

세포진 자동화를 위한 이상세포의 스크리닝에 관한 연구

한영환 · 장영건 · 최홍호* · 홍승홍

= Abstract =

A study on the Screening of the Abnormal Cells for Automated Cytodiagnosis

Young-Hwan Han, Young-Gun Jang, Heung-Ho Choi*, Seung-Hong Hong

This study is concerned on the automation for cell diagnosis which has better objectivity and speed of test than human beings. Diagnosis is on the basis of shape change of abnormal Cells. Used parameters are nucleus area, nucleus perimeter, nucleus shape, cytoplasm area, nucleus/cytoplasm ratio, which was obtained using image processing technics.

A new mode method is proposed on the automatic threshold selection for superior process time compared with Otsu's. Contour of the cytoplasm of abnormal cell is obtained using median filter and sobel operator. The mask to get only original shape of abnormal cells is formed using the contour filling algorithm.

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

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

1. 서 론

최근 의학에 사용되는 의용화상은 화상처리에

대한 관심이 증가하여 많은 연구자들에 의해 연구되고 있으며 이들의 의료에의 실용화가 추진되어 임상에 적용 되는 경우가 많아졌다. 처리 대상으로 하는 의용화상은 패턴의 종류에 따라 2차원 화상, 3차원 화상, 정적인 상과 동적인 상으로 크게 나누어 진다. 용도에 따라서는 X선상, 초음파화상,

<접수 : 1991년 6월 26일>

Dept. of Electronic Eng., Inha University

*Dept. of Medical Eng., Inje University

MRI 화상, CT상, 서모그램, 홀로그래프상, 현미경상, 내시경상 등 여러 종류로 나눌 수 있다. 이들 중에서 현미경 상의 종류로는 처리 대상에 따라 염색체의 해석, 백혈구의 분류, 세포질의 자동화, 전자현미경상, 안저상의 자동해석 등이 있다, 생체조직 및 세포를 진단하는 것을 목적으로한 세포질의 자동화 연구는 1960년대부터 시작 되었으나 아직까지 미개척의 분야가 많다.

세포질은 병리학, 생리학 등 기초 의학의 분야에 서 암을 진단하는데 사용 되는 중요한 검사이다. 세포질은 넓은 의미로는 세포레벨의 진단을 모두 포함하지만 좁은 의미로는 신체의 특정부위 즉 자궁, 위, 간, 폐 등에서 얻은 세포상 가운데 비정상인 세포가 포함되어 있는가의 여부를 판별하는 것이다. 세포질을 행하고 있는 병리학 분야에서 제기 되는 문제점으로는 첫째, 처리해야 할 데이터의 양이 엄청나게 증가하고 있으며 둘째, 집단 검진시 암 환자가 발견되는 비율은 0.1 0.3% 정도인데 이것을 발견하기 위해 전문가가 정상인들의 것도 모두 검사해야 하는 일의 비효율성이 있다. 셋째, 전문가 개개인에 따른 주관성으로 인해 객관적 판정이 결여 된다. 넷째, 광범위 하고 상세한 정량적인 정보가 요구되나 수동적인 방법으로는 효과적으로 얻을 수 없다. 다섯째, 현미경 렌즈를 보고 세포의 이상 유무를 판정해야 하므로 피로를 느껴 장시간의 작업이 어려운점 등이다. 따라서 컴퓨터를 도입하여 현미경 화상에 의한 검사, 진단의 간략화, 자동화를 추진하는 현미경상의 자동해석이 요구되고 있다.

컴퓨터를 사용하여 얻을 수 있는 장점으로는 다량의 화상을 고속으로 처리할 수 있으며 객관적인 화상 정보를 얻을 수 있다. 거리, 면적 등 정량적 데이터로써의 진단 정보를 추출 할 수 있고 신체 내부 등 불가시 영역을 쉽게 가시화할 수 있으며 환자에게 고통을 주지않는 무 침습적인 방법으로 데이터를 얻을 수 있다.

본 연구는 화상처리 방식에 있어서 핵의 면적을 구하기 위한 자동적인 문턱치 선택 방법과 세포질의 면적 및 주변길이를 구하기 위해 메디안 필터, 소벨 오퍼레이터를 사용하였다. 이와같이 하여 얻은 데이터로 세포의 이상유무를 검사한 후 명백한

정상검체를 누락해 버리고 정량적이며 객관적인 정보와 함께 의심스러운 검체만을 전문가가 상세하게 검사하도록 하는 스크리닝(screening)의 자동화에 목적이 있다. 이로인해 검사량을 현저히 감소시킬 수 있으며 검사에 요하는 시간을 줄일 수 있고 판정 데이터의 제공으로 인해 판정의 객관성 및 정확성 향상도 기대할 수 있다.

2. 화상 해석

화상에 관한 일반적인 해석은 전처리,영역분할, 매개화, 분류 등의 순서로 행하여지나 여기에서는 분류 대신에 전 선별법이라는 것을 추가 하였다. 전 선별법은 컴퓨터로 하여금 일차적으로 이상인 것을 선별하게 하고 후에 전문가가 이것을 상세하게 검사하는 방법이다. 전 선별법이 추가된 해석 순서는 그림 1과 같다.

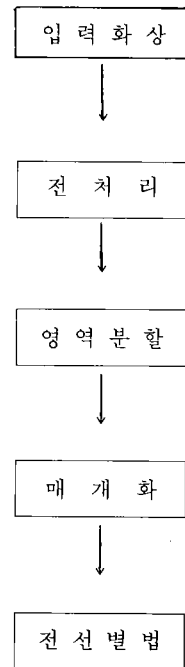


그림 1 전 선별법이 추가된 화상의 해석 순서
Fig. 1 Analytic order of image being added prescreening

2·1 전처리

일반적으로 화상처리의 대상이 되는 이미지는 낮은 대조도(low contrast)의 상이다. 따라서 전처리 과정을 거쳐서 화질의 향상과 다음 처리단계에서의 효율향상을 도모한다.

본 연구에서는 입력되는 이미지에 대조도 변화 방법을 사용하여 대조도를 증가시켜 히스토그램상에서 핵만을 2치화 하기 위한 자동적인 문턱치(threshold)의 선택을 용이하게 하였으며 메디안 필터에 의해 화상에 포함된 잡음을 제거하였다.

2·1.1 메디안 필터

Tukey에 의해 제안된 메디안 필터는 일차 또는 이차원 신호들로부터 잡음 형태(noise pattern)가 강하고 스파이크성 성분들 즉, 임펄스 잡음을 제거함과 동시에 정보를 가진 에지들을 보존하는데 효과적으로 이용된다. Pratt, Frieden, Ataman과 Alparslan등에 의해 화상처리에 적용되었고 Huang 등은 off-line 프로세싱에서 메디안 필터의 응용을 위한 고속화 방법을 개발해 왔으며 Shamos, Evrsole 등은 실시간 이미지 프로세싱을 위한 하드웨어에 대한 연구도 수행해 왔다.

메디안 필터는 이차원 화상에서 입력이 임의의 화소이면 출력이 그 화소 주위의 윈도우에 포함된 화소중에서 중간값으로 대체 되는데 식으로 나타내면 다음과 같다.

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

$v(m, n)$: 메디안 값

m, n : 윈도우의 중심좌표

k, l : xy방향의 윈도우의 크기

w : 적절하게 선택된 윈도우

2·2 화상의 분할

화상의 분할은 영역을 기초(region oriented)로 한 방법과 에지를 기초(edge oriented)로 한 방법이 있는데 후자는 먼저 고립된 점이나 선을 찾고 화상을 분할하는 2단(two-stage)처리 이므로 본 연구에서는 영역을 기초로 한 방법 중에서 가장 대표적이고 자동화 하기에도 용이한 문턱치를 사용한 분할 방법을 채택 하였다.

실험에 사용한 화상의 분할에서 이상적인 것은 화상이 핵, 세포질, 배경의 세 부분으로 나누어져야 하는데 보통의 화상은 밝은 부분과 어두운 부분으로 양분 된다. 어두운 부분이 핵인데 이것은 세포가 염색될때 핵만 어둡게 염색되고 세포질 및 배경은 대체로 밝게 염색된다.

그림 2에 원래의 화상을 그림 3에 이 화상에 대한 전체적인 히스토그램을 나타 내었다. 히스토그램에서 전역적인 문턱치를 백하기 위해 대조도를 증배한후 제한한 자동적인 문턱치 선택 방법으로 구한 문턱치를 사용하여 화상을 2치화 하였다.

2·3 자동적인 문턱치 선택 방법

핵에서의 일차적인 진단에 필요한 정보를 얻기 위해 문턱치를 사용 하였다. 이를 위한 자동 문턱치 설정 방법은 다음과 같다.



그림 2 원래의 화상

Fig. 2 Original image

step. 1 입력 화상의 히스토그램을 구한다.

step. 2 히스토그램 상에서 침투값들을 찾는다.

히스토그램상의 기울기를 근거로 하여 기울기가 양에서 음으로 변화하는 것을 모두 찾아 $P_1(G_1), P_2(G_2), \dots, P_n(G_n)$ 라 둔다. 여기서 G_n 은 그레이 레벨이다.

step. 3 침투값 중에서 최대값 P_m 을 구한다.

이것은 다음단 에서의 처리 효율을 높이기 위한 것이다.

step. 4 P_1 을 기준으로 P_m 내에서 P_1 의 화소수와 가

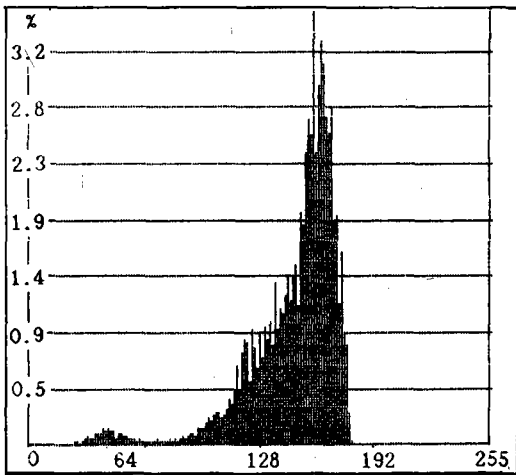


그림 3 화상의 히스토 그래프
Fig. 3 Histogram of (a)image

장 유사한 화소수를 갖는 침투값을 찾아 그것의 그레이 레벨을 G_s 라 한다.
step. 5 G_1 과 G_s 의 평균을 문턱치로 택해 T_{aut} 로 한다.

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

2.4 에지(edge) 검출

미분 연산자는 기울기장(gradient field)을 만들기 위한 이미지 배열의 개별적 미분을 행한다. 이 부류에는 로버트, 프레위트, 소벨 연산자 등이 포함된다. 프레위트 연산자가 수직인 에지에 대해서 소벨 연산자 보다 우수하나 대각 방향의 에지에 대해서 소벨 연산자가 우수하다. 한편 소벨 연산자가 실제 에지와 발견된 에지의 방향 사이에서 가장 선형적인 응답을 제공하므로 소벨 연산자를 사용하였다. 소벨 연산자에 사용되는 마스크의 크기는 여러가지가 있으나, 3×3 마스크가 2×2 마스크에 비해 평활화(smoothing)가 증가되며 잡음에 민감하지 않은 특성이 있다. 소벨 연산자는 임의의 점 (i, j) 에서 수평, 수직 방향으로 분리된 기울기들을 계산한다.

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

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

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

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

일반적으로 기울기들을 $G[f(x, y)]$ 로 나타내면

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

인데 대개 절대값으로 근사화 시켜 사용한다.

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

2.5 매개화

화상의 분할 결과, 밝은 부분과 어두운 부분을 얻을 수 있었는데 어두운 부분을 핵으로 간주하여 분류 하였다. 여기에서는 핵의 면적, 핵의 주변 길이, 핵의 중심위치, 핵의 형태, 핵의 염색질(chromatin) 구조를 매개변수로 택하였다. 핵의 형태는 $4\pi \text{ area/perim}_2$ 으로 계산 되어지는데 이것으로 핵의 원형인가 아닌가를 알수있다. 핵에서 얻은 정보로 세포의 이상유무를 일차적으로 진단할 수 있다.

핵을 가장 중요하게 여기고 여러가지 형태의 요소로 다루는 이유는 세포학자 및 병리학자들이 세포의 이상유무를 판별하는데 있어 가장 기본이 되고 중심적인 진단논리를 제공하기 때문이다.

핵을 중심으로한 일차 진단후 비 정상인 세포의 면적도 진단의 매개변수로 삼았다. 또한 핵과 세포질의 비율도 판정의 중요한 소견으로 볼 수 있어 진단의 매개변수로 놓았다.

2.6 전 선별법

전체 구성은 그림 4와 같다. 이 중에서 핵을 중심으로 하는 일차 진단에서의 과정을 나타내면 그림 5와 같다. 앞서 제안한 자동적인 문턱치 선택 방법으로 핵 만을 2치화 한 것을 그림 6에 나타내었다. 2치화한 화상에서 핵의 진단에서 매개변수로 정한 핵의 주변길이, 핵의 면적, 핵의 형태, 핵의 중심위치 등을 구하였다. 핵의 주변길이는 윤곽선 추적 알고리즘으로 사용하여 구하였다.

그림 6과 같이 자동적인 문턱치 선택 방법으로

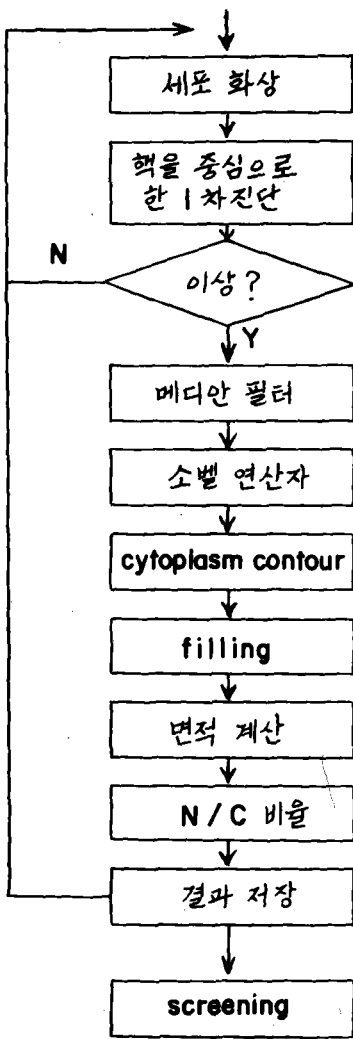


그림 4 전 선별법의 흐름도
Fig. 4 Flowchart of prescreening

핵만을 2차화한 화상에서 몇가지 매개변수를 구해 일차적인 진단을 하고 이상이 있다고 생각되는 세포의 세포질에 관한 정보를 얻기 위하여 그림 4의 메디안 필터 이하 과정을 수행한다. 세포질과 배경은 그레이 레벨로는 거의 구분이 안 되기 때문에 메디안 필터로 잡음을 제거하고 소벨 연산자를 사용하여 필요로 하는 세포질 영역의 경계를 구하였다. 그후 최외각 경계만을 대상으로 윤곽선 추적 알고리즘을 사용하여 최종적인 세포질 영역의 윤곽선을 구하였는데 구한 윤곽선은 그림 7과 같다.

윤곽선 내부를 채우는 (filling) 과정은 세포질 영역의 면적을 계산하고 비 정상적인 세포를 스크리닝하기 위한 것이다. 윤곽선 내부를 채우는 과정으로 이용되는 처리방법은 대표적인 것이 패리티 체크(parity check)와 연결성 표준(connectivity criterion)에 의한 방법이 있는데 연결성 표준은 윤곽선이 불규칙해도 적용할 수 있으나 그 윤곽선 내부에 종자(seed) 점을 미리 알고 있어야 하는 단점이 있다. 패리티 체크는 단순하고 화소에 랜덤 액세스(random access)를 요하지 않으며, 라스터 또는 벡터 그래픽(vector graphic)장치에 효과적인 특징이 있다. 여기에서는 패리티 체크에 중심을 두고 연결성의 성질도 이용하는 새로운 영역채움 알고리즘을 제안하여 사용했는데 전체의 흐름도는 그림 8과 같다.

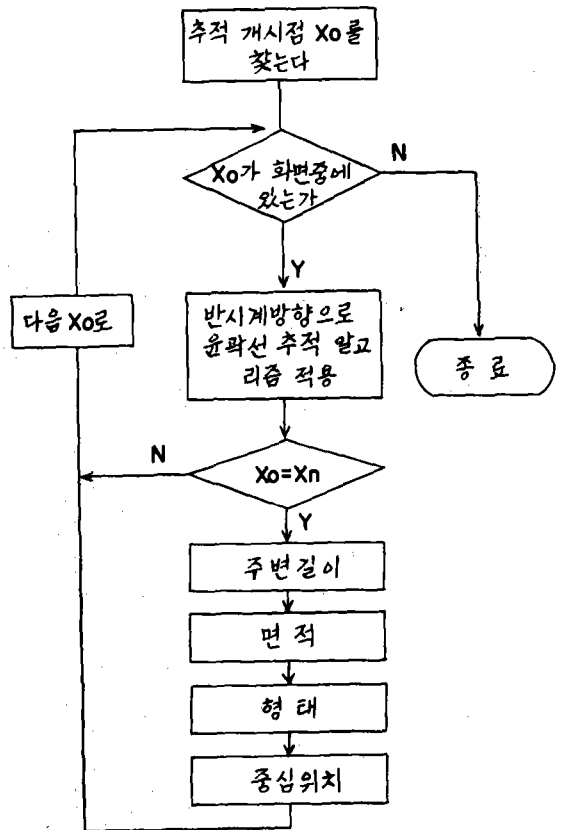


그림 5 핵에서의 처리 순서
Fig. 5 The order of management for nucleus

그림 6 핵의 2치화

Fig. 6 The binarization of nucleus

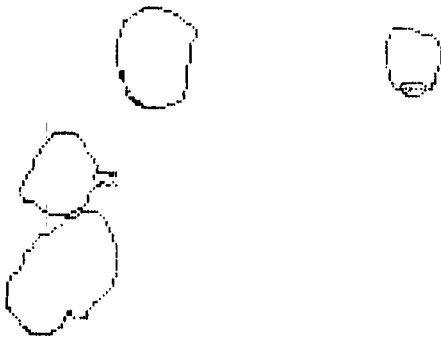


그림 7 세포질 영역의 윤곽선

Fig. 7 The contour of cytoplasmic region

그림 8에서 플래그 1과 플래그 2의 상태는 연결성에 관계된다. 즉 임의의 한 점에서 두개의 플래그가 세트되면 그 점을 고립점이 아니고 윤곽선의 시작점 또는 종점으로 보아 그 사이의 점들에 영역 채움 알고리즘을 적용시킨 것이다. 영역

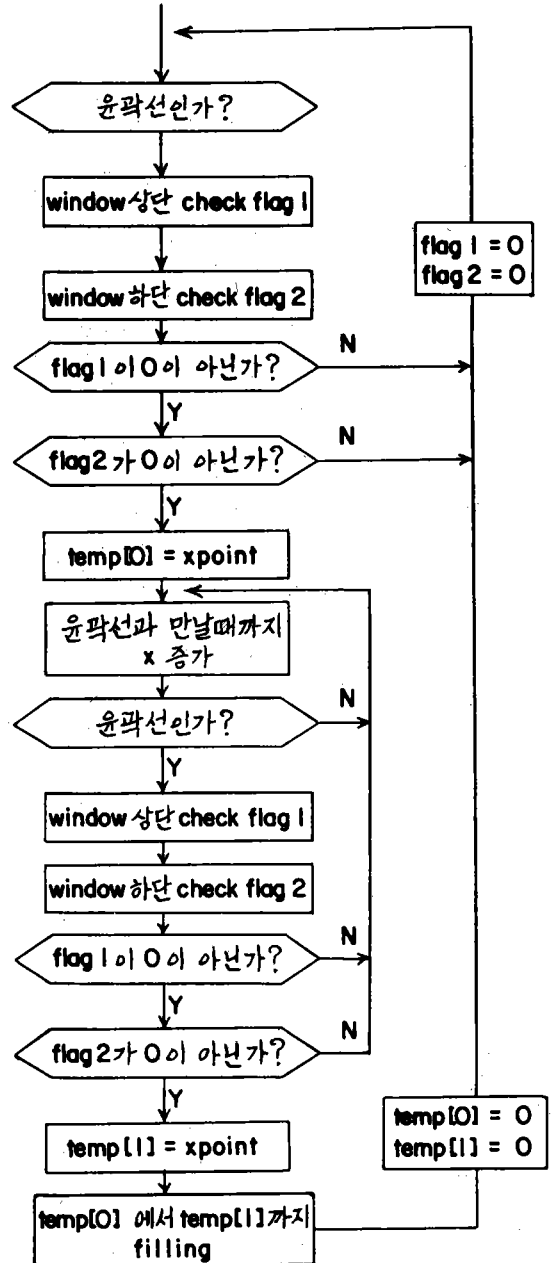


그림 8 영역채움의 흐름도

Fig. 8 Flowchart of filling

채움 알고리즘을 적용시켜 만든 세포질 마스크를 그림 9에 나타 내었다.

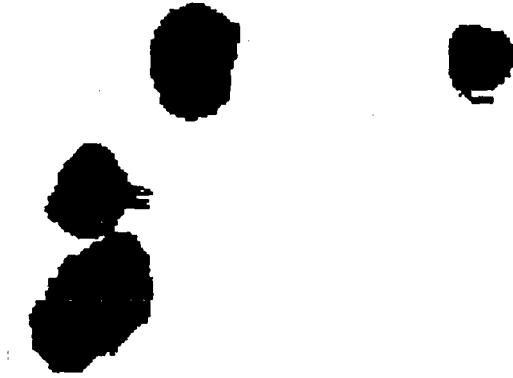


그림 9 영역을 채운후의 세포질 마스크
Fig. 9 The mask of cytoplasm after filling

3. 실험 방법

본 연구에 사용한 전체 시스템의 구성은 그림 10과 같다. 하드웨어 부분은 화상의 입력부, 처리부, 표시부, 저장부로 나눌 수 있는데 입력부로는 현미경과 흑백 카메라(PULNiX사의 TM-545)를 사용하였으며, 처리부는 IBM PC/AT와 Imaging Technology사의 PCVISION plus Frame Grabber를 사용하여 256x256 화소이며 그레이 레벨이 256인 화상을 입력하여 처리 하였다. 표시부는 정량적인 데이터를 나타내는 모니터와 세포 화상 및 처리된 이상 세포를 나타내는 아날로그 모니터로 구성 하였으며 처리 결과를 프린트해서 볼 수 있게 하였다. 저장부로는 20M 하드 디스크를 사용하였는데 약 300여장 정도의 화상을 저장시켜 처리할 수 있다. 그림 10에서 점선으로 둘러 싸여진 부분은 진단 논리부로 앞에서 설명한 전 선별법에 관계되는 것이다. 이 부분은 소프트웨어로 구성했는데 C언어를 사용하였다.

4. 결과 및 검토

세포진의 대상이 되는 여러종류의 세포 현미경

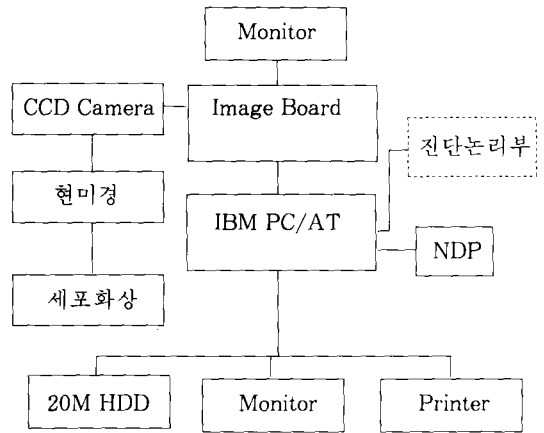


그림 10 시스템의 전체 구성
Fig. 10 The whole organization of system

상이 있으나 본 연구에서는 일반적으로 세포진에 많이 사용되는 자궁 세포진용의 현미경상을 대상으로 연구 하였다. 앞에 논의된 알고리즘에 의해 처리하여 2차화된 화상에서 핵의 중심위치, 주변길이, 면적, 형태 등을 구해 표1에 나타내었다.

표 1 핵으로부터 얻은 결과

Table 1 Acquired result from nucleus

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

번호는 왼쪽 상단에서 오른쪽 하단으로 진행시키며 만나는 핵을 기준으로 정하였다. 핵의 중심위치는 왼쪽 상단의 점을(0,0)로 보았을때 각 핵들의 위치를 나타낸 것이다. 주변길이, 면적 등은 각각 화소수로 나타냈으며 형태는 계산에 의한 것이다.

보통 세포에 이상이 생기면 세포핵이 증대하는데, 부정으로 되는(정상인 것은 원형에 가깝다)등

의 형태적인 변화가 생기며 세포질의 면적 변화도 생긴다. 그러므로 3, 4, 5, 8, 9번은 핵의 면적 및 주변길이가 다른것에 비해 상당히 크기 때문에 정상이라고 판정할 수 있다.

세포질은 이상이 있으면 세포핵과 반대로 작아진다. 따라서 핵면적/세포질면적 비율이 증대된다. 비 정상이라고 판정되는 세포의 세포질에 관한 면적과 비 정상인 세포 각각의 핵과 세포질의 비율은 1%미만이나, 비 정상이라고 판정 되는 세포의 핵과 세포질 비율은 약 5%이상임을 알 수 있었다. 이 결과 단지 핵으로만 진단하기 보다는 판정의 정확도를 더욱 높일 수 있었다.

표 2는 핵의 면적(N), 세포질 면적(C), N/C비율을 구한 것이다. 세포질 면적을 고찰하면 8, 9번의 핵이 하나의 세포질 속에 있음을 알 수 있다. 이것은 세포질 면적을 구하고 세포질 내부에 핵에

표 2 핵 및 세포질의 면적과 N/C 비율

Table 2 Size of nucleus as well as cytoplasm and N/C ratio

	핵의 면적(N)	세포질 면적(C)	N/C 비율(%)
3	339	1395	28.6
4	284	707	40.1
5	83	1109	7.5
8	339		
9	282	1949	31.9

서 구한 중심위치가 포함되어 있는가를 확인하여 얻었다. 비 정상인 세포만을 screening하기 위해 앞에서 구한 그림 9의 핵의 마스크와 원래 화상과의 논리적인 결과를 그림 11에서 나타 내었다. 그림 12에 와다나베에 의한 세포의 표시 결과를 나타 내었다.

처리 대상으로한 세포가 같지 않으므로 세포의 모양이 다르지만 본 연구에서의 방법과 비교를 해 보면 와다나베에 의한 표시 방법에 비해 세포에 관한 정량적인 데이터의 제공이 있었으며 이상이 있는 세포의 본래 형상만을 표시할 수 있으므로 세포질의 내부구조 등을 관찰할 수 있어서 진단에 유용한 정보의 제공이 많다.

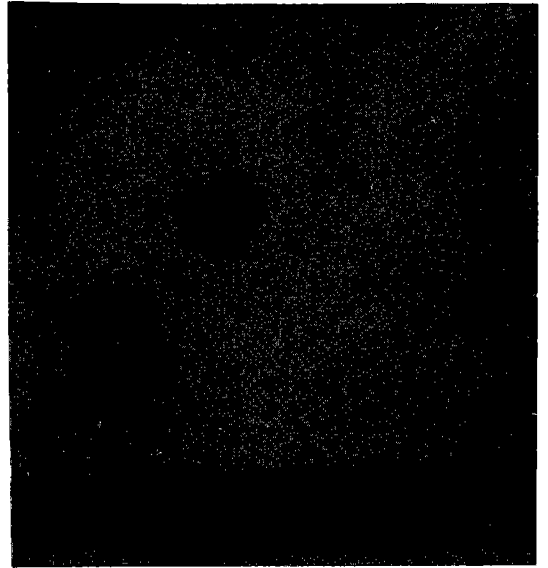


그림 11 비 정상인 세포의 스크리닝

Fig. 11 Screening of abnormal cell



그림 12 와다나베에 의해 스크리닝된 영상

Fig. 12 Image which is screened by wadanabe

5. 결 론

임상에서의 세포진에서 대상으로 하는 많은양의 현미경상 중에서 이상으로 판정되는 수는 매우 적

다. 그러므로 많은양의 정상인 현미경상 중에서 이상이 있는 현미경상을 스크리닝하는 수 작업 과정을 컴퓨터의 화상처리 방법을 응용한 스크리닝의 자동화를 연구 목적으로 제안된 처리 알고리즘과 전체 시스템의 유용성을 검토 하였는데 다음과 같은 결론을 얻었다.

① 입력화상으로 부터 핵 만을 2치화 하기위해 농도 히스토그램으로 부터 농담값의 문턱치를 자동으로 선택하는 알고리즘을 제안 하였다.

② 제안된 자동 문턱치 선택에 의해 핵 만을 2치화 하여 핵의 주변길이, 면적, 형태 등 객관적인 수치 정보를 구할 수 있었다.

③ ②에서 얻은 정보로 부터 비 정상이라고 추정되는 세포의 세포질 면적을 메디안 필터와 소벨 연산자에 의해 구하고 핵과 세포질의 비율을 구해 판정의 정확도를 높일 수 있었다.

④ 정상인 세포의 핵과 세포질 비율은 1%미만이나 비 정상인 세포의 세포질 비율은 7%이상인 것을 알 수 있었다.

⑤ 비 정상인 세포의 세포질 면적 만을 구하므로 세포의 화상에서 세포가 이웃의 세포와 다소 붙어 있거나 겹쳐진 것도 해결할 수 있었다.

⑥ 처리된 결과로 부터 정량적인 데이터의 제공과 함께 세포질 마스크를 만들어 이상이 있는 세포의 본래 모습을 보여주므로 현재 많이 연구되어지고 있는 핵에서의 내부구조를 직접 볼 수 있게 하였다. 이로인해 더욱 정밀한 검진이 가능하게 되었다.

추후 과제로는 염색의 정도에 따라 세포질과 배경의 구별이 다소 어려운것도 있으므로 염색기술의 연구와 이들을 더 확실히 구별하기 위한 알고리즘을 개발할 것이다. 또 갈라 화상처리를 이용한다면 핵의 염색질 구조 등 내부구조까지 진단논리에 첨가할 수 있어 더 정확한 진단을 할 수 있으며 임상적 실험을 통하여 계속적으로 보완해 갈 것이다.

참 고 문 헌

1) 尾上守夫, "醫用 畫像 處理", 朝倉書店, 1982.
2) 渡邊貞一, "顯微鏡 畫像處理", 情報處理, vol.

20, no. 12, Dec. 1979.
3) Lawrence O' gorman, Arthur C. Sanderson, Kendall Preston, "A System for Automated Liver Tissue Image Analysis : Methods and Results", IEEE Trans. on Biomedical Engineering, VOL. BME-32, no. 9, pp. 696-706, Sep. 1985.
4) Edward A. Patrick, Joseph Altman, Richard Wild, "Computer Output Display of Cells and Cell Feature", Pattern Recognition, vol. 4, pp. 211-226, 1972.
5) Sadakazu Watanabe and The CYBEST, Grovp "An Automated Apparatus for Cancer prescreening : CYBEST" computer graphics and image processing, vol. 3, pp. 350-358, 1974.
6) 天神美夫, 尾上守夫, "細胞診 自動化における子宮線癌 細胞集塊 特徴抽出法", 醫用電子と生體工學, 第 17卷 第 6號, pp. 40-47 Oct. 1979.
7) Lawrence O' Gorman, Arthur C. Sanderson, Kendall Preston. Jr, Andrew Dekker, "Image Segmentation and Nucleus Classification for Automated Tissue Section Analysis", IEEE Computer Vision and Pattern Recognition, Silver Spring, MD, pp. 89-94, 1983.
8) R. C. Gonzalez/P. Wintz, "Digital Processing", Addison wesley, 1987.
9) Anil K. Jain, "Fundamentals of Digital Image Processing", Prentice-Hall.
10) Thomas A. Nodel, Neal C. Gallagher. Jr, "Median Filters : Some Modifications and Their Properties", IEEE Trans. on ASSP, vol. ASSP-30, no. 5, pp. 739-746, Oct. 1982,
11) Thomas S. Huang, George J. Yang, George Y. Tang, "A Fast Two-Dimensional Median Filtering Algorithm", IEEE Trans. on ASSP, vol. ASSP-27, no. 1, pp13-18 Feb. 1979.
12) Alan Conrad Bovik, Thomas S. Huang, David C. Munson. Jr, "The Effect of Median Filtering on Edge Estimation and Detection", IEEE

- Trans. on PAMI, Vol. PAMI-9 no. 2, pp181-194 Mar. 1987.
- 13) Ikram E. Abdou, William K. Pratt, "Quantitative Design and Evaluation of Enhancement/Thresholding Edge Detectors" Proceedings of The IEEE, vol. 67, no. 5, pp. 753-763, May. 1979.
- 14) 長谷川天純一/與守大和/中山 晶/横井茂樹, "畫像處理の基本技法", 技術 評論社, 1986.
- 15) 長谷川 伸/竹中榮一, "醫用電子 診断の 基礎", オーム社, 1984.
- 16) Peter H. Bartels, George L. Wied, "Computer Analysis and Biomedical Interpretation of Microscopic Images : Current problems Future Directions", proceedings of the IEEE, vol. 65, no. 2, pp. 252-262, Feb. 1977.