

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4485471号
(P4485471)

(45) 発行日 平成22年6月23日(2010.6.23)

(24) 登録日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 B 1/00 (2006.01) A 6 1 B 1/00 3 0 0 D

請求項の数 9 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2005-510854 (P2005-510854)	(73) 特許権者	594008556 リチャード ウルフ ゲーエムベーハー Richard Wolf GmbH ドイツ連邦共和国 デイー 75438 クニットリンゲン プフォルツハイマー シュトラッセ 32
(86) (22) 出願日	平成15年11月19日(2003.11.19)	(74) 代理人	100078330 弁理士 笹島 富二雄
(65) 公表番号	特表2006-526428 (P2006-526428A)	(74) 代理人	100087505 弁理士 西山 春之
(43) 公表日	平成18年11月24日(2006.11.24)	(74) 代理人	100129425 弁理士 小川 護晃
(86) 国際出願番号	PCT/DE2003/003828	(72) 発明者	ウェーバー, ベルトークラウス ドイツ連邦共和国 76228 カールス ルーエ リースリングシュトラッセ 31 最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W02005/051182		
(87) 国際公開日	平成17年6月9日(2005.6.9)		
審査請求日	平成17年12月5日(2005.12.5)		

(54) 【発明の名称】 組織診断用の画像提供装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

診断用の白色光内視鏡検査(DWLE)オペレーティングモード及び診断用の自己蛍光内視鏡検査(DAFE)オペレーティングモードの2つの診断方法を選択的に適用する組織(1)診断用の画像提供装置において、

光ファイバ(3)を通じて組織(1)に案内される照射光を提供する光源(2)又は照射光を組織の周辺に直接案内する照射手段と、

前記照射光により前記組織(1)が発生する蛍光及び前記組織(1)が発生する蛍光の一部、並びに、前記組織(1)で反射される前記照射光の反射光を検出し、前記蛍光の画像信号、前記蛍光の一部の画像信号及び前記組織(1)のうち健常組織の蛍光放出に基づく画像信号成分の略半分の大さに適合させた前記反射光の画像信号を、ヒトの眼又は画像処理ユニット(6)を通じてモニタ(7)に供給する録画ユニット(5)に接続され、前記蛍光、前記蛍光の一部及び前記反射光を、前記ヒトの眼又は前記録画ユニット(5)に伝送する画像伝送ユニット(4)と、
を備え、

前記DAFEオペレーティングモードにおいて、前記照射光は、前記組織(1)が発生する蛍光又は前記組織(1)が発生する蛍光の一部を生じさせる照射光と、前記光源(2)から供給されて前記組織(1)で反射し、前記ヒトの眼又は前記録画ユニット(5)に伝送される追加の照射光との2つのスペクトル帯域又はスペクトル帯域の2つのグループを有し、前記照射光のうち前記追加の照射光が、組織でのその反射挙動が様々な組織状態

10

20

から独立するように、又は、最初に得られた近似の結果から少なくとも独立するように、中心波長 $670\text{ nm} + / - 10\text{ nm}$ の狭波長域に位置する第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループから選択され、及び、

前記蛍光又は蛍光の一部を生じさせる前記照射光の反射光が、比較的高い血管密度又は血中濃度を有する組織と、血管密度又は血中濃度が低い組織とを比較した場合に異なる反射挙動を示すように、及び/又は、同様に高い血管密度又は血中濃度を有するが、組織表面において異なる箇所に発生している組織とを比較した場合に異なる反射挙動を示すように、前記反射光が中心波長 415 nm で、半値全幅 10 nm の狭波長域に位置する第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループから選択されることを特徴とする組織(1)診断用の画像提供装置。

10

【請求項2】

診断用の白色光内視鏡検査(DWLE)オペレーティングモード及び診断用の自己蛍光内視鏡検査(DAFE)オペレーティングモードの2つの診断方法を選択的に適用する組織(1)診断用の画像提供装置において、

光ファイバ(3)を通じて組織(1)に案内される照射光を提供する光源(2)又は照射光を組織の周辺に直接案内する照射手段と、

前記照射光により前記組織(1)が発生する蛍光及び前記組織(1)が発生する蛍光の一部、並びに、前記組織(1)で反射される前記照射光の反射光を検出し、前記蛍光の画像信号、前記蛍光の一部の画像信号及び前記組織(1)のうち健常組織の蛍光放出に基づく画像信号成分の略半分の大きさに適合させた前記反射光の画像信号を、ヒトの眼又は画像処理ユニット(6)を通じてモニタ(7)に供給する録画ユニット(5)に接続され、前記蛍光、前記蛍光の一部及び前記反射光を、前記ヒトの眼又は前記録画ユニット(5)に伝送する画像伝送ユニット(4)と、

20

前記録画ユニット(5)の前に設けられるフィルタと、を備え、

前記DAFEオペレーティングモードにおいて、

前記照射光が、2つのスペクトル帯域又はスペクトル帯域の2つのグループを有し、前記2つのスペクトル帯域のうち一方又は2つのグループのうち一方が、前記組織(1)を励起して蛍光又は蛍光の一部を生じさせる励起光であり、前記2つのスペクトル帯域のうち他方又は2つのグループのうち他方が、組織でのその反射挙動が様々な組織状態から独立するように、又は、最初に得られた近似の結果から少なくとも独立するように、中心波長 $670\text{ nm} + / - 10\text{ nm}$ の狭波長域に位置する第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループから選択され、

30

前記フィルタが、前記蛍光及び前記蛍光の一部と、前記第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループから選択される前記照射光の反射光とを透過すると共に、比較的高い血管密度又は血中濃度を有する組織と、血管密度又は血中濃度が低い組織とを比較した場合に異なる反射挙動を示すように、及び/又は、同様に高い血管密度又は血中濃度を有するが、組織表面において異なる箇所に発生している組織とを比較した場合に異なる反射挙動を示すように、中心波長 415 nm で、半値全幅 10 nm の狭波長域に位置する第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループから選択される前記照射光の反射光を透過し、それ以外の反射光は除去することを特徴とする組織(1)診断用の画像提供装置。

40

【請求項3】

前記第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループから選択される前記照射光の反射光、及び、前記第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループから選択される前記蛍光又は蛍光の一部を生じさせる照射光の反射光は、前記照射光によりその最大成分が検出される健常組織の蛍光放射の振幅内に位置するように、それぞれの強度を操作する装置の構成要素に適合されることを特徴とする請求項1又は請求項2に記載の組織(1)診断用の画像提供装置。

【請求項4】

前記蛍光及び前記蛍光の一部と、前記反射光とが、同時に伝送及び検出されることを特

50

徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組織 (1) 診断用の画像提供装置。

【請求項 5】

前記蛍光及び前記蛍光の一部と、前記反射光とが、連続して、すなわち時間に関して次々と伝送及び検出されることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組織 (1) 診断用の画像提供装置。

【請求項 6】

前記画像伝送ユニット (4) は、チップ内視鏡の対物レンズ、チップ内視鏡のセンサシステムである前記録画ユニット (5) 及び付随する制御装置である前記画像処理ユニット (6) を含んで構成されることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組織 (1) 診断用の画像提供装置。

10

【請求項 7】

前記画像伝送ユニット (4) は、レンズシステム又は画像ファイババンドルの対物レンズ及び内視鏡の接眼レンズに加え、センサシステムを備えたカメラの対物レンズを含んで構成され、前記録画ユニット (5) は、カメラのセンサシステム及び付随するドライバである前記画像処理ユニット (6) を含んで構成されることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組織 (1) 診断用の画像提供装置。

【請求項 8】

前記光源 (2) は、インコヒーレントな状態でスペクトル的に広帯域に放射する少なくともひとつの照射手段 (8) を含んで構成されることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組織 (1) 診断用の画像提供装置。

20

【請求項 9】

前記光源 (2) は、1 以上の照射手段をさらに含んで構成され、これら照射手段のうち 1 つ若しくは複数又はその全てが前記内視鏡内に取り付けられていることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組織 (1) 診断用の画像提供装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2 つの診断方法を選択的に適用する組織診断用の画像提供装置に関し、特に、該 2 つの診断方法が、診断用の白色光内視鏡検査 (D W L E : diagnostic white light endoscopy) オペレーティングモード及び診断用の自家蛍光内視鏡検査 (D A F A : diagnostic auto-fluorescence endoscopy) オペレーティングモードであり、光ファイバ及び内視鏡を通じて組織に案内される光を照射する光源、又は、光を組織の周辺に直接案内する照射手段と、画像伝送ユニットと、画像信号をモニタに供給する画像処理ユニットに接続された録画ユニットと、を含んで構成される組織診断用の画像提供装置に関する。なお、画像伝送ユニットは、直接ヒトの眼とリンクしてもよい。この場合、録画ユニット、画像処理ユニット及びモニタは用いなくてよい。

30

【背景技術】

【0002】

例えば、紫外線及び/又は青紫色及び/又は青色のスペクトル領域の光を、ヒト気管支粘膜組織などに照射して、組織を励起すると、該組織は、特に、緑色や赤色の蛍光を放射 (放出) する (例えば、非特許文献 1 参照) 。この蛍光放出は、内因性によるものであることから、身体自体の蛍光プローブ、つまり、自家蛍光であると言える。健常組織の場合、蛍光は、緑色スペクトル領域がもっとも強く、これとは対照的に、赤色スペクトル領域はより目立たない。

40

【0003】

【非特許文献 1】M. ゼルウィガー、P. グロジャン、D. グージョン、P. モニエ、H. バン巢バーグ、G. ヴァグニールズ、「ヒト気管支組織の生体内自家蛍光分光学における早期癌の検出及び画像の最適化」、バイオメディカル・オブティクス・ジャーナル、2001年、6 (1) 、p. 41 - 51 (M. Zellweger, P. Grosjean, D. Goujon, P. Monnier, H. van den Bergh, G. Wagniers: In vivo auto-fluorescence spectroscopy of

50

human bronchial tissue to optimise the detection and imaging of early cancers, Journal of Biomedical Optics, 6(1), pp 41-51, 2001)

【 0 0 0 4 】

しかし、蛍光は、組織異型度及び悪性度が進行するにつれて減少する。この蛍光減衰は、スペクトルの観点からすると、一定の形で発生するのではなく、波長に依存して生じる。この場合、緑色（領域）の減衰は顕著であるが、赤色（領域）の減衰はさほどではない。これは、異なる蛍光励起波長 $A W$ の下で、様々な組織状態にあるヒト気管支組織の代表的な蛍光スペクトル強度を示した図 1 ~ 図 4 より明らかである。各図は、健常組織の最大蛍光に正規化されており、正規化された波長 $W [nm]$ 対スペクトル強度 $S I$ で表示している。また、各図において、前癌状態又は早期の悪性状態の組織変化を表す上皮内病変を、「異形上皮」又は「 $C I S$ （上皮内癌）」として示している。一方、「化生」及び「炎症」は、異型又は病的組織と同様に見えるが、これは良性（悪性でない）の組織変化とみなす。

10

【 0 0 0 5 】

診断用の自家蛍光内視鏡検査（ $D A F E$ ）による癌の早期発見という枠の中で、これら一般法則によれば、理論的に 2 つの作用を組織の識別のために利用することができる。一方、異型組織は、健常組織と比較すると暗色となって現れるので、緑色（領域）から赤色（領域）への色ずれを生じる。

【 0 0 0 6 】

第 1 作用は、組織異型の進行に伴う蛍光強度の減衰である。しかし、この第 1 作用を単に可視化して、観察するだけでは、最適な組織の識別を十分に達成することはできない。これは、進行する組織異型の強度の減衰結果が、健常組織であっても、特定条件下で暗色として見えるからであり、該健常組織を、前癌状態の組織、早期悪性組織及び悪性組織と誤診する虞があるからである。誤診可能性がある場合としては、例えば、組織が内視鏡から比較的離れた距離（箇所）に位置している場合、及びノ又は、組織の表面が堅固な構造となっており、該表面が一種のライトトラップとして挙動する（振る舞う）場合、或いは、より一般的な態様で形成されている場合や、内視鏡の照射状態及び検体組織の放射状態が最適でない場合などが挙げられる。従って、得られた結果が、前癌状態の組織、早期悪性組織及び悪性組織の最適な特異性を検出することを低下させる場合がある。

20

【 0 0 0 7 】

次に、本来、組織の特異性の増加に関して重要であるが、組織異型の進行に伴って緑色（領域）から赤色（領域）へと色ずれを生じさせる第 2 作用がある。具体的には、最大の蛍光寄与及び最も顕著な強度変化を発生する緑色スペクトル領域とは別個に、赤色スペクトル領域も存在し、これらが色どおりの画像として表示される場合、不十分に照射されて放射する異型組織の部位は、際立った赤褐色となる。このため、暗色ではあるが、重要な明度を伴わないものとなる。

30

【 0 0 0 8 】

蛍光を発生（放出）する全スペクトル領域を検出、可視化して観察する処理方法の場合、組織の異常が強まるにつれて、蛍光画像に更なる色ずれが生じる。従って、この処理方法は、前癌状態の組織、早期悪性組織及び悪性組織の特異性に関して、実際の運用上、ほとんどその有意性がない。また、画像提供方法に関してもその重要性は極めて低い。これについては次の 2 つの理由が挙げられる：第 1 に、異型組織の組織蛍光が、可視スペクトル領域の全域にわたり著しく弱まる点が挙げられる。異型組織の画像提供方法では、該異型組織は、非常に明るく現れる健常組織とは対照的に、暗色として知覚される。スペクトル図（図 1 ~ 図 4 参照）によれば容易に識別可能な色ずれも、画像再生ユニットにおける有限且つ制限された輝度ダイナミクスのバックグラウンドでは、その知覚が困難である。さらに、この場合に、例えば、従来の録画ユニット、すなわち、 $D W L E$ に対して最適化された録画ユニットを用いるのであれば、 $D W L E$ 画像と同程度にまで最適化できる $D W L E / D A F E$ 結合システムを使用することが要求される。しかし、この場合には、異型度の進行している組織を示す色ずれは、 $D A F E$ と比較すると、その知覚が難しい。これ

40

50

は、録画ユニットに光学フィルタを用いるためであり、長波長（領域）の分光透過率が低下するためである。つまり、分光透過率が低下することから、録画ユニットをヒトの眼の輝度感度に適応させて、DWLEにおける最適なカラー再生を達成するため、赤色スペクトル成分が弱められることに起因する。何れにせよ、赤色蛍光成分は、あまり目立たず、色ずれに対する関与も小さい。従って、赤色蛍光成分は、減衰した状態で録画ユニットに到達しても、重要性の低い情報として扱われる。

【0009】

第2に、異型度が進行した組織に現れる、緑色（領域）から赤色（領域）への色ずれに加え、良性組織の識別という枠の中で、組織のカラーコントラストも、赤色蛍光の減衰によって最適ではなくなる点が挙げられる。この減衰は、悪性度の進行に伴い目立たなくなるが、決して無視されてよいものではない。例えば、赤色蛍光が組織の異型度に影響を受けないものと仮定するならば、この点に関して、赤色蛍光は一定であるべきである。また、例えば、強度に関しても、健常組織において観察される場合と同様に、比較的高レベルに留まっているべきある（例えば、図4における600nm以上の波長に対する健常組織の蛍光スペクトル強度を参照）。従って、これらによれば、画像提供法において、異型度の進行した組織に現れる極めて鮮明な変色が観察されるはずである。すなわち、赤色蛍光は、トゥルーカラーリファレンスとしての機能、つまり、強度に関して一定となる機能を果たす。健常組織は、その大半が典型的に極めて鮮明な緑色蛍光を放出するため、緑色に見えるはずであり、実際に緑色が観察される。一方、前癌状態の組織及び早期悪性組織が発生する赤色蛍光は、緑色蛍光を明らかに及び有意に圧倒する。従って、緑色蛍光は、実際の観察状態とは対照的に、赤色蛍光によって極めて弱められる。このため、前癌状態の組織及び早期悪性組織が発生する赤色蛍光は、実際の観察状態とは対照的に、第1に、非常に鮮やかに現れ、第2に、極めて飽和状態に近い赤色となって現れる。つまり、前癌状態の組織及び早期の悪性組織は、非常に暗色で、飽和していない赤褐色の色調となって現れることはない。これは、例えば、内視鏡から離れた位置にある組織部分など、十分な照射を受けず、十分な蛍光を放射しない組織部分とは区別して、前癌状態の組織及び早期悪性組織の特定を行う上で有効である。

【0010】

更に、図1～図4から明らかなように、炎症を起こした組織（炎症組織）は、高血管密度を特性としながらも良性に分類されるのに対し、前癌状態の組織及び早期の悪性組織は、最大蛍光励起波長AWのために、その最初に得られた近似の結果が炎症組織と同様の蛍光挙動を示す。このため、組織の蛍光表示にのみ基づく画像提供方法又は表示では、双方を互いに区別することが困難である。これは主に、画像提供DAFEを実行した場合に見られる。つまり、ある程度、広範囲に辺縁の表面に現れ、前述した組織異型の双方のグループに対して著しく際だった健常組織に基づくリファレンスが作成された場合、双方を区別することが困難になる。すなわち、健常組織は、画像修正処理が施されていないため、比較的強度が高く、鮮やかな緑色となって現れる。これに対し、録画ユニットの有限且つ制限された明度ダイナミックスの枠内であると、炎症組織と、前癌状態の組織及び早期の悪性組織とは、比較的暗色で同様に茶褐色（暗褐色）となって現れることになり、このように、健常組織に参照をつけて両者を比較すると、互いの区別はほとんどつかなくなる。さらに識別を困難にしているのが、炎症組織と、前癌状態の組織及び早期の悪性組織とが必ずしも常に隣接した位置関係にあるわけではないので、直接に互いを比較することが困難な点もある。さらにまた、両組織状態の蛍光特性が、無視できない散乱の傾向を示す点も挙げられる。このため、前述の組織状態に従った組織の分類を、明白な方法で実行することはもはや不可能に近いとも言える。

【0011】

この結果、少なくとも最大蛍光励起波長を用いた場合、DAFEによる組織の識別は、限界のある非最適なものになることは明らかである。更につけ加えるならば、これらの波長は、DAFEにおける十分に明るい画像を得る観点から、蛍光励起のために主に用いられている。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

従って、冒頭で述べたタイプの診断装置を具現することが要求される。しかし、このタイプの装置は、一方では、前癌状態の組織と、早期の悪性組織と、悪性組織との各間のみならず、炎症組織と化生組織との間での明確な識別能力が要求される。他方、それら組織が、内視鏡から大きく離れた位置にあり、及び/又は、位相的に非常に構造化されていると、ライトトラップとして機能することもあり、不十分な量の光と放射だけが録画ユニットに到達することになる。この場合、組織を査定し、組織状態を評価するための光学情報量は、不十分である。このように光学情報量が不十分な場合があり得るので、D A F Eモードにおける蛍光の強度差の検出と、その可視化には重点が置かれていない。これまでの考察に従えば、異型組織は、不十分な照射を受けて蛍光を放射する組織と同様に、暗色とな

10

【 0 0 1 3 】

従って、従来のD A F Eにおいては、不十分な照射を受けて暗色となって現れる組織を対比し、組織異型の様々な形態に明るい影を与えて、組織を表示することに重点が置かれている。同時に、これまでの考察に従えば、最適化された色の識別及び色の明暗という枠内で、第1に、トゥルーカラーリファレンスが作成される。すなわち、強度が一定であるので、画像内に表示される検出された強度は、理想的に充分である。しかし、少なくとも最初に得られた近似の結果は、前述したあらゆる状態の組織、すなわち、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織や、炎症組織などから独立する。第2に、画像内に表示される、カラーリファレンスの検出された強度は、画像内に表示される蛍光強度の大きさ内に位置している。

20

【 0 0 1 4 】

この方法では、次のような画像の提供が可能となる。すなわち、D A F Eモードにおける画像の場合、暗く現れるのは唯一、距離及び/又は位相によりライトトラップとして機能する組織部分である。従って、組織状態を評価する画像処理のために特有な全ての光学情報として、充分な照射光、放射不十分な光及び放射光が録画ユニットに戻ることで、組織の異型性、特に、化生組織、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織のみならず、炎症組織等あらゆる組織異型の形態を明確に識別することができるようになる。D A F Eモードの場合、後者(炎症組織)は明るい影となって現れる。

30

【 0 0 1 5 】

しかし、使用者は、暗色となって現れる組織領域について、その状態に対する結論を下せないことを理解すべきであり、必要に応じて、内視鏡と組織表面との間の距離を短くして、照射及び放射を改善し、又は他の方法を用いて、より詳細な光学情報を得る必要があることを理解しなければならない。また、使用者は、明るい影となって現れる組織領域についても、その状態を評価する全ての光学ポテンシャルが既に用い尽くされていること、そして、この診断方法や、少なくともこれまでに説明してきた処理方法では、それ以上の情報入手が期待出来ないことを理解すべきである。

【 0 0 1 6 】

D A F Eの場合、最適な組織の識別という枠内において、例えば、炎症組織などの強い血管新生又は血中濃度を特性とする組織を、血管密度が著しく低い前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織から、又は加えて、部分的に同様の高血管密度を有しているが、組織表面ではそれぞれ異なる距離で発症している前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織から、識別可能にすることが、更なる目的である。

40

【 0 0 1 7 】

組織画像を提供するD W L E / D A F E結合システムは、一般的に周知である(例えば、非特許文献2参照)。このシステムのD A F Eオペレーティングモードでは、組織で反射される長波長青色スペクトル領域の僅かな蛍光励起成分が、録画ユニットで検出され、これにより生じた青色反射画像が、同時に生成された実際の蛍光画像、すなわち、明るい緑色の健常組織を含む全スペクトル成分の合計として表示される蛍光画像の上に重ねられ

50

る。これは、具体的には、DWLEオペレーティングモードからDAFEのオペレーティングモードに切り替えた場合に、光源のビーム経路内に設置される蛍光励起フィルタの伝送帯域と、ビーム経路内にあり、録画ユニットの前に設けられた蛍光励起照射光ブロック（吸収）フィルタの伝送帯域とが、狭スペクトル領域で重なり合うことで生じる。同時に、2つのフィルタの重なり合う領域では、健常組織は蛍光を発生するので、その画像が緑色として現れるのに対し、蛍光の発生が非常に少ないことを特徴とする前癌状態の組織及び早期の悪性組織の画像は、録画ユニットが検出する長波長の青色光に支配されるため青色となって現れる。つまり、健常組織は緑色の蛍光を発生し、前癌状態の組織及び早期の悪性組織は青色となる。なお、内視鏡から非常に離れている組織、或いは位相のためライトトラップとして機能する組織は、暗色となって現れる。

10

【0018】

【非特許文献2】M. レオンハルト、「肺癌の早期検出のための新たなインコヒーレント自家蛍光/蛍光システム」、診断及び治療の内視鏡検査、1999年、第5巻、p. 71-75 (M. Leonhard: New Incoherent Autofluorescence/Fluorescence System for Early Detection of Lung Cancer, Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, Vol. 5, pp. 71-75, 1999)

【0019】

しかし、この画像処理法の場合、高い血管密度によって特徴付けられる組織であって、該組織から内視鏡までの距離が比較的短く位相も顕著でない組織も、DAFEでは暗色となって現れる。これは、血液が、近紫外線、青紫色や青色のスペクトル領域からの照射光を、かなり高い割合で吸収することに起因する。従って、蛍光励起に使用されると共に、このシステムでの検出及びDAFEモードにおける反射光の可視化に使用される照射光も、同様に吸収されてしまう（図5参照）。病理学的に変化していない周囲組織に比べ、より強く密度の高い血管形成を特徴とする組織は、青紫色や青色の蛍光励起光を高い割合で吸収する。このうち、僅かに残った成分が、一方で、実際に励起された蛍光成分として、他方で、反射光成分として継続的に得られ、録画ユニットで検出される。また、DAFEモードにおいて、強い血管新生を特徴として現れる組織が、内視鏡から比較的離れて位置している場合や、ライトトラップそして機能する局所構造を有していると、該組織は非常に暗色となって現れる。従って、実際には、組織の識別は不可能であり、全体として、DAFEオペレーティングモードにおける組織の識別には限界があると言える。

20

30

【0020】

このシステムを実施する場合には、更なる問題が生じる。炎症組織は、高く強い血管新生を特徴としているため、光学的見地からみると、DAFEのオペレーティングモードにおいて、前述のように挙動する。しかしながら、前癌状態の組織及び早期の悪性組織も、しばしば同時に炎症状態にある。このため、表面に近い血管により青紫色光や青色光の吸収が促進され、上述した理由により、比較的少量の青色光だけが放射され続けて、録画ユニットで検出される。つまり、これら炎症を起こした前癌状態の病変及び悪性病変も同様に暗色として現れることになる。従って、この病変を、内視鏡から離れている組織部分又はライトトラップとして機能する組織部分から識別することが困難となり、又はほとんど識別不可能となる。このように、癌の早期診断については、概して暗色で現れる全ての組織部分を「癌の疑いあり」と分類することになるため、癌を特定する上で非常にネックとなっている。組織表面に位置し高い血管密度又は血中濃度を有する組織と、組織表面のすぐ下に位置し高い血管密度を有する組織との識別も同様に困難である。これは、検出に用いられる長波長の青色光が、比較的高い透過性を有するため、何れの場合にも、同様に、広範囲にわたって吸収され、双方の場合とも比較的僅かな放射のみが、後方散乱として得られるだけであるからである。

40

【0021】

DWLE/DAFE結合システムに関しては、独国特許出願公開第102010051A1号明細書に記載されている。ここでは、DAFEモードにおいて、組織から発生する蛍光放射の検出とは別に、可視スペクトル領域の短波長端又は長波長端から始まる、組織

50

で反射する放射をも検出する。同時に、それぞれに対応するスペクトル帯域を選択するための判定基準は、内視鏡から比較的離れた距離にある健常組織及び／又は広い表面構造を持つ健常組織と、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織との間の色識別能力の枠内で、カラーリファレンスとしても有効である。このようなカラーリファレンスを設定せずに、蛍光を単に検出すると、D A F Eモードにおいては、前述したタイプの健常組織、及び、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織は、ほぼ同一で、特に暗色となって現れるため、その特異性検出の正確性に欠け、不十分なものとなる。しかし、D A F Eモードにおいて、組織で反射する、上述のスペクトル領域からの放射を追加して検出することにより、2つの組織タイプを識別することが可能となる。

【0022】

10

しかし、例えば、組織が発生する赤色スペクトル領域の放射だけが検出された場合、D A F Eモードでは、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織を、高血管密度によって特徴付けられる非癌組織から識別することは不可能、若しくはほとんど困難である。この状態設定の場合、両組織の状態が同様な赤色となって現れるため、特異性の判定精度は、最適状態に及ばない。

【0023】

一方、組織が発生する青色スペクトル領域の放射だけが検出された場合、前述した非特許文献2に開示されたシステムの欠点及び該欠点に関して詳細に説明した状況が生じる。

【0024】

更に、組織のより高精度な識別を可能とするために、組織が発生する短波長（領域）の放射を検出するために選択されるべきスペクトル領域を、特定し最適化する試みは行われていない。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

従って、本発明の目的は、組織を診断するための画像を提供する装置、特に、診断用の白色光内視鏡検査D W L E及び診断用の自家蛍光内視鏡検査D A F Eを、選択的に適用することができる、気管支部位の検査用装置を提供することにある。更に、冒頭で述べた目標及び要求を満たす装置を提供することを目的とする。とりわけ、本発明の装置は、D A F Eにおいて、微細に識別された組織の評価を確実にする特徴が与えられる。

30

【0026】

微細に識別された組織の評価とは、体系化及び簡易化を通じて、異なる組織状態を、とりわけ着色方法の適用と同時に、光学的に明確に識別することを意味する。異なる組織状態とは、具体的には、第1に、健常組織、第2に、例えば、炎症組織等の高血管密度によって特徴付けられる組織、第3に、血管新生が顕著ではない前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織、必要に応じて第4に、例えば、炎症組織を有する表面組織とは異なる箇所（距離）で生じているが、局所的に高血管密度を有する前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織が挙げられる。

【0027】

また、微細に識別された組織評価とは、組織から内視鏡までの距離に起因して及び／又は異常位相のために、又は非常に一般的な方法で変換表示されているために、さらに、内視鏡の照射と検査される組織の放射とが不適當な状態にあることから、その組織状態を明確に評価できない組織を、十分な照射を受け及び十分に放射している組織から、明確に際立たせることにより、明確に識別することを意味する。

40

【0028】

使用者は、より詳細な検査をさらに必要とする組織部分を瞬時に認識可能であるべきである。これが可能であれば、例えば、改善した照射を用いることにより、D A F Eにおいて、組織状態に関して持てる限りの光学情報を既に提供し尽くした組織部分を、識別することができるようになる。

【課題を解決するための手段】

50

【0029】

前述の目的を達成する本発明の装置は、本願請求項1で特定される。この装置の有効な実施形態は従属請求項から推測可能である。

【0030】

前述した装置に設定された目的は、以下のようにして達成される。すなわち、診断用の白色光内視鏡検査(DWLE)オペレーティングモード及び診断用の自己蛍光内視鏡検査(DAFE)オペレーティングモードの2つの診断方法を選択的に適用する組織診断用の画像提供装置は、光ファイバ(3)を通じて組織(1)に案内される照射光を提供する光源(2)又は照射光を組織の周辺に直接案内する照射手段と、前記照射光により前記組織(1)が発生する蛍光及び前記組織(1)が発生する蛍光の一部、並びに、前記組織(1)で反射される前記照射光の反射光を検出し、前記蛍光の画像信号、前記蛍光の一部の画像信号及び前記組織(1)のうち健常組織の蛍光放出に基づく画像信号成分の略半分の大きさに適合させた前記反射光の画像信号を、ヒトの眼又は画像処理ユニット(6)を通じてモニタ(7)に供給する録画ユニット(5)に接続され、前記蛍光、前記蛍光の一部及び前記反射光を、前記ヒトの眼又は前記録画ユニット(5)に伝送する画像伝送ユニット(4)と、を備え、前記DAFEオペレーティングモードにおいて、前記照射光は、前記組織(1)が発生する蛍光又は前記組織(1)が発生する蛍光の一部を生じさせる照射光と、前記光源(2)から供給されて前記組織(1)で反射し、前記ヒトの眼又は前記録画ユニット(5)に伝送される追加の照射光との2つのスペクトル帯域又はスペクトル帯域の2つのグループを有し、前記照射光のうち前記追加の照射光が、組織でのその反射挙動(反射率反応)が異なる組織状態から独立するように、又は、最初に得られた近似の結果から少なくとも独立するように、中心波長670nm+/-10nmの狭波長域に位置する第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループから選択され、及び、前記蛍光又は蛍光の一部を生じさせる前記照射光の反射光が、比較的高い血管密度又は血中濃度を有する組織と、血管密度又は血中濃度が低い組織とを比較した場合に異なる反射挙動を示すように、及び/又は、同様に高い血管密度又は血中濃度を有するが、組織表面において異なる箇所に発生している組織とを比較した場合に異なる反射挙動を示すように、前記反射光が中心波長415nmで、半値全幅10nmの狭波長域に位置する第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループから選択されることを特徴とする。

【0031】

本発明に従う装置は、DAFEオペレーティングモードにおける録画ユニットが、組織の励起によって発生する実際の蛍光とは別個に、光源から提供され、組織で反射する、第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループによる放射を、さらに検出することを特徴とする。本発明では、第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループの選択を、次のように行う。すなわち、第1帯域又は帯域の第1グループを有する照射に関し、種々の異なる組織状態の反射率反応、特に、健常組織、前癌状態の組織、早期の悪性紙組織及び悪性組織、さらには、炎症組織などの比較的高い血管密度又は血中濃度によって特徴付けられる組織の反射率反応が、異なる組織状態と等しいか、又は、最初に得られた近似の結果に少なくとも相当、すなわち、反射した照射光成分が異なる組織状態から独立するか、又は少なくとも最初に得られた近似の結果が異なる組織状態から独立するように、第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループを選択する。このようなスペクトル帯域又はスペクトル帯域のグループは、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織や、高い血管密度もしくは血中濃度を有する、例えば炎症組織等の異常組織に対応する照射光の反射率が、健常組織のそれよりも高い場合に適している。

【0032】

さらに、本発明に従う装置は、第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループを有する照射光を、組織で反射され及び録画ユニットで検出されるその照射光の成分が同時に検出される組織蛍光放射の振幅(大きさ)内にあるように、その照射光の強度を操作する装置又は装置の構成要素と適合させることを特徴とする。具体的な一実施形態では、組織で反射され、録画ユニットで検出される健常組織の照射光成分を、強度に関して蛍光

10

20

30

40

50

成分の略半分の大きさとなるように適合させる。

【0033】

理想的には、第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループは、スペクトルにおける位置、分光幅及び伝送に関して選択されるとよい。しかし、場合によっては付加的な手段も採用することができる。例えば、スペクトル領域の蛍光成分、又は、スーパーインポーズ可能で組織状態に依存するスペクトル領域の蛍光成分が、組織状態から独立している反射成分又は少なくとも最初に得られた近似の結果から独立している反射成分と比較した場合に、有意な寄与をしない場合である。この場合、具体的な実施形態では、特に、組織蛍光が、無視できるほど小さい、例えば、波長域670nm+/-10nmである場合、蛍光成分を、単一スペクトル帯域に制限し、該単一スペクトル帯域を、長波長可視(領域)にセットする(これに関しては後述の発明を実施するための最良の形態で詳述する)。

10

【0034】

また、この場合に、赤色(領域)に隣接するスペクトル領域、具体的には黄色(領域)又は近赤外線(領域)、或いはこれら2つのスペクトル領域の結合領域も考えられる。

【0035】

このような方法によってのみ、トゥルーカラーリファレンスの作成が可能となる。具体的な一実施態様では、健常組織は、蛍光が優位を占めるのに対し、異常組織、すなわち、前癌状態の組織、早期の悪性組織、悪性組織及び高い血管密度を有することで特徴付けられる組織は、組織で反射する長波長可視(領域)の照射光が優位を占める。これは、検出された蛍光が異常組織によって著しく減少させられるためである。実行される画像処理に従って、正常組織及び異常組織は、明るさで相互を明確に区別された濃淡及び色相で現れる。最も単純なケースとして、付加的な色変換が録画ユニット及び画像処理ユニットによって実行されない場合、具体的な実施形態では、健常組織は、蛍光を発生し明るい緑色として現れ、異常組織は、反射光として明るい赤色で現れる。また、画像処理ユニットを通して、及び/又は、適切な仕様の録画ユニットを通して、他の色を、異なるスペクトル領域に割り当てることもできる。また、画像処理ユニットを通して、及び/又は、適切な仕様の録画ユニットを通して、他の色を、異なるスペクトル領域に割り当てることもできる。すなわち、検出された蛍光放射のスペクトル領域を、組織識別のために使用するのに対し、このスペクトル領域とは異なるスペクトル領域に、第1スペクトル帯域の照射光を割り

20

30

【0036】

決定的なことは、この処理方法により、十分に照射されて放射する正常組織及び異常組織を、不十分に照射されて放射する組織から区別することが可能となる点である。後者は暗く現れ、これにより十分な照射を受けている組織の明るい色相及び濃淡から、両者に明確な区別を生じさせることができるようになる。これは、使用者が、DAFEから得られる全ての光学情報を既に入手していることを意味する。しかし、その一方で、暗く現れる組織部分については、使用者は、組織状態の判定を下せないことを意味する。

【0037】

第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループによる照射光の前処理及び検出をしない場合、すなわち、異常組織に基づくトゥルーカラーリファレンスの作成、又は、前述した非特許文献2に開示された従来の解決法で詳述されているトゥルーカラーリファレンスを作成しない場合、少なくとも異常組織の特定の形態は、不十分に照射された組織であるため比較的暗色となって現れることから、後者との識別は不可能であるか、極めて困難である(図1~図4参照)。つまり、これによると、装置の特性が損なわれることになる。

40

【0038】

本発明に従う装置は、DAFEオペレーティングモードの録画ユニットが、光源で生成されて組織で反射する、少なくとも1つの第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループによる照射光を、付加的に検出することをさらに特徴とする。

50

【0039】

本発明では、第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループの選択を、次のように行う。すなわち、第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループを有する照射光の反射率に関して、例えば、炎症組織などの比較的高い血管密度によって特徴付けられる良性の異常組織が、該良性の異常組織と比較して低血管密度を有する前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織とは著しく異なる反射挙動を示すように、又は、例えば、炎症組織の組織表面において異なる位置に生じ、局所的に同様の高血管密度を有する前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織とは異なる反射挙動を示すように、第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループを選択する。

【0040】

第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループは、近紫外線及び/又は青紫色及び/又は青色スペクトル領域から有効に生じる。より最適な組織の識別という枠内で、上述の方法により、第2スペクトル帯域は、中心波長 $420\text{nm} + / - 20\text{nm}$ 、半値全幅(FWHM) 50nm のスペクトル的に狭波長域にシフトさせられてもよい(これに関しては、後述の発明を実施するための最良の形態で詳述する)。

【0041】

さらに、本発明に従う装置は、組織で反射され、録画ユニットで検出される第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループの照射光成分を、ここにおいて同時に検出し、組織が発生する蛍光の振幅内にあるように、及び、第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループを有する照射光の振幅内にあるように、その照射光の強度を操作する装置又は装置の構成要素と適合させられることを特徴とする。

【0042】

具体的な一実施形態では、両反射成分は、何れの場合においても1つのスペクトル帯域に制限される。前述したように、第1帯域は長波長可視(領域)へシフトさせられ、第2帯域は短波長可視(領域)へシフトさせられる。血液は、比較的高い吸収率を有している(図5参照)。すなわち、この波長域からの照射光は、高血管密度又は高血中濃度によって特徴付けられる組織により著しく吸収される。その結果、正常組織や、比較的低い血管新生又は比較的低い血中濃度を有する前癌状態の組織、早期の作成組織及び悪性組織と比較した場合、反射成分は、僅かしか残存しない。しかし、この効果は、第2帯域をスペクトル的に狭めて、その中心波長を約 $420\text{nm} + / - 20$ にセットすれば、該波長域に血液の吸収極大が位置するようになるため、最適化されようになる。

【0043】

さらに、可視(領域)及びこれに隣接するスペクトル領域の照射光の侵入度は、波長が短くなるにつれて、生体組織で浅くなることが知られている。従って、この第2帯域をスペクトル的に狭めて、比較的低波長の中心波長 $420\text{nm} + / - 20$ を選択することにより、互いに類似する比較的高い血管密度及び血中濃度を有しており、組織表面の異なる箇所が生じている、例えば、炎症組織等の高い血管新生又は血中濃度を有する組織の組織型を、比較的高い新生血管又は血中濃度を有しており、組織表面において炎症組織とは異なる箇所が生じている、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織の特定の組織型から区別することが可能となる。また、光学的識別は、短波長可視スペクトル領域から生じる前述の波長によって、高血管密度又は高血中濃度を有する組織の間隔が比較的に短い場合であっても、良好である。すなわち、第2スペクトル領域の波長が短くなるほど、高血管密度又は高血中濃度を有する2つの異なる組織型の位置は、組織表面における相互の距離に関して、互いに一層近接することを意味するが、本発明では、特に、反射率の性質を利用して、相互識別を行うので、光学的識別が可能となり、これに関し、空間分解能をさらに向上させることができるようになる。

【0044】

約 420nm 前後の波長光を吸収する血液の吸収率が比較的高い場合、組織表面付近に存在する、高血管密度及び高血中濃度を有する組織は第2帯域の入射光成分を多く吸収するため、ごく僅かな入射光だけが後方に散乱する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

生体組織において、約420nm前後の波長を有する照射光の侵入度が比較的浅い場合、これらの波長を有する照射光のほとんどは、組織領域の深部まで侵入できないので、基本的に、組織において後方に散乱する照射光の成分だけが、組織表面付近の領域から生じるようになる。すなわち、短波長である照射光の後方散乱に関する光学的な挙動（振る舞い）は、専ら組織表面付近の領域によって、決定される。一方、比較的高い血管密度又は血中濃度を有しているが、組織表面の領域に位置していない組織は、これら短波長の後方散乱に関して、比較的低い血管密度又は血中濃度を有する組織として振る舞う。

【 0 0 4 6 】

このような短波長可視（領域）波長に対する血液の高吸収率及び組織の低侵入度といった2つの作用は、後方散乱に関して、組織表面で高血管密度又は高血中濃度を有する組織、例えば炎症組織等と、正常な新生血管及び正常な血中濃度を有する最適な形態の組織との識別を可能にし、また、組織表面で高血管密度又は高血中濃度を有する組織、例えば炎症組織等と、高血管密度又高血中濃度を有するが、組織表面上には存在しない組織であって、深部の組織領域において血管新生及び血液の供給が増加している、例えば、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織との識別を可能なものとする。

10

【 0 0 4 7 】

この識別方法は、他の波長域、例えば、長波長青色（領域）等においても適用可能である点においても注目に値する。これは、青紫色（領域）、具体的には、約420nm前後の波長における最適化である。これは、前提として、血液の吸収率が極めて高い値にあり、また、この波長領域を有する照射光の侵入度が非常に浅いためである。

20

【 0 0 4 8 】

本発明における、強度を決定する装置又は装置の構成要素による第1帯域及び第2帯域を有する照射光のマッチング（整合）は、該2つの帯域による反射光の最大放射成分を、強度に関して、最大蛍光成分、すなわち、健常組織の蛍光成分のおおよそ半分程度の大きさにする方法で行う。

【 0 0 4 9 】

既に詳述したように、第1スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第1グループを有する照射光の前処理及び検出によって、正常組織及び異常組織を異なる色相及び濃淡で表示可能な、ツールカラーリファレンスを作成することができ、また、この着色方法によって、不十分な照射を受けて放射する組織を、明確に識別することができるようになる。さらに、追加的に、第2スペクトル帯域又はスペクトル帯域の第2グループを有する照射光を前処理及び検出することによって、異常組織、特に、高血管密度によって特徴付けられる良性組織である炎症組織を、比較的低い血管密度によって特徴付けられる前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織から識別することができ、さらにまた、異常組織と同様に、高血管密度を有しているが、組織表面での発生箇所が異なる前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織から識別することができるようになる。

30

【 0 0 5 0 】

具体的な実施形態においては、健常組織は、蛍光が優位を占めるのに対し、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織は、前述した2つのスペクトル帯域、すなわち、組織で反射された長波長可視（領域）及び短波長可視（領域）の放射光が優位を占める。一方、大きな血管形成を特徴とする良性組織、例えば、炎症組織は、短波長可視（領域）の照射光を多く吸収するため、組織で反射される長波長可視（領域）の放射光だけが優位を占める。

40

【 0 0 5 1 】

その後、実行される画像処理によって、正常組織、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織、加えて、高血管密度を有する良性組織は、相互を明確に区別することができる明るい色相及び濃淡で現れる。一方、不十分に照射されて放射する組織、例えば、照射位置から遠く離れた領域にある組織は、暗色となって現れるので、明るい部分から際立った状態が表示されるようになる。

50

【 0 0 5 2 】

最も単純なケースとして、録画ユニット及び画像処理ユニットによって、色変換が実行されない場合、健常組織は、明るい緑色の蛍光を発生し、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織は、青紫色光又は青色光を発生する。これは、一方で、前述した2つのスペクトル帯域を有する、組織で反射する放射光の重ね合わせによって生じ、他方で、組織蛍光が著しく減衰するためである。また、より強い血管新生によって特徴付けられる良性組織は、長波長可視（領域）の反射光として明るい赤色光を発生する。これは、良性組織の高吸収率によって、短波長可視（領域）の照射光の反射率が著しく低下すると共に、蛍光発生も弱められる一方、長波長可視（領域）の反射率は、低下しないためである。

【 0 0 5 3 】

画像処理及び/又は録画ユニットの特殊化によって、他の色を、異なるスペクトル領域に割り当てることができる。すなわち、他の色を、例えば、組織の識別に用いられる蛍光放射を検出するスペクトル領域、反射した放射光の第1スペクトル領域、検出した領域とは異なる第1スペクトル領域、反射した放射光の第2スペクトル領域、及び、検出した領域とは異なる第2スペクトル領域等に、それぞれ割り当てることができる。これにより、異なる組織状態を、それぞれ異なる色相及び濃淡で表示することができるようになる。なお、不十分に照射された組織は、暗色で現れるため、依然際立った状態のままであり、前者と識別可能である。

【 0 0 5 4 】

光源から提供され、組織で反射し、録画ユニットで検出される照射光は、紫外線（領域）と、赤外線（領域）とから生じているが、それらがスペクトル帯域の選択に関して前述の要求を満たす場合には、さらに色変換を実行することによって、装置使用者の肉眼でも捉えることができるようになる。

【 0 0 5 5 】

また、前述した少なくとも2つの異なるスペクトル帯域又はスペクトル帯域のグループを有する照射光のうち追加の照射光に関する組織での衝突が、蛍光励起光の衝突と同時に起こるのではなく、順次に、つまり、時間に関して、それらが次々と起こることがあり得る。この場合は、その後、異なるスペクトル帯域からの反射光画像と、蛍光画像とが、同時に次々と現れ、又は時間的に連続して現れ、若しくはスーパーインポーズされて現れて、画像処理ユニットの画像処理により1つの画像として表示される。なお、ある程度、混合した形式でも表示可能である。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 5 6 】

本発明に従う装置の有利な特徴は、添付図面に示した一実施例の説明から導き出すことができる。

【 0 0 5 7 】

図6に示したブロック図は、診断用の白色光内視鏡検査（DWLE）と診断用の自家蛍光内視鏡検査（DAFE）とを結合した装置の構成である。組織1を診断する画像提供装置は、光源2を含んで構成されている。光源2は、光ファイバ3を通じて、DWLEオペレーティングモードでは、照射する白色光を組織1に至らせ、DAFEオペレーティングモードでは、蛍光励起のための照射光、トゥルーカラーリファレンス作成のための第1スペクトル帯域を有する照射光、及び、前述したような異常組織をより詳細に識別するための第2スペクトル帯域の照射光を、組織1に至らせる。光ファイバ3は、単一ファイバ、ファイババンドル及び液体光導波路等から構成することができ、これら各要素を組み合わせることも可能である。

【 0 0 5 8 】

DWLEにおいて、ほぼ反射光だけで生成された画像、また、DAFEにおいて、蛍光によって生成された画像及び追加的に反射した放射光をスーパーインポーズして生成された画像は、画像伝送ユニット4を経由して、光信号を電気信号に変換する録画ユニット5へと送出される。その後、画像処理ユニット6へと伝送される。画像処理ユニット6は、

10

20

30

40

50

例えば、モニターに表示する画像を生成するための電気信号処理を実行する。また、ビデオカメラ又は他のビデオ技術手段を使用することも可能である。なお、内視鏡を用いた直接診察（観察）も可能であり、この場合には、観察者及び観察者の肉眼を、録画ユニット5、画像処理ユニット6及びモニター7に置き換えればよい。

【0059】

画像表示のために、ビデオ内視鏡、すなわち、ビデオチップが搭載された、いわゆるチップ内視鏡を使用する場合、ビデオ内視鏡のコンセプトにもよるが、画像伝送ユニット4に関しては、基本的に対物レンズについて、場合によっては、画像ファイバと結合された複雑なレンズシステムについての問題がある。また、録画ユニット5に関しては、ビデオ内視鏡のセンサーシステムについての問題がある。付随する制御装置は、画像処理ユニット6の一部を構成する。この場合、ビデオ内視鏡と同様に、制御装置について問題なのは、制約を受けずに使用可能なDWLE用の構成要素（部品）に関してである。

10

【0060】

一方、カメラを使用する場合、画像伝送ユニット4は、内視鏡対物レンズと、該対物レンズに接続された画像ファイババンドル又は内視鏡部品であるレンズ若しくはロッドレンズシステムと、内視鏡接眼レンズと、場合によってはカメラ対物レンズと、を含んで構成される。これら構成部品は、組織の画像を録画ユニット5へ伝送する。後者は、カメラヘッドのセンサーシステムによって形成される。画像処理ユニット6については、カメラドライバに関する問題がある。また、そのカメラについても、制約を受けずにDWLE用に使用可能な装置に関して問題がある。これは、従来の医療用カメラについても同様の問題である。

20

【0061】

ヒト組織から発生し、該組織の表面、例えば、気管支粘膜で検出される蛍光は、その大きさ（強度）に関して、組織で反射して蛍光に重なり合う蛍光励起照射光の1/100以下の素子である。従って、組織蛍光を可視化するためには、まず画像で優位を占めている反射光の成分を、完全に、又は少なくともその大部分を除去する必要がある。本一実施例では、この除去を、蛍光励起照射光ブロックフィルタで行う。この場合、録画ユニット5の前に設けられている画像経路内に、例えば、画像伝送ユニット4内に設けられた光学フィルタがこれに相当する。もっとも単純なケースでは、いずれにせよ画像経路内に設置されて、適切な光学層を提供する光学構成要素がこれにあたる。蛍光励起照射光ブロックフィルタは、蛍光励起に利用されるスペクトル領域の全体又は少なくとも大部分の透過率をゼロに近づけるように設計されている。一方、このスペクトル領域外の可視（領域）におけるフィルタ透過率は、理想的には100%である。なお、この蛍光励起照射光ブロックフィルタは、図6において図示略している。

30

【0062】

光源2が備える選択された照射手段は、内視鏡の一部であってもよい。唯一の照射手段が内視鏡内に設置される場合は、光源と内視鏡との間に設けられる、伝送損失を生じる光ファイバを除去すること可能である。また、照射手段を内視鏡の遠端端部に設ける場合は、光ファイバを完全に除去可能である。なお、本一実施例は、装置構成の単純化及び説明の便宜上から、1個の照射手段を光源2内に設けた構成、つまり、内視鏡の外側に設置した一構成例を示している。

40

【0063】

図7は、図6に示した光源2の光学ユニットを示す。この光源に用いられる照射手段は、可視スペクトル領域を広帯域の形態で放射するインコヒーレントランプである。白色光を理想的な形で放射する照射手段として、例えば、キセノンランプ、適切に混合されたガスを用いる混合ガスランプ又は水銀成分を有するランプなどのショートアークランプを用いる場合、図6の光ファイバ3に相当する光ファイバ9と光結合するのが好ましい。また、照射手段として、ハロゲンランプを用いることもできる。

【0064】

図7の一実施例では、軸に平行な光線束を放射する放物面鏡ランプを使用する。ビーム

50

経路に固定されて設置されているフィルタ10は、照射手段8からの紫外線(UV)及び赤外線(IR)放射成分をブロックする。レンズ11は、照射手段8からの平行光線束を集束する。光ファイバ9は、レンズ11の焦点に位置する。照射手段からのフィルタをかけた照射光は、この光ファイバに接続される。

【0065】

D A F Eオペレーティングモードに切り替えると、蛍光励起フィルタ12が、照射手段8の平行光線経路内へと回転(ピボット)させられて設置される。この切り替えは、フットスイッチをオンにしたり、押しボタンを押すなどして、光源のオペレーティング前に行う。これらオペレーティング要素の双方は、フィルタピボット機構を制御し、光源に取り付けられた制御ユニットに接続されている。フィルタ12を回転させる構成要素は、図7において図示略している。D W L Eオペレーティングモードに切り替えると、蛍光励起フィルタ12は、回転させられて、ビーム経路から取り去られる(ピボットアウト)。これは、フィルタ12をビーム経路に設置するピボットインの場合も同様に行われる。

10

【0066】

図8は、図7に示した本一実施例の蛍光励起フィルタ12のスペクトル透過特性Tを示した図である。図9は、本一実施例の蛍光励起照射光ブロックフィルタのスペクトル透過特性Tを示したものである。この蛍光励起照射光ブロックフィルタは、蛍光励起フィルタ12に適合させてあり、また上述したように、図6の伝送ユニット4の一部である(図6において蛍光励起照射光ブロックフィルタは図示略)。

【0067】

蛍光励起フィルタ12の1つの第1伝送帯域は、青紫色(領域)及び青色(領域)であり、蛍光励起に利用される。鮮やかな蛍光画像を得るという枠内で、最高の蛍光励起を発生させるために、全伝送帯域におけるスペクトル透過率が、100%に近づくようなフィルタが理想的である。

20

【0068】

前述したように本発明では、蛍光励起フィルタは、長波長可視(領域)の照射光をも透過させる。本一実施例においては、具体的には、蛍光励起フィルタ12は、長波長赤色(領域)に位置する第2伝送領域の照射光をも透過させる。該第2伝送領域は、約665nm波長から始まり、透過率1パーセント領域において、約670nm波長である。この場合、理想的には波長の増加に従って透過特性が著しく上昇するとよい。この波長領域の選択で重要なのは、D A F Eオペレーティングモードにおいて、組織まで導かれ、該組織で反射する、蛍光励起フィルタにかけられた第2伝送領域の照射光(透過光)が、組織状態から完全に独立し、又は、組織状態の少なくとも大部分から独立していることである。これは、健常組織、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織のみならず、例えば炎症組織など高い血管密度を特性とする組織が、第2伝送領域を有する照射光を、かなりの程度で反射することを意味する。これにより、蛍光励起フィルタにかけられ、組織で反射され、録画ユニットで検出される、第2伝送領域を有する照射光に基づいて作成されたカラーファレンスを提供することができるようになる。一方、組織で反射した照射光を追加検出しない純粋な蛍光検出の場合、異常組織は、極僅かな蛍光しか放出しないので、暗くなって現れ、不十分な照射を受けて不十分な蛍光を放出する組織と識別することができなくなる。しかし、本発明に従えば、異常組織は、第2伝送領域を有する照射光によって決定される色となって現れるようになるので、D A F Eオペレーティングモードにおいて、異常組織と、不十分な照射を受けて不十分な蛍光を放出する組織とを明確に区別することが可能となる。

30

40

【0069】

このスペクトル領域をフィルタする蛍光励起照射光ブロックフィルタの透過率は、理想的には100%であり(図9参照)、このスペクトル領域における組織で反射した照射光は、先ず録画ユニット5によって、その全領域が検出される。本一実施例において、蛍光励起フィルタの第2伝送領域から生じる画像信号の成分は、ビーム経路内に位置し、透過率を制御する追加の光学構成要素、又は図面には示されていない光学及び電子構成要素を

50

組み合わせた構成要素によって、健常組織の蛍光放出により生じる画像信号成分の略半分にされる。従って、録画ユニット5では、例えば、DWLEについて良質なカラー再生に関するセンサユニットが用いられる。既に別の箇所ですべたように、この理由から、光学フィルタは、実際には検出ユニットに設置されており、このフィルタは、赤色スペクトル領域から生じる照射光成分を著しく低減する。

【0070】

これはとりわけ次のような利点をも有する。すなわち、赤色（領域）の反射成分と重なり合い、組織状態によって決定される赤色蛍光成分は、実用的に、もはや如何なる機能をも果たさなくなる。従って、組織で反射した赤色光と、組織の赤色蛍光とで構成される全ての赤色成分は、実際に組織状態から独立しており、画像における赤色成分は、一定のトゥールカラーリファレンスとして観察されるようになる。

10

【0071】

前述した本発明の範囲内において、可視スペクトル領域のほぼ全域を包含する、実際の第1スペクトルの広帯域な伝送領域とは別個に、蛍光励起照射光ブロックフィルタは、第2伝送領域を自由に透過させる透過帯域を有する。これは、本一実施例において、短波長（領域）にまで位置する（図9参照）。蛍光励起フィルタ12との適切なマッチングにより、理論的には、第2伝送領域は、第1スペクトルの広帯域な伝送領域の一部となる。

【0072】

この決定的に重要な波長域の選択は、例えば、炎症組織などの強い血管新生によって特徴付けられる良性組織が、極めて低い血管密度によって特徴付けられる前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織と比較した場合に、第1スペクトル領域の照射光に対して、著しく異なる反射挙動を示す点に基づくものである。従って、精度を更に向上させる組織の識別に関し、第2波長域は、例えば、組織表面上の血管密度及び血中濃度が増加している炎症組織が、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織と比較した場合に、そのスペクトル領域の照射光に対して、著しく異なる反射特性を示すように選択される。この場合、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織は、比較的高い血管密度を有し、組織表面上の異なる箇所が生じているとよく、それらが組織表面上における近距離の各箇所が生じていると理想的である。

20

【0073】

従って、蛍光励起照射光ブロックフィルタが透過する第2伝送領域は、血液が比較的強い吸収度を有するスペクトル領域、例えば、近紫外線（領域）及び/又は青紫色（領域）及び/又は青色（領域）に設定される（図5参照）。すなわち、例えば、炎症組織などの高血管密度及び高血中濃度を有する組織は、蛍光励起照射光ブラックフィルタの第2伝送領域を透過する、組織に衝突する照射光のうち、極めて高い周波数成分を吸収するので、その結果、より低い血管密度を有する前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織で反射する非常に低い周波数成分を得ることができるようになる。

30

【0074】

前述した精度を更に向上させた組織の識別に関し、蛍光励起照射光ブロックフィルタが透過する第2伝送領域は、さらに、血液吸収率が最大値に達するだけでなく、生体組織に対する照射光の組織侵入度が既に比較的低いスペクトル領域内及びその周辺に設定される。これにより、第1に、高い血管密度又は血中濃度を有する組織を、正常な血管密度又は血中濃度を有する組織から最適に識別することができるようになる。第2に、例えば、炎症組織などの組織表面領域で高い血管密度又は血中濃度を有する組織を、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織であって、組織表面におけるある程度の距離でのみ生じている、同様な新生血管を有する組織から識別することもできるようになる。この組織表面における距離は、その極めて短い波長域と、これに伴う照射光の浅い侵入度によって、比較的短いものとなる。さらに、様々な度合いで反射する第2スペクトル帯域の照射光によって、表面近くの領域で発症している比較的高い血管密度を有する炎症を、同様に増加した血管密度を有する前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織などの特定の形態から、光学的に識別することも可能となる。但し、増加した血管密度を有する組織の識別は、

40

50

照射光の侵入度深さに一致する組織表面までの最小距離に、その増加した血管密度を有する組織が位置する場合に限られる。

【 0 0 7 5 】

蛍光励起照射光ブロックフィルタの第2伝送領域は、例えば、中心波長415nm、半幅値約10nm、最大透過率は1パーセント領域である(図9参照)。

【 0 0 7 6 】

伝送領域の分光幅及び透過率の大きさ、場合によっては、ビーム経路に設置され、透過率を操作する追加の光学構成要素、又は、図面には図示されていない光学及び電子構成要素の組み合わせは、本一実施例における画像信号の成分、すなわち、ブロックフィルタの第2伝送領域を通過し、及び、健常組織又は前述した形態の前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織と関連する画像信号の成分は、健常組織の蛍光放出に基づく画像信号の略半分の大きさになることを確実にする。

10

【 0 0 7 7 】

前述の説明に従う、DAFEオペレーティングモードにおける例示的な本一実施例では、結果として、組織は、以下の形態で表示される：健常組織の場合は、その主な成分が緑色(領域)から生じる蛍光によって、明らかに優位に支配される。また、長波長及び短波長(領域)から生じる残りの蛍光成分は、加法混色の法則に従うので、結果として、基本的に緑色になる。さらに、長波長及び短波長スペクトル領域から生じる各々の反射成分は、その強度が明らかに弱いため、結果として、健常組織の有する色印象は、引き続き緑色系であり続ける。

20

【 0 0 7 8 】

異常組織の場合、つまり、前述のような平均的な血管密度によって特徴付けられる部位と同様に、悪性組織領域及びその前駆組織の場合は、一般的に、蛍光の著しい減少によって特徴付けられる。従って、この場合のDAFEオペレーティングモードにおける色表示において、緑色は無視することができる。

【 0 0 7 9 】

前述の平均的な血管密度を有しない前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織の場合は、長波長(領域)及び短波長(領域)の照射成分に対する反射の挙動は、健常組織と類似している。従って、これら2つの照射成分は、同程度の重み付けを有する、結果として生じる色に寄与する。よって、前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織は、青紫色か紫色となる。

30

【 0 0 8 0 】

これに対し、表面で高い血管新生を示す組織の場合は、反射可能な短波長域の放射は、皆無に近い。このように、色決定のための放射成分のうち優位を占めるのは、長波長域であることから、結果として生じる色印象は赤色となる。

【 0 0 8 1 】

不十分に照射される組織の場合は、蛍光だけでなく反射光も、大部分の領域で発生せず、また検出器にも到達しない。従って、この組織は暗く表示される。

【 0 0 8 2 】

図10は、様々な組織状態と画像状況における色の寄与度を概略的に示した表である。同時に、表中、次に示されているのは：

40

++ 高寄与
+ 中寄与
0 低い/ゼロ寄与

である。

【 0 0 8 3 】

表の最下段は、それぞれ結果として生じる色印象を示すものであるが、ここでは、例えば画像処理などによる、いかなる色変換も実行されていない仮定に立っている。このような色変換が実行される場合は、組織は、全く異なる色となって表示される。これは、例えば、使用者の視力が、潜在的に弱い場合、これを補う際に有効である。

50

【 0 0 8 4 】

D A F E オペレーティングモードにおいて、光源から提供され、組織で反射する更なるスペクトル帯域又は更なるスペクトル帯域のグループの照射光を、ヒトの眼及び録画ユニットへ伝送することが考えられる。このような更なるスペクトル帯域又は更なるスペクトル帯域のグループは、前述した更なる組織状態及び/又は前述していない組織状態のスペクトル帯域の照射光が示す反射挙動とは異なることで特徴付けられる。これによれば、更に改善された組織の識別法を提供することが可能となる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 8 5 】

【 図 1 】 正規化した健常組織の最大蛍光波長 W [nm] 対異なる蛍光励起波長 $A W$ の下で、様々な組織状態にあるヒト気管支組織の代表的なスペクトル蛍光強度を示す図（波長 W [nm] 対スペクトル強度 $S I$ ）。 10

【 図 2 】 正規化した健常組織の最大蛍光波長 W [nm] 対異なる蛍光励起波長 $A W$ の下で、様々な組織状態にあるヒト気管支組織の代表的なスペクトル蛍光強度を示す図（波長 W [nm] 対スペクトル強度 $S I$ ）。

【 図 3 】 正規化した健常組織の最大蛍光波長 W [nm] 対異なる蛍光励起波長 $A W$ の下で、様々な組織状態にあるヒト気管支組織の代表的なスペクトル蛍光強度を示す図（波長 W [nm] 対スペクトル強度 $S I$ ）。

【 図 4 】 正規化した健常組織の最大蛍光波長 W [nm] 対異なる蛍光励起波長 $A W$ の下で、様々な組織状態にあるヒト気管支組織の代表的なスペクトル蛍光強度を示す図（波長 W [nm] 対スペクトル強度 $S I$ ）。 20

【 図 5 】 オキシヘモグロビン（曲線 1）及びデオキシヘモグロビン（曲線 2）の吸収率を測定した、波長 W [nm] 対指標減衰係数 E [(cm^{-1}) / ($\text{mol} / \text{litre}$)] を示す図。

【 図 6 】 本発明の一実施例に従う診断装置の構成を概略的に示した図。

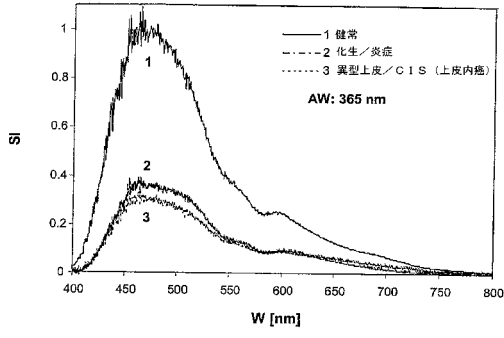
【 図 7 】 本発明の一実施例に従う光源である光学ユニットを示した図。

【 図 8 】 本発明の一実施例に従う、波長 W [nm] 対蛍光励起フィルタのスペクトル透過特性 T を示す図。

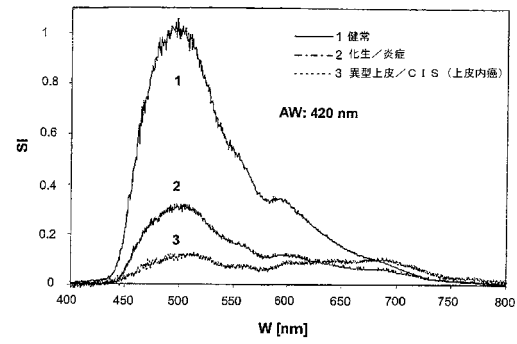
【 図 9 】 本発明の一実施例に従う、波長 W [nm] 対図 8 の蛍光励起フィルタに適合したスペクトル透過特性 T を示す図。 30

【 図 10 】 様々な組織状態と画像状況における、結果として生じる色の寄与度を概略的に示した図。

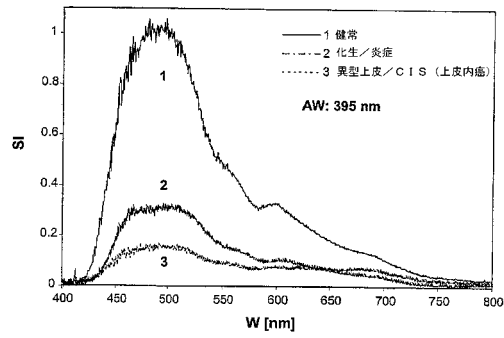
【 図 1 】



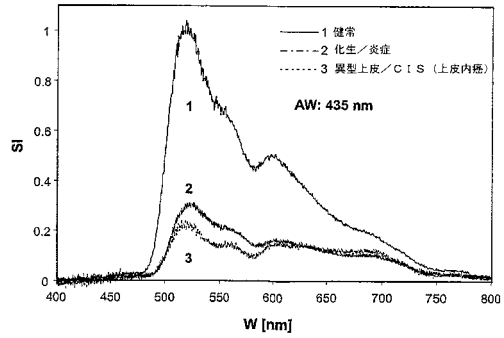
【 図 3 】



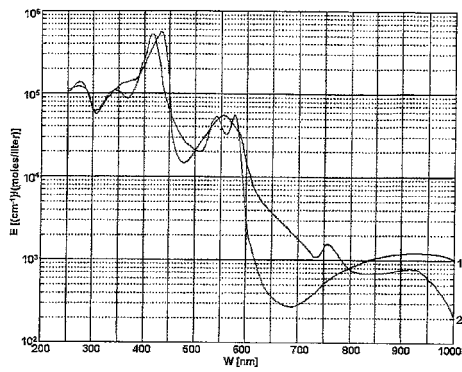
【 図 2 】



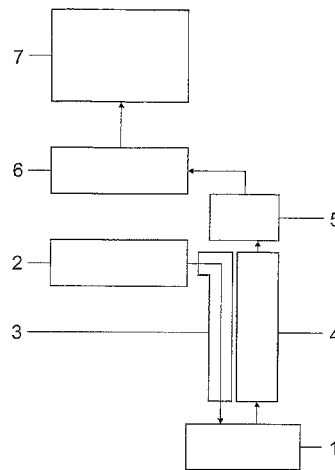
【 図 4 】



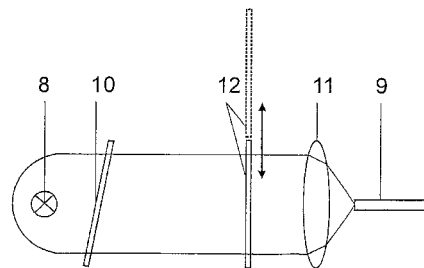
【 図 5 】



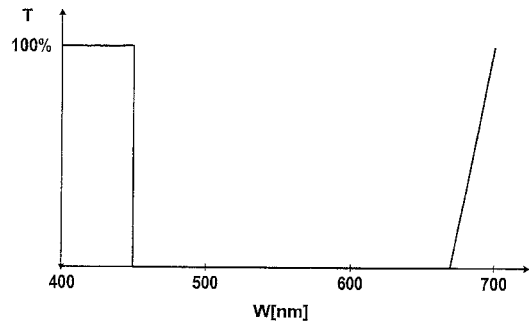
【 図 6 】



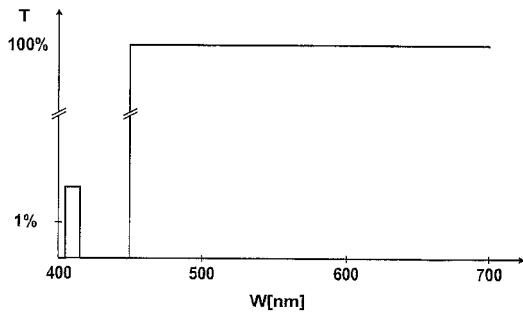
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】

	検出された第1帯域による照射光 赤色	検出された第2帯域による照射光 青色/青紫色	検出された蛍光 緑色	結果として生じる色印象
健康組織	+	+	++	緑色系
組織表面領域において、正常な血管密度を有する前癌状態の組織、早期の悪性組織及び悪性組織	+	+	0	紫色
組織表面領域において、高血管密度又は高血中濃度を有する組織（例えば、炎症組織）	+	0	0	赤色
不十分に照射されている組織	0	0	0	暗色、黒色

フロントページの続き

- (72)発明者 ドルト, マルティン
ドイツ連邦共和国 クニットリンゲン 7 5 4 3 8 リチャード - ワーグナー - シュトラーセ 1
3
- (72)発明者 ゴル, トーマス
ドイツ連邦共和国 クニットリンゲン 7 5 4 3 8 プフォルツハイマー シュトラーセ 2 0
- (72)発明者 ミュラー, シュテファン
ドイツ連邦共和国 ブレッテン - ディーデルシャイム 7 5 0 1 5 アイヒホルツシュトラーセ
1 5
- (72)発明者 ペレイラ - デルガド, ニコラス
ドイツ連邦共和国 マウルブロン 7 5 4 3 3 ビリエンスベッヒャー ヴェック 4
- (72)発明者 フォーゲル, ミヒャエル
ドイツ連邦共和国 ケンプフェルバハ - エアズインゲン 7 5 2 3 6 ハルデンシュトラーセ 3
5
- (72)発明者 ヴァン デン バーグ, フーベルト
スイス サンシュルピス シーエイチ - 1 0 2 5 ルー ドゥ センター 4 4 A
- (72)発明者 ヴァークニレス, ゲオルゲス
スイス ルトウリ シーエイチ - 1 0 9 5 シュマン ドゥ プランターズ 5 6
- (72)発明者 グランツマン, トーマス
スイス ピニンゲン シーエイチ - 4 1 0 2 ハーゼンラインシュトラーセ 6 9
- (72)発明者 ガブリヒト, ターニャ
ドイツ連邦共和国 ヴィケッド 5 8 7 3 9 フィーバーンシュトラーセ 7

審査官 右 高 孝幸

- (56)参考文献 特開平8 - 224209 (J P , A)
特開平11 - 305144 (J P , A)
特開2002 - 301009 (J P , A)
特開2002 - 336196 (J P , A)
特開2003 - 126015 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61B 1/00

专利名称(译)	用于组织诊断的图像提供装置		
公开(公告)号	JP4485471B2	公开(公告)日	2010-06-23
申请号	JP2005510854	申请日	2003-11-19
[标]申请(专利权)人(译)	理查德·沃尔夫有限公司		
申请(专利权)人(译)	理查德·沃尔夫有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	理查德·沃尔夫有限公司		
[标]发明人	ウェーバーベルントクラウド ドルトマルティン ゴルトーマス ミュラーシュテファン ペレイラデルガドニコラス フォーゲルミヒャエル ヴァンデンバーグフーベルト ヴァークニレスゲオルゲス グランツマントーマス ガブリヒトターニャ		
发明人	ウェーバー,ベルント-クラウド ドルト,マルティン ゴル,トーマス ミュラー,シュテファン ペレイラ-デルガド,ニコラス フォーゲル,ミヒャエル ヴァン デン バーグ,フーベルト ヴァークニレス,ゲオルゲス グランツマン,トーマス ガブリヒト,ターニャ		
IPC分类号	A61B1/00 A61B1/04 A61B5/00		
CPC分类号	A61B1/00186 A61B1/043 A61B1/0638 A61B1/0646 A61B5/0071 A61B5/0075 A61B5/0084		
FI分类号	A61B1/00.300.D		
代理人(译)	不二Sasashima 小川 护晃		
其他公开文献	JP2006526428A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供用于组织诊断的图像提供设备。 解决方案：使用两种诊断方法，特别是组织诊断选择性地应用诊断白光内窥镜（DWLE）模式和诊断自发荧光内窥镜（DAFE）模式由图像提供装置提供。在该装置中，从一个光源（2）发出的光通过光纤（3）到达组织（1）。检查组织的图像由图像发送单元（4）发送到记录单元（5）。生成的图像由图像处理单元（6）处理并显示在监视器（7）上。对于组织鉴别，以改善DAFE模式，分别检测出的实际组织荧光的准确性，进一步检测具有两个基团的至少两个光谱带或频谱频带的照明光。照射的光从光源照射并被组织反射。

【 図 2 】

