

(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2013-505043

(P2013-505043A)

(43) 公表日 平成25年2月14日(2013.2.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 3 4 D	2 H 0 4 0
G 0 2 B 23/24 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 0 0 D	2 H 0 5 2
G 0 2 B 21/00 (2006.01)	G 0 2 B 23/24 A	4 C 1 6 1
	G 0 2 B 21/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2012-529357 (P2012-529357)
 (86) (22) 出願日 平成22年9月17日 (2010. 9. 17)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年5月15日 (2012. 5. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2010/002653
 (87) 国際公開番号 W02011/033390
 (87) 国際公開日 平成23年3月24日 (2011. 3. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/243, 425
 (32) 優先日 平成21年9月17日 (2009. 9. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504243970
 マウナ ケア テクノロジーズ
 フランス国、F-75010 パリ、リュ
 ・ドンギャン、9
 (74) 代理人 100105924
 弁理士 森下 賢樹
 (72) 発明者 ボウラロト、ニコラス
 フランス国、F-94500 シャンピニ
 ー シュル マルヌ、リュ ロメイン ロ
 ランド 11
 (72) 発明者 ジュネ、マガリー
 フランス国、F-78280 ギュイヤン
 クール、リュ エドガー デガス 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形臓器を検査するための方法、光プローブおよび共焦点顕微鏡システム

(57) 【要約】

【解決手段】 被験者の固形臓器を検査する方法は、針を固形臓器の所定の領域に導入するステップと、光プローブを針の内腔を通して挿入するステップと、光プローブを用いて所定の領域を撮像するステップと、を含む。光プローブは、被験者の固形臓器を検査するためのものである。光プローブは、針を通して固形臓器中に配置されるように構成されている。光プローブは、光ファイバー束と、光ファイバー束の遠位端を保護するためのへらとを含む。へらは、軸部と、頭部と、光ファイバー束および軸部を覆うケースとを含む。へらの頭部は、ケースが針の内部に保持されている間に、光プローブが固形臓器を撮像できるように構成された長さを有する。

【選択図】 図5

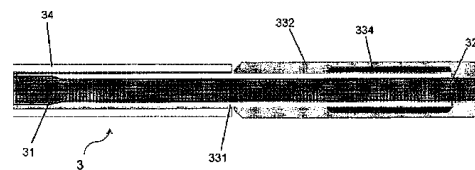


FIG. 5

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

針を固形臓器内の所定の領域に導入するステップと、
針の内腔を通して光プローブを挿入するステップと、
光プローブを用いて所定の領域を撮像するステップと、を含むことを特徴とする被験者の固形臓器を検査するための方法。

【請求項 2】

針を固形臓器内に導入するステップは、針の先端を用いて固形臓器を穿刺することを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

針を固形臓器内に導入するステップは、針の内腔に事前に挿入された探り針を用いて固形臓器を穿刺することを含み、

探り針は、針から突出させられ、針の内腔を通して光プローブを挿入する前に内腔から除去されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

針を臓器に経皮的に挿入するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

固形臓器は、膵臓、肝臓、脾臓、リンパ節、前立腺、腎臓、胸部および卵巣から構成される群から選択された 1 つであることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

固形臓器に接近するために、生まれ持った開口部を通して被験者に挿入された内視鏡のワーキングチャンネルを通して針を通過させるステップをさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

内視鏡を内部組織の切開部を通過させて固形臓器に接近させるステップをさらに含むことを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

内視鏡の先端に配置された超音波モジュールを用いて針を誘導するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

内部組織の切開部を通過して固形臓器に針を接近させるステップをさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

超音波モジュール、スキャナ、CT スキャンシステム、磁気共鳴映像システムまたは蛍光透視イメージシステムのうちの少なくとも 1 つを用いて針を誘導するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

針を通して固形臓器中に配置されることにより、被験者の固形臓器を検査するための光プローブであって、

光ファイバー束と、

軸部および頭部を含み、光ファイバー束の遠位端を保護するへらと、

光ファイバー束および軸部を覆うケースと、を含み、

へらの頭部は、ケースを針の中に保持している間に、光プローブが固形臓器を撮像するのに適した長さを有することを特徴とする光プローブ。

【請求項 12】

光ファイバー束の遠位端にて同軸上に目的物をさらに含み、

へらは目的物と光ファイバー束の遠位端とを接続することを特徴とする請求項 11 に記載の光プローブ。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

軸部およびへらの頭部は、同軸上に取り付けられ、いずれも内腔を規定するチューブ形状を有し、

光ファイバー束および目的物は、内腔の内部に収容されていることを特徴とする請求項 1 2 に記載の光プローブ。

【請求項 1 4】

軸部と頭部との間に外部接合部をさらに含み、

外部接合部は、面取りがされていることを特徴とする請求項 1 3 に記載の光プローブ。

【請求項 1 5】

軸部、頭部および外部接合部が一体的に成形されていることを特徴とする請求項 1 4 に記載の光プローブ。

10

【請求項 1 6】

へらの頭部と軸部との間に配置され面取りがされた外部接合部に設けられた接着剤をさらに含むことを特徴とする請求項 1 4 に記載の光プローブ。

【請求項 1 7】

臓器に接触して撮像するために、へらの頭部が目的物の先端まで伸長することを特徴とする請求項 1 2 に記載の光プローブ。

【請求項 1 8】

臓器に接触して撮像するために、へらの頭部が光ファイバー束の先端まで伸長することを特徴とする請求項 1 1 に記載の光プローブ。

【請求項 1 9】

光ファイバー束、へらおよびケースのそれぞれは、0.9 mm 未満の外径を有することを特徴とする請求項 1 3 に記載の光プローブ。

20

【請求項 2 0】

へらの長さが 8 mm 未満であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の光プローブ。

【請求項 2 1】

へらの頭部の外径が実質的にケースの外径に等しいことを特徴とする請求項 1 3 に記載の光プローブ。

【請求項 2 2】

頭部が所定長を超えて針から突出することを防止するロック機構をさらに含むことを特徴とする請求項 1 1 に記載の光プローブ。

30

【請求項 2 3】

ケースの内壁面は、軸部に密着するように構成されていることを特徴とする請求項 1 1 に記載の光プローブ。

【請求項 2 4】

空気で充填されることにより光プローブによる超音波の可視化を促進するための少なくとも 1 つの中空断面をさらに含むことを特徴とする請求項 1 1 に記載の光プローブ。

【請求項 2 5】

共焦点顕微鏡と、請求項 1 1 に記載の光プローブと、を含むことを特徴とする被験者の固形臓器を検査するための共焦点顕微鏡システム。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本開示は一般には臓器検査に関する。より具体的には、本開示は診断目的および/または治療用途の生体の臓器検査に関連する。

【背景技術】

【0002】

以下の記述では、固形臓器は空洞つまり内腔を含まず、ガス性 (g a s e o u s) でない臓器として定義される。固形臓器は、たとえば実質および間質から構成されていてもよい。後者は (たとえば肝臓、腎臓を) 支持するための小柱または周囲の柔細胞群として構成されることが多い。固形臓器はまた、嚢胞を含んでいてもよい。病変と疑われる部位お

50

よび固形臓器、たとえば肝硬変における構造変化の組織学的検査または膵臓の悪性疾患の病期診断は継続的な挑戦である。放射線医学は、この論点に対して答えの一部しか示してくれない。それは、磁気共鳴映像法（MRI）、ヘリカルコンピュータ断層撮影（CT）スキャン、超音波内視鏡検査およびポジトロン放出断層撮影（PET）では、状況を大幅に過大評価および過小（undersampling）評価することを伴う低精度の診断しか可能とならないからである。的確な診断を裏付けるために、生検を通じた標準的な組織病理学が現在でも標準的技法であり続けている。

【0003】

生体の組織試料を得るために、内視鏡検査の手順が一般に好まれる。図1（A）に示すように、胃腸管（GI管）を撮像するために、上部内視鏡検査または下部内視鏡検査を通じて内視鏡1が被験者7に挿入されてもよい。超音波内視鏡下穿刺吸引生検法（EUS-FNA）と呼ばれる特定の内視鏡検査の手順は、GI管の副臓器全体、たとえば肝臓、膵臓およびセンチネルリンパ節の超音波画像を提供するように設計されている。ここで図1（B）を参照する。図1（B）はEUS-FNAの手順を説明する。内視鏡1は、上部内視鏡検査を通じて十二指腸72との接続部の位置にて胃71に接近してもよい。内視鏡1の遠位端は、内視鏡1のワーキングチャンネルに挿入された内視鏡用針23を備えた膵臓73の腫瘤（mass）74を標的にするための超音波モジュール11を含んでもよい。

10

【0004】

本願明細書の記載および続く特許請求の範囲では、「針」との用語は、臓器を穿刺することが想定された先端を有する中空導管を示すために使用される。先端には傾斜がついていることが好ましい。本願明細書の記載および続く特許請求の範囲では、「内視鏡用針」との表現は、内視鏡のワーキングチャンネルに挿入されるように構成された中空導管を示すために使用される。選択された実施の形態では、内視鏡用針は傾斜した先端を有する。

20

【0005】

超音波の範囲は、図1（B）では点線で示されている。診断目的の生検を得るために、次に膵臓73は内視鏡用針23を用いて穿刺および貫通されてもよい。EUS-FNAの手順は内視鏡検査の分野では一般的であって、病変の診断にも治療行為にも使用される。EUS-FNAの主要な用途には以下のものが含まれる：

- ・膵臓の充実性病変または嚢胞性病変。固形化した腫瘤または嚢胞は膵臓中で成長しうる。これらが悪性腫瘍または良性病変かどうかを診断するために、これらを穿刺する必要がある。たとえば膵炎によって液化した嚢胞を、排水するためにEUS-FNAを用いて穿刺することもできる。
- ・周囲のリンパ節の内容を評価することによる癌の病期。肺癌、膵臓癌、胃癌または直腸癌を含む多くの癌では特に、転移はリンパ節で見つかることが多い。したがって、もしも癌が転移しているなら、リンパ節を穿刺することにより診断が可能となる。

30

【0006】

EUS-FNAの一般性が相対的に低い他の用途には、肝臓における病変またはGI管中の粘膜の損傷が含まれる。EUS-FNAの手順は、超音波内視鏡（先端に超音波モジュールを有する標準的な内視鏡）を用いることによって、GI管または気道を囲む領域（気道における病変の場合、この手順は内視鏡的超音波誘導経気管支的針吸引用のEUS-TBNAと呼ばれる）の超音波画像によって、病変と疑われる部位を突き止めるために役立つ。次に、微細な内視鏡用針が内視鏡のワーキングチャンネルに挿入され、標的とする病変に到達するために囲壁（GI管壁または気管支樹のいずれか）を穿刺する。あらゆる危険な血管穿刺を回避しつつ針を病変部位まで誘導するために、この穿刺はリアルタイムの超音波画像によって監視される。穿刺に使用される内視鏡用針は、様々な直径を有する。しかし、最もよく使用される内視鏡用針は、当該技術分野では19G針および22G針と呼ばれている。これらの内径は、それぞれ約890μmと約560μmである。

40

【0007】

しかし、細胞診は、増大するコスト、リスク、診断を行うのに必要な時間、血流量など生体内の情報欠如、および疾病経過を予測する能力の限界を含む深刻な限界も有する。

50

細針吸引は、限られた回数 of 吸引によるサンプリング誤差および時間のかかるサンプリング工程による診断の遅れによって特に制限される。

【0008】

本出願人は以下において、固形臓器を検査するための方法、光プローブおよび共焦点顕微鏡システムを提案する。これらは上述した限界を克服すること、特に診断および/または治療に必要な時間を短縮することができる。

【発明の概要】

【0009】

少なくとも1つの態様では、本明細書中で開示する実施の形態は、被験者の固形臓器を検査するための方法に関連する。本方法は、針を固形臓器の所定の領域に導入するステップと、針の内腔を通して光プローブを挿入するステップと、光プローブを用いて所定の領域を撮像するステップと、を含んでもよい。

10

【0010】

針を固形臓器の所定の領域に導入するステップは、針の内腔を通して光プローブを挿入するステップの前に行われることが好ましい。別の実施の形態によると、針を固形臓器の所定の領域に導入するステップは、針の内腔を通して光プローブを挿入するステップの後に行われる。

【0011】

針を固形臓器内に導入するステップは、好ましくは傾斜のついた針の先端を用いて、固形臓器を穿刺することを含むことが好ましい。

20

【0012】

ある好ましい実施の形態によれば、針を固形臓器内に導入するステップは、探り針を用いて固形臓器を穿刺することを含む。探り針は針の内腔に事前に挿入されていることが好ましい。探り針は針から突出させられていることが好ましい。また、探り針は針の内腔を通して光プローブを挿入するステップの前に内腔から除去されることが好ましい。

【0013】

針は臓器に経皮的に挿入されることが好ましい。

【0014】

固形臓器は、膵臓、肝臓、脾臓、リンパ節、前立腺、腎臓、胸部および卵巣から構成された群から選択された1つであることが好ましい。

30

【0015】

ある好ましい実施の形態によれば、針は内視鏡のワーキングチャンネルを通過させられる。内視鏡のワーキングチャンネルは、固形臓器に接近するために、生まれ持った開口部 (natural orifice) を通って被験者に挿入されることが好ましい。

【0016】

内視鏡は内部組織の切開部を通過して固形臓器に接近させることが好ましい。

【0017】

針は超音波モジュールを用いて誘導されることが好ましい。超音波モジュールは内視鏡の先端に配置されることが好ましい。

【0018】

針は内部組織の切開部を通過して固形臓器に接近させることが好ましい。

40

【0019】

針は、超音波モジュール、スキャナ、CTスキャンシステム、磁気共鳴映像システムまたは蛍光透視イメージシステムのいずれかを用いて誘導されることが好ましい。

【0020】

少なくとも1つの態様では、本明細書中で開示される実施の形態は、被験者の固形臓器を検査するために光プローブに関連する。光プローブは、針を通して固形臓器内に配置されることが想定されている。光プローブは、光ファイバー束と、好ましくは軸部および頭部を含む光ファイバー束の遠位端を保護するためのへら (ferule) と、好ましくは光ファイバー束および軸部を覆うケースと、を含むことが好ましい。へらの頭部は、ケー

50

スを針の内部に保持している間に光プローブが固形臓器を撮像するように構成された長さを有する。

【0021】

光プローブは、光ファイバー束の遠位端にて同軸上に接続された目的物をさらに含むことが好ましい。へらは、目的物を光ファイバー束の遠位端に接続することが好ましい。

【0022】

軸部およびへらの頭部は、同軸上に一緒に取り付けられていることが好ましい。軸部およびへらの頭部の両方が内腔を規定するチューブ形状を有することが好ましい。光ファイバー束および目的物は、内腔の内部に入れられていることが好ましい。

【0023】

光プローブは、軸部と頭部との間に、面取りがされた外部接合部をさらに含むことが好ましい。

【0024】

軸部、頭部および外部接合部は一体的に製造されることが好ましく、互いに一体的に成形されることが好ましい。

【0025】

光プローブは、好ましくはへらの頭部と軸部との間に配置された外部接合部に設けられた接着剤をさらに含むことが好ましい。

【0026】

臓器に接触して撮像できるようにするために、へらの頭部が目的物の先端まで伸長することが好ましい。

【0027】

臓器に接触して撮像できるようにするために、へらの頭部が光ファイバー束の先端まで伸長することが好ましい。

【0028】

光ファイバー束、へらおよびケースは、それぞれ0.9mm未満、好ましくは0.8mm未満、好ましくは0.7mm未満の外径を有することが好ましい。

【0029】

へらの長さは8mm未満であることが好ましい。へらの長さは好ましくは7mm未満、好ましくは6mmである。へらの軸長は8mm未満であることが好ましい。へらの軸長は好ましくは7mm未満、好ましくは6mm未満である。

【0030】

へらの頭部の外径は、ケースの外径と実質的に等しいことが好ましい。

【0031】

光プローブは、頭部が針から突出するのを防止するためのロック機構をさらに含むことが好ましい。ロック機構は、所定長を超えて頭部が針から突出するのを防止するように構成されていることが好ましい。

【0032】

ケースの内壁面は、軸部に張り付くように構成されていることが好ましい。

【0033】

光プローブは、少なくとも1つの中空断面と、好ましくは超音波による光プローブの可視化を促進するためにたとえば空気または他の適切な気体で充填された空洞部とをさらに含むことが好ましい。

【0034】

少なくとも1つの態様では、本明細書で開示された実施の形態は、被験者の固形臓器を検査するための共焦点顕微鏡システムに関連する。共焦点顕微鏡システムは、共焦点顕微鏡および上述した光プローブを含むことが好ましい。

【0035】

他の態様および本開示の有利な点は、以下の記述および添付の特許請求の範囲から明らかであろう。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】図1(A)は、従来技術に従った人体における下部内視鏡検査および上部内視鏡検査を示す。図1(B)は、従来技術に従った標準的な超音波内視鏡下穿刺吸引生検法の技術(EUS-FNA)を示す。

【図2】従来技術に従った内視鏡用針システムを示す。

【図3】本開示のある実施の形態に従って膵臓中でEUS-FNAを用いて得られた超音波画像を示す。

【図4】本開示の実施の形態に従った光プローブの遠位端を示す。

【図5】本開示の実施の形態に従った光プローブの遠位端を示す。

【図6】(A)(B)(C)は、従来技術に従った針に挿入された、本開示の実施の形態に従った光プローブの3つの位置を示す。

【図7】本開示の実施の形態に従った共焦点顕微鏡システムを示す。

【図8】(A)(B)は、本開示の実施の形態に従った図7の方法および共焦点顕微鏡システムを用いて得られた膵臓の血管および肝臓の血管の共焦点画像をそれぞれ示す。

【図9】(A)(B)(C)は、本開示の実施の形態に従った図7の方法および共焦点顕微鏡システムを用いて得られた膵臓細胞、肝臓細胞および脾臓細胞の共焦点画像をそれぞれ示す。

【発明を実施するための形態】

【0037】

特定の本開示の実施の形態を、添付の図を参照してここで詳細に説明する。各図における同じような要素は、同じような番号を用いて示すことがある。

【0038】

本開示に従った固形臓器を検査する方法では、針が被験者の固形臓器内に導入されてもよい。針の内腔に挿入された光プローブは、所定の領域を撮像するために臓器の所定の領域と接触させられてもよい。光プローブは、共焦点顕微鏡システムとともに使用されてもよい。本方法に従って臓器を撮像することにより、所定領域の顕微鏡写真が得られてもよく、リアルタイムな診断の確立に貢献してもよい。固形臓器は、膵臓、肝臓、脾臓、リンパ節、胸部、卵巣、腎臓または前立腺から構成される群から選択される1つの臓器であってもよい。

【0039】

針を固形臓器内に導入するステップは、好ましくは針の先端を用いて固形臓器を穿刺することを含んでもよい。穿刺を促進するために、臓器を穿刺することが意図された針の先端は、傾斜が付いていることが好ましい。針は、撮像するために臓器中に経皮的に挿入されてもよい。または、針は内視鏡用針であってもよく、たとえば上部または下部GI内視鏡検査の手順、気管支鏡検査法および他の内視鏡手術(たとえば経直腸的超音波、膀胱鏡検査など)を通じて、撮像用に固形臓器に接近するために、被験者に挿入された内視鏡のワーキングチャンネルを貫通させてもよい。針を固形臓器に直接接近できるようにするために、内部の切開部に内視鏡をさらに通過させてもよい。撮像する臓器に接近する前に、針は囲壁を穿刺してもよい。光プローブを針に挿入するステップは、針を用いて臓器を穿刺するステップの前に行われてもよいし後に行われてもよい。光プローブは、針から突出するように配置されてもよいし、ロック機構を用いて所定位置にて固定されてもよい。

【0040】

周囲の臓器(たとえば膵臓の病変の場合には胃または十二指腸)を穿刺した後、周囲の臓器の残存物から生じるごみ(dirt)は、針の内腔中に留まってもよい。ごみを内腔の外へと押し出すために、探り針が使用されてもよい。光プローブを挿入するステップが穿刺に続く場合、臓器の穿刺中に探り針が針の内腔中に搭載されることが有利であってもよい。また、ごみは光プローブを用いて針から押し出されてもよい。光プローブを針に挿入するステップが穿刺に先立つ場合、光プローブはごみを押し出すことが有利である。

【0041】

10

20

30

40

50

別の実施の形態では、固形臓器は針の内腔にあらかじめ搭載された探り針によって穿刺されてもよい。探り針は、臓器の穿刺を容易にするために傾斜した端部を有してもよい。探り針は、固形臓器の所定の領域を穿刺するために、針の内腔から外へと押し出されてもよい。針はその後、所定の領域にて固形臓器内に導入されてもよい。光プローブを上述した内腔内に挿入することができるようにするために、探り針は除去されてもよい。

【0042】

危険な血管穿刺を防ぐために、針は超音波、スキャナ、MRIなどを用いて所定の領域まで誘導されてもよい。針が内視鏡のワーキングチャンネルを通して使用される場合に、針を可視化するために、超音波モジュールが内視鏡の先端に配置されてもよい。穿刺を行うために使用される器具（つまり針または探り針）は、直接的な可視化または超音波誘導のもと、臓器中へと慎重に進められることによって、臓器を穿刺してもよい。光プローブが蛍光ファイバー顕微鏡とともに使用される場合、コントラストを高めるためにフルオレセインが静脈注射されることが有利であってもよい。次に、光プローブの遠位端が臓器の内部組織に接触できるようにするために、光プローブが操作されてもよい。

10

【0043】

図2は、細針吸引に使用されてもよい内視鏡用針システム2を示す。内視鏡用針システム2は、ハンドル21、保護用の注射針ケース22および内視鏡用針23を含んでもよい。探り針24は、針の内腔内の開口部を通して挿入されてもよい。開口部は、ハンドル21の端部に配置されてもよい。また、組織吸引を行うためにEUS-FNAの手順によって内視鏡用針システムが使用される場合、開口部に配置されてもよいシリンジ接続は、組織を吸引するためにシリンジを接続可能であってもよい。シリンジを接続するために、初めに探り針が取り除かれてもよい。本開示の実施の形態によると、光プローブは針の内腔中の開口部を通して挿入されてもよい。針23はケース22に入れられてもよい。またハンドル21は、注射針ケース22から針23の制御された突出を可能にするために、制御システムを含んでもよい。光プローブが針23の内腔に挿入された場合、内腔内における光プローブの位置は操作者によって手動で調整されてもよい。所定の臓器の穿刺を促進するために、針の遠位端は傾斜して形成されていてもよい。針の好ましい特徴は、たとえば以下の通りであってもよい：約0.30mm~1mmの内径(ID)；約0.6mm~約1.2mmの外径(OD)。特に好ましい針は、22G針(ID=0.56mm；OD=0.71mm)および19G針(ID=0.89mm；OD=1.07mm)である。当業者であれば、別の口径やサイズを有する針も同様に使用されてもよいことを理解するであろう。

20

30

【0044】

臓器に接近するために、ケース22は針23とともに内視鏡の内部に挿入されてもよい。臓器に穴を開けるステップは、超音波による誘導の下で行われてもよい。図3は、内視鏡用針23を用いた膵臓の穿刺中に線形の超音波モジュール11とともに先端に配置された内視鏡を通じて撮影された膵臓の超音波画像を示す。

【0045】

図7を参照する。本開示のある実施の形態に従った光プローブ3は、ケースにより保護された数1000の光ファイバーから作られた光ファイバー束を含んでもよい。光ファイバーは、たとえばコア径が2 μ mで、平均コア間隔が3.3 μ mであってもよい。光プローブの近位端は、たとえばリアルタイムスキャニング共焦点顕微鏡4（マウナケアテクノロジー社のCellvizio（登録商標）など）に接続されていてもよい。また近位端は、任意のタイプのファイバー顕微鏡に接続されていてもよい。また、細胞レベルまたは微小血管レベルでの高感度な観察が可能になってもよい。近位の共焦点顕微鏡4は、光源を含んでもよい。光源は、内因性または外因性の蛍光色素分子を励起可能なレーザー光源であってもよい。また近位の共焦点顕微鏡4は、蛍光シグナルの収集および測定を可能にする検出チャンネルを含んでもよい。ある実施の形態では、共焦点顕微鏡は後方散乱光を収集および測定する反射型顕微鏡である。光プローブ3が生体組織と接触している場合に、光プローブ3の遠位の目的物は、光ファイバー束の遠心端を特定の画像面(im

40

50

age plane)において特定の作動距離にて結合させる。近位のスキャナによって次々に照らされた場合、束の各ファイバーは組織の内部において小さな空洞部 (volume) の光源となる。この照射により内因性または外因性の蛍光色素分子が励起されてもよい。光源として機能することに加え、照射ファイバーはまた蛍光シグナルを収集し、蛍光シグナルを近位のスキャナへと伝達する。そこで戻りビームは空間的にろ過され、検出チャンネルへと向けられる。その結果、光プローブおよび近位のスキャナは組織の共焦点診断検査を行う。得られた画像は処理装置および記憶装置 6 で処理および保存されてもよく、また表示装置 5 に表示されてもよい。

【0046】

ここで図 4 を参照する。光プローブ 3 は、光ファイバー束 3 1 と、光ファイバー束 3 1 の遠位端にて同軸上に取り付けられた小型の目的物 3 2 と、目的物 3 2 を光ファイバー束 3 1 の遠位端に接続するへら 3 3 と、を含んでもよい。へら 3 3 は、軸部 3 3 1 および頭部 3 3 2 を含んでもよい。ケース 3 4 は、光ファイバー束 3 1 および軸部 3 3 1 の一部を覆ってもよい。撮像する臓器に接触させるために、頭部 3 3 2 を目的物 3 2 の先端まで伸ばしてもよい。また侵襲性を抑えるために、頭部 3 3 2 を磨いて滑らかにしてもよい。へら 3 3 の軸部 3 3 1 および頭部 3 3 2 はいずれも、チューブ形状を有し同軸上に配置されていてもよい。軸部 3 3 1 および頭部 3 3 2 は一体的に形成されていてもよい。光ファイバー束 3 1 および目的物 3 2 は、軸部 3 3 1 と頭部 3 3 2 を同軸上に配置して形成された内腔内に適合してもよい。軸部 3 3 1 と頭部 3 3 2 は同一の内径を有してもよい。軸部 3 3 1 と頭部 3 3 2 との外部接合部 3 3 3 は、面取りがされていてもよい。面取りがされた外部接合部 3 3 3 が接着剤により覆われることにより、外部接合部 3 3 3 に汚れがたまる

10

20

【0047】

ある実施の形態では、光プローブ 3 は目的物を含まなくてもよい。また、光ファイバー束 3 1 の遠位端は、撮像される臓器に直接接触させてもよい。この実施の形態では、頭部 3 3 2 は光ファイバー束 3 1 を保護してもよい。また、頭部 3 3 2 は光ファイバー束 3 1 の遠位端まで伸張していてもよい。

【0048】

図 5 に示されるように、光プローブ 3 の超音波による可視化を促進するために、光プローブ 3 は空気で充填された少なくとも 1 つの空洞部 (hollow volume) 3 3 4 を含んでもよい。有利には、空洞部 3 3 4 中の空気は光プローブの超音波による可視化を促進する任意の流体または固体により置換されてもよい。頭部および軸部はチューブ形状を有していてもよい。軸部 3 3 1 の外径は、頭部 3 3 2 の内径と実質的に等しくてもよい。軸部を頭部 3 3 2 の内腔内に組み立てることにより空洞部 3 3 4 が形成されるようにするために、頭部 3 3 2 の内壁面は空洞を含んでもよい。

30

【0049】

図 6 (A) を参照する。光プローブ 3 は針 2 3 の内腔に挿入されてもよい。臓器の所定の領域 (図 6 (A) ~ (C) には示されていない) を撮像するために針の先端から突出させようとして (図 6 (C))、光プローブ 3 は針 2 3 の先端に向けて動かされてもよい (図 6 (B))。臓器の穿刺を容易にするために、針 2 3 は傾斜が形成されていてもよい。頭部 3 3 2 の先端が針 2 3 の先端を超えて動かされた場合に臓器と接触できるようにするために、光プローブの頭部 3 3 2 はケース 3 4 に適合した長手方向の長さを有してもよい。これにより、針 2 3 の内部に収容された状態を維持することができる。つまり、頭部 3 3 2 の先端が針の端部 (斜面の端部の後ろ、つまり針 2 3 の開放端) から突出した場合に、ケース 3 4 が針の端部の前 (好ましくは斜面の開始部の前) に留まるような軸長を、頭部 3 3 2 が有してもよい。頭部 3 3 2 は、斜面の端部を超えて約 0 ~ 5 mm 押されてもよい。針 2 3 の斜面は、針 2 3 の縦軸に対して約 20° ~ 90° の角度であってもよい。針 2 3 の斜面は約 20° であることが好ましい。頭部 3 3 2 の長さは約 1 ~ 8 mm であってもよい。光プローブ 3 の頭部 3 3 2 の長さは、頭部 3 3 2 の軸長として規定されてもよい。針 2 3 の斜面は 2 mm を超える長さを有することが好ましい。斜面の長さは、斜面の開

40

50

始部と斜面の端部との間、つまり針 2 3 の開放端の軸長として規定されてもよい。つまり、斜面の長さは、針 2 3 の縦軸にて傾斜した針 2 3 の端部の突き出した部分の長さと同じであってもよい。光プローブ 3 の頭部 3 3 2 の長さは、針 2 3 の斜面の長さよりも長いことが好ましい。

【 0 0 5 0 】

長手方向の長さが約 4 mm である第 1 のへらおよび長手方向の長さが約 8 mm である第 2 のへらを用いた実験により、特に針 2 3 が曲がっている場合、たとえば十二指腸を通過して病変部位に接近する際に、第 1 のへらは針 2 3 からのプローブ 3 の抜き出しを容易にすることが示されている。

【 0 0 5 1 】

プローブ 3 と針 2 3 の安全な接触は、へら 3 3 の存在により得られる。へら 3 3 は、プローブ 3 が針 2 3 の斜面により切断されるのを防止する。プローブ 3 が針 2 3 の内部に挿入された場合に、斜面の端部を超えるプローブ 3 の所定の前進の制限が決められてもよい。ある実施の形態では、プローブ 3 が針 2 3 の遠位端から 2 mm を超えて突出した場合に、この限界位置に到達してもよい。プローブ 3 が斜面から 2 mm 突出したことにより、プローブ 3 の先端を検査する組織とより接触するように配置することが可能となり、したがって良好な画質を得ることが可能となってもよい。光プローブ 3 の頭部 3 3 2 の長さは、斜面の端部を超えるプローブ 3 の所定の前進の制限によって長くなった針 2 3 の斜面の長さよりも長いことが好ましい。

【 0 0 5 2 】

光プローブ 3 の頭部は、約 3 mm の長さを有することが好ましい。これにより、有利にはケース 3 4 を針 2 3 の斜面にこすり付けて押さえることにより、光プローブ 3 の抵抗が改善されてもよい。内視鏡と針の柔軟性が十分な状態を保つために、へらの長さが 1 2 m m 未満に保たれることが有利であってもよい。

【 0 0 5 3 】

図 8 (A) (B) および図 9 (A) ~ (C) は、本開示の実施の形態に従って得られた固形臓器の画像を示す。図 8 (A) (B) は、膵臓中および肝臓中で観察された血管 7 3 1 および血管 7 5 1 をそれぞれ示す。

【 0 0 5 4 】

図 9 (A) は膵臓中で得られた。図 9 (A) は膵臓の腺房 7 3 2 を示す。腺房 7 3 2 は膵臓の外分泌腺部分の一部である。図 9 (B) は肝臓中で得られた。肝臓は非常に血管に富んだ臓器であり、小葉と呼ばれる小さな 6 面構造に分けられる。小葉自体は洞様毛細血管により分けられた肝細胞 7 5 2 から構成される。図 9 (C) は脾臓中で得られた。図 9 (C) により、脾臓の赤脾髄 7 6 2 と白髄 7 6 1 とを区別することが可能となる。

【 0 0 5 5 】

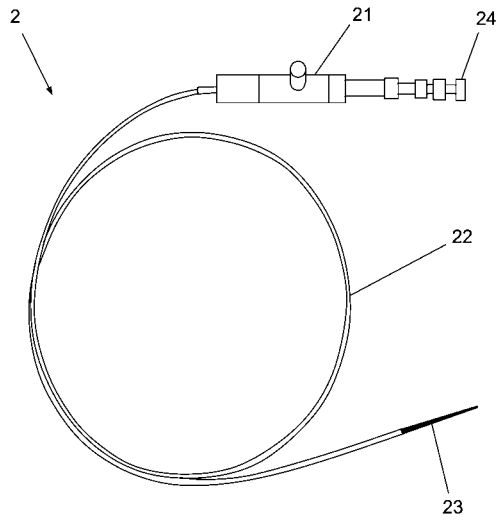
本開示は、限られた数の実施の形態に関して説明した。しかし、本開示の恩恵を受ける当業者であれば、本願明細書に開示された開示の範囲から逸脱しない範囲で、他の実施の形態を考え出すことが可能であることを理解するであろう。したがって、本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ制限される。

10

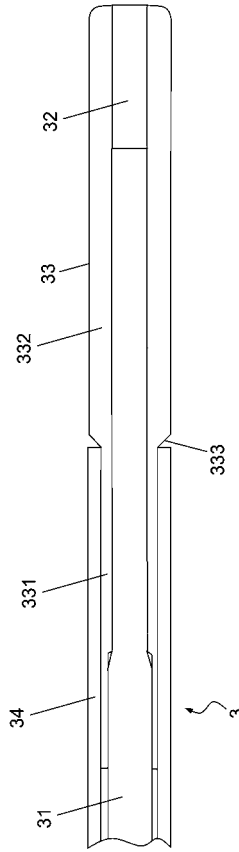
20

30

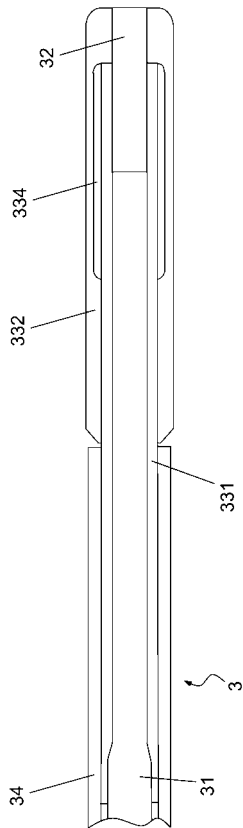
【 図 2 】



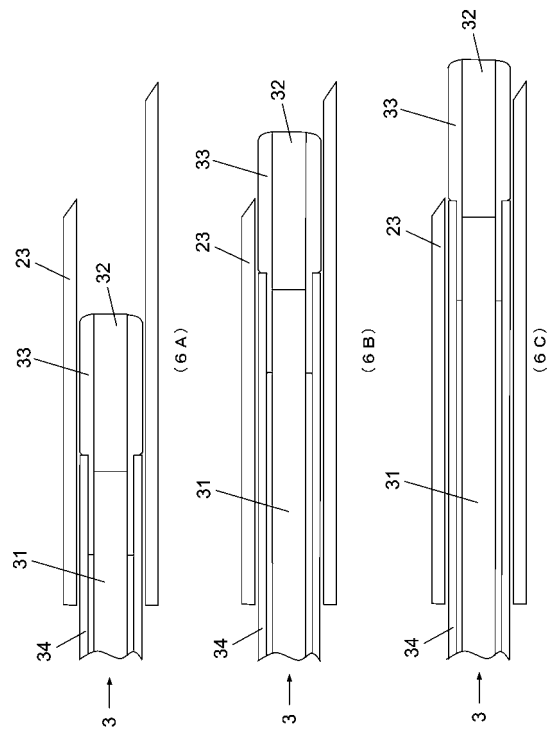
【 図 4 】



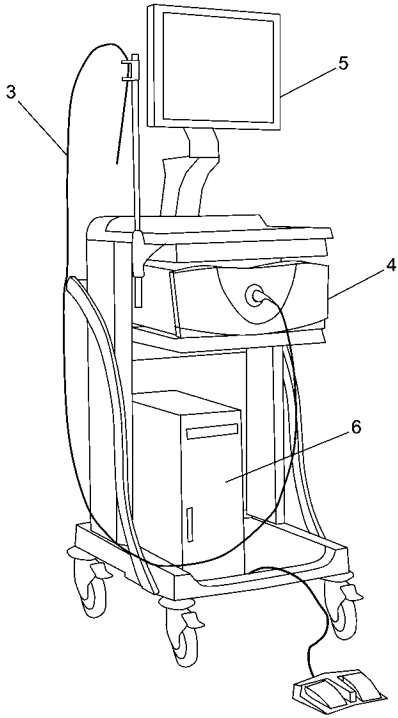
【 図 5 】



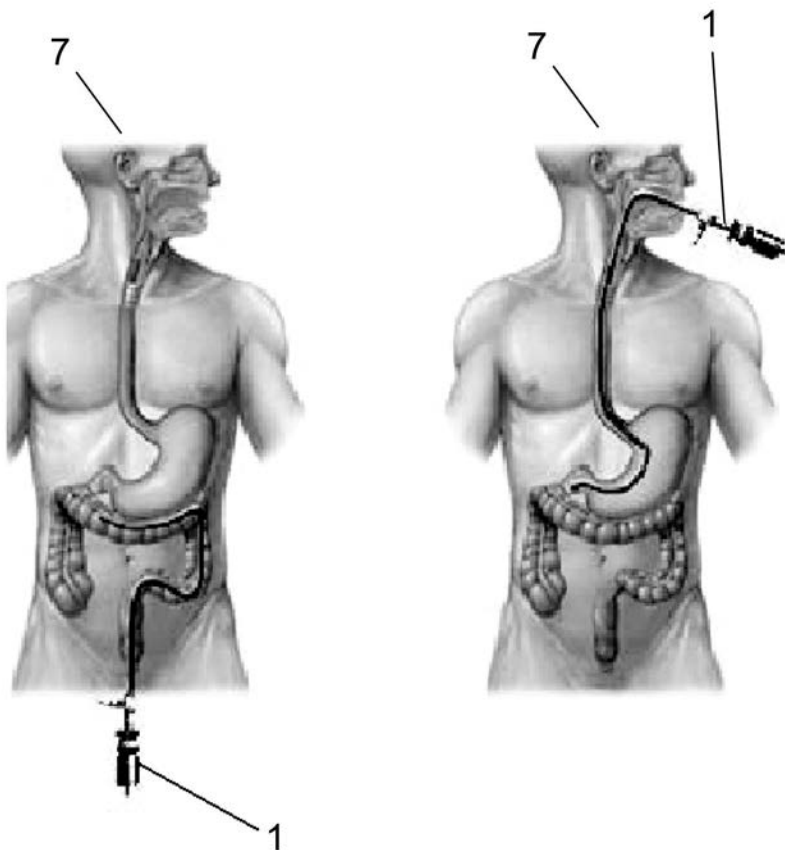
【 図 6 】



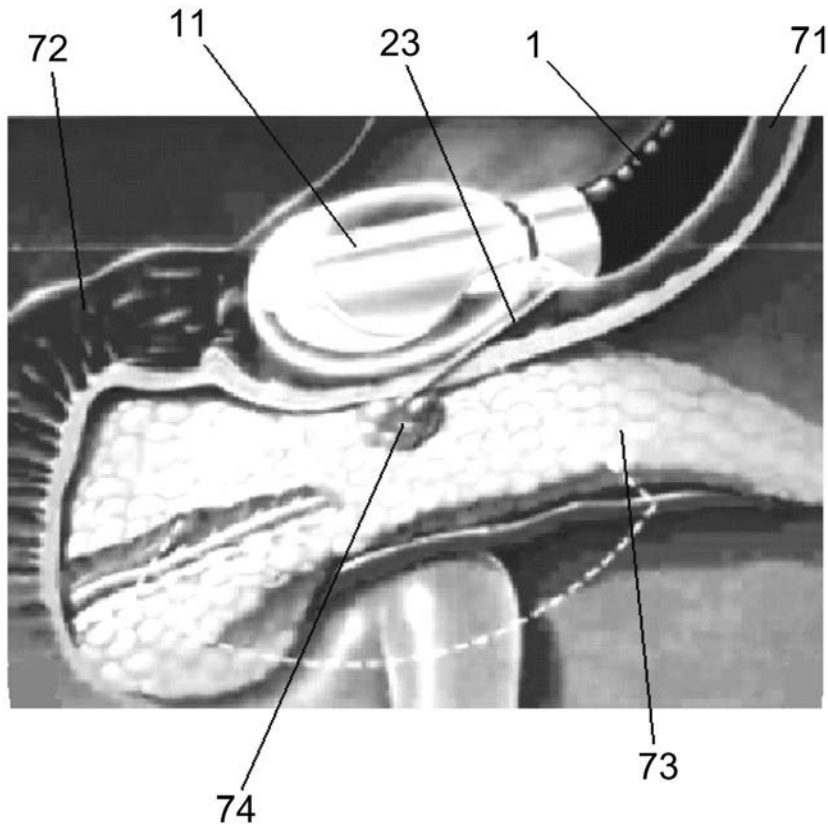
【 図 7 】



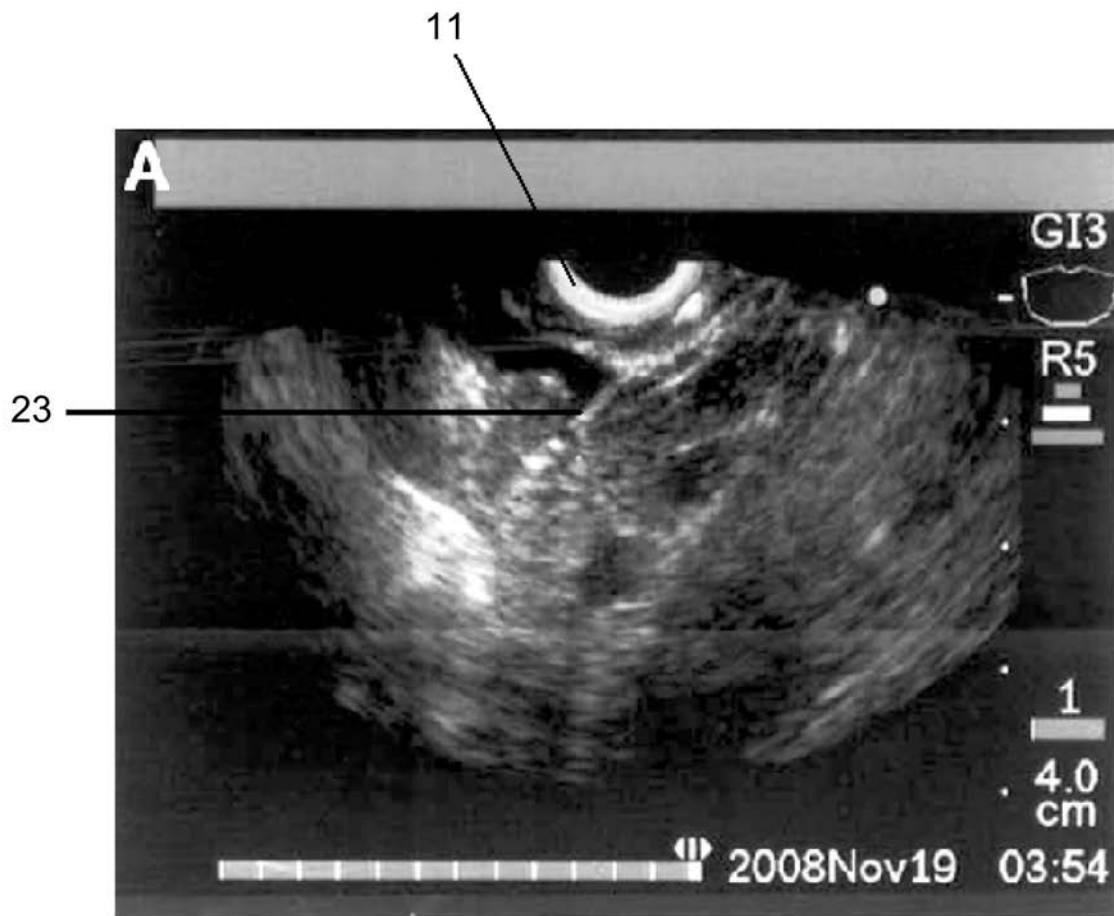
【 図 1 (A) 】



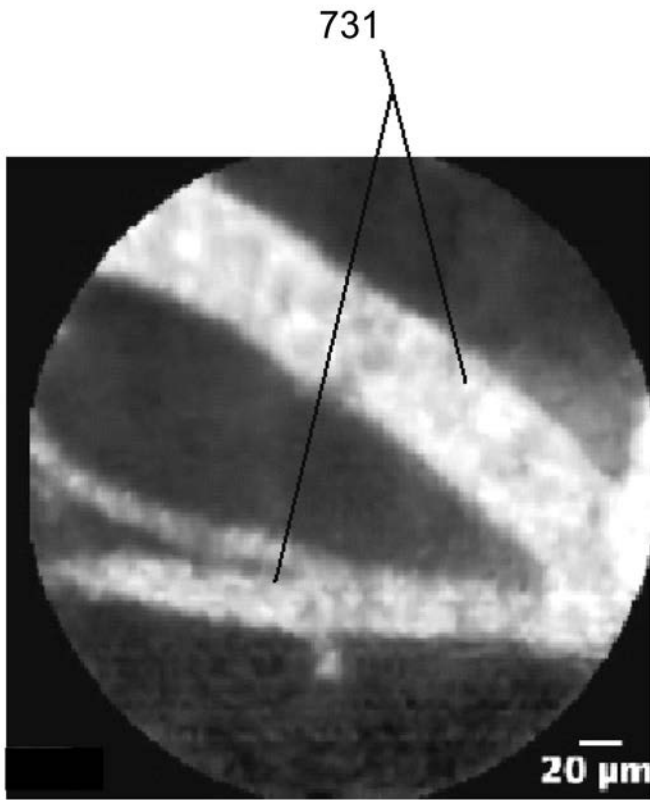
【図1(B)】



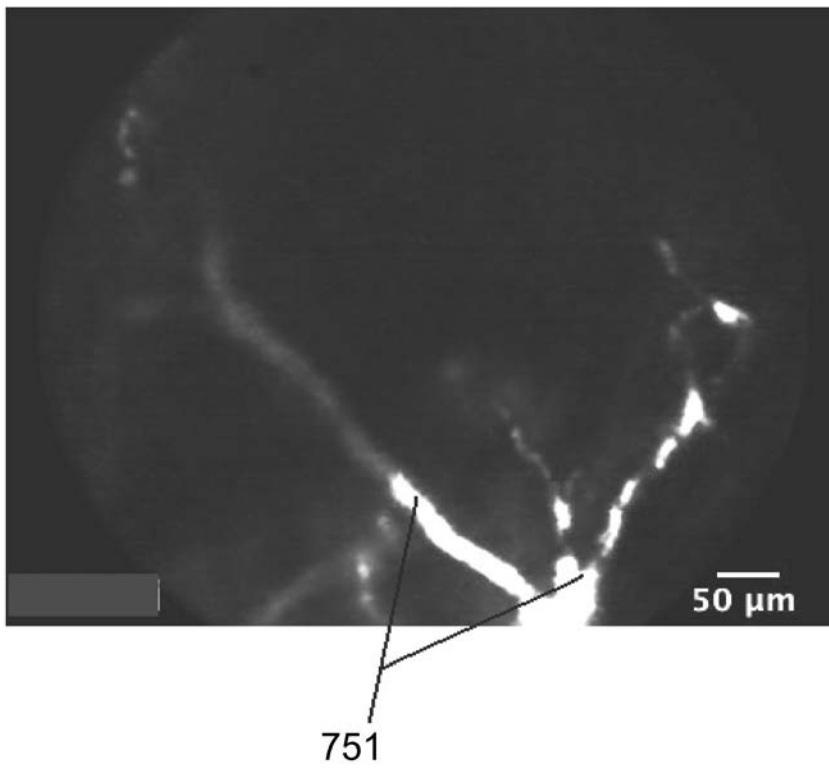
【図3】



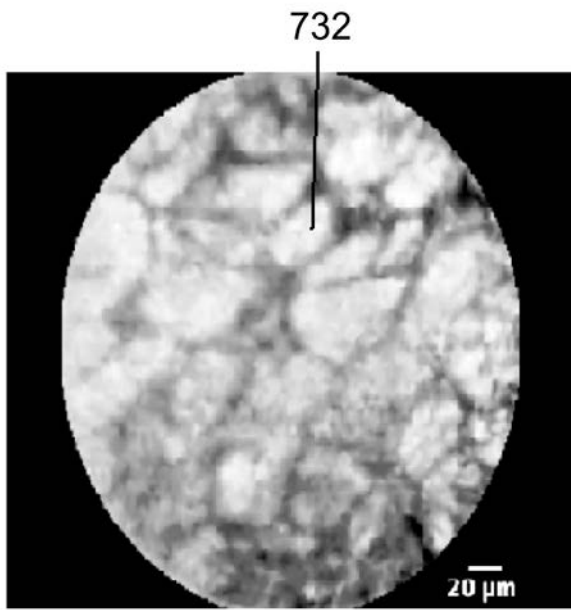
【 図 8 (A) 】



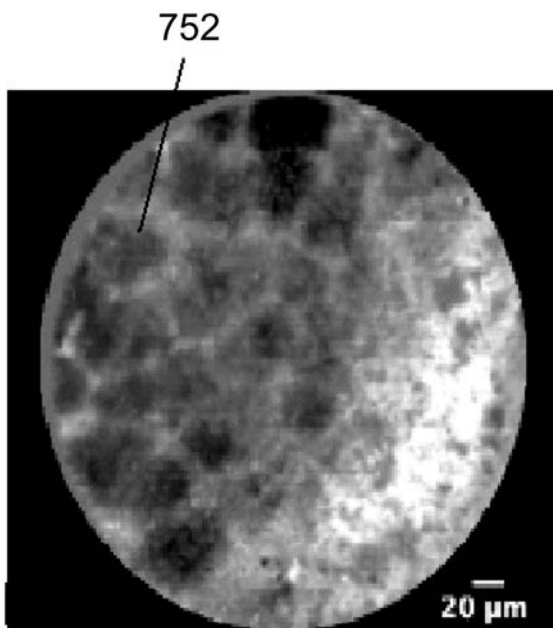
【 図 8 (B) 】



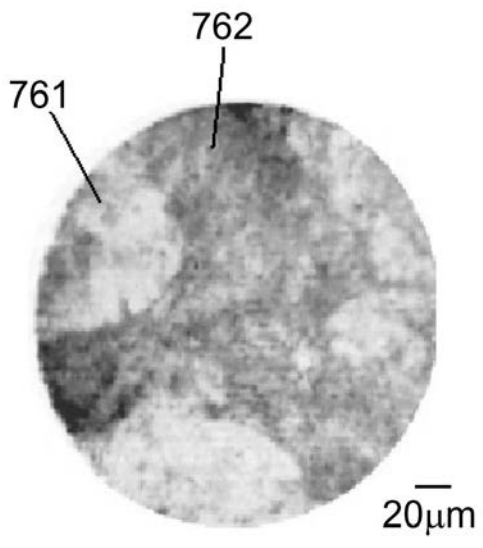
【 図 9 (A) 】



【 図 9 (B) 】



【図9(C)】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2010/002653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B1/04 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) A61B G02B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/179485 A1 (YEIK GLENN D [US] ET AL YEIK GLENN D [US] ET AL) 2 August 2007 (2007-08-02)	11-24
Y	* abstract paragraph [0059] paragraph [0094] - paragraph [0096] figure 2	25
Y	----- US 2004/247268 A1 (ISHIHARA YASUSHIGE [JP] ET AL) 9 December 2004 (2004-12-09) * abstract paragraph [0076] - paragraph [0089] figures 1-6 figures 2,23A,23B -----	25
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 February 2011		01/03/2011
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 Tommaso, Giovanni

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2010/002653

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 510 895 A (SAHAGEN ARMEN N [US]) 23 April 1996 (1996-04-23) * abstract column 13, line 23 - line 40; figure 11A -----	11-24
A	EP 1 949 877 A1 (ALCON INC [CH]) 30 July 2008 (2008-07-30) * abstract figures 5-9 paragraph [0022] - paragraph [0028] -----	11-24
A	US 2008/215041 A1 (ZEMMOURI JAOUAD [FR] ET AL) 4 September 2008 (2008-09-04) * abstract paragraph [0062] - paragraph [0073] figure 2 -----	11-24
A	WO 2008/008318 A2 (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]; BERNDT MALKA S [US]) 17 January 2008 (2008-01-17) * abstract figure 3 -----	11-24
A	WO 2008/137710 A1 (UNIV WASHINGTON [US]; LI XINGDE [US]; LIU XIUMEI [US]; HWANG JOO HA [U]) 13 November 2008 (2008-11-13) * abstract claims 11-23 -----	25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2010/002653**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **1-10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2010/ 002653

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

METHOD CLAIMS 1-10

The present application is not in compliance with the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of the claims 1-10 falls under the prohibition of Article 17 (a) (i) PCT and Rule 39.1 (iv) PCT since it describes a surgical method practised on a human body. In fact, independent claim 1 discloses a method to inspect a solid organ in a subject, comprising the surgical step of "introducing a needle in a predetermined area of the solid organ", whereby, as it is clearly disclosed in dependent claim 5 as well as it emerges from the description of the present application the solid body is one selected from the group consisting of a pancreas, a liver, a spleen, a lymph node, a prostate, a kidney, breast and ovaries. Since, further on, the claims 2-10 depend on claim 1, they all suffer the same deficiency as claim 1. Consequently, with regard to Article 17 (a) (i) PCT and Rule 39.1 (iv) PCT, such surgical method as disclosed in the claims 1-10 can not be considered as representing an industrial applicable invention.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-10

METHOD CLAIMS 1-10

The present application is not in compliance with the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of the claims 1-10 falls under the prohibition of Article 17 (a) (i) PCT and Rule 39.1 (iv) PCT since it describes a surgical method practised on a human body. In fact, independent claim 1 discloses a method to inspect a solid organ in a subject, comprising the surgical step of "introducing a needle in a predetermined area of the solid organ", whereby, as it is clearly disclosed in dependent claim 5 as well as it emerges from the description of the present application the solid body is one selected from the group consisting of a pancreas, a liver, a spleen, a lymph node, a prostate, a kidney, breast and ovaries. Since, further on, the claims 2-10 depend on claim 1, they all suffer the same deficiency as claim 1. Consequently, with regard to Article 17 (a) (i) PCT and Rule 39.1 (iv) PCT, such surgical method as disclosed in the claims 1-10 can not be considered as representing an industrial applicable invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/002653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007179485	A1	02-08-2007	NONE
US 2004247268	A1	09-12-2004	JP 2004317437 A 11-11-2004
US 5510895	A	23-04-1996	NONE
EP 1949877	A1	30-07-2008	AR 064994 A1 06-05-2009 AU 2008200348 A1 07-08-2008 BR P10801215 A2 30-12-2008 CA 2618344 A1 23-07-2008 CN 101230972 A 30-07-2008 JP 2008209907 A 11-09-2008 KR 20080069545 A 28-07-2008 US 2008177257 A1 24-07-2008
US 2008215041	A1	04-09-2008	EP 2114279 A1 11-11-2009 FR 2913192 A1 05-09-2008 WO 2008129166 A1 30-10-2008 JP 2010519947 T 10-06-2010
WO 2008008318	A2	17-01-2008	EP 2037795 A2 25-03-2009 JP 2009542419 T 03-12-2009 US 2008009751 A1 10-01-2008
WO 2008137710	A1	13-11-2008	US 2009323076 A1 31-12-2009

フロントページの続き

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

(72)発明者 シュワーツ、フランス

フランス国、75018 パリ、リュ マルカデ 37

Fターム(参考) 2H040 CA22 CA27 DA12 DA17 DA54

2H052 AA08

4C161 AA26 CC04 QQ04

专利名称(译)	检查实体器官的方法，光学探针和共聚焦显微镜系统		
公开(公告)号	JP2013505043A	公开(公告)日	2013-02-14
申请号	JP2012529357	申请日	2010-09-17
[标]申请(专利权)人(译)	莫纳基技术公司		
申请(专利权)人(译)	莫纳克亚技术		
[标]发明人	ボウラロトニコラス ジュネマガリー シュワーツフランス		
发明人	ボウラロト、ニコラス ジュネ、マガリー シュワーツ、フランス		
IPC分类号	A61B1/00 G02B23/24 G02B21/00		
CPC分类号	A61B5/415 A61B5/0068 A61B5/0071 A61B5/0084 A61B5/416 A61B5/418 A61B5/6848		
FI分类号	A61B1/00.334.D A61B1/00.300.D G02B23/24.A G02B21/00		
F-TERM分类号	2H040/CA22 2H040/CA27 2H040/DA12 2H040/DA17 2H040/DA54 2H052/AA08 4C161/AA26 4C161/CC04 4C161/QQ04		
代理人(译)	森下Kenju		
优先权	61/243425 2009-09-17 US		
其他公开文献	JP5721719B2 JP2013505043A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于检查受试者的实体器官的方法包括以下步骤：将针引入实体器官的预定区域，将光学探针插入针的内腔，并成像该地区。光学探针用于检查受试者的实体器官。光学探针配置成通过针放置在实体器官中。光学探针包括光纤束和用于保护光纤束的远端的刮刀。刮刀包括轴部，头部和覆盖光纤束和轴部的壳体。刮刀的头部具有这样的长度，使得光学探针可以在壳体保持在针内时对实体器官成像。 点域5

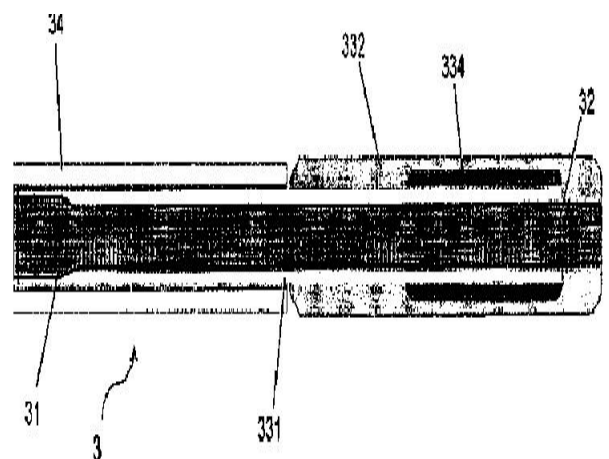


FIG 5