

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-114172

(P2015-114172A)

(43) 公開日 平成27年6月22日(2015.6.22)

(51) Int.Cl.

GO1N 21/27	(2006.01)
GO1N 33/48	(2006.01)
GO6T 7/60	(2006.01)
GO6T 1/00	(2006.01)

F 1

GO1N	21/27
GO1N	33/48
GO6T	7/60
GO6T	1/00

A

150S
295

テーマコード(参考)

2G045
2G059
5B057
5L096

審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 27 頁)

(21) 出願番号

特願2013-255413 (P2013-255413)

(22) 出願日

平成25年12月10日 (2013.12.10)

(71) 出願人 507080743

オリンパスソフトウェアテクノロジー株式会社

東京都新宿区西新宿3-20-2

(74) 代理人 100089118

弁理士 酒井 宏明

(72) 発明者 五十嵐 康伸

東京都渋谷区笹塚一丁目50番1号 オリンパスソフトウェアテクノロジー株式会社内

F ターム(参考)	2G045 AA24	AA25	CB01	CB26	FA19
	GB01	GB02	GB06	JA01	
	2G059 AA06	BB12	FF01	FF03	HH02
	KK04	MM02	MM03	MM04	MM09
	MM10				

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】画像処理装置、顕微鏡システム、画像処理方法、及び画像処理プログラム

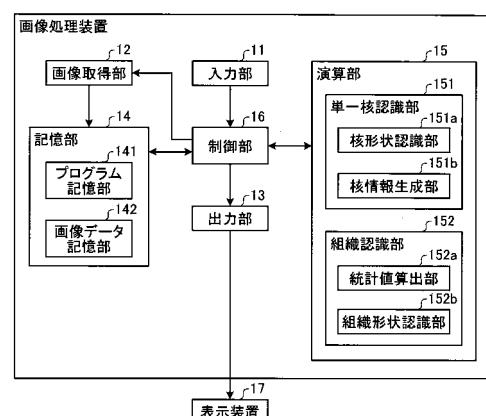
## (57) 【要約】

【課題】生体から採取した組織標本の画像に写った纖維状組織又は管状組織の境界の認識精度を向上させる画像処理装置等を提供する。

【解決手段】生体から採取された標本の画像を取得する画像取得部12と、該画像に写った核の形状を個別に認識する単一核認識部151と、該核の形状に基づいて、画像に写った纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織認識部152とを備える。

【選択図】図1

10



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

生体から採取した組織標本の画像を取得する画像取得部と、  
前記画像に写った所定の細胞小器官の形状を個別に認識する細胞小器官認識部と、  
前記所定の細胞小器官の形状に基づいて、前記画像に写った纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織認識部と、  
を備えることを特徴とする画像処理装置。

**【請求項 2】**

前記細胞小器官認識部は、  
前記画像を構成する各画素が前記所定の細胞小器官を表す画素であるか否かを判定し、  
前記所定の細胞小器官を表すと判定された画素の領域である細胞小器官領域の形状を認識する細胞小器官形状認識部と、  
前記細胞小器官領域の形状を定量化した情報である細胞小器官情報を生成する細胞小器官情報生成部と、  
を備えることを特徴とする請求項 1 に記載の画像処理装置。

**【請求項 3】**

前記細胞小器官情報は、前記細胞小器官領域の形状を直線に近似したときの該直線の傾き又は該直線と所定の角度をなす直線の傾きであることを特徴とする請求項 2 に記載の画像処理装置。

**【請求項 4】**

前記直線は、前記細胞小器官領域の形状を回帰分析により近似した一次関数によって表される直線、又は前記細胞小器官領域の形状の慣性主軸であることを特徴とする請求項 3 に記載の画像処理装置。

**【請求項 5】**

前記組織認識部は、  
前記画像から抽出された複数の前記細胞小器官領域についてそれぞれ生成された前記細胞小器官情報の統計情報を算出する統計情報算出部と、  
前記統計情報算出部により算出された前記統計情報に基づいて、前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を認識する組織形状認識部と、  
を備えることを特徴とする請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の画像処理装置。

**【請求項 6】**

前記統計情報は、平均値、中央値、最頻値、分散、標準偏差、尖度、歪度、エントロピー及び分布関数のうちの少なくとも 1 つであることを特徴とする請求項 5 に記載の画像処理装置。

**【請求項 7】**

前記組織形状認識部は、前記画像内における前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を推定し、該推定した前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を定量化した形状情報と、前記統計情報算出部によって算出された前記統計情報の算出結果とを比較することにより、前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を認識する、  
ことを特徴とする請求項 5 又は 6 に記載の画像処理装置。

**【請求項 8】**

前記組織形状認識部は、前記細胞小器官領域の形状を事前知識として用いて前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を認識することを特徴とする請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の画像処理装置。

**【請求項 9】**

前記所定の細胞小器官は、核又はミトコンドリアであることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の画像処理装置。

**【請求項 10】**

前記纖維状組織又は前記管状組織は、神経、筋、腱、及び血管のうちの少なくとも 1 つであることを特徴とする請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の画像処理装置。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 1】**

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の画像処理装置と、  
生体から採取した組織標本の拡大像を生成する顕微鏡装置と、  
前記拡大像を撮像することにより画像データを生成して前記画像取得部に入力する撮像部と、  
を備えることを特徴とする顕微鏡システム。

**【請求項 1 2】**

生体から採取した組織標本の画像を処理する画像処理装置が実行する画像処理方法において、

演算部が、画像データを読み込むことにより前記画像を取得する画像取得ステップと、  
前記演算部が、前記画像に写った所定の細胞小器官の形状を個別に認識する細胞小器官認識ステップと、

前記演算部が、前記所定の細胞小器官の形状に基づいて、前記画像に写った纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織認識ステップと、  
を含むことを特徴とする画像処理方法。

**【請求項 1 3】**

生体から採取した組織標本の画像を取得する画像取得ステップと、  
前記画像に写った所定の細胞小器官の形状を個別に認識する細胞小器官認識ステップと、

前記所定の細胞小器官の形状に基づいて、前記画像に写った纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織認識ステップと、  
をコンピュータに実行させることを特徴とする画像処理プログラム。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、生体標本の顕微鏡観察画像に写った纖維状組織又は管状組織の形状を認識する画像処理装置、顕微鏡システム、画像処理方法、及び画像処理プログラムに関する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

従来、生体観察や病理診断においては、生体から採取した組織標本の顕微鏡観察画像に写った組織が有する特徴に基づいて、生体の状態や病状を判断することが行われている。例えば、特許文献 1 には、染色された組織標本の画像から、画素の輝度値に基づいて細胞核領域、細胞質領域、腺腔領域をそれぞれ抽出し、これらの各領域の形状の特徴を示す基本特徴量を計測し、輝度値及び基本特徴量に基づき、組織標本の病状に応じて限定期に出現する特殊領域がこれらの各領域に存在するか否かを確認する技術が開示されている。

**【先行技術文献】****【特許文献】****【0 0 0 3】****【特許文献 1】特開 2009 - 180539 号公報****【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0 0 0 4】**

上記特許文献 1 においては、生体の状態や病状の判断にあたって、病状の確認に利用される特殊領域以外の領域の特徴、例えば、組織の境界や該境界内部の領域の特徴は考慮されておらず、精度の良い境界認識も行われていない。しかしながら、組織の境界によって特定される該組織の形状や、境界によって区切られる領域ごと（内部領域及び外部領域）の特徴も、病理診断等においては重要な判断要素となることがある。例えば、纖維状組織や管状組織の境界を精度良く認識することができれば、それらの境界情報を種々の診断に利用できる、或いは新しい解剖学的知見が得られる可能性がある。

**【0 0 0 5】**

10

20

30

40

50

本発明は上記に鑑みてなされたものであり、生体から採取した組織標本の画像に写った纖維状組織又は管状組織の境界の認識精度を向上させる画像処理装置、顕微鏡システム、画像処理方法、及び画像処理プログラムを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上述した課題を解決し、目的を達成するために、本発明に係る画像処理装置は、生体から採取した組織標本の画像を取得する画像取得部と、前記画像に写った所定の細胞小器官の形状を個別に認識する細胞小器官認識部と、前記所定の細胞小器官の形状に基づいて、前記画像に写った纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織認識部と、を備えることを特徴とする。

10

【0007】

上記画像処理装置において、前記細胞小器官認識部は、前記画像を構成する各画素が前記所定の細胞小器官を表す画素であるか否かを判定し、前記所定の細胞小器官を表すと判定された画素の領域である細胞小器官領域の形状を認識する細胞小器官形状認識部と、前記細胞小器官領域の形状を定量化した情報である細胞小器官情報を生成する細胞小器官情報生成部と、を備えることを特徴とする。

【0008】

上記画像処理装置において、前記細胞小器官情報は、前記細胞小器官領域の形状を直線に近似したときの該直線の傾き又は該直線と所定の角度をなす直線の傾きであることを特徴とする。

20

【0009】

上記画像処理装置において、前記直線は、前記細胞小器官領域の形状を回帰分析により近似した一次関数によって表される直線、又は前記細胞小器官領域の形状の慣性主軸であることを特徴とする。

【0010】

上記画像処理装置において、前記組織認識部は、前記画像から抽出された複数の前記細胞小器官領域についてそれぞれ生成された前記細胞小器官情報の統計情報を算出する統計情報算出部と、前記統計情報算出部により算出された前記統計情報に基づいて、前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を認識する組織形状認識部と、を備えることを特徴とする。

30

【0011】

上記画像処理装置において、前記統計情報は、平均値、中央値、最頻値、分散、標準偏差、尖度、歪度、エントロピー及び分布関数のうちの少なくとも1つであることを特徴とする。

【0012】

上記画像処理装置において、前記組織形状認識部は、前記画像内における前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を推定し、該推定した前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を定量化した形状情報と、前記統計情報算出部によって算出された前記統計情報の算出結果とを比較することにより、前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を認識する、ことを特徴とする。

40

【0013】

上記画像処理装置において、前記組織形状認識部は、前記細胞小器官領域の形状を事前知識として用いて前記纖維状組織又は前記管状組織の形状を認識することを特徴とする。

【0014】

上記画像処理装置において、前記所定の細胞小器官は、核又はミトコンドリアであることを特徴とする。

【0015】

上記画像処理装置において、前記纖維状組織又は前記管状組織は、神経、筋、腱、及び血管のうちの少なくとも1つであることを特徴とする。

【0016】

50

本発明に係る顕微鏡システムは、前記画像処理装置と、生体から採取した組織標本の拡大像を生成する顕微鏡装置と、前記拡大像を撮像することにより画像を生成して前記画像取得部に入力する撮像部と、を備えることを特徴とする。

【0017】

本発明に係る画像処理方法は、生体から採取した組織標本の画像を処理する画像処理装置が実行する画像処理方法において、演算部が、画像データを読み込むことにより前記画像を取得する画像取得ステップと、前記演算部が、前記画像に写った所定の細胞小器官の形状を個別に認識する細胞小器官認識ステップと、前記演算部が、前記所定の細胞小器官の形状に基づいて、前記画像に写った纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織認識ステップと、を含むことを特徴とする。

10

【0018】

本発明に係る画像処理プログラムは、体から採取した組織標本の画像を取得する画像取得ステップと、前記画像に写った所定の細胞小器官の形状を個別に認識する細胞小器官認識ステップと、前記所定の細胞小器官の形状に基づいて、前記画像に写った纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織認識ステップと、をコンピュータに実行させることを特徴とする。

【発明の効果】

【0019】

本発明によれば、画像内で認識された細胞小器官の形状をもとに纖維状組織又は管状組織の形状を認識するので、纖維状組織又は管状組織の形状の認識精度を向上させることが可能となる。

20

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、本発明の実施の形態1に係る画像処理装置の構成例を示すブロック図である。

【図2】図2は、複数の神経纖維を拡大して示す模式図である。

【図3】図3は、1本の神経纖維の一部を拡大して示す模式図である。

【図4】図4は、図3に示す領域R2を拡大して示す模式図である。

【図5】図5は、複数の神経纖維を、該神経纖維が伸びる方向とほぼ直交する面で切断した場合の断面を示す模式図である。

30

【図6】図6は、複数の神経纖維を、該神経纖維が伸びる方向とほぼ直交する面に対して傾斜した面で切断した場合の断面を示す模式図である。

【図7】図7は、図1に示す画像処理装置の動作を示すフローチャートである。

【図8】図8は、図1に示す単一核認識部が実行する核認識処理を示すフローチャートである。

【図9】図9は、LSM法を核領域の形状の認識方法に適用した例を説明するための模式図である。

【図10】図10は、LSM法を核領域の形状の認識方法に適用した例を説明するための模式図である。

40

【図11】図11は、LSM法を核領域の形状の認識方法に適用した例を説明するための模式図である。

【図12】図12は、LSM法を核領域の形状の認識方法に適用した例を説明するための模式図である。

【図13】図13は、処理対象の画像から認識された核領域を示す模式図である。

【図14】図14は、図1に示す組織認識部が実行する組織認識処理を示すフローチャートである。

【図15】図15は、2種類のレベルセット関数における符号の組み合わせに応じて分類される4つの領域を示す模式図である。

【図16】図16は、核領域が黒画素によって示された二値化画像の例を示す模式図である。

50

【図17】図17は、本発明の実施の形態2に係る画像処理方法を説明するための模式図である。

【図18】図18は、本発明の実施の形態4に係る顕微鏡システムの構成を示す模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

以下、本発明に係る画像処理装置、顕微鏡システム、画像処理方法、及び画像処理プログラムの実施の形態について、図面を参照しながら詳細に説明する。なお、これらの実施の形態により本発明が限定されるものではない。また、各図面の記載において、同一部分には同一の符号を付して示している。

10

【0022】

(実施の形態1)

図1は、本発明の実施の形態1に係る画像処理装置の構成を示すブロック図である。図1に示すように、実施の形態1に係る画像処理装置10は、当該画像処理装置10に対する指示や情報の入力する際に用いられる入力部11と、処理対象の画像に対応する画像情報(画像データ)を取得する画像取得部12と、処理対象の画像や種々の演算結果を出力する出力部13と、記憶部14と、入力された画像に所定の演算処理を施す演算部15と、これらの各部の動作を制御する制御部16とを備える。また、画像処理装置10に、出力部13から出力された画像や演算結果、その他各種情報を画面に表示する表示装置17を接続しても良い。

20

【0023】

入力部11は、キーボード、各種ボタン、各種スイッチ等の入力デバイスや、マウスやタッチパネル等のポインティングデバイスを含み、これらのデバイスに対する操作に応じた信号を制御部16に入力する。

【0024】

画像取得部12は、例えば顕微鏡装置に取り付けられた撮像装置(カメラ)やサーバ等(いずれも図示せず)から出力された画像データを当該画像処理装置10に取り込むインターフェースである。画像取得部12は、撮像装置から画像データを直接、リアルタイムに取り込んでも良いし、サーバに一旦保存された画像データを随時取り込んでも良い。

30

【0025】

ここで、撮像装置は、撮像素子が有する各画素においてR(赤)、G(緑)、B(青)の各バンドにおける画素レベル(画素値)を持つカラー画像を生成可能なカメラを用いて構成される。また、撮像装置は、RGB色空間で表された画素値を、YCbCr色空間で表された画素値に変換した画像データを生成しても良い。画像取得部12は、このような画像データを撮像装置等から取得して記憶部14に記憶させる。

【0026】

記憶部14は、更新記録可能なフラッシュメモリ、RAM、ROM等の半導体メモリや、内蔵若しくはデータ通信端子で接続されたハードディスク、MO、CD-R、DVD-R等の記録媒体及び該記録媒体に記録された情報を読み取る読み取り装置等によって構成される。記憶部14は、画像取得部12が取り込んだ画像データや、演算部15及び制御部16がそれぞれ実行する各種プログラム及び各種設定情報を記憶する。具体的には、記憶部14は、生体から採取した組織標本の顕微鏡観察画像から纖維状組織又は管状組織の輪郭を認識する画像処理プログラムを記憶するプログラム記憶部141と、画像取得部12が取得した画像データを記憶する画像データ記憶部142とを備える。

40

【0027】

演算部15は、例えばCPU等のハードウェアによって構成され、プログラム記憶部141に記憶された画像処理プログラムを読み込むことにより、所定の画像処理を実行する。具体的には、演算部15は、画像データ記憶部142に記憶された画像データに対し、必要に応じ、前処理としてホワイトバランス処理、デモザイキング、色変換、濃度変換(ガンマ変換等)、平滑化(ノイズ除去等)、鮮鋭化(エッジ強調等)等の画像処理を施す

50

ことにより画像を生成し、生成した画像から纖維状組織又は管状組織の輪郭を認識する画像処理を実行する。演算部15の詳細な構成については、後述する。

【0028】

制御部16は、例えばCPU等のハードウェアによって構成され、プログラム記憶部141に記憶された各種制御プログラムを読み込むことにより、該プログラム記憶部141に記憶された各種設定情報や入力部11から入力された情報に基づいて、当該画像処理装置10を統括的に制御する。

【0029】

表示装置17は、例えば、LCD、ELディスプレイ、CRTディスプレイ等の表示装置によって構成され、画像処理装置10の出力部13から出力された画像や、該画像から抽出された纖維状組織又は管状組織に関する情報等を画面に表示する。

なお、実施の形態1においては、表示装置17を画像処理装置10の外部に設けているが、表示装置17を画像処理装置10の内部に設けても良い。

【0030】

次に、演算部15の詳細な構成について説明する。

図1に示すように、演算部15は、画像データ記憶部142に記憶された画像データを読み出し、該画像データに対応する画像から、標本内に存在する所定の細胞小器官、具体的には核の形状を個別に認識する細胞小器官認識部の一例としての単一核認識部151と、該単一核認識部151により認識された核の形状に基づいて、当該標本内に存在する纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織認識部152とを備える。

【0031】

ここで、纖維状組織とは、上皮組織、結合組織、筋組織、神経組織のことである。具体例としては、筋纖維、筋肉纖維、筋原纖維、筋束、腱、神経纖維、神経纖維束等が挙げられる。より詳細には、弹性纖維、膠原纖維、平滑筋、横紋筋、内臓筋、心筋、骨格筋、韌帯、アキレス腱、無髓無鞘神経纖維、無髓有鞘神経纖維、有髓無鞘神経纖維、有髓有鞘神経纖維等の細長い形状をなす組織のことである。一般に、筋や腱のように、一定の方向に絶えず引っ張る力がかかるような部位においては、力のかかる方向と平行に纖維が緻密に配列される。また、管状組織には、血管、リンパ管、水管、消化管、胆管、気管、輸尿管、細尿管、尿管、マルピーギ管、腎管、原腎管、輸卵管、輸精管、産卵管等が含まれる。

【0032】

図2は、纖維状組織の一例としての複数の神経纖維を拡大して示す模式図である。図2に示す1本の神経纖維（輪郭B<sub>F</sub>によって画定される領域）は、軸索や神経突起の単体又は集合体からなり、神経纖維の束又は神経纖維束と表現する場合もある。本出願において神経纖維という場合、神経纖維の束（神経纖維束）を含むものとする。図2においては、神経纖維が伸びる方向（長手方向）をZ方向としている。ここで、生体組織の形態観察において一般的に用いられる染色方法として、ヘマトキシリン・エオジン染色（以下、HE染色という）が知られている。HE染色においては、細胞小器官の1つである核がヘマトキシリンにおいて青紫色に染色され、細胞質がエオジンによって赤色に染色される。それに加えて、ミトコンドリアもエオジンに好適に染色される。これは、ミトコンドリアの外膜や内膜に含まれる様なたんぱく質の量が他の細胞小器官と比べて多いためと考えられる。

【0033】

図3は、図2に示す神経纖維のうち、1本の神経纖維（神経纖維束）の一部（例えば領域R1）を拡大して示す模式図である。図3（a）は該標本のYZ平面における断面を示し、図3（b）は該標本のXZ平面における断面を示す。

【0034】

図4は、図3に示す神経纖維の一部（例えば領域R2）を拡大して示す模式図である。図3及び図4に示すように、神経纖維においては、染色されたミトコンドリアが、纖維が伸びる方向に沿って存在していることが観察される。

【0035】

10

20

30

40

50

また、図示はしないが、筋纖維を同様に染色して観察した場合には、染色された核が、筋纖維が伸びる方向に沿って存在していることが観察される。

【0036】

図5は、複数の神経纖維を、該神経纖維が伸びる方向とほぼ直交する面（例えば図2においては、L1-L1線を通る面）で切断した場合の断面を示す模式図である。この場合、図5に示すように、切断面における神経纖維の輪郭B<sub>F</sub>の形状は、概ね円に近い形状となる。

【0037】

図6は、複数の神経纖維を、該神経纖維が伸びる方向とほぼ直交する面に対して傾斜した面（例えば図2においては、L2-L2線を通る面）で切断した場合の断面を示す模式図である。この場合、切断面における神経纖維の輪郭B<sub>F</sub>の形状は、切断面の傾斜に応じて扁平な形状となる。

10

【0038】

本願発明者は、このように、種々の纖維状組織や管状組織の標本を様々な面で切断し、各切断面における顕微鏡観察像を鋭意観察した結果、切断面における纖維状組織や管状組織の輪郭形状と、同じ切断面において観察される細胞小器官、具体的には、核やミトコンドリアの形状とに相関があることを見出した。例えば、図5において、核N1やミトコンドリアN2の形状は、その周囲に示す神経纖維の輪郭B<sub>F</sub>の形状と同様に、概ね円形状をなしている。それに対し、図6において、核N1やミトコンドリアN2の形状は、その周囲に示す神経纖維の輪郭B<sub>F</sub>の形状と同様に、扁平な形状をなしている。

20

【0039】

このような観察結果から、本願発明者は、纖維状組織や管状組織の輪郭を認識する際に、核やミトコンドリアといった細胞小器官の形状に関する情報を利用することで、認識精度を向上させることができる本願発明に想到した。

【0040】

再び図1を参照すると、单一核認識部151は、処理対象である画像を構成する各画素が核を表す画素であるか否かを判定し、核を表すと判定された画素の領域である核領域の形状を認識する細胞小器官形状認識部の一例としての核形状認識部151aと、認識された核領域の形状を定量化した情報である核情報を生成する細胞小器官情報生成部の一例としての核情報生成部151bとを備える。

30

【0041】

また、組織認識部152は、单一核認識部151によって算出された核領域の核情報の統計情報を算出する統計情報算出部としての統計値算出部152aと、核情報の統計情報の算出結果に基づいて、画像内の纖維状組織又は管状組織の形状を認識する組織形状認識部152bとを備える。

【0042】

次に、画像処理装置10の動作について説明する。図7は、画像処理装置10の動作を示すフローチャートである。なお、以下においては、標本の観察画像内に存在する纖維状組織の形状を認識する場合を説明するが、管状組織についても同様の手法により形状を認識することができる。また、以下においては、細胞小器官の一例として核の形状に基づいて纖維状組織の形状を認識する場合を説明するが、核の形状の代わりに、ミトコンドリア等、纖維状組織や管状組織が伸びる方向に沿って存在する他の細胞小器官の形状に基づいて、同様に纖維状組織や管状組織の形状を認識することも可能である。

40

【0043】

まず、ステップS10において、演算部15は、画像データ記憶部142から画像データを読み込むことにより、処理対象の画像（生体の組織標本の観察画像）を取得する。処理対象の画像は、生体から採取された検体に、少なくとも核及び纖維状組織を染色可能な染色処理（例えば、ヘマトキリシン・エオジン（HE）染色）が施された標本を、顕微鏡装置に設けられた撮像装置で撮像することによって取得されたものである。

【0044】

50

続くステップ S 1 1において、単一核認識部 1 5 1は、ステップ S 1 0において取得された画像に対し、必要に応じて、ホワイトバランス処理、デモザイキング、色変換、濃度変換（ガンマ変換等）、平滑化（ノイズ除去等）、鮮鋭化（エッジ強調等）等の前処理（画像処理）を施した上で、画像内に存在する核の領域を個別に認識する処理を行う。図 8は、単一核認識部 1 5 1が実行する核認識処理を示すフローチャートである。

【 0 0 4 5 】

ステップ S 1 1 1において、核形状認識部 1 5 1 aは、画像を構成する画素が核を表す画素であるか否かを画素毎に判定し、核を表す画素からなる核領域の形状を認識する。核を表す画素であるか否かの判定は、例えば、各画素の画素値、又は該画素値から算出される色情報（色差、色比、色相等）に基づいて行われる。具体的には、HE染色が施された標本においては、核が青紫色に染色されるので、画素値から算出される色特徴量が青紫色の色特徴量の範囲に含まれる画素が、核を表す画素であると判定される。

10

【 0 0 4 6 】

続いて、核形状認識部 1 5 1 aは、核を表す画素と判定した画素群からなる領域、即ち核領域の形状を認識する。核領域の形状の認識方法としては、公知の種々の方法が挙げられる。具体的には、二値化法、p - タイル法、微分ヒストグラム法、モード法、可変閾値法、対応領域探索法、テンプレートマッチング法等の一般的な画像解析方法や、動的輪郭法（スネーク法）、領域成長法（極値収束法、分水嶺法）、領域競合法、領域拡張法、分割・統合法、グラフカット法等の輪郭検出方法や、判別分析、因子分析、主成分分析、独立成分分析、決定木、ニューラルネットワーク、自己組織化マップ、ノンパラメトリック手法、遺伝的アルゴリズム、サポートベクターマシン、ブースティング、ベイズ判別、機械学習、クラスタリング、クラシフィケーション等のパターン認識（識別）方法を用いることができる。

20

【 0 0 4 7 】

実施の形態 1においては、一例として、レベルセット（Level Set Method : L S M）法を用いて核領域の形状を認識する。L S M法とは、画像内において認識対象（例えば、核や纖維）と背景（認識対象外である血球、間質、上皮等）が明確に分離されていない状況であっても、認識対象と背景との境界を認識することができる技術である。L S M法においては、認識対象の輪郭（例えば、核領域の輪郭）の初期値を設定すると共に、エネルギー関数（又は評価関数）を設定し、該エネルギー関数が最小化されるように輪郭を更新することで、輪郭を初期値から認識対象の境界に近づける手法である。

30

【 0 0 4 8 】

以下においては、図 9～図 1 2を参照しながら、チャン（Chan）らが提案した領域依存のエネルギー関数で定義されるL S M法を核領域の形状認識に適用した例を説明する。なお、エネルギー関数で定義されるL S M法については、特許第4614149号公報、及び、チャン（Chan）等による「Active Contours Without Edges」（IEEE TRANSACTIONS ON IMAGE PROCESSING, Vol. 10, No. 2 (2001年2月)、第266～277頁）も参照されたい。

30

【 0 0 4 9 】

L S M法においては、図 9に示すように、3次元のレベルセット関数  $(x, y, t)$  のゼロ等位面 S A、即ち、 $= 0$ となる面において、次式（1）によって与えられる2次元の輪郭  $C(x, y, t)$ を表現する。

40

【 数 1 】

$$C(x, y, t) = \{(x, y) | \phi(x, y, t) = 0\} \quad \cdots(1)$$

ここで、座標  $(x, y)$ は、演算部 1 5における処理対象の画像上の各画素位置（ピクセル）を示す。また、符号  $t$ は時間（又はレベルセット関数を更新するイタレーション）を示す。以下、レベルセット関数  $(x, y, t)$ を単に関数とも記し、輪郭  $C(x, y, t)$ を単に輪郭  $C$ とも記す。

【 0 0 5 0 】

50

図 10 は、レベルセット関数  $(x, y, t)$  をゼロ等位面 SA で切った切り口、即ち輪郭 C を概略的に示す図である。次式 (2-1) ~ (2-3) に示すように、図 10 に示す領域  $\Omega$  は輪郭 C の内側の領域を示し、領域  $\Omega^*$  は輪郭 C の外側の領域を示す。

## 【数 2】

$$\phi(x, y, t) = 0, \text{if } (x, y) \in C \quad \dots(2-1)$$

$$\phi(x, y, t) > 0, \text{if } (x, y) \in \Omega \quad \dots(2-2)$$

$$\phi(x, y, t) < 0, \text{if } (x, y) \in \Omega^* \quad \dots(2-3)$$

## 【0 0 5 1】

ここでは、説明を簡単にするために、図 10 に示すように、処理対象の画像内に形状認識の対象である 1 つの核領域  $N_u$  が存在し、輪郭 C が核領域  $N_u$  の外側に初期設定されたものとする。また、核領域  $N_u$  と背景との境界を符号 B で示す。なお、以下の説明は、核領域  $N_u$  が複数個存在する場合であっても、同様に成立する。

## 【0 0 5 2】

核形状認識部 151a は、関数  $\phi$  によって与えられる輪郭 C を境界 B と一致させることで、核領域  $N_u$  の境界 B を認識することができる。具体的には、核形状認識部 151a は、レベルセット関数  $\phi$  に適当な初期値を与え、次式 (3) に示すようにエネルギー関数 E が最小となるようにレベルセット関数  $\phi$  を更新することにより、核領域  $N_u$  の境界 B を認識する。

## 【数 3】

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -\frac{\partial E(\phi)}{\partial \phi} \quad \dots(3)$$

## 【0 0 5 3】

図 11 は、エネルギー関数 E を示すグラフである。図 11 に示す横軸は、輪郭 C が取り得る形状を定量化した値を示す。このエネルギー関数 E は、輪郭 C が核領域  $N_u$  の境界に沿っている程度指標であり、輪郭 C が核領域  $N_u$  の境界に完全に沿っているときに極小 ( $C = C(N_u)$ ) となる。

## 【0 0 5 4】

ここで、核領域  $N_u$  と背景との境界 B 近傍における輝度変化が明瞭でない場合においても、境界 B を認識できるように、次式 (4) によって与えられるエネルギー式を利用する。

## 【数 4】

$$E(\phi) = E_{in}(\phi) + E_{out}(\phi) \quad \dots(4)$$

## 【0 0 5 5】

式 (4) に示す符号  $E_{in}$  は、輪郭 C の内側におけるエネルギー関数（以下、内部エネルギー関数と言う）であり、次式 (5) によって与えられる。

## 【数 5】

$$E_{in}(\phi) = \alpha \int | \nabla H(\phi) | dx dy \quad \dots(5)$$

式 (5) における積分区間は処理対象の画像全体であり、符号  $\int$  は、内部エネルギー関数  $E_{in}$  の重みパラメータを示す。

## 【0 0 5 6】

一方、式 (4) に示す符号  $E_{out}$  は、輪郭 C における外側のエネルギー関数（以下、外部エネルギー関数と言う）であり、次式 (6) によって与えられる。

10

20

30

40

## 【数6】

$$E_{\text{out}}(\phi) = \beta\{\lambda_1 F_1(\phi) + \lambda_2 F_2(\phi)\}$$

$$= \beta\{\lambda_1 \int (I - I_{\text{in}})^2 H(\phi) dx dy + \lambda_2 \int (I - I_{\text{out}})^2 (1 - H(\phi)) dx dy\} \quad \dots(6)$$

式(6)における積分区間は処理対象の画像全体であり、符号 $I$ は、外部エネルギー関数 $E_{\text{out}}$ の重みパラメータを示す。また、式(6)に示す項 $\lambda_1 F_1(\phi)$ は、境界 $C$ の内側の領域 $\Omega$ を積分した成分を示し、項 $\lambda_2 F_2(\phi)$ は、境界 $C$ の外側の領域 $\Omega^*$ を積分した成分である。符号 $\lambda_1$ 及び $\lambda_2$ は、領域 $\Omega$ 及び領域 $\Omega^*$ をそれぞれ基準としたときの輪郭 $C$ の適合度の重みパラメータを示す。

## 【0057】

式(5)及び(6)に示す符号 $I$ は、画像中の座標 $(x, y)$ の輝度値 $I(x, y)$ を示す。また、次式(7-1)及び(7-2)に示すように、符号 $I_{\text{in}}$ 及び $I_{\text{out}}$ は、領域 $\Omega$ 及び領域 $\Omega^*$ における輝度値の面積平均をそれぞれ示す。

## 【数7】

$$I_{\text{in}}(\phi) = \frac{\int I H(\phi) dx dy}{\int H(\phi) dx dy} \quad \dots(7-1)$$

$$I_{\text{out}}(\phi) = \frac{\int I(1 - H(\phi)) dx dy}{\int (1 - H(\phi)) dx dy} \quad \dots(7-2)$$

なお、輝度値 $I$ 及び輝度値の面積平均 $I_{\text{in}}$ ,  $I_{\text{out}}$ は、輝度値からなる1次元空間(グレー空間)だけでなく、RGB画素値からなる3次元カラー空間(RGB空間)等、任意の空間で定義しても良い。また、2次元以上で定義する場合には、各次元に重みをつけることもできる。

## 【0058】

式(5)及び(6)に示す符号 $H(\phi)$ は、次式(8)によって与えられるヘビサイド関数を示す。

## 【数8】

$$\begin{cases} H(\phi) = 1, & \text{if } \phi \geq 0 \\ H(\phi) = 0, & \text{if } \phi < 0 \end{cases} \quad \dots(8)$$

## 【0059】

式(8)に示すヘビサイド関数を利用すると、1次元のデルタ関数は、次式(9)のように表すことができる。

## 【数9】

$$\delta(\phi) = \frac{d}{d\phi} H(\phi) \quad \dots(9)$$

## 【0060】

関数 $H(\phi)$ の空間変化が小さければ、内部エネルギー関数 $E_{\text{in}}$ は小さくなる。即ち、内部エネルギー関数 $E_{\text{in}}$ は、輪郭 $C$ を含む関数 $H(\phi)$ の形状を滑らかにする機能、即ちスムーザーの機能を有する。

## 【0061】

輪郭 $C$ が核領域 $N_u$ の境界 $B$ と一致している場合、外部エネルギー関数 $E_{\text{out}}$ は最小値となる。即ち、外部エネルギー関数 $E_{\text{out}} = 0$ を取る。つまり、外部エネルギー関数 $E_{\text{out}}$ は、境界 $B$ を認識する機能、即ちディテクターの機能を有する。

## 【0062】

図12(a)～(d)は、核領域 $N_u$ と輪郭 $C$ との関係を示す模式図である。ここで、核領域 $N_u$ と背景 $B_G$ との境界 $B$ を境として、境界 $B$ の内部の領域(核領域 $N_u$ )における

る輝度、及び境界 B の外部の領域（背景 B G ）における輝度はそれぞれ一定であるものと仮定し、外部エネルギー関数  $E_{out}$  はこの仮定を前提として計算される。

【0063】

図 12 (a) は、輪郭 C が境界 B の外側に設定されている場合を示し、 $F_1(\cdot) > 0$  、且つ  $F_2(\cdot) = 0$  となる。従って、この場合、輪郭 C は境界 B と一致しないと判断される。

【0064】

図 12 (b) は、輪郭 C が境界 B の内側に設定されている場合を示し、 $F_1(\cdot) = 0$  、且つ  $F_2(\cdot) > 0$  となる。従って、この場合、輪郭 C は境界 B と一致しないと判断される。

10

【0065】

図 12 (c) は、輪郭 C が境界 B の外側と内側とに跨っている場合を示し、 $F_1(\cdot) > 0$  、且つ  $F_2(\cdot) > 0$  となる。従って、この場合、輪郭 C は境界 B と一致しないと判断される。

【0066】

図 12 (d) は、輪郭 C が境界 B とほぼ一致している場合を示し、 $F_1(\cdot) = 0$  、且つ  $F_2(\cdot) = 0$  となる。従って、この場合、外部エネルギー関数  $E_{out}$  は最小値となり、輪郭 C が検出されたことになる。

20

【0067】

このような機能を有するエネルギー関数  $E(\cdot)$  (式 (3) 参照) は、輪郭 C を滑らかにすると同時に、輪郭 C を、初期設定された位置及び形状から核領域 N u の境界 B に近似する位置及び形状に変化させる。この式 (3) は、式 (4) ~ (6) をオイラー・ラグランジエ方程式に対して最急降下法を用いて解くことにより、次式 (10) として表すことができる。

【数 10】

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \delta(\phi)[\alpha \kappa(\phi) - \beta \{\lambda_1(I - I_{in})^2 - \lambda_2(I - I_{out})^2\}] \quad \cdots(10)$$

【0068】

さらに、関数  $\kappa(\phi)$  の曲率  $(\cdot)$  は、次式 (11) によって与えられる。

30

【数 11】

$$\kappa(\phi) = \text{div}\left(\frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|}\right) \quad \cdots(11)$$

【0069】

式 (10) を、空間的、時間的に離散化することにより、関数  $\phi$  を更新しつつ演算を繰り返す (イタレーション) ことができる。そして、連続する 2 回の演算により得られた関数  $\phi$  の値の差が閾値  $\epsilon_{th}$  よりも小さくなれば、式 (10) が収束したと判定し、そのときの輪郭 C の形状を、核領域 N u の形状として認識する。

40

【0070】

このように L S M 法を利用することで、核領域 N u と背景 B G との境界 B が明瞭に区別できない場合であっても、境界 B を認識することができる。また、画像内に複数の核が存在する場合であっても、核の形状を個別に認識することができる。

【0071】

さらに、核形状認識部 151a は、認識した核の形状に対して、収縮、膨張、排他的収縮、排他的膨張、オープニング、クロージング、トップハット、ボトムハット、穴埋め、孤立穴除去、孤立点除去、細線化、スケルトン等のモルフォロジー処理や例外処理等の後処理 (画像処理) を施しても良い。

【0072】

以下においては一例として、図 13 に示すように、処理対象の画像 M 1 から複数の核領

50

域  $N u_n$  ( $n = 1, 2, \dots$ ) が認識されたものとして説明する。

【0073】

図 8 に示すステップ S 111 に続くステップ S 112において、核情報生成部 151b は、核領域  $N u_n$  の形状を定量化することにより核情報を生成する。核情報としては、例えば、核領域  $N u_n$  を特定の形状に近似することによって得られるパラメータが用いられる。具体的には、核領域  $N u_n$  の形状を 3 次元的な二次曲面（円柱、円錐、橈円体等の切断面）や、二次曲線（円、橈円）や、直線等に近似して得られた多項式の係数を核情報として用いることができる。或いは、多項式そのものや、パラメータの解析値を核情報として用いても良い。また、多項式の代わりに、ガウス分布や正規分布の分布関数、フーリエ変換、フーリエ記述子、回転子、位相回転子、ウェーブレット変換を用いて近似し、それらの式そのもの、パラメータ、パラメータの解析値を核情報として用いても良い。

10

【0074】

また、核情報として、核領域  $N u_n$  の形状そのものを表す特徴量や、該特徴量の解析値を用いることもできる。具体的には、面積、周囲長、中心値、質量中心値、円形度、真円度、複雑度、針状比、伸長度、オイラー数、連結成分の数、穴の数、多重連結成分の数、凸凹度、フィルタ処理を行うことにより算出された核領域の局所的な形状を表す特徴量、同時生起行列、フラクタル特徴量、高次局所自己相関特徴、歪度、尖度、長軸径、短軸径、最大径、最小径、対角幅、定方向径（フェレー径、クラムバイン径）、平均径（ヘイワード径、マーテン径）、相当径（面積円相当径、周長円相当径）、有効径、最大弦長、投影長、等分径、外接円又は内接円の径、外接長方形又は内接長方形の径、外接橈円又は内接橈円の径、所定の軸に対するこれらの径の角度、核領域のモーメント情報を用いて正規化された橈円の偏心率及び長軸又は短軸の長さ及び所定の軸に対する角度、核領域  $N u_n$  内に存在する凸包のピクセルの比率（Solidity）、核領域  $N u_n$  内のピクセル数と境界全体のピクセル数との割合、核の極値点、トポロジー特徴量、ホモロジー特徴量等の特徴量等が挙げられる。

20

【0075】

実施の形態 1においては、一例として、核領域  $N u_n$  の形状を直線に近似して得られたパラメータを核情報として利用する。即ち、図 13 に示すように、画像 M 1 において認識された各核領域  $N u_n$  に対し、回帰分析等の公知の手法により、当該画像 M 1 の X Y 座標において各核領域  $N u_n$  の形状を近似する 1 次関数  $Y = a_n X + b_n$  を求める。この 1 次関数の傾きを表すパラメータ  $a_n$  が、当該核領域  $N u_n$  の核情報を用いて用いられる。このパラメータ  $a_n$  は、該 1 次関数と X 軸とのなす角度（X 軸からの回転角）を用いて、 $a_n = \tan \theta$  と表すことができる。

30

その後、画像処理装置 10 の動作はメインルーチンに戻る。

【0076】

図 7 に示すステップ S 11 に続くステップ S 12 において、組織認識部 152 は、ステップ S 10 において取得された画像に対し、必要に応じて、ホワイトバランス処理、デモザイキング、色変換、濃度変換（ガンマ変換等）、平滑化（ノイズ除去等）、鮮鋭化（エッジ強調等）等の前処理（画像処理）を施した上で、ステップ S 11 において認識された核領域  $N u_n$  の形状に基づいて、纖維状組織の輪郭形状を認識する処理を行う。図 14 は、組織認識部 152 が実行する組織認識処理を示すフローチャートである。

40

【0077】

まず、ステップ S 121 において、統計値算出部 152a は、ステップ S 11 において生成された核情報の統計値を算出する。統計値としては、平均値、中央値、最頻値、分散、標準偏差、尖度、歪度、エントロピー等が用いられる。或いは、統計値の代わりに核情報の分布関数等の統計情報を用いても良い。例えばステップ S 11 において、画像 M 1 から複数の核領域  $N u_n$  が認識され、各核領域  $N u_n$  に対して 1 次関数の傾きを表すパラメータ  $a_n$  が算出された場合、パラメータ  $a_n$  の統計値  $S(a_n)$  が算出される。

【0078】

続くステップ S 122 において、組織形状認識部 152b は、纖維状組織の輪郭形状を

50

推定する。纖維状組織の輪郭形状の推定方法としては、例えば、上述したLSM法を用いても良いし、その他の公知の一般的な画像解析方法、輪郭検出方法、パターン認識方法を用いても良い。

【0079】

ステップS123において、組織形状認識部152bは、ステップS122において推定した纖維状組織の輪郭形状を、評価関数を用いて評価する。より詳細には、まず、組織形状認識部152bは、ステップS112における核情報の生成と同様の手法で、推定した纖維状組織の輪郭形状を定量化した形状パラメータを算出する。例えば、上述したように、核領域 $N_{u_n}$ の形状を近似した直線の傾きを核情報として算出した場合、推定した纖維状組織の輪郭形状を直線に近似し、その傾きを算出する。

10

【0080】

続いて、組織形状認識部152bは、評価関数として、ステップS121において算出した核情報の統計値（例えば、パラメータ $a_n$ の統計値 $S(a_n)$ ）と、推定した纖維状組織の輪郭形状の形状パラメータ（例えば、輪郭形状を近似した直線の傾き）との差分の絶対値を算出する。そして、算出した差分の絶対値が所定の閾値以下であるか否かを判定する。

【0081】

評価関数の値（差分の絶対値）が所定の閾値よりも大きい場合（ステップS124：No）、処理はステップS122に戻る。この場合、組織形状認識部152bは、纖維状組織の輪郭形状の推定をやり直す。

20

【0082】

一方、評価関数の値（差分の絶対値）が所定の閾値以下である場合（ステップS124：Yes）、組織形状認識部152bは、推定した輪郭形状を、纖維状組織の輪郭形状として認識し、輪郭情報を生成する（ステップS125）。この際、組織形状認識部152bは、認識した組織形状に対して、収縮、膨張、排他的収縮、排他的膨張、オープニング、クロージング、トップハット、ボトムハット、穴埋め、孤立穴除去、孤立点除去、細線化、スケルトン等のモルフォロジー処理や例外処理等の後処理（画像処理）を施しても良い。

その後、処理はメインルーチンに戻る。

30

【0083】

ステップS12に続くステップS13において、演算部15は、生成した輪郭情報を出力して、表示装置17に表示させると共に、該輪郭情報を処理対象の画像データと関連づけて記憶部14に記憶させる。

その後、当該処理対象の画像に対する画像処理装置10の動作は終了する。

【0084】

以上説明したように、実施の形態1によれば、画像内において認識された核領域の形状をもとに、纖維状組織の輪郭形状を推定し、評価関数を用いて推定した輪郭形状を評価するので、纖維状組織の輪郭形状を効率良く、且つ従来よりも精度良く認識することが可能となる。

40

【0085】

なお、上記ステップS123においては、評価関数として、核情報の統計値と、推定した纖維状組織の輪郭形状の形状パラメータとの差分の絶対値を用いたが、評価関数はこの例に限定されない。例えば、両者の差分の2乗を評価関数としても良い。或いは、推定した輪郭形状の内側に含まれる核領域 $N_{u_n}$ の形状パラメータの分散、標準偏差、尖度、歪度、エントロピーを評価関数としても良いし、該形状パラメータの分布関数そのものを評価関数としても良い。

【0086】

また、上記ステップS112においては、核領域 $N_{u_n}$ の形状を近似した直線の傾きを核情報として用いたが、該近似した直線と直交する直線の傾きや、該近似した直線と所定の角度をなす直線の傾きを核情報として用いても良い。この場合、ステップS123にお

50

いても、推定した纖維状組織の輪郭形状を近似した直線と直交する直線の傾きや、該近似した直線と所定の角度をなす直線の傾きを用いて、推定した纖維状組織の輪郭形状を評価する。

### 【0087】

#### (変形例1)

次に、本発明の実施の形態の変形例1について説明する。

上記実施の形態1においては、画像内に存在する核領域の形状を認識する際に(図8のステップS111参照)、背景が1種類であるという前提で、核領域と背景との境界を認識する演算を行った。しかしながら、実際の生体標本の顕微鏡観察画像においては、認識対象である核領域の他に、血球、間質、上皮等の種々の要素が存在するため、これらの各自と核領域とを分離する必要がある。そこで、本変形例1においては、2種類以上の背景に対して核領域の境界を認識可能なLSM法を説明する。なお、背景を2種類以上に分離する手法については、ベッセ(Vese)等による「A Multiphase Level Set Framework for Image Segmentation Using the Mumford and Shah Model」(International Journal of Computer Vision, 50(3)(2002年)、第271~293頁)、及び、ヘ(He)等による「Local and Global Gaussian Mixture Models for Hematoxylin and Eosin Stained Histology Image Segmentation」(Hybrid Intelligent Systems (HIS)、2010 10th International Conference on IEEE(2010年)、第223~228頁)も参照されたい。また、変形例1に係る画像処理装置の構成及び動作は、全体として実施の形態1と同様である(図1及び図7参照)。

### 【0088】

式(4)に示すエネルギー関数E( )におけるレベルセット関数 $\phi$ を、次式(12)に示すように2種類のレベルセット関数 $\phi_1, \phi_2$ に拡張する。この場合、式(5)、(6)はそれぞれ、次式(13)、(14)に変形される。

#### 【数12】

$$E(\phi_1, \phi_2) = E_{in}(\phi_1, \phi_2) + E_{out}(\phi_1, \phi_2) \quad \cdots(12)$$

$$E_{in}(\phi_1, \phi_2) = \alpha \int |\nabla H(\phi_1)| dx dy + \alpha \int |\nabla H(\phi_2)| dx dy \quad \cdots(13)$$

$$E_{out}(\phi_1, \phi_2) = \beta \left\{ \int (I - c_{11})^2 H(\phi_1) H(\phi_2) dx dy + \int (I - c_{10})^2 H(\phi_1) (1 - H(\phi_2)) dx dy \right. \\ \left. + \int (I - c_{01})^2 (1 - H(\phi_1)) H(\phi_2) dx dy + \int (I - c_{00})^2 (1 - H(\phi_1)) (1 - H(\phi_2)) dx dy \right\} \quad \cdots(14)$$

### 【0089】

図15は、2種類のレベルセット関数における符号の組み合わせに応じて分類される4つの領域を示す模式図である。図15に示すように、処理対象の画像M2内の領域は、2種類のレベルセット関数 $\phi_1, \phi_2$ における符号の組み合わせに応じて、4つの領域 $R_{11}$ ( $\phi_1 > 0$ 且つ $\phi_2 > 0$ )、 $R_{10}$ ( $\phi_1 > 0$ 且つ $\phi_2 < 0$ )、 $R_{01}$ ( $\phi_1 < 0$ 且つ $\phi_2 > 0$ )、 $R_{00}$ ( $\phi_1 < 0$ 且つ $\phi_2 < 0$ )に分類することができる。各領域 $R_{11}, R_{10}, R_{01}, R_{00}$ に含まれる画素の画素値の面積平均 $c_{11}, c_{10}, c_{01}, c_{00}$ は、次式(15-1)~(15-4)によって与えられる。

#### 【数13】

$$c_{11} = \text{mean}(I) \text{ in } \{(x, y) : \phi_1 \geq 0, \phi_2 \geq 0\} \quad \cdots(15-1)$$

$$c_{10} = \text{mean}(I) \text{ in } \{(x, y) : \phi_1 \geq 0, \phi_2 < 0\} \quad \cdots(15-2)$$

$$c_{01} = \text{mean}(I) \text{ in } \{(x, y) : \phi_1 < 0, \phi_2 \geq 0\} \quad \cdots(15-3)$$

$$c_{00} = \text{mean}(I) \text{ in } \{(x, y) : \phi_1 < 0, \phi_2 < 0\} \quad \cdots(15-4)$$

(15-1)~(15-4)において、符号Iは各画素の画素値を示し、符号mean(I)は、当該領域に含まれる画素の画素値Iの面積平均を示す関数である。なお、画素値I及び画素値Iの面積平均 $c_{11}, c_{10}, c_{01}, c_{00}$ は、輝度値からなる1次元空間(グレ

10

20

30

40

50

ー空間)だけでなく、RGB画素値からなる3次元カラー空間(RGB空間)等、任意の空間で定義しても良い。また、2次元以上で定義する場合には、各次元に重みをつけることもできる。

【0090】

式(12)によって与えられるエネルギー関数  $E(\alpha_1, \alpha_2)$  が最小化されるようにレベルセット関数  $\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  を更新すると、レベルセット関数  $\alpha_1$  と  $\alpha_2$  の符号の組み合わせに応じて分類される4つの領域  $R_{11}$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{01}$ 、 $R_{00}$  を用いて、4つの境界を示すことができる。これにより、HE染色が施された標本の画像を、核、血球、間質、及び上皮の4種類の領域に分類することができる。

【0091】

(変形例2)

次に、本発明の実施の形態1の変形例2について説明する。

上記実施の形態1においては、LSM法を用いて核領域と背景との境界を認識する方法を説明した。これに対してさらに、認識した境界をもとに、核領域と背景とに二値のラベルを付与することにより、画像内を二値化し、それによって得られた二値化画像から、核情報として核領域の慣性主軸方向を検出することができる。なお、二値化画像から形状の特徴を求める手法については、CG-AARTS協会、「デジタル画像処理」第2版(2009年)、第182~183頁も参照されたい。

【0092】

例えば図16に示すように、核領域が黒画素によって示された二値化画像  $M_3$  が得られた場合、形状の特徴は、次式(16)に示すように、 $p$   $q$  次モーメント  $M(p, q)$  によって与えられる。

【数14】

$$M(p, q) = \sum_{i,j} i^p j^q \quad \cdots(16)$$

【0093】

式(16)において、符号  $i$  及び  $j$  はそれぞれ、画像内のX軸及びY軸において黒画素が存在する位置を示す。例えば、モーメント  $M(0, 0)$  は、黒画素があったときに1が加算されるので、核領域  $N_u$  の面積を与える。また、 $M(1, 0)$  は、X軸における1次モーメントであり、 $M(0, 1)$  は、Y軸における1次モーメントである。従って、核領域  $N_u$  の重心  $(g_x, g_y)$  は、次式(17)によって与えられる。

【数15】

$$(g_x, g_y) = \left( \frac{M(1,0)}{M(0,0)}, \frac{M(0,1)}{M(0,0)} \right) \quad \cdots(17)$$

【0094】

さらに、核領域  $N_u$  の慣性主軸  $PA$  の方向を、重心  $(g_x, g_y)$  を通る直線とすると、次式(18)が成り立つ。

【数16】

$$\tan^2 \omega + \frac{M(2,0) - M(0,2)}{M(1,1)} \tan \omega - 1 = 0 \quad \cdots(18)$$

従って、式(18)を解くことにより、核領域  $N_u$  の慣性主軸  $PA$  の方向(X軸からの回転角)を得ることができる。

【0095】

なお、核情報としては、核領域の慣性主軸  $PA$  の方向の代わりに、該慣性主軸  $PA$  と直交する方向を用いることもできる。或いは、該直交する方向以外にも、慣性主軸に対して所定の角度をなす方向を用いても良い。

【0096】

## (実施の形態 2 )

次に、本発明の実施の形態 2 について説明する。

上記実施の形態 1 においては、LSM 法等により纖維状組織の輪郭形状を推定し、該輪郭形状を評価する際に核情報を用いた。それに対し、本実施の形態 2 においては、纖維状組織の輪郭形状を推定する際に(図 14 のステップ S122 参照)核情報を用いる手法を説明する。なお、実施の形態 2 に係る画像処理装置及び画像処理方法は、全体として実施の形態 1 と同様である(図 1 及び図 7 参照)。

## 【0097】

一般に、LSM 法においては、画像中の画素が持つ情報として画素値(輝度値)を用いて演算が行われる。しかしながら、本実施の形態 2 においては、核領域に含まれる画素については、画素が持つ情報として、画素値(輝度値)の代わりに当該核領域の慣性主軸方向の情報を用いる。なお、慣性主軸方向の角度統計手法については、石原秀至、「角度データの統計処理基礎」、第 4 回定量生物学の会 チュートリアル(2012 年 1 月 7 日)も参照されたい。

## 【0098】

図 17 は、本発明の実施の形態 2 に係る画像処理方法を説明するための模式図である。例えば図 17 に示すように、処理対象の画像 M4 から複数の核領域  $N_{u_n}$  が検出され、各核領域  $N_{u_n}$  の慣性主軸方向の情報(直線の傾き)が算出された場合、組織認識部 152 は、各核領域  $N_{u_n}$  の重心位置に最も近い画素に、該慣性主軸方向の情報を付加する。慣性主軸方向の情報は、例えば、画像内の座標系(XY 座標)における 2 次元ベクトル  $V$  ( $v_x, v_y$ ) によって表される。なお、各ベクトル  $V$  ( $v_x, v_y$ ) は、ベクトルの長さ ( $\sqrt{v_x^2 + v_y^2}$ ) が全ての核領域  $N_{u_n}$  の間で同じ長さとなるように予め規格化される。また、各領域  $N_{u_n}$  の重心位置に最も近い画素ではなく、該慣性主軸方向の情報を付加されなかった画素のベクトル  $V$  ( $v_x, v_y$ ) の値は、(0, 0) 等の定数を代入しても良いし、近辺の画素が持つベクトル  $V$  ( $v_x, v_y$ ) の値を用いて内挿、外挿、補間、又は推定をする、或いは、近辺の画素のベクトル  $V$  ( $v_x, v_y$ ) にフィルタをかけた結果の値を代入するなどして求めて良い。内挿、外挿、補間、又は推定の方法としては、0 次補間(最近傍補間、最近傍点補間)、線形補間(直線補間、1 次補間)、放物線補間(2 次補間)、多項式補間、キュービック補間(3 次補間)、キュービックコンボリューション、ラグランジュ補間、スプライン補間、シンク関数を用いた補間、ランツォシュ補間、カーネル密度推定等が挙げられる。

## 【0099】

組織認識部 152 は、このように核領域  $N_{u_n}$  の慣性主軸方向の情報が付加された画像に対し、必要に応じて、ホワイトバランス処理、デモザイキング、色変換、濃度変換(ガンマ変換等)、平滑化(ノイズ除去等)、鮮鋭化(エッジ強調等)等の前処理(画像処理)を施した上で、LSM 法を適用する。

## 【0100】

上述したようなベクトル値を有する画素に対して LSM 法を適用すると、慣性主軸方向(ベクトル  $V$ )が近い画素同士をまとめるように輪郭  $B_F$  が認識される。ここで、纖維状組織内に含まれる核同士は互いに慣性主軸方向が近いので、このようにして認識された輪郭  $B_F$  を纖維状組織の輪郭として認識することができる。従って、この手法を、実施の形態 1 と組み合わせることで、纖維状組織の認識性能をさらに向上させることもできる。

## 【0101】

また、LSM 法の他にも、認識した輪郭  $B_F$  内に含まれる核領域  $N_{u_n}$  の慣性主軸方向(ベクトル  $V$ )の標準偏差や分散が小さくなるように輪郭  $B_F$  を更新することで、輪郭  $B_F$  を認識しても良い。或いは、慣性主軸方向の分布関数に基づいて決定される特徴に基づき、例えばエントロピーが最小化されるように輪郭  $B_F$  を更新することで、輪郭  $B_F$  を認識しても良い。

## 【0102】

なお、LSM 法においては、計算を簡単にするために、実施の形態 1 における式(4)

10

20

30

40

50

~(6)を、次式(19)~(21)のように変形しても良い。

【数17】

$$E(\phi) = E_{in}(\phi) + E_{out}(\phi) \quad \cdots(19)$$

$$E_{in}(\phi) = \alpha \int |\nabla H(\phi)| dx dy \quad \cdots(20)$$

$$E_{out}(\phi) = \beta \{ \lambda_1 F_1(\phi) + \lambda_2 F_2(\phi) \} \\ = \beta \{ \lambda_1 \int |I - I_{in}| H(\phi) dx dy + \lambda_2 \int |I - I_{out}| (1 - H(\phi)) dx dy \} \quad \cdots(21)$$

【0103】

このうち、式(21)における輝度値Iの代わりにベクトルVが代入される。この際、ベクトルVの和、差、及び平均は、角度統計に従ってベクトルとして算出される。また、絶対値はベクトルの長さとして算出される。 10

【0104】

本実施の形態2においても、実施の形態1の変形例1と同様に、複数種類のレベルセット関数を用いてLSM法の演算を行っても良い。

【0105】

(実施の形態3)

次に、本発明の実施の形態3について説明する。

本実施の形態3においては、纖維状組織の輪郭形状を推定する際に(図14のステップS122参照)、事前知識を用いる手法を説明する。なお、事前知識を用いた画像認識の手法については、フッセネガー(Fussenegger)等による「A Multiphase Level Set Based Segmentation Framework with Pose Invariant Shape Priors」(Computer Vision - ACCV 2006, Springer Berlin Heidelberg(2006年)、第395~404頁)も参照されたい。また、実施の形態3に係る画像処理装置及び画像処理方法は、全体として実施の形態1と同様である(図1及び図7参照)。 20

【0106】

ここで、纖維状組織の断面における輪郭形状は、概ね円形又は橢円形をなしている。しかしながら、観察対象である生体標本の作成条件(染色法、切断面等)や顕微鏡における観察条件(検鏡法、倍率等)は観察の都度異なるため、事前知識として、橢円の大きさ、傾き、及び位置を予め指定することは困難である。そこで、本実施の形態3においては、事前知識として用いる橢円の情報に対し、拡大縮小、回転、移動の自由度を与えて纖維状組織の境界を認識する方法を説明する。 30

【0107】

まず、上述したエネルギー関数E( )の式(4)を、次式(22)のように変形する。

【数18】

$$E(\phi) = E_{in}(\phi) + E_{out}(\phi) + E_{shape}(\phi, \phi_0, A) \quad \cdots(22)$$

このうち、右辺の第1項及び第2項は、式(5)、(6)で与えられる。

【0108】

また、右辺の第3項 $E_{shape}$ は、事前知識に関する項であり、次式(23)によって与えられる。 40

【数19】

$$E_{shape} = \gamma \int \delta(\phi) (s\phi - \phi_0(A))^2 dx dy \quad \cdots(23)$$

$$A = [s; \theta; T] \quad \cdots(24)$$

式(23)において、符号 $\phi_0$ は、橢円形状を表す事前知識が作り得るレベルセット関数を示す。また、符号Aは、レベルセット関数 $\phi_0$ 間での変換を与える演算子(ベクトル又は行列)であり、具体的には、式(24)に示すように、拡大又は縮小の倍率s、回 50

転角  $\theta$  及び平行移動の移動量  $T$  によって構成される。また、符号  $\phi$  は、第3項  $E_{shape}$  の重みパラメータを示す。

【0109】

このようなエネルギー関数  $E(\phi)$  を、最急降下法を用いて解くと、次式(25)が得られる。

【数20】

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \delta(\phi)[\alpha\kappa(\phi) - \beta\{\lambda_1(I - I_{in})^2 - \lambda_2(I - I_{out})^2\} - 2\gamma(s\phi - \phi_0(A))] \quad \cdots(25)$$

【0110】

ただし、倍率  $s$ 、回転角  $\theta$ 、移動量  $T$  は、次式(26)～(28)に示す自己無撞着方程式に従って更新する。

【数21】

$$\frac{\partial s}{\partial t} = 2 \int (s\phi - \phi_0(A))(-\phi + \phi_0(A) \frac{\partial A}{\partial s}) dx dy \quad \cdots(26)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = 2 \int (s\phi - \phi_0(A))(\phi_0(A) \frac{\partial A}{\partial \theta}) dx dy \quad \cdots(27)$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} = 2 \int (s\phi - \phi_0(A))(\phi_0(A) \frac{\partial A}{\partial T}) dx dy \quad \cdots(28)$$

10

20

30

【0111】

これらの式(25)～(28)によって得られるレベルセット関数  $\phi$  の輪郭  $C$  (図9参照)が、橜円形状の情報を事前知識として用いた場合における境界認識結果(即ち、纖維状組織の輪郭)を示す。

【0112】

このように、纖維状組織の輪郭が橜円形状に近いと予測される場合には、事前知識を用いることで、輪郭の認識性能を向上させることができる。また、事前知識を用いる手法を他の実施の形態と組み合わせることで、輪郭の認識性能を向上させることもできる。事前知識の組み合わせ方法の例としては、上述したレベルセット関数として組み合わせる方法の他にも、事前知識をパラメータ、目標値、正解値、参照値、参考値、修正値、引数として用いる方法が挙げられる。また、事前知識を用いて形状を認識する手法は、ステップS11において核領域の形状を認識する際にも適用することができる。

【0113】

(変形例3)

次に、実施の形態3の変形例について説明する。

上記実施の形態3においては、演算子  $A$  を構成する倍率  $s$ 、回転角  $\theta$  及び移動量  $T$  を、自己無撞着方程式に従って更新したが、このうちの回転角  $\theta$  については、以下に説明する方法によって更新しても良い。

【0114】

例えば、レベルセット関数  $\phi$  を更新する際のイタレーションごとに、レベルセット関数  $\phi$  の輪郭  $C$  内の核領域の慣性主軸方向(  $X$  軸からの回転角  $\theta$  、図16参照)を算出し、該回転角  $\theta$  の平均値と事前知識としての橜円の慣性主軸方向が一致するように、回転角  $\theta$  を更新させる。或いは、回転角  $\theta$  の平均値と事前知識としての橜円の慣性主軸方向との差分が小さくなるように、回転角  $\theta$  を更新しても良い。それにより、輪郭  $C$  内の核領域の慣性主軸方向と、橜円形状を事前知識として認識した纖維状組織の輪郭の慣性主軸方向とを近づけることができる。このように、輪郭  $C$  内の核領域の慣性主軸方向と、纖維状組織の輪郭の慣性主軸方向とが近い場合、実施の形態3の変形例を他の実施の形態(例えば実施の形態1)と組み合わせることで、纖維状組織の認識性能を向上させることができる。

【0115】

40

50

また、事前知識としての機能円の慣性主軸方向との比較対象として、回転角の平均値の代わりに、回転角の中央値、最頻値、尖度、歪度、エントロピー等の統計値や、分布関数そのものを用いても良い。

【0116】

このような回転角の更新方法も、事前知識を用いて核領域の形状を認識する際に適用することができる。

【0117】

(実施の形態4)

次に、本発明の実施の形態4について説明する。

図18は、本実施の形態4に係る顕微鏡システムの構成を示す図である。図18に示すように、本実施の形態4に係る顕微鏡システムは、画像処理装置10と、生体から採取した組織標本の拡大像を生成する顕微鏡装置20と、該顕微鏡装置20が生成した拡大像を撮像することにより画像データを生成して画像処理装置10に入力する撮像部30とを備える。

10

【0118】

図18に示すように、顕微鏡装置20は、略C字形のアーム200と、該アーム200上に三眼鏡筒ユニット201を介して支持された鏡筒202及び接眼レンズユニット203と、アーム200に設けられた落射照明ユニット210及び透過照明ユニット220と、組織標本Sが載置されるステージ231を含む電動ステージユニット230と、鏡筒202の一端側に三眼鏡筒ユニット201を介してステージ231と対向するように設けられ、組織標本Sからの観察光を結像する対物レンズ240とを備える。

20

【0119】

三眼鏡筒ユニット201は、対物レンズ240から入射した観察光を、ユーザが組織標本Sを直接観察するための接眼レンズユニット203と、後述する撮像部30との方向に分岐する。

【0120】

落射照明ユニット210は、落射照明用光源211及び落射照明光学系212を備え、組織標本Sに対して落射照明光を照射する。落射照明光学系212は、落射照明用光源211から出射した照明光を集光して、観察光学系204の光軸Lの方向に導く種々の光学部材(フィルタユニット、シャッタ、視野絞り、開口絞り等)を含む。

30

【0121】

透過照明ユニット220は、透過照明用光源221及び透過照明光学系222を備え、組織標本Sに対して透過照明光を照射する。透過照明光学系222は、透過照明用光源221から出射した照明光を集光して光軸Lの方向に導く種々の光学部材(フィルタユニット、シャッタ、視野絞り、開口絞り等)を含む。

【0122】

これらの落射照明ユニット210及び透過照明ユニット220は、検鏡法に応じていずれかが選択されて使用される。なお、顕微鏡装置20に、落射照明ユニット210と透過照明ユニット220とのいずれか一方のみを設けることとしても良い。

【0123】

電動ステージユニット230は、ステージ231と、該ステージ231を駆動させるステージ駆動部232とを備える。ステージ駆動部232は、例えばモータによって構成され、ステージ231を光軸Lと直交する面内(即ちx-y平面内)において移動させる。また、ステージ駆動部232は、ステージ231をz軸に沿って移動させることにより、対物レンズ240を組織標本Sに対して合焦させる。なお、ステージ駆動部232の代わりに調節ツマミ等を用いて、ユーザがステージ231を手動で移動させる構成としても良い。

40

【0124】

対物レンズ240は、倍率が互いに異なる複数の対物レンズ(例えば、対物レンズ240、241)を保持可能なレボルバ242に取り付けられている。レボルバ242を回転

50

させ、ステージ231と対向する対物レンズ240、241を変更することにより、撮像倍率を変化させることができる。

【0125】

撮像部30は、例えばCCDやCMOS等からなる撮像素子31を備え、撮像素子31が備える各画素においてR(赤)、G(緑)、B(青)の各バンドにおける画素レベル(画素値)を持つカラー画像を撮像可能なカメラを用いて構成される。撮像部30は、観察光学系204(鏡筒202)の一端に設けられ、観察光学系204を介して撮像素子31の受光面に入射した観察光を光電変換することにより、観察光学系204の視野に対応する画像を表す画像データを生成し、画像処理装置10の画像取得部12(図1参照)に入力する。

10

【0126】

以上説明した実施の形態1~4及びこれらの変形例はそのままに限定されるものではなく、各実施の形態1~4及びこれらの変形例に開示されている複数の構成要素を適宜組み合わせることによって、種々の発明を形成することができる。例えば、実施の形態に示される全構成要素からいくつかの構成要素を除外して形成しても良い。或いは、異なる実施の形態に示した構成要素を適宜組み合わせて形成しても良い。

【符号の説明】

【0127】

10 10 画像処理装置

20

11 入力部

12 画像取得部

13 出力部

14 記憶部

15 演算部

16 制御部

17 表示装置

15 1 単一核認識部

30

15 1 a 核形状認識部

15 1 b 核情報生成部

15 2 組織認識部

15 2 a 統計値算出部

15 2 b 組織形状認識部

20 顕微鏡装置

20 0 アーム

20 1 三眼鏡筒ユニット

20 2 鏡筒

20 3 接眼レンズユニット

20 4 観察光学系

21 0 落射照明ユニット

40

21 1 落射照明用光源

21 2 落射照明光学系

22 0 透過照明ユニット

22 1 透過照明用光源

22 2 透過照明光学系

23 0 電動ステージユニット

23 1 ステージ

23 2 ステージ駆動部

24 0、241 対物レンズ

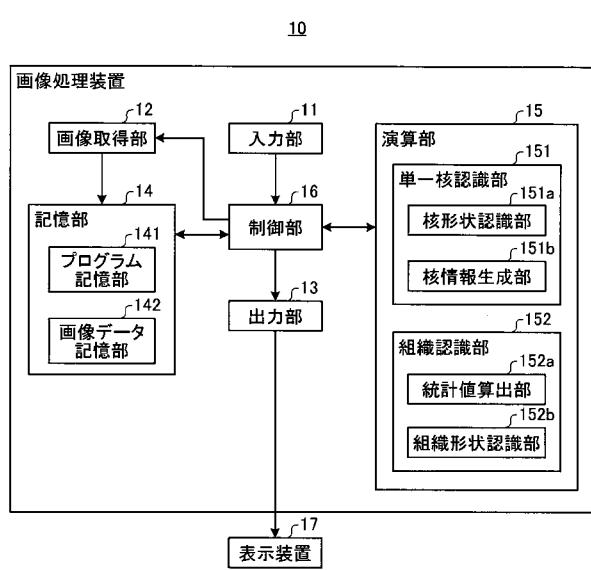
24 2 レボルバ

30 撮像部

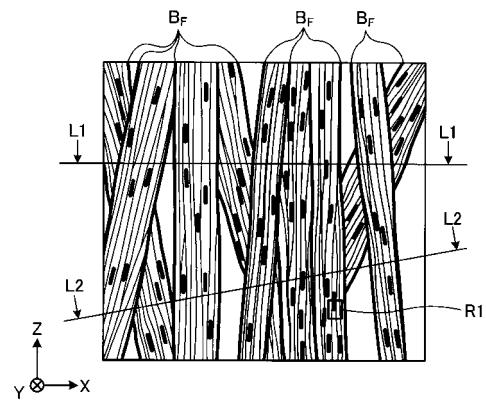
50

## 3 1 摄像素子

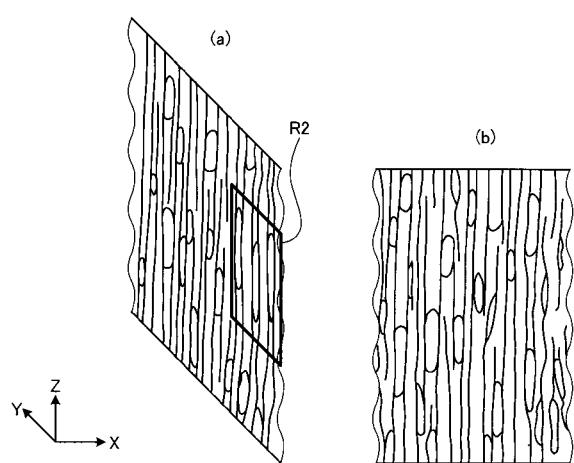
【図1】



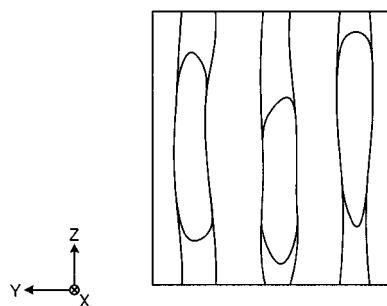
【図2】



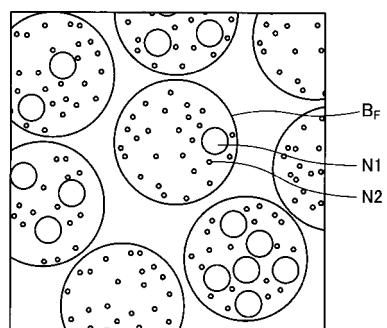
【図3】



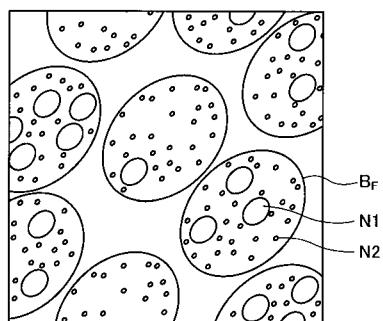
【図4】



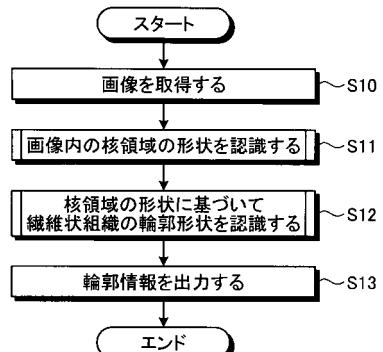
【図5】



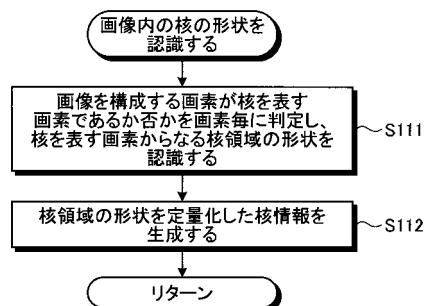
【図6】



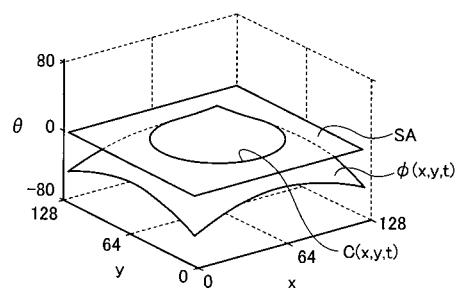
【図7】



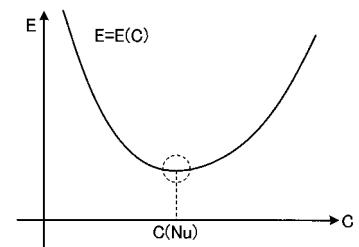
【図8】



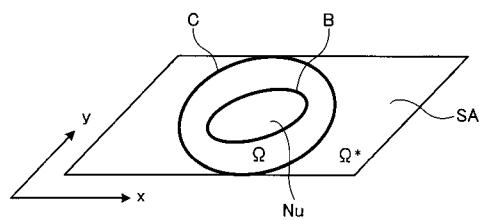
【図 9】



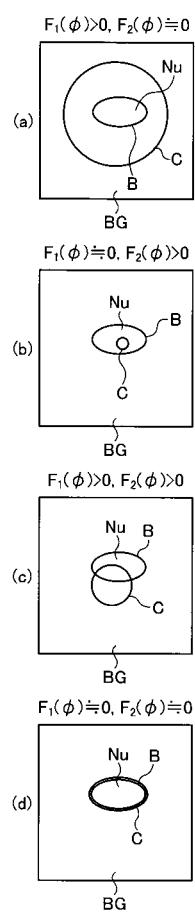
【図 11】



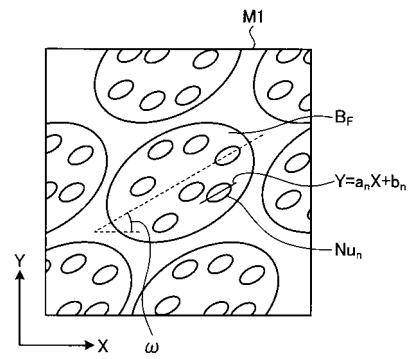
【図 10】



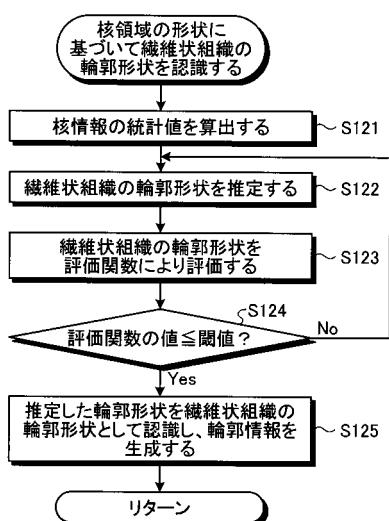
【図 12】



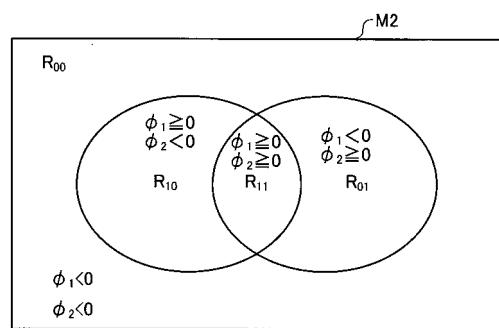
【図 13】



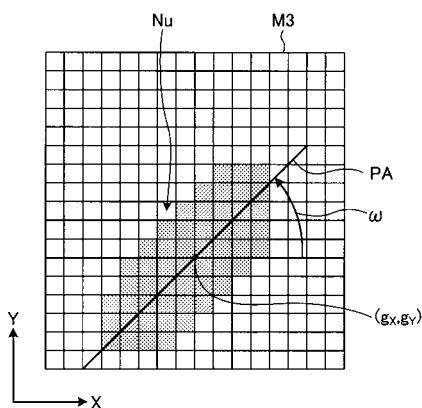
【図14】



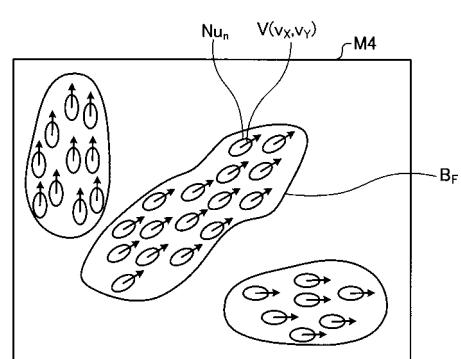
【図15】



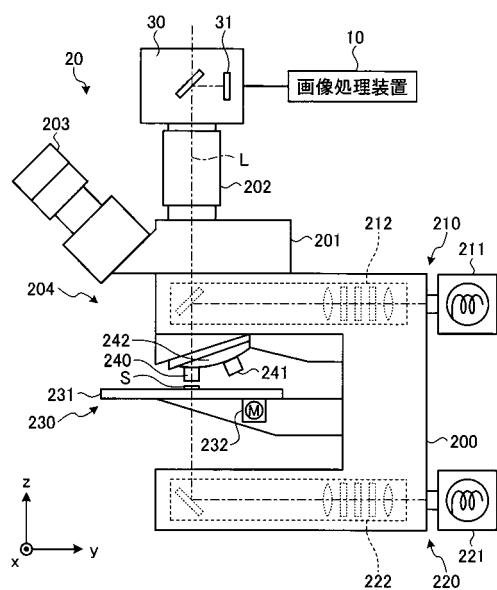
【図16】



【図17】



【図 18】



---

フロントページの続き

F ターム(参考) 5B057 AA10 CA08 CA12 CA16 DA12 DC08 DC09  
5L096 BA06 BA13 CA02 DA02 FA28 FA63 FA67