

(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2010-88929

(P2010-88929A)

(43) 公開日 平成22年4月22日 (2010. 4. 22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 0 0 D	4 C 0 6 1
A 6 1 B 1/04 (2006.01)	A 6 1 B 1/04 3 7 0	

審査請求 有 請求項の数 10 O L (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2009-288017 (P2009-288017)	(71) 出願人	500426009 スペクトラサイエンス、インコーポレイテッド アメリカ合衆国、ミネソタ 55447、 プリマス、アナポリス レーン 3650、 スイート 101
(22) 出願日	平成21年12月18日 (2009.12.18)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(62) 分割の表示	特願2000-535257 (P2000-535257) の分割	(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
原出願日	平成11年3月9日 (1999.3.9)	(72) 発明者	マクマホン、ブライアン ティー。 アメリカ合衆国、ミネソタ 55305、 ミネトンカ、プリマス ロード サウス2 210 #305
(31) 優先権主張番号	09/037, 722		
(32) 優先日	平成10年3月9日 (1998.3.9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学生検装置および組織診断方法

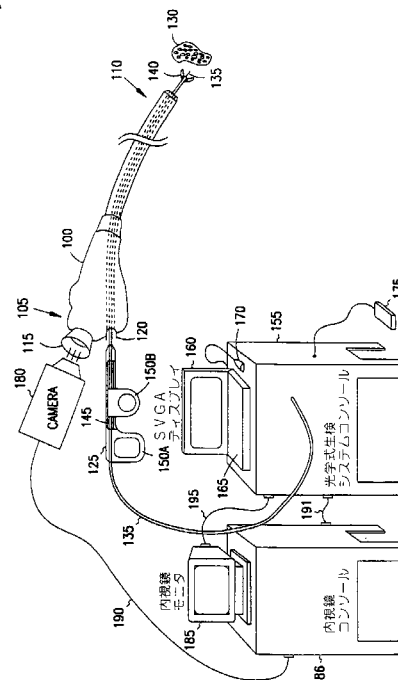
(57) 【要約】

【課題】光誘導蛍光といった蛍光分光分析によって組織を特定するシステム。

【解決手段】蛍光増強剤を必要としない内生組織からの自然蛍光（「自己蛍光」）が、正常組織、過形成組織、腫瘍組織および腺癌を識別するために使用される。システムは、光学的生検組織の特定のために組織部位の容易な突き止めのために内視鏡画像強調を行う。システムは、機器の交換および組織部位の再突き止めに要さずに即時的な診断および処置のために統合化された内視鏡診断・処置装置の使用を可能にする。システムはまた、診断を開始および表示するための既存の内視鏡検査機器と統合される。システムは、組織病理学的組織分類の補助的ツールを提供し、さらなる処置は光学的生検システムの診断自体にもとづく。

【選択図】 図 1 A

図1A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織を分析し、診断し、処置する内視鏡装置において、
電磁励起エネルギー源と、
電磁励起エネルギーを組織に送り、内視鏡の末端部にある前記組織から電磁応答を受け取るために、内視鏡の基端部から内視鏡の末端部まで内視鏡内の管を通して伸長するよう設けられた単一の診断用光ファイバーと、
電磁応答を受け取り、結果スペクトル応答信号を供給する分光計と、
エネルギー源からの電磁励起エネルギーを診断用光ファイバーに結合させ、電磁応答を分光計に結合させる光学カプラーと、
スペクトル応答信号を受け取り、組織に蛍光増強剤を用いずに、結果組織分類を供給する診断用モジュールと、
鉗子、針、絞断器、電波（R F）源、薬品または化学剤送り装置、光力学装置、ガイドワイヤカテーテルの内から選択されて、診断用光ファイバーと一体的に形成されている第一装置とを有することを特徴とする内視鏡装置。

10

【請求項 2】

前記光学カプラーが、
電磁励起エネルギーを反射させて診断用光ファイバーに結合させる鏡と、
電磁応答を分光計に結合させる少なくとも一つのレンズとを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 3】

スペクトル応答信号と組織分類の内、少なくとも一つのインジケータを内視鏡モニタに表示するよう設けられたインターフェース回路をさらに有することを特徴とする請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記第一装置が、第一装置の中央に同心的に配置された単一の診断用光ファイバーと同軸に形成されていることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記電磁励起エネルギー源を、内視鏡上に配置されたスイッチに連結させて駆動させることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 6】

前記電磁励起エネルギー源が音声駆動されることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

内視鏡の末端部にある組織のビデオ信号イメージを受け取り、組織分類のインジケータと共に前記ビデオ信号イメージを内視鏡モニタに供給するために、診断用モジュールに連結されているインターフェース回路をさらに有することを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

内視鏡の末端部にある組織のビデオ信号イメージを増強するために、インターフェース回路に連結されているイメージ増強モジュールをさらに有することを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

40

【請求項 9】

電磁励起エネルギーを供給するパルスレーザをさらに有し、
前記分光計が、
スペクトル応答信号の空間的分散を行なうためのスペクトログラフと、
空間的に分散されたスペクトル応答信号を検出する光学検出器と、
光学検出器の温度を調整するための熱電冷却装置とを有し、
前記光学カプラーが、
電磁励起エネルギーを反射させて診断用光ファイバーに結合させる 2 色鏡と、
電磁応答を分光計に結合させるための少なくとも一つのレンズとを有し、

50

前記診断用モジュールが、組織を分類するための実行可能な命令列を含み、

内視鏡の末端部にある組織のビデオ信号イメージを受け取り、組織分類のインジケータと共に前記ビデオ信号イメージを内視鏡モニタに供給するために、診断用モジュールに連結されているインターフェース回路をさらに有することを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項10】

内視鏡の末端部にある組織のビデオ信号イメージを増強するために、インターフェース回路に連結されているイメージ増強モジュールをさらに有することを特徴とする請求項9に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、以下の共通の譲受人に譲渡された米国同時継続特許出願に関連するものである。出願番号：08/644, 080（名称：光学生検鉗子、出願日：1996年5月7日）、出願番号：08/975, 734（名称：光学生検鉗子、出願日：1997年11月21日）、出願番号：08/975, 734（名称：通路管腔を有する光学生検鉗子、出願日：本願と同じ日）。各出願は、本発明の譲受人に譲渡され、各出願の開示内容は、本明細書において引用されている。

【0002】

本発明は、一般的に、生体組織監視、特定、診断、および処置、限定するものではないが、特に、診断を行ない、組織の処置を容易にする内視鏡および／または腹腔鏡的蛍光分光光学生検装置に關している。

【背景技術】

【0003】

限定するものではないが、組織診断は、胃腸、心臓／血管、泌尿器、肺、生殖器、皮膚、外科医学、および一般的な医学を含む多くの医学分野において重要である。例えば、初期の悪性組織の検出は、癌の拡がりやその合併症を避けるために必須である。胃腸器官において、組織位置の身体的サンプルを提供する生検を行なうために、例えば、内視鏡および／または腹腔鏡による“最小限の侵害”を伴う技術が用いられている。組織位置は、粘膜病巣の平坦表面や表面下であったり、隆起した粘膜病巣（例：ポリープ）であったりする。生検は、それが癌であるかどうかを決定するために、病理学研究所において組織病理学的技術を用いて分析される。組織は、正常、過形成、腺腫、または、腺癌であり得る。例えば、過形成ポリープは、正常組織から成るため良性である。形成異常ポリープとも称される腺腫ポリープは、異常な組織から構成され、将来、悪性となり得るリスクを伴う。腺癌は、身体の他の領域に直ちに広がる可能性を有する悪性ポリープである。

【0004】

組織病理学は、比較的正確であるが、組織サンプルの身体的削除と、病理学研究所における時間のかかる分析を必要とする。さらに、組織病理学的分析結果に基づく組織位置の処置を行なう際、生検を得た元の診断処理とは別の第二の医学的処理を必要とする場合がある。費用の増加と患者の不快はもとより、元の生検位置を探し当てることは非常に困難なことである。しかも、身体的生検サンプルの収集には、通常、組織小片の切除や除去を伴うため、リスクがないとは言えない。このため、不必要な身体的生検サンプルの収集は避けるべきである。また、組織病理学的分析によって増生と判断されたサンプル組織は、後で振り返ってみれば不必要に集められたサンプルである。

【0005】

さらに、例えば結腸の内視鏡検査を受ける患者の中には、過形成または腺腫である小さな（例：直径5ミリメートル以下）ポリープを多数有する患者がいる。各位置からサンプリングすることは困難で、他の併発症のリスクを増加させるため、“代表的な”位置の副集団からのみ身体的サンプルが抽出される。しかし、このような場合、悪性前段階の可

10

20

30

40

50

能性のある位置が診断されないまま放置されることになり、このような位置が悪性となったり患者の中で癌が広がることにつながるかもしれない。このように、位置の副集団だけからサンプリングする場合、身体的生検サンプルを得ることのリスクが増幅される。

【0006】

組織病理学的分析のために身体的生検サンプルを切除するかどうかを決定する際、ポリープが過形成であるか腺腫であるかを視覚的に主観的に決定するのが普通である。現在の生検方法の精度は、生検のために疑わしい組織から主観的に健全な組織を決定する内視鏡技師の能力に依存している。しかし、小さな過形成ポリープと小さな腺腫ポリープを視覚的に区別することは、特に内視鏡のビューイング光学機器を通して見た場合、不可能とは言わないまでも困難である。しかも、癌以外の状態が組織の変色を起こしている場合もあるため、正確な視覚的特徴付けは困難を極め、従って身体的組織サンプルの組織病理学的分析がしばしば求められる。その結果、主体的視覚的検査は、腺腫ポリープを診断せず処置しないまま放置する可能性がある。

10

【0007】

身体的生検サンプリングおよび組織特性の視覚的区別の補助的方法および代替方法として、様々な組織分類技術が開発されている。このような技術の一分野では、入射光で組織を照射したり、入射光エネルギーを組織と相互作用させたりする方法が取られている。組織から戻ってきた光に基づいてその組織を分類する。蛍光分光学と称されるこのような技術の特に興味深い分野は、異なった組織特性が戻り光内で異なった蛍光を発生させるという観察に基づいている。特に、悪性前段階または悪性の組織から戻ってきた蛍光のスペクトル特性は正常または良性組織から戻ってきた蛍光のものとは異なっている。

20

【0008】

多くのこのような蛍光を基礎とした技術では、外部からの蛍光増強染料やステイン等のイメージコントラスト剤を利用している。コントラスト剤は、通常、蛍光を増強させるために、患者によって摂取されたり、静脈注射により送り込まれたり、組織位置に局所的に送り込まれたりする物質である。コントラスト剤は、検出される特殊なタイプの組織のみを実質的にターゲットとし、より良いイメージを得るためにこの種の組織の蛍光的特性を増加させることが知られている。コントラスト剤は少なくとも二つの問題を抱えている。第一に、その選択が最善のものではない。組織の取り込みおよび濃度レベルに著しいばらつきがある。このことは、戻り蛍光の観察を基礎とする正確な診断を妨げることになる。第二に、ある種のコントラスト剤は、患者に急性および／または慢性の光過敏等の好ましくない副作用を引き起こす。したがって、診断のために外部から取り入れる蛍光増強剤を用いた蛍光技術の有用性には限度がある。

30

【0009】

他の技術には、外部からの蛍光増強剤の使用を避け、その代わりに内生的組織からの生来の蛍光（自己蛍光とも称される）に依存したものがある。コントラスト剤を用いなくとも、悪性前段階または悪性の組織から戻ってきた蛍光のスペクトル特性は、正常または良性の組織から戻ってきたものと異なっている。しかし、このような違いは、外部からのイメージコントラスト剤を用いない場合、非常に不明瞭である。

外部からのイメージコントラスト剤なしに、異なった組織タイプのスペクトル蛍光特性間の小さな差異を検出することは、より一層困難である。その結果、このような装置は、組織から戻ってきた蛍光を照射または収集するための多重光ファイバーや、戻ってきた蛍光から適切な信号を得るためのイメージ増強装置または光電増倍装置等の複雑で高価な部品が必要となる。

40

【0010】

他の装置では、医師は、蛍光データを用いた組織分類に基づく実際の診断を行なえない。例えば、米国特許第5,507,287号（Palcic他、名称：“病害組織のための内視鏡映像装置”）は、組織から戻ってきた蛍光に基づき組織の擬似カラーイメージを生成する。しかし、主治医はディスプレイ上の擬似イメージに基づいて組織を主観的に判断するよう試みなければならない。

50

【0011】

内視鏡技術を用い医師または他によって組織が正確に診断された場合でさえも、異常と診断された組織を処置するのは難しいことである。多くの装置では、診断用機器と処置用機器との交換が求められている。例えば、組織を診断するために内視鏡の操作チャンネルを介して伸長する多数の光ファイバーを用いた装置では、診断用光学機器は内視鏡の操作チャンネルから除去されているため、組織を処置するために鉗子、絞断器、または切除器が内視鏡の操作チャンネルを通して伸長することができる。しかし、診断用機器と処置用機器とを交換することには問題がある。例えば、結腸の場合、診断用機器と処置用機器との交換中に、特有の結腸運動のため、医師が内視鏡の位置を正確に保持することが難しくなる。その結果、医師は以前に診断したポリープの位置を決定することができなくなったり、間違ったポリープを不用意に処置することになる。このように、診断用機器と処置用機器との交換によって、医療処理の有効性が減少する。

10

【0012】

要約すると、癌の拡がりを防止するための悪性前段階組織および悪性組織の正確で初期段階の診断と処置に対する重大な医学的必要性がある。組織病理学的分析のための身体的生検サンプルを収集するリスクと他の不利益は、改良された組織の分類技術に対する必要性を示唆している。また、多くの医療手続きを要せず、蛍光を増強するために外部から取れ入れられる薬剤を使用せず、且つそのようなコントラスト剤のない状態で複雑で高価な部品を用いることのない、悪性前段階組織および悪性組織の正確な診断と迅速な処置が必要とされている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、特に、外部からの蛍光増強剤を使用しないで、正確な組織の特定を行ない、組織の特定に基づいて迅速に組織の処置を行なうための装置、機器および方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

一つの態様では、本発明は、一つの方法を含んでいる。ビューイング光学器および管(内視鏡の“操作チャンネル”のようなもの)を有する内視鏡が生体内に導入される。診断用光ファイバーが、内視鏡の末端部にある組織の近傍に管を通して導入される。蛍光増強剤を用いずに、励起電磁エネルギーが、診断用光ファイバーを介して組織に送られる。励起電磁エネルギーに呼応して、電磁エネルギーが組織から診断用光ファイバーを介して受け取られる。受け取られた電磁エネルギーに基づく信号を分析を用いて、組織の診断が行なわれる。診断により指示された場合には、診断用光ファイバーが未だ内視鏡の管内にある間に、組織の処置が行なわれる。組織の処置は、基本的に、以下の処理の少なくとも一つから構成されている：組織の少なくとも一部の身体的生検サンプルを取ること；組織の少なくとも一部を物理的に除去すること；組織の少なくとも一部に電気外科医療を施すこと；組織の少なくとも一部に薬品または他の化学剤を送り込むこと；組織の少なくとも一部に光力学的療法を施すこと。

30

40

一態様において、励起電磁エネルギーを送ることは、内視鏡上に配置されたスイッチを用いて光源を駆動することを含んでいる。他の態様では、光源は音声によって駆動される。他の態様では、組織診断は、受け取った電磁エネルギーの強度スペクトルを形成することを含んでいる。診断確率が強度スペクトル内の特定の波長における強度に基づいて演算される。診断確率は、組織を特定するためにスレッショールド確率と比較される。さらに他の態様において、診断確率とスレッショールド確率を比較することは、診断確率とスレッショールド確率の内の少なくとも一つを、ロジスティックス回帰分析、多変数線形回帰分析(MVLR)、段階的回帰分析、最良部分集合分析、スペクトルピーク比分析、ニューラルネットワーク分析、または、他の組織サンプルから得られたデータの他の分析に基礎付けることを含んでいる。

50

【0015】

一つの態様では、組織診断は、特定の波長における強度スペクトルの勾配に基づいて診断を行なうことを含んでいる。さらに他の実施例では、組織診断は、特定の波長における強度スペクトルの曲率に基づいて診断を行なうことを含んでいる。

【0016】

一つの態様では、前記方法は、強度スペクトル内の特定の波長における各強度を、規準強度スペクトル内の対応波長における強度で除することによって、強度スペクトルを規準強度スペクトルに正規化することを含んでいる。あるいは、強度スペクトル内の特定の波長における各強度を、強度スペクトル内の波長範囲にわたる強度の合計で除することによって、強度スペクトルを正規化する。

10

【0017】

一態様では、強度スペクトルは、バックグラウンド読み取り値を減じることによって補正される。他の態様では、バックグラウンド読み取り値を減じることには内視鏡光を補正することを含んでいる。

【0018】

一態様において、組織診断は、等式 $P = e^s / (1 + e^s)$ に応じて確率係数 P を形成することを含んでいる。上記式において、 S は、

【数1】

20

$$s = C + \sum_{i=1}^n B_i \cdot I_i$$

で表され、 C は定数、 I は特定の波長における検出された戻り蛍光強度、 B は特定波長に対応する定数、 n は正の整数である。組織を診断するために、確率係数 P は所定値と比較される。一態様において、 C 、 B 、 P は他の組織サンプルから得たデータのロジスティック回帰分析に基づいている。

【0019】

30

他の態様において、組織診断は、スコア S を形成することを含んでいる。尚、 S は

【数2】

$$s = C + \sum_{i=1}^n B_i \cdot I_i$$

で表され、 C は定数、 I は特定の波長における検出された戻り蛍光強度、 B は特定波長に対応する定数、 n は正の整数である。組織を診断するために、スコア S は所定スレッシュホルド値と比較される。ロジスティック一態様において、 C と、 B と、所定のスレッシュホルド値の内少なくとも一つは、回帰分析、多変数線形回帰分析 (MVL R)、段階的回帰分析、最良部分集合分析、スペクトルピーク比分析、ニューラルネットワーク分析の内の少なくとも一つに基づいている。

40

【0020】

他の態様において、組織診断は、スコア X を形成することを含んでいる。尚、 X は、

【数 3】

$$X = \sum_{i=1}^n C_i \cdot S_i$$

で表され、Cは特定の波長に対応する定数、Sは特定の波長における検出された戻り蛍光強度スペクトルの勾配、nは正の整数である。組織を診断するために、スコアXは所定スレッシュホルド値と比較される。一態様において、Cと所定のスレッシュホルド値の内少なくとも一つは、ロジスティックス回帰分析、多変数線形回帰分析（M V L R）、段階的回帰分析、最良部分集合分析、スペクトルピーク比分析、ニューラルネットワーク分析の内の少なくとも一つに基づいている。

10

【0021】

他の態様において、組織診断は、スコアXを形成することを含んでいる。尚、Xは

【数 4】

$$X = \sum_{i=1}^m C_i \cdot S_i + \sum_{j=1}^n C_j \cdot I_j$$

20

で表され、Cは特定の波長に対応する定数、Sは特定の波長における検出された戻り蛍光強度スペクトルの勾配、Iは特定の波長における検出された戻り蛍光の強度で、mとnは正の整数である。組織を診断するために、スコアXは所定スレッシュホルド値と比較される。

【0022】

他の態様において、上記組織診断技術の一つは、他の組織診断技術と組み合わせて用いられる。他の組織診断技術とは、以下の少なくとも一つのような技術である：光学コヒーレント断層撮影法；インターフェロメトリー；光学－聴覚イメージング、聴覚－光学イメージング、蛍光イメージング、フォトミグレーション、時間解像度蛍光分光学、周波数ドメイン蛍光分光学、弾性散乱、レイリー散乱、ラマン散乱、他の線形または非線形光学技術。

30

【0023】

他の態様において、前記方法は、例えば、強度－波長グラフ、一つ以上のアイコン、または特徴付けられた組織をさらに処置するべきかどうかを示す他の聴覚的または視覚的インジケータの表示等の、診断の聴覚的または視覚的インジケータの供給を含んでいる。本発明の一つの特徴によると、インジケータは内視鏡モニタ上に表示された組織の視覚的イメージをオーバーレイする。

40

【0024】

他の態様では、前記方法は、バックグラウンド読み取り値を減じることにより、受け取った電磁励起エネルギーに基づく信号を補正することを含んでいる。例えば、バックグラウンド読み取り値を減じる工程は、とりわけ、内視鏡光を補正することを含んでいる。

【0025】

本発明の他の特徴は、特に、第二の方法を提供している。本方法は、ビューイング光学機器と管を有する内視鏡を生体内に導入することを含んでいる。内視鏡の末端部における様子を内視鏡モニタに表示する。診断用光ファイバーが、管を通して、内視鏡の末端部にある組織の近傍に導入される。電磁励起エネルギーは、診断用光ファイバーを介して組織に送られる。励起電磁エネルギーに呼応して、電磁エネルギーが診断用光ファイバーを介

50

して組織から受け取られる。組織の診断が行なわれる。診断は受け取られた電磁エネルギーの分析に基づいている。診断のインジケータが内視鏡モニタに表示される。一実施例では、診断のインジケータを表示する工程は、内視鏡モニタ上に表示された組織の視覚的イメージと共にインジケータを表示することを含んでいる。

【0026】

本発明の他の特徴は、特に、第三の方法を提供している。ビューイング光学機器と管を有する内視鏡を生体内に導入する。診断用光ファイバーが、管を通して、内視鏡の末端部にある組織の近傍に導入される。組織のビデオイメージが得られてデジタル化されて増強される。増強された組織のビデオイメージに基づいて、組織部位が探し出される。励起電磁エネルギーが、蛍光増強剤を要せずに診断用光ファイバーを介して探し出された組織部位に送られる。励起電磁エネルギーに呼応して、電磁エネルギーが診断用光ファイバーを介して組織部位から受け取られる。受け取られた電磁エネルギーに基づく信号の分析を用いて、組織部位の診断が行なわれる。診断により指示された場合には、診断用光ファイバーが未だ内視鏡の管内にある間に、組織部位の処置が行なわれる。組織部位の処置は、基本的に以下の内の少なくとも一つから構成されている：組織部位の少なくとも一部の身体的生検サンプルを取る；組織部位の少なくとも一部を物理的に除去する；組織部位の少なくとも一部に電気外科医術を施す；組織部位の少なくとも一部に薬品等の化学剤を送り込む；組織の少なくとも一部に光学的療法を施す。

【0027】

本発明の他の特徴は、特に、第四の方法を提供している。ビューイング光学機器と操作チャンネル管を有する内視鏡を、例えば、患者の結腸に導入する。診断用光ファイバーと同軸上に結合された鉗子とが、管を通して、内視鏡の末端部にある組織の近傍に導入される。励起光パルスが生成される。該励起光パルスは、2色鏡を用いて診断用光ファイバーに結合される。励起光パルスは、蛍光増強剤を用いることなく、診断用ファイバーを介して組織に送られる。励起光パルスに呼応して、組織から診断用光ファイバーを介して戻ってきた光が受け取られる。戻り光をフィルタにかけて、約355ナノメートルよりも概ね短い波長の成分を戻り光から除去することにより、戻り蛍光を得る。フィルタにかけられた戻り光が空間的に分離されて戻り蛍光スペクトルを得る。複数の波長において戻り蛍光スペクトルの強度が検出される。バックグラウンド読み取り値を減じることにより、検出された戻り蛍光強度スペクトルを補正する。その後、組織が特定される。組織の特定は、等式 $P = e^{-s} / (1 + e^{-s})$ に応じて確率係数Pを形成することを含んでいる。尚、Sは、

【数5】

$$s = C + \sum_{i=1}^n B_i \cdot I_i$$

で、Cは定数、Iは特定の波長における検出された戻り蛍光強度、Bは特定波長に対応する定数を表している。確率係数Pが所定値と比較されて組織が診断される。診断のインジケータは組織の視覚的イメージと共に、内視鏡モニタ上に表示される。診断により指示された場合には、診断用光ファイバーが未だ、内視鏡の操作チャンネル管内にある間に、組織の身体的生検サンプルを取る。

【0028】

本発明の他の特徴によると、特に、組織を分析し、診断し、処置する内視鏡装置を提供している。前記装置は、電磁励起エネルギー源を含んでいる。単一の診断用光ファイバーが、内視鏡内の管を介して内視鏡の基端部から内視鏡の末端部まで伸長するように設けられている。診断用光ファイバーは、電磁励起エネルギーを組織に送り、内視鏡末端部にある組織から電磁的応答を受け取る。分光計が電磁的応答を受け取り、結果スペクトル応答

信号を発生する。光カプラーが、エネルギー源からの電磁励起エネルギーを診断用光ファイバーに結合し、電磁的応答を分光計に結合する。診断用モジュールが、スペクトル応答信号を受け取り、組織において蛍光増強剤を用いることなく結果としての組織分類を行なう。組織処置装置が、診断用光ファイバーと一体的に形成されている。該組織処置装置は、基本的に、生検鉗子、生検針、ポリープ絞断器、電波（RF）アブレーション装置、電気外科医療器、光力学的療法装置（PDT）、薬品または化学剤送り装置、ガイドワイヤ、カテーテルの内から選択される。

【0029】

一態様において、光学カプラーは、電磁励起エネルギーを反射させて診断用光ファイバーに結合する鏡を含んでいる。また、光カプラーも電磁応答を分光計に結合する少なくとも一つのレンズを含んでいる。

10

【0030】

他の態様では、装置はインターフェース回路を含んでいる。インターフェース回路は、スペクトル応答信号と組織分類の少なくとも一つのインジケータを内視鏡モニタに表示するように設けられている。一態様において、該インターフェース回路は、内視鏡の末端部における組織のビデオ信号イメージを受け取り、組織分類のインジケータと共にビデオ信号イメージを内視鏡モニタに供給するように設けられている。さらに他の実施例では、インターフェース回路は、内視鏡の末端部における組織のビデオ信号イメージを増強させるためにインターフェース回路に連結されたイメージ増強モジュールを含んでいる。

20

【0031】

一態様において、組織処置装置は、組織処置装置の中央に同心的に配置された単一の診断用光ファイバーと同軸上に形成されている。他の態様では、電磁励起エネルギー源は、内視鏡上に配置されたスイッチに連結されて、これにより駆動される。さらに他の実施例では、電磁励起エネルギー源は音声駆動される。

【0032】

本発明の他の特徴によると、組織を分析し、診断し、処置する第二の装置が提供されている。本装置は、波長移動ダイモジュールを用いて、あるいは用いずに、電磁励起エネルギーを供給するパルスレーザを含んでいる。

単一の診断用光ファイバーが、内視鏡内の操作チャンネル管を介して内視鏡の基端部から内視鏡の末端部まで伸長するように設けられて、電磁励起エネルギーを内視鏡末端部にある結腸組織部位に送り、そこから電磁応答を受け取る。単一の診断用ファイバーが、処置装置内で同軸上で同心的に一体形成されている。組織処置装置は、基本的に、生検鉗子、生検針、ポリープ絞断器、電波（RF）アブレーション装置、電気外科医療器、光力学的療法装置（PDT）、薬品または化学剤送り装置、ガイドワイヤ、カテーテルの内から選択される。分光計が、電磁応答を受け取り、結果スペクトル応答信号を発生する。分光計は、スペクトル応答信号の空間的分散を行なうためのスペクトログラフを含んでいる。また、分光計は空間的に分散したスペクトル応答信号を検出する光学検出器を含んでいる。分光計はさらに、光学検出器の温度を調整する熱電冷却装置を含んでいる。さらに、本装置は、光学カプラーを含み、パルスレーザからの電磁励起エネルギーを診断用光ファイバーに結合し、電磁応答を分光計に結合する。光学カプラーは、電磁励起エネルギーを反射させて診断用光ファイバーに結合する2色鏡を含んでいる。また、光学カプラーは、電磁応答を分光計に結合する少なくとも一つのレンズを含んでいる。本装置は診断モジュールを含んでいる。診断モジュールは、組織において蛍光増強剤を用いることなく、スペクトル応答信号を受け取り、結果組織分類を供給する。診断モジュールは、また、組織を分類するための実行可能な命令列を含む。また、本装置は、内視鏡の末端部に位置する組織のビデオ信号イメージを受け取るためのインターフェース回路を含む。インターフェース回路は、組織分類のインジケータと共にビデオ信号イメージを内視鏡モニタに供給するように設けられている。一実施例において、本装置はさらに、インターフェース回路に連結されて内視鏡の末端部にある組織のビデオ信号イメージを増強させるためのイメージ増強モジュールを含んでいる。

30

40

50

【0033】

要約すると、本発明は、特に、蛍光増強剤を要せずに、本から存在する蛍光を利用して組織を特定する装置、機器、および方法を提供している。イメージ増強能力により、容易に探し当てられた組織位置が診断される。本装置は、処置装置と同軸上に結合されている単一の診断用光学ファイバの利用を可能にしている。一体的診断／処置装置を用いたりして、迅速な診断により迅速な処置が可能になる。その結果、処置を行なう際、診断用装置を取り外す必要がなく、処置装置を用いて組織位置を探し当てようとする必要もない。また、本発明は、内視鏡および／または腹腔鏡と、内視鏡モニタと、内視鏡コンピューターを含む、既存の内視鏡装置を容易に一体化させることができる。以下の本発明の詳細な説明を添付の図面と共に読むことにより、本発明の他の長所が明らかとなる。

10

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1A】組織診断のための内視鏡システムの一部の1実施例およびそれを使用する環境の概略図である。

【図1B】組織診断のための内視鏡システムの一部の別の実施例およびそれを使用する環境の概略図である。

【図2】本発明の一部の光学的コンフィギュレーションの1実施例を略示するブロック図である。

【図3A】組織分類の診断および信号処理を実行するためのハードウェアコンフィギュレーションの1実施例を略示するブロック図である。

20

【図3B】画像強調機能を含むハードウェアコンフィギュレーションの別の実施例を略示するブロック図である。

【図4】組織の特徴づけまたは診断に本発明を使用する1実施例の概要を略示する流れ図である。

【図5】スタートアップ手続きの実行に含まれるステップの1実施例を略示する流れ図である。

【図6】組織診断の技法の1実施例を略示する流れ図である。

【図7】組織診断の技法の代替実施例を略示する流れ図である。

【図8】正常、過形成および腺腫である結腸組織による強度対波長を略示するグラフである。

30

【図9】下胃腸症状を有する患者を診断する1方法を略示する流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【0035】

以下の詳細な説明では、その一部を成し、本発明を実施し得る特定の環境を例示として示す、添付図面について言及する。これらの実施例は当業者が本発明を実施可能とするために十分に詳細に説明されており、当該実施例は組み合わせることができ、または他の実施例も利用することができ、構造的、論理的および電気的変更が本発明の範囲を逸脱せずに行い得ることを理解しなければならない。説明または図示した構成要素の精確な形状および大きさは、別に指示のない限り、本発明にとって本質的ではない。従って、以下の詳細な説明は、限定的意味に取るべきものではなく、本発明の範囲は添付請求項およびそれらの等価物によって規定される。

40

【0036】

(定義)

「遠位」は患者に挿入された端に向かう方向をいう。「近位」は患者の外部に残る端の方向をいう。「自然蛍光」および「自己蛍光」は、組織の蛍光特性を増強するために使用される染料、染色剤または他の像コントラスト薬剤により処理されていない組織からの蛍光をいう。「内生組織」は、染料、染色剤または他の像コントラスト薬剤により処理されていない、その蛍光特性が組織自体に固有であるような組織をいう。「内視鏡」および「内視鏡の」は、これに限定されないが、一般に、腹腔鏡器具および技法を含む、生体の内部部分を検査するためのあらゆる器具を含む。「内視鏡」は、白色光を組織に送達するた

50

めの少なくとも1個の光ファイバを有し、得られた組織の画像をカメラに伝送するための少なくとも1個の光ファイバを有するファイバスコープを含む。「内視鏡」はまた、白色光を組織に送達するための少なくとも1個の光ファイバを有し、また、視覚画像を受信し得られた電氣的ビデオ信号をモニタまたはコンピュータに供給する光検出器を、組織にごく近接して有する、ディジタル内視鏡も含む。「処置」は、鉗子、針または他の器具による身体的生検試料の採取、スネアまたは他の器具による組織の除去、高周波（RF）エネルギーによる組織のアブレーションおよび／または電気焼灼、薬剤または他の化学薬品の組織への送達、組織でまたは組織内で薬剤または他の化学薬品を活性化させるために光の送達を含むフォトダイナミックセラピー（PDT）、および、ガイドワイヤおよびカテーテルを用いた処置を含む。「生検」は、組織病理学的分析用といった身体試料の採取または、光学的または他の技法を使用するなどによる組織の特定または分類の両方を含む。「光学的生検」は、身体試料を採取することによる代わりに、光学的技法を用いて生体の一部を特徴づけるまたは分類することを含む。「スペクトログラフ」は、波長のスペクトルにわたる電磁的強度の空間分離または分散を付与するあらゆる装置を含む。「分光光度計」は、ある範囲の波長にわたるスペクトル電磁的強度を指示する信号を付与するあらゆる器具を含み、その構成要素の1つとして、スペクトログラフを含み得る。

【0037】

（システムの概要）

図1Aは、本発明の1態様による、自然蛍光を用いた組織診断用内視鏡システムの一部の1実施例および、それが使用される環境を略示している。図1Aは、患者の気道、上または下胃腸管、または尿路の内部を検査するための内視鏡100を含む。多くの市販の内視鏡100が本発明に従った用途に適切である。内視鏡100は、近位端105、遠位端110および観察光学系115を含む。観察光学系115は、遠位端110で照明を付与するための内視鏡100内を延びる光ファイバを含む。観察光学系115はまた、1実施例において、遠位端110の画像を近位端105で見るときの内視鏡100内を延びる光ファイバも含む。別の実施例では、観察光学系115は、内視鏡100の近位端105に通信される電氣的ビデオ信号を供給する光検出器を内視鏡100の遠位端110に備える。作業路120は、内部に各種内視鏡付属品を挿入可能な、近位端105と遠位端110との間の管路を与える。

【0038】

図1Aは、限定しないが例えば、1個のそうした内視鏡付属品として、組織130を分類および処置するために内視鏡100の作業路120内を延びる、統合診断・処置装置125を例示している。ある実施例では、装置125は、以下の係属中の共同譲渡された米国特許出願のいずれかに記載されたような、光学的生検鉗子を含む。すなわち、1996年5月7日出願の「光学的生検鉗子」と題する出願番号08/644,080号、1997年11月21日出願の「光学的生検鉗子」と題する出願番号08/975,734号、同日付出版の「アクセス穴を備える光学的生検鉗子」と題する出願番号08/975,734号であり、これらの各々は本発明の譲受人に譲渡されており、各々の開示は参照によって本発明と一体となる。

【0039】

別の実施例では、装置125はフォトダイナミックセラピー（PDT）装置を備える。フォトダイナミックセラピー装置は蛍光分光診断によって導入される。フォトダイナミックセラピー装置は、組織において薬剤または化学薬品を光活性化させるために光を送達し、この時、薬剤は事前に患者に施されるか、またはフォトダイナミックセラピー装置自体により局部的に送達される。他の実施例では、装置125は、限定しないが例えば、ポリプスネア、高周波（RF）アブレーション装置、電気外科装置、薬剤または化学薬品デリバリー装置、および、ガイドワイヤおよびカテーテルを含む。ガイドワイヤおよびカテーテルの例は、「ガイドワイヤにより組織を診断するシステム」と題するガンダーソンらの米国特許第5,601,087号、「ガイドワイヤによる組織の診断方法」と題するガンダーソンらの米国特許第5,439,000号、「診断イメージング用ガイドワイヤカテ

ーテルおよび装置」と題するアウアーらの米国特許第 5, 383, 467 号において記載されており、これらの各々は本発明の譲受人に譲渡されており、各々の開示は参照によって本発明と一体となる。

【0040】

光学的生検鉗子は、内視鏡 100 の遠位端 110 で組織 130 と接触するための診断光ファイバ 135 を含む。光学的生検鉗子はまた、鉗子 140 といった統合組織処置装置も含む。鉗子 140 を用いて、組織 130 の診断によって指示された場合、組織 130 の身体的生検試料が採取される。1 実施例において、鉗子 140 は、作業路 120 内を延びており、内視鏡 100 の近位端 105 の付近でハンドル 145 の部分と結合されているワイヤにより、適切に制御される。ハンドル 145 のフィンガピース 150 A-B または他のレバーを操作することによって、鉗子 140 の対向するジョーが開閉する。

10

【0041】

診断光ファイバ 135 は、コンソール 155 または、電磁エネルギーによって組織 130 の診断、特定、または分類に要する成分を搬送するいずれかの他の適切な装置と結合されている。1 実施例において、コンソール 155 は、高解像度（例えば 1024×768 ピクセル）ユーザディスプレイ 160 および、キーボード 165、マウス 170 などといった 1 個以上のユーザ入力装置、そして、フットスイッチ 175 または内視鏡 100 にあるスイッチ、または診断手順の音声作動のためのマイクロホンも含む。

【0042】

1 実施例では、内視鏡 100 は、観察光学系 115 によって得られる内視鏡 100 の遠位端 110 における視界を内視鏡モニタ 185 に表示するためのカメラ 180 をさらに含む。本発明の 1 態様によれば、カメラ 180 からの電気出力信号（ビデオ信号とも称する）は、ノード 190 で内視鏡器具スイートコンソール（「内視鏡コンソール」）186 の内視鏡コンピュータに結合される。内視鏡コンピュータから得られるビデオ出力信号は、ノード 195 で内視鏡モニタ 185 に直接または間接に結合される前に、ノード 191 などによってコンソール 155 に結合される。カメラ 180 はまた、ラック取り付け型付属装置に包含し、光ファイバによって内視鏡 100 の観察光学系 115 と光学的に結合することもできる。1 実施例において、コンソール 155 はノード 195 で内視鏡モニタ 185 へ信号を出力し、それにより、組織診断の可聴または視覚的指標が付与され得る（例えば、内視鏡 100 の遠位端 110 で見える視界とともに内視鏡モニタ 185 に表示される）。

20

30

【0043】

図 1 B は、内視鏡システムの一部の代替実施例およびその環境を例示している。図 1 A では、内視鏡 100 がファイバスコープの例であり、この場合、光学信号が遠位端 110 から観察光学系 115 を通じて内視鏡の近位端 105 に伝達される。近位端 105 において、光学信号はノード 190 でカメラ 180 によって電気ビデオ信号に変換される。図 1 B では、内視鏡 100 がデジタル内視鏡 100 の例であり、この場合、遠位端 110 の画像は、内視鏡 100 の遠位端 110 に配置される電荷結合素子（CCD）撮像集積回路（IC）196 を含む観察光学系によって取得される。撮像集積回路 196 は、内視鏡 100 の遠位端 110 から近位端 105 へ伝達される電気ビデオ信号を供給する。ビデオ信号は、ノード 190 で内視鏡コンソール 186 の内視鏡コンピュータに結合される。内視鏡コンピュータから出力されたビデオ信号出力は、ノード 191 でコンソール 155 に結合される。

40

【0044】

1 実施例において、コンソール 155 は、ビデオ信号が、組織 130 の視覚画像およびコンソール 155 により実行される組織診断の指標の両方を含むように、ビデオ信号に組織特定の指標を重ね合わせる。この結合ビデオ信号は、ノード 197 で内視鏡コンソール 186 の内視鏡コンピュータによって、また、ノード 195 で内視鏡モニタ 185 の RGB ビデオ入力に結合される。あるいはまた、結合ビデオ信号は、図 1 A に例示したように、コンソール 155 から内視鏡モニタ 185 の RGB ビデオ入力と直接結合される。

【0045】

50

(光学的配置の例)

図2は、本発明の一部の光学的配置の1実施例を略示するブロック図である。1実施例において、パルスまたは連続波レーザ200といったコヒーレント光源が、電磁的励起エネルギー(「励起光」)を供給する。他の実施例では、例えば内視鏡100の遠位端110において組織の照明観察に使用されるキセノン閃光管や内視鏡白色光源といった非コヒーレント光源が、励起光を供給するために使用される。励起光は、アパーチャ205、光結合器210、光ファイバ215、光結合器220を介して、また、診断光ファイバ135によって、組織130に結合される。励起光に反応して、反射光は、診断光ファイバ135、光結合器220、光ファイバ215、光結合器210、光ファイバ225を介して組織130から受光される。この反射光の成分には、光誘導蛍光電磁エネルギーを含む(「反射蛍光」とも称する)。反射光はまた、他の成分(例えば、反射された励起光および、吸収され散乱した励起光)も含む。

10

【0046】

反射光の反射蛍光成分は、フィルタ230を経て、スペクトログラフ235といった分光光度計に通過する。スペクトログラフ235は、光検出器240による検出のために反射蛍光のスペクトル成分を空間的に分離する。光検出器240は、得られた電気的データ出力信号を、後述する組織特定・診断モジュールによる分析のためにノード245で供給する。

【0047】

レーザ200は、ほぼ300ナノメートル(nm)ないし990nmの間にある波長を有する励起光を供給する。1実施例において、レーザ200は、波長シフトダイモジュールを具備または具備しない、パルス窒素レーザを含む。1実施例では、レーザ200は、マサチューセッツ州フランクリンのレーザ・サイエンス(Laser Science, Inc.)社からそれぞれ入手可能な、型式33799-01または型式337NDを含む。この実施例では、レーザ200は、約337ナノメートル(nm)の波長を有する励起光を供給する。レーザ200は、ほぼ1ヘルツないし20ヘルツの間(例えば約10Hz)のパルスレートで励起光を供給する。励起光のパルス幅は、ほぼ3ナノ秒(ns)ないし10nsの間である範囲を含む(例えば4ns)。1実施例において、組織130の1つの分類を実行するために、約1ないし100パルス(例えば、約4~10パルス)が使用される。他の波長、パルスレート、パルス幅およびパルス数も使用できるであろう。

20

30

【0048】

1実施例において、レーザ200から出力された光はアパーチャ205によって調整され、これは、所定の出力パワー(例えば、パルス当たり約10~60マイクロジュール以上または、パルス当たり約30~40マイクロジュール以上)を得るために、ビームサイズ(例えば、約0ミリメートル(mm)ないし9mmの間である、約2ミリメートルといったビーム径)を調整する機械的アパーチャ/アイリスを含む。アパーチャ205から、レーザ200から出力された光は光結合器210により受光される。

【0049】

1実施例において、光結合器210は、ミラー250、レンズ255およびレンズ260を含む。ミラー250は、レーザ200から受光した光がレンズ255に向けて反射されるように角度を付けて(例えば90°の角度で)配置されている。1実施例では、ミラー250は、レーザ200により出力された光を受光し、約337ナノメートルの波長だけをレンズ255に向けて反射するダイクロイックミラー(ビームスプリッタとも称する)である。1実施例では、ダイクロイックミラー250は、バーモント州ブラットルボロのオメガ・オプティカル(Omega Optical, Inc.)社より入手可能であり、約350nm未満の入射光波長の約95%反射および、約350nm超の入射光波長の約90%透過を付与する。

40

【0050】

レンズ255は337nm入射光を光ファイバ215に合焦させる。1実施例では、レ

50

レンズ255は、カリフォルニア州アービンのメレス・グリオ（Melles Griot）社から入手可能な、型式01LQP001といった、平凸合成溶融シリカレンズである。1実施例では、光ファイバ215は、アリゾナ州グレンデールのメテオール・オプティクス（Meteor Optics, Inc.）社より入手可能なHシリーズ光ファイバといった、広範な光波長スペクトルを伝達可能である多モード光ファイバである。光ファイバ215は、約75マイクロメートルないし600マイクロメートル（ μm ）の光伝送（例えば溶融シリカ）径（例えば300 μm ）、 $\text{NA}=0.22$ の開口数を有し、ポリイミド、シリコン、アクリレートまたはいずれかの他の適切な材料により緩衝されている。光ファイバ215は光ファイバホルダによって光結合器210に固定されている。光ファイバ215によって伝達された励起光は、サブミニチュア（Subminiature）型A（SMA）905インタフェースといった光結合器220によって診断光ファイバ135に結合される。光結合器220は、光ファイバ215および診断光ファイバ135のそのカップリングにおいて同心アラインメントを与える。

【0051】

励起光は、診断光ファイバ135を通じて内視鏡100の遠位端110における組織130に伝送される。励起光に応答して、反射蛍光を含む反射光は、いかなる蛍光強調剤も要せずに、内生組織130から受光される。反射蛍光波長（例えば約375nmないし600nmの）は、337nmの励起波長を上回る。反射光は、診断光ファイバ135、光結合器220および光ファイバ215を介して光結合器210に伝送される。光結合器210において、反射光はレンズ255によりコリメートされる。反射蛍光がダイクロイックミラー250により反射されたものと異なる波長を有するので、反射蛍光はダイクロイックミラー250を経てレンズ260に伝送される。

【0052】

レンズ260は、光ファイバホルダにより光結合器210に固定された光ファイバ225に反射光を合焦させる。1実施例において、光ファイバ225は、約400mの光伝送溶融シリカ径およびポリアミドクラディングを有する多モードファイバである。光ファイバ225が大径になると、反射光の伝送における光結合器210とのある程度のミスアラインメント（例えば、機械的衝撃または振動によるレンズ260による不正確な焦点）を許容する。1実施例では、光結合器210は、各自のレンズ260および255に対する光ファイバ225および215の少なくとも1個の位置、またはその逆を調整するための調整ノブを備える。これにより、レンズ260および255がそれぞれ光ファイバ225および215の光伝送部に合焦するように保証され、ミスアラインメント効果を最小限にする。

【0053】

光ファイバ225は反射光をフィルタ230に伝送する。1実施例では、フィルタ230は、約337nmの波長の励起光の反射成分を含む、約355nmより短い波長を有する反射光の部分を実質的に除去する長波域フィルタである。反射蛍光は、その波長が約355nmの長波域フィルタカットオフを超えているので、この長波域フィルタを通過する。1実施例では、長波域フィルタ230は、約360nm超の波長について90%を超える最小透過を、また約337nm未満の波長については0.05%の最大透過を有しており、マサチューセッツ州ウエストフォードのバール・アソシエーツ（Barr Associates）社から入手可能である。

【0054】

スペクトログラフ235は、フィルタ230から反射蛍光を受光し、光検出器240による検出のために反射蛍光のスペクトル成分を空間的に分離する。1実施例では、スペクトログラフ235および光検出器240はともに、コネチカット州ストラットフォードのオリエル・インストルメンツ（Oriental Instruments）社よりそれぞれ、型式77442スペクトログラフ235およびINS（登録商標）TASPEC IV型光検出器240として販売されており、入手可能である。この実施例では、光検出器240は、1024×256ピクセル電荷結合素子（CCD）アレイ検出器である。光検出器

240は、その暗電流ノイズを減らすためにその温度を約0℃に維持するための熱電冷却器を備える。

【0055】

スペクトログラフ235は、約275nmから725nmまでの範囲の反射蛍光光スペクトルを胃腸ポリープ検出用途に付与する。他の用途には、他の反射蛍光波長が得られるであろう。この275～725nmスペクトル範囲は、CCD光検出器240の1024ピクセル次元全体に拡がる。1024個の離散的波長の各々は256個のCCD検出器素子により検出される。動作の全垂直モードでは、1024個の離散的波長の各々の256個のCCD検出器素子からのデータは加算され、1024個の離散的波長に対応する結果の1024個のデータ点を付与する。光パルスに応答して得られた結果の1024個のデータ点は、データのフレームと称する。一連の光パルスは、後述の通り組織特徴づけ・診断モジュールに転送および記憶される一連のデータフレームを生じる。スペクトログラフ235はほぼ275から725nmの間の波長でデータを付与するが、組織特定のための反射蛍光データの多くは一般に、後述のように約375nmないし600nmの間にある波長の範囲内に含まれる。

【0056】

(信号処理および診断ハードウェアの例)

図3Aは、組織分類のための信号処理および診断を実行するためのハードウェアコンフィギュレーションの1実施例を略示するブロック図である。図3Aの実施例はコンピュータ300および入出力インタフェース305を含む。1実施例では、入出力インタフェース305は、オハイオ州クリーブランドのキースレイ・メトラバイト(Keithley MetrabYTE)社より入手可能な型式CTM-10である。入出力インタフェース305は、組織診断を開始するために、フットスイッチ175などから、オペレータからのユーザ入力信号を受信する。

【0057】

あるいはまた、入出力インタフェース305は、例えば、内視鏡100の近位端105に配置された1個以上のスイッチから受信された入力にもとづき、または、マイクロホンおよび音声認識モジュールによって音声作動するといったように、他のいずれかの装置から受信されたユーザ入力信号にもとづき、組織診断を開始する。そのような実施例において、本発明は、すでに使用中の既存の内視鏡検査機器との低コストの統合を可能にする。それはまた、本発明を内視鏡検査技師が容易に使用可能にする。

【0058】

組織診断は、TTL方形波トリガ信号といったトリガ信号を入出力インタフェース305を介して検出器カード310およびレーザ200に送信する、コンピュータ300によって開始される。検出器カード310は、ノード245で、光検出器240から反射蛍光スペクトル信号を受信する。1実施例において、検出器カード310は、光検出器240とともに、コネチカット州ストラットフォードのオリエル・インストルメンツ(Oriel Instruments)社よりINS(登録商標)TASPEC IV型として入手可能である。個々の光パルスに応答して、光検出器240は、各々が特定の波長または波長の範囲と対応する1024個のアナログデータ点を有するデータフレームを順次的に供給する。検出器カード310は8ビットアナログーディジタル(A/D)変換を、光検出器240から受信したデータフレームの1024個のアナログデータ点の各々について実行する。

【0059】

個々の光パルスに応答して、検出器カード310は、ハードディスクドライブ315などにコンピュータ300により記憶される、得られた1024バイト出力データフレームを供給する。1実施例では、コンピュータ300は、カリフォルニア州サンタクララのインテル(Intel Corp.)社よりペンティアム(登録商標)(PENTIUM(登録商標))モデルとして販売されている166MHzマイクロプロセッサを含み、ワシントン州レッドモンドのマイクロソフト(Microsoft Corp.)社によりウィ

ンドウズ（登録商標）９５（WINDOWS（登録商標）９５）として販売されているオペレーティングシステムを使用する、シングルボードパーソナルコンピュータである。コンピュータ３００は、後述の通り組織特定または診断を行うために検出器カード３１０から受信されたデジタル化データを処理するための、マイクロプロセッサに一連の命令としてインプリメントされた診断モジュールを含む。１実施例では、コンピュータ３００は、２ギガバイト（GB）EIDEハードディスクドライブといったハードディスクドライブ３１５を含む。コンピュータ３００はまた、組織データファイルおよび診断情報を記憶するための、フロッピー（登録商標）ディスクドライブ３２０といったリムーバブルディスクも選択的に含む。ディスプレイドライバ３３０は、ディスプレイ１６０に対して、組織診断の指標および／または瞬時または平均の反射蛍光スペクトルの強度対波長グラフを供給する。

10

【００６０】

１実施例において、本発明は、直接または、市販の内視鏡コンピュータ３４０を介してのいずれかにより、市販の内視鏡モニタ１８５に組織診断の指標を供給するビデオインタフェース３３５を含む。本発明の１態様によれば、内視鏡１００および付随するカメラ１８０、内視鏡コンピュータ３４０および内視鏡モニタ１８５は、すでに入手可能な既存の機器である。内視鏡検査技師は通常、内視鏡モニタ１８５で内視鏡１００の遠位端１１０における組織１３０の視覚画像を見る。本発明のビデオインタフェース３３５は、カメラ１８０から得られた組織１３０の視覚画像とともに、組織診断の指標を同じ内視鏡モニタ１８５に好適に提示する。１実施例において、ビデオインタフェース３３５には例えば、内視鏡モニタ１８５に表示される組織１３０のビデオ画像に組織診断の指標を重ね合わせるためなどの、カナダのケベック州のマトロックス（Matrox）社から入手可能なコロナ（CORONA）モデルのビデオオーバーレイボードを含む。その結果、本発明は、すでに使用中の既存の内視鏡検査機器との低コストの統合を可能にする。それはまた、本発明を内視鏡検査技師が容易に使用可能にし、現行の医療手順に容易に統合させる。

20

【００６１】

（画像強調を含むハードウェアの例）

図３Ｂは、画像強調モジュール３５０を含むハードウェアコンフィギュレーションの別の実施例を略示するブロック図である。画像強調モジュール３５０は、組織１３０の内視鏡によるビデオ画像のリアルタイムのカラーおよび／またはコントラストの強調または他の画像強調信号処理を実行する。画像強調は、内視鏡のビデオ画像を鮮鋭化し、画像深度を増強し、不均一な照明を補償する。これにより、本書に開示した光学的生検によって特定、分類または診断のために異常または疑わしい組織１３０の部位を突き止めるうえで医師を助成する。

30

【００６２】

１実施例において、画像強調モジュール３５０は、カリフォルニア州サンディエゴのディジビジョン（Division, Inc.）社による型式CEE-3000拡張ボードを含み、これは、内視鏡カメラ１８０または内視鏡コンピュータ３４０から組織１３０のビデオ画像を受信する。画像強調モジュール３５０は、上述の画像強調オペレーションを実行し、得られた信号をビデオインタフェース３３５に供給する。１実施例では、ビデオインタフェース３３５は、強調されたビデオ画像における特定のカラーを識別しリマップするためのリアルタイムカラーlookupアップテーブルを含む。ビデオ画像の識別されたカラーは、識別されたカラーをビデオインタフェース３３５のlookupアップテーブルを使ってより容易に識別可能なカラーにリマップするなどして、ビデオインタフェース３３５によって医師のために強調される。このようにして、例えば、組織異常の特徴となるカラーが、医師のために認識および強調される。これにより医師は、本書に開示した技法によって光学的生検を実行するために当該組織部位を容易に突き止めることが可能になる。

40

【００６３】

（信号処理および診断方法の例）

図４は、組織の特定または診断に本発明を使用する１実施例の概要を略示する流れ図で

50

ある。図 4 に例示した通り、本発明の使用は、スタートアップ手順 400、バックグラウンドキャリブレーション手順 405、組織データ収集 410 および組織診断 415 を実行することを含み、それらの各々については以下に詳述する。

【0064】

(スタートアップ手順)

図 5 は、コンソール 155 が電源投入されるかまたは別様に患者手順の準備ができた場合といった、スタートアップ手順 400 を実行する際に含まれるステップの 1 実施例を略示する流れ図である。スタートアップ手順 400 は、診断光ファイバ 135 を接続する前に実行される。ステップ 500 において、光検出器 240 のダイオードアラインメントが確認される。これは、既知の蛍光特性を有する標準物質からデータを取得することを含む。適切な標準物質の 1 例は酸化バリウムである。他の標準物質もスタートアップ手順 400 において使用することができる。標準物質は、後に診断光ファイバ 135 が接続される、コンソール 155 に配置された光結合器 220 に置かれる。一連の光パルスがレーザ 200 から供給される。標準物質から得られた反射光は、光検出器 240 に伝送され、それにより検出される。

【0065】

光検出器 240 および検出器カード 310 は、各データフレームが 1024 データバイトを含む、得られた一連のデータフレームをコンピュータ 300 に供給する。各データバイトは、反射光スペクトルが広がる 1024 個のダイオードセットのうちの 1 個から得られる検出された反射光の特定の波長に対応する。スタートアップ手順 400 において、レーザ 200 は、光検出器 240 による 1 つおきの検出について 1 個の光パルスを供給する。結果として、光検出器 240 は、レーザ 200 から供給される各光パルスに対応する 2 回の検出を実行する。第 1 の検出は光パルスに応答した反射蛍光に対応する。第 2 の検出は、レーザ 200 から供給される光パルスが存在しない時（例えばレーザ 200 からの光パルスの応答の間）に検出された反射光に対応する。第 2 の検出は、レーザ 200 からの光パルスが存在しない時でさえ光検出器 240 の応答の「暗電流」測定値を付与する。レーザ 200 からの光パルスに応答して得られたデータを使用して、コンピュータ 300 は、光検出器 240 のダイオードセットから得られるピーク強度波長をチェックする。ピーク強度は、同一標準物質について得られ、コンピュータ 300 のコンフィギュレーションファイルに以前に記憶された値の ± 2 ダイオードセット以内にあるダイオードセットから得られなければならない。

【0066】

ステップ 505 では、光検出器 240 の光学アラインメントが確認される。これは、標準物質の光パルスから得られた反射光のピーク強度の大きさを確認することを含み、ピーク蛍光強度が、以前にコンフィギュレーションファイルに記憶された同一標準物質についての最小値を超えるように保証する。これはまた、データバイトの一連のフレームからのピーク蛍光強度のパーセント変動係数 ($C.V. = \text{標準偏差} \div \text{平均} \times 100$) を計算することを含む。一連のデータフレームに関するピーク蛍光強度の変動係数は、同一標準物質について得られ、以前にコンフィギュレーションファイルに記憶された最大値未満でなければならない。

【0067】

ステップ 510 では、光検出器 240 の検出器信号が確認される。これは、標準物質の光パルスが存在しない時に得られる反射光の信号強度を確認することを含む。これはまた、ピーク「暗電流」反射光強度が以前にコンフィギュレーションファイルに記憶された最大値未満であるように確保することを含む。さらにそれは、暗電流データの一連のフレームに関する「暗電流」変動係数が以前にコンフィギュレーションファイルに記憶された最大値未満であるように確保することを含む。

【0068】

ステップ 515 では、光検出器 240 の温度がコンフィギュレーションファイルで指定された範囲内にあることを確保するために確認される。上述の通り、光検出器 240 を冷

却することによりその暗電流ノイズが低減する。

【0069】

(バックグラウンドキャリブレーション手順)

スタートアップ手順400の後、診断光ファイバ135はコンソール155の光結合器220に接続される。バックグラウンドキャリブレーション手順405は、システム特性の測定値を得るためにバックグラウンド読みを実行することを含む。これらのシステム特性には特定の診断光ファイバ135の特性を含む。バックグラウンド読みを得ることによって、以後のバックグラウンド補正が組織130を特徴づける以後の測定値に適用でき、それにより、これらのシステム特性の作用が排除できる。バックグラウンド読みは、室内蛍光灯または他の光から遮蔽するために、暗環境において診断光ファイバ135の遠位端により実行される。

10

【0070】

バックグラウンド読みにおいて、レーザ200は一連の光パルスを供給する。光検出器240は、光パルスの各々に応答して、バックグラウンド反射光データフレームを検出する。1実施例において、光検出器240は、レーザ200からの光パルスの間に得られる対応する検出から暗電流データフレームも付与する。各バックグラウンド反射光データフレームは、その変動がコンフィギュレーションファイルに記憶されたデータフレームからの最大値を超えないように確保するために確認される。バックグラウンド反射光データフレームは、システム特性を指示する平均バックグラウンドデータフレームを付与するために平均される。1実施例において、以後の組織特定の測定値は、後述の通り平均バックグラウンドデータフレームを減算することによって補正される。

20

【0071】

(代替バックグラウンドキャリブレーション手順)

あるいはまた、バックグラウンドキャリブレーション手順405は、例えば酸化バリウムといった既知の標準物質に向けた診断光ファイバ135の遠位端によるバックグラウンド読みを実行することを含む。標準物質のバックグラウンド読みにおいて、レーザ200は一連の光パルスを標準物質に付与する。光検出器240は、光パルスの各々に応答して基準反射光データフレームを検出する。1実施例では、光検出器240はまた、レーザ200からの光パルスの間に得られる対応する検出から暗電流データフレームも供給する。各基準反射光データフレームは、その変動がコンフィギュレーションファイルに記憶されたデータフレームからの最大値を超えないように確保するために確認される。基準反射光データフレームは、システム特性を指示する平均基準データフレームを付与するために平均される。1実施例において、以後の組織特定の測定値は、後述の通り平均基準データフレームを用いて正規化される。

30

【0072】

(組織特定のためのデータ収集)

ステップ410における個々の組織特定データ収集のために、光検出器240の温度が、コンフィギュレーションファイルにおいて指定された許容範囲内にあるように確保するために確認される。その後、レーザ200は一連の光パルスを組織130に付与する。光検出器240は、光パルスの各々に応答して、組織130から反射蛍光データフレームを検出する。1実施例では、光検出器240はまた、レーザ200からの光パルスの間に得られる対応する検出から暗電流データフレームも供給する。収集されたデータフレームは、以後の組織特定および診断のためにコンピュータ300によりハードディスクドライブ315に記憶される。

40

【0073】

(組織特徴づけのためのデータ処理)

図6は、ステップ415における組織診断の技法の1実施例を略示する流れ図である。図6において、組織診断は、以後のデータ処理を実行する前に、ステップ600で組織特定データフレームを補正することを含む。1実施例では、組織特定データフレームの補正は、式1に例示するように、平均バックグラウンドデータフレームにより与えられるバック

50

クグラウンド読みを減算することを含む。

【数 6】

$$T_{ON,corrected}=K_{cal}(T_{ON}-B_{ON}) \quad (1)$$

【0074】

10

式 1 において、 T_{ON} はレーザ 200 から組織 130 への入射光パルスに応答しての反射蛍光データフレーム、 B_{ON} は組織 130 の不在下のレーザ 200 から暗環境への入射光パルスに応答しての反射光フレーム、 K_{cal} はプランクの黒体曲線にもとづく光検出器 240 における各ダイオードの個別の応答について調整するキャリブレーションフレームである。 $T_{ON,corrected}$ はレーザ 200 から組織 130 への入射光パルスに応答して得られる結果の補正された反射蛍光データフレームである。式 1 に例示した技法は、上述のように、診断光ファイバ 135 の特性を含むシステム特性について補正する。しかし、内視鏡光（すなわち、観察光学系 115 を通じて組織 130 の視覚画像を内視鏡検査技師に呈示するために内視鏡 100 の遠位端 110 で付与される白色光）の効果については補正しない。

20

【0075】

代替的に、組織特定データフレームは、式 2 に例示したように、システム特性および内視鏡光の両方についてステップ 600 で補正される。

【数 7】

$$T_{ON,corrected}=K_{cal}[(T_{ON}-T_{OFF})-(B_{ON}-B_{OFF})] \quad (2)$$

30

【0076】

式 2 において、 T_{ON} はレーザ 200 から組織 130 への入射光パルスに応答しての反射蛍光データフレーム、 T_{OFF} は組織 130 からの暗電流データフレーム、 B_{ON} は組織 130 の不在下のレーザ 200 から暗環境への入射光パルスに応答しての平均反射光フレーム、 B_{OFF} は組織 130 の不在下の暗環境からの平均暗電流データフレーム、 K_{cal} はプランクの黒体曲線にもとづく光検出器 240 における各ダイオードの個別の応答について調整するキャリブレーションフレームである。 $T_{ON,corrected}$ はレーザ 200 から組織 130 への入射光パルスに応答して得られる結果の補正された反射蛍光データフレームである。

【0077】

反射蛍光データの各フレームは 1024 データバイトを含み、各データバイトは異なる波長に対応している。組織特定の場合、実質的な反射蛍光データを含んでいるような波長だけが関心の対象となる。1 実施例において、各フレームは、以後の信号処理のために対象となる特定の波長範囲だけを含むサブフレームを成形するために、ステップ 605 で切り捨てられる。1 例では、サブフレームは、約 375 nm ないし 600 nm の間にあるような波長だけに対応する。

40

【0078】

ステップ 610 において、収集された信号強度が確認される。これは、各サブフレームの補正されたピーク強度を確認することを含み、それがコンフィギュレーションファイルに記憶された最小値を超えていることを保証する。次にステップ 615 で、信号の変動が確認される。これは係数の集合を形成することを含む。各係数は、波長範囲の特定の波長

50

に対応し、一連のデータサブフレームの各サブフレームにおける対応するデータバイトから形成される。コンフィギュレーションファイルに記憶された対応する値との比較により、各係数が光のその特定の波長に関する最大値を超えないことを保証する。

【0079】

ステップ620では、各サブフレームが個別に正規化される。1例では、各サブフレームのデータバイトが合計される。各データバイトはその後、そのサブフレームのデータバイトの合計で割られる。別の例では、各サブフレームの各データバイトが、(上述の通り例えば酸化バリウムといった標準物質から得られた)平均基準データフレームのデータバイトの合計により割られる。さらに別の例では、各サブフレームの各データバイトが、標準物質から得られた平均基準データフレームの最大強度データバイトで割られる。上記の正規化技法は例示目的のためだけに挙げている。他の正規化技法も容易に明白であり、あるいはまた、正規化を省略することもできよう。

【0080】

ステップ625では、平均強度の集合が形成される。各平均強度は、その波長範囲の光の特定の波長に対応し、一連のデータの各正規化サブフレームの対応する正規化データバイトから形成される。ステップ625の結果として、単一の平均強度サブフレームがデータの一連のサブフレームから形成される。

【0081】

ステップ630において、データは分析される。1実施例において、データ分析は、ステップ625で得られた、平均強度サブフレームの特定の波長の平均強度を使用することを含む。そのようなデータ分析の1実施例が、限定されないが例えば、式3に例示されている。

【数8】

$$S = C + B_1 I_{390} + B_2 I_{425} + B_3 I_{460} + B_4 I_{500} + B_5 I_{525} \quad (3)$$

【0082】

式3において、 I_{390} 、 I_{425} 、 I_{460} 、 I_{500} および I_{525} は、それぞれ、390nm、425nm、460nm、500nmおよび525nmの波長のステップ625で得られた正規化平均強度である。定数C、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 B_5 は、1実施例において他の組織試料に関するロジスティックス回帰分析から得られ、コンフィギュレーションファイルに記憶された係数である。表1にこれらの定数の1例を示す。Sは、式3が特定の組織試料からの強度データに適用された場合に得られるスコアである。

【表1】

表1：式3に関する例示的係数値

係数	係数値	標準誤差
C	3.68057	5.54655
B_1	$-7.351(10)^{-4}$	$3.109(10)^{-4}$
B_2	$4.552(10)^{-4}$	$8.193(10)^{-4}$
B_3	$1.642(10)^{-4}$	0.00218
B_4	-0.00525	0.00694
B_5	0.00646	0.00687

【0083】

式 3 は組織特定のための特定の波長の使用を記述しているが、本発明はまた、異なる波長、または異なる数の波長の使用（すなわち、より少ない波長を使用するかまたはより多くの波長を使用するかのいずれか）も含む。また、特定の波長の強度を使用する代わりに、本発明はそれらの特定の波長に近い強度の使用も含む。例えば、 I_{390} は、 390 nm を中心とする複数の異なる波長の強度値を平均することによって代替的に形成可能であろうし、 I_{425} は、 425 nm を中心とする複数の異なる波長の強度値を平均することによって代替的に形成可能であろう、といったようにである。

【0084】

1 実施例において、式 3 によるスコア S は、式 4 に例示するような、確率係数を得るために使用される。

【数 9】

$$P = \frac{e^S}{(1 + e^S)} \quad (4)$$

【0085】

式 4 において、 e は指数関数、 S は式 3 が特定の組織試料からの強度データに適用された場合に得られるスコア、 P は組織を正常、過形成、腫瘍または悪性であると特徴づけるためにステップ 635 で使用される、結果として得られる確率係数である。1 実施例において、例えば、 P がコンフィギュレーションファイルにあるスレッシュホールド値に等しいかそれより大きい場合、その組織は、腫瘍または悪性であると特定される。この診断は、処置（例えば、身体組織生検試料を採取するか、または組織の少なくとも一部を機械的に除去するといった）が実行されなければならないことを指示する。診断結果の可聴または視覚的指標は、ステップ 640 において、ディスプレイ 160 または内視鏡モニタ 185 などに表示される。他方、 P がスレッシュホールド値未満である場合、組織は正常または過形成であると分類される。そのような診断は、処置（例えば、身体組織生検試料を採取するか、または組織の少なくとも一部を機械的に除去するといった）を実行してはならないことを指示する。この診断の指標もまた、上述の通りステップ 640 でオペレータに表示される。 P の他のスレッシュホールド値が、腫瘍または悪性組織の識別、または正常または過形成組織の識別といった、組織をさらに分類するために使用される。

【0086】

本発明の 1 態様によれば、表示された指標は、医師による組織部位の性質のさらなる主観的評価をまったく要せずに、医師がその組織部位を処置すべきであることを明確に示す。1 例では、アイコンといったバイナリ（すなわち、2 状態）の可聴または視覚的指標が表示される。バイナリ指標は、（1）「処置する」もしくは「生検する」か、または（2）「処置しない」もしくは「生検しない」かを指示する。表示された指標により処置が指示された場合、医師は、鉗子 140 を用いて特定された組織 130 の身体的生検試料採取を実行する。表示された指標によりいかなる処置も指示されない場合、医師は、特定された組織 130 の身体的生検試料採取を実行しない。

【0087】

（代替的なデータ分析の例）

図 7 は、ステップ 415 における組織診断の技法の代替実施例を略示する流れ図である。ステップ 700 において、サブフレームの各波長は、正規化の前に、単一の平均強度サブフレームを形成するために他のサブフレームの対応する波長と平均される。その後ステップ 705 で、平均強度サブフレームは、平均強度サブフレームのデータバイトを合計することによって正規化される。平均強度サブフレームの各データバイトはさらに、平均強度サブフレームのデータバイトの合計で除算され、正規化された平均強度サブフレームを

10

20

30

40

50

与える。別の代替実施例では、ステップ 705 での正規化が省略されて、ステップ 630 のデータ分析が、正規化されていない平均強度サブフレームについて上述の通り実行される。同様に、図 6 のステップ 620 における正規化も、選択的に省略することが可能であろう。

【0088】

上述の通り、ステップ 415 での組織診断は、組織を分類するために 1 個以上の事前に記憶されたスレッシュホールド値と比較される確率を計算するために、反射蛍光データを使用する。そのような診断比較に使用される事前に記憶されたスレッシュホールド値は、ロジスティックス回帰分析、多変量線形回帰分析 (MVL R)、段階的回帰分析、最良部分集合分析、スペクトルピーク比分析、ニューラルネットワーク分析、または任意の他の適切なデータ分析技法などによって、正常、過形成、腫瘍または悪性の組織の複数の組織病理学的に分類された試料からの反射蛍光データを分析することによって臨床的に決定される。これらのデータ分析技法はまた、式 3 および表 1 に例示したような係数値を計算するためにも使用される。多変量線形回帰 (MVL R) 分析技法の 1 例は、スコマッカー (Schomacker) らの「臨床組織の紫外線レーザー誘導蛍光：基礎生物学および診断可能性」、*「外科学および医療におけるレーザー」*、第 12 巻、63～78 頁 (1992 年) に記載されており、同書は参照により本書と一体となる。最良部分集合分析技法の 1 例は、A. J. ミラーの「回帰における部分集合選択」、チャップマン・ホール、ロンドン (1990 年)、229 頁に記載されており、その開示は参照により本書と一体となる。

【0089】

ステップ 630 における反射蛍光データの分析の別の例は、式 5 において略示される。

【数 10】

$$S = C + B_1 I_{390} + B_2 I_{425} + B_3 I_{460} + B_4 I_{525} \quad (5)$$

【0090】

式 5 において、 I_{390} 、 I_{425} 、 I_{460} および I_{525} は、それぞれ、390 nm、425 nm、460 nm および 525 nm の波長のステップ 625 で得られた正規化平均強度である。これらの波長は、組織の特定の成分、すなわちコラーゲン、ヘモグロビン r 吸収、NADH および FAD からそれぞれ得られる蛍光変数に対応する。定数 C 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 はコンフィギュレーションファイルから得られる係数であり、その 1 例は表 2 に例示されている。これらの係数は、上述の通り、例えば他の組織試料に関して行われた MVL R 技法によって導き出される。 S は、式 5 が特定の組織試料からの強度データに適用された場合に得られるスコアである。 S は、ステップ 635 において、コンフィギュレーションファイルに記憶された 1 個以上のスレッシュホールド値と比較して使用され、組織を正常、過形成、腫瘍または悪性であると特定する。そのようなスレッシュホールド値は、上述の通り、例えば他の組織試料に関して行われた MVL R 技法によって導き出される。

【表 2】

表 2：式 5 に関する例示的係数値

係数	係数値
C	1.2
B ₁	-100
B ₂	-2.47
B ₃	-7.99
B ₄	-1.52

10

【0091】

ステップ 630 における反射蛍光データの分析の別の例は、式 6 において略示される。

【数 11】

$$S = C + B_1 I_{350} + B_2 I_{365} + B_3 I_{380} + B_4 I_{454} + B_5 I_{483} + B_6 I_{543} + B_7 I_{676} + B_8 I_{691} \quad (6)$$

20

【0092】

式 6 において、 I_{350} 、 I_{365} 、 I_{380} 、 I_{454} 、 I_{483} 、 I_{543} 、 I_{676} および I_{691} は、それぞれ、350 nm、385 nm、380 nm、454 nm、483 nm、543 nm、676 nm および 691 nm の波長のステップ 625 で得られた正規化平均強度である。定数 C、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 B_5 、 B_6 、 B_7 および B_8 は、コンフィギュレーションファイルから得られる係数であり、その 1 例は表 3 に例示されている。これらの係数は、上述の通り、例えば他の組織試料に関して行われた階段状回帰技法によって導き出される。S は、式 6 が特定の組織試料からの強度データに適用される場合に得られるスコアである。S は、ステップ 635 において、コンフィギュレーションファイルに記憶された 1 個以上のスレッシュホルド値と比較して使用され、上述の通り組織を（例えば、正常、過形成、腫瘍または悪性であると）特定する。そのようなスレッシュホルド値は、上述の通り、例えば他の組織試料に関して行われた階段状回帰技法によって導き出される。

30

【表 3】

表 3：式 6 に関する例示的係数値

係数	係数値
C	12.617
B ₁	-4178
B ₂	2486
B ₃	-724
B ₄	-1460
B ₅	679
B ₆	-2008
B ₇	-3380
B ₈	4421

10

【0093】

別のデータ分析技法は、例えばステップ 625 において平均強度サブフレームによって与えられる曲線といった、強度対波長曲線の形状の評価を含む。図 8 は、曲線 800 により示される正常、曲線 805 により示される過形成、および曲線 810 により示される腫瘍の、結腸組織 130 からの 300 nm ないし 600 nm の間の波長に関する強度対波長を略示しているグラフである。図 8 はまた、例えば、式 3 の例で使用された特定の試料波長（例えば 390 nm、425 nm、460 nm、500 nm および 525 nm）を例示している。

20

【0094】

1 つの曲線形状評価技法は、式 3 および図 8 において例示したような、各種試料波長で強度対波長曲線の勾配を評価することを含む。例えば、その特定の波長の強度対波長曲線の勾配の指標を得るために、390 nm およびほぼ隣接する波長の強度の間の差異を取る。あるいはまた、ほぼ隣接する波長における複数の差異を取り、平均し、勾配の指標を得る。同様の勾配情報は、425 nm、460 nm、500 nm、525 nm といった他の波長で得られる。勾配情報は、組織を特徴づけるために、単独で、または強度（大きさ）情報と組合せて使用される。

30

【0095】

1 実施例において、この勾配情報は、ステップ 630 の他のデータ分析技法の代わりに組織特定および診断を行うために使用される。別の実施例では、勾配情報は、ステップ 630 のデータ分析技法に加え、補助的な診断を可能にする。勾配情報のほか、曲線形状評価はまた、強度対波長データの曲率を同様に評価すること、または任意の他の適切な曲線形状評価技法をも含む。

【0096】

ステップ 630 における反射蛍光データの分析の別の例は、式 7 において略示される。

40

【数 12】

$$X = C_1(S_{435.4}) + C_2(S_{467.4}) \quad (7)$$

【0097】

式 7 において、 $S_{435.4}$ および $S_{467.4}$ は、それぞれ、約 435.4 nm および 467.4 nm の例示波長を中心とする強度対波長曲線の勾配であり、 C_1 および C_2 はコンフィギ

50

ュレーションファイルに記憶された係数であり、その1例は表4に例示されている。これらの係数は、上述の通り、例えば他の組織試料に関して行われた最良部分集合分析技法によって導き出される。Xは、式7が特定の組織試料から得られた強度データに適用される場合に得られるスコアである。Xは、ステップ635において、コンフィギュレーションファイルに記憶された1個以上のスレッシュホールド値と比較して使用され、組織を正常、過形成、腫瘍または悪性であると特定する。そのようなスレッシュホールド値は、上述の通り、例えば他の組織試料に関して行われた最良部分集合分析によって導き出される。

【表4】

表4：式7に関する例示的係数値

係数	係数値	標準誤差
C ₁	24.14	2.117
C ₂	-23.47	6.058

10

【0098】

上述の通り、勾配S_{435.4}およびS_{467.4}を形成するために、多様な技法を使用することができる。1実施例では、例えば、光検出器240の11個の隣接するダイオードからの正規化された強度を使用し、それらの11個の隣接ダイオードは中心波長（例えば、435.4nm）を中心としている。隣接する検出波長のダイオードから得られた強度から、差異が得られる。得られた差異は、中心波長（例えば、435.4nm）における平均勾配を得るために平均される。

20

【0099】

ステップ630における反射蛍光データの分析の別の例は、式8において略示され、これは組織を特定するために勾配および強度データの両方の分析を含む。

【数13】

$$X = C_1(S_{383.3}) + C_2(I_{409.3}) + C_3(S_{468.6}) \quad (8)$$

30

【0100】

式8において、S_{383.3}およびS_{468.6}は、それぞれ、約383.3nmおよび468.6nmの例示波長を中心とする強度対波長曲線の勾配であり、I_{409.3}は約409.3nmの波長における強度値であり、C₁、C₂およびC₃はコンフィギュレーションファイルに記憶された係数であり、その1例は表5に例示されている。これらの係数は、上述の通り、例えば他の組織試料に関して行われた最良部分集合分析技法によって導き出される。Xは、式8が特定の組織試料から得られた強度に適用される場合に得られるスコアである。Xは、ステップ635において、コンフィギュレーションファイルに記憶された1個以上のスレッシュホールド値と比較して使用され、上述の通り、組織を正常、過形成、腫瘍または悪性であると特定する。そのようなスレッシュホールド値は、上述の通り、例えば他の組織試料に関して行われた最良部分集合分析によって導き出される。

40

【表 5】

表 5：式 8 に関する例示的係数値

係数	係数値	標準誤差
C_1	5.272	1.1000
C_2	-0.6965	0.06125
C_3	-41.62	5.831

10

【0101】

(患者流れ図)

図 9 は、限定しないが例えば、下胃腸（例えば結腸）症状がある患者を診断する 1 方法を略示する流れ図である。ステップ 900 において、医師は最初の予備的スクリーニングを実行し、その結果がさらなる検査の必要性を指示することがある。例えば、医師が患者の下結腸の内部を触診するデジタル直腸検査（DRE）は、ポリープまたは他の組織異常が存在することを指示し得る。別の例では、患者が明白な潜出血（すなわち、患者の便の血）があり、それは組織異常の可能性も示している。さらなる検査のための他の指標には、結腸腫瘍の家族歴を含む。または、患者の年齢でさえ（例えば 40 才以上）、さらなる検査の正当な理由となることを指示し得る。

20

【0102】

ステップ 905 では、第 2 の予備的スクリーニングが実行される。例えば、そうした手順は、直腸 S 状結腸鏡検査または軟質 S 状結腸鏡検査装置による結腸内部の主観的視覚検査を含むことが多い。別の例では、当該手順は、患者の下結腸へのバリウム注腸および以後の組織異常に関する主観的放射線評価を含み得る。

【0103】

ステップ 905 での二次予備的スクリーニングの結果、大きいポリープが見つかった場合、ステップ 910 において、全長結腸鏡検査が実行され、その大きいポリープは切除される。例えば、ポリープ切除は、鉗子、針、スネアまたは内視鏡付属装置として作動する他の機械的装置によって大きいポリープを切除することを含み得る。別の例では、電気外科的技法がポリープに高周波療法を施すために使用される。ステップ 910 では、全長結腸鏡検査は、近位結腸における同期的に発生したポリープの存在に関する結腸の完全な検査を含む。

30

【0104】

ステップ 905 での二次予備的スクリーニングの結果、小さいポリープが見つかった場合、ステップ 915 において、本発明の上述の技法（例えば図 4～7 参照）に従って組織 130 を特定するために、光学的生検が実行される。個別の組織 130 の部位が照明され、正常、過形成、腫瘍または悪性のいずれかとして特徴づけられる。組織 130 の部位が腫瘍または悪性のどちらかであれば、ステップ 910 で上述の通り完全結腸鏡検査が実行される。組織 130 の部位が正常または過形成のどちらかであれば、いかなる結腸鏡検査も指示されない。

40

【0105】

あるいはまた、上述の通り、光学的生検により腫瘍または悪性の組織 130 と指示された場合、身体的生検試料が採取され、組織病理学的に分析され、その後、ステップ 910 で結腸鏡検査が実行される。しかし、外科的生検および組織病理学的分析は選択であり、本発明の他の態様を実施するために本質的ではない。

【0106】

本発明に従った組織特定は、医師による組織の主観的視覚評価の必要性をなくす。小さいポリープ（直径で 5 mm 未満）の 50% ないし 60% は腫瘍であることが組織病理学的に評価されている。しかし、近年の内視鏡による研究は、小さい過形成および腫瘍のポリ

50

ープを主観的視覚的に区別することが困難またはほとんど不可能であることを示している。

【0107】

本発明は事実上リアルタイムの組織診断を可能にするので、たとえ多数のポリープまたは他の組織異常が存在しても、正確な特定が可能である。また、ステップ915における光学的生検は、ステップ905での軟質S状結腸鏡検査の間など、図9の患者流れ図における早期に実行することもできる。さらに、身体的生検試料は、上述の組織の光学的生検による特定にもとづき、ステップ905で採取することもできよう。

【0108】

本発明の光学的生検は、ステップ910の結腸鏡検査およびポリープ切除に対する追跡治療手順においても有益である。追跡治療において、光学的生検による組織特定は、ポリープ切除が完全であったかどうかを指示する。

【0109】

(他の用途)

本発明の特定の実施例を、胃腸組織の特定に関して以上に説明したが、本発明の技法が、以下に限定されないが、心臓血管、泌尿器、肺、生殖、皮膚科学、外科および一般医学を含む、他の多くの医療分野において用途を見いだすことが理解される。さらに、上述の組織特定および処置は、ポリープ診断および身体的生検試料の切除に適用されるだけでなく、周囲組織に存在するより小さい悪性腫瘍の特定および、異常組織部位の周囲の健康な周辺組織の特定にも適用できる。

【0110】

本発明の特定の態様を光誘導蛍光に関して以上に説明した。本発明の態様はまた、以下に限定されないが、光学コヒーレントトモグラフィ、スペクトルに関する干渉および減衰(干渉法)、光学音響的および／または音響光学的イメージング、蛍光イメージング、フォトマイグレーション技法、時間分解蛍光分光光学、周波数ドメイン蛍光分光光学、反射／吸収分光光学(弾性散乱)、レイリー散乱、ラマン散乱、および他の線形または非線形光学技法を含む、他の組織特定技法による使用も可能である。例えば、本発明の1実施例において、組織診断を行うことは、上記の他の組織特定技法のいずれかとの組合せによる反射蛍光強度の分光分析にある。

【0111】

組織の蛍光画像を強調するための外因性蛍光強調剤は、本発明を実施するために必ずしも必要でないが、本発明はそうしたコントラスト強調剤とともに使用することができる。さらに、本発明の態様はまた、癌および他の組織異常の検出のための、遺伝子マーカーといった他の外因性作用物質とともに使用することもできる。

【0112】

本発明の特定の態様を、組織処置装置との統合を容易に可能にする、組織診断のための単一の光ファイバについて説明した。しかし、本発明の態様は、組織診断のために電磁エネルギーを伝送または収集するための複数のファイバにより使用することもできる。

【0113】

開示した技法は、組織の特定および処置に限定されるものではなく、周囲の健康な構造への損傷の併発を避けるために、最小限に侵襲的な腹腔鏡または一般外科誘導技法を用いて他の物質を特定することにも適用可能であろう。例えば、上述のシステムはまた、最小限に侵襲的な技法によって動脈と静脈との間の原位置識別のためなどに、酸化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンを識別するためにも使用可能であろう。多数の他の実施例は上述の説明を検討することにより当業者には明白であろう。

【0114】

(結論)

本発明は、特に、蛍光増強剤を要せずに組織を特定するために自然蛍光を使用するシステム、装置および方法を提供する。画像強調能力は、診断すべき組織部位の容易な突き止めを可能にする。システムは、処置装置と同軸に統合される単一の診断光ファイバの使

10

20

30

40

50

用を可能にする。即時的な診断により、統合された診断・処置装置を使用するなどによって即時的な処置が可能になる。その結果、処置は、診断装置を取り外し、処置装置によって組織部位を再び突き止める努力を不要にする。本発明はまた、内視鏡および／または腹腔鏡、内視鏡モニタおよび内視鏡コンピュータを含む、既存の内視鏡検査法機器との容易な統合も可能にする。

【0115】

上述の説明は例示的であることを意図しており、限定的なものではないことを理解しなければならない。多数の他の実施例は上述の説明を検討することにより当業者には明白であろう。従って、本発明の範囲は、当該請求項が属する等価物の全範囲とともに、添付請求項によって決定されなければならない。

(図面中、同一の数字は複数の図においてほぼ同様の構成要素を指示する。)

【符号の説明】

【0116】

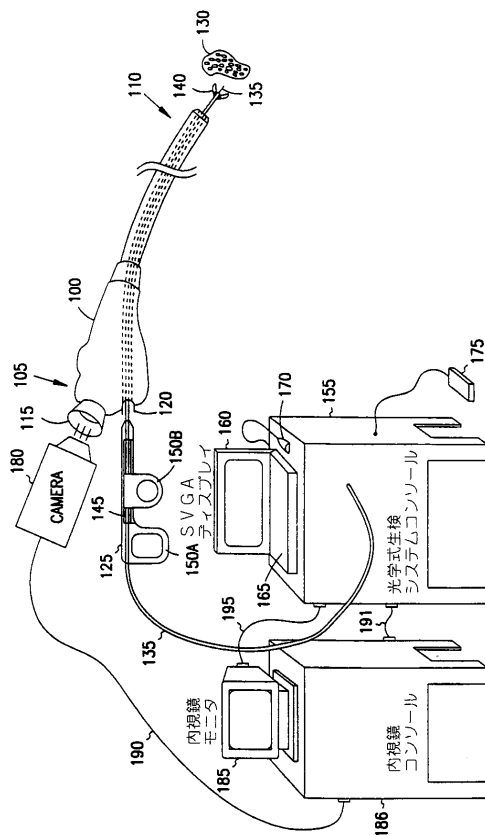
- | | |
|-----|-----------|
| 100 | 内視鏡 |
| 115 | 観察光学系 |
| 120 | 作業路 |
| 125 | 統合診断・処置装置 |
| 130 | 組織 |
| 135 | 診断光ファイバ |
| 155 | コンソール |

10

20

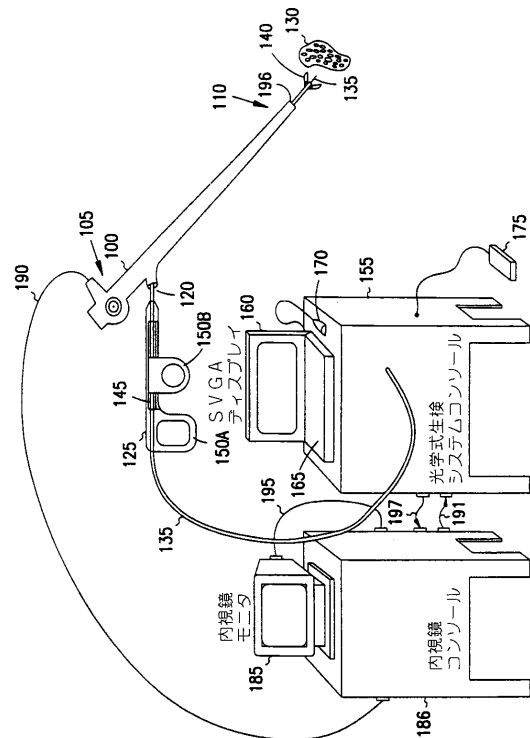
【図1A】

図1A



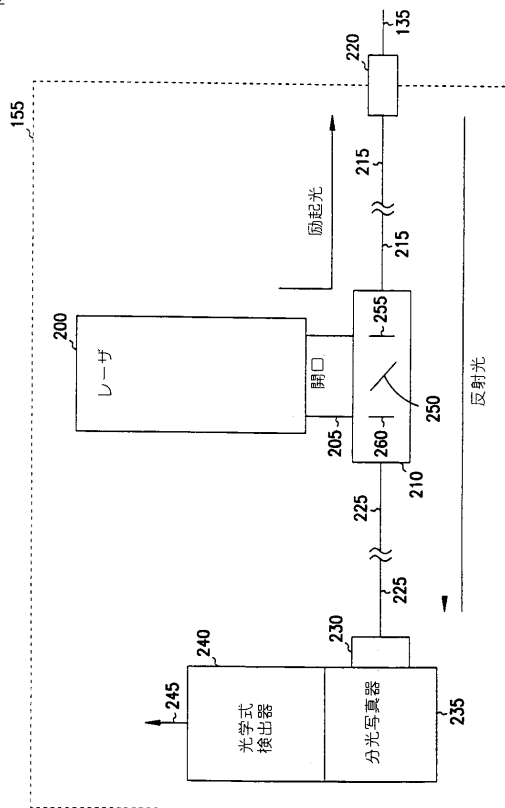
【図1B】

図1B



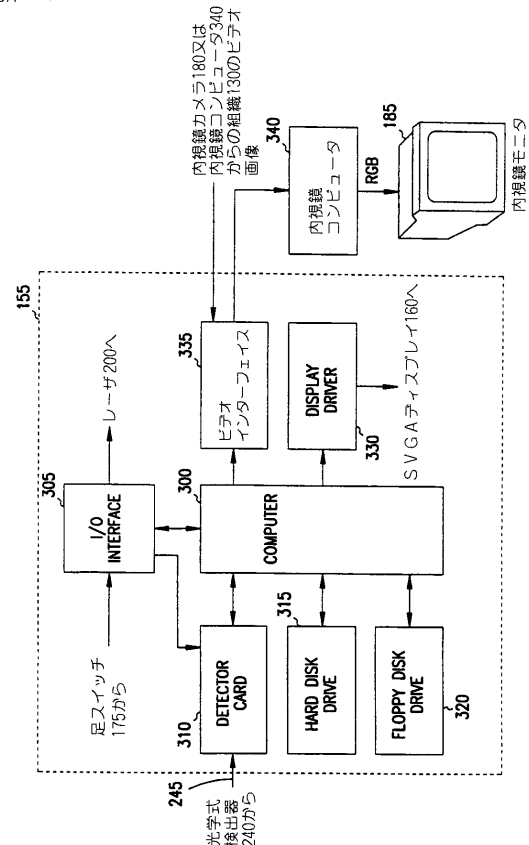
【図 2】

図2



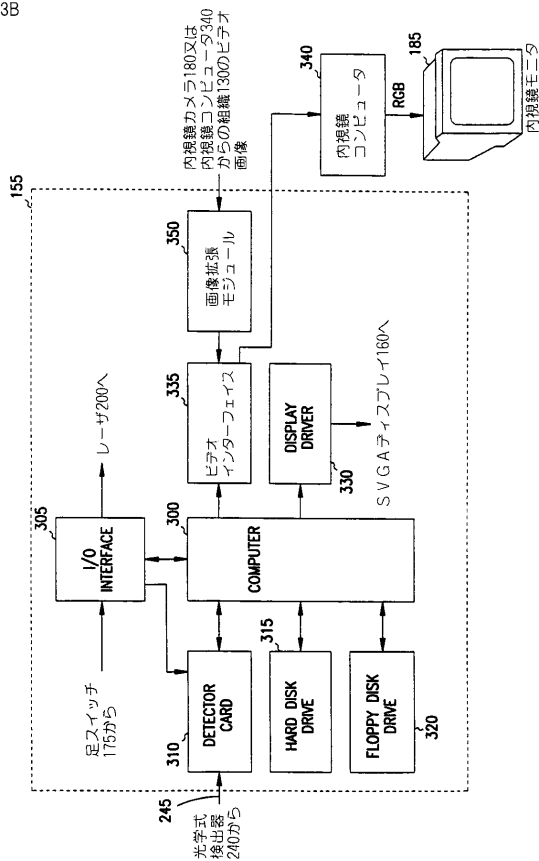
【図 3 A】

図3A



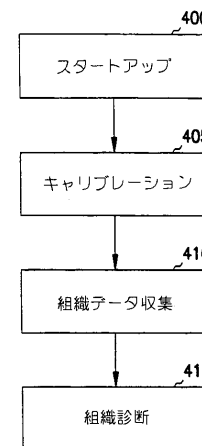
【図 3 B】

図3B



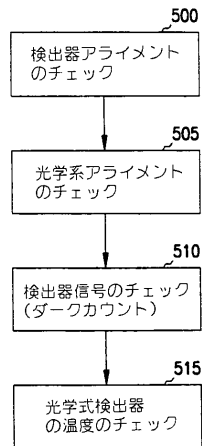
【図 4】

図 4



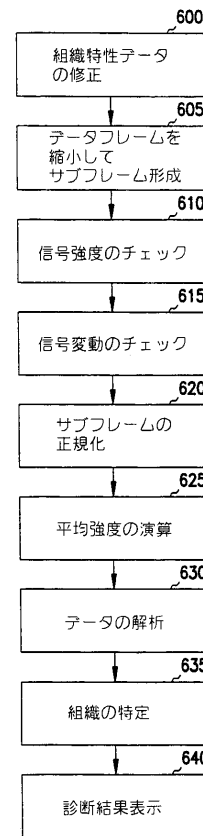
【図 5】

図5



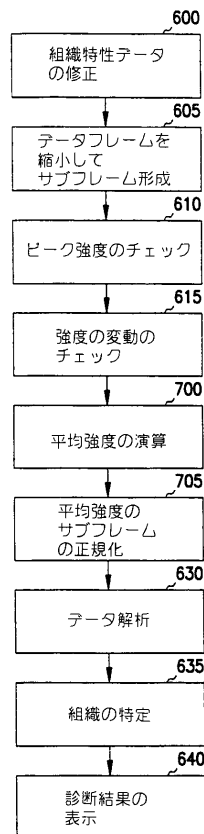
【図 6】

図6



【図 7】

図7



【図 8】

図8

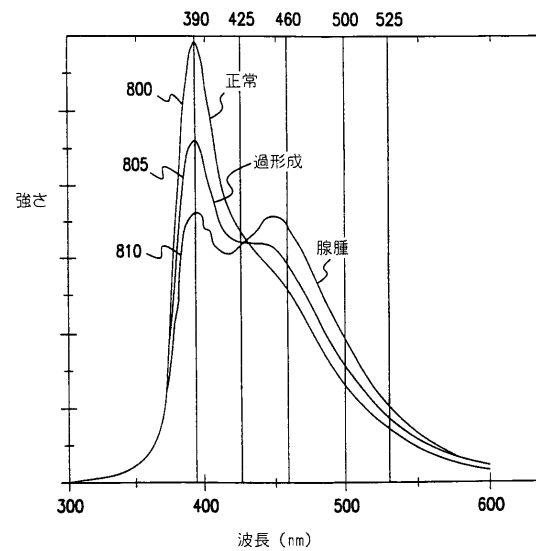
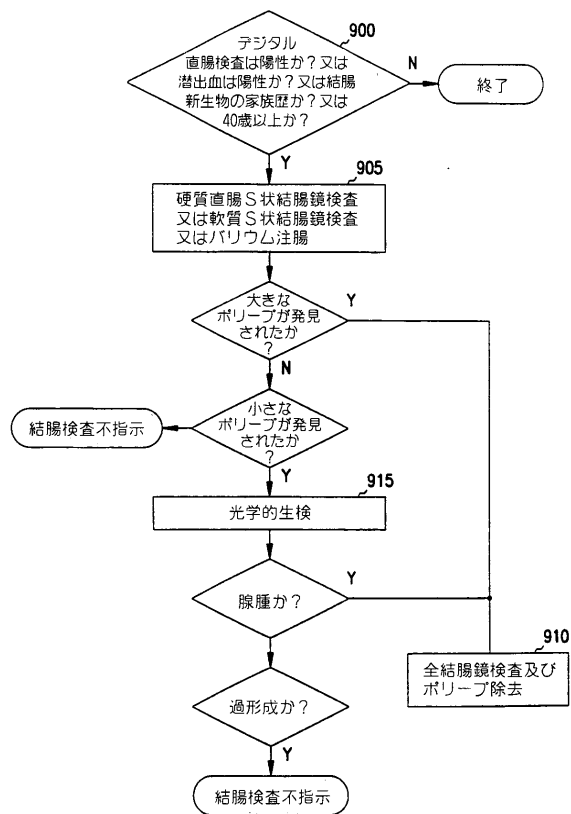


图9



フロントページの続き

- (72)発明者 シーバート, チェスター イー. ジュニア
アメリカ合衆国, ミネソタ 55115, モートメディ, エッジカンブ ドライブ 103
- (72)発明者 ウィルソン, スコット アール.
アメリカ合衆国, ミネソタ 55311, メープルグローブ, シーナ レーン ノース 8254
- (72)発明者 ジーマン, ロナルド アール.
アメリカ合衆国, ミネソタ 55422, ロビンスデイル, 45 1/2 アベニュー ノース 5418
- (72)発明者 パーム, ロバート エー.
アメリカ合衆国, ミネソタ 55084, テイラーズピー. オー. ボックス 46
- (72)発明者 イエイガー, ジョン ジー.
アメリカ合衆国, ミネソタ 55438, ブルーミントン, ペンシルベニアロード 8200
- (72)発明者 ウォルシュ, デビット アール.
アメリカ合衆国, ウィスコンシン 54022, リバー フォールズ, タウンズバレー ロード 324

Fターム(参考) 4C061 AA24 CC06 HH54 LL03 NN01 QQ04 SS01 SS21

专利名称(译)	光学活检装置和组织诊断方法		
公开(公告)号	JP2010088929A	公开(公告)日	2010-04-22
申请号	JP2009288017	申请日	2009-12-18
[标]申请(专利权)人(译)	光谱学团雷开球德		
申请(专利权)人(译)	光谱学，团雷开球德		
[标]发明人	マクマホンブライアンティー シーバートチェスターイージュニア ウィルソンスコットアール ジーマンロナルドアール パームロバートエー イエイガージョンジー ウォルシュデビットアール		
发明人	マクマホン,ブライアン ティー. シーバート,チェスター イー.ジュニア ウィルソン,スコット アール. ジーマン,ロナルド アール. パーム,ロバート エー. イエイガー,ジョン ジー. ウォルシュ,デビット アール.		
IPC分类号	A61B1/00 A61B1/04 A61B10/06 A61B5/00 A61B10/00		
CPC分类号	A61B10/06 A61B1/042 A61B1/043 A61B5/0066 A61B5/0071 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/7264		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B1/04.370 A61B1/00.511 A61B1/00.525 A61B1/00.550 A61B1/00.620 A61B1/04 A61B1/045.610 A61B1/045.622 A61B1/045.642		
F-TERM分类号	4C061/AA24 4C061/CC06 4C061/HH54 4C061/LL03 4C061/NN01 4C061/QQ04 4C061/SS01 4C061 /SS21 4C161/AA24 4C161/CC06 4C161/HH54 4C161/LL03 4C161/NN01 4C161/QQ04 4C161/SS01 4C161/SS21		
代理人(译)	石田 敬		
优先权	09/037722 1998-03-09 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供使用荧光光谱学表征组织的系统，例如光诱导荧光。ŽSOLUTION：来自内源组织的天然荧光（“自发荧光”），不需要荧光增强剂，用于区分正常组织，增生组织，腺瘤组织和腺癌。该系统提供内窥镜图像增强，以便于组织部位的定位，以进行光学活组织检查组织表征。该系统允许使用集成的内窥镜诊断和治疗装置用于即时诊断和治疗，而无需更换设备和重新定位组织部位。该系统还与现有的内窥镜检查设备集成，用于启动和显示诊断。该系统为组织病理学组织分类提供了辅助工具，或者，进一步的治疗基于光学活组织检查系统诊断本身。Ž

