

# 精細管 MRI の造精機能に応じた分類に対する新規機械学習法 CARTA の有用性 [大会長賞記録]

山口雅之<sup>1</sup>, 朽名夏磨<sup>2</sup>, 馳澤盛一郎<sup>2</sup>, 藤井博史<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立がん研究センター東病院臨床開発センター機能診断開発分野

<sup>2</sup>東京大学大学院新領域創成科学研究科

## 背景と目的

がん治療成績が向上し生殖可能年齢の男性がん克服者が増すにつれ、治療後に妊よう性を保持するための医療技術の重要性が増している<sup>1)</sup>。抗がん剤治療を受けた男性がん患者では、精巣における精子産生能（造精）が著しく低下し、非閉塞性無精子症となる症例が少なくない<sup>2),3)</sup>。抗がん剤の副作用により男性不妊となれば、若年がん克服者の生活の質（quality of life; QOL）は著しく低下する。

現在、非閉塞性無精子症の男性が挙児を達成するための唯一の医療技術は、精巣内精子採取術（testicular sperm extraction; TESE）と呼ばれる外科処置と、引き続いて実施される人工授精（intracytoplasmic sperm injection; ICSI）である。TESE では、外科医は精巣を切開し、精細管と呼ばれる数百マイクロンの管状上皮の一部を切除し、そこから精子を回収する。肉眼では精子は見えないので、造精の可能性が高い、太く見える精細管を摘出する。TESE の成功率は 37 から 65% と低い<sup>4),5)</sup>。これは、造精のある精細管が存在するか、術前に予測する診断技術がないことが一因である。Magnetic resonance images（MRIs）を用いて精細管の形態を観測し、造精を予測することができれば有用と考えられる。

精細管の壁は、層状に配列した生殖細胞とセルトリ細胞により構成され、管腔には精細管液とともに精子が存在する。先行研究によれば、高精細 T<sub>2</sub>強調 MRI 上、正常な精細管は、比較的 low signal の壁と high signal の内腔より成る管状構造として描出される<sup>6)</sup>。合成エストロゲンにより造精を傷害すると、生殖細胞数と精細管液量が減少し、管状構造は縮小する。抗がん剤による造精障害においても、同様の形態変化が生じ得る。例えば、MRI 上で管状構造の直径を計測するなど、精細管の形態を定量評価し、造精機能を予測できると理想的であるが、空間分解能の制限ゆえこのような定量評価は困難である。その上、精巣内に数百本存在する精細管を 1 本 1 本計測することは、非現実的である。

そこで、精巣の高分解能 MRI から画像特徴量を抽出し、造精のある精細管を表示する画像と造精のない精細管を表示する画像とに分類することを着想した。画像分類には clustering aided rapid training agent（CARTA）と呼ばれる新しい機械学習法を利用した<sup>7)</sup>。本研究の目的は、抗がん剤により造精が障害され萎縮した精細管を表示する精巣の MRI と、正常の精巣 MRI を、機械学習を用いて分類可能か調査することである。

---

キーワード seminiferous tubules, magnetic resonance imaging, cancer chemotherapy, automatic classification, machine learning

方 法

本研究は国立がん研究センター動物実験委員会の承認を得て実施された。雄 Wistar ラット 8 匹にドキシソルピシン (doxorubicin, [DOX] 6 mg/kg 体重) を尾静脈から投与した。別の 4 匹には生理食塩水を投与した。投与前, 投与 4 週後, 8 週後に 3 tesla 装置 (Signa HDx 3.0T, GE Healthcare, Milwaukee, WI) と専用のソレノイド型コイル (35 mm 径) を用いて, 精巣の T<sub>2</sub>強調画像 (2D スピンエコー法, 繰り返

し時間 4000 ms, エコー時間 90 ms, 分解能 78×78×1000 μm<sup>3</sup>, 撮像時間 14 分) を得た。精巣に正方形の関心領域 (3120×3120 μm<sup>2</sup>) を置き, 合計 654 枚の画像を切り出し, CARTA 解析に用いた。DOX 投与後 8 週の画像 (43 枚) を Image set A, DOX 投与後 4 週の画像 (222 枚) を Image set B, 投与前, 生理食塩水投与後 4 週, 8 週の画像 (389 枚) を Image set C とアノテーションした。DOX 投与後 8 週, 4 週, 生理食塩水投与後 8 週に精巣を摘出し, 病理標本を作成し, Image set A, B,

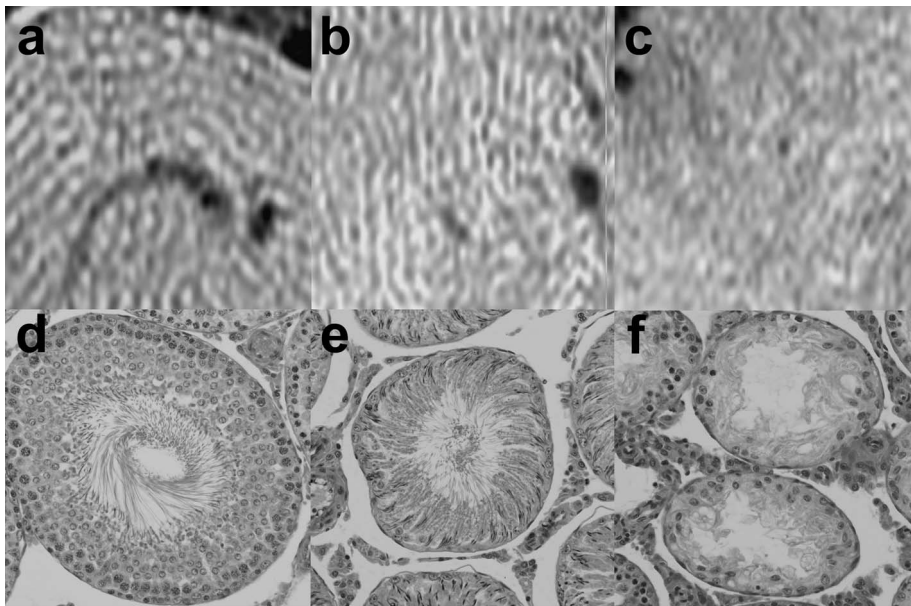


Fig. 1. Representative T<sub>2</sub>-weighted MR images of the rat testis (a-c) and hematoxylin-eosin (HE) stained specimens (d-f, original magnification × 400) MR image acquired 8 weeks after saline administration (a) shows tubular structures with low signal walls and high signal lumens. Blood vessels appear as low signal structures. The tubular structures seem thinner at 4 weeks after doxorubicin (DOX) administration (b). Further, they become even thinner and occasionally obscured at 8 weeks after DOX administration (c). The representative seminiferous tubule at 8 weeks after saline administration looks normal and is composed of numerous germ cells and Sertoli cells. Sperms are present in the lumen (d). At 4 weeks after DOX administration, the tubule is moderately atrophied because of the reduction of germ cell population by DOX toxicity, however considerable number of sperms remains in the lumen (e). At 8 weeks after DOX administration, the tubules are severely atrophied (f). Note no sperms are present in the lumen.

Cはそれぞれ精細管が高度に委縮し精子が存在しない状態、中等度に委縮し精子が存在する状態、正常な状態に対応すると確認した。画像をコンピューター（DELL Precision 620 workstation, Intel Xeon E5-2690 at 2.9 GHz, 128 GB of RAM）に入力し、独自に開発した CARTA ソフトウェアを用いて自動解析した<sup>7)</sup>。入力した源画像に加え、Otsu's method や image correlation spectroscopy といった閾値処理を施した画像を作成させ、すべての画像上で 296 種類の画像特徴量を計測させた。次に 10 数種の画像特徴を選抜し Image set A, B, C に分類するための分類器を作成させた。分類結果は 10×10 マトリックスの自己組織化マッ

プとパイチャートマップに表示させた。各マトリックスには、類似の画像特徴を有する画像群が仮想的にスタックされ、そのうち代表的な 1 枚の画像を教師役の観察者に提示させた。Image set A, B, C にアノテーションされた画像が、マップ上で近接した位置に表示されるよう 160 回、30 分間にわたり教師付き機械学習を繰り返させ、分類器の精度を向上させた。分類精度は、leave-one-out cross validation test で推定した。また、同じ T<sub>2</sub> 強調画像から切り出した 4000×4000 μm<sup>2</sup> の画像（計 64 枚）を、観察者とは別の検査者（画像診断専門医）が視覚的に分類し、両者の分類精度を比較した。

Table. Sixteen selected image features of which the useful set to classify testicular MR images consists

Type of images from which the corresponding image features were extracted	Description of image features
Sobel-filtered	Standard deviation of signal intensity
Sobel-filtered & segmented by Otsu's method	Arithmetic mean of signal intensity in the blobs consisting of segmented pixels
Sobel-filtered & segmented by Otsu's method	Median of signal intensity in the blobs consisting of segmented pixels
Original	Maximum coefficient in the ring of intensity correlation spectrum (inner diameter = 4, outer diameter = 8)
Sobel-filtered & segmented by mean intensity	Standard deviation of signal intensity in the blobs consisting of segmented pixels
Original	Statistical Geometric Feature (SGF) <sup>8)</sup> , <i>max_value(NC_1)</i>
Original	SGF, <i>max_value(NC_0)</i>
Original	Range of coefficient in the ring of intensity correlation spectrum (inner diameter = 10, outer diameter = 14)
Original	Minimum signal intensity
Sobel-filtered	Difference between frequent intensity and mean intensity
Original	Ratio of maximum value and median value in the ring of intensity correlation spectrum (inner diameter = 4, outer diameter = 8)
Segmented by mean intensity	Weighted average of major axis length of blob consisting of segmented pixels
Segmented by 50-percentile thresholding	Total minor axis length of the blobs consisting of segmented pixels
Segmented by Otsu's method	Skewness of signal intensity in the blobs consisting of segmented pixels
Original	SGF, <i>average_value(DISP_0)</i>
Original	Minimum coefficient in the ring of intensity correlation spectrum (inner diameter = 4, outer diameter = 8)

Features are listed in the order of importance for the classification.

## 結果と考察

精巣の T<sub>2</sub> 強調 MRI 上, 投与前, 生理食塩水投与後 4, 8 週では, 壁が比較的低信号, 管腔が高信号の管状構造の断面が多数描出された. DOX 投与後では, この管状構造は狭小化または不明瞭化した (Fig. 1). 組織学的に, 生理食塩水投与後 8 週の精細管は直径が  $242 \pm 8 \mu\text{m}$  (平均  $\pm$  標準偏差) であり, 管腔に多数の精子が含まれていた. DOX 投与後 4 週では直径は  $199 \pm 11 \mu\text{m}$  となり, 生殖細胞は減少したが精子は残存していた. DOX 投与後 8 週では直径は  $142 \pm 7 \mu\text{m}$  とさらに縮小し, 生殖細胞も精子も消失していた. CARTA では, 16 個の画像特徴 (Table) が選抜され分類器が作成された. 分類精度は, 83.9% と, 検査者の分類精度の 65.1% を上回った.

機械学習法の CARTA を用いることにより, ドキシソルピシンにより造精が障害され委縮した精細管と健全な精細管を表示する MRI の分類が可能であった. MRI から抽出された形態特徴に基づいた精巣組織の分類は, 抗がん剤によって精巣が障害され不妊となったがん克服者の治療支援に役立つと考えられる.

## 文 献

- 1) Kort JD, Eisenberg ML, Millheiser LS, Westphal LM: Fertility issues in cancer survivorship. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 118-134
- 2) Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS: Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209-218
- 3) Dohle GR: Male infertility in cancer patients: review of the literature. *Int J Urol* 2010; 17: 327-331
- 4) Damani MN, Master V, Meng MV, Burgess C, Turek P, Oates RD: Postchemotherapy ejaculatory azoospermia: fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Oncol* 2002; 20: 930-936
- 5) Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1607-1611
- 6) Yamaguchi M, Mitsumori F, Watanabe H, Takaya N, Minami M: Visualization of seminiferous tubules in rat testes in normal and diseased conditions by high-resolution MRI. *Magn Reson Med* 2009; 62: 637-644
- 7) Kutsuna N, Higaki T, Matsunaga S, Otsuki T, Yamaguchi M, Fujii H, Hasezawa S: Active learning framework with iterative clustering for bioimage classification. *Nat Commun* 2012; 3: 1032
- 8) Walker R, Jackway P. Statistical geometric features-extensions for cytological texture analysis Proceedings of the 13th International Conference on Pattern Recognition 1996; 2: 790-794

**The Feasibility of a Novel Machine Learning Algorithm Named CARTA  
in Classifying MR Images of Chemotherapy-damaged Testes based on  
Seminiferous Tubular Morphology [Presidential Award Proceedings]**

Masayuki YAMAGUCHI<sup>1</sup>, Natsumaro KUTSUNA<sup>2</sup>, Seiichiro HASEZAWA<sup>2</sup>,  
Hirofumi FUJII<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Division of Functional Imaging, Research Center for Innovative Oncology,  
National Cancer Center Hospital East*

*Kashiwanoha 6-5-1, Kashiwa, Chiba 277-8577*

*<sup>2</sup>Department of Integrated Biosciences, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo*

We investigated the feasibility of a machine-learning technique for classifying magnetic resonance (MR) images of testes with normal and chemotherapy-damaged seminiferous tubules. We acquired a total of 654 testicular MR images in rats administered either doxorubicin or saline and used a novel supervised machine-learning technique named Clustering-Aided Rapid Training Agent (CARTA) to classify the images into those displaying normal and moderately and severely atrophied seminiferous tubules. The overall accuracy of the CARTA classification, 83.9%, was superior to that of an examiner's interpretation of 65.1%. Therefore, CARTA can be utilized to differentiate testicular MR images that display doxorubicin-damaged seminiferous tubules and healthy seminiferous tubules. MR image-based classification of testicular tissues could assist the clinical management of chemotherapy-damaged testes in cancer survivors who are infertile.