

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5028008号  
(P5028008)

(45) 発行日 平成24年9月19日(2012.9.19)

(24) 登録日 平成24年6月29日(2012.6.29)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 1/00 (2006.01)

A 6 1 B 1/00 3 0 0 D

A 6 1 B 1/06 (2006.01)

A 6 1 B 1/06 A

G 0 1 N 21/64 (2006.01)

A 6 1 B 1/00 3 0 0 Y

G 0 2 B 23/24 (2006.01)

G 0 1 N 21/64 Z

G 0 1 N 21/64 F

請求項の数 18 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-347849 (P2005-347849)  
 (22) 出願日 平成17年12月1日(2005.12.1)  
 (65) 公開番号 特開2006-187598 (P2006-187598A)  
 (43) 公開日 平成18年7月20日(2006.7.20)  
 審査請求日 平成20年12月1日(2008.12.1)  
 (31) 優先権主張番号 特願2004-355661 (P2004-355661)  
 (32) 優先日 平成16年12月8日(2004.12.8)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000000376  
 オリンパス株式会社  
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号  
 (74) 代理人 100065824  
 弁理士 篠原 泰司  
 (74) 復代理人 100174056  
 弁理士 渡辺 暁  
 (74) 代理人 100104983  
 弁理士 藤中 雅之  
 (72) 発明者 中岡 正哉  
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号 オ  
 リンパス株式会社内  
 (72) 発明者 長谷川 晃  
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号 オ  
 リンパス株式会社内  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 蛍光内視鏡装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

蛍光物質を励起するための励起光を生成する光源ユニットと、前記励起光を内視鏡の先端部まで光学的に伝送して生体に向けて照射する照明ユニットと、対物光学系と撮像素子を含み前記生体の蛍光像を取得する撮像ユニットを備えた蛍光内視鏡装置において、

前記光源ユニットは、生体内に元来存在する自家蛍光物質を励起する第1の波長成分を有する励起光と生体外から生体に投与された蛍光物質を励起する第2の波長成分を有する励起光の少なくとも2種類の前記励起光を生成することが可能に構成され、

前記撮像ユニットは、異なる波長成分を有する複数の前記蛍光像を取得することが可能に構成され、

前記第1の波長成分を有する励起光は、405nmの波長の光を含み半値全幅が30nm以下の狭帯域光であり、波長成分の異なる少なくとも2種類の蛍光を励起し、

前記第2の波長成分を有する励起光は、660nmの波長の光を含み半値全幅が30nm以下の狭帯域光であり、波長成分の異なる少なくとも2種類の蛍光を励起し、

次の条件式を満足することを特徴とする蛍光内視鏡装置。

$$n < m < 3n$$

ただし、 $n$ は前記光源ユニットの生成する前記励起光の数を表す2以上の自然数、 $m$ は前記撮像ユニットが取得する波長成分の異なる前記蛍光像の数を表す4以上の自然数である。

【請求項 2】

前記光源ユニットは、少なくとも、400nm～430nmの波長範囲内の光で構成される前記励起光を生成する第1の照明状態と、650nm～700nmの波長範囲内の光で構成される前記励起光を生成する第2の照明状態とを切換え可能に構成され、

前記撮像ユニットには、2つの前記照明状態で生成される前記励起光をカットする光学フィルターが配置されていることを特徴とする請求項1に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項3】

前記光源ユニットは、波長の異なるコヒーレント光を生成する複数の半導体素子を含んでいることを特徴とする請求項2に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項4】

前記複数の半導体素子は、405nmをピーク波長とするコヒーレント光と660nmをピーク波長とするコヒーレント光を生成することを特徴とする請求項3に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項5】

前記光源ユニットと前記撮像ユニットの動作を制御する制御ユニットを備え、

前記制御ユニットは、前記撮像素子の露光時間を制御するタイミング制御回路を備え、

前記複数の半導体素子は、前記タイミング制御回路によってそれぞれ異なるタイミングで発光と消灯がコントロールされることを特徴とする請求項3に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項6】

前記照明ユニットは、前記複数の半導体素子が生成した前記励起光を前記内視鏡の先端部まで光学的に伝送する手段としてのライトガイドを備え、

前記光源ユニットは、前記複数の半導体素子と前記ライトガイドの入射端面の間の光路中に挿脱自在に構成されたチョッパーを備え、

前記チョッパーは、前記複数の半導体素子から発した前記コヒーレント光を異なるタイミングで遮光することを特徴とする請求項3に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項7】

前記撮像素子が取得した画像信号をもとにして画像を生成する画像処理ユニットを備え、

前記画像処理ユニットは、少なくとも前記生体に前記第1の照明状態で生成される前記励起光が照明されている期間に前記撮像素子が取得した画像信号をもとにして異なる波長成分を有する複数の蛍光画像を生成することを特徴とする請求項2に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項8】

前記撮像素子が取得した画像信号をもとにして画像を生成する画像処理ユニットを備え、

前記画像処理ユニットは、前記生体にそれぞれの前記励起光が照明されている期間に前記撮像素子が取得した画像信号をもとにして複数の蛍光画像を生成するとともに、前記蛍光画像のうちのいくつかを合成することができることを特徴とする請求項2に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項9】

前記撮像素子には、撮像面の直前にそれぞれ異なる波長帯域の光を透過するm種類の光学フィルターが配置されていることを特徴とする請求項1に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項10】

個々の前記光学フィルターは、物体側から見て前記撮像素子の画素と重なるように配置され、

前記蛍光像は、同じ透過特性を持つ前記光学フィルターが重なる前記画素ごとに取得されることを特徴とする請求項9に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項11】

前記m種類の光学フィルターには、400nm～800nmの波長範囲で異なる透過特性を有する次の3つの光学フィルターが含まれていることを特徴とする請求項9に記載の蛍光内視鏡装置。

10

20

30

40

50

( 1 ) 4 2 0 n m ~ 5 8 0 n m の波長範囲での平均透過率が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

( 2 ) 6 1 0 n m ~ 6 4 0 n m の波長範囲での平均透過率が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

( 3 ) 7 1 0 n m ~ 7 4 0 n m の波長範囲での平均透過率が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

ただし、前記光学フィルターの平均透過率は、所定の波長範囲における前記光学フィルターの透過率  $T$  の平均値である。また、前記光学フィルターの透過率  $T$  は、4 0 0 n m ~ 8 0 0 n m の波長範囲内の任意波長 の光の前記光学フィルターの入射面への入射光量を  $I L 1$ 、前記光学フィルターの出射面からの前記波長 の光の出射光量を  $I L 2$  としたとき  $T = (I L 2 / I L 1) \times 100$  で表される値である。

10

#### 【請求項 1 2】

前記  $m$  種類の光学フィルターには、4 0 0 n m ~ 8 0 0 n m の波長範囲で異なる透過特性を有する次の 4 つの光学フィルターが含まれていることを特徴とする請求項 9 に記載の蛍光内視鏡装置。

( 1 ) 4 2 0 n m ~ 5 8 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

( 2 ) 6 1 0 n m ~ 6 4 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

( 3 ) 7 1 0 n m ~ 7 4 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

20

( 4 ) 7 7 0 n m ~ 8 0 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

ただし、前記光学フィルターの平均透過率は、所定の波長範囲における前記光学フィルターの透過率  $T$  の平均値である。また、前記光学フィルターの透過率  $T$  は、4 0 0 n m ~ 8 0 0 n m の波長範囲内の任意波長 の光の前記光学フィルターの入射面への入射光量を  $I L 1$ 、前記光学フィルターの出射面からの前記波長 の光の出射光量を  $I L 2$  としたとき  $T = (I L 2 / I L 1) \times 100$  で表される値である。

#### 【請求項 1 3】

前記  $m$  種類の光学フィルターには、4 0 0 n m ~ 8 0 0 n m の波長範囲での異なる透過特性を有する次の 5 つの光学フィルターが含まれていることを特徴とする請求項 9 に記載の蛍光内視鏡装置。

30

( 1 ) 4 2 0 n m ~ 5 8 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

( 2 ) 6 1 0 n m ~ 6 3 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

( 3 ) 6 9 0 n m ~ 7 1 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

( 4 ) 7 2 0 n m ~ 7 4 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

40

( 5 ) 7 7 0 n m ~ 7 9 0 n m の波長範囲での透過率  $T$  が 5 0 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

ただし、前記光学フィルターの平均透過率は、所定の波長範囲における前記光学フィルターの透過率  $T$  の平均値である。また、前記光学フィルターの透過率  $T$  は、4 0 0 n m ~ 8 0 0 n m の波長範囲内の任意波長 の光の前記光学フィルターの入射面への入射光量を  $I L 1$ 、前記光学フィルターの出射面からの前記波長 の光の出射光量を  $I L 2$  としたとき  $T = (I L 2 / I L 1) \times 100$  で表される値である。

#### 【請求項 1 4】

前記撮像ユニットは、前記対物光学系の最も物体側の面から前記撮像素子の撮像面までの間に透過する光の波長帯域を変更可能な素子を備えることを特徴とする請求項 1 に記載

50

の蛍光内視鏡装置。

【請求項 15】

前記光源ユニットは、少なくとも、400nm～430nmの波長範囲内の光で構成される前記励起光を生成する第1の照明状態と、650nm～700nmの波長範囲内の光で構成される前記励起光を生成する第2の照明状態とを切換え可能に構成され、

前記撮像ユニットには、2つの前記照明状態で生成される前記励起光をカットする光学フィルターが配置されていることを特徴とする請求項14に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項 16】

前記光源ユニットは、波長の異なるコヒーレント光を生成する複数の半導体素子を含んでいることを特徴とする請求項15に記載の蛍光内視鏡装置。

10

【請求項 17】

前記複数の半導体素子は、405nmをピーク波長とするコヒーレント光と660nmをピーク波長とするコヒーレント光を生成することを特徴とする請求項16に記載の蛍光内視鏡装置。

【請求項 18】

前記照明ユニットは、前記複数の半導体素子が生成した前記励起光を前記内視鏡の先端部まで光学的に伝送する手段としてのライトガイドを備え、

前記光源ユニットは、前記複数の半導体素子と前記ライトガイドの入射端面の間の光路中に挿脱自在に構成されたチョッパーを備え、

前記チョッパーは、前記複数の半導体素子から発した前記コヒーレント光を異なるタイミングで遮光することを特徴とする請求項16に記載の蛍光内視鏡装置。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、励起光を生体に照射し、生体から発した蛍光を撮像して蛍光画像を得る蛍光内視鏡装置及びそれに用いる撮像ユニットに関し、より詳しくは、内視鏡観察下で生体内に発生した病変の診断を行うことができる蛍光内視鏡装置及びそれに用いる撮像ユニットに関するものである。

【背景技術】

【0002】

生体内に発生した病変の診断を行うための内視鏡装置が広く知られている。例えば、生体組織表面に励起光を照射して生体組織に含まれる蛍光物質を励起し、生体組織から発した蛍光を撮像することで蛍光画像を取得するようにした蛍光内視鏡装置が実用化されている。蛍光内視鏡装置は、取得した蛍光画像に含まれる情報に基づいて生体組織に発生した病変の診断を行うための装置である。

30

【0003】

生体組織表面に励起光を照射して生体組織表面からの自家蛍光を検出する場合、正常組織と病変組織とでは自家蛍光の強度が異なることが知られている。そこで、生体組織の自家蛍光画像から得られる蛍光強度分布を解析することで、病変組織の領域と正常組織の領域を区分けすることができる。生体組織は層構造を呈しており、このうち粘膜下層には自家蛍光を発するコラーゲンやエラスチンが多く含まれている。粘膜下層よりも上層に位置する粘膜層の組織に病変による構造変化が生じると、コラーゲンやエラスチンの自家蛍光は、粘膜表層に到達するまでにその影響を強く受けて減衰する。このため、コラーゲンやエラスチンの主要な自家蛍光波長である420nm～600nmの波長範囲の蛍光強度を検出することで、粘膜層に発生した病変組織の領域を識別するための情報を取得することができる。

40

【0004】

一方、生体内に存在する有機化合物であるポルフィリンは腫瘍に蓄積される傾向があることが知られている。ポルフィリンは、コラーゲンやエラスチンと同様に、青色から緑色の波長範囲の励起光によって、630nm付近にピーク波長を持つ蛍光を発するので、6

50

30 nmを含むごく狭い波長範囲の蛍光強度を検出することで、生体組織に腫瘍が発生していることを示す情報を取得することができる。また、ポルフィリンは5 ALA (5-aminolevulinic acid) のような蛍光薬剤を体外から投与することでも腫瘍に蓄積させることが可能である。このように、生体組織からの自家蛍光スペクトルを波長帯域ごとに分けて検出することで、それぞれのスペクトル帯域に含まれる、異なる情報を取り出すことができる。

#### 【0005】

生体組織の自家蛍光を利用して生体組織の診断を行う手法および装置として、例えば、次の特許文献1に開示されるものが知られている。

【特許文献1】特許第3317409号公報

10

#### 【0006】

特許文献1に開示される蛍光内視鏡装置は、病変組織の自家蛍光強度が正常組織の自家蛍光強度と実質的に相違するスペクトル帯域と、病変組織の自家蛍光強度が正常組織の自家蛍光強度と実質的に等しくなるスペクトル帯域の蛍光画像を利用して、病変組織の領域を明瞭に描出するものである。これにより、病変組織を周囲の正常な組織から明確に識別することができる。

#### 【0007】

また、生体に発生した病変組織に対して親和性を有し、励起光を吸収して蛍光を発する物質を利用して生体組織における病変組織の有無を診断する手法が知られている。この場合、まず生体外から病変の存在が疑われる部位に対して蛍光物質を投与する。少し時間を置くと、蛍光物質は病変組織に選択的に結合するので、その後、その部位に対して励起光を照射して蛍光物質からの蛍光を検出することで、生体に発生した病変組織の領域を明らかにすることができる。このような蛍光物質としては、例えば、次の特許文献2および特許文献3に開示される蛍光プローブが知られている。

20

【特許文献2】WO03/079015の明細書

【特許文献3】WO2004/005917の明細書

#### 【0008】

蛍光プローブは、腫瘍などの病変組織が出現して成長していく過程に特異的に関与する物質（以下、検出対象物質とよぶ）を分子レベルで捉えて結合する部分と、蛍光を発する色素の部分から構成されている。蛍光を発する色素は、従来市販されている種々の色素から選択することが可能である。

30

#### 【0009】

例えば、特許文献2には、600 nm ~ 1200 nmの波長範囲に励起波長ピークおよび蛍光波長ピークをもつ市販の色素で構成される蛍光プローブが開示されている。このような蛍光プローブは、比較的安価に製造が可能であり、既に生体への安全性の検証が進められている。

#### 【0010】

また、特許文献3には、検出対象物質を捕捉する前には実質的に蛍光の発光が抑制され、検出対象物質を捕捉した後には実質的に強い蛍光を発する物質に変化する性質を有する蛍光プローブが開示されている。このような蛍光プローブは、検出対象物質と結合したときにのみ蛍光を発するので、病変を検出する精度を向上させることができるという利点を有している。また、蛍光プローブは、特定の検出対象物質を選択的に捉えて結合させるように設計することができるので、病変に固有の特徴に関与している物質をターゲットとして選ぶことで、その病変のもつ特異性（例えば癌であるかどうか）の分析および診断に役立たせることが可能である。

40

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0011】

内視鏡観察下で生体組織に発生した病変の診断を行う場合には、内視鏡を通して取得した画像に含まれる病変に関する情報が多いほど診断精度を向上させることができる。その

50

ため、蛍光内視鏡装置には、可視波長領域において病変組織からの自家蛍光画像を取得する機能と、赤色から近赤外波長領域において病変組織と結合した蛍光プローブからの蛍光画像を取得する機能の両方が備えられているのが望ましい。また、それぞれの蛍光画像に含まれる病変に関する情報を利用して、診断に有用な画像に加工する機能を有するのが望ましい。

【0012】

しかし、特許文献1に開示されているような従来の蛍光内視鏡装置では、上記のような複合的な情報の取得と画像の加工を行うことは不可能である。また、特許文献2および3には、蛍光プローブの構造や蛍光プローブを生体に導入して蛍光を検出するまでの手順については開示されているものの、蛍光の検出と解析を行うための具体的な蛍光内視鏡装置の構成については全く開示されていない。

10

【0013】

本発明は、上記問題に鑑みてなされたものであって、一度の観察で病変を特徴付ける複数の情報を取得して診断に有用な画像に加工することができ、早期癌など、生体組織の構造上の変化が少ない病変でも内視鏡観察下で高精度に診断することができる蛍光内視鏡装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0014】

上記目的を達成するため、本発明による蛍光内視鏡装置は、蛍光物質を励起するための励起光を生成する光源ユニットと、前記励起光を内視鏡の先端部まで光学的に伝送して生体に向けて照射する照明ユニットと、対物光学系と撮像素子を含み前記生体の蛍光像を取得する撮像ユニットを備えた蛍光内視鏡装置において、前記光源ユニットは、生体内に元来存在する自家蛍光物質を励起する第1の波長成分を有する励起光と生体外から生体に投与された蛍光物質を励起する第2の波長成分を有する励起光の少なくとも2種類の前記励起光を生成することが可能に構成され、前記撮像ユニットは、異なる波長成分を有する複数の前記蛍光像を取得することが可能に構成され、前記第1の波長成分を有する励起光は、405nmの波長の光を含み半値全幅が30nm以下の狭帯域光であり、波長成分の異なる少なくとも2種類の蛍光を励起し、前記第2の波長成分を有する励起光は、660nmの波長の光を含み半値全幅が30nm以下の狭帯域光であり、波長成分の異なる少なくとも2種類の蛍光を励起し、次の条件式を満足することを特徴としている。

20

30

$$n < m < 3n$$

ただし、 $n$ は前記光源ユニットの生成する前記励起光の数を表す2以上の自然数、 $m$ は前記撮像ユニットが取得する波長成分の異なる前記蛍光像の数を表す4以上の自然数である。

【0017】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記光源ユニットは、少なくとも、400nm～430nmの波長範囲内の光で構成される前記励起光を生成する第1の照明状態と、650nm～700nmの波長範囲内の光で構成される前記励起光を生成する第2の照明状態とを切換え可能に構成され、前記撮像ユニットには、2つの前記照明状態で生成される前記励起光をカットする光学フィルターが配置されていることが望ましい。

40

【0018】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記光源ユニットは、波長の異なるコヒーレント光を生成する複数の半導体素子を含んでいることが望ましい。

【0019】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記複数の半導体素子は、405nmをピーク波長とするコヒーレント光と660nmをピーク波長とするコヒーレント光を生成するものであるとより望ましい。

【0020】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記光源ユニットと前記撮像ユニットの動作を制御する制御ユニットを備え、前記制御ユニットは、前記撮像素子の露光時間を制御

50

するタイミング制御回路を備え、前記複数の半導体素子は、前記タイミング制御回路によってそれぞれ異なるタイミングで発光と消灯がコントロールされることが望ましい。

【0021】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記照明ユニットは、前記複数の半導体素子が生成した前記励起光を前記内視鏡の先端部まで光学的に伝送する手段としてのライトガイドを備え、前記光源ユニットは、前記複数の半導体素子と前記ライトガイドの入射端面の間の光路中に挿脱自在に構成されたチョッパーを備え、前記チョッパーは、前記複数の半導体素子から発した前記コヒーレント光を異なるタイミングで遮光することが望ましい。

【0022】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記撮像素子が取得した画像信号をもとにして画像を生成する画像処理ユニットを備え、前記画像処理ユニットは、少なくとも前記生体に前記第1の照明状態で生成される前記励起光が照明されている期間に前記撮像素子が取得した画像信号をもとにして異なる波長成分を有する複数の蛍光画像を生成することが望ましい。

【0023】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記撮像素子が取得した画像信号をもとにして画像を生成する画像処理ユニットを備え、前記画像処理ユニットは、前記生体にそれぞれの前記励起光が照明されている期間に前記撮像素子が取得した画像信号をもとにして複数の蛍光画像を生成するとともに、前記蛍光画像のうちのいくつかを合成することが望ましい。

【0024】

また、本発明による蛍光内視鏡装置は、前記撮像素子には、撮像面の直前にそれぞれ異なる波長帯域の光を透過するm種類の光学フィルタが配置されていることが望ましい。

【0025】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、個々の前記光学フィルタは、物体側から見て前記撮像素子の画素と重なるように配置され、前記蛍光像は、同じ透過特性を持つ前記光学フィルタが重なる前記画素ごとに取得されることが望ましい。

【0026】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記m種類の光学フィルタには、400nm～800nmの波長範囲で異なる透過特性を有する次の3つの光学フィルタが含まれていることが望ましい。

(1) 420nm～580nmの波長範囲での平均透過率が50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルタ

(2) 610nm～640nmの波長範囲での平均透過率が50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルタ

(3) 710nm～740nmの波長範囲での平均透過率が50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルタ

ただし、前記光学フィルタの平均透過率は、所定の波長範囲における前記光学フィルタの透過率Tの平均値である。また、前記光学フィルタの透過率Tは、400nm～800nmの波長範囲内の任意波長の光の前記光学フィルタの入射面への入射光量をIL1、前記光学フィルタの出射面からの前記波長の光の出射光量をIL2としたとき  $T = (IL2 / IL1) \times 100$  で表される値である。

【0027】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記m種類の光学フィルタには、400nm～800nmの波長範囲で異なる透過特性を有する次の4つの光学フィルタが含まれていることが望ましい。

(1) 420nm～580nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルタ

(2) 610nm～640nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波

10

20

30

40

50

長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(3) 710 nm ~ 740 nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(4) 770 nm ~ 800 nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

ただし、前記光学フィルターの平均透過率は、所定の波長範囲における前記光学フィルターの透過率Tの平均値である。また、前記光学フィルターの透過率Tは、400 nm ~ 800 nmの波長範囲内の任意波長の光の前記光学フィルターの入射面への入射光量をIL1、前記光学フィルターの出射面からの前記波長の光の出射光量をIL2としたとき $T = (IL2 / IL1) \times 100$ で表される値である。

10

【0028】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記m種類の光学フィルターには、400 nm ~ 800 nmの波長範囲での異なる透過特性を有する次の5つの光学フィルターが含まれていることが望ましい。

(1) 420 nm ~ 580 nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(2) 610 nm ~ 630 nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(3) 690 nm ~ 710 nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

20

(4) 720 nm ~ 740 nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(5) 770 nm ~ 790 nmの波長範囲での透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

ただし、前記光学フィルターの平均透過率は、所定の波長範囲における前記光学フィルターの透過率Tの平均値である。また、前記光学フィルターの透過率Tは、400 nm ~ 800 nmの波長範囲内の任意波長の光の前記光学フィルターの入射面への入射光量をIL1、前記光学フィルターの出射面からの前記波長の光の出射光量をIL2としたとき $T = (IL2 / IL1) \times 100$ で表される値である。

【0029】

30

また、本発明による蛍光内視鏡装置は、前記撮像ユニットは、前記対物光学系の最も物体側の面から前記撮像素子の撮像面までの間に透過する光の波長帯域を変更可能な素子を備えることが望ましい。

【0032】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記光源ユニットは、少なくとも、400 nm ~ 430 nmの波長範囲内の光で構成される前記励起光を生成する第1の照明状態と、650 nm ~ 700 nmの波長範囲内の光で構成される前記励起光を生成する第2の照明状態とを切換え可能に構成され、前記撮像ユニットには、2つの前記照明状態で生成される前記励起光をカットする光学フィルターが配置されていることが望ましい。

【0033】

40

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記光源ユニットは、波長の異なるコヒーレント光を生成する複数の半導体素子を含んでいることが望ましい。

【0034】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記複数の半導体素子は、405 nmをピーク波長とするコヒーレント光と660 nmをピーク波長とするコヒーレント光を生成するものであるとより望ましい。

【0035】

また、本発明の蛍光内視鏡装置においては、前記照明ユニットは、前記複数の半導体素子が生成した前記励起光を前記内視鏡の先端部まで光学的に伝送する手段としてのライトガイドを備え、前記光源ユニットは、前記複数の半導体素子と前記ライトガイドの入射端

50



面の間の光路中に挿脱自在に構成されたチョッパーを備え、前記チョッパーは、前記複数の半導体素子から発した前記コヒーレント光を異なるタイミングで遮光することが望ましい。

【発明の効果】

【0055】

本発明によれば、一度の観察で病変を特徴付ける複数の情報を取得して診断に有用な画像に加工することができ、早期癌など、生体組織の構造上の変化が少ない病変でも内視鏡観察下で高精度に診断することができる蛍光内視鏡装置が得られる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0056】

可視波長領域において、病変組織の自家蛍光スペクトルを波長帯域ごとに分けて検出することで、それぞれのスペクトル帯域に含まれる異なる情報を取り出して利用することができること、および、赤色から近赤外波長領域において、特定の検出対象物質を選択的に捉えて結合させるように設計することができる蛍光プローブを利用することによって、病変のもつ特異性（例えば、癌であるかどうか）の分析および診断に役立たせることができることは既に述べた。

そこで、本発明の蛍光内視鏡装置は、一度の観察で、病変組織の自家蛍光画像を取得する工程と、蛍光プローブが病変を特徴付ける物質と結合して発する蛍光の画像を取得する工程とを実行可能なように構成されている。また、それぞれの工程で取得した複数の画像に含まれる病変に固有の情報を抽出して所望の情報形態に加工し、診断に有用な蛍光画像に再構築することが可能に構成されている。

【0057】

図1を用いて、本発明の一実施形態にかかる蛍光内視鏡装置の基本構成を説明する。

本実施形態の蛍光内視鏡装置は、光源ユニット3と、照明ユニット2と、撮像ユニット1を備えている。

撮像ユニット1と照明ユニット2は、内視鏡の挿入部先端101に配置されている。照明ユニット2は、ライトガイドなどの光学的な伝送手段により光源ユニット3と接続されており、光源ユニット3から供給される照明光を生体組織表面に照射するように構成されている。光源ユニット3は、少なくとも可視波長領域から赤外波長領域において異なる波長成分を有する複数の励起光を生成可能に構成されている。撮像ユニット1と光源ユニット3は、制御ユニット4に接続されている。制御ユニット4は、光源ユニット3が励起光を生成して照明ユニット2に供給するタイミングと、撮像ユニット1が生体組織表面からの蛍光像を撮像するタイミングを制御する機能を有している。撮像ユニット1が取得した画像信号は、画像処理ユニット5によって蛍光画像に加工される。画像処理ユニット5には、画像信号をデータとして一時的に格納するメモリ回路5aと、メモリ回路5aに格納されたデータをもとにして画像処理に必要な演算を行う演算回路5bが備えられている。また、画像処理ユニット5には、DVD、HDDなどの外部記録装置6が接続されており、撮像ユニット1が取得した画像信号データおよび画像処理ユニット5が処理を行った画像データを恒久的に保存することができるようになっている。外部記録装置6に記録された画像信号データは、適宜、画像処理ユニット5に読み出されてデータの加工が行われる。画像処理ユニット5により加工された蛍光画像は、TVモニター7の表示画面上に表示される。

【0058】

本発明の蛍光内視鏡装置を使用した病変組織の診断に適用可能な蛍光プローブは、500nm以上の波長の光を吸収して蛍光を発する色素を用いて構成されている。例えば、ジカルボシアニン系の色素であるアマシャムバイオサイエンス社製のCy5やCy5.5、トリカルボシアニン系の色素であるアマシャムバイオサイエンス社製のCy7やインビトロジェン社製のAlexa700など、市販の色素を利用することができる。これらの色素の主要な吸収波長および蛍光波長は、次の表1に示すとおりである。

(表 1)

| 蛍光色素      | 吸収波長 (nm) | 蛍光波長 (nm) |
|-----------|-----------|-----------|
| Cy 5      | 580~660   | 640~680   |
| Cy 5.5    | 620~700   | 670~710   |
| Alexa 700 | 650~720   | 700~740   |
| Cy 7      | 650~770   | 760~800   |

## 【0059】

表 1 によれば、4 種類の色素の主要な吸収波長範囲はほぼ重なっているが、蛍光波長範囲はそれぞれの蛍光を分離して検出可能な程度に異なっていることがわかる。すなわち、赤色の波長範囲から適当な波長の光を選ぶことで、これらの色素を同時に励起し、これらの色素が発する蛍光を個別に検出することが可能である。そこで、これらの色素を用いて、病変を特徴付ける複数種類の検出対象物質（例えば、病変が悪性化するときに関与する物質や、病変が活発に増殖するときに関与する物質など）をそれぞれ選択的に捉えて結合する蛍光プローブを作成して、蛍光内視鏡装置による病変組織の診断に適用すれば、診断精度を向上させることができる。

## 【0060】

図 2 に、撮像ユニット 1 の構成例を示す。複数の蛍光プローブが発した蛍光を分離して検出するために、撮像ユニット 1 には、対物光学系 11 と、受光素子 12 と、対物光学系 11 の最も物体側の面から受光素子 12 の受光面までの間に、透過する光の波長帯域を変更可能に構成された光学素子が備えられている。また、その光学素子よりも物体側には、蛍光プローブを励起した光を遮断する光学フィルター 14 が配置されている。図 2 の構成例にかかる撮像ユニット 1 では、光学素子として、エアギャップを変化させることにより透過ピーク波長を走査することが可能なエタロン 13 が配置されている。

## 【0061】

エタロン 13 が透過する光の波長帯域を変更する動作を行う期間は、制御ユニット 4 により励起光の照射期間との同期が取られるように構成されている。照明ユニット 2 を通して、例えば、3 つの蛍光プローブを同時に励起することのできる光が生体組織の表面に照射される場合、エタロン 13 は、励起光の照射期間中に、透過する光の波長帯域が異なる少なくとも 3 つの状態を取るように切換え可能に制御される。

## 【0062】

一方、生体の内部に元来存在する自家蛍光物質を励起する場合には、500 nm よりも短い波長の光が用いられる。例えば、405 nm の光は、生体組織の粘膜下層に存在するコラーゲンやエラスチンを励起すると同時に、生体内に存在する有機化合物であるポルフィリンを励起することができる。コラーゲンやエラスチンは主として 420 nm ~ 600 nm の波長範囲の蛍光を発し、ポルフィリンは主として 630 nm の蛍光を発するので、図 2 の構成例にかかる撮像ユニット 1 を用いれば、これらの蛍光を分離して検出することが可能である。

## 【0063】

コラーゲンやエラスチンの蛍光とポルフィリンの蛍光は、それぞれ病変に関する個別の情報を含んでおり、上記蛍光プローブを利用した観察から得られる病変の個別情報と組み合わせることにより、病変組織の診断精度を飛躍的に向上させることができる。例えば、生体に発生したばかりの未発達状態の癌組織では、周辺の正常組織との組織学的な構造上の差異がほとんどないと考えられている。このため、生体組織表面における自家蛍光の強度分布にも顕著な差異が現れ難く、従来の自家蛍光強度分布を観察する方法では癌を見逃してしまう可能性がある。

そこで、癌組織にのみ存在する複数の物質にそれぞれ結合する蛍光プローブを用いることにより、癌に固有の情報を取得し、生体組織表面における自家蛍光の強度分布の情報と組み合わせて、癌の診断に有用な画像に加工して提供することで、観察者が癌を見逃す確率を飛躍的に小さくすることが可能となる。

## 【 0 0 6 4 】

蛍光プローブは、500nm以上の波長の光を吸収して蛍光を発する色素で構成されているので、自家蛍光物質を利用した観察中に蛍光プローブが励起されることが無い。また、生体に存在する自家蛍光物質は、500nm以上の波長の光を吸収して蛍光を発することがほとんど無いので、自家蛍光物質からの蛍光がノイズとなって、蛍光プローブを利用した観察の妨げとなることが無い。このように、蛍光プローブを励起する光と自家蛍光物質を励起する光の波長を明確に分離することにより、蛍光プローブと自家蛍光物質の蛍光をそれぞれコントラスト良く検出することができる。

## 【 0 0 6 5 】

図3に、光源ユニット3の構成例を示す。ランプ20は、放電型のキセノンランプである。波長範囲の異なる複数の照明光を選択可能にするために、ランプ20からスコープのライトガイド入射端面26に至るまでの光路中に設置されたターレット21と回転ディスク24には、それぞれ光学フィルター22が配置されている。ターレット21および回転ディスク24は、集光光学系23の光軸に対して垂直な面に沿って移動し、かつ光軸に平行な回転軸を中心として回転することにより、ランプ20から射出してスコープのライトガイド入射端面26に集束するまでの光路中に、光学フィルター22を挿入することができるように設計されている。

## 【 0 0 6 6 】

図4(a)、(b)に、ターレット21に配置されるフィルターホルダー21bの構成例を示す。図4(a)はターレット21を正面から見た図であり、図4(b)はターレット21を側方から見た図である。ターレット21は、基板の中心に対して同心円状に少なくとも5つのフィルターホルダー21bが設けられており、フィルターホルダー21bには、1つまたは複数の光学フィルター22がそれぞれおさめられている。ターレット21が回転軸を中心にして回転することにより、フィルターホルダー21bにおさめられた光学フィルター22が光路中へ挿入されて固定される。

## 【 0 0 6 7 】

図4(c)に、回転ディスク24に配置される窓24bの構成例を示す。図4(c)は回転ディスク24を正面から見た図である。回転ディスク24は、基板の中心に対して同心円状に間隔を空けて窓24bが設けられており、窓24bには、光学フィルター22が接着固定されている。窓24bは、ディスク基板の外周と内周に設けられている。回転ディスク24は、回転軸を中心にして一定の回転速度で回転する。また、回転ディスク24は、図示しない回転ディスク移動機構により集光光学系23の光軸に対して垂直方向に移動させることができるようになっている。

そして、回転ディスク24を適当な位置に移動させることによって、次の3つの照明状態を選択的に作り出すことができる。

[照明状態1] 回転ディスク24の外周に設置された一連の光学フィルター22が、光路中に順番に挿入されて繰り返し照明を行う状態

[照明状態2] 回転ディスク24の内周に設置された一連の別の光学フィルター22が、光路中に順番に挿入されて繰り返し照明を行う状態

[照明状態3] 回転ディスク24が光路中から退避されて照明を行う状態

したがって、ターレット21に配置される光学フィルターと回転ディスク24の配置状態の組み合わせにより、複数の異なった照明状態を選ぶことが可能である。

## 【 0 0 6 8 】

図5に、ターレット21と回転ディスク24に配置される光学フィルター22の透過特性の例を示す。図5において、縦軸は透過率(単位:%)、横軸は波長(単位:nm)を表している。図5(a)、(b)、(c)は回転ディスク24の内周部分に配置される光学フィルター22の透過特性を示す図、図5(d)はターレット21に配置される光学フィルター22の透過特性を示す図、図5(e)、(f)は回転ディスク24の外周部分に配置される光学フィルター22の透過特性を示す図である。また、図5(a)~図5(f)に示す光学フィルター22の透過特性において、透過率Tが50%以上である波長範囲は、

次の表 2 に示すとおりである。ここで透過率  $T$  は、光学フィルター 22 の入射面に入射する波長  $\lambda$  の光の総光量を  $I_{L1}$ 、光学フィルター 22 の出射面から出射する波長  $\lambda$  の光の総光量を  $I_{L2}$  としたとき、 $T = (I_{L2} / I_{L1}) \times 100$  で表される。

(表 2)

|     | 透過率 $T$ が 50 % 以上である波長範囲 (nm) |
|-----|-------------------------------|
| (a) | 380 ~ 485                     |
| (b) | 490 ~ 570                     |
| (c) | 585 ~ 660                     |
| (d) | 390 ~ 690                     |
| (e) | 400 ~ 430                     |
| (f) | 670 ~ 690                     |

10

## 【0069】

生体組織の蛍光観察を行う場合、ターレット 21 が回転して光路中には図 5 (d) に示される特性の光学フィルターが挿入され、固定される。また、回転ディスク 24 が移動して、光路中には回転ディスク 24 の外周部分が挿入されるとともに、回転ディスク 24 が一定の速度で回転して、図 5 (e)、(f) に示される特性の光学フィルターが順次挿入される。その結果、生体組織には照明ユニット 2 を通して、自家蛍光物質を励起する 500 nm よりも短い波長の狭帯域光 A と、蛍光プローブを励起する 500 nm 以上の狭帯域光 B がそれぞれ一定時間ずつ繰り返し照射される。

20

## 【0070】

回転ディスク 24 の内周部分に配置される光学フィルターは、通常のカラ画像観察用の R、G、B 光を生成する場合に用いられる。そのため、光源ユニット 3 は、蛍光画像観察用の励起光生成モードと通常のカラ画像観察用の RGB 光生成モードの 2 つのモードを選択することができる。

## 【0071】

蛍光画像観察用の光学フィルターの透過波長範囲は、通常のカラ画像観察用の光学フィルターの透過波長範囲に比較して極めて狭く、30 nm 以下に設定されている。このため、生体組織表面での励起光の明るさは、通常のカラ画像観察用の照明光よりも暗くなる。そこで、励起光の明るさを改善するために、ランプ 20 の点灯電流を通常のカラ画像観察用に照明するときよりも上げて、ランプ 20 から放射される光の量を増加させるのが好ましい。

30

## 【0072】

図 6 は光源ユニット 3 が生成する励起光の波長範囲と、撮像ユニット 1 が検出する蛍光の波長範囲との関係を例示する概念図である。縦軸には励起光および蛍光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長 (単位: nm) を表している。実際には、励起光の平均強度は蛍光のピーク強度に比べて 100 ~ 500 倍程度の強度差を有しているが、ここでは励起波長と蛍光波長の関係を示すため励起光強度の表示スケールを変えて 1 つの図にまとめて表示した。後に示す実施例中에서도励起波長と蛍光波長の関係を示す場合には、同様の概念図を示して説明を行うこととする。

40

## 【0073】

自家蛍光物質を励起するための狭帯域光 A を一定時間、生体に照射することにより、生体組織の粘膜下層に存在するコラーゲンやエラスチンを励起して波長領域 a1 の蛍光を発生させると同時に、生体内に存在する有機化合物であるポルフィリンを励起して波長領域 a2 の蛍光を発生させる。また、蛍光プローブを励起するための狭帯域光 B を一定時間、生体に照射することにより、病変組織に結合した蛍光プローブを励起して波長領域 a3 の蛍光を発生させる。

## 【0074】

図 7 は撮像ユニット 1 に配置される励起光カットフィルター 14 の透過特性を示す図で

50

ある。図 7 において、実線で示した曲線は、励起光カットフィルター 14 の入射面への入射角度が  $0^\circ$  の光線に対する透過特性であり、図の左側の目盛りが適用される。図の左側の目盛りは透過率（単位：％）である。また、一点鎖線で示した曲線は、同様の光線に対する励起光カットフィルター 14 の阻止特性であり、図の右側の目盛りが適用される。図の右側の目盛りは光学濃度であって、フィルター 14 に入射する光の強度を  $I$ 、フィルター 14 を透過した光の強度を  $I'$  としたとき  $\log_{10}(I/I')$  で表される。横軸は波長（単位：nm）である。

#### 【0075】

励起光カットフィルター 14 は、自家蛍光物質を励起するための狭帯域光 A および蛍光プローブを励起するための狭帯域光 B が撮像素子 12 の受光面に到達して蛍光画像のコントラストを低下させるのを防ぐために配置されている。そのため、狭帯域光 A および B の波長範囲において、撮像ユニット 1 の光路中に配置される励起光カットフィルター 14 の光学濃度  $OD_F$  とエタロン 13 の光学濃度  $OD_E$  との和が 4 以上となるように、励起光カットフィルター 14 の特性が決められている。これにより、撮像素子 1 の受光面での励起光の平均強度を蛍光のピーク強度に対して 20 分の 1 以下とすることができるので、良好なコントラストの蛍光画像を得ることができる。

#### 【0076】

エタロン 13 は、600nm 未満の波長領域において、エアギャップを変化させても常に平均透過率が 50％以上に保たれる第 1 の透過波長帯域と、600nm 以上の波長領域において、エアギャップの変化とともに透過率がピークとなる波長が変化する第 2 の透過波長帯域とを有している。図 8 に、エタロン 13 の光学特性を説明する図を示す。図 8 (a) はエアギャップを形成する面の透過特性を表す図であり、横軸は波長（単位：nm）、縦軸は透過率（単位：％）を表している。図 8 (b) はエアギャップを変化させたときのエタロン 13 の透過特性を表す図であり、横軸は波長（単位：nm）、縦軸は透過率（単位：％）を表している。

#### 【0077】

エタロン 13 のエアギャップを形成する面の透過率は、600nm 以上の波長領域で 50％未満に設定され、600nm 未満の波長領域で 50％以上に設定されている。この結果、エタロン 13 は、第 1 の透過波長帯域ではエアギャップの変化にかかわらず安定して光を透過するとともに、第 2 の透過波長帯域で多光束干渉作用を利用した透過率ピーク波長の走査が可能であるように構成することができる。

#### 【0078】

次に、一度の観察で、病変組織の自家蛍光画像を取得する工程と、蛍光プローブが病変を特徴付ける物質と結合して発する蛍光の画像を取得する工程とを実行する場合における、本実施形態の蛍光内視鏡装置の基本動作を、図 9 を用いて説明する。

図 9 (a) は図 6 と同様に光源ユニット 3 が生成する励起光の波長範囲と、撮像ユニット 1 が検出する蛍光の波長範囲との関係を例示する概念図である。縦軸には励起光および蛍光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長（単位：nm）を表している。図 9 (b)、(c) はエタロンの透過特性を示す図である。縦軸は透過率（単位：％）、横軸は波長（単位：nm）を表している。図 9 (d)、(e)、(f) は撮像素子の撮像面で受光される光の強度を示す図である。縦軸は光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長（単位：nm）を表している。

#### 【0079】

図 9 (a) に示すように、自家蛍光物質を励起するための狭帯域光 A を一定時間、生体に照射することにより、コラーゲンやエラスチンから波長領域 a1 の蛍光を発生させると同時に、ポルフィリンから波長領域 a2 の蛍光を発生させ、また、蛍光プローブを励起するための狭帯域光 B を一定時間、生体に照射することにより、病変組織に結合した蛍光プローブから波長領域 a3 の蛍光を発生させる場合を考える。

#### 【0080】

蛍光内視鏡装置の光源ユニット 3 が狭帯域光 A を生成している期間には、エタロン 13

10

20

30

40

50

は、蛍光内視鏡装置の制御ユニット 4 から送信される制御信号により次の 2 つの状態に調整される。

状態 1：波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の光を透過する特性を有する状態（図 9（b））

状態 2：波長領域 a 1 と波長領域 a 3 の光を透過する特性を有する状態（図 9（c））

エタロン 1 3 が上記状態 1 に設定されているときには、撮像素子 1 2 の撮像面では波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光が受光される（図 9（d））。また、エタロン 1 3 が上記状態 2 に設定されているときには、撮像素子 1 2 の撮像面では波長領域 a 1 の蛍光のみが受光される（図 9（e））。

#### 【0081】

一方、蛍光内視鏡装置の光源ユニット 3 が狭帯域光 B を生成している期間には、エタロン 1 3 は、蛍光内視鏡装置の制御ユニット 4 から送信される制御信号により次の状態に調整される。

状態 2：波長領域 a 1 と波長領域 a 3 の光を透過する特性を有する状態（図 9（c））

このとき、撮像素子 1 2 の撮像面では波長領域 a 3 の蛍光が受光される（図 9（f））。

#### 【0082】

図 10 は照明の状態と、エタロンの状態と、撮像ユニットが取得する蛍光画像信号との関係を時系列的に示すタイミングチャートである。蛍光内視鏡装置の照明ユニット 2 が狭帯域光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 では、エタロン 1 3 は上記状態 1 に設定され、その結果、蛍光内視鏡装置の撮像ユニット 1 2 は波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光成分を含んだ画像信号 D 1 を取得する。画像信号 D 1 は、照明が遮光されている期間 S 1 中に読み出され、蛍光内視鏡装置の画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が狭帯域光 A を照射する第 2 の照明期間 A 2 では、エタロン 1 3 は上記状態 2 に設定され、その結果、撮像ユニット 1 は波長領域 a 1 の蛍光成分を含んだ画像信号 D 2 を取得する。画像信号 D 2 は、照明が遮光されている期間 S 2 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が狭帯域光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 では、エタロン 1 3 は上記状態 2 に設定され、その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 3 の蛍光成分を含んだ画像信号 D 3 を取得する。画像信号 D 3 は、照明が遮光されている期間 S 3 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。

#### 【0083】

そして、本実施形態の蛍光内視鏡装置では、上記の 3 つの照明状態を 1 サイクルとして、狭帯域光 A および狭帯域光 B の 2 種類の励起光が生体に対して繰り返し照射され、1 サイクル中に取得された 3 種類の画像信号をもとにして、画像処理が行われる。まず、画像処理ユニット 5 の演算回路 5 b により、3 種類の画像信号のうち、狭帯域光 A が照明されている間に蓄積された画像信号 D 1 と画像信号 D 2 を用いて演算が行われる。図 11 は画像信号 D 1 と画像信号 D 2 を用いた演算を説明する概念図であり、縦軸は信号強度、横軸は波長を表している。画像信号 D 1 は、図 11（a）に示すように、波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光成分を有しており、画像信号 D 2 は、図 11（b）に示すように波長領域 a 1 の蛍光成分を有している。そこで、画像信号 D 1 から画像信号 D 2 を差し引くことで、図 11（c）に示すように波長領域 a 2 の蛍光成分のみを有する新たな画像信号 E 1 を生成する。

#### 【0084】

次に、3 つの画像信号（画像信号 D 2、画像信号 E 1、画像信号 D 3）に TV モニター 7 の表示画面上にカラー表示を行うための色信号を割り当てる。例えば、R、G、B の 3 色の信号を次の表 3 のように割り当てる場合、TV モニター 7 の表示画面上での蛍光画像は、生体組織の状態によって次の表 4 のように色分けされて表示される。

(表 3)

|      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|
| 画像信号 | D 2 | E 1 | D 3 |
| 色信号  | R   | G   | B   |

(表 4)

|            | 表示される色 | R 信号強度 | G 信号強度 | B 信号強度 |
|------------|--------|--------|--------|--------|
| 正常な組織      | 黄色     | 強い     | 強い     | 弱い     |
| 炎症が起きている組織 | 灰色     | 弱い     | 弱い     | 弱い     |
| 腫瘍組織       | マゼンダ   | 弱い     | 強い     | 強い     |

10

## 【 0 0 8 5 】

生体組織の粘膜下層に存在するコラーゲンやエラスチンの自家蛍光（以下、蛍光 F 0 1 と略す）は粘膜層を通過して粘膜表面より放射される。同様に、生体内に存在する有機化合物であるポルフィリンの自家蛍光（以下、蛍光 F 0 2 と略す）も、粘膜層を通過して粘膜表面より放射される。例えば、粘膜表層に炎症が起きると、粘膜表層における血流の量が増加して蛍光 F 0 1、F 0 2 の通り道が妨げられてしまい、粘膜表面より放射される蛍光 F 0 1、F 0 2 の強度は弱められる。このため、炎症が起きている組織から観測される蛍光 F 0 1、F 0 2 の強度は、その周辺の正常組織から観測される蛍光 F 0 1、F 0 2 の強度に比べて弱くなる。

20

## 【 0 0 8 6 】

一方、粘膜組織に腫瘍が発生した場合にも、腫瘍組織の細胞核が肥大したり、細胞核周辺の血流量が増加して蛍光 F 0 1、F 0 2 の通り道が妨げられてしまい、粘膜表面より放射される蛍光 F 0 1、F 0 2 の強度は弱められる。ただし、ポルフィリンは腫瘍に多く蓄積される傾向があるので、実質的には腫瘍組織から粘膜表面に向けて放射される蛍光 F 0 2 によって、腫瘍組織で妨げられる蛍光 F 0 2 の強度が補われることになる。このため、腫瘍組織から観測される蛍光 F 0 1 の強度は、その周辺の正常組織から観測される蛍光 F 0 1 の強度に比べて弱くなるが、腫瘍組織から観測される蛍光 F 0 2 の強度は、その周辺の正常組織から観測される蛍光 F 0 2 の強度と同じかそれよりも強くなる。

30

また、蛍光プローブは腫瘍組織に由来する物質に結合して蛍光を発するので、腫瘍組織のみから蛍光が観測される。

## 【 0 0 8 7 】

このような現象を踏まえ、3つの画像信号（画像信号 D 2、画像信号 E 1、画像信号 D 3）にそれぞれ異なる色信号を割り当てて、それらを合成表示させることで、TV モニター 7 の表示画面上では、上記表 4 に示すように、正常な組織は黄色、粘膜表層に炎症が起きている組織は灰色、腫瘍組織はマゼンダに色分けすることができる。

## 【 0 0 8 8 】

早期癌など、生体組織の構造上の変化が少ない病変を内視鏡観察下で高精度に診断するためには、病変部とそれ以外の部位が明確に識別できるように、例えば表示画面上で色分けがなされているのが望ましい。そこで、上記のように病変組織に関する個別の情報を有する3つの画像信号を利用して表示画像の構築を行うことで、病変部とそれ以外の部位を明確に識別することができる。特に、何らかの原因で正常な組織に炎症が起こるなどして、従来の観察方法では病変組織との識別が困難であった部位を、病変組織とは異なる色調で表示させることができるので、病変組織のみを容易に特定することができ、診断の精度を飛躍的に向上させることができる。

40

## 【 0 0 8 9 】

また、個別の蛍光画像には病変組織に関する固有の情報が含まれているので、上記のように擬似的に色分けされた画像に加えて、個別の蛍光画像も合わせて表示できるようにすれば、更に病変組織の診断を容易にすることができる。

50

## 【実施例 1】

## 【0090】

図 12 を用いて、本発明の実施例 1 にかかる蛍光内視鏡装置の構成を説明する。

本実施例の蛍光内視鏡装置は、光源ユニット 3 と、照明ユニット 2 と、撮像ユニット 1 を備えている。

撮像ユニット 1 と照明ユニット 2 は、内視鏡の挿入部先端 101 に配置されている。照明ユニット 2 は、ライトガイド 31 などの光学的な伝送手段により光源ユニット 3 と接続されており、光源ユニット 3 から供給される照明光を拡散作用を持つレンズを通して生体組織表面に照射するように構成されている。光源ユニット 3 は、図 3 を用いて説明したものと同様の構成であるので説明を省略する。撮像ユニット 1 は、対物光学系 33 と、撮像素子 36 と、対物光学系 33 の最も物体側の面から撮像素子 36 の撮像面までの間に、励起光カットフィルター 34 と、透過する光の波長帯域を変更可能な素子とを備えている。光の波長帯域を変更可能な素子としては、例えばエアギャップを調整することにより透過率ピーク波長を所望の値に変更することが可能なエタロンや、結晶の配列を電氣的に調整することにより透過率ピーク波長を所望の値に変更することが可能な液晶チューナブルフィルターを用いることができる。本実施例の撮像ユニットにおいては、図 8 (b) に示すように、600nm 未満の波長領域においてエアギャップを変化させても常に平均透過率が 50% 以上に保たれる第 1 の透過波長帯域と、600nm 以上の波長領域においてエアギャップの変化とともに透過率ピーク波長が変化する第 2 の透過波長帯域とを有するエタロン 35 が配置されている。エタロン 35 は、内視鏡の操作部 102 に設けられたドライブ回路 37 に接続されている。ドライブ回路 37 は、接続コネクタ 38 を介して制御ユニット 4 と接続されており、制御ユニット 4 から送信される同期信号を受信してエタロン 35 の動作をコントロールする。ドライブ回路 37 は、撮像素子 36 と操作部 102 に設けられたスイッチ 39 にも接続されており、制御ユニット 4 との通信を中継する役割を有している。

## 【0091】

制御ユニット 4 は、光源ユニット 3 が励起光を生成して照明ユニット 2 に供給するタイミングと、撮像ユニット 1 が生体組織表面からの蛍光像を撮像するタイミングと、エタロン 35 がエアギャップを変えるタイミングを制御する機能を有している。撮像ユニット 1 が取得した画像信号は、画像処理ユニット 5 によって蛍光画像に加工される。画像処理ユニット 5 には、画像信号をデータとして一時的に格納するメモリ回路 5a と、メモリ回路 5a に格納されたデータをもとにして画像処理に必要な演算を行う演算回路 5b が備えられている。また、画像処理ユニット 5 には DVD や HDD などの外部記録装置 6 が接続されており、撮像ユニット 1 が取得した画像信号データや画像処理ユニット 5 によって加工された画像データを恒久的に記録して保存することができるようになっている。外部記録装置 6 に記録された画像信号データは、適宜、再生することが可能であり、画像処理ユニット 5 に取り込んで 込んで新たな画像処理を行うこともできる。画像処理ユニット 5 により加工された蛍光画像は、TV モニター 7 の表示画面上に表示される。

## 【0092】

また、本実施例の蛍光内視鏡装置は、光源ユニット 3 の代わりに、波長の異なるコヒーレント光を発する複数の半導体素子を備えた別の光源ユニット 8 から、ライトガイド 81 を通して生体組織に励起光を供給することができるよう構成されている。光源ユニット 8 は、半導体素子 82 と、半導体素子 82 が発したコヒーレント光をライトガイド 81 の入射端面に入射させる光学系 83 と、ライトガイド 81 の入射端面と半導体素子 82 の間に配置された光路合成用の光学素子 84 と、半導体素子 82 の発光状態を制御するドライブ回路 85 を備えている。ドライブ回路 85 は、制御ユニット 4 に接続されて制御ユニット 4 から送信される同期信号を受信し、撮像ユニット 1 が生体組織表面から蛍光像を撮像するタイミングと、エタロン 35 がエアギャップを変えるタイミングと、半導体 82 がコヒーレント光を生成してライトガイド 81 に供給するタイミングとが同期するように半導体素子 82 の発光状態を切替える。半導体素子 82 を発したコヒーレント光は、内視鏡の



処置具挿通口を通して内視鏡の挿入部先端まで導入されたライトガイド 8 1 により生体組織に照射される。なお、ライトガイド 8 1 の出射端面には、光を拡散する光学素子を配置することも可能である。また、半導体素子 8 2 の発光状態を一定に保ち、半導体素子 8 2 を発したコヒーレント光を周期的に遮光することで、ライトガイド 8 1 に対して励起光を供給する期間を制御することもできる。この場合は、図 1 3 に示すように、半導体素子 8 2 の前方の光路を周期的に遮るチョッパー 8 6 が配置される。チョッパー 8 6 には、光束を横切り始める状態と光束を横切り終わる状態とをそれぞれ検知するセンサーが備えられており、センサーが検知した信号はドライブ回路 8 5 を通して制御ユニット 4 に送信され、撮像ユニット 1 から画像信号を読み出すタイミングと遮光期間を同期させる信号として利用される。

10

#### 【 0 0 9 3 】

次に、本実施例の蛍光内視鏡装置の基本動作を、図 1 4 および図 1 5 を用いて説明する。

図 1 4 ( a ) は図 6 と同様に本実施例の蛍光内視鏡装置で用いる励起光及び励起される蛍光を例示する概念図である。縦軸には励起光および蛍光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長 ( 単位 :  $\text{nm}$  ) を表している。図 1 4 ( b )、( c )、( d ) は、エタロンの透過特性を示す図である。縦軸は透過率 ( 単位 :  $\%$  )、横軸は波長 ( 単位 :  $\text{nm}$  ) を表している。図 1 4 ( e )、( f )、( g ) は、撮像素子の撮像面で受光される光の強度を示す図である。縦軸は光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長 ( 単位 :  $\text{nm}$  ) を表している。図 1 4 ( h ) は励起光カットフィルターの透過特性を示す図である。図 1 4 ( h ) において、実線で示した曲線は、励起光カットフィルターの入射面への入射角度が  $0^\circ$  の光線に対する透過特性であり、図の左側の目盛りが適用される。図の左側の目盛りは、透過率 ( 単位 :  $\%$  ) である。図 1 4 ( h ) において、一点鎖線で示した曲線は、同様の光線に対する励起光カットフィルターの阻止特性であり、図の右側の目盛りが適用される。図の右側の目盛りは、光学濃度であって、フィルターに入射する光の強度を  $I$ 、フィルターを透過した光の強度を  $I'$  としたとき  $\log_{10}(I/I')$  で表される。横軸は波長 ( 単位 :  $\text{nm}$  ) である。また、図 1 5 は照明の状態と、エタロンの状態と、撮像ユニットが取得する蛍光画像信号との関係を時系列的に示すタイミングチャートである。

20

#### 【 0 0 9 4 】

図 1 4 ( a ) に示すように、本実施例の蛍光内視鏡装置では、生体組織に対して 2 つの異なる励起光を照射して、それぞれ波長の異なる 3 種類の蛍光画像を取得することができる。405 nm をピークとする強度分布を有するコヒーレント光 A は、コラーゲンやエラスチンを励起して波長領域 a 1 の自家蛍光を発生させると同時に、ボルフィリンを励起して波長領域 a 2 の自家蛍光を発生させる。波長領域 a 1 は 420 nm ~ 580 nm、波長領域 a 2 は 610 nm ~ 640 nm である。また、660 nm をピークとする強度分布を有するコヒーレント光 B は、病変組織に結合した蛍光プローブを励起して波長領域 a 3 の蛍光を発生させる。波長領域 a 3 は 710 nm ~ 740 nm である。撮像ユニットに配置されている励起光カットフィルター 3 4 の特性は、420 nm ~ 640 nm での平均透過率および 710 nm ~ 740 nm での平均透過率が 70 % 以上であり、405 nm および 660 nm における光学濃度が 4 以上である ( 図 1 4 ( h ) )。励起光カットフィルター 3 4 によってコヒーレント光 A および B は十分に遮断される。

30

40

#### 【 0 0 9 5 】

内視鏡の操作部 1 0 2 に設けられたスイッチ 3 9 を押すなどの動作により、内視鏡の操作者から蛍光内視鏡装置に対して蛍光画像の取得を開始するための指示が出されると、制御ユニット 4 は、光源ユニット 3 と撮像ユニット 1 とエタロン 3 5 のドライブ回路 3 7 に対して同期信号を送信する。エタロン 3 5 は、ドライブ回路 3 7 からの制御電流によりエアギャップを変化させ、少なくとも透過特性の異なる 3 つの状態に設定される。光源ユニット 3 がコヒーレント光 A を生成している期間には、エタロン 3 5 は次の 2 つの状態に順次設定される。

50

状態 1：波長領域 a 1 の光のみを透過する特性を有する状態（図 1 4（b））

状態 2：波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の光を透過する特性を有する状態（図 1 4（c））

上記状態 1 においては、エタロン 3 5 のエアギャップが 3 つの状態の中で最も長くなるように設定される。このとき、エタロン 3 5 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 7 4 0 nm よりも長波長側にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 6 0 nm である。また、上記状態 2 においては、エタロン 3 5 のエアギャップが 3 つの状態の中で最も短くなるように設定される。このとき、エタロン 3 5 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 6 1 0 nm ~ 6 4 0 nm の波長範囲にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 6 0 nm である。エタロン 3 5 が上記状態 1 に設定されているときには、撮像素子 3 6 の撮像面では波長領域 a 1 の光のみが受光される（図 1 4（e））。また、エタロン 3 5 が上記状態 2 に設定されているときには、撮像素子 3 6 の撮像面では波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光が受光される（図 1 4（f））。 10

【0096】

一方、光源ユニット 3 がコヒーレント光 B を生成している期間には、エタロン 3 5 は、次の状態に設定される。

状態 3：波長領域 a 1 と波長領域 a 3 の光を透過する特性を有する状態（図 1 4（d））

上記状態 3 においては、エタロン 3 5 のエアギャップが上記状態 2 よりも大きく上記状態 3 よりも小さくなるように設定される。このとき、エタロン 3 5 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 7 1 0 nm ~ 7 4 0 nm の波長範囲にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 6 0 nm である。エタロン 3 5 が上記状態 3 に設定されているときには、撮像素子 3 6 の撮像面では波長領域 a 3 の蛍光が受光される（図 1 4（g））。 20

【0097】

図 1 5 のタイミングチャートに示すように、照明ユニット 2 がコヒーレント光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 では、エタロン 3 5 は、上記状態 1 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は波長領域 a 1 の蛍光画像信号 D 1 を取得する。画像信号 D 1 は、照明が遮光されている期間 S 1 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 がコヒーレント光 A を照射する第 2 の照明期間 A 2 では、エタロン 3 5 は、上記状態 2 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光成分を含んだ蛍光画像信号 D 2 を取得する。画像信号 D 2 は、照明が遮光されている期間 S 2 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 がコヒーレント光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 では、エタロン 3 5 は、上記状態 3 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 3 の蛍光画像信号 D 3 を取得する。画像信号 D 3 は、照明が遮光されている期間 S 3 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。 30

【0098】

そして、本実施例の蛍光内視鏡装置では、上記の 3 つの照明状態を 1 サイクルとして、コヒーレント光 A およびコヒーレント光 B の 2 種類の励起光が生体に対して繰り返し照射され、1 サイクル中に取得された 3 種類の画像信号をもとにして、画像処理が行われる。画像処理ユニット 5 による画像処理の手順は、上述した手順と同じであるので説明を省略する。 40

図 1 6 は本実施例の蛍光内視鏡装置が TV モニター 7 の表示画面上に表示可能な蛍光画像の種類を模式的に示す図である。図 1 6（a）は画像信号 D 2 を基にして作成されたカラーゲンやエラスチンの自家蛍光画像、図 1 6（b）は画像信号 E 1 を基にして作成されたポルフィリンの自家蛍光画像、図 1 6（c）は画像信号 D 3 を基にして作成された病変組織と結合した蛍光プローブからの蛍光画像、図 1 6（d）は 3 つの画像信号を基にして作成された擬似カラー画像である。擬似カラー画像では、正常部位と、正常組織の表層が炎症を起こしている部位と、病変部位とが擬似的に色分けされて表示される。画像処理ユニット 5 は、これら 4 種類の画像を TV モニター 7 の表示画面上に同じ大きさで並べて表示させたり、各画像ごとに表示倍率を変えて表示させることができる。 50

このように、本実施例の蛍光内視鏡装置では、病変組織に関する個別の情報を含んだ蛍

光画像と、擬似カラー画像とを比較しながら診断を行えるようにしたので、診断の精度を向上させることができる。

【0099】

なお、本実施例の蛍光内視鏡装置に用いる撮像ユニット1は、対物光学系33と、撮像素子36と、対物光学系33の最も物体側の面から撮像素子36の撮像面までの間に配置された励起光カットフィルター34とエタロン35により構成されているが、この構成に限定されるものではなく、例えば、図17に示すように、挿入部先端101に配置された対物光学系50によって取得した被写体の像をイメージファイバ51などの光学的な像伝送手段を用いて操作部102まで伝送し、操作部102に配置された結像光学系52により撮像素子55の撮像面に結像させるように構成された内視鏡を用いることもできる。この場合、エタロン54は、結像光学系52と撮像素子55との間に配置され、励起光カットフィルター53は対物光学系50の最も物体側の面からエタロン54の光入射面までの間に配置される。また、エタロン54の動作は、操作部102に配置されたドライブ回路56により制御される。

このような構成の内視鏡は、挿入部先端101を細径にすることができるので、マウスなどの小動物を傷つけることなく消化器の生体組織を観察するのに適している。

【0100】

また、本実施例の蛍光内視鏡装置に用いる撮像ユニット1は、図18～20に示すような構成をとることもできる。図18は本実施例の内視鏡装置に用いる撮像ユニット1の構成例を示す図であり、図19は撮像ユニット1に用いる複数種類の光学フィルター40を構成する各光学フィルターの配置例を示す図であり、図20は複数種類の光学フィルター40を構成する各種類ごとの光学フィルターの透過率特性を示す図である。すなわち、エタロンに代えて、撮像素子36の撮像面の直前に、それぞれ異なる波長帯域の光を透過する複数種類の光学フィルター40を、個々の光学フィルターが撮像素子36の画素と重なるように並べて構成し、同じ透過特性を持つ光学フィルターが配置された画素ごとに蛍光像を撮像すれば、複数の蛍光画像を個別に取得することができる。

【0101】

複数種類の光学フィルター40には、400nm～800nmの波長範囲において異なる透過特性を有する次の3つの光学フィルターが用いられている。

- (1) 420nm～580nmの波長範囲で平均透過率が50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルターOF1(図20(a))
- (2) 610nm～640nmの波長範囲で平均透過率が50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルターOF2(図20(b))
- (3) 710nm～740nmの波長範囲で平均透過率が50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルターOF3(図20(c))

ただし、前記光学フィルターの平均透過率は、所定の波長範囲における透過率Tの平均値である。前記光学フィルターの透過率Tは、400nm～800nmの波長範囲に属する任意波長の光の光学フィルターの入射面への入射光量をIL1、光学フィルターの出射面からの波長の光の出射光量をIL2としたとき、 $T = (IL2 / IL1) \times 100$ で表される。

【0102】

図19に示す例では、撮像素子36の画素列(1ライン)ごとに光学フィルターOF1、OF2、OF3が配置されているので、同じ透過特性を持つ光学フィルターが配置された画素列ごとに蛍光像を撮像すれば、複数の蛍光画像を個別に取得することができる。このような構成の場合、撮像信号の逐次読み出しが可能であり、照明期間中に撮像信号を読み出すための遮光期間を設ける必要が無い。このため、微弱な蛍光でも明るく撮像することが可能である。また、異なる波長帯域の蛍光を一度に分離することができるので、コヒーレント光Aとコヒーレント光Bを同時に照射することができ、光源ユニット8の構成を簡略化することが可能である。また、複数の蛍光画像を個別に取得することができるので、画像処理ユニット5における演算処理を省略することができる。

## 【実施例 2】

## 【0103】

図 2 1 を用いて、本発明の実施例 2 にかかる蛍光内視鏡装置の構成を説明する。

撮像ユニット 1、照明ユニット 2、光源ユニット 3 の基本構成は、実施例 1 で説明した構成と同様であるので説明を省略する。

制御ユニット 4 には、光源ユニット 3 が励起光を生成して照明ユニット 2 に供給するタイミングを基にして、撮像ユニット 1 が生体組織表面からの蛍光像を撮像するタイミングと、エタロン 6 3 がエアギャップを変えるタイミングを制御するタイミング制御回路 4 a と、エタロン 6 3 の動作を制御するドライブ回路 4 b と、エタロン 6 3 の動作制御に必要な情報を記録したメモリ回路 4 c が備えられている。内視鏡と制御ユニット 4 を接続する接続コネクタ 6 5 には、撮像ユニット 1 の製造番号やエタロンの種類などの基本情報を記録したメモリチップが備えられており、接続コネクタ 6 5 が制御ユニット 4 に接続されると、接続コネクタ 6 5 側のメモリチップから制御ユニット 4 に撮像ユニット 1 の基本情報が読み込まれるようになっている。エタロン 6 3 のドライブ回路 4 b は、読み取った撮像ユニット 1 の基本情報と制御ユニット 4 側のメモリ回路 4 c に格納されているエタロンの動作制御に必要な情報とを照合して、接続された撮像ユニット 1 に最も適したエタロン 6 3 の動作環境を自動的に設定する。撮像ユニット 1 が取得した画像信号は、画像処理ユニット 5 によって蛍光画像に加工され、TV モニター 7 に表示される。画像処理回路 5、外部記録装置 6、TV モニター 7 等の構成も実施例 1 の構成と同様であるので説明を省略する。

## 【0104】

次に、本実施例の蛍光内視鏡装置の基本動作を、図 2 2 および図 2 3 を用いて説明する。

図 2 2 ( a ) は図 6 と同様に光源ユニット 3 が生成する励起光の波長範囲と、撮像ユニット 1 が検出する蛍光の波長範囲との関係を示す概念図である。縦軸には励起光および蛍光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長 ( 単位 : nm ) を表している。図 2 2 ( b )、( c )、( d )、( e ) はエタロン 6 3 の透過特性を示す図である。図 2 2 ( b )、( c )、( d )、( e ) において、実線で示した曲線は、エタロンの光入射面への入射角度が 0 ° の光線に対する透過特性であり、図の左側の目盛りが適用される。図の左側の目盛りは、透過率 ( 単位 : % ) である。一点鎖線で示した曲線は、同様の光線に対するエタロンの阻止特性であり、図の右側の目盛りが適用される。図の右側の目盛りは、光学濃度であって、エタロンに入射する光の強度を  $I$ 、エタロンを透過した光の強度を  $I'$  としたとき  $\log_{10} ( I / I' )$  で表される。横軸は波長 ( 単位 : nm ) である。図 2 2 ( f )、( g )、( h )、( i ) は撮像素子 6 4 の撮像面で受光される光の強度を示す図である。縦軸は光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長 ( 単位 : nm ) を表している。図 2 2 ( j ) は励起光カットフィルター 6 2 の透過特性を示す図である。図 2 2 ( j ) において、実線で示した曲線は、励起光カットフィルター 6 2 の入射面への入射角度が 0 ° の光線に対する透過特性であり、図の左側の目盛りが適用される。図の左側の目盛りは、透過率 ( 単位 : % ) である。一点鎖線で示した曲線は、同様の光線に対する励起光カットフィルター 6 2 の阻止特性であり、図の右側の目盛りが適用される。図の右側の目盛りは、光学濃度であって、励起光カットフィルター 6 2 に入射する光の強度を  $I$ 、励起光カットフィルター 6 2 を透過した光の強度を  $I'$  としたとき  $\log_{10} ( I / I' )$  で表される。横軸は波長 ( 単位 : nm ) である。また、図 2 3 は照明の状態と、エタロンの状態と、撮像ユニットが取得する蛍光画像信号との関係を時系列的に示すタイミングチャートである。

## 【0105】

図 2 2 ( a ) に示すように、本実施例の蛍光内視鏡装置では、生体組織に対して 2 つの異なる励起光を照射して、それぞれ波長の異なる 4 種類の蛍光画像を取得することができる。400 nm ~ 430 nm の波長範囲内の光で構成される励起光 A は、コラーゲンやエラスチンを励起して波長領域 a 1 の自家蛍光を発生させると同時に、ポルフィリンを励起

して波長領域 a 2 の自家蛍光を発生させる。波長領域 a 1 は、440 nm ~ 580 nm、波長領域 a 2 は、610 nm ~ 640 nm である。また、680 nm ~ 700 nm の波長範囲内の光で構成される励起光 B は、病変組織に由来する物質 k 1 に結合した蛍光プローブを励起して波長領域 a 3 の蛍光を発生させると同時に、病変組織に由来する別の物質 k 2 に結合した蛍光プローブを励起して波長領域 a 4 の蛍光を発生させる。波長領域 a 3 は、710 nm ~ 740 nm であり、波長領域 a 4 は、770 nm ~ 800 nm である。撮像ユニット 1 に配置されている励起光カットフィルター 6 2 の特性は、440 nm ~ 640 nm での平均透過率および 710 nm ~ 800 nm での平均透過率が 70 % 以上であり、400 nm ~ 430 nm および 680 nm ~ 700 nm における光学濃度が 4 以上である (図 2 2 ( j ) )。励起光カットフィルター 6 2 によって励起光 A および励起光 B は、

10

#### 【 0 1 0 6 】

内視鏡の操作者から蛍光内視鏡装置に対して蛍光画像の取得を開始するための指示が出されると、制御ユニット 4 は、光源ユニット 3 を励起光生成モードに切り換える信号を送信する。光源ユニット 3 がこの信号を受信すると、回転ディスク 2 4 の回転軸が所定の位置まで移動して一定速度で回転する。図 2 4 に、回転ディスク 2 4 に配置される光学フィルターのレイアウトを示す。光路中には、蛍光画像観察用の光学フィルター ( e ) および光学フィルター ( f ) が繰り返し挿入される。光学フィルター ( e ) は 400 nm ~ 430 nm の波長範囲で透過率 T が 50 % 以上となる透過特性を有しており、光学フィルター ( f ) は 680 nm ~ 700 nm の波長範囲で透過率 T が 50 % 以上となる透過特性を有している。その結果、照明ユニットが 400 nm ~ 430 nm の波長範囲の励起光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 および第 2 の照明期間 A 2 と、680 nm ~ 700 nm の波長範囲の励起光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 の 3 つの照明期間が遮光期間をはさんで繰り返される。光源ユニット 3 には、1 つの光学フィルターが光束を横切り終わる状態と、その次の光学フィルターが光束を横切り始める状態を検知するセンサーユニット 2 5 が備えられている (図 3 )。センサーユニット 2 5 が検知した信号は制御ユニット 4 に送信され、撮像ユニット 1 から画像信号を読み出すタイミングやエタロン 6 3 がエアギャップを変えるタイミングを照明光が遮光されている期間と同期させる信号として利用される。

20

#### 【 0 1 0 7 】

エタロン 6 3 は、ドライブ回路 4 b からの制御電流によりエアギャップを変化させ、少なくとも透過特性の異なる 4 つの状態に設定される。光源ユニット 3 が励起光 A を生成している期間には、エタロン 6 3 は、次の 2 つの状態に順次設定される。

30

状態 1 : 波長領域 a 1 の光のみを透過する特性を有する状態 (図 2 2 ( e ) )

状態 2 : 波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の光を透過する特性を有する状態 (図 2 2 ( d ) )

上記状態 1 においては、エタロン 6 3 のエアギャップが 4 つの状態の中で最も長くなるように設定される。このとき、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 800 nm よりも長波長側にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。また、上記状態 2 においては、エタロン 6 3 のエアギャップが 4 つの状態の中で最も短くなるように設定される。このとき、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 610 nm ~ 640 nm の波長範囲にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。エタロン 6 3 が上記状態 1 に設定されているときには、撮像素子 6 4 の撮像面では波長領域 a 1 の蛍光のみが受光される (図 2 2 ( i ) )。また、エタロン 6 3 が上記状態 2 に設定されているときには、撮像素子 6 4 の撮像面では波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光が受光される (図 2 2 ( h ) )。

40

#### 【 0 1 0 8 】

一方、光源ユニット 3 が励起光 B を生成している期間には、エタロン 6 3 は、次の 2 つの状態に設定される。

状態 3 : 波長領域 a 1 と波長領域 a 3 の光を透過する特性を有する状態 (図 2 2 ( c ) )

状態 4 : 波長領域 a 1 と波長領域 a 4 の光を透過する特性を有する状態 (図 2 2 ( b ) )

上記状態 3 および上記状態 4 においては、エタロン 6 3 のエアギャップが上記状態 2 よ

50

りも大きく上記状態 1 よりも小さくなるように設定される。ただし、上記状態 3 におけるエアギャップは上記状態 4 におけるエアギャップより小さい。エタロン 6 3 が上記状態 3 に設定されているときには、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 710 nm ~ 740 nm の波長範囲にあって、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。このとき、撮像素子 6 4 の撮像面では、波長領域 a 3 の蛍光が受光される（図 2 2 (g)）。また、エタロン 6 3 が上記状態 4 に設定されているときには、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 770 nm ~ 800 nm の波長範囲にあって、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。このとき、撮像素子 6 4 の撮像面では、波長領域 a 4 の蛍光が受光される（図 2 2 (f)）。

【0109】

図 2 3 のタイミングチャートに示すように、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 から照明ユニット 2 が励起光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 までを 1 サイクルとすると、本実施例の蛍光内視鏡装置では、2 サイクルする間に画像処理に必要な画像データが取得される。最初の 1 サイクルでは、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 の間、エタロン 6 3 は上記状態 1 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 の蛍光画像信号 D 1 を取得する。画像信号 D 1 は、照明が遮光されている期間 S 1 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 2 の照明期間 A 2 では、エタロン 6 3 は、上記状態 2 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光成分を含んだ蛍光画像信号 D 2 を取得する。画像信号 D 2 は、照明が遮光されている期間 S 2 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 では、エタロン 6 3 は、上記状態 3 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 3 の蛍光画像信号 D 3 を取得する。画像信号 D 3 は、照明が遮光されている期間 S 3 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。

【0110】

次の 1 サイクルでは、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 の間、エタロン 6 3 は、もう一度、上記状態 1 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 の蛍光画像信号 D 4 を取得する。画像信号 D 4 は、照明が遮光されている期間 S 1 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 2 の照明期間 A 2 では、エタロン 6 3 は、上記状態 2 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光成分を含んだ蛍光画像信号 D 5 を取得する。画像信号 D 5 は、照明が遮光されている期間 S 2 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 では、エタロン 6 3 は、上記状態 4 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 4 の蛍光画像信号 D 6 を取得する。画像信号 D 6 は、照明が遮光されている期間 S 3 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。

【0111】

そして、本実施例の蛍光内視鏡装置では、上記の 2 サイクル中に取得された画像信号をもとにして、画像処理が行われる。画像処理ユニット 5 による画像処理の手順は、上述した手順と同じであるので説明を省略する。

図 2 5 は本実施例の蛍光内視鏡装置が TV モニター 7 の表示画面上に表示可能な蛍光画像の種類を模式的に示す図である。図 2 5 (a) は上述した最初の 1 サイクルの間に取得された 3 種類の画像信号を基にして作成された擬似カラー画像である。擬似カラー画像では、正常部位と、正常組織の表層が炎症を起こしている部位と、病変部位とが擬似的に色分けされて表示される。図 2 5 (b) は次の 1 サイクルの間に取得された 3 種類の画像信号を基にして作成された擬似カラー画像である。擬似カラー画像では、正常部位と、正常組織の表層が炎症を起こしている部位と、病変部位とが擬似的に色分けされて表示される。図 2 5 (c) は図 2 5 (a) に示す画像と図 2 5 (b) に示す画像とを合成表示させた

10

20

30

40

50

ものであり、図 2 5 ( a ) における病変部位の表示範囲と図 2 5 ( b ) における病変部位の表示範囲が重なる場合には、その部分を強調して表示するようにしたものである。

図 2 5 ( a ) に示す画像は、病変組織に由来する物質 k 1 に関する情報を含む画像であり、図 2 5 ( b ) に示す画像は、病変組織に由来する別の物質 k 2 に関する情報を含む画像である。そこで、図 2 5 ( c ) に示すように、これらの画像を合成表示することにより、病変組織に関する情報量を増加させ、病変組織を特定するにあたってより信頼性の高い画像を提供することができる。

このように、本実施例の蛍光内視鏡装置では、病変組織に由来する複数種類の検出対象物質（例えば、病変組織が悪性化するときに関与する物質や、病変組織が活発に増殖するときに関与する物質など）をそれぞれ選択的に捉えて結合する蛍光プローブを利用して病変組織の診断に有用な蛍光画像を構築したので、早期癌など、生体組織の構造上の変化が

10

#### 【 0 1 1 2 】

なお、本実施例の蛍光内視鏡装置においても、エタロン 6 3 に代えて撮像素子 6 4 の撮像面の直前に、それぞれ異なる波長帯域の光を透過する複数種類の光学フィルターを、個々の光学フィルターが撮像素子の画素と重なるように並べて構成することができる。そして、同じ透過特性を持つ光学フィルターが配置された画素ごとに蛍光像を撮像すれば、複数の蛍光画像を個別に取得することができる。

複数種類の光学フィルターには、400 nm ~ 800 nm の波長範囲において異なる透過特性を有する次の 4 つの光学フィルターが用いられている。

20

(1) 420 nm ~ 580 nm の波長範囲で透過率 T が 50 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

(2) 610 nm ~ 640 nm の波長範囲で透過率 T が 50 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

(3) 710 nm ~ 740 nm の波長範囲で透過率 T が 50 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

(4) 770 nm ~ 800 nm の波長範囲で透過率 T が 50 % 以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が 5 % 以下である光学フィルター

ただし、前記光学フィルターの平均透過率は、所定の波長範囲における光学フィルターの透過率 T の平均値である。前記光学フィルターの透過率 T は、400 nm ~ 800 nm の波長範囲に属する任意波長の光の光学フィルターの入射面への入射光量を  $I_{L1}$ 、光学フィルターの出射面からの波長の光の出射光量を  $I_{L2}$  としたとき、 $T = (I_{L2} / I_{L1}) \times 100$  で表される。

30

#### 【 0 1 1 3 】

例えば、撮像素子 6 4 の画素列（1ライン）ごとに 4 種類の光学フィルターを配置して、同じ透過特性を持つ光学フィルターが配置された画素列ごとに蛍光像を撮像すれば、複数の蛍光画像を個別に取得することができる。このような構成の場合、撮像信号の逐次読み出しが可能であり、照明期間中に撮像信号を読み出すための遮光期間を設ける必要が無い。このため、微弱な蛍光でも明るく撮像することが可能である。また、異なる波長帯域の蛍光を一度に分離することができるので、励起光 A と励起光 B を同時に照射することができ、光源ユニットの構成を簡略化することが可能である。また、複数の蛍光画像を個別に取得することができるので、画像処理ユニット 5 における演算処理を省略することができる。

40

#### 【 実施例 3 】

#### 【 0 1 1 4 】

本実施例の蛍光内視鏡装置の構成は、実施例 2 の構成と同じであるので説明を省略する。

次に、本実施例の蛍光内視鏡装置の基本動作を、図 2 6 および図 2 7 を用いて説明する。

図 2 6 ( a ) は図 6 と同様に光源ユニット 3 が生成する励起光の波長範囲と、撮像ユニ

50

ット1が検出する蛍光の波長範囲との関係を示す概念図である。縦軸には励起光および蛍光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長（単位：nm）を表している。図26（b）、（c）、（d）、（e）、（f）は、エタロン63の透過特性を示す図である。縦軸は透過率（単位：%）、横軸は波長（単位：nm）を表している。図26（g）、（h）、（i）、（j）、（k）は撮像素子64の撮像面で受光される光の強度を示す図である。縦軸は光の強度を表しており、単位は任意単位である。横軸は波長（単位：nm）を表している。図26（l）は、励起光カットフィルター62の透過特性を示す図である。図26（l）において、実線で示した曲線は、励起光カットフィルターの入射面への入射角度が0°の光線に対する透過特性であり、図の左側の目盛りが適用される。図の左側の目盛りは透過率（単位：%）である。一点鎖線で示した曲線は、同様の光線に対する励起光カットフィルター62の阻止特性であり、図の右側の目盛りが適用される。図の右側の目盛りは、光学濃度であって、フィルターに入射する光の強度をI、フィルターを透過した光の強度をI'としたとき $\log_{10}(I/I')$ で表される。横軸は、波長（単位：nm）である。また、図27は照明の状態と、エタロンの状態と、撮像ユニットが取得する蛍光画像信号との関係を時系列的に示すタイミングチャートである。

#### 【0115】

図26（a）に示すように、本実施例の蛍光内視鏡装置では、生体組織に対して2つの異なる励起光を照射して、それぞれ波長の異なる5種類の蛍光画像を取得することができる。400nm～430nmの波長範囲内の光で構成される励起光Aは、コラーゲンやエラスチンを励起して波長領域a1の自家蛍光を発生させると同時に、ボルフィリンを励起して波長領域a2の自家蛍光を発生させる。波長領域a1は、440nm～580nm、波長領域a2は、610nm～640nmである。また、650nm～670nmの波長範囲内の光で構成される励起光Bは、病変組織に由来する物質k1に結合した蛍光プローブを励起して波長領域a3の蛍光を発生させると同時に、病変組織に由来する別の物質k2に結合した蛍光プローブを励起して波長領域a4の蛍光を発生させ、更に、病変組織に由来する別の物質k3に結合した蛍光プローブを励起して波長領域a5の蛍光を発生させる。波長領域a3は、690nm～710nm、波長領域a4は、720nm～740nm、波長領域a5は、770nm～790nmである。撮像ユニット1に配置されている励起光カットフィルター62の特性は、440nm～640nmでの平均透過率および690nm～790nmでの平均透過率が70%以上であり、400nm～430nmおよび650nm～670nmにおける光学濃度が4以上である（図26（l））。励起光カットフィルター62によって励起光Aおよび励起光Bは十分に遮断される。

#### 【0116】

内視鏡の操作者が光源ユニット3の操作パネルに配置されたモード切換えスイッチを押すなどして、蛍光内視鏡装置に対して蛍光画像の取得を開始する指示を出すと、光源ユニット3は、励起光生成モードに切り換わる。それと同時に、制御ユニット4に対して、撮像ユニット1から画像信号を読み出すタイミングやエタロン63がエアギャップを変えるタイミングを照明光の遮光期間と同期させる信号が送信される。光源ユニット3の光路中には、回転ディスク24に設置された蛍光画像観察用の光学フィルター（e）および光学フィルター（f）が繰り返し挿入される。光学フィルター（e）は、400nm～430nmの波長範囲で透過率Tが50%以上となる透過特性を有しており、光学フィルター（f）は、650nm～670nmの波長範囲で透過率Tが50%以上となる透過特性を有している。その結果、照明ユニットが400nm～430nmの波長範囲の励起光Aを照射する第1の照明期間A1および第2の照明期間A2と、650nm～670nmの波長範囲の励起光Bを照射する第3の照明期間B1の3つの照明期間が遮光期間をはさんで繰り返される。

#### 【0117】

エタロン63は、ドライブ回路4bからの制御電流によりエアギャップを変化させ、少なくとも透過特性の異なる5つの状態に設定される。光源ユニット3が励起光Aを生成している期間には、エタロン63は次の2つの状態に順次設定される。



状態 1 : 波長領域 a 1 の光のみを透過する特性を有する状態 ( 図 2 6 ( f ) )

状態 2 : 波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の光を透過する特性を有する状態 ( 図 2 6 ( e ) )

上記状態 1 においては、エタロン 6 3 のエアギャップが 5 つの状態の中で最も長くなるように設定される。このとき、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 800 nm よりも長波長側にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。また、上記状態 2 においては、エタロン 6 3 のエアギャップが 5 つの状態の中で最も短くなるように設定される。このとき、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 610 nm ~ 640 nm の波長範囲にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。エタロン 6 3 が上記状態 1 に設定されているときには、撮像素子 6 4 の撮像面では波長領域 a 1 の蛍光のみが受光される ( 図 2 6 ( k ) )。また、エタロン 6 3 が上記状態 2 に設定されているときには、撮像素子 6 4 の撮像面では波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光が受光される ( 図 2 6 ( j ) )。

10

【 0 1 1 8 】

一方、光源ユニット 3 が励起光 B を生成している期間には、エタロン 6 3 は次の 3 つの状態に設定される。

状態 3 : 波長領域 a 1 と波長領域 a 3 の光を透過する特性を有する状態 ( 図 2 6 ( d ) )

状態 4 : 波長領域 a 1 と波長領域 a 4 の光を透過する特性を有する状態 ( 図 2 6 ( c ) )

状態 5 : 波長領域 a 1 と波長領域 a 5 の光を透過する特性を有する状態 ( 図 2 6 ( b ) )

上記状態 3 ~ 5 においては、エタロン 6 3 のエアギャップが上記状態 2 よりも大きく上記状態 1 よりも小さくなるように設定される。ただし、上記状態 3 におけるエアギャップは、上記状態 4 におけるエアギャップより小さく、上記状態 4 におけるエアギャップは、上記状態 5 におけるエアギャップより小さい。エタロン 6 3 が上記状態 3 に設定されているときには、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 690 nm ~ 710 nm の波長範囲にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。このとき、撮像素子 6 4 の撮像面では、波長領域 a 3 の蛍光が受光される ( 図 2 6 ( i ) )。エタロン 6 3 が上記状態 4 に設定されているときには、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 720 nm ~ 740 nm の波長範囲にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。このとき、撮像素子 6 4 の撮像面では、波長領域 a 4 の蛍光が受光される ( 図 2 6 ( h ) )。エタロン 6 3 が状態 5 に設定されているときには、エタロン 6 3 の第 2 の透過波長帯域は、透過率ピークが 770 nm ~ 790 nm の波長範囲にあつて、透過率ピークに対する半値全幅が 30 nm である。このとき、撮像素子 6 4 の撮像面では、波長領域 a 5 の蛍光が受光される ( 図 2 6 ( g ) )。

20

30

【 0 1 1 9 】

図 2 7 のタイミングチャートに示すように、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 から照明ユニット 2 が励起光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 までを 1 サイクルとすると、本実施例の蛍光内視鏡装置では、3 サイクルする間に画像処理に必要な画像データが取得される。最初の 1 サイクルでは、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 の間、エタロン 6 3 は上記状態 1 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 の蛍光画像信号 D 1 を取得する。画像信号 D 1 は、照明が遮光されている期間 S 1 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 2 の照明期間 A 2 では、エタロン 6 3 は、上記状態 2 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光成分を含んだ蛍光画像信号 D 2 を取得する。画像信号 D 2 は、照明が遮光されている期間 S 2 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 では、エタロン 6 3 は、上記状態 3 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 3 の蛍光画像信号 D 3 を取得する。画像信号 D 3 は、照明が遮光されている期間 S 3 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。

40

【 0 1 2 0 】

次の 1 サイクルでは、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 の間、

50

エタロン 6 3 は、もう一度、上記状態 1 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 の蛍光画像信号 D 4 を取得する。画像信号 D 4 は、照明が遮光されている期間 S 1 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 2 の照明期間 A 2 では、エタロン 6 3 は、上記状態 2 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光成分を含んだ蛍光画像信号 D 5 を取得する。画像信号 D 5 は、照明が遮光されている期間 S 2 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 では、エタロン 6 3 は、上記状態 4 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 4 の蛍光画像信号 D 6 を取得する。画像信号 D 6 は、照明が遮光されている期間 S 3 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。

10

#### 【 0 1 2 1 】

更に、次の 1 サイクルでは、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 1 の照明期間 A 1 の間、エタロン 6 3 は、上記状態 1 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 の蛍光画像信号 D 7 を取得する。画像信号 D 7 は、照明が遮光されている期間 S 1 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 A を照射する第 2 の照明期間 A 2 では、エタロン 6 3 は、上記状態 2 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 1 と波長領域 a 2 の蛍光成分を含んだ蛍光画像信号 D 8 を取得する。画像信号 D 8 は、照明が遮光されている期間 S 2 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。また、照明ユニット 2 が励起光 B を照射する第 3 の照明期間 B 1 では、エタロン 6 3 は上記状態 5 に設定される。その結果、撮像ユニット 1 は、波長領域 a 5 の蛍光画像信号 D 9 を取得する。画像信号 D 9 は、照明が遮光されている期間 S 3 中に読み出され、画像処理ユニット 5 のメモリ回路 5 a に蓄積される。

20

#### 【 0 1 2 2 】

そして、本実施例の蛍光内視鏡装置では、上記の 3 サイクル中に取得された画像信号をもとにして、画像処理が行われる。画像処理ユニット 5 による画像処理の手順は、上述した手順と同じであるので説明を省略する。

図 2 8 は本実施例の蛍光内視鏡装置がモニターの表示画面上に表示可能な蛍光画像の種類を模式的に示す図である。図 2 8 ( a ) は上述した最初の 1 サイクルの間に取得された 3 種類の画像信号を基にして作成された擬似カラー画像である。擬似カラー画像では、正常部位と、正常組織の表層が炎症を起こしている部位と、病変部位とが擬似的に色分けされて表示される。図 2 8 ( b ) は次の 1 サイクルの間に取得された 3 種類の画像信号を基にして作成された擬似カラー画像である。擬似カラー画像では、正常部位と、正常組織の表層が炎症を起こしている部位と、病変部位とが擬似的に色分けされて表示される。図 2 8 ( c ) は更に次の 1 サイクルの間に取得された 3 種類の画像信号を基にして作成された擬似カラー画像である。擬似カラー画像では、正常部位と、正常組織の表層が炎症を起こしている部位と、病変部位とが擬似的に色分けされて表示される。図 2 8 ( d ) は図 2 8 ( a ) ~ 図 2 8 ( c ) に示す画像を合成表示させたものであり、図 2 8 ( a ) ~ 図 2 8 ( c ) における病変部位の表示範囲が重なる場合にはその部分を例えば等高線図のように強調して表示するようにしたものである。

30

40

図 2 8 ( a ) に示す画像は、病変組織に由来する物質 k 1 に関する情報を含む画像であり、図 2 8 ( b ) に示す画像は、病変組織に由来する別の物質 k 2 に関する情報を含む画像である。また、図 2 8 ( c ) に示す画像は、病変組織に由来する更に別の物質 k 3 に関する情報を含む画像である。そこで、図 2 8 ( d ) に示すように、これらの画像を合成表示するとともに観察者が判断しやすいように画像を加工することにより、病変組織を特定するにあたってより信頼性の高い画像を提供することができる。

#### 【 0 1 2 3 】

なお、本実施例の蛍光内視鏡装置においても、エタロン 6 3 に代えて撮像素子 6 4 の撮像面の直前に、それぞれ異なる波長帯域の光を透過する複数種類の光学フィルターを、個

50

々の光学フィルターが撮像素子の画素と重なるように並べて構成することができる。そして、同じ透過特性を持つ光学フィルターが配置された画素ごとに蛍光像を撮像すれば、複数の蛍光画像を個別に取得することができる。

複数種類の光学フィルターには、400nm～800nmの波長範囲において異なる透過特性を有する次の5つの光学フィルターが用いられている。

(1) 420nm～580nmの波長範囲で透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(2) 610nm～640nmの波長範囲で透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(3) 690nm～710nmの波長範囲で透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(4) 720nm～740nmの波長範囲で透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

(5) 770nm～790nmの波長範囲で透過率Tが50%以上であり、その他の波長範囲での平均透過率が5%以下である光学フィルター

ただし、前記光学フィルターの平均透過率は、所定の波長範囲における光学フィルターの透過率Tの平均値である。前記光学フィルターの透過率Tは、400nm～800nmの波長範囲に属する任意波長の光の光学フィルターの入射面への入射光量をIL1、光学フィルターの出射面からの波長の光の出射光量をIL2としたとき、 $T = (IL2 / IL1) \times 100$ で表される。

#### 【0124】

例えば、撮像素子64の画素列(1ライン)ごとに5種類の光学フィルターを配置して、同じ透過特性を持つ光学フィルターが配置された画素列ごとに蛍光像を撮像すれば、複数の蛍光画像を個別に取得することができる。このような構成の場合、撮像信号の逐次読み出しが可能であり、照明期間中に撮像信号を読み出すための遮光期間を設ける必要が無い。このため、微弱な蛍光でも明るく撮像することが可能である。また、異なる波長帯域の蛍光を一度に分離することができるので、励起光Aと励起光Bを同時に照射することができ、光源ユニット3の構成を簡略化することが可能である。また、複数の蛍光画像を個別に取得することができるので、画像処理ユニット5における演算処理を省略することができる。

#### 【0125】

これまでの上記各実施例を通して説明したように、波長の異なる複数の励起光を生成する光源ユニット3と、励起光を生体に照射する照明ユニット2と、透過する光の波長帯域を変更可能な素子を有する撮像ユニット1を備えた本発明の蛍光内視鏡装置においては、光源ユニット3の生成する励起光の数をn、撮像ユニット1が検出する波長帯域の異なる蛍光の数を $m_T$ としたとき、次の条件式を満足するのが望ましい。

$$n < m_T < 3n$$

ただし、nは2以上の自然数である。上記条件式において、 $m_T$ が下限値以下である場合には、病変組織に関する情報が十分に得られないために、早期癌などの生体組織の構造上の変化が少ない病変を高精度に診断することができない。一方、 $m_T$ が上限値以上である場合には、光源ユニット3の生成する励起光が全ての蛍光プローブに十分な励起エネルギーを与えることができないために、撮像ユニット1が取得する蛍光画像に十分な明るさが得られない。

#### 【0126】

また、波長の異なる複数の励起光を生成する光源ユニット3と、励起光を生体に向けて照射する照明ユニット2と、それぞれ異なる波長帯域の光を透過する複数の光学フィルターを、個々の光学フィルターが撮像素子の画素と重なるように並べて構成した撮像ユニット1を備えた内視鏡装置においては、光源ユニット3の生成する励起光の数をn、光学フィルターの種類をkとしたとき、次の条件式を満足するのが望ましい。

$$n < k < 3n$$

ただし、 $n$ は2以上の自然数である。上記条件式において、 $k$ が下限値を下回る場合には、病変組織に関する情報が十分に得られないために、早期癌などの生体組織の構造上の変化が少ない病変を高精度に診断することができない。一方、 $k$ が上限値を上回る場合には、光源ユニット3の生成する励起光が全ての蛍光プローブに十分な励起エネルギーを与えることができないために、撮像ユニット1が取得する蛍光画像に十分な明るさが得られない。また、撮像素子の前に並べる光学フィルターの数が多くなりすぎて、同じ種類の光学フィルター毎に撮像するにあたって、十分な解像力が得られない。

【産業上の利用可能性】

【0127】

本発明の蛍光内視鏡装置は、生体内部の病変（特に早期ガン）の早期かつ高精度な診断を行うことが求められる医療業界において有用である。

【図面の簡単な説明】

【0128】

【図1】本発明の一実施形態にかかる蛍光内視鏡装置の基本構成を示す説明図である。

【図2】図1の蛍光内視鏡装置における撮像ユニット1の構成例を示す図である。

【図3】図1の蛍光内視鏡装置における光源ユニット3の構成例を示す図である。

【図4】図1の蛍光内視鏡装置における光源ユニット3に配置されるターレット21と回転ディスク24の構成例を示す図である。

【図5】図1の蛍光内視鏡装置におけるターレット21と回転ディスク24に配置される光学フィルター22の透過特性の例を示す図である。

【図6】図1の蛍光内視鏡装置における光源ユニット3が生成する励起光の波長範囲と、撮像ユニット1が検出する蛍光の波長範囲との関係を例示する概念図である。

【図7】図1の蛍光内視鏡装置における撮像ユニット1に配置される励起光カットフィルター14の透過特性を示す図である。

【図8】図1の蛍光内視鏡装置におけるエタロン13の光学特性を示す説明図である。

【図9】本実施形態の蛍光内視鏡装置の基本動作を示す説明図である。

【図10】本実施形態の蛍光内視鏡装置の基本動作を時系列的に示すタイミングチャートである。

【図11】画像信号D1と画像信号D2を用いた演算を説明する概念図である。

【図12】本発明の実施例1にかかる蛍光内視鏡装置の構成を示す説明図である。

【図13】本発明の実施例1にかかる蛍光内視鏡装置における光源ユニット8の別の構成例を示す図である。

【図14】実施例1の蛍光内視鏡装置の基本動作を示す説明図である。

【図15】実施例1の蛍光内視鏡装置の基本動作を時系列的に示すタイミングチャートである。

【図16】実施例1の蛍光内視鏡装置がTVモニター7の表示画面上に表示可能な蛍光画像の種類を模式的に示す図である。

【図17】実施例1の蛍光内視鏡装置に用いる内視鏡の別の構成例を示す図である。

【図18】実施例1の蛍光内視鏡装置に用いる撮像ユニット1の別の構成例を示す図である。

【図19】撮像ユニット1に用いる複数種類の光学フィルター40を構成する各光学フィルターの配置例を示す図である。

【図20】複数種類の光学フィルター40を構成する各種類ごとの光学フィルターの透過率特性を示す図である。

【図21】本発明の実施例2にかかる蛍光内視鏡装置の構成を示す説明図である。

【図22】実施例2の蛍光内視鏡装置の基本動作を示す説明図である。

【図23】実施例2の蛍光内視鏡装置の基本動作を時系列的に示すタイミングチャートである。

【図24】回転ディスク24に配置される光学フィルターのレイアウト図である。

【図25】実施例2の蛍光内視鏡装置がTVモニター7の表示画面上に表示可能な蛍光画

10

20

30

40

50

像の種類を模式的に示す図である。

【図 2 6】本発明の実施例 3 にかかる蛍光内視鏡装置の基本動作を示す説明図である。

【図 2 7】実施例 3 の蛍光内視鏡装置の基本動作を時系列的に示すタイミングチャートである。

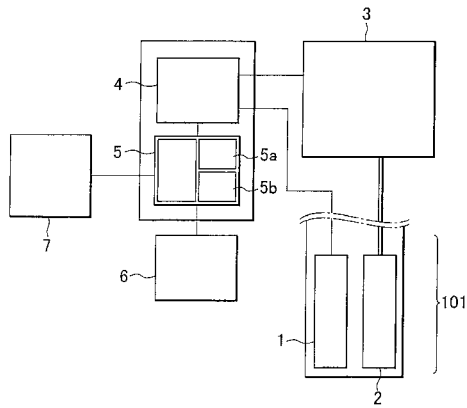
【図 2 8】実施例 3 の蛍光内視鏡装置が T V モニター 7 の表示画面上に表示可能な蛍光画像の種類を模式的に示す図である。

【符号の説明】

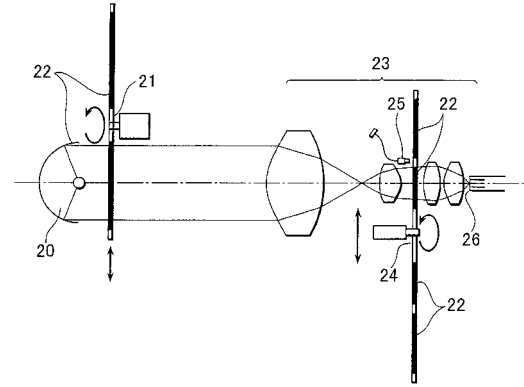
【 0 1 2 9 】

|                 |             |    |
|-----------------|-------------|----|
| 1               | 撮像ユニット      |    |
| 2               | 照明ユニット      | 10 |
| 3、8             | 光源ユニット      |    |
| 4               | 制御ユニット      |    |
| 4 a             | タイミング制御回路   |    |
| 4 b、3 7、5 6、8 5 | ドライブ回路      |    |
| 4 c、5 a         | メモリ回路       |    |
| 5               | 画像処理ユニット    |    |
| 5 b             | 演算回路        |    |
| 6               | 外部記憶装置      |    |
| 7               | T V モニター    |    |
| 1 1、3 3、5 0     | 対物光学系       | 20 |
| 1 2             | 受光素子        |    |
| 1 3、3 5、5 4、6 3 | エタロン        |    |
| 1 4、2 2、4 0     | 光学フィルター     |    |
| 2 0             | ランプ         |    |
| 2 1             | ターレット       |    |
| 2 4             | 回転ディスク      |    |
| 2 6             | ライトガイド入射端面  |    |
| 3 4、6 2         | 励起光カットフィルター |    |
| 3 6、5 5、6 4     | 撮像素子        |    |
| 3 8、6 5         | 接続コネクタ      | 30 |
| 3 9             | スイッチ        |    |
| 5 1             | イメージファイバ    |    |
| 5 2             | 結像光学系       |    |
| 8 1             | ライトガイド      |    |
| 8 2             | 半導体素子       |    |
| 8 3             | 光学系         |    |
| 8 4             | 光路合成用の光学素子  |    |
| 8 6             | チョッパ        |    |
| 1 0 1           | 内視鏡の挿入部先端   |    |
| 1 0 2           | 内視鏡の操作部     | 40 |

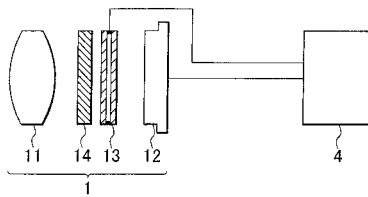
【図 1】



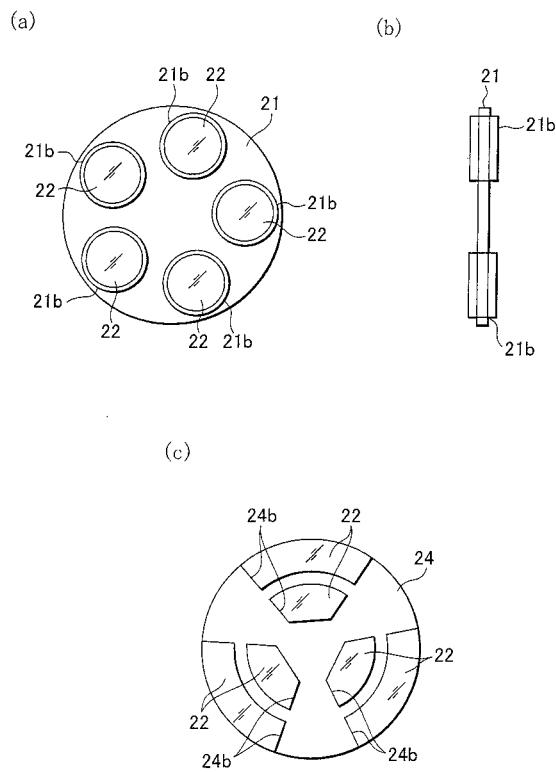
【図 3】



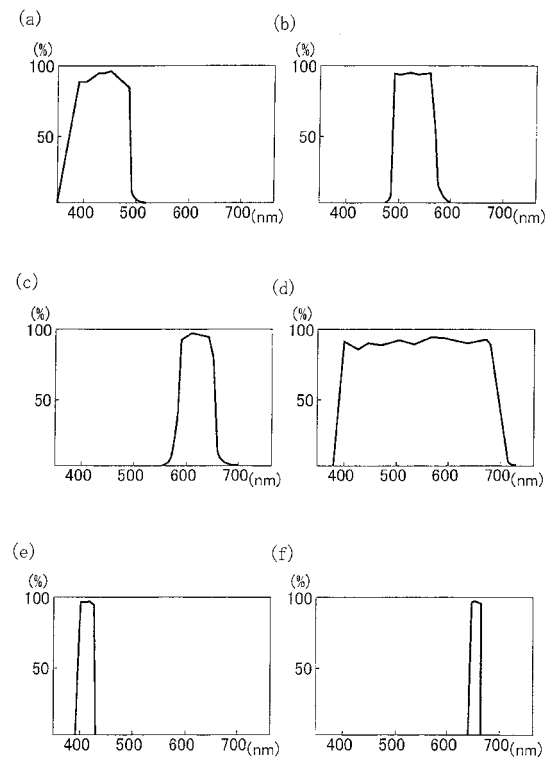
【図 2】



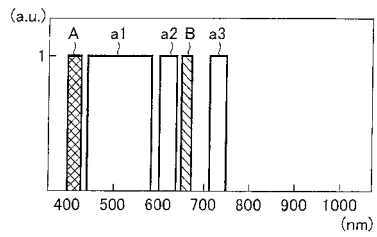
【図 4】



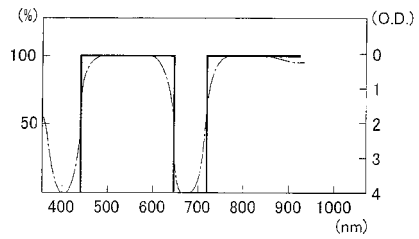
【図 5】



【図 6】

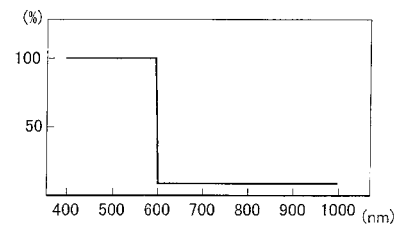


【図 7】

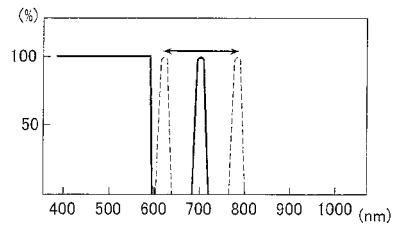


【図 8】

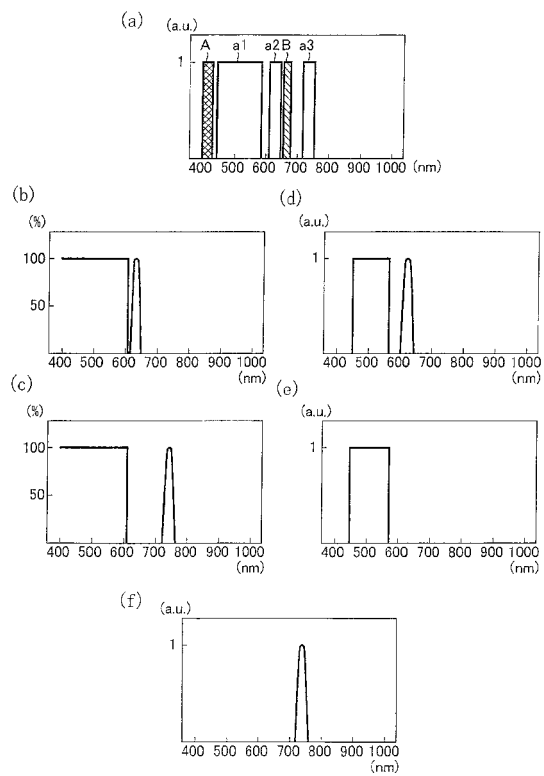
(a)



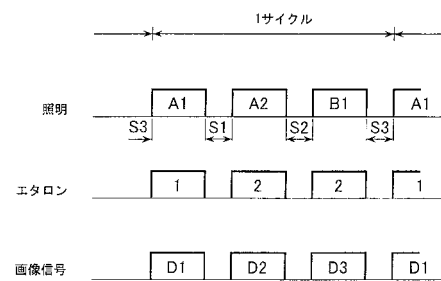
(b)



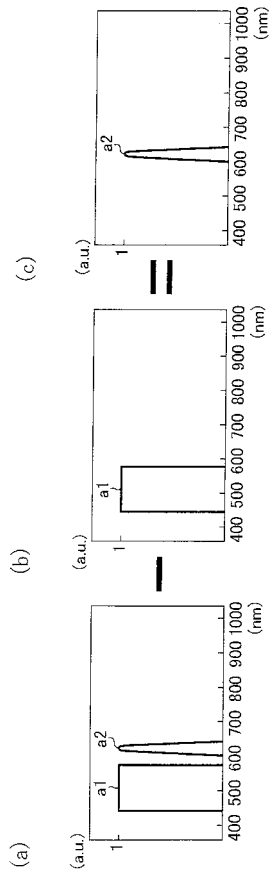
【図 9】



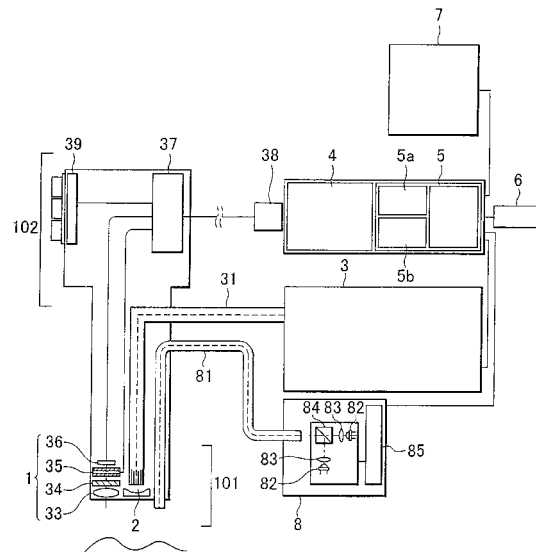
【図 10】



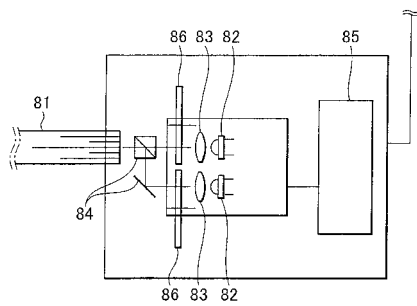
【図 1 1】



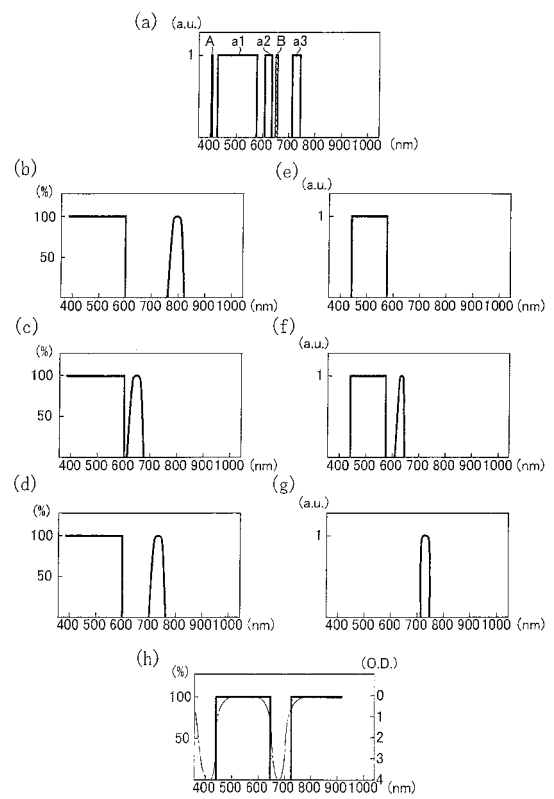
【図 1 2】



【図 1 3】

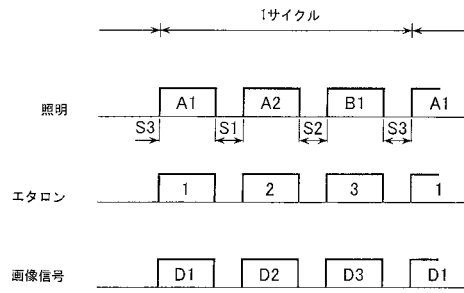


【図 1 4】

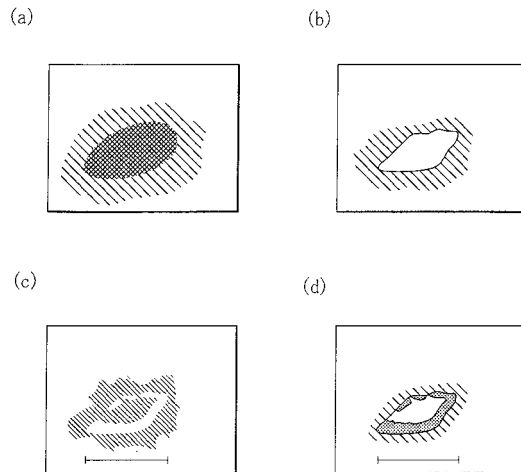




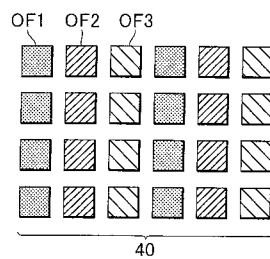
【図 15】



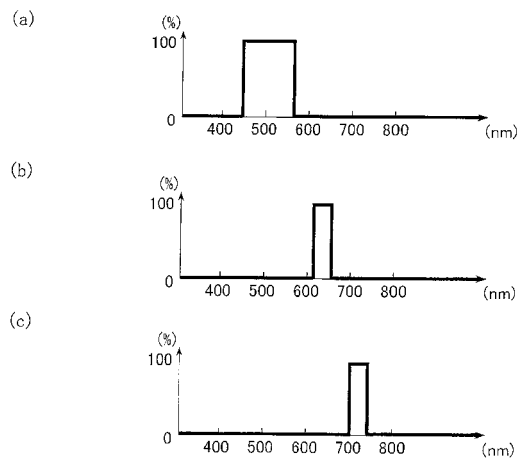
【図 16】



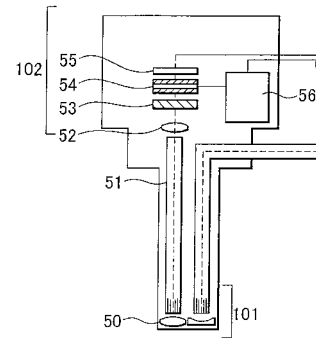
【図 19】



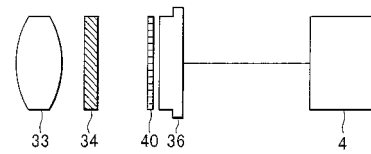
【図 20】



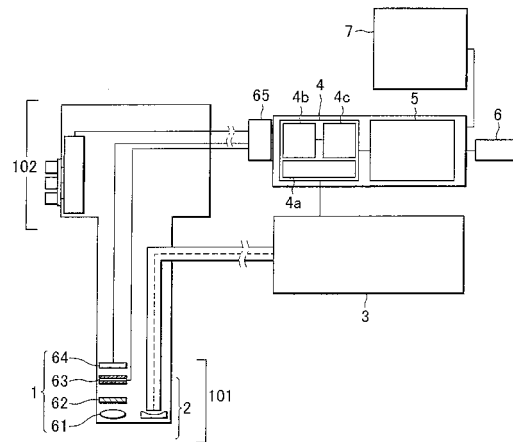
【図 17】



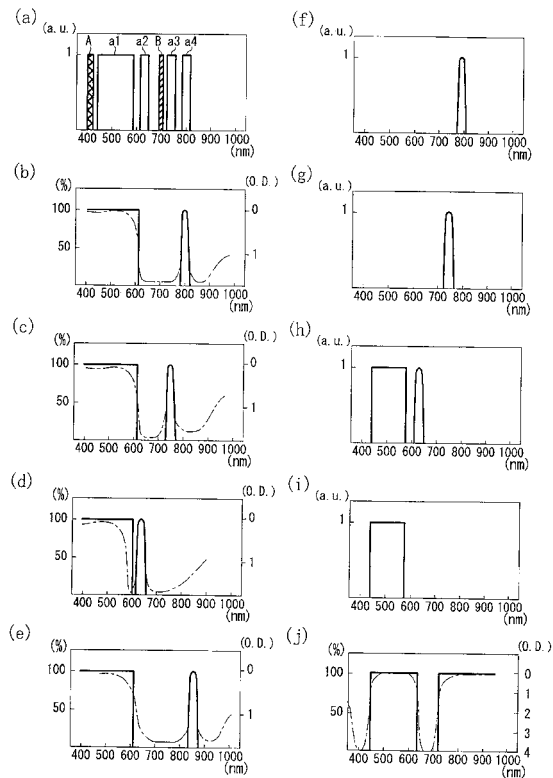
【図 18】



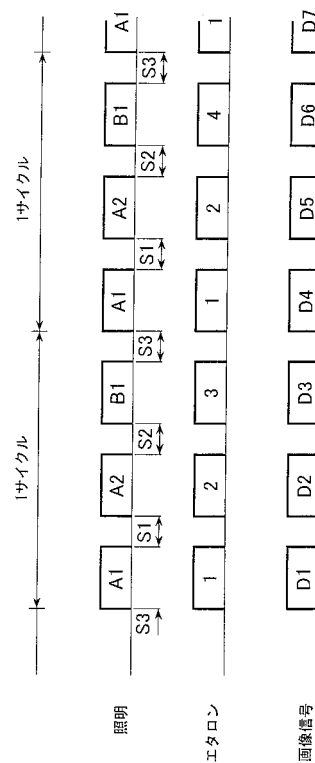
【図 21】



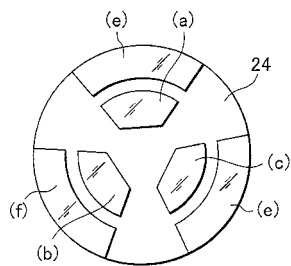
【図 22】



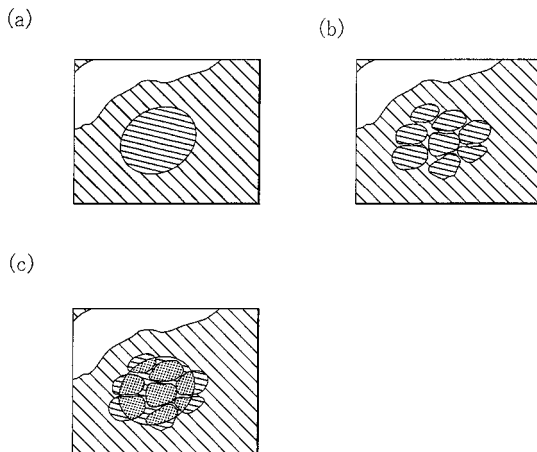
【図 23】



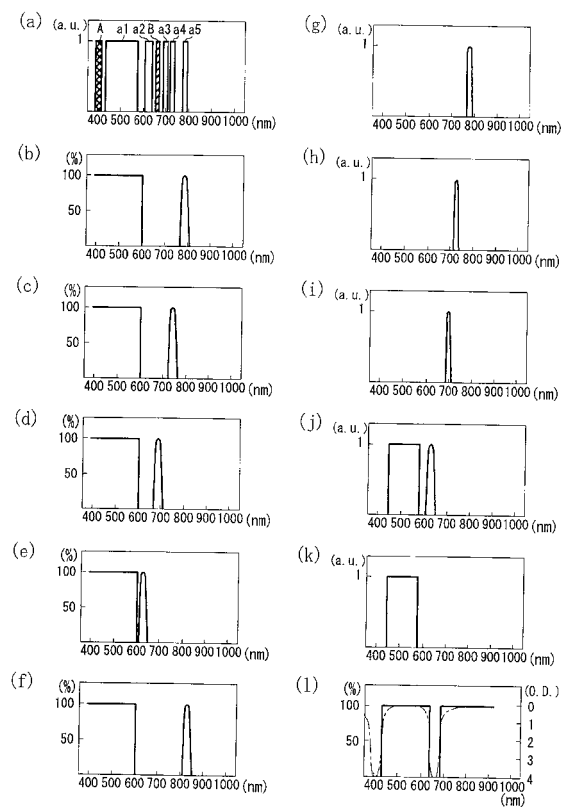
【図 24】



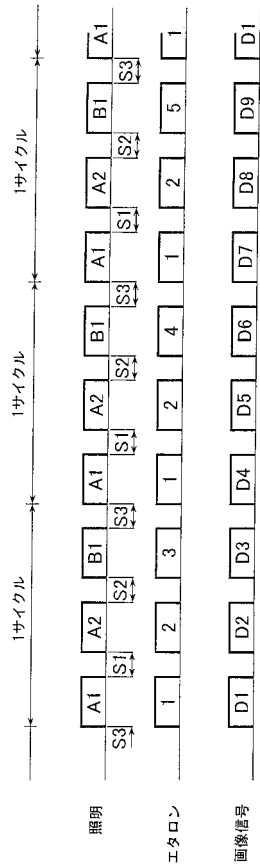
【図 25】



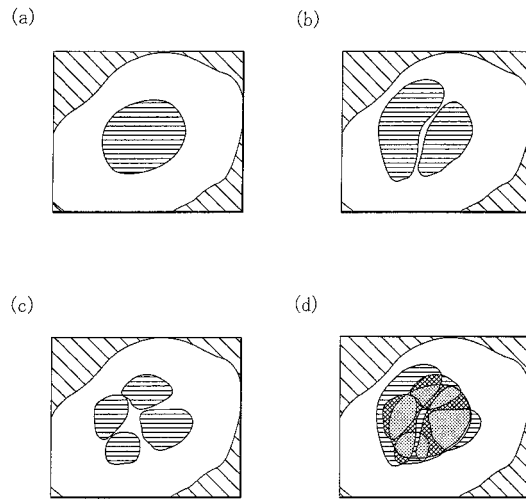
【図 26】



【 図 2 7 】



【 図 2 8 】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
G 0 2 B 23/24 C

審査官 安田 明央

(56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 2 0 4 6 8 3 ( J P , A )  
特開 2 0 0 3 - 2 5 0 7 5 2 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 5 8 3 0 0 ( U S , A 1 )  
特開平 0 7 - 2 5 0 8 1 2 ( J P , A )  
特開 2 0 0 3 - 3 3 9 6 2 3 ( J P , A )  
特開平 0 7 - 2 2 2 7 1 2 ( J P , A )  
特開平 1 0 - 1 1 8 0 0 4 ( J P , A )  
特開平 0 9 - 1 5 4 8 1 2 ( J P , A )  
特開平 1 0 - 0 1 4 8 6 9 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
A 6 1 B 1 / 0 0 - 1 / 3 2  
G 0 1 N 2 1 / 6 4  
G 0 2 B 2 3 / 2 4 - 2 3 / 2 6

|                |  |         |            |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 荧光内窥镜设备  |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JP5028008B2</a>  | 公开(公告)日 | 2012-09-19 |
| 申请号            | JP2005347849   | 申请日     | 2005-12-01 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 奥林巴斯株式会社   |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 奥林巴斯公司   |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译)  | 奥林巴斯公司   |         |            |
| [标]发明人         | 中岡正哉<br>長谷川晃   |         |            |
| 发明人            | 中岡 正哉<br>長谷川 晃   |         |            |
| IPC分类号         | A61B1/00 A61B1/06 G01N21/64 G02B23/24  |         |            |
| CPC分类号         | A61B1/0638 A61B1/0005 A61B1/00186 A61B1/043 A61B1/063 A61B1/0646 H04N2005/2255   |         |            |
| FI分类号          | A61B1/00.300.D A61B1/06.A A61B1/00.300.Y G01N21/64.Z G01N21/64.F G02B23/24.C A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/00.731 A61B1/045.610 A61B1/06.612 A61B1/07.730 A61B1/07.731   |         |            |
| F-TERM分类号      | 2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/DA01 2G043/EA01 2G043/FA01 2G043/FA06 2G043/HA01 2G043/HA05 2G043/HA09 2G043/HA12 2G043/JA02 2G043/JA03 2G043/KA02 2G043/KA05 2G043/LA03 2G043/NA01 2G043/NA06 2H040/BA09 2H040/BA11 2H040/CA02 2H040/CA06 2H040/CA09 2H040/FA13 2H040/GA02 2H040/GA05 2H040/GA06 2H040/GA11 4C061/AA00 4C061/BB02 4C061/CC06 4C061/DD00 4C061/FF40 4C061/GG01 4C061/HH54 4C061/JJ17 4C061/LL02 4C061/MM03 4C061/NN01 4C061/PP12 4C061/QQ02 4C061/QQ04 4C061/QQ07 4C061/QQ09 4C061/RR03 4C061/RR04 4C061/RR17 4C061/RR18 4C061/RR26 4C061/SS09 4C061/WW04 4C061/WW08 4C061/WW17 4C161/AA00 4C161/BB02 4C161/CC06 4C161/DD00 4C161/FF40 4C161/GG01 4C161/HH54 4C161/JJ17 4C161/LL02 4C161/MM03 4C161/NN01 4C161/PP12 4C161/QQ02 4C161/QQ04 4C161/QQ07 4C161/QQ09 4C161/RR03 4C161/RR04 4C161/RR17 4C161/RR18 4C161/RR26 4C161/SS09 4C161/WW04 4C161/WW08 4C161/WW17 |         |            |
| 代理人(译)         | 渡边晓  |         |            |
| 优先权            | 2004355661 2004-12-08 JP   |         |            |
| 其他公开文献         | JP2006187598A<br>JP2006187598A5  |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a>  |         |            |

#### 摘要(译)

要解决的问题：提供荧光内窥镜装置和用于其的成像单元，其能够获取多种信息以在观察时对病变进行特征化并将信息转换为用于诊断的有用图像，这实现了病变的高精度诊断。通过内窥镜观察，诸如早期癌症等的解剖结构的结构变化很小。解决方案：荧光内窥镜装置包括：光源单元3，其产生具有不同波长的多个激发光；照明单元2，其将激发光光学地传输至内窥镜的尖端部分并照亮生物体；以及成像单元1，物镜光学系统33包括物镜光学系统33和图像拾取装置36。成像单元1能够获取由多种荧光物质发射的具有不同波长的荧光灯的图像。当由光源单元3产生的多个激发光是 $n$  ( $n$ 是 $\geq 2$ 的自然数)时，由成像单元1获取的具有不同峰值波长的荧光的图像的数量是 $m$ ， $n < m < 3n$ 满意。Z

)

| 蛍光色素     | 吸収波長 (nm) | 蛍光波長 (nm) |
|----------|-----------|-----------|
| Cy5      | 580~660   | 640~680   |
| Cy5.5    | 620~700   | 670~710   |
| Alexa700 | 650~720   | 700~740   |
| Cy7      | 650~770   | 760~800   |