

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4789989号
(P4789989)

(45) 発行日 平成23年10月12日(2011.10.12)

(24) 登録日 平成23年7月29日(2011.7.29)

(51) Int.Cl. F I
G O 2 B 21/36 (2006.01) G O 2 B 21/36

請求項の数 10 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2008-232717 (P2008-232717)	(73) 特許権者	309007313
(22) 出願日	平成20年9月10日 (2008. 9. 10)		オリンパス アメリカ インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願平10-541643の分割		アメリカ合衆国 18034 ペンシルベニア州 センター バレー ピー. オー. ボックス 610 コーポレート パーク ウェイ 3500
原出願日	平成10年3月2日 (1998. 3. 2)		
(65) 公開番号	特開2009-37250 (P2009-37250A)	(74) 代理人	100089118
(43) 公開日	平成21年2月19日 (2009. 2. 19)		弁理士 酒井 宏明
審査請求日	平成20年10月9日 (2008. 10. 9)	(72) 発明者	バクス, ジェームズ, ヴィ.
(31) 優先権主張番号	08/805, 856		アメリカ合衆国 60515 イリノイ州 ダウナーズ グローブ ストーンウォール 4324
(32) 優先日	平成9年3月3日 (1997. 3. 3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	09/032, 514		
(32) 優先日	平成10年2月27日 (1998. 2. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コンピュータ制御の顕微鏡から試料の拡大イメージを取得し再構成するための方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

顕微鏡スライド上の試料を分析する、コンピュータ顕微鏡イメージングのシステムであって、

複数の対物レンズを有し、異なる倍率でイメージを取得する顕微鏡と、

異なる倍率について照明を調整するための、前記顕微鏡上のコンピュータ制御された照明サブシステムと、

異なる倍率について焦点を調整するための、前記顕微鏡上のコンピュータ制御された焦点合わせサブシステムと、

前記試料を指定された X Y 座標でビューされるように位置させるコンピュータ制御された X Y ステージと、

顕微鏡に接続されており、前記試料のイメージを取得してデジタル化する、コンピュータ制御されたイメージングサブシステムと、

第 1 の組および第 2 の組のデジタル化された前記試料のイメージのキャプチャおよび記憶を制御し、前記第 1 の組および第 2 の組のデジタル化されたイメージにアドレスして、前記第 1 の組のデジタル化されたイメージにおける前記標本の一部に対応する、前記第 2 の組のデジタル化されたイメージにおける部分の位置を突き止めることができるようにするコンピュータであって、前記第 1 の組のデジタル化されたイメージは、前記標本の前記一部に対する全体的視野を形成するのに用いることができ、繰り返し、第 1 の倍率で前記試料のデジタル化されたイメージをキャプチャし、前記ステージを移動して

10

20

前記第 1 の組のデジタル化されたイメージを生成することで形成され、前記ステージの各々の移動の量およびイメージのサイズは、第 1 の組の連続するイメージ・タイルを生成するようなサイズであり、前記第 1 の組のデジタル化されたイメージを第 1 の組の連続するイメージ・タイルとしてストアし、第 1 の倍率での全体的視野の形成を可能にし、前記第 2 の組のデジタル化されたイメージは、繰り返し、第 2 の、より高倍率で前記試料のデジタル化されたイメージをキャプチャし、前記ステージを移動して前記第 2 の組のデジタル化されたイメージを生成することで形成され、前記ステージの各々の移動の量およびイメージのサイズは、第 2 の組の連続するイメージ・タイルを生成するようなサイズであり、第 2 の、より高倍率で前記第 2 の組のデジタル化されたイメージを第 2 の組の連続するイメージ・タイルとしてストアする、コンピュータと

10

を備えることを特徴とするシステム。

【請求項 2】

前記アドレスすることは、第 1 および第 2 の組のデジタル化されたイメージ内の前記イメージ・タイルの各々に、前記第 1 および第 2 の再構成されるイメージの再構成を可能とする座標情報を提供することをさらに含むことを特徴とする請求項 1 のシステム。

【請求項 3】

前記コンピュータに接続するディスプレイを備え、高倍率のイメージが前記座標情報および前記第 2 の組のデジタル化されたイメージを使用して再構築されることを特徴とする請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記コンピュータに接続するディスプレイを備え、前記試料のマクロ・イメージが前記座標情報および第 1 の組のデジタル化されたイメージを使用して再構築されることを特徴とする請求項 2 に記載のシステム。

20

【請求項 5】

前記ディスプレイは前記試料のマクロ・イメージおよび前記マクロ・イメージ上のマーカーを表示操作可能であり、前記座標情報および前記第 2 の組のデジタル化されたイメージを使用して、前記マーカーによって突き止められる再構築された前記試料上の拡大イメージを同時に表示することを特徴とする請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 6】

顕微鏡スライド上の試料のいくつかの連続する視野から再構築されるシームレスな再構築イメージを提供する、コンピュータ制御された顕微鏡イメージングシステムであって、前記試料の連続する視野を得るために所定の倍率、光学解像度、およびピクセル解像度で前記試料をスキャンするための顕微鏡と、

30

前記連続する視野を得るために使用される前記デジタルイメージスキャナの空間的なピクセル解像度よりもより高い位置、空間解像度を有する自動化された X、Y ステージと、

前記顕微鏡に接続されたデジタルイメージスキャナを含むイメージングサブシステムであって、第 1 の光学解像度で、連続する視野の第 1 の組のデジタル化されたイメージ・タイルを得て、顕微鏡ステージ座標を使用してイメージ登録情報を得て、前記得られたイメージ登録情報を使用して前記第 1 の組のデジタル化された連続するイメージ・タイルを組み立てて調整して、前記デジタル化された連続するイメージ・タイルのそれぞれの境界を整列させて複数の前記第 1 の組のデジタル化された連続するイメージ・タイルから形成されるシームレスな再構築合成イメージを形成する、イメージングサブシステムと

40

、
顕微鏡を用いることなく、観察および診断の分析のために連続するイメージタイル内の前記試料の前記シームレスな再構築合成イメージを第 1 の光学解像度で表示するディスプレイ画面デバイスであって、各イメージ・タイルに関連付けられたより高い空間解像度の X、Y ステージ座標を、前記第 1 の組のデジタル化された連続するイメージ・タイルから形成されるバーチャルなシームレスの再構築イメージを再構築して表示する登録情報として使用するディスプレイ画面デバイスと
を備えることを特徴とするシステム。

50

【請求項 7】

前記イメージングサブシステムは、

第 2 の組のデジタル化された連続するイメージ・タイルを組み立てて調節するための顕微鏡ステージ座標を使用してイメージ登録情報と、第 2 の光学解像度での連続する視野の第 2 の組のデジタル化された連続するイメージ・タイルとを得て、前記得られたイメージ登録情報を使用して前記デジタル化された連続するイメージ・タイルのそれぞれの境界を整列させて複数の前記第 2 の組のデジタル化された連続するイメージ・タイルから形成されるシームレスな再構築合成イメージを形成することを特徴とする請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記ディスプレイ画面デバイスは、前記第 1 の組のデジタル化された連続するイメージ・タイルから前記試料の第 1 のシームレスな再構築合成イメージを第 1 の光学解像度で表示し、前記第 2 の組のデジタル化された連続するイメージ・タイルから前記試料の第 2 のシームレスな再構築合成イメージを第 2 の光学解像度で表示することが可能であることを特徴とする請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記自動化された X、Y ステージは、イメージ登録情報を得て連続するイメージ・タイルのそれぞれの境界を整列させるときに、少なくともも約 0.1 ミクロンまたはそれ以下の位置、空間解像度を有することを特徴とする請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記 X、Y ステージは、閉ループステージドライブシステムを備えて前記の少なくともも約 0.1 ミクロンのステージ位置、空間解像度を提供することを特徴とする請求項 6 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はコンピュータ制御の自動化された顕微鏡を通じてビューされた (viewed) 光学イメージのデジタル・イメージを取得して記録する方法および装置に関する。また、この装置を植物あるいは生物学的試料の定量分析に使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

米国特許第 4741031 号に開示されている組織切片からの DNA の画像分析と定量化、特に、Bacus に発行された米国特許第 5086476 号、5202931 号、5252487 号に開示されている種類の細胞分析システムについての免疫組織化学分析では、まず、低倍率で分析対象のガン領域の位置を突き止め、次に高倍率で分析を実行する時にその領域を覚えておかなければならないという問題があった。高解像度 / 高倍率で比較的平坦な平面内にある対象を撮像し、デジタル的に記録するニーズや要求がある。今日、たとえば顕微鏡のスライド上の試料などのイメージ領域全体をカバーできる大きさの光学イメージセンサを必要な解像度で作成することは現実的ではない。これは、レンズの大きさと解像度 / 倍率の問題が、拡大された対象の視野 (field of view) の大きさと、その結果得られるイメージを制限するためである。顕微鏡を通してビューすることは、1.25x などの低倍率で非常に狭い視野を見るときに展望鏡でビューすることに似ている。顕微鏡を使用する病理学者はスライドをスキャンして全体のビュー (view) を想像したり、試料の構造についてヒントを得たりすることも多い。そして病理学者は、診察上重要な、試料の小さな切片の全体的な位置を覚えておく。通常、これらは、試料の中でも悪性が悪性である可能性のある部分などの疾患部分である。これらの疑わしい部分についてより高解像度と高倍率を得るためには、病理学者はより高倍率の対物レンズに切り換えるが、するとビュー (view) は再び非常に狭くなってしまふ。しばしば病理学者は、より低倍率の視野の広い対物レンズとより高倍率の狭い視野を切り換えて行ったり来たりし、試料に対して自分の位置を定めたり、試料の疑わしい領域の詳細な高解像度のビューを得たり

10

20

30

40

50

する。このため、ユーザは試料や試料の一部の拡大され圧縮された全体的なビューを得ることはできず、低倍率で得られた一連のビューを覚えておかなければならない。同様に、高解像度と高倍率では、ユーザは隣接するイメージが集まったもの (collection) を受け取ったりビューしたりすることはできず、これらの連続したイメージを頭の中で関連付けなければならない。

【 0 0 0 3 】

言い換えれば、問題は、顕微鏡を一度 40 × などの画像分析による測定に設定すると、すべての絞りが設定して光が調節されるのに、オペレータが別の組織領域に移動しなければならない場合、まず 10 × 程度で位置を突き止めることが望ましいということである。実際、この倍率でなければ位置を突き止められない領域も多い。しかしこのためには、この倍率で組織をビューするためにすべての設定 (絞り、光のレベル、光の波長など) を変えなければならない。現在、前の 40 × の設定に確実に戻り、同じ試料の定量画像分析を続ける方法はない。このため、対物レンズを変えずに 40 × でこれらの領域を探ることが必要になる。これは非常に遅くて時間もかかり、重要なガン領域が見逃されてしまうこともしばしばある。

10

【 0 0 0 4 】

また、現在最新の組織分析に伴う別の問題は、腺、基底層などの診断上重要な構造的な領域を探ることに関して、技術が完全に自動化されているわけではないことである。しかしながら筆者が 1996 年 8 月 23 日に提出したシリアル番号 701974 の、同時に出願継続中の特許で説明したように、これらの領域の位置を突き止めると重要な、非常に微妙な診断上の測定が実行できる。この特許出願は、参照により本発明にほぼ完全に組み込まれている。たとえば前述の特許出願に開示されているように、人間と動物の組織内の新形成の分析、組織内の前浸潤ガン、および化学的予防薬品が組織に及ぼす影響について、様々な組織タイプの分析が行われる。画像処理技術による定量分析は、胸部組織、結腸組織、前立腺組織、食道組織、皮膚組織、頸部組織など、様々な構造上の特徴を有する組織タイプについて実行される。これらの組織は異なった形態を有し、通常、発ガン性物質や、ホルモン、成長因子などの組織の異常な成長を誘導する物質によって細胞の増殖率が増大した結果起きる細胞の突然変異から生じた、異なった新形成をこうむっている。新形成が初期段階であったり、短い時間間隔で一連の分析が行われる場合は、新形成内の小さな変化を定量測定して新形成の進行が早まっているのかゆっくりになっているのか、あるいは止まったか逆行しているかを測定すると望ましい場合も多い。

20

30

【 0 0 0 5 】

通常、組織の試料は顕微鏡の下で見られるように、基底層が露出するような形に切断されている。一般的には定量測定は 40 × で実行され、100 から 400 の組織イメージを得る。40 × の対物レンズでは、全基底層の非常に小さい部分の狭い視野しか得られない。基底層がかなり長く、ラットの食道のように直線であることも多い。また、基底層の分析では、長さに沿って検査する必要がある。

【 0 0 0 6 】

さらに、マウスの結腸の基底層は不均一な円形になっている場合も多く、基底層の分析には円形の周囲に沿って検査する必要がある。胸部組織のサンプルでは、腫瘍の疑いのある領域は染色された組織に広く散らばっている場合もあり、これらの個別の疑わしい領域を次々に検査して 40 × で効率的に分析したい場合もある。経験あるオペレータが分析と相互に作用して、そのような領域を対話方式で見付け出し識別できるようにする必要がある。特に、手動による顕微鏡の使用になじみ調和し、高倍率拡大と低倍率拡大が同時に使用可能であるが、コンピュータ端末上で実行できる対話方式である。このような相互作用のレベルは、上記の Bacus 特許で開示されたシステムの相互作用とは異なっている。相互作用のレベルを高くして、各部分、すなわちオペレータとコンピュータがそれぞれのベストを尽くしてもっともコスト効率のよい方法で実行できる必要がある。

40

【 0 0 0 7 】

顕微鏡で得られたデジタル・イメージの現在の保管状態としては、写真やビデオテー

50

によって保持することが多い。写真はビデオテープと同じように、特にユーザが様々なイメージの間を素早く行ったり来たりしたい時や、試料のイメージの様々な隣り合った部分をスクロールしたい時には使いにくい。さらに現在の保管方法では試料の全体的なマクロ・イメージは得られず、このイメージによってユーザが高解像度のイメージを分析をしている時に特定の高分解像度のビュー (view) を得た元の場所を正確に知ることがない。

【 0 0 0 8 】

デジタル化されたイメージを磁気的にストアしたり、様々な記録媒体上にデジタル化して記録できる一方で、現在の保管システムでは、ユーザが高倍率のイメージと低倍率のイメージの間を切り換えることや、あるいは様々な倍率の様々なイメージの間を、病理学者が顕微鏡の対物レンズをリアルタイムで切り換えて試料の上の同じ位置からマクロ・イメージとミクロ・イメージを得られるように切り換えることはできない。これまで、病理学の現場では顕微鏡の使用が比較的限られており、特定の試料を検査するために顕微鏡を使用する必要のある病理学者に限られていた。

【 0 0 0 9 】

相談相手の病理学者を含む 1 人あるいは複数の病理学者が同じ領域を同時にビューして、診断あるいは分析の際に互いにやりとりができるダイナミックなシステムへのニーズがある。また、試料からのイメージを保存でき、病理学者が後日、時間のある時にイントラネットやインターネットのブラウザを使用してそのイメージが置かれた特定のウェブサイトにアクセスするだけで簡単にそのイメージを検査できるようなら、もっとも望ましいであろう。

【 0 0 1 0 】

同様の問題は、インターネットやイントラネット上にも存在し、そこでは、病理学者は自分のブラウザ上でインターネットやイントラネットを通じて、試料から取られた単一の視野の拡大イメージを受け取ることになる。病理学者には、高分解像度のビュー (view) と低解像度のビューを組み合わせるための説明を提供する必要がある。病理学者が使用可能なビューの数は非常に限られており、他のビューを選択することも、自身がもっとも関心のある領域の近くにあるビューへスクロールすることもできない。

【 0 0 1 1 】

カールツァイス社や Thornwood N. J. 社が販売している、顕微鏡の視野の中にある試料の写真画像を撮るための AxioPlan 2 などと言った、コンピュータ制御の自動顕微鏡が市販されている。これらの特定の顕微鏡は、照明サブシステム、焦点合わせサブシステム、絞りあるいは光学絞りサブシステム、対物レンズサブシステム、あるいはフィルタリングサブシステムなどの、コンピュータ制御されて自動的に調節されるサブシステムを有する。オペレータがたとえば 4 × などの低倍率を提供する 1 つの対物レンズから、たとえば 40 × などの高倍率への切り換えを選択すると、コンピュータ自動化システムはレンズのタレットを回して自動的に高倍率に切り換えてレンズを調節し、また自動的に照明を調節してぎらつきを除去し、光の密度を含む適切な光照明を提供する。さらに焦点が調節され、正しい絞りの開口が自動的にセットされる。こうしてコンピュータ制御された自動化されたサブシステムは、それぞれの対物レンズと行われる分析について、保存され予め決められた値に自動的にリセットする。

【 0 0 1 2 】

これらの特定の顕微鏡は様々な対象や試料をビューするために使用できるが、もっとも一般的には組織や細胞などの生物学的な試料の静止写真を撮るために使用される。これらの特定の顕微鏡は、選択された対物レンズの視野に関して試料を載せるスライドを移動するための、コンピュータ制御された X Y ステージはない。現在、このような顕微鏡を使用する病理学者などは、フルカラーで試料のイメージをビューしたり、蛍光灯の照明を使用して色を強調したり、および/または、顕微鏡上の自動化されたフィルタサブシステムを使用して単色のイメージをビューしたりしたいと思っている。現在、訓練された病理学者や臨床医は自分が使用可能な顕微鏡を手動で調整することに慣れ、低倍率で試料の広い領域をビューして、次に瞬間的に新しいより高倍率のレンズに切り換えて低倍率でビューした

10

20

30

40

50

試料の一部の拡大したイメージをビューしている。病理学者やその他のこの分野で働く人たちは、顕微鏡を通して試料の組織をビューするように疑わしい組織をビューしたいという希望を持ち、この機能を提供しない分析システムを嫌っているように思われる。

【 0 0 1 3 】

倍率が高まると、顕微鏡の視野は急に狭くなる。試料上のもっとも疑わしい領域や対象ポイントをビューする位置を突き止めるには、臨床医および/または病理学者のスキルレベルが重要である。技術者が最初の分析を行う場合もある。病理学者は選択された対象ポイントや、検査や分析の対象となる別のポイントに戻る。胸部のガン組織あるいは前立腺分析組織サンプルの定量分析、および様々なガンなどについての塗抹標本あるいはその他のテストに関する心配の1つは、組織内の特に疑わしいポイントが目による検査、あるいは自動化された検査分析の選択で見過ごされるのではないかとということである。高倍率で観察する時、視野は試料の非常に小さな領域に限られる。このため観察者が、非常に大きな全体の試料の中で小さな潜望鏡のようなビューの実際の正確な位置を知り、覚えるのは難しい。

10

【 0 0 1 4 】

また、高倍率でビューするために組織や細胞を見つけたり位置を突き止めたりして、スライド上の人為構造および/または空白のスペースをビューしないようにすることもしばしば問題となる。XYアドレスで、対象となる可能性のある非常に多くのポイントから細胞や小さな対象ポイントを予めふるい分けたり位置を突き止めたりするために、これまで多くの方法が提案されてきた。

20

【 0 0 1 5 】

現在市場で手に入る、塗抹を予めふるい分けるサービスとして、スライドを郵送すると、対象となっている疑わしい領域について高倍率で顕微鏡を使用したプリスキャンが行われ、その領域に印がつけられアドレス位置が与えられて、スライドの試料のビデオテープが送り主に返されるというサービスがある。送り主はそれから予備のふるい分けの間に位置を突き止められた対象領域および/またはビデオテープを検査し、分析を完成する。指定された対象ポイントの位置を突き止めて検査ができるようにしようとする中で、B a c u s に発行された米国特許第 5 4 2 8 6 9 0 は、観察者の前に低倍率で試料スライド上の細胞のフィールドを予備のふるい分けするシステムを開示している。検査する対象ポイントを高倍率で見る時、観察者はスイッチなどを操作してこれらの選択され、予備のふるい分けされた対象ポイントのアドレスを選択し、記録する。その後、これらの予備ふるい分けされた対象ポイントは高倍率で分析される位置に持ち込まれる。多くの用途では、このシステムはかなり遅いか、遅すぎて使用できない。

30

【 0 0 1 6 】

現在、診察センターにいる病理学者が遠隔センターにある顕微鏡の元にある試料に関して診療上の意見ができる、非常に高価なシステムが使用されている。診察センターにいる病理学者はロボット制御を操作して、特別な専用衛星チャネルや別の広帯域チャネルを介してテレパシー信号を送信し、離れた場所にある顕微鏡をほぼリアルタイムで制御する。こうして病理学者は離れた顕微鏡を操作して顕微鏡の視野を変え、テレパシーによって、高倍率の非常に小さなイメージを病理学者に送信して戻す。このシステムでは各加入者は、診察センターにあるロボット制御の操作で動作できる特別な顕微鏡と、リアルタイムのビデオ信号を運ぶ専用チャネルあるいは広帯域チャネルを所有する必要があり、その結果、分析のコストは非常に高いものになる。病理学者が離れた場所にある試料内に留まるのを助けるために、第2のビデオカメラやライトボックスを使用するか、またはコンピュータ化された操作装置を使用して試料の輪郭や境界線の周辺の縁をトレースして、試料の周辺の縁やマップが作成される。小さな光の円が試料のマップの中に表示され、診察センターにいる病理学者は試料の中で高倍率イメージの視野がある位置を知ることができる。ある意味では、病理学者はリアルタイムで自分の診察センターにある自分の顕微鏡を使用するのと同じ方法で操作しており、広帯域チャネルを通して大きく拡大されたイメージのビデオ信号を送信するために使用されるわずかな送信遅れだけが異なる。病理学者は試料の

40

50

小さなマップや周辺の輪郭を有しているが、病理学者の実際の試料の視野は、顕微鏡の対物レンズを通じて見える小さなビューの円だけである。これでは、組織全体を予備ふるい分けする時に、病理学者が疑わしい対象領域の位置を突き止める役に立たない。病理学者はもっとも低倍率に切り換えて試料の小さな部分についてもっとも大きな視野を得られるが、任意の倍率で試料の全体をビューすることはできない。

【0017】

また、診察センターで受信されたイメージから、画像分析定量テストはできない。また、診療センターでこれらのイメージに関して定量分析はできない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0018】

インターネットシステムは安い料金ですぐにユーザがアクセスでき、コンピュータを使用し、コンピュータに接続されたスクリーンをビューすることができるので、今日、インターネットの使用には特別な関心が集まっている。デジタル化された、顕微鏡の非常に拡大されたイメージをインターネット上で送信しようという試みに伴う1つの問題は、帯域幅が狭すぎて送信する必要のある大量の保存されたデータを入れることができないことである。病理学者などが光学イメージをデジタル化した、自動化された顕微鏡システムから離れた場所から、標準のコンピュータ端末を使用して組織分析や定量分析を行えるシステムに対するニーズがある。

【課題を解決するための手段】

20

【0019】

本発明によればコンピュータ端末にいる病理学者などは、自分で選択した異なる倍率でコンピュータ・スクリーンをビューしたり、顕微鏡の試料のデジタル化されたイメージを監視できる。彼はさらに、低倍率の、再構成された試料全体のイメージをスクリーン上で受け取って、たとえば組織試料の基底層に沿って試料上の対象ポイントを対話式に選択するのに役立てることができる。

【0020】

更に詳しくは、本発明によれば、フルカラーの全組織の視覚的な分析を行うための、再構成されデジタル化され拡大された試料全体（あるいは試料の非常に大きな部分）のイメージを観察者に提供することによって試料の視野が狭いという顕微鏡の限界が克服され、より高倍率とより高解像度でビューする対象ポイントを選択する手助けとなる。これは、顕微鏡のスキャンシステムを使用して、たとえば1.25xの35個の試料のイメージ・タイルなど、多数の低倍率の試料のイメージを取得し保存することにより、そしてこれらの保存されたタイル・イメージ（tiled image）を組み立てて構成して、試料全体の低倍率イメージ、すなわち試料のマクロ・イメージを形成することにより達成される。好ましくは、デジタル化され保存されたマクロ・イメージは、ソフトウェアシステムによりたとえば1/4の大きさのイメージなどにイメージ・サイズをより小さく縮小される。ローカル・スクリーン上に表示されたり、または狭帯域チャンネルまたは広帯域チャンネルを通じて遠隔スクリーンに送られるのは、この大きさが縮小されたマクロのタイル・イメージである。病理学者は、他人をして遅くて骨の折れる予備ふるい分けをして高倍率の分析や観察（viewing）のための疑わしい領域の位置を突き止めさせる必要がなく、自分の経験を使用して、マクロ・イメージで見られるもっとも疑わしい領域を直接見に行くことができる。彼は優先順位に従って、もっとも疑わしい領域を最初に見て、次に優先順位の低い対象領域を見ることができる。

30

40

【0021】

本発明によれば新規な改良された顕微鏡表示システムが提供され、当該システムにより低倍率の試料の合成イメージを表示して、ユーザは対象ポイントをビューしたり対話式に選択したりでき、それぞれのポイントは高倍率、高解像度で表示される。これは、カーソルなどのマーカをユーザに提供して、保存されたマクロ・イメージから定義された対象領域を選択させ、そして、選択された対象領域の、再生され空間的に隣接した高解像度のデ

50

ィジタル化されたイメージを取得させることによって達成される。詳しくは、試料が最初に低倍率でスキャンされ試料のマクロビューが提供された時に、合成イメージのタイル・イメージおよび/または画素のアドレスや位置が取得される。したがって、マクロ・イメージ内の選択された任意の対象領域は位置を有し、より高倍率レンズに変わった顕微鏡のステージがこの位置について自動的に配置し直されて、ミクロ・イメージに組み合わせられるより高倍率のィジタル化されたイメージ・タイルが取得できる。ここで、マクロ・イメージとミクロ・イメージは共に、組み合わせられていて、スキャンされたオリジナル・イメージを空間的に再生するような隣接したィジタル化されたイメージ・タイルから形成される。

【 0 0 2 2 】

前述の特許出願内で開示された画像処理技術を使用して分析されたのは、通常は40×の高倍率イメージであり、試料について分析や数値による組織構造データを提供する。本発明の好ましい実施例によれば、病理学者は、自分の高倍率表示スクリーン上で、この倍率で使用可能なよりもより広い領域を分析のために高解像度で見たいと思う場合がある。病理学者は、上下左右にスクロールしてこれらのィジタル化された隣接したイメージ・タイルをスクリーン上でシフトさせて表示することで、スクリーン上のビューをすばやく変更して隣接の大きく拡大されたィジタル化されたイメージ・タイルをこの高解像度でビューすることができる。こうして、より高倍率の領域においても、病理学者は使用されている対物レンズの小さなフィールドよりはるかに大きなビューを隣接した組織や細胞について得て、試料の特定の部分で起きていることやこれまでに起きたことについてより広い、全体的なパースペクティブ(perspective)が得ることができる。たとえば病理学者は、高倍率で見て、疑わしい領域をこの高倍率で分析したい場合があり、その領域の辺りにマークを描いて後で分析し、表示することができる。

【 0 0 2 3 】

低倍率のスクリーン上あるいは全体の合成領域の分割されたスクリーン上で表示させることにより、低いイメージ・スクリーン上にマークされた高倍率の領域を持つことにより、また領域をスクロールさせて高倍率のスクリーン上の隣接する高倍率のイメージをビューすることにより、病理学者は、ガン組織などを探求して悪性の性質をさらに検査あるいは測定する際に試料内を識別力をもって移動(navigate)するのを助ける意味で、自身を導く有用な情報を手にする。対物顕微鏡の視野が制限されているときはしばしば、病理学者は言い古された言葉で言えば、森を見て木を探す困難な作業を行う。本発明では、病理学者は完全な、拡大され、大きさは縮小されマークされたより高い画像領域を伴う試料のビューを取得し、導かれて森を見るようになる。彼はまた、隣接する木のイメージを高倍率のスクリーン上でスクロールさせることによって、より高倍率で森の領域を見ることができる。

【 0 0 2 4 】

本発明のさらなる態様によれば、ユーザは中間の倍率と解像度をビューすることを選択することもできる。好ましいシステムでは、少なくとも3種類の倍率のイメージが取得され、ィジタル化されたイメージとして保存される。中間の解像度のイメージは、新しい対物レンズに自動的に切り換えて中間の倍率でィジタル化された新しいイメージ・タイルを取得することにより、あるいは、ソフトウェアを使用して既存の高倍率および低倍率のィジタル化されたイメージから新しい中間のィジタル化されたイメージを再構成することにより取得できる。

【 0 0 2 5 】

好ましい、大きさが縮小された低倍率のイメージは、ローカルエリアネットワークなどの狭帯域幅チャンネル上を、または様々なサーバやコンピュータを通じたインターネット上を送信できる。同様に、再構成された高倍率イメージはこのような狭帯域幅チャンネル上で送信することができる。

【 0 0 2 6 】

好ましい顕微鏡は完全にコンピュータ制御されており、PCなどスクリーンを分割でき

10

20

30

40

50

るコンピュータを所有する病理学者や他の者は、それを顕微鏡に接続し、コンピュータ顕微鏡システムを用いて離れた場所から操作し、マクロ・イメージをデジタル化して再構成することができる。同様に、病理学者は対象ポイントに移動(navigate)し、コンピュータ顕微鏡システムを使用して、所望のミクロ・イメージをデジタル化し再構成することができる。本発明を使用すれば、離れた各々の場所に特別な顕微鏡の必要がなく、診察センターと離れた場所の間でリアルタイムでビデオ信号を伝送する広帯域チャンネルも必要がない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

図面、特に、図4と図5を説明する。これらの図には、低倍率顕微鏡イメージと高倍率顕微鏡イメージを合成する装置が示してあり、この装置には、参照番号10が付してある。本システムには、デュアルPentium Proパーソナルコンピュータであるコンピュータ12が含まれており、このコンピュータ12は、Zeiss Axioplan 2顕微鏡16と関係付けをしたHitachi HV-C20ビデオカメラ14と組み合わせてある。カメラ14はLUDLコード化された電動ステージ20上に位置された顕微鏡スライド16を有する顕微鏡16から光をキャプチャし、このカメラ14からの信号を、コンピュータシステム12が受信できるようになっている。このコード化された電動ステージ20には、コンピュータ12に
10 応答してこのステージを制御するMAC2000ステージコントローラが含まれている。

【0028】

顕微鏡スライド18には、顕微鏡によってビューされる生体試料21が含まれ、この生体試料のイメージは、低倍率と、ユーザによって選択された高倍率との両方の倍率でデジタル化される。この低倍率でデジタル化されたイメージには、解像度が1600×1200の21インチIiyamaビデオディスプレイモニタ22上に表示され、例えば1.25倍の低倍率イメージ24と、例えば40倍の高倍率イメージ26を含む図1ないし図3に示す種類のディスプレイスクリーンと、制御ウィンドウまたはイメージ28とが含まれている。この低倍率イメージによれば、高倍率のスクリーンまたはウィンドウ26内に高倍率で再生される領域30が、この低倍率イメージ内で識別される可能性があったかもしれない。低倍率イメージ内で領域識別が行われると、病理学者またはシステムの他のオペレータは、当該構造領域を低倍率イメージ24で検討し、同時に、当該構造領域を高倍率のスクリーンまたはウィンドウ26内に高倍率で表示し、構造的特徴(architectural feature)
20 30 の一部を形成する細胞が、ガンのようなものであるかどうかをさらに検査する必要があるかどうかを判定することができる。

【0029】

コンピュータ10はPCIシステムバス40の周りに構築され、PCIシステムバスに接続された第1のPentium Proマイクロプロセッサ42と第2のPentium Proマイクロプロセッサ44を有する。システムバス40には、PCIバス50およびISAバス52が接続してある。PCIバス50には、情報をハードディスク62との間で送受信するためにSCSIコントローラ60が接続してある。

【0030】

ハードディスク62は高容量リムーバブルディスクおよびCD-ROMドライブ66と
40 デージェーチェンSCSIで結合してある。ハードディスク62にストアされているプログラムは、顕微鏡16を制御し、イメージを処理するとともに、スライド18上でビューされている組織試料の選択された部分の定量分析を行うように、システムをオペレートするためのものである。システムバス40には、RAM70と、ROM72とが接続してある。RAM70には、実行されているプログラムの一部がストアしてある。ROM72はブートストラップローダを保持するためのものであり、同様に、BIOS(basic input/output operationg system)の一部を保持するためのものである。フロッピーディスクコントローラ74がシステムバス40に結合してあり、フロッピーディスクドライブ76に
40 接続してある。フロッピーディスクコントローラ74は必要に応じてフロッピーディスクから情報を読み取り、フロッピーディスクに情報を書き込むものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

マウスコントローラ 8 0 がシステムバス 4 0 に結合しており、マウスを有する。

【 0 0 3 2 】

このマウスは、スクリーン 2 2 上並びにウィンドウ 2 4、2 6、および 2 8 内で、処理を制御するポインティングデバイスとしてオペレートする。

【 0 0 3 3 】

キーボードコントローラ 9 0 がシステムバス 4 0 に接続しており、キーボードコントローラ 9 0 にはキーボード 9 2 が接続してある。キーボード 9 2 は、コンピュータの他の部分との間で、英数字信号を送受信するために、使用することができる。オーディオコントローラ 1 0 0 には、オーディオ入出力用に複数のスピーカ 1 0 2 および 1 つのマイクロフォン 1 0 4 が接続しており、オーディオコントローラ 1 0 0 はシステムバス 4 0 に接続してある。ネットワークインタフェースカード 1 0 5 のようなネットワークインタフェースがシステムバス 4 0 に接続しており、このネットワークインタフェースは、システムを接続できるネットワークか、インターネットの他の部分にチャンネル 1 0 6 を介して信号を供給することができる。同様に、ISAバス 5 2 に接続されたモデム 1 1 0 を介して、本システムから信号を送信することができ、本システムからの信号を、チャンネル 1 1 2 を介して、例えばインターネットへ信号を送信することができる。プリンタ 1 1 6 がパラレル I/O コントローラ 1 1 8 を介してシステムバスに接続してある。

【 0 0 3 4 】

これは、スクリーンおよびその他の情報が生成されたときに、必要に応じて、この情報をプリントアウトするためである。シリアル I/O コントローラ 1 2 2 がシステムバス 4 0 に接続しており、シリアル I/O コントローラ 1 2 2 に、カメラ内の CCD センサ 1 2 6 に結合されているカメラコントローラ 1 2 4 が接続してある。CCD センサ 1 2 6 は、スライド 1 8 上で見出されたものを表すピクセル信号またはイメージ信号を、Epix pixci イメージ獲得コントローラ 1 3 0 に供給する。Epix pixci イメージ獲得コントローラ 1 3 0 は PCI バス 5 0 に結合してある。

【 0 0 3 5 】

顕微鏡 1 6 には、ベース 1 4 0 が含まれていて、このベース 1 4 0 にステージ 2 0 が支持されており、同様に、顕微鏡 1 6 には、複数の対物レンズ 1 4 4、1 4 6、および 1 4 8 を有する対物レンズタレット 1 4 2 が含まれている。例えば、対物レンズ 1 4 4 は 1 . 2 5 倍対物レンズでよい。対物レンズ 1 4 6 は 2 0 倍対物レンズでよい。対物レンズ 1 4 8 は 4 0 倍対物レンズでよい。カメラセンサおよびコントローラからの信号は、バス 1 2 8 を介してイメージ獲得システムに供給され、イメージ獲得システムによりデジタル化され、PCI バスに供給され、RAM にストアされるか、あるいはハードディスク 6 2 にバックアップされる。

【 0 0 3 6 】

スライド 1 8 上に試料があるとき、コンピュータの制御の下、シリアル I/O コントローラ 1 2 2 に結合されたステージコントローラ 1 6 0 によりステージ 2 0 を処理することができる。同様に、顕微鏡コントローラ 1 6 2 は顕微鏡のアスペクト(aspect)、例えば、ランプ 1 6 8 の照度、色温度、スペクトル出力を制御する。例えば、通常のオペレーションでは、スライド上に試料が配置されると、図 6 に示すように、ステップ 2 0 0 で、ステージ 2 0 上に試料スライド 1 8 が配置され、ステップ 2 0 2 で、プロセッサ 4 2 または 4 4 がシステムバスを介してコマンドを発行して、シリアル I/O コントローラ 1 2 2 によって顕微鏡コントローラをシグナリングさせ、倍率を 1 . 2 5 倍に変更させる。この倍率変更は、Axioplan 2 顕微鏡の対物レンズタレットを回転させ、対物レンズ 1 4 4 を選択することにより行われる。同様に、顕微鏡コントローラは、ランプ 1 6 8 の色温度を設定し、一对の中性灰色フィルタホイール 1 7 0 および 1 7 2 をセットし、正しい照度が得られるようにフィールドダイヤフラム 1 7 4 を設定する。コンデンサダイヤフラム 1 7 6 も制御され、カメラ内の CCD センサ 1 2 6 に適切なフィルタカラーを供給するように、カラーフィルタホイール 1 8 0 を制御することもできる。ついで、ステップ 2 0 4 で、当該ス

10

20

30

40

50

ライド全体がスキャンされる。イメージがタイル化され、それぞれ結合され全体的なイメージ24とされ、このイメージがスクリーン22上に供給され、ステップ206で、当該のライドの関連領域の視覚的に検査できるマクロ・イメージが、オペレータに表示される。

【0037】

拡大イメージを供給するために、マウスを移動させて、マーカセグメントまたはマーカ領域を識別することができる。このマーカセグメントまたは領域は、例えば、矩形の領域とすることができる(図1に30として示された通り)。このマウス移動により、ステップ208と同様に、タレットを回転させ、適切な対物レンズシステムをビューイングポジションに運ぶので、顕微鏡の倍率を4倍、20倍、40倍等に変更させることになる。

10

【0038】

次に、ユーザは、ステップ209aで、マウスを使用して、マクロ・イメージ上の領域を選択し、スクリーン22上でビューされるマイクロ・イメージを選択する。ユーザが検査の継続を命令したかどうかを判定するために、ステップ209bで、試験が行われ、ユーザが試験の継続を命令している場合には、ステップ209cで、試験が行われ、選択される対物レンズを変更することによって倍率を変更するかどうか判定される。倍率を変更する場合、制御がステップ208に移行する。倍率を変更しない場合は、制御はステップ209aに移行する。検査を継続しない場合は、ステップ209dで、選択された領域がより高倍率でスキャンできるようにアウトライン(outline)させる。ステップ209eで、スクリーン26に表示するため、より高倍率のイメージをスキャンするか、あるいは獲得するためのコマンドを受け取ることができる。ついで、そのイメージを後で分析するためにアーカイブするか、表示するか、あるいは、直ちに分析することもできる。

20

【0039】

ステップ208で要求された倍率をパフォーマンスするため、顕微鏡の全体的な照明および制御が制御されることになり、その結果、ステップ210で、ライド18上により高倍率の対物レンズが位置されるように、対物レンズタレット142が回転される。選択された対物レンズに対して予め定めた適切な照度および色温度が与えられるようにランプ168を調整するため、ステップ212で、ランプの印加電圧が変更されることになる。選択された対物レンズに適正な照度を与えるため、ステップ214で、コンデンサダイヤフラム176は必要に応じて適正に選択された開口を有することになる。ステップ216で、フィルタタレット180はカメラセンサに供給される適正な光波長フィルタを選択する。特に、試料が汚れている場合は、必要に応じて、例えば、赤フィルタ、青フィルタ、または緑フィルタが選択される。ステップ218で、フィールドダイヤフラム174は開口を変更させることになる。ステップ220で、中性灰色フィルタホイール170により中性灰色フィルタが選択され、ステップ222で、中性灰色フィルタホイール172により中性灰色フィルタも選択される。ステップ224で、Xオフセット、Yオフセット、およびZオフセットを使用して、記録されているイメージがこの倍率で再構築され、ステップ226で、精度が0.10μmのステージ内のエンコーダから現在位置がリードされる。

30

【0040】

選択された領域を識別するために、図9に示すステップ240におけるポインティングオペレーションにより、マウスがこの領域に移動される。選択された領域の周りにボックスを描画するように、マウスを移動させることができる。ステップ242で、選択された領域のエッジに対して、Xスクリーン点およびYスクリーン点が計算され、顕微鏡のステージを制御するために、計算されたイメージ点またはピクセル点がステージ座標点に変換される。ステップ244で、当該対物レンズに対してステージを位置決めするため、全てのXフィールドのリストがRAMにストアされ、ハードディスク上にバックアップさせることができる。

40

【0041】

対物レンズに対するXオフセットと、ステージオフセットとからの情報が使用され、同様に、ライドを対物レンズの下方に適正に位置決めしてマイクロ・イメージをキャプチャ

50

するため、フィールドのサイズが使用される。

【 0 0 4 2 】

当該スライドが適正に位置決めされると、図 1 0 に示すように、ステップ 2 5 0 で、ステージ座標値中の X 座標値および Y 座標値のそれぞれについて、ステージが位置決めされ、デジタル化されたイメージがカメラによってキャプチャされ、R A M にストアされ、ハードディスク上にバックアップされる。ついで、上記米国特許出願に記載されたような種々の方法で、定量的にイメージを分析することができる。任意選択であるが、ステップ 2 5 4 で、当該イメージをアーカイブのためにストアすることができる。

【 0 0 4 3 】

図 7 に示すような特定の制御機能をオーバーライド (override) するため、図 8 に示すようなスクリーンが用意されている。このスクリーンで、X - Y ステップサイズを編集することができ、X、Y、および Z オフセットを編集することができ、ランプ電圧を選択することができ、中性灰色フィルタを選択するとともにフィールドダイヤフラムの開口および他の幾かの顕微鏡機能を選択することができる。図 8 は Axioplan 2、すなわち、コンピュータ制御顕微鏡の顕微鏡対物レンズのセッティングを示す図である。

【 0 0 4 4 】

X および Y の位置決めは、具体的には、図 1 1 に示すように行われる。図 1 6 には、スライド 1 8 がスライド境界 2 7 0、2 7 2、2 7 4、および 2 7 6 とともに示してある。ステージの行程を制限するためのステージ境界により、ステージは左上隅部 2 7 8 から右下隅部 2 8 0 まで移動できる。左上隅部 2 7 8 では、移動終了位置に到達したことを示す信号が出力され、ついで、ステージが X 方向の短い距離 2 8 2 および Y 方向の短い距離 2 8 4 に変換され、左上隅部の基準点 2 9 0 を基準として第 1 のタイル 2 8 8 が画定される。マクロ・イメージタイル 2 8 8 のサイズが分かっているので、ステージを適正に移動させることにより、しかも、イメージ処理を行わずに、カウンタに入れたステージ位置から、ステージの位置を測定することによって、次のマクロ・イメージタイル 2 9 2 を第 1 のタイル 2 8 8 に連続するように配置することができる。イメージタイル 2 8 8 とイメージタイル 2 9 2 は、実質的に重ね合せずに互いに当接させることも、あるいは 1 ピクセルだけ重なり合うようにわずかに重ね合わせることもできる。1 ピクセルの重なり合いは、互いに当接されたイメージタイルの互いに隣接するエッジのぼやけとして無視することができる。タイル 2 9 2 の左上隅部 3 0 0 はタイル 2 9 2 の残りの部分を画定し、同様にして、他のタイルも画定することができる。ミクロ・イメージタイルはコンボジットイメージに干渉しないように、連続するがほとんど重なり合わないよう画定することができる。従って、次のような問題を避けることができる。すなわち、イメージどうしを一致させるか、あるいは、イメージどうしを隣接させても、連続するイメージタイルのエッジがぼやけないようにするため、1 つのフレームストレージか、複数のフレームストレージのデジタルイメージに対して拡張された計算を行わなければならないとした場合に遭遇する問題を避けることができる。当然のことであるが、低倍率イメージ 2 4 は低倍率イメージ 2 4 内に複数のミクロ・イメージが画定され、これらのミクロ・イメージがタイル化され、図 2 中の個々のタイル 3 1 2、3 1 4、3 1 6 等としてより高倍率で、図 2 の通り示されている。その上、ウィンドウ 2 6 に示すように、拡大された領域 3 1 0 は、ウィンドウ 2 6 の境界を越える可能性があり、したがって、ウィンドウ 2 6 には、スクロールバーまたは他の手段であって、ウィンドウ 2 6 よりも大きなイメージ 3 1 0 をウィンドウ 2 6 内から調べることができるものを含めることができる。

【 0 0 4 5 】

ステージ 2 0 0 は図 1 1 A に最も良く示されているが、ステージ 2 0 0 には、X ステップモータ 2 7 9 および Y ステップモータ 2 8 2 が含まれている。X ステップモータ 2 7 9 および Y ステップモータ 2 8 2 は、それぞれ、エンコーダを有し、閉ループシステムが提供されている。このため、閉ループシステムがない場合に、大部分の顕微鏡ステージの精度が、通常、5 μ または 6 μ であるのに対して、この閉ループシステムを有するステージ 2 0 0 は 0 . 1 μ の精度が得られる。この閉ループシステムとこの非常に高い精度により

10

20

30

40

50

、イメージをほとんど重ね合せず、しかも、現行の時間のかかる高価なソフトウェアを用いずに、高倍率イメージと低倍率イメージの両方についてタイルイメージどうしを当接させることができ、互いに隣接するイメージタイルの重なり合ったエッジでの重なり合いとばやけをなくすることができる。厳密に位置決めされたステージを用いるとともに、スライドがスライドの中心点C Pに対して厳密に位置決めされ、点278の既知の位置が常に同じ点から得られる図11に関して説明したタイル化システムを使用することによって、タイルを水平方向に厳密に位置決めし、かつ垂直方向に厳密に位置決めして、マクロ・イメージおよびミクロ・イメージを再構築することができる。この再構築は、水平方向または垂直方向に重なり合ったイメージタイルや、イメージタイルのでたらめな配向がなくするため、従来技術とは異なり、広範囲なソフトウェア処理を使用せずに行われている。

10

【0046】

さらに、図3に示すように、低倍率ウィンドウ24、高倍率ウィンドウ26、および制御ウィンドウ28は、ビューされている試料についての定量分析データやヒストグラムなどの報告に関連して使用することができる。このような分析情報を、ウィンドウ320に視覚出力として提供することができる。低倍率ウィンドウ24および高倍率ウィンドウ26中の様々な特徴をマーキングする際に病理学者がたどることができる様々な各領域30は、検査足跡がシステムに提供されるように、両方のウィンドウに映すことができる。本発明にも、システムをネットワーク通信機能、例えばネットワークインタフェースを介してイントラネットに結合するか、あるいはモデムまたはその他の適正なコネクションを介してインターネットに結合することにより、リモート観測が可能な機能が含まれている。

20

【0047】

本システムには、その他の機能として、ネットワーク化された複数のワークステーションが含まれており、ネットワーク化された複数のワークステーションが第1コンピュータコンソール12に結合してあり、第1コンピュータコンソールはディスプレイスクリーン22を有し、顕微鏡14に接続してある。サテライトワークステーション350および352は、ワークステーション12と実質的に同一であって、コンピュータ354および356を個々に含み、コンピュータ354および356はディスプレイ358および360に個々に結合してある。これらの装置は入力装置360および362により処理することができる。ディスプレイ372と、コンピュータ374と、入力装置376とを有するワークステーション370を含むものを、第3の装置として、本システムに接続することもできる。これらの装置は、それぞれ、個別のネットワークライン380、382、384を介して、コンピュータ12に接続してあり、それらの伝送はネットワークまたはネットワークのようなもののいずれかを介して行なうことができる。物理的に別個のビューイングステーションにいる異なるオペレータは、それぞれ、マクロビューにより、組織断面全体のビューから各領域を突き止めることができ、その後にはスキャンおよび/または定量分析を行えるように、これらの領域にラベル付けをすることができる。計器ステーション12にいる1人のオペレータが、組織断面全体をビューして、各領域を突き止めることができる。これらの領域にラベル付けをすることができる。このラベル付けは、物理的に離れたビューイングステーション、例えば、手術室や個々の病理学者のサインアウト領域で、その後にはスキャンおよび/または定量分析を行い、その後には検討するためである。このようにするのは、組織の全体的なマクロビューおよび/またはストアされている個々のイメージ(これらのイメージから定量的な結果が得られる)を保持するとともに検討しながら、分析結果を検討するためである。ビューイングステーション350、352、および370は、デスクトップコンピュータ、ラップトップ、等を備えることができる。ネットワークステーション350、352、および370には、顕微鏡は必要でない。

30

40

50

【 0 0 4 8 】

他の代替実施形態では、リモートワークステーション 4 0 0、4 0 2、4 0 4、4 0 6、および 4 0 8 を、パケット交換網を介して供給することのできるサーバ 4 1 0 を介して、接続することができる。サーバ 4 1 0 としては、World Wide Web に使用されている種類の HTTP (hypertext transport protocol) ベースのサーバか、あるいは、以前インターネット・リモートオペレーション・アプリケーションで使用されている telnet 型サーバでもよい。サーバ 4 1 0 は通信チャネル 4 1 4 を介してローカルコンピュータ 4 1 6 と通信している。ローカルコンピュータ 4 1 6 はディスプレイ 4 1 8 が関係付けしてある。ローカルコンピュータ 4 1 6 は顕微鏡 4 2 0 に接続してある。リモートワークステーション 4 0 0、4 0 2、4 0 4、4 0 6、および 4 0 8 は、それぞれ、ステーション 3 5 0、3 5 2、および 3 7 0 と同じオペレーションをパフォーマンスすることができる。ただし、リモートワークステーションはこのオペレーションを近傍のビルディングからか、あるいは、世界中からでさえもパフォーマンスする。したがって、入手され顕微鏡 4 2 0 下で観察されている試料を、他人が利用する点において、融通性がさらに増大する。その上、ストアされているイメージをさらに分析し検討するために、ストアされているイメージをサーバ 4 1 0 を介してリモートサーバ 4 0 0 ないし 4 0 8 へ配信することができる。

10

【 0 0 4 9 】

図 1 4 において、スクリーン 2 8 上にはラットの食道の断面図の基底層 4 3 1 a が示される。基底層は、細長く下向きに直線状であり、対象の選択点は、合成低倍率イメージ上で箱 3 0 として基底層上に示される。この対象の選択点の高倍率イメージ 2 6 は、図 1 4 A のスクリーン 2 6 上に示される。図 1 5 にはマウスの結腸が、再構築された低倍率マクロ・イメージ 2 8 として示され、これは 1 / 1 6 にサイズを縮小されている。ミクロ・イメージ 2 6 は図 1 5 A に示し、したがってマーキングは図 1 5 に示してある。高倍率で分析された細長い基底層上の一連の領域 3 0 を分析するために使用されるテクスチャ (texture) および形態学的特徴の分析を、図 1 6、図 1 6 A、および図 1 7 に示す。これらのテストを行う方法、Z スコアまたはグレードを得る方法は、前述の特許出願に開示されている。

20

【 0 0 5 0 】

本発明の特定の実施形態について図示および記述したが、当業者なら多数の変更および修正を思いつくことを理解されたい。また、本発明の真の趣旨および範囲に従うそれら全ての変更および修正は、添付の請求の範囲でカバーされるものとする。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 1 】

【 図 1 】 本発明を実施したシステムのスクリーン図であり、1つのウィンドウ内にある顕微鏡スライド上の試料の低倍率イメージと、領域マーカによって選択された低倍率イメージの一部の高倍率イメージと、制御ウィンドウを示す。

【 図 2 】 本発明を実施した装置のディスプレイ・スクリーンのビューであり、制御ウィンドウ、輪郭で描かれた複数の高倍率のミクロ・イメージ領域を有する低倍率ウィンドウ、1つあるいは複数のミクロ・イメージ領域を含む高倍率ウィンドウを示す。

【 図 3 】 制御ウィンドウを含む図 2 と同様のビューで、組織構造グレード (grade) によってマークされた領域を示すスライドからの低倍率領域または、組織の自動分析を通じた構造、数値によるスコア (score) を示すウィンドウと組み合わせた組織の自動的分析によって得られたグレーディング (grading) あるいは組織構造グレードに関連したマーキングを示す高倍率ウィンドウも含む。

40

【 図 4 A 】 本発明を実施した装置の構成図である。

【 図 4 B 】 本発明を実施した装置の構成図である。

【 図 5 】 図 4 に示された装置の一部の構成図であり、顕微鏡の機械的な構成の詳細を示す。

【 図 6 】 装置の動作に関連するフロー図である。

【 図 7 】 図 6 中の 1 つのステップの詳細のフロー図である。

50

【図 8】 それについて操作される制御パラメータを示すディスプレイ・スクリーンである。

【図 9】 領域の輪郭を描く (outlying) ルーチンを示すフローチャートである。

【図 10】 スキャンと分析のルーチンを示すフローチャートである。

【図 11】 は、イメージ・タイルに関して顕微鏡のステージが移動する限界を示す概念図である。

【図 11 A】 顕微鏡のステージと、モータに閉じられたループの駆動を提供するステッパ (stepper) モータとエンコーダを示す斜視図である。

【図 12】 複数のワークステーションが診断画像情報にアクセスでき、その情報を各ワークステーションでローカルに操作できる、ネットワーク化されたシステムの構成図である。

10

【図 12 A】 図 5 に関連して説明されたシステムのビューである。

【図 13】 ハイパーテキスト送信プロトコルに基づいたサーバを直接通じるか、パケットネットワーク上で診断画像とデータを配布しアクセスするための、遠隔ネットワーク化されたシステムの構成図である。

【図 14】 ラットの食道の基底層から低倍率で再構成されたイメージのビューである。

【図 14 A】 図 14 から選択された対象ポイントから高倍率で再構成されたイメージのビューである。

【図 15】 基底層を有するマウスの結腸の低倍率イメージのビューである。

【図 15 A】 マウスの結腸の再構成されたマクロ・イメージのビューである。

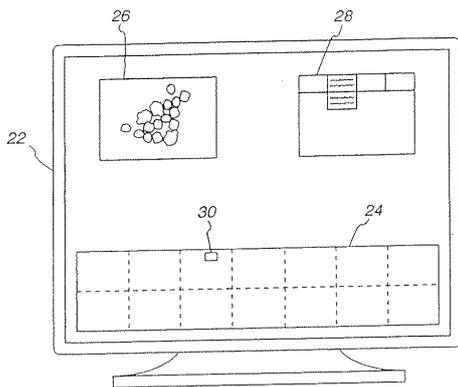
20

【図 16】 基底層の領域からの分析の概念図である。

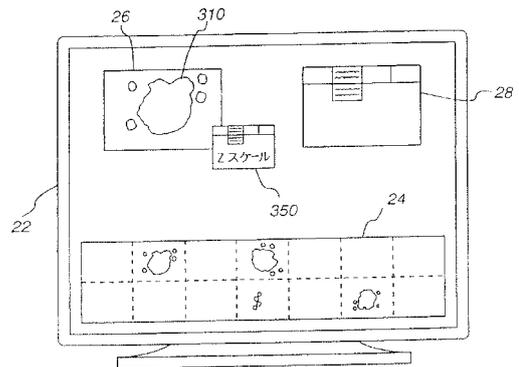
【図 16 A】 Zスコアに提供された分析の概念図である。

【図 17】 領域の組織分析テストを示す概念図である。

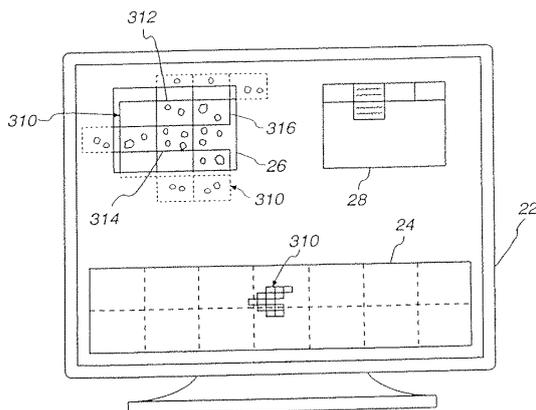
【図 1】



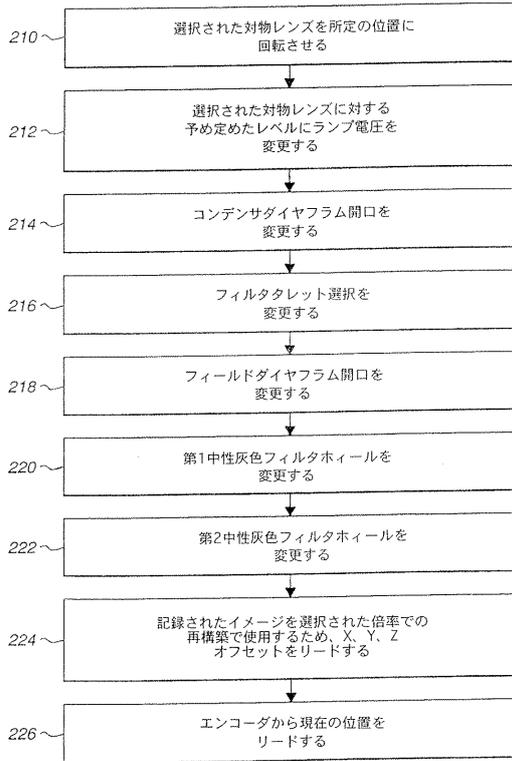
【図 3】



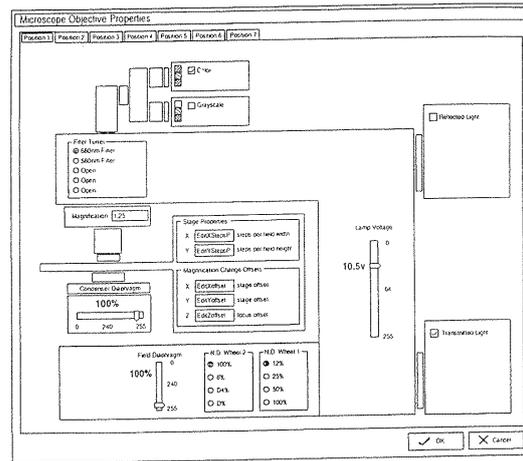
【図 2】



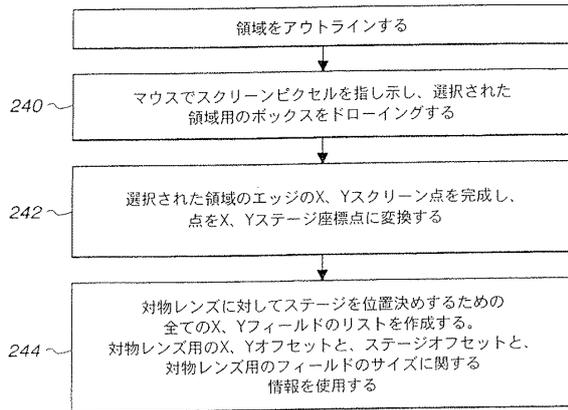
【図7】



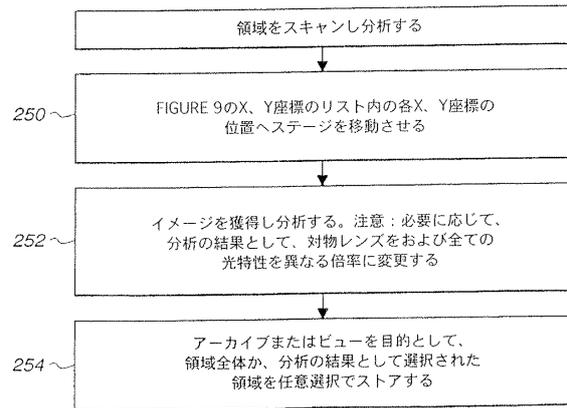
【図8】



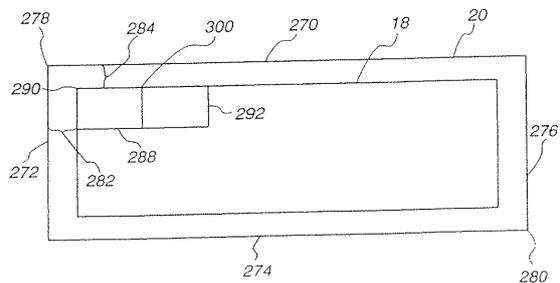
【図9】



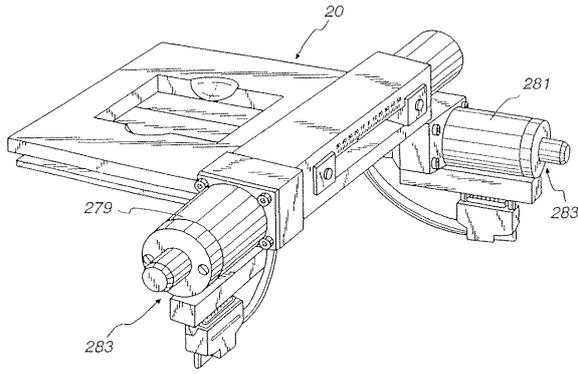
【図10】



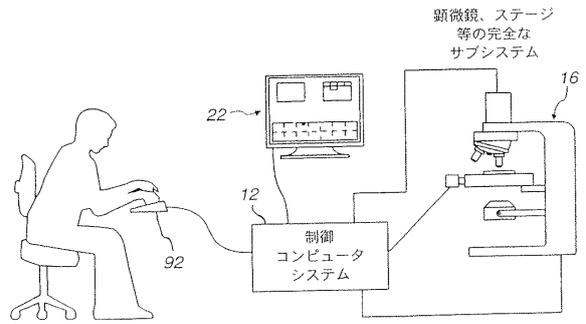
【図11】



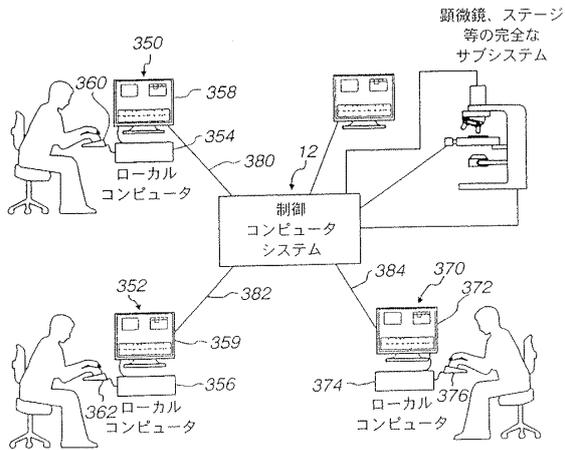
【図11A】



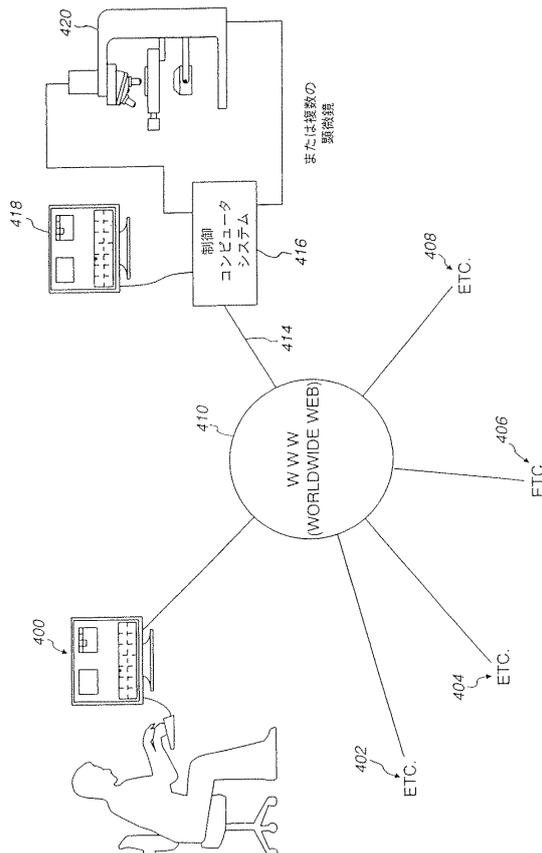
【図12A】



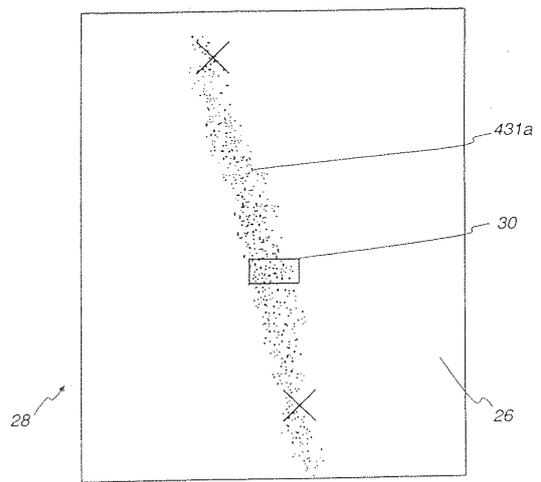
【図12】



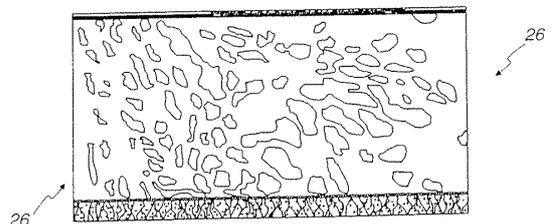
【図13】



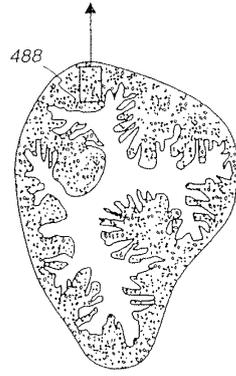
【図14】



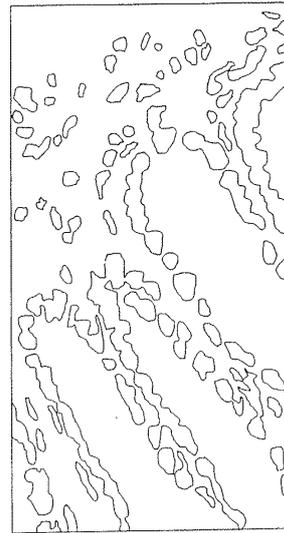
【図14A】



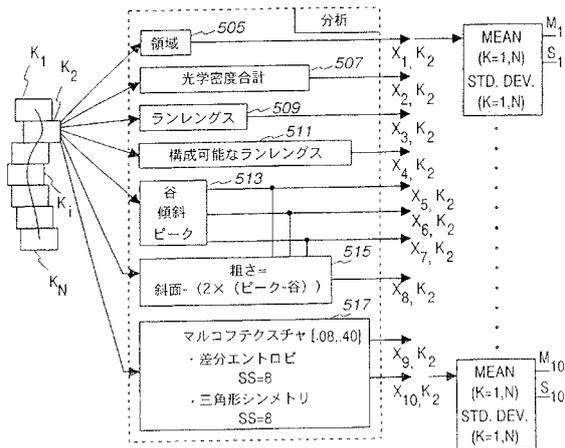
【図15】



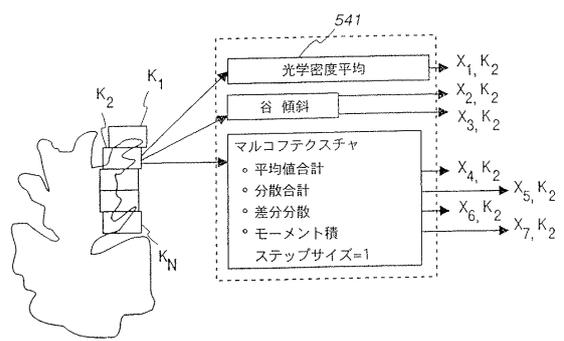
【図15A】



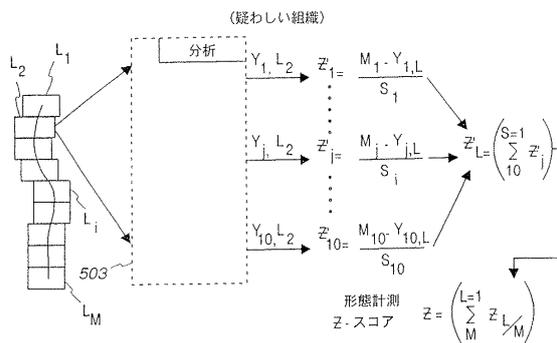
【図16】



【図17】



【図16A】



フロントページの続き

(72)発明者 バクス, ジェームズ, ダブリュ.

アメリカ合衆国 60521 イリノイ州 オークブルック ナトマ ドライブ 20

審査官 荒巻 慎哉

(56)参考文献 特開平03-296011(JP, A)

特開平06-275226(JP, A)

特開平08-327909(JP, A)

実開平05-064817(JP, U)

特開平06-051209(JP, A)

特開平07-333522(JP, A)

特開平06-003601(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G02B 21/00 - 21/36