

深層学習による無染色肝病理組織標本画像の細胞膜抽出

Cell membrane extraction in unstained hepatic histological images using deep learning

D-16 山見 慧[†] 杉本 京太[†]
Satoshi Yamami Keita Sugimoto
芝浦工業大学[†]
Shibaura Institute of Technology

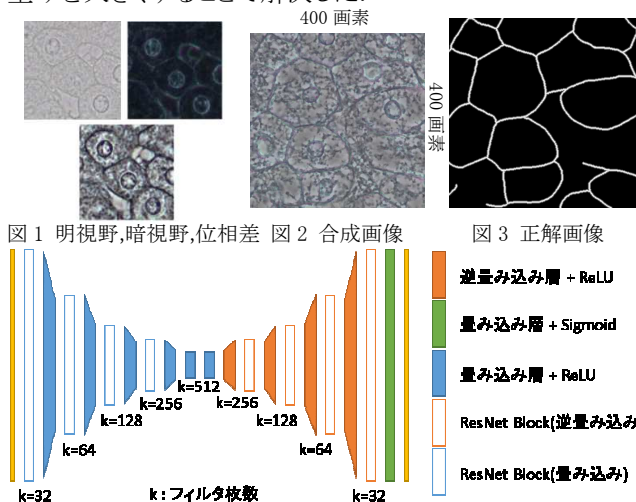
中野 雅行[†] 高橋 正信[†]
Masayuki Nakano Masanobu Takahashi
湘南藤沢徳洲会病院[†]
Shonan Fujisawa Tokushukai Hospital

1. はじめに

病理組織診断には通常 HE 染色標本が用いられるため、画像解析も HE 染色標本を対象とするものが多い。しかし施設や染色条件により染色度合いが異なったり、染色ムラや退色の問題がある。また、厚い標本の解析も難しい。そこで、染色していない標本(無染色標本)の画像解析に取り組んでいる。N/C 比などの病理診断に有用な定量的指標を算出する上で細胞膜の抽出が必要となる。細胞膜抽出には、HE 染色標本に対して有用であった深層学習[1]を利用するが、無染色標本は HE 染色標本に比べて色の情報が少ない。そこで、光学顕微鏡で利用できる他の撮像法(暗視野, 位相差)[2]も利用して解析精度の向上を図った。

2. 手法

通常の病理診断や画像解析で用いられる明視野は光の吸収率の違いを利用しているため、無染色標本ではコントラストが非常に低くなる。一方、散乱光と反射光を利用する暗視野、および屈折率差を利用する位相差では無染色であっても高いコントラストの画像が得られる(図 1)。実験には、これら 3 種類の画像、およびそれらを様々な組み合わせで合成した画像を用いた。3 種類の画像を同じ比率で合成した画像例を図 2 に示す。なお、暗視野画像はネガポジ反転した画像も用いる。深層学習ネットワークは入力、出力ともに画像が用いられる FCN (Fully Convolutional Network)[3]と ResNet[4]を基本としたネットワーク(図 4)とし、構成などは実験的に決定した。ResNet Block は Batch Normalization 層, Dropout 層, 畳み込み層とショートカット接続から成る。学習には細胞膜を 1, それ以外を 0 とした正解画像(図 3)を用いたが、細胞膜は面積が小さく誤差関数にあまり寄与しないため、細胞膜が抽出され難くなる問題があった。この問題は、Cross entropy 誤差に画素ごとの重みを導入し、細胞膜部分の重みを大きくすることで解決した。



3. 実験

実験には肝組織の無染色標本 5 枚を用いた。撮像法を変えながら同じ位置で撮影した 3 種類の画像について、細胞膜を視認できる領域(400×400 画素)を標本ごとに 2 枚ずつ切り出した計 10 枚×3 種類の画像を用いた。学習画像はランダムな位置で 128×128 画素を切り出し、上下左右反転, 回転, 明度, コントラスト変更を施して画像ごとに 1000 枚作成した。また、出力画像を 2 値化, 小領域削除, 細線化したものを抽出結果とした。精度評価は、同じ標本の画像が学習と評価に分かれなように 5 分割の交差確認法により行った。なお、細胞膜の範囲が曖昧であるため、抽出結果と正解画像を細線化したまま比較すると評価が不正確になる恐れがある。そこで、3 画素(約 0.5 μm)程度の位置誤差を許容した精度評価[1]を行った。また、パラメータ(2 値化の閾値, 学習回数, 誤差の重み)は、入力画像の種類ごとに最適化した。

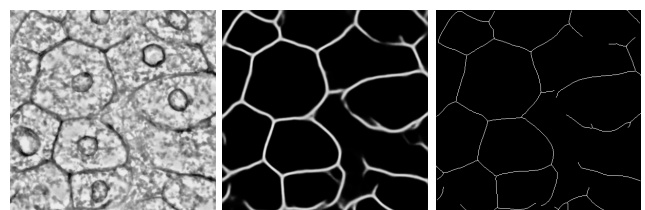
4. 結果

3 種類の各撮像法による画像、およびそれらを様々な組み合わせで合成した画像を入力画像として用い、精度を評価した。その結果、位相差画像とネガポジ反転した暗視野画像を 1:1 で合成した場合(図 5)に最も高い F 値 87.8%が得られた(表 1)。この場合の出力画像を図 6 に、細胞膜抽出結果を図 7 に示す。通常の明視野のみの場合(83.1%)より精度が改善され、複数の撮像法の利用は有用であった。

なお、今回は位相差画像の R チャンネルと暗視野画像の B チャンネルを合成したが、これらの画像は合成撮像法[5]を応用することで撮像法を切り替えず一度の撮影で取得可能である。今後は細胞膜の抽出が難しい部位に対して誤差の重みを大きくするなどの工夫により精度を改善するとともに、細胞核の自動抽出と組み合わせ、N/C 比の全自動算出を実現したい。

表 1 抽出精度

入力画像	適合率	再現率	F 値
位相差 R+暗視野 B(ネガ)	90.4%	85.3%	87.8%
明視野	88.4%	78.7%	83.1%



[参考文献]

- [1] K. Sugimoto, et al.: IEEE EMBC2018, WePoS.32, 2018.
- [2] N. Matsushita, et al.: IEEE EMBC2010, FFrBPo07.5, 2010.
- [3] E. Shelhamer, et al.: IEEE T Pattern Anal, vol.39, No.4, pp.640-651, 2017.
- [4] H. Kaiming, et al.: CVPR2016, pp.770-778, 2016.
- [5] M. Imai, et al.: IEEE EMBC2013, FrB05.7, 2013.