

拡張型心筋症に関する自動病理診断に向けた画像解析

日大生産工（学部）樋口 茉祐 日大生産工 佐々木 真
日大生産工 原 一之 日大医学部 羽尾 裕之

1. まえがき

病理診断は、疾患の最終診断として患者の治療方針を決定する極めて重要な工程である。しかしながら、日本における病理専門医は全国で約 2,500 人程度と少なく、国民全人口に対する割合は 0.0016%に過ぎない。これは米国の 0.005%と比べても著しく低く、全医師に占める割合も日本では 0.76%（米国 1.6%）と不足しているのが現状である。さらに、病理医は診断業務に加えて学生や研修医への教育も担っており、その負担は年々増大している。また、病理医の多くは癌の診断を専門としており、心疾患や循環器系疾患の診断を専門とする病理医は国内ではごく少数である。加えて、これらの循環器病理医は都市部に集中しており、地方医療機関における診断体制の格差も問題となっている。このような背景から、心疾患の病理診断を補助する人工知能（AI）を用いた診断支援システムの構築が強く求められている。

本研究では、その第一歩として、拡張型心筋症の心筋細胞画像を対象に、細胞構造の異常を自動的に判別する画像解析手法を提案した。目視による主観的な判断に頼らず、定量的な指標に基づく診断支援の実現を目的とする。

2. 細胞画像による拡張型心筋症の解析

本研究では、拡張型心筋症における心筋細胞の異常を定量化する手法を提案する。拡張型心筋症（Dilated Cardiomyopathy, DCM）は、心室の拡張・収縮能の低下を特徴とし、細胞レベルでは空胞化や核の腫大、間質の線維化などが知られている。そこで本研究では、心筋組織画像を用いて核周囲の空胞化の程度を定量的に評価する画像解析手法を検討した。核と細胞質を分離し、それぞれの面積関係を数値化することで、従来の定量化できない細胞構造の変性を自動的に検出することを目的とした。

Fig.1 に正常心筋の組織像、Fig.2 に DCM の組織像を示す。正常心筋では核が細胞の中央付近に均等に存在しているのに対し、

DCM 症例では、核の周囲が空胞化により空隙が認められる。この特徴を数値化するために、心筋画像から核領域を抽出し、元の細胞画像から核画像を引き算して細胞質のみの画像を得る。次に、核画像と細胞質画像を比較することで、核周囲に空胞化が見られない細胞の割合を算出した。その値を 100 から減じることで、核周囲に空胞化が認められる変性細胞の割合を求めた。本手法により、心筋の変性程度を数値的に可視化することを目指した。

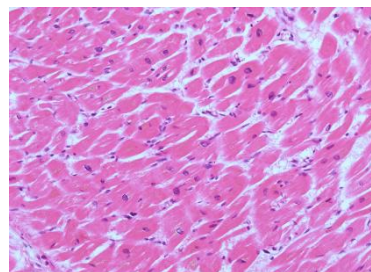


Fig.1 正常心筋の組織像

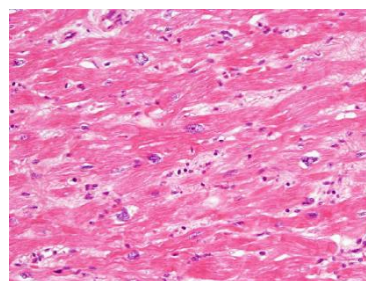


Fig.2 拡張型心筋症の組織像

3. 細胞核の分離および二値化

まず、心筋組織の RGB 画像を取得し、各チャンネルに分離した結果、Fig.3 に示すように R チャンネルに核の情報が最も多く含まれていることが確認された。そのため、R チャンネルを中心に解析を行った。各列ごとにフーリエ変換を行って直流成分（低周波）を抽出した。これを除去して高周波成分を求めることで、核や微細構造に対応する信号を強調した。その後、高周波成分を標準偏差で正規化し、各チャンネル間の明るさのばらつきを補正した。

次に、得られた高周波成分を標準偏差で正

Image analysis for automated pathological diagnosis of dilated cardiomyopathy

Mayu Higuchi, Makoto Sasaki, Kazuyuki Hara and Hiroyuki Hao

規化し、全体の強度を均一化する処理を行った。さらに、-2 を下回る異常値をスパイクノイズとして検出し、周囲の平均値に置き換える平滑化を施すことで、核や細胞境界の輪郭を滑らかに抽出できるようにした。これにより、原画像に含まれる微細なノイズや照明のばらつきを除去し、解析精度を向上させた。平滑化後の画像を二値化し、細胞領域を白(1)、背景を黒(0)とした画像、また、核のみを抽出して二値化した画像を Fig.4 に示す。核画像を細胞画像から減算して得られる細胞質画像に対し、核面積比を求め、その値を 100 から差し引くことで、核周囲の空胞化が生じている細胞の割合を算出した。この指標をもとに、正常および拡張型心筋症の比較を行った。

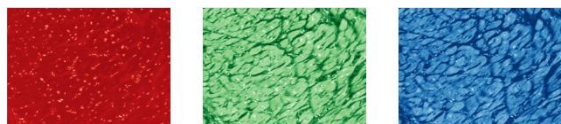


Fig.3 正常心筋の組織像の RGB 分離

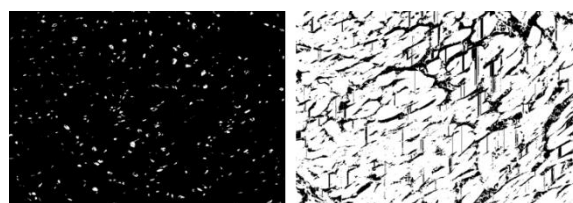


Fig.4 正常心筋の核のみ (右) と細胞質 (左) の二値画像

4. 実験結果および検討

上述の手順で解析を行った結果、正常心筋に比べて拡張型心筋症では核周囲に空胞化が認められる細胞の割合が高い傾向を示した。数値的にも、異常症例では核面積の占有率が低下しており、核周囲の抜けた領域が拡大していることが確認された。Fig.1 と Fig.2 の比較からもわかるように、拡張型心筋症の心筋では核の周囲が明るく抜けた像を示しており、解析結果と形態的観察の傾向が一致している。これらの手法により、画像処理を通じて心筋細胞の構造異常を定量的に把握できる可能性が示された。ただし、本研究はまだ 1 症例のみを対象とした解析であり、結果を一般化するにはさらなる検証が必要である。今後は、複数の症例を解析することで個体差を評価し、正常組織と異常組織の差異を統計的に明確化する予定である。

5. まとめ

本研究では、心筋組織画像を対象に拡張型心筋症における核周囲の空胞化を定量的に評価する画像解析手法を提案した。心筋組織画像から核領域を抽出し、元の画像から核を減算することで細胞質のみの画像を得た。さらに、核と細胞質の面積比を算出し、その値をもとに空胞化が認められる変性心筋細胞の割合を求めることで、心筋変性の程度を数値的に示すことを試みた。Fig.1 および Fig.2 のような従来の目視診断では捉えにくい細胞構造の差異を、画像処理と数値解析によって明確に示すことができた。解析結果から、拡張型心筋症の心筋では正常心筋に比べて核周囲の空胞化領域が拡大する傾向が確認された。これにより、核周囲の構造変化が心筋変性の指標となり得る可能性が示唆された。

しかし、本研究の結果はまだ 1 症例の解析に基づくものであり、統計的な一般化には至っていない。今後は、症例数を増やして解析を行い、正常時および異常時のデータを蓄積することで、核の細胞内存在割合に基づく閾値を設定し、客観的な判断基準を確立することを目指す。

参考文献

- (1) Nikolova, V., Leimena, C., McMahon, A., et al.
“Defects in nuclear structure and function promote dilated cardiomyopathy in lamin A/C-deficient mice.”
Journal of Clinical Investigation, 113(3), 357–369 (2004).
- (2) González-Garrido, A., Rosas-Madrigal, S., Rojo-Domínguez, A., et al.
“Leukocyte Nuclear Morphology Alterations in Dilated Cardiomyopathy Caused by a Lamin AC Truncating Mutation (LMNA/Ser431*) Are Modified by the Presence of a LAP2 Missense Polymorphism (TMPO/Arg690Cys).”
International Journal of Molecular Sciences, 23(21), Article 13626 (2022).