

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-218760

(P2005-218760A)

(43) 公開日 平成17年8月18日(2005.8.18)

(51) Int.Cl.⁷

A61B 1/00

G01N 21/64

G02B 23/26

F I

A61B 1/00

A61B 1/00

G01N 21/64

G02B 23/26

G02B 23/26

300D

300Y

Z

B

C

テーマコード (参考)

2G043

2H040

4C061

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2004-32228 (P2004-32228)

(22) 出願日 平成16年2月9日(2004.2.9)

(71) 出願人 000000376

オリンパス株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(72) 発明者 森下 弘靖

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

オリンパス株式会社内

(72) 発明者 長谷川 晃

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

オリンパス株式会社内

(72) 発明者 中岡 正哉

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

オリンパス株式会社内

(72) 発明者 高岡 秀行

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

オリンパス株式会社内

最終頁に続く

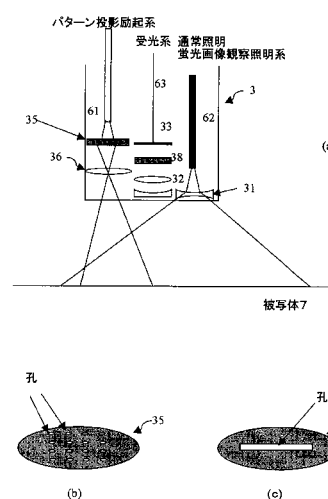
(54) 【発明の名称】 内視鏡装置

(57) 【要約】

【課題】 生体組織のごく表層以外で発生した腫瘍に対する悪性度診断が可能な装置を提供する。

【解決手段】 生体の発する自家蛍光を観察する内視鏡3において、内視鏡3は照明光学系36と対物光学系32を含み、照明光学系36はパターン投影素子35を備え、対物光学系32は励起カットフィルター38を備える。

【選択図】 図9



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体の発する自家蛍光を観察する内視鏡および内視鏡プローブにおいて、

前記内視鏡は照明光学系と対物光学系を含み、前記照明光学系はパターン投影素子を備え、前記対物光学系は励起カットフィルターを備えていることを特徴とする内視鏡および内視鏡プローブ。

【請求項 2】

照明ユニットと撮像ユニットを備えた内視鏡において、

前記照明ユニットは、少なくとも面光源と、照明光学系と、光束の通過を制限する開口とを備え、前記照明光学系は、生体組織の自家蛍光層に対して励起光を照射するとともに、前記開口の像を生体組織表面に投影するように構成され、

前記撮像ユニットは、生体組織表面の蛍光像を撮像素子の受光面に結像させるとともに、生体組織の表面で反射する励起光が撮像素子の受光面に入射するのを防ぐように構成されていることを特徴とする内視鏡装置。

【請求項 3】

生体組織に対して励起光を照射する照明ユニットと、生体組織の自家蛍光を取得する受光ユニットを備えた内視鏡および内視鏡プローブにおいて、

前記受光ユニットは、少なくとも対物光学系と、取得した自家蛍光を分光する素子と、受光素子を備え、前記対物光学系には、物体側NAを変化させる素子が配置されていることを特徴とする内視鏡および内視鏡プローブ。

【請求項 4】

生体組織に対して励起光を照射する照明ユニットと、生体組織の自家蛍光を取得する受光ユニットを備えた内視鏡および内視鏡プローブにおいて、

前記受光ユニットは、少なくとも対物光学系と、取得した自家蛍光を分光する素子と、受光素子を備え、前記対物光学系のフーリエ面には、光束の通過を制限する開口が配置され、前記開口は、少なくとも2通り以上の開口パターンを適宜選択可能に構成されていることを特徴とする内視鏡および内視鏡プローブ。

【請求項 5】

生体組織の発する自家蛍光を観察することによって、生体組織の病変部の悪性度を診断する内視鏡装置において、

生体組織の表面に特定のエッジ形状をもつ照明パターンを投射する手段と、

生体組織表面上において、前記照明パターンに対する生体組織の発した自家蛍光の拡がり具合を検出する手段と、

生体組織の病変部で検出した自家蛍光の拡がり具合と、生体組織の正常部で検出した自家蛍光の拡がり具合を比較して、病変部における細胞核の大きさの変化を予測する手段を含んでいることを特徴とする内視鏡装置。

【請求項 6】

生体組織の発する自家蛍光を観察することによって、生体組織の病変部の悪性度を診断する内視鏡装置において、

生体組織表面から2種類の放射角度範囲で放射される自家蛍光の蛍光強度スペクトルを取得する手段と、

前記2種類の蛍光強度スペクトルを基にして生体組織の散乱情報を導出する手段と、

生体組織の病変部の蛍光強度スペクトルから導出した散乱情報と、生体組織の正常部の蛍光スペクトルから導出した散乱情報を比較して、病変部における細胞核の大きさの変化を予測する手段を含んでいることを特徴とする内視鏡装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、生体組織の光学的な特性を決定することで医学的診断を行う内視鏡装置に関する。より詳しくは、生体組織の自家蛍光を利用して腫瘍などの病変部の悪性度診断が可

10

20

30

40

50

能な内視鏡装置に関する。

【背景技術】

【0002】

生体組織の自家蛍光スペクトルを測定することにより、組織の状態を診断する手法が知られており、その手法を内視鏡的な診断に応用することで消化器癌等の早期発見に利用されている(たとえば特許文献1参照)。

【0003】

この手法は、400nm付近の励起光を生体組織に照射したときに生体組織が発する600nm近辺の自家蛍光に関し、腫瘍などの病変組織では正常な組織に比べて観測される自家蛍光の強度が弱いという特徴を利用したものであり、通常の内視鏡で観察する場合に比べて、生体組織の表層に発生した腫瘍などの病変の早期発見と位置の特定が比較的容易に可能である。

10

【0004】

ところで、腫瘍は悪性腫瘍と良性腫瘍に区別されるが、自家蛍光スペクトルからその診断を行うことは一般に困難である。

【0005】

悪性腫瘍では一般に正常部や良性腫瘍に比べ血液の含有量が多いことは知られており、血液中のヘモグロビンは光吸収体であるために悪性腫瘍部は良性腫瘍部に比べ蛍光の発生量が少なくなる傾向がある。しかしながら、良性腫瘍部においても肥大等の影響により自家蛍光の減弱が起こり、悪性度の正確な診断ができるほどの明確な違いは、自家蛍光スペクトルを比較しただけでは得ることができない。

20

【0006】

悪性度を診断する手法としては、生体組織からの後方散乱光を利用する手法が知られている(たとえば特許文献2参照)。

【0007】

生体組織内の主な光散乱体は細胞核であり、細胞核のサイズや単位体積あたりの細胞密度の変化により細胞内での光の散乱条件は変化する。正常細胞では細胞核の大きさは約5 μm なのに対し、癌細胞では10~15 μm 、大きいものでは20 μm 程度と細胞核のサイズは巨大化する。また、癌細胞では正常組織に比べ細胞分裂が盛んに起こるために細胞密度も増加する。その結果、癌組織における光散乱条件は正常細胞とは異なるものとなる。生体組織表面からの後方散乱スペクトルは、細胞核密度・大きさによって異なる特性を示すために、このスペクトルから細胞の悪性度を診断することができる。

30

【特許文献1】米国特許4,930,516号公報(F I G . 1)

【特許文献2】米国特許6,404,497号公報(F I G . 1)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、後方散乱スペクトルを用いる手法では複数の細胞核による多重散乱成分がノイズとなって診断精度を下げるために、生体組織の極表層に分布する細胞の情報しか得ることができない。そのため、生体組織の表面以外で発生した癌の悪性度の診断は後方散乱を利用する手法では困難である。

40

【0009】

本発明は上記課題に鑑み、生体組織のごく表層以外で発生した腫瘍に対する悪性度診断が可能な装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記目的を達成するため、本発明の内視鏡装置は自家蛍光信号より生体組織の散乱情報を取得して解析を行うシステムであって、以下の構成である。

(1) 生体の発する自家蛍光を観察する内視鏡および内視鏡プローブにおいて、

前記内視鏡は照明光学系と対物光学系を含み、前記照明光学系はパターン投影素子を備

50

え、前記対物光学系は励起カットフィルターを備えていることを特徴とする内視鏡および内視鏡プローブ。

(2) 照明ユニットと撮像ユニットを備えた内視鏡において、

前記照明ユニットは、少なくとも面光源と、照明光学系と、光束の通過を制限する開口とを備え、前記照明光学系は、生体組織の自家蛍光層に対して励起光を照射するとともに、前記開口の像を生体組織表面に投影するように構成され、

前記撮像ユニットは、生体組織表面の蛍光像を撮像素子の受光面に結像させるとともに、生体組織の表面で反射する励起光が撮像素子の受光面に入射するのを防ぐように構成されていることを特徴とする内視鏡装置。

10

(3) 生体組織の自家蛍光層に対して励起光を照射する照明ユニットと、生体組織の自家蛍光を取得する受光ユニットを備えた内視鏡および内視鏡プローブにおいて、

前記受光ユニットは、少なくとも対物光学系と、取得した自家蛍光を分光する素子と、受光素子を備え、前記対物光学系には、物体側NAを変化させる素子が配置されていることを特徴とする内視鏡および内視鏡プローブ。

(4) 生体組織の自家蛍光層に対して励起光を照射する照明ユニットと、生体組織の自家蛍光を取得する受光ユニットを備えた内視鏡および内視鏡プローブにおいて、

前記受光ユニットは、少なくとも対物光学系と、取得した自家蛍光を分光する素子と、受光素子を備え、前記対物光学系のフーリエ面には、光束の通過を制限する開口が配置され、前記開口は、少なくとも2通り以上の開口パターンを適宜選択可能に構成されていることを特徴とする内視鏡および内視鏡プローブ。

20

(5) 生体組織の発する自家蛍光を観察することによって、生体組織の病変部の悪性度を診断する内視鏡装置において、

生体組織の表面に特定のエッジ形状をもつ照明パターンを投射する手段と、

生体組織表面上において、前記照明パターンに対する生体組織の発した自家蛍光の拡がり具合を検出する手段と、

生体組織の病変部で検出した自家蛍光の拡がり具合と、生体組織の正常部で検出した自家蛍光の拡がり具合を比較して、病変部における細胞核の大きさの変化を予測する手段を含んでいることを特徴とする内視鏡装置。

(6) 生体組織の発する自家蛍光を観察することによって、生体組織の病変部の悪性度を診断する内視鏡装置において、

30

生体組織表面から2種類の放射角度範囲で放射される自家蛍光の蛍光強度スペクトルを取得する手段と、

前記2種類の蛍光強度スペクトルを基にして生体組織の散乱係数を導出する手段と、

生体組織の病変部の蛍光強度スペクトルから導出した散乱係数と、生体組織の正常部の蛍光スペクトルから導出した散乱係数を比較して、病変部における細胞核の大きさの変化を予測する手段を含んでいることを特徴とする内視鏡装置。

【発明の効果】

【0011】

本発明の内視鏡装置によると、例えば蛍光画像で診断された腫瘍部の散乱情報を得て、周辺の正常部の散乱情報と比較することで、腫瘍部の悪性度を診断できる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

実施例の説明に先立ち、本発明の作用効果について説明する。

【0013】

癌組織は正常組織に比べ、細胞密度が高く、細胞核の径が大きいことが知られている。生体組織の主な光散乱体は細胞核であるため、癌組織と正常組織では光の散乱条件が異なる。例えば、癌組織では正常細胞に比べ散乱係数が大きい。そのため、組織の散乱係数は悪性度の情報を反映した値となる。

【0014】

50

図1は、細胞に光が入射した時の細胞内での光子の光路の概念図である。図1(a)は正常細胞、図1(b)は悪性腫瘍細胞での光の散乱の状態を概念的に説明したものである。

【0015】

消化管の内壁の表層部を構成する生体組織は層構造をなしており、内壁表面を覆っている粘膜層と、それよりも奥に分布する粘膜下層に大別される。内視鏡による蛍光観察では、主に粘膜下層で発生した自家蛍光を観測している。また、生体組織の悪性腫瘍化は粘膜層上部の上皮細胞で起こるため、悪性腫瘍部では粘膜層の散乱係数が変化している。

【0016】

図1に示すように、励起光・蛍光とも粘膜層を通過するために、粘膜層の散乱の影響を受ける。そのため、観測される自家蛍光から細胞核による散乱情報を取り出すことが可能であれば、腫瘍などの病変組織の悪性度診断が可能となる。しかしながら、生体を透過する光は粘膜層の散乱の影響を受けているだけではなく、粘膜層に含まれるヘモグロビン等の光吸収物質の影響を受けており、どちらとも粘膜表面から放射される蛍光強度を減弱させる原因となっている。

【0017】

従来の内視鏡装置による蛍光観察は、正常組織と病変組織における蛍光強度の減弱の差を抽出して画像化するため、粘膜層による吸収の影響を取り除き、散乱の影響だけを得ることは不可能であり、悪性度診断を行うことは出来ない。これに対し、本発明の内視鏡装置は、観測された自家蛍光から粘膜層による吸収の影響を取り除き、細胞核による散乱の影響のみを評価することで腫瘍などの病変部における悪性度診断を可能としたものである。

【0018】

本発明の内視鏡装置では、以下の2つの手法のいずれかを用いることができる。

(手法1)

図2は、粘膜上のある1点に垂直に励起光を照射した場合における、粘膜層を通過する励起光子の光路を示した概念図である。図2(a)は粘膜層が正常細胞で構成されている場合、図2(b)は粘膜層が癌細胞で構成されている場合を示している。

【0019】

垂直に組織に入射した励起光は主に細胞核で散乱される。このとき散乱される回数ของにより、自家蛍光が発生する粘膜下層に到達する励起光の強度分布は異なる。詳しく説明すると、細胞核での散乱は主に前方散乱であるために、散乱されても光子の進行方向が平均的にわずかに変るだけである。そのため、散乱の回数の違いが光子の進行方向の変化に大きく影響を与える。

【0020】

散乱係数が小さい正常細胞で構成される粘膜層を通過する光子は、あまり拡散されないために、はじめの入射方向からあまり変化せずに粘膜下層へ到達する。それに対し、癌細胞では散乱係数が大きいため多く散乱され、はじめの入射方向からの進行方向のずれが大きくなる。その結果、組織表面への光の照射範囲を固定して照射する場合における粘膜下層に到達する励起光の強度分布に違いが現れる。

【0021】

図3は粘膜下層での励起光の強度分布を示したものであり、横軸は粘膜下層における位置座標、縦軸は励起光の強度を表している。位置座標の中心は、粘膜層の表面における励起光の照射範囲の中心に略一致する。粘膜層が正常細胞で構成されている場合には、粘膜下層の狭い範囲を強く励起するが、粘膜層が癌細胞で構成されている場合には、粘膜下層に到達するまでに励起光は正常細胞に比べより散乱されて広がるので、広い範囲を弱く励起することになる。

【0022】

したがって、癌細胞部から観測される自家蛍光強度分布と正常細胞部から観測される自家蛍光強度分布では異なり、前者は後者に比べて中心強度が小さく、広がった自家蛍光強度分布として観測される。そのため、自家蛍光強度分布の広がりを正常組織と腫瘍などの

10

20

30

40

50

病変組織でそれぞれ観測して、相対的に比較するなどの解析を行うことにより、病変組織の悪性度診断が可能となる。

(手法2)

図4は、粘膜層での散乱回数の違いによって、粘膜下層で発生し粘膜層の表面から放出される蛍光の放出角度が異なることを示した概念図である。理解しやすいように、粘膜下層で発生した蛍光光子が粘膜層を通過して、粘膜層の表面より放出されるまでの概念的な光路を示した。

【0023】

蛍光が特定の指向性を持たないランダムな発光現象であること、粘膜層を通過するときに細胞核によって散乱されることなどの理由により、粘膜層の表面から放射される蛍光光子の放射角度 α は 0° 。 $\alpha < 90^\circ$ の範囲の値をとる。放射角度 α が0度に近い場合には、観測される蛍光は、ほとんど散乱されずにほぼ直線的に粘膜層を通過した光子成分を比較的多く含み、放射角度 α が90度に近い場合には、粘膜層での散乱回数が多い光子成分を比較的多く含んでいる。また、散乱回数が多い光子は、粘膜層での平均通過光路が長くなるため、粘膜層に含まれる光吸収物質による吸収の影響を多く受ける。

【0024】

図5は、励起波長400nmでの粘膜下層固有の蛍光スペクトルと、粘膜層の表面で観測される蛍光スペクトルを重ねて表示した図である。粘膜下層固有の蛍光スペクトルを点線で示し、粘膜層の表面で観測される蛍光スペクトルを実線で示した。

【0025】

粘膜層を通過する最中に粘膜層内に含まれる吸収物質の影響を受けるために、観測される蛍光スペクトルは蛍光物質固有の蛍光スペクトルから変化している。Appl. Optics Vol. 40, No25, p4633に掲載される論文などによると、粘膜層における主な光吸収物質はヘモグロビンであるために、ヘモグロビンの吸収波長である450nm付近のスペクトルの変化が大きいことが知られている。

【0026】

また、このスペクトル変化の量は蛍光光子の粘膜層における平均光路長にほぼ比例している。細胞核が肥大化し、細胞密度が増加するのに伴って散乱係数が増加すると、蛍光光子が粘膜層の表面に出るまでに細胞核によって散乱される回数が増加する。そのため粘膜層の表面に出るまでの平均光路長は増加し、吸収の影響を大きく受けることになる。

【0027】

例えば、任意の波長 λ における、粘膜下層固有の蛍光スペクトルの強度と、粘膜層の表面から放射される蛍光光子の放射角度 α が0度に近い場合の蛍光スペクトルの強度と、粘膜層の表面から放射される蛍光光子の放射角度 α が45度に近い場合の蛍光スペクトルの強度をそれぞれ、 $I_0(\lambda)$ 、 $I_1(\lambda)$ 、 $I_2(\lambda)$ とする。また、粘膜層の吸収物質によって吸収される波長を λ_1 、吸収されない波長を λ_2 とする。

【0028】

図6は、励起波長400nmでの粘膜下層固有の蛍光スペクトルと、粘膜層の表面で観測される蛍光スペクトルを、粘膜層の吸収物質によって吸収されない波長 λ_2 で規格化したものを重ねて表示した図である。粘膜下層固有の蛍光スペクトルを点線で示し、粘膜層の表面で観測される蛍光スペクトルを実線で示した。波長 λ_2 における蛍光スペクトルの強度を、 $I_0(\lambda_2) = I_1(\lambda_2) = I_2(\lambda_2)$ のように規格化した場合、波長 λ_1 における吸収の影響による強度変化を表す一般式として以下の(式1)～(式4)が得られる。

$$I_1(\lambda_1) = I_0(\lambda_1) \exp(-\beta) \quad \dots (式1)$$

$$I_2(\lambda_1) = I_0(\lambda_1) \exp(-\gamma) \quad \dots (式2)$$

$$\beta = a \times L_1 \quad \dots (式3)$$

$$\gamma = a \times L_2 \quad \dots (式4)$$

ここで、 a は通過した光路の平均吸収係数であり、 L_1 、 L_2 は粘膜層での光子の平均光路長である。

【0029】

10

20

30

40

50

いま、粘膜層のごく限られた観測領域では吸収係数は光路に関わらず一定と仮定して、(式3)、(式4)より α を消去すると以下の(式5)が得られる。

$$L_2 / L_1 = \gamma / \beta = L_{ratio} \quad \dots (式5)$$

L_{ratio} は粘膜層の表面から放射される蛍光光子の放射角度の違いによる平均光路長の増加割合を示している。そのため、生体組織の正常部位と、腫瘍などの病変部位の蛍光スペクトルをそれぞれ観測し、これらのデータを用いて L_{ratio} を求めることにより、2つの部位の粘膜層の散乱係数の比較と解析を行うことができる。これにより、腫瘍などの病変部の悪性度の診断が可能である。

【0030】

なお、上記の説明では、ある放射角度 α に限定して説明を展開しているが、実際にはある放射角度 α を中心とした放射角度範囲の蛍光を観測したデータを用いて解析を行うことになる。例えば、(a) $\alpha = 10^\circ$ 、(b) $20^\circ < \alpha < 40^\circ$ の放射角度範囲の蛍光をそれぞれ観測し、取得されたスペクトルの比較を行うことで、ある角度成分のみを検出するのに比べて高感度の検出が可能になる。

【0031】

以下、図面を参照しながら本発明の実施形態について説明する。

(第1の実施の形態)

【0032】

図7は第1の実施の形態の内視鏡装置全体の概略構成を示す図である。

【0033】

本実施の形態による内視鏡装置1は、蛍光観察用の励起光及び通常観察用の白色光を発生する光源装置2と、蛍光観察用の励起光を発する光源装置8と、先端を体腔内に挿入し、励起光または通常観察用の照明光を組織に照射して組織の蛍光画像と通常観察画像を撮像する内視鏡3と、内視鏡3により取得された画像の処理とデータの演算および内視鏡装置の信号制御を行う画像処理装置4と、画像処理装置4から得られた画像、データを表示するモニタ5より構成される。

【0034】

図8(a)は図7に示した内視鏡3の挿入部の先端断面の拡大図である。通常画像用の照明と蛍光励起用の照明を兼ねる第1の照明光学系31、コリメートした励起光を照明する第2の照明光学系34、被写体の通常観察像、蛍光観察像を受光素子33の受光面に結像する対物光学系32が並んで配置されている。

【0035】

図8(b)は内視鏡3の先端面の正面図である。37aは第1の照明光学系が配置された照明窓、37bは対物光学系が配置された観察窓、37cは第2の照明光学系が配置された照明窓、37dは処置具類の挿通口である。

【0036】

光源装置8は例えばレーザーダイオードで構成されており、レーザーダイオードから放射された光はレンズ25で集光されライトガイド61の端部に入射される。シャッター27は適宜、光路中に挿入され、励起光の照射/遮断の切り替えを行う。

【0037】

本実施例の内視鏡装置には、生体組織に発生した病変部のスクリーニングを行うために、生体組織の通常観察画像を取得する通常観察モードと、生体組織の蛍光画像を取得する蛍光観察モードが設定されている。

【0038】

光源装置2は、白色光源21と、通常観察用のRGBフィルターおよび蛍光観察用フィルターを備える回転ディスク22、集光レンズ23、スライド機構24により構成されている。白色光源21からの白色光は、回転ディスク22を経て集光レンズ23で集光されてライトガイド62の端部に入射される。

【0039】

回転ディスクには通常観察用のフィルターと蛍光観察用のフィルターの2種類のフィル

10

20

30

40

50

ターが同心円状に配置されており、スライド機構24によって観察モードごとに切り替えて使用される。蛍光観察モード時には、通常観察用のフィルターに代わって蛍光観察用のフィルターが光路中に挿入される。ライトガイド62に導入された光は、内視鏡先端部の第1の照明光学系から生体組織に照射される。シャッター26は適宜、光路中に挿入され、励起光の照射/遮断の切り替えを行う。

【0040】

一方、生体組織に発生した病変部の悪性度を診断するために、精査モードが設けられている。光源装置8からライトガイド61に導入された励起光は内視鏡先端部の第2の照明光学系34によってコリメートされ、生体組織に例えば直径2mmの円状に照射される。通常観察モード、蛍光観察モード、精査モードともに共通の対物光学系32とその結像位置に配置されたCCDなどの受光素子33を通して被写体の情報を取得する。

10

【0041】

次に、このように構成された本実施の形態の内視鏡装置の作用について説明する。

1) 通常観察モード

図示しないモード切替スイッチを通常観察モードに設定することで、回転ディスク22上の通常観察用フィルターが光路中へ挿入され、画像処理装置4へは通常画像用の処理を行うように信号が送られる。また、シャッター26が開放され、シャッター27は光路を遮るよう電気信号が送られる。通常観察用フィルターを透過した白色光源からの光はライトガイド62と第1の照明光学系31を介して生体組織へ照射される。生体組織の通常観察像は、対物光学系32を介してCCD33の撮像面に結像される。

20

【0042】

対物光学系32にはバンドパスフィルター38が挿入されているが、通常観察モードにおいて使用する波長成分には影響を与えない。CCD33からの電気信号は画像処理装置4に送られ、通常画像観察用の信号処理がなされた後、モニタ5に表示される。

【0043】

内視鏡を患者の体内に挿入して、精査が必要な部位まで導入する場合や精査の結果に基づいて病変部の切除などを行う場合には、通常観察モードで観察を行うことにより安全で確実な内視鏡の操作を行うことができる。

2) 蛍光観察モード

モード切替スイッチを蛍光観察モードに設定することで、回転ディスクのスライド機構24が駆動して蛍光観察用フィルターが光路中に挿入され、画像処理装置4へは蛍光画像用の処理を行うように信号が送られる。また、シャッター26が開放され、シャッター27は光路を遮るよう電気信号が送られる。

30

【0044】

蛍光観察用フィルターを透過した白色光源21からの光は、ライトガイド62と第1の照明光学系31を介して生体組織へ照射される。生体組織で発生した蛍光は対物光学系32によってCCD33の撮像面に結像される。対物光学系32には励起光カットフィルター38が挿入されており、蛍光を得るための励起光成分である、例えば400nm以下の波長をカットする。励起光カットフィルターの特性を図8(c)に示す。

【0045】

CCD33からの電気信号は画像処理装置4に送られ、蛍光画像用の信号処理がなされた後、モニタ5に表示される。

40

【0046】

内視鏡を精査が必要な部位まで導入した後に、蛍光観察モードに切替えて観察することにより、精査が必要な場所と範囲を正確に特定することができる。また、通常観察モードによる病変部の切除後に蛍光観察モードに切替えて観察することにより、切除部位が確実に取り除かれているかどうかを確認することができる。

3) 精査モード

モード切替スイッチを精査モードに設定することで、画像処理装置4へは精査モード用の信号処理を行うように信号が送られる。また、シャッター27が開放され、シャッター26

50

は光路を遮るよう電気信号が送られる。

【0047】

光源装置8から発生した光はライトガイド61を介して内視鏡3の先端部に伝送され、第2の照明光学系34によってコリメートされて精査が必要な部位へ照射される。被検部の表面または内部で発生した蛍光は、対物光学系32を介してCCD33の撮像面に受光される。

【0048】

対物光学系には、バンドパスフィルター38が挿入されており、蛍光を得るための励起光成分である、例えば400nm以下の波長をカットする。CCD33からの電気信号は画像処理装置4に送られ、精査モード用の信号処理がなされたあと、モニタ5に散乱情報として表示される。

10

【0049】

本実施例における散乱情報とは、例えば被検部表面における蛍光の分布画像であったり、それを解析して得られた蛍光強度分布データや、励起光照射範囲に対してある強度以上の蛍光を発する範囲を2次元的に比較したデータ、またはそれらのデータを参照メモリ内に記憶されている標準データと比較して求めた被検部位の悪性度情報などである。

【0050】

被検部位への励起光照射範囲に対して生体組織が蛍光を発する範囲や蛍光強度分布が、癌などの病変組織と健康な組織とで異なっていることはすでに述べた。精査モードでは、被検部位に対して直径2mm程度の円状をしたごく微小なエリアにほぼ均一な強度分布を持った励起光を照射し、被検部位が発する自家蛍光の範囲を2次元的に観測する。

20

【0051】

先端フード(図示せず)を内視鏡先端に取付けるなど、被検部位と内視鏡先端面の間の距離を一定にして、被検部位における照野が固定されるように工夫されているので、取得された観測データを容易に比較することができる。また、取得された観測データは、例えば蛍光強度ピークで規格化するなど、画像処理装置によって比較しやすい情報に加工したり、複数の観測データを統計的に処理してより信頼性の高い情報に加工することができる。また、被検部位の状態によらず適当な蛍光強度分布が観測できるように、励起光の照射強度を調整することができる。

【0052】

被検部位が健康な組織であれば、直径2mmの照野に対して被検部位が蛍光を発する範囲はほとんど広がらずに観測される。一方、被検部位が病変組織である場合には、その病変の悪性度に応じて蛍光を発する範囲が変化するので、直径2mmの照野中心を基準として被検部位が蛍光を発する範囲を観測することで病変部の悪性度を特定することができる。

30

【0053】

被検部位が蛍光を発する範囲を特定するには、蛍光強度ピークに対して一定の強度比となる蛍光強度を境界値として規定し、照野の中心位置から蛍光強度の境界値が観測される位置までの平均距離を求める方法などがある。被検部位の悪性度は、多数のサンプルから統計的に求め、あらかじめ参照メモリ内に蓄積した標準データと観測データを比較することで判断してもよい。

【0054】

このように本実施の形態によれば、通常の内視鏡画像、自家蛍光画像が得られるとともに、自家蛍光を利用して生体の散乱情報を得ることで病変の悪性度診断を行うことができる。

40

(第2の実施の形態)

【0055】

図9(a)は第2の実施の形態における内視鏡先端部の断面図である。第2の実施の形態は第1の実施の形態とほとんど同じであるので、異なる構成のみ説明する。

【0056】

第1の実施の形態の精査モード時に用いる第2の照明光学系(励起光コリメート光学系)に代えて、固定マスク等のマスクパターンを被写体に投影する光学系を用いることで、

50

複数のポイント、ライン上等での散乱情報の測定を可能にしている。

【 0 0 5 7 】

精査モードにおいて、ライトガイド 6 1 の末端から放射される励起光は固定マスク 35 へ照射され、固定マスクのマスクパターンは投影レンズ系 36 によって、被写体 7 に投影される。被写体の内部で発生した蛍光は対物光学系 32 を介して CCD33 の撮像面に結像される。対物光学系と CCD の間には、バンドパスフィルター 3 8 が挿入されており、蛍光を得るための励起光成分である、例えば 400nm 以下の波長をカットする。CCD33 からの電気信号は画像処理装置 4 に送られる。画像処理装置により精査モード用の信号処理がなされたあと、モニタ 5 に散乱情報として表示される。

【 0 0 5 8 】

第 1 の実施の形態においては、励起光はある微小領域に照射され、その点の散乱情報を測定する。そのためその微小領域について悪性度を診断することは可能である。しかしながら円状の微小領域に励起光を照射するために、その励起した微小領域の散乱情報のみしか得ることが出来ない。

【 0 0 5 9 】

本実施の形態においては、例えば、図 9 (b) に示すように固定マスク 3 5 に複数の点のパターンを設け、そのパターンを被写体へ投影することで、複数のポイントの悪性度診断が可能になる。また、図 9 (c) に示すように固定マスクにライン状のパターンを設け、そのラインパターンを被写体へ投影することで、ライン状に悪性度診断を行うことが可能となる。

【 0 0 6 0 】

そのため、正常組織と悪性組織の散乱情報の比較、悪性組織の領域の診断を容易に行うことが可能となる。

(第 3 の実施の形態)

【 0 0 6 1 】

図 10 (a) は本発明による内視鏡プローブ装置の第 3 の実施の形態の概略構成を示す。第 1 の実施の形態における精査モード用のプローブとして使用される。

【 0 0 6 2 】

本実施の形態における内視鏡プローブ装置は、蛍光観察用の励起光を発する励起光源 8 と、内視鏡のチャンネル等に挿入できるように細長に形成され、励起光を組織に照射するとともに組織から発生した蛍光を受光する小型のプローブ 41 と、プローブ 41 により取得された蛍光を分光し分光情報とする分光器 9 と、分光器 9 で得られた分光情報の処理とデータの演算およびプローブの信号制御を行う信号処理制御部 1 0 と、信号処理制御部 1 0 から得られたデータもしくは画像を表示するモニタ 5 より構成される。

【 0 0 6 3 】

励起光源 8 は、例えば、半導体レーザーとレンズから構成されており (図示せず) 、レーザーから放射された光は、光伝送部の端面に集光する。励起光源はその他固体レーザーや、発光ダイオード、キセノンランプなど、例えば 450nm 以下の光を発生するものなら良い。

【 0 0 6 4 】

光源からの光が 450nm 以上の波長を含む場合は、バンドパスフィルター等で 450nm 以上の光をカットして用いる。図 10 (d) にはフィルターの特性を示す。

【 0 0 6 5 】

光伝送部 6 4 は、例えばファイバーバンドルであり、励起光源 8 から放射される励起光のプローブ 41 先端までの伝送と、被写体 7 で発生した蛍光の分光器 9 までの伝送を行う。

【 0 0 6 6 】

図 10 (c) はプローブ 4 1 の先端の断面図である。被写体側から順に、平板のカバーガラス 52 と、被写体 7 から放射される蛍光を伝送する 4 f 光学系 5 1 、レンズ 53 、光伝送部 6 4 が配置されている。

【 0 0 6 7 】

励起光は、光伝送部 6 4 先端から放射された後、レンズ 53、4 f 光学系を経て被写体へ照射される。被検体から発生した蛍光は 4 f 光学系、レンズ 5 3 を経て、光伝送部 6 4 の先端へ入射される。4 f 光学系のフーリエ面には、開口のパターンを 2 通り以上に変化することが可能な絞り 5 4 が配置されている。

【 0 0 6 8 】

図 1 1 に示すように、励起光伝送用ファイバー 67 を蛍光伝送用ファイバ 65 と別にもたせてもよい。この場合、被写体と光伝送部間において、蛍光用と励起光用それぞれに異なる光学系を配置できる。

【 0 0 6 9 】

次に、このように構成された本実施の形態の内視鏡プローブ装置の作用について説明する。 10

【 0 0 7 0 】

本プローブ 41 は図 10 (b) に示すように内視鏡のチャンネル孔を通して被写体まで導かれ、プローブ先端部 (カバーガラス) を被写体に押し付けて使用される。

【 0 0 7 1 】

励起光源 8 から発生した励起光はプローブ先端に導かれ、被写体に照射される。被写体表面・内部で発生した蛍光はカバーガラス 52、4 f 光学系 51、レンズ 53 を経て光伝送部 64 の先端に結像され分光器 9 へ導かれたあと、例えば波長 450nm ~ 600nm の範囲で 1nm 毎の分光情報として信号処理制御部 10 内のメモリ (図示せず) に記憶される。

【 0 0 7 2 】

続いて、信号処理制御部 10 からは、絞り 5 4 へ、開口のサイズを変化させる信号が送られる。 20

【 0 0 7 3 】

絞り 54 の開口変化後、同様に受光した蛍光の分光情報が信号処理制御部 1 0 のメモリに記録される。4 f 光学系のフーリエ面の開口を変化させることは、物体側の N A を変化させて蛍光を受光することを意味している。

【 0 0 7 4 】

また、分光情報としては、前述したように 2 つの波長成分の強度情報でもよい。絞り 54 の開口を変化させて得られた複数の分光情報は信号処理 (例えば、前述の信号処理) がなされた後、散乱情報・悪性度情報としてモニタ 5 に表示される。本実施の形態における散乱情報とは、例えば被検部表面における散乱情報の 2 次元分布画像であったり、被写体の測定部の平均的な散乱情報である。また、この散乱情報は、腫瘍の周りの正常組織で測定された散乱情報との比較データ、もしくは参照メモリ内に記憶されている標準データとの比較データとして悪性度情報としてもモニタ 5 に表示される。 30

【 0 0 7 5 】

また、本実施の形態では、内視鏡のチャンネルに挿入することが可能なプローブとなっているが、内視鏡と一体化したシステムであってもかまわない。

【 0 0 7 6 】

以上のように、本実施の形態の構成にすると、腫瘍の悪性度診断に必要な、生体からの放射角の異なる自家蛍光信号毎の分光情報を得る事が可能な装置が実現できる。 40
(第 4 の実施の形態)

【 0 0 7 7 】

図 12 は第 4 の実施の形態での先端光学系の断面図である。第 4 の実施の形態は第 3 の実施の形態とほとんど同じであるので、異なる構成のみ説明する。

【 0 0 7 8 】

第 3 の実施の形態の先端光学系のフーリエ面に空間光変調器 5 5 を用いることで、空間周波数成分の透過・カットをより自由に操作できることを図ったものである。

【 0 0 7 9 】

第 3 の実施の形態においてプローブ先端の光学系中のフーリエ面に絞りをを用いた場合、放射角 $\alpha = 0$ の成分を必ず含んだ信号を得ることになる。例えば、(1) $0^\circ \leq \alpha \leq 5^\circ$ 、(50

2) $0^\circ < \alpha < 10^\circ$ を比較することで散乱情報を得ることになるが、(2)では必ず(1)の成分を含んでいるために、スペクトルの比較において、コントラストが低い。

【0080】

しかし本実施の形態のようにフーリエ面に空間光変調器を用いると、角度を持って放射された成分のみを検出することが可能である。例えば、空間光変調器55が図13(a)に示す状態の時は(1) $0^\circ < \alpha < 20^\circ$ の角度成分の蛍光を検出し、空間光変調器55が図13(b)に示す状態の時は(2) $20^\circ < \alpha < 30^\circ$ の角度成分の蛍光を検出する。このように、互いの受光角度成分が重ならない蛍光をそれぞれ空間光変調器で空間変調させて検出することで角度成分の違いによるスペクトルの違いをコントラストよく得る事が可能である。

【0081】

空間光変調器としては、液晶と偏光子を組み合わせたもの、複数の固定マスクを組み合わせたものなど、フーリエ平面での光の透過、カットを自由に操作できるものであるなら良い。

【0082】

以上のように空間光変調器を用いてフーリエ面での空間マスクを自由に操作することで、直進成分と、散乱成分とでコントラストの高いそれぞれのスペクトル成分を得る事が可能である。このスペクトルの違いを用いることで散乱情報をより正確に得ることが出来るため、悪性度をより正確に診断できる。

【0083】

本実施例における散乱情報とは、例えば被検部表面における散乱情報の2次元分布画像であったり、被写体の測定部の平均的な散乱情報である。また、この散乱情報は、腫瘍の周りの正常組織で測定された散乱情報との比較データ、もしくは参照メモリ内に記憶されている標準データとの比較データとして悪性度情報としてもモニタ5に表示される。

【0084】

また、本実施例では、内視鏡のチャンネルに挿入することが可能なプローブとなっているが、内視鏡と一体化したシステムであってもかまわない。

【0085】

以上のように、本実施例の構成にすると、腫瘍の悪性度診断に必要な、生体からの放射角の異なる自家蛍光信号毎の分光情報を得る事が可能な装置が実現できる。

(第5の実施の形態)

【0086】

図14は第5の実施の形態のプローブ先端の断面図である。本実施の形態は第3の実施の形態とほとんど同じであるので、異なる構成についてのみ説明する。第3の実施の形態とは、蛍光受光光学系における物体側NAを変化させるための構成が異なっている。

【0087】

プローブの先端は、受光光学系ユニット71と励起光照射光学系から構成されており、プローブの最先端にはカバーガラス52が配置されている。受光光学系ユニット71は、カバーガラス52側より順に、受光光学系58、受光ファイバー65で構成されている。受光光学系ユニット71はスライド機構72を介してプローブ内に配置されている。

【0088】

スライド機構72は制御部からの信号を受け受光光学系ユニット71を受光光学系の光軸に平行に移動する。受光光学系ユニット71のスライド機構72による移動範囲において、受光ファイバー65先端を結像面として、カバーガラス52の外側表面はほぼ焦点深度内に収まるよう設計されている。

【0089】

励起光照射光学系は物体側より順にプリズム57、励起光伝送ファイバー67より構成されている。励起光伝送ファイバー67先端から照射される励起光はプリズム57により折り曲げられ、受光光学系の光軸上の物体面に照射されるよう構成されている。プリズム57に代えて、ミラーなど光軸を折り曲げることができるものを用いてもよい。スライド機構72による受光光学系と被写体7間の距離の変化が、受光光学系の物体側NAの変化を達成している

10

20

30

40

50

。

【0090】

次に、このように構成された本実施例のプロープの作用について説明する。

【0091】

制御部からの信号によりスライド機構72は受光光学系ユニット71をカバーガラス52側に移動し、受光光学系の物体側NAを最大にする。励起光伝送ファイバー67から照射された励起光はプリズム57、カバーガラス52を介して生体組織に照射される。生体組織内部で発生した蛍光は受光光学系により受光され、前述のシステムにより分光データとしてメモリに保存される。つづいて、制御部からの信号によりスライド機構72は受光光学系ユニットの位置を変化させる。例えば、カバーガラス52と受光光学系ユニット71間の距離を増大させ、物体側NAを減少させる。前述したプロセスで生体組織内部から発生した蛍光の分光データを得る。

10

【0092】

物体側NAの異なる複数の分光情報は前述した手法で、組織の散乱情報、悪性度情報としてモニタに表示される。

【0093】

このように、本実施の形態により、蛍光受光光学系の物体側NAを変化させ、物体側NAの異なる蛍光分光情報を得ることができる。

【0094】

本実施の形態での構成では、プロープ内に励起光照射光学系と蛍光受光光学系が構成されているが、励起光の照射は内視鏡先端に配置された励起光照射光学系を用いてもよい。この場合、プロープの径を小さく構成することができる。また、この場合は本実施の形態とは異なりプロープは物体から離して密着させずに使用される。また、本実施例では、プロープは内視鏡の処置具チャンネルに挿入して使用されるが、内視鏡と一体化した構成でも良い。

20

【図面の簡単な説明】

【0095】

【図1】正常組織、癌組織中での光の散乱の違いを表す図である。

【図2】正常組織、癌組織、それぞれに光を垂直入射した場合の粘膜層内での光子の挙動の違いを表す図である。

30

【図3】生体へ励起光を照射した際の、生体の散乱係数の違いによる粘膜下層表面での励起光の強度分布の違いを表す図である。

【図4】組織からの自家蛍光の放射角の違いによる生体内での自家蛍光光子の光路の違いを表す図である。

【図5】自家蛍光の生体からの放出角度の違いによるスペクトルの違いを表す図である。

【図6】散乱情報を計算するための参考図である。

【図7】本発明の第1の実施例の全体構成を示す図である。

【図8】(a)は本発明の第1の実施の形態における内視鏡先端の断面図、(b)は同実施の形態における内視鏡先端の正面図、(c)は同実施の形態における励起光カットフィルターの透過率特性を示すグラフである。

40

【図9】(a)は本発明の第2の実施の形態における内視鏡先端の断面図、(b)は同実施の形態における固定マスクの構成図、(c)は同実施の形態における別の固定マスクの構成図である。

【図10】(a)は本発明の第3の実施の形態の全体構成を示す図、(b)は同実施の形態での観察モードの説明図、(c)は同実施の形態でのプロープ先端の断面図、(d)は同実施の形態での励起光フィルターの透過率特性を示すグラフである。

【図11】本発明の第3の実施の形態の変形例のプロープ先端の断面図である。

【図12】本発明の第4の実施の形態でのプロープ先端の断面図である。

【図13】本発明の第4の実施の形態での空間変調器の作用説明図である。

【図14】本発明の第5の実施の形態でのプロープ先端の断面図である。

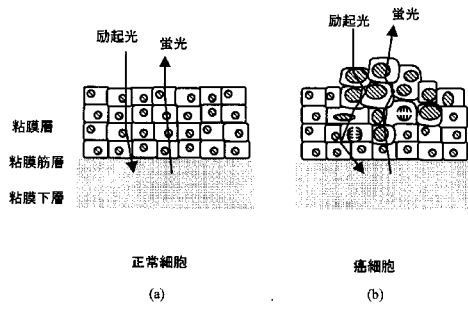
50

【符号の説明】

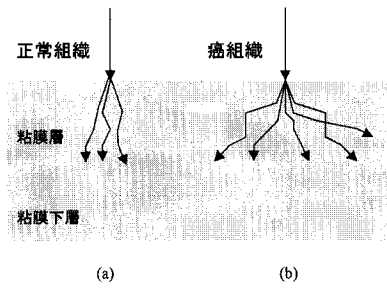
【0096】

1	内視鏡装置	
2	光源装置	
3	内視鏡	
4	画像処理装置	
5	モニタ	
7	被写体	
8	光源装置	
9	分光器	10
10	信号処理制御部	
21	白色光源	
22	回転ディスク	
23	集光レンズ	
24	スライド機構	
25	レンズ	
26、27	シャッター	
31	第1の照明光学系	
32	対物光学系	
33	受光素子（CCD）	20
34	第2の照明光学系	
35	固定マスク（パターン投影素子）	
36	投影レンズ系（照明光学系）	
37a、37c	照明窓	
37b	観察窓	
37d	挿通口	
38	バンドパスフィルター（励起光カットフィルター）	
41	プローブ	
51	4f光学系	
52	カバーガラス	30
53	レンズ	
54	絞り	
55	空間光変調器	
57	プリズム	
58	受光光学系	
61、62	ライトガイド	
64	光伝送部	
65	蛍光伝送用ファイバ（受光ファイバ）	
67	励起光伝送用ファイバ	
71	受光光学系ユニット	40
72	スライド機構	

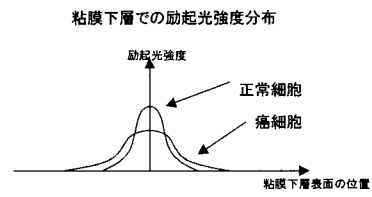
【図 1】



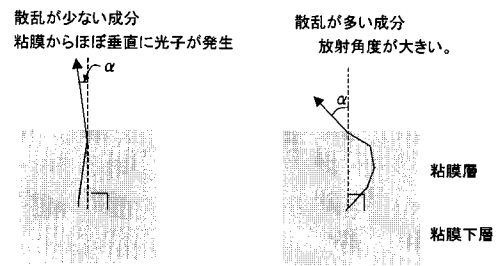
【図 2】



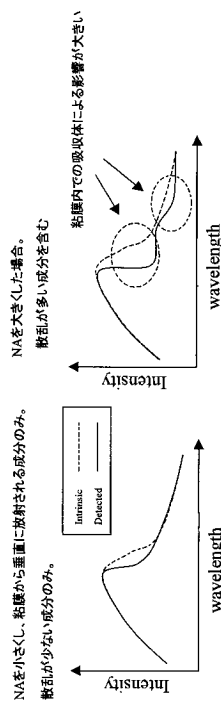
【図 3】



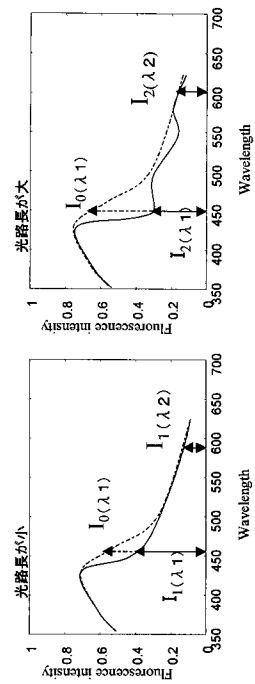
【図 4】



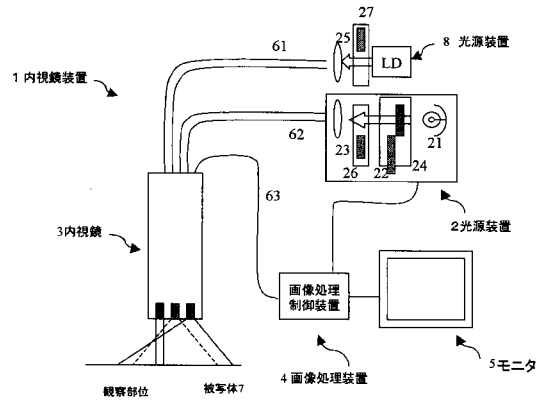
【図 5】



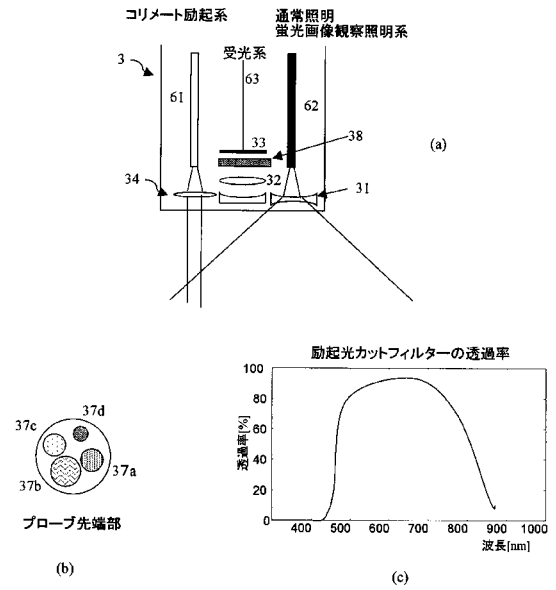
【図 6】



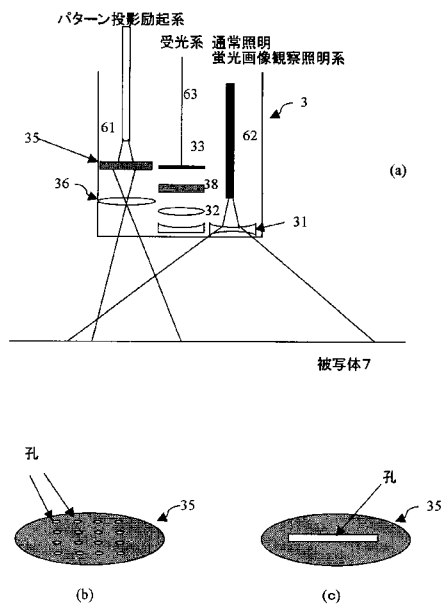
【図 7】



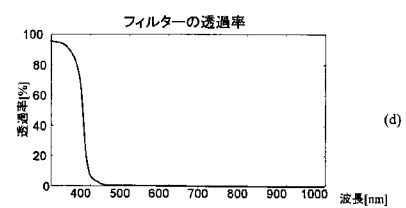
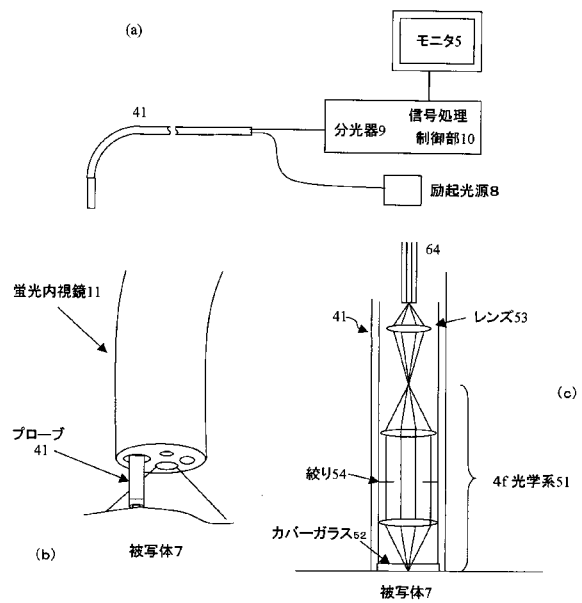
【図 8】



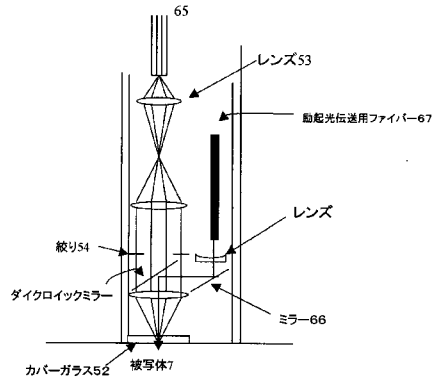
【図 9】



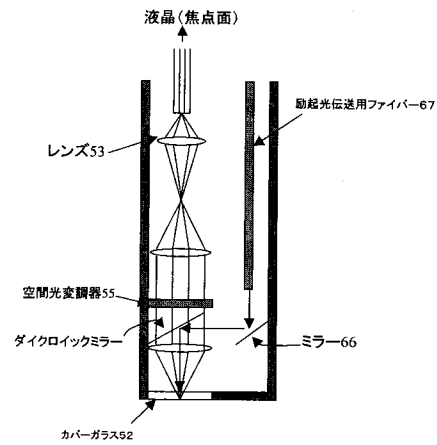
【図 10】



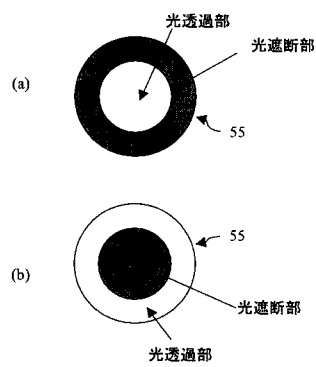
【図 1 1】



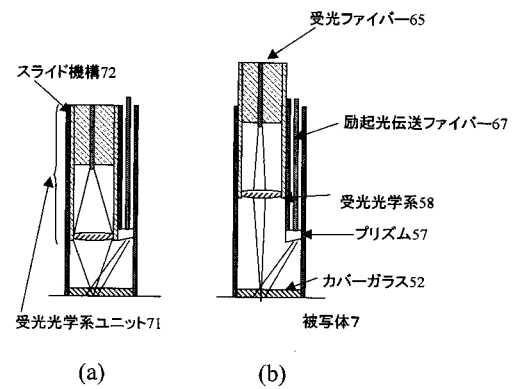
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



フロントページの続き

(72)発明者 田村 守

北海道札幌市西区山の手 1 条 7 丁目 9 0 1

F ターム(参考) 2G043 AA03 BA16 EA01 EA13 FA01 FA05 FA06 FA07 GA02 GA25
GB01 GB05 GB18 HA01 HA02 HA05 HA11 JA02 KA02 KA03
KA09 LA03 NA06
2H040 CA11 CA12 CA22 CA24 CA25 GA02
4C061 CC06 FF40 FF47 HH51 LL02 NN01 QQ02 QQ04 QQ07 QQ09
RR05 RR14 RR15 RR26 SS21

专利名称(译)	内视镜装置		
公开(公告)号	JP2005218760A	公开(公告)日	2005-08-18
申请号	JP2004032228	申请日	2004-02-09
[标]申请(专利权)人(译)	奥林巴斯株式会社		
申请(专利权)人(译)	奥林巴斯公司		
[标]发明人	森下弘靖 長谷川晃 中岡正哉 高岡秀行 田村守		
发明人	森下 弘靖 長谷川 晃 中岡 正哉 高岡 秀行 田村 守		
IPC分类号	G01N21/64 A61B1/00 G02B23/26		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B1/00.300.Y G01N21/64.Z G02B23/26.B G02B23/26.C A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/00.731 A61B1/00.735 A61B1/045.618 A61B1/07.733		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/EA01 2G043/EA13 2G043/FA01 2G043/FA05 2G043/FA06 2G043/FA07 2G043/GA02 2G043/GA25 2G043/GB01 2G043/GB05 2G043/GB18 2G043/HA01 2G043/HA02 2G043/HA05 2G043/HA11 2G043/JA02 2G043/KA02 2G043/KA03 2G043/KA09 2G043/LA03 2G043/NA06 2H040/CA11 2H040/CA12 2H040/CA22 2H040/CA24 2H040/CA25 2H040/GA02 4C061/CC06 4C061/FF40 4C061/FF47 4C061/HH51 4C061/LL02 4C061/NN01 4C061/QQ02 4C061/QQ04 4C061/QQ07 4C061/QQ09 4C061/RR05 4C061/RR14 4C061/RR15 4C061/RR26 4C061/SS21 4C161/CC06 4C161/FF40 4C161/FF47 4C161/HH51 4C161/LL02 4C161/NN01 4C161/QQ02 4C161/QQ04 4C161/QQ07 4C161/QQ09 4C161/RR05 4C161/RR14 4C161/RR15 4C161/RR26 4C161/SS21		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种能够诊断在除活组织的表层以外的区域中产生的肿瘤的恶性肿瘤的装置。内窥镜3用于观察从生物体发出的自发荧光，该内窥镜3包括照明光学系统36和物镜光学系统32，照明光学系统36包括图案投影元件35和物镜光学系统。图32包括激励截止滤波器38。[选择图]图9

