

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-530225

(P2005-530225A)

(43) 公表日 平成17年10月6日(2005.10.6)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO6F 3/00	GO6F 3/00 655A	2F065
GO1B 11/00	GO1B 11/00 C	2H052
// GO2B 21/00	GO2B 21/00	5E501

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

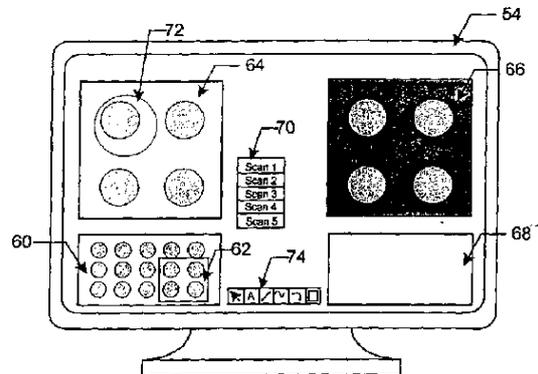
(21) 出願番号	特願2004-504146 (P2004-504146)	(71) 出願人	502118993 トライパス イメージング インコーポレ イテッド アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7215 バーリントン プランテーショ ン ドライブ 780
(86) (22) 出願日	平成15年5月9日 (2003.5.9)	(74) 代理人	100099623 弁理士 奥山 尚一
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月11日 (2005.1.11)	(74) 代理人	100096769 弁理士 有原 幸一
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/014583	(74) 代理人	100107319 弁理士 松島 鉄男
(87) 国際公開番号	W02003/096228		
(87) 国際公開日	平成15年11月20日 (2003.11.20)		
(31) 優先権主張番号	10/143, 735		
(32) 優先日	平成14年5月10日 (2002.5.10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 顕微鏡用スライド上に位置する関心領域の様々なデジタル表示を同時に、取得して表示するビデオ顕微鏡システム及びマルチビュー仮想スライド・ビューアー

(57) 【要約】

本発明は、スライドにおける関心領域の走査像を2つ以上同時に表示できるスライド・ビューアーを提供する。このスライド・ビューアーは、少なくとも2つのデータ・ファイルを含むデータベースを含み、この少なくとも2つのデータ・ファイルは、スライドに関連する1以上の同じ関心領域についての異なる走査像、又は、同じ走査像の異なるデジタル・プレゼンテーションを表す。走査像は、異なる照明及び/又は異なるコントラストの画像である。データベースには、プロセッサとディスプレイが接続されている。プロセッサは、同じ関心領域の異なる走査像を表すデータ・ファイルを取り出し、ディスプレイに表示する。本発明により、ユーザが、同じ関心領域の走査像を同時に見ることができる。これらの走査像は、照明及び/又はコントラストで、又は提示されるデジタル情報の内容で、及び/又は多数の関連スライドから取得された情報で互いに異なる画像である。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

あるスライド上の関心のある同じ領域についての異なる走査像を表す少なくとも 2 つのデータ・ファイルを含むデータベースと、

前記データベースに接続したプロセッサと、

異なる走査像を表示するために前記プロセッサに接続したインターフェイスと

を備え、前記プロセッサは、同じ関心領域の異なる走査像を表す前記データ・ファイルを取得し、走査像を前記インターフェイスに表示して、画像が互いに異なる同じ関心領域の走査像をユーザが同時に見ることができる、スライドの関心領域の 2 つ以上の走査像を同時に表示することができるスライド・ビューアー。

10

【請求項 2】

前記データベースは、スライド上の同じ関心領域に異なる走査像を表す少なくとも 2 つのデータ・ファイルを含み、該走査像は、異なる照明及び異なるコントラストの少なくとも 1 つによる画像である、請求項 1 に記載のスライド・ビューアー。

【請求項 3】

さらに、前記プロセッサは、前記インターフェイスにスライドの低倍率走査像を表示し、低倍率走査像は、低倍率走査像の様々な座標位置を画定する関連座標マップを有する、請求項 1 に記載のスライド・ビューアー。

【請求項 4】

さらに、前記プロセッサは、低倍率走査像に重ねられたナビゲーション・ガイドを表示し、かつ、データベースに格納されている走査像のリストであって低倍率走査像上でナビゲーション・ガイドが現在配置されている座標位置に対応する走査像のリストを前記インターフェイスに表示する、請求項 3 に記載のスライド・ビューアー。

20

【請求項 5】

前記インターフェイスは、ユーザが、表示された低倍率走査像上で、異なる座標位置にナビゲーション・ガイドを動かすことができるようにし、低倍率走査像上でナビゲーション・ガイドの現在の座標位置に対応するデータベースに格納されている走査像のリストを表示し、ナビゲーション・ガイドの現在位置においてスライドに関連付けられた、列挙された走査像からユーザが選択できるようにする、請求項 4 に記載のスライド・ビューアー。

【請求項 6】

前記データベースは、さらに、

低倍率走査像の様々な x 、 y 座標を含むヘッダー・ファイルと、

低倍率走査像上の各 x 、 y 座標と関連付けられた走査像を表すデータ・ファイルのリストと

を含み、ナビゲーション・ガイドが低倍率走査像上の選択された x 、 y 座標に配置されたときに、前記プロセッサがヘッダーにアクセスし、前記インターフェイス上のテーブルに、選択された x 、 y 座標と関連付けられた走査像を表示する、請求項 4 に記載のスライド・ビューアー。

30

【請求項 7】

低倍率走査像は、フラット・ベッド・スキャナーを利用して、低倍率走査像全体が一つのデータ・ファイルになるように作成され、前記プロセッサは、低倍率走査像を前記インターフェイスに単一走査像として表示する、請求項 3 に記載のスライド・ビューアー。

40

【請求項 8】

前記データベースは、さらに、スライドの同じ関心領域について異なる倍率で取得された走査像を含むデータ・ファイルを含み、倍率、照明、デジタル情報の提示、及びコントラストの少なくとも 1 つで互いに異なる、同じ関心領域の走査像をユーザが同時に見ることができるように、前記プロセッサが、スライドの同じ関心領域について、前記インターフェイスに、倍率、照明、及びコントラストが異なる走査像を表示できる、請求項 2 に記載のスライド・ビューアー。

【請求項 9】

50

前記少なくとも2つのデータ・ファイルは、異なる走査装置で取得された走査像を表し、データ・ファイルは、共通の座標系で互いに関連付けられて、該走査像が、前記プロセッサによって表示された場合に、スライドの同じ関心領域に関連付けられることができるようにしている、請求項1に記載のスライド・ビューアー。

【請求項10】

データ・ファイルの少なくとも1つは、さらに、データ・ファイルに格納された走査像に関連付けられたテキスト情報を含み、前記プロセッサがデータ・ファイルにアクセスし、データ・ファイルを前記インターフェイス上のテキスト・ボックスに表示する、請求項1に記載のスライド・ビューアー。

【請求項11】

前記プロセッサは、ユーザからテキスト情報の入力を受けて、テキストをテキスト・ボックスに表示することができ、さらに、ユーザによって入力されたテキストを走査像に関連付けられたデータ・ファイルに格納することができる、請求項10に記載のスライド・ビューアー。

【請求項12】

前記データ・ファイルの少なくとも1つは、さらに、データ・ファイルに格納された走査像に関連したグラフィック情報を含み、前記プロセッサは、前記インターフェイスに、データ・ファイルに格納された走査像と、データ・ファイルに格納されたグラフィック情報とを表示する、請求項1に記載のスライド・ビューアー。

【請求項13】

前記プロセッサは、選択された走査像のフルスクリーン画像を前記インターフェイスに表示して、選択された走査像が実質的にディスプレイを満たすようにする、請求項1に記載のスライド・ビューアー。

【請求項14】

前記プロセッサは、ユーザに対してナビゲーション・ガイドを表示し、ユーザのナビゲーション・ガイドとの相互作用に基づいてユーザからの入力を受け、ユーザの入力に基づいてフルスクリーン走査像の表示を操作することができる、請求項13に記載のスライド・ビューアー。

【請求項15】

前記プロセッサは、前記インターフェイスに関心領域の第1走査像を表示し、表示された第1走査像の領域をユーザが選択するのに利用する選択ウィンドウを、前記インターフェイスに表示し、前記選択ウィンドウで画定され、ユーザによって選択された領域内で、前記プロセッサが該関心領域の第2走査像のピクセル・データを表示して、第1走査像のデータが選択ウィンドウの外側に表示され、第2走査像のデータが選択ウィンドウの内側に表示されるようにする、請求項1に記載のスライド・ビューアー。

【請求項16】

前記プロセッサは、基準線を前記インターフェイスに表示し、基準線の一方の側に第1走査像のデータを表示し、基準線の反対の側に第2スライドのデータを表示する、請求項1に記載のスライド・ビューアー。

【請求項17】

前記プロセッサは、ユーザの入力に応答して前記インターフェイス上の基準線を移動させ、現在、基準線の反対側に位置する第1走査像の領域が、第2走査像の対応するデータで置き換えられるように、第1走査像及び第2走査像の表示を更新する、請求項16に記載のスライド・ビューアー。

【請求項18】

前記プロセッサは、前記インターフェイスにグラフィック機能を含むツールバーを表示し、ユーザの入力に応答して、グラフィック機能を利用して、前記インターフェイスにグラフィック・イメージを表示する、請求項1に記載のスライド・ビューアー。

【請求項19】

前記プロセッサは、ユーザの入力に応答して、独立したファイルに、ユーザが選択し

10

20

30

40

50

た走査像に関する情報を格納し、選択されたファイルのサムネイル・バージョンを前記インターフェイスに表示する、請求項 1 に記載のスライド・ビューアー。

【請求項 20】

前記データベースは、少なくとも 2 つの異なるスライドの同じ関心領域についての走査像を表している少なくとも 2 つのデータ・ファイルを含み、スライドは、関連づけられた情報を含み、前記プロセッサは、異なるスライドの同じ関心領域の走査像を表すデータ・ファイルを関連付けられた情報と共に取り出し、これらの走査像を前記インターフェイスに表示し、ユーザが、少なくとも 2 つの異なるスライドの同じ関心領域の走査像を関連する情報と共に同時に見ることができるようになる、請求項 1 に記載のスライド・ビューアー。

10

【請求項 21】

データベースに、あるスライドの関心のある同じ領域についての異なる走査像を表す少なくとも 2 つのデータ・ファイルを格納するステップと、

同じ関心領域の異なる走査像を表すデータ・ファイルを取り出すステップと、

ユーザが、互いに見え方が異なる同じ関心領域の走査像を同時に見ることができるようになる、走査像をインターフェイスに表示するステップと

を含む、スライドの関心領域の走査像を 2 つ以上同時に表示する方法。

【請求項 22】

前記格納するステップでは、データベースに、スライドの同じ関心領域について異なる走査像を表す少なくとも 2 つのデータ・ファイルを格納し、走査像は、照明が異なる画像及びコントラストが異なる画像の少なくとも 1 つである、請求項 21 に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記表示するステップでは、さらに、スライドの低倍率走査像をインターフェイスに表示し、低倍率走査像は、低倍率走査像の様々な座標位置を画定する関連座標マップを有する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記表示するステップでは、さらに、低倍率走査像に重ねられたナビゲーション・ガイドを表示し、かつ、インターフェイスに、データベースに格納されている走査像であって、ナビゲーション・ガイドが低倍率走査像上で現在配置されている座標位置に対応する走査像のリストを表示する、請求項 23 に記載の方法。

30

【請求項 25】

ナビゲーション・ガイドを、表示した低倍率走査像上の異なる位置に、ユーザから受けた入力に基づいて移動させるステップをさらに含み、前記表示するステップでは、データベースに格納されている走査像であって、低倍率走査像上でナビゲーション・ガイドの現在の座標位置に対応する走査像のリストを表示し、列挙された走査像からユーザが選択した走査像を表示する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記格納するステップでは、データベースに、低倍率走査像の様々な x、y 座標を含むヘッダー・ファイル、及び、低倍率走査像の各 x、y 座標に関連付けられた走査像を表すデータ・ファイルのリストを格納し、ナビゲーション・ガイドを低倍率走査像の選択された x、y 座標上に配置した場合に、前記表示するステップでヘッダーにアクセスし、インターフェイス上のテーブルに選択された x、y 座標に関連付けられている走査像を表示する、請求項 25 に記載の方法。

40

【請求項 27】

低倍率走査像は、低倍率走査像全体が 1 つのデータ・ファイルとなるように、フラット・ベッド・スキャナーを利用して作成され、前記表示するステップでは、低倍率走査像をインターフェイスに単一の走査像として表示する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】

前記格納するステップは、さらに、データベースに、スライドの同じ関心領域について異なる倍率で取得された走査像を含みデータ・ファイルを格納し、前記表示するステップ

50

では、倍率、照明、デジタル情報の提示、及びコントラストの少なくとも1つで互いに異なる、同じ関心領域の走査像をユーザが同時に見ることができるよう、プロセッサが、スライドの同じ関心領域について、インターフェイスに、倍率、照明、デジタル情報の提示、及びコントラストが異なる走査像を同時に表示できる、請求項21に記載の方法。

【請求項29】

少なくとも2つのデータ・ファイルは、異なる走査装置で取得された走査像を表し、前記表示するステップで表示した場合に、走査像をスライドの同じ関心領域と互に関連づけることができるように、データ・ファイルが、共通の座標系で互に関連付けられている、請求項21に記載の方法。

【請求項30】

データ・ファイルの少なくとも一つは、さらに、データ・ファイルに格納された走査像に関連付けられたテキスト情報を含み、前記表示するステップでは、データ・ファイルにアクセスし、テキスト情報をインターフェイス上のテキスト・ボックスに表示する、請求項21に記載の方法。

10

【請求項31】

ユーザからテキスト情報の入力を受けるステップをさらに含み、前記表示するステップでは、テキストをテキスト・ボックスに表示し、前記格納するステップでは、ユーザが入力したテキストを走査像に関連付けられたデータ・ファイルに格納する、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

データ・ファイルの少なくとも一つは、さらに、データ・ファイルに格納された走査像に関連付けられたグラフィック情報を含み、前記表示するステップでは、インターフェイスに、データ・ファイルに格納された走査像及びデータ・ファイルに格納されたグラフィック情報を表示する、請求項21に記載の方法。

20

【請求項33】

前記表示するステップでは、選択された走査像のフルスクリーン画像をインターフェイスに表示し、選択された走査像が実質的にディスプレイを満たすようにする、請求項21に記載の方法。

【請求項34】

前記表示するステップでは、ナビゲーション・ガイドをユーザに対して表示し、前記方法は、さらに、

30

ユーザのナビゲーション・ガイドとの相互作用によるユーザの入力を受けるステップと

ユーザの入力に基づいてフルスクリーン走査像の表示を操作するステップと

を含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記表示するステップでは、インターフェイスに、関心領域の第1走査像を表示し、かつ、インターフェイスに、表示された第1走査像上の領域をユーザが選択するのに使用する選択ウィンドウを表示し、前記表示するステップでは、選択ウィンドウで画定され、ユーザにより選択された領域内において、該関心領域の第2走査像からのピクセル・データを表示して、第1走査像のデータが選択ウィンドウの外側に表示され、第2走査像のデータが選択ウィンドウの内側に表示されるようにする、請求項21に記載の方法。

40

【請求項36】

前記表示するステップでは、インターフェイスに基準線を表示し、基準線の一方の側に第1走査像のデータを表示し、基準線の反対の側に第2スライドのデータを表示する、請求項21に記載の方法。

【請求項37】

ユーザの入力に基づいて基準線を移動させるステップをさらに含み、前記表示するステップでは、現在は基準線の反対側に位置する第1走査像の領域を第2走査像の対応するデータに置き換えるように、第1走査像及び第2走査像の表示を更新する、請求項36に記

50

載の方法。

【請求項 38】

前記表示するステップは、グラフィック機能を含むツールバーをインターフェイスに表示し、ユーザの入力に応答して、グラフィック機能を用いて、グラフィック・イメージをインターフェイスに表示する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 39】

前記格納するステップでは、ユーザの入力に応答して、ユーザが選択した走査像に関連する情報を独立したファイルに格納し、前記表示するステップでは、さらに、選択されたファイルのサムネイル・バージョンをインターフェイスに表示する、請求項 21 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、顕微鏡スライド上に位置する対象と関心のある領域のデジタル画像の取得及び分析に関し、より詳しくは、ユーザに同じ関心領域の様々なデジタル画像を提供し、その各画像が、顕微鏡スライド上の対象の定量分析及び定性分析に用いる異なる情報を有するデジタル画像を提供するシステム及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

顕微分析は、細胞生物学及び細胞病理学の分野で広く利用されている研究手段である。特に、組織標本及び細胞標本は、病理学者によりいくつかの異なる条件及び顕微鏡を使った検査法によって目視検査される。これらの目視検査に基づいて、組織又は細胞の物質に関する傾向を推定できる。例えば、癌の発見及び研究の領域では、顕微鏡分析が、癌の発生及び進行に関連して現れる遺伝子若しくはメッセンジャーRNAなどの遺伝物質、又は、例えば遺伝子増幅、遺伝子欠失、遺伝子突然変異、メッセンジャーRNA分子定量化、又はタンパク質発現分析による、タンパク質という形での遺伝子情報の発現の発見及び定量化に役立っている。多くの検査技術があるにも拘わらず、顕微鏡検査は毎日のように利用されている。これは、顕微鏡検査が有益な技術であり、細胞レベル及び細胞以下のレベルでの迅速な検査を可能にしつつ、比較的低コストで、手早く実施できるからである。

20

【0003】

望ましい研究手段でありながら、従来の顕微鏡分析にはいくつかの欠点があった。具体的には、組織標本の顕微鏡分析は、通常、反復プロセスである。病理学者又は他のユーザは、最初に、組織標本のより大きな領域を見ることができ低解像度倍率に顕微鏡を設定する。この低解像度画像から、ユーザは、より厳密な検査が必要な標本の領域を決定する。次にこれらの領域は、通常、より高い倍率レベルを用いてさらに分析される。多くの場合、ユーザは、様々な倍率レベルの間で変更を繰り返し、組織標本の選択した領域の所望かつ有益な画像をどの倍率レベルであるかを決定したい。この場合、ユーザは、ある倍率での現在の画像を記憶し、これを他の倍率の画像と比較して詳細及び解像度に関しどちらが最適なレベルであるかを決定しなければならない。さらに、各領域を検査した後に、ユーザは、その標本における自らの結果を収集し、次に検査する標本の領域を探すために、通常、低解像度設定に戻らなければならない。この手順は、標本の中でどの領域を検査し、どの領域を検査していないかに関してユーザを混乱させることがある。

30

40

【0004】

同じような状況が分子細胞生物学の分野にある。ここでの癌研究の重要な目的の一つは、癌の初期及び進行と関係がある新しいマーカーを発見することである。したがって、マーカー発見過程の仕事は、組織断面中の癌領域を組織形態に基づいて同定すること、及びこれらの領域でのマーカーの発現を正常領域での発現に対して定量的かつ定性的に評価することからなる。より確実に評価するために、例えば（放射分析ISHアッセイ用）暗視野と明視野照明、又は明視野と蛍光顕微鏡のような異なる照明法の利用により、又は、例えば位相差、微分干渉コントラストなどの異なるコントラスト法の利用によりマーカーの

50

プレゼンテーションを形態から分離することがよくある。この場合、ユーザは常に異なる光学顕微鏡の設定の間で切り換えをしなければならず、また、頭の中でその「マルチ画面」的アプローチから少しずつ集めた異なる種類の情報を比較し、関連づけなければならない。これは、特に細かいことに関しては不可能に近いことである。

【0005】

これらの方法の全てでは、標本及び顕微鏡の物理的な場所にユーザがいることも必要である。従って、標本は、通常、病理学者又は評価専門家のところへ分析のために送らなければならない。

【0006】

これらの問題を鑑みて、顕微鏡検査を補助するために、仮想スライド観察装置が開発された。一般的に、これらのシステムは、1つ以上の解像度で、組織標本を1回以上走査する。走査像は、ユーザによる後の観察のために電子的に保存される。通常、2つの異なるアプローチがある。第1の方法では、組織標本を低解像度で走査する。最初の走査に基づいて、関心領域又は対象が同定され、再配置を行って、高解像度で走査を行う。第2のアプローチでは、スライドを高解像度でちょうど最初から走査し、高解像度データを間引いてサンプリングすることにより低解像度画像を推定する。走査像は、実際には、組織の様々な部分の一連の走査像である。これらの一連の走査像は全体の組織標本の個々のタイル(tiles)を表す。

【0007】

スライドの走査像を一つ又は様々な倍率で取得した後、これらのデータ・ファイルは、観察のために病理学者又は他のユーザに提供される。具体的には、データ・ファイルは、イントラネット又はインターネット接続を介してローカル・アクセス又はリモート・アクセスもできるコンピュータ・システムに格納される。これらの従来の仮想スライド・ビューアーのそれより前の顕微鏡を用いた検査に対する利点は、仮想スライド・ビューアーにより、ユーザがスライドの低解像度「全体」画像を見ることができると同時に、ユーザがスライドで選択した領域の拡大画像をも見ることができるということである。さらに、スライドの走査像を含むファイルは、遠隔地のユーザへ送ることもできるし、遠隔地のユーザがアクセスすることもできる。

【0008】

図1は、従来の仮想スライド・ビューアーからのデータの典型的なモニタ表示を図示している。具体的には、仮想スライドの分析の間、従来のスライド・ビューアーは、スライドの低解像度画像12をディスプレイ10に表示する。低解像度画像は、一連のタイル14からなり、各タイル14は、スライドの一部の走査像を表している。タイル14をつなぎ合わせて、スライド全体又はほとんどを見せている。ユーザは、マウス又はキーボード・コマンドを使ってスライド中の関心領域を選択する。ディスプレイ上の別のウィンドウ16がユーザに選択した領域のより高い倍率の画像を提供する。さらに、ディスプレイは、コントロールウィンドウ18を含み、このコントロールウィンドウ18は、通常、表示モード、表示オプション、表示している仮想スライド12、及び拡大表示16の全部又は一部の情報を表示する。

【0009】

例えば図1に図示したような従来の仮想スライド・ビューアーは、ユーザに低解像度走査像及び高解像度走査像の両方を同時にディスプレイ上に提供するが、これらの仮想スライド・ビューアーは、明視野画像のみに限定されている。新しい腫瘍マーカーの導入により、生物スライドの分析及び解釈は、単に関心領域を様々な倍率で観察すること以上のものとなった。具体的には、腫瘍マーカーを異なる組合せでスライドに加えることがある。これらのマーカーのいくつかは、明視野に加え、画像取得中に様々なコントラスト又は照明方法を利用してはじめて鮮明に現れ、解釈することができる。周知の例は、暗視野照明及び蛍光顕微鏡である。どちらの方法からも画像が生成され、この画像は、その情報内容において、明視野画像における形態の表示を大いに補完しうる。これが、従来の仮想スライド・ビューアーが不十分であるところである。従来の仮想スライド・ビューアーは、こ

10

20

30

40

50

これらの補足的なスライドのデジタル表示を提供せず、病理学者にとって極めて重大な診断上の情報を与えない。

【0010】

さらに、ほとんどの顕微鏡検査の場合、生物標本は、スライド上で行われる分析に基づいて特定の検出及び顕色前処理を受けなければならない。これらの前処理は、組織標本へのマーカー及び染料の添加を伴うことがある。場合によっては、第1の染料を標本に添加して、スライドの観察を行う。次にその標本を取り外し、脱色し、そして次に2回目の観察に備えて別の染料で再染色する。このようにして、異なる前処理による標本のいくつかの異なる観察を標本の分析の間に行うことができる。

【0011】

例えば、検出用標本の前処理は、例えばハイブリダイゼーション・ベース及び免疫標識・ベースの前処理技術のような、顕微鏡画像分析に合わせた様々な種類の前処理技術が伴うことがある。このような検出技術は、例えば蛍光ベース及び吸光度呈色反応ベース (absorbance color reaction-based) 技術のような適当な顕色技術と組み合わせることもある。

【0012】

比色分析、放射分析、及び蛍光インサイチュールハイブリデーション法 (CISH, RISH, FISH) は、例えば遺伝子情報増幅及び突然変異分析の検出及び定量化に利用される検出及び顕色技術である。CISH, RISH及びFISHは、組織標本又は細胞標本に応用できる。これらの技術は、対応する正確な順序を知るのに特定の補完プローブを利用する。利用する技術によって、特定のプローブは、比色分析 (CISH)、放射分析 (RISH)、及び蛍光 (FISH) マーカーを含むことがあり、次に標本は、明視野又は暗視野照明による透過光顕微鏡、又は蛍光顕微鏡を用いてそれぞれ分析される。比色分析、放射分析、又は蛍光マーカーの利用は、ユーザの目的による。マーカーは種類毎に特定の状況で他のマーカーより利点がある。

【0013】

タンパク質発現分析では、例えば、免疫組織化学 (「IHC」) 及び免疫細胞化学 (「ICC」) 技術が利用できる。IHCは、免疫化学法を組織断面に応用したものであり、これに対して、ICCは、免疫化学法を培養細胞又は組織インプリントに、特定の細胞前処理、例えば溶液ベースの前処理を施した後に適用することである。免疫化学は、特異的抗体の利用を基礎とする技術群であり、ここでは、抗体が、細胞内又は細胞表面にある分子を特に標的にするのに利用される。抗体には、生化学反応を受け、これにより、標的化分子と遭遇した場合に色が変わるマーカーが通常含まれる。場合によって、信号増幅を特定のプロトコールに組み込む。この場合、マーカー染料を含む第2の抗体が、第1の特異的抗体の適用に続く。ハイブリダイゼーション及び免疫標識のいずれの研究でも、様々な色のクロマジェンが様々なマーカーを区別するのに利用される。

【0014】

上述したように、従来の仮想スライド・スキャナー及びビューアー・システムは、標本の明視野画像を様々な倍率で提供するだけであり、様々な染色マーカーを利用したという観点から、又は、暗視野及び/又は蛍光走査像という観点からは、標本の様々な走査像を提供するものではない。従来技術のこの欠点の主な理由は、様々な走査像で座標系を合わせることが困難だからというものである。具体的には、従来技術による仮想スライド観察システムでは、異なる倍率の走査像が、ほとんどの場合、一つの高解像度走査像から、集めたデータを間引いてサンプリングすることにより得られている。このようなことから、本質的に完全な相関関係が、高解像度画像から得られた低解像度画像と、高解像度データの表示との間にある。

しかし、マルチビュー仮想スライド・ビューアーに表示するために別の補足情報を集めなければならないのと同じくらい早く、各視野内で画像を取得している間に、又は別々の走査の間にスライドを走査プラットフォームから取り外して又は取り外さずに同じスライドを複数回完全に走査する間に、様々なコントラスト及び照明方法の間で切り換えられる方

10

20

30

40

50

法及びシステム、又は、スライドを別の走査プラットフォームに動かし、その結果得られたデータを順序よく並べたマルチビュー表示用に関連付けることができる方法及びシステムを考えなければならない。例えば、いくつかの異なる標本前処理を用いて標本を分析する場合には、スライドを定期的に顕微鏡から取り外して、他のマーカー又は染料を加える、又はマーカー又は染料を除去する。この場合、スライドが、顕微鏡に再度設置するときには正確に同じ位置に配置されないため、その後の組織標本の走査の座標系は、スライドを取り外す前に行った走査の座標系からいくらかずれる。これにより、同じ関心領域の様々な走査像を位置的に関連付けることが、不可能でないにしても、困難になるのである。

【発明の開示】

【0015】

多くの従来の仮想スライド観察システムの不備を考慮して、本発明は、マルチビュー仮想スライド観察システムを提供するものであり、このマルチビュー仮想スライド観察システムは、関心のある領域の様々な走査像を含むマルチ・ビュー・ウィンドウを示すことができるディスプレイを提供する。走査像あるいは走査結果は、選択した領域の異なる倍率のものであってもよく、異なる条件の下で取得されたスライドの異なる走査像または走査結果であってもよい。例えば、本発明のスライド観察システムは、明視野照明で取得された走査像を一方のウィンドウに表示し、暗視野照明の同じ視野の走査像をディスプレイの別のウィンドウに表示することができる。これにより、ユーザは、様々な倍率の走査像を比較できるだけでなく、異なる照明及び光学条件、及び異なるマーカー、染料及び他の前処理下で取得された同じスライドの走査像を比較でき、また、異なる走査プラットフォーム上の同じスライドから取得された走査像ですら比較できる。例えば、本発明のスライド・ビューアーは、タイルから形成される表示と違って、費用効率のよいフラット・ベッド・スキャナーで取得されたスライドの単一の低解像度走査像を表示でき、そして、この単一の低解像度走査像を別の走査プラットフォームで取得された同じスライドのタイル上に並べられた高解像度走査像の画像表示と組み合わせる関連付けることができる。このようなことから、低解像度表示は、タイルを一つに合わせる処理を必要とせず、また、タイルの境界で解像度が問題になることもない。他の利点は、高解像度走査像を後で、要求があったときにのみ、加えることができることである。この点から、フラット・ベッド・スキャナーを費用効率のよい予備走査用装置として利用することができる。

【0016】

異なる走査プラットフォーム又は異なる顕微鏡設定で取得されたスライドの補足画像を表示する他に、マルチビュー仮想スライド・ビューアーは、元の走査像から画像分析により得られたその他の画像を表示すること、例えば、偽色表示及びルックアップ・テーブルで所定の特徴を表示する、又はクロマジェン分離 (chromagen separation) で得た画像を表示することができる。クロマジェン分離は、特定の染料でラベル付けされたマーカー、対比染色等のような異なるクロマジェンをデジタル的に分離し、それらを個々に独立した画像で表示することができる。クロマジェン分離は、本願の出願人により出願された特許出願に説明されている。これらの特許出願は、1) 米国特許出願第 09/957,446 号、2001年9月19日出願、発明の名称「Method For Quantitative Video-Microscopy and Associated System and Computer Software Program Product」、及び、2) 米国特許出願 T B D、2002年1月24日出願、発明の名称「Method For Quantitative Video-Microscopy and Associated System and Computer Software Program Product」である。いずれの参考文献も、参照して本明細書に組み込まれる。

【0017】

本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーは、異なる倍率及び異なる焦点面で関心のある領域の走査像を表示しようとするものである。本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーは、以下のリストのような異なる標本前処理、走査プラットフォーム、又

10

20

30

40

50

は顕微鏡設定で取得された走査像を表示するために考えられたものである。以下のリストは、いくつかの例に過ぎない。

- 1) 同じスライドの明視野と暗視野の走査像
- 2) 同じスライドの複数波長の走査像
- 3) 同じ対象のクロマジェン分離
- 4) 複数の再染色スライド
- 5) 同じ組織ブロック又はTMAブロックの連続断面
- 6) 同じ患者の同じ標本から取られた、統計的に等価な細胞分布を有する複数の薄層スライド
- 7) 明視野走査像及びFISH走査像
- 8) 組織マイクロ・アレー(TMA)
- 9) 明視野走査像及び蛍光顕微鏡走査像
- 10) 顕微鏡画像内の又は顕微鏡画像に重ねたルックアップ・テーブル/偽色によって表示された局所的特徴分布。

10

【0018】

例えば、ある実施形態では、本発明が、記憶装置に格納されたデータベースに接続された仮想スライド観察システムを提供する。データベースは、特定の組織又は細胞標本に関連した少なくとも一組のデータを含んでいる。データ・セットは、スライドの全部又は重要部分の低解像度走査像を含んでいる。この走査像は、スライド全体の走査が行えるフラット・ベット・スキャナー又は同様な装置を利用して取得することができる。この走査像は、高解像度走査像のデータを間引きサンプリングすることで得ることもできる。さらに、データ・セットは、異なる条件及び/又は標本前処理の下で取得された組織標本の様々な走査像を含んでいることもできる。具体的には、データベースには、標本の様々な領域の異なる解像度レベルで取得された走査像が含まれていることがある。データベースには、異なる照明及び/又はコントラストの顕微鏡設定で取得された走査像、及び異なる標本前処理で取得された走査像が含まれていることもある。

20

【0019】

後に説明するように、初めてスライドを走査する前に、スライドに座標系のゼロ点、つまり(0, 0)を付ける。このゼロ点は、通常はインク点という形態をした基点としてスライドに配置される。この後で行う組織標本の全ての走査は、このゼロ点を基準にする。また、さらに前処理を施すためにスライドを取り外した場合には、スライドの新しい位置の座標系は、その後の走査像をその前の走査像に位置的に関連付けられるように、元のゼロ点に校正される。さらに、特殊な走査像を取得するためにスライドを別の顕微鏡に移した場合には、はじめに顕微鏡の校正差について検査する。次に、スライドを顕微鏡に載せ、先にスライドに付けたゼロ位置を利用して顕微鏡に対する位置合わせを行う。各走査に対してスライドの位置合わせを適切に維持している限り、スライド上の同じ位置に対する異なる走査像を互いに位置的に関連付け、ユーザが、選択したスライド上の関心位置で取得された様々な走査像を評価できるようにすることができる。

30

【0020】

マルチビュー仮想スライド・ビューアーは、表示された最初の走査像に位置的関連はないが、補完情報の表示という点で関係がある補足的な走査画像を示すのに利用することもできる。この補足的な走査画像とは、参照データベース、組織画像アトラス又は細胞画像アトラスからの走査画像などである。

40

【0021】

前述したように、各走査像は、データベースの1つ以上の独立したファイルに格納されている。記述的ヘッダー・ファイルがデータ・セットに含まれている。このヘッダーは、スライドのゼロ原点座標情報を含んでいる。さらに、ヘッダーには、走査像の解像度情報、すなわち、2つの画素のx及びy方向の距離をミクロンで表したものが含まれる。ヘッダーは、スライドでの様々なx、y座標を示す配列をも含んでいる。各位置について、これらの位置で取得された走査像のポインター又はファイル名が列挙されている。各走査

50

像ファイルには、走査像のサイズをピクセルで記載したヘッダーも入っている。このヘッダーには、スキャナー・ハードウェア情報、走査日、走査に用いた前処理等のような走査像に関連するテキスト情報も含まれていることがある。

【0022】

データベースに加え、本発明のマルチビュー仮想スライドビューアーは、ディスプレイ付きのコンピュータ・システムをさらに含んでいる。コンピュータ・システムは、データベースに物理的に接続されているか、又はイントラネット、インターネット、又は他のコネクションによって遠隔地から接続されている。本発明のコンピュータ・システムは、標本の複数画像を同時に表示できるようにディスプレイを制御する。具体的には、分析セッションの間、コンピュータ・システムは、最初に低解像度走査像表示のデータを取りだし、画面にこれを表示する。コンピュータ・システムは、さらに、低解像度走査像に重ねられた矢印、ウィンドウ・ボックス等のような位置表示部を提供する。この位置表示部をコンピュータ・システムのユーザは操作して、スライドの様々な関心領域を選択できる。

10

【0023】

重要なことは、コンピュータ・システムが、様々な補助ウィンドウを端末に表示することもできるということである。ウィンドウのいくつかは、ユーザが選んだ選択走査像を表示するのに利用される。ウィンドウの1つは、テキスト・ウィンドウである。このウィンドウは、ユーザが観察するために選択した各走査像に関連付けられた情報を含んでいることがある。テキスト・ウィンドウにユーザが走査像に関連するメモを入力し、格納することが可能なこともある。これらの注釈は、走査像全体に関連付けることもできるし、1つの走査像内の個々の選択された場所に関連付けることもできる。さらに、このコンピュータ・システムにより、ユーザは、必要な場合に、選ばれた領域の様々な走査像の間で切り替えを行うことができる。

20

【0024】

コンピュータ・システムは、特定の走査像の単一のフル・ウィンドウ画面を表示することもできる。具体的には、ユーザが、走査像のフルスクリーン表示を選択することがある。この場合、コンピュータ・システムは、低解像度走査像及びテキスト・ウィンドウを隠し、選択した画面のフルスクリーン表示を行う。キーボード・ショートカット又はポインターのようなナビゲーション・ガイドをユーザが走査像内を移動するのに利用できるようにしてある。

30

【0025】

本発明のコンピュータ・システムは、スライドの画像を互いに重ねて、ユーザが、選択した領域について保存されている全ての走査像の対応するピクセルを見られるようにすることもできる。特に、場合によっては、ユーザは、1つの走査像を観察することを望んでいるが、その走査像の領域をクリックし、他の走査像の同じ領域の画像を見られることがある。例えば、ユーザが明視野走査像を見ることを望み、走査像の領域を選択し、その選択した領域の対応する暗視野ピクセルを見ることがある。他の例としては、ユーザは、ある倍率の走査像を見ることができ、その走査像の特定の領域を選択することにより、その選択した領域のより高倍率の走査像のピクセルを見ることがある。このことは、走査像のある領域の上に拡大鏡を置くことに似ている。

40

【0026】

これらの実施形態では、本発明のコンピュータ・システムが、はじめにユーザが選択した走査像を表示する。コンピュータ・システムは、ポインター、ウィンドウ・ボックス等の選択用ツールを提供する。この選択用ツールにより、ユーザは、走査像の一部を選択できる。走査像の選択された部分について、コンピュータ・システムは、ユーザに、他にどのような走査像が入手可能かに関する情報をポップアップ・ボックスの中で提供する。ユーザが他の走査像を画定された領域の中で見るように選択した場合、コンピュータ・システムは、ユーザによってなされた選択の座標を利用し、ユーザによって選択された走査像に関連付けられている走査像ファイルからこれらの座標に関連するデータを取り出し、ボックス内に表示されている現在のデータを選択された走査像のデータと置き換える。例え

50

ば、ある倍率の明視野走査像が現在表示されており、ユーザが対応する暗視野走査像の領域を選択した場合、コンピュータ・システムは、暗視野走査像に関連付けられている走査像ファイルからデータを取り出し、ユーザが選択したウィンドウ内のデータを暗視野走査像データと置き換え、これにより、選択された領域で、同じ領域の新しい情報を有する補完画像をユーザに提供する。

【0027】

一般に、組織標本用のデータ・セットは、異なる照明及びコントラスト設定、倍率、及び標本前処理を用いた異なる走査像を表す大量のデータを含む。しかし、データを分析している間に、様々な走査像の一部だけがその標本の分析に関する報告書に必要であるとユーザが判断することがある。この理由から、本発明のコンピュータ・システムでは、ユーザが、標本の個々の画像をスナップ・ショット・ギャラリーに保存することができる。具体的には、本発明のある実施形態では、ユーザが、特定の走査像を保存したいと指示することがある。この場合、本発明のコンピュータ・システムは、その走査像を独立したファイルに保存するか、メイン・ヘッダーにそのファイルへのリンクを作るかとする。コンピュータ・システムは、その走査像のサムネイルを表示画面に作り、ユーザがもっと簡単にその走査像を思い出すことができるようにすることもある。

10

【0028】

本発明のコンピュータ・システムは、ユーザが、特定のメモ又は情報で走査像に注釈を付けられるようにすることもある。注釈は、テキスト形式であっても、又は線、円等の走査像のパーツを強調するグラフィック情報であってもよい。

20

【0029】

このコンピュータ・システムにより、ユーザは、所定の測定を行うこともできる。これは、断面又は断面の一部の幾何学的な寸法に関する測定、組織内の細胞の形態及び近隣関係を表す特徴、単一細胞の特徴、細胞に吸収された染料の量などの測定、同じスライドの異なる走査像における同じ対象又は領域の組合測定、その他である。

【0030】

このように、本発明を一般的に説明したが、次に添付図面を参照する。これらの図面は、必ずしも一定の縮尺で描かれていない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

次に、本発明の好ましい実施形態が示されている添付図面を参照しながら本発明を以下により完全に説明する。もっとも、本発明は多くの異なる形式で実施することができ、ここに説明する実施形態に限定して解釈すべきではない。むしろ、これらの実施形態は、この開示が完璧かつ完全であり、本発明の範囲を当業者に十分に伝えるように提供されている。同様な符号は、最初から最後まで同様な要素を示している。

30

【0032】

前述したように、従来の仮想スライド・ビューアーのほとんどにおける重大な限界は、それらが標本の異なる倍率の明視野しか表示しないということである。従来の仮想スライド・ビューアーは、異なるコントラスト及び照明の設定、並びに異なる方法で作成された標本の走査像、又は異なる前処理又は異なる走査プラットフォームで取得された走査像を表示しない。このことから、従来の仮想スライド・ビューアーのユーザは、これらのシステムから限られた情報しか受け取れない。

40

【0033】

スライド・ビューアーが、同じスライドにおける様々な走査像のマルチビュー表示を行うためには、2つの条件が必要である。すなわち、a) 走査は互いに関連付けられた方法で行われなければならない、そして、b) データは、別々の走査像から関連するデータが取り出せる特殊なデータ構造で格納しなければならない。関連付けられた走査像から画像を取得するという点については、いくつかの状況を区別しなければならない。

【0034】

a) マルチ走査像は、視野毎に顕微鏡の設定を切り換えることにより取得される。この

50

ことは、走査プラットフォームが提供され、システムは、視野毎に明視野画像を1つだけ取得するのではなく、顕微鏡及び/又はカメラのパラメータを自動的に切り換えることにより、補足的特徴を有する複数の他の画像をさらに獲得する。例としては、図2Aに参考として載せたように、明視野兼蛍光顕微鏡として構成された自動走査顕微鏡がある。この図に示すように、顕微鏡は、第1の光源20及び第2の光源22、並びに、第1のシャッター24及び第2のシャッター26を含む。第1の光源は、第1のシャッターが開いたときにダイクロイック・ビーム・スプリッター30を介してスライド28に光を供給するように配置されている。第2の光源22は、第2のシャッター26が開いたときにスライドのバックライト光源になる。スライドは、観察者34により対物レンズ32を介して観察される。重要なことは、第1のシャッター24を閉じて第2のシャッター26を開けることにより、視野の明視野像を得られることである。さらに、第1のシャッター24を開けて、第2のシャッター26を閉じれば、システムは、同じ視野の蛍光像を得ることができる。図2Aに記載したような明視野/蛍光顕微鏡の例には、2つの自動一体型補助シャッターを備えたツァイス社製のアキシオスコップ・2・モット(Axioskop 2 Mot)がある。第2の例が図2Bに示されており、これは、一体型自動暗視野集光レンズ36を備えた同じ装置であり、この一体型自動暗視野集光レンズ36は、交換機構38を有している。交換機構38は、明視野集光レンズ40及び暗視野集光レンズ42の間を自動的に切り換えることができる。3つ目の例としては、一体型自動干渉計があげられる。これは、例えばアブライド・スペクトラル・イメージング社製のスペクトラキューブ・システムなどがあり、このスペクトラキューブ・システムでは、同じ視野の複数の画像を非常に帯域幅の狭いスペクトル特性とも取得することが可能である。これら様々な画像が全て取得されたときのみ、スペクトラキューブ・システムは次の視野に移り、処理を繰り返す。

【0035】

マルチビュー仮想スライド・ビューアーで提示する場合、種々の画面の間でピクセルを一対一に対応させてつなぎ目のない仮想スライドにこれらの画像をつなぎ合わせる一つの方法としては、明視野走査から得られるタイリング・パラメータ(tiling parameter)を利用することがある。通常、正確なタイル並べは、隣り合う画像の重なり間の相関に左右されることから、このことは特に重要である。暗視野又は蛍光設定から得られた画像(画像のほとんどはただの黒である)には、普通は、情報が非常に少ないので、これら特定の設定では、隣り合う画像間の相関関係は機能せず、タイリング・パラメータは、例えば明視野走査像のような他のどこかから得なければならない。この方法の欠点は、視野毎の様々な顕微鏡設定間の切り換えにかかる時間である。このために、この方法は、スループットが低い走査と、特別に高精度な走査にのみ適している。

【0036】

b) 走査処理を早くするために、システムは、一つの顕微鏡設定で走査を終わらせ、走査の終わりにのみ新しい設定に切り換え、再びスライドを新しい設定で走査する。この方法は、顕微鏡設定の切り換えが走査毎に1回だけ行われるのでより速い。様々な走査画像の相関の精度は、自動化された顕微鏡が利用している走査台の機構の精度によって明らかに制限される。最初の走査と同じ開始点に戻ることができる精度は、機構の精度によって決まるのである。最初の走査と2回目の走査(及びその後の走査)の間の相関の精度を上げるためには、妥協をすることができる。すなわち、明視野画像を、2回目の走査の顕微鏡設定で取得した画像に加えて、開始点と、走査中の予め定めた間隔で、顕微鏡設定を切り換えることで取得することができ、そして、最初の明視野走査像とこれら新しく獲得された明視野画像の差異を相関によって決定することができる。この情報は、次に、現在の走査の走査パラメータを調整するためか、マルチビュー仮想スライド・ビューアーの表示用の走査画像のタイル並べを補正するのに利用される。ほとんどの場合、2回目及びその後の全ての走査のタイリング・パラメータは、この明視野走査から得られる。

【0037】

c) 種々の走査間でプラットフォームから取り除かれるスライドから走査像を取得する

又はフラットフォームを変える。例としては、ある前処理を行って走査され、脱色、再染色され、そして新しい前処理を行って再び走査されるスライド、又は、断面1をある方法で前処理し、断面2を別の方法で前処理した連続組織断面、又は、最初の検査で、例えばフラット・ベッド・スキャナー上で、高速で費用能率のよい低解像度予備走査が行われ、最初の検査の結果、後で高解像度走査が指示され、この高解像度走査が別のプラットフォームで行われるスライドがあげられる。

【0038】

様々なプラットフォームで、又は同じプラットフォームからスライドを取り除き、そして再び挿入して取得した様々な走査の画像を関連付けるには、スライドの対角線上で向き合う角、例えば左上及び右下の角に少なくとも2つの基点を付けなければならない。一つの実施形態としては、インク点字機を利用してこの基点を入れることができる。2つの異なる走査の画像から測定された2つの基点間のx方向及びy方向のピクセル数から、x方向及びy方向の寸法比 n_x および n_y を図2Cに参考として載せたように計算できる。

$$x_2 / x_1 = n_x$$

$$y_2 / y_1 = n_y$$

いったんこの比が分かると、マルチビュー仮想スライド・ビューアーにおける走査像1の表示部で選択した関心領域を走査像2における対応領域に関連づけることができる。

走査像1において左上座標 (x_1 , y_1) 及び寸法 a_1 及び b_1 で選択された関心領域は、走査像2の対応する以下の関心領域に関連している。

$$\text{座標} \quad x_2 = x_1 * n_x \quad y_2 = y_1 * n_y$$

$$\text{及び寸法} \quad a_2 = a_1 * n_x \quad b_2 = b_1 * n_y$$

座標は、基準位置の一方に原点として関連づけられていることが好ましい。これは、走査に用いる装置によっては、スライドの左角又は右角を切り捨てないことを保証できないからである。

【0039】

前述したように、従来の仮想スライド・ビューアー装置は、様々な倍率の明視野走査像のみを表示し、異なる照明及びコントラストの顕微鏡設定又は異なる前処理で取得された標本の走査を行わない。これに対して、本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーは、この問題を改善する。様々な走査装置、様々な顕微鏡及び/又はカメラの設定、又は様々な前処理を標本に施した後に取得した走査像の位置を互いに関連づけることができることで、本発明の仮想スライド・ビューアーは、スライド分析においてユーザにより多くの情報を提供できる。さらに、同じ装置で全ての走査像を取得する必要がないことから、本発明は、スライドの低倍率走査像を取得するのにフラット・ベッド・スキャナーを使用でき、より高い倍率の走査像に他のスキャナーを使用することができる。この結果、本発明の仮想スライド・ビューアーは、タイル式表示と異なり、単一の低倍率走査像を提供できる。

【0040】

ある装置で行った低解像度走査と、後で別の装置で取得された高解像度走査像とを分離することには、いくつかの利点がありうる。例えば、より高価である高解像度走査は、低解像度走査の検査がその必要性を示す場合にだけ指示することができる。すなわち、TMAの走査である。さらに、低解像度走査像は、対話型ラベリング・ステーションで関心領域に印を付けるのに利用でき、この関心領域は、さらに検査するために、後で高解像度仮想スライド画像に移すことができる。高解像度仮想スライド画像は、これに先だって自動走査プラットフォームによってさらなる検査のために取得されている。この場合、対話型ラベリング・ステーションのオペレーターは、スライド全体を高解像度で走査するのに必要な長い処理時間に束縛されることはない。同じことは、対話型システムが高解像度仮想スライドとの比較で取り扱わなければならないもっと少ない量のデータについても言える。なぜならば、従来技術によるシステムは、様々なスキャナーの間で切り換えることができず、高解像度走査と低解像度走査の両方に同じスキャナーを使用しなければならなかったからである。これらのスキャナーは、一つの連続した低解像度走査像を取得することが

10

20

30

40

50

できないことから、従来技術システムは、インクリメント式に走査像を取り、これらを一っしょに並べてスライドの全体の低解像度走査像を表示せざるを得なかった。

【0041】

図3を参照すると、本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーの全体像が図示されている。具体的には、図3は、ネットワーク・システムにおける本発明の実施形態を図示している。システム全体を汎用コンピュータ上に配置し実行できることは理解されなければならない。しかし、ネットワーク・システムは、通常は、ファイルに遠隔地からアクセスできるように使用される。具体的には、本発明の一実施形態によるスライド・ビューアー50は、一つ又はいくつかのコンピュータ・システム52を含み、各コンピュータ・システム52は汎用プロセッサを含む。大事なことは、コンピュータ・システムが表示モ
ニタ54を含んでいることである。各コンピュータ・システムは、ネットワーク56に接
続されている。このネットワーク56は、イントラネットであっても、インターネットで
あっても、又は他のネットワーク接続であってもよい。ネットワーク上には、ファイル・
サーバ58も置かれている。稼働中は、組織標本の様々な走査像を表すファイルがファイ
ル・サーバに格納されている。これらのファイルは、次に、コンピュータ・システム52
の1つによりネットワーク56を介してアクセスされる。

10

【0042】

図4Aを参照すると、本発明のユーザに提供されるディスプレイの全体像が図示されて
いる。具体的には、通常の使用下において、本発明のスライド・ビューアーは、スライド
全体又はスライドのパーツの低倍率走査像60を提供する。この低倍率走査像は、ユーザ
を視覚的かつナビゲーション的に助けるのに利用されている。具体的には、低倍率走査像
には、可動ウィンドウ62、ポインタ等のようなナビゲーション・ガイドが重ねられてい
る。ディスプレイは、一つ又はいくつかのウィンドウ64及び66を含んでいる。これら
のウィンドウは、スライドの様々な走査像を表示するのに用いられている。これらの走査
像は、様々な倍率の走査像であっても、又は異なる照明及びコントラストの顕微鏡設定を用
いて作られた走査像であっても、あるいは、異なる前処理をした標本の走査像であっても
よい。これらのウィンドウに表示された走査像は、低倍率走査像上のナビゲーション・ガ
イド62の位置と関連している。したがって、低倍率走査像の周りでナビゲーション・ガ
イドを動かすことにより、ユーザは、スライドの様々な位置について保存された様々な走
査像を見ることが出来る。補助ウィンドウ68は、各走査像に関するテキスト・データを
表示するのに利用することも出来る。ユーザは、このウィンドウを走査像に関する文章を
追加するのにも利用できる。さらに、本発明のマルチビュー・スライド・ビューアー・シ
ステムはツール74を含み、ツール74により、ユーザは、走査像にグラフィック情報を
描いて、スライドの関心領域を強調することができる。

20

30

【0043】

本発明の重要な部分は、スライドから取得した様々な走査像の作成とマッピングである
。とりわけ大事なことは、各走査像が、スライド上で取得された位置に関して適切に記録
されており、これにより、ユーザがスライド上の関心領域を選択したら、その領域に関す
る走査像を取り出しユーザに対して表示できることである。この点を考慮して、本発明は
、走査像のデータ・セットの最初にヘッダー・ファイルを含む。このヘッダー・ファイ
ルは、低倍率走査像用の座標系のゼロ原点(つまり、0,0)を含む。このヘッダー・ファ
イルは、さらに、低倍率走査像におけるピクセル位置を含む配列を含んでいる。重要なこ
とは、ヘッダーが、低倍率走査像の実際のデータを含むファイル名のポインタ又はコー
ル・アウトを含んでいることである。さらに、この配列では、低倍率走査像において1つ
のピクセル位置を選択することにより、このピクセル位置に関連づけられた全ての走査像
ファイルにアクセスできるように、各ピクセル位置の下にこれらのピクセル位置で取得さ
れた走査像のファイル名が列挙されている。

40

【0044】

データ・セットは、ヘッダーに加え、さらに、スライドの個々の走査像ファイルを含ん
でいる。各走査像ファイルも、ローカル・ヘッダーを含み、このローカル・ヘッダーの後

50

に実際のデータが続いている。ローカル・ヘッダーには、ファイル・サイズや、走査が行われたスライド上の位置のような情報が含まれている。さらに、ローカル・ヘッダーには、走査が行われたときに入力された任意のテキスト又はグラフィック・データが含まれていることがある。このように、ヘッダー全体は、スライド全体の原点及びサイズと共に、各走査像のコール・アウト又はポインタ及びスライド上の対応する走査位置を含み、各走査像は、実際のデータと、個々の走査像に関するテキスト及びグラフィック情報を含んでいる。

【0045】

図3を参照すると、分析セッション中には、ユーザが最初にコンピュータ・システム52のローカル記憶装置にアクセスするか、ネットワーク56を介してファイル・サーバ58にアクセスする。ネットワーク・システムの場合、コンピュータ・システムが最初にそのディスプレイのサイズに関する情報及び他の互換情報をサーバに送る。次に、クライアントのコンピュータ・システムが走査像を適切に表示できるように、サーバが走査像のデータをフォーマットする。コンピュータ・システム52は、データ・セットのメイン・ファイル・ヘッダーにアクセスし、そして、図4Aを参照すると、低倍率走査像をウィンドウ60に表示する。さらに、ウィンドウ又は他のナビゲーション手段62が低倍率走査像に重ねられる。

【0046】

図4Aを参照すると、スライドにおける特定の位置の走査像を見るには、ユーザは、ウィンドウ62を希望の領域へマウス又はキーボード制御で移動させる。コンピュータ・システムは、ユーザによって選択された領域のx、y座標を記録し、メイン・ヘッダー・ファイルにアクセスする。コンピュータ・システムは、配列にアクセスし、ユーザによって選択された座標位置に関連づけられた走査像を決定する。次に、これらの様々な走査像の名称が、ポップアップ式選択ボックス70でユーザに対して提示される。図4Aに図示するように、このポップアップ・ボックスからのユーザの選択に基づいて、コンピュータ・システムが選択された走査像のデータにアクセスし、この走査像をウィンドウ64及び66の一方に表示する。さらに、コンピュータ・システムは、データに関連づけられたヘッダーにアクセスし、走査像に関連付けられたあらゆるテキストをテキスト・ウィンドウ68に表示する。あらゆるテキストとは、スキャナー・ハードウェア情報、走査日、走査に用いた前処理等をいう。さらに、矢印、円、ポインター等のような何らかのグラフィック・データがあれば、コンピュータ・システムは、このデータを取りだし、走査像に表示する。例えば、図4Aでは、走査像における関心領域の周りに描かれた円72が図示されている。

【0047】

ポップアップ・テーブルを利用して、ユーザは、別の走査像を選択して、次のウィンドウ66に表示させることができる。さらに、ユーザは、様々な走査像の間で切り換えを行うことができる。加えて、ユーザは、テキスト・ウィンドウ68を利用してテキスト情報を入力し、走査像と共に保存することができる。コンピュータ・システムは、グラフィック・ツールバー74をも含んでいることがある。このグラフィック・ツールバー74により、ユーザは、円、ポインター等のようなグラフィック・イメージを走査像に描き、保存することができる。

【0048】

前述したように、重要なことは、本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーにより、ユーザが、異なる倍率を表す走査像にアクセスできるのみならず、その標本に関連付けられている様々な他の走査像にもアクセスできることである。具体的には、本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーは、顕微鏡の照明及びコントラストの異なる設定、異なる倍率、並びにスライドの異なる前処理で取得された走査像を提供する。したがって、標本に係る全ての走査情報がユーザに分析のために提供される。加えて、取得された走査像からデジタル的に作成された新しい画像を計算し、マルチビュー仮想スライド・ビューアーに提示できる。このような画像は、例えば、マルチ・マーカ走査像のRGB

10

20

30

40

50

画像からクロマジェン分離 (Chromagen Separation) によってデジタル的に抽出されたただ一つのマーカを表示できる。これは、走査されたスライドの対比染色部分だけを表示することができる。これは、元の走査画像から抽出された特殊な特徴を表し、選択された特徴の分布及びルックアップ・テーブルに基づいて偽彩色表現に変換することができる。マルチビュー仮想スライド・ビューアーは、補足的な走査像の画像を見せるのにも利用できる。この補足的な走査像は、最初に表示された走査像に位置的な関係はないが、参照データベース、組織画像アトラス又は細胞画像アトラスからの走査画像などのように、補完情報の表示という点で関係があるものである。これらは、可能性のある多くの実施形態のほんの一例である。ユーザが、選択した領域について様々な走査像を同時に見ることができ、かつ、走査像間で切り換えを行えるので、ユーザは、スライドをいっそう完璧に分析できる。 10

【0049】

いくつかのスライドを同時に表示するために、多数のウィンドウを有するディスプレイを提供することに加えて、本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーは、別の特徴をも提供する。例えば、図4Bを参照すると、本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーは、関心がある走査像のフルスクリーン表示を行うことができる。この実施形態では、ユーザが最大限のスライド情報を利用できるように、走査像を含むウィンドウ64が最大化され、残りのウィンドウは隠されている。本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーは、観察者が走査像内でナビゲートできるように、キーボード・ショートカットをさらに提供することができる。さらに、マルチビュー・スライド・ビューアーは、ナビゲーション・ガイドを含むことがある。このナビゲーション・ガイドは、例えば、方向矢印76のようなものであり、この方向矢印76をマウスでクリックして走査像内をナビゲートすることができる。さらに、マルチビュー・スライド・ビューアーは、ポップアップ選択ボックス70を表示して、ユーザが他の走査像を選択又は切り換えられるようにしてもよい。 20

【0050】

図4C及び4Dは、本発明の別の重要な態様を図示している。具体的には、本発明のマルチビュー仮想スライド・ビューアーは、ある走査像の走査ピクセルを他の走査像のピクセルに重ねることができる。これにより、ユーザは、一方の走査像を見て、そして、走査像の特定の部分を切り換えて、その走査像の選択された領域についての別の走査像の表示を見ることができる。本発明のこの態様の典型例は、ユーザ用の仮想拡大鏡の提供である。具体的には、図4Cを参照すると、ユーザは、低倍率の走査像64を表示できる。ウィンドウ又は他の手段のようなセクター78を利用して、ユーザは、さらに拡大する走査像の領域を選択できる。選択された領域の座標を利用して、仮想スライド・ビューアーは、選択された領域に対応する走査像にアクセスし、そのピクセル位置についてより高倍率で取得された走査像に対応する走査像ファイルからピクセル・データを取得する。次に、これらの拡大されたピクセル・データは、選択されたウィンドウ78内で低倍率ピクセルに重ねられ、これにより、拡大表示を行う。これと同じコンセプトは、他の種類の走査像にも有効である。例えば、ユーザは、明視野走査像を表示させて、その明視野走査像内で選択を行って、対応する暗視野走査像データ、蛍光データ、スペクトルデータ、クロマジェン分離で得たデータ等を見ることができる。 30 40

【0051】

図4Dは、この実施形態においてスライド・バー80が使用されていることを除いて同様なコンセプトを図示している。一つの走査像がスライド・バーの左に表示され、別の走査像がスライド・バーの右に表示されている。この場合では、明視野走査像が左に図示されており、暗視野走査像が右に配置されている。スライド・バーは、一組の走査像データから別のものへの移行を表している。スライド・バーを水平に動かすことにより、ユーザは、データ表示を変えることができる。具体的には、スライド・バーを左に動かすと、前にスライド・バーの左に位置していて、今度右にある明視野走査像のピクセルに、暗視野走査像の対応するピクセルを備えた仮想スライド・ビューアーが重ねられる。本発明のこ 50

のコンセプトは、全ての異なる表示に適用できることが分かっている。例えば、それぞれの側が異なる倍率であり、スライド・バーを左右にスライドさせるとスライド・バーが倍率を変えることができる。これは、明視野データに対して蛍光データ、異なるスペクトルデータ、クロマジェン分離から得られた異なるデータ等を見るのに利用することができる。

【0052】

標本に対して行う分析によっては、分析中にユーザが観察する走査像がいくつがあることがある。しかし、これら走査像の一部を、分析にとっても、また、その標本に関する報告書を作成するにも重要であるとユーザが判断することがある。この点を考慮して、本発明の仮想スライド・ビューアーでは、さらに、ユーザが走査像のスナップ・ショットを取ることができる。具体的には、走査像を見ている間に、関心がある特定の走査像にフラグを立てることができる。この場合、フラグが立てられた走査像の位置、倍率、サイズ、及び走査像の種類（明視野、暗視野等）などのパラメータが、データ、時間、及びユーザIDと共にデータベースに格納される。さらに、ユーザは、文章によるコメントをそのスナップ・ショットに付けることができる。これらのコメントも、データ、時間、及びユーザIDと共に格納される。システムの構成によっては、ユーザが、自らのスナップ・ショットだけ、又は全ユーザのスナップ・ショットを表示することを選択できる。さらに、図4Eに図示するように、保存された走査像をモニタに表示されたスナップ・ショット・ギャラリー84にサムネイル82として表示することもできる。このギャラリーは、低倍率マップ画像60に取って代わるものであってもよい。ユーザは、サムネイルをクリックすることで、これら保存されている画像を再検討することができる。これらの保存されている走査像は、組織の分析に関する報告書の作成に利用することもできる。

10

20

【0053】

本発明のコンピュータ・システムでは、ユーザが測定を行うこともできる。これらは、グラウンド全体、組織層、大きな細胞集合等の寸法のようなスライドの大規模構造化合物、又は個々のセルのようなより小さな化合物の測定かもしれない。測定は、セル形態、構成、セルに吸収された染料の量のような個々のセルの特徴に関係したものかもしれないし、組織断面その他におけるセル間の隣り合う関係のようなより全体的な特徴の測定かもしれない。さらに、同じ走査像の複数の表示から特徴を抽出して、最大限の情報を含む特徴群を作成することができる。走査像から抽出された特徴は、マルチビュー仮想スライド・ビューアーにおける新しい走査像の画像としてグラフィックで表し、表示することができる。

30

【0054】

本発明が関連し、前述した説明及び関連の図面にある教示の利益を有する、本発明の多くの変更や他の実施形態を当業者は思いつくであろう。したがって、本発明が開示した特定の実施形態に限定されないこと、及び、変更や他の実施形態が添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれると意図されていることが理解されるべきである。本明細書では特定の用語を用いているが、それらの用語は一般的かつ説明的な意味にのみ使用されており、限定目的で使用しているのではない。

【図面の簡単な説明】

40

【0055】

【図1】モニタ表示の説明図であり、従来の仮想スライド・ビューアーの動作を図示している。

【図2A】明視野及び蛍光顕微鏡用の基本的な顕微鏡構成の図である。

【図2B】暗視野及び明視野照明用の基本的な顕微鏡構成の図である。

【図2C】本発明の一実施形態により異なる台に移動させられた場合に、スライド上の位置の相互関係の説明図である。

【図3】本発明の一実施形態による仮想スライド観察システムの概略ブロック図である。

【図4A】本発明の仮想スライド観察システムによって表示されたデータの説明図であり、本発明の一実施形態により選択された領域の複数の走査像の表示を図示している。

50

【図4B】本発明の仮想スライド観察システムにより表示されたデータの説明図であり、本発明の一実施形態による関心のある走査像のフルスクリーン画像の表示を図示している。

【図4C】本発明の仮想スライド観察システムにより表示されたデータの説明図であり、本発明の一実施形態により第1の走査像に重ねられたある走査像のピクセルを図示している。

【図4D】本発明の仮想スライド観察システムにより表示されたデータの説明図であり、本発明の他の実施形態により第1の走査像に重ねられたある走査像のピクセルを図示している。

【図4E】本発明の仮想スライド観察システムにより表示されたデータの説明図であり、関心のある走査像のサムネイル・ギャラリーへの格納を図示している。

【図1】

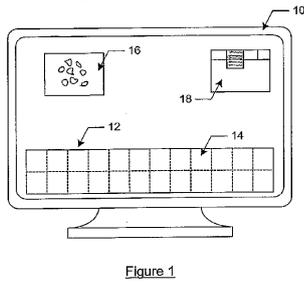


Figure 1

【図2A】

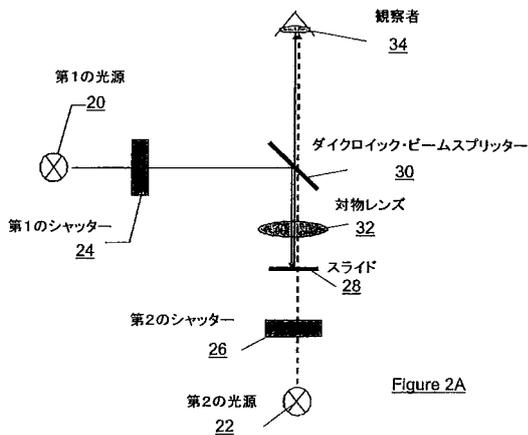


Figure 2A

【図2B】

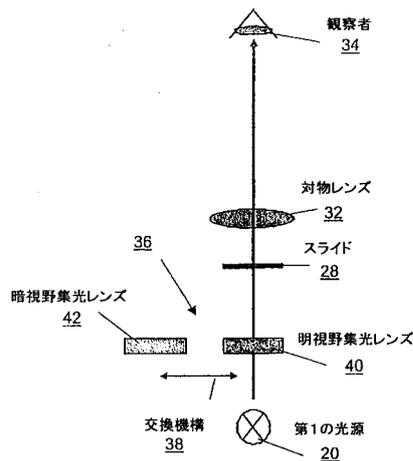


Figure 2B

【図 2 C】

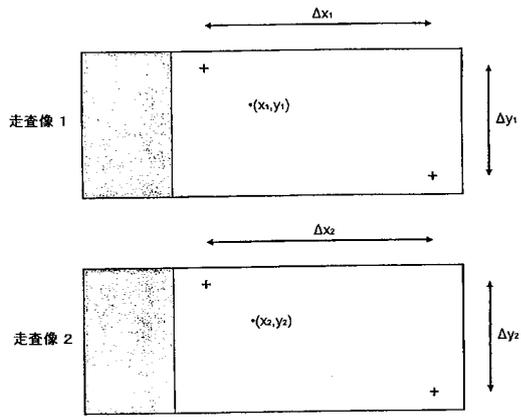


Figure 2C

【図 3】

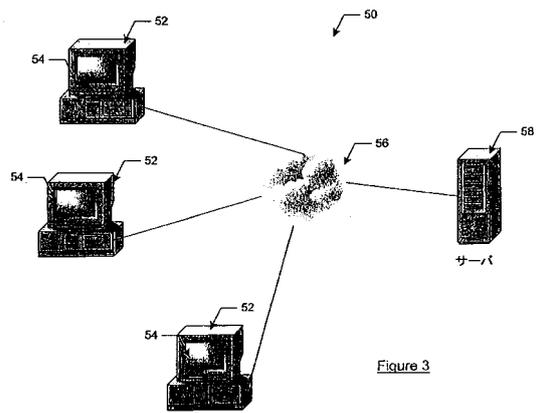


Figure 3

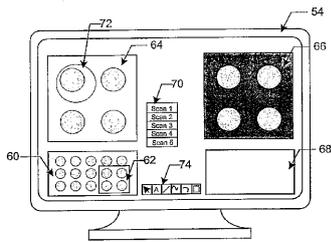


Figure 4A

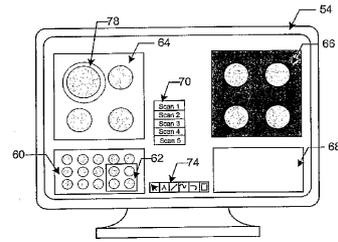


Figure 4C

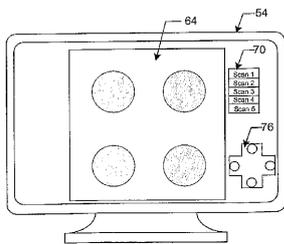


Figure 4B

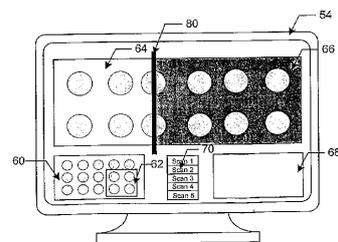


Figure 4D

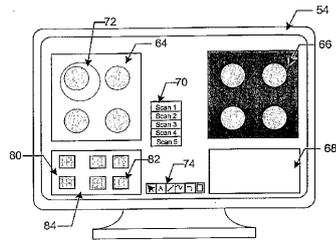


Figure 4E

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 03/14583
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G06F17/30 G02B21/36 H04N1/21 H04N1/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 H04N G06F G02B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 54052 A (BACUS RES LAB INC ;BACUS JAMES V (US); BACUS JAMES W (US)) 26 July 2001 (2001-07-26)	1,3-6,8, 13-17, 19-21, 23-26, 28, 33-37,39
Y	page 9, line 29 -page 21, line 18 page 30, line 1 -page 32, line 26 page 45, line 44 -page 46, line 2 page 64, line 27 -page 70, line 6 figures 1-4,9,10,32-34 --- -/-	2,4-7, 9-12,18, 22, 24-27, 29-32,38
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 July 2003		Date of mailing of the international search report 08/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Moorhouse, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US 03/14583

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 793 969 A (KAMENSKY LOUIS A ET AL) 11 August 1998 (1998-08-11)	1,3,8, 15-17, 20,21, 23,28, 36,37
Y	column 6, line 54 -column 10, line 34 figures 1-4	2,4-7, 9-12,18, 24-26,38
Y	US 6 038 067 A (GEORGE JOHN S) 14 March 2000 (2000-03-14) column 10, line 66 -column 11, line 8	2,8,22, 28
Y	WO 01 57576 A (ZASLAVSKI ALEXANDER ;GEFEN MICHAEL (IL); INSPECTECH LTD (IL); LEVI) 9 August 2001 (2001-08-09) the whole document	2,8,22, 28
Y	US 4 806 776 A (KLEY VICTOR B) 21 February 1989 (1989-02-21) column 36, line 20 -column 37, line 21 figure 82	2,8,22, 28
Y	US 4 852 985 A (FUJIHARA TADAFUMI ET AL) 1 August 1989 (1989-08-01) the whole document	2,8,22, 28
Y	WO 98 10320 A (KAPITZA HANS GEORG ;LEICA MIKROSKOPIE & SYST (DE)) 12 March 1998 (1998-03-12) claim 1	10-12, 18, 30-32,38
P,Y	WO 03 025554 A (MARCELOIL RAPHAEL ;TRIPATH IMAGING INC (US); GAHM THOMAS (US)) 27 March 2003 (2003-03-27) page 11, line 9 - line 18	7,9,27, 29
Y	US 5 313 572 A (YAMAMOTO SUSUMU ET AL) 17 May 1994 (1994-05-17) column 4, line 21 -column 6, line 14 figures 3-5	4-6, 24-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/14583

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0154052	A	26-07-2001	US 6396941 B1	28-05-2002
			AU 2963001 A	31-07-2001
			CA 2398736 A1	26-07-2001
			EP 1252604 A1	30-10-2002
			WO 0154052 A1	26-07-2001
			US 2002135678 A1	26-09-2002
US 5793969	A	11-08-1998	US 5587833 A	24-12-1996
			AU 1702397 A	01-08-1997
			WO 9725678 A1	17-07-1997
			CA 2166464 A1	19-01-1995
			EP 0707715 A1	24-04-1996
			IL 110257 A	28-09-2000
			JP 9503868 T	15-04-1997
			WO 9502204 A1	19-01-1995
			WO 9748999 A1	24-12-1997
			US 5602674 A	11-02-1997
			US 5790308 A	04-08-1998
			US 6038067	A
WO 9940471 A1	12-08-1999			
WO 0157576	A	09-08-2001	AU 2878601 A	14-08-2001
			WO 0157576 A2	09-08-2001
US 4806776	A	21-02-1989	US 4561731 A	31-12-1985
			DE 3108389 A1	08-04-1982
			JP 56137324 A	27-10-1981
US 4852985	A	01-08-1989	JP 2092134 C	18-09-1996
			JP 7122694 B	25-12-1995
			JP 63098619 A	30-04-1988
			DE 3734691 A1	28-04-1988
WO 9810320	A	12-03-1998	DE 19635666 C1	18-12-1997
			WO 9810320 A1	12-03-1998
			DE 59707803 D1	29-08-2002
			EP 0923752 A1	23-06-1999
			JP 2000517434 T	26-12-2000
			US 6452625 B1	17-09-2002
WO 03025554	A	27-03-2003	US 2003091221 A1	15-05-2003
			WO 03025554 A2	27-03-2003
US 5313572	A	17-05-1994	JP 3223966 A	02-10-1991

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ガーム, トーマス

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27244, バーリントン, アール・ドライヴ 204

(72) 発明者 デーラー, ライナー

ドイツ連邦共和国, 79379 ミュルハイム フェーギスハイム, ノイマットヴェーク 50

(72) 発明者 シュミット, ヨアヒム

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27517, チャペル・ヒル, セント・トーマス・ドライヴ 320

F ターム(参考) 2F065 AA03 AA56 BB02 FF04 GG01 JJ03 JJ12 JJ26 LL30 PP24
 QQ24 QQ31 SS13 SS14
 2H052 AA07 AB05 AC08 AC14 AC15 AF14 AF21 AF25
 5E501 AA01 AA24 AA25 AC23 AC37 BA03 BA05 BA09 CA02 CB02
 CB07 CB09 CB13 DA11 EA05 EA13 EB05 FA06 FA13 FA14
 FA25 FA42 FB04 FB44