ら、実際に日々差し出される郵便物の中には、図5のような数字のものがあるほか、紙面のしわや汚れ等によってまだかなり読取り不能のものが、実用上の障害となっている面も少なくない。最近における文字読取技術の進歩は著しく、この区分機についても読取りの向上をはかる余地は多く残っているものと思われ、われわれは

この点についての研究、改善に努めなければならないことはいうまでもないが、一方、利用者の方々にも、この機械の処理上の仕組みをご理解いただき、郵便番号記入に際して格別のご協力をお願いする次第である。

(昭和48年12月17日受付)

特集 画像とコンピューター

2-3 子宮細胞診の自動化

——プレスクリーニング装置——

東京芝浦電気株式会社 的 崎 健
今 里 悠 一

1. ま え が き

細胞診とは広義には細胞レベルでの診断をすべて含んでいるが、ここではガンのための細胞診断のうち、比較的広く自動化の研究が行われている子宮ガンのための細胞診をとりあげた。

子宮ガンは早期に発見すれば100%治癒が可能であり、集団検診の必要性がさげばれているが、ガン年齢と呼ばれる35歳位から65歳位までのすべての婦人について検査を実行しようとする、プレパラートを顕微鏡下で調べ、良性、悪性の判定をする細胞診検査技師や細胞病理学者の不足が重大な問題となる。

一方、このような集団検診で子宮ガンの疑いのある人が発見される割合は1000人につき1～5人程度と報告されており、ほとんどの人は異常がないのが普通である。そこで明らかに正常である被検者の試料を電氣的、光学的、物理的、化学的手法を駆使して取除き、少数の正常例とほとんど全部の悪性例を含むサンプル群についてのみ専門家が顕微鏡で調べるという“prescreening”という考え方が提唱され、欧米をはじめわが国でもこのような目的にかなった細胞診の自動化が積極的に研究されてきている。

しかし、細胞の形態学的特徴、すなわち細胞核の大きさ、核の形状、核と細胞質の面積比(N/C)、クロマチンパターン(核内構造の一種)など、従来から人間が診断基準として用いてきたものによる自動化以外は基礎医学的な裏づけが充分でなく、臨床で受入れられ難いのが現

状である。したがって多くの自動化のための研究は形態学的な診断をパターン認識技術で置換えたものであり、ここではこの細胞診の自動化を2次元画像処理の立場から研究されたものに限り、その一部を概説する。

写真1は悪性細胞の写真であるが、悪性細胞は核(中央部の濃い部分)がより濃く染色されている、核径が大きい、(核径/細胞質径)が大きくなる、核縁が不整形になる、などの特徴を有しており、これらをもとにして診断が行われる。また、プレパラート上には多くの細胞があり、ガン例の場合でも一般に悪性細胞の数は良性細胞にくらべてほんのわずかであるため、多くの良性細胞の中に混在している少数の悪性細胞を見つけだすことになる。

2. 海外における研究

パターン認識技術を用いて細胞診のためのプレスクリーニング装置を開発するためには、まず細胞のどのようなパラメーターを測定すればよいか、すなわち悪性細胞

写真1 悪性細胞パターン

2-3 "Automated Prescreening of Cervical Smears" by Takeshi Matozaki and Yuichi Imasato (Tamagawa Works, Tokyo Shibaura Electric Co., Ltd., Kawasaki)

と良性細胞の特徴は何かを知らなければならない。さらに、どのような特徴を用いたら何%位の良性プレパラートを除去でき、そのときに悪性プレパラートを何%位間違えて良性とみなしてしまうかを明らかにする必要がある。

このような研究のうち最も広範囲にわたって行われたのは Tolles ら¹²⁾のもので、細胞の直径、核の直径、核の吸光度の3つの特徴を種々の細胞について測定した。その結果、細胞の採取方法によって判定精度は影響されるものの、最良の場合には偽陰性（悪性を良性と間違える）をほとんど0%にしたとき偽陽性（良性を悪性と間違える）を15%程度に押えることができることを明らかにした。

これらの基礎的な実験をもとにして開発した実験装置 Cytoanalyser³⁾ は Nipkow disk を用いた機械的走査によるもので、ディスク直径は2μmであり10,000個の正常細胞を数えるまで自動的に走査を続けるようになっている。

この装置を一般のパパニコロ染色したプレパラートについて使用したところ、重なり合った正常細胞を異常細胞と検出してしまい、基礎実験で予測した値と異なってしまうことがわかった。そこで細胞質は染色せず、核のみを特異的に染色するフォイルゲン染色法を用い、直径11μm以上、吸光度0.2以上の核がプレパラート上に0.6%以上あるときは悪性の疑があるプレパラートと判定したところ、偽陰性をほとんど0%としたとき偽陽性が60%という成績を得た。これは白血球塊などが悪性細胞と判定されてしまうことによるもので、実用化するまでには至っていない¹³⁾。

他方、英国では Diamond によって確かめられた核の性質、すなわち直径が11μm以上の核をもった細胞はほとんどすべて悪性細胞であるという性質をもとに実用化をめざした装置を Vickers 社が開発した⁵⁾。

このシステムでは、採取した細胞を通常のスライドガラスではなくフィルム面上に塗抹したものをを用い、回転ミラーによる走査とフィルムの送りを併用し、直径が12μm以上の核をもった細胞が見つかったその横に穴をあけて、その細胞を検査技師が後刻再検査するようになっている。しかし再検査する細胞が簡単な測定から選出されたものだけであるため不安感も多く、臨床データも少ないので普及していない。

また、Husain は金属組織像を解析するために開発された画像解析用コンピューターを Cytoscreen という装置に改造し、プレスクリーニング装置として実用化を試みている⁶⁾。この装置はビジコン、顕微鏡およびコンピューターを組み合わせたもので、主として細胞の核径、核

濃度、核細胞面積比、形状値、濃度プロファイルなどを測定してプレパラートの良性、悪性の判定をつけようとするもので、検査技師の能率を5~10倍程度向上するものと考えている¹⁵⁾。

3. 国内における研究

わが国で最初に山村らによって開発された Automatic Cytoscreener⁷⁾ はフライングスポット管によりプレパラート上を光学的に走査してその透過光を光電子増倍管で受け、個々の細胞核を自動的に認識し面積を算出するようにしたもので、さらに任意に設定できる面積水準に区分して核面積の分布を分類計数するようになっている。1フレーム面積は1.23mm²、面積区分水準5段階、光学系焦点深度±16μm、解像力1.6μm、処理速度7min/検体という性能が報告されている。

この開発とほぼ同じくして、橋本らはテレビカメラを用いた自動化装置を試作した⁸⁾。この装置の系統図を図1に示す。本装置は自動送り機構をもった顕微鏡（対物10倍、接眼10倍）およびプランビコンによって、フォイルゲン染色したプレパラート面2cm×3cmを検査するようになっており、その1コマ、すなわち100μm×80μmは3TVフィールド（3× $\frac{1}{60}$ sec）で処理される。各フィールドはそれぞれ演算、ステージ移動、撮像管の残像消滅待ちに用いられており、1検体当りの処理時間は約30minを要する。

ビデオ信号から細胞核の濃度と大きさを計算し、その値がある定められた値の範囲に入っていたらその細胞を悪性細胞と判定するのであるが、プレパラートの最終判定は何個の疑悪性細胞を検出したかによって行われており、ガン例では最低計数値でも悪性細胞が80個あった

図1 オートサイトスクリーナの系統図

図2 特徴数とあいまい度の関係

写真2 領域検出された細胞パターン
(・印は細胞質, *印は核領域を表わす, 4μm/絵素)

図3 CYBESTの光電変換部系統図

図4 CYBESTシステムの系統図

と報告されている。したがって計数値のガン、非ガンの境界値として70個をとれば、白血球塊に起因する偽陽性が若干生じるものの、プレスクリーニングの目的は一応達することができる。

しかし、前述のようにフォイルゲン染色は核を特異的に染色することはわかっているものの、臨床では細胞質も染色するパパニコロ染色法が一般的であり、自動化装置で選出したプレパラートを専門家が顕微鏡下で検査するには不便なことがある。

そこで筆者らは装置を試作するに当たり、まずパパニコロ染色したプレパラート上の細胞約1500個についてどの特徴が最も判別能力を有するか、またどのような特徴の組合せが良いかを検討した⁹⁾。図2はその結果であるが、情報理論的なエントロピーにもとづくあいまいさは考慮する特徴の数を増加すれば急速に減少し、したがって、より正確な良悪の判定が可能である。しかし、あいまいさを0にすることは困難であることも明らかとなった。

また、細胞核のみでなく核周辺にある細胞質の不明瞭な輪郭をも検出するために、微分ヒストグラム¹¹⁾と呼ぶ濃淡図形の新しい処理方法も開発した。これは従来からある微分処理とヒストグラム処理を融合したもので、各点の濃度の微分値の和を各濃度別に求め、そのヒストグラムから核および細胞質の最適閾値を決定するようにしたものである。写真2に写真1の細胞を微分ヒストグラム法によって検出した細胞パターンを示す。

現在、これらをもとにして、ミニコンピューターを用いた装置CYBESTを試作し、実用テストを行っている¹⁰⁾¹⁶⁾。本装置は光電変換部、細胞検出部、制御部、診断論理部、出力部より構成されている。光電変換部では細胞という微小画像を電気信号に変換するためにフライングスポット管からの光を光学系で絞り、プレパラートを通過後フォトマルで受光しており、1視野は1mm×1mmとなるようにした¹⁴⁾。この部分の系統図を図3に

図5 CYBESTの処理流れ図

示す。

フォトマルから得た映像信号は 64 レベル (6 ビット) に高速 A/D 変換し、細胞検出部へ送り疑悪性細胞を検出する。走査モードは精・粗走査の 2 段階に分れ、まず粗走査 (スポット径 $4\mu\text{m}$) によって核濃度、核面積および核細胞面積比をもとに細胞の悪性度を算出する。ついで疑悪性細胞をより小さいスポット径で精走査しなおすが、このとき核面積と核周辺長の比から得られる核形状に関するパラメーターも考慮している。さらにプレパラート全面にわたる疑悪性細胞の悪性度分布を比較することによって、プレパラートレベルでの良性、悪性を判定する多段階情報処理により判定性能の向上をはかっている。図 4 はこの装置の系統図を、また図 5 には処理の流れを示している。

光学系の 1 視野は小さいのでプレパラート全面を検査するためには x および y 方向にステージを動かさなければならないが、このような動作をさせるとステージの上下動やスライドガラスの凹凸などにより焦点ぼけが生じる。そこで CYBEST には対物レンズを上下させる自動焦点合せ機構が組込んである。すなわち、対物レンズを動かして入力した 2 枚の画像をミニコンピューターで比較し、より焦点の合った方向へ山登り法で動かしていき、最適焦点位置を求めている¹²⁾。

4. む す び

以上述べてきたもの以外にも細胞診の定量化を旨とするものとして Wied らの研究がある。これは TICAS と呼ばれカルツァイスの UMPS-1 に自動送りステージをとりつけ、スポットサイズ $0.25\sim 2\mu\text{m}$ (可変) でプレパラート面を機械的に走査しコンピューター (LINC 8) に画像データを取り込むようにしたもので、種々の処理プログラムを備えており、細胞核内情報の定量化など多くの研究成果を報告している。しかし、これは細胞そのものの研究ないし自動化装置開発のためのデータ収集装置として有用であり、プレスクリーニング装置とは異なっている。

実用化をめざした装置についてみると、人間が選出した個々の細胞についてのシミュレーションではかなり正確に良、悪の判定ができて、実際のプレパラートでは

細胞の重なりや接触、粘液、白血球、赤血球などの混在によって、細胞レベルのシミュレーションで予測された性能と実際の性能にへだたりが生じているのが現状である。

さらに、細胞診プレスクリーニング装置の特殊性として、数万以上といわれる細胞の中にある悪性細胞数は一般にそれほど多くないことがあげられる。このためにはできるだけ不要情報をとばして検査し、精密な検査が必要と思われる細胞を早く見つけることが重要であり、最近、外国ですでに研究されていると聞くと色彩情報の取入れなどが注目される。

(昭和 48 年 12 月 5 日受付)

〔参 考 文 献〕

- 1) W.E. Tolles, W.J. Horvath, R.C. Bostrom: A Study of the Quantitative Characteristics of Exfoliated Cells from the Female Genital Tract I; Measurement Methods and Results, *CANCER*, **14** (1961) 437-454
- 2) W.E. Tolles, W.J. Horvath, R.C. Bostrom: A Study of the Quantitative Characteristics of Exfoliated Cells from the Female Genital Tract II; Suitability of Quantitative Cytological Measurements for Automatic Prescreening, *ibid*, 455-468
- 3) R.C. Bostrom, H.S. Sawyer, W.E. Tolles: Instrumentation for Automatically Prescreening Cytological Smears, *Proc. IRE*, Nov. (1959) 1895-1900
- 4) R.C. Bostrom, W.G. Holcomb: CYDAC—A Digital Scanning Cytophotometer, *IEEE Int. Conv. Rec.*, Part 9 (1963) 110-119
- 5) G.P. Burn: The Extraction of Data from an Optical Image By Scanning, *Med. and Biol. Engng.*, **9** (1971) 87-95
- 6) O.A.N. Husain: 第 4 回国際臨床細胞学会抄録集 (1971)
- 7) 山村, 蝶良, 石山ほか: 細胞診の自動化に関する研究, *総合臨床*, **17**, 1 (1968) 89-97
- 8) 橋本, 横内, 宮脇ほか: 細胞診の自動化, *医用電子と生体工学*, **7**, 1 (1969) 35-42
- 9) 今里, 渡辺, 玄地ほか: 細胞診自動化のための基礎データ収集及び解析, 第 11 回日本 ME 学会予稿集 (1972)
- 10) 的崎, 玄地, 渡辺ほか: 細胞診自動化の試み, 第 3 回画像コンファレンス論文集 (1972)
- 11) 渡辺, 米山, 玄地: 濃淡図形のセグメンテーション, *信学会画像工学研究会資料* (1972)
- 12) 恒川, 渡辺: 画像入力装置の一自動焦点化方法, *信学全大* (1973)
- 13) C.C. Spencer, R.C. Bostrom: Performance of the Cytoanalyser in Recent Clinical Trials, *J. National Cancer Institute*, **29**, 2 (1962) 267-276
- 14) 須田, 渡辺, 今里, 的崎: 細胞診自動化の試み, *テレビ全大予* (1973)
- 15) O.A.N. Husain: Simple Parameter Scanning for Malignant Cells with the Quantiment Cytoscreener, *Microscope*, **19**, 4 (1971) 435
- 16) 田中, 池田, 上野ほか: 細胞診断自動化のための基礎的データ収集・解析と自動化装置の試作, *臨床病理*, **21**, 9 (1972)