

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 1/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880003385.X

[43] 公开日 2010年2月10日

[11] 公开号 CN 101646379A

[22] 申请日 2008.1.30

[21] 申请号 200880003385.X

[30] 优先权

[32] 2007.1.31 [33] JP [31] 021558/2007

[86] 国际申请 PCT/JP2008/051440 2008.1.30

[87] 国际公布 WO2008/093745 日 2008.8.7

[85] 进入国家阶段日期 2009.7.29

[71] 申请人 奥林巴斯株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 森下弘靖

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 黄纶伟

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 13 页

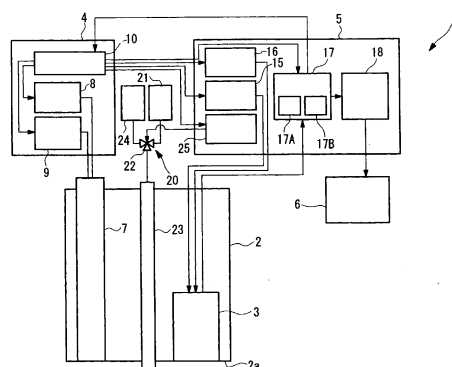
[54] 发明名称

活体组织用荧光观察装置

[57] 摘要

本发明通过消除由于从内窥镜前端到活体表面的距离的不均匀性或活体表面的凹凸引起的不均匀,从而精度良好地观察可选择性地对正常组织和异常组织进行染色的荧光色素的浓度分布。一种活体组织用荧光观察装置,其特征在于,该荧光观察装置具有:激励光光学系统,其对吸附或渗透有第1荧光色素和第2荧光色素的活体组织照射激励光,该第1荧光色素在活体组织中的正常组织和异常组织中具有不同的染色性,该第2荧光色素与该第1荧光色素相比荧光波长或吸收波长不同,并且在正常组织和异常组织中具有非选择性的染色性,该激励光同时激励所述第1荧光色素和第2荧光色素、或者分时激励所述第1荧光色素和第2荧光色素;荧光检测部,其分离由来自该激励光光学系统的激励光激励起的来自第1荧光色素和第2荧光色

素的荧光进行检测;补偿处理部,其根据由该荧光检测部检测到的来自第2荧光色素的信息,来补偿来自第1荧光色素的信息;以及显示部,其显示由该补偿处理部补偿后的信息。



1. 一种活体组织用荧光观察装置，其特征在于，该活体组织用荧光观察装置具有：

激励光光学系统，其对吸附或渗透有第 1 荧光色素和第 2 荧光色素的活体组织照射激励光，所述第 1 荧光色素在活体组织中的正常组织和异常组织中具有不同的染色性，所述第 2 荧光色素与所述第 1 荧光色素相比荧光波长或吸收波长不同，并且在活体组织中的正常组织和异常组织中具有非选择性的染色性，所述激励光同时激励所述第 1 荧光色素和第 2 荧光色素、或者分时激励所述第 1 荧光色素和第 2 荧光色素；

荧光检测部，其分离由来自所述激励光光学系统的所述激励光激励起的来自所述第 1 荧光色素的荧光、和来自所述第 2 荧光色素的荧光进行检测；

补偿处理部，其根据由所述荧光检测部检测到的来自所述第 2 荧光色素的荧光信息，来补偿来自所述第 1 荧光色素的荧光信息；以及

显示部，其显示由所述补偿处理部补偿后的荧光信息。

2. 根据权利要求 1 所述的活体组织用荧光观察装置，其特征在于，所述第 2 荧光色素是阳离子性的。

3. 根据权利要求 1 所述的活体组织用荧光观察装置，其特征在于，所述第 2 荧光色素具有脂质亲和性。

4. 根据权利要求 1 所述的活体组织用荧光观察装置，其特征在于，所述补偿处理部利用来自第 2 荧光色素的荧光信息，对由所述荧光检测部检测到的来自第 1 荧光色素的荧光信息进行归一化。

5. 根据权利要求 1 所述的活体组织用荧光观察装置，其特征在于，所述荧光检测部具有单一观察光学系统，所述单一观察光学系统相对于所述激励光光学系统固定在相对位置上，将来自所述第 1 荧光色素和第 2 荧光色素的荧光一起引导到所述荧光检测部。

活体组织用荧光观察装置

技术领域

本发明涉及活体组织用荧光观察装置。

背景技术

已知在癌等异常组织和其他正常组织中发现的分子量、细胞活性等存在区别,提出了以下方法:使用荧光探针(荧光色素: fluorescence probe)将该区别作为荧光强度的差异进行观察,从而以内窥镜的方式来识别癌(例如,参照专利文献1、专利文献2)。

【专利文献1】日本特开平10-201707号公报

【专利文献2】日本特开平6-27110号公报

在专利文献1和专利文献2中公开了下述内窥镜,该内窥镜用于通过使用一种荧光探针观察异常组织与正常组织之间的差异(荧光探针聚集的不同)来进行诊断。

此外,已知荧光探针还聚集在肿瘤和炎症部位上而发出荧光。而且,活体组织原本发出自身荧光,因此不管开发出如何优秀的癌诊断用探针,都很难只对来自肿瘤部的荧光进行观察。因此,期望在使用荧光探针来诊断组织是异常还是正常时,能够比较正常/异常组织的荧光强度。

但是,在内窥镜这样的观察装置中,从内窥镜前端到活体组织的距离不均等,并且在活体组织的表面存在凹凸,因此由于部位的不同,离开内窥镜前端的距离和往活体表面的激励光的照射角度也存在差异。因此,具有照射到活体表面的激励光的强度因部位而不同这样的缺陷。并且,由于从内窥镜前端到活体表面的距离和活体表面的角度因部位而不同,因此还具有发出的荧光到达内窥镜前端之前的衰减等存在差异等的缺陷。

结果,即使以相同浓度聚集了荧光探针,观察到的荧光强度也因部

位而不同，很难根据检测出的荧光强度来精度良好地诊断是正常组织还是异常组织。为了提高诊断精度，需要改变内窥镜前端的位置和角度来进行多次荧光检测，具有检查时花费时间的问题。

发明内容

本发明正是鉴于上述问题而完成的，其目的在于提供一种活体组织用荧光观察装置，该活体组织用荧光观察装置能够通过消除由于活体表面的距离或凹凸引起的不均匀，来精度良好地观察可选择性地对正常组织和异常组织进行染色的荧光色素的浓度分布。

为了达到上述目的，本发明提供下述手段。

本发明的活体组织用荧光观察装置的一个方式的特征在于，该活体组织用荧光观察装置具有：激励光光学系统，其对吸附或渗透有第1荧光色素和第2荧光色素的活体组织照射激励光，所述第1荧光色素在活体组织中的正常组织和异常组织中具有不同的染色性，所述第2荧光色素与该第1荧光色素相比荧光波长或吸收波长不同，并且在活体组织中的正常组织和异常组织中具有非选择性的染色性，所述激励光同时激励所述第1荧光色素和第2荧光色素、或者分时激励所述第1荧光色素和第2荧光色素；荧光检测部，其分离由来自该激励光光学系统的所述激励光激励起的来自所述第1荧光色素的荧光、和来自所述第2荧光色素的荧光进行检测；补偿处理部，其根据由该荧光检测部检测到的来自所述第2荧光色素的荧光信息，来补偿来自所述第1荧光色素的荧光信息；以及显示部，其显示由该补偿处理部补偿后的荧光信息。

在上述方式中，所述第2荧光色素可以是阳离子性的。

此外，在上述方式中，所述第2荧光色素具有脂质亲和性。

此外，在上述方式中，所述补偿处理部利用来自第2荧光色素的荧光信息，对由所述荧光检测部检测到的来自第1荧光色素的荧光信息进行归一化。

此外，在上述方式中，所述荧光检测部具有单一观察光学系统，所述单一观察光学系统相对于所述激励光光学系统固定在相对位置上，将

来自所述第 1 荧光色素和第 2 荧光色素的荧光一起引导到所述荧光检测部。

根据本发明取得以下效果：能够消除由于活体表面的距离或凹凸引起的活体表面的激励光强度分布的不均匀而进行荧光观察，从而精度良好地观察可选择性地对正常组织和异常组织进行染色的荧光色素的浓度分布。

附图说明

图 1 是示出本发明第一实施方式的具有活体用荧光观察装置的内窥镜系统的总体结构的框图。

图 2 是示出图 1 的内窥镜系统的摄像单元内部结构的概略结构图。

图 3 是示出构成图 1 的内窥镜系统的各光学部件的透射率特性、照射光和荧光的波长特性的图。

图 4 是示出图 1 的内窥镜系统的图像存储部的内部构造的框图。

图 5 是说明图 1 的内窥镜系统的白色光观察时的动作的时序图。

图 6 是说明图 1 的内窥镜系统的荧光观察时的动作的时序图。

图 7 是示出图 1 的内窥镜系统的观察动作的一例的时序图。

图 8A 是示出图 1 的内窥镜系统的观察状态的示意图。

图 8B 是示出图 1 的内窥镜系统进行观察时每个区域的激励光强度分布的曲线图。

图 8C 是示出图 1 的内窥镜系统进行观察时每个区域的色素分布的曲线图。

图 8D 是示出图 1 的内窥镜系统进行观察时每个区域的荧光强度分布的曲线图。

图 8E 是示出图 1 的内窥镜系统进行观察时每个区域的荧光强度分布的曲线图。

图 8F 是示出图 1 的内窥镜系统进行观察时每个区域的色素分布（校正后的荧光强度分布）的曲线图。

图 9A 是示出只基于第 1 荧光色素的活体组织的荧光图像的显微镜照

片。

图 9B 是说明图 9A 的显微镜照片的示意图。

图 10 是示出只基于第 2 荧光色素的与图 9A 相同的活体组织的荧光图像的显微镜照片。

图 11 是示出图 9A 的荧光强度分布除以图 10 的荧光强度分布而得到的图像的图。

图 12 是示出图 7 的观察动作的变形例的时序图。

图 13 是示出图 7 的观察动作的另一变形例的时序图。

标号说明

A 观察对象（活体组织）

Ga、Gb 荧光色素的荧光图像信息

Gc 反射光图像（血液量反映图像）

1 内窥镜系统（活体组织用荧光观察装置）

3 摄像单元（荧光检测部：观察光学系统）

6 显示单元（显示部）

7 光导（激励光光学系统：观察光学系统）

8 白色观察用光源

9 特殊观察用光源（激励光光学系统）

13 可变分光元件

17 图像存储部

18 图像处理部（补偿处理部）

具体实施方式

本实施方式的活体组织用荧光观察装置配备在内窥镜系统 1 中。如图 1 所示，内窥镜系统 1 具有：插入到活体体腔内的插入部 2；配置在该插入部 2 内的摄像单元 3；发出多种光的光源 4；供给从上述插入部 2 的前端 2a 喷出的液体的送液单元 20；对上述摄像单元 3、光源单元 4 和送液单元 20 进行控制的控制单元 5；以及对由上述摄像单元 3 取得的图像进行显示的显示单元 6。

此外,本实施方式的活体组织用荧光观察装置由上述摄像单元 3、光源单元 4、控制单元 5 和显示单元 6 构成。

上述插入部 2 具有能够插入到活体体腔内的极细的外形尺寸,在其内部具有上述摄像单元 3 和光导 7,该光导 7 将来自上述光源单元 4 的光传播到前端 2a。

上述光源单元 4 具有:白色观察用光源 8,其照亮体腔内的摄影对象(观察对象)A,并发出用于取得白色图像的照明光;特殊观察用光源 9,其照射体腔内的摄影对象 A,并发出激励光和血管吸收较高的波长的照明光,该激励光对摄影对象 A 内存在的荧光物质进行激励而使其发出荧光;以及光源控制电路 10,其控制这些光源 8、9。

上述白色观察用光源 8 例如是对未图示的氙灯和带通滤波器进行组合而得到的,带通滤波器的 50%透射域是 420nm 以上 470nm 以下、500nm 以上 580nm 以下、和 570nm 以上 650nm 以下。即,白色观察用光源 8 能够射出波段为 420nm 以上 470nm 以下的蓝色照明光、波段为 500nm 以上 580nm 以下的绿色照明光以及波段为 570nm 以上 650nm 以下的红色照明光。

上述特殊观察用光源 9 例如是对未图示的三个激光光源进行组合而得到的,是对第 1 半导体激光器(或者出射 $488\pm 5\text{nm}$ 的激励光的氩激光器)、第 2 半导体激光器和第 3 半导体激光器进行组合而得到的,该第 1 半导体激光器出射波峰波长为 $490\pm 5\text{nm}$ 的第 1 激励光,该第 2 半导体激光器出射波峰波长为 $780\pm 5\text{nm}$ 的第 2 激励光,该第 3 半导体激光器出射波峰波长为 $420\pm 5\text{nm}$ 的照明光。

第 1 半导体激光器例如能够激励具有荧光素骨架(フルオレセイン骨格)的第 1 荧光色素。此外,第 2 半导体激光器能够激励具有三碳菁骨架(トリカルボシアニン骨格)的第 2 荧光色素。此外,第 3 半导体激光器由于出射血液吸收较高的波长的光,因此可以通过观察反射光来进行血管的造影。

第 1 荧光色素例如使用具有荧光素骨架的酯酶灵敏性荧光探针。酯酶灵敏性荧光探针在与酯酶进行反应前不发出荧光。但是,具有以下性

质：由于存在于细胞质中的水解酶即酯酶，变化成发出在 490nm 附近具有光吸收波峰、在 510nm 附近具有波峰的荧光的物质。

酯酶的存在量在癌组织中比在正常组织中要多，因此在癌组织中变化成荧光素的速度更快。因此，通过从第 1 激光光源照射第 1 激励光，可以从癌组织得到比正常组织更强的荧光。

第 2 荧光色素例如是在近红外域具有荧光波峰波长的脂溶性的阳离子性三碳菁骨架的荧光色素，通过从第 2 激光光源照射第 2 激励光来发出荧光。此外，第 2 荧光色素是阳离子性，因此具有吸附在阴离子性的细胞膜的磷脂上的性质。并且由于是脂溶性，因此容易存在于细胞膜内。

在后述的盒 21 中储存有这些第 1 荧光色素和第 2 荧光色素的混合溶液。

上述光源控制电路 10 在根据后述的时序图的预定定时，使白色观察用光源 8 和特殊观察用光源 9 动作。

如图 2 所示，上述摄像单元 3 具有：摄像光学系统 11，其对从摄影对象 A 入射的光进行会聚；激励光截止滤波器 12，其阻断从摄影对象 A 入射来的激励光；可变分光元件 13，其通过控制单元 5 的动作使分光特性发生变化；以及摄像元件 14，其对由摄像光学系统 11 会聚后的光进行拍摄而转换成电信号。

上述可变分光元件 13 是具有 2 块平板状的光学部件 13a、13b 以及致动器 13c 的标准型光学滤波器，该光学部件 13a、13b 以空出平行间隔的方式配置，并在相对面上设置有反射膜，该致动器 13c 使该光学部件 13a、13b 的间隔发生变化。致动器 13c 例如是压电元件。该可变分光元件 13 可以根据致动器 13c 的动作来使光学部件 13a、13b 的间隔尺寸发生变化，从而使其透射的光的波段发生变化。

更具体而言，如图 3 所示，可变分光元件 13 具有包括一个固定透射带和一个可变透射带的两个透射带的透射率波长特性。固定透射带与可变分光元件 13 的状态无关，始终透射入射光。此外，可变透射带根据可变分光元件 13 的状态，透射率特性发生变化。

在本实施方式中，可变分光元件 13 在红色的波段（例如 610nm 以

上 650nm 以下) 具有可变透射带。并且, 可变分光元件 13 根据来自控制单元 5 的控制信号在 2 种状态之间变化。

第 1 状态使 610nm–650nm 的透射率增大到 50% 以上, 允许红色 (R) 波段的光的通过。

第 2 状态与第 1 状态相比, 使 610nm–650nm 的透射率充分降低, 阻断 780nm–830nm 波段的光的通过。

固定透射带配置在 400nm 以上 560nm 以下的范围, 例如固定成透射率为 60% 以上。由此, 可以透射针对蓝色 (B)、绿色 (G) 的照明光的反射光、针对来自第 1 半导体激光器的第 1 激励光的照射的来自第 1 荧光色素的荧光、以及针对来自第 3 半导体激光器的照明光的照射的反射光。

因此, 可变分光元件 13 在被设置成第 1 状态时, 可以通过针对蓝色、绿色和红色的照明光的反射光、以及来自第 1 荧光色素的荧光。此外, 可变分光元件 13 在被设置成第 2 状态时, 可以通过针对蓝色和绿色的照明光的反射光、来自第 1 荧光色素、第 2 荧光色素的荧光、以及针对来自第 3 半导体激光器的照明光的照射的反射光。

此外, 上述激励光截止滤波器 12 在 400nm–460nm 波段上透射率为 80% 以上, 在 480nm–500nm 波段上 OD 值为 5 以上 (=透射率 1×10^{-5} 以下), 在 520nm–720nm 波段上透射率为 80% 以上, 在 740nm–760nm 波段上 OD 值为 5 以上, 在 780nm–850nm 波段上透射率为 80% 以上。

如图 1 所示, 上述控制单元 5 具有: 摄像元件控制电路 15, 其对摄像元件 14 进行驱动控制; 可变分光元件控制电路 16, 其对可变分光元件 13 进行驱动控制; 后述的阀控制电路 25; 图像存储部 17, 其存储由摄像元件 14 取得的图像信息; 以及图像处理电路 (图像处理部) 18, 其对存储在该图像存储部 17 中的图像信息进行处理而输出到显示单元 6。

如图 4 所示, 图像存储部 17 具有第 1 存储部 17A、第 2 存储部 17B 以及开关 17C, 该开关 17C 将从摄像元件 14 输出的图像信息的输入目的地切换成第 1 存储部 17A 或者第 2 存储部 17B, 第 1 存储部 17A 具有对荧光图像信息进行存储的帧存储器 17a、17b 以及对反映了血液量的图像

信息进行存储的帧存储器 17c, 第 2 存储部 17B 具有对白色观察图像信息进行存储的多个帧存储器 17d~17f。

此外, 在帧存储器 17a 中存储有荧光图像信息 Ga, 该荧光图像信息 Ga 是在散布了荧光色素后照射第 1 激励光、并将可变分光元件 13 设为第 1 状态而取得的。该荧光图像信息 Ga 成为对从第 1 荧光色素产生的荧光进行拍摄而得到的荧光图像信息。

此外, 在帧存储器 17b 中存储有荧光图像信息 Gb, 该荧光图像信息 Gb 是在散布了荧光色素后照射第 2 激励光、并将可变分光元件 13 设为第 2 状态而取得的。该荧光图像信息 Gb 成为对从第 2 荧光色素产生的荧光进行拍摄而得到的荧光图像信息。

此外, 在帧存储器 17c 中存储有反射光图像(血液量反映图像) Gc, 该反射光图像 Gc 是将可变分光元件 13 设为第 1 状态、并从第 3 半导体激光器照射照明光而得到的。

在该照明光的波段 420nm 中包含血红素的光吸收带, 因此可以通过拍摄其反射光来取得离活体组织的表面比较近的血管的结构等、反映了血液量的图像信息。

此外, 如图 5 所示, 在第 2 存储部 17B 的帧存储器 17d~17f 中分别存储有: 将可变分光元件 13 设为第 1 状态, 白色观察用的反射光图像内的、分别照射蓝色光、绿色光和红色光而得到的反射光图像信息。

摄像元件控制电路 15 和可变分光元件控制电路 16 与上述光源控制电路 10 连接, 以与光源控制电路 10 进行的白色观察用光源 8 和特殊观察用光源 9 的切换同步的方式, 对可变分光元件 13 和摄像元件 14 进行驱动控制。

具体而言, 如图 6 的时序图所示, 通过光源控制电路 10 的动作, 当从特殊观察用光源 9 发出第 1 激励光和第 2 激励光或者从第 3 半导体激光器发出照明光时, 可变分光元件控制电路 16 将可变分光元件 13 的状态切换成第 1 状态或第 2 状态。此外, 与此同时, 开关 17C 切换到第 1 存储部 17A 侧, 摄像元件控制电路 15 将从摄像元件 14 输出的图像信息输出到第 1 存储部 17A。

此外，通过光源控制电路 10 的动作，当从白色观察用光源 8 发出照明光时，可变分光元件控制电路 16 将可变分光元件 13 切换成第 1 状态，并且，将开关 17C 切换到第 2 存储部 17B 侧，摄像元件控制电路 15 将从摄像元件 14 输出的图像信息输出到第 2 存储部 17B。

此外，在白色观察的情况下，上述图像处理电路 18 从第 2 存储部 17B 的各帧存储器 17d~17f 接收通过照射蓝色、绿色和红色的照明光而得到的反射光图像信息，输出到显示单元 6 的 R、G、B 的三个通道。

此外，在荧光观察的情况下，图像处理电路 18 从第 1 存储部 17A 接收通过照射激励光而得到的荧光图像信息，实施以下的图像间运算处理。

$$G1 = \alpha \times G_a / G_b$$

其中， α 是任意常数，可利用未图示的操作部来进行变更。

荧光图像信息 G1 是第 1 荧光色素的荧光图像 G_a 除以第 2 荧光色素的荧光图像 G_b 而得到的，使用第 2 荧光色素的荧光强度分布来校正（归一化）第 1 荧光色素的荧光图像。

并且，图像处理电路 18 例如将通过照射激励光而得到的上述荧光图像信息 G1、 G_b 、针对来自第 3 半导体激光器的照明光的照射的反射光图像 G_c 分别输出到显示单元 6 的 R、G、B 的三个通道。

上述送液单元 20 具有：盒 21，其储存荧光药剂；盒 24，其储存清洗液；阀 22，其供给/停止来自该盒 21、24 的液体；送液管 23，其与该阀 22 连接，沿着上述插入部 2 供给到前端 2a；以及阀控制电路 25，其配置在上述控制单元 5 内，对上述阀 22 进行控制。送液管 23 的前端配置在插入部 2 的前端 2a，可以将送来的荧光探针向摄影对象 A 散布。作为送液管 23，还可以利用设置在插入部 2 上的钳子通道。此外，送液管 23 和阀 22 可以按照每个盒 21、24 而分别配置。

在用于取得药剂荧光图像的特殊观察用光源 9 启动前的白色光观察中，阀控制电路 25 对阀 22 进行控制，以使经过预定时间存储在盒 21 内的第 1 荧光色素和第 2 荧光色素的混合溶液散布。

当散布了荧光色素的混合溶液之后，阀控制电路 25 将阀 22 切换成

关闭状态。

此外，当散布了荧光色素的混合溶液之后进行荧光观察之前，为了清洗残留在活体表面的荧光色素，阀控制电路 25 对阀 22 进行控制以使清洗液散布。此外，在散布了清洗液之后，阀控制电路 25 将阀 22 切换成关闭状态。

下面，参照图 7 来说明这样构成的本实施方式的内窥镜系统 1 的作用。

使用本实施方式的内窥镜系统 1 来拍摄活体体腔内的摄影对象 A 时，首先，将插入部 2 插入到体腔内，使其前端 2a 正对体腔内的摄影对象 A。

在该状态下，使光源单元 4 和控制单元 5 动作，通过光源控制电路 10 的动作，使白色观察用光源 8 动作而发出白色观察用的光，进行白色观察。此时，由摄像单元 3 取得的反射光图像信息被输入到第 2 存储部 17B 的各帧存储器 17d~17f，输出到显示单元 6 的 R、G、B 的三个通道并进行显示。

此后，当使用荧光色素进行观察时，通过阀控制电路 25 的动作，阀 22 将送液管 23 与储存清洗液的盒 24 连接，在活体上散布清洗液，冲洗存在于活体表面的残渣等。

在散布了清洗液之后，通过阀控制电路 25 的动作，阀 22 将送液管 23 与储存荧光色素的混合溶液的盒 21 连接，在活体上散布荧光色素的混合溶液。

在散布了荧光色素的混合溶液之后，通过阀控制电路 25 的动作，阀 22 再次将送液管 23 与盒 24 连接，散布清洗液，清洗存在于活体表面的荧光色素的混合溶液。从散布荧光色素到清洗，可以设定固定时间。

清洗后，通过光源控制电路 10 从白色观察用光源 8 切换成特殊观察用光源 9，首先，通过可变分光元件控制电路 16 将可变分光元件 13 切换成第 1 状态，取得基于第 1 荧光色素的荧光图像信息 Ga，接着，将可变分光元件切换成第 2 状态，取得基于第 2 荧光色素的荧光图像信息 Gb，之后，将可变分光元件切换成第 1 状态，通过从第 3 半导体激光器照射照明光来取得反射光图像信息 Gc。

然后,图像处理电路 18 从第 1 存储部 17A 接收通过照射激励光而得到的荧光图像信息 Ga、Gb,实施图像处理,计算出荧光图像信息 G1,向显示单元 6 的 R、G、B 通道分别输出荧光图像信息 G1、Gb 和反射光图像信息 Gc。由此,在显示单元 6 上分别显示荧光图像信息 G1、Gb 和反射光图像信息 Gc。

根据本实施例,使用在癌组织和正常组织中具有不同染色性的第 1 荧光色素、以及在癌组织和正常组织中吸附/渗透浓度分布均匀的第 2 荧光色素的混合溶液来进行观察,因此,能够得到对活体表面的激励光的照射强度分布的不均匀性进行校正后的第 1 荧光色素的分布信息 G1。

即,第 1 荧光色素由于存在于细胞质内的酯酶而受到水解反应并变化成作为荧光性物质的荧光素,通过照射激励光发出较强的荧光。已知与正常组织相比该酯酶更多存在于病变部位、特别是癌组织中,因此,从病变部位观测到较强的荧光。另一方面,第 2 荧光色素与活体组织内的组织如何无关,以同一浓度吸附/渗透,因此如果激励光强度均匀,则不管病变组织还是正常组织的差别地发出相同程度的强度的荧光。

因此,来自第 2 荧光色素的荧光图像信息 Gb 成为表示照射在组织上的激励光的强度的差(分布/不均匀)的信息。结果,可以通过将来自第 1 荧光色素的荧光图像信息 Ga 除以来自第 2 荧光色素的荧光图像信息 Gb,来得到对激励光强度的不均匀性、色素向活体的吸附/渗透性的不同进行了补偿的、归一化后的荧光图像信息 G1。

即,根据本实施方式的活体用荧光观察装置和内窥镜系统 1,具有如下优点:即使正在进行观察的活体组织上的激励光强度不均匀,通过精度良好地显示变化成荧光性的荧光色素的浓度分布,也能够识别正常组织和异常组织。

在此,参照图 8A~图 8F 以在概念上更容易理解的方式来原因上述本实施方式的内窥镜系统 1 的作用。

图 8A 是对具有起伏的活体组织照射激励光的示意图。区域 A1 是倾斜成与插入部 2 的前端面 2a 相对的斜面,区域 A2 是与激励光的光轴大致平行的平坦面。因此,如图 8B 所示,照射到区域 A 的激励光的强度

分布较高，照射到区域 B 的激励光的强度分布较低。

此外，如图 8C 所示，区域 A3 是区域 A1 中色素浓度较高的区域，区域 A4 是区域 A2 中色素区域较高的区域。

因此，如图 8D 所示，来自第 1 荧光色素的荧光强度分布具有将激励光强度分布和第 1 色素的浓度分布组合后的模式，在区域 A1 中总体较高，在区域 A3 中尤其高，在区域 A2 中较低，在区域 A4 中比区域 A2 略高。因此，针对区域 A1 容易进行是否是异常组织的判定，针对区域 A2 很难进行是否是异常组织的判定。

另一方面，如图 8E 所示，来自第 2 荧光色素的荧光强度分布具有与激励光强度分布大致相同的模式。

因此，将图 8D 所示的来自第 1 荧光色素的荧光强度分布除以图 8E 所示的来自第 2 荧光色素的荧光强度分布，从而如图 8F 所示，可以校正激励光的强度分布，并得到反映了第 1 荧光色素的浓度分布的信息。

图 9A、图 9B 中示出在散布了第 1 荧光药剂之后照射第 1 激励光而得到的荧光图像信息 Ga 的一例。此外，图 10 中示出在散布了第 2 荧光药剂之后照射第 2 激励光而得到的荧光图像信息 Gb 的一例。并且，图 11 中示出将荧光图像信息 Ga 除以荧光图像信息 Gb 而得到的荧光图像信息 G1 的一例。

根据图 9A、图 9B，荧光图像信息 Ga 是对来自聚集在癌组织上的第 1 荧光药剂的荧光进行检测而得到的，与正常组织相比在癌组织的区域中得到较高亮度，但是由于光源的配置、活体表面形状等原因，只在一部分的癌组织中存在亮度较高的区域。因此，癌组织的区域不明显。

此外，根据图 10，荧光图像信息 Gb 与癌组织或正常组织无关，同样具有染色的性质，因此得到整体明亮的亮度。但是，与荧光图像信息 Ga 相同，由于光源的配置、活体表面形状等原因，在一部分中存在亮度较高的区域。

并且，根据图 11，荧光图像信息 G1 是利用荧光图像信息 Gb 对荧光图像信息 Ga 进行归一化而得到的，因此，能够将癌组织整体明确显示成亮度比正常部位高的区域。

另外,在本实施方式中,作为第2荧光色素使用具有阳离子性的三碳菁骨架的荧光色素,但是正常组织和病变组织的染色性相同,只要荧光特性与第1荧光色素不同,则也可以是细胞膜染色性的色素等其他的荧光色素。

此外,在本实施方式中,使用荧光图像信息Gb对荧光图像信息Ga进行归一化,从而得到排除了激励光的不均匀性的荧光图像信息G1,取代这种方式,也可以在对荧光图像信息Ga、Gb分别进行图像处理之后显示在R、G通道上等,将激励光的不均匀性的信息显示在与荧光图像信息Ga相同的画面上,从而使观察者识别激励光的不均匀性的信息。此外,还可以具有只分别显示荧光图像信息Ga、Gb和反射光图像信息Gc的模式。

此外,在本实施方式中,显示以上述方式计算出的荧光图像信息G1、Gb和反射光图像信息Gc,但是在希望显示所取得的荧光图像信息Ga、Gb和反射光图像信息Gc的情况下,可以不进行图像间运算处理而单纯地向显示单元6的R、G、B通道输出荧光图像信息Ga、Gb和反射光图像信息Gc。此外,也可以不显示反射光图像信息Gc,而使荧光图像信息Ga、Gb显示在R、G、B的任意一个通道。此外,也可以向全部的R、G、B通道只输出荧光图像信息Ga。

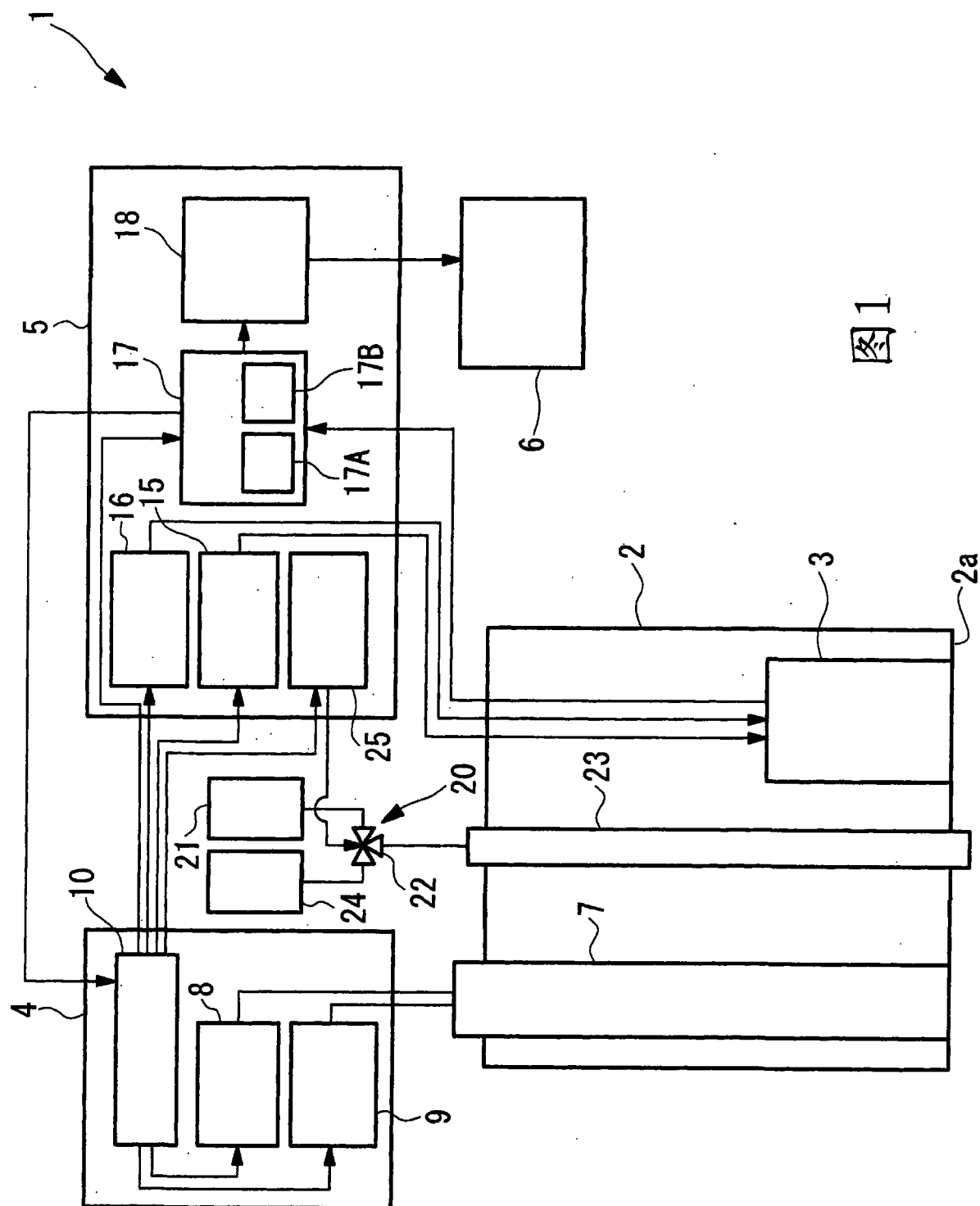
此外,在本实施方式中,清洗后立即进行荧光色素的散布,再次清洗后立即进行荧光观察,但是内窥镜系统1可以具有未图示的吸引清洗液的吸液单元,在利用吸液单元排除了残留在观察部位上的清洗液之后,进行荧光观察。

此外,在本实施方式中,在白色观察中散布混合有第1荧光药剂和第2荧光药剂的混合溶液,之后切换光源来进行荧光观察,取代这种方式,如图12所示,还可以分别散布第1荧光药剂和第2荧光药剂。在图示的例子中,可以在从白色观察用光源照射照明光的白色观察中,进行清洗、第1荧光药剂的散布和清洗,从第1半导体激光器照射第1激励光并且从第3半导体激光器照射照明光来进行荧光观察和反射光观察。接着,在该荧光观察中,散布第2荧光药剂后进行清洗,之后,从第2

半导体激光器照射第 2 激励光来进行荧光观察。此外，荧光药剂的顺序也可以反过来。

此外，也可以在白色观察中预先进行清洗、第 1 荧光药剂的散布、清洗、第 2 荧光药剂的散布和清洗，之后进行基于第 1 激励光和照明光的照射的荧光观察和反射光观察、基于第 2 激励光照射的荧光观察。

此外，针对第 1 荧光药剂，由于聚集在癌组织上需要时间，因此如图 13 所示，可以在观察之前预先静脉注射或口服药物，从而在观察的 1~24 小时之前进行服药。该情况下，作为第 1 荧光色素使用具有荧光素骨架的酯酶灵敏性荧光探针。此外，作为第 2 荧光药剂使用 IR780（在观察中进行散布）。另外，作为第 1 荧光药剂还可以使用 5-ALA 等其他的肿瘤亲和性物质。



一 夕

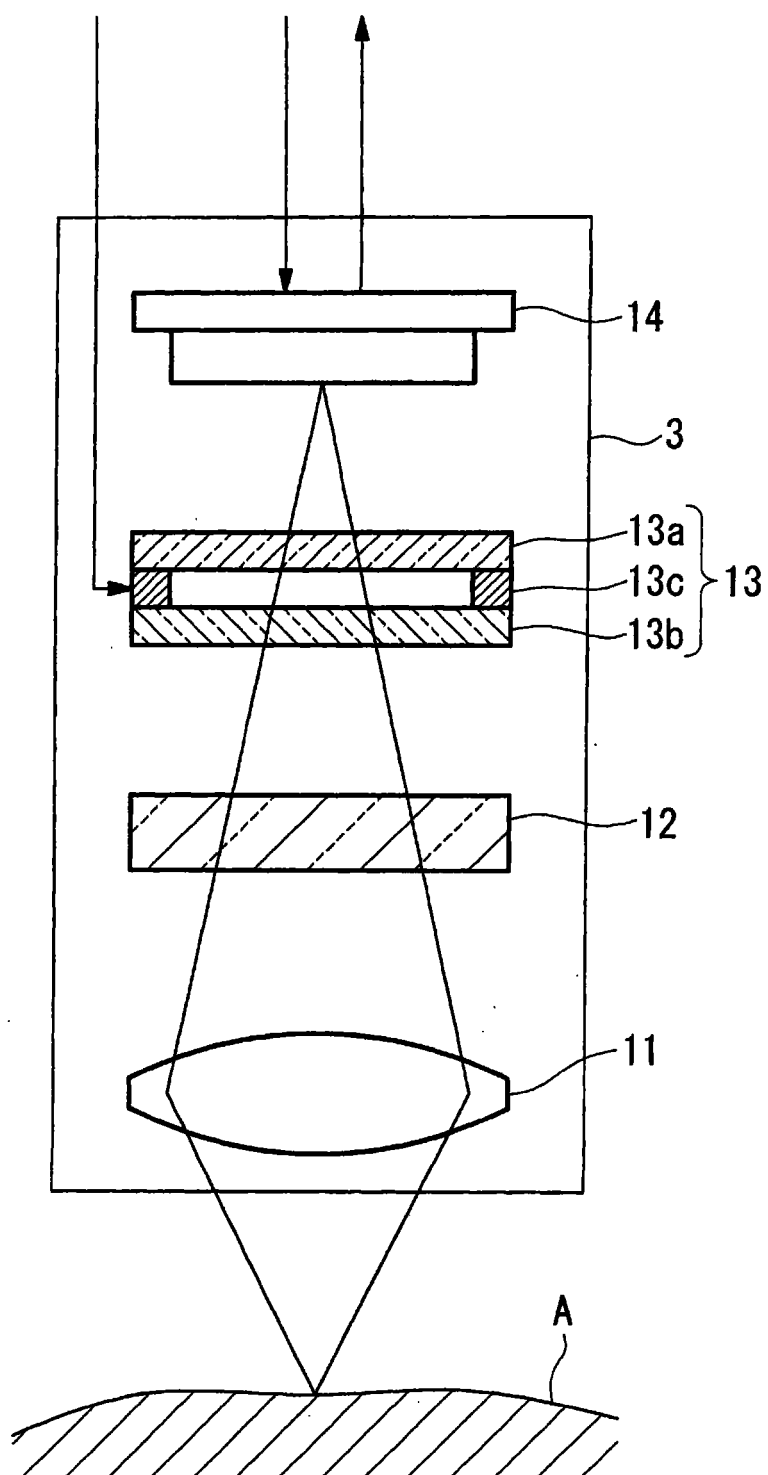


图 2

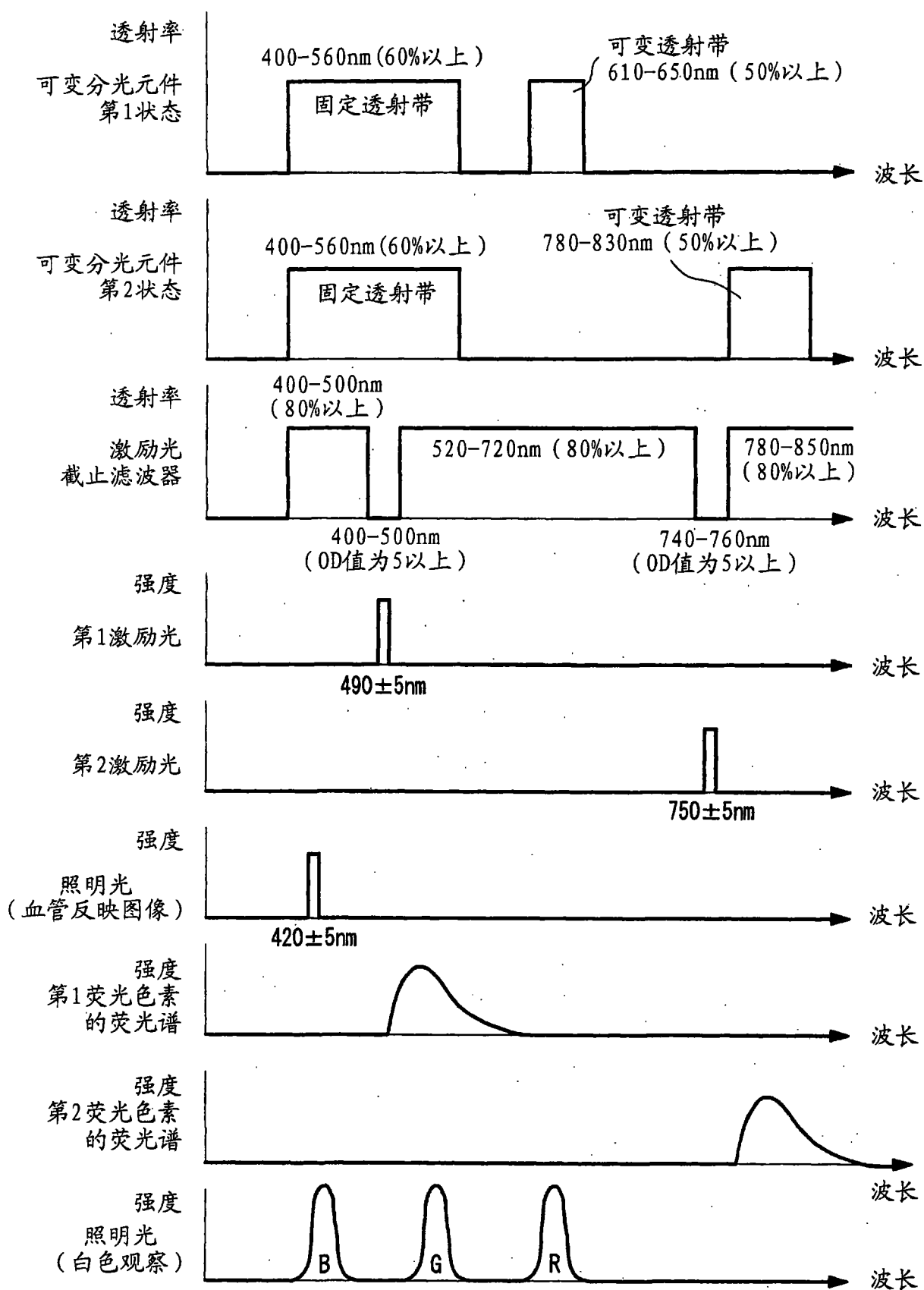


图 3

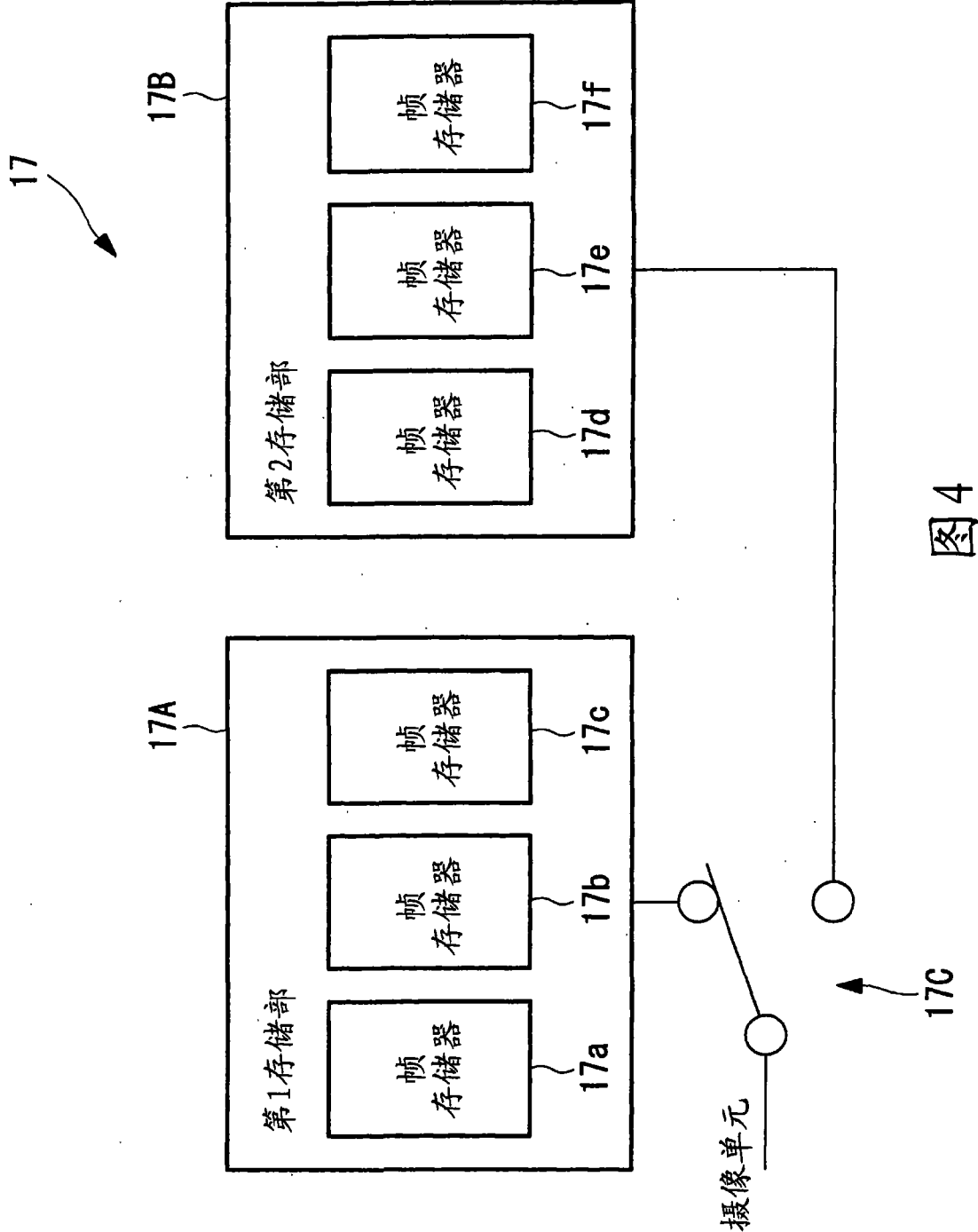


图4

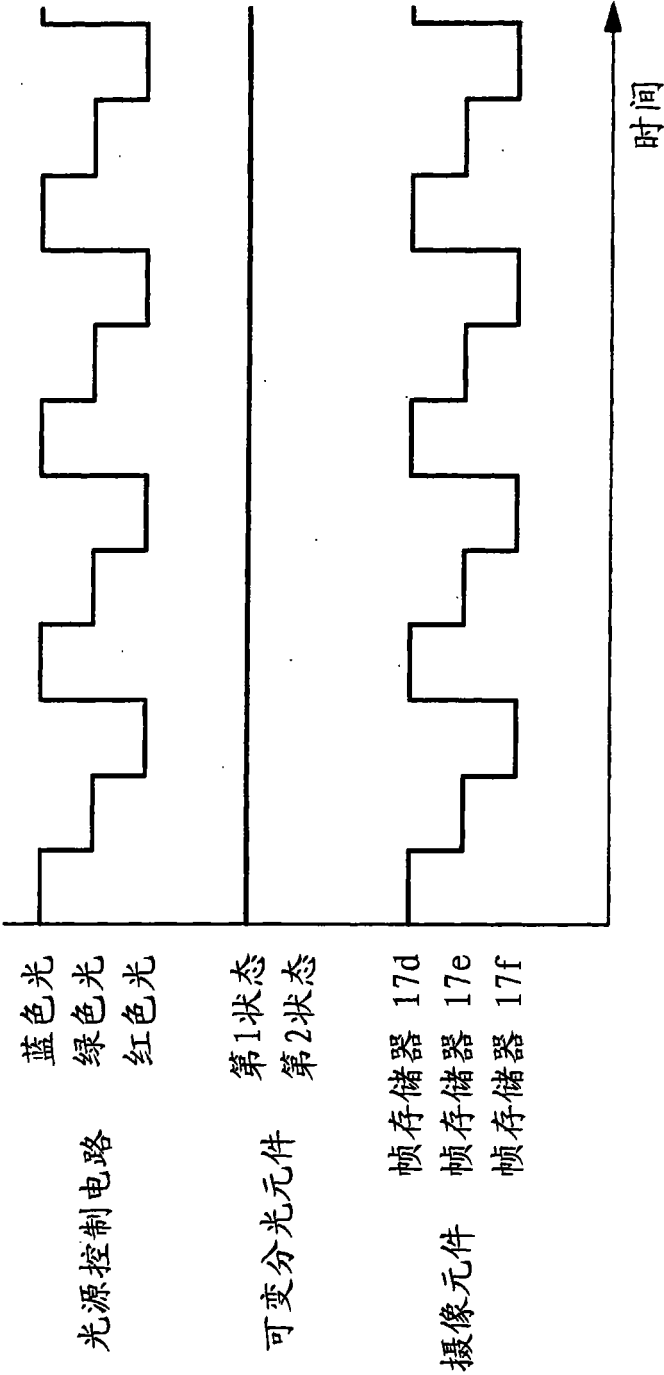


图5

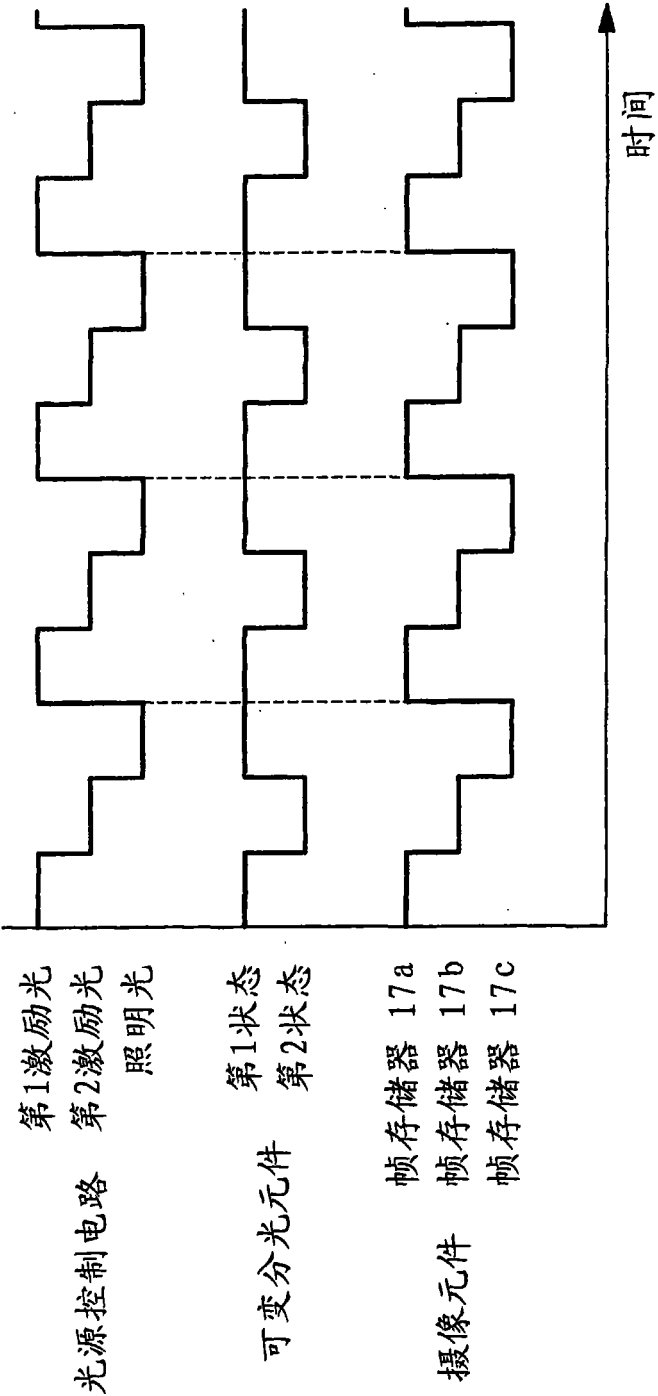


图6

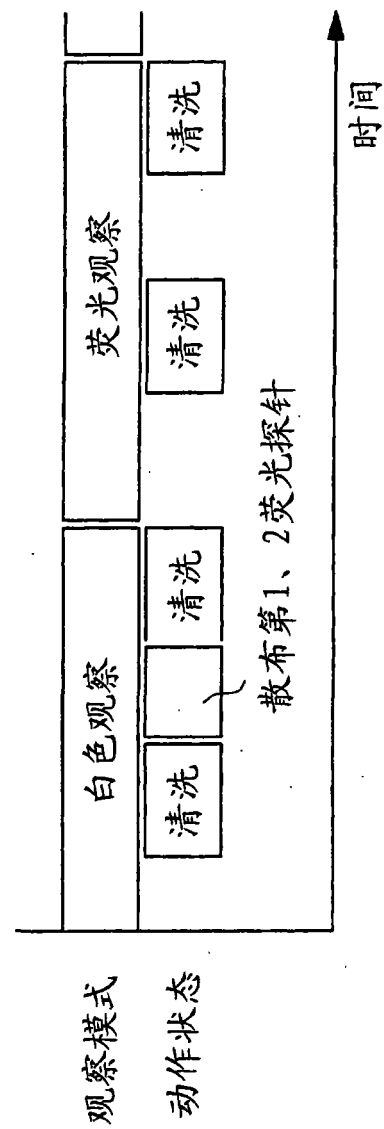


图7

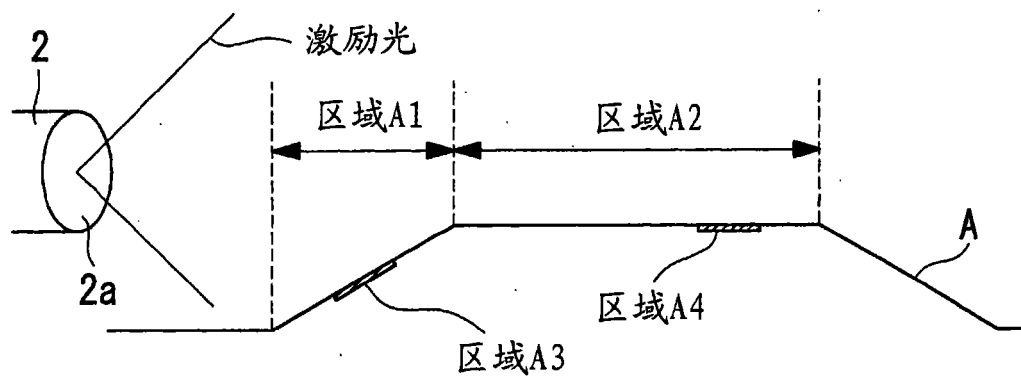


图 8A

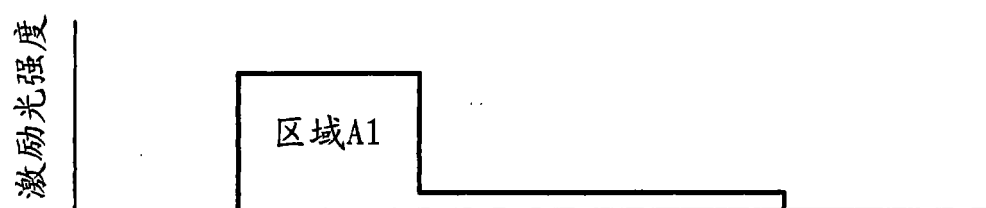


图 8B

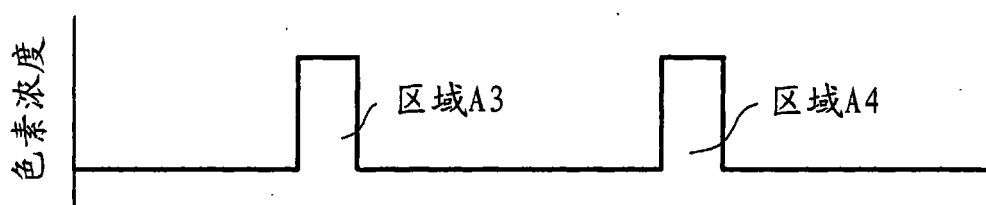


图 8C

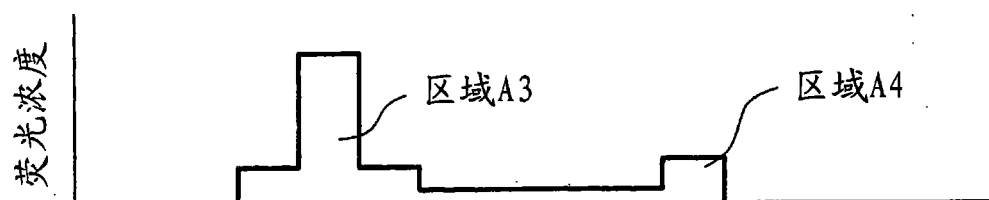


图 8D

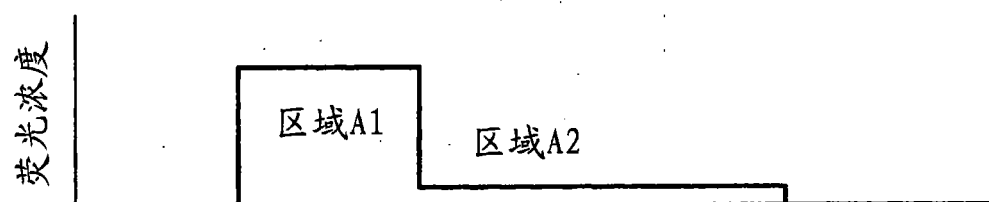


图 8E

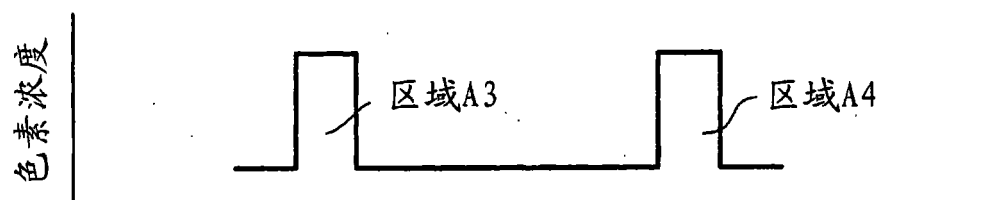


图 8F

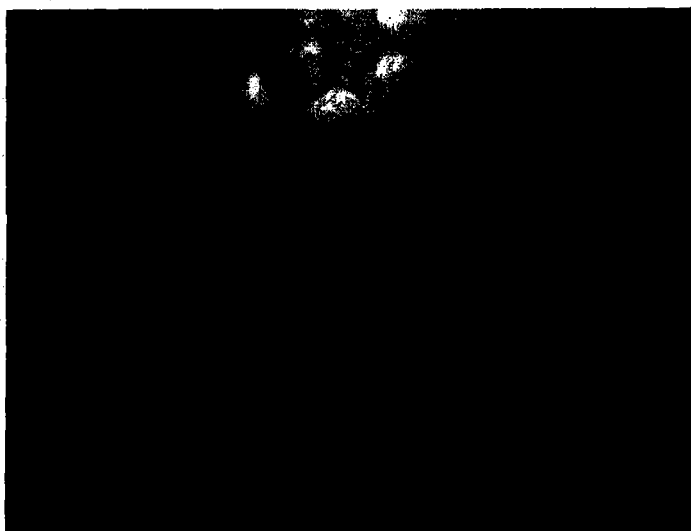


图9A

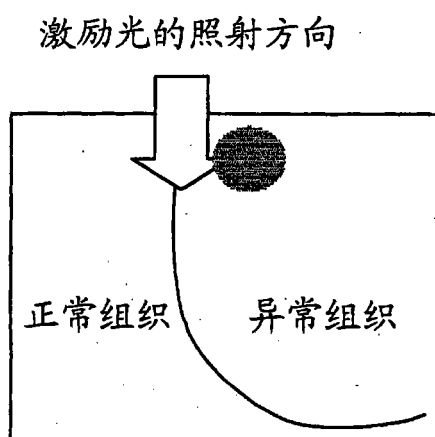


图9B



图10



图11

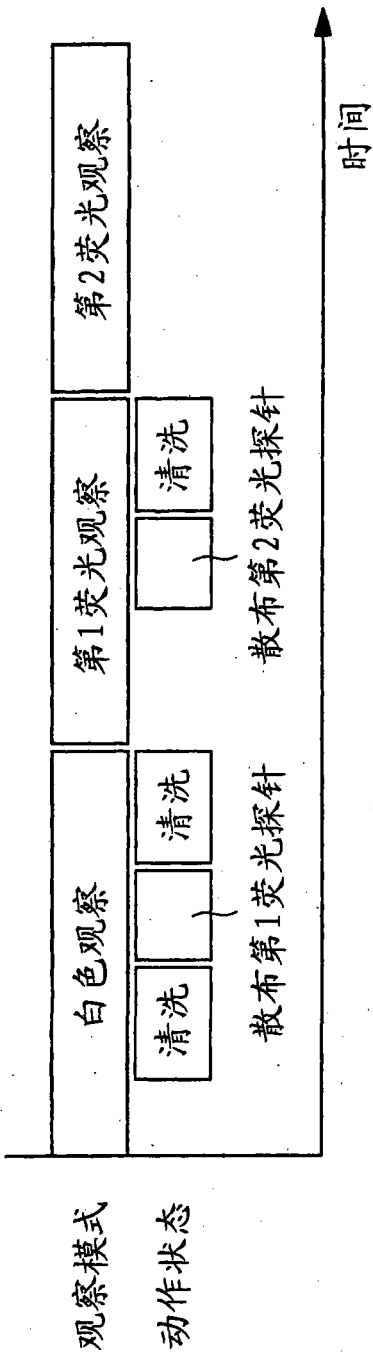


图12

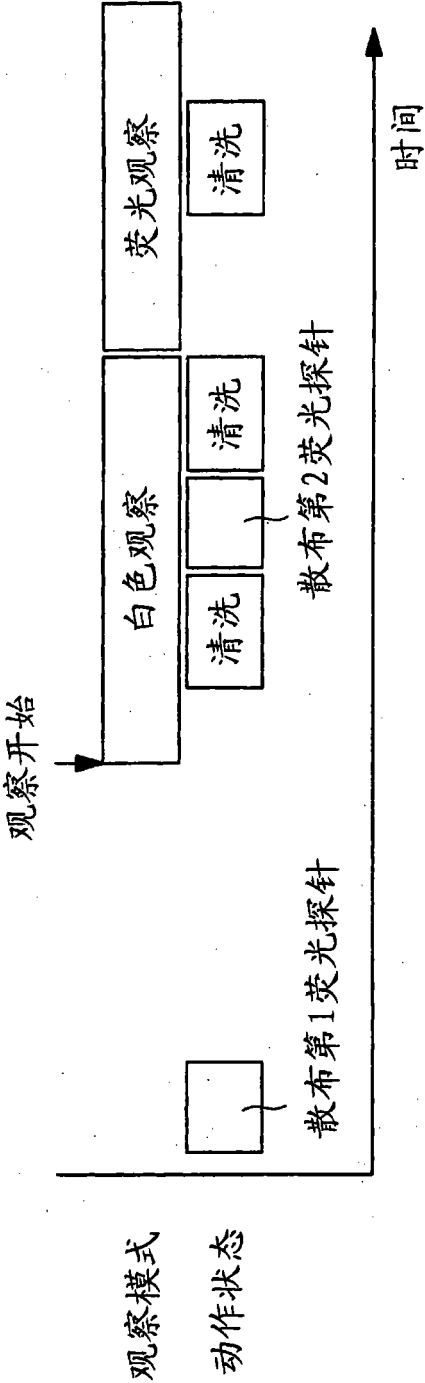


图13

专利名称(译)	活体组织用荧光观察装置		
公开(公告)号	CN101646379A	公开(公告)日	2010-02-10
申请号	CN200880003385.X	申请日	2008-01-30
[标]申请(专利权)人(译)	奥林巴斯株式会社		
申请(专利权)人(译)	奥林巴斯株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	奥林巴斯株式会社		
[标]发明人	森下弘靖		
发明人	森下弘靖		
IPC分类号	A61B1/00		
CPC分类号	G01N2021/6419 G01N21/6428 G01N2021/6441 G01N21/6456 A61B5/0059		
优先权	2007021558 2007-01-31 JP		
其他公开文献	CN101646379B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明通过消除由于从内窥镜前端到活体表面的距离的不均匀性或活体表面的凹凸引起的不均匀，从而精度良好地观察可选择性地对正常组织和异常组织进行染色的荧光色素的浓度分布。一种活体组织用荧光观察装置，其特征在于，该荧光观察装置具有：激励光光学系统，其对吸附或渗透有第1荧光色素和第2荧光色素的活体组织照射激励光，该第1荧光色素在活体组织中的正常组织和异常组织中具有不同的染色性，该第2荧光色素与该第1荧光色素相比荧光波长或吸收波长不同，并且在正常组织和异常组织中具有非选择性的染色性，该激励光同时激励所述第1荧光色素和第2荧光色素、或者分时激励所述第1荧光色素和第2荧光色素；荧光检测部，其分离由来自该激励光光学系统的激励光激励起的来自第1荧光色素和第2荧光色素的荧光进行检测；补偿处理部，其根据由该荧光检测部检测到的来自第2荧光色素的信息，来补偿来自第1荧光色素的信息；以及显示部，其显示由该补偿处理部补偿后的信息。

