

(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2017-503614

(P2017-503614A)

(43) 公表日 平成29年2月2日(2017.2.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/13 (2006.01)	A 6 1 B 8/13	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/145 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 1 0	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2016-548167 (P2016-548167) (86) (22) 出願日 平成27年1月15日 (2015.1.15) (85) 翻訳文提出日 平成28年9月16日 (2016.9.16) (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/050698 (87) 国際公開番号 W02015/110349 (87) 国際公開日 平成27年7月30日 (2015.7.30) (31) 優先権主張番号 14152357.1 (32) 優先日 平成26年1月23日 (2014.1.23) (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)	(71) 出願人 501442932 ナショナル・ユニバーシティ・オブ・アイ ルランド・ガルウェイ アイルランド共和国ガルウェイ, ユニバー シティ・ロード (74) 代理人 100140109 弁理士 小野 新次郎 (74) 代理人 100075270 弁理士 小林 泰 (74) 代理人 100101373 弁理士 竹内 茂雄 (74) 代理人 100118902 弁理士 山本 修
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光音響断層撮影方法およびシステム

(57) 【要約】

PAIシステム(401~413)を較正する方法が説明される。方法は、人または動物の動脈内のボクセルでの光学流束量を決定し、これらの測定から補間して、関係するすべてのボクセルに対する流束量値を有する流束量マップを提供する、信号処理ユニット(404)を含む。システム(404)は、流束量マップを、PAI測定を行う際に後で使用するために記憶する。動脈光学流束量は、動脈血酸素飽和度(SpO_2)が、循環システムの動脈部分の全体を通して同じであることを基礎として決定され得る。

【選択図】 図4

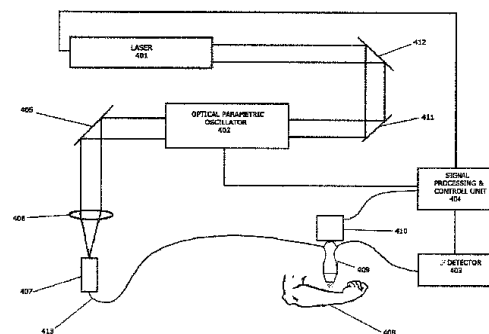


Fig. 4

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光音響画像化システム（４０１～４１２）を較正する方法であって、
人または動物の動脈内のボクセルでの光学流束量を決定する工程と、
前記測定から補間して、関係するすべてのボクセルに対する流束量値を有する流束量マップを提供する工程と、

前記流束量マップを、光音響画像化測定を行う際に後で使用するために記憶する工程とを含み、

前記動脈光学流束量は、動脈血酸素飽和度 SaO_2 が、循環システムの前記動脈部分の全体を通して同じであることを基礎として決定される、

10

方法。

【請求項 2】

前記流束量マップは、関係するすべての波長に対して生成される、請求項 1 に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

【請求項 3】

SaO_2 を、患者の動脈内のボクセルの前記光学流束量を決定するために測定する工程を含む、請求項 1 または 2 に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

【請求項 4】

パルス酸素測定が、前記 SaO_2 値を決定するために使用される、請求項 3 に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

20

【請求項 5】

前記動脈光学流束量は、動脈総血色素割合（ HbT ）が、前記循環システムの前記動脈部分の全体を通して同じであることを基礎として決定される、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

【請求項 6】

SaO_2 および HbT を、ボクセルの前記光学流束量を決定するために測定する工程を含む、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

【請求項 7】

パルス同時酸素測定が、前記 HbT 値を決定するために使用される、請求項 6 に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

30

【請求項 8】

前記動脈血酸素飽和度（ SaO_2 ）は、

【数 1】

$$SO_2 = \frac{\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) \cdot F(\lambda_1) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) \cdot F(\lambda_2) \cdot \frac{P_0(\lambda_1, SO_2)}{P_0(\lambda_2, SO_2)}}{\frac{P_0(\lambda_1, SO_2)}{P_0(\lambda_2, SO_2)} F(\lambda_2) (C_{HbT} \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)) + F(\lambda_1) (\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - C_{HbT} \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1))}$$

によって決定される、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

【請求項 9】

40

前記較正は、動脈および / または細動脈の小さな経路長変化を使用して、動脈血液のみに起因する吸収を切り離す、請求項 4 から 8 のいずれか 1 項に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

【請求項 10】

前記パルス酸素測定は、動脈および / または細動脈の前記小さな経路長変化を使用して、動脈血液のみに起因する吸収を切り離す、請求項 4 から 9 のいずれか 1 項に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

【請求項 11】

前記細動脈は指内にある、請求項 9 または 10 に記載の光音響画像化システムを較正する方法。

50

【請求項 12】

放射源（407、413、409）、超音響検出器（409、403）、および、処理装置（404）であって、

人または動物の動脈内のボクセルでの光学流束量を決定する工程と、

前記測定から補間して、関係するすべてのボクセルに対する流束量値を有する流束量マップを提供する工程と、

前記流束量マップを、超音響画像化測定を行う際に後で使用するために記憶する工程とを含み、

前記動脈光学流束量は、動脈血酸素飽和度 SaO_2 が、循環システムの前記動脈部分の全体を通して同じであることを基礎として決定される、

方法で較正を実行するように構成される、処理装置（404）を備える、超音響画像化システム。

10

【請求項 13】

腫瘍治療可能性の評価を、がん流血管密度などの血管分布、および境界を決定することにより実行するように構成される、請求項 12 に記載の超音響画像化システム。

【請求項 14】

腫瘍治療可能性の評価を、がん薬剤、治療機構の部分として一重項酸素を生み出すように設計されるがん薬剤に反応しない場合がある低酸素領域の体積および境界を識別することにより実行するように構成される、請求項 12 または 13 に記載の超音響画像化システム。

20

【請求項 15】

動物または人内の、薬物送達および分布の評価を、染料または蛍光体を使用して前記薬物を標識することにより実行するように構成される、請求項 12 から 14 のいずれか 1 項に記載の超音響画像化システム。

【請求項 16】

動物または人内の、薬物送達および分布の評価を、ナノ粒子を使用して前記薬物を標識することにより実行するように構成される、請求項 12 から 15 のいずれか 1 項に記載の超音響画像化システム。

【請求項 17】

動物または人内の、薬物送達および分布の評価を、ナノ粒子を使用して前記薬物を標識することにより実行するように構成される、請求項 12 から 16 のいずれか 1 項に記載の超音響画像化システム。

30

【請求項 18】

動物または人内の、薬物送達および分布、または生体分布の評価を、高縦横比または他のナノ粒子を使用して前記薬物を標識することにより、より深い画像化を可能とすることにより実行するように構成される、請求項 12 から 17 のいずれか 1 項に記載の超音響画像化システム。

【請求項 19】

幹細胞療法に対する生体分布の評価を実行するように構成される、請求項 12 から 18 のいずれか 1 項に記載の超音響画像化システム。

40

【請求項 20】

幹細胞療法に対する生体分布の評価を、染料および / または蛍光体および / またはナノ粒子を使用して細胞を標識して実行するように構成される、請求項 12 から 19 のいずれか 1 項に記載の超音響画像化システム。

【請求項 21】

前記較正で使用するための内視鏡を備える、請求項 12 から 20 のいずれか 1 項に記載の超音響画像化システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、代替的に「光学音響断層撮影 (OAT: optoacoustic tomography)」または「熱音響断層撮影 (TAT: thermoacoustic tomography)」、およびおそらくは、より正しくは「光音響画像化 (PAI: photoacoustic imaging)」と称されることがある、光音響断層撮影 (PAT) に関する。換言すれば、本発明は、光音響源が、身体の内側で、外部で付与される電磁波の吸収により引き起こされる熱膨張により引き起こされて生み出される、任意の形態の断層撮影に適用される。用語「PAI」または「光音響画像化」が、本明細書で使用される。

【背景技術】

【0002】

PAIは、光学吸収係数および光学流束量 (optical fluence) に関する、光学吸収を測定する画像化技法である。それは、表面下組織を監視することでの臨床用途を有する。

【0003】

現在のPAIシステムは、大部分は定性的なデータを提供するものであり、ゆえに用途は制限される。このことは、PAIでは光学流束量が、各々の体積要素 (ボクセル) で知られている必要があるために生じるものである。論文、Jun Xiaら、「Calibration-free quantification of absolute oxygen saturation based on the dynamics of photoacoustic signals」、OPTICS LETTERS (第38巻、第15号/2013年8月1日は、酸素飽和度 (SO_2) での動力学を活用することにより、光学流束量を決定することの問題に対処するための手法を説明しており、その場合、各々の波長に対して、異なる SO_2 状態で測定される光音響振幅の比が利用される。

【0004】

当分野での他の文献は、以下のものである。

WO2011/038006 (Visen)

WO2011/000389 (Helmholtz)

B. T. Cox、J. G. Laufer、P. C. Beard: 「The 1-15 challenges for quantitative photoacoustic imaging」、2009年2月27日 (2009-02-27)、SPIE、PO Box 10 Bellinham WA 98227-0010 USA、XP040492002、DOI: 10.1117/12.806788において

Xu Minghuaら: 「Photoacoustic imaging in biomedicine」、Review of Scientific Instruments、AIP、Melville、NY、US、第77巻、第4号、2006年4月17日 (2006-04-17)、41101~041101ページ、XP012092965、ISSN: 0034-6748、DOI: 10.1063/1.2195024

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、PAIのための改善されたシステムおよび方法を提供することに向けられるものである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、光音響画像化 (PAI) を定量的なものにすることを目的とする。いくつかの試みが、PAIシステムを較正するために行われてきたが、このことは達成困難であることが判明しており、その理由は、各々のボクセルに送達される光流束量が知られておらず、ゆえに検出される圧力振幅は、吸収体の高い濃度を指し示す、または、高い光流束量に起因する場合があるからというものである。これらのことを解きほぐすために、各々の

10

20

30

40

50

ボクセルでの流束量が決定されなければならない。本発明は、動脈血液の内容物は組織体を通して同じであり、ゆえにそのことは、システムを局所的流束量分布に対して較正するための局所的較正「ガイド星」として使用され得るという知識を使用する。吸収係数は、動脈血酸素飽和度（ SaO_2 ）および総血色素（total haemoglobin）（ HbT ）から知られる。較正されるシステムは、定量的となり、ゆえに、幹細胞追跡、がん治療の最適化、および基礎的な生理学研究を含む、臨床、前臨床、ならびに、基礎科学および発見において多くの用途を有する。

【0007】

本発明によれば、PAIシステムを較正する方法であって、
人または動物の動脈内のボクセルでの光学流束量を決定する工程と、
前記測定から補間して、関係するすべてのボクセルに対する流束量値を有する流束量マップ（fluence map）を提供する工程と、
前記流束量マップを、PAI測定を行う際に後で使用するために記憶する工程とを含み、
動脈光学流束量は、動脈血酸素飽和度（ SaO_2 ）が、循環システムの動脈部分の全体を通して同じであることを基礎として決定される、
方法が提供される。

【0008】

1つの実施形態では流束量マップは、関係するすべての波長に対して生成される。
1つの実施形態では方法は、 SaO_2 を、患者の動脈内のボクセルの前記光学流束量を決定するために測定する工程を含む。1つの実施形態ではパルス酸素測定（pulse oximetry）が、 SaO_2 値を決定するために使用される。

【0009】

1つの実施形態では動脈光学流束量は、動脈総血色素割合（ HbT ）が、循環システムの動脈部分の全体を通して同じであることを基礎として決定される。
1つの実施形態では方法は、 SaO_2 および HbT を、ボクセルの前記光学流束量を決定するために測定する工程を含む。1つの実施形態ではパルス同時酸素測定（pulse co-oximetry）が、 HbT 値を決定するために使用される。

【0010】

1つの実施形態では動脈血酸素飽和度（ SaO_2 ）は、

【0011】

【数1】

$$SO_2 = \frac{\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) \cdot F(\lambda_1) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) \cdot F(\lambda_2) \cdot \frac{P_0(\lambda_1, SO_2)}{P_0(\lambda_2, SO_2)}}{\frac{P_0(\lambda_1, SO_2)}{P_0(\lambda_2, SO_2)} \cdot F(\lambda_2) \left(C_{HbT} \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) \right) + F(\lambda_1) \left(\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - C_{HbT} \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) \right)}$$

【0012】

によって決定される。
1つの実施形態では較正は、動脈および/または細動脈の小さな経路長変化を使用して、動脈血液のみに起因する吸収を切り離す。

【0013】

1つの実施形態ではパルス酸素測定は、動脈および/または細動脈の小さな経路長変化を使用して、動脈血液のみに起因する吸収を切り離す。

1つの実施形態では細動脈は指内にある。

【0014】

別の態様では本発明は、任意の実施形態で、上記で定義されたような方法で較正を実行するように適合される処理装置を備える、PAIシステムを提供する。

1つの実施形態ではシステムは、腫瘍治療可能性の評価を、かん流血管密度（perfused vessel density）などの血管分布、および境界を決定することにより実行するように適合される。

10

20

30

40

50

【0015】

1つの実施形態ではシステムは、腫瘍治療可能性の評価を、がん薬剤、治療機構の部分として一重項酸素を生み出すように設計されるそのようながん薬剤に反応しない場合がある低酸素領域の体積および境界を識別することにより実行するように適合される。

【0016】

1つの実施形態ではシステムは、動物または人内の、薬物送達および分布の評価を、染料または蛍光体を使用して薬物を標識することにより実行するように適合される。1つの実施形態ではシステムは、動物または人内の、薬物送達および分布の評価を、ナノ粒子を使用して薬物を標識することにより実行するように適合される。

【0017】

1つの実施形態ではシステムは、動物または人内の、薬物送達および分布の評価を、ナノ粒子を使用して薬物を標識することにより実行するように適合される。

1つの実施形態ではシステムは、動物または人内の、薬物送達および分布、または生体分布（動物または人内の細胞の分布）の評価を、高縦横比（high aspect ratio）または他のナノ粒子を使用して薬物を標識し、そのことにより、より深い画像化を可能とすることにより実行するように適合される。1つの実施形態ではシステムは、幹細胞療法に対する生体分布（動物または人内の細胞の分布）の評価を実行するように適合される。

【0018】

1つの実施形態ではシステムは、幹細胞療法に対する生体分布（動物または人内の細胞の分布）の評価を、染料／蛍光体／ナノ粒子を使用して細胞を標識して実行するように適合される。

【0019】

1つの実施形態ではシステムは、前記較正で使用するための内視鏡を備える。

本発明は、付随する図面を参照する、単に例として与えられる、本発明の一部の実施形態の以下の説明から、より明確に理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】使用中の超音波プローブを示す図である。

【図2】動脈血酸素飽和度 SaO_2 を決定するためのシステムを示す図である。

【図3】前臨床光音響構成を示す図である。

【図4】前臨床および臨床の両方使用するためのシステムを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

パルス酸素測定手段は、動脈血酸素飽和度（ SaO_2 ）を非侵襲的に決定するために使用され得るものであり、この飽和度は、循環システムの動脈側内のあらゆる所で同じであることが知られている。

【0022】

本発明の断層撮影システムは、組織を体積要素（ボクセル）に分割し、視野内の動脈内の各々のボクセルで生成される音響圧力を測定する。このこと、および、 SaO_2 はこれらの位置のすべてで同じであるという知識から、そのシステムは、動脈内のすべてのボクセルでの流束量を容易に算出し得る。このことからそのシステムは、補間して、すべてのボクセルでの流束量のマップを算出する。そのシステムが流束量マップを有すると、そのシステムは較正され、視野内の任意のボクセルでの任意の吸収発色団の真の濃度を与え得る。

【0023】

本発明のシステムは、以下の工程を実行する：

(a) 各々のボクセルでの未加工の光音響圧力測定を取得する。

(b) 関係する領域内で、最も近い動脈／細動脈を見出だす。

(c) 局所的流束量を(b)での測定から算出する。酸化血色素および脱酸素化血色素の

10

20

30

40

50

濃度は、動脈システム内のあらゆる所で同じである（指上で容易に測定され得る）ので、動脈血液の吸収係数は、パルス酸素濃度計（pulse oximeter）測定によって算出され得る。

（d）局所的流束量を較正因子として付与して、ボクセル内の任意の吸収体の濃度を、知られる吸収係数によって、同じ流束量を有することが予測される領域（例えば、 $10 \times 10 \times 2 \text{ mm}$ ）内で与える。

（e）（a）から（d）を、（分析物（吸収体）の吸収周波数域から決定されるような、関係するすべての波長に対して繰り返す。

【0024】

システムは、流束量マップを、体積を通して分布する動脈での測定から算出し、それを較正因子として付与する。第1の実例では、動脈は手動で識別され、各々のボクセルに対する流束量は、識別されるそれらのものから補間される。このことは、動脈血液の脈動する性質を使用して自動化され得る。

【0025】

較正のためにシステムは、人または動物の動脈内のボクセルでの光学流束量を決定する。そのシステムはこのことを、音響圧力パルス振幅を測定することにより行う。これは、ボクセル内に預けられるエネルギーに比例する。預けられるエネルギーは本質的には、吸収係数倍の流束量である。吸収係数は SaO_2 および HbT から知られるものであり、これらが動脈システム内のあらゆる所で同じであることがわかっているため、本発明のシステムは、動脈「樹」内のすべてのボクセルに対する流束量マップを決定し得る。そのシステムは、補間して、残りのボクセル内の流束量を推定する。

【0026】

図面を参照すると図1は、反射モードで動作される、臨床超音波プローブ1の使用を示す。超音波出力の代わりに、音響信号が、組織内で吸収される、短い（典型的には $< 10 \text{ ns}$ ）レーザパルスにより生成される。計器は、波長の変動で、 10 ns で近似的に 50 mJ の光パルスを生成するための調節可能なレーザシステムを備える。光パルスは、投光される場の中のすべての動脈により吸収される。動脈血液は、温度が数 mK だけ上昇することになり、パルス時間は熱希釈に対しては短すぎるので、動脈血液は、 MHz 範囲での周波数の周波数域を有する音響振動（圧力波）を放出することになる。この圧力変動は、すべての方向で等方的に進行することになり、任意の方向で検出され得る。本発明者らはここで、その変動が、臨床超音波計器と同様の反射モードで検出されることを想定する。

【0027】

酸素飽和度（ sO_2 ）は、酸素に結合される総血色素（ HbT ）の割合である。

【0028】

【数2】

$$sO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb} = \frac{HbO_2}{HbT}$$

【0029】

残りの割合は、酸素に結合されない血色素である。動脈血酸素飽和度（ SaO_2 ）は、酸素に結合される動脈血液内の総血色素の割合である。 SaO_2 は、パルス酸素濃度計（まさにパルス測定を指示するために SpO_2 と呼ばれる）によって指で容易に測定され得るものであり、動脈システム内のすべての位置で同じである。ベール-ランバート（Beer-Lambert）の法則（または、ベールの法則）は、吸収種の吸収度と濃度との間の線形関係である。

【0030】

$$A = a_{\lambda} \times c$$

ただし A は、測定される吸収度であり、 a_{λ} は波長依存の吸収係数であり、 x は経路長であり、 c は分析物濃度である。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

または、

$$dI = -c\sigma_a I dx$$

であり、ただし dI は、透過強度の測定される変動であり、 I は入射強度であり、 σ_a は波長依存の吸収断面積であり、 dx は経路長変化であり、 c は種濃度である。

【 0 0 3 2 】

図 2 を参照すると、波長 660 nm (2 0 1) および平均強度 I_R の赤色光が、救命救急診療での患者の指 2 0 4 を通過して、検出器 2 0 3 に当たる。波長 960 nm および平均強度 I_{IR} の赤外光 2 0 2 が、同じ経路を進行して、同じ検出器に当たる。660 nm 光は、 dI_R のピーク間強度変動を有し、一方で 960 nm の光は、 dI_{IR} だけ変動する。赤色および赤外光は、交互にオンおよびオフするようにパルス化され、そのことによってそれらの光は、同じ検出器 - 増幅器の組み合わせ上で検出され、赤色および赤外成分信号を提供するために、後で逆多重化され得る。血液体積の心臓同期変動は、変動する光学経路長につながる。ベール - ランバートの法則は、受信される強度が、変動する光学経路長に比例することを定める。ベール - ランバートの法則は、受信される強度が、それが通過する物質、この事例では血液の吸収係数に比例することを定める。各々の半透明物質は、波長による吸収の変動である、吸収周波数域を有する。パルス酸素濃度計は、心臓パルスにより引き起こされる指の動脈の小さな経路長変化 (動脈側に存在するのみである) を使用して、動脈血液のみに起因する吸収を切り離すことにより動作する。計器は、振幅 dI_R および dI_{IR} の交流信号をフィルタリングし、それらを I_R および I_{IR} により正規化する。

【 0 0 3 3 】

【 数 3 】

$$\frac{(dI/I)_R}{(dI/I)_{IR}} = \frac{SaO_2\sigma_{ao,R} + (1 - SaO_2)\sigma_{ar,R}}{SaO_2\sigma_{ao,IR} + (1 - SaO_2)\sigma_{ar,IR}}$$

$$SaO_2 = \frac{\sigma_{ar,R} - \frac{(dI/I)_R}{(dI/I)_{IR}} \cdot \sigma_{ar,IR}}{-\sigma_{ao,R} + \sigma_{ar,R} + (\sigma_{ao,IR} - \sigma_{ar,IR}) \cdot \frac{(dI/I)_R}{(dI/I)_{IR}}}$$

【 0 0 3 4 】

図 3 は、前臨床 P A I システムを示す。レーザ 3 0 1 が、パルス化される照射源を提供する。レーザ光線が、鏡 3 1 2 により再方向設定され、レンズ 3 1 1 によりピンホール 3 1 0 を通して集束させられ、そのピンホール 3 1 0 でそのレーザ光線は、空間フィルタリングされ、次いで対物レンズ 3 1 3 により集束させられる。超音波集束が、音響レンズ 3 1 5 の使用により実現される。対物レンズおよび超音波振動子が、補正レンズ 3 0 9、直角プリズム 3 1 4、およびケイ素油層 3 0 7 によって共焦点的に構成される。試料 3 0 4 は、音響レンズから、可塑性膜 3 0 5 および水槽 3 0 6 により隔てられる。音響信号が、試料 3 0 4 標的部位で、対物レンズ 3 1 3 から集束させられる、パルス化されたレーザエネルギーの吸収に関連付けられる温度上昇に起因して生成される。検出される音響データは、振動子 (3 0 8) から、増幅器 3 0 3 を介して、データ取得および信号処理ユニット 3 0 2 に送出され、そのユニット 3 0 2 でその音響データは、画像に、画像再構築技法を使用して変換される。3D 画像が、横断面内のラスタ走査により生成され、そのことは、走査器 3 0 5 (2 次元移動台) 上の試料 3 0 4 を移動させることにより実現される。走査器は、走査器制御器 3 0 4 により制御され、その走査器制御器 3 0 4 は、データ取得装置 3 0 2 により制御される。

【 0 0 3 5 】

図 4 は、臨床および前臨床用途による P A I システムの使用を示す。このシステムで示

されるプローブは、超音響プローブ409、すなわち、レーザ源および超音波振動子検出器が同じユニット内に収容されるプローブである。パルス化された光学エネルギーが、レーザ401により生成され、鏡412、411によって、光学パラメータ式発振器(OPO: optical parametric oscillator)402に方向設定されるものであり、そのOPO402は、入射光を、制御ユニット404により指定される所与の範囲内の異なる波長に変換するために使用される装置である。OPO402から出力されるレーザは、レンズ406を通過させられ、そのレンズ406は、光を光ファイバ結合407上に集束させ、その光ファイバ結合407は、光ファイバケーブル413に、次いでプローブ409に接続される。音響信号が、患者408内の関係する部位で、プローブにより送達されるパルス化されたレーザエネルギーの吸収に起因して生成される。音響情報は、超音波検出器403を介して、信号処理および制御ユニット404に中継され、そのユニット404でデータは、画像へと、再構築算法により処理される。3D画像は、プローブを、組織の表面の全域で、ステッパ電動機410によって移動させることにより入手され得る。

【0036】

信号処理および制御ユニット404は、OPO402に、光パルスを、1つの走査に対して750nmで、および、別の走査に対して795nmで(HbおよびHbO₂に対して等吸収である)、および、第3の走査に対して1064nmで(他の波長が使用される)送達させる。音圧に関係する電圧が、超音波検出器403により検出され、信号処理および制御ユニット404に給送され、そのユニット404で下記の式が、血液sO₂を、これらの波長の2つ以上から推定するために使用され得る。これらの波長のすべては血液により強く吸収されるので、超音波振動子403は、血液を内包するボクセルからの強い信号を検出することになり、信号処理および制御ユニット404は、このデータを、画像化される体積内の動脈および静脈樹の画像として描写することが可能となる。ゆえに動脈樹は、区分され得るものであり、組織の全体を通しての流束量に対する、分布する校正基準として働き得る。このことが、流束量マップ、およびゆえに、sO₂または関係する他の吸収体の校正される分布を提供するために、下記で説明されるように使用されることになる。

【0037】

局所的流束量(F)は、初期圧力上昇(p₀)に比例し、グリュンアイゼン(Grun eisen)係数(Γ)および光学吸収係数(μ_a)の積に反比例し、したがって次式となる。

【0038】

【数4】

$$F = \frac{P_0}{\Gamma \mu_a}$$

【0039】

グリュンアイゼン係数(Γ)は波長に独立であるので、その係数は、比率計量的(ratiometric)測定で相殺となり(すなわち、本発明者らは全体的に、1つの波長での測定されるp₀を、別の波長でのものにより除算している)、または本発明者らは、分光測定で測定されるΓを使用することが可能であり[Proc. SPIE 8581, Photons Plus Ultrasound: Imaging and Sensing 2013, 858138(2013年3月4日); doi: 10.1117/12.2004117]、もしくは、脂肪、皮膚、筋肉、および血液に対する値を文献から推測することが可能である。ゆえに大部分の事例では本発明者らは、p₀を単純な積μ_aFとみなすことが可能である。可視および近赤外光に対して、血管内の主な吸収体は、酸化血色素(HbO₂)および脱酸素化血色素(Hb)である。したがって、波長λ₁およびsO₂での光学吸収係数は、次式として表現され得る。

【0040】

$$\mu_a(\lambda_1; sO_2) = \ln(10) [C_{HbT} \cdot sO_2 \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) + C_{HbT} \cdot (1 - sO_2) \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda_1)]$$

ただし C_{HbT} は総血色素濃度であり、 ε_{HbO_2} および ε_{Hb} は、それぞれ HbO_2 および Hb の分子吸光係数であり、それらのすべては、事前に知られており、または、動脈血液試料採取によって、パルス（同時）酸素測定もしくは実験室同時酸素濃度計（*lab co-oximeter*）を使用して決定され得る。ゆえにシステムは、各々のボクセルでの流束量を算出し、3D流束量マップを生み出し得る。このことからシステムは、 sO_2 を、他の毛細血管、細静脈、および静脈、ならびに、有意な、および独特の吸収周波数域を有する任意の分析物で決定し得る。

【0041】

10

流束量が知られていない場合に、および、経路長がよく知られている場合に（光音響顕微鏡検査）、Wangら、2006（*Xueding Wang, Xueyi Xie, Geng Ku, Lihong V. Wang, George Stoica, 2006. "Noninvasive imaging of haemoglobin concentration and oxygenation in the rat brain using high-resolution photoacoustic tomography" Biomed Opt. 11(2), 024015; doi: 10.1117/1.2192804*）は、知られていないものの影響を最小限に抑えることを試みる、 HbT および sO_2 に対するこれらの式を与える。

【0042】

20

【数5】

$$sO_2 = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb]} = \frac{\mu_a^{\lambda_2} \varepsilon_{Hb}^{\lambda_1} - \mu_a^{\lambda_1} \varepsilon_{Hb}^{\lambda_2}}{\mu_a^{\lambda_1} \Delta \varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} - \mu_a^{\lambda_2} \Delta \varepsilon_{Hb}^{\lambda_1}}$$

$$HbT = [HbO_2] + [Hb] = \frac{\mu_a^{\lambda_1} \Delta \varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} - \mu_a^{\lambda_2} \Delta \varepsilon_{Hb}^{\lambda_1}}{\varepsilon_{Hb}^{\lambda_1} \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} - \varepsilon_{Hb}^{\lambda_2} \varepsilon_{HbO_2}^{\lambda_1}}$$

30

【0043】

これに対して、 $\mu_a(\lambda_1; sO_2)$ に対する式から、2つの波長（ λ_1 、 λ_2 ）に対する光音響圧力振幅比は、したがって、

【0044】

【数6】

$$\begin{aligned} \frac{p_0(\lambda_1, sO_2)}{p_0(\lambda_2, sO_2)} &= \frac{C_{HbT} [sO_2 \times \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) + (1 - sO_2) \times \varepsilon_{Hb}(\lambda_1)] F(\lambda_1)}{C_{HbT} [sO_2 \times \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) + (1 - sO_2) \times \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)] F(\lambda_2)} \end{aligned}$$

【0045】

40

であり、その式は、任意の血管での sO_2 を与えるように再整理され得るものであり、したがって、

【0046】

【数7】

$$sO_2 = \frac{\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) \cdot F(\lambda_1) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) \cdot F(\lambda_2) \cdot \frac{p_0(\lambda_1, sO_2)}{p_0(\lambda_2, sO_2)}}{\frac{p_0(\lambda_1, sO_2)}{p_0(\lambda_2, sO_2)} \cdot F(\lambda_2) (C_{HbT} \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)) + F(\lambda_1) (\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - C_{HbT} \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1))}$$

【0047】

となることになる [2013 / 第38巻、第15号 / OPTICS LETTERS 2 50

801]。

流束量が、上記で述べられたように決定されると、システムは較正され得るものであり、多くの用途が、臨床、前臨床（および、他の研究）に対して可能になる。これらは、幹細胞療法に対する生体分布（動物または人内の、細胞または薬物の分布）の評価、および、腫瘍内の低酸素領域の識別を含む。

【0048】

幹細胞療法は、組織または全体の器官を生成する／再生させる可能性を有する。細胞は、生体適合性、拒絶の問題点を回避するために、同じ患者から取られ得る。進歩は、動物または人内の生体分布を決定するための方法がないことにより制限される。現在はこのことは主に、動物を安楽死させること、および組織学的試験に依拠する。このことは1つの時点を提供するものであり、このことは動的な過程であるので、この時点がその過程内のどこであるか（ピーク、ピーク前、ピーク後...）が不明確である。生きている動物および人内の幹細胞分布を生体内で監視することは、時間経過を示す長期的な研究を可能とし、最適化される治療措置を容易にすることになる。さらに幹細胞は、それらは一部の環境では腫瘍を位置特定する能力を有することになるので、薬物送達の機構として推薦される。幹細胞追跡のためのPAI画像化は、おそらくは、ナノ粒子または染料または蛍光体による細胞標識を要することになる。

10

【0049】

薬物耐性は、がん治療に関する重大な問題である。多くのがん薬剤は、一重項酸素を腫瘍内で生成することを試行し、一重項酸素は腫瘍細胞を死滅させる。耐性腫瘍の相当な割合は、低酸素領域を有し（酸素を欠き）、ゆえに、一重項酸素を生み出す低い可能性を有することが見出だされている。このことは、腫瘍が急速に（制御不能に）成長してしまい、多くの細胞が、酸素送達のための血管から遠すぎるためであり得る。血管構造、およびその SO_2 内容物の画像化は、これらの治療に耐性をもつことになる腫瘍の識別を容易にし、ゆえに、これらの患者をそれらの化学療法活動の心的外傷から救うことになる。

20

【0050】

較正されるシステムはさらには、酸素供給および消費を含む多くのことに関する、較正される信頼性の高いデータを提供することにより、基礎科学および発見に対して非常に助力となる。例えばそのシステムは、脳機能のはるかに多くの直接的な定量的な画像化、ならびに、様々な機能に関与する脳の部分、および重要なことには、脳の様々な部分からの相対的寄与（または負担）のより良好な知識を提供し得る。

30

【0051】

本発明は、説明される実施形態に制限されず、構築および詳細において変わり得る。例えば、較正のための、または、分析技法の任意のもののための処理は、局所的信号処理装置よりむしろ、光音響検出器に連結される遠隔処理装置により実行され得る。

【図 1】

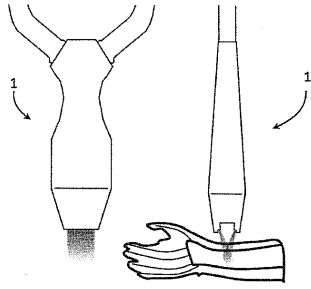


Fig. 1

【図 2】

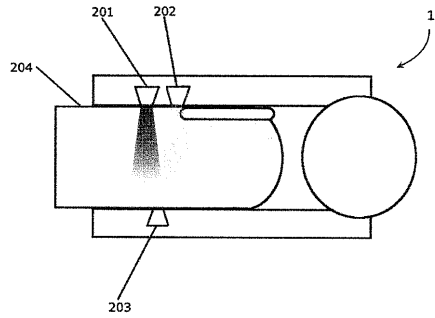


Fig. 2

【図 3】

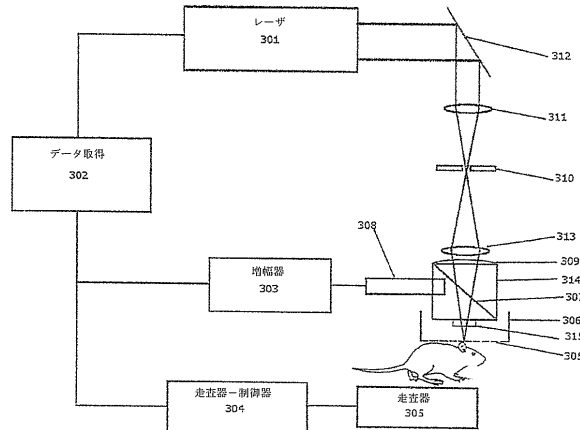


Fig. 3

【図 4】

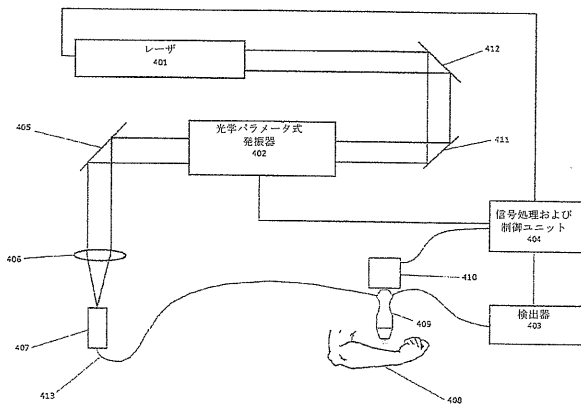


Fig. 4

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2015/050698

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/00 A61B5/1495 ADD. A61B5/1455		
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		
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) EP0-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 2013/109941 A1 (LI YOUZHI [US] ET AL) 2 May 2013 (2013-05-02) abstract; figure 11 paragraph [0002] - paragraph [0006] paragraph [0022] - paragraph [0023] paragraph [0061] paragraph [0102] - paragraph [0112] the whole document ----- -/--	1-21
☒ 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
31 March 2015		09/04/2015
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
		Furlan, Stéphane

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/050698

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JUN XIA ET AL: "Calibration-free quantification of absolute oxygen saturation based on the dynamics of photoacoustic signals", OPTICS LETTERS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, vol. 38, no. 15, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 2800-2803, XP001583751, ISSN: 0146-9592, DOI: HTTP://DX.DOI.ORG/10.1364/OL.38.002800 cited in the application abstract page 1, column 1 - page 2, column 2 equations 1-5	1-21
A	----- WO 2011/038006 A1 (VISEN MEDICAL INC [US]; RIPOLL LORENZO JORGE [ES]; YARED WAEL I [US];) 31 March 2011 (2011-03-31) paragraph [0026] paragraph [0131] paragraph [0081]	1-21
A	----- WO 2011/000389 A1 (HELMHOLTZ ZENTRUM MUENCHEN [DE]; RAZANSKY DANIEL [DE]; NTZIACHRISTOS V) 6 January 2011 (2011-01-06) page 5, line 6 - page 6, line 23 page 27, line 31 - line 32 page 11, line 11 - line 15 page 1, line 13 - line 17	1-21
A	----- B. T. COX, J. G. LAUFER, P. C. BEARD: "The challenges for quantitative photoacoustic imaging", SPIE, PO BOX 10 BELLINGHAM WA 98227-0010 USA, 27 February 2009 (2009-02-27), XP040492002, DOI: 10.1117/12.806788 Introduction Section 4. "The optical inverse problem"	1-21
A	----- XU MINGHUA ET AL: "Photoacoustic imaging in biomedicine", REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS, AIP, MELVILLE, NY, US, vol. 77, no. 4, 17 April 2006 (2006-04-17), pages 41101-041101, XP012092965, ISSN: 0034-6748, DOI: 10.1063/1.2195024 Section 2. Lase-based imaging; page 17, column 2 - page 18, column 2 Section 3. Molecular imaging; page 20 page 19, column 1, paragraph 2	1-21

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/050698

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013109941 A1	02-05-2013	US 2013109941 A1	02-05-2013
		WO 2013063539 A1	02-05-2013

WO 2011038006 A1	31-03-2011	AU 2010298388 A1	10-05-2012
		CA 2810822 A1	31-03-2011
		CN 102781307 A	14-11-2012
		EP 2480126 A1	01-08-2012
		JP 2013505468 A	14-02-2013
		US 2011184277 A1	28-07-2011
		US 2013281842 A1	24-10-2013
		WO 2011038006 A1	31-03-2011

WO 2011000389 A1	06-01-2011	EP 2449362 A1	09-05-2012
		JP 5566456 B2	06-08-2014
		JP 2012531279 A	10-12-2012
		US 2012123256 A1	17-05-2012
		WO 2011000389 A1	06-01-2011

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, 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, KN, KP, KR, 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, UA, UG, US

(72)発明者 リーヒー , マーティン・ジェイ

アイルランド国カウンティ・リムリック , アビーフェール , ザ・ミルストリーム

Fターム(参考) 4C038 KK01 KL05 KL07 KX01

4C601 DE16 EE09 EE10

专利名称(译)	光声层析成像方法和系统		
公开(公告)号	JP2017503614A	公开(公告)日	2017-02-02
申请号	JP2016548167	申请日	2015-01-15
[标]申请(专利权)人(译)	爱尔兰国立大学,戈尔韦		
申请(专利权)人(译)	爱尔兰国立高威大学		
[标]发明人	リーヒーマーティンジェイ		
发明人	リーヒー,マーティン・ジェイ		
IPC分类号	A61B8/13 A61B5/145		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B5/14551 A61B5/1495 A61B2560/0223 A61B1/00 A61B5/14552 A61B5/4848 A61B5/7225 A61B5/7278 A61B2576/00		
FI分类号	A61B8/13 A61B5/14.310		
F-TERM分类号	4C038/KK01 4C038/KL05 4C038/KL07 4C038/KX01 4C601/DE16 4C601/EE09 4C601/EE10		
代理人(译)	小林 泰 竹内茂雄 山本修		
优先权	2014152357 2014-01-23 EP		
其他公开文献	JP6487930B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

描述了一种校准PAI系统的方法 (401-413)。该方法确定人或动物动脉中体素的光通量，并根据这些测量值进行插值，以提供具有所有目标体素的通量值的通量图。包括处理单元 (404)。系统 (404) 存储注量图以供以后用于进行PAI测量。可以基于循环系统的整个动脉部分中的动脉氧饱和度 (SaO2) 相同来确定动脉光通量。[选择图]图4

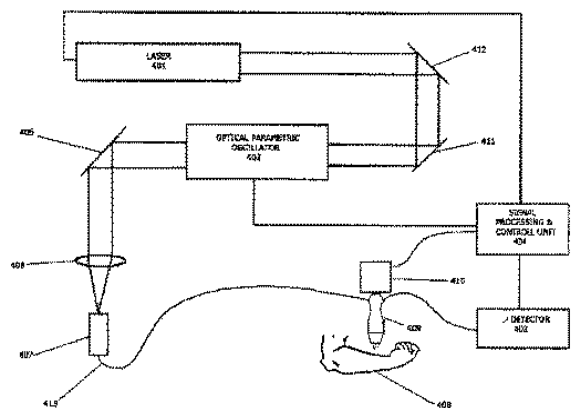


Fig. 4