

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2015年1月15日(15.01.2015)

(10) 国際公開番号

WO 2015/004843 A1

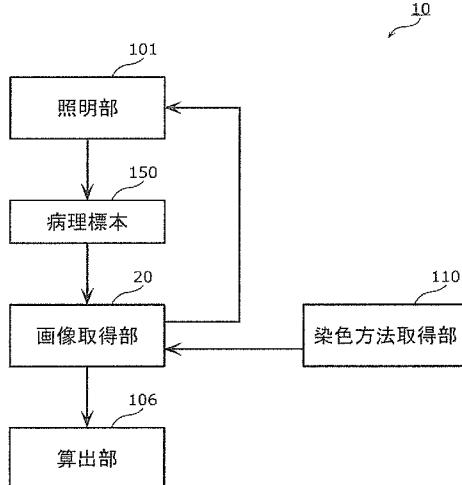
- (51) 国際特許分類: G01N 33/48 (2006.01) G01N 21/27 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/002971
- (22) 国際出願日: 2014年6月4日(04.06.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2013-145889 2013年7月11日(11.07.2013) JP
- (71) 出願人: パナソニック IPマネジメント株式会社 (PANASONIC INTELLECTUAL PROPERTY MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5406207 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 本村 秀人(MOTOMURA, Hideto). 佐藤 佳州(SATO, Yoshikuni). 足立 安比古(ADACHI, Yasuhiko).
- (74) 代理人: 新居 広守, 外(NII, Hiromori et al.); 〒5320011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目3番10号タナカ・イトーピア新大阪ビル6階新居国際特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 國際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: IMAGE MEASUREMENT DEVICE AND IMAGE MEASUREMENT METHOD

(54) 発明の名称: 画像計測装置及び画像計測方法



20 Image acquisition unit
 101 Illumination unit
 106 Calculation unit
 110 Staining method acquisition unit
 150 Pathology specimen

影することにより検査用画像を取得する画像取得部(20)と、画像取得部(20)により取得された検査用画像に基づいて検査用病理標本(150)における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出部(106)とを備える。

(57) Abstract: In order to accurately and appropriately calculate a positivity rate, this image measurement device (10) is provided with: an illumination unit (101) that includes a plurality of light sources differing from each other in the peak wavelength of emitted light; a staining method acquisition unit (110) that acquires information indicating a staining method for a pathology specimen (150) for inspection; an image acquisition unit (20) that, on the basis of illumination information associating a combination of a subset of the plurality of light sources to each staining method, selects a combination of light sources corresponding to the staining method indicated by the information acquired by the staining method acquisition unit (110) among the plurality of light sources in the illumination unit (101), and acquires an inspection image by sequentially illuminating and imaging the pathology specimen (150) for inspection by means of each of the selected light sources; and a calculation unit (106) that calculates the positivity rate, which is the fraction of positive cell nuclei in the pathology specimen (150) for inspection, on the basis of the inspection image acquired by the image acquisition unit (20).

(57) 要約: 精度良く適切に陽性率を算出すべく、画像計測装置(10)は、出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部(101)と、検査用病理標本(150)の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得部(110)と、染色方法毎に複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、照明部(101)における複数の光源のうち染色方法取得部(110)により取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組み合わせを選択し、検査用病理標本(150)を選択した各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する画像取得部(20)と、画像取得部(20)により取得された検査用画像に基づいて検査用病理標本(150)における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出部(106)とを備える。

明細書

発明の名称：画像計測装置及び画像計測方法

技術分野

[0001] 本発明は、医療診断又は治療の支援に用いられる画像計測装置及び画像計測方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、病理標本を撮影した画像の色情報を用いて、画像処理により陰性細胞核と陽性細胞核とを特定し、陰性細胞核と陽性細胞核とを合わせた細胞核全体に対する陽性細胞核の占める数又は面積の割合を示す陽性率を算出する技術が提案されている（例えば、特許文献1参照）。

[0003] さらに、特許文献2は、病理標本を撮影するカメラの入出力特性のばらつきに影響されることなく、病理標本そのものの色情報である分光分布を計測できる技術を開示する。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2008／108059号

特許文献2：特開2004－286666号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、従来の技術では、病理標本の色のばらつきに対応できない。病理標本の色は、標本作製における固定液の濃度、固定時間、染色時間、室温及び湿度など、様々な要因で決まる。また、病理標本を作製する施設が異なれば、利用している試薬又は装置が異なるため、施設によっても病理標本の色はばらつく。このため、安定して細胞核を抽出することができず、精度良く陽性率を算出することができない。

[0006] 本発明は上述の問題を解決するためになされたもので、標本作製の差異が原因で発生する病理標本の画像の色の違いを吸収し、陽性細胞核及び陰性細

胞核などの特定の対象を安定して抽出でき、適切に陽性率を算出できる画像計測装置及び画像計測方法を提供する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明の一態様に係る画像計測装置は、出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部と、検査用病理標本の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得部と、染色方法毎に前記複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、前記照明部における前記複数の光源のうち前記染色方法取得部により取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組み合わせを選択し、前記検査用病理標本を選択した組み合わせに係る各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する画像取得部と、前記画像取得部により取得された検査用画像に基づいて前記検査用病理標本における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出部とを備える画像計測装置である。

[0008] また、本発明の一態様に係る画像計測方法は、出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部から照射した光により画像の撮影を行う画像計測方法であって、検査用病理標本の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得ステップと、染色方法毎に前記複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、前記照明部における前記複数の光源のうち前記染色方法取得ステップにおいて取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組み合わせを選択し、前記検査用病理標本を選択した組み合わせに係る各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する画像取得ステップと、前記画像取得ステップにおいて取得された検査用画像に基づいて前記検査用病理標本における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出ステップとを含む画像計測方法である。

発明の効果

[0009] 本発明によると、陽性細胞核及び陰性細胞核などの特定の対象を安定して抽出することができ、これにより高精度で陽性率を算出することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は、実施の形態1に係る画像計測装置の構成を示すブロック図である。

[図2A]図2Aは、380nmから780nmの可視光域を16個の狭帯域に分割した例を示す図である。

[図2B]図2Bは、照明の半値幅を示す図である。

[図2C]図2Cは、積分球を用いた照明部の構成を示す図である。

[図3]図3は、陽性細胞核と陰性細胞核の分光分布の一例を示す図である。

[図4]図4は、分光分布の形に応じたLED (Light Emitting Diode) 照明の波長選択を説明するための図である。

[図5]図5は、病理標本の分光分布を説明するための図である。

[図6A]図6Aは、16個のLED光の波長帯域を示す図である。

[図6B]図6Bは、5つのLEDの組み合わせと評価値qとの例を示す図である。

[図7]図7は、画像取得部の構成の一例を示す図である。

[図8]図8は、画像計測装置の動作を示すフローチャートである。

[図9]図9は、染色方法番号を説明するための図である。

[図10]図10は、照明の組み合わせ決定処理を示すフローチャートである。

[図11]図11は、実施の形態2に係る画像計測装置の構成を示すブロック図である。

[図12]図12は、画像データの上位ビットを有効データとする一例を説明するための図である。

[図13]図13は、他の実施の形態に係る画像計測装置の構成を示すブロック図である。

発明を実施するための形態

[0011] (本発明の基礎となった知見)

医療における診断業務は病名と病状の把握が目的であり、病名又は病状に応じて治療方針が決定される。病名又は病状を確定するためには、病変部から検体を摘出して細胞レベルで状態観察を行う病理診断が行われる。病理診

断では、摘出した検体を顕微鏡で観察できる厚みにスライスすることにより病理標本が作製される。病理標本は顕微鏡越しにデジタルカメラ又はスキャナで撮影され、デジタル化された画像（画像データ）として保存及び参照される。

- [0012] 以上のように診断用の画像がデジタル化されることで、コンピュータによるデータ処理との整合性が高まり、医師又は技師の診断業務を I T (Information Technology) システムを用いて支援できる機会が増えてきた。C A D (Computer Aided Detection) はその一例であり、病変部の検出にコンピュータを活用する方法である。
- [0013] 例えば、乳癌における内分泌療法の効果は、細胞核を染めることにより抽出されるE R (エストロゲン受容体 : estrogen receptor) 陽性細胞核、P g R (プロゲステロン受容体 : progesterone receptor) 陽性細胞核、K i - 6 7 陽性細胞核などの陽性細胞核の細胞核全体に対する占有率（以降、「陽性率」と呼ぶ）などで判断できる。そこで、病理医は顕微鏡観察で目視により細胞核の個数を数え、その中で陽性細胞核の個数を数え、陽性細胞核が細胞核全体に対して占める割合から陽性率を算出する。しかし、目視による数え上げは、見落とし、及びダブルカウントなどの原因となり、信頼性に問題がある。病理医は、病理標本のプレパラートを移動させながら、顕微鏡を用いて病理標本の一部を拡大し、病理標本を複数箇所で観察するのが常である。仮に、一視野で 5 0 0 個の細胞核をカウントし、視野を 4 つ取った場合は、カウント数が 2 0 0 0 回に達する。このため、作業精度の問題のみならず、病理医に掛かる作業負担が大きいという問題もある。
- [0014] そこで、特許文献 1 は、病理画像の色情報を用いて、画像処理により陰性細胞核と陽性細胞核を特定し、陽性率を算出する技術を開示している。つまり、茶色の陽性細胞核と青色の陰性細胞核を抽出してカウントし、カウント値から陽性率を算出している。茶色の陽性細胞核と青色の陰性細胞核は、色相情報、彩度情報及び明度情報を用いて抽出される。
- [0015] しかしながら、従来の技術では、病理標本の色のばらつきに対応できない

。病理標本の色は、標本作製における固定液の濃度、固定時間、染色時間、室温及び湿度など、様々な要因で決まる。また、病理標本を作製する施設が異なるれば、利用している試薬又は装置が異なるため、施設によっても病理標本の色はばらつく。

- [0016] 色情報を用いて陽性細胞核と陰性細胞核を抽出するにあたって、茶色を示す色相、彩度及び明度のそれぞれの数値範囲、青色を示す色相、彩度及び明度のそれぞれの数値範囲を決める必要がある。しかし、対象とする病理標本の色が変化すると、安定して陽性細胞核及び陰性細胞核を抽出することができず、精度良く陽性率を算出することができない。
- [0017] このような問題を解決するために、本発明の一態様に係る画像計測装置は、出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部と、検査用病理標本の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得部と、染色方法毎に前記複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、前記照明部における前記複数の光源のうち前記染色方法取得部により取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組み合わせを選択し、前記検査用病理標本を選択した組み合わせに係る各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する画像取得部と、前記画像取得部により取得された検査用画像に基づいて前記検査用病理標本における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出部とを備える画像計測装置である。
- [0018] 上記構成により、病理標本の画像撮影に必要な光源の組み合わせを病理標本の染色方法に応じて選定するので、病理標本の分光分布に適した光源の組み合わせが選定できる。このため、画像において陽性細胞核、陰性細胞核、細胞質などの識別を安定的に実行でき、これにより適切に陽性率を算出することができる。
- [0019] また、例えば、前記画像取得部は更に、参照用病理標本を、前記照明部における前記複数の光源各々により逐次照らして撮影することにより参照用画像を取得し、前記画像計測装置は更に、前記参照用画像から複数の分光分布ベクトルを形成し、前記複数の分光分布ベクトルから正規直交基底ベクトル

を算出する正規直交化部と、前記照明部の分光分布を前記正規直交基底ベクトルの線形和で表現し、当該線形和に含まれる前記正規直交基底ベクトルの係数の和である評価値が基準値を超えるまたは最大となる光源の組み合わせを前記参照用病理標本の染色方法と対応付けて、前記照明情報として記憶媒体に格納する評価部とを備えることとしても良い。ここで、係数の和は、係数の大きさの和を意味し、例えば、正負の符号を勘案して係数の二乗の和等として表現できるものを包含する概念である。

- [0020] この構成によると、分光分布ベクトルを正規直交基底ベクトルの線形和で表現している。このため、線形和に含まれる正規直交基底ベクトルの係数の和である評価値が大きいほど、照明部の分光分布をより正確に表していると判断できる。このため、評価値に基づいて光源の組み合わせを決定することで、検査用病理標本の分光分布に適した最適な光源の組み合わせを特定できる。
- [0021] また、前記評価部は、前記評価値が基準値を超える光源の組み合わせのうち光源の個数が最小である組み合わせを前記参照用病理標本の染色方法と対応付けて、前記照明情報として格納することとしても良い。
- [0022] これにより、検査用病理標本の画像の画質を高く保ちつつ画像の撮影に用いる光源の個数を抑えることができ、画像（画像データ）の取得を効率的に行える。
- [0023] また、前記正規直交化部は更に、前記画像取得部により取得された検査用画像から複数の分光分布ベクトルを形成し、当該複数の分光分布ベクトルから正規直交基底ベクトルを算出し、前記評価部は更に、前記照明部の分光分布を前記検査用画像から算出された前記正規直交基底ベクトルの線形和で表現し、当該線形和に含まれる前記正規直交基底ベクトルの係数の和である評価値を算出し、前記画像計測装置は更に、前記参照用画像から算出される前記評価値と前記検査用画像から算出される前記評価値との差分が閾値よりも大きいか否かを判断する染色精度評価部と、前記差分が前記閾値よりも大きい場合に、前記照明部、前記画像取得部及び前記算出部に処理の停止指示を

送信する制御部とを備えることとしても良い。

- [0024] 参照用病理標本と比べて、検査用病理標本の染色の状態などが異なると、両標本の画像データから得られる評価値の値が異なってくる。このため、両評価値の差分が閾値より大きくなつた場合には、染色不良と判断できるため、処理を停止させることができる。よつて、精度の低い陽性率を算出することがなくなる。
- [0025] また、前記正規直交化部は、前記参照用画像からの前記分光分布ベクトルの形成及び前記検査用画像からの前記分光分布ベクトルの形成に際して、画像を構成する各画素データについて下位から所定ビット数のデータを除いた上位のビットデータを用いて当該分光分布ベクトルの形成を行うこととしても良い。
- [0026] 画像データの各画素の下位から所定ビット数は照明の変動やイメージセンサのノイズの影響を受ける。このため、下位から所定ビット数のデータを使わずに、上位ビットを用いて正規直交基底ベクトルを算出することにより、ノイズ等の影響を受けることなく、検査用病理標本の陽性率を正確に算出できる。
- [0027] また、前記画像取得部は、前記検査用病理標本が載置される光電変換素子を含み、前記照明部から照射されて前記検査用病理標本を透過した光を前記光電変換素子が受光することにより、前記検査用画像の前記取得を行うこととしても良い。
- [0028] この構成によると、検査用病理標本の分光情報をダイレクトに計測でき、陽性率を正確に算出できる。
- [0029] また、本発明の一態様に係る画像計測方法は、出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部から照射した光により画像の撮影を行う画像計測方法であつて、検査用病理標本の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得ステップと、染色方法毎に前記複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、前記照明部における前記複数の光源のうち前記染色方法取得ステップにおいて取得された情報が示す染色方法に応じて

光源の組み合わせを選択し、前記検査用病理標本を選択した組み合わせに係る各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する画像取得ステップと、前記画像取得ステップにおいて取得された検査用画像に基づいて前記検査用病理標本における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出ステップとを含む画像計測方法である。

[0030] これにより、病理標本の画像撮影に必要な照明部の光源の組み合わせを病理標本の染色方法に応じて選定するので、病理標本の分光分布に適した光源の組み合わせが選定でき、適切に陽性率を算出することができる。

[0031] なお、これらの包括的又は具体的な各種態様には、装置、システム、方法、集積回路、コンピュータプログラム、コンピュータで読み取り可能な記録媒体等の1つ又は複数の組み合わせが含まれる。

[0032] 以下、図面を参照して実施の形態を詳細に説明する。

[0033] ここで示す実施の形態は、いずれも本発明の一具体例を示すものである。従って、以下の実施の形態で示される数値、形状、材料、構成要素、構成要素の配置及び接続形態、並びに、ステップ（工程）及びステップの順序等は、一例であって本発明を限定するものではない。以下の実施の形態における構成要素のうち、独立請求項に記載されていない構成要素については、任意に付加可能な構成要素である。また、各図は、模式図であり、必ずしも厳密に図示されたものではない。

[0034] (実施の形態1)

本実施の形態では、病変部の検体から作製された病理標本に含まれる陽性細胞核と陰性細胞核の分光分布のみを捕らえることで、標本作製の差異が原因で発生した色の違いに左右されず陽性核、陰性核等を識別して陽性率を算出できる画像計測装置について説明する。

[0035] (構成)

図1は、実施の形態1に係る画像計測装置の構成を示すブロック図である。

。

[0036] 画像計測装置100は、照明部101、画像取得部102、メモリ部10

3、照明情報格納部 105、算出部 106、制御部 107、染色方法取得部 110、正規直文化部 112、及び評価部 113を備える。画像計測装置 100は、検査対象の病理標本 150（検査用病理標本）が呈する陽性率 111を検出する。病理標本 150は、人体等の病変部から摘出された検体を、照明部 101からの光を透過できる厚み（例えば $4 \mu\text{m}$ ）にスライスし、染色することにより作製される。

[0037] 以下、画像計測装置 100の各構成要素について説明する。

[0038] 照明部 101は、出射光のピーク波長（中心波長）が互いに異なる複数の光源（LED）を含み、各光源を逐次選択的に用いて単色光に近い狭帯域光 108を病理標本 150に照射する。図 2A は、380 nm から 780 nm までの 400 nm の可視光域 201 の帯域を 16 個の狭帯域に分割した例を示している。例えば、図 2B に示すように、1 つの光源（LED）の半値幅 202 は、概ね 25 nm (= 400 nm / 16 帯域) となる。中心波長 203 が異なる 16 個の LED を並べると空間位置の違いが照明むらにつながる場合がある。このため、図 2C に示すように、16 個の LED 205 を、反射率の高い粉末等を内側全面に塗った積分球 204 で覆うことにより、空間位置の違いによる照明むらを解消する。なお、ここでは、照明部 101 は、複数の LED を含むものとして説明するが、狭帯域の照明部材（狭帯域照明）であれば LED 以外の照明部材を複数含むこととしても良い。

[0039] 制御部 107 は、16 個の LED のうち、どれを使うかを病理標本の染色方法に応じて照明部 101 へ指示する。病理標本は概ね、細胞核と細胞質とからなる。ヘマトキシリン・エオジン染色はこの 2 つを青色と赤色とに染め分ける。免疫染色では、抗体を用いて病理標本中の抗原が検出される。例えば、Ki 67 染色は細胞増殖と細胞周期のマーカーであり、Ki 67 染色によると、休止期以外の G1 期、S 期、G2 期及び M 期で陽性染色が得られる。そこで、細胞核は陽性細胞核（以下、「陽性核」ともいう。）（茶色）と陰性細胞核（以下、「陰性核」ともいう。）（青紫色）とに分けられ、細胞質と合わせて、病理標本は概ね 3 つの要素に分けられる。図 3 に示す分光分

布401は、茶色の陽性核402と青紫色の陰性核403との分光分布の例である。陽性核402は茶色を呈し、長波長側にピークがある。そこで、帯域404の光により照明して撮影することで陽性核の詳細を、デジタル化された画像データ109として取得できる。一方、陰性核403は青紫色を呈し、短波長側にピークがある。そこで、帯域405の光により照明して撮影することで陰性核の詳細を画像データ109として取得できる。図3の例では、帯域404及び帯域405とともに5つの山があり、陽性核と陰性核とともに十分な画質で撮影するには、10種類のLEDを切り替えて照射し、10回撮影することになる。

[0040] 病理診断の作業性を考慮すれば、撮影回数は少ない方が好ましい。一方、照射する照明光の種類（波長帯域が異なる狭帯域光の数）を少なくすると、細胞核の詳細を捉えることができない。撮影回数の最小化と撮影画像の画質の良さとを両立するには、分光分布401の形を表わす特徴的な波長を選ぶ必要がある。例えば、図4に示すように、陽性核402のピーク波長501のLED光を照射すると、陽性核402の光強度が高くなり、陰性核403との違いを明確にできる。また、陰性核403のピーク波長502のLED光を照射すると、陰性核403の光強度が高くなり、陽性核402との違いを明確にできる。

[0041] さらに、病理標本150は陽性核及び陰性核以外にも細胞質などを有する。図4においては、陽性核402と陰性核403以外に、細胞質601の分光分布の一例を記した。細胞質601は波長503をピーク波長とするため、波長503は細胞質601の特徴を捉えるに相応しい波長である。しかし、波長503では、陽性核402と陰性核403とはほぼ同じ光強度となる。そこで、波長503に波長504と波長505とを加えると、陽性核402と陰性核403の山の形がよりはっきりしてくる。

[0042] 以上のように、分光分布401の形に応じてLEDの波長を選択することで撮影回数の最小化と撮影画像の画質の良さとを両立できる。即ち、区別すべき対象（陽性核、陰性核、細胞質等）に適するように、中心波長の異なる

複数の光源（ＬＥＤ等）のうちの一部の組み合わせを選択することで、撮影回数の最小化と撮影画像の画質の良さとを両立できる。

[0043] 画像計測装置100においては、病理標本を作製する各種の染色方法それについて、式1を用いた線形性の評価によって、客観的にLED（狭帯域の照明部材）の選択を行っている。即ち、染色された病理標本150の分光分布を正規直交基底ベクトル e_i （ $i = 1 \sim n$ ）の線形和で表し、これを最も正確に表現できる狭帯域光の光源（LED）の組み合わせを求める。このように選択されたLEDの組み合わせは、染色方法毎に照明情報格納部105に格納されて、個別にある1つの検査用病理標本について陽性率を算出するための画像計測に際して利用されることになる。なお、以下、染色方法と対応付けられたLEDの組み合わせを示す情報を照明情報という。

[0044] [数1]

$$S = a_1e_1 + a_2e_2 + a_3e_3 + \cdots + a_ne_n \quad \cdots \text{ (式1)}$$

[0045] ここで、ベクトルSは病理標本150の分光分布を示す分光分布ベクトルである。分光分布を、例えば、16点、24点、36点、41点などの測定点で離散化し、16次元ベクトル、24次元ベクトル、36次元ベクトル、41次元ベクトルとして表現する。図4では、陽性核、陰性核及び細胞質のそれぞれの分光分布を重ね合わせ表示した。病理標本150の分光分布はこれらの和として計測されるため、図5に示す分光分布407のような形状となる。

[0046] 一方、式1の右辺は、病理標本150の分光分布ベクトルを正規直交基底ベクトル e_i （ $i = 1 \sim n$ ）の線形和で表現する。正規直交基底ベクトル e_i （ $i = 1 \sim n$ ）は式2の固有ベクトル B_i （ $i = 1 \sim n$ ）として算出される。

[0047]

[数2]

$$\begin{aligned}
 DB_1 &= \lambda_1 B_1 \\
 \Leftrightarrow \begin{bmatrix} d_{380}^2 & d_{380,390} & \cdots & d_{380,790} \\ d_{380,390} & d_{390}^2 & \cdots & d_{390,790} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ d_{380,790} & d_{390,790} & \cdots & d_{790}^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_{1,380} \\ b_{1,390} \\ b_{1,780} \end{bmatrix} &= \lambda_1 \begin{bmatrix} b_{1,380} \\ b_{1,390} \\ b_{1,780} \end{bmatrix} \\
 DB_2 &= \lambda_2 B_2 \\
 &\vdots \\
 DB_{41} &= \lambda_{41} B_{41}
 \end{aligned} \quad \cdots \text{ (式2)}$$

[0048] ここで、Dは分光分布ベクトルの分散共分散行列、 λ_i ($i = 1 \sim n$) は固有値である。分散共分散行列Dは式3で与えられる。これは、例えば各狭帯域光を照射して撮影された複数画像において、複数の画素位置での画素データについての分散に基づくものである。また、固有値 λ_i は式4を入について解くことで得られ、値の大きい解から順に $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots$ とする。なお、固有値 λ_i ($i = 1 \sim n$) は、式1における重み a_i ($i = 1 \sim n$) と同じ値である。

[0049] [数3]

$$D = \begin{pmatrix} d_1^2 & d_1d_2 & \cdots & d_1d_{41} \\ d_1d_2 & d_2^2 & \cdots & d_2d_{41} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ d_1d_{41} & d_2d_{41} & \cdots & d_{41}^2 \end{pmatrix} \quad \cdots \text{ (式3)}$$

[数4]

$$\begin{vmatrix} d_1^2 - \lambda & d_1d_2 & \cdots & d_1d_{41} \\ d_1d_2 & d_2^2 - \lambda & \cdots & d_2d_{41} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ d_1d_{41} & d_2d_{41} & \cdots & d_{41}^2 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad \cdots \text{ (式4)}$$

[0050] ここで、 d_i^2 は共分散、 $d_i d_j$ は分散である。式2から式4では、可視光域を380 nmから780 nmまでの400 nmとし、可視光域を10 nmごとに離散化した41次元ベクトル ($n = 41$) としている。

[0051] 正規直交基底ベクトルである固有ベクトル B_i ($i = 1 \sim n$) は、互いに直

交しており、互いに他を表現できない独立の関係にある。一方、物理的に病理標本 150 における独立な要素は、陽性核、陰性核、細胞質であり、病理標本 150 の分光分布 407 は、陽性核、陰性核、細胞質に起因した 3 つの正規直交基底ベクトル e_1 、 e_2 、 e_3 の線形和で表現できる。そこで、式 1 の右辺を 3 つの正規直交基底ベクトル e_1 、 e_2 、 e_3 の線形和とし、これに最も類似する狭帯域照明の分光分布を求めれば、最適な LED の組み合わせを評価できる。

[0052] そこで、ベクトル S の代わりに、LED を組み合わせた分光分布を与える、係数 a_1 、 a_2 、 a_3 を算出し、式 5 を計算する。

[0053] [数 5]

$$q = a_1^2 + a_2^2 + a_3^2 \quad \cdots \text{ (式 5)}$$

[0054] 評価値 q が 1 になった場合、病理標本の分光分布は LED の組み合わせで完全に表現できることを意味する。一方、評価値 q が 1 未満となった場合は、4 つ以上の正規直交基底ベクトル e_i が必要であることを意味し、病理標本 150 が有する分光分布に対して、必要な帯域を照らしていない、あるいは、余分な帯域を照らしている、ことを意味する。この評価値 q を LED のすべての組み合わせに対して計算し、評価値 q が最大を示した LED の組み合わせを選択すれば、撮影画像の画質が最も高くなる。このように評価値 q は撮影画像の画質を表す指標となる。

[0055] 例えば、16 個の LED の中から 5 個の LED を使い、LED の光を病理標本 150 に照射して病理標本 150 を撮影することを 5 回繰り返すことでの画像データ 109 を得る場合は、次のようにすると良い。即ち、図 6A に示すように、16 個の LED の中から 5 個を取り出す組み合わせのすべてについて、式 1 を計算し、式 5 の評価値 q が最大になる LED の組み合わせを見つければ良い。図 6B の表 1101 は LED の組み合わせに対する評価値 q の例を示し、この例では LED 照明番号が 4 番、6 番、9 番、12 番、14 番の 5 つの LED が最適な組み合わせであると判明した。

[0056] 以上の方針で算出された LED の組み合わせは、照明情報として照明情報

格納部 105 に格納される。病理標本を作製する染色方法は 50 種類ほど存在し、染色方法ごとに正規直交基底ベクトル e_i が算出される。制御部 107 は、照明情報格納部 105 の照明情報に基づいて、染色方法に応じて最適な LED の組み合わせを読み出し、照明部 101 に照明のオン、オフを指示する。

- [0057] 図 6A 及び図 6B の例であれば、4 番の LED 光を病理標本 150 に照射して 1 回目の撮影を画像取得部 102 で行い、メモリ部 103 に画像データ 109 が書き込まれる。引き続き、6 番の LED 光を病理標本 150 に照射して 2 回目の撮影を画像取得部 102 で行い、メモリ部 103 に画像データ 109 が書き込まれる。引き続き、9 番、12 番、14 番の LED についても同様の処理が行われ、計 5 回の処理が繰り返される。メモリ部 103 は、5 枚の画像データ 109 が書き込まれた後、制御部 107 からの指示に従い、算出部 106 へ 5 枚の画像データ 109 を出力する。
- [0058] なお、式 5 の評価値 q の大小は、撮影画像の画質を表わす（評価値 q が大きいほど画質が良いことを表す）ため、病理標本 150 の分光分布に対する狭帯域照明の適正度と言える。そこで、あらかじめ狭帯域照明の適正度に対して基準値 q_t を設定し、基準値 q_t を超える LED の組み合わせが見つかったら、その時点で照明の評価を完了しても構わない。
- [0059] なお、式 5において、係数を 3 つ用いたのは一例であり、本発明は式 5 の係数の数に制限を与えない、任意である。例えば、細胞の構成要素の 1 つとしてリボソーム (Ribosome) を加えた場合は、構成要素は 4 つとなる。その他、部位によっては骨や赤血球なども染色されるため、式 1 の右辺の正規直交基底ベクトルを何個使うのかは対象や利用方法に依存する。
- [0060] 正規直交化部 112 は、染色された病理標本 150 の分光分布を、式 2 を用いて正規直交化する。染色された病理標本 150 分光分布は、照明部 101 のすべての LED を時分割で点灯させることにより計測される。
- [0061] 図 6A の例であれば、照明部 101 の 16 個の LED をすべて時分割で点灯させて、病理標本 150 を 16 回撮影することにより、病理標本 150 の

分光分布が計測される。

- [0062] 評価部 113 は、式 5 を用いて、LED の全組み合わせに対する線形性を評価し、評価値 q の最大値を検出する。この結果に基づいて、評価部 113 は、染色方法毎について最適な LED の組み合わせを照明情報として照明情報格納部 105 に格納する。
- [0063] 画像取得部 102 は、図 7 に示すように、光電変換素子の一例であるフォトダイオード 301 からなるイメージセンサ 302 である。イメージセンサ 302 上に病理標本 150 が載置され、狭帯域光 108 が照射された状態で、画像取得部 102 が病理標本 150 を撮影することにより、画像データ 109 を取得する。照明部 101 とフォトダイオード 301 との間には、病理標本 150 だけが存在する。このため、イメージセンサ 302 は、病理標本 150 の分光特性を正確に計測できる。レンズを使った撮像系は収差を有するため、分光計測に誤差が混入する。なお、画像取得部 102 は、図 7 に示した方式とは異なる、任意のイメージセンサであっても良い。
- [0064] 算出部 106 は、病理標本 150（検査用病理標本）についての画像データ 109（検査用画像）に基づいて、陽性細胞核の細胞核全体に対する占有率である陽性率を算出する。この陽性率の具体的な算出の方法としては、例えば、陽性核と判定された画素の数（陽性核の面積の和）を、陽性核あるいは陰性核と判定された画素の数（陽性核及び陰性核の面積の和）で割った値を陽性率 111 として算出する方法が挙げられる。また、例えば、算出部 106 は、陽性核の個数の和を、陽性核及び陰性核の個数の和で割った値を陽性率 111 として算出しても良い。また、算出部 106 は、病理標本 150 において予め定めた基準を満たす一定範囲の領域について、陽性率を算出しても良い。
- [0065] 染色方法取得部 110 は、病理標本 150（検査用病理標本）の染色方法が何であるか示す情報の入力を受け付けてその染色方法の情報を制御部 107 へ提供する。
- [0066] なお、画像計測装置 100 の算出部 106、制御部 107、染色方法取得

部110、正規直交化部112、及び評価部113は、メモリ、プロセッサ等を備えるコンピュータにより実現される。即ち、メモリに格納された制御プログラムをプロセッサが実行することにより、算出部106、制御部107、染色方法取得部110、正規直交化部112、及び評価部113の各機能が実現される。また、メモリ部103は、メモリで実現され、照明情報格納部105は、メモリ、ハードディスクその他の記憶媒体で実現される。

[0067] (動作)

以下、上述の構成を備える画像計測装置100の動作について説明する。

[0068] 図8は、画像計測装置100の動作を示すフローチャートである。

[0069] 画像計測装置100の動作は二段階に分かれ、第一段階の準備モード701では、病理標本150の撮影に用いるLEDの組み合わせを決定し、具体的には決定した組み合わせで示されるLEDの番号を照明情報として照明情報格納部105に格納する。また、陽性核、陰性核、細胞質を識別するための閾値を決定し、決定した閾値を、染色方法と対応付けて閾値格納部114に格納する。第二段階の実行モード702では、算出部106が陽性率111を算出する。

[0070] 第一段階の準備モード701はS1からS8に相当する。また第二段階の実行モード702はS9からS14に相当する。

[0071] なお、第一段階の準備モード701は、1又は複数の染色方法それについて、その染色方法で作製された参照用病理標本について、撮影に用いるLEDの組み合わせを照明情報として照明情報格納部105に格納し、上述の陽性核等を識別するための閾値を閾値格納部114に格納するために繰り返し実行されても良い。そしてその後に、個別的に任意の検査用病理標本について、陽性率111の算出のために第二段階の実行モード702が行われることとしても良い。この場合は、第二段階の実行モード702は、陽性率111を算出すべき検査用病理標本毎に実行されることとしても良い。なお、参照用病理標本は、実際に検査の対象とされる病理標本（検査用病理標本）であっても、実際に検査の対象とされない病理標本であっても良い。

- [0072] まず、第一段階の準備モード 701 として、画像計測装置 100 の制御部 107 は、病理標本 150 の染色方法を照明情報格納部 105 に書き込む（処理ステップ S1）。図 9 に示すように、染色方法 801 毎に染色方法番号 802 が対応付けられており、制御部 107 は、染色方法 801 として染色方法番号 802 を、照明情報格納部 105 に書き込む。なお、検査用病理標本 150 が染色された染色方法と対応する染色方法番号 802 は、画像計測装置 100 の操作者等により入力されて、制御部 107 はこの入力された染色方法番号 802 を照明情報格納部 105 に書き込むこととしても良い。
- [0073] 次に制御部 107 は、陽性核、陰性核、細胞質の分光分布を計測するために、正規直交化部 112 に最大撮影回数を伝える（処理ステップ S2）。図 5 の場合であれば、LED は 16 種類あるため、16 の測定点からなる分光分布となり、最大撮影回数は 16 回となる。この最大撮影回数に達するまで狭帯域照明（LED）を逐次点灯して病理標本 150（参照用病理標本）の撮影が行われる。正規直交化部 112 は、後述するように、撮影回数が最大撮影回数に達したら、メモリ部 103 から画像データ 109 を読み込む。
- [0074] 撮影回数が最大撮影回数に達するまで、制御部 107 の制御下で、処理ステップ S3 及び S4 が繰り返し行われる。即ち、制御部 107 は、照明部 101 に点灯する照明の番号を伝え、照明部 101 は該当する狭帯域照明を点灯する（処理ステップ S3）。つまり、制御部 107 は、16 種類の LED のうち、未点灯の LED を点灯するように照明部 101 に指示を出す。照明部 101 は、指示された LED を点灯する。また、制御部 107 は、画像取得部 102 に撮影指示を出し、画像取得部 102 は、病理標本 150 を撮影し、撮影の結果得られる画像データ 109 をメモリ部 103 へ書き込む（処理ステップ S4）。こうして撮影回数が最大撮影回数に達するまでは、狭帯域照明（LED）が切り替えられ、次の撮影が行われる。
- [0075] 撮影回数が最大撮影回数に達したら（処理ステップ S5 で YES）、正規直交化部 112 は、メモリ部 103 に保存した画像データ 109 を読み込む（処理ステップ S6）。また、正規直交化部 112 は、式 2 を計算して、病

理標本 150 の分光情報を基底ベクトルに変換する。図4に示したように、陽性核、陰性核、細胞質のそれぞれの分光分布を計測する必要がある。そこで、事前に病理標本 150 の画像（参照用画像）上で陽性核、陰性核及び細胞質の位置を調べておき、陽性核に相当する部分の画素値を集めて陽性核の分光分布を求める。陰性核と細胞質についても同様である。したがって、第一段階の準備モード 701 で用いる病理標本 150 は参照用病理標本である。実際の検査の対象となる検査用病理標本は、第二段階の実行モード 702 において用いられる。なお、参照用病理標本は、染色に影響を与える条件を変えて複数、作製する。例えば、固定液の濃度、固定時間、染色時間、室温及び湿度などを変えて複数の標本を作製する。また、病理標本を作製する施設によって、利用している試薬又は装置が異なるため、複数施設から標本を集めることも有効である。

- [0076] 次に、評価部 113 は、式 5 を計算して線形性の最も高い光源の組み合わせを決定する（処理ステップ S7）。照明の分光分布であるベクトル S は狭帯域照明（光源）の組み合わせで与えられる。そこで、狭帯域照明である LED の個数を決めておく。これは第二段階の実行モード 702 における最大撮影回数であり、制御部 107 は、この最大撮影回数を評価部 113 に伝える。例えば病理標本 150（検査用病理標本）が図 3 の場合であれば、第二段階の実行モード 702 の最大撮影回数は 5 回である。このため、評価部 113 は、5 種類の LED の組み合わせのそれぞれの組み合わせについて、式 5 に示す評価値 q を計算し、評価値 q が最大となる 5 種類の LED の組み合わせを選択する。評価部 113 は、選択した 5 種類の LED 番号を照明情報格納部 105 に格納する。これにより、第二段階の実行モード 702 において、例えば、1 回目の撮影は図 6A に示す 4 番の帯域の照明を使い、2 回目の撮影は 6 番の帯域の照明を使い、3 回目の撮影は 9 番の帯域の照明を使う、といった形になる（図 6B 参照）。そして、照明情報格納部 105 において、処理ステップ S1 で書き込まれた染色方法（染色方法番号）と処理ステップ S7 で書き込まれた LED の組み合わせ（LED 番号）とが対応して照

明情報を構成する。

- [0077] なお、処理ステップS 7で、狭帯域照明であるLEDの個数（組み合わせるLEDの個数）を例えば5個（つまり第二段階の実行モード702における最大撮影回数が5回）と固定的に決める他に、次のように、LEDの個数を動的に決める方法を用いても良い。図10は、この方法を用いた照明の組み合わせ決定処理を示すフローチャートである。同図に即して照明の組み合わせ決定処理について説明する。
- [0078] 評価部113は、狭帯域照明であるLEDの個数の初期値を設定する（処理ステップS21）。例えば上述のように病理標本150が図3の場合であれば5個と設定する。なお、初期値を一律に2個等といった小さい個数にしておいても良い。そして、評価部113は、照明(LED)の各組み合わせについて式5に示す評価値 q を計算する（処理ステップS22）。評価部113は、計算した評価値 q のうち最大のものを、あらかじめ設定された基準値 q_t と比較し（処理ステップS23）、最大の評価値 q が基準値 q_t を超えていなければ、組み合わせる照明(LED)の個数を1増加する（処理ステップS24）。例えば、5個を1個増加して6個にする。そして、評価部113は、1増加した個数（例えば6個）のLEDの各組み合わせについて再び式5に示す評価値 q を計算する処理ステップS22を実行する。処理ステップS23において最大の評価値 q が基準値 q_t を超えると判定するまで、評価部113は、処理ステップS24及びS22を繰り返す。処理ステップS23において最大の評価値 q が基準値 q_t を超えると判定すると、評価部113は、最大の評価値 q に対応する照明(LED)の組み合わせを決定してその各LEDの番号を照明情報格納部105に格納する（処理ステップS25）。これは、つまり評価値 q が基準値 q_t を超える光源の組み合わせのうち光源の個数が最小である組み合わせを決定している。このようにすることで、画像の画質を基準以上に高く保ちつつ画像の撮影に用いる光源の個数を抑えることができる。

- [0079] 以下、再び図8のフローチャートに即した説明に戻る。

[0080] 処理ステップS 7に続いて、算出部106は、陽性核、陰性核、細胞質を識別する閾値を決定し、閾値格納部114に格納する（処理ステップS 8）。閾値は染色方法ごとに設定される。閾値の決定方法で任意であるが、一般的に識別したい複数の対象の分光分布から最も離れた位置に閾値は設定される。例えば、図3の場合、閾値406は、帯域404及び帯域405とともに陽性核402と陰性核403の分光分布の中間地点にある。このため、閾値406を用いることにより、安定的に陽性核402と陰性核403とを分離することができる。また、第二段階の実行モード702において、5種類のLEDを使った5枚の画像（検査用画像）が撮影されるが、そのうちの1枚だけを使って閾値処理を行うのか、複数枚の画像を加算した結果の画像を使って閾値処理を行うのかについては任意である。本発明が保証するのは、検査に用いられる染色された病理標本150の分光分布を正確に取得する点であり、分光分布に対する閾値処理は任意の方式を適用できる。

[0081] 処理ステップS 9から第二段階の実行モード702に入り、制御部107がその管理を行う。

[0082] 第二段階の実行モード702では、個別的に任意の病理標本150（検査用病理標本）について陽性率の算出が行われる。

[0083] まず、染色方法取得部110は、外部から染色方法の入力を受け付け、制御部107に染色方法を伝える（処理ステップS 9）。例えば、画像計測装置100の操作者等によりその陽性率を算出すべき病理標本150についての染色方法に対応する染色方法番号（図9参照）が入力されて、染色方法取得部110は、この入力された染色方法番号を制御部107に伝える。

[0084] 次に、制御部107は、照明情報格納部105から、染色方法取得部110が受け付けた染色方法（染色方法番号）に対応する照明方法、つまり5種類のLEDの組み合わせを取得する（処理ステップS 10）。

[0085] そして、撮影回数が最大撮影回数（LEDの組み合わせ数、ここでは5回）に達するまで、制御部107の制御下で、処理ステップS 11及びS 12が繰り返し行われる。即ち、制御部107は、処理ステップS 10で取得し

たL E Dの組み合わせに従って、照明部101に点灯する照明の番号（L E Dの組み合わせのうち未点灯のL E Dの番号）を伝え、照明部101は該当する狭帯域照明を点灯する（処理ステップS11）。つまり、制御部107は、取得した5種類のL E Dのうち、未点灯のL E Dを点灯するように照明部101に指示を出す。照明部101は、その指示に呼応して、指示された1種類のL E Dを点灯する。また、制御部107は、画像取得部102に撮影指示を出し、画像取得部102は、病理標本150を撮影し、撮影の結果得られる画像データ109（検査用画像）をメモリ部103へ書き込む（処理ステップS12）。こうして撮影回数が最大撮影回数に達するまでは、狭帯域照明（L E D）が切り替えられ、次の撮影が行われる。

[0086] 撮影回数が最大撮影回数に達したら（処理ステップS13でYES）、制御部107の制御下で、算出部106が、病理標本150（検査用病理標本）における陽性率を算出する（処理ステップS14）。具体的には、制御部107は、算出部106に染色方法（染色方法番号）を伝え、算出部106は、染色方法に対応した閾値を閾値格納部114から読み出す。そして、算出部106は、メモリ部103に保存されたすべての画像データ109を読み出す。算出部106は、読み出した画像データ109を読み出した閾値を用いて閾値処理することにより、陽性核と陰性核とを判定する。算出部106は、陽性核と判定された画素の数（陽性核の面積の和）を、陽性核あるいは陰性核と判定された画素の数（陽性核及び陰性核の面積の和）で割った値を陽性率111として算出する。

[0087] 本実施の形態によると、病理標本の分光分布を正規直交基底ベクトルの線形和で表し、これを最も正確に表現できる狭帯域照明光の組み合わせを得ることができる。そこで、病理標本の作製過程の違いで生じた色の違いに左右されずに、固定的な閾値データベースを使って陽性率を算出できる。

[0088] （実施の形態2）

本実施の形態では、実施の形態1で示した画像計測装置100の一部を変形した画像計測装置1000について説明する。本実施の形態では、特に、

照明やイメージセンサの特性に左右されず、病理標本の染色状態を正確に把握して陽性率を計測できる。

[0089] 図11は、実施の形態2に係る画像計測装置の構成を示すブロック図である。なお、図1と同様の部分については同じ符号を付し、詳細な説明を省略する。

[0090] 画像計測装置1000は、図1に示した画像計測装置100の構成に加え、さらに、染色精度評価部1001を備える。

[0091] 染色精度評価部1001は、照明やイメージセンサのノイズ特性を評価する。即ち、染色精度評価部1001は、式5の評価値 q に基づいて、検査対象としての病理標本150（検査用病理標本）の染色精度を評価する。前述したように、式5の評価値 q は照明の帯域を決めるために利用される。具体的には、画像取得部102に参照用病理標本が設置され、式5の評価値 q が最大になるLEDの組み合わせが特定される。そこで、仮に、検査用病理標本の染色状態が参照用病理標本と異なれば、検査用病理標本に対する評価値 q は最大値を取り得ない。このような性質を利用して、参照用病理標本を用いて照明に使うLEDを決めた際に算出した評価値 q を照明情報格納部105に格納しておき、染色精度評価部1001は、照明情報格納部105に格納された評価値 q と、検査対象の病理標本（検査用病理標本）から算出された評価値 q とを比較して、病理標本150（検査用病理標本）の染色精度を評価する。即ち、染色精度評価部1001は、2つの評価値 q の差分が閾値より大きい場合は、染色不良と判断し、制御部107は陽性率の計測プロセスを停止し、標本の再作製を指示する。この計測プロセスの停止は、例えば、照明部101、画像取得部102及び算出部106に制御部107が処理の停止指示を伝えて、停止指示を受けた各部は処理を停止することにより実現される。一方、評価値 q の差分が閾値以下の場合は、染色のばらつきは許容範囲内と判断して陽性率の算出へステップを進める。なお、閾値は、染色精度として許容できる範囲の上限を示すように予め定めておく。

[0092] なお、病理標本150（検査用病理標本）の画像データ（検査用画像）に

対する評価値 q は、参照用病理標本の画像データ（参照用画像）から評価値 q を算出するのと同様の方法により算出される。

[0093] 以上 の方法で病理標本の染色のばらつきを掴むことができるが、照明の変動やイメージセンサのノイズに影響を受けてはならない。

[0094] そこで、図12に示すように、画像データ109を構成する各画素データの上位ビットのみを有効データとして利用することが有用である。画像取得部102による撮影で生成される画像データ109は、2次元配列された画素データの集合である。ここでは、仮に、画像データ109における各画素データのビット深さ（ビット長）を14ビットとする。メモリ部103には、14ビット階調で画像データ109（画素データの集合）が記録される。

[0095] 照明の揺らぎやイメージセンサのノイズ等は通常微小であるため、これらは、14ビットデータの例えは下位3ビット（1101）に現れる。このため、画像データ109の各画素データにおいて10進数の整数值で0から7の大きさをノイズと見なす。即ち、画像データ109の各画素の14ビットデータのうち、上位11ビットのみを有効とする。さらに、下位4ビット目（1102）を許容レベルとみなし、誤差を抑えるべく有効データから外しても良い。この場合には、各画素における上位10ビット（1103）のデータが画像データ109として有効となる。なお、上述した画像データ109のビット数やノイズレベル、許容レベルの各値は一例にすぎず、他の値であっても良い。

[0096] 本実施の形態によると、標本作製の差異が原因で発生する病理標本の色の違いを吸収し、高精度で陽性率を算出することができる。特に、病理標本の作製ばらつきと計測機器（照明やイメージセンサなど）の誤差を分離できる。また病理標本のばらつきを数値で表現でき、定量的かつ客観的に病理診断を支援できる。

[0097] （他の実施の形態）

以上のように、本発明の実施態様の例として、実施の形態1及び2を説明した。しかしながら、上述した各実施の形態は一例にすぎず、本発明はこれ

らの実施の形態に限定されるものではない。本発明の実施態様には、上述した各実施の形態で示した構成要素及び機能について当業者が思いつく各種変更、置き換え、付加、省略等を施した形態、各構成要素及び機能を任意に組み合わせることで実現される形態等も含まれる。

[0098] 実施の形態 1 及び 2 で示した画像計測装置の各構成要素の 2 以上を統合し、又は 1 つを複数の構成要素（機能部）に分割しても良い。例えば、画像取得部 102 及び制御部 107 は、次のような画像取得部 20 として実現されることとしてもよい。即ち、染色方法毎に複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、照明部 101 における複数の光源（LED）のうち染色方法取得部 110 により取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組み合わせを選択し、検査用病理標本を選択した各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する機能を担う画像取得部 20 である。このような画像取得部 20 を備える画像計測装置 10 の構成を図 13 に示す。この場合、算出部 106 は、画像取得部 20 により取得された検査用画像に基づいて、検査用病理標本における細胞核に対する陽性細胞核の割合である陽性率を算出する。

[0099] また、上述した染色方法取得部、画像取得部及び算出部の機能をコンピュータによりソフトウェア（プログラム）を実行することで実現しても、専用のハードウェアにより実現しても良い。このようなソフトウェアは例えば、次のような制御プログラムである。

[0100] 出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部を制御するコンピュータに画像計測処理を実行させるための制御プログラムであって、前記画像計測処理は、検査用病理標本の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得ステップと、染色方法毎に前記複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、前記照明部における前記複数の光源のうち前記染色方法取得ステップにおいて取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組み合わせを選択し、前記検査用病理標本を選択した組み合わせに係る各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する画像取

得ステップと、前記画像取得ステップにおいて取得された検査用画像に基づいて前記検査用病理標本における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出ステップとを含む制御プログラムである。

[0101] また、上述の制御プログラムを記録媒体に記録して頒布や流通させても良い。例えば、頒布された制御プログラムをコンピュータ等の装置類にインストールして、装置類のプロセッサに実行させることで、装置類に、上述した各構成要素の機能を実行させることが可能となる。

産業上の利用可能性

[0102] 本発明は、検査用病理標本から陽性率を算出する画像計測装置等に利用可能である。

符号の説明

[0103] 10、100、1000 画像計測装置

20、102 画像取得部

101 照明部

103 メモリ部

105 照明情報格納部

106 算出部

107 制御部

108 狹帯域光

109 画像データ

110 染色方法取得部

111 陽性率

112 正規直文化部

113 評価部

114 閾値格納部

150 病理標本（検査用病理標本、参照用病理標本）

201 可視光域

202 半値幅

- 203 中心波長
- 204 積分球
- 205 LED
- 301 フォトダイオード
- 302 イメージセンサ
- 401、407 分光分布
- 402 陽性核
- 403 陰性核
- 404、405 帯域
- 406 閾値
- 501、502 ピーク波長
- 503～505 波長
- 601 細胞質
- 701 準備モード
- 702 實行モード
- 801 染色方法
- 802 染色方法番号
- 1001 染色精度評価部

請求の範囲

- [請求項1] 出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部と、
検査用病理標本の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得部と
、
染色方法毎に前記複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた
照明情報に基づき、前記照明部における前記複数の光源のうち前記染
色方法取得部により取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組
み合わせを選択し、前記検査用病理標本を選択した組み合わせに係る
各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する
画像取得部と、
前記画像取得部により取得された検査用画像に基づいて前記検査用
病理標本における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出部と
を備える
画像計測装置。
- [請求項2] 前記画像取得部は更に、参照用病理標本を、前記照明部における前
記複数の光源々々により逐次照らして撮影することにより参照用画像
を取得し、
前記画像計測装置は更に、
前記参照用画像から複数の分光分布ベクトルを形成し、前記複数の
分光分布ベクトルから正規直交基底ベクトルを算出する正規直交化部
と、
前記照明部の分光分布を前記正規直交基底ベクトルの線形和で表現
し、当該線形和に含まれる前記正規直交基底ベクトルの係数の和である
評価値が基準値を超えるまたは最大となる光源の組み合わせを前記
参照用病理標本の染色方法と対応付けて、前記照明情報として記憶媒
体に格納する評価部とを備える
請求項1記載の画像計測装置。
- [請求項3] 前記評価部は、前記評価値が基準値を超える光源の組み合わせのう

ち光源の個数が最小である組み合わせを前記参照用病理標本の染色方法と対応付けて、前記照明情報として格納する

請求項 2 記載の画像計測装置。

[請求項4] 前記正規直交化部は更に、前記画像取得部により取得された検査用画像から複数の分光分布ベクトルを形成し、当該複数の分光分布ベクトルから正規直交基底ベクトルを算出し、

前記評価部は更に、前記照明部の分光分布を前記検査用画像から算出された前記正規直交基底ベクトルの線形和で表現し、当該線形和に含まれる前記正規直交基底ベクトルの係数の和である評価値を算出し、

前記画像計測装置は更に、

前記参照用画像から算出される前記評価値と前記検査用画像から算出される前記評価値との差分が閾値よりも大きいか否かを判断する染色精度評価部と、

前記差分が前記閾値よりも大きい場合に、前記照明部、前記画像取得部及び前記算出部に処理の停止指示を送信する制御部とを備える

請求項 2 記載の画像計測装置。

[請求項5] 前記正規直交化部は、前記参照用画像からの前記分光分布ベクトルの形成及び前記検査用画像からの前記分光分布ベクトルの形成に際して、画像を構成する各画素データについて下位から所定ビット数のデータを除いた上位のビットデータを用いて当該分光分布ベクトルの形成を行う

請求項 4 記載の画像計測装置。

[請求項6] 前記画像取得部は、前記検査用病理標本が載置される光電変換素子を含み、前記照明部から照射されて前記検査用病理標本を透過した光を前記光電変換素子が受光することにより、前記検査用画像の前記取得を行う

請求項 1 記載の画像計測装置。

[請求項7]

出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部から照射した光により画像の撮影を行う画像計測方法であって、

検査用病理標本の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得ステップと、

染色方法毎に前記複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、前記照明部における前記複数の光源のうち前記染色方法取得ステップにおいて取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組み合わせを選択し、前記検査用病理標本を選択した組み合わせに係る各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する画像取得ステップと、

前記画像取得ステップにおいて取得された検査用画像に基づいて前記検査用病理標本における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する算出ステップとを含む

画像計測方法。

[請求項8]

出射光のピーク波長が互いに異なる複数の光源を含む照明部を制御するコンピュータに画像計測処理を実行させるための制御プログラムであって、

前記画像計測処理は、

検査用病理標本の染色方法を示す情報を取得する染色方法取得ステップと、

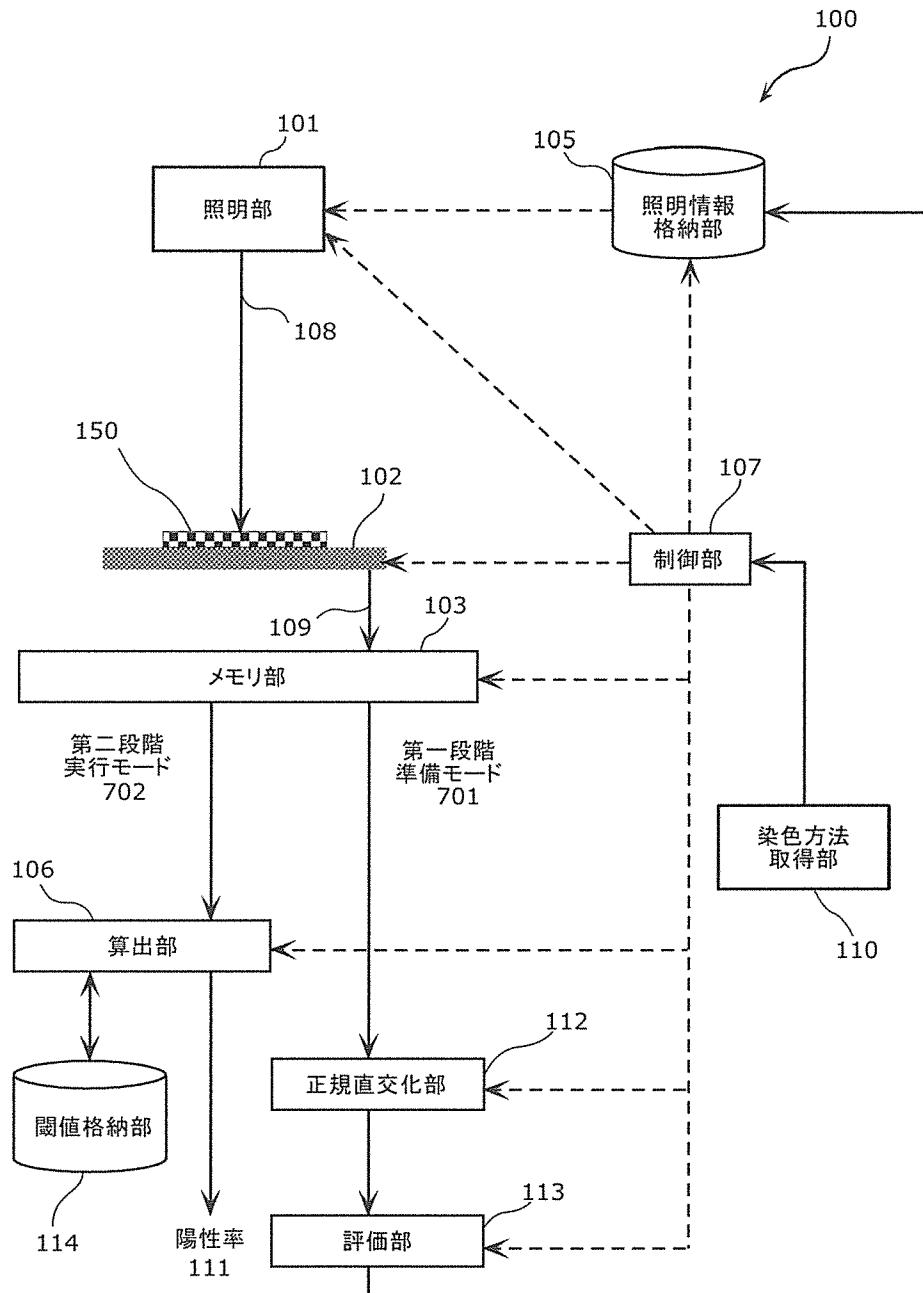
染色方法毎に前記複数の光源のうち一部の組み合わせを対応付けた照明情報に基づき、前記照明部における前記複数の光源のうち前記染色方法取得ステップにおいて取得された情報が示す染色方法に応じて光源の組み合わせを選択し、前記検査用病理標本を選択した組み合わせに係る各光源により逐次照らして撮影することにより検査用画像を取得する画像取得ステップと、

前記画像取得ステップにおいて取得された検査用画像に基づいて前記検査用病理標本における陽性細胞核の割合である陽性率を算出する

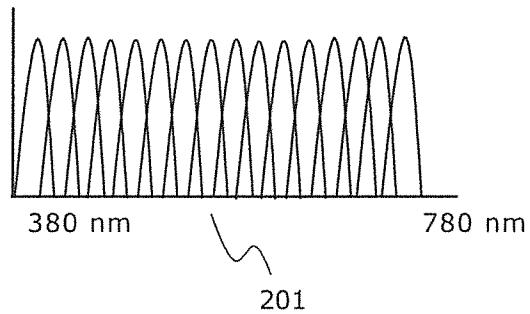
算出ステップとを含む

制御プログラム。

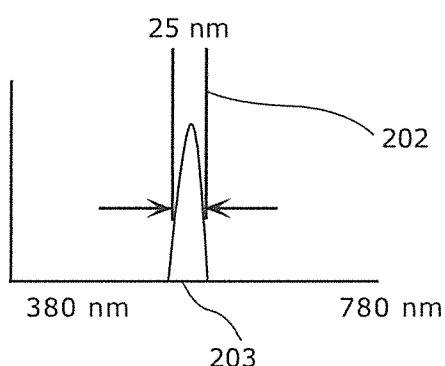
[図1]



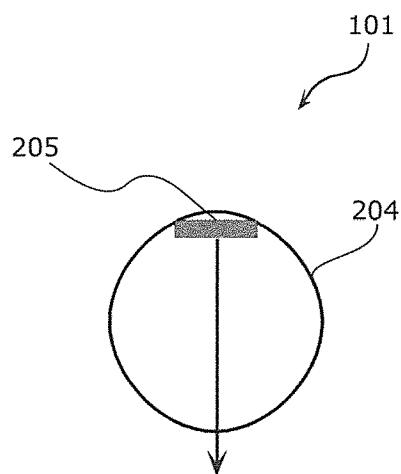
[図2A]



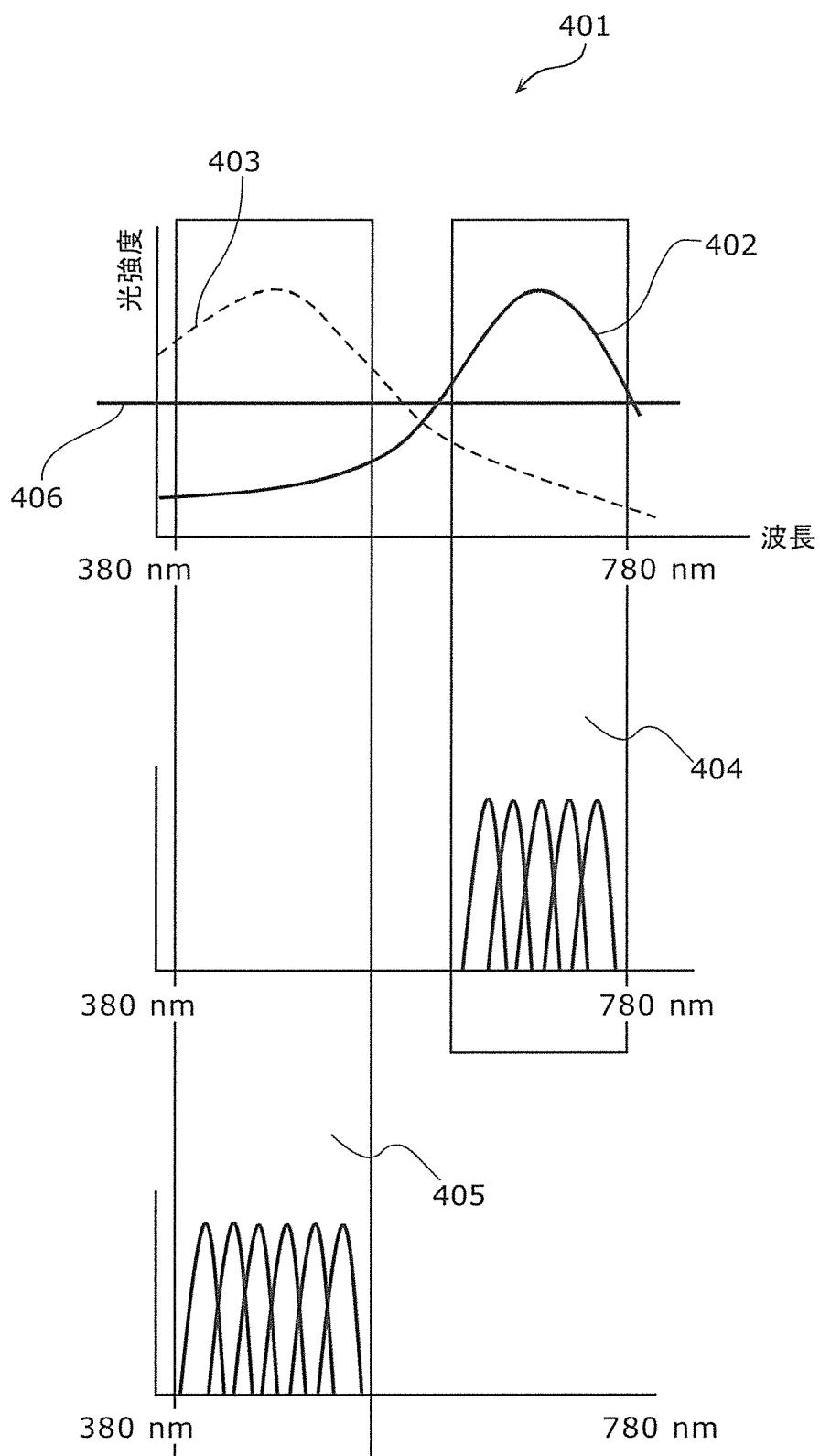
[図2B]



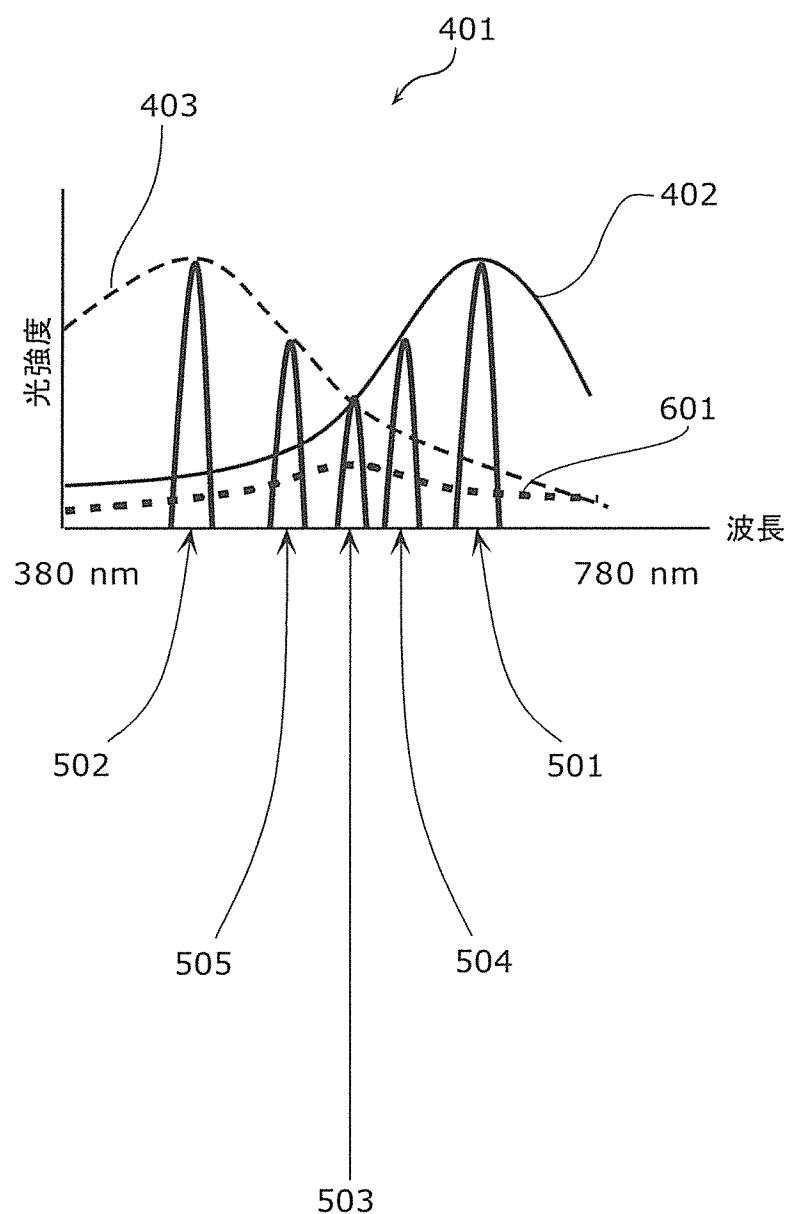
[図2C]



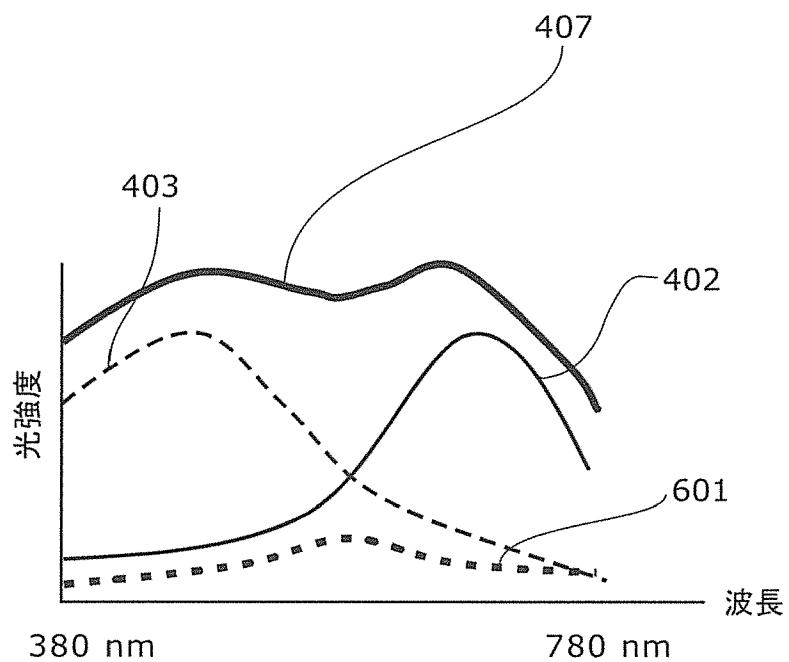
[図3]



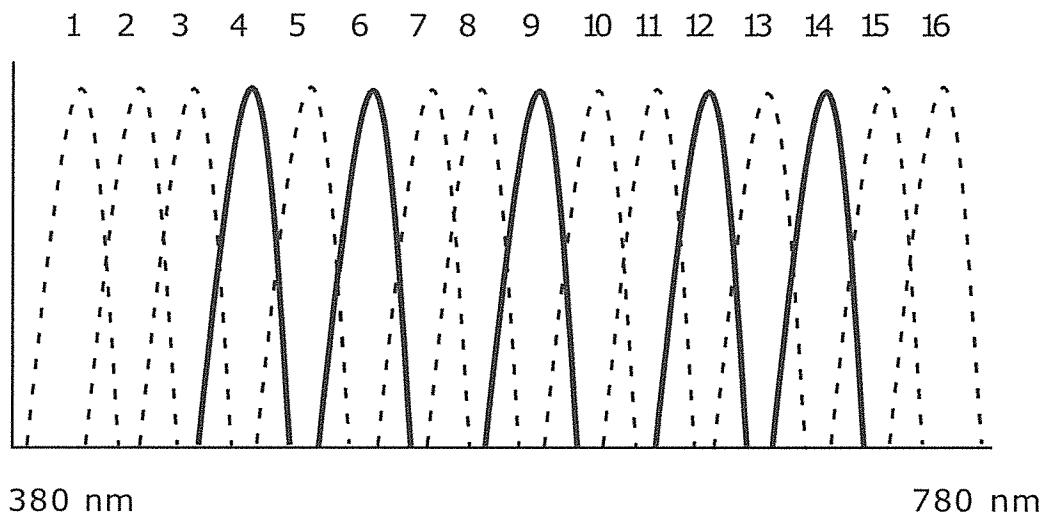
[図4]



[図5]



[図6A]

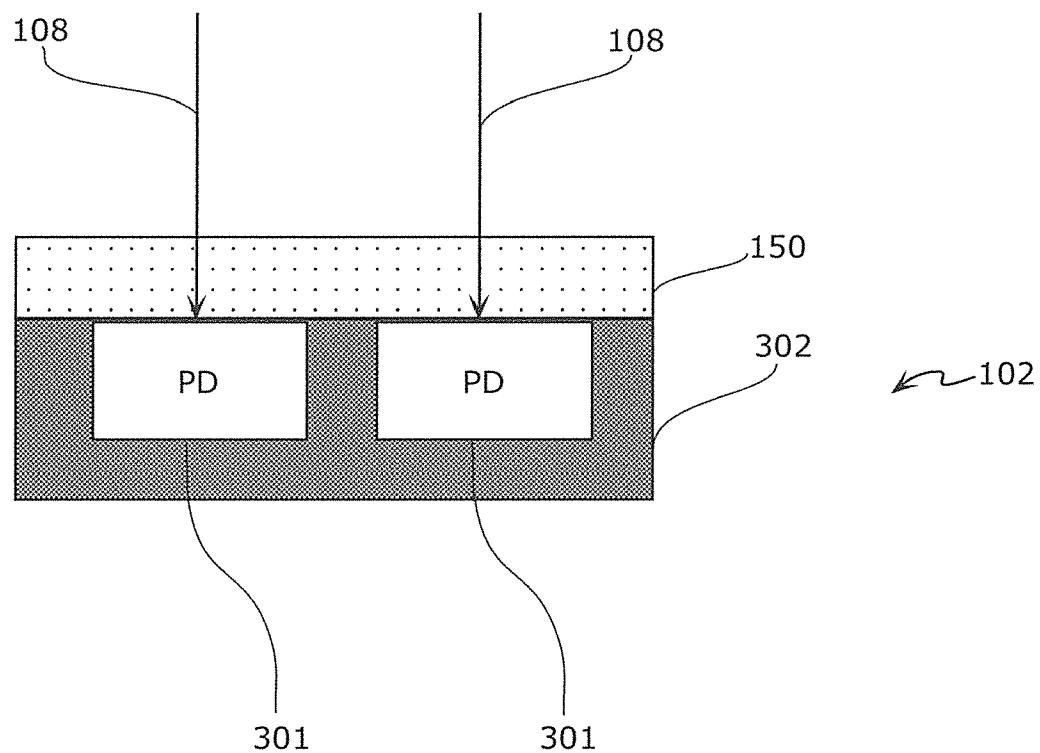


[図6B]

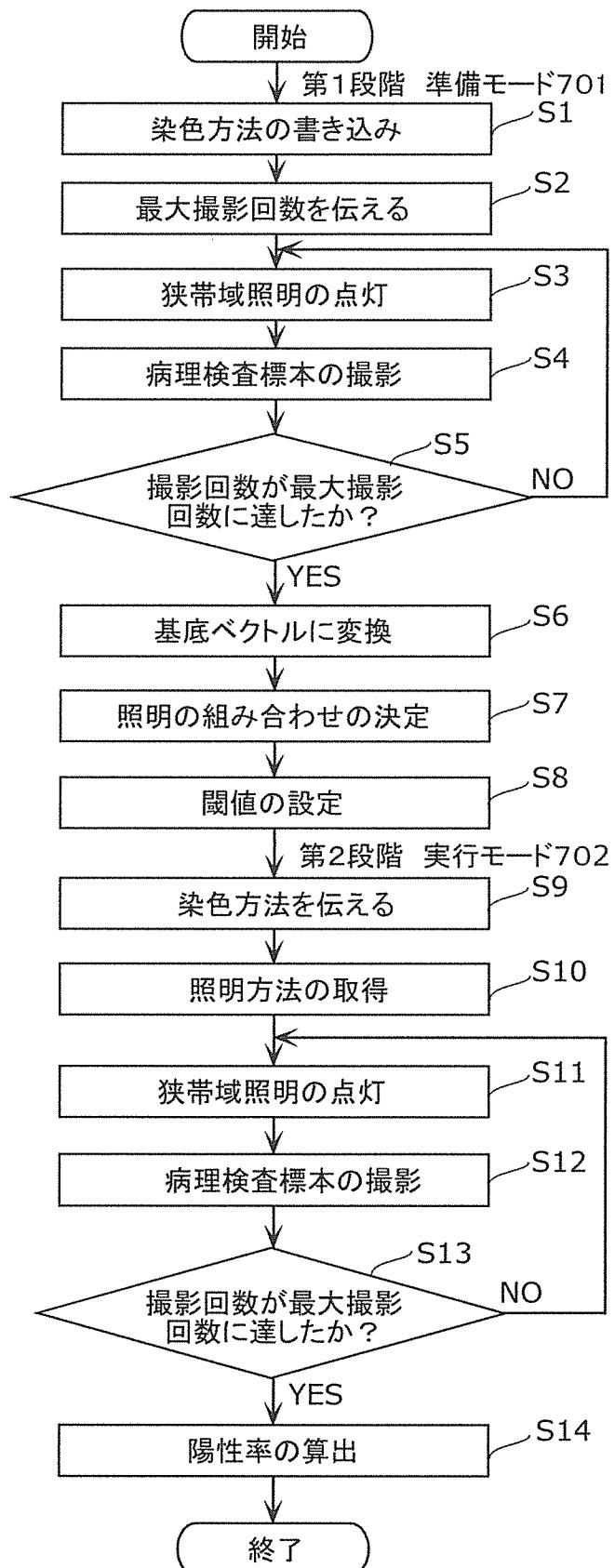
順位	LED照明番号					評価値q
	1	2	3	4	5	
1	4	6	9	12	14	0.92
2	3	7	10	13	14	0.86
3	4	7	9	12	14	0.79
:	:	:	:	:	:	:

1101

[図7]



[図8]



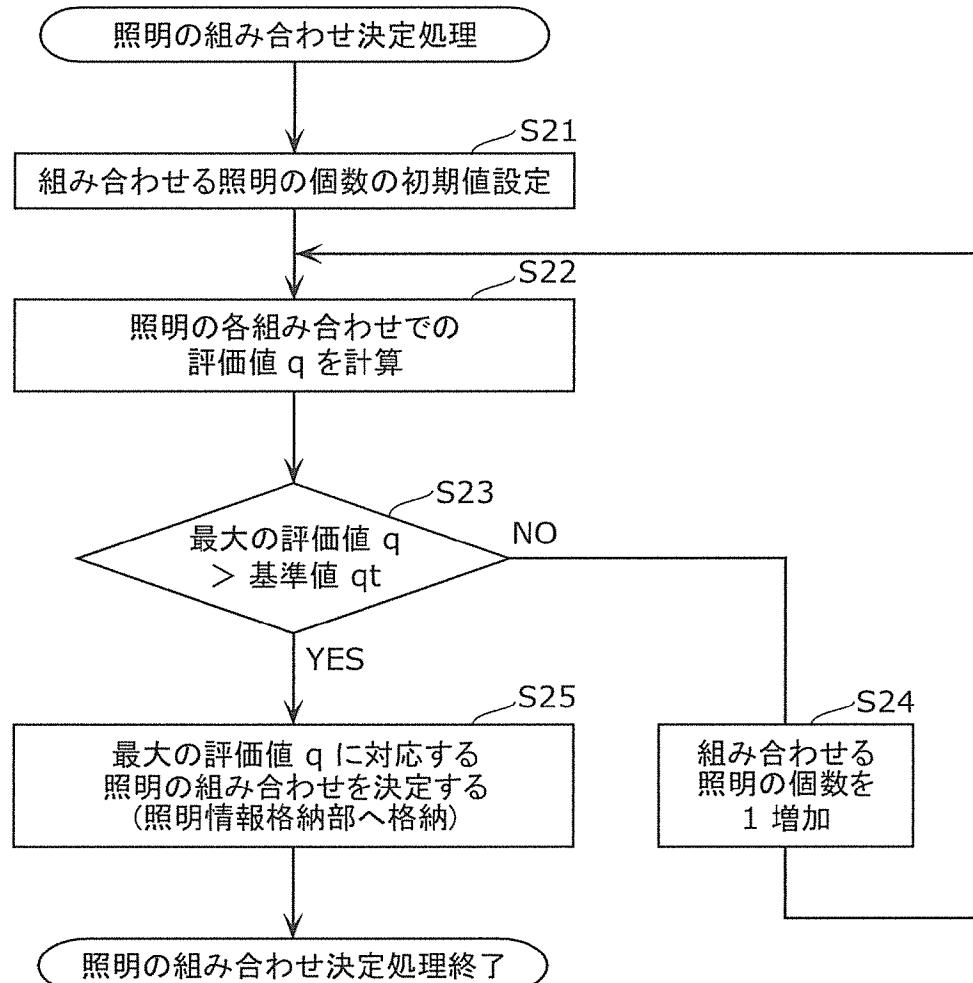
[図9]

801

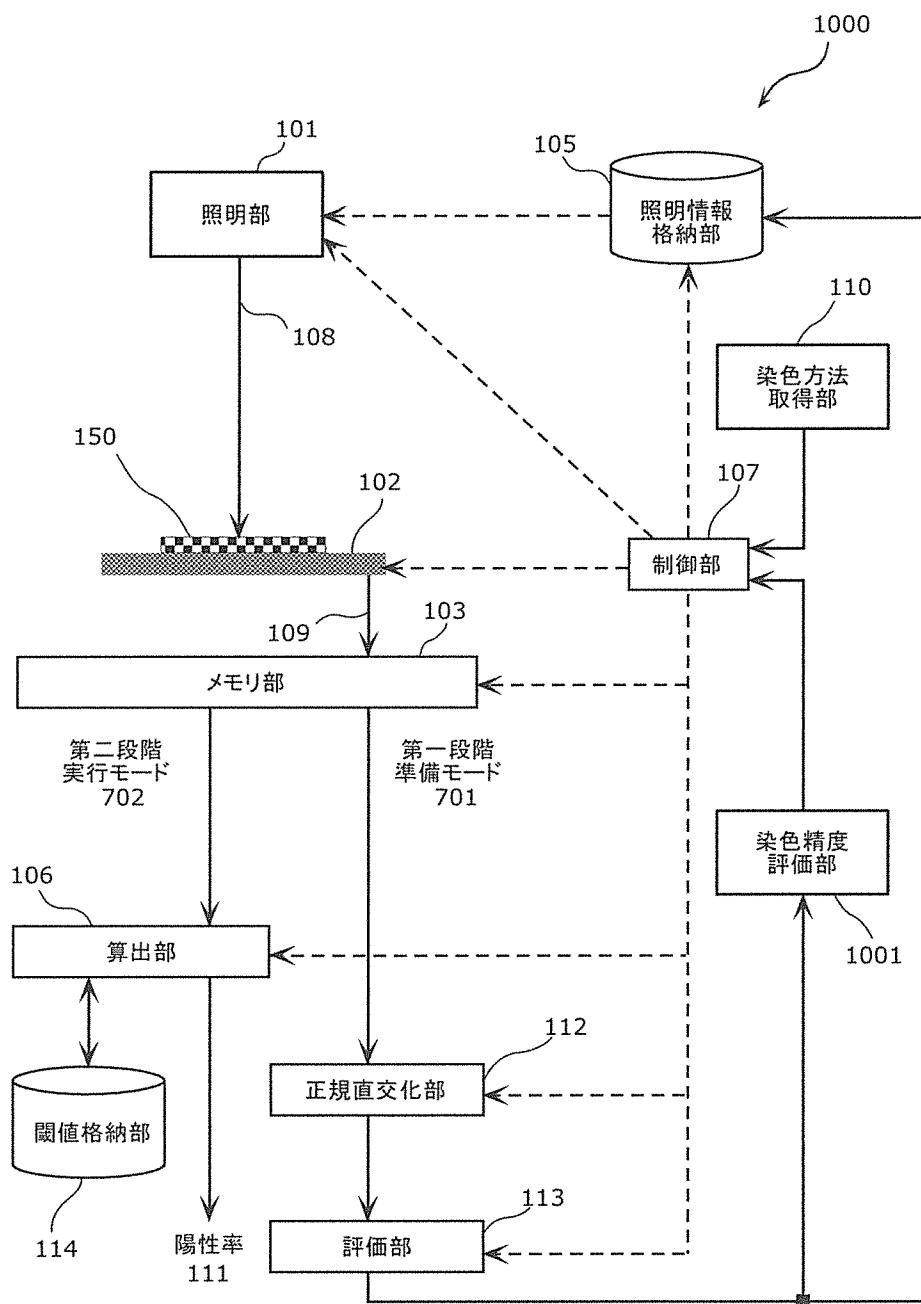
802

染色方法	染色方法番号
ヘマトキシリン・エオジン染色	01
アザン染色	02
マッソン・トリクローム染色	03
免疫染色 Ki-67	04
:	:
:	:

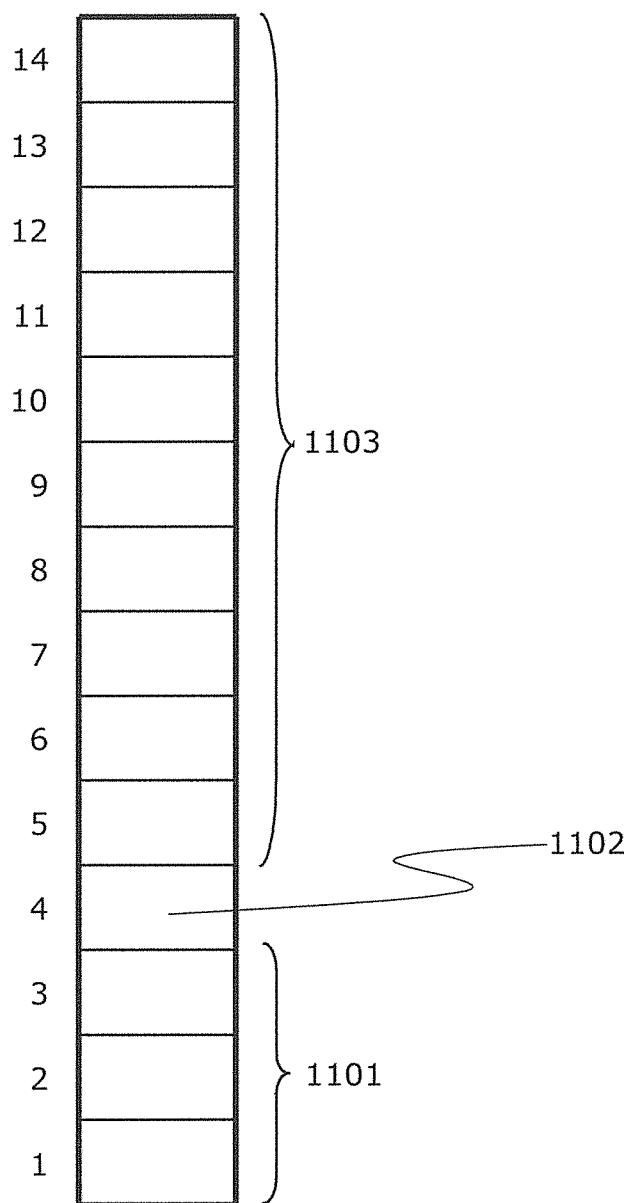
[図10]



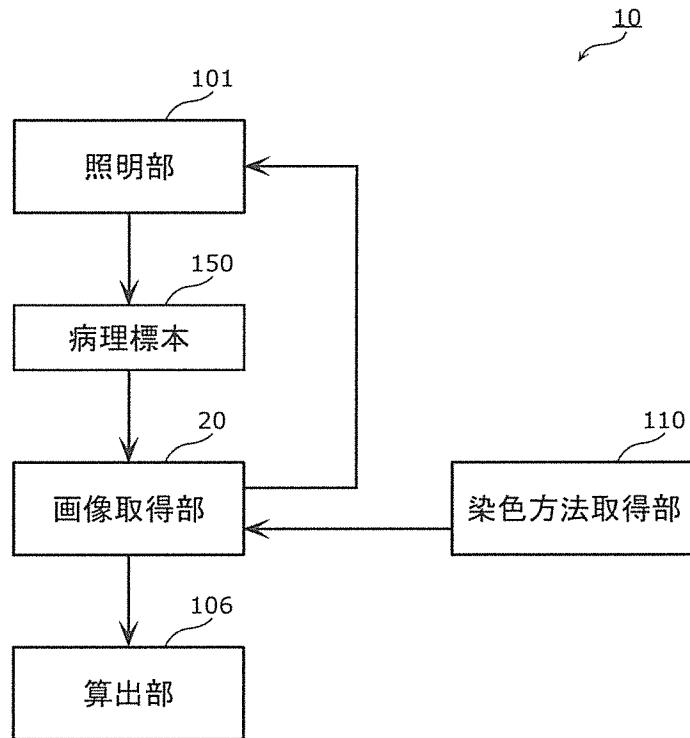
[図11]



[図12]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/002971

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N33/48(2006.01)i, G01N21/27(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N33/48, G01N33/483, G01N21/27

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922–1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996–2014
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971–2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994–2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2008/108059 A1 (NEC Corp.), 12 September 2008 (12.09.2008), claim 1; paragraph [0001] & US 2010/0054560 A1	1, 6–8 2–5
Y A	WO 2012/157419 A1 (Olympus Corp.), 22 November 2012 (22.11.2012), paragraphs [0055], [0061], [0067] to [0069], [0076] & JP 2012-244277 A & US 2014/0078285 A1	1, 6–8 2–5
Y A	JP 2010-181833 A (Olympus Corp.), 19 August 2010 (19.08.2010), claims 1, 9 & US 2010/0201800 A1	1, 6–8 2–5

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 20 August, 2014 (20.08.14)

Date of mailing of the international search report
 02 September, 2014 (02.09.14)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/002971

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2013-89869 A (Canon Inc.), 13 May 2013 (13.05.2013), claim 1; paragraph [0001] & US 2013/0099093 A1 & CN 103066083 A	6
Y	JP 2012-129425 A (Canon Inc.), 05 July 2012 (05.07.2012), claim 1; paragraph [0001] & US 2012/0154353 A1 & EP 2466579 A2 & CN 102569318 A	6
A	JP 2013-3386 A (Olympus Corp.), 07 January 2013 (07.01.2013), claims 1, 2 (Family: none)	1-8
A	JP 6-502492 A (Exxon Research & Engineering Co.), 17 March 1994 (17.03.1994), claims & US 5121337 A & EP 552300 A1 & WO 1992/007275 A1	2-5
P,X	WO 2014/083743 A1 (Panasonic Corp.), 05 June 2014 (05.06.2014), claims 1 to 10; paragraph [0049] (Family: none)	1, 7, 8
P,A	WO 2013/179581 A1 (Panasonic Corp.), 05 December 2013 (05.12.2013), claims 1 to 15 (Family: none)	1-8

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N33/48(2006.01)i, G01N21/27(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N33/48, G01N33/483, G01N21/27

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2008/108059 A1 (日本電気株式会社) 2008.09.12,	1, 6-8
A	特許請求の範囲 1, [0001] & US 2010/0054560 A1	2-5
Y	WO 2012/157419 A1 (オリンパス株式会社) 2012.11.22,	1, 6-8
A	[0055] [0061] [0067]-[0069] [0076] & JP 2012-244277 A & US 2014/0078285 A1	2-5
Y	JP 2010-181833 A (オリンパス株式会社) 2010.08.19, 請求項 1, 9	1, 6-8
A	& US 2010/0201800 A1	2-5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 20.08.2014	国際調査報告の発送日 02.09.2014
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 伊藤 裕美 電話番号 03-3581-1101 内線 3252 2 J 9515

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2013-89869 A (キヤノン株式会社) 2013.05.13, 請求項1, [0001] & US 2013/0099093 A1 & CN 103066083 A	6
Y	JP 2012-129425 A (キヤノン株式会社) 2012.07.05, 請求項1, [0001] & US 2012/0154353 A1 & EP 2466579 A2 & CN 102569318 A	6
A	JP 2013-3386 A (オリンパス株式会社) 2013.01.07, 請求項1,2 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 6-502492 A (エクソン リサーチ アンド エンジニアリング カン パニー) 1994.03.17, 特許請求の範囲 & US 5121337 A & EP 552300 A1 & WO 1992/007275 A1	2-5
P, X	WO 2014/083743 A1 (パナソニック株式会社) 2014.06.05, 請求項1-10, [0049] (ファミリーなし)	1, 7, 8
P, A	WO 2013/179581 A1 (パナソニック株式会社) 2013.12.05, 請求項1-15 (ファミリーなし)	1-8