

## 癌病理画像診断の自動化について

大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻  
中根 和昭

### 概要

数理的な客観基準による組織画像の分類は、社会のいろいろな場面で必要とされている。ある程度秩序のある組織に関しては、パターン認識技術などを応用する事で、大きな成果を挙げてきた。しかし、組織が少し複雑になるだけで、これらの技術は有効に機能しなくなる。今回、ホモロジーの理論を基礎とした新たな判定アルゴリズム（組合せ不変量）を提案し、実際の組織画像（癌組織・破断面）に対して適用した結果を紹介する。本手法はライブラリーを使用しないため、高速に判断できる上、非常に精度のよい結果になった。今後精密な評価などを経て、実用化を目指していく。

### 1. 背景

がんは、日本では 2 人に 1 人が罹患し、3 人に 1 人が死亡するという深刻な病気であり、この対策が重要であることは言をまたない。

病理診断は、がんの治療方針を定めるうえで重要な情報を提供する。ところが、病理診断を行う病理医数は日本では 2,000 人弱しか存在していない。また、その偏在も顕著で、全国 9,000 近くある病院のうち、600 弱の施設にのみ常勤しているにすぎない。大半の施設では病理医は常駐しておらず、このような施設では、病理診断が必要な時に迅速に行えず、処置に遅れをきたすなどの深刻な事態が生じるおそれもある。病理診断を専門の検査会社に依頼した場合には、標本移送に時間が取られるため、診断結果が出るまで 1 - 2 週間の時間がかかる。この間の患者や家族の精神的負担は非常に重いものになる。

病理診断は、病理医が顕微鏡を用いて標本にくまなく目を通す事で行われる。あらかじめ癌化している部分が存在するのか・存在したとしても標本内のどこにあるのかが分からない上、見逃しはそのまま患者の生死に直結するため、非常に気を使う作業となっている。もし、癌らしき部分を発見した場合には、その領域の大きさや浸潤の深さなどを手動で計測したのち診断を下すのだが、「手間と時間がかかる」「見落としの恐れがある」「病理医の技量・経験により結果が異なる」などの点で問題がある。

人口の高齢化とともに、日本のがんの罹患者の数・死亡者の数は今後とも増加していくことが見込まれるが、このままでは病理診断の質を維持できるか危惧されている。病理医育成には長時間の訓練を必要とされるため、早急に病理医の数を増やすことは困難であるため、病理診断を支援する電子化システムの開発は緊急の課題である。

これまでは、パターン認識技術を応用・進化させたアルゴリズムを基礎にして、病理画像診断装置の開発が行われてきた。しかし、癌の形態があまりにも多様なため、有効なも

のは開発されていない。これに対し今回はホモロジーの概念を基礎とする「組み合わせ不変量アルゴリズム」を用いた手法で癌病変部を抽出するアルゴリズムを紹介する。

## 2. 「組み合わせ不変量アルゴリズム」の原理について

がんが生体組織内で成長する過程では、まず正常な組織内で癌細胞の分裂が促進され、組織が増殖する（過形成）。次に、正常な組織では見られない異常な形態になる（異形成）。異形成がさらに進行して最終的に癌組織になる。通常の細胞は他者と接触すると成長・分裂を止めるが、細胞が癌化するとこの性質が失われる（接触障害の喪失）。これが癌組織の多様性を生む原因の一つとなっているが、これを位相幾何学的な性質の変化として捉える。

具体的な手順は、

- ① 組織の特徴を表すサイズ（単位面積）を定める。
- ② 組織標本画像の RGB 分布から適切なパラメーターを決定して二値化する。
- ③ 二値化画像は単体的複体とみなすことができるが、単位面積あたりのベッチ数( $b0$ ,  $b1$ )の計算を行う（ベッチ数の定義については[1, 2]、実際の計算は[3]を用いた）。
- ④ 接触の程度の指標として、ベッチ数の関数を定義する。
- ⑤ この指標の値が正常な場合の値と大きく異なる部分を『病理組織＝癌組織』と判定を行う([4, 5])。

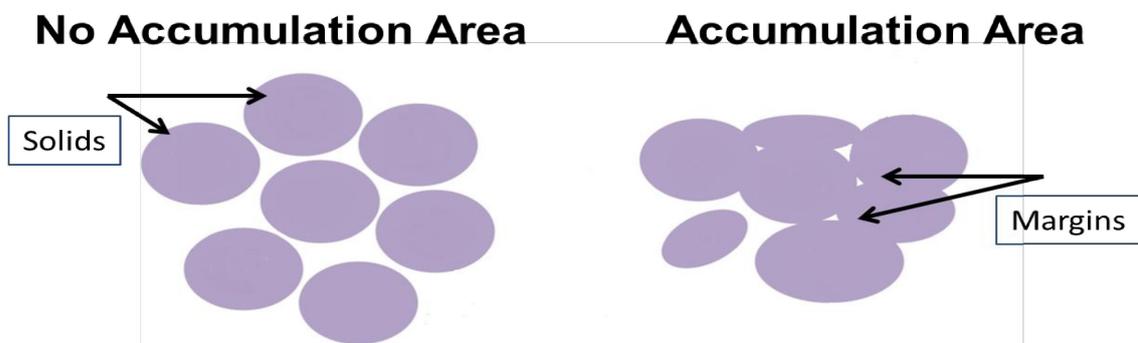


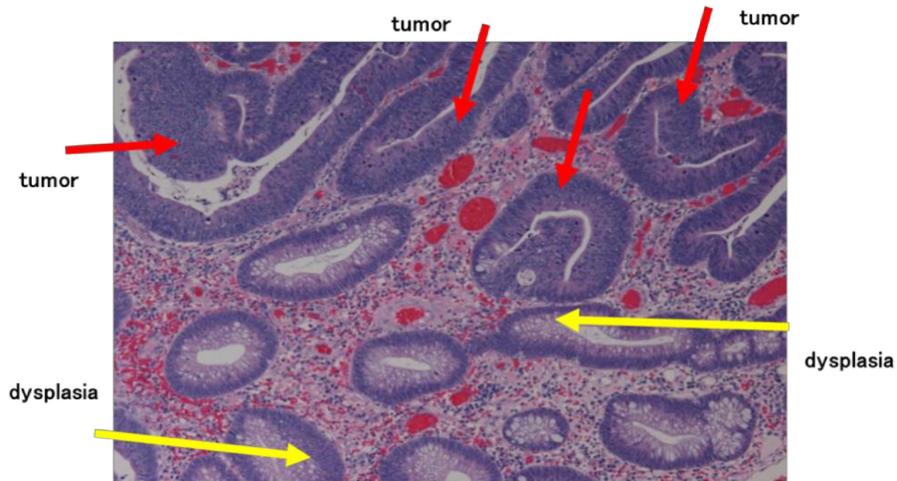
Fig. 1: Two indexes are defined, *i.e.*,  $b1$  (1<sup>st</sup> index) and  $b1/b0$  (2<sup>nd</sup> index (the ratio)).  
Left: 1<sup>st</sup> index=7 and 2<sup>nd</sup> index = 0.0, Right: 1<sup>st</sup> index=2 and 2<sup>nd</sup> index = 2.0.

## 3. 本手法の特徴

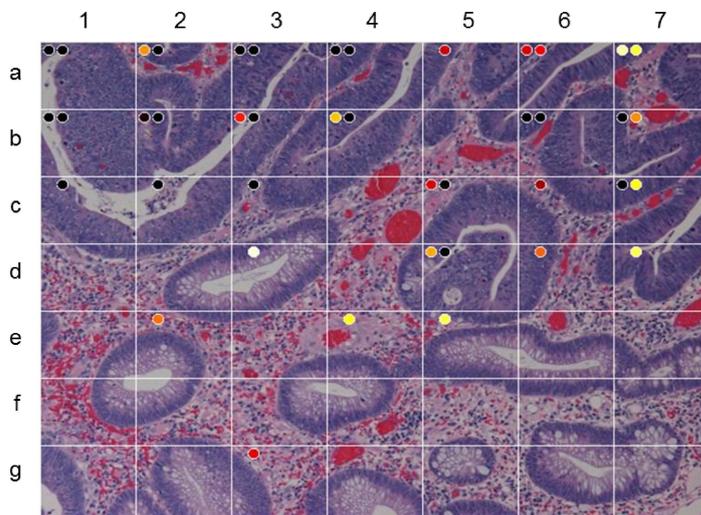
本手法は癌細胞の無秩序増殖による圧迫・浸潤を位相幾何学的な性質の変化として演繹的に判断を行う。このため

- ① 癌の性質を判定条件に用いているため、偽陰性（見逃し）が非常に少ない
- ② ライブラリー参照を行わないため、極めて短時間での判定が可能
- ③ システムが軽いため一般の計算機で十分に機能する (Intel i7 で 1 視野の処理で 3 秒程度)

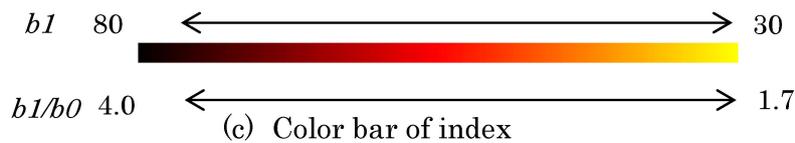
という特徴がある。



(a) Image of colon tissue



(b) Results of our method



(c) Color bar of index

Fig. 2: (a) Diagnose of pathologist, tumor is upper half, dysplasia is lower half. (b) The color of the dot indicates the 1<sup>st</sup> index =  $b1$  and the next dot indicates the 2<sup>nd</sup> index =  $b1/b0$  of each segment. (c) The color indicates the value of indexes.

Fig. 2 は大腸癌組織に対して行った一例である。分かり易いように指標の値によって色付けしたドットを左隅に配置した (左 1<sup>st</sup> index 右隣 2<sup>nd</sup> index、指標の低い場合は無印) 病変部の上には何らかのドットが配置されていることが分かる ([6])。

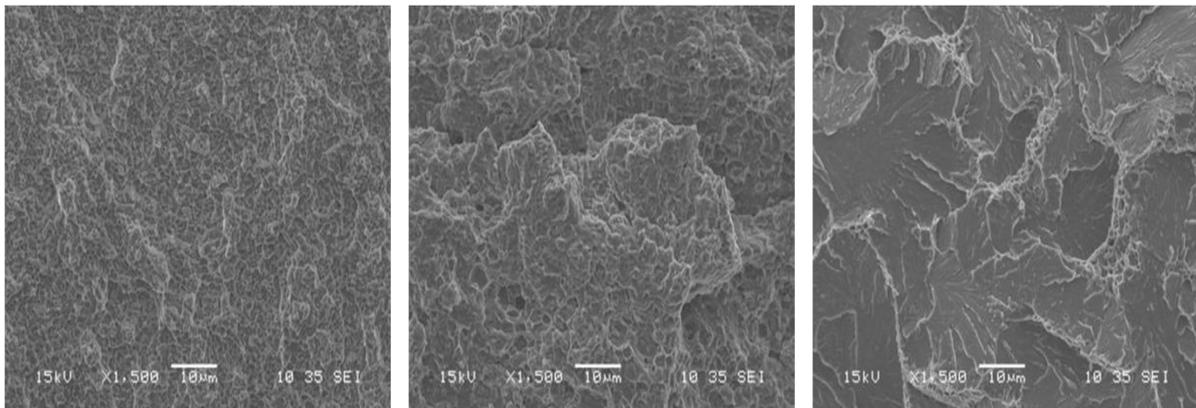
病気というプロセスは、多要素系・複雑系であるため、一見物理法則には従わないように見える。しかし、病気が自然現象の一つである以上、物理法則の支配下にあり、かつ数

学で割り切ることが出来る部分は必ずあるはずである。今回はこれをベッチ数（ホモロジーの概念）でとらえ、数値処理を行った。単純ではあるが、有効な手段であると考えられる。

#### 4. ほかの組織（破断面組織）に対する本手法の応用

組織とはそもそも組織構成要素間の接触によって形成される。本手法は接触の程度を数値化できるため、癌組織だけでなく、各種の組織の弁別に用いることが可能である。ここでは、その一つの例として断面組織に対する定量評価について述べる。

橋梁などの人工構造物や船舶・航空機は、近代社会の発展とともに新規開発・改善がなされてきている。しかし、疲労破壊による事故は、重要な社会インフラにとどまらず多くの人命を奪っている。事故の原因調査を行う上で、破壊形態を分類整理するフラクトグラフィと呼ばれる研究分野が発展しており、携わる技術者の専門知識・研究によって蓄積されたデータベースは破断面、ひいては事故の原因解析に必要不可欠となっている。

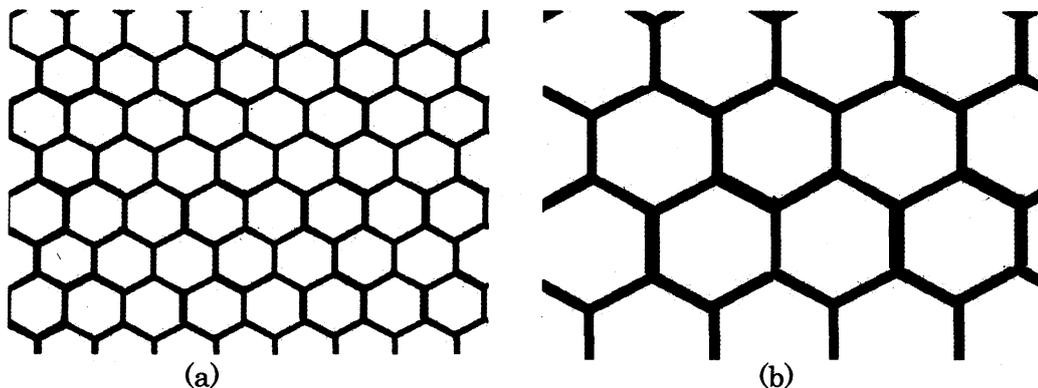


Fatigue



Rapid

Fig. 3: Fracture surfaces.



(a)

(b)

Fig. 4: Schematic illustration of structures.

(a) A fine structure ( $b_0=1$ ,  $b_1=45$  and  $b_1/b_0=45$ ).

(b) A coarse structure ( $b_0=2$ ,  $b_1=6$  and  $b_1/b_0=3.0$ ).

破断面は、振動や応力振幅の繰返しによる応力集中部に生じる塑性変形の領域が移動拡大することにより形成される。このため、組織形成の仕組みを方程式で記述する事は難しい。観察者は Fig.3 の様な画像を観察する事により、疲労破断(fatigue、破断面が細かい)・急速破断(rapid、破断面が粗い)を判断する。計算機を用いた客観的指標による定量化は大きな課題である。しかし、形態が複雑なため、一般の画像解析手法は通用しない。

Fig. 4 は、組織の細かさをこれらの指標で表現する事ができることを示すための模式図である。これらの指標により、一般的な組織の状態を表すことが可能となる。

破断面組織に対して、本手法を適用した結果が次の表である。

Table 1. The results of our method of Fig. 3

	Left	Center	Right
$b0$	2290	2466	2144
$b1$	262	164	123
$b1/b0$	0.114	0.0665	0.0573

この表から三つの図 (Left, Center and Right) では  $b0$  の数自体はさほど変化しないものの、 $b1$ 、 $b1/b0$  の値は減少している。これにより破断面の状況を客観的な指標で表現が可能となった。

これ以外にも、Fe-C 鋼の焼き入れの際の組織変化、溶接の際に現れる組織変化などにも応用されている ([7-13])。

## 5. 考 察

組織と呼ばれるものには、生物の模様などの様に、ある程度の秩序をもって形成されるものがあり、これらに関しては理論・実験の双方から研究が進んでいる。しかし、一般には、今回紹介した癌組織・破断面組織などのように、一見しただけでは法則性が見いだせず、数理的な記述が難しいものも多く存在する。このような組織に対して位相幾何学的手法を用いて組織の分類を試みた。具体的には、組織を反映させるサイズ (単位面積) を定め、そこでの指標 (ベッチ数の関数) を定義して、組織の本質である接触を数値化するという原理である。

癌組織や破断面の組織形成には不規則な要因が含まれているが、本手法はベッチ数を単位面積内で計算するため、全体的な傾向を把握できている。また、これらの指標は位相不変量 (topological invariance) であるため、微小な形態の変化に対してロバストなものになっている。

この手法は二値化した画像から指標を計算するため、一般の計算機であっても極めて短時間での判定が可能である。またパターン認識技術とは異なり、ライブラリー参照を行わ

ない。今後、癌組織だけでなく各種の組織に対して本手法を適用していく予定である。

## References

- [1] T. Hibi, “Commutative Algebra and Combinatorial Logic”, Springer-Verlag, Tokyo, Inc, 1995.
- [2] T. Honma, “Combinatorial Topology”, Morikita Publishing Co., Ltd., 1972.
- [3] CHomP (Computational Homology Project),  
<http://chomp.rutgers.edu/http://chomp.rutgers.edu/projects/>
- [4] 中根 和昭, Marcio Gameiro, 鈴木 貴, 松浦 成昭: 位相幾何学的手法に基づくアルゴリズムによる癌病変組織部抽出法の開発, 日本応用数学会論文誌: 第 22 卷 第 3 号 (2012)
- [5] K. Nakane and Y. Tsuchihashi, A Simple Mathematical Model Utilizing a Topological Invariant for Automatic Detection of Tumor Areas in Digital Tissue Images, *Diagnostic Pathology* 2013, 8 (Suppl 1).
- [6] PCT/JP2010/000135
- [7] K. Nakane, Takashi Honda, E. C. Santos and K. Kida, Image Analysis for the Structures of Grains via Homology Methods, *Proc. New Methods of Damage And Failure Analysis of Structural Parts*, pp.271-277.
- [8] K. Nakane, K. Mizobe, E. C. Santos and K. Kida, Topological difference of grain composition in the WMZ (Weld Metal Zone) in low carbon steel Plates (JIS-SS400), *Advanced Materials Research* (Trance Tech Publications, ISSN: 1022-6680), Vol. 566, pp. 399-405.
- [9] K. Nakane, K. Kida and K. Mizobe, Homology analysis of prior austenite grain size of SAE52100 bearing steel processed by cyclic heat treatment, *Advanced Materials Research* Vol. 813 (2013), pp 116-119.
- [10] K. Nakane, K. Mizobe and K. Kida, Homology estimate of grain size measurement based on the JIS samples, *Applied Mechanics and Materials*, Vol. 372 (2013) pp 116-119.
- [11] K. Nakane, K. Kida, T. Honda and K. Mizobe, Influence of repeated quenching on bearing steel martensitic structure investigated by homology, *Applied Mechanics and Materials* Vol. 372 (2013), pp 270-272.
- [12] Kazuaki Nakane, Koshiro Mizobe Edson Costa Santos and Katsuyuki Kida, Quantitative estimates of repeatedly quenched high carbon bearing steel, *Applied Mechanics and Materials*, Vol. 372 (2013), pp 273-276.
- [13] K. Nakane, E. C. Santos, T. Honda, K. Mizobe and K. Kida, Homology Analysis of Structure of high carbon bearing steel: Effect of Repeated quenching on Prior Austenite Grain Size, *Materials Research Innovations, Materials Research Innovations*, publishing, ISSN: 1433-075X) (2014 February, in press).