

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6870826号
(P6870826)

(45) 発行日 令和3年5月12日 (2021.5.12)

(24) 登録日 令和3年4月19日 (2021.4.19)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 21/17 (2006.01)

GO 1 N 21/17 A

GO 1 N 21/27 (2006.01)

GO 1 N 21/27 A

GO 1 N 33/483 (2006.01)

GO 1 N 33/483 C

請求項の数 18 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2018-539286 (P2018-539286)
 (86) (22) 出願日 平成29年1月24日 (2017.1.24)
 (65) 公表番号 特表2019-504997 (P2019-504997A)
 (43) 公表日 平成31年2月21日 (2019.2.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/014772
 (87) 国際公開番号 W02017/132166
 (87) 国際公開日 平成29年8月3日 (2017.8.3)
 審査請求日 令和1年9月3日 (2019.9.3)
 (31) 優先権主張番号 62/288,362
 (32) 優先日 平成28年1月28日 (2016.1.28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 507269175
 シーメンス・ヘルスケア・ダイアグノステ
 イックス・インコーポレーテッド
 SIEMENS HEALTHCARE
 DIAGNOSTICS INC.
 アメリカ合衆国、ニューヨーク 1059
 1、タリータウン、ベネディクト・アベニ
 ュー 511
 (74) 代理人 100075166
 弁理士 山口 巖
 (74) 代理人 100133167
 弁理士 山本 浩
 (72) 発明者 クルックナー、シュテファン
 ドイツ連邦共和国 12487 ベルリン
 、スードスタレー 164

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 側方多視点から試料を定量化するように構成された方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料容器内に収容された試料を定量化する方法であって、
 試料を提供し、

異なる公称波長を有する複数のスペクトル及び複数の異なる露光時間で前記試料の画像
 を取得し、

前記複数のスペクトルのそれぞれにおける前記複数の異なる露光時間の前記画像から、
 最適に露光された画素を選択し、前記複数のスペクトルのそれぞれについて最適に露光さ
 れた画像データを生成し、

血清又は血漿部分と、沈降した血液部分と、ゲルセパレータを使用する場合はゲルセパ
 レータと、空気と、管と、ラベル、又はキャップのうちの1つ以上を含む1つ以上のクラ
 スの種類に前記試料を分類し、

前記空気と前記血清又は血漿部分の間の気液界面 (L A) の位置と、

前記血清又は血漿部分と前記沈降した血液部分の間の血清と血液の界面 (S B) の位
 置と、

前記ゲルセパレータを使用する場合には、前記血清又は血漿部分と前記ゲルセパレー
 タとの間の血清とゲルの界面 (S G) の位置と、

前記ゲルセパレータを使用する場合には、前記沈降した血液部分と前記ゲルセパレー
 タとの間の血液とゲルの界面 (B G) の位置と、

血清又は血漿部分の体積又は深さの少なくとも1つと、

10

20

前記沈降した血液部分の体積又は深さの少なくとも1つと、
のうちの1つ以上をモンテカルロシミュレーション法を用いて判定することにより前記試料を定量化する
ことを有する方法。

【請求項2】

前記複数のスペクトルと前記複数の露光時間における前記試料の画像を取得することは、各視点に設けたカメラで複数の異なる視点から行う請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記複数の異なる視点は3つ以上である請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記試料は、前記沈降した血液部分と、前記血清又は血漿部分とを含む遠心分離された試料である請求項1～3のいずれか1つに記載の方法。

【請求項5】

マルチクラス分類器に基づき前記試料を分類する請求項1～4のいずれか1つに記載の方法。

【請求項6】

前記マルチクラス分類器は、複数のトレーニングセットから生成される請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記マルチクラス分類器は、さらにサポートベクトルマシンを有する請求項5又は6に記載の方法。

【請求項8】

前記血清又は血漿部分と、
前記沈降した血液部分と、
前記空気と前記血清又は血漿部分との間の気液界面と、
ゲルセバレータが存在する場合には血清とゲルとの界面又は血清と沈降した血液との界面と、
を識別する請求項1～7のいずれか1つに記載の方法。

【請求項9】

前記空気と前記血清又は血漿部分との間の気液界面の位置を識別する請求項1～8のいずれか1つに記載の方法。

【請求項10】

血清と沈降した血液との界面の位置を識別する請求項1～9のいずれか1つに記載の方法。

【請求項11】

血清とゲルとの界面の位置を識別する請求項1～10のいずれか1つに記載の方法。

【請求項12】

前記血清又は血漿部分の体積を計算する請求項1～11のいずれか1つに記載の方法。

【請求項13】

前記沈降した血液部分の体積を計算する請求項1～12のいずれか1つに記載の方法。

【請求項14】

前記試料容器の物理的寸法特徴を判定する請求項1～13のいずれか1つに記載の方法。

【請求項15】

高ダイナミックレンジ(HDR)画像に基づいて、前記モンテカルロシミュレーション法によって到達した、前記LA、前記SB、前記SG又は前記BGの判定を検証する、請求項1～14のいずれか1つに記載の方法。

【請求項16】

試料を定量化するように構成された品質チェックモジュールであって、
異なる公称波長を有する複数のスペクトル及び複数の露光時間で、かつ異なる視点から

10

20

30

40

50

、前記試料の画像を取得するように構成された複数のカメラと、
コンピュータであって、

前記複数のスペクトルのそれぞれにおける前記複数の異なる露光時間の前記画像から、最適に露光された画素を選択し、複数のスペクトルのそれぞれに対して最適に露光された画像データを生成し、

血清又は血漿部分と、沈降した血液部分と、ゲルセパレータを使用する場合はゲルセパレータと、空気と、管と、ラベル、又はキャップのうちの1つ以上を含む1つ以上のクラスの種類の前に記試料を分類し、

前記空気と前記血清又は血漿部分との間の気液界面 (L A) の位置と、

前記血清又は血漿部分と前記沈降した血液部分との間の血清と血液の界面 (S B) の位置と、

前記ゲルセパレータを使用する場合には、前記血清又は血漿部分と前記ゲルセパレータとの間の血清とゲルの界面 (S G) の位置と、

前記ゲルセパレータを使用する場合には、前記沈降した血液部分と前記ゲルセパレータとの間の血液とゲルの界面 (B G) の位置と、

前記血清又は血漿部分の体積又は深さの少なくとも1つと、

前記沈降した血液部分の体積又は深さの少なくとも1つと、

のうちの1つ以上をモンテカルロシミュレーション法を用いて判定することにより前記試料を定量化する

ように構成され操作可能なコンピュータと、
を有する品質チェックモジュール。

【請求項17】

試料を処理する試料検査装置であって、

トラックと、

前記トラック上の品質チェックモジュールであって、

異なる公称波長を有する複数のスペクトル及び複数の異なる露光時間で、かつ異なる視点から、前記試料の画像を取得するように構成された複数のカメラと、

コンピュータであって、

前記複数のスペクトルのそれぞれにおける前記複数の異なる露光時間の前記画像から、最適に露光された画素を選択し、前記複数のスペクトルのそれぞれに対して最適に露光された画像データを生成し、

血清又は血漿部分と、沈降した血液部分と、ゲルセパレータを使用する場合はゲルセパレータと、空気と、管と、ラベル、又はキャップのうちの1つ以上を含む1つ以上のクラスの種類の前に記試料を分類し、

前記空気と前記血清又は血漿部分との間の気液界面 (L A) の位置と、

前記血清又は血漿部分と前記沈降した血液部分との間の血清と血液の界面 (S B) の位置と、

前記ゲルセパレータを使用する場合は、前記血清又は血漿部分と前記ゲルセパレータとの間の、血清とゲルの界面 (S G) の位置と、

前記ゲルセパレータを使用する場合は、前記沈降した血液部分と前記ゲルセパレータとの間の血液とゲルの界面 (B G) の位置と、

前記血清又は血漿部分の体積又は深さの少なくとも1つと、

前記沈降した血液部分の体積又は深さの少なくとも1つと、

のうちの1つ以上をモンテカルロシミュレーション法を用いて判定することにより前記試料を定量化する

ように構成され操作可能なコンピュータと、
を有する品質チェックモジュールと、
を有する試料検査装置。

【請求項18】

前記試料容器内に収容された前記試料を定量化する方法であって、

前記試料容器に収容された前記試料を画像化位置に提供し、
前記試料の画像を取得し、
少なくとも血清又は血漿部分と沈降した血液部分とを含む前記試料の領域を判定し、
多変量レベルモデルからの前記 L A、前記 S B、前記 S G 又は前記 B G のレベル推定仮説を抽出し、
画像空間へレベル推定仮説をマッピングし、
前記領域内の信頼性を統合し、
それぞれの前記領域内の信頼性を最大化し、
信頼性を最大化するレベル推定仮説を選択すること
を有する、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年1月28日に出願された「側方多視点から試料を定量化するように構成された方法及び装置」と題する米国仮特許出願第62/288、362号に対する優先権を主張し、その開示はその全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

本発明は、試料を検査するための方法及び装置に関し、より詳細には、試料に含まれる様々な構成要素の量を判定する方法及び装置に関する。

20

【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中の分析物又は他の成分を識別するために、1つ以上の試薬を用いて化学分析又は臨床分析を行うことができる。便宜上及び安全上の理由から、これらの試料は、常に試料容器（例えば、試料採取管）内に収容される。検査反応は、様々な変化を生じ得るものであり、読み取り及び／又は操作して、分析物、又は試料内に含まれ、実施形態によっては患者の疾患状態を示す可能性がある他の成分の濃度を判定する。

【0004】

自動化された検査技術の改良には、実験室自動化システム（LAS）と呼ばれる自動試料調製システムによる分類、バッチ処理、試料構成要素を分離するための試料容器の遠心分離、流体アクセスを容易にするためのキャップ除去などの分析前試料調製及び取り扱い操作における対応する進歩が伴う。LASはまた、様々な操作（例えば、前分析又は分析検査）を行うことができるように、試料容器内の試料を多数の試料処理ステーションに自動的に搬送することができる。

30

【0005】

LASは、標準のバーコードラベル付き試料容器に収容される多数の異なる、また様々なサイズの試料を処理してもよい。バーコードラベルは、患者の情報や、病院の検査室情報システム（LIS）に入力される他の情報を含む、又はそれに関連付けることができる受託番号を、検査の順番及び他の所望の情報と共に含んでもよい。オペレータは、ラベル付き試料容器を、LASシステム上に置くことができ、LASは、例えば、遠心分離、キャップ取り外し、さらに／又は一定分量調製などの分析前操作のために試料容器を自動的に転送可能である。これらはすべて、試料に対して、実際に臨床分析が行われる前、又はLASの一部となりうる1つ以上の分析装置（臨床化学又は化学分析器）による化学分析が行われる前に実施される。

40

【0006】

特定の検査では、血清又は血漿部分（遠心分離によって全血液から得られる）を使用することができる。場合によっては、ゲルセパレータを試料容器に添加して、血清又は血漿部分から沈降した血液部分の分離を補助してもよい。遠心分離及びその後のキャップ取り外し処理の後、試料容器は、試料の血清又は血漿部分を試料容器から抽出し、血清又は血

50

漿部分を反応容器（例えば、キュベット）中の１つ以上の試薬と組み合わせることができ、適切な分析装置に搬送してもよい。分析測定は、例えば、照会放射のビームを使用して、又は測光若しくは蛍光測定吸収読み取りなどを使用して実行されることが多い。測定値から、終点又は速度又は他の値を判定し、それらから既知の技術を用いて分析物又は他の成分の量を判定することができる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】米国特許出願公開第２０１２／０１４０２３０

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

残念なことに、試料中の様々な部分（例えば、沈降した部分、血清又は血漿部分、及びゲルセパレータ（使用する場合））間の境界の判定は、既存の方法を使用して判定することが困難な場合がある。したがって、結果として得られる血清又は血漿部分の体積、又は沈降した部分と血清又は血漿部分の相対量は、判定するのが困難であるか、又は単に判定されないこともある。

【０００９】

以前は、試料の血清又は血漿部分の気液界面の位置は、深度センサ（例えば、容量性プローブ測定、又はプローブが下降するときの吸引圧力のモニタリング）によって判定してもよい。これに基づいて、プローブ（「ピペット」とも呼ばれる）は、血清又は血漿部分の表面よりも下に所定量下げて、吸引を開始してもよい。しかし、特に複数の検査が指示され患者の試料に指示された場合に、利用可能な血清又は血漿部分の量を知らないと、プローブが汚れる可能性がある。プローブを低く下げ過ぎると、プローブが沈降した血液部分又はゲルセパレータで汚れる可能性があり、プローブを清浄するために先端の交換又は分析装置の停止が必要となることがある。

20

【００１０】

L A 界面の検出には上記の問題があるので、容量式又は圧力式の方法を使用することなく、自動光学検査方法によって試料の様々な部分のサイズを評価することが望ましい。しかしながら、場合によっては、試料容器に直接貼付されたバーコードラベルが、試料を部分的に閉塞して、血清又は血漿部分を視覚的に鮮明に観察することができないこともある。さらに、溶血、黄疸、及び脂肪血を含む試料間にかなり大きな色ずれが存在し、境界線の検出をさらに複雑にする可能性がある。

30

【００１１】

ミラーに付与された特許文献１に記載されているような他のシステムは、試料容器を回転させて、ラベルによって遮られていない視野窓を見つけ出し、次いで、光画像化システムを使用して構成要素の相対量を測定する。しかしながら、そのようなシステムは、自動化し難い可能性がある。

【００１２】

試料中に含まれる種々の構成要素の量を判定する際に遭遇しうる困難のために、各構成要素の体積及び／又は構成要素間の境界の正確な位置を容易に判定するように構成された方法及び装置に対する未充足ニーズがある。この方法及び装置は、分析検査結果を得る速度に著しく悪影響を与えるべきではない、すなわち、L A S 上で起こる全体的な検査処理の速度を低下させてはならない。さらに、方法及び装置は、１つ以上のラベルが試料の一部を遮るようなラベル付き試料容器上でも使用可能でなければならない。

40

【課題を解決するための手段】

【００１３】

第１の態様によれば、試料容器内に収容された試料を定量化する方法が提供される。この方法は、試料を提供することと、異なる公称波長を有する複数のスペクトルで、又、複数の異なる露光で試料の画像をキャプチャすることと、複数のスペクトルのそれぞれにお

50

ける複数の異なる露光で画像から最適に露光された画素を選択して、複数のスペクトルのそれぞれについて最適に露光された画像データを生成することと、血清又は血漿部分と、沈降した血液部分と、ゲルセパレータを使用する場合はゲルセパレータと、空気と、管と、ラベル、又はキャップのうちの1つ以上を含む様々なクラスの種類の試料を分類することと、空気と血清又は血漿部分の間の気液界面の位置と、ゲルセパレータを使用する場合には、血清又は血漿部分とゲルセパレータの間の血清とゲルの界面の位置と、血清又は血漿部分と沈降した血液部分の間の血清と血液の界面の位置と、ゲルセパレータを使用する場合には、沈降した血液部分とゲルセパレータの間の血液とゲルの界面の位置と、血清又は血漿部分の体積及び/又は深さ、又は沈降した血液部分の体積及び/又は深さの1つ以上を計算することと、を含む。

10

【0014】

別の態様によれば、試料を定量化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。品質チェックモジュールは、異なる公称波長と複数の露光を有する複数のスペクトルで、又、異なる視点から、試料の画像をキャプチャするように構成された複数のカメラと、複数のスペクトルのそれぞれにおける複数の異なる露光で画像から最適に露光された画素を選択して、複数のスペクトルのそれぞれについて最適に露光された画像データを生成することと、血清又は血漿部分と、沈降した血液部分と、あればゲルセパレータと、空気と、管と、ラベル、又はキャップのうちの1つ以上を含む様々なクラスの種類の試料を分類することと、空気と血清又は血漿部分との間の気液界面の位置と、血清又は血漿部分と沈降した血液部分との間の血清と血液の界面の位置と、血清又は血漿部分と使用する場合はゲルセパレータとの間の血清とゲルの界面の位置と、沈降した血液部分と使用する場合はゲルセパレータとの間の血液とゲルの界面の位置と、血清又は血漿部分の体積及び/又は深さ、又は沈降した血液部分の体積及び/又は深さの1つ以上を判定することにより試料を定量化するように構成され操作可能なコンピュータを含む。

20

【0015】

さらに別の態様では、試料検査装置が提供される。試料検査装置は、トラックと、トラック上の品質チェックモジュールとを含み、品質チェックモジュールは、異なる公称波長を有する複数のスペクトルで、複数の異なる露光で、又、異なる視点から、試料の画像をキャプチャするように構成された複数のカメラと、複数のスペクトルのそれぞれにおける複数の異なる露光で画像から最適に露光された画素を選択して、複数のスペクトルのそれぞれについて最適に露光された画像データを生成することと、血清又は血漿部分と、沈降した血液部分と、ゲルセパレータを使用する場合はゲルセパレータと、空気と、管と、ラベル、又はキャップのうちの1つ以上を含む様々なクラスの種類の試料を分類することと、空気と血清又は血漿部分との間の気液界面の位置と、血清又は血漿部分と沈降した血液部分との間の血清と血液の界面の位置と、ゲルセパレータを使用する場合には、血清又は血漿部分とゲルセパレータとの間の血清とゲルの界面の位置と、ゲルセパレータを使用する場合には、沈降した血液部分とゲルセパレータとの間の血液とゲルの界面の位置と、血清又は血漿部分の体積及び/又は深さ、又は沈降した血液部分の体積及び/又は深さとのうちの1つ以上を判定することによって試料を定量化するように構成され操作可能なコンピュータとを含む。

30

40

【0016】

別の態様によれば、試料容器内に収容された試料を定量化するモンテカルロシミュレーション法が提供される。この方法は、試料容器に収容された試料を画像化位置に提供することと、試料の画像をキャプチャすることと、少なくとも血清又は血漿部分及び沈降した血液部分を含む試料の領域を判定することと、多変量レベルモデルからのレベル推定仮説を抽出することと、画像空間へレベル推定仮説をマッピングすることと、領域内の信頼性を統合することと、それぞれの領域内の信頼性を最大限にすることと、信頼性を最大限にするレベル推定仮説を選択することとを含む。

【0017】

本発明のさらに他の態様、特徴、及び利点は、本発明を実施するために考えられる最良

50

の形態を含む多くの例示的な実施形態及び実施を例示することによって、以下の説明から容易に明らかになるであろう。本発明は、他の異なる実施形態も可能であり、そのいくつかの詳細は、本発明の範囲からすべて逸脱することなく、様々な点で変更してもよい。したがって、図面及び説明は、本質的に例示的であると見なされるべきであり、限定的とみなされるべきではない。本発明は、添付の特許請求の範囲に含まれるすべての変更、均等物、及び代替物を含有するものである。

【図面の簡単な説明】

【0018】

以下に説明する図面は、説明のためのものであり、必ずしも一定の縮尺で描かれているわけではない。図面は、決して本発明の範囲を限定するものではない。

【図1】1つ以上の実施形態による1つ以上の品質チェックモジュール及び1つ以上の分析装置とを含む試料検査装置を示す上面概略図である。

【図2】1つ以上の実施形態による試料定量化法を用いることによって定量化可能な試料を含むラベル付き試料容器の側面図である。

【図3】1つ以上の実施形態による試料定量化法を用いて定量化可能な試料及びゲルセパレータを含むラベル付き試料容器の側面図である。

【図4A】1つ以上の実施形態による、複数の画像をキャプチャ及び分析して、試料を定量化するように構成された品質チェックモジュールを示す概略上面図である。

【図4B】1つ以上の実施形態による図4Aの品質チェックモジュールを示す概略側面図である。

【図4C】1つ以上の実施形態による、複数の画像をキャプチャ及び分析して、試料を定量化するように構成された品質チェックモジュールを示す概略上面図である。

【図4D】1つ以上の実施形態による、図4Cの品質チェックモジュールを示す概略側面図である。

【図5】1つ以上の実施形態による、試料を定量化するように構成された品質チェックモジュールの構成要素を示すブロック図である。

【図6】1つ以上の実施形態による、試料を定量化並びに試料の特徴を検出する能力、あるいは試料容器を定量化する能力を含む試料検査装置の構成要素全体を示すブロック図である。

【図7】1つ以上の実施形態による、試料を定量化する方法のフローチャートである。

【図8】1つ以上の実施形態による、試料を定量化するモンテカルロシミュレーション法のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

第1の広い態様では、本発明の実施形態は、試料の1つ以上の寸法特徴を定量化する方法及び装置を提供する。本明細書で使用される「寸法特徴」は、試料全体の任意の寸法、試料を構成する構成要素の任意の寸法、例えば、血清又は血漿部分の寸法、沈降した血液部分の寸法、ゲルセパレータ（使用する場合）の寸法、並びにこれらの構成要素の1つ以上の体積及び／又は深さ、を意味する。より正確に試料の1つ以上の構成要素の寸法特徴を知ることにより、吸引シーケンスの間に試料容器内のプローブ（「ピペット」とも呼ばれる）の位置決めを適切に誘導して、プローブが、沈降した血液部分又はゲルセパレータ（使用する場合）を吸引することによって目詰まり又は汚染しないようにし、吸引空気を最小にすることができる。さらに、利用可能な血清又は血漿部分の量を正確に判定することができることにより、その部分をより完全に使用することができ、複数の検査が特定の試料に対して指示された場合に、検査を実施するために試料容器に十分な量の血清又は血漿部分が存在することの検証の事前チェックを行うことができる。血清又は血漿部分、及び沈降した血液部分の寸法特徴を正確に知ることにより、それらの間の比を決定することが可能になる。

【0020】

本明細書に記載の試料は、採血管のような試料容器に採取することができ、分離（例え

10

20

30

40

50

ば、遠心分離による分別)後の沈降した血液部分、及び血清及び血漿部分を含んでいてもよい。沈降した血液部分は、白血球、赤血球、及び血小板などの血液細胞で構成され、血清又は血漿部分から凝集分離される。沈降した血液部分は、概ね、試料容器の底部に見られる。血清又は血漿部分は、沈降した血液部分の一部以外の血液の液体構成要素である。これは、概ね、沈降した血液部分の上に見られる。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主に異なる。血漿は、凝固していない液体であり、血清は、内因性酵素又は外因性構成要素の影響下で凝固することが可能な血漿を指す。いくつかの試料容器では、ゲルセパレータ(例えば、プラグ)を使用してもよく、これは、分別中に沈降した血液部分と血清又は血漿部分との間に位置させる。これは、2つの部分の間の障壁として機能する。

10

【0021】

1つ以上の実施形態によれば、試料定量化法は分析前検査法として実施することができる。例えば、1つ以上の実施形態では、試料がインターフェレントの存在について特徴付けられる前に、又は分析装置でルーチン分析に供される前に、試料定量化法を実施することができる。特に、本発明の1つ以上の実施形態は、さらなる分析前検査のための前提条件として試料の寸法定量化を提供する。試料の寸法定量化は、品質チェックモジュールで判定することができる。品質チェックモジュールは、異なる側方視点から試料容器及び含まれた試料の画像を提供するように構成された複数のカメラを含んでいてもよい。

【0022】

特に、寸法定量化法は、血清又は血漿部分、及び場合によっては試料の他の構成要素(例えば、沈降した血液部分)の定量化を含み、高ダイナミックレンジ(HDR)画像処理を用いて実施することができる。この方法によれば、血清又は血漿部分の界面(例えば、気液界面、血清と血液の界面、又は血清とゲルとの界面)の位置は、HDR画像処理を用いて非常に正確に判定することができる。

20

【0023】

定量化法が試料の物理的寸法特徴を判定した後、生成されたHDRデータセットを使用して、血清又は血漿部分中に任意のアーチファクト(例えば、凝塊、気泡、及び泡)が存在するかなど、試料についてのさらなる情報を判定すること、及び/又は溶血、黄疸、及び/又は脂肪血(以下、「HIL」)のようなインターフェレントの存在を判定することができる。血清又は血漿部分にアーチファクト又は1つ以上のHILが含まれていることが判明した場合、試料にさらなる処理を施すことができる。例えば、識別された凝塊、気泡、又は泡は、別のステーションに運ばれ、オペレータによる凝塊、気泡、又は泡の手動による除去、あるいは、HILのさらなる処理又は特徴付けなどが行われる。このようなさらなる処理の後、いくつかの実施形態では、1つ以上の分析装置上で継続して試料のルーチン分析を行うことができる。プレスクリーニングにより、試料が正常であることが分かった場合、試料をその後、1つ以上の分析装置によるルーチン分析に直接導いてもよい。

30

【0024】

いくつかの実施形態では、品質チェックモジュールは、寸法定量化法を実施するように構成される。品質チェックモジュールは、トラックが1つ以上の分析装置に試料を搬送する実験室自動化システム(LAS)の一部として設けられてもよく、品質チェックモジュールがトラックに設けられてもよい。特定の実施形態では、品質チェックモジュールは、ローディングステーション又はトラックの他の位置などのトラック上に設けられ、その結果、トラック上で試料を寸法的に定量化することができる。

40

【0025】

HDRデータ処理を含む定量化法は、複数の露光(例えば、露光時間)で品質チェックモジュールで複数の画像をキャプチャ(取得)し、異なる公称波長を有する複数のスペクトルによって照明されることを含んでいてもよい。異なる視点から画像をキャプチャするように構成された複数のカメラを使用して画像を取得してもよい。複数のスペクトル(例えば、色)における1つ以上の画像の撮影は、異なる光源を用いて照明することにより達

50

成される。例えば、白色光源、赤色光源、緑色光源、青色光源、近赤外線光源、又は紫外線光源を使用することができる。

【0026】

品質チェックモジュールで、各スペクトル（又は、波長範囲）の複数の露光の画像を取得することができる。例えば、各スペクトル（又は、波長範囲）について、異なる露光で4～8枚以上の画像を取得することができる。露光は、照明強度及びカメラの特徴に基づいて変化させることができる。

【0027】

本発明の試料寸法定量化法、品質チェックモジュール、及び品質チェックモジュールを含む試料検査システムのさらなる詳細については、本明細書の図1～図7を参照してさらに説明する。

10

【0028】

図1は、複数の試料容器102（例えば、試料採取管、図2及び図3参照）を自動的に処理可能な試料検査装置100を示す。試料容器102は、1つ以上の分析装置（例えば、試料検査装置100の周囲に配置される、それぞれ第1、第2、及び第3の分析装置106、108、110）への搬送及びこれらによる分析の前に、ローディングエリア105にある1つ以上のラック104に収容してもよい。より多く、又はより少ない数の分析装置を使用できることは明らかである。分析装置は、臨床化学分析装置及び/又は分析器などの任意の組み合わせであってもよい。試料容器102は、採血管、検査管、サンプルカップ、キュベット、又は概ね透明なガラス若しくはプラスチック容器などの、概ね透明又は半透明の容器であってもよい。他の適切な容器を使用してもよい。

20

【0029】

典型的には、自動的に処理される試料212（図2及び図3）は、試料容器102内の試料検査装置100に提供される。試料容器102はキャップ214でキャップしてもよい（図2及び図3。あるいは「ストッパ」とも称する）。キャップ214は、異なる形状及び/又は色（例えば、赤色、ロイヤルブルー、ライトブルー、緑色、グレー、黄褐色、黄色、又はこれらの組み合わせ）を有していてもよく、試料容器102がどの検査に使用されるか、試料容器102中に含有される添加剤の種類は何か、等を意味する。他の色を使用してもよい。

【0030】

30

試料容器102のそれぞれには、試料検査装置100の周囲の様々な位置で機械可読の識別情報215（すなわち、指標）、例えば、バーコード、英字、数字、英数字、又はこれらの組み合わせを設けてもよい。識別情報215は、検査室情報システム（LIS）147を介して、患者の識別並びに試料212上で達成する検査、又は、例えば、他の情報を示すことができる、あるいは、それらを相互に関連付けることができる。この識別情報215は概ね、試料容器102に貼付された、又は試料容器102の側面に設けられたラベル218上に設けてもよい。ラベル218は、概して、試料容器102の周囲全体、又は試料容器102の長さ全体に亘って延びているのではない。いくつかの実施形態では、複数のラベル218が貼付されてもよく、わずかに重なっていてもよい。したがって、ラベル218は、試料212の一部の視野を遮ることがあるが、試料212の他の部分は、依然として、ある視点から見ることはできる。本発明の実施形態は、特徴付けのための（従来技術のような）試料容器の回転を排除してもよい。いくつかの実施形態では、ラック104は、その上にバーコードのような追加の識別情報を有してもよい。

40

【0031】

試料212は、管212T内に収容された血清又は血漿部分212SP、及び沈降した血液部分212SBを含んでいてもよい。空気212Aは、血清及び血漿部分212SPの上に設けられ、それらの間の線又は境界を、本明細書では気液界面（LA）として定義する。図2に示すように、血清又は血漿部分212SPと沈降した血液部分212SBとの間の境界線は、本明細書では血清 血液界面（SB）として定義される。空気212Aとキャップ214との間の界面は、本明細書では管 キャップ界面（TC）と称する。血

50

清又は血漿部分 2 1 2 S P の高さは (H S P) であり、血清又は血漿部分 2 1 2 S P の上面から沈降した血液部分 2 1 2 S B の上面まで、すなわち図 2 の L A から S B までの高さとして定義する。沈降した血液部分 2 1 2 S B の高さは (H S B) であり、図 2 の S B で沈降した血液部分 2 1 2 S B の底部から沈降した血液部分 2 1 2 S B の上面までの高さとして定義する。図 2 の H T O T は、試料 2 1 2 の全高であり、 $H T O T = H S P + H S B$ である。

【 0 0 3 2 】

ゲルセパレータ 3 1 3 を使用する場合 (図 3 参照) 、血清又は血漿部分 2 1 2 S P の高さは (H S P) であり、血清又は血漿部分 2 1 2 S P の上面 L A からゲルセパレータ 3 1 3 の上面 S G までの高さ、すなわち、図 3 の L A から S G までの距離として定義する。沈降した血液部分 2 1 2 S B の高さは (H S B) であり、図 3 の沈降した血液部分 2 1 2 S B の底部からゲルセパレータ 3 1 3 の底部 B G までの高さとして定義する。図 3 の H T O T は、試料 2 1 2 の全高であり、 $H T O T = H S P + H S B +$ ゲルセパレータ 3 1 3 の高さである。いずれの場合も、壁厚は T w であり、外幅は W であるので、試料容器 1 0 2 の内幅は W i である。管の高さ (H T) は、管 2 1 2 T の最下部からキャップ 2 1 4 の底部までの高さとして定義する。

【 0 0 3 3 】

より詳細には、試料検査装置 1 0 0 は、トラック 1 2 1 を取り付ける又は支持するベース 1 2 0 (例えば、フレーム又は他の構造体) を含んでいてもよい。トラック 1 2 1 は、レール付きトラック (例えば、モノレールトラック又はマルチレールトラック) 、コンベヤベルトの集合、コンベヤチェーン、移動可能なプラットフォーム、又は任意の他の適切な種類の搬送機構であってもよい。トラック 1 2 1 は、円形、蛇行状、又は任意の他の適切な形状であってもよい。トラック 1 2 1 は、いくつかの実施形態では、閉じたトラック (例えば、無限トラック) であってもよい。トラック 1 2 1 は、動作中に、個々の試料容器 1 0 2 を、キャリア 1 2 2 内に位置しつつトラック 1 2 1 の周囲に間隔をおいて配置された位置に搬送してもよい。

【 0 0 3 4 】

キャリア 1 2 2 は、トラック 1 2 1 上に単一の試料容器 1 0 2 を運ぶように構成された受動的で非運動性のバックであってもよく、又は任意で、トラック 1 2 1 周囲を移動し、トラック 1 2 1 の周囲の予め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りニアモータなどの搭載駆動モータを含む自動キャリアでもよい。キャリア 1 2 2 は、それぞれ、試料容器 1 0 2 を規定の直立位置に保持するように構成されたホルダ 1 2 2 H (図 4 A ~ 図 4 D) を含んでいてもよい。ホルダ 1 2 2 H は、任意の適した構造体を含んでいてもよく、また試料容器 1 0 2 をキャリア 1 2 2 に固定するが、異なるサイズの試料容器 1 0 2 が収容されるように側方に移動可能又は柔軟性のある複数のフィンガ又は板ばねを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、キャリア 1 2 2 は、そこにステージングされた 1 つ以上のラック 1 0 4 を有するローディングエリア 1 0 5 から退出してもよい。いくつかの実施形態では、ローディングエリア 1 0 5 は、分析が完了した後に、キャリア 1 2 2 から試料容器 1 0 2 を外すことを許容する二重の機能を果たすことができる。あるいは、トラック 1 2 1 の他の場所に、荷下ろし用レーンを設けてもよい。

【 0 0 3 5 】

ロボット 1 2 4 は、ローディングエリア 1 0 5 に設けてもよく、1 つ以上のラック 1 0 4 に位置する試料容器 1 0 2 を把持し、試料容器 1 0 2 をトラック 1 2 1 の入力レーン、又はトラック 1 2 1 の他の場所などのような、キャリア 1 2 2 上に搭載するように構成してもよい。ロボット 1 2 4 はまた、分析の完了時にキャリア 1 2 2 から試料容器 1 0 2 を除去するように構成される。ロボット 1 2 4 は、X 及び Z、Y 及び Z、X、Y 及び Z、r 及び、又は r、及び Z 運動が可能な 1 つ以上の (例えば、少なくとも 2 つの) ロボットアーム又は構成要素を含む。ロボット 1 2 4 は、ガントリーロボット、関節ロボット、R - ロボット、又は他の適切なロボットであってもよく、ロボット 1 2 4 は、試料容器 1 0 2 をピックアップして配置可能なロボットグリッパフィンガを備えていてもよい。

【 0 0 3 6 】

トラック 1 2 1 上に搭載されると、キャリア 1 2 2 によって担持された試料容器 1 0 2 は、試料 2 1 2 の分別を行うように構成可能な遠心分離機 1 2 5（例えば、自動遠心分離機）に進むことができる。試料容器 1 0 2 を運ぶキャリア 1 2 2 を、流入レーン 1 2 6 又は他の適切なロボットによって遠心分離機 1 2 5 に向かって方向転換させてもよい。遠心分離後、試料容器 1 0 2 は流出レーン 1 2 8 を退出するか、あるいはロボットによって除去されて、引き続きトラック 1 2 1 上を進んでもよい。図示された実施形態では、キャリア 1 2 2 内の試料容器 1 0 2 は、次に、図 4 A 及び図 4 D を参照して本明細書にさらに記載する品質チェックモジュール 1 3 0 に搬送してもよい。

【 0 0 3 7 】

品質チェックモジュール 1 3 0 は、試料容器 1 0 2 に収容される試料 2 1 2 の定量化のために構成され、適合される。試料 2 1 2 の定量化は、品質チェックモジュール 1 3 0 で行うことができ、H S P、H S B、H T O T の判定、並びに S B、L A、S G、及び / 又は B G の位置の判定を含んでいてもよい。また、品質チェックモジュール 1 3 0 は、試料検査装置 1 0 0 によって処理される試料 2 1 2 に含まれる溶血（H）、黄疸（I）、及び / 又は脂肪血（L）の 1 つ以上など、インターフェレントの存在を判定するように構成してもよい。いくつかの実施形態では、試料 2 1 2 は、品質チェックモジュール 1 3 0 においてアーチファクト（例えば凝塊、気泡、又は泡）の存在について検査してもよい。いくつかの実施形態では、H T、キャップの色、キャップの種類、T C、及び管幅（W）を判定するなど、試料容器 1 0 2 の物理的属性の定量化を品質チェックモジュール 1 3 0 で行うことができる。

【 0 0 3 8 】

一旦試料が定量化されると、試料 2 1 2 及び / 又は試料容器 1 0 2 は、インターフェレントの存在について、1 つ以上のアーチファクトについて、又は試料容器 1 0 2 のさらなる特徴付けについて事前にスクリーニングされてもよく、次いで、試料 2 1 2 を前進させて 1 つ以上の分析装置（例えば、分析装置 1 0 6、1 0 8、及び / 又は 1 1 0）で分析してから、各試料容器 1 0 2 をローディングエリア 1 0 5 に移動して降ろしてもよい。

【 0 0 3 9 】

さらに、遠隔ステーション 1 3 2 は、遠隔ステーション 1 3 2 がトラック 1 2 1 に直接リンクされていなくても、自動化された試料検査装置 1 0 0 上に設けてもよい。例えば、独立したロボット 1 3 3（点線で示す）は、試料 2 1 2 を収容する試料容器 1 0 2 を遠隔ステーション 1 3 2 に担持し、それらを検査 / 処理の後に戻すことができる。任意で、試料容器 1 0 2 は、手動で取り出して戻すことができる。遠隔ステーション 1 3 2 を使用して溶血レベルなどの特定の構成要素を検査することができ、あるいは、1 つ以上の添加物によって脂肪血症レベルを低下させるため、あるいは、例えば、凝塊、気泡、又は泡を除去するためなどのさらなる処理を行ってもよい。他の検査又は処理は、遠隔ステーション 1 3 2 で達成してもよい。さらに、追加のステーション（図示せず）は、トラック 1 2 1 の周りの、キャップ取り外しステーション、一定分量調製などに配置してもよい。

【 0 0 4 0 】

試料検査装置 1 0 0 は、トラック 1 2 1 の周囲の 1 つ以上の位置に多数のセンサ 1 1 6 を含んでいてもよい。センサ 1 1 6 を使用して、試料容器 1 0 2 上に置かれた識別情報 2 1 5（図 2）又は各キャリア 1 2 2 に設けることができる同様の情報（図示せず）を読み取ることによって、トラック 1 2 1 に沿って試料容器 1 0 2 の位置を検出してもよい。いくつかの実施形態では、別体の R F I D チップを各キャリア 1 2 2 に埋め込み、従来の R F I D リーダシステムをトラッキング動作に使用してもよい。位置をトラッキングするための他の手段、例えば近接センサなどを使用してもよい。全てのセンサ 1 1 6 は、各試料容器 1 0 2 の位置を常に適度に知ることができるように、コンピュータ 1 4 3 とインターフェースをとってもよい。

【 0 0 4 1 】

遠心分離機 1 2 5、及び分析装置 1 0 6、1 0 8、1 1 0 のそれぞれは、概ね、キャリ

10

20

30

40

50

ア 1 2 2 をトラック 1 2 1 から除去するように構成されたロボット機構及び / 又は流入レーン (例えば、流入レーン 1 2 6、1 3 4、1 3 8、1 4 4) と、キャリア 1 2 2 をトラック 1 2 1 上に再投入するように構成されたロボット機構及び / 又は流出レーン (例えば、流出レーン 1 2 8、1 3 6、1 4 1、及び 1 4 6) を備えていてもよい。

【 0 0 4 2 】

試料検査装置 1 0 0 は、コンピュータ 1 4 3 によって制御してもよく、コンピュータ 1 4 3 は、適切なメモリと適切な調整用電子機器と、ドライバと、様々なシステム構成要素を操作するためのソフトウェアとを有するマイクロプロセッサベースの中央処理装置 CPU であってもよい。コンピュータ 1 4 3 は、試料検査装置 1 0 0 のベース 1 2 0 の一部として、又はベース 1 2 0 から分離して収容してもよい。コンピュータ 1 4 3 は、プログラム化された指示によって、キャリア 1 2 2 のローディングエリア 1 0 5 への及びそこからの移動、トラック 1 2 1 の周囲の動き、遠心分離機 1 2 5 への及びそこからの動きを制御することができる。コンピュータ 1 4 3 又は別体のコンピュータは、遠心分離機 1 2 5 の動作、品質チェックモジュール 1 3 0 への及びそこからの動き、並びに品質チェックモジュール 1 3 0 の動作、さらに各分析装置 1 0 6、1 0 8、1 1 0 への及びそこからの動き、並びに様々なタイプの検査 (例えば、化学分析又は臨床化学) を実施するための各分析装置 1 0 6、1 0 8、1 1 0 の動作を制御することができる。

【 0 0 4 3 】

品質チェックモジュール 1 3 0 以外の全てについて、コンピュータ 1 4 3 は、ニューヨーク、タリータウンのシーメンズヘルスケアダイアグノスティクス株式会社 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) によって販売されているディメンション (登録商標) 臨床化学分析装置で使用されるものなどのソフトウェア、ファームウェア、及び / 又はハードウェアコマンド又は回路に従って試料検査装置 1 0 0 を制御してもよく、このような制御は、コンピュータベースの電気機械制御プログラミングの当業者にとって典型的であるので、本明細書ではこれ以上説明しない。しかしながら、他の適切なシステムを使用して、試料検査装置 1 0 0 を制御してもよい。品質チェックモジュール 1 3 0 の制御は、本明細書で詳細に説明するように、本発明のモデル型法によれば、コンピュータ 1 4 3 によって提供してもよい。

【 0 0 4 4 】

本発明の実施形態は、ユーザが様々な制御画面及びステータス表示画面に、容易かつ迅速にアクセス可能とするコンピュータインタフェースモジュール (CIM) 1 4 5 を使用して実施してもよい。これらの制御及びステータス画面で、試料 2 1 2 の調製及び分析に使用される複数の相互に関係する自動化装置のいくつか又はすべての態様を説明することができる。CIM 1 4 5 を採用して、複数の相互に関係する自動化装置の動作状態についての情報を提供してもよく、また、任意の試料 2 1 2 の位置を記述する情報及び試料 2 1 2 上で実行する、又は実行されている検査のステータスを記述する情報を提供してもよい。CIM 1 4 5 は、オペレータと試料検査装置 1 0 0 が相互作用しやすくなるように構成してもよい。よって、CIM 1 4 5 は、オペレータが試料検査装置 1 0 0 とインターフェースをとるアイコン、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んでいてもよい。

【 0 0 4 5 】

図 2 及び図 3 には、試料 2 1 2 を含む試料容器 1 0 2 が示されている。図 2 は、血清又は血漿部分 2 1 2 S P、及び沈降した血液部分 2 1 2 S B を含む試料 2 1 2 をゲルセパレータなしで示す。図 3 は、血清又は血漿部分 2 1 2 S P、及び沈降した血液部分 2 1 2 S B を含む試料 2 1 2 をゲルセパレータ 3 1 3 付きで示す。本発明の一態様に従って試料 2 1 2 をプレスクリーニングすることにより、血清又は血漿部分 2 1 2 S P、及び / 又は沈降した血液部分 2 1 2 S B の相対量だけでなく、L A、S B、及び S G の物理的位置の正確な定量化が可能になる。定量化は、指示された検査を実行するために利用可能な血清又は血漿部分 2 1 2 S P の量が不十分である場合に、試料 2 1 2 が 1 つ以上の分析装置 1 0 6、1 0 8、1 1 0 への進行を確実に停止することができる。このようにして、不正確な

検査結果を回避することができる。

【0046】

有利なことに、LA及びSB又はSGの位置を正確に定量化する能力は、空気を吸引する可能性を最小限に抑えるだけでなく、沈降した血液部分212SB、又はゲルセパレータ313（使用する場合）を吸引する可能性も最小限に抑える。したがって、いくつかの実施形態では、分析装置106、108、110で血清又は血漿部分を吸引するために使用する試料吸引プローブの目詰まり及び汚染を回避又は最小化することができる。

【0047】

図4A～4Bを参照して、品質チェックモジュール130の第1の実施形態を示し、説明する。品質チェックモジュール130は、1つ以上の分析装置106、108、110による分析の前に試料（例えば、血清又は血漿部分212SP、沈降した血液部分212SB、又はその両方の量）を自動的に定量化するように構成してもよい。このようにプレスクリーニングすることにより、正確な吸引プローブの位置決めが可能になり、液体部分（例えば、試料212の血清又は血漿部分212SP）の十分な量（例えば、体積又は深さ）が利用可能であるので、貴重な分析装置リソースの無駄や、空気、沈降した血液部分212SB、又はゲルセパレータ313（使用する場合）の吸引を回避できるという判定ができる。

【0048】

LA、SB及び/又はSGの物理的位置のうちの1つ以上、及び/又はHSP、HSB、及び/又はHTOTの判定、及び/又は血清又は血漿部分の体積（VSP）又は深さ及び/又は沈降した血液部分（VSB）の体積又は深さが定量化される試料定量化法に加え、品質チェックモジュール130において試料容器102に収容される試料212に対して他の検出方法を行ってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、インターフェレント検出法は、インターフェレント（例えば、H、I、及び/又はL）の有無を判定することができる。アーチファクト検出方法は、アーチファクト（例えば凝塊、気泡、又は泡）の有無を判定することができる。さらに、品質チェックモジュール130を使用して、試料容器102を定量化する、すなわち、試料容器102のTC、HT、及び/又はWの位置、及び/又はキャップ214の色及び/又は種類などの試料容器102の特定の物理的寸法特徴を定量化することができる。

【0049】

ここで、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の第1の実施形態は、複数のカメラ440A～440Cを含んでいてもよい。3つのカメラ440A～440Cが示されているが、2つ以上、3つ以上、又はさらに4つ以上のカメラを使用してもよい。カメラ440A～440Cは、デジタル画像（すなわち、画素化された画像）をキャプチャできる従来のデジタルカメラ、電荷結合素子（CCD）、光検出器のアレイ、1つ以上のCMOSセンサ、などであってもよい。例えば、3つのカメラ440A、440B、440Cが図4Aに示されており、3つの異なる視点からデジタル画像をキャプチャするように構成されている。各カメラ440A、440B、440Cは、一実施形態では約2560画素×694画素、別の実施形態では約1280画素×384画素の画像サイズを有するデジタル画素化画像をキャプチャすることができる装置でもよい。他の画素密度を使用してもよい。各カメラ440A～440Cは、試料容器102の少なくとも一部、及び試料212の少なくとも一部の側方画像をキャプチャするように構成及び動作可能である。例えば、カメラ440A～440Cは、ラベル218又はキャップ214の一部及び管212Tの一部をキャプチャしてもよい。最終的に、複数の画像から、試料容器102内の試料212の複合モデルを作成することができる。複合モデルは、いくつかの実施形態では、3Dモデルであってもよく、これを使用して、最終判定を行ってもよく、又は試料212の周囲の個々のカメラによって行われた判定を確認してもよい。

【0050】

図示の実施形態では、複数のカメラ440A～440Cは、試料212の周囲に配置され、複数の視点から側方画像をキャプチャするように構成される。視点は、3つのカメラ

10

20

30

40

50

440A、440B、440Cが使用されるときに、図示のように互いに約120度など、互いにほぼ等間隔になるように離間されていてもよい。図示のように、カメラ440A～440Cは、トラック121の周りに配置してもよい。複数のカメラ440A～440Cの他の配置及び間隔を使用してもよい。このようにして、試料容器102内の試料212の画像は、試料容器102がキャリア122に存在している間に、ただし試料容器102を回転させることなく撮影される。画像はわずかに重なり合うことがある。

【0051】

1つ以上の実施形態では、各カメラ440A～440Cからの法線ベクトルが交差する点などのような、キャリア122を品質チェックモジュール130内の所定の位置で停止させることができる。いくつかの実施形態では、キャリア122を所定の位置で停止させるためにゲートを設けることにより、良好な品質の画像をキャプチャすることができる。他の実施形態では、キャリア122は、キャリア122を所望の位置にプログラムしたように停止させるように構成されたりニアモータを含んでいてもよい。品質チェックモジュール130にゲートを含む実施形態では、(センサ116などの)1つ以上のセンサを使用して、品質チェックモジュール130でキャリア122の存在を判定してもよい。

【0052】

カメラ440A～440Cは、画像ウィンドウ、すなわち、試料容器102の予想される位置を含む領域に、近接して向けて、又は焦点を合わせて設けてキャプチャするようにしてもよく、試料容器102は、ビューウィンドウのほぼ中心に配置されるように停止させてもよい。構成されたように、カメラ440A～440Cは、血清又は血漿部分212SPの一部、沈降した血液部分212SBの一部、キャップ214の一部又は全部、及びおそらくは管212Tの最下部又は参照データを含む画像を撮影することができる。画像内には、1つ以上の参照データが存在してもよい。参照データは、試料212の定量化を助けることができる。参照データは、例えば、TC又は試料容器102の最下部、又は、試料容器102上のいずれかの既知の場所のマークであってもよい。

【0053】

動作中、各画像は、コンピュータ143が送信可能な通信ライン443A～443Cに供給されたトリガ信号にตอบสนองしてトリガされキャプチャされてもよい。キャプチャされた画像の各々は、本明細書で提供される定量化法の1つ以上の実施形態に従って処理してもよい。特に、HDR処理を使用して、試料212を定量化するために画像をキャプチャして処理してもよい。

【0054】

より詳細には、異なる公称波長を有する異なるスペクトルによって、異なる視点で照明しながら、試料212(例えば、分別によって分離された試料212)の複数の画像が複数の異なる露光(例えば、露光時間)で品質チェックモジュール130でキャプチャされる。例えば、各カメラ440A～440Cは、1つ以上のスペクトル(又は、白色光のような1つ以上の波長範囲)において、異なる露光時間で4～8枚以上の画像を撮ることができる。各スペクトルの異なる露光における画像は、すべてのカメラ440A～440Cで同時に撮影されてもよい。

【0055】

一実施形態では、異なる色の光源444A～444Cを用いて試料容器102及び試料212を照明することによって、複数の波長の画像を得ることができる。第1の実施形態では、光源444A～444Cは、(図4A及び図4Bに示すように)試料容器102を背面照明することができる。任意で、図4C及び図4Dに示すように、光源444D～444Fは、それぞれのカメラ440A～440Cの上、下、又は側面に配置されたような試料容器102を前面照明してもよく、又は他の場所に配置してもよい。いくつかの実施形態では、光源444A～444C又は444D～444Fと共に、光拡散器及び/又は光フィルタを使用することができる。

【0056】

例えば、第1のスペクトルで画像をキャプチャするために、3つの赤色光源(約450

10

20

30

40

50

nmの公称波長及び約±35nmのスペクトル幅)を使用して、試料212を3つの側方に間隔をあけた位置から照明することができる。光源444A~444Cによる赤色照明は、異なる露光時間での複数の画像(例えば、4~8枚以上の画像)が各カメラ440A~440Cによってキャプチャされるときに発生する可能性がある。いくつかの実施形態では、露光時間は、約1msと256msとの間でよい。例えば、8ms、32ms、128ms、156msの露光時間を使用できる。他の露光時間を使用してもよい。

【0057】

各実施形態において、品質チェックモジュール130、130Aは、トラック121を少なくとも部分的に囲む、もしくは覆うことができるハウジング446を含んでもよく、試料容器102は、外側照明が最小限となるように画像撮影段階中にハウジング446の内側に位置していてもよい。ハウジング446は、キャリア122がハウジング446の中に入出力できるようにするためのドア446Dを1つ以上含んでもよい。いくつかの実施形態では、天井は、ロボットグリッパフィンガを含むロボットによって、試料容器102がキャリア122内に上方から搭載されることを可能にする開口部446Oを含んでもよい。前面照明を照明に使用する場合、品質チェックモジュール130Aは、画像コントラストを改善するバックストップ壁447を含んでもよい。バックストップ壁447は、試料212の予想される色の範囲以外であれば任意の適切な色でよい。いくつかの実施形態では、黒色の材料を使用してもよい。

【0058】

赤色に照明された画像が図4A及び図4Bの実施形態でキャプチャされると、赤色光源444A~444Cは消灯してもよく、次に他のスペクトルの光、例えば、緑色光源444A~444Cをオンにしてもよい(約±35nmのスペクトル幅の約560nmの公称波長)。そして、異なる露光時間における複数の画像(例えば、4~8枚以上の画像)を、異なる視点に配置された各カメラ440A~440Cによってその波長でキャプチャしてもよい。これは、各カメラ440A~440Cの青色光源444A~444C(約±35nmのスペクトル幅の約635nmの公称波長)を用いて繰り返すことができる。より大きい又はより小さい波長、又はRGBとは異なる公称波長を使用してもよい。異なる波長光源444A~444Cは、例えば、交換可能なフィルタ、又は選択的にオン/オフすることができる異なる色の光源のバンクを使用することによって達成することができる。他の手段を使用して異なるスペクトル(着色)照明を生成してもよい。

【0059】

任意の実施形態では、図4C及び図4Dに最もよく示すように、例えば、カメラ440A~440Cに隣接して、すなわち、上方、下方、側方、又はこれらの組み合わせで、ただし試料容器102に対しそれぞれのカメラ440A~440Cと同じ側にくるように、配置された光源444D、444E、及び444Fを備えることにより、試料容器102は、品質チェックモジュール130Aに前面照明を含むことができる。この任意の実施形態では、カメラ440A~440Cは、それぞれ、約635nm、560nm、及び450nmのRGBピークを有するデジタルカラーカメラであってもよいが、RGBカラーのそれぞれは、モノクロカメラと組み合わせて上記の実施形態で使用される離散光源に比べて比較的広い波長範囲を有する。

【0060】

この任意の実施形態では、光源444D、444E、及び444Fはそれぞれ白色光源であってもよい。例えば、光源444D~444Fは、約390nm~約700nmの波長範囲を発光してもよく、複数の側方位置から試料212を照射するために使用してもよい。異なる露光時間(例えば、4~8回以上の露光)での複数の画像は、各カメラ440A~440Cによって撮影してもよい。撮影された各白色光画像は、複数の波長でその色成分に分離されて、キャプチャされた画像と複数の波長を提供することができる。例えば、コンピュータ143は、撮影された画像を、約400nm~約700nmの間の少なくとも3つのキャプチャ波長に分離してもよい。例えば、450nm、560nm、及び635nmのRGB構成要素をそれぞれコンピュータ143によって画像から分離して、マ

ルチスペクトルの、複数回露光されてキャプチャされた画像をキャプチャしてもよい。画像は、ライン 4 4 3 A ~ 4 4 3 C のコンピュータ 1 4 3 からの信号を介して、前述のように撮影することができる。

【 0 0 6 1 】

上記の設定のそれぞれについて、それぞれの波長（例えば、R、G、及びB）で複数の露光時間で撮影されたこれらの複数の画像のすべてを迅速に連続して得ることができ、複数の視点からの試料 2 1 2 の画像収集全体が、約 2 秒未満で得られるようにしてもよい。例えば、3 台のカメラ 4 4 0 A、4 4 0 B、4 4 0 C と、RGB 光源 4 4 4 A ~ 4 4 4 C を用いた背面照明を使用して、3 つの視点において各波長に対して 4 つの異なる露光画像から、4 つの連写画像 × 3 色 × 3 つのカメラ = 3 6 画像が得られる。別の例では、カメラ 4 4 0 A、4 4 0 B、4 4 0 C と、白色光源 4 4 4 D ~ 4 4 4 F を用いた前面照明を使用して、3 つの視点において 4 つの異なる露光画像から、4 つの画像 × 3 つのカメラ = 1 2 画像が得られる。しかし、RGB 画像は、カメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C によって撮影された白色光画像を個々の RGB 構成要素に分離することによって、キャプチャされる。よって、分離後に、3 6 枚の画像もキャプチャされる。画像データは、コンピュータ 1 4 3 のメモリに格納され、その後、処理されて試料 2 1 2 を定量化する。

【 0 0 6 2 】

試料定量化法によれば、画像データの処理は、例えば、スペクトルごとに、そしてカメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C ごとに異なる露光でキャプチャされた複数の画像から最適に露光された画素を選択して、スペクトルごとに（例えば、R、G、及びB）及びカメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C ごとに最適に露光された画像データを生成することを含んでもよい。これは、本明細書では「画像統合」と称することにする。対応する各画素について、各カメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C からの露光時間ごとの画像に対して、最適な画像強度を示す画素を、異なる露光時間画像それぞれから選択する。最適な画像強度は、例えば、所定の強度（例えば、0 ~ 2 5 5 のスケールでは 1 8 0 ~ 2 5 4 間の強度）の範囲内にある画素として定義してもよい。2 つの画像の対応する位置にある 2 つ以上の画素が最適に露光されると判定された場合、2 つのうちのより高い方を選択する。その結果、全ての画素が最適に露光されたカメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C ごとく、複数の統合されたカラー画像データセット（例えば、R、G、B）（例えば、波長（例えば R、G、及び B））及びカメラごとに 1 つの画像データセットが得られる。次に、各画素の最適に露光された強度値は露光時間によって正規化され、露光時間に関係なくすべての画素が正規化される。

【 0 0 6 3 】

品質チェックモジュール 1 3 0、1 3 0 A の較正（キャリブレーション）の一部として、試料容器 1 0 2 又はキャリア 1 2 2 のない参照画像を撮影してもよい。このようにして、前景のみを残して各画像データセットから背景を除去することができる。露光時間及び照明条件（R、G、B、又は白色光）ごとの参照画像は、例えば、試料定量化法を実施する前に品質チェックモジュール 1 3 0、1 3 0 A によって撮影してもよい。

【 0 0 6 4 】

最適に露光された画素を含む各画像データセットに対して、特徴付け処理が行われ、画素を識別する。画素は、液体領域（すなわち、試料 2 1 2 の血清又は血漿部分 2 1 2 S P）として、又は別のクラスに属するように分類することができる。血清又は血漿部分 2 1 2 S P を識別することは、最適に露光された画像データの各画素を分類することに基づくことができる。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（例えば、マルチクラス分類器 5 1 5）に基づいて行うことができる。マルチクラス分類器 5 1 5 は、例えば、サポートベクトルマシン（SVM）又はランダム判定ツリーを備えることができる。液体領域を判定する他の手段を使用してもよい。

【 0 0 6 5 】

セグメント化段階での画素の分類を実行するために、異なるスペクトル（例えば、R、G、及びB）でそれぞれのカメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C で最適に露光された画素のそれぞれについて、第 1 の統計データを計算してもよい。統計データは、平均値、変動、及び相関

10

20

30

40

50

値を含み得る第2次までの属性を含んでもよい。特に、共分散マトリックスは、多次元データ全体に亘って計算して識別パターンを表してもよい。

【0066】

一度生成されると、統計データは、マルチクラス分類器515に送られるとともに、そこで操作される。マルチクラス分類器515は、画像内の画素を、1 血清又は血漿部分、2 沈降した血液部分、3 ゲルセパレータ（使用する場合）、4 空気、5 管、6 ラベル、7 キャップなどのような複数のクラスラベルの1つに属するものとして分類することができる。任意で、キャリアを分類してもよい。これにより、液体領域（すなわち、血清及び血漿部分212SP）を構成する画素を識別することができる。

【0067】

マルチクラス分類器515は、線形又は非線形である任意の適切な種類の監視分類モデルであってもよい。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サポートベクトルマシン（SVM）であってもよい。任意で、マルチクラス分類器515は、適応ブースティング分類器（例えば、AdaBoost、LogitBoostなど）、任意の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）、分類子としてのロジスティック回帰などのブースティング分類器であってもよい。SVMは、例えば試料212の分析で見られるような、液体と非液体との間の分類に特に効果的となり得る。SVMは、データを分析し、パターンを認識する関連する学習アルゴリズムを有する監視された学習モデルである。SVMは、分類及び回帰分析に使用される。

【0068】

マルチクラス分類器515をトレーニングするために複数セットのトレーニング例が使用され、次いで、マルチクラス分類器515上で画像データセットが操作され、各画素が分類される。マルチクラス分類器515は、様々な試料条件、ラベル218による閉塞、血清又は血漿部分212SP、及び沈降した血液部分212SBのレベル、ゲルセパレータ313を含むか否か、などの、試料容器102の多くの例における様々な領域をグラフィックスで輪郭を取ることによってトレーニングされてもよい。500以上もの画像を使用して、マルチクラス分類器515のトレーニングを行ってもよい。各トレーニング画像は、各クラスに属する領域を手動で輪郭を描いて識別し、マルチクラス分類器515に教示してもよい。

【0069】

SVMトレーニングアルゴリズムは、任意の新しい教示試料の画素をクラスの1つに割り当てるマルチクラス分類器515を構築する。SVMモデルは、別々のクラスの例が可能な限り広い明確な隙間で分割されるようにマッピングされた空間における点としての例を表す。画像データセットからの新しい画素は、その同じ空間にマッピングされ、マップ上のどこにあるかに基づいて特定のクラスに属することを予測することができる。いくつかの実施形態では、SVMは、カーネルトリック（例えば、カーネルベースのSVM分類器など）と称されるものを使用して非線形分類を効率的に実行し、その入力を高次元の特徴空間に暗黙的にマッピングすることができる。SVM及びツリーベース分類器が特に好ましい。他の種類の分類モデルを使用してもよい。

【0070】

その後、血清又は血漿部分212SP、及び/又は沈降した血液部分212SBのクラスであるとみなされるマルチクラス分類器515の結果を用いて、試料212を定量化することができる。試料容器102の幅（W）も判定できる。

【0071】

1つ以上の実施形態による試料定量化法のフローチャートを図5に示す。まず、キャリア122によって担持された試料212を含む試料容器102を、502での品質チェックモジュール（例えば、品質チェックモジュール130又は130A）に設ける。複数の画像が、504においてキャプチャされる。その複数の画像とは、上述したように、複数の異なる露光で、また、複数の異なるスペクトルで、そして複数の視点で撮影されたマル

10

20

30

40

50

チスペクトル画像である。定量化のために、品質チェックモジュール 130A の前面照明付きセットアップを使用してもよく、複数の画像をコンピュータ 143 のメモリに格納してもよい。これらの画像から、背景を 508 での背景除去フェーズで任意に減算して、計算負荷を低減することができる。背景除去は、先だって 510 で撮影した参照画像を減算することによって達成できる。

【0072】

504 における画像キャプチャ及び 508 における任意の背景除去の後、511 においてセグメント化を行うことができる。511 でのセグメント化は、512 で行われる画像統合処理を含んでいてもよい。512 におけるこの画像統合処理中に、スペクトル (R、G、及び B) 及びカメラ 440A ~ 440C ごとの様々な露光時間画像が、画素ごとに再検討され、最適に露光された画素を判定する。それぞれの対応する画素位置ごとに、最適に露光された画素のうちの最良のものが選択され、正規化され、各スペクトル及びカメラ 440A ~ 440C ごとに最適に露光された画像データセットに含まれる。したがって、512 での画像統合に続いて、各スペクトル (R、G、及び B) 及び各カメラ 440A ~ 440C ごとに 1 つの最適に露光された画像データセットが生成される。HDR 処理の使用は、反射及び吸収に関して、画像の細部を強化するよう機能する。これにより定量化がより正確になる。

【0073】

512 での画像統合に続いて、又は、おそらくそれと並行して、514 において統計生成処理を行うことができる。514 では、2 次平均値まで及び / 又は共分散のような各画素について統計が生成される。次いで、最適に露光されたデータセット上の統計データは、マルチクラス分類器 515 によって操作され、516 において画像データセットに存在する画素クラスを識別する。各画素位置について、小さなスーパー画像パッチ (例えば、 11×11 画素) 内でこの統計的記述を抽出する。各スーパー画素パッチは、トレーニングと評価処理において考えられる記述子を提供する。典型的には、分類器はこれらの特徴記述子上で動作し、検査中にトレーニング用の入力クラスラベルと出力クラスラベルを使用する。各画素のクラスラベルを得るためには、画像データセットを適した周知のスキャン技術でスキャンできる。

【0074】

この 511 のセグメント化処理から、カメラ 440A ~ 440C ごとに 2D の統合画像データセットの各画素を、516 において複数のクラスタイプの 1 つに属するように分類する。分類の種類としては、例えば、液体 (血清又は血漿部分 212SP)、沈降した血液部分 212SB、ゲルセパレータ 313、空気 212A、管 212T、ラベル 218、又は、キャップ 214 として分類してもよい。この 511 でのセグメント化情報から、試料 212 の定量化を判定することができる。

【0075】

例えば、518 において、液体領域 (例えば、血清又は血漿部分 212SP) を識別してもよい。これは、血清又は血漿部分 212SP のクラスからのすべての画素をグループ化し、次いで、519 において液体 (血清又は血漿部分 212SP) 及び空気 212A (すなわち、LA) の間の上側界面の位置を判定する。2D の統合画像データセットの中で血清又は血漿部分 212SP として分類された最も高い画素の位置を平均化することによって、垂直方向の LA の数値を計算してもよい。実質的な外れ値はすべて拒絶され、平均には使用されない。前もって行った画素空間から機械空間 (例えば、mm 単位) への較正 (キャリブレーション) は、任意の周知の機械空間対画像空間較正技術によって達成することができる。ゲルセパレータ 313 を使用するかどうかに応じて、定量化法は、その後 520 において、SB 又は SG (ゲルセパレータを使用する場合) の物理的垂直方向の位置を判定してもよい。

【0076】

血清又は血漿部分 212SP として分類された最も低い画素の位置を平均化することによって、520 において、SB 又は SG の数値を計算してもよい。ここでも外れ値は無視

10

20

30

40

50

してよい。L A及びS B又はS Gの位置から、血清又は血漿部分（H S P、図2及び図3）の高さは、平均の減算を介して判定することができる。例えば、血清又は血漿部分2 1 2 S Pと識別された画素の垂直方向の積層をカウントすること、画素数を平均化すること、そして、機械空間に変換することなど、高さH S Pの計算のための他の手段を使用してもよい。

【0077】

液体領域（例えば、血清又は血漿部分2 1 2 S P）を定量化することは、5 2 6において試料容器1 0 2の内部幅（W i）を判定することをさらに含んでもよい。外部幅（W）は、5 2 6において、管2 1 2 Tとして分類された画素を識別し、L AとS B又はS Gの間で測定されるような管2 1 2 Tの外側の側方エッジに位置する対応する画素の位置を減算し、さらに例えば、減算値を平均化することにより、判定してもよい。W iは壁厚T w、すなわち、 $W i = W - 2 T w$ の2倍を減算して、Wから決定することができる。T wは、すべての試料容器1 0 2について使用される平均壁厚値であってもよく、外幅W及び高さH Tの判定に基づいて判定される管の種類に基づくルックアップテーブルから取得される特定の測定値であってもよい。

10

【0078】

H S P及びW iから、液体領域V S P（例えば、血清又は血漿部分2 1 2 S P）の体積は、5 2 8において下の式1を使って判定できる。

$$\text{式1} \quad V S P = H S P \times W i^2 P i / 4$$

【0079】

沈降した血液部分2 1 2 S Bを定量化するため、沈降した血液部分2 1 2 S Bのクラスに対応する画素は、まず5 3 0で識別してもよい。ゲルセパレータ3 1 3が存在するかどうかに応じて、沈降した血液部分H S Bの高さは、5 3 2において、沈降した血液部分2 1 2 S Bの最下部の画素を位置特定し、次にS B又はB Gのいずれかを減算することによって判定する。S B又はS Gは、5 2 0で判定すればよい。S B又はB Gの数値は、沈降した血液部分2 1 2 S Bとして分類された最上部の画素の位置を平均化することによって判定してもよい。W iは、5 2 6で判定してもよい。H S B及びW iから、沈降した血液部分2 1 2 S Bの体積は、試料容器の丸まった端部を考慮するために減算された調整因数を含む以下の式2を用いて5 3 4において判定してもよい。

$$\text{式2} \quad V S B = (H S B \times W i^2 P i / 4) - \{ 1 / 2 W i^2 + (P i / 24) W i^3 \}$$

20

30

【0080】

5 2 8及び5 3 4においてV S P及びV S Bが判定されると、5 3 6において、液体部分（例えば、血清又は血漿部分2 1 2 S P）の沈降した血液部分2 1 2 S Bに対する体積比が、体積比 = $\{ V S P / V S B \} \times 100 (\%)$ で計算される。

【0081】

任意で、液体部分（すなわち、血清又は血漿部分2 1 2 S P）及び沈降した血液部分2 1 2 S Bの深さレベルは、モンテカルロシミュレーション法を用いて判定することができる。モンテカルロシミュレーション法は、与えられたモデル分布からの反復ランダムサンプリングに基づいて数値解を得る計算アルゴリズムのクラスである。この方法は、多変量レベルモデルから複数のランダム仮説を生成することに依存し、次に、画像キャプチャ段階中に生成された信頼値などの画像測定値で検証／検査される。モンテカルロシミュレーション法は、ゲルセパレータ3 1 3が使用されているかどうかに応じて、L A、S B、又はS G及びB Gの位置の仮説を導出することを含む。モンテカルロシミュレーション法を適用するためには、ランダムサンプルが描かれるモデル分布が必要である。モデルは、大量のアノテーション付きトレーニング試料でトレーニングされた多変量モデルであってもよい。

40

【0082】

トレーニング段階中では、ランドマークベースの層状アノテーションが収集され、モデルの推定値がこれらのアノテーションから導出される。生成のため、我々は、画像内のL = (l₁, l₂)、すなわち気液界面L Aと、試料容器1 0 2の最下部2 1 2 B（例えば

50

、先端)の、2つの参照ランドマークの知見を仮定する。これらをランドマーク基準点と呼ぶ。さらに、我々は、血清及び血漿部分212SPとゲル分離器313の間のSG界面のランドマークのアノテーション、及びゲルセパレータ313と沈降した血液部分212SBの間の血液とゲルとの界面BGのランドマークのアノテーションを仮定する。特に、それらはレベルポイント $p = (p_1, p_2)^T$ として表すことができる。写真が、重力ベクトルとアラインメントされたカメラのアップベクトル(例えば、カメラ440A)でキャプチャされたと想定すると、ランドマークベースのアノテーションで充分である(これは、典型的には、品質チェックモジュール130、130Aのために提案されたハードウェア構成の場合である)。図2及び図3は、試料画像の潜在的アノテーションを示す。

【0083】

10

1つ以上の実施形態では、この方法は、流体領域の拡張を正準表現に正規化することができる。特に、流体レベルは重力ベクトルに対して垂直であると仮定され、したがって正規化スキームは試料容器102の傾きとは無関係である。さらに、(重力ベクトルに沿って計算された)流体の高さHTは、(2つのランドマーク参照点(l_1 、 l_2)に基づいて)この正準表現内で1の値に正規化されると仮定する。この正規化スキームに基づいて、一对のレベルポイントpに対する正規化された比を、アノテーション付きサンプル画像ごとに導出することができる。多変量統計は、 $P = \{p^1, p^2, p^3, \dots, p^k\}$ を考慮したアノテーション付きトレーニング画像のセットから導かれる。

【0084】

モデル化のために、2つのレベルポイントに対して多変量ガウス分布を仮定し、正規化された表現の平均 μ 及び分散/共分散行列を得る：(1) $\mu = E(P)$ 及び (2) $\Sigma = E[(P - E(P))(P - E(P))^T]$ 、ここで、Eは期待値 <1 である。

20

【0085】

トレーニングデータから抽出された生成モデルは、モンテカルロシミュレーション法の仮説検査の間にランダムサンプルを生成するために使用される。アノテーションは時には時間がかかるので、ランドマークpのモデルは、レシピ又は遠心分離処理からの論理的期待値から合成して生成することができる。

【0086】

この方法の検証/検査段階中では、レベルポイントのサンプルを分布モデルからランダムに生成し、よってLA、SB、又はSG及びBGの仮説レベルを含む潜在的な流体層状構造体を合成的に生成することができる。較正ステップから、先端参照点212Bについての知見を得ることができる。気液界面LAは、空気と血清又は血漿部分212SPとの間の遷移から導出される。上部流体レベルHTは、行間の対応が利用可能であるため、単一又は複数の視野から導出されてもよい。トレーニング段階と同様に、流体高さHTは1に正規化され、それにより、正規化された比が導出されて流体層状構造体が生成される。

30

【0087】

効率的な方法は、2次統計量の分解を用いて多変量ガウスレベルモデルからランダムサンプルを生成するために使用される。例えば、共分散行列は、正定値行列を仮定してコレスキ分解を用いて、例えば条件付けを用いて $\Sigma = AA^T$ にする。一連の独立した標準正規変分zを生成して、適用することによりモデル化された流体レベル分布からサンプルを生成することができる： $x = \mu + Az$ 。我々の場合、 $x = (x_1, x_2)^T$ は、流体レベルHTの正規化されたスカラー値からなる2次元ベクトルを表す。我々の場合、 $x = (x_1, x_2)^T$ は、流体レベルHTの正規化されたスカラー値からなる2次元ベクトルを表す。

40

【0088】

xによって定義されるこの構造仮説は、正規化画像領域内の信頼値を集約(例えば、積分)することによって検証される。検証は、領域(血清又は血漿部分212SP、あればゲルセパレータ313、及び沈降した血液部分212SB)について行われる。信頼性は、例えば、閉塞(occlusion: オクルージョン)の場合に欠落したデータを克服するために平均/分散計算を使用して確実に集約される。上部液位HTと、SB又はSGのレベル

50

点についての最初の仮説との間で、我々は、血清及び血漿部分 2 1 2 S P について高い応答を見出すと思われる。2つのレベルのランドマーク S G と B G との間に、ゲルセパレータ 3 1 3 に対する高い応答が期待される。下部ランドマーク S B 又は B G と、参照点（管先端 2 1 2 B）との間において、信頼できる層モデルは、沈降した血液部分 2 1 2 S B に対する高い信頼値を期待する。

【 0 0 8 9 】

最良のフィッティング流体層モデルは、値の標準偏差を最小化することによって、対応する信頼値を最大化する。効率的な計算のため、正規化された流体空間と画像領域との間のリンクを確立するために参照テーブルを生成することができる。さらに、効率的なデータ構造体、すなわち迅速な仮説検査を可能にするための積分画像が使用されてもよい。検証は、単一の画像を含むことができるが、現実性のために複数のカメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C からのマルチビュー情報を考慮することもできる。行レベルでの対応が分かっているので、統合は信頼性の集約中には簡単である。

【 0 0 9 0 】

モンテカルロシミュレーション法から、血清又は血漿部分 2 1 2 1 S P、ゲルセパレータ 3 1 3、及び沈降した血液部分 2 1 2 S B に関する最も可能性のある流体レベル構造体、すなわち L A、S B、又は L A、S G 及び B G の判定、が見つかる可能性がある。別の高度な検査は、H D R 画像を考慮することによって、すなわちこれらの領域におけるスペクトル応答の標準偏差を最小化することによって、仮説の検証を含むことができる。別の洗練された検査方法は、検出された水平流体レベル、すなわちエッジ検出、H D R 画像からの抽出、及び画像領域に投影されるランダム仮説、の間の誤差を最小化することなどにより、モンテカルロシミュレーション法によって到達した仮説の検証を含むことができる。基本的な強度計算は、最良の仮説の発見をサポートする。

【 0 0 9 1 】

要約すると、図 8 を参照して説明したモンテカルロシミュレーション法を使用して、セグメント化を判定し、試料容器 1 0 2 内に収容される試料 2 1 2 を定量化することができる。方法 8 0 0 は、8 0 2 において、画像化位置 4 4 1 に試料容器 1 0 2 に収容された試料 2 1 2 を提供し、8 0 4 において、試料 2 1 2 の画像をキャプチャすることを含む。4 4 0 A などの単一のカメラで画像をキャプチャすることができる。

【 0 0 9 2 】

方法 8 0 0 は、8 0 6 において、少なくとも血清又は血漿部分 2 1 2 S P、及び沈降した血液部分 2 1 2 S B を含む試料 2 1 2 の領域を決定することを含む。これは、本明細書に記載の H D R 画像化方法によって、又は任意の他の適切なセグメント化法によって達成することができる。

【 0 0 9 3 】

この方法は、8 1 0 において、多変量レベルモデル 8 1 2 からの描画レベル推定仮説を含む。ブロック 8 1 0 は、ゲルセパレータ 3 1 3 が存在しない場合には L A 及び S B についての仮説、ゲルセパレータ 3 1 3 が存在する場合には L A、S G、及び S B についての仮説など、多変量レベルモデル 8 1 2 によって生成されるランダムレベル推定仮説を描くことを含む。

【 0 0 9 4 】

この方法は、8 1 4 において、レベル推定仮説を画像空間にマッピングすることを含む。例えば、この方法は、参照テーブルを活用してレベル推定仮説を 2 D 画像領域に投影することができる。次に、8 1 6 において、方法 8 0 0 は、領域内の信頼度を統合する。各領域内で信頼度が最大になるまで、ブロック 8 1 8 とブロック 8 1 6 との間で反復処理が行われる。最後に、8 2 0 において、各領域の信頼度を最大にするレベル推定仮説が選択される。1つ以上の実施形態におけるモンテカルロ法は、セグメント位置（例えば、L A、及び S B 又は S G）を決定するために、又は H D R 画像化によって判定されたセグメント位置を検証するために単独で使用されてもよい。

【 0 0 9 5 】

519、520、及び528でセグメント位置（例えば、LA、及びSB又はSG）及びVSPが判定されると、LIS147から受け取ったように、これらの定量化された値を用いて、指示された検査のために十分な流体が存在するかどうかを判定することができる。さらに、519～520のセグメント位置LA及びSB又はSGを使用して、複数の検査が指示されたときに沈降した血液部分212SB又はゲルセパレータ313がいずれの吸引に対しても吸引されないように、吸引プローブ先端をどこに配置するかを判定することができる。

【0096】

品質チェックモジュール130又は130Aにおいて、528で液体領域の体積が計算されると、アーチファクト（例えば、凝塊、気泡、及びノイズ又は泡）の存在は、アーチファクト検出522において1つ以上のアーチファクト分類器で、その液体領域の2Dデータサブセット上で動作することによって判定することができる。アーチファクトの推定量は、利用可能な容積VSPから減算することができるので、アーチファクトが存在するときに液体の利用可能な容積のより良い推定値が提供される。アーチファクト検出方法及び装置は、「試料内のアーチファクトを分類するための方法及び装置」と題した同時係属中及び同時に提出した仮特許出願に記載されている。しかしながら、いくつかの実施形態では、アーチファクト（例えば凝塊、気泡、泡）を試料212から除去し、次に試料212を定量化法に従って再定量することができる。

【0097】

液体領域が518で識別されると、インターフェレント（例えば、H、I、及びノイズ又はL）の存在は、1つ以上のインターフェレント分類器により、液体領域のデータサブセットを操作することによって判定してもよい。一実施形態では、「試料におけるインターフェレントを検出するための方法及び装置」と題した同時係属中及び同時に提出した仮特許出願に記載されているように、H、I、及びLのそれぞれに別々の分類器を使用することができる。高い指標の溶血、黄疸、又は脂肪血が存在する場合、試料212は、さらなる定量化なしで廃棄してもよいし、再描画して再スクリーニングしてもよい。いくつかの実施形態では、試料212を処理して、脂肪血レベルを低下させ、次いで再スクリーニングすることができる。

【0098】

したがって、品質チェックモジュール130、130Aによって実行されるモデルに基づく定量化法500により、試料212の血清又は血漿部分212SP、及びノイズ又は沈降した血液部分212SBの迅速な定量化が可能となることは明らかである。視点及び判定それぞれの最終的な2D結果は、複数の視点に亘って集約され、比較及びノイズ又は平均化されて3Dモデルを提供することができる。

【0099】

図6では、試料212の定量化は、品質チェックモジュール130、130Aを使用してより広範な方法600によって特徴付けられる、又は分類される多くの品目のうちの1つのみである、より広範な特徴付け方法600のフローチャートを示す。方法600の1つ以上の実施形態によれば、例えば、複数のカメラ（カメラ440Aが示されている）によって画像がキャプチャされる。しかしながら、他のカメラ440B、440Cを使用して、図4A及び図4Cに示されるような他の視点から画像をキャプチャすることができる。カメラ440Aでキャプチャされた画像について説明する処理は、他の視点の他のカメラ440B、440Cについても同じであり、ライン605でのそれらの入力を使用して、最終的な判定、及びノイズ又はさまざまな視点間の違いを解決するために使用する試料212の3Dモデルを生成することができる。

【0100】

カメラ440A及び他のカメラ440B、440Cによってキャプチャされた画像は、上述したように、複数のスペクトル（例えば、RGB）及び複数の露光画像であってもよい。特に、各視点で604Aにおいて使用される光のスペクトルごとに、複数の露光（例えば、4～8回以上の露光）を行ってもよい。図4Aと図4Bに示すように、各カメラ4

10

20

30

40

50

4 0 A ~ 4 4 0 C の各露光時及び各スペクトルのそれぞれの画像は、モノクロカメラと背面照明光源 4 4 4 A ~ 4 4 4 C を使用して同時に取得することができる。任意で、白色光源 4 4 4 D ~ 4 4 4 F を品質チェックモジュール 1 3 0 A に使用して、前面照明された複数の露光画像は、カラーカメラを使用して 6 0 4 B において取得してもよい。背面照明付き品質チェックモジュール 1 3 0 又は前面照明付き品質チェックモジュール 1 3 0 A のいずれか、又は両方を使用することができる。

【 0 1 0 1 】

その後、任意の背景除去方法に関して上述したように、画像を任意で 5 0 8 において処理して、参照画像 5 1 0 を使用して背景を除去してもよい。その後、画像をさらに処理して、上述したように 5 1 1 においてセグメント化を判定してもよい。いくつかの実施形態では、6 0 4 B からの前面照明カメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C (図 4 C 及び図 4 D 参照) からの画像は、5 1 1 でのセグメント化の判定に最もよく使用できる。しかしながら、6 0 4 B においてキャプチャされた画像は、5 2 1 においても H I L N 検出に使用できる。同様に、6 0 4 A においてキャプチャされた任意の画像は、6 2 1 での H I L N の特徴付けに最もよく使用される。しかしながら、6 0 4 A においてキャプチャされた画像は、5 1 1 でのセグメント化でも使用できる。

【 0 1 0 2 】

本明細書に記載された方法に従って、5 0 0 での液体の識別及び定量化は、5 1 1 でのセグメント化に続いて実施してもよい。5 0 0 において液体を定量化することは、本明細書に記載するように、L A、S B、又は S G、及び / 又は B G の物理的位置のような試料 2 1 2 の特定の物理的寸法特徴の判定、及び / 又は H S P、H S B、及び / 又は H T O T の判定、及び / 又は上述したような、血清又は血漿部分 (V S P) の体積又は深さ及び / 又は沈降した血液部分 (V S B) の体積又は深さなどの判定などを含んでいてもよい。内部幅 (W i) は、6 2 7 における試料容器の特徴付けから得ることができる。

【 0 1 0 3 】

検査に利用可能な血清又は血漿部分 2 1 2 S P の実際の体積をさらに正確に測定するために、又は単にアーチファクトの存在にフラグを立てるために、アーチファクト検出方法を 5 2 2 で使用して、凝塊、気泡、又は泡が存在することを識別してもよい。存在する 1 つ以上のアーチファクトのそれぞれの推定体積は、より良い体積推定値を得るために、5 2 2 において上記で判定された血清又は血漿部分 V S P の推定体積から減算してもよい。その後、アーチファクト分類器を使用して、画像データを処理して、5 2 2 において血清又は血漿部分 2 1 2 S P 中のアーチファクトの有無を判定してもよい。アーチファクト検出 5 2 2 によってアーチファクトであると識別されたこれらの画素は、本明細書に記載される定量化法では無視されてもよく、5 2 1 での H I L N 分類においても無視してよい。アーチファクトの検出により、いくつかの実施形態において修復を開始できる。アーチファクト検出法は、「試料中のアーチファクトを分類するための方法及び装置」と題した同時出願の米国出願に記載されている。

【 0 1 0 4 】

5 1 1 でのセグメント化の結果は、バーコードなどの識別情報 2 1 5 を含むラベル 2 1 8 を識別するためにも使用してもよい。バーコードは 6 2 5 において読み取ることができる。従来のバーコード読み取りソフトウェアは、ラベル 2 1 8 が 5 1 1 でのセグメント化で識別されると、使用してもよい。特定の画像が、読み取られるべきバーコードを十分に含まない場合、バーコードは、他のカメラ 3 4 0 B、3 4 0 C から得られた他の画像から、又は他の画像と共に読み取ることができる。

【 0 1 0 5 】

試料容器 1 0 2 のさらなる特徴付けは、6 2 7 でのより広い方法 6 0 0 に従って達成してもよい。5 2 9 における管の種類、5 3 1 におけるキャップの種類、及び / 又は 5 3 3 におけるキャップの色の特徴付けを 3 D モデル 6 3 5 に供給して、各カメラ 4 4 0 A ~ 4 4 0 C からの画像の処理に基づいて同じ特徴付けが達成されたことを検証してもよい。わずかに異なる値が得られた場合、その値は平均化してもよいし、そうでなければ集約して

もよい。521におけるHILN分類、500における試料定量化、522におけるアーチファクト検出、及び627における試料容器検出からの出力の全てが3Dモデル635に供給されてもよく、3Dモデル635は、最終意思決定、特徴付け、及び様々なカメラ440A~440Cからの結果の調和に使用され、モニタ上に表示されるか、又は他の方法で報告することができる。

【0106】

図7は、1つ以上の実施形態による試料容器102の試料212を定量化する方法を示すフローチャートである。方法700は、702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102）に収容された試料（例えば、試料212）を提供することを含む。次に、方法700は、704において試料212を収容する試料容器102の画像を異なる露光（例えば、露光時間）と異なる公称波長を有する複数のスペクトルでキャプチャすることを含む。例えば、いくつかの実施形態では、異なる露光時間で撮影された4~8回以上の異なる露光が存在してもよいが、各スペクトルに同じ照明条件で撮影してもよい。1つ以上の実施形態では、画像は、白色光を使用し、前面照明を使用してキャプチャされてもよい。他の実施形態では、赤色、青色、及び緑色などの狭帯域光源を有する複数のスペクトルを背面照明光源444A~444Cとして使用して画像をキャプチャしてもよい。白色光画像は、上述したように、コンピュータ143によってキャプチャされるときにR、G、及びB画像に分解されてもよい。それぞれの場合において、複数のカメラ440A~440Cによって複数の視点から画像を撮影してもよい。

【0107】

本方法700は、任意で、706に示すように背景除去を含み、背景を減算して計算負荷を低減してもよい。背景除去は、較正処理の一部として達成することができる。参照画像は、試料容器102の画像と同じ露光時間で撮影してもよいが、試料容器102やキャリア122なしでキャプチャすることができる。

【0108】

この方法700は、710で、複数のスペクトルのそれぞれにおける異なる露光時間で画像から最適に露光された画素を選択して、スペクトルのそれぞれについて最適に露光された画像データを生成することを含む。特定のスペクトルにおける各画像内の対応する画素位置毎に、（露光不足でも、又は露光しすぎでもない）最良に露光された画素を選択し正規化することができる。最適な露光範囲は、上述したようなものであってもよい。この最適に露光された画素の選択は、画像統合フェーズ（例えば、画像統合512）で行われる。したがって、各カメラのRGBスペクトルのそれぞれについて、最適に露光された画素の2Dデータセットが生成されてもよい。

【0109】

次に、方法700は、試料を、血清又は血漿部分212SP、沈降した血液部分212SB、ゲルセパレータ313、空気212A、管212T、ラベル218、又はキャップ214のうちの1つ以上を含む様々なクラスの種類に分類することを含む。分類は、異なる波長の最適に露光された画素の統計データを計算して統計データを生成し、次いで、最適に露光された画素の統計データをマルチクラス分類器515で操作してデータセット内に存在するクラスを識別することによって達成することができる。

【0110】

次に、方法700は、空気212Aと血清又は血漿部分212SPの間の気液界面LAの位置と、血清又は血漿部分212SPと沈降した血液部分212SBの間の血清と血液の界面SBの位置と、血清又は血漿部分212SP及びゲルセパレータ313の間の血清とゲルの界面SGの位置と、沈降した血液部分212SBとゲルセパレータ313の間の血液とゲルの界面BGの位置と、血清又は血漿部分212SPの体積VSB及び/又は深さHSPと、沈降した血液部分212SBの体積VSP及び/又は深さHSBとのうちの1つ以上を判定することによって714において試料を定量化することを含む。

【0111】

したがって、前述に基づいて、品質チェックモジュール130、130Aによって実行

10

20

30

40

50

されるモデルベースの試料定量化法 700 により、試料 212 L の迅速な定量化ができることは明らかである。品質チェックモジュール 130 は、プレスクリーニングが遠心分離機 125 での遠心分離の直後に行われるように位置されて図 1 に示されているが、いくつかの実施形態では、この特性を直接分析装置に含んでいても（例えば、分析装置 106, 108、及び/又は 110）あるいは、その他の場所に含んでいても有利であろう。さらに、いくつかの実施形態では、品質チェックモジュール 130 をローディングエリア 105 に配置することができ、ロボット 124 が試料容器 102 をキャリア 122 にロードするとすぐに品質チェックを実施することができるように、ラック 104 をローディングエリア 105 にロードする前に遠心分離を行ってもよい。任意で、品質チェックモジュール 130 A は、品質チェックモジュール 130 と同じ位置に設けられてもよい。いくつかの実施形態では、定量専用の 1 つの品質チェックモジュール 130 A を一か所で使用し、H I L N 検出専用の別の品質チェックモジュール 130 を異なる場所に設けてもよい。

10

【0112】

本発明は様々な変更及び代替形態が可能であるが、特定のシステム及び装置の実施形態及びその方法は、図面の例として示されており、本明細書で詳細に説明してきた。しかしながら、開示された特定の装置又は方法に本発明を限定することを意図するものではなく、反対に、本発明の範囲内に入るすべての変更、均等物及び代替物を網羅することを意図するものであることを理解されたい。

【符号の説明】

【0113】

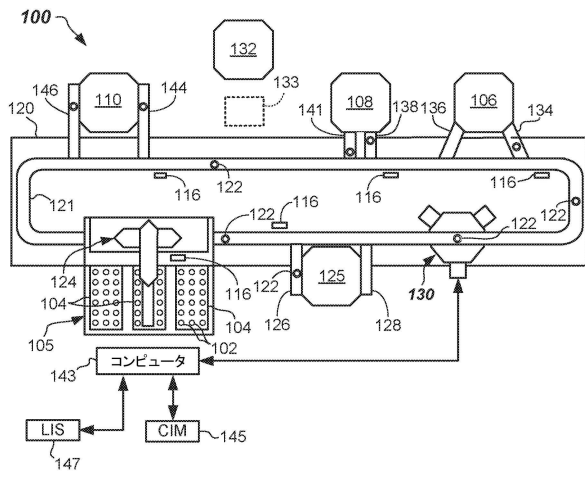
20

- 100 試料検査装置
- 102 試料容器
- 104 ラック
- 105 ローディングエリア
- 106、108、110 分析装置
- 121 トラック
- 122 キャリア
- 122 H ホルダ
- 124 ロボット
- 130、130 A 品質チェックモジュール
- 143 コンピュータ
- 147 L I S システム
- 212 試料
- 212 S B 沈降した血液部分
- 212 S P 血清又は血漿部分
- 212 T 管
- 214 キャップ
- 215 識別情報
- 218 ラベル
- 313 ゲルセパレータ
- 440 A ~ 440 C カメラ
- 444 A ~ 444 F 光源

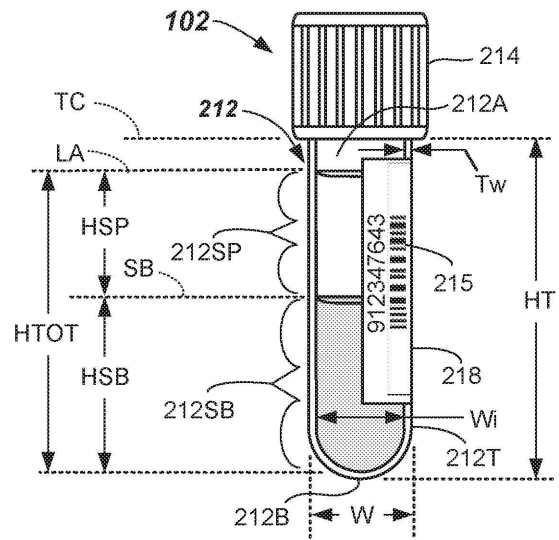
30

40

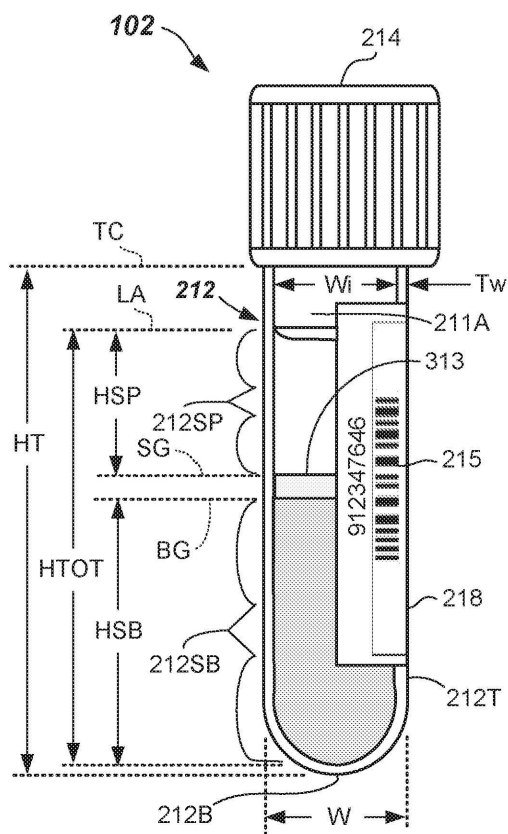
【図 1】



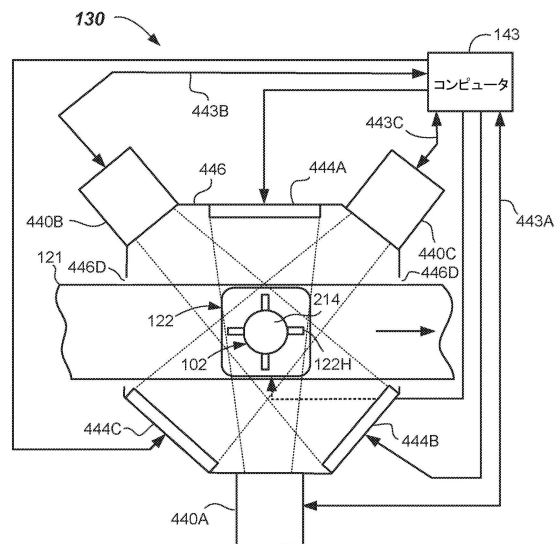
【図 2】



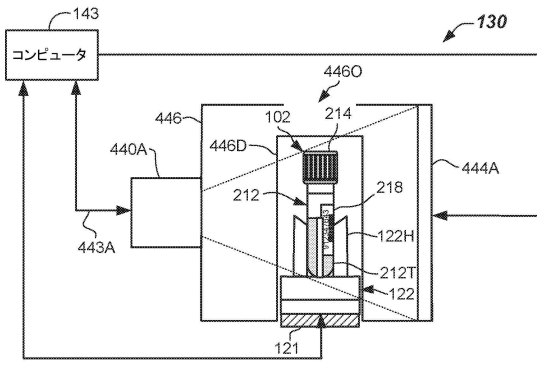
【図 3】



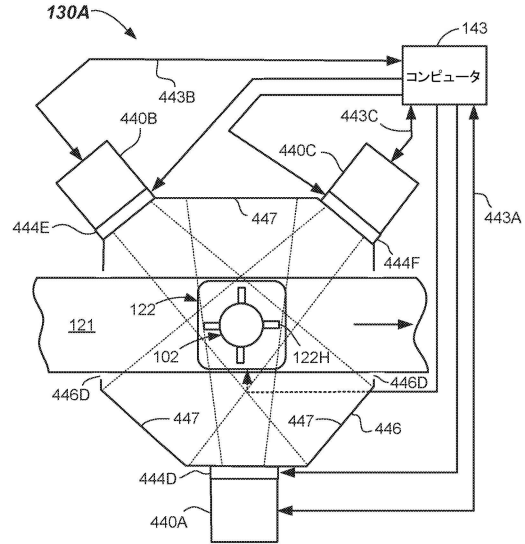
【図 4 A】



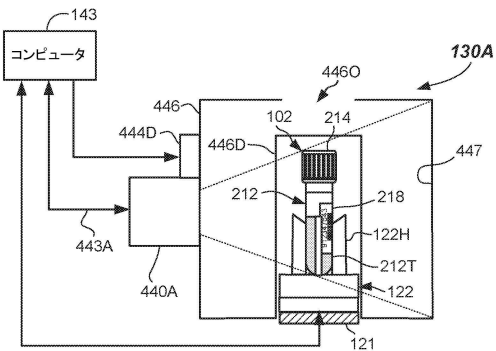
【図 4 B】



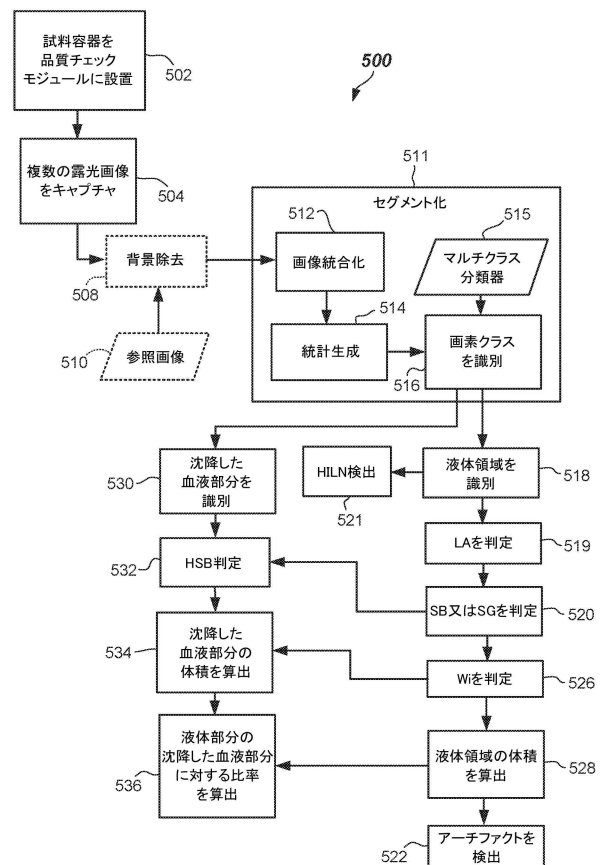
【図 4 C】



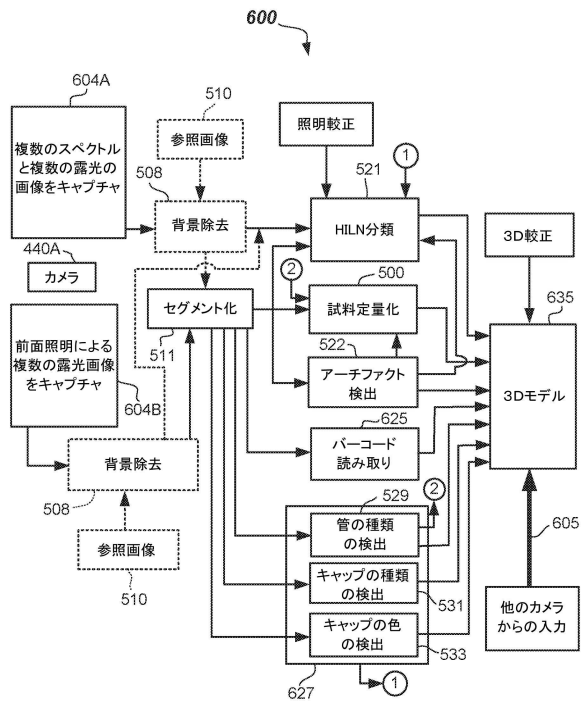
【図 4 D】



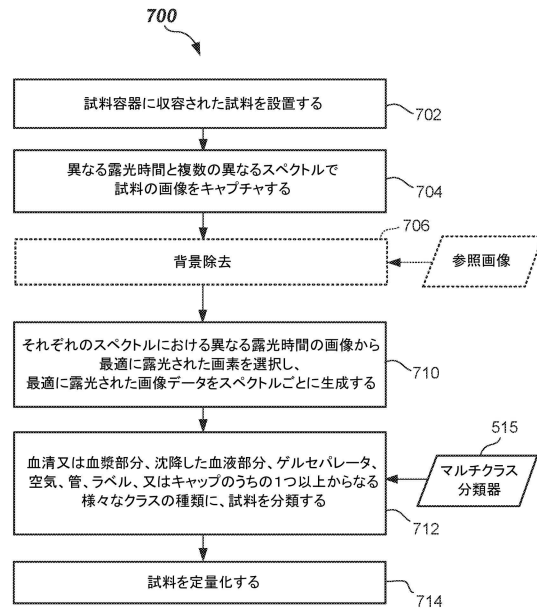
【図 5】



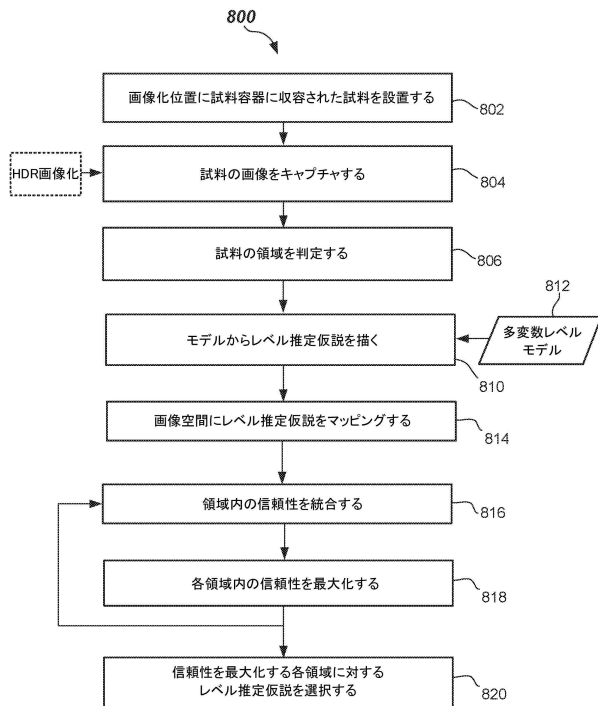
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

- (72)発明者 チャーン、ヤオ - ジェン
アメリカ合衆国 08540 ニュー ジャージー、プリンストン、ウィリアム リヴィングスト
ン コート 247
- (72)発明者 チェン、テレンス
アメリカ合衆国 08540 ニュー ジャージー、プリンストン、スカーレット オウク ドラ
イヴ 18
- (72)発明者 ポラック、ベンジャミン、エス.
アメリカ合衆国 07302 ニュー ジャージー、ジャージー シティ、モリス ストリート
115、アパートメント 1328

審査官 赤木 貴則

- (56)参考文献 特表2013-501937(JP,A)
米国特許出願公開第2008/0144898(US,A1)
米国特許出願公開第2012/0169863(US,A1)
国際公開第2015/109263(WO,A2)
国際公開第2015/072358(WO,A1)
特開2005-345370(JP,A)
米国特許出願公開第2008/0082468(US,A1)
特開2012-159318(JP,A)
特開平09-133687(JP,A)
特開2004-037322(JP,A)
特開2001-153625(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/958
G01N 33/48 - 33/98
G01J 3/00 - 3/52
G01B 11/00 - 11/30
G06T 1/00
G06T 7/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)