

(19)日本国特許庁 ( J P )

# (12) 公表特許公報 ( A ) (11)特許出願公表番号

## 特表2003 - 527915

### (P2003 - 527915A)

(43)公表日 平成15年9月24日(2003.9.24)

(51) Int. Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ド* ( 参考 )
A 6 1 B 1/00	300	A 6 1 B 1/00	D 2 G 0 4 3
1/267		10/00	E 2 G 0 4 5
1/273		G 0 1 N 21/27	A 2 G 0 5 4
1/303		21/64	B 2 G 0 5 9
1/307		21/65	4 C 0 6 1

審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全 43数 ) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 570178(P2001 - 570178)

(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26日(2002.9.26)

(86)国際出願番号 PCT/GR01/00017

(87)国際公開番号 W001/072214

(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 20000100102

(32)優先日 平成12年3月28日(2000.3.28)

(33)優先権主張国 ギリシャ(GR)

(31)優先権主張番号 09/739,089

(32)優先日 平成12年12月15日(2000.12.15)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 フォース フォトニクス リミテッド  
FORTH PHOTONICS LIMITED  
イギリス国 ビーエス1 6ビーユー イン  
グランド ブリストル ミッチェル レー  
ン 1

(72)発明者 パラス, コンスタンチノス  
ギリシャ国 ヘラクリオン ジーアール -  
713 05 ザハリオウダキ ストリート 1  
2

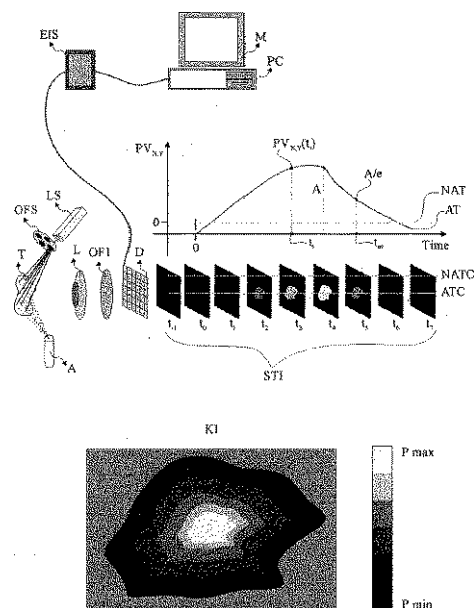
(74)代理人 弁理士 廣江 武典

最終頁に続く

#### (54)【発明の名称】 組織病巣の特徴付けおよびマッピングのための方法およびシステム

#### (57)【要約】

本発明は、組織異常型、形成異常、新形成および癌の発生の上に上皮組織の生化学的および/または機能的特徴で引き起こされた変化のイン・ピボでの非侵襲的早期検出およびこれらの変化の程度のマッピングのための方法および装置を提供する。該方法は、少なくとも部分的には、光および特別の化学剤での組合せ組織励起の結果として、調査中の組織から再発光された光の特徴の空間的、一時的かつスペクトル的変化の同時測定に基づく。これらの剤の局所または全身投与の結果、組織の正常および異常領域間のわずかなコントラスト増強がもたらされる。該装置は、1以上のスペクトルバンドにおいて一時的に連続するイメージングの同時取り込みを可能とする。測定されたデータに基づき、剤 - 組織相互作用速度論、ならびにこれらのデータから誘導された数パラメータを表す特徴曲線が、調べた領域のいずれかの空間点で決定される。病巣のマッピングおよび特徴付けはこれらのパラメータに基づく。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 病理区別剤を組織試料に適用し；  
対象における該組織を光学的照射に暴露し；次いで、  
該組織が該病理区別剤と相互作用した後に、該組織試料の動的光学特性を測定し、  
それにより、組織試料に対する病理区別剤の効果をモニターする；  
ことを特徴とする組織試料に対する病理区別剤の効果をモニターする方法。

【請求項2】 該病理区別剤が酢酸溶液である請求項1に記載の方法。

【請求項3】 該組織試料が子宮の頸部からの試料である請求項1に記載の方法。

【請求項4】 該組織試料が膣組織試料である請求項1に記載の方法。

【請求項5】 該組織試料が子宮組織試料である請求項1に記載の方法。

【請求項6】 該組織試料が皮膚組織試料である請求項1に記載の方法。

【請求項7】 該組織試料が口腔組織試料である請求項1に記載の方法。

【請求項8】 該組織試料が胃腸管組織試料である請求項1に記載の方法。

【請求項9】 該組織試料が呼吸管組織試料である請求項1に記載の方法。

【請求項10】 対象における組織を病理区別剤と接触させ；  
該対象における該組織を光学的照射に暴露し；次いで、  
該組織が該病理区別剤と相互作用した後に、該組織の動的光学特性をモニターし、  
それにより、対象における組織異常性を診断する；  
ことを特徴とする対象における組織異常性のイン・ビボ診断方法。

【請求項11】 該光学的照射が広バンド光学的照射である請求項10に記載の方法。

【請求項12】 該光学的照射が偏光された光学的照射である請求項10に記載の方法。

【請求項13】 該組織異常性が組織異常型、組織形成異常、組織新形成、コンジロームおよび癌よりなる群から選択される請求項10に記載の方法。

【請求項14】 該組織異常性がいずれかの程度の新形成である請求項10に記載の方法。

【請求項15】 該組織異常性が頸部上皮内新形成である請求項10に記載

の方法。

【請求項16】 該病理區別剤が酢酸溶液である請求項10に記載の方法。

【請求項17】 該組織試料が子宮の頸部からの試料である請求項10に記載の方法。

【請求項18】 該組織試料が膣組織試料である請求項10に記載の方法。

【請求項19】 該組織試料が子宮組織試料である請求項10に記載の方法

。

【請求項20】 該組織試料が皮膚組織試料である請求項10に記載の方法

。

【請求項21】 該組織試料が口腔組織試料である請求項10に記載の方法

。

【請求項22】 該組織試料が胃腸管組織試料である請求項10に記載の方法。

【請求項23】 該組織試料が呼吸管組織試料である請求項10に記載の方法。

【請求項24】 該組織の動的光学特性が組織の各空間点においてモニターされる請求項6に記載の方法。

【請求項25】 正常な組織および異常な組織の間の動的光学特性の差を測定するためのディテクターを含み、該差は病理區別剤を組織に適用することによって増強させることができることを特徴とする組織異常性を診断するためのシステム。

【請求項26】 さらに、病理區別剤を組織に適用するためのアプリケーションターを含む請求項25に記載のシステム。

【請求項27】 アプリケーターがアトマイザーである請求項26に記載のシステム。

【請求項28】 病理區別剤が、異常組織の反射特徴を変更することができる請求項25に記載のシステム。

【請求項29】 病理區別剤が複数の酸性および塩基性溶液から選択される請求項28に記載のシステム。

【請求項30】 病理区別剤が、異常組織の蛍光特徴を変更することができる請求項25に記載のシステム。

【請求項31】 病理区別剤が複数のポルフィリンおよびポルフィリン前駆体から選択される請求項30に記載のシステム。

【請求項32】 ディテクターが組織の動的光学特性を測定するための発光スペクトルを得るのに適した請求項25に記載のシステム。

【請求項33】 ディテクターが、組織の動的光学特性を測定するための組織によって発せられた光を測定するのに適した請求項25に記載のシステム。

【請求項34】 さらに、組織によって発せられた光を複数のビームに分割するためのビームスプリッターを含む請求項33に記載のシステム。

【請求項35】 さらに、複数の光学フィルターを含み、フィルターの各々は、複数のビームの各々を濾過するために、特定のスペクトル範囲に渡って透過し、ここに、組織の動的光学特性が複数の濾過されたビームの各々につき測定することができる請求項34に記載のシステム。

【請求項36】 さらに、組織に光を照射して、動的光学特性の差を得るための光源を含む請求項25に記載のシステム。

【請求項37】 光源がレーザーおよび発光ダイオードの少なくとも1つを含む請求項25に記載のシステム。

【請求項38】 組織に照射された光が第1の方向に直線偏光された請求項25に記載のシステム。

【請求項39】 さらに、第1の方向に実質的に垂直な方向に、その上への照射光に応答して、組織から発せられた光を偏光するための直線偏光子を含み、それにより、組織表面反射から生じたディテクターに到達する光の寄与を低下させる請求項38に記載のシステム。

【請求項40】 光源およびディテクターが光学ヘッド上に含まれる請求項36に記載のシステム。

【請求項41】 さらに、光学ヘッドに連結されたプロービングデバイスを含み、該プロービングデバイスは、組織および光学ヘッドの間の相対的運動が実質的に排除されるように組織にカップリングされている請求項40に記載のシス

テム。

【請求項42】 組織が腔組織を含み、プロービングデバイスが腔への挿入のための検鏡を含む請求項41に記載のシステム。

【請求項43】 組織が胃腸組織または呼吸組織を含み、プロービングデバイスが、各々、胃腸管または呼吸管への挿入のための内視鏡を含む請求項41に記載のシステム。

【請求項44】 さらに、光源が、対物レンズの長手方向対称軸と実質的に共軸である対称軸を有する光円錐を発するように、反射対物レンズを含む請求項41に記載のシステム。

【請求項45】 a. 拡大分析下の組織によって再発光された光を収集し、組織のイメージの焦点合わせをするためのオプティクス；

b. 光学イメージングディテクター；

c. 組織のイメージを変調し、移動し、表示しおよび取り込むための手段；

d. データの保存、処理および解析手段を含むコンピューター；

e. イメージ、曲線および数字データを表示するためのモニター；

f. 組織のイメージの光学増幅のためのオプティクス；

g. 組織を照射するための光源；

h. イメージングおよび照射のスペクトルバンドを選択するための光学フィルター；

i. 光を透過させ、組織を照射するための手段；

j. 制御エレクトロニクス；および

k. 非典型的および病理学的組織領域の動的光学特性を変化させる剤または剤の組合せの投与の前後に、データを分析し、処理するための、および特定の時刻例におけるおよび複数の時刻例の間にイメージを取り込み、保存するためのソフトウェア、ここに、イメージは剤の投与前後において動的光学特性を得る助けになる；

を含むことを特徴とする組織異常性のイン・ビボ診断のための装置。

【請求項46】 動的光学特性および組織の生化学的および/または機能的特徴とのそれらの対応性の可視化のために、イメージの異なる画素値の色を表す

偽色彩スケールを用いる請求項45に記載の装置。

【請求項47】 上皮病巣の境界のイン・ビボ検出、マッピングおよび決定のためにイメージを用いる請求項46に記載の装置。

【請求項48】 上皮病巣のイン・ビボ同定および段階決定用の診断指標として用いられるべき組織の生化学的および/または機能的特徴を特徴付けるためにイメージの画素値を測定する請求項47に記載の装置。

【請求項49】 正常組織および異常組織の間の動的光学特性の差を測定するためのディテクター、ここに、該差は、病理区別剤を組織に適用することによって増強させることができ；

組織に光を照射するための光源、ここに、光源およびディテクターは光学ヘッド上に含まれ；

光学ヘッドに連結されたプロービングデバイス、ここに、該プロービングデバイスは、組織および光学ヘッドの間の相対的運動が実質的に排除されるように組織にカップリングされており；および

病理区別剤を組織に適用するためのアプリケーター；  
を含むことを特徴とする組織異常性を診断するためのシステム。

【請求項50】 組織が腔組織を含み、プロービングデバイスが腔への挿入のための検鏡を含む請求項49に記載のシステム。

【請求項51】 組織が胃腸組織および呼吸組織を含み、プロービングデバイスが、各々、胃腸管または呼吸管への挿入のための内視鏡を含む請求項49に記載のシステム。

【請求項52】 さらに、

組織によって発せられた光を複数のビームに分割するためのビームスプリッター；

複数の光学フィルター、フィルターの各々は、複数のビームの各々を濾過するために、特定スペクトル範囲に渡って透過し、ここに、組織の動的光学特性は複数の濾過されたビームの各々につき測定することができる；

を含む請求項49に記載のシステム。

【請求項53】 組織に照射された光が第1の方向に直線偏光された請求項

49に記載のシステム。

【請求項54】 第1の方向に実質的に垂直な方向に、その上への光照射に  
応答して、組織から発せられた光を偏光するための直線偏光子を含み、それによ  
り、組織表面反射から生じたディテクターに到達する光の寄与を低下させる請求  
項53に記載のシステム。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

## 関連出願

本出願は、2000年3月28日に出願されたギリシャ国内出願出願番号20000100102および2000年12月15日に出願された米国国内出願出願番号09/739089に対する優先権を主張する。

**【0002】**

## 発明の分野

本出願は、ヒト組織の生化学的および/または機能的病理変化のイン・ビボでの非侵襲的検出およびマッピングのための方法および装置に施工される。

**【0003】**

## 発明の背景

癌前駆体兆候は、もし早い段階で検出されればしばしば治療できるいわゆる前癌状態である。もし治療されずに放置されると、前癌状態は侵襲的癌に発展しかねず、これは引き続いて転移しかねない。この段階において、成功する治療の可能性は劇的に減少する。その結果、前癌状態の早期検出およびひどさの目的的同定は非常に重要である。

**【0004】**

光学器具を利用する従来の方法は、癌および前癌組織病巣を検出するその能力が非常に制限されている。これは、病気の発生の間にかかる構造的および代謝的变化が病理学的組織のスペクトル的特徴を有意かつ特異的には変化させないという事実による。

**【0005】**

より正確な診断を得るためには、疑わしい領域からバイオプシー試料を得て、これは組織学的調査に付される。しかしながら、バイオプシーは、a)疑わしい領域を検出し突き止める際における視覚的制限に関連するサンプリング誤差に対する危険；b)バイオプシーは上皮内病巣の自然な履歴を変化させかねない；c)病巣のマッピングおよびモニタリングは、複数の組織サンプリングを必要とし、これはいくつかの危険および制限に付される；およびd)バイオプシーサンブ



リングおよび組織学的評価で実行される診断手法は定性的で、主観的で、時間がかかり、費用が掛かりかつ面倒であるというようないくつかの問題を引き起こす。

#### 【0006】

最近、従来の診断手法の不利を克服するために、少数の方法およびシステムが開発されてきた。これらの方法は2つのカテゴリー；a) 診断情報を改良する試みにおいて、イン・ビボでの組織のスペクトル分析に基づく方法、およびb) 病理学的組織と相互作用でき、その光学特徴を選択的に変化させることができ、かくして、病巣および健康な組織の間のコントラストを増強させる特別な剤の助けを借りて、組織の化学的励起に基づく方法に分類することができる。

#### 【0007】

第1の場合において、病気が進行する間に組織の生化学的および/または構造的な特徴の変化を検出するこれらの技術の能力によって、分光学的技術の実験的使用が動機付けされてきた。特に、蛍光分光学が種々の組織で広範に使用されてきた。短い波長（青色 - 紫外線の範囲）の光源（通常はレーザー）の助けを借りて、組織がまず励起される。次に、光の波長の関数としての組織によって発せられた蛍光の強度が測定される。

#### 【0008】

米国特許第5,450,857号においてGarfieldおよびGlassmanは、および米国特許第5,421,339号においてRamana j umらは、頸部の癌および前癌病巣の診断のための、蛍光分光学の使用に基づく方法を提案した。蛍光分光学の主な不利は、病気の進行に関連する現行の生化学的修飾は、測定された蛍光スペクトルにおける修飾として直接的には現れないことである。蛍光スペクトルは2つの基本的な理由で診断情報が制限されている：a) 組織はヘモグロビンのごとき非蛍光クロモフォアを含む。フロオロフォアからの発せられた光のそのようなクロモフォアによる吸収は蛍光スペクトルに人工的なディップおよびピークをもたらしかねない。換言すると、スペクトルはいくつかの構成要素についての複雑な情報を運び、従って、診断的に重要な組織特徴の変化を評価するのは困難である；およびb) 非常に多数の組織構成要素が光

学的に励起され、測定された光学シグナルに寄与するのでスペクトルは広い。その結果、スペクトルは病理学的変化の特定の情報を運ばず、かくして、それは限定された診断的価値のものである。略言すれば、前記した蛍光技術は組織病巣の検出および分類において低い感度および特異性に悩んでいる。

#### 【0009】

これまでの方法の感度および特異性を増強させることを目的とし、国際出願WO98/24369においてRamanujanらは、スペクトルデータの解析のための神経ネットワークの使用に基づく方法を提案した。この方法は、正常および病理学的組織から採取された、非常に多数のスペクトルパターンでのコンピューティングシステムの訓練に基づく。各時刻に測定されたスペクトルを保存されたスペクトルデータと比較し、このようにして、組織病理の同定を容易とする。

#### 【0010】

測定された診断情報の質を改良する目的で、米国特許第5,697,373号においてR.R.Kortunらは、蛍光分光学およびラーマン散乱の組合せに基づく方法を提案した。後者はより多くの分析的情報を提供する能力を有するが、ラーマン分光学は複雑な装置および理想的な実験条件を必要とし、これはその臨床的使用を実質的に妨げる。

#### 【0011】

一般に、組織は空間的均一性の欠如によって特徴付けられることが知られている。その結果、分布した空間点のスペクトル分析は、それらの状態の特徴付けには不十分である。

#### 【0012】

米国特許第5,424,543号においてDombrowskiは、いくつかのスペクトルバンドにおいて組織イメージを取り込むことができる、多波長イメージングシステムを記載する。一般にそのようなシステムの助けを借りると、それらの特定のスペクトル特徴に基づいて診断的に重要な特徴をマップすることが可能である。しかしながら、一般的なケースであるが、正常および病理学的組織の間のスペクトルの差の非有意性のため、狭いスペクトルバンドにおける観察は

これらの特徴の強調を可能とせず、そうであるので、病理学的領域の同定および段階決定はなおさら可能としない。

【0013】

米国特許第5,920,399号においてD.R.Sandisonらは細胞のイン・ビボ調査のために開発されたイメージングシステムを記載しており、これは組織のマルチバンドイメージングおよび光励起を組み合わせるものである。該システムは、源から組織への、次いで、組織から光学ディテクターへの光の透過のためのデュアルファイバーオプティック束も使用する。これらの束は組織と接触するように置かれ、正常および病理学的組織の間のスペクトルの区別を強化させる試みにおいて、励起およびイメージングの種々の波長が組み合わせられる。

【0014】

米国特許第5,921,926号において、J.R.Delfyettらは、頸部の病気の診断用の方法を提案しており、これは、スペクトルインターフェロメトリーおよび光学コヒーレンストモグラフィー(OCT)の組み合わせに基づく。このシステムは組織の三次元イメージングおよびスペクトル解析を組み合わせる。

【0015】

さらに、腔鏡のいくつかの改良されたバージョンが提案されており(D.R.Craigneら、米国特許第5,791,346号およびK.L.Blaiiz、米国特許第5,989,184号)、そのほとんどにおいて、病巣のサイズの定量的評価を含めた、エレクトロニックイメージングシステムがイメージの取り込み、組織イメージの解析のために一体化されている。正常および病理学的組織の間の光学的区別の増強のため、特別の剤が生物医学診断の種々の分野で用いられ、これは局所または全身投与される。そのような剤は酢酸溶液、トルイジンブルー、および種々の光増感剤(ポルフィリン)を含む(S.Anderson Engels, C.Klinterberg, K.Svanberg, S.Svanberg, *In vivo fluorescence imaging for tissue diagnostics*, *Phys Med. Biol.* 42(1997)815-24)、病理学的組織の選択的染色は、病

理学的領域の変化した代謝および構造的特徴と相互作用するこれらの剤の特性から生起する。この相互作用は、正常および病理学的組織の間の反射および/または蛍光のスペクトル特徴の差を徐々にかつ可逆的に増強させる。病理学的組織の選択的染色は動的現象であるという事実にも拘らず、臨床的实施においては、染色の強度および程度が定量的かつ統計学的に評価される。さらに、初期の病理学的状態のいくつかにおいて、剤を投与した後の一時的な染色の現象は長くは続かず、かくして調査をする者は変化を検出できず、なおさら、それらの強度および程度は評価できない。他の場合において、組織の染色は非常にゆっくりと進行し、その結果、患者は不愉快となり、また変化の強度および程度を評価するにおいて実施をする者に問題が持ち上がる。というのは、それらは継続的に変化しているからである。前記したものは、直接的な結果として、これらの診断手法の診断的価値を下げることになる。かくして、それらの有用性は、バイオプシー試料を得るための疑われる領域の特定を容易とすることに制限される。

#### 【0016】

前記したことをまとめると、以下の結論が導かれる：

a) 種々の慣用的光分散分光学的技術（蛍光、弾性、非弾性散乱等）が提案されており、それは、病理学的組織の構造的特徴の変化のイン・ビボ検出に実験的に用いられている。これらの技術の主な不利は、それらが、空間的に均一でない組織の分析には不適切である点情報を提供することである。マルチバンドイメージングは、調べようとする領域のいずれかの空間点において、一般に分解能が低いスペクトル情報を提供することによってこの問題を解決する能力を有する。しかしながら、これらのイメージングおよび非イメージング技術は限定された診断的価値を提供する。なぜならば、組織の発生に伴う構造的組織変化は、測定されたスペクトルにおける有意かつ特徴的变化として現れないからである。その結果、取り込んだスペクトル情報は組織病理と直接的には相関できず、その事実はいずれの技術の臨床的有用性を制限する。

#### 【0017】

b) 慣用的（非スペクトル）イメージング技術は、二次元または三次元における診断的に重要なマッピング特徴の能力を提供する。それらは、基本的には、形

態学的特長を測定するために、および臨床的書類作成ツールとして用いられる。

【0018】

c) 特別の剤での病理学的組織の選択的染色に基づく診断方法は、正常および病理学的組織の間の光学コントラストの増強を可能とする。それにもかかわらず、それらは、病気のイン・ビボ同定および段階決定につき制限された情報しか提供しない。

【0019】

健康な組織との光学コントラストを増強させる剤と病理学的組織との選択的相互作用は動的現象である。従って、速度論的特性の測定および分析は組織病巣のイン・ビボ検出、同定および段階決定のための重要な情報を提供できることを示唆しているというのが合理的である。発明者の1人が共著者である以前の刊行物 (C. Balas, A. Dimoka, E. Orfanoudaki, E. Koumandakis "In vivo assessment of acetic acid-cervical tissue interaction using quantitative imaging of back-scattered light: Its potential use for the in vivo cervical cancer detection, grading and mapping, SPIE-Optical Biopsies and Microscopic Techniques, Vol. 3568 pp. 31-37, (1998)) において、波長および時間の関数としての後方散乱光の特徴の変化の測定が提案されている。これらの変化は、酢酸溶液の局所投与によって頸部で起こる。この特別の場合において、選択された空間点における時間および波長の関数としての後方散乱光の強度の変化を測定するために、チューニング可能な液晶モノクロメーターの周りに形成された汎用マルチスペクトルイメージングシステムが用いられた。後方散乱光の強度 - 対 - 時間の曲線の線形状は、組織新形成の直接的同定および段階決定のための進んだ情報を提供することが判明した。同研究チームの未公表結果は、同様の結果が、正常および病理学的組織の間の光学コントラストを増強する特性を有する他の剤での得ることができることを示している。それにもかかわらず

、公表された論文で使用された実験方法は：イメージングモノクロメーターはイメージング波長を変化させるのに時間がかかり、その結果、マルチスペクトルイメージングおよび動的現象の分析にそれは不適切である、のときかなり多数の不利によって特徴付けられる。提示された曲線は選択された点における後方散乱光の強度の一時的変化を示すので、それは、組織病巣の程度のマッピングのための方法を構成しない。注目する領域のいずれかの空間点におけるデータモデリングおよび速度論データのパラメーター分析の欠如は、実験研究において該方法の有用性を制限し、その臨床的实施を妨げる。注目する領域のイメージングで用いるオプティックスは一般的目的のものであり、該方法の臨床的实施のための特別な技術的要件に合致しない。提示されたシステムの臨床的实施は、それが、スナップショットイメージング手法の間に、組織表面およびイメージ取り込みモジュールの間の相対的位置の安定性を確保とするための適切な手段を一体化しない事実によっても妨げられる。患者の小さな動き（すなわち呼吸）は実験手法の間に常に存在するので、これは非常に重要である。もし、剤の適用の後に、イメージが記録されつつある時に微小な運動が起これば、取り込んだイメージの空間的特長は正確でなくなるであろう。これは、マーカー - 組織相互作用の速度論を表現するいずれかの空間点における計算の精度を実質的に低下させるであろう。

#### 【0020】

##### 発明の概要

本発明は、組織試料に対する病理区別剤の効果をモニターする方法を提供する。該方法は、病理区別剤、例えば、酢酸を組織試料に適用し、経時的に組織試料の、発光スペクトルのごとき、スペクトル特性を測定し、それにより、組織試料に対する病理区別剤の効果をモニターすることを含む。該組織は：子宮の頸部、膣、皮膚、子宮、胃腸管または呼吸管からの試料であってよい。理論に拘束されるつもりはないが、病理区別剤は組織、例えば、異常な上皮の光散乱特性の一時的変化を誘導すると考えられる。

#### 【0021】

もう一つの態様において、本発明は、対象において、組織異常性、例えば、組織異常型、組織形成異常、（頸部上皮内新形成、CINI、CINII、CIN

IIIのごとき)組織新形成、コンジロームまたは癌のイン・ビボ診断方法をその要旨とする。該方法は病理区別剤、例えば、酢酸溶液、または複数の酸性および塩基性溶液から選択された溶液の組合せを組織に適用することを含む。該方法は、さらに、対象における組織を光学的照射に暴露し、経時的に組織から発せられた光の強度をモニターし、それにより、対象における組織異常性を診断することを含む。該光学的照射は広バンド光学的照射、好ましくは偏光された光学的照射であってよい。

#### 【0022】

本発明の非侵人的方法は組織異常性/変化のイン・ビボ早期検出で有用である。該方法は、また、組織異常型、形成異常、新形成および癌の発生の中に、上皮組織における異常性/変化の程度をマッピングするのに有用である。

#### 【0023】

1つの具体例において、注目する組織領域を広バンド光学的照射で照射し、病理区別剤、例えば、変化した生化学的組成および/または細胞機能によって特徴付けられる病理組織領域と相互作用し、組織から再発光される光の特徴の一時的変化を引き起こす剤または剤の組合せと接触させる。組織から再発光される光は反射、散漫散乱、蛍光またはそれらの組合せもしくは亜組合せの形態であってよい。組織から発せられた光の強度は、例えば、与えられた時点において、または経時的に(例えば、剤-組織相互作用の持続の間に)、注目する組織領域の各空間点において同時に測定することができる。診断は、組織の光学的および化学的励起の前後に、与えられた時点に組織から再発光された光の特徴の変化の空間的分布の定量的評価に基づいて行うことができる。また、診断は、組織から再発光された光から得られた速度論曲線から計算されたパラメータの空間的分布に基づいて行うこともできる。これらの曲線は、組織の光学的および化学的励起の間に、調査中の領域の各空間点で同時に測定される。

#### 【0024】

本発明の1つの具体例において、組織照射の工程は、照射源によって発せられた光のスペクトル幅よりも狭いスペクトル幅の光学的照射に分析下の組織領域を暴露することを含む。もう1つの具体例において、光の強度を測定する工程は、

そのスペクトル幅がディテクターの感度のスペクトル幅よりも狭いスペクトルバンドにおいて再発光された光の強度を測定することを含む。なおもう1つの具体例において、光の強度を測定する工程は、そのスペクトル幅がディテクターの感度のスペクトル幅よりも狭い複数のスペクトルバンドにおいて再発光された光の強度を同時に測定することを含む。

#### 【0025】

なおもう1つの態様において、本発明は、組織異常型、形成異常、新形成および癌の発生の際に、上皮組織の生化学的および/または機能的特徴において引き起こされた、組織異常性/変化のイン・ビボ非侵襲的早期検出およびこれらの組織異常性/変化の程度のマッピングのための装置をその要旨とする。該装置は、分析下の領域によって再発光された光を収集し、倍率を選択し、該領域のイメージの焦点を合わせるオプティクスを含む。また、該装置は、光学イメージングディテクター、注目する組織領域のイメージの変調、移動、表示および取り込みのための手段も含む。加えて、該装置は、データ保存、処理および解析手段を有するコンピューター、イメージ、曲線および数データを表示するためのモニター、注目する組織領域のイメージの光学的増幅のためのオプティクス、および注目する領域を照射するための光源を含むことができる。該装置は、イメージングおよび照射のスペクトルバンドを選択するための光学フィルター、光を透過させ、注目する領域を照射するための手段、制御エレクトロニクス、および所望により、データの解析および処理のためのソフトウェアも含むことができる。該ソフトウェアは、特定の時点における、かつ複数の時点のために、病理区別剤の投与の前後に、組織イメージの取り込みおよび保存を助けることができる。

#### 【0026】

前記装置を用い、剤の投与の前後に、組織の光学的特徴の誘導された変化の速度論的特徴の空間的分布を表現するイメージまたは一連のイメージを創製することができる。イメージの画素値は、組織の光学的および化学的励起の前後における、与えられた時点に組織から発せられた光の強度の変化の空間的分布に対応する。パラメーターの空間的分布は、時間の関数としての画素灰色値に関連させることができる。前記関数は、測定され保存されたイメージから、および同一の空



間座標を持つ画素の各列につき計算することができる。

1つの具体例において、イメージングディテクターを濾過する光学工程は、そのスペクトル幅がディテクターの感度のスペクトル幅よりも狭い選択されたスペクトルバンドにおいて一時的に継続的イメージを記録するための、組織のイメージを形成する光線の光学経路に置かれる光学フィルターを含む。

【0027】

さらにもう1つの具体例において、イメージ増幅オプティクスは、注目する領域の2つの同一イメージを創製する光ビーム分割オプティクスを含む。イメージは、その前方に光学フィルターが位置する、2つのイメージングディテクターによって記録される。フィルターは、同一組織領域の一時的に継続するイメージの2つの群が同時に記録され、各1つが異なるスペクトルバンドに対応するように、ディテクターの感度のスペクトル幅よりも短いスペクトル幅を有する光を透過させることができる。

【0028】

もう1つの具体例において、イメージ増幅オプティクスは、注目する領域の複数の同一イメージの創製のための2つ以上のビームスプリッターを含む。イメージは、その前方に光学フィルターが置かれる複数のイメージングディテクターによって記録される。フィルターは異なる透過特徴を有し、ディテクターの感度のスペクトル幅よりも短いスペクトル幅の光を透過させることができる。かくして、同一組織領域の一時的に継続するイメージの複数の群が同時に記録され、各1つは異なるスペクトルバンドに対応する。

【0029】

さらなる具体例において、イメージ増幅オプティクスは、同一組織領域の一時的に継続するイメージの群が同時に記録され、各1つが異なるスペクトルバンドに対応するように、ディテクター感度のスペクトル幅よりも短いスペクトル幅の光を透過でき、かつ好ましくは異なる透過特徴を持つ光学フィルターがその前方に置かれている、複数イメージングディテクターによって記録される注目する領域の複数の同一イメージの創製のための1つのビームスプリッターを含む。

【0030】

なおさらなる具体例において、イメージ増幅オプティクスは、同一ディテクターの異なるサブ領域に記録される注目する領域の複数の同一イメージの創製のための1つのビームスプリッターを含む。異なる透過特徴を有する光学フィルターがスプリットビームの経路に置かれる。フィルターは、ディテクター感度のスペクトル幅よりも短いスペクトル幅の光を透過させることができる。同一組織領域の一時的に継続するイメージの複数の群がディテクターの異なる領域に同時に記録され、各1つは異なるスペクトルバンドに対応する。

【0031】

もう1つの具体例において、光源を濾過する工程は、照射光ビームの光学経路に置かれ、かつ用いられるディテクターの感度のスペクトル幅よりも短いスペクトル幅の光を透過する光学フィルターを含む。

【0032】

さらなる具体例において、光源を濾過する工程は、複数の光学フィルター、および照射光の経路に配置され、かくして、組織を照射する光の中央波長およびスペクトル幅をチューニングするのを可能とするフィルターを選択するためのメカニズムを供することを含む。

【0033】

もう1つの具体例において、注目する組織領域の生化学的および/または機能的特長に関連する変化の程度のマッピングは、注目する組織領域の記録された一時的に連続するイメージの群からの1つのイメージの画素値に基づく。

【0034】

さらなる具体例において、このマッピングは、注目する組織領域の記録された一時的に連続するイメージの群のメンバーである複数のイメージに属する画素値に基づく。

【0035】

もう1つの具体例において、このマッピングは、注目する組織領域の記録された一時的に連続するイメージの群のメンバーである複数のイメージに属する画素値から得られた数データに基づく。

【0036】

さらなる具体例において、異常な組織領域のマッピングで用いられるイメージまたは複数イメージの異なる画素値を異なる色で表す偽色彩スケールがマッピングの可視化で用いられる

1つの具体例において、上皮病巣の境界のイン・ビボ検出、および同定のために、イメージまたは複数イメージが用いられる。

【0037】

もう1つの具体例において、組織の生化学的および/または機能的特徴の変化の程度のマッピングにつき測定される、イメージまたは複数イメージの画素値は、上皮病巣のイン・ビボ同定および段階決定のための診断指標として用いられる。

【0038】

なおもう1つの具体例において、イメージおよび複数イメージは色彩または黒色上に重ねることができ、調査中の組織の同一領域の白色イメージはモニターに表示される。異常な組織領域は強調され、それらの境界は区別され、バイオプシー試料を採取するための代表的領域の選択、異常領域の選択的な外科的除去、および組織の適当なセクションを選択し除去するにおける精度の評価を容易とする。

【0039】

さらなる具体例において、放射線治療、核医学的処置、医薬治療、薬理的治療および化学療法のごとき種々の治療様式の有効性の評価で、組織の生化学的および/または機能的特徴の変化の程度のマッピングにつき測定されるイメージまたは複数イメージが用いられる。

【0040】

もう1つの具体例において、分析下の領域において再発光された光を収集するためのオプティックスは、臨床診断調査、外科顕微鏡、腔鏡および内視鏡で用いられる顕微鏡で使用されるオプトメカニカル構成要素を含む。

【0041】

腔鏡適用に指向される本発明の1つの具体例において、装置は、検鏡、その上に光学ヘッドが付着される関節付きアームを含むことができる。光学ヘッドは屈

折対物レンズ、焦点合わせオプティックス、倍率を選択するためのメカニズム、接眼レンズ、カメラを付着させるためのマウント、およびイルミネーターを含む。該検鏡は、検鏡の中央長手方向軸が対物レンズの中央領域に垂直となるように取り付けられる。かくして、検鏡が腔に挿入され、その中に固定されると、イメージ取り込みオプティックスの相対的位置および注目する組織領域の相対的位置は、女性対象の調査の間に起こる頸部の微小運動に拘わらず変化しないままである。

#### 【0042】

さらなる具体例において、装置は、剤を送達するためのアトマイザーをさらに含むことができる。アトマイザーは装置の関節付きアーム - 光学ヘッドに、および腔開口の前方に付着され、ここに、組織のスプレーイングが制御され、エレクトロニクス制御手段の助けを借りて一時的に連続するイメージの取り込み手法と同期化させることができる。

#### 【0043】

本発明の装置のもう1つの具体例において、イメージ取り込みディテクター手段およびイメージ表示手段はカメラシステムを含む。カメラシステムは1000×1000画素を超える空間的分解能を持つディテクターおよび少なくとも17インチのモニター（対角）のモニターを有し、従って、イメージの品質を維持しつつ大きな視野と共に高倍率が確保される。

#### 【0044】

臨床的診断調査で用いられる顕微鏡、外科的顕微鏡および腔鏡に指向される更なる具体例において、システムは、その上に光学ヘッドが付着される関節付きアームを含む。光学ヘッドは対物レンズ、焦点合わせオプティックス、倍率を選択するためのメカニズム、接眼レンズ、カメラを取り付けるためのマウント、イルミネーターおよび2つの直線偏光子を含む。1つの直線偏光子は照射光ビームの光学経路に配置され、他の直線偏光子は組織のイメージを形成する光線の光学経路に配置される。これらの偏光子の偏光面は回転させることができる。該面が相互に垂直である場合、形成されたイメージに対する組織の表面の反射の寄与は排除される。

## 【0045】

内視鏡に指向されるもう1つの具体例において、内視鏡は、組織表面に光源からの光を移動させる光学手段を含むことができる。該光学手段は、実質的に同一軸に沿って光線を収集しそれを移動させることも可能とする。光学的手段は組織のイメージを形成する光線の焦点合わせも可能とする。また、内視鏡は2つの直線偏光子を含むこともできる。1つの直線偏光子は照射光ビームの光学経路に配置され、他の直線偏光子は組織のイメージを形成する光線の光学経路に配置される。これらの偏光子の偏光面は回転させることができる。該面が相互に垂直である場合、形成されたイメージに対する組織の表面の反射の寄与は排除される。

## 【0046】

もう1つの具体例において、臨床的診断調査で用いられる顕微鏡、外科的顕微鏡および腔鏡は屈折レンズを置き換える反射対物レンズを含むことができる。反射対物レンズは、第2の反射鏡が光学前方開口の中央部分に配置されるように縮められる。この検鏡の後方の非反射部分において、照射手段が取り付けられ、それから光が物体に向けて発せされる。照射ズームおよび焦点合わせオプティックスの有無にかかわらず、発せられた光円錐の中央の光線は、イメージングレンズに進入する光ビームの中央光線と共軸である。光学イメージングシステムの倍率を変化させるためのメカニズムで同時かつ自動的に調整できる照射ズームおよび焦点合わせオプティックスの助けを借りて、照射された領域およびイメージングシステムの視野は同時にかつ比例して変化させることができる。倍率を増加させることによって引き起こされたイメージの明るさのいずれの現象も、照射ビームの同時ズームおよび焦点合わせで補償される。

## 【0047】

本発明の他の特徴および利点は以下の詳細な記載および請求の範囲から明らかであろう。

## 【0048】

## 発明の詳細な記載

本発明は、組織、例えば、対象内の組織の生化学的および/または機能的変化のイン・ピボでの非侵襲的検出およびマッピングのための方法およびシステムに

指向される。(組織の病理に依存する)正常および病理学的組織の間の光学的コントラストを増強する適当な病理区別剤の選択に際し、この剤は例えば組織に局所投与される。

#### 【0049】

本明細書中で用いるごとく、病理区別剤は、組織の光学的特性を変化させることができるいずれかの剤、例えば、組織の反射特徴または蛍光特徴を変化させることができる剤である。病理区別剤は酢酸溶液、塩基性溶液、ポルフィリン溶液またはポルフィリン前駆体溶液とすることができる。本発明の方法で用いられる病理区別剤の好ましい例は酢酸溶液、例えば弱酢酸溶液、または5-アミノルベリン酸を含む。

#### 【0050】

図1において、組織(T)は、剤、例えば、酢酸を含有するアトマイザー(A)を用いてスプレーされる。同時に、剤および組織双方の光学的特徴に依存する特異的スペクトルバンド内に周波数を有する光を発する源で組織を照射する。源から発せられた光の特徴は、特定の源(LS)および光学フィルター(OFS)を選択することによって制御することができる。組織を照射するための光源は発光ダイオードおよびレーザーを含む。

#### 【0051】

注目する領域をイメージングするには、イメージを二次元の光学ディテクター(D)に焦点合わせする光収集オプティックス(L)を用いることができる。適当なエレクトロニクス(EIS)の助けを借りて、後者の出力シグナルを増幅し、変調しデジタル化し、最後に、イメージをモニター(M)で表示し、パーソナルコンピューター(PC)のデータ-保存手段に保存する。組織(T)およびディテクター(D)の間には、光学フィルター(OFI)を設けることができる。フィルターは選択されたスペクトルバンドにおける組織(T)イメージングのために間に置くことができ、その時点で、適当な剤の投与後にそれらの光学的特徴の変化の異なる程度に従う領域の間で最大のコントラストが得られる。

#### 【0052】

後者の投与の前に、イメージを得て、参照として用いることができる。剤が投

与された後に、ディテクター（D）は継続的時刻の例において組織のイメージを取り込むのを助けて、これは、次いで、コンピューターのデータ - 保存手段に保存される。測定速度は、剤の投与の後に、組織の光学特徴が変化する速度に比例する。

#### 【0053】

本明細書中で用いるごとく、光学特性Pは、電磁波と物質試料、例えば、対象内の組織のごとき組織との相互作用から生起する特性である。例えば、特性は、吸収、発光、またはラマンスペクトルによって表されるごとく、それが物質と相互作用した後の光の強度であり得る。動的光学特性は、時間 - 依存性光学特性  $P(t)$  から得られた特性であり、それは、1を超える時点における  $P(t)$  の測定から決定される。例えば、動的光学特性は緩和時間、または  $P(t)$  の時間積分であり得る。

#### 【0054】

図1において、剤（STI）の投与の前後に順次保存された同一組織領域のイメージが模式的に示される。これらのイメージにおいて、剤の投与の後に、黒色の領域は、それらの光学特徴を変化させない組織領域を表し（NAT）、他方、灰色 - 白色色調は、それらの光学特徴を変化させる領域を表す（AT）。分析下の所定の時刻例における組織領域の各空間点から再発光された光の強度の同時取り込みは、誘導された変化の速度論の計算を可能とする。

#### 【0055】

図1において、2つの曲線が示される：位置  $x, y$  ( $PV_{xy}$ ) における画素値 - 対時間  $t$ 。曲線ATCは、剤の投与が組織の光学特徴の変化を誘導した領域（AT）に対応する。曲線（NATC）は、変化が起こらなかった領域（NAT）に対応する。

#### 【0056】

各画素  $(x, y)$  は、一般に時間に依存する強度  $I$  のごとく画素値に関連し得る。例えば、時刻  $t_i$  および画素  $(x, y)$  において、画素値は  $PV_{xy}(t_i)$  によって示すことができる。特定の画素  $(x, y)$  における画素値 - 対 - 時刻を測定することによって得ることができる1つの有用な動的スペクトル特性は緩和時

間  $t_{rel}(x, y)$  である。  $P V_{xy}$  - 対 - 時間曲線の最大を  $A$  によって示すと、  
 $t_{rel}(x, y)$  は  $P V_{xy}(t_{rel}) = A / E$  を満たし、ここに、 $E$  は自然対数の底である。例えば、もし画素値 - 対 - 時間曲線が緩和速度  $r$ 、 $P V_{xy}(t) = A \exp(-rt)$  (ここに、 $r > 0$ ) にて指数関数によって近似できるならば、  
 $t_{rel}(x, y) = 1 / r$  である。

#### 【0057】

分析下の領域の各空間点におけるこれらのパラメータ ( $P$ ) の計算は、これらのパラメーターと相関する画素値にて、速度論情報 ( $K I$ ) が得られることを可能とする。これらの値は偽色彩 ( $P_{min}, P_{max}$ ) のスケールで表すことができ、その空間的分布は誘導された変化の強度および程度の直後の光学的評価を可能とする。誘導された変化の強度および程度の間の場合いと組織病巣の病理および段階との相関に応じて、測定された定量的データおよび誘導されたパラメーターは病巣のマッピング、特徴付けおよび境界 - ライニングを可能とする。1以上のパラメーターの空間的分布を表す現象の速度論 ( $K I$ ) の偽色彩イメージは (計算された後に) 組織イメージ上に重ねることができ、これはリアルタイムにてモニターで表示される。ガイドとして重ねたイメージを用いると、全病巣の首尾よい外科的除去のために、またはバイオプシー試料を得るのに疑われる領域を突き止めるために、病巣の境界の同定を容易とする。さらに、現象の速度論と組織の病理との相関に基づき、測定された定量的データおよびそれから導かれたパラメーターは、病巣または後者のサブ領域のイン・ビボ段階決定のための定量的臨床指標を提供することができる。

#### 【0058】

いくつかの場合において、2つ以上のスペクトルバンドにおける現象の速度論を取り込む必要がある。これは、照射のイン・ビボ測定および/または最大診断シグナルが得られるスペクトルバンドのイメージングにおいて助けとなり得る。さらに、2つ以上のスペクトルバンドにおける同時イメージングは、望まない内因性散乱、蛍光および組織の反射の、ディテクターによって測定された光学シグナルへの寄与を最小化するのに助けとなり得る。測定された光学シグナルは、マーカー - 組織相互作用によって生じた光学シグナルおよび組織の内因性構成要素



から発せられた光を含む。多くの場合、組織の構成要素の記録された応答はノイズを構成する。というのは、それは、診断情報を運ぶ生じた光学シグナルを閉塞するからである。従って、それらの特定のスペクトル特徴に基づくこれらのシグナルの分離の結果、シグナル - 対 - ノイズの比の最大化および、その結果としての、得られた診断情報の改良がもたらされる。

【0059】

図2は、コントラスト増強剤の投与の前後での、同時に2つのスペクトルバンドにおける、および分析下の領域のいずれかの空間点における、組織から発せられた光の特徴の変化の速度論を測定する方法を示す。組織から発せられた光は光学イメージングモジュール(L)によって収集され焦点合わせされ、ビーム分割(BSP)光学エレメントを通過する。かくして、組織(T)の2つの同一イメージが生じ、これは2つのディテクター(D1, D2)によって取り込むことができる。ディテクターの前方において、適当な光学フィルター(Of<sub>1</sub>)、(Of<sub>2</sub>)を置くことができ、従って、異なるスペクトル特徴を持つイメージが取り込まれる。ビームスプリッター以外に、光学フィルター、二色性鏡等もまた物体のイメージを分割するのに用いることができる。ディテクター(D1)、(D2)が、コンピュータのデータ保存手段に保存される組織(Ti<sub>1</sub>)(Ti<sub>2</sub>)の対応するスペクトルイメージを同時および順次の時間間隔で取り込むようにそれらのディテクターを同期化させる。一般に、複数のスペクトルイメージは、複数の分割エレメント、フィルターおよび源を組み合わせることによって同時に取り込むことができる。

【0060】

図3は、コントラスト増強剤の投与の前後にて、同時に異なるスペクトルバンドにおいて、および分析下の領域のいずれかの空間点において、組織から発せられた光の特徴の変化の速度論を取り込むためのもう1つの方法を示す。特殊なプリズム(MIP)およびイメージングオプティックスの助けを借りて、同一ディテクター(D)の表面に同一イメージの複数コピーを形成することが可能である。複数のイメージが異なるスペクトル領域iに対応するように、種々の光学フィルター(OF<sub>1</sub>)、(OF<sub>2</sub>)、(OF<sub>3</sub>)および(OF<sub>4</sub>)を、対象のイ

メージのコピーを形成する光線の光学経路の長さに沿って重ねることができる。

#### 【0061】

本発明の方法の臨床的使用では、前記したイメージングの異なる実施を従来の光学イメージング診断デバイスに組み込むことができる。そのようなデバイスは、組織のイン・ビボ診断検査に通常に使用される種々の医療顕微鏡、腔鏡および内視鏡である。ヒト身体の内部組織のイメージングは、ほとんどの場合、身体のキャビティーを通過して同一光学経路に沿って移動する照射およびイメージング光線を必要とする。その結果、通常の光学診断デバイスにおいては、組織の表面反射が形成されたイメージに実質的に寄与する。これは表面下特徴についてのイメージング情報を制限し、これは、一般に診断の大きな重要性である。この問題は、粘液および唾液のごとき流体によって被覆される、頸部、喉頭および口腔のような上皮組織で特に深刻となる。表面反射は、正常および病理学的組織の間の光学コントラストを増強させる剤の投与の後に誘導された組織の光学特性の変化の検出および測定を阻害する。より詳しくは、剤が病理学的組織の散乱特徴を選択的に変化させると、病理学的（剤応答性）および正常（剤非応答性）組織領域双方で起こる強力な表面反射は、剤と組織の表面下特徴との相互作用から生じる診断シグナルを閉塞する。換言すれば、表面反射は、診断シグナルにおいて光学ノイズを構成し、剤応答性および剤非応答性組織領域の間の認識されるコントラストを実質的に劣化させる。

#### 【0062】

前記したイメージングデバイスを用いる正確な診断では、適切なオプティックスを用いて、表面反射から生じるノイズを排除することができる。図4は光源（LS）、倍率選択メカニズム（MS）、接眼レンズ（EP）およびイメージ取り込みモジュール（CA）、（ディテクター（類）、リードアウトエレクトロニクス等）を取り付けるためのマウントを含む医療顕微鏡の模式的ダイアグラムを示す。表面反射を排除するには、直線偏光子の対を使用する。源からの光は直線偏光子（LPO）を通過し、直線偏光された光（LS）が得られ、次いで、組織に衝突する、表面反射された光（TS）は入射光線と同一の偏光面を有する（フレネル反射）。第1のものに対して直角向きのもう1つの直線偏光子（IPO）

を組織から発せられた光の経路に置くことによって、表面反射された光の寄与は排除される。表面反射されなかった光は組織に進入し、そこで、複数の散乱により光偏光がランダム化される。次いで、再発光された光の一部はイメージング偏光オプティックスを通過し、表面下特徴についての改良された情報を運ぶ。

#### 【0063】

図5は、電子イメージングシステムに適合させることができる接眼レンズ（EP）、および照射およびイメージ光線双方の透過用の光ファイバーまたは結晶を含む内視鏡を示す。内視鏡は照射光線（LE）の光学経路に配置された第1の直線偏光子（LPO）、および組織（II）によって発せられた光の経路に配置された、第1のものに直角に向けられた第2の偏光子（IPO）を含む。偏光子（LPO）は図面に示されたごとく配することができ、あるいは、ここに、光は内視鏡（IL）に進入する。後者の場合において、内視鏡は、光を移動させるための偏光維持結晶またはファイバーオプティックスを用いて構成されなければならない。偏光維持光透過媒体を用いれば、イメージング光線のための偏光子を、接眼レンズ（EP）の前方または後方にそれらの経路に配することができる。

#### 【0064】

前記した方法の効果的な臨床実施についての問題は、同一組織領域のスナップショットイメージングの間に存在する患者の微小な運動を含む。この問題は、患者が麻酔にかかっている状態（切開手術）にあれば排除される。しかしながら、ほとんどの場合には、継続的イメージ取り込みの場合に起こるイメージ取り込みモジュールに対する組織の運動の結果、調査中の組織領域の同一空間点 $x$ 、 $y$ に正確には対応しない同一イメージ座標を持つイメージ画素が生じる。この問題は典型的には腔鏡で遭遇する。組織およびイメージ取り込みモジュールの間の相対的運動の測定された一時的データに対する影響を排除する方法は下に示す。

#### 【0065】

図6に示された腔鏡装置は、それに光学ヘッド（OS）が取り付けられた関節付アーム（AA）を含む。該ヘッド（OH）は光源（LS）、対物レンズ（OBJ）、接眼レンズ（EP）および倍率を選択するためのオプティックス（MS）を含む。イメージ取り込みモジュールはオプトメカニカルアダプタを通じて光学

ヘッド(OH)に取り付けられる。頸部の可視化のために腔管を開けるのに用いられる検鏡(KD)は、光学ヘッド(OS)に機械的に結合され、従って、その長手方向対称軸(LA)は対物レンズ(OBJ)の中央領域に垂直である。腔鏡は腔に進入し、そのブレードは腔の側壁の圧縮を開ける。光学ヘッド(OH)と機械的に連結する検鏡(KD)は患者のいずれの微小な運動も光学ヘッド(OH)に伝え、そのヘッドは関節付アーム(AA)に設けられ、これらの運動に追従する。かくして、組織および光学ヘッドの間の相対的な位置はほとんど一定のままである。

#### 【0066】

本明細書中に記載した診断方法の成功した臨床実施にやはり向けられなければならない重要な論点は、スナップショットイメージング手法の開始と病理区別剤の適用との同期化である。図6は顕微鏡の光学ヘッドに取り付けられたアトマイザー(A)を示す。ユニット(MIC)は剤スプレイヤーを制御するためのエレクトロニクスからなり、それは、剤を貯蔵するための容器も一体化させることができる。ユニット(MIC)がコンピューターから適切な命令を受け取ると、それは所定量の剤を組織表面にスプレーし、他方、同一またはもう1つの命令はスナップショットイメージ取り込み手法を開始させる。

#### 【0067】

ヒト身体のキャビティー(耳、頸部、口腔、食道、結腸、胃)に位置した非直接的に接近可能な組織の診断調査は通常臨床的顕微鏡の助けを借りて行われる。これらのデバイスにおいては、照射-イメージング光線は共軸に近い。より詳しくは、光の空気への出口点に垂直な線、および対物レンズに垂直な線は数度の角度を形成する。その結果、これらの顕微鏡は対象から特定の距離(ワーキング距離)で操作され、ここに、照射された組織領域はイメージングシステムの視野と一致する。これらの顕微鏡は、直径の小さいヒト身体キャビティーを通じての、かつ短いワーキング距離での組織イメージングが必要な場合には不適切であることが判明している。これらの技術の制限は、本明細書中に記載した方法の首尾よい臨床的実施を妨げる。前記したごとく、表面反射の排除の結果、マーカ-組織相互作用速度論の定量的評価から得られる診断情報の実質的改良がもたらさ

れる。もし通常の臨床顕微鏡が光学イメージングモジュールとして使用されれば、前記した照射 - イメージング幾何学の結果、分析下の組織に光が到達する前に複数の反射がキャビティーの壁で起こる。腔に挿入されて頸部の観察を容易とする検鏡のかなり反射するブレードのため複数の反射は腔鏡でより多い。

【0068】

もしイメージング装置のイリミネーターが直線偏光された光を発するならば、複数反射は入射光の偏光面をランダム化する。前記したごとく、もし組織に衝突する光が直線偏光されないならば、イメージに対する表面反射の寄与の排除は効果的とはなり得ない。

【0069】

図7は、その前面 - 開口の中央部分に位置した光源を含む光学イメージング装置を示す。この配置にて、発せられた光円錐の中央光線が、イメージング装置に進入する光ビームの中央光線と共軸である。これは、複数反射がキャビティーの壁または検鏡で起こる前に調査中の組織表面に照射光線が直接到達することを可能とする。第1の反射(1RM)および第2の反射(2RM)鏡を含む反射 - 対物レンズが用いられる。光源(LS)は、必要なズームおよび焦点合わせ(SO)のごとき光ビーム操作のオプティクスと共に、第2の反射光(2RM)の後方に配置される。従来の顕微鏡で用いられている通常の屈折 - 対物レンズを置き換えることによって反射 - 対物レンズ(RO)は、ワーキング距離を選択する自由度を持つ小さな直径のキャビティーにおいてイメージング能力を提供する。光ビームのズームおよび焦点合わせオプティクスは、イメージングシステムの照射領域および視野が同時にかつ比例して変化するように、光学イメージングシステムの倍率を変化させるためのメカニズムと同時に調節することができる。かくして、イメージの明るさはレンズの倍率レベルとは無関係に維持される。光ビーム操作オプションと共に、この光学イメージング装置で具体化されたイメージング - 照射幾何学は、イメージに対する表面反射の寄与を排除するのに助けとなり、その結果、本明細書中に記載された方法を効果的に実施する助けとなる。

【0070】

## 同等物

当業者であれば、通常の実験を用いるだけで、本明細書中に記載した発明の特別の具体例に対して多くの同等物を認識するか、あるいはそれを確認することができよう。そのような同等物は前記特許請求の範囲に含まれることを意図する。

### 【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は本発明の方法の基本的な原理の模式図である。

【図2】 図2は、コントラスト増強剤の投与の前後での、同時に2つのスペクトルバンドにおいて、および分析下の領域のいずれかの空間点において、組織から再発光された光の特徴の変化の速度論を捕らえるための方法を含む本発明の具体例を示す。

【図3】 図3は、コントラスト増強剤の投与の前後での、同時に異なるスペクトルバンドにおいて、および分析下のいずれかの空間点において、組織から再発光された光の特徴の変化の速度論を捕らえるための方法を含む本発明のもう1つの具体例を示す。

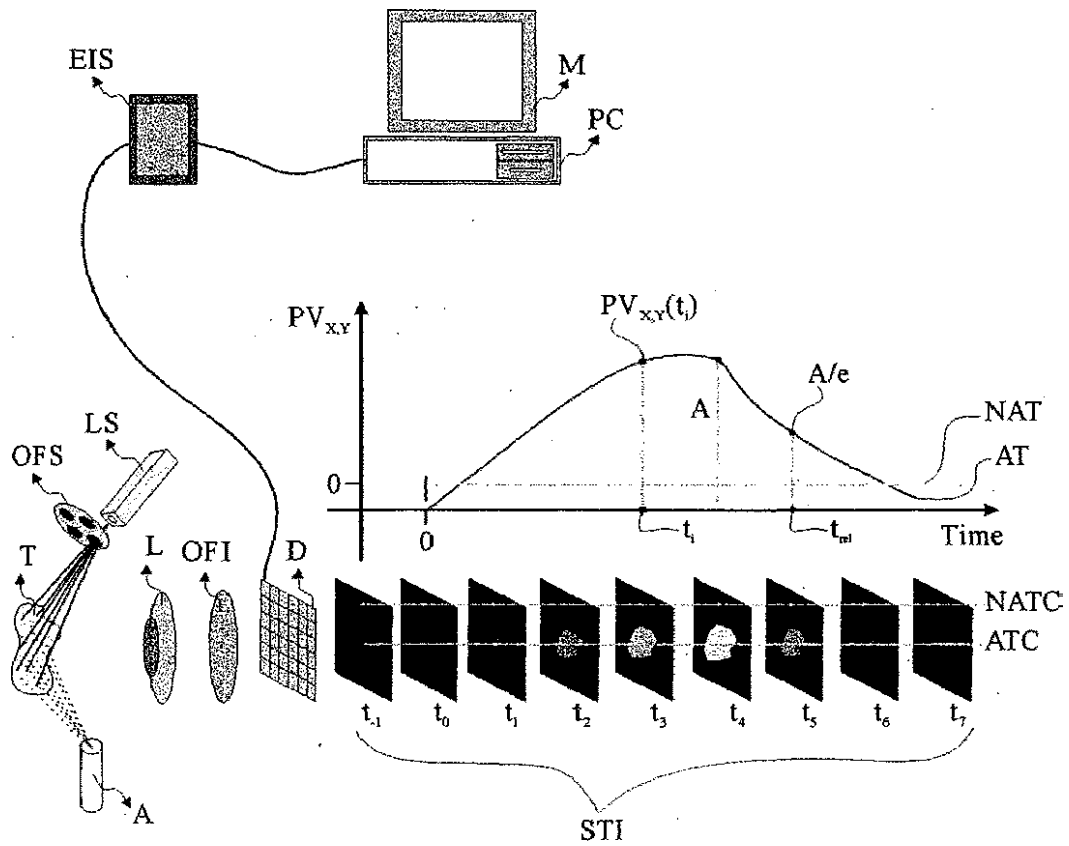
【図4】 図4は、光源(LS)、倍率選択メカニズム(MS)、接眼レンズ(EP)、およびイメージ取り込みモジュール(CA)、(ディテクター(類)、リードアウトエレクトロニクス等)を取り付けるためのマウントを含む、医療顕微鏡の模式的ダイアグラムを示す。

【図5】 図5は、エレクトロニックイメージングシステムに結合させることができる接眼レンズ(EP)、照射およびイメージ光線双方の透過のための光ファイバーまたは結晶、光の直線偏光用のオプティクス(1つは照射光線(LE)の光学経路に配置され、1つは組織(II)の光学イメージを形成する光線の経路に設けられる)を含む内視鏡を示す。

【図6】 図6は、光源(LS)、対物レンズ(OBJ)、接眼レンズ(EP)および倍率を選択するためのオプティクス(MS)を含む、それに光学ヘッド(OH)が取り付けられた、関節付アーム(AA)を含む腔鏡装置を示す。

【図7】 図7は、その前方 - 開口の中央部分に位置する光源を含む光学イメージング装置を示す。

【図1】



KI

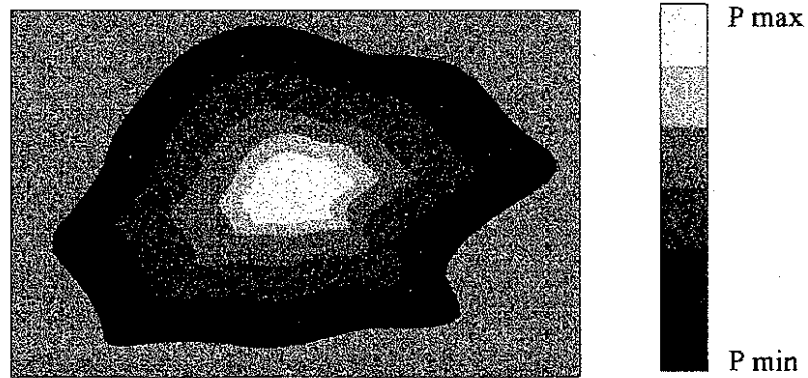


Figure 1

【図2】

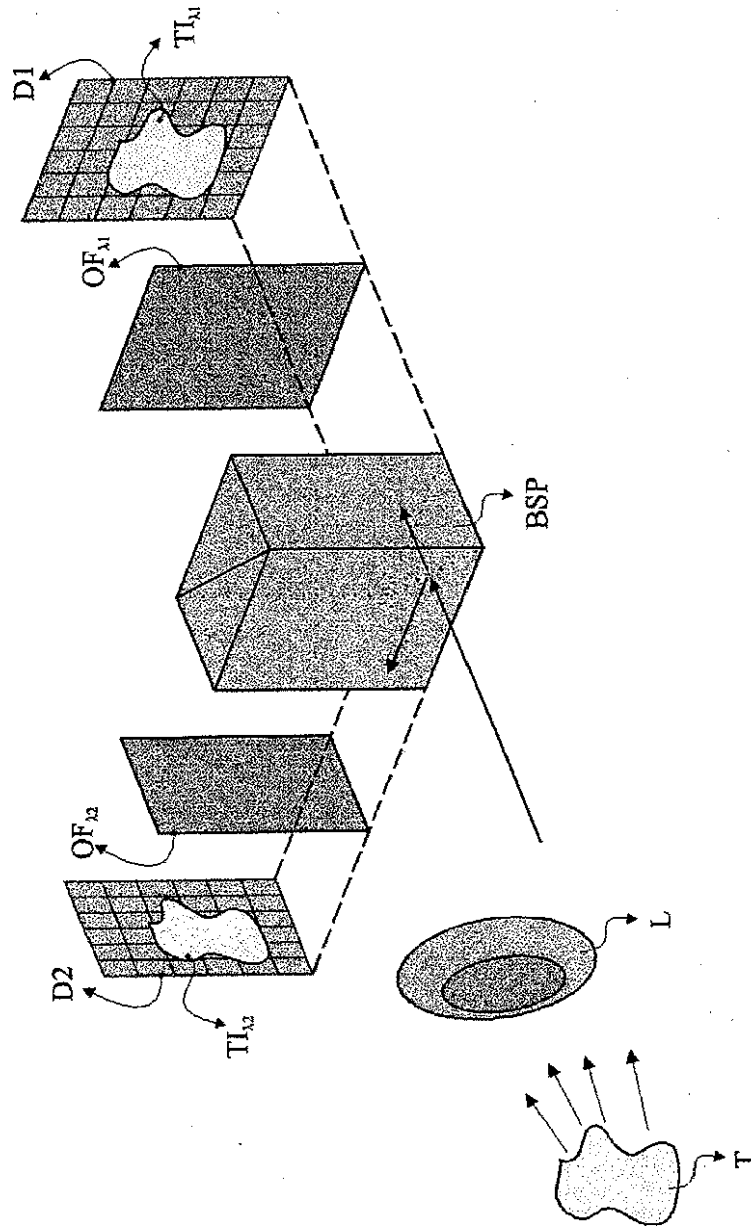


Figure 2



【図3】

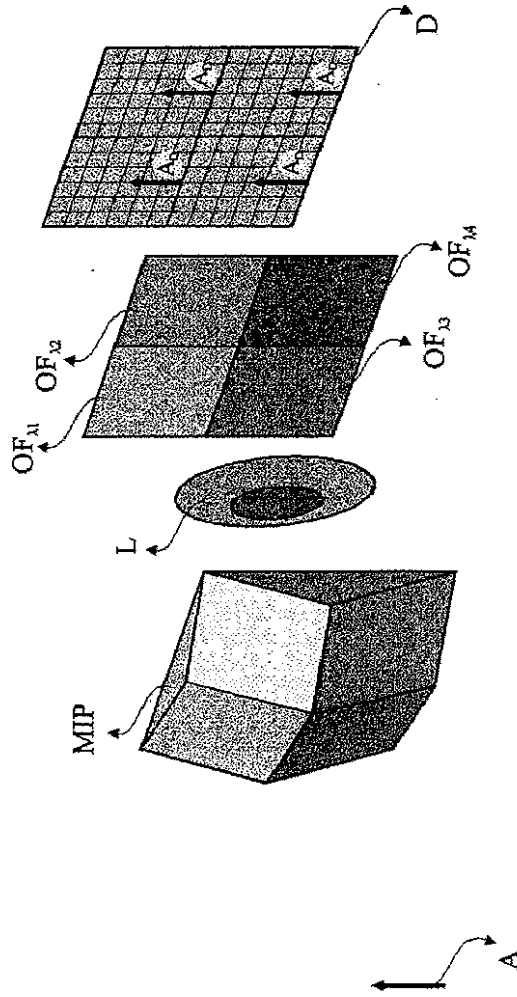


Figure 3

【図4】

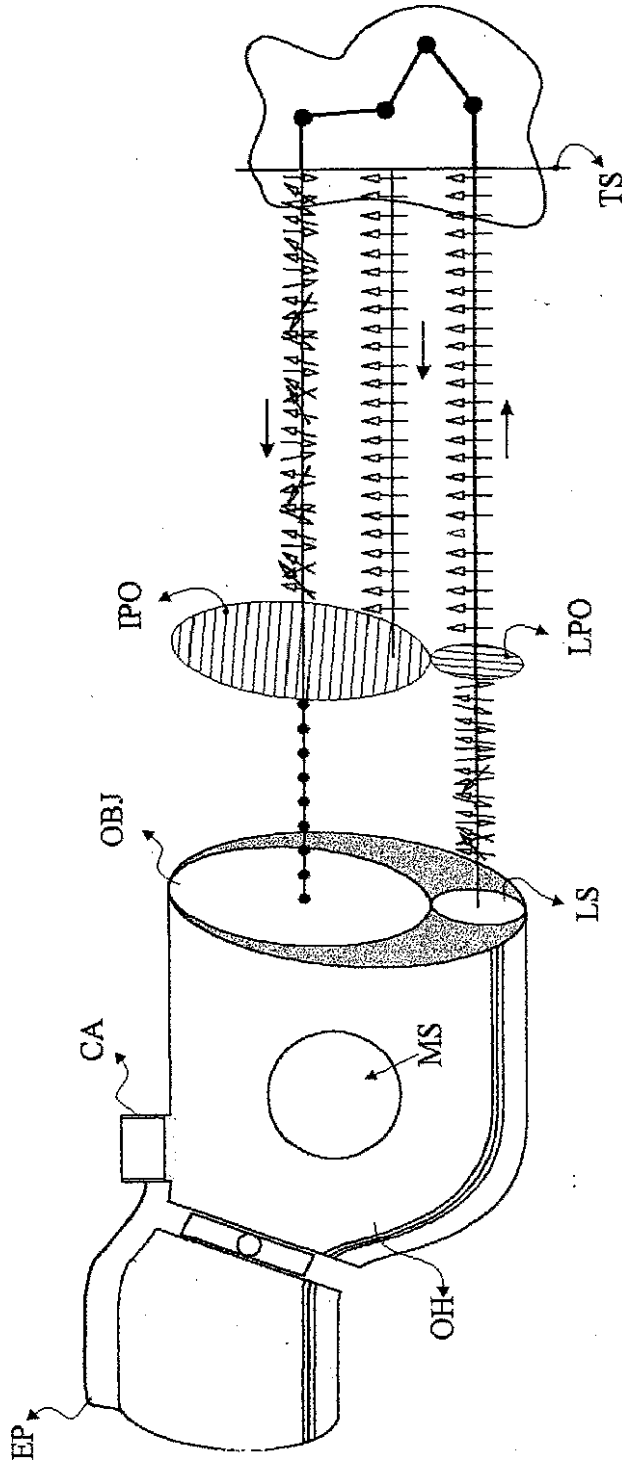


Figure 4

【図5】

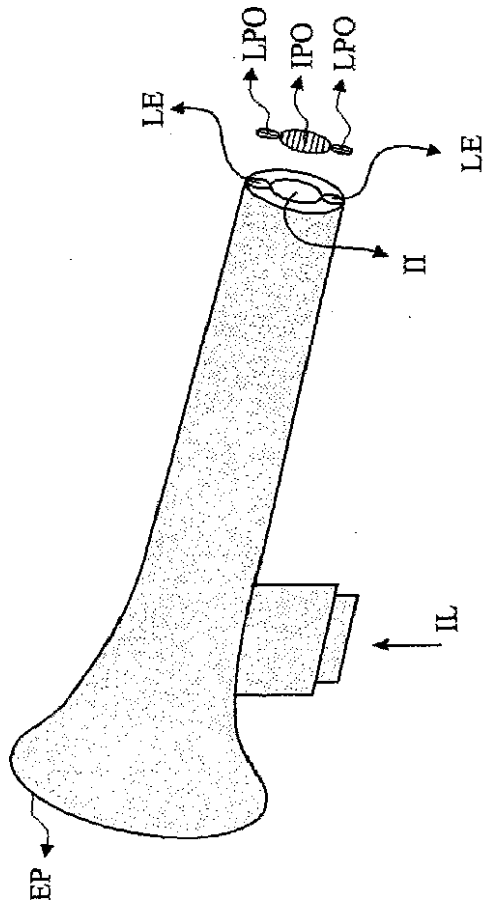


Figure 5

【図6】

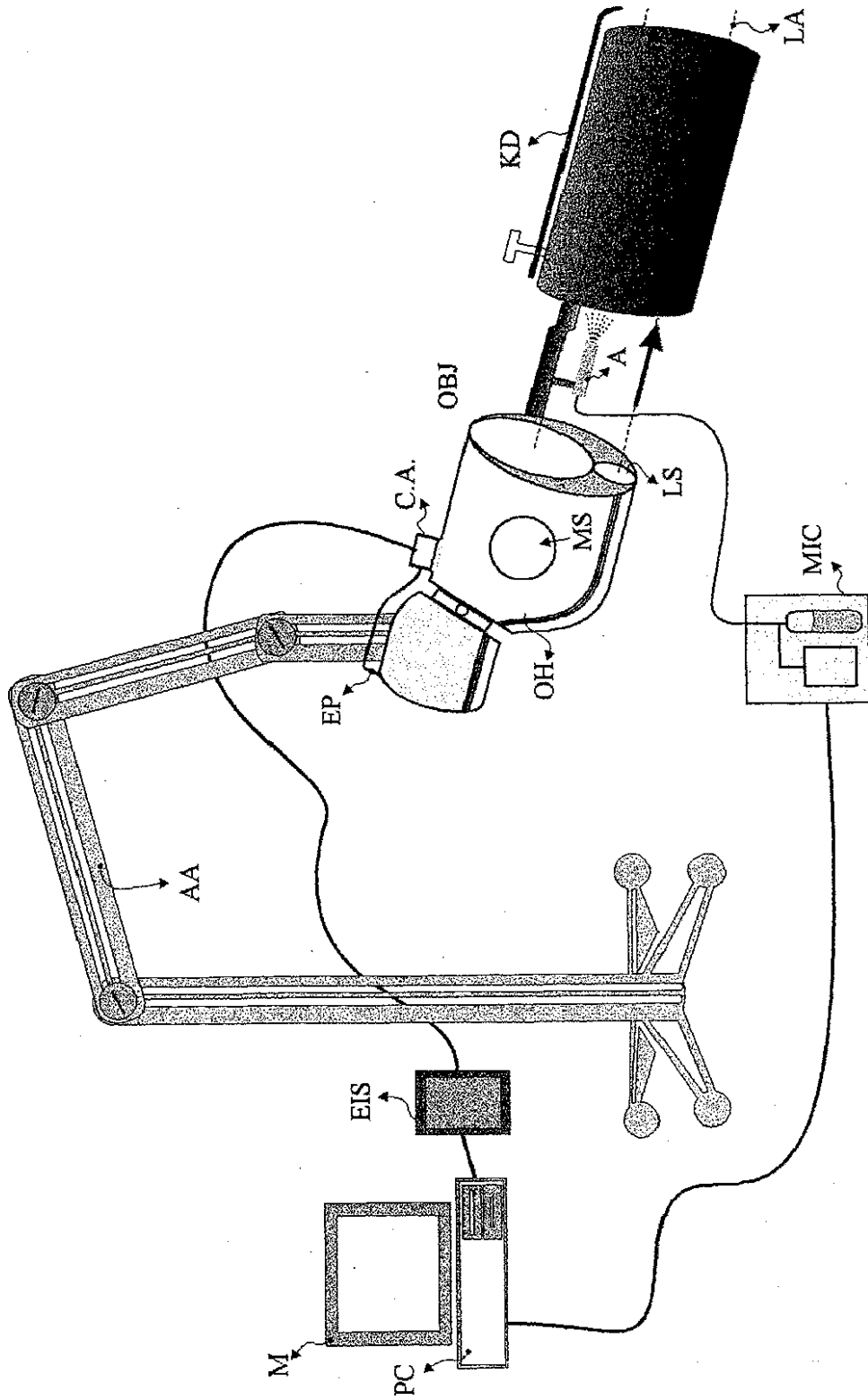


Figure 6

【図7】

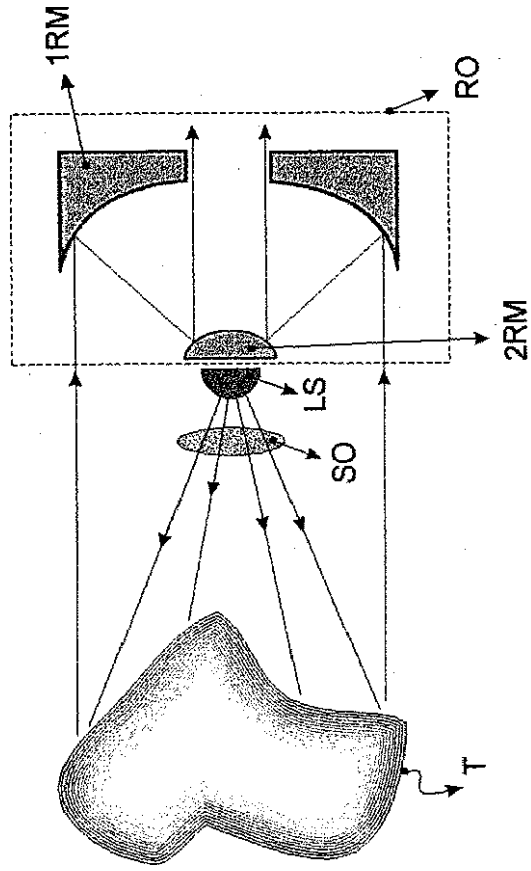


Figure 7

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GR 01/00017
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61B5/00 A61B1/303		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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, COMPENDEX		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BALAS COSTAS ET AL: "In vivo assessment of acetic acid-cervical tissue interaction using quantitative imaging of back-scattered light: Its potential use for the in vivo cervical cancer detection grading and mapping" PROCEEDINGS OF THE 1998 OPTICAL BIOPSIES AND MICROSCOPIC TECHNIQUES III; STOCKHOLM, SWE SEP 9-SEP 11 1998, vol. 3568, 9 September 1998 (1998-09-09), pages 31-37, XP001011384 Proc SPIE Int Soc Opt Eng; Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering 1999 Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, Bellingham, WA, USA cited in the application	1, 2, 25, 28-30, 32, 33, 36, 38, 39, 45-49, 53, 54
A	page 32 - 34, section 2. "Materials and Methods" -/--	6, 7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 July 2001		13/07/2001
Name and mailing address of the ISA 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		Authorized officer Knüpling, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 II International Application No  
 PCT/GR 01/00017

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 99 18847 A (ACCUMED INTERNATIONAL INC;            DOMANIK RICHARD A (US); PRESSMAN NORMAN)            22 April 1999 (1999-04-22)</p>	1, 25, 26, 28, 30, 32-37, 45, 49, 52
A	<p>page 10, line 18 - page 11, line 12</p> <p>page 22, line 3 - line 7            page 27, line 13 - line 21</p>	6, 7, 27, 29, 31, 40, 50, 51
X	<p>GLANZMANN T ET AL: "Time-resolved            spectrofluorometer for clinical tissue            characterization during endoscopy"            REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS, OCT.            1999, AIP, USA,            vol. 70, no. 10, pages 4067-4077,            XP002170738            ISSN: 0034-6748</p>	1, 2, 7, 25, 28-37, 45-48
A	<p>page 4068 - 4070, section II.            "Experimental setup"</p>	49, 52
X	<p>ANDERSSON-ENGELS S ET AL: "Preliminary            evaluation of two fluorescence imaging            methods for the detection and the            delineation of basal cell carcinomas of            the skin"            LASERS IN SURGERY AND MEDICINE, 2000,            WILEY, USA, PUBLISHED ONLINE: 14 JAN 2000,            'Online!            vol. 26, no. 1, pages 76-82, XP002170739            ISSN: 0196-8092            Retrieved from the Internet:            &lt;URL:http://www3.interscience.wiley.com/cgi-            bin/fulltext?ID=69000720&amp;PLACEBO=IE.pdf&gt;            'retrieved on 2001-06-27!</p>	1, 6, 25, 28, 30-33, 36, 37, 45-48
A	<p>page 77, left-hand column, line 8 - 39            page 77 - 78, section "Materials and            methods"</p>	49
A	<p>US 5 647 368 A (ZENG HAISHAN ET AL)            15 July 1997 (1997-07-15)</p> <p>column 1, line 36 - line 41            column 5, line 26 - column 6, line 13            column 7, line 17 - line 21            column 10, line 27 - line 43</p>	1, 2, 6, 7, 25-37, 40, 44-52
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/GR 01/00017
---

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 4 273 110 A (GROUX JEAN) 16 June 1981 (1981-06-16)</p> <p>column 1, line 39 -column 2, line 12</p>	<p>1,6,7, 25-33, 36,37, 40,45, 49,51,52</p>
A	<p>WO 92 19148 A (ADAIR EDWIN LLOYD) 12 November 1992 (1992-11-12)</p> <p>page 7, line 22 - line 25 page 9, line 12 - line 29 page 10, line 19 - line 22 page 11, line 3 - line 17</p>	<p>1,6,7, 25-33, 36,37, 40-43, 45,49-52</p>



INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/GR 01/00017

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9918847 A	22-04-1999	US 6081740 A	27-06-2000
		AU 9803598 A	03-05-1999
		EP 0944349 A	29-09-1999
US 5647368 A	15-07-1997	EP 0792618 A	03-09-1997
		JP 3022377 B	21-03-2000
		JP 9327433 A	22-12-1997
US 4273110 A	16-06-1981	FR 2430754 A	08-02-1980
		DE 2928462 A	31-01-1980
		GB 2025655 A	23-01-1980
		JP 55014097 A	31-01-1980
WO 9219148 A	12-11-1992	US 5143054 A	01-09-1992
		CA 2065976 A	07-11-1992
		DE 69217216 D	13-03-1997
		DE 69217216 T	31-07-1997
		EP 0585321 A	09-03-1994
		JP 6506855 T	04-08-1994
		US 5251613 A	12-10-1993

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ト' (参考)	
A 6 1 B	1/31	G 0 1 N	21/75	Z
	10/00		33/15	Z
G 0 1 N	21/27		33/48	Z
	21/64	A 6 1 B	1/26	
	21/65		1/30	
	21/75			
	33/15			
	33/48			
(81)指定国	E P ( A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E , T R ) , O A ( B F , B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L , M R , N E , S N , T D , T G ) , A P ( G H , G M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W ) , E A ( A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U , T J , T M ) , A E , A G , A L , A M , A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , B Z , C A , C H , C N , C O , C R , C U , C Z , D E , D K , D M , D Z , E E , E S , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G , M K , M N , M W , M X , M Z , N O , N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U S , U Z , V N , Y U , Z A , Z W			
(72)発明者	パラス, コンスタンチノス ギリシャ国 ヘラクリオン ジーアール - 713 05 ザハリオウダキ ストリート 12			
(72)発明者	ペレコウダス, デミトリオス ギリシャ国 パトラス ジーアール - 262 23 メゾノス ストリート 29 - 35 ,			

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA05 DA02 EA01  
EA03 FA02 FA03 HA01 HA07  
HA09 JA02 KA09 LA01 MA01  
NA01 NA05  
2G045 BA14 CB01 FA11 FA16  
2G054 AA08 AA10 CE02 EA03 GA05  
GA06  
2G059 AA05 AA06 BB12 BB14 CC16  
EE02 EE05 EE12 FF05 GG01  
GG02 GG04 JJ02 JJ11 JJ17  
JJ19 JJ22 KK04 MM10  
4C061 AA01 AA07 AA08 AA16 BB00  
CC06 DD00 HH51 JJ11 JJ17  
NN05 WW08 WW17

专利名称(译)	用于组织损伤表征和绘图的方法和系统		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003527915A</a>	公开(公告)日	2003-09-24
申请号	JP2001570178	申请日	2001-03-28
申请(专利权)人(译)	カ光电有限公司		
[标]发明人	バラスコンスタンチノス ペレコウダスデミトリオス		
发明人	バラス,コンスタンチノス ペレコウダス,デミトリオス		
IPC分类号	G01N21/64 A61B1/00 A61B1/267 A61B1/273 A61B1/303 A61B1/307 A61B1/31 A61B5/00 A61B10/00 G01N21/27 G01N21/65 G01N21/75 G01N33/15 G01N33/48		
CPC分类号	A61B1/303 A61B1/00186 A61B1/043 A61B1/0646 A61B5/0059 A61B5/0071 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/0088 G01N21/21 G01N21/31 G01N21/6486 G01N2021/6417 G01N2021/6423		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B10/00.E G01N21/27.A G01N21/64.B G01N21/65 G01N21/75.Z G01N33/15.Z G01N33/48.Z A61B1/26 A61B1/30		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA05 2G043/DA02 2G043/EA01 2G043/EA03 2G043/FA02 2G043/FA03 2G043/HA01 2G043/HA07 2G043/HA09 2G043/JA02 2G043/KA09 2G043/LA01 2G043/MA01 2G043/NA01 2G043/NA05 2G045/BA14 2G045/CB01 2G045/FA11 2G045/FA16 2G054/AA08 2G054/AA10 2G054/CE02 2G054/EA03 2G054/GA05 2G054/GA06 2G059/AA05 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/BB14 2G059/CC16 2G059/EE02 2G059/EE05 2G059/EE12 2G059/FF05 2G059/GG01 2G059/GG02 2G059/GG04 2G059/JJ02 2G059/JJ11 2G059/JJ17 2G059/JJ19 2G059/JJ22 2G059/KK04 2G059/MM10 4C061/AA01 4C061/AA07 4C061/AA08 4C061/AA16 4C061/BB00 4C061/CC06 4C061/DD00 4C061/HH51 4C061/JJ11 4C061/JJ17 4C061/NN05 4C061/WW08 4C061/WW17		
优先权	20000100102 2000-03-28 GR 09/739089 2000-12-15 US		
其他公开文献	JP4217403B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明提供了在组织型，不典型增生，瘤形成和癌症以及这些的发展过程中对上皮组织的生化和/或功能特性的改变的体内无创早期检测。用于映射 $\alpha$ 的变化程度的方法和设备。该方法至少部分地同时测量了从被研究组织重新发出的光的特征的空间，时间和光谱变化，这是由组织与光和特殊化学试剂共同激发的结果。基于。这些药剂的局部或全身给药导致组织正常和异常区域之间的轻微对比增强。该设备允许同时获取一个或多个光谱带中的时间连续成像。根据测量的数据，可以在研究区域的任何空间点确定代表药物-组织相互作用用动力学的特性曲线以及从这些数据得出的数值参数。焦点映射和表征基于这些参数。

