一般口演 | 画像情報・生体信号処理
一般口演11
画像情報・生体信号処理
2019年11月23日(土) 09:00 ～ 11:00 E会場 (国際会議場 3階中会議室301)

[3-E-1-03] ディープラーニングを用いた肺組織免疫蛍光染色画像の多クラスセグメンテーション

○伊坂 脩[1]、川中 普晴[1]、Prasath V. B. Surya[2]、Aronow Bruce[2] （1. 三重大学大学院工学研究科電気電子工学専攻, 2. Division of Biomedical Informatics, Cincinnati Childres's Hospital Medical Center）

キーワード：Image Segmentation, Deep Learning, Lung Image Analysis, Multi-class Segmentation

【背景】近年，ディープラーニング技術の発展により，医用画像を用いた自動診断や画像解析が盛んに行われている．しかしながら，医用画像を用いた組織構造の解析においては，画像の複雑さゆえ，組織あるいは構造レベルでの分析は容易ではない．そのため，それらの解析には，画像を領域ごとに分割し構造を明らかにするセグメンテーションが必要であり，その自動化は重要な課題である．

【目的】本研究は，肺の免疫蛍光染色画像を対象とした構造レベルでのセグメンテーションを行うモデルを構築し，画像解析の自動化を目的とする．

【材料】本研究では， LungMAPから提供されている画像を用いた．それぞれ３種類のタンパク質が染色されており，タンパク質の局在解析が可能である．また，これまで筆者らは，訓練画像の作成用アプリケーション（http://galileo.ip.elec.mie-u.ac.jp/lung/tools/annotate）を開発し，学習用データセットを作成した．

【方法】前処理として2475x2475の画像を以下のように処理した． １）1024x1024にリサイズ． ２）各辺に64pxのミラーパディング． ３）128pxごとに縦横移動しながら256x256で画像を切り取ってパッチ画像を作成． ４）各画像を90度ずつの回転および反転により8倍にする．次に訓練過程では，学習率を0.01，損失関数をMSE，最適化関数を SGDとし，多クラス拡張した U-Net， SegNet，及び DeepLabV3+を用いて6クラス分類の学習を行った．後処理では，各出力画像から元の位置関係へ復元した．評価に際しては Dice係数を用いた．

【結果】実験の結果， U-Netでは85.0%， SegNetでは83.7%， DeepLabv3+では84.5%という結果が得られた．今後の課題として，モデルの改良及び細胞レベルセグメンテーションがある．

©一般社団法人 日本医療情報学会

ディープラーニングを利用した 組織免疫蛍光染色画像の多クラスセグメンテーション

伊坂脩[*1]、川中普晴[*1]、V. B. Surya Prasath[*2]、Bruce J. Aronow[*2]、鶴岡信治[*1]
*1 三重大学工学研究科電気電子工学専攻、
*2 Division of Biomedical Informatics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

Multi-class Segmentation for Lung Immunofluorescent Confocal Image Using Deep Learning

Shu Isaka[*1], Hiroharu Kawanaka[*1], V. B. Surya Prasath[*2], Bruce J. Aronow[*2], Shinji Tsuruoka[*1]
*1 Division of Electrical and Electronics, Graduate School of Engineering, Mie University,
*2 Division of Biomedical Informatics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

Abstract in English comes here.
Biomedical image analysis needs the highly specialized knowledge and large amounts of time. Therefore, automation of biomedical image analysis with deep learning is challenging but important task. In this paper, we aimed to develop the automatic multi-class segmentation for lung immunofluorescent confocal images. Analysis of it is important for understanding the lung development at the molecular level. We proposed the segmentation pipeline including overwrap cropping method as preprocessing to make the dataset. We applied U-Net, SegNet, and DeepLabv3+ for multi-class segmentation, and the highest dice score for total image was 87.0% given by U-Net with overwrap cropping method

Keywords: Image Segmentation, Deep Learning, Lung Image Analysis, Multi-class Segmentation.

1. はじめに

近年，ディープラーニング技術の発展により，医用画像を用いた自動診断や画像解析が盛んに行われている．[1] しかしながら，医用画像を用いた組織構造の解析においては，画像の複雑さゆえ，組織あるいは構造レベルでの分析は容易ではない．そのため，それらの解析には，画像を領域ごとに分割し構造を明らかにするセグメンテーションが必要であり，その自動化は重要な課題である．

また，肺の発達機構を解析することは，将来的な研究や医療の発展のために非常に重要である．LungMAP の研究チームは肺の発達機構の解析を目的としてタンパク質や遺伝子レベルでの研究を行い，それらのデータベースを作成，提供している．[2] そこで提供されているデータの中に，肺の免疫蛍光染色画像がある．これは図1(a)に示すような画像であり，解析のためにはセグメンテーションが必要とされる．しかしながら，その作業には専門的な知識と多くの時間が必要とされる．ゆえに，機械学習により肺の免疫蛍光染色画像セグメンテーションを自動化することは有意義である．

2. 目的

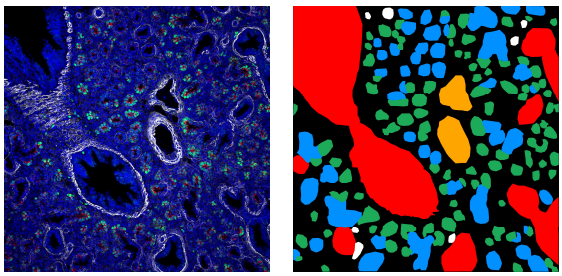
そこで本研究では，肺の免疫蛍光染色画像を対象とした構造レベルでのセグメンテーションを行うモデルを構築し，画像解析の自動化を目的とする．

本稿では，肺の免疫蛍光染色画像に対する 1) Background, 2) Conductive Airway, 3) Distal Acinar Tubule Bud, 4) Proximal Acinar Tubule, 5) Pulmonary Artery, 6) Pulmonary Vein and Pulmonary Venule の 6 クラスセグメンテーションに自動化を目的とし，A) 効率的な画像の前処理手法，B) 肺の免疫蛍光染色画像に対して有効なセグメンテーションモデル，について検討する．

3. 方法

3.1 データセットの作成

3.1.1 免疫蛍光染色画像の取得



(a) Mus Musculus の肺組織　(b) アノテーション後の画像
図1　肺組織の免疫蛍光染色画像例及びアノテーション

本研究では，LungMAP（www.lungmap.net）[3] [1]から 2016 年 7 月 1 日に取得した Mus Musculus の肺の免疫蛍光染色画像を用いて実験を行った．図1(a)に肺の免疫蛍光染色画像の例を示した．図1(a)の例では，Sftpc, Sox9, Acta2 というタンパク質がそれぞれ赤，緑，白で染色されており，肺胞や気管などの構造レベルで着目した場合に，それらがどのようなタンパク質から構成されているかを調べることができる．

3.1.2 アノテーションの付与

前項で述べたように，肺の免疫蛍光染色画像中には肺胞や気管など複数の構成要素が含まれる．そのため肺組織画像の解析にはまず，構成要素の種類及び領域を明確にする必要がある．そこで，Isaka らが作成したアノテーション用ツール（http://galileo.ip.elec.mie-u.ac.jp/lung/tools/annotate）[4] を用いて画像にアノテーションを付与した．アノテーションを行った画像の例を図1(b)に示す．なお，学習時にはアノテーションを付与した画像を Ground Truth として用いた．

[1] LungMAP Consortium 及び LungMAP Data Coordinating Center [1U01HL122638]は National Heart, Lung, and Blood Institute から資金提供を受けています．

3.1.3 画像のリサイズおよび分割

本研究で用いる画像は2475×2475ピクセルであるが，実験環境のメモリ不足により元のサイズのまま学習を行うことは困難であった．そこで，画像のリサイズ及び分割を行うことにより学習を可能とした．

まずリサイズでは，画像を1024×1024ピクセルに縮小した．

次に画像の分割では，前処理による効果の比較を行うために以下の2つの手法を用いてデータセットを作成した．

1. 重複を許容しない分割手法（前処理手法1）
   1024×1024ピクセルの画像を，256×256ピクセルごとに領域の重複なく縦方向4分割，横方向4分割の合計16分割に切り取った．
2. 重複を許容する分割手法（前処理手法2）
   図2に前処理手法2を図解した．まず，画像の4辺に対して 64 ピクセルずつのミラーパディングを行うことにより，画像の四隅において重複回数に差が出る問題を軽減した．
   パディングを行った画像に対し，縦横 128 ピクセルごとに重複を許容しながら256×256ピクセルの画像を切り出し，画像を 81 分割した．

3.1.4 データオーグメンテーション

本実験では，学習精度を向上させるために学習用データセットに対してデータオーグメンテーションを行った．前節で分割した画像に対し，回転（0 度，90 度，180 度，270 度）及び水平反転を行うことにより，1 画像に対し 8 枚の画像を作成した．

3.2 学習

学習に際しては，他クラスのセグメンテーションに拡張した U-Net [5]，SegNet [6]，DeepLabv3+ [7]の3モデルを利用した．それぞれに対し，「重複を許容しない分割手法（前処理手法1）」及び「重複を許容する分割手法（前処理手法2）」から作成した2つのデータセットを学習させた．

また，学習時のパラメータは表1に示した通りである．

表1 学習時のパラメータ

項目	設定値
エポック数	250
バッチサイズ	16
学習率	0.01
損失関数	Mean Squared Error
最適化関数	Stochastic Gradient Descent

3.3 評価

3.3.1 画像の復元

評価に際し，分割した画像の復元を行った．復元において画像の重複領域を適切に評価するため，式(1)(2)に基づいてモデルの出力結果の合計値が最も高いものを予測クラスとして採用した．ただし式(1)において，$\boldsymbol{C}_i$は重複画像のうちi番目の画像中の特定画素に対する各クラスの予測値を表すベクトル，$\boldsymbol{C}_{predict}$は重複箇所における合計予測値を表すベクトルであり，式(2)においてC_{output}は特定画素のクラス予測値を示す．

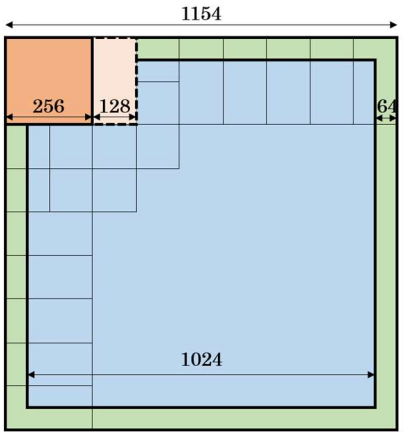


図2 前処理手法2における画像分割法

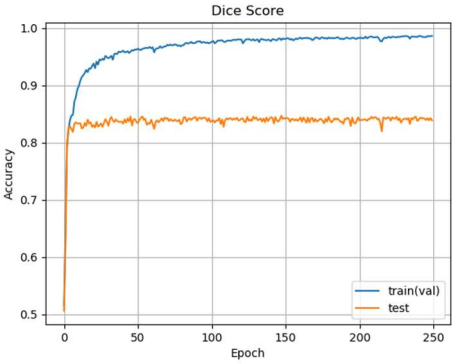


図3 前処理手法1を用いた場合の U-Net の学習曲線

$$\boldsymbol{C}_{predict} = \sum_i \boldsymbol{C}_i \tag{1}$$

$$C_{output} = i \ \ where \ \ C_{predict_i} = max(\boldsymbol{C}_{predict}) \tag{2}$$

3.3.2 精度評価

予測結果の評価には，式(3)(4)に示す Dice 係数を用いる．ここでcはクラス値，Nはクラス数，$\boldsymbol{C}_{output}$は式（2）により得られた画像全体の予測クラスの One-Hot ベクトル，$\boldsymbol{C}_{gt}$はアノテーションにより作成された正解クラスの One-Hot ベクトル，xおよびyは画像中の座標を表す．

$$\boldsymbol{U}_c = (U_1, U_2, \dots, U_N), U_i = \begin{cases} 0 & (i \neq c) \\ 1 & (i = c) \end{cases}, c = 1,2,\dots,N$$

$$D_c = \frac{2 \times \sum_x \sum_y |\boldsymbol{C}_{output_x_y} \cdot \boldsymbol{C}_{gt_x_y} \cdot \boldsymbol{U}_c|}{\sum_x \sum_y |\boldsymbol{C}_{output_x_y} \cdot \boldsymbol{U}_c| + \sum_x \sum_y |\boldsymbol{C}_{gt_x_y} \cdot \boldsymbol{U}_c|} \tag{3}$$

$$D_{total} = \frac{2 \times \sum_x \sum_y |\boldsymbol{C}_{output_x_y} \cdot \boldsymbol{C}_{gt_x_y}|}{\sum_x \sum_y |\boldsymbol{C}_{output_x_y}| + \sum_x \sum_y |\boldsymbol{C}_{gt_x_y}|} \tag{4}$$

なお評価に際しては，1）特定クラスのダイス係数D_c及び，2）クラスを限定しない画像全体のダイス係数D_{total}を求めた．

4. 結果

実験の結果，表2に示す精度を得た．また，図3に前処理手法1を用いた場合の U-Net の学習曲線，図4，5に前処理手法1及び2による SegNet の予測画像，図6，7に各モデルの出力結果例一覧を示した．

5. 考察

表2より，テストデータのセグメンテーション精度を比較した

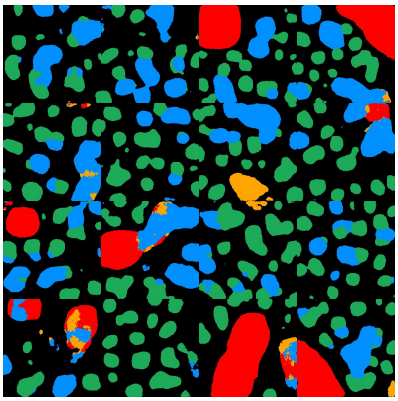


図4　前処理手法1を用いた場合の SegNet の予測画像

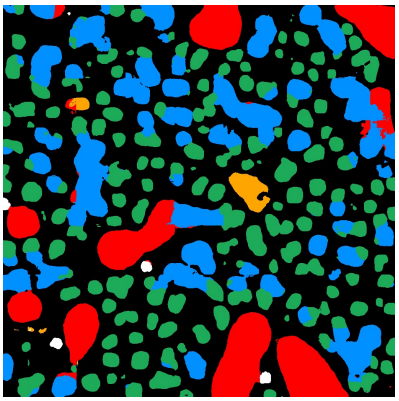


図5　前処理手法2を用いた場合の SegNet の予測画像

場合，いずれも前処理手法2を用いた場合に最高精度が出ており，重複を許容する分割手法の有用性が示された．しかしながら，訓練データにおいては，いずれ前処理手法2を用いた U-Net が最高精度を記録した．図3より，テストデータの精度が83%程度でほとんど推移していないことから，これは早い段階で学習が収束し，過学習に陥ったためと推察される．

また，表1を見るとテストデータにおいて C5（Pulmonary Artery）のセグメンテーション精度が他に比べて著しく低いことがわかる．C5 は図1(b)において白色で示されている領域であり，1画像中に占める面積が他に比べて小さい．これはデータセットに含まれる他の画像でも同じであり，全体として面積比が小さくなっていた．しかしながら，本実験では損失関数を Mean Squared Error としており，クラス間の重みを加味して評価できていなかったため，これが原因となったと推測される．そのため，今後はクラス間の重みを考慮した損失関数を利用することによりこれを軽減させることを検討する必要がある．

次に図4の SegNet-Test の結果画像と図5の SegNet-Test の結果画像を比較する．図5の画像では，画像右下の部分に縦方向に分断されたように誤判定されたクラスが見受けられる．これは，重複を許容していない画像分割手法により，十分な領域を含まないために起きたものであると考えられる．対して図4の画像では，分断されたような誤判定は見受けられない．ゆえに，重複を許容する分割手法により好ましくない分割を避けることができ，精度向上に働いたといえる．

6. おわりに

本研究は，肺の免疫蛍光染色画像に対し，ディープラーニングを適用することで多クラスセグメンテーションの自動化を行うことを目的とした．これは，肺画像の解析にかかる時間及びコストを削減するために有用である．

本稿では，肺組織画像に対して種々のセグメンテーションモデルを適用して 6 クラスのセグメンテーションを行い，その精度を比較検討した．また，画像サイズが大きいために分割する必要がある場合の学習に当たり，効率的に学習を行うための画像分割手法について述べた．

重複を許容しない手法を用いて画像分割を行ったデータセットでの学習では，U-Net=83.9%，SegNet=82.8%，DeepLabv3+=82.9%，重複を許容する画像分割手法を用いたデータセットでの実験の結果では，U-Net=87.0%，SegNet=86.5%，DeepLabv3+=85.8%というセグメンテーション精度を得られた．いずれのモデルも重複を許容する画像分割手法により 3%程度精度が向上しており，重複を許容する分割手法の有用性が示された．

今後の課題としては，セグメンテーション精度の向上，他のクラスを含むセグメンテーションへの拡張，さらに詳細なレベルでのセグメンテーション（細胞レベルセグメンテーション）がある．

参考文献

1) Yonekura A, Kawanaka H, Prasath VBS, et al. Automatic disease stage classification of glioblastoma multiforme histopathological images using deep convolutional neural network. Biomedical Engineering Letters 2018 ; 8.
2) Ardini-Poleske ME, Clark RF, Ansong C, et al. LungMAP: The Molcular Atlas of Lung Development Program. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2017 ; 313 : L733–L740, 2017.
3) RTI International, LungMAP Database (1U01HL122638). [https://lungmap.net/ (cited 2016-Jul-1)].
4) Isaka S, Kawanaka H, Prasath VBS, et al. Development of a Web Based Image Annotation Tool for Lung Immunofluorescent Confocal Images. In: The 4th International Symposium on Affective Science and Engineering 2018, Spokane, WA, USA.
5) Ronneberger O, Fischer PU-Net, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. Lecture Notes in Computer Science, Springer, Cham 2015 ; 9351 : 234-241.
6) Badrinarayanan V, Kendall A, Cipolla R. SegNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for Image Segmentation. In: IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 2015 ; 39 : 2481-2495.
7) Chen LC, Zhu Y, Papandreou G, et al. Encoder-Decoder with Atrous Separable Convolution for Semantic Image Segmentation. In: Proceedings of the European conference on computer vision (ECCV) 2018 : 801-818.

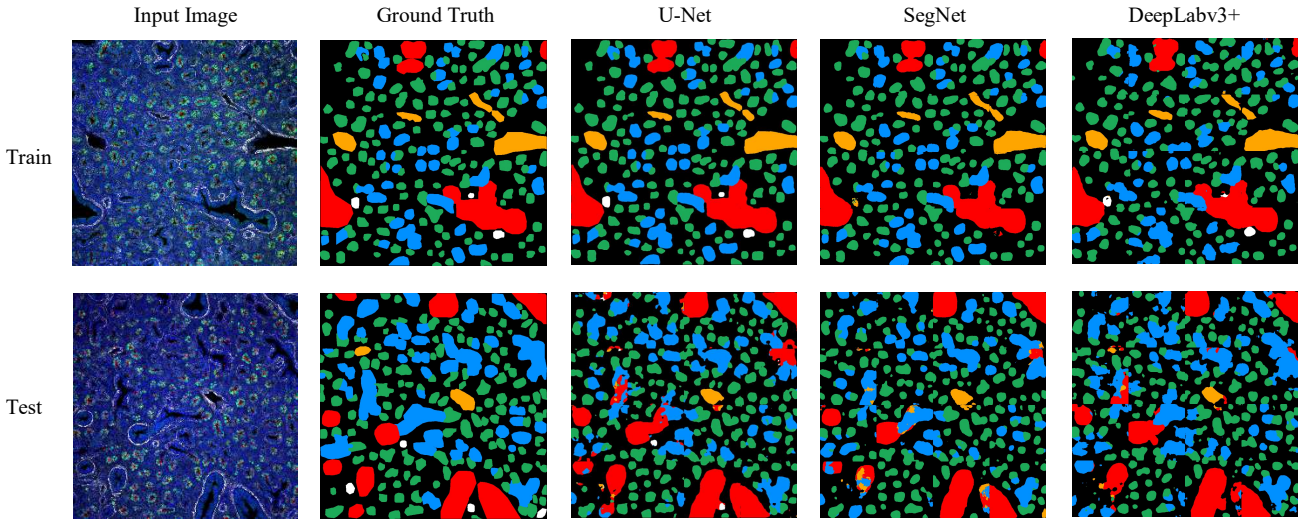


図6　前処理手法1を用いた場合の各モデルの出力結果例

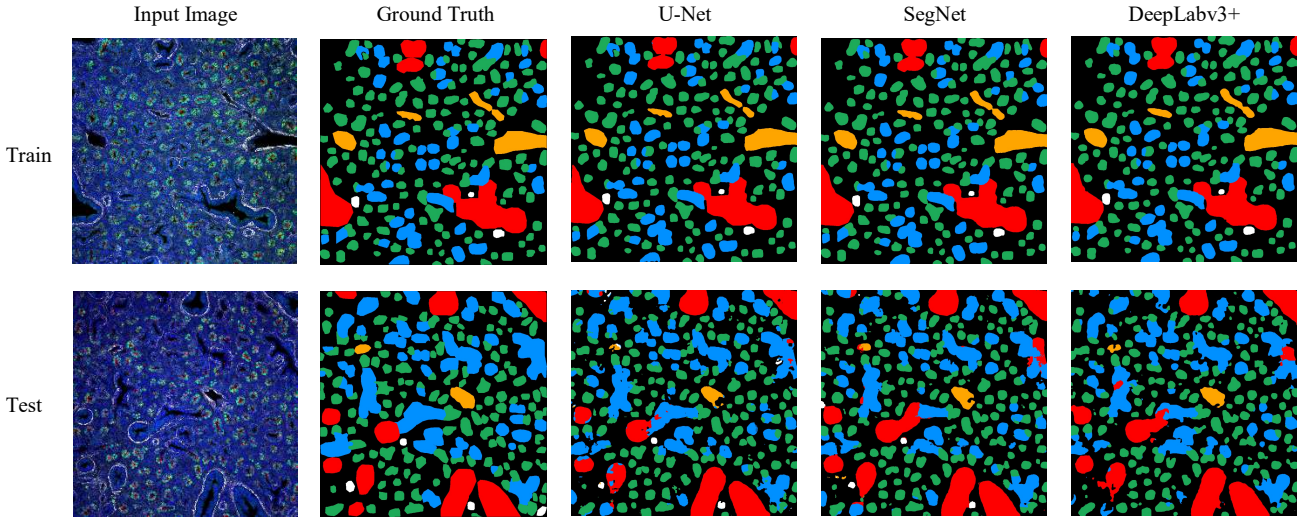


図7　前処理手法2を用いた場合の各モデルの出力結果例

表2　各モデルのセグメンテーション精度

表中の記号は以下のとおりである. (C1) Background, (C2) Conductive Airway, (C3) Distal Acinar Tubule Bud, (C4) Proximal Acinar Tubule, (C5) Pulmonary Artery, (C6) Pulmonary Vein and Pulmonary Venule, (Avg.) Average of each class's accuracy, (Dice) Average of total dice score.

	Test								Train							
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Avg.	Dice	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Avg.	Dice
U-Net(手法1)	88.9	82.8	81.6	73.4	29.5	65.1	71.9	83.9	**98.8**	**99.3**	**97.8**	**98.4**	**97.2**	**98.9**	**98.4**	**98.7**
SegNet(手法1)	87.8	83.5	78.8	74.3	0.0	51.0	62.6	82.8	97.2	98.0	95.7	95.9	0.0	96.5	80.1	96.8
DeepLabv3+(手法1)	87.9	79.6	79.8	75.8	0.0	66.0	64.8	82.9	94.5	97.1	90.7	90.8	43.7	94.8	85.3	93.8
U-Net(手法2)	90.2	**90.2**	**83.5**	**80.5**	**56.2**	75.0	79.4	**87.0**	98.3	98.5	97.6	97.8	96.4	97.1	97.6	98.1
SegNet(手法2)	**90.4**	86.8	83.4	79.5	55.4	82.2	**79.6**	86.5	**98.8**	**99.3**	**97.8**	98.2	96.0	**98.9**	98.1	98.6
DeepLabv3+(手法2)	89.5	86.6	82.4	79.2	0.0	**86.3**	70.7	85.8	97.8	98.8	96.0	97.1	95.1	98.5	97.2	97.7