

肝病理組織標本画像の細胞膜抽出

Cell membrane extraction in microscopic images of HE-stained hepatic histological sections

D-16

向山 晃司[†]

高橋 正信[†]

中野 雅行[‡]

Koji Mukoyama

Masanobu Takahashi

Masayuki Nakano

[†] 芝浦工業大学

[‡] 湘南藤沢徳洲会病院

[†] Shibaura Institute of Technology

[‡] Shonan Fujisawa Tokushukai Hospital

1. はじめに

病理組織診断支援のため、診断に有用な特徴量を画像解析により抽出する研究が進められている。例えば、早期肝癌であるかどうかを判断する重要な指標に核密度と N/C 比 (核と細胞の面積比) がある。このうち核密度に関してはバーチャルスライド中の分布を自動的に可視化する機能[1]を実現している。一方、N/C 比に関しては、細胞面積を求めるのに必要な細胞膜の抽出が明視野画像では難しく実現していなかった。そこで、HE 染色標本の明視野画像中の細胞膜を抽出する手法について検討した。

2. 細胞膜抽出法

細胞膜の色は基本的に細胞質領域より暗いため 2 値化によってある程度の抽出が可能であるが、細胞質が濃く染まっている領域などが誤抽出される場合がある (図 1)。

そこで、細胞膜は連続しており、また細胞膜が伸びる方向に垂直な方向の色が相対的に明るいという特徴を利用し、図 2 に示すフィルタを利用することとした。図 2 において、細胞膜かどうかを判断する画素を P_0 、 P_0 から角度 θ 方向の長さ l_0 の線分上の平均画素値を I_{P_0} 、 θ と垂直な方向に d 離れた点を P_1 、 P_2 、そこから θ 方向の長さ l_1 の線分上の平均画素値をそれぞれ I_{P_1} 、 I_{P_2} とする。 $\Delta I_{P_1} = I_{P_1} - I_{P_0}$ 、 $\Delta I_{P_2} = I_{P_2} - I_{P_0}$ とすると、 $\Delta I_{P_1} > TH_1$ かつ $\Delta I_{P_2} > TH_1$ となる θ が存在し、かつ $I_{P_0} < TH_2$ となる θ が存在するとき、 P_0 を細胞膜候補とする。このとき、 $\Delta I_{P_1} + \Delta I_{P_2}$ が最大となる角度 θ_1 および I_{P_0} が最小となる角度 θ_2 も求める。これらの角度は細胞膜が伸びる大まかな方向を表すため、方向の連続性などを抽出に利用できる。

以上の処理で細胞膜候補を抽出した後、細胞膜がわずかに途切れている箇所をつなげるため、細胞膜が伸びる方向に細胞膜候補領域を伸展させる。細線化した後、閉領域となっていない線を削除して細胞膜抽出結果とする。なお、核の抽出法[1]は実現しているため、予め抽出した核領域からは細胞膜が抽出されないようにする。

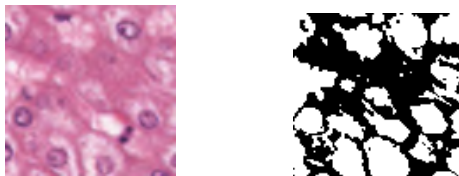


図 1 2 値化結果例

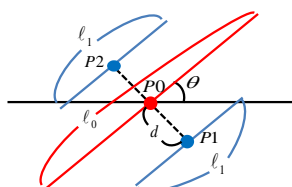
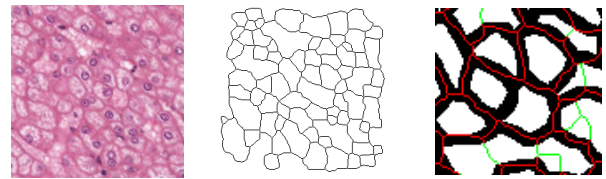


図 2 細胞膜抽出フィルタ

3. 実験

肝組織の HE 染色標本を撮像した 5 枚の画像 (250×250 画素, 0.18 μm/画素) を実験に用いた。なお、細胞膜の位置自体を正確に決定することが難しい場合があるため、線状に作成した正解の細胞膜のうち、抽出結果を膨張した領域内に含まれる割合を再現率とした。また、正解の細胞膜を膨張し、その中に含まれない抽出結果の長さを誤抽出として適合率を求めた。

細胞膜抽出精度が最も良かった画像について、抽出結果を図 3 に、また $l_0 = 5$ 、 $l_1 = 5$ と固定し、 TH_1 、 TH_2 、 d を変更した場合の抽出精度を表 1 に示す。表において、(a) は TH_1 の条件のみを用いた場合、(b) はさらに TH_2 を各画像で F 値が最大となるように最適化した場合、(c) は TH_2 を判別分析法で決定した場合である。また、(d) は TH_2 の条件のみを用い TH_2 を各画像で最適化した場合、(e) は TH_2 を判別分析法で決定した場合である。



(a) 原画像

(b) 細胞膜候補

(c) 正解との合成 (一部)

図 3 細胞膜抽出結果例

表 1 細胞膜抽出精度

	適合率	再現率	F 値	d
(a) $TH_1=0, TH_2=256$	80.4%	89.7%	84.8%	8
(b) $TH_1=0, TH_2$: 個別最適化	84.0%	89.0%	86.4%	8
(c) $TH_1=0, TH_2$: 判別分析	85.9%	86.3%	86.1%	8
(d) $TH_1=-256, TH_2$: 個別最適化	81.6%	90.0%	85.6%	7
(e) $TH_1=-256, TH_2$: 判別分析	81.6%	85.5%	83.5%	7

4. 考察

(b)、(d) は TH_2 を各画像で最適化したため他より精度が高いが、実際には最適化する有効な手法は今のところ無い。 TH_2 を判別分析法で自動設定した結果が (c)、(e) であり、(b)、(d) よりも精度は少し劣化するが、処理を自動化できる利点がある。(b) と (d)、あるいは (c) と (e) を比べると (b)、(c) の方が精度が高く、 TH_1 の条件は細胞膜抽出に有効であると言える。(a) は TH_1 の条件のみを用いた場合であり精度が少し劣化する。しかし、 TH_1 を 0 に設定することにより画像のコントラストに全く依存しない抽出が可能であり、 TH_2 の設定も不要となる利点がある。他の 4 枚の画像の F 値は約 60% から 80% 程度であったが、上記の傾向は変わらなかった。5 枚の標本とも再現率は 8 割を越えるが標本によっては適合率が低く、誤抽出を減らし適合率を改善することが今後の課題となる。

[参考文献]

[1] A. Nagase, et. al., Bio-Medical Materials and Engineering, 26, pp.1335-1344, 2015.