を統計モデルに導入する。(2) 拘束付きのガウス過程において積分を線形作用素として導入する。

2. 準備

2.1 パイプライン処理による核磁気共鳴画像からの心臓形状推定

本研究は以下のようなパイプライン処理による心臓の三次元形状推定問題を対象としている (図 1)。

- (1) 入力：核磁気共鳴画像群の時系列
- (2) 入力核磁気共鳴画像の画素または小領域の単位でそれが対象とする心臓であるか否かをニューラルネット深層学習分

¹ 日本電信電話株式会社 バイオメディカル情報科学研究センター

² NTT Research Incorporated

a) masahiro.nakano.pr@hco.ntt.co.jp

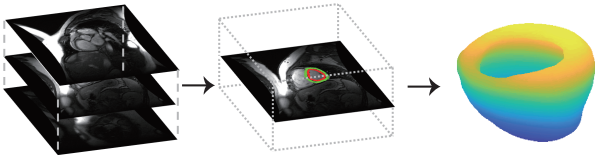


図1 心臓形状推定問題のパイプライン処理概略図。本研究の焦点は特に後段の三次元形状の回帰問題にある。

分類器を用いて分類する [2], [5], [14], [15], [19], [21]。この分類の粒度はアプリケーションに依存し、ニューラルネットワークの学習データに作り方で様々な粒度の分類に対応することが出来る。

(3) ニューラルネットワーク深層学習分類器が心臓として推定した画素や小領域の集合から回帰モデルを用いてその三次元形状を推定する。

本研究では特に後段の回帰モデルによる心臓の三次元形状推定問題の部分に焦点を当てる。核磁気共鳴画像の持つ統計的手がかりや前段の処理における不確かさを表現するために、我々は三次元形状の回帰モデルとしてガウス過程 [11], [18] を用いることを考える。

2.2 ガウス過程回帰モデル

ガウス過程とは確率変数の集合で、その任意の有限の部分集合がガウス分布に従うものを指す。特に d 次元ユークリッド空間 \mathbb{R}^d 上のガウス過程は平均と共分散を用いて次のように表すことが出来る:

$$f(\mathbf{x}) \sim \mathcal{GP}(\mu(\mathbf{x}), k(\mathbf{x}, \mathbf{x}')), \quad (1)$$

ここで $\mu: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ は平均、 $k: \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ は半正定値共分散行列を指す。標準的なガウス過程回帰モデルは入力データ $(\mathbf{x}_k, y_k)_{k=1}^N$ に対して $f(\mathbf{x})$ の事後確率分布を推定することによって回帰曲線を推定する。

ガウス過程 f に対し、次のような追加条件を課すことを考える:

$$\mathfrak{F}_{\mathbf{x}}[f] = 0, \quad (2)$$

ここで $\mathfrak{F}_{\mathbf{x}}$ は関数 $f(\mathbf{x})$ を別の関数 $h(\mathbf{x})$: $\mathfrak{F}_{\mathbf{x}}[f] = h$ に変換する写像である。式 (2) は一般に f に対する先見知識に基づくもので、本研究では後に述べる心臓の形状に関する拘束を意味する。ガウス過程は線形作用素において閉じていることから式 (2) による拘束を持つ関数もまたガウス過程に従う [8]。ここで $f(\mathbf{x})$ に対して、ある作用素 $\mathfrak{G}_{\mathbf{x}}$ が存在して、それを介して $g(\mathbf{x})$ に変換することが出来ると仮定すると

$$f = \mathfrak{G}_{\mathbf{x}}[g], \quad (3)$$

と表すことができ、結果として式 (2) による拘束から

$$\mathfrak{F}_{\mathbf{x}}[\mathfrak{G}_{\mathbf{x}}[g]] = 0. \quad (4)$$

となる。ガウス過程は線形作用素において閉じていることから次式が得られる。

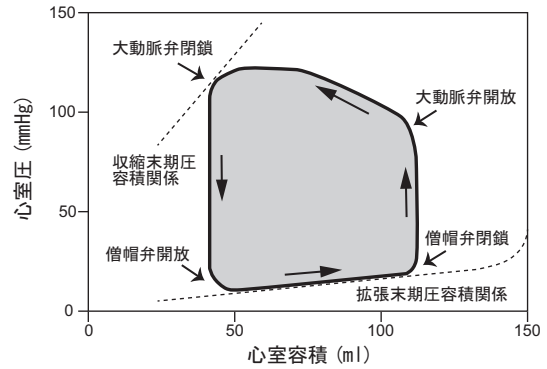


図2 心臓の圧力と容積の関係。心周期は大きく四つの状態に分類することができる。これらはデータから直接観測できるものではないため、4状態の隠れマルコフモデルによって表現することでデータから隠れ状態を推定することを考える。

$$f = \mathfrak{G}_{\mathbf{x}}g \sim \mathcal{GP}(\mathfrak{G}_{\mathbf{x}}\mu_g, \mathfrak{G}_{\mathbf{x}}K_g\mathfrak{G}_{\mathbf{x}}^T). \quad (5)$$

従って f の推定の問題は所望の $\mathfrak{F}_{\mathbf{x}}$ のもとで適切な作用素 $\mathfrak{G}_{\mathbf{x}}$ を設計する問題へ帰着される。

2.3 フランク・スターリングの心臓法則

それでは次に心臓の三次元形状推定にふさわしい作用素 $\mathfrak{G}_{\mathbf{x}}$ の設計を考える。一般に心臓形状は個人性による多様性を持つため、膨大な個人への手掛かりを教師情報として表現するのは容易ではない。一方で心臓は全身に血液を送るポンプの役割を担っており、その形状（および形状の時系列）はポンプのような機能を果たすものになることが期待される。この性質を暗にガウス回帰モデルに導入する方法を考える。心臓の圧力と容積の変化は図2のような心周期に従うことが知られている。本稿では特に容積に注目し、その時間変化を隠れマルコフモデルにより表現することを考える。

3. 物理法則拘束付きガウス過程回帰モデル

観測データは4次元ユークリッド空間 \mathbb{R}^4 (三次元と時間の4次元に対応) の点群で前処理 (ニューラルネットワークモデルによる核磁気共鳴画像群の画素または小領域単位でのクラス分類) により得られた (クラス分類誤差や潜在的な不確かさを持つ) 心臓表面の候補である。我々の目標は関数 $f_1: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ で、任意の真の心臓表面 $(x, y, t) \in \mathbb{R}^3$ に対して $z = f_1(x, y, t)$ を求めることである。関数 f_1 が単射となるように問題は $z \geq 0$ と $z < 0$ の二つの小問題に分割して解くことにする。以下では特に $z \geq 0$ の場合を示すが、同様の方法は直ちに $z < 0$ の場合に適用することが出来る。

本研究の貢献は心臓の容積の時系列をガウス過程回帰モデルに導入することにある。関数 $f_2: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ を時刻 t における心臓の容積を表すことにする。この時次式が成り立つ:

$$\int_D f_1(x, y, t) dx dy - f_2(t) = 0 \text{ for any } t, \quad (6)$$

ただし D は \mathbb{R}^2 上の十分に大きな (x, y) の領域とし、心臓の外側について $f_1(x, y, t) = 0$ を満たすものとする。図2が示すように心臓容積 f_2 は隠れた4つの状態の間の状態遷移として捉

えることが出来る :

データ駆動型物理法則

状態 #1: 駆動期から等容性弛緩期。容積の変化がほとんどなく、自己遷移もしくは状態 #2 への遷移が許される。
 状態 #2: 等容性弛緩期から充満期。容積は単調増加し、自己遷移もしくは状態 #3 への遷移が許される。
 状態 #3: 充満期から等容性収縮期。容積の変化がほとんどなく、自己遷移もしくは状態 #4 への遷移が許される。
 状態 #4: 等容性収縮期から駆動期。容積は単調減少し、自己遷移もしくは状態 #1 への遷移が許される。

したがって、 f_2 の時間差分は以下のような隠れマルコフモデルとして表すことが出来る :

$$f_2(t+1) - f_2(t) \sim \begin{cases} \text{Normal}(0, \sigma) & (Z_t = 1) \\ \text{Gamma}(\alpha_1, \beta_1) & (Z_t = 2) \\ \text{Normal}(0, \sigma) & (Z_t = 3) \\ -\text{Gamma}(\alpha_2, \beta_2) & (Z_t = 4), \end{cases} \quad (7)$$

ここで Z_t は時刻 t における隠れ状態のインデックスを表す。状態遷移は

$$Z_{t+1} | Z_t \sim \text{Categorical}(P_{Z_t,1}, P_{Z_t,2}, P_{Z_t,3}, P_{Z_t,4}), \quad (8)$$

ただし

$$P = \begin{pmatrix} p_1 & 1-p_1 & 0 & 0 \\ 0 & p_2 & 1-p_2 & 0 \\ 0 & 0 & p_3 & 1-p_3 \\ 1-p_4 & 0 & 0 & p_4 \end{pmatrix}, \quad (9)$$

として表すことが出来る。 p_1, p_2, p_3, p_4 は非負のハイパーパラメータで例えば無情報ベータ分布を事前分布として設定することが出来る。

以上のようなモデルに従い、最終的に関数 $f = [f_1, f_2]^T$ は以下のような線形作用素拘束付きのガウス過程として表すことが出来る。

$$\mathfrak{F}_x[f] = \begin{bmatrix} \int_{D_t} dx dy & -\text{id}_{\mathbb{R}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \end{bmatrix}, \quad (10)$$

ここで $\text{id}_{\mathbb{R}}$ は \mathbb{R} 上の恒等写像とする。したがって作用素 \mathfrak{G}_x は

$$\mathfrak{G}_x = \begin{bmatrix} \text{id}_{\mathbb{R}} \\ \int_{D_t} dx dy \end{bmatrix}, \quad (11)$$

で $\mathfrak{F}_x \mathfrak{G}_x = 0$ を満たすものとして表せる。この作用素を用いて推定すべき関数は任意の $g(\mathbf{x}) \sim \mathcal{GP}(\mu_g, K_g)$ に対して、

$$f(\mathbf{x}) \sim \mathcal{GP}(\mathfrak{G}_x \mu_g, \mathfrak{G}_x K_g \mathfrak{G}_x^T), \quad (12)$$

に従う。紙面の都合で詳細は割愛するが、この確率的生成モデルを使って、取り扱いの容易な $g(\mathbf{x}) \sim \mathcal{GP}(\mu_g, K_g)$ を事前に設定しガウス回帰パラメータと隠れマルコフモデルパラメータを観測データにフィッティングさせることによってベイズ推論を行うことが出来る。図 3 に回帰によって得られた左心室の三次元モデルを示す。

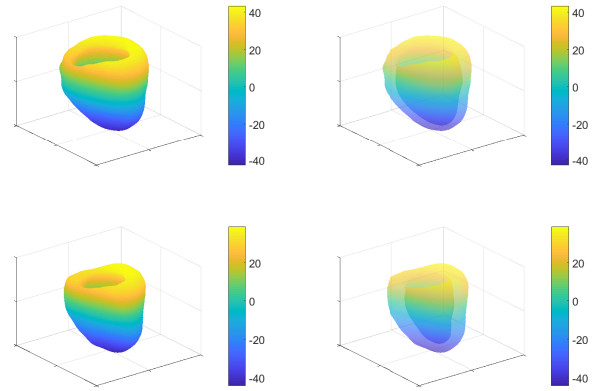


図 3 左心室の三次元形状。左上：左心室拡張終期における心外膜。右上：左心室拡張終期における心内膜。左下：左室収縮終期における心外膜。右下：左室収縮終期における心内膜。

4. 関連研究

心臓の形状推定の洗練においてマルチモダリティは有力な手がかりであり [13]、例えば心電、血圧、超音波、核磁気、断層撮影など様々な方法が援用される。データベース由来の機械学習による近年のイメージングフレームワークは [7], [20] に代表される。セマンティックな先見知識を用いた心臓モデルの近年の推定法は [6], [16] などが挙げられる。これらと我々の手法の決定的な違いは、心臓の形状手がかりを心臓の物理法則を教師なし学習として導入したことにある。

三次元形状推定におけるガウス過程回帰モデル以外の別の標準的な方法としてはアクティブシェイプモデル [4] やモーファブルモデル [3][10] もある。我々の手法はガウス過程にとどまらずこれらの別の三次元形状モデルに対し直ちに拡張することが出来る。

本研究はその前処理として核磁気共鳴画像からその画素または小領域の単位でクラス分類をする技術を援用する。この分類問題には既存の深層学習を活用することが出来る [2], [5], [14], [15], [19], [21]。

5. 実験

提案手法の評価のために York 4D Cardiac MRI dataset [1] (<http://www.cse.yorku.ca/mridataset/>) を用いた。このデータセットには 33 被験者分の核磁気共鳴画像群が含まれており、それぞれ時間方向に 20 フレーム、8-15 の断面図、全体で 7980 枚の核磁気共鳴画像によって構成されている。また教師データとして各画像に対し左心室の心外膜、心内膜の輪郭が与えられている。これらは元論文 [1] の第一著者によって付与されたもので、ピクセル単位で 32 点によって与えられたものである。これらの輪郭を正解データとしたとき、提案手法である物理拘束付きガウス過程 (GP-FS) と拘束なしの標準的なガウス過程 (GP-base) それぞれで心臓表面曲線を回帰した際の平均二乗誤差を図 4 に示した。フランク・スターリング法則による拘束条件によってガウス過程回帰モデルが専門家による人手の正解に近づいたことが確認できた。

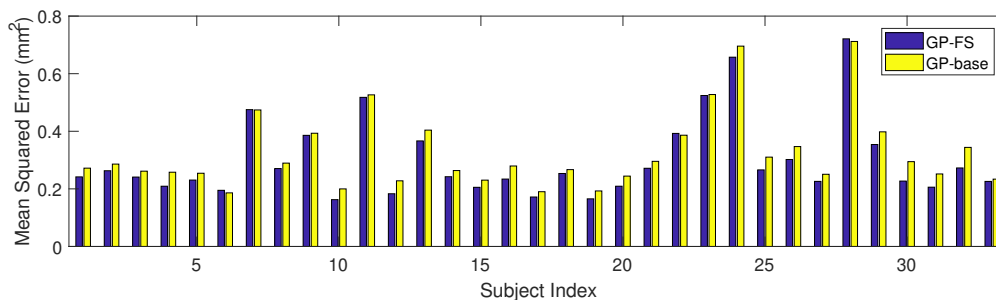


図4 物理法則による拘束の有無によるガウス過程回帰モデルの平均二乗誤差の比較。

6. おわりに

本研究では、心臓の形状推定のためのガウス過程回帰モデルに対して、心臓ポンプのような動きを表現するための統計モデルを線形作用素として導入する手法について議論した。今後の有望な展開として、さらなるモダリティの追加が考えられる。音・心電・血圧などを統合したモデルへの拡張を試みていきたい。

参考文献

- [1] A. Andreopoulos and J. K. Tsotsos. Efficient and Generalizable Statistical Models of Shape and Appearance for Analysis of Cardiac MRI. In *Medical Image Analysis*, volume 12, pages 335–357, 2008.
- [2] M. Avendi, A. Kheradvar, and H. Jafarkhani. A combined deep-learning and deformable-model approach to fully automatic segmentation of the left ventricle in cardiac MRI. In *Medical Image Analysis*, volume 30, pages 108–119, 2016.
- [3] V. Blanz and T. Vetter. A morphable model for the synthesis of 3D faces. In *Proceedings of the 26th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*, pages 187–194, 1999.
- [4] T. F. Cootes, C. J. Taylor, D. H. Cooper, J. Graham, et al. Active shape models - their training and application. In *Computer Vision and Image Understanding*, volume 61, pages 259–267, 1995.
- [5] J. Duan, J. Schlemper, W. Bai, T. J. Dawes, G. Bello, G. Doumou, A. De Marvao, D. P. ORegan, and D. Rueckert. Deep nested level sets: Fully automated segmentation of cardiac MR images in patients with pulmonary hypertension. In *MICCAI*, pages 595–603, 2018.
- [6] A. F. Frangi, W. J. Niessen, and M. Viergever. Three-dimensional Modeling for Functional Analysis of Cardiac Images, a Review. In *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volume 20, pages 2–5, 2001.
- [7] B. Georgescu, X. S. Zhou, D. Comaniciu, and A. Gupta. Database guided segmentation of anatomical structures with complex appearance. In *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pages 429–436, 2005.
- [8] C. Jidling, N. Wahlström, A. Wills, and T. B. Schön. Linearly constrained Gaussian processes. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, pages 1215–1224, 2017.
- [9] D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown, M. Carnethon, S. Dai, G. De Simone, T. B. Ferguson, K. Furie, E. Ford, and C. Gillespie. Heart disease and stroke statistics. In *A Report from the American Heart Association*, volume 121, pages 46–215, 2010.
- [10] M. Luthi, T. Gerig, C. Jud, and T. Vetter. Gaussian process morphable models. In *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2017.
- [11] M.B.Marcus and L. A. Shepp. Sample behavior of Gaussian processes. In *Proceedings of the sixth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*, volume 2, pages 423–441.
- [12] J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker, A. Auricchio, K. Dickstein, V. Falk, G. Filippatos, C. Fonseca, and M. Gomez-Sanchez. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *A Report from the American Heart Association*, volume 33, pages 1787–1847, 2012.
- [13] D. Neumann. *Robust Personalization of Cardiac Computational Models*. PhD thesis, 01 2019.
- [14] T. Ngo, Z. Lu, and G. Carneiro. Combining deep learning and level set for the automated segmentation of the left ventricle of the heart from cardiac cine magnetic resonance. In *Medical Image Analysis*, volume 35, pages 159–171.
- [15] O. Oktay, E. Ferrante, K. Kamnitsas, M. Heinrich, W. Bai, J. Caballero, S. Cook, A. Marvao, T. Dawes, and D. ORegan. Anatomically Constrained Neural Networks (ACNNs): application to cardiac image enhancement and segmentation. In *IEEE Transaction of Medical Imaging*, volume 37, pages 384–395.
- [16] P. Peng, K. Lekadir, A. Gooya, L. Shao, S. E. Petersen, and A. F. Frangi. A Review of Heart Chamber Segmentation for Structural and Functional Analysis Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. In *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, volume 29, pages 155–195, 2016.
- [17] P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. Cleland, A. J. Coats, V. Falk, J. R. González Juanatey, V.-P. Harjola, and E. A. Jankowska. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. In *European Heart Journal*, pages 2129–2200, 2016.
- [18] C. E. Rasmussen and C. K. I. Williams. *Gaussian Processes for Machine Learning (Adaptive Computation and Machine Learning)*. The MIT Press, 2005.
- [19] J. Schlemper, O. Oktay, W. Bai, D. C. Castro, J. Duan, C. Qin, J. V. Hajnal, and D. Rueckert. Cardiac MR segmentation from undersampled kspace using deep latent representation learning. In *MICCAI*, pages 259–267.
- [20] Y. Wang, B. Georgescu, T. Chen, W. Wu, P. Wang, X. Lu, R. Ionasec, Y. Zheng, and D. Comaniciu. Learning-based detection and tracking in medical imaging: a probabilistic approach. In *Deformation Models*, pages 209–235, 2013.
- [21] Q. Zheng, N. Delingette, Hand Duchateau, and N. Ayache. 3D consistent and robust segmentation of cardiac images by deep learning with spatial propagation. In *IEEE Transaction of Medical Imaging*, 2018.