

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5081992号  
(P5081992)

(45) 発行日 平成24年11月28日(2012.11.28)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl. F 1  
**A 6 1 B 10/00 (2006.01)** A 6 1 B 10/00 E

請求項の数 4 外国語出願 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2011-53502 (P2011-53502)	(73) 特許権者	595006223
(22) 出願日	平成23年3月10日 (2011.3.10)		ナショナル リサーチ カウンシル オブ
(62) 分割の表示	特願2006-16878 (P2006-16878)		カナダ
原出願日	平成12年8月11日 (2000.8.11)		カナダ国, オンタリオ ケー1エー Oア
(65) 公開番号	特開2011-147797 (P2011-147797A)		ール6, オタワ, モントリオール ロード
(43) 公開日	平成23年8月4日 (2011.8.4)	(74) 代理人	100076428
審査請求日	平成23年3月25日 (2011.3.25)		弁理士 大塚 康德
(31) 優先権主張番号	60/155,652	(74) 代理人	100112508
(32) 優先日	平成11年9月24日 (1999.9.24)		弁理士 高柳 司郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100115071
			弁理士 大塚 康弘
		(74) 代理人	100116894
			弁理士 木村 秀二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 術中血管造影を行なうための方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

外科手術の間に冠状動脈バイパスグラフトにおける血流の中を運ばれる蛍光染料の移動を視覚化する装置であって、

前記装置は、

前記蛍光染料を励起するのに適した放射線を放射できる放射手段と、

血管造影画像として前記バイパスグラフト及び近接する本来の冠状動脈内の励起された前記蛍光染料から放射される蛍光放射線を捕捉できるカメラと、

処理手段と、

を含み、

前記カメラは、少なくとも毎秒15画像の速度で画像を取得し、

前記蛍光染料はICGであるか、かつ又は、800から850nmの範囲にピーク吸収及び放射を有し、

前記処理手段は、

(i) 前記バイパスグラフト内で励起された前記蛍光染料によって生成された前記蛍光放射線と関連付けられる画像の相対的なコントラストを定め、

(ii) 分析のための相対的なコントラストが最大の画像を選択し、

(iii) 選択された前記画像を分析して、特定の位置における前記バイパスグラフトの直径と前記バイパスグラフトを通過する血液の流速とを定め、定められた前記直径及び前記流速を前記近接する冠状動脈の直径及び前記近接する冠状動脈を通過する血液の流速

と比較する

ことを特徴とする装置。

## 【請求項 2】

手術の有効性を評価するための装置であって、

血管の血流内を運ばれる蛍光染料を励起するのに適した放射線を放射できる放射手段と

、  
血管造影画像として前記血管内の励起された前記蛍光染料から放射される蛍光放射線を  
捕捉できるカメラと、

手術前後の画像を比較し、前記手術後の画像が、改善された血流を示すより大きい蛍光  
測定値を有する撮像された画素を提供するかを定める処理手段と、

10

を含み、

前記カメラは、少なくとも毎秒 15 画像の速度で画像を取得し、

前記蛍光染料は ICG であるか、かつ又は、800 から 850 nm の範囲にピーク吸収  
及び放射を有する

ことを特徴とする装置。

## 【請求項 3】

前記蛍光測定値は、前記画像の蛍光を示す画素数であることを特徴とする請求項 2 に記  
載の装置。

## 【請求項 4】

前記蛍光測定値は、平均最大蛍光強度であることを特徴とする請求項 2 に記載の装置。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(関連特許出願への相互参照)

この特許出願は、1999年9月24日に提出された米国仮特許出願第60/155, 652号の利益を請求する。

## 【0002】

(発明の技術分野)

この発明は一般的に、動物の心血管系を通る血流を観察するための手順に関する。

## 【背景技術】

30

## 【0003】

(発明の背景)

動物、特にヒトにおける心血管系に影響する疾患および損傷は今日の社会においてあり  
ふれたものである。こうした疾患の1つはアテローム性動脈硬化である。この疾患は、典  
型的には1つまたはそれ以上の動脈が狭くなることによって血管が部分的に塞がれること  
(狭窄)を特徴とする。最も深刻な形態においては、血管は完全に塞がれるところ(閉塞  
)まで狭くなる。冠状動脈において、狭窄および閉塞はしばしば深刻な胸痛およびおそ  
くは心筋梗塞(心臓発作)の形となって現れる。冠状動脈に限らず、アテローム性動脈硬  
化は、末梢脈管構造すなわち腕および脚に血液を循環させる動脈(および静脈)と、頸動  
脈すなわち脳に血液を運ぶ動脈と、頭蓋内動脈すなわち脳内に血液を分配する動脈とも  
影響し得る。

40

## 【0004】

冠状および末梢血管におけるアテローム性動脈硬化の影響を克服するための努力におい  
て一般的に用いられる療法の1つは、バイパスグラフト外科手術である。この手順におい  
ては、血管グラフト、たとえば静脈もしくは動脈または代替的には柔軟な人工管などが、  
本来の血管の狭窄または閉塞部分を血液が迂回できるような態様で外科手術によって挿入  
される。バイパスグラフト外科手術の最もよく知られる例は冠状動脈バイパスグラフト(  
CABG)外科手術であろう。CABGにおいては、一般的に伏在静脈または内胸動脈で  
あるグラフトがそれぞれ患者から採取または切開され、患者の中に配置されることによ  
って血流が狭窄または閉塞血管部分を迂回できるようになる。代替的または付加的には、グ

50

ラフトを用いて血液が大動脈から動脈の狭窄または閉塞部分の下流の場所に直接流れ得るようにしてもよい。

【0005】

少なくとも臨床的改善に関するバイパスグラフトの成功は、処置された血管が短期および長期の両方において閉塞を起こさないままでいられる能力にかなりの部分が依存している。この閉塞を起こさないことは一般的に血管開存性と呼ばれる。外科手術後の数ヶ月間における不十分な開存性はさまざまな要因によるものであると考えられ、中でも次のものが最も重要であると考えられる。すなわち、不十分な血液循環、不十分な冠状動脈の流出、調製中のグラフトの損傷、または不完全な外科手術技術である。

【0006】

近年の心臓外科手術は心筋への外傷を最小化するための戦略に焦点を絞ってきたが、これらの戦略が血管グラフト手順に用いられるときには問題が起こる可能性を増加させ得る。たとえば、現在の外科手術技術では外傷を最小化するために鼓動している心臓においてCABGを行なうことが可能であるが、そこにはその結果得られるグラフトの品質に関する懸念がある。より早い回復、より短い入院期間およびコストの減少の希望と共に、少なくとも左内胸動脈を用いる左前下行枝の血管再生のために、CABG手順の際の制限アクセス切開 (limited access incisions) の用法が開発された。しかし、この方法もまたグラフト品質に関する懸念をもたらした。現に、制限アクセス切開を用いて完了させたグラフトにおける初期の失敗が報告されている。

【0007】

CABG手順に影響するその他の問題点は診断におけるものであり、CABG手順の初期相における狭窄および閉塞血管の比較的遅く不正確な識別 (これらの血管のいくつかは心臓組織内に存在しており、視覚的識別を阻害するため) と、グラフトが完了した後に比較的小さい下流血管を通る血流の程度 (およびより一般的には、グラフトがうまく患部組織への血流を回復させているかどうか) を迅速かつ正確に定められないことを含む。

【0008】

グラフトを含まない療法においても動脈開存性の問題は起こり得る。たとえば、動脈内膜切除中および切除後の頸動脈、神経外科手術中および手術後の頭蓋血管、ならびにAV瘻孔開存性の評価が望ましい腎臓血液透析の状況においては、開存性の評価が望ましい。これらの状況における血液開存性情報はX線技術を用いて得ることができるが、前に述べた不利益は残る。

【0009】

特定の組織またはその一部における血流の程度は一般的に灌流と呼ばれ、これはさまざまな疾患の診断および処置に関連して重要である。たとえば、組織内への望ましくない血流を減少させるよう設計された処置、たとえば腫瘍への血流を止めるなどの状況においては、灌流分析が望ましい。現在のところ、MRIを用いて灌流情報を得ることができるが、この情報は不正確であり、かつ処置が完了した後のみ入手可能である。このため、医者がその同じ手順の間に問題を識別および軽減し、それによってその後の治療手順の必要性を排除できる可能性が減少する。

【0010】

循環系の処置を必要とする別の病気は腎機能不全である。腎機能不全の多くの場合においては、血液透析のための血管アクセスを与えるためにAV瘻孔を生成することが望ましい。瘻孔は外科手術手順によって動脈および静脈を接合することによって生成され、比較的高速の血流を有する血管を与える。X線技術を用いて、適切に機能する瘻孔の生成が可能かどうか、および生成すべき瘻孔の種類を医者が判断するのを助けることができるが、この技術は前述の制限を受ける。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

前述を考慮して、特定の血管、および特にバイパスグラフト手順などの侵襲性手順を受

10

20

30

40

50

けた血管の開存性を医者が評価できるようにする診断手順が必要とされている。また、C A B G 外科手術の初期相において、冠状動脈などの特定の狭窄または閉塞血管の位置を迅速かつ正確に定める方法がさらに必要とされている。加えて、たとえば冠状動脈および末梢脈管構造などにおけるグラフトの下流の血流の程度を評価するための改善された方法、および選択された体組織における血液灌流の程度を定めるためのより正確な方法が必要とされている。また、A V 瘻孔に対する候補血管を識別し、腎臓障害を有する患者において生成すべき瘻孔の種類を定めることに関する情報を得るための改善された手段が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0012】

10

(発明の概要)

この発明は、1つの局面において、有利には血管が処置される侵襲性手順の間に動物の血管の開存性を評定するための方法を提供することによって、前述およびその他の必要性を満たす。この方法は、動物に蛍光染料を投与するステップと、血管部分の少なくとも1つの血管造影画像を得るステップと、少なくとも1つの血管造影画像を評価して血管部分の開存性を評定するステップとを含む。

【0013】

関連する局面は動物の組織の一部における血流を評定する方法を提供し、その組織は侵襲性手順のための候補であるか、侵襲性手順を受けているか、またはそのような手順を受けたものであり、この方法は動物の組織部分を識別するステップと、動物に蛍光染料を投与するステップと、組織部分を通して流れる血液の少なくとも1つの血管造影画像を得るステップと、少なくとも1つの血管造影画像を調べて組織部分における血流を評定するステップとを含む。

20

【0014】

この発明のさらなる局面は、たとえば心臓組織、腫瘍などの体組織の選択された部分がよく灌流される程度を医者が正確に決定できるようにすることによって、不適切(または適切)に灌流された組織の識別および診断を助ける。この方法は、分析される体組織の部分を選択するステップと、患者に蛍光染料を投与するステップと、選択された組織の少なくとも1つの血管造影画像を得るステップと、少なくとも1つの血管造影画像を調べて体組織の選択される部分内の血流の程度を評定するステップとを含む。

30

【0015】

関連する局面において、この発明は、化学薬剤およびその他の提案される療法をそれらの脈管構造に対する影響に関して評価するための方法を提供する。この方法は、選択された脈管構造の第1の血管造影画像を得るステップと、治療用薬剤を投与するステップと、後日に選択された脈管構造の第2の血管造影画像を得るステップと、第1および第2の血管造影画像を比較して、その期間に血管密度に何らかの変化があったかどうかを定めるステップとを含む。

【0016】

この発明の別の局面においては、動物中の、血管化した組織の表面の下にある少なくとも1つの血管(またはその一部)の位置を定める方法が提供される。この方法は、動物に蛍光染料を投与するステップと、組織の表面の下に位置する脈管構造の少なくとも1つの血管造影画像を得るステップと、少なくとも1つの血管造影画像を調べて組織の表面の下にある少なくとも1つの血管の位置を定めるステップとを含む。

40

【0017】

さらなる局面において、この発明は血管の直径を定めるための装置を提供する。より特定のには、この装置は、蛍光染料が蛍光を発するようにさせる放射線を放射する装置と、複数の画素を含む血管造影画像として血管内の蛍光を発する染料によって放射される放射線を捕捉できるカメラと、血管直径に対応する画素の数と測定の予め選択された単位に関連する画素の数とを比較することによって血管の直径を計算するソフトウェアプログラムを含むコンピュータとを含む。

50

## 【0018】

添付の図面およびこの発明の好ましい実施例の以下の詳細な説明を検討することによって、この発明の前述およびその他の特徴および利点が明らかになるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0019】

【図1】この発明の装置の好ましい実施例を概略的な形で例示する図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0020】

(詳細な説明)

この発明の方法は、ここでは一連の処置ステップとして請求および説明する。これらの方法および関連するステップはあらゆる論理的順序で行なわれてもよいことが理解されるべきである。さらに、この方法は単独で行なわれてもよく、またはこの発明の範囲および趣旨から逸脱することなく、ここに示されるそうした方法およびステップの間またはその後、その他の診断手順および以前に施された処置と組合わせて行なわれてもよい。さらに、ここで用いられる動物という用語はヒトを含むがそれに制限されないことが予期される。

10

## 【0021】

この発明の1つの局面において、動物の血管の部分の開存性を分析するための方法が提供される。この方法は、動物に蛍光染料を投与するステップと、血管部分の少なくとも1つの血管造影画像を得るステップと、少なくとも1つの血管造影画像を評価して血管部分の開存性を評定するステップとを含む。

20

## 【0022】

この発明の方法に従ってその開存性が評価され得る血管を例示するものは、冠状動脈、末梢脈管構造、頸動脈、頭蓋内血管およびA V瘻孔を含む。血管開存性の評価は画像を視覚的に検査することによって定性的に行なわれてもよく、また所望であれば、血管直径の測定値を得ることによって定量的に行なわれてもよく、ここで特定の血管部分の内腔は実質的に均一な直径であることが望ましい。

## 【0023】

有利には、血管開存性は侵襲性手順の際に定められてもよい。この発明のこの局面およびその他の局面の目的に対し、侵襲性手順とは脈管構造または組織に直接的または間接的に影響する病気または状態を診断または処置するために、動物の組織において1つまたはそれ以上の切開が行なわれるか、または動物の開口部に器具が入れられる手順である。この侵襲性手順は、それぞれ切開が縫合されるか、または動物から器具が抜かれるまで継続することが理解されるべきである。

30

## 【0024】

例として、この発明のこの局面は、医者が単一の侵襲性手順の際に、処置(たとえばバイパス)の前および後の両方に冠状動脈の血管造影画像を得ることを予期する。この態様で、医者は処置した血管の開存性を迅速に評価できる。これによって医者は処置した血管の問題に気づくと、同じ侵襲性手順の間に治療方策を取ることができ、動物にはその後の治療侵襲性手順に関連する外傷がなくなるため、これは有益である。

40

## 【0025】

この発明の方法を用いることによって利益を受け得る血管部分の例は、(損傷、動脈瘤および/もしくは奇形のための)修復または(冠状動脈もしくは末梢脈管構造の)バイパス、動脈内膜切除、頭蓋内外科手術、A V瘻孔の生成、ならびに内視鏡もしくは関連装置を用いて行なわれる外科手術手順を受けた血管を含むが、これに制限されない。

修復の種類を例示するものは、裂けた血管の縫合または接着による閉鎖と、血管の望ましくない部分を除去し、続いて血管の2つの残りの端部を互いに接合するか、または天然もしくは合成血管グラフトを残りの血管端部に介置しその後接合することによる動脈瘤またはその他の血管奇形の除去とを含むが、それに制限されない。

## 【0026】

50

バイパスは、血管の部分、典型的には狭窄または閉塞部分が迂回を必要とするときに一般的に用いられる。バイパスは、狭窄、閉塞またはその他の問題部分の上流および下流の場所にグラフト血管の端部を取付けることと、狭窄、閉塞またはその他の問題部分の下流の場所において望ましくない血管に比較的健康的な動脈の一端をグラフト（移植）することを含むが、それに制限されない。後者の特定の例の1つは、胸壁からの健康的な動脈の一端を冠状動脈の狭窄または閉塞部分の下流にグラフトする手順である。この発明の方法は、たとえばC A B G外科手術などの冠状動脈のバイパスを含む外科手術において用いられることが好ましい。

【0027】

バイパスが行なわれるときには、吻合すなわち本来の血管とグラフト血管との接合が生成される。吻合の開存性は医者にとって特に重要である。好ましい局面において、この発明の方法は、より好ましくは侵襲性手順の際、最も好ましくは心臓が鼓動したままのときにおける、吻合の開存性の評定を予期する。

【0028】

この発明のさらなる局面は、動物組織の部分における血流を評定するための方法を提供し、ここでその組織は侵襲性手順に対する候補であるか、侵襲性手順を受けているかもしくは受けたものである。後者の場合、処置した血管の下流に位置する脈管構造を通る血流の程度の評価は、医者が処置の成功を評定することを助ける。この方法は、動物組織の部分で識別するステップと、動物に蛍光染料を投与するステップと、組織部分を通して流れる血液の少なくとも1つの血管造影画像を得るステップと、少なくとも1つの血管造影画像を評価して組織部分における血流を評定するステップとを含む。

【0029】

この方法は冠状動脈および末梢脈管構造における血流の評定に有利に用いられてもよく、侵襲性手順の際に用いられることが好ましい。好ましい局面の1つにおいて、この方法は、たとえばバイパスなどの処置を受けたたとえば冠状動脈などの特定の血管の下流に位置する脈管構造の血管造影画像を得ることによって、バイパス手順の成功を評定することを予期する。別の好ましい局面において、この方法は、たとえば末梢血管バイパスなどの処置を受けた特定の末梢血管の下流に位置する脈管構造の血管造影画像を得ることを予期し、その画像は下流脈管構造の上にある皮膚を切開することなく得られる。後者の局面において、処置された末梢血管および/または下流脈管構造は、目的の脈管構造の評定を可能にするような皮膚表面の下の深さに位置することが好ましい。この深さは好ましくは皮膚表面から少なくとも約0.5cm、より好ましくは少なくとも約1cm下である。

【0030】

この発明のこの局面は、筋肉、胃、肝臓、腸、膀胱、食道、肺、腎臓および脳組織を含むがそれに制限されないその他の体組織における血流を評定することをさらに予期する。血管造影画像は、これらの組織の表面の下の、目的の脈管構造の評価を可能にする深さを超えないところから得られてもよい。再び、および好ましくは、この深さは前述の組織のいずれかの表面から少なくとも約0.5cmであり、より好ましくは少なくとも約1cmであり、内視鏡による組織へのアクセスは好ましい経路である。この方法は、たとえば内出血が止まったかどうかを評定する手順などのさまざまな侵襲性手順に関連して用いられてもよい。たとえば、医者は以前に出血潰瘍であったところの出血を外科手術処置がうまく止めたかどうかを容易に定めることができる。

【0031】

この発明の方法はさらに、さまざまな療法を評価する手段を提供し、そうした療法の成功は特定の組織中またはその周囲の血流の程度によって少なくとも部分的に示される。この方法は、選択された組織の第1の血管造影画像を得るステップと、動物に療法（たとえば提案される治療用化合物など）を施すステップと、その後（たとえば数時間、数日または数ヵ月後）に同じ選択された組織の第2の血管造影画像を得るステップと、第1および第2の画像を比較してその組織内の血管密度および/または血流に何らかの変化があったかどうかを定めるステップとを予期する。この方法の用法の1つは、脈管形成剤および抗

10

20

30

40

50

脈管形成剤の評価、ならびにこうした可能な療法の研究にある。たとえば、肺もしくは大腸腫瘍などの腫瘍に入る、および/またはそこを通る血液の流れを減少させることに対する特定の療法の影響がもしあれば、内視鏡を用いてそれを評価してもよい。

【0032】

この発明の別の局面においては、血管化組織の表面の下にある血管、たとえば狭窄もしくは閉塞動脈またはA V瘻孔の生成に適した血管などの位置を定める方法が提供される。この方法は、動物に蛍光染料を投与するステップと、組織の表面の下に位置する脈管構造の少なくとも1つの血管造影画像を得るステップと、少なくとも1つの血管造影画像を調べて組織の表面の下にある少なくとも1つの血管の位置を定めるステップとを含む。

【0033】

この方法は組織表面から少なくとも約0.5cm、および好ましくは少なくとも約1cm下までに位置する血管を容易に視覚化できるため、医者は処置する血管の位置を定める時間を節約することによって、組織表面の下にある狭窄または閉塞血管の位置を定めることを含むバイパスまたはその他の冠状動脈の手順をより少ない時間で完了させることができるだろう。

【0034】

腎機能不全の状況において、この方法は、A V瘻孔の生成に適した動脈および静脈の位置を定める手段、ならびに脈管構造に基づいてどの種類の瘻孔を生成するかを医者が定める助けとなる情報を与える手段を提供する。好ましい局面において、この方法は、目的の脈管構造を露出するために皮膚を切開する必要なく、前述の深さまでのところに位置する末梢脈管構造の血管造影画像を得ることを可能にする。

【0035】

切開なしで得られる血管造影画像は、(バイパスの下流の脈管構造を通る血流を評価することによる)末梢(上側および下側末端)脈管構造バイパスの評定、および(爪床の下に位置する毛管を通る吹出し(blow)流の程度を評定することによる)爪床の内皮機能障害の評定においても有用であり得る。

【0036】

この発明のさまざまな局面に従って得られる血管造影画像は、対象組織内に位置する動脈および静脈の内側の内腔(空間)を示す。比較的太い線は主要な動脈を示し、比較的細い線はより小さい動脈を示す。実質的に均一な太さの線は、アテローム性動脈硬化斑のない血管を示す。それに対し、でこぼこの線または特定の部分において細くなっている線は狭窄の存在を示し、線が途絶えているところは閉塞の存在を示す。

【0037】

さらに別の局面において、この発明は、医者が約30 $\mu$ mおよびそれ以下までの血管の直径を定めることを可能にする高解像度の画像を与える装置および関連する方法を提供する。この発明のこの局面を、以下の段落においてより詳細に考察する。

【0038】

この発明のさまざまな局面に従った画像を得るために、患者に蛍光イメージング剤が投与される。この蛍光剤は、それが目的の脈管構造を通るときにその脈管構造の少なくとも1つの有用な画像を得ることができるように選択されるべきである。蛍光染料は、特定の波長の放射線によって励起されるときに公知の波長の放射線を放射する。励起された染料によって放射される放射線は検出可能であり、放射線を可視画像に変換する好適な装置によって捕捉されてもよい。

【0039】

ここに説明されるような画像を与えるあらゆる蛍光染料が用いられてもよいが、インドシアニングリーン(ICG)(IC-グリーン<sup>TM</sup>、カーディオグリーン(CARDIO-GREEN)<sup>TM</sup>、エイコーン社により販売)、トリカルボシアニン染料の類似要素、およびそれらの混合物が好ましい。ICGは容易に入手可能であり、目の血管造影、心拍出量分析およびその他の表示のためにヒトに投与することが長い間認可されてきたために好ましい。

【0040】

10

20

30

40

50

こうした染料に関する放射線の吸収および放射の両方に対する波長は周知であり、ここには繰返さない。しかし例として、ICGのピーク吸収および放射は800 - 850 nmの範囲にあるため、目的の血管または組織の1つまたはそれ以上の画像を得るためにはこうした波長を放射する放射線源を用いるべきである。

【0041】

典型的に、蛍光剤は薬事上受容可能な担体を含む組成物において投与される。投与される組成物の量および存在する蛍光剤の濃度は、画像における所望の細部の程度を与えるために十分であるべきである。有利には薬剤は組成物の約1から約10 mg/ml、好ましくは約3から約7 mg/ml、より好ましくは約5 mg/mlの量において存在し、担体はそのバランスを構成する。

10

【0042】

薬剤を溶媒化することが有利であるが単に乳化または懸濁してもよい担体は、患者への薬剤の投与を促進するために与えられる。投与は典型的には非経口IV注入またはその他の好適な手段によって行なわれ、ポーラスとしての組成物のIV注入が好ましく、担体は投与の所望のモードを考慮して選択される。

【0043】

用い得る例示的な担体は、水、食塩水、アルコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリソルベート80、ツイーン、リポソーム、アミノ酸、レシチン、硫酸ドデシル、硫酸ラウリル、リン脂質、クレモフォール(Cremophor)、デソキシコレート、大豆油、植物油、紅花油、ごま油、ピーナッツ油、綿実油、ソルビトール、アラビアゴム、モノステアリン酸アルミニウム、ポリオキシエチル化脂肪酸、ポビドンおよびそれらの混合物を含む。担体は水および/または食塩水を含むことが有利である。

20

【0044】

組成物中に薬剤とともに存在してもよい任意の成分は、張性および/またはpH調整剤、たとえばNaOH、HCl、燐酸緩衝液、トリス緩衝液およびその類似物を含む。

【0045】

薬剤を含む組成物はあらゆる好適な調合物において、たとえばバイアルまたはシリンジ中の、使用前に再構成するための凍結乾燥体として、または液体プレミックスとして、最初に与えられてもよい。

30

【0046】

イメージング剤の投与後、目的の脈管構造または組織中に存在し得る薬剤のいずれかを励起できる装置と、こうした薬剤のいずれかから放射される放射線を検出できる装置とが活性化される。各装置は別個のハウジング中に与えられてもよいが、この発明からそれることなくそれらは単一のハウジング中に組合されてもよい。図1を参照すると、薬剤を励起するための装置は、それによって照射される目的の脈管構造または組織3内に位置するいずれかの薬剤が特定の波長の放射線を放射するようにさせる波長の放射線を放射するレーザ1を含むことが有利である。

【0047】

放射の検出を可能にするために十分に薬剤を励起するために好適な放射線を与え得るレーザは当業者に周知であり(例、マグナム3000、ラザリス サンローラン、ケベック、カナダ)、ここでは詳細に説明しない。しかし一般的に、その装置はレーザドライバおよびダイオードを含み、有利には帯域フィルタ5を含む。フィルタ5は、血管に到着する放射線が実質的に均一な波長、すなわち薬剤が蛍光を発するようにさせる波長であることを確実にすることによって、画像品質の最適化を助ける。

40

【0048】

レーザのみによって与えられる照明の範囲は吻合またはその他の比較的大きい領域を放射するのに不十分であるため、レーザは目的の領域を覆うためにレーザ光をそらせる光学部品7を含むことが有利である。例として、7.5 cm x 7.5 cm領域の均一な照射を与える光学部品はほとんどの吻合を照射するために十分であることが見出された。こうし

50

た光学部品は周知であるため、ここでは詳細に説明しない。画像解像度を高めるために比較的小さい領域にレーザ放射線を集中させることが望ましいことがあるため、光学部品は照明の範囲を変動させ得ることが好ましい。

【 0 0 4 9 】

さらなる任意の促進においては、パルス発生器 1 8 などの装置を用いることによって、レーザ出力がパルスにされ、カメラ画像取得速度と同期されてもよい。これによって、画像品質を保持しながら血管または組織が受取るレーザ放射線の量が減少される。

【 0 0 5 0 】

イメージング剤からの放射を検出できる装置および特に好ましい蛍光染料もまた周知である。有利には、CCDカメラ 2 (例、日立KP-M2、KP-M3)などの、ある期間にわたって複数の画像を得ることができるカメラを用いてイメージング剤からの放射を捕捉してもよい。もちろん選択されるカメラは、イメージング剤によって放射される波長の放射線を捕捉できるものであるべきである。好ましくはカメラはこうした画像を少なくとも 1 5 画像 / s e c の速度で、より好ましくは少なくとも約 3 0 画像 / s e c の速度で捕捉すべきである。カメラはまた帯域フィルタ 6 と嵌合されることによって、イメージング剤から放射されたもの以外の放射線の捕捉を防いでもよい。

【 0 0 5 1 】

カメラの焦点合わせは自動または手動手段によるものであってもよい。さらに、所望であれば、カメラは目的の領域を拡大可能にするレンズシステム 8 を含んでもよい。好ましくは、こうしたレンズシステムの使用がレーザに切換えられることによって、レンズシステムが係合されるときにはレーザによって与えられる照明の範囲が対応して減少し、レンズシステムによって与えられる視野を適合する。この協働の結果、解像度が高められる。解像度を高めるために、所望であればレーザおよび / またはカメラに偏光フィルタ 1 4 a 、 1 4 b が嵌合されてもよい。

【 0 0 5 2 】

装置の一部として距離センサ 9 (例、WTA 2 4、ジックオプティックエレクトロニクス社、イーデンプレーリー、MN)が含まれることが有利である。視覚ディスプレイ 9 a を組込むことが好ましいこのセンサは、医者にフィードバックを与えることによって、高品質画像を捕捉するために最適な目的の血管または組織からの距離にレーザおよびカメラを設置できるようにし、それによってその手順の間のカメラの焦点合わせの必要性を最小化する。

【 0 0 5 3 】

カメラとレーザとの相対的な位置決めは、視覚ノイズとも呼ばれる画像明瞭度にも影響し得る。図 1 に示されるとおり、レーザはレーザおよびカメラの軸に関して、好ましくは約 8 5 ° よりも小さく、より好ましくは約 2 0 ° から 7 0 ° である角度にて置かれる。これらの角度で体腔にレーザ放射線を導入することにより、体腔中に存在する液体によって起こる、カメラに入るグレアの量が減少される。

【 0 0 5 4 】

図 1 に示されるとおり、カメラおよびレーザは患者の外側に置かれてもよいが、ここに記載される種類の画像を得るために少なくとも 1 つの内視鏡が用いられてもよいことが予期される。たとえば、この発明のこの局面において、内視鏡は切開および / または体腔を通じて体内に挿入され、目的の領域に近接して位置決めされる。典型的にはレーザファイバである第 1 の器具が内視鏡に挿入され、適切な波長の放射線を与えて対象血管または組織内の予め投与されたイメージング剤のいずれかが検出可能な放射線を放射するようにさせるために用いられる。血管または組織内の放射線を放射する薬剤の画像を得られるようにする第 2 の器具が内視鏡に挿入される。たとえば、結腸鏡検査を行なうために用いられるものなどの CCD カメラに接続された光学装置を、この発明によって予期される内視鏡手順とともに用いるために容易に適合させてもよい。ここに提供される開示を考慮した好適な装置の製造は通常の職人の技術範囲内にあると考えられるため、ここでは詳細に説明しない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 5 】

カメラは捕捉した画像をアナログ - デジタル変換器 1 0 (典型的には P C 1 5 内に位置するカード) に送り、次いで P C 1 5 上で実行する画像捕捉および処理ソフトウェアに通すことが好ましい。(目的の静脈、動脈および/または吻合の内腔に対応する) 蛍光剤のデジタル画像は次いでモニタ 1 1 上に表示され、P C または周辺装置によって、たとえばハードドライブ、光ディスク、磁気テープなどのあらゆる好適な媒体に記録される。カメラはまた画像を直接テレビ 1 2 / V C R 1 3 システムに向けてもよく、画像はリアルタイムで表示されても、および/またはその後の再生のために記録されてもよい。モニタおよび/またはテレビは外科手術装置一式の中に設けられることにより、処置された血管および周囲の血管のさまざまな局面をリアルタイムで見せることを可能にすることが好ましい。また、カメラ、P C および/または V C R にプリンタ 1 6 が接続されることによって 1 つまたはそれ以上の血管造影画像のハードコピーが得られるようにしてもよい。

10

## 【 0 0 5 6 】

アナログ - デジタル変換器は周知である。この装置はその名が示すとおり、カメラが捕捉した一連のアナログ画像をデジタル画像に変換する。画像処理ソフトウェアもまた周知であり、処置された血管および近接する血管を分析できるさまざまなソフトウェアが現在入手可能である。

## 【 0 0 5 7 】

実際には、カメラと、レーザと、ビデオモニタとを外科医に対向して置くことにより、外科医が患者に対してその装置を位置決めするための最大限の空間を有することを確実にすることが好ましい。残りの構成要素はあらゆる便利な場所に置かれてもよい。レーザ、カメラおよび/またはビデオモニタは、最大限の操作性を与えるために x、y および z 軸に沿った動きの自由度を与えかつ配置後に所望の位置に残る 1 つまたはそれ以上の枠組に取付けられることが好ましい。

20

## 【 0 0 5 8 】

好ましい局面において、画像捕捉および処理ソフトウェアは、たとえば血管の処置された部分の直径および処置された部分に近接する本来の血管の端部分などの血管の直径の測定値を与えることができる。この測定値を与えるためにいくつかの異なる方法を用いることができるが、そうした方法の 1 つを以下に述べる。この発明は、カメラが各患者に対する異なる場所に位置決めされること、または 1 人の患者における 1 つよりも多くの血管の画像を得ることを予期するため、ソフトウェアはオペレータが画像画素の特定化された数に対する距離を割当ててを可能にする較正アルゴリズムを含むことが有利である。較正はあらゆる好適な方法を用いて完了され得るが、1 つの方法は、たとえば I C G などの蛍光染料で満たされた公知の内径の毛細管の使用を含む。毛細管中の染料はレーザからの放射によって励起され、カメラによって検出されかつソフトウェアによって処理される、得られる蛍光を発する液体の画像を用いて、毛細管の内径に対応する画素の数に長さを割当てて。

30

## 【 0 0 5 9 】

ソフトウェアは、分析のための最適な画像を選択するさらなる特徴を含むことが好ましい。こうした特徴を有することの必要性は、通常の下条件下における目的の組織または処置された血管を通るイメージング剤の比較的速い流れに基づいている。目的の組織または血管を通る(そこを通過できるものがあれば)イメージング剤の通過のタイミングを正確に定めることはできないため、目的の画像の前および後に取得されるいくつかの先行および後続画像が存在する。ソフトウェアは、1 つの画像と別のものとの相対的なコントラストを定め、この態様で分析のための最大のコントラストを有するフレーム、すなわち目的の血管または組織に薬剤が入り得る場合にはそ、中にイメージング剤が存在して検出可能な放射線を放射しているフレームを選択できることが好ましい。この選択された一連の画像が次いで分析され、特定の場所における処置された(またはあらゆるその他の)血管の直径、ならびに処置された血管および近接する本来の血管を通る血流の速度および量が定められてもよい。

40

50

## 【 0 0 6 0 】

ソフトウェアはまた、処置前および処置後の血管の画像を比較することによって処置部位またはその下流における血液の相対的流速を定めるために用いられてもよい。この比較は、血管の予め選択された部分に関する処置前および処置後の画像中の蛍光の領域（すなわち蛍光染料に関連する画素の数）を計算および比較すること、および/またはこうした画像の各々における血管の予め選択された部分の相対的平均最大蛍光強度を比較することによって達成される。処置後の画像におけるより多数の画素、またはより大きい平均最大蛍光強度のそれぞれは、処置の結果として予め選択された血管部分の血流が改善したことを示す。

## 【 0 0 6 1 】

同様にこの発明は、血管の直径を計算し、かつたとえばアセチルコリンの投与などの刺激の前および後の両方に比較することを可能にする。血管直径の増加はその血管が内皮機能を維持したことを示し、それは今後の血管開存性の正の指標であるため、この比較は重要である。

## 【 0 0 6 2 】

この発明の利点について以下の例によってさらに例示する。ここに示される特定の詳細は、この発明の請求項に対する制限として解釈されるべきではない。

## 【 0 0 6 3 】

(例)

この例は、特定の血管すなわちマウス大腿部動脈およびランゲンドルフ灌流された心臓を通る蛍光染料の流れの観察における、この発明の好ましい装置の用法を示し、また通常の状態および局所的に適用されたアセチルコリンの影響下の両方におけるマウス大腿部血管の直径を定めるこの装置の能力を示す。

## 【 0 0 6 4 】

この例において、蛍光染料（ICG）は（マウスにおける頸静脈挿管を介して：ランゲンドルフ灌流心臓における点滴線を通じて）血管床に注入され、レーザー源（806 nm）からの放射線を用いて励起された。染料によって放射される蛍光（放射線）（830 nm）は、CCDカメラを用いて一連の血管写像として捕捉された。カメラはその血管写像を、血管写像をデジタル化するPC上で実行するアナログ-デジタル変換ソフトウェアに送った。デジタル化された画像は（モニタを見ることによって）定性的にも定量的にも分析された。行なわれた定量的評価の一例は、PC上で実行するサブピクセル端縁検出システムを含むソフトウェアを用いるマウス大腿部動脈直径の決定であった。

## 【 0 0 6 5 】

前述の蛍光イメージング技術は、in vivoのマウス大腿部動脈に用いられた。装置の各構成要素、動物の調製、ICGの注入、および分析法のより詳細な説明を以下の段落に示す。

## 【 0 0 6 6 】

レーザー装置は、平均電流3.95 Aの継続的な波出力を維持するSDL-820レーザーダイオードドライバ（SDL社、サンホゼ、CA）と、SDL-2382-P1レーザーダイオード（SDL社）とを含んだ。レーザーダイオードは、目的の領域を照明してICG染料を励起することにより、イメージングされる領域中の蛍光を誘導するために用いられた。レーザーダイオードが用いられたのは、白熱光源とは異なり、レーザーは狭い周波数範囲の光子を放射するために励起フィルタの必要性および関連する熱損失の問題がなくなるためである。レーザーが放射する波長は限られているため、励起フィルタをなくすことができ、蛍光が改善される。その結果、レーザーダイオードから放射される光のより高い割合がICGによって吸収される波長のものとなる。800DF20帯域フィルタ（オメガオプティカル社、ブラトルバロ、VT）をレーザー光源とともに用いると、806 nm（すなわちICGが励起される波長）において放射される光子を選択的に通すことによって結果が改善されることが見出された。

## 【 0 0 6 7 】

K P - 1 6 0 ビデオカメラ（日立電子株式会社、東京、日本）を用いて血管造影画像を回収した。K P - 1 6 0 カメラを選択したのは、それが電磁スペクトルの近赤外領域（I C G が蛍光を発するところでもある）において高感受性であり、励起された I C G から放射される放射線の捕捉を最適化するためである。I C G 蛍光に関係しない波長のすべてのフォトンを取除くために、カメラに 8 4 5 D F 2 5 帯域フィルタ（オメガオプティカル社、プラトルバロ、V T）を結合した。表面水から生じる鏡面反射率（すなわちグレア）を最小化してカメラに入るのを抑えるために、レーザダイオードは調査の領域に対して 4 5 ° の角度にて位置決めされた。グレアはイメージングの際の視覚ノイズの主要な原因である。

【 0 0 6 8 】

アナログ - デジタル変換器（7 5 2 × 4 8 0 画素、8 ビット画像プロセッサ、モデル P I X C I - S V 4、エピックス（E P I X）社、バッファローグローブ、I L）は、カメラからの複合映像信号出力をデジタル化するために用いられた。

【 0 0 6 9 】

I C G 染料ポールの各 I V 注入の後、一連の 2 6 4 飛び越し画像が毎秒 3 0 の速度で回収された。

【 0 0 7 0 】

マウスは、イソフルレン（オーメダファーマスーティカルプロダクツ（Ohmeda Pharmaceutical Products）、ミシソーガ、ON、カナダ）（医療用空気中に 4 %、4 L / m i n）を用いて誘導箱中で麻酔を誘導することによって調製し、医療用空気（4 0 0 m L / m i n）中に 1 . 5 - 2 . 0 % になるような空気速度でイソフルレンを与えるフェイスマスクの使用によって維持した。実験中、マウスは恒温水ブランケットの上に位置決めされ、直腸温度プローブによって体温がモニタされた。目的の血管のイメージングを促進ために、マウスの胸部、腹部および鼠径部領域をそり、マウスを仰向けに位置決めし、大腿部脈管構造の上の皮膚を切除して目的の脈管構造を露出させた。5 0 U ヘパリン / m L を含む食塩水で満たされた 1 本の伸ばした P E 1 0 管材を用いて頸静脈に挿管した。

【 0 0 7 1 】

マウスを調製した後、I C G の 1 0 μ l ポール I V 注入が施され、その後 5 0 μ l の食塩水の I V 注入が行なわれた。ポールを調製するために、注入の 1 時間以内に 4 μ g / m l の臨床用等級の I C G（カーディオグリーン™）を滅菌水溶性溶剤に溶解した。すべての注入は頸静脈中に確立した挿管を介して施された。食塩水を用いて線にどっと流し、大腿部脈管構造を完全なポールが通過し、鋭い波面が生成されることを確認した。

【 0 0 7 2 】

ウィンドウズ（登録商標）9 5 / 9 8 / N T バージョン 1 . 0 用の X C A P（エピックス社、バッファローグローブ、I L）を用いて画像分析を行なった。画像分析アルゴリズムは次のステップを含んだ。

【 0 0 7 3 】

1 . 目的の血管の選択。

脈管構造の解剖学的構造は動物によって異なる。したがって、目的の領域の選択に対する基準を開発する必要があった。このプロセスはカメラの位置決めから始まった。カメラの視界が大腿部動脈およびその分枝を含むようにカメラを位置決めした。画像分析の目的に対し、目的の血管は、最高の解像度および通常 3 次または 4 次の最大の程度の分枝を与える大腿部動脈および分枝であった。

【 0 0 7 4 】

2 . 較正。

イメージングされる領域に関するカメラの位置決めは各動物によって異なるため、回収される各画像に対してカメラを較正する必要があった。I C G で満たした小さい直径（3 2 0 μ m）の毛細管（T S P 3 2 0 4 5 0、ポリマイクロテクノロジーズ（Polymicro Technologies）、L L C、フェニックス、A Z）を用いて画像を較正した。イメージ処理ソフトウェアは、画素座標の組の特定化およびこれらの座標間の距離へのユーザが定めた値

10

20

30

40

50

の割当を可能にする組込み較正機能を含む。ソフトウェアの端縁検出器を用いて、毛細管中で蛍光を発する染料の端縁の座標を定めた。次いで、ミクロンでの毛細管の内径をこれらの点の間の距離の「長さ」に割当てた。これはソフトウェアの組込み特徴であるため、画像のすべてのフレームにおけるその後の測定値はすべて画素単位ではなくミクロンで示された。

【0075】

カメラの動きまたはその他の確率的現象による歪みを防ぐために、すべての画像は較正された。この技術の利点は、血管を測定するために用いられるのと同じ方法を用いて較正装置を測定し、較正装置が血管と同じ光学条件下で同じフレームにおいて測定されることである。

10

【0076】

3. サブピクセルエッジヤ (edger) を用いる直径の測定。

すべての血管直径は組込みサブピクセルエッジヤを用いて測定した。

【0077】

4. 端縁強度に基づくフレームの選択。

ICG画像の分析は、分析のためのフレームの選択を必要とする。フレームを選択する必要があるのは、画像取得の速度に対して大腿部動脈を通るICG流の速度が速いからである。その結果、イメージングされる領域においてICGが検出可能になる前および後にフレームの先行および後続シーケンスが取得される。ソフトウェア中の端縁検出器によって自動的に計算される端縁強度は、端縁の相対的強度の測定値、すなわち端縁の片側における画素の値の、他方側におけるそれらの値に対する比である。その比はコントラストが最大のときに最高になり、それはICG蛍光の最大強度に対応する。測定された血管は2つの端縁を有するため、端縁強度の積が最大である10個のフレームが分析のために選択された。

20

【0078】

上記が完了した後、前述のとおり血管の直径および標準誤差が計算された。対にした値に対するスチューデントのt-検定を適用して、測定間の統計的有意性を定めた(有意性の境界、 $p = 0.01$ )。

【0079】

マウス(大腿部動脈)における異なる大きさの血管の影響の予備データを表に示す。このデータは、低濃度のアセチルコリン( $0.01 \mu M$ )が適用される时候にも小さい血管(例、58ミクロン)における変化をモニタできることを確かにする。

30

【0080】

【表1】

アセチルコリンの影響

アセチルコリン濃度	血管直径 (ミクロン)				
	対照	0.01 $\mu M$	.01 $\mu M$	1.0 $\mu M$	10.0 $\mu M$
1次	92.7 ± 1.2	58.2 ± 1.3	61.5 ± 1.7	58.3 ± 1.5	64.6 ± 1.5
2次	69.4 ± 0.3	67.0 ± 1.3	75.1 ± 1.2	90.0 ± 1.8	75.0 ± 1.4
3次	57.5 ± 0.7	42.9 ± 0.6	44.9 ± 0.6	47.1 ± 1.2	42.9 ± 0.8

40

$p < 0.05$

【0081】

前述は、この発明が血管を通る血液の流れを観察し、血管の直径を定め、かつアセチルコリンの投与後の血管の反応性の変化をモニタすることができることを示す。

【0082】

特許、特許出願および出版物を含む、ここに示されるすべての参考文献をここに全体的

50

に引用により援用する。さらに、他に示さない限り、ここでの単一の構成要素、構造またはステップに対する参照は、1つよりも多くのこうした構成要素、構造またはステップ、すなわち少なくとも1つまたは1つもしくはそれ以上を含むものとして解釈されるべきである。

【0083】

この発明について、好ましい実施例を強調しながら説明したが、通常の当業者には、この好ましい実施例の修正形が用いられてもよく、この発明はここに特定的に説明される以外の態様で行なわれてもよいことが意図されることが明らかになるであろう。したがってこの発明は、添付の請求項によって定められるこの発明の趣旨および範囲内に含まれるすべての変更形を含む。

【図1】

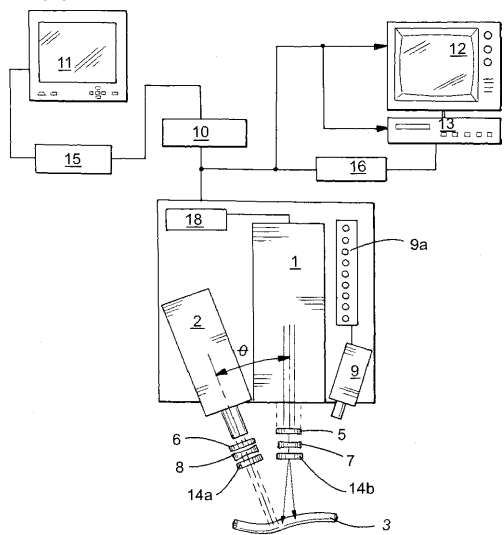


Fig. 1

## フロントページの続き

- (74)代理人 100130409  
弁理士 下山 治
- (74)代理人 100146293  
弁理士 西川 恵雄
- (72)発明者 ドカーティエ, ジョン・シイ  
カナダ、アール・3・ジェイ 2・ジイ・2 マニトバ州、ウィニペグ、オーバーデール・ストリート、277
- (72)発明者 ヒュウコ, マーク  
カナダ、アール・3・エム 1・エイ・4 マニトバ州、ウィニペグ、ジェシー・アベニュー、636
- (72)発明者 マンガット, ガーブリート  
カナダ、エル・4・シイ 8・エヌ・5 オンタリオ州、リッチモンド・ヒル、サマセット・クレッセント、29
- (72)発明者 フラワー, ロバート・ダブリュ  
アメリカ合衆国、21030 メリーランド州、ハント・バレー、デルウッド・コート、11
- (72)発明者 チャリ, セシャドリ・エム  
カナダ、エム・9・ピィ 6・エイチ・5 オンタリオ州、トロント、プリンセス・オブ・ウェールズ・コート、5

審査官 小田倉 直人

- (56)参考文献 特表平11-509748(JP,A)  
特表平10-506550(JP,A)  
国際公開第99/047940(WO,A1)  
特開平2-200237(JP,A)  
特開平6-335451(JP,A)  
特開平7-222712(JP,A)  
特開平5-264232(JP,A)  
特開平7-79955(JP,A)  
特開昭62-266025(JP,A)  
特開平4-297236(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61B 10/00

专利名称(译)	用于执行术中血管造影的方法和设备		
公开(公告)号	<a href="#">JP5081992B2</a>	公开(公告)日	2012-11-28
申请号	JP2011053502	申请日	2011-03-10
[标]申请(专利权)人(译)	加拿大国家研究委员会		
申请(专利权)人(译)	加拿大国家研究理事会		
当前申请(专利权)人(译)	加拿大国家研究理事会		
[标]发明人	ドカーティーンジョンシイ ヒュウコマーク マンガットガープリート フラワーロバートダブリュ チャリセシャドリエム		
发明人	ドカーティーン, ジョン・シイ ヒュウコ, マーク マンガット, ガープリート フラワー, ロバート・ダブリュ チャリ, セシャドリ・エム		
IPC分类号	A61B10/00 A61B5/00 A61B1/00 A61B5/026 A61B5/0275		
CPC分类号	A61B5/0261 A61B5/0275		
FI分类号	A61B10/00.E		
代理人(译)	大冢康弘 下山 治		
优先权	60/155652 1999-09-24 US		
其他公开文献	JP2011147797A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

要解决的问题：提供评估已经过侵入性手术（如旁路移植手术）的血管通畅率的方法，以及评估移植下游血流量的方法。解决方案：一种装置包括激光器1，其发射波长的辐射，其使得位于由此照射的脉管系统或感兴趣组织内的任何试剂发射特定波长的辐射，以激发荧光成像剂。能够在一段时间内获得多个图像的相机，例如CCD相机2，可用于捕获来自成像剂的发射。带通滤波器6防止捕获除成像剂发射的辐射之外的辐射。距离传感器9包括视觉显示器9a，其向医师提供反馈，使得激光器与感兴趣的血管相距一定距离，该距离对于捕获高质量图像是最佳的。Z

		血管直径 (ミロン)				
アセチルコリン 濃度	対照	0.01 μM	0.1 μM	1.0 μM	10.0 μM	
1次	92.7 ± 1.2	58.2 ± 1.3	61.5 ± 1.7	58.3 ± 1.5	64.6 ± 1.5	
2次	69.4 ± 0.3	67.0 ± 1.3	75.1 ± 1.2	90.0 ± 1.8	75.0 ± 1.4	
3次	57.5 ± 0.7	42.9 ± 0.6	44.9 ± 0.6	47.1 ± 1.2	42.9 ± 0.8	