

【原著】

深層学習法(Deep learning)による末梢血白血球分類 AI モデルの検討

小田未来*1 佐々木亜実*1 野坂大喜*2 中野学*2 藤岡美幸*2 高見秀樹*2

(2020年1月15日受付, 2020年2月18日受理)

要旨: 深層学習法はニューラルネットワークを用いて多層的に解析することで、コンピューター自らがデータに含まれる潜在的な特徴をとらえ、正確で効率的な判断を実現する技術である。本研究では深層学習法を利用した血液形態解析用 AI モデルについて検討した。典型的形態を示す成熟白血球細胞を対象として教師画像による転移学習とパラメータ設定を行い、得られた AI モデルについて評価画像による分類予測値計算と目視分類との比較を行った。その結果、1細胞群間での2分類は99.0%以上の精度を示した。1細胞群-複数細胞混合群間での2分類では82.6-100%の精度を示した。背景処理済み画像による Pre-training 後、非背景処理教師画像での追加転移学習と Fine-tuning を行い6分類した結果、99%の精度を示し高精度な白血球分類モデルが得られた。本モデルは白血球分類スクリーニング技術として有用性が高く、幼弱細胞や異常細胞画像の追加学習によって病態の正確な検出に貢献すると示唆される。

キーワード: 人工知能, 深層学習法, 血液形態検査

I. はじめに

我が国は少子高齢化に伴い、労働人口の急激な減少が生じており、医療分野においても医療資源の効率化が求められている。特に2025年問題や在宅医療への転換を踏まえ、医療用ロボットによる遠隔医療や「人工知能(AI)」内蔵型医療機器、在宅POCT機器等の開発が求められている¹⁾。

これまで臨床検査分野では自動分析装置や搬送用ロボットの導入によりオートメーション化が進められ、人為的作業を大きく削減してきたが、AIの社会実装により従来オートメーション化が困難であった分野についても自動化の進展が期待されている状況にある²⁾。臨床検査分野における自動化の例としては生化学自動分析装置や自動血液算定(CBC)装置があり、ほぼ100%の計測自動化と精度管理の自動化を達成している³⁻⁶⁾。CBC装置は電気抵抗方式による血球数算定技術^{7,8)}を端として基盤技術が確立され、現在主流の光散乱方式による算定技術が開発された。光散乱法式はフローサイトメトリー技術を採用しており、少量の血液で血球カウントと白血球分類の同時多項目検査が可能となっている。本法の特徴は血球分類算定速度が速く、塗抹標本の作製が不要なこと、多くの細胞数を分析するため精密性に優れるなどの利点があげられる^{9,10)}。しかし、フローサイトメトリー方式は正常血液細胞では高い精密度が得られるものの、化学療法による血球形態の変化や幼弱細胞が出現する患者検体においては異常なスキヤッタグラムパ

ターンを示し、分類算定の正確性が劣ることが報告されており、このような症例では標本観察による再検査が必要となり大規模施設ほど再検査率も高くなる傾向にある¹¹⁾。一方、ヒトの顕微鏡観察による目視分類の代替技術として開発されたのが、パターン認識方式を原理とした自動形態分析技術である^{12,13)}。本法の特徴は、細胞個々の特徴を機械学習パラメータに基づいて分類することで正確な検査が可能となること、また幼弱細胞などの分類不能細胞についてはモニターでの目視確認ができることなどの利点がある。一方で欠点としては分類速度が遅く、分類細胞数も少ないため精密さにかけることが挙げられる。以上のことから、自動白血球分類技術は患者特性により適法を見極め検査することが重要となり、両者のメリットを併せ持った血液形態観察技術が求められている。加えて形態検査分野においても自動化技術の開発が行われてきたものの、最終的な自動診断技術ではなく、あくまでも計測自動化にとどまっており、人間の思考回路を反映できないことが一因でもあった¹⁴⁾。

近年、人間の思考回路を反映させた判断が可能な技術として人工知能(Artificial Intelligence, AI)が急速に発展している。AIとは言語の理解や推論、問題解決などの知的行動を人間に代わってコンピューターに行わせる技術であり、社会実装に至った技術も数多く報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。機械学習とAIとの違いは、機械学習ではデータに潜む規則性やパターンを、人間の指定した情報から学習することである¹⁸⁾。機械は入力データとして学習データを受け取り、そこから特徴量を抽出する。事前に人間が定義する必要があることで、不必要な情報を分析しない一方で、未知の情報を解析対象とできないという課題があった¹⁹⁾。一方、近年開発されたAI技術の1つである深層学習は、人間の脳神経回路を模したニューラルネットワークを多層的にすること

*1 弘前大学医学部保健学科
Hirosaki University Graduate School of Health sciences
〒036-8564 青森県弘前市本町 66-1 TEL:0172-39-5918
66-1, Honcho, Hirosaki-shi, Aomori, 036-8564, Japan

*2 弘前大学大学院保健学研究科
Hirosaki University Graduate School of Health sciences
〒036-8564 青森県弘前市本町 66-1 TEL:0172-39-5918
66-1, Honcho, Hirosaki-shi, Aomori, 036-8564, Japan
Correspondence Author h16m2310@hirosaki-u.ac.jp

で、コンピューター自らがデータに含まれる潜在的な特徴をとらえ、より正確で効率的な判断を実現させる技術である²⁰⁾。深層学習では機械が学習の中で特徴量を自動的に抽出することを特徴としている。事前に人間が定義する必要がない一方、複雑に絡み合った情報の組合せを多層にわたって解析することから膨大な計算量を処理しきれないという課題があった^{18,21)}。近年、ハードウェアやソフトウェア技術の発達により AI 技術の利用課題に対してブレークスルーに至ったことから、汎用的利用が可能となった^{20,22)}。AI による深層学習では、AI が各細胞を分析し特徴を自ら学習することから、多くの教師画像データを学習させることで経験値にとらわれず客観的な形態解析が可能となる。また、異常細胞が出現した際にも対応可能な学習を行うことで対応できるようになると期待できるものの、CBC 検査において深層学習法による解析技術についての報告は少ない。そこで本研究では深層学習法による血液形態分析の有用性と可能性について基礎的検討を行った。

II. 研究対象と方法

1. 対象

健康成人(40名)より得た EDTA-2Na 加末梢血液を用い、薄層血液塗抹標本を作製し、図 1 に示す手順にて May-Grünwald・Giemsa (MG)染色を行った²³⁾。MG 染色標本は対物 100 倍油浸レンズを用いて顕微鏡観察し、顕微鏡カメラ(Axiocam ERc5s, Carl Zeiss 社)にて典型的細胞像を示す正常白血球細胞を撮影し、1335 枚の正常白血球画像データベースを作成した。

2. 教師用画像データセットと推論評価用画像データセットの作成

撮影した白血球画像は目視により桿状核好中球(Band)、分節核好中球(Segment)、好酸球(Eosinophil)、好塩基球(Basophil)、単球(Mono)、リンパ球(Lymph)に 6 分類した。白血球画像の例を図 2 に示す。好中球は Band と Segment との鑑別基準は日本検査血液学会形態標準化小委員会より提唱された好中球系細胞の新分類基準²⁴⁾に従った。Band は直径 12~15 μm 、核の長径と短径の比率が 3:1 以上、かつ核の最小幅部分が最大幅部分の 1/3 以上で長い曲がった核を持つこととした。一方、Segment は分葉した核の間は核糸でつながるが、核の最小幅部分が十分に狭小化した場合は核糸形成が進行したとみて Segment と判定した。

画像データセットの作成は図 3 に示す手順にて行った。各細胞群の画像は 750×750pxels でトリミング処理した。背景処理画像データセット(A セット)と非背景処理画像データセット(B セット)の 2 種類の画像データセットを作成するため、A セットでは白血球細胞情報のみを抽出すべく、赤血球や血小板など白血球以外の背景情報を消去した。B セットにおいては、背景細胞情報を残すため本処理は行わ

手順	使用液	時間
固定、染色	May-Grünwald原液	10分
↓		
染色	May-Grünwald原液とリン酸緩衝液 ^{※1} の等量混合液	3分
↓		
水洗		15~30秒
↓		
染色	ギムザ希釈液 ^{※2}	25分
↓		
水洗		15~30秒
↓		
乾燥	扇風機にて風乾	

※1 1/150mol/Lリン酸緩衝液(pH6.4)

※2 リン酸緩衝液1mlにギムザ原液1~1.5滴の割合で添加

図 1 MG 染色手順

なかった。得られた画像は Augmentation 処理を施し、Band500 枚, Segment 500 枚, Eosinophil 462 枚, Basophil 520 枚, Mono 500 枚, Lymph 500 枚の合計 2982 枚のデータセットを作成した(表 1)。得られた画像のうちランダムに抽出した 8 割を教師用画像データセットとし、2 割を推論評価用画像データセットとした。

3. 深層学習法(Deep Learning)による画像解析

3.1 深層学習システムの構成

深層学習ライブラリには Nnabla (SONY 社)を、開発環境には Anaconda3.0, Python3.5 を使用した。また解析用ハードウェアには CPU に Intel(R) Core(TM) i7-8700 3.2GHz, GPU に NVIDIA GeForce GTX 1070 8GB, OS に Microsoft Windows 10 professional を使用した。

3.2 白血球細胞群 1 群間比較による 2 分類解析

6 分類した各細胞群間での分類精度を評価するため、1 群間比較による細胞 2 分類解析を行った。

A セットの教師用画像データと推論評価用画像データより、カラー(3RGB), 280×280 pixel を生成した。本画像に対し図 4 に示す 2 層での畳み込みニューラルネットワーク(CNN)によって教師学習用画像セットを用いた転移学習を行い、得られた CNN モデルに対し、推論評価用画像データセットにて分類精度及び損失関数を計測・評価した。

3.3 白血球細胞群 1 群対 N 群比較による 2 分類解析

6 分類した各細胞群間について任意の 1 群とその他細胞群(5 群)での分類精度を評価するため、1 群対 N 群比較による細胞 2 分類解析を行った。A セットの教師用画像データと推論評価用画像データより、カラー(3RGB), 280×280 pixel を生成した。本画像に対し、図 4 に示す 2 層での CNN によって教師学習用画像セットを用いた転移学習を行い、

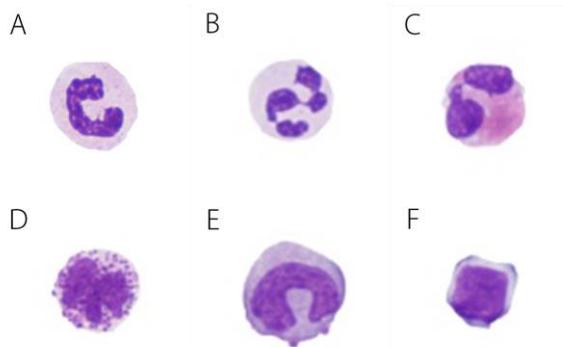


図2 画像データセットとして使用した典型的特徴を示す白血球画像の例

- A: 桿状核好中球(Band) B: 分節核好中球(Segment)
- C: 好酸球(Eosinophil) D: 好塩基球(Basophil)
- E: 単球(Mono) F: リンパ球(Lymph)

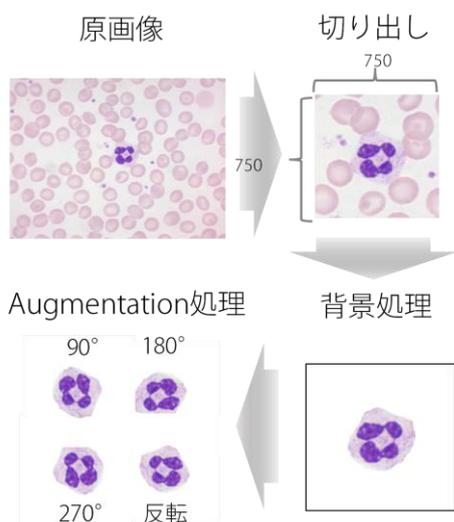


図3 教師・推論評価用画像データセットの作成方法

Component		条件設定	
入力層	Input	Dataset:x	3, 280, 280
	Convolution	KanelShape:5, 5	16, 276, 276
	MaxPooling	Shape:10, 10	16, 27, 27
	Tanh		16, 27, 27
中間層	Convolution_2	KanelShape:5, 5	8, 23, 23
	MaxPooling_2	Shape:2, 2	8, 11, 11
	Tanh_2		8, 11, 11
	Affine		10
	Tanh_3		10
出力層	Affine_2		1
	Sigmoid		1
	BinaryCrossEntropy	Dataset:y	1

図4 2分類用CNN構造

Layer Name	Output Size	ResNet-18
conv1	112×112×64	7×7, 64, stride2
		3×3 max pool, stride2
conv2_x	56×56×64	$\begin{bmatrix} 3 \times 3, 64 \\ 3 \times 3, 64 \end{bmatrix} \times 2$
conv3_x	28×28×128	$\begin{bmatrix} 3 \times 3, 128 \\ 3 \times 3, 128 \end{bmatrix} \times 2$
conv4_x	14×14×256	$\begin{bmatrix} 3 \times 3, 256 \\ 3 \times 3, 256 \end{bmatrix} \times 2$
conv5_x	7×7×512	$\begin{bmatrix} 3 \times 3, 512 \\ 3 \times 3, 512 \end{bmatrix} \times 2$
average pool	1×1×512	7×7 average pool
fully connected	6	512×6 fully connections
softmax	6	

図5 6分類用CNN構造(ResNet18を改変)



図6 白血球6分類CNNの評価手順

表1 白血球画像の内訳とデータセットの詳細

	原画像数 (枚)	Augmentation処理後 (枚)
Neutrophil(Band)	250	500
Neutrophil(Segment)	250	500
Eosinophil	231	462
Basophil	104	520
Mono	250	500
Lymph	250	500
合計	1335	2982

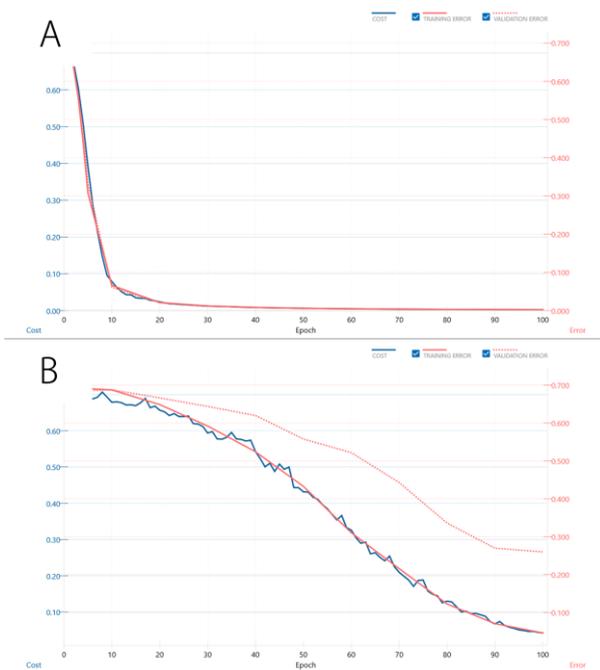


図7 2分類CNNによる学習曲線(1群 vs 1群)
A: Band 群-Lymph 群間 B: Band 群-Segment 群間

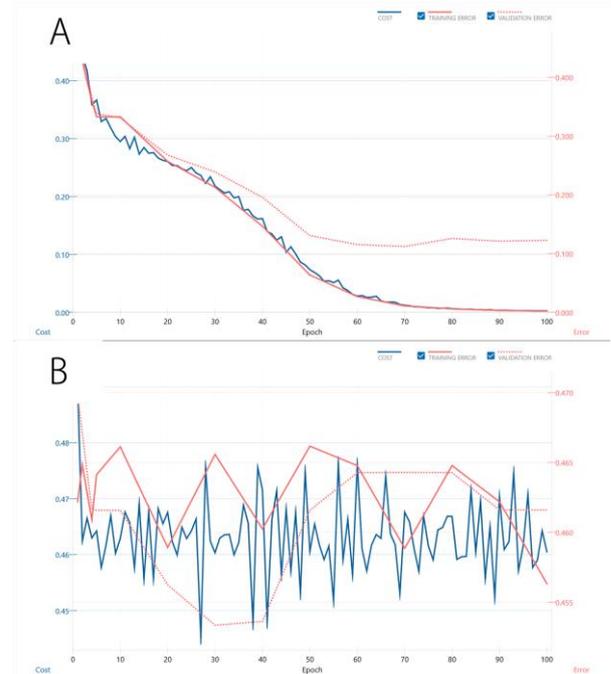


図8 2分類CNNによる学習曲線(1群 vs N群)
A: Segment 群-その他群間 B: Basophil 群-その他群間

表2 1群間における分類精度

	Neutrophil (Segment)	Eosinophil	Basophil	Lymph	Mono
Neutrophil (Band)	0.910	0.990	1.000	1.000	1.000
Neutrophil (Segment)		1.000	1.000	1.000	1.000
Eosinophil			1.000	1.000	1.000
Basophil				1.000	1.000
Lymph					0.990

その後評価用画像データセットにて分類精度及び損失関数を計測・評価した。

3.4 深層学習による白血球細胞6分類解析

白血球細胞6分類精度を評価するため、多分類解析を行った。Aセットの教師用画像データと推論評価用画像データより教師用画像データセットとしてカラー(3RGB), 480×480 pixel を生成した。また推論評価用画像セットより、カラー(3RGB), 320×320 pixel を生成した。

背景処理済み教師用画像セットを用いて、一部改変した ResNet-18(図5)²⁵⁾による18層でのCNN転移学習を行い、①最適化学習手法の検討と②学習回数条件の検討を行った。最適化学習手法と学習回数条件の評価は、背景処理済み推

表3 1群-N群間における分類精度

	1群側 (枚)	N群側 (枚)	合計 (枚)	Accuracy
Eosino	475	502	977	1.000
Lymph	485	500	985	1.000
Mono	555	486	1041	1.000
Neutrophil (Segment)	480	499	979	0.977
Neutrophil (Band)	495	498	993	0.968
Basophil	520	493	1013	0.826

論評価用画像データセットにて分類精度及び損失関数を計測・比較した。

3.5 非背景処理画像による白血球細胞6分類解析

3.4において得られたCNNモデル構造が実運用における白血球分類に適応可能かを検討するため、非背景処理教師用画像であるBセットを用いたResNet-18による18層CNNの検討を行った。図6にフローチャートを示す。3.4において得られた最適条件を反映させたPre-training学習済みCNNモデルに対し、追加学習としてBセット非背景処理教師用画像データセットによるFine-tuningを行った。その後、推論評価用画像セットを用いて分類精度及び損失関数を計測し、精度を評価した。

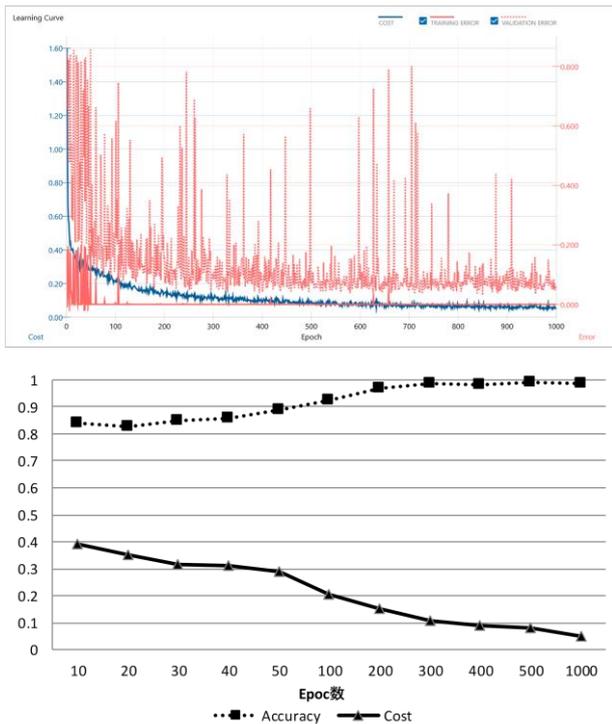


図9 背景処理済み教師画像による白血球6分類結果
上) 学習曲線:100epochに至るまで TRAINING ERROR 曲線, VALIDATION ERROR 曲線は大きく変動し, 100epoch以降において顕著な収束が認められている。
下) 学習回数による正確性と損失の変化

表4 学習最適化条件評価結果

Optimizer	Accuracy
AdaBound	0.956
Adamax	0.953
Adam	0.941
AMSGRAD	0.930
Momentum	0.923
Nesterov	0.901
Adadelta	0.898
Adagrad	0.863
SGD	0.854
RMAdprop	0.836

Ⅲ. 結果

1. 白血球細胞群1群間比較による2分類解析

図7にCNNによる学習曲線を示す。学習曲線はNo.3(Band群-Segment群)を除くすべての組み合わせにおいて, Cost関数曲線, TRAINING ERROR 曲線, VALIDATION ERROR 曲線はいずれも10~30Epochで収束した。一方, No.3(Band群-Segment群)は, Cost関数曲線, TRAINING

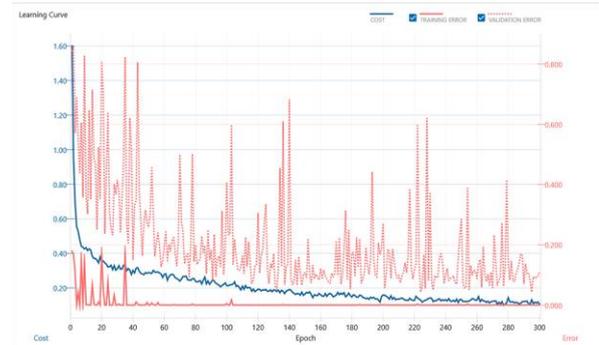


図10 非背景処理画像による追加学習での学習曲線

表5 非背景処理画像による推論評価結果

	Basophil	Eosinophil	Lymph	Mono	Neutrophil (Band)	Neutrophil (Segment)
Basophil	21	0	0	0	0	0
Eosinophil	0	45	0	0	0	0
Lymph	0	0	55	0	0	0
Mono	0	0	0	49	0	0
Neutrophil (Band)	0	0	0	0	45	0
Neutrophil (Segment)	0	0	0	0	1	51

ERROR 曲線は低下したものの, VALIDATION ERROR は低下せず乖離した。各組合せの Accuracy を表2に示す。Band群とSegment群間の分類精度は91%の精度を示した。その他の細胞群間では99%以上の精度を示した。

2. 白血球細胞群1群対N群比較による2分類解析

各分析で得られた学習曲線を図8に、各組合せの Accuracy を表3に示す。学習曲線はEosinophil, Lymph, Monoが1群側となる組み合わせではCost関数曲線, TRAINING ERROR 曲線, VALIDATION ERROR 曲線はいずれも10~30Epochで収束した。一方, Segment, BandではCost関数曲線, TRAINING ERROR 曲線は10~30Epochで収束したが, VALIDATION ERROR は収束せず乖離した。BasophilではCost関数曲線, TRAINING ERROR 曲線, VALIDATION ERROR 曲線はいずれも100Epochで収束しなかった。Basophilを除くすべての細胞群は97%以上の精度を示したが, Basophilでは82.6%の精度を示した。

3. 深層学習による白血球細胞6分類解析

3.1 最適化条件の比較

学習最適化条件の結果を表4に示す。最も Accuracy が高値を示したのはAdaBound法(0.956)であった。一方で, Accuracy が低値を示したのはRMAdprop法(0.836)であった。

3.2 学習回数条件の比較

図 9 に学習曲線ならびに学習回数条件による Accuracy 値と Cost 値の変化を示す。Epoch 数の増加に従い Accuracy は上昇し 300Epoch で最高値 0.99 に達した。Cost 値は次第に低下し 1000Epoch で最低値 0.051 に低下した。

4. 非背景処理画像による白血球細胞 6 分類解析

図 10 に非背景処理画像を用いた追加学習による学習曲線を、表 5 に推論評価結果を示す。追加学習による学習曲線は 20epoch で TRAINING ERROR 曲線は収束し、50epoch で VALIDATION ERROR 曲線の大きな変動は収束した。推論評価の結果 Accuracy は 0.996、Cost 値は 0.109 であった。

IV. 考察

本研究で深層学習法による血液形態分析の有用性と可能性について基礎的検討を行った結果、白血球細胞 1 群対 1 群の 2 分類検証結果からは、Band 群-Segment 群間での分類を除くすべての組み合わせで良好な分類結果が得られた。Band 群-Segment 群間において Accuracy が低値を示した原因として、これら 2 群はどちらも好中球であり、形態学的には核のくびれの有無によってのみ分類がなされていることが推察された。このことは顆粒情報や細胞質情報は一致または類似しているために特徴抽出が困難だったと推測できる。このことは渡邊らによる機械学習と目視分類との比較においても同様の現象が認められていることから支持される²⁴⁾。加えて、本学習曲線からは VALIDATION ERROR のみ収束していないことから過学習が発生していることが疑われ、教師用画像にのみ適応した学習重み付けがなされたことも一因であると考えられる。鈴木ら²⁶⁾によると過学習が発生する原因としては教師用データの不足などが示されており、過学習の問題は、モデルの複雑さとデータ量の相対的な関係から現れるものであり、手元のデータを最大限利用しようとするれば必ず現れる問題であるとされている。このことは成熟好中球以外においても同一種の細胞群においてその成長程度や異常形態の程度から分類を試みる場合において同様の課題が発生することを示唆するものである。そのため同一細胞種の分類においては、十分な教師用データを準備すること、drop out や正則化を行うこと、あるいは半教師学習など他の教師学習手法を加えることで過学習を回避し、精度向上を図る必要があるものと考えられる。

また 1 群-N 群間の 2 分類検証結果より、Basophil は他の細胞群との 2 分類において Accuracy が低値を示した。伊坂ら²⁷⁾は病理形態学分野において肺組織における肺動脈の Accuracy が低値であったことに言及している。これは肺動脈の占める面積が他に比べて小さく全体の面積のごく一部であることから、クラス間の重みを加味して評価できてい

なかったことが原因と推測している。クラス間の重みを考慮した損失関数に変更することで、重要な分類情報成分であると認識し精度が高まると考えられる。これは血球に置き換えると対象の細胞の面積に対し、顆粒が占める面積は非常に小さく AI にとって重要な分類情報成分だと認識できなかつたと考えることができる。この顆粒情報の見落としが原因としてすべての Basophil が N 群側に分類されたと推測される。

以上のことから 1 群対 1 群と 1 群対 N 群との 2 分類解析は十分に高い Accuracy が得られることから、Accuracy 値が高いものから順に細胞を分類することで、除外診断として分類不能な白血球の抽出に応用できるものと考えられる。

一方、白血球細胞 6 分類では ResNet18 による背景処理済みの白血球画像での pre-training を行った結果、良好な分類精度を示した。またその後の非背景処理の白血球画像による追加学習と Fine tuning により、標本背景の影響に関わらず良好な分類結果が得られた。このことから同手法は血球分類のための教師学習モデルとして有用であると推定され、異常細胞を含む白血球細胞分類等にも有用性が高いものと考えられた。Pre-training からの追加学習については Pulkit Agrawal ら²⁸⁻³⁴⁾による報告においてその有用性は明らかとされているものの、あらゆる任意の画像セットにおいて pre-training 効果は得られるのか、あるいは今回我々が行った特定の理想的画像セットを用いた pre-training が効果的なのかは不明である。医療系分野においては極めて特殊な形態学的パターンを分類する必要があることから、病理組織や血液標本を同一の画像セットとして学習することが有用なのかなど医療用 AI の特殊性に併せた教師用学習手法については今後検討の余地があると考えられる。

今回 ResNet18 をモデルとした 6 分類において深層学習法は機械学習であるパターンマッチング法と同等以上の分析精度を示した¹³⁾。このことは人間が顕微鏡での細胞分類において視覚的に捉えた情報だけではとらえられない周波数情報などの特徴量が細胞分類上に有用であることを示しており、深層学習法は医療現場においてダブルスクリーニング技術として活用できると考えられる。近年、医療の効率化と同時に患者安全に対しても十分な取り組みが必要とされているものの、結果のダブルチェックは他の医療従事者の協力が必要であり、人的資源の効率的活用という面において課題があった。本研究結果は AI によって人間の視覚情報に依らないチェックが可能であることを示しており、異なる情報を根拠とした多面的な解析を通じたダブルチェックによりより安全性の高い血液検査結果の報告が期待できる。本研究では白血球の 6 分類に重点を置き分類解析を行ってきた。木村らは¹⁴⁾では、CNN により新たな自動画像分析システムによる骨髓異形成症候群と再生不良性貧血の鑑別診断支援など血液学分野においても AI 診断の有用性において高い可能性があることを報告している。一方でそ

の臨床応用化においては教師用画像データパターンの不完全さや血球形態変化の影響を踏まえ、血清生化学のデータを付随した学習を行うべきであるなど解決すべき課題も示している。これらの課題を解決することで、従来診断が困難だった稀少症例に対する診断が容易になるものと考えられる。以上のことから血液検査分野においては本研究を進展させさらなる追加学習を行うことで、健康人の成熟白血球だけではなく幼若細胞や異常細胞の検出、また骨髄の有核細胞分類の自動化などへの応用が期待できる。

V. 結語

深層学習法(Deep learning)による末梢血白血球分類 AI モデルは高精度な分類が期待でき、多様な学習画像にも対応可能であることから医療機関の特性や在宅医療など利用されるフィールドに併せたシステム開発のみならず、医療安全などダブルチェックシステムを必要とする場面においても応用化が期待できる。

謝辞 本研究は総務省戦略的研究開発推進事業 SCOPE ならびに JSPS 科研費(19K21737)の助成を受けております。

引用文献

- 1) 大江和彦:これからの医療における AI の活用と課題. 医薬品情報学, 19(3):N1-N3, 2017.
- 2) Adam L.Bailey,Nathan Ledebor, et al: Clinical Microbiology Is Growing Up: The Total Laboratory Automation Revolution. Clin Chem, 65(5):634-643, 2019.
- 3) Dolci A,Giavarina D,et al: Total labo-ratory automation: Do stat tests still matter? Clin Biochem, 50(10-11):605-611, 2017.
- 4) 左藤猛英: 血液生化学自動分析装置の開発.精密工学会誌, 61(1):59-64, 1995.
- 5) 林智弘, 西原温子, 他: 日立自動分析装置 LABOSPECT 008 α の性能確認 試験と評価.医学検査, 67(5):687-693, 2018.
- 6) 篠原弘生, 大沼武彦:血液検査を迅速・効率化する生化学自動分析装置. 東芝レビュー, 66(7): 34-37, 2011.
- 7) Coulter WH: High speed automatic blood cell counter and cell size analyzer. National Electric Conference. Chicago. 1956.
- 8) 近藤也寸紀: 自動白血球分類における新たな展開—セルボピュレーションデータの有用性—. 医療と検査機器・試薬, 41(4): 377-385, 2018.
- 9) Chabot-Richards DS, George TI: White blood cell counts: reference methodology. Clin Lab Med, 35(1):11-24,2015.
- 10) Da costa L: Digital image analysis of blood cells. Clini Lab Med, 35(1):105-22, 2015.
- 11) 千葉直子: 症例から学ぶ 検査データと血液像の読み方 UniCel DxH800 (ベックマン・コールター). Medical Technology, 43(3): 242-248, 2015.
- 12) 谷村保明: 白血球分類の自動化 Automatic Classification of White Cells. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 14 (1): 14-22, 1996.
- 13) 下前哲也: 特集最近の医用検査診断血液増自動分類. 精密工学会誌, 53(4): 530-533, 1987.
- 14) Konobu Kimura, Yoko tabe, et al.: A novel automated image analysis system using deep convolutional neural networks can assist to differentiate MDS and AA. Scientific Reports, 9(1):

- 13385, 2019.
- 15) Quoc V. Le, Marc' Aurelio Ranzato, et al.: Building High-level Features Using Large Scale Unsupervised Learning. Appearing in Proceedings of the 29 th International Conference on Machine Learning, Edinburgh, Scotland, UK, 2012. (arXiv: 1112.6209)
- 16) David Silver, Aja Huang, et al.: Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search. NATURE, 529: 484-488, 2016.
- 17) David Silver, Julian Schittwieser, et al: Mastering the game of Go without Human Knowledge, NATURE, 550: 354-359, 2017.
- 18) 福島俊一, 藤巻遼平, 他: ビッグデータ×機械学習の展望 最先端の技術的チャレンジと広がる応用 Outlook for big data and machine learning Cutting-edge technological challenges and expanding applications. 情報管理, 60(8): 543-554, 2017.
- 19) 富山眞之介, 坂田麻美子, 他: 機械学習を用いた白血球画像の自動分類精度向上のための検討. 生体医工学, 55Annual:392, 2017.
- 20) Andrew M. Saxe, James L. McClelland, Surya Ganguli: Exact solutions to the nonlinear dynamics of learning in deep linear neural networks. ICLR2014, 2014.
- 21) 上野聡, 橋恒一, 中田秀基: 特集「AI 計算資源」にあたって. 人工知能, 33(1): 5-7, 2018.
- 22) A. Fourcade, R.H. Khonsari.: Deep learning in medical image analysis: A third eye for doctors. Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery, 120(4): 279-288. 2019.
- 23) 大畑秀穂: スタンダード検査血液学第 3 版.日本検査血液学会(編), pp108, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2014.
- 24) 渡邊眞一郎, 坂場幸治, 他: 好中球系細胞標準化の経緯と血球形態標準化合同ワーキンググループについて. 医学検査, 64(6): 3-6, 2015.
- 25) Kaiming He, Xiangyu Zhang ,et al: Deep Residual Learning for Image Recognition. IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 90: 2016.
- 26) 鈴木大慈: 過学習と正則化.応用数理, 28 (2):76-81, 2018.
- 27) 内田祐介, 山下隆義: 畳み込みニューラルネットワークの研究動向. 信学技報, 117(362): 25-38, 2017.
- 28) 鈴木大慈: 機械学習の概要応用数理, 28 (1): 32-37, 2018.
- 29) 伊坂脩, 川中普晴, 他: 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. 第 39 回医療情報学連合大会論文集: 412-415, 2019.
- 30) 中山英樹: 深層畳み込みニューラルネットワークによる画像特徴抽出と転移学習. 信学技報, 115(146): 55-59,2015.
- 31) 岡谷貴之: 画像認識のための深層学習の研究動向 —畳み込みニューラルネットワークとその利用法の発展—. 人工知能, 31(2): 169-179,2016.
- 32) Ali Sharif Razavian, Hossein Azizpour, et al: CNN Features off-the-shelf: an Astounding Baseline for Recognition. IEEE Computer Society Conference proceedings. 2014.
- 33) Jeff Donahue, Yangqing Jia ,et al: DeCAF: A Deep Convolutional Activation Feature for Generic Visual Recognition. PMLR, 32(1):647-655, 2014.
- 34) Pulkit Agrawal, Ross Girshick, et al: Analyzing the Performance of Multilayer Neural Networks for Object Recognition. ECCV2014 proceedings (7): 329-344,13th European Conference, Zurich, Switzerland, 2014.

【Original Article】

Basic study of Artificial Intelligence model for peripheral blood leukocyte classification with deep learning technique

MIKU ODA^{*1} AMI SASAKI^{*1} HIROYUKI NOZAKA^{*2}
MANABU NAKANO^{*2} MIYUKI FUJIOKA^{*2} HIDEKI TAKAMI^{*2}

(Received January 15, 2020; Accepted February 18, 2020)

Abstract: Deep learning is one of the AI technologies that make accurate and efficient decisions. AI is able to perform multi-layered analysis with neural network and discover potential features. In this study, we examined a blood morphology analysis AI model with the deep learning method. The AI model learned with teacher images of mature white blood cells that show typical morphology, and parameter tuning for optimization was performed. The AI model obtained by transfer learning calculated the classification prediction value with the evaluation image. And it compared with the human visual classification. Two classifications between any one cell group showed an accuracy of 99.0% or more. Two classifications between the single cell group and the mixed cell group showed an accuracy of 82.6 to 100%. After pre-training with background-processed images, additional transfer learning and fine-tuning for six classifications was performed on non-background processed teacher images. The learning model showed 99% accuracy, and a highly accurate AI model for leukocyte classification was obtained. This model is useful as a leukocyte classification and screening technique. It is suggested that this technique contributes to accurate detection of pathological conditions through additional learning of teacher images of immature cells and abnormal cells.

Keywords: *Artificial intelligence, Deep Learning, Hematological examination*

*1 Hirosaki University School of Health Sciences, 66-1, Honcho, Hirosaki-shi, Aomori 036-8564, Japan

*2 Hirosaki University Graduate School of Health Sciences, 66-1, Honcho, Hirosaki-shi, Aomori 036-8564, Japan
E-mail: h16m2310@hirosaki-u.ac.jp