

(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2018-513706

(P2018-513706A)

(43) 公表日 平成30年5月31日 (2018.5.31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 3/14 (2006.01)	A 6 1 B 3/14 Z	4 C 1 6 1
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 F 9/007 1 6 O	4 C 3 1 6
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 5 1 1	4 C 6 0 1
A 6 1 B 3/10 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 5 2 5	
A 6 1 B 1/045 (2006.01)	A 6 1 B 3/10 U	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-542146 (P2017-542146)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月16日 (2016.2.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年9月7日 (2017.9.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/018116
 (87) 国際公開番号 WO2016/131059
 (87) 国際公開日 平成28年8月18日 (2016.8.18)
 (31) 優先権主張番号 62/115,991
 (32) 優先日 平成27年2月13日 (2015.2.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506115514
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94
 607-5200, オークランド, フラン
 クリン ストリート 1111, 12番
 フロア
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74) 代理人 100141977
 弁理士 中島 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 強膜上血管の機能撮像のための装置、システム及び方法

(57) 【要約】

目への造影剤の注入、目の縁郭の近位への撮像プローブの位置決定、縁郭の円周に沿った複数の画像の取得、及び、強膜上の径及び密度をリアルタイムで定量化するための複数の画像への血管セグメンテーションアルゴリズムの応用を含む、目の強膜上血管の撮像方法。撮像プローブ及び視覚フィードバック装置に作動可能に接続される処理ユニットを備えた、目の強膜上血管を撮像するためのシステム。特定の実施形態において、造影剤はフルオレセインを含む。特定の実施形態において、前記強膜上の径及び密度が視覚フィードバック装置上の画像内に表示される。特定の実施形態において、方法は画像に基づいて標的処置領域を特定し、標的処置領域において M I G S 処置を応用するステップを含むことができる、目の眼圧を軽減するための処置の一部である。目の強膜上血管を撮像するためのマイクロ内視鏡装置は、ハンドピース及び、超音波または共焦点レーザ撮像特徴を有する眼球内チップを含む。

【選択図】 図 1

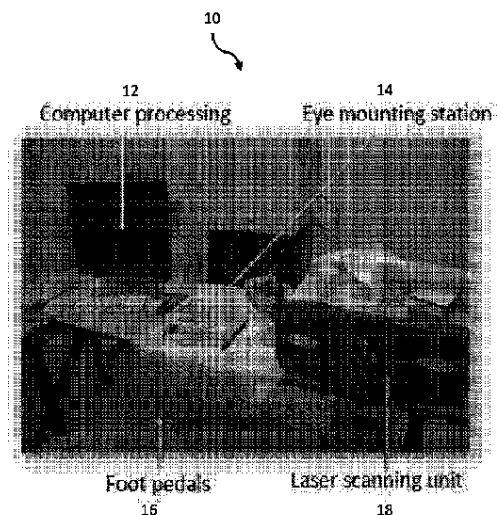


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

目の強膜上血管の撮像方法であって、
前記目に造影剤を注入することと、
前記目の縁郭の近位に撮像プローブを位置決定することと、
前記縁郭の円周に沿って複数の画像を取得することと、
強膜上の径及び密度をリアルタイムで定量化するために、血管セグメンテーションアルゴリズムを前記複数の画像に応用することと、
を含む、方法。

【請求項 2】

前記縁郭の前記円周に沿ってほぼ 15 度の間隔で前記複数の画像が取得される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記造影剤がフルオレセインを備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記造影剤がほぼ 0.04 % のフルオレセインを備える、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記造影剤がインドシアニングリーンを備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記撮像プローブがマイクロ内視鏡である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記マイクロ内視鏡が前記縁郭のほぼ 1 mm 後方に位置する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

シュレム管を撮像するために、前記目の中の切開によって弁が作成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

複数の画像を取得する前記ステップが、前記目に前記造影剤を注入する前記ステップの約 7 分後に行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記強膜上の径及び密度が視覚表示装置上の画像に表示される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記画像が、合成画像、血管の中心線を表す第 1 のインジケータ、及び、血管の境界を表す第 2 のインジケータを備える、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記画像に基づいて標的処置領域を特定することをさらに含む、請求項 11 に記載の方法を含む目の眼圧の軽減方法。

【請求項 13】

切除処置及び MIGS 装置の移植の 1 つである MIGS 処置を前記標的処置領域に応用することをさらに含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

目の縁郭の円周に沿った局所的な流量の変化の定量化方法であって、
前記目に造影剤を注入することと、
前記目の前記繊維柱帯の近位に撮像プローブを位置決定することと、
前記繊維柱帯の前記縁郭の前記円周に沿って複数の画像を取得することと、
局所的な流量の変化をリアルタイムで定量化するために、血管セグメンテーションアルゴリズムを前記複数の画像に応用することと、
を含む、方法。

【請求項 15】

前記血管セグメンテーションアルゴリズムが局所的な流量の変化を定量化するために、

10

20

30

40

50

撮像された強膜上血管の径及び密度を利用する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記縁郭の前記円周に沿って約 1 5 度の間隔で前記複数の画像が取得される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記造影剤がフルオレセインを備える、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記造影剤がほぼ 0 . 0 4 % のフルオレセインを備える、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記造影剤がインドシアニンググリーンを備える、請求項 1 4 に記載の方法。

10

【請求項 2 0】

前記撮像プローブがマイクロ内視鏡である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記マイクロ内視鏡が前記縁郭のほぼ 1 m m 後方に位置する、請求項 2 0 に記載の方法

。

【請求項 2 2】

シュレム管を撮像するために、前記目の中の切開によって弁が作成される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 3】

複数の画像を取得する前記ステップが、前記目に造影剤を注入する前記ステップの約 7 分後に行われる、請求項 1 4 に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

前記強膜上の径及び密度が視覚表示装置上の画像に表示される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記画像が、合成画像、血管の中心線を表す第 1 のインジケータ、及び、血管の境界を表す第 2 のインジケータを備える、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記画像に基づいて標的処置領域を特定することをさらに含む、請求項 2 5 に記載の方法を含む目の眼圧の軽減方法。

30

【請求項 2 7】

切除処置及び M I G S 装置の移植の 1 つである M I G S 処置を前記標的処置領域に応用することをさらに含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

撮像プローブ及び視覚フィードバック装置に作動可能に接続される処理ユニットであって、

造影液を用いて灌流される目の縁郭の円周に沿って撮られた複数の画像に血管セグメンテーションアルゴリズムを応用するものと考えられ、

前記血管セグメンテーションアルゴリズムに基づいて、強膜上の径及び密度を定量化する合成画像を備える画像を前記視覚フィードバック装置上にリアルタイムで生成するものと考えられる前記処理ユニットと、

40

を備える目の強膜上血管を撮像するためのシステム。

【請求項 2 9】

近位端、遠位端、及び、それを通る少なくとも 1 つの内腔を備える、ハンドピースと、前記ハンドピースの前記遠位端に位置し、撮像トランスデューサを有する遠位部及び、灌水ポートを有する遠位部を備える、眼球内チップと、

前記ハンドピースの前記少なくとも 1 つの内腔を通して延在し、前記撮像トランスデューサに作動可能に接続される、少なくとも 1 つのケーブルと、

前記ハンドピースの前記少なくとも 1 つの内腔を通して延在し、前記灌水ポートに接続される、少なくとも 1 つの灌水チューブと、

50

を備える、マイクロ内視鏡装置。

【請求項 3 0】

前記撮像トランスデューサが少なくとも 1 つの前方視鏡及び少なくとも 1 つの側方視鏡を備える、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記撮像トランスデューサが少なくとも 1 つの共焦点鏡を備える、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記撮像トランスデューサが少なくとも 1 つの超音波トランスデューサを備える、請求項 2 8 に記載の方法。

10

【請求項 3 3】

前記眼球内チップが切り込みまたは切り出し手順に利用に適した大きさである、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記眼球内チップが前記目の解剖学的構造を撮像することが可能である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記目の前記解剖学的構造が、シュレム管、シュレム管内の隔壁、及びシュレム管の下流の管を含む排水構造である、請求項 3 4 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

その内容全体を本明細書に参照文献として援用する、2 0 1 5 年 2 月 1 3 日出願の米国仮特許出願第 6 2 / 1 1 5 , 9 9 1 号の優先権を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ここ数年、極低侵襲緑内障手術 (M I G S) の新開発及び既存の M I G S の改善への関心が急増している。この急増は間違いなく、現在の標準的な緑内障手術、線維柱帯切除術及びチューブシャント手術の合併症発生率が、チューブシャントの 2 7 % から線維柱帯切除術の 7 4 % に及び、依然として高いという事実によるものである (Q u i g l e y , H . A . and A . T . B r o m a n , The number of people with glaucoma worldwide in 2 0 1 0 and 2 0 2 0 . Br J Ophthalmol , 2 0 0 6 . 9 0 (3) : p . 2 6 2 - 7 ; and Gedde , S . J . , et al . , Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during 5 years of follow - up . Am J Ophthalmol , 2 0 1 2 . 1 5 3 (5) : p . 8 0 4 - 8 1 4 . e 1) 。 M I G S 装置は、繊維柱帯 (T M) をバイパスするか、もしくは切除する、または脈絡膜上腔への排液路を新しく作成することによって、圧力依存性の流出路を改善する (K a p l o w i t z , K . , J . S . S c h u m a n , and N . A . L o e w e n , Techniques and outcomes of minimally invasive trabecular ablation and bypass surgery . Br J Ophthalmol , 2 0 1 4 . 9 8 (5) : p . 5 7 9 - 8 5) 。これまでの臨床研究により、安全プロファイルが改善された M I G S が証明されているが、最も重大な合併症はトラベクトーム患者の 3 ~ 1 0 % (M o s a e d , S . , L . D u s t i n , and D . S . M i n c k l e r , Comparative outcomes between newer and older surgeries for glaucoma . Trans Am Ophthalmol Soc , 2 0 0 9 . 1 0 7

30

40

50

: p. 127 - 33) 及び 2% の iStent (登録商標) (Arriola - Villalobos, P., et al., Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study. Br J Ophthalmol, 2012. 96 (5): p. 645 - 9; and Voskanyan, L., et al., Prospective, unmasked evaluation of the iStent(R) inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. Adv Ther, 2014. 31 (2): p. 189 - 201) の患者に発生する、術後早期の一時的な前房出血及び眼圧 (IOP) の上昇である。

【0003】

MIGS における IOP の低下は概して、緑内障の外科処置のゴールドスタンダードである線維柱帯切除術及びチューブシャントに見られるほど劇的ではない。臨床研究では 5 年間の水晶体トラベクトームで平均 15.2 mmHg、また超音波水晶体乳化吸引術を利用した 5 年間の iStent で 16.8 mmHg であることが明らかになっている (Mosaed et al., Arriola - Villalobos et al., and Voskanyan et al.)。トラベクトーム等の切除型の MIGS により、TM の大円弧部を除去することが可能であるため、概して iStent (Kaplowitz et al.) 等のバイパス型と比較して低い IOP のエンドポイントを達成することができる。しかしながらこの場合、一過性術後 IOP の上昇及び前房出血の確率が高くなってしまう。さらに解剖学的研究により、シュレム管は高度に分割されて不連続であり、集合管の位置及び数は人によって異なることが明らかになっている (Francis, A.W., et al., Morphometric analysis of aqueous humor outflow structures with spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. 53 (9): p. 5198 - 207; and Kagemann, L., et al., Visualization of the conventional outflow pathway in the living human eye. Ophthalmology, 2012. 119 (8): p. 1563 - 8)。集合管から離れた TM の領域をバイパスすることにより、IOP の低下の最大の潜在性を達成することができない場合がある。これらの様々な証拠は全て、TM の位置的な価値が 360° まったく同じというわけではないことを示唆する。つまり、TM のどの部分を切除するかまたはバイパスするかを知ることが、目標とする MIGS をより多く実現し、MIGS において現在見られる IOP のエンドポイントと強膜上の静脈圧の理論限界のギャップを潜在的に狭める上で、極めて重要となる可能性がある (Loewen, N.A. and J.S. Schuman, There has to be a better way: evolution of internal filtration glaucoma surgeries, in Br J Ophthalmol. 2013: England. p. 1228 - 9; Brubaker, R.F., Determination of episcleral venous pressure in the eye. A comparison of three methods. Arch Ophthalmol, 1967. 77 (1): p. 110 - 4; and Sit, A.J. and J.W. McLaren, Measurement of episcleral venous pressure. Exp Eye Res, 2011. 93 (3): p. 291 - 8)。

【0004】

高収率のTMを目標とする1つの直観的手法は、撮像により集合管を特定することである(Loewen et al.)。いくつかの研究により、3Dマイクロコンピュータ断層撮影(Hann, C.R., et al., Imaging the aqueous humor outflow pathway in human eyes by three-dimensional micro-computed tomography (3D micro-CT). Exp Eye Res, 2011. 92(2): p. 104-11)、波長掃引型光干渉断層画像診断法(ss-OCT)(McKee, H., et al., Anterior chamber angle imaging with swept-source optical coherence tomography: detecting the scleral spur, Schwalbe's Line, and Schlemm's Canal. J Glaucoma, 2013. 22(6): p. 468-72)、及び内視鏡型OCT(Ren, J., et al., Ex vivo optical coherence tomography imaging of collector channels with a scanning endoscopic probe. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. 52(7): p. 3921-5)を利用した流出路の撮像に成功している。あるグループは波長掃引型OCTを利用したアングル構造を明らかにしているが、一方で別のグループはマイクロCTを利用した強膜内静脈叢を明らかにしている。マイクロCTは極めて詳細に強膜内及び強膜上血管の複雑性を示すが、この撮像モダリティは生体外設定に限定される。さらに、これらの研究にはすべて、広範な組織処理を必要とするために、臨床応用が限定されるという共通点がある。波長掃引型OCTは高い臨床的解釈を有するが、360度全体の画像取得には最大数秒間が必要となり、モーションアーチファクトによって混乱する可能性がある。またいくつかの研究により、IOPの上昇によりシュレム管が部分的に崩壊する可能性があることが明らかになっている。これにより、アングル構造の一貫した特定がより困難になる可能性がある。最後に、OCTは十分な解剖学的データを提供するが、MIGS手順のための位置誘導の機能的相関が現在も依然として欠落している。流出路の内腔を強調するための新たな技術が必要とされる。強膜上の静脈液波を観察することで大口径の房水静脈を位置特定する手術の技術が近年、提案されている。この技術は明らかに手術の利用に限定され、主に定性かつ主観的方法である。

【0005】

強膜上血管を検出することが可能であるマイクロ内視鏡を利用した装置、システム及び方法が必要とされる。さらに、縁郭の360°に及ぶ強膜上血管の形態の領域差を検出し、定量化することが望まれている。手術後のIOPを可能な限り低下させるためにMIGS手順によりアクセスすべきTMの領域を、手術前に非侵襲的に特定する方法もまた必要とされる。このようなシステム及び方法はリアルタイムで機能的であるべきであり、広範な組織画像処理の遅延を必要とするべきではない。

【発明の概要】

【0006】

特定の態様において、本発明は、切り出し(目の内側からの撮像)手法または切り込み手法を利用して目の集合管を定量化することが可能であるマイクロ内視鏡装置に関する。本発明はまた、約1.5mmの幅を有するマイクロ内視鏡の利用に関する。造影剤が目に注入される場合に、目の内側から外側への排液路をよく見ることができ、造影剤は目から排出されると、流出路の機能的部位を通り、排液路を画成する。マイクロ内視鏡はその後、目の角膜縁の周囲の血管の密度及び径を計測するために、目の縁郭付近の結膜上に配置される。血管の密度が高く、径が大きい領域ほど、その領域内での流量は増大する。この機能情報はその後、大流量の領域を目標とするべきであるMIGS手順を実行するよう外科医を誘導することができる。

【0007】

ある態様において本発明は、目に造影液を注入し、縁郭を含む繊維柱帯の近位に撮像ブ

ローブを位置決定し、縁郭の円周に沿って複数の画像を取得して、強膜上の径及び密度をリアルタイムで定量化するための血管セグメンテーションアルゴリズムを複数の画像に応用するステップを含む、目の強膜上血管の撮像方法である。

【0008】

別の態様において本発明は、目に造影液を注入し、目の縁郭の近位に撮像プローブを位置決定し、縁郭の円周に沿って複数の画像を取得して、局所的な流量の変化をリアルタイムで定量化するための血管セグメンテーションアルゴリズムを複数の画像に応用するステップを含む、目の縁郭の円周に沿った局所的な流量の変化の定量化方法である。

【0009】

さらに別の態様において本発明は、撮像プローブに作動可能に接続される処理ユニット及び視覚フィードバック装置を含む、目の強膜上血管の撮像システムである。処理ユニットは、目の縁郭の円周に沿って取られた複数の画像に、造影液を用いて実行される血管セグメンテーションアルゴリズムを応用するものと考えられ、処理ユニットは、血管セグメンテーションアルゴリズムに基づいて、強膜上の径及び密度を定量化する合成画像を含む画像をリアルタイムで視覚フィードバック装置上に生成するものと考えられる。

【0010】

さらに別の態様において本発明は、目の強膜上血管を撮像するマイクロ内視鏡装置である。マイクロ内視鏡装置は、近位端、遠位端、及びそれを通る少なくとも1つの内腔を備えるハンドピース、ハンドピースの遠位端に位置決定され、撮像トランスデューサを有し、灌水ポートを有する遠位部を備える眼球内チップ、ハンドピースの少なくとも1つの内腔を通して延在し、撮像トランスデューサに作動可能に接続される少なくとも1つのケーブル、ならびに、ハンドピースの少なくとも1つの内腔を通して延在し、灌水ポートに接続される少なくとも1つの灌水チューブを備える。いくつかの実施形態において撮像トランスデューサは、少なくとも1つの前方視鏡及び少なくとも1つの側方視鏡を備える。いくつかの実施形態において撮像トランスデューサは、少なくとも1つの共焦点鏡を備える。いくつかの実施形態において撮像トランスデューサは、少なくとも1つの超音波トランスデューサを備える。いくつかの実施形態において眼球内チップは、切り込みまたは切り出し手順における利用に適した大きさである。いくつかの実施形態において眼球内チップは、目の解剖学的構造を撮像することが可能である。いくつかの実施形態において目の解剖学的構造は、シュレム管、シュレム管内の隔壁、及びシュレム管の下流の管を含む排水構造である。

【0011】

上述の目的及び特徴、及び他の目的及び特徴は、本発明への理解を与え、本明細書の一部を構成するために含まれる以下の説明及び、同様の符号が同様の要素を表す添付の図面を参照することで明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】目の強膜上血管を撮像するための、例示的な光ファイバ共焦点レーザマイクロ内視鏡撮像システムの画像である。

【図2A】目の強膜上血管を撮像するための、例示的なマイクロ内視鏡装置画像である。

【図2B】例示的なマイクロ内視鏡装置の眼球内チップの拡大図である。

【図2C】例示的なマイクロ内視鏡装置の撮像トランスデューサの拡大図である。

【図3】例示的な眼灌流システムの画像である。

【図4】（フルオレセイン注入後の）時間の経過による関心領域内の平均信号強度を示すグラフである。

【図5A】強膜上血管の画像である。

【図5B】強膜上血管の画像である。

【図4C】シュレム管の画像である。

【図4D】シュレム管の画像である。

【図6A】角膜縁の周囲360°に沿った蛍光信号の分布画像を示す。

10

20

30

40

50

【図 6 B】選択した関心領域内の血管径及び信号強度または密度を定量化する画像を示す。

【図 6 C】選択した関心領域内の血管径及び信号強度または密度を定量化する画像を示す。

【図 7】角膜縁の周囲に沿った強膜上の径の分布を示すグラフである。

【図 8 A】角膜縁の周囲に沿った蛍光信号強度の分布を示すグラフである。

【図 8 B】下象限内の蛍光量を他の全ての象限と比較して示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の図及び説明が本発明のより明確に理解に関連する要素を示すために簡略化されたことを理解すべきである一方で、目的を明確にするために、強膜上血管の撮像システム及び方法に見られる多くのその他の要素を削除する。当業者は、他の要素及び/またはステップが本発明の実施において望ましいか、かつ/または必要であることを認識することができる。しかしながら、このような要素及びステップは当技術分野では既知であり、かつ本発明の理解を容易にはしないので、このような要素及びステップの詳細は本明細書では提供していない。本明細書の開示は、当業者に周知のこのような要素及び方法の全ての変更及び修正を対象とする。

【0014】

別段に定義しない限り、本明細書で用いた全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものに類似する、もしくは均等な任意の方法及び材料を本発明の実践または試験に利用することが可能であるが、本明細書には好ましい方法及び材料を記載する。

【0015】

本明細書において使用される通り、以下の用語のそれぞれは、この項において、それに関連する意味を有する。

【0016】

冠詞「a」及び「an」は、その冠詞の文法的対象の1つあるいは1つ以上（例えば少なくとも1つ）を指すに本明細書で使用される。例として、「an element」は1つの要素もしくは1つ以上の要素を意味する。

【0017】

本明細書において使用される通り、量、持続時間等の計測可能な値の「About（約）」は、具体的な値からの $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、及び $\pm 0.1\%$ の変化が適切であるため、これらの変化を包含することが意味される。

【0018】

範囲：本開示を通じて、本発明の様々な態様は範囲形式で提示することができる。範囲形式での記載は単に便宜上及び簡略化のためであり、本発明の範囲の柔軟性のない限定として解釈すべきでないことを理解しなければならない。したがって、範囲の記載は、具体的に開示された潜在的な全ての部分範囲及びその範囲内の個々の数値を有すると見なされるべきである。例えば、1から6等の範囲の記載は、1から3、1から4、1から5、2から4、2から6、3から6等の具体的に開示された部分範囲ならびに、例えば1、2、2.7、3、4、5、5.3、及び6等のその範囲内の個々の数字を有すると見なされるべきである。これは、範囲の広さに関わりなく適用される。

【0019】

本明細書において実証するように、マイクロ内視鏡は、強膜上血管を可視化し、目の前房内へのフルオレセイン注入後のそれらの密度及び径の特徴を、最小限の組織マニピュレーションで明らかにするために利用されてもよい。これによりマイクロ内視鏡は、組織内の微小血管系を可視化し、異常な細胞を検出することにより、臨床医がリアルタイムの光学生検を実行することを可能にする。

【0020】

システム

10

20

30

40

50

したがって、本発明はリアルタイムの強膜上血管の機能撮像システムを含む。図 1 に示すように、システム 10 は一般に、マイクロ内視鏡 11、レーザスキャニングユニット 18、画像取得を開始するフットペダル 16、及びコンピュータステーション 12 を含む。いくつかの実施形態では、システムはさらに、超音波撮像ユニット（図示せず）を備える。コンピュータステーション 12 は、少なくとも 1 つの処理装置、標準的な入力及び出力装置、ならびに、必要に応じて、データを保存し、プログラムを実行し、ネットワークを介してデータを送受信するための、計算装置上に通常見受けられる全てのハードウェア及びソフトウェアを含む。コンピュータステーション 12 はさらに、撮像データ視覚的なユーザフィードバックを提供するモニタまたは他の視覚表示装置を含む。レーザスキャニングユニットを備える実施形態において、488-nmレーザ光源は、30,000の光ファイバから成るファイバ束の一端上の 2 つの鏡によってラスタ化されてもよい。レーザは各ファイバに順次導かれ、組織に到達してもよい。蛍光発光は捕集されて、照明のために利用された同じファイバ内に戻される。各ファイバの小さいコア径は、プローブにオプティカルセクショニングの能力を与えるピンホールとして作用する。マイクロ内視鏡は、30ミクロンの組織深達に適していることが好ましい。さらにマイクロ内視鏡は、1.5mmの径を有し、423×423ミクロンの視野を投影することが好ましい。横方向及び軸方向の解像度はそれぞれ、3.5及び15ミクロンであることが好ましい。画像フレームまたは映像の後処理がコンピュータステーション 12 のモニタ上に示され、外科医が縁郭を含む繊維柱帯に沿ってリアルタイムに移動することを可能にしてもよい。制限なく、本明細書に記載するように利用に適した例示的なシステムは、Mauna Kea Technologies, Inc. の利用可能なCellvizio（登録商標）システムである。

10

20

【0021】

システム 10 のコンピューティングステーション 12 はまた、ローカルまたはリモートの実行可能なソフトウェアプラットフォームとして動作してもよい、それに関連するソフトウェアプラットフォームを有してもよい。本明細書において企図される通り、当業者に理解されるデスクトップまたは携帯機器、ラップトップ、タブレット、無線デジタル/携帯電話、テレビ、または他のシンクライアント装置を含むシステムとともに、当業者に理解される任意の他の計算装置が利用されてもよい。

30

【0022】

例えば、システムのコンピュータ操作可能な構成要素（複数可）は単一の計算装置上に完全に位置してもよい、またはシステム内の任意の数の装置上に位置してもよい。コンピュータステーション 12 と同様に、本明細書において企図される任意の計算装置は一般に、少なくとも 1 つの処理装置、標準的な入力及び出力装置、ならびに、必要に応じて、データを保存し、プログラムを実行し、ネットワークを介してデータを送受信するための、計算装置上に通常見受けられる全てのハードウェア及びソフトウェアを含んでもよい。計算装置（複数可）はまた、付加的なストレージバックアップのため、また、ファイル、eメール、ソフトウェア、及び 2 つ以上の計算装置間の任意の他のデータ形式の通信を可能にする等のために直接またはネットワークを介してリモートデータベースに接続されてもよい。本発明のシステムが利用するデータベースの数、種類または接続性には制限がない。

40

【0023】

システム 10 は、例えば、オープンな広域ネットワーク（例えば、インターネット）、電子ネットワーク、光ネットワーク、無線ネットワーク、物理的に安全なネットワークまたは仮想プライベートネットワーク、及び任意のその組み合わせ等の、当業者に理解される通信ネットワークを含んでもよい。通信ネットワークはまた、情報項目及び他のデータのシステム 10 を介した送信に適するように、ゲートウェイ、ルータ、ブリッジ、インターネットサービスプロバイダネットワーク、公衆交換電話網、プロキシサーバ、ファイアウォール等の任意の中間ノードを含んでもよい。

【0024】

50

さらに通信ネットワークは、当業者によって理解されるように、例えば、標準的な送信制御プロトコル/インターネットプロトコル(「TCP/IP」)に従って情報及びパケットを送送するためのパケット交換網等の標準的なアーキテクチャ及びプロトコルを利用してもよい。当業者によって理解されるように、計算装置のいずれかは、例えば、従来のモデムを利用した従来の電話サービス接続、統合サービスデジタル網(「ISDN」)、ケーブルによるデータサービスインタフェース標準(「DOCSIS」)ケーブルモデムを含むケーブル接続、デジタル加入者回線(「DSL」)、T1回線、または任意の他の機構を通じて通信ネットワークに通信可能に接続されてもよい。さらにシステムは当業者に理解されるように、任意の従来のオペレーティングプラットフォームまたはプラットフォーム(Windows、Mac OS、Unix、Linux、Android等)の組み合わせを利用してもよく、任意の従来のネットワーキング及び通信ソフトウェアを利用してもよい。

10

【0025】

データを保護する上で、ネットワークを介した不正傍受からファイルを保護するために暗号化規格が利用されてもよい。当業者によって理解されるように、本発明のシステム上の任意の点において、任意の暗号化規格または認証方法が利用されてもよい。例えば暗号化は、デュアルキー暗号化を用いたセキュアソケットレイヤー(SSL)を利用して出力ファイルを暗号化することによって実現されてもよい。さらにシステムは、データ操作または情報アクセスを制限してもよい。

【0026】

20

上述のようにシステムは、ローカルまたはリモート計算装置によって管理することができるアプリケーションソフトウェアを含んでもよい。ソフトウェアは、少なくとも1つの既存のソフトウェアプラットフォームの使いやすさを最大限に向上させ、また、少なくとも1つの既存のソフトウェアプラットフォームの機能を拡張することができるソフトウェアフレームワークまたはアーキテクチャを含んでもよい。アプリケーションアーキテクチャは、ユーザが電子ファイルを整理し管理する実際の方法に近づけ、それによって、単純な、一貫した、かつ直観的なインターフェースを通じて利用アクティビティを、各アプリケーション内で、またアプリケーション間で伝達しながら、自然な、一貫した方法で利用アクティビティを整理してもよい。アーキテクチャはまた、再利用可能であり、広範な再プログラミングなしにプラグイン能力を任意の数のアプリケーションに提供してもよく、それによって、システム外部のパーティがアーキテクチャにプラグインされる構成要素を作成することが可能になる。これにより、アーキテクチャにおけるソフトウェアまたはポータルは拡張可能であってもよく、新規のソフトウェアまたはポータルが任意のパーティによって、アーキテクチャのために作製されてもよい。

30

【0027】

システムは、1つ以上の機能を実行するために、1人以上のユーザにアクセス可能なソフトウェアを提供してもよい。このようなアプリケーションは、ユーザと同じ場所またはユーザから離れた場所で利用可能であってもよい。各アプリケーションは、ユーザがシステム内に存在する情報と対話しやすいように、グラフィカルユーザインターフェース(GUI)を提供してもよい。GUIはユーザ、ユーザのセット、またはユーザのタイプに固有であってもよいが、または、全てのユーザまたは選択されたユーザのサブセットに関して同一であってもよい。システムソフトウェアはまた、ユーザが1つ以上の他のアプリケーションのGUIを選択するか、もしくはそれと対話することを可能にする、または、システムの任意の部分を通じて利用可能な様々な情報にユーザが同時にアクセスすることを可能にする主GUI設定を提供してもよい。

40

【0028】

システムソフトウェアはまた、GUIを介して本発明のシステムへの、またはそこからのリモートアクセスを提供するポータルまたはSaaSであってもよい。ソフトウェアは例えば、ネットワークブラウザ及び他の標準的なアプリケーションを含んでもよい。ソフトウェアはまた、別のアプリケーションにおけるユーザ要求に基づいて、またはユーザ要

50

求によって、インターネット上の、または限定的な、もしくは制限されたデータベースからといった、1つ以上の遠隔点から特定のデータを自動的に検索するか、または取得する能力を含んでもよい。ソフトウェアはシステムの必要性に応じて、ユーザタイプごとに異なってもよいが、または、特定のユーザタイプのみを利用可能であってもよい。ユーザは例えば、アプリケーションソフトウェアの一部または全部をローカルの計算装置上に置いてもよいが、または当業者によって理解されるように、通信ネットワークを介して計算装置を中央サーバ上で実行するソフトウェアにリンクさせるためのリンク機構を単に有してもよい。このように、ソフトウェアを有するか、ソフトウェアへのアクセスを有する任意の装置は、任意の情報項目またはデータ収集項目、またはこのようなファイルに関連する情報ファイルをアップロードまたはダウンロードすることが可能であってもよい。

10

【0029】

ソフトウェアを通したデータの提示は、任意の種類または数の選択可能な形式であってもよい。例えば、提示された情報の下層をうまく閲覧することによって情報が利用可能である多層データ形式が利用されてもよい。このような層は本明細書に記載のように、ドロップダウンメニュー、タブフォルダファイル、もしくは当業者によって理解される他の階層化技術を利用することによって、または、新規の自然言語インターフェースを通じて利用可能であってもよい。形式はまた、ユーザによる特定のフィールドの部分データのエントリに応じてデータを満たすことができるAutoFill機能を含んでもよい。全ての形式は、XML等の標準的な読み取り可能形式であってもよい。ソフトウェアはさらに、例えば、情報項目収集フィールドの利用または整理のための様々な選択可能なオプションをユーザに提示するためのフロントまたは「メイン」ページ等のアプリケーションに典型的に見受けられる標準的な特徴を組み込んでもよい。

20

【0030】

システムソフトウェアはまた、生成されたeメールメッセージまたはファイル添付等の、計算装置に接続される任意の通信可能に送信することができる印刷可能結果報告、または、電子結果報告の生成等の標準的な報告機構を含んでもよい。同様に、上述のシステムの特定の結果は、ユーザに特定の結果を警告するために、生成された警告eメール、テキストまたは通話等の警告信号をトリガすることができる。このような機構のさらなる実施形態について、本明細書にて他に記載するか、または標準的なシステムが当業者によって理解されてもよい。

30

【0031】

システムはさらに、共焦点マイクロ内視鏡を用いての撮像時に標的組織のコントラストを生成するために、フルオレセイン等の注入可能な蛍光剤を含んでもよい。一実施形態では、0.25%フルオレセインを含むFluores (商標)が利用されてもよい。代替的に、フルオレセインの代わりにインドシアニンググリーンまたは蛍光性ナノ粒子が利用されてもよい。撮像時に標的組織の好適なコントラストを提供する上で十分なプローブが注入されるのであれば、利用される薬剤またはプローブの種類及び濃度には制限がない。例えば特定の実施形態において、0.001%と1%の間の濃度の薬剤またはプローブが利用される。1%を超える濃度が利用されてもよいが、場合によっては、選択された造影剤の界面化学に応じて、より高い濃度が繊維柱帯を詰まらせる可能性がある。

40

【0032】

装置

別の態様において、本発明はさらに、本明細書に記載の応用及び方法のために特殊設計されたマイクロ内視鏡装置を含む。図2Aに示すように、例示的なマイクロ内視鏡装置100が提示される。マイクロ内視鏡装置100は一般に、ハンドピース102、ケーブル104、灌水チューブ106、及び眼球内チップ110を含む。図2Bに示すように、眼球内チップ110は一般に、撮像トランスデューサ112及び少なくとも1つの灌水ポート108をさらに含む。

【0033】

ハンドピース102は、近位端、遠位端、及び、それを通る少なくとも1つの内腔を有

50

する細長い本体を備える。ハンドピース 102 は、丸味が付された形状及び他面形状等の任意の好適な形状を備えることができる。ハンドピース 102 の形状は、その断面の形状から説明されてもよい。例えば正面から見ると、ハンドピース 102 は、円形の断面、卵形の断面、または、3 つ、4 つ、もしくはそれ以上の側面を有する多角形の断面を有してもよい。ハンドピース 102 は、任意の好適な大きさを有することができる。いくつかの実施形態では、ハンドピース 102 は、5 cm と 10 cm の間の長さを有することができる。いくつかの実施形態では、ハンドピース 102 は、1 cm と 3 cm の間の幅を有することができる。いくつかの実施形態では、ハンドピース 102 は、1 つ以上の稜線、溝、隆起等のグリップ性を向上させるための外観的特徴を備えることができる。ハンドピース 102 は、プラスチック及び金属を含むがそれに限定されない任意の好適な材料を備えることができる。

10

【0034】

少なくとも 1 つのケーブル 104 は、ハンドピース 102 の少なくとも 1 つの内腔を通して延在する。少なくとも 1 つのケーブル 104 は、マイクロ内視鏡装置 100 によって送信され、取得された信号を伝送する。例えばいくつかの実施形態では、ケーブル 104 は、超音波信号を伝送してもよい。他の実施形態では、光ファイバケーブル 104 は、光信号を伝送してもよい。特定の実施形態においては、複数の信号を伝送するために、複数のケーブルが提供される。いくつかの実施形態では、マイクロ内視鏡装置 100 に電力を供給するために、少なくとも 1 つのケーブル 104 が含まれてもよい。

20

【0035】

灌水チューブ 106 は、ハンドピース 102 の少なくとも 1 つの内腔を通して延在する。灌水チューブ 106 は、液体の配送に適した内腔を備える。例えば灌水チューブ 106 は、マイクロ内視鏡装置 100 が利用されている間に目の前眼房の容量を維持するために平衡塩類溶液を配送してもよい。灌水チューブ 106 は、ハンドピース 102 の遠位端付近の少なくとも 1 つの灌水ポート 108 内で終端する。少なくとも 1 つの灌水ポート 108 は、液体の灌流 104 を灌水チューブ 106 を通って配送することを可能にする。特定の実施形態において、灌水チューブ 106 は着脱可能である。

【0036】

眼球内チップ 110 は、ハンドピース 102 の遠位端に位置する。いくつかの実施形態において眼球内チップ 110 は、目の中の微小切開に嵌合する大きさである。例えばいくつかの実施形態では眼球内チップ 110 は、0.1 mm と 2 mm の間の幅を有する。特定の実施形態において眼球内チップ 110 は、1 cm と 2 cm の間の長さを有する。眼球内チップ 110 は、近位部及び遠位部を備える。眼球内チップ 110 の遠位部は灌水ポート 108 を備え、灌水チューブ 106 の遠位端を収容する。眼球内チップ 110 の遠位部は、撮像トランスデューサ 112 及びケーブル 104 の遠位端を収容する。

30

【0037】

図 2C に示すように、撮像トランスデューサ 112 は、少なくとも 1 つの前方視鏡 116、少なくとも 1 つの側方視鏡 118、少なくとも 1 つの超音波トランスデューサ 120、及び少なくとも 1 つのトランスデューサ共焦点鏡 122 をさらに含む。撮像トランスデューサ 112 は、超音波信号及びレーザ光信号を含むがそれに限定されない、強膜上血管のリアルタイムの機能撮像のための信号を送受信する。いくつかの実施形態において撮像トランスデューサ 112 は、送受信された信号を送信するために少なくとも 1 つのケーブル 104 に作動可能に接続される。

40

【0038】

特定の実施形態において、ハンドピース 102 は、(超音波水晶体乳化吸引術用ハンドピース、トラベクトーム(登録商標)ハンドピース、または i s t e n t (登録商標)インジェクタ等の)既存のハンドピースシステムへの取付に対応することができる。既存のハンドピースシステムは、マイクロ内視鏡装置が既存のハンドピースシステムと併せた利用に対応することができる場合に、灌水チューブ 106 を任意に取り外すことができる灌水手段を備えてもよい。マイクロ内視鏡装置は、切り出し及び切り込み手順を含む任意の

50

手順に適する。装置の寸法により、装置は目の解剖学的構造の撮像における利用に適することが可能である。いくつかの実施形態において装置は、目の排水構造を撮像することが可能である。例えば装置は、シュレム管、シュレム管内の隔壁、シュレム管の下流の管等を撮像することが可能である。

【 0 0 3 9 】

方法

本発明はさらに、目の強膜上血管の撮像方法を含む。一実施形態では、本方法は、目に造影剤を注入し、（縁郭を含む）目の繊維柱帯の近位に撮像プローブを位置決定し、縁郭の円周に沿って複数の画像を取得し、強膜上の径及び密度をリアルタイムで定量化するための血管セグメンテーションアルゴリズムを複数の画像に応用するステップを含む。

10

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、目の縁郭の円周に沿った局所的な流量の変化の定量化方法を含んでもよい。本方法は、目に造影剤を注入し、目の縁郭の近位に撮像プローブを位置決定し、縁郭の円周に沿って複数の画像を取得し、局所的な流量の変化をリアルタイムで定量化するために血管セグメンテーションアルゴリズムを複数の画像に応用するステップを含んでもよい。特定の実施形態において、血管セグメンテーションアルゴリズムは、局所的な流量の変化を定量化するために、撮像された強膜上血管の径及び密度を利用してもよい。

【 0 0 4 1 】

特定の実施形態においては、縁郭の円周に沿って約 15 度の間隔で、画像が取得されてもよい。他の実施形態において画像取得は、縁郭に沿ってマイクロ内視鏡を滑走させて、角膜縁の構造を 1 度ごとに撮像することによって実行することができる。

20

【 0 0 4 2 】

特定の実施形態においてマイクロ内視鏡は、外科医にとって臨床的に最も関心のある角膜縁周辺の血管への最良のアクセスを提供するために、縁郭の後方 0 mm と約 3 mm の間に位置してもよい。マイクロ内視鏡は縁郭の約 1 mm 後方に位置することが好ましい。

【 0 0 4 3 】

特定の実施形態において、本方法はさらに、シュレム管の撮像のために目の中に切開を作成するステップを含む。例えば、縁郭に基部を有する 3 mm × 3 mm の三角形の強膜弁が作成されてもよい。強膜弁の大きさまたは幾何学形状には制限がないことが理解される。別の例では強膜弁の大きさは、基部の長さが 2 mm から 5 mm への範囲に及んでもよく、一般に長方形の形状であってもよい。マイクロ内視鏡を位置決定してシュレム管を撮像するために縁郭の青灰色の領域がアクセス可能となるように弁を持ち上げることができるよう、切開は三角形の頂点に向かって延在する手術縁の後の範囲から始まって強膜の 50 % から 75 % の深さを有する。シュレム管の撮像時に、画像取得はフルオレセインの前眼房への注入直後に開始することが好ましい。

30

【 0 0 4 4 】

特定の実施形態において、画像を取得するステップは、造影剤はこの時間窓内にそれらの最大信号強度に到達すると思われるため、造影剤の目への注入の約 7 分後に行われてもよい。しかしながら、画像を取得するための時間枠に関してなんの制限もないことが理解される。

40

【 0 0 4 5 】

特定の実施形態において、強膜上の径及び密度が視覚フィードバック装置上の画像内に表示されてもよい。例えば画像は、第 1 のインジケータが血管の中心線を表し、第 2 のインジケータが血管の境界を表す合成画像であってもよい。

【 0 0 4 6 】

本明細書において企図される通り、生成された画像に基づいて標的処置領域を特定することによって目の眼圧を軽減するために上述の方法が利用されてもよい。例えば M I G S 処置は、切除処置または M I G S 装置の移植等の標的処置領域に応用されてもよい。

【 0 0 4 7 】

したがって、血管の形態を定量化する能力を有する、本明細書に記載の生体外プラット

50

フォームならびにマイクロ内視鏡装置及びシステムは、M I G S が手術後の I O P をに低下させる補助を行う中心的役割を果たしてもよい。本発明は、従来利用されている強膜上の静脈圧の方法の大幅かつ予期せぬ改善を表すシステム及び方法を提供する。また本発明の方法は、M I G S 手順に応用可能な流出路を有さない患者にも手術を行うことができるように、手術前に実行することができる。この文脈では、システム及び方法は既存の外科技術を最適化するだけでなく、このような手術に最も対応する可能性のある患者のためのスクリーンとして作用してもよい。さらに、本方法はまた、光干渉断層画像診断法 (O C T) またはマイクロ C T の利用と比較して、大幅な低侵襲性及びより高い臨床的な解釈可能性を表す。本明細書に提示する本方法はまた、O C T に場合に求められるように画像取得時に患者が微動だにしないであることを必要としないため、大幅に低いモーションアーチファクトを有する。

10

【0048】

実験の実施例

本発明について、以下の実施例を参照して説明する。これらの実施例は説明のみの目的で提示され、本発明はこれらの実施例を限定するものとして解釈されるべきではなく、むしろ、本明細書において提示する教示の結果として明らかになる任意の、かつ全ての変更を包含するものとして解釈されるべきである。

【0049】

さらなる説明なしに、当業者は上述の説明及び以下の例示的な実施例を利用して本発明を使用し、請求項に記載された方法を実行することができる。したがって、以下の実施例は本発明の特定の実施形態を特に指摘し、以下の開示の任意の方法を限定するものとして解釈されるべきでない。

20

【0050】

ヒトの強膜上血管の撮像には、動作可能な撮像システム、Cellvizio (登録商標) (フランス、パリ、Mauna Kea Technologies) が利用されていた。本実施例において利用されるシステム構成要素を図2に示す。10個のブタの目 (Alcon) 及び4つのヒトの目 (SightLife) が利用された。目には0.04%フルオレセイン (平衡塩類溶液 (BSS) を用いた1:1の希釈によって0.04%に希釈されたFluores (商標)) が注入され、カスタムメイドの目に取り付けるステーション (図2) を用いた持続注入によって維持される。

30

【0051】

図3に示すように、ブタの目が目に取り付けるステーションの平坦なプラットフォーム上に取り付けられ、シリンジを介して提供される吸引部を用いて固定された。虹彩面は地面と平行にされ、iPhoneを利用したアプリケーションであるAxis Assistantを用いて確認された。360度の角膜縁について、mini-Westcottの鉗を利用して実行され、Tenonの組織が鈍く切開され、強膜が露出された。図3をさらに参照すると、BSS溶液が26ゲージの針 (24) を介して75cmH₂Oの位置で垂下され、目の中に配送された。この高さは、生体外に灌流された目のプラットフォームに25mmHgから30mmHgのIOPを与えるために選択された。注入ポートから90度離れた場所に通気ポートを作成するために、より小口径の30ゲージの針 (26) が利用された。Tonopenによって、IOPが3分ごとに確認された。フルオレセインの優先配送を角度の特定の象限に抑えるため、針の先が前部水晶体囊の中心の1mm上のベベルアップの位置に到達した後に、5秒間に0.04%フルオレセインを0.2cc注入するために、26ゲージの針 (28) が注入ポートと通気ポートとの間に半分挿入された。

40

【0052】

4つのヒトの目の内、死亡したヒトの目は、緑内障または目の手術を経験した、78歳の男性及び82歳の高齢男性のものであった。82歳の男性の目はフルオレセイン注入後の最適な画像時間窓を判断する初期段階の研究のために利用され、一方78歳の男性の目は全ての後続研究のために利用された。目は、上述の灌流プラットフォーム上に取り付け

50

られた。目の上極は、視神経及び下斜筋挿入の相対位置に基づいて特定された。ヒトの両目は微量の結膜及びTenonの組織を有しており、切開または組織マニピュレーションは、目の取り付け前にヒトの目では実行されなかった。

【0053】

マイクロ内視鏡の30ミクロンの侵入深度をはるかに超える、強膜の約200ミクロン下にあるシュレム管の可視化を容易にするために、三角形の角膜縁の強膜弁が作成された。つまり、69番のBeaverの刃が利用され、その底部を用いて縁郭において3mm×3mmの三角形の強膜弁が作成された。三角形の頂点に向かって延在する手術縁の後の範囲から始まる、50%から75%の強膜の深さの2つの切開を作成するために、刃は利用された。次に、溝の底から弁の縁を持ち上げるために、69番のBeaverの刃が、三角形の頂点を超えてほぼ水平に利用された。その後、弁を持ち上げ、弁と強膜の底部との間にトラクションを作成するために、歯のない鉗子が利用された。強膜の組織を切除するために、69番の刃が水平に利用された。縁郭が見える青灰色の領域まで前側に切開が行われた。シュレム管を撮像するために、マイクロ内視鏡がその後、青灰色の領域の上に配置された。前眼房へのフルオレセイン注入直後に画像取得が開始された。

10

【0054】

(フルオレセイン注入後の)撮像の最適な時間を判断するために、それぞれの目が上述のように取り付けられ、マイクロ内視鏡が注入ポートから180度離れた縁郭に静かに押圧された。外科医により、フットペダル16(例えば図1)を介して、フルオレセイン注入の完了後に映像取得が開始された。マイクロ内視鏡は同じ視野を維持するために外科医によって静止状態に保持され、8分間の管腔内蛍光の増加がモニタ上でリアルタイムで見られた。ブタの目とヒトの目の両方のために同じプロトコルが利用された。ImageCell(フランス、パリ、Mauna Kea Technologies)を利用して、画像分析が実行された。円形の関心領域(ROI)がマイクロ内視鏡の視野に適合するように手動で作成された。フレームごとのROI内の全信号強度が算出され、時間に対してプロットされた。

20

【0055】

血管径及び、縁郭の360度に沿った蛍光信号を定量化するために、外科処置用の青いマーカ30を15度離して配置し、縁郭をマークした(図2)。マークごとの静止画像が、ブタの目については5分で、ヒトの目については7分で取得された。

30

【0056】

上述の有効化された方法で内腔の境界に輪郭を付し、血管径を算出するために、血管セグメンテーションアルゴリズムがフレームごとに応用された(Smistad, E., A. C. Elster, and F. Lindseth, GPU accelerated segmentation and centerline extraction of tubular structures from medical images. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2014. 9(4): p. 561-75; and Karl, K., Model-Based Detection of Tubular Structures in 3D Images. 2000. 80(2): p. 130-171)。つまり管は、信号最大値が内腔中心または「ridge(稜線)」を示す、ガウス分布を有する管腔内信号強度を有する管状構造として形成された。血管径は内腔の方向に沿って局所的变化を有することができ、稜線が異なるスケールで検出され、媒体応答が算出され、スケールを通じて応答の最大値が維持される。最大の稜線が検出されたスケールは、血管径の推定値につながった。セグメンテーションアルゴリズムはこのように、各セットが血管の中央線を表し、セット内の各点が関連する径情報の伝送を表す、生成された接続点のいくつかのセットを生成した。これらの点が示され、元画像に重ねられて、血管の境界が存在するグラフィカルな表現を提示した。血管径情報を含むデータテーブルはその後、統計的分析のために、エクセルにエクスポートすることができる。

40

【0057】

50

全ての値は、平均 + / - S Dとして表現された。これらは後続実験におけるデータ収集のために最適な時間枠を判断することを目的とした観察実験であったため、3つのブタの目及び2つのヒトの目へのフルオレセイン注入後の信号立ち上がり時間に関して一切の統計的分析が実行されなかった。下象限と他の全ての象限との間の信号強度の比較のために、2つのヒトの目から225度から315度として定義される下象限からの信号が、他の全ての象限からの信号と比較された。 $p < 0.05$ が有意性を示す統計的有意性を判断するために、シングルテイルドt検定が利用された。

【0058】

ブタの目は、フルオレセイン注入の5分後に蛍光信号の定常期に到達し始めた。ヒトの目については、フルオレセイン注入の7分後にピーク時間が発生した。図3のグラフに示されるプロットは、画像を撮像するために最適な時間が、ブタの目では注入の5分後、ヒトの目では注入の7分後であることを示す。

【0059】

最小限の組織マニピュレーションでの強膜上血管の可視化(図4A及び4B)及びシュレム管(図4C及び4D)を示す。強膜上血管は、より深い、大口径の管構造から現れて見えた。図4Aにおける白いバー40は、50ミクロンの長さを表す。10ミクロンから50ミクロンに及ぶ径を有する強膜上血管は、強膜の表面(図4A及び4B)内に現れて見えた。マイクロ内視鏡は強膜の組織において30ミクロンの深さに限定されるため、シュレム管の可視化は強膜弁が作成された後にのみ可能である。図4C及び4D内の白いバー45は、120ミクロンの長さを表す。強膜弁の作成後に、シュレム管は可視化されたが、フルオレセインが強膜弁の縁から漏洩するにつれて画質はすぐに劣化した。図4A~4Dに示す画像は組織を処理することなくヒトの目から取得された。

【0060】

縁郭に沿ったフルオレセインの濃度の局所的な変化は、図5Aに示すように、定性的に理解することが可能である。縁郭に沿った蛍光信号差異を強調するために、個別の象限からの代表フレーム50が選択された。血管セグメンテーションアルゴリズムが、縁郭に沿って15度離れて取得された個別のフレームに応用された。差異は図5B及び5Cに示すように、選択した関心領域における血管の境界62及び中央線64を自動的に検出し、血管径及び信号強度を定量化する血管セグメンテーションアルゴリズムを利用して、定量化することができる。血管の境界が青62で、血管中央線が赤64で輪郭を付された、例示的な合成画像60が示される。ヒトの目の縁郭に沿った血管径分布は、図6のグラフに示すように、大口径の強膜上血管が40度から50度に広がるクラスタにグループ化されているように見え、不均一である。蛍光信号強度は図7Aのグラフに示すように、ヒトの両目の下象限においてより周注意しているように見える。実際に、組み合わせられた他の象限と比較すると、図7Bのグラフに示すように、下象限は、統計的に高い蛍光量(1742 ± 271 対 1300 ± 316 、 $p < 0.05$)を有する。

【0061】

本明細書において実証するように、最小限の組織マニピュレーションでヒトの目の強膜上血管を可視化するために、本発明の共焦点レーザマイクロ内視鏡システムを利用することができる。さらに、灌流された目に関する生体外システムにおいて、強膜上血管を撮像する最適な時間は、前眼房へのフルオレセイン注入の7分後である。さらに、強膜上血管径及び密度はリアルタイムで取得することができ、本研究において2つのヒトの目の下象限が他の象限と比較して統計的に高い蛍光量を示す。

【0062】

本研究は、マイクロ内視鏡が表面強膜上血管を撮像することが可能であったことを示す。マイクロ内視鏡のカテーテルの柔軟性はまた、オペレータが内視鏡を容易に回転させて、縁郭の他の領域を撮像することを可能にする。マイクロ内視鏡は、その組織侵入は30ミクロンしかないため、シュレム管切り込みを可視化することができなかった。強膜弁の構成により、管状構造の寸法(75~100ミクロン)及びその角膜縁周辺の位置によって確認されたシュレム管を可視化の補佐を行うことができる。しかしながら、おそらく目

10

20

30

40

50

が積極的に灌流され、フルオレセインが強膜弁の切り口に沿って強膜内の血管から出ていたため、フルオレセイン注入後の10秒未満に、シュレム管の視野を維持することができた。本明細書において実証するように、強膜上血管を非侵襲的に撮像する能力は、固有かつ大きな診断値である。

【0063】

本研究における共焦点レーザマイクロ内視鏡は、コントラストを提供するためにフルオレセインを利用する。前房内のフルオレセインは機能している房水静脈及び強膜上血管を追い、それによってその輪郭を付すため、強膜上血管の径及び密度は、マイクロ内視鏡によって撮像される角膜縁の領域に関連する流れのための、代理の機能的マーカとして作用する。本明細書において実証するように、強膜上血管の形態、さらに、いずれも局所的な変化を示す血管径及び流量を定量化するために、血管セグメンテーションアルゴリズムを応用することができ、その流れは研究された2つのヒトの目の下象限においてより集中している。過去の研究と一致するこの観察は、集合管がヒトの目側頭下象限においてより集中していることを示す(McKee et al; and Meyer, P. A., Patterns of blood flow in episcleral vessels studied by low-dose fluorescein videoangiography. Eye (Lond), 1988, 2 (Pt 5): p. 533-46)。さらにマイクロ内視鏡は、組織マニピュレーションがほとんどなく、または一切なく、強膜上血管を撮像した。マイクロ内視鏡の柔軟性及びフット16ペダル(図1)はまた、オペレータの操作能力を向上させる。これらの特徴はいずれも、画像取得は外来患者の設定において実行することができるため、マイクロ内視鏡の臨床的解釈を拡張する。

10

20

【0064】

フルオレセインはヒトの目(Benedikt)の眼球内利用にとって安全であったが、インドシアニングリーンは代替的に、コントラストのソースを提供するために利用することができる。600nmのインドシアニンのピーク吸収で励振するレーザスキャニングユニットは現在、この目的を容易にするために開発されている。

【0065】

全ての特許、特許出願、及び本明細書にて引用した公報の開示が、本明細書においてその全体が参照文献として組み込まれる。

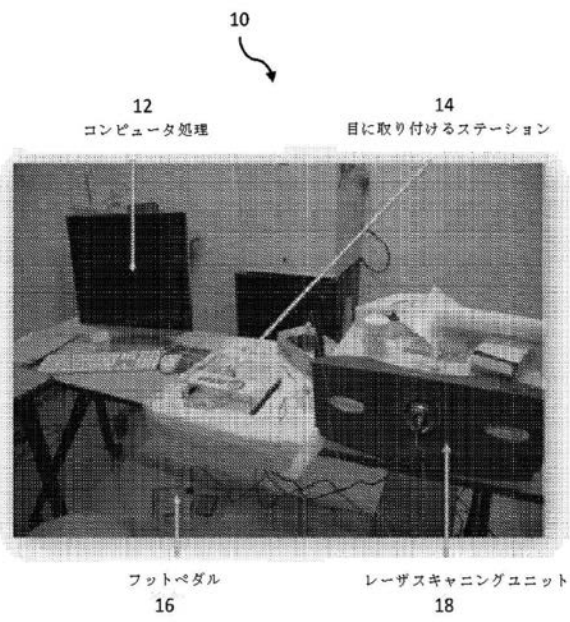
30

【0066】

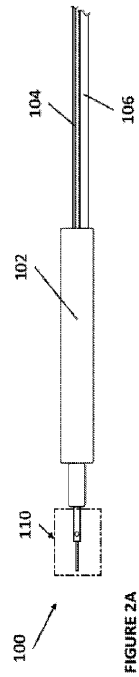
本発明について具体的な実施形態を参照して開示したが、本発明の範囲から逸脱することなく当業者によって本発明の他の実施形態及び変更が考案されてもよいことが明らかである。添付の請求項は、全てのこのような実施形態及び同等な変更を含むものであると解釈されることを意図している。

【図 1】

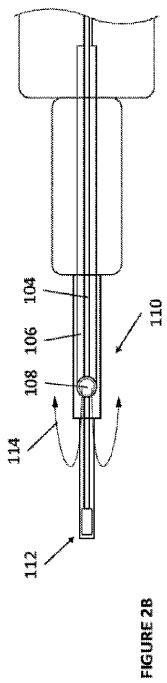
図 1



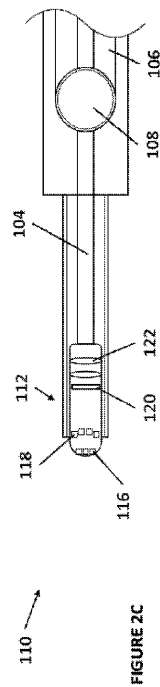
【図 2 A】



【図 2 B】

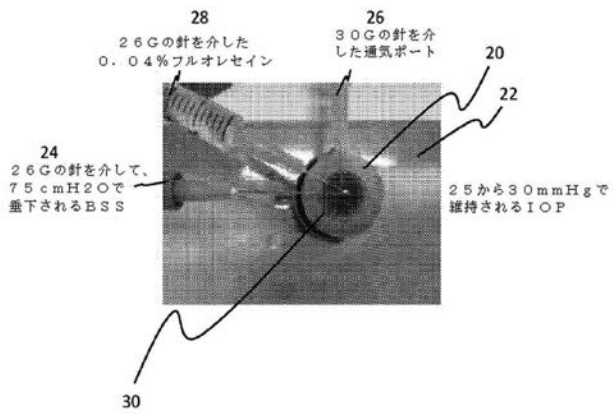


【図 2 C】



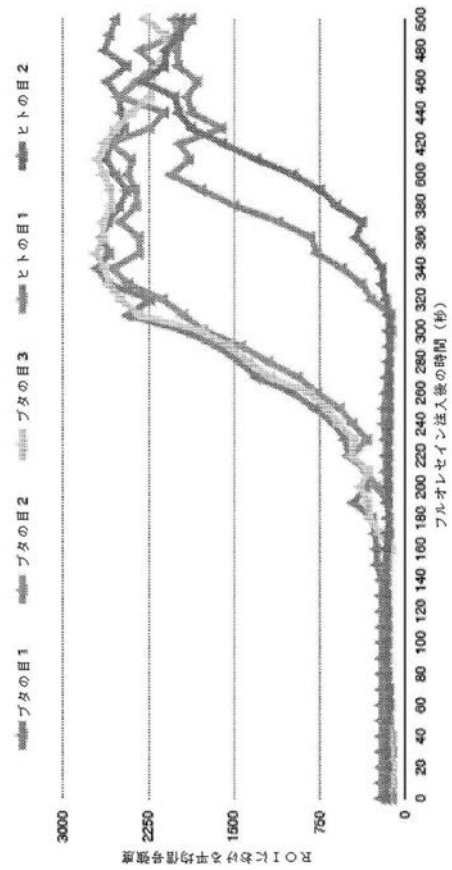
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



【図 5 A】

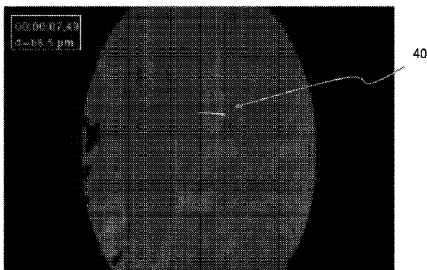


FIG. 5A

【図 5 C】

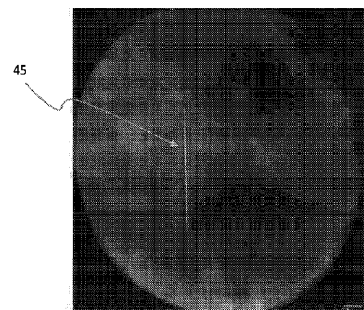


FIG. 5C

【図 5 B】

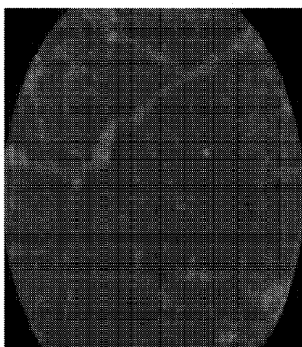


FIG. 5B

【図 5 D】

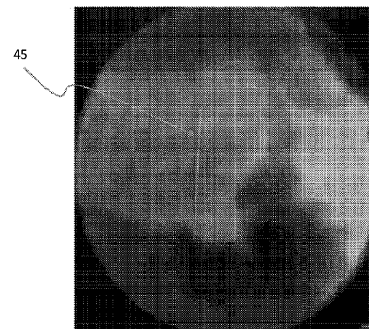
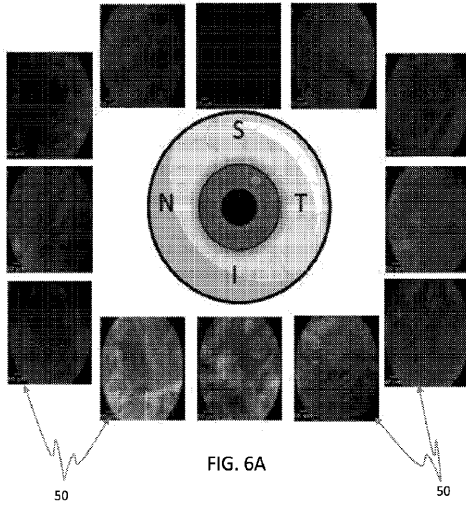
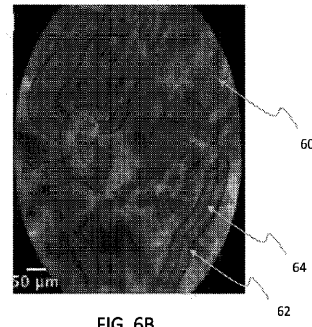


FIG. 5D

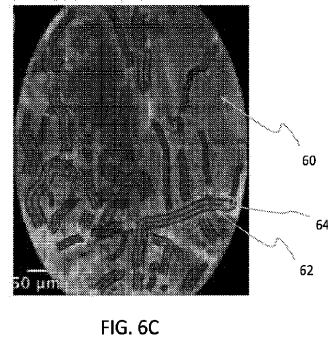
【図 6 A】



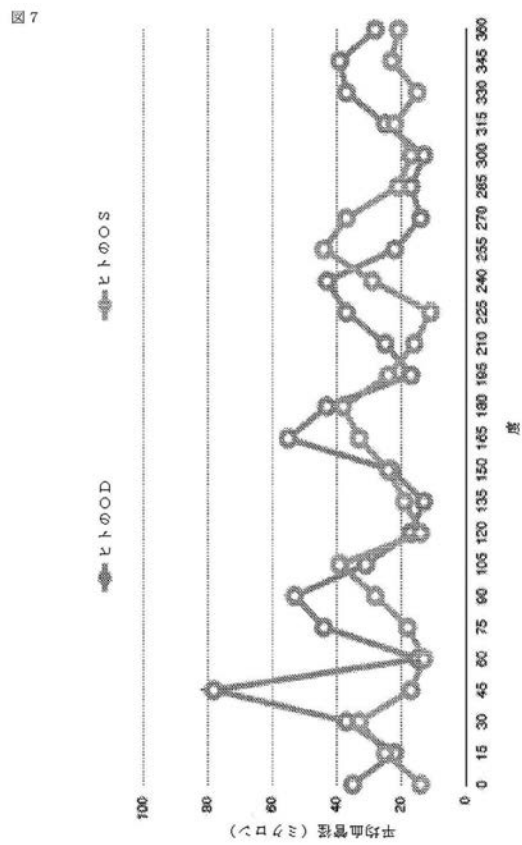
【図 6 B】



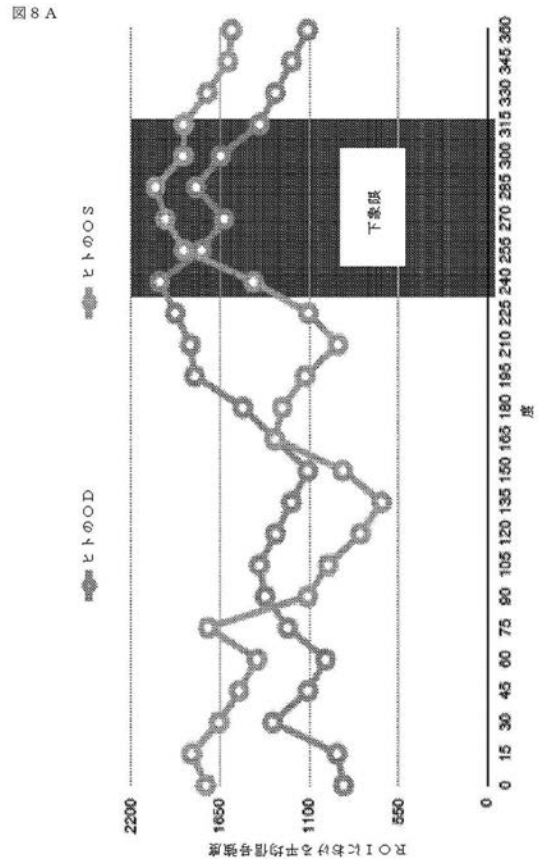
【図 6 C】



【図 7】

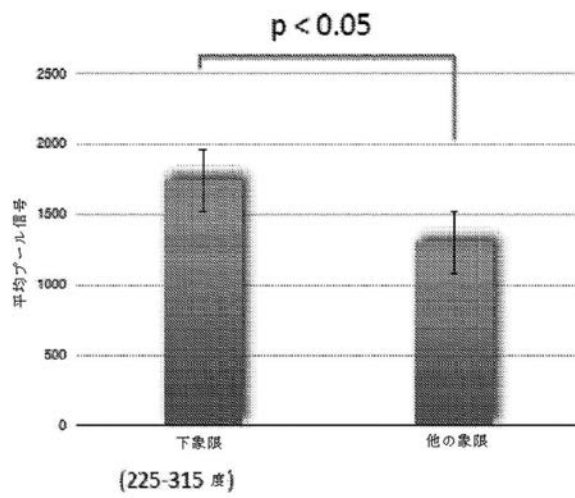


【図 8 A】



【図 8 B】

図 8 B



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/018116
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61F 9/007(2006.01)i, A61F 9/00(2006.01)i, A61B 3/14(2006.01)i		
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) A61F 9/007; A61M 25/092; G06K 9/62; A61B 18/18; A61B 3/14		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: microendoscope, ocular, surgery, glaucoma, vessel, sclera, segmentation, real-time, irrigation, diameter, density, ultrasound, transducer, tube, shlemm's canal, OCT, diagnosis, image, detect		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JACOBI et al., Microendoscopic trabecular surgery in glaucoma management, Ophthalmology, 1999, Vol. 106, No. 3, pages 538-544 See Methods on pages 539-541; and figures 1-6.	29-35
A		28
A	US 2013-0058533 A1 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 07 March 2013 See paragraphs [0009]-[0049]; claims 1-7; and figures 1-7.	28-35
A	US 7785321 B2 (BARRVELDT et al.) 31 August 2010 See column 7, line 23 - column 21, line 58; claims 1-15; and figures 4A-35B.	28-35
A	MARTIN URAM, Ophthalmic laser microendoscope endophotocoagulation, Ophthalmology, 1992, Vol. 99, No. 12, pages 1829-1832 See the whole document.	28-35
A	US 2011-0213300 A1 (MCWEENEY et al.) 01 September 2011 See the whole document.	28-35
☐ 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 23 May 2016 (23.05.2016)		Date of mailing of the international search report 03 June 2016 (03.06.2016)
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Han, Inho Telephone No. +82-42-481-3362

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/018116

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 1-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-27 pertain to a method for diagnosis of the human body and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2016/018116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013-0058533 A1	07/03/2013	US 2009-0220125 A1 US 8325988 B2 US 8848982 B2	03/09/2009 04/12/2012 30/09/2014
US 7785321 B2	31/08/2010	AU 2002-243612 A1 CA 2434173 A1 CA 2434173 C EP 1353617 A2 EP 2335660 A1 JP 2004-520120 A JP 4194842 B2 US 2002-0111608 A1 US 2006-0106370 A1 US 2011-0077626 A1 US 2013-0289545 A1 US 6979328 B2 US 8512321 B2 US 9226850 B2 WO 02-056805 A2 WO 02-056805 A3	30/07/2002 25/07/2002 29/09/2009 22/10/2003 22/06/2011 08/07/2004 10/12/2008 15/08/2002 18/05/2006 31/03/2011 31/10/2013 27/12/2005 20/08/2013 05/01/2016 25/07/2002 21/11/2002
US 2011-0213300 A1	01/09/2011	AU 2005-228956 A1 AU 2005-228956 B2 AU 2005-287330 A1 AU 2005-287330 B2 AU 2007-230814 A1 CA 2558796 A1 CA 2575678 A1 CN 101415362 A CN 101415362 B EP 1737335 A2 EP 1737335 B1 EP 1998660 A2 EP 2112900 A1 EP 2112900 B1 EP 2319388 A1 EP 2319388 B1 EP 2329760 A1 EP 2417898 A1 EP 2508120 A1 JP 2007-530155 A JP 2008-508987 A JP 2009-530051 A JP 2011-050748 A JP 2014-023945 A JP 4764417 B2 JP 4966195 B2 JP 5430528 B2 JP 5864496 B2	13/10/2005 18/08/2011 30/03/2006 09/06/2011 04/10/2007 13/10/2005 30/03/2006 22/04/2009 07/12/2011 03/01/2007 15/05/2013 10/12/2008 04/11/2009 07/01/2015 11/05/2011 28/10/2015 08/06/2011 15/02/2012 10/10/2012 01/11/2007 27/03/2008 27/08/2009 17/03/2011 06/02/2014 07/09/2011 04/07/2012 05/03/2014 17/02/2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2016/018116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2005-0272975 A1	08/12/2005
		US 2006-0030753 A1	09/02/2006
		US 2006-0252993 A1	09/11/2006
		US 2011-0213206 A1	01/09/2011
		US 2012-0209073 A1	16/08/2012
		US 2014-0066706 A1	06/03/2014
		US 7922650 B2	12/04/2011
		US 7922654 B2	12/04/2011
		US 8608649 B2	17/12/2013
		WO 2005-094665 A2	13/10/2005
		WO 2005-094665 A3	01/12/2005
		WO 2006-033721 A1	30/03/2006
		WO 2007-112185 A2	04/10/2007
		WO 2007-112185 A3	07/08/2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 B	8/10			
	(2006.01)	A 6 1 B	1/045	6 2 2
		A 6 1 B	1/00	5 3 0
		A 6 1 B	8/10	

(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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

- 1 . W I N D O W S
- 2 . U N I X
- 3 . L i n u x
- 4 . A N D R O I D
- 5 . i P h o n e
- 6 . M a c

(74) 代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72) 発明者 サメハ モサエド

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 6 5 3 , ラグーナヒルズ, ネリー ゲイル ロード 2 5
7 7 1

(72) 発明者 ケン リン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 6 2 0 , アーバイン, ドノバン 4 2

F ターム(参考) 4C161 CC07 FF40 FF46 MM10 NN01 QQ09 RR01 RR17 WW17

4C316 AA01 AB07 AB11 FB13 FB23 FB26

4C601 DD13 FF16

专利名称(译)	用于超血管的功能成像的装置，系统和方法		
公开(公告)号	JP2018513706A	公开(公告)日	2018-05-31
申请号	JP2017542146	申请日	2016-02-16
[标]申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
申请(专利权)人(译)	加州大学董事会		
[标]发明人	サメハモサエド ケンリン		
发明人	サメハ モサエド ケン リン		
IPC分类号	A61B3/14 A61F9/007 A61B1/00 A61B3/10 A61B1/045 A61B8/10		
CPC分类号	A61B3/0025 A61B3/117 A61B3/14 A61F9/007 A61B3/0041 A61B3/10 A61F9/00736 A61F9/00781		
FI分类号	A61B3/14.Z A61F9/007.160 A61B1/00.511 A61B1/00.525 A61B3/10.U A61B1/045.622 A61B1/00.530 A61B8/10		
F-TERM分类号	4C161/CC07 4C161/FF40 4C161/FF46 4C161/MM10 4C161/NN01 4C161/QQ09 4C161/RR01 4C161/RR17 4C161/WW17 4C316/AA01 4C316/AB07 4C316/AB11 4C316/FB13 4C316/FB23 4C316/FB26 4C601/DD13 4C601/FF16		
代理人(译)	青木 笃 渡边洋一 中岛胜 武井良太郎		
优先权	62/115991 2015-02-13 US		
其他公开文献	JP2018513706A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

向眼睛中注入造影剂，将成像探头定位在眼睛的边缘附近，沿边缘的圆周获取多个图像，并对巩膜的直径和密度进行实时定量 一种对眼睛的巩膜上血管进行成像的方法，包括将血管分割算法应用于多个图像以进行可视化。一种用于对眼睛的巩膜上血管进行成像的系统，包括可操作地连接至成像探针和视觉反馈装置的处理单元。在某些实施方案中，造影剂包括荧光素。在某些实施例中，巩膜直径和密度在视觉反馈设备上的图像中显示。在某些实施例中，该方法是用于降低眼睛的眼内压的过程的一部分，该过程可以包括基于图像识别目标治疗区域并将MIGS治疗应用于目标治疗区域。。用于对眼睛中的巩膜血管进行成像的微内窥镜设备包括手持件和具有超声或共聚焦激光成像特征的眼内尖端。[选型图]

图1

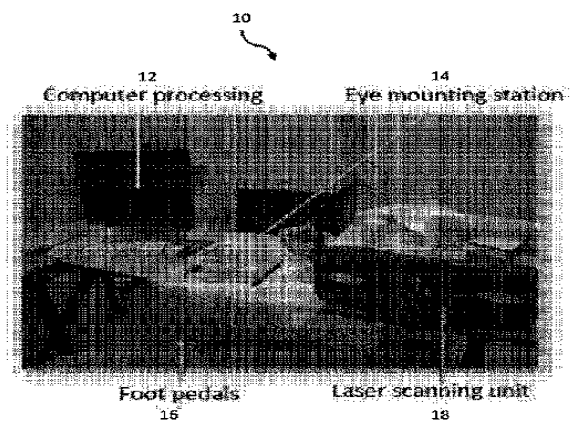


FIG. 1