

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6873099号
(P6873099)

(45) 発行日 令和3年5月19日 (2021.5.19)

(24) 登録日 令和3年4月22日 (2021.4.22)

(51) Int. Cl.

F I

G 0 6 T 7/33 (2017.01)

G 0 6 T 7/33

G 0 1 N 21/17 (2006.01)

G 0 1 N 21/17 A

G 0 6 T 7/00 (2017.01)

G 0 6 T 7/00 6 3 0

G 0 6 T 3/00 (2006.01)

G 0 6 T 3/00 7 5 0

G 0 6 T 1/00 (2006.01)

G 0 6 T 1/00 2 9 5

請求項の数 16 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2018-501927 (P2018-501927)
 (86) (22) 出願日 平成28年7月16日 (2016.7.16)
 (65) 公表番号 特表2018-529145 (P2018-529145A)
 (43) 公表日 平成30年10月4日 (2018.10.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/067000
 (87) 国際公開番号 WO2017/013045
 (87) 国際公開日 平成29年1月26日 (2017.1.26)
 審査請求日 令和1年7月11日 (2019.7.11)
 (31) 優先権主張番号 15177346.2
 (32) 優先日 平成27年7月17日 (2015.7.17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ
 ヴェ
 KONINKLIJKE PHILIPS
 N. V.
 オランダ国 5656 アーヘー アイン
 ドーフェン ハイテック キャンパス 5
 2
 (74) 代理人 110001690
 特許業務法人M&Sパートナーズ
 (72) 発明者 ファン リューウェン マリヌス バステ
 イアン (リエン)
 オランダ国 5656 アーヘー アイン
 ドーフェン ハイ テック キャンパス
 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織病理学画像の位置合せ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

画像処理システムの画像処理構成コンポーネントであって、前記画像処理構成コンポーネントは、

画像オブジェクトの少なくとも2つのセットを受け取る入力インタフェースであって、少なくとも1つのセットは、単一の画像オブジェクト又は複数の画像オブジェクトを備え、前記画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットは、生体物質のイメージから導出されたものである、入力インタフェースと、

前記画像オブジェクト自体を記述する、又は近隣する複数の前記画像オブジェクト間の関係を記述する画像フィーチャを導出する画像フィーチャ導出器と、

前記画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットのための初期グローバル位置合せ変換を前記画像フィーチャに基づいて計算するグローバル変換構築器と、

前記画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットからの画像オブジェクト間の少なくとも1つのクロスリンクを、前記初期グローバル位置合せ変換及び前記初期グローバル位置合せ変換の逆変換に基づいて確立するクロスリンクと

を備え、前記画像オブジェクトは、画像の画像領域又は複数の画像点のセットであり、

前記クロスリンクは、前記初期グローバル位置合せ変換又は前記初期グローバル位置合せ変換の逆変換のマッピング作用によって到達することができる2つの画像間の全ての画像オブジェクトを1つにまとめている、

画像処理構成コンポーネント。

【請求項 2】

前記クロスリンクについて、前記クロスリンク内でクロスリンクされた画像オブジェクトに限定された局所的に適合された少なくとも 1 つの変換を計算する局所変換構築器と、

i) 前記局所的に適合された少なくとも 1 つの変換と前記初期グローバル位置合せ変換の少なくとも部分とを結合し、又は i i) 局所的に適合された複数の変換を結合して、前記画像オブジェクトの前記少なくとも 2 つのセットのための結合された位置合せ変換にする結合操作を実行する結合器と、

新たなグローバル変換を出力する出力インタフェースと

をさらに備える、請求項 1 に記載の画像処理構成コンポーネント。

【請求項 3】

前記局所的に適合された少なくとも 1 つの変換を計算する前記局所変換構築器の動作は、前記画像フィーチャ導出器によって以前に導出された前記画像フィーチャのうちの 1 つ又は複数の画像フィーチャに基づく、請求項 2 に記載の画像処理構成コンポーネント。

【請求項 4】

前記画像処理構成コンポーネントは、

前記少なくとも 2 つのセットからのそれぞれの画像オブジェクトを下位オブジェクトに細分して、前記下位オブジェクトのセットを得、

前記下位オブジェクトについて、下位局所的に適合された少なくとも 1 つの変換を計算する、リファインを備え、

前記結合器は、前記結合操作に、前記下位局所的に適合された少なくとも 1 つの変換を備えるように動作可能である、請求項 2 又は 3 に記載の画像処理構成コンポーネント。

【請求項 5】

前記初期グローバル位置合せ変換による位置合せ結果の表示を実施するように動作可能であり、且つ / 又は中間位置合せによる新たな位置合せ結果若しくは結合された位置合せ変換による新たな位置合せ結果に関して表示を更新するように動作可能なグラフィクス表示発生器を備える、請求項 1 乃至 4 の何れか一項に記載の画像処理構成コンポーネント。

【請求項 6】

前記グローバル変換構築器によって前記初期グローバル位置合せ変換を計算することができない場合に前記画像オブジェクトの前記少なくとも 2 つのセットのうちの少なくとも 1 つのセットをアップサンプリング又はダウンサンプリングするサンプラをさらに備える、請求項 1 乃至 5 の何れか一項に記載の画像処理構成コンポーネント。

【請求項 7】

前記結合器の動作は B - スプラインニングに基づく、請求項 2 乃至 4 の何れか一項に記載の画像処理構成コンポーネント。

【請求項 8】

前記画像オブジェクトのうちの少なくとも 1 つの画像オブジェクトは、前記イメージに適用された画像セグメント化操作によって導出されたものである、請求項 1 乃至 7 の何れか一項に記載の画像処理構成コンポーネント。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 8 の何れか一項に記載の画像処理構成コンポーネントと、

イメージを提供する画像捕捉装置であって、前記イメージから画像オブジェクトの前記少なくとも 2 つのセットが導出された、当該画像捕捉装置とを含む、

画像処理システム。

【請求項 10】

画像処理システムの作動方法であって、

前記画像処理システムの入力インタフェースが、 画像オブジェクトの少なくとも 2 つのセットを受け取るステップであって、少なくとも 1 つのセットは、単一の画像オブジェクト又は複数の画像オブジェクトを有し、前記画像オブジェクトの前記少なくとも 2 つのセットは、生体物質のイメージから導出されたものである、受け取るステップと、

前記画像処理システムの画像フィーチャ導出器が、 前記少なくとも 2 つのセット中の前

10

20

30

40

50

記画像オブジェクト自体を記述する、又は前記少なくとも2つのセット中の近隣する複数の前記画像オブジェクト間の関係を記述する画像フィーチャを導出するステップと、

前記画像処理システムのグローバル変換構築器が、前記画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットのための初期グローバル位置合せ変換を前記画像フィーチャに基づいて計算するステップと、

前記画像処理システムのクロスリンクが、前記画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットからの画像オブジェクト間の少なくとも1つのクロスリンクを、前記初期グローバル位置合せ変換及び前記初期グローバル位置合せ変換の逆変換に基づいて確立するステップと

を有する、画像処理システムの作動方法。

10

【請求項11】

前記画像処理システムの局所変換構築器が、前記少なくとも1つのクロスリンクについて、前記クロスリンク内のクロスリンクされた画像オブジェクトに限定された局所的に適合された少なくとも1つの変換を計算するステップと、

前記画像処理システムの結合器が、i) 前記局所的に適合された少なくとも1つの変換と前記初期グローバル位置合せ変換の少なくとも部分とを結合し、又はii) 局所的に適合された複数の変換を結合して、前記画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットのための結合された位置合せ変換にするステップと、

前記画像処理システムの出力インタフェースが、前記結合された位置合せ変換を出力するステップと

20

を有する、請求項10に記載の画像処理システムの作動方法。

【請求項12】

前記局所的に適合された少なくとも1つの変換を計算するステップは、前記導出するステップで以前に導出した前記画像フィーチャのうちの1つ又は複数の画像フィーチャに基づく、請求項11に記載の画像処理システムの作動方法。

【請求項13】

前記生体物質のイメージは、少なくとも1つのデジタル病理学画像を備える、請求項10乃至12の何れか一項に記載の画像処理システムの作動方法、請求項1乃至8の何れか一項に記載の画像処理構成コンポーネント又は請求項9に記載の画像処理システム。

【請求項14】

30

局所的に適合された少なくとも1つの変換の計算は、前記初期グローバル位置合せ変換の計算と同じ分解能レベルで行われる、請求項10乃至13の何れか一項に記載の画像処理システムの作動方法、請求項1乃至8の何れか一項に記載の画像処理構成コンポーネント又は請求項9に記載の画像処理システム。

【請求項15】

請求項1乃至8の何れか一項に記載の画像処理構成コンポーネントを制御するためのコンピュータプログラムであって、処理ユニットによって実施されると請求項10乃至14の何れか一項に記載の画像処理システムの作動方法のステップを実行する、コンピュータプログラム。

【請求項16】

40

請求項15に記載のコンピュータプログラムが記憶された、コンピュータ可読媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、画像処理構成コンポーネント、画像処理システム、画像処理方法、コンピュータ・プログラムコンポーネント及びコンピュータ可読媒体に関する。

【背景技術】

【0002】

画像位置合せ(image registration)は、似た外観(apperance)を示す対応する1つ又は複数のオブジェクト(object)を備える画像

50

対の整列 (a l i g n m e n t) に関する。例えば、デジタル病理学 (d i g i t a l p a t h o l o g y) では、普通は比較的の高い分解能を有するこのような画像対が、顕微鏡組織スライス (m i c r o s c o p i c t i s s u e s l i c e) の2回のスキャンによって構成される。組織スキャンの位置合せは、同じ組織塊 (t i s s u e b l o c k) からの多数の組織スライスのスキャンで捕捉された情報の解釈を簡単にしうる。デジタル病理学の例示的な用途は、同時ナビゲーション (n a v i g a t i o n) のための2回以上のスキャンの位置合せ、3D再構成のためのスキャンのセット (s e t) の位置合せ、又は同じ組織スライスの再染色 (r e - s t a i n) (すなわち異なる染料を使用した染色) に属するスキャンのセットの位置合せである。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

高分解能イメージのための以前の位置合せ手法は、応答性が十分でないか、又は比較的重いダウンサンプリング (d o w n - s a m p l i n g) により正確さが過度に犠牲になるようである。

【0004】

したがって、画像位置合せのための代替システム又は方法が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明のこの目的は、独立請求項の主題によって解決される。追加の実施形態が従属請求項に記載されている。以下で説明する本発明の諸態様は、画像処理方法、画像処理システム、コンピュータ・プログラムコンポーネント及びコンピュータ可読媒体に等しく適用されることに留意すべきである。

20

【0006】

本発明の第1の態様によれば、

画像オブジェクトの少なくとも2つのセットを受け取る入力インタフェースであり、少なくとも1つのセットが、単一の画像オブジェクト又は複数の画像オブジェクトを備え、画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットが、生体物質 (b i o l o g i c a l m a t e r i a l) のイメージから導出されたものである入力インタフェースと、

画像オブジェクトの画像フィーチャ (i m a g e f e a t u r e) 又は画像オブジェクトに関する画像フィーチャを導出するように構成された画像フィーチャ導出器 (i m a g e f e a t u r e d e r i v e r) と、

30

画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットのための初期グローバル位置合せ変換 (i n i t i a l g l o b a l r e g i s t r a t i o n t r a n s f o r m a t i o n) を前記フィーチャに基づいて計算するように構成されたグローバル変換構築器 (g l o b a l t r a n s f o r m a t i o n b u i l d e r) と、

画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットからの画像オブジェクト間の少なくとも1つのクロスリンク (c r o s s - l i n k) を、前記初期グローバル位置合せ変換及び前記初期グローバル位置合せ変換の逆変換 (i n v e r s e) に基づいて確立するように構成されたクロスリンカ (c r o s s - l i n k e r) と

40

を備える画像処理構成コンポーネントが提供される。

【0007】

一実施形態によれば、この画像処理構成コンポーネントは、

前記クロスリンクについて、前記クロスリンク内のクロスリンクされた画像オブジェクトに限定された局所的に適合された少なくとも1つの変換を計算するように構成された局所 (l o c a l) 変換構築器と、

i) 少なくとも前記局所的に適合された変換と前記初期グローバル位置合せ変換の少なくとも部分とを結合し、又はii) 局所的に適合された複数の変換を結合して、オブジェクトの前記少なくとも2つのセットのための結合された位置合せ変換にする結合操作を実行するように構成された結合器 (c o m b i n e r) と、

50

前記新たなグローバル変換を出力する出力インタフェースと
をさらに備える。

【0008】

一実施形態によれば、局所的に適合された少なくとも1つの変換を計算する局所変換構築器の動作は、画像フィーチャ導出器によって以前に導出されたフィーチャのうちの1つ又は複数のフィーチャに基づく、請求項1に記載の画像処理構成コンポーネント。

【0009】

一実施形態によれば、この画像処理構成コンポーネントは、

前記少なくとも2つのセットからの対応するそれぞれの画像オブジェクトを下位オブジェクトに細分して、下位オブジェクトのセットを得、

前記下位オブジェクトについて、下位局所的に(sub-locally)適合された少なくとも1つの変換を計算する

ように構成されたリファイナ(refiner)

を備え、結合器は、前記結合操作に、前記下位局所的に適合された少なくとも1つの変換を備えるように動作可能である。

【0010】

一実施形態によれば、この画像処理構成コンポーネントは、前記初期グローバル変換による位置合せ結果の表示を実施するように動作可能であり、且つ/又は中間位置合せによる新たな位置合せ結果若しくは結合された位置合せ変換による新たな位置合せ結果に関して表示を更新するように動作可能なグラフィクス表示発生器(graphics display generator)を備える。

【0011】

一実施形態によれば、この画像処理構成コンポーネントは、変換構築器エンジンによって初期グローバル変換を計算することができない場合に画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットのうちの少なくとも1つのセットをアップサンプリング(up-sampling)又はダウンサンプリングするように構成されたサンプラ(sampler)をさらに備える。

【0012】

一実施形態によれば、結合器の動作はb-スプラインニング(b-splining)に基づく。

【0013】

一実施形態によれば、前記画像オブジェクトのうちの少なくとも1つの画像オブジェクトは、前記イメージに適用された画像セグメント化(image segmentation)操作によって導出されたものである。

【0014】

他の態様によれば、画像処理方法であって、

画像オブジェクトの少なくとも2つのセットを受け取ること
を有し、

少なくとも1つのセットが、単一の画像オブジェクト又は複数の画像オブジェクトを有し、画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットが、生体物質のイメージから導出されたものであり、この画像処理方法がさらに、

前記少なくとも2つのセット中の画像オブジェクトの画像フィーチャ又は前記少なくとも2つのセット中の画像オブジェクトに関する画像フィーチャを導出すること、

画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットのための初期グローバル位置合せ変換を前記フィーチャに基づいて計算すること、

画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットからの画像オブジェクト間の少なくとも1つのクロスリンクを、前記初期グローバル位置合せ変換及び前記初期グローバル位置合せ変換の逆変換に基づいて確立すること

を有する画像処理方法が提供される。

【0015】

－実施形態によれば、この画像処理方法は、

前記少なくとも1つのクロスリンクについて、前記クロスリンク内のクロスリンクされた画像オブジェクトに限定された局所的に適合された少なくとも1つの変換を計算するステップと、

i) 少なくとも前記局所的に適合された変換と前記初期グローバル位置合せ変換の少なくとも部分とを結合し、又はii) 局所的に適合された複数の変換を結合して、画像オブジェクトの前記少なくとも2つのセットのための結合された位置合せ変換にするステップと、

前記結合された変換を出力するステップと

を有する。

10

【0016】

－実施形態によれば、局所的に適合された少なくとも1つの変換を計算するステップは、導出するステップで以前に導出したフィーチャのうちの1つ又は複数のフィーチャに基づく。

【0017】

－実施形態によれば、生体物質のイメージは、少なくとも1つのデジタル病理学画像を備える。

【0018】

提案された方法は、より高い分解能へのそれぞれのステップの結果、新たな分解能レベルのフィーチャに対する計算コストが追加される以前の階層的リファインメント解(hierarchical refinement solution)における計算コストなどの追加の計算コストを回避することを可能にする。提案された方法は、フィーチャを一度計算し、次いで、アルゴリズムの実行の全体にわたって同じ分解能レベルの同じフィーチャ・プール(feature pool)からの選択を再利用することを可能にする。より具体的には、局所的に適合された変換が、初期グローバル変換と同じ画像分解能(レベル)で計算される。一般に、分解能レベルを変化させる必要は必ずしもない。フィーチャの再使用と同じ(画像)分解能レベルでの操作はともに、より効率的な画像オブジェクト位置合せアルゴリズムに寄与する。

20

【0019】

提案された方法及び画像処理構成コンポーネントは、デジタル病理学でしばしば使用されるギガピクセル範囲の画像などの非常に大きな画像に対してであっても位置合せ結果を1分かからずに秒単位で生成することができるため、応答性が非常によい。これによって、短い出力時間を必要とする用途及び画像位置合せ以外の他の作業と処理パワーを共用する用途が可能になる。

30

【0020】

単一のグローバル位置合せ変換だけに依存する以前の手法とは違い、提案された方法は、一般にクロスリンク操作に基づいて局所的に適合された複数の変換からの新たな位置合せ変換を統合する。これによって、初期グローバル変換に起因するモデル誤差を防ぐことを可能にする。これは、クロスリンク及び局所的に適合された1つ又は複数の位置合せ変換によって、提案された方法及び画像処理構成コンポーネントが、形状又は形態などのオブジェクト・フィーチャの非グローバルの変動を考慮することを可能にするためである。例えば、組織学の分野では、1つ又は複数のデジタル病理学スライス画像中の対応する組織領域の外観の違いが、組織試料の染色によって引き起こされることがある。これらの画像のうちの一方の画像中で容易に検出可能なある組織が、もう一方の画像中ではほとんど見えないことがある。外観のこの著しい変動は、初期グローバル位置合せ変換を計算するステップにおいて混乱を導入しうる。すなわち、提案されたアルゴリズムは、組織学などのコンテキストにおいて、初期グローバル変換の不連続が生じたことを「知る」。画像化された試料は2つ以上の組織領域からなる。

40

【0021】

提案された構成コンポーネント及び方法は、クロスリンク操作を介してこれに対処

50

することを可能にする。画像オブジェクト間の対応の潜在的な不一致 (i n c o n s i s t e n c y) を識別及び矯正する明示的な中間ステップにおいて、初期グローバル変換及び初期グローバル変換の逆変換の両方が使用される（したがって「クロス」リンクと呼ばれる）。そうではなく、初期グローバル変換だけに依存する場合には、これらの一致しない対応が残ることがある。例えば過度のセグメント化又は不十分なセグメント化によってオブジェクトが生成される画像セグメント化のコンテキストで、初期グローバル変換は、これらの一致しない対応につながる。

【 0 0 2 2 】

一般に、このようなクロスリンクは複数あり、それぞれのクロスリンクは、そのようにクロスリンクされた画像オブジェクトの対応するそれぞれのクラスタを規定する。局所的に適合された変換の計算は、所与のクロスリンクの中で一緒にリンクされたオブジェクトだけに限定される。局所的に適合された変換の計算は、初期グローバル変換の計算とちょうど同じように、フィーチャに基づく。しかしながら、局所的に適合された変換の計算については、所与のクロスリンク内のオブジェクトに属するフィーチャだけが使用される。局所的に適合された対応するそれぞれの変換の対応する計算はクロスリンクごとに実行され、それは一般に、クロスリンクごとに1つの局所的に適合された複数の異なる変換を生ずる。次いで、局所的に適合されたこの複数の変換を結合することによって、この初期変換を（おそらくは完全に）置き換えることができる。

【 0 0 2 3 】

本明細書で獲得される利点を要約すると、一実施形態では、局所的に適合された変換を初期グローバル変換と結合することによって、より正確な位置合せを達成することができる。特に提案されたクロスリンク・ステップによってロバストネス (r o b u s t n e s s) が達成され、その一方で、（特にリファインメント・ステップ中に）同じ分解能でフィーチャを再使用することによって、計算効率、したがって応答性が改良される。

【 0 0 2 4 】

「画像オブジェクト」は、画像の画像点（ピクセル、ボクセルなど）の領域又はセットである。この領域は、位相的に必ずしも全体が1つに接続されているわけではなく、接続されていない又は散らばった複数の下位領域を備えることもある。画像オブジェクトは、セグメント化操作によって導出することができるが、その代わりに手動でも又はフィーチャ・クラスタ化技法などによっても導出することができるため、必ずセグメント化操作によって導出されるというわけでない。

【 0 0 2 5 】

用語「画像オブジェクトの少なくとも2つのセット」は、2つの異なる画像中の対応するそれぞれの画像オブジェクト若しくは2つの異なる画像からの対応するそれぞれの画像オブジェクトに関し、又は同じ画像の異なる画像部分中の対応するそれぞれの画像オブジェクトに関する。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される用語「クロスリンク」は、初期グローバル変換又は初期グローバル変換の逆変換によってリンクし又は関連づけることができるオブジェクトのクラスタ (c l u s t e r) に関係し、初期グローバル変換及び初期グローバル変換の逆変換は、画像点に関する変換ではなく、オブジェクトに関する変換とみなされる。

【 0 0 2 7 】

次に、以下の図面を参照して本発明の例示的な実施形態を説明する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 8 】

【図1】画像化システムのブロック図である。

【図2】画像化処理方法の流れ図である。

【図3】図2の方法で使用されるクロスリンク操作を示す図である。

【図4】図2の方法で使用されるクロスリンク操作を示す図である。

【図5】図2による画像処理方法の追加の処理ステップを示す図である。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0029】

図1を参照すると、本明細書で想定される画像処理システムのブロック図、特に（それだけに限定されるわけではないが）デジタル病理学画像化のための画像処理システムのブロック図が示されている。

【0030】

この画像化システムは、例えば組織学的スライスのデジタル画像を供給する画像化モダリティ(imaging modality)IMを備える。

【0031】

この画像化システムはさらに、供給された画像を処理する画像処理構成コンポーネントIPCを備える。参照を容易にするため、本明細書ではこれらの画像又はフレームを画像IM_A及び画像IM_Bと呼ぶ。しかしながら、以下の説明が2つの画像だけに限定されることは意図されていないことを理解されたい。画像処理構成コンポーネントIPCは、これらの（少なくとも）2つの画像IM_A、IM_Bを互いに対して空間的に位置合わせすることを可能にする。提案された画像位置合せは、2つの画像に記録された対応する構造体の形態学的特性の変化又は他の特性の変化に対して特にロバストであることが分かっている。

【0032】

最初に、提案されたシステムに対する興味をより高めるため、デジタル病理学画像化のいくつかの詳細を簡単に概説する。しかしながら、提案されたシステムは、デジタル病理学だけに限定されるものではないことを理解されたい。最初の手順で、組織の試料標本をホルマリンで処理し、次いでパラフィンで包埋する。(FFPEとも呼ばれる)この手順は、分子構造を保存し、組織標本を固化することを可能にする。次いで、ミクロトームなどの組織学的カッターを使用して、このように処理された組織の2つ以上の切片を得る。次いで、適当な染料(「染色剤」)を用いてそれらの組織スライス进行处理(染色)して、核及び核の周囲の細胞質などの関心の構造体のコントラストを増強する。一般的な1つの染色手順は、一方の切片にヘマトキシリン(Hematoxylin)及びエオシン(Eosin)(H&E)を使用し、もう一方の切片に免疫組織化学(Immunohistochemistry: IHC)染色剤を使用するものである。本明細書では他の染色手順(再染色)も想定される。例は、ヘマトキシリン染色剤だけ、蛍光マーカで染色された組織、及び染色されていない組織である。これらの組織は、同じ組織塊から得てもよく、又は異なる(例えば隣接する)組織塊から得てもよい。次いで、通常は(必ずというわけではない)、染められた組織又は染色された組織を、標準ガラス・スライドとカバー・ガラス(この支持ガラス・スライドよりも薄いガラス片)の間に装填して、1つ又は2つの顕微鏡スライドを形成する。両方の組織を同じスライド上に装填してもよく、又は異なるスライド上に装填してもよい。

【0033】

次いで、デジタル顕微鏡MC、デジタル・スライド・スキャナPSC、又は(例えば)0.3xの倍率で画像データを捕捉する(スキャニング若しくは非スキャニング)画像化装置などの適当な画像化モダリティを使用して、2つのデジタル画像IM_A、IM_Bを、それらの2つのスライスが同じスライド上に装填されたのかどうかに応じて単一のファイルとして又は別個の2つのファイルとして得る。

【0034】

デジタル病理学における一般的な作業は、2つの画像IM_A、IM_B中の対応する構造体を「再び見つけ出す」ことである。この作業は本質的に画像位置合せにおいて実施される。しかしながら、上記の手順から理解されるように、これが簡単でないことがある。これは、2つの画像IM_A、IM_B中において、同じ1つの構造体の視覚的外観が著しく異なることがあるためである。第1に、これらの2つのスライスは、同じ組織標本から得られたものではあるが、それにも関わらず組織の異なる部分を備える。第2に、組織塊から2つの切片を切り出すためのスライシング又は切削操作によって、異なる量の引伸し若

10

20

30

40

50

しくは圧縮が生じることがあり、又は、対応するそれぞれのガラス・スライド上に組織切片を置くとときに切片の部分が「折り重なる」ことさえある。第3に、2つの切片が異なって染められていることがある。組織試料中の染色剤の違い／染色剤の取込みの違いは、組織の外観の違いの主要な原因の1つである。一方の画像中で容易に検出することができる組織が、もう一方の画像中ではほとんど見えないことがある。要するに、画像対中の画像間で対応する組織片の形状及び外観が変動することは、位置合せに対する別の課題となる。形状が異なる理由はいくつかある。組織は、引き伸ばされたり又は圧縮されたりすることがあり、また、折り重なったり若しくは裂けたりすることによって変形することもある。さらに、多数の組織片がある場合には、組織片が互いに対して少し移動していることがあり、その結果、位置及び向きが局所的に変動していることがある。

10

【0035】

続けて図1を参照すると、提案された画像処理構成コンポーネントIPCのアーキテクチャが、破線で描かれた長方形の中に示されている。

【0036】

位置合せ構成コンポーネントIPCは、画像オブジェクト、例えば2つの画像 IM_A 、 IM_B による画像オブジェクトを受け取る入力ポートINを備える。大まかに言うと、画像処理構成コンポーネントIPCのアーキテクチャは、画像オブジェクトを画定する前処理段を備え、好ましい実施形態（全ての実施形態でそうであるわけではない）では、前処理段が、セグメント化ユニットSEG及びフィーチャ識別ユニットIFDを備える。この段で処理されたイメージは次いで、実際の画像位置合せ段に送られる。この画像位置合せ段は、グローバル変換構築器GTB及び局所変換構築器LTBを備える。さらに、結合器が存在し、任意選択で、リファイナ回路RF及び／又はサンプラDUSも存在する。好ましい実施形態では、サンプラDUSがダウンサンプリング用だが、本明細書では、アップサンプリングを含む実施形態も排除されない。この位置合せ結果（特に画像変換 T^{NEW} のアルゴリズム的記述）は出力ポートOUTから出力される。

20

【0037】

既存の位置合せ方式とは違い、提案された画像位置合せ構成コンポーネントIPCは特にクロスリンクング構成コンポーネントXLを備える。全体像がより十分に分かるように、提案されたIPCの機能を（後の図2で）より詳細に説明する前に、画像位置合せ構成コンポーネントIPCの動作を簡単に概説しておく。一実施形態では、画像処理構成コンポーネントIPCが、画像化モダリティIMに関連づけられたワークステーションWS上、例えば画像化モダリティIMに関連づけられた汎用コンピュータ・プラットフォーム上で、ソフトウェア・ルーチンとして実行されることが想定される。当然ながら、画像処理構成コンポーネントIPCは、独立型のコンピューティング・プラットフォーム上で実行してもよい。

30

【0038】

動作

入力ポートINで、位置合せをする画像オブジェクトの2つのセットを受け取る。画像オブジェクトのこれらのセットは2つの画像 IM_A 、 IM_B 中にある。以下ではそのように仮定されるが、画像オブジェクトのこれらの2つのセットは単一の画像中で画定してもよい。これは、単なる例示的な実施形態である。

40

【0039】

画像オブジェクトは、これらの2つの画像をセグメント化したセグメント化器SEGによって以前に導出されたものとするができるが、画像オブジェクトを画定する他の技法も排除されない。以下の説明では、単なる例示的な実施形態として、セグメント化による画定が使用される。

【0040】

次いで、これらの2つの画像中のオブジェクトをフィーチャ識別構成コンポーネントIFDによって調べる。フィーチャは例えば、エリア・サイズ・フィーチャ、形状フィーチャ又はスペクトル・フィーチャを含む。スペクトル・フィーチャが含まれるのは、組織の

50

区別を例えば色によってより明らかに示すために組織学的画像はしばしばカラー画像として記録されるためである。これらのフィーチャは、オブジェクト自体を記述し、又はそれらはオブジェクトの近隣のフィーチャに関係する。

【0041】

フィーチャ（すなわちこれらの2つの画像中の一部又は全部のオブジェクトに対する1つ又は複数のフィーチャ）を画定及び計算した後、プロセス・フローは次いで、グローバル変換構築器GTBに進む。グローバル変換構築器GTBは、フィーチャ識別構成コンポーネントIFDによって生成された、これらの2つの画像全体に対するフィーチャ・プールに基づいて、単一のグローバル変換を計算する。以下では初期変換と呼ぶこの変換は、これらの画像のうちの一方の画像、例えば画像 IM_A 中の任意の画像オブジェクトに適用することができ、次いで、第2の画像 IM_B 中の対応する画像オブジェクトであることが「明白（prima facie）」であると考えられるものに対してマップされる。一般に、グローバル変換構築器GTBの動作の基礎となるアルゴリズムは、フィーチャの一致（correspondence）に基づく。言い換えると、所与の対に対する一致の「量」を評価又は定量化する適当なメトリック（metric）によって、以前に計算されたフィーチャを、2つの画像間で比較する。次いで、最も高い一致又は十分に高い一致（後者は、適当に調整された一致しきい値を規定することによって確立することができる）を引き寄せるフィーチャを有するオブジェクトの対を、2つの画像間で互いに一致しているとみなす。このようにすると、画像 IM_A 中のそれぞれのチャンク（chunk）又はオブジェクトが、画像 IM_B 中の画像オブジェクトのうちの対応する1つの画像オブジェクトに突き合わされ又はマップされる。この段階では、初期変換が一致要件を「グローバル的に」のみ満たすため、この初期変換は、画像 IM_B に到達するために画像 IM_A をどのように「ワープ（warp）」すればよいのかを、グローバル的に、したがって比較的に粗く記述する。初期変換が一致要件を「グローバル的に」のみ満たすのは、この変換が、画像全体に対して働き、この段階では2つの画像中の局所ワーピング要件を必ずしも特に考慮しないためである。オブジェクトのそれぞれの対による対応するそれぞれの一致量が、グローバルオブジェクト関数に供給され、次いで、グローバル初期変換をグローバルレベルで計算するためにこのグローバルオブジェクト関数が評価される。後に説明するが、この初期グローバル変換 T 及び/又はこの初期グローバル変換 T の逆変換 T^{-1} （好ましくは両方）は次いで、局所的に適合された複数の変換を計算するために局所変換構築器LTBによって使用される。それらの変換は次いで、結合器によって結合されて、改良された、すなわちより正確な結合された変換 T^{NEW} となる。次いで、結合された変換 T^{NEW} の記述が出力ポートOUTに提供される。局所変換構築器とグローバル変換構築器とを結合して単一の機能エンティティにすることができる。

【0042】

提案された画像位置合せの前述のロバストネスは、少なくとも部分的に、クロスリンカ XL の動作によって得られる。クロスリンカ XL は、初期変換及び初期変換の逆変換（すなわち初期変換の数学的逆変換）を使用して、2つの画像を横切って、オブジェクト間又はオブジェクトのグループ間のクロスリンクを確立する。より具体的には、クロスリンカ XL は、第1の画像 IM_A 中の所与の画像位置の1つ又は複数のオブジェクトと、第2の画像 IM_B 中の1つ又は複数の画像オブジェクトとをリンクする。この初期位置合せ変換は、（ピクセル又はボクセルなどの）画像点間の関数として1対1であると仮定することができる。そのため、初期位置合せ変換の逆変換は、画像点関数として常に存在する。しかしながら、クロスリンクを確立するために、初期グローバル変換の画像点定義を使用して、初期グローバル変換及び初期グローバル変換の逆変換を、オブジェクト間の対応するそれぞれの変換と定義することができる。所与のクロスリンクは一般に、第1の画像及び第2の画像からのオブジェクトのセットを備える。言い換えると、（ T によって）順方向及び（ T^{-1} によって）逆方向に変換することによって、クロスリンカ XL は、 T が、画像点上ではなしにオブジェクト上で定義されるときに、それらの全てのオブジェクトを、 T 又は T^{-1} マッピング作用によって到達することができる2つの画像を横切って1つに

まとめる。例えば、クロスリンクの後、2つの画像 (IM_A 又は IM_B) からのオブジェクト A_i 又は B_i のサブセットが互いに関連づけられた $\{A_1, A_2\}$ $\{B_1, B_2, B_3\}$ などの結合構造 (associative structure) で終わることができる。これらのセットは、 $\{A_1\}$ $\{B_2\}$ などの単集合 (すなわち単一のオブジェクトから形成された集合) であってもよく、又は、一方の画像からの単集合が、もう一方の画像からの2つ以上のオブジェクトと関連づけられてもよい。クロスリンクの動作については、図2、図3及び図4において後により詳細に説明する。

【0043】

クロスリンクの後、局所変換構築器LTBが引き継ぐ。機能上、局所変換構築器LTBはグローバル変換構築器GTBと類似しているが、GTBとは対照的に、LTBは、画像オブジェクトの全体間でグローバル的に一度に動作せず、所与のクロスリンクに対して別々に動作し、リンクXLによってリンクされた前記所与のクロスリンク内のオブジェクトだけに限定される。実際に、一実施形態では、局所変換構築器LTBとグローバル変換構築器GTBとが単一の機能エンティティに統合されている。局所変換構築器LTBの動作は、局所ワーピング特性を特に考慮することを可能にする。初期グローバル変換を計算するときにはこれらの局所特性は特に考慮されない。初期グローバル変換を計算するときには、局所変換要件は平均され、又はグローバルオブジェクト関数を満たすためのグローバル的要件に対してバランスがとられる。対照的に、局所変換構築器LTBは、その代わりに、いくつかのクロスリンク又はそれぞれのクロスリンクに対して分離して動作して、局所的に適合された対応する複数の変換 t_i 、すなわちクロスリンクごとに少なくとも1つの局所変換 t_i を生成する。次いで、このように適合させた局所変換 t_i の集合を、例えばB-スプライン操作又は他の関数融合方式 (function fusion scheme) において結合して、新たな変換 T^{NEW} を形成する。新たな変換 T^{NEW} は次いで出力ポートから出力される。次いで、それらの画像のうち一方の画像、例えば画像 IM_A に同じものを適用することによって、新たな変換 T^{NEW} による位置合せ結果を検討することができ、次いで、モニタなどの表示ユニットDU上に表示するために、その位置合せを、グラフィクス表示発生器GDGによって視覚的にレンダリングすることができる。初期変換による位置合せ結果及び/又は中間結果を表示することもできる。より詳細には、一実施形態では、その構成コンポーネントから、すなわち局所的に適合された変換から新たな変換が構築されているときに、中間位置合せ結果が更新され、これが表示される。構築中のいくつかのステップで又はそれぞれのステップで、表示ユニットDU上のグラフィクス表示発生器GDGによって、中間変換が示される。

【0044】

位置合せ結果をユーザに提示する本明細書で想定される1つの方式は、同時ナビゲーション・モードで、表示ユニット上に両方の画像を隣り合せて表示することである。このモードでは、対応するそれぞれの視野のサイズ及び画像が表示される倍率が同じに維持される。位置合せ情報によって、画像 IM_A 、 IM_B のうち一方の画像の視野の中心を、もう一方の画像の視野の中心にリンクする。画像 IM_A 、 IM_B のうち一方の画像をユーザが見る場合には、視野の対応するそれぞれの中心が互いに一致することを保証するために、もう一方の画像の視野の中心が自動的に移動する。

【0045】

他の実施形態では、画像 IM_A 、 IM_B のうち一方の画像を1つのビュー・ポート (view port) / 窓に表示し、もう一方の画像を、位置合せの後に、第2のビュー・ポート / 画像窓に表示することによって、位置合せ結果が提示される。ユーザは次いで、両画像間で切り換えて、位置合せ後に染色パターンを調べることができる。

【0046】

局所変換構築器LTBの動作が、クロスリンクに対する局所的に適合された変換の計算に失敗することが時に起こる。これは、前記クロスリンク内のオブジェクト間で必要な程度の対応を確立することができないためである。この起こりうる事象を考慮するため、一実施形態では、IPCが、入力画像 IM_A 、 IM_B 上で動作して画像をダウンサンプリン

グ又はアップサンプリングするダウンサンプリング構成コンポーネントDUSを備える。次いで、前述のアルゴリズムを、再サンプリングされた画像に基づいて再実行して、できれば、より良好な一致を達成する。しかしながら、初期入力画像IM_A、IM_Bが適当にダウンサンプリングされた後、提案された画像処理構成コンポーネントIPCは、単一の分解能レベルだけで機能することができ、そのため、さらなるアップサンプリング又はダウンサンプリングは必要ない。

【0047】

オブジェクト当たり、クロスリンク及び/又はエリア・サイズ当たりのメンバの数に関する適当に規定された限界に対して評価したときに、セグメント化器SEGによって生成されたオブジェクトが大き過ぎると考えられたり、又はクロスリンク内のオブジェクトの数が多過ぎると考えられたりすることが時にある。したがって、一実施形態では、大きなオブジェクトを下位オブジェクトに分割する任意選択のリファイナRFが提案される。リファイナRFは次いで、新しく形成された下位オブジェクト中のフィーチャに関して動作して、下位オブジェクト間の下位局所的に適合された変換を計算する。

【0048】

次に、図2を参照して、画像処理構成コンポーネントIPCの動作をより詳細に説明する。しかしながら、図2の流れ図及び以下の説明は、図1に配置されたアーキテクチャに必ず結びつけられるわけではないこと、及び図2の流れ図によるアルゴリズムは、独立型の命令として読むことができることが理解される。この方法は、画像オブジェクトのセットが2つの画像IM_A、IM_B中に画定されるケースに関して説明され、画像オブジェクトの対応するそれぞれのセットは、対応するそれぞれの画像IM_A、IM_B中の画像オブジェクトに対応する。しかしながら、画像オブジェクトのセットが単一の画像の異なる部分に対応することもあるため、このことは本発明を限定しない。

【0049】

最初のステップS210で、2つ(又は3つ以上)の画像IM_A、IM_Bを生成する。これは、組織学的画像化によって、又はデジタル病理学における画像化手順以外の画像化手順によって達成することができる。例示のため、デジタル病理学のコンテキストの範囲内に留まることとし、組織塊の2つのスライスの2つの組織病理学(デジタル)画像IM_A、IM_Bを得る。これらのデジタル画像は、同じ組織塊の連続スライス又は非連続スライスから取得することができる。単一のスライスを使用してもよく、2つの画像は、組織の再染色後に取得される。少なくともデジタル病理学においては、画像IM_A、IM_Bが、比較的に大きなものになりうる。例えば、1ミクロン未満の分解能では、画像IM_A、IM_Bがギガピクセル範囲の画像となりうる。

【0050】

任意選択の追加のステップで、画像をダウンサンプリングしてもよい。ダウンサンプリングの目的は、許容可能な計算時間を可能にするのに十分な小さな画像であって、それにも関わらず、許容可能な程度に正確な結果を達成するのに十分な詳細及び分解能を備える画像を得ることである。しかしながら、提案された方法では普通、ダウンサンプリングが必要ないことが分かっている。

【0051】

一実施形態によれば、ステップS215で、画像オブジェクトを導出する。この導出は、画像のセグメント化によって実行することができる。その結果として、画像オブジェクトの(少なくとも)2つのセット、すなわち画像IM_A、IM_Bごとにオブジェクトの1つ又は複数のセットを得る。このステップには任意のセグメント化アルゴリズムを使用することができる。セグメント化は特に、背景対組織セグメント化を含む。一実施形態によれば、背景強度の特性(背景平均及び背景分散)を導出する。次に、ピクセルの強度が背景しきい値よりも高い場合に、それらのピクセルを、「背景に属する可能性が非常に高い」ピクセルと分類する。一実施形態では、これが、背景しきい値 = 背景平均 - 2 × 背景分散と定義される。

【0052】

一実施形態では、画像セグメント化結果中の雑音がより少なくなるように、（前処理ステップとしての）画像平滑化操作又は形態学的操作を適用することができる。任意選択で、「組織である可能性が非常に高い」オブジェクトと分類された非常に小さなオブジェクトを雑音とみなし、その後の解析から除外する。これによって計算時間が節約される。

【0053】

本明細書で主に想定されるものではあるが、セグメント化は、画像オブジェクトの前記2つ（又は3つ以上の）セットを導出する多くの実施形態のうちの1つの実施形態に過ぎないことが理解される。例えば、オブジェクトは、スキャナの出力として直接に導出することができる。最新の病理学スキャナでは、組織片の位置を識別する技術が使用される。この情報を使用して、スキャニングを、試料の所与の作業に関連する部分だけに限定する。これによって、スキャニング時間が短縮され、画像サイズが制限される。この目的のためにスキャナが提供する他の情報は、焦点に関する情報である。或いは、手動又は半手動組織選択手順によってオブジェクトを出力してもよい。或いは、フィーチャ・クラスタ化技法、例えばキーポイント（key point）フィーチャ位置の位置及び対応するそれぞれの吸収値に対するk平均クラスタ化によってオブジェクトを提供することもできる。以下では、主としてセグメント化のコンテキストでこの方法を説明するが、これによって、提案された方法の用途及び範囲は限定されない。

【0054】

次いで、ステップS220で、2つの画像 IM_A 、 IM_B の画像オブジェクトを受け取る。

【0055】

ステップS240で、これらの2つの画像中の画像オブジェクトの画像フィーチャ、又はこれらの2つの画像中の画像オブジェクトに関する画像フィーチャを導出する。画像位置合せのためのフィーチャを計算する1つの手法が、例えばD Lowe、「Distinctive Image Features from Scale-Invariant Keypoints」、International Journal of Computer Vision、60巻、2号、91～110ページ、2004年に記載されている。この手法は、スケール不変フィーチャ・トランスフォーム（Scale-Invariant feature transform）SIFTに基づく。このSIFT手法では、いわゆるキーポイントをスケール空間（scale space）から導出し、それらのキーポイントをフィーチャ・ベクトルによって記述する。フィーチャのこの記述は、フィーチャの向きの変動及びフィーチャのスケールの変動に対して不変であり、パースペクティブ（perspective）の変動に対して、ある程度、ロバストである。しかしながら、本明細書では他の非SIFT手法も想定される。すなわち、これは、提案された方法が想定する用途では、スケールの不変性及びパースペクティブの違いに対するロバストネスが必要ではないためである。したがって、一実施形態によれば、これらの目的には、フィーチャが、多数の詳細レベルで存在することが重要である。一実施形態では、多数の詳細レベルでフィーチャを抽出することが、（例えば画像フィルタリング及びガウスのラプラシアン（Laplacian of Gaussian）又はガウスの差（Difference of Gaussian）を使用した）入力画像 IM_A 、 IM_B のスケール・空間表現の導出に基づく。空間及びスケールにわたる極値検出によって、スケール・空間から、ロバストで「興味深い（interesting）」画像点又は突出した画像点を自動的に抽出することができる。これらの極値は、興味深い画像点の位置（ x, y ）、に関する情報、及び前記点の記述（又は特性評価）において考慮すべき対応するそれぞれの画像点の周囲の局所エリアの大きさに関する情報を提供する。画像フィーチャに基づく処理に関するいくつかの一般的な着想が、T Lindenberg、「Feature Detection with Automatic Scale Selection」、International Journal of Computer Vision、30巻、2号、1998年に、より詳細に記載されている。さまざまなフィーチャ記述子（feature descriptor）の例が、K M

10

20

30

40

50

ikolajczyk及びC Schmid、「A performance evaluation of local descriptors」、IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence、27巻、10号、1615～1630ページ、2005年に出ている。

【0056】

一実施形態では、「組織である可能性が非常に高い」オブジェクトと分類されたオブジェクト上にないフィーチャ又は「組織である可能性が非常に高い」オブジェクトと分類されたオブジェクトの近くにないフィーチャを、その後の解析から除外する。「近さ」は、予め決められた近隣に対して測定される。一実施形態では、予め決められたパラメータ設定の一般に単一のセットを用いて画像フィーチャの導出が実行され、この予め決められたパラメータ設定のセットは、スケール空間を計算する手法を規定し、又はスケール空間からフィーチャを抽出するのにパラメータ設定をどのように使用するかを規定する。代替手法では、画像フィーチャの導出が、画像中の下位領域の選択から始まる。次いで、パラメータ設定の限定されたセットについて、この下位領域内のフィーチャを計算する。次に、この下位領域に最も良く適合するフィーチャを提供するパラメータ設定を選択する。次いで、選択されたパラメータ設定を、画像の位置合せに使用する。

【0057】

ステップS250で、2つの画像中の画像オブジェクトに対する初期グローバル位置合せ変換を、点関数として計算する。この計算は、本質的に全ての画像フィーチャを考慮する。このようにして、画像中の画像オブジェクト全体に対する単一の変換を生成する。この初期変換は、例えば前述のLoweの論文に記載されているように、フィーチャの一致に基づいて計算することができる。このアルゴリズム及び同様のアルゴリズムでは、一致の程度を定量化するメトリックが使用され、このメトリックが通常、テンプレート中のフィーチャ位置の基礎をなす幾何学的形状と合致するフィーチャー一致のマッチングの質及びフィーチャー一致の総数に基づく。ユークリッド距離などの、2つの画像中のオブジェクトのフィーチャ・ベクトル間の距離尺度は、おそらくは適当な正規化の後に「スコア(score)」を定義する。このスコアがある数値的しきい値よりも小さい場合、対応するそれぞれの2つのフィーチャはマッチしない。前記スコアが、前記しきい値に等しいか又は前記しきい値よりも大きい場合、フィーチャはマッチしているとみなされる。本明細書で使用されるマッチング目的のテンプレートの別の形態は、2つの画像、したがってオブジェクトを互いに変換するパラメータ化された変換の適当なファミリー(family)を定義することである。次いで、それらのパラメータを、関心の2つの画像に当てはめ、次いで、それらのパラメータを、費用関数によって評価して、スコアを規定する。例えば、費用が低いほど、スコアは高い。しかしながら、SIFTなどの既存のアルゴリズムは一般に、画像間の比較的の高いレベルの一致を仮定する。例えば、幾何学的変形は普通、向きの変動及びスケールの変動だけに限定されると仮定され、おそらく、SIFTの場合のように、パースペクティブ変形の小さな変動だけを許す。それらの制約の基礎となる原理は、SIFT及び同様のアルゴリズムは同様の「視覚的外観」に基づき、したがって外観の変動が限定されている場合に最もよく機能するというものである。しかしながら、デジタル病理学イメージでは普通、この仮定が成り立たない。そのため、本明細書で提案されている手法では、そのように計算されたグローバル変換が単なる中間結果であり、以下ではこの変換が、2つの画像間で構造的な外観の不均質性に対処するために使用される。

【0058】

ステップS260で、クロスリンクング操作を実行する。これを達成するために、1つの画像中の1つ又は複数の画像オブジェクト、一般に全ての画像オブジェクトを、初期グローバル変換を使用することによって第2の画像中にマップする。グローバル変換を使用することに加えて、グローバル変換の逆変換も計算し、これを第2の画像に適用して、今回は、画像オブジェクトを第1の画像中に(逆向きに)マップする。画像のセグメント化の違いのために、両方の画像中のオブジェクト間の関係が1対1でないことがあり、した

がって、本明細書では、グローバル変換とそのグローバル変換の逆変換の両方を使用してオブジェクトをクロスリンクすることが提案される。

【 0 0 5 9 】

クロスリンクは、画像 IM_A 、 IM_B 中の対応するオブジェクトの外観の違いに対処することを可能にする。これらの違いは、組織として分類されたオブジェクトの過度のセグメント化及び不十分なセグメント化に起因するものである可能性がある。さらに、組織と分類された互いに近いオブジェクトの場合には、それらのオブジェクトが1つの同じ組織に属するのかが判定することが常に容易であるとは限らない。この混乱の結果、組織オブジェクトが画像 IM_A 及び IM_B 中でセグメント化されているときに、組織オブジェクトの不一致が生じうる。言い換えると、クロスリンクは、画像 IM_A 中のどのオブジェクトが画像 IM_B 中のどのオブジェクトに対応するのかを見つけ出すのに役立つ。

【 0 0 6 0 】

一実施形態では、このクロスリンクが、ある作用点を画定することによって実施される。例えば、画像 IM_A 中のオブジェクトの指定されたある点又は作用点（例えば中心位置又は他の幾何学的な座）を初期グローバル変換 T を使用して画像 IM_B 上にマップする（「ワープする」）ことによって、オブジェクト間のリンクの第1のセットを確立することができる。ワープされた作用点が、画像 IM_B 中の組織オブジェクト上（すなわち画像 IM_B 中の組織オブジェクト内）にある場合、2つのオブジェクトは、 T の作用の下でリンクされているとみなされる。次に、「逆方向に」進み、グローバル変換の逆変換 T^{-1} を使用して画像 IM_A 上にワープすることによって、画像 IM_B 中のオブジェクトに対して同じことを実行する。 T 及び T^{-1} によるこの2つのマッピング操作によって、 T 又は T^{-1} によって一緒にリンクされたオブジェクトのクラスタを得る。オブジェクト・クラスタ化の以下の例を考える。 T の下での画像 IM_A から画像 IM_B へのワープにより、画像 IM_A 中のオブジェクト A_1 は IM_B 中のオブジェクト B_1 にリンクされており、画像 IM_A 中のオブジェクト A_2 は画像 IM_B 中のオブジェクト B_3 にリンクされているとする。次に、 T^{-1} の下での画像 IM_B から画像 IM_A へのワープにより、画像 IM_B 中のオブジェクト B_1 、 B_2 及び B_3 をそれぞれ、画像 IM_A 中のオブジェクト A_1 にリンクさせる。これらの全てのリンクを1つにまとめると、画像 IM_A 中のオブジェクト $\{A_1, A_2\}$ と画像 IM_B 中のオブジェクト $\{B_1, B_2, B_3\}$ との間のクロスリンクが得られる。クロスリンク（すなわち画像 IM_A から画像 IM_B へのワープ及び逆に画像 IM_B から画像 IM_A へのワープ）は、ステップ $S215$ における過度のセグメント化／不十分なセグメント化の場合にロバストネスを達成することを可能にする。このクロスリンクの例が、図3（順方向）及び図4（逆方向）に示されている。作用点及びこれらの作用点がマップされる点はそれぞれ、網掛けされたドット及び濃いドットとして示されている。より一般的には、次いで、この目的のために、 T 及び T^{-1} をオブジェクト間の変換とみなすことに基づいて、クロスリンク操作を以下のように規定することができる。任意のオブジェクト o について、 $T^{-1}(o)$ は、指定された点（作用点） o が T^{-1} の下でマップされるオブジェクト o' である。別の言い方をすれば、オブジェクト o の作用点がオブジェクト o' の点にマップされた場合、オブジェクト o 、 o' は T^{-1} によってリンクされている。示されているように、オブジェクト変換としての T 及び T^{-1} の定義は、 T 、 T^{-1} の画像点定義に基づく。これは、それが、リンクが確立されたかどうかを判定する作用点の位置であるためである。 T を、もう一方の方向へのリンクを確立するオブジェクト間の関数とみなしたときも、同じ考慮が当てはまる。すなわち、 $T(o)$ は、 o にある点（すなわち作用点）が T の下でマップされるオブジェクトである。 T 又は T^{-1} によってリンクされたオブジェクトの集合又はクラスタは、クロスリンクを形成するとされる。一般に、複数の異なるクロスリンクがある。オブジェクト変換としての T 及び T^{-1} の定義が非対称性を導入することは重要である。 T の適用が、 o と o' との間のリンクを生み出す場合には、 T^{-1} を適用することによってクロスリンクしたときにも o' から o へのリンクがある可能性があることが分かる。しかしながら、それらのリンク

は、オブジェクトの作用点（例えば中心点）を使用することによって確立されるため、必ずそうなるわけではない。したがって、 o と o' との間のリンクが見つかったとしても、 T^{-1} を適用して o' から o へクロスリンクしたときにはリンクが見つからないこともある。この非対称性が図3、図4に示されている。図4に示されているように、 $B2 \rightarrow A1$ のリンクが見つかるのは、 T^{-1} によるクロスリンクのときだけである。図3に示されているように、一方向のみのリンク、すなわち T だけによるリンクに依存した場合には、このリンクは見つけれないであろう。

【0061】

次いで、ステップS270で、任意の1つのクロスリンクに対して、局所的に適合された対応するそれぞれの変換を計算する。言い換えると、上記のステップS250の場合と同じアルゴリズムを使用することができるが、今回は、局所的に適合された対応するそれぞれの変換がグローバル的には計算されず、それぞれ「クラスタ・レベル」でのみ計算される。すなわち、局所的に適合された変換の計算の際に考慮されるフィーチャは、所与のクロスリンクにおいて一緒にリンクされたオブジェクトのフィーチャだけに限定される。より具体的には、任意の1つのクロスリンクに関して、ステップS240で以前に生成したフィーチャ・プールを再び訪れて、考慮中のクロスリンク内のオブジェクトに属するフィーチャのサブセット(subset)を集める。別の言い方をすれば、ステップS270では、それぞれのクロスリンク又はクラスタについて、以前に計算されたフィーチャのうち、関心のクロスリンク内のオブジェクトに属するフィーチャだけを使用することによって、局所的に適合された専用の変換 T_{c1} を、クラスタ・レベルで得る。このようにすると、複数の局所変換 T_{c1} が生成され、任意の所与のクロスリンク $c1$ に対してこのような変換 T_{c1} が1つ生成される。それらの変換はそれぞれ、対応するそれぞれのクロスリンク内のオブジェクト（及びオブジェクトのフィーチャ）だけに適合されている。

【0062】

図3、図4の例に示されているように、提案されたクロスリンクングによりオブジェクトを1つにまとめることによって、過度のセグメント化を識別することができる。これらの例では、画像 IM_A が、2つの片 $A1$ 及び $A2$ に過度にセグメント化され、画像 IM_B 中の対応する組織オブジェクトが、オブジェクト $B1$ 、 $B2$ 及び $B3$ 内で異なる形で過度にセグメント化された。クロスリンクングによって実施された順方向マッピング及び逆方向マッピングは、これを識別することを可能にし、所与のクロスリンクのための変換 T_{c1} を計算するときに、そのようにしてリンクされたオブジェクトのフィーチャと一緒に考慮することができる。 T_{c1} の計算は、対応するそれぞれのクロスリンク内のオブジェクトだけに限定されるため、これらの計算を、「オブジェクト・レベルでの」計算とすることができる。クロスリンクングは、フィーチャ飢餓(feature starvation)の危険性を低減させることを可能にする。すなわち、このクロスリンクングのため、より多くのオブジェクトと一緒にグループ化することができ、これによって、局所的に適合された変換の計算に使用可能なフィーチャのプールが大きくなる。したがって、この計算は、よりロバストであり、おそらくはより正確である。

【0063】

任意選択で、セグメント化が比較的に大きな組織オブジェクトを返す場合、又はクロスリンクングが、あまりに多くのオブジェクトからなるクロスリンクを生ずる場合にリファインメント操作を構成するステップS275を実施する。これらのどちらの場合でも、図5に示されているように、オブジェクトを下位オブジェクト R_A に細分する。示された例では、オブジェクト o が単一の領域であり、この場合の下位オブジェクトは前記単一の領域の下位領域である。これらのそれぞれの局所下位オブジェクト R_A について、関心の下位オブジェクトだけに属するフィーチャの下位サブセットを、オブジェクト o に対して以前に計算したフィーチャのサブセットから集める。図5は、下位オブジェクト・レベルへの局所的にリファインされた逐次変換を用いる、（適当な直径しきい値を使用することによって画定された）比較的大きなオブジェクトに対するステップS275のリファインメント操作の例である。画像 IM_A （図5の左側）中の網掛けされた正方形 R_A は、組織オ

10

20

30

40

50

プロジェクト ϕ における局所下位オブジェクトである。このリファインメントは、画像 IM_A 中の組織オブジェクト ϕ の局所下位オブジェクトを画定する適当な格子（破線で示されている）を画定することによって実施可能である。画像 IM_B （図5の右側）中の網掛けされた正方形 R_B は、オブジェクト ϕ に対するオブジェクト・レベルの推定された局所変換を使用して画像 IM_A から画像 IM_B へワープした後の局所下位オブジェクト R_A を示す。画像 IM_B 中の破線は、以前に推定したオブジェクト・レベルの変換を使用したワープされた規則的な格子を示す。局所マッチングのために（すなわち、下位オブジェクト・レベルで、下位オブジェクトの対応するそれぞれのセットに対する下位局所的に適合された変換 t_i を構築するために）、以前に推定したカレント・オブジェクト ϕ に対するオブジェクト・レベルの変換を用いて、画像 IM_A 中で観察された下位オブジェクト R_A に対するフィーチャを、画像 IM_B 中のワープ後に得られたオブジェクト中で観察された対応するそれぞれの下位オブジェクトのフィーチャに対してマッチングさせる。前述のとおり、図5の例では、（曲線によって境界が引かれて示されている）単一の領域からオブジェクト ϕ が形成される。オブジェクトが、分離された下位領域のセットである場合にも同様の考慮が当てはまり、このリファインメントは、前記セットを下位サブセットに分解し、次いでリファインメント変換 t_i をオブジェクトのサブセット間の変換として定義することに対応する。まとめると、本明細書では、少なくとも2つ（一実施形態では3つ）のレベル、すなわち、初期グローバル変換 T 、クロスリンク内のオブジェクトに対する局所的に適合された1つ又は複数のオブジェクト変換 T_{c1} （オブジェクト・レベル）を区別し、任意選択で、第3のレベルで、局所リファインメントが、下位オブジェクト（下位オブジェクト・レベル）に対する下位局所変換 t_i を定義する。言うまでもなく、必要ならば、以上のことを、 $n > 3$ の任意のレベル、すなわち下位...下位リファインメントに拡張することができる。

【0064】

ステップS280で、結合器が動作して、このグローバル変換を、オブジェクト・レベル及び/又は下位オブジェクト・レベルで得られた1つ又は複数の局所変換と結合する。結合された局所変換及び/又は結合された下位局所変換は、局所詳細をより十分に考慮する結合された位置合せ変換を与える。いくつかの実施形態ではB-スプライン手法が使用されるが、局所変換を結合して1つの関数記述にする他のスプライン法（例えば薄板（thin-plate）法など）も想定される。

【0065】

B-スプライン実施形態を再び参照すると、b-スプライン変換は、画像 IM_A 中のいわゆる結節位置（knot position）の規則的な格子、加えて、画像 IM_B にワープされたときの結節の変位を規定するそれぞれの結節場所の局所変位ベクトルによって、新たな変換のコンパクトな定義を提供する。このコンパクトな定義から、結節間の位置における変換を、b-スプライン補間を使用して得る。より具体的には、最初に、規則的な格子の一部又は全部の格子点に、初期グローバル変換から継承された変位を割り当てる。次に、全ての格子点について、オブジェクト・レベルの対応するそれぞれの格子点の近傍で局所変換が計算されたかどうか、又は下位オブジェクト・レベルの下位局所変換が計算されたかどうかをチェックする。計算されている場合には、それらの格子点に対して、初期グローバル変換を使用する代わりに、最も局所的な変換 T_{c1} 又は t_i が使用される。理解されるように、場合によっては、局所変換が計算されなかったいくつかの格子点で初期グローバル変換を保持することができるが、他の格子点では、その代わりに、 T_{c1} 又は t_i を使用することができる。本出願の出願人の試験では、x方向とy方向の両方に16ピクセルの間隔を有する結節の規則的な格子（倍率0.3x）を使用した。これは、単なる例示であり、本明細書では他の間隔及び/又は倍率も想定される。

【0066】

思い出されるとおり、ステップS215に関して、小さ過ぎるとみなされたオブジェクトを考慮から除外するオプションを説明した。このオプションが使用される実施形態に関して、本明細書では、一実施形態において、これらのオブジェクトも、最終的な変換 T^N

^{E W}内で、初期グローバル変換によって依然として位置合せすることが提案される。言い換えると、これらのオブジェクトも、初期グローバル変換によって定義されたある変位を継承する。

【0067】

オブジェクトoの下位オブジェクトへの分割は、部分的に重なり合う下位オブジェクトを使用して実行することができることを当業者は認識するであろう。任意選択で、さまざまなサイズの下位オブジェクトが使用され、又はさまざまな数のコンポーネントを有する下位オブジェクトが使用される。例えば、画像 IM_A 中の下位オブジェクトiのフィーチャを、画像 IM_B 中の対応する中心位置の周囲に画定されたやや小さいオブジェクトに対してマッチングさせることができる。信頼性の高い下位局所変換 t_i （すなわち予め設定された一致量を達成する変換）が得られる場合には、この下位局所変換が受け入れられる。信頼性の高い局所変換を得ることができない場合には、画像 IM_B 中の対応する中心位置の周囲に画定された次第にサイズが大きくなるオブジェクトを使用して、1回又は数回の試行を実施することができる。

10

【0068】

前にステップ270で説明したとおり、これらの下位局所変換は、対応するそれぞれの下位オブジェクトのフィーチャの下位サブセットに基づいて計算される。次いで、ステップS280で、リファインメント操作S275で定義された下位オブジェクト・レベルの下位局所変換を、より高いレベルで得た変換、すなわちステップS250及びステップS270で得られた変換と結合することができる。局所的に適合された変換又は下位局所的に適合された変換の計算が、初期グローバル変換を計算するために使用された分解能レベルと同じ分解能レベルに基づくことは重要である。言い換えると、これらの結合に、アップサンプリング又はダウンサンプリングは含まれない。これは、画像オブジェクト又は下位オブジェクトが同じ画像分解能レベルで表示されるためである。

20

【0069】

次いで、ステップS290で、このようにして結合した変換を出力する。次いで、この新しく計算された変換を、1つの入力画像中の1つのオブジェクトに適用して、1つの画像（例えば IM_A 又は IM_B ）中のオブジェクトからもう一方の画像（ IM_B 又は IM_A ）中のオブジェクトへの位置合せを実施することができる。一実施形態では、ステップS295で、結合された位置合せ変換のアルゴリズムの記述（例えばB-スプライン式）を適当なメモリに記憶する。この実施形態では、位置合せされたノワープされた実際の画像を記憶する必要はない。その変換の記述だけが記憶される。これによってメモリ空間が節約され、後段で位置合せを実施又は再実施することが可能になる。

30

【0070】

任意選択で、ステップS250での（所与の倍率、例えば0.3xでの）グローバル位置合せが失敗した場合にダウンサンプリング又はアップサンプリングを呼び出すステップS255を実施する。画像をある倍率（例えば2倍）だけダウンスケールし、次いで、バックアップとして、このより低いレベルの倍率で位置合せを再び試みる。それでも位置合せに失敗した場合には、その代わりにアップスケーリングを使用することもでき、又は、キャッチオール・フォールバック（catch-all fallback）として手動位置合せに頼ることができる。

40

【0071】

ステップS250の結果（すなわち初期グローバル変換）は既に中間位置合せ結果として使用することができるため、一実施形態では、ステップS250の結果（すなわち初期グローバル変換）を出力する。ユーザは、この中間位置合せ結果からはじめることができ、残りのステップS260～S280の計算部分が完了した後に、より正確な位置合せ結果が提供される。組織オブジェクトを処理するとき、組織オブジェクトの後などに、いくつかのステップで、更新を提供することもできる。このようにすると、位置合せ結果の累進的な更新を提供することができる。例えば、ステップS297で、更新された位置合せ結果を表示することができる。表示ステップS297では、最初に、初期変換による位置

50

合せ結果を表示し、次いで、最終的な出力、すなわち結合された変換が表示されるまで、後続の中間位置合せ結果を順番に表示する。言い換えると、時間の経過に伴って位置合せを徐々にリファインし、進捗するたびに（例えばクロスリンクが処理されるたびに）このリファインメントを使用して、その時点で示された位置合せ結果を更新する。或いは、局所的に適合された対応するそれぞれの変換によって送達された位置合せ結果を、対応するそれぞれのオブジェクトだけのために、分離して表示することができる。中間結果のこの表示は、ユーザが位置合せ結果の質をチェックし、必要ならば計算を打ち切ることを可能にする。さらに、中間結果のこの表示は、ユーザが、より早く、例えば同時ナビゲーションから開始することを可能にする。

【0072】

10

前に観察したとおり、提案された方法は、フィーチャからの変換の推定を有し、特に、フィーチャ一致が確立される。一実施形態では、ステップS240で得られたフィーチャ一致をステップS250及び/又はS270で再使用する。或いは、画像IM_Aと画像IM_Bの間のグローバル的な向きの違いについての知識を使用して、フィーチャ一致を確立するプロセスのスピードを向きビンニング(orientation binning)によって速める。フィーチャの記述子だけに基づいてフィーチャ間の一致を捜す代わりに、最初に、向きフィーチャに基づいてフィーチャをグループに分割する。次に、グローバル的な向きの違いを考慮して、同様の向きを有するグループ間のフィーチャ一致を得る。

【0073】

何らかの理由で（例えば所望の一致レベルを達成することができないために）、例えば所与のクロスリンクに対するオブジェクト・レベルの変換T₀を得ることが可能でない場合には、初期変換Tをバックアップとして使用する。下位オブジェクト、例えば下位オブジェクトへのさらなるリファインメントの場合にも、同じことが言える。すなわち、下位オブジェクトのための下位局所変換を得ることに失敗した場合には、オブジェクト・レベルの変換T₀をバックアップとして使用する。

20

【0074】

同じ組織塊からの2つ以上の組織スライスの画像位置合せに対して上記のシステム及び方法を適用することもできることを当業者は理解するであろう。2つの画像IM_A、IM_Bは単一の画像の下位画像である。

【0075】

30

本明細書で想定される主な用途は、デジタル病理学における用途であるが、他の用途は排除されず、特に本明細書で想定される。

【0076】

本発明の他の例示的な実施形態では、先行する実施形態のうちの1つの実施形態に基づく方法の方法ステップを適当なシステム上で実行するように適合されていることを特徴とするコンピュータ・プログラム又はコンピュータ・プログラムコンポーネントが提供される。

【0077】

したがって、このコンピュータ・プログラムコンポーネントは、本発明の一実施形態の部分でもあるコンピュータ・ユニット上に記憶される。前述の方法のステップを実行し、又は前述の方法のステップの実行を誘起するように、このコンピューティング・ユニットを適合させることができる。さらに、前述の装置の構成コンポーネントを動作させるように、このコンピューティング・ユニットを適合させることもできる。自動的に動作するように、及び/又はユーザの命令を実行するように、このコンピューティング・ユニットを適合させることもできる。データ処理装置の作業メモリにコンピュータ・プログラムをロードすることができる。したがって、本発明の方法を実行するようにデータ処理装置を装備することができる。

40

【0078】

本発明のこの例示的な実施形態は、はじめから本発明を使用するコンピュータ・プログラムと、更新によって既存のプログラムを本発明を使用するプログラムに変えるコンピュ

50

ータ・プログラムの両方をカバーする。

【 0 0 7 9 】

さらに、このコンピュータ・プログラムコンポーネントは、前述の方法の例示的な実施形態の手順を履行するのに必要な全てのステップを提供することができる。

【 0 0 8 0 】

本発明の他の例示的な実施形態によれば、コンピュータ可読媒体、特にＣＤ－ＲＯＭなどの非一時的記憶媒体であって、コンピュータ・プログラムコンポーネントを記憶したコンピュータ可読媒体が提示される。このコンピュータ・プログラムコンポーネントは、直前のセクションに記載されている。

【 0 0 8 1 】

他のハードウェアとともに又は他のハードウェアの一部として供給された光学記憶媒体又は固体媒体などの適当な媒体（特に非一時的媒体である必要はない）上に、コンピュータ・プログラムを記憶し且つ／又は分散させることができるが、インターネット又は他の有線若しくは無線電気通信システムなどによって、コンピュータ・プログラムを他の形態で分散させることもできる。

【 0 0 8 2 】

しかしながら、コンピュータ・プログラムは、ワールド・ワイド・ウェブのようなネットワークを介して提示することもでき、このようなネットワークからデータ処理装置の作業メモリにダウンロードすることができる。本発明の他の例示的な実施形態によれば、コンピュータ・プログラムコンポーネントをダウンロードすることを可能にする媒体が提供され、このコンピュータ・プログラムコンポーネントは、本発明の以前に説明した１つの実施形態に基づく方法を実行するように構成されている。

【 0 0 8 3 】

本発明の実施形態は、さまざまな主題に関して記載されていることに留意しなければならない。具体的には、いくつかの実施形態は、方法型の請求項に関して記載されており、他の実施形態は、装置型の請求項に関して記載されている。しかしながら、以上の説明及び以下の説明から、そうではないと知らされない限り、一方のタイプの主題に属するフィーチャの任意の組合せに加えて、異なる主題に係るフィーチャ間の任意の組合せも、本出願とともに開示されているとみなされることを、当業者は理解する。しかしながら、全てのフィーチャを組み合わせ、フィーチャの単純な総和よりも大きな相乗効果を提供することができる。

【 0 0 8 4 】

図面及び上記の説明において本発明を詳細に示し説明したが、このような図解及び説明は、例示的なものであり、限定するものではないと考えられる。本発明は、開示された実施形態だけに限定されない。当業者は、図面、本開示及び従属請求項を検討することによって、請求の発明を実施する際に、開示された実施形態の他の変形実施形態を理解し、実施することができる。

【 0 0 8 5 】

請求項では、語「備える／含む（comprising）」が、他のコンポーネント又はステップを排除せず、不定冠詞「a」又は「an」が複数性を排除しない。単一の処理装置又は他のユニットが、請求項に記載されたいくつかのアイテムの機能を履行することがある。単に、ある手段が、互いに異なる従属請求項の中に記載されているからといって、そのことは、それらの手段の組合せを有利に使用することができないことを示すものではない。請求項中の参照符号を、範囲を限定するものと解釈すべきではない。

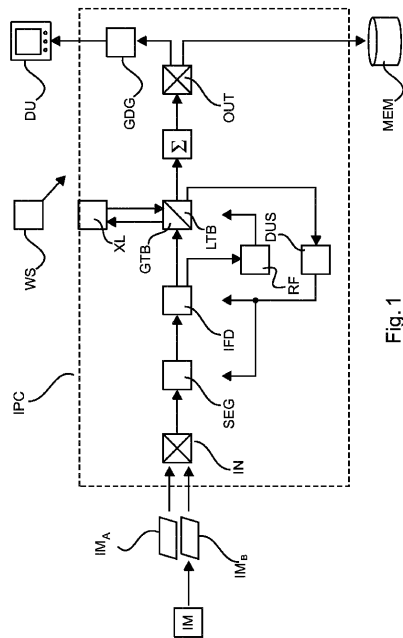
10

20

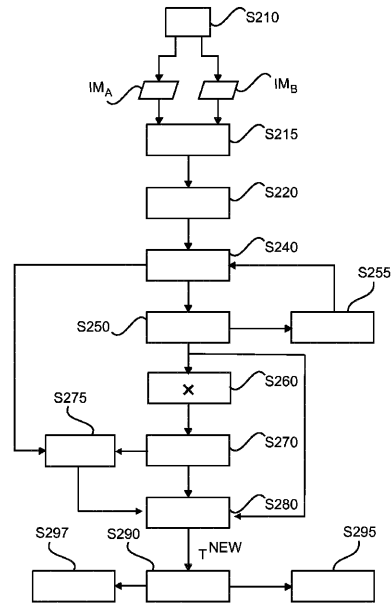
30

40

【 図 1 】



【 図 2 】



【圖 3】

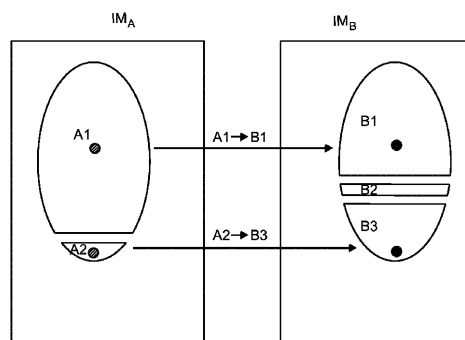


Fig. 3

【圖 4】

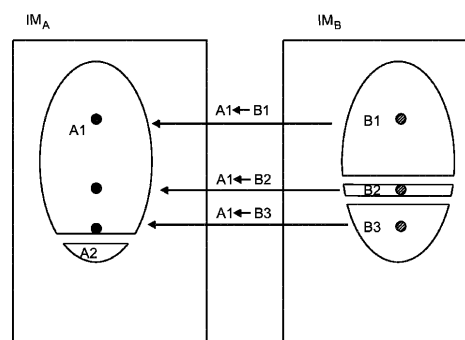


Fig. 4

【図 5】

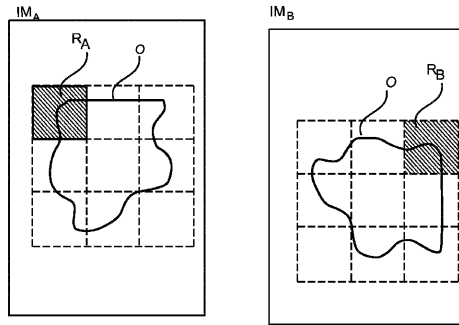


Fig.5

フロントページの続き

審査官 武田 広太郎

(56)参考文献 特開 2 0 1 1 - 2 2 1 8 4 1 (J P , A)
特開 2 0 1 3 - 1 1 3 8 1 8 (J P , A)
特開 2 0 1 3 - 1 8 2 6 2 6 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 8 2 9 2 5 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
G 0 6 T 7 / 3 3
G 0 1 N 2 1 / 1 7
G 0 6 T 1 / 0 0
G 0 6 T 3 / 0 0
G 0 6 T 7 / 0 0