

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6879366号
(P6879366)

(45) 発行日 令和3年6月2日(2021.6.2)

(24) 登録日 令和3年5月7日(2021.5.7)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 35/00 (2006.01)	GO 1 N 35/00 Z
GO 1 N 33/483 (2006.01)	GO 1 N 33/483 C
GO 1 N 21/27 (2006.01)	GO 1 N 21/27 Z

請求項の数 19 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2019-525899 (P2019-525899)	(73) 特許権者	507269175
(86) (22) 出願日	平成29年11月13日 (2017.11.13)		シーメンス・ヘルスケア・ダイアグノステ
(65) 公表番号	特表2019-537011 (P2019-537011A)		ィックス・インコーポレーテッド
(43) 公表日	令和1年12月19日 (2019.12.19)		SIEMENS HEALTHCARE
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/061396		DIAGNOSTICS INC.
(87) 国際公開番号	W02018/089938		アメリカ合衆国、ニューヨーク 1059
(87) 国際公開日	平成30年5月17日 (2018.5.17)		1、タリータウン、ベネディクト・アベニ
審査請求日	令和1年8月21日 (2019.8.21)		ュー 511
(31) 優先権主張番号	62/421, 957	(74) 代理人	100075166
(32) 優先日	平成28年11月14日 (2016.11.14)		弁理士 山口 巖
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100133167
			弁理士 山本 浩
		(74) 代理人	100169627
			弁理士 竹本 美奈

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 試料の溶血、黄疸、脂肪血症、又は正常性を検出する方法、装置及び品質チェックモジュール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

H I L N に関して試料を特徴付ける方法であって、

前記試料は血清又は血漿成分を含み、該試料が試料容器に入れられており、該試料容器はホルダに保持されていて該試料容器の一部にラベルがあり、

複数の視点から、バックライトを使用して前記試料容器の1つ以上の画像を取得し、
前記複数の視点からの1つ以上の画像を処理し、前記視点ごとに領域の分類を判定することによって、前記視点ごとにセグメンテーション情報を提供し、
前記視点ごとの前記セグメンテーション情報からセマンティックマップを生成し、
該セマンティックマップから、前記血清又は血漿成分を視認できる合成視点を選択し、
当該合成視点からの正面セマンティックデータ及び当該合成視点とは反対の前記試料容器の裏側からの背面セマンティックデータを同定し、

前記背面セマンティックデータを考慮しつつ、H I L N 分類器を用いて前記正面セマンティックデータに基づき前記血清又は血漿成分のH I L N を判定する、ことを含む方法。

【請求項 2】

前記背面セマンティックデータが、前記ラベルであるとして分類される領域に関する情報を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記背面セマンティックデータが、前記ホルダであるとして分類される領域に関する情報を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記背面セマンティックデータが、前記ラベル及び前記ホルダとして分類される領域に関する情報を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記背面セマンティックデータを考慮するときに、前記背面セマンティックデータにおいて前記ラベルであるとして分類された領域について、前記正面セマンティックデータにおける対応する領域を、前記 H I L N 分類器に対し使用しないことを含む、請求項 1、2 又は 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記背面セマンティックデータを考慮するときに、前記背面セマンティックデータで前記ホルダであるとして分類された領域に対応する前記正面セマンティックデータの領域を、前記 H I L N 分類器に対し使用しないことを含む、請求項 1、3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記セマンティックマップは、少なくとも前記血清又は血漿成分及び前記ラベルに関する分類及び位置データを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記セマンティックマップは、少なくとも前記血清又は血漿成分及び前記ホルダに関する分類及び位置データを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記試料容器が少なくとも管及びキャップを有し、

前記セマンティックマップは、前記ホルダ、前記管、前記キャップ、前記管に含まれ得るセパレータ、前記管に含まれ得る空気のうちの 1 つ以上に関する分類及び位置データを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記合成視点が前記複数の視点のうちの 1 つである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記合成視点が前記複数の視点のうちのいずれでもない、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記合成視点が前記複数の視点のいずれでもない視点であり、当該合成視点の前記正面セマンティックデータが前記血清又は血漿成分として判定される画素を最も多く含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記複数の視点から前記 1 つ以上の画像を取得するときに、R、G、B、白色光、I R、及び近 I R のうちの 1 つ以上のスペクトルを放射可能な光源による前記バックライトを使用することを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記複数の視点から前記 1 つ以上の画像を取得するときに、前記バックライトのスペクトルごとに、異なる露光時間で複数回露光することを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記 1 つ以上の画像を取得するときに、少なくとも赤色光、緑色光、青色光、白色光、又は I R 光から選ばれるスペクトルを前記バックライトとして切り替えることを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記背面セマンティックデータを考慮するときに、前記 H I L N の判定前に、前記背面セマンティックデータを考慮に入れるための追加の特徴記述子を含めるべく前記 H I L N 分類器への入力を符号化し、該符号化入力を前記 H I L N 分類器に提供することを含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

前記追加の特徴記述子の1つは、1 = ラベル又は0 = ラベルなし、別の1つは、1 = ホルダ又は0 = ホルダなしとして符号化する、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

試料容器に入れられた試料のH I L Nを判定するように構成される品質チェックモジュールであって、

前記試料容器の周りに配置されて、複数の視点から、バックライトを使用して前記試料の複数の画像を取得するように構成された複数の画像取得装置と、

前記複数の画像取得装置に接続されて、前記複数の画像の画像データを処理するように構成されたコンピュータとを備え、

前記コンピュータは、

前記画像データを処理し、前記視点ごとに領域の分類を判定することによって、前記視点ごとにセグメンテーション情報を生成し、

該セグメンテーション情報からセマンティックマップを生成し、

該セマンティックマップから、前記試料の血清又は血漿成分を視認できる合成視点を選択し、

該合成視点に関して、当該合成視点からの正面セマンティックデータ及び当該合成視点とは反対の前記試料容器の裏側からの背面セマンティックデータを同定し、

前記背面セマンティックデータを考慮しつつ、前記正面セマンティックデータに基づいて前記血清又は血漿成分のH I L Nを分類する、ように構成され、動作する、品質チェックモジュール。

【請求項 19】

試料容器に入れられた試料のH I L Nを判定するように構成される試料検査装置であって、

トラックと、

該トラックで移動可能であり、前記試料容器を収容するように構成されたキャリアと、前記トラックに沿って配置され、複数の視点から、バックライトを使用して前記試料の複数の画像を取得するように構成された複数の画像取得装置と、

該複数の画像取得装置に接続され、前記複数の画像からの画像データを処理するように構成されたコンピュータとを備え、

前記コンピュータは、

前記画像データを処理し、前記視点ごとに領域の分類を判定することによって、前記視点ごとにセグメンテーション情報を生成し、

該セグメンテーション情報からセマンティックマップを生成し、

該セマンティックマップから、前記試料の血清又は血漿成分を視認できる合成視点を選択し、

当該合成視点からの正面セマンティックデータ及び当該合成視点とは反対の前記試料容器の裏側からの背面セマンティックデータを同定し、

前記背面セマンティックデータを考慮しつつ、前記正面セマンティックデータに基づいて前記血清又は血漿成分のH I L Nを分類する、ように構成され、動作する、試料検査装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2016年11月14日出願の米国仮出願62/421,957の優先権を主張し、該出願の全内容は本明細書に援用される。

【0002】

本発明は、試料の検査方法及び装置に関し、より詳細には、試料が溶血(H)、黄疸(I)、脂肪血症(L)のいずれか1つ以上を含むか、又は正常(N)であるかを判定する

10

20

30

40

50

方法及び装置に関する。

【背景技術】

【0003】

自動検査システムは、尿、血清、血漿、間質液、脳脊髄液などの試料に含まれた分析対象物質又は他の成分を同定するために、1つ以上の試薬を使用して臨床化学又はアッセイ検査を行うために使用される。便宜上及び安全上の理由から、これらの試料は試料容器（例えば、採血管）内に収容される。アッセイ又は検査反応は、試料中に存在する分析対象物質又は他の成分の濃度を判定するために読み取られまた操作される種々の変化を生じる。

【0004】

10

自動検査技術の改善は、ラボラトリオートメーションシステム（LAS）の一部をなす自動化された分析前試料準備システムによる、分類、バッチ調製、試料成分を分離するための試料容器の遠心分離、試料へ接触できるようにするためのキャップ除去などの、分析前の試料準備及び取り扱い操作における相応の進歩を伴う。LASは、試料容器内の試料を、1つ以上の分析前試料処理ステーションや、臨床化学分析器とアッセイ機器のいずれか又は両方（以下、集合的に「分析器」と呼ぶ）を含む分析器ステーションに、自動的に搬送する。

【0005】

このようなLASは、バーコードラベル（以下、「ラベル」を含む）付きの試料容器に入れられた多数の異なる試料の処理を一度に扱える。ラベルは、検査指令や他の情報と共に病院のラボラトリインフォメーションシステム（LIS）に入力される人口統計情報に相関される受入番号を含んでいる。オペレータがラベル付試料容器をLASに配置し、LASは、LASの一部をなす1つ以上の分析器による臨床分析又はアッセイに試料が実際に供される前に行われる、遠心分離、キャップ除去、及びアリコート調製などの1つ以上の分析前操作のために、試料容器を自動的にルーティングする。

20

【0006】

H、I、Lの1つ以上など干渉物質の検出といった特定の検査では、分画（例えば、遠心分離）によって全血から得られた血清又は血漿成分が検査に供される。沈降した血液成分を血清又は血漿成分から分離し易いように、試料容器にゲルセパレータを加える例もある。分画及びその後のキャップ除去処理の後、いくつかの例では、試料容器から吸引によって血清又は血漿成分を抽出し、該血清又は血漿成分を反応容器（例えば、キュベット又は他の容器）内の1つ以上の試薬と組み合わせる適切な分析器へ、試料容器は搬送される。そして、分析測定は、多くの場合、例えば、インテロゲート放射のビームを使用して、又は、測光や蛍光吸収読み取り値などを使用することによって、実行される。測定値から終点又は速度値の判定が可能で、これから、分析対象物質又は他の成分の濃度を周知の技術を使用して判定することができる。

30

【0007】

残念なことに、患者の状態又はサンプル処理の結果として、試料中の干渉物質（例えば、H、I、Lの1つ以上）の存在が、分析器から得られる分析対象物質又は成分の測定の検査結果に悪影響を及ぼす可能性がある。例えば、試料中の溶血の存在は、患者の病態とは無関係であることがあり、患者の病態の異なる解釈を招き得る。さらに、試料中の黄疸や脂肪血症の存在も、患者の疾患状態の異なる解釈を招き得る。

40

【0008】

従来技術では、試料の血清又は血漿成分の完全性は、熟練した臨床検査技術者によって、視覚的に検査され、H、I、Lの1つ以上の程度について評価される（例えば、指数を割り当てることによって）。これは、既知の標準に対する試料の血清又は血漿成分の色の評価を含む。正常な（N）血清又は血漿成分は、淡黄色～淡黄色をもつ。溶血を含む血清又は血漿成分は、赤みがかかった色をもつ。黄疸を含む血清又は血漿成分は、ビリルビンの増加により暗黄色をもち、脂肪血症を含む血清又は血漿成分は、白っぽい又は乳白色の外観をもつ。このように色に応じて検査技師はインデックスを割り当てる。しかし、このよ

50

うな外観検査はかなり主観的であり、労働集約的であり、人為的エラーの可能性を伴う。

【 0 0 0 9 】

手動検査は、上記の問題を含むので、臨床検査技術者による外観検査を使用することなく、むしろ自動検査方法を使用することによって、試料の完全性を評価することが求められる。しかし、場合によっては、試料容器に直接貼られた1つ以上のラベルが試料の視界を部分的に遮蔽することがあり、その結果、血清又は血漿成分を視覚的に観測できる明確な機会がないことがある。したがって、このような分析前処理の自動化は困難である。

【 0 0 1 0 】

これに対応するために、Millerによる特許文献1「Methods And Apparatus For Ascertaining Interferents And Physical Dimensions in Liquid Samples And Containers To Be Analyzed By A Clinical Analyzer」に記載されているようなシステムがあり、特許文献1には、試料容器を回転させてラベルによって妨害されない視野ウィンドウを見つけてから撮像を実行することによる、H I L Nの自動事前スクリーニングが記載されている。しかし、当該システムは、自動化が容易ではない。

【 0 0 1 1 】

分析されるべき試料内に溶血、黄疸、脂肪血症（H I L）の状態が含まれる場合に遭遇する問題のために、H I Lの存在及び可能ならその程度を容易に判定できるように改善された方法及び装置という未だ解決されていない要求がある。この方法及び装置は、分析又はアッセイ検査結果を得る速度、すなわち、H、I、Lの1つ以上又はNの存在を判定するための時間が非常に短いこと、にあまり悪影響を及ぼすべきではない。さらに、この方法及び装置は、ラベルが試料の血清又は血漿成分の一部を遮蔽し得るラベル付試料容器でも使用することができなければならない。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 特許文献1 】 米国特許 9 , 3 2 2 , 7 6 1

【 発明の概要 】

【 0 0 1 3 】

一態様によれば、H I L Nに関して試料を特徴付ける方法が提供される。この試料は血清又は血漿成分を含み、そして試料容器に入れられており、該試料容器がホルダに保持されていて試料容器の一部にラベルがある。本方法は、複数の視点から、バックライトを使用して試料容器の1つ以上の画像を取得し、複数の視点からの1つ以上の画像を処理して、各視点ごとに領域の分類を判定することによって各視点ごとにセグメント化情報を得て、各視点ごとのセグメント化情報からセマンティックマップを生成し、セマンティックマップから、血清又は血漿成分が可視である合成視点を選択し、合成視点に関して、当該合成視点からの正面セマンティックデータ及び当該合成視点とは反対の試料容器の裏側からの背面セマンティックデータを同定し、そして、背面セマンティックデータを考慮しつつ、H I L N分類器を用いて正面セマンティックデータに基づき血清又は血漿成分のH I L Nを判定する、ことを含む。

【 0 0 1 4 】

別の態様によれば、試料容器に入った試料のH I L N（干渉物質の存在）を判定するように構成された品質チェックモジュールが提供される。この品質チェックモジュールは、試料容器の周りに配置され、複数の視点から、バックライトを使用して試料の複数の画像を取得するように構成された複数の画像取得装置と、複数の画像取得装置に接続されて複数の画像の画像データを処理するように構成されたコンピュータとを備え、そのコンピュータが、前記画像データを処理し、前記視点ごとに領域の分類を判定することによって、前記視点ごとにセグメンテーション情報を生成し、該セグメンテーション情報からセマンティックマップを生成し、セマンティックマップから、試料の血清又は血漿成分を視認できる合成視点を選択し、合成視点に関して、当該合成視点からの正面セマンティックデータ及び当該合成視点とは反対の前記試料容器の裏側からの背面セマンティックデータを同

定し、背面セマンティックデータを考慮しつつ、正面セマンティックデータに基づいて試料の血清又は血漿成分のH I L Nを（干渉物質が存在するかどうかを）分類するように構成され動作する。

【 0 0 1 5 】

別の態様によれば、試料容器に入った試料のH I L N（干渉物質の存在）を判定するように構成された試料検査装置が提供される。この試料検査装置は、トラックと、トラックに沿って移動可能であり、試料容器を収容するように構成されたキャリアと、トラックの周りに配置され、複数の視点から、バックライトを使用して試料の複数の画像を取得するように構成された複数の画像取得装置と、複数の画像取得装置に接続され、複数の画像の画像データを処理するように構成されたコンピュータとを備え、そのコンピュータは、前記画像データを処理し、前記視点ごとに領域の分類を判定することによって、前記視点ごとにセグメンテーション情報を生成し、該セグメンテーション情報からセマンティックマップを生成し、セマンティックマップから、前記試料の血清又は血漿成分を視認できる合成視点を選択し、合成視点に関して、当該合成視点からの正面セマンティックデータ及び当該合成視点とは反対の前記試料容器の裏側からの背面セマンティックデータを同定し、背面セマンティックデータを考慮しつつ、正面セマンティックデータに基づいて試料の血清又は血漿成分のH I L Nを（干渉物質が存在するかどうかを）分類するように構成され動作する。

10

【 0 0 1 6 】

本発明の他の態様、特徴、及び利点は、本発明を実施するために想定される最良の形態を含む具体例及び実施形態を例示することによる以下の説明で明らかになる。本発明は、他の異なった実施の形態も可能であり、本発明のいくつかの詳細は、本発明の範囲から逸脱することなく様々な点で修正可能である。本発明について、特許請求の範囲に含まれる全ての修正、均等、代替の概念を包含することが意図されている。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 7 】

以下に示す図面は例示を目的としたものであり、必ずしも一定の縮尺で描かれているわけではない。すなわち、図面及び説明は本質的に例示のものとみなされるべきであり、限定的なものとはみなされるべきではない。図面は、本発明の範囲を限定するものではない。

【図 1】試料のH、I、Lの1つ以上又はNを検出するように構成された1つ以上の品質チェックモジュールと、1つ以上の分析器（臨床化学又はアッセイ機器）とを含む試料検査装置の一実施形態について概略平面図を示す。

30

【図 2 A】干渉物質を含む血清又は血漿成分を有する分離後の試料が入った試料容器の側面図を示し、該試料容器にはラベルが付されている。

【図 2 B】干渉物質を含む血清又は血漿成分を有する分離後の試料及びゲルセパレータが入ったラベル付試料容器の側面図を示す。

【図 3】血清又は血漿成分に干渉物質を含む分離後の試料及びゲルセパレータが入ったラベル付試料コンテナの側面図を示し、該試料容器はホルダにより起立姿勢で保持されている。

【図 4 A】複数の視点を含み、複数のバックライト画像を取得し分析して干渉物質の存在を判定することを可能にするように構成された品質チェックモジュールの一実施形態について（天井が除去された）概略平面図を示す。

40

【図 4 B】図 4 Aの品質チェックモジュールの一実施形態について概略側面図（筐体前面壁は除去して図示）を示す。

【図 5】試料中のH、I、Lの1つ以上又はNの存在を判定するように構成された品質チェックモジュールの機能要素の一実施形態についてブロック図を示す。

【図 6 A】一実施形態に係るセマンティックマップの第1の視点からの第1のセグメント化画像を示す。

【図 6 B】一実施形態に係るセマンティックマップの第2の視点からの第2のセグメント化画像を示す。

50

【図 6 C】一実施形態に係るセマンティックマップの第 3 の視点からの第 3 のセグメント化画像を示す。

【図 6 D】一実施形態に係る複数の視点を表した概略平面図を示す。

【図 6 E】一実施形態に係る合成視点からのセマンティック背面を示す。

【図 6 F】一実施形態に係る合成視点からのセマンティック正面を示す。

【図 7】試料中の H、I、L の 1 つ以上又は N を判定する方法の一実施形態についてのフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

第 1 の広い態様において、本発明の実施形態は、干渉物質が試料の血清又は血漿成分に存在するかどうか、又は、血清又は血漿成分が正常（N）であるかどうか - すなわち干渉物質を含まないかどうか - を決定するように構成された方法及び装置を提供する。本明細書で使用する「干渉物質」は、試料の血清又は血漿中の溶血（H）、黄疸（I）、又は脂肪血症（L）の少なくとも 1 つの存在を意味する。溶血（H）、黄疸（I）、及び脂肪血症（L）は、本明細書では集合的に「HIL」と表す。

【0019】

本明細書で使用する「溶血」は、処理中に赤血球が破壊され、赤血球から血清又は血漿成分へのヘモグロビンの放出をもたらし、血清又は血漿成分が赤みがかかった色相を呈するようになる、血清又は血漿成分における状態として定義される。溶血の程度は、溶血指数を割り当てることによって定量化することができる。

【0020】

本明細書で使用する「黄疸」は、血液中の胆汁色素（ビリルビン）の蓄積によって血清又は血漿成分が変色した暗黄色である、血液の状態を意味する。黄疸の程度は、黄疸指数を割り当てることによって定量化することができる。

【0021】

本明細書で使用する「脂肪血症」は、血清又は血漿成分が白っぽい又は乳白色の外観をみせるように、血液中に異常に高濃度の乳化脂肪が存在することを意味する。脂肪血症の程度は、脂肪血症指数を割り当てることによって定量化することができる。

【0022】

前述したように、血清又は血漿成分における 1 つ以上の干渉物質（HIL）の存在は、1 つ以上の分析器によるその後の検査（例えば、臨床化学又はアッセイ検査）の結果の解釈に影響を及ぼす。したがって、分析器による最終解析の前に HIL を事前にスクリーニングする能力は、分析のための適切な品質ではない試料を分析する無駄な時間を最小限に抑えることができ有益である。HIL の 1 つ以上を含むことが見出された試料は、オペレータにフラグを立てられ、再入手のためにスケジュールされ、改善プロセスに供され、又は存在する干渉物質の程度をより正確に測定するためにさらなる検査に供される。

【0023】

試料は、本明細書に説明するように、採血管などの試料容器に採取され、分画（例えば、遠心分離による分離）後、沈降した血液成分と血清及び血漿成分とを含む。沈降血液成分は、白血球、赤血球、及び血小板などの血液細胞からなり、血清又は血漿成分から凝集及び分離される。沈降血液成分は、試料容器の底部に現れる。

【0024】

血清又は血漿成分は血液の液体成分であり、沈降血液成分の一部ではない。分画後の沈降血液成分の上方に現れる。血漿及び血清は、凝固成分、主にフィブリノーゲンの含有量が異なる。血漿は凝固していない液体であり、一方、血清は、内因性酵素又は外因性成分のいずれかの影響下で凝固することが許容されている血漿を指す。試料容器には、遠心分離中に沈降した血液成分と血清又は血漿成分との間に配置される小さなゲルセパレータを使用することができるものもある。ゲルセパレータは、2 つの部分（液体及び固体）の間の物理的なバリアとして働く。

【0025】

10

20

30

40

50

一実施形態によれば、干渉物質検出方法は、分析前検査方法として、すなわち、分析器（例えば、臨床化学又はアッセイ機器）で分析を行う前に行われる。本明細書に記載のH、I、Lの1つ以上又はN検出方法は、一実施形態によれば、試料の血清又は血漿成分の高ダイナミックレンジ（HDR）画像処理を使用して、干渉物質（H、I、Lの1つ以上又はN）の存在を判定することができる。一実施形態では、血清又は血漿成分の物理的境界の識別を、HDR画像処理を使用することによって、セグメント化プロセス中に行うこともできる。

【0026】

一実施形態では、品質チェックモジュールが干渉物検出方法を実行するように構成され得る。品質チェックモジュールは、ロボット機構（例えば、トラック又はグリッパフィンガロボット）が試料容器に含まれる試料を品質チェックモジュールへ搬送できる領域に、設けられる。一実施形態では、品質チェックモジュールは、分析器の分析（例えば、臨床化学検査又はアッセイ）のために試料を遠隔位置に搬送するトラック中に設けることが可能である。一実施形態において、品質チェックモジュールは、トラック上にある間に試料が干渉物質の存在について検査されるように、トラック中に設けられる。これらの例では、試料容器が試料容器ホルダ（以下、「ホルダ」）によって起立姿勢で保持され得る。ホルダは、試料容器を保持するフィンガを備え、これらのフィンガは、後述するように、フィンガの一部又は全部が画像取得装置の画像ウィンドウ内に位置するように配向することができる。

【0027】

一実施形態において、処理されたデータ（例えば、HDRデータ）がHILN検出のために使用される。一実施形態では、データはまた、アーチファクト検出（例えば、血清又は血漿成分における血塊、泡、又は泡沫の検出）のために使用可能である。この場合、アーチファクトを含むことが分かった画素は、アーチファクトの位置及びその範囲が分かっているので、処理されたデータに基づいてHILNの判定を実行する際に単純に無視することができる。

【0028】

試料がH、I、Lのうちの1つ以上を含むことが検出された場合、該試料は、H、I、又はLの範囲のさらなる定量化のために、再入手のために、又は他の処理のために、H、I、Lのうちの1つ以上を是正するための改善を実行するためにオフライン扱いにされる。本明細書で説明される干渉物質検出方法は画像ベースであり、すなわち、複数の視点で画像を取得するように配置された複数の画像取得装置によって取得されたピクセル化画像に基づく。本明細書で説明される「ピクセル化画像」は、単一の画素、又は複数の画素を含むスーパーピクセル又は画像パッチなどの画素のグループのいずれかを含む画像を意味する。11個の単独画素×11個の単独画素のサイズを有するスーパーピクセル又は画像パッチが、データの効率的な処理のために良好に機能することが分かった。

【0029】

本明細書で説明するHILN検出方法は、品質チェックモジュールで複数の画像を取得することを含む。画像は、複数の露光時間で、異なる公称波長を有する複数のスペクトルで、複数の画像取得装置を使用して、複数の視点から取得することができる。本明細書で使用する「画像取得装置」は、デジタルカメラ、CCD（電荷結合素子）及びCMOS（相補型金属酸化膜半導体）センサ、センサアレイなど、分析のために画素化画像（例えば、デジタル画像）を取得することができるデバイスを意味する。露光時間は、画像取得装置の照明強度及び特徴に基づいて変化させることができ、複数の露光時間が各スペクトル及び各画像取得装置に対して使用され得る。各画像取得装置ごとの露光時間は、対応する画像取得装置ごとに同じであってもよい。

【0030】

特定のスペクトルの複数の取得画像の対応する画素ごとに、最適な画像強度を示す画素が選択される。その結果は、異なるスペクトル（例えば、赤、緑、青など）ごとの複数の統合カラー画像データセットであって、その画素の全ては最適露光である（例えば、スペ

10

20

30

40

50

クトルごとに1つの画像データセット(例えば、赤、緑、青など)。統合カラーデータセットからのデータは、その各画素ごとに統計データ(例えば、平均、標準偏差、及び共分散行列)を決定するために、統計分析を受ける。共分散は、色画素のうちの2つ以上がどれだけ一緒に変化するか の尺度である。この統計データは、1つ以上のデータ行列の形で、画像データセットをクラスセグメント化するために(以下、「セグメント化」と呼ぶ)、1つ以上のマルチクラス分類器によって演算することができる。

【0031】

セグメント化は、画像中の血清又は血漿成分の領域と、他のクラス(例えば、沈降血液成分、ゲルセパレータ、管、キャップ、ラベル、ホルダ、空気)とを判定し得る。マルチクラス分類器は、サポートベクトルマシン(SVM)又は複数のトレーニングセットから事前に訓練されたランダム決定木であってもよい。一旦、血清又は血漿成分がマルチクラス分類器によって同定されると、1つ以上の干渉物質分類器を使用して、干渉物質(例えば、H、I、Lの1つ以上)又は正常(N)の存在を直接同定及び分類し得る。1つ以上の干渉物質分類器は、各画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)をそれぞれH、I、又はL、又はNとして分類することができる、個別に訓練されたバイナリモデルとすることができる。他の実施形態では、干渉物質分類器がマルチクラス分類器である。干渉物質分類器モデルは、それぞれ、サポートベクトルマシン(SVM)又はランダム決定木であってもよい。

【0032】

複数の視点からの画像を使用することにより、HILNを適切に特徴付けることに関して満足いく結果を得られるが、画像を取得する視点に対し試料容器の背後にラベルやホルダがあると、該視点で取得される画像に影響を及ぼすことが、本発明の発明者によって見出された。例えば、1つの視点から見て、ラベル又はホルダの一部が試料容器の背後に位置する場合、その存在が、血清又は血漿成分を通過するバックライトを不明瞭にし、その結果、該視点で画像取得装置によって測定される画像強度に影響を及ぼす。本発明の実施形態は、背面のそのようなラベルやホルダの存在を考慮に入れることができる。この補償は、背面情報を考慮に入れたセマンティックモデルを生成することによって達成することができる。このセマンティックモデルから、HILNのより正確な判定を提供することができる。

【0033】

さらに、より正確な干渉物質分類結果に基づいて、血清又は血漿成分に関する干渉物質タイプが、全体として、セマンティックモデルから判定される(すなわち、H、I、Lの1つ以上又はN)。判定された干渉物質のタイプに関する干渉物質レベルも、選択的に提供される。干渉物質レベルは、一実施形態では1つ以上の追加のモデル(例えば、1つ以上の回帰モデル)に従う。回帰モデルは、多様な干渉レベルを示すサンプル試料に基づいて、各干渉物質タイプごとに訓練される。この方法によって複数の干渉物質タイプを判定することができ、判定した干渉物質タイプごとに干渉物質レベルを特定することができる。

【0034】

本発明に係る干渉物検出方法、この方法を実行するように構成された品質チェックモジュール、及び1つ以上の品質チェックモジュールを含む試料検査装置のさらなる詳細を、図1~図7を参照してさらに説明する。

【0035】

図1は、複数の試料容器102(例えば、図2A~図3を参照)を自動的に処理することができる試料検査装置100を示す。試料容器102は、1つ以上の分析器(例えば、試料検査装置100に沿ってそれぞれ配置された第1、第2、第3の分析器106, 108, 110)へ搬送されて分析される前に、装填領域105の1つ以上のラック104に収容される。より多数の又はより少数の分析器を使用可能であることは当然である。分析器は、臨床化学分析器やアッセイ機器などの組み合わせである。試料容器102は、試料212を入れることのできる、採血管、試験管、サンプルカップ、キュベット、又は他の

10

20

30

40

50

透明又は不透明なガラス又はプラスチック容器など、透明又は半透明の容器である。

【 0 0 3 6 】

通常、自動処理される試料 2 1 2 (図 2 A ~ 図 3) は、キャップ 2 1 4 で蓋をすることができる試料容器 1 0 2 に入れて、試料検査装置 1 0 0 に提供される。キャップ 2 1 4 は、種々の形状とカラー (例えば、赤色、ロイヤルブルー、淡青色、緑色、灰色、黄色、又は色の組み合わせ) のいずれか又は両方を有し、これらは、例えば添加剤のタイプごとに試料容器 1 0 2 が使用される検査に関して、意味をもつ。他の色も使用できる。

【 0 0 3 7 】

試料容器 1 0 2 の各々には、試料検査装置 1 0 0 に沿った様々な位置で機械読み取り可能なバーコード、アルファベット、数字、英数字、又はこれらの組合せなどの識別情報 2 1 8 i (すなわち、しるし) を含むラベル 2 1 8 が付けられる。識別情報 2 1 8 i は、例えば、ラボラトリインフォメーションシステム (L I S) 1 4 7 を介して、患者の識別、試料 2 1 2 に実施されるべき検査、又は他の情報を示すか、又はこれらと相関する。このような識別情報 2 1 8 i は、管 2 1 5 に貼り付けられたラベル 2 1 8 において提供される。ラベル 2 1 8 は、試料容器 1 0 2 の全周に又は試料容器 1 0 2 の全長に延びていなくてもよい。一実施形態では、複数のラベル 2 1 8 が貼られ、わずかに重なっている。したがって、ラベル 2 1 8 は試料 2 1 2 の一部を遮蔽するが、それでも試料 2 1 2 の一部は少なくとも 1 つの視点から観測することができる。一実施形態では、ラック 1 0 4 に追加の識別情報をもたせることもできる。

【 0 0 3 8 】

試料 2 1 2 は、管 2 1 5 内に血清又は血漿成分 2 1 2 S P 及び沈降血液成分 2 1 2 S B を含む。空気 2 1 6 が血清及び血漿成分 2 1 2 S P の上方にあり、それらの間の線又は境界は本明細書では液体 - 空気界面 (L A) として定義される。血清又は血漿成分 2 1 2 S P と沈降血液成分 2 1 2 S B との間の境界は、本明細書では血清 - 血液界面 (S B) と定義される。空気 2 1 6 とキャップ 2 1 4 との間の境界は、本明細書では管 - キャップ界面 (T C) と呼ぶ。管の高さ (H T) は、管 2 1 5 の底からキャップ 2 1 4 の下端までの高さとして定義される。血清又は血漿成分 2 1 2 S P の高さは H S P であり、沈降血液成分 2 1 2 S B の上端から血清又は血漿成分 2 1 2 S P の上端まで、すなわち L A から S B までの高さとして定義される。沈降血液成分 2 1 2 S B の高さは H S B であり、沈降血液成分 2 1 2 S B の下端から S B の沈降血液成分 2 1 2 S B の上端までの高さとして定義され、H T O T は試料 2 1 2 の全高であり、H S P + H S B に等しい。

【 0 0 3 9 】

ゲルセパレータ 3 1 3 が使用される場合 (図 2 B) 、血清又は血漿成分 2 1 2 S P の高さは H S P であり、L A の血清又は血漿成分 2 1 2 S P の上端から S G のゲルセパレータ 3 1 3 の上端まで、すなわち L A から S G までの高さとして定義される。沈降血液成分 2 1 2 S B の高さは H S B であり、沈降血液成分 2 1 2 S B の下端から B G のゲルセパレータ 3 1 3 の下端までの高さとして定義される。H T O T は試料 2 1 2 の全高であり、H S P + H S B + ゲルセパレータ 3 1 3 の高さに等しい。いずれの場合も、壁厚は T w であり、外側幅は W であり、試料容器 1 0 2 の内側幅は W i である。

【 0 0 4 0 】

より詳細に、試料検査装置 1 0 0 は、トラック 1 2 1 を設置することができるベース 1 2 0 (例えば、フレーム又は他の構造体) を含む。軌道 1 2 1 は、レール軌道 (例えば、モノレール又はマルチレール) 、コンベヤベルトの集合体、コンベヤチェーン、可動ブラットフォーム、又は他の適切なタイプの搬送機構である。トラック 1 2 1 は、円形又は他の適切な形状で、一実施形態では、閉じたトラック (例えば、無端トラック) である。トラック 1 2 1 は、動作中、個々の試料容器 1 0 2 を一つ一つ、キャリア 1 2 2 により、トラック 1 2 1 に沿って離れた位置へ移送する。

【 0 0 4 1 】

キャリア 1 2 2 は、トラック 1 2 1 で単一の試料容器 1 0 2 を運ぶように構成された受動的な非電動パック、又は選択的に、トラック 1 2 1 に沿って移動し、事前にプログラム

された位置で停止するようにプログラムされたリニアモータなどのオンボード駆動モータをもつ自動式キャリアである。キャリア122はそれぞれ、試料容器102を、規定された起立姿勢に保持するように構成されたホルダ122H(図3)を含む。ホルダ122Hは、試料容器102をキャリア122に固定するもので、異なるサイズの試料容器102を受け入れられるように移動可能又は可撓性の複数のフィンガ又は板ばねを含む。一実施形態では、キャリア122は、1つ以上のラック104を設置してある装填領域105から出発する。一実施形態では、装填領域105は、分析が完了した後にキャリア122からの試料容器102を取り出すことを可能にする機能も担う。

【0042】

ロボット124が装填領域105に設けられ、1つ以上のラック104から試料容器102を把持してトラック121の投入レーンなどにあるキャリア122に試料容器102を装填するように構成される。ロボット124はまた、検査の完了時に、キャリア122から試料容器102を取り出すようにも構成される。ロボット124は、X及びZ、Y及びZ、X、Y及びZ、又はr及びθ運動が可能な1つ以上(例えば、少なくとも2つ)のロボットアーム又は要素を含む。ロボット124は、ガントリロボット、多関節ロボット、Rθロボット、又は他の適切なロボットであり、試料容器102をピックアップして分配するようにサイズ決め、構成されたロボットグリッパフィンガを備える。

【0043】

トラック121に装填されてキャリア122によって搬送される試料容器102は、第1の前処理ステーション125(例えば、試料212の分画を実行するように構成された自動遠心分離機)に進む。試料容器102を運ぶキャリア122は、流入レーン又は他の適切なロボットによって、第1の前処理ステーション125へ方向転換する。遠心分離後、試料容器102は、流出レーンから出るか又はロボットによって取り出され、トラック121へ戻る。図示の実施形態では、キャリア122の試料容器102は次に、図4A及び図4Bを参照してさらに説明する、品質チェックモジュール130へ搬送される。

【0044】

品質チェックモジュール130は、試料検査装置100によって処理される試料212に含まれるH、I、Lのうちの1つ以上の存在を自動的に判定するように構成される。H、I、Lの1つ以上を、正常(N)と考えられるほどに少量しか含まないことが判明した場合、当該試料212は、トラック121を継続し、そして、試料容器102を装填領域105へ戻して排出するまでに、1つ以上の分析器(例えば、第1、第2、第3の分析器106, 108, 110の1つ以上)で分析される。一実施形態において、試料212は、品質チェックモジュール130においてアーチファクト(例えば、血塊、泡、又は泡沫)の存在についても検査される。一実施形態では、試料212の定量化も品質チェックモジュール130で行われる(すなわち、HSP、HSB、HTOTの決定、及びSB、LAの位置の決定)。一実施形態では、試料容器102の物理的属性の特徴付けが、品質チェックモジュール130で行われる。該特徴付けは、HT、キャップ色、キャップタイプ、TC、管幅W、及び内側幅Wiを判定することを含む。

【0045】

一実施形態では、トラック121に直接連結されていない離隔ステーション132を、検査装置100に設けることができる。例えば、独立したロボット133(点線で示す)が試料212の入った試料容器102を離隔ステーション132に運び、検査/処理後にそれらを戻す。選択的に、試料容器102は手動で取り出して戻すこともできる。離隔ステーション132は、溶血レベルなどの特定の成分を検査するために使用可能であり、又は、例えば、1つ以上の添加剤で脂肪血症レベルを低下させるため、血塊、泡又は泡沫除去するためなど、さらなる処理のために使用される。他の検査又は処理も、離隔ステーション132で実行できる。トラック121に沿って他のステーションを設けてもよい。さらに、追加のステーション(図示せず)として、デキャッピング(キャップ取り外し)ステーション、1つ以上の追加の品質チェックモジュール130などを含むことができる。

【0046】

試料検査装置 100 は、トラック 121 に対する 1 つ以上の位置にセンサ 116 を含む。センサ 116 は、試料容器 102 に付された識別情報 218 i 又は各キャリア 122 に提供される同様の情報（図示せず）を読み取る手段によって、トラック 121 に沿った試料容器 102 の位置を検出するために使用される。一実施形態では、個別 R F I D チップを各キャリア 122 に埋め込むことができ、例えば、既存の R F I D リードシステムを追跡動作に使用することができる。近接センサなど、位置を追跡するための他の手段を使用することもできる。全てのセンサ 116 は、コンピュータ 143 とインターフェースし、各試料容器 102 の位置を常に適切に把握することができる。

【0047】

第 1 の前処理ステーション 125 及び分析器 106 , 108 , 110 の各々は、トラック 121 からキャリア 122 を取り出すように構成されたロボット機構や流入レーンと、トラック 121 へキャリア 122 を戻すように構成されたロボット機構や流出レーンとを備え得る。

【0048】

試料検査装置 100 はコンピュータ 143 によって制御され、コンピュータ 143 は、マイクロプロセッサベースの中央処理装置 C P U とすることができ、各種システム構成要素を動作させるための適切なメモリ、適切な調節電子機器、及びドライバを有する。コンピュータ 143 は、試料検査装置 100 のベース 120 の一部として収容するか、又はベース 120 から分離して備えることもできる。コンピュータ 143 は様々なタイプの検査（例えば、アッセイ又は臨床化学）を実行するために、キャリア 122 の、装填領域 105 への及び装填領域 105 からの移動とトラック 121 に沿った移動、また、第 1 の前処理ステーション 125（例えば、遠心分離機）の動作と共に第 1 の前処理ステーション 125 への及び第 1 の前処理ステーション 125 からの移動動作、さらに、品質チェックモジュール 130 の動作と共に品質チェックモジュール 130 への及び品質チェックモジュール 130 からの移動動作、そして、各分析器 106 , 108 , 110 の動作と共に各分析器 106 , 108 , 110 への及び各分析器 106 , 108 , 110 からの移動動作を制御する。

【0049】

品質チェックモジュール 130 以外の全てに対して、コンピュータ 143 は、例えばニューヨーク州タリータウンの Siemens Healthcare Diagnostics Inc. によって販売されている Dimension（登録商標）臨床化学分析装置で使用するソフトウェア、ファームウェア、ハードウェアコマンド又は回路のいずれか 1 つ以上に従って試料検査装置 100 を制御することができ、当該制御はコンピュータベースの電気機械制御プログラムの当業者には典型的であり、本明細書ではこれ以上言及しない。試料検査装置 100 を制御するための他の適切なシステムを使用してもよい。品質チェックモジュール 130 の制御もコンピュータ 143 により提供し得るが、本明細書で詳述する本発明の方法に従う。

【0050】

本発明の実施形態は、ユーザが様々な制御画面及び状況表示画面に容易且つ迅速にアクセスすることを可能にするコンピュータインターフェースモジュール（C I M）145 を使用して実行される。これらの制御及び状況表示画面は、試料 212 の準備（調製）及び分析に使用される複数の相互に関連する自動装置のいくつか又は全ての態様を説明することができる。C I M 145 は、複数の相互に関連した自動装置の動作状態に関する情報と、試料 212 の位置と、試料 212 に実施すべき又は試料 212 に実施されている検査の状態とを説明する情報を提供するために使用される。したがって、C I M 145 は、オペレータと試料検査装置 100 との間の相互作用を容易にするように構成される。C I M 145 はアイコン、スクロールバー、ボックス、及びボタンを含むメニューを表示するように構成された表示画面を含み、これらを介してオペレータは、試料検査装置 100 とインターフェースすることができる。メニューは、試料検査装置 100 の機能的状態を表示するようにプログラムされた多数の機能ボタンを含む。

【0051】

10

20

30

40

50

図2A、図2B及び図3において、H、I、Lのうちの1つを含む試料容器102が示されている。図2Aは、ゲルセパレータなしで、血清又は血漿成分212SPにH、I、Lの1つ以上を含む試料212を示す。図2Bは、ゲルセパレータ313を有し、血清又は血漿成分212SPにH、I、Lの1つ以上を含む試料212を示す。干渉物質の存在について試料容器102を事前にスクリーニングすることにより、試料212が1つ以上の分析器106、108、110へ進まないように確実に停止させることができる。これにより不正確な検査結果を回避することができる。一実施形態では、HILN判定方法によって干渉物質が存在すると判定された場合、改善処置（例えば、脂肪血症減少）のために、検査結果と共に報告することができる溶血又は黄疸のレベルのより良好な定量化のために、又は場合によっては試料212を再入手するために、離隔ステーション132などへ試料容器102を切り離すことができる。

10

【0052】

図4A及び図4Bに品質チェックモジュール130の一実施形態を示して説明する。品質チェックモジュール130は、1つ以上の分析器106、108、110による分析の前に、試料212（例えば、その血清又は血漿成分212SP）中の干渉物質（例えば、H、I、L）の存在を自動的に判定するように構成される。このような事前スクリーニングは、貴重な分析資源の浪費を防ぎ、又は干渉物質の存在が検査結果の正確性に影響する可能性を排除すべく、試料212の追加の処理、追加の定量化又は特徴付け、廃棄、又は再入手を可能にする。

【0053】

20

干渉物質検出方法に加えて、他の検出方法を、品質チェックモジュール130において試料容器102に入った試料212に実施してもよい。さらに、試料212を定量化する方法を、品質チェックモジュール130で実行することができる。例えば、品質チェックモジュール130は試料212を定量化するために、すなわち、試料212の所定の物理的寸法特性（例えば、LA及びSBの物理的位置、HSP、HSB、HTOTの決定、血清又は血漿成分の体積VSP、沈降血液成分の体積VSBの1つ以上）を判定するために、使用できる。さらに、一実施形態では、アーチファクト検出方法を実施してアーチファクト（例えば、血塊、泡、又は泡沫）の有無を判定することができる。

【0054】

加えて、品質チェックモジュール130は、試料容器102を定量化するために、すなわち、試料容器102のTCの位置、HT、W又はWi、キャップ214の色やタイプの1つ以上など試料容器102の所定の物理的寸法特性を定量化するために、使用することもできる。

30

【0055】

図1、図4A、及び図4Bを参照すると、品質チェックモジュール130の一実施形態は、複数の画像取得装置440A～440Cを含む。3つの画像取得装置440A～440Cが示されているが、2つ、3つ、4つ、それ以上を使用することもできる。画像取得装置440A～440Cは、デジタル画像（すなわち、画素化画像）取得することができる既存のデジタルカメラ、電荷結合デバイス（CCD）、光検出器アレイ、1つ以上のCMOSセンサなどとして行うことができる。一例として3つの画像取得装置440A、440B、440Cが図4Aに示されており、3つの異なる横方向の視点から画像を取得するように構成されている。各画像取得装置440A、440B、440Cは、画像サイズを有する画像を取得することができる装置であってもよい。一実施形態では、画像サイズは例えば2560×694画素とすることができる。別の実施形態では、画像サイズは例えば1280×387画素とすることができる。他の画素密度を用いてもよい。各画像取得装置440A、440B、440Cは、試料容器102の少なくとも一部分と試料212の少なくとも一部分の側方画像を取得するように構成されて動作する。例えば、画像取得装置440A～440Cは、ラベル218又はキャップ214の一部及び管215の一部を取得することができる。最終的に、複数の画像から、試料容器102内の試料212の複合モデルが展開される。複合モデルは、一実施形態では3Dモデルとすることができ、試

40

50

料 2 1 2 に関する最終判定を行うために使用することができる。本実施形態では、該モデルは、透過光に影響を及ぼし得る裏面の構造（例えば、ラベル 2 1 8、ホルダ 1 2 2 H）の存在を考慮に入れたセマンティックモデルである。

【 0 0 5 6 】

図示の実施形態において、複数の画像取得装置 4 4 0 A , 4 4 0 B , 4 4 0 C は、試料 2 1 2 の周りに配置され、複数の視点から側方画像を取得するように構成される。視点は、3つの画像取得装置 4 4 0 A , 4 4 0 B , 4 4 0 C が使用される場合、図示されるように、互いに 1 2 0 度など、互いにほぼ等しく間隔を空けて配置される。図示のように、画像取得装置 4 4 0 A , 4 4 0 B , 4 4 0 C は、トラック 1 2 1 の周りに配置することができる。複数の画像取得装置 4 4 0 A , 4 4 0 B , 4 4 0 C の他の構成を使用することもできる。このようにして、試料容器 1 0 2 がキャリア 1 2 2 にある間に、試料容器 1 0 2 内の試料 2 1 2 の画像を取得する。複数の画像は、少し重なり合ってもよい。

10

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、キャリア 1 2 2 は、撮像位置、すなわち、画像取得装置 4 4 0 A , 4 4 0 B , 4 4 0 C のそれぞれからの法線ベクトルが交差する点など、品質チェックモジュール 1 3 0 内の所定の位置で停止する。一実施形態では、キャリア 1 2 2 を停止させるためにゲートを設け、該ゲート位置で 1 つ以上の良好な品質の画像を取得する。他の実施形態では、予め設定された位置でキャリア 1 2 2 をスタート及びストップさせるようにプログラムに従い構成されたリニアモータを含む。品質チェックモジュール 1 3 0 にゲートがある実施形態では、1 つ以上のセンサ（センサ 1 1 6 など）を使用して、品質チェックモジュール 1 3 0 におけるキャリア 1 2 2 の存在を判定する。

20

【 0 0 5 8 】

画像取得装置 4 4 0 A , 4 4 0 B , 4 4 0 C は、画像ウィンドウ、すなわち、試料容器 1 0 2 の予定位置を含むエリアを捉えるように、近接して設けられ、配向され、又は焦点を合わせてあり、試料容器 1 0 2 は、視野ウィンドウのほぼ中心に位置するように停止させる。上述のように、画像取得装置 4 4 0 A , 4 4 0 B , 4 4 0 C は、血清又は血漿成分 2 1 2 S P の一部、沈降血液成分 2 1 2 S B の一部、及びキャップ 2 1 4 の一部又は全部を含む画像を取得する。取得された画像内に、1 つ以上の基準データが存在するとよい。基準データは、試料 2 1 2 の定量化を容易にする。基準データは例えば、T C 又は試料容器 1 0 2 の底、あるいは、試料容器 1 0 2 の、全視点から見ることのできる既知の位置に付けたマークである。

30

【 0 0 5 9 】

作動中、各画像は、コンピュータ 1 4 3 によって送信されて通信回線 4 4 3 A , 4 4 3 B , 4 4 3 C に提供されるトリガ信号に応答してトリガされ、取得される。取得した画像のそれぞれは、ここに説明する方法の一実施形態に従って処理される。1 つの特に有効な方法では、H D R 処理を使用して取得画像を処理することができる。他の画像処理方法を使用してもよいのは当然である。

【 0 0 6 0 】

より詳細に、一実施形態によれば、複数の異なる露光時間で、1 つ以上の異なるスペクトルにより照明し、品質チェックモジュール 1 3 0 において試料 2 1 2（例えば、分画によって分離された試料）の複数の画像を取得する。例えば、各画像取得装置 4 4 0 A , 4 4 0 B , 4 4 0 C は、1 つ以上のスペクトルを用い異なる露光時間で 4 ~ 8 枚の画像を取得することができる。

40

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、複数のスペクトルの画像は、異なるスペクトルの照明を発生する異なる色の光源 4 4 4 A ~ 4 4 4 C を使用して得ることができる。光源 4 4 4 A ~ 4 4 4 C は、（図示のように）試料容器 1 0 2 をバックライトで照らす。一実施形態では、光源 4 4 4 A ~ 4 4 4 C と共に光拡散板を使用することができる。複数の異なるスペクトルの光源 4 4 4 A ~ 4 4 4 C は、6 3 4 n m + / - 3 5 n m（赤）、5 3 7 n m + / - 3 5 n m（緑）、及び 4 5 5 n m + / - 3 5 n m（青）の公称波長など、2 つ以上の異なるスペクトル

50

ルを放射するLEDなどのRGB光源である。他の実施形態では、光源444A~444Cは、700nm~1200nm程度の公称波長を有する1つ以上のスペクトルを放射することができる。

【0062】

例えば、第1の波長で画像を取得するために、3つの赤色光源(634nm+/-35nm程度の波長)を使用して、3つの横方向位置から試料212を照らすことができる。光源444A~444Cによる赤色照明を使用して、異なる露光時間で複数の画像(例えば、4~8枚以上の画像)を各画像取得装置440A~440Cによって取得する。一実施形態では、露光時間は0.1ms~256msの間程度である。他の露光時間を使用してもよい。画像取得装置440A~440Cそれぞれの画像は、同時撮像可能である。

10

【0063】

一実施形態において、品質チェックモジュール130は、トラック121を少なくとも部分的に取り囲むか又は覆うことができる筐体446を含み、試料容器102は撮像ステップで筐体446の内側に位置決めされる。筐体446は、キャリア122が筐体446に出入りすることができるように、1つ以上のドア446Dを含む。一実施形態では、その天井に、可動ロボットフィンガをもつロボットによって上方から試料容器102をキャリア122に装填できるように、開口446Oを設ける。

【0064】

図4A及び図4Bの実施形態において赤色照明画像を取得した後、赤色スペクトルの光源444A~444Cをオフし、別のスペクトルの光、例えば、緑色スペクトルの光源444A~444Cをオンにし(+/-35nm程度の帯域幅を有する537nm程度の公称波長)、異なる露光時間で複数の画像(例えば、4~8枚以上の画像)を各画像取得装置440A, 440B, 440Cにより、当該スペクトルで取得する。このプロセスは、各画像取得装置440A, 440B, 440Cについて、青色スペクトルの光源444A~444C(+/-35nm程度の帯域幅を有する455nm程度の公称波長)を用いて繰り返すことができる。異なる公称波長のスペクトル光源444A~444Cは、例えば、選択的にオンオフすることができる異なる色の光源のバンクを含む照明パネルによって実施することができる。バックライト用の他の手段を使用してもよい。さらに、赤外線(IR)、近赤外線(近IR)など、RGB光源に加えて、又はRGB光源の代替として、別のスペクトル光源を照明のために使用することができる。

20

30

【0065】

各波長のスペクトルごとに複数の露光時間で取得した複数の画像は、複数の視点からの試料212の画像の集合全体が例えば数秒未満で取得されるように、高速に連続して取得される。一例では、画像取得装置440A, 440B, 440Cを使用し、RGB光源444A~444Cでバックライトすることによって、3つの視点において各波長について4つの異なる露光時間で、4つの画像×3色×3つのカメラ=36の画像が得られる。一実施形態では、白色光を使用して複数の画像を取得し、次に、取得した白色光画像をその個々のRGB成分に分離することによって、RGB画像を取得する手法も可能である。この場合は分離後に36個の画像を得ることができる。画像データは、コンピュータ143のメモリに記録され、その後、コンピュータ143によって処理され得る。なお、このような画像に加えて、参照画像を撮像してもよい。

40

【0066】

HIL特徴付け方法によれば、画像データの処理は、例えば、各スペクトル及び各視点ごとに最適露光の画像データを生成するように、各波長スペクトル及び各画像取得装置440A~440Cごとに、異なる露光時間で取得した複数の画像から最適露光の画素を選択することを含む。これは、本明細書では「画像統合」と呼ぶ。対応する画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)ごとに、画像取得装置440A~440Cからの画像ごとに、最適な画像強度を示す画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)を、視点ごとの異なる露光時間の画像の各々から選択することができる。一実施形態では、最適な画像強度は例えば、所定の範囲の強度(例えば、0~255のスケールで180~254の間)に入

50

る画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）である。別の実施形態では、最適な画像強度は例えば、0～255のスケールで16～254の間である。2つの画像の対応する位置にある2つ以上の画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）が最適露光と判定された場合、2つのうちの強い方が選択される。最適な画像強度を示す選択画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）は、それぞれの露光時間によって正規化することができる。その結果、各画像取得装置440A～440Cの照明スペクトル（例えば、R、G、B、白色光、IR、IRの1つ以上）に対する複数の正規化及び統合されたスペクトル画像データセットが得られ、ここでは、画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）の全てが最適露光である（例えば、スペクトル当たり1つの画像データセット）。

【0067】

品質チェックモジュール130の較正処理の一部として、試料容器102又はキャリア122のない参照画像を取得することができる。この方法の場合、各画像データセットから管の背景（試料容器102の外側の領域）を減算することによって、計算負荷を最小限に抑えることができる。各露光時間及び照明条件（例えば、R、G、B、白色光、IR、近IRの1つ以上）の参照画像は、干渉物質検出方法を実行する前に品質チェックモジュール130によって取得される。

【0068】

最適露光画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）を含む各画像データセットごとに、試料212の血清又は血漿成分212SPとして分類される画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）を識別するために、特徴付けプロセスが行われる。血清又は血漿成分212SPを同定することは、最適露光画像データ中の各画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）を分類することに基づく。分類は、複数のトレーニングセットから生成されたマルチクラス分類器の演算に従う。マルチクラス分類器は、例えば、サポートベクトルマシン（SVM）又はランダム決定木を含む。血清又は血漿成分212SPの範囲を決定するための他の手段を使用してもよい。

【0069】

分類を実行するため、上述のように、第1の統計データが、各画像取得装置440A～440Cごとに、異なるスペクトル（例えば、R、G、B、白色光、IR、近IRの1つ以上）における最適露光画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）ごとに計算される。統計データは、例えば、2次までの平均値及び共分散を含む。計算された統計的属性はオブジェクトクラスの特定のプロパティを符号化し、したがって、クラスラベルを割り当てることによって、異なるオブジェクトクラス間の差別化のために使用される。一旦生成されると、統計データは、画像内の画素（又はスーパーピクセル／画像パッチ）を、1 - 血清又は血漿成分、2 - 沈降血液成分、3 - 管、4 - 空気、5 - キャップ、6 - ラベル、7 - ホルダ、及び8 - ゲルセパレータ（使用される場合）などの複数のクラスラベルのうちの1つに属するものとして分類することができるマルチクラス分類器515に、提供され、演算される。これにより、液体領域（すなわち、血清及び血漿成分212SP）を構成する画素（又はスーパーピクセル）を識別することができる。

【0070】

マルチクラス分類器515は、線形又は非線形である適切なタイプの教師あり分類モデルである。例えば、マルチクラス分類器515は、線形又はカーネルベースのいずれかであるサポートベクトルマシン（SVM）とすることができる。選択的に、マルチクラス分類器515は、適応型ブースティング分類器（例えば、AdaBoost、LogitBoostなど）、人工ニューラルネットワーク、ツリーベースの分類器（例えば、決定ツリー、ランダム決定フォレスト）、又は分類器としてのロジスティック回帰など、ブースティング分類器とすることができる。SVMは、試料212の分析において見られるような、液体と非液体との間の分類に特に有効である。SVMは、データを分析してパターンを認識する相関学習アルゴリズムを有する教師付き学習モデルである。SVMは、分類及び回帰分析のために使用される。

【0071】

訓練例の複数のセットがマルチクラス分類器 5 1 5 を訓練するために使用され、そして、画像データセットがマルチクラス分類器 5 1 5 で演算され、各画素（又はスーパーピクセル）が分類される。マルチクラス分類器 5 1 5 は、様々な試料条件、ラベル 2 1 8 による遮蔽、ホルダ 1 2 2 H による遮蔽、血清又は血漿成分 2 1 2 S P 及び沈降血液成分 2 1 2 S B の液面などをもった試料容器 1 0 2 の多数の例において様々な領域の輪郭を図式的に描くことによって訓練される。5 0 0 を越える画像をマルチクラス分類器 5 1 5 の訓練に使用される。各トレーニング画像は、各クラスに属する領域を識別し、マルチクラス分類器 5 1 5 に教示するために、手動で輪郭を描くこともできる。

【 0 0 7 2 】

トレーニングアルゴリズムが、撮像される新しい試料の画素（又はスーパーピクセル / 画像パッチ）をクラスの 1 つに割り当てるマルチクラス分類器 5 1 5 を構築する。S V M モデルは、別々のクラスの例が可能な限り広い明確なギャップによって分割されるようにマッピングされる空間内の点として、例を表す。画像データセットからの新しい画素が同じ空間にマッピングされ、ギャップのどちら側にあるかに基づいて特定のクラスに属すると予測される。一実施形態では、S V M は、いわゆるカーネルトリック（例えば、カーネルベースの S V M 分類器）を使用して線形分類を効率的に実行することができ、入力を高次元特徴空間に暗黙的にマッピングする。S V M 及びブーストが特に好ましい。他のタイプの分類モデルを使用してもよい。

【 0 0 7 3 】

ブロック 5 1 6 における画素（又はスーパーピクセル / 画像パッチ）のクラス識別から、ブロック 5 1 7 においてセマンティックマップを生成することができる。セマンティックマップは、コンピュータ 1 4 3 のデータベースに格納される 3 D マップであり、位置（例えば、試料容器 1 0 2 の半径方向及び軸方向の位置）の関数として、すべての分類（1 - 血清又は血漿成分、2 - 沈降血液成分、3 - 管、4 - 空気、5 - キャップ、6 - ラベル、7 - ホルダ、及び 8 - ゲルセパレータ（使用される場合））を統合できる。一実施形態では、セマンティックマップをグラフィカルに表示する。

【 0 0 7 4 】

セマンティックマップから、ブロック 5 1 8 において、合成視点を選択することができる。合成視点は、画像取得装置 4 4 0 A ~ 4 4 0 C で画像を取得した視点のうちの 1 つであり得る。別の実施形態では、合成視点は、画像取得装置 4 4 0 A ~ 4 4 0 C で画像を取得した複数の横方向視点のうちの 2 つの間にある別の視点であってもよい。合成視点は、血清又は血漿成分 2 1 2 S P として分類された画素（又はスーパーピクセル / 画像パッチ）の最大数を含む視点である。合成視点が、画像取得装置 4 4 0 A ~ 4 4 0 C で画像を取得した視点の 1 つの場合、選択合成視点は、血清又は血漿成分 2 1 2 S P に分類される画素（又はスーパーピクセル / 画像パッチ）の最大数を示す視点であるように選択される。

【 0 0 7 5 】

場合によっては、2 つの隣接する視点がそれぞれ、血清又は血漿成分 2 1 2 S P に識別されるいくつかの画素（又はスーパーピクセル / 画像パッチ）を含み得る。この場合、合成視点は、画像取得装置 4 4 0 A ~ 4 4 0 C のある 2 つの視点の間にあり、各視点のセグメンテーションデータが統合されて、それぞれの視点から、血清又は血漿成分 2 1 2 S P に分類された領域を含む合成視点が構築される。本実施形態では、合成視点における血清又は血漿成分 2 1 2 S P を反映する各領域を、いずれかの視点に比べて拡大してもよい。したがって、後述するように、分類された画素（又はスーパーピクセル / 画像パッチ）の量が多くなることから、H I L N のより良好な特徴付けを実行することができる。

【 0 0 7 6 】

ブロック 5 1 8 において合成視点が選択されると、ブロック 5 1 9 において、合成視点に関する正面データ及び背面データが同定される。背面データは、背面の分類及び対応する位置データである。背面データはブロック 5 1 1 におけるセグメント化の間に、ラベル 2 1 8 又はホルダ 1 2 2 H のいずれかであるとして分類された画素（又はスーパーピクセル / 画像パッチ）に関するデータである。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 7 】

光源 4 4 4 A ~ 4 4 4 C から各視点における試料容器 1 0 2 の裏面へのバックライトは、裏面に位置するラベル 2 1 8 やホルダ 1 2 2 H の存在によって遮蔽されるので、ラベル 2 1 8 とホルダ 1 2 2 H の 1 つ以上を含む裏面領域に対応する前面領域において画像取得装置 4 4 0 A ~ 4 4 0 C によって取得される前面画像の強度が影響を受ける。したがって、これらの領域における強度は疑わしい（例えば、人工的に低い）場合があり、したがって、H I L N 検知のためにそのまま使用されるべきではない。そこで、一実施形態による方法において、ブロック 5 2 0 で背面データを考慮に入れる。

【 0 0 7 8 】

一実施形態において、ブロック 5 2 0 の背面データ考慮は、H I L N 分類器 5 2 1 によって H I L N を判定する前に、背面セマンティックデータ内のラベル 2 1 8 又はホルダ 2 1 2 H として分類される領域に関し、正面セマンティックデータ内の対応する領域を使用しないことを含む。例えば、図 6 A は、画像取得装置 4 4 0 A の第 1 の視点 1（図 6 D）からの正面セマンティック画像 6 4 0 A を示す。図からわかるように、血清及び血漿の一部は図 6 A に現れ且つ一部はラベル 2 1 8 によって遮蔽されており、光源 4 4 4 A（図 4 A）から放射されたバックライトの一部が背面ラベル部分 2 1 8 B（すなわち、図 6 A の試料容器 1 0 2 の裏面に位置するラベル 2 1 8 の部分）によって遮蔽される。

【 0 0 7 9 】

図 6 B は、画像取得装置 4 4 0 B の第 2 の視点 2（図 6 D）からの正面セマンティック画像 6 4 0 B を示す。図 6 B において、血清又は血漿成分 2 1 2 S P の一部がラベル 2 1 8 によって遮蔽され、光源 4 4 4 B（図 6 D）から放射されたバックライトの一部が背面ラベル部分 2 1 8 B（すなわち、図 6 B の試料容器 1 0 2 の裏面に位置するラベル 2 1 8 の部分）によって遮蔽される。

【 0 0 8 0 】

図 6 C は、画像取得装置 4 4 0 C の第 3 の視点 3（図 6 D）からの正面セマンティック画像 6 4 0 C を示す。図 6 C では、血清又は血漿成分 2 1 2 S P の全てがラベル 2 1 8 によって遮蔽されている。したがって、本方法において、ブロック 5 1 8 の合成視点をこれら 3 つの視点（1、2、3）のうちの 1 つに選択する場合、図 6 D における第 2 の視点 2 が選択される。これは、図 6 B に示すように、ブロック 5 1 7 で生成したセマンティックマップから判定するなど、血清又は血漿成分 2 1 2 S P として分類された最も多くの画素（又はスーパーピクセル / 画像パッチ）を有する視点だからである。この場合、ラベルによって遮蔽された血清又は血漿成分 2 1 2 S P の正面セマンティック画像 6 4 0 B 内の対応する領域（点線で示された領域）は無視することができ、H I L N 分類器 5 2 1 において使用されない。この遮蔽部分は、強度データ、分類データ、及び 3 つの視点（1、2、3）の全てから収集及び統合された位置データを含む、セマンティックマップ 5 1 7 に基づいて、背面セマンティックマップ又は画像を構成することによって判定される。言い換えれば、背面データが考慮され、すなわち、ラベル 2 1 8 及び見えているホルダ 2 1 2 H の位置の知識を得て、第 2 のセマンティック正面 2 の対応する領域を修正するために使用する。仮想背面セマンティックマップ 6 4 0 D が図 6 E に示されている。これは、視点 2（図 6 D）からの正面セマンティック画像において考慮される背面 2 B（図 6 D）からの背面データを表す。実際には、H I L N 分類器 5 2 1 で使用される単なる背面セマンティックデータである（図 6 E のような）セマンティック背面マップは存在しない。

【 0 0 8 1 】

ブロック 5 1 8 で選択された合成視点が複数の視点（1 ~ 3）のうちの 1 つ以外である場合、他の 2 つの視点の編集である視点が選択される。例えば、図 6 C の視点 3 が、ラベル 2 1 8 によって完全に遮蔽された血清又は血漿成分 2 1 2 S P を有する場合、視点 1 と 2 との間の視点が選択され得る。この図 6 F に示す合成視点 4 は、合成正面である。これは、視点 1 及び視点 2 の編集であり、したがって、血清又は血漿成分 2 1 2 S P として分類される画素数を約 2 倍有する。前述のように、一実施形態では、合成背面 4 B からの対応する背面ラベル部分 2 1 8 B（図 6 F に点線で示す）に関連するデータは、血清又は血

10

20

30

40

50

漿成分 2 1 2 S P として分類される合成正面データ内の対応する領域から外し、H I L N 分類器 5 2 1 では使用しない。血清又は血漿成分 2 1 2 S P として分類された領域を示す代表的な正面セマンティック画像 6 4 0 F を図 6 F に示す。血清又は血漿成分 2 1 2 S P (2 つの点線領域の間) として分類された残存領域に対応するデータは、H I L N 分類器 5 2 1 に供給される。

【 0 0 8 2 】

他の実施形態では、分類は、H I L N 分類器 5 2 1 への入力を修正することによって、選択視点に対し試料容器 1 0 2 の裏側に存在し得る構造物を考慮に入れる。「背面セマンティックデータを考慮に入れる」ことは、追加の特徴記述子を H I L N 分類器に提供することを含む。例えば、追加の特徴記述子を提供することは、H I L N 分類器に提示される表現における局所特徴記述子を数値 (例えば、スカラー値) として符号化することを含む。例えば、追加の特徴記述子は、1 = ラベル又は 0 = ラベルなしとして符号化される。さらに、追加の特徴記述子は、1 = ホルダ又は 0 = ホルダなしとして符号化される。

【 0 0 8 3 】

続いて、クラス血清又は血漿成分 2 1 2 S P の背面セマンティックを考慮した合成正面セマンティックデータを、H、I、L の 1 つ以上が液体領域内に存在するかどうか、又は H I L が存在せず、したがって血清又は血漿成分 2 1 2 S P が正常 (N) であるかどうかを判定するように構成された分類器 5 2 2 に供給する。事実上、干渉物質分類器 (例えば、H I L N 分類器 5 2 2) は、干渉物質が血清又は血漿成分 2 1 2 S P 内に存在するか又は血清又は血漿成分 2 1 2 S P 内に存在しないかにかかわらず、セマンティックデータに基づいて分類する。一実施形態では、干渉物質分類器 5 2 2 は、ブロック 5 2 1 H で溶血を同定するように構成された溶血 (H) 分類器、ブロック 5 2 1 I で黄疸を同定するように構成された黄疸 (I) 分類器、ブロック 5 2 1 L で脂肪血症を同定するように構成された脂肪血症 (L) 分類器、及びブロック 5 2 1 N で正常性を同定するように構成された (N) 分類器など、1 つ以上の異なる干渉物質タイプ分類器として実施することができる。各干渉物質分類器は、バイナリ分類モデルであってもよい。セマンティックデータに対する演算の結果は、血清又は血漿成分 2 1 2 S P における干渉物質の存在又は干渉物質の非存在である。

【 0 0 8 4 】

溶血検出

一つの広範な態様によれば、本実施形態は、試料容器 1 0 2 に入っている遠心分離された血液の試料 2 1 2 が溶血しているかどうかを検出するために使用される方法及び装置を対象とする。この方法は、複数の視点で複数の画像取得装置 4 4 0 A ~ 4 4 0 C を利用し、複数の露光 (例えば、4 ~ 8 回以上の露光) 及び複数のスペクトル照明 (例えば、R、G、B、白色光、I R、近 I R) を利用して、複数の画素化マルチスペクトル画像を取得する。次に、視点に該当する画像が分析され、演算されて、セグメント化を提供し、上述のように血清又は血漿成分 2 1 2 S P を同定する。このセグメンテーションデータから、セマンティックマップを生成することができる。1 つの合成視点を選択可能であり、そのために、正面及び背面セマンティックデータを生成することもできる。このセマンティックデータは、異なる溶血指数の多数の溶血試料で予め訓練された分類器モデルに基づいて、ブロック 5 2 1 H における溶血同定のために、H I L N 分類器 5 2 2 によってさらに演算される。

【 0 0 8 5 】

溶血の範囲又は程度は、ブロック 5 2 6 H において判定される溶血指数によって特徴付けられる。本明細書で使用する「溶血指数」は、血清又は血漿成分 2 1 2 S P に存在する溶血の判定量に基づいて、特定の試料 2 1 2 に与えられるグレードを意味する。観測範囲の評価スケールは、例えば 0 ~ 4 の範囲とする。「0」は実質的に溶血がないことを表し、一方、「4」は、重大な (かなりの) 溶血を表す。他にも、0 ~ 1 0、0 ~ 2 0、A ~ F、又は他の範囲のスケールを使用することができる。品質チェックモジュール 1 3 0 によって判定された、十分に高い溶血指数を有する試料 2 1 2 は、はじかれる。通常の手順

に従うと、患者から別の試料 2 1 2 を再入手し、良好な品質の試料 2 1 2 が分析器 1 0 6 , 1 0 8 , 1 1 0 の 1 つ以上に提供できることを確実にする。したがって、溶血を示す試料 2 1 2 は、さらに検査されることなく、装填領域 1 0 5 でリジェクトされ、取り出され得る。選択的に、試料 2 1 2 を別の品質チェックモジュールで検査することもでき、指令された検査に応じて、溶血指数を検査結果と共に報告することができる。

【 0 0 8 6 】

試料 2 1 2 が処理され、ブロック 5 2 1 N において品質チェックモジュール 1 3 0 及び正常性分類器によって正常 (N) であるとみなされると、干渉ヘモグロビンなしで、試料 2 1 2 を良好に分析することができる。ブロック 5 2 1 H において、試料 2 1 2 が十分なレベルの溶血を含むことが分かった場合、試料検査装置 1 0 0 のコンピュータ 1 4 3 又は C I M 1 4 5 のディスプレイ (例えば、コンピュータ画面) にアラートを表示して職員に報知し、試料 2 1 2 が溶血を含むことが分かったときにさらなる評価を命令したり、さらなる判定を行うことができるようにする。

【 0 0 8 7 】

溶血を含む試料 2 1 2 の評価を職員に伝える能力を向上させるために、溶血を含む試料 2 1 2 の入った試料容器 1 0 2 の画像を、コンピュータ 1 4 3 又は C I M 1 4 5 のディスプレイに表示することができる。この画像は、限定するものではないが、様々な既知の溶血試料の参照画像、比較のための色スペクトル、試料 2 1 2 の溶血の評価された指数レベル、そして、職員の取るべき行動の提案など、他の共同情報と共に表示される。

【 0 0 8 8 】

黄疸検出

一つの広範な態様によれば、本実施形態は、遠心分離後の血液の試料容器 1 0 2 に含まれている血清又は血漿成分 2 1 2 S P 中の黄疸を検出するために使用される方法及び装置を対象とする。黄疸干渉物質は、例えば、脾臓において壊した赤血球がビリルビンに変えられる結果の超過ビリルビンから生じる。2 ~ 3 m g / d l を超えるビリルビンのレベルは、明白に暗黄色や褐色がかっており、分析器 (例えば、分析器 1 0 6 , 1 0 8 , 1 1 0 の 1 つ以上) で実施される酵素ベースのイムノアッセイに悪影響を及ぼす。このような状態は、ビリルビン血症とも呼ばれる。

【 0 0 8 9 】

黄疸検出方法は、溶血の検出方法と同様である。画像取得及び画素化画像の分析を実行した後、ブロック 5 1 1 でセグメント化を提供し、背面セマンティックデータを考慮に入れた (遮光ラベル 2 1 8 やホルダ 1 2 2 H の存在を考慮に入れた) セマンティックデータを、黄疸の存在について分析する。この方法によれば、溶血検出のために演算したのと同じセマンティックデータを黄疸検出のために使用することができる。分析は、黄疸が存在するかどうかを判定するために、適切に訓練されたバイナリ分類器を使用し、存在する場合、黄疸指数などの干渉レベルを判定する。本明細書で使用する「黄疸指数」は、存在する黄疸の判定量に基づいて特定の試料 2 1 2 に与えられるグレードを意味する。観測用評価スケールは、0 ~ 4 までの範囲にできる。上記同様、「0」は実質的に黄疸がないことを表し、「4」は重大な (かなりの) 黄疸存在を表す。他にも、0 ~ 1 0 、 0 ~ 2 0 、 A ~ F 、又は他の範囲などのスケールを使用することもできる。

【 0 0 9 0 】

脂肪血症検出

一つの広範な態様によれば、本実施形態は、遠心分離後の血液の試料容器 1 0 2 に含まれている試料 2 1 2 中の脂肪血症を検出するために使用される方法及び装置を対象とする。血清又は血漿成分において白っぽい外観を示す脂肪血症干渉物質は、血液中の過剰な脂質の存在から生じる。約 5 0 m g / d l を超える脂質レベルは、イムノアッセイ検査における抗体結合を妨害し、したがって、分析器 1 0 6 , 1 0 8 , 1 1 0 からのイムノアッセイ結果に影響する。

【 0 0 9 1 】

脂肪血症検出方法は、溶血及び黄疸の検出方法と同様である。この方法において、品質

10

20

30

40

50

チェックモジュール 130 に試料容器 102 を受け入れる。次に、画像取得装置 440 A ~ 440 C が、複数の視点から試料 212 の画素化画像を取得する。そして、コンピュータ 143 が、ブロック 511 において、試料容器 102 及び試料 212 をセグメント化するために、画像の分析を実行する。セグメント化から、セマンティックマップがブロック 517 において生成される。最終的に、セマンティックデータは、H I L N 分類器 521 において脂肪血症の存在を判定するために演算される。この方法によれば、溶血及び黄疸の検出に使用したのと同じセマンティックデータを演算して、脂肪血症の存在を判定することができる。分析は、トレーナー L 分類器モデルを使用してブロック 521 L において脂肪血症を同定することによって、脂肪血症干渉物質が存在するかどうかを判定し、存在する場合、脂肪血症指数などの干渉物質レベルを判定する。訓練された脂肪血症分類器が、ブロック 521 L において脂肪血症を判定するために使用される。SVM などの適切な分類器を使用することができる。本明細書で使用する「脂肪血症指数」は、内包する脂肪血症の判定量に基づいて血清又は血漿成分 212 S P に与えられるグレードを意味する。視認観測用評価スケールは、0 ~ 4 までの範囲とできる。上記同様、「0」は脂肪血症が実質的にないことを表し、一方、「4」は、脂肪血症の重大な（かなりの）存在を表す。あるいは、0 ~ 10、0 ~ 20、A ~ F、又は他の範囲など、他のスケールを使用することもできる。脂肪血症は、試料 212 を分析器（例えば、分析器 106、108、110）で検査又は分析する前に特別な処理で解消し得る、特定の試料品質変色欠陥である。他の評価スケールを使用してもよい。

10

【0092】

20

検査で試料が脂肪血症であることが分かれば、脂質を除去又は低減するために、別の場所（例えば、ステーション 132）で試料 212 をさらに処理することができる。例えば、脂肪血症の量を減少させるために、溶媒又は他の物質を導入し得る。ステーション 132 における脂肪血症レベルを低下させるための追加の処理に続いて、試料 212 は、トラック 121 に戻され、そして分析のために分析器（例えば、分析器 106、108、110）へ直接送られる。選択的に、試料 212 は、本明細書に開示した方法に従って脂肪血症に関して再スクリーニングするべく、再び品質チェックモジュール 130 に送ってもよい。脂肪血症レベルが既に十分に低くなっている場合、該試料は分析器（例えば、分析器 106、108、110）で分析すべくトラック 121 で経路指定され、その後、試料 212 は、装填領域 105 に戻される。

30

【0093】

正常性検出

試料 212 は、正常性（N）、すなわち、H、I、及び L が無いことについても分析され、正常性検出方法では、品質チェックモジュール 130 に試料容器 102 を受け入れる。この方法は、品質チェックモジュール 130 に試料容器 102 を受け入れる。次に、画像取得装置 440 A ~ 440 C が、複数の視点から試料 212 の画素化画像を取得する。そして、コンピュータ 143 が、ブロック 511 において、試料容器 102 及び試料 212 をセグメント化するために、画像の分析を実行し得る。セグメント化から、セマンティックマップがブロック 517 において生成される。最終的に、画像データが、H I L N 分類器 521 において正常性の存在について分析される。この方法によれば、前述の溶血、黄疸、及び脂肪血症の検出に使用されたのと同じセマンティックデータを演算して、正常性を判定することができる。訓練された正常性分類器が、ブロック 521 N において正常性を判定するために使用される。SVM などの適切な分類器を使用することができる。

40

【0094】

以上のとおり、ここに開示の実施形態は、試料 212 の遠心分離後に、第 1 の実施例（例えば、品質チェックモジュール 130）において、H、I、L の 1 つ以上又は N を検出することができることが分かる。プロセスのこの時点で H、I、L の 1 つ以上又は N を検出することによって、試料 212 が浪費されず、誤った検査結果が防止され、患者検査結果の遅延が最小限に抑えられる。一実施形態では、血清又は血漿成分 212 S P に存在する H、I、L の 1 つ以上のレベルのよりいっそう正確な測定値を得るために、血塊、泡、

50

又は泡沫などのアーチファクトの存在を同定するべく、アーチファクト検出方法を使用することもできる。血清又は血漿成分に1つ以上のアーチファクトを含むと認識された画素は、合成視点の正面セマンティックデータで無視することができ、H I L N分類器521では使用しないでおける。アーチファクト検出方法622(図6)は、2016年1月28日出願の同時係属米国仮特許出願62/288,358「Methods And Apparatus For Classifying An Artifact In A Specimen」に詳述されている。

【0095】

本方法によれば、ブロック521Hの溶血同定、ブロック521Iの黄疸同定、ブロック521Lの脂肪血症同定、ブロック521Nの正常性同定は、複数のトレーニングセットに基づいて訓練されるH I L N分類器521でセマンティックデータを演算することによって実施される。一実施形態では、H、I、L、及びNのそれぞれについて個々のバイナリ分類器を使用することができ、選択的に、H、I、L、又はNのいずれか1つ以上を同定するためにマルチクラス分類器を使用することができ、マルチクラス分類器(たとえば、4クラス分類モデル)は、サポートベクトルマシン(SVM)、サポートベクトルネットワーク、又はブースティングクラスアルゴリズムとすることができる。サポートベクターマシン及びネットワークの例は、論文:「Support-vector Networks」- C. Cortes and V. Vapnik in Machine Learning Vol.20, Issue3, page273-297; 「Additive Logistic Regression: A Statistical View of Boosting」- J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani (1998); 「A Short Introduction to Boosting」- Y. Freund and R. E. Schapire (1999)に記載されている。選択的に、セマンティックデータの各画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)のR、G、B、白色光の1つ以上の照明強度値を、H、I、L、又はNを決定するためにルックアップテーブルなどに記憶したR、G、B、白色光値の範囲と、比較することができる。

【0096】

一実施形態では、1つ以上の干渉物質の存在判定は、まず画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)ベースでセマンティックデータを分析し、合成視点の背面データを考慮に入れて、個々の画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)の1つ1つを、正常(N)であるか、又は溶血(H)、黄疸(I)又は脂肪血症(L)を含むかとして特徴付ける。この判定から、血清又は血漿成分212SPの全体的な分類が提供される。全体的な分類は、正常(N)であるか、又は特定の1つ以上のタイプの干渉物質を含む、とすることができる。例えば、特定の干渉物質タイプは、H、I、Lの1つ以上、すなわち、H、I、又はL、H及びI、H及びL、I及びL、又はH、I及びLなどと判定する。

【0097】

血清又は血漿成分212SPが全体として、H、I、Lの1つ以上、又はNであるという判定は、H I L N分類器521によってN、H、I、又はLとして分類された血清又は血漿成分212SP中の画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)数を加算することによって行える。正常(N)又は干渉物質を含むとしての分類は、各クラスの画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)の最大数に基づき、又は重み付けスキームに基づく実施形態もある。すなわち、一実施形態では、画素(又はスーパーピクセル)の大多数がNとして分類される場合、当該血清又は血漿成分212SPは正常(N)として分類される。画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)の大多数がHとして分類される場合、当該血清又は血漿成分212SPは溶血(H)を含むものとして分類される。同様に、画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)の大多数がI又はLとして分類される場合、当該血清又は血漿成分212SPはそれぞれ黄疸(I)又は脂肪血症(L)として分類される。他の実施形態では、重み付け多数決方式を使用して、H I L N分類器521からの確率を重みとして使用し試料212を分類することもできる。血清又は血漿成分212SPを全体として特徴付けるための他の手段を使用してもよい。

【0098】

さらに、セマンティックデータセットが2つ以上の干渉物質クラス(例えば、H及びI、H及びL、I及びL、又はさらにはH、I及びL)に分類される比較的大量の画素(又

はスーパーピクセル／画像パッチ)を含む場合、本干渉物質検出方法は、複数の干渉物質タイプが存在することを報告する。一旦、試料 2 1 2 が複数の干渉物質レベル(例えば、H、I、L の 1 つ以上)を含むものとして特徴付けされると、干渉物質レベル検出器 5 2 3 が、血清又は血漿成分 2 1 2 S P における複数の干渉物質レベルを提供するために使用される。干渉物質レベル検出器 5 2 3 は、教師付き回帰モデルなどのレベル特徴付けモデルにセマンティックデータセットを通すことによって、各特定の干渉物質の干渉物質レベル又は指数を取得する。サポートベクトル回帰(SVR)、ニューラルネットワーク回帰、ツリーベース回帰などの適切な回帰モデルを使用することができる。

【0099】

溶血回帰モデル 5 2 6 H、黄疸回帰モデル 5 2 6 I、及び脂肪血症回帰モデル 5 2 6 L などの、異なる回帰モデルを、各干渉物質タイプごとに使用することができる。一実施形態では、回帰モデルのそれぞれがSVRマシンであり、その特定のタイプの干渉物質(例えば、H、I、又はL)を示す液体領域を使用して訓練され得る。例えば、溶血回帰モデル 5 2 6 H は、予想される溶血レベルの多様な範囲にわたって溶血レベルを有する広範囲の試料 2 1 2 で訓練される。例えば、溶血範囲は、50～525 程度の溶血レベルを含む。同様に、黄疸回帰モデル 5 2 6 I は、1.7～30 程度の黄疸レベルを含む、多様な範囲の予想レベルにわたる黄疸レベルを有する広範囲の試料 2 1 2 で訓練することができる。同様に、脂肪血症回帰モデル 5 2 6 L は、125～1,000 程度の脂肪血症レベルを含む、予想されるレベルの多様な範囲にわたる脂肪血症レベルを有する広範囲の試料 2 1 2 で訓練され得る。

【0100】

一実施形態では、干渉レベルを離散化することができる。例えば、4 つの個別レベルを使用することができる。溶血回帰モデル 5 2 6 H については、50、150、250、及び525の個別の溶血レベルを使用することができる。黄疸回帰式モデル 5 2 6 I については、1.7、6.6、16、及び30の分別黄疸レベルを使用することができ、脂肪血症回帰式モデル 5 2 6 L については、125、250、500、及び1,000の分別脂肪血症レベルを使用することができる。4 つより多い又は少ない個別レベルを使用することもできる。

【0101】

複数の視点からの結果は、試料が正常(N)であるか、又は1つ以上のHILを含むかの指示を提供し得るが、干渉物質レベルの最終決定は、回帰モデルを通過したときのその特定の干渉物質タイプのデータセットの回帰結果の融合によって判定される。モデルの干渉レベルが離散化されている場合、回帰モデルからの出力も、最も近いターゲットレベルにマッピングすることによって離散化される。いずれにしても、一実施形態によれば、検出された干渉物質タイプごとに干渉物質レベル又は指数を提供することができる。

【0102】

以上のとおり、品質チェックモジュール 1 3 0 によって実行される干渉物質検出及び分類方法は、正常Nであるか、又は1つ以上の干渉物質HILを含有するか、のいずれかとして、試料 2 1 2 の迅速な特徴付けをもたらすことが分かる。試料 2 1 2 が1つ以上の干渉物質を含む場合、本方法は、存在する干渉物質の1つ以上のタイプをさらに判定することができ、存在するタイプの干渉物質について干渉物質のレベル又は指数を判定することもできる。

【0103】

図7は、一実施形態による、試料 2 1 2 中の干渉物質を判定する方法のフローチャートを示す。方法 7 0 0 は、ステップ 7 0 2 において、試料容器(例えば、キャップ付き採血管などの試料容器 1 0 2)に入れた試料(例えば、試料 2 1 2)を提供する。次に、方法 7 0 0 は、ステップ 7 0 4 において、複数の視点から試料 2 1 2 の入った試料容器 1 0 2 の画像を取得する。試料容器 1 0 2 はホルダ 1 2 2 H に保持され、該試料容器 1 0 2 の一部にはラベル 2 1 8 が付されている。上述のような画像取得装置 4 4 0 A～4 4 0 C が、画像取得のために使用される。複数の画像は、異なる露光時間、異なるスペクトル(例えば

、R、G、B、白色光、IR、近IRの1つ以上)のいずれか又は組み合わせで、各視点において取得される複数の画像を含む。例えば、一実施形態では4～8回又はこれ以上の異なる露光時間で撮影されるが、同じ照明条件下での撮像も可能である。一実施形態では、画像の一部をバックライト光源444A～444Cとして白色光を使用して取得し、他の一部はバックライト光源444A～444Cとして赤、青、及び緑などの複数の単一波長ピーク狭帯域スペクトル光源を使用して取得することができる。

【0104】

方法700は、ステップ706において、複数の視点からの1つ以上の画像を処理して、各視点ごとに領域の分類を判定することによって、各視点ごとにセグメンテーション情報を提供する。様々な視点からの画像のセグメント化は、各スペクトル及び視点で最適露光の画像データを生成するために、各スペクトルで異なる露光時間の画像から最適露光の画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)を選択することを含む。特定のスペクトル及び視点における各画像における各対応する画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)位置について、最良の露光画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ-露光不足又は露光過多ではない)が選択される。最適露光範囲は、上述の通りである。この最適露光画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)の選択は、画像統合フェーズ(例えば、画像統合512)で行うことができる。その結果、照明スペクトルのそれぞれについて、最適露光の画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)のデータセットを生成することができる。

【0105】

次に、方法700は、最適露光画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)を分類する。分類は、最適露光画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)の統計データを異なるスペクトルで計算して統計データを生成し、そして、統計データを演算して画像データ内の様々なクラスを識別することによって達成される。ブロック511におけるセグメント化は、クラス(例えば、血清又は血漿成分212SP、沈降血液成分212SB、空気212A、管212T、ラベル218、ホルダ122H、ゲルセパレータ313など)を判定することを含む。

【0106】

統合及びセグメント化が完了すると、ステップ708において、複数の視点のそれぞれからのセグメンテーション情報からセマンティックマップを生成する。セマンティックマップは、セグメンテーションデータ(分類、強度、及び位置データ)を集約することによって生成することができる。セマンティックマップは3Dレンダリングとすることができ、データベースにセマンティックデータとして格納することができる。他の実施形態では、セマンティックマップが単にデータベースに格納されたデータであってもよい。

【0107】

方法700は、ステップ710において、血清又は血漿成分212SPを視認できる合成視点を選択する。合成視点は、画像取得装置440A～440Cにかかわる3つの視点(視点1、2、3-図6D)のうちの1つか、又は視点4(図6D)などのそれ以外の視点とすることができる。合成視点は、血清又は血漿成分として分類された画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)が最大数ある画像に基づいて選択される。合成視点を選択すると、方法700は、ステップ712において、合成視点の正面セマンティックデータ及び背面セマンティックデータの同定を実行する。これは、合成視点の正面及び背面を構成するセマンティックマップから画素(又はスーパーピクセル/画像パッチ)の集合を同定することを含む。

【0108】

方法700は、ステップ714において、背面セマンティックデータを考慮しながら、HILN分類器521を用いて正面セマンティックデータに基づいて血清又は血漿成分212SPのHILNを判定する。これは、例えば、背面セマンティックデータにおけるラベル218やホルダ122Hに対応する正面セマンティックデータの選択された部分又は領域に関連するデータの除去又は不使用によって、又は、背面データにおけるラベル218やホルダ122Hに関連する追加の特徴記述子を含むようにHILN分類器521への入

10

20

30

40

50

力を符号化することによって、背面セマンティックデータを考慮したH I L N分類器521を用いて正面セマンティックデータを演算することを含む。

【0109】

選択的に、ステップ716で、回帰モデルなどの干渉物質レベルモデルを使用するなどによって、干渉物質レベル（たとえば、H、I、Lの指数）を検出することができる。したがって、以上のことに基づいて、品質チェックモジュール130によって実行される、背面に存在し得る光遮蔽構造物を考慮に入れた、モデルベースの試料干渉物検出方法700は、試料212のH、I、Lの1つ以上の存在、又はNの、迅速且つロバストな特徴付けをもたらすことが分かる。干渉物質（例えば、H、I、Lの1つ以上）が検出された場合、干渉物質レベルを評価し、報告することができる。

10

【0110】

品質チェックモジュール130は、遠心分離の直後に事前スクリーニングを実行するように配置されるものとして図1に示してあるが、一実施形態では、分析器（例えば、1つ以上の分析器106, 108, 110）に直接、又はトラック121中の他の場所に、品質チェックモジュール130を備えることも有利である。例えば、品質チェックモジュール130は、試料検査装置100のトラック121に物理的に接続されていないステーション132に設けることもできる。品質チェックモジュール130は、分析の前に試料212を検証するために使用することができる。さらに、一実施形態では、遠心分離はトラック104を装填領域105に入れる前に実行することも可能であり、この場合は品質チェックモジュール130が装填領域105又はその近くに配置され、H I L N判定は、ロボット124が試料容器102をキャリア122に装填すると直ちに実行される。

20

【0111】

様々な選択要素、特徴、又は具体例を本明細書で個々に説明することができる。そのような要素、特徴、又は具体例は、他の個々に説明される要素、特徴、又は具体例と置き換えて、あるいは、他の個々に説明される要素、特徴、又は具体例と組み合わせて、使用し実施可能であるのは当然である。

【0112】

本発明には、様々な修正及び代替を適用することができるが、特定のシステム、装置及び方法の実施形態を例として図面に示し、本明細書で詳細に説明してある。ただし、本発明を、開示した特定の装置や方法に限定することは意図されておらず、反対に、特許請求の範囲内に含まれるすべての修正、均等、及び代替の概念を包含することが意図されている。

30

【図 1】

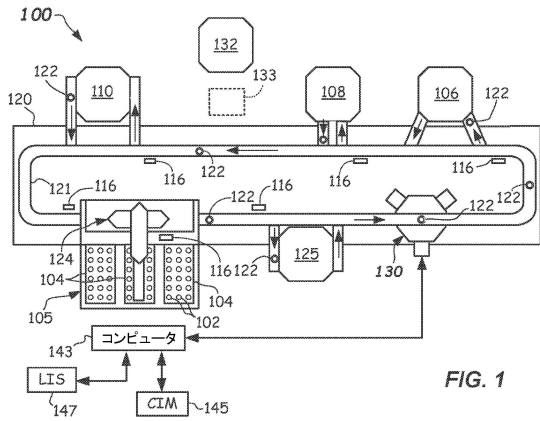


FIG. 1

【図 2 A】

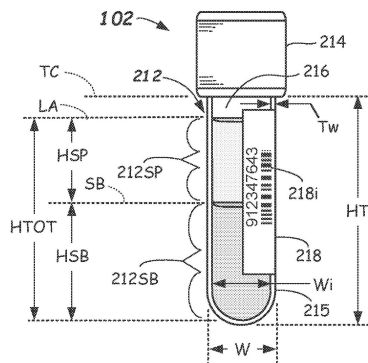


FIG. 2A

【図 2 B】

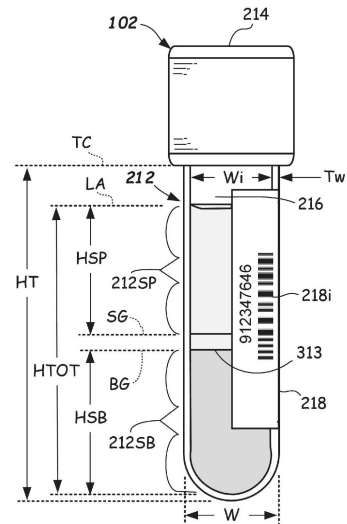


FIG. 2B

【図 3】

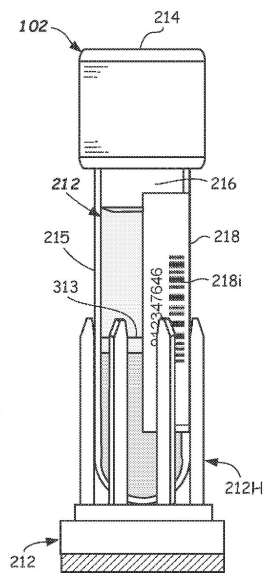


FIG. 3

【図 4】

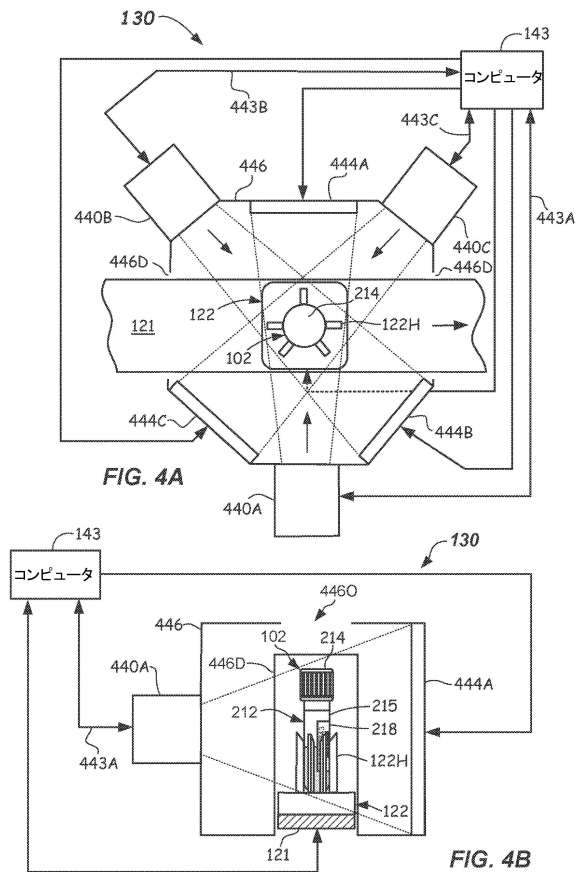
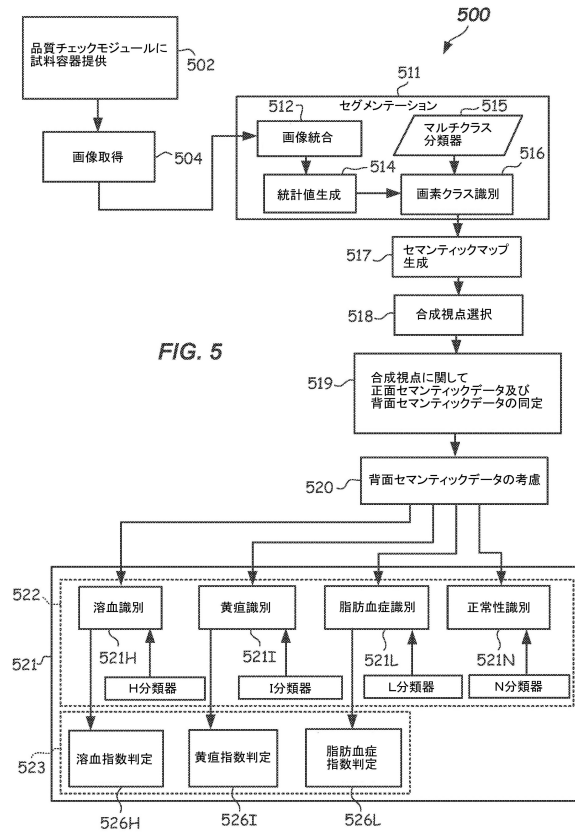


FIG. 4A

FIG. 4B

【図 5】



【図 6 A】

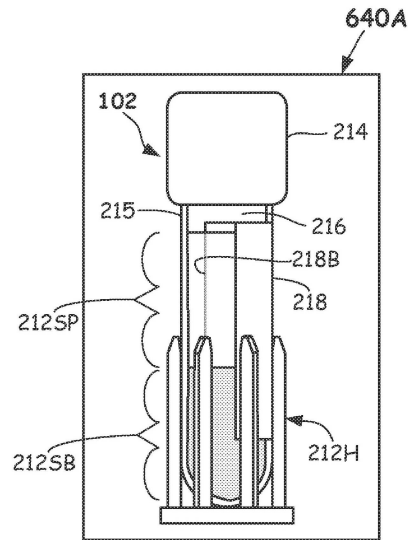


FIG. 6A

【図 6 B】

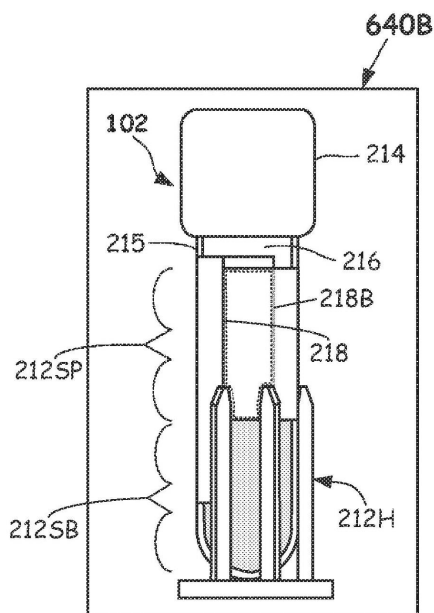


FIG. 6B

【図 6 C】

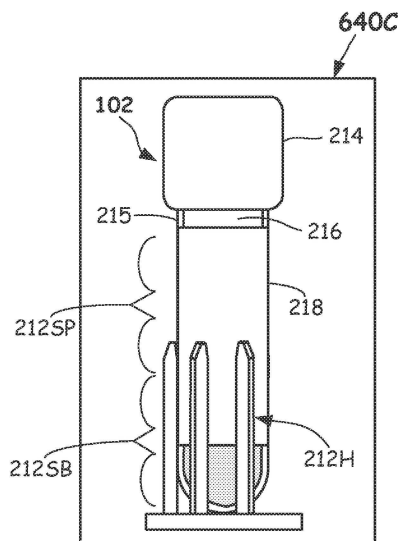


FIG. 6C

【図 6 D】

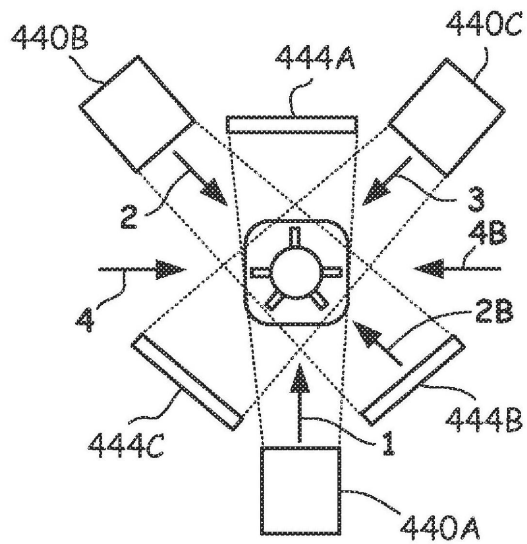


FIG. 6D

【図 6 E】

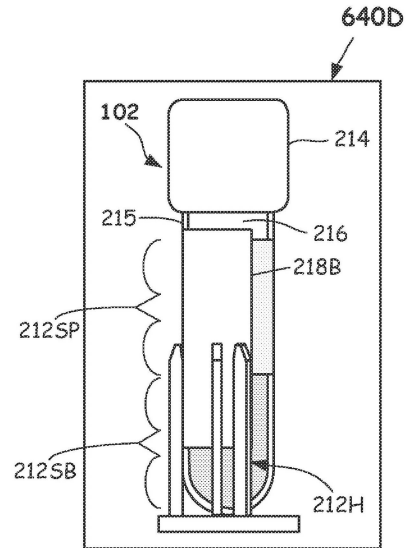


FIG. 6E

【図 6 F】

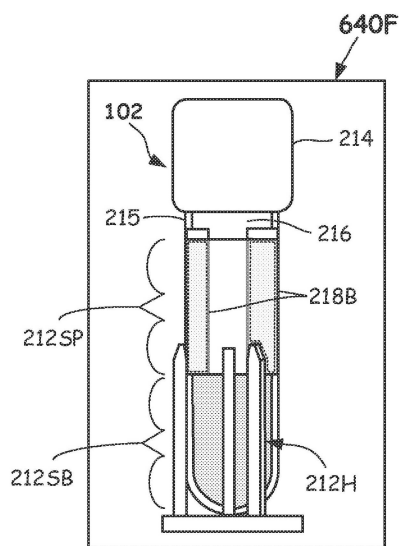


FIG. 6F

【図 7】

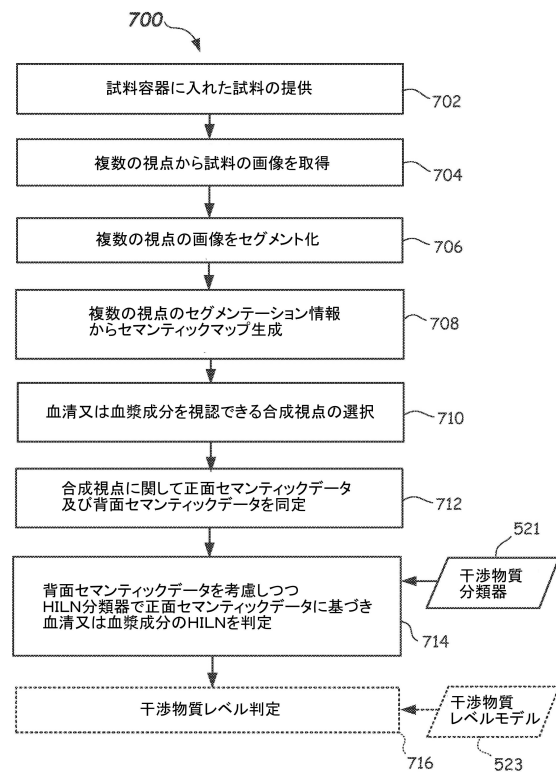


FIG. 7

フロントページの続き

- (72)発明者 クルックナー, シュテファン
ドイツ連邦共和国 1 2 4 8 7 ベルリン, スードスタレー 1 6 4
- (72)発明者 サン, シャンフィ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー, プリンストン, スカーレットオークドライブ 4
6
- (72)発明者 チャン, ヤオ - ジェン
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー, プリンストン, ウイリアムリビングストンコート 2 4 7
- (72)発明者 チェン, テレンス
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー, プリンストン, スカーレットオークドライブ 1
8
- (72)発明者 ボラック, ベンジャミン エス.
アメリカ合衆国 0 7 3 0 2 ニュージャージー, ジャージーシティ, モリスストリート 1 1 5 ,
アパートメント 1 3 2 8

審査官 松岡 智也

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 3 3 9 0 0 (W O , A 1)
特開 2 0 1 5 - 0 1 4 5 0 6 (J P , A)
特開 2 0 0 5 - 0 9 8 8 3 2 (J P , A)
特表 2 0 1 3 - 5 0 1 9 3 7 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 4 1 4 5 7 (U S , A 1)
村瀬 研也, " 医用画像の臨床現場での応用 ", 日本画像学会誌, 2 0 0 6 年, 第 4 5 巻 第 4
号, 3 2 - 3 7 頁

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
G 0 1 N 2 1 / 0 0 - 2 1 / 0 1、2 1 / 1 7 - 2 1 / 6 1、
2 1 / 8 4 - 2 1 / 9 5 8、3 3 / 4 8 - 3 7 / 0 0