

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5470625号
(P5470625)

(45) 発行日 平成26年4月16日(2014.4.16)

(24) 登録日 平成26年2月14日(2014.2.14)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 15/14 (2006.01) GO 1 N 15/14 K
 GO 1 N 15/14 D

請求項の数 14 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2010-515820 (P2010-515820)	(73) 特許権者	501387839
(86) (22) 出願日	平成21年5月12日(2009.5.12)		株式会社日立ハイテクノロジーズ
(86) 国際出願番号	PCT/JP2009/058866		東京都港区西新橋一丁目24番14号
(87) 国際公開番号	W02009/147931	(74) 代理人	100077816
(87) 国際公開日	平成21年12月10日(2009.12.10)		弁理士 春日 譲
審査請求日	平成23年2月16日(2011.2.16)	(74) 代理人	100156524
(31) 優先権主張番号	特願2008-146980 (P2008-146980)		弁理士 猪野木 雄一
(32) 優先日	平成20年6月4日(2008.6.4)	(72) 発明者	滝 美樹
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		茨城県ひたちなか市大字市毛882番地
			株式会社日立ハイテ
			クノロジーズ 那珂事業所内
		(72) 発明者	大和田 伯男
			茨城県ひたちなか市大字市毛882番地
			株式会社日立ハイテ
			クノロジーズ 那珂事業所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粒子画像解析方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

粒子画像解析方法において、
 フローセル(100)中を流れる粒子を検出し、
 その検出信号を元に画像の取得要否を判断して対象粒子を撮影し、
 撮影した試料の全体画像を全体画像メモリ(291)に格納し、
 撮影した試料の全体画像から試料中の粒子成分及び個数を抽出し、
 抽出した粒子成分を、特徴パラメータに基づいて解析し、成分種類毎に分類すると共に
 その成分の濃度を演算し、演算した濃度と共に分類した成分を切り取り画像として切り取り
 メモリ(292)に格納し、

上記切り取りメモリに格納した切り取り画像を表示手段に表示し、表示した切り取り画像
 の識別が誤っている粒子成分の修正に基づいて、修正した粒子成分の濃度を演算して修正し、

上記全体画像メモリ(291)に格納した全体画像を表示手段(50)に表示し、
 操作手段(60)から入力された追加又は変更粒子成分情報に基づいて、上記切り取り
 メモリ(292)に格納された成分の修正、濃度修正演算を行うことを特徴とする粒子画像
 解析方法。

【請求項2】

請求項1記載の粒子画像解析方法において、画像撮影用トリガの粒子検出条件とは異なる
 粒子検出条件を複数設定し、それぞれの条件で粒子検出個数をカウントし、前記各検出

条件の検出個数または、各検出条件における検出個数の差分または、比率に基づき、全体画像の撮影実施の要否や撮影枚数、または、全体画像メモリ(291)への格納や表示の要否を設定することを特徴とする粒子画像解析方法。

【請求項3】

請求項1記載の粒子画像解析方法において、上記表示された全体画像内の領域を特定し、その特定した領域における粒子成分及び粒子個数情報から単位体積当たりの個数濃度を修正演算し、上記切り取りメモリ(292)に格納することを特徴とする粒子画像解析方法。

【請求項4】

請求項1記載の粒子画像解析方法において、上記操作手段(60)から入力されたコメント情報を上記切り取りメモリ(292)に格納することを特徴とする粒子画像解析方法。

10

【請求項5】

請求項1記載の粒子画像解析方法において、上記試料は、生物の尿試料であり、この尿試料に対して、試験紙法により分析を行い、分析結果に従って、全体画像の撮影実施の有無や撮影枚数、または、全体画像メモリ(291)への格納や表示の有無を設定することを特徴とする粒子画像解析方法。

【請求項6】

請求項1記載の粒子画像解析方法において、上記表示手段(50)に、撮影領域全体の画像と切り取り画像とを切換えて表示し、表示した画像を拡大および縮小して表示し、表示した画像に表示された粒子の大きさが判別できる寸法目盛を撮影領域全体の画像と切り取り画像中に表示することを特徴とする粒子画像解析方法。

20

【請求項7】

請求項2記載の粒子画像解析方法において、各検出条件の検出個数または、各検出条件における検出個数の差分または比率に基づき、分類対象として切出し表示されない小粒子成分の存在を示すフラグを出力することを特徴とする粒子画像解析方法。

【請求項8】

粒子画像解析装置において、
フローセル(100)中を流れる粒子を検出し、
その検出信号を元に画像の取得要否を判断して対象粒子を撮影する手段(8)と、
撮影手段(8)が撮影した試料の全体画像を格納する全体画像メモリ(291)と、
撮影した試料の全体画像から試料中の粒子成分の個数を抽出する粒子分析部(40)と

30

、
撮影した試料の全体画像から試料中の粒子成分を抽出する特徴抽出部(26)と、
特徴抽出部(26)が抽出した粒子成分を、特徴パラメータに基づいて解析し、成分種類毎に分類するとともに、その成分の濃度を演算する演算処理部(283)と、
分類した粒子成分とその濃度を切り取り画像と共に格納する切り取りメモリ(292)と、

上記全体画像メモリ(291)に格納した全体画像又は上記切り取りメモリに格納された切り取り画像を表示する表示手段(50)と、

40

追加又は変更粒子成分情報が入力される操作入力手段(60)と、
上記操作入力手段(60)から入力された追加又は変更粒子成分情報に基づいて、上記切り取りメモリ(292)に格納された成分の修正、濃度修正演算を行う結果修正処理部(281)と、
を備えることを特徴とする粒子画像解析装置。

【請求項9】

請求項8記載の粒子画像解析装置において、画像撮影用トリガの粒子検出条件とは異なる粒子検出条件を複数設定し、それぞれの条件で粒子検出個数をカウントし、前記各検出条件の検出個数または、各検出レベルにおける検出個数の差分または比率に基づき、全体画像の撮影実施の要否や撮影枚数、または、全体画像メモリへの格納や表示の要否を設定

50

することを特徴とする粒子画像解析装置。

【請求項 10】

請求項 8 記載の粒子画像解析装置において、上記結果修正処理部 (281) は、上記操作入力手段 (60) から特定された特定領域における粒子成分及び粒子個数情報から濃度を修正演算し、上記切り取りメモリ (292) に格納することを特徴とする粒子画像解析装置。

【請求項 11】

請求項 8 記載の粒子画像解析装置において、上記結果修正処理部 (281) は、上記操作入力手段 (60) から入力されたコメント情報を上記切り取りメモリ (292) に格納することを特徴とする粒子画像解析装置。

10

【請求項 12】

請求項 8 記載の粒子画像解析装置において、上記結果修正処理部 (281) は、上記操作入力手段 (60) から入力される、尿試料に対して行われる試験紙法の分析結果に従って、同一試料に対する上記全体画像の撮影実施の有無や撮影枚数、または、全体画像メモリ (291) への格納や表示の有無を設定することを特徴とする粒子画像解析装置。

【請求項 13】

請求項 9 記載の粒子画像解析装置において、各検出条件の検出個数または、各検出条件における検出個数の差分または比率に基づき、分類対象として切出し表示されない小粒子成分の存在を示すフラグを出力することを特徴とする粒子画像解析装置。

【請求項 14】

20

請求項 8 記載の粒子画像解析装置において、上記結果修正処理部 (281) は、上記表示手段 (50) に、撮影領域全体の画像と切り取り画像とを切換えて表示し、表示した画像を拡大および縮小して表示し、表示した画像に表示された粒子の大きさが判別できる寸法目盛を撮影領域全体の画像と切り取り画像中表示することを特徴とする粒子画像解析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、液体中に懸濁した粒子画像を撮影し、得られた画像から粒子を解析する粒子画像解析方法及び画像解析装置に関する。

30

【背景技術】

【0002】

血液、尿、体液や組織液に存在する細胞を分類、分析する際に、検査の高精度化と省力化を図るため、洗浄剤であるシース液を外層とし、試料液を極めて偏平な流れにするフローセルを用いるフロー式粒子画像解析装置がある (例えば、特許文献 1)。

【0003】

このフロー方式粒子画像解析装置においては、フローセル中を移動する試料を例えばビデオカメラで撮影し、この撮像した静止画像を画像処理することにより、試料中の粒子を分類・計数する。

【0004】

40

また、フロー方式画像解析装置において、撮影した粒子画像を粒子サイズ等により区分けして画面上に表示して、オペレータが粒子を分類していく方法が特許文献 2 に記載されている。

【0005】

さらに、オペレータが粒子を分類するとき、予め指定した成分の種類のみをレビューする機能を搭載し、レビュー時間の短縮を図る方法が特許文献 3 に記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】特開平 4 - 7 2 5 4 4 号公報

50

【特許文献2】特開昭60-38653号公報

【特許文献3】特開平8-210961号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上記特許文献2に記載されたフロー方式粒子画像解析装置においては、成分の種類ごとにまとめて画像を表示し、レビュー操作の効率化を図っているが、肝心の粒子画像解析の検出限界は変わらず、画像による粒子解析装置では1~2マイクロメータ程度の小さい成分は、ごみとの判別など分類精度上の問題から棄却をしている。例えば、尿検査の場合、細菌の中でも小さな球菌は画像の大きさでは判断できないため、棄却せざるを得ない。また、無晶性の塩類も出現していると、背景全体に広がることが多い。しかし、切り取り画像では断片的な情報となり、全体を見渡せない。小さい成分が取れないことで、自動分類が誤った測定結果につながる可能性がある。

10

【0008】

さらに、特徴パラメータから判断して生体成分とは異なる人工物（アーチファクト）と判断される粒子がある。これらの成分は画像として残らず、極めて稀な生体成分が捨てられている可能性も否定できない。

【0009】

粒子撮影においても、小さい粒子成分を撮影対象粒子として設定することは、ごみ等の不要な成分画像を無駄に撮影することにつながり、検出や分類精度の低下につながる。従って、画像撮影用の検出レベルを、ごみとの区別可能な3μm以上とすることが妥当であるが、前述のとおり、3μm未満の粒子は撮影対象から外れることになり、細菌等の画像の小さい粒子を撮影できない課題が残ることになる。

20

【0010】

日常検査において、検査技師は試料の全体像を把握するために、低倍率でスライド標本全体を見ることにより、塩類や細菌類やその他の情報を経験値と照らし合わせて、異常を察知できるように訓練されているが、成分部分の切り取り画像のみでは精度上、異常察知に限界がある。

【0011】

例えば、画像解析装置では、光学的に倍率を上げるなどして小さい成分まで分類することはできるが、大きな成分（50マイクロメータ以上）を同時には測定できなくなることから、倍率を変える測定モードを追加しなければならない。その場合、時間やコストがかかり、迅速性が要求される臨床検査のルーチン検査装置として成り立たなくなる。特に、試料を尿としている装置の場合、多種多様な成分が混在するため、倍率を上げることは困難である。

30

【0012】

また、尿沈渣検査は形態学的検査のため、臨床的な見地からも100%の検体を装置側で処理することが難しく、1次スクリーニングとして自動分類し、画像レビューによる2次スクリーニングで詳細分類を行っている。画像レビューにも限界があり、最終的に顕微鏡検査に回る検体はなくなる。解析装置を導入しても顕微鏡検査に回す検体が多ければ、顕微鏡検査の経費や人件費が二重にかかることになるため、顕微鏡検査に回す検体は少ないことが強く望まれている。

40

【0013】

画像で判断する尿検査装置では、一般的に約30%は顕微鏡検査に回っているのが現状である。顕微鏡検査をしなくてはならない検体は、最初に戻って遠心操作し、標本作製を行ったのち、顕微鏡での検査の工程を踏まなくてはならない。

【0014】

本発明の目的は、装置構成を大きく変えることなく、切り取られた粒子成分でレビューの効率を上げつつ、画像撮影対象以下の小さな成分を全体画像で観察可能な粒子画像解析方法及び画像解析装置を実現することである。

50

【課題を解決するための手段】**【0015】**

上記目的を達成するため、本発明は、次のように構成される。

【0016】

粒子画像解析方法において、試料を撮影し、撮影した試料の全体画像を全体画像メモリに格納し、撮影した試料の全体画像から試料中の粒子成分及び個数を抽出し、抽出した粒子成分を、特徴パラメータに基づいて解析し、成分種類毎に分類すると共にその成分の濃度を演算し、演算した濃度と共に分類した成分を切り取りメモリに格納し、上記全体画像メモリに格納した全体画像を表示手段に表示し、操作手段から入力された追加又は変更粒子成分情報に基づいて、上記切り取りメモリに格納された成分の修正、濃度修正演算を行

10

【0017】

また、粒子画像解析装置において、試料を撮影する撮影手段と、撮影手段が撮影した試料の全体画像を格納する全体画像メモリと、撮影した試料の全体画像から試料中の粒子成分の個数を抽出する粒子分析部と、撮影した試料の全体画像から試料中の粒子成分を抽出する特徴抽出部と、特徴抽出部が抽出した粒子成分を、特徴パラメータに基づいて解析し、成分種類毎に分類するとともに、その成分の濃度を演算する演算処理部と、分類した粒子成分とその濃度を格納する切り取りメモリと、上記全体画像メモリに格納した全体画像を表示する表示手段と、追加又は変更粒子成分情報が入力される操作入力手段と、上記操作入力手段から入力された追加又は変更粒子成分情報に基づいて、上記切り取りメモリに格納された成分の修正、濃度修正演算を行う結果修正処理部とを備える。撮影領域の上流部に通過する粒子を検出する手段とその検出信号を元に粒子画像撮影実施の要否を決める手段を持ち、粒子を検出する条件を複数設定し、そのうちの1つの段階を画像撮影用とする。粒子が通過する都度、その複数の段階における検出個数を試料測定中にカウントする。それぞれのカウント数やその差分または比率を算出することにより、全体画像撮影の要否や撮影枚数、および全体画像表示の要否や表示枚数を判断する論理を備える。

20

【発明の効果】**【0018】**

装置構成を大きく変えることなく、切り取られた粒子成分でレビューの効率を上げつつ、画像撮影対象以下の小さな成分を試料全体画像で観察可能な粒子画像解析方法及び画像解析装置を実現することができる。

30

【図面の簡単な説明】**【0019】**

【図1】本発明の第1の実施例であるフロー方式粒子画像解析装置の全体概略構成図である。

【図2】フロー方式粒子画像解析装置におけるフローセルを中心とした構成部分の説明図である。

【図3】レビュー用画像メモリと、中央制御部との内部機能の説明図である。

【図4】粒子解析の全体処理フローチャートである。

【図5】撮影された画像をレビュー用の切り取り画像として取得する処理の説明図である。

40

【図6】撮影領域全体の画像から同一試料の測定結果を修正する画像レビュー方法であり、追加の成分があった場合の処理フローチャートである。

【図7】撮影領域全体の画像から同一試料の測定結果を修正する画像レビュー方法であり、試料全体に成分が分布し成分の測定結果を置き換える場合の処理フローチャートである。

【図8】画像レビューの結果、成分濃度を置き換える時の操作画面の説明図である。

【図9】粒子信号検出例を示す図である。

【図10】細菌が確認された検体において、検出レベル1から検出レベル2の粒子カウントを差し引いたグラフを示す図である。

【図11】各検出レベルでの粒子カウント数から全体画像取得の要否を決定するフローを

50

説明する図である。

【図 1 2】全体画像の保存枚数を設定する操作画面の例を示す図である。

【図 1 3】撮影領域全体画像と切り取り画像の表示切換え画面の例を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 0 】

以下、本発明の実施形態について添付図面を参照して説明する。

【実施例 1】

【 0 0 2 1 】

図 1 は本発明の第 1 の実施例であるフロー方式粒子画像解析装置の全体概略構成図である。図 1 において、フロー式粒子画像解析装置は、フローセル 1 0 0 と、画像撮影部 1 0 1 と、粒子分析部 1 0 2 と、粒子検出部 1 0 3 と、フロー系制御部 1 2 4 とを備える。

10

【 0 0 2 2 】

画像撮影部 1 0 1 は、フラッシュランプ駆動回路 6 と、フラッシュランプ 1 と、フィールドレンズ 2 と、視野絞り 1 1 と、開口絞り 1 2 と、顕微鏡コンデンサレンズ 3 と、顕微鏡対物レンズ 5 (粒子検出部 1 0 3 と共用) と、TVカメラ 8 とを有する。また、粒子分析部 1 0 2 は、画像メモリ 2 4 と、画像処理制御回路 2 5 と、特徴抽出回路 2 6 と、識別回路 2 7 と、粒子数分析部 4 0 と、中央制御部 2 8、およびレビュー用粒子画像メモリ 2 9 と、表示部 5 0 と、操作部 6 0 とを有する。また、中央制御部 2 8 は、ホストコンピュータ 9 0 を介して定性分析装置 9 1 に接続されている。これは、定性分析装置 9 1 による分析結果をホストコンピュータ 9 0 を介して中央制御部 2 8 に取り込み、撮影された画像データから定性項目を判断するために使用される構成となっている。

20

【 0 0 2 3 】

また、粒子検出部 1 0 3 は、半導体レーザー源 1 5 と、コリメータレンズ 1 6 と、シリンダリカルレンズ 1 7 と、反射鏡 1 8 と、微小反射鏡 1 9 と、顕微鏡対物レンズ 5 と、ビームスプリッタ 2 0 と、絞り 2 1 と、光検出回路 2 2 と、フラッシュランプ点灯制御回路 2 3 とを有する。

【 0 0 2 4 】

半導体レーザー源 1 5 からのレーザー光は、コリメータレンズ 1 6 により平行なレーザー光束 1 4 となり、反射鏡 1 8 を介して、顕微鏡レンズ 3 とフローセル 1 0 0 との間に配置された微小反射鏡 1 9 によりフローセル 1 0 0 中の粒子検出領域 7 0 (図 2 に示す)を照射する。

30

【 0 0 2 5 】

図 2 はフローセル 1 0 0 を中心とした構成部分の説明図である。図 2 を用いて装置のフロー制御について説明する。図 2 において、サンプリングノズル 1 0 9 で試料 1 1 0 a を吸引し、予め染色液 1 1 1 の吐出された染色槽 1 1 2 に試料 1 1 0 a を吐出する。次に、一定時間が経過したら、ダイレクトサンプリング機構 1 0 8 のダイレクトサンプリングノズル 1 0 7 で染色槽 1 1 2 の染色試料 1 1 0 b を吸引し、フローセル 1 0 0 に注入する。そのとき、シース液容器 1 0 4 内のシース液 1 0 5 をシリンジ機構 1 0 6 で染色試料 1 1 0 b を挟み込みながらフローセル 1 0 0 に注入する。そのため、フローセル 1 0 0 のシース液の入り口は二つに分かれている。

40

【 0 0 2 6 】

また、フローセル 1 0 0 においては、染色試料 1 1 0 b とシース液 1 0 5 との流量比に応じて測定流路の染色試料の厚さが調整される。例えば染色試料 1 1 0 b の流量が一定の場合に、シース液 1 0 5 の流量が少なくなると、幅は一定のまま超偏平試料流の厚さが増加し、シース液 1 0 5 の流量が多くなると、幅は一定のまま同じであれば、超偏平試料流の厚さが減少する。

【 0 0 2 7 】

尿中有形成分を対象とする場合、成分の大きさは数マイクロメートル～200マイクロメートルのため、フローセル 1 0 0 の幅は200～350マイクロメートルを必要とする。厚さ寸法は数マイクロメートル～数10マイクロメートル程度の偏平試料流となる。粒子撮影領域

50

70は一辺が試料の流れの幅とほぼ同じ長さを有する四角形状である。得られる撮影画像80は幅と長さが250~300マイクロメートル程度の大きさとなる。

【0028】

図1において、粒子検出部103は、粒子通過の有無や撮影実施要否を検出や複数のレベルにおける粒子数を計測する分析部を備える。測定対象である試料110内の粒子がレーザー光束をよぎると、レーザー光は光散乱され、この散乱光は粒子像撮影につかう顕微鏡対物レンズ5で集められ、ハーフミラー20で反射させ絞り21を通過後に光検出器22及び光検出回路31によって電気信号に変換される。電気信号に変換された粒子信号はそれぞれ異なる検出レベル以上に達した場合にデジタル出力するレベル検出回路32、33、34、35及び時間幅計測部36によって粒子検出信号の時間幅を計測する。レーザー光源15は常時点灯しており、常にサンプル中の粒子が検出領域を通過するのを観察している。光検出回路22からの検出信号が、予め定めたレベル以上で、かつパルス幅が予め定めた幅以上となったときに当該粒子を撮影対象粒子と判断し、粒子数分析部40で粒子数をカウントするとともに、中央制御部28によりタイミング制御されフラッシュランプ点灯制御回路23とフラッシュランプ駆動回路6により粒子の画像が画像取り込み視野の定められた位置に止まるようなタイミングでフラッシュランプ1を発光させ、フローセル100内の粒子を検出し、画像撮影部101で画像80を取得する。

10

【0029】

また、この粒子判断論理は複数用意されており、上記レベル検出回路32~35は異なる検出レベルを設定し、それぞれに定めたレベル以上で、かつパルス幅が予め定めた幅以上となったときに当該粒子の数を粒子数分析部40でカウントする。

20

【0030】

粒子分析部102においては、TVカメラ8から出力される画像データ信号を画像処理回路25の制御のもとに画像メモリ24の所定のアドレスに記憶させる。画像メモリ24に記憶されたデータは画像処理制御回路25の制御のもとに読み出され、特徴抽出回路26を介して識別回路27に入力されて画像処理が行われ、中央制御部28にその結果が供給される。供給されるのは粒子分類結果と粒子分類に使われた粒子識別特徴パラメータデータである。

【0031】

粒子の分類識別論理は、通常行われているパターン認識処理により自動的に行われる。この画像処理結果と測定条件及び画像処理された画像情報が中央制御部28から粒子分析部40に送られる。粒子分析部40では中央制御部28、光検出回路22からの粒子検出信号、および画像処理制御回路25からの制御信号をもとに、検出粒子と粒子分類結果との対応関係を調べ、最終的な粒子画像の分類識別結果のまとめを行う。その結果は中央制御部28に返され、必要に応じて表示部50に出力表示される。

30

【0032】

一方、粒子画像をレビューする場合は、まず、操作部60からオペレータがレビューしたい粒子の種類を選択し、中央制御部28を経て識別回路27に伝えられ、識別回路27で分類識別した結果と設定したレビュー粒子名称と一致した場合だけ、相当する粒子画像が画像メモリ24よりレビュー用画像メモリ29に送られ、順次蓄積されていく。

40

【0033】

レビュー用画像メモリ29は粒子画像に関してはレビューすべき粒子像専用のもので、これに蓄積された粒子画像は、試料の測定終了後、レビュー用画像メモリ29から中央制御部28を経て同一粒子種類ごとに表示部50の表示画面に表示され、オペレータによるレビュー用に供せられる。

【0034】

これらの測定結果をもとにして、サンプル中の粒子濃度計算、視野換算粒子数計算を行い、分析結果を中央制御部28に返す。

【0035】

図3は、レビュー用画像メモリ29と、中央制御部28との内部機能の説明図である。

50

図3において、レビュー用画像メモリ29は、全体画像メモリ291と切り取り画像メモリ292とを備えている。また、中央制御部28は、操作部60からの操作指令に従って全体画像メモリ291、切り取り画像メモリ292からの画像を取り込んで修正処理する結果画像修正処理部281と、結果修正処理部281からの指令に従って演算処理する演算処理部283と、演算処理部283により処理された結果(分析結果)を格納する分析結果メモリ284と、表示部50やその他の部の動作を制御する動作制御部282とを備えている。測定終了後、測定結果はホストコンピュータ90へと送られる。また、試験紙法を用いた尿定性分析装置91の同一検体結果を測定前にホストコンピュータ90から受信する手段を備えている。

【0036】

10

次に、本発明の第1の実施形態における粒子解析の全体処理フローについて図4を用いて説明する。図4において、まず、染色試料110bのフローセル100への注入を開始する。粒子が粒子検出部103で検出されると、TVカメラ8で撮影する(Step1、Step2)。その後、画像処理制御回路25は、撮影された画像80を背景と成分に分離、つまり、二値化する(Step3)。次に、分離された成分一つ一つに番号を付けて区分けする、つまりラベリングを行う(Step4)。

【0037】

その後、成分ごとに大きさや色情報、円形度などの特徴パラメータを算出する(Step5)。そのとき、小さな成分(3マイクロメートル未満)は棄却される。残った画像は特徴パラメータから成分をニューラルネットワークで識別する(Step6)。識別された画像は成分エリアのみに切り取られ、レビュー用の画像として成分ごとにまとめられ、レビュー用画像メモリ29の切り取りメモリ292に格納される(Step7)。測定の最後に、撮影領域全体の画像を設定任意枚数取得し、レビュー用画像メモリ29の全体画像メモリ291に格納する(Step8)。

20

【0038】

以上が画像処理からレビュー用画像メモリ29への格納までの処理フローである。

【0039】

次に、図5を参照して、撮影された画像をレビュー用の切り取り画像として取得する処理フローについて説明する。撮影順に撮影領域全体の画像中の成分一つ一つに番号を付与する(図5の(A))。図4のフローにおけるラベリングStep4に相当する。

30

【0040】

小さい成分である粒子成分B、C、D、E、G、I、J、Hはサイズ棄却され、粒子成分A、F、K、L、M、Nが切り取り画像として切り取りメモリ292に格納される。その画像はレビュー用画像となる。これは、図4のStep7に相当する。それを成分の種類(赤血球、白血球、扁平上皮等)ごとに並べ替えを行い、成分ごとにウィンドウ表示する(図5の(B)、(C))。

【0041】

次に、本発明の撮影領域全体の画像から同一試料の測定結果を修正する画像レビュー方法について、図6、図7を使って説明する。本発明の第1の実施例では、切り取り画像のみでなく、設定に応じて撮影領域全体の画像を測定中に格納する処理が追加されている。

40

【0042】

図6は追加の成分があった場合の処理フローチャート、図7は試料全体に成分が分布していて、成分の測定結果を置き換える場合の処理フローチャートを示す。撮影領域全体画像は保存用に測定中に取れば良いため、分類のための画像と分けても良いし、分類に使用した画像を表示用としても良い。

【0043】

図6において、まず、撮影領域全体の画像レビューの前に切り取り画像をレビューする(Step101)。これは、オペレータによる操作部60からの指示に従って、結果修正処理部281が切り取りメモリ292から画像を読み出し、表示部50に表示する。成分ごとにまとめられた画像をオペレータが見て、識別が誤っていると判別した粒子を正しい

50

成分の項目へ操作部 60 を用いて修正する。測定した体積と個数の関係から画像 1 枚 1 枚に濃度情報があり、移動させると、その濃度情報も移動する。例えば、測定容量が 5 マイクロリットルで赤血球の出現個数が 10 個あった場合、補正係数等抜きに単純に計算すると、赤血球濃度は $10 \text{ 個} / 5 \text{ マイクロリットル} = 2 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ となる。10 個出現しているため、1 枚当たり $0.2 / \text{マイクロリットル}$ となる。この濃度情報が赤血球 1 個の濃度となる。

【 0044 】

装置が赤血球と識別した 10 個のうち、1 個を白血球にオペレータが修正すると、白血球の濃度が $0.2 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ 増える。このように、切り取り画像ごとに持っている濃度情報の移動で修正が行なわれる。つまり、赤血球 1 個を白血球に修正したとき、レビュー前は、赤血球が $2.0 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ 、白血球が $1.0 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ であったものが、レビュー後、赤血球が $1.8 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ 、白血球が $1.2 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ となる。

10

【 0045 】

次に、撮影領域全体の画像を表示する (Step 102)。これは、全体画像メモリ 291 から結果修正処理部 281 が読み出し、表示部 50 に表示する。オペレータは、表示された全体画像を観察し、追加する成分 (見落とされた成分) が出現していた場合、その成分を特定し、その個数を登録する (Step 103)。登録すると、該当検体の濃度を演算処理部 283 により再計算される (Step 104)。

【 0046 】

例えば、尿管上皮細胞が 1 個判別して追加したい場合、全体では測定容量が 5 マイクロリットルであるため、切り取り画像にその成分がなければ、レビュー前は $0.0 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ であり、修正後は $1 \text{ 個} / 5 \text{ マイクロリットル} = 0.2 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ が新たに結果に追加されることになる。分類がされている成分かどうかは画面表示で区別されている必要がある。

20

【 0047 】

つまり、尿管上皮細胞 1 個を追加するときの結果修正は、レビュー前において、尿管上皮細胞、 $0.0 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ 、レビュー後、 $0.2 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ となる。

【 0048 】

最後に、撮影領域全体の画像のレビュー時に濃度情報以外に試料に関する情報を臨床側へ伝えたい場合、操作部 60 を介してコメント欄にコメント (例えば、考えられる細菌名称) を入力する (Step 105)。

30

【 0049 】

試料全体に成分が分布している場合について、図 7 の処理フローチャートを用いて説明する。なお、切り取り画像の修正 (Step 201)、コメント入力 (Step 205) は、図 6 の Step 101、105 と同様である。

【 0050 】

ここで、成分が試料全体に分布している場合とは、切り取り画像では棄却されるサイズの細菌や無晶性塩類が撮影領域全体の画像で観察できた場合を意味する。つまり、図 5 に示した例において、棄却された小さい成分 (成分 B、C、D、E、G、H、I、J) が撮影領域全体画像では観察することができる場合である。

40

【 0051 】

図 7 の Step 201 で切り取り画像での修正後、領域全体画像を表示する (Step 202)。例えば、画像全体に細菌が観察でき、それが試料全体に分布している場合、成分の濃度を置き変える処理を行う。予め撮影領域全体の画像 80 (図 8 に示す) は撮影領域の面積、試料の厚み情報が組み込まれている。操作部 60 のマウスやタッチペン等で、結果修正処理部 281 を介して表示部 50 に領域を設定する。図 8 に示す設定された領域 301 を画面上で判別し、領域中の成分の特定と個数情報を操作画面からオペレータが入力する (Step 203)。中央制御部 28 の結果修正処理部 281、演算処理部 283 で

50

測定結果を計算し、該当成分の結果を置き換え分析結果メモリ284に格納する(Step 204)。

【0052】

図8は成分濃度を置き換えする時の操作画面の説明図である。図8において、撮影領域全体の画像80上で領域301を、オペレータがマウスをドラッグして決める。フローセル100内での染色試料110bの厚みとエリアの面積から、選択した領域301の体積Vが演算処理部283により算出される。図8に示した操作画面上の「ID?」の欄に成分のIDをプルダウンメニューから選択する。

【0053】

また、図8に示した操作画面上の「個数?」の欄に個数を入力して登録ボタンを押すと、演算処理部283は、濃度を計算し、測定結果の置き換えを実施する。例えば、設定領域内に細菌が3個(H、I、J)あって、設定領域の体積が0.1マイクロリットルとして計算すると、 $3.00 / 0.1 \text{ マイクロリットル} = 30 \text{ 個} / \text{マイクロリットル}$ となる。領域設定が全画面を指定する手段も設け、複数枚を設定できれば、より検出感度が上げられることになる。

【0054】

つまり、細菌の濃度を置き換えするときの結果修正として、レビュー前は細菌 0.0個/マイクロリットルであり、レビュー後は細菌30.0個/マイクロリットルとなる。

【0055】

以上のように本発明の第1の実施例によれば、成分の種類毎に切り取られた画像とは別個に撮影領域全体の画像を保存し、その撮影領域全体を読み出し、オペレータが読み出した撮影領域全体を確認して、追加成分の確認を行うことができる。

【0056】

これにより、装置構成を大きく変えることなく、切り取られた粒子成分でレビューの効率を上げつつ、試料全体を観察可能な粒子画像解析方法及び画像解析装置を実現することができる。

【実施例2】

【0057】

次に、本発明の第2の実施例について説明する。

【0058】

前述したとおり、フロー方式粒子画像解析装置には粒子検出部103が備えられており、サンプル内の粒子がフローセル100を通るときに検出レベルを検知して一定レベル以上の場合にフラッシュランプ1を点灯して画像を撮影する。

【0059】

サンプルが尿の場合は、粒子成分が少ないと正常と言える。しかし、成分の検出個数が多い程、小さい成分が多い可能性が高くなる。全ての検体で撮影領域全体の画像を取得して確認する必要はなく、全体画像を毎検体撮るのでは、必要なメモリ容量も大となり、格納した全体画像全てをレビューするのでは長時間が必要となり、検査の効率が上がらない。

【0060】

そこで、本発明の第2の実施例においては、レベルごとの粒子検出カウント数、検出時間幅を基準として閾値を設け、測定中、閾値を超えた検体のみ、全体画像を設定枚数だけ取得するようにする。さらに、複数ある検出レベルでの粒子カウント数やその比率を用いて、全体画像取得の要否や表示の有無を決定する手段を備えた。

【0061】

また、尿中有形成分は多種多様で、検出信号のレベルと幅も多様である。どこまで微小な粒子を撮影するかが問題である。検出信号上でごみやノイズと区別する必要があるが、ごみやノイズと同レベルの微小な成分が出現する。とりわけ、尿中の球菌はごみやノイズと区別するのが難しい。区別できないので、微小な成分も撮影対象とすると、画像

10

20

30

40

50

数が増えすぎて分類精度が落ちるとともに、効率化にならない。現状の装置においては、約3 μm以上の成分を対象とするため、球菌が出現しているのにもかかわらず、見逃している場合がある。

図9に尿中有形成分における粒子検出信号の例を示す。横軸が検出している時間幅(μs)、縦軸が検出電圧(V)である。大きな粒子は通過するのに時間がかかるため、時間幅が長くなる。粒子内の密度等が大きい場合に検出電圧が高くなる傾向がある。直径が1-2 μmの球菌はレベルと幅が小さい。赤血球は直径6-8 μmで電圧のレベルが球菌に比べ大きい。幅が50~100 μmの硝子円柱が内容物の密度が低いため、検出のレベルが比較的低い、検出時間幅が長いのが特徴である。赤血球は画像での分類が可能であるため、撮像対象の閾値を検出レベル2以上で、かつ、時間幅の閾値を30 μs以上とした。検出レベルのみを変更することで、撮影対象のレベル設定が変更できる。

10

図10に細菌は、尿試料で細菌が確認された検体において、検出レベル1から検出レベル2の粒子カウント数を差し引いた値を示す。細菌濃度が高くなるに従って、差分が大きくなる。この差が細菌であると考えられる。差分あるいは比率に閾値を設定することによって、細菌出現の可能性のある検体の全体画像を残すことができる。このように、撮影する検出レベルは1条件であるが、各検出レベルでの粒子数をカウントすることで、微小粒子の有無を想定できる。

【0062】

また、各レベルの検出カウント数の関係から全体画像取得の可否を決定ができる。図11に各検出レベルでの粒子カウント数から全体画像取得の可否を決定するフローを説明する。測定を開始し、フローセルX中を粒子成分の通過時、粒子画像信号を検出する(Step 301)。複数段階ある検出レベル(閾値)以上のそれぞれの粒子数をカウントする(Step 302)。複数段階あるうちの1つの撮影対象検出レベルを超えた粒子については、フラッシュランプを点灯し、画像を取得する(Step 303)。撮影対象検出レベル以下の粒子は撮影しない。画像取得した粒子画像は成分のみを切り取り、分類処理される(Step 305)。測定終了時間になった時点(Step 306)で、Step 302の粒子カウント数を集計し、レベル1とレベル2の比率あるいは、レベル3とレベル1の比率を算出する(Step 307)。比率とカウント数の関係から全体画像撮影の可否を判断する(Step 308)。全体画像撮影が必要と判断された検体はフラッシュランプを点灯し、全体画像を取得する(Step 309)。その後、画像を保存するとともにデータフラグを出力させる(Step 310, 311)。全体画像取得が否の検体は画像を取得せず、測定終了となる。

20

30

また、粒子検出カウント数の設定で全体画像取得の有無を設定することもできる。例えば、図12に示すように、検出レベル1から検出レベル2を差し引いた粒子カウント数500個で、全体画像の保存枚数は3枚などと操作画面から登録できるようにする。検出カウント数と撮影枚数はどちらか一方の設定で全体画像の保存枚数を設定することができる。

【0063】

その他の構成は、第1の実施例と同様であるので、図示及び説明は省略する。

【0064】

この第2の実施例においても、第1の実施例と同様な効果を得ることができる他、全体画像の格納に必要なメモリ容量を削減可能とすると共に、全体画像のレビュー時間を短縮化することができる。

40

【実施例3】

【0065】

尿検査の場合は、粒子の検出カウント数だけでなく、同一試料で試験紙法による尿化学成分分析も行なわれる。これらの結果は尿沈渣成分分析とも深く関連がある。例えば、細菌の項目は試験紙法では亜硝酸塩の検出で分析しており、尿沈渣検査は形態学的な測定原理で測定している。

【0066】

試験紙法では小さい細菌を棄却することもないので、細菌があれば陽性となる。

50

従って、陽性となった項目で全体画像取得の有無を決めることで、細菌等の測定精度を上げることができる。

【0067】

つまり、同一試料で試験紙法による尿化学分析をも行った場合、陽性となった項目に従って、全体画像を取得し格納するか否かを判断の基準とすることができる。図12に示した操作画面において、定性項目毎に全体画像の保存枚数を設定することができる。

【0068】

その他の構成は、第1、第2の実施例と同様であるので、図示および説明は省略する。

【実施例4】

【0069】

図13を用いて第4の実施例を説明する。画像表示において、撮影領域全体の画像と切り取り画像とは画像そのものの大きさに差があり、表示画面に同時に表示をすると、撮影領域全体の画像は縮小する場合がある。撮影領域全体を縮小すると、オペレータは大きさの感覚がつかめなくなる。このため、どの画面上にも大きさが判別できる寸法目盛403を表示しておく。

【0070】

図13は、切り取り画像と撮影領域全体の画像との切替えと、拡大/縮小機能の説明図である。まず、図13の(A)に示す画面を用いて切り取り画像の修正を行った後(図6のStep101、図7のStep201の動作)、切替えボタン402を押して撮影領域全体画像表示に切替える(図13の(B))。

【0071】

切替え前後も画面には常にサイズ目盛403を表示しておく。本発明の第4の実施例では目盛403の1目盛は10マイクロメートルに相当している。目盛403はマウス等の操作で移動できる。図13の(B)に示した領域全体画像409では小さく判別できない成分等や成分内の構造を詳細に観察するため、拡大ボタン405を押して画像を拡大させる(図13の(C))。そして、縮小ボタン406を押すことで図10の(B)に示す元の状態へ戻すことができる。

【0072】

また、領域全体画像409が複数枚の場合、ページをめくる前ページボタン407と次ページボタン408を配置する。切り取画像表示に戻す場合は切り替えボタン402を押すと、切り取り画像へ戻る。

【0073】

これらの操作により、領域全体画像、切り取り画像への行き来がスムーズに行え、領域全体画像、切り取り画像が等倍でなくても、目盛403の大きさが追従し、画面表示の制約を受けずに画像の観察がスムーズに行えるようになる。

【0074】

その他の構成は、第1、第2の実施例と同様であるので、図示および説明は省略する。

【符号の説明】

【0075】

1・・・フラッシュランプ、2・・・フィールドレンズ、3・・・顕微鏡レンズ、5・・・対物レンズ、6・・・フラッシュランプ駆動回路、8・・・TVカメラ、9・・・光束、11・・・視野絞り、12・・・開口絞り、15・・・半導体レーザー源、16・・・コリメータレンズ、17・・・シリンドリカルレンズ、18・・・反射鏡、19・・・微小反射鏡、20・・・ハーフミラー、21・・・絞り、22・・・光検出回路、23・・・フラッシュランプ点灯制御回路、24・・・画像メモリ、25・・・画像処理制御回路、26・・・特徴抽出部、27・・・識別部、28・・・中央制御部、29・・・レビユー用画像メモリ、30・・・参照画像メモリ、31・・・光検出回路、32～35・・・レベル検出回路、36・・・時間幅計測部、40・・・粒子分析部、50・・・表示部、60・・・操作部、70・・・撮影領域、80・・・撮影領域の全体画像、90・・・

100・・・フローセル、101・・・

10

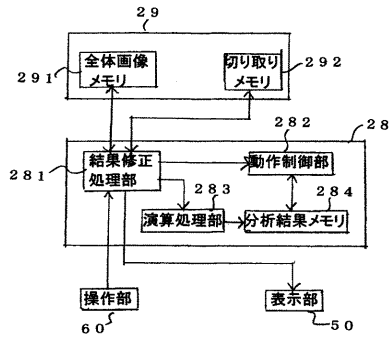
20

30

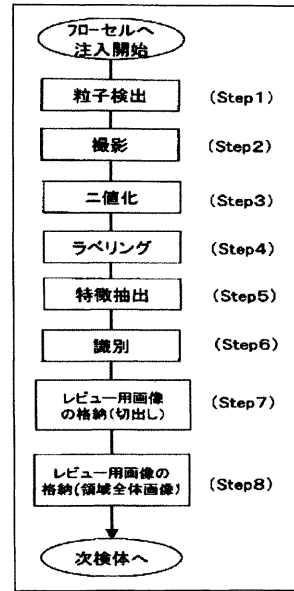
40

50

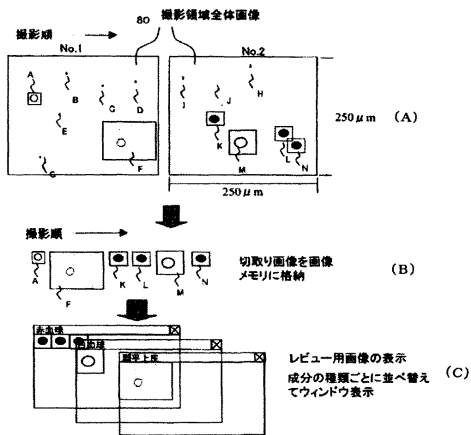
【図3】



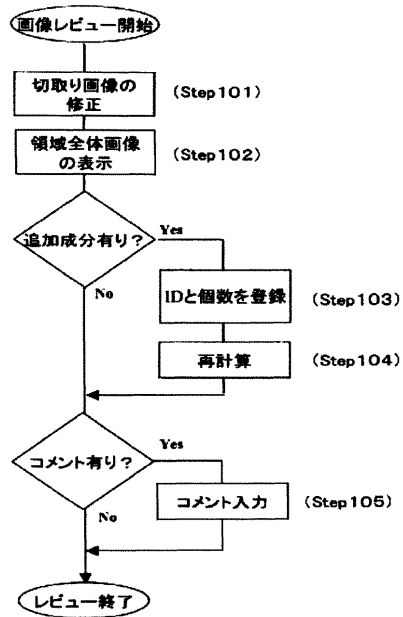
【図4】



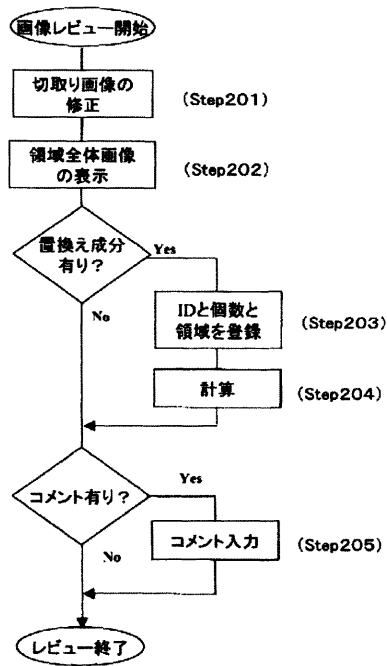
【図5】



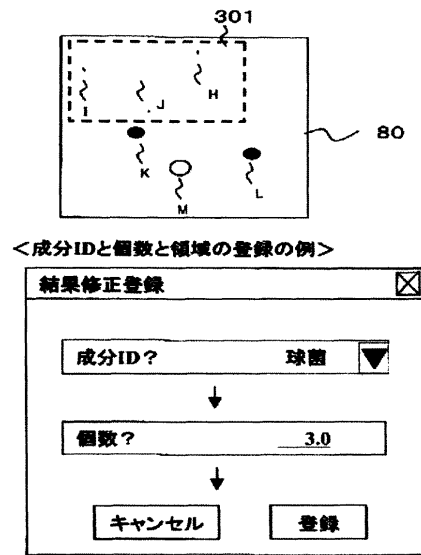
【図6】



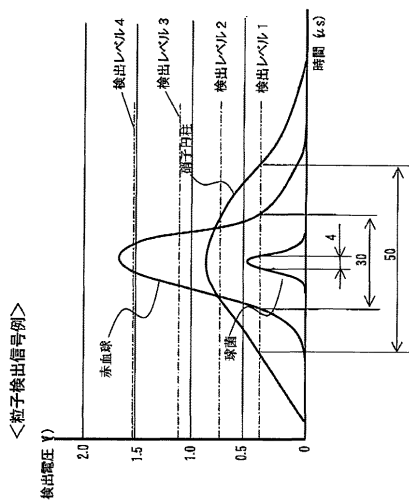
【図7】



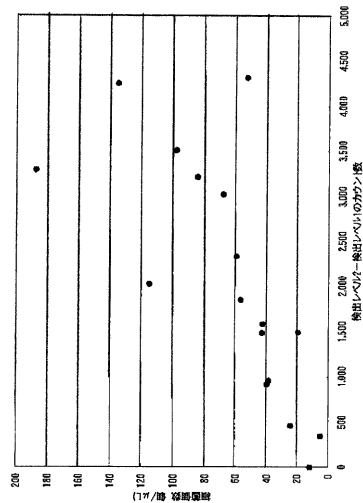
【図8】



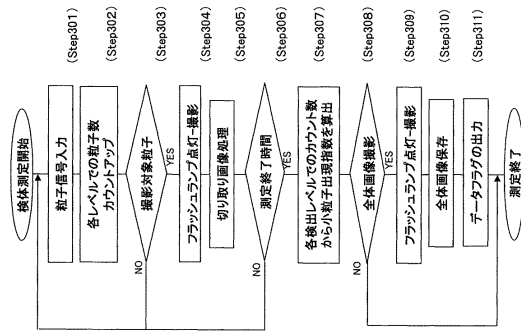
【図9】



【図10】



【図 1 1】

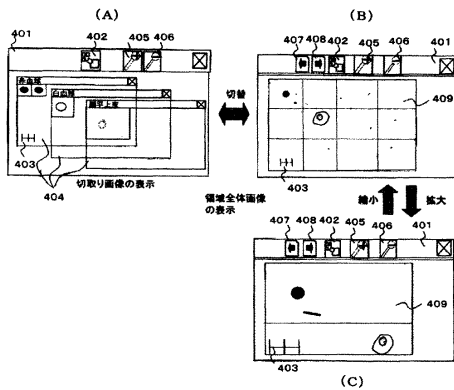


【図 1 2】

The dialog box contains the following settings:

- 粒子検出カウント? (Particle detection count?): 500 カウント
- 撮影枚数 (Number of images): 200 枚
- 定性項目? (Qualitative item?): 縮小 (Dropdown menu)
- 保存枚数? (Number of saved images): 3 枚
- Buttons: キャンセル (Cancel), 登録 (Register)

【図 1 3】



フロントページの続き

審査官 渡 辺 純也

- (56)参考文献 特開平07 - 113738 (JP, A)
特開2006 - 118899 (JP, A)
特開平08 - 136439 (JP, A)
滝 美樹, 7. 尿検査と先端技術 6800形日立尿自動分析装置, 月刊Medical Technology 別冊 新・カラーアトラス尿検査, 日本, 医歯薬出版株式会社, 2004年9月20日, p143 - p149

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 15/00 ~ 15/14
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)