

腫瘍細胞識別을 위한 空間周波數領域에서의 畫像解析

正會員 羅 哲 勳* 正會員 金 昌 元** 正會員 金 玄 在*

Image Analysis for Discrimination of Neoplastic Cellis in Spatial Frequency Domain

Cheol Hun Na*, Chang Won Kim,** Hyeon Jae Kim* *Regular Members*

要 約

本 論 文 은 病 理 學 等 基 礎 醫 學 中 서 요 청 되 는 細 胞 診 을 위 한 개 선 된 디 지 탈 畫 像 解 析 方 法 을 提 案 하 였 다. 對 象 畫 像 은 甲 狀 腺 細 胞 의 顯 微 鏡 畫 像 이 고 목 的 은 正 常 細 胞 과 惡 性 인 乳 頭 狀 腫 瘍 과 濾 胞 性 腫 瘍 간 의 染 色 質 패 턴 이 相 異 함 을 畫 像 解 析 에 의 해 自 動 識 別 하 는 것 이 다. 먼 저, 畫 像 處 理 상 특 徵 領 域 인 細 胞 核 만 을 抽 出 하 기 위 해 輪 廓 追 跡 法 에 의 한 領 域 分 割 알 고 리 즈 м 을 제 안 하 였 다. 그 리 고 空 間 領 域 의 畫 像 情 報 를 離 散 的 2 차 원 푸 리 에 변 환 한 후 1 차 원 푸 리 에 변 환 에 의 해 특 徵 파 라 미 터 를 抽 出 하 였 다. 여 기 서 細 胞 類 型 別 특 徵 標 本 群 을 구 축 하 여 임 의 의 檢 證 細 胞 과 識 別 實 驗 을 행 하 였 다. 기 존 의 방 법 보 다 개 선 된 識 別 率 (70-90%) 을 얻 음 으 로 써 본 방 식 은 細 胞 診 에 있 어 서 定 量 性 과 客 觀 性 을 더 욱 具 體 化 시 킬 수 있 음 을 증 명 하 였 다. 또 한 본 방 식 을 그 대 로 腫 瘍 細 胞 識 別 에 즉 시 사 용 가 능 함 을 제 시 하 였 다.

ABSTRACT

In this paper, a improved method of digital image analysis required in basic medical science for diagnosis of cells was proposed. The object image was the thyroid gland cell image, and the purpose was automatic discrimination of three classes cells(normal cells, follicular neoplastic cells, and papillary neoplastic cells) by difference of chromatin patterns. To segment the cell nucleus from background, the region segmentation algorithm by edge tracing was proposed. And feature parameter was obtained from discrete Fourier transformation of image. After construct a feature sample group of each cells, experiment of discrimination was executed with any verification cells. As a consequence of using features proposed in this paper, get a better recognition rate(70-90%) than previously repoted papers, and this method give shape to get objectivity and fixed quantity in diagnosis of cells. The methods described in this paper be used immediately for discrimination of neoplastic cells.

*全南大學校 電子工學科
Dept. of Electronics Engineering, Chonnam National
University

**光州大學校 電子工學科
論文番號 : 93-41

I. 緒 論

醫用畫像의 디지털處理에 관한 연구는 1960년대초 부터 시작되어 그후 컴퓨터과학의 발전과 더불어 醫學에 있어서 畫像이 이용되는 곳은 모두 畫像處理技術이 도입되어 그 일부인 X선 CT, 디지털 X선 映像裝置, 超音波 診斷裝置等등이 개발되어 실용화에 이르고 있다.⁽¹⁻³⁾ 한편 病理學 등 基礎醫學分野에서 癌의 조기진단에 중요한 검사인 細胞診은 光學 顯微鏡에 의해 細胞의 形態特徵이나 染色質의 텍스춰特徵等を 가지고 육안에 의해 正常細胞인가 癌細胞인가를 판별하고 있는데 그 판정기준이 매우 主觀의 일뿐만 아니라 구체적이지 못하기 때문에 檢者의 소견에 따라 判定이 변하는 경우가 있다. 따라서 病理學的 診斷에 있어서 誤診을 피하기 위한 客觀的인 判斷, 定量分析을 통한 精度管學, 形態學的 변화에 따른 機能的 변화에 대한 연구등의 細胞診斷學(cytology)에 있어 改善된 디지털畫像技術이나 패턴認識技術의 도입이 절실히 요구되고 있다. 이에 대한 연구는 Mendelson등에 의해 시도된 이후 여러가지 방법^(4,5)이 제안되었지만 아직 미개척분야가 많이 남아있다.

따라서 본 연구에서는 癌의 發生頻도가 높으며 細胞診에 있어서 病理學者가 많은 어려움을 안고 있는 甲狀腺 細胞畫像에 대해 개선된 識別率을 얻을 수 있는 새로운 畫像解析方法을 提案하고자 한다. 細胞核의 特徵抽出과 解析방법에 따라 발표된 기존의 방법들을 요약하면

- (a) 細胞光計測方法(cytophotometric method)^(6,7)
- (b) 細胞形態計測方法(Cytomorphometric method)^(8,9)

(c) 染色質의 패턴(pattern) 즉 構造 情報의 特徵(textual feature)을 解析하는 方法^(10,11) 등이 있다. 그러나 (a)와 (b)는 거의 확립된 단계에 와 있는 형편이며 또 DNA量이나 形態特徵이 計量만으로는 甲狀腺腫瘍細胞의 구체적인 識別情報가 되지 못하며 識別率도 낮다. 최근 (c)의 방법이 유력시 되어 주로 공간영역에서 통계적해석방법으로 활발히 연구되고 있으나 이방법은 전처리가 복잡할 뿐만 아니라 경우에 따라 特徵量의 損壞로 識別率이 불안정하며 낮다.

본연구에서는 領域分割알고리즘에 의해 細胞核만의 畫像을 얻은후 이를 공간 주파수 영역으로 변환시켰다. 그리고 細胞核의 染色質 패턴을 電力密度 分布函數로 특징파라미터를 추출하여 腫瘍細胞識別을 시도하였다. 실험결과 기존의 방법보다 개선된 식별을

을 얻을 수 있었으며 또한 細胞診의 正量性과 客觀性을 구체화 시킬수 있음을 증명하였다.

II. 畫像 解析方法

1. 畫像解析 알고리즘

畫像解析의 순서는 다음과 같이 네가지 단계로 나누었다.

1) 入力段階

슬라이드 글래스(slide glass) 위에 濕固定된 甲狀腺 細胞를 光學顯微鏡에 의해 擴大시켜 Plumbicon TV camera에 의해 撮像하여 化상신호가 얻어진다. 그리고, 標本化 및 量子化 과정을 거쳐 2차원 디지털 畫像을 얻어 畫像 記憶裝置에 입력한다.

2) 前處理

일반적인 畫像處理에 있어서는 雜音이나 이그러짐(distortion)을 除去함과 동시에 畫像의 強調, 平滑化를 위해 必要한 處理 段階이다. 즉 「畫像變換」이 目的인 경우 많이 적용되는 과정이지만 본 연구에서는 電力密度分布函數로 텍스춰의 構造를 解析하고자 하므로 가급적이면 原畫像인 特徵領域을 分割하기 위한 前處理로서 濃度 히스토그램을 구한 후 可變半문턱치 處理(variable semi-thresholding)를 적용하여 細胞核만의 畫像情報를 얻기 위한 畫像變換을 행한다.

3) 特徵 抽出

甲狀腺細胞 畫像중 細胞診의 特徵 領域을 抽出하기 위해 輪廓 追跡(edge tracing)方式에 의한 알고리즘(algorithm)으로 特徵 領域을 抽出한다. 그리고 抽出된 特徵 領域 즉 細胞核으로부터 空間領域에서 이에 대한 濃度 및 形狀特徵 파라미터를 구하고, 또 空間周波數領域에서 染色質의 텍스춰 성질을 電力密度 分布函數로 파라미터를 정의한다. 이때 細胞核의 크기가 균일하지 않으므로 正規化 한다.

4) 識 別

(3)으로부터 抽出된 各 特徵 파라미터에 의하여 特徵標本群의 特徵패턴을 構築한 후, 識別하고자 하는 임의의 檢證細胞에 대한 各 特徵 파라미터별 特徵量을 計測한다. 그리고 各 特徵 파라미터별로 特徵標本群과 檢證細胞間的 거리를 산출하여, 그 최소값으로

細胞類型을 識別한다.

2. 標本과 實驗裝置의 構成

1) 標本

본 연구에서 쓰인 甲狀腺細胞의 標本은 全南大學 校 醫科大學 病理學教室에 의뢰된 甲狀腺細胞의 塗抹標本을 分析對象으로 하였다. 細胞學的으로 濾胞性腫瘍과 乳頭狀腫瘍으로 확진된 例를 濾胞性腫瘍群과 乳頭狀腫瘍群으로 하였다.

이상의 選別方法에 의해 9명의 被檢者로부터 9개의 標本으로 正常細胞, 濾胞性腫瘍細胞, 乳頭狀腫瘍細胞등 細胞類型別 標本 3개씩을 본 論文의 特徵標本群(training set or learning set)으로 사용하였다.

2) 實驗裝置의 構成

본 論文의 實驗에 사용한 시스템의 構成은 그림 2-1과 같다.

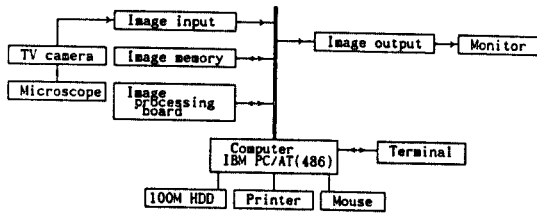


그림 2-1. 畫像처리장치의 구성
Fig. 2-1. Configuration of image processing system.

3. 細胞의 特徵領域 分割

1) 對象畫像의 分割方針

甲狀腺의 細胞畫像은 그림 2-2와 같이 細胞核과 그 背景領域인 細胞質(cytoplasm), 赤血球(red blood cell) 및 細胞外물질(extracellular material; e.g., colloid, blood plasma)등으로 구분되는데, 이중에서 特徵領域인 細胞核만의 領域 分割이 필요하다.

[方針 1] 細胞核만을 제외하고 모든 領域은 2차화 처리로 0으로 置換한다.

[方針 2] 領域 分割시 단일 細胞核의 형상이 아니면 제외한다.

[方針 3] 濃度值 히스토그램을 기초로 可變半문턱치 처리(semi-thresholding)를 행한다.

2) 畫像의 濃도히스토그램과 문턱치 처리

細胞核에는 대소가 있고, 그 濃度分布에도 疎密이

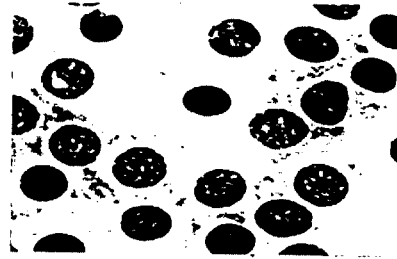


그림 2-2. 갑상선세포의 원화상(정상세포)
Fig. 2-2. Original image of thyroid cells.(normal cells)

있다. 또 개개의 細胞核이 완전히 분리된 경우도 있고 그렇지 않은 경우도 있는 점등을 고려해 볼 때 特徵 領域의 識別에 있어 前 處理로서 確率的 處理 方法인 濃度 히스토그램을 적용한다.

2-1) 濃도 히스토그램

디지털 畫像 $f_0(i,j)$ 의 각 畫素의 濃도를 0부터 $L-1$ 까지의 L 종류로 量子化 하였을때 濃도가 $k \in I_L = \{0,1,2,\dots,L-1\}$ 인 畫素의 수를 n_k , 1 frame의 총 화소수를 N 이라하면 濃도 히스토그램은 (2-1)과 (2-2)식으로 정의 된다.

$$h(k) \triangleq n_k, k \in I_L = \{0,1,2,\dots,L-1\} \quad (2-1)$$

$$N = \sum_{k \in I_L} h(k) \quad (2-2)$$

그림 2-3은 甲狀腺의 細胞畫像을 濃도 히스토그램으로 실현한 결과이다.

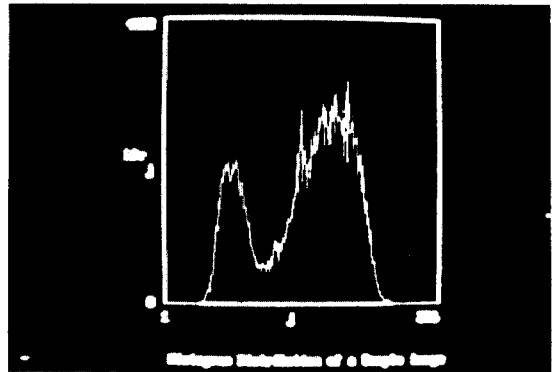


그림 2-3. 그림 2-2의 濃도히스토그램
Fig. 2-3. Gray level histogram of Fig. 2-2.

2-2) 문턱치 처리

특징영역인 세포핵영역을 농도치단위로 그 영역을 표현하면

$$L_{th} \leq f_0(i,j) \leq U_{th}$$

에 속하는데 이영역만을 抽出하기 위해서는 전처리로서 畫像의 濃度 變換이 필요하다. 어느 濃度值 領域이외의 값에서는 강제적으로 0으로 만들고, 細胞核領域의 畫像情報는 그대로 간직할 수 있도록 可變半 문턱치處理(variable semi-thresholding) 방식을 적용한다.

$$f(i,j) = \begin{cases} f_0(i,j) & : L_{th} \leq f_0(i,j) \leq U_{th} \\ 0 & : \text{이외의 濃度值} \end{cases} \quad (2-4)$$

여기서, U_{th} 는 upper thresholding level이고, L_{th} 는 lower thresholding level이다.

그림 2-4는 식(2-4)에 의해 可變半 문턱치 처리한 결과를 보인 것이다.

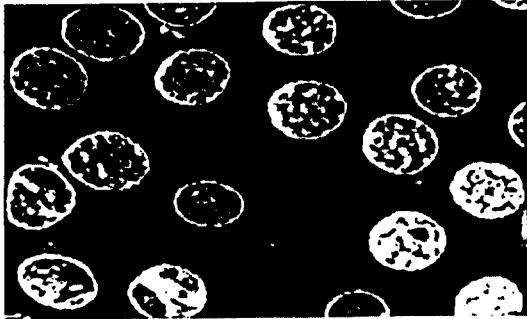
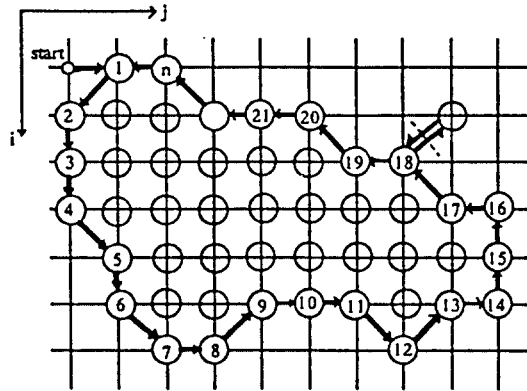


그림 2-4. 그림 2-2의 화상을 가변 반 문턱치 처리한 결과
Fig. 2-4. Result of variable semi-thresholding of Fig. 2-2.

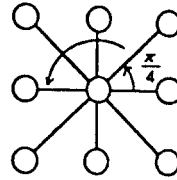
3) 領域分割 알고리즘

그림 2-4는 1개 frame의 細胞畫像인데 여기에는 여러개의 細胞核이 공존한다. 그러나 畫像解析은 細胞核 별로 각각 수행되어야 하므로, 細胞核을 하나씩 떼어내는 특징영역의 分割이 이루어져야 한다. 이를 위해 다음 그림 2-5의 윤곽추적(edge-tracing)방법에 의한 영역분할(segmentation)알고리즘을 적용하였다.

4) 領域分割 結果



(a) 반시계방향으로의 윤곽추적



(b) 다음화소를 찾기위한 각의 회전

그림 2-5. 윤곽추적에 의한 영역분할법

Fig. 2-5. Diagram of segmentation method by edge tracing

알고리즘에 의해 畫像의 左上에서 시작하여 右下로 움직이면서 細胞核만이 畫像情報를 領域分割하여 記憶裝置에 저장하였다. 다음 그림 2-6은 提案한 알고리즘으로 領域分割을 실현한 결과이다. 각 細胞核에 매겨진 숫자는 領域 分割時 실행되었던 순서이다.

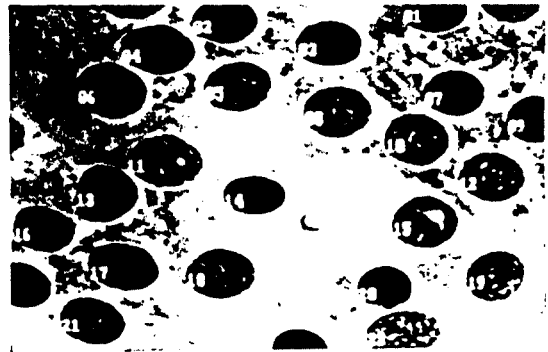


그림 2-6. 그림 2-5의 영역분할결과

Fig. 2-6. Result of region segmentation of Fig. 2-5.

Ⅲ. 腫瘍細胞畫像의 解析

1. 特徵 파라미터 抽出

1) 細胞核의 特徵要素

細胞核에 있어서 腫瘍性病變에 따른 細胞核의 形態學的 主要특징은 病理學者가 제공한 醫學的 所見을 기초로 검토하였으며 그 결과는 표 3-1과 같다. (12-13)

표 3-1에 있어서, 正常細胞(非腫瘍性 포함)와 腫瘍性細胞와의 特徵差는 a, b, c項이고, 또 腫瘍細胞 중 濾胞性腫瘍과 乳頭狀腫瘍과 特徵差는 주로 C, D 그리고 E 項이었다. 이상에서와 같이 細胞核의 形狀과 染色質의 패턴(pattern)이 主要 特徵量이 되므로, 細胞核의 面積(area), 周圍長(perimeter), 圓形度(shape factor), 平均濃度(gray level mean) 등의 形態特徵은 주로 空間領域에서 抽出하고, 染色質 패턴 즉 텍스춰특징은 空間周波數領域에서 電力密度分布函數를 구해 抽出하고자 한다.

2) 空間領域에서의 特徵抽出

(a) 面積(nuclear area) : AR

細胞核의 크기(size)는 特徵을 구분짓는 하나의 요소이다. 이는 영역을 구성하는 畫素의 갯수로 정의한다.

(b) 周圍長(perimeter) : PM

細胞核의 周圍長은 영역의 形狀特徵의 하나이다. 이는 영역의 境界畫素의 系列(輪廓追跡에 의해 구해

짐)에서 수평, 수직방향에 인접하는 畫素의 길이는 1로 취하며 45° 折線의 경우는 2^{1/2} 배의 거리를 취한다.

(c) 圓形度(shape factor) : SF

영역의 形狀特徵을 나타내는 方法으로서 圓形度(shape factor)를 사용한다. 이에대한 정의는 식(3-1)로 표현한다.

$$SF = 4\pi \left(\frac{AR}{PM^2} \right) \quad (3-1)$$

여기서 AR는 面積, PM은 周圍長임. 영역이 圓形에 가까울수록 그 크기인 SF는 1에 접근하며, 圓形에서 멀어질수록 (형상이 가늘고 길수록) SF 값은 0에 접근한다. 완전히 원형인 경우 최대 1의 값을 갖는다.

(d) 平均濃度(gray level mean) : GM

영역의 濃度畫像(gray level image)에 대해 客觀的인 濃度性質을 그 特徵으로 하였다. 領域의 濃度레벨은 0~L-1로 취하고, 또 濃度 k를 취하는 確率은 濃度 k의 畫素數의 相對值로 가정한다.

$$\text{즉, } P(k) = \text{prob}\{f(i,j) = k\} = \frac{h(k)}{N} \quad (3-2)$$

여기서 h(k)는 濃度 k의 畫素數, N은 細胞核의 總 畫素數이다. 그러므로 細胞核의 平均濃度 GM은 다음 식(3-3)으로 定義된다.

표 3-1. 갑상선종양세포의 주요특징

Table 3-1. The main features of thyroid neoplastic cells.

Group	Types of neoplasm	Neoplasm		
		Normal	Follicular neoplasm	Papillary neoplasm
a	Cell aggregate	Loose	Dense	
b	Colloid	Rich	Poor	
c	Mass formation	Absent	Present	
A	Cell arrangement		Follicular	Papillary(occasionally pollicular)
B	Nuclear membrane		Regular	Irregular
C	Nuclear inclusion		Rare	Frequent
		Artefact may mimic inclusion		
D	Shape		Round or oval	More irregular
	Size		Small, uniform	Large, variable
E	Chromatin clump		Distinct, homogeneous	Ground-glass heterogeneous
	Texture		Coarse	Fine

$$GM = \sum_{k=0}^{L-1} k \cdot P(k) \quad (3-3)$$

다음 표 3-2는 (a), (b), (c), (d)를 각 세포유형마다 9개씩의 표본으로써 각 特徵 파라미터별 特徵量을 계측하여 算術平均을 구한 결과이다. 각 특징파라미터의 算術平均값을 細胞類型別 特徵標本群(training set)으로 삼았다.

$$F(\phi) = \int_0^{\infty} |F(r, \phi)|^2 dr \quad (3-7)$$

(3-6)식으로 부터 輻축의 원점으로 부터 등거리 간격인 동심원 내의 전력밀도 분포량을 계측할 수 있으며 또한 (3-7)식으로 부터 ϕ 각방향의 扁形內의 전력밀도 분포량을 계측할 수 있다. 그러나 세포핵의 텍스춰특징에는 방향성이 없으므로 식(3-6)을 적용하여 輻축

표 3-2. 공간영역에서의 형태특징표

Table 3-2. Four measured and calculated morphometric parameters of each training sets in spatial domain.

Parameter Type of cells	Perimeter ($\times 0.2\mu m$)			Area ($\times 0.2 \times 0.2\mu m^2$)			Gray level mean [g.v]			Shape factor		
	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max
Normal cell	208.602	168.877	241.002	259.800	1429	2509	72.423	50.471	83.910	0.623	0.416	0.649
Follicular neoplasm	170.694	141.007	254.144	1432.033	991	2991	60.422	48.718	80.748	0.615	0.495	0.661
Papillary neoplasm	245.505	203.907	310.713	2305.267	1307	3250	62.563	42.442	88.926	0.485	0.219	0.617

3)空間周波數領域에서의 特徵抽出

공간주파수영역에서 染色質패턴을 解析하기 위해 먼저 텍스춰 特徵을 抽出해야한다. 染色質의 패턴은 구성요소의 배열규칙과 거치름정도가 그 주요특징인데 공간영역에서는 계측하기 어려울 뿐만 아니라 細胞核의 크기에 따라 그 계측치는 매우 流動的이다. 따라서 텍스춰의 特徵을 계측하기에 용이한 電力密度 分布函數를 적용하고자 한다. 공간영역의 화상함수 $f(x,y)$ 는 다음식 (3-4)와 같이 공간주파수영역의 화상함수로 표현할 수 있으며

$$f(x,y) \Leftrightarrow F(u,v) = F(r, \phi) \quad (3-4)$$

2차원 電力密度 分布函數는 다음식 (3-5)와 같이 표현할 수 있다.

$$|F(u,v)|^2 = |F(r, \phi)|^2 \quad (3-5)$$

그리고 식(3-6)과 같이 輻축 r 을 주파수축으로한 1차원적 전력밀도 분포함수로 표현할 수 있으며, 輻축 r 과 위상각 ϕ 를 주파수 축으로하여 다음 식(3-6), (3-7)과 같이 표현할 수 있다.

$$F(r) = \int_{\phi} |F(r, \phi)|^2 d\phi \quad (3-6)$$

여기서 $0 \leq \phi \leq 2\pi$ 이다.

의 원점으로 부터 등거리 간격인 동심원내의 전력밀도 분포량으로 계측하고자 한다. 식(3-6)을 이산적 화상함수로 표현하면 식(3-8)과 같이 쓸수 있다.

$$|F(n)|^2 = \sum_{(i,j) \in N} |F(i,j)|^2 \quad (3-8)$$

여기서 $N = \{(i,j) : [(i^2 + j^2)^{1/2}] = n\}$

그러나 領域分割된 각 細胞核의 크기는 균일하지 않으므로 尺度變換(scaling)을 적용하여 64×64 [pixel]로 正規化(normalize) 하였다.

다음 식(3-9)는 특징파라미터 추출을 위한 정규화된 1차원 電力密度 分布函數(one-dimensional power spectral density function)의 定義이다.

[定義] 1D-PSD

$$DF(n) = \frac{\sum_{(i,j) \in S_n} |F(i,j)|^2}{\sum_i \sum_j |F(i,j)|^2} \times 100 \quad (3-9)$$

여기서 $S_n = \{(i,j) : [((\frac{i}{a})^2 + (\frac{j}{b})^2)^{1/2}] = n\}$

a, b : scale factor

[] : nearest neighbor integer

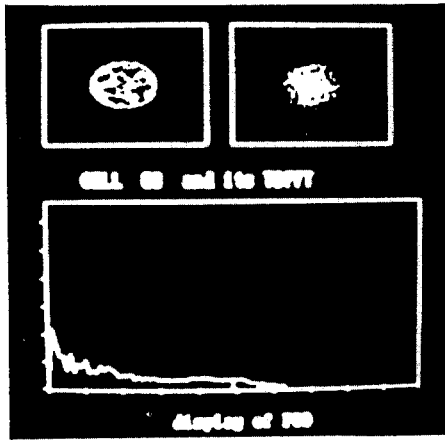
식(3-9)를 세가지 類型 즉, 正常細胞, 濾胞性腫瘍細胞, 乳頭狀腫瘍細胞에 각각 적용하여 각 細胞核마

다 電力密度分布을 計測하였다.

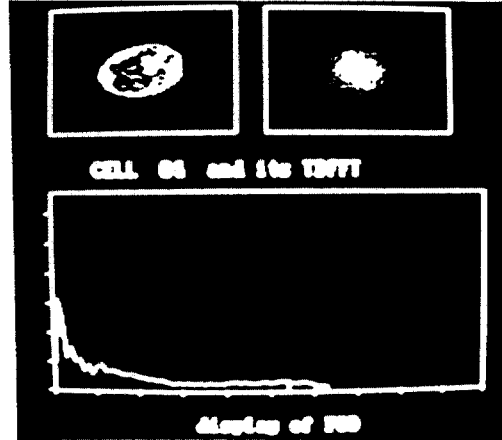
다음 그림 3-1은 임의의 正常細胞, 濾胞性腫瘍細胞, 乳頭狀腫瘍細胞에 대한 실험결과에 대한 일예이다. 그림 3-1의 (i)는 細胞核 畫像을 나타낸 것인데 2차원 離散的 푸리에 변환을 행하기 위하여 128×128 [pixel]의 프레임을 구성한 것이다. (ii)는 (i)을 2차원 離散的 電力密度分布로 실현한 것이다. (iii)은 (ii)에 식(3-9)를 적용하여 r을 橫軸으로 한 1차원 電力密度分布로 실현한 결과인데, 여기서 橫軸은 空間周波數이고, 從軸은 總電力에 대한 백분율이다.

이상의 실험결과로부터 細胞類型別 染色質 패턴이 異質함을 알 수 있었다. 이것을 표 3-1의 染色質 패턴 (E)의 特徵을 고찰해 보면, 그림 3-1(a)의 正常細胞는 染色質 塊도 없으므로 2차원적 電力密度分布의 疎密變化가 심하지 않았으며, 1차원적으로 표현하였을 때 원점에 대한 電力密度 集中度는 3가지 細胞類型 중 중간에 위치하였다.

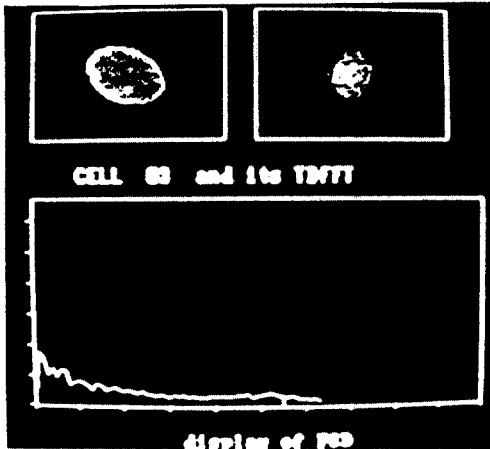
그림 3-1(b)의 濾胞性腫瘍細胞인 경우는 染色質 塊가 어느 細胞보다 비교적 뚜렷하고 규칙적으로 散在하므로 電力密度의 疎密變化가 심한 가운데 放射狀



(a) 정상 세포



(b) 여포성종양세포



(c) 유두상종양세포

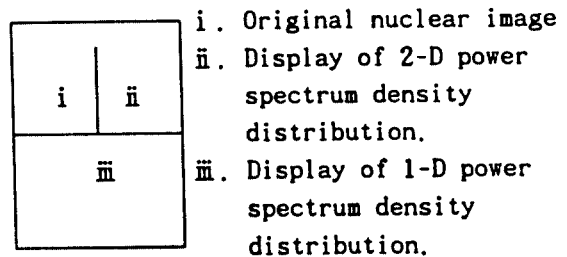


그림 3-1. 각세포화상의 전력밀도분포함수

Fig. 3-1. Power spectral density distribution of each nuclear images

의 무늬가 규칙적으로 배열되었고, 또한 텍스처의 모양이 거칠기 때문에 가장 높은 電力密度的 集中度를 나타냈다.

그림 3-1(c)의 乳頭狀腫瘍細胞인 경우에는 染色質塊가 희미하며 불규칙적이었기 때문에 에너지 分布의 疎密程度가 심하지 않으며 放射狀 무늬가 불규칙적으로 배열되었고 텍스처의 모양이 섬세하여 원점에 대한 電力密度的 集中度가 가장 낮았다.

이상의 실험결과에서 보인 바와 같이 細胞의 類型에 따라 相異한 電力密度分布의 特徵을 가지고 있으므로 이것을 特徵 파라미터로 抽出한후, 9개의 대표적인 표본으로 세포유형별 평균값을 구하여 特徵標本群을 각각 구축하였다.

2. 腫瘍 細胞 圖像의 識別 實驗

1) 識別 方法

가) III-1절의 特徵 파라미터 抽出 方法에 의해 공간 영역과 공간주파수영역에서의 세포 유형별 특징표본군의 값을 각각 저장한다.

나) 識別하고자 하는 임의의 檢證標本(test sample)에 대한 各 特徵파라미터값을 계측한다.

다) 各 特徵파라미터별로 대응시켜서 細胞類型마다 特徵標本群의 特徵量과 檢證標本の 計測量사이의 기

리를 산출하여, 그 중의 최소의 값으로 檢證標本の 細胞類型을 識別을 행한다.

2) 識別 實驗

가) 空間領域에서의 實驗

各 特徵파라미터별 距離 算出은 다음 식(3-10)로 定義하였다.

$$\text{Distance} = |A - B|^2 \tag{3-10}$$

여기서 사용되는 각 기호의 의미는 다음 표 3-3과 같다.

표 3-3. 식 (3-10)에 사용된 기호 A,B의 의미

Table 3-3. The meaning of symbols A,B in equation(3.5)

Sample Parameter	A (Training set)	B (Test sample)
Perimeter	PM _S	PM _T
Area	AR _S	AR _T
Gray level mean	GM _S	GM _T
Shape factor	SF _S	SF _T

細胞類型別 特徵標本群 (A)의 各 特徵 파라미터 값은 표 3-2에서 제시한 각 평균값(mean value)으로

표 3-4. 공간영역에서 정상세포의 식별실험결과

Table 3-4. An example of discrimination results of a testing sample(normal cells) on the spatial domain

Seg. No.	Discrimination (Minimum of distance)				remarks
	Perimeter	Area	Gray level mean	Shape factor	
1	N	N	P*	N	Normal cell
2	N	N	F*	P*	
3	N	N	P*	P*	
4	N	N	F*	N	
5	N	N	P*	F*	
6	N	N	F*	N	
7	N	N	N	F*	
8	N	N	P*	N	
9	N	N	P*	P*	
10	N	N	F*	N	
11	N	N	F*	F*	
12	N	N	P*	N	
13	F*	N	N	P*	
14	N	N	P*	N	
	13/14 (92.9%)	14/14 (100%)	2/14 (14.3%)	6/14 (42.9%)	correct discrimination rate

* : wrong discrimination

하였다.

細胞診을 하고자 하는 임의의 檢證標本 (B)의 各 特徵 파라미터값을 計測하여, 식(3-10)에 의해 細胞 類型別 識別實驗을 행하였다.

표 3-4는 確診된 임의의 正常細胞 1개의 프레임에 대해 실험한 결과이다. 濾胞性腫瘍細胞와 乳頭狀腫瘍細胞의 경우도 동일한 방법으로 식별실험을 행하였다.

나) 空間周波數領域에서의 실험

식(3-9)에 의해서 구한 各 細胞類型別 特徵標本群의 파라미터 값인 電力密度分布量과 檢證細胞의 電力密度分布量과의 細胞類型別 거리산출은 다음 식(3-11)로 정의한다.

$$D_s = \sum_{n=1}^M |DF_s(n) - DF_t(n)|^2 \quad (3-11)$$

여기서

$DF_s(n)$: 細胞類型別 特徵標本群의 電力密度分布 函數

s : (=normal), f (=follicular), P (=papillary)

$DF_t(n)$: 檢證細胞의 電力密度分布函數

D_s : 細胞類型別 特徵標本群과 檢證標本과의 거리
 s : n (=normal), f (=follicular), P (=papillary)

임의의 檢證細胞에 대해서 식(3-11)을 적용하여 特徵標本群과의 거리산출의 識別實驗을 행하였다. 다음 표 3-5는 乳頭狀腫瘍細胞에 대한 識別實驗結果의 일례이다. 正常細胞와 濾胞性腫瘍細胞의 경우도 동일한 방법으로 식별실험을 행하였다.

3. 實驗結果 및 考察

임의의 檢證細胞 173개(Normal : 48, Follicular : 74, Papillary : 51)로 空間領域에서는 표 3-4에서와 같이, 또한 空間周波數領域에서는 표 3-5에서와 같이 識別實驗을 반복해서 행하였다. 다음 표 3-6에서는 두 영역별로 173개의 檢證細胞에 대해 識別實驗을 행한 결과를 총괄하고 분석, 비교하였다.

a) 標本の 染色程度에 따라 標本間의 기준 濃度레벨에 차이가 있었기 때문에 細胞畫像의 濃度히스토그램을 구한 후, 可變半 문턱치 處理方法을 適用하여 領域分割의 基準濃度를 결정하였던 결과 領域分割할 때에 基準濃度레벨의 변동에 영향을 받지 않는

표 3-5. 공간주파수영역에서 乳頭狀腫瘍細胞의 식별실험결과

Table 3-5. An example of discrimination results of a testing sample (papillary neoplastic cells) on the spatial frequency domain)

Seg No.	Distance			Discrimination	remarks
	Normal	Follicular	Papillary		
1	8.073021	9.997292	16.032440	N*	Papillary neoplastic cells
2	77.828610	56.045770	30.961900	P	
3	24.750680	13.252740	5.006766	P	
4	17.456070	9.721247	3.359631	P	
5	37.024550	22.571060	7.686270	P	
6	-	-	-	-	
7	48.124610	30.238800	15.011000	P	
8	10.345030	11.188040	17.215460	N*	
9	32.490390	23.960880	12.676310	P	
10	123.704400	96.096260	63.107750	P	
11	-	-	-	-	
12	36.555730	22.135680	9.549829	P	
13	20.196760	13.218050	10.271310	P	
14	127.075400	97.811500	63.884060	P	
15	17.298330	14.590560	9.250890	P	
				11 / 13 (84.6%)	correct. discrimination rate

* : wrong discrimination, - : deleted nucleus

이점이 있었다.

b) 領域分割 알고리즘의 [방침 1]과 [방침 2]에 의해서도 충실한 細胞核이라 판단되어 領域分割되었다. 그러나 細胞核의 平均面積보다 너무 크거나 (150%이상) 또는 너무 작은 (50%이하) 경우는 識別對象으로 포함시키지 않음 결함이 있다고 사료되어 제외(표 3-5의 deleted nucleus) 시켰다.

c) ① 표 3-6의 空間領域에서 特徵파라미터 중 圓形度(SF)의 識別率이 平均 39.9%로 가장 낮았는데, 그 이유는 b)항, c)항에서 檢討되었던 바와 같이 細胞核의 原畫像으로부터 損失된 畫像이 얻어지기 때문이다. 畫像變換에 있어 복원하는 문제를 부수적으로 검토할 수도 있겠으나 본 연구에서는 電力密度分布에 의한 텍스처 解析이 重點의으로 다루어졌기 때문에 제외시켰다.

② 空間領域의 特徵파라미터중 차순으로 識別率이 낮은 것은 平均濃度(GM)에 의한 것이 46.2%이었던

데, 이것은 2항에서 언급한 바와 같이 수시로 변화할 수 있는 가능성이 있으므로 形態特徵의 파라미터로 설정하기 위해서는 표본의 染色過程과 顯微鏡畫像을 컴퓨터로 입력하는 과정등에서 보다 精度 높은 체계적인 방법의 연구가 필요하다.

③ 周圍長(PM)에 의해서는 56.1%, 面積(AR)에 의해서는 58.4%의 識別率이 얻어졌다.

④ 이상 空間領域에 있어서의 4개 파라미터에 의한 總平均識別率은 50.2% 정도로서 비교적 낮았으며 그리고 檢證標本의 대상에 따라 細胞類型別 또는 特徵 파라미터別로 識別率이 40% 정도에서 80%에 이르기까지 매우 유동적인 불안정한 결과를 얻었다.

d) 電力密度分布函數로 텍스처패턴을 해석하므로써 腫瘍細胞를 識別한 결과 檢證標本의 대상에 관계없이 대부분 70%에서 90% 정도로서 비교적 안정된 識別率을 얻었으며, 總平均識別率은 약 82.7% 정도로서 形態特徵에 의한 방법보다 우수하였다.

표 3-6. 공간영역과 공간주파수영역에서의 식별실험결과 비교표

Table 3-6. Comparison and analysis of discrimination results on the spatial domain and the spatial frequency domain.

Testing Sample (no. of nuclei)	type	Spatial domain(Discrimination)						Spatial frequency domain (Discrimination)	
		No. of nuclei	Parameters				Correct Discrimination		
			PM	AR	GM	SF			
Normal cells.	48	N	No. of nuclei	44	19	20	24	39	Correct Discrimination
			%	91.7	43.2	41.7	50	81.3	
		(F)	No. of nuclei	4	15	6	10	5	
	%		8.3	31.3	12.5	20.8	10.4		
	(P)	No. of nuclei	0	13	22	14	4		
		%	0	27.1	45.8	29.2	8.3		
Follicular neoplastic cells.	74	(N)	No. of nuclei	36	8	18	25	7	Correct Discrimination
			%	48.6	10.8	24.3	33.8	9.45	
		F	No. of nuclei	34	57	29	25	60	
	%		45.9	77.0	39.2	33.8	81.1		
	(P)	No. of nuclei	4	9	27	24	7		
		%	5.4	12.2	36.5	32.4	9.45		
Papillary neoplastic cells.	51	(N)	No. of nuclei	15	11	9	17	7	Correct Discrimination
			%	29.4	21.6	17.6	33.3	13.7	
		(F)	No. of nuclei	17	15	9	14	0	
	%		33.3	29.4	21.6	27.5	0		
	P	No. of nuclei	19	25	31	20	44		
		%	37.3	49.0	60.8	39.2	86.3		
Total	173								
average of total correct discrimination		No. of nuclei	97	101	80	69	143		
		%	56.1	58.4	46.2	39.9	82.7		

IV. 結 論

甲狀腺腫瘍細胞를 識別하기 위해 본 연구에서 제안한 畫像解析方法으로 識別實驗을 행한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 畫像解析을 위한 前處理로서 1개 프레임내의 다수 細胞核중 細胞核을 하나씩 분할하기 위해 輪廓追跡에 의한 領域分割 알고리즘을 제안하였다. 그 결과 단일細胞核만의 領域分割이 양호하게 실행되었음을 제시하였다.

2. 空間領域과 空間周波數領域에서 각각 特徵파라미터를 抽出하였는데 특히 特徵파라미터를 電力密度分布函數로 정의하여 실현한 결과 텍스춰특징의 구분이 용이하였다.

3. 제안한 特徵파라미터 抽出방법으로 細胞類型別 特徵標本群을 구축하여 173개의 檢證標本에 대해 識別實驗을 행하였다. 기존의 방법인 形態特徵파라미터를 적용하여 반복실험한 결과 總平均識別率 50.2%(40%~80%)의 매우 流動的인 識別率을 얻었으나 공간주파수영역에서 電力密度分布函數를 파라미터로 적용한 결과 총 평균식별율이 82.7%(70%~90%)로 비교적 안정된 양호한 식별율을 얻을 수 있었다.

이상과 같이 기존의 방법에 비해 본 연구에서 제안한 방법이 보다 양호한 식별율을 얻을 수 있음을 증명함으로써 畫像情報의 定量化에 있어서 理論적으로 明確함과 優秀함을 확인하였고, 또한 양호한 識別率로 細胞診의 客觀化가 더욱 具體化되었다. 그리고 본 방식은 현재대로 甲狀腺腫瘍細胞의 識別에 즉시 사용이 가능함을 제시하였다.

참 고 문 헌

1. A. C. Kak, "Computerized tomography with X-ray, emission and ultrasonic sources," IEEE Proceedings, IEEE 67, pp.1245~1272, 1979.
2. 尾上守夫(編), 醫用畫像 處理, 朝倉書店, 東京, pp.15~23, 1982.
3. 桑原道義, 醫用畫像 處理의 現狀 と 將來, 第 20回 畫像 工學 콘팔런스, pp.353-358, 1989.

4. J. M. S. Prewitt and M. L. Mendelsohn, "The analysis of cell images," Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol.128, pp.1035-1053, 1966.
5. P. H. Bartels, J. M. Layton, T. L. Jarkowski, J. C. Bellamy, G. F. Bahr. and G. L. Wied, "Cell recognition by multivariate gray value analysis in digitized images," Acta Cytol., vol. 15, pp.284-288, 1971.
6. Ekman E. T., Bergholm U., Backdahl M., Adam. Ho, Bergstrom R., Grimelius L., Auer G., "Nuclear DNA content and survival in medullary thyroid carcinoma," Cancer, 65(3), pp. 511-517, Feb., 1990.
7. Ekman E. T., Wallin G., Backdahl M., Lowhagen T., Auer G., "Nuclear DNA content in anaplastic giant-cell thyroid carcinoma," Am J clin Oncol, 12(5), pp.442-446, Oct. 1989.
8. Kriete A, Schaffer R, Harms H, Aus HM "Computer-based cytophotometric classification of thyroid tumors in imprints," J. Cancer Res Clin Oncol, 109(3), pp.252-256, 1985.
9. Masuda-T, Tezuka-F, Konno-H, "Intraoperative imprint cytology of the thyroid gland with computer-assisted morphometric analysis of cell clusters," Anal Quan Cytol Histol[ACQ], 10(4), pp.294-298, 1988.
10. Kriete A, Romen W, Schaffer R et al., "Computer analysis of chromatin arrangement and nuclear texture in follicular thyroid tumours," Histochemistry, 78(2), pp.227-230, 1983.
11. Kriete A, Schaffer R, Harms H, Aus HM, "On-line transmission electron microscopic image analysis of chromatin texture for differentiation of thyroid gland tumors," Anal Quan Cytol Histol, 9(3), pp.268-272, Jun., 1987.
12. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J, "Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy," Cancer 55 : 805-828, 1985.
13. Suen KC, Quenville NF, "Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland : A study of 304 cases," J Clin Pathol 36 : 1036-1045, 1983.



羅 哲 勳(Cheol Hun Na) 정회원
1985년 2월 : 전남대 전기공학과 전자전공 졸업(공학사)
1987년 2월 : 전남대 전기공학과 석사과정 전기과 전자전공 졸업(공학석사)
1990년 3월 ~ 현재 : 전남대 박사과정 전기공학과 전자전공



金 昌 元(Chang Won Kim) 정회원
1974년 2월 : 전남대 전기공학과 졸업(공학사)
1982년 8월 : 전남대 전기공학과 석사과정 졸업(공학석사)
1991년 8월 : 전남대 전기공학과 박사과정 졸업(공학박사)
1984년 3월 1일 ~ 현재 : 광주대학교 전자공학과 부교수



金 玄 在(Hyeon Jae Kim) 정회원
1961년 3월 : 전남대 전기공학과 졸업(공학사)
1968년 2월 : 전남대 전기공학과 석사과정(공학석사)
1984년 2월 : 전북대 대학원 전기공학과 전자전공 졸업(공학박사)

1967년 7월 1일 ~ 현재 : 전남대학교 공과대학 교수