

백혈구 자동 판별기의 실현

이승우 · 김백섭 · 박송배

= Abstract =

Implementation of the Automatic White Blood Cell Differential Counting System

Seung-Woo Lee, Bak-Sop Kim, Song-Bai Park

An automatic white blood cell differential counting system was developed, which consists of feature extractor, main control computer, auto focus and search part and data acquisition part. This system is used as a clinical instrument whose purpose is to classify white blood cell images. It may also be used for other binary image processing.

1. 서 론

중요한 임상검사의 하나인 인체내 백혈구의 식별 및 분류를 계산은 대부분 전문가들이 직접 현미경을 보면서 분류하고 통계하여 왔다. 이것을 더욱 신속하고 정확하게 수행하기 위해서 마이크로컴퓨터 및 병렬처리 하드웨어와 이들을 제어하고 연산하기 위한 소프트웨어를 이용한 자동판별시스템을 연구 개발하였다.

의학상 백혈구에 관한 연구는 매우 진보되어 있다. 백혈구의 종류는 세분하면 수십가지에 이른다. 그러나 중요한 의미를 갖는 것은 약 10종류 미만이며 의학적인 진단에 이용되고 있는 것은 대표적인 6가지 유형의 백혈구이다. 이대표적인 6가지 종류의 백혈구는 segmented neutrophil, band neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil등이다. 백혈구는 지름이 수 μ m~수십 μ m이며 색은 종류에 따라 조금씩 다르나 백혈구의 핵은 대부분 blue-purple 이며 세포질은 red-purple을 가진다. 반면에 적혈구는 핵이 없으며 red-orange색을 띠고 있어 백혈구와 구별된다.

이들 백혈구를 분류하는 자료로는 세포질과 핵의 크

기, 모양, 색, 조직상태등이 이용되며 이들을 컴퓨터로 처리하기 위해서 백혈구 영상으로부터 많은 정보를 얻어 내야 한다. 이들 자료들은 백혈구를 분류하는 결정적인 자료가 되며 이 특징(feature)들을 얻기 위한 영상처리가 필요하다.

이 시스템은 일반적인 패턴인식 시스템과 같이 데이터입력부분, 특징추출부분, 그리고 판별(classify)부분으로 나눌 수 있다.

데이터입력은 현미경으로 확대한 염색된 백혈구의 모양을 칼라TV카메라와 A/D콘버터를 통해 디지털신호로 바꿔주는 것을 말한다. 데이터입력을 하기전에 슬라이드를 움직여 백혈구를 찾는 자동검색(search)과 현미경의 초점을 맞추는 자동 초점조절이 선행되어야 올바른 특징데이터를 얻을 수 있다. 특징추출장치는 영상데이터로부터 특징을 추출하는 것으로 반복 처리하는 횟수가 많아 병렬 처리 하드웨어가 필요하다. 판별기는 주어진 특징들을 이용하여 어떤 종류의 백혈구 인지를 판별하는 것으로 정확성과 신속성이 동시에 요구된다.

2. Golay 연산자

영상 처리에서 처리하고자 하는 화소주위(neighborhood)에 있는 화소들의 배열에 따라 사각배열과 육각배열로 구분할 수 있다. 그림 1. (b)에서 볼 때 4각 배

<1984. 6. 1 접수>

한국과학기술원 전기및전자공학과
Dept. of Electrical Eng. and Electronic Eng.,
Korea Advanced Institute of Science and Technology.

열은 중심점 X에서 이웃하는 화소들과의 거리가 일정하지 않다는 단점이 있다. 즉, X와 2, 5, 7, 4간의 거리를 1이라 할때 1, 3, 8, 6과 X간의 거리는 $\sqrt{2}$ 가 된다. 이는 화소에 따라 비중을 다르게 주어야 하므로 하드웨어 구성이 간단하지 못하다. 그러나 그림 1(a)의 6각배열의 경우는 X점을 기준으로 6개의 주변 화소 A, B, C, D, E, F와의 거리가 모두 같으므로 하드웨어 구성이 간단해 진다.

이러한 장점을 가진 육각배열을 이용한 논문이 Marcel J. E. Golay에 의해 제안 되었다¹⁾. 그는 중심화소를 둘러싼 가장 가까운 6개의 주변화소의 논리치의 모양에 따라 그림2.와 같이 나열하여 이들을 구별할수 있도록 번호를 붙였다. 이를 Golay index라 한다. 또한 중심화소의 논리값을 A라 하고 A의 주변화소가 주어진 화소배열과 일치할 때 1이 되는 Golay함수 G(A)를 정의 하였다. 이때 모든 화소는 "0" 아니면 "1"만을 갖는다.

후에 Kendall Preston, Jr.가 Golay씨의 제안에 바탕을 둔 특수목적용 컴퓨터와 영상처리 언어인 Glol (Golay Logic Language)를 제안 하였다²⁾.

Glol의 일반적인 형태는

$$D = M[G(A)B + G'(A)C] \quad N_1 \dots N_2, \quad N_3, \quad N_4/N_5 \dots N_6$$

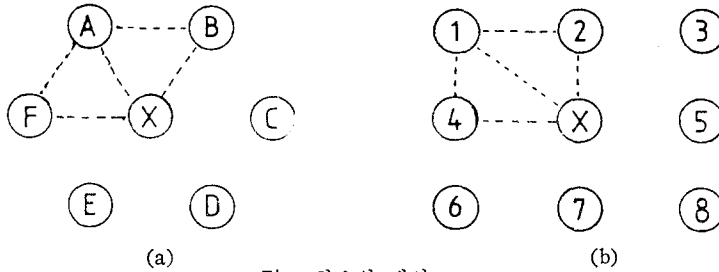


그림1. 화소의 배열.

Fig.1. Pixel data array pattern.

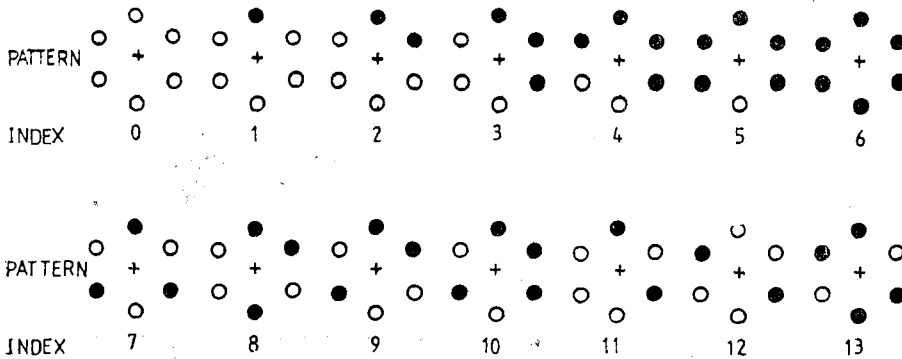


그림 2. Golay 패턴

Fig.2. Golay hexagonal pattern.

로 주어진다. 여기서 A, B, C, D는 바이너리 영상데이터를 저장하는 바이너리 영상평면(BIP)을 말하고, $N_1 \dots N_2$ 는 Golay index, N_3 는 위 연산자가 수행되는 반복횟수, N_4 는 subfield의 형태를 나타내고 $N_5, \dots N_6$ 는 subfield의 순서를 나타낸다. 여기에서 subfield는 한 영상평면을 나누어 처리할 때 그 나누어진 각 부분을 의미하며 처리순서와 그 수에 따라 영상처리된 결과에 차이가 있다.

본 시스템의 특징축출 부분은 지금까지 설명한 Golay 알고리즘에 기초를 둔다.

3. 시스템 구성

그림3.에 전체시스템의 구성도를 보인다.

현미경 슬라이드에 노여진 샘플은 1,000배로 확대되어 칼라TV카메라를 통해 전기 신호로 바뀌어지고 A/D컨버터를 통해 디지털신호로 바뀌어 진다. 이때 백혈구 색깔에 대한 정보를 얻기 위해 칼라분리회로가 사용되고 이들 신호중 청색신호와 휘도신호가 A/D컨버터를 거친다. 이들 각각의 신호는 RAM(Random Access Memory)에 저장되어 특징축출에 이용된다. 또한 청색신호는 백혈구를 찾는 자동탐색부로 가고, 휘도신호

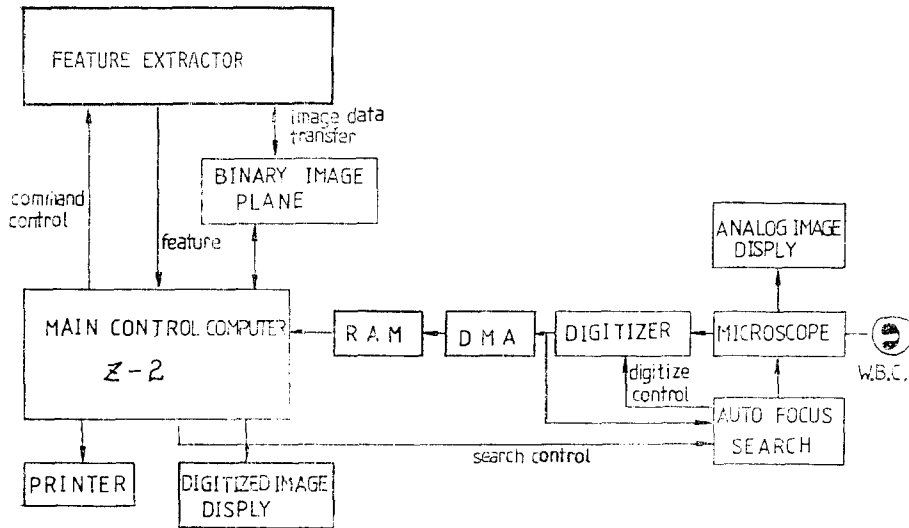


그림 3. 전체 시스템의 구성도
Fig. 3. System block diagram.

FROM DIGITIZER PARTS

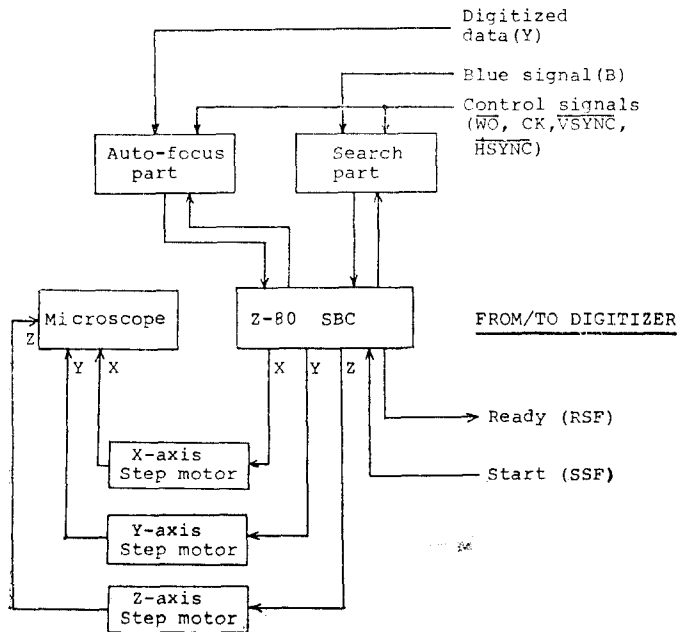


그림 4. 자동탐색 및 초점 조절 장치의 구성도
Fig. 4. Block diagram of auto search and focus parts.

는 촛점을 맞추기 위한 자동촛점조절에 사용된다. RAM에 저장된 데이터는 미리 정해진 레벨과 비교하여 크면 "1", 작으면 "0"으로 되어 특징 추출부에 있는 BIP에 써지고 이로 부터 특징들이 추출된다. 특징추출부에서 백혈구의 면적, 둘레의 길이, 조직중에 대한 정보를 전해받은 판별기는 어떤 종류의 백혈구인가를 판단하고 그로부터 통계적인 처리를 한다. 위에 부가하여 촛점 조정유무, 백혈구를 잘 찾았는가를 볼 수 있도록 TV모니터를 두고, A/D 콘버터를 거친 데이터나 특징 추출의 중간과정을 볼 수 있도록 영상표시장치를 둔다.

(1) 탐색 및 촛점 조절

백혈구를 찾거나 촛점을 맞추기 위해서는 현미경에 부착된 스텝모터를 구동시켜야 하며 한 화면의 데이터는 살펴보아야 한다. TV에서의 한 화면 즉, 한 필드는 약 16.7msec이고 촛점을 맞추기 위해 Z축의 스텝모터를 구동시킬 때마다, 새로운 필드의 데이터를 받아야하므로 한 지점에서 Z축의 모터를 돌리면서 촛점을 맞추는때는 0.1초 이상 걸린다. 또한 백혈구를 찾을때에도 모터의 구동시간이 있어 한개의 백혈구를 찾아촛점을 맞추는때는 1~2초가 소요된다. 따라서 백혈구에

서 특징을 추출하여 분류하는 일과 위의 일을 병렬로 처리 하는 것이 바람직 하다. 본 시스템에서는 백혈구를 찾는 일과 촛점 맞추는 일을 위해 독립된 마이크로프로세서를 사용한다. 따라서 백혈구를 찾아서 촛점을 맞추는 동안 특징을 추출하여 분류하므로 처리시간은 위 둘 중에 처리시간이 긴 것과 같아진다.

그림4에 자동탐색 및 촛점조절장치의 구성도를 보인다. 이 그림에서 보듯이 모든 제어는 Z-80 마이크로프로세서가 담당하고 있으며 후에 설명할 디지털타이저 부분과 대화(handshake)를 하며 동작한다. 즉 백혈구를 찾아 촛점을 맞추면 준비(Ready)신호를 디지털타이저에 보내 청색신호와 휘도신호를 RAM에 저장하도록 하고 그 일이 다 끝나면 다시 백혈구를 찾아 촛점을 맞추는 일을 시작하도록 디지털타이저가 출발(Start) 신호를 준다.

촛점을 자동적으로 맞추기 위한 알고리즘은 여러가지가 있다^{3,4}. 촛점이 어긋나면 영상의 테두리부분의 윤곽이 흐려지므로 옆 화소와의 레벨차이가 줄어든다. 따라서 영상 평면전체의 레벨 차가 가장 커지도록 하는 것이다. 또 다른 방법으로는 촛점이 잘 맞아 있을 때 영상평면 내에 있는 최대값과 최소치의 차이가 가장 큰 원리를 이용한 방법이다. 본 시스템에서 이용한 방법은 어느 기준레벨 이상의 화소데이터를 모두 합하여 그 수치가 가장 크도록 하여 촛점을 맞추는 것으로 앞의 두 방법에 비해 실체가 간단하고 안정성이 있다. 디지털타이저의 샘플링주기가 330nsec로 Z-80 CPU가 합산하기에 너무 짧은 시간 이므로 합산은 하드웨어로 구성하고 CPU는 그 결과를 이용하여 촛점을 맞춘다.

백혈구를 찾는 것은 색분리 회로를 거친 청색신호가 적혈구나 세포질은 잘 나타내지 않고 백혈구의 핵은 명확히 나타내므로 이를 이용한다.

(2) 디지털타이저

백혈구를 1,000배로 확대하여 TV카메라를 통해 TV 모니터에 나타냈을때 백혈구의 지름이 화면폭의 10분의 1정도 된다. 데이터를 줄이기 위해 백혈구를 중심으로 윈도우를 씌워 그 안의 데이터만 받아 들인다. 본 시스템에서는 후에 영상처리할 것을 고려하여 TV 화면의 1/4크기로 윈도우를 씌워 64×64화소로 디지털타이저한다. 이때 한 화소는 8-bit으로 되어있다. 본 디지털타이저에서는 한 필드에서 64개의 주사선에 대해서만 디지털타이저하면 되므로 주사선 2개마다 한번씩하면 윈도우는 128개의 주사선에 해당하는 크기로 된다. 이 부분에서 유의할 점은 샘플링클럭이 수평동기 신호와 동기되어야 한다는 것이다. 만일 동기되지 않으면

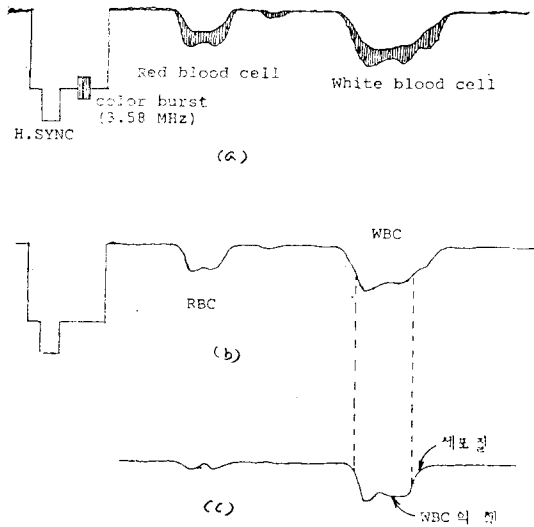


그림 5. 색 분류기의 입출력 파형
 (a) 복합 칼라신호
 (b) 휘도 신호
 (c) 청색 신호
 Fig. 5. The waveform of chroma processor
 (a) composite video signal
 (b) luminance signal
 (c) blue signal

(a)

Bi		Ai		G(A)	X		Y
F7	F6	F5	F4	F0	F2	F1	F3
00	0	0		TRUE	$G(A)Ai + G'(A)Bi$		X
01	1	1		COMP	Ai	$AND Bi$	X'
10	TRUE	RUEP			Ai	$OR Bi$	
11	COMP	COMP			Ai	$XOR Bi$	

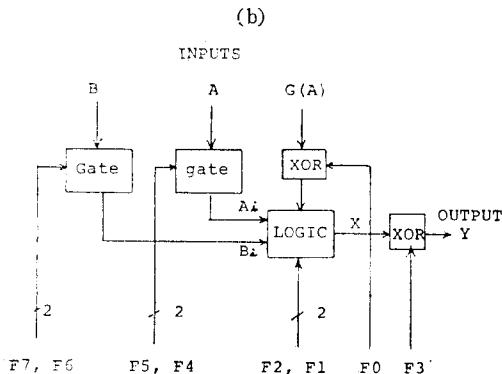


그림6. 로직함수

(a) 로직 함수 선택

(b) 로직 함수표

Fig. 6. Logic function

(a) logic function selection

(b) logic function table.

추사선마다 샘플링하는 점이 달라지기 때문이다. 여기에서는 수평 동기신호와 샘플링클럭을 동기시키기 위해 단안정멀티바이브레타 IC(74LS123)을 이용하여 실현시켰다.

(3) 색 분리기

백혈구를 잘 관찰하기 위해 병원에서 혈액샘플을 염색한다. 염색된 백혈구의 경우 백혈구의 종류에 따라 차이는 있으나 핵은 대개 blue-purple로 모두 청색을 많이 띠고 있다. 세포질은 보통 red-purple이어서 청색성분이 적으며 적혈구는 붉은 색을 띠고 있다. 따라서 모두 약간의 적색을 포함하고 있으나 청색성분은 백혈구에만 있으므로 이용하기에 좋다.

본 시스템에서는 NTSC방식의 칼라TV카메라를 사용하므로 복합칼라신호를 복조하여 청색신호를 얻는다. 그림5에 복합칼라신호와 휘도신호, 칼라복조기를 통한 신호의 파형을 보인다. 그림5(c)에서 보듯이 적혈구는 거의 나타나지 않으므로 백혈구를 찾는게 이용될

뿐만 아니라 후에 특정 축출을 위해 백혈구의 세포질과 핵을 분리할 때, 백혈구에 붙은 적혈구를 분리하는 데 사용한다.

(4) 영상 처리 부분

본 시스템의 핵심이 되는 부분으로 특정축출에 필요한 일을 한다. 예를 들어 백혈구에서 세포질과 핵의 분리, 핵이나 세포질의 테두리를 구하는 일이나 백혈구 핵이 붙어 있는지 분리되어 있는지의 여부를 알 수 있도록 한다.

이 부분은 영상 처리를 위한 메모리(BIP)부분과 Go-lay로직 연산을 위한 로직부분으로 크게 나뉜다.

가) 영상 처리를 위한 메모리(BIP)

본 시스템에는 6개의 BIP을 가지고 있다. 임의의 두 BIP을 지정하여 두 BIP의 데이터로부터 원하는 연산한 다음 지정된 BIP에 그 결과를 넣게된다.

각 BIP는 어드레스 6비트에 데이터 63비트 즉 64×63 으로 구성되어 한꺼번에 63비트의 데이터를 읽어내 처리하도록 구성했다. 64bit이 아니고 63비트인 까닭은 BIP구성에 사용된 메모리가 64×9 이기 때문이다.

BIP의 데이터 처리 방법의 선택에 따라 적절한 하드웨어구성이 다르게 된다. 영상데이터 처리방법에 한 화소씩 직렬로 처리하는 직렬처리방법과 모든 영상화소를 동시에 처리하는 병렬처리방법이 있다. 직렬처리는 연산속도는 느리나 하드웨어는 간단하다. 각 화소를 순차적으로 처리하기 때문에 로직프로세서가 한개만 있으면 되며 BIP의 메모리 소자도 한 줄을 동시에 읽을 필요가 없으므로 FIFO(First In First Out)와 같이 어드레스지정이 필요없는 메모리를 사용할 수 있어 간단하다. 한 화소씩 4K화소를 처리하는 직렬처리의 최대문제는 처리속도가 느린 것이므로 병렬처리를 고려해야 한다. 그러나 모든 화소를 동시에 처리하는 방법은 하드웨어가 복잡해 지므로 직렬과 병렬 처리를 적절히 조합한 직병렬처리방식을 채택해 속도를 생각하며 경제적이고 실용성있는 시스템을 고려한다. 본 시스템에서는 63비트를 동시에 처리하므로 연산 시간을 직렬처리방식에 비해 $1/64$ 로 단축시킨 것이다.

본 시스템에서 적어도 4개의 BIP이 필요하다. 즉 두 BIP의 데이터끼리 연산하여 지정된 BIP에 그 결과를 넣으려면 데이터의 보존을 고려하여 3개의 BIP이 필요하고 계속 가지고 있어야 할 데이터를 위하여 한개의 BIP은 필요하다. 데이터를 저장하기 위한 BIP이 부족하면 BIP을 제어하는 소프트웨어가 번잡해질 뿐 아니라 이로 인한 연산 시간도 증가하므로 여유있게 6개의 BIP을 둔다.

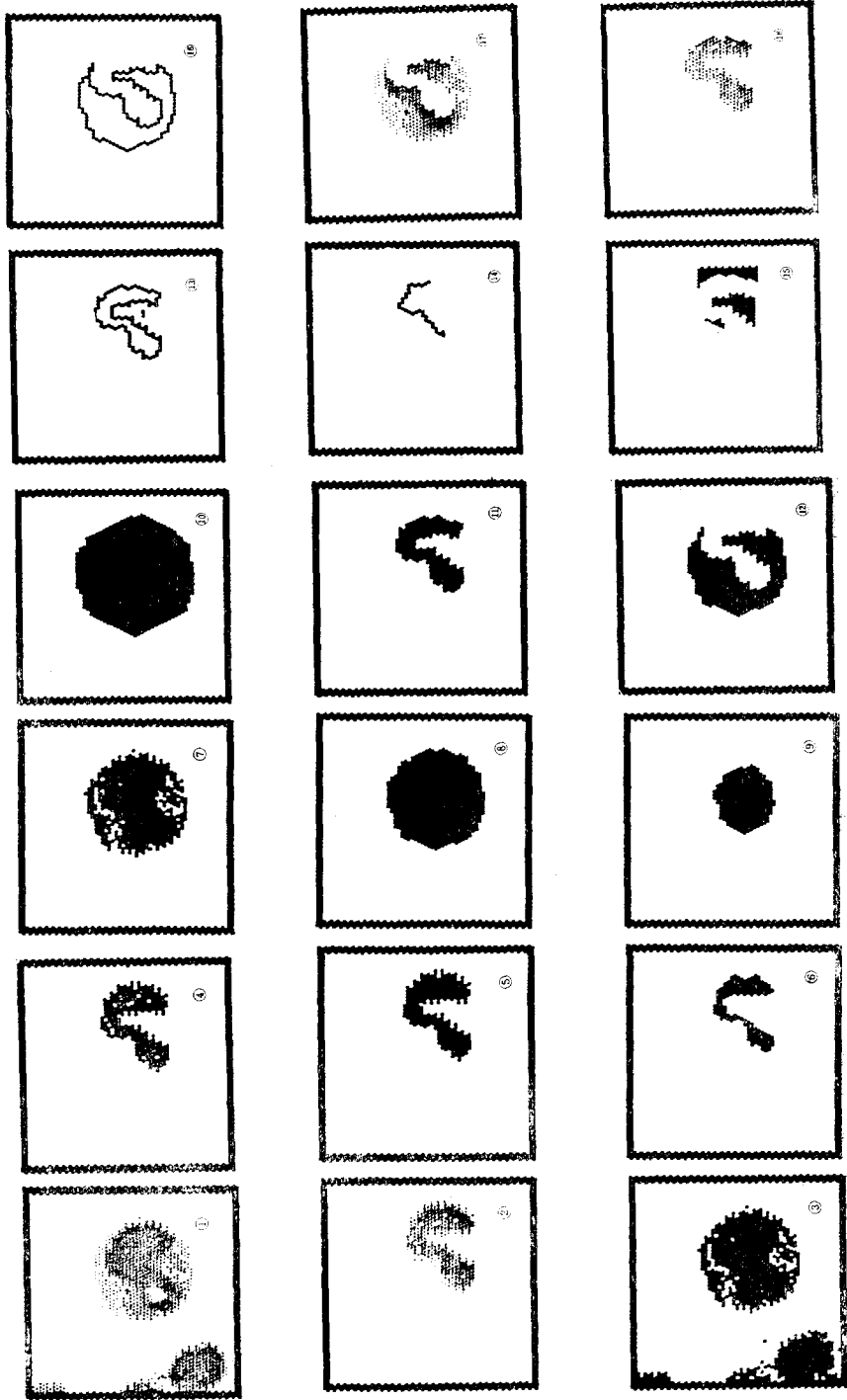


그림 7. 영상 처리과정
Fig. 7. White blood cell image
processing procedure.

나) 프로세싱 로직⁵⁾

프로세싱을 위해 지정된 2개의 BIP데이터는 육각 배열이 아닌 사각배열형태로 되어 있기 때문에 저장되어 있던 RAM의 어드레스가 짝수인가 홀수인가에 따라 선택되는 6개의 화소 위치가 바뀌어져야 한다. 선택된 6개의 화소가 연산하고자 하는 화소의 주변 화소가 되고 이는 주어진 Golay index와 비교되어 앞에 설명한 Glol의 G(A)를 내게되고 이 G(A)는 주어진 Golay 로직함수에 따라 Golay로직연산을 수행하고 수행된 결과는 정하는 BIP에 저장된다.

6개의 주변 화소가 14개의 Golay index중 어느것에 속하는지를 알아내는 방법으로 카운터를 사용하는 방법⁶⁾과 ROM을 이용하여 64가지의 패턴을 테이블로 만들어 사용하는 방법이 있다. 카운터를 사용하는 방법은 ROM을 이용하는 방법에 비해 6배의 시간이 소요되고 회로도 복잡하므로 ROM을 이용하였다.

로직함수 부분은 가능한 여러 함수를 처리할 수 있도록 설계되었다. 가능한 로직함수는 크게 보아 Golay 로직, AND, OR, INVERT, XOR등이다. Golay로직 함수중에서 주로 사용되는 함수는

- G(A)
- G(A)A
- G(A)A'
- G(A)+G'(A)A
- G(A)+G'(A)A'
- G(A)A'+G'(A)A
- G(A)B+G'(A)A

이다. 그리고 A와 B의 데이터를 함수 선택에 따라 각각 true/complement, 0/1으로 선택되도록 하여G(A)S+G'(A)T의 형태로 나타낼 수 있는 모든 함수를 포함하였다. 그림 6에 8비트선택단자 F0~F7에 의해 선택되는 로직함수를 표로 나타냈다.

5. 주제어부에서 보내는 명령어

이 시스템의 구체적인 동작은 모두 Z-80을 CPU로 하는 Z-2시스템의 출력포트를 통해 명령되어지고 처리된 결과는 입력포트를 통해 Z-2 시스템으로 들어온다. 이를 위해 5개의 출력포트와 3개의 입력포트를 할당하였다.

4. 특 징

백혈구를 판별하는데는 여러가지 특징들이 이용되는데 일반적으로 이 특징들은 다음의 베그롭으로 나뉜다.

- 기하학적 특징

- 조직 특징
- 색깔 특징
- 농도 특징

본 시스템은 바이너리영상에 대한 처리이므로 농도 특징은 얻을 수 없고 주가 되는 특징은 기하학적 특징이다. 여기에 약간의 조직특징과 색깔특징이 추가 된다.

본 시스템에서 추출된 특징의 수는 총 42가지이고 이들중 실제 판별에 사용된 특징은 기하학적특징이 5가지 조직특징이 4가지, 색깔특징이 2가지이다.

선택된 특징들을 가지고non-parametric 판단법을 이용해 각 종류별로 분류하고 그 결과로부터 여러가지 통계값을 구한다.

그림 7에 디지털타입된 영상으로부터 특징을 얻는데 필요한 영상 처리 과정을 보인다. ①과②는 각각 디지털타입된 휘도신호와 청색신호를 나타내고 ③과④는 ①과②를 어떤 레벨을 기준으로 "1"과 "0"으로 만든 영상 즉, 바이너리영상데이터이다. ⑤는 ④의 빈 곳을 채운 것이고 ⑥은 ⑤를 축소한 모양이다. ⑦은 ③에서 백혈구만을 뽑아낸 것이고 ⑧은 ⑦의 빈곳을 채운 영상이고 ⑨와 ⑩은 ⑧을 축소한 후 다시 확대한 모양이다.

⑪부터 ⑬까지는 추출된 특징의 일부를 보여주는 것이다. ⑪과⑫는 핵과 세포질을 분리시켜 각각의 면적을 구할수 있고, ⑬과⑭은 이들의 둘레만을 뽑아 둘레의 길이를 알수 있게 한다. ⑮와⑯는 각각 핵의 골격과 빈 곳을 나타내고 ⑰과⑱은 원래의 백혈구 영상①에서 세포질 부분과 핵 부분을 뽑아낸 것이다.

5. 결 론

특징 추출기의 하드웨어구현으로 한개의 화소를 처리하는 시간이 108nsec로 전체 특징을 추출하는데 0.2 초 정도의 시간이 소요된다. 그러나 현미경 슬라이드를 움직여 백혈구를 찾아 촛점을 맞추는데 소요되는시간이 특징추출시간보다 크므로 전체시스템의 동작시간은 백혈구를 찾아 촛점을 맞추는데 걸리는 시간에 좌우된다. 백혈구를 찾아 촛점을 맞추는데 소요되는 시간을 줄이기 위해 슬라이드를 움직이는 기계적인 부분의 보완이 요구된다.

마지막으로 이 시스템은 백혈구를 분류하기 위하여 설계 되었으나, 바이너리 영상을 다루는 다른 분야의 영상처리에 이용되는 것이 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Marcel J. E. Golay, "Hexagonal parallel pattern transformations," *IEEE Trans. Comput.*, Vol. C-18, pp.733~740, 1969.
- 2) Kendall Preston, Jr., "Feature extraction by Golay hexagonal pattern transforms," *IEEE Trans. Comput.*, Vol. C-20, pp.1007~1014, 1971.
- 3) D.K. Green and J. Cameron, "Metaphase cell finding by machine," *Cytogenetics*, pp. 475~487 1972.
- 4) D. C. Mason and D. K. Green, "Automatic focusing of a computer controlled microscope," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. BME-22, pp. 312~317, 1975.
- 5) Kendall Preston, Jr., Michael J. B. Duff, Stephano Levialdi, Philip E. Norgren, and Jun-ichiro Toriwaki, "Basics of cellular logic with some applications in medical image processing," *Proc. IEEE*, Vol. 67, pp.826~857, 1979.
- 6) Kendall Preston, Jr. and Philip E. Norgren, "Interactive image processor speeds pattern recognition by computer," *Electronics*, pp. 89~98, Oct., 1972.