

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

光ファイバスキャナを用いて対象物の画像化中に高速走査を実行するために、前記対象物の光学コヒーレンストモグラフィと共焦点画像化及び多光子励起画像化の一つを実行する光画像化方法であって、

(a) 前記光ファイバスキャナを前記対象物の隣接位置に進める前進ステップと、

(b) ほぼ平面内で所望の走査パターンで高速に移動させるために、前記光ファイバスキャナの遠位部を起動する起動ステップと、

(c) 前記対象物内の異なる深度で走査するために、前記光ファイバスキャナの焦点を前記の所望の操作パターン平面に対して実質的に直角な軸にほぼ沿って移動させる移動ステップと

10

(d) 前記起動ステップ (b) を前記異なる深度で繰り返すステップと

を有することを特徴とする光画像化方法。

【請求項 2】

前記起動ステップにより、前記光ファイバスキャナの前記遠位部は、前記光ファイバスキャナの長軸に対してほぼ横方向に前後動させることを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

【請求項 3】

前記起動ステップにより、前記光ファイバスキャナの前記遠位部は、1次元直線状走査経路の1つ又は前記所望の走査パターンを備える2次元領域走査経路内で移動することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

20

【請求項 4】

前記起動ステップは、前記光ファイバスキャナの前記遠位部を駆動して共振周波数及びそれに近い周波数のうちの1つで振動させるステップを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

【請求項 5】

前記起動ステップは、さらに、前記光ファイバスキャナの前記遠位部を駆動して2つのほぼ直交する方向で移動させ、双方は前記光ファイバスキャナの長軸にほぼ直交することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

【請求項 6】

30

前記光ファイバスキャナの前記焦点は、前記遠位部が起動されて前記平面内で前記所望パターンで移動される速度よりも実質的に低い速度で、異なる深度に移動されることを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

【請求項 7】

前記光ファイバスキャナの前記焦点は、長軸方向に段階的に移動され、所望の異なる深度の各々に対して前記軌道ステップ (b) 及び前記移動ステップ (c) を繰り返し、その結果、前記光ファイバスキャナは、ほぼ横断方向に複数の異なる深度で走査することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

【請求項 8】

光コヒーレンストモグラフィを実行するとき、電気光学相変調器及び音響光学変調器の1つをサンプルアーム又は基準アームの1つで採用するステップをさらに有することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

40

【請求項 9】

レーザを備える光源付きの多光子励起画像化を実行する内、前記レーザパルス进行プレチャージングして、前記光が前記対象物内で前記焦点に到達する前に前記レーザからの前記光のパルス拡大を前もって補償するステップをさらに有することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

【請求項 10】

前記光ファイバスキャナに光学的に結合するレンズを用いて、前記光ファイバスキャナの遠位端を通過する光を集束するステップをさらに有することを特徴とする請求項 1 に記

50

載の光画像化方法。

【請求項 1 1】

前記光ファイバスキャナの前記遠位端に光学的に結合する前記レンズは、屈折型レンズ、グレーデッドインデックス (GRIN) 型レンズ、複数のレンズ要素を有する小型複合光学収差レンズの少なくとも 1 つを備えることを特徴とする請求項 1 0 に記載の光画像化方法。

【請求項 1 2】

前記光ファイバスキャナの遠位端を通過する光を、前記光ファイバスキャナを通過する光を伝送する光ファイバの遠位端に対して長手方向に移動するレンズを用いて集束及び収集し、前記光ファイバスキャナの前記焦点を調整するステップをさらに有することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

10

【請求項 1 3】

前記光ファイバスキャナの前記焦点を移動させる移動ステップは、

(a) 電位に応じて長さを変化させる弾性ポリマーを起動し、前記焦点を長手方向にシフトするステップと、

(b) 電位に応じて、前記焦点を長手方向にシフトする可変焦点流体レンズの焦点を変化させるステップと、

(c) モータを駆動して、前記焦点を長手方向にシフトするシャフトを回転させるステップと、

(d) バネ張力を越えるために油圧及び空気圧の 1 つを印加し、前記焦点を移動させるステップと、

20

(e) 前記対象物の組織と前記光ファイバスキャナの前記遠位部との間の距離を変化させるために印加した圧力を制御し、前記焦点を長手方向にシフトするステップと、

(f) 電位に応じて、前記焦点をシフトして前記対象物内の深度を変える変形可能な薄膜鏡の焦点を変化させるステップ

のうちの少なくとも 1 つのステップを有することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

【請求項 1 4】

光が伝送される光ファイバスキャナ内の光ファイバの遠位端上に角度付き面取り部を生成するステップ及び反射防止コーティングを 1 つ又は複数の反射可能面に適用するステップのうちの少なくとも 1 つのステップを実行することによって、後方反射を大幅に低減するステップをさらに有することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

30

【請求項 1 5】

前記光ファイバスキャナを進める前進ステップは、前記光ファイバスキャナを内視鏡を用いて、あるいは用いないで患部に運ぶステップを有することを特徴とする請求項 1 に記載の光画像化方法。

【請求項 1 6】

対象物の光学コヒーレンストモグラフィと共焦点画像化及び多光子励起画像化の一つの画像化中に高速横断方向走査を行うように適合された光ファイバスキャナであって、

40

(a) 光を発生する光源と、

(b) 近位端及び遠位端を有し、前記光源が前記近位端に光学的に結合され、前記遠位端は前記対象物の隣接位置に位置決めされるように適合される光ファイバと、

(c) 該光ファイバの前記遠位端に隣接して配置され、前記光ファイバの前記遠位端を振動させ、前記光ファイバを通過して伝送される前記光源が発生した光を所望の走査パターンで着目領域を走査させる走査アクチュエータと、

(d) 前記光ファイバの前記遠位端の近傍に配置される焦点レンズと、

(e) 該焦点レンズの焦点を移動させて前記光ファイバスキャナの焦点位置を変化させ、前記走査アクチュエータが前回の深度で走査完了した後に対象物内の異なる深度で走査させる焦点変位器と、

(f) 前記対象物から反射され、前記光ファイバスキャナで収集される光に応答し、信

50

号を発生する光検出器と

を備えたことを特徴とする光ファイバスキャナ。

【請求項 17】

前記走査アクチュエータは、前記光ファイバの遠位部を駆動し、前記光ファイバスキャナの長軸に対してほぼ横方向に前後に振動させることを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項 18】

前記走査アクチュエータは、前記光ファイバの遠位部を駆動し、前記所望のパターンを含む 2 次元の領域走査経路内で振動させることを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

10

【請求項 19】

前記光源が生成した光の光学経路内でスプリッタに結合する基準アームをさらに備え、前記光ファイバの遠位端を含む測定アームと前記基準アームとの間で前記光源からの光が分割され、前記基準アームは、光コヒーレンストモグラフィの実行中に使用される電気光学相変調器及び音響光学周波数変調器の 1 つを備えたことを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項 20】

前記走査アクチュエータは、前記光ファイバの前記遠位端を駆動し、共振周波数又はそれに近い周波数の 1 つで振動させることを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

20

【請求項 21】

前記走査アクチュエータは、前記光ファイバの前記遠位端を駆動し、ほぼ直交する 2 方向に振動させ、前記 2 方向はほぼ前記光ファイバの長軸に直交することを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項 22】

前記焦点変位器は、前記焦点レンズの焦点を、前記走査アクチュエータが前記光ファイバの前記遠位端を所望のパターンで振動させる速度より実質的に低い速度で変化させることを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項 23】

前記焦点変位器は、前記焦点レンズの焦点位置を段階的及び連続的な方法の 1 つで変化させ、所望の異なる深度の各々に焦点を当てることを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

30

【請求項 24】

前記光ファイバの前記遠位端に光学的に連結されるレンズをさらに備えたことを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項 25】

前記光ファイバの前記遠位端に光学的に連結される前記レンズは、屈折型レンズとグレーデッドインデックス (GRIN) 型レンズ及び小型複合光学収差レンズのいずれか 1 つを備えたことを特徴とする請求項 24 に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項 26】

前記焦点変位器は、前記光ファイバの前記遠位端と前記焦点レンズとの間の距離を変化させ、所望の異なる深度の各々で走査するために前記焦点位置を変化させることを特徴とする請求項 16 に記載の光ファイバスキャナ。

40

【請求項 27】

前記焦点変位器は、

(a) レンズを前記光ファイバスキャナに結合し、印加した電位に応じて長さを変化させ、焦点位置を長手方向にシフトさせる弾性ポリマーと、

(b) 印加した電位に応じて前記光ファイバスキャナの焦点位置をシフトさせ、前記焦点位置を長手方向にシフトさせる可変焦点レンズと、

(c) シャフトを駆動可能に結合され、前記シャフトを回転させると前記光ファイバス

50

キャナの前記焦点位置がシフトし、前記焦点位置が長手方向にシフトするモータと、

(d) パネのバイアスに抗するためにボリウムに印加し、前記焦点位置を長手方向にシフトさせる油圧及び空気圧の１つの源と、

(e) 走査中の対象物にある組織と光ファイバスキャナの遠位端との間に位置する閉じた空間に結合し、様々なレベルの真空の変化を前記閉じた空間に印加し、前記焦点位置を長手方向にシフトさせる真空源と、

(f) 前記光源からの光の１部を前記光ファイバスキャナの長軸に対して横断方向に向けるビームスプリッタと、印加した電位に応じて前記光ファイバスキャナの焦点位置をシフトし、前記光の部分が前記対象物を貫く方向に前記焦点位置を変化させる変形可能薄膜鏡と

10

の少なくとも１つを備えたことを特徴とする請求項１６に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項２８】

前記光ファイバの前記遠位端は、角度付き面取り部及び反射防止コーティングの少なくとも１つを、着目している波長に対して備えたことを特徴とする請求項１６に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項２９】

前記走査アクチュエータは、圧電アクチュエータを備えたことを特徴とする請求項１６に記載の光ファイバスキャナ。

【請求項３０】

光コヒーレンストモグラフィにおいて使用するため、前記光検出器が生成した信号を復調するためのアナログ及びデジタル復調器の１つをさらに備えたことを特徴とする請求項１６に記載の光ファイバスキャナ。

20

【請求項３１】

前記光ファイバの遠位端付近に配置される筒状筐体をさらに備えたことを特徴とする請求項１６に記載の光ファイバスキャナ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、マルチモードの光画像化方法及びその光ファイバスキャナに関し、共焦点画像化、光コヒーレンストモグラフィ（OCT；optical coherence tomography）又は（多光子蛍光及び高調波画像化を含む）多光子励起画像化のいずれかに用いられる光画像化方法及びその光ファイバスキャナに関する。より詳細には、光ファイバスキャナの遠位部（distal portion）を、異なる深度（depth）に焦点をシフトする前に所望のパターンで移動させて横断方向に走査する光画像化方法及びその光ファイバスキャナに関する。

30

【０００２】

（政府の権利）

本発明は、連邦報告書１ R 2 1 C A 9 6 6 3 3 - 0 1 及び連邦報告書１ R 2 1 C A 0 9 4 3 0 3 - 0 1 A 1 のもと、少なくとも部分的に国立保健研究所（NIH）の助成金を通じて資金提供を受けており、米国政府は本発明に一定の権利を有することができる。

40

【背景技術】

【０００３】

癌（cancer）は、米国における主な死因の１つである。毎年１００万人以上の米国民が癌と診断されているが、近年の統計によると、５０年間で初めて癌による死亡が減少してきている。画像化技術を含む癌診断技術の進歩がその減少に寄与する主要因の１つである。現在、標準的な癌診断の方法には、疑わしい部位の生検と、それに続く組織学的検査を要する。残念ながら生検は侵襲的（invasive）な方法であり、特に（初期癌の場合のように）当該領域が小さいとき、無作為なサンプリングによる誤りのため非常に高い確率で偽陰性診断（false negative diagnose）をしばし

50

ば引き起こす。したがって、癌のスクリーニング及び初期癌の検出に対しより正確な結果を与え、あまり侵襲的でない別のアプローチを使用するのが望ましい。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

癌全体の70%以上は内臓の上皮層(epithelial lining)に発生する。より一般的な例には、食道癌、結腸癌、膀胱癌、肺癌があり、それらは数年の期間を経て成長し、浸潤及び転移前が生じる前の組織及び細胞形態の変化により特徴付けられる。X線、ポジトロン断層法(PET; positron emission tomography)、磁気共振画像法(MRI; magnetic resonance imaging)、超音波及び表面組織内視鏡は、巨視的な異常(例えば、大きな腫瘍及び狭窄)の検出に重要な役割を果たしてきたが、現在の臨床画像化技術を使用して、生体内(in vivo)で新生組織形成の初期段階における微視的变化を検出及び検査する能力がそれらは限られているため、医師は未だに難問を抱えている。現在の臨床画像化技術は、必要な情報を提供するための画像分解能が不十分であることが多い。

10

【0005】

走査共焦点顕微鏡法(scanning confocal microscopy)、OCT及び多光子顕微鏡法(MPM; multiphoton microscopy)は、生体内(in vivo)で細胞レベルの分解能又はそれに近い分解能(略0.5~10µm)で組織微細構造を画像化することが可能な3つの非侵襲的光技術である。これらの技術は、組織採取する必要なしに従来の組織学的技術に近い分解能で“光学的生検”を行う潜在能力を有する。3つの技術全てには、単一モードの光ビームを投射、集束、走査及び収集するメカニズムが必要である。検流計(galvanometer)又は回転ポリゴン鏡を備えた従来の顕微鏡は、患者の体外で外部から簡単にアクセスできる生体試料又は組織を画像化するときこの走査作業を行うことができる。しかしながら、上述した装置は、一般的に大き過ぎるので、画像化プローブの小型化を制限する要因となることが多い。内臓の画像化には走査装置の極小化が必要である。単一モード光ファイバを使用して内部組織に光ビームを投射することは可能であるが、直径数ミリメートルしかない内視鏡を使用してビームの走査、集束及び収集を統合することは、従来技術では解決されていない大きな技術的課題である。

20

30

【0006】

さらなる課題は、特に焦点サイズが小さいとき、変動する深度で高い横断方向分解能を維持できる焦点追跡メカニズムの必要性である。例えば、従来の共焦点顕微鏡法は、細胞レベルの分解能で組織標本及び生きている組織を画像化可能な確立した技術であり、共焦点顕微鏡法を使用した生体内での人体画像化の大部分は、眼や皮膚等の外部から容易にアクセスできる組織に焦点を絞っている。光ファイバ束を内臓画像化用の走査共焦点顕微鏡法と統合して、光ファイバ束が、内臓からの組織画像を人体外の従来の走査共焦点顕微鏡へ転送するような試みがなされてきたが、結果として得られる分解能は最適状態に及ばず、一般的にほとんどの目的を満足しない。低分解能である主な原因は、光ファイバと、限られた光ファイバ凝集密度との間のクロストークである。

40

【0007】

近年、MEMS(micro electrical mechanical system)スキャナが集中的に研究されており、MEMSスキャナを使用して内視鏡的にビーム走査を実施することが可能なようである。しかしながら、MEMSスキャナベースの内視鏡は、支持基板、電極及び筐体が必要なため、未だ相対的に大型(例えば、直径が5~8mm)である。さらに、MEMS鏡は薄く、走査中にゆがむ傾向があるため、MEMSスキャナにより画像化ビームに波面歪みが入る可能性もある。

【0008】

内視鏡ビーム走査においてより有望なアプローチはおそらく、患者体内の所望の内部位置で光ファイバ端を走査して組織を画像化することである。光ファイバを金属ベースプレ

50

ート（例えば、音叉（tuning fork））上に取り付け、電磁振動により起動させることができる。この走査方法を使用した直径が3～6mmの画像化装置が実証されている。さらなるサイズ小型化は、電磁アクチュエータのサイズによる制限のため困難である。同様なアプローチが報告されており、その報告においては、AC電流を電気コイルに加えると、電気コイルに接続した光ファイバを固定磁石が起動させる。この光ファイバスキナは、略3mmというより小さな直径を有し、2mmの横断方向走査を実施できる。しかしながら、走査速度は毎秒数回の横断方向走査に厳しく制限されている。

【0009】

適切な微小画像化光（suitable miniature imaging optics）を与えることが、共焦点内視鏡に関して考慮すべき別の重要事項である。グレーデッドインデックス（GRIN；graded index）レンズ及び複合ゾルゲルレンズ（sol-gel lens）を使用した上質な微小光が従来技術で報告されている。上述した装置が達成した倍率は、略4Xから8Xであり、これは約20～40μmの焦点サイズ（即ち、拡大係数を掛けると5μmのファイバモードフィールド径）に対応する。GRINレンズは走査ファイバ内視鏡に容易に実装可能であるが、GRINレンズは色収差の原因となりうることは公知である。しかしながら、この問題はより倍率が低く最小光学収差（球面収差及び色収差）を有する微小光を開発することで同様に解決可能である。

10

【0010】

OCTは、生体内でリアルタイムに組織微小構造の断面画像化の実施が可能な新興の非侵襲技術である。OCTは、組織画像化に音波ではなく低コヒーレンス光を使用することを除いて、画像化用途において類似している。組織からのエコー遅延時間又は後方散乱光深度は、低コヒーレンス干渉法という技術を使用して測定される。ヘテロダイン検出によりOCTは100dBを超える超高検出感度を有し、その感度は10¹⁰個の後方散乱光信号から1個の後方散乱光信号を検出することに対応する。

20

【0011】

図1は、従来のOCT走査システムの概略ブロック図である。このOCT走査システムは、低コヒーレンス光源20を使用するマイケルソン干渉計を含んでいる。この光源20は、サンプルアーム内のOCTプローブ24に結合され、光ファイバ結合器又はビームスプリッタ22を通して基準アーム28に結合されている。サンプルアームは、光源20から光ビームを組織26に投射し、後方散乱光を収集する。基準アーム28は、移動逆反射鏡又は位相制御走査遅延線（別個には示さず）を使用して深度走査（depth scanning）を実施する。深度に対する後方散乱強度は軸方向走査を形成する。複数の隣接する軸方向走査が形成する2次元又は3次元のデータセットを、各軸方向走査の後に横断方向にOCTビームを走査することで取得する。光検出器30は、そのデータ集合を備える対応アナログ信号を生成する。そのアナログ信号は、検出電子モジュール32により処理され、対応するデジタルデータを生成する。その結果のデータセットは、擬似カラー又はグレースケールマップとしてコンピュータ38を使用して表示され、横断OCT画像を形成する。

30

【0012】

共焦点顕微鏡法とは異なり、OCTの横断方向及び軸方向の分解能は独立して決定される。軸方向の分解能Δzは、光源20のコヒーレンス長で与えられ、光源20のスペクトルのバンド幅Δλと反比例する。即ち、

40

【0013】

【数1】

$$\Delta z = \left(2 \ln 2 / \pi \right) \left(\lambda_0^2 / \Delta \lambda \right)$$

【0014】

であり、ここでλ₀は光源20の中心波長である。横断方向の分解能Δxは、従来の顕微

50

鏡法と同じ方法で横断方向の焦点サイズにより決定される。即ち、

【 0 0 1 5 】

【 数 2 】

$$\Delta x = (2\lambda/\pi)/N.A.$$

【 0 0 1 6 】

であり、ここで

【 0 0 1 7 】

【 数 3 】

$$N.A. = d/2f$$

10

【 0 0 1 8 】

で、dは対物レンズ上のビームスポットサイズ、fは対物レンズの焦点距離である。

【 0 0 1 9 】

横断方向の分解能を増加させると、自乗的に焦点深度が減少することは良く知られている。即ち、

【 0 0 2 0 】

【 数 4 】

$$b = (\pi\Delta x^2)/2\lambda$$

20

【 0 0 2 1 】

であり、ここでbは焦点深度（又は共焦点パラメータ）である。例えば、横断方向の分解能が10 μmから5 μmへ増加するとき、焦点深度は略200 μmから～50 μmに減少する。従来のOCTは、20 μmと40 μmの間の低い横断方向分解能を有する。したがって、焦点追跡は低分解能のOCTに対しては必要でない。しかしながら、低い横断方向分解能は画像コントラストを劣化させる。軸方向のコヒーレンスゲートを用いても、別の散乱体（例えば、細胞又は細胞小器官）により焦点サイズ内で後方散乱される光子が同時に検出及び平均化され、コントラストの損失を起こし得る。したがって、高い横断方向分解能が必要である。高い横断方向分解能を達成するために高NA光学素子が利用される場合、焦点追跡が明らかに必要である。上述のように従来のOCT画像化では、一度の軸方向走査とそれに続く他の複数の軸方向走査を、横断方向の異なる位置の各々で行う。2～3 mmの軸方向走査はリアルタイム画像化中に一般的に2 ms未満の時間を要し、毎秒略4～6 mの速度での焦点追跡を要する。これを小型走査装置で達成することは極めて困難である。

30

【 0 0 2 2 】

図2は、従来のOCT走査システムの走査パターンを概念的に示す図である。このOCT走査システムは、異なる深度で高速に走査し、別の点に横断方向に移動して異なる深度で再び高速に走査する。

【 0 0 2 3 】

つまり、入射ビーム40による組織42の高速深度走査と、相対的に低速の横断方向走査を示している。このOCT走査の従来技術において焦点追跡は、次の横断方向位置へ移動する前に、各横断方向位置で焦点を高速で追跡することを意味し、これは非常に達成困難である。

40

【 0 0 2 4 】

OCT走査システムにおける単一モード光ファイバの芯は、ピンホールが共焦点顕微鏡において機能するのと同様に光学的に機能する。したがって、光ファイバOCT走査システムも共焦点顕微鏡として採用することができ、OCTはコヒーレンスゲートを使用することで卓越した軸方向の分解能を与えるというさらなる利点がある。報告によると、低コヒーレンスゲートを備えた共焦点顕微鏡（結果として、光学コヒーレンス顕微鏡とし

50

て公知の装置となる)は、従来の共焦点顕微鏡法と比較して画像化深度を2倍以上改善させる。統合画像化モダリティは、(横断方向及び軸方向の両方で)拡張分解能を有すると予測され、細胞レベル又はそれに近いレベルで組織の微細構造の画像化を可能にするはずである。

【0025】

明らかに、前方OCT走査又は共焦点画像化(confocal imaging)を、達成困難な高速度焦点追跡の必要なしに実行可能とするアプローチが必要である。十分に小型であり最小の侵襲で患者の体内に容易に挿入するスキャナを使用して実装できるOCT走査システム及び技術が望ましい。そのスキャナは高分解能の走査を行い、医療担当者が評価して画像化されている組織の状態を判定できるような詳細な情報を提供すべきである。OCT及び共焦点画像化における従来技術の進歩は、この目標をまだ達成していない。

10

【0026】

他の関連する重要な画像化のパラダイムがある。多光子顕微鏡法(MPM)は、細胞内の構造及び事象を詳細に知るための強力な道具となっている。この技術は、蛍光体に「同時に」到着する波長の長い複数の光子に依存し、その蛍光体においてエネルギーが、短い波長の単一の光子により通常は励起される電子遷移を付加及び誘発する。単一の光子による励起に勝る多くの利点のうち、MPMの非線形励起プロセスは光ビームの焦点においてサブミクロンサイズの量に制限され、卓越した分解能を提供する。OCT及び共焦点顕微鏡法とは異なり、MPMは生化学情報に感度が高く、その情報には細胞NAD(P)H、フラビン、レチナールの状態等が含まれる。近年の生体における動物モデル研究により、MPMが腫瘍の病態生理を評価し、転移性腫瘍を非転移性腫瘍から区別する実現技術であることが実証された。MPMの変形は、異方性分子及び生物学的構造を蛍光性なしで画像化するのに有用になる可能性がある。この変形は、第2高調波発生(SHG; second harmonic generation)又は高次高調波発生等の高調波発生メカニズムを採用する。例えば、コラーゲンからのSHG信号は、一般的に近赤外線2光子励起波長の半分に位置する。研究によって、人体皮膚を細胞レベルの分解能で生体内画像化する目的に対する、MPMの実現可能性も示されている。

20

【0027】

近年、内視鏡MPMの研究が活発に行われている。主な技術的問題の1つは、群速度分散(GVD; group velocity dispersion)と自己位相変調(SPM; self-phase modulation)とによる光ファイバを通るフェムト秒パルスの一時的な拡大であり、その拡大により結果として多光子励起の効率性が冪法則的に減少する。予備研究によると、この問題は大型コアマルチモードファイバ、新規の微細構造又は光子バンドギャップ光ファイバを使用して解決の可能性があることが示唆されている。したがって、光ファイバスキャナを使用したMPMの内視鏡への応用が開発されることが望ましい。

30

【0028】

本発明は、このような状況に鑑みてなされたもので、その目的とするところは、光ファイバスキャナの遠位部を、異なる深度に焦点をシフトする前に所望のパターンで移動させて横断方向に走査する光画像化方法及びその光ファイバスキャナを提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0029】

本発明によると、患者の体内の組織部位などの対象物の前方画像化中に高速走査を行う光ファイバスキャナの使用 방법이提案される。その構成に応じて、光ファイバスキャナは、OCT、共焦点又は多光子励起のいずれかによる対象物の光画像化方法を行うために使用できる。上述した画像化方法は、光ファイバスキャナを対象物の隣接位置まで前進させるステップを含んでいる。光ファイバスキャナの遠位部(先端部)を起動させて、所望の走査パターンで一般に平面内を高速に移動する。対象物内を現在の深度で走査した後、走査光ファイバ撮像装置の焦点は、一般的に、走査を行った平面に対して直交する方向に移

50

動して異なる深度で走査する。所与の深度での走査に続いて焦点が異なる深度に移動して再度走査することが、走査されるべき各深度に対して繰り返される。

【0030】

起動ステップにより、光ファイバスキャナの先端部が、光ファイバスキャナの長軸に対して一般に横方向に（即ち、1次元、直線状経路を備える所望の走査パターンで）前後に移動するか、又は所望の走査パターンを備える2次元の領域走査経路内で移動することができる。例えば、所望の走査パターンは螺旋パターン又はプロペラ走査パターンであってよい。

【0031】

OCTを行うとき、上述した光画像化方法は、光ファイバスキャナに結合した基準アーム又はサンプルアームのいずれかにおいて電気光学変調器又は音響光学変調器を用いるステップを有している。これらの変調器を用いることは、OCTの従来技術において公知でありため、本発明においてはその詳細に記述しない。

10

【0032】

また、光ファイバスキャナの先端部を起動させるステップは、光ファイバの先端部を駆動して、共振周波数又はそれに近い周波数のいずれかで振動させるステップを有することが望ましい。このステップにおいて光ファイバの先端部は、1方向、また一般的に直交する2方向に動くよう駆動されるのが望ましい。光ファイバの先端部が移動する方向は、一般的に光ファイバスキャナの長軸に直交する。

【0033】

先端部を起動させて所望のパターンで横断方向走査するよりも大幅に低速で、光ファイバスキャナの焦点を移動させて対象物内の異なる深度に焦点を当てる。したがって、光ファイバスキャナの焦点は、段階的又は連続的に長手方向に移動され、所望の各深度で横断方向に走査したあと、複数の異なる深度の次の深度に移動する、又は深度が連続的に変化するように、所望の各深度で横断方向に走査する。

20

【0034】

第1実施形態は、光ファイバスキャナの先端部を通過する光を、それに光学的に結合するレンズを用いて集束するステップを含んでいる。光ファイバスキャナの先端に光学的に結合するレンズは、グレーデッドインデックス（GRIN）型レンズ又は小型複合色消しレンズのいずれかを備えることが望ましい。

30

【0035】

また、光ファイバスキャナの先端部を通る光は、光ファイバの先端に対して長手方向に移動可能なレンズを使用して収集、集束される。このレンズの相対位置を変化させて、光ファイバスキャナの焦点を対象物の所望の深度に調整する。

【0036】

光ファイバスキャナの焦点を移動するステップは、数種類の異なる方法の1つを用いて行うことができ、そのステップは、電位に応じて長さが変化する弾性ポリマーを起動すること、電位に応じて可変焦点流体レンズの焦点を変化させること、モータを駆動して、長手方向に焦点をシフトするシャフトを回転させること、油圧又は空気圧を与えてバネ張力を克服し、それにより焦点をシフトすること、又は印加する圧力を制御してある部位の組織と光ファイバスキャナの先端部との間の距離を変化させることを含んでいる。これらの様々なアプローチの各々は、したがって、焦点を長手方向にシフトして、異なる深度の各々での横断方向走査を可能とすることができる。他の実施形態は、光源からの光の1部を光ファイバスキャナの長軸に対して横断方向に向けるビームスプリッタと変形可能薄膜鏡とを含み、その変形可能薄膜鏡は、それへの印加電位に応じて光ファイバスキャナの焦点位置をシフトし、その結果、光の1部が対象物を貫く方向に焦点位置が変化する。

40

【0037】

角のある面取り部を、光ファイバ内に伝送される光が通る光ファイバの先端部に形成するか、又は反射防止コーティングを1つ又は複数の反射面に施すことによって、後方反射を大幅に低減するのが望ましい。

50

【 0 0 3 8 】

一般的には、内視鏡を用いて患者の体内の部位まで運ぶことによって、光ファイバスキヤナはその部位に進められる。

【 0 0 3 9 】

本発明の他の実施態様は、対象物の前方画像化中に高速走査を行う際に使用するよう適合化された光ファイバスキヤナに関する。再度、光ファイバスキヤナは、対象物のOCT、共焦点又は多光子励起画像化のいずれかに対して使用することができる。光ファイバスキヤナは、光を発生する光源と基端部及び先端部を有する光ファイバを含んでいる。光源は、光ファイバの基端部に光学的に結合され、光ファイバの先端部は、対象物に隣接して位置するよう適合化される。走査アクチュエータは、光ファイバの先端部に隣接して配置されて光ファイバの先端部を振動させ、その結果、光源によって発生され光ファイバを

10

。

【 0 0 4 0 】

本発明は、光ファイバスキヤナを高NA小型光学系と組み合わせることによって達成されるMPMの内視鏡的用途も包含し、また、MPMに適した短パルスの時間的プロファイルを維持するメカニズムも含んでいる。本発明によると、走査、光ファイバ多光子蛍光画像化システムは、短パルスレーザ（例えば、フェムト秒チタン：サファイアレーザ）、プレチャージ装置（場合によっては必要）、光学フィルタ（励起光を除去する）、光検出器、検出電子機器及び画像処理／表示装置（例えば、コンピュータ）を含んでいる。

20

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 4 1 】

本発明の実施態様及び付属する利点は、添付図面と併せて捉えると、同様のことが以下の詳細な説明を参照して理解される。

【 0 0 4 2 】

他の従来技術のOCT走査システムに対する本発明の主要な利点は、深度焦点追跡が横断方向走査速度と比較して相対的に低速で変化することである。上述した図2に示す走査手順を採用する従来技術のOCT走査システムとは異なり、本発明は現在の深度で横断方向に相対的に高速で走査し、次いで焦点を異なる深度に移動させ、その新規の深度で高速の横断方向走査を繰り返す。

30

【 0 0 4 3 】

以下、図面を参照して本発明の実施形態について説明する。

図3は、本発明に係るOCT走査システムの走査パターンを概念的に示す図である。本発明は、所与の深度で横断方向に高速に走査し、異なる深度にゆっくりと移動し、再び横断方向に高速に走査する。

40

【 0 0 4 4 】

つまり、新規の異なる深度にシフトする前に複数の異なる深度の各々で横断方向に走査する入射ビーム44に関する、組織42内の走査手順を示している。したがて、本発明においては、異なる別の横断方向位置の各々に対して深度内の焦点を高速に追跡する必要はない。その代わりに、焦点のシフト速度と比較して横断方向の走査は非常に高速に行われ、次の深度にシフトする前に連続的に異なる深度の各々で、又は薄片の厚み内で横断方向走査を完了する。本発明はこの走査技術に対して理想的である。なぜならば、直線状経路に沿って、又は螺旋、プロペラ、リサージュ、もしくはは任意の他の2次元走査パターン等の所望のパターンで2次元的に走査するよう容易に駆動される片持梁光ファイバを含むからである。

50

【 0 0 4 5 】

図 4 は、本発明に用いられる光ファイバスキャナ 50 の概念構成（等角）図である。光ファイバスキャナ 50 は、筒状チタン酸ジルコン酸鉛（PZT）アクチュエータ 54 により（又は任意の他の適切な圧電又は電磁アクチュエータを使用して）1 つ又は 2 つの（直交）方向のいずれかに駆動される片持梁光ファイバ 52（単一モードが望ましい）を含んでいる。PZT アクチュエータ 54 は、ベース 56 により支持されている。単純化した図 4 には示されていないが、GRIN レンズ又は他のタイプのロッドレンズを、光ファイバを通過する光を集束するため、片持梁光ファイバ 52 の先端部に融合（fuse）することができる。電極対（電極が X 軸及び - X 軸の各々に対し 1 つの電極、Y 軸及び - Y 軸の各々に対し 1 つの電極、各電極は異なる象限に配置される）は、適切な駆動信号に結合させるため PZT アクチュエータ 54 上に含まれる。これらの電極が適切な駆動信号で電力を供給されると、PZT アクチュエータ 54 は、片持梁光ファイバ 52 を振動させ、所望のパターンで走査させる。例えば、図 11 に示す波形を有する正弦波及び余弦波が、それぞれ 2 対の電極に印加されるとき、結果として生じる走査は図 10 に示すように螺旋形となる。水平（X）及び垂直（Y）の共振振動が同じ周波数を有し、振幅が等しいが位相が 90 度異なるとき、円形走査が生成される。図 10 の空間充填螺旋走査は、双方の振幅が三角パターンで変調され、相対的な位相が一定に保たれるときに生成される。図 11 における三角変調の半サイクルの各々はフレームであり、三角変調の上昇半サイクルは開口螺旋パターンを生成し、下降半サイクルは閉口螺旋パターンを生成する。一定のサンプリングレートで画像化するため螺旋走査領域の中央部分はオーバーサンプリングされ、周辺部はアンダーサンプリングとなる。サンプリングされていない画素を埋めるために環形に沿って補間を行うことができ、オーバーサンプリングした画素の間引きを行うことができる。螺旋走査は、単一の筒状 PZT のみを使用して小型円筒筐体内から 2D 螺旋走査を生成するという利点を有する。

10

20

【 0 0 4 6 】

片持梁光ファイバ 52 を駆動するために印加された正弦波周波数が光ファイバの機械的共振周波数にさらに近づく、片持梁光ファイバ 52 の横断方向位置が最大に近づく。円形断面を有する片持梁光ファイバ 52 の共振周波数は、次の（式 1）より得られる。

【 0 0 4 7 】

【 数 5 】

$$f = \frac{\beta}{4\pi} \sqrt{\frac{E}{\rho}} \left(\frac{R}{L^2} \right) \quad (1)$$

30

【 0 0 4 8 】

ここで L 及び R はそれぞれ片持梁光ファイバ 52 の長さ及び半径であり、E 及び ρ はそれぞれ片持梁光ファイバ 52 のヤング率及び質量密度で、β は片持梁の振動モード数及び境界条件により決定される定数である。本発明の初期プロトタイプにおいては基本振動モードが使用され、β は略 3.52 であった。

【 0 0 4 9 】

この初期プロトタイプにおいて、1.5 mm 径を有する 7.2 mm 長の PZT アクチュエータ 54 が使用された。この PZT アクチュエータ（チューブ）54 の基端部は、ベース 56 に接着され、PZT アクチュエータ 54 より少々大きな径（即ち 1.8 mm）を有する。薄膜ホルダ（図 5 の写真に示される）55 が、PZT アクチュエータ 54 の先端部内に付けられ、振動中（即ち、ホルダの中心に関して駆動する間）に片持梁光ファイバ 52 を支持する。この片持梁光ファイバ 52 の先端部は、8 度の角度の面取り部で劈開され、GRIN レンズとの接合点での光の後方反射を低減する。約 8.5 mm 長の単一モード片持梁光ファイバ 52 の測定共振周波数は、約 1.4 kHz であった。

40

【 0 0 5 0 】

図 5 は、図 4 に類似する光ファイバスキャナのプロトタイプの写真を示す図である。振動共振の第 1 モードにおいて共振する片持梁光ファイバ 52 の写真を示してある。（光フ

50

ファイバスキャナに関してこの箇所で説明されている要素の幾つかは、図4にも図5に示していないが、図8の実施形態等の他の実施形態に関して説明されている)。片持梁光ファイバ52の先端部は、0.25のピッチ長($NA = 0.46$)、及び1.8mmの直径を有するGRINレンズ(別個には識別しない)により対象組織(図示せず)上に画像化される。片持梁光ファイバ52及びGRINレンズは、13ゲージのステンレス皮下チューブ製の別個のキャップ(示せず)内に入れられ、ベース56上を密着して滑る。GRINレンズの基端部(即ち、片持梁光ファイバ52の先端部と向き合う端部)は、8度の角度の面取り部で研磨され、片持梁光ファイバ52の先端部の劈開された8度の角度の面取り部と隙間なく合う。作業距離と焦点サイズは、片持梁光ファイバ52の先端部とGRINレンズとの間の物体距離を変化させることで、このプロトタイプにおいては調整可能である。プロトタイプにおいて、1.5mmの物体距離及び3.5mmの作業距離が選択された。測定した横断方向分解能は16 μm であり、共焦点パラメータは0.32mmであった。焦点面上の画像化ビームの横方向の(lateral)走査範囲は、片持梁光ファイバ52の先端部の走査範囲にGRINレンズの倍率を掛けたものに等しく、印加した正弦波PZT駆動信号の振幅に比例する。例えば、2.5mmの横方向の走査範囲は、双方の電極対が ± 30 ボルト(ピークからピークの間で60ボルト)のPZT駆動電圧で起動されると、容易に達成できる。駆動電流は、PZT電極の高容量インピーダンスのため非常に小さい($< 100 \mu A$)。内視鏡全体はTEFLONTMプラスチックチューブ(図示せず)に入れられ、特別に絶縁及び保護される。結果として生じる走査内視鏡の直径全体は、皮下チューブも含めて2.4mmであり、硬質部の長さは32mmであった。

10

20

【0051】

OCTの内視鏡走査に使用するため、光ファイバスキャナは、その第1モード又は第2モードのいずれかで(又はその共振周波数に近い周波数で)共振するよう駆動することができる。共振周波数は、光ファイバの長さ及び直径を選択すること、及び化学エッチングプロセスを通して光ファイバの質量分散を変化させることで、調節することができる。これらのプロセスは正確に制御することができるので、光ファイバの先端部(tip)の潜在的な不安定性を最小化するために、変更された質量分散が円筒対象性を有することを確実にする。

【0052】

融合マイクロレンズ(fused microlens)を備えていない単純な光ファイバスキャナに対して第1モードの共振が使用され、光ファイバスキャナが融合マイクロレンズ(例えば、ロッドレンズ-GRIN及び/又は屈折及び/又は回折面のいずれか)を有する場合に、第2モードの共振が使用されることが望ましい。第1モード光ファイバスキャナ(即ち、図4及び図5に示されるスキャナ)が物体平面内の有効点源を移動させ、より遠位側(distal)の光学システム(図8及び図13に示す)がこの光を組織の画像平面に集束する。製造はより複雑になるが、融合マイクロレンズ(図6及び図7に示す)を有する第2モード光ファイバスキャナは、第2振動ノード付近からの走査済み光ビームを生成し、より単純なレンズシステムが遠位側にあることを可能とする(図14A乃至図14Cに示す)。光ファイバスキャナの遠位先端(distal tip)に融合したマイクロレンズによって、遠位側のレンズ数の削減が可能となり、その結果、光学システムのサイズを低減する。マイクロレンズを有する光ファイバスキャナ内の遠位側の光学システムの役割の大部分は、最小パッケージにおいて最高の分解能及び視野を達成しつつ、レンズ収差を最小化して軸方向の焦点深度を変更可能とすることである。

30

40

【0053】

片持梁光ファイバ52の遠位端(distal end)に貼られ、光ビームを集束するために用いられるロッドレンズ140又は140'は、走査光ファイバが採用される内視鏡/カテーテルの光学走査システムの直径及び硬質部の長さを最小化する。ロッドレンズの近位部(proximal portion)は、片持梁単一モード光ファイバとほぼ同じ直径を有することができ、単一モード光ファイバに熱的に融合されるか又は接着的に付けられ、その後、(図14B及び図14Cに示すように)所定の長さに正確に劈開さ

50

れる。遠位面上に屈折マイクロレンズ 141 を作成する場合、 CO_2 レーザ加熱を使用して、凸面輪郭を形成することができる。走査光ビームの焦点である光学レンズシステムが最小数のレンズ及び最小の色収差を有し、焦点追跡メカニズムを促進することを主な目的として、共振（又は共振に近い）光ファイバスキャナと融合レンズを統合することで、結果として得られる光学レンズシステムをより小型にする。上述したように、GRIN レンズは、色収差を発生することがあり、特別に設計した色消しマイクロ複合レンズを使用することによって収差を最小化できる。

【0054】

ロッドマイクロレンズを含む光ファイバスキャナに関しては、作業距離及び得られる画像分解能度の大部分は融合ロッドレンズパラメータにより制限される。屈折マイクロレンズ 141 の長さ、直径、及び遠位端の曲率は非常に重要であり（図 14C）、また、GRIN レンズの長さ、直径、及び屈折率プロファイル及びピッチは本実施形態（図 14B）において最も重要である。作業距離 D_w が選択されると、第 1 共振モードに対する横断方向のビーム走査範囲は、略 $2D_w \tan \theta$ で与えられる。ここで、 θ は GRIN レンズの遠位部にある光ビームの走査角の半分である。2 mm の作業距離及び 45 度の走査角に対して、横断方向の走査範囲は、略 1.7 mm であることができる。この単一モード光ファイバ及び取り付けられたロッドレンズはマイクロ加工されて、全体質量を低減し、（図 7 に示すものと同様に）先端部（Tip）でより高い質量負荷を達成し、その結果、第 2 モードが、片持梁光ファイバ 52 の先端部付近に安定した枢着点を有することとなる。

【0055】

カテーテル／内視鏡の全体径を潜在的に制限可能な 2 つのパラメータがある。即ち、PZT チューブの直径及び走査片持梁光ファイバの最大横断方向偏差である。第 1 のモードに関しては、最大偏差は約 $2L_c \cdot \tan \theta_c$ である。ここで、 L_c は片持梁光ファイバの長さであり、 θ_c は片持梁端の走査角の半分である。第 2 のモードに関しては、最大横断方向偏差は $h = L_c (1 - \cos \theta) / \sin \theta$ で見積もることができる。ここで、 θ は走査角の半分である。 $L_c = 8 \text{ mm}$ 及び $\theta = 11^\circ$ （これらのパラメータは曲げ損失を最小化するように選択した）に対して、最大偏差は第 1 のモードに関しては約 1.6 mm であり、第 2 のモードに関しては約 0.8 mm である。直径 1.5 mm の PZT アクチュエータに関しては、カテーテル／内視鏡全体は 1.8 mm 以下の外径を有すべきであり、その結果、標準的な胃腸内視鏡の 2.8 mm の補助部分（図示せず）を容易に通過できる。

【0056】

提案した走査カテーテル／内視鏡の設計は容易に実装でき、従来の OCT カテーテル／内視鏡に対していくつかの利点を有する。特に、回転継手が必要でないこと、その設計により高い横断方向分解能で光画像化するため極めて重要である潜在的な焦点追跡が可能となること、及び、その設計により前方画像化又は従来の横断方向画像化のいずれかを実施可能であることである。前方撮像はスクリーニング目的にはより望ましいので、本発明の主要な目的である。横断方向撮像は、カテーテル／内視鏡の長軸に関して 45° の角度で置かれた平面鏡（図示せず）を使用して、ビームを 90° 偏向させることで達成できる。

【0057】

第 2 のモードで容易に振動する光ファイバスキャナに対して効率的な小型設計を達成するのでロッドマイクロレンズを使用することが望ましいが、その極度に単純な設計は色収差を伴う湾曲した撮像領域も作り出す。したがって、複数の離れたレンズ素子を、平面領域上に高分解能で光ビームを集束するために OCT 又は共焦点ファイバに含むことが可能となき、スキャナマイクロレンズを有さないより単純なファイバスキャナが検討される。したがって、低倍率、最小収差、及びほぼ理想的なテレセントリック性を有する小型複合レンズを設計及び開発する努力がなされてきた。

【0058】

図 8 は、複合レンズシステムを使用する本発明の実施態様の概念的な断面側立面図である。前方視型（走査）内視鏡 70 に対する設計に含まれると思われるレンズシステムが示されている。この装置で使用するためには、光学レンズ 75a 乃至 75d 及び片持梁光フ

10

20

30

40

50

ファイバスキャナは小型でなければならず、確実にそれらが同心であるように注意しなければならない。全ての構成要素は、外径が略 5 . 5 mm の皮下金属チューブ 7 8 に収容される。正確な寸法の調整シム (f i t t i n g s h i m) 8 2 が、皮下金属チューブ 7 8 と光学レンズ (7 5 a ~ 7 5 d) の間に挟まれてその同心性を保障する。内視鏡及び光ファイバスキャナの硬質ベース 7 2 は、この例示的な実施形態において長さが略 3 . 2 c m であり、内視鏡の残りの部分は主に単一モード光ファイバ 8 6 及び P Z T 駆動ワイヤ 8 4 を含み、それらは可撓性である。保護プラスチックシース 8 0 が光ファイバ 8 6 及び P Z T 駆動ワイヤ 8 4 を覆う。符号 7 4 は P Z T アクチュエータ、7 6 は光ファイバカンチレバー、7 7 はフィルタである。

【 0 0 5 9 】

内視鏡 7 0 の目標走査周波数は約 2 . 5 k H z であり、その周波数は每秒 5 0 0 0 回の走査を生成する。より高い走査周波数が必要な場合、上述した (式 1) が示すように片持梁の長さを低減することができる。例えば、片持梁の長さを 5 mm から 4 mm に低減すると、走査周波数を 2 . 5 k H z からほぼ 4 k H z (每秒 8 0 0 0 走査) に増加させることができる。横断方向走査範囲を維持するため、走査角の微小な増加 (例えば $\pm 1 2$ 度から $\pm 1 5$ 度) が必要である。走査角の増加に対応するために、その後、小型光学系を再最適化が必要となる。

【 0 0 6 0 】

後方反射は、走査ファイバの先端部及び小型光学系の全ての表面に存在する。後方反射は、組織から後方散乱される光信号を制圧できるので、広帯域反射防止コーティング (必要に応じてスペクトル帯内の光、即ち、可視域から近赤外域まで、3 5 0 ~ 1 6 6 n m の任意の帯域の光に対して実質的に非反射的である) を、上述した問題の原因となりうる全ての潜在的な反射表面に適用すべきである。

【 0 0 6 1 】

本発明の重要な特徴は、各横断方向走査の完了後、又は横断方向走査の間に継続して、対象組織内の深度に関する焦点位置を相対的に低速で変化させることである。したがって、走査小型内視鏡及び本発明の他の実施形態が許容できる焦点追跡の枠組みを提供することが重要である。

【 0 0 6 2 】

図 9 は、本発明における横断方向走査の深度を変化させるのに使用される長手方向駆動の実施形態の概念的な断面側立面図である。この図 9 に示す深度焦点追跡システム 9 0 の第 1 の実施形態は、内視鏡 7 0 に隣接して配置されたマイクロモータ 9 2 を含み、そのマイクロモータ 9 2 は走査内視鏡部品、即ち、P Z T アクチュエータ及び撮像光学系を、撮像されつつある対象物に対して正確に長手方向に移動させる。マイクロモータ 9 2 の動作原理は当技術では公知である。この例示的な実施形態態に関しては、マイクロモータ 9 2 は直径 1 . 9 mm であり、中空ネジ軸 9 4 を回転可能に駆動する。中空ネジ軸は 2 5 0 μ m より大きな内径を有し、その結果、光ファイバ 8 6 は、中空ネジ軸の開いた中心口を容易に通過できる。さらに、マイクロモータ 9 2 は、十分なトルクを提供し、制御可能な高走査速度、相対的に低い電力消費 (< 1 0 m W) で動作する。マイクロモータ 9 2 が中空ネジ軸 9 4 を回転させる際、プラスチックシース 8 0 内のスロット (図示せず) の内部でスライドするスライドキー 9 8 が、ねじを中空ネジ軸 9 4 に係合するシャトルナット 9 6 の回転を防止する。したがって、中空ネジ軸 9 4 がシャトルナット 9 6 内で回転すると、このシャトルナット 9 6 は長手方向に強制的に移動される。シャトルナット 9 6 は、皮下金属チューブ 7 8 の近位端に結合されているので、光ファイバスキャナと、内視鏡 7 0 を含む光学部品とを同様に長手方向に移動させる。螺旋バネ 9 5 は中空ネジ軸 9 4 に対して付勢力を与えて、マイクロモータ 9 2 の回転を中空ネジ軸 9 4 に伝送すると共に、その回転を安定させる。

【 0 0 6 3 】

インチあたり 5 0 個のネジのピッチを有するシャトルナット 9 6 を使用すると、中空ネジ軸 9 4 の各回転は、内視鏡を長手方向に略 5 0 0 μ m 移動させる。每秒 1 0 フレームの

10

20

30

40

50

撮像速度で2mmの範囲を超えてリアルタイム深度焦点追跡を達成するためには、略2400rpmのマイクロモータ92の速度が必要である。したがって、目標の焦点追跡速度に必要なrpmは、十分にマイクロモータ92の制限内である。粗いネジのピッチ（例えば、インチあたり30～40ネジ）を使用するときは、より低いrpmで十分である。回転は連続的であるため、粗いピッチのネジは深度焦点追跡の正確性に悪影響を与えないであろう。

【0064】

内視鏡70が、深度焦点追跡中に長手方向に移動されるとき、PZTアクチュエータの外部にある光ファイバ86は、“押され、戻される”。しかしながら、全体の移動量は約2mmのみであって、実験結果に基づく、2mmという光ファイバ86の長手方向移動は、プラスチックシース80内で光ファイバ86を少々曲げることで、この光ファイバ86を損傷することなく容易に吸収される。

【0065】

<リアルタイム超高分解能横断OCT画像化>

図12Aは、本発明に係るOCT走査システムの概念ブロック図である。図3に示す従来のOCT走査システムにおける画像取得列（image acquisition sequence）を使用した小型内視鏡によるリアルタイムOCT画像化が、光ファイバ走査OCTシステム110を使用して実験的に実証されている。1.29μmの中心波長及び31nmの半値幅（FWHM）スペクトルバンド幅を有する超発光レーザダイオード（SLD）が、低コヒーレンス光源20に採用されている。短パルスレーザなどの他の先進的な低コヒーレンス光源20と、光ファイバにおける光子の連続生成を、超高分解能を達成するために使用することができる。図3に示す従来のOCT走査システムにおける画像取得列に対して、電気光学変調器（electro-optic modulator）112が基準アーム内で使用され（又は、音響光学変調器が使用可能）、ドップラー周波数を約1.5MHzに引き上げる。位相変調水晶（別個には示さず）からの散乱は、レンズ116とグレーティング（回折格子）118とレンズ120及び傾斜鏡（tilting mirror）122を含む回折格子型相制御遅延線114を使用して、3次に補正される。散乱補正後の測定した軸方向分解能は約25μmであり、これは低コヒーレンス光源の理想値24μmに非常に近い。低速な深度走査が位相制御光遅延線内で実行され、遅延線のために生じるドップラー周波数のシフトは傾斜鏡122の回転軸にビームを集中することで0に設定される。

【0066】

対象組織124のOCT画像は、図3に示す従来のOCT走査システムにおける画像取得列に従って、小型内視鏡（光ファイバスキャナ50により表される）を使用して光ファイバ走査OCTシステム110により取得される。画像データは、約80%のデータ取得時比率で、即ち、正弦水平走査のほぼ線形な部分内で収集される。横断方向走査の非線形性は、画像表示用コンピュータ38上で動作するソフトウェアにより補正される。画像は毎秒6フレームで取得され、画像サイズは2.0mm×1.3mm（1000×466ピクセル-横断方向×深度）である。

【0067】

高速横断方向走査により、OCT画像を異なる深度で連続的に横断方向に走査することでリアルタイムに形成することができる（図3）。対照的に、従来又は先行技術の画像化列（図2）に対して、深度走査速度は

【0068】

【数6】

$$v_z^c = F * Z_d * X_{pixel}$$

【0069】

である。ここで、Fはフレーム率、Z_dは走査深度、及びX_{pixel}は横断方向のフレーム毎の画素数（又は軸方向走査の数）である。本発明で使用する手順（図3）において、横

10

20

30

40

50

断方向走査は異なる深度（又は相対的に低速で連続的に変化する深度）に焦点を当てる前に完了し、深度走査速度は

【 0 0 7 0 】

【 数 7 】

$$v_z^r = F * Z_d$$

【 0 0 7 1 】

である。明らかに、本発明で使用される深度走査速度は、500のオーダーにある X_{pi} x_{el} の割合で減少する。深度走査速度に対するこの低減要求により、OCT走査システムの基準アーム内で反射移動鏡を使用でき、超広帯域光源の走査に対しリアルタイムの超高分解能OCT画像化が可能となる。さらに、低減された深度走査速度によりリアルタイムな焦点追跡も可能である。

10

【 0 0 7 2 】

本発明の2.5kHzの共振光ファイバスキャナは、毎秒5000回の横断方向走査を行い、これは500回の横断方向走査の画像サイズに対して毎秒10フレームの画像化率に対応する。深度走査速度は、したがって、2mmの走査深度に対して毎秒約20mmであり、これは光ファイバスキャナOCT走査システムの基準アーム内の移動鏡（又は相制御光遅延線内の傾斜鏡）で簡単に達成できる。焦点追跡が行われるとき、サンプルアーム長が（焦点追跡により）走査されるので、基準アーム内の反射鏡は移動してはならない。Microsoft社のDirectX描画機能を採用するPCベースのソフトウェアプログラムは容易にデータ取得、リアルタイム画像表示、及びハードウェア同期を可能とする。横断方向及び軸方向の点広がり関数を、このシステムを使用して分解能を分析するためにOCT画像から取得することができる。

20

【 0 0 7 3 】

< リアルタイム正面画像化 >

上述した同じ走査内視鏡を正面共焦点画像化に対して使用できる。本発明のこの適用に対し、画像化は階層毎に行われ3D画像は1枚1枚組み立てられることは理解されるであろう。層を生成する2D正面走査を実行するため、PZTアクチュエータのX及びY象限の両方が図11に示す三角変調正弦信号により駆動され、図10のようにX及びY波形の位相が90度ずれて、螺旋操作パターン100を生成する。走査光ビームは内外に螺旋状にこのパターンを生成する。しかしながら、他の所望の走査パターンもその代わりとして使用できる。画像フレーム率は三角変調周波数の2倍である。破棄及び補間アルゴリズムが採用され、画像上の不均一な画素密度（即ち、中心で密度が濃く、外周に向かって粗くなる）を補正する。異なる深度での共焦点画像化が、図9の深度焦点追跡メカニズム、又は図13及び図15A乃至図18に関して以下で詳述する他の実施態様の1つのいずれかを使用して実行される。共焦点画像化内視鏡の横断方向及び軸方向分解能は、OCT画像化に対して上述したように一般的に特徴付けられる。

30

【 0 0 7 4 】

正面共焦点画像化と同様、変調器が基準アーム内で使用されてヘテロダイン検出に必要なドップラー周波数を導入するとき、正面OCT画像化が可能である。正面OCT画像化に対し、必要な深度追跡速度は（図3に関して）上述したOCT画像化の場合よりも非常に低い。毎秒5フレームの画像化速度で、各画像片の肉厚が10μmであると仮定すると、焦点追跡速度は毎秒約50μmである。図13に示したマイクロモータは、そのような低速では不安定である可能性がある（しかしながら、この点は実験的に評価されていない）。安定性が問題である場合、簡単な解決法の1つは、内視鏡の近位端に位置する検流計駆動減速ギア（示さず）を使用して速度メータを通して駆動シャフト（示さず）ネジを回転させてシャトルナットに差し込むことである。

40

【 0 0 7 5 】

図12Bは、本発明に係る多光子励起画像化システムの概念ブロック図である。図12Aに示す基本共焦点システムの設計は、図12Bに示すように画像化蛍光に対して修正で

50

きる。OCTに対する基準アームが必要ないので、 2×2 光ファイバスプリッタ（即ち、スプリッタ22）が 2×1 スプリッタ23で置換される。単一光子励起に対して、単一波長（又は狭帯域内波長）を有する光源が光ファイバ及び 2×1 スプリッタ23に結合され、一方で図12Bに示すように、多光子励起に対して所望の中心波長（及び潜在的に、プレチャージング装置21）を有する短パルスレーザ源20'が、単一モード光ファイバ及び 2×1 スプリッタ23に結合する前に、要求される。 2×1 スプリッタ23は、光ファイバスキャナ及びマイクロ光モジュール25に結合される。同様の光学システムを、適切なローパスフィルタ29を使用しつつ標本からの多光子励起蛍光及び2次高調波生成光を画像化するために使用でき、その出力は光検出器30に結合される。光検出器30からの信号は、検出電子回路モジュール33に送られ、その出力はコンピュータ38により処理される。

10

【0076】

対象物内に蛍光を生成する2光子励起等の多光子励起の後、近赤外線（NIR）励起と可視波長域内の一般的な蛍光との間の長波に及ぶ信号を補足する光学システムが必要である。図8において、非常に広範囲の波長に渡る色収差を最小化するために設計された多重レンズ光学システムを示す。走査ファイバの遠位部にある多重レンズ光学システムが、1つ又は複数のNIR波長内で組織を照らすために設計され、組織からの光の収集が蛍光発光の前もって選択された波長域に対して、一般域内で設計される。その一般域は、2次高調波生成信号（励起波長の半分）を使用し、紫外域から開始して、可視からNIR蛍光波長に渡る長波長迄拡張される。図8におけるレンズシステムは、着目する光波長域に互るNIR多光子励起及び蛍光検知用に設計されるが、適切な光学フィルタを有する多重波長励起及び複数範囲の蛍光発光に対して使用できる。光学系はNIRで組織内に高倍率濃度焦点を生成して蛍光の多光子励起を生成し、同じ光学系は可視蛍光を収集して同じ光ファイバに伝送し、可視蛍光は共焦点幾何学的形状におけるファイバ芯内、又は擬似共焦点幾何学的形状におけるより大きな耐食部内で収集される。

20

【0077】

< 深度焦点追跡に対する代替実施態様 >

図13は、ステッパモータを使用して後続の横断方向走査の各々に対して焦点深度を変化させる実施態様の概念的な断面図である。符号130は、深度焦点追跡を変化させるための実施態様を示している。

30

【0078】

片持梁光ファイバ52から発光される光は、単一レンズ又は複数レンズを含むレンズシステムにより集束される。図13は、レンズ136及びレンズ134を含むレンズシステムを例示している。レンズ136は、片持梁光ファイバ52の遠位端に対する相対位置に固定され、レンズ134はその長手方向のスライドトラックに沿って移動し、対象組織（示さず）の焦点位置を両方向矢印132で示す方向にシフトする。深度焦点追跡を調整するため、モータ126に電圧が印加され、ネジシャフト128を回転的に駆動する。ネジシャフト128は、シャトルナット131に差し込まれ、このシャトルナット131はレンズ134に結合され、その結果、シャトルナット131が長手方向に移動するときレンズ134も長手方向に移動する。又は、レンズ134は、支持チューブ内に固定的に置くことができ、レンズ136は、シャトルナット131に結合され、その結果、レンズ136は長手方向に動き、走査されている対象物内に焦点が位置する箇所へ深度をシフトする。

40

【0079】

図15A及び図15Bは、筒状領域起動ポリマー駆動装置を使用して走査深度（即ち、光ファイバスキャナの焦点深度）を変化させる光ファイバスキャナの1部を概念的に示す図である。符号150は、筒状領域起動ポリマー（tubular field actuated polymer）152を使用してレンズを長手方向に移動し、走査されている対象物内に焦点が位置する箇所へ深度を変化させる実施態様を示している。

【0080】

50

筒状領域起動ポリマー 152 に加工される物質は、印加電圧の存在下で厚さ及び長さの両方が変化するという特徴を有する。したがって、実施態様 150 において、鉛 156 が筒状領域起動ポリマー 152 の外面上の端子 154 に結合され、端子 158 は筒状領域起動ポリマーの内面上に位置し、地表面に結合される。また、筒状領域起動ポリマー 152 の近位端は、停止点 162 に相対的に位置し、それが金属皮膚チューブ 78 内で移動することを防ぐ。筒状領域起動ポリマー 152 の遠位端は、レンズ 125 を保持し軸方向に滑る支持点 164 に接続され、したがって、軸方向に移動するレンズ 125 に接続されて光学システムの焦点を変化させる。適切な電圧が端子 154 及び 158 に印加されると、筒状領域起動ポリマー 152 はより薄くなるが、 ΔL だけ長くなる。この長さ変化により支持点 164 が金属皮下チューブ内で遠位方向にスライドし、レンズ 125 の焦点位置を点 166 から点 166' に ΔL に等しい量だけシフトさせる。端子 154 及び 158 に印加された電圧レベルは、レンズ 125 の焦点位置を所望の量だけ選択的に制御可能に変化させることができる。これと同じアプローチが光学システム内の任意の他のレンズに適用でき、同様に焦点の長手方向位置を変化させ、それにより深度焦点追跡を可能とする。

【0081】

図 16A 及び図 16B は、流体レンズの屈折が、異なる深度でレンズ焦点の長手方向位置を選択的に変化させる印加電圧により制御される実施態様の 1 部を概念的に示す図である。符号 170 は、対象物内の焦点深度を調整するための、さらなる実施態様を示している。

【0082】

この実施態様において、焦点追跡を行うために焦点長を変化できる変形可能レンズが使用される。図 16A 及び図 16B において、界面 182 で分けられた 2 つのポリウム (volume) 172 及び 174 (図 16A) を有する例示的な流体レンズが使用され、流体レンズによって光ビーム 180 の屈折を変化させる。ポリウム 172 は絶縁液で満たされ、ポリウム 174 は伝導流体で満たされる。鉛 176 は、流体レンズダブレット周囲に位置する伝導スリーブ 184 に結合される。この伝導スリーブ 184 は、電極と流体レンズダブレットを分離する絶縁体 (図示せず) を有する。鉛 178 は伝導流動ポリウム 174 に結合される。図 16A に示すように、鉛 176 及び 178 の間に電圧は印加されず、流体レンズは一般的にそれを通して光 180 を屈折しない。しかしながら、図 16B に示すように、適切な電圧が鉛 176 及び 178 に印加されるとき界面 182' は歪み、ポリウム 172 及び 174 の形状が変化して、流体レンズを通して光 180' が屈折し、その結果、光が集束する長手方向の深さが変化する。したがって、鉛 176 及び 178 への印加電圧を制御することで、本発明に基づいて深度焦点追跡を与えることが可能である。焦点サイズ及び焦点深度を、焦点追跡に対するこの枠組みを使用して変化させることができることは理解されるべきである。

【0083】

図 16C 及び図 16D は、変形可能薄膜鏡 (DMM) の屈折が印加電圧により制御され、内視鏡 DMM、したがって、内視鏡長軸側の組織における異なる深度で、焦点を選択的に制御する側面走査内視鏡の実施態様の 1 部を概念的に示す図である。符号 186 は、本発明に基づいて側面視野内視鏡を備える実施態様を示している。

【0084】

変形可能薄膜鏡 (DMM) 193 がビームスプリッタ 189 とともに使用され、内視鏡側面にある対象物の組織 (図示せず) における内視鏡の焦点深度を変化させ、それにより組織内の深度焦点追跡を与える。ビームスプリッタ 189 は、DMM からの光を、窓 207 を通して水平方向に側面に向けることで、内視鏡 187 の長軸から光の光学経路を変化させる。鉛 201 は DMM 193 を地表面に結合し、鉛 199 は、DMM の背後に置かれる静電アクチュエータ 195 に接続する。約 100 V DC までの差分電圧 ΔV を DMM 及び静電アクチュエータ間で選択的に印加し、DMM をその平面状態から偏向することができる。2 つの停止点 197 が静電アクチュエータの外部に含まれ、DMM の偏向を制限する。DMM が内視鏡内の最終レンズであり、入力光が平行化されるが収束されない場合、

10

20

30

40

50

オプションレンズ 203 が採用されて内視鏡 187 の側面内の窓 207 を通過する光を対象物の組織内の焦点に向かって集束する。なぜならば、側面に向けられた平行光を集束することが、DMM が平面状態にあるときに必要だからである。また、ビームスプリッタ 189 は、円筒形に縁取られた単純な 50 / 50 立方タイプであることができる。このタイプのビームスプリッタ 189 は、光を 2 回分割するので、相当な損失を有する。即ち、内視鏡 187 への入力光と DMM からの反射光である。任意に、効率性を相当向上するため、光を線形に偏向することができ、偏向立方ビームスプリッタ（ビームスプリッタ 189 に対して示す位置内の）と DMM 193 との間の光学経路に $\lambda / 4$ 平面 191 が置かれる。 $\lambda / 4$ 平面 191 は光が $\lambda / 4$ 平面を 2 回通過した後に $\lambda / 2$ のシフトが発生させるが、入力光のほとんどを側面にある組織に伝送する。しかしながら、 $\lambda / 4$ 平面 191 は内視鏡の費用と複雑さを増す。

10

【0085】

図 16C において、 ΔV の値は 0 に等しく、DMM 193 は一般的に平面で、組織内の焦点 205 は内視鏡側面にある。対照的に図 16D において、 V_D に等しい ΔV が印加され、図 16D の DMM 193' が示すように、図 16C 内の DMM の平面構成から放物偏向に変化する。図 16D において、焦点 205' が示すように焦点が内視鏡側面側の組織内の低深度へシフトし、図 16C における DMM の平面状態に対する焦点深度を ΔL だけ変化させる。非平行光を分割可能なビームスプリッタが利用可能であり、したがって、上述したビームスプリッタが使用される場合、又は、 ΔV が 0 に等しいとき DMM が部分的に凹形で ΔV が 0 より大きい V_D に等しいときより凹形になるよう DMM が構成される場合、オプションレンズ 203 は必要でない。焦点サイズ及び焦点深度は、焦点追跡のこの枠組みを使用して変化させることができることは理解されるべきである。

20

【0086】

図 17 は、本発明に係る他の実施態様の概念的な断面図で、変化する空気圧がレンズキャリアに印加され、レンズの焦点位置を変化させる力を生成し、本発明における異なる深度での横断方向走査を可能とする方法を示している。符号 190 は、レンズ 194 が透明キャリア 196 内に置かれる実施態様を示している。

【0087】

透明キャリア 196 は、圧力 ΔP に応答して金属皮下チューブ 78 内部で長手方向にスライドする。圧力 ΔP は、ポリウム 200 の近位圧力源（示さず）から印加される。透明キャリア 196 外部にある蓋 198 は、加圧空気流体（pressurized pneumatic fluid）が透明キャリアの外周から漏れないことを保証する。螺旋バネ 192 は復元バイアス力を与える。この復元バイアス力は、ポリウム 200 内の圧力から生じる透明キャリアに作用する遠位方向の力に対抗する。レンズ 124 は適切な位置に固定される。レンズ 194 がポリウム 200 内の圧力における変化に応答して長手方向に移動すると、共焦点も長手方向にシフトし、深度焦点追跡が印加した圧力の関数として選択的に変化させることができる。焦点サイズ及び焦点深度は、焦点追跡のこの枠組みを使用して変化させることができる。

30

【0088】

図 18 は、本発明に係るさらに他の実施態様の概念的な断面図で、真空源が適用されて光ファイバスキナの開口遠位部に引き出された組織の長軸位置を変化させ、組織内の異なる深度で走査するために焦点の長手方向位置を変化させる。符号 210 は、実施態様を示している。

40

【0089】

この実施態様 210 は、レンズ 218 及びレンズ 124 を含み、両方は適切な位置に固定される。ポート 212 は金属皮下チューブ 78 内に、レンズ 124 の遠位部に形成される。ポート 212 は弾性チューブ 214 を通して真空ポンプ又は、レンズ 124 の遠位部にあるポリウム 216 に印加する真空レベルを変化させることが可能な他の適当な制御真空源（図示さず）に結合される。金属皮下チューブ 78 の開口端は、組織 220 と密着して置かれ、所望のレベルの真空が印加される。ポリウム 216 内の減少した圧力は、レン

50

ズ 1 2 4 からの光が組織内で集束される深度を変化させることが可能な範囲で、組織 2 2 0 を装置の開口端に引き出す。したがって、ポリウム 2 1 6 に印加された真空レベルを制御することで、本発明にしたがって深度焦点追跡は容易に制御され、組織内の連続した深度で横断方向走査が可能である。画像品質は、組織に印加された負圧の変化の影響を受けないことは理解されるであろう。

【 0 0 9 0 】

本発明は、好適な実施形態とそれに対する修正と関連させて説明したが、当業界の技術者は、請求項の技術的範囲内で多数の他の修正を本発明に加えることができることは理解するであろう。したがって、本発明の技術的範囲は、上述の説明により多少なりとも制限されることはなく、請求項の引用により全体的に決定されるものである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 9 1 】

【図 1】従来の OCT の概念ブロック図である。

【図 2】従来の OCT 走査システムの走査パターンを概念的に示す図である。

【図 3】本発明に係る OCT 走査システムの走査パターンを概念的に示す図である。

【図 4】本発明で使用される光ファイバスキャナの概念的な等角図である。

【図 5】図 4 に類似する光ファイバスキャナのプロトタイプの写真を示す図である。

【図 6】片持梁の遠位部に集束させ、追加質量を与えるための遠位レンズを含む振動光ファイバの写真を示す図である。

【図 7】振動しない場合の図 6 の光ファイバ及び遠位レンズの写真を示す図である。

【図 8】複合レンズシステムを使用する本発明の実施態様の概念的な断面側立面図である。

【図 9】本発明における横断方向走査の深度を変化させるのに使用される長手方向駆動の実施形態の概念的な断面側立面図である。

【図 10】本発明に係る、各深度で走査するのに有用である螺旋走査パターンを概念的に示す図である。

【図 11】片持梁光ファイバを駆動して本発明の光ファイバスキャナ内の X 及び Y 直交軸に対して振動する三角変調正弦及び余弦信号を示す図である。

【図 12 A】本発明に係る OCT 走査システムの概念ブロック図である。

【図 12 B】本発明に係る多光子励起画像化システムの概念ブロック図である。

【図 13】ステッパモータを使用して後続の横断方向走査の各々に対して焦点深度を変化させる実施態様の概念的な断面図である。

【図 14 A】融合マイクロレンズを含む光ファイバスキャナの概念的な断面図である。

【図 14 B】ロッド GRIN レンズを光学的に結合した単一モード光ファイバの遠位部の拡大図である。

【図 14 C】ロッド屈折レンズを光学的に結合した単一モード光ファイバの遠位部の拡大図である。

【図 15 A】筒状領域起動ポリマー駆動装置を使用して走査深度（即ち、光ファイバスキャナの焦点深度）を変化させる光ファイバスキャナの 1 部を概念的に示す図（その 1）である。

【図 15 B】筒状領域起動ポリマー駆動装置を使用して走査深度（即ち、光ファイバスキャナの焦点深度）を変化させる光ファイバスキャナの 1 部を概念的に示す図（その 2）である。

【図 16 A】流体レンズの屈折が、異なる深度でレンズ焦点の長手方向位置を選択的に変化させる印加電圧により制御される実施態様の 1 部を概念的に示す図（その 1）である。

【図 16 B】流体レンズの屈折が、異なる深度でレンズ焦点の長手方向位置を選択的に変化させる印加電圧により制御される実施態様の 1 部を概念的に示す図（その 2）である。

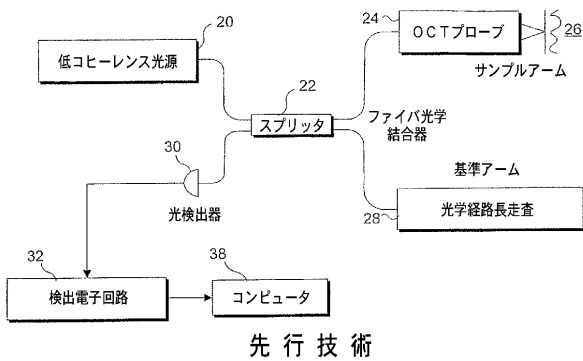
【図 16 C】変形可能薄膜鏡（DMM）の屈折が印加電圧により制御され、内視鏡 DMM、したがって、内視鏡長軸側の組織における異なる深度で、焦点を選択的に制御する側面走査内視鏡の実施態様の 1 部を概念的に示す図（その 1）である。

【図 1 6 D】変形可能薄膜鏡（DMM）の屈折が印加電圧により制御され、内視鏡 DMM、したがって、内視鏡長軸側の組織における異なる深度で、焦点を選択的に制御する側面走査内視鏡の実施態様の 1 部を概念的に示す図（その 2）である。

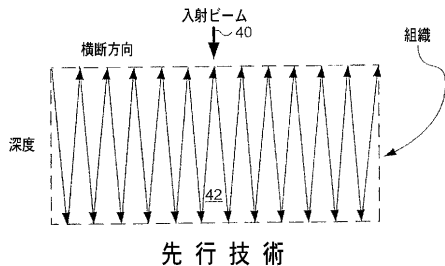
【図 1 7】本発明に係る他の実施態様の概念的な断面図である。

【図 1 8】本発明に係るさらに他の実施態様の概念的な断面図である。

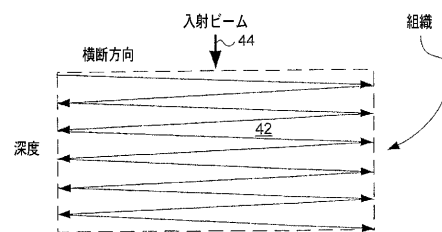
【図 1】



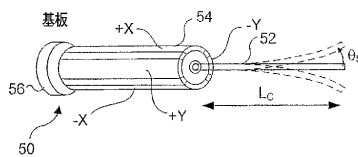
【図 2】



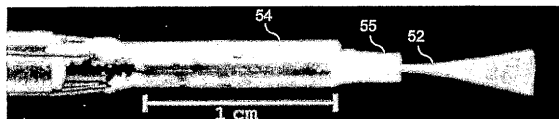
【図 3】



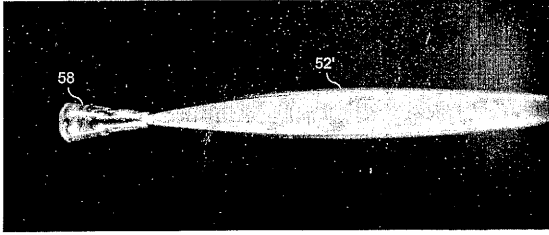
【図 4】



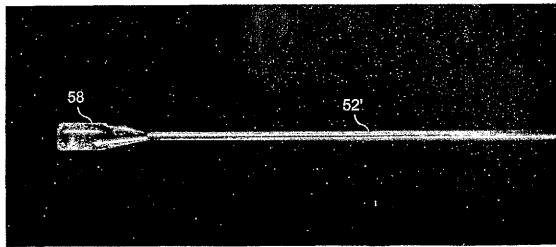
【図 5】



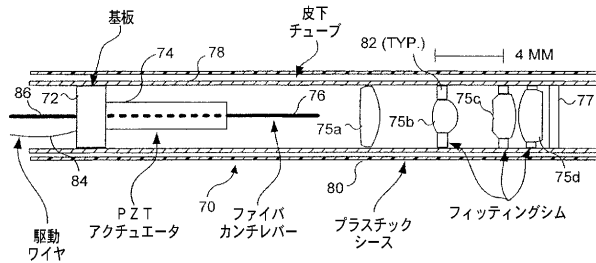
【図 6】



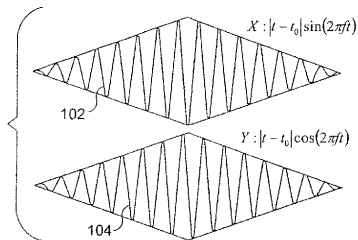
【図 7】



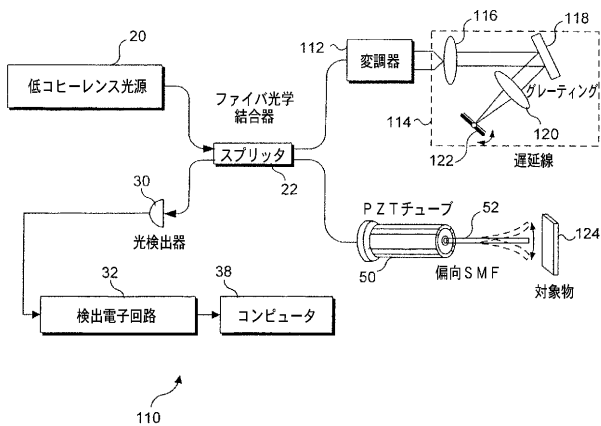
【図 8】



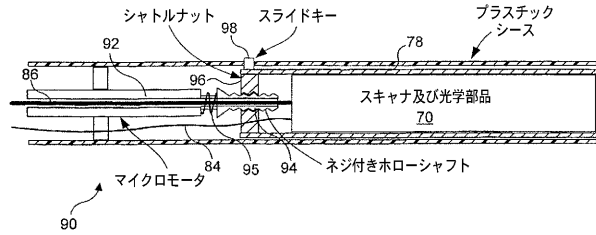
【図 11】



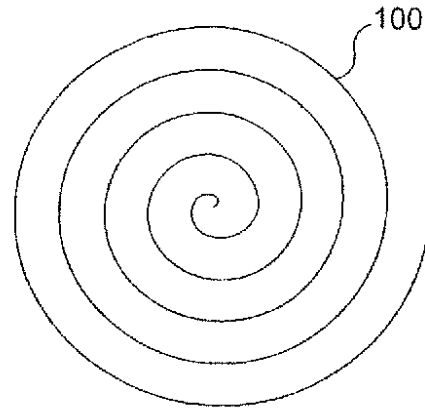
【図 12 A】



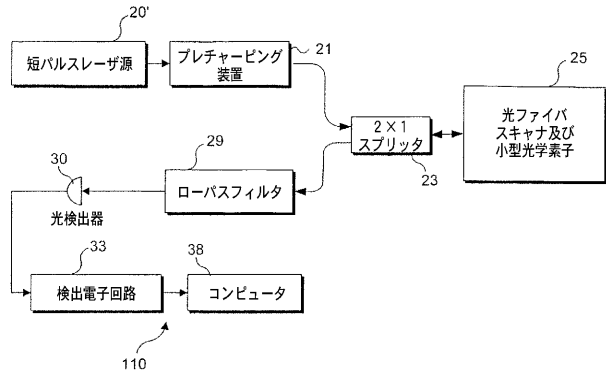
【図 9】



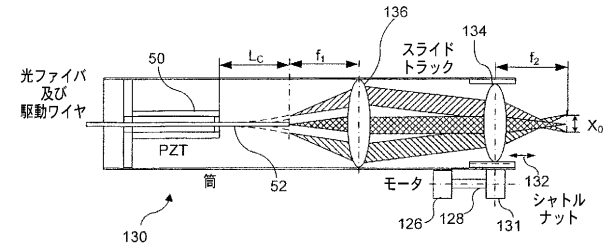
【図 10】



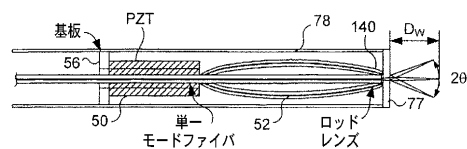
【図 12 B】



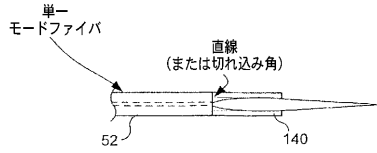
【図 13】



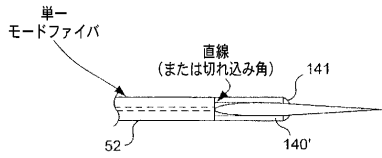
【図 14 A】



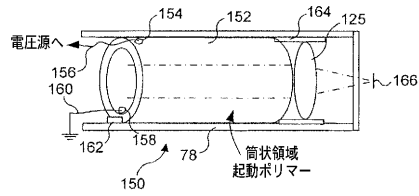
【図 14 B】



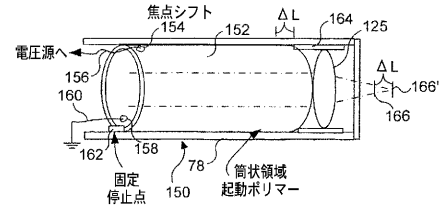
【図 14 C】



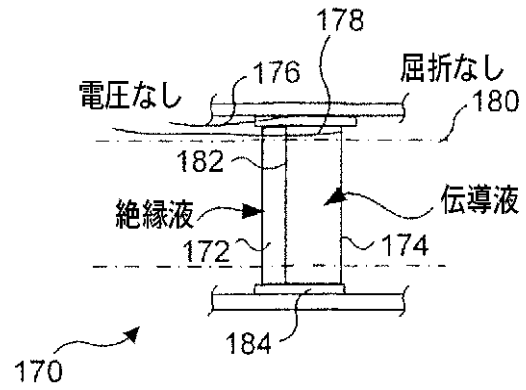
【図 15 A】



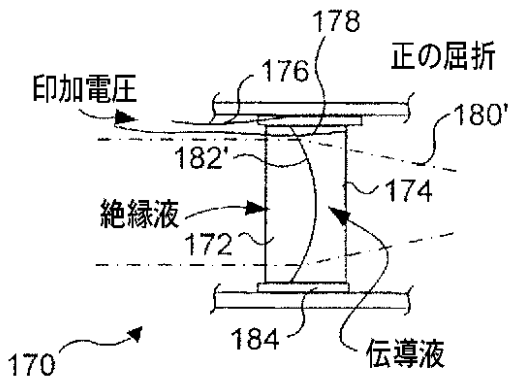
【図 15 B】



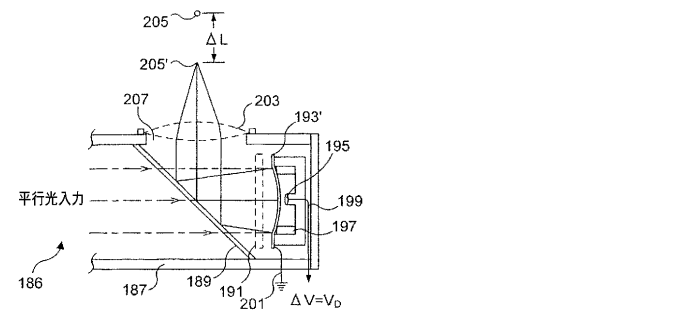
【図 16 A】



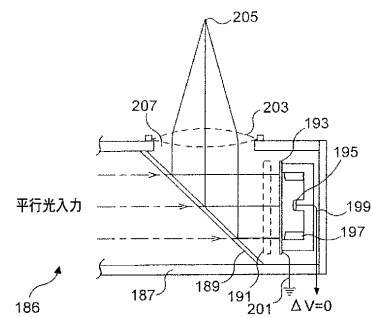
【図 16 B】



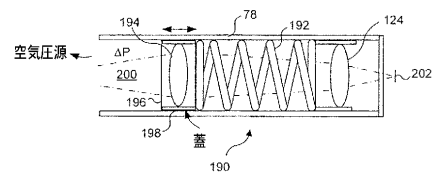
【図 16 D】



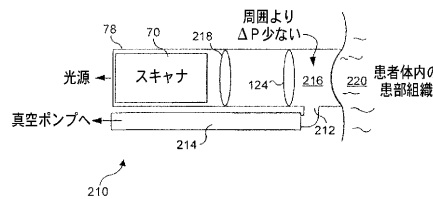
【図 16 C】



【図 17】



【図 18】



【国際調査報告】

60700320003



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/22913

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61B 6/00(2006.01)

USPC: 600/476

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)

U.S. : 600/476

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P — Y,P	US 2004/0181148 (UCHIYAMA et al.) 16 September 2004 (16.09.2004) pp. 2-3, 5-6, 12-13).	1-8, 10-31 9
Y	US 6,549,801 (CHEN et al.) 15 April 2003 (15.04.2003), col. 5, line 60-col. 6, line 10.	9
A	US 7,023,558 (FEE et al.) 04 April 2006 (04.04.2006).	1-31
X	US 6,485,413 B1 (BOFPART et al.) 26 November 2002 (26.11.2006) col. 12, lines 20-34; lines 59-60; col. 19, lines 29-30; col. 32, line 55; col. 15, lines 9-10.	1-8, 10-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family 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 application or patent 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 new 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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2006 (28.09.2006)

Date of mailing of the international search report

28 FEB 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Amanda L. Hartzman

Telephone No. (571) 272-4303

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

16. 5. 2007

フロントページの続き

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

(72)発明者 エリック シーベル

アメリカ合衆国 9 8 1 1 7 ワシントン州 シアトル 3 4 アベニュー ノースウエスト 6
7 0 2

(72)発明者 リ シンドウ

アメリカ合衆国 9 8 1 1 5 ワシントン州 シアトル ノースイースト 9 6 ストリート 3
2 2 1

(72)発明者 リュウ シウメイ

アメリカ合衆国 9 8 1 2 5 ワシントン州 シアトル ノースイースト 1 2 3 ストリート
3 1 1 8

F ターム(参考) 2G043 AA03 EA01 FA01 HA01 HA05 HA09 JA04 LA01

2G059 AA05 AA06 BB12 EE02 FF02 GG01 GG08 JJ03 JJ11 JJ17

JJ22 KK01 MM01 MM10 PP04

2H045 AE05 BA12 BA13 BA14

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2008504557A5	公开(公告)日	2008-08-21
申请号	JP2007519357	申请日	2005-06-28
[标]申请(专利权)人(译)	华盛顿大学		
申请(专利权)人(译)	盐湖城华盛顿		
[标]发明人	エリックシーベル リシンドウ リュウシウメイ		
发明人	エリック シーベル リ シインドウ リュウ シウメイ		
IPC分类号	G01N21/17 G02B26/10 A61B10/00 G01N21/64		
CPC分类号	A61B3/102 A61B5/0062 A61B5/0066 A61B5/0068 A61B5/6852 B31B2105/001 G02B6/262 G02B6/32 G02B6/3502 G02B7/08 G02B21/0028 G02B21/0036 G02B21/006 G02B21/0076 G02B23/2423 G02B26 /10 G02B26/103		
FI分类号	G01N21/17.620 G02B26/10.C A61B10/00.E G01N21/64.Z		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/EA01 2G043/FA01 2G043/HA01 2G043/HA05 2G043/HA09 2G043/JA04 2G043 /LA01 2G059/AA05 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/EE02 2G059/FF02 2G059/GG01 2G059/GG08 2G059/JJ03 2G059/JJ11 2G059/JJ17 2G059/JJ22 2G059/KK01 2G059/MM01 2G059/MM10 2G059 /PP04 2H045/AE05 2H045/BA12 2H045/BA13 2H045/BA14		
代理人(译)	谷义 安倍晋三和夫		
优先权	10/880008 2004-06-28 US		
其他公开文献	JP5069105B2 JP2008504557A		

摘要(译)

光纤扫描仪用于多光子激发成像，光学相干断层扫描或共焦成像，其中横向扫描在组织中的多个连续的不同深度处执行这一点。光纤扫描器被实现为使用悬臂光纤的扫描内窥镜，所述悬臂光纤由致动器在共振处或附近驱动。致动器通过驱动信号通电，当焦深改变时，使得光纤在不同深度连续扫描所需图案。可以采用各种技术以比使用振荡光纤的横向扫描速度慢得多的速度提供深度聚焦跟踪。