

(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2019-194584
(P2019-194584A)

(43) 公開日 令和1年11月7日(2019.11.7)

(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 T	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 21/17 (2006.01)	GO 1 N 21/17 A	4 B O 2 9
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	C 1 2 M 1/34 D	4 B O 6 3
C 1 2 Q 1/04 (2006.01)	C 1 2 M 1/34 A	

審査請求 有 請求項の数 11 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-83427 (P2019-83427)
 (22) 出願日 平成31年4月24日 (2019. 4. 24)
 (62) 分割の表示 特願2016-533637 (P2016-533637) の分割
 原出願日 平成26年12月9日 (2014. 12. 9)
 (31) 優先権主張番号 61/914, 980
 (32) 優先日 平成25年12月12日 (2013. 12. 12)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 503431781
 エムイーエス メディカル エレクトロニク システムズ リミテッド
 イスラエル国アロン ハタポー ストリート、20 カイザリア、インダストリアル、パーク
 (74) 代理人 100086461
 弁理士 齋藤 和則
 (72) 発明者 ベン ショーハン、アサフ
 イスラエル国、3786000 キブツ パーカイ、キブツ パーカイ
 (72) 発明者 ストロンジン、ヴィタリイ
 イスラエル国、3672013 ネットシャール、マーレ アギポリム ストリート 17/3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 家庭用検査装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 サンプル中の精子の顕微鏡検査および自動化評価を実行する装置および方法の提供。

【解決手段】 サンプルホルダはスライド 26 とカバースリップを含む。スライドは、スライドの表面に1つの窪みを有する。カバースリップは、窪みをまたいでスライドに取り付けられてサンプル室を画定し、一方で窪みの充填エリアをカバーせずに残し、それにより充填エリアに置かれた液体サンプルは、毛細管作用によりサンプル室に引き込まれる。また、精液を含むサンプルのビデオ画像の配列を獲得するステップと；サンプルの運動精子濃度を計算し出力するために、プロセッサによりビデオ画像の配列を分析するステップと；を有することを特徴とする試験の方法も提供される。

【選択図】 図 1

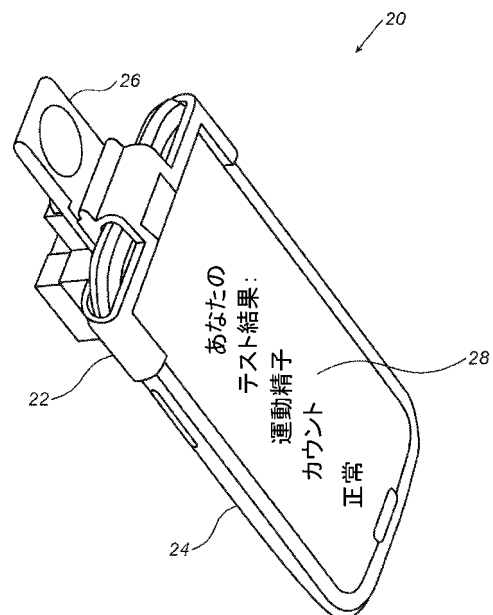


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

サンプルホルダであって：

表面に 1 つの窪みを有するスライドと；

カバースリップであって、前記窪みをまたいで前記スライドに取り付けられてサンプル室を画定し、一方で前記窪みの充填エリアをカバーせずに残し、それにより前記充填エリアに置かれた液体サンプルが、毛細管作用により前記サンプル室に引き込まれる、カバースリップと；

を有することを特徴とする、サンプルホルダ。

【請求項 2】

前記スライドは、前記カバースリップを前記スライドに取り付けるための接着剤を挿入するための少なくとも 1 つの第 1 の溝と、前記少なくとも 1 つの第 1 の溝からあふれ出た接着剤がサンプル室に流入するのを防止するため、前記少なくとも 1 つの第 1 の溝と前記窪みの間に配置される、少なくとも 1 つの第 2 の溝と、を画定するように成型される、ことを特徴とする請求項 1 に記載のサンプルホルダ。

【請求項 3】

前記窪みは前記スライドの中に成型される、ことを特徴とする請求項 1 に記載のサンプルホルダ。

【請求項 4】

前記窪みを画定し、そして前記カバースリップを前記スライドに取り付けるため、前記スライドの表面上に配置される両面接着剤の層を有する、ことを特徴とする請求項 1 に記載のサンプルホルダ。

【請求項 5】

前記スライドは携帯計算装置の上に取り付けられる光アダプタ装置内に挿入されるように構成され、前記携帯計算装置は前記液体サンプルの画像を獲得するように構成されるカメラモジュールを備え、そして前記サンプル室は既定の体積の前記液体サンプルを前記カメラモジュールの視野に位置決めするように構成される、ことを特徴とする請求項 1 に記載のサンプルホルダ。

【請求項 6】

試験の方法であって：

精液を含むサンプルのビデオ画像の配列を獲得するステップと；

前記サンプルの運動精子濃度を計算し出力するために、前記ビデオ画像の配列をプロセッサにより分析するステップと；

を有することを特徴とする試験の方法。

【請求項 7】

-前記ビデオ画像の配列はスマートフォンのカメラモジュールにより獲得され、前記ビデオ画像の配列を分析する前記ステップは、前記スマートフォンの前記プロセッサ上で実行されるアプリケーションソフトウェアを使用して、前記獲得されたビデオ画像を処理するステップを有する、ことを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ビデオ画像の配列を分析する前記ステップは、前記画像内に対象領域 (R O I) を選択するステップと、そして前記 R O I 内の精子細胞を検知するステップと有し、ここで前記 R O I を選択するステップは、前記画像内の画素における諧調変化の勾配を計算するステップと、そして最大勾配値の領域を R O I として選択するステップとを有する、ことを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ビデオ画像の配列を分析する前記ステップは、前記配列の第 1 の画像内の画素のプロブのそれぞれの位置を精子細胞として識別するステップと、前記第 1 の画像に続く第 2 の画像内の前記プロブのそれぞれの位置を、前記第 1 の画像内の前記それぞれの位置と比較することにより、前記精子の移動を検知するステップとを有する、ことを特徴とする請

10

20

30

40

50

求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記精子の移動を検知する前記ステップは、前記配列のそれぞれの前記画像内で前の画像と比較して移動した前記プロブの数をカウントするステップと、運動精子濃度を前記移動したプロブ数の関数として前記配列の全ての前記画像にわたって計算するステップとを有し、ここで前記運動精子濃度は、前記プロセッサにより分析される前記サンプルの 1 つの領域内の前記精液の体積により基準化される、前記配列のそれぞれの前記画像内で移動した前記プロブ数の中央値に等しい、ことを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

試験装置であって：

精液を含むサンプルのビデオ画像の配列を獲得するように構成されるカメラモジュールと；

前記サンプルの運動精子濃度を計算し出力するため、前記ビデオ画像の配列を分析するように構成されるプロセッサと；

を有することを特徴とする試験装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的にサンプルの光学的検査に関し、特にサンプルの電子的画像の獲得および分析のための自動化された方法および装置に関するものである。

【0002】

(関連出願の相互参照)

本出願は 2013 年 12 月 12 日出願の米国暫定特許出願第 61 / 914, 980 の恩恵を主張し、それはここに参照して採り入れられる。

【背景技術】

【0003】

不妊症は一般的だが複雑な課題であり、子供を授かろうとするカップルの約 10 - 15 % が罹患している。これらのケースの 1 / 3 までにおいては、課題は少なくとも部分的に男性の生殖器の問題に関係している。これらの問題の中で、精子の低運動性は一般的に不妊症に関連する。運動精子の定性的評価は顕微鏡でサンプル精子の運動を映像的に評価することにより行われうる。しかしこれらの顕微鏡システムは高価で、そして未熟練者による使用には適さない。この種の映像的評価は熟練者により使用された場合でも矛盾する結果をもたらさう。

【0004】

多くの機器および方法が精子運動性の自動化検査のために開発されてきた。米国特許出願公開第 2014 / 0254004 (特許文献 1) は男性の妊娠能力を評価する試験キットを開示し、それは、共通の直線軸に沿って配置される、対物平面を画定するサンプルホルダ、レンズ、および画像平面を画定する 2 次元光センサを有する。その試験キットは最大直線寸法が 100 mm の容器を有してもよい。2 次元光センサからの画像データを処理することにより、精子数および / または精子運動性測定値を生成するように構成される、処理回路を備えてもよい。

【0005】

現在販売されているほぼすべての携帯電話は内蔵カメラを有し、それは様々な用途に使用することができる。例えば、米国特許出願公開第 2011 / 0292198 (特許文献 2) は、第 1 の面に配置されるディスプレイと反対側の第 2 の面に配置されるカメラを有する携帯電話に取り付けるための顕微鏡アクセサリを記載している。その顕微鏡アクセサリは携帯電話に脱着可能に取り付けるための係合機能および、カメラからオフセットされるように配置された第 1 の鏡、カメラとアライメントするために配置される第 2 の鏡、および光路内に配置される顕微鏡レンズを有する光学組立体を含む。携帯電話がある表面に対して平らに置かれた場合に、その表面が焦点内にあるように、その光学組立体はカメラ

10

20

30

40

50

と適合している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2014/0254004

【特許文献2】米国特許出願公開第2011/0292198

【発明の概要】

【0007】

以下に記載される本発明の幾つかの実施形態は、スマートフォンなどの携帯計算機器の画像形成および処理の能力を利用し、サンプルの顕微鏡検査および自動化評価を実行する装置および方法を提供する。

10

【0008】

したがって本発明の1つの実施形態によれば、光学装置であって、ケースと、ここでケースは携帯型計算装置の少なくとも一部の上に取り付けられるように構成され、携帯型計算装置は第1面と第2面を有し、そして照明ビームを出口開口部経由で放射する光源と、画像を入口開口部経由で獲得するカメラモジュールを有し、ここにおいて出口開口部と入口開口部は携帯型計算装置の第2面経由で開口し、ケース内の受け部と、ここで受け部は、携帯型計算装置の第2面の近くで、カメラモジュールの視野内にサンプルを受け入れそして位置決めし、そして照明光学系と、を有し、照明光学系は、光源により放射されたビームを受け取りそして方向を変え、それによりサンプルを背面照明するように構成され、一方カメラモジュールは背面照明されたサンプルの1つまたはそれ以上の画像を獲得する、ことを特徴とする、光学装置、が提供される。

20

【0009】

開示された実施形態では光源はビームを携帯型計算装置の第2面から離れる方向に向け、そして照明光学系は少なくとも1つの反射装置を有し、その反射装置はビームを第2面の方向に向かって反射して戻すように構成される。装置は、それぞれの反射面がビームの方向を90°変えるように構成された1対の反射面を有してもよい。

【0010】

幾つかの実施形態では、装置はサンプルと入口開口部との間の位置においてケース内に搭載され、そしてサンプルがカメラモジュールの焦点範囲内に入るように位置決めされるように構成される、1つのレンズを有する。一般的にレンズはカメラモジュールにより獲得された1つまたはそれ以上の画像を拡大するように構成される。1つの開示された実施形態ではレンズはボールレンズを有し、ケース内に搭載するためのボールレンズに取り付けられた羽根部材を有する。

30

【0011】

幾つかの実施形態では、装置はサンプルをカメラの視界内に確実に位置決めするために、サンプルを収容しそして受け部内に位置決めされるように構成される、1つの透明なサンプルホルダを有する。サンプルが液体の場合、サンプルホルダは一般的にスライドを有し、スライドはサンプルを収容するための、スライド内に形成された1つの窪みと、そしてその窪みをまたいで取り付けられるカバースリップを有する。

40

【0012】

本発明の1実施形態によれば、検査装置であって、携帯計算装置と、ここで携帯型計算装置は第1面と第2面を有し、そして照明ビームを出口開口部経由で放射する光源と、画像を入口開口部経由で獲得するカメラモジュールを有し、ここにおいて出口開口部と入口開口部は携帯型計算装置の第2面経由で開口し、そして；上記の光学装置と、を有し、その光学装置は、携帯型計算装置の上に取り付けられるように構成され、それにより受け部がサンプルをカメラモジュールの視界内に位置決めし、そして照明光学系が光源とアライメントされる、ことを特徴とする検査装置、が提供される。

【0013】

1つの開示された実施形態では携帯型計算装置がスマートフォンである。一般的に、携

50

帯型計算装置は1つのプロセッサを有し、そのプロセッサはサンプルの特性を分析するため獲得された画像を処理するように構成される。幾つかの実施形態では、サンプルは精液を含み、そしてプロセッサは精液内の精子の運動特性を分析するように構成される。

【0014】

さらにあるいは、携帯型計算装置は、その第1面の上に1つの表示画面を有し、そしてプロセッサは特性の評価を表示画面上に表示するように構成される。

【0015】

本発明の1つの実施形態によれば、サンプルホルダであって、スライドと、ここでスライドはその表面に1つの窪みを有し、そしてカバースリップと、を有し、ここでカバースリップはサンプル室を画定するため窪みをまたいでスライドに取り付けられ、一方窪みの充填エリアはカバーされずに残され、それにより充填エリアに置かれた液体サンプルが毛細管作用によりサンプル室内に引き込まれる、ことを特徴とするサンプルホルダ、がさらに提供される。

10

【0016】

1つの開示された実施形態ではスライドは、カバースリップをスライドに取り付けるための接着剤を挿入するための少なくとも1つの第1の溝を画定するように形成され、そしてその少なくとも1つの第1の溝からあふれ出た接着剤がサンプル室に流入するのを防止するため、少なくとも1つの第2の溝が上記少なくとも1つの第1の溝と窪みの間に配置される。

【0017】

本発明の1つの実施形態によれば、サンプルを透明なサンプルホルダに挿入するステップと；サンプルを有する透明なサンプルホルダを光アダプタに挿入するステップとを有する試験の方法が提供される。光アダプタは携帯計算装置の上に取り付けられ、それによりサンプルはカメラモジュールの視野の中に配置される。ここで携帯計算装置は、出口開口部を経由して照明のビームを放射する光源と、入口開口部を経由して画像を獲得するカメラモジュールと、を有する。光アダプタ内のサンプルの画像は、光源により放射されたビームでサンプルを照明しながら、カメラモジュールを使用して獲得される。獲得された画像は、サンプルの評価を計算し出力するため、携帯計算装置内で分析される。

20

【0018】

幾つかの実施形態では、サンプルは液体であり、そしてサンプルホルダはスライドを有し、そのスライドはサンプルを収容するためのスライド内に形成された1つの窪みと、そして窪みをまたいで取り付けられるカバースリップを有する。1つの開示された実施形態ではカバースリップは窪みをまたいでスライドに取り付けられてサンプル室を画定し、一方で窪みの充填エリアはカバーされずに残され、そしてサンプルを挿入するステップは、サンプルを充填エリアに置き、それにより液体は毛細管作用によりサンプル室に引き込まれる。

30

【0019】

1つの開示された実施形態では携帯型計算装置がスマートフォンであり、そして獲得された画像を分析するステップは、スマートフォン内のプロセッサ上で走るアプリケーションソフトウェアを使用して、獲得された画像を処理するステップを含む。

40

【0020】

幾つかの実施形態では、サンプルは精液を含み、そして獲得された画像を分析するステップは、例えば運動精子濃度を計算することにより精液内の精子の運動特性を評価するステップを含む。

【図面の簡単な説明】

【0021】

本発明は図面を伴う以下の実施形態の詳細な説明からより十分に理解されよう。

【図1】本発明の1実施形態による、検査装置の描画的概略図面である。

【図2】図2Aと2Bは本発明の1実施形態による、それぞれ正面側と背面側から示された、図1の装置の概略展開図である。

50

【図3】本発明の1実施形態による、図1の装置で使用される携帯計算装置用の顕微鏡アダプタの概略展開図である。

【図4】本発明の1実施形態による、図1の装置の詳細を示す概略断面図である。

【図5】本発明の1実施形態による、試験スライドの概略正面図である。

【図6】本発明の1実施形態による、精子検査の方法を概略示す流れ図である。

【図7】本発明の1実施形態による、運動精子濃度の自動的評価の方法を概略示す流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

男性不妊の問題の発生率が高いという観点から、カップルが妊娠困難であるほとんどの場合において初期段階で精子検査が行われるべきである。しかしこのような検査は、男性は検査室で精子を射精するか、この場合困難であったり、恥ずかしかったりするが、あるいは家から検査室へサンプルを急いで運ぶか、その場合運送途中で精子が死んでしまうリスクがある、のいずれかを行う必要がある。

10

【0023】

本明細書に記載される本発明の実施形態は、自宅のプライバシーの中で簡便かつ確実に操作することができる自動化された精子検査装置を提供することによって、この問題に対処する。その装置は、光アダプタを有し、それはスマートフォンのような既存の携帯計算装置の上に適合し、そしてその装置をビデオ顕微鏡に変換する。この装置は、カメラ（およびその内部の光学系）、照明源、プロセッサと表示画面を含む携帯計算装置の既存のリソースを活用し、そしてそれによりユーザが、任意の段階において、医者診察を受ける前の段階でも、自宅で彼の精液を試験することを可能にする低コストの解決法を提供する。

20

【0024】

開示された実施形態では、クリップ装着型の光アダプタ装置は、光源とカメラモジュールが配置されているスマートフォンなどの携帯計算装置の少なくとも一部の上に適合する、ケースを含む。アダプタ装置のケースは、精液サンプルまたは他の液体サンプルのようなサンプル用の受器を持ち、それは透明スライドのような適切なサンプルホルダ内に収容される。この受器に挿入された場合、サンプルは、入口及び出口開口部が配置されている携帯計算装置の表面に近接し、カメラモジュールの視野と焦点範囲の内に配置される。開示された実施形態では、以下に記載されるように、サンプルの所望の焦点及び倍率は、アダプタ装置内の内部光学系の補助により達成される。

30

【0025】

分析用サンプルの適切な電子画像を獲得するため、サンプルは背面照明することが望ましい。しかし、すべての一般的なスマートフォン、ならびに他の同様のデバイスでは、光源の出口開口部とカメラモジュールの入口開口部が装置の同じ面に配置され、背面照明に必要な互いに対向する面に配置されていない。この目的のために別途光源を提供することができるが、そのアプローチは、アダプタの寸法とコストを増加させ、そしてまた光源に電力を供給する必要性を生じる。

【0026】

その代わりに、本発明の開示された実施形態は、携帯計算装置自体の中の既存の光源を利用し、アダプタ装置のケース内の照明光学系を用いて、光源から射出されたビームを受信し、方向を変え、それによりサンプルを背面照明する。このように、カメラモジュールは、（アダプタ装置内の光学系の補助のもと）サンプルの背面照明された画像を獲得し、その画像は携帯計算装置により処理されてサンプルの評価を計算し、そして出力する。一般的には、アダプタ装置も、サンプルとカメラモジュールの入口開口部との間の位置でケース内に取り付けられた1つのレンズを有し、そのレンズはカメラモジュールによって獲得された画像を拡大する。

40

【0027】

スマートフォンや他の携帯計算装置の中の光源とカメラモジュールを利用するこの種のクリップ装着型アダプタは、自動化された試験のための様々な方法において有用でありうる

50

。したがって、本発明の実施形態はまた、サンプルが透明なサンプルホルダに挿入される方法、サンプル入りの透明なサンプルホルダが光アダプタ内に挿入される方法、そしてその光アダプタが携帯計算装置の上に取り付けられる方法を提供する。(あるいは、アダプタは、最初に携帯計算装置の上に取り付けられ、その後サンプルホルダがアダプタ内に挿入されてもよい。)カメラモジュールは、スマートフォンの光源により射出されたビームにより照明されたサンプルの1つ以上の電子画像を獲得する。携帯計算装置上で走るアプリケーションプログラムは、光源とカメラモジュールを起動し、装置内のプロセッサに画像を分析させ、それによりサンプルの評価を計算して出力させる。

【0028】

開示された実施形態では、サンプルは上述のように精液からなり、プロセッサは、精液中の精子の運動性を評価する。有利なことに、プロセッサは、精子濃度に精子の運動性パーセントを乗じた積(100で除す)である、運動精子濃度(MSC、いくつかの出版物では運動精子数とも呼ばれる)のような精子の運動性特性の評価を計算し出力してもよい。MSCは、2つのパラメータを統合しているので、精子濃度または運動性のどちらか単独よりも不妊の問題に対するより良いスクリーニング指標を与える。

10

【0029】

図1は、本発明の1実施形態による、試験装置20の絵画的な概略図である。試験装置20は、スマートフォンの形の携帯計算装置24を有し、それは当該技術分野で知られる任意の適合するタイプのものでよい。光アダプタ装置22は、スマートフォン24の上方部分に適合する。試験スライド26の形でのサンプルホルダが光アダプタ装置22に挿入され、それによりサンプルホルダに内蔵されるサンプルがスマートフォン24のカメラモジュールの視野および焦点範囲内に位置決めされる(光アダプタ装置22内の内部光学系を含む以下の図に示されるように)。

20

【0030】

スマートフォン24内のプロセッサ(図示せず)は、サンプルの評価を行うためにカメラモジュールによって獲得された画像を分析し、そして評価を表示画面28に出力する。カメラモジュールによって撮影された画像は、本明細書においては互換的に「電子画像」または「ビデオ画像」と呼ばれる。以下の記載における明確化のため、スマートフォンに関する用語「第1面」とは、表示画面28が配置されているスマートフォンの側を意味し、一方図1の頁に面する逆の表面は第2面と呼ばれる。

30

【0031】

本特許出願における本発明の実施形態および図は、特定のタイプのスマートフォンに関するが、この実施形態の特徴は、必要な変更を加えて、他のタイプおよび設計のスマートフォンにも、また適切な画像化および計算能力を有する、タブレットおよびラップトップコンピュータのような他の携帯装置でも使用されるように適応されうる。このような代替的な実装のすべては、本発明の範囲内にあると考えられる。

【0032】

図2Aおよび2Bは、本発明の1実施形態に基づく、それぞれ正面と背面側から示される試験装置20の概略的な分解図である。前述のように、図2Aはスマートフォン24の「第1面」を示し、一方図2Bは「第2面」を示す。スマートフォンは1つのカメラモジュール27と1つの光源29を有し、それらはそれぞれ入口開口部と出口開口部をスマートフォンの第2面内に互いに並んで有する。光アダプタ装置22は、スマートフォン24の端部の上に適合し、それぞれカメラモジュール27と光源29の入口開口部および出口開口部を覆う。

40

【0033】

試験スライド26は、受け部31の中に適合し、受け部は光アダプタ装置22のケース内のスロットとして形作られる。あるいは受け部31は、サンプルおよびサンプルホルダを収容し、適切な寸法と形状の適切な透明材料から形成されるように構成されてもよい。

【0034】

図3は、本発明の1つの実施形態による、光アダプタ装置22の概略的な分解図である。光

50

アダプタ装置 22 は、ケース 30 を有し、ケースは一般的には成形プラスチックから作られ、そして受け部 31 用の 1 つのスロットを有する。パネ 32 はスライド 26 を受け部の中にしっかりとそして正確に保持し、サンプルをカメラモジュール 27 の視野と焦点範囲内に保持するために、ケースの中に取り付けられる。鏡ホルダ 34 は、ケース 30 の背面に適合し、そして 1 対の鏡 36, 38 を保持し、鏡ホルダの光アダプタ装置 22 内の照明光学系としての動作は図 4 を参照して以下で記述される。

【0035】

1 対のレンズホルダ 42 の間に保持された 1 つのボールレンズ 40 は、スライド 26 によって保持されたサンプルと、カメラモジュール 27 の入口開口部との間の位置においてケース 30 に搭載されている。パネ 32 は固定された、正確なレンズ 40 からの距離においてスライド 26 を保持する。レンズ 40 は、カメラモジュールによって捕捉されたサンプルの画像を拡大する機能をもつ。レンズホルダ 42 は、ボールレンズ 40 の両側に伸長し、ボールレンズの小さな光学的開口を閉塞することないように、翼の形状に作られる。あるいは、ボールレンズと翼は、光学プラスチックやガラスの単一片から一緒に成形されてもよい。典型的には、ボールレンズ 40 は直径約 2 mm であるが、より大きなまたはより小さなものも代替的に使用されうる。さらにあるいは、ボールレンズ 40 は、所望の倍率及びその他の光学的要件に応じて、小型のシンプルなレンズ（球面または非球面のいずれか）または 1 つの複合レンズのような他の拡大光学系によって置き換えられてもよい。

【0036】

図 4 は、本発明の実施の形態による試験装置 20、そして特にアダプタ装置 22 の詳細を示す概略断面図である。この図は、図 3 を参照して上述した要素の機能性を示す。光源 29 は、照明ビーム 54 をスマートフォンの第 2 面から離れる方向に向ける。ビーム 54 は、それぞれ 90° ビームの方向を曲げる鏡 36 及び 38 の反射面によってスマートフォンの第 2 面内のカメラモジュール 27 の入口開口部に向かって反射されて戻される。図 4 の実施形態では、鏡 36 および 38 は正面反射装置からなる。あるいは、鏡 36 及び 38 の代わりに、反射面を持つ適切なプリズムなどの異なる設計の一つ以上の反射器、または、湾曲した光ガイドなどの透過型光学系も使用可能である。

【0037】

鏡 36, 38 からの反射に続いて、ビーム 54 はスライド 26 により保持されたサンプル 56 を後背から照明する。ボールレンズ 40 はサンプルの拡大画像をカメラモジュール 27 内の画像センサ面上に形成する。スマートフォン 24 は以下で詳述するようにその画像を獲得しそして処理する。

【0038】

図 5 は、本発明の実施形態による、試験スライド 26 の概略正面図である。試験スライド 26 は、透明なプラスチックやガラスからなり、試験スライドは、スライドの表面内に典型的には約 100 μm の深さの、液体サンプルが保持される、窪み 58 を画定するように成型または作製される。例えば、窪みは、代替的に、スライドのサンプルを保持する領域の周りの表面上に、約 100 μm の厚さの適切な両面接着剤の 1 つの層を堆積することによって形成することができる。典型的には厚さ 0.3 mm 程度の透明なカバースリップ 60 が、（成形又は両面接着剤または他の手段によって形成された）窪みをまたいで試験スライドに取り付けられ、それにより 1 つのサンプル室を画定し、そのサンプル室は図に示すようにボールレンズ 40 とアライメントされている。カバースリップ 60 は窪み 58 の充填エリア 62 がカバーされないで残るように位置決めされる。その結果、液体サンプルが充填エリア 62 内に堆積された場合、液体は毛管作用によってサンプル室に引き込まれる。その後試験スライド 26 は、サンプルの画像化のため、受け部 31 にロードされうる。試験スライド 26 の設計は、制御された、既知の体積の精液がカメラモジュール 27 の視野内に配置されることを保証し、それにより信頼性の高い画像形成および評価を容易にする。

【0039】

一般的に、カバースリップ 60 は試験スライド 26 上に接着される。この目的のために、

10

20

30

40

50

試験スライドは一つ以上の溝 6 4 を画定するように成形され、試験スライドにカバースリップを張り付ける前に、接着剤がその溝の中に挿入されてもよい。(例えば、紫外線照射により)一度硬化すると、接着剤がカバースリップを試験スライドに固定する。溝 6 4 からサンプル室への接着剤のオーバーフローを防止するために、1つ以上の追加の溝 6 6 が、溝 6 4 と窪み 5 8 の間の位置に成形されてもよい。あるいは上記のように、カバースリップが、窪み 5 8 を形成する成形された両面接着剤の上に置かれてもよい。

【 0 0 4 0 】

試験スライド 2 6 の設計とその寸法は、本明細書において一例として示され、説明されている。代替実施形態(図示せず)においては、光アダプタ装置 2 2 は、他の寸法及び設計のサンプルホルダを収容することができる。

10

【 0 0 4 1 】

図 6 は、本発明の 1 つの実施形態による、精子検査の方法を概略示す流れ図である。この方法は、利便性及び明確化のために試験装置 2 0 を参照して記載されているが、しかし、他の種類のアダプタとサンプルを持つ携帯計算装置を使用して、同様に適用されうる。

【 0 0 4 2 】

ユーザは、試験アプリケーションソフトウェアをスマートフォン 2 4 にインストールするという予備ステップで手順を開始する。当該技術分野で知られているように、ソフトウェアは Web サイトまたはアプリケーションストアからダウンロードすることができる。ソフトウェアはユーザインターフェースを含み、そのユーザインターフェースは試験を実行する際にユーザをガイドし、そして必要に応じてユーザ入力を受け取り、そして必要に応じてカメラモジュール 2 7、光源 2 9、及び表示画面 2 8 を操作するための駆動要素を受け取る。アプリケーションソフトウェアは、カメラモジュールによって捕捉されたサンプルの画像を分析し、そして試験結果を計算する、画像処理及び解析要素を含む。

20

【 0 0 4 3 】

試験アプリケーションがインストールされると、サンプル調製ステップ 7 0 において、ユーザは精液サンプルを収集し、調製する。この目的のためのユーザは、その粘度を減少させるために、精液をキモトリプシンのような液化剤と混合してもよい。サンプル移送ステップ 7 2 において、ユーザは少量のサンプルを充填エリア 6 2 内に挿入し、するとサンプルは、サンプル移送ステップ 7 2 において、窪み 5 8 によって画定されるサンプル室内に引き込まれる。例えばユーザは、毛細管に少量の液化精液を引き込み、そしてその後毛細管の端を充填エリア 6 2 内に置き、それにより精液がサンプル室を満たすようにしてもよい。

30

【 0 0 4 4 】

スライド挿入ステップ 7 4 において、ユーザは、サンプルを有する試験スライド 2 6 を光アダプタ装置 2 2 の受け部 4 2 に挿入し、それによりスライドが所定の位置にしっかりと保持される。その後ユーザは、装置固定ステップ 7 6 において、従前の図に示されるように、光アダプタ装置 2 2 をスマートフォン 2 4 の端部に挟み込む。あるいはステップ 7 4 と 7 6 の順序を逆にしてもよい。いずれの場合も、サンプルはいまや画像化の準備が完了している。

【 0 0 4 5 】

ユーザは、測定始動ステップ 7 8 で、表示画面 2 8 上に提示されるコントロールを押すことによって、サンプルが所定の位置にあることをスマートフォン 2 4 上の試験アプリケーションに示す。このステップは、アプリケーションに対し、光源 2 9 をオンにし、カメラモジュールを操作してサンプルの 1 つまたは複数の画像を捕捉するようにさせる。アプリケーションの画像処理要素は、スマートフォン 2 4 内のプロセッサに対し、携帯計算装置内の電子画像を処理し、それによりサンプルの評価を計算して出力するようにさせる。このステップでの処理は、図 7 を参照して以下でより詳細に記載される。

40

【 0 0 4 6 】

獲得された画像の処理が終了すると、スマートフォン 2 4 は、データ出力ステップ 8 0 において、測定結果を、典型的には、表示画面 2 8 を介して、出力する。運動精子濃度 (M

50

SC)のような測定結果は数値として出力されてもよい。あるいはさらに、表示画面を見ているユーザに懸念材料があるか否かを示すために、単純に結果の範囲を報告することが好ましい場合がある。例えば、運動精子濃度(MSC)の場合、結果が6百万/mlを下回らない場合には「正常」として、6百万/mlを下回る場合には「低い」として、ユーザに報告されてもよい。後者の場合、ユーザは、再度試験を実行し、そしてMSCが再び低いことが判明した場合医師の診察をするよう促されてもよい。

【0047】

図7は、本発明の1つの実施形態による、精子の運動性を自動的に評価する方法を概略示す流れ図である。この方法は、ユーザがステップ78(図6)において測定プロセスを開始させるときに開始される。上述したように、このステップでは、光源29が作動を開始し、カメラモジュール27は、一般的には高解像度の設定で、バックライト照明されたサンプルの画像の1つの配列を捕捉する。上述したアプリケーションソフトウェアの制御下で動作するスマートフォン24は、安定化ステップ90において、結果として得られたビデオ画像が安定するのを待つ。スマートフォンのオートフォーカス機能は、カメラモジュールが作動中に最適なビデオフォーカスを取得するのに時間を必要とするので、安定化を待つことは有用である。スマートフォンのプロセッサは、ステップ90において、単純に例えば20秒のような事前設定の時間だけ待機してもよい。あるいはアプリケーションプログラムは、オートフォーカスがロックしたことを示すカメラモジュール27からのフィールドバックを受信し、その時点においてのみ、分析のための画像の獲得を開始してもよい。

10

20

【0048】

スマートフォンのプロセッサは、対象領域(ROI)選択ステップ92において、安定したビデオ映像の中で、分析用の精子細胞の最も明確な光景を提示する領域を選択する。本願発明者らは、700x700画素の対象領域(ROI)が分析するのに便利であり、そして信頼性の高い結果を提供することを発見した。プロセッサは、良好な焦点品質とコントラストの対象領域(ROI)を選択しようとする。この目的のため、例えば、プロセッサは、(すべての処理された画像フレームにわたって)画素ごとに時間経過における階調の変化の最大勾配を求め、そしてすべての画素にわたって最大勾配を決定してもよい。プロセッサは、画像配列内で少なくとも1回、最大勾配の少なくとも50%の勾配を有していた獲得されたビデオストリーム内のすべての画素を識別する。対象領域(ROI)が、識別された全ての高勾配の画素の重心を中心とする700x700画素の領域であるように選択される。

30

【0049】

次にアプリケーションプログラムは、画素検出ステップ94において、スマートフォンのプロセッサに、精子細胞に属する可能性のある対象領域(ROI)内の画素を検出するようにさせる。精子細胞に属する画素は、明るい画素の領域に囲まれた暗い画素として定義される。これらの暗い画素は、第1に背景環境の輝度と精子細胞を含有することが疑われる領域の輝度を定義し、そしてその後、この輝度基準で画像内の画素をソートすることにより検知される。

【0050】

プロセッサは、画素集団化ステップ96において、プロセッサが検知した潜在的精子画素をプロブに集団化する。このステップは接続された要素の識別のため、当技術分野で既知の画像処理方法を使用することができる。一般的に隣接する精子画素のグループは、それらを「プロブ」として識別するために標識付けされ、そしてそのプロブは寸法によりフィルタリングされ、それにより一定の最小サイズのプロブのみが精子細胞として分類される。各画像においてプロセッサは、これらの基準を満たす各プロブの中心に印をつける。

40

【0051】

移動カウントステップ98において、プロセッサは、各プロブの位置を前のフレームにおけるそのプロブの位置と比較することにより、各画像フレーム内の運動精子の数をカウントする。所定の1つのプロブが移動したことが見出された場合、精子移動カウントは1だ

50

け増加される。このようにして移動したプロブの総数は、各フレームに対する移動カウントを与える。その後プロセッサは、運動性カウントステップ 100 において、画像フレーム当たりの移動プロブの中央値カウントに基づいて運動精子カウントを計算する。この値は上記で定義された実際のMSC値を与えるため、対象領域(ROI)内に含まれる精液の容積によって増減される。その結果は、ステップ80(図6)において表示画面28に出力される。

【0052】

あるいは、当該技術分野で知られている他の画像処理の方法が、カメラモジュール27によって獲得されたサンプルの画像配列の分析に適用することができる。これらの代替方法、ならびに上記の方法は、運動精子濃度(MSC)の計算だけでなく、精子数および/または運動性の測定値だけの引き出しにも使用でき、また精液の他の品質や他の種類のサンプルの分析にも使用可能である。

【0053】

上述の実施形態は、特定的には精子の試験、より詳細には運動精子濃度(MSC)の評価に特に言及しているが、本発明の原理は、既存の携帯計算装置の機能を使用して、他の種類のサンプルの試験に同様に適用されてもよい。したがって、上述の実施形態は例として引用され、本発明は上記で具体的に示しかつ記述されたものに限定されるものではないということが理解されよう。むしろ、本発明の範囲は、上述の様々な特徴の組合せと、サブ組合せを含み、また上記の説明を読んだ当業者に想起される、従来技術に無い、本願発明の変形および修正の両方を含む。

10

20

【図1】

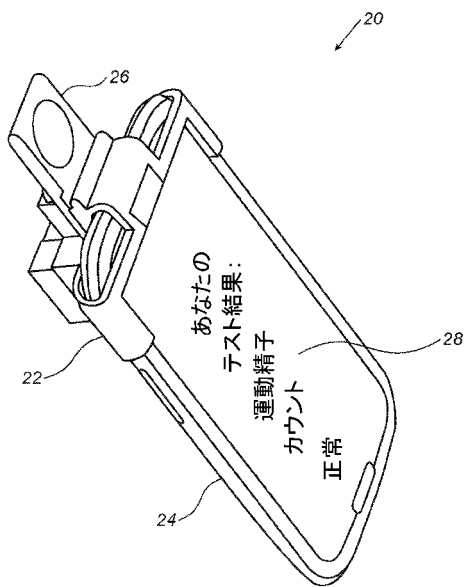


FIG. 1

【図2】

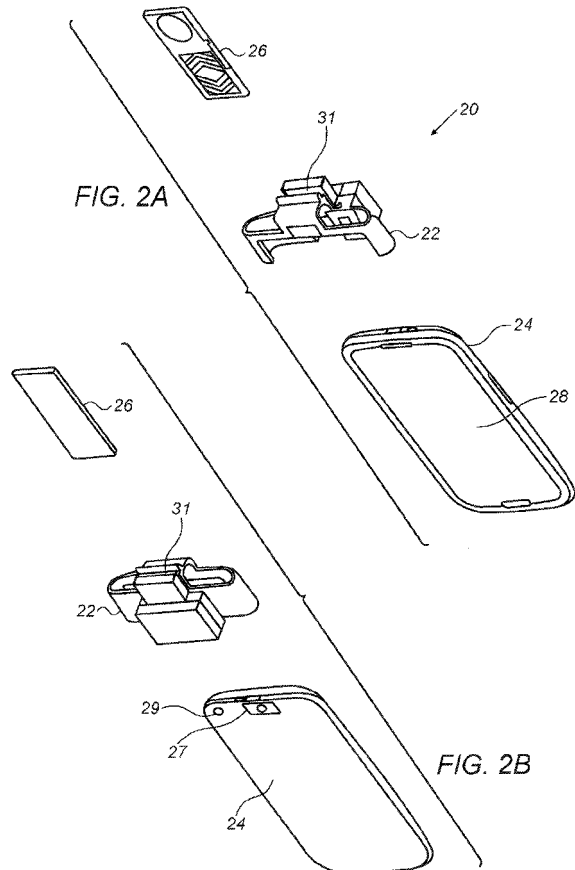


FIG. 2B

【 図 3 】

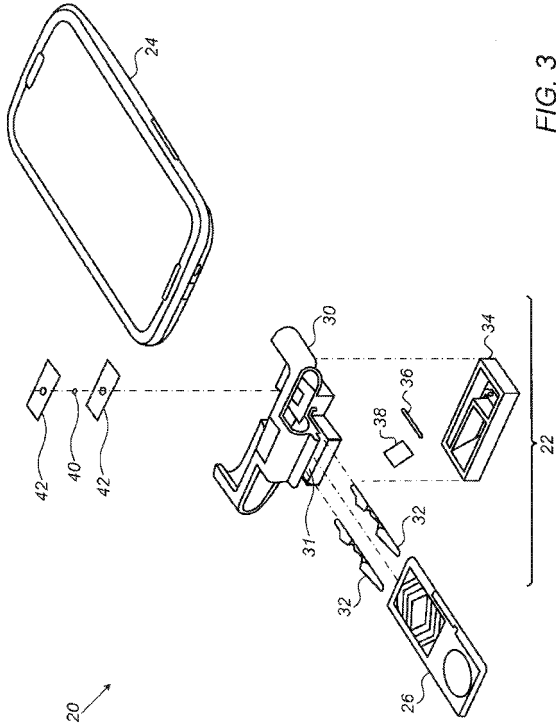


FIG. 3

【 図 4 】

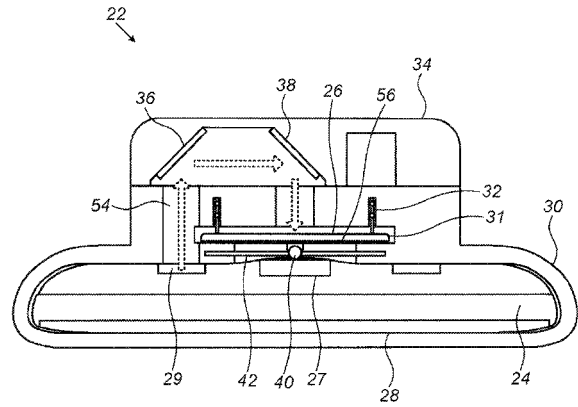


FIG. 4

【 図 5 】

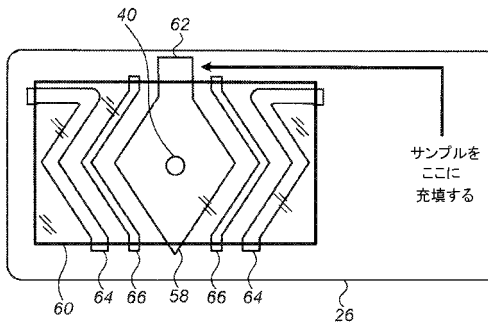


FIG. 5

【 図 7 】

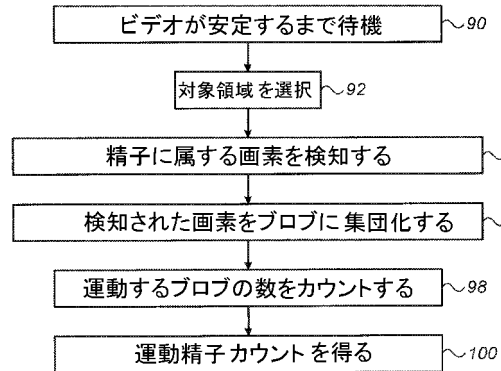


FIG. 7

【 図 6 】

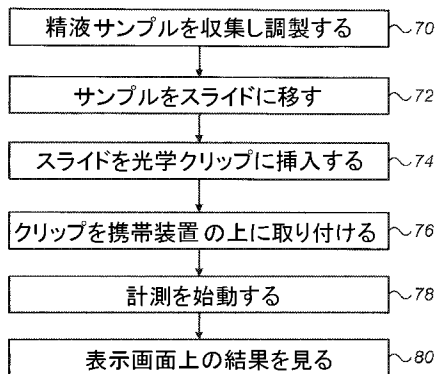


FIG. 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/04

(72)発明者 シェリキ、リオール
イスラエル国、3 5 0 1 4 ハイファ、エイピーティ 3、ハカフ ギメル ストリート 7

(72)発明者 ドイツェ、マルシア
アメリカ合衆国、9 0 0 3 5 カリフォルニア州、ロス アンジェルス、ピバリー グリーン ド
ライヴ 1 3 0 1

Fターム(参考) 2G045 AA40 CB14 FA16 FA19 GC22 GC30 HA03 HA09 HA14 JA01
JA07
2G059 AA01 AA05 BB04 BB13 CC16 DD13 EE01 FF01 FF04 KK04
4B029 AA07 BB11 CC01 FA01 FA04 FA10 FA11 GA06 GA08 GB02
GB06
4B063 QA05 QQ03 QQ08 QR72 QR77 QS07 QS39 QX01