

(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2017-517305

(P2017-517305A)

(43) 公表日 平成29年6月29日(2017.6.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/12 (2006.01)	A 6 1 B 8/12	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/1459 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 1	4 C 6 0 1
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 0 0 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2016-565382 (P2016-565382)  
 (86) (22) 出願日 平成27年4月29日 (2015. 4. 29)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年12月26日 (2016. 12. 26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/028342  
 (87) 国際公開番号 W02015/168319  
 (87) 国際公開日 平成27年11月5日 (2015. 11. 5)  
 (31) 優先権主張番号 61/985, 905  
 (32) 優先日 平成26年4月29日 (2014. 4. 29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500039463  
 ボード・オブ・リーゼンツ, ザ・ユニバーシテイ・オブ・テキサス・システム  
 アメリカ合衆国、テキサス・78701、オースティン、ウエスト・セブンス・ストリート・201  
 (74) 代理人 110002077  
 園田・小林特許業務法人  
 (72) 発明者 リウ, ハンリー  
 アメリカ合衆国 テキサス 76012, アーリントン, ヒラリー レーン 1112

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 下層組織異常検出のためのシステム及び方法

(57) 【要約】

画像診断装置は、下層組織異常の位置特定及び診断を支援する、超音波トランスデューサと周波数ドメイン拡散光イメージング(FD-DOI)を使用するプローブを含む。一態様によれば、画像診断装置は、既存の超音波トランスデューサと共に利用できるクリップ式キャップに関する。本明細書に記載の画像診断装置は、前立腺組織中の高悪性度癌が強く疑われる領域への画像誘導針生検に利用しうるだけでなく、早期の又は限局性の前立腺癌に対する冷凍療法、光線力学療法、及び小線源療法にも利用しうる。

【選択図】 図 1

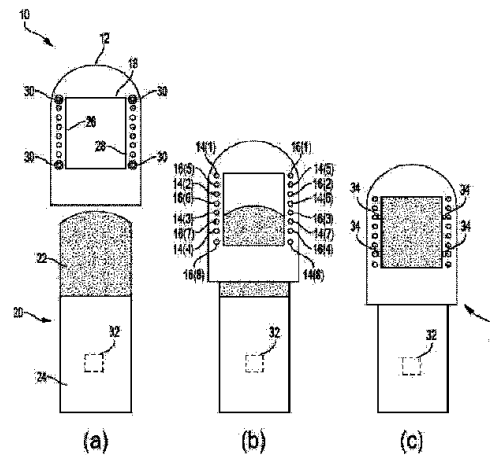


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

超音波トランスデューサキャップ(10)であって、超音波トランスデューサ(22)を補完する内部空洞を有する中空体(12)を備え、前記中空体(12)は、

前記中空体(12)の長さに沿って配置され、前記中空体(12)内の超音波トランスデューサ(22)と直腸壁(62)との間に、遮られない見通し線を提供する前記中空体(12)の長さに沿って配置された、超音波トランスデューサ切り欠き(18)、

前記超音波トランスデューサ切り欠き(18)の第1エッジ(26)に沿って配置された第1の発光器(14)、及び

前記超音波トランスデューサ切り欠き(18)の第2エッジ(28)に沿って配置された第1の光検出器(16)

を備える、超音波トランスデューサキャップ(10)。

## 【請求項 2】

前記第1の光検出器(16)に隣接して配置された第2の発光器(14)、及び

前記第1の発光器(14)に隣接して配置された第2の光検出器(16)

を更に備える、請求項1に記載の超音波トランスデューサキャップ(10)。

## 【請求項 3】

前記中空体(12)の外表面に配置された接触感知電極(30)

を更に備える、請求項1に記載の超音波トランスデューサキャップ(10)。

## 【請求項 4】

前記接触感知電極(30)は、前記第1の発光器(14)及び前記第1の光検出器(16)のうちの1つを取り囲むリングである、請求項3に記載の超音波トランスデューサキャップ(10)。

## 【請求項 5】

下層組織異常を検出する階層的な方法(100)であって、

プローブ(5)であって、

組織(64)に関する解剖学的データを収集するための超音波トランスデューサ(22)、

前記組織(64)の第1の位置の中へ光(66)を放射するため、前記超音波トランスデューサ(22)の近傍に配置された第1の発光器(14)、及び

前記第1の発光器(14)から前記組織(64)の第1の位置の範囲内へ放射された光(66)を検出するため、前記超音波トランスデューサ(22)の近傍に配置された第1の光検出器(16)

を備えるプローブ(5)に、直腸壁(62)を接触させること、

前記超音波トランスデューサ(22)から、前記組織(64)の解剖学的構造に関する超音波データを収集すること、

前記第1の発光器(14)から前記組織(64)の中へ光(66)を放射すること、

前記第1の光検出器(16)により、前記組織(64)に関する光散乱データを収集すること、

前記超音波データと前記光散乱データを再構成して、前記組織(64)の前記解剖学的構造を前記光散乱データに関連付けること、

前記再構成されたデータを幾何学的クラスタ(80)に分割すること、

大きな光散乱を有する疑わしいセグメント(60)を特定するため、前記幾何学的クラスタ(80)を分析すること、

大きな光散乱を有する前記疑わしいセグメント(60)を更に小さな幾何学的クラスタ(80)に分割すること、及び

大きな光散乱を有する領域の位置を精密にするため、前記更に小さな幾何学的クラスタ(80)を分析すること

を含む方法(100)。

## 【請求項 6】

10

20

30

40

50

前記再構成することは、前記幾何学的クラスタ(80)が画定される有限要素法メッシュを定義することを含む、請求項5に記載の方法(100)。

【請求項7】

前記幾何学的クラスタ(80)及び前記更に小さな幾何学的クラスタ(80)を分析することは、大きな光散乱を有する疑わしいセグメント(60)を特定するため、半値全幅分析を使用することを含む、請求項5に記載の方法(100)。

【請求項8】

前記再構成されたデータを幾何学的クラスタ(80)に分割することは、初期の幾何学的クラスタ空間を選択すること、並びに、前記初期の幾何学的クラスタ空間を大きくするため、大きくなった幾何学的クラスタ空間に対して、x、y及びz方向のうちの一又は複数  
10  
の長さを増やすことを繰り返すこと、更に、前記超音波データと光散乱データを再び再構成することを含む、請求項5に記載の方法(100)。

【請求項9】

前記疑わしいセグメント(60)を更に小さな幾何学的クラスタ(80)に分割することは、初期の更に小さな幾何学的クラスタ空間を選択すること、並びに、前記更に小さな幾何学的クラスタ空間を大きくするため、小さくなった幾何学的クラスタ空間に対して、  
20  
x、y及びz方向のうちの一又は複数の長さを増やすことを繰り返すこと、更に、前記超音波データと光散乱データを再び再構成することを含む、請求項5に記載の方法(100)。

【請求項10】

前記プローブ(5)は、接触感知電極(30)と直腸壁(62)との間の接触を検出する前記接触感知電極(30)を更に備える、請求項5に記載の方法(100)。

【請求項11】

前記プローブ(5)は、前記プローブ(5)に関する配向データを提供する加速度計(32)を更に備える、請求項5に記載の方法(100)。

【請求項12】

下層組織異常を検出するためのシステム(8)であって、  
組織(64)に関する解剖学的データを収集するための超音波トランスデューサ(22)、  
30

前記組織の第1の位置の中へ光(66)を放射するため、前記超音波トランスデューサ(22)の近傍に配置された第1の発光器(14)、及び

前記第1の発光器から前記組織の第1の位置の範囲内へ放射された光(66)を検出するため、前記超音波トランスデューサの近傍に配置された第1の光検出器(16)

を備えるプローブ(5)と、

光散乱データを取得するため、前記プローブ(5)に連結された酸素濃度計(40)であって、

前記第1の発光器(14)に光を提供する第1の光ファイバ(46)、及び

前記第1の光検出器(16)から散乱光(68)を受け取る第2の光ファイバ(48)  
40

を備える酸素濃度計(40)と、

前記超音波トランスデューサ(22)からのデータと前記酸素濃度計(40)からのデータを再構成して、両データセットを関連付けるプロセッサ(50)と

を備えるシステム(8)。

【請求項13】

前記酸素濃度計(40)に連結され、前記組織(64)の第2の位置の中へ光(66)を放射するため、前記超音波トランスデューサ(22)の近傍に配置された第2の発光器(14)、

第4の光ファイバ(48)を介して前記酸素濃度計(40)に連結され、前記第2の発光器(14)から前記組織(64)の第2の位置の範囲内へ放射された光(66)を検出するため、前記超音波トランスデューサの近傍に配置された第2の光検出器(16)、  
50

前記第 1 及び第 2 の発光器 ( 1 4 ) に光 ( 6 6 ) を連続的に分散するため、前記酸素濃度計 ( 4 0 ) と前記第 1 及び第 2 の発光器 ( 1 4 ) との間に配置された第 1 の光スイッチ ( 4 2 )、及び

前記第 1 及び第 2 の光検出器 ( 1 6 ) から前記散乱光 ( 6 8 ) を連続的に受け取るため、前記酸素濃度計 ( 4 0 ) と前記第 1 及び第 2 の光検出器 ( 1 6 ) との間に配置された第 2 の光スイッチ ( 4 4 )

を更に備える、請求項 1 2 に記載のシステム ( 8 )。

【請求項 1 4】

前記第 1 の光検出器 ( 1 6 ) の近傍に配置された超音波基準点 ( 3 4 )、

前記プローブ ( 5 ) に関する配向データを提供するためプローブ本体 ( 2 4 ) 内に配置された加速度計 ( 3 2 )

を更に備え、前記超音波基準点 ( 3 4 ) 及び前記加速度計 ( 3 2 ) からの情報は、前記超音波トランスデューサ ( 2 2 ) からの解剖学的データと前記酸素濃度計 ( 4 0 ) からの前記光散乱データを関連付け、前記解剖学的データ及び前記光散乱データの位置情報を提供する、請求項 1 2 に記載のシステム ( 8 )。

【請求項 1 5】

接触感知電極 ( 3 0 ) と直腸壁 ( 6 2 ) との間の接触を検出する中空体 ( 1 2 ) 上に配置された前記接触感知電極 ( 3 0 ) を更に備える、請求項 1 2 に記載のシステム ( 8 )。

【請求項 1 6】

前記接触感知電極 ( 3 0 ) は、前記第 1 の発光器 ( 1 4 ) 及び前記第 1 の光検出器 ( 1 6 ) のうちの 1 つを取り囲むリングである、請求項 1 5 に記載のシステム ( 8 )。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[ 0 0 0 1 ] 本願は、2014年4月29日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 9 8 5 , 9 0 5 号に対する利益を主張するもので、その全内容は参照により本願に組み込まれる。

【0002】

連邦政府資金による研究の記載

[ 0 0 0 2 ] 本発明は、国立衛生研究所 ( N I H ) による承認 R 0 1 C A 1 3 8 6 6 2 及び国防総省 ( D O D ) による承認 W 8 1 X W H - 0 9 - 1 - 0 4 0 6 に基づく、政府の支援により完成された。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【0003】

発明の分野

[ 0 0 0 3 ] 本発明は概して、前立腺癌のスクリーニング及び診断のための新しい画像診断装置及びシステムに関する。一態様によれば、本発明は、下層組織異常の位置特定及び診断を支援する、超音波トランスデューサと周波数ドメイン拡散光イメージング ( F D - D O I ) を使用するプローブに関する。別の態様によれば、本発明は、既存の超音波トランスデューサと共に容易に利用できるクリップ式キャップに関する。本明細書に記載の画像診断装置は、前立腺組織中の高悪性度癌が強く疑われる領域への画像誘導針生検に利用しうるだけでなく、早期の又は限局性の前立腺癌に対する冷凍療法、光線力学療法、及び小線源療法にも利用しうる。概して、画像診断システムは、( 1 ) 悪性度の高い前立腺癌の早期発見、( 2 ) 疑わしい病変の癌病期分類、( 3 ) 長期モニタリング及びアクティブサーベイランス、( 4 ) 不必要な生検手技の低減、( 5 ) 最も効果的で最も侵襲の少ない治療の選択、( 6 ) 医療システムに対する負荷の軽減、及び( 7 ) 患者の生活の質 ( Q O L ) の改善、に利用できる。本装置は、前立腺癌の細胞形態学の間接的な評価基準をもたらし、悪性度の高い前立腺癌の *i n v i v o* 細胞形態学の長期的変化の理解を深めるデータを提供し、これにより最終的にはアクティブサーベイランスに使用して過剰治療を回避しうる。

10

20

30

40

50

## 【背景技術】

## 【0004】

[0004] 男性の6人に1人は前立腺癌(PCa)と診断されている。2014年には、233,000人以上の男性がPCaと診断され、およそ30,000人がこの疾患で死亡すると予測されている。理想的には、進行の遅い低リスクPCaの診断と悪性度の高い高リスクPCaの診断が共により正確であったならば、低悪性度PCaは過剰な治療を行わず、アクティブサーベイランスで安全に経過観察することができ、一方、高悪性度癌は適切なきに効果的に治療することができる。このように、低リスクな低悪性度PCaの過剰な治療は回避可能であり、癌患者に対する医学的、身体的、及び精神的な負荷に加えて、医療システムにおける経済的負荷をも軽減しうる。また、低リスクPCaを正確に検出することで、インポテンス又は失禁、或いはその両方など、治療後の重篤な副作用を回避することができる。しかしながら、PCaに対する現在の臨床診断は、経直腸超音波(TRUS)ガイド下の針生検に依存している。PCaの検出に対するTRUSの感度及び特異度は充分には有効でないことが証明されているため、TRUSは前立腺の針生検をガイドするためのナビゲーションツールの役割を果たしているにすぎない。現在の診断針生検は、どちらかというところ「目隠しされた状態」で行われている。生検試料は、生検される病変が悪性度の高い癌である可能性が高いか否かを知ることなく、ほとんど目隠しされた状態で収集されている。医用画像では、PCaを画像化するため、MRIガイド下針生検を含め多数の技術が開発されている、或いは開発中であるが、臨床医が悪性度の高いPCaと無痛性のPCaを識別することを可能にする、正確で持ち運び可能な画像ツールはまだない。したがって、悪性度の高いPCaの検出を改善する、信頼度の高い画像化手段を探究するため、更なる研究及び技術開発が緊急に必要とされている。

10

20

## 【0005】

[0005] 近赤外分光法(NIRS)は、670~900nmの間の2つ以上の波長が使用して、生体内での酸化ヘモグロビン(HbO)、脱酸素化/還元ヘモグロビン(HbR)の濃度、及び光の散乱を定量化する光学分光技術である。MRIと比較して、NIRS技術は持ち運び可能であり、体動アーチファクトに影響されにくく、被検者の体格に制限されず、大勢の患者に対して使用可能であるだけでなく、診察室での測定にも適している。しかも、拡散光トモグラフィ(DOT)は拡散理論に基づいており、画像を形成するためマルチチャンネルNIRSデータを処理することができる。DOTは、光が伝達される方法に応じて、時間ドメイン(TD)、周波数ドメイン(FD)、及び連続波(CW)フォーマットに分類できる。拡散理論に基づいて、TD-DOTとFD-DOTによって光の吸収( $\mu_a$ )と光の散乱( $\mu_s'$ )の定量化が可能になるが、CWシステムではこれら2つの光量( $\mu_a$ 及び $\mu_s'$ )を分離することはできない。しかしながら、FD-DOTは、TD-DOTと比較して大幅な低コストとデータ収集の迅速性により、癌研究では頻繁に使用されている。そのため、過去20年間にわたり、ヒトの乳房組織の特性を明らかにするため、また、乳癌を発見/診断するため、FD-DOTは様々なグループによって膨大な量の研究がなされてきた。近年の報告によれば、DOTはマンモグラフィ上の高濃度組織における病変の検出、悪性病変と良性病変との識別、及びネオアジュバント化学療法の影響の理解にかなり有望であることが示唆されている。

30

40

## 【0006】

[0006] それに比べ、DOTによるPCaの研究は極めて限定的であった。実際には、正常なヒトの前立腺で基準となる $\mu_a$ 及び $\mu_s'$ の値を収集することは困難であるが、その理由の一端は、ヒトの前立腺に非侵襲で到達しうる適切な画像ツールがなかったことにある。近年の研究では、TRUSプローブに連結されたDOTは、侵襲性を最小限に抑えたアプローチであるため、癌の位置がわかっている場合には、PCaの診断向上に有望であることが報告されている。しかしながら、この方法の弱点は、PCaの位置をあらかじめ知っていなければならないことで、これは現在のTRUS撮像施設では実現されていない。

## 【0007】

50

【0007】 癌組織は周辺組織よりも脈管構造が発達しているため、腫瘍中のヘモグロビンベースの吸収はDOTに光学的なコントラストをもたらす。複数の波長で撮影すると、DOTは、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、及び水などの発色団の濃度を測定することができる。乳癌の検出及び診断へのDOTの利用は、20年近くにわたり広範囲に研究されてきた。しかしながら、DOTを利用した前立腺癌の検出に関する研究は、乳癌検出に対して行われてきた研究と比べると、相対的に限定されたものであった。これまでのex-vivo研究では、ヒトの正常な前立腺組織と癌との間には含水量に差があることが報告されている。近年のレビュー論文により、選択的な波長でのヒトの前立腺癌組織の光学的特性の包括的な概要が明らかになっている。特に、参考文献に挙げられている幾つかの論文によれば、前立腺癌組織の光の散乱は正常な前立腺組織よりも高いことが示されている。近年の幾つかの研究では、経直腸DOTは前立腺癌の検出及び診断のための有力な画像ツールでもあると報告されている。

10

## 【0008】

【0008】 DOT装置は動作原理に基づいて、1)時間分解システム、2)周波数ドメインシステム、及び3)連続波(CW)システムの3つに分割されうる。測定は、透過配置、反射配置、又はその両方で行われる。時間分解システムは、光子計数又はゲート撮像に依存するが、これにより組織を通る光子の飛行時間がわかる。しかしながら、これらのシステムは、CWシステムと比較して高価である。周波数ドメインシステムは、一般的に無線周波数範囲(100MHz)内でレーザー光を変調し、検出された信号の振幅及び位相シフトを測定する。CWシステムは、データ収集において最も単純で、最も早く、最もコスト効果の高いシステムで、データ収集は画像化のためビデオレートで実行可能である。しかしながら、CWシステムは反射/透過光の強度のみを測定するため、組織の散乱効果から吸収特性を分離することができない。

20

## 【0009】

【0009】 前立腺癌検出用に、経直腸DOTが優れた再構成画像を提供できるようにするためには、適切な解を見出せるように障害物は認識されなければならない。主要な障害物の1つは、測定位置と密接な関係にあるヒトの直腸で、ここでは空間は限定されている(限られた数のオプトードしか実装できない)。しかも、DOTの反射配置しか利用できない。組織内の光の散乱の性質を考えると、DOTは低い空間分解能に悩まされる。通常、反射配置を利用して行われる測定では、透過配置で行われる測定で一般的に得られる優れた空間分解能を実現することはできない。空間分解能を改善する1つの方法は、DOTをMRIや超音波などの他の画像化技法と組み合わせることである。特に、前立腺癌を画像化するために、TRUSとDOTを組み合わせたプローブがこれまで研究されており、DOT画像再構成で未知の部分の数を減らすため、超音波からの解剖学的情報が利用されている。TRUS-DOTを組み合わせた方法は、再構成されたDOT画像の精度を改善するが、この方法は、前立腺癌病変の位置を見つけるTRUSの能力に大いに依存している。TRUSの前立腺癌検出の精度が低く、各領域は均一であるとみなされているという事実を踏まえると、前立腺癌の再構成されたDOT画像には誤りがありうる。

30

## 【発明の概要】

## 【0010】

【0010】 本発明はとりわけ、1)必要となる光ファイバ及び接触感知ワイヤをすべて収納し、既存の臨床TRUSプローブの上に容易にクリップされるTRUS一体型FD-DOI(TRUS/FD-DOI)キャップ、並びに、2)区分的なクラスタ再構成アプローチと、TRUSから収集された前立腺に関する解剖学的情報とを結びつけるハイブリッド再構成技法を提供する。

40

## 【0011】

【0011】 本発明は、クラスタが所定の空間内の一群のノード/ボクセルとして定義されるクラスタリングの階層的スキームを利用する。階層的なクラスタリングを利用することにより、関心領域(ROI、例えば、前立腺)は部分的に不均一な媒体に変換可能で、その中で検索可能であり、更に癌と考えられる病変が再構成されうる。DOTの逆問題

50

は、画像ドメイン内でクラスタサイズを変えることによって、複数のステップで解決される。DOTでの複数ステップ再構成は、周波数ドメイン研究に基づく乳癌検出で早くから報告されている。再構成画像の品質を更に改善するために、更に多くのステップが利用された後、再構成の第1のステップで吸収体のサイズと位置が部分的に、或いは大まかに推定されると考えられている。しかしながら、TRUS-DOTシナリオでは、多層組織組成、反射率測定配置、測定回数の限界によって、特に超音波では前立腺癌病変（又は複数の病変）を特定できないため、第1ステップの大まかな再構成は前立腺癌を効果的に検出することができない。したがって、前立腺癌の画像化の有効性と精度を改善するには、DOTの画像ドメインの区分的な分割を使用することができる。このドメインは異なる光学特性を有するバラバラなサブドメインからなると考えられている。

10

【0012】

[0012] 具体的には、本発明は、ヒトの前立腺の画像ドメインの区分的な分割を逆計算で示している。DOTを使用することにより、区分的な分割と確実な事前の(hard-prior)解剖学的情報とを結合してDOT画像を再構成することが可能である。

【0013】

[0013] 一態様では、本発明は、超音波トランスデューサを補完する内部空洞を有する中空体を含む超音波トランスデューサキャップを含む。中空体は、中空体内の超音波トランスデューサと直腸壁との間に、遮られない見通し線を提供する中空体の長さに沿って配置された超音波トランスデューサ切り欠きを含む。中空体はまた、超音波トランスデューサ切り欠きのエッジに沿って配置された一又は複数の発光器、及び超音波トランスデューサ切り欠きのエッジに沿って配置された一又は複数の光検出器を含みうる。幾つかの態様では、中空体は、組織との接触を検出するため、中空体の外表面に配置された接触感知電極を含む。

20

【0014】

[0014] 一態様では、本発明は、下層組織異常を検出する階層的クラスタリング手法を含む。本方法は、直腸壁とプローブを接触させることを含み、プローブは組織に関する解剖学的データを収集するための超音波トランスデューサ、組織の第1の位置に光を放射するため、超音波トランスデューサの近傍に配置された第1の発光器、及び組織の第1の位置の範囲内の第1の発光器から放射された光を検出するため、超音波トランスデューサの近傍に配置された第1の光検出器を含む。本方法は更に、組織の解剖学的構造に関する超音波データを収集するために超音波トランスデューサを使用すること、第1の発光器から組織へ光を放射すること、第1の光検出器で組織に関する光散乱データを収集すること、超音波データと光散乱データを再構成して、組織の解剖学的構造を光散乱データに関連付けること、再構成されたデータを幾何学的クラスタに分割すること、大きな光散乱を有する疑わしいセグメントを特定するため幾何学的クラスタを分析すること、大きな光散乱を有する疑わしいセグメントを更に小さな幾何学的クラスタに分割すること、及び、大きな光散乱を有する領域の位置を更に正確に特定するため、更に小さな幾何学的クラスタを分析すること、を含む。

30

【0015】

[0015] 一態様では、本発明は、下層組織異常を検出するシステムを含む。システムは、酸素濃度計とプロセッサに連結されたプローブを含む。プローブは、組織に関する解剖学的データを収集するための超音波トランスデューサ、組織の第1の位置に光を放射するため、超音波トランスデューサの近傍に配置された第1の発光器、及び組織の第1の位置の範囲内の第1の発光器から放射された光を検出するため、超音波トランスデューサの近傍に配置された第1の光検出器を含む。酸素濃度計はプローブに連結され、光を供給して、プローブから検出された散乱光を受け取る。酸素濃度計は、第1の発光器に光を供給する第1の光ファイバ、及び第1の光検出器から散乱光を受け取る第2の光ファイバを含む。プロセッサは酸素濃度計に連結されており、超音波トランスデューサから受け取ったデータを酸素濃度計からのデータと共に再構成し、両データセットを関連付ける。

40

【0016】

50

【0016】 他の態様では、システムは、酸素濃度計に連結され、組織の第2の位置に光を放射するため、超音波トランスデューサの近傍に配置された第2の発光器、第4の光ファイバを介して酸素濃度計に連結され、組織の第2の位置の範囲内の散乱光を検出するため、超音波トランスデューサの近傍に配置された第2の光検出器、第1及び第2の発光器に光を連続的に分散するため、酸素濃度計と第1及び第2の発光器との間に配置された第1の光スイッチ、及び、第1及び第2の光検出器から散乱光を連続的に受け取るため、酸素濃度計と第1及び第2の光検出器との間に配置された第2の光スイッチを含む。システムはまた、第1の光検出器の近傍に配置された超音波基準点、プローブに関する配向データを提供するため、プローブ本体内に配置された加速度計を含む。

【0017】

【0017】 「1つの(a及びan)」という用語は、本開示が明示的に要求しない限りは、「一又は複数の」と定義される。「実質的に(substantially)」という用語は、必ずしも完全にそのように規定されるわけではないが、概して、当業者によって理解されているように(規定されているものを含むように、例えば、「実質的に90度」は「90度」を含み、「実質的に平行」は「平行」を含むように)定義されている。任意の開示された実施形態では、「実質的に(substantially)」、「近似的に(approximately)」及び「およそ(about)」という用語は、規定されるものの「範囲内の(一定の割合の)」で置き換えてもよく、その割合は、0.1%、1%、5%、及び10%を含む。

【0018】

【0018】 更に、ある方法で構成される装置又はシステムは、少なくとも当該の方法で構成されるが、具体的に記載されている方法以外の方法でも構成されうる。

【0019】

【0019】 「備える(comprise、comprises、comprisingなどの語形)」、「有する(have、has、havingなどの語形)」、「含む(include、includes、includingなどの語形)」及び「包含する(contain、contains、containingなどの語形)」はオープンエンド形式の連結動詞である。そのため、一又は複数の要素を「備える」、「有する」、「含む」又は「包含する」装置は、これらの一又は複数の要素を保持するが、これらの要素のみを保持することに限定されない。同様に、一又は複数のステップを「備える」、「有する」、「含む」又は「包含する」方法は、これらの一又は複数のステップを保持するが、これらの一又は複数のステップのみを保持することに限定されない。

【0020】

【0020】 装置、システム、及び方法のいずれかの任意の実施形態は、前述のステップ、要素、及び/又は特徴のいずれかを備える/含む/包含する/有するのではなく、これらのいずれかから成る、或いは本質的にこれらのいずれかから成る。したがって、特許請求の範囲のいずれにおいても、「~から成る」又は「本質的に~から成る」という表現は、上述のオープンエンド形式の連結動詞のいずれかの代わりに使うことが可能で、これによって、所定の特許請求の範囲を、オープンエンド形式の連結動詞を使用した場合とは変えることができる。

【0021】

【0021】 一実施形態の一又は複数の特徴は、この開示又は実施形態の本質によって明示的に禁じられていない場合には、他の実施形態にも適用されうる。

【0022】

【0022】 上述の実施形態及びその他の実施形態に関連する詳細は、以下で説明される。

【0023】

【0023】 以下の図面は例示のために示されたもので、限定するためのものではない。簡潔かつ明確なものにするため、所定の構造のすべての機能に対して、当該の構造が現われるすべての図で、常に名称がつけられているわけではない。

10

20

30

40

50

## 【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】本開示の一又は複数の態様による、TRUS一体型クリップ式キャップの立面図である。

【図2】本開示の一又は複数の態様による、クリップ式キャップの概略図である。

【図3】本開示の一又は複数の態様による、表面下の異常を検出する方法のフロー図である。

【図4】本開示の一又は複数の態様による、表面下の異常を検出する方法の様々なステップから得られるパネルを示している。

【図5】本開示の一又は複数の態様による、表面下の異常を検出する方法によって作成される幾何学的クラスタを示すパネルである。

【図6】本開示の一又は複数の態様による、使用中のクリップ式キャップの部分断面立面図である。

【図7】本開示の一又は複数の態様による、使用中のクリップ式キャップの部分断面上面図である。

## 【発明を実施するための形態】

【0025】

[0031] 本発明は、悪性度の高い前立腺癌を検出するための、持ち運び可能なTRUS一体型FD-DOTを提供する。本発明は、DOTと超音波プローブを連結することにより空間分解能を改善し、前立腺の解剖学的構造を提示し、超音波データとDOTデータとの相関を可能にすることによって、未知の部分の数を低減する。TRUS-DOTを組み合わせた方法は、再構成されたDOT画像の精度を改善するが、この方法は、前立腺癌病変の位置を特定するTRUSの能力に大きく依存している。TRUSは正確に前立腺癌を検出することができず、TRUSを使用して前立腺癌を検出するためには、各領域が均一であると仮定しなければならない、という事実を踏まえると、再構成されたDOT画像を使用するこれまでの前立腺癌の検出方法は誤りを含みうる。この課題を克服するには、階層的クラスタリング手法(HCM)を使用して、限られた事前の解剖学的情報による画像再構成の精度を改善することができる。

## 【実施例1】

【0026】

TRUS一体型FD-DOTオプロードキャップの設計及び実装

[0032] DOTの強みは腫瘍の生理学に関する機能情報を提供することであるが、弱点は解剖学的情報に欠けることである。前立腺癌の測定は内視鏡的であるため、Pcaの診断に使用されるときには、疑わしい領域の位置特定を支援する解剖学的情報の不足がDOTの弱点になる。この問題は、DOTが可能なクリップ式キャップと超音波トランスデューサとの組み合わせによって克服される。クリップ式キャップの利点は、(1)クリップ式キャップと超音波トランスデューサとの組み合わせが、DOT光学システムから収集されたデータと相関関係を有する正確なリアルタイムの解剖学的情報を提供すること、並びに、(2)アルゴリズムの結果を改善するため、利用可能な解剖学的情報が再構成アルゴリズムで使用されること、の2つから成る。クリップ式キャップの設計上の検討事項の1つは、光がヒトの直腸を通過して前立腺組織内の約2cmの深さまで到達できるように、発光器と光検出器との間に十分な間隔を空けることができる程度にキャップは大きくなければならないが、超音波トランスデューサの直径を大幅に増大させないことである。

【0027】

[0033] ここで図1を参照すると、本開示の一又は複数の態様に従う異常検出システム5が示されている。異常検出システム5は、クリップ式キャップ10及び超音波トランスデューサ20を含む。クリップ式キャップ10は、中空体12、発光器14(1)~14(8)、光検出器16(1)~16(8)、超音波トランスデューサウィンドウ18、及び超音波基準点34を備える。異常検出システム5はまた、超音波トランスデューサ22、プローブ本体24、及び加速度計32を備える超音波トランスデューサプローブ2

10

20

30

40

50

0を含む。中空体12の内のり寸法は、超音波トランスデューサ22を受容するように適合されている。図1の(a)は、超音波トランスデューサ20がクリップ式キャップ10から分離された状態を示し、(b)は超音波トランスデューサ20がクリップ式キャップ10の中空体12に部分的に挿入された状態を示し、(c)は超音波トランスデューサ20がクリップ式キャップ10の中空体12に完全に挿入された状態を示している。

【0028】

[0034] クリップ式キャップ10は、BK Medical ApS製のBK(登録商標)8818超音波トランスデューサなど、様々な超音波トランスデューサへの適合性を確保するため、様々なスタイル及び長さを備えることができる。また、局所麻酔なしで患者の直腸にプローブを通すことで、更なる困難がもたらされる。例えば、プローブは、苦痛を和らげるよう柔軟であることが必要で、しかも、画質を低下させることなく、発光器14(1)~14(8)及び光検出器16(1)~16(8)のすべて機能と操作に対して耐久性がなければならない。クリップ式キャップ10を軽量化し、壁が薄くて柔軟で、中空体12の外表面を滑らかなものにするため、様々なゴム様の材料が利用可能である。

10

【0029】

[0035] クリップ式キャップ10は様々な方法で超音波トランスデューサ22に固定することが可能で、その方法には、例えば、クリップ、圧力ばめ、螺合接合などがある。超音波トランスデューサ22が中空体12に挿入されると、超音波トランスデューサウインドウ18は、超音波トランスデューサ22に、遮られずに中空体12を通る見通し線を提供する。

20

【0030】

[0036] 発光器14及び光検出器16は、オプトードなどの様々な光学エミッタ/センサを備える。それぞれの発光器14と光検出器16は、細い光ファイバによって試験機器に連結される(図2を参照)。細い光ファイバの使用は、クリップ式キャップ10全体の直径を低減するのに役立つ。前立腺癌検出には本質的にプローブを経直腸的に適用することが必要になるため、クリップ式キャップ10の直径を制限することは好ましい。しかしながら、針生検手技と連動してプローブが使用されることになっていて、局所麻酔及び/又は被検者鎮静剤が導入される場合には、TRUSプローブの直径はさほど懸念されることはない。

30

【0031】

[0037] 発光器14(1)~14(4)は超音波トランスデューサウインドウ18の第1エッジ26に沿って配置されており、発光器14(5)~14(8)は超音波トランスデューサウインドウ18の第2エッジ28に沿って配置されていることがわかる。光検出器16(1)~16(4)は第2エッジ28に沿って発光器14(1)~14(4)に向かい合うように配置されており、光検出器16(5)~16(8)は第1エッジ26に沿って発光器14(5)~14(8)に向かい合うように配置されている。この配列は、発光器14と光検出器16の対応ペアを交互に配置するのに役立つ。例えば、光検出器16(1)は、発光器14(1)とペアになって発光器14(1)からの光を検出する。発光器14と光検出器16のペアを超音波トランスデューサウインドウ18を横切って並べることにより、センサペア間を十分に分離して、デジタル撮像配置でより深部の前立腺組織を調べることができる。図1のクリップ式キャップ10は8個のセンサペアを含むが、様々な設計上の検討事項に応じて、より多くの或いはより少ないセンサペアを使用してもよい。ペアを交互に配置するのではなく、光センサ14(1)~14(8)はそれぞれ、第1エッジ26又は第2エッジ28のいずれかに配置しうることにも留意されたい。非交互配列では、光検出器16(1)~16(8)は、発光器14(1)~14(8)に対向するエッジ上に配置される。

40

【0032】

[0038] ここで図6を参照すると、異常検出システム5の部分断面図が前立腺の近傍に示されている。異常検出システム5は、直腸壁62に当接し、前立腺64の近傍に示

50

されている。上述のように、発光器 14、例えば発光器 14(3)は、前立腺 64 に向かって光 66 を発射するように適合されている。光 66 は円錐として表現されている。前立腺に入る光 66 の一部は散乱され、光検出器 16、例えば光検出器 16(3)は散乱光 68 を検出する。光の放射及び検出と同時に、超音波トランスデューサ 22 は前立腺 64 に向かって超音波ビーム 70 を発射する。

【実施例 2】

【0033】

多チャンネル FD - DOT システムの設計、実装及び試験

[0039] ここで図 2 を参照すると、本開示の一又は複数の態様によるクリップ式キャップ 10 及び関連ハードウェアを示すシステム 8 の概略図が描かれている。システム 8 は、光源スイッチ 42 に接続された状態で示される酸素濃度計 40、光検出器スイッチ 44、及びプロセッサ 50 を含む。スイッチ 42 と 44 により、酸素濃度計 40 は発光器 14 に光を供給し、光検出器 16 から光を受け取ることができる。光源スイッチ 42 は、クリップ式キャップ 10 の発光器 14(1) ~ 14(8) に連結されており、酸素濃度計 40 からの光を順に発光器 14(1) ~ 14(8) に向けるスイッチングを行う。光検出器スイッチ 44 は、光検出器 16(1) ~ 16(8) からの検出光をマッチング順に収集するように、光源スイッチ 42 に連動している。スイス、ヌーシャテルの S e r c a l o M i c r o t e c h n o l o g y 社製の MEMS ベースの光スイッチなど、様々な光スイッチが適している。1 個の発光器 14 と 1 個の光検出器 16 のみが使用される態様では、光源スイッチ 42 及び光検出器スイッチ 44 は省略されてもよく、この場合、発光器 14 と光検出器 16 は酸素濃度計 40 に直接連結される。

10

20

【0034】

[0040] 酸素濃度計 40 は、イリノイ州シャンペーンの I S S M e d i c a l 製の O x i p l e x T S などの、二波長 FD 酸素濃度計であってもよい。この機器は、2 つの波長 (690 nm 及び 830 nm) で H b O、H b R 及び H b T、並びに光散乱の絶対値を決定するための、FD ベースの非侵襲型組織酸素濃度計である。FD - DOT システムを使用することにより、光の散乱を吸収から独立に定量化することができる。異常検出システム 5 の動作中、酸素濃度計 40 は二波長ダイオードレーザーを含む。レーザーから放射された光は、時分割マルチプレクサを使用する光源スイッチ 42 を介して順次分割される。次に分割された光は、光ファイバ 46(1) ~ 46(8) 経由で発光器 14(1) ~ 14(8) に送られ、これにより光は前立腺組織を通過して伝播する。光検出器 16(1) ~ 16(8) は、発光器 14(1) ~ 14(8) に同期されており、検出された光を光ファイバ 48(1) ~ 48(8) 経由で光検出器スイッチ 44 に送る。検出された光は、酸素濃度計 40 内の光電子増倍管 (PMT) に送られる前に、光検出器スイッチ 44 によって多重化される。検出された光の分析は、酸素濃度計 40 によって、或いはプロセッサ 50 によって実行される。プロセッサ 50 は、データを受け取って分析し、H C M 100 の様々なステップ (図 3 及び関連の説明を参照) を実行するように適合された種々のコンピュータハードウェアを備える。

30

【0035】

[0041] 異常検出システム 5 の較正は以下の方法で実行される。均一な液体擬似組織ファントム (l i q u i d t i s s u e - m i m i c k i n g p h a n t o m) は、イントラリピッド溶液を含む血液混合物を使用して調製される。解析用の拡散溶液が適用しうるように、1 リットルの 1% イントラリピッド溶液を作成する。この溶液に 10 ml の動物血を複数回加えて、完全に混合する。動物血が溶液に添加される前に、動物血の H b、H b O、H b T 濃度、及びヘモグロビン酸素飽和度 (S O<sub>2</sub>) を測定するため、CO 酸素濃度計が使用される。動物血混合物を脱酸素化するには、混合物の中へ N<sub>2</sub> などの非酸素ガスを泡立てる。血液混合物を酸素化するには、混合物の中へ純粋な O<sub>2</sub> ガスを泡立てる。必要な光パラメータを提供するため、基準として追加の酸素濃度計が使用される。多重化された光源及び新規に作られた FD - DOT システムの検出器ファイラは、液体擬似組織ファントムを含む容器の側面に配置される。3 個の光源と 1 個の検出器を組み

40

50

合わせた幾つかのクラスタ（FD-NIRSに基づいてHbR、HbO、及びSO<sub>2</sub>を計算するために必要となる）の各々に対するHbR、HbO、及びSO<sub>2</sub>の値は測定され、CO酸素濃度計及び別の独立した酸素濃度計から得られる期待値と比較することができる。FD-DOTの結果と期待値が互いの90%の範囲内であれば、FD-DOTの性能は許容可能である。結果が10%を超えて異なる場合には、システム実装の微調整が必要となりうる。例えば、電氣的な接続と光学的な接続の両方が入念にチェックされ改善されなければならない。

【0036】

[0042] 異常検出システム5の級内相関係数を使用する信頼性評価は以下の方法で実行されうる。組織サンプルの光学特性の測定におけるFD-DOTの信頼性を評価するため、級内相関係数（ICC）は収集した $\mu_s'$ の値を使用して計算される。ICCは、NIRS[23, 24]及びMRI[23, 25-27]などの画像化技法の信頼性を評価するために広く使用されている一般的な信頼性測定値である。信頼性評価のため、ファントムデータが分析される。ヒトの前立腺データの測定結果の評価は後で行うこともできる。データのANOVAモデルに応じて、幾つかのタイプのICCが利用可能である。測定の影響はここで考慮する大きな因子であるため、ファントムデータに対しては1因子のランダム効果モデルが適切で、以下のICCが使用される[28, 29]。ここで、ICC(1, 1)は各測定場所での1回の測定に対応するもので、ICC(1, k)はk回繰り返された測定の平均値に対応している。MS(Specimen)とMS(Error)はそれぞれ、試料(specimen)間の平均平方と誤差平均平方を表わし、SASによって得ることができる。 $\mu_a$ 及び $\mu_s'$ 値の両方に対してICC(1, 1)及びICC(1, k)が計算される(以下の方程式1及び方程式2を参照)。ICC(1, 1) > 0.8及びICC(1, k) > 0.9のFD-DOTの値は、許容できる信頼度を示している。そうでない場合には、電氣的な接続と光学的な接続の両方の微調整が入念に分析され改善されなければならない。

$$\text{方程式1 } ICC(1, 1) = \frac{MS(\text{Specimen}) - MS(\text{Error})}{MS(\text{Specimen}) + 4MS(\text{Error})}$$

$$\text{方程式2 } ICC(1, k) = \frac{MS(\text{Specimen}) - MS(\text{Error})}{MS(\text{Specimen})}$$

【実施例3】

【0037】

更なるシステム試験と較正のため、新しいFD-DOTシステムとクリップ式キャップを一体化した後の信頼性分析及び考えられる雑音源の除去

[0043] 実施例3は、クリップ式キャップ10を使用することなく、FD-DOTシステム試験に対して実行される。すべての光ファイバ46(1)~46(8)及び48(1)~48(8)が中空体12内に詰め込まれ収容された後、異常検出システム5を更に試験及び再較正し、異常検出システム5の信頼性を定量化することが必要である。これらの試験は、クリップ式キャップ10をイントラリピード組織ファントムに接触させて固定することによって実行されうる。上述の同一の実験プロトコル及び試験-再試験評価分析が繰り返される。合格条件は変わらない。 $\mu_a$ 及び $\mu_s'$ の両方に対して、FD-DOTから導かれる結果と期待値が90%一致すること、並びに、 $\mu_a$ 及び $\mu_s'$ の両方に対して、ICC(1, 1) > 0.8且つICC(1, k) > 0.9であることが合格条件である。

【実施例4】

【0038】

限定された事前情報を用いた、HCMによる経直腸DOT画像再構成

【0044】ここで図3を参照すると、異常検出システム5を使用する階層的クラスタリング手法100が示されている。HCM100は、媒体又は関心領域(ROI)を幾つかの幾何学的ユニット又はクラスタにセグメント化することによって、パラメータ空間を小さくするために使用されうる(例えば、図5を参照)。幾何学的クラスタの各々は均一で、同一の光学特性を有すると仮定されている。均一性の仮定をパラメータ空間の部分集合に限定することによって、画像ドメインは均一性の異なる幾つかの幾何学的クラスタを包含しうるため、媒体又は画像ドメインは部分的に不均一になりうる。DOT画像再構成プロセスの間、 $\mu_a$ 又は $\mu_s'$ の値、或いはその両方は、異常検出システム5によってデータが収集されると、更新される。各クラスタのサイズはユーザー定義されるため、事前の空間情報なしで通常の再構成方法で使用されるものと同様に、最小クラスタは有限要素法(FEM)の1個のメッシュノードになり、最大クラスタはドメイン領域全体になりうる。

10

【0039】

【0045】レーベンバーグ・マルカート(LM)アルゴリズムは、FD及びCWの場合に使用されるDOTで、絶対的な光学特性( $\mu_a$ 及び $\mu_s'$ )を再構成するため広く使用されている。LMの限界は、最初の推測に近い極小値に捕捉されることである。大域的な最適化を提供することができるアルゴリズムを提供することが必要とされている。大域的最適化技法である焼き鈍し(SA)アルゴリズムも、他の最適化領域では広く使用されており、生物医学光学の分野で研究されている。しかしながら、SAには収束が遅いという限界がある。両技法の欠点を修正するため、ハイブリッド再構成技法が使用され、最終画像を最初の推測から分離し、再構成を高速化した。

20

【0040】

【0046】HCM100を実証するため、光源と検出器の両方の役割を果たすように、同一の場所に配置された或いは分岐された16個のオプトードを有する、シミュレートされたTRUS-DOTプローブが使用された。ヒトの前立腺のTRUS画像と解剖学的に同様になるように作成されたFEMメッシュを考慮することによって、コンピュータシミュレーションが実行された。FEMメッシュは4つのROI、すなわち、前立腺組織、前立腺周囲組織、直腸壁組織、及び前立腺腫瘍(異常)から成る。本研究で使用されたFEMメッシュは、28,174個のノードと156,191個の構成要素を有する非構造化四面体メッシュであった。直腸壁の厚みは5mmで、50mmの曲率半径を有するように設定された。以下の光学特性(すなわち、吸収係数)分配が使用された。直腸壁に対して $0.01\text{mm}^{-1}$ 、周囲組織に対して $0.002\text{mm}^{-1}$ 、前立腺に対して $0.006\text{mm}^{-1}$ 、異常に対して $0.02\text{mm}^{-1}$ とした。HCM100を試験するため、異常は直腸壁から1cmの深さに作られた。シミュレーションにはCWを利用し、機器の雑音を模倣するため、データに1%のランダム雑音を付加した。

30

【0041】

【0047】シミュレートされたDOTデータは、FEMによる拡散フォワードモデルを使用して計算され、NIRFASTはフォワード計算(forward calculation)を実行するために使用された。HCM100は、シミュレートされた全データから画像を再構成するために使用された。ここで特に図3を参照すると、HCM100を示すフロー図が描かれている。方法100は、関心領域に関する超音波データが収集され、様々な解剖学的特徴の光学特性が、直腸壁、周囲組織、前立腺組織、及び異常などの解剖学的特徴の光吸収に対する初期の推測を使用して再構成されるステップ102から始まる。例えば、直腸壁、前立腺及び周囲組織の光学特性を再現(recover)するために、 $\mu_a = 0.01\text{mm}^{-1}$ という値の吸収係数が最初に仮定される。ステップ102から再構成されたデータは、分析の残りの部分を実行するためにその後のステップが構築される、開始点としての役割を果たす。図4(a)は、ステップ102から得られる例示的なパネルを示している。図4(a)は $\mu_a = 0.01$ という最初の仮定を示している。

40

【0042】

【0048】ステップ104では、前立腺領域は幾つかの幾何学的クラスタに分割され

50

る。図 5 は例示的な幾何学的クラスタ 80 を示している。様々な態様によれば、各幾何学的クラスタ 80 は、例えば、 $1.00 \sim 8 \text{ cm}^3$  の組織容積を有しうる。方法 100 は次にステップ 106 へ進み、作成されたクラスタの数が 16 に等しいかどうかを確認する。16 個のクラスタが作成されていない場合には、方法 100 はステップ 108 へ進み、別の再構成が実行される。HCM100 によって作成されるクラスタの数は、以下の方法のセクションでより詳細に説明される繰り返しプロセスである。ステップ 108 が完了すると、方法 100 はステップ 104 に戻る。このプロセスは、生成されるクラスタの数が 16 に等しくなるまで繰り返される。クラスタの数が 16 に等しくなると、方法 100 はステップ 110 へ進む。

【0043】

[0049] ステップ 110 では、16 個の画像の平均吸収率が計算され、半値全幅 (FWHM) 分析を使用して、疑わしい領域が特定される。FWHM 分析は、高い光散乱を示す領域を特定することによって、検査領域内の疑わしいセグメント 60 を特定する。高い光散乱の領域は、図 4 (b) では、長形状の明るい色の領域として見える。図 4 (b) は、ステップ 110 の結果の例である。Pca を含む組織では光学特性が異なるため、光散乱の高い領域は、Pca を示唆しうる異常部分を前立腺内の異常を特定する。方法 100 は次にステップ 112 へ進み、光散乱の高い領域が存在するかどうかを評価する。そのような領域が存在しない場合には、方法 100 はステップ 124 へ進み、方法 100 は終了する。光散乱が高い領域が存在しない場合には、検査領域内に Pca が存在する可能性は低い。ステップ 112 で光散乱の高い領域が存在する場合には、方法 100 はステップ 114 へ進む。

【0044】

[0050] ステップ 114 では、ステップ 104 で作成され疑わしいセグメント 60 を含む幾何学的クラスタ 80 は、例えば、 $0.125 \sim 0.42 \text{ cm}^3$  の組織容積を有する小さなクラスタに更に分割される。残りの疑わしくないセグメントは、1 つのセグメントにグループ化できる。方法 100 は次にステップ 116 へ進み、作成されたクラスタの数が 8 に等しいかどうかを確認する。作成されたクラスタの数が 8 に等しくなると、方法 100 は、別の再構成が実行されるステップ 118 へ進む。ステップ 118 が完了すると、方法 100 はステップ 114 に戻る。このプロセスは、生成されるクラスタの数が 8 に等しくなるまで繰り返される。クラスタの数が 8 に等しくなると、方法 100 はステップ 120 へ進む。

【0045】

[0051] ステップ 120 では、異常の位置の精度を高めるため、FWHM を使用して 7 個の小さなクラスタの平均吸収率が計算される。画像の FWHM の再計算は、疑わしいセグメント 60 の分解能を本質的に高めることによって、異常の位置の精度を高める。図 4 (c) は、ステップ 120 の結果の例である。図 4 (c) に示したように、疑わしいセグメント 60 内の異常の  $\mu_a$  の値は、図 4 (b) と比較して改善されている。図 4 (c) では、疑わしいセグメント 60 内に 2 つの分離された異常があることが明らかになり始める。方法 100 は次にステップ 122 へ進む。

【0046】

[0052] ステップ 122 では、方法 100 の適用によって検出された異常の位置を最新の状態にするため、更なる再構成が使用される。図 4 (d) は、ステップ 122 の結果の例である。HCM100 のステップ 122 の後では、異常の  $\mu_a$  の値は再び改善され、図 4 (d) は、2 つの分離された疑わしいセグメント 60 内に 2 つの異常の位置をより鮮明に示している。方法 100 は次にステップ 124 で終わる。異常の位置が決定されると、適切な治療ステップを実行することができる。例えば、Pca の可能性を調べるため、異常を含む領域の生検を実行してもよい。

【0047】

[0053] 図 4 のパネルは、コンピュータシミュレーションによる 2 つの標的腫瘍病変に対して再構成された画像の中での全般的な比較の例を示している。図 4 (a) はステ

10

20

30

40

50

ップ102の後のHCM100を示している。図4(b)はステップ110の後のHCMを描いたもので、明るい色のついた長方形は、半値全幅(FWHM)を使用して選択された疑わしいセグメント60の位置を示している。図4(c)はステップ120の後のHCM100を描いたもので、明るい色のついたスポットは2つの疑わしいセグメント60の位置を示している。図4(d)はステップ122の後のHCM100を描いたもので、疑わしいセグメント60の位置は若干見やすくなっている。図4(e)は内包物(inclusions)を含まない再構成画像を描いているが、HCM100を使用して再構成されている。図4(f)は、内包物に対する既知の解剖学的情報を使用して、同一の内包物を2つ有する事例の再構成画像を示している。使用した解剖学的な事前情報には、本方法に必要とされた癌/腫瘍の位置は含まれていないことに留意されたい。

10

#### 【実施例5】

##### 【0048】

HCMによって再構成された、2つの吸収体を有する経直腸DOT画像

[0054] 多病巣性癌領域が存在するため、前立腺癌の画像化では、HCM100による2つの吸収体を識別する能力は重要である。組織内の2つの吸収体を再構成するHCM100の能力について調査を行った。2つの事例で調査を行った。事例1では、表面から2cmの深さに直径1cmの2つの異常を作成した。2つの異常は2cmだけ離れた。この試験は、これらの異常を再構成画像中で2つの分離可能な吸収体として再現するために必要となる、2つの吸収体間の最小分離距離を理解するのに有用であった。事例1では、中心がずれた吸収体を再現する推定が可能であった。多数の測定が重なることで、DOTの感度は画像ドメインの中心でより高くなることが多いため、この推定は重要である。事例2では、吸収体はそれぞれ1cmと2cmの深さに作成された。2つの吸収体の水平分離距離は4cmまで拡大された。両方の事例で、HCM100は異常の位置を問題なく決定することができた。

20

#### 【実施例6】

##### 【0049】

異なる背景(前立腺領域)コントラストの影響に関するHCMの調査

[0055] 前立腺領域内の様々な吸収率の背景でHCM100を更に調べることは、再構成されたDOT画像上の背景光学特性の影響を理解し推定するのに有用である。上記のHCM100のステップ104、106、及び110で説明したように、再現された光学特性のFWHMを選択することによって、異常の領域全体が特定された。再現された光学特性が背景の光学特性よりもさほど高くない場合には、異常が存在する可能性は特定されないことがある。したがって、背景吸収又は背景コントラストは、前立腺癌の高品質なDOT画像を実現する上で重要な役割を果たす。背景の光学特性の影響を推定するため、光学特性、すなわち前立腺(すなわち、背景組織)の $\mu_a$ 値を $0.005\text{ mm}^{-1}$ から $0.015\text{ mm}^{-1}$ まで変えながら、11回のシミュレーションを実行した。周囲組織及び直腸壁の吸収計数は不変であった。すべてのシミュレーションで、異常部位のコントラストは背景( $0.015 \sim 0.045\text{ mm}^{-1}$ )の3倍を超えるように設定された。再構成された結果は、再現された光学特性を背景と比較することによってプロットされたもので、HCM100を使用してステップ104、106、及び110の後に、背景から再現されたコントラストを示している。また、再現率(RR)は、 $RR = (RA / EA) * 100$ と表わされるように、再現された吸収(RA)対期待される吸収(EA)に基づいて計算された。特に、この計算は、11回のシミュレーションすべてに対して40%を超える平均RRをもたらした。この40%という期待コントラストの再現率は、背景の光学特性が変動するため、異常と背景との間の吸収コントラストが3倍を超える限り、ステップ104、106、及び110における異常の推定位置が決定されうることを示している。

30

40

##### 【0050】

[0056] 試験がステップ104、106、及び110で停止された理由は、HCM100のこの段階がアルゴリズムの成功にとって極めて重要だからである。このステップで、背景に対して十分な吸収コントラストが得られたなら、HCM100は、癌と考えら

50

れる病変に対応する関心領域を特定することができるであろう。更なるステップ（すなわち、ステップ114、120、及び122）では、高品質の最終再構成画像を実現ため、サイズ、位置、及び光学特性を微調整することができる。HCM100がステップ104、106、及び110で、妥当な量のコントラストを再現できなかった場合には、HCM100は正しい結果を生み出すことはできないであろう。まさにこれが、本明細書に記載のアプローチと過去の研究者たちのアプローチとの違いである。

【実施例7】

【0051】

手術中に前立腺の位置を指定するための、相互位置決め方法の開発

[0057] ここで図7を参照すると、異常検出システム5の上面図が前立腺64の近傍に示されている。図7に示したように、異常検出システム5は、異常検出システム5の超音波トランスデューサ22が前立腺64をスキャンする方法を示す、3つの位置に示されている。クリップ式キャップ10は、直腸壁62に接触した状態で示されている。異常検出システム5が、(a)から(b)を経て(c)まで回転するにつれて、超音波トランスデューサ22は前立腺64に向かって超音波ビーム70を放射する。超音波トランスデューサ22及びクリップ式キャップ10からのデータを再構成するため、両データは前立腺64と共に記録される必要がある。超音波データセットと光学データセットは、前立腺64に対する位置情報を提供するため、結合して相互に関連付けることができる。データセットの結合は以下の方法で実現される。最初に、異常検出システム5を左右に回転することによって(図7の(a)、(b)、及び(c)を参照)、前立腺64の2D掉尾音波軸スキャンを数回取得する。取得した画像を使用して、事前の/既知の解剖学的情報として再構成されたHCM画像で利用される、3Dメッシュが作成される。次に、プローブ上で2つの付属品を合体することによって、2D超音波画像と3D光学画像との間の幾何学的関係を確立する。第1の付属品は、クリップ式キャップ10の中空体12の外表面上に配置される4つの超音波基準点34(図1参照)を備え、その各々は発光器14又は光検出器16に隣接している。基準点34は、超音波データを光学データに関連付けるために使用される既知の参照点をもたらす。基準点34の1つに隣接していない発光器14及び光検出器16の位置情報は、クリップ式キャップ10の幾何形状が固定されているため、算出可能である。代替的に、付加的な基準点34は、付加的な発光器14及び光検出器16に対する参照点として含めることができる。

【0052】

[0058] 第2の付属品は、異常検出システム5に関連付けられた加速度計32を備える。たとえば、図1に示したように、加速度計32はプローブ本体24内に配置することができる。前立腺64の検査は内視鏡的であるため、超音波トランスデューサ24及びクリップ式キャップ10の配向は簡単に追跡することができない。超音波トランスデューサ24及びクリップ式キャップ10の配向がわからないため、位置情報に誤差が生じやすく、次に誤った画像の再構成につながる。加速度計32は、超音波トランスデューサ24及びクリップ式キャップ10の配向に関する情報を提供することによって、この問題の克服を支援する。例えば、加速度計32はピッチ、ヨー、及びロールに関する情報を提供することができる。Analog Devices社製のADIS16400など、様々な加速度計が使用可能である。加速度計32の情報は、光検出器16によって収集された光学データに対して、超音波トランスデューサ22によって収集された超音波データの配向を決定するように使用可能であり、これによりユーザーは前立腺64内で検出された異常の位置を特定することができる。

【実施例8】

【0053】

前立腺切除術中の、in vivoでのヒト前立腺のTRUS/FD-DOI測定の実施

[0059] FD-DOI測定値は、前立腺切除術中に、in vivoのヒト前立腺から得られる。この場合、クリップ式キャップ10は、前立腺切除術の直前だが、患者に麻酔がかけられた後に、従来のTRUSプローブとして滅菌される。FD-DOI測定位

10

20

30

40

50

置は、のちの比較及び検証のため、臨床TRUS装置と共に記録される。5回の光学スキャンが異なる解剖学的位置で行われる。のちの分析のため、対応する画像が収集され保存される。

【0054】

[0060] LM-SA及びin vivoのヒト前立腺でHCM100を使用して、画像の再構成と分析が実行される。同様に、光散乱特性に加えて、ヘモグロビン濃度が高悪性度PCaと低悪性度PCaとの間で有意差があるのかどうかを調べるため、光散乱画像並びにHbO/HbR画像が収集される。再構成された画像は双方とも、ホールマウント組織学的分析によって確認され、対応する感度及び特異度も定量化される。

【0055】

[0061] DOIの測定は、オプトードと組織との間の光学インターフェースに対して非常に敏感である。十分な接触又は良好な光結合を確保することは非常に重要である。しかしながら、検査は内視鏡的であるため、ユーザーはオプトードを見ることができず、オプトード（例えば、発光器14と光検出器16）が光学インターフェースに十分に接触しているかどうかを知ることは困難である。この問題に対処するため、容量式タッチセンサをクリップ式キャップ10に含めることができる。図1は、クリップ式キャップ10のオプトードの周囲に配置された接触感知電極30を示している。図1に示したように、4個の接触感知電極30がクリップ式キャップ10の上に配置されている。別の構成では、必要に応じて、より多くの又はより少ない接触感知電極30を含めることができる。様々な接触感知式電極が使用可能である。一又は複数の態様では、接触感知電極30は銅パッドであってもよい。

【0056】

[0062] 接触感知領域は、例えば、一又は複数の発光器14の周囲の銅パッドと光検出器16を一体化することによって作成される。次に銅パッドは、プローブの下の配線（traces）によって、容量式検知コントローラ入力ピンに接続される。銅パッドが組織に接触していないときには、容量式検知コントローラは、銅パッド上に分散されたキャパシタンスの和である寄生容量（PC）を測定する。プローブが直腸に十分に接触しているときには、銅パッドは、容量RCを有する単純な平行平板コンデンサを形成する。センサの総容量（SC）は、 $SC = PC + RC$ となる。容量式検知コントローラは、測定した容量をコンピュータに読み込まれるデジタル値に変換することによって、センサ容量をモニタする。良好でない光結合条件が存在することをユーザーに知らせるため、Labviewソフトウェアを使用してLED式インジケータを作成することができる。プローブの位置はLEDのステータスに基づいて調整することができる。

【0057】

方法

[0063] DOTにおける順方向及び逆方向の方法。生物組織中の光伝送は、光散乱が組織中の光伝播に大きな影響を及ぼすことを仮定して、放射輸送方程式（RTE）に対する拡散近似（DE）によってモデル化することができる。周波数ドメインでは、拡散方程式は次式によって与えられる。

$$\text{方程式1 } -\nabla D(\vec{r})\nabla\Phi(\vec{r},\omega) + (\mu_a(\vec{r}) + i\omega/c)\Phi(\vec{r},\omega) = Q_o(\vec{r},\omega)$$

【0058】

[0064] ここで

$$\Phi(\vec{r},\omega)$$

は位置

10

20

30

40

$\vec{r}$ 

での光子密度で、 $\omega$  は光の変調周波数（この研究ではCWドメインが使用されたため、 $\omega = 0$ ）で、

$$Q_o(\vec{r}, \omega)$$

は等方性源を表わし、 $c$  は媒体中での光の速度で、 $\mu_a$  は吸収係数である。最後に、

10

$$D(\vec{r})$$

は光拡散係数で、次式のように定義される。

$$\text{方程式2} \quad D(\vec{r}) = 1/3[\mu_a(\vec{r}) + \mu'_s(\vec{r})]$$

【0059】

【0065】 上式で

20

$$\mu'_s(\vec{r})$$

は低減された散乱係数で、

$$\mu'_s(\vec{r}) = \mu_s(\vec{r})(1-g)$$

のように定義される。ここで

$$\mu_s(\vec{r})$$

30

は散乱係数であり、 $g$  は異方性因子 (anisotropic factor) である。方程式 (1) は、有限要素法 (FEM) を使用し、境界での屈折率の不整合をモデル化するロビン型 (30) (第3種又は混合型としても知られている) 境界条件を適用することによって、解くことができる。

【0060】

【0066】 CWシステムに関しては、測定値は光強度の振幅のみで、

$$\mu_a(\vec{r})$$

40

と

$$\mu'_s(\vec{r})$$

の積、すなわち

$$\mu_{eff}(\vec{r}) = \mu_a(\vec{r})\mu'_s(\vec{r})$$

の空間分布、或いは

$$\mu_s'(\vec{r})$$

が既知で均一な場合には

$$\mu_a(\vec{r})$$

の分布を推定するために使用される。前立腺癌の

$$\mu_{eff}(\vec{r})$$

10

値は、正常な前立腺組織の値とは異なることが知られている。DOTによる乳癌の検出及び診断から学んだ事前の知識に基づいて、本研究は、光吸収

$$\mu_a(\vec{r})$$

が癌性の前立腺組織と正常な前立腺組織との間の光学コントラストの主要な源泉であり、一方、前立腺癌によって引き起こされる

$$\mu_s'(\vec{r})$$

20

の変化はさほど重要でない、との仮定に端を発している。したがって、本文書でのDOT再構成の目的は、境界で行われたNIR測定から光吸収特性

$$\mu_a(\vec{r})$$

を再現することである。この手続に対する目的関数は次のように表わすことができる。

$$\text{方程式3} \quad \Omega = \min_{D, \mu_a} \{ \|y - F(D, \mu_a)\|^2 + \lambda \| (D, \mu_a) - (D, \mu_{a0}) \|^2 \}$$

30

【 0 0 6 1 】

[ 0 0 6 7 ] ここで  $y$  は全測定データを表わす行列で、 $F$  は拡散ベースの光伝播応答を生成する順方向計算 (forward-calculation) 演算子 (又は行列) で、

$$\| \cdot \| ^2$$

は  $L_2$  正規化で、 $\lambda$  は正則化パラメータで、 $\mu_{a0}$  は光吸収係数の初期推定値である。変数  $D$ 、 $\mu_a$  及び  $\mu_{a0}$  はそれぞれ、

40

$$D(\vec{r})$$

$$\mu_a(\vec{r})$$

及び

$$\mu_{a0}(\vec{r})$$

の単純化された表記になっていることに留意されたい。方程式(3)の $\mu_a$ に対する一次導関数をテイラー級数に従ってゼロに設定すること、並びに2次以上の項を無視することによって実現される方程式(3)の最小化によって、更新後の方程式は以下ようになる。

$$\text{方程式4} \quad (J^T J + \lambda I)(\delta\mu_a) = J^T [y - F(\mu_a)] + \lambda[(D, \mu_a) - (D, \mu_{a0})]$$

10

【0062】

[0068] ここでJはヤコビ行列で、Iは恒等行列で、また、 $\mu_a$  ( $\mu_a = \mu_a - \mu_{a0}$ )は $\mu_a$ の所定の初期値に対する変化の空間分布行列である。 $\mu_{a0}$ は、最初の繰り返しにおける初期推定値にすぎないことに留意されたい。最初の繰り返し後、 $\mu_{a0}$ は基本的に事前の推定値となる。 $\mu_a - \mu_{a0}$ を $\mu_a$ で置換すると、方程式(4)は方程式(5)になる。

$$\text{方程式5} \quad (J^T J + 2\lambda I)(\delta\mu_a) = J^T (y - F(\mu_a)).$$

20

【0063】

[0069] 既に述べたように、DOT測定は、媒体全体にわたる光散乱の変動は最小限であると仮定して、CW NIR光を利用するため、ここでは $\mu_a$ の変化のみを考慮した。具体的には、セクション3で示されるすべてのシミュレーション例で、種々の前立腺組織領域にわたって、

$$\mu_s'(\vec{r}) = 10 \text{ cm}^{-1}$$

30

の1様分布を利用した。次に、セクション4では、この仮定を排除する又は修正する方法について議論することができる。

【0064】

[0070] 階層的クラスタリング。HCM100では、媒体又は関心領域(ROI)を幾つかの幾何学的ユニット又はクラスタにセグメント化することによって、パラメータ空間の縮小が実現される。幾何学的クラスタの各々は均一で、同じ光学特性を有すると仮定された。このように、媒体又は画像ドメインは部分的に均一になりうるが、これはドメインが幾つかの幾何学的クラスタを含みうるためである。DOT画像再構成プロセス中、各クラスタの $\mu_a$ の値は、方程式(3)~(5)を使用して更新された。各クラスタのサイズはユーザー定義されるため、事前の空間情報なしで通常の再構成方法で使用されるものと同様に、最小クラスタは有限要素法(FEM)の1個のメッシュノードになり、最大クラスタはドメイン領域全体になりうる。具体的には、メッシュのノードにはタグが付けられ、クラスタに分割され、各クラスタは $c_1, c_2 \dots c_j$ で示されている。方程式(5)のヤコビ行列は、次の方程式の $J^*$ となるように修正された。

40

$$\text{方程式6} \quad J^* = JC,$$

【0065】

[0071] ここで行列Cは、 $NN \times NC$  (ノード数 $\times$ クラスタ数)のサイズを有する。行列Cの要素は次のように表わされた。

50

方程式7

$$C(i, j) = \begin{cases} 1 & \text{if } i \in c_j \\ 0 & \text{else} \end{cases}$$

【 0 0 6 6 】

[ 0 0 7 2 ] ここで  $i$  はノード数を表わし、 $j$  はクラスタ数を示す。各繰り返しの終わりまでに、 $\mu_a$  の解ベクトルは、方程式 ( 8 ) を使用して、マッピングされ各ノードに戻された。

10

方程式8

$$\delta\mu_a = C(\delta\mu_a^*)$$

【 0 0 6 7 】

[ 0 0 7 3 ] ここで  $\mu_a^*$  は、方程式 ( 5 ) を解いて得られた各幾何学的クラスタの光学特性を有するベクトルである。行列  $C$  の機能は、初期の画像ドメインを新しい画像ドメインに変換することで、新しい画像ドメインではクラスタベースの幾何学的構造により逆方向の手順が実行される。行列  $C$  は、正常な幾何形状と再構成されたオブジェクトのクラスタベースの幾何形状との間で変換を行う媒介変数 ( mediator ) 又は演算子 ( operator ) である。そのため、理論的には、 $C$  の反転又は転置が直接的に関わることはない。

20

【 0 0 6 8 】

[ 0 0 7 4 ] 最初に、背景と異常部分など、2つのROIが再構成された。背景メッシュは幾何学的に異なる形状にセグメント化された。複数のROIでは、提案されている方法は、利用可能な事前情報を活用しつつ、癌になる傾向が高い領域をセグメント化することによって、階層的に実装される。具体的には、提案されている方法は、図3に示したように複数のステップで実装された。経直腸DOTイメージングによって前立腺癌を画像化するため、直腸壁、前立腺周囲組織、前立腺及び腫瘍の4種類の組織が検査された。これらの組織はそれぞれ、独自の光学特性を有している。事前の解剖学的情報なしで画像化されるときには、光学コントラストは比較的わずかであり、明確に分離することは困難なため、種類の異なる組織が互いに混合される可能性が高い。したがって、本書で記載されているHCMでは、前立腺の画像化のために空間分解能を改善することが望ましい。

30

【 0 0 6 9 】

[ 0 0 7 5 ] HCM100のステップ102では、再構成は、TRUSと均一の前立腺を仮定することによって得られる前立腺の解剖学的画像に基づいて実行された。このような収集された正確な事前の空間情報により、(2つのROIとして)背景領域と前立腺領域の双方で再構成された $\mu_a$ 値は、前立腺腫瘍のサイズが前立腺のサイズよりも相当に小さいことを仮定すると、実際に値に対して十分に正確でなければならない。次に、利用可能なROI中の再構成された $\mu_a$ 値は、ステップ104及び114での初期推測値としての役割を果たす。

40

【 0 0 7 0 】

[ 0 0 7 6 ] HCM100のステップ104、106、108、110、及び112は、異常(すなわち、前立腺腫瘍)の可能性が高い位置を検出するための専用のステップである。これを実現するため、前立腺領域は、前立腺組織が均一な媒体になるように、幾つかのクラスタに幾何学的に分割された(例えば、図5を参照)。しかしながら、疑わしい位置についての事前の知識なしで前立腺を幾つかのクラスタ又は要素に分割することは、疑わしい組織を正常な前立腺組織と混同すること、並びにその逆の結果を引き起こしうる。混同を避けるため、前立腺の容積を異なるユニット容積サイズで繰り返しクラスタ化する階層的なアプローチが使用され、クラスタの癌と正常組織を混同する影響を最小限に抑

50

えた。

【0071】

[0077] 具体的には、クラスタの初期容積は  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$  となるように選択された。次に、クラスタの容積は、クラスタの長さを  $x$ 、 $y$ 、及び  $z$  の寸法のそれぞれについて繰り返し増すことによって、変えられた。例えば、 $x$  方向だけ長さを  $0.5 \text{ cm}$  増すことによって、ユニット容積は  $1.5 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$  となるが、その後、 $y$  方向又は  $z$  方向に同じだけ長さが増やされた。このように、1次元 ( $x$ 、 $y$ 、 $z$ ) について、又は2次元 ( $xy$ 、 $yz$ 、 $xz$ ) について、又は3次元 ( $xyz$ ) についてだけ、直線的な長さを増すことによって、 $x$ 、 $y$ 、 $z$  の3方向について8つの異なるユニット容積が生成された。この手続は以下のようにして行われる。(1) 開始時の基本ユニットサイズ(すなわち、 $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ ) で初期の  $\mu_a$  画像を再構成する。(2) 再構成された画像を保存して戻り、ユニット容積サイズ(例えば、 $1.5 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$  又は  $1.5 \times 1.5 \times 1 \text{ cm}^3$  又は  $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ cm}^3$ ) を変更し、再び画像を再構成する(図3のステップ104)。より包括的にするため、基本ユニット容積を  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$  から  $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ cm}^3$  に増やした。基本ユニットを大きくするため(例えば、 $2 \times 1.5 \times 1.5 \text{ cm}^3$ 、 $2 \times 2 \times 1.5 \text{ cm}^3$ 、又は  $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ )、 $0.5 \text{ cm}$  の長さ間隔が適用された。このようにして、様々な基本ユニット容積で、8点の再構成された画像の別の組が生成され、ステップ112の終わりまでに、全体で16点 ( $i = 16$ ) の画像(16の組み合わせによる)がもたらされた。(3) 最終画像を得るため、すべての再構成  $\mu_a$  画像が平均化された。(4) 次に、背景に対して高い  $\mu_a$  値を有する疑わしいクラスタが検索された。高い  $\mu_a$  値を有するこのようなクラスタは、癌の可能性を示す。具体的には、疑わしいクラスタの位置は、前立腺領域内の更新された  $\mu_a$  値の半値全幅(FWHM)を使用して選択された。疑わしいクラスタが特定されなかった場合には、前立腺が癌を有する可能性は低いという結論になる。

10

20

30

40

50

【0072】

[0078] ステップ114では、幾つかの疑わしいクラスタがステップ112で見つかった場合、疑わしくないクラスタすべてを1つの新しい単一クラスタにグループ化し、疑わしいクラスタを更に小さなクラスタに分割する。次に、疑わしい領域内で使用される初期のユニット容積サイズが  $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$  となるように設定する。上述の手続きはここで、3つの寸法のいずれか1つで、長さの変動分を  $0.25 \text{ cm}$  として繰り返される。ステップ104と同様に、ステップ3で再構成された最終画像は、8つの異なる方法でユニット容積を変えることによって得られる8点 ( $j = 8$ ) の画像の平均である。 $\mu_a$  値のFWHMは依然として、空間分解能を改善した更なる検査で疑わしい領域の位置を特定するために使用される。

【0073】

[0079] HCM100は、階層的アプローチを使用して前立腺領域での再構成を支援する領域特異的な正則化パラメータを利用する。このアプローチの基本的な論理的根拠は既に説明されており、正則化パラメータは繰り返しのたびに光学特性更新のレベルを制御する。大きな正則化パラメータはわずかな更新を引き起こすが、一方、小さな正則化パラメータは幅広い解の範囲で急な更新をもたらす。前立腺領域に適用される小さな正則化値により、HCM100は前立腺だけに焦点を合わせて、再構成された前立腺の光学特性を正確に更新することができる。最後に、ステップ122では、ステップ102で使用される均一な初期推測値により、再構成プロセスは、前のステップで正確な事前の生体構造として、或いは所定の癌領域として、特定された疑わしい領域を使用して繰り返される。

【0074】

[0080] 原則として、正則化パラメータの選択及び停止基準は、繰り返しに基づく再構成技法において重要な役割を果たす。HCM100の様々な繰り返しステップに対して、多数の繰り返しが実験的に決定された。ステップ102では、投影誤差(*projection error*)の変化が前回の繰り返しでの投影誤差の2%未満となったとき、正則化パラメータは10で、停止基準が示された。ステップ104、106、及び10

8では、投影誤差が前回の繰り返しでの投影誤差の20%未満となったとき、正則化パラメータは0.1で、停止基準が示された。ステップ104、106、及び108におけるこの基準の理由は、正則化パラメータの値が非常に小さかったことと、雑音が再構成された画像に影響を及ぼし始めたことであった。ステップ114、116、及び118では、停止基準はステップ104、106、及び108での停止基準と同じに保たれる一方で、正則化パラメータは0.001まで減少した。

【0075】

[0081] 上記の明細書及び実施例は、構造の完全な説明と例示的な実施形態の使用をもたらす。幾つかの実施形態は、ある程度の具体性をもって、或いは一又は複数の個々の実施形態を参照して上述されているが、当業者であれば、本発明の範囲を逸脱することなく、開示されている実施形態に多数の変更を行いうる。そのため、本装置の様々な例示的な実施形態は、開示されている特定の形態に限定されることを意図していない。むしろ、実施形態は、特許請求の範囲に入る変更及び代替を含み、示した1つ以外の実施形態は、図示した実施形態の特徴の一部又はすべてを含みうる。例えば、構成要素は除外されてもよく、一体構造として結合されてもよく、及び/又は連結部が代替されてもよい。更に、必要に応じて、上述の実施例のいずれかの態様は、同等の又は異なる特性を有し、同一の又は異なる問題に対処する更なる実施例を形成するために記述される他の実施例のいずれかの態様と結合されうる。同様に、上述の有益性と利点は1つの実施形態に関連してもよく、或いは幾つかの実施形態に関連してもよい。

10

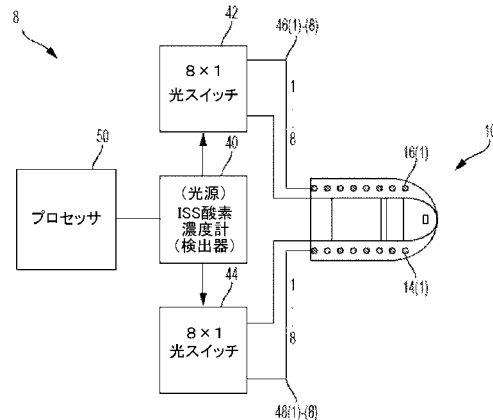
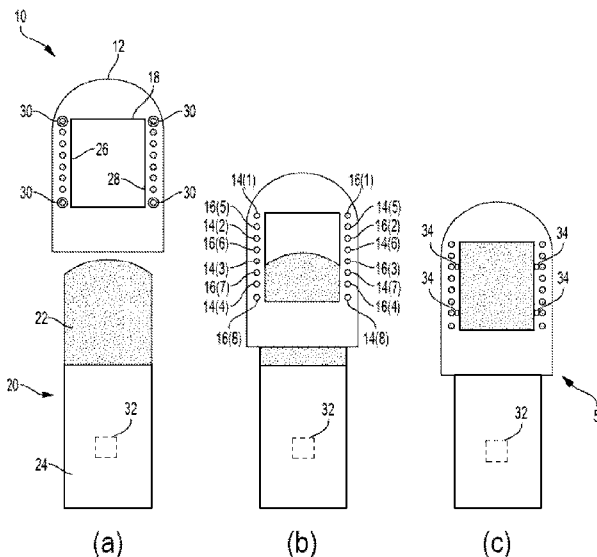
【0076】

[0082] 特許請求の範囲は、「~のための手段」又は「~のためのステップ」という表現をそれぞれ使用する所定の特許請求の範囲で、限定が明示的に記載されていない場合には、ミーンズ・プラス・ファンクション又はステップ・プラス・ファンクションの限定を含むことを意図しておらず、含むと解釈されるべきではない。

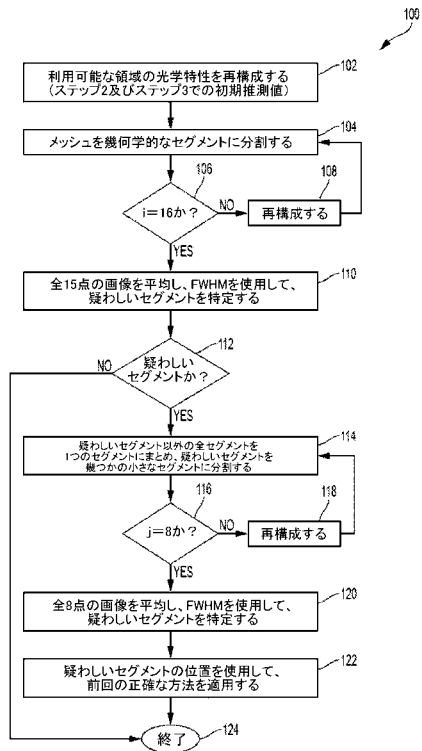
20

【図1】

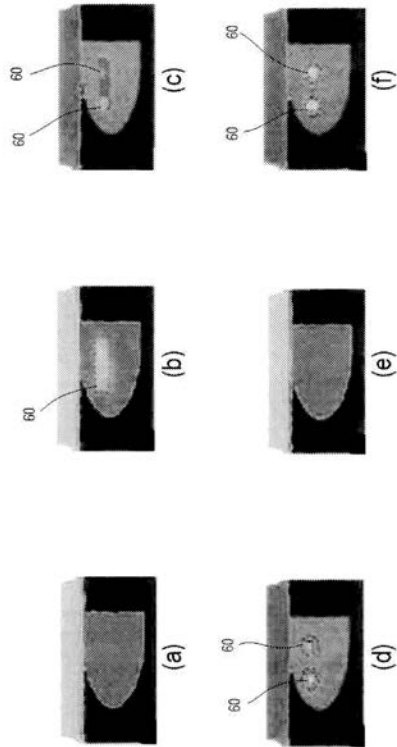
【図2】



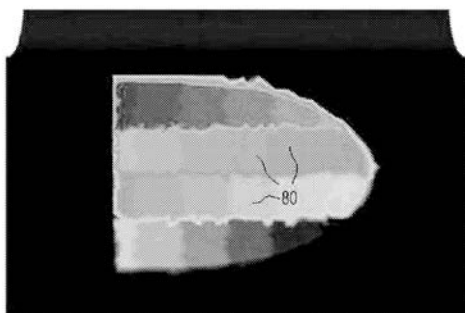
【 図 3 】



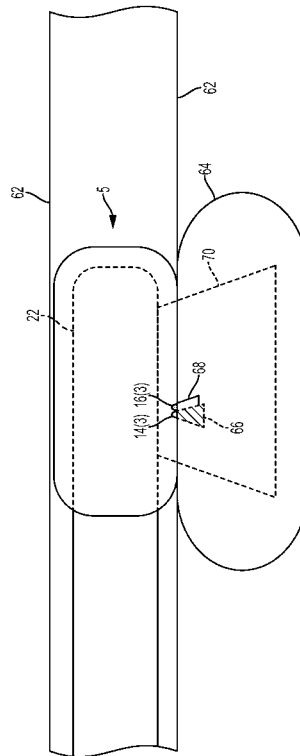
【 図 4 】



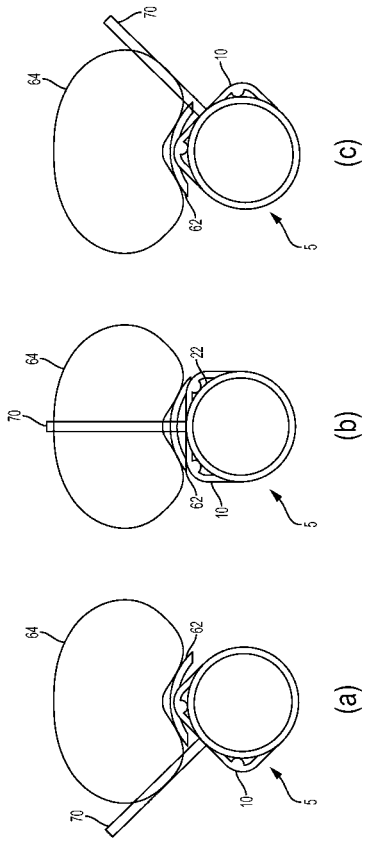
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US15/28342
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61B 5/20, 8/00, 8/12 (2015.01) CPC - A61B 5/0059, 8/4411, 8/4281 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61B 5/20, 8/00, 8/12 (2015.01) CPC: A61B 5/0059, 8/4411, 8/4281; USPC: 600/438, 443, 459, 462 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) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); Google; Google Scholar; Google Patent; Orbit; ProQuest. Search terms: Ultraso*, Transduc*, Prob*, Cap*2, Cover*, Attach*, Coupl*, Extension*, Fitting*, Shield*, Window*, Apertur*, Opening*, Cutout*, Hole*, Optical*, Light*, Infrared*, Ultravi*, Emit*, Detect*		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/0276712 A1 (STOTHERS, L, et al.) December 07, 2006; figure 1A; paragraphs [0056], [0087]	1-4
A	US 2011/0257521 A1 (FRADEN, J) October 20, 2011; figure 3; paragraph [0043]	1-4
A	WO 2014/001963 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS N.Y.) January 03, 2014; page 6, lines 25-35; figure 5A	1-4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 September 2015 (04.09.2015)		Date of mailing of the international search report <b>30 SEP 2015</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/28342

**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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
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:

Group I: Claims 1-4 are directed toward an ultrasound transducer cap, comprising an ultrasound transducer cutout.

Group II: Claims 5-11 are directed toward a hierarchical method of detecting sub-tissue anomalies, comprising reconstructing the ultrasound data and the light scatter data to correlate the anatomical structure of the tissue with the light scatter data; and dividing the reconstructed data into geometric clusters.

Group III: Claims 12-16 are directed toward a system for detecting sub-tissue anomalies, comprising an oximeter.

---Continued Within the Next Supplemental Box---

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 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.:  
1-4

**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 SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/US15/28342

\*\*\*Continuation of Box No. III - Observations where unity of invention is lacking:\*\*\*

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include an ultrasound transducer cutout disposed along a length of the hollow body that provides an unblocked line of sight between an ultrasound transducer within the hollow body and a rectal wall, which are not present in Groups II-III; the special technical features of Group II include collecting light scatter data about the tissue with the first light detector; reconstructing the ultrasound data and the light scatter data to correlate the anatomical structure of the tissue with the light scatter data; dividing the reconstructed data into geometric clusters; analyzing the geometric clusters to identify suspicious segments with greater light scatter; dividing the suspicious segments with greater light scatter into smaller geometric clusters; and analyzing the smaller geometric clusters to refine a location for areas with greater light scatter, which are not present in Groups I and III; the special technical features of Group III include an oximeter coupled to the probe for obtaining light scatter data, the oximeter comprising: a first optical fiber that provides light to the first light emitter; and a second optical fiber that receives scattered light from the first light detector; a processor that reconstructs data from the ultrasound transducer with data from the oximeter to correlate both data sets, which are not present in Groups I-II.

The common technical features of Groups I, II and III are an ultrasound transducer; a first light emitter disposed in proximity to the ultrasound transducer; a first light detector disposed in proximity to the ultrasound transducer.

These common technical features are disclosed by US 8,412,294 B2 to Stothers et al. (hereinafter 'Stothers'). Stothers discloses an ultrasound transducer (transmitting ultrasonic energy from a transducer; claim 8); a first light emitter disposed in proximity to the ultrasound transducer; a first light detector disposed in proximity to the ultrasound transducer (a method for monitoring bladder function in an animal having a bladder including positioning of a light emitter and a light detector on the animal's skin adjacent to the animal's bladder; abstract).

Since the common technical features are previously disclosed by the Stothers reference, the common features are not special and so Groups I, II and III lack unity.

## 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 カヴリ, ヴェンカヤ シー.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19104, フィラデルフィア, ウォルナット ストリート 4404, アpartment 3アール

Fターム(参考) 4C038 KK01 KL05 KL07 KX04 KY02

4C601 DD03 DE20 EE30 FE07 FF20 GA19 GA24

专利名称(译)	用于潜在组织异常检测的系统和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2017517305A</a>	公开(公告)日	2017-06-29
申请号	JP2016565382	申请日	2015-04-29
申请(专利权)人(译)	Rijientsu董事会, 德州系统的通用名称		
[标]发明人	リウハンリー カヅリヴェンカヤシー		
发明人	リウ, ハンリー カヅリ, ヴェンカヤ シー.		
IPC分类号	A61B8/12 A61B5/1459 A61B1/00		
CPC分类号	A61B5/0035 A61B5/0073 A61B5/0084 A61B5/4381 A61B5/4887 A61B5/6847 A61B8/085 A61B8/12 A61B8/4416 A61B8/445 A61B2576/02 G16H30/40 A61B5/14552 A61B8/4254 A61B8/4411 A61B8 /4483 A61B8/5207		
FI分类号	A61B8/12 A61B5/14.321 A61B1/00.300.D		
F-TERM分类号	4C038/KK01 4C038/KL05 4C038/KL07 4C038/KX04 4C038/KY02 4C601/DD03 4C601/DE20 4C601 /EE30 4C601/FE07 4C601/FF20 4C601/GA19 4C601/GA24		
优先权	61/985905 2014-04-29 US		
其他公开文献	JP6712550B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

诊断成像设备包括使用超声换能器和频域漫射光学成像 (FD-DOI) 的探针, 以帮助定位和诊断潜在的组织异常。 根据一个方面, 一种诊断成像设备涉及一种可与现有超声换能器一起使用的夹帽。 本文所述的图像诊断设备不仅可以用于对强烈怀疑前列腺组织中的高级别癌症有图像怀疑的区域进行图像引导的针刺活检, 而且还可以用于早期或局部前列腺癌的冷冻治疗, 它也可以用于光动力疗法和近距离疗法。 [选型图]图1

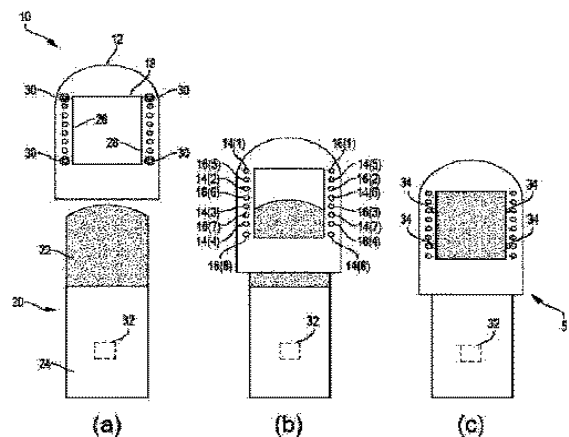


FIG. 1