

(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2010-504791

(P2010-504791A)

(43) 公表日 平成22年2月18日 (2010.2.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/08 (2006.01)	A 6 1 B 8/08	2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/17 (2006.01)	G 0 1 N 21/17 6 1 0	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2009-529810 (P2009-529810)
 (86) (22) 出願日 平成19年9月18日 (2007.9.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年3月26日 (2009.3.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2007/053763
 (87) 国際公開番号 W02008/038182
 (87) 国際公開日 平成20年4月3日 (2008.4.3)
 (31) 優先権主張番号 06121524.0
 (32) 優先日 平成18年9月29日 (2006.9.29)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

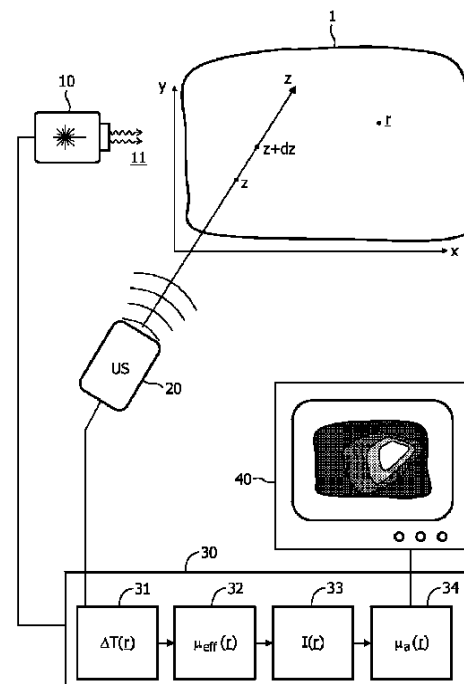
(71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エレクトロニクス エヌ ヴィ
 オランダ国 5 6 2 1 ベーアー アイン
 ドーフェン フルーネヴァウツウェッハ
 1
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (74) 代理人 100091214
 弁理士 大貫 進介
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光吸収係数の決定

(57) 【要約】

本発明は、患者の身体のような対象 (1) 中の光学的係数、特に光吸収係数 (μ_a) の決定のための検査装置および方法に関する。装置は、(たとえばレーザー) 光源 (10) からの加熱光ビーム (11) で対象 (1) を照射する前および後に第一および第二のパルス・エコーを記録する超音波スキャナ (20) を有する。評価ユニット (30) は、第二および第一のパルス・エコーの間に現れる見かけの変位に基づいて対象 (1) 内で加熱光ビーム (11) によって引き起こされた温度上昇のマップ ($\Delta T(r)$) を決定する。さらに、対象 (1) 内における局所的に隣接する温度上昇の評価により、有効散乱係数 ($\mu_{eff}(r)$) のマップが決定でき、これから対象 (1) 内での光強度の分布 ($I(r)$) が計算できる。最後に、測定位置 (r) における所望の光吸収係数 (μ_a) が、この位置における光強度および温度上昇から決定できる。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象中の少なくとも一つの測定位置における光学的係数の決定のための検査装置であって、

- ・前記測定位置に加熱光ビームを選択的に送る光源と；
- ・前記測定位置に送られた超音波パルスのパルス・エコーを測定する超音波スキャナと

；

- ・前記測定位置に加熱光ビームを送る前および後に測定されたパルス・エコーから前記測定位置における前記光学的係数を決定する評価ユニットとを有する、検査装置。

10

【請求項 2】

前記評価ユニットが、前記加熱光ビームによって前記対象中に誘起された温度上昇の空間的マップを決定する温度マッピング・モジュールを有することを特徴とする、

請求項 1 記載の検査装置。

【請求項 3】

前記評価ユニットが、前記対象中の有効光散乱属性の空間的マップを推定する散乱マッピング・モジュールを有することを特徴とする、

請求項 1 記載の検査装置。

【請求項 4】

前記評価ユニットが、前記測定位置における前記加熱光ビームの光強度を決定する強度推定モジュールを有することを特徴とする、

請求項 1 記載の検査装置。

20

【請求項 5】

前記光学的係数が、光吸収係数および / または光散乱係数を含むことを特徴とする、請求項 1 記載の検査装置。

【請求項 6】

前記加熱光ビームが所与のスペクトル組成の光のみを含むことを特徴とする、請求項 1 記載の検査装置。

【請求項 7】

前記光源および前記超音波スキャナが平行な放射方向をもつことを特徴とする、請求項 1 記載の検査装置。

30

【請求項 8】

特定の光吸収属性をもつ造影剤を前記対象中に注入する注入装置を有することを特徴とする、

請求項 1 記載の検査装置。

【請求項 9】

対象中の少なくとも一つの測定位置における光学的係数の決定方法であって：

- ・前記測定位置に送られた超音波パルスの第一のパルス・エコーを測定する段階と；
- ・前記測定位置に加熱光ビームを送る段階と；
- ・前記測定位置に送られた超音波パルスの第二のパルス・エコーを測定する段階と；
- ・前記第一および第二のパルス・エコーから前記光学的係数を決定する段階とを有する

40

、
方法。

【請求項 10】

前記光学的係数が前記対象内の複数の位置において決定されることを特徴とする、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

前記第一および第二のパルス・エコーから前記対象内の温度上昇のマップが決定されることを特徴とする、

請求項 9 記載の方法。

50

【請求項 1 2】

前記温度上昇のマップから前記測定位置における前記加熱光ビームの強度が決定されることを特徴とする、

請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

対象内の少なくとも一つの測定位置における光学的係数の決定のためのコンピュータ・プログラムが記憶されている記録担体であって、前記プログラムが請求項 9 記載の方法を実行するよう適応されている、記録担体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、光係数、特に対象の少なくとも一つの測定位置における光吸収係数の決定のための方法、記録担体および検査装置に関する。

【背景技術】

【0002】

物体の光吸収および散乱の属性はその物体の材料および化学組成についての貴重な情報を含んでいる。生物組織では、それらの属性はたとえば機能的な構造および病態生理学的な状態および領域を決定することを許容する。したがって、物体内の光吸収係数 (OAC: optical absorption coefficient) を測定するためにいくつかの方法が提案されている (非特許文献 1 および非特許文献 2 参照)。しかしながら、これらの技術のそれぞれは、
20 実際上のその使用を制限する固有の欠点がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献 1】B・C・ウィルソン (Wilson) ら、「組織の光学的性質の測定のための間接的技法対直接的技法 (Indirect versus direct techniques for the measurement of the optical properties of tissues)」、『光化学と光生物学 (Photocem Photobiol.)』、46、601 - 608、1987年

【非特許文献 2】A・A・オラエフスキー (Oraevsky) ら、「レーザー誘起過渡応力の時間分解検出による組織の光学的性質の測定 (Measurement of tissue optical properties by time-resolved detection of laser-induced transient stress)」、『応用光学 (Appl. Opt.)』、36、402、1997年
30

【非特許文献 3】R・セイプ (Seip)、E・S・エッビーニ (Ebbini)、「診断的超音波を使った加熱場への組織温度応答の非侵襲的推定」(Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound)、IEEE transactions on Biomedical Engineering、第42巻、第8号、第828 - 839頁、1995年

【非特許文献 4】F・ダック (Duck)、『組織の物理的性質：包括的参考書 (Physical Properties of Tissue)』、Elsevier Science & Technology Books

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

この背景に基づき、対象における少なくとも一つの特徴的な光係数、特に生物組織におけるOACの信頼できる決定のための手段を提供することが本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0005】

この目的は、請求項 1 記載の検査装置、請求項 9 記載の方法および請求項 1 3 記載の記録担体によって達成される。好ましい実施形態は従属請求項において開示される。

【0006】

本発明による検査装置は、対象の少なくとも一つの位置における光学的係数、たとえば
50

光吸収係数（OAC）および／または光散乱係数の決定のためにはたらく。ここで、前記位置は以下では「測定位置」と呼ばれる。本装置は以下のコンポーネントを有する。

【0007】

・測定位置に加熱光ビーム（heating light beam）を選択的に送る光源。ここで、加熱（heating）の用語は、光ビームが対象によって吸収されると温度上昇を誘起することを示す。光源は具体的には、最小限の発散（divergence）をもって確定したスペクトル組成および強度のビームを生成することを許容するレーザーであってもよい。

【0008】

・測定位置に送られた超音波パルスのパルス・エコーを測定する超音波スキャナ。当業者にはよく知られているように、超音波スキャナは典型的には、超音波（US）パルスを生成する超音波（US）発生器およびパルス・エコー、すなわち対象内の構造からの超音波パルスの反射を記録するUS受信器を有する。典型的には、US発生器およびUS受信器は、発生器および受信器として逐次的に作用する一つのトランスデューサによって実現される。

・測定位置に加熱光ビームが送られる前および後にそれぞれ測定された第一および第二のパルス・エコーから、前記測定位置における関心のある光学的係数を決定する「評価ユニット」。評価ユニットは典型的には、専用のハードウェアおよび／またはソフトウェアをもつマイクロコンピュータによって実現される。たとえば加熱光ビームのあとに光放出のない期間が続いて、その間に第二のパルス・エコーが測定されてもよい。あるいはたとえば加熱光ビームがさらなる光ビーム（特に前記加熱光ビームと同じ性質のもの）によって継続され、該さらなる光ビームが第二のパルス・エコーの測定の間、優勢となってもよい。

【0009】

前記検査装置は、超音波スキャナを援用して物質の光学的性質を決定することを許容する。ここで、光学的性質と超音波測定のための結び付きは、光の吸収に起因する熱生成である。具体的にはこの機構は、加熱光ビームが、物質の光学的性質、特にOACに関係する温度上昇を調査される対象において引き起こすことを含む。この温度上昇が今度は物質の音速の変化を誘起し、これが超音波パルス・エコーによって測定できる。本装置の利点は、測定されるべき光学的性質に直接依存しない異なる物理的品質、すなわち（超）音波を使うという事実にある。

【0010】

本発明のある好ましい実施形態では、前記評価ユニットは、加熱光ビームによって対象内に誘起される温度上昇の空間的マップを決定するための「温度マッピング・モジュール」を有する。「空間的マップ」とは、定義により、複数の空間的位置の、関連するデータ（たとえば温度値）への数学的なマッピングをいう。ここで、前記複数の空間的位置は、特に、線上または二次元領域内にあってよい。好ましくは、前記空間的マップは対象内の加熱光ビームの完全な経路を含む。

【0011】

本発明のあるさらなる実施形態では、前記評価ユニットは、対象内の有効光散乱属性のマップを推定する「散乱マッピング・モジュール」を有する。「有効光散乱属性」は典型的には、対象内での光の吸収および散乱の効果をまとめるもので、したがって入射光ビーム強度のうちどれだけが対象内の目標位置に到達するかを決める。有効光散乱属性は光誘起された温度上昇から推定できるので（たとえば加熱光ビームが相次いで到達した同じ光学的性質をもつ隣接し合う位置の温度上昇を比較することによる）、散乱マッピング・モジュールは好ましくは、前述の温度マッピング・モジュールと組み合わせられる。

【0012】

本発明のもう一つの実施形態によれば、前記評価ユニットは、測定位置における加熱光ビームの光強度を判別するための「強度推定モジュール」を有する。好ましくは、該モジュールはさらに、この強度を一つの位置だけでなく、対象を通る加熱光ビームの経路上のあらゆるところで決定することを許容するよう設計される。加熱光ビームの経路上の有効光散乱属性の知識が各点での光強度を導出するために利用できるため、強度推定モジュール

ルは好ましくは、前述の散乱マッピング・モジュールと組み合わせられる。なお、ひとたび測定位置における光強度および温度上昇がわかれば、そこでの光吸収係数は容易に推定できる。

【0013】

光源によって放出される光は、原理的には、いかなるスペクトル組成を有していてもよい。しかしながら、好ましくは、光源によって放出される加熱光ビームは、所与のスペクトル組成の光、たとえば一つの特定の波長のまわりに多少なりとも鋭く中心をもつ単色光のみを含む。この場合、関心のある光学的係数のスペクトル依存性を調査すること、および／または特定の波長のみに現れるとわかっている効果に焦点を合わせることが可能である。

10

【0014】

最も一般的な構成では、加熱光ビームと超音波パルスは、完全に異なる独立した方向で対象中に放射されてもよい。しかしながら、好ましくは、光源および超音波スキャナは、平行な放出方向をもつよう、すなわち加熱光ビームおよび超音波パルスが同じ方向に進むよう構成される。この場合、超音波スキャナの測定は、光伝搬の経路に沿った条件を直接反映することになり、関心のある光学的係数の計算が単純化される。

【0015】

前記検査装置はさらに、特定の光吸収属性をもつ造影剤 (contrast agent) を対象中に注入する注入装置を有していてもよい。注入装置はたとえば、患者の血管系への造影剤の確定的な送達のための、関連装備を伴った注射器 (syringe) を含んでいてもよい。すると、対象内の造影剤の位置が、その特有の光学的性質のため、決定できる。これは解剖学的構造および／または個別的な (病的なまたは健全な) 組織成分を識別することを許容する。

20

【0016】

本発明はさらに、対象の少なくとも一つの測定位置における光学的係数の決定のための方法に関する。本方法は：以下のステップを含む。

- ・測定位置に送られる超音波パルスの第一のパルス・エコー (first pulse echoes) を測定する。
- ・前記測定位置に加熱光ビームを送る。
- ・加熱光ビームが送られたのちに前記測定位置に送られる超音波パルスの第二のパルス・エコー (second pulse echoes) を測定する。
- ・前記第一および第二のパルス・エコーから関心のある光学的係数を決定する。

30

【0017】

本方法は一般に、上記の種類の検査装置で実行できるステップを形成する。したがって、本方法の詳細、利点および改良については先の記述を参照されたい。

【0018】

本方法のある好ましい実施形態では、関心のある光学的係数が、対象内の複数の位置で決定され、それにより多少なりとも密にサンプリングされた (一次元、二次元または三次元の) 空間的マップが与えられる。

40

【0019】

本方法のもう一つの実施形態では、対象内における加熱光ビームによって誘起された温度上昇のマップが、前記第一および第二のパルス・エコーから決定される。この温度上昇は、考えている位置における光吸収係数および光強度に直接的に比例する。

【0020】

前述のアプローチのさらなる発展では、少なくとも前記測定位置において、加熱光ビームの強度が温度上昇のマップから決定される。測定位置に到達した光強度を知ること、測定された温度上昇から光吸収係数を推定することが許容される。測定位置における光強度の決定は、特に、加熱光ビームの経路上での有効光散乱属性の決定を含んでいてもよい。該有効光散乱属性は今度は、ほぼ一定の光学的性質をもつ小領域における温度上昇を比

50

較することから推論できる。

【0021】

最後に、本発明は、対象内の少なくとも一つの測定位置における光学的係数の決定のためのコンピュータ・プログラムが記憶されている記録担体、たとえばフロッピーディスク、ハードディスクまたはコンパクト・ディスク（CD）を含む。ここで、前記プログラムは、前述の種類の方法を実行するよう適応されている。

【0022】

本発明のこれらおよびその他の側面は、以下に述べる実施形態を参照することから明白となり、明快にされるであろう。これらの実施形態は、付属の図面を援用して例として記載される。

10

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】レーザー光源、超音波スキャナおよび評価ユニットを有する本発明に基づく検査装置の原理スケッチを示す図である。

【図2】測定原理に関係する数式をまとめた図である。

【図3】対象の光吸収係数の決定のための典型的な検査手順の流れ図である。

【図4】例示的なパルス・エコー波形を、全体像（左上）および三つの拡大窓において示す図である。

【図5】図4のデータから決定された、位相シフトの対象内の深さへの依存性を示す図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0024】

同様の参照符号は同一または類似の構成要素を指す。

【0025】

光波が組織中を伝搬するとき、減衰および散乱の両方を受ける。減衰、散乱および非等方性は、強い散乱条件のもとでの光伝搬を記述する放射輸送（radiation transport）概念の拡散近似（diffusion approximation）内で組織属性を定義する。関連する吸収係数および散乱係数は照射波長に依存する。可視および近赤外（NIR）での波長に対する生物組織の典型的な光吸収係数（OAC）は、筋肉については $2 - 11 \text{ cm}^{-1}$ 、血液については $1 - 5 \text{ cm}^{-1}$ 、表皮については 40 cm^{-1} 程度である。散乱係数は表皮については 140 cm^{-1} 程度、筋肉については $200 - 500 \text{ cm}^{-1}$ である。OACは、組織の性質についての情報のみならず、組織の病態生理学的状態（たとえば、ヘモグロビン酸素飽和度、グルコース・レベル（ $\lambda = 488 \text{ nm}$ ））についての情報も与えることが知られている。さらに、OACの波長依存性が媒質中に存在する化学成分の非常に特定のシグネチャを与えるので、生物媒質のOACを画像化するマッピング方法は機能的撮像のための主要な関心となることができる。さらに、特に固有の波長を吸収する、血液中に注入される疾病固有の光学剤（optical agent）を用いれば、病変領域のOACは、そうした化合物を使うことによりバックグラウンドOACに関して向上したコントラストをもつことができ、深いところでの画像化（imaging in depth）を可能にする。こうした理由により、対象内のOACの測定のための信頼できかつ実現可能な方法がきわめて望ましい。

30

40

【0026】

光、特にレーザー光が生きている組織の性質を調査するために使われるとき、所与の波長における最大許容レーザー強度を規定する安全規則を守る必要がある。典型的な限界はたとえば、パルス当たり 20 mJ/cm^2 （超短レーザー（ultra-short laser）の場合）または 532 nm レーザー波長での連続波（CW: continuous wave）の場合は 0.2 W/cm^2 である。この限界は赤外波長領域では上がって 1064 nm では 40 mJ/cm^2 （パルス当たり）または 0.4 W/cm^2 （CW）に達する。しかしながら、ある種の用途については、著しくより高い（たとえば2桁高い）強度の安全な使用が立証されている。したがって、前述の数値は、本発明との関連でより高い強度の使用を排除するものではない。

50

【 0 0 2 7 】

前述の（許容される）光エネルギーのレベルは、典型的には調査される組織における 1cm^3 当たり1ジュール未満の熱投下および1ケルビン未満ないし数ケルビンの温度上昇につながる。熱はその後徐々に、レーザーを吸収する熱源から周辺の組織に拡散する。この光誘起の温度上昇に関し、通常体温（ 37°C ）より10 - 15K程度高い温度上昇 ΔT については、生物組織（含水率が高い）中の音速 v が温度とともに上昇することが知られている。通常体温からの小さな上昇（ $\Delta T < 10\text{K}$ ）については、依存性は図2の式(1)のようにほぼ線形である。ここで、 $v_0 \sim 1540\text{m/s}$ は通常体温での基準音速であり、 α_c は $0.1\%K^{-1}$ 程度である。この音響的特徴が、伝統的なパルス・エコー超音波撮像およびエラストグラフィ（elastography）に想を得た信号処理（非特許文献3参照）を使って参照基準からの温度上昇をマッピングするために使用された。

10

【 0 0 2 8 】

上記の考察に基づき、ここでは、レーザー誘起温度上昇を画像化するためにパルス・エコー超音波（PEU: pulse-echo ultrasound）を使い、その温度上昇から関心のある対象内のOACを推定することが提案される。温度上昇のマップとOAC分布との間の関係が空間および時間的に線形であるとする（レーザー強度は一樣であると想定される）、PEUは、診断目的のための多くの情報をもたらすことのできるOACの画像を再構成する潜在力をもつ。

【 0 0 2 9 】

図1は、提案されるアプローチを実現する検査装置の原理スケッチを示している。本装置は、対象1、たとえば患者の皮膚の下の組織領域の光学的性質を調査するために使用される。ここで、参照目的のため、xy座標系が描かれている。簡単のため、以下の考察は、対象を通る断面に限定されるが、こうした考察は三次元の場合に簡単に拡張できる。本検査装置は以下の構成要素を有する。

20

【 0 0 3 0 】

・x方向に沿って伝搬する加熱光ビーム11で対象1を照射するレーザー光源10。

【 0 0 3 1 】

・z方向に沿って超音波パルスを放出する超音波スキャナ20。z方向は、最も一般的な場合には、xy座標系に関して、特に光伝搬の前記方向に関して斜めであることができる。USスキャナ20は典型的には、最初に超音波パルスを放出し、次いで特徴的な移動時間のうち対象から返ってくるこのパルスのエコーを記録するUSトランスデューサを有する（図4は、そのような超音波スキャナによって記録される例示的なパルス・エコー波形を示している）。

30

【 0 0 3 2 】

・評価ユニット30、たとえばワークステーション。これに前記超音波スキャナ20が、そして任意的には前記レーザー光源10も結合されている。評価ユニット30は、専用ハードウェアまたは好ましくはコンピュータ・プログラムの好適なルーチンによって実現されうるいくつかのモジュール31～34を有する。

【 0 0 3 3 】

・決定された光吸収係数OACのマップのような測定結果を示す表示ユニット40、たとえばコンピュータ・モニター。

40

【 0 0 3 4 】

以下では、提案される測定アプローチの基本原理を、図2にまとめた数式を参照して説明する。この放射輸送アプローチ、特定的には拡散近似によれば、組織内のある深さ x での加熱光ビームの強度 $I(x, y)$ は、式(2)に表されるように、入射表面における入射強度 I_0 に関係する。ここで、完全な空間時間的強度 $I^*(x, y, t)$ は空間的関数および時間的関数の積であることが想定されており、空間部分については平面波配位が想定されている。有効散乱係数 μ_{eff} は式(3)におけるように定義され、ここで、 μ_a 、 μ_s および g はそれぞれ吸収係数、散乱係数および非等方性係数である。これらは式(2)においては一定であると想定されている。現実の組織については、これらは空間的に変化があり、光照射波長に依存

50

する。

【0035】

光照射の時間的依存性 $f(t)$ は、光パルスが温度の拡散速度より時間的にずっと短い場合には、瞬間的であると想定できる。もう一つの極端は、連続波照射である。このときは拡散プロセスは何らかの移行時間のうち安定化し、配位は定常状態になる。

【0036】

組織内の位置 $\underline{r} = (x, y)$ (図1参照)における強度 $I(\underline{r})$ をもつ入射光ビームの一部のみが吸収される。ここで、吸収されるエネルギー密度 q_{laser} は光吸収係数(OAC) μ_a に比例する。空間的分布に加えて吸収および照射スペクトル属性を考えると、吸収されるエネルギー q_{laser} は式(4)によって与えられる。式(4)は、以下では式(5)によって近似される。吸収されるエネルギー密度 q_{laser} のため、各吸収中心が熱源として振る舞う。

10

【0037】

これらの熱源から帰結する温度分布 $T(\underline{r}, t)$ は、生体熱方程式(6)から導出できる。ここで、 ρ は密度、 c は比熱、 k は熱伝導度、 q_{laser} は光吸収項、 q_{pm} は灌流(perfusion)および代謝(metabolic)活動からの効果を含む項である。短い時間スケールについては、最後の項 q_{pm} は重要な役割を果たさず、無視できる。この方程式を非吸収性組織内に置かれた単一の球状吸収粒子の場合について解くと、時間 t が十分大きく、進行する熱拡散プロセスがあるとして、式(7)の温度分布が得られる。

【0038】

組織の特徴的な拡散時間(これは数秒のオーダーである)より小さい短い加熱時間については、熱伝達方程式(6)は式(8)に簡略化できる。ここで、 t_{laser} はレーザーがオンであった時間を表し、 ΔT は誘起された温度上昇を表す。考慮対象の組織種別についての ρ および c の値(たとえば非特許文献4より)、レーザー・オン時間 t_{laser} 、測定位置 $\underline{r}$ におけるレーザー強度 $I = I(\underline{r})$ および温度上昇 ΔT (超音波データから測定される)を知っていれば、光吸収係数 μ_a を式(8)から得ることができる。したがって、以下では、足りないデータ、すなわち(i)温度上昇 ΔT および(ii)レーザー強度 $I(\underline{r})$ をどのようにして決定できるかを説明する。

20

【0039】

組織のある領域が加熱されるとき、帰結する温度変化 ΔT は音速の変動につながる。結果として、加熱された領域からの後方散乱された超音波エコー(無線周波RFでの)は時間シフトを受け、これらの時間シフトは、媒質を通じて名目的な一定の音速 v_0 (典型的には1540m/s)を想定すればみかけの変位 u にマッピングできる。以下では、みかけの変位が超音波ビームの伝搬の方向 z にのみ依存すること、すなわち $u = u(z)$ が想定される。USパルスが位置 z から位置 $z + dz$ まで(図1参照)進むのに要する時間 dt は式(9)によって記述される。US受信器はこの時間 dt を、シフトされた位置 $z + u(z)$ からシフトされた位置 $z + u(z) + dz + du$ への一定速度 v_0 での音の伝搬によって引き起こされるものと解釈する(式(10)参照)。式(9)と式(10)を組み合わせると、式(11)が得られる。この式(11)から、式(1)を援用して式(12)が導出できる。無次元量 $du(z)/dz$ は、みかけの変位の空間勾配なので、「温度誘起変形(temperature-induced strain)」と称される。この温度誘起変形は、当業者によく知られた方法で、超音波RF後方散乱データから測定される。こうして、組織の温度マップ $\Delta T(\underline{r})$ を得るために、パルス・エコー・スペックル測定が使用できる。

30

40

【0040】

さらに、パルス・エコーは、組織の幾何形状および構造を提供する。組織の幾何形状/構造およびその温度上昇マップ $\Delta T(\underline{r})$ はさらに、光吸収および散乱分布を生成するのに十分である。この目的のため、二つの近接した位置 $\underline{r}_A = (x_A, y_A)$ 、 $\underline{r}_B = (x_B, y_B)$ における温度上昇の比が式(13)において考慮される。ここで、物質係数 μ_a 、 ρ 、 c は前記二つの位置においてほぼ同じであると想定される(たとえば $\underline{r}_A$ および $\underline{r}_B$ が同じ種別の組織から選ばれる場合)。こうして、式(2)に現れる有効散乱係数 μ_{eff} は、測定された温度上昇 $\Delta T(\underline{r}_A)$ 、 $\Delta T(\underline{r}_B)$ および測定された距離 $(x_B - x_A)$ から導出できる。この手順を対象全体について繰り返すことで、有効散乱係数のマップ $\mu_{\text{eff}}(\underline{r})$ が得られる。

50

【 0 0 4 1 】

次のステップでは、位置 $\underline{r}$ に到達する加熱光ビームの強度 $I(\underline{r})$ が、一般化された式(2)の積分によって、今やわかっている有効散乱係数 $\mu_{eff}(\underline{r})$ を援用して、決定できる。

【 0 0 4 2 】

最後に、今や ΔT および $I(\underline{r})$ は両方ともわかっているので、位置 $\underline{r}$ におけるOAC μ_a は、式(8)から直接計算できる。

【 0 0 4 3 】

光吸収マッピング手順の記載された基本的ステップは、該基本の手順を異なるトランスデューサ位置について繰り返すことによって、多層組織の場合に容易に拡張できる。特に単純な場合は、レーザー照射がトランスデューサ側からくる場合である（すなわち、光伝搬が図1のパルス・エコー線 z に沿っている）。パルス・エコーは本来的に深さ情報（よって上記で考えた位置 $\underline{r}_A$ と $\underline{r}_B$ の間の離間）を与えるので、OAC組織マップを見出すために組織の幾何形状／構造を知ることは要求されない。

【 0 0 4 4 】

図3は、上で説明した原理に基づいて図1の検査装置を用いた典型的な測定手順の流れ図を示している。手順はステップ101で、光活性のある物質を造影剤として関心のある身体体積中に任意的に注入することをもって始まる。造影剤は、患者の内部の何らかの個別的な組織を特に目標にしうる。可能な造影剤の例は、インドシアニングリーン（ICG: indocyanine green）およびナノ粒子である。

【 0 0 4 5 】

次のステップ102では、第一のパルス・エコー信号が超音波スキャナ20を用いて記録される。この信号から、ステップ105において、身体構造画像が任意的に決定できる。

【 0 0 4 6 】

前記第一のパルス・エコーの記録後、ステップ103で、対象は初期強度 I_0 の加熱レーザー光ビームでパルス継続時間 t_{laser} にわたって照射される。加熱光ビームは、対象の照射された領域における関連した温度上昇 ΔT を誘起する。照射後すぐに、ステップ104において、パルス・エコーの第二の画像が超音波スキャナ20で記録される。この画像は好ましくは、ステップ102の第一のパルス・エコー画像と同じ撮像パラメータ（スキャナ位置、周波数、視角など）をもって生成される。

【 0 0 4 7 】

第二のパルス・エコー画像において見出される第一のパルス・エコー画像に対する温度誘起された変形 du/dz がステップ106において式(12)に従って評価され、局所的な温度上昇 $\Delta T(\underline{r})$ が導出される。このステップ106は、図1に示される評価ユニット30の「温度マッピング・モジュール」31において実行される。

【 0 0 4 8 】

次のステップ107では、温度マップ $\Delta T(\underline{r})$ が、そして任意的にはステップ105で得られた構造的画像も、式(13)に従って有効散乱係数のマップ $\mu_{eff}(\underline{r})$ を決定するために使用される。このステップ107は、評価ユニット30の「散乱マッピング・モジュール」32において実行される。

【 0 0 4 9 】

有効散乱係数のマップ $\mu_{eff}(\underline{r})$ に基づいて、対象を通じた光強度分布 $I(\underline{r})$ がステップ108において、所与の初期光強度 I_0 および加熱光ビームの方向に基づいて、式(2)に従って決定できる。このステップ108は、評価ユニット30の「強度マッピング・モジュール」33において実行される。

【 0 0 5 0 】

最後のステップ109では、OACの所望されるマップ $\mu_a(\underline{r})$ が、式(8)を援用して、先に得られた強度 $I(\underline{r})$ および温度上昇 $\Delta T(\underline{r})$ から決定される。このステップは、評価ユニット30の「OACマッピング・モジュール」34において実行される。OACに加えて、あるいはOACの代わりに、散乱係数 μ_s のような他の光学的係数が決定されることもできる。

【 0 0 5 1 】

まとめると、超音波パルス・エコー画像から光吸収係数を取得する記載される方法は、次の基本的ステップを含む：

- 1) 光照射露光の前およびすぐ後に超音波パルス・エコー画像が取得される。ここで、照射の前および後の一つのパルス・エコー線が、その線に沿ったOACを得るために十分でありうる。
- 2) 同じOACを共有する組織区画に属する少なくとも二つの空間的に離間した点において温度変化が同定される。
- 3) 前述の点の間の温度変化の比およびそれらの点の間隔から、前記温度変化およびその深さ情報の少なくとも一つと組み合わせて、光吸収係数が得られる。関連する点の最小の必要とされる間隔は、温度取得プロセスの解像度によってのみ決定される。

10

【 0 0 5 2 】

図4は、水中に浸されたブロック形状のインク・ドープされた寒天ゲルから得られた例示的なパルス・エコー波形を示している（縦軸：相対単位；横軸：パルス伝搬時間 t ）。インクはファントム製造工程の間に一様に分散された。パルス化されたナノ秒Nd:YAGレーザーがファントムの側方から光らされ、超音波パルス・エコー取得線に沿って一様な照射が与えられた。USトランスデューサは、光方向に垂直なファントムの辺に沿って整列されていた（図1において x 軸に垂直な軸 z に対応）。図示した、ファントムからの捕捉されたエコー（左上の図）では、二つの信号——レーザー照射前および後のもの——が強く重なり合っており、グラフ1、2、3に示されるように拡大してはじめて分解できる。これらのグラフ1、2、3によれば、照射後信号には位相（時間）シフトがある（上で考えたみかけの変位 u に対応）。位相シフトは累積的なので、照射後信号は窓1では照射前信号に重なり、より大きな深さでは照射前信号から徐々に分離していく（窓2および3）。レーザー照射はファントム表面に沿って一様であり、一様な温度変化につながる。したがって、位相シフトは線形に増加/減少する。これに関し、図5は、ファントムの長さ（横軸、パルス伝搬時間 t で測る）に沿った位相シフト ϕ （縦軸）におけるほぼ線形の降下を示している。式(12)を使うと、これはレーザーパルスを加えたのちのファントムにおける2Kの温度上昇に対応する（ファントムについて $\alpha_c = 0.001$ として）。曲線の傾き $d\phi/dt = -\alpha_c \omega_0 \Delta T$ （ここで $\omega_0 = 2\pi \cdot 10\text{MHz}$ ）は、ファントムにおける、2cmの加熱されたゾーンについて1.7Kの程度の温度上昇を示す。

20

30

【 0 0 5 3 】

最後に、本願において、「有する」「含む」の語は他の要素やステップを排除しないこと、単数形の表現が複数を排除しないこと、単一のプロセッサまたは他のユニットがいくつかの手段の機能を成就してもよいことを指摘しておく。本発明は、新規な特徴的要素の一つ一つおよび特徴的要素の一つ一つの組み合わせに存する。さらに、請求項における参照符号は請求項の範囲を限定するものと解釈してはならない。

【 図 1 】

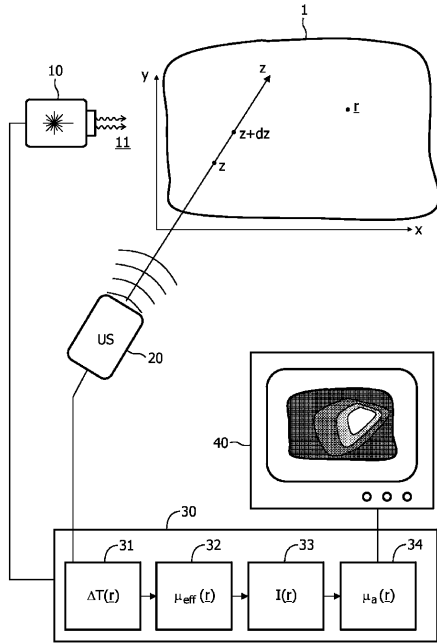


FIG. 1

【 図 2 】

$$\begin{aligned}
 v &= v_0 \cdot (1 - \alpha_c \Delta T) & (1) \\
 I^*(x, t) &= I(x) \cdot f(t) = I_0 \exp(-\mu_{\text{eff}} x) \cdot f(t) & (2) \\
 \mu_{\text{eff}} &= \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s(1-g))} & (3) \\
 q_{\text{laser}} &= \int \mu_a(r, \lambda) I(r, \lambda) d\lambda & (4) \\
 q_{\text{laser}} &= \mu_a(r) I(r, t) & (5) \\
 \rho C \frac{\partial T}{\partial t} &= \nabla \cdot (k \nabla T) + q_{\text{laser}} + q_{\text{pm}} & (6) \\
 T(r, t) &\propto \exp(-r^2/kt) / (kt)^{3/2} & (7) \\
 \rho C \Delta T &= \mu_a \cdot I(r) \cdot t_{\text{laser}} & (8) \\
 dt &= v(z) \cdot dz & (9) \\
 dt &= v_0 \cdot [(z+u(z)+dz+du) - (z+u(z))] & (10) \\
 \frac{v(z)}{v_0} &= 1 + \frac{du}{dz} & (11) \\
 \Delta T &= -\frac{1}{\alpha_c} \frac{du(z)}{dz} & (12) \\
 \frac{\Delta T(r_A)}{\Delta T(r_B)} &= \frac{(\mu_a/\rho C)_A I(r_A) t_{\text{laser}}}{(\mu_a/\rho C)_B I(r_B) t_{\text{laser}}} = \frac{I(r_A)}{I(r_B)} = \exp(\mu_{\text{eff}}(x_B - x_A)) & (13)
 \end{aligned}$$

FIG. 2

【 図 3 】

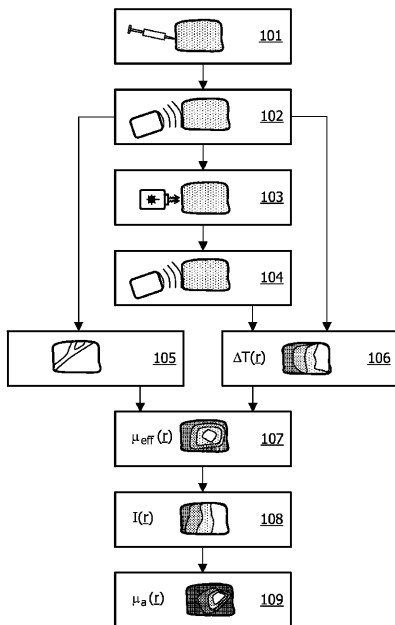


FIG. 3

【 図 4 】

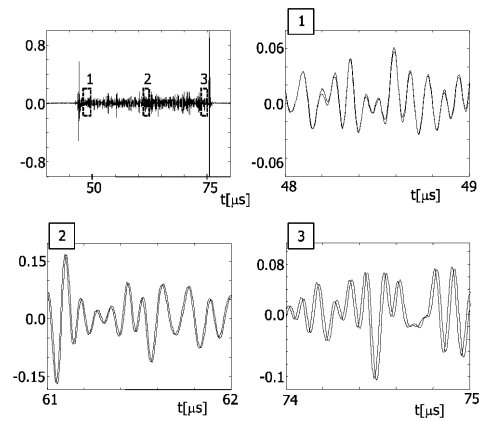


FIG. 4

【図 5】

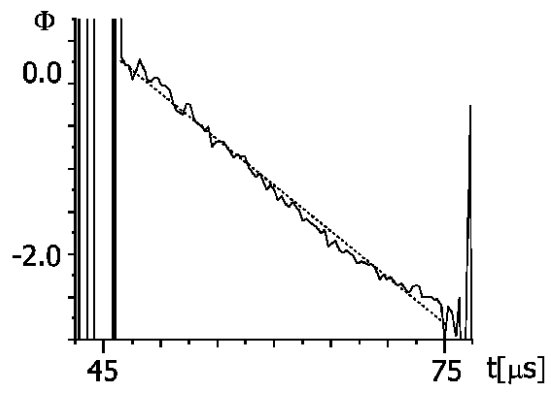


FIG. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/053763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. G01N29/24	A61B5/00	G01N21/17 G01N21/47
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)		
G01N A61B		
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, INSPEC, COMPENDEX, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/085725 A1 (NAGAR RON [IL] ET AL) 21 April 2005 (2005-04-21)	1,4, 6-10,13
Y	abstract; claim 14; figures 1A-6B paragraphs [0029] - [0140]	2,3,5, 11,12
Y	WO 2004/086965 A (GLUCON INC [US]; PESACH BENNY [IL]; BITTON GABRIEL [IL]; BALBERG MICHA) 14 October 2004 (2004-10-14) abstract; claims 1-5 page 4, line 16 - page 6, line 2 -/-	3,5
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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 "I" 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 March 2008		25/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Uttenthaler, Erich

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2007/053763

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	IRINA V LARINA ET AL: "Real-time optoacoustic monitoring of temperature in tissues; Optoacoustic monitoring of temperature in tissues" JOURNAL OF PHYSICS D. APPLIED PHYSICS, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB, vol. 38, no. 15, 7 August 2005 (2005-08-07), pages 2633-2639, XP020083247 ISSN: 0022-3727 abstract; figure 1 page 2634, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, last paragraph	2,11,12
Y	ANAND A ET AL: "Ultrasonic determination of three-dimensional spatial and temporal thermal distribution for therapy monitoring" 2006 IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON ACOUSTICS, SPEECH, AND SIGNAL PROCESSING 14-19 MAY 2006 TOULOUSE, FRANCE, 19 May 2006 (2006-05-19), pages II-1108-II-1111, XP002472118 2006 IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (IEEE Cat. No. 06CH37812C) IEEE Piscataway, NJ, USA ISBN: 1-4244-0469-X abstract; figure 1 the whole document	2,11,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/053763

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005085725	A1	21-04-2005	NONE	
WO 2004086965	A	14-10-2004	EP 1613208 A1	11-01-2006
			JP 2006521869 T	28-09-2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

１．フロッピー

(72)発明者 サヴリ，ダヴィド

オランダ国，５６５６ アーエー アインドーフエン，ハイ・テク・キャンパス ４４

(72)発明者 ヤンコヴィッチ，ラディスラフ

オランダ国，５６５６ アーエー アインドーフエン，ハイ・テク・キャンパス ４４

(72)発明者 アナンド，アジャイ

オランダ国，５６５６ アーエー アインドーフエン，ハイ・テク・キャンパス ４４

Fターム(参考) 2G059 AA02 BB08 BB12 DD01 EE16 FF02 GG01 GG08 HH02

4C601 DD20 DD22 DE06 EE10 HH04 JB37

专利名称(译)	光吸收系数的测定		
公开(公告)号	JP2010504791A	公开(公告)日	2010-02-18
申请号	JP2009529810	申请日	2007-09-18
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司的Vie		
[标]发明人	サヴリダヴィド ヤンコヴィッチラディスラフ アナンドアジャイ		
发明人	サヴリ,ダヴィド ヤンコヴィッチ,ラディスラフ アナンド,アジャイ		
IPC分类号	A61B8/08 G01N21/17		
CPC分类号	G01N29/2418 A61B5/0059 A61B5/0095 A61B8/08 G01N21/1702 G01N21/4795 G01N2021/1706 G01N2291/02466 G01N2291/02475		
FI分类号	A61B8/08 G01N21/17.610		
F-TERM分类号	2G059/AA02 2G059/BB08 2G059/BB12 2G059/DD01 2G059/EE16 2G059/FF02 2G059/GG01 2G059/ /GG08 2G059/HH02 4C601/DD20 4C601/DD22 4C601/DE06 4C601/EE10 4C601/HH04 4C601/JB37		
代理人(译)	伊藤忠彦		
优先权	2006121524 2006-09-29 EP		
其他公开文献	JP5379005B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种用于确定物体中的光学系数的系统，包括超声波扫描器，用于利用来自光源的加热光束照射物体之前和之后的第一和第二脉冲回波。评估单元基于在第二和第一脉冲回波之间出现的表观位移来确定由物体内的加热光束引起的温度升高图。

