平 成 29 年 度　　修 士 論 文 概 要

主査	舟橋　健司	副査	本谷　秀堅	研究室	舟橋研究室
入学年度	平成 28 年度	学籍番号	28414063	氏名	塚田　裕也

論文題目　CNN 特徴量を利用した細胞核の抽出及び分類

Extraction and Classification of Cell Nuclei Using CNN Features

1　はじめに

近年，医療の病理診断の分野において，医療の目覚ましい進歩に伴い，様々な病気に対する新しい治療法が開発されるようになったが，依然として癌による死亡者は増加している．癌の早期発見は完治の確率を上げ死亡率を下げるにはとても効果的である．早期発見の手法の 1 つに細胞診が挙げられる．しかし，この病理診断の大部分は病理専門医の経験と技術に依存しているため，定量化が困難である．そのため，病院間で異なる診断がなされるといった患者にとって不利な結果につながる恐れがある．こうした問題を解決するために，癌の自動診断システムに対する需要が今後増加していくと考えられ，様々な試験や調査 [1][2] が施行されたが，腫瘍細胞の多様な形態のために，実用化には至っていない．病理診断において染色された細胞核は細胞診のマーカーとして用いられる．今回我々は癌診断に用いる新規な特徴量として，Convolutional Neural Network(CNN) の特徴抽出を利用した細胞核の特徴量に着目した．しかし，細胞核から特徴量を抽出するためには，予め画像から細胞核を抽出する必要がある．細胞核の抽出を目的とした研究は長年行われており，近年では機械学習を利用して細胞核を抽出する手法 [3] が提案されている．しかし，手法 [3] は病理組織標本で一般的に使用されるヘマトキシリン・エオジン（Hematoxylin-Eosin：HE）染色には対応していない．そこで本論文では，手法 [3] を参考にして細胞核の抽出を可能とする新規な手法，並びに抽出した細胞核から CNN で特徴量を抽出し癌の診断を行う手法を提示し，癌診断に対する提案手法の有効性も評価する．

2　細胞核の抽出

2.1　スコア画像の作成

HE 染色された細胞画像には細胞核が数百ほど点在している．そこで提案手法では，抽出の前処理として，検出ウィンドウを設けて網羅的にラスタスキャンを行い，検出ウィンドウ毎に CNN 特徴量を抽出し，SVM を用いて細胞核の尤度を導出することで細胞核がどの辺りに存在するかを表すスコア画像の作成を行った．また，スコア画像作成のためのデータセットには，実際に HE 染色画像から細胞核と背景の部分を切り取ったものを使用した．

2.2　スコア画像を用いた細胞核の抽出

スコア画像単体では細胞核の抽出は不十分である．そのため，作成したスコア画像に対し，以下の処理で最終的な細胞核の抽出を行った．

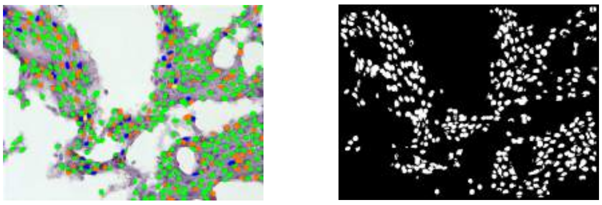
Step 1: 入力画像とスコア画像を組み合わせて細胞核仮抽出画像を作成する．

Step 2: 細胞核仮抽出画像に対しラベリング処理を利用した細胞核の強調を行う．

Step 3: 強調した画像とスコア画像を用いて細胞核を抽出する．

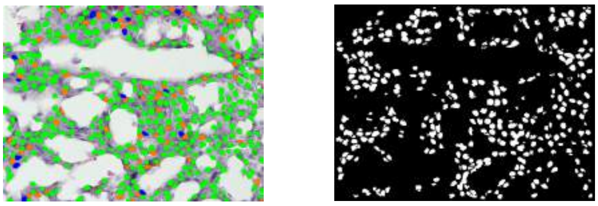
3　細胞核の抽出に対する実験

細胞核抽出における提案手法の有効性を確認するために，実際の HE 染色画像に対して，細胞核が適切に抽出出来ているか実験を行った．ここで図 1a，2a は入力画像に用いた HE 染色画像の真値，図 1b，2b は抽出結果を表す．また精度評価には，Precision，Recall，F-measure を用いた．精度評価の結果を表 2 に示す．



(a) 正解画像　(b) 抽出結果

図 1: 入力画像 1 の真値と結果



(a) 正解画像　(b) 抽出結果

図 2: 入力画像 2 の真値と結果

表 1: 精度評価

	Precision	Recall	F-measure
入力画像 1	0.7466	0.8794	0.8076
入力画像 2	0.6878	0.9198	0.7673

表 1 より，F-measure がおよそ 8 割を示す抽出精度であり，Recall の値が非常に高いことが確認出来る．実際の癌の分類において，全ての細胞核を事細やかに確認するということはほとんどない．細胞核の抽出漏れよりも，細胞核の誤検出によって非細胞核に対して分

類を行う方が癌の分類において問題であると考えられるため，Recall の値が高い提案手法の有効性が確認出来る．

4 細胞核の分類

提案手法で抽出した細胞核から癌の分類を行うには，癌かどうかを判定する分類器が必要である．癌化した細胞核の判断材料として核異形度がある．本研究では，分類対象を皮膚癌の一種であるメラノーマとし，メラノーマの病理画像から核異形度が比較的大きい細胞核を悪性，黒子などの良性腫瘍の画像から核異形度が比較的小さい細胞核を正常とラベル付けを行うことで癌の分類用のデータセットを作成した．核異形度の違いを表す特徴量として，細胞核抽出と同様に CNN から自動生成されるものを使用した．

5 細胞核の分類に対する実験

細胞核分類における提案手法の有効性を確認するために，実験を行った．実験には，患者から採取した皮膚組織を HE 染色した病理画像に対して，病理医がメラノーマか否かを診断したものを使用した．判定には「良性」「悪性」「転移」の 3 種類があり,「良性」は良性腫瘍と診断,「悪性」は悪性腫瘍と診断したものである．「転移」はメラノーマが他組織に転移したもので，悪性である．実際の細胞診において，細胞核単位で診た場合，悪性の細胞核が一定以上存在したら悪性であるというような明確な判断基準は確立されていない．ここで本研究では，抽出した細胞核全体を見て良性と判断された細胞核の方が多ければ正常，そうでない場合には癌と定義した．また，病理画像には細胞核は数千個ほど点在しているため細胞核を 1 つ 1 つ分類すると時間がかかる．よって実験では，病理画像と病理画像を 16 等分した切片画像の 2 種類に対して分類を行った．

5.1 切片画像単位での分類実験

良性画像 20 枚，悪性画像 40 枚，転移画像 20 枚の計 80 枚の切片画像に対して提案手法で分類を行った．各ラベルの画像に対して，正常と分類した数，悪性と分類した数，ラベル毎の正答率，全体の正答率を表 2 に示す．表 2 を見ると，全体の正答率が 0.82 と高い数値を出していることから，提案手法の有効性が確認された．しかし，悪性に関しては誤分類があり，あまり明瞭な結果は得られなかった．

5.2 病理画像全体を対象とした分類実験

良性画像 2 枚，悪性画像 2 枚，転移画像 2 枚の計 6 枚の病理画像に対して分類を行った．各ラベルの画像に対して正常と分類した細胞核数，悪性と分類した細胞核数，分類結果，N/C 比を表 3 に示す．ここで N/C 比とは核と細胞質に対する面積比であり，病理医が癌診断の指標に用いるパラメータの 1 つにもなっている．

表 2: 切片画像に対する分類実験の結果

ラベル	正常分類数	悪性分類数	正答率	全体の正答率
良性	20	0	1.0	0.82
悪性	15	25	0.63	
転移	0	20	1.0	

表 3: 病理画像に対する分類実験の結果

ラベル	番号	正常細胞核数	悪性細胞核数	NC 比	分類結果
良性	1	1780	581	0.23	正常
	2	1869	430	0.22	正常
悪性	1	1089	866	0.28	正常
	2	813	874	0.28	癌
転移	1	499	1814	0.31	癌
	2	421	1905	0.30	癌

表 3 より，切片画像の場合と同様に，良性と転移は正常と診断された細胞核と癌と診断された細胞核の数の差が明確であり，悪性は差が曖昧な事が確認出来る．厳密には癌にはステージ (進行度) というものがあり，ステージ 0〜ステージ Ⅳ の 5 段階に分けられている．転移は，ステージ Ⅳ の状態で起こると言われているため,「悪性」よりも「転移」の方がステージが高いと考えられる．また，近年では複数のがん細胞クローンや正常細胞といった異なる性質を持った細胞間同士で陣取り合戦を行う「細胞競合」という現象が確認されている．したがって，細胞競合において癌のステージが深刻な方が病理画像内の悪性 (癌) 細胞核の割合が高いと仮定した場合，今回のような実験結果は妥当と考えられるため，提案手法の有効性が確認出来る．

6 むすび

本研究では，HE 染色画像に対して，CNN から得られる特徴量と SVM を用いて尤度画像を作成し，HE 染色画像と組み合わせることで細胞核を抽出する手法，及び癌の分類手法を提案した．そして実験結果から提案手法の有効性が確認できた．今後の課題として, 細胞核抽出の分野では更なる精度向上と高速化，細胞核分類の分野では癌のステージも考慮した分類やメラノーマ以外の様々な癌に対しての分類などが挙げられる．

参考文献

[1] Taylor,C.R.,et al.:“Quantification of immunohistochemistry–issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II” Histopathology, 49, pp. 411-424, 2006.

[2] 山口 雅浩 他: “定量的病理診断に向けた病理画像解析技術” *The IEICE transactions on information and systems (Japanese edetion)* 96(4), pp. 782-790, 2013

[3] 三村 勇介 他: “医用画像における細胞認識技術”, *KONICA MINOLTA TECHNOLOGY REPORT*. Vol. 13, 2016.