

肝病理組織画像から脂肪滴分布を 捉える検出法の開発

大分大学 医学部 臨床医工学センター
客員研究員 原田 義富

2024年12月3日

ご参加の皆さまへ

- 強化学習を用いた脂肪滴検出法により脂肪滴を大きさ別に階層化して取り出すシーズのご紹介です。
- 現在，脂肪滴の大きさに応じて分布を捉える段階まで技術を確立しています。
- 脂肪滴の検出システムを応用されるパートナーを募集しています。

是非、お声掛けください。

従来技術とその問題点

病理組織画像を用いた従来研究の多くに、深層学習や生成AIを用いたものはあるが、

- ・ 大量の画像と多くの学習を必要とする。
- ・ 希少な疾患には適用が難しい。
- ・ 脂肪滴であってても高精度の抽出は難しい。

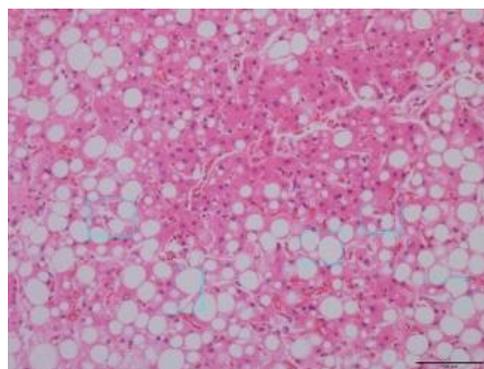
等の問題があり、まだ広く利用されるまでには至っていない。

新技術の特徴・従来技術との比較

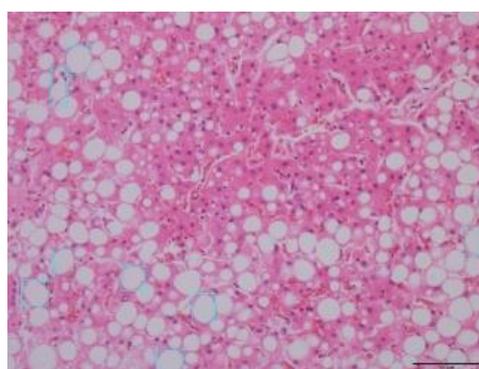
- 少数の画像と少ない学習量にて脂肪滴の検出が可能となった。
- 脂肪滴サイズに応じた階層化による定量評価が可能となった。
- 脂肪滴の組織内での分布（位置）を捉えるため定性的評価が可能となった。

提案手法

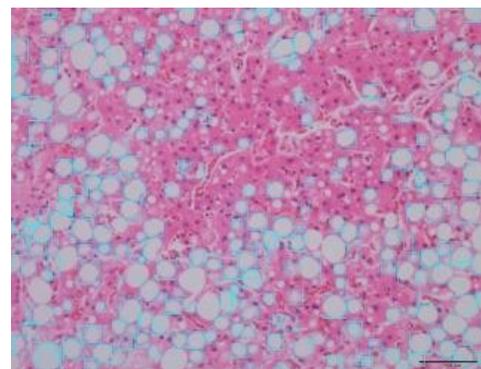
脂肪滴の大きさとコントラストに応じた複数のフィルタからなる組み合わせを，強化学習を用いて最適化することで，脂肪滴を大きさごとに階層化して取り出す。



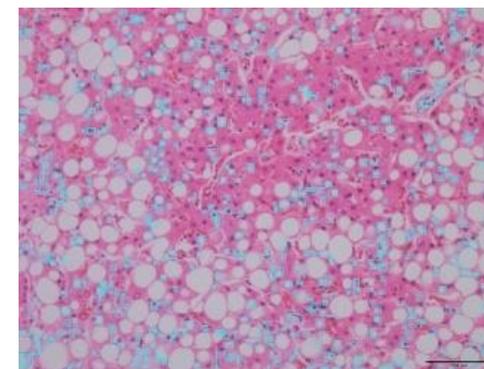
Rank6



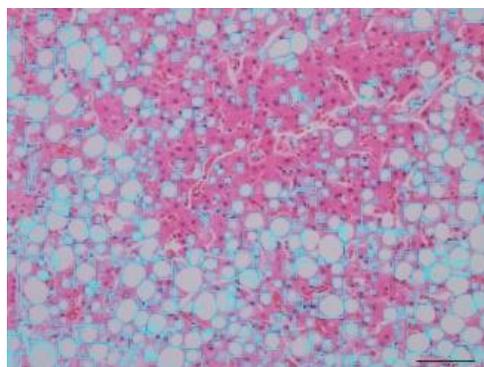
Rank5



Rank4



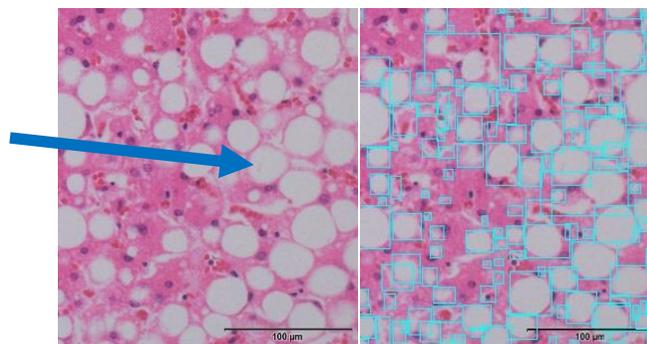
Rank3



Overall

図1 階層化して検出した脂肪滴

脂肪滴



提案手法の概要

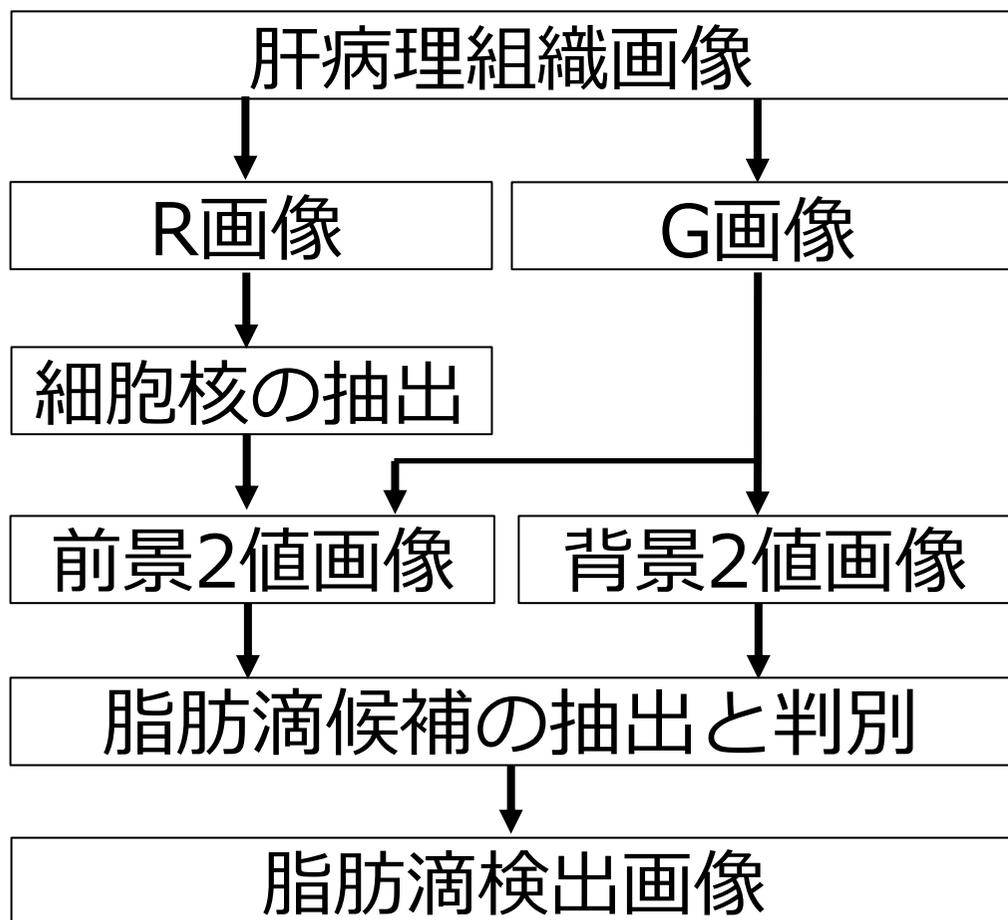


図2 提案手法の流れ

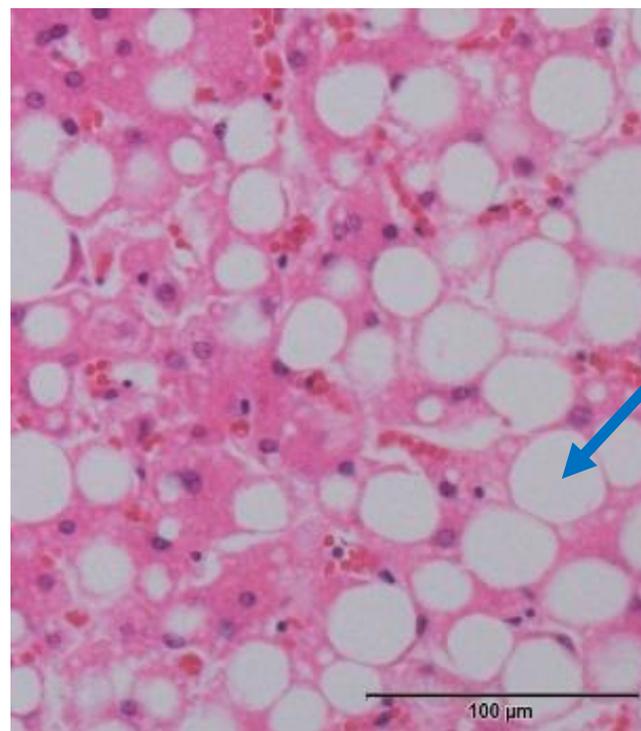


図3 元画像1/6 [μm]

■細胞核の抽出

- ① R画像から誤差拡散法による疑似階調（図4）を用いて2値の点画像を作成する.
- ② 2値の点画像を白黒反転し，クロージング処理(3×3)を2回行うことで，R画像から2値の細胞核を抽出する（図5）.

	*	0.3
0.2	0.3	0.2

図4 誤差拡散法の重み
(*注目画素)

細胞核像

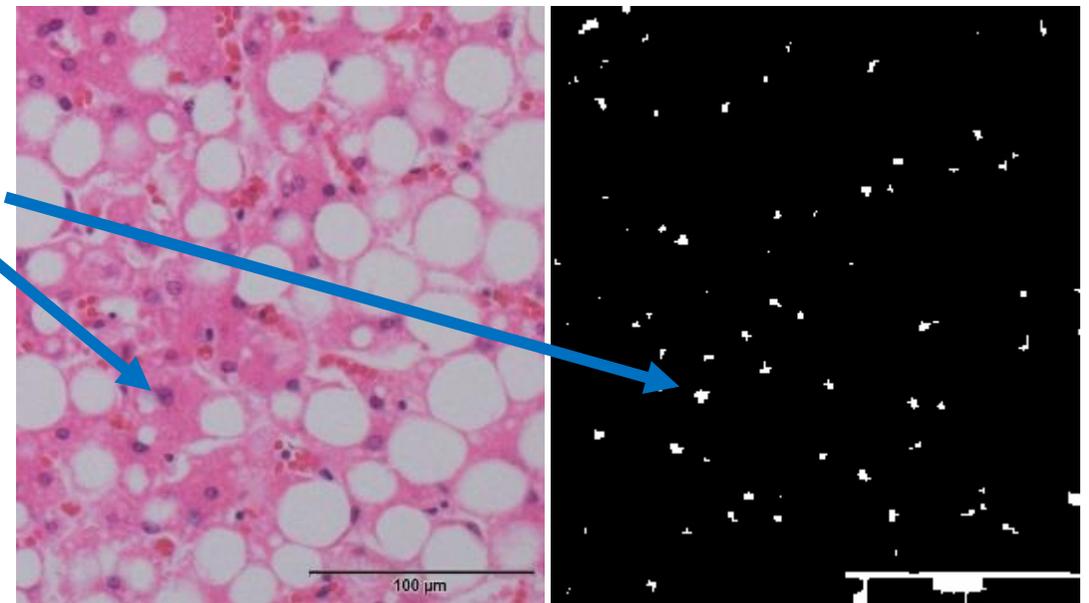
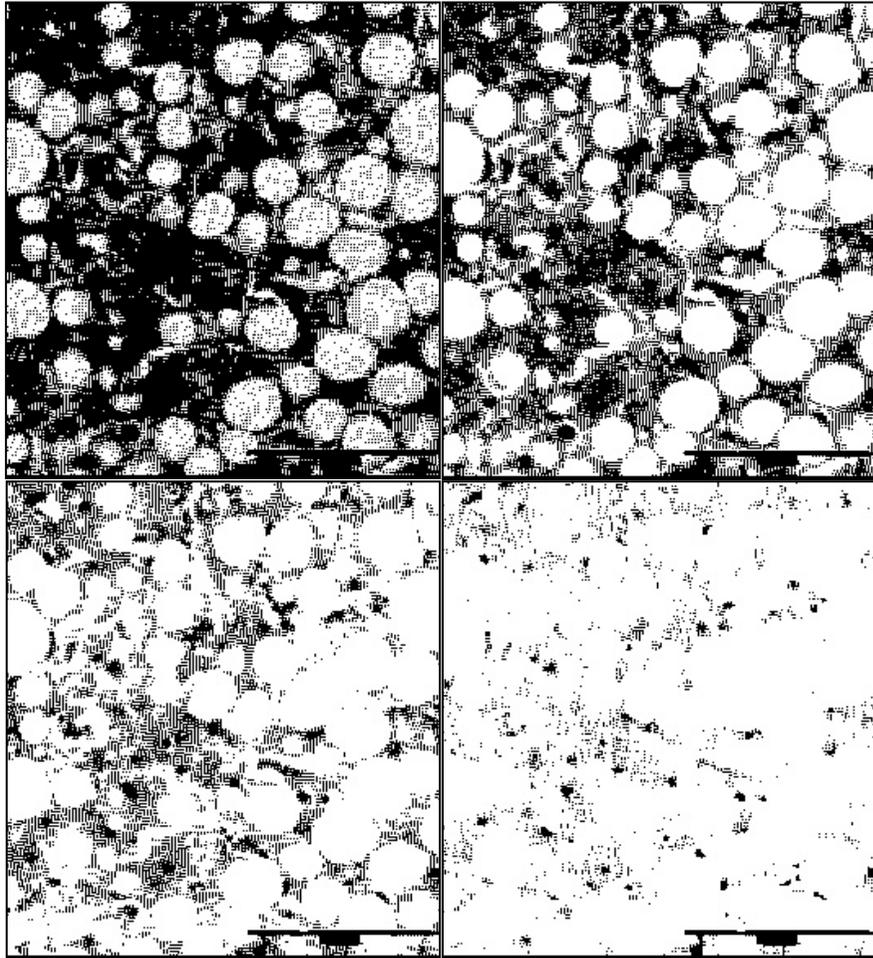


図5 左：元画像1/6，右：細胞核像

■ 前景画像の作成



- ① G画像に誤差拡散法を適用して得られた2値の点画像上において、 3×3 フィルタ内に存在する白画素の個数をランクとして定義（2値化の閾値に相当）する。
- ② そのフィルタ領域内の白画素の個数が、設定したランク以上であれば白画像、ランク未満であれば黒画素としてあらかじめ2値画像Aを作成する。
- ③ 次に、前処理にて抽出した細胞核像を2値画像Aから引き算することで、細胞核を取り除いた前景2値画像を作成する。

図6 各ランクの前景2値画像

（左上：Rank6， 右上：Rank5， 左下：Rank4， 右下：Rank3）

■背景画像の作成

一方，G画像に平均値フィルタ（ 15×15 ）を用いて適応2値化処理を行い， 3×3 のカーネルを用いてオープニング処理を行う．この一連の処理にて，脂肪滴を白い領域として抽出した背景2値画像を作成する．

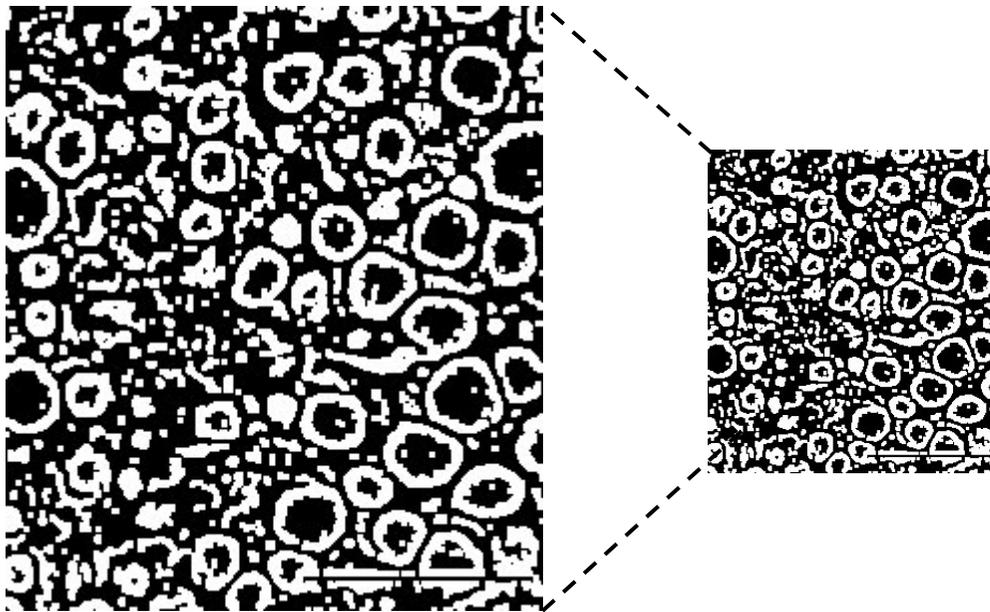
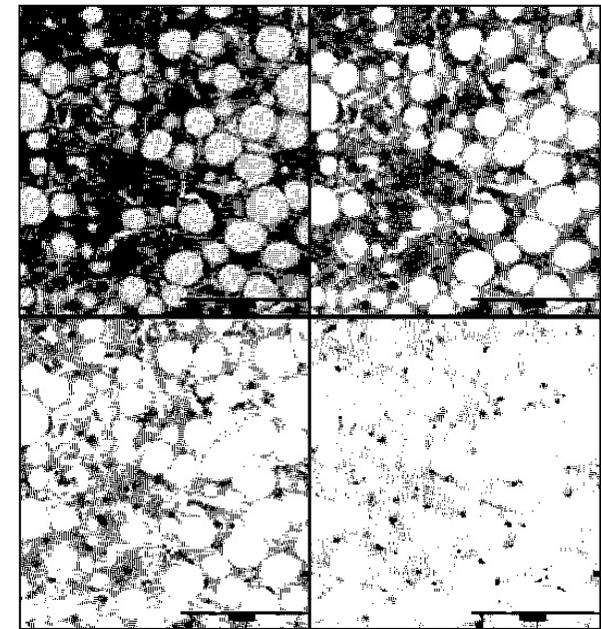


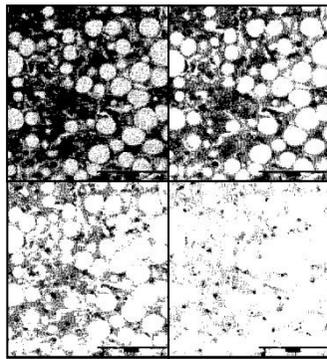
図7 背景2値画像



各ランクの前景2値画像

■ 脂肪滴候補の抽出

- ① 脂肪滴候補の抽出には、前景2値画像と背景2値画像の同一座標におけるAND演算を行い、ともに輝度値が255の座標は白画素、その他は黒画素とした2値画像を作成する。



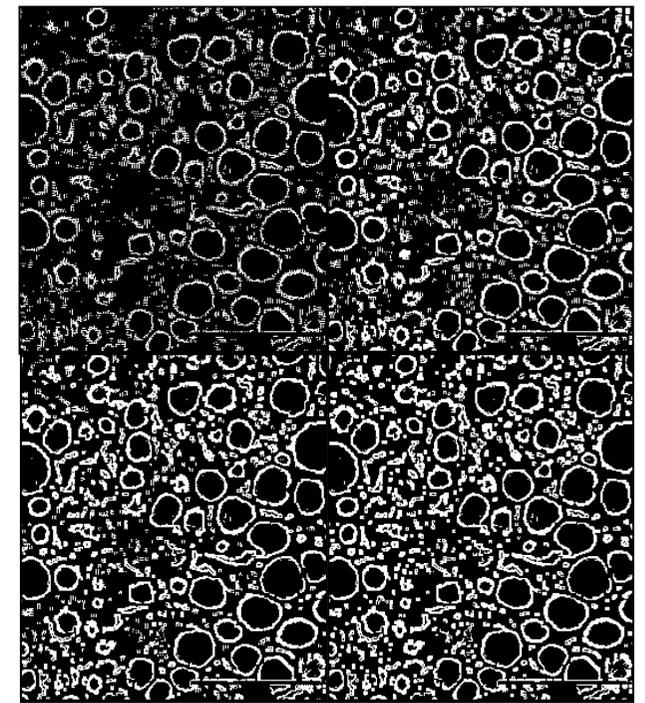
各ランクの前景2値画像

AND



背景2値画像

=



- ② さらに、次に述べるQ学習を用いて、AND画像から脂肪滴候補を領域として切り出しラベリングを行う。

図8 各ランクの AND画像

(左上 : Rank6, 右上 : Rank5,
左下 : Rank4, 右下 : Rank3)

■ 脂肪滴候補の抽出

提案手法には強化学習として実装しやすいQ学習を用いる。ここでのQ学習は、脂肪滴像がもつ大きさと濃淡の違いをフィルタサイズとランクの組み合わせにて捉える。

具体的には、検出したい脂肪滴の大きさを変化するフィルタサイズにて捉え、各ランク（濃度）に応じて脂肪滴候補を切り出しラベリングを行う。

■ 脂肪滴候補の抽出 (Q学習)

		Filter size									
		25	100	255	400	625	900	1225	1600	2025	2500
Rank	6	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	5	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
	4	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
	3	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39

図9 環境 (数値はインデックス)

- ① エージェントが、右上隅のスタート位置 (インデックス9) から左下隅のゴール (インデックス30) まで、各時刻tにおける位置 (状態: S_t) において左, または下方向へ移動 (行動: a) する。
- ② ここでインデックス「7,14,21,29,33,38」はペナルティエリアとする。環境上のインデックスをもとに式1, 式2を用いてそれぞれのフィルタサイズとランクを決定する。ただし, フィルタサイズは, 一辺が5ピクセルずつ変化する正方形の面積 (画素数) に相当。

$$\text{Filter size} = \{5 \times (\text{index} \% 10) + 5\}^2 \quad (1)$$

$$\text{Rank} = 6 - \text{index} / 10 \quad (2)$$

■ Q学習の報酬

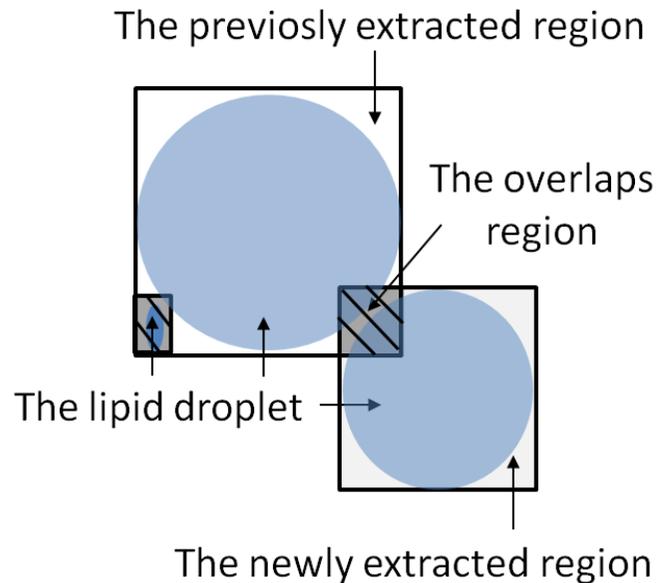


図10 報酬

報酬は、脂肪滴を切り出す領域同士が重なる部分の面積割合とする。ここでQ値は、得られる報酬をもとに式3を用いて更新する。

(ただし、 α : 学習率, γ : 割引率)

$$Q(S_{t+1}, a) \leftarrow \alpha Q(S_t, a) + (1 - \alpha)(r + \gamma \max Q) \quad (3)$$

また、行動aの選択には ϵ -greedy法を用いた (式4) .

$$\epsilon = 0.1 \times \left(1 - \frac{\text{episode}}{500}\right) \quad (4)$$

1エピソードでの行動は最大12回行い、行動にて環境の外に出た場合やペナルティエリア内に侵入した場合、報酬を-1として再度スタート位置に戻る。このエピソードを複数回繰り返すことで学習を繰り返す。学習のたびに、輝度値の低いエッジをもつ画素はAND画像から削除する。

■実験

対象：大分大学医学部で撮影したヒトの肝組織画像10枚
（正常画像5枚，脂肪滴画像5枚）

学習データ：正常画像2枚，脂肪滴画像3枚
残り5枚（正常画像3枚，脂肪滴画像2枚）にて評価。

実験1：脂肪滴検出のための分類器として，k近傍法，SVM，
RFの3者を10分割交差検証によるf値にて比較した。

実験2：主成分分析による特徴量の次元削減の効果と単独のRF
と比較した。

実験3：2名の病理医が自動検出した脂肪滴の正答率を評価した。

■結果①

実験1：脂肪滴検出のための分類器としてk近傍法，SVM，RFの3者を10分割交差検証によるf値にて比較した。

表1 分類器の比較

分類器	f-value
k近傍法	0.8812
SVM	0.9013
RF	0.9016

脂肪滴像と正常像の特徴を分離する境界は両者に跨ると考えられる。

そこで，偽陽性や偽陰性が極端に多い場合に値が低下するf値を用いて分類器の性能評価を行った。

さらに病理医の評価の結果，ランダムフォレストによる分類が，最も偽陽性と偽陰性が見られず，f値が最も高かった。

■結果②

実験2：主成分分析による特徴量の次元削減の効果

$$p=a/D \quad (5)$$

$$q=s/D \quad (6)$$

$$c=|r-g|/(255-g) \quad (7)$$

$$v=r'/g' \quad (8)$$

表2 次元削減の効果

	RF	次元削減RF
Accuracy	0.89	0.855
Precision	0.868	0.833
Recall	0.92	0.90
f-value	0.893	0.862

RF単独での判別と比べ、主成分分析を組み合わせたRFによる次元削減の効果は低かった。

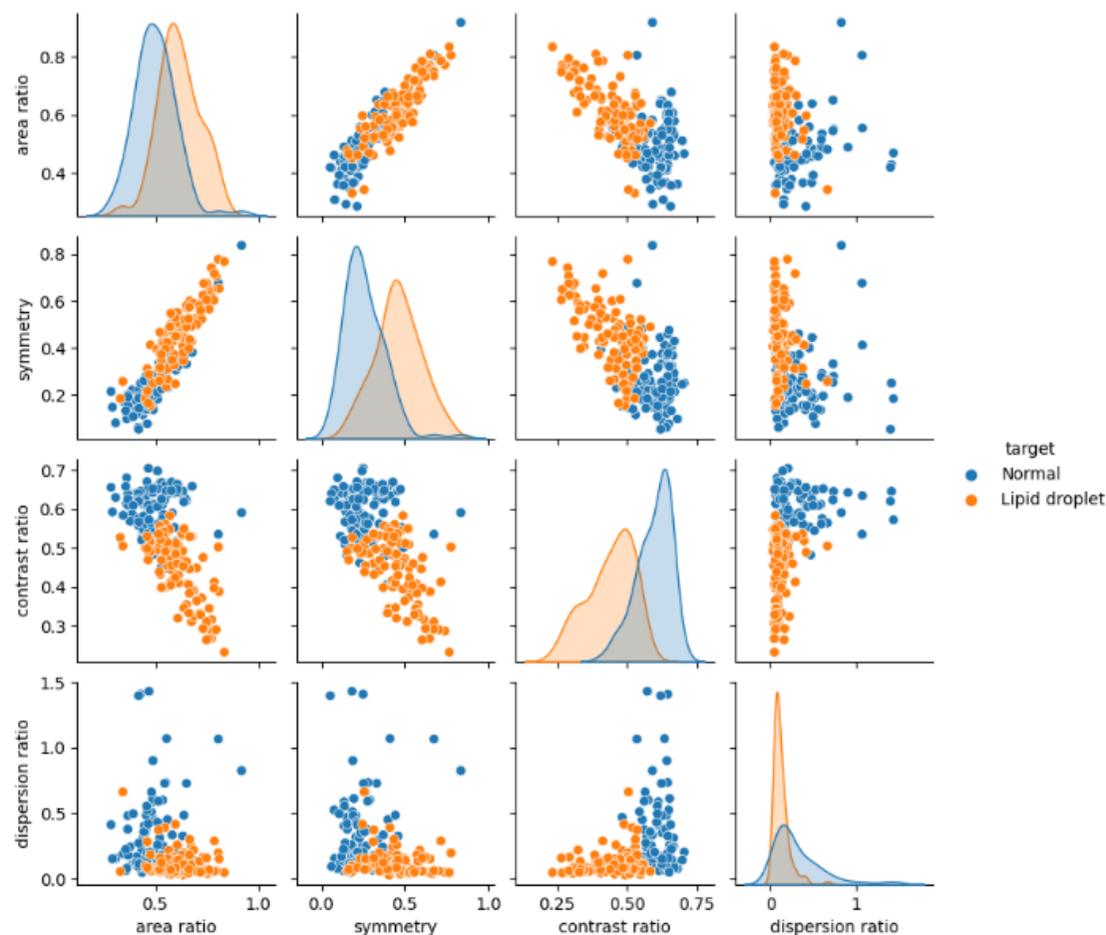


図11 散布図行列

■実験③

実験3：2名の病理医が自動検出した脂肪滴の正答率を評価した。

表3 脂肪滴画像2枚の正答率[%]

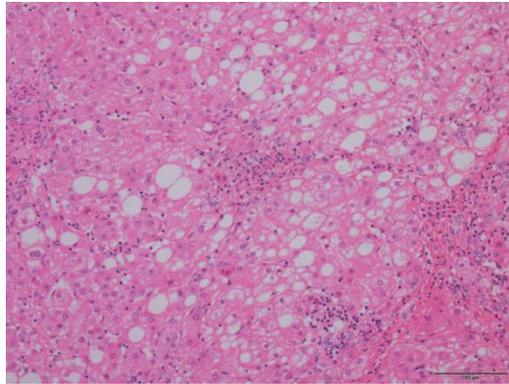
Rank	脂肪滴画像A	脂肪滴画像B
6	-	82.4
5	100.0	90.9
4	83.2	75.3
3	90.9	64.9

*脂肪滴画像AのRank6は検出なし

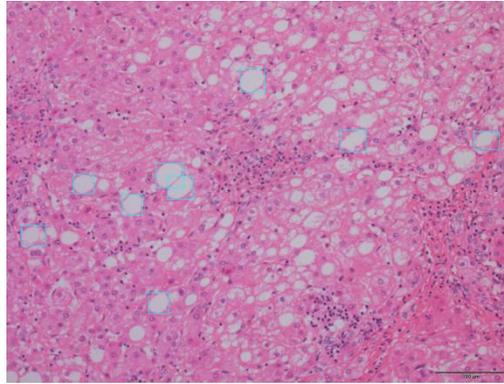
ランク4や3に正答率の低下がみられた原因は、抽出した脂肪滴エッジの途切れにより脂肪滴の一部や間隙を誤検出したためである。

しかし、実際に病理医は脂肪滴像と合わせ、その他の形態的な情報をもとに診断しているため、脂肪滴サイズや数とその分布がわかれば臨床的に十分使用可能と考えられる。

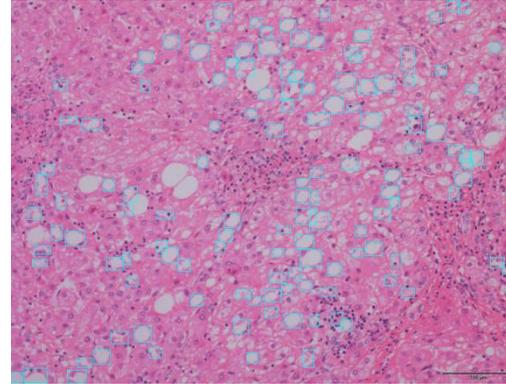
■ 検出例①



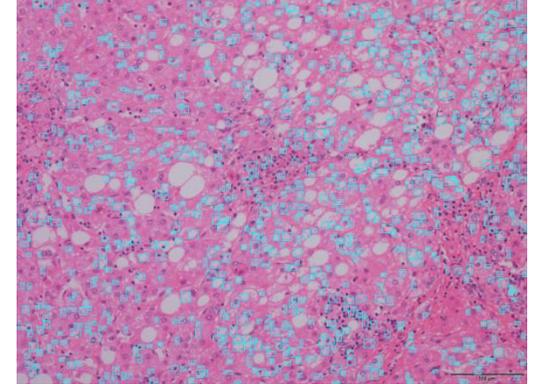
Rank6



Rank5



Rank4



Rank3

Overall

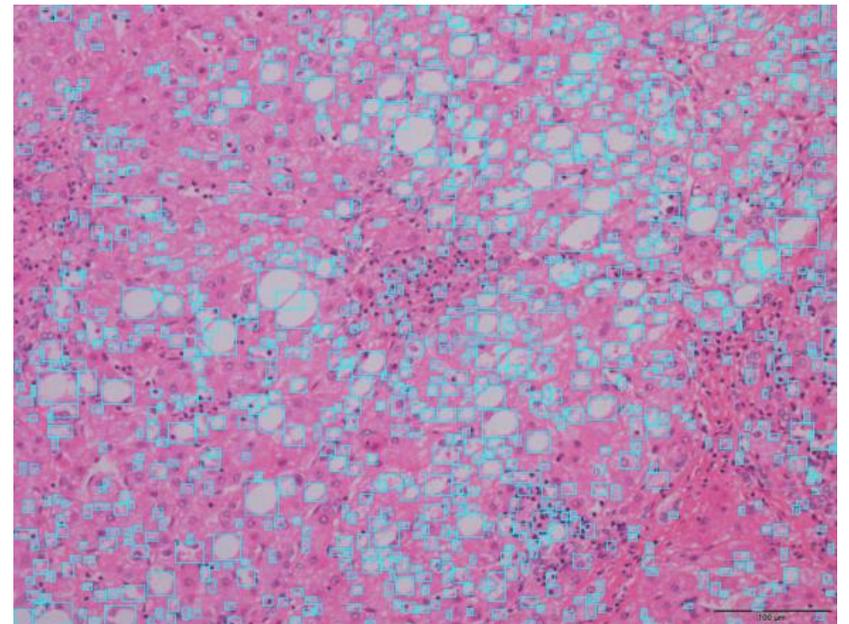
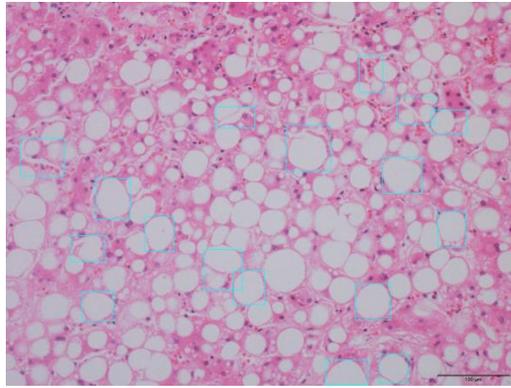
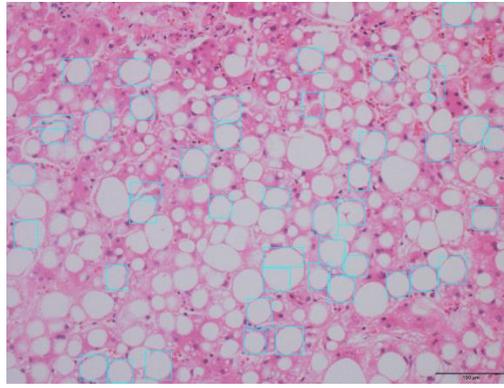


図12 階層化して検出した脂肪滴

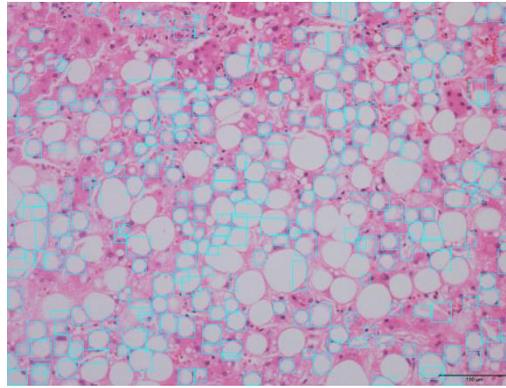
■ 検出例②



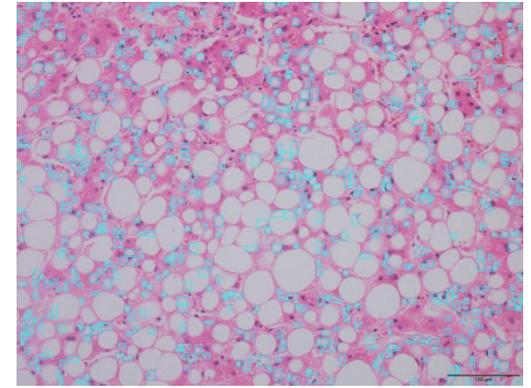
Rank6



Rank5



Rank4



Rank3

Overall

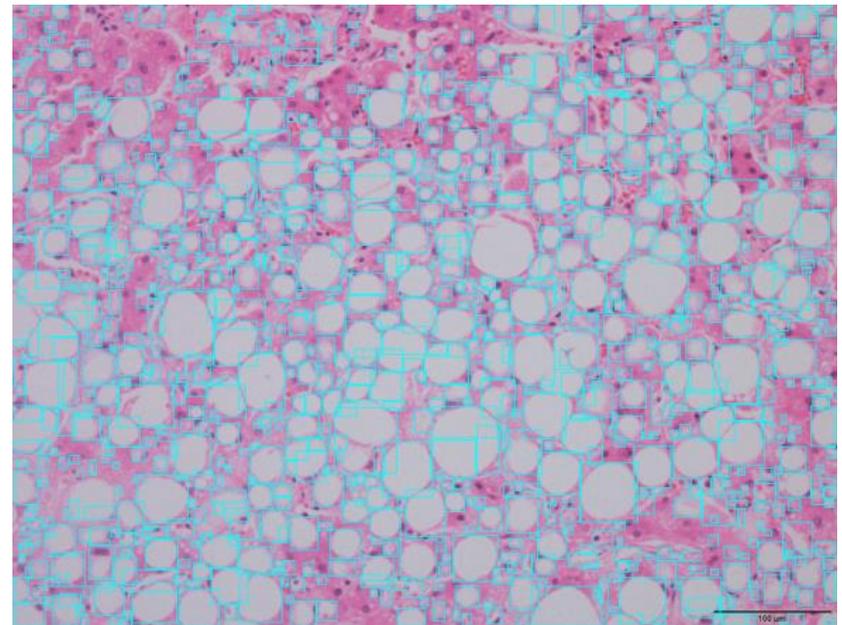


図13 階層化して検出した脂肪滴

想定される用途

- 病理学的診断の支援
- 脂肪滴やその他の脂質異常の研究
- 薬剤効果の評価

など

実用化に向けた課題

- 現在，脂肪滴の分布状態を捉えるところまで開発済み。
- 今後，実験データの増加と学習方法の工夫，臨床に適用できる条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて，さらなる判別精度の向上を確立する必要もあり。

企業への期待

- 本手法の自動化技術をもつ企業との共同研究を希望.
- 本手法を用いた薬剤開発企業を募集.
- また, CADを開発中の企業, 病理分野への展開を考えている企業には, 本技術の導入が有効と思われる.

企業への貢献、PRポイント

- 本技術はシステム開発の負担が少ないため、少ないデータ量でも企業開発に貢献できると考えている。
- 本技術の導入にあたり必要な追加実験を行うことで科学的な裏付けを行うことが可能。
- 本格導入にあたっての技術指導等

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 脂肪滴検出装置、脂肪滴検出方法及びプログラム
- 出願番号 : 特願2023-175883
- 出願人 : 国立大学法人 大分大学
- 発明者 : 原田義富、西田陽登、松浦恵子、永田亮一、賀川経夫

お問い合わせ先

国立大学法人大分大学

研究推進部 産学連携課 外部資金・知的財産係

- TEL 097-554-8517
- FAX 097-554-7740
- e-mail chizai@oita-u.ac.jp