

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5030513号
(P5030513)

(45) 発行日 平成24年9月19日(2012.9.19)

(24) 登録日 平成24年7月6日(2012.7.6)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 B 1/00 (2006.01) A 6 1 B 1/00 3 0 0 D
G 0 1 N 21/64 (2006.01) G 0 1 N 21/64 F

請求項の数 15 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2006-246063 (P2006-246063)	(73) 特許権者	000000376
(22) 出願日	平成18年9月11日 (2006.9.11)		オリンパス株式会社
(65) 公開番号	特開2008-61969 (P2008-61969A)		東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号
(43) 公開日	平成20年3月21日 (2008.3.21)	(74) 代理人	100118913
審査請求日	平成21年7月3日 (2009.7.3)		弁理士 上田 邦生
		(74) 代理人	100112737
			弁理士 藤田 考晴
		(72) 発明者	長谷川 晃
			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	井上 香緒梨

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体組織用蛍光観測装置および内視鏡システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体組織中の正常組織と異常組織とを選択的に染色する第1の蛍光色素と、該第1の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ前記第1の蛍光色素に対する濃度比および前記生体組織への吸収率の比が既知である第2の蛍光色素とが付着または吸収された生体組織に対して、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を同時にまたは時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、

該励起光光学系からの前記励起光によって励起された蛍光を検出する蛍光検出部と、

該蛍光検出部により検出された前記第2の蛍光色素からの蛍光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第1の蛍光色素からの蛍光の情報を補償する補償処理部とを備える生体組織用蛍光観測装置。

【請求項2】

生体組織中の正常組織と異常組織とを選択的に染色する第1の蛍光色素と、該第1の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ前記第1の蛍光色素に対する濃度比および前記生体組織への吸収率の比が既知である第2の蛍光色素とが付着または吸収された生体組織に対して、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を同時にまたは時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、

該励起光光学系からの前記励起光によって励起された前記第1の蛍光色素からの蛍光を検出するのに先立って、前記第2の蛍光色素からの蛍光を少なくとも1回検出する蛍光検出部と、

該蛍光検出部により検出された前記第 2 の蛍光色素からの蛍光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第 1 の蛍光色素からの蛍光の情報を補償する補償処理部とを備える生体組織用蛍光観測装置。

【請求項 3】

生体組織中の正常組織と異常組織とを選択的に染色する第 1 の蛍光色素と、該第 1 の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ前記第 1 の蛍光色素に対する濃度比が既知である第 2 の蛍光色素とが付着または吸収された生体組織に対して、前記第 1 の蛍光色素および第 2 の蛍光色素を同時にまたは時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、

該励起光光学系からの前記励起光によって励起された蛍光を検出する蛍光検出部と、

該蛍光検出部により検出された前記第 2 の蛍光色素からの蛍光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第 1 の蛍光色素からの蛍光の情報を補償する補償処理部とを備える生体組織用蛍光観測装置。

【請求項 4】

生体組織中の正常組織と異常組織とを選択的に染色する第 1 の蛍光色素と、該第 1 の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ前記第 1 の蛍光色素に対する濃度比が既知である第 2 の蛍光色素とが付着または吸収された生体組織に対して、前記第 1 の蛍光色素および第 2 の蛍光色素を同時にまたは時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、

該励起光光学系からの前記励起光によって励起された前記第 1 の蛍光色素からの蛍光を検出するのに先立って、前記第 2 の蛍光色素からの蛍光を少なくとも 1 回検出する蛍光検出部と、

該蛍光検出部により検出された前記第 2 の蛍光色素からの蛍光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第 1 の蛍光色素からの蛍光の情報を補償する補償処理部とを備える生体組織用蛍光観測装置。

【請求項 5】

前記第 1 の蛍光色素と第 2 の蛍光色素とがペプチド鎖の接続手段により接続されている請求項 1 又は請求項 3 に記載の生体組織用蛍光観測装置。

【請求項 6】

前記第 1 の蛍光色素と第 2 の蛍光色素とが FRET 型蛍光プローブを構成している請求項 2 又は請求項 4 に記載の生体組織用蛍光観測装置。

【請求項 7】

前記第 1 の蛍光色素と第 2 の蛍光色素とが同一の励起光により励起される請求項 1 乃至請求項 4 の何れか 1 項に記載の生体組織用蛍光観測装置。

【請求項 8】

前記第 1 の蛍光色素の蛍光波長が、第 2 の蛍光色素の蛍光波長より短波長である請求項 1 乃至請求項 4 の何れか 1 項に記載の生体組織用蛍光観測装置。

【請求項 9】

前記第 2 の蛍光色素の蛍光波長が 600 nm 以上の波長帯を含む請求項 8 に記載の生体組織用蛍光観測装置。

【請求項 10】

請求項 1 乃至請求項 4 の何れか 1 項に記載の生体組織用蛍光観測装置を備える内視鏡システム。

【請求項 11】

前記第 1 の蛍光色素および第 2 の蛍光色素を先端から吐出する吐出機構を備える請求項 10 に記載の内視鏡システム。

【請求項 12】

前記蛍光検出部が、第 1 の蛍光色素からの蛍光と第 2 の蛍光色素からの蛍光とを分光するエタロン型の分光素子を備える請求項 10 に記載の内視鏡システム。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

制御部と、蛍光画像を記憶する画像記憶部とを備え、

該制御部が、前記吐出機構により蛍光色素を吐出する前に、前記励起光光学系および前記蛍光検出部を作動させ、取得された自家蛍光画像を前記画像記憶部に記憶させる請求項10に記載の内視鏡システム。

【請求項14】

制御部と、組織内の血液量を反映する分光波長帯域での画像を記憶する画像記憶部とを備え、

前記制御部が、前記吐出機構により蛍光色素を吐出する前に、前記画像記憶部に血液量を反映する画像を記憶させる請求項10に記載の内視鏡システム。

【請求項15】

照明光を照射する照明光光学系と、該照明光光学系から射出された照明光による反射光を検出する反射光検出部と、を備え、

前記補償処理部が該反射光検出部により検出された反射光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第1の蛍光色素からの蛍光情報を補償する請求項1乃至請求項4の何れか1項に記載の生体組織用蛍光観測装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体色素用蛍光観測装置および内視鏡システムに関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来、癌においては、ある種のタンパク等が正常部に比べて過剰に発現していることが知られており、蛍光プローブを用いて発現しているタンパクの分子を光らせることで癌を診断することや、この蛍光を内視鏡的に観察することで癌を内視鏡的に識別する手法が提案されている（例えば、特許文献1および特許文献2参照。）。

【特許文献1】特開平6-27110号公報

【特許文献2】特開平10-201707号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

しかしながら、生体組織に対して、蛍光プローブを散布する場合に、蛍光プローブを均一な濃度分布で拡散することは困難である。特に、生体組織は平坦ではなく、起伏が存在するため、蛍光プローブが局在化し易い。その結果、蛍光プローブの局在性による蛍光の強度分布が発生し、蛍光の強度分布のみでは癌を精度よく識別することができないという問題がある。

【0004】

本発明は上述した事情に鑑みてなされたものであって、生体組織に散布される蛍光色素が局在化しても精度よく正常組織と異常組織とを識別することができる生体組織用蛍光観測装置および内視鏡システムを提供することを目的としている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記目的を達成するために、本発明は以下の手段を提供する。

本発明は、生体組織中の正常組織と異常組織とを選択的に染色する第1の蛍光色素と、該第1の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ前記第1の蛍光色素に対する濃度比および前記生体組織への吸収率の比が既知である第2の蛍光色素とが付着または吸収された生体組織に対して、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を同時にまたは時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、該励起光光学系からの前記励起光によって励起された蛍光を検出する蛍光検出部と、該蛍光検出部により検出された前記第2の蛍光色素からの蛍光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第1の蛍光色素からの蛍光の情報を補償する補償処理部とを備える生体組織用蛍光観測装置を提供す

10

20

30

40

50

る。

本発明は、生体組織中の正常組織と異常組織とを選択的に染色する第1の蛍光色素と、該第1の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ前記第1の蛍光色素に対する濃度比および前記生体組織への吸収率の比が既知である第2の蛍光色素とが付着または吸収された生体組織に対して、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を同時にまたは時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、該励起光光学系からの前記励起光によって励起された前記第1の蛍光色素からの蛍光を検出するのに先立って、前記第2の蛍光色素からの蛍光を少なくとも1回検出する蛍光検出部と、該蛍光検出部により検出された前記第2の蛍光色素からの蛍光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第1の蛍光色素からの蛍光の情報を補償する補償処理部とを備える生体組織用蛍光観測装置を提供する。

10

本発明は、生体組織中の正常組織と異常組織とを選択的に染色する第1の蛍光色素と、該第1の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ前記第1の蛍光色素に対する濃度比が既知である第2の蛍光色素とが付着または吸収された生体組織に対して、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を同時にまたは時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、該励起光光学系からの前記励起光によって励起された蛍光を検出する蛍光検出部と、該蛍光検出部により検出された前記第2の蛍光色素からの蛍光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第1の蛍光色素からの蛍光の情報を補償する補償処理部とを備える生体組織用蛍光観測装置を提供する。

本発明は、生体組織中の正常組織と異常組織とを選択的に染色する第1の蛍光色素と、該第1の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ前記第1の蛍光色素に対する濃度比が既知である第2の蛍光色素とが付着または吸収された生体組織に対して、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を同時にまたは時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、該励起光光学系からの前記励起光によって励起された前記第1の蛍光色素からの蛍光を検出するのに先立って、前記第2の蛍光色素からの蛍光を少なくとも1回検出する蛍光検出部と、該蛍光検出部により検出された前記第2の蛍光色素からの蛍光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第1の蛍光色素からの蛍光の情報を補償する補償処理部とを備える生体組織用蛍光観測装置を提供する。

20

【0006】

上記発明においては、前記第1の蛍光色素と第2の蛍光色素とがペプチド鎖等の接続手段により接続されていることが好ましい。

30

また、上記発明においては、前記第1の蛍光色素と第2の蛍光色素とが同一の励起光により励起されることが好ましい。

【0007】

また、上記発明においては、前記第1の蛍光色素と第2の蛍光色素とがFRET型蛍光プローブを構成していることとしてもよい。

また、上記発明においては、前記第1の蛍光色素の蛍光波長が、第2の蛍光色素の蛍光波長より短波長であることとしてもよい。

また、上記発明においては、前記第2の蛍光色素の蛍光長が600nm以上の波長帯を含むこととしてもよい。

40

【0008】

また、本発明は、上記生体組織用蛍光観測装置を備える内視鏡システムを提供する。

上記発明においては、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を先端から吐出する吐出機構を備えることとしてもよい。

【0009】

また、上記発明においては、前記蛍光検出部が、第1の蛍光色素からの蛍光と第2の蛍光色素からの蛍光とを分光するエタロン型の分光素子を備えることとしてもよい。

また、上記発明においては、制御部と、蛍光画像を記憶する画像記憶部とを備え、該制御部が、前記吐出機構により蛍光色素を吐出する前に、前記励起光光学系および前記蛍光検出部を作動させ、取得された自家蛍光画像を前記画像記憶部に記憶させることとしても

50

よい。

【0010】

また、上記発明においては、制御部と、組織内の血液量を反映する分光波長帯域での画像を記憶する画像記憶部とを備え、前記制御部が、前記吐出機構により蛍光色素を吐出する前に、前記画像記憶部に血液量を反映する画像を記憶させることとしてもよい。

さらに、上記発明においては、照明光を照射する照明光光学系と、該照明光光学系から射出された照明光による反射光を検出する反射光検出部と、を備え、前記補償処理部が該反射光検出部により検出された反射光の情報に基づいて、前記蛍光検出部により検出された前記第1の蛍光色素からの蛍光情報を補償することとしてもよい。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、生体組織に散布される蛍光色素が局在化しても精度よく正常組織と異常組織とを識別することができるという効果を奏する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下、本発明の第1の実施形態に係る生体用蛍光観測装置およびこれを備える内視鏡システム1について、図1～図6を参照して説明する。

本実施形態に係る生体組織用蛍光観測装置は、図1に示される内視鏡システム1に備えられている。

【0013】

本実施形態に係る内視鏡システム1は、図1に示されるように、生体の体腔内に挿入される挿入部2と、該挿入部2内に配置される撮像ユニット3と、複数種の光を発する光源ユニット4と、挿入部2の先端2aから吐出させる液体を供給する送液ユニット(吐出機構)20と、前記撮像ユニット3、光源ユニット4および送液ユニット20を制御する制御ユニット5と、撮像ユニット3により取得された画像を表示する表示ユニット6とを備えている。

また、本実施形態に係る生体用蛍光観測装置は、上記撮像ユニット3、光源ユニット4、制御ユニット5および表示ユニット6により構成されている。

【0014】

前記挿入部2は、生体の体腔に挿入できる極めて細い外形寸法を有し、その内部に、前記撮像ユニット3および前記光源ユニット4からの光を先端2aまで伝播するライトガイド7とを備えている。

前記光源ユニット4は、体腔内の撮影対象Aを照明し、撮影対象Aにおいて反射して戻る反射光を取得するための照明光を発する照明光用光源8と、体腔内の撮影対象Aに照射され、撮影対象A内に存在する蛍光物質を励起して蛍光を発生させるための励起光を発する励起光用光源9と、これらの光源8, 9を制御する光源制御回路10とを備えている。

【0015】

前記照明光用光源8は、例えば、図示しないキセノンランプおよびバンドパスフィルタを組み合わせたもので、バンドパスフィルタの50%透過域は、410～430nm、420～470nm、500～580nmおよび570～650nmである。すなわち、照明光用光源8は、波長帯域410～430nmの照明光、波長帯域420～470nmの青色照明光、波長帯域500～580nmの緑色照明光および波長帯域570～650nmの赤色照明光を射出することができるようになっている。

【0016】

前記励起光用光源9は、例えば、ピーク波長490±5nmの励起光を出射する半導体レーザ(または488±5nmの励起光を出射するアルゴンレーザ)である。この波長の励起光は、フルオレセイン骨格を有する第1の蛍光色素およびポルフェリンからなる第2の蛍光色素を励起することができる。

【0017】

蛍光プローブとしては、第1の蛍光色素と第2の蛍光色素とを、例えば、ペプチド鎖に

10

20

30

40

50

よって接続したものを使用する。ポルフェリンからなる第2の蛍光色素は、励起光の照射により650nm近傍にピークを有する蛍光を発生する一方、フルオレセイン骨格を有する第1の蛍光色素は、単に励起光の照射のみでは蛍光を発しない。しかし、第1の蛍光色素は、腫瘍等の異常組織における非特異的エステラーゼによって加水分解を受けた後は、励起光の照射によって530nm近傍にピークを有する蛍光を発生する。

【0018】

前記光源制御回路10は、後述するタイミングチャートに従う所定のタイミングで、照明光用光源8と励起光用光源9とを交互に点灯および消灯させるようになっている。

前記撮像ユニット3は、図2に示されるように、撮影対象Aから入射される光を集光する撮像光学系11と、撮影対象Aから入射されてくる励起光を遮断する励起光カットフィルタ12と、制御ユニット5の作動により分光特性を変化させられる可変分光素子13と、撮像光学系11により集光された光を撮影して電気信号に変換する撮像素子14とを備えている。

10

【0019】

前記可変分光素子13は、平行間隔を空けて配置され対向面に反射膜が設けられた2枚の平板状の光学部材13a, 13bと、該光学部材13a, 13bの間隔を変化させるアクチュエータ13cとを備えるエタロン型の光学フィルタである。アクチュエータ13cは、例えば、圧電素子である。この可変分光素子13は、アクチュエータ13cの作動により光学部材13a, 13bの間隔寸法を変化させることで、その透過する光の波長帯域を変化させることができるようになっている。

20

【0020】

さらに具体的には、可変分光素子13は、図3に示されるように、1つの固定透過帯域および1つの可変透過帯域の2つの透過帯域を有する透過率波長特性を有している。固定透過帯域は、可変分光素子13の状態によらず、常に入射光を透過するようになっている。また、可変透過帯域は可変分光素子13の状態に応じて透過率特性が変化するようになっている。

【0021】

本実施形態において、可変分光素子13は、赤色の波長帯域(例えば、610~650nm)に可変透過帯域を備えている。そして、可変分光素子13は、制御ユニット5からの制御信号に応じて2つの状態に変化するようになっている。

30

【0022】

第1の状態は、可変透過帯域での透過率を第2の状態と比較して十分に低下させ、赤色の波長帯域の光の通過を遮断するようになっている。

第2の状態は、可変透過帯域の透過率を50%以上に増大させ、赤色の波長帯域の光の通過を許容するようになっている。

【0023】

固定透過帯域は、400~560nmの範囲に配置され、例えば、透過率60%以上に固定されている。これにより、410~430nmの照明光に対する反射光、青色、緑色の照明光に対する反射光、および、第1の蛍光色素からの蛍光を透過させることができるようになっている。

40

【0024】

したがって、可変分光素子13は、第1の状態に配されているときには、固定透過帯域を通過可能な、波長帯域410~430nmの照明光、青色および緑色の照明光に対する反射光、および第1の蛍光色素からの蛍光を通過させることができる。また、可変分光素子13が、第2の状態に配されているときには、第1の状態に加えて、赤色の照明光に対する反射光、および第2の蛍光色素からの蛍光を通過させることができる。

【0025】

また、前記励起光カットフィルタ12は、400~460nmの波長帯域で透過率80%以上、480~500nmの波長帯域でOD値4以上(=透過率 1×10^{-4} 以下)、520~750nmの波長帯域で透過率80%以上の透過率特性を有している。

50

【0026】

前記制御ユニット5は、図1に示されるように、撮像素子14を駆動制御する撮像素子駆動回路15と、可変分光素子13を駆動制御する可変分光素子制御回路16と、後述するパルス制御回路25と、撮像素子14により取得された画像情報を記憶する画像記憶部17と、該画像記憶部17に記憶された画像情報を処理して表示ユニット6に出力する画像処理回路18とを備えている。

【0027】

画像記憶部17は、図4に示されるように、第1の記憶部17Aと第2の記憶部17Bと、撮像素子14から出力される画像情報の入力先を第1の記憶部17Aまたは第2の記憶部17Bに切り替えるスイッチ17Cとを備えている、第1の記憶部17Aは、蛍光画像情報を記憶する複数のフレームメモリ17a~17dおよび血液量を反映した画像情報を記憶するフレームメモリ17eを備え、第2の記憶部17Bは、白色観察画像情報を記憶する複数のフレームメモリ17f~17hを備えている。

10

【0028】

第1の記憶部17Aのフレームメモリ17aには、蛍光プローブを散布する前に励起光を照射し、可変分光素子13を第1の状態として取得した自家蛍光画像情報Gaが記憶されるようになっている。

蛍光プローブの散布前の薬剤蛍光が発生しない状態で取得されたこの自家蛍光画像情報Gaは、第1の蛍光色素のみからの薬剤蛍光を透過させる第1の状態を取得されているので、第1の蛍光色素のみからの薬剤蛍光を含む蛍光画像のバックグラウンド画像となる。

20

【0029】

また、フレームメモリ17bには、蛍光プローブを散布する前に励起光を照射し、可変分光素子13を第2の状態として取得した自家蛍光画像情報Gbが記憶されるようになっている。

この自家蛍光画像情報Gbは、第1および第2の蛍光色素からの薬剤蛍光を全て透過させる第2の状態を取得されているので、両蛍光色素からの薬剤蛍光を含む蛍光画像のバックグラウンド画像となる。

【0030】

また、フレームメモリ17cには、蛍光プローブを散布した後に励起光を照射し、可変分光素子13を第1の状態として取得した蛍光画像情報Gcが記憶されるようになっている。この蛍光画像情報Gcは、第1の蛍光色素のみからの薬剤蛍光および自家蛍光を撮影して得られた蛍光画像情報となる。

30

【0031】

また、フレームメモリ17dには、蛍光プローブを散布した後に励起光を照射し、可変分光素子13を第2の状態として取得した蛍光画像情報Gdが記憶されるようになっている。この蛍光画像情報Gdは、第1および第2の蛍光色素からの薬剤蛍光および自家蛍光を撮影して得られた蛍光画像情報となる。

【0032】

また、フレームメモリ17eには、可変分光素子13を第2の状態とし、波長410~430nmの照明光を照射して取得した反射光画像Geが記憶されるようになっている。

40

この照明光の波長帯域410~430nmには、ヘモグロビンの吸収帯域が含まれているので、その反射光を撮像することにより、生体組織の表面に比較的近い血管の構造等、血液量を反映した画像情報を取得することができる。

【0033】

また、第2の記憶部17Bのフレームメモリ17f~17hには、図5に示されるように、可変分光素子13を第2の状態とし、白色観察用の反射光画像の内、青色光、緑色光および赤色光をそれぞれ照射して得られた反射光画像情報がそれぞれ記憶されるようになっている。

【0034】

撮像素子駆動回路15および可変分光素子制御回路16は、前記光源制御回路10に接

50

続され、光源制御回路 10 による照明光用光源 8 および励起光用光源 9 の切り替えに同期して可変分光素子 13 および撮像素子 14 を駆動制御するようになっている。

具体的には、図 6 のタイミングチャートに示されるように、光源制御回路 10 の作動により、励起光用光源 9 から励起光または波長帯域 410 ~ 430 nm の照明光が発せられるときには、可変分光素子制御回路 16 が、可変分光素子 13 を第 1 の状態および第 2 の状態を切り替えるとともに、スイッチ 17C が第 1 の記憶部 17A 側に切り替えられて、撮像素子駆動回路 15 が撮像素子 14 から出力される画像情報を第 1 の記憶部 17A に出力させるようになっている。

【 0035 】

また、光源制御回路 10 の作動により、照明光用光源 8 から白色観察用の照明光が発せられるときには、可変分光素子制御回路 16 が、可変分光素子 13 を第 2 の状態とするとともに、スイッチ 17C が第 2 の記憶部 17B 側に切り替えられて、撮像素子駆動回路 15 が撮像素子 14 から出力される画像情報を第 2 の記憶部 17B に出力するようになっている。

10

【 0036 】

また、前記画像処理回路 18 は、白色観察の場合には、青色、緑色および赤色の照明光の照射により得られる反射光画像情報を第 2 の記憶部 17B の各フレームメモリ 17f ~ 17h から受け取って表示ユニット 6 の R, G, B の 3 つのチャンネルに出力するようになっている。

また、画像処理回路 18 は、蛍光観察の場合には、励起光の照射により得られる蛍光画像情報を第 1 の記憶部 17A から受け取って、以下の画像間演算処理を施すようになっている。

20

【 0037 】

$$G_1 = G_c - G_a$$

$$G_2 = G_d - G_b$$

$$G_3 = G_2 - G_1$$

$$G_4 = G_1 / G_3$$

【 0038 】

算出された蛍光画像情報 G_1 は、第 1 の蛍光色素の蛍光画像 G_c からそのバックグラウンドである自家蛍光画像 G_a を除去したものであり、第 1 の蛍光色素のみの蛍光強度を示している。

30

蛍光画像情報 G_2 は、第 1 および第 2 の蛍光色素の蛍光画像 G_d からそのバックグラウンドである自家蛍光画像 G_b を除去したものであり、第 1 および第 2 の蛍光色素の蛍光強度を示している。

【 0039 】

蛍光画像情報 G_3 は、蛍光画像情報 G_2 から蛍光画像情報 G_1 を除去したものであり、第 2 の蛍光色素のみの蛍光強度を示している。

蛍光画像情報 G_4 は、蛍光画像情報 G_1 を蛍光画像情報 G_3 で除したものであり、第 1 の蛍光色素の蛍光強度を、第 2 の蛍光色素の蛍光強度により規格化している。

そして、画像処理回路 18 は、例えば、励起光の照射により得られる上記蛍光画像情報 G_1, G_3, G_4 を、それぞれ表示ユニット 6 の R, G, B の 3 つのチャンネルに出力するようになっている。

40

【 0040 】

本実施形態においては、第 2 の蛍光波長帯は血液の吸収の影響を受けにくい長波長側に存在する。しかし、第 1 の励起光の蛍光波長帯は血液の吸収を強くうける領域に存在している。一般に腫瘍や癌では正常組織よりも血液が増加しており、この吸収を考慮しないと定量性が失われる。

そこで、本実施形態では、粘膜表面での血流を特に強く反映する事が可能な 410 nm ~ 430 nm の反射光画像である G_e 画像を用いて、上述の蛍光画像情報 G_1 を規格化しておく。

50

すなわち、

$$G_1 = (G_c - G_a) / G_e$$

としておけば、血液による吸収の影響を補正することができる。

【0041】

前記送液ユニット20は、蛍光プローブ液を貯留するタンク21と、該タンク21からの液体を供給/停止するバルブ22と、該バルブ22に接続され、前記挿入部2に沿って、先端2aまで供給する送液チューブ23と、前記制御ユニット5内に配置され、前記バルブ22を制御するバルブ制御回路25とを備えている。送液チューブ23は、その先端を挿入部2の先端2aに配置され、送られてきた蛍光プローブを撮影対象Aに向けて散布することができるようになっている。送液チューブ23としては、挿入部2に設けられた鉗子チャンネルを利用することとしてもよい。

10

【0042】

バルブ制御回路25は、図6に示されるように、薬剤蛍光画像取得のための励起光用光源9の起動前の白色光観察中に、所定時間にわたってタンク21内に貯留されている蛍光プローブ液を散布させるようバルブ22を制御するようになっている。

また、バルブ制御回路25は、蛍光プローブ液を散布した後、バルブ22をオフ状態に切り替えるようになっている。

【0043】

このように構成された本実施形態に係る内視鏡システム1の作用について、以下に説明する。

20

本実施形態に係る内視鏡システム1を用いて、生体の体腔内の撮影対象Aを撮像するには、まず、挿入部2を体腔内に挿入し、その先端2aを体腔内の撮影対象Aに対向させる。この状態で、光源ユニット4および制御ユニット5を作動させ、光源制御回路10の作動により、励起光用光源9を作動させて励起光を発生させる。

【0044】

このとき、制御ユニット5の可変分光素子制御回路16の作動により、可変分光素子13を、まず、第1の状態とし、次いで、所定時間経過後、第2の状態に切り替える。

光源ユニット4において発生した励起光は、ライトガイド7を介して挿入部2の先端2aまで伝播され、挿入部2の先端2aから撮影対象Aに向けて照射される。

励起光が撮影対象Aに照射されると、撮影対象Aに生来存在している自家蛍光物質が励起されて自家蛍光が発せられる。撮影対象Aから発せられた自家蛍光は、撮像ユニット3の撮像光学系11により集光され励起光カットフィルタ12を透過し可変分光素子13に入射される。

30

【0045】

可変分光素子13が、第1の状態に切り替えられている期間は、固定透過帯域の光のみが透過可能となっているので、固定波長帯域の自家蛍光のみが可変分光素子13を透過して撮像ユニット3により撮影される。そして、撮像素子14により取得された蛍光画像情報Gaは、第1の記憶部17Aのフレームメモリ17aに記憶される。この場合に、撮影対象Aに照射された励起光の一部が、撮影対象Aにおいて反射され、蛍光とともに撮像ユニット3に入射されるが、撮像ユニット3には励起光カットフィルタ12が設けられているので、励起光は遮断され、撮像素子14に入射されることが阻止される。

40

【0046】

一方、可変分光素子13が、第2の状態に切り替えられた状態では、固定透過帯域のみならず可変透過帯域の光も透過可能となるので、固定波長帯域および可動波長帯域の自家蛍光が可変分光素子13を透過して撮像ユニット3により撮影される。そして、撮像素子14により取得された蛍光画像情報Gbは、第1の記憶部17Aのフレームメモリ17bに記憶される。

【0047】

その後、光源制御回路10により励起光用光源9が停止され照明光用光源8が起動されて白色観察用の照明光が照射されるとともに、バルブ制御回路25の作動によりバルブ2

50

1が開放されて、蛍光プローブ液が散布される。このとき、撮像ユニット3により取得された反射光画像情報が第2の記憶部17Bの各フレームメモリ17f~17hに入力され、表示ユニット6のR、G、Bの3つのチャンネルに出力され表示される。

【0048】

この後に、光源制御回路10により、照明光用光源8から励起光用光源9に再度切り替えられ、まず、可変分光素子制御回路16により可変分光素子13を第1の状態に切り替えて、第1の蛍光色素による蛍光画像情報Gcを取得し、次いで、可変分光素子を第2の状態に切り替えて、第1および第2の蛍光色素による蛍光画像情報Gdを取得する。

【0049】

そして、画像処理回路18は、励起光の照射により得られた蛍光画像情報Ga~Gdを第1の記憶部17Aから受け取って、画像処理を施し、蛍光画像情報G₁、G₃、G₄を算出し、表示ユニット6のR、G、Bチャンネルにそれぞれ出力する。これにより、蛍光画像情報G₁、G₃、G₄が、それぞれ表示ユニット6に表示される。

【0050】

この場合において、本実施形態によれば、蛍光画像情報G₁が、第1の蛍光色素からの蛍光画像情報Gcから、固定透過帯域を通過した自家蛍光画像情報Gaを除去することにより算出されている。したがって、自家蛍光に影響を受けない第1の蛍光色素のみによる蛍光画像情報G₁を観察することができる。

【0051】

また、本実施形態によれば、蛍光画像情報G₃が、第1および第2の蛍光色素からの蛍光画像情報Gdから、固定透過帯域および可変透過帯域を通過した自家蛍光画像情報Gbを除去し、さらに、第1の蛍光色素のみによる蛍光画像G₁を除去することにより算出されている。したがって、自家蛍光に影響を受けない第2の蛍光色素のみによる蛍光画像情報G₃を観察することができる。

【0052】

さらに、本実施形態によれば、蛍光プローブとして、フルオレセイン骨格を有する第1の蛍光色素と、ポルフェリンからなる第2の蛍光色素とを、ペプチド鎖により1:1の濃度比に結合したものを使用しているため、第1の蛍光色素からの蛍光画像情報G₁を、第2の蛍光色素からの蛍光画像情報G₃を用いて補償した蛍光画像情報G₄を得ることができる。

【0053】

すなわち、第1の蛍光色素は、生体組織内の異常組織、例えば腫瘍部分における非特異的エステラーゼによって加水分解反応を受け、励起光の照射により、強い蛍光を発するようになる。一方、第2の蛍光色素は生体組織内の組織の如何に関わらず、励起光の照射により蛍光を発するようになる。

【0054】

したがって、第2の蛍光色素からの蛍光画像情報G₃は、第2の蛍光色素の局在性を示す情報となり、濃度比1:1で結合されている第1の蛍光色素の局在性を示す情報となる。その結果、第1の蛍光色素からの蛍光画像情報G₁を、第2の蛍光色素からの蛍光画像情報G₃で除算することにより、蛍光色素の局在性を補償した蛍光画像情報G₄を得ることができる。

すなわち、本実施形態に係る生体用蛍光観測装置および内視鏡システム1によれば、生体組織に散布される蛍光色素が局在化しても、精度よく正常組織と異常組織とを識別することができるという利点がある。

【0055】

なお、本実施形態においては、光源制御回路10の作動により励起光と反射光とを逐次切り替えて、蛍光観察と白色観察とを行うこととし、蛍光観察においてはその都度取得した蛍光画像情報Ga~Gdに基づいて、補正された蛍光画像情報G₁、G₃、G₄を算出することとした。これに代えて、局在性を補償するための蛍光画像情報G₃については、蛍光プローブを散布した直後に励起光を照射して取得した蛍光画像情報Ga~Gd、ある

10

20

30

40

50

いは該蛍光画像情報 $G_a \sim G_d$ を用いて算出した蛍光画像情報 G_3 を記憶しておき、その記憶された蛍光画像情報 $G_a \sim G_d$, G_3 を以後の蛍光画像情報 G_4 の算出に用いることとしてもよい。

このようにすることで、第2の蛍光色素からの蛍光が褪色や波長変化によって変化しても、第1の蛍光色素の局在性を補償して、異常組織を精度よく検出することができるという利点がある。

【0056】

また、本実施形態においては、フルオレセイン骨格を有する第1の蛍光色素と、ポルフェリンからなる第2の蛍光色素とをペプチド鎖によって連結した蛍光プローブを用いることとしたが、これに代えて、蛍光波長または吸収波長が異なりかつ濃度比および生体組織への吸収率の比が既知である任意の2つの蛍光色素を混合した蛍光プローブを使用することとしてもよい。

10

【0057】

また、本実施形態においては、上記のようにして算出した蛍光画像情報 G_1 , G_3 , G_4 を表示することとしたが、取得した画像をリアルタイムに観察したい場合には、画像間演算処理を行うことなく、単純に表示ユニット6のR, G, Bチャンネルに対し、蛍光画像情報 G_c , G_d , G_e を出力することとしてもよい。

【0058】

次に、本発明の第2の実施形態に係る生体用蛍光観測装置および内視鏡システムについて、図7および図8を参照して以下に説明する。

20

なお、本実施形態に係る生体用蛍光観測装置および内視鏡システムの説明において、上述した第1の実施形態に係る生体用蛍光観測装置および内視鏡システム1と構成を共通とする箇所には同一符号を付して説明を省略する。

【0059】

本実施形態に係る内視鏡システムは、使用する蛍光プローブが相違し、それに伴って、励起光用光源9、撮像ユニット3の各部材の透過率特性および制御ユニット5による制御の方法が相違している。

本実施形態においては、蛍光プローブとして、Cy5.5 (Amersham社製) をドナーとし、Cy7 (Amersham社製) をアクセプターとするFRET型蛍光プローブを採用している。

30

【0060】

この蛍光プローブは、生体組織への散布直後に、660nmの励起光を照射すると、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)により、ドナーであるCy5.5 (第1の蛍光色素) は蛍光を發せず、Cy7 (第2の蛍光色素) のみが蛍光を發するようになっている。そして、目的とする酵素(例えば、エステラーゼ等) の働きで2つの蛍光色素の連結が切断されると、蛍光共鳴エネルギーの移動がなくなり、アクセプターであるCy7の蛍光が消滅し、ドナーであるCy5.5から蛍光が發せられ始めるようになっている。

【0061】

励起光用光源9は、例えば、ピーク波長 660 ± 5 nmの励起光を出射する半導体レーザーである。この波長の励起光により、第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を含む蛍光プローブを励起することができる。

40

可変分光素子13は、図7に示されるように、1つの固定透過帯域および1つの可変透過帯域の2つの透過帯域を有する透過率波長特性を有している。固定透過帯域は、可変分光素子13の状態によらず、常に入射光を透過するようになっている。また、可変透過帯域は可変分光素子13の状態に応じて透過帯域が変化するようになっている。

【0062】

本実施形態において、可変分光素子13は、制御ユニット5からの制御信号に応じて2つの状態に可変透過帯域を移動させるようになっている。

すなわち、第1の状態は、第1の蛍光色素からの蛍光の波長帯域(例えば、685~715nm)に可変透過帯域が一致する状態である。これにより第1の蛍光色素からの蛍光

50

を透過させることができる。

また、第2の状態は、第2の蛍光色素からの蛍光の波長帯域（例えば、720～760 nm）に可変透過帯域が一致する状態である。これにより、第2の蛍光色素からの蛍光を透過させることができる。

【0063】

固定透過帯域は、例えば、400～650 nmの範囲に配置され、透過率60%以上に固定されている。

また、固定透過帯域は、短波長側の自家蛍光の波長および照明光に対する反射光の波長を含む波長帯域に位置し、上記第1および第2の状態のいずれの場合においても短波長側の自家蛍光および反射光を撮像素子14に向けて透過させることができるようになっている。

10

【0064】

また、前記励起光カットフィルタ12は、400～640 nmの波長帯域で透過率80%以上、650～670 nmの波長帯域でOD値4以上（＝透過率 1×10^{-4} 以下）、680～750 nmの波長帯域で透過率80%以上の透過率特性を有している。

【0065】

このように構成された本実施形態に係る内視鏡システムの作用について、以下に説明する。

本実施形態に係る内視鏡システムを用いて、生体の体腔内の撮影対象Aを撮像するには、まず、挿入部2を体腔内に挿入し、その先端2aを体腔内の撮影対象Aに対向させる。この状態で、光源ユニット4および制御ユニット5を作動させ、光源制御回路10の作動により、励起光用光源9を作動させて励起光を発生させる。

20

【0066】

このとき、制御ユニット5の可変分光素子制御回路16の作動により、可変分光素子13を、まず、第1の状態とし、次いで、所定時間経過後、第2の状態に切り替える。これにより、自家蛍光補償用の2種類の自家蛍光画像情報Ga、Gbを取得する点については、第1の実施形態と同様である。

【0067】

本実施形態においては、その後、光源制御回路10により励起光用光源9が停止され照明光用光源8が起動されて波長帯域410～430 nmの照明光が照射され、血液量を反映した反射光画像情報Geが取得され、フレームメモリ17eに記憶される。

30

さらに、その後、光源制御回路10により照明光用光源8が起動されて白色観察用の照明光が照射され、バルブ制御回路25の作動によりバルブ21が開放されて、蛍光プローブ液が散布される。このとき、撮像ユニット3により取得された反射光画像情報が第2の記憶部17Bの各フレームメモリ17f～17hに入力され、表示ユニット6のR、G、Bの3つのチャンネルに出力され表示される。

【0068】

本実施形態においては、生体組織に対して蛍光プローブが散布された直後に、光源制御回路10の作動により、照明光用光源8から励起光用光源9に再度切り替えられ、可変分光素子13を第2の状態のままにして、第2の蛍光色素による蛍光画像情報Gdが取得される。次いで、可変分光素子制御回路16により可変分光素子13が第1の状態に切り替えられて、第1の蛍光色素による蛍光画像情報Gcが取得される。

40

【0069】

その後、画像処理回路18が、得られた蛍光画像情報Ga～Gdを画像処理し、蛍光画像情報G₁、G₃、G₄を算出し、表示ユニット6のR、G、Bチャンネルにそれぞれ出力することにより、蛍光画像情報G₁、G₃、G₄が、それぞれ表示ユニット6に表示されるのは第1の実施形態と同様である。

【0070】

本実施形態によれば、蛍光プローブの散布前に、自家蛍光の補償用の蛍光画像情報Ga、Gbが取得され、蛍光プローブの散布直後に、第2の蛍光色素による蛍光画像情報Gd

50

が取得され、その後は、第1の蛍光色素による蛍光画像情報G_cの取得のみが逐次行われる。したがって、蛍光画像情報G₁、G₃、G₄は、蛍光画像情報G_cのみを更新して算出されるので、更新を迅速に行うことができる。

【0071】

また、本実施形態によれば、蛍光プローブの散布直後に取得されてフレームメモリ17dに記憶された蛍光画像情報G_dを用いて蛍光画像情報G₃、G₄が算出される。したがって、第2の蛍光色素からの蛍光に褪色や波長変化が生じて、その影響を受けることなく、蛍光色素の局在性を補償することができ、異常組織を精度よく識別することができるという利点がある。

【0072】

なお、本実施形態においては、蛍光画像情報G_dを蛍光プローブの散布直後に1回だけ取得することとしたが、これに代えて、2回以上取得することとしてもよい。また、褪色等の影響が少ないと考えられる場合には、図8に鎖線で示されるように、蛍光画像情報G_cを取得する毎に蛍光画像情報G_dを取得することとしてもよい。

【0073】

また、本実施形態においては、可変分光素子としてエタロン（ファブリペロー）型の可変分光素子を採用したが、これに代えて、他の可変分光フィルタでもよく、さらに分光特性が固定のものでもよい。

また、本発明の蛍光内視鏡システムは、生体の体腔内に挿入する挿入部2の先端に撮像手段14を有するスコープ型のものに限られるものではなく、光源部、撮像手段および可変分光手段が一つの筐体内に設けられ、該筐体ごと生体の体腔内に挿入可能なカプセル型のものに適用してもよい。

さらに、本発明の生体用蛍光観測装置としては、生体内に挿入されるもののみならず、生体外において蛍光観察を行う装置に適用することとしてもよい。

【0074】

なお、フルオレセインにはラクトン型フルオレセインとキノイド型フルオレセインが存在し、加水分解によって、ラクトン型からキノイド型フルオレセインになり、励起光の吸収帯を変化させることが可能であることが知られている。このことから、第1の蛍光色素として、ラクトン型フルオレセインを第2の蛍光色素としてキノイド型フルオレセインを用いれば、蛍光検出波長帯を可変にしなくても、各蛍光色素の吸収波長（励起光）の波長帯を変化させることで同様のことが可能であることは容易に想像がつく。

【図面の簡単な説明】

【0075】

【図1】本発明の第1の実施形態に係る生体用蛍光観測装置を備える内視鏡システムの全体構成を示すブロック図である。

【図2】図1の内視鏡システムの撮像ユニット内部の構成を示す概略構成図である。

【図3】図1の内視鏡システムを構成する各光学部品の透過率特性、照射光および蛍光の波長特性を示す図である。

【図4】図1の内視鏡システムの画像記憶部の内部構造を示すブロック図である。

【図5】図1の内視鏡システムの白色光観察時の動作を説明するタイミングチャートである。

【図6】図1の内視鏡システムの蛍光観察時の動作を説明するタイミングチャートである。

【図7】本発明の第2の実施形態に係る生体用蛍光観測装置を備える内視鏡システムの全体構成を示すブロック図である。

【図8】図7の内視鏡システムの蛍光観察時の動作を説明するタイミングチャートである。

【符号の説明】

【0076】

G_a、G_b 自家蛍光画像情報（自家蛍光画像）

10

20

30

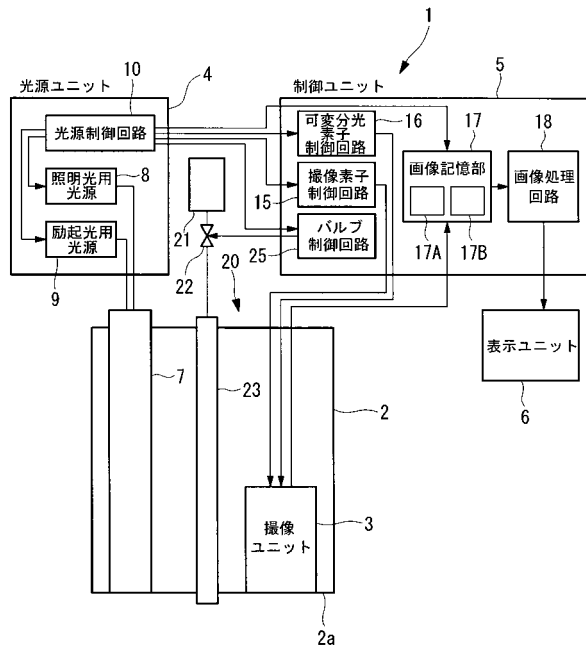
40

50

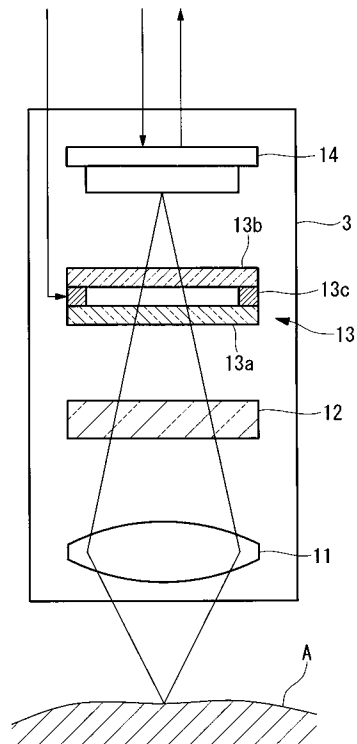
G e 反射光画像（血液量反映画像）

- 1 内視鏡システム
- 3 撮像ユニット（蛍光検出部）
- 7 ライトガイド（励起光光学系）
- 9 励起光用光源（励起光光学系）
- 13 可変分光素子（分光素子）
- 17 画像記憶部
- 18 画像処理部（補償処理部）
- 20 送液ユニット（吐出機構）

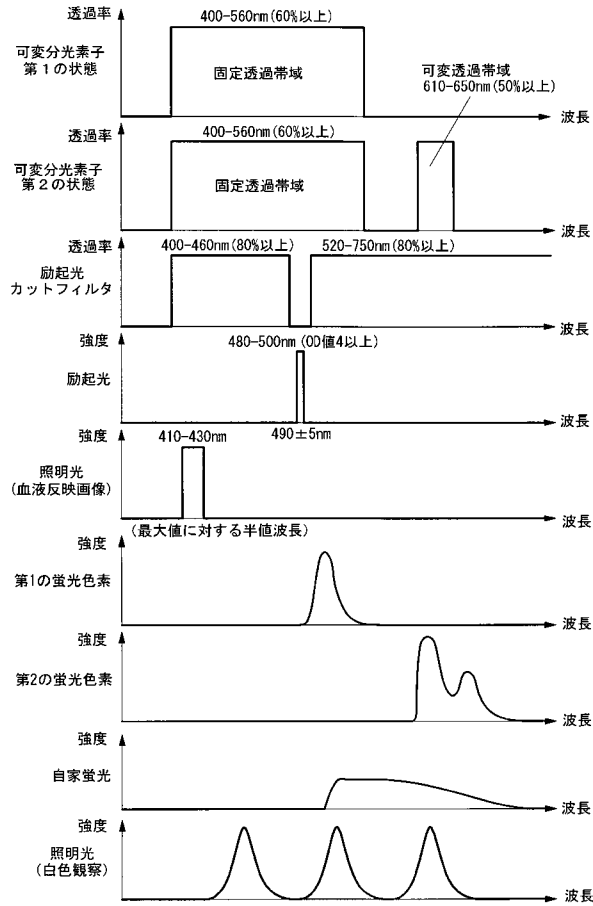
【図1】



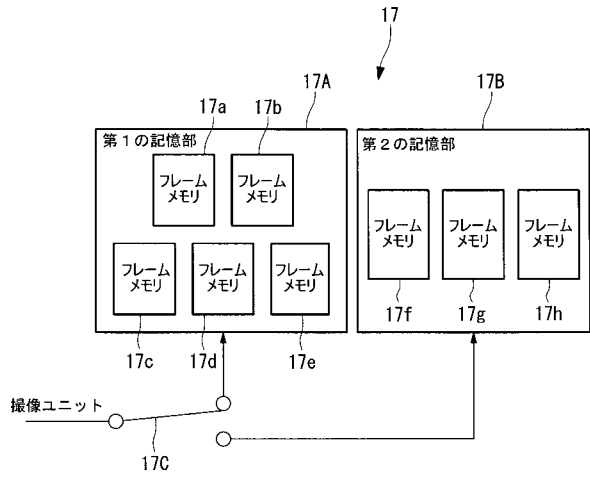
【図2】



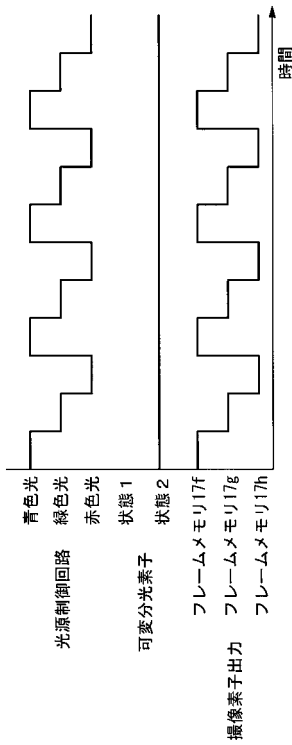
【 図 3 】



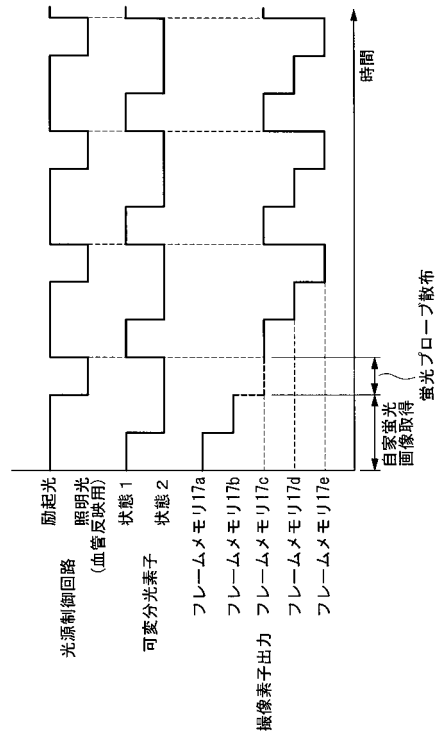
【 図 4 】



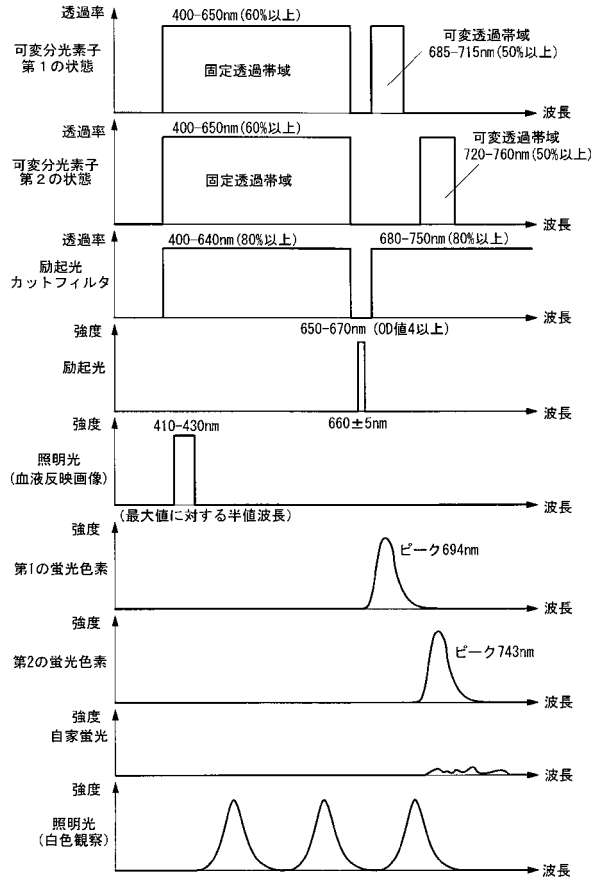
【 図 5 】



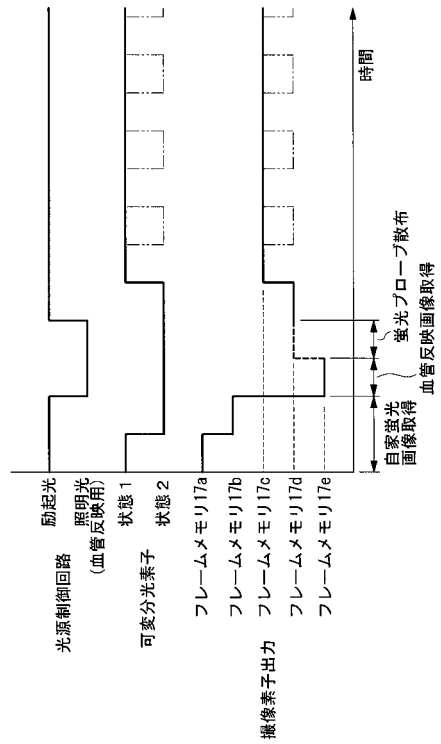
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開2006-187598(JP,A)
特開2006-175052(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61B 1/00
G01N 21/64

专利名称(译)	用于生物组织和内窥镜系统的荧光观察装置		
公开(公告)号	JP5030513B2	公开(公告)日	2012-09-19
申请号	JP2006246063	申请日	2006-09-11
[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	長谷川晃		
发明人	長谷川 晃		
IPC分类号	A61B1/00 G01N21/64		
FI分类号	A61B1/00.300.D G01N21/64.F A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/045.610 A61B1/045.618		
F-TERM分类号	2G043/BA16 2G043/EA01 2G043/EA14 2G043/FA01 2G043/FA06 2G043/GA04 2G043/GA25 2G043/GB01 2G043/GB21 2G043/HA05 2G043/JA02 2G043/JA03 2G043/KA02 2G043/KA05 2G043/NA06 4C061/CC06 4C061/FF47 4C061/HH04 4C061/HH51 4C061/LL02 4C061/NN01 4C061/NN07 4C061/PP12 4C061/QQ04 4C061/QQ09 4C061/RR04 4C061/RR14 4C061/RR26 4C061/SS21 4C061/YY02 4C061/YY12 4C061/YY18 4C161/CC06 4C161/FF47 4C161/HH04 4C161/HH51 4C161/LL02 4C161/NN01 4C161/NN07 4C161/PP12 4C161/QQ04 4C161/QQ09 4C161/RR04 4C161/RR14 4C161/RR26 4C161/SS21 4C161/YY02 4C161/YY12 4C161/YY18		
代理人(译)	上田邦夫 藤田 考晴		
其他公开文献	JP2008061969A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种荧光观察装置，即使分布在活组织中的荧光染料被局部化，也可以精确地区分正常组织和异常组织。解决方案：用于活组织的荧光观察装置配备有激发光光学系统9，用于照射激发光以同时或分时激发第一荧光染料和第二荧光染料到粘附或吸收第一荧光染料的活体组织，以选择性地染色正常组织和活组织中的异常组织和荧光波长或吸收波长不同于第一荧光染料的第二荧光染料和已知的针对第一荧光染料的浓度比和对活体组织的吸收率，荧光检测部分3至少至少一旦在检测来自激发光光学系统的激发光激发的第一荧光染料的荧光之前检测来自第二荧光染料的荧光，并且补偿处理部分18补偿由荧光检测部分3检测到的第一荧光染料的荧光信息。基于荧光检测部分3检测到的来自第二荧光染料的荧光信息

