原 著

初期子宮頸癌の計量的細胞診断に関する研究

(第2報) 新しい計算システムについて

東京都がん検診センター

坂井義太郎 天神 美夫 石田 禮載
張堂 康司 本宮 富枝

東京工業大学理学部数学

河村 一知

I. 緒 言

子宮癌の集団検診で採取されたスミアから選別された異型上皮由来の旁基底核異常細胞と、上皮内癌由来の旁基底悪性細胞との間に日常の細胞診で形態学的に判別の難しい細胞所見を呈する細胞に遭遇することがある。天神ら^{17,18)}はパパニコロ染色スミア中に出現した旁基底核異常細胞を核の細胞質で占める割合、クロマチンパターン、核縁の状況などを詳しく分析して ABC 分類を行い、高度異型上皮と上皮内癌の鑑別が細胞レベルでも推定が可能であることを報告したことは既知のことであるが、最近さらにその考え方を拡大し、32 パターンの異型細胞の分析を行って、その組み合わせによって扁平上皮の異形成から浸潤度に至るまでの推定を細胞レベルで行おうという傾向にある。わたくしどもはこの考え方を客観的に証明する目的で、パパニコロ染色スミアを用い、まず最も判定に苦しむことのあるクロマチンパターンの異なる旁基底型の異型細胞、すなわち細顆粒状クロマチンパターン型旁基底核異常細胞 (I 型) と、粗顆粒状クロマチンパターン型旁基底核異常細胞 (II 型) をコンピュー

タを駆使して自動的に判別する high resolution system である解析システムの開発を行い、判別に必要な基礎的情報を追跡検討した結果、細胞自動認識のために必須と考えられるパラメータを確立しえたのでここに報告する。

II. 研究材料および計算システムの概要

1. 研究材料

今回は集団検診で発見された高度異形成 2 例および上皮内癌 8 例のスミアの中に出現した I 型細胞 60 個、II 型細胞 40 個を任意に選んでコンピュータにより詳細に分析を行った。

2. 計算システムの概要

わたくしどもが開発した解析システムは図 1 に示すごとくで、まず Carl Zeiss SMP と PDP-12 の組み合わせシステムから得られた吸光度データをミニコンピュータ HITAC 10II で処理、解析できるようなデータに変換し、P.C. と O の追加などの修正を加えるためのシステム、すなわち変換システムが作製された。次にこの変換されたデータを等高線解析システムに導入し、このシステムにより後述使用すると考えられる各種の基礎計算を行い作表させる。これを基礎データと呼ぶ。この基礎データから核のパターンの認識および核周辺や核内部の状況を示唆する重要なパラメータの算出のためにグラフ解析システムを開発した。これは基礎データから核面積、核縁の幅、核内顆粒個数など自動認識するために必要なパラメータの算出のためのシステムである (図 1)。

Fundamental Study of Automatic Cyto-photometry
for Early Cervical Cancer —II. New Analytic System
for Cell Recognition

Yoshitaro SAKAI, M.D., F.I.A.C., Yoshio TENJIN,
M.D., M.I.A.C., Norikoto ISHIDA, M.D., Koji CHODO,
M.T., C.T., J.S.C.C., and Tomie MOTOMIYA, M.T.,
C.T., J.S.C.C.

Tokyo Metropolitan Detection Center of Cancer
Kazutomo KAWAMURA, D.Sc.

Dept. of Mathematics, Tokyo Institute of Technology
昭和 52 年 8 月 25 日受付

図1 計算システムのダイアグラム

III. 計算システム開発の基礎的理論とその役割

1. 変換システム

前述したごとく得られた吸光度データを HITAC 10 II で処理できるように変換するシステムである。

2. 等高線解析システム

吸光度レベルを吸光度データの最小値から順に設定し、等高線を求める (図2)。同一吸光度をもつ等高線の LOOP が2つ以上ある場合も考えられる。同一レベルに LOOP が複数あるときコンピュータが LOOP に番号をつける。たとえば、同一レベルに 3 LOOP あるとすれば、1, 2, 3 が印字され、それぞれについて以下の処理が行われる。まず各 LOOP について内部の面積が計算される。それを AREA とよぶ。この AREA の数値は吸光度データが LOOP の内部で上に凸であるときは+, 凹のときは-の符号がつけられる。そのほか RATIO, INSUM, INNO, MIN, XO, YO および SLOPE などが計算される。RATIO は (LOOP の周長 L の平方)/(面積 S) であり, LOOP の形状を表した数である。

$$\text{RATIO} = L^2 / S \geq 4\pi$$

RATIO は上記の関係式をみたしている。RATIO が小さくて 4π に近い場合, LOOP は整った形の円に近い形をしていることになる。次に INSUM が計算されるが, これは LOOP 内にある吸光度を総和した量であり, 吸光度を質量と考え, LOOP 内総質量を求めた値である。また, 平均濃度の計算のもとになる量である。INNO は LOOP 内にある spot の数である。つまり測光された吸光度の数に等しく, 近似的に AREA の値を示してい

図2 等高線解析システムによってえられた LOOP 群の例
与えられた吸光度データから等高線群 (LOOP) を図示したもので, この図は見やすくするために吸光度レベル 5 step で描かれている。実際には 1 step で密に求めてある。

る。MIN は LOOP 内の吸光度の最小吸光度であり, MAX は同じく最大吸光度である。XO, YO は LOOP の内部の重心の座標であり, 顆粒レベルにおける LOOP の位置, LOOP の相互の位置関係が明らかになる。SLOPE は等高線 LOOP に対して, 等高線内側に接する部分の吸光度データからそれに隣接する等高線外側の部分の吸光度データを差し引いて得られる吸光度の差, すなわち傾斜の値を求め, LOOP の周上で単純平均を求めたものである。

すなわち, この SLOPE の値は LOOP の周上における吸光度データの平均傾斜ということになる。このパラメータは後で述べるように重要な役割を演ずる情報を所有している。これらの基礎データは細胞ごとに計算され, print out され, 印字データ, および紙テープデータの形で保存される。

CARL ZEISS DR.SAKAI 30.1.74.
KANENARI 17 PBDC

MIN MAX LAG AREA INSUM INNO
3 63 1 390.6 9434. 399.

----- GRAPH OF NORMALIZED AREA (A) INSUM (S) AND INNO (N) -----

図 3 核面積グラフ

3. グラフ解析システム

1) AREA のグラフ

吸光度レベルとそのレベルをもつ LOOP の AREA (面積) のうち最大 AREA の関係をグラフに表し, AREA の変化の状態のグラフで認識する. グラフ上では 3 つの記号を用いて A, N ならびに S と印字される. すなわち AREA の変化は A, INNO の変化は N, INSUM (LOOP 内の吸光度の総和: 質量) の変化は S で表し, 細胞吸光度データから 3 つの量の変化の状態を合わせ記録したものである (図 3).

2) SLOPE のグラフ

吸光度レベルとそのレベルをもつ LOOP のうち最大 AREA をもつ LOOP を選び, その LOOP に対する

SLOPE の値をグラフ化したもので, 核レベルの設定のために重要な役割を演ずる. この SLOPE のグラフで, 最大 SLOPE をもつ吸光度レベルは LOOP 群が最も密になっていると思われるところに位置する LOOP の吸光度レベルに相当すると考えられる. この吸光度レベルにおける LOOP が吸光度データ上に核のパターンを再現することになる. この SLOPE グラフから最大 SLOPE をもつ吸光度レベルを選び, 核レベルと呼ぶことにする (図 4).

3) RATIO のグラフ

吸光度レベルとそのレベルをもつ LOOP のうち最大 AREA をもつ LOOP に対する RATIO の値をグラフ化したものである. LOOP の形状 (円形に近いかどうか)

図 4 SLOPE のグラフ

これは基礎データから抽出された処理用のデータである。吸光度レベルを設定し、そのレベルで最大 AREA をもつ LOOP を選んで、レベルごとにその LOOP の AREA, INSUM, INNO, SLOPE, RATIO, SUMRATIO, INMAX を印字し、作表する。前述の図 3, 4, 5 のグラフはこのうちの AREA (INNO, INSUM を含む), RATIO (SUMRATIO を含む), および SLOPE をグラフ化したものである (図 6)。

CARL ZEISS DR.SAKAI 30.1.74.
KAWENARI 17 PBDC

MIN 3 MAX 63 LAG 1 AREA 390.6 INSUM 9434. INNO 399.

----- GRAPH OF RATIO -----

RATIO (*) SUMRATIO (O)
MAX 87.26 (LEVEL 43) MAX 166.43 (LEVEL 44)
MIN 14.83 (LEVEL 23) MIN 11.00 (LEVEL 63)

図 5 RATIO のグラフ

IV. 細胞自動認識のために必要なパラメータ

上記の基礎データから細胞の自動認識に必要なパラメータは以下のように、核面積、核縁の幅、核内の DNA および核蛋白が染色されたと考えられる顆粒の個数 (LOOP 数) の3つであり、これらのパラメータがコンピュータによって算出される。

1. 核面積

グラフ解析システムで細胞吸光度データから核と細胞質の境界となる吸光度レベル (核レベルという) を選択する。等高線 LOOP が密となる吸光度が核と細胞質の境と判定される。SLOPE の最大となる吸光度を求め、その吸光度の LOOP について $RATIO \leq 15$ となるかを確認する。このレベルが核レベルということになる。核レベルで等高線 (LOOP) を描くと、核パターンが再現

CARL ZEISS DR. SAKAI 30.1.74.
KANENARI 17 PBDC

	MIN 3	MAX 63	LAG 1	AREA 390.6	INSUM 9434.	INNO 399.		
LEVEL	AREA	INSUM	INNO	SLOPE	RATIO	SUMRATIO	INMAX	
3	390.65	9434.	399.	0.00	16.45	17.85	63	
4	371.55	9371.	377.	3.59	19.07	20.23	63	
5	354.81	9303.	360.	4.03	18.70	18.69	63	
6	339.83	9230.	346.	4.36	16.24	17.40	63	
7	327.56	9152.	333.	4.43	16.42	17.04	63	
8	315.26	9110.	327.	4.72	16.77	19.36	63	
9	299.35	8975.	310.	4.77	19.68	26.63	63	
10	278.25	8731.	282.	5.66	26.62	26.62	63	
11	262.82	8581.	267.	6.38	26.57	26.56	63	
12	244.38	8343.	247.	7.36	20.48	24.37	63	
13	233.40	8199.	235.	8.67	18.78	21.86	63	
14	224.39	8030.	222.	10.09	18.64	21.13	63	
15	214.93	7918.	214.	10.69	17.34	19.21	63	
16	208.26	7768.	204.	11.36	17.14	18.55	63	
17	201.89	7720.	201.	11.78	16.96	17.91	63	
18	194.34	7617.	195.	12.76	16.30	17.05	63	
19	188.87	7545.	191.	14.18	16.40	16.40	63	
20	184.69	7355.	181.	16.79	15.71	15.71	63	
21	180.99	7315.	179.	17.56	15.06	15.05	63	
22	177.97	7273.	177.	18.10	14.88	14.87	63	
23	175.27	7207.	174.	19.15	14.83	14.82	63	
24	172.99	7092.	169.	20.05	14.85	14.84	63	
25	170.74	7044.	167.	20.12	14.90	14.89	63	
26	168.50	7019.	166.	20.12	14.97	14.96	63	
27	166.26	6993.	165.	20.06	15.05	15.04	63	
28	164.01	6993.	165.	20.01	15.14	15.13	63	
29	161.74	6965.	164.	19.84	15.26	15.25	63	
30	159.40	6936.	163.	19.44	15.36	15.35	63	
31	156.95	6876.	161.	19.15	15.49	15.48	63	
32	154.44	6845.	160.	18.86	16.05	16.04	63	
33	151.68	6781.	158.	18.41	16.75	18.42	63	
34	148.16	6617.	153.	17.99	18.13	21.90	63	
35	145.05	6481.	149.	16.47	18.51	28.25	63	
36	141.02	6369.	146.	16.31	17.25	37.66	63	
37	136.86	6156.	140.	15.57	19.24	49.31	63	
38	129.58	5907.	133.	14.04	28.17	60.57	63	
39	120.10	5565.	124.	13.31	33.52	72.00	63	
40	103.26	4916.	108.	13.04	35.94	82.66	63	
41	90.94	4484.	97.	12.06	46.48	107.49	63	
42	84.44	4238.	91.	11.29	49.04	131.04	63	
43	68.57	3575.	75.	10.19	87.26	161.34	63	
44	47.34	2470.	50.	9.97	71.97	166.43	63	
45	37.05	1919.	38.	10.10	54.99	159.28	63	
46	32.70	1828.	36.	10.52	55.81	133.21	63	
47	25.11	1399.	27.	10.95	45.26	125.85	63	
48	21.70	1304.	25.	10.49	46.29	115.24	63	
49	14.25	810.	15.	10.24	44.72	115.65	63	
50	8.11	501.	9.	13.03	30.26	105.68	63	
51	6.75	451.	8.	13.05	31.87	85.42	63	
52	5.52	451.	8.	13.54	34.73	78.85	63	
53	1.99	120.	2.	12.44	15.97	90.91	63	
54	1.59	120.	2.	12.47	16.12	81.64	63	
55	1.22	120.	2.	12.51	16.66	65.68	63	
56	0.88	120.	2.	12.54	17.92	47.10	63	
57	0.58	120.	2.	12.57	20.83	41.17	63	
58	0.39	63.	1.	12.43	21.30	41.61	63	
59	0.25	63.	1.	12.43	21.30	41.15	63	
60	0.14	63.	1.	12.43	21.30	40.49	63	
61	0.06	63.	1.	12.43	21.30	35.99	63	
62	0.01	63.	1.	12.43	21.30	21.29	63	
63	0.00	63.	1.	12.42	21.31	11.00	63	

12707

図 6 処理用データ

される。このレベルで AREA を読むことによって核面積を得ることができる。これを事例について見ると、図 4 から SLOPE 最大となるのはレベル 25 である。核レベル=25 にしたがって、そのときの AREA をみると、図 6 でみるように核面積=170.74 になる。N/C 比*を求めれば、全 AREA=390.65 であるので、N/C 比=170.74/390.65=0.4370 となる。N/C 比は、AREA グラフ (図 3) から簡単に求められる。

* N/C 比の意義：コンピュータの核の認識にあたって、N/C 比なども正確に計算される。

$$\text{N/C 比} = \frac{\text{細胞核面積}}{\text{細胞全面積}} = \frac{\text{AREA (核レベル)}}{\text{AREA (最小吸光度レベル=3)}}$$

各種細胞について N/C 比の分布状況が検討されたが、わたくしどもの研究 (少数の細胞データによる high resolution system) では N/C 比が判定の基準になるとは考えられないという結論に達した。しかし、これに反して核面積にはある程度の判定情報が含まれていることが確認された。

2. 核縁の幅

核縁の幅はいろいろな方法で定義される。ここでは、最も単純な定義のもとで判定の材料とした。核縁の幅の求め方について述べる。吸光度レベルを核レベルから順次上げていくとき、はじめて LOOP の数が 2 個以上と

図 7 細胞吸光度データの断面図

表 1 個人別, 細胞番号別のパラメータの値

検診者名	細胞番号	パラメータ		
		核面積	核縁の幅	顆粒の数
海老沢	1	138.67	17	9
	2	184.69	20	9
	3	100.20	0	8
	4	143.32	12	9
	5	143.76	7	9
	6	121.38	9	9

なるようなレベルを求め, これを核縁レベルと呼称する. これらのレベルの差を核縁の幅と定義する. すなわち (核縁の幅) = (核縁レベル) - (核レベル) ≥ 0 である. 図 4 についてこれを求めると, $33 - 25 = 8$ を得る.

3. 顆粒の数

吸光度レベルを核レベルから順次上げていくとき, まず核縁レベルに達するが, さらにレベルを上げていくとき LOOP の数が多くなり, 最大吸光度に達すると LOOP の数はかえって減少して, ついに消失する. このとき, 核レベル以上で LOOP の数が最大となるようなレベルが求められる. これを顆粒レベルと呼び, このときの LOOP 数を顆粒の数と定義する. 図 4 について LOOP 数最大を求めるとレベル 46 で $F=15$ となる. これは肉眼でみた顆粒の数に相当する量である (図 7). 基礎データを統計的に分析した結果, 核面積, 核縁の幅, 核内顆粒の数が I 型, II 型の判別をする鍵となっていることが確認された.

表 2 個人における各細胞で I 型, II 型の指向をもった細胞の個数

検診者名	細胞型	核面積 I > 100 II < 80	核縁の幅 I < 10 II > 15	顆粒数 I ≥ 8 II ≤ 5	計	平均
海老沢	I	6	3	6	15	2.5
	II	0	2	0	0	0.33

図 8 個人別 I, II 型細胞の指向グラフ

V. 総合判定

個人の細胞標本 (約 10 個) から吸光度データを作製し, 変換システムにより変換データを作り, 等高線解析システム, グラフ解析システムを通じて, それぞれの核面積, 核縁の幅, 顆粒の個数を求め, 作表を行う (表 1). この個人別, 細胞番号別パラメータのなかで I 型, II

表 3 個人別の細胞型の判定と組織診との比較

検診者名	サンプル数	核面積 I > 100 II < 80 サンプル数	核縁の幅 I < 10 II > 15 サンプル数	顆粒の数 I ≥ 8 II ≤ 5 サンプル数	合 計	平均値	組 織 診
海老沢	6	6 0	3 2	6 0	15 2	2.5 0.33	Ca. in situ
高橋	8	1 4	3 1	1 3	5 8	0.625 1.0	Dysplasia
福島	12	2 6	8 1	3 3	13 10	1.08 0.833	Ca. in situ
橋詰	7	0 2	2 1	3 3	5 6	0.714 0.85	Ca. in situ
韓	10	2 3	4 2	5 2	11 7	1.1 0.7	Ca. in situ
金成	10	8 1	8 0	10 0	26 1	2.6 0.1	Ca. in situ
工藤	7	7 0	2 2	3 3	12 5	1.71 0.71	Ca. in situ
光瀬	6	5 0	5 0	4 0	14 0	2.33 0	Ca. in situ
佐藤	17	0 17	1 10	0 14	1 41	0.06 2.4	Dysplasia
渡辺	11	9 1	3 3	7 1	19 5	1.727 0.45	Ca. in situ

型の細胞の指向が著明に出ているものの個数を以下のごとく求める(表2)。

すなわち核面積で100以上, 80以下のものの個数はそれぞれ6, 0個である。核縁の幅では10以下のものが3個, 15以上のものが2個である。顆粒の数では8以上, 5以下がそれぞれ6, 0個となる。これはわたくしどもの手もとにあるすべてのデータから各型に属すると考えられるデータを分類し, 各型ごとにこれらのパラメータがどのように分布しているかを統計学的に分析した結果から得られたものである。今後データが多数蓄積されたとき, さらに精密な判定が可能となることが予想される。

図8に示すように, 個人別に指向が得られるが, 横軸成分が大きいときにはII型の指向をもった細胞が多いことになり, II型という判定が下されることになる。また縦軸に指向しているときにはI型という判定が下される。このようにして個人別標準約10個から個人の組織診の指向が判別され, 組織型の判定ができるという結論をうるに至った。

ここに個人別の細胞型の判定と組織型判定の対応表を総括して示すと表3のごとくなる。

VI. 考 按

現在細胞診自動化の重要性が認識され, 欧米においてもまた本邦においても多くの学者によってその研究が積み重ねられ, その実用化に多大の努力がなされているにもかかわらず, いまだ完全に実用の域に達したものはないといってもよい。自動化の方法論としては検体を細胞浮遊液として, それを細い管の中を流している間に多数の細胞からそれぞれ種々のパラメータとしての情報を得ようという flow system と顕微画像処理の2つの方法があげられる。本邦の研究の大部分は後者である。

また自動化の装置としては prescreening を目的とした low resolution system がまずあげられるが, 橋本, 岸上^{4,7)}は Feulgen 染色による TV 画像処理で, 核の大きさ, DNA 量をパラメータとした autoscanner を開発したことは既知のことであるが, 最近西谷¹⁰⁾はヘマトキシリン染色標本を用い, オリンパスの MMSP をベースとし, scanning 法を fiber optic system によって確立し, その実用化の可能性を得たと報じている。次に Wied, Bahr および Bartels^{1,2,5,21)} がまた Koss^{8,9)} が移行上皮細胞を使って行っているごとく, 一般に細胞の大きさ, 核の大きさ, 核および細胞質の濃度といった多

数のパラメータを抽出して、これを総合的に判断して、その cell pattern, 細胞の良悪, 病変などを診断しようという high resolution system であり、最近では基礎研究が進み、細胞形のコンピュータによる認識までに発展している。

さらに田中ら¹⁴⁻¹⁶⁾の開発した hybrid resolution system すなわち画像処理法ではあるが、high resolution system よりは少ないが、low resolution system よりはやや精細なパラメータを採用して、よりきめの細かい分析をし、screening しようという方法で、その代表的な装置が CYBEST である。わたくしどもは目下のところ、核面積、核縁の幅、LOOP の数、いいかえると顆粒の数の3つをパラメータとする high resolution system に属する装置の開発中である。

すなわちその基礎装置として、Zeiss の SMP と PDP-12 コンピュータおよび HITAC 10II ミニコンピュータの組み合わせによる解析システムを開発した。この一連のシステム化によって細胞のパターン認識と病変との関連性を求めようというものである。この解析システムの特徴としては SMP で得られた吸光度データを変換システムに導入して変換データを作製し、これを等高線解析システムによって基礎データの print out と紙テープデータとする。さらに、このデータをわたくしどものグラフ解析システムに導入して AREA, SLOPE, RATIO のグラフ化を行う。このうち RATIO は Young^{3,22)} の考え方に基づいたもので LOOP の形態を数量化したものである。このグラフ解析システムによって得られた処理用データを基にして、上記の3つの重要なパラメータの値を算出する。

次に個人の細胞サンプル約 10 個について、この3つのパラメータの値を求め、その値を統計的に処理して、総合判定をうるものである。上井ら¹⁹⁾は橋本、岸上の方法に準じたプランビコンカメラを用いて、人による識別と同様の論理を自動化に適用する純形態学的方法を用いている。識別論理としては、線形判別関数法と階層的判別論理をとり上げ、判別パラメータとして核面積、N/C 比、核平均濃度および高濃度核面積などを用いて、最も異常細胞識別率のよい方法を検討した結果、細胞型を考慮して核面積、N/C 比、高濃度核面積を用い階層的判別論理を展開させるときに識別率が最も良好であったと報じている。この上井らの理論では、まず核面積と N/C 比で全細胞を正常、異常、混合領域に分け、混合領域の細胞をさらに核面積と N/C 比でタイプ別に分けて、それぞれについて核面積と高濃度核面積を用いて判別しようというものである。

わたくしどもの等高線解析システムによれば核周辺および核内の各種パラメータ、上井らのいう核平均濃度、高濃度核面積というようなパラメータなどもこのシステムによって得られた基礎データから直ちに計算することが可能である。ただ今回の判定理論の中には用いられていない。将来、核の平均濃度はもとより、核小体の濃度、面積、数およびクロマチン顆粒の濃度、面積、分布状態なども必要に応じてプログラムできるように研究が進められている。ただ、わたくしどもの研究では N/C 比については少数の標本による判定では統計学的理由からあまり判別のために有効なパラメータでないという結論に達した。わたくしどもの解析システムでは個人別の I 型、II 型旁基底核異常細胞の指向グラフとして総合判定の可能性を追跡したところ、細胞判定と組織型の判定の間に密接な相関性のあることが確認された(表 3, 図 8)。

自動化装置としては、low resolution system で選別された症例を high resolution system にかけて最終的判定を行うというのが一般的な考え方であるだろうが、田中¹³⁾も指摘するように、後者は現況では semimanual の域を脱していない。わたくしどもの装置も現在のところその例から逸脱するものではなく、自動化の重要因子となる自動焦点装置も装備されていない semimanual なものである。今後、わたくしどもはこの判定システムを完全自動化するためには解決すべきいくつかの問題点がある。たとえば、Zeiss の SMP のデータをオンラインでこれらの計算システムに導入し、作動させるためのインターフェイスなどの電子技術上の問題、またマイクロコンピュータ程度のコンピュータを使って判定の可能性があるかどうか、実用化のためには計算システムを計算時間やコストなどを考え単純化しなければならないなどが問題として取り上げられている。また Zeiss によってすでに完成されたといわれる自動焦点装置の導入も判定システムの完成のための大きな因子となると考えられる。

VII. 総 括

わたくしどもは細胞自動認識の目的で SMP のデータを HITAC 10II の等高線解析システムに導入できるように変換データを作製し、この変換データから等高線解析システムによって、LOOP 内の面積 (AREA), (LOOP の周長 L の平方)/(面積 S) (RATIO), LOOP 内にある吸光度の総和 (INSUM), LOOP 内にある spot の数 (INNO), LOOP 内の最小吸光度 (MIN), 最大吸光度 (MAX), LOOP の重心座標 (XO, YO), さらに SLOPE

などが基礎データとして print out され、また紙テープデータとして保存される。次にグラフ解析システムによって、AREA, SLOPE, RATIO のグラフ化が行われる。さらに上記の基礎データ中の重要なパラメータだけをわかりやすく選出して処理データとした。

また判定システムの重要パラメータとしては核面積、核縁の幅、顆粒の数の3つを用い、細胞パターンと組織病変の型を判定する指向グラフを作製し、その相互の関連性を検討した結果、細胞パターンの指向と組織型判定の間に密接な関係のあることが認識された。わたくしどもはこの判定システムの完全自動化のためにコンピュータによるシステムの完成、計算時間の短縮、指向グラフおよび細胞パターンと組織型の判定の print out に関する研究を展開したいと考える。

稿を終えるにあたり本研究の一部は厚生省がん研究助成金(班長：天神美夫)ならびに財団法人東京都がん検診センターの研究費により実施されたものであり、本研究の要旨は昭和52年第18回日本臨床細胞学会総会(東京)において発表した。

Summary

This study was undertaken to develop an automated analytic system for recognition of atypical cells derived from dysplasia and carcinoma in situ of the cervix. Routine, cervical smears stained with Papanicolaou method were used. The cell samples were classified into two different cell patterns, i.e. parabasal dysplastic cells, one with finely granular chromatin and the other with coarsely granular chromatin. These cells were measured by means of Zeiss's SMP-05 connected on line to PDP 12 computer. A measuring spot of 1.0×1.0 micron was used and all measurements were carried out at a wavelength 550 nm. Digitized mirror images of individual cells were first printed out and paper punch tapes of absorbance data from each cell samples were concurrently prepared (paper tape data I). The analytic system for cell recognition developed by the research group of the Tokyo Metropolitan Detection Center of Cancer was composed of following three systems; system of preanalysis for HITAC 10 II (A), system for contour line analysis (B) and system for graph analysis (C). System A is one which converts absorbance data measured with PDP 12 computer into paper tape data II for HITAC 10 II. Those converted data were introduced into system B. Area of the inside of LOOP, $RATIO = \text{length around LOOP (L) squared/area (S)}$, $INSUM = \text{total of absorbance value within LOOP}$, $INNO = \text{number of spot}$

within LOOP, $MIN = \text{minimum absorbance value within LOOP}$, $MAX = \text{maximum absorbance value within LOOP}$, $XO, YO = \text{barycentric co-ordinates of LOOP and SLOPE} = \text{average slope of absorbance value etc. are calculated and printed out as basic data}$. These basic data were also preserved in paper tape data III as original data prepared by contour line analysis. When these paper tape data were introduced into system C, graphs of AREA, SLOPE and RATIO were made, and selected data are further printed out. These data are easy to understand, because most important parameters of basic data mentioned above are only picked up.

In case of decision and identification of cell pattern, area of the nucleus, width of the nuclear border and number of intranuclear granula were used as important parameters. On the basis of those parameters the indication graph for decision of cell pattern and histologic typing of lesions was drawn. As a result of this investigation the relation between both points was recognized, that there is an intimate relation between indication of cell pattern and histologic diagnosis of lesions.

We intend to develop the study on complete automation of the analysis system, reduction of calculating times and printing out of indication graphs of the relation between cell pattern and histologic diagnosis of lesions.

文 献

- 1) Bartels, P.H., et al.: Cell recognition from equiprobable extinction range contours, *Acta Cytol.*, 12: 205~217, 1968.
- 2) Bartels, P.H., et al.: Computer generated synthetic cell images, *Acta Cytol.*, 18: 155~164, 1974.
- 3) Bowie, J.E. and Young, I.T.: An analysis technique for biological shape (II), *Acta Cytol.*, 21: 455~464, 1977.
- 4) 橋本良夫・他: 細胞診の自動化について, *綜合臨床*, 21: 700~704, 1972.
- 5) Jaroslav, J.S., et al.: Cytoplasmic and nuclear shape analysis for computerized cell recognition, *Acta Cytol.*, 20: 68~78, 1976.
- 6) Kamenstsky, L.A.: Rapid cell spectrophotometry for cell identification and sorting, *Cytology Automation*, E.& S. Livingstone LTD, Edinburgh & London, pp. 177~188, 1970.
- 7) 岸上義彦・他: 細胞診の自動化, *日臨細胞誌*, 6: 233~237, 1967.
- 8) Koss, L.G., et al.: Computer discrimination between benign and malignant urothelial cells, *Acta Cytol.*,

- 19: 378~391, 1975.
- 9) Koss, L.G., et al.: Computer analysis of atypical urothelial cells, I. Classification by supervised learning algorithms, *Acta Cytol.*, 21: 247~260, 1977.
 - 10) Nishiya, I., et al.: Cytophotometric study of pre-malignant and malignant cells of the cervix in an approach towards automated cytology, *Acta Cytol.*, 21: 271~275, 1977.
 - 11) 坂井義太郎・他: 初期子宮頸癌の計量的細胞診断に関する研究(第1報), *日臨細胞誌*, 13: 165~175, 1974.
 - 12) 坂井義太郎: 細胞診の自動化研究の現況, *映像情報* 7(13): 45~50, 1975.
 - 13) 田中 昇: 細胞診断自動化の現状と将来の見通し, *映像情報* 8(8): 23~30, 1976.
 - 14) Tanaka, N., et al.: Fundamental study of automatic cytoscaning for uterine cancer, I. Feature evaluation for the pattern recognition system, *Acta Cytol.*, 21: 72~78.
 - 15) Tanaka, N., et al.: Fundamental study of automatic cytoscaning for uterine cancer, II. Segmentation of cells and computer simulation, *Acta Cytol.*, 21: 79~84, 1977.
 - 16) Tanaka, N., et al.: Fundamental study of automatic cytoscaning for uterine cancer, III. New system of automated apparatus (CYBEST) utilizing the pattern recognition method, *Acta Cytol.*, 21: 85~89, 1977.
 - 17) 天神美夫・他: 子宮頸部上皮内癌とデスプレシヤの細胞診について, *臨床病理*, 21: 773~776, 1974.
 - 18) 天神美夫・他: 細胞像からみた悪性度(特に子宮頸部の異型上皮から初期の浸潤癌を中心に), *日臨細胞診*, 15: 248, 1976.
 - 19) 上井良夫・他: 子宮癌集検のための異常細胞自動識別論理の開発, *日臨細胞誌*, 16: 1~7, 1977.
 - 20) Wheelless, L.L., et al.: Slit-scan cytofluorometry, Data base for automated cytopathology, *Acta Cytol.*, 19: 460~464, 1975.
 - 21) Wied, G.L., et al.: Automatic analysis of cell images by TICAS, Automated cell identification and cell sorting, Acad. Press, New York, pp. 198~360, 1970.
 - 22) Young, I.T., et al.: An analysis technique for biological shape (I), *Information and Control*, 25: 357~370, 1974.
-