

修士論文

部分最小二乗法を用いた肝臓形状特徴に基づく
肝線維化ステージ分類
-血液生化学検査及び MR エラストグラフィとの比較-

森口 和也

2018 年 2 月 1 日

奈良先端科学技術大学院大学
情報科学研究科 情報科学専攻

本論文は奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科に
修士（工学）授与の要件として提出した修士論文である.

森口 和也

審査委員：

佐藤 嘉伸 教授	(主指導教員)
池田 和司 教授	(副指導教官)
大竹 義人 准教授	(副指導教官)
横田 太 助教	(副指導教官)

部分最小二乗法を用いた肝臓形状特徴に基づく 肝線維化ステージ分類 -血液生化学検査及び MR エラストグラフィとの比較-*

森口 和也

内容梗概

肝線維化は硬化した肝組織が蓄積する状態であり，進行度に応じて，F0~4 の 5 つのステージに分類される．現在，線維化診断の主流である肝生検は侵襲的であり，代替の方法として，肝臓の弾性率を計測するエラストグラフィや血液生化学検査が使用されている．肝臓形状による診断はモダリティや造影・非造影に関わらず，他の診断で撮影した腹部三次元画像があれば，副次的に線維化を診断できる．本研究では形状による診断の従来手法の個人差による形状の違いと疾患による形状の変化が分離できない問題点を改善するため，部分最小二乗法を用いて線維化に伴う形状の変形を抽出する手法を提案し，従来法と提案法の両方で線維化ステージの分類を行った．その結果，提案法は，F0&1vsF2,3,4 の分類で平均 AUC:0.871±0.035，F0&1,2vsF3,4 の分類で平均 AUC:0.775±0.055，F0&1,2,3vsF4 の分類では平均 AUC:0.761±0.047 を示した．全ての 2 クラス分類において，対応のある t 検定を行った結果，提案法は従来法に比べ， $p<0.01$ の水準で AUC が向上した．提案法と血液生化学検査のスコア FIB-4，MR エラストグラフィで計測した弾性率との比較では，いずれも，提案法の AUC が下回る結果となったが，線維化初期である F0&1,2vsF3,4 の分類においては臨床で使われる FIB-4 と弾性率と比べ，AUC の差分-0.05,-0.071 まで大きく近づくことができた．また，F0&1,2vsF3,4 において，FIB-4 で正しく分類できない症例でも，提案法で正しく分類できた症例があり，両者を組み合わせた相補的な分類精度の向上が示唆された．

キーワード

肝臓，肝線維化，統計形状モデル，Partial Least Square，SVM

*奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 情報科学専攻 修士論文, NAIST-IS-MT1651113, 2018 年 2 月 1 日.

Classification of hepatic fibrosis stage based on liver shape features using partial least squares -comparison with biochemical examination of blood and MR elastography-*

Moriguchi Kazuya

Abstract

In hepatic fibrosis, excessive hard tissue accumulates in the liver by repeated liver cell injury. It is classified in five stage depending on disease progress. The liver biopsy, which is gold standard method for diagnosis hepatic fibrosis, is invasive. Thus, blood tests and elastography for measuring liver stiffness are used as alternative method. The diagnosis for fibrosis using the liver shape can be performed secondarily with abdominal 3D images irrespective of image modality and contrast radiography. Thereby, I proposed the classification method that extract liver shape features deformed with hepatic fibrosis progress using Partial Least Square. The AUC values for the classification of hepatic fibrosis were Ave: 0.871 ± 0.035 (F0&1vsF2,3,4), 0.775 ± 0.055 (F0&1,2vsF3,4), and 0.761 ± 0.047 (F0&1,2,3vsF4). These values were superior to AUC values of previous method ($p < 0.01$). Furthermore, these values were lower than AUC values of liver stiffness and FIB-4 (biochemistry score), although, it is suggested that the method using shape and FIB-4 can increase the accuracy of classification in fibrosis early stages complementarily because proposed method can classify correctly some cases though FIB-4 cannot classify correctly.

Keywords:

Liver, fibrosis, Statistical Shape Model, 部分最小二乗法, SVM

*Master's Thesis, Department of Information Science, Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, NAIST-IS-MT1651113, March 1, 2018.

目次

図目次		v
第 1 章	はじめに	1
1.1	背景	1
1.2	関連研究	1
1.2.1	エラストグラフィによる診断	1
1.2.2	血液生化学的検査による診断	2
1.2.3	医用画像モダリティによる診断	2
1.2.4	本研究の目的	3
第 2 章	データ・手法	4
2.1	データセット	4
2.2	手法概要	8
2.3	肝臓形状頂点座標の取得	8
2.4	肝臓形状特徴の抽出	9
2.4.1	従来法 : Principal Component Analysis (PCA) 統計モデル	9
2.4.2	提案法 : Partial Least Square (PLS) を用いた統計モデル .	11
2.5	Support Vector Machine (SVM) を用いた分類	13
第 3 章	結果	14
3.1	実験 1 : ステージ別平均肝臓形状	14
3.2	実験 2 : 肝線維化のステージ分類	16
3.2.1	実験条件	16
3.2.2	評価尺度	16
3.2.3	分類結果	16
第 4 章	考察	20
4.0.1	ステージ別平均肝臓形状	20
4.0.2	肝線維化のステージ分類	20

第 5 章 総括	27
謝辞	28
参考文献	29
発表リスト	32

図目次

2.1	線維化に伴う肝臓形状の変化：左葉肥大と右葉萎縮 (a) 正常例, (b) 疾患例	5
2.2	生検によって診断された線維化ステージと弾性率の分布	6
2.3	生検によって診断された線維化ステージと FIB-4 の分布	7
2.4	サーフェイスモデル構築の手順, (a) 腹部 MR 画像, (b) 肝臓領域 を手動でマスク, (c) 肝臓領域を抽出, (d) サーフェスモデルに変換	9
2.5	症例間の点群の対応付け	10
2.6	サーフェスモデルを点群データへ変換	10
2.7	(a)PCA を用いた統計モデル, (b)PLS を用いた統計モデル, 第 1 軸を $+2\sigma$ から -2σ まで変動	12
3.1	各ステージの症例, (各ステージ 5 つずつ抜粋)	15
3.2	ステージ F0&1 を基準としたステージ別平均肝臓形状の距離誤差	15
3.3	50 回の 5-fold 交差検証の AUC (a) F0&1vsF2,3,4, (b) F0&1,2vsF3,4, (c) F0&1,2,3vsF4	17
3.4	従来法, 提案法, FIB-4, Liver Stiffness の ROC 曲線 (a) F0&1vsF2,3,4, (b) F0&1,2vsF3,4, (c) F0&1,2,3vsF4	19
4.1	線維化ステージ毎の Decision value (a) F0&1 vs F2,3,4, (b) F0&1,2 vs F3,4, (c) F0&1,2,3 vs F4	22
4.2	5-fold 交差検証 50 回の正答率が特徴的な症例 (a) 全ての 2 クラス分類で正答率が 1.0 であった F4 症例, (b) F0&1 vs F2,3,4 で正答率 1, F0&1,2 vs F3,4 で正答率 0.16, F0&1,2,3 vs F4 で正答率 0 であった F4 症例, (c) 全ての 2 クラス分類で正答率が 1.0 であった F1 症例	23

4.3	F0&1 vs F2,3,4 の異なるモダリティ間の散布図, (a) 形状&FIB-4, (b) 形状&Liver Stiffness, (c) FIB-4&Liver Stiff- ness F0&1:○, F2:×, F3:△, F4:*	
	赤 : 提案法の 5-fold 交差検証 50 回において正答率が 0.3 以下の症 例, 青 : その他	24
4.4	F0&1,2 vs F3,4 の異なるモダリティ間の散布図, (a) 形状&FIB-4, (b) 形状&Liver Stiffness, (c) FIB-4&Liver Stiff- ness F0&1:○, F2:×, F3:△, F4:*	
	赤 : 提案法の 5-fold 交差検証 50 回において正答率が 0.3 以下の症 例, 青 : その他	25
4.5	F0&1,2,3 vs F4 の異なるモダリティ間の散布図, (a) 形状&FIB-4, (b) 形状&Liver Stiffness, (c) FIB-4&Liver Stiff- ness F0&1:○, F2:×, F3:△, F4:*	
	赤 : 提案法の 5-fold 交差検証 50 回において正答率が 0.3 以下の症 例, 青 : その他	26

第 1 章 はじめに

1.1 背景

肝線維化は慢性肝炎によって硬化した肝組織が蓄積する状態であり、肝線維化は進行度に応じて、F0~4 の 5 つのステージに分類される。線維化ステージ F4 は肝硬変であり、肝細胞癌の発生の危険性が高く、線維化を早期に発見することは重要である。しかし、肝臓は再生機能が強く、軽度の肝障害では症状が現れず、症状が悪化してから肝障害が発覚することが多いため、線維化早期での発見が求められている。現在、臨床では、まず血液を検査し、肝線維化の症状が疑われる場合に肝生検が行われる。肝生検は、肝臓に針を穿刺し採取した組織を顕微鏡を用いて、線維化ステージを診断する手法である。肝生検は肝線維化ステージの診断方法として、ゴールドスタンダードとされている。しかし、以下の 3 点のような問題点が指摘され、肝生検に代わる診断手法が求められている。

- 針を穿刺する侵襲的な手法であり、患者への負担が大きい点（致死率：0%~0.13%） [1][2]
- 生検で採取する肝組織は肝臓の容積の約 5 万分の 1 であるため、サンプリングエラーが生じる可能性がある点 [3][4]
- 病理医間での診断の一致しない場合が存在する点 [5]

1.2 関連研究

1.2.1 エラストグラフィによる診断

エラストグラフィとは画像診断モダリティを用いて肝臓を弾性率を計測する手法である。エラストグラフィによる診断は、超音波と MRI を用いる 2 種類があり、被験者に外部から振動を与え、伝播波を計測することで、対象の弾性率を算出することができる。超音波を用いたエラストグラフィでは肝硬変の診断において、AUROC:0.93~0.95 と高い診断性能がメタアナリシスで報告されている [6]。しかし、超音波を用いたエラストグラフィは腹水が存在すると計測できない、また肥満

症例には専用の XL プローブを必要とするというデメリットが存在する．もう 1 つのエラストグラフィである Magnetic Resonance Elastography (MRE) は，体型による影響を受けず，広い領域を評価することができる．また，肝硬変診断において，AUROC:0.99 という高い診断性能を示したという報告もされている [7][8]．しかし，特別な装置を使用するため，診断できる病院が限られ，診断コストと利便性に問題がある．また，心臓ペースメーカーを埋め込んでいる人や，体内に金属がある人等，MRI が使えない人も存在するなどの問題点も挙げられる．

1.2.2 血液生化学的検査による診断

肝線維化ステージを診断する目的で，複数の血液生化学検査項目を組み合わせたスコアリングシステムが多く作成されている．慢性肝障害による線維化の原因はウイルス持続感染，アルコール過剰摂取，肥満，遺伝性疾患など多岐にわたり病因によってスコアリングシステムを使い分ける必要がある [9][10]．そのため，肝硬変診断に有用とされているスコアリングシステムは存在するが，確立されたものはない．また，病因別の症例数の多い比較研究が少なく，また日本人を対象とした肝硬変の判別式が作成されるなど [11]，人種により，スコアのカットオフ値が変動する可能性も指摘されている．

1.2.3 医用画像モダリティによる診断

US, CT, MRI を用いた画像所見では線維化の進行により現れる肝表面の凹凸不整等のテクスチャに着目した診断が行われている [12][13]．しかし，テクスチャによる線維化の診断は構築したシステムの入力となる画像が，解像度，モダリティ，造影・非造影などの条件で限られてしまうという短所がある．また，肝線維化が進行すると右葉萎縮，左葉肥大などの形態的所見が解剖学的に知られており，それを根拠に肝臓形状を用いた線維化の診断が試みられている．形状によって疾患の識別を行う試みは，主に脳分野，アルツハイマー病等の診断において，行われており [14][15]，海馬領域に Principal Component Analysis (PCA) を行い，疾患形状の解析を行っている．肝線維化においても，堀，政木らは肝臓形状の表現に PCA を

用いた統計モデルを用いたが [16][17], 肝臓の形状は個人差による形状の違いと, 疾患による形状の変化が混在するため, PCA が抽出した形状特徴は必ずしも線維化の推定に寄与しない.

1.2.4 本研究の目的

形状による診断は, モダリティや造影・非造影に関わらず, 他の診断目的で撮影した腹部三次元画像があれば, 副次的に肝線維化・肝硬変を診断することができ, 形状による診断の精度が向上すれば, 肝線維化を早期に発見できる可能性が高まる. また, 形状による疾患の診断の精度が向上すれば, 一度の腹部 CT・MRI 撮影によって, 肝線維化を含む, 複数の疾患を検診を行うことも将来の展望として期待される. 本研究では形状による診断の従来法の問題点であった肝臓特徴抽出を, 線維化に伴う肝臓形状の変形を抽出することで改善し, 線維化ステージ分類精度の向上させることを目的とする. また, 現在, 臨床で使われるエラストグラフィ・血液生化学検査の診断性能に形状による診断がどれほど近づくことができたのかを評価する.

本論文の構成を以下に示した. 第 2 章では, 本研究で使ったデータセット, 及び従来法・提案法の形状特徴の抽出方法と分類方法について説明する. 第 3 章では, 第 2 章で述べた手法を用いて分類実験を行う. 第 4 章では, 実験結果に関する考察を述べる. 第 5 章では, 本研究の総括を行い, 今後の課題を述べる.

第 2 章 データ・手法

2.1 データセット

本研究では市立池田病院から提供いただいた 53 症例（男性 25 名，女性 28 名 年齢 37～88）を用いた．53 症例は肝生検によってステージを診断されており，ステージの内訳は F0（正常）7 例，F1 が 13 例，F2 が 15 例，F3 が 7 例，F4(肝硬変) が 11 例である．ステージ毎の肝臓の所見を表 2.1 に示した [18]．それぞれの症例で，造影 MR 画像，血液生化学検査情報，MRE で測定した肝臓領域の平均弾性率（Liver Stiffness）を持つデータセットであり，血液生化学検査項目は Tbil, PT, Alb, AST, ALT, γ GTP, PLT の 7 項目である．形状による分類の精度を評価するため，Liver Stiffness と血液生化学検査指標の 1 つである FIB-4 を比較対象とする．FIB-4 は肝線維化の進展度を予測する目的で作成されたスコアリングシステムであり，実際に診療でも使用される有用な指標である．今回はスコアリングシステムの計算式が公開されていること，また所持する血液生化学検査項目で計算可能なことから，比較対象として血液生化学検査指標として FIB-4 を選択した．FIB-4 の計算式を式 (2.1.1) に示した．また，生検によって診断された線維化ステージと FIB-4 の散布図を図 2.3 に示した．横軸が線維化ステージ，縦軸が FIB-4 である．

$$\text{FIB} - 4 = \frac{\text{年齢} \times \text{AST(IU/L)}}{\text{PLT}(10^9/\text{L}) \times \text{ALT(IU/L)}} \quad (2.1.1)$$

生検によって診断された線維化ステージと弾性率の散布図を図 2.2 に示した．横軸が線維化ステージ，縦軸が弾性率である．表 2.1 に示したように，線維化のステージは生化学的に分類された順序尺度であるが，弾性率・FIB-4 と線維化ステージにある一定の精度で線形性が読み取れることから，本研究では線維化ステージの線形性を仮定し，実験を行う．また，対象症例数が少ない中，F0 と F1 を分ける必要性は高くなく，図 2.3，図 2.2 を踏まえ，本研究では線維化初期である F0 と F1 は統合し，1 つのステージとする．また，線維化に伴う肝臓形状の変化を確認するため，データセットの F0&1, F4 より 1 例ずつ選び，図 2.1 に示した．

表 2.1 新犬山分類による線維化ステージ

ステージ	所見
F0	線維化なし
F1	門脈の線維化拡大
F2	線維化性架橋形成
F3	小葉のひずみを伴う線維化架橋形成
F4	肝硬変

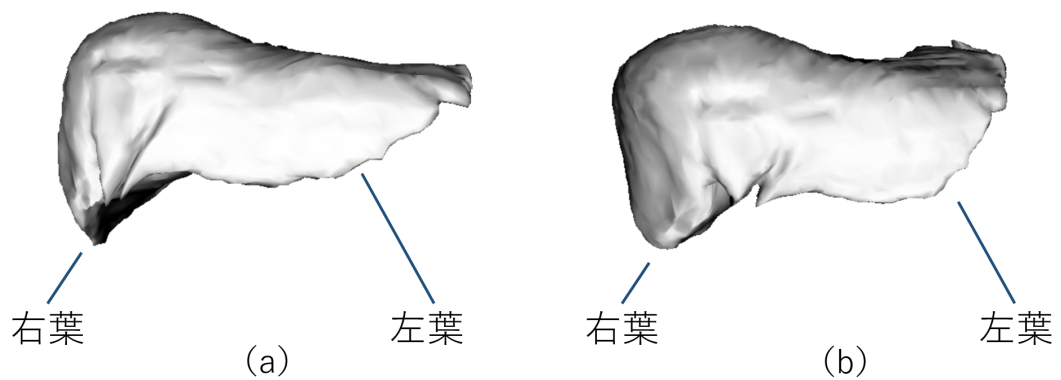


図 2.1 線維化に伴う肝臓形状の変化：左葉肥大と右葉萎縮 (a) 正常例，(b) 疾患例

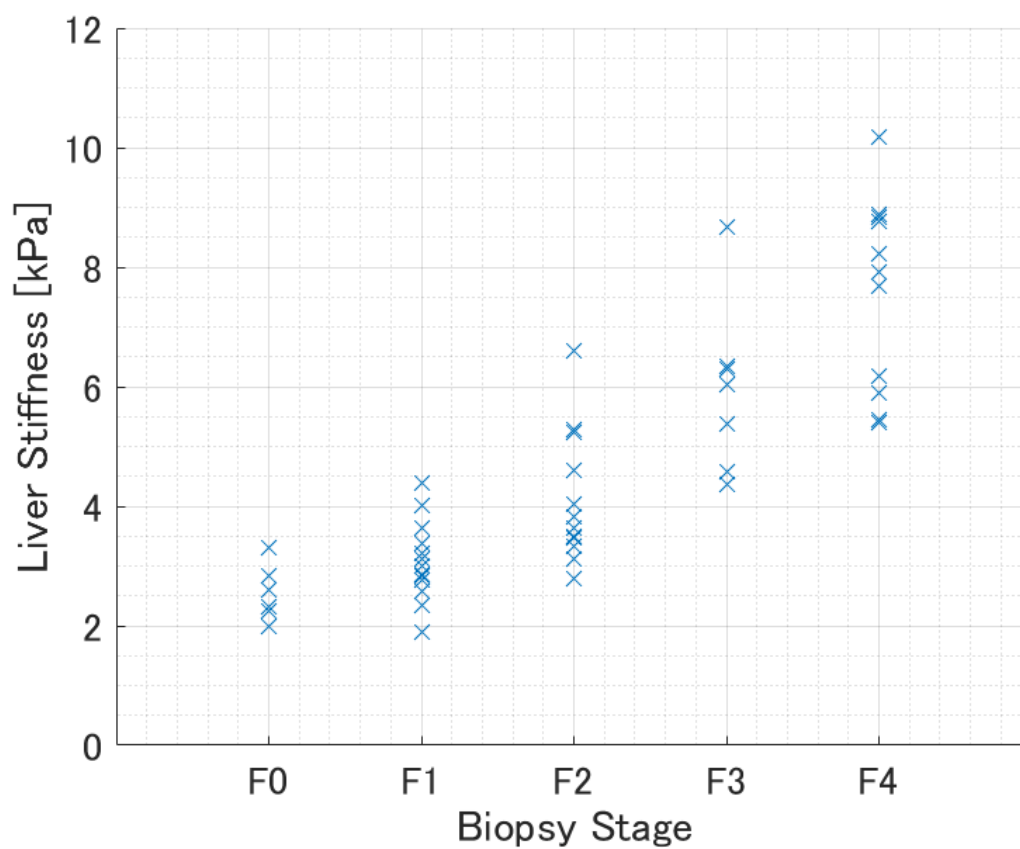


図 2.2 生検によって診断された線維化ステージと弾性率の分布

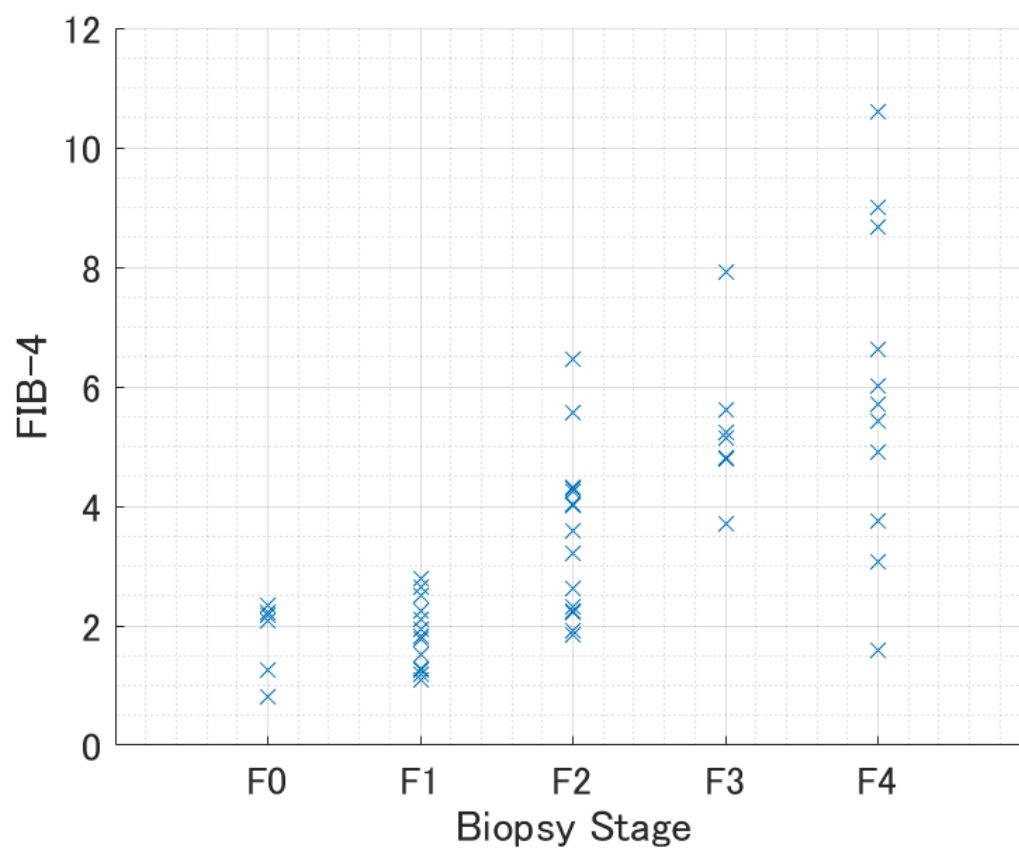


図 2.3 生検によって診断された線維化ステージと FIB-4 の分布

2.2 手法概要

MR 画像を入力とした，肝線維化ステージ分類器を構築する手順を説明する．本手法は肝臓形状のみを必要とするため，MR 画像，CT 画像のどちらにも適用することが可能であるが，データセットの都合により，本実験では MR 画像のみを入力とする．はじめに，肝臓を含む腹部 MR 画像より手動で作成した肝臓マスクから，肝臓のサーフェスモデルを構築する．次に，対応付けられた肝臓頂点より，肝臓形状を表す特徴を抽出する．最後に，Support Vector Machine (SVM) に肝臓形状特徴を入力し，線維化ステージ进行分类する．提案手法とは肝臓形状特徴の抽出の段階において，線維化ステージの分類により寄与できる特徴抽出を試みる点で従来手法とは異なる．

2.3 肝臓形状頂点座標の取得

MR 画像の肝臓領域を手動で抽出し，Marching cubes 法 [19] でサーフェスモデルを作成する．本研究ではサーフェスモデルに肝臓の形状が十分に表現可能な 4000 点の頂点を用いる．その手順を図 2.4 に示した．

肝臓形状は個々の撮影された条件や患者体格差によって肝臓位置にばらつきが存在するため，肝臓位置の正規化を行う必要がある．そのため，基準症例の肝臓外接直方体に位置合わせを行い，肝臓位置の正規化を行う．過度な変形を避けるために，基準症例は肝臓外接直方体の対角線の長さがデータセットの中で中央値のものを使用する．サーフェスモデルを用いて，統計モデルを構築するためには，全ての症例のそれぞれの頂点を対応付けする必要がある．そこで，正規化に用いた基準症例を各症例に向けて，サーフェススペースの非剛体位置合わせ [20] を行い，各頂点に対応付けを行う．サーフェスモデル頂点の対応付けの例を図 2.5 に示す．対応付けられたサーフェスモデルを図 2.6 のように頂点座標のみを持つ点群データに変換する．頂点の 3 次元座標ベクトル $p_i (i = 1, 2, \dots, m)$ を式 (2.3.1) と定義する．ただし， m は学習データ数， n を頂点数とする．

$$p_i = (x_i^{(1)}, y_i^{(1)}, z_i^{(1)}, \dots, x_i^{(n)}, y_i^{(n)}, z_i^{(n)})^T \quad (2.3.1)$$

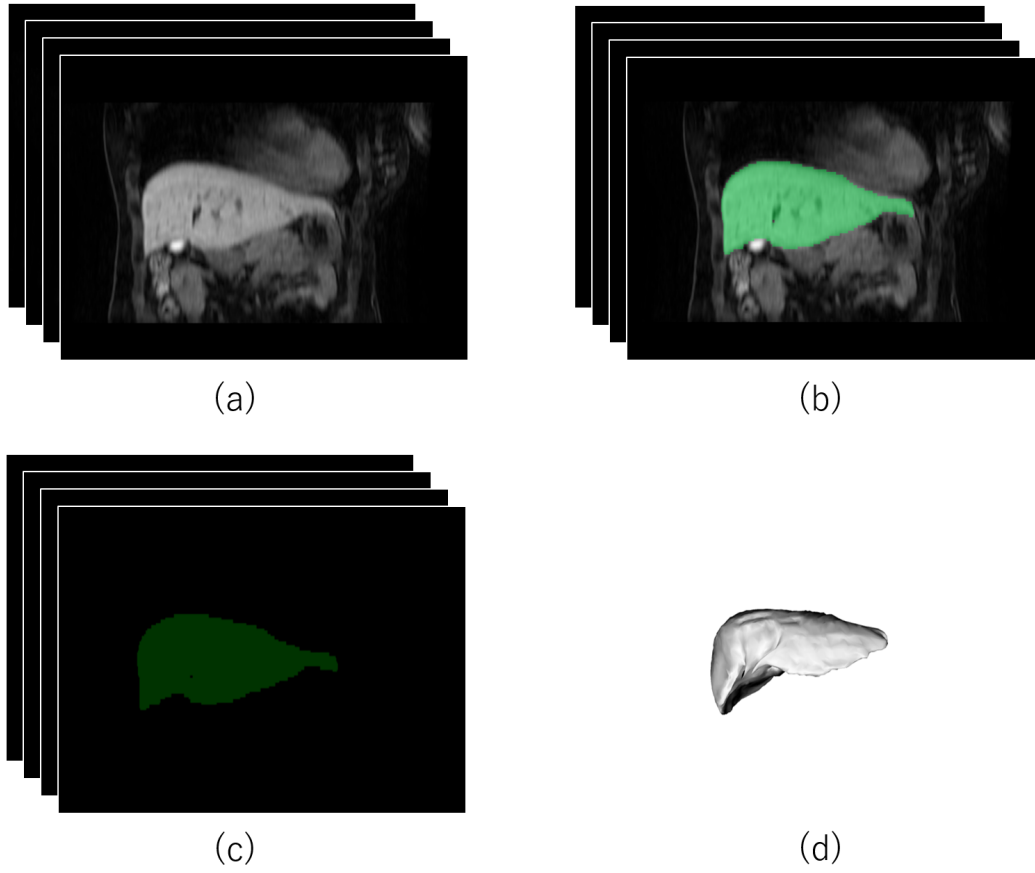


図 2.4 サーフェスモデル構築の手順, (a) 腹部 MR 画像, (b) 肝臓領域を手動でマスク, (c) 肝臓領域を抽出, (d) サーフェスモデルに変換

2.4 肝臓形状特徴の抽出

2.4.1 従来法 : Principal Component Analysis (PCA) 統計モデル

PCA を用いた肝臓形状特徴の算出法を説明する [16][17]. 2.3 節より, 平均座標ベクトル $\bar{\mathbf{p}}$ を式 (2.4.1) のように表すと共分散行列は式 (2.4.2) のように定義される.

$$\bar{\mathbf{p}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \mathbf{p}_i \quad (2.4.1)$$

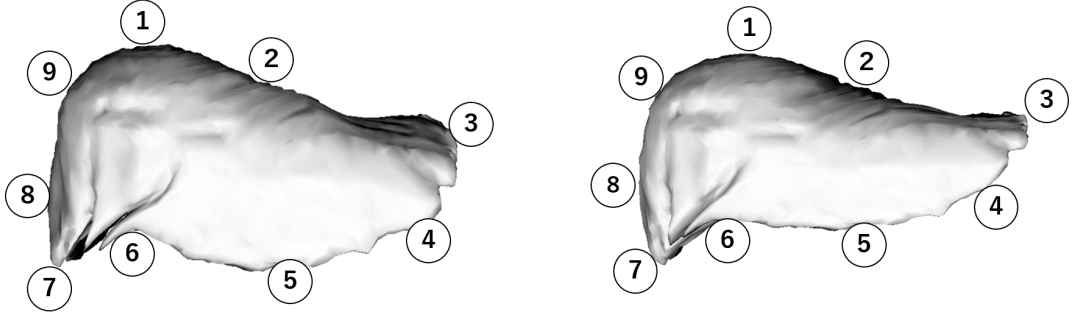


図 2.5 症例間の点群の対応付け

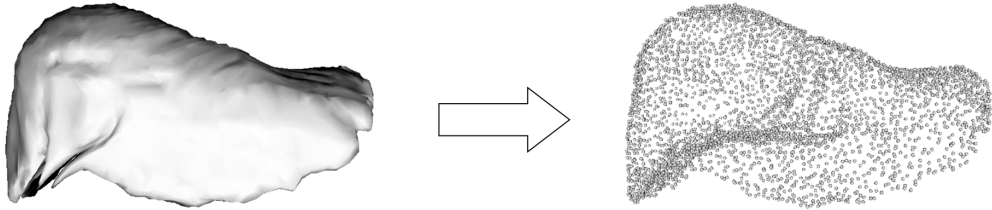


図 2.6 サーフェスモデルを点群データへ変換

$$S = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (\mathbf{p}_i - \bar{\mathbf{p}})(\mathbf{p}_i - \bar{\mathbf{p}})^T \quad (2.4.2)$$

共分散行列 S の固有値問題を解き，固有値 λ と固有ベクトル Φ を得ることができる．このとき， Φ は算出した固有値が高い順になっているものとする．次に固有値が高い順に k 個の固有ベクトルを用いると，PCA を用いた統計モデルは式 (2.4.3)

のように表される.

$$\mathbf{p}(\mathbf{s}_i) = \bar{\mathbf{p}} + \sum_{j=1}^k \Phi_j \mathbf{s}_{ij} \quad (2.4.3)$$

このとき, 固有ベクトル Φ は, 肝臓形状の変形を示し, その係数である $\mathbf{s}$ は固有ベクトルの持つ変形の大きさを示すため, 肝臓形状特徴として定義する. 式 (2.4.3) より, 肝臓形状特徴 $\mathbf{s}_i$ は式 (2.4.4) で求めることができる.

$$\mathbf{s}_i = \Phi^T(\mathbf{p}_i - \bar{\mathbf{p}}) \quad (2.4.4)$$

構築した統計モデルの第一軸の変形を図 2.7(a) に示した.

2.4.2 提案法 : Partial Least Square (PLS) を用いた統計モデル

節 2.4.1 で説明した PCA を用いた統計モデルは肝臓形状が最もよく表現できるように次元を削減する. そのため, 個人差による形状の違いと, 疾患による形状の変化が混在するため肝臓形状においては, ステージの分類に寄与できる肝臓形状特徴を抽出するとは限らない. 線維化ステージの分類に有用な成分を 3 次元座標ベクトルから抽出するために, 線維化ステージと共分散が最大になるような肝臓形状特徴を算出可能な PLS を 3 次元座標ベクトルの次元削減に利用する. また, PLS は部分最小二乗法とも呼ばれる. 最もよく知られている PLS のアルゴリズム "NIPALS"[21] を以下に示した.

- step0 肝臓頂点の 3 次元座標ベクトル $\mathbf{P}$ と線維化ステージ $\mathbf{y}$ を中心化し, $\mathbf{P}_0$, $\mathbf{y}_0$, $\hat{\mathbf{y}}_0 = 0$ とする,
- step1 $\mathbf{P}_0$ と $\mathbf{y}_0$ の共分散として, 因子負荷量 $\mathbf{w}_1 = \mathbf{P}_0^T \mathbf{y}_0$ を計算する.
- step2 因子負荷量 $\mathbf{w}_1$ を用いて, 潜在変数 $\mathbf{s}_1 = \mathbf{P}_0 \mathbf{w}_1$ を計算する.
- step3 $\mathbf{y}_0$ を $\mathbf{s}_1$ 上に回帰し, 回帰モデルを $\hat{\mathbf{y}}_1 = \hat{\mathbf{y}}_0 + \mathbf{s}_1(\mathbf{s}_1^T \mathbf{s}_1)^{-1} \mathbf{s}_1^T \mathbf{y}_0$ と更新する.
- step4 $\mathbf{s}_1$ 上に回帰した時の誤差 $\mathbf{P}_1, \mathbf{y}_1$ を計算し, 添え字を増加させながら, step1 から 4 を十分な精度が得られるまで繰り返す.

$$\mathbf{P}_1 = (\mathbf{I} - \mathbf{s}_1(\mathbf{s}_1^T \mathbf{s}_1)^{-1} \mathbf{s}_1^T) \mathbf{P}_0$$

$$\mathbf{y}_1 = (\mathbf{I} - \mathbf{s}_1(\mathbf{s}_1^T \mathbf{s}_1)^{-1} \mathbf{s}_1^T) \mathbf{y}_0$$

また、PLS を用いた統計モデルは式 (2.4.3) のように表すことができる。このとき、因子負荷量 $\mathbf{w}$ は、線維化ステージと共分散が高い肝臓形状の変形を示し、その係数である $\mathbf{s}$ は固有ベクトルの持つ変形の大きさを示すため、肝臓形状特徴として定義する。各症例は式 (2.4.5) に個々の $\mathbf{s}_i$ を入力することで、個々の肝臓形状を表現することができる。構築した統計モデルの第一軸の変形を図 2.7(b) に示した

$$\mathbf{p}(\mathbf{s}_i) = \bar{\mathbf{p}} + \sum_{j=1}^k \mathbf{w}_j \mathbf{s}_{ij} \quad (2.4.5)$$

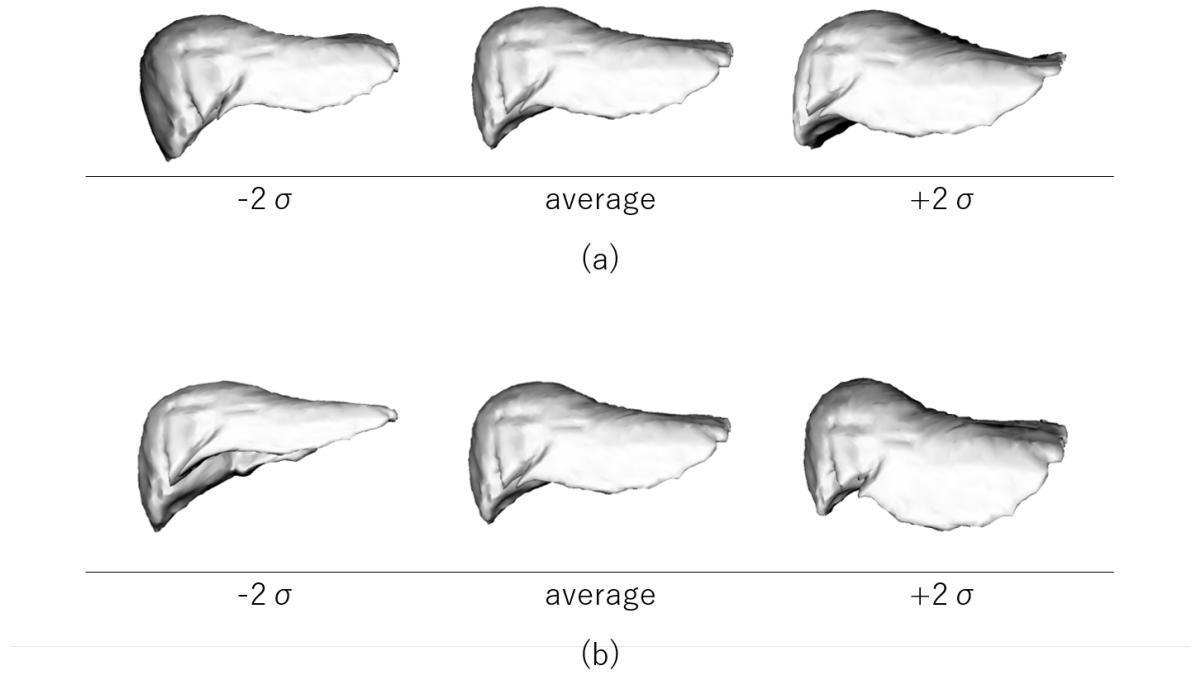


図 2.7 (a)PCA を用いた統計モデル, (b)PLS を用いた統計モデル,
第 1 軸を $+2\sigma$ から -2σ まで変動

2.5 Support Vector Machine (SVM) を用いた分類

SVM は識別面からサポートベクトル（最近傍の症例）までのマージンを最大化するような識別面を算出する手法である．本研究では F0&1 vs F2,3,4, F0&1,2 vs F3,4, F0&1,2,3 vs F4 の 3 つの 2 クラス分類を行う．ステージのラベルには線維化が進行しているクラスを Positive: 1, もう一方に Negative:-1 を割り当てる．また, 症例数の少なさより, 本実験では線形カーネル式 (2.5.1) を用いる．従って, 識別結果である Decision value d_i は $\mathbf{s}$ が k 次元のとき, 式 (2.5.2) のように表せる． $\mathbf{w}$ は k 次元係数ベクトル, b はバイアス項である．

$$K(\mathbf{s}, \mathbf{s}') = \mathbf{s}^T \mathbf{s}' \quad (2.5.1)$$

$$d_i = \mathbf{w}^T K(\mathbf{s}, \mathbf{s}') + b \quad (2.5.2)$$

このとき, 入力された肝臓形状パラメータ $\mathbf{s}$ を持つ症例は, $d_i > 0$ で Positive, $d_i < 0$ で Negative と分類される．

第 3 章 結果

3.1 実験 1：ステージ別平均肝臓形状

肝線維化ステージ毎の肝臓形状の形態的変化の解析を行うためにステージ別平均形状を算出した。本実験では 2.1 節で示したデータセットを用いた。平均形状の入力である各ステージの肝臓形状を 5 つずつ抜粋し、図 3.1 に示した。本実験は解剖学的に知られている線維化の進行に伴う形態的変化を定量的に評価することを目的としている。2.3 節の手法で算出した対応付けられた肝臓形状頂点座標をステージ毎に平均値を計算し、サーフェスモデルを作成した。また、各ステージの平均形状を比較するために、ステージ F0&1 の平均形状を基準としたときの、サーフェスモデルの面毎に距離誤差を算出した。次に、距離誤差をカラーマップに当てはめ、サーフェスに着色したものを図 3.2 に示した。図 3.2 のサーフェス上で青く着色されている部分は、ステージ F0&1 の平均形状より萎縮、青く着色されている部分は、ステージ F0&1 の平均形状より肥大している部分である。

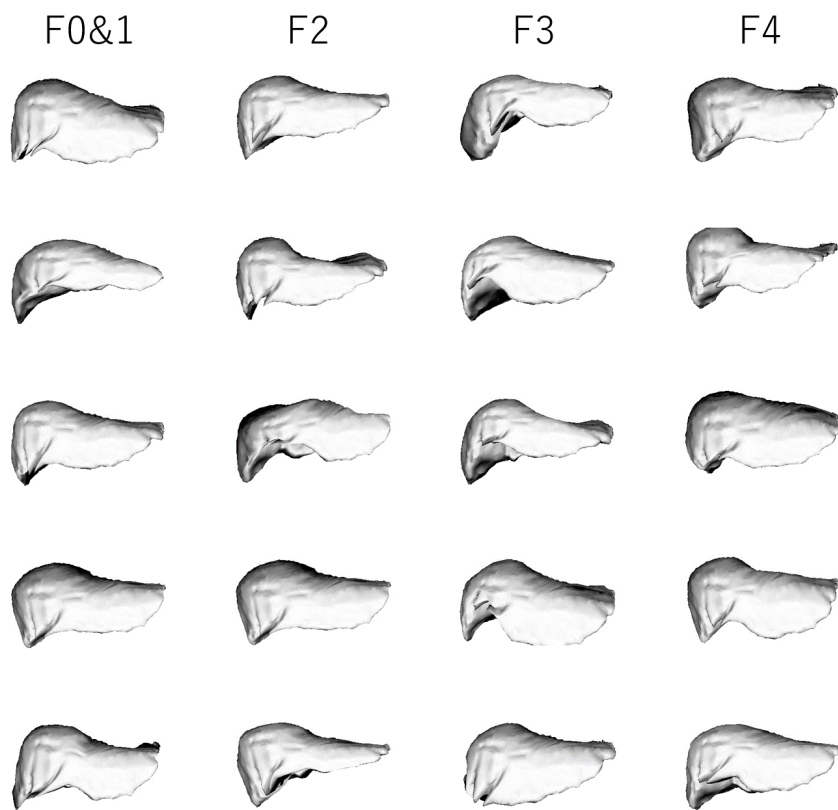


図 3.1 各ステージの症例, (各ステージ 5 つずつ抜粋)

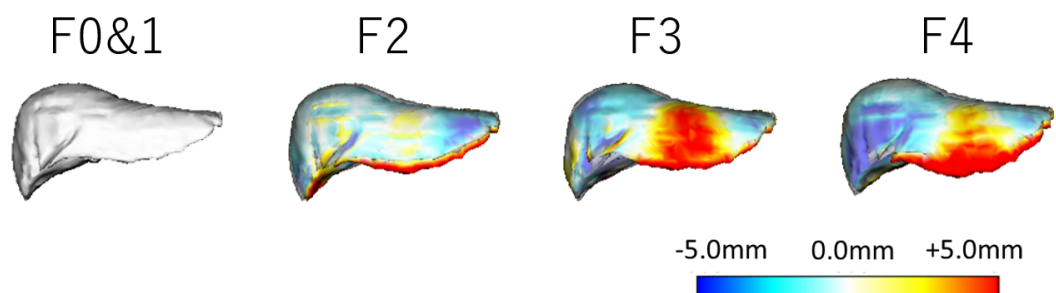


図 3.2 ステージ F0&1 を基準としたステージ別平均肝臓形状の距離誤差

3.2 実験 2：肝線維化のステージ分類

3.2.1 実験条件

従来法である PCA を用いた統計モデルから抽出した肝臓形状特徴と提案法である PLS を用いた統計モデルから抽出した肝臓形状特徴をそれぞれ入力とし、SVM を用いて、線維化ステージ分類を行った。本実験は従来法、提案法の両者とも全ての 2 クラス分類において、5-fold 交差検証を各 50 回試行した。このとき、使用する肝臓形状特徴の次元は、学習データ内の leave-one-out 交差検証で Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線の Area Under the Curve (AUC) が最大になる次元を選択した。また、FIB-4 と Liver Stiffness は 1 次元の変数であるため、形状による手法と異なり、閾値を変動させ ROC 曲線を作成した。

3.2.2 評価尺度

ステージ分類の評価尺度として、ROC 曲線を算出し、曲線下の面積である AUC を評価尺度とした。形状パラメータは SVM で算出した Decision value, MRE は Liver Stiffness [kPa], 血液生化学検査は FIB-4 をそれぞれ変化させ、それぞれ ROC を作成した。

ROC 曲線は横軸に True Positive Rate (TPR), 縦軸に False Positive Rate (FPR) をとる。それぞれの計算式を式 (3.2.1), 式 (3.2.2) に示した。

$$\text{TPR} = \frac{\text{TruePositive}}{\text{TruePositive} + \text{FalseNegative}} \quad (3.2.1)$$

$$\text{FPR} = \frac{\text{FalsePositive}}{\text{TrueNegative} + \text{FalsePositive}} \quad (3.2.2)$$

3.2.3 分類結果

50 回の 5-fold 交差検証で得られた AUC を図 3.3 に示した。横軸が試行回であり、縦軸が AUC である。また、図中、従来手法は青い点線、提案手法は赤い実線で表現される。50 回の 5-fold 交差検証の平均 AUC と標準偏差、及び FIB-4 と

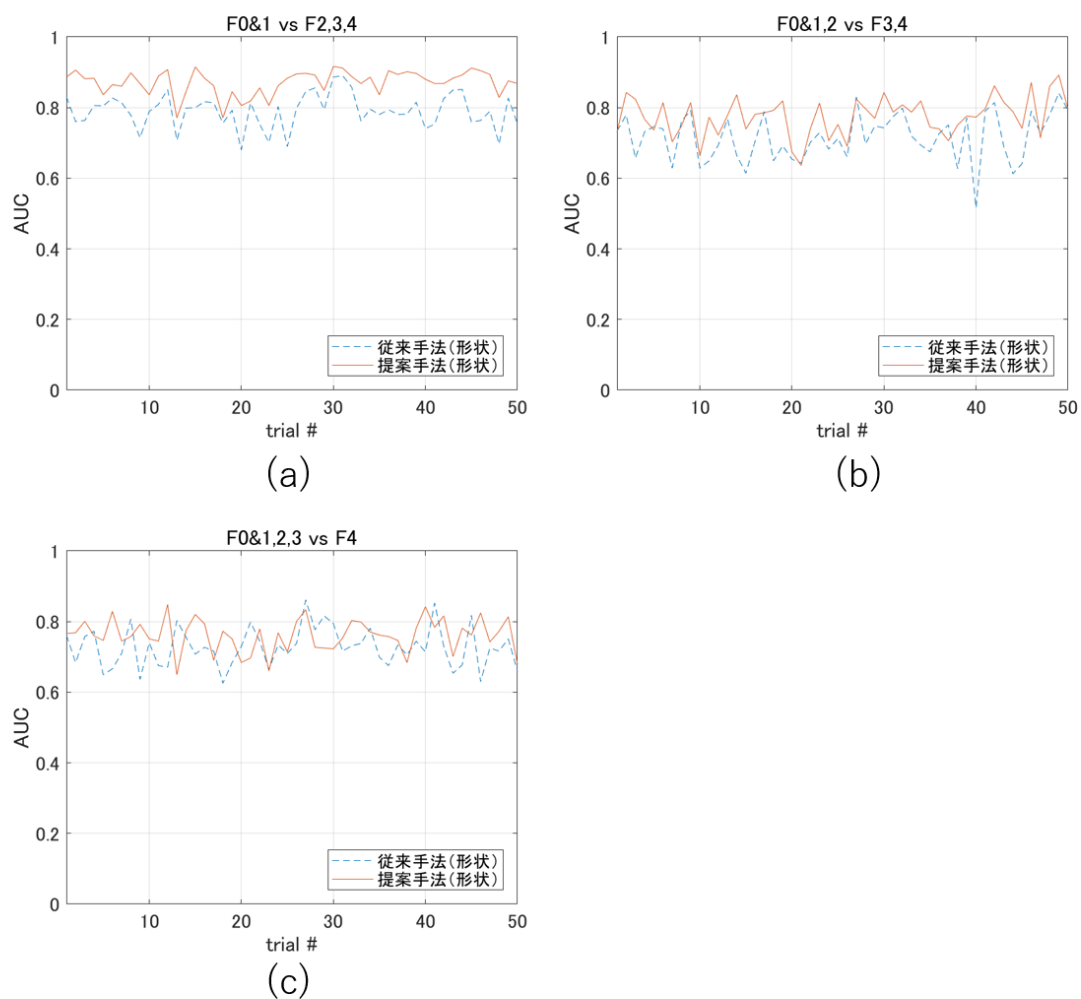


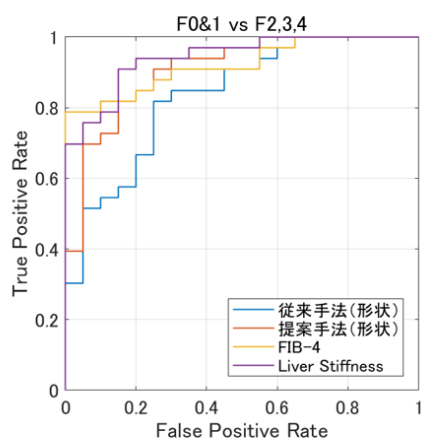
図 3.3 50 回の 5-fold 交差検証の AUC
 (a) F0&1vsF2,3,4, (b) F0&1,2vsF3,4, (c) F0&1,2,3vsF4

Liver Stiffness の AUC を表 3.1 に示した．従来手法と提案手法間で，2 クラス分類それぞれで対応のある t 検定を行い，有意水準 1% で差がある結果となった．比較のため，50 回の 5-fold 交差検証の Decision value の各症例毎の平均値を Decision value とした時の ROC 曲線を図 3.4 に示した．

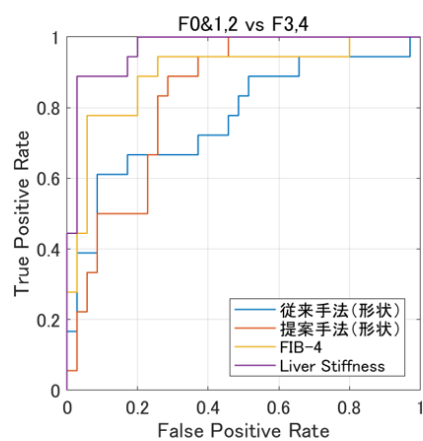
表 3.1 平均 AUC と標準偏差

手法	F0&1 vs F,2,3,4	F0&1,2 vs F3,4	F0&1,2,3 vs F4
従来手法（形状）	$0.791 \pm 0.049^*$	$0.715 \pm 0.067^*$	$0.728 \pm 0.056^*$
提案手法（形状）	$0.871 \pm 0.035^*$	$0.775 \pm 0.055^*$	$0.761 \pm 0.047^*$
FIB-4	0.921	0.895	0.829
Liver Stiffness	0.942	0.966	0.952

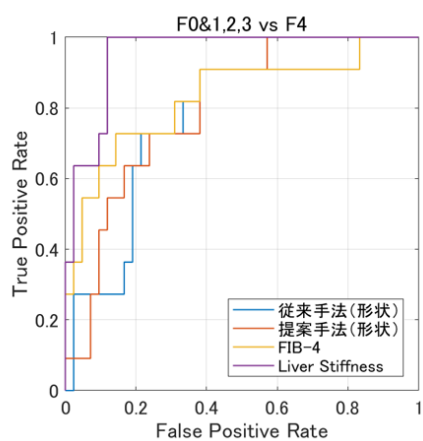
*p<0.01



(a)



(b)



(c)

図 3.4 従来法, 提案法, FIB-4, Liver Stiffness の ROC 曲線
(a) $F0\&1$ vs $F2,3,4$, (b) $F0\&1,2$ vs $F3,4$, (c) $F0\&1,2,3$ vs $F4$

第 4 章 考察

4.0.1 ステージ別平均肝臓形状

図 3.2 に示したステージ別平均形状解析では、F0&1:20 例、F2 : 15 例、F3:7 例、F4:11 例という、少数のデータを利用した実験であったが、線維化の進行とともに、左葉が肥大、右葉が萎縮する傾向を観察することができた。図 3.1 に示したように、同一ステージにおいても、肝臓形状の個人差は大きく、今後、実験に使用するデータを増やすことで、個人差による平均形状への影響が緩和され、より明瞭な線維化の進行に伴う形態的变化が観測できると考えている。

4.0.2 肝線維化のステージ分類

図 3.2 で示した平均形状を観察すると、F2, F3, F4 の平均形状の間には大きな変形があるにも拘わらず、実験の結果では高い精度で分類できなかった。なぜ、平均形状より期待された結果と実際の実験結果が異なったのかを 2 つ考察する。

第一に、線維化の進行に伴う形状の変化はばらつきが大きく、隣接するステージ間の分離が難しい可能性を挙げる。図 4.1 に各線維化ステージ毎の提案法の Decision value の箱ひげ図を示した。いずれの 2 クラス分類でも箱ひげ図の概形に変化はなく、最もよく分類できたステージである F0&1 のみ、箱ひげのノッチが他のステージと重なっておらず、中央値が 95% の信頼度で他のステージと中央値が異なる。対して、分類の精度が低かった F2, F3, F4 は全て箱ひげ図のノッチが重なっており、隣接するステージ間の分離ができていないことが分かる。図 4.2 に 5-fold 交差検証 50 回の正答率が特徴的な症例を示した。(a) は全ての 2 クラス分類で正答率が 1.0 であった F4 症例、(b) F0&1 vs F2,3,4 で正答率 1, F0&1,2 vs F3,4 で正答率 0.16, F0&1,2,3 vs F4 で正答率 0 であった F4 症例、(c) 全ての 2 クラス分類で正答率が 1.0 であった F1 症例である。図 4.2(a)(c) のような典型的に線維化の進行に伴う左葉の肥大・右葉の萎縮という変化が確認できる症例が正答率 1.0 と正しく分類できていることから、ある一定の精度で線維化に伴う形状の変化が特徴として抽出できていたと考えられる。図 4.2 (b) は F4 の症例ではあるが、線維化に伴う

左葉の肥大・右葉の萎縮がほとんど確認できないため、F1,2,3 vs F4 の正答率は 0 という結果になったものだと考察できる。これにより、線維化が進行しているものの、疾患特有の変形をしていない症例があることを確認できた。

第二に、PLS を用いて肝臓形状特徴抽出を行う際、線維化ステージと共分散が高くなるように特徴を抽出するため、症例数が F0&1, F2 に偏っている今回のデータセットにおいて、F0&1, F2 の分類に有用な肝臓形状特徴を抽出した可能性を挙げる。従って、F0&1 vs F2,3,4 分類の精度が高くなったと予想する。この可能性は、PLS の教師データを各ステージ均等にすることで検証することができる。

従来法は PCA を用いるため、線維化とは関連しない個人差といえる肝臓形状のバリエーションを抽出してしまうなど、必ずしも、ステージ分類に寄与できる特徴を抽出できるわけでない。提案手法は線維化の進行と相関のある形態変化を意図して抽出するため、従来手法に比べ、分類精度が向上したと考えられる。いずれの 2 クラス分類も、FIB-4, Liver Stiffness の AUC には届かなかったものの、肝臓形状で、臨床において線維化との関係づけが確立している血液検査と比較しても、F0&1 vs F2,3,4 においては大きく変わらない精度で診断することができた 1。図 3.4 の F0&1 vs F2,3,4 より、FPR : およそ 0.17 から 0.57 区間において提案法の TPR が FIB-4 を上回ることが確認できる。F0&1 vs F2,3,4 の分類においては提案法は感度が高く、F0&1 の症例を F2,3,4 に誤診してしまうこともあるが、再検査の基準として活用できる可能性がある。

次に、各データ間の症例の分布を確認するため、提案法の Decision value, FIB-4, Liver Stiffness のそれぞれを軸にとった散布図を図 4.3, 図 4.4, 図 4.5 に示した。図中、F0&1, F2, F3, F4 を順に '○', '×', '△', '*' でプロットした。また、Decision value との関連性を調べるため、提案法の 50 回の 5-fold 交差検証において正答率が 0.3 を下回った症例を赤く、その他の症例を青く着色した。図 4.3(a) より、FIB-4 では StageF0&1 : '○' が集中的に分布する FIB-4 値 3 以下に F2:× が 6 例混ざっており、FIB-4 の値では分離することができない。対して、提案手法の Decision value は、先述した 6 例の内、3 例が Decision value >0 であり、正しく Positive に分類することができている。従って、線維化初期において、FIB-4 の数値では正しく分類できない場合でも、形状では正しく分類できることがあると言える。また、Liver Stiffness においても同様の傾向が若干ではあるが見て取れる。よって、線維

化初期において、形状 (提案法), FIB-4, Liver Stiffness は相補的に作用し、これらを組み合わせることで、分類精度が向上することが示唆された。

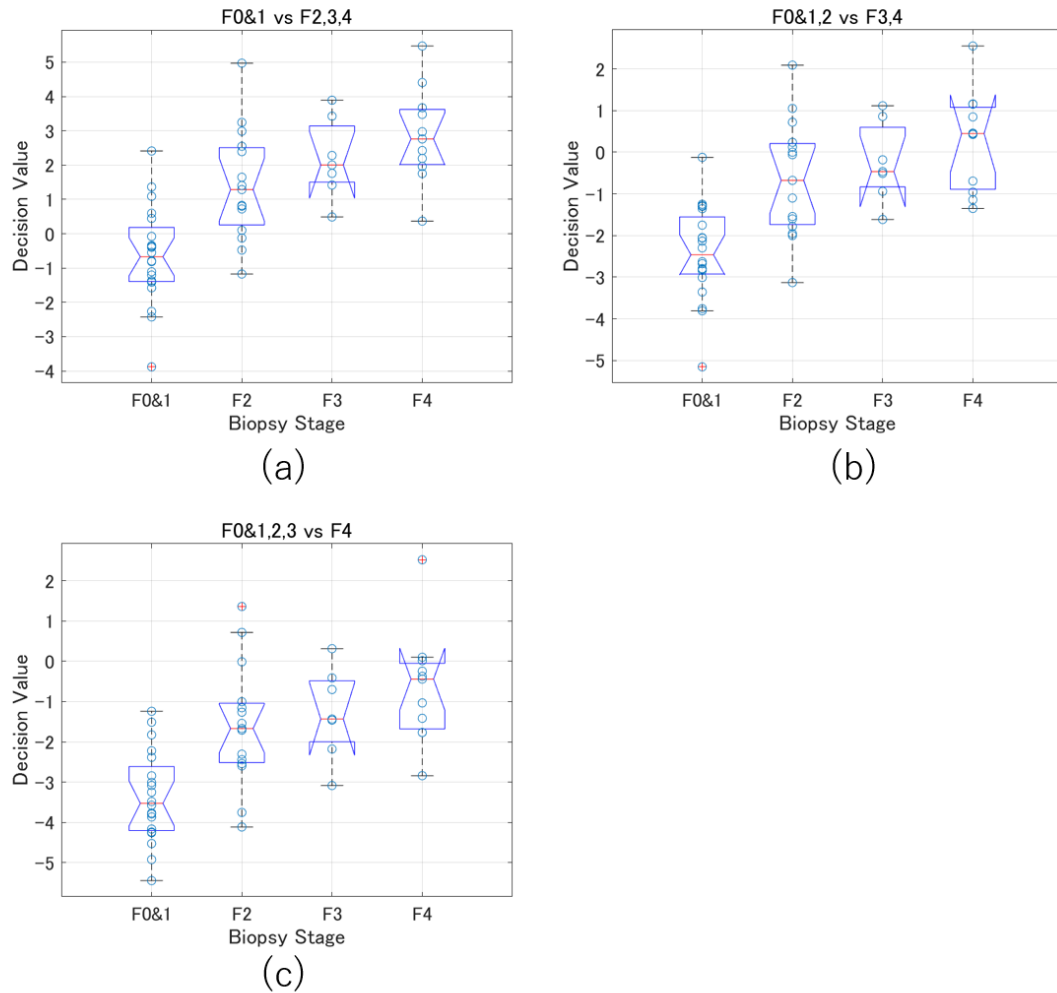


図 4.1 線維化ステージ毎の Decision value

(a) F0&1 vs F2,3,4, (b) F0&1,2 vs F3,4, (c) F0&1,2,3 vs F4

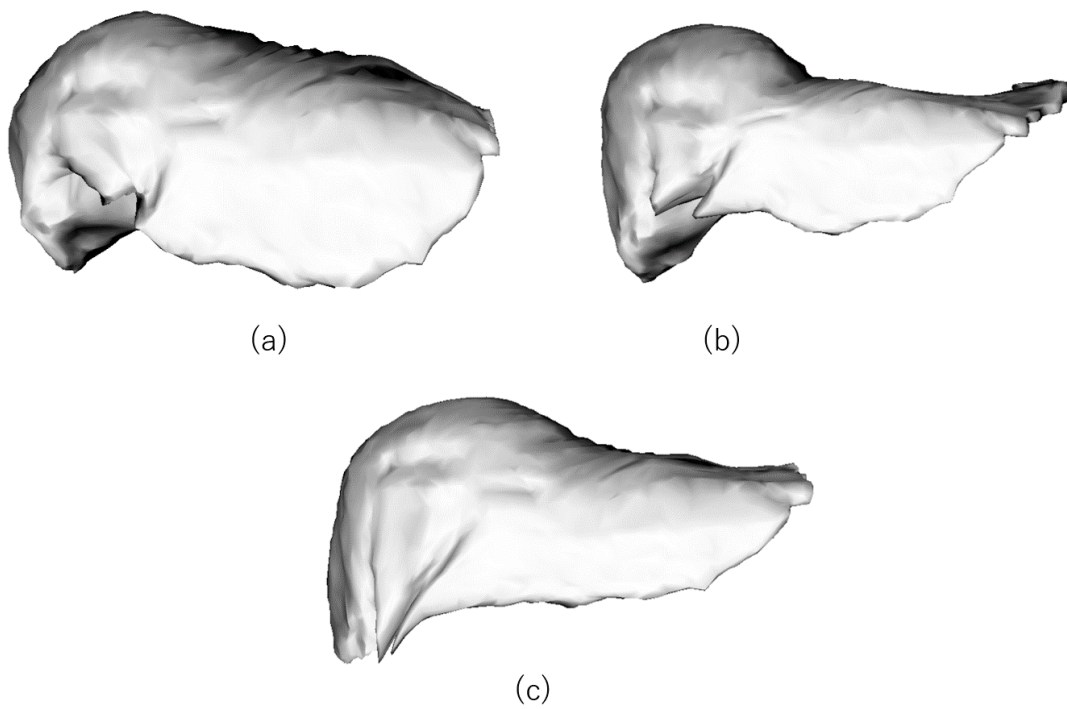


図 4.2 5-fold 交差検証 50 回の正答率が特徴的な症例

- (a) 全ての 2 クラス分類で正答率が 1.0 であった F4 症例,
- (b) F0&1 vs F2,3,4 で正答率 1, F0&1,2 vs F3,4 で正答率 0.16, F0&1,2,3 vs F4 で正答率 0 であった F4 症例,
- (c) 全ての 2 クラス分類で正答率が 1.0 であった F1 症例

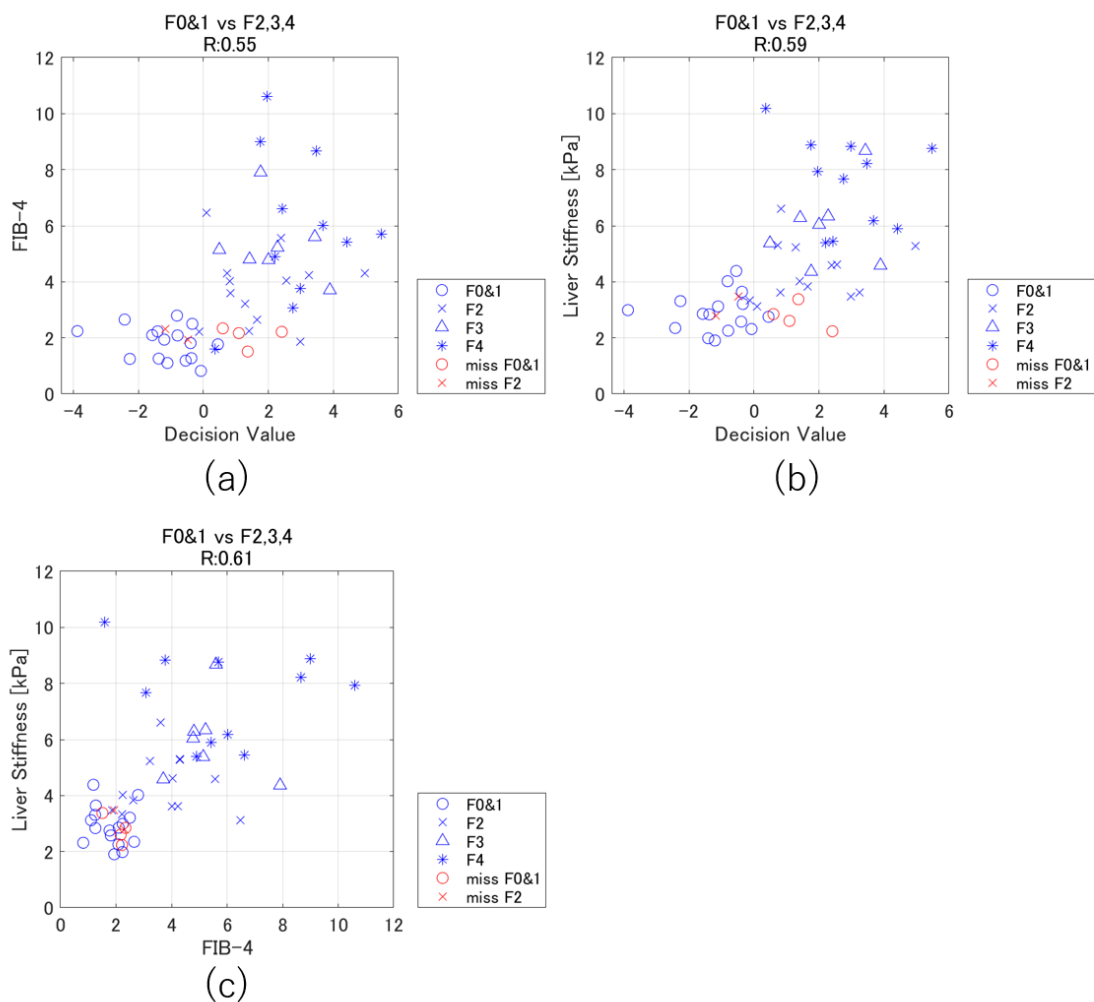


図 4.3 F0&1 vs F2,3,4 の異なるモダリティ間の散布図,
 (a) 形状&FIB-4, (b) 形状&Liver Stiffness, (c) FIB-4&Liver Stiffness
 F0&1:○, F2:×, F3:△, F4:*

赤: 提案法の 5-fold 交差検証 50 回において正答率が 0.3 以下の症例, 青: その他

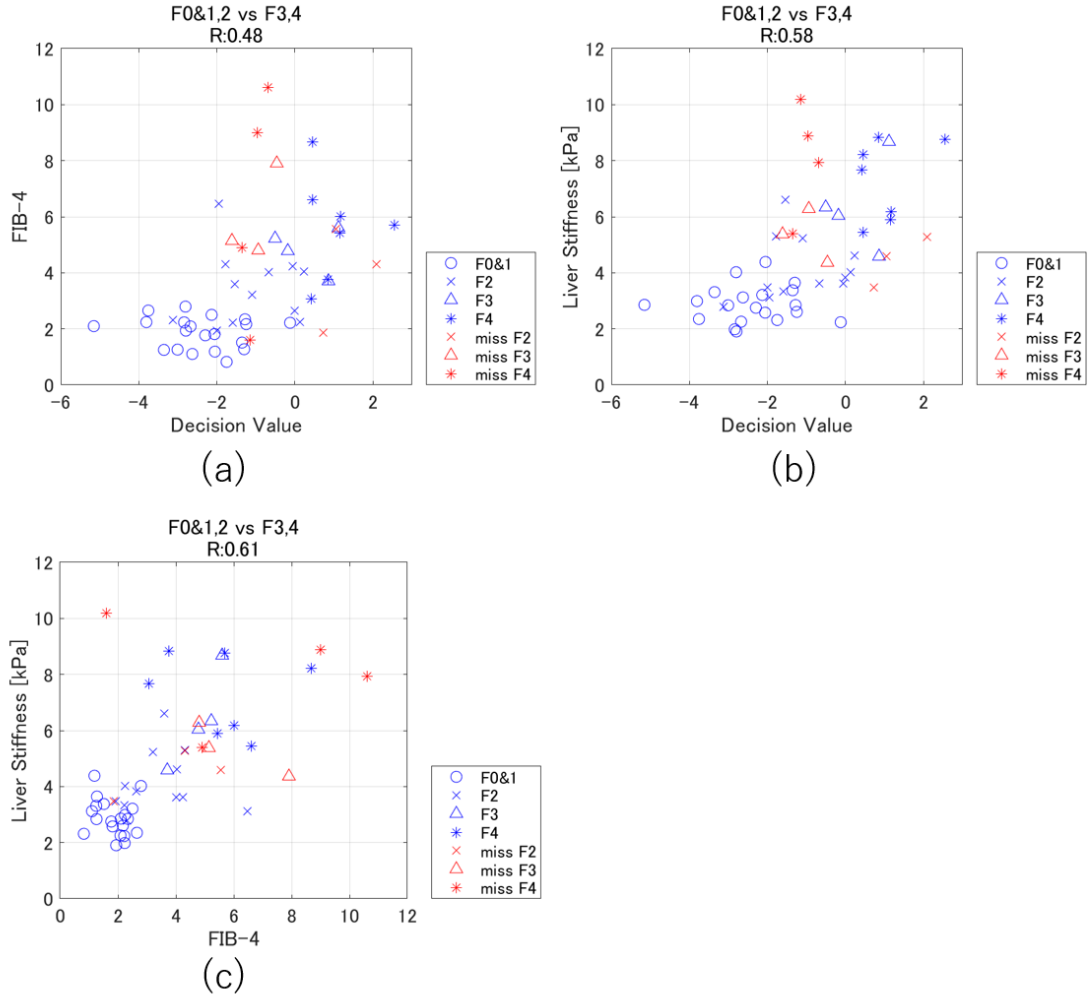


図 4.4 F0&1,2 vs F3,4 の異なるモダリティ間の散布図,
 (a) 形状&FIB-4, (b) 形状&Liver Stiffness, (c) FIB-4&Liver Stiffness
 F0&1:○, F2:×, F3:△, F4:*

赤: 提案法の 5-fold 交差検証 50 回において正答率が 0.3 以下の症例, 青: その他

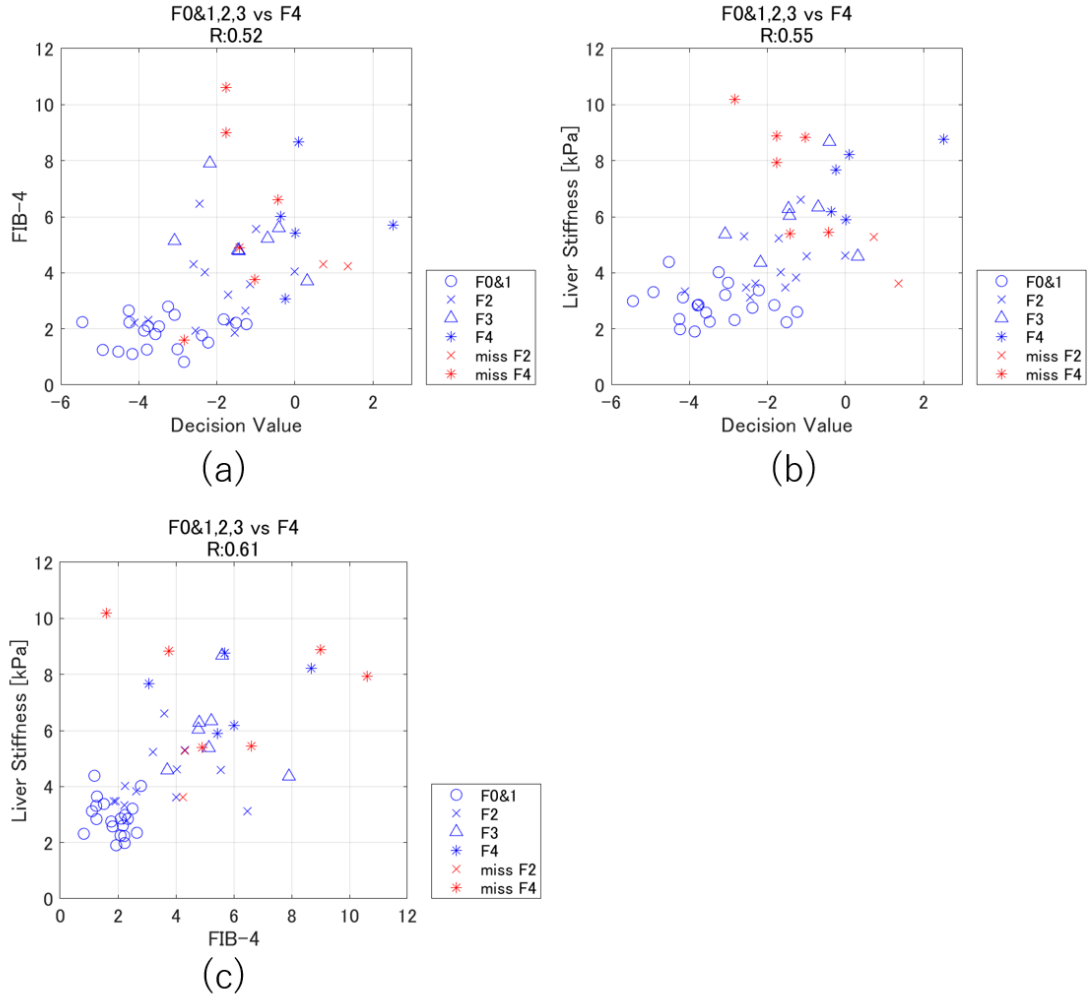


図 4.5 F0&1,2,3 vs F4 の異なるモダリティ間の散布図,
 (a) 形状&FIB-4, (b) 形状&Liver Stiffness, (c) FIB-4&Liver Stiffness
 F0&1:○, F2:×, F3:△, F4:*

赤: 提案法の 5-fold 交差検証 50 回において正答率が 0.3 以下の症例, 青: その他

第 5 章 総括

本論文では、個人差による形状の違いと、疾患による形状の変化が混在する肝臓において、PLS によって線維化に伴う肝臓形状の変形を抽出し、線維化ステージを分類する方法を提案した。実験では PCA を用いた統計モデルを肝臓形状抽出として用いる従来法と提案法の両方で 5-fold 交差検証を 50 回行い、その平均 AUC を比較した。その結果、F0 & 1 vs F2, 3, 4 の分類は提案法で平均 AUC 0.871 ± 0.035 、従来法で 0.791 ± 0.049 、F0 & 1, 2 vs F3, 4 の分類は提案法で平均 AUC 0.775 ± 0.055 、従来法で 0.715 ± 0.067 、F0 & 1, 2, 3 vs F4 の分類では提案法で平均 AUC 0.761 ± 0.047 、従来法で 0.728 ± 0.056 を示した。全ての 2 クラス分類において、対応のある t 検定を行った結果、 $p<0.01$ の水準で AUC が向上した。

提案法と血液生化学検査の FIB-4, MRE で計測した Liver Stiffness との比較では、いずれの 2 クラス分類でも、提案法の AUC が下回る結果となったが、線維化初期である F0 & 1, 2 vs F3, 4, においては臨床で使用される FIB-4 と Liver Stiffness と比べ、AUC の差分 -0.05 、 -0.071 と大きく近づくことができた。また、F0 & 1, 2 vs F3, 4 において、FIB-4 で正しく分類できない症例でも、提案法では正しく分類できた症例があり、両者を組み合わせることで相補的な分類の精度の向上が期待される。

謝辞

本研究を進めるにあたり，日ごろより有益な助言と丁寧なご指導ご鞭撻を賜りました 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 生体医用画像研究室 佐藤嘉伸 教授に深く感謝申し上げます．また，研究発表の際，貴重なご助言を賜りました 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 数理情報学研究室 池田 和司 教授に厚く御礼申し上げます．本研究を遂行するにあたり，日ごろより多くの有益な御助言と丁寧な御指導を頂きました 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 生体医用画像研究室 大竹義人 准教授，同研究室 横田太 助教に深く感謝申し上げます．本研究を進めるにあたり，MR 画像のご提供ならびに手動による正解肝臓領域ラベル画像の作成に関するご協力，また多くの有益な御討論を賜りました 大阪大学大学院 医学系研究科 放射線統合医学講座 放射線医学教室 富山憲幸 教授，堀雅敏 講師，市立池田病院消化器内科 今井 康陽 院長に厚く御礼申し上げます．本研究を遂行するにあたり，プログラムのご提供ならびに多くの有益な御助言と丁寧な御指導を頂きました筑波大学 医学医療系 岡田俊之 助教に厚く御礼申し上げます．本研究を遂行するにあたり，日ごろより丁寧な御指導を頂きました，福田 紀生 氏，鈴木 裕紀 氏，中西 裕紀 氏に心より感謝申し上げます．大学院生活全般にわたり様々な面で支えて頂きました 田川郁代 秘書をはじめ，奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 生体医用画像研究室 の皆様に心からの感謝を申し上げます．最後に，大学院修了まで多大な支援を頂いた家族に深く感謝し，ここに謝辞とさせていただきます．

参考文献

- [1] D Van der Poorten, A Kwok, T Lam, L Ridley, DB Jones, MC Ngu, and AU Lee. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major australian teaching hospital. *Internal medicine journal*, Vol. 36, No. 11, pp. 692–699, 2006.
- [2] Jean-François Cadranel, Pierre Rufat, and Françoise Degos. Practices of liver biopsy in france: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology*, Vol. 32, No. 3, pp. 477–481, 2000.
- [3] Arie Regev, Mariana Berho, Lennox J Jeffers, Clara Milikowski, Enrique G Molina, Nikolaos T Pylsopoulos, Zheng-Zhou Feng, K Rajender Reddy, and Eugene R Schiff. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic hcv infection. *The American journal of gastroenterology*, Vol. 97, No. 10, p. 2614, 2002.
- [4] Jaime Poniachik, David E Bernstein, K Rajender Reddy, Lennox J Jeffers, Marie-Ester Coelho-Little, Francisco Civantos, and Eugene R Schiff. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointestinal endoscopy*, Vol. 43, No. 6, pp. 568–571, 1996.
- [5] Marie-Christine Rousselet, Sophie Michalak, Florence Dupré, Anne Croué, Pierre Bedossa, Jean-Paul Saint-André, and Paul Calès. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*, Vol. 41, No. 2, pp. 257–264, 2005.
- [6] EA Tsochatzis, KS Gurusamy, S Ntaoula, E Cholongitas, BR Davidson, and AK Burroughs. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of hepatology*, Vol. 54, No. 4, pp. 650–659, 2011.
- [7] Qing-Bing Wang, Hui Zhu, Hai-Ling Liu, and Bei Zhang. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology*, Vol. 56, No. 1, pp. 239–247, 2012.

- [8] Sudhakar Kundapur Venkatesh, Gang Wang, Seng Gee Lim, and Aileen Wee. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis b. *European radiology*, Vol. 24, No. 1, pp. 70–78, 2014.
- [9] Anaïs Vallet-Pichard, Vincent Mallet, Bertrand Nalpas, Virginie Verkarre, Antoine Nalpas, Valérie Dhalluin-Venier, Hélène Fontaine, and Stanislas Pol. Fib-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in hcv infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, Vol. 46, No. 1, pp. 32–36, 2007.
- [10] W Ray Kim, Thomas Berg, Tarik Asselah, Robert Flisiak, Scott Fung, Stuart C Gordon, Harry LA Janssen, Pietro Lampertico, Daryl Lau, Jeffrey D Bornstein, et al. Evaluation of apri and fib-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis b patients. *Journal of hepatology*, Vol. 64, No. 4, pp. 773–780, 2016.
- [11] Kenji Ikeda, Satoshi Saitoh, Masahiro Kobayashi, Yoshiyuki Suzuki, Akihito Tsubota, Fumitaka Suzuki, Yasuji Arase, Naoya Murashima, Kazuaki Chayama, and Hiromitsu Kumada. Distinction between chronic hepatitis and liver cirrhosis in patients with hepatitis c virus infection. practical discriminant function using common laboratory data. *Hepatology research*, Vol. 18, No. 3, pp. 252–266, 2000.
- [12] Naznin Daginawala, Baojun Li, Karen Buch, HeiShun Yu, Brian Tischler, Muhammad Mustafa Qureshi, Jorge A Soto, and Stephan Anderson. Using texture analyses of contrast enhanced ct to assess hepatic fibrosis. *European journal of radiology*, Vol. 85, No. 3, pp. 511–517, 2016.
- [13] Michael J House, Sander J Bangma, Mervyn Thomas, Eng K Gan, Oyekoya T Ayonrinde, Leon A Adams, John K Olynyk, and Tim G St Pierre. Texture-based classification of liver fibrosis using mri. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 41, No. 2, pp. 322–328, 2015.
- [14] Xiaoying Tang and Jiong Wu. Principal component analysis of the shape deformations of the hippocampus in alzheimer’s disease. In *Engineering in*

- Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*, pp. 4013–4016. IEEE, 2016.
- [15] Emily N Manning, Kate E Macdonald, Kelvin K Leung, Jonathan Young, Tracey Pepple, Manja Lehmann, Maria A Zuluaga, M Jorge Cardoso, Jonathan M Schott, Sebastien Ourselin, et al. Differential hippocampal shapes in posterior cortical atrophy patients: a comparison with control and typical ad subjects. *Human brain mapping*, Vol. 36, No. 12, pp. 5123–5136, 2015.
 - [16] Masatoshi Hori, Toshiyuki Okada, Keisuke Higashiura, Yoshinobu Sato, Yen-Wei Chen, Tonsok Kim, Hiromitsu Onishi, Hidetoshi Eguchi, Hiroaki Nagano, Koji Umeshita, et al. Quantitative imaging: quantification of liver shape on ct using the statistical shape model to evaluate hepatic fibrosis. *Academic radiology*, Vol. 22, No. 3, pp. 303–309, 2015.
 - [17] 勇人政木, 太横田, 義人大竹, 雅敏堀, 俊之岡田, 憲幸富山, 嘉伸佐藤. 肝線維化症の診断支援に向けた画像情報と検査情報の統合法の検討: 血液検査情報に基づく診断への形態情報の統合 (医用画像). 電子情報通信学会技術研究報告 = IEICE technical report : 信学技報, Vol. 114, No. 482, pp. 59–62, mar 2015.
 - [18] 市田文弘. 慢性肝炎の肝組織診断基準. 新犬山分類, pp. 112–119, 1996.
 - [19] William E Lorensen and Harvey E Cline. Marching cubes: A high resolution 3d surface construction algorithm. In *ACM siggraph computer graphics*, Vol. 21, pp. 163–169. ACM, 1987.
 - [20] Haili Chui and Anand Rangarajan. A new point matching algorithm for non-rigid registration. *Computer Vision and Image Understanding*, Vol. 89, No. 2-3, pp. 114–141, 2003.
 - [21] Svante Wold, Michael Sjöström, and Lennart Eriksson. Pls-regression: a basic tool of chemometrics. *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, Vol. 58, No. 2, pp. 109–130, 2001.

発表リスト

- [1] K.Moriguchi,et al, “形状特徴を用いた肝線維化の状態進行度推定”, 第 36 回日本医用画像工学会, July 2017