

深層学習を用いた病理画像解析において判別に寄与する画像特徴提示の一手法 A method for interpreting image features that contribute to discrimination in deep learning-based pathology image analysis

高木弦^{*1} 武山彩織^{*1} 阿部時也^{*2} 橋口明典^{*2} 坂元亨宇^{*2,3} 山口雅浩^{*1}
Gen Takagi Saori Takeyama Tokiya Abe Akinori Hashiguchi
Michiie Sakamoto Masahiro Yamaguchi

1. はじめに

病理診断では病理組織標本を顕微鏡下で観察し、細胞・組織構造の形態学的変化に基づいた診断を行う。スライドガラス上の標本を超高精細にスキャンし、モニターを用いて診断する方法も普及しており、その画像に対する深層学習を始めとした人工知能技術の応用も活発に検討されている。

深層学習に基づく病理画像解析では、病変の識別精度が高いが、どのような基準でその結果を推論したのか、という根拠を示すのは困難である。反対に深層学習ではなく SVM を利用して人為的に定義した特徴量を用いて識別を行う手法[1]では、判定に有効な特徴量の解釈がある程度可能になるものの、深層学習と比較して識別精度が低いという問題がある。本研究では、深層学習による高い精度を保ちつつ判別結果に対する説明性を付与することにより、深層学習に対する信頼性を確保すると共に、これまで得られていなかった新しい診断基準の探索に繋げることを目指している。

病理診断は、摘出された標本に対して、癌の診断であれば腫瘍の有無や良性・悪性の判定、グレードやサブタイプの分類がなされ、その後の治療方針の決定に重要な役割を果たす。一つの標本上に異なるグレードの癌や背景組織（非がん）領域があり、またグレード等の判定を決定づけるような特徴を持つ領域も存在する。従って深層学習を用いた判別結果を提示する際に、判別に寄与する特徴を持つ領域を提示し、さらにそれぞれの領域がどのような特徴を持つかを示すことは有効と考えられる。

我々はこれまで、深層学習を用いた病理画像診断に対して説明性を付与するために、病理画像から学習された特徴量を用いて階層的クラスタリングを行うことで、判別に有効な領域を抽出する手法を提案した[2]。本研究では、[2]で決定された各クラスタに対して形態学的特徴から共通する特徴を明らかにし、入力画像に対して各クラスタの特徴を有する領域をマップとして出力する手法を提案する。

2. 先行研究

近年、深層学習に基づく病理画像解析手法の説明性に関して幾つか研究されており、代表的なものとして Grad-CAM を利用した手法[3]がある。これは CNN 内部の勾配を利用してどの領域が識別に寄与しているかを、ヒートマップを用いて視覚的に示した研究である。この研究からはどの領域が識別に寄与しているかはわかるものの、どのよう

な基準に基づき識別を行なったかはわからない。

深層学習がどのような病理画像の特徴を抽出しているか明らかにするために、ImageNet を学習した Autoencoder を利用してクラスタリングを行い、これまで認識していなかった特徴を明らかにする手法[4]や医師がそのクラスタに対して直接説明を加える手法[5]が提案されている。これらの手法は学習データに病理画像が含まれていないため、病理画像に対する識別精度が低く、病理画像特有の特徴を得られていない可能性がある。

3. 提案手法

機械学習を用いた判別において、人間が理解しやすい特徴・基準から線形識別を行う場合にはある程度説明性は確保できるものの、そのようなモデルで高い精度を得ることが難しい。一方で、病理画像を学習した深層学習モデルは高い推論精度を確保しているものの、モデルは多層を持ち複雑化しているため説明性は低い。そこで本研究では深層学習が抽出した特徴を用いてクラスタリングすることにより説明性を達成することを考える。

深層学習における判別根拠を示すには主に二つの課題がある。一つは深層学習から得られる特徴空間が画像上でどのような意味を持つか説明できないこと、もう一つは多次元の特徴空間上で決定境界が複雑になるため説明しがたい点である。後者の問題について、線形識別の場合には比較的説明しやすい境界を引くことができる。一方で深層学習を用いる手法では、複雑ではあるものの、癌と非癌を完全にわけることができる境界を引くことができる。これに対して、深層学習モデルに対してクラスタリングを行うことで、クラスごとに比較的単純な決定境界を定めることが可能となる。本研究の先行報告[2]では、このような手法により識別精度を大きく変えずに識別に寄与するクラスタの抽出を可能とした。本研究では、[2]で分類されたそれぞれのクラスタに対して共通する形態学的特徴を解析することで、説明性の付与を行う。

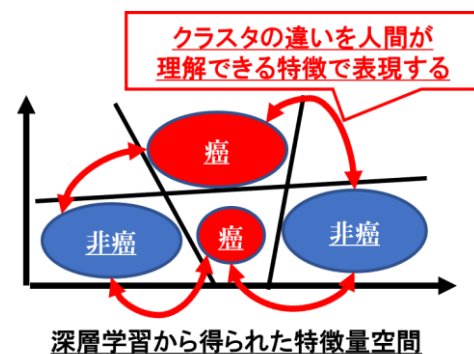


図 1 深層学習を利用したクラスタリングの概念図

*1 東京工業大学 Tokyo Institute of Technology

*2 慶應義塾大学 Keio University

*3 国際医療福祉大学

International University of Health and Welfare

手法

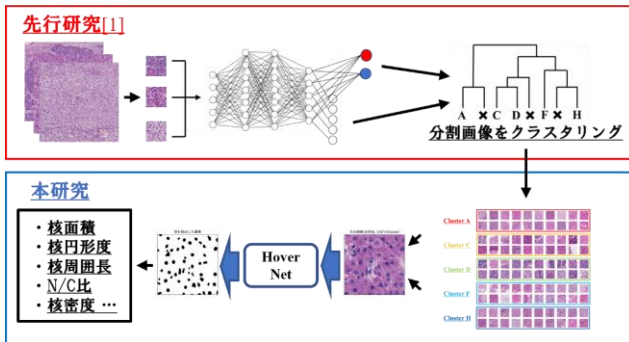


図 2 提案手法図

- [2]で提案した手法では、分割した病理画像を癌か否かについての教師あり学習を EfficientNetB3 で行い、そのモデルを特徴量抽出器として利用し、分割した病理画像に対して階層的クラスタリングを行った。その後、削除しても精度が下がらないクラスタを取り除き、識別に寄与すると思われるクラスタを導いた。
- ①で導かれたクラスタそれぞれに対して、人間が理解可能な特徴量の計算を行う。人間が理解可能な特徴量とは病理医がこれまで実際に診断する際に参照してきた特徴量で、その中で数値化可能な特徴量として本手法では核面積・核円形度・核周囲長・N/C比・核密度を用いる。分割画像それぞれに対して Hover-net[6]を適用することで細胞核を抽出し、上記の 5 つの特徴量について計算を行うことができる。
- この計算された特徴量をクラスタごとにまとめることで、各クラスタにおいてどのような特徴を持っているか可視化できる。

4. 実験

4.1 実験設定

本研究は肝細胞癌識別モデルに対する形態学的特徴の解析を行った。実験に使用した画像は肝細胞癌の H&E 染色病理組織標本をデジタルスライドスキャナで 20x の倍率で WSI 化したものである。ここから約 1mm 角の ROI(2048×2048pixel, Region of Interest)が切り出されアノテーションが付与されている。画像はすべて慶應義塾大学病理学教室から提供されたもので、アノテーションはその教室に所属の病理医が主導で作成したものである。

画像は生検材料と手術材料があり、それぞれ表 1 のような画像枚数である。

表 1 実験使用画像

	生検材料	手術材料
画像枚数	1067 枚 悪性:557 枚 良性:510 枚	1104 枚 悪性:554 枚 良性:550 枚
患者数	108 人	111 人

5. 実験結果

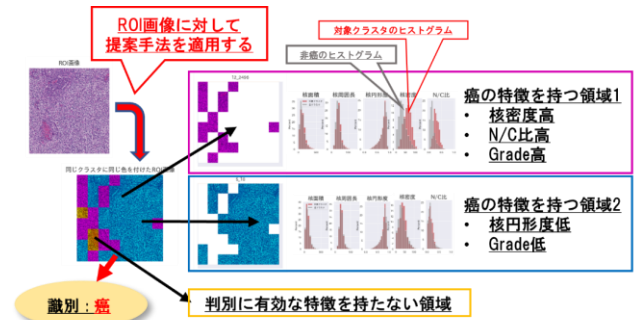


図 3 提案手法を適用した一例

ROI 画像に対して提案手法を適用した一例が図 3 である。ROI 画像の識別結果が出力されるとともに、識別に寄与する直腸を持つ領域が対応するクラスタごとに出力される。そしてそのクラスタにおける細胞・組織の形態学的特徴量のヒストグラムが出力される、他の領域のクラスタや非癌の画像とどのような違いがあるかを一目で観察することができる。図 3 の一例ではどちらの領域も癌のクラスタであるが、紫色と青色の領域は異なるクラスタに属している。紫色で示した領域が含まれるクラスタは核密度や N/C 比が高いという特徴を持つことが示されている。なお同じクラスタの領域には高いグレードの癌の画像が含まれていた。一方、青色の領域は比較的非癌に近い特徴を持つことがわかる。このような一連の結果からどのような領域が深層学習の識別に寄与しているか、それぞれの領域がどのような特徴を持っているかについて可視化することが可能となった。

6. 結論

本研究では、形態学的特徴等によりクラスタ内で共通する特徴を明らかにし、入力画像に対して各クラスタの特徴を有する領域をマップとして出力する手法を提案した。これにより、病理画像解析における深層学習がどのような特徴を元に識別しているか示すことができた。ただし、それぞれのクラスタの明確な違いについては一目で確認できる結果はなく、差別化可能な特徴を明確にしていくことが求められる。

謝辞

この成果の一部は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)事業 (JPNP20006) の結果得られたものです。

参考文献

- [1] AbdulAziz, Maulana, and Maulana Abdulaziz. "A study towards device-independent histological quantification and automatic classification system." Diss. 東京工業大学, 2018.
- [2] 高木弦, 武山 彩織, et al 深層学習を用いた画像解析におけるクラスタリングに基づく説明可能性の検討 -肝細胞癌の手術材料及び生検による病理組織標本の解析への適用-, 第 20 回日本デジタル病理学・AI 研究会総会, 一般口演 1, 演題 5, 北里大学白金キャンパス, 2022 年 9 月
- [3] Korbar, Bruno, et al. "Looking under the hood: Deep neural network visualization to interpret whole-slide image analysis outcomes for colorectal polyps." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition workshops, p. 69-75. (2017)
- [4] Yamamoto, Yoichiro, et al. "Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images." Nature communications Vol 10 No.1 (2019)
- [5] Wulczyn, Ellery, et al. "Interpretable survival prediction for colorectal cancer using deep learning." NPJ digital medicine 4.1 (2021)
- [6] Graham, Simon, et al. "Hover-net: Simultaneous segmentation and classification of nuclei in multi-tissue histology images." Medical Image Analysis 58 (2019):