

尿細胞診報告様式に基づいた細胞診断システム Cytodiagnosis System Based on Reporting Urinary Cytology

吉田 光佑† 巨島 弘基† 大野 将樹‡ 尾矢 剛志§ 常山 幸一§ 獅々堀 正幹‡
Kosuke Yoshida Hiroki Kojima Masaki Ono Takeshi Oya Koichi Tsuneyama Masami Shishibori

1. はじめに

近年、深層学習を用いた細胞診断システムが開発されているが、判断要因を理解することが難しい。この問題に対して、尿細胞診報告様式 (TPS) [1] に準拠した診断システムの開発を行った。具体的には、TPS の 4 つの診断基準 (N/C 比・核クロマチン増加・凝集クロマチン・核形不整) に対し、Semantic Segmentation や JS-divergence, 尖度・歪度をを用いて、各基準を判定する手法を提案する。

2. 提案手法

研究では尿細胞の診断において、TPS (図 1) に準拠した診断システムを開発する。TPS は大基準である N/C 比と小基準 (核クロマチン増加・クロマチン凝集・核形不整) に分かれる。図 2 に各診断指標がみられる細胞例を示す。赤で囲まれた箇所は、顕著に指標が確認できる。

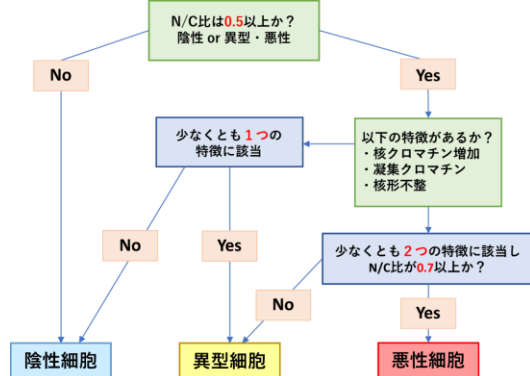


図 1 TPS に準拠する判定の流れ

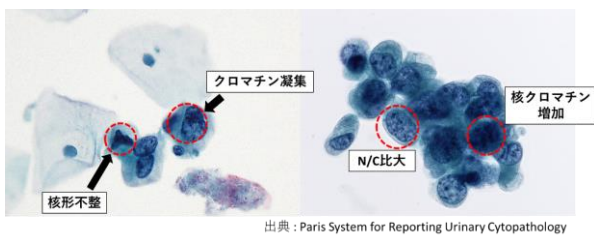


図 2 診断指標がみられる細胞例

2.1 改良版 U-net による N/C 比判定

N/C 比は、細胞の核割合を示す指標であり、悪性に近づくほど値が 1 に近づく。本研究では、巨島[2]が作成した、改良版 U-net を使用し、核・細胞質・背景の 3 クラスに分割した領域分割画像を生成し、細胞の核割合を計算した。図 3 に細胞画像・生成した領域分割画像・正解画像を示す。

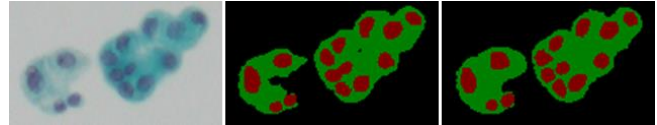


図 3 細胞画像・U-net の領域分割画像・正解画像

2.2 JS-divergence による核クロマチン増加測定

核クロマチン増加は、核の色が陰性と比較して濃いことを示す所見である。検体の退色を考慮し、同検体の陰性細胞と比較する必要がある。具体的には、N/C 比が 0.5 未満の細胞を陰性とし、陰性の核領域の平均ヒストグラムを作成する。判定対象となる細胞核領域に対してもヒストグラムを作成し、JS-divergence を用いて陰性平均とのヒストグラム差を比較する。JS-divergence は確率分布の類似度を測る指標であり、類似度が高いほど 0 に近づき、異なるほど 1 に近づく。判定閾値を超える細胞に対し、核クロマチン増加と判定する。図 4 に陰性平均・陰性・核クロマチン増加のヒストグラムを示す。

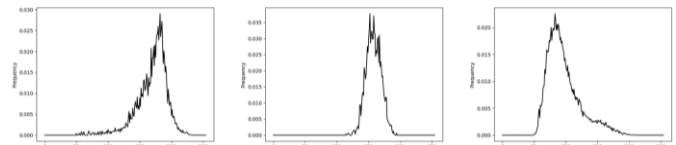


図 4 陰性平均・核クロマチン非増加・増加ヒストグラム

2.3 尖度・歪度をを用いたクロマチン凝集の測定

クロマチン凝集は核が陰性細胞よりも濃い状態であることに加え、濃淡がみられる所見である。核の濃さに関しては、核クロマチン増加と同様に JS-divergence による測定方法を採用する。また、クロマチン凝集がみられる悪性細胞と陰性細胞のヒストグラムを比較すると、陰性は中心に分布が偏り尖っているのに対して、悪性細胞は右裾が長く左に偏った分布である。この特徴を歪度・尖度をを用いて数値化する。歪度・尖度の値に対応するヒストグラム例を図 5 に示す。悪性は陰性よりも歪度が大きくなり、尖度は小さくなる。陰性とクロマチン凝集が該当する例を図 6 に示す。判定閾値を超える細胞に対し、クロマチン凝集と判定する。

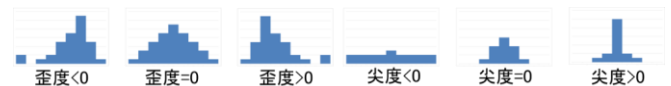


図 5 歪度・尖度に対応したヒストグラム例

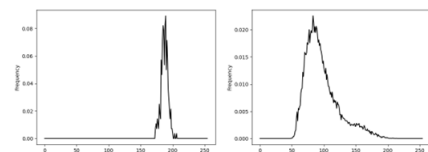


図 6 陰性・クロマチン凝集のヒストグラム

†徳島大学大学院創成科学研究科, Graduate School of Sciences and Technology for innovation, Tokushima University
‡徳島大学大学院社会産業理工学研究部, Graduate School of Technology, Industrial and Social Science, Tokushima University
§徳島大学大学院医歯薬学研究部, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

2.4 円形度に基づく核形不整の測定

核形不整は核が陰性細胞と比較して、凹凸や切れ込みが見られる、及び核の形状が歪な形を示す所見である。また、悪性細胞は核が群衆かつ全体の形状が歪になる傾向がある。この特徴を利用して、細胞領域分割画像の核領域の円形度を算出し、判定に利用する。円形度は、領域の円形度合いを表す指標であり、真円に近いほど 1 に、複雑なほど 0 に近づく。この指標を利用し、核形不整を測定する。分割領域の面積を S 、分割領域の周囲長を L としたときの円形度の算出式を(1)式に示す。

$$\text{円形度(Circularity)} = \frac{4\pi S}{L^2} \quad (1)$$

3. 評価実験

徳島大学大学院医歯薬学研究部分子病理学研究室より WSI（デジタルスライド検体）を提供頂き、抽出した細胞を実験に使用する。小基準（核クロマチン増加・クロマチン凝集・核形不整）の判定閾値を決定する小基準用と、テスト用にデータを分割した。小基準用データセットは、陰性と悪性を確実に区別する閾値をとるため、悪性のみの WSI で構成している。Semantic Segmentation 学習用に用いるデータセットを表 1、実験に用いたデータセットの詳細を表 2 に示す。

評価実験では各種細胞画像に対する提案手法の有効性を検証するため、学習済み VGG16 と提案手法の精度比較を行った。細胞診専門医の診断結果を正解とした混同行列を作成し、正解率(Accuracy)・再現率(Recall)・適合率(Precision)・F 値(F-measure)を使用し、VGG16 および提案手法の評価を行う。また、領域分割画像は目視の N/C 比よりも小さくなるため、N/C 比の閾値を-0.2 にしている。

表 1 U-net 学習用データセット

	元画像	教師画像
陰性	167枚	167枚
異型	92枚	92枚
悪性	135枚	135枚

表 2 実験に用いたデータセット

	WSI		細胞画像	
	小基準用	テスト用	小基準用	テスト用
陰性	0枚	6枚	162枚	262枚
異型	0枚	7枚	0枚	64枚
悪性	11枚	11枚	107枚	117枚

3.1 実験結果

VGG16 と提案手法の実験結果を表 2、表 3 に示し、評価値の比較を表 4 に示す。全ての評価指標において、提案手法が VGG16 の結果を上回り、提案手法の有効性が示された。

表 2 VGG16 の結果

専門医の結果	VGG16の結果			専門医の結果	提案手法の結果		
	陰性	異型	悪性		陰性	異型	悪性
陰性	234	28	0	陰性	243	19	0
異型	4	49	11	異型	7	37	20
悪性	0	32	85	悪性	0	13	104

表 3 提案手法の結果

表 4 VGG16 と提案手法の評価値比較

テスト用細胞画像(443枚)				
	Accuracy		Recall	
	VGG16	提案手法	VGG16	提案手法
平均	0.831	0.867	0.795	0.798
	Precision		F-measure	
	VGG16	提案手法	VGG16	提案手法
平均	0.773	0.782	0.767	0.790

3.2 考察

提案手法で VGG16 を比較して、4 項目の評価値全てで VGG16 を上回った。判定改善の要因として、陰性細胞や悪性細胞に対し、異型細胞への誤認を軽減した点があげられる。異型細胞は陰性から悪性への成長・変化の段階であり、陰性寄りや悪性寄りなど、特徴の幅が広い。VGG16 のような CNN ベースのモデルは、学習段階で幅広い異型細胞を一括りに学習するため、異形よりの陰性・悪性の判定が困難であると考察する。一方、提案手法では、陰性と悪性を確実に振り分ける閾値を採用しているため、陰性および悪性を異型と誤認する数が減少したと推察される。

提案手法の誤判定には、異型-悪性間の判定ミスや、領域分割モデルの由来のものが存在した。図 7,8 にそれらの誤判定例を示す。図 7 の細胞は、陰性を異型と誤認した例である。領域分割の際に正しく核領域が認識されず、いびつな形状に生成されたことが要因である。核領域が薄い例をデータセットに増やすことや、モデルの代替が必要であると考えられる。また、図 8 の画像は異型を悪性と誤認した例である。異型の中でも悪性寄りのものに対して、過剰に判定をしたことが要因である。この対策として、陰性-悪性のみでなく、異型-悪性間でも基準を設けることで、判定の細分化が求められる。

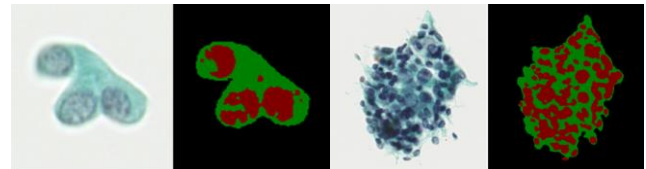


図 7 陰性⇒異型の誤診例

図 8 異型⇒悪性の誤診例

4. まとめ

本稿では、深層学習による細胞診が判定要因を示すことが困難であることに着目し、尿細胞診報告様式 (TPS) に基づく細胞診断手法を提案した。具体的には、N/C 比・核クロマチン増加・凝集クロマチン・核形不整の 4 つの指標を、領域分割画像から算出する手法を提案した。結果として、全ての評価指標において、VGG16 よりも高い精度を得ることができた。しかし、領域分割モデル由来の判定ミスが発生することや、異型-悪性間の判定ミスが多いという問題が存在する。今後の課題としては、領域分割の精度向上と、異型-悪性間の判定を正確に捉えて判定を行う手法を確立することである。

参考文献

- [1] Eva M. Wojcik, Daniel F.I. Kurtucz, Dorothy L. Rosenthal, "The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 2nd ed.", SPRINGER-VERLAG, (2022)
- [2] 巨島弘基, 他, "細胞診断システムにおける円形度に着目した領域分割の改善", 電気学会 電子・情報・システム部門学会(2023)