

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5208430号
(P5208430)

(45) 発行日 平成25年6月12日(2013.6.12)

(24) 登録日 平成25年3月1日(2013.3.1)

(51) Int.Cl. F1
A61B 1/00 (2006.01) A61B 1/00 300D

請求項の数 5 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2007-21558 (P2007-21558)
(22) 出願日 平成19年1月31日(2007.1.31)
(65) 公開番号 特開2008-183348 (P2008-183348A)
(43) 公開日 平成20年8月14日(2008.8.14)
審査請求日 平成22年1月28日(2010.1.28)

(73) 特許権者 000000376
オリンパス株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号
(74) 代理人 100118913
弁理士 上田 邦生
(74) 代理人 100112737
弁理士 藤田 考晴
(72) 発明者 森下 弘靖
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号 オ
リンパス株式会社内
審査官 小田倉 直人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体組織用蛍光観察装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体組織中の正常組織と異常組織とで異なる染色性を有する第1の蛍光色素と、該第1の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ生体組織中の正常組織と異常組織とで非選択的な染色性を有する第2の蛍光色素とを付着または浸透させた生体組織に対し、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を同時に、または時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、

該励起光光学系からの前記励起光によって励起された前記第1の蛍光色素からの蛍光と、前記第2の蛍光色素からの蛍光とを分離して検出する蛍光検出部と、

該蛍光検出部により検出された前記第2の蛍光色素からの蛍光情報に基づいて、前記第1の蛍光色素からの蛍光情報を補償する補償処理部と、

該補償処理部により補償された蛍光情報を表示する表示部とを備える生体組織用蛍光観察装置。

【請求項2】

前記第2の蛍光色素が、カチオン性である請求項1に記載の生体組織用蛍光観察装置。

【請求項3】

前記第2の蛍光色素が、脂質親和性を有する請求項1に記載の生体組織用蛍光観察装置。

【請求項4】

前記補償処理部が、前記蛍光検出部により検出された第1の蛍光色素からの蛍光情報を

10

20

第2の蛍光色素からの蛍光情報により正規化する請求項1に記載の生体組織用蛍光観察装置。

【請求項5】

前記蛍光検出部が、前記励起光光学系に対して相対位置を固定され、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素からの蛍光をともに前記蛍光検出部に導く単一の観察光学系を備える請求項1に記載の生体組織用蛍光観察装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体組織用蛍光観察装置に関するものである。

10

【背景技術】

【0002】

癌等の異常組織と、その他の正常組織とでは発現している分子の量、細胞の活性等に違いがあることが知られており、この違いを蛍光プローブ（蛍光色素）を用いて蛍光強度の相違として観察することで、癌を内視鏡的に識別する方法が提案されている（例えば、特許文献1、特許文献2参照。）。

【0003】

【特許文献1】特開平10-201707号公報

【特許文献2】特開平6-27110号公報

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

特許文献1および特許文献2には、1種類の蛍光プローブを用いて、異常組織と正常組織との相違（蛍光プローブの集積の違い）を観察することにより診断するための内視鏡が開示されている。

また、腫瘍や炎症部にも蛍光プローブが集積し蛍光を発することが知られている。そして、生体組織は元来、自家蛍光を発するため、どんなに優れた癌診断用プローブが開発されても、腫瘍部からの蛍光のみを観察することは困難である。したがって、蛍光プローブを用いて組織が異常か正常かを診断するには、正常/異常組織の蛍光強度が比較可能であることが望ましい。

30

【0005】

しかしながら、内視鏡のような観察装置においては、内視鏡の先端から生体組織までの距離が不均一となり、また、生体組織表面には凹凸があるため、内視鏡先端からの距離や生体表面への励起光の照射角度が場所によって相違することになる。このため、生体表面に照射される励起光の強度が場所によって異なるという不都合がある。さらに、内視鏡先端から生体表面までの距離や生体表面の角度が場所により異なるために、発生する蛍光の出射方向や内視鏡先端に到達するまでの減衰等が相違する等の不都合もある。

【0006】

その結果、同じ濃度で蛍光プローブが集積していたとしても観測される蛍光強度が場所により異なり、検出された蛍光強度に基づいて正常組織か異常組織かを精度よく診断することは困難である。診断精度を向上するには、内視鏡の先端の位置や角度を変更して複数回にわたる蛍光の検出を行う必要があり、検査に時間がかかるという問題がある。

40

【0007】

本発明は上述した事情に鑑みてなされたものであって、正常組織と異常組織とを選択的に染色可能な蛍光色素の濃度分布を、生体表面の距離あるいは凹凸に起因するムラをなくして精度よく観察することが可能な生体組織用蛍光観察装置を提供することを目的としている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記目的を達成するために、本発明は以下の手段を提供する。

50

本発明は、生体組織中の正常組織と異常組織とで異なる染色性を有する第1の蛍光色素と、該第1の蛍光色素とは蛍光波長または吸収波長が異なりかつ生体組織中の正常組織と異常組織とで非選択的な染色性を有する第2の蛍光色素とを付着または浸透させた生体組織に対し、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素を同時に、または時分割に励起する励起光を照射する励起光光学系と、該励起光光学系からの前記励起光によって励起された前記第1の蛍光色素からの蛍光と、前記第2の蛍光色素からの蛍光とを分離して検出する蛍光検出部と、該蛍光検出部により検出された前記第2の蛍光色素からの蛍光情報に基づいて、前記第1の蛍光色素からの蛍光情報を補償する補償処理部と、該補償処理部により補償された蛍光情報を表示する表示部とを備える生体組織用蛍光観察装置を提供する。

【0009】

上記発明においては、前記第2の蛍光色素が、カチオン性であることとしてもよい。

また、上記発明においては、前記第2の蛍光色素が、脂質親和性を有することとしてもよい。

【0010】

また、上記発明においては、前記補償処理部が、前記蛍光検出部により検出された第1の蛍光色素からの蛍光情報を第2の蛍光色素からの蛍光情報により正規化することとしてもよい。

また、上記発明においては、前記蛍光検出部が、前記励起光光学系に対して相対位置を固定され、前記第1の蛍光色素および第2の蛍光色素からの蛍光をとともに前記蛍光検出部に導く単一の観察光学系を備えることとしてもよい。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、正常組織と異常組織とを選択的に染色可能な蛍光色素の濃度分布を、生体表面の距離あるいは凹凸に起因する生体表面での励起光強度分布のムラをなくして蛍光観察を行うことで精度よく観察することができるという効果を奏する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

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

【0013】

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

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

【0014】

前記光源ユニット4は、体腔内の撮影対象Aを照明し、白色像を取得するための照明光を発する白色観察用光源8と、体腔内の撮影対象Aに照射され、撮影対象A内に存在する蛍光物質を励起して蛍光を発生させるための励起光および血管の吸収が高い波長の照明光を発する特殊観察用光源9と、これらの光源8, 9を制御する光源制御回路10とを備えている。

【0015】

前記白色観察用光源8は、例えば、図示しないキセノンランプおよびバンドパスフィルタを組み合わせたもので、バンドパスフィルタの50%透過域は、420~470nm、500~580nmおよび570~650nmである。すなわち、白色観察用光源8は、波長帯域420~470nmの青色照明光、波長帯域500~580nmの緑色照明光お

10

20

30

40

50

よび波長帯域 570 ~ 650 nm の赤色照明光を射出することができるようになっている。

【0016】

前記特殊観察用光源 9 は、例えば、図示しない 3 つのレーザ光源を組み合わせたもので、ピーク波長 490 ± 5 nm の第 1 の励起光を出射する第 1 の半導体レーザ（または 488 ± 5 nm の励起光を出射するアルゴンレーザ）と、ピーク波長 $750 \text{ nm} \pm 5$ の第 2 の励起光を出射する第 2 の半導体レーザ、ピーク波長 420 ± 5 nm の照明光を出射する第 3 の半導体レーザを組み合わせたものである。

【0017】

第 1 の半導体レーザは、例えば、フルオレセイン骨格を有する第 1 の蛍光色素を励起することができる。また、第 2 の半導体レーザはトリカルボシアニン骨格を有する第 2 の蛍光色素を励起することができる。また、第 3 の半導体レーザは血液の吸収が高い波長の光を出射するため、反射光を観察することで血管の造影が可能である。

10

【0018】

第 1 の蛍光色素には、例えば、フルオレセイン骨格を有するエステラーゼ感受性蛍光プローブを使用する。エステラーゼ感受性蛍光プローブはエステラーゼとの反応前は、蛍光を発しない。しかし、細胞質に存在する加水分解酵素であるエステラーゼによって 490 nm 付近に光吸収のピークをもち、510 nm 付近にピークを有する蛍光を発する物質に変化する性質を有している。

エステラーゼの存在量は正常組織より癌組織に多いため、フルオレセインに変化する速度は、癌組織のほうが早い。したがって、第 1 のレーザ光源から第 1 の励起光を照射することにより、正常組織よりも癌組織から強い蛍光を得ることができる。

20

【0019】

第 2 の蛍光色素は、例えば、近赤外域に蛍光のピーク波長がある脂溶性のカチオン性トリカルボシアニン骨格の蛍光色素であり、第 2 のレーザ光源からの第 2 の励起光の照射により蛍光を発する。また、第 2 の蛍光色素は、カチオン性であるため、アニオン性である細胞膜のリン脂質に吸着する性質を有している。また脂溶性であることで、細胞膜内に存在しやすい。

これら第 1 の蛍光色素および第 2 の蛍光色素が混合した溶液が後述するタンク 21 に貯留されている。

30

【0020】

前記光源制御回路 10 は、後述するタイミングチャートに従う所定のタイミングで、白色観察用光源 8 と特殊観察用光源 9 とを動作させるようになっている。

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

【0021】

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

40

【0022】

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

50

っている。

【0023】

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

【0024】

第1の状態は、610 - 650 nmの透過率を50%以上に増大させ、赤色（R）の波長帯域の光の通過を許容している。

第2の状態は、610 - 650 nmの透過率を第1の状態と比較して十分に低下させ、780 - 830 nmの波長帯域の光の通過を遮断している。

10

【0025】

固定透過帯域は、400～560nmの範囲に配置され、例えば、透過率60%以上に固定されている。これにより、青色（B）、緑色（G）の照明光に対する反射光、および、第1の半導体レーザからの第1の励起光の照射に対する第1の蛍光色素からの蛍光、第3の半導体レーザからの照明光の照射に対する反射光を透過させることができるようになっている。

【0026】

したがって、可変分光素子13は、第1の状態に配されているときには、青色、緑色および赤色の照明光に対する反射光、および第1の蛍光色素からの蛍光を通過させることができる。また、可変分光素子13が、第2の状態に配されているときには、青色および緑色の照明光に対する反射光、および第1、第2の蛍光色素からの蛍光、第3の半導体レーザからの照明光の照射に対する反射光を通過させることができる。

20

【0027】

また、前記励起光カットフィルタ12は、400 - 460 nmの波長帯域で透過率80%以上、480 - 500 nmの波長帯域でOD値5以上（=透過率 1×10^{-5} 以下）、520 - 720 nmの波長帯域で透過率80%以上、740 - 760 nmの波長帯域でOD値5以上、780 - 850 nmの波長帯域で透過率80%以上を有している。

【0028】

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

30

【0029】

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

40

【0030】

また、フレームメモリ17aには、蛍光色素を散布した後に第1の励起光を照射し、可変分光素子13を第1の状態として取得した蛍光画像情報Gaが記憶されるようになっている。この蛍光画像情報Gaは、第1の蛍光色素から発生した蛍光を撮影して得られた蛍光画像情報となる。

【0031】

また、フレームメモリ17bには、蛍光色素を散布した後に第2の励起光を照射し、可変分光素子13を第2の状態として取得した蛍光画像情報Gbが記憶されるようになっている。この蛍光画像情報Gbは、第2の蛍光色素から発生した蛍光を撮影して得られた蛍光画像情報となる。

50

【 0 0 3 2 】

また、フレームメモリ 17c には、可変分光素子 13 を第 1 の状態とし、第 3 の半導体レーザから照明光を照射して取得した反射光画像 G_c が記憶されるようになっている。

この照明光の波長帯域 420nm には、ヘモグロビンの光吸収帯域が含まれているので、その反射光を撮像することにより、生体組織の表面に比較的近い血管の構造等、血液量を反映した画像情報を取得することができる。

【 0 0 3 3 】

また、第 2 の記憶部 17B のフレームメモリ 17d ~ 17f には、図 5 に示されるように、可変分光素子 13 を第 1 の状態とし、白色観察用の反射光画像の内、青色光、緑色光および赤色光をそれぞれ照射して得られた反射光画像情報がそれぞれ記憶されるようになっている。

10

【 0 0 3 4 】

撮像素子制御回路 15 および可変分光素子制御回路 16 は、前記光源制御回路 10 に接続され、光源制御回路 10 による白色観察用光源 8 および特殊観察用光源 9 の切り替えに同期して可変分光素子 13 および撮像素子 14 を駆動制御するようになっている。

具体的には、図 6 のタイミングチャートに示されるように、光源制御回路 10 の作動により、特殊観察用光源 9 から第 1 および第 2 の励起光または第 3 の半導体レーザからの照明光が発せられるときには、可変分光素子制御回路 16 が、可変分光素子 13 の状態を第 1 の状態または第 2 の状態に切り替える。また、これとともに、スイッチ 17C が第 1 の記憶部 17A 側に切り替えられて、撮像素子制御回路 15 が撮像素子 14 から出力される画像情報を第 1 の記憶部 17A に出力するようになっている。

20

【 0 0 3 5 】

また、光源制御回路 10 の作動により、白色観察用光源 8 から照明光が発せられるときには、可変分光素子制御回路 16 が、可変分光素子 13 を第 1 の状態とするとともに、スイッチ 17C が第 2 の記憶部 17B 側に切り替えられて、撮像素子制御回路 15 が撮像素子 14 から出力される画像情報を第 2 の記憶部 17B に出力するようになっている。

【 0 0 3 6 】

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

30

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

$$G_1 = \quad \times G_a / G_b$$

ここで、 \quad は任意の定数であり、図示されていない操作部で変更することができるようになっている。

【 0 0 3 7 】

蛍光画像情報 G_1 は、第 1 の蛍光色素の蛍光画像 G_a を第 2 の蛍光色素の蛍光画像 G_b で除算したものであり、第 2 の蛍光色素の蛍光強度分布を用いて、第 1 の蛍光色素の蛍光画像を補正（正規化）している。

40

そして、画像処理回路 18 は、例えば、励起光の照射により得られる上記蛍光画像情報 G_1 , G_b 、第 3 の半導体レーザからの照明光の照射に対する反射光 G_c を、それぞれ表示ユニット 6 の R, G, B の 3 つのチャンネルに出力するようになっている。

【 0 0 3 8 】

前記送液ユニット 20 は、蛍光薬剤を貯留するタンク 21 と、洗浄液を貯留するタンク 24 と、該タンク 21, 24 からの液体を供給/停止するバルブ 22 と、該バルブ 22 に接続され、前記挿入部 2 に沿って、先端 2a まで供給する送液チューブ 23 と、前記制御ユニット 5 内に配置され、前記バルブ 22 を制御するバルブ制御回路 25 とを備えている。送液チューブ 23 は、その先端を挿入部 2 の先端 2a に配置され、送られてきた蛍光ブ

50

ローブを撮影対象Aに向けて散布することができるようになっている。送液チューブ23としては、挿入部2に設けられた鉗子チャンネルを利用することとしてもよい。また、送液チューブ23およびバルブ22は、タンク21, 24ごとにそれぞれ配置されていてもよい。

【0039】

バルブ制御回路25は、薬剤蛍光画像取得のための特殊観察用光源9の起動前の白色光観察中に、所定時間にわたってタンク21内に貯留されている第1の蛍光色素と第2の蛍光色素の混合溶液を散布させるようバルブ22を制御するようになっている。

また、バルブ制御回路25は、蛍光色素の混合溶液を散布した後、バルブ22をオフ状態に切り替えるようになっている。

10

【0040】

また、バルブ制御回路25は、蛍光色素の混合溶液を散布した後、蛍光観察をする前に、生体表面に溜まっている蛍光色素を洗浄するために、洗浄液を散布させるようバルブ22を制御するようになっている。また、バルブ制御回路25は、洗浄液を散布した後、バルブ22をオフ状態に切り替えるようになっている。

【0041】

このように構成された本実施形態に係る内視鏡システム1の作用について、図7を参照して以下に説明する。

本実施形態に係る内視鏡システム1を用いて、生体の体腔内の撮影対象Aを撮像するには、まず、挿入部2を体腔内に挿入し、その先端2aを体腔内の撮影対象Aに対向させる。

20

【0042】

この状態で、光源ユニット4および制御ユニット5を作動させ、光源制御回路10の作動により、白色観察用光源8を作動させて白色観察用の光を発生させ白色観察が行われる。このとき、撮像ユニット3により取得された反射光画像情報が第2の記憶部17Bの各フレームメモリ17d~17fに入力され、表示ユニット6のR, G, Bの3つのチャンネルに出力され表示される。

【0043】

その後、蛍光色素を用いた観察を行う場合には、バルブ制御回路25の作動によりバルブ22が、送液チューブ23と洗浄液を貯留するタンク24とを接続し、洗浄液が生体に散布され、生体表面に存在する残渣等が洗い流される。

30

洗浄液散布後、バルブ制御回路25の作動により、バルブ22が、送液チューブ23と蛍光色素の混合溶液を貯留するタンク21とを接続し、蛍光色素の混合溶液が生体に散布される。

【0044】

蛍光色素の混合溶液を散布した後、バルブ制御回路25の作動により、バルブ22が再度、送液チューブ23とタンク24とを接続し、洗浄液が散布され、生体表面に存在する蛍光色素の混合溶液が洗浄される。蛍光色素の散布から洗浄までには一定の時間を設けてもよい。

洗浄後、光源制御回路10により、白色観察用光源8から特殊観察用光源9に切り替えられ、まず、可変分光素子制御回路16により可変分光素子13を第1の状態に切り替えて、第1の蛍光色素による蛍光画像情報Gaを取得し、次いで、可変分光素子を第2の状態に切り替えて、第2の蛍光色素による蛍光画像情報Gbを取得し、その後、可変分光素子を第1の状態に切り替えて、第3の半導体レーザからの照明光の照射により反射光画像情報Gcを取得する。

40

【0045】

そして、画像処理回路18は、励起光の照射により得られた蛍光画像情報Ga, Gbを第1の記憶部17Aから受け取って、画像処理を施し、蛍光画像情報G1を算出し、表示ユニット6のR, G, Bチャンネルにそれぞれ蛍光画像情報G1, Gb、および反射光画像情報Gcを出力する。これにより、蛍光画像情報G1, Gbおよび反射光画像情報Gcが

50

、それぞれ表示ユニット 6 に表示される。

【 0 0 4 6 】

本実施形態によれば、癌組織と正常組織とで異なる染色性を有する第 1 の蛍光色素と、癌組織と正常組織とで吸着・浸透濃度分布が均一な第 2 の蛍光色素の混合溶液を使用して観察を行っているので、生体表面での励起光の照射強度分布の不均一性を補正した第 1 の蛍光色素の分布情報 G 1 を得ることができる。

【 0 0 4 7 】

すなわち、第 1 の蛍光色素は、細胞質内に存在するエステラーゼによって加水分解反応を受け蛍光性物質であるフルオレセインに変化し、励起光の照射により強い蛍光を発するようになる。このエステラーゼは正常組織に比べ、病変部、特に癌組織で多く存在することが知られており、そのため病変部から強い蛍光が観測される。一方、第 2 の蛍光色素は生体組織内の組織の如何に関わらず、同一の濃度で吸着 / 浸透するために、励起光強度が均一であれば、病変組織か正常組織かの差によらず同程度の強度の蛍光を発する。

【 0 0 4 8 】

したがって、第 2 の蛍光色素からの蛍光画像情報 G b は、組織に照射されている励起光の強度の差 (分布・ムラ) を示す情報となる。その結果、第 1 の蛍光色素からの蛍光画像情報 G a を、第 2 の蛍光色素からの蛍光画像情報 G b で除算することにより、励起光強度の不均一性、生体への色素の吸着・浸透性の違いを補償した、正規化された蛍光画像情報 G 1 を得ることができる。

【 0 0 4 9 】

すなわち、本実施形態に係る生体用蛍光観測装置および内視鏡システム 1 によれば、観察を行っている生体組織上の励起光強度が不均一であっても、蛍光性へ変化した蛍光色素 1 の濃度分布を精度よく表示することで、正常組織と異常組織とを識別することができるという利点がある。

【 0 0 5 0 】

ここで、上述した本実施形態に係る内視鏡システム 1 の作用を、図 8 を参照して、さらに概念的にわかりやすく説明する。

図 8 (a) は、起伏を有する生体組織への励起光照射の模式図を示す。領域 A 1 は挿入部 2 の先端面 2 a に対向するように傾斜する斜面、領域 A 2 は励起光の光軸に略平行な平坦面である。したがって、図 8 (b) に示されるように、領域 A 1 に照射される励起光の強度分布は高く、領域 A 2 に照射される励起光の強度分布は低くなっている。

【 0 0 5 1 】

また、図 8 (c) に示されるように、領域 A 3 は領域 A 1 における色素濃度の高い領域、領域 A 4 は領域 A 2 における色素濃度の高い領域である。

したがって、図 8 (d) に示されるように、第 1 の蛍光色素から蛍光強度分布は、励起光強度分布と第 1 の色素の濃度分布が組み合わされたパターンを有し、領域 A 1 においては全体的に高く、領域 A 3 において特に高く、領域 A 2 においては低く、領域 A 4 においては領域 A 2 よりも若干高くなっている。このため、領域 A 1 については異常組織であるとの判定を行いやすいが、領域 A 2 については異常組織か否かの判定が困難である。

【 0 0 5 2 】

一方、図 8 (e) に示されるように、第 2 の蛍光色素からの蛍光強度分布は、励起光強度部分布とほぼ等しいパターンを有している。

そこで、図 8 (d) に示される第 1 の蛍光色素からの蛍光強度分布を、図 8 (e) に示される第 2 の蛍光色素からの蛍光強度分布で除算することにより、図 8 (f) に示されるように、励起光の強度分布を補正し、第 1 の蛍光色素の濃度分布を反映した情報を得ることができる。

【 0 0 5 3 】

図 9 に、第 1 の蛍光薬剤を散布した後、第 1 の励起光を照射して得られた蛍光画像情報 G a の一例を示す。また、図 10 に、第 2 の蛍光薬剤を散布した後、第 2 の励起光を照射して得られた蛍光画像情報 G b の一例を示す。さらに、図 11 には、蛍光画像情報 G a を

10

20

30

40

50

蛍光画像情報 G b で除算した結果得られた蛍光画像情報 G 1 の一例を示す。

【 0 0 5 4 】

図 9 によれば、蛍光画像情報 G a は、癌組織に集積した第 1 の蛍光薬剤からの蛍光を検出したものであり、正常組織よりも癌組織の領域において高い輝度が得られているが、光源の配置、生体の表面の形状等の要因により、一部の癌組織においてのみ、高い輝度の領域が存在している。したがって、癌組織の領域が明らかではない。

【 0 0 5 5 】

また、図 1 0 によれば、蛍光画像情報 G b は、癌組織または正常組織に関わらず、同様に染色する性質を有しているため、全体的に明るい輝度が得られている。しかしながら、蛍光画像情報 G a と同様に、光源の配置、生体の表面の形状等の要因により、一部において高い輝度の領域が存在している。

10

【 0 0 5 6 】

そして、図 1 1 によれば、蛍光画像情報 G 1 は、蛍光画像情報 G a が蛍光画像情報 G b により正規化されているので、癌組織全体を正常組織に対して強い輝度を有する領域として明示することができる。

【 0 0 5 7 】

なお、本実施形態においては、第 2 の蛍光色素として、カチオン性のカルボシアニン骨格をもつ蛍光色素を用いるとしたが、正常組織と病変組織との染色性が同一であり、色素 1 と蛍光特性が異なれば、細胞膜染色性の色素などの他の蛍光色素でもかまわない。

【 0 0 5 8 】

また、本実施形態においては、蛍光画像情報 G b を用いて蛍光画像情報 G a を正規化することで、励起光の不均一性を排除した蛍光画像情報 G 1 を得ているが、これに代えて、蛍光画像情報 G a , G b をそれぞれ画像処理後、R・Gチャンネルに表示させるなどして、励起光の不均一性の情報を蛍光画像情報 G a と同じ画面に表示することで、観察者に励起光の不均一性の情報を認識させてもよい。また、蛍光画像情報 G a , G b および反射光画像情報 G c それぞれのみを表示するモードを持っていてもよい。

20

【 0 0 5 9 】

また、本実施形態においては、上記のようにして算出した蛍光画像情報 G 1 , G b および反射光画像情報 G c を表示することとしたが、取得したままの蛍光画像情報 G a , G b および反射光画像情報 G c を表示させたい場合には、画像間演算処理を行うことなく、単純に表示ユニット 6 の R , G , B チャンネルに対し、蛍光画像情報 G a , G b および反射光画像情報 G c を出力することとしてもよい。また、反射光画像情報 G c は表示させず、蛍光画像情報 G a , G b を R , G , B いずれかのチャンネルに表示させてもよい。また、R , G , B チャンネルすべてに蛍光画像情報 G a のみを出力することとしてもよい。

30

【 0 0 6 0 】

また、本実施形態においては、洗浄後すぐに蛍光色素の散布を行い、再洗浄後すぐに蛍光観察を行うこととしたが、内視鏡システム 1 が図示しない洗浄液を吸引する吸液ユニットを持ち、観察部に溜まっている洗浄液を吸液ユニットで排除した後に、蛍光観察を行ってもよい。

【 0 0 6 1 】

また、本実施形態においては、第 1 の蛍光薬剤と第 2 の蛍光薬剤とを混合した混合溶液を白色観察中に散布し、その後、光源を切り替えて蛍光観察を行うこととしたが、これに代えて、図 1 2 に示されるように、第 1 の蛍光薬剤と第 2 の蛍光薬剤とを別々に散布してもよい。図に示す例では、白色観察用光源から照明光を照射した白色観察中に洗浄、第 1 の蛍光薬剤散布および洗浄を行い、第 1 の半導体レーザから第 1 の励起光および第 3 の半導体レーザから照明光を照射して蛍光観察および反射光観察を行う。次いで、この蛍光観察中に、第 2 の蛍光薬剤を散布して洗浄し、その後、第 2 の半導体レーザから第 2 の励起光を照射して蛍光観察を行うこととしてもよい。また、蛍光薬剤の順序は逆でもよい。

40

【 0 0 6 2 】

また、白色観察中に、洗浄、第 1 の蛍光薬剤散布、洗浄、第 2 の蛍光薬剤散布および洗

50

浄を行っておき、その後、第1の励起光および照明光の照射による蛍光観察および反射光観察、第2の励起光照射による蛍光観察を行うことにしてもよい。

【0063】

また、第1の蛍光薬剤については、癌組織に集積するのに時間がかかるため、図13に示されるように、観察に先立ってあらかじめ静脈注射あるいは経口投与により、観察の1～24時間前に投与しておくことにしてもよい。この場合第1の蛍光色素としてはフルオレセイン骨格を有するエステラーゼ感受性蛍光プローブを使用する。また、第2の蛍光薬剤としては、IR780を使用する（観察中に散布する。）。なお、第1の蛍光薬剤としては、5-ALA等の他の腫瘍親和性物質を用いてもよい。

【図面の簡単な説明】

10

【0064】

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

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

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

【図4】図1の内視鏡システムの画像記憶部の内部構造を示すブロック図である。

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

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

20

【図7】図1の内視鏡システムによる観察動作の一例を示すタイミングチャートである。

【図8】図1の内視鏡システムによる観察状態のモード図と、領域毎の蛍光強度分布、色素分布および蛍光強度分布を示すグラフである。

【図9】第1の蛍光色素のみによる生体組織の蛍光画像を示す顕微鏡写真である。

【図10】第2の蛍光色素のみによる図9と同一の生体組織の蛍光画像を示す顕微鏡写真である。

【図11】図9の蛍光強度分布を図10の蛍光強度分布で除算した結果の画像を示す図である。

【図12】図7の観察動作の変形例を示すタイミングチャートである。

30

【図13】図7の観察動作の他の変形例を示すタイミングチャートである。

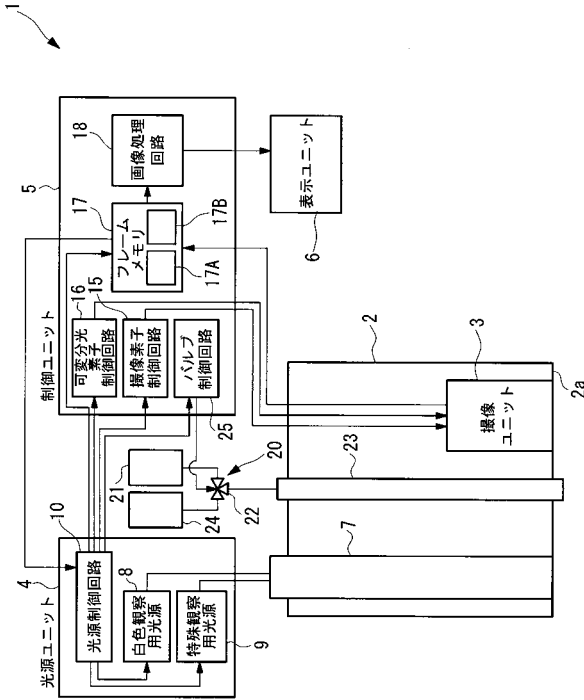
【符号の説明】

【0065】

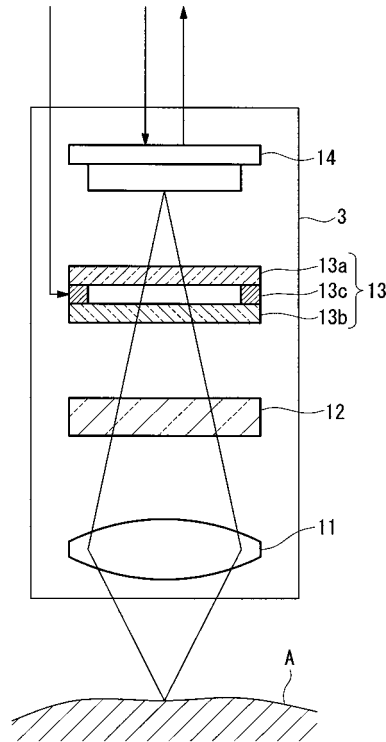
- A 観察対象（生体組織）
- G a , G b 蛍光色素の蛍光画像情報
- G c 反射光画像（血液量反映画像）
- 1 内視鏡システム（生体組織用蛍光観察装置）
- 3 撮像ユニット（蛍光検出部：観察光学系）
- 6 表示ユニット（表示部）
- 7 ライトガイド（励起光光学系：観察光学系）
- 8 白色観察用光源
- 9 特殊観察用光源（励起光光学系）
- 13 可変分光素子
- 17 画像記憶部
- 18 画像処理部（補償処理部）

40

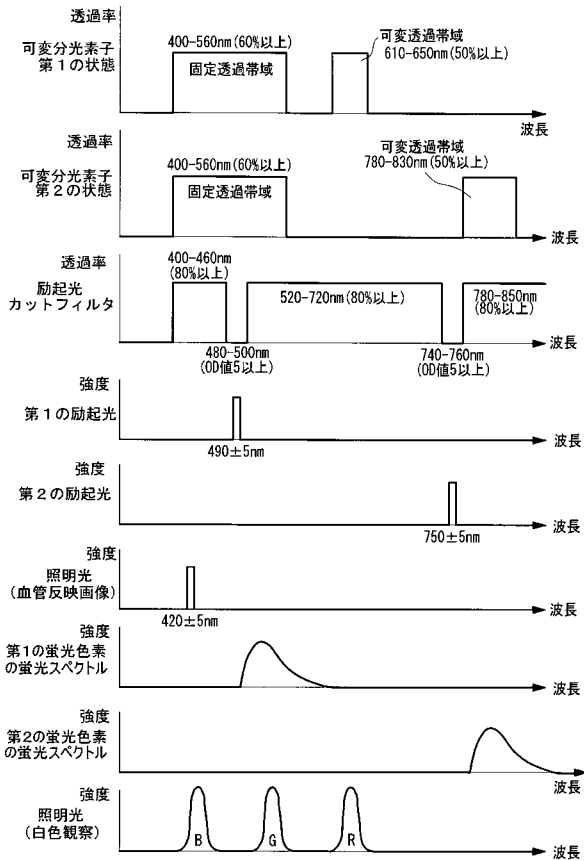
【図1】



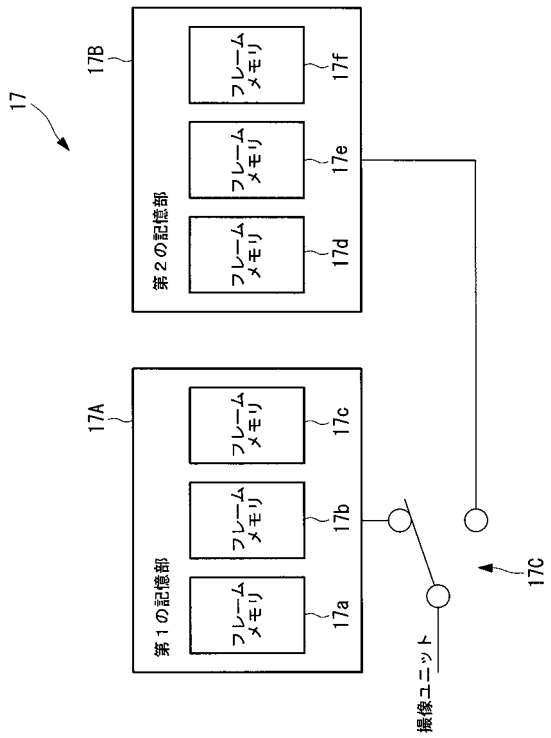
【図2】



【図3】



【図4】



【図9】

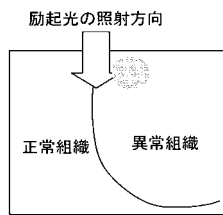
(a)



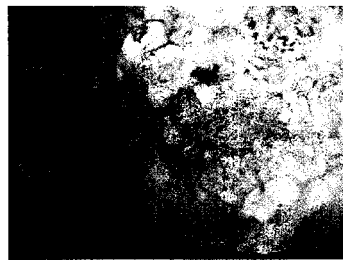
【図10】



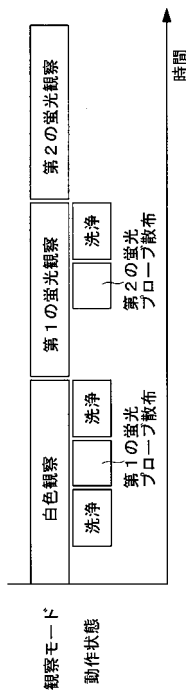
(b)



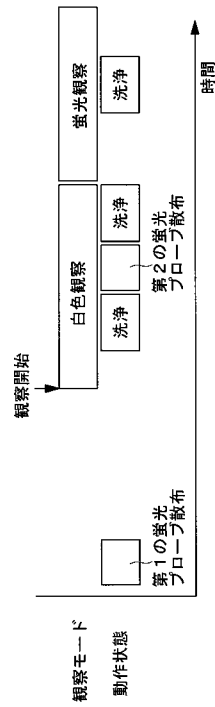
【図11】



【図12】



【図13】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平9 - 294706 (JP, A)
特開2006 - 175052 (JP, A)
特開2004 - 478 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61B 1/00

专利名称(译)	生体组织用蛍光観察装置		
公开(公告)号	JP5208430B2	公开(公告)日	2013-06-12
申请号	JP2007021558	申请日	2007-01-31
[标]申请(专利权)人(译)	奥林巴斯株式会社		
申请(专利权)人(译)	奥林巴斯公司		
当前申请(专利权)人(译)	奥林巴斯公司		
[标]发明人	森下弘靖		
发明人	森下 弘靖		
IPC分类号	A61B1/00		
CPC分类号	A61B5/0059 G01N21/6428 G01N21/6456 G01N2021/6419 G01N2021/6441		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/00.731 A61B1/045.610 A61B1/05 A61B1/06.611 A61B1/12.522 A61B1/12.523		
F-TERM分类号	4C061/CC06 4C061/HH51 4C061/LL02 4C061/NN01 4C061/NN07 4C061/PP12 4C061/QQ02 4C061/QQ04 4C061/QQ07 4C061/SS21 4C061/WW17 4C061/YY02 4C061/YY12 4C061/YY18 4C161/CC06 4C161/HH51 4C161/LL02 4C161/NN01 4C161/NN07 4C161/PP12 4C161/QQ02 4C161/QQ04 4C161/QQ07 4C161/SS21 4C161/WW17 4C161/YY02 4C161/YY12 4C161/YY18		
代理人(译)	上田邦夫 藤田 考晴		
其他公开文献	JP2008183348A JP2008183348A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

(经修改) 要解决的问题: 通过消除活体表面距内窥镜尖端的不均匀性或由活体表面的不规则性引起的不均匀性, 提供能够选择性地染色正常组织和异常组织的荧光染料的浓度分布, 好好观察。 激发光光学系统, 其激发用于同时或以时分方式激发第一荧光染料和第二荧光染料的激发光, 以及发射由来自激发光光学系统的激发光激发的激发光的激发光光学系统, 用于分离和检测来自第一荧光染料的荧光和来自第二荧光染料的荧光的荧光检测单元3, 以及来自荧光检测单元3检测的来自第二荧光染料的荧光信息补偿处理单元18, 用于补偿来自第一荧光染料的荧光信息; 以及显示单元6, 用于显示由补偿处理单元18补偿的荧光信息。 点域1

【图1】

