

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-33567

(P2018-33567A)

(43) 公開日 平成30年3月8日(2018.3.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 0 0 D	4 C 1 6 1
A 6 1 B 1/04 (2006.01)	A 6 1 B 1/04 3 7 0	
A 6 1 B 1/06 (2006.01)	A 6 1 B 1/06 A	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 (22) 出願日	特願2016-167685 (P2016-167685) 平成28年8月30日 (2016.8.30)	(71) 出願人 国立大学法人東北大学 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号
特許法第30条第2項適用申請有り ・ 発行者名 : 東北地区若手研究者研究発表会事務局 刊行物名 : 平成28年東北地区若手研究者研究発表会 「音・光・電波・エネルギー・システムとその応用」 講演資料 発行年月日: 平成28年3月1日 ・ 集会名: 平成28年東北地区若手研究者研究発表会 「音・光・電波・エネルギー・システムとその応用」 開催日: 平成28年3月1日 ・ 発行者名 : 一般社団法人 レーザー学会 研究委員会 刊行物名 : レーザー学会第493回研究会報告 発行年月日: 平成28年8月5日 ・ 集会名: レーザー学会 第493回研究会 開催日: 平成28年8月5日	(74) 代理人 100095359 弁理士 須田 篤	(74) 代理人 100143834 弁理士 楠 修二
	(72) 発明者 片桐 崇史 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内	Fターム(参考) 4C161 BB02 CC06 LL02 NN01 NN05 QQ04 QQ09 RR17 RR30 SS21 WW17

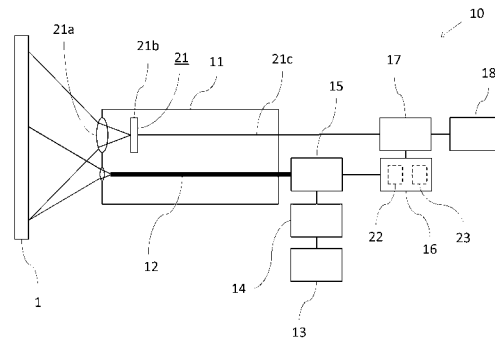
(54) 【発明の名称】 内視鏡システム

(57) 【要約】

【課題】挿入部の外径を細く維持したまま、通常観察画像の画質を劣化させることなく、蛍光などの発光のイメージングを行うことができる内視鏡システムを提供する。

【解決手段】光照射手段が、マルチモードファイバから成り、先端から励起光を観察対象1に照射する光ファイバ12と、光ファイバ12への励起光の入射角を変化させて、励起光の照射パターンを変化させる照射パターン制御部14とを有している。反射光取得手段が、内視鏡カメラ21を有し、観察対象1からの励起光の反射光を受光して、その反射光データを取得する。発光取得手段が、励起光の照射により励起された観察対象1からの蛍光を光ファイバ12により受光して、その蛍光データを取得する。発光分布取得手段17が、複数の照射パターンに対応する複数の反射光データと複数の蛍光データとに基づいて、観察対象1での蛍光の強度分布を求める。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

励起光を観察対象に照射するとともに、その励起光の照射パターンを変化可能に設けられた光照射手段と、

前記観察対象からの前記励起光の反射光を受光して、その反射光データを取得するよう設けられた反射光取得手段と、

前記励起光の照射により励起された前記観察対象からの発光を受光して、その発光データを取得するよう設けられた発光取得手段と、

前記光照射手段により前記照射パターンを変化させて前記励起光を照射したときの、複数の照射パターンに対応する前記反射光取得手段で取得された複数の反射光データと前記発光取得手段で取得された複数の発光データとに基づいて、前記観察対象での前記発光の強度分布を求める発光分布取得手段とを、

有することを特徴とする内視鏡システム。

【請求項 2】

前記励起光の照射により励起される前記発光は、蛍光であることを特徴とする請求項 1 記載の内視鏡システム。

【請求項 3】

前記光照射手段は、先端から前記励起光を照射する光ファイバと、前記照射パターンを変化させる照射パターン制御部とを有することを特徴とする請求項 1 または 2 記載の内視鏡システム。

【請求項 4】

前記光ファイバは、マルチモードファイバまたはファイババンドルから成り、

前記照射パターン制御部は、前記光ファイバへの前記励起光の入射角、前記光ファイバへの前記励起光の入射位置、前記光ファイバへ入射する前記励起光の位相、前記光ファイバへの前記励起光の入射パターン、または前記光ファイバの曲げ形状を変化させることにより前記照射パターンを変化させるよう構成されていることを

特徴とする請求項 3 記載の内視鏡システム。

【請求項 5】

前記発光取得手段は、前記光照射手段の前記光ファイバにより前記観察対象からの前記発光を受光するよう構成されていることを請求項 3 または 4 記載の内視鏡システム。

【請求項 6】

前記光ファイバは内視鏡チャンネルに搭載されていることを請求項 3 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の内視鏡システム。

【請求項 7】

前記光ファイバはライトガイドファイバから成ることを特徴とする請求項 3 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の内視鏡システム。

【請求項 8】

前記反射光取得手段は内視鏡カメラから成ることを特徴とする請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の内視鏡システム。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、内視鏡システムに関する。

【背景技術】**【0002】**

次世代の内視鏡診断・治療技術として、蛍光などの発光を利用したイメージング法が注目を集めている。これは、例えば、光感受性物質を腫瘍に特異的に集積させる 5 - A L A (5 - アミノレブリン酸) などの薬剤を投与し、患部を発光させて可視化することにより、内視鏡を利用した低侵襲治療・診断の精度を向上させるものである。このイメージング

10

20

30

40

50

技術は、熟練を必要としないため、客観的な診断が可能となり、医師の研修期間も短縮することができる。また、癌などの患部と、神経や血管とを識別するためのマルチカラー化や、スクリーニング検査にも使用可能な高感度化への発展も期待できる。

【0003】

従来、このようなイメージング法に利用可能な装置として、白色光と、蛍光物質を励起するための励起光とを含む光を観察対象に同時に照射し、観察対象で反射した白色光を白色光撮像素子で受光し、観察対象が発した蛍光を蛍光撮像素子で受光する蛍光内視鏡装置が開発されている（例えば、特許文献1参照）。

【0004】

また、蛍光イメージを得る方法として、レーザー光（励起光）を、DMD（デジタル・マイクロミラー・デバイス）により照射パターンを変化させながら観察対象に照射し、各照射パターンにより得られる蛍光強度を測定することにより、観察対象の蛍光イメージを求める方法が提案されている（例えば、非特許文献1参照）。

10

【0005】

この非特許文献1の方法によれば、 i 番目（ $i = 1, 2, \dots, M$ ）の照射パターンの、画素（位置） j （ $j = 1, 2, \dots, N$ ）での励起光強度を A_{ij} 、 i 番目の照射パターンにより得られた蛍光強度を b_i 、観察対象の画素（位置） j での相対蛍光強度を x_j とすると、

【数1】

20

$$Ax = b \quad (1)$$

ここで、

$$A = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} & \cdots & A_{1N} \\ A_{21} & A_{22} & \cdots & A_{2N} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ A_{M1} & A_{MN} & \cdots & A_{MN} \end{pmatrix}$$

30

$$b = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_M \end{pmatrix}, \quad x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_N \end{pmatrix}$$

の関係が得られる。この(1)式を利用することにより、各 x_j が得られ、蛍光イメージを求めることができる。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特許第5506472号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】V. Studer, et al., "Compressive Fluorescence Microscopy for Biological and Hyperspectral Imaging", in Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012, 109(26), E1679-E1687

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、特許文献1に記載の蛍光内視鏡装置では、観察対象から戻ってくる白色光と蛍光とを分けるための光路分割手段や可変分光素子を、白色光撮像素子や蛍光撮像素子の前段に配置する必要があるため、内視鏡先端の挿入部が太くなるという課題があった。また、光路分割手段により、白色光の一部が蛍光撮像素子側に分割されるため、白色光撮像素子で得られる白色光による通常観察画像の画質が劣化してしまうという課題もあった。

【0009】

また、非特許文献1に記載の蛍光イメージング法は、対物レンズと観察対象との位置関係が固定されているため、内視鏡のような観察対象の表面形状が不確定なものや、観察対象が動いているものには適用できないという課題があった。また、非特許文献1に記載の蛍光イメージング法を内視鏡に適用しようとした場合、DMDを内視鏡先端部に配置する必要があるため、内視鏡先端の挿入部が太くなるという課題があった。

10

【0010】

本発明は、このような課題に着目してなされたもので、挿入部の外径を細く維持したまま、通常観察画像の画質を劣化させることなく、蛍光などの発光のイメージングを行うことができる内視鏡システムを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記目的を達成するために、本発明に係る内視鏡システムは、励起光を観察対象に照射するとともに、その励起光の照射パターンを変化可能に設けられた光照射手段と、前記観察対象からの前記励起光の反射光を受光して、その反射光データを取得するよう設けられた反射光取得手段と、前記励起光の照射により励起された前記観察対象からの発光を受光して、その発光データを取得するよう設けられた発光取得手段と、前記光照射手段により前記照射パターンを変化させて前記励起光を照射したときの、複数の照射パターンに対応する前記反射光取得手段で取得された複数の反射光データと前記発光取得手段で取得された複数の発光データとに基づいて、前記観察対象での前記発光の強度分布を求める発光分布取得手段とを、有することを特徴とする。

20

【0012】

本発明に係る内視鏡システムは、以下のようにして使用される。まず、光照射手段により、照射パターンを変化させながら、励起光を観察対象に照射する。反射光取得手段により、観察対象からの励起光の反射光を受光し、複数の照射パターンに対応して、複数の反射光データを取得する。同時に、発光取得手段により、励起光の照射により励起された観察対象からの発光を受光し、複数の照射パターンに対応して、複数の発光データを取得する。このように、本発明に係る内視鏡システムは、反射光と発光とを別々に受光することができる。このため、反射光取得手段として内視鏡に搭載されている内視鏡カメラを利用し、光照射手段や発光取得手段として、細径の光ファイバ等を利用することができる。これにより、挿入部の外径を太くすることなく、細く維持したまま、内視鏡カメラによる通常観察画像の画質の劣化も防ぐことができる。

30

40

【0013】

各照射パターンに対応して各反射光データと各発光データとを取得したならば、その各データに基づいて、発光分布取得手段により、観察対象での発光の強度分布を求める。このとき、例えば、非特許文献1に記載の解析方法により発光の強度分布を求めることができる。すなわち、非特許文献1と同様に、反射光取得手段で取得した各反射光データ（各反射光強度）を $(M \times N)$ の行列Aとし、発光取得手段で取得した各発光データ（各発光強度）を $(M \times 1)$ の行列bとし、観察対象の各位置での相対発光強度を $(N \times 1)$ の行列xとすると、これらの関係は(1)式と全く同じ形の(2)式で表される。

【0014】

【数 2】

$$Ax = b \quad (2)$$

ここで、

$$A = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} & \cdots & A_{1N} \\ A_{21} & A_{22} & \cdots & A_{2N} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ A_{M1} & A_{MN} & \cdots & A_{MN} \end{pmatrix}$$

10

$$b = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_M \end{pmatrix}, \quad x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_N \end{pmatrix}$$

20

【0015】

発光分布取得手段により、各反射光データ（行列 A）および各発光データ（行列 b）から、（2）式を用いて、観察対象の各位置での相対発光強度（行列 x）を求めることができる。こうして、本発明に係る内視鏡システムは、挿入部の外径を細く維持したまま、通常観察画像の画質を劣化させることなく、発光のイメージングを行うことができる。

【0016】

本発明に係る内視鏡システムは、非特許文献 1 のように、固定された観察対象上に投影しようとする照射パターンの理想値を利用するのではなく、各照射パターンに対応した観察対象からの励起光の反射光を受光して利用するため、体内組織のように表面形状が不確定な観察対象や、動いている観察対象であっても、精度良く発光のイメージングを行うことができる。

30

【0017】

本発明に係る内視鏡システムは、（2）式を利用して相対発光強度を求める場合、例えば最小二乗法を利用して、（ $N \times 1$ ）行列 x を求めることができる。また、（2）式の連立方程式を解いて相対発光強度を精度良く求めるためには、照射パターンの数 M をできるだけ多くした方がよいが、測定時間や解析時間を考慮すると、実用上、照射パターンの数 M は少ない方が好ましい。例えば、求める観察対象の画素（位置）の数 N と、照射パターンの数 M との関係は、 $M \times 100 \dots N$ であることが好ましい。

【0018】

従来の内視鏡では、挿入部の太さや通常画像の画質を維持したまま、蛍光観察等の機能拡張を実現することは困難であったが、本発明に係る内視鏡システムによれば、挿入部の太さや通常画像の画質を維持したまま、蛍光などの発光のイメージング機能を付加することができる。また、挿入部の太さや通常画像の画質を維持したまま、イメージング機能のマルチカラー化や高感度化を図ることもできる。

40

【0019】

本発明に係る内視鏡システムは、内視鏡の挿入部の外径を細く維持するために、発光取得手段の発光データを取得する部分や発光分布取得手段を、内視鏡の先端側の挿入部ではなく、内視鏡の手元側に配置することが好ましい。

【0020】

本発明に係る内視鏡システムで、前記励起光の照射により励起される前記発光は、蛍光

50

であることが好ましい。この場合、観察対象の蛍光強度分布を得ることができ、蛍光イメージングを行うことができる。

【0021】

本発明に係る内視鏡システムで、前記光照射手段は、先端から前記励起光を照射する光ファイバと、前記照射パターンを変化させる照射パターン制御部とを有することが好ましい。また、この場合、前記発光取得手段は、前記光照射手段の前記光ファイバにより前記観察対象からの前記発光を受光するよう構成されていることが好ましい。この場合、既存の内視鏡に光ファイバを埋め込むだけで、光照射手段および発光取得手段の受光部を構成することができ、内視鏡の挿入部の外径を細く維持することができる。また、その光ファイバを内視鏡チャンネルに搭載したり、その光ファイバとして内視鏡に搭載されているライトガイドファイバを利用したりすることにより、光ファイバを埋め込む必要もなく、容易に構成することができる。

10

【0022】

また、この場合、前記光ファイバは、単一のマルチモードファイバまたは、複数の光ファイバを束状にしたファイババンドルから成り、前記照射パターン制御部は、前記光ファイバへの前記励起光の入射角、前記光ファイバへの前記励起光の入射位置、前記光ファイバへ入射する前記励起光の位相、前記光ファイバへの前記励起光の入射パターン、または前記光ファイバの曲げ形状を変化させることにより前記照射パターンを変化させるよう構成されていることが好ましい。これにより、照射パターンを容易に変化させることができる。また、照射パターン制御部を内視鏡の手元側に配置することが可能となり、内視鏡先端の挿入部を細く維持することができる。

20

【発明の効果】

【0023】

本発明によれば、挿入部の外径を細く維持したまま、通常観察画像の画質を劣化させることなく、蛍光などの発光のイメージングを行うことができる内視鏡システムを提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】本発明の実施の形態の内視鏡システムを示すブロック構成図である。

【図2】本発明の実施の形態の内視鏡システムの、マルチモードファイバ(MMF)により生成した照射パターンによる画像再構成の実現可能性を確認するシミュレーションにおいて、(a)使用した実験装置を示す全体構成図、(b)MMFにより得られた照射パターンの一例である。

30

【図3】図2に示すシミュレーションにおける、照射パターンの一例、照射パターンの枚数Mが、5、25、100、2500のときに再構成された蛍光分布、与えられた蛍光分布の仮想モデルである。

【図4】図2に示すシミュレーションにおける、照射パターンの枚数Mが、25、50、100、1000、2500のときの、再構成の際の反復計算の回数と正規化平均二乗誤差(NMSE)との関係を示すグラフである。

【図5】本発明の実施の形態の内視鏡システムの、原理を確認するための蛍光イメージング実験に使用した実験装置を示す全体構成図である。

40

【図6】図5に示す実験装置を用いた、単色の蛍光イメージング実験における、(a)蛍光スペクトルの例、(b)2500個の蛍光強度(蛍光データ)を示すグラフである。

【図7】図5に示す実験装置を用いた、単色の蛍光イメージング実験における、(上段)粗い照射パターンのときの、照射パターンの一例、照射パターンの枚数Mが、10、50、100、2500のときに得られた蛍光分布、励起光の均一照射により得られた蛍光像、(下段)細かい照射パターンのときの、照射パターンの一例、照射パターンの枚数Mが、10、50、100、2500のときに得られた蛍光分布、励起光の均一照射により得られた蛍光像である。

【図8】図5に示す実験装置を用いた、マルチカラーの蛍光イメージング実験における、(a)115枚目、400枚目、1880枚目の照射パターンに対応する蛍光スペクトルの例、

50

(b) 115 枚目の照射パターン(反射光画像)、(c) 400 枚目の照射パターン(反射光画像)、(d) 1880 枚目の照射パターン(反射光画像)である。

【図 9】図 5 に示す実験装置を用いた、マルチカラーの蛍光イメージング実験における、(a) 645~665 nm の波長領域で得られた蛍光分布、(b) 540~570 nm の波長領域で得られた蛍光分布、(c) (a) と (b) とを合成した蛍光分布である。

【図 10】図 5 に示す実験装置を用いた、生体組織を用いた蛍光イメージング実験における、(a) 蛍光スペクトルの例、(b) 照射パターン(反射光画像)の一例である。

【図 11】図 5 に示す実験装置を用いた、生体組織を用いた蛍光イメージング実験で得られた蛍光分布である。

【発明を実施するための形態】

【0025】

以下、図面に基づいて、本発明の実施の形態について説明する。

図 1 乃至図 11 は、本発明の実施の形態の内視鏡システムを示している。

図 1 に示すように、内視鏡システム 10 は、内視鏡本体 11 と光ファイバ 12 と光源 13 と照射パターン制御部 14 と結合部 15 と蛍光検出部 16 と発光分布取得手段 17 と表示部 18 とを有している。

【0026】

内視鏡本体 11 は、少なくとも通常画像を取得するための内視鏡カメラ 21 を有している。内視鏡カメラ 21 は、外部からの光を受ける受光レンズ 21a と、受光レンズ 21a で受けた光から通常画像の画像データを取得する画像検出部 21b と、画像検出部 21b から内視鏡本体 11 の内部を通過して手元側まで伸びる伝送ケーブル 21c とを有している。伝送ケーブル 21c は、画像検出部 21b で取得した画像データを伝送可能になっている。

【0027】

光ファイバ 12 は、マルチモードファイバ(MMF)から成り、内視鏡本体 11 の長さ方向に沿って、内視鏡本体 11 の手元側の端面から先端側の端面まで、内視鏡本体 11 の内部に埋め込まれている。光源 13 は、励起光としてレーザー光を発光可能に設けられている。照射パターン制御部 14 は、光源 13 からの励起光を、結合部 15 を介して、光ファイバ 12 の手元側の端面から光ファイバ 12 に入射可能になっている。照射パターン制御部 14 は、光ファイバ 12 への励起光の入射角を変化可能に構成されている。

【0028】

蛍光検出部 16 は、結合部 15 を介して、光ファイバ 12 の手元側の端面から出射される光を受けるようになっている。蛍光検出部 16 は、受けた光から励起光成分を除去する光学フィルタ 22 と、光学フィルタ 22 を通った光から所望の周波数の蛍光成分を検出するための分光器 23 とを有している。なお、結合部 15 は、照射パターン制御部 14 からの光を、光ファイバ 12 の手元側の端面に導くとともに、光ファイバ 12 の手元側の端面からの光を、蛍光検出部 16 に導くよう構成されている。

【0029】

内視鏡システム 10 は、光源 13 からの励起光を、光ファイバ 12 の先端側の端面から観察対象 1 に照射可能になっている。内視鏡システム 10 は、照射パターン制御部 14 により、光ファイバ 12 への励起光の入射角を変化させることにより、励起光の照射パターンを変化可能になっている。なお、光ファイバ 12 は、束状にされた複数の光ファイバ、いわゆるファイババンドルから成っていてもよい。また、照射パターン制御部 14 は、光ファイバ 12 への励起光の入射位置、光ファイバ 12 へ入射する励起光の位相、光ファイバ 12 への励起光の入射パターン、または光ファイバ 12 の曲げ形状を変化させることにより照射パターンを変化可能になっている。

【0030】

また、内視鏡システム 10 は、励起光の照射により励起された観察対象 1 からの蛍光を、光ファイバ 12 の先端側の端面で受光して、その蛍光データ(発光データ)を蛍光検出部 16 で取得可能になっている。なお、内視鏡システム 10 は、光ファイバ 12、光源 1

10

20

30

40

50

3、照射パターン制御部14および結合部15が、光照射手段を構成している。また、光ファイバ12、結合部15および蛍光検出部16が、発光取得手段を構成している。

【0031】

また、内視鏡システム10は、内視鏡カメラ21が反射光取得手段を構成しており、内視鏡カメラ21により、観察対象1からの励起光の反射光を受光して、その反射光データを取得可能になっている。

【0032】

発光分布取得手段17は、コンピュータから成り、内視鏡本体11の手元側に配置されている。発光分布取得手段17は、蛍光検出部16と、伝送ケーブル21cの手元側の端部とに接続されている。発光分布取得手段17は、内視鏡カメラ21で取得された反射光データと、蛍光検出部16で取得された蛍光データとを入力するよう構成されている。発光分布取得手段17は、照射パターン制御部14で照射パターンを変化させて励起光を照射したときの、複数の照射パターンに対応する複数の反射光データと複数の発光データとに基づいて、観察対象1での蛍光の強度分布を求めるよう構成されている。具体的な一例では、発光分布取得手段17は、(2)式を利用して、各反射光データ(各反射光強度)を(M×N)行列A、各発光データ(各発光強度)を(M×1)行列b、観察対象1の各位置での相対蛍光強度を(N×1)行列xとし、最小二乗法を用いて行列xを求めるようになっている。

【0033】

表示部18は、モニタから成り、発光分布取得手段17に接続されている。表示部18は、内視鏡カメラ21で取得された反射光画像や反射光データ、蛍光検出部16で取得された蛍光データ、発光分布取得手段17で求められた蛍光強度や蛍光の強度分布などを表示可能になっている。

【0034】

次に、作用について説明する。

内視鏡システム10は、以下のようにして使用される。まず、照射パターン制御部14で照射パターンを変化させながら、光源13からの励起光を、光ファイバ12を通して観察対象1に照射する。内視鏡カメラ21により、観察対象1からの励起光の反射光を受光し、複数の照射パターンに対応した複数の反射光データを取得する。また、励起光の照射により励起された観察対象1からの蛍光を光ファイバ12で受光し、蛍光検出部16で、複数の照射パターンに対応した複数の蛍光データを取得する。このように、内視鏡システム10は、反射光と蛍光とを別々に受光することができる。このため、既存の内視鏡本体11に搭載されている内視鏡カメラ21を利用し、既存の内視鏡本体11に細径の光ファイバ12を埋め込むだけで構成することができる。これにより、挿入部の外径を太くすることなく、細く維持したまま、内視鏡カメラ21による通常観察画像の画質の劣化も防ぐことができる。

【0035】

内視鏡システム10は、各照射パターンに対応した各反射光データと各蛍光データとを取得したならば、その各データに基づいて、発光分布取得手段17により、観察対象1での蛍光の強度分布を求めることができる。こうして、内視鏡システム10は、挿入部の外径を細く維持したまま、通常観察画像の画質を劣化させることなく、蛍光イメージングを行うことができる。

【0036】

従来の内視鏡では、挿入部の太さや通常画像の画質を維持したまま、蛍光観察等の機能拡張を実現することは困難であったが、内視鏡システム10によれば、挿入部の太さや通常画像の画質を維持したまま、蛍光イメージング機能を付加することができる。また、挿入部の太さや通常画像の画質を維持したまま、イメージング機能のマルチカラー化や高感度化も図ることができる。

【0037】

内視鏡システム10は、観察対象上に投影しようとする照射パターンの理想値を利用す

10

20

30

40

50

るのではなく、各照射パターンに対応した観察対象 1 からの励起光の反射光を受光して利用するため、体内組織のように表面形状が不確定な観察対象 1 や、動いている観察対象 1 であっても、精度良く蛍光イメージングを行うことができる。

【0038】

内視鏡システム 10 は、光源 13、照射パターン制御部 14、結合部 15、蛍光検出部 16 および発光分布取得手段 17 が、内視鏡本体 11 の手元側に配置されているため、内視鏡本体 11 の挿入部の外径を細く維持することができる。また、内視鏡システム 10 は、光ファイバ 12 を内視鏡チャンネルに搭載したり、光ファイバ 12 として内視鏡に搭載されているライトガイドファイバを利用したりすることにより、光ファイバ 12 を埋め込む必要もなく、容易に構成することができる。なお、内視鏡システム 10 は、既存の内視鏡の機能と、付加した蛍光イメージング機能とを切り換えて使用可能になっていてもよい。

10

【0039】

[仮想蛍光モデルによる数値シミュレーション]

マルチモードファイバ (MMF) により生成した照射パターンによる画像再構成の実現可能性を確認するため、仮想の蛍光分布を与えて数値シミュレーションを行った。照射パターンの生成および取得に用いた実験装置の構成を、図 2 (a) に示す。

【0040】

図 2 (a) に示すように、内視鏡カメラ 21 の代わりに CCD カメラ 31 を用いた。また、照射パターン制御部 14 に対応するものとしてアクチュエータ 32 を用い、MMF 33 の曲げ形状を変化させて照射パターンを変化させた。使用した MMF 33 は、コア径が 25 μm 、NA (開口数) が 0.1、長さが 1 m である。また、光源 13 に対応するものとして、Nd:YAG レーザ 34 を用いた。Nd:YAG レーザ 34 からの励起光として、波長 532 nm、出力 48 mW の第 2 高調波 (SHG) による励起パルスレーザー光を用いた。

20

【0041】

図 2 (a) に示すように、MMF 33 からの励起光を、観察対象 1 の磨りガラス 1a に照射し、それを CCD カメラ 31 で撮影した。MMF 33 の出射端から磨りガラス 1a までの距離は、11 cm である。撮影された反射光の画像が、照射パターンを表しており、その一例を図 2 (b) に示す。

【0042】

アクチュエータ 32 により MMF 33 の曲率を増加させながら照射パターンを変化させ、2500 枚の画像を取得した。シミュレーションでは、計算に使用する照射パターンの枚数 M を変化させた。使用する各画像を、画素数 50×50 ピクセルに圧縮し、 $M \times 2500$ の行列 A を作成した。シミュレーションでは、まず、仮想の蛍光分布モデル (50×50 ピクセル) として、 2500×1 の行列 x を与え、行列 A と行列 x とを (2) 式に代入して、 $M \times 1$ の行列 b を求めた。次に、コンピュータ 35 により、求めた行列 b と行列 A とを用い、(2) 式に基づいて最小二乗法により、蛍光分布の行列 x を再構成した。再構成の際には、正規化平均二乗誤差 (NMSE: Normalized Mean Squared Error) が最小になるよう反復計算を行った。

30

【0043】

照射パターンの枚数 M が、5、25、100、2500 の場合について再構成された行列 x による蛍光分布を、図 3 に示す。図 3 には、照射パターンの一例、および蛍光分布の仮想モデルも示す。また、照射パターンの枚数 M が、25、50、100、1000、2500 の場合について、再構成の際の反復計算の回数と正規化平均二乗誤差 (NMSE) との関係を示す。

40

【0044】

図 3 に示すように、照射パターンの枚数が画素数と同じとき、MMF 33 により生成した照射パターンを用いて、高い精度で蛍光分布の仮想モデルを再現できていることが確認できた。また、照射パターンの枚数 M が画素数よりも小さいとき、再構成された蛍光分布の画質は低下しているが、蛍光のおおまかな位置を視認できることが確認された。図 3 に示す一例では、照射パターンの枚数が 25 枚 (画素数の $1/100$) でも、蛍光のおおまかな位置が視認できている。

50

【 0 0 4 5 】

また、図 4 に示すように、照射パターンの枚数 M がいずれの場合であっても、反復計算の回数が増加するのに伴って、NMSEが低下し収束に向かう様子が確認された。また、収束するまでの反復計算の回数は、照射パターンの枚数 M (測定回数) におおよそ比例することも確認された。また、照射パターンの枚数 M (測定回数) が多いほど、NMSEの収束値が小さくなる、すなわち蛍光分布の画質が向上することが確認された。このことから、短時間で蛍光分布を得る(高速化する)ためには、照射パターンの枚数 M (測定回数) を少なくすればよいが、得られる蛍光分布の画質が低下してしまい、反対に、画質が高く高精度な蛍光分布を得るためには、照射パターンの枚数 M (測定回数) を多くすればよいが、蛍光分布を得るまでの時間が長くなってしまふことがわかる。

10

【 0 0 4 6 】

[蛍光イメージング実験 - その 1 (単色)]

内視鏡システム 10 の原理を確認するために、図 5 に示す装置を用いて実験を行った。図 5 に示すように、内視鏡カメラ 21 の代わりに CCD カメラ 31 を用いた。また、光ファイバ 12 として、励起光照射用および蛍光検出用の 2 本の M M F 33 a, 33 b を用いた。なお、光ファイバ 12 は、1 本でも励起光照射および蛍光検出が可能であるが、便宜上、2 本用いている。励起光照射用の M M F 33 a には、コア径が 25 μm 、NA (開口数) が 0.1、長さが 1 m のもの (以下、「粗い照射パターン生成用 M M F」とする)、および、コア径が 600 μm 、NA が 0.21、長さが 1 m のもの (以下、「細かい照射パターン生成用 M M F」とする) の 2 種類を用いた。また、蛍光検出用の M M F 33 b は、コア径が 200 μm 、NA が 0.39、長さが 1 m である。

20

【 0 0 4 7 】

照射パターン制御部 14 に対応するものとしてアクチュエータ 32 を用い、励起光照射用の M M F 33 a の曲げ形状を変化させて照射パターンを変化させた。光源 13 に対応するものとして、Nd:YAG レーザ 34 を用いた。Nd:YAG レーザ 34 からの励起光として、波長 532 nm、出力 48 mW の第 2 高調波 (SHG) による励起パルスレーザ光を用いた。実験では、観察対象 1 として、蛍光波長 560 nm の量子ドットを表面に塗布した磨りガラス 1 a を用いた。

【 0 0 4 8 】

図 5 に示すように、励起光照射用の M M F 33 a からの励起光を、磨りガラス 1 a に照射し、その反射光を CCD カメラ 31 で撮影した。また、励起光の照射により発生した蛍光を、蛍光検出用の M M F 33 b により受光し、励起光成分を光学フィルタ 36 で除去した後、冷却 CCD を有する高感度分光器 37 により検出した。励起光照射用の M M F 33 a の出射端および蛍光検出用の M M F 33 b の受光端から磨りガラス 1 a までの距離は、11 cm である。なお、励起光照射用の M M F 33 a として、粗い照射パターン生成用 M M F および細かい照射パターン生成用 M M F の 2 種類を用い、粗さの異なる 2 種類の照射パターンについて、それぞれ実験を行った。なお、光学フィルタ 36 および高感度分光器 37 が、蛍光検出部 16 に対応している。

30

【 0 0 4 9 】

アクチュエータ 32 により M M F 33 の曲率を増加させながら照射パターンを変化させ、それぞれ 2500 個の反射光データおよび蛍光 (発光) データを取得した。受光した 2500 個の蛍光のうち 3 つの蛍光スペクトルを、図 6 (a) に示す。また、2500 個の蛍光スペクトルをそれぞれ全波長領域で積分して得られた、2500 個の蛍光強度 (蛍光データ) を、図 6 (b) に示す。なお、図 6 (a) および (b) は、粗い照射パターン生成用 M M F を用いたときの結果である。

40

【 0 0 5 0 】

取得した各反射光データ (行列 A) と各蛍光データ (行列 b) とに基づいて、発光分布取得手段 17 に対応するコンピュータ 35 により、(2) 式を利用して、磨りガラス 1 a の各位置での相対蛍光強度 (行列 x) を求めた。相対蛍光強度は、粗さの異なる 2 種類の照射パターンのそれぞれについて求め、50 x 50 ピクセルの蛍光分布として表示部 18 に

50

対応するモニタ 3 8 に表示した。照射パターンが10枚、50枚、100枚、2500枚の場合について求められた蛍光分布を、図 7 に示す。図 7 には、粗さの異なる各照射パターン（反射光画像）の一例、および励起光の均一照射により得られた蛍光像も示す。

【 0 0 5 1 】

図 7 に示すように、照射パターンが粗いときには、照射パターンの枚数（M）が 50 枚でも、2500 枚のときと同等の画質が得られており、10 枚でもおおよその位置が視認できることが確認された。これに対し、照射パターンが細かいときには、蛍光を視認可能な画像を得るために、照射パターンの枚数 M（測定回数）をより多くする必要があり、少なくとも 100 枚以上は必要であることが確認された。また、照射パターンの枚数が 2500 枚のときを比較すると、照射パターンが細かいときの方が、画像の分解能が高いことが確認された。

10

【 0 0 5 2 】

[蛍光イメージング実験 - その 2（マルチカラー）]

次に、観察対象 1 として、蛍光波長 570 nm および 650 nm の 2 種類の量子ドットを表面に塗布した磨りガラス 1 a を用いて、マルチカラーイメージングの実験を行った。実験には、図 5 の装置を用いた。また、励起光照射用の M M F 3 3 a として、粗い照射パターン生成用 M M F を用いた。

【 0 0 5 3 】

アクチュエータ 3 2 により M M F 3 3 の曲率を増加させながら照射パターンを変化させ、それぞれ 2500 個の反射光データおよび蛍光（発光）データを取得した。受光した 2500 個の蛍光のうち 3 つの蛍光スペクトルを、図 8（a）に示す。また、それぞれの蛍光スペクトルに対応する照射パターン（反射光画像）を、図 8（b）～（d）に示す。図 8（b）～（d）には、2 つの量子ドットの位置を、破線の丸印で示す。図 8 に示すように、照射パターンに応じて、蛍光スペクトルの形状が大きく変化していることが確認された。

20

【 0 0 5 4 】

2500 個の蛍光スペクトルをそれぞれ、645～665 nm の波長領域（I）、および、540～570 nm の波長領域（II）で積分して、各波長領域での蛍光強度（蛍光データ）を取得した。各波長領域について、取得した各反射光データ（行列 A）と各蛍光データ（行列 b）とに基づいて、コンピュータ 3 5 により、（2）式を利用して、磨りガラス 1 a の各位置での蛍光強度（行列 x）を求めた。相対蛍光強度は、50×50 ピクセルの蛍光分布としてモニタ 3 8 に表示した。2500 枚の照射パターンを用いて求められた各波長領域の蛍光分布を、図 9（a）および（b）に示す。また、それらを合成した蛍光分布を、図 9（c）に示す。

30

【 0 0 5 5 】

図 9 に示すように、波長の異なる 2 種類の量子ドットを、十分なコントラストでイメージングできていることが確認された。このことから、内視鏡システム 1 0 は、マルチカラーイメージングにも有効であるといえる。

【 0 0 5 6 】

[生体組織を用いた蛍光イメージング実験]

生体組織での内視鏡システム 1 0 の有効性を調べるため、観察対象 1 として、表面に量子ドットを塗布した皮付きの鶏肉を用いて実験を行った。生体組織では、表面の光の散乱状態は均一ではなく、組織の持つ吸収特性や反射特性により、照射パターンの測定精度に劣化が生じると考えられる。このため、照射パターンの測定精度の劣化が、得られる蛍光分布の画像に与える影響について確認した。

40

【 0 0 5 7 】

実験には、図 5 の装置を用いた。また、励起光照射用の M M F 3 3 として、粗い照射パターン生成用 M M F を用いた。アクチュエータ 3 2 により M M F 3 3 の曲率を増加させながら照射パターンを変化させ、それぞれ 50 個の反射光データおよび蛍光（発光）データを取得した。受光した 50 個の蛍光のうち 3 つの蛍光スペクトルを図 1 0（a）に、照射パターン（反射光画像）の一例を図 1 0（b）に示す。図 1 0（b）に示すように、鶏

50

肉の組織の表面構造が筋のように照射パターンに重畳していることが確認された（図中の破線の丸印で囲んだ領域参照）。

【 0 0 5 8 】

50 個の蛍光スペクトルを全波長領域で積分して、蛍光強度（蛍光データ）を取得した。取得した各反射光データ（行列 A）と各蛍光データ（行列 b）とに基づいて、コンピュータ 3 5 により、(2) 式を利用して、鶏肉表面の各位置での相対蛍光強度（行列 x）を求めた。相対蛍光強度は、300 × 300 ピクセルの蛍光分布としてモニタ 3 8 に表示した。50 枚の照射パターンを用いて求められた蛍光分布を、図 1 1 に示す。

【 0 0 5 9 】

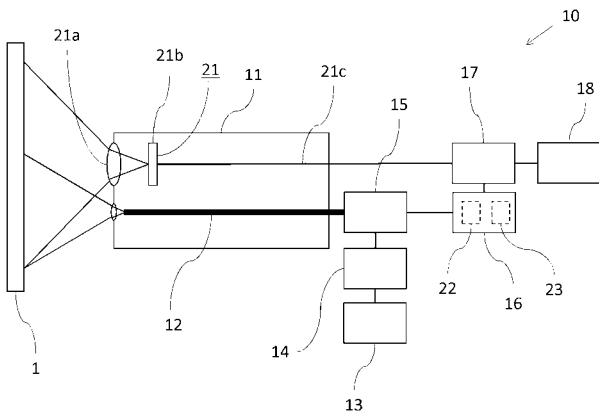
図 1 1 に示すように、白い筋状の組織の表面構造が、特に量子ドットが塗布された位置周辺において残留しているが（図中の破線の丸印で囲んだ領域参照）、解が発散することなく蛍光分布が得られ、量子ドットの位置を視認できることが確認された。

【符号の説明】

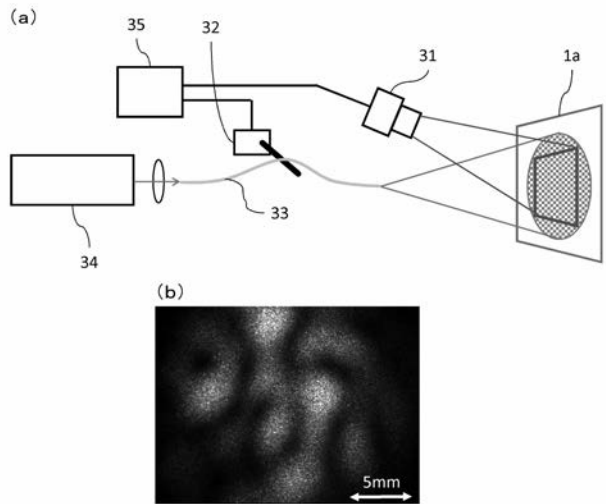
【 0 0 6 0 】

- | | | |
|-------|-----------------|----|
| 1 | 観察対象 | |
| 1 a | 磨りガラス | |
| 1 0 | 内視鏡システム | |
| 1 1 | 内視鏡本体 | |
| 2 1 | 内視鏡カメラ | 20 |
| 2 1 a | 受光レンズ | |
| 2 1 b | 画像検出部 | |
| 2 1 c | 伝送ケーブル | |
| 1 2 | 光ファイバ | |
| 1 3 | 光源 | |
| 1 4 | 照射パターン制御部 | |
| 1 5 | 結合部 | |
| 1 6 | 蛍光検出部 | |
| 2 2 | 光学フィルタ | |
| 2 3 | 分光器 | 30 |
| 1 7 | 発光分布取得手段 | |
| 1 8 | 表示部 | |
| 3 1 | CCDカメラ | |
| 3 2 | アクチュエータ | |
| 3 3 | MMF（マルチモードファイバ） | |
| 3 3 a | （励起光照射用の）MMF | |
| 3 3 b | （蛍光検出用の）MMF | |
| 3 4 | Nd:YAGレーザー | |
| 3 5 | コンピュータ | 40 |
| 3 6 | 光学フィルタ | |
| 3 7 | 高感度分光器 | |
| 3 8 | モニタ | |

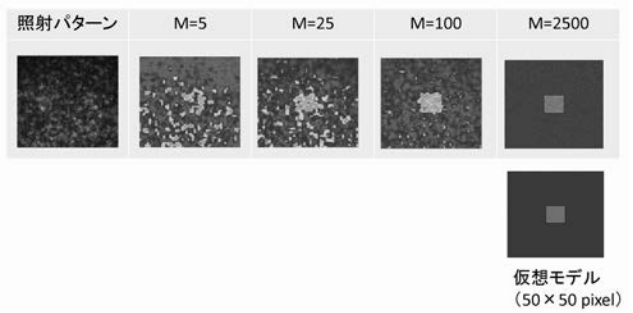
【 図 1 】



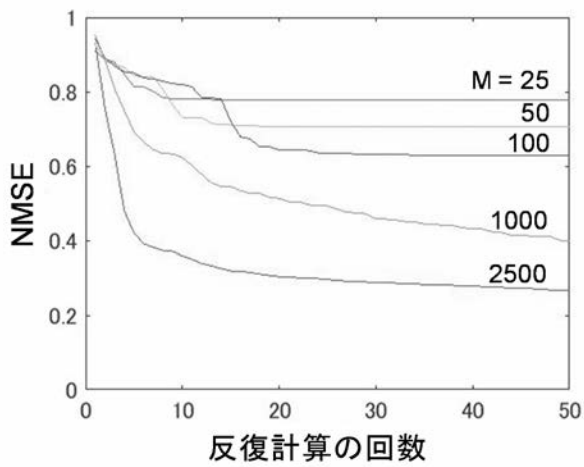
【 図 2 】



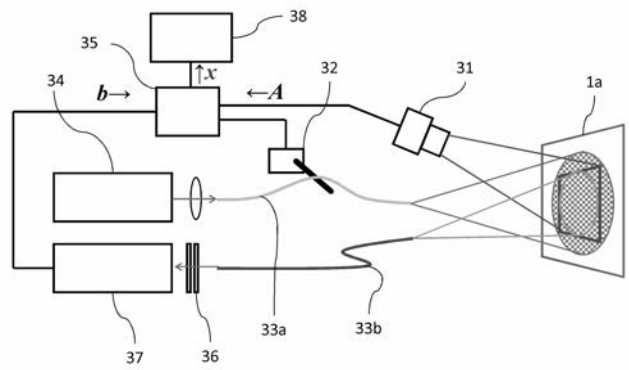
【 図 3 】



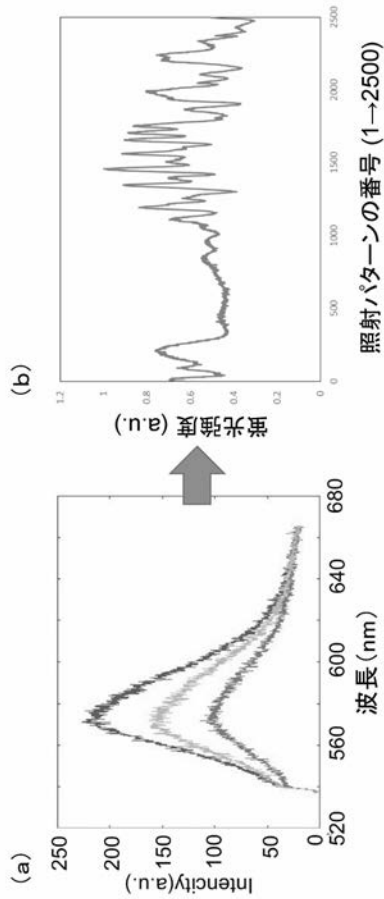
【 図 4 】



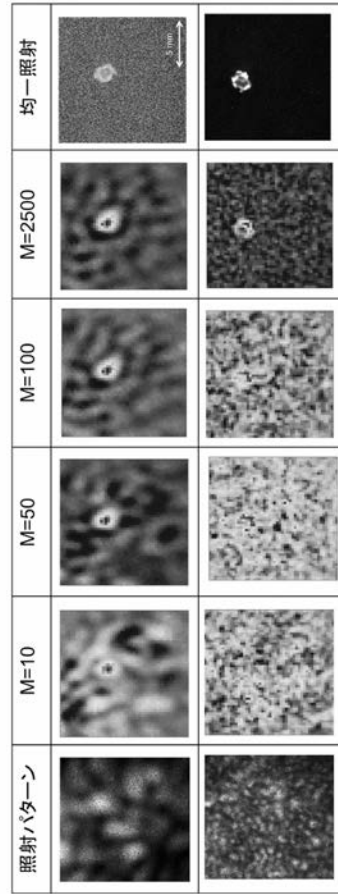
【 図 5 】



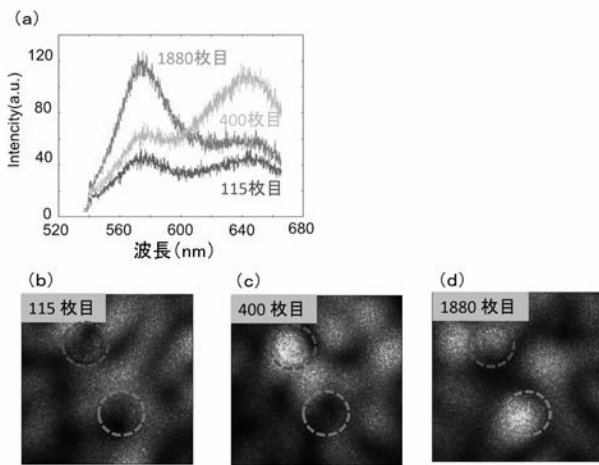
【 図 6 】



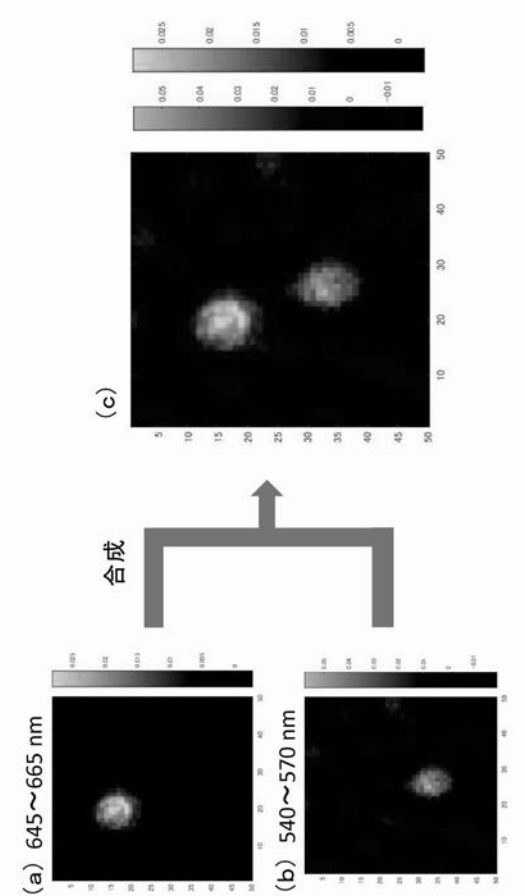
【 図 7 】



【 図 8 】



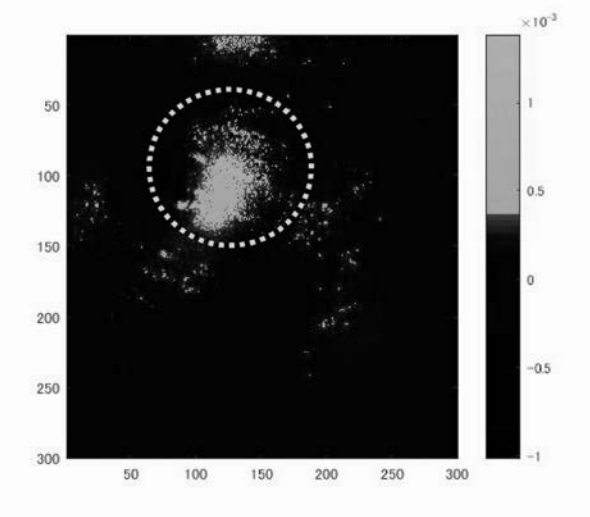
【 図 9 】



【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



专利名称(译)	内窥镜系统		
公开(公告)号	JP2018033567A	公开(公告)日	2018-03-08
申请号	JP2016167685	申请日	2016-08-30
申请(专利权)人(译)	国立大学法人东北大学		
[标]发明人	片桐崇史		
发明人	片桐 崇史		
IPC分类号	A61B1/00 A61B1/04 A61B1/06		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B1/04.370 A61B1/06.A A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/00.732 A61B1/018.515 A61B1/04 A61B1/045.610 A61B1/06.610 A61B1/07.730 A61B1/07.732		
F-TERM分类号	4C161/BB02 4C161/CC06 4C161/LL02 4C161/NN01 4C161/NN05 4C161/QQ04 4C161/QQ09 4C161/RR17 4C161/RR30 4C161/SS21 4C161/WW17		
代理人(译)	须田淳		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明同时保持缩小插入部的外径，而不降低正常观察图像的画面质量，提供一种能够进行光发射成像诸如荧光的内窥镜系统。一种光照射装置包括多模光纤，光纤12，用于从远端的激发光照射到观察对象1中，通过改变激发光的入射角度的光纤12中，激发光的照射以及用于改变图案的照射模式控制部分14。反射光采集装置具有内窥镜照相机21接收从观察目标1中的激发光的反射光，并且获取的反射光的数据。发射获取装置，从由通过光纤12接收到的激发光的照射激励的观察目标1中的荧光，并获得荧光数据。发射分布取得部17，基于所述多个反射光的数据和多个对应于多个的照明图案的荧光的数据，求出从观察对象1的荧光的强度分布。点域1

