

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 1/00 (2006.01)

A61B 1/04 (2006.01)

G02B 23/24 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780006808.9

[43] 公开日 2009 年 3 月 18 日

[11] 公开号 CN 101389259A

[22] 申请日 2007.2.22

[21] 申请号 200780006808.9

[30] 优先权

[32] 2006.2.28 [33] JP [31] 051915/2006

[86] 国际申请 PCT/JP2007/053249 2007.2.22

[87] 国际公布 WO2007/099840 日 2007.9.7

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.26

[71] 申请人 奥林巴斯株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 森下弘靖 长谷川晃

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 黄纶伟

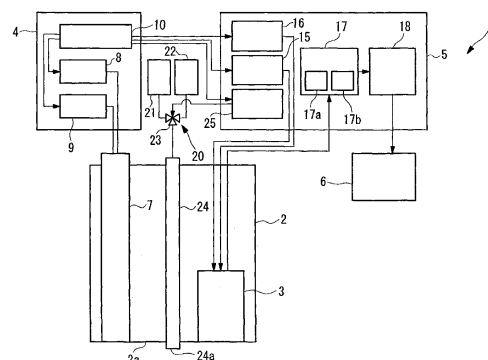
权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图 11 页

[54] 发明名称

内窥镜系统

[57] 摘要

本发明提供一种内窥镜系统，其将能在短时间内确认出有无病变的荧光色素/探针高效地应用于活体内进行光学检测，获得鲜明的荧光图像。该内窥镜系统具有：将与摄影对象内部的特定物质结合或者蓄积在摄影对象内部的荧光药剂朝向摄影对象排出的药剂排出单元；控制药剂排出单元的控制单元；发出用于激发荧光药剂的激发光以及分光特性不同于该激发光的照射光的光源部；朝向摄影对象传送激发光和照射光的光学系统；以及设置在进入到体腔内的部位上，并且能通过激发光拍摄从摄影对象反射的荧光以及能通过照明光拍摄从摄影对象放射出的不同波长频带的光的摄像单元，其中，在朝向摄影对象排出荧光药剂之前，控制单元控制药剂排出单元以将照射光照射到摄影对象上。



1.一种内窥镜系统，其至少一部分进入到活体的体腔内，获得该体腔内的摄影对象的图像，该内窥镜系统具有：

药剂排出单元，其朝向上述摄影对象排出与上述摄影对象内部的特定物质反应或蓄积在该摄影对象内部的荧光药剂；

光源部，其发出用于激发上述荧光药剂的激发光和分光特性不同于该激发光的照射光；

光学系统，其朝向上述摄影对象传送来自该光源部的上述激发光和照射光；

摄像单元，其设置在进入到上述体腔内的部位上，并且能利用上述激发光拍摄从上述摄影对象放射的荧光，以及能利用上述照射光拍摄从上述摄影对象放射的波长频带不同于该荧光的光；以及

控制部，其在朝向上述摄影对象排出上述荧光药剂之前，控制上述药剂排出单元的动作以向上述摄影对象照射上述照射光。

2.根据权利要求1所述的内窥镜系统，从上述摄影对象放射的光中波长频带不同于上述荧光的光是上述照射光的反射光中的可见频带的反射光。

3.根据权利要求1所述的内窥镜系统，从上述摄影对象放射的光中波长频带不同于上述荧光的光是原本存在于上述摄影对象内部的物质被上述照射光激发而发出的可见频带的光。

4.根据权利要求1所述的内窥镜系统，上述荧光药剂包括具有荧光素骨架的酯酶敏感荧光探针或者具有花青类化合物的荧光探针。

5.根据权利要求1所述的内窥镜系统，其还具有洗净用水排出单元，该洗净用水排出单元朝向上述摄影对象排出洗净用水以洗静该摄影对象的表面；

在利用上述洗净用水排出单元洗净了上述摄影对象的表面之后，上述控制单元控制上述洗净用水排出单元的动作，以结束上述照射光向上述摄影对象的照射。

内窥镜系统

技术领域

本发明涉及内窥镜系统。

背景技术

在内窥镜观察之中，观察荧光图像能够获得不同于反射图像的活体信息，因而有益于病变的诊断/观察。

例如，如果投放了通过与病变衍生的物质相反应而由无荧光性转化为荧光性物质的荧光探针，则可以通过观察荧光图像来观察该病变衍生的物质的浓度分布。

另外，还可以通过观察本身的荧光即来源于活体的荧光，观察活体的变化以观察病变的情形。

同时，在反射图像中还包含不同于荧光图像的有益信息。

即，可以根据反射图像来观察血管的密度和聚集的情形等，能够获得与炎症等病变有关的信息。

作为与病变衍生的物质结合来发出荧光的荧光探针，已知有一种能够以高灵敏度在生物活体内（in vivo）观察肿瘤/癌组织等病变部位的荧光色素。在局部使用作为外因性物质的盐酸氨基乙酰丙酸的方法已作为癌诊断法进行了临床应用（例如参见非专利文献1）。

非专利文献1：Kennedy, J.C. et al.: J Photochem PhotobiolB 6:143,1990

但是，在使用盐酸氨基乙酰丙酸的方法等中作为代表性的口腔投药或静脉注射等的投药之中，需要投入大量药剂，存在通常会大量消耗高价的荧光物质的不良情况。

另外，由于是全身投药，因而在肿瘤部位的蓄积耗费时间。另外，例如由于在消化器官各部位上蓄积的时间产生时间差，因而具有无法在期望观察的瞬间进行观察的问题。

再者，由于荧光的强度通常非常微弱，所以还存在荧光图像的画质容易因噪声等而产生劣化的问题。

发明内容

本发明就是鉴于上述情况而完成的，其目的在于提供一种能够将荧光色素/探针高效地应用于活体内进行光学检测，获得鲜明的荧光图像的内窥镜系统，所述荧光色素/探针能在短时间内确认出是否存在病变。

为达成上述目的，本发明提供如下方案。

本发明是一种内窥镜系统，其至少一部分进入到活体的体腔内，获得该体腔内的摄影对象的图像，该内窥镜系统具有：药剂排出单元，其朝向上述摄影对象排出与上述摄影对象内部的特定物质结合或蓄积在该摄影对象内部的荧光药剂；光源部，其发出用于激发上述荧光药剂的激发光和分光特性不同于该激发光的照射光；光学系统，其朝向上述摄影对象传送来自该光源部的上述激发光和照射光；摄像单元，其设置在进入到上述体腔内的部位上，并且能通过上述激发光来拍摄从上述摄影对象放射的荧光，以及能通过上述照射光拍摄从上述摄影对象放射的波长频带不同于该荧光的光；以及控制部，其在朝向上述摄影对象排出上述荧光药剂之前，控制上述药剂排出单元的动作以向上述摄影对象照射上述照射光。

在上述发明中，从上述摄影对象放射的光中波长频带不同于上述荧光的光也可以是上述照射光的反射光中的可见频带的反射光。

在上述发明中，从上述摄影对象放射的光中波长频带不同于上述荧光的光也可以是原本存在于上述摄影对象内部的物质被上述照射光激发而发出的可见频带的光。

在上述发明中，上述荧光药剂可以包括具有荧光素骨架的酯酶敏感荧光探针或者具有花青类化合物的荧光探针。

进而，在上述发明中，该内窥镜系统还具有洗净用水排出单元，该洗净用水排出单元朝向该摄影对象排出洗净用水以洗静上述摄影对象的表面；当通过该洗净用水排出单元洗净了上述摄影对象的表面之后，上

述控制单元控制上述洗净用水排出单元的动作，以结束上述照射光向上述摄影对象的照射。

根据本发明，将癌/肿瘤的细胞、组织区分为正常细胞、组织来选择性地进行染色，将能在短时间内确认有无病变的荧光色素/探针高效地应用于活体内进行光学检测，从而起到获得鲜明的荧光图像的效果。

附图说明

图 1 是表示本发明的第 1 实施方式所涉及的内窥镜系统的整体结构的框图。

图 2 是表示图 1 的内窥镜系统的摄像单元内部结构的概要结构图。

图 3 是表示构成图 1 的内窥镜系统的各光学部件的透射率特性、照射光以及荧光的波长特性的图。

图 4 是说明图 1 的内窥镜系统的动作的时序图。

图 5 是说明图 1 的内窥镜系统的阀控制电路的动作状态的时序图。

图 6 是表示在图 1 的内窥镜系统中，使用花青类荧光色素/探针的情况下的各光学部件的透射率特性、照射光以及荧光的波长特性的图。

图 7 是表示获得图像时的测光模式切换的一个例子的时序图。

图 8 是表示构成本发明第 2 实施方式所涉及的内窥镜系统的各光学部件的透射率特性和照射光以及荧光的波长特性的图。

图 9 是表示构成图 8 的内窥镜系统的各光学部件的透射率特性、照射光以及荧光的波长特性的图。

图 10 是说明图 8 的内窥镜系统的阀控制电路的动作状态的时序图。

图 11 是表示在图 8 的内窥镜系统中，使用花青类荧光色素/探针的情况下的各光学部件的透射率特性、照射光以及荧光的波长特性的图。

符号说明

A 摄影对象；1，1'内窥镜系统；2 插入部；4，4'光源单元（光源部）；5，5'控制单元（控制单元）；7 光导向设备（光学系统）；14 摄像元件（摄像单元）；20 液体输送单元（药剂排出单元、洗净用水排出单元）；25 阀控制电路（控制单元）。

具体实施方式

以下参照图1至图6说明本发明第1实施方式所涉及的内窥镜系统1。

如图1所示,本实施方式所涉及的内窥镜系统1具有插入到活体的体腔内的插入部2、配置在该插入部2内的摄像单元(摄像装置)3、发出多种光的光源单元(光源部)4、提供从插入部2的前端2a排出的液体的液体输送单元20(药剂排出单元、洗净用水排出单元)、控制上述摄像单元3、光源单元4和液体输送单元20的控制单元(控制装置)5、显示由摄像单元3获得的图像的显示单元(输出单元)6。

上述插入部2具有能插入到活体体腔内的极为细小的外形尺寸。插入部2在其内部具有将来自上述摄像单元3和上述光源单元4的光传送到前端2a的光导向设备(导光光学系统)7。

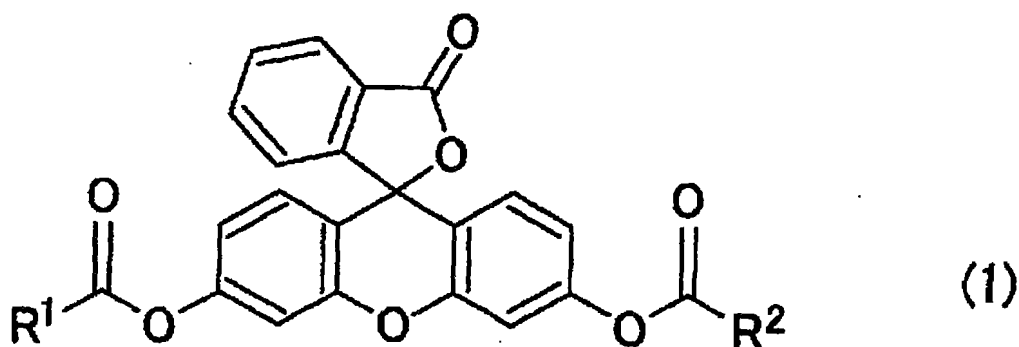
上述光源单元4具有照明光用光源8、激发光用光源9和控制这些光源8、9的光源控制电路10,该照明光用光源8发出照明光(照射光),该照明光照明体腔内的观察对象,用于获得在观察对象上反射回来的反射光,该激发光用光源9发出激发光,该激发光照射在体腔内的观察对象上,用于激发存在于观察对象内的荧光物质而使其产生荧光。

上述照明光用光源8例如是组合了未图示的氙灯和带通滤波器的结构。带通滤波器的50%的通过区域为420 nm到450 nm。即,照明光用光源8产生波长频带为420 nm到450 nm的照明光。

上述激发光用光源9例如是射出峰值波长为 490 ± 5 nm的激发光的半导体激光器(或者是射出 488 ± 5 nm的激发光的氩离子激光器)。该波长的激发光可以激发具有荧光素骨架的酯酶敏感荧光探针。

具有荧光素骨架的酯酶敏感荧光探针的化学式如下面的化学式1所示的通式(1)。

[化学式1]



式子中， R^1 和 R^2 表示可以彼此独立地具有取代基的 C_1 - C_4 烷基、可以具有取代基的 C_2 - C_4 链烯基、可以具有取代基的 C_2 - C_4 炔基、可以具有取代基的烯丙基或者可以具有取代基的杂芳基之中的任一种。由此，可提供包含通式 (1) 表示的化合物的肿瘤细胞或者肿瘤组织的选择性荧光染色剂。

采用上述发明的优选方式，可以提供 R^1 和 R^2 是彼此独立的 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、烯丙基或者杂芳基的上述荧光染色剂； R^1 和 R^2 是彼此独立的 C_1 - C_4 烷基或者 C_2 - C_4 链烯基的上述荧光染色剂； R^1 和 R^2 是彼此独立的 C_1 - C_3 烷基或者 C_2 - C_3 链烯基的上述荧光染色剂；以及 R^1 和 R^2 是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 的上述荧光染色剂。

在通式 (1) 中，可以使用单环或缩合多环的芳香族烃基作为芳基。作为这种芳基例如可以举出苯基、萘基等。作为杂芳基可以使用包含 1 个或 2 个以上杂原子来作为环构成原子的单环或缩合多环芳香族基。作为杂原子例如可以举出氮原子、氧原子或者硫原子等。当杂芳基具有 2 个以上杂原子的情况下，这些杂原子既可以是相同种类，也可以是不同种类。更具体而言，作为这种杂芳基可以举出呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基等。

作为通式 (1) 所表示的化合物，可以举出 R^1 和 R^2 是甲基的化合物（二乙酸荧光素：FDA）、 R^1 和 R^2 是乙烯基的化合物（荧光素二丙烯酸酯：FDAcr）、 R^1 和 R^2 是乙基的化合物（FDP）、 R^1 和 R^2 是 n -丙基的化合物（FDB）、 R^1 和 R^2 是 n -丁基的化合物（FDC）、 R^1 和 R^2 是苯基的化合物（FDBz）以及 R^1 和 R^2 是 2-呋喃基的化合物（FDFu）等。但是，本发

明所用的酯酶敏感荧光探针不限于上述代表性的化合物。

上述光源控制电路 10 在按照后述的时序图的规定定时，使照明光用光源 8 和激发光用光源 9 交替点亮和熄灭。

如图 2 所示，上述摄像单元 3 具有聚集从观察对象 A 入射的光的摄像光学系统 11、截止从观察对象 A 入射的激发光的激发光截止滤波器 12、通过控制单元 5 的动作来改变分光特性的可变分光元件（可变分光单元）13 以及拍摄通过摄像光学系统 11 聚集的光并转换为电信号的摄像元件 14。

上述可变分光元件 13 是标准型光学滤波器，该可变分光元件 13 具有平行地隔开间隔而配置且在对置面上设有反射膜的 2 片平板状的光学部件 13a、13b 和改变该光学部件 13a、13b 的间隔的致动器 13c。致动器 13c 例如是压电元件。该可变分光元件 13 通过致动器 13c 的动作来改变光学部件 13a、13b 的间隔尺寸，从而可以改变其透射光的波长频带。

更具体而言，如图 3 所示，可变分光元件 13 具备透射率波长特性，该透射率波长特性是具有 1 个固定透射频带和 1 个可变透射频带这 2 个透射频带。固定透射频带与可变分光元件 13 的状态无关，始终使入射光透射。可变透射频带是根据可变分光元件 13 的状态来改变透射率特性的。

在本实施方式中，可变分光元件 13 在红色波长频带（例如 560 nm 到 600 nm 的波长频带）上具有可变透射频带。而且，可变分光元件 13 按照来自控制单元 5 的控制信号而在 2 个状态上变化。

可变分光元件 13 的第 1 状态是指与第 2 状态相比使可变透射频带上的透射率充分降低，使药剂荧光透射的状态。可变分光元件 13 的第 2 状态是指将可变透射频带的透射率增大到 50%以上，使照明光的反射光透射的状态。可变分光元件 13 在第 1 状态中，如图 3 所示，与第 2 状态相比使可变透射频带的透射率充分降低，从而在获得药剂荧光时截止成为噪声的在可变透射频带上产生的活体的本身荧光，能够使主要在固定透射频带产生的药剂荧光透射。可变分光元件 13 在第 2 状态中，例如图 3 所示，将固定透射频带设定为 420 nm 到 560 nm，将可变透射频带设定为 560 nm 到 600 nm，从而能够使白色观察下所需的蓝色、绿色和红色透射。

例如图 3 所示,照明光是反映血管的信息的 420 nm 到 450 nm。作为照明光,可以使用活体的光吸收特性较低,比蓝色更能反映表面形状 of 红色 (580 nm 到 590 nm)。

可变分光元件 13 的固定透射频带例如配置在 420 nm 到 560 nm 的范围内。可变分光元件 13 在固定透射频带上的透射率被固定在 60%以上。

固定透射频带位于包含对照明光反射的反射光的波长在内的波长频带。由此,可变分光元件 13 无论在上述第 1 和第 2 状态之中的那种情况下,都能使反射光朝摄像元件 14 透射。

上述激发光截止滤波器 12 的透射率特性设定为:在 420 nm 到 470 nm 的波长频带中透射率在 80%以上,在 480 nm 到 500 nm 的波长频带中 OD 值在 4 以上 (=透射率在 1×10^{-4} 以下),在 520 nm 到 750 nm 的波长频带中透射率在 80%以上。

如图 1 所示,上述控制单元 5 具有控制摄像元件 14 驱动的摄像元件驱动电路 15、控制可变分光元件 13 驱动的可变分光元件控制电路 16、后述的阀控制电路 25、存储通过摄像元件 14 获得的图像信息的帧存储器 17、对存储在该帧存储器 17 的图像信息进行处理并由显示单元 6 输出的图像处理电路 18。

摄像元件驱动电路 15 以及可变分光元件控制电路 16 连接到上述光源控制电路 10 上。由此,摄像元件驱动电路 15 以及可变分光元件控制电路 16 与通过光源控制电路 10 进行的照明光用光源 8 和激发光用光源 9 的切换同步地驱动控制可变分光元件 13 和摄像元件 14。

具体而言,如图 4 的时序图所示,当通过光源控制电路 10 的动作使得从激发光用光源 9 发出激发光时,可变分光元件控制电路 16 使可变分光元件 13 为第 1 状态,由摄像元件驱动电路 15 将从摄像元件 14 输出的图像信息输出到第 1 帧存储器 17a。另外,从照明光用光源 8 发出照明光时,可变分光元件控制电路 16 使可变分光元件 13 为第 2 状态,摄像元件驱动电路 15 将从摄像元件 14 输出的图像信息输出到第 2 帧存储器 17b。

上述图像处理电路 18 例如从第 1 帧存储器 17a 接收通过照射激发光而获得的荧光图像信息,并输出到显示单元 6 的红信道,从第 2 帧存储

器 17b 接收通过照射照明光而获得的反射光图像信息，并输出到显示单元 6 的绿信道。

上述液体输送单元 20 具有贮存用于洗净患处的洗净用水的第 1 箱 21、贮存荧光色素/探针液的第 2 箱 22、从这些箱 21、22 选择性地提供/或停止提供液体的阀 23、连接于该阀 23 并沿着上述插入部 2 提供到前端 2a 的液体输送管 24、以及配置在上述控制单元 5 内并控制上述阀 23 的阀控制电路 25。阀 23 例如通过三通阀构成。液体输送管 24 的前端 24a 配置在插入部 2 的前端 2a 上，可将送来的洗净用水或者荧光色素/探针液体朝观察对象 A 分布。作为液体输送管 24，可使用设在插入部 2 上的钳子通道。

阀控制电路 25 与上述光源控制电路 10 连接。如图 5 所示，阀控制电路 25 与来自激发光用光源 9 的激发光的照射同步地进行分布至少贮存在第 2 箱 22 内的荧光色素/探针液体的作业。

下面说明如上构成的本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 的作用。

使用本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 拍摄活体的体腔内的摄影对象 A，需要将荧光药剂注入到体内，并将插入部 2 插入体腔内，使其前端 2a 与体腔内的摄影对象 A 相对置。在该状态下，启动光源单元 4 和控制单元 5，通过光源控制电路 10 的动作，交替启动照明光用光源 8 和激发光用光源 9，使其分别产生照明光和激发光。

在光源单元 4 产生的激发光和照明光分别经由光导向设备 7 传送到插入部 2 的前端 2a，从插入部 2 的前端 2a 朝向摄影对象 A 照射。

在激发光照射到摄影对象 A 的情况下，浸入到摄影对象 A 中的荧光药剂被激发而发出荧光。从摄影对象 A 发出的荧光通过摄像单元 3 的摄像光学系统 11 被聚集，在激发光截止滤波器 12 中透射后向可变分光元件 13 入射。

通过可变分光元件控制电路 16 的动作，可变分光元件 13 与激发光用光源 9 的动作同步地切换到第 1 状态。因此，可变分光元件 13 的包含荧光的波长频带在内的频带中的透射率充分增大，能够使入射的荧光透射。这种情况下，照射到摄影对象 A 上的激发光的一部分在摄影对象 A

上反射，与荧光一起向摄像单元 3 入射。但是，由于摄像单元 3 设有激发光截止滤波器 12，因而激发光被截止，可阻止向摄像元件 14 入射。

而且，在可变分光元件 13 中透射的荧光向摄像元件 14 入射，获得荧光图像信息。所获得的荧光图像信息存储在第 1 帧存储器 17a 中，通过图像处理电路 18 输出到显示单元 6 的红信道，通过显示单元 6 进行显示。

另一方面，在照明光照射到摄影对象 A 上的情况下，照明光在摄影对象 A 的表面被反射。被摄影对象 A 被反射的照明光被摄像光学系统 11 聚集后在激发光截止滤波器 12 中透射，向可变分光元件 13 入射。由于照明光的反射光的波长频带位于可变分光元件 13 的固定透射频带上，因此向可变分光元件 13 入射的反射光都在可变分光元件 13 中透射。

而且，在可变分光元件 13 中透射的反射光向摄像元件 14 入射，获得反射光图像信息。所获得的反射光图像信息存储在第 2 帧存储器 17b 中，通过图像处理电路 18 输出到显示单元 6 的绿信道，通过显示单元 6 进行显示。

这种情况下，通过可变分光元件控制电路 16 的动作，可变分光元件 13 与照明光用光源 8 的动作同步地切换到第 2 状态。即，在该状态下，由于可变分光元件 13 的荧光的波长频带上的透射率降低，因而即使荧光入射，也能将其截止。由此，摄像元件 14 仅拍摄反射光。

在本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中，通过光源控制电路 10 和阀控制电路 25 的动作，在荧光观察之前进行反射光观察。在反射光观察中，光源控制电路 10 使照明光用光源 8 启动，朝向观察对象照射照明光。

而且，在从反射光观察切换到荧光观察时，在照射激发光之前，阀控制电路 25 在由照明光用光源 8 照射照明光的状态下，将阀 23 切换到第 1 箱 21 侧。由此，贮存在第 1 箱 21 中的洗净用水从液体输送管 24 的前端 24a 朝向观察对象 A 排出，洗净观察对象 A 的表面。

在该情况下，采用本实施方式，在由照明光用光源 8 照射照明光的状态下洗净观察对象 A，因而能容易确认患处，能够一边确认分布了荧光色素的部位一边洗净。

此后，通过光源控制电路 10 使激发光用光源 9 启动，将激发光照射到观察对象 A 上，于是阀控制电路 25 接收来自光源控制电路 10 的信号，将阀 23 切换到第 2 箱 22 侧。由此，贮存在第 2 箱 22 中的荧光药剂从液体输送管 24 的前端 24a 向观察对象 A 排出。

在该情况下，采用本实施方式，利用在荧光观察之前进行的反射光观察，确定了应该进行荧光观察的部位，因而能够准确地地在需要的部位分布少量的荧光色素。另外，在分布荧光色素时，激发光用光源 9 启动，照射激发光，因此即使在荧光色素为透明的情况下，也能一边确认分布的状况，一边可靠地将荧光色素分布到局部来投药。

这样，采用本实施方式所涉及的内窥镜系统 1，能够在内窥镜观察下可靠地将酯酶敏感荧光探针分布在怀疑为癌的部位，从而能够即时地确认是否为癌。这种情况下，酯酶敏感荧光探针不会经由血管流遍全身，而能够通过少量即时地确认肿瘤部位，能够在期望观察的瞬间检测并观察。即，相比口腔投药或静脉注射等的投药（大量的药剂投放），能够将昂贵的荧光药剂抑制为所需的最小限度，从而能够降低观察所需的成本。

另外，采用本实施方式所涉及的内窥镜系统 1，能够向使用者提供合成了所获得的荧光图像和反射光图像后的图像。

在该情况下，采用本实施方式所涉及的内窥镜系统 1，使用了仅通过改变平板状的光学部件 13a、13b 的间隔就使光的透射率特性改变的可变分光元件 13，因而能够将极小型的可变分光元件 13 和摄像元件 14 配置在插入部 2 前端 2a。因此，在本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中，无须使用纤维丛将来自摄影对象 A 的荧光或反射光送出到体外。

本实施方式所记载的内窥镜系统 1 不仅能获得容易因噪声等使画质劣化的微弱的荧光图像，还能获得其他图像，因而能够高效地确认患处。

在本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中，由于与光源单元 4 的多个光源 8、9 的切换同步地切换可变分光元件 13 的状态，因此能够通过同一摄像元件 14 来拍摄波长频带不同的多种光。因此，本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 无需设置与荧光或反射光对应的多个摄影光学系统。其结果，在本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中，能够使插入部 2 的直径

细化。

由于即使在活体的体腔内也存在透射活体组织的外部光，因而在进行荧光观察那样观察微弱的光时，降低噪声尤其重要。在本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中，通过将可变分光元件 13 设置在摄像单元 3 上，从而即便所观察的波长频带变化也能始终截止观察对象的波长之外的光，因而能够获得降低了噪声的良好图像。

进而，在本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中，照明光用光源 8 产生波长频带在 420 nm 到 450 nm 的照明光。该波长频带包含血红蛋白的吸收频带，因此通过拍摄其反射光，能够获得较接近活体表面的血管的结构等信息。

一般，在活体中波长越长越不易受到散射的影响，即便是活体深部产生的荧光也容易观察到。但是，波长 1 μm 以上的光由被水分吸收而衰减，难以进行观测。因此，如本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 那样，通过使用发出近红外区域的荧光的荧光色素，从而能够高效获得活体内的信息，特别是从粘膜附近产生的癌等病变的信息。

在本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中，在摄像单元 3 中从插入部 2 的前端 2a 侧起按顺序排列了摄像光学系统 11、激发光截止滤波器 12 和可变分光元件 13。但是，本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中的上述部件的排列顺序不限于此，可以采用任意的排列顺序。

在本实施方式所涉及的内窥镜系统 1 中，作为荧光色素/探针使用了具有荧光素骨架的酯酶敏感荧光探针。但是也可以取而代之，作为荧光色素/探针，可以与上述通式(1)所示的化合物一起或者取代上述通式(1)所示的化合物而使用具有三羰花青骨架的荧光探针等花青类化合物。本发明也能够提供这种处方药、造影剂。

在将内窥镜系统 1 用于使用了这种处方药、造影剂的观察中的情况下，如图 6 所示，可变分光元件 13 构成为：在包含通过凭借激发光激发荧光色素/探针而发出的荧光（药剂荧光）的波长在内的波长频带（例如 760 nm 到 800 nm）中具有可变透射频带。而且，在该可变分光元件 13 中，第 1 状态是指将可变透射频带上的透射率增大到 50%以上，使药剂

荧光透射的状态；第 2 状态是指将可变透射频带的波长频带例如移动到 560 nm 到 600 nm，截止药剂荧光的状态。

上述激发光截止滤波器 12 在 420 nm 到 470 nm 的波长频带中透射率在 80%以上，在 730 nm 到 750 nm 的波长频带中 OD 值在 4 以上（=透射率在 1×10^{-4} 以下），在 770 nm 到 850 nm 的波长频带中透射率在 80%以上。

上述激发光用光源 9 例如是射出峰值波长为 740 ± 5 nm 的激发光的半导体激光器。该波长的激发光能够激发三羧花青骨架的荧光探针等花青类荧光色素/探针。

通过使用这种激发光用光源 9，能够达成与使用具有荧光素骨架的酯酶敏感荧光探针的情况相同的效果。

通常，在拍摄活体的体腔内图像的情况下，相比反射光图像的亮度，药剂荧光图像的亮度极小。其结果，还可以考虑到每次切换反射光图像观察和药剂荧光图像观察时都需要适当调整向摄像元件 14 入射的光量（曝光量）。

因此，在上述荧光内窥镜系统中，为了按照由摄像元件 14 测定的图像明亮度进行动作，进行使图像明亮度接近预先设定的规定目标值的图像亮度调整，控制单元 5 除了进行光源单元 4 的照射光（激发光）和可变分光元件 13 的分光特性的切换之外，优选还进行摄影时的摄像单元 3（摄像元件 14）的曝光量的调整。具体而言，为了调整该曝光量，在来自光源部 4 的照明光（激发光）的调光（发光强度或者发光持续时间的调整）、摄像单元 5 的曝光（快门速度或者光圈的调整）或者摄像单元 5 的放大率的调整中，优选进行这些中的某个或多个调整。

尤其在采用图像内整体较明亮的反射光图像和荧光区域限定于被涂敷（投放）了药剂的区域的药剂荧光图像的组合等亮度和高亮度区域（明亮区域）极其不同的多个图像，来构建 1 个图像的情况下，进行这种调整的重要性提高。

在该图像亮度调整时进行测定的图像明亮度既可以是在以图像整体或者其局部的平均值作为图像明亮度的模式/平均测光模式中所测定的值，也可以是在以图像整体或者其局部的区域中的最大值作为图像明亮

度的模式/峰值测光模式中所测定的值。

进而，优选的是，以在获得反射光图像时为平均测光模式、在获得药剂荧光图像时为峰值测光模式的方式，在按照图 7 所示的时序图的规定定时，使光源控制电路和可变分光元件控制电路关联起来控制测定图像明亮度的模式。

这是由于，在获得反射光图像时大多针对图像整体拍摄被摄体，在图像整体上形成较明亮的区域，因而平均测光模式比较有效。在对这种反射光图像进行峰值测光时，在活体的粘液的反射等极其明亮的区域上进行亮度调整使得接近目标值，因而观察对象会变暗。

另一方面，获得药剂荧光图像时，荧光产生仅限于涂敷有荧光药剂（投药）的部分，多数情况下成为这样的图像，即：图像的大部分区域成为没有荧光发光的较暗的区域，而在图像的一部分上可看见药剂荧光，因而峰值测光模式比较有效。

在对这种荧光图像进行平均测光时，包含占图像大部分的较暗区域在内进行亮度调整使得接近目标明亮度，因而荧光不发光的区域上的噪声被强调，成为难以观察的图像。

下面参见图 8 到图 10 说明本发明第 2 实施方式所涉及的内窥镜系统 1'。

在本实施方式的说明中，对与上述第 1 实施方式所涉及的内窥镜系统 1 的结构相同之处赋予相同符号并省略其说明。

本实施方式所涉及的内窥镜系统 1'在光源单元 4'的结构、可变分光元件 13 和激发光截止滤波器 12 的透射率特性中，与第 1 实施方式所涉及的内窥镜系统 1 不同。

如图 8 所示，本实施方式所涉及的内窥镜系统 1'的光源单元 4'具有 2 个激发光用光源 31、32。

第 1 激发光用光源 31 是产生峰值波长为 490 ± 5 nm 的第 1 激发光的半导体激光器。利用该半导体激光器发出的第 1 激发光，能够激发具有荧光素骨架的酯酶敏感荧光探针。

第 2 激发光用光源 32 是产生峰值波长为 405 ± 5 nm 的第 2 激发光的

半导体激光器。利用该波长的第2激发光，可以激发骨胶原、NADH、FAD等活体本身的荧光。

如图9所示，可变分光元件13具有可变透射频带，该可变透射频带能够切换为第1状态和第2状态，第1状态中，在包含药剂荧光和本身荧光的短波长频带在内的固定透射频带中透射率较高，在本身荧光的长波长频带中透射率较低，第2状态中，在本身荧光的长波长频带和固定透射频带中透射率较高。

第1状态是使药剂荧光透射的状态。第1状态中，相比第2状态使可变透射频带的透射率充分降低，从而截止在获得药剂荧光时成为噪声的可变透射频带中所产生的本身荧光。

固定透射频带例如是420 nm到560 nm的波长频带，透射率在60%以上。可变透射频带是560 nm到600 nm的波长频带，在第2状态下透射率在50%以上，在第1状态下，可变透射频带的波长频带在固定透射频带内移动。可变透射频带也可以是包含作为本身荧光分量之一的卟啉的峰值波长在内的波长频带（例如从620 nm到660 nm）。

上述激发光截止滤波器12的透射率特性为：在395 nm到415 nm的波长频带中OD值在4以上（ 1×10^{-4} 以下），在430 nm到460 nm的波长频带中透射率在80%以上，在480 nm到500 nm的波长频带中OD值在4以上（ 1×10^{-4} 以下），在520 nm到750 nm的波长频带中透射率在80%以上。

采用如此构成的本实施方式所涉及的内窥镜系统1'，当利用光源控制电路10的动作使第1激发光用光源31发出第1激发光时，第2激发光用光源32的动作停止，向摄影对象A仅照射第1激发光。此时，与第1激发光用光源31的动作同步地，通过可变分光元件控制电路16将可变分光元件13切换到第1状态，所以在摄影对象A上产生的药剂荧光在可变分光元件13中透射而被摄像元件14拍摄，药剂荧光图像信息存储在第1帧存储器17a中。

另一方面，当利用光源控制电路10的动作使第2激发光用光源32发出第2激发光时，第1激发光用光源31的动作停止，向摄影对象A仅

照射第2激发光。此时，与第2激发光用光源32的动作同步地，通过可变分光元件控制电路16将可变分光元件13切换到第2状态，所以在摄影对象A上产生的本身荧光在可变分光元件13中透射而被摄像元件14拍摄，本身荧光图像信息存储在第2帧存储器17b中。

存储在第1帧存储器17a中的药剂荧光图像信息通过图像处理电路18例如输出到显示单元6的红信道中，并通过显示单元6进行显示。

另一方面，存储在第2帧存储器17b中的本身荧光图像信息通过图像处理电路18例如输出到显示单元6的绿信道中，并通过显示单元6进行显示。由此，可以向使用者提供合成了药剂荧光图像和本身荧光图像的图像，可以提供用于获得具有不同信息的多个图像的荧光内窥镜系统1'。

在本实施方式所涉及的内窥镜系统1'中，也通过光源控制电路10和阀控制电路25的动作，在药剂荧光观察之前进行本身荧光观察。本身荧光观察中，光源控制电路10使第2激发光用光源32启动，朝观察对象照射第2激发光。

而且，在从本身荧光观察切换到药剂荧光观察时，在照射第1激发光之前，阀控制电路25在由第2激发光用光源32照射第2激发光的状态下，将阀23切换到第1箱21侧。由此，贮存在第1箱21中的洗净用水从液体输送管24的前端24a向观察对象A排出，洗净观察对象A的表面。

这种情况下，采用本实施方式，在由第2激发光用光源32照射第2激发光的状态下洗净观察对象A，因而容易通过本身荧光来识别患处，能够一边确认期望分布荧光色素的部位一边洗净。

此后，通过光源控制电路10使第1激发光用光源31启动时，向观察对象A照射第1激发光。于是，阀控制电路25接收来自光源控制电路10的信号，将阀23切换到第2箱22侧。由此，贮存在第2箱22的荧光药剂从液体输送管24的前端24a向观察对象A排出。

在该情况下，采用本实施方式，通过在荧光观察之前进行的本身荧光观察，确定应该进行荧光观察的部位，因而能够准确地在需要的部位

上分布少量的荧光色素。另外，在分布荧光色素时，第1激发光用光源31启动，照射第1激发光，因此，即使在荧光色素为透明的情况下，也能一边确认分布的状况一边可靠地将荧光色素分布在局部来进行投药。

这样，采用本实施方式所涉及的内窥镜系统1'，能够在内窥镜观察下可靠地将酯酶敏感荧光探针分布在怀疑为癌的部位上，从而能够即时地确认是否为癌。这种情况下，酯酶敏感荧光探针不会经由血管流遍全身，使用少量即能确认肿瘤部位，能够在期望观察的瞬间检测出并观察。即，相比口腔投药或静脉注射等的投药（大量的药剂投放），能够将昂贵的荧光药剂抑制为所需的最小限度，能够降低观察所需成本。

在本实施方式所涉及的内窥镜系统1'中，作为荧光色素/探针使用了具有荧光素骨架的酯酶敏感荧光探针。但是也可以取而代之，在本实施方式所涉及的内窥镜系统1'中使用具有三羧花青骨架的荧光探针等花青类荧光色素/探针。

在将本实施方式所涉及的内窥镜系统1'用于使用这种荧光色素/探针的观察中的情况下，如图11所示，可变分光元件13构成为：在包含通过由激发光激发荧光色素/探针而发出的荧光（药剂荧光）的波长在内的波长频带（例如760 nm到800 nm）中，具有可变透射频带。而且，在该可变分光元件13中，第1状态是指将可变透射频带中的透射率增大到50%以上，使药剂荧光透射的状态；第2状态是指将可变透射频带的波长频带例如移动至560 nm到600 nm，截止药剂荧光，使本身荧光透射的状态。

上述激发光截止滤波器12在395 nm到415 nm的波长频带中OD值在4以上（ 1×10^{-4} 以下），在420 nm到710 nm的波长频带中透射率在80%以上，在730 nm到750 nm的波长频带中OD值在4以上（即透射率为 1×10^{-4} 以下），在770 nm到850 nm的波长频带中透射率在80%以上。

第1激发光用光源31例如是射出峰值波长为 740 ± 5 nm的激发光的半导体激光器。该波长的激发光能够激发具有三羧花青骨架的荧光探针等花青类荧光色素/探针。

通过使用这种第1激发光用光源31，能够达成与使用具有荧光素骨

架的酯酶敏感荧光探针的情况相同的效果。

本发明的荧光内窥镜系统 1、1'不限于在插入到活体的体腔内的插入部 2 的前端具有摄像单元 14 的指示器型结构。例如，本发明的荧光内窥镜系统 1、1'还可以适用于将光源部、摄像单元和可变分光单元设置在一个框体内、可连带该框体一起插入到活体的体腔内的胶囊型结构。

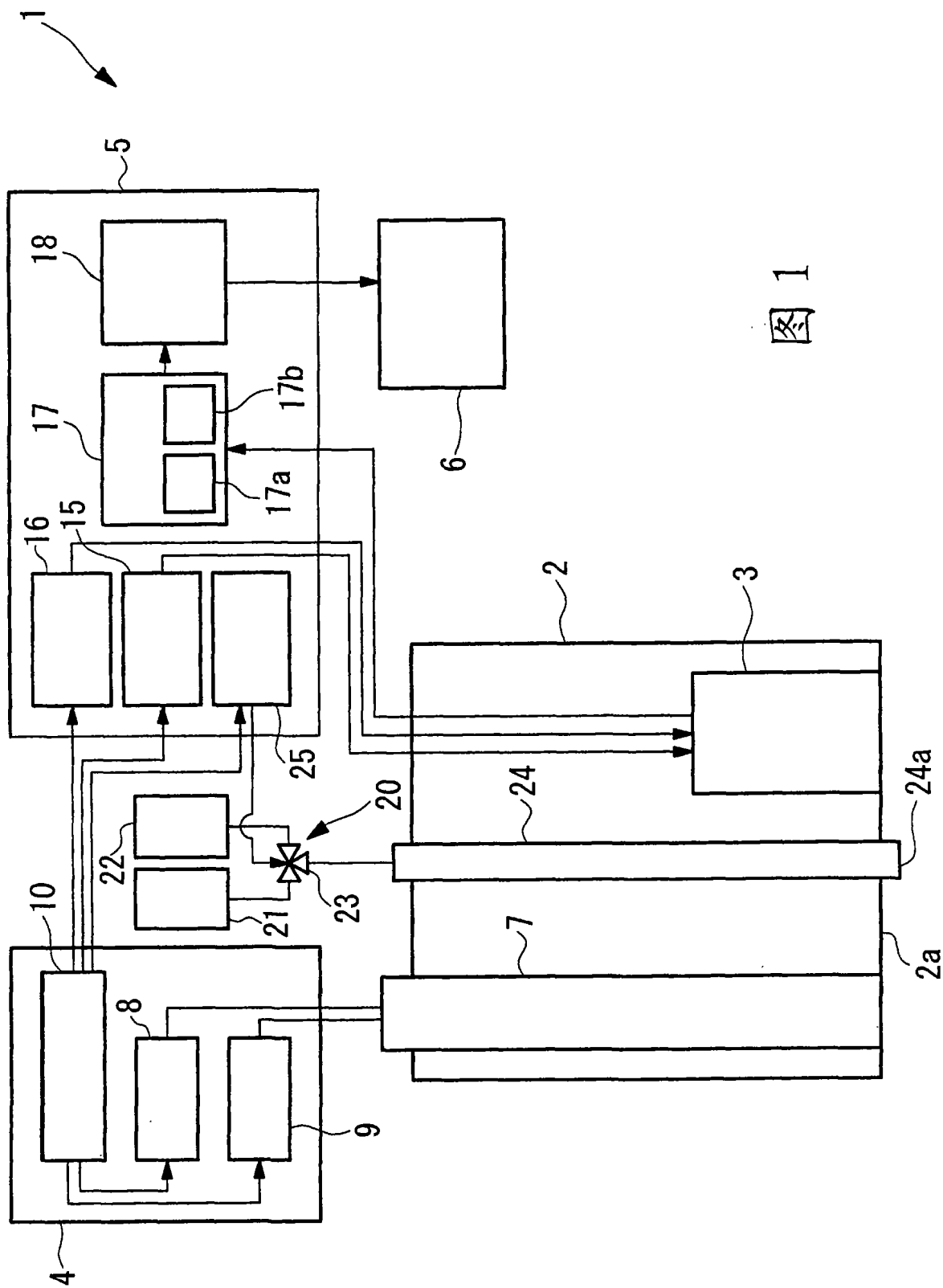


图 1

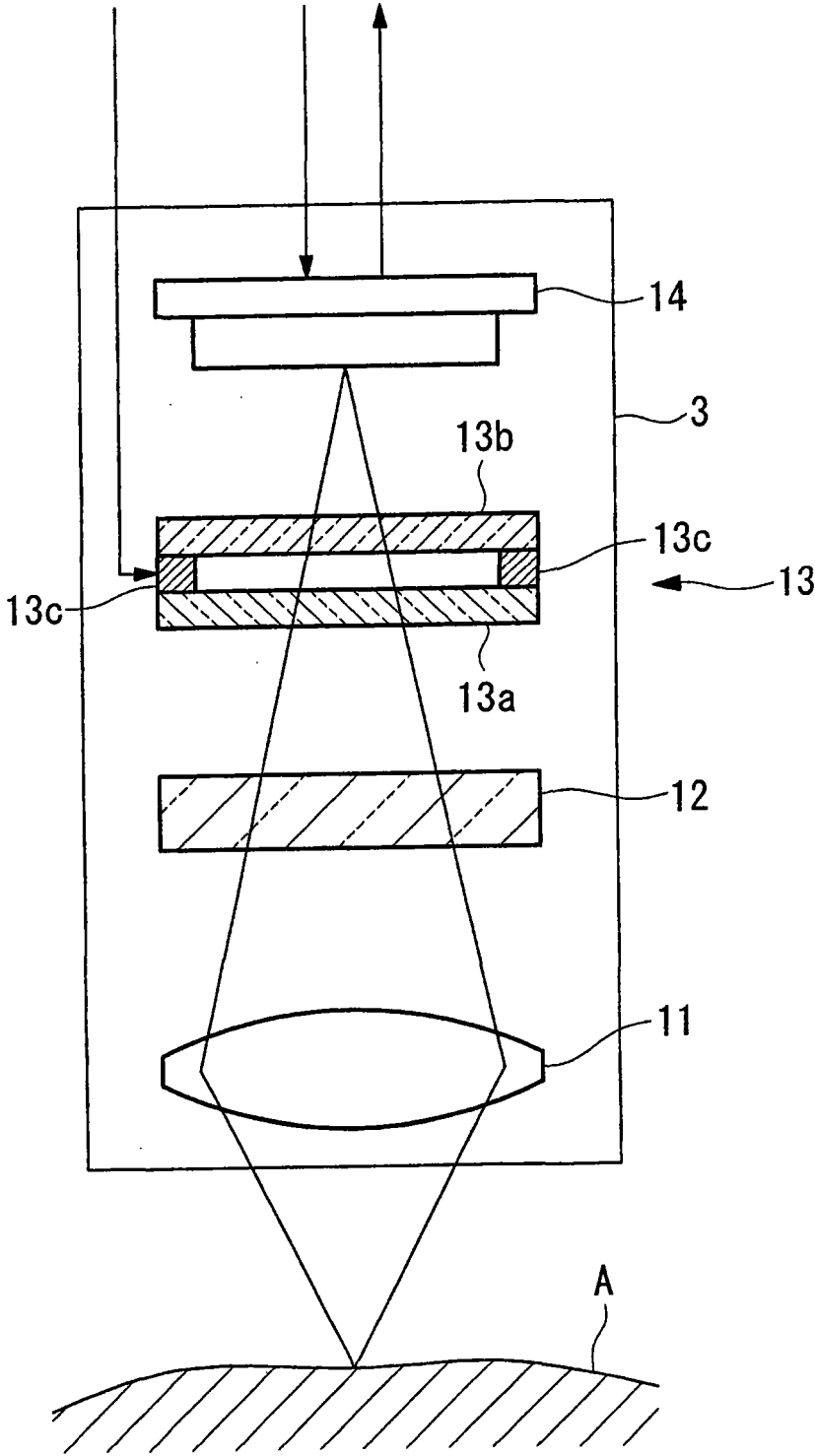


图 2

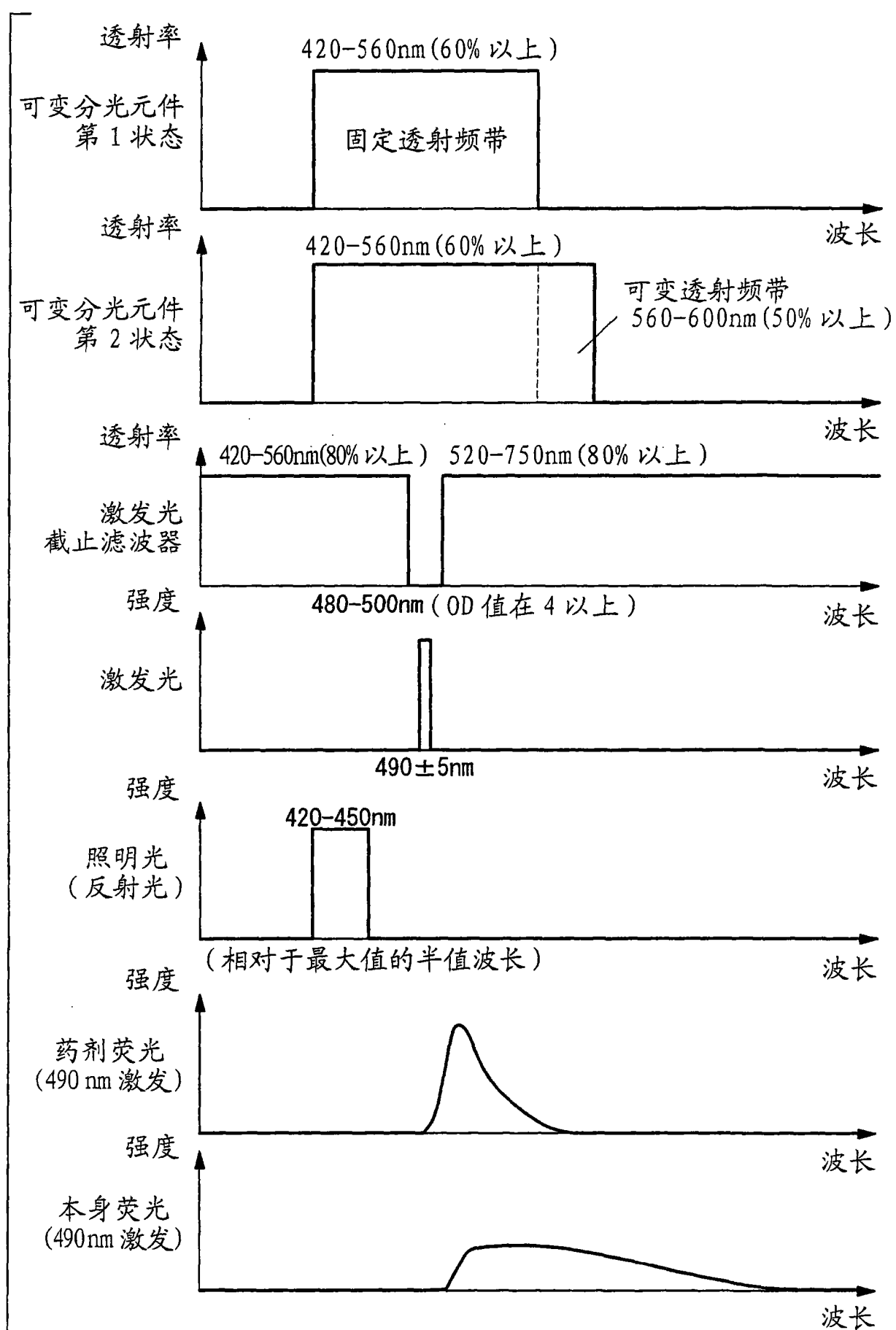


图 3

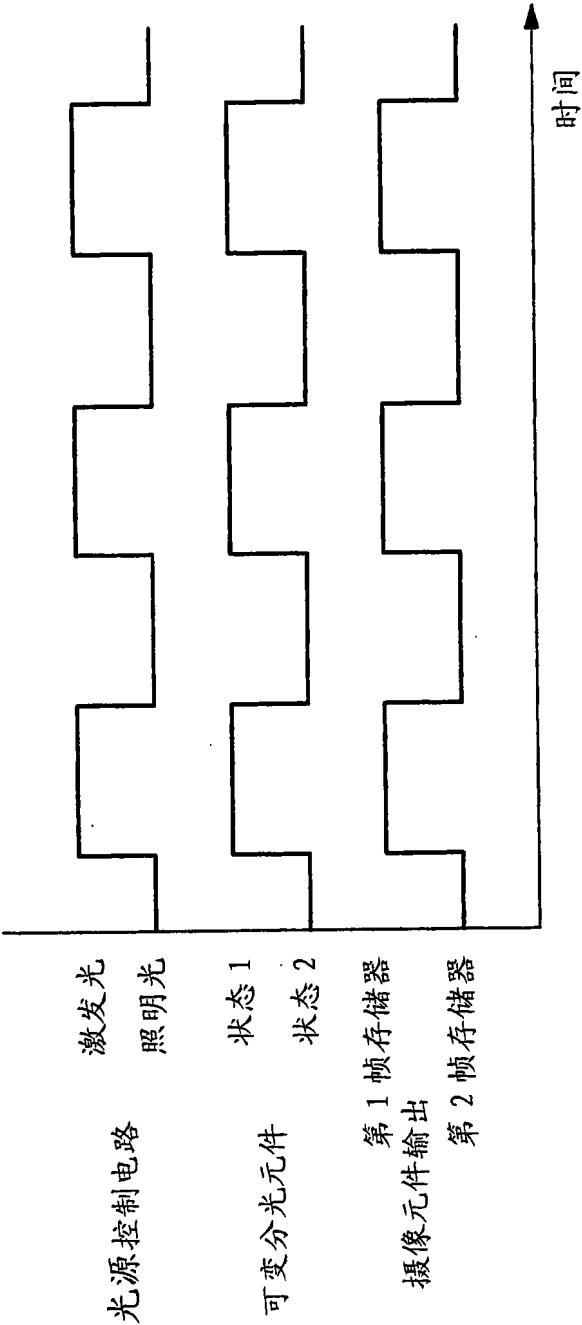


图 4

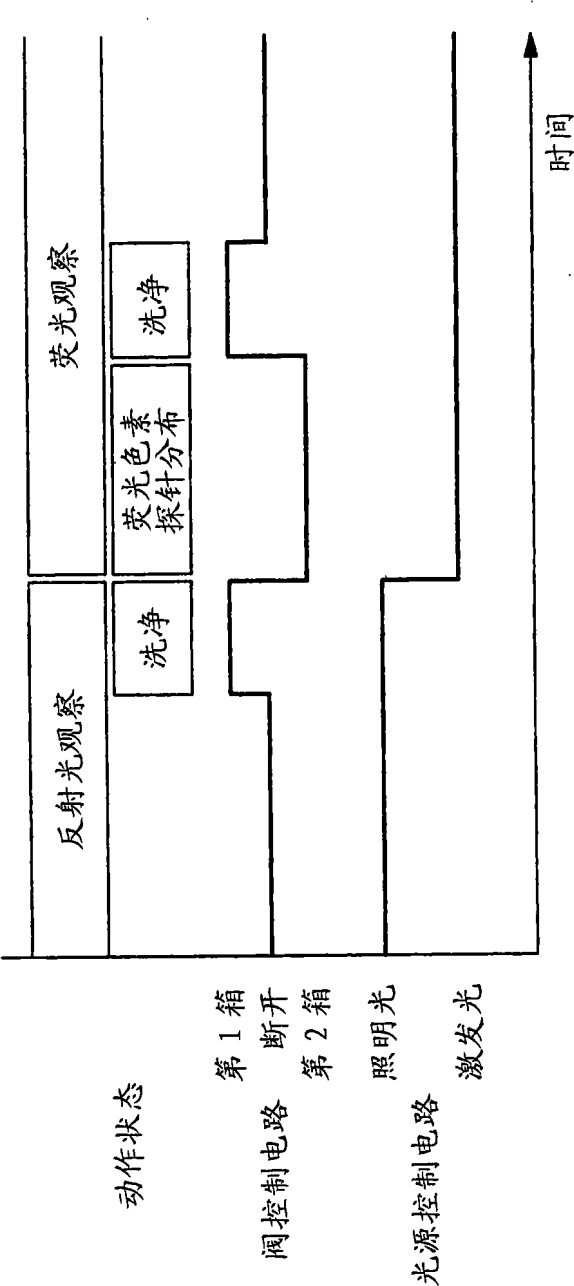


图 5

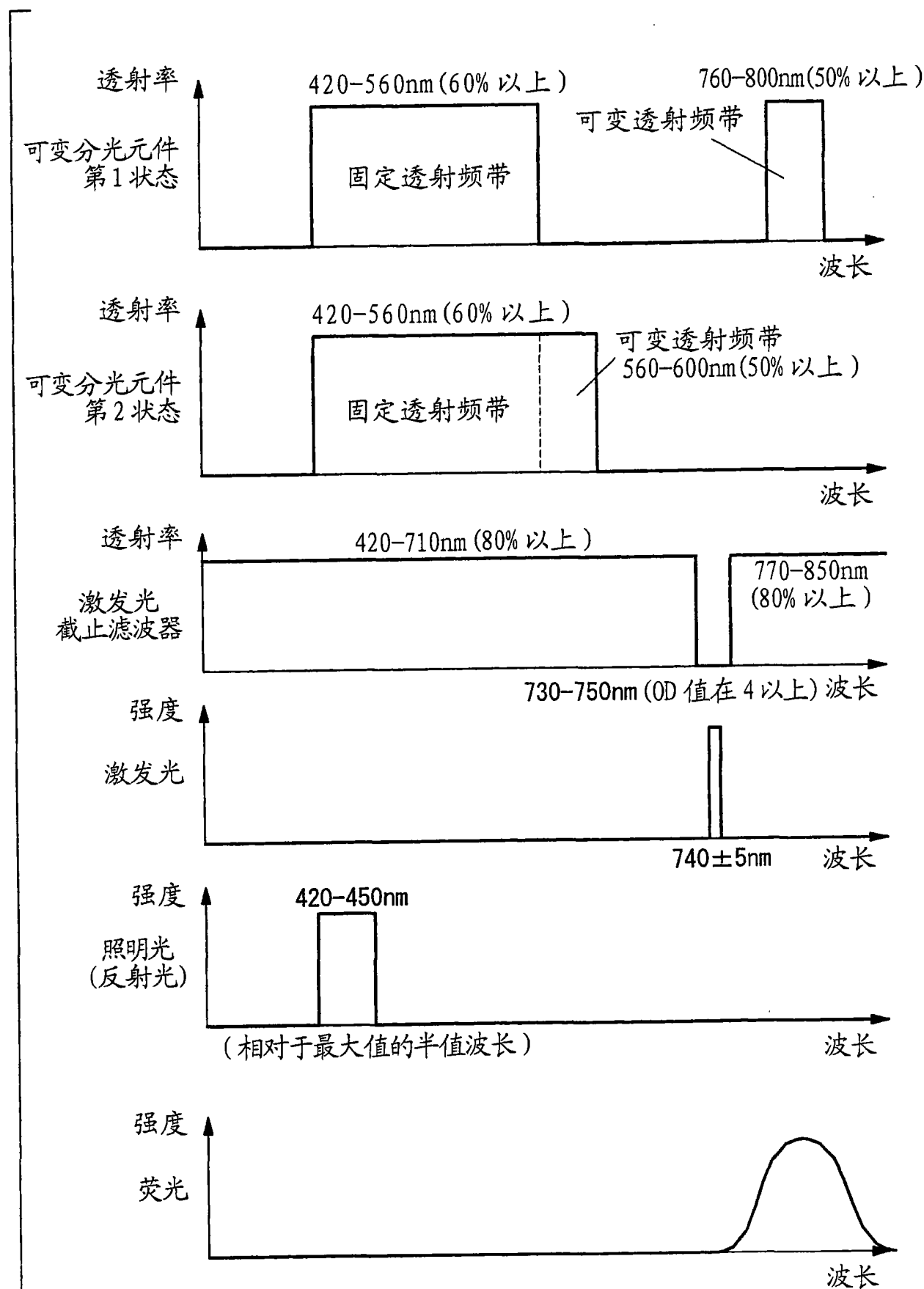


图 6

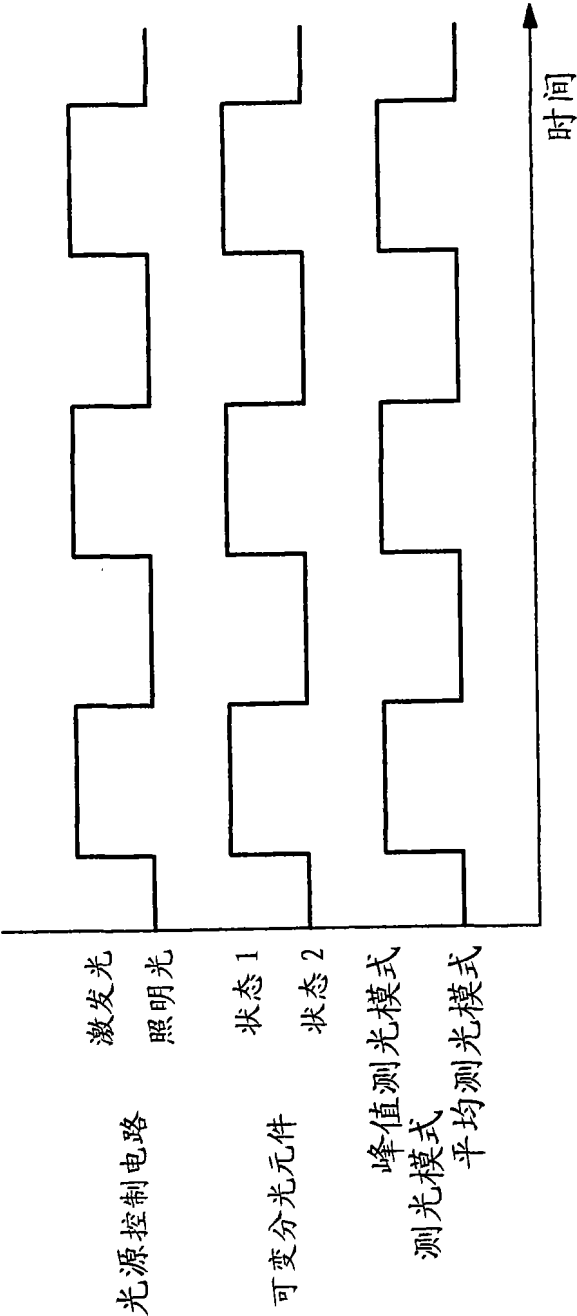


图 7

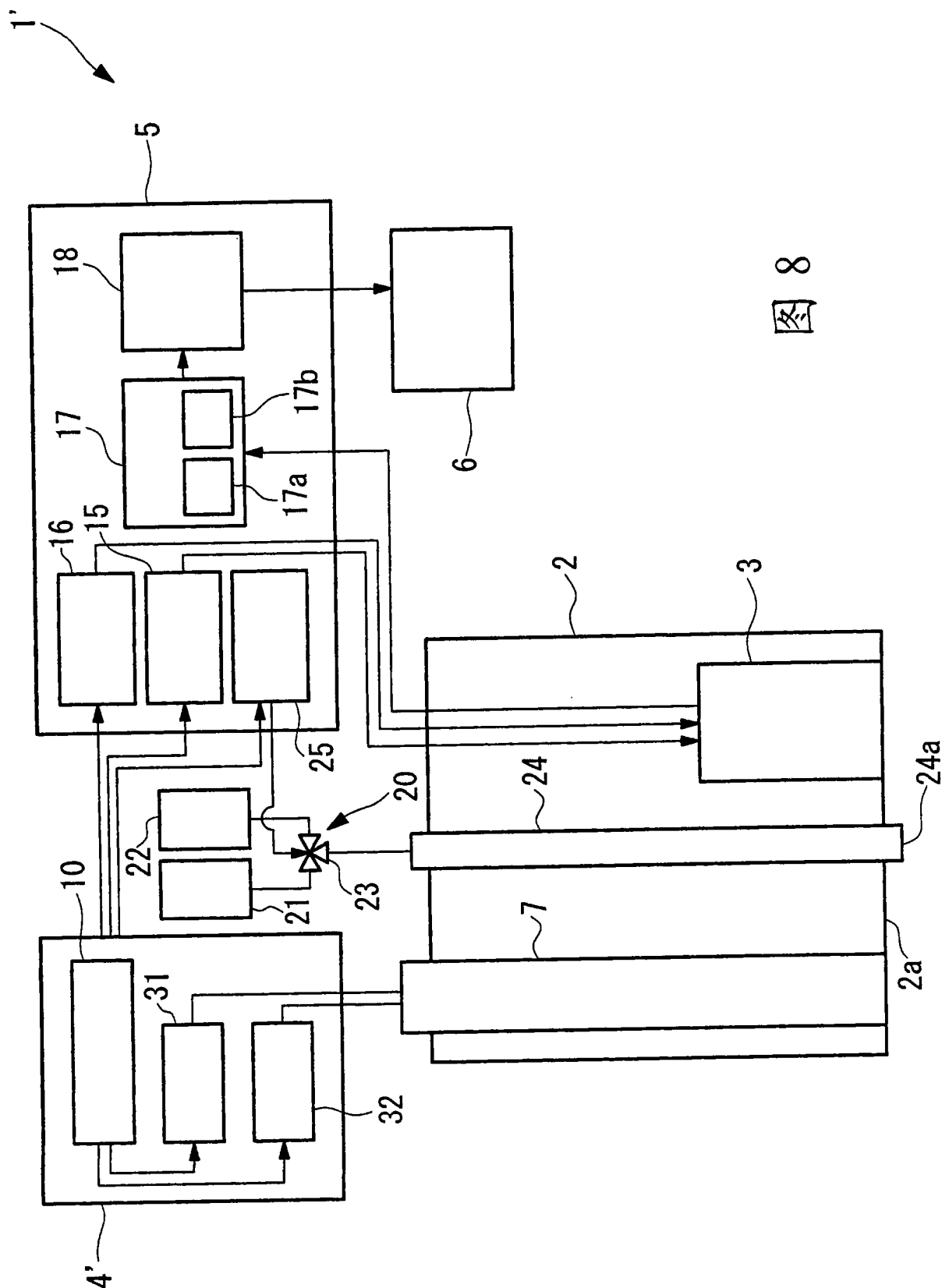


图 8

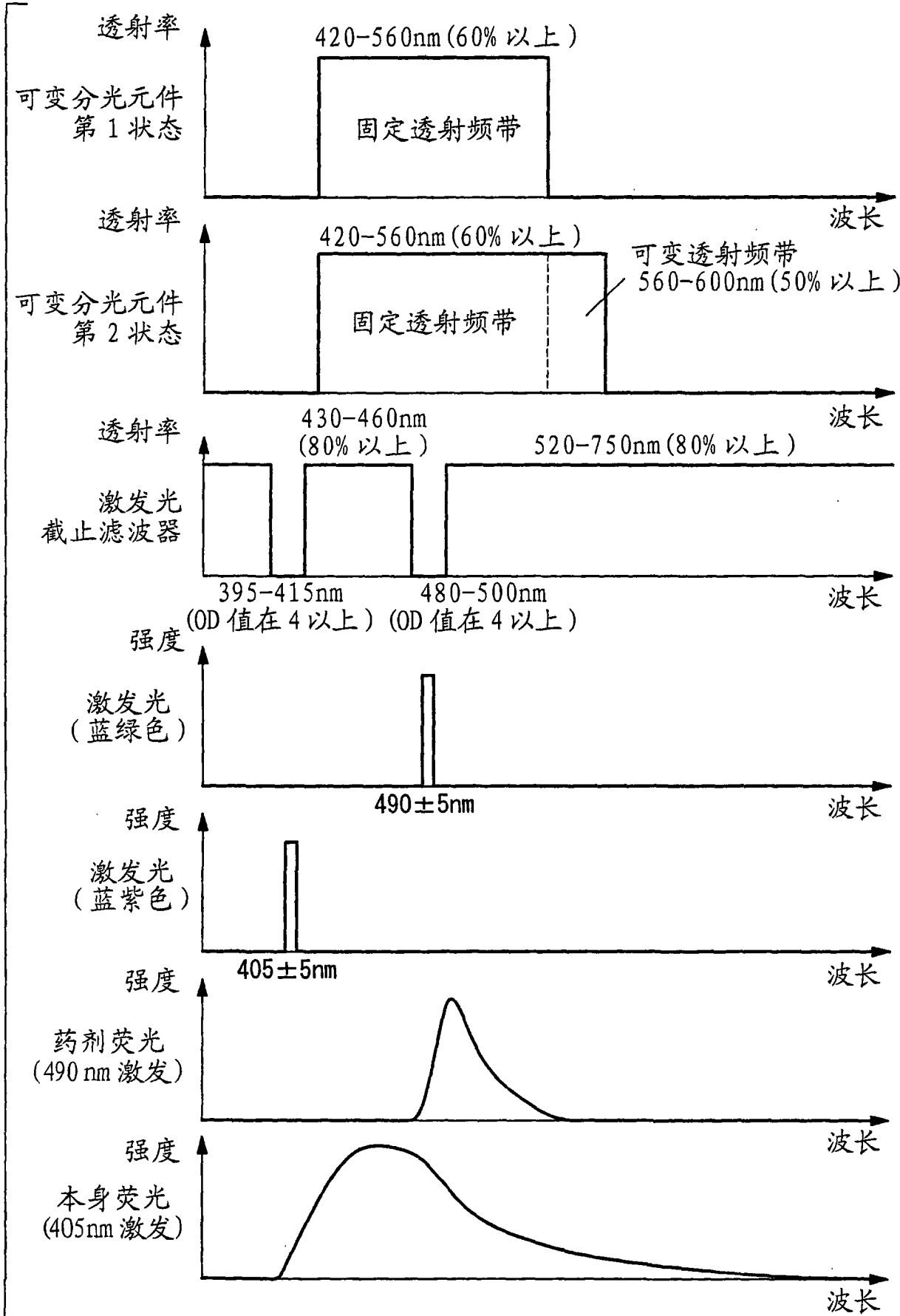


图 9

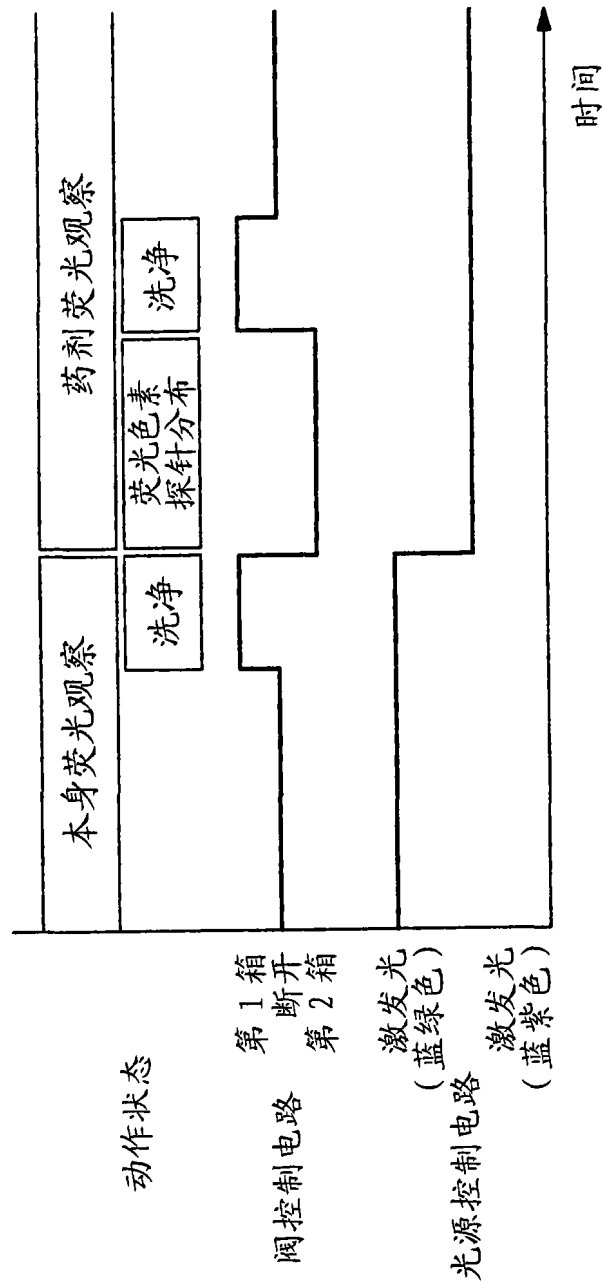


图 10

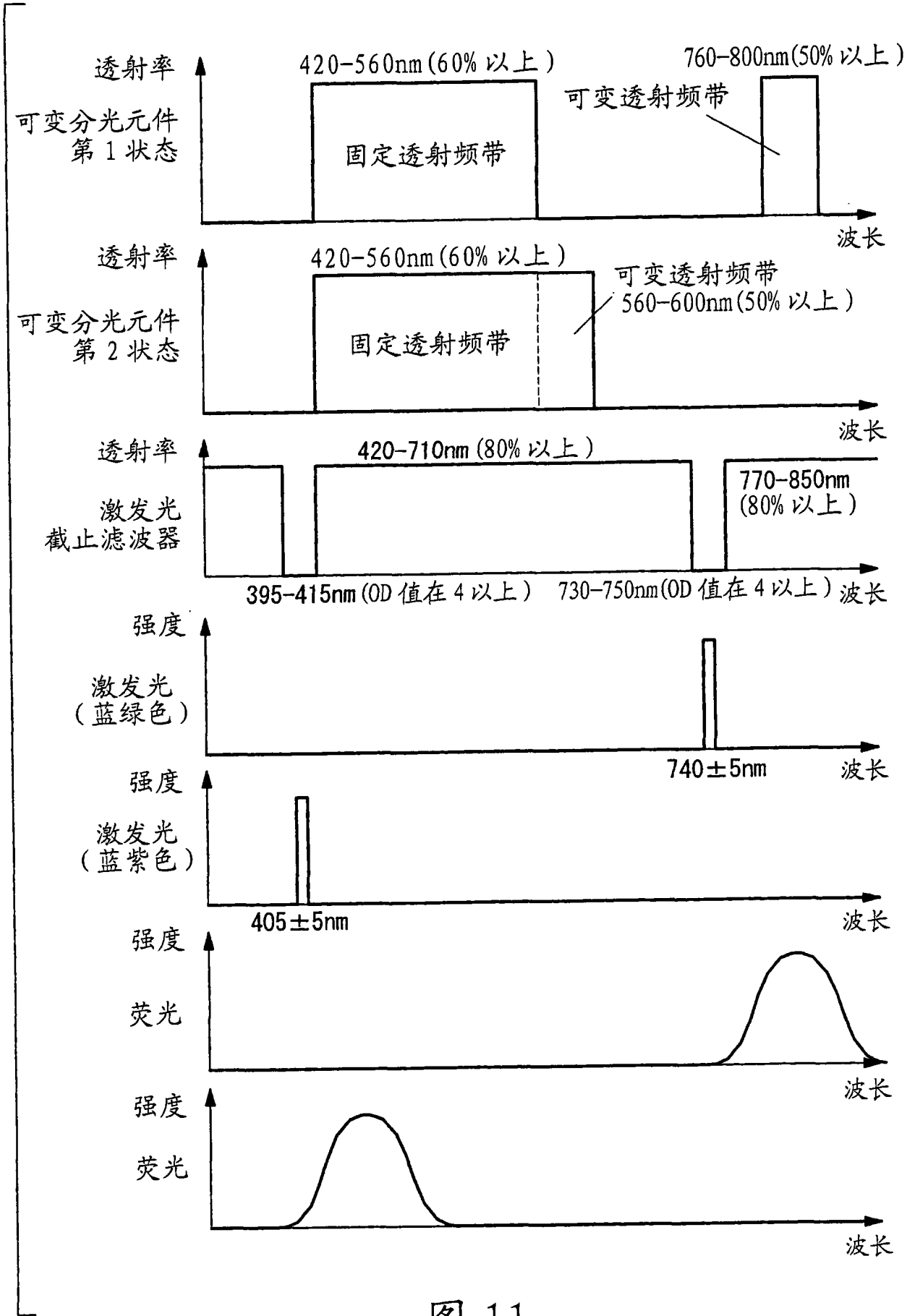


图 11

专利名称(译)	内窥镜系统		
公开(公告)号	CN101389259A	公开(公告)日	2009-03-18
申请号	CN200780006808.9	申请日	2007-02-22
[标]申请(专利权)人(译)	奥林巴斯株式会社		
申请(专利权)人(译)	奥林巴斯株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	奥林巴斯株式会社		
[标]发明人	森下弘靖 长谷川晃		
发明人	森下弘靖 长谷川晃		
IPC分类号	A61B1/00 A61B1/04 G02B23/24		
CPC分类号	A61B5/0071 A61B1/043 A61B5/0084 A61B1/0638		
优先权	2006051915 2006-02-28 JP		
其他公开文献	CN101389259B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种内窥镜系统，其将能在短时间内确认出有无病变的荧光色素/探针高效地应用于活体内进行光学检测，获得鲜明的荧光图像。该内窥镜系统具有：将与摄影对象内部的特定物质结合或者蓄积在摄影对象内部的荧光药剂朝向摄影对象排出的药剂排出单元；控制药剂排出单元的控制单元；发出用于激发荧光药剂的激发光以及分光特性不同于该激发光的照射光的光源部；朝向摄影对象传送激发光和照射光的光学系统；以及设置在进入到体腔内的部位上，并且能通过激发光拍摄从摄影对象反射的荧光以及能通过照明光拍摄从摄影对象放射出的不同波长频带的光的摄像单元，其中，在朝向摄影对象排出荧光药剂之前，控制单元控制药剂排出单元以将照射光照射到摄影对象上。

