

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-510329

(P2019-510329A)

(43) 公表日 平成31年4月11日 (2019.4.11)

(51) Int.Cl.		F I				テーマコード (参考)
G06T	7/00	(2017.01)	G06T	7/00	612	4C161
A61B	1/00	(2006.01)	A61B	1/00	525	5L096
A61B	1/31	(2006.01)	A61B	1/31		
			A61B	1/00	511	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2019-500028 (P2019-500028)	(71) 出願人	505028222
(86) (22) 出願日	平成29年3月15日 (2017.3.15)		ユニベルシテ ドゥ ナント
(85) 翻訳文提出日	平成30年11月12日 (2018.11.12)		フランス国, エフ-44035 ナンテ
(86) 国際出願番号	PCT/FR2017/050586		セデ 1, ペ. ペ. 13522, ケ ドゥ
(87) 国際公開番号	W02017/158286		トウルビル, 1
(87) 国際公開日	平成29年9月21日 (2017.9.21)	(71) 出願人	518327589
(31) 優先権主張番号	1652150		シュ ド ナント - セントレ ホスピ
(32) 優先日	平成28年3月15日 (2016.3.15)		タリエ ユニヴェルシテール ド ナント
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		-
			フランス国 44000 ナント アレー
			ド イル グロリエット 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 慢性炎症性腸疾患を診断する方法

(57) 【要約】

本発明は、個体における慢性炎症性腸疾患によって誘発された腸粘膜の変化を定量する方法、個体における慢性炎症性腸疾患を診断するための *ex vivo* での方法、および個体におけるクローン病と潰瘍性大腸炎との鑑別診断のための *ex vivo* での方法に関する。

【選択図】 図 2

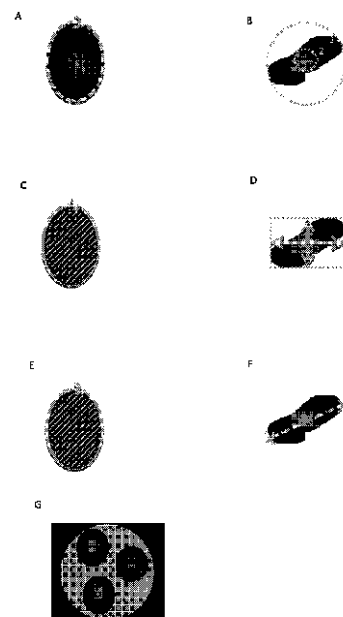


Figure 2

【特許請求の範囲】

【請求項1】

個体における慢性炎症性腸疾患によって誘発された腸粘膜の変化を定量するための *ex vivo* での方法であって、

1) 個体の消化器粘膜の共焦点内視鏡画像において、以下の陰窩腔プロファイル (PPC) パラメーター：

- a) 粘膜の蛍光漏出 (FL)、
- b) 陰窩腔の開口部周囲 (PO)、
- c) 陰窩腔の球形度 (Spher)、
- d) 陰窩腔の真円度 (Round)、
- e) 陰窩腔のフェレット直径 (Ferret)、
- f) 陰窩腔の伸長因子 (EF)、
- g) 陰窩腔の開口部の軸の比 (Ma/ma)、
- h) 視野当たりの陰窩密度 (Dens)

を測定するステップと、

2) 健康な個体の対応するパラメーターと比較したパラメーター a) ~ h) の変化を定量するステップと

を含む、方法。

【請求項2】

個体における慢性炎症性腸疾患を診断するための *ex vivo* での方法であって、以下のステップ：

1) 個体の消化器粘膜の共焦点内視鏡画像において、以下のパラメーター：

- a) 粘膜の蛍光漏出 (FL)、
- b) 陰窩腔の開口部周囲 (PO)、
- c) 陰窩腔の球形度 (Spher)、
- d) 陰窩腔の真円度 (Round)、
- e) 陰窩腔のフェレット直径 (Ferret)、
- f) 陰窩腔の伸長因子 (EF)、
- g) 陰窩腔の開口部の軸の比 (Ma/ma)、
- h) 視野当たりの陰窩密度 (Dens)

を測定するステップと、

2) 各パラメーターについて以下に定義される閾値を超える「より高い極値」として記載されている値を選択するステップと、

- $PO > 474.62 \pm 103.10 \mu m$ 、
- $Spher > 98.96 \pm 0.56 \%$ 、
- $Round > 68.43 \pm 14.41 \%$ 、
- $Ferret > 169.88 \pm 51.08 \mu m$ 、
- $EF > 1.745 \pm 0.266$ 、
- $Ma/ma > 1.653 \pm 0.247$ 、
- $Dens > 0.2837 \pm 0.0505$ 、

3) 各パラメーターについて、「より高い極値」の値の平均および FL の平均値を、病理学的閾値と比較するステップであって、病理学的閾値は、各パラメーターについて、以下のように定義される、ステップと、

- $FL > 10.0 \pm 3.6 LUT \cdot sec^{-1}$ 、
- $PO > 666.40 \pm 103.10 \mu m$ 、
- $Spher > 99.32 \pm 0.56 \%$ 、
- $Round > 73.00 \pm 14.41 \%$ 、
- $Ferret > 186.11 \pm 51.08 \mu m$ 、
- $EF > 1.87 \pm 0.266$ 、
- $Ma/ma > 1.90 \pm 0.247$ 、

- $Dens > 0.39 \pm 0.0505$ 、
 - 4) 以下のスコアを割り当てるステップと、
 - 各パラメーター、 PO 、 $Spher$ 、 $Round$ 、 $Feret$ 、 EF 、 Ma/ma および $Dens$ の「より高い極値」の値の平均、または FL の平均値が病理学的閾値未満である場合、0 のスコアが対応するパラメーターに割り当てられ、
 - 各パラメーター、 PO 、 $Spher$ 、 $Round$ 、 $Feret$ 、 EF 、 Ma/ma および $Dens$ の「より高い極値」の値の平均、または FL の平均値が病理学的閾値より大きい場合、1 のスコアが、 FL 、 PO 、 $Round$ 、 $Feret$ および $Dens$ に割り当てられ、2 のスコアが、 $Spher$ 、 EF および Ma/ma に割り当てられる、
 - 5) スコアの合計に各パラメーターの値の数の合計を乗じるステップと
- を含み、
- 204 ± 110 より大きい合計が、慢性炎症性腸疾患に罹患している個体と定義する、方法。

10

【請求項 3】

個体におけるクローン病と潰瘍性大腸炎との鑑別診断のための *ex vivo* の方法であって、前記方法は請求項 2 に記載されるステップを含み、続いて、*IBD* に罹患していると定義された個体において、 FL の平均値ならびに PO および $Feret$ パラメーターの「より高い極値」の値の平均を、以下のように定義される弁別閾値：

- $FL > 19.86 \pm 5.70 \text{ LUT} \cdot \text{sec}^{-1}$ 、
- $PO > 618.32 \pm 98.95 \mu\text{m}$ および
- $Feret > 204.68 \pm 29.65 \mu\text{m}$

20

と比較するステップを含み、

パラメーター、 FL 、 PO および $Feret$ の各々について、対応する弁別閾値より大きい値に到達した場合、個体は潰瘍性大腸炎に罹患していると定義されるか、または個体は逆の場合、クローン病に罹患していると定義される、方法。

【請求項 4】

前記消化器粘膜の前記共焦点内視鏡画像において分析された陰窩の総数が 20 より大きい、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記測定するステップ、値を選択するステップ、比較するステップ、およびスコアを割り当てるステップが、内視鏡画像の事後解析のためのコンピュータプログラムによって、またはリアルタイム分析のための既存の内視鏡検査ソフトウェアに組み込まれたソリューションによって自動化される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6】

通信ネットワークからダウンロードすることができ、および／またはコンピュータによって読み取ることができる媒体に記録することができ、および／またはプロセッサによって実行することができるコンピュータプログラム製品であって、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法を実行するためのプログラムコード命令を含み、前記コンピュータプログラムがコンピュータまたはプロセッサで実行される、コンピュータプログラム製品。

【請求項 7】

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法を実施するための、内視鏡と、可視化手段と、計算手段とを備えるシステム。

40

【請求項 8】

可視化手段に接続された共焦点内視鏡と、個体の消化器粘膜の共焦点内視鏡画像において、 FL 、 PO 、 $Spher$ 、 $Round$ 、 $Feret$ 、 EF 、 Ma/ma および $Dens$ から選択される陰窩腔プロファイル (PPC) のパラメーターのうち少なくとも 1 つを測定するための画像解析手段を備えるコンピュータと、実施された測定値と健康な個体の対応する値とを比較するのに適したコンパレーターとを備えるシステム。

【請求項 9】

前記画像解析手段が、各パラメーターについて以下に定義される閾値より高い、「より

50

高い極値」として記載されている値を選択するのに適しており、

- － $PO > 474.62 \pm 103.10 \mu m$ 、
- － $Spher > 98.96 \pm 0.56\%$ 、
- － $Round > 68.43 \pm 14.41\%$ 、
- － $Feret > 169.88 \pm 51.08 \mu m$ 、
- － $EF > 1.745 \pm 0.266$ 、
- － $Ma/ma > 1.653 \pm 0.247$ 、
- － $Dens > 0.2837 \pm 0.0505$ 、

前記コンパレーターが、各パラメーターについて、「より高い極値」の値の平均および FL の平均値を、各パラメーターについて、以下のように定義される病理学的閾値：

10

- － $FL > 10.0 \pm 3.6 LUT \cdot sec^{-1}$ 、
- － $PO > 666.40 \pm 103.10 \mu m$ 、
- － $Spher > 99.32 \pm 0.56\%$ 、
- － $Round > 73.00 \pm 14.41\%$ 、
- － $Feret > 186.11 \pm 51.08 \mu m$ 、
- － $EF > 1.87 \pm 0.266$ 、
- － $Ma/ma > 1.90 \pm 0.247$ 、
- － $Dens > 0.39 \pm 0.0505$ 、

と比較するのに適しており、

前記コンピュータがさらに、コンパレーターと接続されたスコア生成器を備え、以下のスコアを割り当てるのに適しており：

20

－ PO、Spher、Round、Feret、EF、Ma/ma もしくは Dens パラメーターの「より高い極値」の値の平均、または FL の平均値が閾値未満である場合、0 のスコアが対応するパラメーターに割り当てられ、

－ PO、Spher、Round、Feret、EF、Ma/ma もしくは Dens パラメーターの「より高い極値」の値の平均、または FL の平均値が閾値より大きい場合、1 のスコアが FL、PO、Round、Feret および Dens に割り当てられ、2 のスコアが Spher、EF および Ma/ma に割り当てられ、

前記コンピュータがさらに、スコアの合計に、各パラメーターの値の数の合計を乗算するのに適した乗算器を備える、請求項 8 に記載のシステム。

30

【請求項 10】

前記コンパレーターが、FL の平均値ならびに PO および Feret パラメーターの「より高い極値」の値の平均を、以下のように定義される弁別閾値：

- － $FL > 19.86 \pm 5.70 LUT \cdot sec^{-1}$ 、
- － $PO > 618.32 \pm 98.95 \mu m$ および
- － $Feret > 204.68 \pm 29.65 \mu m$

と比較するのに適している、請求項 9 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、個体における慢性炎症性腸疾患によって誘発された腸粘膜の変化を定量するための方法、個体における慢性炎症性腸疾患を診断するための ex vivo の方法、およびまた、個体におけるクローン病と潰瘍性大腸炎との鑑別診断のための ex vivo の方法に関する。

【0002】

本発明は特に、医療分野、特に診断分野における用途を有する。

【背景技術】

【0003】

以下の開示において、角括弧([])の間の参考文献は、本文の末尾に提供される参考文献の一覧を参照する。

50

【0004】

クローン病は慢性炎症性疾患であり、消化管のあらゆる部位に影響を及ぼし得るが、より特には小腸末端（回腸）および結腸に影響を及ぼし、腸外（関節、皮膚、眼など）の症状を伴い得る。フランスでは、年間10万人あたり約5人が発生する。クローン病はどの年齢でも起こり得るが、通常は20～30歳で診断される。それは原因不明の疾患であり、様々な要因（遺伝的素因、免疫学的小および環境的因子）が見出され、議論されている。さらに、それは、先進工業国において喫煙およびライフスタイルによって促進される。

【0005】

クローン病の診断は、臨床的小およびパラクリニカル10の両方の議論のクラスターに基づいている。診断は通常、発作時に確定される。臨床症状は疾患の部位によって異なる：腹痛、下痢および／または赤痢症候群（通常は粘液漏出性である）、肛門会陰領域の病変、時々、全身兆候および／または全身症状を伴う。生物学的異常（炎症性症候群、欠損症など）は、それらとすぐに付随するようになる。したがって、クローン病の診断は困難であり得、考えられていない有機的な腸障害の他の原因（感染性、虚血性、薬物関連性、放射線誘発性、またはさらに腫瘍性）を必要とする可能性がある。さらに、クローン病、特に結腸疾患と潰瘍性大腸炎との区別は難しい場合がある。

【0006】

潰瘍性大腸炎では、クローン病（CD）はIBD：慢性炎症性腸疾患と呼ばれる疾患の一つである。潰瘍性大腸炎（または「UC」）は腸粘膜の持続性炎症である。それは、常に直腸に、そして多かれ少なかれ広範な様式で、結腸に影響を及ぼす。UCは、活動（または「発作」）、変化する強さ、および無症状段階の交互に起こる段階を特徴とする病気である。この疾患は先進工業国でより一般的であり、遺伝的素因および免疫系機能不全によって促進されると考えられる。20

【0007】

現時点では、CD、特に結腸CDをUCと識別するための、または疾患の進行、すなわち治療に対する再発または反応を予測するための臨床的小または生物学的基準はほとんどない（非特許文献1（[1]））。

【0008】

多くの炎症性胃腸疾患は粘膜の構造変化を特徴とする。これらの変化は疾患の重症度と相関し、進行または治療に対する反応の予測因子であり得る。30

【0009】

粘膜の結腸病変の診断に使用される主要な構造的特徴の中で、陰窩腔（crypt well）（PPC）のプロファイルの研究が広く認識されている。PPCを検出するための方法は本質的に記述的なままであるが、最近の研究は定量的およびコンピュータベースの画像解析アプローチが分類の感度を増加させ、オペレータ間の解析変動を減少させることを示した。

【0010】

腸粘膜を画像化するために使用される方法のうち、共焦点内視鏡検査（confocal endomicroscopy：CEM）は革新的なリアルタイム技術である。CEMは、細胞レベルで消化器粘膜を検査することを可能にする内視鏡画像化技術である。40

【0011】

しかしながら、現時点では、IBDのCEMによる定性的分類を確立した研究があるが、これらの変化の定量分析を実施した研究はほとんどない。

【0012】

実施された唯一の研究は、CDまたはUCにおける炎症の重症度の分析に関連していた。

【0013】

KieSSLichらは、潰瘍性大腸炎の炎症の重症度を3つのグレード（なし、中等度から軽度、重度）に分類することを提案している。この分類は、以下のものに基づいている：

10

20

30

40

50

- 1－腸陰窩の構造の変化、粘膜における陰窩の分布の変化、
- 2－粘膜における細胞浸潤の存在、
- 3－粘膜血管の構造の変化。

【0014】

これらの基準はオペレータによって定性的に評価される（非特許文献2（[2]））。

【0015】

Liらは、オペレータによって定性的に評価される、結腸陰窩の形態学的基準および粘膜における陰窩の配置に従って、潰瘍性大腸炎を4つのグレード（AからD）に分類することを提案している（非特許文献3（[3]））。この分析は組織学的分析と有意に相関する。

10

【0016】

Neumannらはまた、クローン病を評価するための共焦点内視鏡検査の有用性を実証し、陰窩、血管および固有層の構造的変化の評価に基づくクローン病内視鏡活動性スコアを提案している（非特許文献4（[4]））。

【0017】

Liuらは、クローン病または潰瘍性大腸炎に罹患している患者における「上皮孔」の密度を定量した。彼らは、健康な集団と比較して、病気の集団におけるこれらの「孔」の密度の有意な増加を実証した（非特許文献5（[5]））。

【0018】

Musquerらは、クローン病に罹患している患者における結腸陰窩の内腔の開口軸の比率を定量し、この比率の増加と疾患の存在およびその段階（寛解／炎症）との関連性を確立した（非特許文献6（[6]））。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0019】

【非特許文献1】Tontiniら、World J. Gastroenterol.、2016年1月21日；22（3）：1246－59

【非特許文献2】Gastroenterology 2007、132：874－882

【非特許文献3】Am J Gastroenterol 2010；105：1391－1396

【非特許文献4】Inflamm Bowel Dis. 2012年12月18日（12）：2261－9

【非特許文献5】Gastrointest. Endosc. 2011、73：1174－1180

【非特許文献6】Dig Liver Dis 2013、45：487－492

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

したがって、従来技術のこれらの欠陥、欠点および障害を克服する新規な診断手段、特に、IBDの診断を習得すること、および特に、CDとUCとを識別することを可能にする方法に対する実際の必要性が存在する。

40

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明は、一方では、IBDの分析方法およびまた、特性パラメーターを提供し、他方では、健康な患者とIBD患者とを区別するためのこの方法の適用を提供することによって、従来技術の上述の障害および欠点を正確に解決し、克服することを可能にする。

【0022】

本発明はまた、IBDイメージングバイオマーカーを提供する。

【0023】

50

本出願人は、広範な調査研究の終わりに、画像解析、特に内視鏡画像解析に基づくプロセスを開発することに成功し、したがって、これらの画像の定量的解析から生じるスコアを定義し、このデータにより、上記で定義された必要性を満たすことが可能となる。

【0024】

本出願人は特に、共焦点内視鏡検査（CEM）画像の分析に基づく鑑別診断（*differential diagnosis*）のための方法を開発した。本出願人は驚くべきことに、炎症性腸疾患における粘膜の構造変化を評価し、IBDの診断、およびCDとUCとの鑑別診断を実施するためにCEMを使用する。

【0025】

本出願人によって作成された定量的スコアは、有益には、CDについて約83.3%およびUCについて約100%の陽性予測因子で、CDとUCとを識別することを可能にする。有益には、CD診断感度は約100%であり、特異度は約87.5%である。有益には、UC診断感度は約81.8%であり、特異度は約100%である。

【0026】

提案されたスコアは、麻酔なしで、生検なしで、または糞便培養（*coproculture*）を必要とする技術なしで、胃腸科医によって実施される単純な検査に基づく。

【0027】

有益には、提案されたスコアは、直接的な診断を可能にする。すなわち、別の部門による処理に必要とされる時間を必要とせずに診断を可能にする。

【0028】

有益には、提案された方法は、高倍率で超拡大内視鏡（*endocytoscope*）および／または内視鏡によって得られた画像などの、消化器粘膜の顕微鏡的構造の動画像を提供する他のイメージング技術を用いて実施することができる。

【0029】

したがって、本発明の第1の主題は、個体における慢性炎症性腸疾患によって誘発された可能性のある腸粘膜の変化を定量するための*ex vivo*での方法であって、

1) 個体の消化器粘膜の共焦点内視鏡画像において、以下の陰窩腔プロファイル（*crypt well profile*）（PPC）パラメーター：

- a) 粘膜の蛍光漏出（FL）、
- b) 陰窩腔の開口部周囲（PO）、
- c) 陰窩腔の球形度（Spher）、
- d) 陰窩腔の真円度（Round）、
- e) 陰窩腔のフェレット直径（Ferret）、
- f) 陰窩腔の伸長因子（EF）、
- g) 陰窩腔の開口部の軸の比（Ma/ma）、
- h) 視野当たりの陰窩密度（Dens）

を測定するステップと、

2) 健康な個体の対応するパラメーターと比較したパラメーターa)～h)の変化を定量するステップと

を含む、方法に関する。

【0030】

本発明の目的に関して、「慢性炎症性腸疾患によって誘発された可能性のある腸粘膜の変化」という表現は、IBDに起因する炎症によって引き起こされた腸粘膜のいずれかの顕微鏡的、特に細胞性の変化を意味することを意図する。それらは、例えば、結腸粘膜の陰窩腔の構造および／または腔を形成する細胞の構造の変化であり得る。変化は構造的および／または動的であってもよい。例えば、変化は以下のパラメーター：粘膜の蛍光漏出（FL）、陰窩腔の開口部周囲（PO）、陰窩腔の球形度（Spher）、陰窩腔の真円度（Round）、陰窩腔のフェレット直径（Ferret）、陰窩腔の伸長因子（EF）、陰窩腔の開口部の軸の比（Ma/ma）、視野当たりの陰窩密度（Dens）のうちの少なくとも1つに関連し得る。

【0031】

本発明の目的に関して、「消化器粘膜」という用語は、消化管の壁の上皮細胞の最表層の全てまたは一部を意味することを意図する。

【0032】

本発明の実施に関して、消化器粘膜は腸粘膜の全てまたは一部を意味する。それは、例えば、結腸粘膜の全てまたは一部であってもよい。

【0033】

本発明の方法は、個体における慢性炎症性腸疾患によって誘発された可能性のある腸粘膜の変化を定量するために、個体の消化器粘膜の全てまたは一部の医療画像において、広範な調査研究の終わりに本出願人によって選択されたパラメーターを測定／計算することを可能にする。

10

【0034】

使用されるイメージング技術は、好ましくは、共焦点内視鏡検査である。しかしながら、本発明の方法は、内視鏡検査（Neumannら、Aliment Pharmacol Ther. 2011年6月；33（11）：1183－93（[7]））または高倍率内視鏡検査（Kanesakaら、Dig Endosc. 2014年1月；26（1）：57－62（[8]））などの等価の医療用イメージング技術に置き換えることができる。

【0035】

本発明の目的に関して、「粘膜の蛍光漏出」という表現は、時間tにおける蛍光レベルに対する腸粘膜の蛍光量の増加を意味し、個体への蛍光分子の静脈内注射後10分以内に測定されることを意図する。蛍光分子は当業者に公知の任意の分子、例えば、フルオレセインであってもよい。当業者に公知である腸粘膜の蛍光量を測定するための任意の方法が使用されてもよい。例えば、蛍光量は、記録された内視鏡検査シーケンスからの画像（12画像／秒）によって測定することができる。この場合、蛍光漏出は、経時的な蛍光量の線形回帰によって得られる勾配の結果である。増加は、時間tにおける蛍光レベルに対する蛍光の少なくとも5%、または少なくとも10%、または少なくとも20%、または少なくとも50%、または少なくとも60%、または少なくとも80%、または少なくとも90%、または100%の増加であってもよい。有益には、このパラメーターは動的パラメーターであり、その値は経時的に変化してもよい。

20

30

【0036】

本発明の文脈において、パラメーターb)～h)の測定は、指数スプラインを使用するセグメンテーション法に従う能動輪郭を使用する方法による陰窩の開口部の輪郭の規定の後に実施される（Delgado-Gonzaloら、「Snakes on a Plane: A Perfect Snap for Bioimage Analysis」、IEEE Signal Processing Magazine、vol. 32、no. 1、pp. 41－48（[9]））。

【0037】

本発明の目的に関して、「陰窩腔の開口部周囲」という表現は、陰窩開口部の輪郭の長さを意味することを意図する。陰窩開口部の輪郭の長さは、任意の公知および適切な方法によって、例えば、Delgado-Gonzaloらの方法によって測定することができる（[9]）。

40

【0038】

「陰窩腔の球形度」という表現は、式 $4 \times \pi \times \text{面積} / \text{陰窩腔開口部の周囲}^2$ によって与えられるパラメーターを意味することが意図される（Wadell, H.、1932、Volume, shape, and roundness of rock particles. Journal of Geology 40:443－51（[10]））。

【0039】

本発明の目的に関して、「陰窩腔の真円度」という表現は、標準ISO 1101（I

50

SO 1101:2012 (E)) の定義に従うパラメーターを意味することを意図する。これは、陰窩腔に内接する円の最大半径と最小半径との間の標準化された比に相当し、パーセンテージとして表される。

【0040】

本発明の目的に関して、「陰窩腔のフェレット直径」という表現は、陰窩開口部の表面の2点間の最大距離を意味することを意図する (M. R. Walter. Stromatolites. Elsevier. pp. 47-. ISBN 978-0-444-41376-5 ([11]))。

【0041】

本発明の目的に関して、「陰窩腔の伸長因子」という用語は、陰窩開口部に最も近い形状を有する長軸の楕円の直径 ($D_{large\ axis}$) と、陰窩開口部に最も近い形状を有する楕円の短軸の楕円の直径 ($D_{small\ axis}$) との間の比によって与えられるスケール因子を意味することを意図する。伸長因子は、 $D_{large\ axis} / D_{small\ axis}$ によって与えられる。

【0042】

本発明の目的に関して、「陰窩腔の開口部の軸の比」という表現は、陰窩開口部を含む矩形の長軸と短軸との間の比を意味することを意図する。

【0043】

本発明の目的に関して、「視野あたりの陰窩密度」という表現は、視野における陰窩腔開口部によって占められる面積と視野の全面積との間の比を意味することを意図する。

【0044】

本発明の目的に関して、「定量するための方法」という表現は、健康な個体、すなわち病理学的な炎症性消化器状態に罹患していない個体と比較して、腸粘膜の変化を定量的に評価することを可能にする方法を意味することを意図する。

【0045】

本発明の目的に関して、「共焦点内視鏡画像」という用語は、共焦点内視鏡検査の実施から得られる、画像、一連の画像、または一連の画像からの単一の画像の再構成を意味することを意図する。一連の画像は、例えば、調査される対象の、特にリアルタイムでの動的可視化を表すことができる。それは、例えば、ビデオであってもよい。

【0046】

共焦点内視鏡検査は、内視鏡検査中に蛍光造影剤、例えばフルオレセインを注入した後、生検を行わずに患者の画像を取得することを可能にする。

【0047】

本発明の別の主題は、個体における慢性炎症性腸疾患を診断するための *ex vivo* の方法であって、以下のステップ：

1) 個体の消化器粘膜の共焦点内視鏡画像において、以下のパラメーター：

- a) 粘膜の蛍光漏出 (FL)、
- b) 陰窩腔の開口部周囲 (PO)、
- c) 陰窩腔の球形度 (Spher)、
- d) 陰窩腔の真円度 (Round)、
- e) 陰窩腔のフェレット直径 (Feret)、
- f) 陰窩腔の伸長因子 (EF)、
- g) 陰窩腔の開口部の軸の比 (Ma/ma)、
- h) 視野あたりの陰窩密度 (Dens)

を測定するステップと、

2) 各パラメーターについて以下に定義される閾値を超える「より高い極値」として記載されている値を選択するステップと、

- $PO > 474.62 \pm 103.10 \mu m$ 、
- $Spher > 98.96 \pm 0.56\%$ 、
- $Round > 68.43 \pm 14.41\%$ 、

10

20

30

40

50

- $Feret > 169.88 \pm 51.08 \mu m$ 、
- $EF > 1.745 \pm 0.266$ 、
- $Ma/ma > 1.653 \pm 0.247$ 、
- $Dens > 0.2837 \pm 0.0505$ 、

3) 各パラメーターについて、「より高い極値」の値の平均およびFLの平均値を、病理学的閾値と比較するステップであって、病理学的閾値は、各パラメーターについて、以下のように定義されるステップと、

- $FL > 10.0 \pm 3.6 LUT \cdot sec^{-1}$ 、
- $PO > 666.40 \pm 103.10 \mu m$ 、
- $Spher > 99.32 \pm 0.56\%$ 、
- $Round > 73.00 \pm 14.41\%$ 、
- $Feret > 186.11 \pm 51.08 \mu m$ 、
- $EF > 1.87 \pm 0.266$ 、
- $Ma/ma > 1.90 \pm 0.247$ 、
- $Dens > 0.39 \pm 0.0505$ 、

10

4) 以下のスコアを割り当てるステップと、

— PO、Spher、Round、Feret、EF、Ma/maもしくはDensパラメーターの「より高い極値」の値の平均、またはFLの平均値が閾値未満である場合、0のスコアが対応するパラメーターに割り当てられ、

— PO、Spher、Round、Feret、EF、Ma/maもしくはDensパラメーターの「より高い極値」値の平均、またはFLの平均値が閾値より大きい場合、1のスコアが、FL、PO、Round、FeretおよびDensに割り当てられ、2のスコアが、Spher、EFおよびMa/maに割り当てられる、

20

5) スコアの合計に各パラメーターの値の数の合計を乗じるステップとを含み、

204 ± 110 より大きい合計が、慢性炎症性腸疾患に罹患している個体と定義する、方法に関する。

【0048】

ステップ1)で測定されたパラメーターa)～h)は、厳密な研究プロセスの後、IBDにおける変化を受けることができる多くの他の構造的および動的パラメーターから、関心のあるイメージングバイオマーカーとして、出願人によって具体的に選択された。これらのバイオマーカーの組み合わせはまた、厳密で革新的な選択から得られる。したがって、選択されたバイオマーカーのこの群は、本発明の診断プロセスが実施される基礎となるパラメーターの群を構成する。

30

【0049】

本出願人はまた、これらのパラメーターの各々について閾値を定義することに成功し、この閾値は、各パラメーターについて、IBDを診断するためのプロセスにおいて考慮されるべき目的の値を選択することを可能にする。

【0050】

したがって、パラメーターa)～h)を測定するステップ1)の終わりに、ステップ2)により、パラメーターの各々について、「より高い極値」の値として記載される目的の値の選択が可能となる。ステップ2)において、閾値は、各パラメーター、PO、Spher、Round、Feret、EF、Ma/maおよびDensについて、90センチル(90^{th} centile)、すなわち、健康な集団から得られた値のうちの最も高い10%の最も低い値を表す。閾値は目的の値から除外される。

40

【0051】

本出願人はまた、IBDの存在を示すことができる値を識別することを可能にする「病理学的閾値」を定義することに成功した。

【0052】

本発明の目的に関して、「病理学的閾値」という用語は、パラメーターがIBDを示す

50

可能性があると見なされる値および／またはそれ以上の値を意味することを意図する。ステップ3)において、病理学的閾値は、各パラメーター、P O、S p h e r、R o u n d、F e r e t、E F、M a / m a および D e n s について、調査した I B D 集団の少なくとも60%を含めることができ、調査した健康な集団の少なくとも80%を除外することができる値を表し、これらの値は、特に以下の実施例1に示されるように、例えば、約10人の健康な患者、および I B D に罹患している約20人の患者を含む試料について算出される。

【0053】

本発明の文脈において、本出願人は、この病理学的閾値を、一方では、パラメーターb)～h)の各々の「より高い極値」の値の平均と、他方では、F Lの平均値と比較することを教示する。

10

【0054】

本発明の目的に関して、「各パラメーターの値の数の合計」という表現は、画像上に提示される各パラメーターの全ての出現の合計を意味することを意図する。

【0055】

本発明によれば、スコアの合計に各パラメーターの値の数の合計を乗じることにより、I B D 予測の「合計」、またはスコア、または値を得ることが可能となる。

【0056】

204±110を超える合計は、I B D に罹患している個体と定義する。反対に、204未満のスコアは、慢性炎症性腸疾患に罹患していないものとして個体を分類することを可能にする。204±110という数は、特に以下の実施例1に示されるように、約10人の健康な患者を含む健康な集団において観察される最大スコアによって特に定義される。

20

【0057】

本発明の別の主題は、個体におけるクローン病と潰瘍性大腸炎との鑑別診断のための e x v i v o での方法であって、I B D の診断について以前に定義されるステップを含み、続いて、I B D に罹患していると定義された個体において、F L の平均値ならびに P O および F e r e t パラメーターの「より高い極値」の値の平均を、以下のように定義される弁別閾値：

- F L > 19.86 ± 5.70 L U T . s e c ⁻¹、
- P O > 618.32 ± 98.95 μ m および
- F e r e t > 204.68 ± 29.65 μ m

30

と比較するステップを含み、

パラメーター、F L、P O および F e r e t の各々について、対応する弁別閾値より大きい値に到達した場合、個体は潰瘍性大腸炎に罹患していると定義されるか、または個体は逆の場合、クローン病に罹患していると定義される、方法に関する。

【0058】

広範な調査研究の終わりに、本出願人は、パラメーター、F L、P O および F e r e t の各々について「弁別閾値」を定義することに成功し、この閾値は、I B D に罹患していると定義された個体において、C D または U C のいずれかの診断を可能にする。これらの3つのパラメーター、F L、P O および F e r e t は、驚くべきことに、C D に罹患している個体と U C に罹患している個体との間に有意差が観察されたので、実際に本出願人によってこの段階で選択された。

40

【0059】

「弁別閾値」は、各パラメーター、F L、P O および F e r e t について、I B D 集団のうちの少なくとも1つ、換言すれば、C D 集団および U C 集団から選択される少なくとも1つの集団が100%表され、第2の集団について、すなわち、100%表されないものは、適宜、少なくとも80%表されることを可能にする値と定義される値である。

【0060】

使用される本発明の方法にかかわらず、結腸粘膜の内視鏡画像において分析された陰窩

50

の総数は、 0.05 の信頼水準 α については少なくとも 32 ± 10 個の陰窩であり、 0.01 の信頼水準 α については少なくとも 53 ± 10 個の陰窩であり得る。それは、例えば、ランダムに選択された別個の結腸領域上で分析される、少なくとも約20個の陰窩、または40個の陰窩、または約80個の陰窩、または約90個の陰窩、または約100個の陰窩、または約120個の陰窩であってもよい。

【0061】

使用される本発明の方法にかかわらず、測定するステップ、値を選択するステップ、比較するステップおよびスコアを割り当てるステップは、内視鏡画像の事後解析のためのコンピュータプログラムによって、例えば、ICビューアー（IronCAD）を用いて、またはリアルタイム分析のための既存の内視鏡検査ソフトウェアに組み込まれたソリューションによって、例えば、Cellvizio（Mauna Kea Technologies）を用いて自動化することができる。

10

【0062】

本発明の別の主題は、通信ネットワークからダウンロードすることができ、および／またはコンピュータによって読み取ることができる媒体に記録することができ、および／またはプロセッサによって実行することができるコンピュータプログラム製品であって、本発明の方法の1つを実行するためのプログラムコード命令を含む、コンピュータプログラム製品に関する。

【0063】

本発明の別の主題は、上記の方法を実施するための、内視鏡と、可視化手段と、計算手段とを備えるシステムに関する。

20

【0064】

本発明の別の主題は、可視化手段に接続された共焦点内視鏡と、個体の消化器粘膜の共焦点内視鏡画像において、FL、PO、Spher、Round、Ferret、EF、Ma／maおよびDensから選択される陰窩腔プロファイル（PPC）のパラメータのうち少なくとも1つを測定するための画像解析手段を備えるコンピュータと、実施された測定値と健康な個体の対応する値とを比較するのに適したコンパレーターとを備えるシステムに関する。

【0065】

このシステムの解析手段は、各パラメータについて以下に定義される閾値より高い、「より高い極値」として記載されている値を選択するのに適切であり得、

30

- $PO > 474.62 \pm 103.10 \mu m$ 、
- $Spher > 98.96 \pm 0.56 \%$ 、
- $Round > 68.43 \pm 14.41 \%$ 、
- $Ferret > 169.88 \pm 51.08 \mu m$ 、
- $EF > 1.745 \pm 0.266$ 、
- $Ma / ma > 1.653 \pm 0.247$ 、
- $Dens > 0.2837 \pm 0.0505$ 、

コンパレーターは、各パラメータについて、「より高い極値」の値の平均およびFLの平均値を、各パラメータについて、以下のように定義される病理学的閾値：

40

- $FL > 10.0 \pm 3.6 LUT \cdot sec^{-1}$ 、
- $PO > 666.40 \pm 103.10 \mu m$ 、
- $Spher > 99.32 \pm 0.56 \%$ 、
- $Round > 73.00 \pm 14.41 \%$ 、
- $Ferret > 186.11 \pm 51.08 \mu m$ 、
- $EF > 1.87 \pm 0.266$ 、
- $Ma / ma > 1.90 \pm 0.247$ 、
- $Dens > 0.39 \pm 0.0505$ 、

と比較するのに適切であり、

コンピュータはさらに、コンパレーターと接続されたスコア生成器を備え、以下のスコ

50

アを割り当てるのに適切であり：

－ P O、S p h e r、R o u n d、F e r e t、E F、M a / m a もしくは D e n s パラメーターの「より高い極値」の値の平均、または F L の平均値が閾値未満である場合、0 のスコアが対応するパラメーターに割り当てられ、

－ P O、S p h e r、R o u n d、F e r e t、E F、M a / m a もしくは D e n s パラメーターの「より高い極値」の値の平均、または F L の平均値が閾値より大きい場合、1 のスコアが F L、P O、R o u n d、F e r e t および D e n s に割り当てられ、2 のスコアが S p h e r、E F および M a / m a に割り当てられ、

コンピュータはさらに、スコアの合計に、各パラメーターの値の数の合計を乗算するのに適した乗算器を備える。

10

【0066】

システムのコンパレーターはまた、F L の平均値ならびに P O および F e r e t パラメーターの「より高い極値」の値の平均を、以下のように定義される弁別閾値：

－ $F L > 19.86 \pm 5.70 \text{ LUT. sec}^{-1}$ 、

－ $P O > 618.32 \pm 98.95 \mu\text{m}$ および

－ $F e r e t > 204.68 \pm 29.65 \mu\text{m}$

と比較するのに適切であり得る。

【0067】

換言すれば、システムは、共焦点内視鏡と、可視化手段と、計算手段とを備えてもよく、前記計算手段は、

20

A) システムが、個体における慢性炎症性腸疾患によって誘発された腸粘膜の変化を定量するための *ex vivo* での方法の実施に関連する場合、F L、P O、S p h e r、R o u n d、F e r e t、E F、M a / m a および D e n s から選択される少なくとも1つのパラメーターを測定する手段、

B) システムが、個体における慢性炎症性腸疾患を診断するための *ex vivo* での方法の実施に関連する場合、

B 1) F L、P O、S p h e r、R o u n d、F e r e t、E F、M a / m a および D e n s パラメーターを測定する手段、

B 2) この方法において定義されている閾値より大きい、「より高い極値」として記載されている値を選択する手段、

30

B 3) この方法において定義されている比較手段、

B 4) この方法において定義されているスコアを割り当てる手段、ならびに

B 5) この方法において定義されているスコアを乗算する手段、

C) システムが、個体におけるクローン病と潰瘍性大腸炎との鑑別診断のための *ex vivo* での方法の実施に関連する場合、

C 1) 手段 B 1) ~ B 5)、および

C 2) この方法において定義されている比較手段を備える。

【0068】

他の利点は、例示として与えられた添付の図面によって例示される以下の実施例を読むことによって、当業者にさらに明らかになり得る。

40

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】レーザー共焦点内視鏡の原理のスキームを表す。上部の縦長方形は、レーザー光源および共焦点システムの検出器を表す。横長方形は、光線が通過するピンホールを表す。横楕円は集束レンズを表す。レーザー放射はレンズの中心を通過し、組織に到達する。次いで、組織に存在する蛍光分子は上向きに光を放出する。焦点面の外側の光線はレンズによって発散され、ピンホールを通過しない。焦点面によって放出された光線は、レンズによってピンホールおよび検出器に向かって集束される。

【図2】陰窩の考慮される構造的パラメーターを表す。図2Aは陰窩の開口部周囲を表す

50

。図 2 B は伸長因子を表す。図 2 C は球形度を表す。図 2 D は陰窩開口部の Ma/ma 比を表す。図 2 E は真円度を表す。図 2 F はフェレット直径を表す。図 2 G は視野当たりの陰窩密度を表す。

【図 3】以下のパラメーターについて、健康な群の 90 パーセントイルより大きい値の平均の比較を表す: A: 陰窩の開口部周囲 (μm で表す)、B: 球形度 (% で表す)、C: 真円度 (% で表す)、D: フェレット直径 (μm で表す)、E: 伸長因子、F: Ma/ma および G: 密度。これらのパラメーターの各々を、5 人の健康な個体 (「S」)、クローン病 (「CD」) に罹患している 10 人の個体、および潰瘍性大腸炎 (「UC」) に罹患している 11 人の個体において評価する。

【図 4】5 人の健康な個体 (「S」)、クローン病 (「CD」) に罹患している 10 人の個体、および潰瘍性大腸炎 (「UC」) に罹患している 11 人の個体における、 LUT, sec^{-1} で表される蛍光漏出 (FL) 値の平均の比較を表す。

【実施例】

【0070】

実施例 1: 共焦点内視鏡検査による慢性炎症性腸疾患のための画像診断バイオマーカーの検証

材料および方法

5 人の健康な患者、臨床炎症寛解期 ($CDAI < 150$) でクローン病 (CD) に罹患している 10 人の患者、および臨床炎症寛解期 ($Mayo$ スコア < 1) で潰瘍性大腸炎 (UC) に罹患している 11 人の患者を、この後ろ向き研究に含めた。

【0071】

共焦点内視鏡画像 (ColoFlex UHD、Cellvizio、Mauna Kea Technologies) によりこれらのパラメーターを測定または計算することによって、結腸粘膜における蛍光漏出 (FL)、開口部周囲 (PO)、真円度 (Round)、球形度 (Spher)、伸長因子 (EF)、フェレット直径 (Ferret)、長軸対短軸比 (Ma/ma) および陰窩腔密度 (Dens) を定量した。

【0072】

健康な患者の 90 センタイルより高い値のみを分析のために考慮した (「より高い極値」として記載されている値)。

【0073】

結果

定量分析を患者当たり 91 ± 8 個の陰窩で行った。球形度 (Spher) ($p < 0.01$)、真円度 (Round) ($p < 0.05$)、フェレット直径 (Ferret) ($p < 0.05$)、伸長因子 (EF) ($p < 0.01$)、および Ma/ma 比 ($p < 0.01$) について、健康な患者の 90 センタイルより高い値の平均が、健康な患者と比較して CD 群で有意に高いことを実証することができた (図 3 参照)。

【0074】

開口部周囲 (PO) ($p < 0.05$)、球形度 (Spher) ($p < 0.01$)、フェレット直径 (Ferret) ($p < 0.01$)、伸長因子 (EF) ($p < 0.01$)、 Ma/ma 比 ($p < 0.01$) および陰窩画像密度 (Dens) ($p < 0.05$) について、健康な患者の 90 センタイルより高い値の平均は、健康な患者と比較して UC 群について有意に高い (図 3 参照)。

【0075】

開口部周囲 (PO) ($p < 0.05$) およびフェレット直径 (Ferret) ($p < 0.05$) について、健康な患者の 90 センタイルより高い値の平均は、CD 群と比較して UC 群について有意に高い (図 3 参照)。

【0076】

最後に、結腸粘膜におけるフルオレセイン漏出 (FL) は、健康な群と比較して UC 群において 5.9 倍多く観察され ($p < 0.05$)、CD 群と比較して 2.9 倍多く観察された ($p < 0.05$) (図 4 参照)。

【0077】

結論

この研究は、臨床的寛解の間においてさえ、IBDによって誘発された粘膜の構造的変化を定量することが可能であることを実証する。3種類のパラメーターを定義することができた：1/IBDに共通のパラメーター（球形度、フェレット直径、伸長因子、 Ma/ma ）；2/クローン病に特異的なパラメーター（真円度）および3/潰瘍性大腸炎に特異的なパラメーター（蛍光漏出、開口部周囲および密度）。

【0078】

これらの結果は、治療応答の診断およびモニタリングに使用することが可能であるIBDについての光学的スコアを確立するためのベースを規定する。

10

【0079】

これらの結果はまた、IBDについて、特にCDおよびUCについての画像診断バイオマーカーの使用を実証する。

【0080】

実施例2：IBD、CDおよびUCの内視鏡的イメージングによる診断スコアの検証材料および方法

5人の健康な患者、臨床炎症寛解期（ $CDAI < 150$ ）でクローン病（CD）に罹患している10人の患者、および臨床炎症寛解期（Mayoスコア < 1 ）で潰瘍性大腸炎（UC）に罹患している11人の患者を、この後ろ向き研究に含めた。共焦点内視鏡画像（ColoFlex UHD、Cellvizio、Mauna Kea Technologies）によりこれらのパラメーターを測定または計算することによって、結腸粘膜における蛍光漏出（FL）、開口部周囲（PO）、真円度（Round）、球形度（Spher）、伸長因子（EF）、フェレット直径（Ferret）、長軸対短軸比（ Ma/ma ）および陰窩腔密度（Dens）を定量した。

20

【0081】

健康な患者の90センチイルより高い値のみを分析のために考慮した（「より高い極値」として記載されている値）。

IBDについての診断スコアは以下により定義される：

1-「より高い極値」の値の選択、すなわち、パラメーター、PO、Spher、Round、Ferret、EF、 Ma/ma およびDensの各々について、健康な患者の90センチイルより高い値。

30

【0082】

パラメーターの各々について健康な患者の90センチイルの値を測定/計算し、以下の結果を得た：

- $PO > 474.62 \pm 103.10 \mu m$ 、
- $Spher > 98.96 \pm 0.56\%$ 、
- $Round > 68.43 \pm 14.41\%$ 、
- $Ferret > 169.88 \pm 51.08 \mu m$ 、
- $EF > 1.745 \pm 0.266$ 、
- $Ma/ma > 1.653 \pm 0.247$ 、
- $Dens > 0.2837 \pm 0.0505$ 。

40

【0083】

2-これらのパラメーターの各々について、「より高い極値」の値、すなわち、健康な患者の90センチイルより高い値の平均、およびFLの平均値を、専門家の合意によって定義された病理学的閾値と比較する。したがって、各パラメーターについての病理学的閾値は以下の値によって定義される：

- $FL > 10 LUT \cdot sec^{-1}$ 、
- $PO > 666.40 \mu m$ 、
- $Spher > 99.32\%$ 、
- $Round > 73.00\%$ 、

50

- $Feret > 186.11 \mu m$ 、
- $EF > 1.87$ 、
- $Ma/ma > 1.90$ 、
- $Dens > 0.39$ 。

【0084】

PO、Spher、Round、Feret、EF、Ma/maもしくはDensパラメーターの「より高い極値」の値の平均、またはFLの平均値が、病理学的閾値未満である場合、0のスコアがパラメーターに割り当てられる。この値が病理学的閾値より大きい場合、1のスコアが、FL、PO、Round、FeretおよびDensに割り当てられ、2のスコアが、Spher、EFおよびMa/maに割り当てられる。

10

【0085】

3スコアの合計に、各パラメーターの値の数の合計を乗算する。この例では、204を超える合計がIBDに罹患している患者と定義する。

【0086】

4—IBDと定義された患者に関して、FLの平均値ならびにPOおよびFeretの「より高い極値」の値の平均を、専門家の合意によって定義された弁別閾値と比較する。したがって、これらのパラメーターの各々について弁別閾値は以下の値によって定義される：

- $FL > 19.86 LUT \cdot sec^{-1}$ 、
- $PO > 618.32 \mu m$ 、
- $Feret > 618.32 \mu m$ 。

20

【0087】

これらの3つのパラメーターの各々について、問題のパラメーターに対応する弁別閾値より大きい値が測定／計算される場合、患者はUCに罹患していると定義される。逆の場合、すなわち、パラメーターのうちの少なくとも1つが、対応するパラメーターの弁別閾値よりも大きい値を有さない場合、患者はCDに罹患していると定義される。

【0088】

結果

健康な集団の90センチルの値は以下の通りである：開口部周囲 ($> 474.62 \mu m$)、球形度 ($> 98.96\%$)、真円度 ($> 68.43\%$)、フェレット直径 ($> 169.88 \mu m$)、伸長因子 (> 1.745)、Ma/ma (> 1.653) および密度 (> 0.2837)。

30

【0089】

IBDの値、発生、スコアおよび診断を表1に要約する。特異度、感度、陽性適中率 (PPV) および陰性適中率 (NPV) は、この患者群について100%である。

【0090】

【表 1】

表 1 :

患者	開口部周囲			球形度			真円度			フェレット直径		
	平均	点	発生	平均	点	発生	平均	点	発生	平均	点	発生
1 健康	564.06	0	7	99.31	0	5	70.35	0	9	0	0	0
2 健康	603.092	0	4	99.26	0	3	72.33	0	4	0	0	0
3 健康	737.324	1	4	99.19	0	2	75.6	1	2	216.3896	1	8
4 健康	515.508	0	3	99.21	0	2	0	0	0	175.9772	0	9
5 健康	525.98	0	1	99.31	0	7	69.02	0	4	185.9256	0	2
6 IBD	584.052	0	6	99.6	2	21	73.36	1	24	201.11	1	7
7 IBD	612.612	0	9	99.53	2	7	73.12	1	10	216.342	1	6
8 IBD	642.124	0	44	99.74	2	16	74.67	1	24	237.3336	1	56
9 IBD	544.544	0	17	99.27	0	3	75.62	1	10	206.4888	1	28
10 IBD	667.828	1	31	99.68	2	32	73.64	1	37	235.1916	1	47
11 IBD	825.384	1	6	99.85	2	27	76	1	29	256.1356	1	10
12 IBD	751.128	1	31	99.72	2	6	74.2	1	7	249.8524	1	41
13 IBD	695.436	1	19	99.65	2	24	74	1	19	238.714	1	34
14 IBD	490.756	0	1	99.73	2	13	73.54	1	24	186.6396	1	6
15 IBD	593.096	0	8	99.79	2	13	74.43	1	20	202.9188	1	20
16 IBD	754.936	1	21	99.57	2	7	75.29	1	8	247.996	1	30
17 IBD	857.752	1	11	99.8	2	54	74.61	1	57	252.518	1	18
18 IBD	766.836	1	35	99.7	2	20	73.14	1	19	260.6576	1	43
19 IBD	689.248	1	10	99.64	2	17	74.05	1	30	219.3408	1	15
20 IBD	904.4	1	16	99.61	2	36	75.22	1	40	313.3984	1	16
21 IBD	731.136	1	3	99.76	2	40	73.45	1	39	276.7464	1	4
22 IBD	601.664	0	5	99.51	2	9	71.72	0	29	212.8672	1	8
23 IBD	666.4	0	13	99.61	2	39	73.67	1	60	246.7584	1	15
24 IBD	838.236	1	3	99.47	2	12	74.86	1	20	243.5692	1	6
25 IBD	753.508	1	35	99.84	2	6	71.34	0	10	282.744	1	37
26 IBD	788.256	1	31	99.68	2	9	71.64	0	9	285.4572	1	34

【 0 0 9 1 】

【表 2】

伸長因子			Ma/ma			密度			蛍光漏出			IBD 診断スコア (後ろ向き)
平均	点	発生	平均	点	発生	平均	点	発生	平均	点	発生	
0	0	0	0	0	0	0.3672	0	3	11.15	1	NA	24 健康
1.869	0	10	1.784	0	10	0.3426	0	4	5.1	0	NA	0 健康
2.021	2	6	1.884	0	7	0.4695	1	5	2.08	0	NA	204 健康
1.843	0	3	1.712	0	2	0	0	0	3.77	0	NA	0 健康
0	0	0	0	0	0	0.3114	0	1	8.26	0	NA	0 健康
2.092	2	16	2.121	2	9	0.4217	1	15	12.14	1	NA	980 IBD
1.968	2	3	1.787	0	3	0.3645	0	7	19.87	1	NA	315 IBD
2.426	2	43	2.015	2	22	0.4429	1	47	10.21	1	NA	2520 IBD
2.074	2	24	1.865	0	8	0.5579	1	29	12.4	1	NA	714 IBD
2.536	2	42	2.074	2	28	0.4522	1	48	6.835	0	NA	2650 IBD
2.146	2	8	1.814	0	4	0.4202	1	43	11.97	1	NA	1143 IBD
2.493	2	22	2.061	2	10	0.3713	0	15	14.92	1	NA	1320 IBD
2.4	2	38	1.993	2	25	0.4494	1	40	1.32	0	NA	1990 IBD
1.995	2	17	1.915	2	9	0.3983	1	17	7.64	0	NA	783 IBD
2.284	2	28	2.045	2	11	0.3956	1	22	23.68	1	NA	1220 IBD
2.313	2	20	2.109	2	15	0.4855	1	32	19.87	1	NA	1463 IBD
1.976	2	24	1.898	0	18	0.4375	1	37	28.87	1	NA	1971 IBD
2.347	2	34	2.164	2	20	0.5083	1	44	9.81	0	NA	2150 IBD
2.389	2	24	1.973	2	18	0.4977	1	37	23.82	1	NA	1661 IBD
2.39	2	12	1.967	2	5	0.5951	1	17	70.32	1	NA	1562 IBD
2.539	2	4	1.914	2	2	0.3929	1	16	37.88	1	NA	1188 IBD
2.358	2	8	1.927	2	6	0.4042	1	17	50.59	1	NA	738 IBD
2.147	2	19	1.921	2	9	0.4305	1	26	23.79	1	NA	1810 IBD
1.893	2	4	1.675	0	2	0.4	1	23	50.41	1	NA	630 IBD
2.681	2	28	2.271	2	17	0.5042	1	45	58.6	1	NA	1780 IBD
2.461	2	29	2.065	2	16	0.5632	1	37	23.15	1	NA	1650 IBD

表 1 (続き) :

【0092】

値および鑑別診断を表 2 に要約する。

【0093】

C D 診断について、特異度は 87.5%であり、感度は 100%であり、PPV は 83.3%であり、NPV は 100%である。

【0094】

10

20

30

40

50

UC 診断について、特異度は 100 % であり、感度は 81.8 % であり、PPV は 100 % であり、NPV は 88.2 % である。

【0095】

【表3】

表2：

患者		IBD 診断スコア (後ろ向き)		開口部周囲	フェレット直径	蛍光漏出	鑑別診断	
6	IBD	CD	980	IBD	584.052	201.11	12.14	CD
7	IBD	CD	315	IBD	612.612	216.342	19.87	CD
8	IBD	CD	2520	IBD	642.124	237.3336	10.21	CD
9	IBD	CD	714	IBD	544.544	206.4888	12.4	CD
10	IBD	CD	2650	IBD	667.828	235.1916	6.835	CD
11	IBD	CD	1143	IBD	825.384	256.1356	11.97	CD
12	IBD	CD	1320	IBD	751.128	249.8524	14.92	CD
13	IBD	CD	1990	IBD	695.436	238.714	1.32	CD
14	IBD	CD	783	IBD	490.756	186.6396	7.64	CD
15	IBD	CD	1220	IBD	593.096	202.9188	23.68	CD
16	IBD	CD	1463	IBD	754.936	247.996	19.87	UC
17	IBD	UC	1971	IBD	857.752	252.518	28.87	UC
18	IBD	UC	2150	IBD	766.836	260.6576	9.81	CD
19	IBD	UC	1661	IBD	689.248	219.3408	23.82	UC
20	IBD	UC	1562	IBD	904.4	313.3984	70.32	UC
21	IBD	UC	1188	IBD	731.136	276.7464	37.88	UC
22	IBD	UC	738	IBD	601.664	212.8672	50.59	CD
23	IBD	UC	1810	IBD	666.4	246.7584	23.79	UC
24	IBD	UC	630	IBD	838.236	243.5692	50.41	UC
25	IBD	UC	1780	IBD	753.508	282.744	58.6	UC
26	IBD	UC	1650	IBD	788.256	285.4572	23.15	UC

【0096】

結論

この研究は、確立された内視鏡スコアにより、臨床炎症寛解の状態でさえ、IBD の診

10

20

30

40

50

断が可能となることを実証する。このスコアは、3つの他のバイオマーカー（FL、POおよびフェレット直径）の使用と組み合わせて、CDとUCとを区別することも可能にする。

【0097】

実施例3：IBD（CDおよびUC）についての内視鏡イメージングによる診断スコアの検証

材料および方法

4人の健康な患者、臨床炎症寛解期（CDAI <150 ）でクローン病（CD）に罹患している13人の患者、および臨床炎症寛解相（Mayoスコア <1 ）で潰瘍性大腸炎（UC）に罹患している16人の患者を、この後ろ向き研究に含めた。共焦点内視鏡画像（ColoFlex UHD、Cellvizio、Mauna Kea Technologies）によってこれらのパラメーターを測定または計算することによって、実施例2に記載されるパラメーターを定量した。

10

【0098】

健康な患者の90センチルより高い値のみを分析のために考慮した（「より高い極値」として記載されている値）。診断スコアは前述のように構成される。鑑別診断は前述のように、FL（ $>19.86 \pm 5.70 \text{ LUT} \cdot \text{sec}^{-1}$ ）、PO（ $>618.32 \pm 98.95 \mu\text{m}$ ）およびFerret（ $>204.68 \pm 29.65 \mu\text{m}$ ）に基づいて構成される。

【0099】

結果

結果を表3に要約する。

20

【0100】

表 3 :

【 0 1 0 1 】

【 表 4 】

患者番号 シリーズ2	選択時の 診断	後ろ向き診断		鑑別診断			
		スコア	健康/IBD	FL	P0	Feret	CD/UC
1	健康	1	健康				
2	健康	172	健康				
3	健康	0	健康				
4	健康	296	IBD				
5	CD	720	IBD	20.87	744.75	367.26	UC
6	CD	456	IBD	23.185	557.93	206.21	CD
7	CD	1211	IBD	9.9	847.17	296.94	CD
8	CD	2000	IBD	11.21	728.88	262.29	CD
9	CD	1152	IBD	13.95	859.54	311.17	CD
10	CD	627	IBD	6.06	677.67	238.51	CD
11	CD	1184	IBD	22.46	697.33	251.08	UC
12	CD	1140	IBD	34.18	708.28	254.43	UC
13	CD	2112	IBD	33.41	553.52	201.3	CD
14	CD	62	健康	3.89	0	0	CD
15	CD	3374	IBD	8.16	875.5	314.47	CD
16	CD	1904	IBD	16.56	889.23	328.48	UC
17	CD	1112	IBD	19.49	859.54	311.17	UC
18	UC	252	IBD	7.326	647.17	225.6	CD
19	UC	3724	IBD	26.14	697.06	240.68	UC
20	UC	1435	IBD	19.4675	741.9	258.98	UC
21	UC	3530	IBD	29.96	664.13	246.18	UC
22	UC	1425	IBD	7.326667	719.18	264.71	CD

【表 5】

23	UC	425	IBD	22.614	647.28	232.59	UC
24	UC	930	IBD	44.374	707.06	242.93	UC
25	UC	3059	IBD	37.88	605.3	215.47	CD
26	UC	1362	IBD	18.784	736.61	242.4	UC
27	UC	748	IBD	12.6	690.25	236.94	CD
28	UC	1350	IBD	23.84	689.14	238.69	UC
29	UC	355	IBD	3.416667	655.85	223.13	CD
30	UC	258	IBD	14.52	615.79	215.41	CD
31	UC	978	IBD	19.30667	664.56	231.84	UC
32	UC	3240	IBD	7.43	758.54	275.53	CD
33	US	1115	IBD	21.935	696.47	242.17	UC

10

20

30

【0102】

IBD診断の感度は96.55%であり、特異度は75%である。UC／CD鑑別診断の感度は68.75%であり、特異度は61.54%である。

【0103】

結論

40

本研究は、確立された内視鏡スコアの妥当性を実証し、臨床炎症寛解状態においてさえもIBDの診断を可能にする。このスコアは、3つの他のバイオマーカー（FL、POおよびFerret）の使用と組み合わせて、CDとUCとを区別することも可能にする。

【0104】

研究された集団の全体（実施例2および実施例3）は、診断スコアが98%の感度および89%の特異度でIBDの同定を可能にすることを実証する。鑑別診断の感度は65.4%、特異度は75%である。

【0105】

参考文献

1. Tontini et al., World J. Gastroentero 50

1. , 2016 Jan 21, 2016 Jan 21; 22 (3) : 1246-59.
2. Kiesslich et al., Gastroenterology 2007, 132:874-882.
3. Li et al., Am J Gastroenterol 2010; 105:1391-1396.
4. Neumann et al., Inflamm Bowel Dis. 2012 Dec; 18 (12) : 2261-9.
5. Liu et al., Gastrointest. Endosc. 2011, 73:1174-1180.
6. Musquer et al., Dig Liver Dis 2013, 45:487-492.
7. Neumann et al., Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jun; 33 (11) : 1183-93.
8. Kanesaka et al., Dig Endosc. 2014 Jan; 26 (1) : 57-62.
9. Delgado-Gonzalo et al. 「Snakes on a Plane: A Perfect Snap for Bioimage Analysis」, IEEE Signal Processing Magazine, vol. 32, no. 1, pp. 41-48.
10. Wadell, H., 1932, Volume, shape, and roundness of rock particles. Journal of Geology 40:443-51.
11. M. R. Walter. Stromatolites. Elsevier. pp. 47, ISBN 978-0-444-41376-5.

【図1】

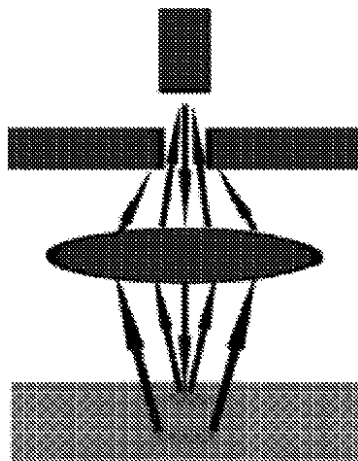


Figure 1

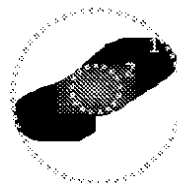
【図2A】

A



【図2B】

B



【図2C】

C



【図2D】

D

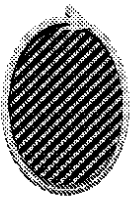


10

20

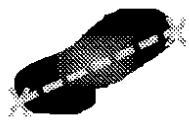
【図 2 E】

E



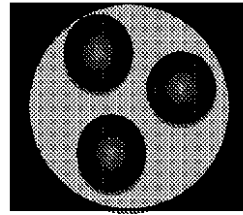
【図 2 F】

F

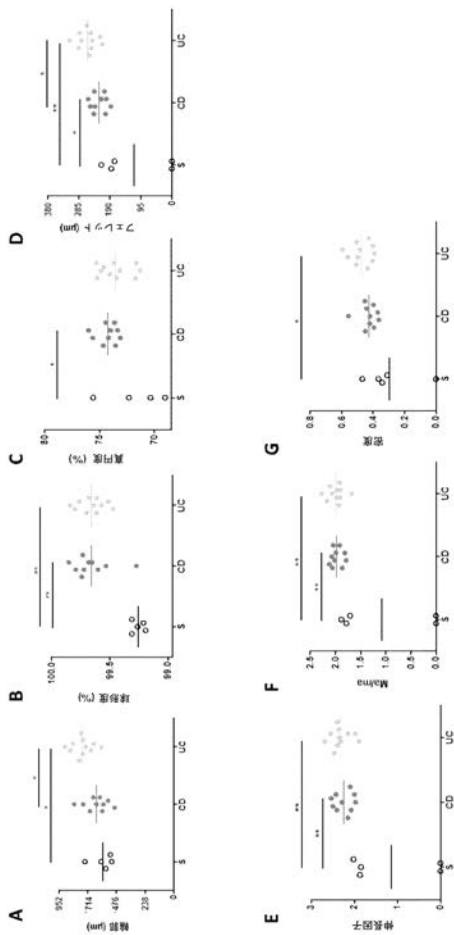


【図 2 G】

G



【図 3】



【図 4】

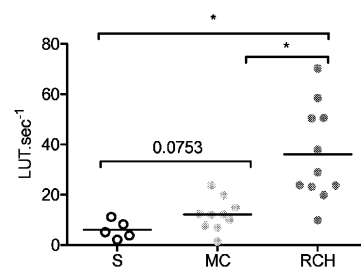


Figure 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2017/050586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G06T7/00 G06T7/60 G06F19/00
ADD.

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)
G06T G06F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BUDA ANDREA ET AL: "Confocal laser endomicroscopy for prediction of disease relapse in ulcerative colitis: A pilot study", JOURNAL OF CROHN'S AND COLITIS, vol. 8, no. 4, 4 September 2013 (2013-09-04), pages 304-311, XP028626134, ISSN: 1873-9946, DOI: 10.1016/J.CROHNS.2013.09.005 the whole document abstract; figures 1-6; tables 1,2 ----- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2017

Date of mailing of the international search report

04/05/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boiangiu, Clara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2017/050586

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VINCENT MACÉ ET AL: "Confocal laser endomicroscopy: A new gold standard for the assessment of mucosal healing in ulcerative colitis", JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY, vol. 30, 1 March 2015 (2015-03-01), pages 85-92, XP055318059, AU ISSN: 0815-9319, DOI: 10.1111/jgh.12748 the whole document abstract; claims 1,2; figures 1-7 -----	1-10
X	MARGHERITA MORPURGO ET AL: "Detection of a fluorescent-labeled avidin-nucleic acid nanoassembly by confocal laser endomicroscopy in the microvasculature of chronically inflamed intestinal mucosa", INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE, 1 January 2015 (2015-01-01), page 399, XP055259596, DOI: 10.2147/IJN.S70153 the whole document abstract pages 399-404; figures 2,3 -----	1-10
Y	MAZZUOLI SILVIA ET AL: "Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice", DIGESTIVE AND LIVER DISEASE, vol. 45, no. 12, 2013, pages 969-977, XP028765340, ISSN: 1590-8658, DOI: 10.1016/J.DLD.2013.06.010 the whole document -----	1-10
Y	TONTINI G E ET AL: "P167 Prediction of clinical outcome in Crohn's disease by using confocal laser endomicroscopy: a prospective, observational, follow-up study", JOURNAL OF CROHN'S AND COLITIS, vol. 8, 1 February 2014 (2014-02-01), XP028617752, ISSN: 1873-9946, DOI: 10.1016/S1873-9946(14)60288-9 the whole document ----- -/--	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2017/050586

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ARSENESCU RAZVAN ET AL: "Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE) Provides Reliable, Real Time Assessment During Colonoscopy in Patients With Inflammatory Bowel Disease", GASTROENTEROLOGY, vol. 146, no. 5, Suppl. 1, May 2014 (2014-05), page S219, XP002764058, & 55TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY-FOR-SURGERY-OF-THE-ALIMENTARY-TRACT (SSAT) / DIGESTIVE DISEASE WEEK; CHICAGO, IL, USA; MAY 03 -06, 2014 the whole document Sa1172	1-10
Y	----- TAYLAN KAV ET AL: "Enteroscopic findings of Celiac Disease and their correlation with mucosal histopathologic changes", COMPUTERS IN BIOLOGY AND MEDICINE., vol. 65, 1 October 2015 (2015-10-01), pages 315-319, XP055317540, US ISSN: 0010-4825, DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.07.025 the whole document -----	1-10
Y	M. KEUCHEL ET AL: "Quantitative measurements in capsule endoscopy", COMPUTERS IN BIOLOGY AND MEDICINE., vol. 65, 1 October 2015 (2015-10-01), pages 333-347, XP055317542, US ISSN: 0010-4825, DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.07.016 the whole document -----	1-10
Y	ELADIO RODRIGUEZ-DIAZ ET AL: "Elastic Scattering Spectroscopy as an Optical Marker of Inflammatory Bowel Disease Activity and Subtypes", INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 1 May 2014 (2014-05-01), page 1, XP055318055, US ISSN: 1078-0998, DOI: 10.1097/MIB.0000000000000058 the whole document -----	1-10
Y	AU 2007 203 559 A1 (MEDAREX INC) 20 September 2007 (2007-09-20) the whole document ----- -/--	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2017/050586

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Cristian Gheorghe ET AL: "Endomicroscopy for assessing mucosal healing in patients with ulcerative colitis", Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD, 1 December 2011 (2011-12-01), pages 423-426, XP055318063, Romania Retrieved from the Internet: URL: http://www.jgld.ro/2011/4/16.pdf the whole document -----	1-10
X,P	OLGA CHERNAVSKAIA ET AL: "Beyond endoscopic assessment in inflammatory bowel disease: real-time histology of disease activity by non-linear multimodal imaging", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 6, 13 July 2016 (2016-07-13), page 29239, XP055317537, DOI: 10.1038/srep29239 the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2017/050586

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
AU 2007203559 A1	20-09-2007	AU 2007203559 A1	20-09-2007
		AU 2010249151 A1	23-12-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2017/050586

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. G06T7/00 G06T7/60 G06F19/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) G06T G06F		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BUDA ANDREA ET AL: "Confocal laser endomicroscopy for prediction of disease relapse in ulcerative colitis: A pilot study", JOURNAL OF CROHN'S AND COLITIS, vol. 8, no. 4, 4 septembre 2013 (2013-09-04), pages 304-311, XP028626134, ISSN: 1873-9946, DOI: 10.1016/J.CROHNS.2013.09.005 le document en entier abrégé; figures 1-6; tableaux 1,2 ----- -/--	1-10
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
18 avril 2017		04/05/2017
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Boiangiu, Clara

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2017/050586

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	VINCENT MACÉ ET AL: "Confocal laser endomicroscopy: A new gold standard for the assessment of mucosal healing in ulcerative colitis", JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY, vol. 30, 1 mars 2015 (2015-03-01), pages 85-92, XP055318059, AU ISSN: 0815-9319, DOI: 10.1111/jgh.12748 le document en entier abrégé; revendications 1,2; figures 1-7 -----	1-10
X	MARGHERITA MORPURGO ET AL: "Detection of a fluorescent-labeled avidin-nucleic acid nanoassembly by confocal laser endomicroscopy in the microvasculature of chronically inflamed intestinal mucosa", INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE, 1 janvier 2015 (2015-01-01), page 399, XP055259596, DOI: 10.2147/IJN.S70153 le document en entier abrégé pages 399-404; figures 2,3 -----	1-10
Y	MAZZUOLI SILVIA ET AL: "Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice", DIGESTIVE AND LIVER DISEASE, vol. 45, no. 12, 2013, pages 969-977, XP028765340, ISSN: 1590-8658, DOI: 10.1016/J.DLD.2013.06.010 le document en entier -----	1-10
Y	TONTINI G E ET AL: "P167 Prediction of clinical outcome in Crohn's disease by using confocal laser endomicroscopy: a prospective, observational, follow-up study", JOURNAL OF CROHN'S AND COLITIS, vol. 8, 1 février 2014 (2014-02-01), XP028617752, ISSN: 1873-9946, DOI: 10.1016/S1873-9946(14)60288-9 le document en entier ----- -/--	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2017/050586

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	ARSENESECU RAZVAN ET AL: "Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE) Provides Reliable, Real Time Assessment During Colonoscopy in Patients With Inflammatory Bowel Disease", GASTROENTEROLOGY, vol. 146, no. 5, Suppl. 1, mai 2014 (2014-05), page S219, XP002764058, & 55TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY-FOR-SURGERY-OF-THE-ALIMENTARY-TRACT (SSAT) / DIGESTIVE DISEASE WEEK; CHICAGO, IL, USA; MAY 03 -06, 2014 le document en entier Sa1172	1-10
Y	----- TAYLAN KAV ET AL: "Enteroscopic findings of Celiac Disease and their correlation with mucosal histopathologic changes", COMPUTERS IN BIOLOGY AND MEDICINE., vol. 65, 1 octobre 2015 (2015-10-01), pages 315-319, XP055317540, US ISSN: 0010-4825, DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.07.025 le document en entier	1-10
Y	----- M. KEUCHEL ET AL: "Quantitative measurements in capsule endoscopy", COMPUTERS IN BIOLOGY AND MEDICINE., vol. 65, 1 octobre 2015 (2015-10-01), pages 333-347, XP055317542, US ISSN: 0010-4825, DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.07.016 le document en entier	1-10
Y	----- ELADIO RODRIGUEZ-DIAZ ET AL: "Elastic Scattering Spectroscopy as an Optical Marker of Inflammatory Bowel Disease Activity and Subtypes", INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 1 mai 2014 (2014-05-01), page 1, XP055318055, US ISSN: 1078-0998, DOI: 10.1097/MIB.0000000000000058 le document en entier	1-10
Y	----- AU 2007 203 559 A1 (MEDAREX INC) 20 septembre 2007 (2007-09-20) le document en entier -----	1-10

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2017/050586

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	Cristian Gheorghe ET AL: "Endomicroscopy for assessing mucosal healing in patients with ulcerative colitis", Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD, 1 décembre 2011 (2011-12-01), pages 423-426, XP055318063, Romania Extrait de l'Internet: URL: http://www.jgld.ro/2011/4/16.pdf le document en entier -----	1-10
X,P	OLGA CHERNAVSKAIA ET AL: "Beyond endoscopic assessment in inflammatory bowel disease: real-time histology of disease activity by non-linear multimodal imaging", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 6, 13 juillet 2016 (2016-07-13), page 29239, XP055317537, DOI: 10.1038/srep29239 le document en entier -----	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2017/050586

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
AU 2007203559 A1	20-09-2007	AU 2007203559 A1 AU 2010249151 A1	20-09-2007 23-12-2010

フロントページの続き

(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

(71)出願人 507042442

インサーム (インスティテュート ナショナル デ ラ サンテ エ デ ラ ルシエルシェ
メディカル)

フランス国 パリ セデックス 13 リュ デ トルビアック 101

(74)代理人 100106002

弁理士 正林 真之

(74)代理人 100120891

弁理士 林 一好

(72)発明者 ブレジェオン ジェレミー

フランス国 44700 オルヴォー アヴェニュ デ ラ フェリエール 43

(72)発明者 ヌンリスト ミシェル

フランス国 44000 ナント リュ デ ロジエ 15

(72)発明者 コロン エマニュエル

フランス国 44000 ナント カイ ド ヴェルサイユ 40

Fターム(参考) 4C161 AA05 CC06 HH51 QQ04 SS21 WW17

5L096 AA06 BA06 BA13 CA04 FA04 FA06 FA32 FA59 FA64 FA66
GA51

专利名称(译)	诊断慢性炎症性肠病的方法		
公开(公告)号	JP2019510329A	公开(公告)日	2019-04-11
申请号	JP2019500028	申请日	2017-03-15
[标]申请(专利权)人(译)	UNI-贝尔引用和南特 法国国家健康医学研究院		
申请(专利权)人(译)	Yuniberushite南特 Insamu (研究所国家德拉桑特等德拉Rusherushe医疗)		
发明人	ブレジェオン ジェレミー ヌンリスト ミシェル コロン エマニュエル		
IPC分类号	G06T7/00 A61B1/00 A61B1/31		
CPC分类号	G06T7/0012 G06T2207/10056 G06T2207/10068 G06T2207/30028 G16H30/40 G16H50/20		
FI分类号	G06T7/00.612 A61B1/00.525 A61B1/31 A61B1/00.511		
F-TERM分类号	4C161/AA05 4C161/CC06 4C161/HH51 4C161/QQ04 4C161/SS21 4C161/WW17 5L096/AA06 5L096/BA06 5L096/BA13 5L096/CA04 5L096/FA04 5L096/FA06 5L096/FA32 5L096/FA59 5L096/FA64 5L096/FA66 5L096/GA51		
代理人(译)	Seihayashi正幸 和义林		
优先权	2016052150 2016-03-15 FR		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种量化个体中由慢性炎症性肠病诱导的肠粘膜变化的方法，一种用于诊断个体慢性炎症性肠病的离体方法，以及个体中的克罗恩病和溃疡。一种用于鉴别诊断结肠炎的离体方法。 [选择图]图2

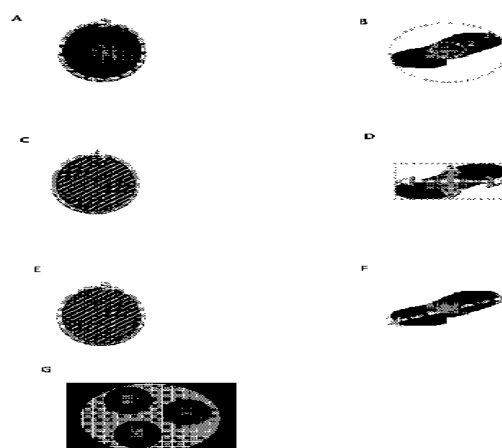


Figure 2