

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/146184

発行日 平成30年12月13日 (2018.12.13)

(43) 国際公開日 平成29年8月31日 (2017.8.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/045 (2006.01)	A 6 1 B 1/045 6 1 0	2 H 0 4 0
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 5 1 1	4 C 1 6 1
G O 2 B 23/24 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 6 2 1	
	A 6 1 B 1/00 5 2 5	
	A 6 1 B 1/00 7 3 5	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 92 頁) 最終頁に続く

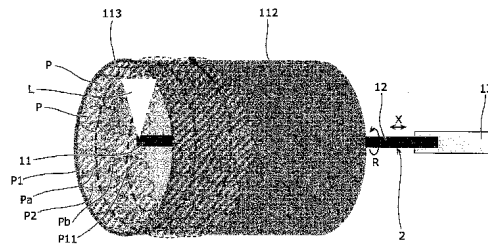
出願番号 特願2018-501778 (P2018-501778)	(71) 出願人 304026696 国立大学法人三重大学 三重県津市栗真町屋町 1 5 7 7
(21) 国際出願番号 PCT/JP2017/006962	
(22) 国際出願日 平成29年2月23日 (2017.2.23)	
(31) 優先権主張番号 特願2016-32520 (P2016-32520)	(74) 代理人 100153394 弁理士 謝 卓峰
(32) 優先日 平成28年2月23日 (2016.2.23)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(74) 代理人 100145056 弁理士 當別當 健司
	(74) 代理人 100116311 弁理士 元山 忠行
	(74) 代理人 100136205 弁理士 佐々木 康
	(72) 発明者 溝口 明 三重県津市江戸橋2丁目174番地 国立 大学法人三重大学大学院医学系研究科内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レーザ内視鏡装置

(57) 【要約】

消化管 (1 1 2) の内部に挿入される撮像ヘッド (1 1) を有し、撮像ヘッド (1 1) を介して消化管 (1 1 2) にレーザを当てることで生体を撮像する撮像部 (1 0) と、撮像ヘッド (1 1) を消化管 (1 1 2) の内部にて移動するように制御する制御部 (5 0) と、撮像部 (1 0) により撮像した画像を処理する画像処理部 (7 0) とを備え、撮像部 (1 0) は、撮像ヘッド (1 1) の移動に伴って撮像する複数の撮像領域 (P) を、隣り合う撮像領域 (P 1、P 2) の一部が重なるように撮像し、画像処理部 (7 0) は、複数の撮像領域 (P 1、P 2) の重なった領域 (P a) を互いに重ね合わせて合成画像を生成する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体の内部に挿入される撮像ヘッドを有し、前記撮像ヘッドを介して前記生体にレーザーを当てることで前記生体を撮像する撮像部と、

前記撮像ヘッドを前記生体の内部にて移動するように制御する制御部と、

前記撮像部により撮像した画像を処理する画像処理部と

を備え、

前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて合成画像を生成する

レーザー内視鏡装置。

10

【請求項 2】

前記撮像部は、前記生体の内部の粘膜表面から $10\ \mu\text{m}$ 以上 $1000\ \mu\text{m}$ 以下の深さのうち、所定深さにおける前記撮像領域を撮像し、

前記画像処理部は、前記所定深さにおける前記合成画像を生成する

請求項 1 に記載のレーザー内視鏡装置。

【請求項 3】

前記制御部は、前記撮像ヘッドが前記生体に対して一定距離を保った状態で走査するように、前記撮像ヘッドを移動制御する

請求項 1 または 2 に記載のレーザー内視鏡装置。

20

【請求項 4】

前記撮像ヘッドは、前記生体に対向して配置される対物レンズと、前記対物レンズと前記生体との間の空間の周囲に設けられるスペーサとを有し、

前記制御部は、前記スペーサが前記生体に当接するように前記撮像ヘッドを移動制御することで、前記一定距離を維持する

請求項 3 に記載のレーザー内視鏡装置。

【請求項 5】

前記生体は、消化管であり、

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の内周に沿って移動するように制御し、

前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、周方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせてパノラマ画像を生成する

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のレーザー内視鏡装置。

30

【請求項 6】

前記生体は、消化管であり、

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に回転するように制御し、

前記撮像部は、前記撮像ヘッドの回転に伴って撮像する複数の撮像領域を、回転方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせてパノラマ画像を生成する

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のレーザー内視鏡装置。

40

【請求項 7】

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に公転するように制御する

請求項 6 に記載のレーザー内視鏡装置。

【請求項 8】

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に螺旋方向に移動するように制御する

請求項 7 に記載のレーザー内視鏡装置。

50

【請求項 9】

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の管路方向に沿って移動するように制御し

、
前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、前記管路方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて前記パノラマ画像を生成する

請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 10】

前記撮像ヘッドは、対物レンズと、前記対物レンズの焦点位置を前記生体の細胞表面より深さ方向に変えることのできる焦点可変部とを有し、

前記制御部は、前記焦点可変部を作動させることで、前記焦点位置を変え、

前記撮像部は、前記焦点位置の変更に伴って深さの異なる複数の撮像領域を撮像し、

前記画像処理部は、前記撮像部の撮像により得られた複数の画像を前記焦点位置に対応させて配置することで、前記生体の内部の立体画像を得る

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 11】

前記制御部は、前記焦点位置を第 1 のピッチで変更させる第 1 の焦点可変モードと、前記第 1 のピッチよりも小さいピッチである第 2 のピッチで前記焦点位置を変更させる第 2 の焦点可変モードとを有し、前記第 1 の焦点可変モードにおいて前記撮像を行った後、前記撮像により得た画像の中に病変の疑いがある部分が存在する場合には、前記病変の疑いがある部分の画像を撮像した際の焦点位置の近辺において、前記第 2 の焦点可変モードで前記撮像を行う

請求項 10 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 12】

前記制御部は、病変がない状態にある正常細胞の画像を予め記憶し、前記第 1 の焦点可変モードで得た画像と前記正常細胞の画像とを、形状および明るさのうちの少なくとも一方について比較し、前記病変の疑いを判断する

請求項 11 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 13】

前記制御部は、前記撮像部により得られた画像の中に病変した細胞が存在する場合には、撮像時よりも前記レーザの出力を上げ、前記病変した細胞に前記出力を上げたレーザを当て、前記病変した細胞を除去する

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 14】

前記レーザは、多光子レーザである

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 15】

さらに、

前記生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、

前記撮像部は、前記染色剤供給部により染色された前記細胞群を撮像する

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 16】

さらに、

前記生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な 2 色以上の有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、

前記撮像部は、前記染色剤供給部により 2 色以上に染色された前記細胞群を撮像する

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 17】

生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部と、

前記染色剤供給部により染色された前記細胞群にレーザを当てることで前記細胞群を撮像する撮像部と

を備えるレーザ内視鏡装置。

【請求項18】

前記染色剤は、クルクミン(Curcumin)類およびアシッドレッド(Acid Red)の両方を含む染色剤、または、クルクミン(Curcumin)類を含む染色剤とアシッドレッド(Acid Red)を含む染色剤とによる2つの染色剤である

請求項17に記載のレーザ内視鏡装置。

10

【請求項19】

前記染色剤は、クルクミン(Curcumin)類およびファストグリーンFCF(Fast Green FCF)の両方を含む染色剤、または、クルクミン(Curcumin)類を含む染色剤とファストグリーンFCF(Fast Green FCF)を含む染色剤とによる2つの染色剤である

請求項17に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項20】

生体の内部の細胞群のうち、がん細胞の周辺に位置する前記がん細胞以外のがん細胞周辺細胞群を特異的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部と、

前記染色剤供給部により染色された前記生体内部の細胞群にレーザを当てることで前記がん細胞周辺細胞群を視覚的に判別できる画像を撮像する撮像部と

を備えるレーザ内視鏡装置。

20

【請求項21】

前記染色剤は、ローズベンガル(Rose Bengal)を含む染色剤である

請求項20に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項22】

生体の内部に挿入される撮像ヘッドを有し、前記撮像ヘッドを介して前記生体にレーザを当てることで前記生体を撮像する撮像部と、

前記撮像ヘッドの作動を制御する制御部と

を備え、

前記撮像ヘッドは、対物レンズと、前記対物レンズの焦点位置を前記生体の細胞表面より深さ方向に変えることのできる焦点可変部とを有し、

前記制御部は、前記焦点可変部を作動させることで、前記焦点位置を変え、

前記撮像部は、前記焦点位置の変更に伴って生体の内部の粘膜表面から深さの異なる複数の撮像領域を撮像する

レーザ内視鏡装置。

30

【請求項23】

前記撮像部は、前記生体の内部の粘膜表面から0 μ m以上1000 μ m以下の深さのうち、所定範囲の深さにおける前記撮像領域を撮像し、撮像した画像と前記深さ情報を対応させて記憶し、

前記撮像部により撮像した画像を処理する画像処理部を備え、

前記画像処理部は、前記撮像部の撮像により得られた複数の画像を前記焦点位置に対応させて配置することで、前記生体の内部の立体画像を生成する

請求項22に記載のレーザ内視鏡装置。

40

【請求項24】

さらに、

前記生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、

前記撮像部は、前記染色剤供給部により染色された前記細胞群を撮像する

50

請求項 2 3 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 2 5】

さらに、

前記生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な 2 色以上の有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、

前記撮像部は、前記染色剤供給部により 2 色以上に染色された前記細胞群を撮像する

請求項 2 3 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 2 6】

さらに、

生体の内部の細胞群のうち、がん細胞の周辺に位置する前記がん細胞以外のがん細胞周辺細胞群を特異的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、

前記撮像部は、前記染色剤供給部により染色された前記がん細胞周辺細胞群を撮像する

請求項 2 3 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 2 7】

前記画像処理部は、前記複数の画像を、前記染色された前記細胞群を含む位置で切断することで、前記染色された前記細胞群の断面画像を生成し、

前記制御部は、前記断面画像に表わされた前記細胞群が染色されている深さに基づいて、病変の疑いを判断する

請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、生体内部を撮像するレーザ内視鏡装置に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

近年、生体内部（例えば消化管）の病変を確認する方法として、生体内部に内視鏡を挿入し、がん細胞などの病変の有無を確認する方法が知られている。

【0 0 0 3】

その一例として、特許文献 1 には、生体内部にある所定の細胞群を染色した後、染色した細胞群に多光子レーザを当て、生体内部の細胞形態を撮像する方法が記載されている。この方法によれば、染色された細胞群が多光子レーザを当てることで蛍光を発生するので、生体内部の細胞形態の鮮明な画像を得ることができる。これにより、がん細胞などの病変の有無を的確に確認することができる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 4】

【特許文献 1】国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 7 7 0 3 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

しかしながら、特許文献 1 に記載されている方法では、得られた画像が生体内部の局所的な領域を撮像したものであるため、撮像した領域内でしか病変の有無を確認することができない。また、検査を受ける者の立場からすれば、撮像した領域以外における病変の有無を把握することができず不安が残る。

【0 0 0 6】

本発明は、上述した課題を解決するものであり、生体の内部の細胞形態を広範囲に漏れなく撮像することができるレーザ内視鏡装置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】

【0 0 0 7】

10

20

30

40

50

上記目的を達成するために、本発明の一態様に係るレーザ内視鏡装置は、生体の内部に挿入される撮像ヘッドを有し、前記撮像ヘッドを介して前記生体にレーザを当てることで前記生体を撮像する撮像部と、前記撮像ヘッドを前記生体の内部にて移動するように制御する制御部と、前記撮像部により撮像した画像を処理する画像処理部とを備え、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて合成画像を生成する。

【0008】

本態様によれば、生体の内部の細胞形態を広範囲で漏れなく撮像することができる。

【0009】

例えば、前記撮像部は、前記生体の内部の粘膜表面から10 μ m以上1000 μ m以下の深さのうち、所定深さにおける前記撮像領域を撮像し、前記画像処理部は、前記所定深さにおける前記合成画像を生成してもよい。

【0010】

本態様によれば、粘膜表面から10 μ m以上1000 μ m以下の所定深さにおける生体の内部の細胞形態を広範囲で漏れなく撮像することができる。

【0011】

例えば、前記制御部は、前記撮像ヘッドが前記生体に対して一定距離を保った状態で走査するように、前記撮像ヘッドを移動制御してもよい。

【0012】

本態様によれば、撮像で得られる複数の画像の品質が安定し、複数の画像を合成した場合にムラの少ない合成画像を得ることができる。

【0013】

例えば、前記撮像ヘッドは、前記生体に対向して配置される対物レンズと、前記対物レンズと前記生体との間の空間の周囲に設けられるスペーサとを有し、前記制御部は、前記スペーサが前記生体に当接するように前記撮像ヘッドを移動制御することで、前記一定距離を維持してもよい。

【0014】

本態様によれば、生体と対物レンズとの距離が一定になり、レンズのピント合わせを高精度に行うことができるので、鮮明な画像を得ることができる。

【0015】

例えば、前記生体は、消化管であり、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の内周に沿って移動するように制御し、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、周方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせてパノラマ画像を生成してもよい。

【0016】

本態様によれば、パノラマ画像により、消化管の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

【0017】

例えば、前記生体は、消化管であり、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に回転するように制御し、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの回転に伴って撮像する複数の撮像領域を、回転方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせてパノラマ画像を生成してもよい。

【0018】

本態様によれば、パノラマ画像により、消化管の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

【0019】

例えば、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に公転するように制御

10

20

30

40

50

してもよい。

【0020】

本態様によれば、撮像領域と消化管内壁の位置とを対応づけしながら、漏れなく撮像することができる。

【0021】

例えば、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に螺旋方向に移動するように制御してもよい。

【0022】

本態様によれば、消化管の内壁を連続的に短時間で撮像することができる。

【0023】

例えば、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の管路方向に沿って移動するように制御し、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、前記管路方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて前記パノラマ画像を生成してもよい。

【0024】

本態様によれば、消化管の管路方向における病変の存在する位置（座標）を把握することができる。

【0025】

例えば、前記撮像ヘッドは、対物レンズと、前記対物レンズの焦点位置を前記生体の細胞表面より深さ方向に変えることのできる焦点可変部とを有し、前記制御部は、前記焦点可変部を作動させることで、前記焦点位置を変え、前記撮像部は、前記焦点位置の変更に伴って深さの異なる複数の撮像領域を撮像し、前記画像処理部は、前記撮像部の撮像により得られた複数の画像を前記焦点位置に対応させて配置することで、前記生体の内部の立体画像を得る。

【0026】

本態様によれば、所定深さにおける生体内部の細胞形態を把握することができる。

【0027】

例えば、前記制御部は、前記焦点位置を第1のピッチで変更させる第1の焦点可変モードと、前記第1のピッチよりも小さいピッチである第2のピッチで前記焦点位置を変更させる第2の焦点可変モードとを有し、前記第1の焦点可変モードにおいて前記撮像を行った後、前記撮像により得た画像の中に病変の疑いがある部分が存在する場合に、前記病変の疑いがある部分の画像を撮像した際の焦点位置の近辺において、前記第2の焦点可変モードで前記撮像を行ってもよい。

【0028】

本態様によれば、撮像時間を短縮しつつ網羅的な撮像を行うことができる。

【0029】

例えば、前記制御部は、病変がない状態にある正常細胞の画像を予め記憶し、前記第1の焦点可変モードで得た画像と前記正常細胞の画像とを、形状および明るさのうちの少なくとも一方について比較し、前記病変の疑いを判断してもよい。

【0030】

本態様によれば、病変の疑いを短時間で客観的に判断することができる。

【0031】

例えば、前記制御部は、前記撮像部により得られた画像の中に病変した細胞が存在する場合に、撮像時よりも前記レーザの出力を上げ、前記病変した細胞に前記出力を上げたレーザを当て、前記病変した細胞を除去してもよい。

【0032】

本態様によれば、病変した細胞を早期にかつ確実に除去することができる。

【0033】

例えば、前記レーザは、多光子レーザであってもよい。

【0034】

10

20

30

40

50

本態様によれば、生体内部における表面から深さ約1mmまでの組織細胞を確実に撮像することができる。

【0035】

例えば、さらに、前記生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、前記撮像部は、前記染色剤供給部により染色された前記細胞群を撮像してもよい。

【0036】

本態様によれば、染色された細胞群の鮮明な画像を得ることができる。

【0037】

例えば、さらに、前記生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、前記撮像部は、前記染色剤供給部により2色以上に染色された前記細胞群を撮像してもよい。

10

【0038】

本態様によれば、2色以上に染色された細胞群の鮮明な画像を得ることができる。また、例えば、消化管の内壁における複数の組織を一つの画像内で同時に確認することができる。

【0039】

また、本発明の一態様に係るレーザ内視鏡装置は、生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部と、前記染色剤供給部により染色された前記細胞群にレーザを当てることで前記細胞群を撮像する撮像部とを備える。

20

【0040】

本態様によれば、2色以上に染色された細胞群の鮮明な画像を得ることができる。また、例えば、消化管の内壁における複数の組織細胞を一つの画像内で同時に確認することができる。

【0041】

例えば、前記染色剤は、クルクミン(Curcumin)類およびアシッドレッド(Acid Red)の両方を含む染色剤、または、クルクミン(Curcumin)類を含む染色剤とアシッドレッド(Acid Red)を含む染色剤とによる2つの染色剤であってもよい。

30

【0042】

本態様によれば、生体内部の細胞群を確実に2色に染色することができ、鮮明な画像を得ることができる。

【0043】

例えば、前記染色剤は、クルクミン(Curcumin)類およびファストグリーンFCF(Fast Green FCF)の両方を含む染色剤、または、クルクミン(Curcumin)類を含む染色剤とファストグリーンFCF(Fast Green FCF)を含む染色剤とによる2つの染色剤であってもよい。

【0044】

本態様によれば、生体内部の細胞群を確実に2色に染色することができ、鮮明な画像を得ることができる。

40

【0045】

また、本発明の一態様に係るレーザ内視鏡装置は、生体の内部の細胞群のうち、がん細胞の周辺に位置する前記がん細胞以外のがん細胞周辺細胞群を特異的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部と、前記染色剤供給部により染色された前記生体内部の細胞群にレーザを当てることで前記がん細胞周辺細胞群を視覚的に判別できる画像を撮像する撮像部とを備える。

【0046】

本態様によれば、がん細胞の周辺に位置するがん細胞周辺細胞群の鮮明な画像を得るこ

50

とができる。

【0047】

例えば、前記染色剤は、ローズベンガル (Rose Bengal) を含む染色剤であってもよい。

【0048】

本態様によれば、がん細胞の周辺に位置するがん細胞周辺細胞群の鮮明な画像を確実に得ることができる。

【0049】

本発明の一態様に係るレーザ内視鏡装置は、生体の内部に挿入される撮像ヘッドを有し、前記撮像ヘッドを介して前記生体にレーザを当てることで前記生体を撮像する撮像部と、前記撮像ヘッドの作動を制御する制御部とを備え、前記撮像ヘッドは、対物レンズと、前記対物レンズの焦点位置を前記生体の細胞表面より深さ方向に変えることのできる焦点可変部とを有し、前記制御部は、前記焦点可変部を作動させることで、前記焦点位置を変え、前記撮像部は、前記焦点位置の変更に伴って生体の内部の粘膜表面から深さの異なる複数の撮像領域を撮像する。

【0050】

本態様によれば、所定深さにおける生体内部の細胞形態を把握することができる。

【0051】

例えば、前記撮像部は、前記生体の内部の粘膜表面から $0\ \mu\text{m}$ 以上 $1000\ \mu\text{m}$ 以下の深さのうち、所定範囲の深さにおける前記撮像領域を撮像し、撮像した画像と前記深さ情報を対応させて記憶し、前記撮像部により撮像した画像を処理する画像処理部を備え、前記画像処理部は、前記撮像部の撮像により得られた複数の画像を前記焦点位置に対応させて配置することで、前記生体の内部の立体画像を生成してもよい。

【0052】

本態様によれば、粘膜表面から $0\ \mu\text{m}$ 以上 $1000\ \mu\text{m}$ 以下の深さにおける生体内部の細胞形態を把握することができる。

【0053】

さらに、前記生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、前記撮像部は、前記染色剤供給部により染色された前記細胞群を撮像してもよい。

【0054】

本態様によれば、染色された細胞群の鮮明な画像を得ることができる。

【0055】

さらに、前記生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、前記撮像部は、前記染色剤供給部により2色以上に染色された前記細胞群を撮像してもよい。

【0056】

本態様によれば、2色以上に染色された細胞群の鮮明な画像を得ることができる。また、例えば、消化管の内壁における複数の組織を一つの画像内で同時に確認することができる。

【0057】

さらに、生体の内部の細胞群のうち、がん細胞の周辺に位置する前記がん細胞以外のがん細胞周辺細胞群を特異的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、前記撮像部は、前記染色剤供給部により染色された前記がん細胞周辺細胞群を撮像してもよい。

【0058】

本態様によれば、がん細胞の周辺に位置するがん細胞周辺細胞群の鮮明な画像を得ることができる。

【0059】

例えば、前記画像処理部は、前記複数の画像を、前記染色された前記細胞群を含む位置

10

20

30

40

50

で切断することで、前記染色された前記細胞群の断面画像を生成し、前記制御部は、前記断面画像に表わされた前記細胞群が染色されている深さに基づいて、病変の疑いを判断してもよい。

【0060】

本態様によれば、病変の疑いを客観的に判断することができる。

【発明の効果】

【0061】

本発明によれば、生体の内部の細胞形態を広範囲に漏れなく撮像することができるレーザ内視鏡装置を提供することができる。

【0062】

また、本発明の主要構成によれば、病変が小さすぎて現行内視鏡ではその存在にさえ気づかない超早期がん（直径0.2mm～1mm）のような微細病変を、偶然にではなく、広範囲にわたって網羅的に検出することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図1】図1は、消化管の一例である大腸の細胞の配列を示す模式図

【図2】図2は、消化管に発生するがん細胞を模式的に示す図

【図3】図3は、多光子レーザ顕微鏡を用いて消化管の内壁を撮像する様子を示す模式図

【図4】図4は、クルクミンを含む染色剤で上皮細胞および腺細胞を染色した後、多光子レーザ顕微鏡を用いて上皮細胞および腺細胞等を撮像した場合の画像

【図5】図5は、アシッドレッドを含む染色剤で毛細血管および結合組織を染色した後、多光子レーザ顕微鏡を用いて毛細血管および結合組織等を撮像した場合の画像

【図6】図6は、クルクミンを含む染色剤とアシッドレッドを含む染色剤とで消化管の内壁を二重染色した後、多光子レーザ顕微鏡を用いて消化管の内壁を撮像した場合の画像

【図7】図7は、ローズベンガルを含む染色剤で消化管の内壁を染色した後、多光子レーザ顕微鏡を用いて消化管の内壁を撮像した場合の画像

【図8】図8は、多光子レーザ顕微鏡を用いて消化管の内壁を全周性に撮像する様子を示す模式図

【図9】図9は、アシッドレッドを含む染色剤で染色した消化管の内壁の合成画像

【図10A】図10Aは、クルクミンを含む染色剤とアシッドレッドを含む染色剤で染色した消化管の内壁の合成画像

【図10B】図10Bは、消化管内壁のパノラマ画像を立体再構築した一例を示す図

【図11】図11は、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置において、消化管内に挿入管を挿入した後の状態を示す図

【図12】図12は、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置において、染色剤を供給するための染色剤供給部の一例を示す図

【図13】図13の(a)は、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置を用いて消化管の内壁を平坦化する様子を示す図であり、図13の(b)はレーザ内視鏡装置の先端側の端部を示す模式図

【図14】図14は、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置における内視鏡の全体を示す概略図

【図15】図15は、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置の制御構成を示すブロック図

【図16】図16は、実施の形態1に係るレーザ顕微鏡を用いて消化管の内壁を撮像する様子を示す模式図

【図17A】図17Aは、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図17B】図17Bは、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図17C】図17Cは、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図17D】図17Dは、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図17E】図17Eは、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図18】図18は、レーザ内視鏡装置の動作の一例を示すフローチャート

10

20

30

40

50

【図 19】図 19 は、実施の形態 1 の変形例 1 におけるレーザ内視鏡装置を用いてパノラマ画像を生成する模式図

【図 20】図 20 は、実施の形態 1 の変形例 2 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 21】図 21 は、実施の形態 1 の変形例 3 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 22】図 22 は、実施の形態 1 の変形例 4 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 23】図 23 は、実施の形態 1 の変形例 5 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 24】図 24 は、実施の形態 1 の変形例 6 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 25】図 25 は、実施の形態 1 の変形例 7 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 26】図 26 は、実施の形態 1 の変形例 8 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 27】図 27 は、実施の形態 1 の変形例 9 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 28】図 28 は、実施の形態 1 の変形例 10 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を染色する模式図

【図 29】図 29 は、実施の形態 1 の変形例 11 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 30】図 30 は、実施の形態 1 の変形例 12 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 31】図 31 は、実施の形態 1 の変形例 12 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 32 A】図 32 A は、多光子レーザ顕微鏡を用いて消化管の内壁を全周性に撮像する様子を示す模式図

【図 32 B】図 32 B は、内壁面（粘膜表面）から深さ 50 μm の位置における細胞形態を示すパノラマ画像

【図 33】図 33 は、実施の形態 2 に係るレーザ内視鏡装置の内視鏡を示す図

【図 34 A】図 34 A は、内壁面（粘膜表面）から所定範囲の深さにおける細胞形態を示す 3 次元データ画像であって、クルクミン色素およびアシッドレッド色素の両方の色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 34 B】図 34 B は、内壁面（粘膜表面）から所定範囲の深さにおける細胞形態を示す 3 次元データ画像であって、クルクミン色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 34 C】図 34 C は、内壁面（粘膜表面）から所定範囲の深さにおける細胞形態を示す 3 次元データ画像であって、アシッドレッド色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 35】図 35 は、実施の形態 3 に係るレーザ内視鏡装置の制御構成を示すブロック図

【図 36 A】図 36 A は、内壁面（粘膜表面）から深さ 50 μm の位置における細胞形態を示す画像であって、クルクミン色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 36 B】図 36 B は、内壁面（粘膜表面）から深さ 50 μm の位置における細胞形態を示す画像であって、アシッドレッド色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 36 C】図 36 C は、内壁面（粘膜表面）から深さ 50 μm の位置における細胞形態を示す画像であって、クルクミン色素およびアシッドレッド色素の両方の色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 37】図 37 は、クルクミン色素で染色した、胃のがん細胞群を示す図

【図 38】図 38 は、共焦点レーザ顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）に垂直な方向から見て撮像した場合の画像

10

20

30

40

50

【図 3 9】図 3 9 は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）に対して右斜め上側から撮像した場合の画像

【図 4 0】図 4 0 は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）に対して左斜め上側から撮像した場合の画像

【図 4 1】図 4 1 は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）に対して右斜め上側から撮像した場合の画像

【図 4 2】図 4 2 は、溶解方法を至適化した染色剤にて染色された生体細胞を共焦点レーザー顕微鏡で撮像した画像であり、（a）は正常大腸粘膜、（b）は大腸がんを示す画像

【図 4 3】図 4 3 は、実施の形態 4 に係るレーザー内視鏡装置の内視鏡の先端側の端部を示す概略図

【図 4 4】図 4 4 は、内視鏡の全体を示す概略図

【図 4 5】図 4 5 は、レーザー内視鏡装置の制御構成を示すブロック図

【図 4 6】図 4 6 は、無染色の状態の大腸粘膜内面を、共焦点レーザー顕微鏡を用いて撮影した画像

【図 4 7】図 4 7 は、無染色の状態の大腸粘膜内面を、多光子レーザー顕微鏡を用いて撮影した画像

【発明を実施するための形態】

【0064】

（本発明の基礎となった知見 1）

本発明の基礎となった知見 1、知見 2、知見 3、知見 4、知見 5 および知見 6 のうち、まず、本発明の基礎となった知見 1、および、知見 1 に関する発明の主要構成について説明する。

【0065】

まず、生体の内部構造とがん細胞との関係について説明する。

【0066】

生体の内部には、消化管、呼吸器、腎泌尿器、子宮卵巣生殖器などの臓器や、脳脊髄神経などが含まれている。消化管としては、食道、胃、小腸、大腸などが挙げられる。

【0067】

図 1 は、消化管 1 1 2 の一例である大腸の細胞の配列を示す模式図である。例えば、大腸の内壁は、粘液を分泌する腺 1 3 0 と、腺 1 3 0 よりも内壁面（粘膜表面）1 1 3 側で食物に接して水分を吸収する上皮 1 2 0 とにより構成されている。上皮 1 2 0 は、内壁面 1 1 3 に沿って並んだ複数の上皮細胞 1 2 1 により構成されている。上皮細胞 1 2 1 は、核 1 2 5 と細胞質 1 2 6 を有している。腺 1 3 0 は、上皮 1 2 0 の一部が窪んだ形状をしている。腺 1 3 0 は、複数の腺細胞 1 3 1 により構成され、腺細胞 1 3 1 は、核 1 3 5 と細胞質 1 3 6 を有している。腺 1 3 0 が窪んだ部分は、腺 1 3 0 の陰窩（いんか）と呼ばれる。上皮細胞 1 2 1 の内側および腺細胞 1 3 1 の周囲には、基底膜 1 3 7、毛細血管 1 3 2 および結合組織 1 3 3 が形成されている。上皮細胞 1 2 1 の表面には、腺 1 3 0 から分泌された薄い粘液層が形成されており、上皮細胞 1 2 1 はこの粘液層により保護されている。

【0068】

生体の内部構造における核 1 2 5、1 3 5 の大きさ、核 1 2 5、1 3 5 のそれぞれの並び方、核 1 3 5 から基底膜 1 3 7 までの距離は、がんなどの病理診断をする上で重要な判断要素となる。

【0069】

図 2 は、消化管 1 1 2 に発生するがん細胞集団 1 5 2 を模式的に示す図である。消化管 1 1 2 に発生する早期段階のがん細胞集団 1 5 2 は、一般的に、消化管 1 1 2 の内壁面（粘膜表面）1 1 3 から深さ約 1 mm 以内の位置にて発生すると言われている。粘膜筋板 1 6 0 に到達して超える前の状態である早期段階のがん細胞集団 1 5 2 を、広範囲にわたり漏れなく発見することができれば、粘膜筋板 1 6 0 を超えて拡大し他の臓器に転移を発生する状態である進行がんにつながるケースを少なくすることができる。

10

20

30

40

50

【0070】

今回、がん細胞集団152をはじめとする生体の内部の病変を把握する試みとして、発明者らは、多光子レーザー顕微鏡（オリンパス社製FV1000MPE）を用いて生体の内部の細胞形態を撮像した。多光子レーザー顕微鏡とは、多光子励起過程を利用した蛍光顕微鏡である。なお、生体としてはマウスを用いた。

【0071】

図3は、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管112の内壁を撮像する様子を示す模式図である。図3に示すように、多光子レーザー顕微鏡の対物レンズ16は、撮像対象である消化管112の内壁にレーザーLを照射するため、消化管112の内壁面113に対向して配置される。

10

【0072】

主に上皮細胞121を撮像する場合は、対物レンズ16の焦点が内壁面（粘膜表面）113に結ばれるように、対物レンズ16を配置する。これにより、上皮細胞121等は、図3のa-aラインで切断した模式図である図3の（a）のように表れる。また、主に腺細胞131、毛細血管132および結合組織133を撮像する場合は、対物レンズ16の焦点が内壁面（粘膜表面）113よりも10 μ m以上深い位置に結ばれるように、対物レンズ16を配置する。これにより、腺細胞131、毛細血管132および結合組織133は、図3のb-bラインで切断した模式図である図3の（b）のように表れる。このように、多光子レーザー顕微鏡の対物レンズ16の焦点位置を変えることで、消化管112における上皮細胞121、腺細胞131、毛細血管132および結合組織133を撮像することができる。

20

【0073】

また、発明者らは、多光子レーザー顕微鏡を用いて生体内部の細胞形態を撮像するにあたり、可食性の色素を含む染色剤を用いて生体（マウス）を有彩色に染色して撮像を行った。染色剤を用いることで、消化管112の上皮細胞121、腺細胞131、毛細血管132および結合組織133を選択的に染色することができる。なお、可食性の色素とは、自然色素または人工合成色素のうち、人への投与が許可されている色素（例えば食品着色用の色素）である。

【0074】

図4に示す画像は、クルクミン（Curcumin）を含む染色剤で上皮細胞121および腺細胞131を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて上皮細胞121および腺細胞131等を撮像した場合の画像である。なお、レーザーの波長は780nmとし、対物レンズの倍率は（a）が10倍、（b）が25倍とした。図5示す画像は、アシッドレッド（Acid Red：赤色106号）を含む染色剤で毛細血管132および結合組織133を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて毛細血管132および結合組織133等を撮像した場合の画像である。なお、レーザーの波長は840nmとし、対物レンズの倍率は、（a）が10倍、（b）が25倍、（c）が75倍（25倍でズーム3倍）とした。なお、クルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液（原液5%）を生理食塩水で1/5～1/5000希釈したものを用いることができ、染色時間はそれぞれ2～5分間程度である。図4は白黒であるが本来カラー画像であり、染色剤により、上皮および腺部分は緑の蛍光色に、毛細血管および結合組織は、蛍光色がなく暗い緑色に分離して表現することができる。この蛍光色は、実際の蛍光を視覚的に判断しやすい色に画像上で補正を行って表現している。

30

40

【0075】

図4および図5に示すように、染色剤を用いて生体の内部の細胞群を染色して撮像すると、鮮明な細胞群の画像を得ることができる。

【0076】

また、発明者らは、今回新たな試みとして、染色剤を用いて生体を染色するにあたり、2種類の染色剤を用いて各細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色し、撮像を行った。具体的には、クルクミンを含む染色剤、および、アシッドレッ

50

ドを含む染色剤を用いて生体を染色した。以下、2つの染色剤を用いて生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色することを「二重染色」と呼ぶ。

【0077】

図6に示す画像は、クルクミンを含む染色剤とアシッドレッドを含む染色剤とで消化管112の内壁を二重染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管112の内壁を撮像した場合の画像である。そのうち、(a)は正常な消化管112を示す画像であり、(b)は、早期段階の大腸のがん細胞集団152が形成された消化管112を示す画像である。なお、(a)に示す画像の倍率は、(b)に示す画像の1.5倍の倍率で撮像したものである。

10

【0078】

なお、クルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液(原液5%)を生理食塩水で1/10希釈したものをを用いた。アシッドレッドを含む染色剤としては、アシッドレッド溶液(原液10mg/mL)をそのまま用いた。染色時間はそれぞれ2~5分間とした。ここでクルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液(原液5%)を生理食塩水で1/5~1/5000希釈したもの、アシッドレッドを含む染色剤としては、アシッドレッド溶液(原液10mg/mL)をそのままの濃度1~1/1000希釈した濃度でも染色をすることができる。

【0079】

図6の(a)に示すように、生体の内部の細胞群を二重染色した後、撮像することで、消化管112の内壁における上皮、腺、毛細血管または結合組織などの複数の組織を一つの画像内で同時に確認することができる。図6は白黒であるが本来カラー画像であり、染色剤による染色傾向の違いにより、上皮および腺部分は緑の蛍光色に、毛細血管および結合組織は薄い赤色からオレンジ色に近い蛍光色であり、1つの染色剤による染色の場合に比べて、より鮮明に上皮および腺部分と、毛細血管および結合組織を分離して表現することができる。このクルクミン溶液の染色による蛍光色は緑色に、アシッドレッド溶液の染色による蛍光色は赤色に表示して、実際の蛍光を視覚的に判断しやすい色に画像上で補正を行って表現している。また、図6の(b)に示すように、(a)と(b)に表された細胞群の形状や明るさを比べることで、消化管112が正常な状態にあるか、または、がんなどの病変が発生しているかを確認することができる。

20

30

【0080】

なお、二重染色を行うための染色剤としては、上記に示した他に、クルクミンを含む染色剤とファストグリーンFCF(Fast Green FCF)を含む染色剤とを用いることもできる。その場合、クルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液(原液5%)を生理食塩水で1/10希釈したものをを用い、ファストグリーンFCFを含む染色剤としては、ファストグリーンFCF溶液(原液10mg/mL)をそのまま用いればよい。染色時間はそれぞれ2~5分間とすればよい。ここでクルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液(原液5%)を生理食塩水で1/5~1/5000希釈したもの、ファストグリーンFCFを含む染色剤としては、ファストグリーンFCF溶液(原液10mg/mL)をそのままの濃度1~1/1000希釈した濃度でも染色をすることができる。

40

【0081】

また、発明者らは、染色剤を用いて生体を染色するにあたり、がん細胞集団152の周辺に位置するがん細胞以外のがん細胞周辺細胞群を特異的に有彩色に染色する染色剤を用いて生体の内部の細胞群を選択的に染色し、撮像を行った。具体的には、ローズベンガル(Rose Bengal)を含む染色剤を用いて生体を染色した。

【0082】

図7の(a)は、緑色蛍光タンパク質であるGFPを利用してがん細胞だけから発する蛍光を撮像した画像である。図7の(b)は、ローズベンガルを含む染色剤で消化管112の内壁を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管112の内壁を撮像した場合の画像である。図7の(c)は、(a)と(b)を合成した画像であり、実際の画像では

50

(a) は緑色蛍光色、(b) は赤色蛍光色であり、はっきりとがん細胞周辺細胞群だけを識別することができるものである。

【 0 0 8 3 】

図 7 の (b) に示すように、生体の内部の細胞群のうち、(a) に示すがん細胞集団 1 5 2 の周囲に位置するがん細胞周辺細胞群による蛍光を得られることから、その周辺の細胞群を撮像することで、消化管 1 1 2 にがんが発生しているかを確認することができる。この画像を利用することにより、がん細胞だけでなくがん細胞除去処置後の再発防止のための処置範囲を決める際に有効となる。例えば、図 7 の (b) に示すがん細胞周辺の細胞群をがん細胞およびがん細胞側から半分の長さのがん細胞周辺の細胞群までを除去するなどの基準を決めて処置をすることで、患者にとってより安全な処置をすることができる。

10

【 0 0 8 4 】

またさらに、発明者らは、多光子レーザー顕微鏡を用いて生体の内部の細胞形態を撮像し、撮像した複数の画像を重ね合わせて合成画像を作成することを試みた。

【 0 0 8 5 】

図 8 は、多光子レーザー顕微鏡 1 0 2 を用いて消化管 1 1 2 の内壁を全周性に撮像する様子を示す模式図である。図 8 に示すように、広げられた消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 に、レーザー L を照射するための撮像ヘッド 1 1 を挿入した後、撮像ヘッド 1 1 を移動させ、複数の撮像領域 P にて撮像を行うことができる。その際、複数の撮像領域 P のうち、隣り合う撮像領域 P 1、P 2 の一部が重なるように撮像を行うことができる。そして、隣り合う撮像領域 P 1、P 2 の重なった領域 P a を互いに重ね合わせて合成画像を作成した。

20

【 0 0 8 6 】

図 9 は、アシッドレッドを含む染色剤で染色した消化管 1 1 2 の内壁の合成画像である。図 1 0 A は、クルクミンを含む染色剤とアシッドレッドを含む染色剤で染色した消化管 1 1 2 の内壁の合成画像である。また、図 1 0 B は、消化管 1 1 2 の内壁のパノラマ画像を立体再構築した一例を示す図である。

【 0 0 8 7 】

図 9 および図 1 0 A に示すように、複数の画像を重ねあわせた合成画像を作成することで、生体の内部の細胞形態を広範囲に、かつ、漏れなく把握することができる。また、さらに、図 8 に示すように、撮像ヘッド 1 1 を消化管 1 1 2 の内周に沿って移動させ、360°回転させながら撮像することで、消化管 1 1 2 の内壁のパノラマ画像を作成することも考えられる。また、図 1 0 B に示すように、パノラマ画像をトンネル状に立体再構築することで、消化管 1 1 2 のどの位置(座標)に病変が存在するかを可視化して把握しやすくなる。このような撮像を行えば、生体の内部における病変を網羅的に検出することが可能となる。

30

【 0 0 8 8 】

すなわち、本発明の主要構成によれば、病変が小さすぎて現行内視鏡ではその存在にさえ気づかない超早期がん(直径 0 . 2 mm ~ 1 mm)のような微細病変を、偶然にではなく、広範囲にわたって網羅的に検出することが可能となる。

【 0 0 8 9 】

(実施の形態 1)

40

以下、本発明の実施の形態について、図面を用いて詳細に説明する。

【 0 0 9 0 】

なお、以下で説明する実施の形態は、いずれも本発明の好ましい一具体例を示すものである。以下の実施の形態で示される数値、形状、材料、構成要素、構成要素の配置位置及び接続形態、ステップ、ステップの順序などは、一例であり、本発明を限定する主旨ではない。本発明は、請求の範囲によって特定される。よって、以下の実施の形態における構成要素のうち、独立請求項に記載されていない構成要素については、任意の構成要素として説明される。また、各図において、実質的に同一の構成に対しては同一の符号を付しており、重複する説明は、省略または簡略化する。

【 0 0 9 1 】

50

[1 . レーザ内視鏡装置の構成]

本実施の形態に係るレーザ内視鏡装置は、消化管、呼吸器、腎泌尿器、子宮卵巢生殖器および脳脊髄神経などにおいて発生した病変を、広範囲に漏れなく撮像することのできる装置である。また、撮像にとどまらず、生体に発生している病変に対して治療を施すことができる。本実施の形態では、生体の内部にある消化管 1 1 2 を例に挙げて説明する。

【 0 0 9 2 】

[1 . 1 撮像準備のための構成]

まず、撮像準備を行うためのレーザ内視鏡装置の構成について説明する。

【 0 0 9 3 】

消化管 1 1 2 の内壁は、実際には凹凸があるので、レーザ内視鏡装置を用いて撮像する前に、消化管 1 1 2 内を押し広げ、撮像できる状態にすることが望ましい。また、レーザ内視鏡装置を用いて、鮮明な画像を得るため、消化管 1 1 2 の内壁の細胞群を染色剤で染色することが望ましい。そのため、本実施の形態に係るレーザ内視鏡装置は、消化管 1 1 2 内を押し広げる挿入管と、消化管 1 1 2 の内壁の細胞群を染色するために染色剤を供給する染色剤供給部を備えている。

10

【 0 0 9 4 】

図 1 1 の (a) は、消化管 1 1 2 内に挿入管 2 0 を挿入した後の状態を示す図である。

【 0 0 9 5 】

図 1 1 の (a) に示すように、挿入管 2 0 には、流体を供給する供給口 4 2 と、供給した流体を回収する回収口 4 3 が形成されている。また、挿入管 2 0 には、第 1 バルーン 2 1 と第 2 バルーン 2 2 とが設けられている。第 1 バルーン 2 1 および第 2 バルーン 2 2 は、バルーン 2 1、2 2 内に流体（気体または液体）が出し入れされることで、膨らんだり縮んだりする。第 1 バルーン 2 1 は、供給口 4 2 よりも挿入管 2 0 の先端側に設けられ、第 2 バルーン 2 2 は、回収口 4 3 よりも後ろ側（先端とは反対側）に設けられている。消化管 1 1 2 内にて、第 1 バルーン 2 1 および第 2 バルーン 2 2 を膨らますことで、第 1 バルーン 2 1 と第 2 バルーン 2 2 とに挟まれた消化管 1 1 2 内の空間が、閉じた空間 S となる。

20

【 0 0 9 6 】

図 1 1 の (b) および図 1 2 は、染色剤 4 5 を供給するための染色剤供給部 4 0 の一例を示す図である。図 1 2 に示すように、例えば、染色剤 4 5 が貯留された染色剤供給部 4 0 から、挿入管 2 0 および供給口 4 2 を介して染色剤 4 5 を空間 S 内に供給する。染色剤 4 5 としては、例えば、クルクミン類を含む染色剤またはアシッドレッドの 1 染色剤であっても良いが、クルクミン類を含む染色剤およびアシッドレッドを含む染色剤の 2 種類の染色剤を用いることが望ましい。2 種類の染色剤 4 5 を用いて生体の内部の細胞群を 2 色に分けて染色することで、より鮮明な撮像画像を得ることができる。なお、クルクミン類には、クルクミンはもちろん、水溶性の高いクルクミノイド（数種類のクルクミン誘導体の混合物）が含まれる。

30

【 0 0 9 7 】

染色剤 4 5 は、クルクミン類およびアシッドレッドの両方を含む 1 つの染色剤であってもよい。また、染色剤 4 5 は、クルクミン類およびファストグリーン F C F の両方を含む 1 つの染色剤であってもよいし、クルクミン類を含む染色剤とファストグリーン F C F を含む染色剤とによる 2 種類の染色剤であってもよい。また、染色剤 4 5 は、2 種類に限られず、1 種類の単色であってもよい。例えば、染色剤 4 5 は、ローズベンガル (R o s e B e n g a l) を含む染色剤であってもよい。また、染色する前に、供給口 4 2 および回収口 4 3 を用いて消化管 1 1 2 の内部を洗浄したり、粘液を除去したりしてもよい。

40

【 0 0 9 8 】

その後、図 1 3 の (a) に示すように、供給口 4 2 から、例えば、気体を供給し消化管 1 1 2 内を膨らますことで、消化管 1 1 2 の内壁が伸びて平坦化される。平坦化された場合の内壁面 1 1 3 の凹凸は、凹と凸の高低差が、例えば 0 . 2 m m 以内であることが望ましい。これにより、レーザ内視鏡装置を用いて生体を撮像する準備が整う。

50

【0099】

消化管112の内壁を平坦化することで、内壁面113、および、内壁面113から所定深さの位置にある細胞群の状態を的確に把握することができる。また、消化管112内を袋体で膨らまして袋体を介して撮像するのではなく、消化管112の内壁にレーザLを直接当てて撮像するので、内壁面113等を的確に把握することができる。

【0100】

なお、消化管112内を膨らます媒体は気体に限られず、蒸留水や生理食塩水等の液体を用いることもできる。ただし、液体を用いる場合は、使用するレーザの波長を透過する液体である必要があり、媒体が液体の場合は気体の場合より染色剤の濃度を濃くすることが望ましい。また、消化管112の内圧を調整するために、第1バルーン21と第2バルーンとの間に圧力センサを備えていてもよい。圧力センサは等間隔で複数設けることが好ましい。

10

【0101】

[1.2レーザ内視鏡装置の基本構成]

次に、図13の(b)、図14および図15を参照しながら、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置1の基本構成について説明する。

【0102】

図13の(b)は、図15におけるレーザ内視鏡装置1の内視鏡2の先端側の端部を示す概略図である。図14は、内視鏡2の全体を示す概略図である。図15は、レーザ内視鏡装置1の制御構成を示すブロック図である。

20

【0103】

図15に示すように、レーザ内視鏡装置1は、内視鏡2を有する撮像部10、制御部50および画像処理部70を備えている。また、レーザ内視鏡装置1は、レーザ発振器60、光学部品65を有している。

【0104】

レーザ発振器60から発振されたレーザLは、光学部品65であるダイクロイックミラー66により反射され、さらに、内視鏡2内のミラー19により反射されて生体に照射される。レーザLが照射された生体細胞は蛍光を発生し、その蛍光による光がミラー19で反射され、ダイクロイックミラー66を透過して光検出器35で検出される。光検出器35で検出された光は電気信号に変換され、画像処理部70にて画像形成される。蛍光の色は染色剤によって変わるため、光検出器35を複数備え、光検出器35の前に色を分離する光学フィルタを置いて分離することができる。

30

【0105】

レーザ発振器60としては、パルス幅が数十～数百フェムト秒、パルス周波数が数十～数百MHzのものが用いられる。本実施の形態におけるレーザLは、多光子レーザの一種である二光子レーザであり、レーザ発振器60は、例えば、波長が800nmで、出力が3.2Wまで出せるパルスレーザを用いている。このレーザの撮像時のレーザ出力は0.16～0.32Wの範囲で出射している。波長を800nm以上とすることで、多光子励起過程によって発生する1/2波長の光において、紫外線域(波長400nm未満)の光子が生じることを防ぐことができる。なお、レーザ発振器60では、レーザLの強度を調整することも可能である。

40

【0106】

光学部品65であるダイクロイックミラー66は、レーザLと同一の波長については反射し、その他の波長の光を透過させる。したがって、レーザ発振器60から発振されたレーザLは、ダイクロイックミラー66によってミラー19に向かって反射される。一方、生体細胞において発生した蛍光は、ミラー19を反射した後、ダイクロイックミラー66を通過し、光検出器35に到達する。なお、光学部品65は、プリズムや4ノ板などで構成することもできる。

【0107】

撮像部10は、内視鏡2および光検出器35を備えており、生体の内部にレーザLを当

50

てることによって生体の内部の細胞形態を撮像する。

【0108】

光検出器35は、レーザーLを当てることで発生した蛍光を検出し、その蛍光を蛍光強度に応じた電気信号に変換する。光検出器35としては、例えば、光電子増倍管、CCD半導体イメージセンサなどを用いることができる。

【0109】

内視鏡2は、図14に示すように、内筒12と、内筒12の一部の外側を囲む外筒13とを備えている。内筒12、および、外筒13の一部は、生体の内部に挿入される。内筒12の長さは、例えば50mmであり、内筒12の外径は、例えば3~10mmである。内筒12には直動アクチュエータが取り付けられており、内筒12は、外筒13に対して軸方向Xに25mmほど移動可能となっている。また、内筒12には超音波モータが取り付けられており、内筒12は、外筒13に対して360°回転可能となっている。内筒12の軸方向Xの動作、または、回転方向Rの動作は制御部50により制御される。

10

【0110】

内視鏡2の内筒12の先端側の端部には撮像ヘッド11が設けられている。撮像ヘッド11は、図13の(b)に示すように、挿入管20の脇を通して、内筒12とともに生体の内部に挿入される。撮像ヘッド11は、内筒12の軸方向Xおよび回転方向Rの動作により、生体の内部を移動するように制御される。

【0111】

撮像ヘッド11は、対物レンズ16、焦点可変部18、スペーサ17およびミラー19を有している。

20

【0112】

ミラー19は、前述したように、レーザー発振器60から出力されたレーザーLを対物レンズ16に向けて方向転換し、または、生体細胞により蛍光された光を光検出器35に向けて方向転換する部品である。

【0113】

対物レンズ16は、生体の内壁面113に対向して設けられる。対物レンズ16は、例えば、直径が10mm、倍率が10倍、解像度が5 μ m、撮像視野が3mm \times 3mmである。または、対物レンズ16は、直径が12mm、倍率が40倍、解像度が10 μ m、視野が7.5mm \times 7.5mmである。撮像視野は広いほどよい。また、対物レンズ16は左記した直径のレンズの一部をカットするか、同様の解像度を得られる対物レンズとして生体内に挿入しやすい3mm~5mmの直径としたものを用いることができる。

30

【0114】

焦点可変部18は、例えば圧電アクチュエータまたは電磁アクチュエータであり、対物レンズ16を光軸の方向に移動させることで、対物レンズ16の焦点位置を変える。焦点可変部18は、制御部50により動作制御され、焦点を内壁面(粘膜表面)113から深さ0~1000 μ mの範囲で調整できるようになっている。焦点位置を変えることで、消化管112の細胞表面から所定の深さにおける生体の状態を撮像することができる。なお、多光子レーザーの代わりに共焦点レーザーを用いる場合は、焦点の内壁面(粘膜表面)113からの深さを0~75 μ mの範囲で調整すればよい。

40

【0115】

スペーサ17は、例えば環状であり、対物レンズ16と内壁面113との間の空間の周囲に設けられる。スペーサ17は、対物レンズ16が生体の内壁に触れないようにするため、また、対物レンズ16と内壁面113との距離を一定に維持するための部品である。対物レンズ16と内壁面(粘膜表面)113との距離は、撮像開始前にスペーサ17を取り替えるか、アクチュエータなどで可変とする機構を付加することにより、例えば、1mm以上10mm以下の範囲の適切な値に設定される。制御部50は、スペーサ17を内壁面113に当接させながら撮像ヘッド11(内筒12)を移動制御し、内壁面113に対する対物レンズ16の距離を一定に維持する。

【0116】

50

制御部 50 は、CPU、ROM、RAM などにより構成される。制御部 50 は、内筒 12 を介して撮像ヘッド 11 の動作を制御する。具体的には、制御部 50 は、撮像ヘッド 11 を、消化管 112 の内壁の内周を沿うように周方向に移動制御し、また、消化管 112 の管路方向（消化管の軸）に沿うように移動制御する。また、制御部 50 は、焦点可変部 18 の動作を制御することで、対物レンズ 16 の光軸方向の位置を変え、生体の内部に結ばれる焦点位置を制御する。また、制御部 50 は、レーザ発振器 60 を制御することで、レーザ出力を調整することもできる。

【0117】

画像処理部 70 は、光検出器 35 により変換された電気信号（蛍光強度）と、制御部 50 から送られる撮像部 10 の座標位置とを対応づけて記憶し、これらのデータを処理してデジタル画像を生成する。生成されたデジタル画像は、例えば、モニタに表示されたり、プリントアウトされたり、記憶装置に記録されたりする。撮像部 10 の座標位置の例としては、患者の基準となる箇所（例えば喉や肛門など）からの距離と、撮像ヘッド 11 の回転角度などを用いることができる。

10

【0118】

本実施の形態に係るレーザ内視鏡装置 1 では、制御部 50 は、撮像ヘッド 11 が生体の内壁面 113 に対して一定距離を保った状態で走査するように、撮像ヘッド 11 を移動制御する。そして、撮像部 10 は、図 16 に示すように、撮像ヘッド 11 の移動に伴って撮像する複数の撮像領域 P を、隣り合う撮像領域 P1、P2 の一部が重なるように撮像する。画像処理部 70 は、隣り合う撮像領域 P1、P2 の重なった領域 Pa を互いに重ね合わせて合成画像を生成する。これにより、生体の内部の細胞形態を広範囲に、かつ、漏れなく撮像することができる。

20

【0119】

また、このレーザ内視鏡装置 1 を用いることで、パノラマ画像を生成することもできる。例えば、図 16 に示すように、制御部 50 が、撮像ヘッド 11 を消化管 112 の内周に沿って 360° 移動（または、消化管 112 の軸を中心に公転）するように制御する。そして、撮像部 10 は、撮像ヘッド 11 の移動に伴って撮像する複数の撮像領域 P を、隣り合う撮像領域 P1、P2 の一部が周方向に重なるように撮像する。画像処理部 70 は、隣り合う撮像領域 P1、P2 の重なった領域 Pa を互いに重ね合わせてパノラマ画像を生成する。これにより、消化管 112 の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

30

【0120】

また、このレーザ内視鏡装置 1 を用いることで、消化管 112 の管路方向に沿った画像を生成することもできる。例えば、図 16 に示すように、消化管 112 内の内周 360° における撮像が終わった後、制御部 50 は、撮像ヘッド 11 を消化管 112 の管路方向に沿って所定距離だけ移動させ、撮像部 10 は、移動後の撮像領域 P11 を、管路方向に隣り合う撮像領域 P1 と一部が重なるように撮像する。そして、画像処理部 70 は、2 つの撮像領域 P1、P11 の重なった領域 Pb を互いに重ね合わせる。次に、再び撮像部 10 にて、消化管 112 の内周 360° における撮像を行い、画像処理部 70 にて、周方向および管路方向に重なる領域を互いに重ね合わせ、管路方向に延びたパノラマ画像を生成する。これによれば、管路方向においても、消化管 112 の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

40

【0121】

また、このレーザ内視鏡装置 1 を用いることで、生体の立体画像を生成することもできる。例えば、制御部 50 が、撮像ヘッド 11 の焦点可変部 18 を作動制御することで、対物レンズ 16 の焦点位置を変え、撮像部 10 は、焦点位置の変更に伴って深さの異なる複数の撮像領域を撮像する。そして、画像処理部 70 が、撮像により得られた複数の画像を焦点位置に対応させて配置することで、生体の内部の細胞形態の立体画像を生成する。これにより、生体の内壁面 113 だけでなく、所定範囲の深さの生体内部の細胞形態を撮像することができる。

【0122】

50

[2 . 1 レーザ内視鏡装置の動作 1]

次に、消化管 1 1 2 の内部の細胞形態を撮像する場合におけるレーザ内視鏡装置 1 の動作について説明する。

【 0 1 2 3 】

図 1 7 A の (a) に示すように、通常は、消化管 1 1 2 の内壁が凹凸状態にあるので、消化管 1 1 2 の内壁を平坦化するための動作を行う。

【 0 1 2 4 】

まず、図 1 7 A の (b) に示すように、消化管 1 1 2 内に挿入管 2 0 を入れる。

【 0 1 2 5 】

次に、図 1 7 A の (c) に示すように、挿入管 2 0 の先端において、第 1 バルーン 2 1 を拡張させ、消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 に当接させる。なお、気密性を向上させるため、第 1 バルーン 2 1 は 3 つのバルーンにより構成されている。

10

【 0 1 2 6 】

次に、図 1 7 A の (d) に示すように、挿入管 2 0 の後方に位置する第 2 バルーン 2 2 を拡張させ、消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 に当接させる。第 2 バルーン 2 2 も 3 つのバルーンにより構成されている。この動作により、第 1 バルーン 2 1 と第 2 バルーン 2 2 との間に、閉じた空間 S が形成される。そして、閉じた空間 S に供給口 4 2 から空気を吹き出し、消化管 1 1 2 の内部を膨らませる。これにより、消化管 1 1 2 の内壁に存在するしわ等を伸ばして平坦化する。なお、内壁を平坦化させる工程は、後述する染色の後に実行してもよい。

20

【 0 1 2 7 】

次に、図 1 7 B の (e) に示すように、洗浄液を供給口 4 2 から閉じた空間 S に供給する。これにより消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 を洗う。その後、洗浄液を回収口 4 3 から吸い込んで回収する。

【 0 1 2 8 】

次に、図 1 7 B の (f) に示すように、プロナーゼ液を供給口 4 2 から閉じた空間 S に供給する。これにより、消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 についた余分な粘液を除去する。その後、プロナーゼ液を回収口 4 3 から吸い込んで回収する。

【 0 1 2 9 】

次に、図 1 7 B の (g) に示すように、染色剤 A (例えば、クルクミン類を含む染色剤) を供給口 4 2 から閉じた空間 S に供給し充填する。そして、2 ~ 5 分間静置した後、洗浄液で洗う。これにより、消化管 1 1 2 の内壁の所定の細胞群が染色剤 A により染色される。なお、所定の細胞群とは、上皮細胞 1 2 1、腺細胞 1 3 1、毛細血管 1 3 2 または結合組織 1 3 3 などに含まれる複数の細胞を示す。

30

【 0 1 3 0 】

次に、図 1 7 B の (h) に示すように、染色剤 B (例えば、アシッドレッドを含む染色剤) を供給口 4 2 から閉じた空間 S に供給し充填する。そして、2 ~ 5 分間静置した後、洗浄液で洗う。これにより、消化管 1 1 2 の内壁の所定の細胞群が染色剤 B により染色され、消化管 1 1 2 の内壁が二重染色される。このように、空間 S 内に染色剤 A または B で満たす方法をとれば、消化管 1 1 2 の内壁をむらの少ない状態で二重染色することができる。

40

【 0 1 3 1 】

次に、図 1 7 C の (i) に示すように、閉じた空間 S 内に内視鏡 2 を挿入する。内視鏡 2 の先端側に設けられた撮像ヘッド 1 1 は、内壁面 1 1 3 と対物レンズ 1 6 との距離を一定に保ちつつ、対物レンズ 1 6 の焦点位置を、内壁面 (粘膜表面) 1 1 3 から深さ 0 μ m、30 μ m、60 μ m、90 μ m、120 μ m、150 μ m に合わせて撮像を行う。なお、深さ 0 μ m の位置は、内視鏡 2 が有するオートフォーカス機能により決めることもできる。また、多光子レーザでなく、共焦点レーザを用いる場合は、対物レンズ 1 6 の焦点位置を、内壁面 (粘膜表面) 1 1 3 から深さ 0 μ m、25 μ m、50 μ m、75 μ m の位置に合わせて撮像を行う。上記の深さ変更ピッチは 1 例であって、更に細かいピッチであっ

50

ても、粗いピッチであっても良い。

【0132】

そして、図17Cの(j)に示すように、撮像ヘッド11を内壁面113に沿って360°回転させながら撮像を行う。このとき、周方向に隣り合う撮像領域P1、P2の一部が重なるように撮像する。この一部重複した撮像により1つ目のパノラマ画像を取得する。内周360°の撮像が終われば、撮像ヘッド11を消化管112の管路方向に沿って所定距離移動させる。そして、再び、撮像ヘッド11を360°回転させ、2つ目のパノラマ画像を取得する。なお、1つ目のパノラマ画像と2つ目のパノラマ画像は、挿入管20の管路方向に隣り合う撮像領域P1、P11の一部が重なるように設定された上で撮像されたものであり、消化管の円周方向、直線方向における重複部分のパターンを、画像処理により正確に合わせることで継ぎ目のない画像となって合成される。これらの動作を複数回(本実施の形態では5回)繰り返す。

10

【0133】

これらの撮像が一旦終われば、図17Cの(k)に示すように、撮像ヘッド11を含む内視鏡2を第2バルーン22よりも後方へ移動させる。

【0134】

次に、撮像領域をさらに変えて撮像するため、図17Dの(l)に示すように、第1バルーン21を収縮させる。そして、図17Dの(m)に示すように、第2バルーン22の位置を維持したまま、挿入管20を後方に引く。その後、図17Dの(n)に示すように、第1バルーン21を拡張させる。そして、図17Eの(o)に示すように、第2バルーン22を収縮させた後、図17Eの(p)に示すように、第1バルーン21の位置を維持したまま挿入管20を後方に引く。その後、図17Eの(q)に示すように、第2バルーン22を拡張させる。これにより、先に形成した閉じた空間Sに対し管路方向に隣り合う、別の閉じた空間S1を形成する。そして、この閉じた空間S1にて、図17Aの(d)~図17Cの(k)に示す動作を再び行う。

20

【0135】

これらの動作を繰り返すことで、例えば、管路方向で300mmの長さの撮像を行うことができる。消化管112が大腸の場合だと、大腸の全長を4回に分けて撮像すればよい。

【0136】

このような、レーザ内視鏡装置1の動作によれば、消化管112の内周方向および管路方向において、内壁の状態を網羅的に、また、効率的に撮像することができる。

30

【0137】

[2.2 レーザ内視鏡装置の動作2]

また、レーザ内視鏡装置1は、深さ方向において、がん細胞などの病変を効率的に検出するための動作を行えるように構成されている。

【0138】

そのため、制御部50は、次に示す2つの焦点可変モードを備えている(図15参照)。具体的には、制御部50は、焦点位置を第1のピッチで変更させる第1の焦点可変モード51と、第1のピッチよりも小さいピッチである第2のピッチで焦点位置を変更させる第2の焦点可変モード52とを備えている。第1の焦点可変モード51は、例えば、生体の内壁面(粘膜表面)113から深さ0 μ m、30 μ m、60 μ m、90 μ m、120 μ mの位置で焦点を結ぶように変更させるモードである。第2の焦点可変モード52は、それよりも細かい、例えば、5 μ mのピッチで焦点位置を変更させるモードである。またこれらの可変ピッチはプログラムを書き換えることで可変量を変更することもできる。

40

【0139】

また、制御部50は、病変の有無をすばやく判断するため、対応する内臓器官毎に病変がない状態にある正常細胞の参照画像をあらかじめ記憶している。正常細胞の参照画像は、照射するレーザの種類(多光子レーザまたは共焦点レーザ)や、器官の細胞膜表面からの深度に応じて異なり、また染色剤を用いる場合は染色剤の種類によっても異なるため、

50

予め撮像条件に応じた参照画像を準備しておくことが好ましい。

【0140】

図18は、レーザ内視鏡装置1の動作の一例を示すフローチャートである。制御部50は、まず、粗いピッチである第1の焦点可変モード51にて、深さ方向の一通りの撮像を行わせる(S11)。このときは倍率を低く設定し(例えば10倍以下)、試し撮りをした際の画像によって判断し、深さを変えない一定深さのみの撮像であっても、粘膜表面の撮像であっても良い。

【0141】

次に、制御部50は、第1の焦点可変モード51で得た画像と、予め記憶した正常細胞の参照画像とを、形状および明るさのうちの少なくとも一方について比較し、病変の疑いを判断する(S12)。病変の疑いがなければ、検査を終了する(S13)。

10

【0142】

制御部50は、撮像により得た画像の中に病変の疑いがある部分が存在すると判断した場合に、病変の疑いがある部分の画像を撮像した際の焦点位置の近辺において、第2の焦点可変モード52で撮像を行う(S14)。このときは倍率を高く設定し(例えば40倍)、ここでも、深さを変えない一定深さのみの撮像であっても、表面の撮像であっても診断が可能な画像が撮像できれば良い。

【0143】

次に、制御部50は、第1の焦点可変モード51で得た画像と予め記憶した正常細胞の参照画像とを、形状および明るさのうちの少なくとも一方について比較し、病変の疑いを判断する(S15)。病変の疑いがなければ、検査を終了する(S16)。

20

【0144】

そして、制御部50は、撮像部10により得られた画像の中に病変した細胞が存在する場合に、撮像時よりもレーザLの出力をあげて、病変した細胞に、出力を上げたレーザLを当て、病変した細胞を除去(蒸散)させる(S17)。なお、図示はしないが、病変した細胞を除去した後は、同じ場所を再度撮像し、病変した細胞の有無を再確認することが好ましい。細胞除去時のレーザ出力は撮像時の10~20倍で、2~3Wである。

【0145】

上記判断はコンピュータを用いて形状、明るさ等の比較を自動的に行っても良い。また、コンピュータによる判断後に病変の疑いのある場所については、医師の判断を行うことが好ましい。

30

【0146】

このような断層撮像を行うことで、撮像時間を短縮しつつ網羅的な撮像を行うことができる。また、病変した細胞を早期にかつ確実に除去することができる。上記除去処置は、図17A~図17Eを用いて説明した撮像空間Sを移動する前に診断、除去を行っても良いし、対象器官の撮像が終了してから、別の機会に画像の座標を用いて一連の撮像空間Sを形成して病変部分の除去を行っても良い。これらは患者の体力、患部の症状、レーザ内視鏡装置1の性能などによって決めることができる。

【0147】

(変形例1)

図19は、実施の形態1の変形例1におけるレーザ内視鏡装置1を用いて、パノラマ画像を生成する一例を示す模式図である。

40

【0148】

変形例1における制御部50は、アーム15に取り付けられた撮像ヘッド11を消化管112の軸を中心に螺旋状に回転するように制御する。撮像部10は、撮像ヘッド11の回転に伴って撮像する複数の撮像領域Pを、隣り合う撮像領域P1、P2の一部が回転方向Rに重なるように撮像する。画像処理部70は、隣り合う撮像領域P1、P2の重なった領域Paを互いに重ね合わせてパノラマ画像を生成する。これにより、消化管112の内壁の状態を網羅的に撮像することができる。

【0149】

50

(変形例 2)

図 20 は、実施の形態 1 の変形例 2 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0150】

変形例 2 では、消化管 112 の内壁面 113 と対物レンズ 16 との距離を一定に維持するため、スペーサ 17 の代わりに一对のホイール 17a が、内視鏡 2 の先端側のアーム 15 に取り付けられている。撮像ヘッド 11 を内周方向に移動させる場合に、一对のホイール 17a を内壁面 113 に当接させながら転動させることで、対物レンズ 16 は内壁面 113 に対して一定の距離を保った状態で移動できるようになっている。これによれば、上皮細胞 121、腺細胞 131、毛細血管 132 または結合組織 133 などの撮像対象に対するピント合わせを的確に行うことができる。

10

【0151】

(変形例 3)

図 21 は、実施の形態 1 の変形例 3 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0152】

変形例 3 では、撮像ヘッド 11 の背部（レーザ L の照射側と反対側）に押付け部材 23 が設けられている。そして、押付け部材 23 に流体を入れて膨らませ、押付け部材 23 で撮像領域の反対側の内壁を押圧することで、スペーサ 17 を撮像領域側の内壁に当接させている。これにより、対物レンズ 16 と内壁面 113 との距離を一定に維持することができ、撮像対象に対するピント合わせを的確に行うことができる。

20

【0153】

(変形例 4)

図 22 は、実施の形態 1 の変形例 4 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0154】

変形例 4 では、変形例 3 に示す押付け部材 23 の代わりに、撮像ヘッド 11 の背部に支えローラ 24 が設けられている。そして、拡張機構 25 を用いて、支えローラ 24 を撮像領域の反対側の内壁に押し付けることで、スペーサ 17 を撮像領域側の内壁に当接させている。これにより、対物レンズ 16 と内壁面 113 との距離を一定に維持することができ、撮像対象に対するピント合わせを的確に行うことができる。

30

【0155】

(変形例 5)

図 23 は、実施の形態 1 の変形例 5 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0156】

変形例 5 では、変形例 4 に示す支えローラ 24 の代わりに、撮像ヘッド 11 の背部に摺動部材 26 が設けられている。そして、拡張機構 25 を用いて、摺動部材 26 を撮像領域の反対側の内壁に押し付けることで、スペーサ 17 を撮像領域側の内壁に当接させている。これにより、対物レンズ 16 と内壁面 113 との距離を一定に維持することができ、撮像対象に対するピント合わせを的確に行うことができる。

40

【0157】

(変形例 6)

図 24 は、実施の形態 1 の変形例 6 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0158】

変形例 6 では、図 24 の (a) に示すように、撮像ヘッド 11 が、フレキシブルに動く関節機構 27 に支持されている。また、撮像ヘッド 11 の背部には別の関節機構 28 が設けられ、撮像ヘッド 11 を支えている。この構造によれば、図 24 の (b) に示すように、消化管 112 に存在する大腸の半月ヒダなどの凹凸部位 113a も撮像することができ

50

る。また、オートフォーカス機能を用いることで、対物レンズ 1 6 と内壁面 1 1 3 との距離を一定に維持することができる。

【 0 1 5 9 】

(変形例 7)

図 2 5 は、実施の形態 1 の変形例 7 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【 0 1 6 0 】

変形例 7 では、内視鏡 2 の先端が第 1 パルーン 2 1 に挿入され、撮像ヘッド 1 1 が、内視鏡 2 の内筒 1 2 の途中 (第 1 パルーン 2 1 と第 2 パルーン 2 2 の間) に設けられた関節機構 2 7 に支持されている。これによれば、変形例 6 に示した関節機構 2 8 が不要となり、変形例 6 に比べて内視鏡 2 の構造を簡略化することができる。

10

【 0 1 6 1 】

(変形例 8)

図 2 6 は、実施の形態 1 の変形例 8 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【 0 1 6 2 】

変形例 8 では、撮像ヘッド 1 1 にジャイロセンサ 2 9 が設けられている。これにより、撮像時の撮像ヘッド 1 1 の位置と姿勢に関する情報を取得することができる。また、取り込んだ画像データを 3 D 表示することも可能になる。また、この構造によれば、前述した第 1 の焦点可変モード 5 1 を用いて粗いピッチでの撮像を行った後に、病変が存在すると疑われる部分に、迅速および正確に戻り、細かいピッチでの第 2 の焦点可変モード 5 2 で撮像を行うことができる。なお、ジャイロセンサ 2 9 の代わりに G P S 機能を付加してもよい。

20

【 0 1 6 3 】

また、変形例 8 では、内視鏡 2 の内筒 1 2 に圧力センサ 3 0 が設けられている。閉じた空間 S 内の圧力を、圧力センサ 3 0 を用いて計測しフィードバックすることで、空間 S 内の圧力を適切に調整することが可能になる。

【 0 1 6 4 】

(変形例 9)

図 2 7 は、実施の形態 1 の変形例 9 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

30

【 0 1 6 5 】

変形例 9 では、撮像ヘッド 1 1 に、対物レンズ 1 6 と内壁面 1 1 3 との距離を調整するための伸縮スペーサ 3 1 が設けられている。図 2 7 の (a) は伸縮スペーサ 3 1 が膨張した状態で、図 2 7 の (b) は伸縮スペーサ 3 1 が収縮した状態である。この伸縮スペーサ 3 1 の伸縮により、対物レンズ 1 6 と内壁面 1 1 3 との距離を的確に調整することができる。伸縮スペーサ 3 1 はアクチュエータなどによって構成することができる。

【 0 1 6 6 】

(変形例 1 0)

図 2 8 は、実施の形態 1 の変形例 1 0 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を染色する一例を示す模式図である。

40

【 0 1 6 7 】

変形例 1 0 では、挿入管 2 0 に複数の吐出口 4 2 a が設けられている。そして、吐出口 4 2 a から内壁に向かって染色剤をスプレー塗布することで、内壁を染色している。これによれば、空間 S 内に染色剤を充填する方法に比べて、染色剤の使用量を少なくすることができる。そのため、許容量の少ない色素を用いた染色剤であっても、安心して使用することができる。

【 0 1 6 8 】

(変形例 1 1)

図 2 9 は、実施の形態 1 の変形例 1 1 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部

50

を撮像する一例を示す模式図である。

【0169】

変形例11では、変形例2に示す撮像ヘッド11の一对のホイール17aの間隔を広くし、ミラー19および対物レンズ16が、図示しないアクチュエータ等により内視鏡2の軸方向Xに移動できるように構成されている。これによれば、内視鏡2の内筒12を必要以上に動かさずに、生体内部を撮像することができる。

【0170】

(変形例12)

図30および図31は、実施の形態1の変形例1におけるレーザ内視鏡装置1を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

10

【0171】

変形例12では、変形例2に示す撮像ヘッド11の一对のホイール17aの間隔を広くし、一对のホイール17a間に複数のミラー19および対物レンズ16(本変形例では5組)が設けられている。そして、図31の(a)および(b)に示すように、撮像ヘッド11は、第1バルーン21および第2バルーン22間の領域を1回の360°回転動作により撮像できるように構成されている。これによれば、生体内部の撮像を効率よく行うことができる。

【0172】

なお、上記した実施の形態では、内視鏡2、挿入管20、内筒12、外筒13等を直線状の形態で示しているが、大腸などの形状に沿って円滑に挿入するために、内視鏡2、挿入管20、内筒12、外筒13等には可撓性を持たせること、レーザの導波路として光ファイバーなどを用いることが好ましい。また、撮像ヘッド11のアーム15等を、L型構造にしたり、内筒12に収めて直線状にしたりするには、撮像ヘッド11等に適切な関節構造とワイヤーなどによりL字形などに固定する構造を持たせることで可能となる。

20

【0173】

また、内視鏡2、挿入管20、アーム15、スペーサ17、バルーン21、22等は、材質として金属、樹脂、ゴムなどが使われるが、大腸や胃などの生体臓器に直接接触れるものであるため、その表面加工には細心の注意が払われ極めて精度良く仕上げられる。

【0174】

(本発明の基礎となった知見2)

次に、本発明の基礎となった知見2、および、知見2に関する発明の主要構成について説明する。

30

【0175】

知見2では、多光子レーザ顕微鏡(オリンパス社製FV1000MPE)を用いて生体の内部の細胞形態を撮像し、撮像した複数の画像を重ね合わせてパノラマ画像を作成した例について説明する。生体としてはマウスを用いた。

【0176】

図32Aは、多光子レーザ顕微鏡102を用いて消化管112の内壁を全周性に撮像する様子を示す模式図である。パノラマ画像を作成する方法としては、知見1の図10Aを作成した方法とほぼ同様であり、撮像ヘッド11を消化管112の内周に沿って移動させ、かつ、360°回転させて撮像し、画像を合成することでパノラマ画像を得た。

40

【0177】

図32Bは、内壁面(粘膜表面)113から深さ50 μ mの位置における細胞形態を示すパノラマ画像である。細胞群を染色するための染色剤としては、クルクミンを含む染色剤およびアシッドレッド(赤色106号)を含む染色剤の両方を用いた。図32Bから、複数の陰窩138(または腺130)が、ほぼ規則的な間隔で並んでいることが見てとれる。

【0178】

また、図32Bでは、図32Aに示す時計の短針方角に対応して各撮像領域Pが並べられているが、8時の方角に、複数のリンパ球が集まった孤立リンパ小節が形成されている

50

。孤立リンパ小節は、現在のところ、がんなどの病変に値するものではないが、この孤立リンパ小節が形成された領域では、腺 1 3 0 の陰窩 1 3 8 が消えていることがわかる。そこで、発明者らは、孤立リンパ小節が形成された領域をパノラマ画像における座標の目印とすることで、病変を発見した場合に、その病変の位置を特定できると考えた。また、孤立リンパ小節が無くても、パノラマ画像において所定の位置を基準にすることで、病変が存在する位置を明確に特定できると考えた。以下、知見 2 に基づく実施の形態について説明する。

【 0 1 7 9 】

(実施の形態 2)

図 3 3 を参照しながら、実施の形態 2 に係るレーザ内視鏡装置 1 A の構成について説明する。図 3 3 は、レーザ内視鏡装置 1 A の内視鏡 2 を示す図である。

10

【 0 1 8 0 】

レーザ内視鏡装置 1 A の内視鏡 2 は、実施の形態 1 で示した内視鏡 2 とほぼ同じ構成を有し、内筒 1 2 と、内筒 1 2 の一部の外側を囲む外筒 1 3 とを備えている。内筒 1 2 には直動アクチュエータが取り付けられており、内筒 1 2 は、外筒 1 3 に対して軸方向 X に移動可能となっている。また、内筒 1 2 には超音波モータが取り付けられており、内筒 1 2 は、外筒 1 3 に対して 3 6 0 ° 回転可能となっている。内筒 1 2 の軸方向 X の動作、または、回転方向 R の動作は制御部 5 0 により制御される。

【 0 1 8 1 】

さらに、本実施の形態のレーザ内視鏡装置 1 A の内視鏡は、内筒 1 2 の回転方向 R の角度を検出する角度検出器 8 1、および、内筒 1 2 の軸方向 X の位置を検出するリニアスケール 8 2 を有している。内視鏡 2 が、角度検出器 8 1 およびリニアスケール 8 2 を有しているので、例えば孤立リンパ小節の位置を基準として、孤立リンパ小節から病変までの軸方向 X の距離、回転方向 R の角度を知ることができ、病変の位置を特定することができる。また、孤立リンパ小節が無くても、例えば大腸であれば肛門、胃であれば口など、所定の位置を基準とすることで、病変が存在する位置を特性することが可能となる。

20

【 0 1 8 2 】

このように、レーザ内視鏡装置 1 A によれば、パノラマ画像において座標基準を設けることができ、消化管 1 1 2 のどの位置に病変が存在するかを可視化して把握することができる。また、座標基準を設けることで、3 6 0 ° 回転させて撮像した証拠を示すことができ、取得した画像が全周性を有する漏れの無い画像であることを患者に提示することができる。

30

【 0 1 8 3 】

(本発明の基礎となった知見 3)

次に、本発明の基礎となった知見 3、および、知見 3 に関する発明の主要構成について説明する。

【 0 1 8 4 】

知見 3 では、生体の内部の細胞形態を、多光子レーザ顕微鏡 (オリンパス社製 F V 1 0 0 0 M P E) を用いて焦点の深さを変えて撮像し、撮像した複数の画像を所定の位置で切断して断面画像 (断層画像) を作成した例について説明する。生体としてはマウスを用いた。

40

【 0 1 8 5 】

図 3 4 A、図 3 4 B および図 3 4 C は、内壁面 (粘膜表面) から所定範囲の深さにおける細胞形態を示す画像であって、粘膜表面 (深さ 0) から深さ 1 5 0 μ m までを深さ 2 μ m ピッチで撮像し、合計 7 5 枚の画像を積み重ねて合成した 3 次元データ画像である。図 3 4 A ~ 3 4 C のそれぞれにおいて、(a) は、細胞群を内壁面 1 1 3 に垂直な方向から平面視した画像であり、(b) は (a) を b - b 線で切断した場合の断面画像であり、(c) は (a) を c - c 線で切断した場合の断面画像である。

【 0 1 8 6 】

細胞群を染色するための染色剤としては、クルクミンを含む染色剤およびアシッドレッ

50

ド（赤色106号）を含む染色剤の両方の染色剤を用いた。染色時間は、5分間とした。染色時間は、細胞群に染色剤を接触させて、細胞自体または各細胞の間に染色剤の色素を浸透させる時間である。

【0187】

図34A～図34Cは、同じ細胞群を同時に撮像し、フィルタをかけて異なる色（波長）を抽出した画像である。図34Aは、クルクミン色素およびアシッドレッド色素の両方の色素によって染色された色領域を抽出した画像である。図34Bは、クルクミン色素によって染色された色領域を抽出した画像である。図34Cは、アシッドレッド色素で染色された色領域を抽出した画像である。図34A～図34Cは白黒であるが本来カラー画像であり、染色剤による染色傾向の違いにより、クルクミン色素で染色した領域は緑の蛍光色に、アシッドレッド色素で染色された領域は、薄い赤色からオレンジ色に近い蛍光色で表わされ、より鮮明に色の違いが表わされている。

10

【0188】

図34A～図34Cでは、がん組織および正常粘膜組織が示されているが、それぞれの色素によって浸透性に差があることがわかる。

【0189】

図34Bに示すように、クルクミン色素は、がん組織において正常粘膜組織よりも高い浸透性を示している。具体的にはクルクミン色素の場合、染色されている深さが、がん組織内部では約40μmであるのに対し、正常粘膜組織内部では約20μmである。

【0190】

図34Cに示すように、アシッドレッド色素は、がん組織において正常粘膜組織よりも低い浸透性を示している。具体的にはアシッドレッド色素の場合、染色されている深さが、がん組織内部では約40μmであるのに対し、正常粘膜組織内部では約70μmである。

20

【0191】

このように、細胞形態が、がん組織か正常粘膜組織かによって色素の浸透性に違いがある。この性質を利用し、断面画像に表わされた細胞群が染色されている深さを計測することで、その細胞群が正常細胞群か、がん細胞群かを判別することができると考えられる。以下、知見3に基づく実施の形態3について説明する。

【0192】

（実施の形態3）

図35を参照しながら、実施の形態3に係るレーザ内視鏡装置1Bの構成について説明する。図35は、レーザ内視鏡装置1Bの制御構成を示すブロック図である。

30

【0193】

レーザ内視鏡装置1Bは、実施の形態1で示したレーザ内視鏡装置1とほぼ同じ構成を有し、内視鏡2を有する撮像部10、制御部50、画像処理部70、レーザ発振器60、および、光学部品65を有している。

【0194】

また、レーザ内視鏡装置1Bは、染色剤を、生体の内部に供給する染色剤供給部40を備えている（図12参照）。本実施の形態では、生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色する二重染色を採用する。

40

【0195】

撮像部10は、染色された細胞群にレーザを当てるとともに、焦点位置（例えば0～1000μm）を変え、深さの異なる複数の撮像領域Pを撮像する。画像処理部70は、撮像部10の撮像によって得られた複数の画像を、焦点位置に対応させて配置することで立体画像を作成する。そしてこの立体画像を、染色された細胞群を含む画像上の所定位置で切断することで、染色された細胞群の断面画像を生成する。

【0196】

制御部50は、断面画像に表わされた細胞群が染色されている深さに基づいて、病変の疑いを判断する。例えば、クルクミン色素によって細胞群が染色されている深さが、正常

50

粘膜組織よりも大きいと（例えば1.5倍以上）がん細胞が発生していると判断し、同等であると（例えば1.5倍未満）がん細胞が発生していないと判断する。また、アシッドレッド色素によって細胞群が染色されている深さが、正常粘膜組織よりも小さいと（例えば0.6倍未満）がん細胞が発生していると判断し、同等であると（例えば0.6倍以上）がん細胞が発生していないと判断する。なお、単色または二重染色等によってがん細胞の有無を判断後に、上記の断面画像判断をすることで、より信頼性を高めることができる。

【0197】

本実施の形態のレーザ内視鏡装置1Bは、生体の内部に挿入される撮像ヘッド11を有し、撮像ヘッド11を介して生体にレーザを当てることで生体を撮像する撮像部10と、撮像ヘッド11の作動を制御する制御部50と、撮像部10により撮像した画像を処理する画像処理部70とを備えている。撮像ヘッド11は、対物レンズ16と、対物レンズ16の焦点位置を生体の深さ方向に変えることのできる焦点可変部18とを有している。制御部50は、焦点可変部18を作動させることで、焦点位置を変え、撮像部10は、焦点位置の変更に伴って深さの異なる複数の撮像領域Pを撮像する。そして、画像処理部70は、撮像部10の撮像により得られた複数の画像を所定の位置で切断することで、生体の内部の断面画像を生成する。

10

【0198】

レーザ内視鏡装置1Bにて断面画像を生成することで、生体内部の深さ方向においてもがん化の有無を判断することが可能となる。なお、検査と診断を別の機会に行う場合は、画像処理部は現在撮像している画像の表示のみで良く、パノラマ画像や立体画像の生成を他の装置に任せることで内視鏡装置の負担を軽くすることもできる。

20

【0199】

（本発明の基礎となった知見4、5、6）

次に、本発明の基礎となった知見4、5、6および、知見4、5、6に関する発明の主要構成について説明する。

【0200】

まず、知見4として、生体細胞をトレーに載置し、多光子レーザ顕微鏡（オリンパス社製FV1000MPE）を用いて撮像した例について説明する。生体細胞としては、人体内部からつまみ出した生体組織を用いた。

30

【0201】

図36A、図36Bおよび図36Cは、内壁面（粘膜表面）113から深さ50 μ mの位置における細胞形態を示す画像である。

【0202】

細胞群を染色するための染色剤としては、クルクミンを含む染色剤およびアシッドレッド（赤色106号）を含む染色剤の両方の染色剤を用いた。染色時間は5分間とした。また、撮像するにあたり、生体細胞を体温とほぼ同じ温度（37）にして撮像した。

【0203】

図36A～図36Cは、同じ細胞群を同時に撮像し、フィルタをかけて異なる色（波長）を抽出した画像である。図36Aは、クルクミン色素によって染色された色領域を抽出した画像である。図36Bは、アシッドレッド色素で染色された色領域を抽出した画像である。図36Cは、クルクミン色素およびアシッドレッド色素の両方の色素によって染色された色領域を抽出した画像である。図36A～図36Cは白黒であるが本来カラー画像であり、染色剤による染色傾向の違いにより、クルクミン色素で染色した領域は緑の蛍光色に、アシッドレッド色素で染色された領域は、薄い赤色からオレンジ色に近い蛍光色で表わされ、より鮮明に色の違いが表わされている。

40

【0204】

図36A～図36Cにおいて、矢印Iで示す領域は、腺細胞131の核135が基底膜137に沿って一列に並んだ状態にあり、正常細胞となっている領域である。それに対し、矢印IIで示す領域は、腺130の中央（ルーメン）と基底膜137との間に2つの核

50

135が存在する。矢印IIで示す領域は、悪性の腫瘍ではないが、これからがん化が始まるようになる領域である。

【0205】

図37は、クルクミン色素で染色した、胃のがん細胞群を示す図である。図37に示すように、がん細胞群では、腺130や腺細胞131の核135を識別できない形態となっている。

【0206】

このように、多光子レーザー顕微鏡を用いて染色された細胞群を撮像することで、内壁面（粘膜表面）113から深さ10 μ m以上1000 μ m以下における腺130、基底膜137、腺細胞131および核135の形態を明確に把握することができる。そして、腺細胞131における核135の並び方、また、基底膜137と核135との距離、核135の形状、大きさなどを把握することで、がん化が進んでいるか否かの病理診断を正確に行うことができる。

【0207】

一方、多光子レーザー顕微鏡は一般的に高価であり、患者にとってはもっと手ごろに病理診断ができる方法が望まれる。そこで、発明者らは、共焦点型のレーザー顕微鏡にて、これらの細胞形態を把握することを試みた。なお、粘膜表面へ生体色素の塗布による生体染色では、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、内壁面（粘膜表面）そのものの組織を撮像した例は報告されているが、内壁面113から深さ20 μ m以上の深さ位置における細胞群を撮像可能とした例は、過去に見つかっていない。

【0208】

次に、知見5として、共焦点レーザー顕微鏡（オリンパス社製FV1000）を用いて生体の内部の細胞形態を撮像した例について説明する。生体としては、マウスを用いた。

【0209】

細胞群を染色するための染色剤としては、クルクミンを含む染色剤を用いた。染色時間は、従来よりも長い時間である、5分間とした。なお、染色時間は、3分以上20分以内であることが望ましい。染色時間が3分よりも短ければ、染色剤が細胞組織内に浸透しないからである。また、染色時間が20分を超えると全ての細胞が染色し、がん細胞群と正常細胞群とを見分けにくくなるからである。

【0210】

図38は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）113に垂直な方向から見て撮像した場合の画像である。撮像領域Pの内壁面（粘膜表面）113からの深さは、矢印IIIに示す領域で約5 μ m、矢印IVに示す領域で約10 μ mである。矢印IIIで示す領域は、上皮細胞121の細胞質126がクルクミン色素で染められている（実際のカラー画像では緑色）。また、矢印IVで示す領域は、細胞質126がクルクミン色素で染められ、上皮細胞121の核125が黒色で表わされている。このように、核125の形状が、他の領域の核125とほぼ同じ大きさで、異形になっていないことから、矢印IVで示す領域は正常細胞となっていることがわかる。

【0211】

図39は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）113に対して右斜め上側から撮像した場合の画像である。撮像領域Pの深さは、矢印Vに示す領域で約5 μ m、矢印VIに示す領域で約10 μ m、矢印VIIに示す領域で約50 μ mである。矢印Vに示す領域では、上皮細胞121の細胞質126がクルクミン色素で染められている（実際のカラー画像では緑色）。矢印VIに示す領域では、細胞質126がクルクミン色素で染められ、上皮細胞121の核125が黒色で表わされている。核125の形状が、他の領域の核125とほぼ同じ大きさで、異形になっていないことから、矢印VIで示す領域は正常細胞となっていることがわかる。なお、矢印VIIに示す領域では、腺細胞131がクルクミン色素で染められ、腺細胞131を視認することができる。

【0212】

図40は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）11

10

20

30

40

50

3 に対して左斜め上側から撮像した場合の画像である。撮像領域 P の深さは、矢印 V I I I に示す領域で約 5 μm 、矢印 I X に示す領域で約 30 μm である。矢印 I X に示す領域では、腺細胞 131 の細胞質 136 がクルクミン色素で染められ（実際のカラー画像では緑色）、腺 130 の外周および基底膜 137 の位置を視認することができる。また、腺細胞 131 の核 135 は黒色で表わされている。複数の核 135 は、基底膜 137 の外周に対してほぼ一定の距離を保ちながら、外周に沿って並んでいる。このように、腺 130 において、核 135 が規則正しく並んでいることから、矢印 I X に示す領域は正常細胞となっていることがわかる。

【0213】

図 41 は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）113 に対して右斜め上側から撮像した場合の画像である。撮像領域 P の深さは、矢印 X に示す領域で約 5 μm 、矢印 X I に示す領域で約 30 μm 、矢印 X I I に示す領域で約 60 μm である。矢印 X I に示す領域では、腺細胞 131 の細胞質 126 がクルクミン色素で染められ（実際のカラー画像では緑色）、腺 130 の外周および基底膜 137 の位置を視認することができる。矢印複数の核 135 は、基底膜 137 の外周に対してほぼ一定の距離を保ちながら、外周に沿って並んでいる。このように、腺 130 において、核 135 が規則正しく並んでいることから、矢印 X I に示す領域は正常細胞となっていることがわかる。また、矢印 X I I に示す領域では、毛細血管 132 がクルクミン色素で濃く染められている。

10

【0214】

このように、共焦点レーザー顕微鏡であっても、焦点位置の調整および染色時間を適宜設定することで、核 125、135 の大きさ、核 125、135 の並び状態、核 135 と基底膜 137 との距離が均一化どうかによって、病変の疑いを判別することができる。

20

【0215】

また、知見 6 として、共焦点レーザー顕微鏡（オリンパス社製 F V 1000）を用いて生体の内部の細胞形態を撮像した他の例について説明する。生体としては、マウスを用いた。染色剤による生体細胞の染色時間は 5 分間とした。

【0216】

さらに、細胞群を染色するための染色剤として、溶解方法を至適化したクルクミンを含む染色剤を用いた。

30

【0217】

まず、染色できたとしても染色ムラが生じ、均質な生体染色画像を取得しにくい点がある。そこで、水に代わる溶媒を検討したところ、クルクミンは、3 級アルコールであるグリセロールや 1 級アルコールであるエタノールに溶解しやすいことが判明した。特にクルクミンは、100% グリセロールまたは 50% グリセロール、50% エタノール混合液には、5% 程度溶解するので、これを希釈して生体染色に用いることとした。具体的には、5% 溶液をストック液とし、実際の使用直前に、このストック液を生理的食塩水で 10 ~ 1000 倍希釈した液体で生体染色した。この溶解方法の至適化により、以下に示すような高精細な細胞画像を得ることができた。

【0218】

図 42 は、溶解方法を至適化した染色剤にて染色された生体細胞を共焦点レーザー顕微鏡で撮像した画像であり、(a) は正常大腸粘膜、(b) は大腸がんを示す画像である。撮像領域の深さは、粘膜表面から約 50 μm である。

40

【0219】

図 42 の (a) の正常大腸粘膜では、矢印 X I I I で示す領域のように、核 135 の形、大きさ、配列がほぼ均一で、核 135 と基底膜 137 との距離もほぼ一定となっている。ここで核はごま粒形状の暗部で表されている。また、矢印 X I V で示す領域のように、腺 130 の構造（陰窩）の分布パターンがほぼ均一となっている。ここで陰窩は破線の円の中心付近の暗部で表されている。また、毛細血管 132 は、陰窩の周囲に規則的な走行パターンを示している。

50

【0220】

一方、図42の(b)の大腸がんでは、矢印XVで示す領域のように、腺細胞の核の形、大きさ、配列が不均一で、腺細胞の核と基底膜との距離も不均一となっている。また、腺の構造(陰窩)は認められず、毛細血管は、陰窩がないので走行の規則性が乏しい。このような核や陰窩の規則性を画像上で分析することで、がんの病理診断精度や診断速度が格段に向上できる。例えば核または陰窩の略中心を画像上から求め、中心同士を線分で結び、その線分の長さを比較することで、規則性の乱れを検出することができる。また線分で結ばれた領域の面積を求めても同様に規則性の乱れを検出することができる。検出された規則性の乱れを、グループ分けしたり分布図を作成したりして、一定の範囲から外れているグループを、がん化が疑わしいものとして、医師の最終診断に役立てることが短時間で準備できるようになる。

10

【0221】

このようにクルクミンを用いた生体染色にて溶解方法を最適化することで、細胞への取り込みや組織への浸透性を増加させ、細胞をムラなく染色し、共焦点レーザー顕微鏡を用いても、細胞構造を明瞭に可視化することができた。

【0222】

上記した核や陰窩で一定面積を持つものの画像から中心を求めるには、ビットマップ上で、長径、短径を求めた後、長径と短径を線分で結び、交点を中心として扱うことができる。また線分に近い形状の陰窩は、その線分の中点を中心としてビットマップ上で求めることができる。また核は陰窩の周囲に規則的に並ぶことも利用して、核として扱う画像面積を減らして計算することも可能である。これらの中心を隣り合うもの同士を結んだ線分の長さをビットマップ上で求めることができる。図は白黒であるが、実際の画像は染色の蛍光を利用することで色情報も利用して暗部を求めることができる。さらに図10Aで示した腺は正常細胞ではほぼ円形の画像として扱えるため、腺の中心を結ぶ線分の規則性の乱れを利用して規則性の乱れをデジタル的に求めることができる。この規則性の乱れの計算は、膨大なデータの処理になるが、コンピュータを利用することで短時間に規則性の乱れを検出することができる。

20

【0223】

以下、知見4、5および6に基づく実施の形態について説明する。

【0224】

(実施の形態4)

次に、図43、図44および図45を参照しながら、実施の形態4に係るレーザー内視鏡装置1Cの基本構成について説明する。

30

【0225】

図43は、図45におけるレーザー内視鏡装置1Cの内視鏡2の先端側の端部を示す概略図である。図44は、内視鏡2の全体を示す概略図である。図45は、レーザー内視鏡装置1Cの制御構成を示すブロック図である。

【0226】

図45に示すように、レーザー内視鏡装置1Cは、内視鏡2を有する撮像部10、制御部50および画像処理部70を備えている。また、レーザー内視鏡装置1Cは、レーザー発振器60、光学部品65を有している。

40

【0227】

また、レーザー内視鏡装置1Cは、染色剤を、生体の内部に供給する染色剤供給部40を備えている(図12参照)。本実施の形態では、上記知見5または知見6にて示した染色剤を用いる。

【0228】

レーザー発振器60Cから発振されたレーザーL1は、光学部品65Cであるダイクロイックミラー66Cにより反射され、さらに、内視鏡2内のミラー19Cにより反射されて生体に照射される。レーザーL1が照射された生体細胞は蛍光を発生し、その蛍光による光がミラー19Cで反射され、ダイクロイックミラー66Cを透過して光検出器35Cで検出

50

される。光検出器 35C で検出された光は電気信号に変換され、画像処理部 70 にて画像形成される。蛍光の色は染色剤によって変わるため、光検出器 35C を複数備え、光検出器 35C の前に色を分離する光学フィルタを置いて分離することができる。これらの動作や各部品の機能、役割は図 15 のものとほぼ同一であるが、共焦点レーザ装置が多光子レーザ装置とは原理的に異なるため、それぞれの構成番号に「C」を付けて区別している。

【0229】

レーザ発振器 60C としては、波長 405 ~ 980 nm の範囲で段階的可変できるレーザを複数種類備え、測定対象の蛍光反応の特性に応じて波長が選ばれる。パルス駆動であっても連続発振駆動であってもよい。パルス駆動の場合は数十キロ Hz 以上、デューティが 5% ~ 50% で撮像の掃引周波数との関係で、鮮明な画像が得られる範囲が選択される。本実施の形態におけるレーザ L1 は、共焦点レーザであり、レーザ発振器 60C は、例えば、波長が 405 nm で、出力が 30 mW まで出せるレーザを用いている。このレーザの撮像時のレーザ出力は 5 ~ 10 mW の範囲で出射しているがこれに限定されない。なお、レーザ発振器 60C では、レーザ L1 の強度を染色度合い、蛍光の度合いに応じて調整することも可能である。

10

【0230】

光学部品 65 であるダイクロイックミラー 66C は、レーザ L1 と同一の波長については反射し、その他の波長の光を透過させる。したがって、レーザ発振器 60C から発振されたレーザ L1 は、ダイクロイックミラー 66C によってミラー 19C に向かって反射される。一方、生体細胞において発生した蛍光は、ミラー 19C を反射した後、ダイクロイックミラー 66C を通過し、光検出器 35C に到達する。なお、光学部品 65C は、プリズムや 4 / 板などで構成することもできる。

20

【0231】

撮像部 10 は、内視鏡 2 および光検出器 35C を備えており、生体の内部にレーザ L1 を当てることで生体の内部の細胞形態を撮像する。

【0232】

光検出器 35C は、レーザ L1 を当てることで発生した蛍光を検出し、その蛍光を蛍光強度に応じた電気信号に変換する。光検出器 35C としては、例えば、光電子増倍管、CCD 半導体イメージセンサなどを用いることができる。共焦点レーザ機能としてピンホールなどを備えている。

30

【0233】

内視鏡 2 は、図 44 に示すように、内筒 12 と、内筒 12 の一部の外側を囲む外筒 13 とを備えている。内筒 12、および、外筒 13 の一部は、生体の内部に挿入される。内筒 12 の長さは、例えば 50 mm であり、内筒 12 の外径は、例えば 3 ~ 10 mm である。内筒 12 には直動アクチュエータが取り付けられており、内筒 12 は、外筒 13 に対して軸方向 X に 25 mm ほど移動可能となっている。また、内筒 12 には超音波モータが取り付けられており、内筒 12 は、外筒 13 に対して 360° 回転可能となっている。内筒 12 の軸方向 X の動作、または、回転方向 R の動作は制御部 50 により制御される。

【0234】

内視鏡 2 の内筒 12 の先端側の端部には撮像ヘッド 11 が設けられている。撮像ヘッド 11 は、図 43 に示すように、挿入管 20 の脇を通過して、内筒 12 とともに生体の内部に挿入される。撮像ヘッド 11 は、内筒 12 の軸方向 X および回転方向 R の動作により、生体の内部を移動するように制御される。

40

【0235】

撮像ヘッド 11 は、対物レンズ 16C、焦点可変部 18、スペーサ 17 およびミラー 19C を有している。

【0236】

ミラー 19C は、前述したように、レーザ発振器 60C から出力されたレーザ L1 を対物レンズ 16C に向けて方向転換し、または、生体細胞により蛍光された光を光検出器 35C に向けて方向転換する部品である。

50

【0237】

対物レンズ16Cは、生体の内壁面113に対向して設けられる。対物レンズ16は、例えば、直径が10mm、倍率が10倍、解像度が5 μ m、撮像視野が3mm \times 3mmである。または、対物レンズ16は、直径が12mm、倍率が40倍、解像度が10 μ m、視野が7.5mm \times 7.5mmである。撮像視野は広いほどよい。また、対物レンズ16Cは左記した直径のレンズの一部をカットするか、同様の解像度を得られる対物レンズとして生体内に挿入しやすい3mm~5mmの直径としたものを用いることができる。

【0238】

なお、対物レンズ16Cを内壁面113に対して傾けて配置してもよい。対物レンズ16Cを傾けた状態で撮像することで、上皮120および腺130の両方の細胞形態を同時に観察することが可能となる。

10

【0239】

焦点可変部18は、例えば圧電アクチュエータ、または電磁アクチュエータであり、対物レンズ16Cを光軸の方向に移動させることで、対物レンズ16Cの焦点位置を変える。焦点可変部18は、制御部50により動作制御され、焦点を内壁面(粘膜表面)113から深さ0~75 μ mの範囲で調整できるようになっている。焦点位置を変えることで、消化管112の内壁面113から所定の深さにおける生体の状態を撮像することができる。

【0240】

スペーサ17は、例えば環状であり、対物レンズ16Cと内壁面113との間の空間の周囲に設けられる。スペーサ17は、対物レンズ16Cが生体の内壁に触れないようにするため、また、対物レンズ16Cと内壁面113との距離を一定に維持するための部品である。対物レンズ16Cと内壁面(粘膜表面)113との距離は、撮像開始前にスペーサ17を取り替えるか、アクチュエータなどで可変とする機構を付加することにより、例えば、1mm以上10mm以下の範囲の適切な値に設定される。制御部50は、スペーサ17を内壁面113に当接させながら撮像ヘッド11(内筒12)を移動制御し、内壁面113に対する対物レンズ16Cの距離を一定に維持する。

20

【0241】

制御部50は、CPU、ROM、RAMなどにより構成される。制御部50は、内筒12を介して撮像ヘッド11の動作を制御する。具体的には、制御部50は、撮像ヘッド11を、消化管112の内壁の内周を沿うように周方向に移動制御し、また、消化管112の管路方向(消化管の軸)に沿うように移動制御する。また、制御部50は、焦点可変部18の動作を制御することで、対物レンズ16Cの光軸方向の位置を変え、生体の内部に結ばれる焦点位置を制御する。また、制御部50は、レーザ発振器60Cを制御することで、レーザ出力を調整することもできる。

30

【0242】

画像処理部70は、光検出器35Cにより変換された電気信号(蛍光強度)と、制御部50から送られる撮像部10の座標位置とを対応づけて記憶し、これらのデータを処理してデジタル画像を生成する。生成されたデジタル画像は、例えば、モニタに表示されたり、プリントアウトされたり、記憶装置に記録されたりする。撮像部10の座標位置の例としては、患者の基準となる箇所(例えば喉や肛門など)からの距離と、撮像ヘッド11の回転角度などを用いることができる。

40

【0243】

本実施の形態に係る共焦点型のレーザ内視鏡装置1Cは、生体の内部に挿入される撮像ヘッド11を有し、撮像ヘッド11を介して生体にレーザを当てることで生体を撮像する撮像部10と、撮像ヘッド11の作動を制御する制御部50とを備えている。撮像ヘッド10、対物レンズ16Cと、対物レンズ16Cの焦点位置を生体の深さ方向に変えることのできる焦点可変部18とを有し、制御部50は、焦点位置が、生体の内部の粘膜表面から10 μ m以上100 μ m以下(望ましくは10 μ m以上70 μ m以下)の深さのうち、所定深さとなるように焦点可変部18を作動し、撮像部10は、生体の内部の細胞群を

50

選択的に有彩色に染色する染色剤に少なくとも2分間、好ましくは5分以上接触して染色された細胞群にレーザを当てるとともに、所定深さにおける染色された細胞群を撮像する。ここで対物レンズ16Cと粘膜表面の位置を一定に保ち焦点を制御する方法について説明する。図45の171は第2のレーザ発信器であり、例えば波長680nm、出力5mW程度の参照光として連続平行光を発振している。ビームスプリッターまたーフミラー等で、レーザ発振器60Cと同じ光路に挿入される。図45では理解しやすくするために少し位置をずらした破線でその光路L2を示している。前記参照光L2は検査用のレーザ光L1とほぼ同じ経路をたどるが、ビームスプリッター173で光路を変え、焦点制御光学部174に入る。ここでは円柱レンズとビームスプリッター等で、対物レンズ16Cの焦点位置が変動した場合、その変動量が検出できるような光学部品構成になっている。175は光検出器であり通常2または4個のブロックに分かれた光検出器で検出された光は、差動アンプなどで対物レンズ16Cと粘膜表面相対位置変動に比例した電気信号に変換される。このような対物レンズの位置制御は光ディスク装置等で用いられており、内視鏡装置への応用は十分に可能である。ここで、内視鏡装置として注意すべきことは、撮像用のレーザ光L1と参照光L2が、分離しやすいようになるべく波長を違えておくことが好ましい。波長を100nm以上離すことで分離特性の良い、撮像系、焦点制御系の光特性を得ることができる。また上記のような焦点制御系を有する場合は、その制御系内にバイアス電圧を加えることで、焦点位置を微調整することができる。このバイアス電圧を段階的に変えることにより自動的にレーザ光L1の焦点位置を深さ方向に制御する事ができる。

10

20

【0244】

また光学部品である11C、35C、65C、66C、172、173、174は、L1、L2のレーザ波長によって透過率や反射率が大きく左右されるため、レーザ波長に合わせたモジュール化を行い複数種類準備することで、使用する染色剤や被検査部位によってレーザ波長を変えた場合でも、容易に対応する事ができる。

【0245】

このように共焦点型のレーザ内視鏡装置1Cであっても、染色時間を十分取ることによって、生体の内壁面(粘膜表面)113から10 μ m以上70 μ m以下の深さにおける画像を取得することが可能となっている。これにより、容易に、病変を見つけることが可能であり、また、波長やレーザ強度を選ぶことで患者に対してレーザの負荷を与えずに画像

30

【0246】

(その他の例)

以上、本発明の実施の形態に係るレーザ内視鏡装置1~1Cについて説明したが、本発明は、上記実施の形態およびその変形例には限定されない。例えば、上記実施の形態およびその変形例に次のような変形を施した態様も、本発明に含まれ得る。

【0247】

上記した実施の形態ではクルクミン等の染色剤により染色した場合について説明した。一方、粘膜表面から深さ10 μ m~1000 μ m内部の細胞の形態を可視化すること、および画像の消化管の全周性パノラマ画像化による、がんを見逃し無く検出することは、無染色の消化管粘膜からも可能である。ここで、細胞の形態とは個々の細胞の細胞質や、核の形や腺の陰窩の配列パターン、毛細血管走行パターン等が上げられる。上記した検出を可能としているのは、細胞内の化学物質FAD(flavin adenine dinucleotide)、NAD(nicotinamide adenine dinucleotide)などのレーザ励起により、一定量の蛍光を発するからである。これは共焦点レーザ顕微鏡でも、多光子レーザ顕微鏡で観察した場合でも同様である。ただし課題としては、励起レーザ光を大量に照射する必要があることである。クルクミンなどを用いた生体染色後の画像化に必要な光の量の20倍程度以上であり、生体細胞へのダメージが大きくなる恐れがあるが、検出系の感度を上げることで改善されるものである。

40

【0248】

50

他の実施の形態として、図46に共焦点レーザー顕微鏡で観察した場合を示す。

【0249】

図46は無染色のマウス大腸粘膜内面において、共焦点レーザー顕微鏡を用いて撮影したものである。まず任意の場所の表面の画像(a)と、その場所の表面から10 μ m内部の画像(b)を左列上下で示している。また上記の場所から約100 μ m離れた場所の表面の画像(c)と、その場所の表面から10 μ m内部の画像(d)を示す。さらに、陰窩の配列パターンを目印として、10 μ m内部の画像(b)と画像(d)とを合成してつなぎ合わせた画像(d)を示す。ここでスケールバーは、100 μ mである。

【0250】

次に図47では多光子レーザー顕微鏡で観察した場合を示す。

10

【0251】

図47は、無染色のマウス大腸粘膜内面において、多光子レーザー顕微鏡を用いて撮影した画像である。まず左列に任意場所の表面の画像(a)と、その場所の表面から25 μ m内部の画像(b)を示す。また、右列に上記の場所から約400 μ m離れた場所の表面の画像(c)とその場所の表面から25 μ m内部の画像(d)を示す。さらに、陰窩の配列パターンを目印として、25 μ m内部の画像(b)と画像(d)をつなぎ合わせた画像(e)を示す。このことを連続して行うことでパノラマ化が実現できる。画像(b)の矢印e1と画像(d)の星印e2は、合成した画像(e)の矢印e1と星印e2に対応している。同図におけるスケールバーは、100 μ mである。また、画像(e)をズーム倍率2倍で撮影した画像(f)では、上皮細胞や腺細胞の細胞質が明るく見える。また、矢印で示す核135の部分は暗く見える。画像(f)のスケールバーは100 μ mである。

20

【0252】

ここで示したように、染色しない場合においても、核や陰窩が画像的に把握できれば、細胞をクルクミンなどで染色した実施の形態で示したがんの検出方法を利用することができものである。それは細胞の形状および明るさの比較であってもよく、画像上の核や陰窩を利用した線分や線分で囲まれる面積の比較であってもよい。

【0253】

例えば、本実施の形態では、二重染色を行う場合、染色剤を1種類ずつ用いて順に染色したが、それに限られず、複数の色素を予め混合して両方を含む混合染色剤を作り、この混合染色剤を用いて同時に染色してもよい。

30

【0254】

また、本実施の形態では、2色の染色剤を用いる二重染色で生体を染色して撮像したが、それに限られず、2色以上の染色剤を用いる多重染色で生体を染色して撮像することも可能である。

【0255】

例えば、生体の細胞群に対し3色以上の多重染色を行う場合は、次の方法が挙げられる。まず、色素A1を含む染色剤Aを用いて染色したのち染色剤Aを回収する。その後、色素B1を含む染色剤Bを用いて染色した後、染色剤Bを回収する。その後、色素C1を含む染色剤C1を用いて染色した後、染色剤C1を回収する。これにより多重染色を行うことができる。この場合、1色ずつが細胞群に確実に触れることになるので、各細胞の染色性を向上させることができる。

40

【0256】

また、多重染色を行うその他の方法としては、複数の色素A1、B1、C1を予め混合した混合液ABCを作製し、この混合液ABCを用いて染色する方法が挙げられる。これによれば、短時間での染色が可能になる。

【0257】

さらに、レーザー内視鏡装置を用いて検査する前に、処置される経口の洗浄液に粘膜洗浄剤や染色剤などを含ませることで簡易的に染色することも、本発明の範囲である。

【0258】

例えば、本実施の形態では、レーザー内視鏡装置1のレーザーとして多光子レーザーを用いた

50

が、これに限られず、共焦点レーザー 1 C を用いることも可能である。

【0259】

また、本実施の形態における撮像ヘッド 1 1 のスペーサ 1 7 は、環状に限られず、対物レンズ 1 6 と内壁面 1 1 3 との間の空間を囲うように設けられた複数の部材であってもよいし、対物レンズ 1 6 と内壁面 1 1 3 との間の空間を挟む一对の部材であってもよい。

【0260】

また、生体内部を撮像する際に生体が動いてしまう場合は、制御部 5 0 を用いて焦点可変部 1 8 を前記した参照レーザー光などを用いてフォーカス制御することで、ピント合わせしながら撮像してもよい。また、制御部 5 0 にて対物レンズを正弦波状または階段波状に一定周期で駆動するウォブル信号と画像を対応づけて処理することで、撮像位置を合わせながら撮像してもよい。

10

【0261】

また、本実施の形態では、消化管 1 1 2 の内壁面（粘膜表面）1 1 3 からの深さ位置を特定しながら撮像を行い、深さ情報と画像情報を対応させて記憶し、同じ深さ位置にて撮像した画像を合成することで合成画像を生成しているが、これに限られない。例えば、深さ位置を認識せずに、深さ位置および撮像領域 P が異なる複数の画像を取得し、これら複数の画像から類似画像や繋がりのある画像を抽出し合成することで合成画像を生成してもよい。

【0262】

また、本実施の形態では、生体内部の細胞を染色剤により染色させた後、レーザー内視鏡装置 1 を用いて撮像したが、これに限られず、染色剤による染色を行わなくても多光子レーザーによるレーザー内視鏡装置を用いれば、生体内部の細胞形態の撮像を行うことが可能である。例えば、多光子レーザーを照射すると、細胞内に普遍的に存在する化合物（例えば N A D : nicotinamide adenine dinucleotide）などにより、多光子レーザーの半分の波長の光が細胞内で発生し、発生した光が N A D などの化合物に当たって自家蛍光するので、外来性の染色を行わなくても、生体内部の細胞形態の画像を取得することができる。

20

【0263】

また、消化管の管路方向（軸方向）は直線状に限られず、曲線状であっても本発明を適用することができる。

【0264】

また、本実施の形態におけるレーザー内視鏡装置 1 ~ 1 C は、消化管以外の管腔臓器（気管支、膀胱・尿管など）にも適応可能であり、さらに、表面から深さ 1 ミリ以内という制約はあるが、腎臓、肝臓、脳、網膜などの細胞構造も可視化できる。

30

【0265】

上記した実施の形態では、レーザー顕微鏡、レーザー内視鏡と記載しているが、表皮などの撮像、診断を行う場合は顕微鏡機能、消化管などの内臓の撮像、診断を行う場合は顕微鏡機能を有する内視鏡として扱われるものである。

【産業上の利用可能性】

【0266】

本発明に係るレーザー内視鏡装置は、消化管、呼吸器、腎泌尿器、子宮卵巢生殖器および脳脊髄神経などにおいて発生した病変を、広範囲に漏れなく撮像し、また、治療する場合に使用される。

40

【符号の説明】

【0267】

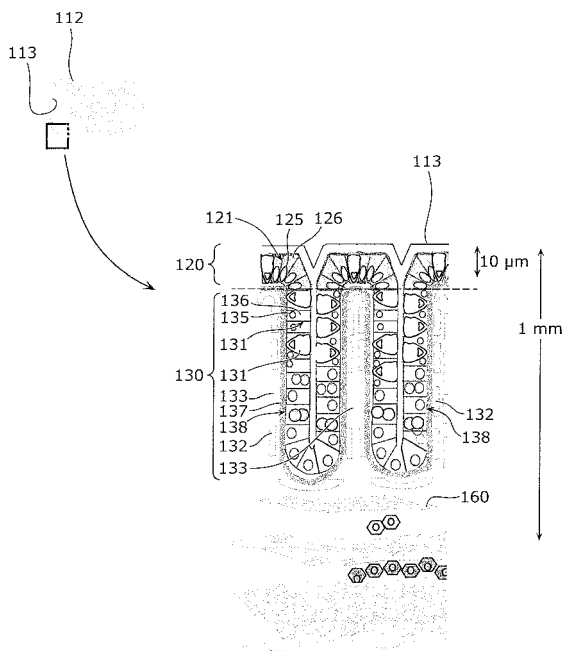
- 1、1 A、1 B、1 C レーザ内視鏡装置
- 2 内視鏡
- 1 0 撮像部
- 1 1 撮像ヘッド
- 1 2 内筒
- 1 3 外筒

50

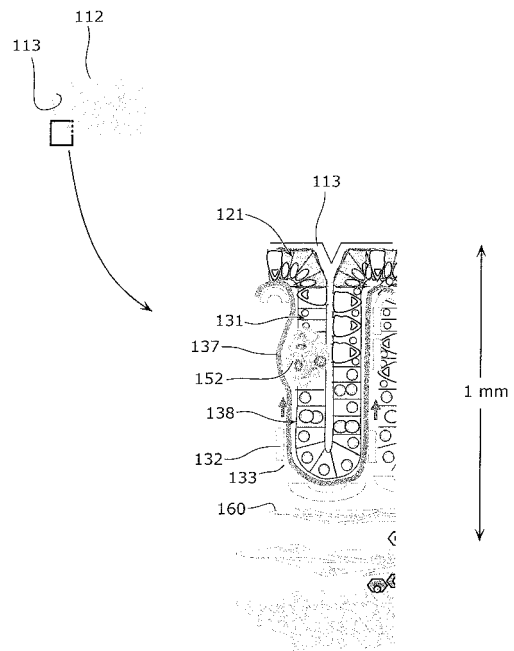
1 5	アーム	
1 6、1 6 C	対物レンズ	
1 7	スペーサ	
1 7 a	ホイール	
1 8	焦点可変部	
1 9、1 9 C	ミラー	
2 0	挿入管	
2 1	第 1 バルーン	
2 2	第 2 バルーン	
2 3	押付け部材	10
2 4	支えローラ	
2 5	拡張機構	
2 6	摺動部材	
2 7、2 8	関節機構	
2 9	ジャイロセンサ	
3 0	圧力センサ	
3 1	伸縮スペーサ	
3 5、3 5 C	光検出器	
4 0	染色剤供給部	
4 2	供給口	20
4 2 a	吐出口	
4 3	回収口	
4 5	染色剤	
5 0	制御部	
5 1	第 1 の焦点可変モード	
5 2	第 2 の焦点可変モード	
6 0、6 0 C	レーザ発振器	
6 5、6 5 C	光学部品	
6 6、6 6 C	ダイクロイックミラー	
7 0	画像処理部	30
8 1	角度検出器	
8 2	リニアスケール	
1 0 2	多光子レーザ顕微鏡	
1 1 2	消化管	
1 1 3	消化管の内壁面（粘膜表面）	
1 1 3 a	凹凸部位	
1 1 4	消化管の軸	
1 2 0	上皮	
1 2 1	上皮細胞	
1 2 5	上皮細胞の核	40
1 2 6	上皮細胞の細胞質	
1 3 0	腺	
1 3 1	腺細胞	
1 3 2	毛細血管	
1 3 3	結合組織	
1 3 5	腺細胞の核	
1 3 6	腺細胞の細胞質	
1 3 7	基底膜	
1 3 8	陰窩（いんか）	
1 5 2	がん細胞集団	50

- 160 粘膜筋板
- A、B 染色剤
- P、P1、P2、P3 撮像領域
- Pa、Pb 撮像領域の重なった領域
- L レーザ
- R 周方向（回転方向）
- S 閉じた空間
- X 軸方向

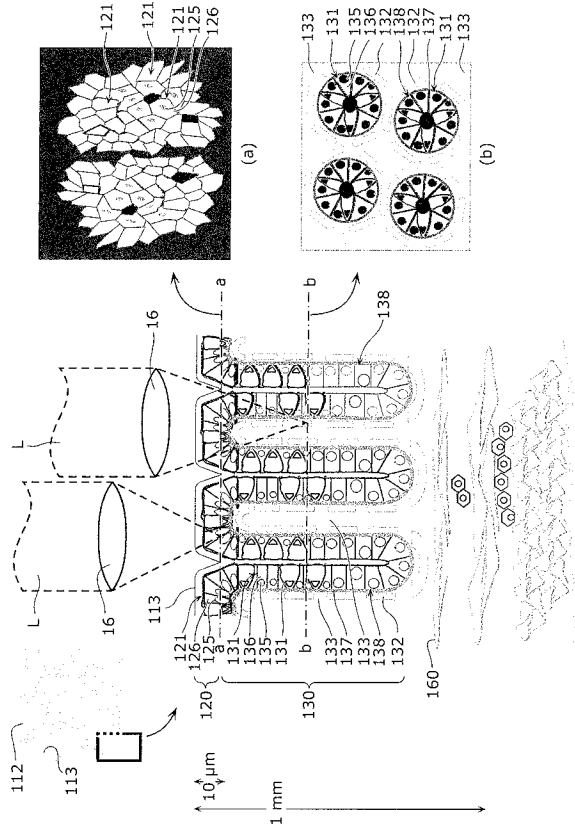
【図1】



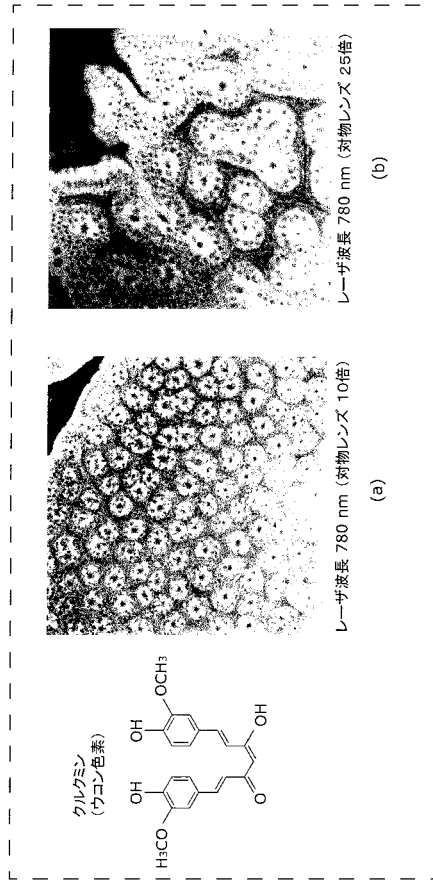
【図2】



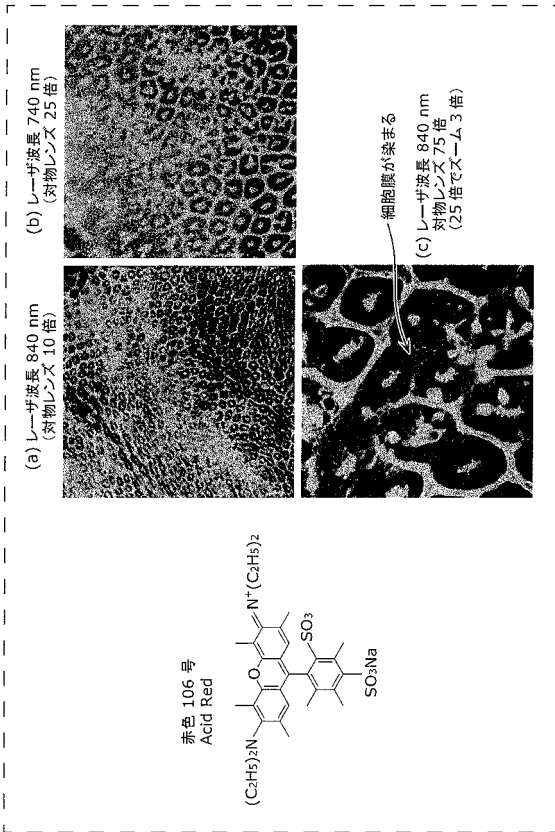
【 図 3 】



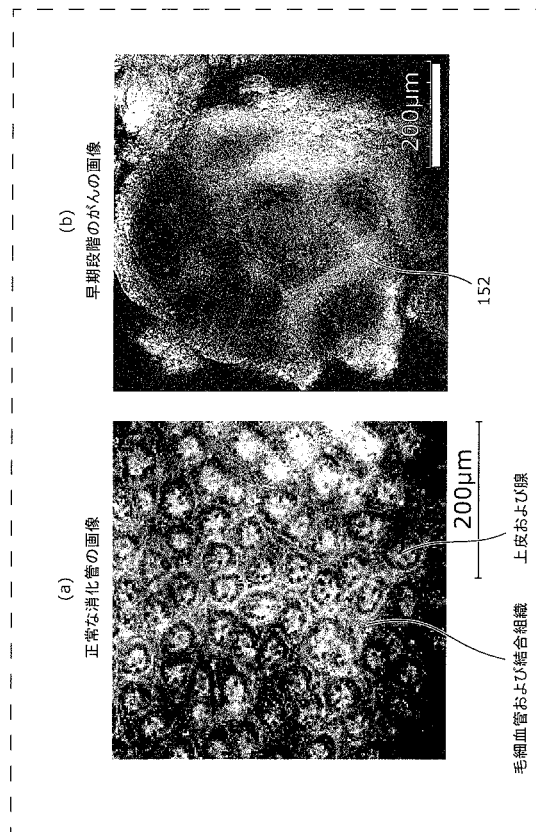
【 図 4 】



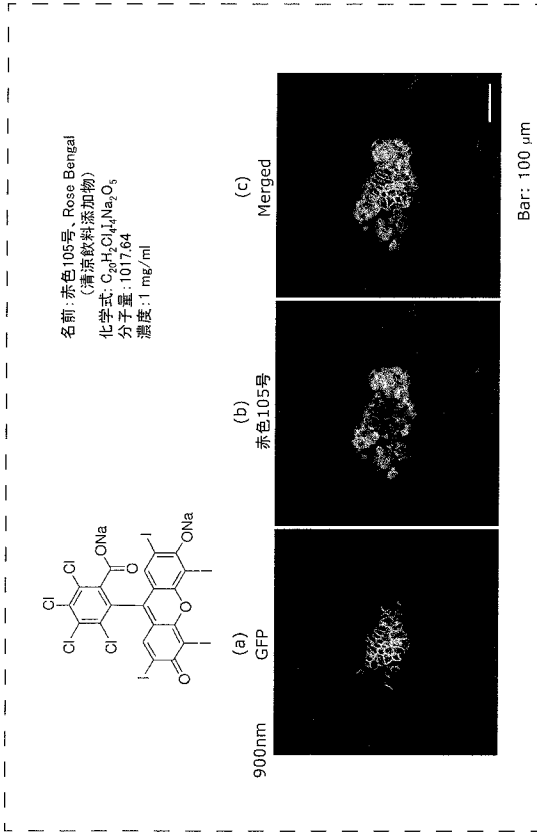
【 図 5 】



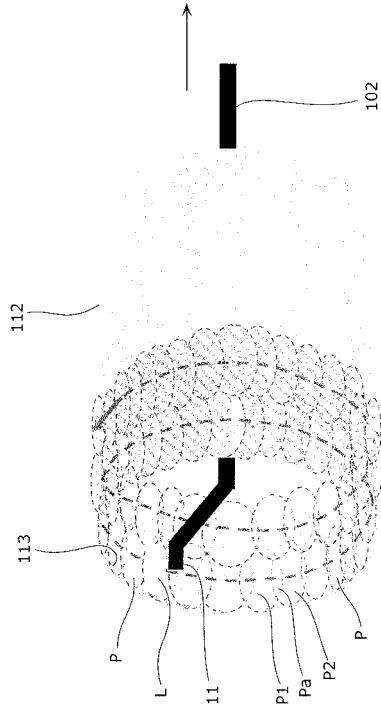
【 図 6 】



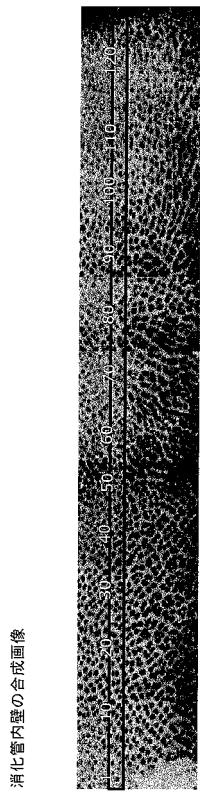
【 図 7 】



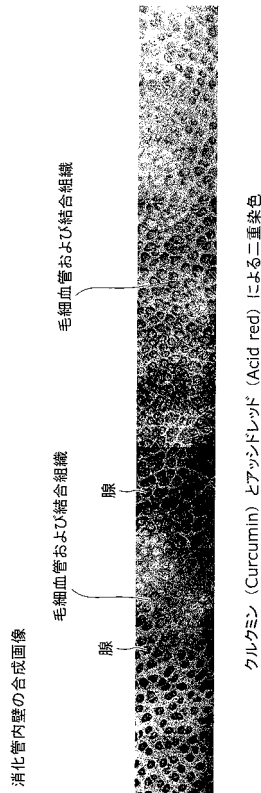
【 図 8 】



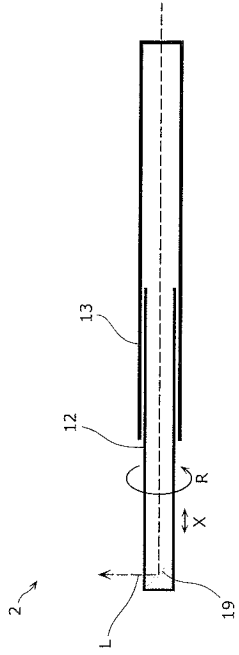
【 図 9 】



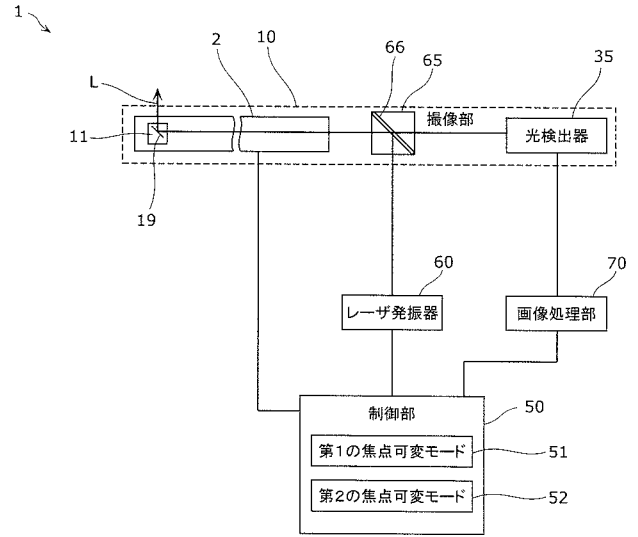
【 図 10 A 】



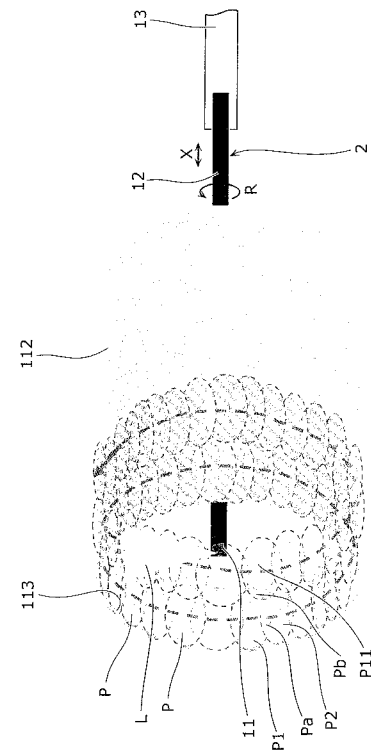
【図14】



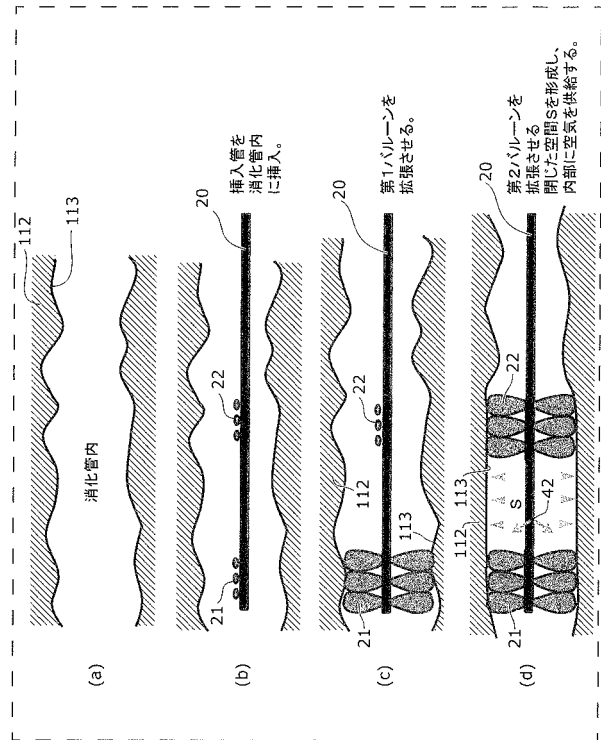
【図15】



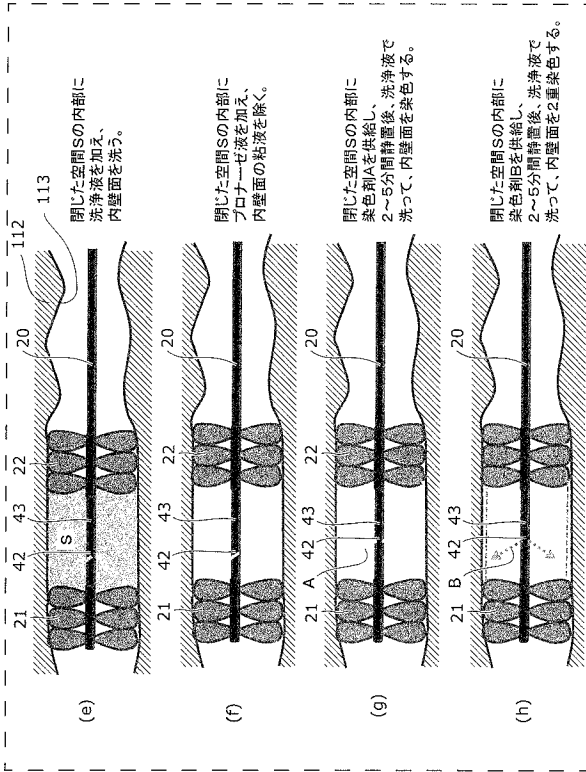
【図16】



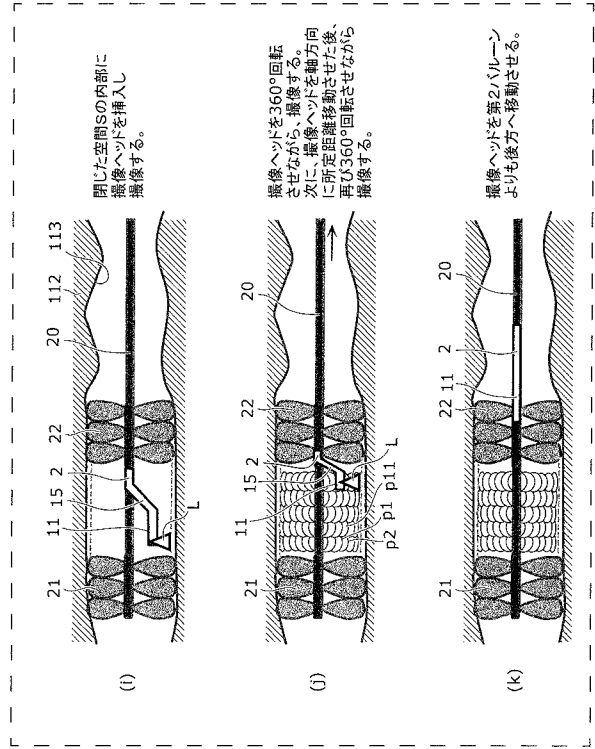
【図17A】



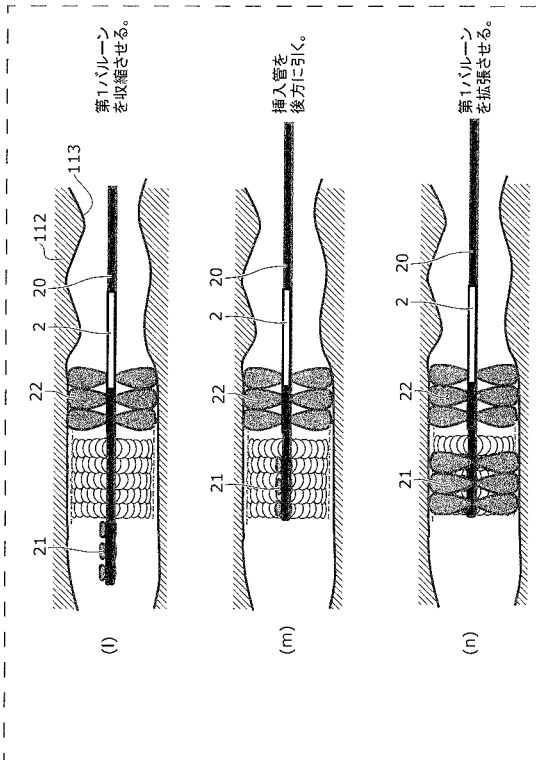
【図 17B】



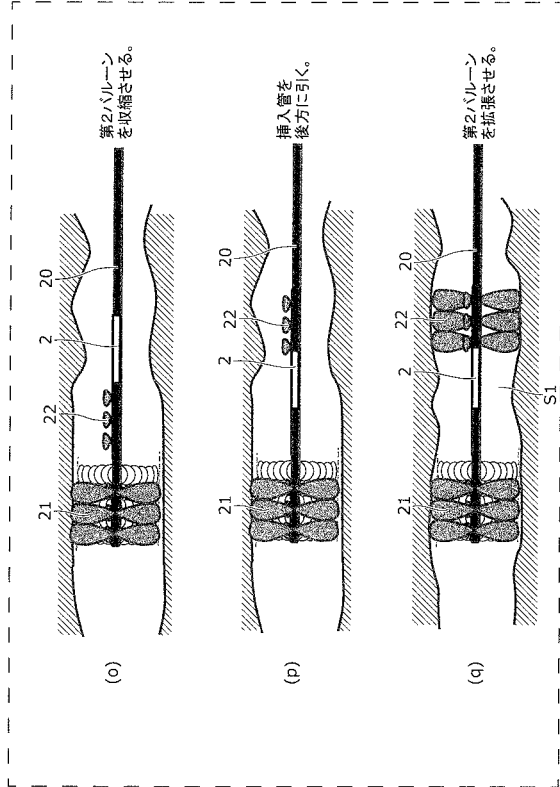
【図 17C】



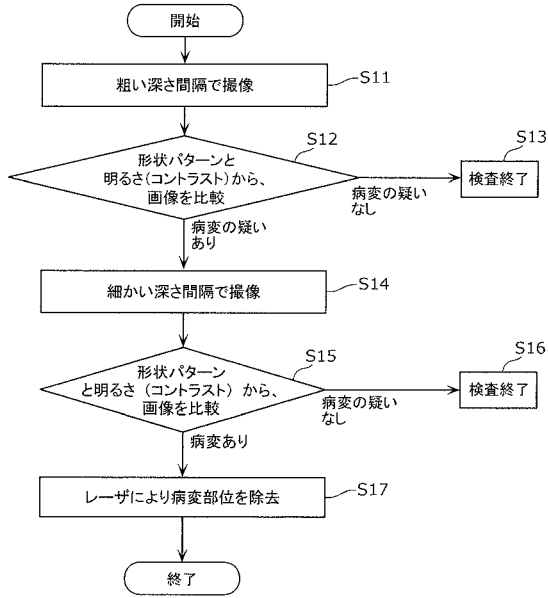
【図 17D】



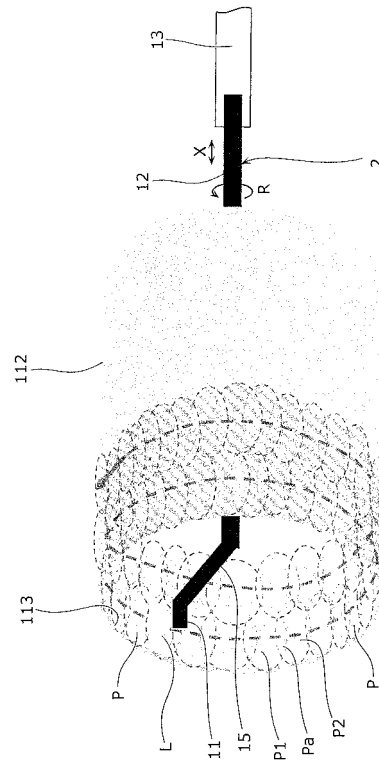
【図 17E】



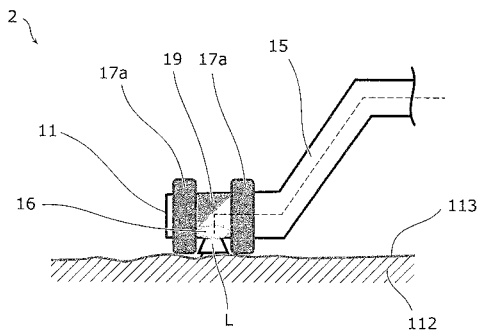
【図 18】



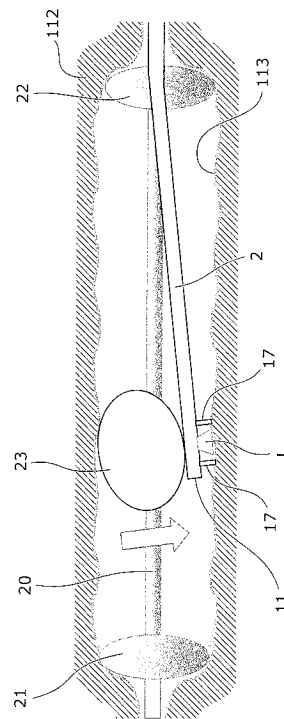
【図 19】



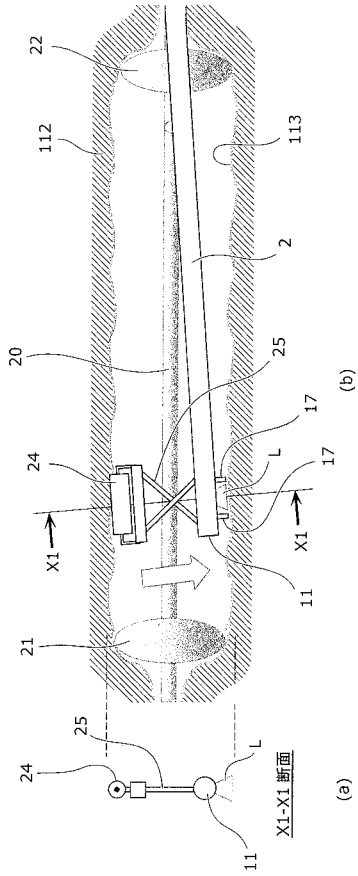
【図 20】



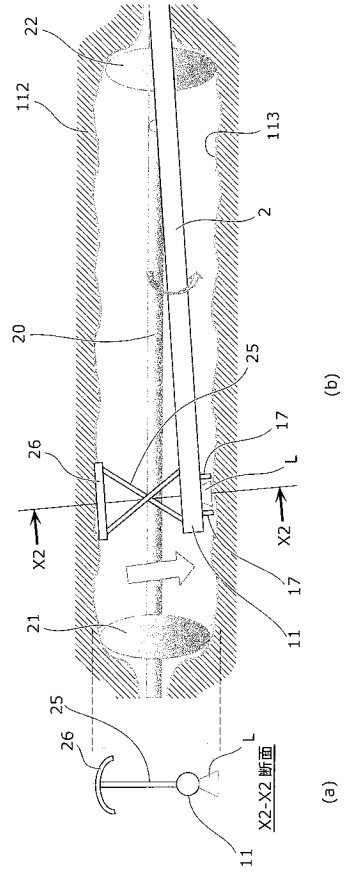
【図 21】



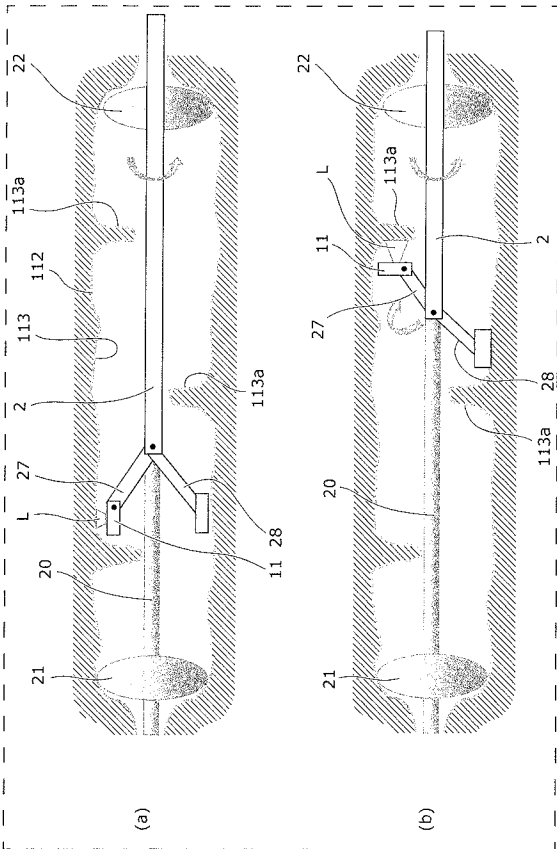
【 図 2 2 】



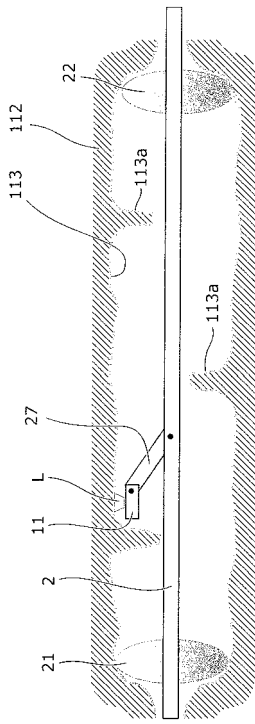
【 図 2 3 】



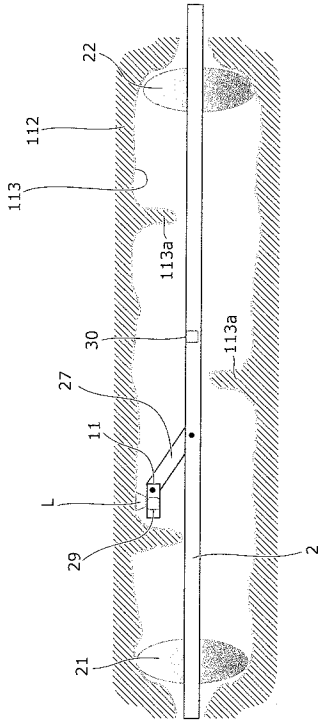
【 図 2 4 】



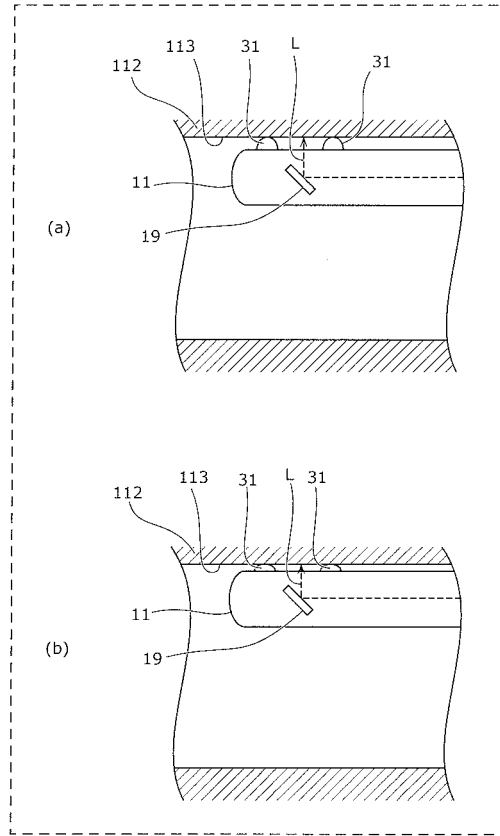
【 図 2 5 】



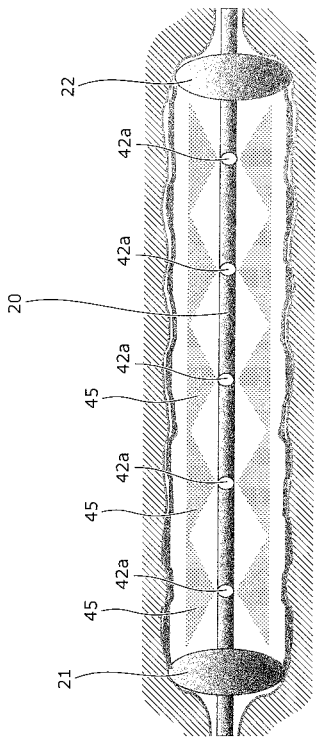
【 図 2 6 】



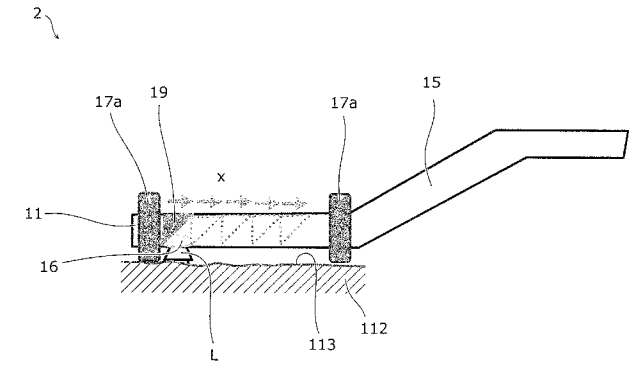
【 図 2 7 】



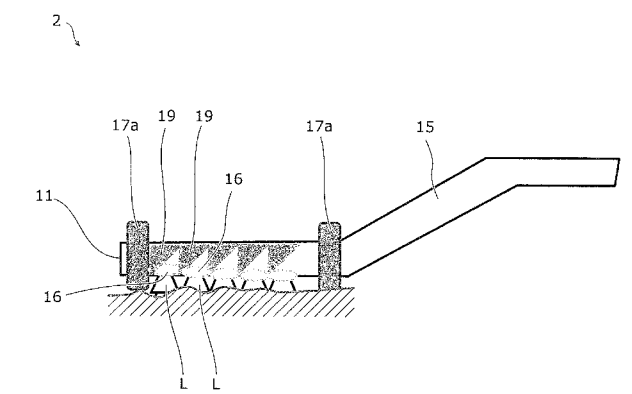
【 図 2 8 】



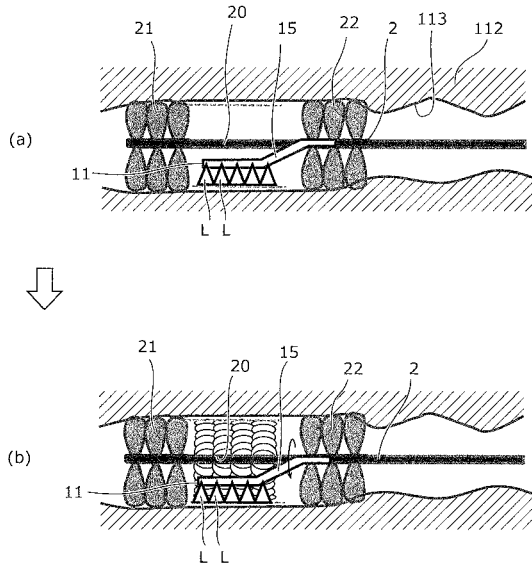
【 図 2 9 】



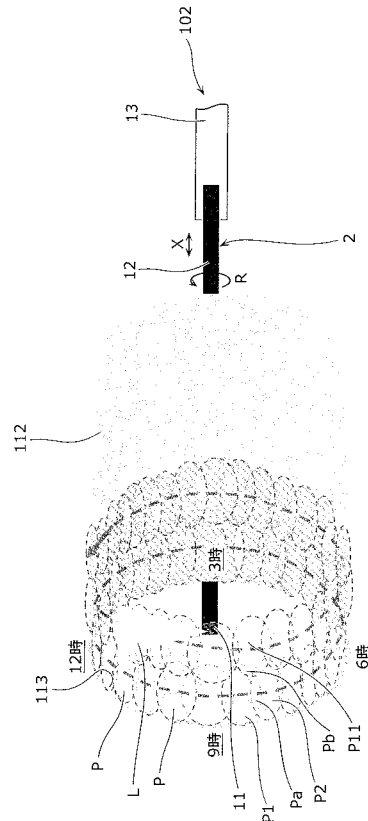
【 図 3 0 】



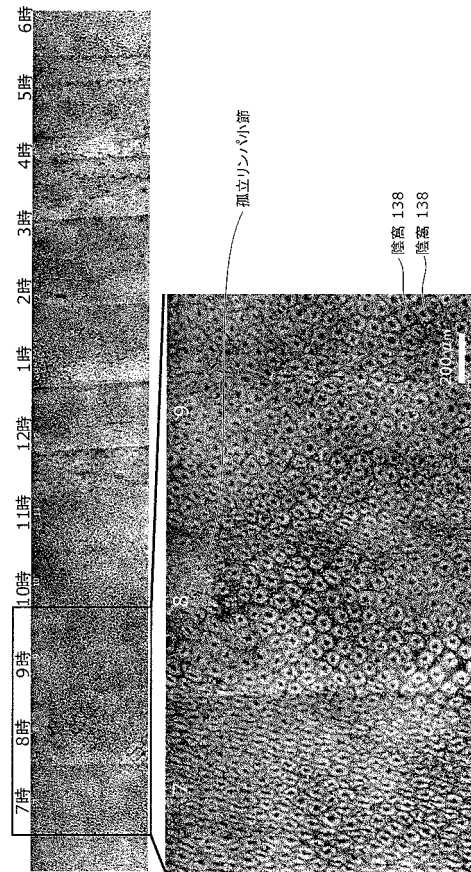
【図 3 1】



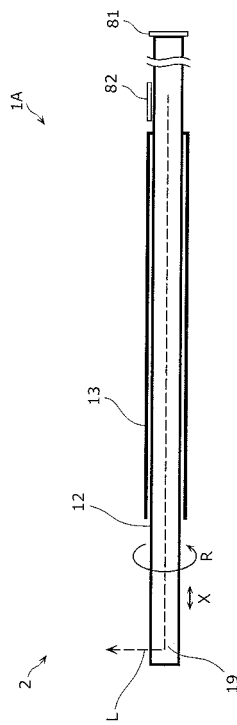
【図 3 2 A】



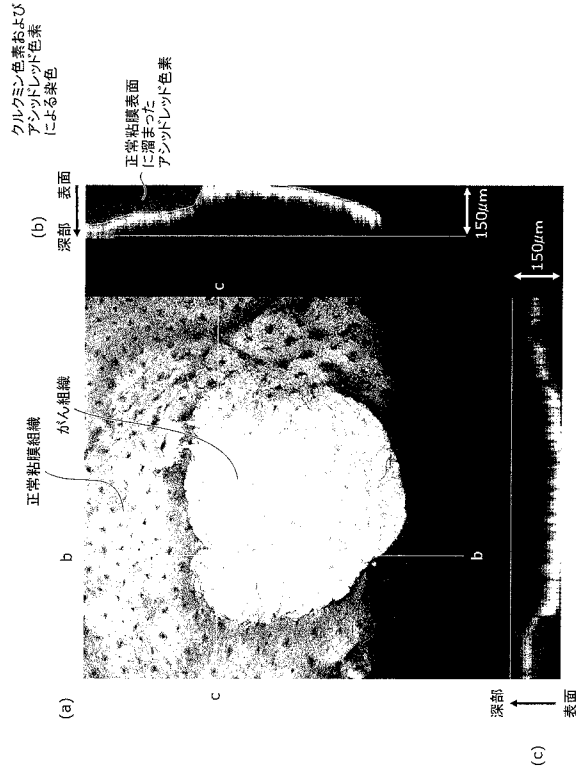
【図 3 2 B】



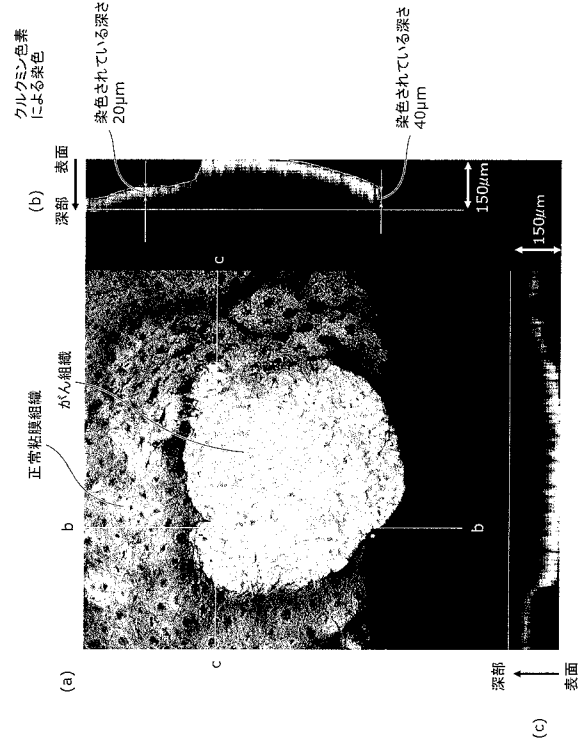
【図 3 3】



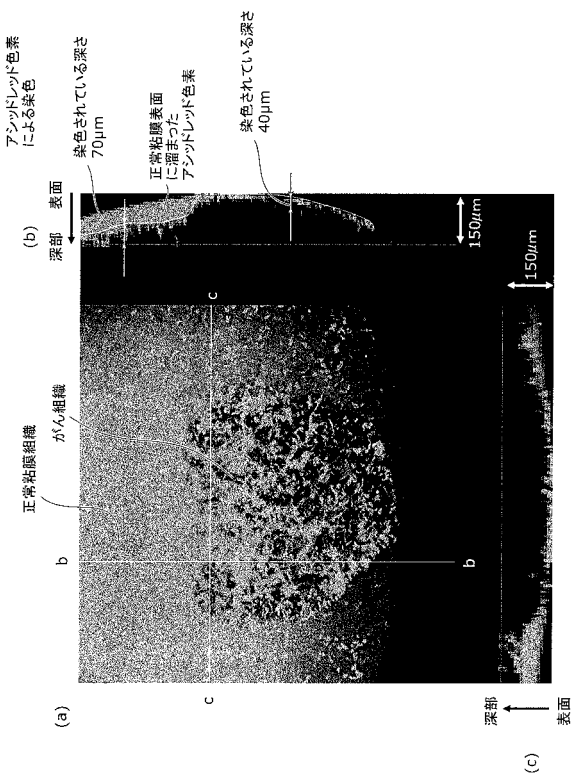
【図 3 4 A】



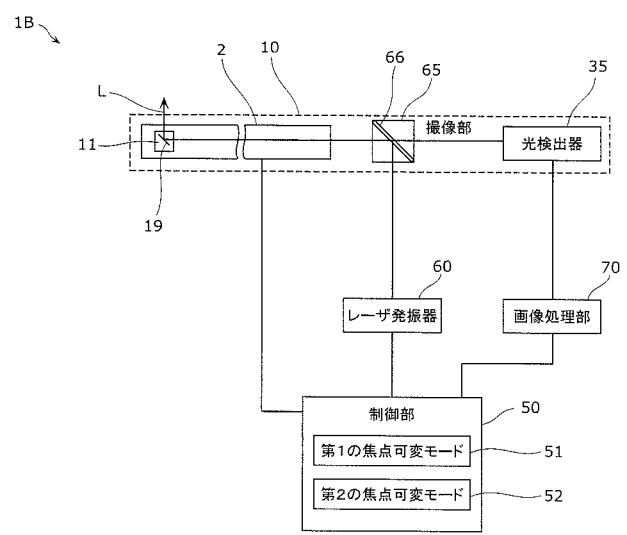
【図 3 4 B】



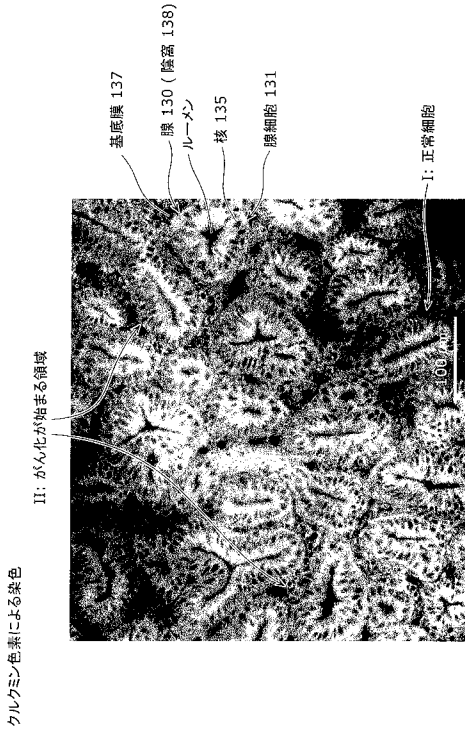
【図 3 4 C】



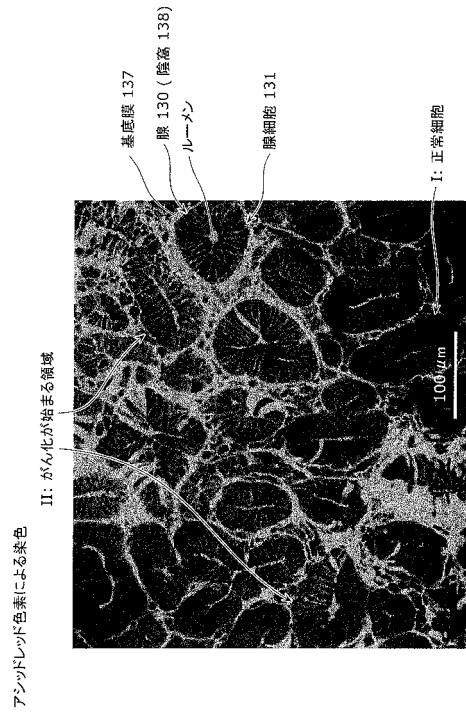
【図 3 5】



【図 3 6 A】



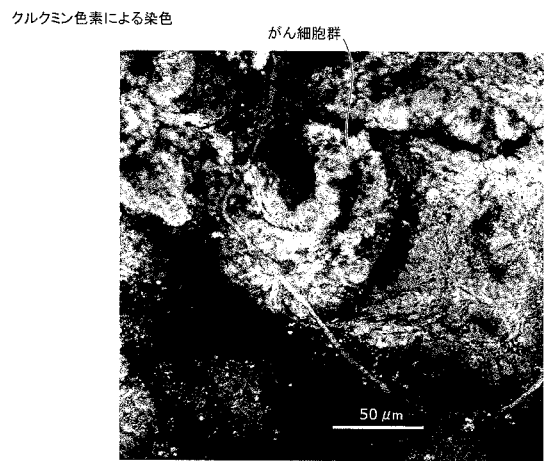
【図 3 6 B】



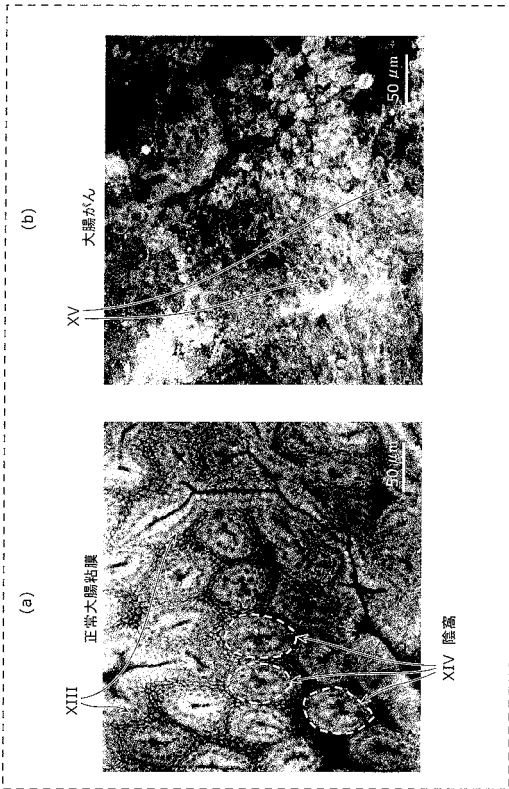
【図 3 6 C】



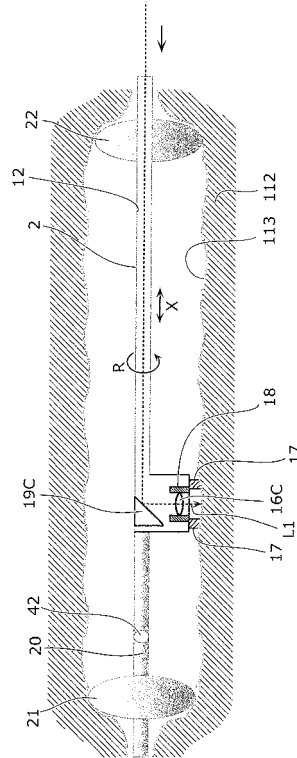
【図 3 7】



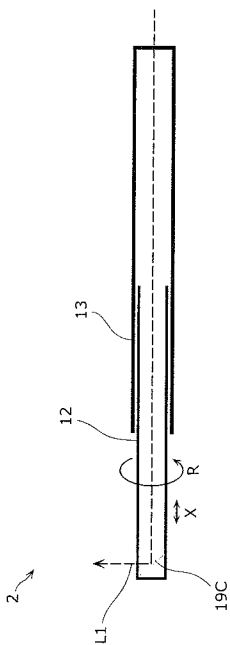
【図 4 2】



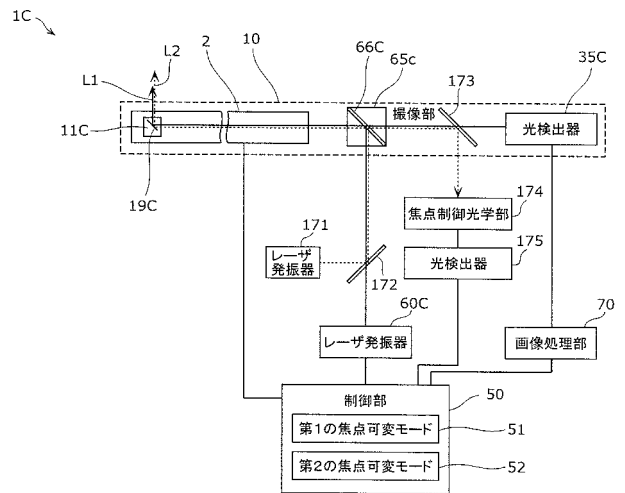
【図 4 3】



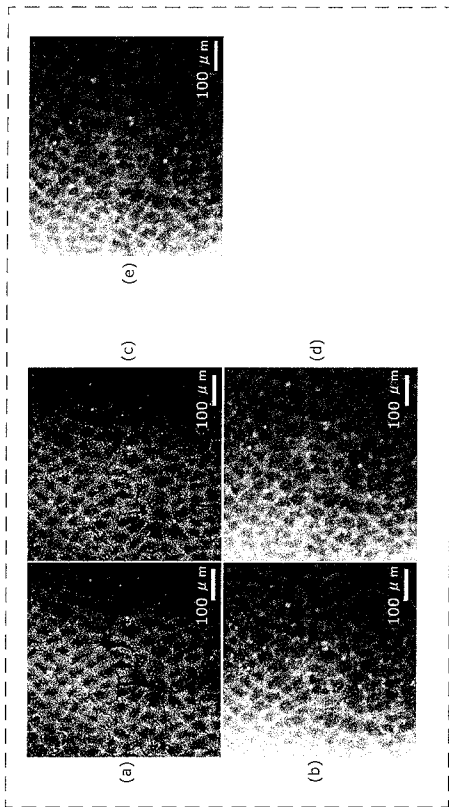
【図 4 4】



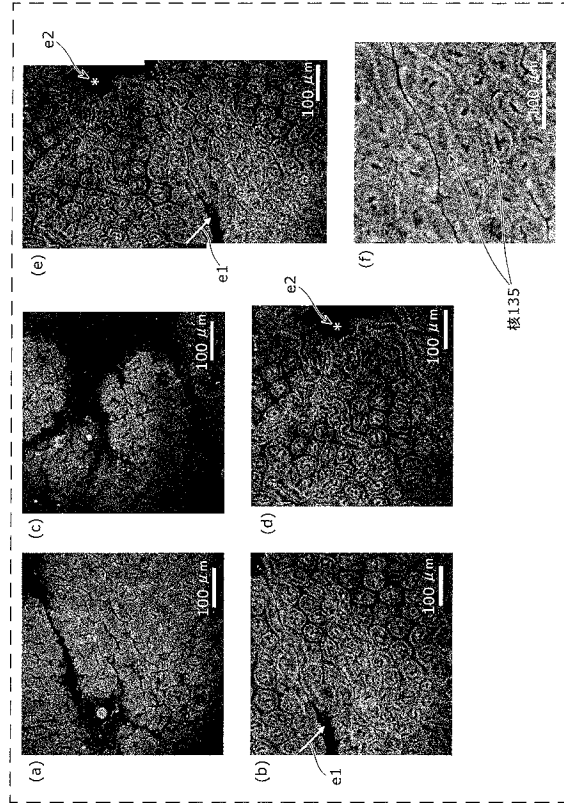
【図 4 5】



【 図 4 6 】



【 図 4 7 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成29年8月22日 (2017.8.22)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】明細書

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 発明の詳細な説明 】

【 技術分野 】

【 0 0 0 1 】

本発明は、生体内部を撮像するレーザ内視鏡装置に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

近年、生体内部（例えば消化管）の病変を確認する方法として、生体内部に内視鏡を挿入し、がん細胞などの病変の有無を確認する方法が知られている。

【 0 0 0 3 】

その一例として、特許文献1には、生体内部にある所定の細胞群を染色した後、染色した細胞群に多光子レーザを当て、生体内部の細胞形態を撮像する方法が記載されている。この方法によれば、染色された細胞群が多光子レーザを当てることで蛍光を発生するので、生体内部の細胞形態の鮮明な画像を得ることができる。これにより、がん細胞などの病変の有無を的確に確認することができる。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 4 】

【 特許文献 1 】国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 7 7 0 3 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、特許文献1に記載されている方法では、得られた画像が生体内部の局所的な領域を撮像したものであるため、撮像した領域内では病変の有無を確認することができない。また、検査を受ける者の立場からすれば、撮像した領域以外における病変の有無を把握することができず不安が残る。

【0006】

本発明は、上述した課題を解決するものであり、生体の内部の細胞形態を広範囲に漏れなく撮像することができるレーザ内視鏡装置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】

【0007】

上記目的を達成するために、本発明の一態様に係るレーザ内視鏡装置は、生体の内部に挿入される撮像ヘッドを有し、前記撮像ヘッドを介して前記生体にレーザを当てることで前記生体を撮像する撮像部と、前記撮像ヘッドを前記生体の細胞表面に対して一定距離を保った状態で走査するように制御する制御部と、前記撮像部により撮像した画像を処理する画像処理部とを備え、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域における腺および/または陰窩の画像を互いに重ね合わせて合成画像を生成する。

【0008】

本態様によれば、生体の内部の細胞形態を広範囲で漏れなく撮像することができる。また、本態様によれば、撮像で得られる複数の画像の品質が安定し、複数の画像を合成した場合にムラの少ない合成画像を得ることができる。

また、上記目的を達成するために、本発明の一態様に係るレーザ内視鏡装置は、生体の内部に挿入される撮像ヘッドを有し、前記撮像ヘッドを介して前記生体にレーザを当てることで前記生体を撮像する撮像部と、前記撮像ヘッドを前記生体の消化管の内壁面に対して一定距離を保った状態で、前記消化管の全内周を走査するとともに、前記消化管の管路方向に移動するように制御する制御部と、前記撮像部により撮像した画像を処理する画像処理部とを備え、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて、前記消化管の前記管路方向に移動した撮像範囲における全内周のパノラマの合成画像を生成する。

本態様によれば、生体の内部の細胞形態を広範囲で漏れなく撮像することができる。また、本態様によれば、撮像で得られる複数の画像の品質が安定し、複数の画像を合成した場合にムラの少ない合成画像を得ることができる。また、本態様によれば、パノラマ画像により、消化管の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

【0009】

例えば、前記レーザは、多光子レーザまたは共焦点レーザであり、前記撮像ヘッドは、対物レンズと、前記対物レンズの焦点位置を前記生体の細胞表面より深さ方向に変えることのできる焦点可変部を備え、前記制御部は、前記焦点可変部を作動させることで、前記焦点位置を変え、前記撮像部は、前記生体の内部の内壁面から10 μ m以上1000 μ m以下の深さのうち、所定深さにおける前記撮像領域を撮像し、前記画像処理部は、前記所定深さにおける前記合成画像を生成してもよい。

【0010】

本態様によれば、内壁面から10 μ m以上1000 μ m以下の所定深さにおける生体の内部の細胞形態を広範囲で漏れなく撮像することができる。

【0011】

【0012】

【0013】

例えば、前記撮像ヘッドは、前記生体に対向して配置される対物レンズと、前記対物レンズと前記生体との間の空間の周囲に設けられるスペーサとを有し、前記制御部は、前記スペーサが前記生体に当接するように前記撮像ヘッドを移動制御することで、前記一定距離を維持してもよい。

【0014】

本態様によれば、生体と対物レンズとの距離が一定になり、レンズのピント合わせを高精度に行うことができるので、鮮明な画像を得ることができる。

【0015】

【0016】

【0017】

例えば、前記生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を有し、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記生体の消化管の軸を中心に回転するように制御し、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの回転に伴って撮像する複数の撮像領域を、回転方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて前記合成画像を生成してもよい。

【0018】

本態様によれば、染色された細胞群の鮮明な画像を得ることができる。また、本態様によれば、消化管の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

例えば、前記生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部と、前記生体の消化管の軸方向において前記撮像ヘッドの前後に配置され、かつ、膨張することで前記消化管内に閉空間を形成する第1および第2のバルーンと、を有し、前記染色剤供給部は、前記閉空間内に流体を供給する供給口と、前記閉空間内に流入された前記流体を回収する回収口と、を有し、前記制御部は、前記閉空間内で前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に回転するように制御し、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの回転に伴って撮像する複数の撮像領域を、回転方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記撮像領域における前記腺、前記陰窩または孤立リンパ小節を目印とし、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて前記合成画像を生成してもよい。

本態様によれば、染色された細胞群の鮮明な画像を得ることができる。また、本態様によれば、消化管の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

【0019】

例えば、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に公転するように制御してもよい。

【0020】

本態様によれば、撮像領域と消化管内壁の位置とを対応づけしながら、漏れなく撮像することができる。

【0021】

例えば、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に螺旋方向に移動するように制御してもよい。

【0022】

本態様によれば、消化管の内壁を連続的に短時間で撮像することができる。

【0023】

例えば、前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の管路方向に沿って移動するように制御し、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、前記管路方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて、前記管路方向における前記合成画像を生成してもよい。

【0024】

本態様によれば、消化管の管路方向における病変の存在する位置（座標）を把握するこ

とができる。

【0025】

例えば、前記染色剤供給部は、がん細胞を特異的に染色する染色剤および通常細胞を特異的に染色する染色剤を、前記生体の内部に供給し、前記撮像部は、前記焦点位置の変更に伴って深さの異なる複数の撮像領域を撮像し、前記画像処理部は、前記撮像部の撮像により得られた複数の画像を前記焦点位置に対応させて配置することで、前記生体の内部の立体画像または前記立体画像の断面画像を生成し、前記制御部は、前記立体画像または前記断面画像に基づき、前記がん細胞を特異的に染色する染色剤の浸透深さと、前記通常細胞を特異的に染色する染色剤の浸透深さを比較することで、がんの進行度を判定してもよい。

【0026】

本態様によれば、所定深さにおける生体内部の細胞形態を把握し、がんの進行度を判定することができる。

【0027】

例えば、前記制御部は、前記焦点位置を第1のピッチで変更させる第1の焦点可変モードと、前記第1のピッチよりも小さいピッチである第2のピッチで前記焦点位置を変更させる第2の焦点可変モードとを有し、前記第1の焦点可変モードにおいて前記撮像を行った後、前記撮像により得た画像の中に病変の疑いがある部分が存在する場合に、前記病変の疑いがある部分の画像を撮像した際の焦点位置の近辺において、前記第2の焦点可変モードで前記撮像を行ってもよい。

【0028】

本態様によれば、撮像時間を短縮しつつ網羅的な撮像を行うことができる。

【0029】

例えば、前記制御部は、病変がない状態にある正常細胞の画像を予め記憶し、前記第1の焦点可変モードで得た画像と前記正常細胞の画像とを、形状および明るさのうちの少なくとも一方について比較し、前記病変の疑いを判断してもよい。

【0030】

本態様によれば、病変の疑いを短時間で客観的に判断することができる。

【0031】

例えば、前記制御部は、前記撮像部により得られた画像の中に病変した細胞が存在する場合に、撮像時よりも前記レーザーの出力を上げ、前記病変した細胞に前記出力を上げたレーザーを当て、前記病変した細胞を除去してもよい。

【0032】

本態様によれば、病変した細胞を早期にかつ確実に除去することができる。

【0033】

【0034】

【0035】

【0036】

【0037】

例えば、さらに、前記生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、前記撮像部は、前記染色剤供給部により2色以上に染色された前記細胞群を撮像してもよい。

【0038】

本態様によれば、2色以上に染色された細胞群の鮮明な画像を得ることができる。また、例えば、消化管の内壁における複数の組織を一つの画像内で同時に確認することができる。

【0039】

【0040】

【0041】

例えば、前記染色剤は、クルクミン (Curcumin) 類およびアシッドレッド (Acid Red) の両方を含む染色剤、または、クルクミン (Curcumin) 類を含む染色剤とアシッドレッド (Acid Red) を含む染色剤とによる2つの染色剤であってもよい。

【0042】

本態様によれば、生体内部の細胞群を確実に2色に染色することができ、鮮明な画像を得ることができる。

【0043】

例えば、前記染色剤は、クルクミン (Curcumin) 類およびファストグリーン FCF (Fast Green FCF) の両方を含む染色剤、または、クルクミン (Curcumin) 類を含む染色剤とファストグリーン FCF (Fast Green FCF) を含む染色剤とによる2つの染色剤であってもよい。

【0044】

本態様によれば、生体内部の細胞群を確実に2色に染色することができ、鮮明な画像を得ることができる。

【0045】

【0046】

【0047】

例えば、前記染色剤は、前記生体の内部の細胞群のうち、がん細胞の周辺に位置する前記がん細胞以外のがん細胞周辺細胞群を特異的に有彩色に染色するローズベンガル (Rose Bengal) を含む染色剤であってもよい。

【0048】

本態様によれば、がん細胞の周辺に位置するがん細胞周辺細胞群の鮮明な画像を確実に得ることができる。

【0049】

【0050】

【0060】

【発明の効果】

【0061】

本発明によれば、生体の内部の細胞形態を広範囲に漏れなく撮像することができるレーザー内視鏡装置を提供することができる。

【0062】

また、本発明の主要構成によれば、病変が小さすぎて現行内視鏡ではその存在にさえ気づかない超早期がん (直径0.2mm~1mm) のような微細病変を、偶然にではなく、広範囲にわたって網羅的に検出することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図1】図1は、消化管の一例である大腸の細胞の配列を示す模式図

【図2】図2は、消化管に発生するがん細胞を模式的に示す図

【図3】図3は、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管の内壁を撮像する様子を示す模式図

【図4】図4は、クルクミンを含む染色剤で上皮細胞および腺細胞を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて上皮細胞および腺細胞等を撮像した場合の画像

【図5】図5は、アシッドレッドを含む染色剤で毛細血管および結合組織を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて毛細血管および結合組織等を撮像した場合の画像

【図6】図6は、クルクミンを含む染色剤とアシッドレッドを含む染色剤とで消化管の内壁を二重染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管の内壁を撮像した場合の画像

【図7】図7は、ローズベンガルを含む染色剤で消化管の内壁を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管の内壁を撮像した場合の画像

【図8】図8は、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管の内壁を全周性に撮像する様子を示す模式図

【図 9】図 9 は、アシッドレッドを含む染色剤で染色した消化管の内壁の合成画像

【図 10 A】図 10 A は、クルクミンを含む染色剤とアシッドレッドを含む染色剤で染色した消化管の内壁の合成画像

【図 10 B】図 10 B は、消化管内壁のパノラマ画像を立体再構築した一例を示す図

【図 11】図 11 は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置において、消化管内に挿入管を挿入した後の状態を示す図

【図 12】図 12 は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置において、染色剤を供給するための染色剤供給部の一例を示す図

【図 13】図 13 の (a) は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置を用いて消化管の内壁を平坦化する様子を示す図であり、図 13 の (b) はレーザ内視鏡装置の先端側の端部を示す模式図

【図 14】図 14 は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置における内視鏡の全体を示す概略図

【図 15】図 15 は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置の制御構成を示すブロック図

【図 16】図 16 は、実施の形態 1 に係るレーザ顕微鏡を用いて消化管の内壁を撮像する様子を示す模式図

【図 17 A】図 17 A は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図 17 B】図 17 B は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図 17 C】図 17 C は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図 17 D】図 17 D は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図 17 E】図 17 E は、実施の形態 1 に係るレーザ内視鏡装置の動作を説明する図

【図 18】図 18 は、レーザ内視鏡装置の動作の一例を示すフローチャート

【図 19】図 19 は、実施の形態 1 の変形例 1 におけるレーザ内視鏡装置を用いてパノラマ画像を生成する模式図

【図 20】図 20 は、実施の形態 1 の変形例 2 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 21】図 21 は、実施の形態 1 の変形例 3 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 22】図 22 は、実施の形態 1 の変形例 4 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 23】図 23 は、実施の形態 1 の変形例 5 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 24】図 24 は、実施の形態 1 の変形例 6 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 25】図 25 は、実施の形態 1 の変形例 7 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 26】図 26 は、実施の形態 1 の変形例 8 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 27】図 27 は、実施の形態 1 の変形例 9 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 28】図 28 は、実施の形態 1 の変形例 10 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を染色する模式図

【図 29】図 29 は、実施の形態 1 の変形例 11 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 30】図 30 は、実施の形態 1 の変形例 12 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 31】図 31 は、実施の形態 1 の変形例 12 におけるレーザ内視鏡装置を用いて生体内部を撮像する模式図

【図 32 A】図 32 A は、多光子レーザ顕微鏡を用いて消化管の内壁を全周性に撮像する様子を示す模式図

【図 3 2 B】図 3 2 B は、内壁面（粘膜表面）から深さ 50 μm の位置における細胞形態を示すパノラマ画像

【図 3 3】図 3 3 は、実施の形態 2 に係るレーザ内視鏡装置の内視鏡を示す図

【図 3 4 A】図 3 4 A は、内壁面（粘膜表面）から所定範囲の深さにおける細胞形態を示す 3 次元データ画像であって、クルクミン色素およびアシッドレッド色素の両方の色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 3 4 B】図 3 4 B は、内壁面（粘膜表面）から所定範囲の深さにおける細胞形態を示す 3 次元データ画像であって、クルクミン色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 3 4 C】図 3 4 C は、内壁面（粘膜表面）から所定範囲の深さにおける細胞形態を示す 3 次元データ画像であって、アシッドレッド色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 3 5】図 3 5 は、実施の形態 3 に係るレーザ内視鏡装置の制御構成を示すブロック図

【図 3 6 A】図 3 6 A は、内壁面（粘膜表面）から深さ 50 μm の位置における細胞形態を示す画像であって、クルクミン色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 3 6 B】図 3 6 B は、内壁面（粘膜表面）から深さ 50 μm の位置における細胞形態を示す画像であって、アシッドレッド色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 3 6 C】図 3 6 C は、内壁面（粘膜表面）から深さ 50 μm の位置における細胞形態を示す画像であって、クルクミン色素およびアシッドレッド色素の両方の色素によって染色された色領域を抽出した画像

【図 3 7】図 3 7 は、クルクミン色素で染色した、胃のがん細胞群を示す図

【図 3 8】図 3 8 は、共焦点レーザ顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）に垂直な方向から見て撮像した場合の画像

【図 3 9】図 3 9 は、共焦点レーザ顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）に対して右斜め上側から撮像した場合の画像

【図 4 0】図 4 0 は、共焦点レーザ顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）に対して左斜め上側から撮像した場合の画像

【図 4 1】図 4 1 は、共焦点レーザ顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）に対して右斜め上側から撮像した場合の画像

【図 4 2】図 4 2 は、溶解方法を至適化した染色剤にて染色された生体細胞を共焦点レーザ顕微鏡で撮像した画像であり、（a）は正常大腸粘膜、（b）は大腸がんを示す画像

【図 4 3】図 4 3 は、実施の形態 4 に係るレーザ内視鏡装置の内視鏡の先端側の端部を示す概略図

【図 4 4】図 4 4 は、内視鏡の全体を示す概略図

【図 4 5】図 4 5 は、レーザ内視鏡装置の制御構成を示すブロック図

【図 4 6】図 4 6 は、無染色の状態の大腸粘膜内面を、共焦点レーザ顕微鏡を用いて撮影した画像

【図 4 7】図 4 7 は、無染色の状態の大腸粘膜内面を、多光子レーザ顕微鏡を用いて撮影した画像

【発明を実施するための形態】

【0064】

（本発明の基礎となった知見 1）

本発明の基礎となった知見 1、知見 2、知見 3、知見 4、知見 5 および知見 6 のうち、まず、本発明の基礎となった知見 1、および、知見 1 に関する発明の主要構成について説明する。

【0065】

まず、生体の内部構造とがん細胞との関係について説明する。

【0066】

生体の内部には、消化管、呼吸器、腎泌尿器、子宮卵巢生殖器などの臓器や、脳脊髄神経などが含まれている。消化管としては、食道、胃、小腸、大腸などが挙げられる。

【0067】

図1は、消化管112の一例である大腸の細胞の配列を示す模式図である。例えば、大腸の内壁は、粘液を分泌する腺130と、腺130よりも内壁面（粘膜表面）113側で食物に接して水分を吸収する上皮120とにより構成されている。上皮120は、内壁面113に沿って並んだ複数の上皮細胞121により構成されている。上皮細胞121は、核125と細胞質126を有している。腺130は、上皮120の一部が窪んだ形状をしている。腺130は、複数の腺細胞131により構成され、腺細胞131は、核135と細胞質136を有している。腺130が窪んだ部分は、腺130の陰窩（いんか）と呼ばれる。上皮細胞121の内側および腺細胞131の周囲には、基底膜137、毛細血管132および結合組織133が形成されている。上皮細胞121の表面には、腺130から分泌された薄い粘液層が形成されており、上皮細胞121はこの粘液層により保護されている。

【0068】

生体の内部構造における核125、135の大きさ、核125、135のそれぞれの並び方、核135から基底膜137までの距離は、がんなどの病理診断をする上で重要な判断要素となる。

【0069】

図2は、消化管112に発生するがん細胞集団152を模式的に示す図である。消化管112に発生する早期段階のがん細胞集団152は、一般的に、消化管112の内壁面（粘膜表面）113から深さ約1mm以内の位置にて発生すると言われている。粘膜筋板160に到達して超える前の状態である早期段階のがん細胞集団152を、広範囲にわたり漏れなく発見することができれば、粘膜筋板160を超えて拡大し他の臓器に転移を発生する状態である進行がんにつながるケースを少なくすることができる。

【0070】

今回、がん細胞集団152をはじめとする生体の内部の病変を把握する試みとして、発明者らは、多光子レーザー顕微鏡（オリンパス社製FV1000MPE）を用いて生体の内部の細胞形態を撮像した。多光子レーザー顕微鏡とは、多光子励起過程を利用した蛍光顕微鏡である。なお、生体としてはマウスを用いた。

【0071】

図3は、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管112の内壁を撮像する様子を示す模式図である。図3に示すように、多光子レーザー顕微鏡の対物レンズ16は、撮像対象である消化管112の内壁にレーザーLを照射するため、消化管112の内壁面113に対向して配置される。

【0072】

主に上皮細胞121を撮像する場合は、対物レンズ16の焦点が内壁面（粘膜表面）113に結ばれるように、対物レンズ16を配置する。これにより、上皮細胞121等は、図3のa-aラインで切断した模式図である図3の(a)のように表れる。また、主に腺細胞131、毛細血管132および結合組織133を撮像する場合は、対物レンズ16の焦点が内壁面（粘膜表面）113よりも10μm以上深い位置に結ばれるように、対物レンズ16を配置する。これにより、腺細胞131、毛細血管132および結合組織133は、図3のb-bラインで切断した模式図である図3の(b)のように表れる。このように、多光子レーザー顕微鏡の対物レンズ16の焦点位置を変えることで、消化管112における上皮細胞121、腺細胞131、毛細血管132および結合組織133を撮像することができる。

【0073】

また、発明者らは、多光子レーザー顕微鏡を用いて生体内部の細胞形態を撮像するにあたり、可食性の色素を含む染色剤を用いて生体（マウス）を有彩色に染色して撮像を行った。染色剤を用いることで、消化管112の上皮細胞121、腺細胞131、毛細血管132および結合組織133を選択的に染色することができる。なお、可食性の色素とは、自然色素または人工合成色素のうち、人への投与が許可されている色素（例えば食品着色用の色素）である。

【0074】

図4に示す画像は、クルクミン(Curcumin)を含む染色剤で上皮細胞121および腺細胞131を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて上皮細胞121および腺細胞131等を撮像した場合の画像である。なお、レーザーの波長は780nmとし、対物レンズの倍率は(a)が10倍、(b)が25倍とした。図5示す画像は、アシッドレッド(Acid Red:赤色106号)を含む染色剤で毛細血管132および結合組織133を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて毛細血管132および結合組織133等を撮像した場合の画像である。なお、レーザーの波長は840nmとし、対物レンズの倍率は、(a)が10倍、(b)が25倍、(c)が75倍(25倍でズーム3倍)とした。なお、クルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液(原液5%)を生理食塩水で1/5~1/5000希釈したものを用いることができ、染色時間はそれぞれ2~5分間程度である。図4は白黒であるが本来カラー画像であり、染色剤により、上皮および腺部分は緑の蛍光色に、毛細血管および結合組織は、蛍光色がなく暗い緑色に分離して表現することができる。この蛍光色は、実際の蛍光を視覚的に判断しやすい色に画像上で補正を行って表現している。

【0075】

図4および図5に示すように、染色剤を用いて生体の内部の細胞群を染色して撮像すると、鮮明な細胞群の画像を得ることができる。

【0076】

また、発明者らは、今回新たな試みとして、染色剤を用いて生体を染色するにあたり、2種類の染色剤を用いて各細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色し、撮像を行った。具体的には、クルクミンを含む染色剤、および、アシッドレッドを含む染色剤を用いて生体を染色した。以下、2つの染色剤を用いて生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な2色以上の有彩色に染色することを「二重染色」と呼ぶ。

【0077】

図6に示す画像は、クルクミンを含む染色剤とアシッドレッドを含む染色剤とで消化管112の内壁を二重染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管112の内壁を撮像した場合の画像である。そのうち、(a)は正常な消化管112を示す画像であり、(b)は、早期段階の大腸のがん細胞集団152が形成された消化管112を示す画像である。なお、(a)に示す画像の倍率は、(b)に示す画像の1.5倍の倍率で撮像したものである。

【0078】

なお、クルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液(原液5%)を生理食塩水で1/10希釈したものを用いた。アシッドレッドを含む染色剤としては、アシッドレッド溶液(原液10mg/mL)をそのまま用いた。染色時間はそれぞれ2~5分間とした。ここでクルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液(原液5%)を生理食塩水で1/5~1/5000希釈したもの、アシッドレッドを含む染色剤としては、アシッドレッド溶液(原液10mg/mL)をそのままの濃度1~1/1000希釈した濃度でも染色をすることができる。

【0079】

図6の(a)に示すように、生体の内部の細胞群を二重染色した後、撮像することで、消化管112の内壁における上皮、腺、毛細血管または結合組織などの複数の組織を一つの画像内で同時に確認することができる。図6は白黒であるが本来カラー画像であり、染色剤による染色傾向の違いにより、上皮および腺部分は緑の蛍光色に、毛細血管および結合組織は薄い赤色からオレンジ色に近い蛍光色であり、1つの染色剤による染色の場合に比べて、より鮮明に上皮および腺部分と、毛細血管および結合組織を分離して表現することができる。このクルクミン溶液の染色による蛍光色は緑色に、アシッドレッド溶液の染色による蛍光色は赤色に表示して、実際の蛍光を視覚的に判断しやすい色に画像上で補正を行って表現している。また、図6の(b)に示すように、(a)と(b)に表された細

胞群の形状や明るさを比べることで、消化管 1 1 2 が正常な状態にあるか、または、がんなどの病変が発生しているかを確認することができる。

【 0 0 8 0 】

なお、二重染色を行うための染色剤としては、上記に示した他に、クルクミンを含む染色剤とファストグリーン F C F (F a s t G r e e n F C F) を含む染色剤とを用いることもできる。その場合、クルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液 (原液 5 %) を生理食塩水で 1 / 1 0 希釈したものを、ファストグリーン F C F を含む染色剤としては、ファストグリーン F C F 溶液 (原液 1 0 m g / m L) をそのまま用いればよい。染色時間はそれぞれ 2 ~ 5 分間とすればよい。ここでクルクミンを含む染色剤としては、クルクミン溶液 (原液 5 %) を生理食塩水で 1 / 5 ~ 1 / 5 0 0 0 希釈したもの、ファストグリーン F C F を含む染色剤としては、ファストグリーン F C F 溶液 (原液 1 0 m g / m L) をそのままの濃度 1 ~ 1 / 1 0 0 0 希釈した濃度でも染色をすることができる。

【 0 0 8 1 】

また、発明者らは、染色剤を用いて生体を染色するにあたり、がん細胞集団 1 5 2 の周辺に位置するがん細胞以外のがん細胞周辺細胞群を特異的に有彩色に染色する染色剤を用いて生体の内部の細胞群を選択的に染色し、撮像を行った。具体的には、ローズベンガル (R o s e B e n g a l) を含む染色剤を用いて生体を染色した。

【 0 0 8 2 】

図 7 の (a) は、緑色蛍光タンパク質である G F P を利用してがん細胞だけから発する蛍光を撮像した画像である。図 7 の (b) は、ローズベンガルを含む染色剤で消化管 1 1 2 の内壁を染色した後、多光子レーザー顕微鏡を用いて消化管 1 1 2 の内壁を撮像した場合の画像である。図 7 の (c) は、(a) と (b) を合成した画像であり、実際の画像では (a) は緑色蛍光色、(b) は赤色蛍光色であり、はっきりとがん細胞周辺細胞群だけを識別することができるものである。

【 0 0 8 3 】

図 7 の (b) に示すように、生体の内部の細胞群のうち、(a) に示すがん細胞集団 1 5 2 の周囲に位置するがん細胞周辺細胞群による蛍光を得られることから、その周辺の細胞群を撮像することで、消化管 1 1 2 にがんが発生しているかを確認することができる。この画像を利用することにより、がん細胞だけでなくがん細胞除去処置後の再発防止のための処置範囲を決める際に有効となる。例えば、図 7 の (b) に示すがん細胞周辺の細胞群をがん細胞およびがん細胞側から半分の長さのがん細胞周辺の細胞群までを除去するなどの基準を決めて処置をすることで、患者にとってより安全な処置をすることができる。

【 0 0 8 4 】

またさらに、発明者らは、多光子レーザー顕微鏡を用いて生体の内部の細胞形態を撮像し、撮像した複数の画像を重ね合わせて合成画像を作成することを試みた。

【 0 0 8 5 】

図 8 は、多光子レーザー顕微鏡 1 0 2 を用いて消化管 1 1 2 の内壁を全周性に撮像する様子を示す模式図である。図 8 に示すように、広げられた消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 に、レーザー L を照射するための撮像ヘッド 1 1 を挿入した後、撮像ヘッド 1 1 を移動させ、複数の撮像領域 P にて撮像を行うことができる。その際、複数の撮像領域 P のうち、隣り合う撮像領域 P 1、P 2 の一部が重なるように撮像を行うことができる。そして、隣り合う撮像領域 P 1、P 2 の重なった領域 P a を互いに重ね合わせて合成画像を作成した。

【 0 0 8 6 】

図 9 は、アシッドレッドを含む染色剤で染色した消化管 1 1 2 の内壁の合成画像である。図 1 0 A は、クルクミンを含む染色剤とアシッドレッドを含む染色剤で染色した消化管 1 1 2 の内壁の合成画像である。また、図 1 0 B は、消化管 1 1 2 の内壁のパノラマ画像を立体再構築した一例を示す図である。

【 0 0 8 7 】

図 9 および図 1 0 A に示すように、複数の画像を重ねあわせた合成画像を作成することで、生体の内部の細胞形態を広範囲に、かつ、漏れなく把握することができる。また、さ

らに、図 8 に示すように、撮像ヘッド 11 を消化管 112 の内周に沿って移動させ、360°回転させながら撮像することで、消化管 112 の内壁のパノラマ画像を作成することも考えられる。また、図 10B に示すように、パノラマ画像をトンネル状に立体再構築することで、消化管 112 のどの位置（座標）に病変が存在するかを可視化して把握しやすくなる。このような撮像を行えば、生体の内部における病変を網羅的に検出することが可能となる。

【0088】

すなわち、本発明の主要構成によれば、病変が小さすぎて現行内視鏡ではその存在にさえ気づかない超早期がん（直径 0.2 mm ~ 1 mm）のような微細病変を、偶然にではなく、広範囲にわたって網羅的に検出することが可能となる。

【0089】

（実施の形態 1）

以下、本発明の実施の形態について、図面を用いて詳細に説明する。

【0090】

なお、以下で説明する実施の形態は、いずれも本発明の好ましい一具体例を示すものである。以下の実施の形態で示される数値、形状、材料、構成要素、構成要素の配置位置及び接続形態、ステップ、ステップの順序などは、一例であり、本発明を限定する主旨ではない。本発明は、請求の範囲によって特定される。よって、以下の実施の形態における構成要素のうち、独立請求項に記載されていない構成要素については、任意の構成要素として説明される。また、各図において、実質的に同一の構成に対しては同一の符号を付しており、重複する説明は、省略または簡略化する。

【0091】

[1. レーザ内視鏡装置の構成]

本実施の形態に係るレーザ内視鏡装置は、消化管、呼吸器、腎泌尿器、子宮卵巢生殖器および脳脊髄神経などにおいて発生した病変を、広範囲に漏れなく撮像することのできる装置である。また、撮像にとどまらず、生体に発生している病変に対して治療を施すことができる。本実施の形態では、生体の内部にある消化管 112 を例に挙げて説明する。

【0092】

[1.1 撮像準備のための構成]

まず、撮像準備を行うためのレーザ内視鏡装置の構成について説明する。

【0093】

消化管 112 の内壁は、実際には凹凸があるので、レーザ内視鏡装置を用いて撮像する前に、消化管 112 内を押し広げ、撮像できる状態にすることが望ましい。また、レーザ内視鏡装置を用いて、鮮明な画像を得るため、消化管 112 の内壁の細胞群を染色剤で染色することが望ましい。そのため、本実施の形態に係るレーザ内視鏡装置は、消化管 112 内を押し広げる挿入管と、消化管 112 の内壁の細胞群を染色するために染色剤を供給する染色剤供給部を備えている。

【0094】

図 11 の (a) は、消化管 112 内に挿入管 20 を挿入した後の状態を示す図である。

【0095】

図 11 の (a) に示すように、挿入管 20 には、流体を供給する供給口 42 と、供給した流体を回収する回収口 43 が形成されている。また、挿入管 20 には、第 1 バルーン 21 と第 2 バルーン 22 とが設けられている。第 1 バルーン 21 および第 2 バルーン 22 は、バルーン 21、22 内に流体（気体または液体）が出し入れされることで、膨らんだり縮んだりする。第 1 バルーン 21 は、供給口 42 よりも挿入管 20 の先端側に設けられ、第 2 バルーン 22 は、回収口 43 よりも後ろ側（先端とは反対側）に設けられている。消化管 112 内にて、第 1 バルーン 21 および第 2 バルーン 22 を膨らますことで、第 1 バルーン 21 と第 2 バルーン 22 とに挟まれた消化管 112 内の空間が、閉じた空間 S となる。

【0096】

図11の(b)および図12は、染色剤45を供給するための染色剤供給部40の一例を示す図である。図12に示すように、例えば、染色剤45が貯留された染色剤供給部40から、挿入管20および供給口42を介して染色剤45を空間S内に供給する。染色剤45としては、例えば、クルクミン類を含む染色剤またはアシッドレッドの1染色剤であっても良いが、クルクミン類を含む染色剤およびアシッドレッドを含む染色剤の2種類の染色剤を用いることが望ましい。2種類の染色剤45を用いて生体の内部の細胞群を2色に分けて染色することで、より鮮明な撮像画像を得ることができる。なお、クルクミン類には、クルクミンはもちろん、水溶性の高いクルクミノイド(数種類のクルクミン誘導体の混合物)が含まれる。

【0097】

染色剤45は、クルクミン類およびアシッドレッドの両方を含む1つの染色剤であってもよい。また、染色剤45は、クルクミン類およびファストグリーンFCFの両方を含む1つの染色剤であってもよいし、クルクミン類を含む染色剤とファストグリーンFCFを含む染色剤とによる2種類の染色剤であってもよい。また、染色剤45は、2種類に限られず、1種類の単色であってもよい。例えば、染色剤45は、ローズベンガル(Rose Bengal)を含む染色剤であってもよい。また、染色する前に、供給口42および回収口43を用いて消化管112の内部を洗浄したり、粘液を除去したりしてもよい。

【0098】

その後、図13の(a)に示すように、供給口42から、例えば、気体を供給し消化管112内を膨らますことで、消化管112の内壁が伸びて平坦化される。平坦化された場合の内壁面113の凹凸は、凹と凸の高低差が、例えば0.2mm以内であることが望ましい。これにより、レーザ内視鏡装置を用いて生体を撮像する準備が整う。

【0099】

消化管112の内壁を平坦化することで、内壁面113、および、内壁面113から所定深さの位置にある細胞群の状態を的確に把握することができる。また、消化管112内を袋体で膨らまして袋体を介して撮像するのではなく、消化管112の内壁にレーザLを直接当てて撮像するので、内壁面113等を的確に把握することができる。

【0100】

なお、消化管112内を膨らます媒体は気体に限られず、蒸留水や生理食塩水等の液体を用いることもできる。ただし、液体を用いる場合は、使用するレーザの波長を透過する液体である必要があり、媒体が液体の場合は気体の場合より染色剤の濃度を濃くすることが望ましい。また、消化管112の内圧を調整するために、第1バルーン21と第2バルーンとの間に圧力センサを備えていてもよい。圧力センサは等間隔で複数設けることが好ましい。

【0101】

[1.2レーザ内視鏡装置の基本構成]

次に、図13の(b)、図14および図15を参照しながら、実施の形態1に係るレーザ内視鏡装置1の基本構成について説明する。

【0102】

図13の(b)は、図15におけるレーザ内視鏡装置1の内視鏡2の先端側の端部を示す概略図である。図14は、内視鏡2の全体を示す概略図である。図15は、レーザ内視鏡装置1の制御構成を示すブロック図である。

【0103】

図15に示すように、レーザ内視鏡装置1は、内視鏡2を有する撮像部10、制御部50および画像処理部70を備えている。また、レーザ内視鏡装置1は、レーザ発振器60、光学部品65を有している。

【0104】

レーザ発振器60から発振されたレーザLは、光学部品65であるダイクロイックミラー66により反射され、さらに、内視鏡2内のミラー19により反射されて生体に照射される。レーザLが照射された生体細胞は蛍光を発生し、その蛍光による光がミラー19で

反射され、ダイクロイックミラー 66 を透過して光検出器 35 で検出される。光検出器 35 で検出された光は電気信号に変換され、画像処理部 70 にて画像形成される。蛍光の色は染色剤によって変わるため、光検出器 35 を複数備え、光検出器 35 の前に色を分離する光学フィルタを置いて分離することができる。

【0105】

レーザ発振器 60 としては、パルス幅が数十～数百フェムト秒、パルス周波数が数十～数百 MHz のものが用いられる。本実施の形態におけるレーザ L は、多光子レーザの一種である二光子レーザであり、レーザ発振器 60 は、例えば、波長が 800 nm で、出力が 3.2 W まで出せるパルスレーザを用いている。このレーザの撮像時のレーザ出力は 0.16～0.32 W の範囲で出射している。波長を 800 nm 以上とすることで、多光子励起過程によって発生する 1/2 波長の光において、紫外線域（波長 400 nm 未満）の光子が生じることを防ぐことができる。なお、レーザ発振器 60 では、レーザ L の強度を調整することも可能である。

【0106】

光学部品 65 であるダイクロイックミラー 66 は、レーザ L と同一の波長については反射し、その他の波長の光を透過させる。したがって、レーザ発振器 60 から発振されたレーザ L は、ダイクロイックミラー 66 によってミラー 19 に向かって反射される。一方、生体細胞において発生した蛍光は、ミラー 19 を反射した後、ダイクロイックミラー 66 を通過し、光検出器 35 に到達する。なお、光学部品 65 は、プリズムや 4 / 板などで構成することもできる。

【0107】

撮像部 10 は、内視鏡 2 および光検出器 35 を備えており、生体の内部にレーザ L を当てることで生体の内部の細胞形態を撮像する。

【0108】

光検出器 35 は、レーザ L を当てることで発生した蛍光を検出し、その蛍光を蛍光強度に応じた電気信号に変換する。光検出器 35 としては、例えば、光電子増倍管、CCD 半導体イメージセンサなどを用いることができる。

【0109】

内視鏡 2 は、図 14 に示すように、内筒 12 と、内筒 12 の一部の外側を囲む外筒 13 とを備えている。内筒 12、および、外筒 13 の一部は、生体の内部に挿入される。内筒 12 の長さは、例えば 50 mm であり、内筒 12 の外径は、例えば 3～10 mm である。内筒 12 には直動アクチュエータが取付けられており、内筒 12 は、外筒 13 に対して軸方向 X に 25 mm ほど移動可能となっている。また、内筒 12 には超音波モータが取り付けられており、内筒 12 は、外筒 13 に対して 360° 回転可能となっている。内筒 12 の軸方向 X の動作、または、回転方向 R の動作は制御部 50 により制御される。

【0110】

内視鏡 2 の内筒 12 の先端側の端部には撮像ヘッド 11 が設けられている。撮像ヘッド 11 は、図 13 の (b) に示すように、挿入管 20 の脇を通過して、内筒 12 とともに生体の内部に挿入される。撮像ヘッド 11 は、内筒 12 の軸方向 X および回転方向 R の動作により、生体の内部を移動するように制御される。

【0111】

撮像ヘッド 11 は、対物レンズ 16、焦点可変部 18、スペーサ 17 およびミラー 19 を有している。

【0112】

ミラー 19 は、前述したように、レーザ発振器 60 から出力されたレーザ L を対物レンズ 16 に向けて方向転換し、または、生体細胞により蛍光された光を光検出器 35 に向けて方向転換する部品である。

【0113】

対物レンズ 16 は、生体の内壁面 113 に対向して設けられる。対物レンズ 16 は、例えば、直径が 10 mm、倍率が 10 倍、解像度が 5 μm、撮像視野が 3 mm × 3 mm であ

る。または、対物レンズ16は、直径が12mm、倍率が40倍、解像度が10 μ m、視野が7.5mm \times 7.5mmである。撮像視野は広いほどよい。また、対物レンズ16は左記した直径のレンズの一部をカットするか、同様の解像度を得られる対物レンズとして生体内に挿入しやすい3mm~5mmの直径としたものを用いることができる。

【0114】

焦点可変部18は、例えば圧電アクチュエータまたは電磁アクチュエータであり、対物レンズ16を光軸の方向に移動させることで、対物レンズ16の焦点位置を変える。焦点可変部18は、制御部50により動作制御され、焦点を内壁面(粘膜表面)113から深さ0~1000 μ mの範囲で調整できるようになっている。焦点位置を変えることで、消化管112の細胞表面から所定の深さにおける生体の状態を撮像することができる。なお、多光子レーザーの代わりに共焦点レーザーを用いる場合は、焦点の内壁面(粘膜表面)113からの深さを0~75 μ mの範囲で調整すればよい。

【0115】

スペーサ17は、例えば環状であり、対物レンズ16と内壁面113との間の空間の周囲に設けられる。スペーサ17は、対物レンズ16が生体の内壁に触れないようにするため、また、対物レンズ16と内壁面113との距離を一定に維持するための部品である。対物レンズ16と内壁面(粘膜表面)113との距離は、撮像開始前にスペーサ17を取り替えるか、アクチュエータなどで可変とする機構を付加することにより、例えば、1mm以上10mm以下の範囲の適切な値に設定される。制御部50は、スペーサ17を内壁面113に当接させながら撮像ヘッド11(内筒12)を移動制御し、内壁面113に対する対物レンズ16の距離を一定に維持する。

【0116】

制御部50は、CPU、ROM、RAMなどにより構成される。制御部50は、内筒12を介して撮像ヘッド11の動作を制御する。具体的には、制御部50は、撮像ヘッド11を、消化管112の内壁の内周を沿うように周方向に移動制御し、また、消化管112の管路方向(消化管の軸)に沿うように移動制御する。また、制御部50は、焦点可変部18の動作を制御することで、対物レンズ16の光軸方向の位置を変え、生体の内部に結ばれる焦点位置を制御する。また、制御部50は、レーザー発振器60を制御することで、レーザー出力を調整することもできる。

【0117】

画像処理部70は、光検出器35により変換された電気信号(蛍光強度)と、制御部50から送られる撮像部10の座標位置とを対応づけて記憶し、これらのデータを処理してデジタル画像を生成する。生成されたデジタル画像は、例えば、モニタに表示されたり、プリントアウトされたり、記憶装置に記録されたりする。撮像部10の座標位置の例としては、患者の基準となる箇所(例えば喉や肛門など)からの距離と、撮像ヘッド11の回転角度などを用いることができる。

【0118】

本実施の形態に係るレーザー内視鏡装置1では、制御部50は、撮像ヘッド11が生体の内壁面113に対して一定距離を保った状態で走査するように、撮像ヘッド11を移動制御する。そして、撮像部10は、図16に示すように、撮像ヘッド11の移動に伴って撮像する複数の撮像領域Pを、隣り合う撮像領域P1、P2の一部が重なるように撮像する。画像処理部70は、隣り合う撮像領域P1、P2の重なった領域Paを互いに重ね合わせて合成画像を生成する。これにより、生体の内部の細胞形態を広範囲に、かつ、漏れなく撮像することができる。

【0119】

また、このレーザー内視鏡装置1を用いることで、パノラマ画像を生成することもできる。例えば、図16に示すように、制御部50が、撮像ヘッド11を消化管112の内周に沿って360°移動(または、消化管112の軸を中心に公転)するように制御する。そして、撮像部10は、撮像ヘッド11の移動に伴って撮像する複数の撮像領域Pを、隣り合う撮像領域P1、P2の一部が周方向に重なるように撮像する。画像処理部70は、隣

り合う撮像領域 P 1、P 2 の重なった領域 P a を互いに重ね合わせてパノラマ画像を生成する。これにより、消化管 1 1 2 の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

【 0 1 2 0 】

また、このレーザ内視鏡装置 1 を用いることで、消化管 1 1 2 の管路方向に沿った画像を生成することもできる。例えば、図 1 6 に示すように、消化管 1 1 2 内の内周 3 6 0 ° における撮像が終わった後、制御部 5 0 は、撮像ヘッド 1 1 を消化管 1 1 2 の管路方向に沿って所定距離だけ移動させ、撮像部 1 0 は、移動後の撮像領域 P 1 1 を、管路方向に隣り合う撮像領域 P 1 と一部が重なるように撮像する。そして、画像処理部 7 0 は、2 つの撮像領域 P 1、P 1 1 の重なった領域 P b を互いに重ね合わせる。次に、再び撮像部 1 0 にて、消化管 1 1 2 の内周 3 6 0 ° における撮像を行い、画像処理部 7 0 にて、周方向および管路方向に重なる領域を互いに重ね合わせ、管路方向に延びたパノラマ画像を生成する。これによれば、管路方向においても、消化管 1 1 2 の内壁の状態を網羅的に把握することができる。

【 0 1 2 1 】

また、このレーザ内視鏡装置 1 を用いることで、生体の立体画像を生成することもできる。例えば、制御部 5 0 が、撮像ヘッド 1 1 の焦点可変部 1 8 を作動制御することで、対物レンズ 1 6 の焦点位置を変え、撮像部 1 0 は、焦点位置の変更に伴って深さの異なる複数の撮像領域を撮像する。そして、画像処理部 7 0 が、撮像により得られた複数の画像を焦点位置に対応させて配置することで、生体の内部の細胞形態の立体画像を生成する。これにより、生体の内壁面 1 1 3 だけでなく、所定範囲の深さの生体内部の細胞形態を撮像することができる。

【 0 1 2 2 】

[2 . 1 レーザ内視鏡装置の動作 1]

次に、消化管 1 1 2 の内部の細胞形態を撮像する場合におけるレーザ内視鏡装置 1 の動作について説明する。

【 0 1 2 3 】

図 1 7 A の (a) に示すように、通常は、消化管 1 1 2 の内壁が凹凸状態にあるので、消化管 1 1 2 の内壁を平坦化するための動作を行う。

【 0 1 2 4 】

まず、図 1 7 A の (b) に示すように、消化管 1 1 2 内に挿入管 2 0 を入れる。

【 0 1 2 5 】

次に、図 1 7 A の (c) に示すように、挿入管 2 0 の先端において、第 1 バルーン 2 1 を拡張させ、消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 に当接させる。なお、気密性を向上させるため、第 1 バルーン 2 1 は 3 つのバルーンにより構成されている。

【 0 1 2 6 】

次に、図 1 7 A の (d) に示すように、挿入管 2 0 の後方に位置する第 2 バルーン 2 2 を拡張させ、消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 に当接させる。第 2 バルーン 2 2 も 3 つのバルーンにより構成されている。この動作により、第 1 バルーン 2 1 と第 2 バルーン 2 2 との間に、閉じた空間 S が形成される。そして、閉じた空間 S に供給口 4 2 から空気を吹き出し、消化管 1 1 2 の内部を膨らませる。これにより、消化管 1 1 2 の内壁に存在するしわ等を伸ばして平坦化する。なお、内壁を平坦化させる工程は、後述する染色の後に実行してもよい。

【 0 1 2 7 】

次に、図 1 7 B の (e) に示すように、洗浄液を供給口 4 2 から閉じた空間 S に供給する。これにより消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 を洗う。その後、洗浄液を回収口 4 3 から吸い込んで回収する。

【 0 1 2 8 】

次に、図 1 7 B の (f) に示すように、プロナーゼ液を供給口 4 2 から閉じた空間 S に供給する。これにより、消化管 1 1 2 の内壁面 1 1 3 についた余分な粘液を除去する。その後、プロナーゼ液を回収口 4 3 から吸い込んで回収する。

【0129】

次に、図17Bの(g)に示すように、染色剤A(例えば、クルクミン類を含む染色剤)を供給口42から閉じた空間Sに供給し充填する。そして、2~5分間静置した後、洗浄液で洗う。これにより、消化管112の内壁の所定の細胞群が染色剤Aにより染色される。なお、所定の細胞群とは、上皮細胞121、腺細胞131、毛細血管132または結合組織133などに含まれる複数の細胞を示す。

【0130】

次に、図17Bの(h)に示すように、染色剤B(例えば、アシッドレッドを含む染色剤)を供給口42から閉じた空間Sに供給し充填する。そして、2~5分間静置した後、洗浄液で洗う。これにより、消化管112の内壁の所定の細胞群が染色剤Bにより染色され、消化管112の内壁が二重染色される。このように、空間S内に染色剤AまたはBで満たす方法をとれば、消化管112の内壁をむらの少ない状態で二重染色することができる。

【0131】

次に、図17Cの(i)に示すように、閉じた空間S内に内視鏡2を挿入する。内視鏡2の先端側に設けられた撮像ヘッド11は、内壁面113と対物レンズ16との距離を一定に保ちつつ、対物レンズ16の焦点位置を、内壁面(粘膜表面)113から深さ0 μ m、30 μ m、60 μ m、90 μ m、120 μ m、150 μ mに合わせて撮像を行う。なお、深さ0 μ mの位置は、内視鏡2が有するオートフォーカス機能により決めることもできる。また、多光子レーザでなく、共焦点レーザを用いる場合は、対物レンズ16の焦点位置を、内壁面(粘膜表面)113から深さ0 μ m、25 μ m、50 μ m、75 μ mの位置に合わせて撮像を行う。上記の深さ変更ピッチは1例であって、更に細かいピッチであっても、粗いピッチであっても良い。

【0132】

そして、図17Cの(j)に示すように、撮像ヘッド11を内壁面113に沿って360°回転させながら撮像を行う。このとき、周方向に隣り合う撮像領域P1、P2の一部が重なるように撮像する。この一部重複した撮像により1つ目のパノラマ画像を取得する。内周360°の撮像が終われば、撮像ヘッド11を消化管112の管路方向に沿って所定距離移動させる。そして、再び、撮像ヘッド11を360°回転させ、2つ目のパノラマ画像を取得する。なお、1つ目のパノラマ画像と2つ目のパノラマ画像は、挿入管20の管路方向に隣り合う撮像領域P1、P11の一部が重なるように設定された上で撮像されたものであり、消化管の円周方向、直線方向における重複部分のパターンを、画像処理により正確に合わせることで継ぎ目のない画像となって合成される。これらの動作を複数回(本実施の形態では5回)繰り返す。

【0133】

これらの撮像が一旦終われば、図17Cの(k)に示すように、撮像ヘッド11を含む内視鏡2を第2バルーン22よりも後方へ移動させる。

【0134】

次に、撮像領域をさらに変えて撮像するため、図17Dの(l)に示すように、第1バルーン21を収縮させる。そして、図17Dの(m)に示すように、第2バルーン22の位置を維持したまま、挿入管20を後方に引く。その後、図17Dの(n)に示すように、第1バルーン21を拡張させる。そして、図17Eの(o)に示すように、第2バルーン22を収縮させた後、図17Eの(p)に示すように、第1バルーン21の位置を維持したまま挿入管20を後方に引く。その後、図17Eの(q)に示すように、第2バルーン22を拡張させる。これにより、先に形成した閉じた空間Sに対し管路方向に隣り合う、別の閉じた空間S1を形成する。そして、この閉じた空間S1にて、図17Aの(d)~図17Cの(k)に示す動作を再び行う。

【0135】

これらの動作を繰り返すことで、例えば、管路方向で300mmの長さの撮像を行うことができる。消化管112が大腸の場合だと、大腸の全長を4回に分けて撮像すればよい

。

【0136】

このような、レーザ内視鏡装置1の動作によれば、消化管112の内周方向および管路方向において、内壁の状態を網羅的に、また、効率的に撮像することができる。

【0137】

[2.2 レーザ内視鏡装置の動作2]

また、レーザ内視鏡装置1は、深さ方向において、がん細胞などの病変を効率的に検出するための動作を行えるように構成されている。

【0138】

そのため、制御部50は、次に示す2つの焦点可変モードを備えている(図15参照)。具体的には、制御部50は、焦点位置を第1のピッチで変更させる第1の焦点可変モード51と、第1のピッチよりも小さいピッチである第2のピッチで焦点位置を変更させる第2の焦点可変モード52とを備えている。第1の焦点可変モード51は、例えば、生体の内壁面(粘膜表面)113から深さ0 μ m、30 μ m、60 μ m、90 μ m、120 μ mの位置で焦点を結ぶように変更させるモードである。第2の焦点可変モード52は、それよりも細かい、例えば、5 μ mのピッチで焦点位置を変更させるモードである。またこれらの可変ピッチはプログラムを書き換えることで可変量を変更することもできる。

【0139】

また、制御部50は、病変の有無をすばやく判断するため、対応する内臓器官毎に病変がない状態にある正常細胞の参照画像をあらかじめ記憶している。正常細胞の参照画像は、照射するレーザの種類(多光子レーザまたは共焦点レーザ)や、器官の細胞膜表面からの深度に応じて異なり、また染色剤を用いる場合は染色剤の種類によっても異なるため、予め撮像条件に応じた参照画像を準備しておくことが好ましい。

【0140】

図18は、レーザ内視鏡装置1の動作の一例を示すフローチャートである。制御部50は、まず、粗いピッチである第1の焦点可変モード51にて、深さ方向の一通りの撮像を行わせる(S11)。このときは倍率を低く設定し(例えば10倍以下)、試し撮りをした際の画像によって判断し、深さを変えない一定深さのみの撮像であっても、粘膜表面の撮像であっても良い。

【0141】

次に、制御部50は、第1の焦点可変モード51で得た画像と、予め記憶した正常細胞の参照画像とを、形状および明るさのうちの少なくとも一方について比較し、病変の疑いを判断する(S12)。病変の疑いがなければ、検査を終了する(S13)。

【0142】

制御部50は、撮像により得た画像の中に病変の疑いがある部分が存在すると判断した場合に、病変の疑いがある部分の画像を撮像した際の焦点位置の近辺において、第2の焦点可変モード52で撮像を行う(S14)。このときは倍率を高く設定し(例えば40倍)、ここでも、深さを変えない一定深さのみの撮像であっても、表面の撮像であっても診断が可能な画像が撮像できれば良い。

【0143】

次に、制御部50は、第1の焦点可変モード51で得た画像と予め記憶した正常細胞の参照画像とを、形状および明るさのうちの少なくとも一方について比較し、病変の疑いを判断する(S15)。病変の疑いがなければ、検査を終了する(S16)。

【0144】

そして、制御部50は、撮像部10により得られた画像の中に病変した細胞が存在する場合に、撮像時よりもレーザLの出力をあげて、病変した細胞に、出力を上げたレーザLを当て、病変した細胞を除去(蒸散)させる(S17)。なお、図示はしないが、病変した細胞を除去した後は、同じ場所を再度撮像し、病変した細胞の有無を再確認することが好ましい。細胞除去時のレーザ出力は撮像時の10~20倍で、2~3Wである。

【0145】

上記判断はコンピュータを用いて形状、明るさ等の比較を自動的に行っても良い。また、コンピュータによる判断後に病変の疑いのある場所については、医師の判断を行うことが好ましい。

【0146】

このような断層撮像を行うことで、撮像時間を短縮しつつ網羅的な撮像を行うことができる。また、病変した細胞を早期にかつ確実に除去することができる。上記除去処置は、図17A～図17Eを用いて説明した撮像空間Sを移動する前に診断、除去を行っても良いし、対象器官の撮像が終了してから、別の機会に画像の座標を用いて一連の撮像空間Sを形成して病変部分の除去を行っても良い。これらは患者の体力、患部の症状、レーザ内視鏡装置1の性能などによって決めることができる。

【0147】

(変形例1)

図19は、実施の形態1の変形例1におけるレーザ内視鏡装置1を用いて、パノラマ画像を生成する一例を示す模式図である。

【0148】

変形例1における制御部50は、アーム15に取り付けられた撮像ヘッド11を消化管112の軸を中心に螺旋状に回転するように制御する。撮像部10は、撮像ヘッド11の回転に伴って撮像する複数の撮像領域Pを、隣り合う撮像領域P1、P2の一部が回転方向Rに重なるように撮像する。画像処理部70は、隣り合う撮像領域P1、P2の重なった領域Paを互いに重ね合わせてパノラマ画像を生成する。これにより、消化管112の内壁の状態を網羅的に撮像することができる。

【0149】

(変形例2)

図20は、実施の形態1の変形例2におけるレーザ内視鏡装置1を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0150】

変形例2では、消化管112の内壁面113と対物レンズ16との距離を一定に維持するため、スペーサ17の代わりに一对のホイール17aが、内視鏡2の先端側のアーム15に取り付けられている。撮像ヘッド11を内周方向に移動させる場合に、一对のホイール17aを内壁面113に当接させながら回転させることで、対物レンズ16は内壁面113に対して一定の距離を保った状態で移動できるようになっている。これによれば、上皮細胞121、腺細胞131、毛細血管132または結合組織133などの撮像対象に対するピント合わせを的確に行うことができる。

【0151】

(変形例3)

図21は、実施の形態1の変形例3におけるレーザ内視鏡装置1を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0152】

変形例3では、撮像ヘッド11の背部(レーザLの照射側と反対側)に押付け部材23が設けられている。そして、押付け部材23に流体を入れて膨らませ、押付け部材23で撮像領域の反対側の内壁を押圧することで、スペーサ17を撮像領域側の内壁に当接させている。これにより、対物レンズ16と内壁面113との距離を一定に維持することができる。撮像対象に対するピント合わせを的確に行うことができる。

【0153】

(変形例4)

図22は、実施の形態1の変形例4におけるレーザ内視鏡装置1を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0154】

変形例4では、変形例3に示す押付け部材23の代わりに、撮像ヘッド11の背部に支えローラ24が設けられている。そして、拡張機構25を用いて、支えローラ24を撮像

領域の反対側の内壁に押し付けることで、スペーサ 17 を撮像領域側の内壁に当接させている。これにより、対物レンズ 16 と内壁面 113 との距離を一定に維持することができ、撮像対象に対するピント合わせを的確に行うことができる。

【0155】

(変形例 5)

図 23 は、実施の形態 1 の変形例 5 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0156】

変形例 5 では、変形例 4 に示す支えローラ 24 の代わりに、撮像ヘッド 11 の背部に摺動部材 26 が設けられている。そして、拡張機構 25 を用いて、摺動部材 26 を撮像領域の反対側の内壁に押し付けることで、スペーサ 17 を撮像領域側の内壁に当接させている。これにより、対物レンズ 16 と内壁面 113 との距離を一定に維持することができ、撮像対象に対するピント合わせを的確に行うことができる。

【0157】

(変形例 6)

図 24 は、実施の形態 1 の変形例 6 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0158】

変形例 6 では、図 24 の (a) に示すように、撮像ヘッド 11 が、フレキシブルに動く関節機構 27 に支持されている。また、撮像ヘッド 11 の背部には別の関節機構 28 が設けられ、撮像ヘッド 11 を支えている。この構造によれば、図 24 の (b) に示すように、消化管 112 に存在する大腸の半月ヒダなどの凹凸部位 113a も撮像することができる。また、オートフォーカス機能を用いることで、対物レンズ 16 と内壁面 113 との距離を一定に維持することができる。

【0159】

(変形例 7)

図 25 は、実施の形態 1 の変形例 7 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0160】

変形例 7 では、内視鏡 2 の先端が第 1 パルーン 21 に挿入され、撮像ヘッド 11 が、内視鏡 2 の内筒 12 の途中 (第 1 パルーン 21 と第 2 パルーン 22 の間) に設けられた関節機構 27 に支持されている。これによれば、変形例 6 に示した関節機構 28 が不要となり、変形例 6 に比べて内視鏡 2 の構造を簡略化することができる。

【0161】

(変形例 8)

図 26 は、実施の形態 1 の変形例 8 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0162】

変形例 8 では、撮像ヘッド 11 にジャイロセンサ 29 が設けられている。これにより、撮像時の撮像ヘッド 11 の位置と姿勢に関する情報を取得することができる。また、取り込んだ画像データを 3D 表示することも可能になる。また、この構造によれば、前述した第 1 の焦点可変モード 51 を用いて粗いピッチでの撮像を行った後に、病変が存在すると疑われる部分に、迅速および正確に戻り、細かいピッチでの第 2 の焦点可変モード 52 で撮像を行うことができる。なお、ジャイロセンサ 29 の代わりに GPS 機能を付加してもよい。

【0163】

また、変形例 8 では、内視鏡 2 の内筒 12 に圧力センサ 30 が設けられている。閉じた空間 S 内の圧力を、圧力センサ 30 を用いて計測しフィードバックすることで、空間 S 内の圧力を適切に調整することが可能になる。

【0164】

(変形例 9)

図 27 は、実施の形態 1 の変形例 9 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0165】

変形例 9 では、撮像ヘッド 11 に、対物レンズ 16 と内壁面 113 との距離を調整するための伸縮スペーサ 31 が設けられている。図 27 の (a) は伸縮スペーサ 31 が膨張した状態で、図 27 の (b) は伸縮スペーサ 31 が収縮した状態である。この伸縮スペーサ 31 の伸縮により、対物レンズ 16 と内壁面 113 との距離を的確に調整することができる。伸縮スペーサ 31 はアクチュエータなどによって構成することができる。

【0166】

(変形例 10)

図 28 は、実施の形態 1 の変形例 10 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を染色する一例を示す模式図である。

【0167】

変形例 10 では、挿入管 20 に複数の吐出口 42a が設けられている。そして、吐出口 42a から内壁に向かって染色剤をスプレー塗布することで、内壁を染色している。これによれば、空間 S 内に染色剤を充填する方法に比べて、染色剤の使用量を少なくすることができる。そのため、許容量の少ない色素を用いた染色剤であっても、安心して使用することができる。

【0168】

(変形例 11)

図 29 は、実施の形態 1 の変形例 11 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0169】

変形例 11 では、変形例 2 に示す撮像ヘッド 11 の一對のホイール 17a の間隔を広くし、ミラー 19 および対物レンズ 16 が、図示しないアクチュエータ等により内視鏡 2 の軸方向 X に移動できるように構成されている。これによれば、内視鏡 2 の内筒 12 を必要以上に動かさずに、生体内部を撮像することができる。

【0170】

(変形例 12)

図 30 および図 31 は、実施の形態 1 の変形例 1 におけるレーザ内視鏡装置 1 を用いて、生体内部を撮像する一例を示す模式図である。

【0171】

変形例 12 では、変形例 2 に示す撮像ヘッド 11 の一對のホイール 17a の間隔を広くし、一對のホイール 17a 間に複数のミラー 19 および対物レンズ 16 (本変形例では 5 組) が設けられている。そして、図 31 の (a) および (b) に示すように、撮像ヘッド 11 は、第 1 パルーン 21 および第 2 パルーン 22 間の領域を 1 回の 360° 回転動作により撮像できるように構成されている。これによれば、生体内部の撮像を効率よく行うことができる。

【0172】

なお、上記した実施の形態では、内視鏡 2、挿入管 20、内筒 12、外筒 13 等を直線状の形態で示しているが、大腸などの形状に沿って円滑に挿入するために、内視鏡 2、挿入管 20、内筒 12、外筒 13 等には可撓性を持たせること、レーザの導波路として光ファイバーなどを用いることが好ましい。また、撮像ヘッド 11 のアーム 15 等を、L 型構造にしたり、内筒 12 に収めて直線状にしたりするには、撮像ヘッド 11 等に適切な関節構造とワイヤーなどにより L 字形などに固定する構造を持たせることで可能となる。

【0173】

また、内視鏡 2、挿入管 20、アーム 15、スペーサ 17、パルーン 21、22 等は、材質として金属、樹脂、ゴムなどが使われるが、大腸や胃などの生体臓器に直接接触するのであるため、その表面加工には細心の注意が払われ極めて精度良く仕上げられる。

【 0 1 7 4 】

(本発明の基礎となった知見 2)

次に、本発明の基礎となった知見 2、および、知見 2 に関する発明の主要構成について説明する。

【 0 1 7 5 】

知見 2 では、多光子レーザー顕微鏡 (オリンパス社製 F V 1 0 0 0 M P E) を用いて生体の内部の細胞形態を撮像し、撮像した複数の画像を重ね合わせてパノラマ画像を作成した例について説明する。生体としてはマウスを用いた。

【 0 1 7 6 】

図 3 2 A は、多光子レーザー顕微鏡 1 0 2 を用いて消化管 1 1 2 の内壁を全周性に撮像する様子を示す模式図である。パノラマ画像を作成する方法としては、知見 1 の図 1 0 A を作成した方法とほぼ同様であり、撮像ヘッド 1 1 を消化管 1 1 2 の内周に沿って移動させ、かつ、360°回転させて撮像し、画像を合成することでパノラマ画像を得た。

【 0 1 7 7 】

図 3 2 B は、内壁面 (粘膜表面) 1 1 3 から深さ 5 0 μ m の位置における細胞形態を示すパノラマ画像である。細胞群を染色するための染色剤としては、クルクミンを含む染色剤およびアシッドレッド (赤色 1 0 6 号) を含む染色剤の両方を用いた。図 3 2 B から、複数の陰窩 1 3 8 (または腺 1 3 0) が、ほぼ規則的な間隔で並んでいることが見てとれる。

【 0 1 7 8 】

また、図 3 2 B では、図 3 2 A に示す時計の短針方角に対応して各撮像領域 P が並べられているが、8時の方角に、複数のリンパ球が集まった孤立リンパ小節が形成されている。孤立リンパ小節は、現在のところ、がんなどの病変に値するものではないが、この孤立リンパ小節が形成された領域では、腺 1 3 0 の陰窩 1 3 8 が消えていることがわかる。そこで、発明者らは、孤立リンパ小節が形成された領域をパノラマ画像における座標の目印とすることで、病変を発見した場合に、その病変の位置を特定することができると考えた。また、孤立リンパ小節が無くても、パノラマ画像において所定の位置を基準にすることで、病変が存在する位置を明確に特定できると考えた。以下、知見 2 に基づく実施の形態について説明する。

【 0 1 7 9 】

(実施の形態 2)

図 3 3 を参照しながら、実施の形態 2 に係るレーザー内視鏡装置 1 A の構成について説明する。図 3 3 は、レーザー内視鏡装置 1 A の内視鏡 2 を示す図である。

【 0 1 8 0 】

レーザー内視鏡装置 1 A の内視鏡 2 は、実施の形態 1 で示した内視鏡 2 とほぼ同じ構成を有し、内筒 1 2 と、内筒 1 2 の一部の外側を囲む外筒 1 3 とを備えている。内筒 1 2 には直動アクチュエータが取り付けられており、内筒 1 2 は、外筒 1 3 に対して軸方向 X に移動可能となっている。また、内筒 1 2 には超音波モータが取り付けられており、内筒 1 2 は、外筒 1 3 に対して 3 6 0 ° 回転可能となっている。内筒 1 2 の軸方向 X の動作、または、回転方向 R の動作は制御部 5 0 により制御される。

【 0 1 8 1 】

さらに、本実施の形態のレーザー内視鏡装置 1 A の内視鏡は、内筒 1 2 の回転方向 R の角度を検出する角度検出器 8 1、および、内筒 1 2 の軸方向 X の位置を検出するリニアスケール 8 2 を有している。内視鏡 2 が、角度検出器 8 1 およびリニアスケール 8 2 を有しているので、例えば孤立リンパ小節の位置を基準として、孤立リンパ小節から病変までの軸方向 X の距離、回転方向 R の角度を知ることができ、病変の位置を特定することができる。また、孤立リンパ小節が無くても、例えば大腸であれば肛門、胃であれば口など、所定の位置を基準とすることで、病変が存在する位置を特性することが可能となる。

【 0 1 8 2 】

このように、レーザー内視鏡装置 1 A によれば、パノラマ画像において座標基準を設ける

ことができ、消化管 1 1 2 のどの位置に病変が存在するかを可視化して把握することができる。また、座標基準を設けることで、360°回転させて撮像した証拠を示すことができ、取得した画像が全周性を有する漏れの無い画像であることを患者に提示することができる。

【0183】

(本発明の基礎となった知見3)

次に、本発明の基礎となった知見3、および、知見3に関する発明の主要構成について説明する。

【0184】

知見3では、生体の内部の細胞形態を、多光子レーザー顕微鏡(オリンパス社製FV1000MP-E)を用いて焦点の深さを変えて撮像し、撮像した複数の画像を所定の位置で切断して断面画像(断層画像)を作成した例について説明する。生体としてはマウスを用いた。

【0185】

図34A、図34Bおよび図34Cは、内壁面(粘膜表面)から所定範囲の深さにおける細胞形態を示す画像であって、粘膜表面(深さ0)から深さ150 μ mまでを深さ2 μ mピッチで撮像し、合計75枚の画像を積み重ねて合成した3次元データ画像である。図34A~34Cのそれぞれにおいて、(a)は、細胞群を内壁面113に垂直な方向から平面視した画像であり、(b)は(a)をb-b線で切断した場合の断面画像であり、(c)は(a)をc-c線で切断した場合の断面画像である。

【0186】

細胞群を染色するための染色剤としては、クルクミンを含む染色剤およびアシッドレッド(赤色106号)を含む染色剤の両方の染色剤を用いた。染色時間は、5分間とした。染色時間は、細胞群に染色剤を接触させて、細胞自体または各細胞の間に染色剤の色素を浸透させる時間である。

【0187】

図34A~図34Cは、同じ細胞群を同時に撮像し、フィルタをかけて異なる色(波長)を抽出した画像である。図34Aは、クルクミン色素およびアシッドレッド色素の両方の色素によって染色された色領域を抽出した画像である。図34Bは、クルクミン色素によって染色された色領域を抽出した画像である。図34Cは、アシッドレッド色素で染色された色領域を抽出した画像である。図34A~図34Cは白黒であるが本来カラー画像であり、染色剤による染色傾向の違いにより、クルクミン色素で染色した領域は緑の蛍光色に、アシッドレッド色素で染色された領域は、薄い赤色からオレンジ色に近い蛍光色で表わされ、より鮮明に色の違いが表わされている。

【0188】

図34A~図34Cでは、がん組織および正常粘膜組織が示されているが、それぞれの色素によって浸透性に差があることがわかる。

【0189】

図34Bに示すように、クルクミン色素は、がん組織において正常粘膜組織よりも高い浸透性を示している。具体的にはクルクミン色素の場合、染色されている深さが、がん組織内部では約40 μ mであるのに対し、正常粘膜組織内部では約20 μ mである。

【0190】

図34Cに示すように、アシッドレッド色素は、がん組織において正常粘膜組織よりも低い浸透性を示している。具体的にはアシッドレッド色素の場合、染色されている深さが、がん組織内部では約40 μ mであるのに対し、正常粘膜組織内部では約70 μ mである。

【0191】

このように、細胞形態が、がん組織か正常粘膜組織かによって色素の浸透性に違いがある。この性質を利用し、断面画像に表わされた細胞群が染色されている深さを計測することで、その細胞群が正常細胞群か、がん細胞群かを判別することができると考えられる。

以下、知見 3 に基づく実施の形態 3 について説明する。

【0192】

(実施の形態 3)

図 35 を参照しながら、実施の形態 3 に係るレーザ内視鏡装置 1 B の構成について説明する。図 35 は、レーザ内視鏡装置 1 B の制御構成を示すブロック図である。

【0193】

レーザ内視鏡装置 1 B は、実施の形態 1 で示したレーザ内視鏡装置 1 とほぼ同じ構成を有し、内視鏡 2 を有する撮像部 10、制御部 50、画像処理部 70、レーザ発振器 60、および、光学部品 65 を有している。

【0194】

また、レーザ内視鏡装置 1 B は、染色剤を、生体の内部に供給する染色剤供給部 40 を備えている(図 12 参照)。本実施の形態では、生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な 2 色以上の有彩色に染色する二重染色を採用する。

【0195】

撮像部 10 は、染色された細胞群にレーザを当てるとともに、焦点位置(例えば 0 ~ 1000 μm)を変え、深さの異なる複数の撮像領域 P を撮像する。画像処理部 70 は、撮像部 10 の撮像によって得られた複数の画像を、焦点位置に対応させて配置することで立体画像を作成する。そしてこの立体画像を、染色された細胞群を含む画像上の所定位置で切断することで、染色された細胞群の断面画像を生成する。

【0196】

制御部 50 は、断面画像に表わされた細胞群が染色されている深さに基づいて、病変の疑いを判断する。例えば、クルクミン色素によって細胞群が染色されている深さが、正常粘膜組織よりも大きいと(例えば 1.5 倍以上)がん細胞が発生していると判断し、同等であると(例えば 1.5 倍未満)がん細胞が発生していないと判断する。また、アシッドレッド色素によって細胞群が染色されている深さが、正常粘膜組織よりも小さいと(例えば 0.6 倍未満)がん細胞が発生していると判断し、同等であると(例えば 0.6 倍以上)がん細胞が発生していないと判断する。なお、単色または二重染色等によってがん細胞の有無を判断後に、上記の断面画像判断をすることで、より信頼性を高めることができる。

【0197】

本実施の形態のレーザ内視鏡装置 1 B は、生体の内部に挿入される撮像ヘッド 11 を有し、撮像ヘッド 11 を介して生体にレーザを当てて生体を撮像する撮像部 10 と、撮像ヘッド 11 の作動を制御する制御部 50 と、撮像部 10 により撮像した画像を処理する画像処理部 70 とを備えている。撮像ヘッド 11 は、対物レンズ 16 と、対物レンズ 16 の焦点位置を生体の深さ方向に変えることのできる焦点可変部 18 とを有している。制御部 50 は、焦点可変部 18 を作動させることで、焦点位置を変え、撮像部 10 は、焦点位置の変更に伴って深さの異なる複数の撮像領域 P を撮像する。そして、画像処理部 70 は、撮像部 10 の撮像により得られた複数の画像を所定の位置で切断することで、生体の内部の断面画像を生成する。

【0198】

レーザ内視鏡装置 1 B にて断面画像を生成することで、生体内部の深さ方向においてもがん化の有無を判断することが可能となる。なお、検査と診断を別の機会に行う場合は、画像処理部は現在撮像している画像の表示のみで良く、パノラマ画像や立体画像の生成を他の装置に任せることで内視鏡装置の負担を軽くすることもできる。

【0199】

(本発明の基礎となった知見 4、5、6)

次に、本発明の基礎となった知見 4、5、6 および、知見 4、5、6 に関する発明の主要構成について説明する。

【0200】

まず、知見 4 として、生体細胞をトレーに載置し、多光子レーザ顕微鏡(オリンパス社

製FV1000MPE)を用いて撮像した例について説明する。生体細胞としては、人体内部からつまみ出した生体組織を用いた。

【0201】

図36A、図36Bおよび図36Cは、内壁面(粘膜表面)113から深さ50 μ mの位置における細胞形態を示す画像である。

【0202】

細胞群を染色するための染色剤としては、クルクミンを含む染色剤およびアシッドレッド(赤色106号)を含む染色剤の両方の染色剤を用いた。染色時間は5分間とした。また、撮像するにあたり、生体細胞を体温とほぼ同じ温度(37)にして撮像した。

【0203】

図36A~図36Cは、同じ細胞群を同時に撮像し、フィルタをかけて異なる色(波長)を抽出した画像である。図36Aは、クルクミン色素によって染色された色領域を抽出した画像である。図36Bは、アシッドレッド色素で染色された色領域を抽出した画像である。図36Cは、クルクミン色素およびアシッドレッド色素の両方の色素によって染色された色領域を抽出した画像である。図36A~図36Cは白黒であるが本来カラー画像であり、染色剤による染色傾向の違いにより、クルクミン色素で染色した領域は緑の蛍光色に、アシッドレッド色素で染色された領域は、薄い赤色からオレンジ色に近い蛍光色で表わされ、より鮮明に色の違いが表わされている。

【0204】

図36A~図36Cにおいて、矢印Iで示す領域は、腺細胞131の核135が基底膜137に沿って一列に並んだ状態にあり、正常細胞となっている領域である。それに対し、矢印IIで示す領域は、腺130の中央(ルーメン)と基底膜137との間に2つの核135が存在する。矢印IIで示す領域は、悪性の腫瘍ではないが、これからがん化が始まろうとする領域である。

【0205】

図37は、クルクミン色素で染色した、胃のがん細胞群を示す図である。図37に示すように、がん細胞群では、腺130や腺細胞131の核135を識別できない形態となっている。

【0206】

このように、多光子レーザー顕微鏡を用いて染色された細胞群を撮像することで、内壁面(粘膜表面)113から深さ10 μ m以上1000 μ m以下における腺130、基底膜137、腺細胞131および核135の形態を明確に把握することができる。そして、腺細胞131における核135の並び方、また、基底膜137と核135との距離、核135の形状、大きさなどを把握することで、がん化が進んでいるか否かの病理診断を正確に行うことができる。

【0207】

一方、多光子レーザー顕微鏡は一般的に高価であり、患者にとってはもっと手ごろに病理診断ができる方法が望まれる。そこで、発明者らは、共焦点型のレーザー顕微鏡にて、これらの細胞形態を把握することを試みた。なお、粘膜表面へ生体色素の塗布による生体染色では、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、内壁面(粘膜表面)そのものの組織を撮像した例は報告されているが、内壁面113から深さ20 μ m以上の深さ位置における細胞群を撮像可能とした例は、過去に見つかっていない。

【0208】

次に、知見5として、共焦点レーザー顕微鏡(オリンパス社製FV1000)を用いて生体の内部の細胞形態を撮像した例について説明する。生体としては、マウスを用いた。

【0209】

細胞群を染色するための染色剤としては、クルクミンを含む染色剤を用いた。染色時間は、従来よりも長い時間である、5分間とした。なお、染色時間は、3分以上20分以内であることが望ましい。染色時間が3分よりも短ければ、染色剤が細胞組織内に浸透しないからである。また、染色時間が20分を超えると全ての細胞が染色し、がん細胞群と正

常細胞群とを見分けにくくなるからである。

【0210】

図38は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）113に垂直な方向から見て撮像した場合の画像である。撮像領域Pの内壁面（粘膜表面）113からの深さは、矢印IIIに示す領域で約5 μ m、矢印IVに示す領域で約10 μ mである。矢印IIIで示す領域は、上皮細胞121の細胞質126がクルクミン色素で染められている（実際のカラー画像では緑色）。また、矢印IVで示す領域は、細胞質126がクルクミン色素で染められ、上皮細胞121の核125が黒色で表わされている。このように、核125の形状が、他の領域の核125とほぼ同じ大きさで、異形になっていないことから、矢印IVで示す領域は正常細胞となっていることがわかる。

【0211】

図39は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）113に対して右斜め上側から撮像した場合の画像である。撮像領域Pの深さは、矢印Vに示す領域で約5 μ m、矢印VIに示す領域で約10 μ m、矢印VIIに示す領域で約50 μ mである。矢印Vに示す領域では、上皮細胞121の細胞質126がクルクミン色素で染められている（実際のカラー画像では緑色）。矢印VIに示す領域では、細胞質126がクルクミン色素で染められ、上皮細胞121の核125が黒色で表わされている。核125の形状が、他の領域の核125とほぼ同じ大きさで、異形になっていないことから、矢印VIで示す領域は正常細胞となっていることがわかる。なお、矢印VIIに示す領域では、腺細胞131がクルクミン色素で染められ、腺細胞131を視認することができる。

【0212】

図40は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）113に対して左斜め上側から撮像した場合の画像である。撮像領域Pの深さは、矢印VIIIに示す領域で約5 μ m、矢印IXに示す領域で約30 μ mである。矢印IXに示す領域では、腺細胞131の細胞質136がクルクミン色素で染められ（実際のカラー画像では緑色）、腺130の外周および基底膜137の位置を視認することができる。また、腺細胞131の核135は黒色で表わされている。複数の核135は、基底膜137の外周に対してほぼ一定の距離を保ちながら、外周に沿って並んでいる。このように、腺130において、核135が規則正しく並んでいることから、矢印IXに示す領域は正常細胞となっていることがわかる。

【0213】

図41は、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生体内部の細胞群を内壁面（粘膜表面）113に対して右斜め上側から撮像した場合の画像である。撮像領域Pの深さは、矢印Xに示す領域で約5 μ m、矢印XIに示す領域で約30 μ m、矢印XIIに示す領域で約60 μ mである。矢印XIに示す領域では、腺細胞131の細胞質126がクルクミン色素で染められ（実際のカラー画像では緑色）、腺130の外周および基底膜137の位置を視認することができる。矢印複数の核135は、基底膜137の外周に対してほぼ一定の距離を保ちながら、外周に沿って並んでいる。このように、腺130において、核135が規則正しく並んでいることから、矢印XIに示す領域は正常細胞となっていることがわかる。また、矢印XIIに示す領域では、毛細血管132がクルクミン色素で濃く染められている。

【0214】

このように、共焦点レーザー顕微鏡であっても、焦点位置の調整および染色時間を適宜設定することで、核125、135の大きさ、核125、135の並び状態、核135と基底膜137との距離が均一化どうかによって、病変の疑いを判別することができる。

【0215】

また、知見6として、共焦点レーザー顕微鏡（オリンパス社製FV1000）を用いて生体の内部の細胞形態を撮像した他の例について説明する。生体としては、マウスを用いた。染色剤による生体細胞の染色時間は5分間とした。

【0216】

さらに、細胞群を染色するための染色剤として、溶解方法を至適化したクルクミンを含む染色剤を用いた。

【0217】

まず、染色できたとしても染色ムラが生じ、均質な生体染色画像を取得しにくい点がある。そこで、水に代わる溶媒を検討したところ、クルクミンは、3級アルコールであるグリセロールや1級アルコールであるエタノールに溶解しやすいことが判明した。特にクルクミンは、100%グリセロールまたは50%グリセロール、50%エタノール混合液には、5%程度溶解するので、これを希釈して生体染色に用いることとした。具体的には、5%溶液をストック液とし、実際の使用直前に、このストック液を生理的食塩水で10~1000倍希釈した液体で生体染色した。この溶解方法の至適化により、以下に示すような高精細な細胞画像を得ることができた。

【0218】

図42は、溶解方法を至適化した染色剤にて染色された生体細胞を共焦点レーザー顕微鏡で撮像した画像であり、(a)は正常大腸粘膜、(b)は大腸がんを示す画像である。撮像領域の深さは、粘膜表面から約50 μ mである。

【0219】

図42の(a)の正常大腸粘膜では、矢印XIIIで示す領域のように、核135の形、大きさ、配列がほぼ均一で、核135と基底膜137との距離もほぼ一定となっている。ここで核はごま粒形状の暗部で表されている。また、矢印XIVで示す領域のように、腺130の構造(陰窩)の分布パターンがほぼ均一となっている。ここで陰窩は破線の円の中心付近の暗部で表されている。また、毛細血管132は、陰窩の周囲に規則的な走行パターンを示している。

【0220】

一方、図42の(b)の大腸がんでは、矢印XVで示す領域のように、腺細胞の核の形、大きさ、配列が不均一で、腺細胞の核と基底膜との距離も不均一となっている。また、腺の構造(陰窩)は認められず、毛細血管は、陰窩がないので走行の規則性が乏しい。このような核や陰窩の規則性を画像上で分析することで、がんの病理診断精度や診断速度が格段に向上できる。例えば核または陰窩の略中心を画像上から求め、中心同士を線分で結び、その線分の長さを比較することで、規則性の乱れを検出することができる。また線分で結ばれた領域の面積を求めても同様に規則性の乱れを検出することができる。検出された規則性の乱れを、グループ分けしたり分布図を作成したりして、一定の範囲から外れているグループを、がん化が疑わしいものとして、医師の最終診断に役立てることが短時間で準備できるようになる。

【0221】

このようにクルクミンを用いた生体染色にて溶解方法を最適化することで、細胞への取り込みや組織への浸透性を増加させ、細胞をムラなく染色し、共焦点レーザー顕微鏡を用いても、細胞構造を明瞭に可視化することができた。

【0222】

上記した核や陰窩で一定面積を持つものの画像から中心を求めるには、ビットマップ上で、長径、短径を求めた後、長径と短径を線分で結び、交点を中心として扱うことができる。また線分に近い形状の陰窩は、その線分の中点を中心としてビットマップ上で求めることができる。また核は陰窩の周囲に規則的に並ぶことも利用して、核として扱う画像面積を減らして計算することも可能である。これらの中心を隣り合うもの同士を結んだ線分の長さをビットマップ上で求めることができる。図は白黒であるが、実際の画像は染色の蛍光を利用することで色情報も利用して暗部を求めることができる。さらに図10Aで示した腺は正常細胞ではほぼ円形の画像として扱えるため、腺の中心を結ぶ線分の規則性の乱れを利用して規則性の乱れをデジタル的に求めることができる。この規則性の乱れの計算は、膨大なデータの処理になるが、コンピュータを利用することで短時間に規則性の乱れを検出することができる。

【0223】

以下、知見 4、5 および 6 に基づく実施の形態について説明する。

【0224】

(実施の形態 4)

次に、図 4 3、図 4 4 および図 4 5 を参照しながら、実施の形態 4 に係るレーザ内視鏡装置 1 C の基本構成について説明する。

【0225】

図 4 3 は、図 4 5 におけるレーザ内視鏡装置 1 C の内視鏡 2 の先端側の端部を示す概略図である。図 4 4 は、内視鏡 2 の全体を示す概略図である。図 4 5 は、レーザ内視鏡装置 1 C の制御構成を示すブロック図である。

【0226】

図 4 5 に示すように、レーザ内視鏡装置 1 C は、内視鏡 2 を有する撮像部 1 0、制御部 5 0 および画像処理部 7 0 を備えている。また、レーザ内視鏡装置 1 C は、レーザ発振器 6 0、光学部品 6 5 を有している。

【0227】

また、レーザ内視鏡装置 1 C は、染色剤を、生体の内部に供給する染色剤供給部 4 0 を備えている(図 1 2 参照)。本実施の形態では、上記知見 5 または知見 6 にて示した染色剤を用いる。

【0228】

レーザ発振器 6 0 C から発振されたレーザ L 1 は、光学部品 6 5 C であるダイクロイックミラー 6 6 C により反射され、さらに、内視鏡 2 内のミラー 1 9 C により反射されて生体に照射される。レーザ L 1 が照射された生体細胞は蛍光を発生し、その蛍光による光がミラー 1 9 C で反射され、ダイクロイックミラー 6 6 C を透過して光検出器 3 5 C で検出される。光検出器 3 5 C で検出された光は電気信号に変換され、画像処理部 7 0 にて画像形成される。蛍光の色は染色剤によって変わるため、光検出器 3 5 C を複数備え、光検出器 3 5 C の前に色を分離する光学フィルタを置いて分離することができる。これらの動作や各部品の機能、役割は図 1 5 のものとほぼ同一であるが、共焦点レーザ装置が多光子レーザ装置とは原理的に異なるため、それぞれの構成番号に「C」を付けて区別している。

【0229】

レーザ発振器 6 0 C としては、波長 4 0 5 ~ 9 8 0 nm の範囲で段階的可変できるレーザを複数種類備え、測定対象の蛍光反応の特性に応じて波長が選ばれる。パルス駆動であっても連続発振駆動であってもよい。パルス駆動の場合は数十キロ Hz 以上、デューティが 5 % ~ 5 0 % で撮像の掃引周波数との関係で、鮮明な画像が得られる範囲が選択される。本実施の形態におけるレーザ L 1 は、共焦点レーザであり、レーザ発振器 6 0 C は、例えば、波長が 4 0 5 nm で、出力が 3 0 m W まで出せるレーザを用いている。このレーザの撮像時のレーザ出力は 5 ~ 1 0 m W の範囲で出射しているがこれに限定されない。なお、レーザ発振器 6 0 C では、レーザ L 1 の強度を染色度合い、蛍光の度合いに応じて調整することも可能である。

【0230】

光学部品 6 5 であるダイクロイックミラー 6 6 C は、レーザ L 1 と同一の波長については反射し、その他の波長の光を透過させる。したがって、レーザ発振器 6 0 C から発振されたレーザ L 1 は、ダイクロイックミラー 6 6 C によってミラー 1 9 C に向かって反射される。一方、生体細胞において発生した蛍光は、ミラー 1 9 C を反射した後、ダイクロイックミラー 6 6 C を通過し、光検出器 3 5 C に到達する。なお、光学部品 6 5 C は、プリズムや 4 / 板などで構成することもできる。

【0231】

撮像部 1 0 は、内視鏡 2 および光検出器 3 5 C を備えており、生体の内部にレーザ L 1 を当てることで生体の内部の細胞形態を撮像する。

【0232】

光検出器 3 5 C は、レーザ L 1 を当てることで発生した蛍光を検出し、その蛍光を蛍光強度に応じた電気信号に変換する。光検出器 3 5 C としては、例えば、光電子増倍管、C

C D半導体イメージセンサなどを用いることができる。共焦点レーザ機能としてピンホールなどを備えている。

【0233】

内視鏡2は、図44に示すように、内筒12と、内筒12の一部の外側を囲む外筒13とを備えている。内筒12、および、外筒13の一部は、生体の内部に挿入される。内筒12の長さは、例えば50mmであり、内筒12の外径は、例えば3~10mmである。内筒12には直動アクチュエータが取付けられており、内筒12は、外筒13に対して軸方向Xに25mmほど移動可能となっている。また、内筒12には超音波モータが取り付けられており、内筒12は、外筒13に対して360°回転可能となっている。内筒12の軸方向Xの動作、または、回転方向Rの動作は制御部50により制御される。

【0234】

内視鏡2の内筒12の先端側の端部には撮像ヘッド11が設けられている。撮像ヘッド11は、図43に示すように、挿入管20の脇を通して、内筒12とともに生体の内部に挿入される。撮像ヘッド11は、内筒12の軸方向Xおよび回転方向Rの動作により、生体の内部を移動するように制御される。

【0235】

撮像ヘッド11は、対物レンズ16C、焦点可変部18、スペーサ17およびミラー19Cを有している。

【0236】

ミラー19Cは、前述したように、レーザ発振器60Cから出力されたレーザL1を対物レンズ16Cに向けて方向転換し、または、生体細胞により蛍光された光を光検出器35Cに向けて方向転換する部品である。

【0237】

対物レンズ16Cは、生体の内壁面113に対向して設けられる。対物レンズ16は、例えば、直径が10mm、倍率が10倍、解像度が5 μ m、撮像視野が3mm \times 3mmである。または、対物レンズ16は、直径が12mm、倍率が40倍、解像度が10 μ m、視野が7.5mm \times 7.5mmである。撮像視野は広いほどよい。また、対物レンズ16Cは左記した直径のレンズの一部をカットするか、同様の解像度を得られる対物レンズとして生体内に挿入しやすい3mm~5mmの直径としたものを用いることができる。

【0238】

なお、対物レンズ16Cを内壁面113に対して傾けて配置してもよい。対物レンズ16Cを傾けた状態で撮像することで、上皮120および腺130の両方の細胞形態を同時に観察することが可能となる。

【0239】

焦点可変部18は、例えば圧電アクチュエータ、または電磁アクチュエータであり、対物レンズ16Cを光軸の方向に移動させることで、対物レンズ16Cの焦点位置を変える。焦点可変部18は、制御部50により動作制御され、焦点を内壁面(粘膜表面)113から深さ0~75 μ mの範囲で調整できるようになっている。焦点位置を変えることで、消化管112の内壁面113から所定の深さにおける生体の状態を撮像することができる。

【0240】

スペーサ17は、例えば環状であり、対物レンズ16Cと内壁面113との間の空間の周囲に設けられる。スペーサ17は、対物レンズ16Cが生体の内壁に触れないようにするため、また、対物レンズ16Cと内壁面113との距離を一定に維持するための部品である。対物レンズ16Cと内壁面(粘膜表面)113との距離は、撮像開始前にスペーサ17を取り替えるか、アクチュエータなどで可変とする機構を付加することにより、例えば、1mm以上10mm以下の範囲の適切な値に設定される。制御部50は、スペーサ17を内壁面113に当接させながら撮像ヘッド11(内筒12)を移動制御し、内壁面113に対する対物レンズ16Cの距離を一定に維持する。

【0241】

制御部50は、CPU、ROM、RAMなどにより構成される。制御部50は、内筒12を介して撮像ヘッド11の動作を制御する。具体的には、制御部50は、撮像ヘッド11を、消化管112の内壁の内周を沿うように周方向に移動制御し、また、消化管112の管路方向（消化管の軸）に沿うように移動制御する。また、制御部50は、焦点可変部18の動作を制御することで、対物レンズ16Cの光軸方向の位置を変え、生体の内部に結ばれる焦点位置を制御する。また、制御部50は、レーザ発振器60Cを制御することで、レーザ出力を調整することもできる。

【0242】

画像処理部70は、光検出器35Cにより変換された電気信号（蛍光強度）と、制御部50から送られる撮像部10の座標位置とを対応づけて記憶し、これらのデータを処理してデジタル画像を生成する。生成されたデジタル画像は、例えば、モニタに表示されたり、プリントアウトされたり、記憶装置に記録されたりする。撮像部10の座標位置の例としては、患者の基準となる箇所（例えば喉や肛門など）からの距離と、撮像ヘッド11の回転角度などを用いることができる。

【0243】

本実施の形態に係る共焦点型のレーザ内視鏡装置1Cは、生体の内部に挿入される撮像ヘッド11を有し、撮像ヘッド11を介して生体にレーザを当てることで生体を撮像する撮像部10と、撮像ヘッド11の作動を制御する制御部50とを備えている。撮像ヘッド10、対物レンズ16Cと、対物レンズ16Cの焦点位置を生体の深さ方向に変えることのできる焦点可変部18とを有し、制御部50は、焦点位置が、生体の内部の粘膜表面から10 μ m以上100 μ m以下（望ましくは10 μ m以上70 μ m以下）の深さのうち、所定深さとなるように焦点可変部18を作動し、撮像部10は、生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色する染色剤に少なくとも2分間、好ましくは5分以上接触して染色された細胞群にレーザを当てるとともに、所定深さにおける染色された細胞群を撮像する。ここで対物レンズ16Cと粘膜表面の位置を一定に保ち焦点を制御する方法について説明する。図45の171は第2のレーザ発振器であり、例えば波長680nm、出力5mW程度の参照光として連続平行光を発振している。ビームスプリッターまたはハーフミラー等で、レーザ発振器60Cと同じ光路に挿入される。図45では理解しやすくするために少し位置をずらした破線でその光路L2を示している。前記参照光L2は検査用のレーザ光L1とほぼ同じ経路をたどるが、ビームスプリッター173で光路を変え、焦点制御光学部174に入る。ここでは円柱レンズとビームスプリッター等で、対物レンズ16Cの焦点位置が変動した場合、その変動量が検出できるような光学部品構成になっている。175は光検出器であり通常2または4個のブロックに分かれた光検出器で検出された光は、差動アンプなどで対物レンズ16Cと粘膜表面相対位置変動に比例した電気信号に変換される。このような対物レンズの位置制御は光ディスク装置等で用いられており、内視鏡装置への応用は十分に可能である。ここで、内視鏡装置として注意すべきことは、撮像用のレーザ光L1と参照光L2が、分離しやすいようになるべく波長を違えておくことが好ましい。波長を100nm以上離すことで分離特性の良い、撮像系、焦点制御系の光特性を得ることができる。また上記のような焦点制御系を有する場合は、その制御系内にバイアス電圧を加えることで、焦点位置を微調整することができる。このバイアス電圧を段階的に変えることにより自動的にレーザ光L1の焦点位置を深さ方向に制御する事ができる。

【0244】

また光学部品である11C、35C、65C、66C、172、173、174は、L1、L2のレーザ波長によって透過率や反射率が大きく左右されるため、レーザ波長に合わせたモジュール化を行い複数種類準備することで、使用する染色剤や被検査部位によってレーザ波長を変えた場合でも、容易に対応する事ができる。

【0245】

このように共焦点型のレーザ内視鏡装置1Cであっても、染色時間を十分取ることによって、生体の内壁面（粘膜表面）113から10 μ m以上70 μ m以下の深さにおける画

像を取得することが可能となっている。これにより、容易に、病変を見つけることが可能であり、また、波長やレーザー強度を選ぶことで患者に対してレーザーの負荷を与えずに画像を取得することができる。

【0246】

(その他の例)

以上、本発明の実施の形態に係るレーザー内視鏡装置1~1Cについて説明したが、本発明は、上記実施の形態およびその変形例には限定されない。例えば、上記実施の形態およびその変形例に次のような変形を施した態様も、本発明に含まれ得る。

【0247】

上記した実施の形態ではクルクミン等の染色剤により染色した場合について説明した。一方、粘膜表面から深さ10 μ m~1000 μ m内部の細胞の形態を可視化すること、および画像の消化管の全周性パノラマ画像化による、がんを見逃し無く検出することは、無染色の消化管粘膜からも可能である。ここで、細胞の形態とは個々の細胞の細胞質や、核の形や腺の陰窩の配列パターン、毛細血管走行パターン等が上げられる。上記した検出を可能としているのは、細胞内の化学物質FAD(flavin adenine dinucleotide)、NAD(nicotinamide adenine dinucleotide)などのレーザー励起により、一定量の蛍光を発するからである。これは共焦点レーザー顕微鏡でも、多光子レーザー顕微鏡で観察した場合でも同様である。ただし課題としては、励起レーザー光を大量に照射する必要があることである。クルクミンなどを用いた生体染色後の画像化に必要な光の量の20倍程度以上であり、生体細胞へのダメージが大きくなる恐れがあるが、検出系の感度を上げることで改善されるものである。

【0248】

他の実施の形態として、図46に共焦点レーザー顕微鏡で観察した場合を示す。

【0249】

図46は無染色のマウス大腸粘膜内面において、共焦点レーザー顕微鏡を用いて撮影したものである。まず任意の場所の表面の画像(a)と、その場所の表面から10 μ m内部の画像(b)を左列上下で示している。また上記の場所から約100 μ m離れた場所の表面の画像(c)と、その場所の表面から10 μ m内部の画像(d)を示す。さらに、陰窩の配列パターンを目印として、10 μ m内部の画像(b)と画像(d)とを合成してつなぎ合わせた画像(d)を示す。ここでスケールバーは、100 μ mである。

【0250】

次に図47では多光子レーザー顕微鏡で観察した場合を示す。

【0251】

図47は、無染色のマウス大腸粘膜内面において、多光子レーザー顕微鏡を用いて撮影した画像である。まず左列に任意場所の表面の画像(a)と、その場所の表面から25 μ m内部の画像(b)を示す。また、右列に上記の場所から約400 μ m離れた場所の表面の画像(c)とその場所の表面から25 μ m内部の画像(d)を示す。さらに、陰窩の配列パターンを目印として、25 μ m内部の画像(b)と画像(d)をつなぎ合わせた画像(e)を示す。このことを連続して行うことでパノラマ化が実現できる。画像(b)の矢印e1と画像(d)の星印e2は、合成した画像(e)の矢印e1と星印e2に対応している。同図におけるスケールバーは、100 μ mである。また、画像(e)をズーム倍率2倍で撮影した画像(f)では、上皮細胞や腺細胞の細胞質が明るく見える。また、矢印で示す核135の部分は暗く見える。画像(f)のスケールバーは100 μ mである。

【0252】

ここで示したように、染色しない場合においても、核や陰窩が画像的に把握できれば、細胞をクルクミンなどで染色した実施の形態で示したがんの検出方法を利用することができものである。それは細胞の形状および明るさの比較であってもよく、画像上の核や陰窩を利用した線分や線分で囲まれる面積の比較であってもよい。

【0253】

例えば、本実施の形態では、二重染色を行う場合、染色剤を1種類ずつ用いて順に染色

したが、それに限られず、複数の色素を予め混合して両方を含む混合染色剤を作り、この混合染色剤を用いて同時に染色してもよい。

【0254】

また、本実施の形態では、2色の染色剤を用いる二重染色で生体を染色して撮像したが、それに限られず、2色以上の染色剤を用いる多重染色で生体を染色して撮像することも可能である。

【0255】

例えば、生体の細胞群に対し3色以上の多重染色を行う場合は、次の方法が挙げられる。まず、色素A1を含む染色剤Aを用いて染色したのち染色剤Aを回収する。その後、色素B1を含む染色剤Bを用いて染色した後、染色剤Bを回収する。その後、色素C1を含む染色剤C1を用いて染色した後、染色剤C1を回収する。これにより多重染色を行うことができる。この場合、1色ずつが細胞群に確実に触れることになるので、各細胞の染色性を向上させることができる。

【0256】

また、多重染色を行うその他の方法としては、複数の色素A1、B1、C1を予め混合した混合液ABCを作製し、この混合液ABCを用いて染色する方法が挙げられる。これによれば、短時間での染色が可能になる。

【0257】

さらに、レーザ内視鏡装置を用いて検査する前に、処置される経口の洗浄液に粘膜洗浄剤や染色剤などを含ませることで簡易的に染色することも、本発明の範囲である。

【0258】

例えば、本実施の形態では、レーザ内視鏡装置1のレーザとして多光子レーザを用いたが、これに限られず、共焦点レーザ1Cを用いることも可能である。

【0259】

また、本実施の形態における撮像ヘッド11のスペーサ17は、環状に限られず、対物レンズ16と内壁面113との間の空間を囲うように設けられた複数の部材であってもよいし、対物レンズ16と内壁面113との間の空間を挟む一对の部材であってもよい。

【0260】

また、生体内部を撮像する際に生体が動いてしまう場合は、制御部50を用いて焦点可変部18を前記した参照レーザ光などを用いてフォーカス制御することで、ピント合わせしながら撮像してもよい。また、制御部50にて対物レンズを正弦波状または階段波状に一定周期で駆動するウォブル信号と画像を対応づけて処理することで、撮像位置を合わせながら撮像してもよい。

【0261】

また、本実施の形態では、消化管112の内壁面(粘膜表面)113からの深さ位置を特定しながら撮像を行い、深さ情報と画像情報に対応させて記憶し、同じ深さ位置にて撮像した画像を合成することで合成画像を生成しているが、それに限られない。例えば、深さ位置を認識せずに、深さ位置および撮像領域Pが異なる複数の画像を取得し、これら複数の画像から類似画像や繋がりのある画像を抽出し合成することで合成画像を生成してもよい。

【0262】

また、本実施の形態では、生体内部の細胞を染色剤により染色させた後、レーザ内視鏡装置1を用いて撮像したが、それに限られず、染色剤による染色を行わなくても多光子レーザによるレーザ内視鏡装置を用いれば、生体内部の細胞形態の撮像を行うことが可能である。例えば、多光子レーザを照射すると、細胞内に普遍的に存在する化合物(例えばNAD: nicotinamide adenine dinucleotide)などにより、多光子レーザの半分の波長の光が細胞内で発生し、発生した光がNADなどの化合物に当たって自家蛍光するので、外来性の染色を行わなくても、生体内部の細胞形態の画像を取得することができる。

【0263】

また、消化管の管路方向（軸方向）は直線状に限られず、曲線状であっても本発明を適用することができる。

【0264】

また、本実施の形態におけるレーザ内視鏡装置1～1Cは、消化管以外の管腔臓器（気管支、膀胱・尿管など）にも適応可能であり、さらに、表面から深さ1ミリ以内という制約はあるが、腎臓、肝臓、脳、網膜などの細胞構造も可視化できる。

【0265】

上記した実施の形態では、レーザ顕微鏡、レーザ内視鏡と記載しているが、表皮などの撮像、診断を行う場合は顕微鏡機能、消化管などの内臓の撮像、診断を行う場合は顕微鏡機能を有する内視鏡として扱われるものである。

【産業上の利用可能性】

【0266】

本発明に係るレーザ内視鏡装置は、消化管、呼吸器、腎泌尿器、子宮卵巢生殖器および脳脊髄神経などにおいて発生した病変を、広範囲に漏れなく撮像し、また、治療する場合に使用される。

【符号の説明】

【0267】

- 1、1A、1B、1C レーザ内視鏡装置
- 2 内視鏡
- 10 撮像部
- 11 撮像ヘッド
- 12 内筒
- 13 外筒
- 15 アーム
- 16、16C 対物レンズ
- 17 スペーサ
- 17a ホイール
- 18 焦点可変部
- 19、19C ミラー
- 20 挿入管
- 21 第1バルーン
- 22 第2バルーン
- 23 押付け部材
- 24 支えローラ
- 25 拡張機構
- 26 摺動部材
- 27、28 関節機構
- 29 ジャイロセンサ
- 30 圧力センサ
- 31 伸縮スペーサ
- 35、35C 光検出器
- 40 染色剤供給部
- 42 供給口
- 42a 吐出口
- 43 回収口
- 45 染色剤
- 50 制御部
- 51 第1の焦点可変モード
- 52 第2の焦点可変モード
- 60、60C レーザ発振器

65、65C 光学部品
 66、66C ダイクロイックミラー
 70 画像処理部
 81 角度検出器
 82 リニアスケール
 102 多光子レーザー顕微鏡
 112 消化管
 113 消化管の内壁面（粘膜表面）
 113a 凹凸部位
 114 消化管の軸
 120 上皮
 121 上皮細胞
 125 上皮細胞の核
 126 上皮細胞の細胞質
 130 腺
 131 腺細胞
 132 毛細血管
 133 結合組織
 135 腺細胞の核
 136 腺細胞の細胞質
 137 基底膜
 138 陰窩（いんか）
 152 がん細胞集団
 160 粘膜筋板
 A、B 染色剤
 P、P1、P2、P3 撮像領域
 Pa、Pb 撮像領域の重なった領域
 L レーザ
 R 周方向（回転方向）
 S 閉じた空間
 X 軸方向

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体の内部に挿入される撮像ヘッドを有し、前記撮像ヘッドを介して前記生体にレーザーを当てることで前記生体を撮像する撮像部と、

前記撮像ヘッドを前記生体の細胞表面に対して一定距離を保った状態で走査するように制御する制御部と、

前記撮像部により撮像した画像を処理する画像処理部と

を備え、

前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域における腺および/または陰窩の画像を互いに重ね合わせて合成画像を生成する

レーザー内視鏡装置。

【請求項2】

生体の内部に挿入される撮像ヘッドを有し、前記撮像ヘッドを介して前記生体にレーザーを当てることで前記生体を撮像する撮像部と、

前記撮像ヘッドを前記生体の消化管の内壁面に対して一定距離を保った状態で、前記消化管の全内周を走査するとともに、前記消化管の管路方向に移動するように制御する制御部と、

前記撮像部により撮像した画像を処理する画像処理部と

を備え、

前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて、前記消化管の前記管路方向に移動した撮像範囲における全内周のパノラマの合成画像を生成するレーザー内視鏡装置。

【請求項 3】

前記レーザーは、多光子レーザーまたは共焦点レーザーであり、

前記撮像ヘッドは、対物レンズと、前記対物レンズの焦点位置を前記生体の細胞表面より深さ方向に変えることのできる焦点可変部を備え、

前記制御部は、前記焦点可変部を作動させることで、前記焦点位置を変え、

前記撮像部は、前記生体の内部の内壁面から $10\ \mu\text{m}$ 以上 $1000\ \mu\text{m}$ 以下の深さのうち、所定深さにおける前記撮像領域を撮像し、

前記画像処理部は、前記所定深さにおける前記合成画像を生成する

請求項 1 または 2 に記載のレーザー内視鏡装置。

【請求項 4】

前記撮像ヘッドは、前記生体に対向して配置される対物レンズと、前記対物レンズと前記生体との間の空間の周囲に設けられるスペーサとを有し、

前記制御部は、前記スペーサが前記生体に当接するように前記撮像ヘッドを移動制御することで、前記一定距離を維持する

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のレーザー内視鏡装置。

【請求項 5】

前記生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を有し、

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記生体の消化管の軸を中心に回転するように制御し、

前記撮像部は、前記撮像ヘッドの回転に伴って撮像する複数の撮像領域を、回転方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて前記合成画像を生成する

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のレーザー内視鏡装置。

【請求項 6】

前記生体の内部の細胞群を選択的に有彩色に染色するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部と、

前記生体の消化管の軸方向において前記撮像ヘッドの前後に配置され、かつ、膨張することで前記消化管内に閉空間を形成する第 1 および第 2 のバルーンと、

を有し、

前記染色剤供給部は、前記閉空間内に流体を供給する供給口と、前記閉空間内に流入された前記流体を回収する回収口と、を有し、

前記制御部は、前記閉空間内で前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に回転するように制御し、

前記撮像部は、前記撮像ヘッドの回転に伴って撮像する複数の撮像領域を、回転方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記撮像領域における前記腺、前記陰窩または孤立リンパ小節を目

印とし、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて前記合成画像を生成する

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 7】

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に公転するように制御する

請求項 5 または 6 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 8】

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の軸を中心に螺旋方向に移動するように制御する

請求項 7 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 9】

前記制御部は、前記撮像ヘッドを前記消化管の管路方向に沿って移動するように制御し

、前記撮像部は、前記撮像ヘッドの移動に伴って撮像する複数の撮像領域を、前記管路方向に隣り合う撮像領域の一部が重なるように撮像し、

前記画像処理部は、前記複数の撮像領域の重なった領域を互いに重ね合わせて、前記管路方向における前記合成画像を生成する

請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 10】

前記染色剤供給部は、がん細胞を特異的に染色する染色剤および通常細胞を特異的に染色する染色剤を、前記生体の内部に供給し、

前記撮像部は、前記焦点位置の変更に伴って深さの異なる複数の撮像領域を撮像し、

前記画像処理部は、前記撮像部の撮像により得られた複数の画像を前記焦点位置に対応させて配置することで、前記生体の内部の立体画像または前記立体画像の断面画像を生成し、

前記制御部は、前記立体画像または前記断面画像に基づき、前記がん細胞を特異的に染色する染色剤の浸透深さと、前記通常細胞を特異的に染色する染色剤の浸透深さを比較することで、がんの進行度を判定する

請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 11】

前記制御部は、前記焦点位置を第 1 のピッチで変更させる第 1 の焦点可変モードと、前記第 1 のピッチよりも小さいピッチである第 2 のピッチで前記焦点位置を変更させる第 2 の焦点可変モードとを有し、

前記第 1 の焦点可変モードにおいて前記撮像を行った後、前記撮像により得た画像の中に病変の疑いがある部分が存在する場合に、前記病変の疑いがある部分の画像を撮像した際の焦点位置の近辺において、前記第 2 の焦点可変モードで前記撮像を行う

請求項 10 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 12】

前記制御部は、病変がない状態にある正常細胞の画像を予め記憶し、前記第 1 の焦点可変モードで得た画像と前記正常細胞の画像とを、形状および明るさのうちの少なくとも一方について比較し、前記病変の疑いを判断する

請求項 11 に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 13】

前記制御部は、前記撮像部により得られた画像の中に病変した細胞が存在する場合に、撮像時よりも前記レーザの出力を上げ、前記病変した細胞に前記出力を上げたレーザを当て、前記病変した細胞を除去する

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項 14】

さらに、

前記生体の内部の細胞群を細胞の種類によって異なる選択的な 2 色以上の有彩色に染色

するための染色剤を、前記生体の内部に供給する染色剤供給部を備え、

前記撮像部は、前記染色剤供給部により2色以上に染色された前記細胞群を撮像する請求項1～13のいずれか1項に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項15】

前記染色剤は、クルクミン(Curcumin)類およびアシッドレッド(Acid Red)の両方を含む染色剤、または、クルクミン(Curcumin)類を含む染色剤とアシッドレッド(Acid Red)を含む染色剤とによる2つの染色剤である

請求項14に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項16】

前記染色剤は、クルクミン(Curcumin)類およびファストグリーンFCF(Fast Green FCF)の両方を含む染色剤、または、クルクミン(Curcumin)類を含む染色剤とファストグリーンFCF(Fast Green FCF)を含む染色剤とによる2つの染色剤である

請求項14に記載のレーザ内視鏡装置。

【請求項17】

前記染色剤は、前記生体の内部の細胞群のうち、がん細胞の周辺に位置する前記がん細胞以外のがん細胞周辺細胞群を特異的に有彩色に染色するローズベンガル(Rose Bengal)を含む染色剤である

請求項14～16のいずれか1項に記載のレーザ内視鏡装置。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2017/006962
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B1/045(2006.01)i, A61B1/00(2006.01)i, A61B1/06(2006.01)i, G02B23/24(2006.01)i, G02B23/26(2006.01)i 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) A61B1/00-1/32, G02B23/24-23/26 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017 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.
Y	JP 2006-187386 A (Olympus Corp.), 20 July 2006 (20.07.2006), paragraphs [0014] to [0019] (Family: none)	1-16
Y X	WO 2014/157703 A1 (Mie University), 02 October 2014 (02.10.2014), paragraphs [0012] to [0035], [0041] to [0138]; fig. 20 & US 2016/0041100 A1 paragraphs [0018] to [0046], [0094] to [0242]; fig. 20 & EP 2980585 A1	1-16, 23-27 17-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 May 2017 (11.05.17)		Date of mailing of the international search report 23 May 2017 (23.05.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/006962

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y X	WO 2014/157645 A1 (Sony Corp.), 02 October 2014 (02.10.2014), paragraphs [0226] to [0289] & US 2016/0299170 A1 paragraphs [0303] to [0372]	1-16, 23-27 22
Y	JP 2009-545737 A (Koninklijke Philips Electronics N.V.), 24 December 2009 (24.12.2009), paragraph [0111] & US 2009/0326359 A1 paragraph [0129] & WO 2008/015599 A2 & EP 2059786 A2	11-16

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 0 6 9 6 2								
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B1/045(2006.01)i, A61B1/00(2006.01)i, A61B1/06(2006.01)i, G02B23/24(2006.01)i, G02B23/26(2006.01)i										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B1/00-1/32, G02B23/24-23/26										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table style="width: 100%; border: none;"> <tr><td>日本国実用新案公報</td><td>1922-1996年</td></tr> <tr><td>日本国公開実用新案公報</td><td>1971-2017年</td></tr> <tr><td>日本国実用新案登録公報</td><td>1996-2017年</td></tr> <tr><td>日本国登録実用新案公報</td><td>1994-2017年</td></tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2017年	日本国実用新案登録公報	1996-2017年	日本国登録実用新案公報	1994-2017年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2017年									
日本国実用新案登録公報	1996-2017年									
日本国登録実用新案公報	1994-2017年									
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
Y	JP 2006-187386 A (オリンパス株式会社) 2006.07.20, 段落[0014]-[0019] (ファミリーなし)	1-16								
Y X	WO 2014/157703 A1 (国立大学法人三重大学) 2014.10.02, 段落[0012]-[0035], [0041]-[0138]、図20 & US 2016/0041100 A1, 段落[0018]-[0046], [0094] -[0242], Fig. 20 & EP 2980585 A1	1-16, 23-27 17-22								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献						
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 11.05.2017	国際調査報告の発送日 23.05.2017									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 荒井 隆一 電話番号 03-3581-1101 内線 3292	2Q 3213								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 0 6 9 6 2
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y X	WO 2014/157645 A1 (ソニー株式会社) 2014. 10. 02, 段落[0 2 2 6]–[0 2 8 9] & US 2016/0299170 A1, 段落[0 3 0 3]–[0 3 7 2]	1-16, 23-27 22
Y	JP 2009-545737 A (コーニンクレッカ フィリップス エレクトロ ニクス エヌ ヴィ) 2009. 12. 24, 段落[0 1 1 1] & US 2009/0326359 A1, 段落[0 1 2 9] & WO 2008/015599 A2 & EP 2059786 A2	11-16

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
	A 6 1 B 1/00	6 5 0
	A 6 1 B 1/045	6 1 4
	A 6 1 B 1/045	6 1 8
	G 0 2 B 23/24	B

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

- (72) 発明者 田中 光司
三重県津市江戸橋2丁目174番地 国立大学法人三重大学医学部附属病院内
- (72) 発明者 問山 裕二
三重県津市江戸橋2丁目174番地 国立大学法人三重大学大学院医学系研究科内
- (72) 発明者 田中 匡介
三重県津市江戸橋2丁目174番地 国立大学法人三重大学医学部附属病院内
- (72) 発明者 王 淑杰
三重県津市江戸橋2丁目174番地 国立大学法人三重大学大学院医学系研究科内
- (72) 発明者 垣内 愛加
三重県津市江戸橋2丁目174番地 国立大学法人三重大学大学院医学系研究科内
- (72) 発明者 崔 煌植
三重県津市江戸橋2丁目174番地 国立大学法人三重大学医学部内
- (72) 発明者 木村 一志
三重県津市江戸橋2丁目174番地 国立大学法人三重大学大学院医学系研究科内

Fターム(参考) 2H040 GA02 GA10 GA11

4C161 BB08 FF40 GG25 HH02 HH54 HH56 MM10 QQ04 RR02 RR18

WW02 WW04 WW17

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	激光内窥镜设备		
公开(公告)号	JPWO2017146184A1	公开(公告)日	2018-12-13
申请号	JP2018501778	申请日	2017-02-23
[标]申请(专利权)人(译)	国立大学法人三重大学		
申请(专利权)人(译)	国立大学法人三重大学		
[标]发明人	溝口明 田中光司 問山裕二 田中匡介 王淑杰 垣内愛加 崔煌植 木村一志		
发明人	溝口 明 田中 光司 問山 裕二 田中 匡介 王 淑杰 垣内 愛加 崔 煌植 木村 一志		
IPC分类号	A61B1/045 A61B1/00 G02B23/24		
CPC分类号	A61B1/00006 A61B1/00009 A61B1/00096 A61B1/00154 A61B1/00172 A61B1/00188 A61B1/042 A61B1/043 A61B1/045 A61B1/063 A61B1/0669 A61K49/006 A61B1/00 A61B1/06 G02B23/24 G02B23/26		
FI分类号	A61B1/045.610 A61B1/00.511 A61B1/00.621 A61B1/00.525 A61B1/00.735 A61B1/00.650 A61B1/045.614 A61B1/045.618 G02B23/24.B		
F-TERM分类号	2H040/GA02 2H040/GA10 2H040/GA11 4C161/BB08 4C161/FF40 4C161/GG25 4C161/HH02 4C161/HH54 4C161/HH56 4C161/MM10 4C161/QQ04 4C161/RR02 4C161/RR18 4C161/WW02 4C161/WW04 4C161/WW17		
代理人(译)	佐佐木靖		
优先权	2016032520 2016-02-23 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

成像单元(10), 其具有插入到消化道(112)内的成像头(11), 并且通过经由成像头(11)向消化道(112)施加激光来对生物进行成像, 控制单元(50)控制成像头(11)在消化道(112)内移动, 图像处理单元(70)处理由成像单元(10)捕获的图像, 成像单元(10)对随着成像头(11)的运动而成像的多个成像区域(P)成像, 使得相邻的成像区域(P1, P2)彼此部分重叠, 并且图像处理单元(70)叠加多个成像区域(P1, P2)彼此重叠的区域(Pa)以生成合成图像。

