

세포진 자동화에 있어서의 특징추출및 인식에 관한 연구(II)

○ 한 영환, 정 광취, 조 종만, 황 태수, 홍 승홍
인하대학교 전자공학과
* 인하대학교 의과대학

A Study on The Feature Extraction and Recognition
in Automated Cytodiagnosis

Y. H. HAN, K. W. JEONG, J. M. CHO, T. S. HWANG, S. H. HONG
Dept. of Electronic Eng., INHA UNIV.
*College of Medicine, INHA UNIV.

ABSTRACT

Nowadays, the amounts of cells and tissues in the field of pathology is being increased rapidly due to the increasing number of peoples and growing medical wellfares.

But, unfortunately the number of professional pathologist is not enough to deal with the great inspection amounts and there are several difficult problems in processing the inspections with naked eyes.

To process a lot of inspections rapidly and solve difficults in inspections, the need of the inspection automation come appears.

With this study the primarily cells and tissues can be sorted using image processing technics.

As a result, the normal cells are separated from the abnormal cells and the abnormal cells can be distinguished through screening of abnormal cell's image with reference data to judge abnormal cells.

Owing to this study the number of inspections which the pathologists should examine will be decreased and the time for inspection will be shortened.

1 장 서 론

컴퓨터에 의한 의용화상의 처리에서 대상이 되는 화상은 CT화상, 초음파화상, NMR상등과 염색계화상, X선흉부사진, 안저사진, 생체조직 및 세포화상 등이다.

이 중에서 현미경에서 얻어지는 생체조직 및 세포진단을 위한 화상처리에 관한 연구는 비교적 일찍부터 다루어지고 있지만 현재까지 미개척의 분야가 많다.

세포진은 넓은 의미로는 세포배양의 진단을 모두 포함하지만, 좁은 의미로는 신체의 특정부위 즉 자궁, 위, 간 폐 등에서 얻은 세포 가운데 의심스러운 형상을 가진 세포가 포함되어 있는가의 여부를 판별하는 것이다[1][2].

병리학, 생리학 등 기초의학 분야에서 암을 진단하는데 중요한 검사인 세포진은 세포를 slide glass에 부착하고 염색처리를 한후, 현미경으로 확대해서, 핵의크기, 염색성 등의 소견으로 악성세포의 판정을 행하고 있다.

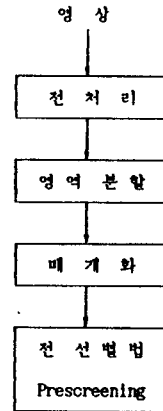
GNP의 향상과 더불어 의뢰에 대한 관심이 높아져 암질의 의뢰시해를 요구하게 됨에 따라 많은 의뢰기기를 사용하고 있다. 그중의 하나인 병리학 분야에서 나타나고 있는 문제점으로는 첫째, 피검사 수의 증가로 인해 처리해야 할 데이터의 양이 엄청나게 증가하고있다. 둘째, 집단 검진시 암 환자가 발견되는 비율은 0.1 0.3 % 정도인데

이것을 발견하기 위해 전문가가 정상인들의 slide도 모두 검사해야 하는 일의 비효율성이 있다. 셋째, 전문가가 개인에 따른 주관성으로 인해 객관적 판정이 곁어진다.

넷째, 현미경 렌즈를 보고 세포의 이상 유무를 판정해야 하므로 쉬 지로움을 느껴 장시간의 작업이 어려운점 등이다. 따라서 컴퓨터를 도입하여 현미경 화상에 의한 검사, 진단의 간략화, 자동화를 추진하는 현미경 상의 자동해석이 강력히 요구되고 있다.

본 연구는 화상처리 방식에 있어서 자동적인 문턱치 선택 방법과 매디안 필터, 소벨 오퍼레이터의 사용으로 세포의 이상 유무를 검사하여 정량적이고 객관적인 정보의 제공과 함께 의심스러운 검체만을 전문가가 상세하게 검사하도록 하는 스크리닝(screening)의 자동화에 목적이 있다. 이로인해 검사량을 현저히 감소시킬 수 있으며 검사에 요하는 시간을 줄일 수 있다. 판정의 객관성 및 정확성 향상도 기대된다.

2 장. 영상해석



< 그림 1. 전 선별법
추가된 영상의 해석 순서 >

영상에 관한 일반적인 해석은 전처리, 영역분할, 매개

화, 분류 등으로 나누는데[3][4][5][6][7] 여기에서는 분류 대신에 전 선별법이라는 것을 추가 하였다. 이 방법은 컴퓨터로 하여금 일차적으로 이상인 것만을 선별하게 하고 후에 전문가가 상세하게 검사하는 것이다. 전 선별법이 추가된 해석 순서는 그림 1과 같다.

2.1 전처리[8][9]

일반적인 이미지는 일정하지 않은 조도와 이미지센서의 비선형성 또는 동적범위(dynamic range)에 기인하여 낮은 대조도(contrast)이다. 이 이미지로 계속적인 처리를 행하기에는 어렵고 좋지않은 결과가 얻어지므로 전처리 과정을 거치게 된다.

이것의 목적으로는 영상의 짙을 높여 다음 처리 단계에서의 효율을 증가시키며 다른 영상으로부터 얻은 결과와 비교도 가능하게 해 준다.

대표적인 방법으로는 histogram 변화(modification)방법과 필터 처리 방법이 있는데 입력되는 이미지에 대조도 변화(contrast modification) 방법을 사용하여 자동적인 문턱치(threshold)의 선택을 용이하게 하였으며 잡음을 매디안 필터를 사용하여 제거하였다.

2.1.1 대조도 변화(contrast modification)

대조도 변화는 밝기(brightness value)의 사상(mapping)이다. 선형, 로그함수, 지수함수적인 대조도 증배(enhancement)방법 등이 있다. 실험에 사용한 영상에는 선형 대조도 증배 방법을 사용했는데 상대적으로 단순하고 효율적 이었으며 이미지 개선과 정규화에 효과적인 결과를 얻었다.

2.1.2 매디안 필터[10][11][12]

Tukey에 의해 제안된 매디안 필터는 1차 또는 2차원 신호들로부터 잡음 형태(noise pattern)가 강하고 스파이크(spike)성 성분들 즉, 임펄스(impulse) 잡음을 제거하는데 매우 효과적이면서도 정보를 가진 에지들이 보존되는 상반된 목적을 만족시킨다.

매디안 필터는 2차원에서 입력이 임의의 화소이면 출력 이 그 화소 주위의 window에 포함된 화소들의 중간값으로 대체되는데 식으로 나타내면 다음과 같다.

$$\nu(m,n) = \text{median} (y(m-k, n-l) \mid (k, l) \in W)$$

W: 적절하게 선택된 window

2.2 자동적인 문턱치 선택 방법

대조도가 증배된 이미지에서 대상만을 추출하기 위하여 문턱치를 사용하였다. 이것은 1차적인 판단을 용이하고 빠르게 하기 위한 것으로 자동적인 방법에 의해 결정되어 지는데 방법은 아래와 같다.

step.1 침두값들을 찾는다.

기울기를 근거로 기울기가 양에서 음으로 변화하는 것을 모두 찾아 $P_1(G_1), P_2(G_2), \dots, P_n(G_n)$ 이라 놓는다. 여기서 G는 gray level이다.

step.2 침두값 중에서 최대값 P_m 을 구한다.

이것은 다음단계에서의 처리 효율을 높이기 위한 것이다.

step.3 P_1 을 기준으로 P_m 내에서 P_1 의 직셀수와 가장 유사한 직셀수를 갖는 침두값을 찾아 그것의 gray

level을 G_s 라 한다.

step.4 G_1 과 G_s 의 평균을 문턱치로 결정한다.

$$T_{\text{aut}} = \frac{(G_1 + G_s)}{2}$$

2.3 에지(edge) 발견[13]

2가지 형태의 공간 에지 증배 연산자가 있는데 형판 정합(template matching)과 미분(differential) 연산자이다. 형판 정합은 다양한 방향의 이상적 에지에 대해 개별적인 근사(approximation)를 나타내는 마스크의 집합이다.

미분 연산자는 gradient field를 만들기 위한 이미지 array의 개별적인 미분을 행한다.

이 부류에는 robert, prewitt, 소벨 오퍼레이터 등이 포함된다. 이 중 소벨 오퍼레이터를 사용 하였다.

2.3.1 소벨 오퍼레이터

마스크의 크기는 여러가지가 있으나, 3*3 연산자가 2*2 연산자에 비해 더 나은 평활화(smoothing)의 이점과 잡음에 덜 민감한 특성이 있다.

sobel operator는 임의의 점(1,j)에서 수평, 수직 방향으로 discrete gradient 를 계산한다.

$$G_x = (x_7 + 2x_8 + x_9) - (x_1 + 2x_2 + x_3)$$

$$G_y = (x_3 + 2x_6 + x_9) - (x_1 + 2x_4 + x_7)$$

-1	-2	-1
0	0	0
1	2	1

-1	0	1
-2	0	2
-1	0	1

일반적으로 gradient를 $G[f(x,y)]$ 로 나타내면

$$G[f(x,y)] = [G_x^2 + G_y^2]^{1/2}$$

인데 보통의 실행에는 절대값으로 근사화 시킨다.

$$G[f(x,y)] = |G_x| + |G_y|$$

2.4 영상의 분할

영상 분할의 목적은 영상을 몇개의 의미있는 요소로 나누는 것으로 영상의 해석이나 분석에 도움을 주며 영상의 관점에서 관심대상을 추출할 수도 있다.

영상은 region-oriented방법 중에서 가장 대표적이고 자동화 하기에 용이한 문턱치(threshold)를 사용하여 분할 하였다.

일반적인 형태로 문턱치 연산자(threshold operator)는 func T를 포함하는 검사(test)로 간주될 수 있다.

$$\text{func } T = T(x, y, N(x,y), g(x,y))$$

$g(x,y)$: 점 (x,y)의 graylevel

$N(x,y)$: 점 (x,y)의 local property

실험에 사용한 영상의 분할에서 이상적인 것은 영상이

핵, 세포질, 배경의 세부분으로 나누어져야 하는데 원래 영상의 특성상 밝은 부분과 어두운 부분으로 양분된다. 어두운 부분은 핵인데 세포의 염색시 핵이 어둡게 염색되고 나머지 부분인 세포질및 배경은 밝게 염색 된다. 그림 2(a)에 원래의 영상을, (b)에 그 histogram을 나타 내었다. histogram에서 global한 문턱치를 택하기 위해 대조도 증배를 한후 앞에서 제안한 자동적인 문턱치 선택 방법으로 택한 값을 사용하여 영상을 2치화 시켰다. 그 결과를 그림 3에 나타 내었다.

2.5 매개화

영상에서 발견되는 각각의 대상물에 대한 형태를 근거로 그들을 분류 하기위해 대상물의 객관적 요소들을 구하였다.

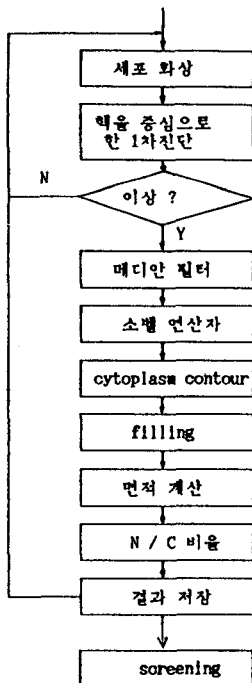
전 단의 결과로 얻은 2치화 된 화상에 핵의 면적, 핵의 주변길이, 핵의 중심위치, 핵의 형태, 핵의 chromatin 구조로 분류했다. 핵의 형태는 $4\pi \text{area}/\text{perim}^2$ 으로 계산 되 어지는데 이것으로 핵이 원형인가 아닌가를 알 수 있다.

핵을 가장 중요하게 여기고 여러가지 형태의 요소로 다루는 이유는 세포학자및 병리학자들이 세포의 이상 유무를 판별하는데 있어 가장 기본이되고 중심적인 진단논리를 제공하기 때문이다.

핵에서 얻은 정보로 세포의 이상유무를 일차적으로 진단할 수 있다.

세포질과 배경인 밝은 부분에서 핵을 중심으로 의심스러운 부분의 세포질 경계를 찾아 면적을 구했다. 핵과 세포질의 비율도 판정의 중요한 조건으로 볼 수 있다.

2.6 전 선별법



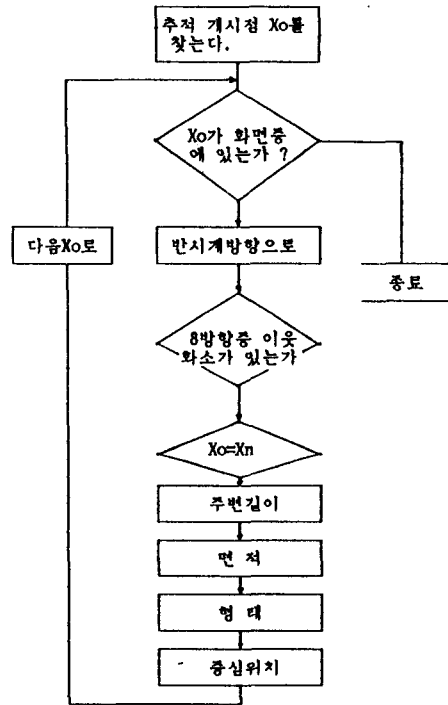
< 그림 4. 전 선별법 흐름도 >

전체적인 과정을 그림 4로써 나타낼 수 있다.

이 중에서 핵을 중심으로 한 1차 진단에서의 과정을 나타내면 그림 5 와 같다.

세포질과 배경은 밝기값인 gray level로는 거의 구분할 수 없어 메디안 필터로 잡음을 제거하고 소벨 오퍼레이터로 필로로 하는 세포질 영역의 윤곽선을 구하였다 [14].

윤곽선 내부를 filling하는 과정이 필요한 것은 세포질 영역의 면적 계산과 결과를 스크리닝 하기 위한 것이다. filling 알고리즘을 제안하여 사용하였는데 적용 후의 결과를 그림 6에 나타 내었다.

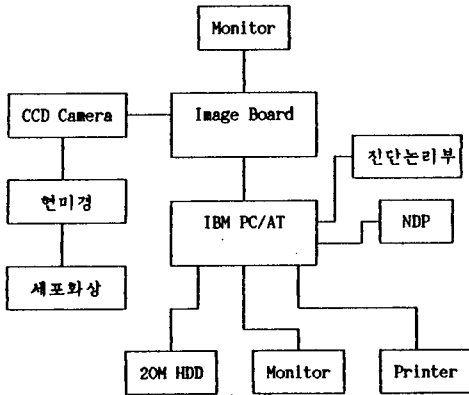


< 그림5. 핵에서의 처리 순서 >

3장. 실험방법 및 결과

3.1 하드웨어 구성

본 논문에서 실험에 사용한 시스템의 전체 구성은 그림 7 과 같다. 크게 영상의 입력부, 처리부, 표시부, 저장부로 나눌수 있는데 입력부로는 현미경과 PULNIX사의 TM-545라는 흑백 카메라를 사용하였으며 처리부로는 IBM PC/AT 와 Imaging Technology사의 PCVISION plus Frame Grabber를 사용하여 256x256 화소의 256 계조도를 갖는 영상을 만들어 이용하였다. 표시부로는 2대의 모니터를 저장부로는 20M의 하드 디스크를 사용하는데 약 100여장 정도의 영상을 저장시켜 처리할 수 있다.



<그림 7. 시스템의 전체 하드웨어 구성>

통상 세포진 이라면 자기 세포진을 의미하므로 이 현미경 화상을 입력하여 실험하여 보았다. 2차화 한 화상에서 핵의 중심위치, 주변길이, 면적, 형태등을 구할 수 있었다. 이것을 표 1 에 나타내었다. 번호는 왼쪽상단에서 오른쪽 하단으로 진행시키며 만난 순서로, 핵의 중심위치는 좌상의 점을 (0,0)로 보았을때 각 핵의 중심점의 상대적인 위치를 나타낸 것이다. 주변길이, 면적 등을 각각의 화소수로 나타냈으며 형태는 계산에 의한 것이다.

< 표 1 핵으로부터 얻은 결과 >

	핵의 중심위치	주변길이	면적	형태
1	233, 34	28	61	0.978
2	146, 51	22	38	0.986
3	89, 109	73	399	0.941
4	204, 111	62	284	0.928
5	50, 162	33	83	0.958
6	234, 170	30	55	0.768
7	109, 189	26	39	0.725
8	61, 203	69	339	0.895
9	43, 216	62	282	0.922

이 결과를 살펴보면 이상이 있는 것은 3, 4, 5, 8, 9 이다. 보통 세포에 이상이 생기면 세포핵이 증대하든지, 부정으로 되는 (정상인 것은 현형에 가깝다.) 등의 형태적인 변화가 생기며 세포질의 면적 변화도 생긴다. 그런데 세포핵과는 반대로 작아지기 때문에 핵면적/세포질면적 비율이 증대 되었음을 알 수 있다. 이 결과 핵 하나에서의 매개변수로 진단하기 보다는 판단의 정확도를 더욱 높일 수 있었다. 이상이 있다고 보는 세포의 세포질에 관한 면적을 구했다. 표 2 에는 핵 및 세포질 면적과 이 두 가지 면적 비율을 나타내었다.

< 표 2 핵과 세포질의 면적 비교 >

	핵의 면적(N)	세포질 면적(C)	N / C 비율
3	399	1395	0.286
4	284	707	0.401
5	83	1109	0.075
8	339	1949	0.319
9	282		

4 장 결 론

본 연구에서는 기초의학의 한 분야인 세포진단에서 대부분이 정상이고 이상이 있는것은 그 비율이 극히 적은 수인데 정상인 것도 모두 검진해야하는 진단의 비효율성이 있었다. 따라서 컴퓨터를 사용한 화상처리 방식을 이용하여 일차적인 진단을 하고 판정의 정확성과 객관성을 높이기 위해 객관적이고도 정량적인 데이터의 제공과 함께 이상이 있는 세포만을 보여 주고자 했다.

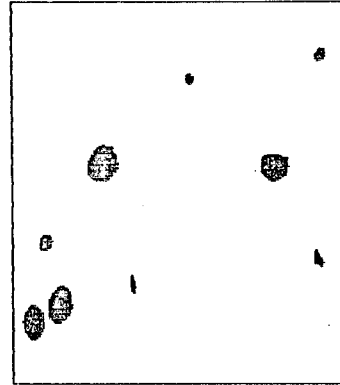
실험에서 얻은 결과를 보면 제안한 자동적인 문턱치 선택방법으로 핵 만을 2차화해서 구한 핵의 주변길이, 면적 형상 등에 관한 정보는 비교적 정확하게 얻을 수 있었다. 이와같은 파라미터를 기초로한 일차적인 진단에서 이상이 있다고 생각되는 세포의 세포질 면적도 구했다. 핵과 세포질의 비율을 구하여 판정의 정확도를 높였다. 한편 보통의 검진에서 요하는 시간은 5 분 이상인데 검진 시간을 상당히 줄일수 있었고 이상이 있는 세포만을 보여주므로 더욱 정밀한 검진이 가능하게 되었다.

후후 과제로는 염색의 정도에 따라 세포질과 배경의 구별이 다소 어려운 것도 있으므로 염색기술의 연구와 이들을 구별하기위한 더 좋은 알고리즘의 개발이 있어야 한다. 또 칼라 화상처리를 이용한다면 핵의 내부 구조까지 진단논리에 첨가할 수 있어 더 정확한 진단을 할 수 있을 것이다. 계속적인 임상실험을 통하여 보완해 나가야 하겠다.

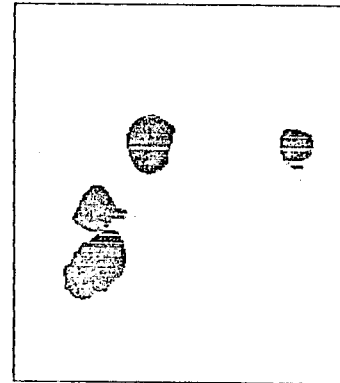
참고문헌

- [1]尾上守夫, "醫用 畫像 處理", 朝倉書店, 1982
- [2]渡邊貞一, "顯微鏡 畫像處理", 情報處理, vol.20, no. 12, Dec. 1979
- [3]Lawrence O'gorman, Arthur C. Sanderson, Kendall Preston, "A System for Automated Liver Tissue Image Analysis: Methods and Results", IEEE Trans. on Biomedical Engineering, vol. BME-32, no. 9, Sep. 1985, pp696-706
- [4]Edward A. Patrick, Joseph Altman, Richard Wild, "Computer Output Display of Cells and Cell Feature", Pattern Recognition, vol. 4, 1972, pp211-226
- [5]Sadakazu Watanabe and The CYBEST Group, "An Automated Apparatus for Cancer Prescreening: CYBEST", computer graphics and image processing, vol. 3, 1974, pp350-358

- [6] 天神美夫, 尾上守夫, "細胞診 自動化における 子宮腺癌細胞集塊 特徴抽出法", 醫用電子と 生體工学, 第 17 卷, 第 6 號, Oct. 1979, pp40-47
- [7] R. C. Gonzalez/P. Wintz, "Digital Image Processing", Addison wesley, 1987
- [8] Anil K. Jain, " Fundamentals of Digital Image Processing", Prentice-Hall
- [9] Lawrence O'Gorman, Arthur C. Sanderson, Kendall Preston, Jr, Andrew Dekker, "Image Segmentation and Nucleus Classification for Automated Tissue Section Analysis", IEEE Computer Vision and Pattern Recognition, Silver Spring, MD, 1983, pp89-94
- [10] Thomas A. Nodes, Neal C. Gallagher, Jr, "Median Filters : Some Modifications and Their Properties", IEEE Trans. on ASSP, vol. ASSP-30, no. 5, Oct. 1982, pp739-746
- [11] Thomas S. Huang, George J. Yang, George Y. Tang, "A Fast Two-Dimensional Median Filtering Algorithm", IEEE Trans. on ASSP, vol. ASSP-27, no. 1, Feb. 1979, pp13-18
- [12] Alan Conrad Bovik, Thomas S. Huang, David C. Munson, Jr, "The Effect of Median Filtering on Edge Estimation and Detection", IEEE Trans. on PAMI, vol. PAMI-9, no. 2, Mar. 1987, pp181-194
- [13] Ikram E. Abdou, William K. Pratt, "Quantitative Design and Evaluation of Enhancement / Thresholding Edge Detectors" Proceedings of The IEEE, vol. 67, no. 5, May 1979, pp753-763
- [14] 長谷川純一/與守大和/中山 晶/横井茂樹, " 画像處理の基本技法", 技術評論社, 1986



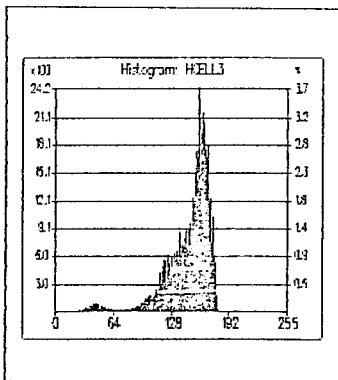
< 그림 3. 2치화된 핵의 영상 >



< 그림 6. filling후 세포질 마스크 >



< 그림 2.(a) 원래의 영상 >



< 그림 2.(b) 그림 (a)의 histogram >