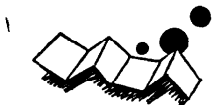


解説

顕微鏡画像処理†



渡辺 貞一††

1. まえがき

顕微鏡画像処理の研究開発は、近年、著しい進展を見せ、コンピュータ・トモグラフィと共に、実用期を迎えつつある。顕微鏡画像処理の対象は、細胞や血球像から、組織像まで、多岐にわたるが、最も自動化に対する社会的ニーズが高く、開発が進んでいるのは、

- 1) 細胞診
- 2) 血液像分類

である。細胞診では、すでに我が国で、子宮がんの集団検診を対象にした装置が試作され、フィールドテストに入っている。また、血液像分類では、米国を中心に、各種の製品が発売され、普及を始めている。

この他、新しく染色体のバンド構造を染色する分染法が開発されたことにより

- 3) 染色体分類

の研究が見直され、盛んになりつつある。また、

- 4) 細菌・抗原像の計測分類

や、病理学的に重要な、

- 5) 組織標本の計測分類

の研究が新しい傾向として現われている。

この他、やや特殊な分野では、

- 6) 眼底画像の計測分類

があり、高血圧や糖尿病の集団検診を対象にした研究が進んでいる。

本稿では、この等の中から、社会的要請が強く、実用化が最も進んでいる、細胞診と血球像分類自動化の開発状況を中心に紹介し、染色体分類やその他の研究についても、簡単に触れてみたい。

2. 細胞診自動化

細胞診は、広義には細胞レベルの診断をすべて含むが、狭義には、身体の特定位位、すなわち、子宮や胃などから、はく離した細胞をスライドガラス上に塗抹

し、染色を施して顕微鏡下で観察し、多数の細胞の中に異常（がん）細胞が含まれているか否かを診断する検査方法である。

この細胞診は、細胞の由来部位に応じて細分類されるが、その中で子宮がんを対象にした子宮細胞診が最も重要で普及率も高い。子宮がんは、早期に発見できれば、完全治癒が可能なので、集団検診の一次スクリーニングとして急速に普及し、我が国でも年間200万人以上が受診するに至っている。検体の数は、集団検診が完全に実施されると、人口の数分の一という膨大な数になるので、この自動的な処理が近年特に問題となってきた。集団検診では、がん患者が発見される割合は1,000人につき2~3人であり、受診者の大多数が正常なことから、明白な正常検体を振り落とし、残った疑わしい検体のみを専門家が詳細に検査するという、プレススクリーニングの考えが提唱され、この方向に沿った研究が盛んである。

この分野の研究では、我が国は高い水準にあり、すでに実用化への第一歩を踏み出している。またアメリカをはじめ、西ドイツ、オランダ、イギリスなどでは、国家的なプロジェクトとして、強力に開発が進められている。

2.1 研究開発の流れ

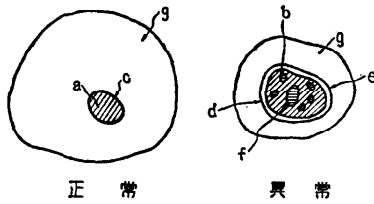
細胞診自動化のアプローチには、細胞画像の形態的な変化を検出する画像処理方式と、細胞核内のDNA量や物理的・化学的特性の差を利用するフローシステム方式の二つの流れがある。前者は、日本およびヨーロッパで盛んであり、後者は、アメリカを中心に開発が進められている。

細胞が悪性化されると、細胞核が増大したり、不整になったり、また濃染されやすくなるなどの形態的な特徴が生じてくる（図-1参照）が、画像処理方式ではこのような形態的特徴パラメータを基準に、パターン認識技術を用いて、細胞の判別を行う。

この方式による最初の研究は、1950年代への終わりから60年代の初めにかけてBostrom氏とTolles氏等によって行われたもので^{1),2)}、細胞の直径、核の直径

† Processing of Microscopic Images by Sadakazu WATANABE (Toshiba Research and Development Center).

†† 東京芝浦電気(株)総合研究所



記号	特徴パラメータ	正常細胞	異常細胞
a	核の染色性	中	濃
b	クロマチン構造	均	粗顆粒状
c	核質量	小	大
d	核の形状	正	肥
e	核の形状	類	厚
f	核小体	無	不
g	細胞質量	大	有

図-1 正常細胞と異常細胞の概念図

核の吸光度の3種の特徴を用いて解析を行い、それを基に、Cytoanalyzerと呼ばれる実験装置を試作している。この装置は、解像度2μmの機械的走査で、1万個の細胞まで検査できたが、十分な成績が得られず解析用実験装置CYDACへ発展した。60年代の後半になると、シカゴ大学のWied氏等は、細胞診の定量化と有効な特徴パラメータを求めて、高精度な画像収集解析装置TICASを開発³⁾している。スクリーニング装置とは異なるが、0.25μm~2μmの解像度で、細胞画像の収集と解析ができるので、研究用の画像処理システムとして有名である。

一方、我が国では、本格的な研究は、60年代後半から開始されている。最初の装置は、1968年に大阪大学と立石電機が試作したAutomatic Cytoscreener⁴⁾で、フライングスポットスキャナを用いて、核面積を測定するものである。これとほぼ同じ頃、大阪成人病センターではTVカメラを用いたスクリーニング装置を試作⁵⁾している。フォイルゲン染色された核の面積と濃度を測定し、1検体を約30分で判定する。

70年代に入ると、フォイルゲン染色に代って一般的なパバニコロ染色のスライド検体を対象にしたスクリーニング装置CYBEST⁶⁾が、東芝グループで開発された。この装置は、フライングスポットスキャナを用いてスポット径4μmと1μmの系統を使い分けながら4種類の特徴パラメータを抽出し、1検体を6分で判定している。この装置は、51年度から石川県の集団検診にプレスクリーニング装置として使用されている。この他、オリンパスグループからは、解像度4μmに相当するガラスファイバーを10本一列に並べて、

機械的に走査し、分光測光技術により核の大きさとDNA量を測定してスクリーニングを行う装置⁷⁾を発表している。また、日立グループからTVカメラを用いて、20mm×20mmの領域を、2分で処理する試作機の発表も行われている。53年には、(財)医療情報システム開発センターと東芝から、スライド検体を作成する前処理装置を含む一環したプレスクリーニングシステム⁸⁾が発表され、対がん協会でフィールドテストを行っている(図-2参照)。また、東大生産技術研究所¹⁰⁾や電子総合研究所では、現在判定の困難な線がん塊をそのまま形状認識しようとする研究を進めている。

また、海外では、オランダのナイメーヘン大学で、CERN原子核研究所の泡箱写真解析装置、PEPRを基に高解像度のフライングスポットスキャナを用いたプレスクリーニング装置BIOPEPR¹¹⁾が開発され、80mm×80mmのフィルムを対象とするが、解像度1μmで1万個の細胞を40秒で処理している。

西ドイツのミュンヘン工科大学とGSFは、細胞の分光特性と画像イメージとを同時に測定できるシステム¹²⁾を開発し、34種類の特徴パラメータを抽出し、より詳細な細胞の判定を試みている。

アメリカのアリゾナ大学では、高速回転ミラーとレーザ走査を組合せて、1検体を1分で処理するスクリーニング装置の試作¹³⁾を開始している。

この他、西ドイツのゲッチンゲン大学、パツテル研究所、オランダのライデン大学、スウェーデンのウプサラ大学、イギリスのMRC、カナダのマギール大学

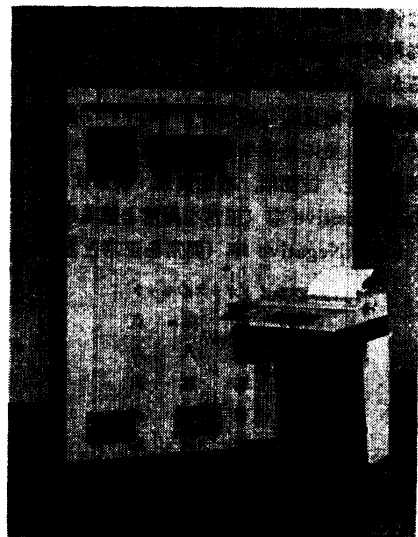


図-2 自動細胞診システム

で活発に研究が進められており、我が国では、厚生省がん研究班を中心としたグループで開発が進められている。

細胞診自動化の今一つのアプローチは、フローシステム¹⁴⁾である。従来のスライドガラスを用いる方法とは異なり、検体を細胞浮遊液にして、直径 100 μm ほどの細い管の中に流し、それに特定の光を照射して、細胞による散乱、または吸収光のパターンを用いて細胞を解析しようとするもので、光源には、アルゴンレーザまたはヘリウムネオンレーザが使用されている。

この方法は、アメリカを中心に熱心に開発が進められているが、従来の細胞診とは異なるため、医学的裏付けに乏しく、また精度も十分でないため今のところ成功していない。しかし、画像処理方式と組合せたハイブリッドシステムや、スライド作成の前処理装置への活用が検討されている。

2.2 システムの概要

1) ソフトウェアの構成

画像処理方式に基づく細胞診装置の代表的な処理の流れを、図-3に示す。判定は、スライドガラス上に塗抹された個々の細胞レベルの診断と、それらの総合判定によるスライドレベルの診断の二段階から成る。

正常と異常細胞を分ける特徴パラメータとしては、細胞核の染色性、クロマチン構造、細胞質、核面積、核の形状などの多くの特徴が細胞所見として知られている(図-1参照)。細胞診自動化を進める上でまず行うべき重要なことは、このような特徴の中から、どのような特徴が重要か、またどのような特徴を組合せると何%程度の成績が期待できるかを明らかにする必要があるが、CYBESTの開発では、「あいまい度」を評価基準として定量的な特徴評価を行い¹⁵⁾、表-1の結果を得ている。更に特徴を組合せると、あいまい度が低下し核染色性、核面積、細胞質量、核形状の組合せでは、False Positive 率(正常を異常と誤る率)が20%の時、False Negative 率(異常を正常と誤る率)が

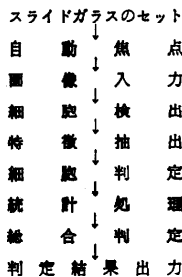


図-3 自動細胞診装置の処理の流れ

表-1 特徴パラメータのあいまい度

順 位	特 徴 パ ラ メ ー タ	あいまい度
1	ク ロ マ チ ン 構 造	0.7489
2	核 染 色 性	0.7498
3	細 胞 質	0.7809
4	核 縁	0.8024
5	核 面 積	0.8294
6	質 形 状	0.8993
7	核 変 成	0.9060
8	核 形 状	0.9074
9	細 胞 質 色 調	0.9435
10	核 数	0.9751
11	核 小 体	0.9777
12	細 胞 質 空 胞	0.9901
13	細 胞 質 染 色 性	0.9920
14	核 空 胞	0.9923
15	細 胞 質 封 入	0.9967
16	細 胞 分 離	0.9989

1%を期待できることが明らかにされた。この結果、CYBESTでは、まず、核染色性、核面積、細胞質の3特徴を用いて高速に細胞の粗い判定を行い、疑わしい細胞については、核形状を追加して詳細な認識を行う多段処理を取入れている。

日立グループでは、核内の濃度ヒストグラムを用いて、クロマチン構造の簡便な定量化を行い、細胞の分化に伴って判定領域を変える論理と組合せて識別率の改善を図っている¹⁶⁾。

細胞の識別は、特徴の数が少ないこと、また、分類の数が正常か異常かの2種類であることから、簡単な線形判別関数が用いられることが多い⁵⁾。また、特徴の枝分れによる論理判定もよく使用される¹¹⁾。

スライドレベルの診断は、個々の細胞の判定結果を総合して統計的に行われる。各細胞の悪性度の分布をノンパラメトリックに検定する方法¹⁵⁾や、異常と判定された細胞数を判定基準に用いる方法^{5), 11)}がよく使用されている。

2) ハードウェアの構成

代表的なハードウェアの構成は、X-Y ステージ付き顕微鏡入力部、スライドチェンジャ、自動焦点調節部、AD変換部、細胞検出部、特徴抽出部、識別部、制御部、出力部から成り、それに、スライド検体を作成する前処理装置が付く。(図-4)

細胞診では、スライドガラス上に塗抹された数千から十万個を越える細胞を原則としてすべて検査しなければならない、処理の高速化が必要である。

TVカメラを用いた装置では、ステージの移動によるぼけや残像を、フラッシュ光源を用いて解決し、1フレームおきの高速な画像入力を可能にしている。ま

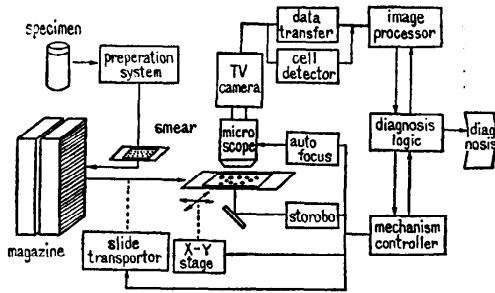


図-4 自動細胞診装置の構成例¹⁹⁾

た、フライングスポットスキャナを用いた装置では、ランダムスキャンが可能なこと、スポット径が容易に変えられる特性を生かして粗密の多段走査による高速化を図っている²⁾。

自動焦点調節では、焦点正合のための評価関数の研究のみならず、高速化のためのハードウェアの改良も進められている。例えば、光路長を変えて上下に位置ずれた画像を焦点調節用のTVカメラを用いて取込み、それを画像入力用のTVカメラの画像と比較することで、検出時間を1フレームに短縮している²⁾。

細胞画像の検出や特徴パラメータの抽出は、高速性と柔軟性を実現するために、ファームウェア化される傾向にある。また、並列画像処理も一つの流れとなっている。

装置の性能については、ほとんど報告が無いが、CYBEST が、石川県の集団検診に使用された時の成績は、1,829例(内、異常17例)を判定して、False Positive率32.1%、False Negative率0%、Reject率1.4%であった¹⁷⁾。この成績は、スライド検体の分散、塗抹、染色の安定化を図る前処理装置が導入されると、更に向上が期待できるので、前処理を含めた全体のシステム開発が進められている。

3. 血液像自動分類

血液像自動分類の研究は、細胞診よりも遅れて着手されたが、アメリカを中心に開発が進み、一足早く実用化に入った分野である。

血液像分類は、採血した血液検体を、スライドガラス上に塗抹し、染色を施して顕微鏡下で観察し、標本中に含まれる白血球、赤血球、血小板などを分類計数する検査法である。(図-5参照)この検査は、病院で日常的に実施されているもので、疾病の有無、種類、進行状況等を知る基礎データとなる。通常、検査技師は、1検体当たり、100~200個の血球进行分类している



図-5 血球の種類と大きさ¹⁸⁾

が、所要時間は、約5分前後である。検査件数は、我が国では、年間、数千万枚、また、アメリカでは、1億枚を越えていると推定されており、自動化に対する社会的ニーズは高い。血液像分類作業は、多岐にわたるが、白血球を正常白血球6種類と異常球をまとめて1種類の計7種類に分類する作業の自動化が進み、アメリカを中心に数年前から製品化が行われている。また最近では、異常球の分類、赤血球形態分類、それに血小板計測などの機能が加わった装置も発売されるようになり、一段と実用化が進んでいる。

3.1 研究開発の流れ

血液像分類の研究は、1960年代の後半から開始されている。最初の研究¹⁹⁾は、1966年にPrewitt氏とMendelson氏が、行ったもので、特異的に染色された白血球を、濃度分布を用いて、5種類に分類することを試みている。また、少し遅れてYoung氏は、血球サイズに、色の情報を加えた4種の特徴パラメータを用いて、5種類に分ける実験を行った²⁰⁾。これと同じ頃、Ingram氏とPreston氏はTVカメラを(後には、振動ミラーに改良)を使用したCellscanと呼ばれる装置を試作している²¹⁾。細胞質と核の画像を分離して取出すために、赤と緑の光源を用いて画像を入力し2値画像に変換した後、Golay型2値画像処理装置で、核の面積や直径等を抽出し、3種類の分類であるが良い結果を得た。70年代に入ると、Bacus氏とGose氏は、核の面積、形状、テクスチャ、色等の6種の特徴パラメータを用いて、正常白血球を8種類まで分類し、検査技師と同程度の成績が実現可能なことを示した²³⁾。アメリカでは、これ等の研究成果を基礎に、実用化を目指した本格的な開発が開始され、1975年には、Geometric Data社、Corning Glass社およびHoneywell社から相次いで製品が発表された。いずれも、正常白血球を6種類に分類し、異常又は不明の血球はモニターに表示する形の装置で、100個/検体を処理して、1検体当たり約1~2分の所要時間である。なお、これらの装置には、自動塗抹および染色装置が付いており、装置に合った均一で良質なスライド標本が作成できるよう工夫がなされている。

また、最近の装置では、統計的変動を押えるために、検査個体を500個に増加させたものや、異常球を8項目に分類できるもの赤血球形態や血小板のカウントができるものなどが発売され、血液像の総合自動分析に近づきつつある。

一方、我が国では、研究が開始されたのは70年代に入ってからである。正常白血球の分類を対象にした基礎研究が、立石電気²³⁾、東大生産技術研究所²⁴⁾、大阪大学²⁵⁾、通信研究所²⁶⁾などで進められてきたが、最近、立石ライフサイエンス研究所から6分類可能な白血球分類装置(MICROX)が発売になり、また、通産省工業技術院の委託を受けて、日立と日本光学が、開発した血液自動分析装置の試作機が発表された²⁴⁾。いずれも本格的な評価はこれからであるが、後者の血液自動分析装置には、白血球分類以外に、赤血球形態、血小板計数、網状赤血球計数などの機能が付加されている。

3.2 システムの概要

1) ソフトウェアの構成

血液像の処理は、血球によって異なるが、代表的な白血球自動分類の流れを、図-6に示す。

白血球分類を進める上でまず重要なことは、白血球像の検出である。血液標本中には、白血球は、赤血球の約800分の1しかないので、大量の赤血球の中に散在する白血球を効果的に検出する工夫が必要である。対物レンズが油浸100倍の場合には、顕微鏡の視野が狭く白血球は高々1個程度しか現われないので、顕微鏡ステージを高速に移動させながら、核信号を利用して白血球を検出する。核の検出には、核成分を強調する560nm前後のフィルタがよく用いられる。また、分光特性の違いを利用して、干渉フィルタ画像の差を求め、不要な赤血球を抑制する方法²⁸⁾もある。白血球画像の検出切出しは、2色又は3色フィルタ画像の濃度分布を用いて閾値処理を行う方法²⁹⁾が一般的である。

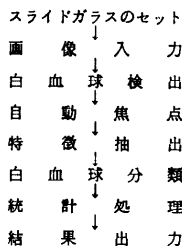


図-6 白血球自動分類の流れ

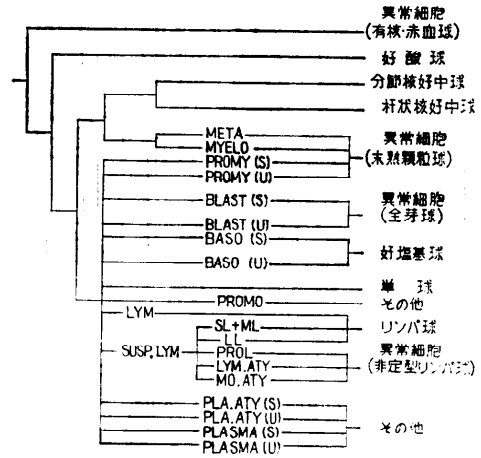


図-7 樹状論理による血球の分類例

表-2 白血球の特徴パラメータの例³⁰⁾

White Blood Cells	Easily Derived Features
A_n nucleus area	A_c cell area = $A_n + A_c$
A_c cytoplasm area	D_n nucleus density = $N_g + N_y$
N_y nucleus density (yellow)	D_c cytoplasm density = $C_g - C_y$
N_g nucleus density (green)	C_n nucleus color = $N_g - N_y$
C_y cytoplasm density (yellow)	C_c cytoplasm color = $C_g - C_y$
C_g cytoplasm density (green)	S_n nucleus shape = $P_n^2 / 4\pi^2 A_n$
P_n nucleus perimeter	S_c cell shape = $P_c^2 / 4\pi^2 A_c$
P_c cytoplasm perimeter	

白血球分類の特徴パラメータとしては、形態的な特徴と色情報がある。ADC-500 (Abbott社)では、表-2に示すような特徴パラメータが使用されている³⁰⁾。核と細胞質の面積、濃度、周囲長、色、形状、それに、核および顆粒のセグメント数などが代表的な特徴で、さらに、これ等を幾つか組合せた特徴パラメータも利用されている。

白血球の分類は、これ等の特徴パラメータを用いた識別関数と樹状論理を組合せた方式が多い。図-7に、樹状論理を用いた分類構成の一例を示す³⁰⁾。分類は、異常細胞を含めて、24クラスに分けられた後、報告のために、11クラスに統合されている。なお、樹状論理の各ノードでは、線型判別関数が使用されているが、2次の判別関数や、最尤度法も用いられる。

最終的な分類結果は、百分率で表示されるが、判定不能のものや、異常細胞は、モニタに表示され、人間の判断を仰ぐものが多い。

この他、赤血球分析は、白血球分類処理と並行して赤血球の面積、穴あき面積、周囲長、濃度等を測定し、直接、異常赤血球を求め計数する方法²⁷⁾や、各特徴パラメータの分布から、検体全体を数種類に分類する方

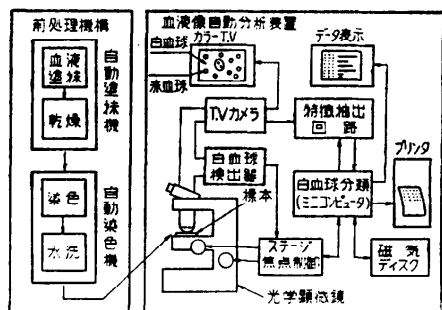


図-8 血液像自動分類装置の構成例²⁷⁾

法³⁰⁾が取られている。また、血小板の計数は、各視野ごとに数を求め、平均値と比較して、多いか少ないかを出力している。

2) ハードウェアの構成

図-8に、ハードウェアの構成例²⁷⁾を示す。XYステージ付き顕微鏡、光電変換部、自動焦点調節部、血球検出部、特徴抽出部、識別部、制御部、出力部から成り、それに、スライド検体を作成する前処理装置が含まれている。

光電変換装置としては、3管カラーまたは2管式のTVカメラが一般に使用されているが、フライングスポットスキャナを用いた装置もある。また、新しいところでは、50×50画素のフォトダイオードアレイを4個使用し、その内の1個で、血球検出を行い(解像度8μm)、残りの3個で3色の画像(解像度0.5μm)を並列に撮像する装置もある³⁰⁾。

血球画像の検出や特徴抽出には、ミニコンピュータ(マイクロコンピュータ)だけで処理するものと、ミニコンピュータ(マイクロコンピュータ)と専用プロセッサとを組合せたものがあるが、高速性が強く要求されるに伴い、専用プロセッサを採用するものが増えてきている。パイプライン型のADC-500プリプロセッサやGolay変換のdiff・3等はこの代表的なものである³¹⁾。

また、装置全体も、並列性が取り入れられ、データ処理のパイプライン化が進む傾向にある。

なお、システム全体としては、前処理装置の役割は重要である。装置が高い判別成績を維持するためには、血液標本の塗抹と染色が、常に均一で安定していなければならない。このため、従来の手動に代って、自動塗抹機や染色装置が開発

され、システムに組み込まれている。

分類精度については、まとまった報告が少ないが、HEMATRAK (GDC社)の例では、700枚の異なるスライド検体から得た2万1千個の血球を5分類し、正答率が98%、False positive率が1.9%であったと報告³²⁾している。

4. 染色体自動分類

人間の正常な細胞には、22対の常染色体と2個の性染色体が含まれているが、これに異常があるか否かを調べるために、一定の規約に従って、配列し、分類を行う。この作業のことを核型分類(Karyo typing)³³⁾と呼んでいる。

この分野の研究は、画像が白黒2値で良いこと、また、計測作業が中心であることもあって、比較的古くから研究が開始されてきた。しかし、光学顕微鏡の限界に近い高倍率での観測で画質が悪いこと、染色体の形が類似しており、また、値にばらつきがあること、更に、染色体の折れ曲りや重なりなどがあって、まだ実用レベルに達するものは開発されていない。この中で最も進んだ装置としては、1975年にジェット推進研究所で開発されたシステム³³⁾が有名である。この装置は、良分散の染色体群の選出に、人間の判断を介入させる以外、ほとんど全処理を自動的に行えるもので、スライド検体の前処理装置も同時に試作されている。全体の構成を図-9に示す。画像の入力には、解像度0.1μmのメカニカルスキャナを使用し、1スライド検体を10分で処理している。このシステムは、最近開発された分染法の染色体分類も可能で、C分染による染色体標本を、フーリエ変換を用いて分類し、良好な結果を得ている。

このシステムは、現在、病院で、テスト試用に入っているが、成績については、報告されていない。

我が国では、東大生産技術研究所や、東大医用電子研究所施設などで、基礎研究が進められているが、分

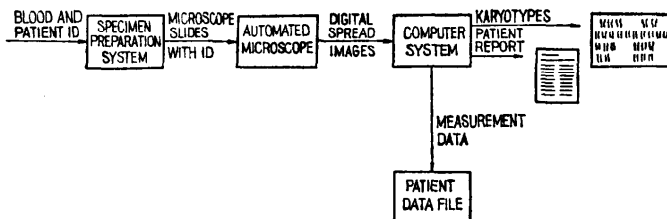


図-9 染色体自動分類装置の構成例³³⁾

染法の染色体分類では、Q染色法による標本を対象に、ルジャンドル多項式を用いた方式の研究³⁴⁾が行われ、従来よりも良い成績が報告されている。

また、(財)医療情報システム開発センターと東芝から、TVカメラを用いたマン・マシン型の分類装置の試作機が発売され、評価テストを行っている³⁵⁾。

染色体の分類は、従来の遺伝的な疾患の他に、公害や薬の影響を検査する有力な手段として、広く利用されるようになり、研究も、人間を対象としたものから動物を含めたものに広がりつつある。

5. その他の顕微鏡画像処理

高血圧症や糖尿病の集団検診の自動化を目的として、眼底写真の自動分類の研究が、70年代の初め頃から行われている。眼底の血管動態を観測し、交叉現象を中心とした血管の定量化を行い分類する。我が国では、日立³⁶⁾、大阪大学³⁷⁾、また最近では、三菱電機³⁸⁾で開発が進められている。外国では、イリノイ大学³⁹⁾で、少し遅れて研究が始まっている。

この他、組織病理標本の研究⁴⁰⁾が、NIHやカーネギーメロン大学で進められている。NIHでは、膀胱の上皮組織標本を、解像度0.5 μ mで走査し、核の濃度、方向性等を用いて、5段階に分類することを試みている。

また、臓器移植の拒絶反応の有無や体質の判定に、組織適合性抗原検査(HLA型検査)があるが、この自動化を目的とした研究が、日本光学で行われている⁴¹⁾。リンパ球の面積、濃度、および、周辺が光るハロー現象を測定し、抗原に反応したリンパ球の比率を計数するもので、実験用の試作機も開発されている。

この他、細胞や細菌の培養像の自動認識や、最近では、濾過フィルタ上の微生物の自動計測⁴²⁾、また、電子顕微鏡による細胞膜内粒子計測⁴³⁾などがあり、多方面にわたって自動化が試みられている。

6. ま と め

顕微鏡画像処理の中では、血液像自動分類装置が、実用期を迎え、アメリカを中心に普及を始めており、細胞診装置が、これに次いでいる。血液像自動分類装置は、初期の頃の白血球分類から、赤血球形態、網状赤血球計数、赤血小板計数などが可能となり、また、高速化によりカウント数も増加するなど、第2世代に入ったと言えよう。そして、精度、速度の一層の向上とともに、低価格化が努力されようとしている。自動細

胞診装置は、前処理装置を含む全自動化システムの方向へ進むであろう。特に、フローシステムとの結合が将来の課題と言えよう。また、子宮がんのみならず、肺がんや、腹水がんへの応用も重要となろう。

染色体自動分類は、分染法の確立とともに、開発が進むものと思われる。また、その他の顕微鏡画像処理も、諸技術のトランスフェにより、実用化のテンポは、早くなると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Bostrom, R.C. et al.: Instrumentation for Automatically Prescreening Cytological Smears, Proc. of IRE, p. 1895 (1959).
- 2) Bostrom, R.C. et al.: CYDAC-A Digital Scanning Cytophotometer, IEEE International Convention Record, 11, p. 110 (1963).
- 3) Wied, G.L. et al.: Taxonomic Intra-Cellular Analysis System (TICAS) for Identification, Acta Cytologica, 12, 3, p. 180 (1968).
- 4) 山村雄一他: 細胞診の自動化に関する研究, 総合臨床, Vol. 17, No. 1, p. 89 (1968).
- 5) 橋本良夫他: 細胞診の自動化—婦人科領域について—, 医用電子と生体工学, Vol. 7, No. 1, p. 35 (1969).
- 6) 的崎 健他: 細胞診自動化の試み, 第3回画像工学コンファレンス 4-4, p. 111 (1972).
- 7) 西谷 巖他: 癌細胞診断の自動化の諸問題, 臨産婦, Vol. 27, No. 6, p. 1 (1973).
- 8) 鈴木隆一他: 自動細胞スクリーニング装置の概要, 第15回日本 ME 学会大会, 2E3 (1976).
- 9) 恒川 尚他: 新型自動細胞診装置の開発, 第17回日本 ME 学会大会, 1D38 (1978).
- 10) 天神美夫他: 細胞診における腺がん細胞集団の自動識別, 第17回日本 ME 学会大会, 1D36 (1978).
- 11) Zahnizer, D.J. et al.: BIOPEPR, A System for the Automatic Prescreening of Cervical Smears, The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, Vol. 27, No. 1, p. 635 (1979).
- 12) Abmayer, W. et al.: Progress Report of the TUDAB Project for Automated Cancer Cell Detection, *ibid*, p. 604.
- 13) Shack, R. et al.: Ultrafast Laser Scanner Microscope, *ibid*, p. 153.
- 14) Wied, G.L. et al. (Eds): The Automation of Uterine Cancer Cytology (1976).
- 15) Watanabe, S. et al.: Pap Smear Prescreening System: CYBEST, Digital Processing of Biomedical Images, p. 227 (1975).
- 16) 鈴木隆一他: 細胞の分化を考慮した子宮がん細胞の自動識別, 第14回日本 ME 学会大会, 2F25 (1975).

- 17) 田中 昇他：厚生省がん研究報告書 (1978).
- 18) 小宮正文：図説血球の見方，南山堂 (1971).
- 19) Prewitt, J. M. S. et al.: The Analysis of Cell Images, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. 128, 3, p. 1035 (1966).
- 20) Young, I. T.: The Classification of White Blood Cells, *IEEE Trans. BEM-19*, 4, p. 291 (1972).
- 21) Ingram, M. et al.: Automatic Analysis of Blood Cells, *Scientific American* 223, p. 72 (1970).
- 22) Bacus, J. W. et al.: Leukocyte Pattern Recognition, *IEEE Trans. SMC-2*, 4, p. 513 (1972).
- 23) 谷村保明他：白血球分類自動化の試み，第13回日本 ME 学会大会 (1974).
- 24) 尾上守夫他：白血球のパターン認識，第13回日本 ME 学会大会 (1974).
- 25) 谷口慶治他：白血球の特徴抽出と分類方法，*信学論 (C)*, J 59-c, 1, p. 15 (1976).
- 26) 永田洋一他：白血球の自動切り出し法，昭51信学全大，1232 (1976).
- 27) 山本真司他：白血球自動分析装置の開発 (I)，昭54信学全大，1368-1372 (1979).
- 28) 橋詰明英他：白血球自動分類装置の研究，*テレビジョン学会 TV 技術応用研資* (1976).
- 29) Green, J. E.: Rapid Analysis of Hematology Image Data The ADC-500 Processor, *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* Vol. 27, No. 1 p. 174 (1979).
- 30) Green, J. E.: A Practical Application of Computer Pattern Recognition Research. The Abbott ADC-500 Differentials Classifier, *ibid*, p. 160 (1979).
- 31) Preston K. Jr. et al.: Basic of Cellular Logic with Some Applications in Medical Image Processing, *Proc. of IEEE*, Vol. 67, No. 3, p. 826 (1979).
- 32) Miller, M. N.: Design and Clinical Results of Hematrack, An Automated Differential Counter, *IEEE Trans. BME-23*, 5, p. 400 (1976).
- 33) Castleman, et al.: An Automated System for Chromosome Analysis, *JET Propulsion Laboratory* 1200-240 (1975).
- 34) 関谷富男他：分染法によるヒト染色体の同定，第8回画像工学コンファレンス，p. 89 (1977).
- 35) 若園茂雄他：染色体画像処理装置の開発，*MEDIS '78 C-6-3* p. 173 (1978).
- 36) Yamamoto, S. et al.: Image Processing and Automatic Diagnosis of Color Fundus Photographs, 2nd *IJCPR* p. 268 (1974).
- 37) 田村進一他：螢光眼底写真における色素漏出現象の解析，*信学技報*, IE 75-78 (1975).
- 38) Akita, K. et al.: Towards Understanding Color Ocular Fundus Images, *Proc. of IJCAI-79*, p. 7 (1979).
- 39) McCormick, B. et al.: Image Processing in Television Ophthalmoscopy, in *Digital Processing of Biomedical Images* Plenum Press, N. Y. p. 399 (1975).
- 40) Prewitt, J. M. S. et al.: An Application of Pattern Recognition to Histology, *Proc. of Pattern Recognition and Image Processing*, p. 499 (1978).
- 41) 藤井憲男他：組織適合性抗原検査像の画像処理，第9回画像工学コンファレンス，2-1, p. 39 (1978).
- 42) 田島隼二他：純水中微生物の自動分類・計数，昭54信学全大，1380, pp. 5-369 (1979).
- 43) 舟久保登：電顕写真からの細胞膜内粒子径計測の試み，昭54信学全大，1379, pp. 5-369 (1979).

(昭和54年10月1日受付)