

## 病理画像における癌巣特徴量抽出アルゴリズムの検討

廣安知之<sup>†1</sup> 山口浩明<sup>†2</sup> 藤田宗佑<sup>†2</sup>  
三木光範<sup>†3</sup> 吉見真聡<sup>†3</sup>  
小掠真貴<sup>†4,†5</sup> 福本 学<sup>†6</sup>

本論文では、病理画像における病変部位とその特徴量を抽出するアルゴリズムについて検討した。近年、日本では病理診断を行う病理診断医が極端に不足しているため、病理医の負担が増大している。そこで、コンピュータを用いて画像から病変部位や特徴量を抽出することで、負担の軽減や診断の支援に役立つことが期待できる。検討を行うアルゴリズムは、3つの処理で構成される。最初の処理では、病理画像から病変部位候補の抽出、次の処理で誤抽出領域の除去、最後の処理で獲得した病変部位の特徴量を抽出する。抽出する特徴量は、診断に有用とされる病変部位の大きさと円形度とした。病変部位を獲得するための手法として、Automatic Construction of Tree-structural Image Transformation (ACTIT) を用いた。このアルゴリズムを口腔癌病理画像に適用した結果、最初の処理で9割以上の確率で病変部位の抽出を行い、次の処理では病変部位を残した状態で、誤抽出領域を除去することが確認できた。さらに、最後の処理で、大きさと円形度における病変部位の特徴が確認できた。

### Verification of Cancer Nest Feature Amount Algorithm in Pathological Image

TOMOYUKI HIROYASU,<sup>†1</sup> HIROAKI YAMAGUCHI,<sup>†2</sup>  
SOSUKE FUJITA,<sup>†2</sup> MITSUNORI MIKI,<sup>†3</sup> MASATO YOSHIMI,<sup>†3</sup>  
MAKI OGURA<sup>†4,†5</sup> and MANABU FUKUMOTO<sup>†6</sup>

Here, an algorithm to extract the affected regions and the feature amounts from pathological image was discussed. Recently, a burden of pathologists becomes large because there is an extreme shortage of pathologists in Japan. The extraction of feature amounts is very useful to reduce the burden of pathologists and the support of diagnosis. The discussed algorithm performs three processes. In the first process, the affected region candidates are extracted from pathological image. In the second process, the false positive regions are eliminated. In third process, the feature amounts are extracted from affected regions. The extracted features are the degree of circularity and size of the affected regions. Automatic Construction of Tree-structural Image Transformation (ACTIT) was used for obtaining

the affected regions. As the result that the algorithm was applied to a pathological image, the affected regions were extracted with a high rate in the first process. The false positive regions were eliminated with maintenance the affected regions left in the two process. Moreover, the feature of the affected regions was indicated in the degree of circularity and size

### 1. はじめに

近年、癌患者数の増加に伴い病理診断に対するニーズが高まっている。しかし、病理診断は、病理医の知識や過去の経験による主観的な判断の元で行われており、また日本では病理医が極端に不足しているのが現状である。そのため、コンピュータによって病理診断を自動化し、医師の病理診断を支援する病理画像診断支援システムが開発されている<sup>1),2)</sup>。病理画像診断支援システムでは、各症例に合わせた特殊な画像処理によって、病理画像から病変部位を抽出する。そして、診断に有用な特徴量を病変部位から抽出することで、病理医の負担の軽減、診断の質や効率の向上を図る。また、病理画像だけでなく、その他の医用画像を解析し、診断の支援を行う研究が行われている<sup>3)-5)</sup>。

画像から目的部位を抽出するための手法の一つとして、画像処理フィルタの自動構築を行う Automatic Construction of Tree-structural Image Transformation (ACTIT)<sup>6)-8)</sup> が長尾らによって提案されている。長尾らは最適化手法の一つである遺伝的プログラミング (Genetic Programming : GP)<sup>9)-12)</sup> を用い、画像処理フィルタの最適化を行っている。また、廣安らは ACTIT による病理画像を対象とした画像処理フィルタ構築の構築を行っている<sup>13)</sup>。

病変部位の特徴量を計測するためには、病理画像から高精度の病変部位の抽出が必要であ

†1 同志社大学生命医科学部  
Department of Life and Medical Sciences, Doshisha University

†2 同志社大学大学院工学研究科  
Graduate School of Engineering, Doshisha University

†3 同志社大学理工学部  
Department of Science and Engineering, Doshisha University

†4 日本電気株式会社イノベティブサービスソリューション事業部  
Innovative Service Solutions Division, NEC Corporation

†5 東北大学大学院医学系研究科  
Graduate School of Medicine, Tohoku University

†6 東北大学加齢医学研究所  
Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

る。しかし、病変部位を高確率で抽出しようとする、病変以外の誤った部位を抽出する誤抽出率が高くなる傾向が見られる。また、誤抽出を下げようとする、それに伴ない病変部位の抽出率も下がるといったトレードオフの関係が見られる。

そこで、本研究では ACTIT を用い、病理画像から病変部位候補の抽出、誤抽出除去を行う 2 種類の画像処理フィルタの構築を行うことで、良好な病変部位の抽出結果を得ることを考える。そして、抽出した病変部位から診断に有用な特徴量の抽出を行う。本稿では口腔癌病理画像における癌巣抽出とその特徴量計測を行い、その結果について検証する。

## 2. ACTIT

### 2.1 概 要

ACTIT とは、長尾らによって提案された目的の画像を得るための画像処理フィルタを自動で構築する手法である。一般的に画像処理は既知の単純な画像処理フィルタの組み合わせとして表現可能とされている。そこで、画像処理はフィルタの組み合わせ最適化問題と捉え、その最適化問題の解を求めることで、図 1 に示すような木構造状フィルタを構築する。これが ACTIT による画像処理フィルタの自動構築の原理である。

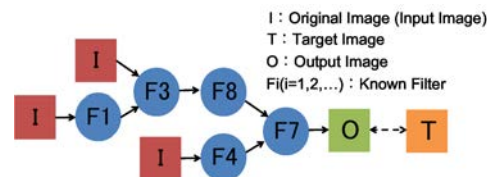


図 1 木構造状フィルタによる画像処理の自動化の原理

木構造状フィルタを構築するために、事前に原画像  $I$  と原画像に対して理想的な処理画像である目標画像  $T$  の組みである学習画像セット、そして複数の既知の画像フィルタを用意する。そして学習画像セットの原画像を目標画像へ近似するように、既知の画像フィルタに対して組み合わせ最適化を行い、木構造状フィルタが構築される。このような図 1 に示すような木構造状フィルタを用いて画像処理を実現するには、木構造の終端ノードに処理したい画像を入力し、各ノードに格納された既知のフィルタの処理を順に行うことで、出力画像を作成する。

また、木構造フィルタの評価の指標として、評価関数 (1) を用いる。

$$Evaluation\ Value = \frac{1}{k} \sum_{k=1}^K \left\{ 1 - \frac{\sum_{x=1}^{W_x} \sum_{y=1}^{W_y} |O(x,y) - T(x,y)|}{W_x W_y V_{max}} \right\} \quad (1)$$

評価値は、出力画像  $O(x,y)$  の各ピクセル値と目標画像  $T(x,y)$  の各ピクセル値の差分によって求め、1.0 を最大値とする。また、 $K$  は学習画像セット数、 $W_x$  は画像の横サイズ、 $W_y$  は画像の縦サイズ、 $V_{max}$  は最大階調値を示す。

また、本研究で使用する既知の画像フィルタは、入力系統数が 1 および 2 のものであり、使用する入力の既知の画像フィルタを表 1、2 入力の既知フィルタを表 2 に示す。

表 1 1 入力既知画像フィルタ

Number	Effect
f1	Edge emphasis(sobel)
f2	Edge emphasis(laplacian)
f3	Dilation
f4	Erosion
f5	Median
f6	Light Pixel
f7	Dark Pixel
f8	Large Area
f9	Small Area
f10	Binarization
f11	Inversion
f12	Fill

表 2 2 入力既知画像フィルタ

Number	Effect
F1	Bounded Sum
F2	Bounded Prod
F3	Logical Sum
F4	Logical Prod
F5	Algebraic Sum
F6	Algebraic Prod
F7	Sub

### 2.2 ACTIT のための最適化手法

解が木構造になるような問題の最適化手法の一つとして、GP がジョン・コザによって提案されている。以下、GP について説明する。

GP は、最適化を行う遺伝的アルゴリズム<sup>14)</sup>を構造的な表現(木構造, グラフ構造)が扱えるように拡張した手法である。GP では、はじめに複数の初期個体(解候補)が集まった母集団を生成し、その母集団に対して評価、選択、交叉、突然変異といった遺伝的操作を繰り返すことにより、問題に適した木構造を構築する。

本研究では、個体の評価値を評価関数 (1) によって求める。選択の操作では、母集団の中からランダムに選択した一定数の個体から、評価値が最も高い個体を選択し、次世代に残す

トーナメント選択を用いる。交叉の操作では、ランダムに選択した2つの親から交叉点をランダムに選び、それぞれ交叉点に応じた部分木同士で交叉させ、新しい子個体を生成する。突然変異の操作では、ランダムに選出した個体からランダムに突然変異点を選び、その点に応じた部分木と突然変異木を入替える。交叉、突然変異の操作を図2、3に示す。

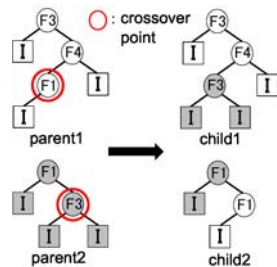


図2 Crossover

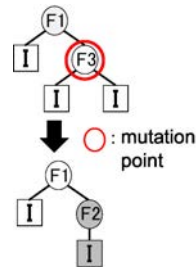


図3 Mutation

### 3. 提案アルゴリズム

本論文で行う口腔癌病理画像における癌胞巣特徴量の抽出についての提案アルゴリズムを以下に示す。

- Step1.** 口腔癌病理画像から病理画像における癌胞巣候補の抽出を行う (第一フィルタ)
- Step2.** Step1 より得られた画像から癌胞巣以外の誤抽出領域の除去を行う (第二フィルタ)
- Step3.** Step2 より得られた抽出結果から構成要素の特徴量を抽出する

病理画像から癌胞巣候補を抽出する第一フィルタ、誤抽出領域を除去する第二フィルタは、ACTIT を用い構築を行う。また、Step3 において抽出する癌胞巣の特徴量として、円形度と面積の計測を行う。癌胞巣の多くは円形、もしくは楕円形の形であることが多く円形度を計測することで癌かどうかの判断材料の一つとなることが考えられる。癌の進行具合は、癌胞巣の大きさを主観的に観察しており、それを数値データとして計測することで、客観的な判断を下すことが期待できる。円形度は、式(2)によって0.0~1.0の値で求められ、1.0に近い程より真円に近いものとする。領域の面積を  $S$ 、周囲長を  $L$  とし、面積は領域を構成しているピクセル数とする。

$$\text{Degree of Circularity} = \frac{4\pi S}{L^2} \quad (2)$$

### 4. 提案アルゴリズムの検証

本章では、提案アルゴリズムを図4に示す口腔癌病理画像に適用し、有効性を検証した。図4の画像は、人体から直接摘出した細胞を薄片化し、ヘマトキシリン・エオシン (Hematoxylin-Eosin : HE) で染色した病理スライドの顕微鏡画像を10倍率したものである。

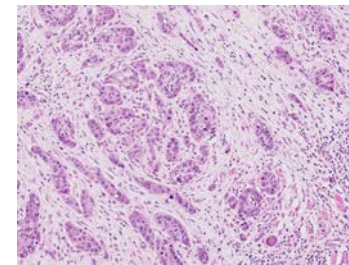


図4 口腔癌病理画像

また、提案アルゴリズムの Step1, Step2 で抽出した領域の評価を行うため本研究では、抽出対象を正しく抽出する確率 (True Positive Fraction : TPF)、非抽出対象を誤って抽出する確率 (False Positive Fraction : FPF) を以下のように定義した。

$$TPF = \frac{A_C \cap A_R}{A_R} \quad (3)$$

$$FPF = \frac{A_C \cap \bar{A}_R}{A_C} \quad (4)$$

$A_C$  は構築した画像処理フィルタより抽出した領域、 $A_R$  は抽出対象領域を示す。従って、抽出の精度が高くなるほど、TPFの値が1.0、FPFの値が0.0に近づき、 $(TPF, FPF) = (1.0, 0.0)$ の値が、最も良い抽出結果となる。なお、本検証では、TPFが0.9以上、FPFが0.2以下の値を目標値とし、この目標値を満たせば良好な抽出と判断する。

構築を行う際に必要な既知の画像フィルタは表1、2に示したものをを用いた。表1に示す Large Area フィルタと Small Area フィルタの閾値を500と設定した。Large Area フィル

タは、任意の領域面積が閾値より大きい場合、その領域を抽出するフィルタである。Small Area フィルタは閾値より小さい領域の抽出を行う。これらのフィルタは、面積の小さいノイズを除去するために必要なフィルタである。そこで癌巣を残したままノイズを除去できる最適な閾値として、予備実験により閾値を 500 と設定した。

また、GP に設定するパラメータを表 3 に示す。

表 3 GP のパラメータ

Parameter	Value
Number of Generations	500
Population Size	500
Selected Method	Tournament
Tournament Size	2
Crossover Rate	0.9
Mutation Rate	0.1

#### 4.1 癌巣領域の抽出 (Step1)

図 4 から癌巣候補の抽出を行うフィルタ (第一フィルタ) の構築を行う。フィルタを構築するために用いる学習画像セットを図 5 に示す。図 5 に示す学習画像セットは、図 4 から癌巣領域を切り取り作成したものである。図 5 の画像は、フィルタに入力される際にグレースケール化が行われるものとする。

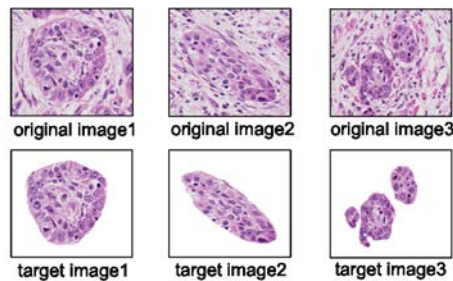


図 5 学習画像セット (第一フィルタ)

これらの学習画像セットを用い、ACITIT によって第一フィルタの構築を行った。構築された第一フィルタを図 6、第一フィルタを図 4 に適用した結果を図 7 に示す。図 6 に示す

フィルタ番号は表 1, 2 のものと対応している。

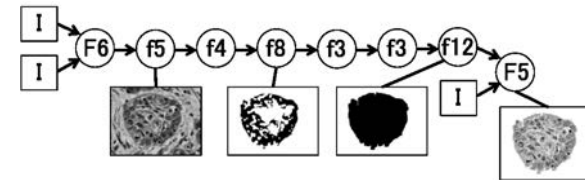


図 6 第一フィルタ

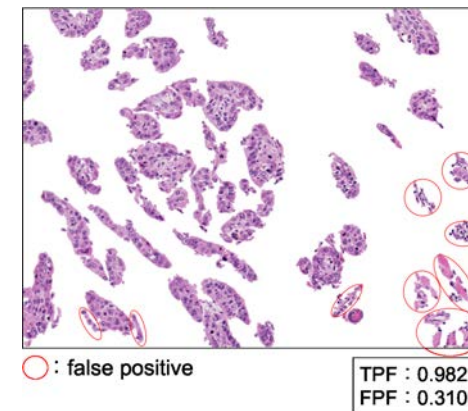


図 7 癌巣候補の抽出結果 (第一フィルタ)

図 6 より、構築された第一フィルタは、学習画像から癌巣領域を抽出していることが確認できた。図 7 では、TPF の値が 0.982 であり、目標値を満たした。一方で FPF は 0.310 と誤抽出領域が多かった。

#### 4.2 誤抽出の除去 (Step2)

図 7 の画像において、誤抽出の除去を行うフィルタ (第二フィルタ) の構築を行う。フィルタの構築に用いる学習画像セットを図 8 に示す。図 8 に示す原画像は、図 7 の一部を切り取ったものである。目標画像は、原画像から癌巣領域を残し、誤抽出領域を除去したものである。

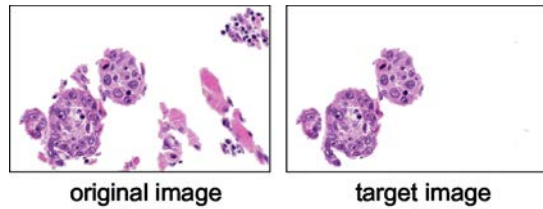


図 8 学習画像セット (第二フィルタ)

構築された第二フィルタを図 9, 第二フィルタを図 7 に適用した結果を図 10 に示す.

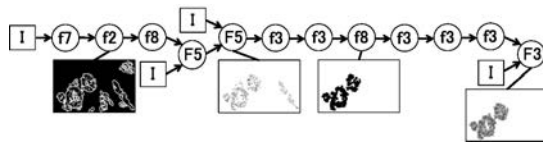


図 9 第二フィルタ

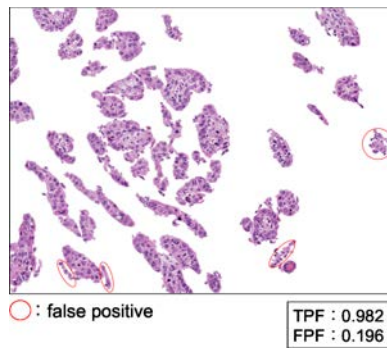


図 10 誤抽出の除去結果 (第二フィルタ)

図 9 より, 構築された第二フィルタは, 癌胞巣領域を残したまま誤抽出領域を除去していることが確認できた. 図 10 では, TPF の値を維持したまま, FPF を 0.310 から 0.195 に下げることができ, 目標値を満たした結果となった. 図 7, 10 の結果から提案アルゴリズムに

よって良好な癌胞巣の抽出が行えることが確認できた.

### 4.3 癌胞巣特徴量の抽出 (Step3)

図 10 より抽出された部位の特徴量の抽出を行った. 本論文で抽出した特徴量は, 部位の大きさと円形度である. 抽出された画像の一部と特徴量を図 11 に示す.

	number	AREA[px]	CIRCULARITY
	1	5792	0.45
	2	3056	0.64
	6	3750	0.48
	7	6801	0.27
	10	1968	0.51
	18	2350	0.23

図 11 特徴量の抽出結果

図 11 に示す 18 番の部位の特徴量は面積, 円形度両方の値が他と比べ, 比較的小さいことが確認できる. 実際, この領域は癌胞巣ではない誤抽出領域であり, 癌胞巣は面積, もしくは円形度の値が大きいという特徴が特徴量を抽出することで確認できた. このように特徴量の抽出, 解析を行うことで, 病理診断を行う上での判断材料が増え, 客観的な判断を行うことが可能となると考えられる.

## 5. まとめと今後の展望

本論文では, 病理診断の支援を行うことを目的とし, 口腔癌病理画像から癌胞巣特徴量を自動で抽出するアルゴリズムを提案した. 良好な癌胞巣の抽出を行うために, 癌胞巣候補の抽出, 誤抽出領域の除去を行う 2 種類の画像処理フィルタを ACTIT を用いて構築した. 構築された第一, 第二フィルタを口腔癌病理画像に適用した結果, TPF が 0.982, FPF が 0.195 という目標値を満たす良好な抽出結果が確認できた.

また, 本論文では, 癌胞巣の面積と円形度を特徴量として抽出した. 特徴量の抽出, 解析を行うことで, 客観的な判断を行うことが可能となると考えられる. また, 病変の有無だけでなく, 病変の種類や進行具合, 治療の効果などにも期待でき, 抽出する特徴量の種類を増やすことで, 病理診断の支援に役立てることができると考えられる. そのために今後は, 診断において有用な特徴量の種類について検討する必要がある.

## 参 考 文 献

- 1) NEC. 病理画像解析. <http://www.nec.co.jp/solution/bio/rd/>.
- 2) 小掠真貴, 齋藤彰. 癌診断支援のための病理画像解析システム. 病理と臨床, Vol.24, No.4, pp. 411-415, 2006.
- 3) マルチスライス ct 画像からの肝臓領域自動抽出. 電子情報通信学会論文誌, Vol. 2001, No.9, pp. 2150-2161, 2001.
- 4) モルフォロジー処理を利用した頭部 mr 画像における小脳および脳幹部の自動抽出法. 医用画像情報学会雑誌, Vol.21, No.1, pp. 109-115, 2004.
- 5) 口腔悪性腫瘍の病理診断における特徴量抽出法に関する検討. 社団法人映像情報メディア学会, Vol.33, No.31, pp. 1-4, 2009.
- 6) 長尾智晴. 進化的画像処理. 昭晃堂, 2002.
- 7) 青木紳也, 長尾智晴. 木構造状画像変換の自動構築法 *actit*. 映像情報メディア学会誌, Vol.53, No.6, pp. 888-894, 1999.
- 8) 中野雄太, 長尾智晴. 3次元画像処理自動構築システム *3d-actit* の提案と *pet* 画像への応用. 医用画像情報学会, Vol.24, No.4, pp. 119-125, 2007.
- 9) J.Koza. *Genetic programming, on the programming of computers by means of natural selection*. MIT Press, 1992.
- 10) 伊庭齊志. 遺伝的プログラミング. 東京電機大学出版局, 1996.
- 11) 伊庭齊志. 遺伝的プログラミング入門. 東京大学出版会, 2001.
- 12) PeterNoerdi Robert E.Keller Francone WolfgangBanzhaf. 遺伝的プログラミング. 科学技術出版, 2000.
- 13) 廣安知之, 藤田宗佑, 渡辺章人, 三木光範, 小掠真貴, 福本学. 病理画像を用いた画像処理フィルタ構築における *gp* と *sap* の比較. 情報処理学会研究報告.MPS, Vol.75, No.12, pp. 1-6, 2009.
- 14) D.E.Goldberg. *Genetic algorithms in search; optimization; machine learning*. Addison Wesley, 1989.