

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4409322号
(P4409322)

(45) 発行日 平成22年2月3日 (2010.2.3)

(24) 登録日 平成21年11月20日 (2009.11.20)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 B 1/00 (2006.01)

A 6 1 B 1/00 3 0 0 D

A 6 1 B 1/04 (2006.01)

A 6 1 B 1/00 3 0 0 Y

A 6 1 B 1/06 (2006.01)

A 6 1 B 1/04 3 7 0

G 0 2 B 13/00 (2006.01)

A 6 1 B 1/06 A

G 0 2 B 23/26 (2006.01)

G 0 2 B 13/00

請求項の数 4 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-87168 (P2004-87168)
 (22) 出願日 平成16年3月24日 (2004.3.24)
 (65) 公開番号 特開2004-313772 (P2004-313772A)
 (43) 公開日 平成16年11月11日 (2004.11.11)
 審査請求日 平成18年3月16日 (2006.3.16)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-94028 (P2003-94028)
 (32) 優先日 平成15年3月31日 (2003.3.31)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000000376
 オリンパス株式会社
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号
 (74) 代理人 100065824
 弁理士 篠原 泰司
 (74) 代理人 100104983
 弁理士 藤中 雅之
 (72) 発明者 長谷川 直樹
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号 オ
 リンパス株式会社内

審査官 安田 明央

(56) 参考文献 特開2002-095635 (JP, A
)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内視鏡及びビデオシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

観察装置と照明装置を備えた、生体組織を観察する内視鏡であって、
 前記観察装置は対物光学系を含み、
 前記観察装置及び前記照明装置は、前記対物光学系の合焦位置が前記生体組織の上層組
 織に位置するときに、該対物光学系の観察視野と前記内視鏡の先端側から該上層組織に照
 射される該照明装置の照野とが分離し、且つ、該照明装置から該上層組織を透過した後に
 該上層組織に比べて光の透過率が低い下層組織から該上層組織に向かう光が、該対物光学
 系の観察視野を含む照野を形成するように、配置されていることを特徴とする内視鏡。

【請求項2】

結像倍率が1より大きい対物光学系を有するビデオモジュールを含んだ、生体組織を観
 察する内視鏡であって、

前記内視鏡は照明装置を備え、

前記ビデオモジュール及び前記照明装置は、該ビデオモジュールの合焦位置が前記生体
 組織の上層組織に位置するときに、該ビデオモジュールの観察視野と前記内視鏡の先端側
 から該上層組織に照射される該照明装置の照野とが重ならず、且つ、該照明装置から該上
 層組織を透過した後に該上層組織に比べて光の透過率が低い下層組織から該上層組織に向
 かう光が、該ビデオモジュールの観察視野を含む照野を形成するように、配置されている
 ことを特徴とする内視鏡。

【請求項3】

10

20

結像倍率が1より大きい対物光学系と照明光学系を有するビデオモジュールと、照明光を供給する光源とを備えた、生体組織を観察するビデオシステムであって、

前記ビデオモジュール及び前記照明装置は、該ビデオモジュールの合焦位置が前記生体組織の上層組織に位置するときに、該ビデオモジュールの観察視野と前記内視鏡の先端側から該上層組織に照射される該照明装置の照野とが重ならず、且つ、該照明装置から該上層組織を透過した後に該上層組織に比べて光の透過率が低い下層組織から該上層組織に向かう光が、該ビデオモジュールの観察視野を含む照野を形成するように、配置され、

前記光源には、青色波長領域、緑色波長領域、赤色波長領域の照明光のうち、青色波長領域又は赤色波長領域の照明光を2つの波長帯T1、T2に分割し、緑色波長領域に近い波長帯T1を遮断する波長帯選択手段が設けられていることを特徴とするビデオシステム

10

【請求項4】

前記波長帯T1は600nm～700nmであることを特徴とする請求項3に記載のビデオシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体内の細胞観察に適した拡大ビデオシステムと生体内の細胞を観察するための内視鏡に関する。

【背景技術】

20

【0002】

従来内視鏡は生体内部の組織を観察して、病変部分を見落しなく検査できるように90°から140°程度の広い視野角を有している。

【0003】

この従来内視鏡は被写体との距離を変えることで観察対象の拡大像と縮小像を得るため、例えば3mmから50mmの範囲がフォーカス調整なしに観察できるように固定焦点で深い被写界深度を有している。

【0004】

前記従来内視鏡の画像表示倍率は、14インチサイズのモニタ画面上で、概ね30倍～50倍程度であり、病変組織を観察するには十分な倍率を有している。

30

従来内視鏡でさらに拡大観察したい場合はズーム光学系が利用される。ズーム光学系の最大倍率は14インチサイズのモニタ画面上で概ね70倍程度である。ズーム光学系はズームレンズ稼動部を内蔵するため、内視鏡先端挿入部の外径が10mm以上に太くなると、内視鏡観察時の操作の複雑さにより限定的に適用される。

【0005】

ここで、従来内視鏡で観察対象としている生体組織について、又それらが被写体として観察可能な理由について図1を用いて説明する。従来内視鏡で観察対象としている生体組織は、血管などが走行している実質組織とその上層の透明な上皮細胞とで構成されている。内視鏡により上方から落斜照明された照明光は透明な上皮細胞を透過して実質組織に到達し、そこで散乱されて（図中A1、A2）そのほとんどが再び上皮細胞へ入射する。照明光が上皮細胞を透過する際には、細胞壁や細胞核によって光の回折（図中B1、B2）が生じるが、微小な強度であるため、実質組織で散乱される光の強度が支配的となる。その結果、実質組織のみが従来内視鏡の対物光学系を介して観察される。

40

【0006】

ごく微小な病変など、組織画像の所見からでは異常の有無の判断が困難な場合には、内視鏡で観察しながら、処置具を用いて疑わしい組織の採取が行われる。採取された組織は、顕微鏡により細胞レベルでの検査が行われる。内視鏡は対物光学系の周囲に照明光学系を配置して落斜照明をするのに対し、顕微鏡では標本を挟んで対物光学系と照明光学系を対向配置して、標本を背面から透過照明することにより観察する。標本は観察に適した状態に予め加工される。例えば、散乱を抑えて光を透過しやすくするために、実質組織を取

50

り除いたり、薄くスライスしたり、染色によりコントラストを付ける等の処置が行われる。

【0007】

図2を用いてこれらの標本が顕微鏡で観察可能な理由を説明する。準備された標本はカバーガラスの上に固定され下方から照明される。照明光は標本を透過する際に細胞壁や細胞核で回折され、それらの回折光が互いに干渉して強め合ったり弱め合ったりすることでコントラストが生じるため、上方の対物光学系により標本の観察が可能になる。

【0008】

生体内部に挿入可能で細胞観察に必要な分解能を有するものとしてはレーザ走査型の共焦点内視鏡が提案されている。共焦点光学系は像面と共役な位置にエアリディスク程度のピンホールを配置し、視野範囲にある被写体からポイント毎に回折限界程度の情報を取得するように構成されている。投光光学系により被写体に対してレーザ光を走査して、被写体からの反射光から得られるポイント毎の情報を合成して平面や立体に関する情報を画像として構築する。平面内の横方向のみならず、深さ方向にも高い分解能を有している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

生体組織を体外に取り出して診断を行う従来の方法では、組織の異常の有無を判定するのに数日から数週間の時間を要している。また、観察する細胞の標本は採取した組織のごく一部分を分離、固定したものである。したがって、単に細胞構造としての情報は得られるが、生体内の環境とは著しく異なるため、例えば細胞を満たしている体液の還流状態などを含んだ機能的な情報を得ることができない。そこで、生体内部の細胞をそのままの状態リアルタイムに観察できる拡大内視鏡へのニーズがある。

【0010】

生体内部の疾患を細胞レベルで画像化するためには、顕微鏡に匹敵する高い結像倍率と高い分解能を有する対物光学系を備えた小型のビデオモジュールが必要となるが、従来の内視鏡の対物光学系は上記の必要とされる仕様を満足していない。従来の内視鏡では、図1を用いて説明したように、照明光が上皮細胞を透過する際に細胞壁や細胞核によって光の回折（図中B1、B2）が生じるが、微小な強度のため、実質組織で散乱される光（図中A1、A2）の強度が支配的となる。その結果、上皮組織からの情報は埋もれてしまい、実質組織からの情報のみが従来内視鏡の対物光学系を介して画像化されてしまう。

【0011】

また、顕微鏡の対物光学系は性能面では満足するものの、大型であり生体への導入は不可能である。また、レーザ走査型の共焦点内視鏡は、走査スピードに課題があり、生体内のリアルタイム観察を実現するには至っていない。

【0012】

以上のように、生体細胞を観察するのに必要な仕様を満足するビデオシステムは現在のところ実現されていない。

本発明の目的は、上述の課題を解決して、生体内でのリアルタイムの細胞観察を実現するためのビデオシステムを提供すること、および生体細胞観察用の内視鏡を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

前記課題を解決するために、本発明の内視鏡は以下の特徴を有している。

(1) 観察装置と照明装置を備えた、生体組織を観察する内視鏡であって、前記観察装置は対物光学系を含み、前記観察装置及び前記照明装置は、前記対物光学系の合焦位置が前記生体組織の上層組織に位置するとき、該対物光学系の観察視野と前記内視鏡の先端側から該上層組織に照射される該照明装置の照野とが分離し、且つ、該照明装置から該上層組織を透過した後に該上層組織に比べて光の透過率が低い下層組織から該上層組織に向かう光が、該対物光学系の観察視野を含む照野を形成するように、配置されていることを

特徴とする内視鏡。

【0014】

(2) 結像倍率が1より大きい対物光学系を有するビデオモジュールを含んだ、生体組織を観察する内視鏡であって、前記内視鏡は照明装置を備え、前記ビデオモジュール及び前記照明装置は、該ビデオモジュールの合焦位置が前記生体組織の上層組織に位置するときに、該ビデオモジュールの観察視野と前記内視鏡の先端側から該上層組織に照射される該照明装置の照野とが重ならず、且つ、該照明装置から該上層組織を透過した後に該上層組織に比べて光の透過率が低い下層組織から該上層組織に向かう光が、該ビデオモジュールの観察視野を含む照野を形成するように、配置されていることを特徴とする内視鏡。

【0015】

又、前記課題を解決するために、本発明のビデオシステムは以下の特徴を有している。

(3) 結像倍率が1より大きい対物光学系と照明光学系を有するビデオモジュールと、照明光を供給する光源とを備えた、生体組織を観察するビデオシステムであって、前記ビデオモジュール及び前記照明装置は、該ビデオモジュールの合焦位置が前記生体組織の上層組織に位置するときに、該ビデオモジュールの観察視野と前記内視鏡の先端側から該上層組織に照射される該照明装置の照野とが重ならず、且つ、該照明装置から該上層組織を透過した後に該上層組織に比べて光の透過率が低い下層組織から該上層組織に向かう光が、該ビデオモジュールの観察視野を含む照野を形成するように、配置され、前記光源には、青色波長領域、緑色波長領域、赤色波長領域の照明光のうち、青色波長領域又は赤色波長領域の照明光を2つの波長帯T1、T2に分割し、緑色波長領域に近い波長帯T1を遮断する波長帯選択手段が設けられていることを特徴とするビデオシステム。

【0016】

(4) 前記(3)項において、前記波長帯T1は600nm～700nmであることを特徴とするビデオシステム。

【発明の効果】

【0017】

本発明は、拡大ビデオシステム及び内視鏡により、生体内の細胞をリアルタイムで観察することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

本発明の拡大ビデオシステムを内視鏡に適用し、生体細胞を観察する場合について説明する。

【0019】

この場合、まず病変組織を広い体腔内で見落とし無く検査するために、広角な視野を有する従来の内視鏡で観察する。次に、従来の内視鏡の組織画像からは病変組織であるか否か判断しにくい部位に対して、本発明の拡大ビデオシステムを適用した内視鏡（以下、単に拡大内視鏡と呼ぶ）を用いて細胞レベルでの観察を行う。

【0020】

細胞の拡大観察を行う際には、必要に応じて予め色素散布を行う。色素散布後に一定の時間を経過させると、細胞を構成する細胞核やその他の部分が色素を排出する時間の差を利用して被写体にコントラストを付けることができる。その後、従来の内視鏡で観察しながら拡大内視鏡を観察したい部位に誘導し、先端を被写体に密着させて固定する。TVモニタ上には従来の内視鏡の組織画像と拡大内視鏡の細胞画像が同時に表示されるようになっているのが好ましい。これにより、広い観察視野で注目する微小領域へ確実に誘導して細胞核や細胞壁などの拡大観察を行うことができる。

【0021】

本発明の拡大ビデオシステムを詳細に説明する前に、拡大ビデオシステムに用いられるビデオモジュールに要求される仕様について述べる。

初めに、細胞の微細構造を可視化するのに必要な倍率について説明する。モニタ上での観察倍率 β_m は次式で与えられる。

【0022】

$$\beta_m = \beta_0 \times \beta_d$$

ここで β_0 は対物光学系の倍率であり、被写体を撮像素子に結像する倍率である。 β_d は表示倍率であり、モニタ表示画面サイズを撮像素子の撮像画面サイズで除したものである。

【0023】

従来の内視鏡で実現できる14インチモニタ上での観察倍率は30倍～50倍程度である。また、拡大機能を有するズーム光学系では70倍程度の倍率である。細胞観察には14インチモニタ上で概ね200倍から2000倍程度の観察倍率が必要となる。そのため、対物光学系は以下の条件を満足することが望ましい。

10

【0024】

$$1 < |\beta_0| \leq 10 \quad \dots (1)$$

但し、 β_0 は対物光学系の倍率である。

$$0.9 \leq |\cos w_y' / \cos w_y| \leq 1.1 \quad \dots (3)$$

但し、 w_y' は最大視野角に対応する主光線が撮像面に入射する角度、 w_y は視野角の半分を表している。この条件式の下限を下回ると、撮像素子への入射角度が大きくなり、視野内で画質（例えば色再現性や明るさなど）の均一性を保てない。また、この条件式の上限を上回ると視野角が大きくなり、必要な倍率が確保できない。

【0025】

次に分解能について説明する。

20

病変組織はミリ又はサブミリ程度の分解能で識別できるが、細胞を観察する場合にはミクロン又はサブミクロン単位の分解能が必要である。また、透明で屈折率差が小さく低コントラストな被写体の微細情報を画像化するためには、被写体からの回折光の干渉を利用してコントラストを強調する必要がある。このため、対物光学系は高次の回折光を取り込むよう、物体側開口数NAを大きくする必要がある、以下の条件を満足することが望ましい。

【0026】

$$0.1 \leq NA \leq 0.8 \quad \dots (4)$$

特に細胞壁を観察する場合には以下の条件を満足することが望ましい。

$$0.3 \leq NA \leq 0.8 \quad \dots (4')$$

30

更に、高いコントラストと画像の精細さを両立させるために、対物光学系の分解能は撮像素子のピッチで決まる分解能より高く、回折限界で決まる分解能より低く設定する必要がある、以下の条件を満足することが望ましい。

【0027】

$$0.1 \leq |p \times (NA)^2 / (0.61 \times \lambda \times \beta_0)| \leq 0.8 \quad \dots (6)$$

但し、 p は撮像素子のピクセルサイズ、NAは対物光学系の物体側開口数、 λ はeライン波長0.546[μm]、 β_0 は対物光学系の倍率である。この条件式の下限を下回ると十分なコントラストが得られない。また、この条件式の上限を上回ると収差補正が困難になり精細な画像が得られない。

【0028】

40

次に小型化について説明する。

例えば従来内視鏡の処置具挿通チャンネルを通過させて拡大内視鏡を被写体まで導くには、拡大内視鏡の外径を $\phi 4\text{mm}$ 以下とすることが望ましい。それに伴い対物光学系の外径は $\phi 2\text{mm}$ 以下程度にまで小型化することが望ましい。

【0029】

高い結像倍率と高い分解能を有し、さらに小型の対物光学系としては、物体側から順に正の焦点距離を有するレンズ群と明るさ絞りとを含んで構成され、以下の条件を満足することが望ましい。

【0030】

$$0.2 \leq \phi_1 / (\phi_2 \times f_1) \leq 2 \quad \dots (5)$$

50

但し、 $\phi 1$ は明るさ絞りの開口径、 $\phi 2$ は対物光学系の最大外径、 $f 1$ は正の焦点距離を有するレンズ群の焦点距離である。

【0031】

この条件式は、高NA化に伴って対物光学系の口径が大きくなるのを避け、小型化を達成するための条件であり、条件式の下限を下回ると全長や外径が大きくなり対物光学系の小型化が困難になる。また、条件式の上限を上回ると収差補正が困難になる。

【0032】

更に、周辺まで曲がりのない視野を得るためには、対物光学系を物体側から順に正の焦点距離を有する前群と明るさ絞りと正の焦点距離を有する後群とから構成することが望ましい。この時、小型化と高倍率を両立するために以下の条件を満足することが望ましい。

【0033】

$$2 \leq f 2 / f 1 \leq 10 \quad \cdots (2)$$

但し、 $f 1$ は前群の焦点距離、 $f 2$ は後群の焦点距離である。この条件式の下限を下回ると必要な倍率が確保できない。また、条件式の上限を上回ると全長や外径が大きくなり小型化が困難になる。

【0034】

以下、本発明のビデオモジュールの実施例を示す。

(実施例1)

図11は実施例1のレンズ断面図、表1はレンズデータを示す。

【0035】

以下、図11(a)を参照して実施例1の構成について説明する。

対物ユニットは対物枠102に同一の外径で構成された対物レンズ群101を内蔵する。対物レンズ群101は、物体側から順に正の焦点距離を有する第1群と明るさ絞り103と正の焦点距離を有する第2群とにより構成される。撮像素子105はカバーガラス104を介して撮像枠106に固定され、撮像ユニットを構成する。

【0036】

ビデオモジュールは対物ユニットと撮像ユニットとの間隔107を変えることでピント調整を行う。拡大内視鏡の挿入部は、先端硬質部108と外表部110から構成される。ビデオモジュールは中間部材109を介して挿入部内に固定される。

【0037】

図11(b)は図11(a)をA矢印の方向から見た断面を示す。中間部材109は外周に切り欠き部(図中の斜線部)が設けられ、その部分には照明用ファイバ111が内装されて挿入部に固定されている。先端硬質部108に中間部材109と照明用ファイバを固定した後にビデオモジュールが挿入され固定される。

【0038】

結像倍率などの調整が必要な場合は、明るさ絞り103の前後に設けた間隔調整部112a、112bの間隔を増減させることにより調整を行うことができる。間隔調整には、ごく薄い板材で製作された間隔調整リングが用いられる。このため、間隔調整部は予め複数の薄板が積み重ねられることを想定して設計されており、実際に使用する部品の寸法公差によって部品組み上がり後の間隔にばらつきが生じるのに応じて、薄板の枚数を増減させることにより調整が行われる。

表1

曲率半径	間隔	屈折率	アッベ数	レンズ外径
INF	0.46	1.5183	64.14	1
0.84	0.17	1		
INF	0.4	1.7323	54.68	1
-0.817	0.05	1		
1.353	0.65	1.7323	54.68	1
-0.703	0.25	1.7044	30.131	
-3.804	0.09	1		

INF (絞り)	0.03	1			
INF	0.4	1.5156	75.00	1	
INF	0.2	1			
1.566	0.4	1.67	48.32	1	
-1.566	0.2	1			
-0.729	0.3	1.5198	52.43	1	
INF	0.56	1			
INF	0.4	1.5183	64.14		
INF	0.01	1.5119	63.00		
INF	0.4	1.6138	50.20		10
INF	0.01	1.5220	63.00		
INF	0				
物体距離	0	像高	0.500		

(実施例 2)

図 1 2 は実施例 2 のレンズ断面図、表 2 はレンズデータを示す。

【0039】

実施例 1 と類似の構造部分については同一符号を付して説明を省略する。

表 2

曲率半径	間隔	屈折率	アッベ数	レンズ外径	
INF	0.88	1.8882	40.76	1.2	20
-0.703	0.05	1			
INF	0.4	1.5183	64.14	1.2	
-1.485	0.05	1			
2.085	0.76	1.8081	46.57	1.2	
-0.703	0.25	1.8126	25.42	1.2	
INF	0.05	1			
INF (絞り)	0.03	1			
INF	0.4	1.5156	75.00	1.2	
INF	0.43	1			
1.131	0.5	1.8395	42.72	1.2	30
-3.127	0.2	1			
-1.061	0.3	1.8126	25.42	1.2	
INF	0.2	1			
-0.592	0.3	1.8081	46.57	1.2	
2.132	0.77	1.8126	25.42	1.2	
-1.262	0.77	1			
INF	0.4	1.5183	64.14		
INF	0.01	1.5119	63.00		
INF	0.4	1.6138	50.20		
INF	0.01	1.5220	63.00		40
INF	0	1			
物体距離	0	像高	0.500		

各実施例の仕様を表 3 に、条件式の値を表 4 に示す。

表 3

項目	記号	単位	実施例 1	実施例 2
対物系倍率	β_o		-2.678847	-6.63
前群焦点距離	f 1	[mm]	0.765	0.591
後群焦点距離	f 2	[mm]	3.476	4.557
焦点距離	f	[mm]	0.657	0.797

視野角の半分	w y	[deg]	6.141	3.95
主光線射出角	w y'	[deg]	13.965	6.02
物体側開口数	N A		0.2184	0.55
絞り径	$\phi 1$	[mm]	0.36	0.66
最大レンズ径	$\phi 2$	[m]	1	1.2
ピッチ	P	[μ]	4	4
基準波長	λ	[μ]	0.546	0.546

表 4

番号	条件式	実施例 1	実施例 2	
1	$1 < \beta o < 10$	2.680	6.630	10
2	$2 \leq f2/f1 \leq 10$	4.544	7.711	
3	$0.9 \leq \cos w y' / \cos w y \leq 1.1$	0.976	0.997	
4	$0.1 \leq NA \leq 0.8$	0.220	0.550	
5	$0.2 \leq \phi 1 / (\phi 2 \times f1) \leq 2$	0.471	0.931	
6	$0.1 \leq p \times (NA)^2 / (0.61 \times \lambda \times \beta o) \leq 0.8$	0.215	0.544	

次に、生体内での細胞観察に適したビデオシステムについて説明する。

【0040】

生体組織は、血管などが走行している実質組織とその上層の透明な上皮細胞とで構成されていることは前述した。この透明な上皮細胞を構成する細胞核やその他の部分にコントラストを付け、下層に位置する実質組織の影響を受けることなく所望の観察範囲に位置する上皮細胞のみを観察するためには以下のような工夫が必要である。

【0041】

例えば、細胞を青色に染色することでコントラストを付ける場合、注目する細胞層のみを明りょうに観察するために最適なビデオシステムは以下のような構成である。

【0042】

図3にビデオシステムの構成を示す。

光源1から供給される照明光はビデオモジュール2を介して被写体3に照射される。光源1には波長選択フィルタ8が設けられており、照明光路中に適宜挿入されて、細胞観察に適した波長分布特性をもった照明光を生成する。可視波長範囲の照明光を被写体に照射した場合、青色の波長領域に属する短波長の光は、生体組織のごく表層までしか深達しない。このことを利用して、生体組織の上皮細胞に特化した情報を取得することが可能である。

【0043】

また、上記可視波長範囲のうち緑色の波長領域に属する500nm付近の光には生体組織の表層より少し深い部分まで到達する性質があり、上記可視波長範囲のうち赤色の波長領域に属する長波長の光には生体組織の比較的深い部分まで到達する性質がある。

【0044】

被写体の像は拡大ビデオモジュール2の対物光学系により撮像素子の撮像面に結像し、電気信号に変換されて画像処理装置4に送られる。可視波長範囲の画像情報を処理する場合には、緑色の波長成分から被写体の輝度情報が取り出される。これは、人間の眼を通して得られる画像に近付けるためである。画像処理装置4で加工された画像情報はTVモニタ5に表示される。

【0045】

いま、赤色、緑色、青色の3色がほぼ等しく混合された白色光を青色に染色された細胞に対して照明すると、染色された部分は青くなり、染色されない部分は照明光の色を反映して白くなる。図4に、ビデオモジュールで撮像された細胞の像の波長分布特性を示す。図の縦軸は光の強度（単位：任意単位）、横軸は波長（単位：nm）である。染色されない部分は実線で示したように特定波長での吸収がなく、ほぼフラットな波長分布特性となる

。青く染色された部分は破線で示したように、赤色成分の光が吸収されて強度が低下した波長分布特性となる。

【0046】

このように、ビデオモジュールを通して得られる画像では、背景（染色されず白くなる部分）と細胞核や細胞壁（染色されて青くなる部分）とのコントラストが、赤色の光など可視波長範囲の長波長側の吸収特性の差分により得られていることがわかる。

【0047】

また、図1に示したように、上皮細胞は上下方向に層構造を成しており、注目する深さ以外にある細胞層の像が背景に重なったり、更に下層に位置する実質組織の像が背景に重なると画像のコントラストは低下する。細胞核と比較すると細胞壁は染色され難いため、このような画像ノイズが背景に重なると図6に示したような画像となって細胞壁の識別が困難になる。

【0048】

背景に重なる画像ノイズを除去するためには、注目する深さ以外にある細胞層や実質組織の情報を伝える光を、照明光路中かもしくは撮像素子より前の対物光学系中でカットすればよい。本実施例のビデオシステムでは、照明光路中に特定の波長範囲をカットするフィルタを挿入して、照明光から不要な波長成分を除去する構成をとっている。この場合、不要な波長成分として主に赤色の光など、可視波長範囲の長波長側の光を除去すればよいが、赤色の光を全てカットしてしまうと、青く染色された部分と染色されない部分とのコントラストを得るための波長成分までカットされてしまうことになり好ましくない。

【0049】

そこで、本実施例では、光源の波長選択フィルタ8として図7に示す分光透過特性を有するフィルタを用いた。図の縦軸は透過率（単位：パーセント）、横軸は波長（単位：nm）であり、分光透過率特性を実線で示した。より具体的には、青色波長領域、緑色波長領域、赤色波長領域の照明光うち、少なくとも赤色波長領域の照明光を2つの波長帯R1、R2に分割し、緑色波長領域に近い波長帯R1をカットするフィルタであり、波長帯R1は600nmから700nm、波長帯R2は700nmから800nmに設定されている。

【0050】

緑色波長領域に近い波長帯R1をカットした光を照明することで、対物光学系の被写界深度内にあって、注目する深さ以外にある細胞層や実質組織に到達する光が制限されるので、実質的に対物光学系の被写界深度が縮小されて深さ方向の分解能が向上し、像の重なりを除去することができる。一方、波長帯R2の光は、青く染色された細胞核や細胞壁と、染色されない他の部分のコントラストを得るのに寄与するので、図8に示すように、不要な深さからの情報を消去して、注目する細胞層のみを明りょうに画像化することができる。図7に示される特性はダイクロイックフィルタなどにより実現できる。

【0051】

また、細胞核のみを強調するために、造影剤を用いることができる。この場合、細胞核に吸収された造影剤は励起光により励起され、基底状態に戻るときに蛍光を発するので、これを観察することで細胞核のみを正確に識別することができる。特に、光に反応する遺伝子マーカーとして遺伝子造影剤（例えばGFPなど）を細胞中に注入し、正常な細胞が癌などの病変に変化する際に現れる特定の遺伝子の発現を確認する方法には、本発明のビデオシステムを用いるのが有効である。

【0052】

この方法では、病変に変る直前に生体細胞内の遺伝子に変化する兆候が現れると同時に、それまで正常細胞に対しては何の作用も及ぼさなかった遺伝子マーカーが発現して励起光に対して微弱な蛍光を発するようになる。このため、このような観察に使用するビデオモジュールは超高感度カメラを備えていることが望ましい。

【0053】

細胞核の蛍光画像観察用ビデオシステムは、従来の内視鏡と組合わせて用いられるのが好ましい。このような組合せの例を図15に示す。

蛍光画像観察用ビデオシステムは、挿入部 4 1 を有する細い内視鏡として構成される。

蛍光画像観察用ビデオシステムのビデオモジュール 4 2 は、挿入部 4 1 の端部に搭載される。符号 4 3 は従来の内視鏡を示し、処置具挿通口 4 4 は、従来の内視鏡の先端から手元側（図示しない）まで延びている。従来の内視鏡 4 3 も、観察窓 4 5 と、照明窓 4 6, 4 7 を、その端部に有する。

蛍光画像観察用ビデオシステムの挿入部 4 1 は、従来の内視鏡 4 3 の手元側から処置具挿通口 4 4 に挿入され、処置具挿通口 4 4 の先端側開口から出てくる。

蛍光画像観察用ビデオシステムを挿入した従来の内視鏡 4 3 は、観察したい体内に挿入される。目標の観察部位に蛍光画像観察用ビデオシステムのビデオモジュール 4 2 を導くために、従来の内視鏡 4 3 は、蛍光画像観察用ビデオシステムの挿入部 4 1 が処置具挿通口 4 4 から突き出るのを見ることができる。

また、TV モニタ 5 に従来の内視鏡の画像とビデオモジュールの蛍光画像を並列させて表示することで、細胞核の蛍光画像を観察しながらその周りの生体組織の様子を把握できるので、より正確で、しかも安全に観察を行うことができる。

【0054】

例えば 480 nm より短い波長の光を主として吸収し、470 nm より長い波長の蛍光を発するタイプの造影剤を用いる場合には、光源の波長選択フィルタ 8 として図 9 に示す分光透過特性を有するフィルタを用いるのが好ましい。図の縦軸は透過率（単位：パーセント）、横軸は波長（単位：nm）であり、分光透過率特性を実線で示した。

【0055】

より具体的には、青色波長領域の照明光を 2 つの波長帯 B 1、B 2 に分割し、緑色波長領域に近い波長帯 B 1 をカットするフィルタであり、波長帯 B 1 は 450 nm から 500 nm、波長帯 B 2 は 350 nm から 450 nm に設定されている。対物光学系には、470 nm より長い波長の光を透過し 470 nm より短い波長の光をカットするフィルタが配置されており、励起光をカットして細胞核の蛍光画像を得ることができる。励起光の波長と蛍光の波長が重なる波長帯 B 1 の光をカットして照明することで、励起光の影響を受けることなく、ごく微弱な蛍光を取り出して鮮明に画像化することが可能である。

【0056】

また、光源の波長選択フィルタ 8 には緑色波長領域や赤色波長領域の光の強度を低減するフィルタを付加してもよい。このようにすることで、細胞核の蛍光画像の背景に不要な画像ノイズが重なるのを防ぎながら、同時に、従来の内視鏡によって生体組織の通常観察画像を得ることができる。

【0057】

次に、生体内での細胞観察に適した照明方法について図 13 を参照して説明する。

内視鏡の先端には、被写体に向けて照明光を照射する照明装置の先端部と、被写体からの光を撮像素子の撮像面に結像する対物光学系の先端部がそれぞれ配置されており、照野 L の中心軸と視野 F の中心軸とが間隔 d だけ離れているとする。内視鏡を用いて生体組織を観察する場合には、内視鏡の先端を生体組織に対して近接、対向するように配置し、生体組織を構成する上皮細胞層や実質組織層のうち、注目する部位が対物光学系の被写界深度範囲内に入るように、注目する部位と内視鏡先端面との距離 X を調整する。ここでは、上皮細胞層と内視鏡先端面との距離を X 1、実質組織層と内視鏡先端面との距離を X 2 とする。

【0058】

従来の内視鏡では、距離 X 2 離れた実質組織を対物光学系の視野 F 2 で観察する。このとき、視野 F 2 内で均一な明るさを確保するため、内視鏡の先端における照野 L の中心軸と視野 F の中心軸との間隔 d は、距離 X 2 だけ前方に分布する照野 L 2 が視野 F 2 を含むように決められている。距離 X 2 は数ミリメートルから数十ミリメートルである。

【0059】

一方、拡大内視鏡では、距離 X 1 離れた上皮細胞を対物光学系の視野 F 1 で観察する。距離 X 1 はゼロから数ミクロンである。このように、内視鏡先端面と被写体の間の距離が

10

20

30

40

50

ほとんど取れない状態では、内視鏡の先端における照野 L の中心軸と視野 F の中心軸との間隔 d を詰めても距離 X 1 だけ前方に分布する照野 L 1 a が視野 F 1 を含むようにすることができない。すなわち、従来のような照明方法では対物光学系の視野 F 1 で均一な明るさを確保することができないことがわかる。そこで、本発明では、対物光学系の被写界深度範囲よりも更に前方に位置する実質組織層を利用して、視野 F 1 で均一な明るさが得られるような照明方法をとっている。

【0060】

図 13 では、内視鏡の先端から距離 X 1 の位置に観察対象があり、距離 X 2 の位置に実質組織層が存在する。内視鏡の先端から照射された照明光は、照野 L 1 a を通過して実質組織層に到達する。実質組織層は、反射・散乱面となって照明光を散乱する。内視鏡の先端から照射される照明光の配光分布がガウス分布に従うものとみなし、配光角がゼロ度のときの照明光の強度に対して $1/e$ （ただし、e は自然対数の底である）となる配光角 ω を有効照明配光角と定義する。

10

【0061】

内視鏡の先端から照射された照明光は、生体組織中を配光角 $\omega 1'$ で伝播し実質組織層に到達する。実質組織層で反射・散乱された照明光は、生体組織中を上皮細胞に向かって配光角 $\omega 2'$ で伝播し、内視鏡の先端から距離 X 1 の位置に対物光学系の視野 F 1 を含む照野 L 1 b を形成する。その結果、対物光学系の視野 F 1 では均一な明るさを確保できる。

【0062】

ここで、 $\omega 1'$ 、 $\omega 2'$ は生体組織中での配光角度であり、空気中での配光角に換算するには以下の式が用いられる。

20

$$\sin \omega 1 = 1.33 \times \sin \omega 1'$$

$$\sin \omega 2 = 1.33 \times \sin \omega 2'$$

実質組織層は対物光学系の被写界深度の範囲の外にあるので、実質組織層で反射・散乱された光は結像されず、上皮細胞への照明効果のみを得ることができる。また、内視鏡の先端における照野 L の中心軸と視野 F の中心軸との間隔 d について以下の条件を満足することが望ましい。

【0063】

$$1 \leq \log (d / (X 1 \times \tan \omega)) \leq 3 \quad \cdots (10)$$

この条件式の上限を超えると、対物光学系の視野内で均一な明るさが確保できなくなる。この条件式の下限を超えると、内視鏡の先端外径を細く保ったまま、内視鏡の先端に照明装置の先端部と対物光学系の先端部を配置することが困難になる。

30

【0064】

更に以下の条件を満たすのが望ましい。

$$5 \leq d / (X 2 \times \tan \omega) \leq 30 \quad \cdots (12)$$

この条件式の上限又は下限を超えると、対物光学系の視野内で均一な明るさが確保できなくなる。

【0065】

また、内視鏡の先端面から対物光学系の合焦位置までの距離 X 1 と、内視鏡の先端面から実質組織層などの反射・散乱面までの距離 X 2 は以下の関係を満たすのが望ましい。

40

【0066】

$$0.5 \leq \log (X 2 / X 1) \quad \cdots (11)$$

この条件式の下限を下回って小さくなると、実質組織層の像が視野に映り込み画質が劣化する。

【0067】

本発明の照明方法の実施例の仕様を表 5 に、条件式の値を表 6 に示す。

表 5

項目	記号	単位	実施例 1	実施例 2
散乱体距離	X 2	[mm]	0.1	0.1
対物合焦距離	X 1	[mm]	0.015	0.002

50

照明視差	d	[mm]	0.8	1
照明配光角	ω	[deg]	35	35

表 6

番号	条件式	実施例 1	実施例 2
10	$1 \leq \log(d / (X_1 \times \tan \omega)) \leq 3$	1.88	2.85
11	$0.5 \leq \log(X_2 / X_1)$	0.82	1.7
12	$5 \leq d / (X_2 \times \tan \omega) \leq 30$	11.4	14.3

次に、拡大観察された細胞画像から細胞の異常の有無（例えば細胞が癌化しているか否か）を判断する方法について説明する。

10

【0068】

図5は実施例1により拡大観察された染色細胞像を示す。拡大ビデオシステムに用いられるビデオモジュールはモニタ画面上で数十から数百個程度の核が観察可能な倍率に設定される。例えば、モニタ画面上に数十から数百個程度の細胞核を表示し、細胞核の間隔などを基にして観察視野内での細胞の密集度を評価することにより、細胞の異常の有無を判断することができる。細胞の密集度は、正常サンプルデータとの比較により、統計学的に解析処理することができる。

【0069】

このような拡大ビデオシステムは核を観察するのに十分な分解能と視野範囲を満足するようにその仕様が設定される。

20

ビデオモジュールの観察倍率を更に上げて、モニタ画面上に数個程度の細胞核を表示し、単位面積に観察される核の数から細胞の大きさを求めたり、細胞核の形状を観察することで細胞の異常の有無を評価することもできる。例えば癌化した細胞には、細胞自体が肥大したり、変形するなどの固有の特徴が現れるので、細胞核の大きさや形を評価することで細胞が癌化しているか否かを判断することができる。

【0070】

図8は実施例2により拡大観察された核と細胞壁を示す。拡大ビデオシステムはモニタ画面上に数個程度の核が観察可能な倍率に設定される。細胞壁の面積Sと核の面積S'より細胞に占める核の割合を求めその比率から異常の有無を評価することができる。このような拡大ビデオシステムは核のみならず細胞壁を観察するのに十分な分解能とコントラストが得られるように設定される。

30

【0071】

以上説明した生体内細胞観察の一連の手順の一例を図14のフローに示した。

観察対象となる部位や選択する染料の種類などによって、照明光の波長特性を複数選択することが考えられる場合には、上述したように白色光源から特定の波長帯をフィルタリングするシステムが汎用性の面で優れている。一方、照明光の波長特性を予め限定して使用できる場合は、例えば照明光を単色化することにより更に簡略化した構成とすることができる。

【0072】

特定波長での観察に特化したイメージングシステムの一例を図10に示す。本発明のビデオモジュールは観察距離が非常に短いため、光源17は単色で低出力のもの、例えばLED等で構成できる。LED光源は内視鏡本体に実装することが可能となる。又LED光源を先端に配置することで照明伝送用のファイバを省略できる。観察系11は単色で球面収差を補正すればよいため光学系13も簡略にできる。例えば絞り14の前方に非球面を用いた単レンズを配置したり、非球面の代わりに数枚の球面レンズにより構成することが可能になる。

40

【0073】

このように小型化、簡素化されたビデオモジュールは、内視鏡のような医療製品へ搭載する場合のレイアウトの自由度を広げることができるので、例えば軟性タイプの体内挿入装置ではカテーテルやレーザプローブといった処置具と組み合わせることができる。また、

50

硬性タイプの体内挿入装置では映像情報を無線化することによりペンシル型やカプセル型などのコンパクトな形態を取ることが可能である。

【図面の簡単な説明】

【0074】

【図1】従来内視鏡による生体組織の観察原理を説明する図である。

【図2】顕微鏡による標本の観察原理を説明する図である。

【図3】本発明のビデオシステムの構成図である。

【図4】本発明のビデオモジュールで撮像された細胞の像の波長分布特性を示す図である。

。 【図5】本発明の実施例によって拡大観察された染色細胞像を示す図である。 10

【図6】下層の細胞が背景に重なった場合の画像を示す図である。

【図7】本発明の実施例に用いる波長選択フィルタの分光透過特性を示す図である。

【図8】図6の画像に対し、不要な深さの情報を消去した画像を示す図である。

【図9】本発明の実施例に用いる別の波長選択フィルタの分光透過特性を示す図である。

【図10】特定波長での観察に特化したイメージングシステムの例を示す図である。

【図11】本発明の実施例1のレンズ断面図である。

【図12】本発明の実施例2のレンズ断面図である。

【図13】生体内での細胞観察に適した照明方法を示す図である。

【図14】本発明による生体内細胞観察の手順を示すフローである。

【図15】本発明の細胞核の蛍光画像観察用ビデオシステムを、従来の内視鏡と組み合わせて用いる様子を示す図である。 20

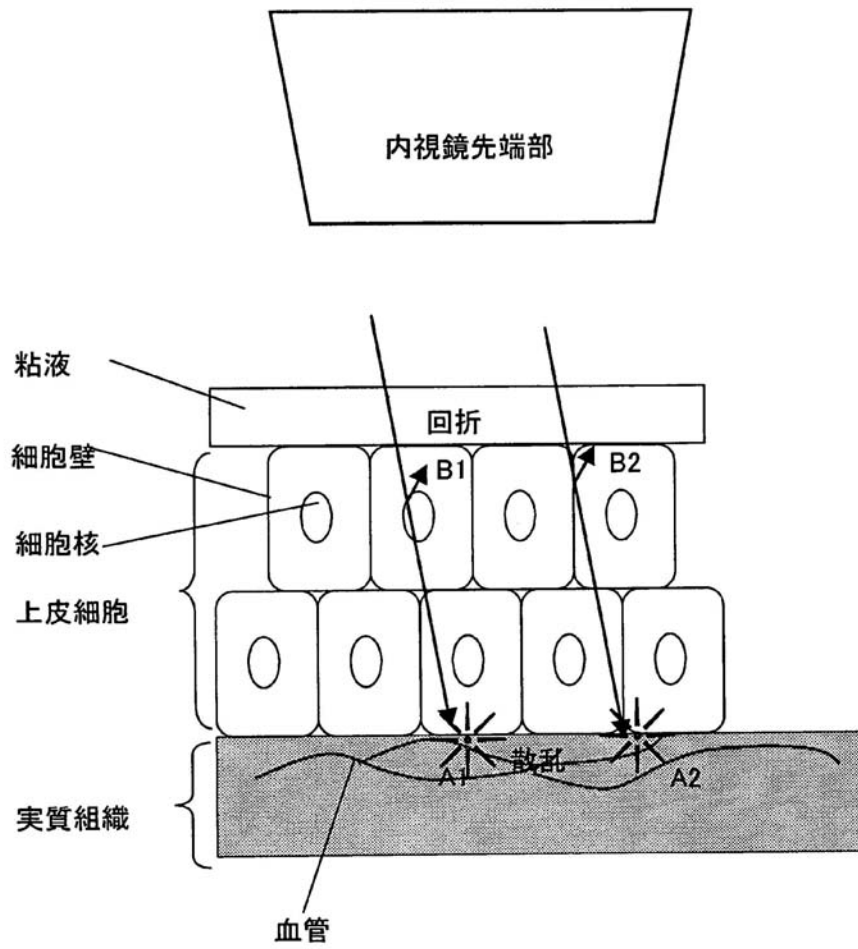
【符号の説明】

【0075】

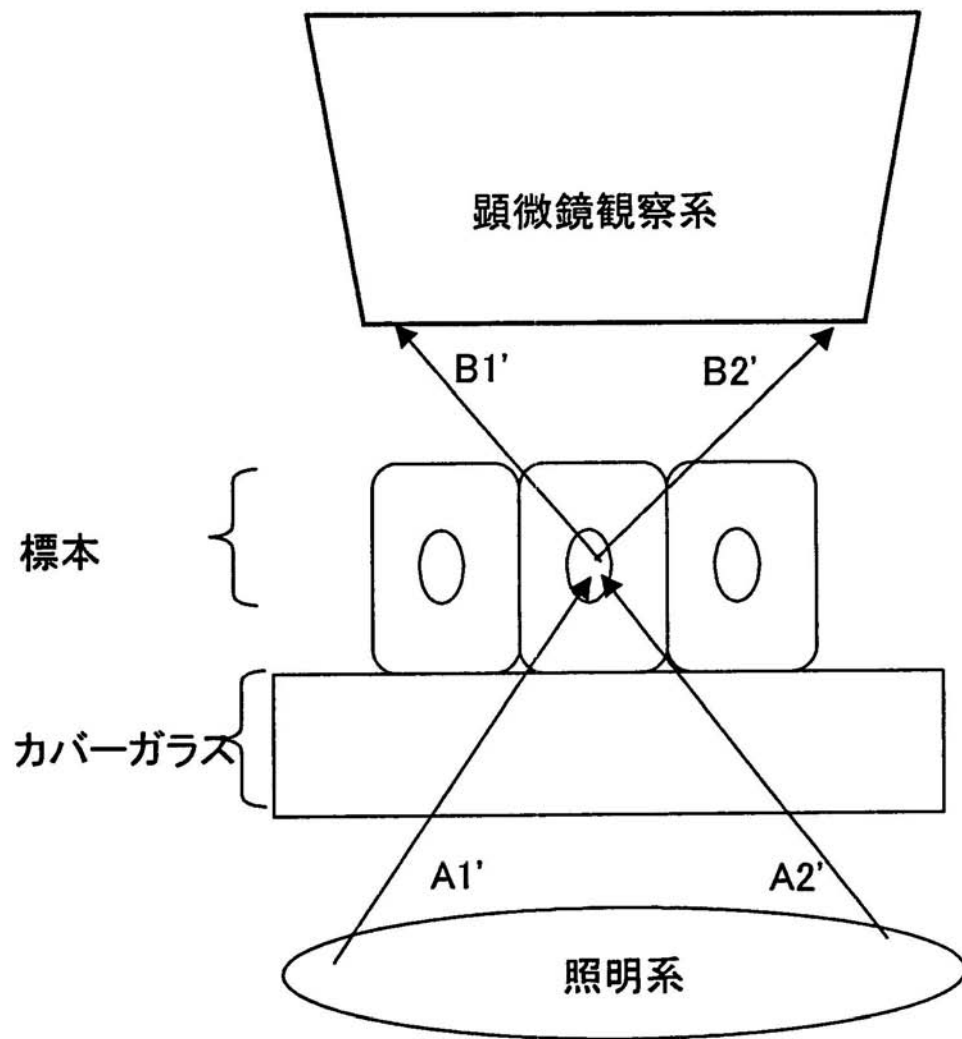
1、17	光源	
2	ビデオモジュール	
3	被写体	
4	画像処理装置	
5	TVモニタ	
8	波長選択フィルタ	
11	観察系	30
13	光学系	
14	絞り	
41	挿入部	
42	ビデオモジュール	
43	内視鏡	
44	処置具挿通口	
45	観察窓	
46、47	照明窓	
101	対物レンズ群	
102	対物枠	40
103	明るさ絞り	
104	カバーガラス	
105	撮像素子	
106	撮像枠	
107	間隔	
108	先端硬質部	
109	中間部材	
110	外表部	
111	照明用ファイバ	
112a、112b	間隔調整部	50

L 1 a、L 1 b、L 2 照野
F 1、F 2 視野

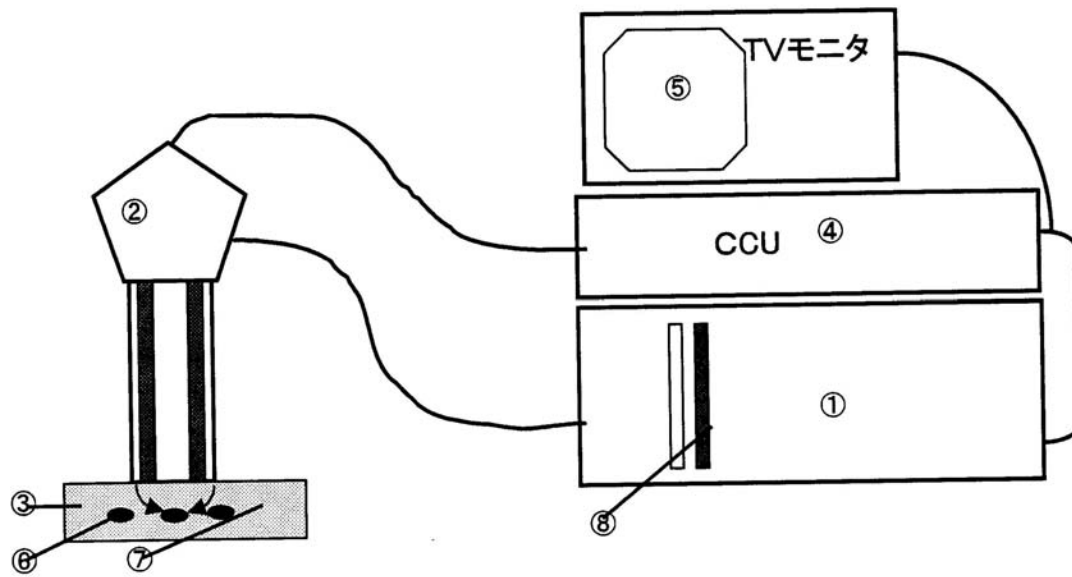
【図 1】



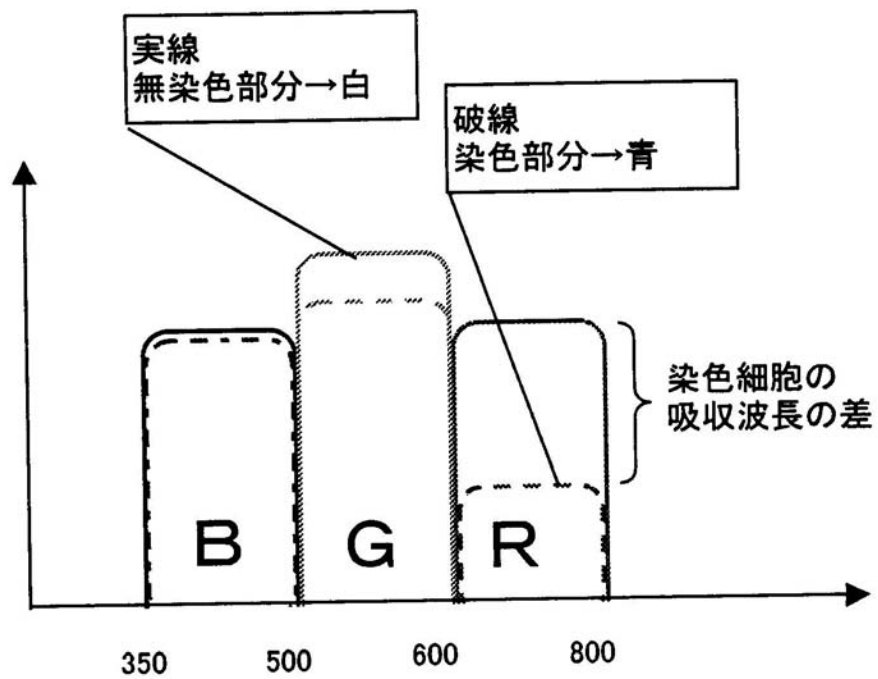
【図 2】



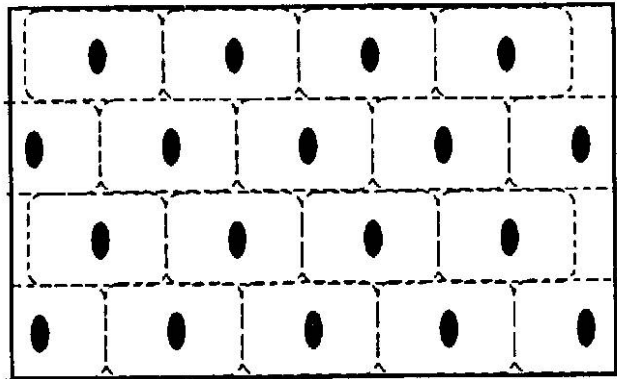
【図 3】



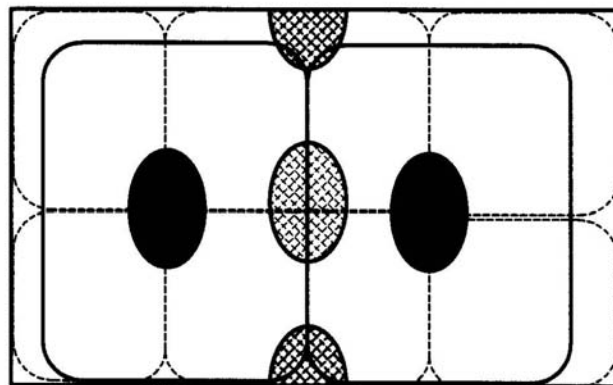
【図 4】



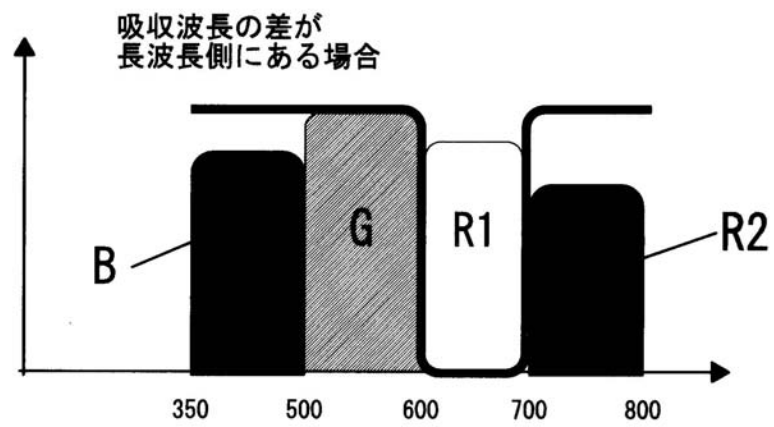
【図 5】



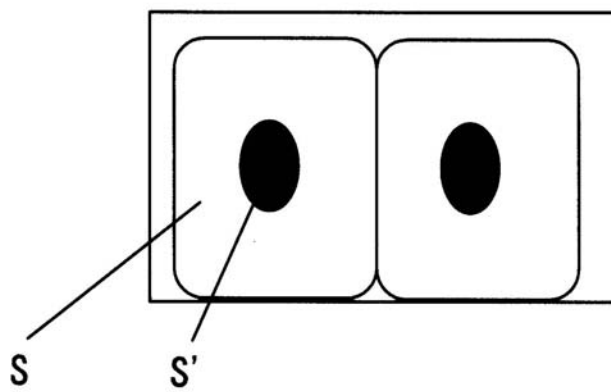
【図 6】



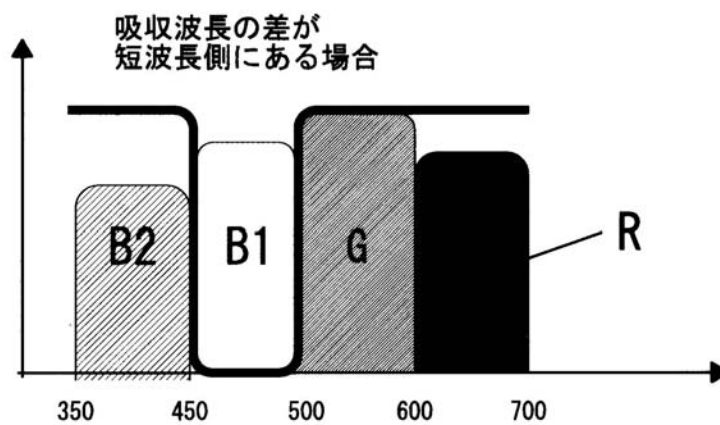
【図 7】



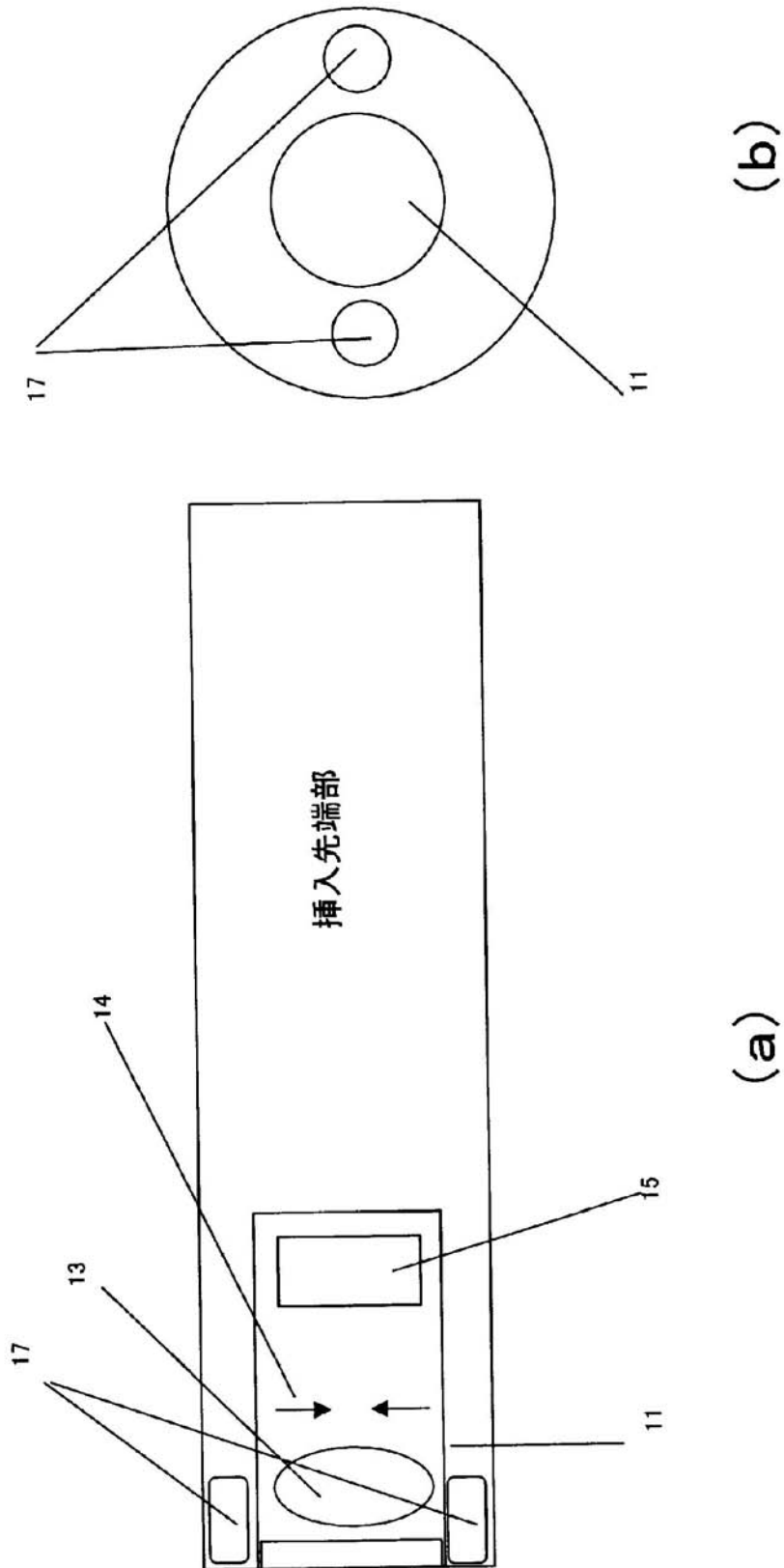
【図 8】



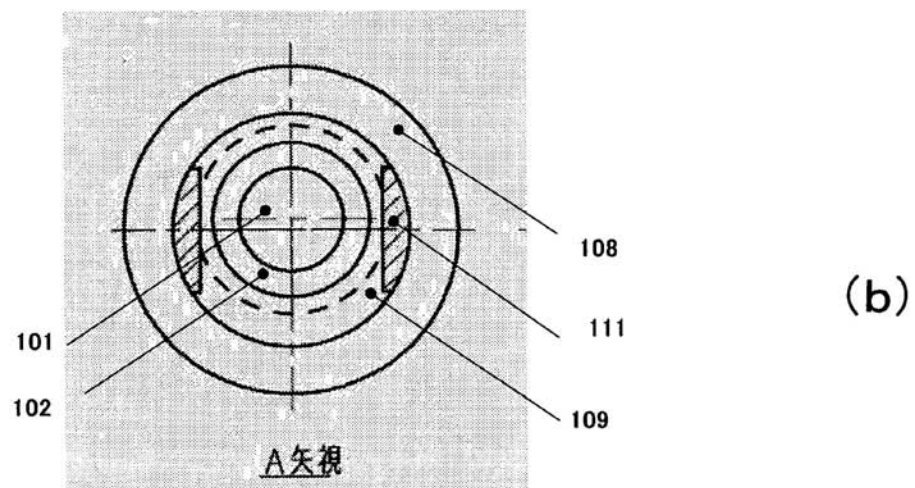
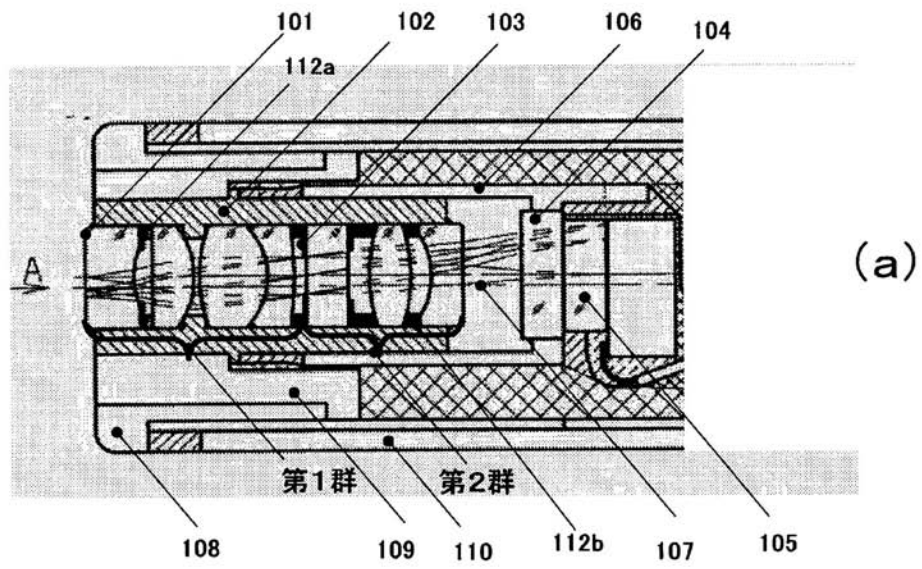
【図 9】



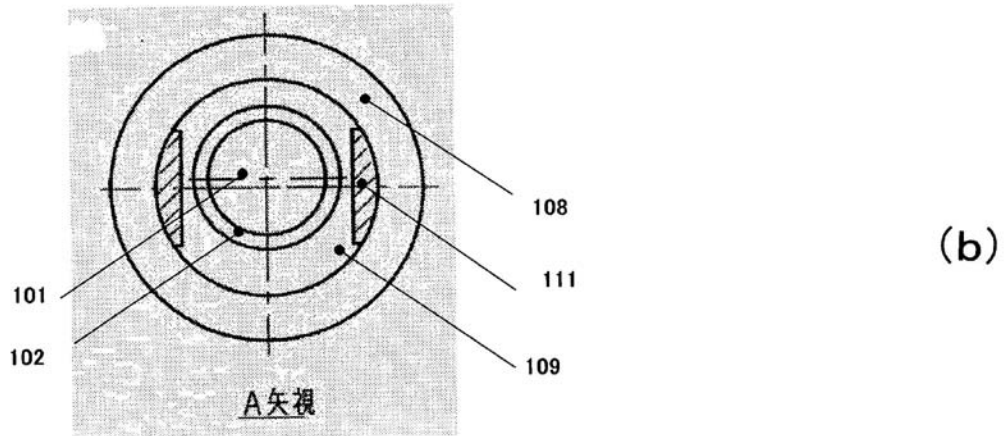
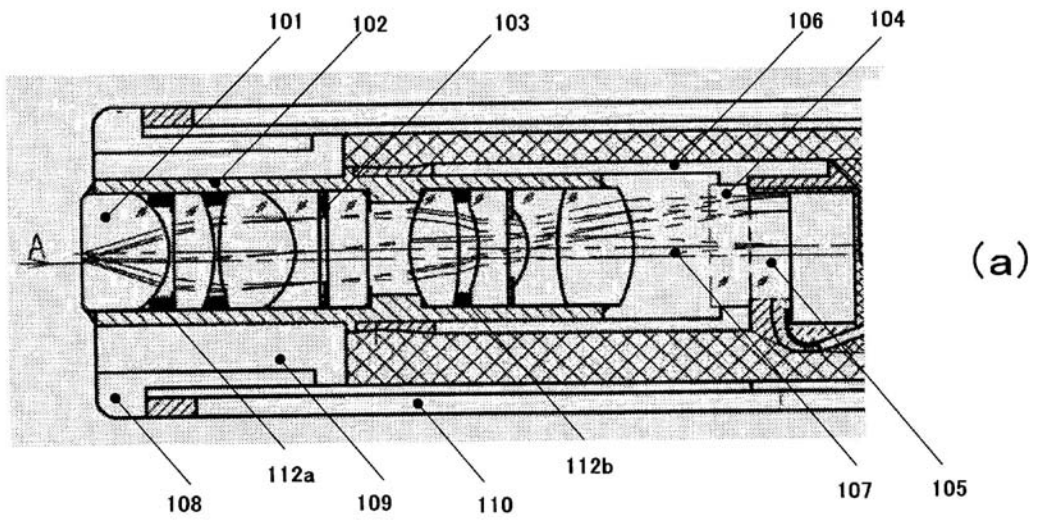
【図10】



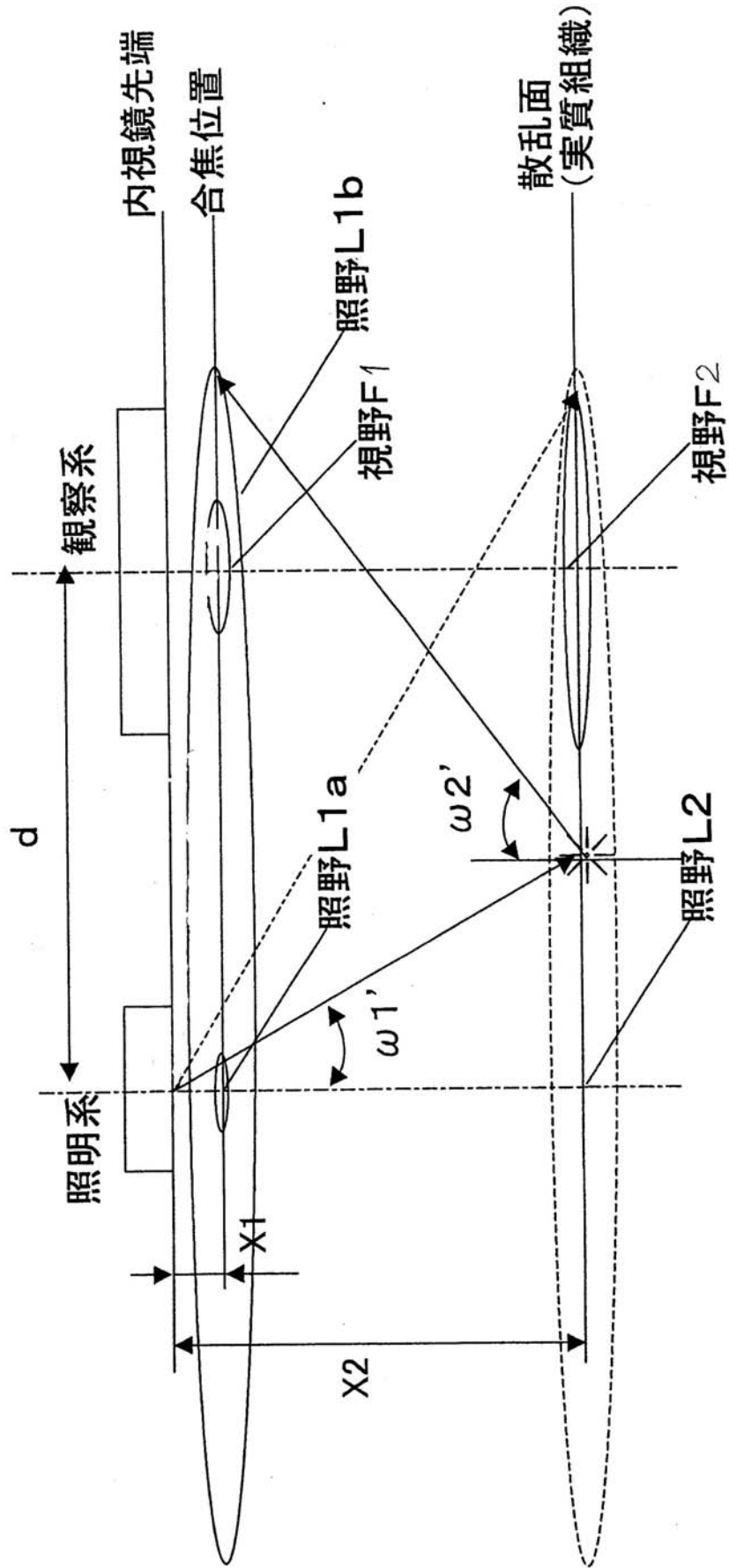
【図 11】



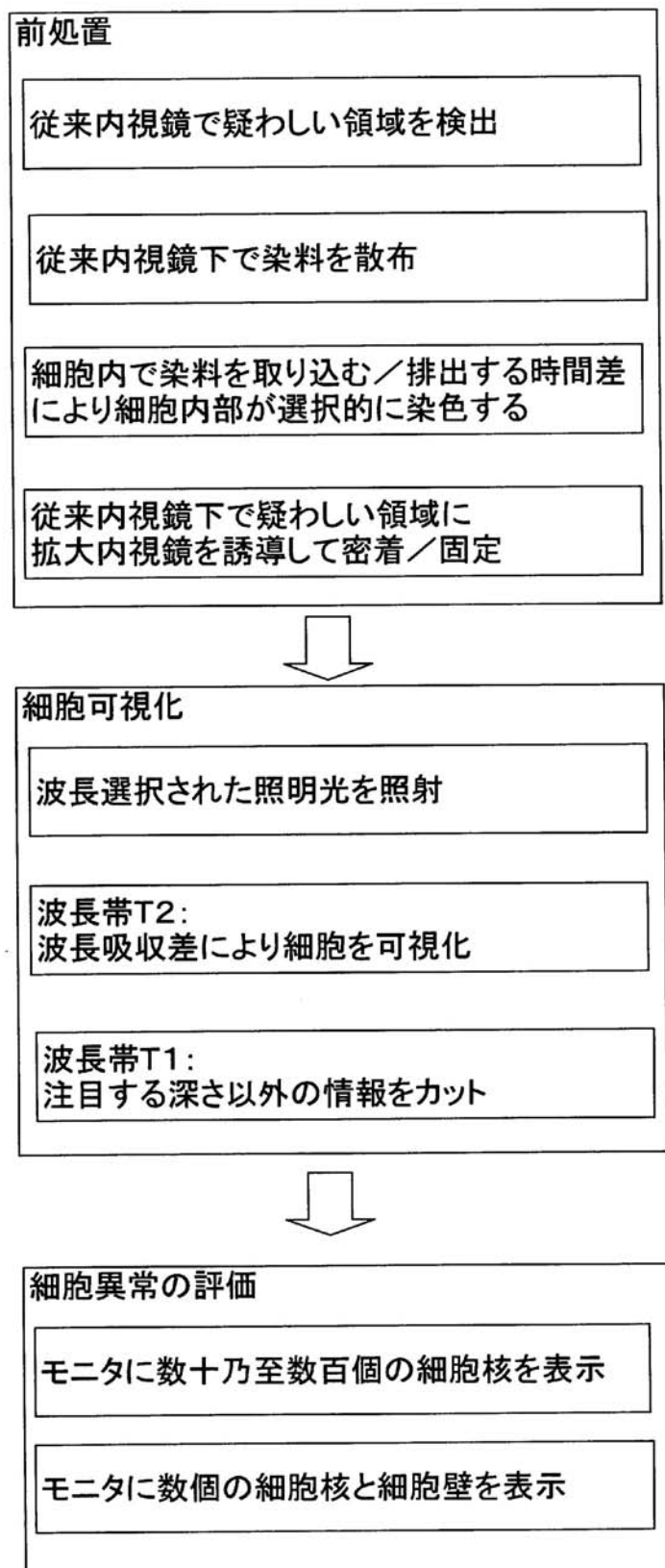
【図 12】



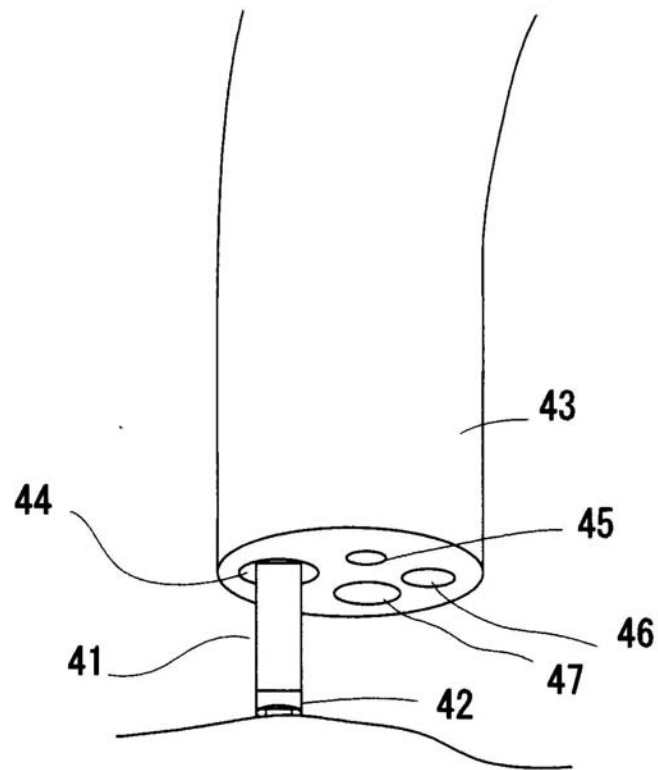
【図13】



【図 1 4】



【図 15】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 2 B 23/26 C

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 B 1 / 0 0 - 1 / 3 2
G 0 2 B 1 3 / 0 0
G 0 2 B 2 3 / 2 4 - 2 3 / 2 6

专利名称(译)	内窥镜和视频系统		
公开(公告)号	JP4409322B2	公开(公告)日	2010-02-03
申请号	JP2004087168	申请日	2004-03-24
[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		
当前申请(专利权)人(译)	奥林巴斯公司		
[标]发明人	長谷川直樹		
发明人	長谷川 直樹		
IPC分类号	A61B1/00 A61B1/04 A61B1/06 G02B13/00 G02B23/26		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B1/00.300.Y A61B1/04.370 A61B1/06.A G02B13/00 G02B23/26.C A61B1/00.513 A61B1/00.550 A61B1/00.731 A61B1/04 A61B1/045.616 A61B1/045.618 A61B1/07.730 A61B1/07.734		
F-TERM分类号	2H040/CA23 2H040/GA02 2H087/KA10 2H087/LA01 2H087/NA09 2H087/PA05 2H087/PA06 2H087/PA18 2H087/PA19 2H087/PB06 2H087/PB08 2H087/QA01 2H087/QA05 2H087/QA07 2H087/QA13 2H087/QA18 2H087/QA21 2H087/QA25 2H087/QA34 2H087/QA38 2H087/QA41 2H087/QA42 2H087/QA46 2H087/RA32 2H087/RA42 4C061/BB01 4C061/CC06 4C061/DD01 4C061/DD03 4C061/FF40 4C061/FF47 4C061/HH51 4C061/JJ17 4C061/LL02 4C061/NN01 4C061/PP11 4C061/QQ01 4C061/QQ04 4C061/QQ06 4C061/QQ07 4C061/WW17 4C161/BB01 4C161/CC06 4C161/DD01 4C161/DD03 4C161/DD07 4C161/FF40 4C161/FF47 4C161/HH51 4C161/JJ17 4C161/LL02 4C161/NN01 4C161/PP11 4C161/QQ01 4C161/QQ04 4C161/QQ06 4C161/QQ07 4C161/WW17		
优先权	2003094028 2003-03-31 JP		
其他公开文献	JP2004313772A JP2004313772A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供用于实现体内细胞实时观察的视频系统，使用视频系统观察生物体细胞的方法，以及用于观察生物体细胞的内窥镜。解决方案：视频系统包括具有大于1的成像放大率的物镜光学系统，具有照明光学系统的视频模块2，以及用于提供照明光的光源1。视频系统中的光源1具有波长区选择装置8，用于将蓝色，绿色和红色波长区中的照明光中的蓝色波长区或红色波长区中的照明光分成两个波长区。T1和T2，并阻挡绿色波长区附近的波长区T1。Z

