

[研究助成 (A)]

血流イメージングを用いたディープラーニングによる 皮膚癌最初期診断支援

Early Diagnosis Support for Melanoma Using DeepLearning with Blood Flow Imaging

2221001



研究代表者

富山高等専門学校
電子情報工学科

准教授

秋 口 俊 輔

[研究の目的]

本研究の目的は、我々が開発した「流速を高精度に取得可能」、「流速情報のリアルタイムイメージング機能が可能」、「レーザーが到達可能であれば不可視領域でも計測可能」、「血流速度が絶対値で取得可能」などの高い性能を持つマルチポイントレーザードップラー血流計測装置 (Multipoint laser Doppler velocimeter, 以下 MLDV) の高度化と深層学習を用いた皮膚癌早期判別の支援に関わる技術の提案である。また上記に加え、判別後のレーザー治療を視野に入れた細胞コロニー識別手法や計測装置の高度化として計測装置拡大についても取り組みを行った。

[研究の内容, 成果]

- 本研究では以下の3つについて取り組んだ。
1. MLDV で取得した生体内血流イメージングと皮膚表面画像を用いた深層学習による皮膚癌判別
 2. 癌細胞コロニー領域自動識別手法
 3. 深層学習を用いた血流イメージングの補間手法
- ここでは上記を主に報告するが、最初に MLDV について説明する。

レーザードップラー血流計測装置 (MLDV)

ここでは主に上記1と3で使用する MLDV について説明する。MLDV の構成を図1に示す。

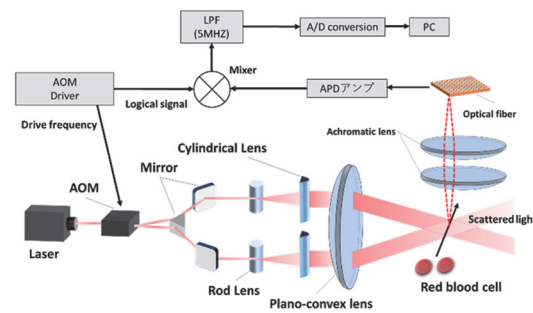


図1 MLDV の構成

光源のレーザー光を音響光学素子 (Acousto-Optic Modulator, 以下 AOM) に入射し2本のビームに分け、一方のビームには AOM 駆動周波数の変化を加える。レーザー光周波数に対して上記変化が加わることでレーザー光交差領域では一方向に動く干渉縞が形成される。動く干渉縞を粒子が通過すると散乱光は周波数成分 ± ドップラー周波数を含む。この散乱光は光ファイバーに集光され電気信号へ変換後、A/D ボードを介して PC に取り込まれることで速度とその方向が判別可能となる。ここでは疑似血液として蒸留水に直径 10 μm のポリエチレン粒子を体積割合 5 % で混入させた作動流体を対象として計測実験を行った。脈動ポンプを用いて作動流体を循環させ、レーザー交差領域を流路内に合わせた。計測範囲及び結果を

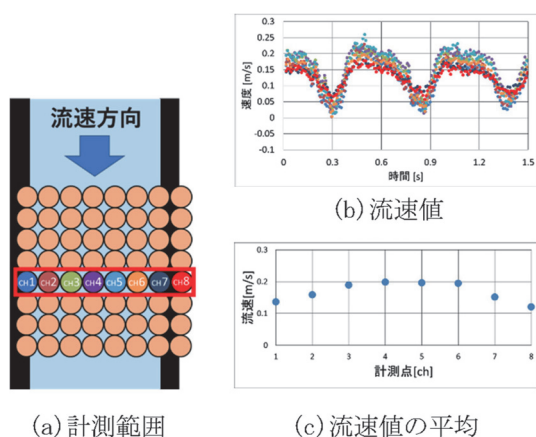


図2 細管路内計測例

図2に示す。

図2より脈動による周期的な流れや壁面では流速が遅く、中央では速くなるような様子を確認できる。このようにしてMLDVにより取得した血流情報を用いて以下の実験に取り組んだ。

1. 深層学習による皮膚癌判別

取り組み1について、我々はこれまでにメラノーマを対象として「生体内血流イメージングのみ」、「皮膚表面画像のみ」のそれぞれを個別に学習させた深層学習による判別システムを構築している[1]。その結果、「皮膚表面画像のみ」は96%、「生体内血流イメージングのみ」は99%と双方高い判別率となった。今回は皮膚表面・血流イメージングの双方を入力とした深層学習モデルを作成し、図3のようなメラノーマ植え付け最初期画像の割合を使用画像の5% → 20%へ増やし、epoch数のみ100とし、他パラメータは文献[1]と同様として実験を行った。また文献[1]と同様に「生体内血流イメージングのみ」、「皮膚表面画像のみ」のそれ

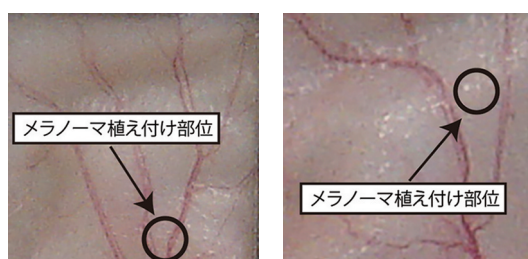


図3 メラノーマ植え付け最初期画像例

ぞれを個別に学習させた深層学習判別システムも構築した。

皮膚表面・血流イメージングの双方を入力とした深層学習モデルの学習結果を図4に示す。

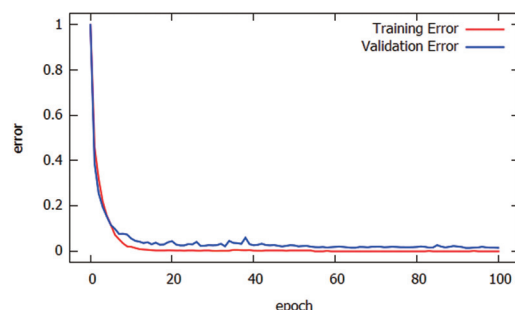


図4 深層学習結果（皮膚表面・血流イメージング）

この結果、判別率は99%となった。図4では省略しているが「生体内血流イメージングのみ」、「皮膚表面画像のみ」についてはそれぞれ98%、95%となった。提案手法が最もよい結果となったが、全ての手法で95%以上の判別率となり大きな差は見られなかった。今後は判別が難しい画像の割合を更に増やした場合の判別率の推移を観察し、提案手法の検証を行う。

2. 癌細胞コロニー領域の自動識別

次に取り組み2の癌細胞コロニー領域自動識別手法について報告する。我々は皮膚癌を最初期に判別すると共に、早期の治療についても視野に入れて取り組んでいる。治療法の1つとしてレーザーによる加熱が考えられるが、ここでは将来的なレーザー治療の効果検証に利用可能な癌細胞計測手法として癌細胞コロニー領域判定と細胞数の自動カウントを行うシステム開発に取り組んだ。

2-1. 細胞数カウント手法

本研究では顕微鏡で撮影した細胞画像（以下、顕微鏡画像）に対して処理を行った。まず顕微鏡画像に対して二値化及びラベリング処理を行うことで、細胞の候補をプロットする。図5中の赤い点はラベリング処理後の各物体の重心であり、細胞の候補である。

しかしながら、細胞以外の物体（図中点線）も細胞として識別してしまう。この問題を解決

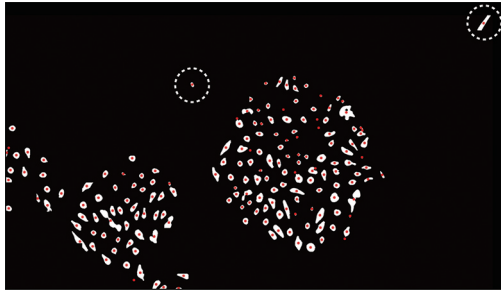


図5 ラベリング処理後の画像

するために、コロニー領域を予測し、その領域と物体の重心が重なった部分を癌細胞としてカウントする手法を我々は提案する。コロニー領域予測には深層学習を用いる。

2-2. 深層学習を用いたコロニー領域判定

深層学習で使用する学習用データを以下の手順で作成した。まず顕微鏡画像を 60×60 pixel ごとに分割を行った。学習タスクは二値分類問題とし、「コロニー領域」か「コロニー領域でない」という分類とした。この分割された画像1枚1枚が分類対象、すなわち訓練データとなる。また、分割画像は顕微鏡画像1枚に対し、576枚である。さらに分割画像に90度回転の水増し処理を行い、1枚に対して4パターンの画像を生成した。学習には一般的な畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いた。CNNの実装には、Anaconda Navigator と Jupyter Notebook をフレームワークとして使用した。ライブラリとして TensorFlow と Keras を用いた。実験に使用したパラメータを表1に示す。

表1 実験パラメータ

Number of Images	32,443
Activation Function	Relu Function
Validation Method	Hold-out
Dataset	Training: 30,600, Test: 1843

深層学習の結果を図6に示す。訓練データとテストデータの Accuracy を示している。約20 epoch 程度で98%に達し収束している。最終 epoch 時の訓練データ、テストデータの正答率はそれぞれ98.8%、98.3%と高い精度で

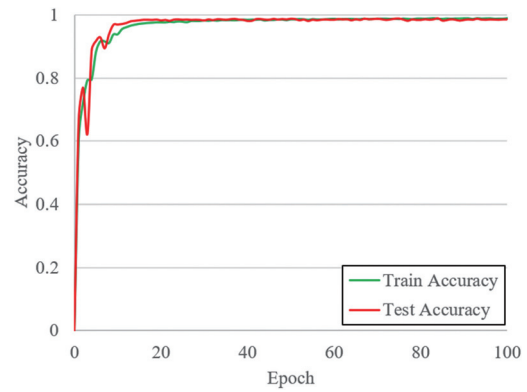


図6 学習結果 (コロニー領域判定)

あった。

処理前画像を図7に、二値化・ラベリング処理画像を図8に示す。学習済み CNN モデルを適用した結果を図9に示す。コロニー領域とし

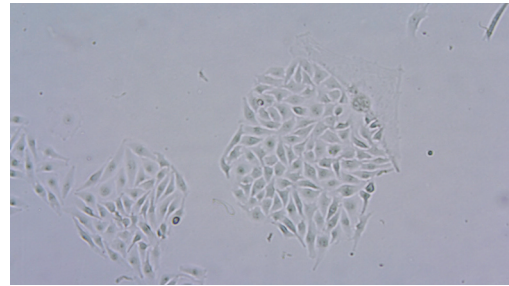


図7 処理前画像

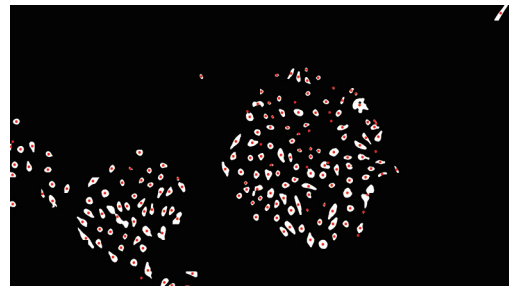


図8 二値化・ラベリング処理画像



図9 コロニー領域予測結果

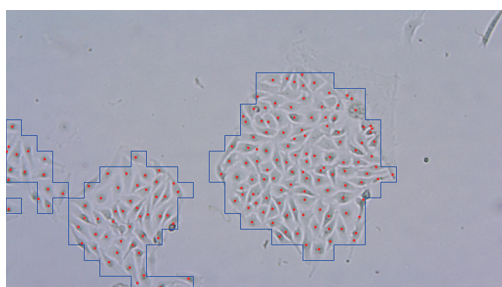


図10 コロニー領域とラベリング処理の合成結果

て予測した範囲を白く塗りつぶしている。この予測領域と、二値化・ラベリングの処理を合わせた結果を図10に示す。青枠がコロニー予測領域である。

また細胞カウント精度の検証を行った。ここでは、広く利用されているオープンソースソフトウェアであるImageJと目視検査との比較を行った。元画像を図11に、ImageJの画像を図12に、本手法の結果を図13にそれぞれ示す。目視検査は170個であったのに対して、ImageJの結果は207個、本手法の結果は177個であった。

同様の処理を学習に使用していないデータ100枚について行った。結果を表2に示す。表中の値は目視検査の値との誤差の平均(%)と

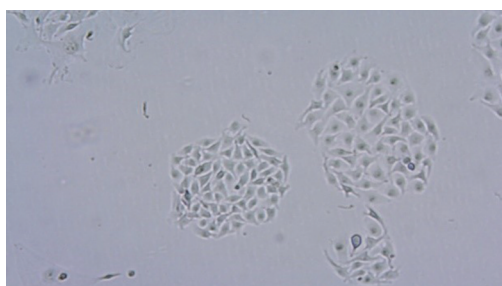


図11 カウント前画像

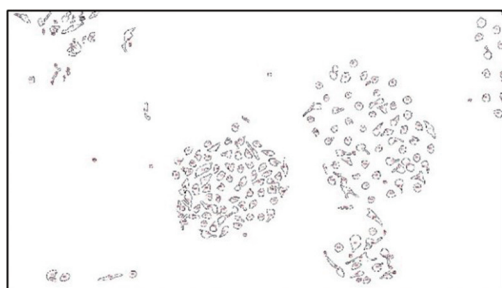


図12 ImageJによるカウント画像



図13 本手法による細胞候補画像

表2 細胞数のカウント結果

	Error rate average (SD)
ImageJ	15.1% (6.4)
Proposed Method	2.1% (1.4)

標準偏差値である。

提案手法は誤差の平均と標準偏差がImageJよりも低い値となった。また、図5中において点線で囲んだような細胞以外の物体については除外されている様子が確認できた。これらはImageJでは細胞と判定されている。このように今回は細胞のコロニー領域とそこに含まれる細胞の数を深層学習を用いて定量的に計測する手法を提案した。実験の結果、ImageJと比較して誤差の平均値が10%以上向上し、目視検査に近い計測値となった。本手法の特長はコロニー領域を自動で判別可能な点である。我々はこれまでに取り組み1で報告した、深層学習を用いたメラノーマ判別手法を提案している。今後はその発展として、メラノーマと判別した部位に対してレーザー治療を行うことを検討している。本手法はレーザー治療の効果を細胞やコロニー単位の定量的に評価することに応用できる可能性がある。今後は死滅細胞を判別可能な学習モデルの構築を目指す。

3. 血流イメージング補間手法

最後に取り組み3の深層学習を用いた血流イメージングの補間手法について報告する。我々の開発したMLDVは前述したように高性能な装置である。しかしながら、計測領域については格子状に配置した光ファイバーの径を小さくすることで空間分解能を高くできるが、計測領

域は狭くなるというトレードオフを持つ。将来的な人体での利用を考えた場合、計測領域の拡大は必須の技術的課題である。このような高解像度化と計測領域の拡大の共存については、深層学習による計測画像補間を検討する。ハードウェア的なチャンネル数増加とソフトウェア的なチャンネル数削減を併用することでこれまで以上の計測領域の拡大を目指す。これにより同じチャンネル数であっても間隔を粗とした広範囲計測を行い、異常部位では間隔を密とした詳細計測などの使用法も可能となる。まず、本研究では間隔を詰めて計測したデータを用いて、未計測部位と仮定した部位の流速値を深層学習により補間する手法について取り組んだ。実施方法としては図 14 に示すような幅 1.4 mm の細流路内の 16 点について計測し、計測後、図 15 に示す 7 パターンで補間処理を行った。図中の白領域 (ch6) は実測値が存在する。ここでは近傍値を用いた予測値と実測値の比較を行った。

本実験では深層学習手法として Long Short-

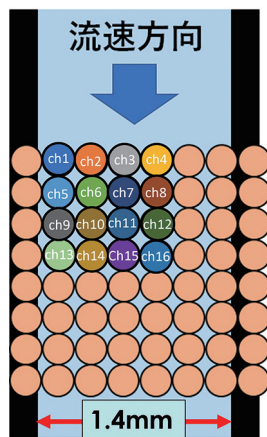


図 14 細流路内の計測領域

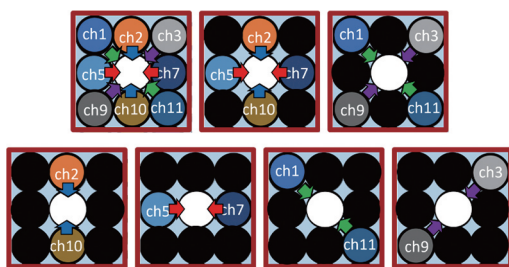


図 15 補間処理に用いる近傍パターン

Term Memory (LSTM) を用いた。単一代入法、線形回帰ニューラルネットワークと提案手法の比較を行った。実測値と予測値の誤差については平均絶対パーセント誤差 (Mean Absolute Percentage Error, 以下 MAPE) を用いて評価を行った。訓練データとしてチャンネル毎 15107 ステップ分、テストデータとして 1400 ステップ分のデータを準備した。ルックバックは 300 ステップとした。実験結果を表 3 に示す。

表 3 補間処理結果

	8近傍	
単一代入法	18.66	
線形回帰	11.08	
LSTM	2.14	
	4近傍(縦横)	4近傍(斜め)
単一代入法	19.91	18.51
線形回帰	10.96	10.78
LSTM	1.82	4.49
	2近傍(上下)	2近傍(左右)
単一代入法	24.96	19.93
線形回帰	12.45	12.55
LSTM	5.11	8.15
	2近傍(左上右下)	2近傍(右上左下)
単一代入法	17.33	19.99
線形回帰	12.84	12.42
LSTM	4.72	2.51

単一代入法では 20% 前後、線形回帰ニューラルネットワークでは 10% 前後、LSTM では 5% 前後の MAPE となった。

[ま と め]

本研究では MLDV の高度化と深層学習を用いた皮膚癌早期判別の支援に関わる技術、また判別後のレーザー治療や計測装置の高度化についての取り組みとして (1) MLDV で取得した生体内血流イメージングと皮膚表面画像を用いた深層学習による皮膚癌判別、(2) 癌細胞コロニー領域自動識別手法、(3) 深層学習を用いた血流イメージングの補間手法の 3 点を実施した。上記の研究を通して、メラノーマ判別率の向上、コロニー領域内細胞数の自動カウント、深層学

習による血流速計測値補間の可能性について確認することができた。

[参考文献]

- [1] Shunsuke Akiguchi, Tomoaki Kyoden, Tomoki Tajiri, Tsugunobu Andoh, Tadashi Hachiga, “Deep Learning Method for Melanoma Discrimination Using Blood Flow Distribution Images”, IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering, Volume 16, Issue 5, 813-815, 2021

[成果の発表, 論文など]

- [1] Shunsuke Akiguchi, Tomoaki Kyoden, Taiki Terabayashi, Noboru Yamada, Tsugunobu Andoh, Tadashi Hachiga, “Deep Learning Method for Extracting Areas of Cancer Cells Using Microscope Images”, IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering, <https://doi.org/10.1002/tee.23790>, 2023 (Early View)
- [2] R. Shimazaki, S. Akiguchi, T. Kyouden, T. Ando, N. Yamada, S. Tsuchida, T. Hachiga, “Multipoint blood flow measurement system using laser Doppler velocimetry combined with acousto-optic modulator”, The 7th International Conference on “Science of Technology Innovation, 2022