

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報(A)

(11) 特許出願公開番号
特開2017-129593
(P2017-129593A)

(43) 公開日 平成29年7月27日(2017.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/48 M	2 G O 4 5
GO 1 N 33/483 (2006.01)	GO 1 N 33/483 C	2 G O 5 9
GO 1 N 33/49 (2006.01)	GO 1 N 33/49 A	
GO 1 N 15/10 (2006.01)	GO 1 N 33/49 X	
GO 1 N 15/00 (2006.01)	GO 1 N 15/10 A	

審査請求 有 請求項の数 19 O L 外国語出願 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 (22) 出願日 (62) 分割の表示 原出願日 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国	特願2017-43947 (P2017-43947) 平成29年3月8日 (2017.3.8) 特願2014-516079 (P2014-516079) の分割 平成24年6月18日 (2012.6.18) 61/498, 456 平成23年6月17日 (2011.6.17) 米国 (US) 61/510, 614 平成23年7月22日 (2011.7.22) 米国 (US) 61/510, 696 平成23年7月22日 (2011.7.22) 米国 (US)	(71) 出願人 ロッシュ ダイアグノスティクス ヘマト ロジー インコーポレイテッド アメリカ合衆国、01581 マサチュー セッツ州、ウェストボロー、ミルク スト リート 69、スイート 120 (74) 代理人 110001896 特許業務法人朝日奈特許事務所 (72) 発明者 ザーニシャー、デビッド アメリカ合衆国、02481 マサチュー セッツ州、ウェルズレイ、シェリダン ロ ード 33 最終頁に続く
--	---	--

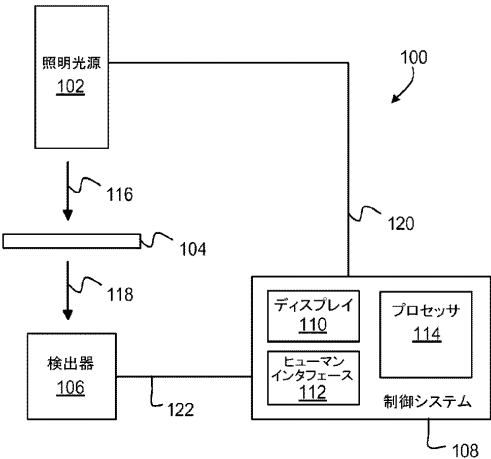
(54) 【発明の名称】 試料の表示およびレビューのためのシステムおよび方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 試料中の細胞画像を表示するための方法およびシステムを提供する。

【解決手段】 それぞれが試料中の細胞の1つに対応している、試料中の複数の細胞画像を取得することと、この複数の画像に基づき、細胞それぞれに対して少なくとも1つの特性の値を測定することと、複数の画像を配列して、画像が少なくとも1つの特性の値に基づき順序付けられている第1の画像アレイを形成することと、第1の画像アレイを表示することと、複数の画像をソートして、画像の順序付けが第1の画像アレイとは異なる第2の画像アレイを形成することと、第2の画像アレイを表示することを含んでおり、試料は血液を含み、細胞は赤血球を含んでいる。

【選択図】 図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料中の細胞画像を表示するための方法であって、該方法が、
それぞれが前記試料中の細胞の 1 つに対応している、前記試料中の複数の細胞画像を取得すること、
複数の前記画像に基づき、前記細胞それぞれに関する少なくとも 1 つの特性の値を測定すること、
複数の前記画像を順不同に配列し、第 1 の画像アレイを形成すること、
前記第 1 の画像アレイを表示すること、
複数の前記画像を配列し、前記画像が前記少なくとも 1 つの特性の値に基づいて順序付けされている、第 2 の画像アレイを形成すること、および
前記第 2 の画像アレイを表示すること
を含む方法。

10

【請求項 2】

前記試料が血液を含み、前記細胞が赤血球を含むことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記試料が血液を含み、前記細胞が血小板を含むことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記第 2 の画像アレイの各画像が、ユーザが選択可能な制御として表示されることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 5】

ユーザが選択可能な制御のそれぞれが、作動すると、対応する前記試料中の細胞についての情報が表示されるように構成されていることを特徴とする請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの特性の値が、前記細胞それぞれの細胞ヘモグロビン量を含んでいることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの特性の値が、前記細胞それぞれの細胞体積を含んでいることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの特性の値が、前記細胞それぞれの細胞の大きさを含んでいることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの特性の値が、前記細胞それぞれの光学密度を含んでいることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの特性の値が、前記細胞それぞれの形状を含んでいることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

複数の前記画像のそれぞれに対して、前記画像に関連する前記細胞には対応していない、画像の背景画素のセットを特定することをさらに備え、
前記第 2 の画像アレイの表示が、複数の前記画像それぞれに対して、前記背景画素のセットのそれぞれの要素に色を割り当てることを含み、
前記色が、前記画像に関連する前記細胞に関する、前記少なくとも 1 つの特性の値に基づいて割り当てられていることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 12】

細胞の視覚的な検査のためのシステムであって、該システムが、
試料中の細胞を照射するように構成される光源と、
それぞれが前記試料中の細胞の 1 つに対応する、複数の前記細胞の画像を取得するように構成される検出器と、

50

前記細胞の画像を表示するように構成される表示装置と、
複数の前記画像に基づき、前記細胞のそれぞれに関する少なくとも1つの特性の値を測定し、
複数の前記画像を順不同に配列して、第1の画像アレイを形成し、
前記第1の画像アレイを表示し、
複数の前記画像を配列して、前記画像が前記少なくとも1つの特性の値に基づいて順序付けられている、第2の画像アレイを形成し、
前記第2の画像アレイを前記表示装置上に表示するように構成される電子処理装置とを備えるシステム。

【請求項13】

前記表示装置が、前記第2の画像アレイの各画像を、ユーザが選択可能な制御として表示するように構成されていることを特徴とする請求項12記載のシステム。

【請求項14】

前記電子処理装置が、前記ユーザが選択可能な制御のうちの1つが作動すると、作動した前記制御に対応する前記細胞についての情報を、前記表示装置上に表示するように構成されることを特徴とする請求項13記載のシステム。

【請求項15】

前記少なくとも1つの特性の値が、前記細胞それぞれの細胞ヘモグロビン量を含むことを特徴とする請求項12記載のシステム。

【請求項16】

前記少なくとも1つの特性の値が、前記細胞それぞれの細胞体積を含むことを特徴とする請求項12記載のシステム。

【請求項17】

前記少なくとも1つの特性の値が、前記細胞それぞれの細胞の大きさ、前記細胞それぞれの光学密度、および前記細胞それぞれの形状からなる群のうち、少なくとも1つの要素を含んでいることを特徴とする請求項12記載のシステム。

【請求項18】

前記電子処理装置がさらに、前記細胞中の封入体を特定するために複数の前記画像を分析するように構成され、前記少なくとも1つの特性が前記封入体に関する特性であり、前記封入体の大きさ、前記封入体の形状、および前記封入体の数の、少なくとも1つを含んでいることを特徴とする請求項12記載のシステム。

【請求項19】

前記電子処理装置がさらに、複数の前記画像のそれぞれに対して、
前記画像に関連する前記細胞には対応していない、前記画像中の背景画素のセットを特定し、および
前記背景画素のセットのそれぞれの要素に色を割り当てることにより、前記第2の画像アレイの画像を表示するように構成されており、
前記色は、前記画像に関連する前記細胞に関する、前記少なくとも1つの特性の値に基づいて割り当てられていることを特徴とする請求項12記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願に関する相互参照]

本出願は、米国特許法第119条(e)の下で、2011年6月17日に出願された米国仮特許出願第61/498,456号、2011年7月22日に出願された米国仮特許出願第61/510,614号、2011年7月22日に出願された米国仮特許出願番号第61/510,696号、および2011年7月22日に出願された米国仮特許出願第61/510,710号に基づく優先権を主張する。これらの出願の開示内容の全ては、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

〔技術分野〕

本開示は、情報を整理および表示することに関し、試料画像を表示することを含む。

【背景技術】

【0003】

血液試料を分析する工程は、個別の試料に関する異常の検出により複雑になっている。特定の試料においてこのような異常が検出されると、その試料は通常、熟練した技術者による手動のレビューのために送られる。技術者は試料から適切な塗抹標本を準備し、顕微鏡で場当たりの（ad-hoc）細胞の目視検査を行うことにより、存在する異常の性質および程度の判定を試み、また場合によっては、観察に基づいて患者の状態の診断も試みる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従来の、血液試料の細胞成分を評価する方法は、定性的であって、試料を調べる技術者の解釈の間違いや主観的な先入観の影響を受ける。通常、血液試料は、特定の試料の細胞が何らかの異常を示しているかを判定するために、初期の検査を受ける。試料中に異常が検出された場合、その試料はさらなる検査のためにフラグ付けされる。後続の検査中、技術者は、試料中の一連の細胞を順不同に顕微鏡で調べ、観察した細胞の様々な特徴をメモに取る。技術者はその後、試料中の様々な異常のレベルに関して、主観的な判断を下す。これらの主観的な判断は、その試料のさらなる分析や観察された異常に基づく診断、またはその試料を「正常」とみなすこと（すなわち、誤ったフラグ付け）につながる。

【0005】

困ったことに、従来の試料の検査方法は、通常場当たりのに行われているので、試料中の様々な個別の細胞は技術者によって無作為に選択および検討され、試料中の複数の細胞の、体系化された相対評価が困難なタスクとなっている。本開示は、技術者が、血液試料中のいくつかの細胞の特性の多様性を迅速かつ正確に評価できるように、整理され体系化された方法で、血液試料中の複数の細胞から導き出された情報を表示するための方法およびシステムを特徴付ける。特に、本明細書に開示される方法およびシステムは、単一の試料中の大量の個別の細胞画像のソートを、ユーザが選択できるようにする。細胞画像は、大きさ、暗さ、丸み、および膜の滑らかさなどの基準によってソートされ得る。これらパラメータのそれぞれは、個別の細胞に対して定量的に決定され得る。これらの基準にしたがって細胞画像をソートすることにより、血液試料中の異常レベルに関して判断を下すという技術者のタスクは、大いに簡略化でき、また人間の主観および先入観の影響が軽減され得る。

【課題を解決するための手段】

【0006】

一般に、第1の態様において本開示は、試料中の細胞画像を表示する方法を特徴付け、この方法は、（a）それぞれが試料中の細胞の1つに対応している、複数の試料中の細胞画像を取得すること、（b）複数の画像に基づき、細胞それぞれに関する少なくとも1つの特性の値を測定すること、（c）複数の画像を配列し、画像が少なくとも1つの特性の値に基づいて順序付けられている、第1の画像アレイを形成することと、（d）第1の画像アレイを表示すること、（e）複数の画像をソートして、画像の順序付けが第1の画像アレイとは異なる第2の画像アレイを形成すること、および（f）第2の画像アレイを表示することを含み、ここで試料は血液を含み、細胞は赤血球を含んでいる。

【0007】

この方法の実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上を含むことができる。

【0008】

第1の画像アレイにおける各画像は、ユーザが選択可能な制御として表示され得る。ユーザが選択可能な制御のそれぞれは、作動すると、試料中の対応する細胞についての情報が表示されるように構成され得る。

【0009】

少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞ヘモグロビン量を含んでいてもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞体積を含んでいてもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞の大きさを含んでいてもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの光学密度を含んでいてもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの形状を含んでいてもよい。

【0010】

この方法は、複数の画像に基づき、細胞のそれぞれに関する第2の特性の値を測定すること、および第2の特性の値に基づき、複数の画像をソートして第2の画像アレイを形成することを含み得る。第2の特性の値は、細胞それぞれの細胞ヘモグロビン量を含んでいてもよい。また第2の特性の値は、細胞それぞれの細胞体積を含んでいてもよい。また第2の特性の値は、細胞それぞれの細胞の大きさを含んでいてもよい。また第2の特性の値は、細胞それぞれの光学密度を含んでいてもよい。また第2の特性の値は、細胞それぞれの形状を含んでいてもよい。

10

【0011】

この方法は、第1の画像アレイおよび第2の画像アレイの少なくとも1つに基づき、患者の病的状態を検出することを含み得る。

【0012】

この方法は、細胞中の封入体を特定するために複数の画像を分析することを含んでいてもよく、この場合第2の特性は封入体に関する特性である。封入体に関する特性は、封入体の大きさ、封入体の形状、および封入体の数の、少なくとも1つを含み得る。

20

【0013】

この方法は、第2の画像アレイに基づく試料の評価を行うために、第2の画像アレイが表示される表示装置上で、制御を作動させることを含み得る。

【0014】

この方法は、複数の画像のそれぞれに対して、画像に対応する細胞に関連する画素のセットを特定すること、この画素のセットに基づき、細胞それぞれに対する基準位置を決定すること、および、第1の画像アレイの各細胞に対する基準位置が、第1の画像アレイにおいて隣接する細胞に対する基準位置から等しく離間されるように、第1の画像アレイの複数の画像を配列することを含み得る。

【0015】

この方法は、複数の画像のそれぞれに対して、画像に関連する細胞には対応していない、画像の背景画素のセットを特定することを含んでいてもよく、第1の画像アレイを表示することは、複数の画像のそれぞれに対して、背景画素のセットの各要素に色を割り当てることを含み、この色は、画像に関連する細胞に関する、少なくとも1つの特性の値に基づいて割り当てられている。

30

【0016】

この方法は、第1の画像アレイ、およびそれぞれが細胞の異なる特性に対応している、ユーザが選択可能な複数の制御を表示装置上に表示すること、ならびにユーザが選択可能な複数の制御のうちの1つが作動すると、複数の画像をソートして第2の画像アレイを形成することを含んでいてもよく、第2の特性は、作動した制御に対応する特性である。

40

【0017】

この方法の実施形態は、必要に応じて、本明細書に開示される他のあらゆる工程および特徴を、あらゆる組み合わせで含んでいてもよい。

【0018】

別の態様において、本開示は、赤血球の視覚的な検査のためのシステムを特徴付け、このシステムは、(a) 試料中の赤血球を照射するように構成される光源、(b) それぞれが試料中の異なる赤血球に対応する、複数の赤血球の画像を取得するように構成される検出器、(c) 赤血球の画像を表示するように構成される表示装置、および(d) (i) 複数の画像に基づき、細胞のそれぞれに対して少なくとも1つの特性の値を測定し、(ii) 複数の画像を配列して、画像が少なくとも1つの特性の値に基づいて順序付けられてい

50

る、第1の画像アレイを形成し、(i i i) 第1の画像アレイを表示装置上に表示し、(i v) 複数の画像をソートして、画像の順序付けが第1の画像アレイとは異なる第2の画像アレイを形成し、および(v) 第2の画像アレイを表示装置上に表示するように構成される電子処理装置を含んでいる。

【0019】

このシステムの実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上のいずれをも含むことができる。

【0020】

表示装置は、第1の画像アレイの各画像を、ユーザが選択可能な制御として表示するように構成されてもよい。電子処理装置は、ユーザが選択可能な制御のうちの1つが作動すると、作動した制御に対応する細胞についての情報を、表示装置上に表示するように構成されてもよい。

10

【0021】

少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞ヘモグロビン量を含んでいてもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞体積を含んでいてもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞の大きさ、細胞それぞれの光学密度、および細胞それぞれの形状からなる群のうち、少なくとも1つの要素を含んでいてもよい。

【0022】

電子処理装置は、複数の画像に基づき細胞それぞれの第2の特性の値を測定し、この第2の特性の値に基づき第2の画像アレイを形成するために複数の画像をソートするように構成されてもよい。また電子処理装置は、それぞれが細胞の異なる特性に対応している、ユーザが選択可能な複数の制御を表示装置上に表示し、ユーザが選択可能な複数の制御のうちの1つが作動すると、複数の画像をソートして第2の画像アレイを形成するように構成されてもよく、ここで第2の特性は、作動した制御に対応する特性である。

20

【0023】

電子処理装置は、細胞中の封入体を特定するために複数の画像を分析するように構成されてもよく、この場合第2の特性は封入体に関する特性であり、封入体の大きさ、封入体の形状、および封入体の数の、少なくとも1つを含む。

【0024】

電子処理装置は、複数の画像のそれぞれに対して、画像に対応する細胞に関連する画素のセットを特定し、この画素のセットに基づき、細胞のそれぞれに対する基準位置を決定し、また、第1の画像アレイの各細胞に対する基準位置が、第1の画像アレイにおいて隣接する細胞に対する基準位置から等しく離間されるように、第1の画像アレイの複数の画像を表示装置上で表示するように構成されてもよい。

30

【0025】

電子処理装置は、複数の画像のそれぞれに対して、画像に関連する細胞には対応していない、画像中の背景画素のセットを特定し、背景画素のセットのそれぞれの要素に色を割り当てることにより、第1の画像アレイの画像を表示するように構成されてもよく、この色は、画像に関連する細胞の、少なくとも1つの特性の値に基づいて割り当てられている。

40

【0026】

このシステムの実施形態は、必要に応じて、本明細書に開示される他のあらゆる工程および特徴を、あらゆる組み合わせで含んでいてもよい。

【0027】

さらなる態様において、本開示はコンピュータが読み取り可能な記憶装置を特徴付け、これはコンピュータが読み取り可能な命令がコード化され、この命令はプロセッサによって実行されると、プロセッサに、(a) それぞれが試料中の異なる細胞に対応している、試料中の複数の細胞画像を取得させ、(b) 複数の画像に基づき、細胞それぞれに関する少なくとも1つの特性の値を測定させ、(c) 複数の画像を配列し、画像が少なくとも1

50

つの特性の値に基づいて順序付けられている、第1の画像アレイを形成させ、(d)第1の画像アレイを表示させ、ここで試料が血液を含み、細胞は赤血球を含んでいる。

【0028】

この記憶装置の実施形態は、必要に応じて、本明細書に開示される工程および特徴の1つまたは2つ以上を、あらゆる組み合わせで含んでもよい。

【0029】

別の態様において、本開示は試料中の細胞画像を表示する方法を特徴付け、これは(a)それぞれが試料中の細胞の1つに対応している、試料中の複数の細胞画像を取得すること、(b)複数の画像に基づき、細胞それぞれに関する少なくとも1つの特性の値を測定すること、(c)複数の画像を順不同に配列し、第1の画像アレイを形成すること、(d)第1の画像アレイを表示すること、(e)複数の画像を配列し、画像が少なくとも1つの特性の値に基づいて順序付けされている第2の画像アレイを形成すること、および(f)第2の画像アレイを表示することを含んでいる。

10

【0030】

この方法の実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上を含み得る。

【0031】

試料が血液を含み、細胞が赤血球を含んでもよい。試料が血液を含み、細胞が血小板を含んでもよい。

【0032】

第2の画像アレイの各画像は、ユーザが選択可能な制御として表示され得る。ユーザが選択可能な制御のそれぞれは、作動すると、対応する試料中の細胞についての情報が表示されるように構成され得る。

20

【0033】

少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞ヘモグロビン量を含んでもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞体積を含んでもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞の大きさを含んでもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの光学密度を含んでもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの形状を含んでもよい。

【0034】

この方法は、複数の画像のそれぞれに対して、画像に関連する細胞には対応していない、画像の背景画素のセットを特定することを含んでもよく、第2の画像アレイを表示することは、複数の画像のそれぞれに対して、背景画素のセットのそれぞれの要素に色を割り当てることを含み、この色は、画像に関連する細胞に関する、少なくとも1つの特性の値に基づいて割り当てられている。

30

【0035】

この方法の実施形態は、必要に応じて、本明細書に開示される他のあらゆる工程または特徴を、あらゆる組み合わせで含んでもよい。

【0036】

さらなる態様において、本開示は細胞の視覚的な検査のためのシステムを特徴付け、これは、(a)試料中の細胞を照射するように構成される光源、(b)それぞれが試料中の細胞の1つに対応する、複数の細胞画像を取得するように構成される検出器、(c)細胞画像を表示するように構成される表示装置、および(d)(i)複数の画像に基づき、細胞のそれぞれに関する少なくとも1つの特性の値を測定し、(ii)複数の画像を順不同に配列して、第1の画像アレイを形成し、(iii)第1の画像アレイを表示し、(iv)複数の画像を配列して、画像が少なくとも1つの特性の値に基づき順序付けられている第2の画像アレイを形成し、および(v)第2の画像アレイを表示装置上に表示するように構成される電子処理装置を含んでいる。

40

【0037】

このシステムの実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上のいずれをも含み得る。

【0038】

50

表示装置は、第2の画像アレイの各画像を、ユーザが選択可能な制御として表示するように構成されてもよい。電子処理装置は、ユーザが選択可能な制御のうちの1つが作動すると、作動した制御に対応する細胞についての情報を、表示装置上に表示するように構成されてもよい。

【0039】

少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞ヘモグロビン量を含んでいてもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞体積を含んでいてもよい。また少なくとも1つの特性の値は、細胞それぞれの細胞の大きさ、細胞それぞれの光学密度、および細胞それぞれの形状からなる群の、少なくとも1つの要素を含んでいてもよい。

【0040】

電子処理装置は、細胞中の封入体を特定するために複数の画像を分析するように構成されてもよく、この場合少なくとも1つの特性は封入体に関する特性であり、封入体の大きさ、封入体の形状、および封入体の数の、少なくとも1つを含む。

【0041】

電子処理装置は、複数の画像のそれぞれに対して、画像に関連する細胞には対応していない、画像中の背景画素のセットを特定し、背景画素のセットのそれぞれの要素に色を割り当てることにより、第2の画像アレイの画像を表示するように構成されてもよく、この色は、画像に関連する細胞に関する、少なくとも1つの特性の値に基づいて割り当てられている。

【0042】

このシステムの実施形態は、必要に応じて、本明細書に開示される他のあらゆる工程または特徴を、あらゆる組み合わせで含んでいてもよい。

【0043】

別の態様において、本開示は、試料中の細胞画像を表示する方法を特徴付け、これは、(a)それぞれが試料中の異なる細胞に対応している、試料中の複数の細胞画像を取得すること、(b)複数の画像を配列し、複数の画像から得られる細胞それぞれの少なくとも1つの特性にしたがって画像がアレイ中で順序付けられる画像アレイを形成すること、および(c)各細胞画像が、ユーザが選択可能な制御として表示され、ユーザによって作動させられると、対応する試料中の細胞についての情報がユーザに対して表示される、ユーザインタフェース上に、順序付けられた細胞画像のアレイを表示することを含んでいる。

【0044】

この方法の実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上のいずれをも含み得る。

【0045】

試料は血液を含み、細胞は赤血球を含み得る。各画像は、試料中の単一の細胞を含み得る。少なくとも1つの特性は、細胞の大きさを含み得る。この方法は、細胞それぞれの面積または体積を計算することによって、細胞の大きさを測定することを含み得る。またこの方法は、細胞それぞれの最大寸法を計算することによって、細胞の大きさを測定することを含み得る。

【0046】

少なくとも1つの特性は、細胞の光学密度を含み得る。この方法は、細胞のそれぞれに対応する画素のセットの、各要素の光学密度の合計を計算することによって、細胞の光学密度を測定することを含み得る。この方法は、細胞に対応する画素のセットに基づき、各細胞の平均光学密度を計算することによって、細胞の光学密度を決定することを含み得る。

【0047】

少なくとも1つの特性は、細胞の形状を含み得る。この方法は、細胞それぞれに関して面積および外周を計算し、外周の二乗の、面積に対する比率の値を測定することによって、細胞の形状を決定することを含み得る。

【0048】

少なくとも1つの特性は、細胞それぞれの外周の滑らかさを含み得る。この方法は、細

10

20

30

40

50

胞に関連する境界画素のセットに基づき、各細胞に対して凸包 (convex hull) を構成することによって、各細胞の外周の滑らかさを決定することを含み得る。

【0049】

この方法は、少なくとも1つの特性の閾値を設定し、特性の値が閾値未満または閾値を上回る場合に、その細胞の分画 (fraction) を表示することを含み得る。

【0050】

少なくとも1つの特性は、細胞中の封入体についての情報を含み得る。細胞中の封入体についての情報は、細胞中の封入体の大きさおよび形状の少なくとも1つについての情報を含み得る。

【0051】

この方法は、細胞画像のそれぞれに関連する背景領域を特定し、背景領域のそれぞれに色を付けることを含むこともでき、各細胞画像の背景領域に付けられる色は、アレイ内の全ての細胞における、少なくとも1つの特性の最大値および最小値に関する、細胞に対する少なくとも1つの特性の値に対応している。

【0052】

順序付けられたアレイは、細胞画像の、二次元の長方形配列を含み得る。また順序付けられたアレイは、細胞画像の放射状配列を含むこともでき、各細胞画像の、放射状配置の中心からのずれは、アレイ内の全ての細胞における、少なくとも1つの特性の平均値と、画像に対応する細胞に関する少なくとも1つの特性の値との間の差異に比例している。

【0053】

この方法の実施形態は、本明細書に開示される他の特徴の全てを、単独または前述の特徴と一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0054】

別の態様において、本開示は、赤血球の視覚的な検査のためのシステムを特徴付け、このシステムは、(a) それぞれが試料中の異なる細胞に対応している、血液試料中の複数の赤血球の画像を取得するように構成される検出器、(b) 複数の画像から赤血球のそれぞれに関する少なくとも1つの特性の値を測定し、また複数の画像を配列して、画像が少なくとも1つの特性の値によってアレイ内で順序付けられている、画像アレイを形成するように構成される電子処理装置、および(c) 順序付けられた細胞画像のアレイをユーザが選択可能な制御として表示し、細胞画像の制御がユーザによって作動させられると、対応する試料中の細胞についての情報を表示するように構成されるインタフェースを含んでいる。

【0055】

このシステムの実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上を含み得る。

【0056】

インタフェースは、アレイ内の画像を順序付ける少なくとも1つの特性を選択するように構成される制御装置を含み得る。少なくとも1つの特性は、細胞の大きさまたは体積、細胞の光学密度、細胞の形状、および／または細胞それぞれの外周の滑らかさを含み得る。

【0057】

インタフェースは、少なくとも1つの特性の閾値を選択するように構成される制御装置を含み得る。少なくとも1つの特性は、細胞中の封入体についての情報、細胞中の封入体の大きさおよび形状の少なくとも1つを含んでいる情報を含み得る。

【0058】

インタフェースは、順序付けられたアレイを、細胞画像の二次元の長方形配列として表示するように構成され得る。またインタフェースは、順序付けられたアレイを、細胞画像の放射状配列として表示するように構成することもでき、各細胞画像の、放射状配列の中心からのずれは、アレイ内の全ての細胞における、少なくとも1つの特性の平均値と、画像に対応する細胞の少なくとも1つの特性の値との間の差異に比例している。

【0059】

10

20

30

40

50

このシステムの実施形態は、本明細書に開示される他の特徴の全てを、単独または前述の特徴と一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0060】

さらなる態様において、本開示は、血液試料を評価する方法を特徴付け、この方法は、(a)それぞれが試料中の単一の赤血球に対応する、複数の試料画像を取得すること、(b)細胞の画像に基づき、各赤血球に関する特性を計算すること、(c)複数の画像を配列して画像アレイを形成し、このアレイを表示装置上に表示すること、計算された特性に基づいてアレイ内の画像の順序を付け直すために、表示装置上で第1の制御を作動させること、および(d)順序を付け直された画像アレイに基づいて試料の評価を行うために、表示装置上で第2の制御を作動させることを含んでいる。

10

【0061】

この方法の実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上を含み得る。

【0062】

特性は、赤血球の大きさを含み得る。この方法は、細胞の面積または体積を計算することによって赤血球の大きさを決定することを含み得る。この方法は、細胞の最大寸法を計算することによって、赤血球の大きさを決定することを含み得る。

【0063】

特性は、赤血球の光学密度を含み得る。この方法は、細胞に対応する画素のセットの、各要素の光学密度の合計を計算することによって、赤血球の光学密度を測定することを含み得る。この方法は、細胞に対応する画素のセットに基づき、平均光学密度を計算することによって、赤血球の光学密度を決定することを含み得る。

20

【0064】

特性は、赤血球の形状を含み得る。この方法は、細胞の面積および外周を計算し、外周の二乗の、面積に対する比率の値を測定することによって、赤血球の形状を決定することを含み得る。

【0065】

特性は、赤血球の外周の滑らかさを含み得る。この方法は、細胞に関連する境界画素のセットに基づき、細胞に対して凸包を構成することによって、赤血球の外周の滑らかさを測定することを含み得る。

【0066】

この方法は、特性の閾値を設定し、特性の値が閾値未満または閾値を上回る場合に、その赤血球の分画を表示することを含み得る。

30

【0067】

特性は、赤血球内の封入体についての情報を含み得る。

【0068】

この方法は、アレイ内の細胞のそれぞれに関連する背景領域を特定すること、および背景領域のそれぞれに色を付けることを含むことができ、各細胞の背景領域に付けられる色は、アレイ内の全ての細胞における、特性の最大値および最小値に関して、細胞に関する特性の値に対応している。

【0069】

このアレイは、赤血球の放射状配列を含むことができ、各細胞画像の、放射状配列の中心からのずれは、アレイ内の全ての細胞における、特性の平均値と、画像に対応する細胞に関する特性の値との間の差異に比例している。

40

【0070】

第2の制御を作動させることは、その血液試料に該当する患者が病的状態にないことを示すために、制御の一部を選択することを含み得る。第2の制御を作動させることは、その血液試料に該当する患者の病的状態の存在を示すために、制御装置の一部を選択することを含み得る。

【0071】

病的状態とは、小赤血球症、大赤血球症、および赤血球不同症の少なくとも1つを含み

50

得る。

【0072】

この方法の実施形態は、本明細書に開示される他の特徴の全てを、単独または前述の特徴と一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0073】

別の態様において、本開示は、血液試料を評価するためのシステムを特徴付け、このシステムは（a）それぞれが試料中の単一の赤血球に対応している、複数の試料画像を取得するように構成される検出器と、（b）細胞の画像に基づき、各赤血球に関する特性を計算し、また複数の画像を配列して画像アレイを形成するように構成される電子処理装置と、（c）（i）画像アレイを表示するように構成される表示装置、（i i）作動すると、電子処理装置が計算された特性に基づきアレイ内の画像の順序を付け直すように構成される第1の制御、（i i i）作動すると、電子処理装置がその作動に基づき試料の評価を記録するように構成される第2の制御を含んでいるインターフェースとを含んでいる。

10

【0074】

このシステムの実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上を含み得る。

【0075】

特性は、赤血球の大きさ、赤血球の光学密度、赤血球の形状、赤血球の外周の滑らかさ、および／または赤血球中の封入体についての情報を含み得る。インターフェースは、特性の閾値を選択するように構成される第3の制御を含み得る。

【0076】

このシステムの実施形態は、本明細書に開示される他の特徴の全てを、単独または前述の特徴と一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

20

【0077】

さらなる態様において、本開示は、患者の病的状態を検出する方法を特徴付け、この方法は、（a）各画像が患者から摘出された血液の赤血球に対応している、第1の画像アレイを形成すること、（b）第1の画像アレイをソートし、画像が、画像から決定された赤血球の特性に基づき順序付けられている第2の画像アレイを形成すること、（c）第2の画像アレイに基づき病的状態を検出することを含んでいる。

【0078】

この方法の実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上を含み得る。

30

【0079】

特性は、赤血球の大きさ、光学密度、形状、および滑らかさの少なくとも1つを含み得る。この方法は、特性の閾値を設定すること、および、特性の値が閾値未満または閾値を上回る場合に、その細胞の分画を表示することを含み得る。病的状態とは、小赤血球症、大赤血球症、および赤血球不同症の少なくとも1つを含み得る。

【0080】

特性は、細胞中の封入体についての情報を含んでいてもよく、封入体についての情報は、細胞中の封入体の大きさおよび形状の少なくとも1つについての情報を含んでいる。

【0081】

この方法は、画像のそれぞれに関連する背景領域を特定し、背景領域のそれぞれに色を付けることを含むこともでき、各画像の背景領域に付けられる色は、画像に対応する細胞の全ての細胞における、少なくとも1つの特性の最大値および最小値に関して、対応する細胞に関する特性の値に対応している。

40

【0082】

この方法の実施形態は、本明細書に開示される他の特徴の全てを、単独または前述の特徴と一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0083】

別の態様において、本開示は、赤血球中の封入体を評価する方法を特徴付け、この方法は、（a）それぞれが試料中の単一の赤血球に対応している、複数の試料画像を取得すること、（b）細胞中の封入体を特定するために、画像を分析すること、（c）複数の画像

50

を配列して画像アレイを形成し、そのアレイを表示装置上に表示すること、(d) 封入体に関する特性に基づきアレイ中の画像の順序を付け直すために、表示装置上で第1の制御を作動させること、および(e) 順序を付け直された画像アレイに基づき封入体の評価を行うために、表示装置上で第2の制御を作動させることを含んでいる。

【0084】

この方法の実施形態は、本明細書に開示される特徴の全てを、単独または開示される他の特徴のいずれかと一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0085】

さらなる態様において、本開示は、試料中の細胞画像を表示する方法を特徴付け、この方法は、(a) 複数の赤血球を含んでいる試料画像を取得すること、(b) それぞれが細胞画像を形成している、細胞のそれぞれに関連する画素のセットを特定すること、(c) この画素のセットに基づき、細胞のそれぞれに対する基準位置を決定すること、および、(d) 画像アレイを形成するために、アレイ内の各細胞に対する基準位置がアレイ内の隣接する細胞に対する基準位置から等しく離間されるように、細胞画像を配列することを含む。

10

【0086】

この方法の実施形態は、本明細書に開示される特徴の全てを、単独または開示される他の特徴のいずれかと一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0087】

別の態様において、本開示は、血液試料を評価する方法を特徴付け、この方法は、(a) それぞれが試料中の単一の赤血球に対応している、複数の試料画像を取得すること、(b) 各細胞に関する特性を、その細胞の画像に基づき計算すること、(c) 複数の画像を配列して、計算された特性に基づいて画像がアレイ内で順序付けられている、画像アレイを形成すること、(d) 各細胞に関連する背景領域を特定すること、(e) 画像アレイを表示することを含み、画像アレイを表示することは、背景領域を有する各細胞に対して、細胞に関する特性の値に基づき背景領域に色を割り当てることを含む。

20

【0088】

この方法の実施形態は、本明細書に開示される特徴の全てを、単独または開示される他の特徴のいずれかと一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0089】

さらなる態様において、本開示は、試料中の細胞画像を表示する方法を特徴付け、この方法は、(a) それぞれが試料中の異なる細胞に対応している、複数の試料中の細胞画像を取得すること、(b) 複数の画像を配列し、複数の画像から得られる細胞それぞれに関する少なくとも1つの特性にしたがってアレイ内の画像が順序付けられる画像アレイを形成すること、および、(c) 順序付けられた画像アレイを表示することを含み、ここで試料は血液を含み、細胞は赤血球を含んでいる。

30

【0090】

この方法の実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上を含み得る。

【0091】

各画像は、試料中の単一の細胞を含み得る。

40

【0092】

少なくとも1つの特性は、細胞の大きさを含み得る。この方法は、細胞それぞれの面積または体積を計算することによって、細胞の大きさを測定することを含み得る。またこの方法は、細胞それぞれの最大寸法を計算することによって、細胞の大きさを測定することを含み得る。

【0093】

少なくとも1つの特性は、細胞の光学密度を含んでいる。この方法は、細胞のそれぞれに対応する画素のセットの、各要素の光学密度の合計を計算することによって、細胞の光学密度を測定することを含み得る。またこの方法は、細胞に対応する画素のセットに基づいて各細胞の平均光学密度を計算することによって、細胞の光学密度を測定することを含

50

み得る。

【0094】

少なくとも1つの特性は、細胞の形状を含み得る。この方法は、細胞のそれぞれに対して面積および外周を計算し、外周の二乗の、面積に対する比率の値を測定することによって、細胞の形状を決定することを含み得る。

【0095】

少なくとも1つの特性は、細胞それぞれの外周の滑らかさを含み得る。この方法は、細胞に関連する境界画素のセットに基づき、各細胞に対して凸包を構成することによって、各細胞の外周の滑らかさを決定することを含み得る。

【0096】

この方法は、少なくとも1つの特性の閾値を設定し、特性の値が閾値未満または閾値を上回る場合に、その細胞の分画を表示することを含み得る。

【0097】

少なくとも1つの特性は、細胞中の封入体についての情報を含み得る。細胞中の封入体についての情報は、細胞中の封入体の大きさおよび形状の少なくとも1つについての情報を含み得る。

【0098】

この方法は、細胞画像のそれぞれに関連する背景領域を特定し、背景領域のそれぞれに色を付けることを含むこともでき、各細胞画像の背景領域に付けられる色は、アレイ内の全ての細胞における、少なくとも1つの特性の最大値および最小値に関して、細胞に関する少なくとも1つの特性の値に対応している。

【0099】

順序付けられたアレイは、細胞画像の、二次元の長方形配列を含み得る。順序付けられたアレイは、細胞画像の放射状配列を含むこともでき、各細胞画像の、放射状配列の中心からのずれは、アレイ内の全ての細胞における、少なくとも1つの特性の平均値と、画像に対応する細胞の少なくとも1つの特性の値との間の差異に比例している。

【0100】

この方法の実施形態は、本明細書に開示される特徴の全てを、単独または前述の特徴のいずれかと一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0101】

別の態様において、本開示は、赤血球の視覚的な検査のためのシステムを特徴付け、このシステムは、(a)それぞれが試料中の異なる細胞に対応している、複数の血液試料中の赤血球の画像を取得するように構成される検出器、(b)複数の画像から、赤血球のそれぞれに関する少なくとも1つの特性の値を測定し、また複数の画像を配列し、画像が少なくとも1つの特性の値にしたがってアレイ内で順序付けられている画像アレイを形成するように構成される電子処理装置、および(c)順序付けられた画像アレイを表示するように構成されるインタフェースを含んでいる。

【0102】

このシステムの実施形態は、以下の特徴の1つまたは2つ以上を含み得る。

【0103】

インタフェースは、アレイ内の画像を順序付ける、少なくとも1つの特性を選択するように構成される制御装置を含んでもよい。少なくとも1つの特性は、細胞の大きさまたは体積、細胞の光学密度、細胞の形状、細胞それぞれの外周の滑らかさ、および/または、細胞中の封入体についての情報、細胞中の封入体の大きさおよび形状の少なくとも1つを含む情報を含み得る。インタフェースは、少なくとも1つの特性の閾値を選択するように構成される制御を含み得る。

【0104】

インタフェースは、順序付けられたアレイを、細胞画像の二次元の長方形配列として表示するよう構成され得る。またインタフェースは、順序付けられたアレイを、細胞画像の放射状配列として表示するよう構成することもでき、各細胞画像の、放射状配列の中心か

10

20

30

40

50

らのずれは、アレイ中の全ての細胞における、少なくとも1つの特性の平均値と、画像に対応する細胞の少なくとも1つの特性の値との間の差異に比例している。

【0105】

このシステムの実施形態は、本明細書に開示される特徴の全てを、単独または前述の特徴のいずれかと一緒に、必要に応じてあらゆる組み合わせで含み得る。

【0106】

定義されない限りは、本明細書で用いる技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって通常理解される意味と同一の意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または等しい方法および材料が、本発明の実施または検査において用いられ得るが、適切な方法および材料は以下に記載される。本明細書で言及される全ての出版物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照によりその全体が組み込まれている。争いがある場合、定義を含む本明細書が考慮される。また、材料、方法および実施例は例示的なものであって、限定を意図するものではない。

【0107】

別の態様において、本開示は、コンピュータが読み取り可能な命令がコード化されたコンピュータが読み取り可能な記録装置を特徴付ける。プロセッサによってコンピュータが読み取り可能な命令が実行されると、以下の動作の1つまたは2つ以上が引き起こされる。

【0108】

それぞれが試料中の異なる細胞に対応している、複数の血液試料の細胞画像が取得され得る。複数の画像は配列されて、複数の画像から得られる細胞それぞれに関する少なくとも1つの特性にしたがって、画像がアレイ内で順序付けられる画像アレイが形成され得る。順序付けられた細胞の画像アレイは、ユーザインタフェース上に表示され、各細胞画像は、ユーザが選択可能な制御として表示され、ユーザによって作動させられると、対応する試料中の細胞についての情報がユーザに対して表示されるように構成されている。細胞の大きさは、細胞それぞれの面積または体積を計算することによって測定され得る。細胞の光学密度値は、細胞のそれぞれに対応する画素のセットの、それぞれの要素の光学密度の合計を計算することによって測定され得る。細胞の光学密度値は、細胞に対応する画素のセットに基づき、各細胞に関する平均光学密度を計算することによっても測定され得る。細胞の形状は、細胞それぞれに関して面積および外周を計算し、外周の二乗の、面積に対する比率の値を測定することによって決定され得る。各細胞の外周の滑らかさは、細胞に関連する境界画素のセットに基づき、各細胞に対して凸包を構成することによって測定され得る。少なくとも1つの特性の閾値が設定され、特性の値が閾値未満または閾値を上回る場合には、その細胞の分画が表示され得る。細胞画像のそれぞれに関連する背景領域が特定され、背景領域のそれぞれに色が付けられ、各細胞画像の背景領域に付けられる色は、アレイ中の全ての細胞における、少なくとも1つの特性の最大値および最小値に関して、細胞に関する少なくとも1つの特性の値に対応している。

【0109】

それぞれが試料中の単一の赤血球に対応している、複数の血液試料の画像が取得され得る。各赤血球に関する特性は、その細胞の画像に基づき決定され得る。複数の画像は、配列されて画像アレイを形成し、このアレイは表示装置上に表示でき、ここで各画像は試料中の単一の赤血球に対応している。第1の制御は、アレイ内の画像の順序を付け直すために表示装置上で作動でき、画像は、計算された特性に基づき順序を付け直される。第2の制御は、順序を付け直された画像アレイに基づき試料の評価を行うために、表示装置上で作動できる。赤血球の光学密度は、細胞に対応する画素のセットの、各要素の光学密度の合計を計算することによって測定され得る。また赤血球の光学密度は、細胞に対応する画像のセットに基づき、平均光学密度を計算することによって測定され得る。赤血球の形状は、細胞の面積および外周を計算し、外周の二乗の、面積に対する比率の値を測定することによって決定され得る。第2の制御は、その血液試料に該当する患者の病的状態の存在を示すために、制御の一部を選択することによって作動し得る。

【0110】

各画像が患者から摘出された血液試料の赤血球に対応している、第1の画像アレイが形成され得る。第1の画像アレイはソートされ、画像から測定された赤血球の特性に基づき画像が順序付けられる、第2の画像アレイを形成できる。病的症状は、第2の画像アレイに基づき検出され得る。

【0111】

それぞれが試料中の単一の赤血球に対応している、複数の血液試料の画像が取得され得る。画像は、細胞中の封入体を特定するために分析され得る。複数の画像は配列されて画像アレイを形成し、このアレイは表示装置上に表示され得る。表示装置上の第1の制御は、アレイ内の画像の順序を付け直すために作動でき、画像は封入体に関する特性に基づき順序を付け直される。また表示装置上の第2の制御装置は、順序を付け直された画像アレイに基づき封入体の評価を行うために作動し得る。

10

【0112】

複数の赤血球を含んでいる試料画像が取得され得る。細胞のそれぞれに関連する画素のセットが特定され、各画素のセットは細胞画像を形成する。画素のセットに基づき、基準位置が各細胞に対して特定され、細胞画像は配列されて画像アレイを形成でき、細胞画像を配列することは、アレイ内の各画像に対する基準位置がアレイ内の隣接する画像の基準位置から等しく離間されるように、細胞画像を配置することを含んでいる。

【0113】

それぞれが試料中の単一の赤血球に対応している、複数の血液試料の画像が取得され得る。各細胞に関する特性は、細胞の画像に基づき決定され得る。複数の画像は配列されて画像アレイを形成でき、画像は計算された特性に基づきアレイ内で順序付けられている。各細胞に関連する背景領域が特定され、画像アレイが表示され、画像アレイを表示することは、背景領域を有する各細胞に対して、細胞に関する特性の値に基づき背景領域に色を割り当てることを含んでいる。

20

【0114】

それぞれが試料中の異なる細胞に対応している、複数の血液試料の細胞画像が取得され得る。複数の画像は配列されて画像アレイを形成でき、画像は、複数の画像から得られた少なくとも1つの各細胞に関する特性にしたがってアレイ内で順序付けられている。順序付けられた画像アレイが表示でき、ここで試料は血液を含み、細胞は赤血球を含んでいる。

30

【0115】

本開示は、コンピュータが読み取り可能な命令がコード化された、コンピュータが読み取り可能な記録装置を特徴付け、命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、本明細書に開示される方法および工程の1つまたは2つ以上をあらゆる組み合わせで必要に応じて実行させる。

【0116】

1つまたは2つ以上の実施形態の詳細は、添付の図面および下記の記載に示される。他の特徴および利点は、明細書、図面および請求項から明らかとなるだろう。

【図面の簡単な説明】

40

【0117】

【図1】血液試料を調製し、調べるための自動システムの概略図である。

【図2】赤血球の画像を取得し、表示するための一連の工程を示すフローチャートである。

。

【図3】試料の検査および分析システムの概略図である。

【図4】試料画像において赤血球を配置し、選択するための一連の工程を示すフローチャートである。

【図5】細胞の境界を示す細胞の概略的な画像である。

【図6】2つの細胞、および細胞のそれぞれに対して定められた凸包を示す概略図である。

。

50

【図 7】赤血球画像の表示のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 8】画像が大きさによってソートされている、赤血球画像の表示のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 9】画像が暗さによってソートされている、赤血球画像の表示のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 10】画像が丸みによってソートされている、赤血球画像の表示のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 11】画像が滑らかさによってソートされている、赤血球画像の表示のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 12】画像が細胞の特性の平均値に関して配置されている、細胞画像アレイの概略図である。

【図 13 A】赤血球画像、および細胞に関連するパラメータの分布を表示するための、グラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 13 B】赤血球画像の分類のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 14 A】サンプリングされた表示ブロックを含む、血小板画像の表示のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 14 B】サンプリングされた表示ブロックを含む、血小板画像の表示のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 15】メッセージ表示ブロックを含む、赤血球画像の表示のためのグラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 16】患者の記録を表示するための、グラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 17】血液成分の画像を表示するための、グラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 18 A】細胞画像の表示および手動の分類のための、グラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 18 B】細胞画像の表示および手動の分類のための、グラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 18 C】細胞画像の表示および手動の分類のための、グラフィカルユーザインタフェースの画像である。

【図 19】コンピュータシステムの概略図である。

【0118】

様々な図面における同様の参照符号は、同様の要素を示す。

【発明を実施するための形態】

【0119】

全血球計算（CBC）は、患者の全体的な健康状態を判断するために一般的に用いられている、広範のスクリーニング検査である。臨床医および検査技師は、通常、様々な感染症を含む様々な疾患、貧血症、およびその他の異常または正常な生理学的状態の兆候を目的として、患者の血液を調べるために、CBCのパラメータを用いる。これらのパラメータは通常、白血球数（例えば、血液の単位体積あたりの白血球の数）、白血球百分率（例えば、試料中に存在する好中球、リンパ球、単球、好酸球、および好塩基球の数）、赤血球数（例えば、血液の単位体積あたりの赤血球の数）、ヘモグロビン、ヘマトクリット（例えば、全血の所定体積中の、赤血球の割合）、血小板数（例えば、血液の単位体積あたりの血小板の数）、平均細胞体積（例えば、赤血球の平均体積）、平均細胞ヘモグロビン（例えば、赤血球あたりのヘモグロビンの平均量）、平均細胞ヘモグロビン濃度（例えば、赤血球あたりのヘモグロビンの平均濃度）、および赤血球分布幅（例えば、試料中の赤血球の大きさの差）を含んでいる。CBCの測定は複数の測定を伴うため、CBCを手動で行うには時間がかかり、また技術者の直接的な介入により一貫性に欠けやすい。

【0120】

したがって、システムおよび方法は、自動のＣＢＣ測定を行うために発展されてきた。後の考察において、例示的な目的で、一例として赤血球の分析について言及する。しかしながら、本明細書に開示されるシステムおよび方法は、白血球および血小板を含む異なる様々な血液組成を分析するために用いられ得る。

【０１２１】

フローサイトメトリーなど、赤血球を分析するように構成された従来のシステムは、血液試料中の赤血球の様々な特徴の差異に関して、比較的単純な情報しか提供しない。例えば、このようなシステムは、特定の試料中の赤血球の、推定される大きさのヒストグラムを提供し、その後技術者がヒストグラムにおける細胞の大きさの分布を分析して、その分布に基づき試料が異常であるかどうかの判断を試みる。

10

【０１２２】

本明細書に開示される方法およびシステムは、血液試料中に存在する赤血球の様々な特性に関して、より詳細な情報を提供する。加えて、この情報は、グラフィックな表示形式で示されるので、技術者は個別の赤血球の画像を見て、画像を特性にしたがって選択的に並び替えることにより、様々な細胞の特性における傾向を直接観察できる。

【０１２３】

本明細書に開示されるシステムおよび方法は、複数の血液組成の画像を取得するために、血液試料を分析する。例えば、試料中の赤血球についての情報を得る（例えば、ＣＢＣ測定の一環として）ために、複数の試料中の赤血球の画像は、後に説明する方法を用いて取得される。赤血球画像および定量的情報は、表示ユニット（図３のディスプレイ１１０）上に表示されるグラフィカルユーザインタフェースを用いて技術者に提供される。電子処理装置（例えば、図３の電子処理装置１１４）は、表示される画像および情報を制御し、インタフェースにより、技術者は表示される情報のやりとりを行い、その情報の様々なビューおよびその情報に関連する様々な設定を変更することができる。

20

【０１２４】

画像表示インタフェース

図７は、赤血球画像の表示のための、グラフィカルユーザインタフェース７００の一実施形態の画像を示す。インタフェース７００は、識別子ブロック７０２、画像ブロック７０４、ソートブロック７０６、およびデータブロック７０８を含んでいる。識別子ブロック７０２は、技術者によってレビューされている試料についての、様々な情報を表示するために用いられる。この情報は、患者の氏名、関連する診療記録番号、試料番号、患者の生年月日、年齢、性別および人種、予備的診断、主治医の氏名および科、病院または検査室の名前、ならびに血液試料の抜き取り時間を含んでいる。

30

【０１２５】

画像ブロック７０４は、個別の赤血球の画像を表示する。通常、細胞画像は、二次元アレイで配置される。アレイへの連続的な入力は、一般に、互いに対してあらゆる配置で位置付けられてもよい。いくつかの実施形態においては、例えば、連続的な入力は横列において互いに対して隣接して配置され、横列の最後まで到達すると、アレイへの次の入力は次の横列の最初の入力として位置付けられる。特定の実施形態において、連続的な入力は縦列において互いに対して隣接して配置され、縦列の最後まで到達すると、アレイへの次の入力は次の縦列の最初の入力として位置付けられる。いくつかの実施形態において、隣り合う入力はより複雑な配列を形成し得る。例えば、隣り合う入力は、らせん状のパターンにおいて互いに対して続いていてもよく、画像ブロック７０４の２次元アレイの中央から開始し、外側に移動してもよいし、画像ブロック７０４の外側の縁から開始し、中央に向かって内側にらせん状になってもよい。

40

【０１２６】

データブロック７０８は、レビューされている試料に関する、電子処理装置１１４により計算される様々な統計情報および測定基準を提供する。この情報は、以下の試料中の赤血球に関連するもののいずれをも含み得る。

(a) 10^6 /マイクロリットルの単位で記録され得る、試料中の赤血球数（ＲＢＣ）

50

(b) 赤血球数と平均細胞ヘモグロビン濃度との積から計算でき、 g/dL の単位で記録され得る、試料中のヘモグロビン濃度 (Hgb)

(c) 平均細胞体積と試料体積で割られた赤血球の合計数との積から計算でき、百分率で記録され得る、試料のヘマトクリット (Hct)

(d) fL の単位で記録され得る、平均細胞体積 (MCV)

(e) pg の単位で記録され得る、平均細胞ヘモグロビン (MCH)

(f) MCH/MCV の比率として計算でき、赤血球中のヘモグロビンの濃度に対応する、 g/dL の単位で記録され得る平均細胞ヘモグロビン濃度 (MCHC)

(g) 試料中で特定され調べられた個別の赤血球の体積平均で割られた、個別の赤血球体積の標準偏差から計算でき、百分率で記録され得る赤血球分布幅 (RDW-CV)

(h) 試料中の赤血球体積の分布のヒストグラムに基づき決定され得る、赤血球分布幅 (RDW-SD)

(i) 試料中の有核赤血球の数に対応し、 $10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位で記録され得る、有核赤血球数 (NRBC)

(j) 試料中で特定された有核細胞、すなわち赤血球の割合に対応する、有核赤血球の割合 (NRBC%)

(k) 試料中の網状赤血球の数に対応し、 $10^6/\text{マイクロリットル}$ の単位で記録され得る、網状赤血球 (RetiC)

(l) 網状赤血球と特定された試料中の全ての赤血球の割合に対応する、網状赤血球の割合 (RetiC%)

(m) 網状赤血球中のヘモグロビン濃度に対応し、 g/dL の単位で記録され得る、網状赤血球ヘモグロビン (RetHE)

【0127】

また、記録される情報は、試料に関する血小板数についての情報 ($10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位で記録され得る、PLT)、および/または、平均血小板体積の測定値 (fL で記録され得る、MPV)を含み得る。

【0128】

記録される情報は、試料中の白血球に関連する1つまたは2つ以上の測定基準をさらに含み得る。これらの測定基準は、以下のものを含んでいる。

(a) $10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位で記録され得る、試料の白血球数 (WBC)

(b) $10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位、および/または、試料中の全ての白血球の中での好中血球の割合 (%NEUT)で記録され得る、試料の好中血球数 (NEUT)

(c) $10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位、および/または、試料中の全ての白血球の中でのリンパ球の割合 (%LYMPH)で記録され得る、試料のリンパ球数 (LYMPH)

(d) $10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位、および/または、試料中の全ての白血球の中での単球の割合 (%MONO)で記録され得る、試料の単球数 (MONO)

(e) $10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位、および/または、試料中の全ての白血球の中での好酸球の割合 (%EOS)で記録され得る、試料の好酸球数 (EOS)

(f) $10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位、および/または、試料中の全ての白血球の中での好塩基球の割合 (%BASO)で記録され得る、試料の好塩基球数 (BASO)、および

(g) $10^3/\text{マイクロリットル}$ の単位、および/または、試料中の全ての白血球の中での分類されていない細胞の割合 (%UC)で記録され得る、分類されていない細胞数 (UC)

【0129】

画像ブロック704の画像は、順不同に表示され得る。例えば、個別の細胞が1つまたは2つ以上の試料画像に配置されると、画像ブロック704のアレイに画像が表示される。

【0130】

ソートブロック706は、個別の赤血球の様々な特性にしたがい、画像ブロック704

の画像をソートするために技術者によって作動させられ得る、様々な制御を含んでいる。例えば、制御 706 a を選択することにより、技術者は細胞画像を大きさによってソートすることができ、最も大きい細胞はアレイにおいて最初の入力として表示され、最も小さい細胞はアレイにおいて最後の入力として表示される。対照的に、制御 706 b を選択することにより、技術者は、アレイ中の最初の入力 が最も小さい細胞に対応し、アレイ中の最後の入力 が最も大きい細胞に対応するように、細胞画像をソートすることができる。いくつかの実施形態において、細胞の大きさは、本明細書で後に説明される方法を用いて決定され得る、細胞の面積と同等とみなされるか、または関連付けられる。特定の実施形態において、細胞の体積は細胞の大きさと同等とみなされるか、または関連付けられ、技術者は、制御 706 a および／または 706 b を作動させることによって、細胞の体積に基づき細胞画像をソートすることができる。細胞体積は、例えば、米国特許出願公開第 13 / 447, 045 号明細書に開示される方法を用いて測定され得る。いくつかの実施形態において、細胞の大きさは、それぞれの特定の細胞の最大寸法をいう。細胞の最大寸法を測定するには、細胞に対応する画素のセットにおける、画素のペア間の距離を計算する。この距離が最大のものが、細胞の最大寸法に対応している。この方法で各細胞の「大きさ」を計算することにより、アレイ内の画像は、制御 706 a および／または 706 b を作動させることによって迅速にソートされ得る。図 8 は、細胞の大きさによってソートされた図 7 の細胞画像のセットを示し、最も大きい細胞がアレイ内の最初の入力である。

【0131】

図 7 の画像ブロック 704 における細胞画像は、光学密度によってソートされてもよい。制御 706 c を作動させることにより、画像は、「最も暗い」ものから「最も明るい」ものへとソートされ得る。対照的に、制御 706 d を作動させることにより、画像は、最も明るいものから最も暗いものへと並び替えられ得る。「最も暗い」画像は、画素の光学密度が最も大きい（例えば、透過光量が最も少ない）一方で、「最も明るい」画像は、画素の光学密度が最も小さい（例えば、透過光量が最も大きい）。画像の暗さは、様々な方法で測定され得る。いくつかの実施形態において、例えば、画像の「暗さ」は、画像中の全ての画素の平均光学密度として計算される。通常、画素の光学密度は、電磁スペクトルの青色領域における透過光に対応する画像から抜き出され、これはヘモグロビンを含む細胞が、このような画像において顕著な吸収を示すからである。より一般的には、しかしながら、画素の光学密度はスペクトルの他の領域に対応する画像からも抜き取ることができ、これは単独、またはスペクトルの青色領域で測定された光学密度と組み合わせて用いられ得る。

【0132】

代替的には、特定の実施形態において、画像の「暗さ」は、画像中の全ての画素の統合された光学密度として計算される。いくつかの実施形態において、ヘモグロビンなどの成分の量は、細胞の暗さと同一視されるか、または関連付けられる。したがって、制御 706 c および／または 706 d を作動させることにより、技術者は、細胞中の成分量によって画像ブロック 704 の細胞をソートすることができる。特定の実施形態においては、細胞中の特定の成分の量によるソートを可能にするために、ソートブロック 706 内に分離した制御（図 7 には図示せず）が設けられている。例えば、制御は、技術者が細胞中のヘモグロビン量によって細胞画像のアレイをソートできるように設けられる。細胞中の、ヘモグロビンなどの成分の量を測定するための方法は、例えば、米国特許出願公開第 13 / 446, 967 号明細書に開示される。各画像の暗さを測定するために用いられる測定基準にかかわらず、画像ブロック 704 の細胞画像は、制御 706 c および／または 706 d を作動させることによって迅速にソートされ得る。図 9 は、細胞の暗さによってソートされた図 7 の細胞画像のセットを示しており、最も暗い細胞がアレイの最初の入力となっている。

【0133】

画像ブロック 704 の細胞画像は、制御 706 e および 706 f を作動させることにより、形状によってソートされてもよい。各細胞の形状（または「丸み」）の測定は、細胞

の外周の二乗の、面積に対する比率を比較することによって測定され得る。断面が完全な円形である細胞では、この比率は 4π という値である。細胞の断面形状が円形でない範囲が大きいほど、 4π を超える比率が大きい。制御706eを作動させることにより、技術者は丸みによって画像ブロック704の画像をソートすることができ、最も円形な断面形状を有する細胞が最初のアレイ位置にある。制御706fの作動は、細胞を反対方向にソートし、最も円形でない断面形状を有する細胞が最初のアレイ位置にある。図10は、丸みによってソートされた図7の細胞画像のセットを示しており、最も円形な細胞がアレイにおける最初の入力となっている。

【0134】

画像ブロック704の細胞画像は、細胞の外周の「滑らかさ」によってもソートされ得る。例えば、制御706gを作動させることにより、技術者は、最も滑らかな外周を有する細胞がアレイの最初の入力として表示されるように、細胞画像をソートすることができる。また制御706hを作動させることにより、技術者は、最も滑らかでない外周を有する細胞がアレイの最初の入力として表示されるように、画像をソートすることができる。一般に、「滑らかさ」は、後述のように、細胞に関連付けられた多角形から測定される細胞の外周の、関連する凸包から測定される細胞の外周に対する比率を計算することによって、各細胞画像に対して測定され得る。細胞の形状が完全に凸状（例えば、円形）である場合、2つの外周の比率の値は1となる。表面が凹凸である細胞の場合、外周の比率は1よりも大きくなるだろう。図11は、滑らかさによってソートされた図7の細胞画像のセットを示しており、最も滑らかな外周を有する細胞がアレイの最初の入力となっている。

【0135】

インタフェース700も、技術者が、画像ブロック704の細胞に関連する特性の分布を評価する目的で、多数の閾値を定めることを可能にする。例えば、図8を参照すると、インタフェース700により、技術者は大きさの上限の閾値802を設定できる。インタフェース700はその後、技術者に対して、大きさが大きさの上限の閾値を超える細胞の割合を知らせる。細胞画像を大きさによってソートすることで、技術者はその後、例えば、試料中に大赤血球症が存在しているかどうかを判断できる。同様に、インタフェース700は、技術者が大きさの下限の閾値804を設定することも可能にする。インタフェース700はその後、技術者に対して、大きさが大きさの下限の閾値を下回る細胞の割合を知らせ、技術者は、試料中に小赤血球症が存在しているかどうかを評価できる。さらに、上限の閾値802よりも大きい大きさの細胞、下限の閾値804よりも小さい大きさの細胞、および上限の閾値と下限の閾値との間の細胞の割合を比較して調べることにより、技術者は、試料中に赤血球不同症が存在しているかどうかを判断できる。インタフェース700はユーザが選択可能な制御（例えば、図13Bに示すようなラジオボタン）を含むこともでき、これにより技術者は、レビューを受ける試料に関して、大赤血球症、小赤血球症、または赤血球不同症が疑われるかどうかを示すことができる。

【0136】

システムにより計算され、インタフェース700により技術者へ報告される、他のパラメータおよび測定基準も、患者の病的状態を検出、特定、および／または診断するために（例えば、技術者、または医師によって）用いられ得る。例えば、報告された患者の赤血球数が少ないという情報は、患者の貧血症および／または全身疲労の可能性を検出または識別するために用いられ得る。同様に、報告された患者のヘモグロビン濃度が低いという情報は、患者の血液が体内組織へ酸素を運ぶ能力に乏しいことによる、患者の鉄分の欠乏や貧血症の可能性を検出または特定するために用いられ得る。所定の閾値よりも大きいか、または小さい平均細胞体積、および／または、低い平均細胞ヘモグロビン測定値についての情報も、患者の貧血症を検出または特定するために用いられ得る。

【0137】

少ない血小板数についての情報は、患者の血小板減少症を診断するために用いられ得る。多い白血球数についての情報は、技術者が、進行中の感染症の可能性を検出または識別するために用いることができる。対照的に、少ない白血球数についての情報は、感染症の

危険性の増加を検出または特定するために用いられ得る。特に、好中球、リンパ球および／または単球の数が少ないということは、患者が、細菌、ウイルス、または菌類による感染の危険性が高いことを示唆し得る。好酸球および／または好塩基球の数が多いということについての情報は、患者のアレルギーおよび／または寄生虫感染の可能性を検出するために用いられ得る。

【0138】

多くの病的状態の検出は、部分的に、システムによって報告される様々なパラメータおよび測定基準の閾値の決定に依存している。これらの閾値を定めることにより、技術者は、個別の細胞が閾値内に該当しているかどうか、および、インタフェース700によって表示されている細胞の、どの分画が所定のソートパラメータの下限の閾値および上限の閾値の外にあるかを、迅速に判断できる。

10

【0139】

一般に、インタフェース700により、技術者は、画像アレイの細胞に関連するパラメータのいずれかに対して、1つまたは2つ以上の閾値条件を定めることができる。すなわち、レビューする技術者は、赤血球の暗さ、丸み、および滑らかさに関して、閾値を設定できる。各閾値に対して、インタフェース700は技術者に、閾値の両側にある細胞の割合（および／または数）を報告する。複数の閾値が定められる場合、インタフェース700は、閾値の各境界のペアの間にある細胞の割合および／または数を報告するように構成され得る。いくつかの実施形態において、閾値は、完全にユーザが選択可能であって、技術者の裁量で定められる。特定の実施形態においては、様々な特性に対する適切な閾値は、例えば、技術者の裁量の下で、病院および／または臨床検査室から取得でき、選択的な用途のために記憶され得る。表1は、システムにより報告され得る様々なCBCパラメータに対する例示的な上限および下限の閾値を示し、技術者はこれらのパラメータに基づき、患者の試料に関連する1つまたは2つ以上のパラメータが、許容可能な範囲の外にあるかどうかを判断し、この情報を用いて患者の病的状態を検出または特定できる。

20

【0140】

【表 1】

表 1

パラメータ	年齢	男性		女性	
		下限	上限	下限	上限
赤血球数 (RBC) ($10^6/\mu\text{L}$)	6カ月～2歳	3.70	5.30	同	同
	2歳～6歳	3.90	5.30	同	同
	6歳～12歳	4.00	5.20	同	同
	12歳～18歳	4.50	5.30	4.10	5.10
	18歳～	4.40	5.60	3.80	5.00
ヘモグロビン濃度 (Hgb) (g/dL)	6カ月～2歳	10.5	13.5	同	同
	2歳～6歳	11.5	13.5	同	同
	6歳～12歳	11.5	15.5	同	同
	12歳～18歳	13.0	15.5	12.0	15.5
	18歳～	13.0	18.0	11.5	15.5
ヘマトクリット (Hct) (%)	6カ月～2歳	33	39	同	同
	2歳～6歳	34	40	同	同
	6歳～12歳	35	45	35	45
	12歳～18歳	37	49	36	45
	18歳～	38	50	36	45
平均細胞体積 (MCV) (fL)	6カ月～2歳	70	86	同	同
	2歳～6歳	75	87	同	同
	6歳～12歳	77	95	同	同
	12歳～18歳	81	98	同	同
	18歳～	81	98	同	同
平均細胞 ヘモグロビン (MCH) (pg)	6カ月～2歳	23.0	31.0	同	同
	2歳～6歳	24.0	30.0	同	同
	6歳～12歳	25.0	33.0	同	同
	12歳～18歳	25.0	35.0	同	同
	18歳～	27.3	33.6	同	同
平均細胞 ヘモグロビン濃度 (MCHC) (g/dL)	6カ月～2歳	30.0	36.0	同	同
	2歳～	32.3	35.7	同	同

10

20

30

40

血小板 (栓球) ($10^3/\mu\text{L}$)	0～1カ月	250	450	同	同
	1カ月～1歳	300	750	同	同
	1歳～3歳	250	600	同	同
	3歳～7歳	250	550	同	同
	7歳～12歳	200	450	同	同
	12歳～	150	400	同	同
白血球数 (WBC) ($10^3/\mu\text{L}$)	6カ月～2歳	6.0	17.0	同	同
	2歳～4歳	6.0	15.5	同	同
	4歳～6歳	5.5	14.5	同	同
	6歳～14歳	4.5	13.5	同	同
	14歳～	4.3	10.0	同	同
好中球数 (NEUT) ($10^3/\mu\text{L}$)	6カ月～1歳	1.50	5.00	同	同
	1歳～4歳	1.50	5.00	同	同
	4歳～10歳	1.50	7.50	同	同
	10歳～12歳	1.80	7.00	同	同
	12歳～	1.80	7.00	同	同
リンパ球数 (LYMPH) ($10^3/\mu\text{L}$)	6カ月～1歳	3.00	7.00	同	同
	1歳～4歳	1.50	8.50	同	同
	4歳～10歳	1.50	5.00	同	同
	10歳～12歳	1.20	5.00	同	同
	12歳～	1.00	4.80	同	同
単球数 (MONO) ($10^3/\mu\text{L}$)	6カ月～1歳	0	0.60	同	同
	1歳～	0	0.80	同	同
好酸球数 (EOS) ($10^3/\mu\text{L}$)	6カ月～1歳	0	0.80	同	同
	1歳～	0	0.50	同	同
好塩基球数 (BASO) ($10^3/\mu\text{L}$)	6カ月～	0	0.20	同	同

10

20

30

40

【0141】

上に開示したソート基準に加えて、細胞画像は、他の様々な特性および測定基準にしたがってソートされ得る。いくつかの実施形態において、細胞画像は、特定のスペクトル帯内での暗さによってソートされ得る。例えば、特定の染色剤が赤血球中のRNAと選択的に結合することが知られており、これはより高い網状赤血球濃度を示す。電磁スペクトルの青色領域における光学濃度によって細胞をソートすることにより、試料中の網状赤血球の存在および分布が評価され得る。例えば、幼若網状赤血球は、外傷による血液の損失が交換されるときに、しばしば骨髓から放出される。スペクトルの青色領域における光学濃度によって細胞をソートすることにより、試料中の多数の幼若網状赤血球を決定でき、こ

50

れは患者の血液交換活動についての情報を推測するために用いられ得る。また網状赤血球は、黄色および青色の両方の波長における、各細胞の関連する入射光の吸収を測定することによって特定され得る。網状赤血球は通常、黄色の波長において成熟赤血球よりもより強く吸収し、これは用いられる細胞RNAに特異な染色剤が電磁スペクトルの黄色領域において吸収ピークを有するからである。さらに、網状赤血球は、スペクトルの青色領域において成熟赤血球よりもより弱く吸収し、これは網状赤血球中のヘモグロビンがまだ完全に形成されていないからである。

【0142】

より一般的には、細胞画像は、様々な異なる波長における光学密度によってソートされ得る。いくつかの実施形態においては、例えば、細胞画像は、スペクトルの黄色、青色、緑色、または赤色領域における光学密度によってソートされ得る。特定の実施形態において、細胞画像は、複数の波長における光学密度から導き出された測定基準によってソートされ得る。例えば、細胞画像は、黄色領域および青色領域における光学密度の差によってソートされ得る。

【0143】

いくつかの実施形態においては、赤血球中の1つまたは2つ以上の封入体の存在が特定され得る。例えば、マラリア原虫は通常、細胞画像中に小さな輪として現れる。凝縮RNAおよび／またはDNAの領域により生じる好塩基性斑点は、通常、赤血球画像中に小さな青色の点として現れる。このような状態は自動的に特定され、技術者に報告され得る。より一般的には、封入体は細胞画像において、小さめから並みの大きさの暗い領域として現れ得る。このような異常な領域の存在は、このような領域が封入体に対応していることを示す。試料中の感染の存在などの要因を評価するために、技術者は、封入体の有無、封入体の数、および／または封入体の大きさによってアレイの画像をソートすることもできる。また画像は、封入体の形状、丸み、および滑らかさなど、封入体の他の幾何学的特性によってもソートされ得る。これらの封入体の特性は、上に開示した細胞に関する方法と同じ方法で決定され得る。

【0144】

一般に、細胞は、細胞質の比率、および光学密度の標準偏差による、電磁スペクトルの特定の領域における吸収（または吸収の有無）などの測定（例えば、多染性、淡色性）にしたがってソートされ得る。詳細には、光学密度の標準偏差によるソートは、中央淡明の有無、または「標的（target）」のような断面の強度分布に基づく細胞の順序付けを可能にする。このような細胞はさらに、個別に細胞を選択することによって互いに対して区別され、細胞が個別に選択されると、システムは選択された細胞の拡大画像を表示し、技術者はこれを用いて、予想される断面形状が異なるものを区別できる。

【0145】

特定の実施形態において、画像ブロック704の背景領域は、細胞の特定の特徴を強調するために色分けされてもよい。例えば、図8に示すような分離線を用いて閾値を示す代わりに（またはそれに加えて）、特定の閾値を上回る特性、下回る特性、または閾値内にある特性を有する細胞の背景領域は、その特性に関して細胞の数値の相対分布を図示するために、色分けされ得る。いくつかの実施形態において、細胞画像は特性の変化率に基づきインタフェース700でソートされ、特性の変化率は、画像ブロック704の背景領域に対する色のグラデーションを定めるために用いられ得る。すなわち、細胞の画像アレイの最初の位置は、特定の背景領域の色と対応し、アレイの最後の位置は、異なる背景領域の色と対応していてもよく、細胞画像のソートの根拠となる特性の変化率は、列中の最初の細胞画像と最後の細胞画像との間で、各細胞に対して、色のグラデーションをマッピングするために用いられ得る。

【0146】

いくつかの実施形態において、細胞画像のそれぞれにおける細胞は、画像に強調表示（例えば、細胞を丸で囲む）を用いることによって色分けされ得る。上述のように、用いられる強調表示は、細胞の特性における変化を示すために、アレイの最初の入力からアレイ

の最後の入力までで変化してもよく、これはアレイの順序付けの基準を作る。例えば、アレイが形状によって順序付けられる場合、断面形状が高度に円形である細胞は赤色で囲まれ、断面形状が高度に円形でない細胞は青色で囲まれ、中間の断面形状の細胞は、赤色および青色の混合を示す色の帯（例えば、赤色と青色の間の、中間的な紫の色調でもよく、所定の細胞を囲む帯の特定の色調は、細胞の形状を示す定量的な測定基準と相対的に関連する）によって囲まれてもよい。

【0147】

特定の実施形態において、アレイ内の個別の細胞間での、特定の特性の値における変化の可視化を改善するために、細胞画像は、個別の細胞に対して定められた基準位置にしたがってアレイ内に配置され得る。例えば、本明細書に開示するように、個別の細胞が試料画像において特定され、各細胞に対応する画素のサブセットが特定され得る。その後、各細胞に関する基準位置は、各細胞の対応する画素のサブセットに基づき決定され得る。一例として、正常な断面形状（例えば、円形または楕円形）を有すると推定された細胞については、ほぼ円形または楕円形の境界線が画素のサブセットにより画定される形状に取り付けられ、細胞の基準位置は、取り付けられた境界線の中心として決定され得る。別の例としては、細胞に対応する画素のサブセット内の、画素のそれぞれに対する光学密度の値が、細胞の質量の中心を計算するために用いられてもよく、これは細胞の基準位置として機能する。さらなる例としては、特定の細胞の基準位置は、細胞の中央淡明に基づいて特定され得る。中央淡明を有する細胞は、淡明領域において細胞の厚みが薄いことから、その中心においてより明るく見える（例えば、光学密度が低い）傾向にある。淡明に対応する、より明るい領域である中心は、細胞の基準位置として特定され得る。

【0148】

各細胞に対して基準位置が特定されると、アレイ内の直近の隣接する細胞の各ペアに対する基準位置の間の距離が同一となるように細胞を離間することによって、アレイ内に細胞が配置され得る。ゆえに、例えば、細胞の二次元アレイにおいて、アレイの端に配置されていない細胞は全て、4つの直近の隣接細胞を有する。細胞は、特定の細胞の基準位置と、その細胞の直近の4つの細胞それぞれの基準位置との間の距離が等しくなるようにアレイに配置されてもよい。上述のように、細胞の基準位置は、細胞の幾何学的な中心、細胞の質量の中心、中央淡明領域の中心などの他の細胞の特徴により画定される位置、および／または細胞内のその他の位置と対応し得る。

【0149】

アレイ内に表示される細胞間の間隔（細胞を含む、隣接する画像間の間隔というよりもむしろ、例えば、細胞が完全にセンタリングされていないおそれのある画像間の間隔）を規則化することにより、アレイがより空間的に均一に見えるので、技術者が、細胞の1つまたは2つ以上の特性に関して、アレイの個別の細胞要素における違いを区別することが容易になる。規則化された細胞の間隔を、測定された細胞特性による細胞または細胞の背景の色分けと組み合わせることにより、細胞における傾向が、繰り返し可能な、規則化された空間規模上で可視化されることを可能にする。

【0150】

画像ブロック704における細胞の画像アレイは、図7～11においては長方形の画像アレイとして示されているが、より一般的には、様々な異なる表示様式を用いることができる。いくつかの実施形態においては、例えば、アレイの画像は、特性の平均値からの差に基づいて描かれ、細胞画像はこれによりソートされ得る。図12は、画像860が細胞の特性によりソートされる細胞画像のアレイ850の概略図を示す。細胞全ての中で、特性は平均値を有する。図12において、アレイの中心の暗い円形は、特性の平均値に対応する。図12の画像860は、それぞれの対応する細胞の特性の値と、平均値との差にしたがって描かれている。この差が大きいほど、細胞画像は中心から離れて配置される。

【0151】

図7では、細胞画像の単一のアレイが画像ブロック704に表示されている。より一般的には、しかしながら、インタフェース700は、それぞれが細胞画像のアレイを表示で

きる、複数の画像ブロックを含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、インタフェース 700 は、それぞれが細胞画像のアレイを表示する、2つの画像ブロックを含み得る。各画像ブロックに配列される細胞画像のセットは、同一の試料からのものであってもよいし、異なる試料からのものであってもよい。同一の細胞画像のセットは、両方の画像ブロックにおいて表示され得る。画像ブロックのそれぞれにおける細胞画像は、同一の特性、または異なる特性によってソートされ得る。特定の実施形態においては、同一の細胞画像のセットが両方の画像ブロックに見られ、両方のブロックにおいて同一の特性によってソートされているが、ソートの順番は逆になっている。例えば、画像ブロックの1つ目において、細胞は一番大きいものから一番小さいものへと、大きさによってソートされ、画像ブロックの2つ目においては、細胞は一番小さいものから一番大きいものへとソートされる。一般に、本明細書に開示された、細胞画像をソートするためのあらゆる方法および基準は、要望に応じて、複数の画像ブロックのそれぞれに用いられ得る。

10

【0152】

図7において細胞画像のそれぞれは単一の赤血球のみを含んでいるが、より一般的には、細胞画像は付加的な細胞を含み、技術者に視覚背景を提供する。細胞画像中に2つ以上の細胞が存在する場合、特定の対象細胞は、画像の中心に配置されるか、および／または、画像中の他の細胞と区別するために強調され得る（例えば、色を用いて）。

【0153】

インタフェース 700 は、試料の性質の評価において技術者を手助けするために、様々な付加的な情報を技術者に表示するよう構成され得る。いくつかの実施形態においては、例えば、インタフェース 700 は、試料に関して報告された様々なパラメータに関連する1つまたは2つ以上のヒストグラムを表示する。図13Aは、平均細胞体積および平均細胞ヘモグロビンのそれぞれに関する、ヒストグラム 902 および 904 が表示されるインタフェース 700 を示す。ヒストグラム 902 において、「健康な」患者の平均細胞体積の下限および上限の閾値は、点線 902 a および 902 b のそれぞれで示されている。平均細胞体積の予測される全体的な分布は、実線 902 c で示される。平均細胞体積の実際の分布は、影付きのグラフ 902 d で示される。この情報により技術者は、予測された平均細胞体積の分布が、測定された分布とどれほど近く一致しているかを評価でき、また、細胞のどの分画が下限および上限の閾値の外にあるかを相対的に決定できる。下限および上限の閾値は、画像ブロックにもセパレーター 906 および 908 のそれぞれとして示される。画像ブロックを参照することにより、技術者は、細胞 910 a および 910 b が下限の閾値を下回る平均細胞体積値を有し、細胞 910 c および 910 d が上限の閾値を上回る平均細胞体積値を有することが迅速にわかる。

20

30

【0154】

図13Bに示すように、インタフェース 700 は、レポート 911、例えば「採点システム」を含むように構成されてもよく、これによりユーザは、異なる細胞および血液組成の数値を選択できる。例えば、各血液組成は、いくつかの範囲またはそれらに関連付けられた「点数」を有することができ、その少なくとも1つはユーザが選択可能である。範囲は実際のものであってもよいし、おおよそのものでもよい。いくつかの場合、異なる検査室および機関が点数の表示を設定できるように、関連付けられる点数はユーザが設定可能なものであってもよい。例えば、図13Bは、点数を0、1+、2+、3+のそれぞれで示している。当業者は、採点システムが検査室によって異なるということを理解するだろう。例えば、特定の検査室においては、1+という数字は油浸領域あたりの細胞が5～10個の範囲であることを表し、2+は油浸領域あたりの細胞が10～15個の範囲であることを表し、3+は油浸領域あたりの細胞が15個以上の範囲であることを表し得る。他の検査室または機関では、これらの数字は他の範囲を表し得る。いくつかの場合において他の表示も用いられ得る。レポート 911 により、ユーザは、インタフェース 700 を通して利用可能になった画像に基づくレポートを作ることができる。またレポート 911 には、ユーザがコメントを付加することもできる。

40

【0155】

50

一般に、インタフェース700は、異なる血液組成に関する結果を別に表示する。所望の血液組成は、例えば、赤血球に関する結果を表示する、図13Bに示すタブ902などの指定のタブに基づき選択され得る。いくつかの実施形態においては、特定の血液組成に関して異常な細胞が検出されると、対応するタブが適切に印を付けられる。例えば、図13Bでは、赤血球(RBC)および白血球(WBC)のタブが赤で下線を引かれている一方で、血小板(PLTと示す)のタブは下線を引かれていない。これは該当する患者が、異常な赤血球および白血球を有しているが、血小板に異常はないということを示す。

【0156】

いくつかの実施形態においては、特定の画像が選択されると、インタフェース700は選択された画像の細胞または血液組成に関して、1つまたは2つ以上のパラメータ990を表示するよう構成され得る。例えば、表示されるパラメータ990は、細胞の、細胞体積およびヘモグロビン量を含み得る。いくつかの実施形態においては、複数の画像が選択されると、表示されるパラメータ990は、該当する複数の細胞の平均値を含むことができる。インタフェース700は、例えば、該当する細胞の大きさに基づいて表示される画像をソートするか、またはばらばらに並べる(昇順または降順で)ために、1つまたは2つ以上の選択可能なボタンを含み得る。

【0157】

図14Aでも同様の情報が提供され、図14Aは、試料に関する血小板体積の測定値に関連付けられるヒストグラム912を示している。上限の閾値は、ヒストグラム中の垂直線914によって示され、また画像ブロック中のセパレーター916によっても示される。図14Aから容易に明らかなように、試料中の血小板の分画の大部分は、上限の閾値を超える血小板体積を有し、これは患者に病的状態がある可能性を示す。

【0158】

いくつかの実施形態において、画像ブロックにおける細胞画像のそれぞれは、ユーザが選択可能な制御として機能する。例えば、図13Aに戻ると、細胞920を選択することによって(例えば、細胞画像上を「クリックする」ことによって)、細胞は強調される(例えば、強調ボックス922が、細胞画像を囲んで表示される)。さらに、特定の細胞が選択されると、その細胞に特異な情報が技術者に表示され得る。ヒストグラム902に示すように、例えば、インジケータ918は、分布902d内の細胞920の位置を示すために表示され得る。選択された細胞についての付加的な情報は、例えば、細胞体積および/または細胞ヘモグロビン濃度の計算値、および/またはスペクトルの青色領域における細胞の吸収特性に関連付けられる、細胞の多染性などの、データブロックにおいて表示され得る。

【0159】

さらに、特定の細胞を選択することにより、様々な異なる制御が、細胞とのさらなる相互作用を可能にするために技術者によって作動させられ得る。例えば、「割り当て」制御を作動させることにより、技術者は、細胞を、システムによって自動的に割り当てられた分類から異なる分類へと割り当てることができる。

【0160】

図14Aを参照すると、技術者は、試料全体に対して様々な動作を行うために、付加的な制御を作動し得る。例えば、制御936を作動させることにより、技術者はさらなるレビューのために試料を管理者へ送ることができる。制御938を作動させることにより、技術者は付加的なレビューのために試料の記録(または細胞画像)を別の人へメールで送信することができる。いくつかの実施形態において、試料の記録が送信される人は、ドロップダウンメニューから選択され得る。ドロップダウンメニューは、例えば、該当する患者に関するデータにアクセスおよび/またはそのデータを受信する権限を与えられた人物および/または機関が、自動入力され得る。制御940を作動させることにより、技術者は、検査室のデータ記憶システムに試料の記録を保存することなく試料のレビューを終了できる。一方で、制御942を作動させることにより、技術者は、検査室のデータ記憶システムに試料の記録を保存できる。いくつかの実施形態において、試料の記録の保存は、

記録中の分類されていない全ての細胞がレビューおよび分類されるまで、システムが許可しない。

【0161】

いくつかの実施形態において、特定の血小板が選択されると、インタフェース700は、対応する視野における、選択された血小板の位置の可視化を容易にする。これは図14Bの実施例において図示されている。この実施例に示すように、特定の血小板画像907が選択されると、インタフェース700は、視野の画像を表示ボックス909に表示するように構成でき、ここで対応する血小板の位置は、例えば、境界ボックス980によって印を付けられている。視野の画像により、特定の血小板をスライド上の画像として見ることができ、また特定の血小板の付近の血液組成についての情報が提供される。視野の可視化は血小板のみに限定されることはなく、一般に、赤血球、白血球、または他の血液組成についても利用できる。いくつかの実施形態において、表示ボックス909は、選択された血液組成の再分類を容易にするよう構成され得る。例えば、自動の分類システムが単球を誤ってリンパ球と同定すると、表示ボックス909は手動の再分類を容易にし得る。このような再分類は、続いて説明される図18Aの実施例に関して後述される方法と実質的に同様の方法で行われ得る。

10

【0162】

いくつかの実施形態において、インタフェース700は、1つまたは2つ以上の特性について異常値を有する可能性のある細胞が、技術者によるレビューのために表示され得る、サンプリング表示ブロックを含んでいる。例えば、図13Aのインタフェース700は、一連の、異常または普通ではない可能性のある細胞が表示される、サンプリング表示ブロック919を含んでいる。これらの異常である可能性のある細胞は、幼若網状赤血球、封入体を有する細胞、有核赤血球、または上限または下限の閾値を超える細胞体積および／または細胞ヘモグロビン濃度などのパラメータ値を有する細胞に対応し得る。図14Aにおいて、大きさが上限の閾値よりも顕著に大きいと特定された血小板が、サンプリング表示ブロック919に表示されている。一般に、サンプリング表示ブロック919は、自動的に分類できない細胞（例えば、白血球）の画像を表示するために用いることもでき、これにより技術者はこのような細胞を特定の分類へと割り当てることができる。

20

【0163】

特定の用途では、システムオペレータによるレビューのために、通常でない細胞を表示することが重要である場合もある。通常でない細胞とは、例えば、円形でない形状を有し、封入体を含み、形状や位置が通常ではない核を有し、光学密度が予想外の変化を伴い、および／または、完全な細胞というよりも細胞の分画に対応しているものであり得る。いくつかの実施形態において、このような細胞のいくつかまたは全ては、保持され、表示される。例えば、非円形の形状を有する細胞（例えば、真円度の測定値が閾値を下回る細胞）は、画像ブロック704に表示され得る。このような細胞は、オペレーターによる特別なレビューのために、サンプリング表示ブロック919にも表示され得る。このような細胞は、特定の特性（例えば、表1に示すような特性）の測定には用いられないかもしれないが、オペレーターがこのような細胞の画像を診断目的（例えば、赤血球の分画および／または封入体の存在を検出するため）で見るためには有用となり得る。ゆえに、サンプリング表示ブロック919に表示される細胞のセットは、一般に、特定の血液試料に関する定量的性質を同定するために用いられる細胞のセットと対応していてもよい。

30

40

【0164】

特定の実施形態において、インタフェース700は、1つまたは2つ以上の異常な状態（例えば、上限または下限の閾値を超える特性の値を有する1つまたは2つ以上の細胞など）が生じると、システムによって自動的に追加され得るメッセージ表示ブロックを含み得る。図15は、メッセージ表示ブロック922（例えば、画像ブロックとは別のスクリーン上に表示され得る）を含んでいるインタフェース700を示す。メッセージ表示ブロック922は、白血球（例えば、変種または変異型のリンパ球が存在しているかどうか）、赤血球（例えば、封入体が存在しているかどうか）、血小板（例えば、巨大な血小板が

50

存在しているがどうか)、およびシステム(例えば、残りの、染色剤または他のシステム消耗品の試料が25個未満である)のそれぞれに関するメッセージを報告するために、分離したサブブロック922a、922b、922c、および922dを含んでいる。一般に、表示されるメッセージは、システムにより特定されたフラグ付け条件に対応する。例えば、赤血球に関しては、例えば、封入体の可能性、細胞形状における通常でない変異、および/または細胞の大きさにおける通常でない変異などの、赤血球の1つまたは2つ以上の特性がシステムに検出されるとすぐに、メッセージが表示され得る。白血球に関しては、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、および/または、好塩基球数が上限または下限の閾値を超えるとすぐに、技術者に警告するためにメッセージが表示され得る。

10

【0165】

図13Aに戻ると、いくつかの実施形態において、画像ブロックに表示される多数の細胞を選択するために、インタフェース700は制御930および932を含んでいる。技術者が制御930を作動させることにより、表示される細胞の数を増やすと、画像ブロック中の細胞画像のそれぞれは、追加の細胞画像を画像ブロック中に収めるために、より小さい大きさに縮小される。また、技術者が制御932を作動させることにより、表示される細胞の数を減らすと、細胞画像のそれぞれは表示される細胞の数を制限するために、より大きい大きさに拡大される。このようにして、技術者は表示される細胞画像の大きさを制御でき、画像ブロックの「スクロール」は回避され得る(画像ブロック全体が単一のスクリーン上に表示されているため)。一般に、細胞画像に用いられるソートのアルゴリズムは、画像ブロックに表示される細胞画像のサブセットにのみ用いられる。インジケータは、特定の試料に関して、記録される細胞画像の合計数のうち、表示されている細胞画像の数についての情報を技術者に提供する。

20

【0166】

図16を参照すると、いくつかの実施形態において、インタフェース700は、患者に関する1つまたは2つ以上の属性927a、927b(一般に、927)を含む患者の記録を表示するために、表示ボックス925を含んでいる。表示ボックス925は、インタフェース700の特定のタブ(例えば、図16に示す「結果」タブ)の下に表示されるように構成され得る。患者の属性927は、例えば、患者の名前、受付番号、部門、日付、診断、状態、主治医、または患者に関する他の属性を含み得る。属性に関する数値や文字列は、患者の記録のデータベースとして記録され得る。患者の属性はさらに、対応する記録が表示されるべきかどうかを示すためにセットまたはリセットされ得る、フラグを有し得る。例えばフラグは、対応する血液画像において1つも異常を示さない患者の記録に対してはリセットされ得る。同様に、フラグは、異常である可能性がある細胞が少なくとも1つ検出される場合には、患者の記録に対してセットされ得る。いくつかの場合においては、フラグがセットされている記録のみが表示ボックス925に表示される。

30

【0167】

いくつかの実施形態において、インタフェース700は、選択されると、ユーザの好みに基づく患者の記録のソートを可能にする、設定可能なソート制御928を含んでいる。例えば、特定のユーザ(例えば、病理医または腫瘍専門医)は、癌患者の記録を表示することに関心がある場合がある。同様に、別のユーザは、AIDS患者の記録により関心がある場合もある。このような場合、各ユーザはソート制御928を個人向けにするか、または設定し、特定の種類の記録の表示を優先できる。いくつかの実施形態において、いくつかのユーザ設定のセットが記録され、この用いられる設定のセットは、例えばログイン情報を用いたユーザの検出に基づき決定され得る。

40

【0168】

いくつかの実施形態において、患者の記録を記憶するデータベースは、対象の記録を表示するために問い合わせられ得る(例えば、1つまたは2つ以上の属性の数値範囲にわたって)。例えば、ユーザは、平均細胞体積が閾値を上回るか下回る患者の記録のみを表示するために、データベースに問い合わせ得る。同様に、別のユーザは、分類されてい

50

い細胞を有する記録を並べるために、データベースに問い合わせできる。問い合わせを用いて取り出された記録は、表示ボックス 925 に表示され得る。表示される結果をさらに狭めるために、ソート制御 928 は問い合わせと組み合わせて用いられ得る。

【0169】

いくつかの実施形態において、記録に関連する付加的な情報を表示するために、表示ボックス 925 に並べられる記録は強調され得る（例えば、その記録上にポインタを乗せたり、その記録を一度クリックしたりすることにより）。このような情報は、例えば、インタフェース 700 内の補助的な表示ボックス 930 に表示され得る。表示ボックス 930 の付加的な情報は、例えば、白血球数、赤血球数、平均細胞体積および他の CBC 結果、ならびに選択された記録に関連する属性を含み得る。強調される記録は、図 15 に関して上述したようなインタフェース 700 を通した、詳細な結果および画像へのアクセスを可能にするために選択され得る（例えば、その記録をダブルクリックすることにより）。結果は全体的に示されてもよいし、例えば図 15 に示す別々のタブを用いて、赤血球、白血球および血小板に関して別々に示されてもよい。

【0170】

図 17 は、血液成分の画像を表示するための、例示的なグラフィカルユーザインタフェース 700 を示す。特定のタブを選択することにより、そのタブに関連付けられる付加的な結果および画像へアクセスできる。例えば、図 17 において、白血球タブ 935 が選択されると、ばらばらの結果は、細胞の種類によって分類された画像の集まりとして提供され、分類されていない細胞は全て、表示ウィンドウ 940 に個別に示されている。

【0171】

いくつかの実施形態において、分類されていない細胞、すなわち血小板や他の血液成分は、オペレーターによりレビューされ、手動で分類または再分類され得る。いくつかの場合、誤った血液成分の分類は、手動の再分類により修正され得る。このような、血液成分の手動の分類または再分類の一例を、図 18 A に示す。いくつかの実施形態においては、分類されていない細胞の画像 945 は、表示ボックス 940 から選択される。画像 945 の選択により、画像 945 のポップアップディスプレイ 946 が表示される。画像 945 のポップアップディスプレイ 946 は、分類されていない細胞のよりよい可視化を可能にする。いくつかの実施形態においては、所定の細胞の種類のセットも、所定の細胞の種類の少なくとも 1 つを選択できるドロップダウンメニューボックス 950 に表示され得る。ドロップダウンメニューボックス 950 から細胞の種類が選択されると、画像 945 に示される細胞は、選択された細胞の種類によって分類または再分類される。いくつかの実施形態において、ドロップダウンメニューの項目は、例えば、技術者や臨床医が細胞を特定または分類する方法における、実験室間または領域間での違いのために、ユーザが設定可能である。細胞の種類が選択されると、選択された画像の拡大版は、図 18 B に示すように新たに選択された画像を示す。さらに、別のタブ制御（例えば、図 18 B の「再分類」タブ制御）を選択することにより再分類された画像を表示でき、再分類された各画像に対して、最初の細胞の種類および再分類された細胞の種類が表示される。さらに、2 つまたは 3 つ以上の細胞が同時に再分類され得る。図 18 A に示すように、画像 945 に隣接し、画像 945 と同じ列にある 2 つの画像は、グループとして選択されてもよく、ドロップダウンメニューボックス 950 は、3 つの選択された画像のグループ内における細胞を、単一の細胞の種類として再分類するために用いられ得る。

【0172】

いくつかの実施形態において、画像 945 はその後、選択された細胞の種類に対応する、適切な表示ボックスへと移動される。画像 945 は、画像が分類（または再分類）されていることを示すために、表示ボックス 940 から取り除かれるか、または（例えば、カラー画像からグレースケール画像へと変換することにより）適切に印を付けられ得る。いくつかの実施形態において、分類または再分類された画像は、わずかに暗くされるとともに、図 18 C の「再分類」タブの下に表示領域 955 へと移動される。いくつかの実施形態において、ユーザは、ドロップダウンメニューボックス 950 にある所定のセットから

細胞の種類を選択することに替えて、またはそれに加えて、画像 945 に関する説明を入力できる。手動分類の機能性は、自動的に分類された画像に対しても利用できる。いずれかの画像に対する自動分類が正しくない場合、その画像は後に手動で分類され得る。いくつかの実施形態において、手動で分類または再分類された画像は、自動の分類工程のために用いられる付加的なトレーニングデータとして使用され得る。

【0173】

特定の実施形態において、複数の画像は一緒に分類または再分類され得る。例えば、複数の画像を表示ボックス 940 から選択でき、選択された画像は、ポップアップディスプレイ 946 においてより小さな画像の集合体として表示され得る。選択された画像は、例えば、その集合体をスクロールまたはフリップすることにより、個別に見ることができる。複数の画像が選択される場合、集合体全体は、ドロップダウンメニューボックス 950 から細胞の種類を一度だけ選択することにより、分類または再分類され得る。

10

【0174】

試料撮像のための自動システムおよび方法

図 1 は、CBC 分析の実行を含む、血液試料の調製および検査のための、自動化されたシステム 1000 の概略図を示す。システム 1000 は、基板を保管し、基板上に試料を配置し、基板上に調製された試料を検査し、調製された試料を保管するために、複数のサブシステムを含んでいる。

【0175】

基板保管サブシステム 1010 は、その上に試料が置かれる前の、基板を保管するように構成されている。基板は例えば、顕微鏡スライド、カバースリップ、および、例えば血液試料の細胞などの試料を保持できる、同様の平面的で光学的に透明な材料を含み得る。基板は、様々な種類のガラスを含む、様々な非結晶性または結晶性の材料から形成され得る。サブシステム 1010 は、保管容器から個別の基板を選択し、選択された基板を試料配置サブシステム 1020 へ移す、マニピュレータを含み得る。

20

【0176】

試料配置サブシステム 1020 は、選択された量の、例えば血液試料などの対象となる試料を、基板上に置く。サブシステム 1020 は、一般に、試料を置くように構成される、様々な流体移送部品（例えば、ポンプ、流体チューブ、バルブ）を含んでいる。またサブシステム 1020 は、洗浄溶液、試料に結合する 1 つまたは 2 つ以上の染色剤、固定溶液、およびリンス溶液を含む、様々な種類の溶液に基板を露出する、流体移送部品を含んでいる。サブシステム 1020 はさらに、流体除去部品（例えば、バキュームサブシステム）、および、試料が基板に固定されていることを確実にするための、乾燥装置を特徴付け得る。基板のマニピュレータは、試料を保持している基板を、検査サブシステム 1030 へと移し得る。

30

【0177】

検査サブシステム 1030 は、試料の画像を基板上に取得するため、および画像を分析して試料についての情報を決定するために、様々な構成要素を含んでいる。例えば、検査サブシステム 1030 は、試料に入射光を向けるための、1 つまたは 2 つ以上の光源（例えば、ランプ、アークランプ、発光ダイオード、半導体レーザー、および／またはレーザー）を含み得る。撮像サブシステム 1030 はさらに、透過光および／または試料から反射した光を捕捉するための光学装置（例えば、顕微鏡対物レンズ）を含み得る。光学装置に連結される検出器（例えば、CCD 検出器）は、試料の画像を捉えるように構成され得る。試料画像の分析から導き出された情報は、後の検索および／またはさらなる分析のために、様々な光学的および／または電子的な記憶媒体に記録され得る。

40

【0178】

検査に続いて、基板のマニピュレータは、基板を保管サブシステム 1040 へ移送し得る。保管サブシステム 1040 は、例えば、基板に用いられている試料の供給源、分析時間、および／または、分析中に特定されたあらゆる異常に関する情報を用いて、個別の基板にラベル付けを行い得る。保管サブシステムは、処理された基板を複数の基板ラックに

50

保管でき、基板ラックは基板で充填されるとシステム 1000 から取り外され得る。

【0179】

図 1 に示すように、システム 1000 の様々なサブシステムのそれぞれは、共通の電子プロセッサ 114 とリンクされ得る。プロセッサ 114 は、システム 1000 の各サブシステムの動作を、システムオペレータからの入力をほとんど（または全く）用いずに、自動的な方法で制御するよう構成され得る。試料の分析の結果は、管理する技術者のために、システムの表示インタフェース 110 上に表示され得る。制御インタフェース 112（いくつかの実施形態においては、表示インタフェース 110 に組み込まれ得る）により技術者は、システム 1000 に命令を発し、自動の分析結果を手動でレビューできる。

【0180】

自動化された試料処理システムの、さらなる態様および特徴は、例えば、2009 年 4 月 27 日に出願された米国特許出願公開第 12/430,885 号明細書、および 2011 年 11 月 9 日に出願された米国特許出願公開第 13/293,050 号明細書に開示されており、その内容の全ては、参照により本明細書に組み込まれている。

【0181】

システム 1000 により複数の血液試料が自動的に分析される場合には、システムは技術者によるさらなるレビューが必要な試料のリストを作ることができる。試料は、基準の数に基づくさらなるレビューのためにフラグ付けされ得る。いくつかの実施形態において、システム 1000 は、個別の血液試料に存在する様々な細胞の種類を特定するように構成でき、試料は、特定された様々な種類の細胞の 1 つまたは 2 つ以上の、数えられた数が所定の閾値を上回るか下回る場合、さらなる分析のためにフラグ付けされ得る。例えば、試料は、そのリンパ球数、単球数、好中球数、桿状好中球数、好酸球数、好塩基球数、および／または、赤血球数の 1 つまたは 2 つ以上が、特定の閾値を超えるか、またはそれを下回る場合に、さらなる分析のためにフラグ付けされ得る。

【0182】

特定の実施形態において、試料は、試料に関連付けられる 1 つまたは 2 つ以上の特性が所定の閾値を上回るか下回る場合に、フラグ付けされ得る。例えば、システム 1000 は、平均細胞ヘモグロビン、平均細胞体積、およびヘマトクリットを含む、試料に関連付けられた様々な特性を測定するよう構成され得る。測定されたこれらの試料の特性の 1 つまたは 2 つ以上が特定の閾値を超えるか、またはそれを下回る場合、試料はフラグ付けされ得る。平均細胞ヘモグロビン、平均細胞体積、および平均血小板体積を測定するための方法およびシステムは、例えば、2011 年 4 月 15 日に出願された、米国仮特許出願第 61/476,179 号および米国仮特許出願第 61/476,170 号、2011 年 7 月 22 日に出願された、米国仮特許出願第 61/510,710 号および米国仮特許出願第 65/510,614 号、2012 年 4 月 13 日に出願された、米国特許出願公開第 13/446,967 号明細書、米国特許出願公開第 13/446,996 号明細書および米国特許出願公開第 13/447,045 号明細書に開示されており、その内容の全ては、参照により本明細書に組み込まれている。

【0183】

試料がフラグ付けされると、システム 1000 は、技術者によるシステムの試料の視覚検査および評価を可能にするために、一連の自動化された工程を実行するよう構成されている。以下の例示的な説明は、さらなる分析のためにフラグ付けされている試料中の、赤血球のレビューに焦点を置いている。しかしながら、一般に、本明細書に開示されるシステムおよび方法は、例えば白血球および／または血小板を含む、血液試料中の様々な異なる成分の、詳細な検査のために用いられ得るということが理解されるべきである。さらに、このシステムおよび方法は、フラグ付けされていない試料（例えば、定められている様々な基準により、「通常」と同定されている試料）の検査にも用いられ得る。

【0184】

システム 1000 は一般に、技術者によるレビューのために赤血球の画像を取得および体系化するために、一連のステップを実行するよう構成されている。図 2 は、赤血球の画

10

20

30

40

50

像を取得および表示するためにシステム1000によって実行される、一連のステップを含むフローチャート200を示す。第1のステップ202では、システム1000は試料中の赤血球の、1つまたは2つ以上の画像を取得する。赤血球は通常、細胞に染色剤を加えることにより（試料の一部として）調製される。染色剤は細胞の細胞質に結合し、細胞画像中の細胞質のマーカーとしてはたらく。染色された細胞が入射光によって照射されると、染色剤は入射光の一部を吸収する。試料の様々な領域（染色された赤血球に対応するものもあるし、対応しないものもある）を通して発せられる光を検出することにより、赤血球は容易に特定され得る。

【0185】

システム1000の検査サブシステム1030は、試料中の赤血球の画像を取得するよう構成される。図3は、検査サブシステム1030の一実施形態の概略図を示す。サブシステム1030は、照明光源102、検出器106、および電子制御システム108を含んでいる。電子制御システム108は通常、電子プロセッサ114、ディスプレイ110、およびインタフェース112を含んでいる（すなわち、サブシステム1030の様々な構成要素は、システム1000の電子プロセッサ114に接続される）。代替的には、いくつかの実施形態において検査サブシステム1030は、システム1000の対応する構成要素とは別の、プロセッサ、ディスプレイ、およびインタフェースの1つまたは2つ以上を含み得る。電子制御システム108は、制御ライン120および122のそれぞれを介して、照明光源102および検出器106に接続される。

【0186】

試料が、試料中の赤血球に染色剤を加えることにより調製されていると仮定すると、調製された試料104（例えば、顕微鏡スライド上の、染色された血液試料）は、自動的に照明光源102に近接して配置される。照明光源102は、入射光116を試料104に対して向ける。入射光の一部は透過光118として試料104を通過し、検出器106によって検出される。透過光118は、検出器106の活性面上に試料104の画像を形成する。検出器は画像をキャプチャーし、その後画像情報を電子制御システム108へ送る。一般に、電子制御システム108は、照明光源102を指示して入射光116を作り出し、また検出器106を指示して試料104の画像を検出する。

【0187】

上述の工程は、複数の試料104の画像（例えば、試料104の複数の異なる領域に対応している）を取得するために、必要に応じて繰り返され得る。しかしながら、本明細書に開示する方法は、単一の試料画像のみから得られた情報を用いて動作し得る。電子制御システム108は、新しい画像を取得する前に、照明光源102により作り出される入射光116の波長を調整できる。このように、複数の試料104の画像は入射光116の異なる波長に対応し得るので、透過光118の異なる波長に対応し得る。

【0188】

照明光源102は、1つの光源、または複数の同一または異なる光源を含み得る。いくつかの実施形態において、光源102は、ダイオード（LED）、半導体レーザー、蛍光灯、白熱灯、および／または閃光灯などの、複数の発光エレメントを含み得る。例えば、光源102は、電磁スペクトルの赤色、黄色、緑色、および青色領域のそれぞれにおいて出力波長（例えば、635nm、598nm、525nm、および415nm）を有する4つのLEDを含み得る。特定の実施形態において、光源102は1つまたは2つ以上のレーザー光源を含み得る。複数の発光体を有する代わりに、別の実施形態において光源102は、出力波長を（例えば、電子制御システム108の制御下において）変更するように構成され得る、単一の広帯域エミッタを含み得る。例えば、光源102は、システム108の制御下で可変な出力スペクトルを作り出せる、設定可能なフィルタースystem（例えば、複数の機械的に調整可能なフィルタ、および／または、液晶ベースの電子的に調整可能なフィルタ）に連結される、広帯域の光源（例えば、レーザー光源または白色発光LED光源）を含み得る。一般に、光源102は単一の波長では照射光を出力せず、中央の波長（例えば、帯域において最大強度の波長）を中心とする波長域で出力する。本明

細書において、照射光 116 の波長に言及する記載は、照射帯の中央の波長のことである。

【0189】

検出器 106 は異なる様々な種類の検出器を含み得る。いくつかの実施形態において、検出器 106 は、電荷結合素子 (CCD) を含んでいる。特定の実施形態において、検出器 106 は、フォトダイオード (例えば、二次元のフォトダイオードアレイ) を含み得る。いくつかの実施形態において、検出器 106 は、CMOS ベースのセンサーおよび／または光電子倍增管などの、他の感光性素子を含み得る。また検出器 106 は、光源 102 に関して上述した、1つまたは2つ以上のフィルタリング素子を含み得る。いくつかの実施形態において、異なる波長に対応する試料画像は、比較的広い波長の分布を有する照射光 116 で試料 104 を照射し、その後小さい波長帯域に対応する透過光の部分のみを選択するために、透過光 118 をフィルタリングすることによって取得される。フィルタリングは、検出器 106 を用いて取得された画像が、それぞれ特定の中央波長を有する光波長の特定の分布に対応していることを確実にするために、照射側 (例えば、光源 102 内) および検出側 (例えば、検出器 106 内) の片方または両方で行われ得る。

10

【0190】

特定の実施形態において、広帯域の照射光源は、試料画像を複数の異なる波長で取得するために、カラーカメラ (例えば、赤色、緑色、および青色帯域などの、3つの異なる波長帯で光を測定するよう構成されるカメラ) と一緒に用いられ得る。異なる波長帯に対応する画像は、本明細書に開示する方法において、別々または組み合わせて用いられ得る。

20

【0191】

いくつかの実施形態において、電子プロセッサ 108 は、測定された試料画像の画素強度値を、光学密度値に変換するよう構成され得る。試料画像において、所定の画像画素 (x、y) での透過光強度 $T(x, y)$ は、この画素に対応する試料の部分を通る入射光の、吸収係数 α および路長 $\varepsilon(x, y)$ に関連付けられる。

【数 1】

$$T(x, y) = 10^{-\alpha \varepsilon(x, y)}$$

【0192】

画像中の各画素に関して、可能な最大画素強度に対する画素強度の比率 (例えば、画素強度 / 8 ビットの解像度で 255) は、画素の空間位置で透過した光の分画を表す。透過光の分画は、上述の数式対数を取ることで、光学密度 (OD) の単位で表され得る。

30

【数 2】

$$OD(x, y) = -\log(T) = \alpha \cdot \varepsilon(x, y)$$

【0193】

この工程は、試料画像中の各画素に対して繰り返され得る。このようにして、各画像における各画素での光学密度は、画素に対応する位置での試料の吸収物質の合計量 (例えば、吸収係数および厚みの積) に対応している。

40

【0194】

図 2 に戻ると、フローチャート 200 の次のステップ 204 は、ステップ 202 で取得された試料画像中の代表的な赤血球を配置することを含んでいる。代表的な赤血球を配置する工程は、通常、一連のステップにしたがって進む。図 4 は、試料画像中の赤血球を配置するための複数のステップを含む、フローチャート 400 を示す。最初に、図 4 のステップ 402 において、システム 1000 は、さらなる処理のために、1つまたは2つ以上の試料画像中に赤血球を配置する。赤血球は通常、細胞中のヘモグロビンの存在により、青色光 (例えば、415 nm) を吸収する。一方で白血球はヘモグロビンを含んでいないので、赤血球と同じように青色光を吸収することはない。青色光の下で取得される試料の画像は、赤血球を特定するために用いることができ、このような画像において赤血球は

50

暗い物体として見える。一方で白血球は非常に淡い物体として見え、またさらなる考察から除かれ得る。

【0195】

いくつかの実施形態において、閾値化ステップは、システム1000がさらなる分析のために赤血球のみを特定したことを確認するために用いられ得る。例えばシステム1000は、強度（または濃淡）値が160（8ビットの解像度でキャプチャーされた画像の場合）を下回る画像の画素のみを利用し得る。100～180に及ぶ他の強度値の閾値も、画像から赤血球を特定するために用いることができ、白血球はさらなる分析からは取り除かれる。

【0196】

次に、ステップ404において、システム1000は、試料画像中の各赤血球に対して、画素のセットを特定する。細胞に関連付けられる画素のセットを特定するためには、様々な異なる方法が用いられ得る。例えば、いくつかの実施形態において、システム1000は、接続された部品のラベル付け工程を用いた、特定工程を行う。この工程は、試料画像の個別の画素を、画像中のオブジェクトに関連付ける。例えば、背景に割り当てられた画素によって分離されていない2つの画像中の画素は全て、同一の細胞に割り当てられる。

【0197】

また、いくつかの実施形態において、システム1000は、細胞の境界領域内に配置される画素を除外し得る。通常、このような除外は、細胞に関する定量的な測定基準を計算するときに用いられるが、別の方法において除外された画素は、画像表示の目的で、細胞に対応する画素のセット内に保持される。いくつかの実施形態においては、しかしながら、除外された画素は細胞に対応する画素のセットから除去される。

【0198】

赤血球は、細胞が照射光を屈折させるという態様により、しばしば厚く暗い境界を有する。これらの画素の光学密度は、通常、この屈折により信頼できない。接続された構成部品のラベル付け工程が完了した後、システム1000は、画素の最も外側の層n（例えば、屈折が最も大きい境界領域に対応する画素）を取り除くために、特定された細胞に画素収縮マスク（pixel erosion mask）を加え得る。一般に、画素収縮マスクは、画像の倍率に応じて、あらゆる数の画素の層n（例えば、1つ以上の画素層、2つ以上の画素層、3つ以上の画素層、4つ以上の画素層、5つ以上の画素層、6つ以上の画素層、8つ以上の画素層、10以上の画素層）を取り除くために選択され得る。赤血球の外周には、最外部が0.5 μm である画素収縮マスクが、赤血球の細胞体積およびヘモグロビン量に対する誤った影響を顕著に軽減するために一般に適しているということが経験的に分かっており、ここで各画素は、0.148 $\mu\text{m} \times 0.148 \mu\text{m}$ の細胞の一部に対応している。収縮マスクにより補正された画素のセットを利用して、様々な細胞の特徴が測定され得る。

【0199】

ステップ406において、システム1000は、赤血球の大きさおよび形状を評価することによって、試料画像から代表的な赤血球のセットを特定する工程を継続する。一般に、ステップ406は、代表的な赤血球のセット中の、部分的な細胞、重なり合う細胞、細胞集合体、血小板、および封入体の非円形のアーチファクトを廃棄するために機能する。例えば、画像フレームのエッジにより切り取られるか、エッジに接触している細胞は、さらなる分析から除外され得るので、不正確な測定を防ぐ。また、奇形細胞は、その標準でない形状に関連付けられる、測定される細胞体積における変動を示すので、分析から除外され得る。さらに、細胞体積や成分量などの測定基準を計算するのに用いられる場合に信頼できないおそれがある、重なり合う細胞から得られた測定結果は、代表的な細胞のセットから外され得る。これらの理由から、特定された細胞のそれぞれの形状はステップ406で確認され、奇形および／または重なり合う細胞は、さらなる分析から除外される。

【0200】

特定された細胞の形状を確認するために、様々な異なる方法が用いられ得る。例えば、

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、各細胞の形状は、細胞の外周および面積を比較することによって確認され得る。図5は、このような比較の概略図を示す。図5において、細胞500は、試料画像中の画素のセットとして特定されている。細胞500の境界に対応する画素は、説明の目的で、図5では内部の画素よりも薄く影を付けられているが、実際の画像ではこのように見える必要はない。細胞500の面積は、セット中の画素の数を数えることにより決定され得る。

【0201】

細胞の外周は、細胞500に対応する画素のセットを用いて、境界画素から測定される。これは、それぞれの外周の画素の中心を通る線をつなげ、画像中に多角形を形成し、その多角形の外周を測定することによって達成され得る。細胞の形状を確認するために、この細胞の外周値を二乗したものの、細胞の面積値（すなわち、多角形の面積）に対する比率が測定される。この比率の値は理想的には 4π であって、これは完全に円形な細胞である。この比率の値は、細胞の形状が円形の外形から逸れるにつれて大きくなる。この基準を用いて、外周の二乗の面積に対する比率が、最小値である 4π を閾値量以上超える細胞は、さらなる分析から除外される。通常、この閾値量は、最小値である 4π の割合（例えば、5%以上、10%以上、15%以上、20%以上、25%以上）である。

【0202】

奇形の個別の細胞をさらなる分析から除外することに加えて、上述の工程は、重なり合う細胞も除外し得る。試料画像において、重なり合う細胞は通常、大きな、奇形の個別の細胞（入射光が伝搬する物質の厚みが増加することにより、透過光強度が変動する）として現れる。重なり合う細胞は、一般に、分析アルゴリズムがこのような画像に用いられると、異常な境界を有する大きな単細胞として識別される。このように、細胞の直径と面積との比較が行われると、比率は、理想の値からの許容可能な変動に関する閾値を、大きく上回るので、重なり合う細胞は除外される。

【0203】

特定された細胞の形状を確認するための別の方法は、上述の細胞外形の、多角形表現の凸包を利用し、凸包によって囲まれている面積を、画像画素から測定されている細胞面積と比較する。細胞面積に対する凸包の比率が高いと、これは異常な形状の細胞を特定し、このような細胞をさらなる分析から除外するために用いられ得る。図6は、2つの細胞600Aおよび600Bを含む概略図である。細胞600Aおよび600Bの外周は、図6では、602Aおよび602Bとしてそれぞれ示されている。凸包604Aは細胞600Aの周りに描かれ、凸包604Bは細胞600Bの周りに描かれている。図6に示すように、凸包と細胞面積との間の相違は、細胞600Bよりも細胞600Aの方が大きい。細胞600Aに対する異常の程度が大きいと考えられると、細胞600Aは代表的な赤血球のセットから除外され得る。

【0204】

いくつかの実施形態において、代表的な赤血球のセットからアーチファクトおよび重なり合う細胞を除外するために、細胞面積の測定はステップ406において用いられ得る。例えば、35平方ミクロン～65平方ミクロンまでの面積を有する細胞のみが、赤血球の体積測定のために検討され得る。撮像された、面積が35平方ミクロン未満のオブジェクトは、通常、赤血球ではなく、試料中の小さなごみなどのアーチファクトである。同様に、撮像された、面積が65平方ミクロンよりも大きいオブジェクトも、通常赤血球ではなく、このようなオブジェクトは、染色剤の染みや、いくつかの重なり合う細胞に対応している場合がある。上述の例は、35～65平方ミクロンの面積範囲を記載しているが、他の範囲も、測定のために赤血球を選択するのに用いることができ（例えば、20平方ミクロン～80平方ミクロン）、この範囲は試料中の平均の細胞の大きさに基づき増減され得るので、患者間で可変なものにできる。35～65平方ミクロンの範囲がいくつかの赤血球を除外するおそれがあることは経験的に分かっているが、このような範囲は、20～80平方ミクロンの範囲に比べて、試料画像からアーチファクトを取り除くのにより効果的である。

10

20

30

40

50

【0205】

試料中の代表的な赤血球のセットを選択するために、光学密度値が用いられ得る。例えば、青色光の下で撮像されたオブジェクトの平均光学密度値が低すぎると、オブジェクトは赤血球ではなく、白血球の核である場合がある。平均光学密度の閾値（例えば、0.33以下の平均光学密度）は、試料の代表的な赤血球のセットから白血球を除外するために（例えば、平均光学密度が0.33以下の細胞が、白血球である可能性が高い）、青色光を用いて取得された画像に対して用いられ得る。青色または黄色の照射の下で取得された画像に関して、所定の閾値（例えば、0.66以上の平均光学密度）を超えるオブジェクトの平均光学密度は、積層した赤血球、重なり合う赤血球、および／または、集合した赤血球を特定するために用いることができ、これらはさらなる分析から除外され得る（例えば、平均光学密度が0.66以上の赤血球は、別の赤血球と重なり合っている可能性が高い）。図4に示される工程は、さらなる分析のための、代表的な細胞のセットの最終決定に伴い、ステップ408で終了する。

10

【0206】

図2に戻ると、ステップ204で代表的な赤血球が配置された後、代表的な細胞は、ステップ206で技術者にディスプレイ110上で表示される。いくつかの実施形態においては、このような細胞の全てが表示される。特定の実施形態においては、ステップ204で配置された細胞のサブセットのみが表示される。表示される細胞のサブセットは、順不同に選択でき、サブセット中の細胞の数はユーザが選択可能である。例えば、表示される代表的な細胞のサブセットは、100個以上（例えば、250個以上、500個以上、750個以上、1000個以上、2000個以上、5000個以上、10000個以上）の細胞を含み得る。ステップ206における、代表的な赤血球の画像の表示を受けて、フローチャート200に示す工程は、ステップ208で終了する。

20

【0207】

上述のように、いくつかの実施形態において、ステップ206で表示される代表的な細胞のサブセットは、血液試料に関する定量的な測定基準を決定するために用いられる代表的な細胞のセットに対応している必要はない。詳細には、異常な形状、光学密度、封入体、および他の異常な属性を有する細胞を、技術者に表示することが重要である場合もある。このような細胞は、平均細胞ヘモグロビンおよび平均細胞体積などの定量的測定には通常用いられないが、このような異常な細胞の画像を見ている技術者は、異常な細胞から、血液試料中の特定の状態の存在を推測できる。このようにして、定量的な計算での使用には適していない細胞は、上述の方法を用いて決定され得るが、特定の実施形態においてステップ206に表示される細胞のサブセットは、これらの「適切でない」細胞のいくつかまたは全てを含む。

30

【0208】

前述したように、画像ブロック704中の細胞画像は、細胞中の封入体の有無、および大きさなどの封入体の特性を含む、様々な基準によってソートされ得る。封入体の検出は、細胞の大きさ、光学密度、および他の特性を同定するために細胞画像が分析される（例えば、図4のステップ406）のと同時に行為得る。

【0209】

細胞に対応する画素のセットが特定されると、封入体の存在を検出するために様々な方法が用いられ得る。例えば、第1の方法は、細胞画像中の画素の光学密度に基づき、封入体の可能性を識別する。詳細には、赤血球画像中の各画素は、3つの分類、すなわち、通常の赤血球、中央淡明、および封入体の可能性、に分けられる。赤血球の通常の部分に対応する画素は、比較的簡単な様式で特定でき、これは、これらの画素は光学密度の範囲が狭いことが経験的に認められているからである。したがって、通常の赤血球の画素に対して上限および下限の閾値を定めることにより、これらの画素が細胞画像中で特定され得る。このような閾値は、例えば、通常の赤血球を含んでいるトレーニングデータのセットから決定され得る。

40

【0210】

50

画像中の残りの画素は、中央淡明か、封入体の可能性のいずれに該当している。一般に、光学密度が低い画素は、中央淡明に該当する一方で、光学密度が高い画素は、封入体の可能性に該当する。ゆえに、個別の画素は、その光学密度に基づいて、封入体の可能性に該当すると容易に特定され得る。淡明、封入体または通常の赤血球と識別された赤血球の画素に関する、公知の光学密度値を含むトレーニングデータから、中央淡明、封入体の可能性、および通常の赤血球に関連する画素を区別するために、光学密度の閾値が定められ得る。

【0211】

赤血球画像の画素において、封入体の可能性を、中央淡明および通常の赤血球の部分から区別するための第2の方法は、2つの分離したステップを伴う。第1のステップにおいて、青色光を用いる照射（例えば、415nm）に対応する細胞の画像を調べることにより、中央淡明に該当する画素が特定される。青色画像中の画素は個別に調べられ、光学密度が、（a）青色画像の平均光学密度に基づく閾値を下回り、かつ、（b）青色画像中の平均光学密度よりも、青色画像中の最大光学密度から離れているか、または2つの標準偏差よりも少ない値で、青色画像中の最小光学密度から離れている画素は、中央淡明と割り当てられる。

10

【0212】

次に、封入体の可能性に対応する画素が、第2ステップで決定される。ゆえに、青色画像中の、光学密度が大きい（ユーザが選択可能な閾値、または、封入体を有する赤血球を含むトレーニングデータから決定された閾値により）領域に対応する画素は、さらなる考慮から除外される。これは、反射に関連するアーチファクトは青色画像において暗く見えるが、本当の封入体は一般に、青色画像において反射アーチファクトほど暗く見えないからである。その後、残っている画素のそれぞれに対して、量Pの値を計算するために、黄色（Y、例えば、598nm）、緑色（G、例えば、525nm）、および青色（B）の画像における光学密度が用いられる。

20

【数3】

$$P = |Y - |G - B||$$

【0213】

画素に関して量Pが大きいものは、黄色および緑色の画像において暗く、青色の画像においては明るい画素を効果的に特定する。量Pの値に基づく細胞画像が作成され、画像にエッジ検出アルゴリズムが実行される。画像中の各画素に関して、画素が、（a）黄色画像Y中で光学密度が大きい場合、（b）Pの値が大きい場合、および（c）エッジ検出アルゴリズムにより、エッジに対応していると特定された場合は、その画素は封入体の可能性に該当すると特定される。

30

【0214】

封入体の可能性に該当する画素はその後、画素間での他の種類の画素の有無に基づき、封入体分画へとグループ分けされ得る。封入体分画の数が決定でき、封入体の可能性の特定をさらに精緻化するために用いられ得る。例えば、細胞が多数の封入体分画を含んでいる場合（例えば、ユーザが選択可能な閾値または所定の閾値の数よりも大きい場合）、封入体の可能性は、像収差や好塩基性斑点などの他の現象によるものと特定され、細胞中の封入体の可能性のさらなる分析は中断され得る。

40

【0215】

封入体の可能性が残っているような細胞に対しては、上述の画素に基づく方法を用いて、外周、面積、および形状などの、封入体の特徴が決定され得る。封入体の特徴付ける細胞は、その後、封入体に関して測定された様々な特徴のいずれかによって、画像ブロック704中でソートされ得る。

【0216】

ハードウェアおよびソフトウェアの実装

本明細書に記載される方法ステップおよび工程は、ハードウェアまたはソフトウェア、

50

もしくはそれらの組み合わせに実装され得る。詳細には、電子プロセッサ 114 は上述した方法ステップのいずれかを行うために、ソフトウェアおよび／またはハードウェアの命令を含み得る。この方法は、本明細書に開示する方法ステップおよび図面に付随する、標準のプログラミング技術を用いて、コンピュータプログラムに実装され得る。本明細書に記載する機能を行うために、プログラムコードが入力データに加えられる。出力情報は、プリンタなどの出力装置、表示装置、または、例えば遠隔監視のためにウェブサイトへのアクセスを有するコンピュータモニタ上のウェブページなどの、1つまたは2つ以上に用いられる。

【0217】

各プログラムは、プロセッサと通信するために、好ましくは高水準の手続き型プログラミング言語またはオブジェクト指向言語で実装される。しかしながら、プログラムは、必要に応じて、アセンブリ言語または機械語で実装され得る。いずれの場合においても、言語はコンパイラ型言語またはインタープリタ型言語であり得る。プロセッサが本明細書に記載する工程を行うように構成および操作するために、各コンピュータプログラムは、プロセッサにより読み取り可能な記憶媒体または装置（例えば、電子メモリ）に記録され得る。

【0218】

本開示の目的のために、インタフェース上に表示されるユーザが選択可能な制御を「作動させる」ことは、（これに限定されないが）ポインタまたは他のインジケータ（例えば、マウスポインタ）を用いて制御上を「クリックする」こと、ポインタが制御上に重なるようにポインタを配置すること、ポインタまたは包囲インジケータを用いることにより制御を強調すること、および／または制御が選択されるようにインジケータをインタフェース上に配置することを含み得る。

【0219】

細胞画像を（例えば、ユーザが選択可能な制御として）表示するために用いられ得るインタフェースは、様々な種類のディスプレイ（例えば、CRT、LEDベースのディスプレイ、液晶ベースのディスプレイ、投射型ディスプレイ）を含んでいる。インタフェースはタッチセンサー式であってもよく、これによりユーザは、表示されるエレメントと直接情報をやり取りできる。代替的または付加的に、付加的なシステム部品（例えば、キーボード、ポインティングデバイス）により、ユーザは、インタフェース上に表示されるエレメントを操作できる。

【0220】

図19は、特定の実施形態にしたがって、本明細書に記載される、コンピュータに実装された方法のいずれかと関連して記載される操作を制御するために用いられ得る、コンピュータシステム1900の概略図である。システム1900は、プロセッサ1910、メモリ1920、記憶装置1930、および入力／出力装置1940を含んでいる。構成要素1910、1920、1930および1940のそれぞれは、システムバス1950を用いて相互接続されている。プロセッサ1910は、システム1900内での実行のために、命令を処理することができる。いくつかの実施形態において、プロセッサ1910はシングルスレッドのプロセッサである。別の実施形態において、プロセッサ1910はマルチスレッドのプロセッサである。プロセッサ1910は、入力／出力装置1940上のインタフェースに図式情報を表示するために、メモリ1920または記憶装置1930に記憶される命令を処理することができる。プロセッサ1910は、図1および図3に関して上述したプロセッサ114と実質的に同様のものであり得る。

【0221】

メモリ1920は、システム1900内に情報を記憶する。いくつかの実施形態において、メモリ1920は、コンピュータが読み取り可能な媒体である。メモリ1920は、揮発性メモリおよび／または不揮発性メモリを含み得る。

【0222】

記憶装置1930は、システム1900にマストレージを提供できる。一般に、記憶

装置 1 9 3 0 は、コンピュータが読み取り可能な命令を記憶するように構成される、任意の一時的でない有形の媒体を含み得る。一実施形態において、記憶装置 1 9 3 0 は、コンピュータが読み取り可能な媒体である。様々な別の実施形態において、記憶装置 1 9 3 0 は、フロッピーディスク装置、ハードディスク装置、光学ディスク装置、またはテープ装置であってもよい。

【0 2 2 3】

入力／出力装置 1 9 4 0 は、システム 1 9 0 0 に入力／出力操作を提供する。いくつかの実施形態において、入力／出力装置 1 9 4 0 は、キーボードおよび／またはポインティングデバイスを含んでいる。またいくつかの実施形態において、入力／出力装置 1 9 4 0 は、グラフィカルユーザインタフェースを表示するために、表示ユニットを含んでいる。またいくつかの実施形態において、入力／出力装置 1 9 4 0 は、図 1 および図 3 に関して上述したディスプレイ 1 1 0 およびインタフェース 1 1 2 の、1 つまたは 2 つ以上を含んでいる。

【0 2 2 4】

記載される機能は、デジタル電子回路、もしくはコンピュータハードウェア、ファームウェア、またはその組み合わせにおいて実行され得る。これらの機能は、プログラム可能なプロセッサによる実行のために、例えば機械が読み取り可能な記憶装置などの、情報担体において有形的に具体化されたコンピュータプログラムプロダクトにおいて実施され得る。またこれらの機能は、入力データを操作し、出力を作り出すことにより、上述の実施形態の機能を行うために命令のプログラムを実行するプログラム可能なプロセッサによって実施され得る。記載される特徴は、データ記憶システムからデータおよび命令を受信するため、およびデータ記憶システムへデータおよび命令を送信するために、データ記憶システムに連結される少なくとも 1 つのプログラム可能なプロセッサと、少なくとも 1 つの入力装置と、少なくとも 1 つの出力装置とを含んでいるプログラム可能なシステムで実行可能な、1 つまたは 2 つ以上のコンピュータプログラムにおいて実施され得る。コンピュータプログラムは、所定の活動を行うため、または所定の結果をもたらすために、コンピュータで直接的または間接的に用いられ得る命令のセットを含んでいる。コンピュータプログラムは、コンパイラ型言語またはインタープリタ型言語を含む、あらゆる形態のプログラミング言語で書き込むことができ、また、独立型のプログラムまたはモジュールとして、コンポーネント、サブルーチン、またはコンピュータ環境での使用に適した他のユニットを含む、あらゆる形態で展開され得る。

【0 2 2 5】

本出願に記載される方法およびシステムを実施するために、様々なソフトウェアアーキテクチャが使用され得る。例えば、本明細書に記載される方法およびシステムの実施において、出版／購読型メッセージングパターンが用いられ得る。出版／購読型メッセージングの場合、システムは、メッセージングモジュールのみを介して通信する、いくつかのハードウェアモジュールおよびソフトウェアモジュールを含んでいる。各モジュールは特定の機能を実行するよう構成され得る。例えば、システムは、ハードウェアモジュール、カメラモジュール、およびフォーカスモジュールの 1 つまたは 2 つ以上を含み得る。ハードウェアモジュールは、素早いオートフォーカスを実行し、カメラに画像を取得させる撮像ハードウェアに、命令を送信し得る。いくつかの実施形態において、ハードウェアモジュールは、図 3 に関して上述した制御システム 1 0 8 を含み得る。

【0 2 2 6】

カメラモジュールは、カメラから画像を受信し、シャッター時間や焦点などのカメラのパラメータを決定できる。画像は、カメラモジュールにより処理される前に、コンピュータのメモリにおいてもバッファリングされ得る。スライドの傾斜に関して最初の検索を行うと、カメラモジュールは、適切なシャッター時間や焦点を決定するのに十分な画像がある場合には、ハードウェアモジュールに割り込むメッセージを送信し得る。いくつかの実施形態において、カメラモジュールは、図 3 に関して上述した検出器 1 0 6 を含んでいる。

。

【0227】

またシステムは、ソフトウェア、ハードウェアまたはソフトウェアとハードウェアの組み合わせとして実装され得る、フォーカスモジュールを含み得る。いくつかの実施形態において、フォーカスモジュールは、スタック中の全てのフレームを調べ、そのスタックが理想または理想の焦点領域からどれくらい離れているかを推定する。フォーカスモジュールは、画像のスタック中の各フレームへのフォーカススコアの割り当てに対しても責任を負ってもよい。

【0228】

命令プログラムの実行に適切なプロセッサは、例として、汎用および専用両方のマイクロプロセッサ、およびあらゆる種類のコンピュータの、唯一のプロセッサまたは複数のプロセッサの1つを含んでいる。一般に、プロセッサは、読み取り専用メモリまたはランダムアクセスメモリまたはその両方から指示およびデータを受信する。コンピュータは、命令を実行するためのプロセッサと、命令およびデータを保存するための1つまたは2つ以上のメモリとを含んでいる。一般に、コンピュータはさらに、データファイルを保存するための、1つまたは2つ以上のマストレージ装置を含むか、またはそれに動作可能に連結され、通信する。このような装置は、内蔵ハードディスクおよびリムーバブルディスクなどの磁気ディスク、光磁気ディスク、ならびに光学ディスクを含んでいる。コンピュータプログラムの命令およびデータを有形的に実体化するのに適している記憶装置は、例として、EPROM、EEPROMなどの半導体記憶装置、およびフラッシュメモリ装置を含む全ての形態の不揮発性メモリを含んでおり、内蔵ハードディスクおよびリムーバブルディスクなどの磁気ディスク、光磁気ディスク、ならびにCD-ROMおよびDVD-ROMディスクを含んでいる。プロセッサおよびメモリは、ASIC（特定用途向け集積回路）によって補足されるか、またはその中に組み込まれ得る。

【0229】

ユーザとの相互作用を提供するために、特徴は、ユーザに情報を表示するための、CRT（ブラウン管）やLCD（液晶ディスプレイ）モニターなどの表示装置と、ユーザがコンピュータに入力を行うことができる、マウスやトラックボールなどのキーボードおよびポインティングデバイスとを有するコンピュータ上で実行され得る。代替的には、コンピュータは、取り付けられるキーボード、マウスまたはモニターを有さず、別のコンピュータによって遠隔的に制御され得る。

【0230】

特徴は、データサーバなどのバックエンドコンポーネントを含むコンピュータシステム、アプリケーションサーバやインターネットサーバなどのミドルエンドコンポーネントを含むコンピュータシステム、グラフィカルユーザインタフェースやインターネットブラウザなどのフロントエンドコンポーネントを含むコンピュータシステム、またはそれらのあらゆる組み合わせにおいて実施され得る。システムのコンポーネントは、通信ネットワークなど、あらゆる形態または媒体のデジタルデータ通信によって接続され得る。通信ネットワークの例としては、例えば、LAN、WAN、およびコンピュータおよびインターネットを形成するネットワークが挙げられる。

【0231】

コンピュータシステムは、クライアントおよびサーバを含み得る。クライアントおよびサーバは一般に、互いに対して離れており、通常、記載されるものなどのネットワークを通して相互作用する。クライアントおよびサーバの関係は、それぞれのコンピュータで実行され、互いに対してクライアントサーバ関係を有するコンピュータプログラムにより生じる。

【0232】

プロセッサ1910は、コンピュータプログラムに関する命令を実行する。プロセッサ1910は、論理ゲート、加算器、乗算器および計数器などのハードウェアを含み得る。プロセッサ1910はさらに、演算および論理演算を行う、分離した算術論理演算ユニット（ALU）を含み得る。

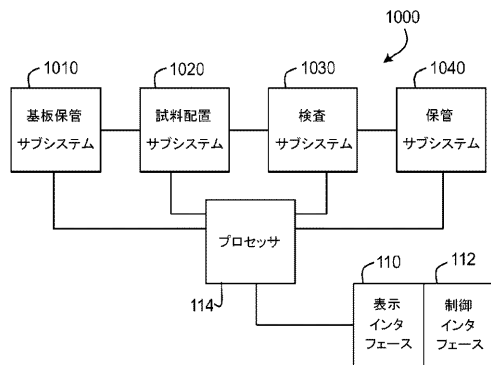
【0233】

他の実施形態

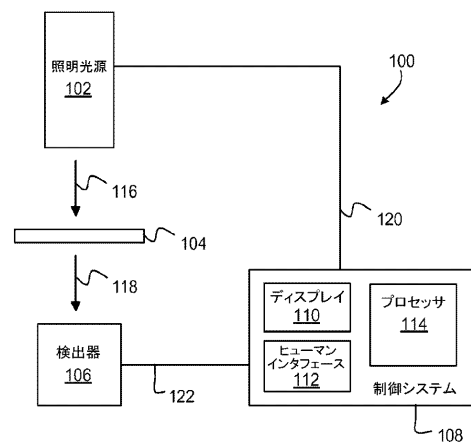
多数の実施形態が記載されている。それでもなお、本開示の要旨および範囲を逸脱しない限りは、様々な変更が行われ得ることを理解されたい。詳細には、特定の実施形態に関連する本明細書に開示した特徴は、一般に、他の実施形態に含まれてもよく、本明細書に開示する特定の特徴は、一般に、本明細書に開示する実施形態の他のいずれの特徴と組み合わせて用いられてもよい。したがって、他の実施形態は以下の特許請求の範囲内にある。

。

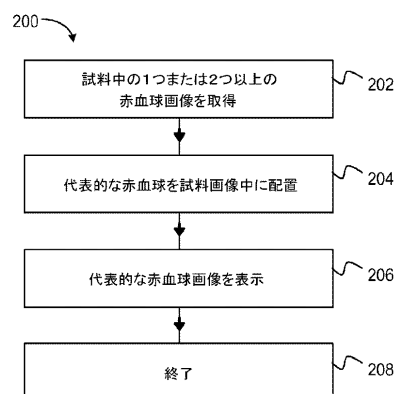
【図1】



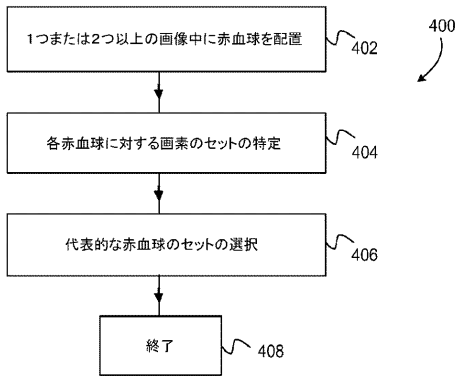
【図3】



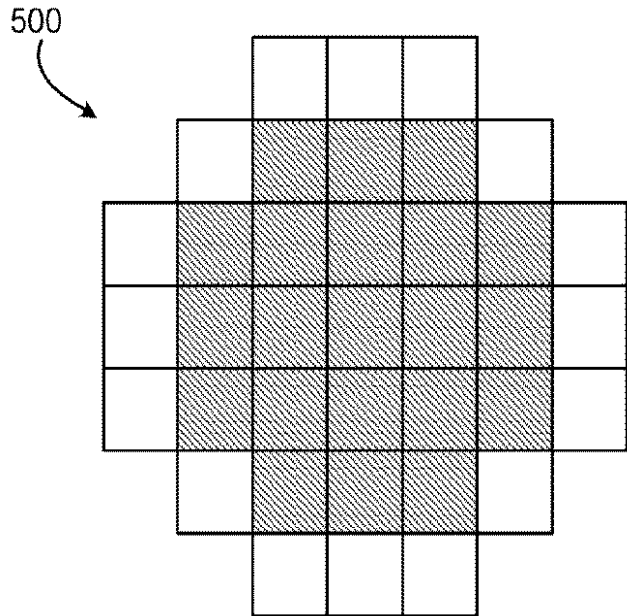
【図2】



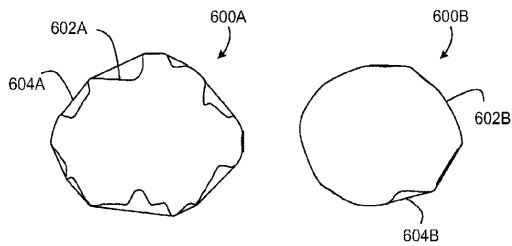
【図 4】



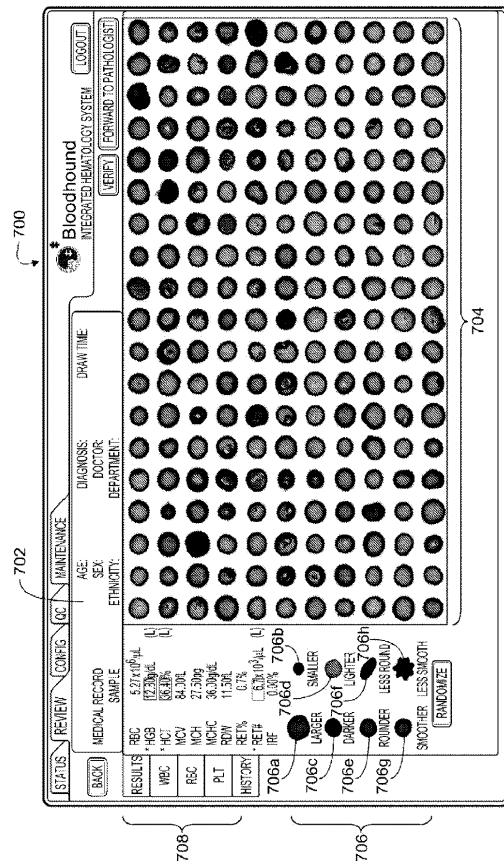
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【図 8】

Bloodhound
INTEGRATED HEMATOLOGY SYSTEM

VERIFY FORWARD TO PATHOLOGIST LOGOUT

STATUS REVIEW CONFIG QC MAINTENANCE BACK

AGE: SEX: ETHNICITY: DIAGNOSIS: DOCTOR: DEPARTMENT:

DRAW TIME:

MEDICAL RECORD

RESULTS

RBC	5.7x10 ⁶ /L
HGB	12.8g/dL
HCT	38.4%
MCV	84.0fL
MCH	27.5pg
MCHC	36.0g/dL
RDW	11.5%
RET%	0.7%
RET#	5.7x10 ³ /L
RIF	0.0%

HISTORY

SMALLER
LARGER
DARKER
LIGHTER
LESS ROUND
SMOOTHER
LESS SMOOTH
RANDOMIZE

802 700 804

【図 9】

Bloodhound
INTEGRATED HEMATOLOGY SYSTEM

VERIFY FORWARD TO PATHOLOGIST LOGOUT

STATUS REVIEW CONFIG QC MAINTENANCE BACK

AGE: SEX: ETHNICITY: DIAGNOSIS: DOCTOR: DEPARTMENT:

DRAW TIME:

MEDICAL RECORD

RESULTS

RBC	5.7x10 ⁶ /L
HGB	12.8g/dL
HCT	38.4%
MCV	84.0fL
MCH	27.5pg
MCHC	36.0g/dL
RDW	11.5%
RET%	0.7%
RET#	5.7x10 ³ /L
RIF	0.0%

HISTORY

SMALLER
LARGER
DARKER
LIGHTER
LESS ROUND
SMOOTHER
LESS SMOOTH
RANDOMIZE

700

【図 10】

Bloodhound
INTEGRATED HEMATOLOGY SYSTEM

VERIFY FORWARD TO PATHOLOGIST LOGOUT

STATUS REVIEW CONFIG QC MAINTENANCE BACK

AGE: SEX: ETHNICITY: DIAGNOSIS: DOCTOR: DEPARTMENT:

DRAW TIME:

MEDICAL RECORD

RESULTS

RBC	5.7x10 ⁶ /L
HGB	12.8g/dL
HCT	38.4%
MCV	84.0fL
MCH	27.5pg
MCHC	36.0g/dL
RDW	11.5%
RET%	0.7%
RET#	5.7x10 ³ /L
RIF	0.0%

HISTORY

SMALLER
LARGER
DARKER
LIGHTER
LESS ROUND
SMOOTHER
LESS SMOOTH
RANDOMIZE

700

【図 11】

Bloodhound
INTEGRATED HEMATOLOGY SYSTEM

VERIFY FORWARD TO PATHOLOGIST LOGOUT

STATUS REVIEW CONFIG QC MAINTENANCE BACK

AGE: SEX: ETHNICITY: DIAGNOSIS: DOCTOR: DEPARTMENT:

DRAW TIME:

MEDICAL RECORD

RESULTS

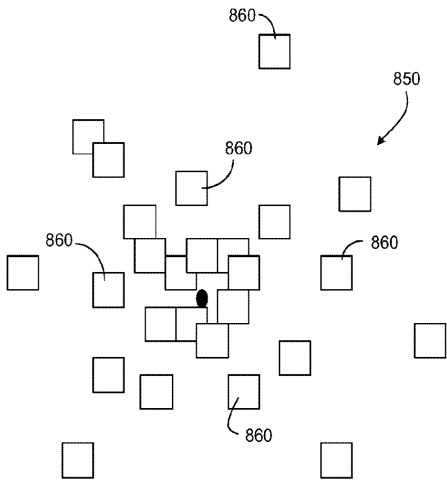
RBC	5.7x10 ⁶ /L
HGB	12.8g/dL
HCT	38.4%
MCV	84.0fL
MCH	27.5pg
MCHC	36.0g/dL
RDW	11.5%
RET%	0.7%
RET#	5.7x10 ³ /L
RIF	0.0%

HISTORY

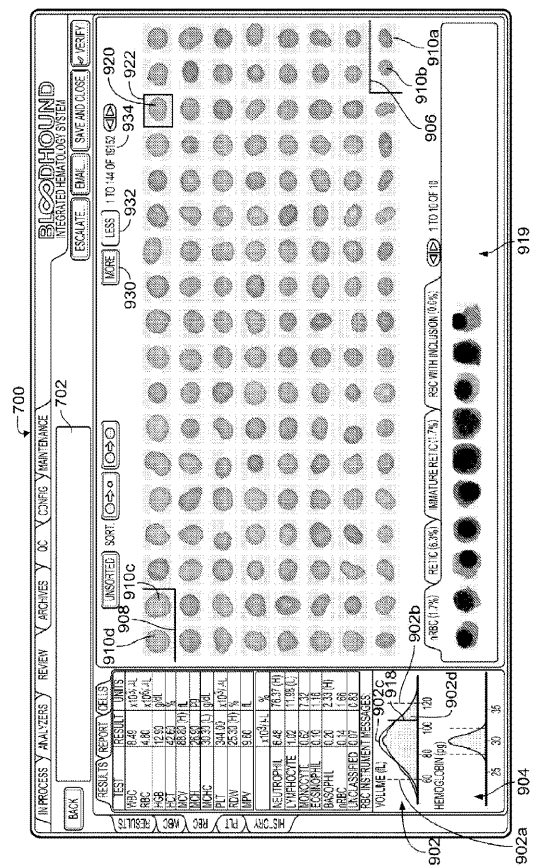
SMALLER
LARGER
DARKER
LIGHTER
LESS ROUND
SMOOTHER
LESS SMOOTH
RANDOMIZE

700

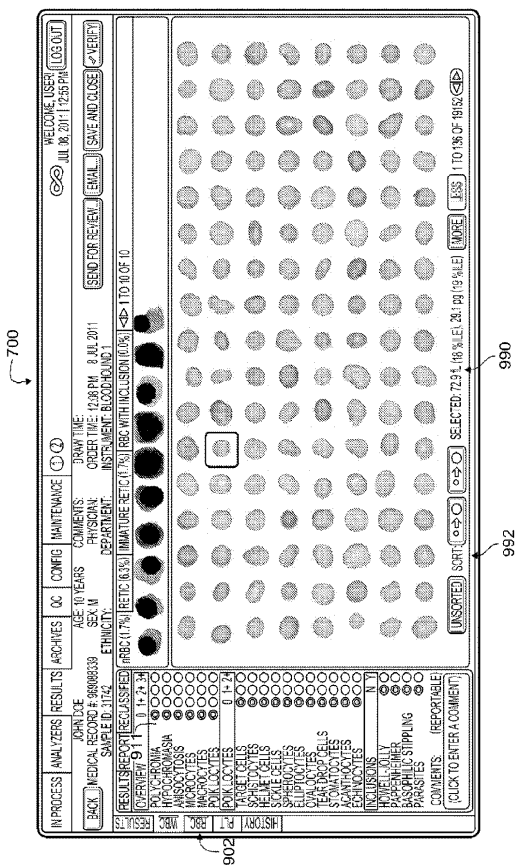
【図 1 2】



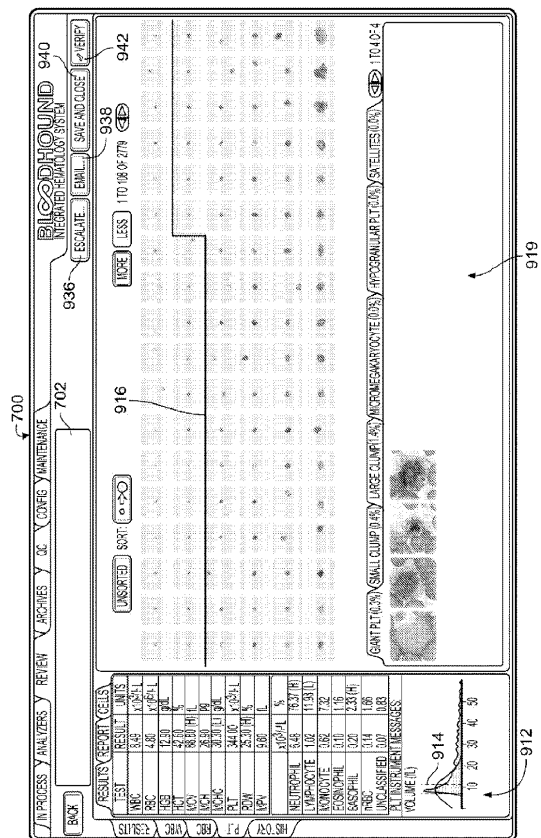
【図 1 3 A】



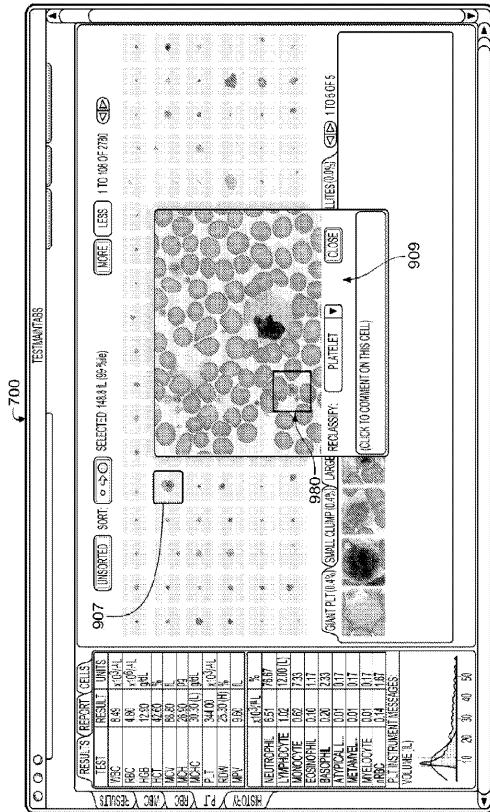
【図 1 3 B】



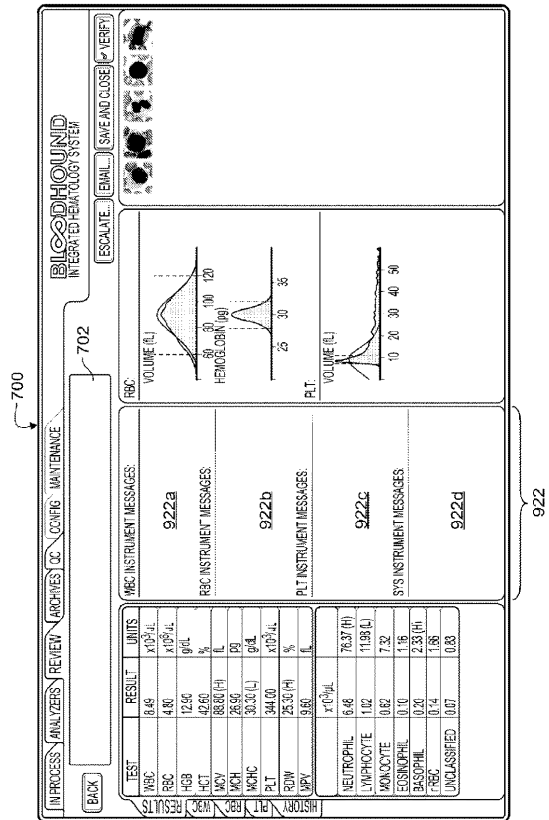
【図 1 4 A】



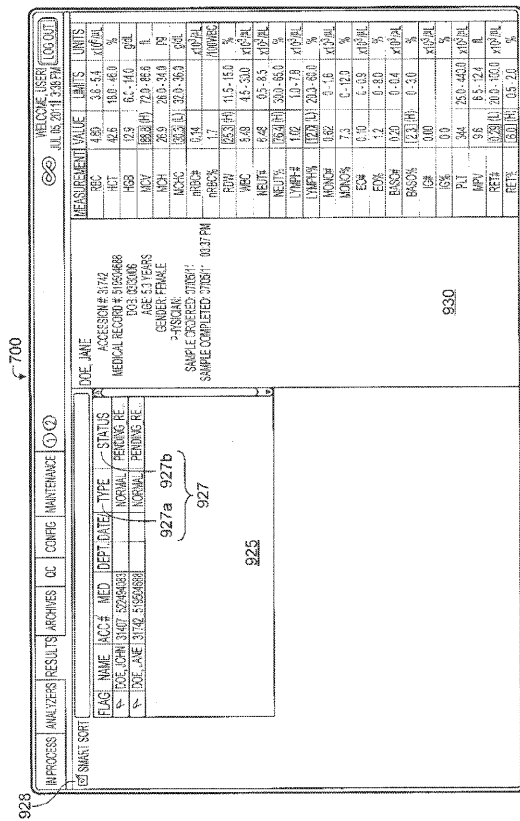
【図 14 B】



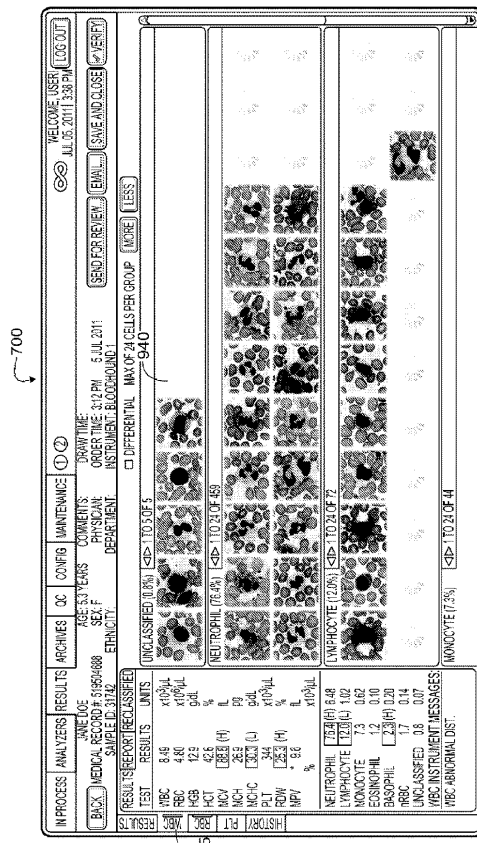
【図 15】



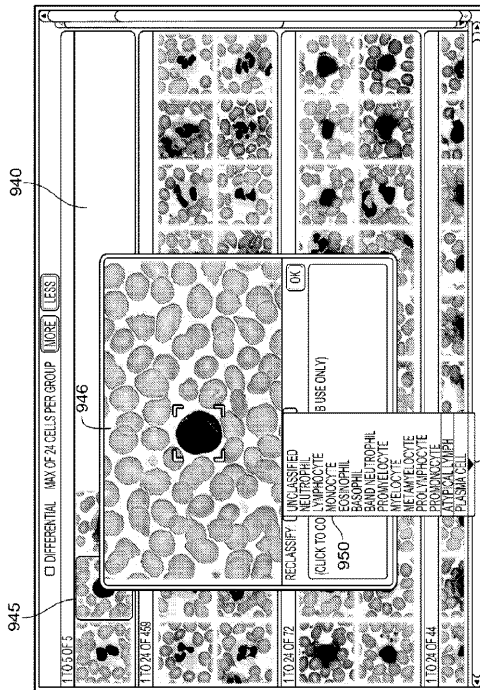
【図 16】



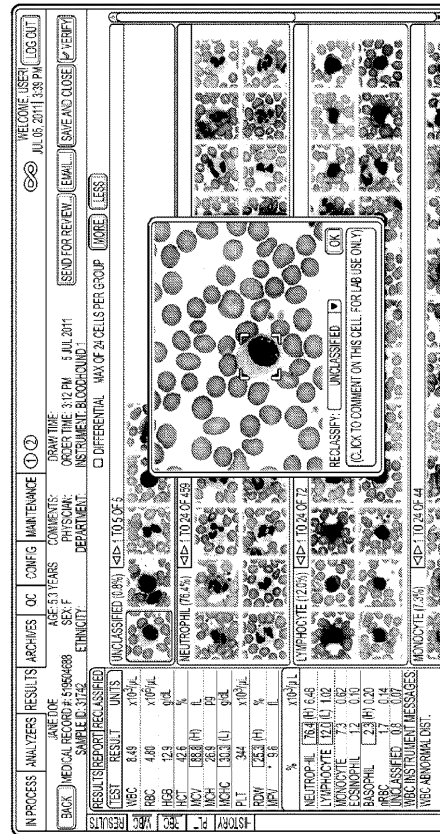
【図 17】



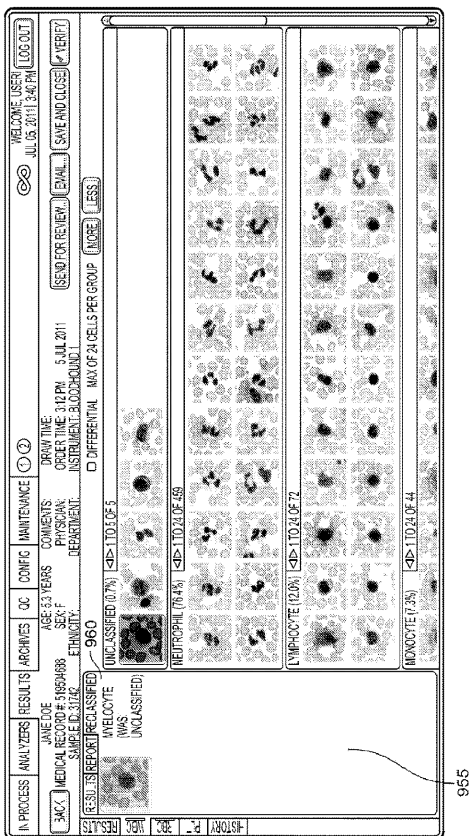
【図 18 A】



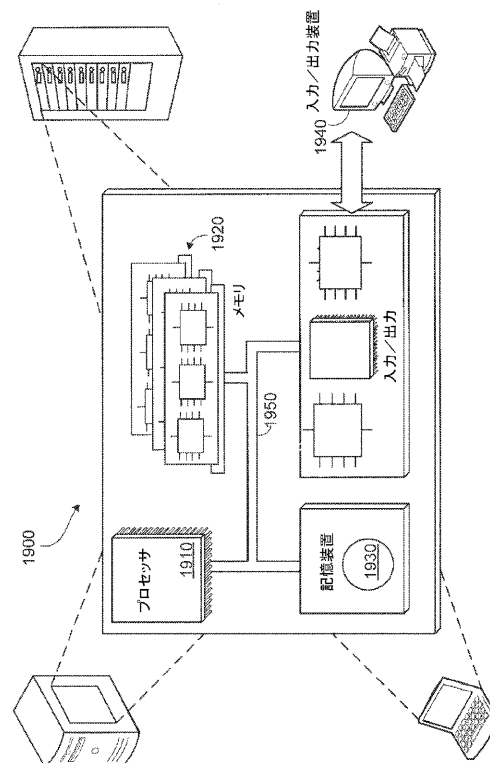
【図 18 B】



【図 18 C】



【図 19】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
G 0 1 N 21/27	(2006.01)	G 0 1 N	15/00	B
		G 0 1 N	21/27	A

(31)優先権主張番号 61/510,710

(32)優先日 平成23年7月22日(2011.7.22)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ザーニシャー、マイケル

アメリカ合衆国、0 2 1 3 0 マサチューセッツ州、ジャマイカ プレイン、ワチューセット ス
トリート 7 7

(72)発明者 イー、アダム

アメリカ合衆国、0 2 4 8 1 マサチューセッツ州、ウェルスレイ、ホワイト オーク ロード
6 5

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA25

2G059 AA01 AA06 BB04 BB13 CC18 DD13 EE01 EE03 FF01 FF03
GG01 GG02 GG03 HH02 JJ11 KK04 MM01 MM02 MM03 MM05
PP04

【外国語明細書】

2017129593000001.pdf

2017129593000002.pdf

2017129593000003.pdf

2017129593000004.pdf