

眼底画像における毛細血管瘤の 自動検出精度向上のための真陽性と偽陽性の分類

井上 剛†

† 滋賀県立大学大学院工学研究科博士前期課程電子システム工学専攻

I. はじめに

厚生労働省によると、日本における糖尿病の有病者は増加傾向にあり、糖尿病が強く疑われる人が890万人、糖尿病の可能性を否定できない人を含めると2210万人にのぼると推定されている[1]。また、糖尿病における合併症の代表例である糖尿病網膜症により、多くの糖尿病患者が著しい視力障害を呈している。しかし糖尿病網膜症は、早期発見により視力障害を妨げることが可能である。

医師は、眼底領域に存在する毛細血管瘤、出血、および白斑などの有無から糖尿病網膜症の診断を行っている。しかし、医師は経験に基づいて目視でこれらの評価を行うことから、医師間での判定に相違が生じることや、同一医師の判定であっても診断するたびに読影結果が異なることもある。さらに、眼底画像の読影を行う眼科医の数は十分とはいえず、内科医が眼底画像の読影を行うこともある。また、毛細血管瘤は図1に示すように眼底画像中で直径10画素程度の小さな点状の領域であるため、この領域を画像中から見つけるためには膨大な時間を要するとともに、見落とす可能性もあると考えられる。そのため、眼底画像を定量的に解析し、医師に注意を促すことで診断の支援を行うことを目的としたコンピュータ支援診断(CAD: Computer Aided Diagnosis)システムの開発が求められている。本研究では、眼底画像から糖尿病網膜症の初期所見の一つである毛細血管瘤を自動検出するアルゴリズムの開発を最終的な目的としている。毛細血管瘤の検出は、糖尿病網膜症の早期発見へとつながる。

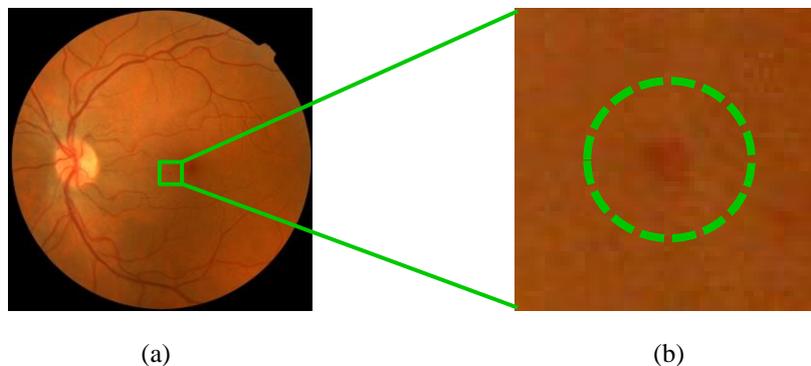


図1 毛細血管瘤の例. (a) カラー眼底画像. (b) 毛細血管瘤の拡大画像.

2008年にフロリダで毛細血管瘤の自動検出アルゴリズムの性能を競うコンテスト(ROC: Retinopathy Online Challenge)が開催された[2]. このコンテストの主催者であるNiemijerらはTop-hat変換とk-NN分析を用いた検出手法を提案した[3]. Sanchezらはクラスタリングに基づく混合モデルとロジステック回帰を用いた検出手法を提案した[4]. CreeらはTop-hat変換とNaive Bayesを用いた検出手法を提案した[5]. QuelledらはWavelet変換画像に対してテンプレートマッチングを行う手法を提案した[6]. ZhangらはMultiscale Correlation Filteringとスパース行列を用いた検出手法を提案した[7, 8]. GiancardoらはRadon変換とSupport Vector Machineを用いた検出手法を提案した[9]. Antalらは複数の前処理手法と候補検出器を用意し, 最適な組み合わせを求めることで毛細血管瘤を検出する手法を提案した[10, 11]. Lazarらは複数の方向におけるプロファイルの分析とNaive Bayesを用いた検出手法を提案した[12]. 我々もこのコンテストで2重リングフィルタとNeural Networkを用いた検出手法を提案した[13].

また, ROC以外でも毛細血管瘤の自動検出手法が提案されており, SopharakらはExtend-Minima TransformとNaive Bayesを用いた検出手法を提案した[14]. Purwaiteらはエッジ検出を利用した検出手法を提案した[15].

上記に述べたような毛細血管瘤の検出手法が提案されてきたが, いずれの検出手法にも偽陽性が多いという問題点がある. しかしながら, 我々の知る限りでは毛細血管瘤らしさを表す強力な特徴量は提案されておらず, 我々の提案手法を含めた多くの手法において, 毛細血管瘤(真陽性)と偽陽性の分類のために複数の特徴量が使用されている. そのため, 複数の特徴量を分析することで, 毛細血管瘤と偽陽性を精度よく分類することが重要である. 本研究では, 毛細血管瘤の自動検出精度の向上を目的として偽陽性の削除に重点を置き, 従来手法[16]にテクスチャ解析に基づく特徴量を追加するとともに, 最も良い分類性能を示す識別器(分類分析)を検討した.

II. 手法

本研究ではROCの画像データベースを使用した. ROCデータベースは学習用画像50枚, 評価用画像50枚で構成されている. 学習用画像では4名の眼科医によって決定された毛細血管瘤の正解座標, およびその半径が与えられている. 一方で, 評価用画像ではこれらの情報は与えられていない. 学習用画像には3種類の眼底カメラで撮影された画像が含まれており, その中で最も高解像度である1389×1383画素の画像25枚を本研究用に選択した. 25枚の眼底画像には最低1箇所毛細血管瘤または出血が存在し, 合計で156箇所の毛細血管瘤と136箇所の出血が存在する.

しかしながらROCデータベースには, 周囲の網膜領域とのコントラストが低く目視で確認することが困難な毛細血管瘤が数多く含まれている. そのため, 眼底画像の研究に従事する2名の工学研究者によって, 毛細血管瘤を目視可能なものと目視困難なものに分類した. このとき, 156箇所の毛細血管瘤のうち, 85箇所が目視可能な毛細血管瘤, 71箇所が目視困難な毛細血管瘤として分類された. 目視可能な毛細血管瘤と目視困難な毛細血管瘤の例を図2に示す. 医師は臨床的な知識に基づいて読影を行っている可能性もあり, 画像処理により目視困難な毛細血管瘤の検出を行うことは困難である. そのため本研究では目視可能な毛細血管瘤に対して評価を行った.



図2 緑成分濃淡画像における毛細血管瘤の例. (a) 目視可能な毛細血管瘤の例. (b) 目視困難な毛細血管瘤の例. (a), (b)ともに正解として与えられた座標を中心に切り出した画像.

A. 全体の流れ

図3に本手法のアルゴリズムのフローチャートを示す. 画像ごとの明るさやコントラストの違いによる画像処理の影響を軽減するために, 前処理として明度補正, ガンマ補正, およびヒストグラム拡張を適用し, 高速フーリエ変換に基づくローパスフィルタによりノイズの軽減を行った.

次に, 網膜領域と血管領域および毛細血管瘤とのコントラストが最大となる緑成分濃淡画像(以下, G成分画像)を使用し, 2重リングフィルタとBlack-top-hat変換を組み合わせることで血管領域(動脈や静脈)の抽出を行った[17]. 2重リングフィルタとは, 2重リングの構造をもち内部の領域と外部の領域のコントラストを利用して, 周囲と比較して暗い領域を強調するフィルタである. Black-top-hat変換はモルフォロジーフィルタの1種であり, 2重リングフィルタ同様, 周囲と比較して暗い領域を強調するフィルタである. 血管抽出の目的は, 毛細血管瘤は動脈や静脈上には存在しないため, これらの領域を毛細血管瘤の候補領域から除外することである.

その後, G成分画像に対して2重リングフィルタを適用することで毛細血管瘤の候補領域の検

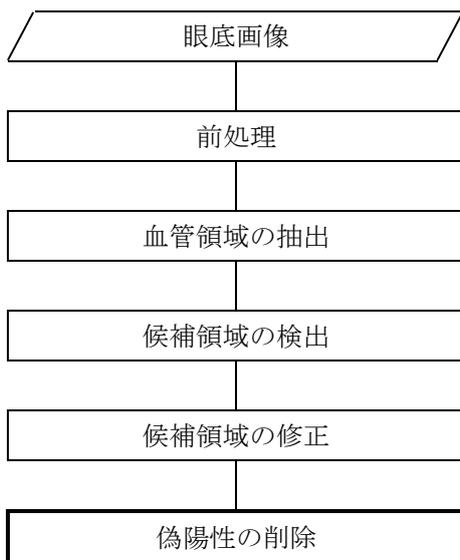


図3 毛細血管瘤検出処理の全体の流れ

出を行った。ここでは、画像ごとに検出される候補領域数に制限を設けることで、候補領域を決定した。しかし、ここで検出される候補領域は2重リングフィルタの影響を受けるため、実際の毛細血管瘤とは異なった形状となる。候補領域の形状を正しく認識するため、G成分画像を用いて、候補領域の修正を行った。

しかし、この時点で検出される候補領域には多くの偽陽性が含まれている。そこで、候補領域ごとに合計126種類の特徴量を求め、それらの特徴量を分析することにより偽陽性の削除を行った。

B. 特徴量

本研究で使用した特徴量を表1に示す。ここで表1の特徴量(21)-(26)は出力値の異なる2種類の2重リングフィルタを使用した。また、特徴量(87)-(126)でのランレングス行列から得られる特徴量では、横方向および縦方向のランレングス行列をそれぞれ求め、それぞれの行列から特徴量を計算した。さらに、同時生起行列、差分統計量、およびランレングス行列の計算を行うときには、256階調の画像を64階調に変換し、候補領域の重心を中心とした21×21画素の領域内で特徴量を計算した。

同時生起行列、差分統計量、およびランレングス行列から計算される特徴量は、局所的な画像のパターンを抽出して分類を行うテクスチャ解析に用いられる統計的な特徴量である。同時生起行列、および差分統計量は一定距離離れた2つの画素値の関係から画像中の模様を統計的に記述する手法である。これらの特徴量には、テクスチャの特質を視覚的に表す特徴量、統計量に基づく特徴量、情報理論に基づく特徴量、および相関の情報測度に基づく特徴量が含まれている。ランレングス行列は同一輝度をもつ画素の連続性により、画像中の模様を統計的に記述する手法である。これらの特徴量にはランレングスの大きさや均一性に基づく特徴量が含まれている。

C. 偽陽性の削除

このステップでは、まず、126種類の特徴量を用いた閾値処理により、明確な偽陽性を削除した。この時点で残された毛細血管瘤の候補領域の例を図4に示す。このような領域を1つの特徴量で毛細血管瘤、または偽陽性のいずれかに分類を行うことは困難であると考えられる。しかし、毛細血管瘤と偽陽性では異なった特徴をもつと考えられ、複数の特徴量を用いることで、これらの領域を分類することが可能になると考えられる。そこで、複数の特徴量を統合して毛細血管瘤と偽陽性の識別を行うために、分類分析を行った。しかし、126種類の特徴量の中には相関の高い特徴量の組み合わせも存在する。そこで、分類分析の結果が相関の高い特徴量に依存することを防ぐとともに、分類分析のモデルを簡略化するために、相関行列を用いた主成分分析を行った。本研究では、累積寄与率が95%を初めて超える第28主成分までを入力とした分類分析を行うことで偽陽性の削除を行った。

表1 本研究で使用した特徴量

従来手法 の特徴量[16]	<p>(1) 面積</p> <p>(2) 円形度</p> <p>(3) 短軸と長軸の比</p> <p>(4)-(6) 候補領域内の平均画素値(R, G, Bで計算)</p> <p>(7)-(9) 候補領域内の最大画素値と最小画素値の差(R, G, Bで計算)</p> <p>(10)-(12) 周辺領域と候補領域内の平均画素値の差(R, G, Bで計算)</p> <p>(13) 血管らしさ</p> <p>(14) 関心領域内の候補領域数</p> <p>(15) 関心領域内での網膜領域の画素値の分散</p> <p>(16) 候補領域の中心から最も近い血管までの距離</p> <p>(17) RMS(Root Mean Square)変動値</p> <p>(18) 1次モーメント</p> <p>(19),(20) 視神経乳頭を原点としたときの座標</p> <p>(21)-(26) 候補領域内の2重リングフィルタの平均出力値(R, G, Bで計算)</p>
追加した 特徴量[18]	<p>(27)-(78) 同時生起行列から得られる特徴量 (R, G, B, Grayで計算)</p> <ul style="list-style-type: none"> • angular second moment • contrast • correlation • variance • inverse difference moment • sum average • sum variance • sum entropy • entropy • difference variance • difference entropy • information measure of correlation(2種類) <hr/> <p>(79)-(86) 差分統計量から得られる特徴量 (R, G, B, Grayで計算)</p> <ul style="list-style-type: none"> • angular second moment • mean <hr/> <p>(87)-(126) ランレンジス行列から得られる特徴量 (R, G, B, Grayで計算)</p> <ul style="list-style-type: none"> • short runs emphasis • long runs emphasis • gray level nonuniformity • run length nonuniformity • run percentage

R, G, B, およびGrayはそれぞれR:赤成分, G:緑成分, B:青成分, Gray:グレー成分である.



図4 分類分析の対象となる毛細血管瘤の候補領域の例. (a) 毛細血管瘤の例. (b) 偽陽性の例. (a), (b)ともに候補領域の重心を中心として切り出した画像.

III. 実験結果と考察

A. 実験方法と評価方法

本研究では、偽陽性の削除のステップにおける特徴量の閾値処理までの処理をVisual Studio 2010を用いてC言語で実装した. その後の処理である特徴量の分析にVisual Mining Studio 7.2を使用した.

ROCデータベースの学習用画像には、正解とする毛細血管瘤の中心座標とその半径が与えられていることを述べた. 毛細血管瘤検出の判定基準は、提案手法によって検出された毛細血管瘤の候補領域の重心が、毛細血管瘤の正解をなす円内に入っていたときに検出成功とした. また、本研究で使用された学習用画像25枚を用いて、候補領域の検出を行うときの画像ごとの最大検出数、および特徴量の閾値処理における閾値を決定した. 分類分析では、領域ごとのleave-one-out法を用いた交差検証を行った. Visual Mining Studio 7.2 にはいくつかの分類分析手法とその分析に用いる関数のほかにいくつかのパラメータが存在する. 本研究では様々なパラメータの組み合わせを検討し、その中でROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線下面積 (AUC: Area Under the Curve)が最大のもので実験結果とした. なお、AUCの算出には、Metzらが開発したROC解析ソフトROCKITを用いた[19].

B. 実験結果

実験の結果、特徴量の閾値処理後に、25枚の画像全体で59箇所(69.4%)の目視可能な毛細血管瘤と680箇所(画像1枚あたり約27箇所)の偽陽性が毛細血管瘤の候補領域として残された. これら739箇所の候補領域に対して特徴量の分析を行った. 異なる分類分析、および関数を使用したときに得られたAUCを表2に示す. 比較のため従来手法でのAUCも同表に示す. 従来手法では特徴量の閾値処理に(1)-(26)の特徴量が使用され、Neural Networkの入力には、ステップワイズ法により選択された(4), (7), (8), (13), (16), (22), および(25)の7種類の特徴量が使用された[16]. 実験の結果、分類分析としてSupport Vector Machine, カーネル関数としてPolynomialを使用したとき、最も高いAUCを示した.

一方、ROC (Retinopathy Online Challenge)では、画像1枚あたりの偽陽性数が1/8, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, および8箇所となるように検出パラメータを設定したときの検出率をそれぞれ求め、それ

表2 17種類の分類分析と従来手法のAUCの比較

分類分析	関数	AUC
k-NN 分析	Manhattan	0.8814
	Euclid	0.8758
Neural Network	Linear-Sum of Square	0.9180
	Sigmoid-Sum of Square	0.9265
	Sigmoid-Binominal	0.8867
	Softmax-Binominal	0.8767
	Softmax-Multinomial	0.9041
Support Vector Machine	Linear	0.9289
	Gaussian	0.9348
	Polynomial	0.9352
	Sigmoid	0.6136
Radial Basis Function Network	Linear-Sum of Square	0.8740
	Sigmoid-Sum of Square	0.7059
	Sigmoid-Binominal	0.8589
	Softmax-Binominal	0.8764
	Softmax-Multinomial	0.8715
Naive Bayes	---	0.7782
従来手法(Neural Network)	Sigmoid-Sum of Square	0.9104

らの平均値を比較することにより，検出精度の比較が行われた[2]．このコンテストと同様の手法を用いて検出精度の比較を行ったときの結果を表3に示す．比較のため従来手法での結果も同表に示す．ここでは分類分析としてSupport Vector Machineを使用し，カーネル関数としてGaussianを使用したとき，最も高い値を示した．この条件でのAUCは表2では2番目であったが，表2で最も高いAUCを示したものと有意な差は示さなかった($p > 0.05$)．そのため，分類分析としてSupport Vector Machine，カーネル関数としてGaussianを使用したとき，最も良好な結果が得られたといえる．このとき，提案手法は従来手法の結果を上回った．分類分析の結果，画像1枚あたりの偽陽性数が約14箇所するとき，目視可能な毛細血管瘤の検出率は69.4%の結果を得た．最後に，図1(a)の画像に対して毛細血管瘤の自動検出を行ったときの結果を図5に示す．この結果からも分類分析により偽陽性が削除できたことが確認できる．

C. 考察と課題

25枚の画像全体では，分類分析により約半数の偽陽性を削除できたことから，毛細血管瘤は偽陽性とは異なる特徴をもつと考えられ，分類分析は偽陽性の削除に有効であると考えられる．し

表3 17種類の分類分析と従来手法に対する検出率と偽陽性数との関係

分類 分析	関数	画像1枚あたりの偽陽性数							平均
		1/8	1/4	1/2	1	2	4	8	
k-NN 分析	Manhattan	0.176	0.188	0.247	0.306	0.365	0.518	0.600	0.343
	Euclid	0.165	0.165	0.212	0.365	0.400	0.459	0.588	0.336
Neural Network	Linear-Sum of Square	0.176	0.294	0.306	0.376	0.471	0.565	0.647	0.405
	Sigmoid-Sum of Square	0.153	0.235	0.294	0.424	0.506	0.588	0.647	0.407
	Sigmoid-Binominal	0.212	0.235	0.294	0.329	0.388	0.518	0.588	0.366
	Softmax-Binominal	0.212	0.224	0.282	0.306	0.388	0.518	0.588	0.360
	Softmax-Multinomial	0.176	0.224	0.306	0.341	0.435	0.529	0.612	0.375
Support Vector Machine	Linear	0.141	0.235	0.329	0.424	0.518	0.612	0.647	0.415
	Gaussian	0.224	0.271	0.329	0.447	0.506	0.576	0.659	0.430
	Polynomial	0.176	0.212	0.294	0.424	0.529	0.588	0.647	0.410
	Sigmoid	0.000	0.000	0.012	0.035	0.106	0.106	0.412	0.096
Radial Basis Function Network	Linear-Sum of Square	0.188	0.212	0.247	0.341	0.447	0.506	0.576	0.360
	Sigmoid-Sum of Square	0.035	0.059	0.106	0.106	0.200	0.329	0.412	0.178
	Sigmoid-Binominal	0.141	0.235	0.259	0.353	0.400	0.482	0.565	0.348
	Softmax-Binominal	0.200	0.224	0.318	0.353	0.447	0.471	0.600	0.373
	Softmax-Multinomial	0.165	0.200	0.282	0.353	0.435	0.506	0.600	0.363
Naive Bayes	---	0.129	0.141	0.153	0.200	0.247	0.341	0.494	0.244
従来 手法	Sigmoid-Sum of Square (Neural Network)	0.153	0.200	0.212	0.306	0.388	0.482	0.506	0.321

かし、毛細血管瘤と偽陽性を完全に分類できたわけではない。分類分析により削除された偽陽性の例、および削除されなかった偽陽性の例をそれぞれ、図6および図7に示す。図6(a)のような領域は、毛細血管瘤がもつ特徴をあまりもたないため、特徴量の分析により削除できたと考えられる。図6(b)に示したような領域は、専門家以外による目視での識別は難しいと考えられるが、毛細血管瘤とは少し異なった特徴をもつため、特徴量の分析により削除することができたと考えられる。しかし、正常な網膜領域にも濃淡変化があるため、図7(a)のように網膜領域には毛細血管瘤と似た特徴をもつ正常な網膜領域が存在する。このような領域を画素値や形状に基づく特徴量のみで分類を行うことは困難であると考えられる。そのため、そのような領域を偽陽性として分類するためには、臨床的な知識に基づく特徴量などを検討していく必要があると考えられる。また、図7(b)のように血管抽出に失敗した細い血管領域にも偽陽性が残った。眼底画像中で血管領

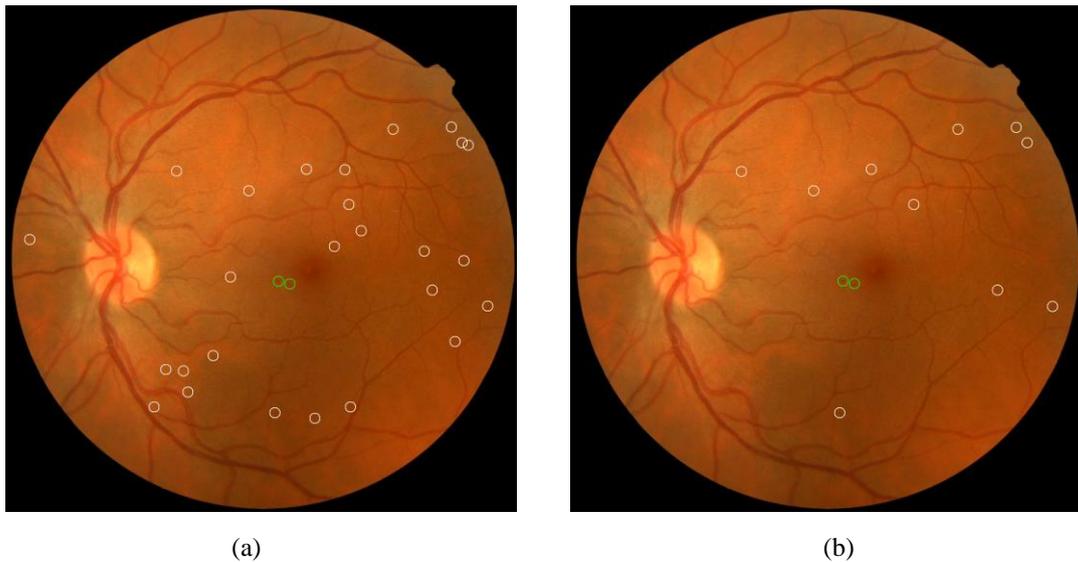


図5 毛細血管瘤の検出結果. (a) 特徴量による閾値処理後の結果. (b) 分類分析後の最終結果. 黄緑色の丸印は検出された毛細血管瘤(真陽性), 白色の丸印は偽陽性.



図6 分類分析により削除された偽陽性の例. (a) 正常な網膜領域の例. (b) 毛細血管瘤と似た特徴をもつ正常な網膜領域の例. (a), (b)ともに候補領域の重心を中心として切り出した画像.

域は暗い線状の領域として現れるが, 血管の走行方向に対しても画素値の変化がある. そのため, 血管領域内にも周囲と比較して暗い点状の領域が形成される. この領域が毛細血管瘤と似た特徴を示し, 特徴量の分析により削除することができなかったと考えられる. そのため, 検出された候補領域が血管上に存在するかを表す特徴量を再度検討する必要があると考えられる.

ROCで公開されているデータベースが難しいこともあるが, 本手法では候補領域の検出の時点で26箇所を目視可能な毛細血管瘤が検出されていない. 本手法では, この時点で検出されなかった毛細血管瘤は最後まで検出されない. 候補領域の検出において最大検出数を増加させれば, 毛細血管瘤の検出数を増加させることは可能であるが, 偽陽性が極端に増加することが現状である. また, この時点での偽陽性の大幅な増加は, 最終的な検出精度の低下へとつながる. そのため, 2重リングフィルタより優れた候補検出器を検討していく必要があると考えられる. また, 一般的にカメラによって撮影された画像は異なる. そのため本手法では, 分類分析などにその影



図7 分類分析により削除されなかった偽陽性の例. (a) 毛細血管瘤と似た特徴をもつ正常な網膜領域の例. (b) 血管領域の一部を毛細血管瘤として検出した例. (a), (b)ともに候補領域の重心を中心として切り出した画像.

響が現れる可能性があると考え、使用する画像を同じカメラで撮影された画像に限定した. 今後は、ROCデータベースにおける解像度の異なる画像や異なるデータベースの画像など、異なるカメラで撮影された画像に対しても評価を行う必要がある. また、複数のカメラで撮影された画像が混在する場合にも対応できるようにしていく必要がある.

IV. 結論

本研究では偽陽性の削除に重点を置き、眼底画像から毛細血管瘤の自動検出を行った. 実験の結果、Support Vector Machineを用いた分類分析でカーネル関数としてGaussianを使用したとき、最も良好な結果が得られた. このとき、提案手法は従来手法の結果を上回り、検出精度が向上した. 一方で、本手法では検出できなかった毛細血管瘤も目立った. さらなる検出精度の向上のため、今後さらなる改善の必要がある.

謝辞

本研究を進めるにあたり、著者の所属研究分野、ならびに関係者の諸氏に感謝の意を表します. 本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金(若手研究(B)22791675)によって行われました.

参考文献

- [1] 厚生労働省, 平成19年国民健康・栄養調査報告 [online], Available: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou09/dl/01-kekka-01.pdf>
- [2] M. Niemeijer, B. V. Ginneken, M. J. Cree, A. Mizutani, G. Quellec, C. I. Sanchez, B. Zhang, R. Hornero, M. Lamard, C. Muramatsu, X. Wu, G. Cazuguel, J. You, A. Mayo, Q. Li, Y. Hatanaka, B. Cochener, C. Roux, F. Karray, M. Garcia, H. Fujita, and M. D. Abramoff, "Retinopathy Online Challenge: Automatic Detection of Microaneurysms in Digital Color Fundus Photographs," IEEE Transactions on Medical Imaging, vol.29, no.1, pp. 185–195, 2010.

- [3] M. Niemeijer, B. V. Ginneken, J. Staal, M. S. A. Suttorp-Schulten, and M. D. Abramoff, "Automatic Detection of Red Lesions in Digital Color Fundus Photographs," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol.24, no.5, pp. 584–592, 2005.
- [4] C. I. Sanchez, R. Hornero, A. Mayo, and M. Garcia, "Mixture Model-based Clustering and Logistic Regression for Automatic Detection of Microaneurysms in Retinal Images," *Proceedings of SPIE Medical Imaging*, vol. 7260, pp. 7260M-1–8, 2009.
- [5] M.J. Cree, *The Waikato Microaneurysm Detector*, University of Waikato, Technical Report, 2008 [online]. Available: <http://roc.healthcare.uiowa.edu/results/documentation/waikato.pdf>
- [6] G. Quellec, M. Lamard, P. M. Josselin, G. Cazuguel, B. Cochener, and C. Roux, "Optimal wavelet transform for the detection of microaneurysms in retina photographs," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 27, no. 9, pp. 1230–1241, 2008.
- [7] B. Zhang, X. Wu, J. You, Q. Li, and F. Karray, "Detection of microaneurysms using multi-scale correlation coefficients," *Pattern Recognition*, vol.43, pp. 2237–2248, 2010.
- [8] B. Zhang, F. Karray, Q. Li, and L. Zhang, "Sparse Representation Classifier for microaneurysm detection and retinal blood vessel extraction," *Information Sciences*, vol.200, pp.778–90, 2012.
- [9] L. Giancardo, F. Meriaudeau, T. P. Karnowski, Y. Li, K. W. Tobin, and E. Chaum, "Microaneurysm Detection with Radon Transform-Based Classification on Retina Images," *Proceedings of 33rd IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 5939–5942, 2011.
- [10] B. Antal, and A. Hajdu, "An Ensemble-Based System for Microaneurysm Detection and Diabetic Retinopathy Grading," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, no. 6, pp. 1720–1726, 2012.
- [11] B. Antal, and A. Hajdu, "Improving microaneurysm detection in color fundus images by using context-aware approaches," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 6pages, 2013.
- [12] I. Lazar, and A. Hajdu, "Retinal Microaneurysm Detection Through Local Rotating Cross-Section Profile Analysis," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 32, no. 2, pp. 400–407, 2013.
- [13] A. Mizutani, C. Muramatsu, Y. Hatanaka, S. Suemori, T. Hara, and H. Fujita, "Automated microaneurysm detection method based on double-ring filter in retinal fundus images," *Proceedings of SPIE Medical Imaging*, vol. 7260, pp.72601N-1–8, 2009.
- [14] A. Sopharak, B. Uyyanonvara, and S. Barman, "Simple hybrid method for fine microaneurysm detection from non-dilated diabetic retinopathy retinal images," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 9pages, 2013.
- [15] A. A. Purwita, K. Adityowibowo, A. Dameitry, and M. W. S. Atman, "Automated Microaneurysm Detection Using Mathematical Morphology," *Proceedings of 2011 International Conference on Instrumentation, Communication, Information Technology and Biomedical Engineering*, pp. 117–120, 2011.

- [16] 水谷敦史, 村松千左子, 畑中裕司, 周向栄, 原武史, 藤田広志, “2重リングフィルタを用いた眼底画像における糖尿病網膜症病変の自動検出,” 電子情報通信学会技術研究報告, MI2009-109, pp. 183–187, 2009.
- [17] 岩瀬達彦, 村松千左子, 畑中裕司, 周向栄, 原武史, 藤田広志, “眼底画像における細動脈狭窄評価のための主幹動静脈の自動検出および分類法,” 電子情報通信学会技術研究報告, MI2009-110, pp. 189–193, 2009.
- [18] 石田隆行, 桂川茂彦, 藤田広志(監), “医用画像ハンドブック,” オーム社, 東京都, 2010.
- [19] The University of Chicago, Metz’s ROC Software User Group, Metz ROC Software [online], Available: <http://metz-roc.uchicago.edu/>