(19)日本国特許庁（ＪＰ）　　(12) **公表特許公報**（Ａ）　　(11)特許出願公表番号

特表2003－527916

(P2003－527916A)

(43)公表日 平成15年9月24日(2003.9.24)

(51)Int.Cl⁷	識別記号	ＦＩ			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｂ 1/00	300	Ａ６１Ｂ 1/00	300	Ｄ	２Ｇ０４３
			300	Ｔ	２Ｇ０５９
Ｇ０１Ｎ 21/21		Ｇ０１Ｎ 21/21		Ｚ	４Ｃ０６１
21/27		21/27		Ａ	
21/64		21/64		Ｚ	

審査請求 未請求　予備審査請求（全 32数）

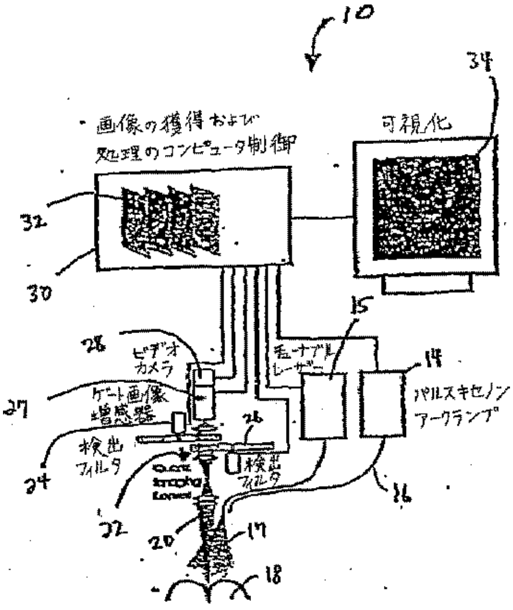
(21)出願番号　特願2001－570180(P2001－570180)
(86)(22)出願日　平成13年3月28日(2001.3.28)
(85)翻訳文提出日　平成14年9月27日(2002.9.27)
(86)国際出願番号　PCT/US01/10366
(87)国際公開番号　WO01/072216
(87)国際公開日　平成13年10月4日(2001.10.4)
(31)優先権主張番号　60/192,542
(32)優先日　平成12年3月28日(2000.3.28)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　ボード・オブ・リージェンツ，ザ・ユニヴァーシティ・オヴ・テキサス・システム
アメリカ合衆国、　78701　テキサス、オースティン、ウェスト・セヴンス・ストリート　201
(72)発明者　ウトジンガー，　アース
アメリカ合衆国　テキサス　78757，　オースティン，　レッドランズ　1905
(74)代理人　弁理士　山本　秀策　（外２名）

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 診断用マルチスペクトルデジタル画像化のための方法および装置

(57)【要約】
組織のマルチスペクトル画像を生じさせるための方法および装置。このマルチスペクトル画像は、頸部癌のような状態の検出および診断のための、診断ツールとして使用され得る。一次放射線が、照射源を用いて発生される。この一次放射線は、第一の波長および第一の偏光を選択するために、フィルタリングされる。組織が、このフィルタリングされた一次放射線で照射されて、二次放射線を発生させ、これは、第二の波長および第二の偏光を選択するために、フィルタリングされる。このフィルタリングされた二次放射線は、検出器を用いて収集され、そして組織の複数のマルチスペクトル画像が、第一および第二の波長ならびに第一および第二の偏光の異なる組合せに従って、検出器と作動可能な関係にある分析ユニットを用いて、生成される。本発明を利用する装置としては、内視鏡およびコルポスコープが挙げられる。



【特許請求の範囲】

【請求項１】　組織のマルチスペクトルの蛍光画像、反射率画像、および偏光反射率画像を生じさせるための装置であって、以下：

該組織を放射線で照射するよう構成された、照射源；

該組織からの放射線を収集するよう構成された、検出器；

該照射源と作動可能な関係にある照射フィルタであって、該照射フィルタは、該源から該組織へと指向される、第一の波長および第一の偏光の放射線を選択するよう構成されている、照射フィルタ；

該検出器と作動可能な関係にある検出フィルタであって、該検出フィルタは、該組織から該検出器へと指向される、第二の波長および第二の偏光の放射線を選択するよう構成されている、検出フィルタ；ならびに

該検出器と作動可能な関係にある分析ユニットであって、該分析ユニットは、第一および第二の波長ならびに第一および第二の偏光の異なる組合せに従って、該組織の複数のマルチスペクトルの蛍光画像、反射率画像、および偏光反射率画像を複合画像として生じさせるよう構成されている、分析ユニット、

を備える、装置。

【請求項２】　前記第一の波長および第二の波長が等しい、請求項１に記載の装置。

【請求項３】　前記第一の偏光および第二の偏光が等しい、請求項１に記載の装置。

【請求項４】　請求項１に記載の装置であって、さらに、以下：

前記照射源と作動可能な関係にある照射光学機器であって、該照射光学機器は、該照射源から前記組織へと放射線を指向するよう構成されている、照射光学機器；および

該組織と作動可能な関係にある画像化光学機器であって、該画像化光学機器は、該組織から前記検出器へと放射線を指向するよう構成されている、画像化光学機器、

を備える、装置。

【請求項５】　前記照射光学機器がファイバー束を備える、請求項４に記載

の装置。

【請求項６】　前記検出光学機器がファイバー束を備える、請求項４に記載の装置。

【請求項７】　前記照射フィルタが前記照射源と一体的である、請求項１に記載の装置。

【請求項８】　前記検出フィルタが前記検出器と一体的である、請求項１に記載の装置。

【請求項９】　前記照射源がチューナブルパルスレーザーを含む、請求項１に記載の装置。

【請求項１０】　前記照射源がパルス閃光を含む、請求項１に記載の装置。

【請求項１１】　前記検出器がＣＣＤカメラを備える、請求項１に記載の装置。

【請求項１２】　前記照射フィルタが、帯域フィルタ、フィルタホイール、またはチューナブルフィルタを備える、請求項１に記載の装置。

【請求項１３】　前記チューナブルフィルタが、超音波光学フィルタまたは液晶フィルタを備える、請求項１２に記載の装置。

【請求項１４】　前記検出フィルタが、帯域フィルタ、フィルタホイール、またはチューナブルフィルタを備える、請求項１に記載の装置。

【請求項１５】　前記チューナブルフィルタが、超音波光学フィルタまたは液晶フィルタを備える、請求項１４に記載の装置。

【請求項１６】　前記照射フィルタおよび検出フィルタが一体的である、請求項１に記載の装置。

【請求項１７】　前記組織が頸部を含む、請求項１に記載の装置。

【請求項１８】　前記複数のマルチスペクトル画像が、おおよそ頸部全体の画像を含む、請求項１に記載の装置。

【請求項１９】　前記装置が内視鏡に接続されている、請求項１に記載の装置。

【請求項２０】　前記装置がコルポスコープに接続されている、請求項１に記載の装置。

【請求項２１】　前記複合画像が、前記組織の１つ以上の病巣の大きさに関する情報を含む、請求項１に記載の装置。

【請求項２２】　組織のマルチスペクトルの蛍光画像、反射率画像、および偏光反射率画像を生じさせるための方法であって、以下：

照射源を用いて一次放射線を発生させる工程；

該一次放射線をフィルタリングして、第一の波長および第一の偏光を選択する工程；

該組織を該フィルタリングされた一次放射線で照射して、二次放射線を発生させる工程；

該二次放射線をフィルタリングして、第二の波長および第二の偏光を選択する工程；

該フィルタリングされた二次放射線を、検出器を用いて収集する工程；

該組織の複数のマルチスペクトルの蛍光画像、反射率画像、および偏光反射率画像を、第一および第二の波長ならびに第一および第二の偏光の異なる組合せに従って、該検出器と作動可能な関係にある分析ユニットを用いて生じさせる工程；ならびに

該組織の複合画像を生じさせる工程であって、該複合画像が、該複数のマルチスペクトルの蛍光画像、反射率画像、および偏光反射率画像の１つ以上の特徴を組み込む、工程、

を包含する、方法。

【請求項２３】　前記複合画像を使用して、１つ以上の病巣の大きさを決定する工程をさらに包含する、請求項２２に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

（発明の背景）

本願は、Ｕｒｓ　Ｕｔｚｉｎｇｅｒ、Ｒｅｂｅｃｃａ　Ｒｉｃｈａｒｄｓ　Ｋｏｒｔｕｍ、Ｃａｌｕｍ　ＭａｃＡｕｌｅｙ、およびＭｉｃｈｅｌｅ　Ｆｏｌｌｅｎによって２０００年3月２８日に出願された、発明の名称「Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ　ｆｏｒ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ　Ｍｕｌｔｉｓｐｅｃｔｒａｌ　Ｄｉｇｉｔａｌ　Ｉｍａｇｉｎｇ」の仮出願番号６０／１９２，５４２の優先権を主張する。上記開示の文章全体が、一部放棄することなく、本明細書中に参考として具体的に援用される。

【０００２】

（１．発明の分野）

本発明は、一般に、診断用画像化の分野に関する。より具体的には、本発明は、種々の組織における種々の状態を診断するために使用され得る、マルチスペクトル画像を生じさせるための方法および装置に関する。なおより具体的には、本発明は、蛍光、反射率、および偏光反射率の画像化技術を使用して、マルチスペクトルデジタル画像を生じさせるための方法および装置に関する。

【０００３】

（２．関連技術の説明）

過去５０年間にわたって、パパニコラウ染色塗抹標本（「Ｐａｐ標本」）は、頸部癌による死亡率を低下させる努力の基礎となっている。Ｐａｐ標本は、頸部癌の末期を同定するので、効果的である。現在の推定では、毎年６千万～７千万のＰａｐ標本が、合衆国において実施されている。従って、Ｐａｐ標本は、頸部癌の検出において標準となっている。医療共同体におけるこの広範な容認にもかかわらず、研究は、Ｐａｐ標本のスクリーニングが低等級の癌性病巣の５０％～８０％、そして高等級の癌性病巣の１５％～３０％さえを検出し損なうことを示す。

【０００４】

Ｐａｐ標本スクリーニングを実施する場合に、婦人科医は、剥脱した細胞を頸

部の表面から収集し、そしてこれらの細胞をスライドに載せ、これらのスライドは、さらなる試験のために細胞学者に送付される。次いで、細胞学者は、スライドに載せられた細胞を再調査し、そして異常な細胞を探す。異常な細胞が見出された場合には、このＰａｐ標本は陽性であるとみなされる。異常な細胞が見出されない場合には、このＰａｐ標本は陰性であるとみなされる。Ｐａｐ標本のスライドが細胞学者によって適切に評価され得ないこともまた、起こり得る。これは、不十分な細胞計数、不適切なスライド固定などのような、Ｐａｐ標本収集プロセスに関連する技術的問題に起因する。

【０００５】

頸部疾患の初期段階において、異常な細胞剥脱が遅くなり、そして最も異常な細胞が、表面の下に位置するか、または頸部表面を覆うケラチンバリアによって捕獲される。これらの状況において、Ｐａｐ標本スクリーニングプロセスは、異常な細胞がアクセス不可能であること（これらの細胞は、その他の点では、癌性組織または前癌性組織の指標である）に起因して、頸部の健康の比較的非感受性の指標である。ヒトパピローマウイルス（「ＨＰＶ」）は、ケラチンバリアが剥脱する最も通常の原因である。さらに、合衆国の人口の有意な部分がこのウイルスを有し、従って、Ｐａｐ標本を主要なスクリーニング手順として使用する場合に、頸部癌の検出の挑戦を複雑化することが一般に公知である。

【０００６】

Ｐａｐ標本スクリーニングに付随する種々の問題に起因して、Ｐａｐ標本手順が、高い偽陰性と高い偽陽性との両方の比率を有することが、周知である。それにもかかわらず、その癌検出の欠点にもかかわらず、Ｐａｐ標本スクリーニングは、頸部癌の初期の検出のための実用的かつ経済的な手順であると、一般に認識されている。Ｐａｐ標本プロセスは、初期スクリーニングンために設計されるが、コルポスコピーおよび関連する手順が一般的に使用されて、Ｐａｐ標本の異常性を確認し、そして癌性病巣および潜在的な癌性病巣を分類する。

【０００７】

１９２５年の導入以来、コルポスコピーは、Ｐａｐ標本スクリーニングによって可能な頸部異常を有すると確認された患者に対する追跡臨床手順として、広範

な認識を習得した。コルポスコピーは、異常なＰａｐ標本を有する患者を評価する際に非常に効果的であり、従って、西洋世界において、この状況に対して医療の標準となっていることが一般に認識されいてる。合衆国において毎年約４百万のコルポスコピー試験が、現在実施されていると推定される。しかし、その慣用的な使用は時間を浪費し、そして費用がかかる。さらに、適切なコルポスコピー試験は、試験者の経験によって制限される。

【０００８】

コルポスコピーは、独自の一連の困難に直面している。それは、開業医の経験に大きく依存する、主観的な評価および質である。これは、偽陰性評価に関連する有意な法的危険性を伴って、時間を浪費し、従って、高価である。特定の型のコンピュータ補助コルポスコピーは、高品質画像を作成するための特定の型の画像データを発生させ得、格納し得、そして操作し得るが、一般に扱いにくく、そして高価である。このようなコルポスコープは、５～７メートル長の同軸ケーブルを通して、遠隔コンピュータに信号を送信する。コルポスコープは、頸部を可視化するために動かされるので、配線が患者または他の設備に絡まり得る。さらに、コンピュータおよびビデオモニタの遠隔位置は、試験が実施されているときに患者が画像を見ることを妨げる。従って、これらのコルポスコープは、試験の間に患者に満足のいかない設定を提供する。さらに、ビデオモニタの遠隔位置はまた、コルポスコープを操作している間に医師が画像を見ることを困難にする。

【０００９】

伝統的なコルポスコープは、単一の型の画像化（反射率）に依存する。しかし、反射率データは、試験されている組織の状態の完全な映像を提供しない。さらに、伝統的なコルポスコピーのために使用される検出器は、最も頻繁には、ヒトの眼である。従って、コルポスコープから得られる情報の正確な分析は、操作者の、器具を通して見えるものを解釈する技能に大きく依存する。特定の光学フィルタが使用されて、特定の型の組織のコントラストを増加させるかまたは強調し得るが、操作者は依然として、偽陰性評価を回避するために、比較的高レベルの技能を示す。

【００１０】

従って、頸部癌をスクリーニングおよび検出する分野において、伝統的なコルポスコピーを増強または置換して、より正確な、リアルタイムの診断を可能にし得る、装置および方法に対する必要性が存在する。具体的には、マルチスペクトル画像化技術を使用して、例えば頸部前癌を検出するために使用され得る、高解像度の二次元画像を提供する技術に対する必要性が、存在する。

【００１１】

（発明の要旨）

１つの局面において、本発明は、組織のマルチスペクトル画像を生じさせるための装置である。この装置は、照射源、検出器、照射フィルタ、検出フィルタ、および分析ユニットを備える。この照射源は、放射線で組織を照射するよう構成される。この検出器は、組織からの放射線を収集するよう構成される。この照射フィルタは、照射源と作動可能な関係にあり、そして源から組織へと指向される、第一の波長および第一の偏光の放射線を選択するように構成されている。本明細書中において使用される場合に、「波長」とは、単一の波長のみでなく、ある範囲の波長をも同様に含むと広義に解釈されるべきである。同様に、本明細書中において使用される場合に、「偏光」とは、単一の偏光配向のみでなく、ある範囲の偏光をも同様に含むと広義に解釈されるべきである。この検出フィルタは、検出器と作動可能な関係にあり、そして組織から検出器へと指向される、第二の波長および第二の偏光の放射線を選択するように構成されている。この分析ユニットは、検出器と作動可能な関係にあり、そして第一および第二の波長、ならびに第一および第二の偏光の異なる組合せに従って、組織の複数のマルチスペクトル画像を生じさせるよう構成されている。

【００１２】

他の局面において、第一および第二の波長は等しくあり得る。第一および第二の偏光は等しくあり得る。この装置はまた、照射光学機器および画像化光学機器を備え得る。この照射光学機器は、照射源と作動可能な関係にあり得、そして照射源から組織へと放射線を指向するよう構成され得る。この画像化光学機器は、組織と作動可能な関係にあり得、そして組織から検出器へと放射線を指向するよう構成され得る。この照射光学機器は、ファイバー束を備え得る。この検出光学

機器は、ファイバー束を備え得る。照射フィルタは、照射源と一体的であり得る。検出フィルタは、検出器と一体的であり得る。照射源は、チューナブルパルスレーザーを含み得る。照射源は、パルス閃光を含み得る。検出器は、ＣＣＤカメラを備え得る。照射フィルタは、帯域フィルタ、フィルタホイール、またはチューナブルフィルタを備え得る。このチューナブルフィルタは、超音波光学フィルタまたは液晶フィルタを備え得る。この検出フィルタは、帯域フィルタ、フィルタホイール、またはチューナブルフィルタを備え得る。このチューナブルフィルタは、超音波光学フィルタまたは液晶フィルタを備え得る。これらの照射フィルタおよび検出フィルタは、一体的であり得る。組織は、頸部を含み得る。複数のマルチスペクトル画像は、おおよそ頸部全体の画像を含み得る。複数のマルチスペクトル画像は、蛍光、反射率、偏光反射率の画像、またはこれらの任意の組合せを含み得る。この装置は、内視鏡と接続され得る。この装置は、コルポスコープと接続され得る。この分析ユニットはまた、組織の複合画像を生じさせるよう構成され得、この複合画像は、複数のマルチスペクトル画像の１つ以上の特徴を組み込む。この複合画像は、組織の１つ以上の病変の大きさに関する情報を含み得る。

【００１３】

別の局面において、本発明は、組織のマルチスペクトル画像を生じさせるための方法である。一次放射線が、照射源を用いて発生される。この一次放射線は、第一の波長および第一の偏光を選択するためにフィルタリングされる。組織は、このフィルタリングされた一次放射線で照射されて、二次放射線を発生させる。この二次放射線は、第二の波長および第二の偏光を選択するためにフィルタリングされる。このフィルタリングされた二次放射線は、検出器を用いて収集される。組織の複数のマルチスペクトル画像が、第一および第二の波長、ならびに第一および第二の偏光の異なる組合せに従って、検出器と作動可能な関係にある分析ユニットを用いて、生じる。

【００１４】

他の局面において、この方法はまた、組織の複合画像を発生させる工程を包含し得、この複合画像は、複数のマルチスペクトル画像の１つ以上の特徴を組み込

む。この方法はまた、この複合画像を使用して、１つ以上の病変の大きさを決定する工程を包含し得る。この複数のマルチスペクトル画像は、蛍光、反射率、偏光反射率の画像、またはこれらの任意の組合せを含み得る。

【００１５】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、そして本発明の特定の局面をさらに実証するために含まれる。本発明は、本明細書中に提示される特定の実施形態の詳細な説明と組み合わせて、これらの図の１つ以上を参照することによって、よりよく理解され得る。

【００１６】

（例示的な実施形態の説明）

本開示は、研究、分析、および／または診断のために使用され得る、マルチスペクトル画像を生じさせるための装置および方法を記載する。１つの実施形態において、デジタルコルポスコープが、頸部を画像化するため、および前癌を検出するために、使用され得る。このようなコルポスコープは、操作者の可視化技能に過度に依存することなく、自動化された癌のスクリーニングおよび頸部の診断を、有利に可能にする。

【００１７】

本明細書中に記載される技術を使用する、頸部の二次元画像化は、光学診断を大いに改良する。画像からの文脈上の分類技術は、診断の正確さを増加させる。なぜなら、１つの画像の位置における情報が、近隣の情報に関連付けられ得るからである。さらに、二次元データは、例えば、病変の大きさを決定するために使用され得、従って、前癌領域の発達および広がりをモニタリングするために使用され得る。

【００１８】

図１、２、および３は、本開示の実施形態による、頸部の画像化のためのデジタルコルポスコープを示す。このコルポスコープは、蛍光、反射率、および／または偏光反射率の画像の組合せまたは選択を集める。図１の装置１０は、照射源１４および１５、検出器２８、検出フィルタ２４および２６、光学機器２２、分析ユニット３０、ならびに可視化ユニット３４を備える。図２の装置１１は、照

射源１４、照射フィルタ６４、検出フィルタ６６、検出器２８、光学機器２２、分析ユニット３０、および可視化ユニット３４を備える。図３の装置３００は、照射源１４、検出器２８、検出フィルタ２４およびお２６、光学機器２２、偏光器３２０、分析ユニット３０、ならびに偏光器－分析器３１０（これは、励起光（すなわち照射光）の偏光に対して平行かまたは垂直な（あるいは他の配向の）偏光を有する光を収集する）を備える。

【００１９】

操作において、照射源１４および１５は、放射線（図１および３の要素１７、図２の要素６７を参照のこと）を用いて、組織１８を照射する。１つの実施形態において、１つ以上の照射フィルタ（図１には明白には示さない）は、組織１８に指向される照射放射線の１つ以上の波長および／またはこの照射放射線の１つ以上の偏光を選択するよう構成され得る。１つの実施形態において、このようなフィルタは、照射源１４および／または１５と一体的であり得る。例えば、源１４および／または１５がレーザー源である場合には、これらのレーザー源は、当該分野において公知のようにチューニングされて、１つ以上の異なる波長を放出し得る。同様に、これらのレーザー源は、当該分野において公知であるように、適切な光学デバイス（一体的かまたは一体的ではない）に接続されて、偏光特性に影響を与え得る。

【００２０】

１つの実施形態において、照射源１５は、蛍光励起源として使用するための、チューナブルパルスレーザーであり得る。パルス化された操作は、室内光の影響を最小にする、ゲート検出技術を可能にする。この光源は、第二高調波振動数および第四高調波振動数の発生を伴う、Ｎｄ　ＹＡＧレーザーに基づき得る。しかし、本開示の利点を用いて、いくつかの他のレーザー源が、本発明における使用のために適切であり得ることが、当業者に明らかである。光学パラメトリック発振器を使用して、約３００～５００ｎｍで調節可能なパルス光を発生させ得る。このパルスは、約１０Ｈｚの繰返し数および１パルスあたり約５ｍＪの平均を有するよう選択され得る。これらのパラメータは、頸部全体（直径約３ｃｍ）の照射と、１秒未満の蛍光の検出との同時の実施を可能にする。

【００２１】

１つの実施形態において、蛍光画像は、光学機器２０のような、紫外線透過画像化光学機器を用いて得られ得る。頸部までの大きな作業距離（約３０ｃｍより大）が必要とされ得るので、光は、小口径の対物レンズで収集され得る。従って、このような実施形態においては、高感度の検出器が必須である。蛍光画像は、１６までの異なる発光波長で得られ得る。コンピュータにより制御されるフィルタホイール（例えば、図１および３の要素２４および２６を参照のこと）に設置される画像化帯域フィルタを使用して、所望の発光波長範囲を選択し得る。１つの実施形態において、画像増感器２７、ＣＣＤカメラ２８の組合せによって、ゲート化された（ｇｒａｔｅｄ）検出が可能にされる。このようなカメラは、１秒間あたり約５フレームの、低い光画像を検出することが可能であり得る。

【００２２】

反射率測定を使用する実施形態（図１、２、および３を参照のこと）において、蛍光源は、パルスキセノン閃光で置換され得る（図１、２、および３の照射源１４を参照のこと）。約３００Ｈｚの繰返し数の最大１５０ｍＪのパルスエネルギーが、約２２５～１１００ｎｍのスペクトル範囲にわたって放出され得る。注文品（または市販）の誘電材料被覆ミラーを使用して、約２９０～６５０ｎｍの所望の範囲を反射し、不必要な紫外線および赤外線を最小にし得る。照射源１４（これは、直径が約１．２インチであり得る）をコルポスコープに設置し得、そして視準レンズが、頸部の一部または全体をカバーするように、照射角を変化させ得る。コルポスコープにおいて利用可能な空間がこのような一体化を可能にしない場合には、可撓性のファイバー束を使用して、照射（これは、波長および／または偏光によってフィルタリングされ得る）をコルポスコープに伝達し得る。偏光反射率研究のためには、コリメータの出力は、当該分野において公知であるように、Ｇｌａｎ偏光器で直線偏光され得る。

【００２３】

偏光反射率画像のためには、反射率計測器は、以下のさらなる変化を必要とし得る。偏光フィルタ（図２の照射フィルタ６４、図３の偏光器３２０を参照のこと）を使用して、直線（または別の配向）に偏光された照射光（５０％透過率）

を選択し得る。同じ特徴を有する偏光フィルタが、機械的フィルタホイールに設置され得、そして垂直な特徴を有するものが検出器２８（これは、画像化カメラであり得る）の前に設置され得る。１０より多くの波長が測定される必要がある場合には、スペクトル分解された反射率を測定するために、液晶チューナブルフィルタなどが使用され得る。多くのチューナブルフィルタは、偏光技術に基づくので、交差偏光の検出は、このチューナブルフィルタの前の可変の遅延を必要とし得る。この遅延剤は、可変でなければならない。なぜなら、遅延の程度は波長に依存するからである。高いダイナミックレンジを有するカメラのような検出器が必要であり得る。なぜなら、予測される有用な反射率の変動は、全強度の２％未満であり得るからである。

【００２４】

１つの実施形態において、１つ以上の検出フィルタ（例えば、フィルタ２４および２６）が、検出器２８と作動可能な関係で配置され得る。検出フィルタ２４および２６は、検出器２８を通過するための１つ上の波長および／または１つ以上の偏光を選択するよう構成され得る。図示されるように、検出器２８は、画像増感器と作動可能な関係で配置され得る。図示されるように、検出フィルタ２４および２６は、分析ユニット３０を介して照射源１４および１５（ならびにこれらに付随する任意の照射フィルタ）に電子的に接続され得、その結果、照射フィルタおよび検出フィルタの波長および／または偏光は、マルチスペクトル画像を生じさせるように、互いに対して調節され得る。例えば、図１の３２によって示されるような$λ_1$，$λ_2$のマルチスペクトル画像を生じさせるために、第一の波長$λ_1$は、照射フィルタによって選択され得、そして第二の波長$λ_2$は、検出フィルタによって選択され得る。

【００２５】

１つの実施形態において、頸部から反射される光（図１および３の要素２０、図２の要素６９を参照のこと）は、誘電帯域フィルタでフィルタリングされ得、次いで、検出器２８（これは、増感ＣＣＤカメラであり得る）を用いて画像化され得る。このカメラは、蛍光画像化のために使用される検出器と等価であり得る。診断情報を得るために必要とされるフィルタの数が１６を超える場合には、誘

電帯域フィルタを搭載する機械的フィルタホイールの変わりに、液晶チューナブルフィルタが使用され得る。実際に、放射線をフィルタリングするために適切な他の任意の型のフィルタが使用され得る。例えば、１つの実施形態においては、超音波光学フィルタが使用され得る。当該分野において公知であるように、フィルタは、利用される波長範囲を考慮に入れて選択され得る。例えば、液体チューナブルフィルタを通しての伝達は、ＵＶ～３８０ｎｍに制限され、そして約３００ｎｍ未満で起こるタンパク質吸収は、誘電フィルタを用いてのみ測定され得る。

【００２６】

１つの実施形態において、分析ユニット３０は、関連する波長フィルタおよび偏光フィルタを結合および／または制御するためにのみ構成され得るのみでなく、波長および／または偏光の値の異なる組合せに従って、組織１８の複数のマルチスペクトル画像３２を発生させるようにもまた構成され得る。分析ユニット３０は、複合画像として画像を表示し得、この複合画像は、画像３２の１つ以上の特徴を単一の画像に組み込んでいる。画像は、可視化ユニット３４に表示され得る。

【００２７】

上記蛍光および反射率の画像化の参照によって記載したように、本明細書中に開示されるデジタルコルポスコープ（および付随する方法論）を、いくつかの異なる種々の光学診断技術の組合せを用いて、実現し得る。本発明者らは、この技術の組合せが、診断の正確さをさらに増強することを見出した。例えば、蛍光は、組織代謝に対して感受性であり得、一方で反射率は、組織構造に対して感受性であり得る。偏光を使用して、単一または最小の後方散乱光を選択し得る。前癌変化および癌性変化（ならびに多くの他の組織状態）は、これらの光学特性のいずれか１つ、任意の組合せ、または全てに影響を与え得る。これらの変化に注目することによって、首尾よい診断分析が可能となる。

【００２８】

既に記載したように、本明細書中に開示される装置および方法論は、蛍光画像化を使用し得る。蛍光画像化（これの原理は当該分野において周知である）は、

肺および膀胱における診断用ツールとして首尾よく使用されており、そしてまた、皮膚に対しても提唱されている。

【００２９】

さらに、反射率画像化（これの原理は当該分野において周知である）もまた、本明細書中に開示される装置および方法論とともに使用され得る。コルポスコープを用いる頸部の反射率画像化は、標準的な診断手順である。スペクトルのフィルタリングは、異常な領域の可視化を増強する。増加したスペクトル分解能は、酸素化されたヘモグロビン（４１５、５４５、および５７７ｎｍ）および脱酸素化されたヘモグロビン（４３０、および５５５ｎｍ）の吸収ピークを標的化し得る。パルス酸素計測法においてと同様に、組織の酸素化は、等吸収点（５６８および５８７ｎｍ）の周囲の波長において反射率を測定することによって、計算され得る。正確さは、さらなる波長からのデータを用いて散乱および吸収をモデル化することによって、増加し得る。

【００３０】

偏光された反射率画像は、頸部組織の上部３００μｍ（これは、腫瘍性変化が起こる位置である）のみから散乱された光を含み得る。当該分野において公知であるように、偏光技術を使用して、これらの層からの光を抽出し得る。最上の組織層において生じる光は、最小量の散乱事象を伴って後方散乱し得、従って、その偏光を維持する。この光は、反射された光全体の約５％であり得る。偏光で組織が照射される場合には、平行偏光したフィルタ画像と垂直偏光したフィルタ画像との差を減算することにより、より深い組織層から生じる光の約９０％が除去される。画像による標準化（すなわち、平行フィルタ画像および垂直フィルタ画像の合計）は、共通の減衰を相殺する。鏡面反射された光は、この表面に対してわずかに傾斜したカメラによって、相殺され得る。頸部は湾曲しているので、異なる角度からの少なくとも２つの測定がなされる必要があり得る。

【００３１】

核のサイズ（これは次いで、いくつかの異なる組織分類に相関し得る）が、本開示の技術を使用して測定され得る。具体的には、核のサイズは、微細構造の反射率スペクトルに基づいて測定され得る。これらの微細構造測定は、拡散散乱お

よび吸収の、数学的にモデル化された成分を除去することによって、反射率信号から抽出され得る。核のサイズ分布は、当該分野において公知であるように、約４００～７００nmのスペクトル範囲のフーリエ変換を用いて計算され得る。良好なスペクトル分解能および１００を超える信号対ノイズ比が、この技術のために必要であり得る。

【００３２】

１つの実施形態において、偏光フィルタリングは、ミー散乱理論と組み合わせられて、２０００年3月２８日に出願された、発明の名称「Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ ｆｏｒ Ｐｏｌａｒｉｚｅｄ Ｒｅｆｌｅｃｔａｎｃｅ Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ」の仮出願番号６０／１９２，５４０（これは、その全体が本明細書中に参考として援用される）に記載されるような、測定したデータの複雑な物理的モデル化の必要なしに、核のサイズ分布を得ることが可能である。

【００３３】

本明細書中に開示され、そして特許請求される、全ての方法、システム、および装置は、本開示を参照して、過度の実験なしに作製および実施され得る。本発明の技術は、特定の実施形態の観点で記載されているが、本発明の概念、意図および範囲からのいかなる逸脱もなしに、開示される方法論および本明細書中に記載される方法の工程に対して多数の改変が適用され得ることが、当業者によって理解される。

【００３４】

（実施例１）

蛍光励起－発光行列（ＥＥM）のインビボ測定を実施し、そして得られたデータを分析して、頸部新形成の診断のために最適な励起波長を決定し、そしてこの励起波長の組合せの感度および特異性を評価した。

【００３５】

（１．材料）

適切な患者は、妊娠しておらず、異常なＰａｐ標本に関連した、１８歳を超える患者を含んだ。全ての患者は、人口統計学的面接、危険因子の質問、完全な病

歴および身体検査、ならびに外陰部、膣および頸部の全体のコルポスコピーを受けた。最初に、各患者は、尿による妊娠試験、クラミジアおよびゴノレア（ｇｈｏｎｏｒｒｈｅａ）の培養、ならびにパパニコラウ塗抹試験を受けた。さらに、患者は、Ｖｉｒａｐａｐ試験（ＤｉＧｅｎｅ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ）ならびにＨＰＶ　ＤＮＡおよびｍＲＮＡのサンプリングを受けた。各患者は、ＦＳＨ、エストラジオール、およびプロゲステロンのレベルのために、採血された。最後の月経期間および月経履歴を、各患者に尋ねた。

【００３６】

コルポスコピーの間に、コルポスコープ的に正常な２つの部位およびコルポスコープ的に異常な１つの部位を、コルポスコープ士の医師または看護婦が選択し、そして蛍光ＥＥＭを、これら３つの部位から測定した。これらの部位が扁平上皮または円柱上皮に対応するか、または変換ゾーンに対応するかを、記録した。

【００３７】

蛍光測定に続いて、各部位を生検し、そして組織病理学的診断に供した。各パパニコラウ塗抹試験を、その日の医療に割り当てられた臨床医が読み取り、そして引き続いて、試験細胞学者が再調査した。矛盾した症例を、試験細胞学者がコンセンサス診断について三回目に再調査した。各生検を、その日の医療に割り当てられた臨床医が読み取り、そして引き続いて、試験組織病理学者が再調査した。再度、矛盾する症例を、試験組織病理学者が、コンセンサス診断について三回目に再調査した。標準的な診断基準を使用し、そしてコンセンサス診断カテゴリーは、以下を含んだ：正常な扁平上皮、正常な円柱上皮、低等級の扁平上皮内病変（ＬＧＳＩＬ）、高等級の扁平上皮内病変（ＨＧＳＩＬ）および侵襲性の癌。

【００３８】

（２．計装）

本発明の装置の１つの実施形態を使用して、蛍光励起－発光行列（ＥＥＭ）を測定した。この装置は、蛍光発光スペクトルを、１６の蛍光励起波長で、３３０ｎｍ～４８０ｎｍの範囲で、１０ｎｍの増分で、７ｎｍのスペクトル分解能で測定した。この装置は、光ファイバープローブ、励起光を提供するためのモノクロメーターおよびポリクロメーターに接続されたキセノンアークランプ、ならびに

蛍光強度を発光波長の関数として記録するための熱電的に冷却されるＣＣＤカメラを組み込んだ。

【００３９】

（３．測定）

陰性コントロールとして、バックグラウンドＥＥＭを、蒸留水を満たした非蛍光性瓶中に浸漬したプローブを用いて、各日の開始時に得た。次いで、蛍光ＥＥＭを、エチレングリコールに溶解したローダミン６１０（Ｅｘｃｉｔｏｎ，Ｄａｙｔｏｎ，ＯＨ）（2mg／mL）の溶液を含む石英キュベットの表面に配置したプローブを用いて、各患者の測定の開始時に測定した。

【００４０】

検出システムの不均一なスペクトル応答を補正するために、２つの較正源のスペクトルを、試験の開始時に測定した。可視光において、ＮＩＳＴ追跡可能較正タングステンリボンフィラメントランプを使用し、そしてＵＶにおいて、重水素ランプを使用した（５５０Cおよび４５D、Ｏｐｔｒｏｎｉｃ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｉｎｃ．，Ｏｒｌａｎｄｏ，ＦＬ）。較正係数を、これらのスペクトルから誘導した。次いで、患者からＥＥＭを減算した暗電流を、検出システムの不均一なスペクトル応答に対して補正した。

【００４１】

異なる励起波長における蛍光励起光源の強度の変動を、較正されたフォトダイオード（８１８－UV、Ｎｅｗｐｏｒｔ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｏｒｐ．）を使用して作製されるプローブチップにおける各励起波長における強度の測定を使用して、補正した。最後に、各部位からの補正した蛍光強度を、４６０nm励起、５８０nm発光におけるローダミン標準の蛍光発光強度で除算した。従って、含まれるデータは、組織の絶対的な蛍光強度ではなく、ローダミン標準に対する較正された強度単位で与えられる。

【００４２】

プローブを使用する前に、このプローブをＭｅｔｒｉｃｉｄｅ（Ｍｅｔｒｅｘ　Ｒｅｓｅａｒｈ　Ｃｏｒｐ．）で２０分間消毒した。次いで、このプローブを水でリンスし、そして滅菌ガーゼで乾燥した。この消毒されたプローブを膣内に

案内し、そしてこのプローブのチップを、頸部上皮と同一平面上に配置した。次いで、蛍光ＥＥＭを、３つの頸部部位から測定した。各ＥＥＭの測定は、約２分間を要した。

【００４３】

（４．データ分析）

全てのスペクトルを、病理学的結果を知らされていない２人の調査者が再調査した。ソフトウェアのエラー、器具のエラー、操作者のエラー、プローブの移動、および発光スペクトルの少なくとも１つにおいて６００ｎｍ未満の波長における室内光の人為結果の存在に起因してファイルが適切に保存されなかった場合には、スペクトルを放棄した。

【００４４】

蛍光データを分析して、どの励起波長が診断的に最も有用な情報を含むかを決定し、そしてこの情報に基づく診断アルゴリズムの性能を評価した。多変量判別分析に基づくアルゴリズムが、考慮された。第一に、どの励起波長が最も診断的な情報を含むかを決定するために、アルゴリズムを、種々の励起波長における発光スペクトルの組合せに基づいて開発した。

【００４５】

各場合において、アルゴリズム開発プロセス（以下に詳細に記載される）は、以下の主要な工程からなった：（１）患者間の変動を低下させるための、データの予備処理、（２）データセットの次元を減少させるための、データの整理、（３）診断性能が最大化され、そしてトレーニングセットにおける過剰のトレーニングの可能性が最小化されたアルゴリズムを開発するための、特徴の選択および分類、（４）交差確認の技術を使用する、これらのアルゴリズムの評価。

【００４６】

多変量判別アルゴリズムを探求して、正常および腫瘍性の２つの組織学的組織カテゴリーに分離した。腫瘍性のクラスは、ＬＧＳＩＬ、ＨＧＳＩＬまたは癌を有する部位を含み、正常のクラスは、組織学的に正常な部位を含み、扁平化生または慢性および急性の炎症を有した。

【００４７】

単一の測定部位からの蛍光データは、較正された蛍光強度を励起波長および発光波長の関数として含む、行列として表される。この行列の列は、特定の励起波長における発光スペクトルに対応する；この行列の行は、特定の発光波長における励起スペクトルに対応する。各励起スペクトルは、１８の強度測定値を含む；各発光スペクトルは、励起波長に依存して、５０と１３０との間の強度測定値を含む。最後に、発光スペクトルを６００ｎｍ発光において切り捨てて、６００ｎｍを超える、存在する室内光に起因する高度に可変のバックグラウンドを排除した。大部分の多変量データ分析技術は、ベクトルの入力を必要とするので、評価のために選択された励起波長における発光スペクトルを含む列ベクトルを、単一のベクトルに連接した。

【００４８】

以前の研究は、インビボで得られた頸部のスペクトルが、強度において患者間の大きな変動（これは、カテゴリー間の差異より大きくあり得る）を示すことを示した。従って、患者間の変動を減少させ、一方でカテゴリー間の差異を保存するための予備処理法が、探求された。２つの方法が、評価のために選択された：（１）連接されたベクトルにおける全ての発光スペクトルの、そのベクトルに含まれる最大の発光強度による標準化、および（２）各発光スペクトルの、その最大強度への標準化。

【００４９】

この実施例において、蛍光発光スペクトルを、１８の異なる励起波長において測定した。このデータ分析の目的は、励起波長のどの組合せが、最も診断的な情報を含むかを決定することであった。４つまでの励起波長からの発光スペクトルの組合せを考慮した。デバイスを４つの波長に制限することによって、合理的に費用効果的な臨床分光法システムの構築が可能となった。励起波長の最適な組合せを同定するために、１８の可能な励起波長から選択した４つまでの波長の全ての可能な組合せを、評価した。これは、合計で４，０４７の組合せに対して、１８組の１つの励起波長、１５３組の２つの励起波長、８１６組の３つの励起波長、および3，０６０組の４つの励起波長と同等であった。

【００５０】

１～４つの励起波長の４，０４７の組合せの各々に対して、正常な組織と異常な組織とを、全ての可能な波長の組合せにおけるこれらの蛍光発光スペクトルに基づいて分離するための、多変量アルゴリズムを開発した。アルゴリズムの開発は、以下の３工程からなった：（１）予備処理、（２）データの整理および（３）診断性能を最大にする分類アルゴリズムの開発。

【００５１】

データを、上記の２つの標準化スキームを使用して、予備処理した。各標準化に対して、主要な成分分析を、データセット全体を使用して実施し、そして全分散の６５％、７５％、８５％および９５％に相当する固有ベクトルを維持した。これらの固有ベクトルに関連する主要な成分スコアを、各サンプルに対して計算した。次いで、判別関数を作製して、各サンプルを正常または異常に分類した。この分類は、Ｍａｈａｌａｎｏｂｉｓ距離に基づいた。Ｍａｈａｌａｎｏｂｉｓ距離とは、ｎ次元空間におけるデータセットの平均からの点の分離の、多変量測定値である。サンプルを、Ｍａｈａｌｏｎｏｂｉｓ距離がより短い群に分類した。次いで、このアルゴリズムの感度および特異性を、組織学に基づいて診断に対して評価した。

【００５２】

全体の診断性能を、感度および特異性の合計として評価し、従って、誤分類の数を最小にした（疾患の有病率および正常がほぼ等しい場合）。診断アルゴリズムの性能は、含まれる主要な成分スコアに依存した。４つの異なる診断アルゴリズムを、全分散の量の増加の原因である固有ベクトルから誘導された主要な成分スコアを使用して、開発した。主要な成分のスコアの利用可能なプールから、最良の初期性能を与える単一の主要な成分のスコアを同定し、次いで、この性能を最も改善した主要な成分のスコアを選択した。このプロセスを、性能がもはや主要な成分のスコアの追加によって改善されなくなるまで、または全ての利用可能なスコアが選択されるまで、繰り返した。

【００５３】

利用可能な固有ベクトルのプールを、分散基準、ｎ個の最大の固有値の合計が原因である最小分布部分を表す、固有ベクトル有意性レベル（ＥＳＬ）によって

特定する。この研究において、本発明者らは、全分散の６５％、７５％、８５％および９５％に対応する、４つのＥＳＬを試験した。

【００５４】

各ＥＳＬにおいて、アルゴリズムの性能を、各波長の組合せに対して、性能の尺度として感度および特異性の合計を使用して、記録した。次いで、最高の性能を有する励起波長の２５の組合せを同定した。しかし、ＥＳＬが１００％に達する場合に、過剰のトレーニングがより起こりそうになる。なぜなら、固有ベクトルの利用可能なプールは、ノイズに起因する分散を含めてほぼ１００％の分散の原因であるからである。診断的に重要な分散の大きさは、未知である。過剰のトレーニングの危険性を、交差確認を実施してアルゴリズム性能の偏倚されていない評価を得ることによって、上から２５の波長の２つ、３つ、および４つの励起波長の組合せにおいて評価した。

【００５５】

この実験は、上から２５の波長の結果が、以下の範囲であるようであることを明らかにした：

（ａ）２つの波長の組合せに対して（固有ベクトル＝０．６５を用いて）：

第一の波長範囲は、約３３０ｎｍと約３６０ｎｍとの間の範囲である

第二の波長範囲は、約３９０ｎｍと約４４０ｎｍとの間である

（ｂ）２つの波長の組合せに対して（固有ベクトル＝０．９５を用いて）：

第一の波長範囲は、約３４０ｎｍと約３６０ｎｍとの間の範囲である

第二の波長範囲は、約４２０ｎｍと約４６０ｎｍとの間である

（ｃ）３つの波長の組合せに対して（固有ベクトル＝０．６５を用いて）：

第一の波長範囲は、約３４０ｎｍと約３５０ｎｍとの間の範囲である

第二の波長範囲は、約３７０ｎｍと約３９０ｎｍとの間である

第三の波長範囲は、約４２０ｎｍと約４３０ｎｍとの間または約４６０ｎｍと約４７０ｎｍとの間の範囲である

（ｄ）３つの波長の組合せに対して（固有ベクトル＝０．９５を用いて）：

第一の波長範囲は、約３４０ｎｍと約３５０ｎｍとの間の範囲である

第二の波長範囲は、約３６０ｎｍと約３８０ｎｍとの間である

第三の波長範囲は、約４５０ｎｍと約４８０ｎｍとの間の範囲である

（ｅ）４つの波長の組合せに対して（固有ベクトル＝０．６５を用いて）：

第一の波長範囲は、約３４０ｎｍと約３５０ｎｍとの間の範囲である

第二の波長範囲は、約３７０ｎｍと約３９０ｎｍとの間である

第三の波長範囲は、約４２０ｎｍと約４４０ｎｍとの間の範囲である

第四の波長範囲は、約４６０ｎｍと約４８０ｎｍとの間の範囲である。

【００５６】

（実施例２）

上皮の腫瘍性変化は、上皮組織の上部層において起こる。前癌を画像化するために、上皮のこれらの層から生じる光学信号を収集することが重要である。組織が偏光によって照射される場合に、組織の最上層から検出器へと戻って散乱する光の部分は、最小量の散乱事象を経験し、従って、元の偏光を維持する。いくつかの例において、このことはまた、蛍光的に放出される光に対してもそうであり得る。

【００５７】

組織により深く浸透する光は、多重散乱事象の後に散乱されて戻り、そして消極される。照射線の偏光に対して平行な偏光で収集される光の成分は、上皮の上部層から生じる信号および上皮のより深い層からの信号の半分からなる。垂直成分は、多重散乱光の別の半分を含む。以下の手順は、上皮の上部層の選択的画像化のために使用され得る。

【００５８】

第一に、造影剤を適用し得、そして過剰分を洗浄除去し得る。次に、器官部位が偏光で照射され得、そして光学画像が、励起光の偏光に対して平行位置および垂直位置の分析偏光器を用いて、収集され得る。垂直位置において得られる画像が、平行位置において得られた画像から減算され得る。この手順は、上皮組織のより深い間質層から生じる多重散乱光を除去し、そして上皮上層から収集される光を保存する。

【００５９】

蛍光の場合には、画像化の質は、２つの主要な要因に起因して増加し得る。第

一に、間質層の自己蛍光が除かれ得る。第二に、標識されたプローブによって放出される蛍光光子の約半分が組織に入り、ミリメートルのオーダーの距離で内側に拡散し、次いで、この組織の表面に後方散乱される。これらの光子はまた、偏光フィルタリングされた画像から排除され得る。このことは、画像の鮮明度を増加させ、そして蛍光の強度に対する血液吸収の影響を排除する。反射率画像化の場合において、ヘモグロビン吸収と拡散バックグラウンド散乱との両方が、劇的に減少する。偏光画像化のこれらの改良は、前癌の検出および等級付けのための分子特異的バイオマーカーの正確な定量分析の可能性を提供する。

【００６０】

提唱されるアプローチはまた、ヒト生検、および外科的手順の結果としてヒト身体から切除された標本において試験され得る。

【００６１】

（参考文献）

以下の参考文献は、本明細書中に記載されるものに追加の模範的な手続き上かまたは他の詳細をこれらの参考文献が提供する範囲まで、本明細書中に参考として具体的に援用される。

【００６２】

【表１】

1. Lam S. MacAulay C. Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. [Review] [40 refs] Chest 103 (1 Suppl):12S-14S, 1993 Jan.
2. Jichlinski P. Forrer M. Mizeret J. Glanzmann T. Braichotte D. Wagnieres G. Zimmer G. Guillou L. Schmidlin F. Graber P. van den Bergh H. Leisinger HJ., Clinical evaluation of a method for detecting superficial surgical transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of S-aminolevulinic acid: preliminary results, Lasers in Surgery & Medicine. 20(4):402-8, 1997.
3. Sterenborg, NJ. Thomsen S. Jacques SL. Duvic M. Motamedi M. Wagner RF Jr. In vivo fluorescence spectroscopy and imaging of human skin tumors [letter]. Dermatologic Surgery. 21(9):821-2, 1995 Sep.
4. Svanberg K. Wang I. Colleen S. Idvall I. Ingvar C. Rydell R. Jocham D. Diddens H. Bown S. Gregory G. Montan S. Andersson-Engels S. Svanberg S. Clinical multi-colour fluorescence imaging of malignant tumours-initial experience. Acta Radiologica 39(1):2-9, 1998 Jan.
5. Pogue BW, Burke GC, Weave J. Harper DM; Development of Spectrally-Resolved Colposcopc for Early Detection of Cervical Cancer in Biomedical Optical Spectroscopy and Diagnostic, Technical Digest (Optical Society of America, Washington, DC, 1998), pp.87-89.
6. [http://ee.ogi.edu/omlc/news/feb98/polarization/index.html]
7. L.T. Perelman, V. Backman, M. Wallace, G. Zonios, R. Manoharan, A. Nusrat, S. Shields, M. Seiler. C. Lima, T. Hamano, I. Itzkan. J. Van Dam. J.M. Crawford, M.S. Feld, Observation of Periodic Fine Structure in Reflectance from Biological Tissue,: A New Technique for Measuring Nuclear Size Distribution. Physical Review Letters, 80(3), Jan 1998.
8. United States Patent #5,590,660, January 7.1997.
9. United States Patent #5,647,368, July 15, 1997.
10. United States Patent application U.S. #08/632,018.
11. United States Patent #5,421,339.

【図面の簡単な説明】

【図１】

図１は、本発明の１つの実施形態による、蛍光および反射率の画像化のためのデジタルコルポスコープを示す。この実施形態において、励起光が、チューナブルＯＰＯ（光学パラメトリック発振器）を用いるＱスイッチレーザーを用いて、発生する。頸部で励起された蛍光は視準され、そして２つの８位置フィルタホイールを通してフィルタリングされる。蛍光は、増感されたゲートカメラを用いて検出される。

【図２】

図２は、本発明の１つの実施形態による、偏光反射率画像化のためのデジタル

コルポスコープを示す。この実施形態において、パルスキセノン光源からの光は直線偏光され、そして頸部に照射される。反射光が視準され、そして平行および垂直偏光フィルタを通過する。波長は、チューナブルフィルタまたは機械的フィルタホイールのいずれかを用いて、選択される。増感されたＣＣＤカメラを用いて、ゲート検出が可能にされる。

【図３】

図３は、本発明の１つの実施形態による、偏光反射率画像化のためのデジタルコルポスコープを示す。主要な構成要素は、光源、検出器、これらの光源および検出器の前にある偏光器およびフィルタホイール、画像光学機器、ならびにコンピュータを含む。

【図１】

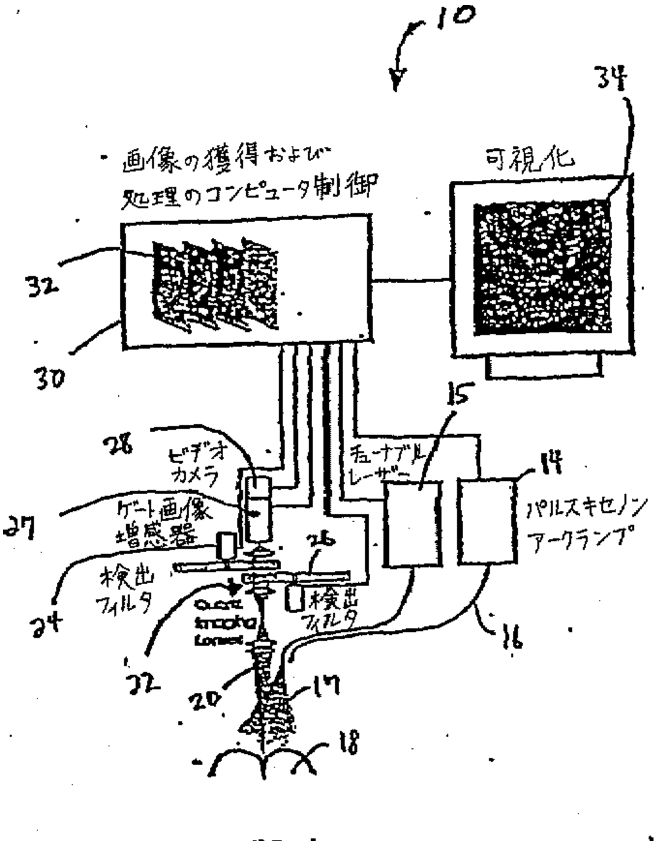


FIG. 1

【図２】

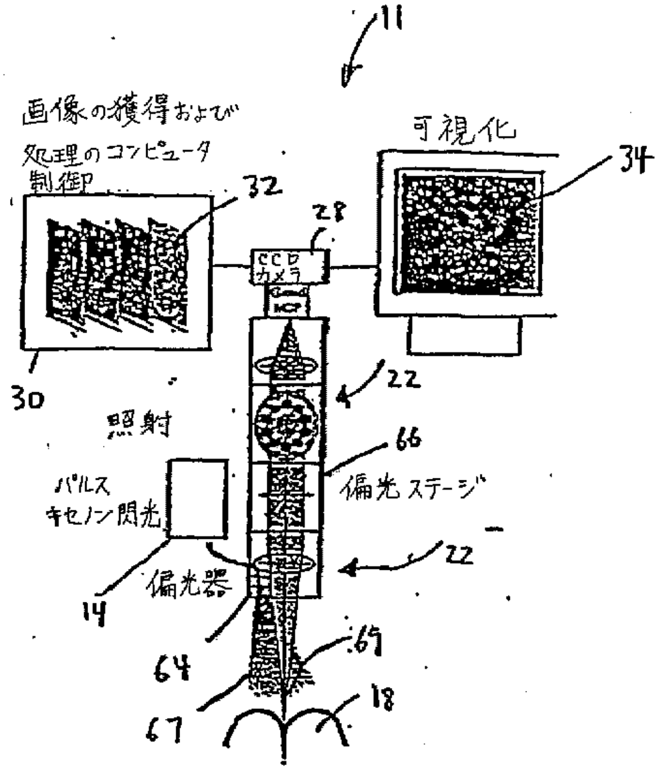

11
画像の獲得および
処理のコンピュータ
制御
32
28
CCD
カメラ
可視化
34
30
22
照射
66
パルス
キセノン閃光
偏光ステージ
22
14
偏光器
64
69
67
18

FIG. 2

【図３】

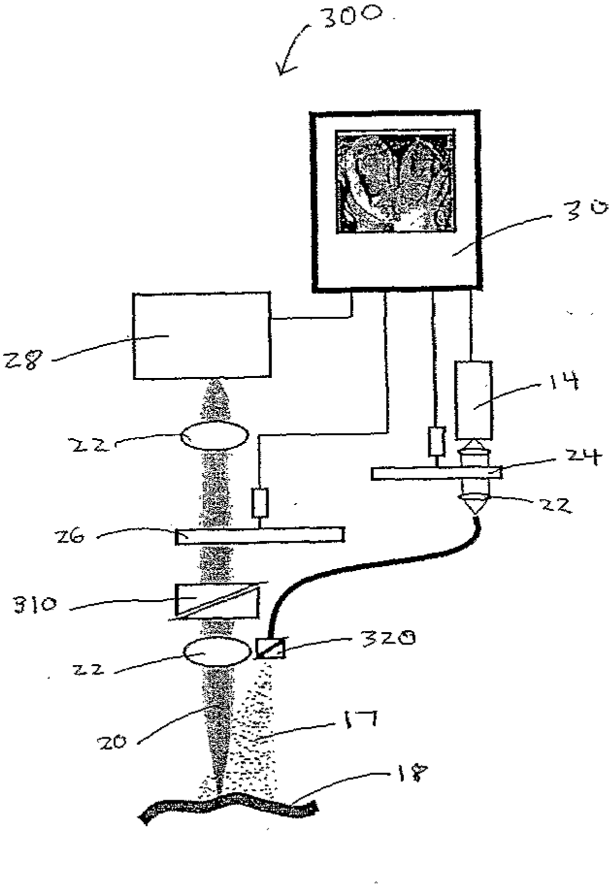


FIG. 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/10366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/00 A61B1/303

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, BIOSIS, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BALAS C ET AL: "IN VIVO ASSESSMENT OF ACETIC ACID-CERVICAL TISSUE INTERACTION USINGQUANTITATIVE IMAGING OF BACK-SCATTERED LIGHT: ITS POTENTIAL USE FORTHE IN VIVO CERVICAL CANCER DETECTION GRADING AND MAPPING" PROCEEDINGS OF THE SPIE, SPIE, BELLINGHAM, VA, US, vol. 3568, 1999, pages 31-37, XP001011384 abstract; figure 1 paragraph '02.1! - paragraph '02.2! ---	1-5,8, 11,14, 15, 17-21, 23,24,27

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 February 2002	05/03/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Jonsson, P.O.

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/10366

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SOKOLOV K ET AL: "Reflectance spectroscopy with polarized light: is it sensitive to cellular and nuclear morphology" OPTICS EXPRESS, 20 DEC. 1999, OPT. SOC. AMERICA, USA, vol. 5, no. 13, pages 302-317, XP001061245 ISSN: 1094-4087 abstract; figures 3,7 paragraph '0001! - paragraph '02.1!	1-6,8, 14,17, 19-21, 24,27
X	DE 196 26 433 A (WILKENS JAN HENRIK DR) 15 January 1998 (1998-01-15) abstract; figures 1,2	1,24
E	WO 01 72214 A (FOUND. FOR RESEARCH AND TECHN. HELLAS) 4 October 2001 (2001-10-04) page 6, line 20 -page 8, line 12; figure 1 page 11, line 12-20	1-4,7, 12, 17-21, 24,27
P,X	WO 00 42912 A (MASSACHUSETTS INST. OF TECHN.) 27 July 2000 (2000-07-27) page 13, line 12 -page 15, line 18; figures 1,7-9	1,4-8, 19-21, 24,27
A	ZANGARO R A ET AL: "RAPID MULTIEXCITATION FLUORESCENCE SPECTROSCOPY SYSTEM FOR IN VIVO TISSUE DIAGNOSIS" APPLIED OPTICS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA,WASHINGTON, US, vol. 35, no. 25, 1 September 1996 (1996-09-01), pages 5211-5219, XP000628366 ISSN: 0003-6935 page 5211, left-hand column, line 13-43; figure 1	1,9-12, 14
A	US 5 984 861 A (CROWLEY ROBERT J) 16 November 1999 (1999-11-16) abstract; claims 17,18	1,13,15, 24

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/10366

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
DE 19626433	A	15-01-1998	DE	19626433	A1	15-01-1998
			DE	29613103	U1	16-10-1997
WO 0172214	A	04-10-2001	AU	4442301	A	08-10-2001
			WO	0172214	A1	04-10-2001
			US	2002007123	A1	17-01-2002
WO 0042912	A	27-07-2000	AU	3351000	A	07-08-2000
			EP	1148811	A1	31-10-2001
			WO	0042912	A1	27-07-2000
US 5984861	A	16-11-1999	AU	9507098	A	23-04-1999
			EP	1018931	A1	19-07-2000
			JP	2001517518	T	09-10-2001
			WO	9916344	A1	08-04-1999
			US	6238348	B1	29-05-2001

フロントページの続き

(81)指定国　ＥＰ(ＡＴ，ＢＥ，ＣＨ，ＣＹ，ＤＥ，ＤＫ，ＥＳ，ＦＩ，ＦＲ，ＧＢ，ＧＲ，ＩＥ，ＩＴ，ＬＵ，ＭＣ，ＮＬ，ＰＴ，ＳＥ，ＴＲ)，ＯＡ(ＢＦ，ＢＪ，ＣＦ，ＣＧ，ＣＩ，ＣＭ，ＧＡ，ＧＮ，ＧＷ，ＭＬ，ＭＲ，ＮＥ，ＳＮ，ＴＤ，ＴＧ)，ＡＰ(ＧＨ，ＧＭ，ＫＥ，ＬＳ，ＭＷ，ＭＺ，ＳＤ，ＳＬ，ＳＺ，ＴＺ，ＵＧ，ＺＷ)，ＥＡ(ＡＭ，ＡＺ，ＢＹ，ＫＧ，ＫＺ，ＭＤ，ＲＵ，ＴＪ，ＴＭ)，ＡＥ，ＡＧ，ＡＬ，ＡＭ，ＡＴ，ＡＵ，ＡＺ，ＢＡ，ＢＢ，ＢＧ，ＢＲ，ＢＹ，ＢＺ，ＣＡ，ＣＨ，ＣＮ，ＣＯ，ＣＲ，ＣＵ，ＣＺ，ＤＥ，ＤＫ，ＤＭ，ＤＺ，ＥＥ，ＥＳ，ＦＩ，ＧＢ，ＧＤ，ＧＥ，ＧＨ，ＧＭ，ＨＲ，ＨＵ，ＩＤ，ＩＬ，ＩＮ，ＩＳ，ＪＰ，ＫＥ，ＫＧ，ＫＰ，ＫＲ，ＫＺ，ＬＣ，ＬＫ，ＬＲ，ＬＳ，ＬＴ，ＬＵ，ＬＶ，ＭＡ，ＭＤ，ＭＧ，ＭＫ，ＭＮ，ＭＷ，ＭＸ，ＭＺ，ＮＯ，ＮＺ，ＰＬ，ＰＴ，ＲＯ，ＲＵ，ＳＤ，ＳＥ，ＳＧ，ＳＩ，ＳＫ，ＳＬ，ＴＪ，ＴＭ，ＴＲ，ＴＴ，ＴＺ，ＵＡ，ＵＧ，ＵＳ，ＵＺ，ＶＮ，ＹＵ，ＺＡ，ＺＷ

(72)発明者　リチャーズ－コータム，　レベッカ　アール．
アメリカ合衆国　テキサス　78739－1569，　オースティン，　ウェールブリッジ　レーン　6410

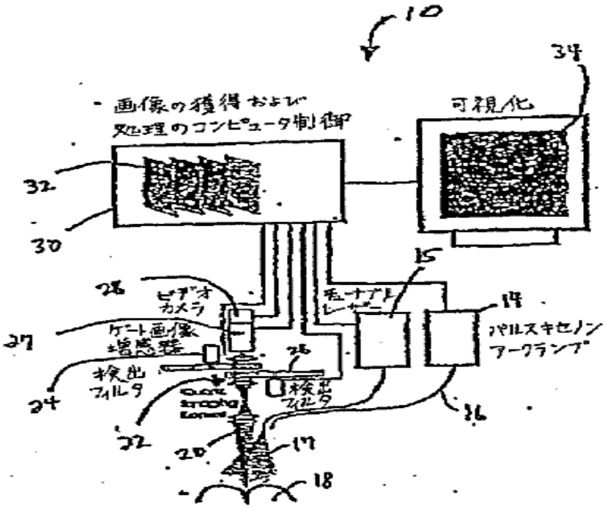
(72)発明者　マコーレー，　カラム
カナダ国　ブイ５ゼット　１エル３　ブリティッシュ　コロンビア，　バンクーバー，　ダブリュー．　10ティーエイチ　アベニュー　601

(72)発明者　フォーレン，　ミシェル
アメリカ合衆国　テキサス　77030，　ヒューストン，　ホルクーム　ブールバード　1515　ボックス　193

Ｆターム(参考)　2G043 AA03 BA16 EA01 EA15 FA01 FA05 FA06 GA01 GB01 HA01 HA02 HA05 HA07 JA02 KA02 KA03 KA05 KA07 KA08 KA09 LA03
2G059 AA05 AA06 BB12 BB14 CC16 EE02 EE05 EE07 EE11 EE12 FF01 FF02 GG01 GG04 GG08 HH02 HH03 HH06 JJ02 JJ11 JJ13 JJ17 JJ19 KK04
4C061 AA13 AA16 BB02 CC06 DD00 FF40 FF47 LL03 NN01 NN05 PP12 QQ04 QQ07 QQ09 RR04 RR13 RR14 RR17 RR26 WW04 WW10 WW17

patsnap

专利名称(译)	用于诊断多光谱数字成像的方法和设备		
公开(公告)号	JP2003527916A	公开(公告)日	2003-09-24
申请号	JP2001570180	申请日	2001-03-28
申请(专利权)人(译)	评议委员会，盐湖城OVU德州系統		
[标]发明人	ウトジンガーアース リチャーズコータムレベッカアール マコーレーカラム フォーレンミシェル		
发明人	ウトジンガー, アース リチャーズ-コータム, レベッカ アール. マコーレー, カラム フォーレン, ミシェル		
IPC分类号	G01N21/64 A61B1/00 A61B1/303 A61B5/00 G01N21/21 G01N21/27		
CPC分类号	A61B1/00186 A61B1/043 A61B1/063 A61B1/0638 A61B1/0646 A61B1/303 A61B5/0071 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/0086		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B1/00.300.T G01N21/21.Z G01N21/27.A G01N21/64.Z		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/EA01 2G043/EA15 2G043/FA01 2G043/FA05 2G043/FA06 2G043/GA01 2G043/GB01 2G043/HA01 2G043/HA02 2G043/HA05 2G043/HA07 2G043/JA02 2G043/KA02 2G043/KA03 2G043/KA05 2G043/KA07 2G043/KA08 2G043/KA09 2G043/LA03 2G059/AA05 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/BB14 2G059/CC16 2G059/EE02 2G059/EE05 2G059/EE07 2G059/EE11 2G059/EE12 2G059/FF01 2G059/FF02 2G059/GG01 2G059/GG04 2G059/GG08 2G059/HH02 2G059/HH03 2G059/HH06 2G059/JJ02 2G059/JJ11 2G059/JJ13 2G059/JJ17 2G059/JJ19 2G059/KK04 4C061/AA13 4C061/AA16 4C061/BB02 4C061/CC06 4C061/DD00 4C061/FF40 4C061/FF47 4C061/LL03 4C061/NN01 4C061/NN05 4C061/PP12 4C061/QQ04 4C061/QQ07 4C061/QQ09 4C061/RR04 4C061/RR13 4C061/RR14 4C061/RR17 4C061/RR26 4C061/WW04 4C061/WW10 4C061/WW17		
优先权	60/192542 2000-03-28 US		
其他公开文献	JP4845318B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于产生组织的多光谱图像的方法和设备。 该多光谱图像可以用作诊断工具，用于检测和诊断诸如宫颈癌的状况。 初级辐射是使用辐射源生成的。 对该初级辐射进行滤波以选择第一波长和第一偏振。 用该过滤后的初级辐射照射组织以产生次级辐射，该次级辐射经过滤以选择第二波长和第二偏振。 根据第一和第二波长以及第一和第二偏振的不同组合，利用检测器收集该过滤的二次辐射，并且利用检测器检测组织的多个多光谱图像。 使用可操作关系的分析单元生成。 利用本发明的设备包括内窥镜和阴道镜。