

早期肝細胞癌の病理診断支援—細胞核による鑑別—

D-16

Support for histological diagnosis of early hepatocellular carcinoma

-Differentiation using cell nuclei-

畑中 駿†

佐々木 陽祐†

中野 雅行††

高橋 正信†

Suguru HATANAKA†

Yosuke SASAKI†

Masayuki NAKANO††

Masanobu TAKAHASHI†

† 芝浦工業大学

†† 横浜市立大学

† Shibaura Institute of Technology

†† Yokohama City University

1. はじめに

病理組織診断は病理医により行われるが、診断が主観的で経験などに依存する問題がある。我々は、非癌部との鑑別が特に難しいとされる早期肝細胞癌(早期肝癌)の診断支援を目的として、診断に有用な特徴量を抽出し、その分布をバーチャルスライド(WSI)全体で自動的に可視化する機能を実現した[1]。本機能により特徴量が他と異なる注目領域を容易に知ることができる。しかし、注目領域が癌であるかは分からない。そこで、本研究では深層学習により癌/非癌を鑑別できる可能性があるのかを検討した。

早期肝細胞癌は構造異型や細胞異型が小さい場合が多く、他の癌に比べて鑑別が難しい。特に単体の細胞や核から癌/非癌を鑑別するのは非常に困難である。そこで、本研究では細胞核1個の画像だけで鑑別が可能かを検討した。

まず、複数の早期肝癌の標本画像を用い、癌部と非癌部の細胞核の画像を学習させて癌/非癌を判定できるかを実験したが、十分な精度が得られなかった。これは、早期肝癌の特徴にバリエーションがあるためと考えた。そこで、標本をグループ化することでこの問題の改善を図った結果、精度を改善することができた。また、顕著性マップを求めて判定に利用されている領域を調べた結果、主として核の輪郭部と核小体が利用されていることが分かった。

2. 標本ごとの学習

標本1枚の細胞核画像で学習し、全ての標本で標本ごとの癌/非癌の判定正解率を評価した。具体的には、1枚のWSIの癌部と非癌部からブロック画像を2枚ずつ切り取り、その画像から細胞核の画像を学習用180枚、評価用80枚切り取った。深層学習にはResNet50[2]を用い、回転などで9000枚にデータ拡張した学習用画像で学習した。学習に用いなかった標本の平均正解率が最大となったネットワークを用いて各標本の正解率を求め、縦を訓練標本、横を評価標本とした正解率の表を作成した。標本14枚を用いた実験で作成した正解率表の一部を表1に示す。

3. 標本のグループ化

標本1枚で学習した14種類のネットワークは14種類の特徴を抽出していると考えられることもできるが、グループ化することでより汎用的な特徴を抽出できる可能性がある。そこで、標本のグループ化を試みた。

表1において正解率が高い組合せの標本は類似した特徴を持ち、グループ化できる可能性が高いと考えられる。しかし、表1の正解率是对角線について非対象、即ち訓練標本と評価標本を入れ換えると正解率が大きく異なる場合がある。そこで、ネットワークを特徴抽出器、正解率を特徴量ととらえ、正解率50%が0となるような規格化をした後、

それぞれの列を特徴ベクトルとみなして、その内積を求めた。結果の一部を表2に示す。内積は正解率が高く、特徴ベクトルが類似しているほど大きくなるため、内積の大きな組合せは特徴が類似している可能性が高い。

標本のグループ化は、まず表1と特に表2において値が大きな組合せの標本をグループ化して学習する。そして、学習に用いなかった標本を評価し、正解率が高い標本をグループに追加して再度学習し評価するという処理を反復する。標本をグループに追加するかどうかの基準は、自グループの平均正解率が一定値(今回は85%)以上、かつ他グループの平均正解率が一定値(65%)未満とした。これにより、自グループでは判定に有用でありながら他グループでは有用でない特徴を抽出するネットワークを実現できる。

14枚の標本をグループ化した結果を表3に示す。標本は3つにグループ化できた。表3の「全標本」は14枚全ての標本を学習し評価したものである。平均正解率が73.9%と低いうえ、標本によっては正解率が60%程度となり、有効な特徴が抽出できていない。3グループに分けることで平均正解率は86.9%に改善され、全ての標本に有効な判定機能を3つのネットワークで分担して実現できた。細胞核単体で癌/非癌を鑑別できる可能性が示されたと考える。

表1 正解率表(一部)

| 訓練 \ 評価 | 標本1 | 標本2 | 標本3 |
|---------|------|------|------|
| 標本1 | 82.5 | 48.8 | 46.3 |
| 標本2 | 72.5 | 77.5 | 73.8 |
| 標本3 | 56.3 | 51.3 | 91.3 |

表2 内積表(一部)

| | 標本1 | 標本2 | 標本3 |
|-----|------|------|------|
| 標本1 | 1.98 | 0.68 | 0.39 |
| 標本2 | 0.68 | 0.53 | 0.37 |
| 標本3 | 0.39 | 0.37 | 1.18 |

表3 グループ化正解率

| 訓練 \ 評価 | グループ1 | グループ2 | グループ3 | 全標本 |
|---------|-------|-------|-------|------|
| グループ1 | 87.0 | 50.0 | 53.1 | |
| グループ2 | 50.5 | 88.0 | 48.1 | |
| グループ3 | 53.5 | 52.3 | 85.3 | |
| 全標本 | | | | 73.9 |

4. 顕著性マップ

グループ化した標本を学習したネットワークを用いて顕著性マップ[3]を作成した。顕著性マップの例を図1に示す。何れのグループでも核輪郭の色が濃い部分や、核小体において値が大きくなっているものが多かった。

今後はグループごとの癌/非癌部の特徴の差異を調べるのが課題となる。また、グループごとのネットワーク出力値の分布をWSI全体で可視化する機能も実現したい。

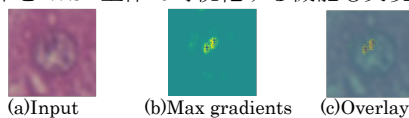


図1 顕著性マップ

【参考文献】

- [1] 杉浦, 他: Medical Imaging Technology, Vol.39, No2, pp.68-76, 2021.
 [2] H. Kaiming, et al.: CVPR2016, pp.770-778, 2016.
 [3] S. Karen, et al.: arXiv:1312.6034, 2014.