

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：14603

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K20711

研究課題名（和文）Explicit shape knowledge-based feature augmentation for disease progression analysis: application in liver fibrosis prediction

研究課題名（英文）Explicit shape knowledge-based feature augmentation for disease progression analysis: application in liver fibrosis prediction

研究代表者

SOUFI MAZEN (SOUFI, MAZEN)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・助教

研究者番号：80823525

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題は、慢性肝疾患における肝線維化ステージの自動診断精度向上および線維化進行度予測モデルの構築を目的とした。研究期間内にかけて、日常臨床で用いられるMR画像を用いて、肝線維化診断システムを提案した。造影MR画像における部分最小二乗法を用いた統計形状モデリングによる、肝線維化早期検出精度を $90\pm 3\%$ を得て、一般的に観察される変形のみならず、局所的な変形も表現できて、臨床的な意義も確認した(IJCARS; Impact Factor: 2.473, JAMIT2019)。さらに、251症例のMRデータベースを構築し、肝臓及び脾臓の自動セグメンテーションツールを提案した(JAMIT2020)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、MR画像における統計形状解析とテクスチャ解析に基づいた特徴量を融合すると、肝線維化ステージの自動診断精度向上を示した。また、統計形状モデルにより、一般的に観察される左葉の全体的な肥大と右葉の収縮のみならず、局所的な変形、例えば右葉後部と尾状葉の肥大も表現できて、統計形状モデルの学術的な意義を確認できた。さらに、251症例の肝臓と脾臓の正解データを作成し、深層学習に基づいた画像自動セグメンテーションツール(Bayesian U-Net)をMR画像に適応した。予測確信度とセグメンテーション精度(Dice係数)との高い相関を得て、本手法の汎用性を示した。

研究成果の概要（英文）：In this research, I aimed at the development of disease progression model for prediction of the fibrosis stage in patients with chronic liver diseases. During the research period, I proposed an automated diagnosis approach based on MR images. By using a statistical shape model based on Partial Least Squares (PLS) method, an accuracy for early detection of liver fibrosis of  $90\pm 3\%$  was obtained. The developed model did not only represent commonly observed generic variations associated with liver fibrosis, but also localized variations. This has shown the scientific significance of the developed model (IJCARS; Impact Factor: 2.473, JAMIT2019). In addition, a large-scale database of 251 MR images with ground-truth labels for the liver and spleen, and automatic segmentation research was performed (JAMIT2020).

研究分野：人間医工学

キーワード：肝線維化 統計形状モデリング MR画像

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本研究課題は、慢性肝疾患における肝線維化ステージの自動診断精度向上および肝線維化進行度予測モデルの構築を目的とし、学習用データの収集と学習アルゴリズムの実装、検証を行う。慢性肝疾患の進化により、肝臓の細胞が破壊し、肝臓が硬くなり肝臓組織が線維化する疾患である。これまで、磁気共鳴エラストグラフィ画像により、高い肝線維化診断精度が示されているが、追加の計測機器の必要性からコストが高く、普及していないのが現状である。

日常的に撮影される医用画像 (e.g. MR や CT 画像) における、肝線維化により、肝臓の右葉の収縮と左葉の肥大が臨床的に観察されている [7]。これまで、その形状のバリエーションを統計的に解析した手法(統計形状モデル)が開発され、自動診断精度の向上に貢献した[5, 6]。ただし、その手法は、教師なしの次元圧縮法 (PCA) に基づいた特徴量を利用され、肝線維化ステージと明示的に関連されない特徴量を用いられ、分類精度に及ぼす影響があると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、日常臨床で用いられる MR 画像に基づいた特徴量を統合し、肝線維化の自動診断精度向上および肝線維化進行度予測モデルの構築である。これまで、磁気共鳴エラストグラフィ画像により、高い肝線維化診断精度が示されているが、追加の計測機器の必要性からコストが高く、普及していないのが現状である。

最近、畳み込みニューラルネットワークに基づいた肝線維化ステージ分類手法が提案された[9]。ただし、その手法では、手動で抽出領域(patch)を用いられ、肝線維化ステージが行われているため、肝臓の全領域の情報を利用されていなく、ユーザーに依存性が高いである。本研究では、畳み込みニューラルネットワークを用い、多臓器(肝臓及び脾臓)の全領域を自動的に抽出し、肝線維化進行度予測モデリングを行うことを目指している。

### 3. 研究の方法

本研究では、造影 MR 画像における肝臓領域をセグメンテーションを行い、統計形状モデリングやテクスチャ解析に基づいた特徴量を用い、分類機器による肝線維化のステージを推定する。形状特徴量を抽出するため、教師ありの次元圧縮法(Partial Least Squares Regression (PLSR)) 部分最小二乗回帰法を用い、肝線維化進行度予測モデルを構築する。また、テクスチャ特徴量を抽出するために、肝臓組織の不均一性を表現した 54 テクスチャー特徴量、例えば、ヒストグラムや同時生起行列などに基づいた特徴量を計算し、バリエーションの高い PLS 特徴量とステージとの相関係数が高いテクスチャー特徴量を融合し、Support Vector Machine (SVM) により肝線維化ステージ推定を行う。多臓器の全領域を自動的に抽出するため、本研究室で開発された画像セグメンテーションネットワーク(Bayesian U-Net) [8] を利用する。

提案手法の検証を行うため、大阪大学と共同で、250 症例の多モダリティ画像(MR 画像及び磁気共鳴エラストグラフィ(MRE)画像)、正解データを含めたデータベースを構築する。正解データの作成がかなり時間がかかるため、まず、畳み込みニューラルネットワークに基づいた 3D U-Net を用いて、多臓器(肝臓及び脾臓)の領域を抽出し、故障箇所を手動で修正し、セグメンテーションの正解データを作成し、放射線科の専門医が検証を行う。

#### 4. 研究成果

(1)2019 年度に、造影 MR 画像における PLSR を用いた統計形状モデリングによる肝線維化に伴う形態変形の理解及び肝線維化のステージ分類のアプローチを適応させ、ステージ F0-4 を含めた 51 症例の造影 MR 画像の評価に用いた。抽出した形態変形の特徴量を SVM に入力し、肝線維化のステージ推定を行った。F0/1 vs. F2-4 (早期), F0-2 vs. F3-4, F0-3 vs. F4 (肝硬変)の検出精度 (AUC)  $0.90 \pm 0.03$ ,  $0.80 \pm 0.05$ ,  $0.82 \pm 0.05$  を得た(図 1)。従来法[5, 6]の主成分分析(PCA)用いた特徴量に比べて、ステージ推定の精度向上を得られた。また、提案手法による得られたモデルは、一般的に観察される左葉の全体的な肥大と右葉の収縮のみならず、局所的な変形、例えば右葉後部と尾状葉の肥大[7]も表現されていることを確認した(図 2)。この研究は International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery (IJCARS; Impact Factor: 2.473)に出版された[1]。

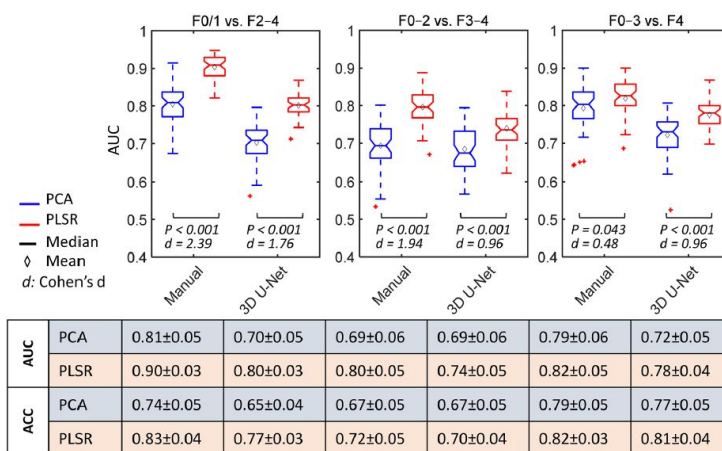


図 1 PLSR 法により統計形状モデリングに基づいた特徴量を用いて肝線維化ステージ推定結果

(2) さらに、検出精度を向上するために、肝線維化のステージの推定で用いた特徴量を拡張し、肝臓組織の不均一性を表現した 54 テクスチャ特徴量を計算した。バリエーションの高い PLS 特徴量とステージとの相関係数が高いテクスチャ特徴量を融合し、肝線維化ステージ推定を行った。結果として、F0/1 vs. F2-4 (早期), F0-2 vs. F3-4, F0-3 vs. F4 (肝硬変)の検出精度は  $0.93 \pm 0.03$ ,  $0.77 \pm 0.05$ 、 $0.84 \pm 0.05$  を得て、早期検出精度向上の可能性を示した(図 3)。この結果は第 38 回日本医用画像工学会で発表され、大会奨励賞を受賞した[2]。

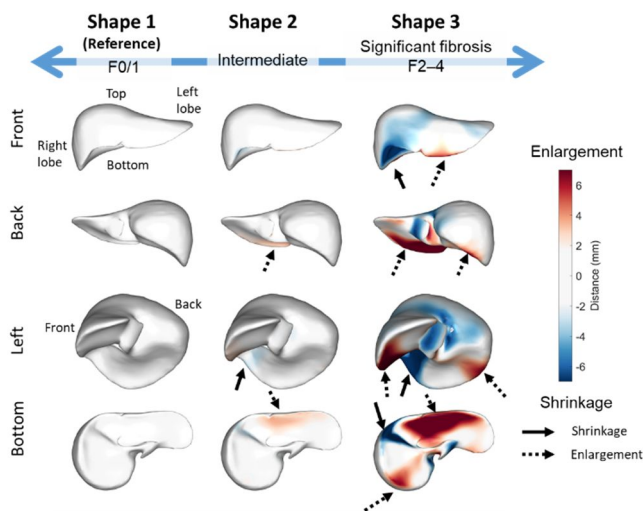


図 2 統計形状モデルによる肝線維化に伴う形状変更(赤：肥大,青：収縮)

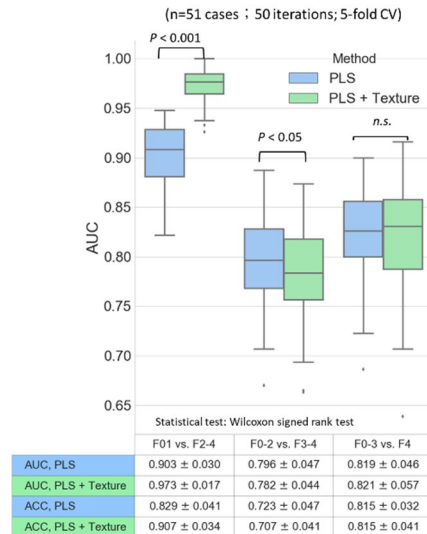


図3 統計形状モデリング(PLS法)とテクスチャ解析に基づいた特徴量を融合した手法により肝線維化ステージ推定結果

(3)2020年度に、大阪大学病院と共同し、腹部造影MR画像データセット(251症例)を構築した。それぞれの画像において、肝臓・脾臓のラベルを作成した。本研究室で開発された深層学習に基づいた画像セグメンテーションツール (Bayesian U-Net)[8]を用いて、肝臓と肝線維化に関連している脾臓の自動セグメンテーション研究を行った。Bayesian U-Netに基づいた不確実性とセグメンテーション精度(Dice係数)との関係を実験により評価し、図4のように、肝臓と脾臓それぞれに対して、高い相関があることを示した [3, 4]。これによって、正解データが作成されていない画像にセグメンテーションを行う場合、自動セグメンテーション精度を予測できると考えられる。

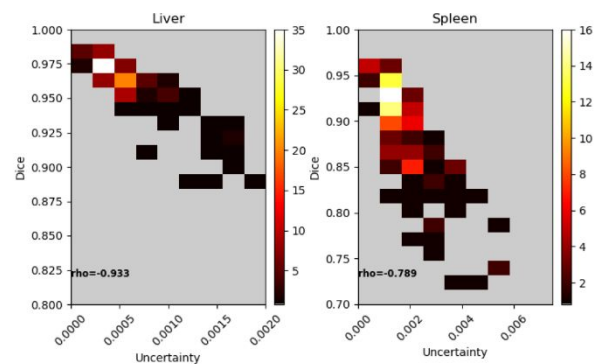


図4 Bayesian U-Netに基づいた不確実性(信用度)とセグメンテーション精度(Dice係数)の相関

研究成果を国内学会(第39回日本医用画像工学会(JAMIT)大会, オンライン開催, 2020; IEICEメディカルイメージング連合フォーラム, オンライン開催, 2021)発表された。

#### <引用文献>

#### 本研究の成果

1. Soufi M, et al. Liver shape analysis using partial least squares regression-based statistical shape model: application for understanding and staging of liver fibrosis, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 14, pp.2083-2093 (2019) [Impact Factor: 2.473]
2. Soufi M, 造影MR画像における部分最小二乗法による肝臓形状解析及びテクスチャ解析を用いた肝線維化のステージ分類, Med Imag Tech Vol. 38 No. 1 (2020)
3. Zhang B, Soufi M, et al. Prediction of Segmentation Accuracy of Liver and Spleen in Contrast-Enhanced MR Images Using Uncertainty Estimated from Bayesian U-Net, 第39回日本医用画像工学会, pp.281-285 (2020)
4. Zhang B, Otake Y, Soufi M, et al. Evaluation of Bayesian Active Learning for Segmentation of Liver and Spleen in Large Scale Abdominal MR Data Set, 医用画像研究会(MI研2020-76) (2021)

#### 本研究以外の文献

5. Hori M, et al. Quantitative imaging: quantification of liver shape on CT using the statistical shape model to evaluate hepatic fibrosis, Acad Radiol 22(3), pp.303-309 (2015)
6. 上谷 芽衣, et al. 肝臓の統計形状モデル構築と肝硬変症支援診断システムへの応用, 電気学会論文誌C (電子・情報・システム部門誌), 133 巻 11 号 pp. 2037-2043 (2013)
7. Ozaki K, et al. Selective atrophy of the middle hepatic venous drainage area in hepatitis C-related cirrhotic liver: morphometric study by using multidetector CT. Radiology 257(3), pp.705-714 (2010)
8. Hiasa Y, et al. Automated Muscle Segmentation from Clinical CT using Bayesian U-Net for Personalized Musculoskeletal Modeling. IEEE Transactions on Medical Imaging. vol. 39, no. 4, pp. 1030-1040 (2020)
9. Yasaka K, et al. Liver Fibrosis: Deep Convolutional Neural Network for Staging by Using Gadoteric Acid-enhanced Hepatobiliary Phase MR Images. Radiology, 287(1), pp.146-155, (2018)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mazen Soufi, Yoshito Otake, Masatoshi Hori, Kazuya Moriguchi, Yasuharu Imai, Yoshiyuki Sawai, Takashi Ota, Noriyuki Tomiyama, Yoshinobu Sato	4. 巻 14
2. 論文標題 Liver shape analysis using partial least squares regression-based statistical shape model: application for understanding and staging of liver fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	6. 最初と最後の頁 2083-2093
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11548-019-02084-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Mazen Soufi, Yoshito Otake, Masatoshi Hori, Yasuharu Imai, Yoshiyuki Sawai, Takashi Ota, Noriyuki Tomiyama, Yoshinobu Sato
2. 発表標題 Staging of liver fibrosis by using texture and partial least squares-based statistical shape analyses in contrast-enhanced MR images
3. 学会等名 第38回日本医用画像工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bin Zhang, Mazen Soufi, Yoshito Otake, Masatoshi Hori, Noriyuki Tomiyama, Yoshinobu Sato
2. 発表標題 Prediction of Segmentation Accuracy of Liver and Spleen in Contrast-Enhanced MR Images Using Uncertainty Estimated from Bayesian U-Net
3. 学会等名 第39回日本医用画像工学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Bin Zhang, Yoshito Otake, Mazen Soufi, Masatoshi Hori, Noriyuki Tomiyama, Yoshinobu Sato
2. 発表標題 Evaluation of Bayesian Active Learning for Segmentation of Liver and Spleen in Large Scale Abdominal MR Data Set
3. 学会等名 医用画像研究会（MI研2020-76）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Imaging-based Computational Biomedicine Laboratory  
<http://icb-lab.naist.jp/papers.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------