

(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2008-528064

(P2008-528064A)

(43) 公表日 平成20年7月31日(2008.7.31)

(51) Int.Cl.

**A61B 1/00** (2006.01)  
**G01N 21/64** (2006.01)  
**G01N 21/65** (2006.01)  
**G01N 21/17** (2006.01)

F 1

A 61 B 1/00  
G O 1 N 21/64  
G O 1 N 21/65  
G O 1 N 21/17

テーマコード(参考)

2 G 04 3  
2 G 05 9  
4 C 06 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2007-551525 (P2007-551525)  
(86) (22) 出願日 平成18年1月20日 (2006.1.20)  
(85) 翻訳文提出日 平成19年9月25日 (2007.9.25)  
(86) 國際出願番号 PCT/CA2006/000080  
(87) 國際公開番号 WO2006/076810  
(87) 國際公開日 平成18年7月27日 (2006.7.27)  
(31) 優先権主張番号 60/646,005  
(32) 優先日 平成17年1月21日 (2005.1.21)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

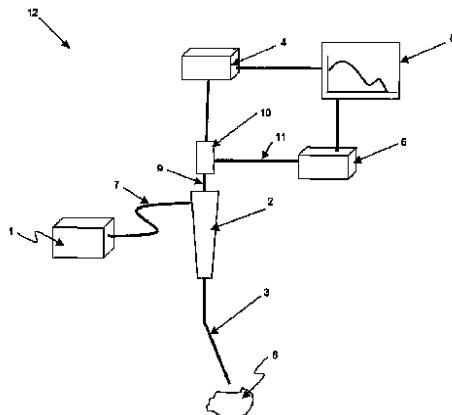
(71) 出願人 506087200  
パーセプトロニクス メディカル インク  
カナダ国 V 5 Z 1 C 6 ブリティッシュ  
コロンビア州 バンクーバー ウエスト  
8 アベニュー 555 スイート 400  
(71) 出願人 505116389  
ビーシー・キャンサー・エイジエンシー  
カナダ国ブリティッシュコロンビア州ヴィ  
5ゼット・4イー6、ヴァンクーバー、  
ウェスト・テンス・アヴェニュー 600  
(74) 代理人 100071010  
弁理士 山崎 行造  
(74) 代理人 100121762  
弁理士 杉山 直人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】内視鏡画像法の間に得られた反射率スペクトル測定から癌変化を測定する方法と装置

## (57) 【要約】

本発明は、内視鏡画像法の間に生体内で測定された拡散反射率スペクトルの分析を行うことで疾病検出、特に癌検出のための新手法と装置を供給する。測定拡散反射率スペクトルは、特に開発された光輸送モデルと、組織生理学及び形態に関連する量的パラメータを引き出す数値を使用することで分析される。方法はまた、臨床的反射率測定に関する正反射の効果と内視鏡先端と組織表面の間の異なった距離を修正する。モデルは吸収係数( $\mu_a$ )を得ること、さらに、組織微小血管血液体積分率と組織血中酸素飽和パラメータを導き出す私たちに可能にさせる。モデルはまた、散乱係数( $\mu_s$ と $g$ )を得ること、さらに、組織マイクロ粒子体積分率とサイズ分布パラメータを導き出す私たちに可能にさせる。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

拡散反射率スペクトルから組織の生理的及び形態的情報を得る方法であって：  
帰還放射を発生させるためにプロードビーム放射で組織を照らし；  
非接触プローブで前記帰還放射の反射率スペクトルを測定し；  
前記測定反射率スペクトルから拡散反射率スペクトルを決定し；  
2層組織モデルに関する前記拡散反射率スペクトルを一次元光輸送モデリングにより分析し；  
前記分析拡散反射率スペクトルから組織の少なくとも1つの光学特性を抽出し；  
前記少なくとも1つの光学特性から前記組織の生理的及び形態的情報を引き出す；  
ことを含んでなる方法。 10

**【請求項 2】**

請求項1の方法であって、前記少なくとも1つの光学特性は光吸收係数、散乱係数及び散乱非等方性の少なくとも1つを含む方法。

**【請求項 3】**

請求項1の方法であって、前記一次元光輸送モデリングは、フォワードモデル、吸収モデル、散乱モデル及び逆アルゴリズムを含む方法。

**【請求項 4】**

請求項3の方法であって、前記フォワードモデルは、前記拡散反射率スペクトルの見積値を計算するために既知の光学特性を持つシステムをモデリングするのに使用される方法。  
20

**【請求項 5】**

請求項4の方法であって、前記既知の光学特性は、光吸收係数、散乱係数及び散乱非等方性の少なくとも1つである方法。

**【請求項 6】**

請求項3の方法であって、前記吸収モデルは血液容量と生体外の組織光パラメータに関して吸収係数を表す方法。

**【請求項 7】**

請求項6の方法であって、前記吸収係数は、酸素飽和と血液体積分率の少なくとも1つとである方法。 30

**【請求項 8】**

請求項3の方法であって、前記散乱モデルは、散乱体積分率とサイズ分布パラメータに関して散乱係数と散乱非等方性を表す方法。

**【請求項 9】**

請求項8の方法であって、前記散乱係数は、粘液層の散乱体積分率と粘液層のサイズ分布パラメータの少なくとも1つである方法。

**【請求項 10】**

請求項3の方法であって、前記逆アルゴリズムは前記拡散反射率スペクトルから前記組織の生理的及び形態的特性を導き出す方法。

**【請求項 11】**

請求項10の方法であって、前記組織の生理的及び形態的特性は、酸素飽和、血液体積分率、粘液層の散乱体積分率及び粘液層のサイズ分布パラメータの少なくとも1つである方法。 40

**【請求項 12】**

請求項3の方法であって、前記逆アルゴリズムはさらに幾何学形状修正パラメータの値を引き出す方法。

**【請求項 13】**

請求項12の方法であって、前記幾何学形状修正パラメータは前記測定反射率スペクトルから前記拡散反射率スペクトルを決定するのに使用される方法。

**【請求項 14】**

10

20

30

40

50

請求項 1 2 の方法であって、前記幾何学形状修正パラメータは非接触プローブによって収集された正反射と、前記非接触プローブの可変効率を源泉とする方法。

**【請求項 1 5】**

請求項 1 の方法であって、前記組織を前記光学特性に基づいて良性か悪性かを分類することをさらに含む方法。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 5 の方法であって、前記分類は、前記少なくとも 1 つの光学特性を既知の病理学データセットと比較することをさらに含む方法。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 6 の方法であって、前記比較は統計分析を使用することを含む方法。 10

**【請求項 1 8】**

請求項 1 の方法であって、画像法と分光法の少なくとも一方に関する少なくとも 1 つの他の診断療法をさらに含む方法。

**【請求項 1 9】**

請求項 1 8 の方法であって、前記少なくとも 1 つの他の診断療法は、蛍光画像法、蛍光分光法、光コヒーレンストモグラフィー、ラマン分光法、共焦点顕微鏡法及び白色光反射率画像法から成るグループから選択される方法。

**【請求項 2 0】**

請求項 1 の方法であって、少なくとも、第 1 の蛍光画像のための第 1 の励磁信号と、第 2 の蛍光正規化画像法のための第 2 の励磁信号を含む蛍光画像で組織を画像化することをさらに含む方法。 20

**【請求項 2 1】**

請求項 1 の方法であって、前記測定ステップ測定は前記帰還放射の画像平面内の実質的に 1 つの点からの反射率スペクトルを測定する方法。

**【請求項 2 2】**

拡散反射率スペクトルからの組織生理学と組織形態学に関する情報を得るために装置であって：

プロードビーム放射で組織を照らして帰還放射を生成する手段と；

前記帰還放射を測定する非接触プローブ手段と；

前記帰還放射の反射率スペクトルを測定する手段手段と； 30

前記測定反射率スペクトルから拡散反射率スペクトルを決定する手段と；

一次元光輸送モデリングによって 2 層組織モデルの前記拡散反射率スペクトルを分析する手段と；

前記分析拡散反射率スペクトルから前記組織の少なくとも 1 つの光学特性を抽出する手段と；

前記少なくとも 1 つの光学特性から組織の生理的及び形態的情報を引き出す手段と；を含む装置。

**【請求項 2 3】**

請求項 2 2 の装置であって、前記少なくとも 1 つの光学特性は少なくとも光吸收係数、散乱係数及び散乱非等方性の 1 つを含む装置。 40

**【請求項 2 4】**

請求項 2 2 の装置であって、前記一次元光輸送モデリングはフォワードモデルと、吸収モデルと、散乱モデルと、逆アルゴリズムを含む装置。

**【請求項 2 5】**

請求項 2 4 の装置であって、前記フォワードモデルは前記拡散反射率スペクトルの見積値を計算するために既知の光学特性を有するシステムをモデリングするために使用される装置。

**【請求項 2 6】**

請求項 2 5 の装置であって、前記既知の光学特性は少なくとも光吸收係数、散乱係数及び散乱非等方性の 1 つである装置。 50

**【請求項 27】**

請求項24の装置であって、前記吸収モデルは、血液容量と生体外の組織光学特性に関する吸収係数を表す装置。

**【請求項 28】**

請求項27の装置であって、前記吸収係数は酸素飽和と液体体積分率の少なくとも1つである装置。

**【請求項 29】**

請求項24の装置であって、前記散乱モデルは散乱体積分率とサイズ分布パラメータに関して散乱係数と散乱非等方性を表す装置。

**【請求項 30】**

請求項29の装置であって、前記散乱係数は粘液層散乱体積分率と粘液層サイズ分布パラメータの少なくとも1つである装置。

**【請求項 31】**

請求項24の装置であって、前記逆アルゴリズムは前記拡散反射率スペクトルから組織の生理的及び形態的特性を導く装置。

**【請求項 32】**

請求項31の装置であって、前記組織の生理的及び形態的特性は、酸素飽和と、液体体積分率と、粘液層散乱体積分率と、粘液層サイズ分布パラメータの少なくとも1つである装置。

**【請求項 33】**

請求項24の装置であって、前記逆モデルは幾何学形状修正パラメータの値をさらに引き出す装置。

**【請求項 34】**

請求項33の装置であって、前記幾何学形状修正パラメータは、前記測定反射率スペクトルから前記拡散反射率スペクトルを決定するのに使用される装置。

**【請求項 35】**

請求項33の装置であって、前記幾何学形状修正パラメータは前記非接触プローブと前記非接触プローブの可変収集効率によって集められた正反射率を分析する装置。

**【請求項 36】**

請求項22の装置であって、前記組織光学特性に基づいて前記組織が良性か悪性かを分類する手段をさらに含む装置。

**【請求項 37】**

請求項36の装置であって、前記分類ステップは、前記少なくとも1つの光学特性を既知の病理学データセットと比較することをさらに含む装置。

**【請求項 38】**

請求項37の装置であって、前記比較ステップは統計分析を使用することを含む装置。

**【請求項 39】**

請求項22の装置であって、少なくとも1つの画像法と分光に関してさらに他の少なくとも1つの診断療法手段を含む装置。

**【請求項 40】**

請求項39の装置であって、前記他の少なくとも1つの診断療法は蛍光診断療法、蛍光分光法、光コヒーレンストモグラフィー法、ラマン分光法、共焦点顕微鏡法及び白色光反射率画像法から成るグループから選択される装置。

**【請求項 41】**

請求項22の装置であって、第1の蛍光画像のための第1の励磁信号と、第2の蛍光正規化画像のための第2の励磁信号を少なくとも含む蛍光画像法を用いて組織を画像化する手段をさらに含む装置。

**【請求項 42】**

請求項22の装置であって、前記測定手段は前記帰還放射の画像平面内の実質的に1点から前記反射率スペクトルを測定する装置。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 3】**

組織の癌の変化に関連する定量的情報を測定する装置であって：

非接触プローブと；

組織を照らしかつ帰還放射を生成するために前記プローブの遠位端でプロードビーム尋問放射を生成する光源と；

前記帰還放射をキャプチャするように結合された検出システムと；

前記検出システムに結合された処理装置であって、前記帰還放射の反射率スペクトルを測定し、前記測定反射率スペクトルの拡散反射率スペクトルを決定し、かつ、前記拡散反射率スペクトルに基づいて組織を良性あるいは悪性のいずれかに分類する処理装置と；  
を含んでなる装置。

10

**【請求項 4 4】**

請求項 4 3 の装置であって、前記処理装置は前記拡散反射率スペクトルから引き出される組織の少なくとも 1 つの光学特性をさらに測定する装置。

**【請求項 4 5】**

請求項 4 4 の装置であって、前記少なくとも 1 つの光学特性は、光吸収係数と散乱係数の少なくともいずれか一方を含む装置。

**【請求項 4 6】**

請求項 4 5 の装置であって、前記少なくとも 1 つの光学特性は、血液体積分率、酸化飽和パラメータ、粘液層散乱体積分率及び粘液層サイズ分布パラメータのうちの少なくとも 1 つを含む装置。

20

**【請求項 4 7】**

請求項 4 3 の装置であって、前記処理装置はフォワードモデルを使用して既知の光学特性に関する計算された拡散反射率スペクトルをモデリングする装置。

**【請求項 4 8】**

請求項 4 3 の装置であって、前記処理装置は逆アルゴリズムを使用して前記拡散反射率スペクトルから組織の前記少なくとも 1 つの光学特性を抽出する装置。

**【請求項 4 9】**

請求項 4 8 の装置であって、前記逆アルゴリズムがさらに幾何学形状修正パラメータの値を引き出す装置システム。

**【請求項 5 0】**

請求項 4 9 の装置であって、前記測定反射率スペクトルから前記拡散反射率スペクトルを決定するのに前記幾何学形状修正パラメータが使用される装置。

30

**【請求項 5 1】**

請求項 4 9 の装置であって、前記幾何学形状修正パラメータは前記非接触プローブと前記非接触プローブの可変収集効率によって集められる正反射を分析する装置。

**【請求項 5 2】**

請求項 4 3 の装置であって、前記処理装置は、前記少なくとも 1 つの光学特性を既知の病理学データセットと比較する手段をさらに含む装置。

**【請求項 5 3】**

請求項 5 2 の方法であって、前記ステップ比較手段は統計分析を使用する方法。

40

**【請求項 5 4】**

請求項 4 3 の装置であって、前記光源はキセノンアーク灯、水銀灯、ハロゲン電球、メタルハライドランプ、レーザ及び発光ダイオードの少なくとも 1 つを含む装置。

**【請求項 5 5】**

請求項 4 3 の装置であって、前記光源がさらに波長フィルタを含む装置システム。

**【請求項 5 6】**

請求項 4 3 の装置であって、前記光源は前記プローブの遠位端にある装置。

**【請求項 5 7】**

請求項 4 3 の装置であって、前記プローブは内視鏡である装置。

**【請求項 5 8】**

50

請求項 4 3 の装置であって、前記プローブは取り外し可能な先端をさらに含み、前記光源が前記取り外し可能な先端に設けられている装置。

【請求項 5 9】

請求項 5 8 の装置であって、前記プローブは内視鏡である装置。

【請求項 6 0】

請求項 4 3 の装置であって、前記光源を前記プローブに結合する少なくとも 1 つの光導体をさらに含む装置。

【請求項 6 1】

請求項 6 0 の装置であって、前記プローブは内視鏡である装置。

【請求項 6 2】

請求項 4 3 の装置であって、前記検出システムは少なくともスペクトロメーターを含む装置。

【請求項 6 3】

請求項 4 3 の装置であって、前記検出システムはイメージキャプチャ装置とスペクトロメーターを含む装置。

【請求項 6 4】

請求項 6 3 の装置であって、前記プローブは取り外し可能な先端をさらに含み、前記画像キャプチャ装置が前記取り外し可能な先端に設けられている装置。

【請求項 6 5】

請求項 4 3 の装置であって、前記プローブを前記画像キャプチャ装置に結合する画像バンドルを含む請求項 4 3 の装置。

【請求項 6 6】

請求項 4 3 の装置であって、少なくとも 1 つの画像法及び分光法のための他の少なくとも 1 つの診断療法手段をさらに含む装置。

【請求項 6 7】

請求項 6 6 の装置であって、他の少なくとも 1 つの診前記断療法手段は蛍光画像法、蛍光分光法、光コヒーレンストモグラフィー法、ラマン分光法、共焦点顕微鏡法及び白色光反射率画像法から成るグループから選択される装置。

【請求項 6 8】

請求項 4 3 の装置であって、第 1 蛍光画像のための少なくとも第 1 励磁信号と、第 2 蛍光正規化画像のための第 2 励磁信号を含む、蛍光画像法によって組織を画像化する手段をさらに含む装置。

【請求項 6 9】

請求項 4 3 の装置であって、前記測定手段は前記帰還放射の画像平面内の実質的に一点からの反射率スペクトルを測定する装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0 0 0 1】

本発明は光分光法の分野に関し、特に、散乱反射率分光法を使用して組織の生理的及び形態的情報を得る方法に関する。発明の目的は癌検出のための非侵襲的光学的方法を開発することである。

【0 0 0 2】

北アメリカでは肺癌はの癌による死亡の主原因であり、そして、それは男性と女性の両方に 2 番目に共通の癌発生率を生じている。癌は、早く発見され、病変がより小さく又は組織が前癌状態であれば、より効果的に治療可能であることを医療研究は示している。残念ながら、肺の中央気道の癌病変を検出するのに通常使用される白色光反射率 (W L R) 画像法に基づく従来の肺の内視鏡検査（気管支鏡検査法）は肺癌のおよそ 25 パーセントしか検出できない。癌が進行して致命的であるとき、これらの病変の大部分は後期段階である。この検出率は、W L R 画像法を伴う検出又は画像診断療法の必要性を創成し、癌検出のためのより良い診断能力を実現した。

10

20

30

40

50

**【 0 0 0 3 】**

多くの研究グループが癌病変の検出感度を改良するために組織自発螢光の使用を調査した。組織におけるある種のモルホロジー変化がまさに疾病に関連するように、疾病検出、特に疾病的早期検出のために化学変化を利用できる。組織が紫外線（UV）か可視光の特定の波長で照らされ（又は、励起され）るとき、生物学的分子（蛍光発色団）はエネルギーを吸収し、より長い波長（緑色又は赤色波長領域）でそれを螢光として放つ。光のこれらの波長は、疾病又は疾病的過程に関連する組織内のある化学物質を刺激するそれらの波長の能力に基づいて選択される。これらの放射（蛍光）からの画像又はスペクトルを得て観測及び／又は分析することができる。疾患組織は健全な組織とかなり異なる蛍光信号を持つため、蛍光放射スペクトルを診断手段として使用することができる。

10

**【 0 0 0 4 】**

ツエン（Zeng）へ付与された米国公開特許公報No. 2004/245350、発明の名称「多重励起発光組を使用する蛍光画像化及び同時マルチチャンネル画像検出のための方法と装置」では、発明者は、赤／近赤外線波長領域での第2の独立蛍光信号の使用を報告する。赤／近赤外線光によって照らされた癌又は前癌病変の組織などの疾患組織は、上で議論した組織特性と異なり、正常組織よりも疾患組織の場合のほうがより高い強度を与える蛍光を放つ。画像正規化と、画像の診断ユーティリティを改良するためにこれらの特性を利用できる。

20

**【 0 0 0 5 】**

蛍光画像法は癌などの疾患に対して高い感度を示すが、いくつかのトレードオフもある。商用の蛍光画像法システムは肺癌検出では67パーセントの感度を達成している。しかしながら、そのように検出感度を高めたことは検出無病正診率の低下という犠牲を払うものであり、無病正診率は、WLR画像だけの場合の90パーセントに比べて、66パーセントにまで低下した。その結果は、無病誤診の多大な増加によって引き起こされた生体組織検査の増加に関連する医療費の増加であった。

20

**【 0 0 0 6 】**

癌組織のより正確な診断を提供するより便利なアプローチは検出無病正診率を高め、医療費を減少させ、かつ、手術の間に医師が組織の癌領域を決めるのを助ける追加的な非侵襲かつリアルタイムの癌診断を実行することである。非侵襲的な癌診断の既知の方法は、反射率分光法や蛍光分光法などのようにわずかしかなく、それらの両方とも疾患組織の生化学的及び形態学的な変化の検出に基づくものである。

30

**【 0 0 0 7 】**

生物組織は入射光を吸収し散乱させる混濁媒体である。光は、組織に衝突すると、通常、多重弾力散乱するが、同時に、また吸収及び蛍光を生じさせる。光が組織表面を出る前に、組織の構造的情報を含むさらなる光の拡散と吸収が起こり得る。例えば、細胞の核細胞質比の変化及び染色質構造の変化といった細胞レベル及び亜細胞レベルでの局部代謝及び構造の変化に伴う前癌病変と早期癌の検出にこの情報を使用できる。これらの変化は組織の弹性散乱特性に影響する。

**【 0 0 0 8 】**

反射率分光法は組織から反射する光の分析である。組織反射率分光法は、組織発色団（光を強く吸収する分子）、例えば、ヘモグロビンの情報を引き出すために使用され得る。オキシヘモグロビン／デオキシヘモグロビン比が推測され、癌検出と予後分析に非常に役立つ組織酸化状態を決定するのに使用できる。これはまた、細胞核のサイズ分布と、平均細胞密度などの組織内の散乱体の情報を引き出すのに使用され得る。多くの場合、発色団濃度の数量化が望まれ、これは拡散効果から吸収効果を切り離す能力を必要とする。

40

**【 0 0 0 9 】**

蛍光分光法は組織からの蛍光放射の分析である。自然の組織蛍光発色団（光の適切な波長によって励起されると蛍光を放つ分子）はチロシン、トリプトファン、コラーゲン、エラスチン、フラビン、ポルフィリン及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）を含んでいる。組織蛍光は疾病変化に関連している化学的組成変化や化学環境変化に非

50

常に敏感である。病的な領域に優先的に蓄積することが示された外因又は外因によって誘発された発色団もまた使用可能である。

#### 【0010】

組織を調べるのにこれまで使用してきた別のタイプの分光技術はラマン分光法の使用を伴っていた。ラマンスペクトルは照らされた試料の振動エネルギー、伸長エネルギー及び解離エネルギーに関する特殊情報を伝える。ラマン分光法は分子振動を調べて非常に特定的な指紋のようなスペクトル特徴を与え、悪性組織を良性組織と識別する高精度を持っている。ラマン分光法をまた、悪性組織、その先駆体、正常組織の間のタンパク質及び遺伝物質の構造及び組成の違いを特定するのに使用できる。しかしながら、インビボ（生体内）組織ラマンプローブの開発は技術的には挑戦的なものである。なぜならば、組織のラマン信号は弱く、組織蛍光からの干渉があり、ファイバー自体に発生するバックグラウンドラマン信号及び蛍光信号によってスペクトル汚染が引き起こされるためである。

10

#### 【0011】

別の非侵襲的な画像技術は光コヒーレンストモグラフィー（OCT）である。これは、様々な組織微小構造に関する距離情報が反射率信号の時間遅延から抽出されるという低コヒーレンス干渉法の原理に基づいている。OCTは、原位置における、かつ、リアルタイムで、組織微小構造の高画質「光学的生検」を実行できる。しかしながら、商業OCTシステムの空間分解能はいまだ正確な生体内内視鏡検査診断のための臨床必要条件を満たすことができない。

20

#### 【0012】

これらのこと他に、癌細胞の細胞構造の形態変化に基づく非侵襲的な癌診断の領域において継続中の調査研究がある。組織を癌であると診断するのに病理学者によって使用される最も際立った特徴の1つは拡大し混雑している核の存在である。多くの癌のタイプでは、癌細胞の核が正常細胞の核よりかなり大きいので、これらの調査研究の目標は光学システムを介して非侵襲的に細胞の核、ミトコンドリア他の小器官などの散乱体の平均サイズを見積ることである。

#### 【0013】

光線が調査中の組織に達すると、それ一部が組織の表面によって反射されるが、残りは屈折して組織中に透過される。組織中に透過された光は散乱され吸収される。多重散乱の後、いくらかの透過光線が組織表面に帰還し出現して検出可能になる。生物組織による光の散乱は、細胞核や膠原線維束などの様々な微小構造の境界における組織中の屈折率変動によって引き起こされる。その結果、組織の拡散特性は組織の微小構造の特性及び形態学の変化（これはしばしば組織の病理学的な変化を伴う）に伴って変化する。例えば、正常組織が癌になると、細胞核のサイズと上皮層の厚さは、細胞（マイクロ散乱体）が占領する全容積が増えるように増える。そのような組織微小構造と形態の変化は正常病変と癌病変による変化の光散乱の特性の本質的な違いを引き起こすことがわかった。

30

#### 【0014】

特に、反射率スペクトル測定を使用することで、正常病変と癌病変の拡散特性に関する量的な違いを得るために文献で2つの測定アプローチを特定できた。1つのアプローチは、表面組織層を起源とする単独光拡散スペクトル（LSS）を測定し、細胞レベル及び亜細胞レベルでの拡散構造に関する定量的情報を抽出することである。LSSL技術は細胞小器官の弾性散乱特性の変化を調べ、それらのサイズと他の寸法情報を推論する。組織中の細胞の特徴と他の細胞構造を測定するために、多重散乱され散乱物体に関する容易にアクセス可能な情報をもはや担持していない拡散光から弱くて単独で散乱する光を区別する必要がある。したがって、単独散乱光子の角分布だけから得られた情報を分析できるよう懸濁液の散乱体の濃度は低くなければならない。光散乱理論を用いての単独戻り散乱光スペクトルの分析は、組織を除去することなく細胞核のサイズと数密度の情報を提供する。

40

#### 【0015】

それにもかかわらず、これらのLSS測定は限定されている。なぜならば、LSSは、

50

発色団濃度などの組織の吸収特性に関する定量的情報を得ることを可能にしないからである。さらに、LSS測定は、内視鏡検査適用の間に実行不可能であれば、実行は困難である。

#### 【0016】

もう1つのアプローチは、拡散反射率スペクトル(DRS)から組織形態学(組織拡散特性)に関する定量的情報を得ることである。拡散反射率は光を試料に入射させそこで反射拡散させ、かつまた、試料物質中に透過させることに依存している。戻り反射率拡散散乱光(そのいくらかは試料によって吸収される)は、次に、付属装置によって集められて検出器光学素子に向かわれる。試料中で散乱し表面に帰還するビーム部分だけが拡散反射であると考えられる。

10

#### 【0017】

拡散反射率測定は実行がより簡単であり、かつ、拡散特性はもちろん、吸収特性に関しても定量的情報を得ることがより簡単にできる。しかしながら、ほとんどの研究では、DRS測定から得られた定量的情報は、組織微小構造と形態学に直接関係する定量的情報を得るよりも、むしろ平均バルク組織光学特性(低下した拡散係数と吸収係数)に関する見積りに制限されていた。この制限は、主として、そのような微小構造と形態学での組織中の光伝搬(多重散乱)の複雑な性質によるものである。したがって、細胞レベルでDRSから拡散特性を特徴付けるのは難しい。

20

#### 【0018】

また、戻り反射光を2つのカテゴリ、即ち、拡散反射率と、正反射から派生するよう考へることができる。正反射は試料に伝播しないが、むしろ組織の前面で反射する光である。この成分は表面の組織情報を含んでいる。一般に、拡散成分は、正反射成分よりも組織検定と数量化に役に立つと考えられる。

30

#### 【0019】

接触光ファイバープローブの使用、小さな収集角度での帰還放射の収集又は正反射率制御装置を使用等の様々なアプローチが正反射成分に対して拡散成分を強調するために提案されてきた。いくつかの組織の場合、例えば、皮膚に関しては、スペクトロメーターに結合された適切な光ファイバ束で単に組織の形態変化に触れることによってそのようなスペクトルを得るのは比較的簡単である。しかしながら、肺などの内臓に関して、そのようなセットアップは生体組織検査か他の治療のツールの器具チャンネルベースのファイバープローブの干渉のために実用的でないだろう。

30

#### 【0020】

組織の癌の変化を検出するために拡散反射率分光法の可能性を研究調査するものはほとんどない。悪性及び良性病変と、正常組織との光学特性の本質的な違いが発見され、癌変化の間に起こった組織生理学及び形態学変化に直接関係づけられた。肺を含む様々な臓器部位に臨床分光器測定及び分析が実行された。特に、バード他は蛍光気管支鏡検査法の間に特定される異常病変のスペクトル測定と分析を実行し、組織が悪性になったときに吸収と拡散の両方に関連する生理的及び形態学的特性の意義ある変化を発見した。彼らはまた、肺癌検出無病正診率を改善するためのそのようなスペクトル測定の可能性を評価した。しかしながら、彼らの測定は、内視鏡器具チャンネルに挿入され測定の間に組織表面に接触する光ファイバープローブをいまだ使用することで行われていた。

40

#### 【0021】

原則として、臨床設定で使用されるDRSは以下の方法で実行される。内視鏡の生検チャンネルに挿入されスペクトロメーターと結合された光ファイバープローブ、即ち、光ファイバーバンドルを組織表面に接触させる。光ファイバープローブは、通常中央コアである照明ファイバー(光ファイバーバンドル)と、帰還放射をキャプチャーする(捕らえる)周囲のファイバー(光ファイバーバンドル)から成る。光は照明ファイバーを出て調査対象の組織に入る。散乱と吸収の過程の後に、組織を去る光は検出ファイバーによって捕えられスペクトロメーターに向けられる。組織の特徴を決定するためにスペクトルはさらに分析される。

50

## 【0022】

接触プローブ形状を使用することは、測定人工産物をより少なくすると共に、より良く管理された拡散反射率測定を与えるという事実にもかかわらず、この種類の測定の制限は内臓の生体内内視鏡画像法に関して無器用で時間がかかるということである。

## 【0023】

従って、内視鏡検査適用の目標に対して、装置は組織の生理的形態学的特徴に関する定量的情報を拡散反射率測定から直接得る必要がある。従って、本発明は器具チャンネルにファイバープローブを通す必要性をなくす非接触プローブを使用する。従って、本発明は、先行技術で提示された問題を克服し、先行技術に勝る追加の利点を提供する。

## 【発明の開示】

10

## 【0024】

1実施例における本発明は内視鏡画像法の間に生体内で測定された拡散反射率スペクトルから組織に関する情報を得る方法であって、プロードビーム放射で組織を照らして帰還放射を発生させ；非接触プローブにより帰還放射の拡散反射率スペクトルを測定し；一次元光輸送モデリングによって2層組織モデルのための一次元での拡散反射率スペクトルを分析し；分析された拡散反射率スペクトルから組織の少なくとも1つの光学特性を抽出し；該光学特性から組織の少なくとも1つの生理学的形態学的情報を引き出す；ことによってなされるものである。

## 【0025】

20

別の実施例では、本発明は拡散反射率スペクトルからの組織に関する情報を得るための装置であって、帰還している放射を発生させるためにプロードビーム放射で組織を照らす手段と；帰還放射を測定する非接触プローブと；帰還放射の拡散反射率スペクトルを測定する手段と；一次元光輸送モデリングによって2層組織モデルのための拡散反射率スペクトルを分析する手段と；分析された反射率スペクトルから組織の少なくとも1つの光学特性を抽出する手段と；該光学特性から組織の少なくとも1つの生理学的形態学的情報を引き出す手段と；を含んでなる装置である。

## 【0026】

30

さらに別の実施例では、本発明は拡散反射率スペクトルから組織に関する情報を得るための装置であって、非接触プローブと；組織を照らして帰還放射を発生させるために前記プローブの遠位端で広帯域尋問放射を発生させる光源と；前記帰還放射をキャプチャーするために結合された検出システムと；処理装置が前記検出システムに結合され前記帰還放射の拡散反射率スペクトルを測定しつつ該拡散反射率スペクトルに基づいて組織を良性又は悪性のいずれか一方に分類する処理装置と；を含んでなるものである。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0027】

添付図面（同様の要素に対して同様の参照番号を付している）に関連して以下の説明を参考することにより、本発明の構造と作動に関する構成と方法をそれらの更なる目的と利点と共に最も良く理解できる。

## 【0028】

40

本発明を異なった形態の実施の形態として説明するが、図に示し以下に説明するこれらの特定の形態は、本開示による発明の原理の例示であり、発明をそれらに制限することを意図しないものである。

## 【0029】

50

本発明のアプローチは生体内の内視鏡画像法の間に得られた拡散反射率スペクトル（DRS）から吸收関連及び／又は散乱関連特性に関する定量的情報を得ることである。散乱反射は、広帯域光ビームを試料に投射し、そこで光が吸収され、反射され、散乱され及び透過される又は試料物質を通して戻り反射される。戻り反射した（戻り散乱した）光は、次に、付属装置（例えば、光ファイバ）により集められ検出器光学素子に向けられる。試料の中で散乱して表面に帰還されるビームの一部だけが散乱反射であると考えられる。組織の癌の変化を検出するために組織の散乱反射率分光法の可能性を研究調査するものはほ

とんど無い。しかしながら、従来技術において散乱反射率測定に使用されるプローブは、前癌病変又は癌の活動の結果、生理的変化が疑われる組織を特定するデータを引き出すために組織に接する。そのうえ、真組織における早期癌変化を反映するために光子吸収及び散乱係数の変化を生理的形態的パラメータに関係づけるどんな明確なモデリング法もなかった。

### 【0030】

形状の使用が最も正確な散乱反射率測定を与えるという事実にもかかわらず、この種類の測定の制限は、接触プローブが生体組織検査他の治療に干渉を与えるということである。従って、本発明は、器具チャンネルを通るファイバープローブの必要性を排除する非接触プローブを使用し、この技術の臨床適用をはるかに便利にする。本発明は、また、プロードビーム照射の測定幾何学を生成し、スポット検出を狭めて測定スペクトルの理論モデリングを簡素化する。

10

### 【0031】

図1は本発明に使用される画像分光法システム12を示している。システムには、光源1、患者に挿入するように設けたプローブ3を備える内視鏡2、イメージキャプチャ装置4（カメラなど）を含んでいる検知システム、スペクトルアタッチメント10及びスペクトロメーター5がある。光源1は照明放射、望ましくは広帯域光を供給する。光は光ファイババンドル（束）7を通して内視鏡2に送られる。照明光ファイババンドル7は、調査される組織6に照明放射を向けるために内視鏡2とプローブ3を通じて延伸する。

20

### 【0032】

光源1は望ましくは、白色光画像と反射率スペクトル測定のための白色光（又は光）と、蛍光画像と蛍光スペクトル測定のために弱い近赤外（NIR）光を備える強い青色光（400 - 450 nm）の両方をに供給するキセノンアーク灯である。NIR光は、緑色蛍光画像を正規化するために使用されるNIR反射率画像を形成するのに使われる。（本発明の別の実施例は蛍光画像の正規化に使用される第2蛍光画像のための第2励起信号を使う。）光源1は、また、水銀灯、ハロゲン電球、メタルハライドランプ、レーザ又はLEDであってもよい。与えられたセットの波長を選択するために様々なフィルタを加えることができる。

20

### 【0033】

処理装置8は、イメージキャプチャ装置4とスペクトロメーター5からデータを受け取って、ここに説明されるように計算と処理を実行する。例えば、処理装置8は、以下に説明されるように拡散反射率スペクトルを受けて、ここに説明される分析、分類及び測定機能を実行する、処理装置8は、コンピュータかマイクロプロセッサであり、望ましくは、パーソナルコンピュータである。処理装置8はその結果をモニター、液晶ディスプレー画面又はプリンタなどのユーザが望むどんな出力手段にも出力し、あるいは、さらなる分析のために結果を別のコンピュータに伝えるか又は結果をそれ自身の内部計算と分析に使用する。

30

### 【0034】

組織6からの帰還放射（これは、反射光、蛍光のための狭帯域放射光、正規化のための他の狭帯域又は他のタイプの光の何らかの組合せであることができる）は様々なレンズによって集められ、イメージ検出装置4によるイメージングとスペクトロメーター5による分光のためにイメージバンドル9を通して検出システムまでリレーされる。

40

### 【0035】

スペクトル測定は、内視鏡2と検出システムの間に設けたスペクトルアタッチメント10を使用することで実行される。光ファイバ11は分光分析のため帰還放射の部分を画像平面のスポットからのスペクトロメーター5まで運ぶ。プローブ3の遠位端は図1にさらに詳細に示される。図1Aの断面図に示すプローブ3は、目標物（図1の組織6などの）に尋問放射を運ぶために1つ以上の光ファイバー照明ガイド21と、組織6から帰還放射を運ぶためのイメージバンドル22を通常含む。プローブ3はまた、生体組織検査他の手術方法のための器具チャンネル23、目標の洗浄のための水管24及び吸引のための気管

50

25を含んでいる。さらに、器具チャンネル23は、光学コンピュータトモグラフィー、ラマン分光法、共焦点顕微鏡法、エンド顕微鏡法、レーザ又はドラッグ治療、遺伝子療法、注射、マーキング、インプラントク他の医術などの他の医療のためのアクセスを提供できる。蛍光画像、蛍光分光法、光コヒーレンストモグラフィー法、ラマン分光法、共焦点顕微鏡法又は白色光反射率画像法などの第2画像診断法を散乱反射率分光診断法に組み合わせることができる。

#### 【0036】

1実施の形態において、図1に示されるように光源26は内視鏡プローブ3の遠位端の近くに置かれる。例えば、少なくとも1つ、望ましくは少なくとも2つのLEDを内視鏡の端に置くことによって、照明光か励振光を運ぶ光ファイバを省略することができる。LEDは低コストで、より信頼でき、より寿命が長く、より軽量で、よりコンパクトで、レーザ光源とランプ光源よりもより効率的であり、イメージングと照明のより良いコントロールを可能にする。さらに、図1Aに示すように、微小イメージキャプチャ装置28を内視鏡3の遠位端に置くことができる。この構成は、帰還放射をイメージキャプチャ装置に伝える光ファイバーバンドルの必要性をなくすことができる。代わりに、微小イメージキャプチャ装置28は処理装置8のようなプロセッサに信号に送る。この構成はより高い解像度と改良された画像の機会を与える。さらに別の実施例では、光源、イメージ検出装置他の高価な光学素子を取り外し可能な先端に配置することができ、米国特許出願No.11/088,561、「取り外し可能な先端を持つ内視鏡装置」で詳細に説明されるように、患者によって変えることができる。この米国特許の開示は参考のためにここに取り入れられる。

10

20

30

40

#### 【0037】

図1Bは本発明の内視鏡システムで使用されるスペクトルアタッチメントを示す。このスペクトルアタッチメント10を使う内視鏡31はヘイシャン他に付与された米国特許6,898,458、「蛍光及び反射率画像分光法と多重測定装置による電磁波の同時測定のための方法と装置」で詳細に説明される。その開示は参考のためにここに取り入れられる。この特許は分光法測定と共に同時の白色光と蛍光画像法のための様々な装置と構成を開示する。

#### 【0038】

図1の照らされた組織6から外へ出る光はレンズ36によって焦点を合わせられて、ファイバー鏡アセンブリ32に当座の画像を形成する。鏡のセンターはドリルでセンターに穴を開けることによって変更され、画像の断片をスペクトロメーター35に送るために光ファイバ33を穴に挿入することができる。ファイバー位置は画像でにおいて黒色スポットとして見られ、まさにそこで分光分析が行われることを示す。光ファイバ33は画像平面のスポットから反射率信号を運ぶ（点スペクトル測定）。スポットは、内視鏡プローブの先端が分光分析のために組織表面からスペクトロメーター35の方に10mm離れたところにあるとき、画像平面は組織表面における1mmの直径の領域に相当する。医師は黒色スポットを関心領域に合わせることができ、静止画像に伴うスペクトル測定はコンピュータメモリに節約される。ビデオ画像とスペクトル（WLRモードかFLモードによる）はライブモードにおいてコンピュータモニタに同時に表示される。白色光画像法及び蛍光画像法又は画像法及び分光法などの複数の診断手段を使用しての帰還放射の処理は上記の特許出願で詳細に説明されており、その内容は参考のためにここに取り入れられる。

#### 【0039】

画像収集のために光線を元の方向に戻すように折り返し、次にレンズ38を通してカメラ34に到達させるために鏡37をファイバー鏡アセンブリ32と平行に置く。入って来る光線に対して鏡32と37は45度の角度をなしているが、これは図示目的だけのためである。

#### 【0040】

本発明のシステム12によって実行される反射率測定を図2に示される同等1-D測定幾何学によって表すことができる。そのような幾何学では、連続波面線源が組織を照射し

50

、反射率は組織表面の狭いスポットから検出される。2層の混濁媒質として表された組織は非接触の垂直な光ファイバーバンドル7を通してプロードビームS(z)尋問放射で照らされる。照射ビームの直径は組織6上のおよそ2cmのスポットである。光ファイバーバンドル7の前記直径の場合で、内視鏡プローブ3の先端(チップ)が組織表面6から10mmあるときに、我々は、帰還放射又は反射率信号が組織表面6の1mmのスポットから検出されることを計算した。

## 【0041】

本発明の散乱反射率測定のための方法は今ここで説明される。

## 【0042】

組織から測定された(インビボ)反射率信号 $I_{m1}(\lambda)$ を以下の通り記述できる。 10

## 【0043】

$$I_{m1}(\lambda) = a_1 I(\lambda) + b_1 I(\lambda) R_{tm}(\lambda) \quad (1)$$

ここで、 $I(\lambda)$ はソーススペクトル地形、ファイバーバンドル透過率及び検出器効率を含む器具スペクトル応答、 $a_1$ は組織表面正反射率がプローブによって集められる効率に関連する定数、 $b_1$ は組織からの散乱反射率が測定プローブによって集められる効率に関連する定数、 $R_{tm}(\lambda)$ は引き出されるべき真の組織散乱反射率である。

## 【0044】

器具応答を取り除くために、既知の反射率を持つ標準反射ディスクを使用して正規化が実行されるべきである。また、器具応答を取り外す過程は図3に図式的に示される。 20

## 【0045】

標準ディスク $I_{m2}(\lambda)$ から測定される反射率信号を以下の通り記載できる。

## 【0046】

$$I_{m2}(\lambda) = a_2 I(\lambda) + b_2 I(\lambda) R_s \quad (2)$$

ここで、 $a_2$ は正反射がプローブによって集められる効率に関連する定数、 $b_2$ は散乱反射が集められる効率に関連する定数、 $R_s$ は標準ディスクの反射率であり、全可視波長域において定数であり、1に極めて近い。

## 【0047】

組織から測定された生体内の射率信号 $I_{m1}(\lambda)$ を反射率標準ディスクから測定された反射率信号 $I_{m2}(\lambda)$ によって割って器具スペクトル応答 $I(\lambda)$ を解析することができる。 30

## 【0048】

式1を式2で割り、式を整理すると、以下を得る。

## 【式1】

## 【0049】

$$R_m(\lambda) = \frac{I_{m1}(\lambda)}{I_{m2}(\lambda)} = a_0 + b_0 R_{tm}(\lambda) \quad (3)$$

ここで、 $R_m(\lambda)$ は器具応答を取り除いた後に装置12によって測定された反射率スペクトル、 $R_{tm}(\lambda)$ は真の組織拡散反射率スペクトル、 $a_0$ と $b_0$ はそれぞれ付加的なオフセットの乗法的な係数であり、実行された各生体内測定の間に測定条件に依存する。これは集められた正反射の量、基準として使用した標準ディスク材料及び測定の間のプローブの組織からの距離を含んでいる。 40

## 【0050】

私たちは、22人の患者で正常な気管支粘膜と、良性及び悪性の気管支粘膜病変のインビボ測定を実行して、合計100のスペクトルを得た。各測定組織部位を良性又は悪性に分類するに各測定に対して1つの生検標本を得た。生体組織検査の病理学検査は、21の反射率スペクトルが正常組織部位から、29が良性病変から(26が増生、3が軽い形成異常)、そして、50が悪性病変から来ること(7が肺小細胞癌、3が扁平上皮細胞癌、 50

30が非小細胞肺癌、10が腺癌)を明らかにした。私たちの分析はスペクトルを以下の2つのグループに差別化するアルゴリズムを開発することであった。

#### 【0051】

グループ1：中程度の形成異常又はそれより悪い組織病理学状態の悪性病変

グループ2：中程度の形成異常より良かった組織病理学状態の正常組織／良性病変。

#### 【0052】

このバイナリ分類は、グループ1の病変が処置され又は監視されるべきであり、グループ2の状態を見張ることなくそのままにしておくという臨床業務と一致する。また、通常の臨床内視鏡検査の間に、どんな疑われた悪性病変(グループ1)も生検されるべきであり、一方、グループ2の状態は生検されない。しかしながら、この特別に設計された研究では、私たちが画像診断の実行から独立してスペクトル診断の実行を評価できるように、各患者ために、標準見える領域又は疑われた良性病変のどちらかから追加の生体組織検査をランダムに取った。

10

#### 【0053】

私たちは、拡散反射率スペクトルの分析から得られた組織の生理的形態的な変化に関する定量的情報を使用する組織分類方法と装置を開発した。これを達成するために、私たちは、組織光学特性(吸収係数、散乱係数及び散乱非等方性)を拡散反射率(計算される)に関係づけるフォワードモデルを開発し、次に、組織拡散反射率から組織の生理的形態的特性に関する定量的情報を抽出する逆アルゴリズムを開発した。

20

#### 【0054】

##### フォワードモデル

フォワードモデルは、計算された拡散反射率 $R_c$ を癌の変化に関連する特定の組織生理的形態的パラメータに関連する光輸送理論と離散粒子理論の枠内で開発される。反射率がプローブからの距離や各測定における角度などのように媒体の光学特性と測定条件に依存することが知られている。各組織に関して、組織における光分布を吸収係数、散乱係数及び散乱非等方性(散乱方向)の関数として記述できる。したがって、私たちは光吸収係数が微小血管吸収関連パラメータで表される吸収モデルと、散乱係数が組織微小構造の散布関連のパラメータで表される散乱モデルを開発した。

#### 【0055】

図4はフォワードモデルのブロック図を表す。光吸収係数(インプット1)は血液体積含有率、酸素飽和、生体外肺光学特性(例えば、血液が排出されている状態の生体外測定された肺組織の吸収係数)、オキシ及びデオキシヘモグロビン吸収で表される。散乱係数(インプット2)は散乱体積分率、散乱サイズ分布関数及び組織屈折率で表される。すべての記載されたパラメータは光学特性であり、波長に依存している。

30

#### 【0056】

本発明は、既知の光パラメータ(吸収と散乱パラメータ)でシステムをモデリングし、それらのパラメータと関連して散乱反射率信号( $R_c$ )の見積値を計算する。組織中に伝播する光は、組織の形態的構造と化学的組成に関連する組織の見積光学係数を持つ拡散戻り反射率光を分析するのに使用される一般的な拡散近似モデルを使用してモデリングされる。理論的に、各波長での組織反射率スペクトル $R_c$ ( $\lambda$ )を記述するのに使用されるフォワードモデルは以下のフィックの法則を使用して得られる。

40

#### 【式2】

#### 【0057】

$$R_c(\lambda) = \frac{-j(z, \lambda)}{I_0} \Big|_{z=0} = \gamma^{-1} \nabla \phi(z, \lambda) \Big|_{z=0} \quad (4)$$

ここで、 $j$ は光フルエンシー空間分布、 $j$ は散乱フラックスである、 $I_0$ は入射パワー、 $\gamma$ は組織光学特性に依存する拡散定数である。光フルエンシー $\phi$ を一般的拡散近似モデル

50

から得た。一般的拡散方程式は以下の点で標準拡散近似モデルと異なる。即ち、一般的拡散方程式は放射輝度近似において明らかにコリメートソースを含み、独立散乱位相関数をモデリングするのにエディントン近似を使用する結果、肺の浅葉での可視光(470 - 700 nm)分布のより良い予測を与えることが期待された。それは低アルベド値(すなわち、 $\mu_a \sim \mu_s$ )を持つことがわかった。

## 【0058】

$z$  方向に指數関数的に減衰する連続波面線源に関しては、一般的拡散モデルは以下の式によって与えられる。

## 【式3】

## 【0059】

10

$$\nabla^2\phi(z) - \kappa_d^2\phi(z) = -\gamma S(z) \quad (5)$$

$$\kappa_d^2 = 3\mu_o\mu_{tr}; \quad \gamma = -3\mu_s^*(\mu_r + g^*\mu_t^*)$$

ここで、 $\gamma$  はフルエンシーレート、 $S(z)$  は入射コリメートソース項、 $\mu_{tr}$  は  $[\mu_a + \mu_s(1-g)]$  に等しい輸送減衰係数であり、 $\mu_a$  と  $\mu_s$  は、それぞれ吸収係数と散乱係数である。 $\mu_t^*$  は総減衰係数で  $[\mu_a + \mu_s^*]$  に等しく、 $\mu_s^*$  は  $\mu_s(1-f)$  に等しい減少散乱係数で、ここで、 $f$  は散乱位相関数へのエディントン近似における光散乱フォワードの部分、 $g^*$  は散乱の拡散部分の非対称性の度合いを示す。 $f$  と  $g^*$  の値はそれぞれ  $g^2$  と  $g/(1+g)$  に同等で、エディントン位相関数の二次モーメントのヘニイー(Heneyey) - グリーンシュタイン位相関数へのマッチングからの減少単独散乱非等方性  $g$  に関連する。

20

## 【0060】

我々は、早期癌変化の大部分が起こる組織粘液浅葉(約 0.5 mm 厚)によってより影響を受ける散乱反射に关心があるので、2層組織(上層の厚み  $l = 0.5 \text{ mm}$ )幾何学(図2)のための式(5)を解いた。

30

## 【0061】

組織の深さ  $z$  の関数としての光フルエンス分布(図2)はモンテカルロシミュレーションを使用することで得られた。このシミュレーションで使用される肺組織の光学特性は、キュー(Qu)他により詳細に説明されている「正常及び癌性の気管支組織の光学特性」、33 App. Opt. 7397 - 405 (1994) から得られ(この開示は参照のためにここに組み入れられる)、そして、4パーセントの血液体積容量を組織モデルに加える。フルエンスは、 $\lambda = 470 \text{ nm}$ 、 $\lambda = 700 \text{ nm}$ の場合、それぞれ、深さが 0.8 mm、1.6 mm の後に意義が無くなる(要素  $e^{-1}$  で低減される)。したがって、測定反射率信号は表面から始まり、光の波長に依存して 0.8 ~ 1.6 mm の深さまでの組織容積から生じる。

30

## 【0062】

私たちは(1-D)近似モデルと、層1と層2の2層の幾何学に関して、図2に示されるように、インタフェース 221(空気組織界面)での屈折率不整合境界条件と、インタフェース 222(2つの組織層間)での屈折率整合境界条件を用いて、 $z$  方向に式(5)を解いた。式(5)の解を式(4)に代入することによって、私たちは、吸収係数  $\mu_a$ 、散乱係数  $\mu_s$  及び散乱非等方性  $g$  に関する拡散反射スペクトル  $R_c(\cdot)$  を得た。

40

## 【0063】

吸収係数  $\mu_a$  は、血液が外に出されて生体外測定された肺組織の血液容量と吸収係数に関してモデリングされる。組織中の血液容量を記述するのに使用される2つのパラメータは血液体積分率  $\epsilon$  と、血液酸素飽和度  $S$  である。

50

## 【0064】

、肺組織生体内の缶で肺組織の生体内吸収特性は以下の式で表される。

【式4】

【0065】

$$\begin{aligned}\mu_a(\lambda) &= \mu_{\text{blood}}(\lambda)\rho + \mu_{\text{in vitro}}(1-\rho), \\ \mu_{\text{blood}}(\lambda) &= \alpha\mu_{\text{HbO}_2} + (1-\alpha)\mu_{\text{Hb}}\end{aligned}\quad (6)$$

ここで、 $\mu_{\text{HbO}_2}$  と  $\mu_{\text{Hb}}$  はそれぞれオキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの吸収係数である。生体外吸収係数  $\mu_{\text{in vitro}}$  は、以前にキュ他による「正常及び癌性の気管支組織の光学特性」、33App1.7397-405(1994)に詳細に説明された生体外の肺組織測定から得られる。この開示は参考のためにここに組み入れられる。

【0066】

散乱係数  $\mu_s$  と散乱非等方性  $g$  は微小構造散乱体積分率とサイズ分布に関してモデリングされる。組織散乱モデルはフラクタル法を使用し、一定の屈折率を有するが、異なったサイズの離散的マイクロ散乱粒子の統計的に等価な容積で組織微小構造の屈折率変動を近似できると仮定することで開発されている。

【0067】

形が球体であると仮定されるマイクロ散乱粒子に関しては、私たちは、各粒子によって一緒に散乱させられる光波をランダムに加えることによって、バルク組織の輸送散乱係数を計算できる。したがって、以下の積分方程式を使用することで、輸送散乱係数  $\mu_s$  と散乱非等方性  $g$  をモデル化できる。

【式5】

【0068】

$$\mu_s(\lambda) = \int_0^{\infty} [Q(x, n, \lambda)] \frac{\eta(x)}{v(x)} dx \quad (7)$$

ここで、 $Q(x)$  は直径  $x$  の個々の粒子の光散乱断面積、 $n$  は屈折率、 $\lambda$  は波長、 $v(x)$  は直径  $x$  の散乱粒子の体積、 $g(x)$  は直径  $x$  の独立粒子の散乱角の平均コサインである。球体マイクロ粒子の場合、 $Q(x)$  と  $g(x)$  は、C. F. Bohren と D. R. Hafeman による「小粒子による光の吸収と散乱」(この開示は参考のためにここに組み入れられる) に説明されている Mie 散乱コードを使用することで Mie 理論から計算される。

【0069】

体積分率分布  $\eta(x)$  は以下の対数の分布に従うと推定される。

【式6】

【0070】

$$\eta(x) = \delta C_0 x^{-\beta} \exp\left(-\frac{(\ln x - \ln x_m)^2}{2\sigma_m^2}\right) \quad (9)$$

ここで、 $\delta$ は組織の中のすべての散乱粒子の全容積部分、 $\beta$ はサイズ分布パラメータ（フラクタル次元）であり、体積分率サイズ分布の形を決定し散乱粒子のサイズに直接関連し、 $x_m$ と $\sigma_m$ はそれぞれ分布の中心と幅を設定し、 $C_0$ は以下の条件

【式7】

【0071】

10

$$\delta = \int_0^\infty \eta(x) dx$$

から得られる正規化係数である。 $x_m$ の値は（0.05 μm）と（20 μm）の幾何平均と等しいと仮定され、散乱粒子の組織の中で通常見つけられた直径の範囲の限界を表す。したがって、 $x_m = [(0.05)(20.0)]^{1/2} = 1.0$  に等しい。幅のパラメータ $\sigma_m$ は、組織のフラクタルスケーリング範囲に合うように定数2.0であると仮定される。 $x_m$ と $\sigma_m$ が設定され、 $\beta$ の値が大きければ大きいほど、散乱粒子粒径分布関数のより小さいサイズ粒子の貢献はより高い。

20

【0072】

背景周囲の媒質（ $n_{bg}$ ）の屈折率は1.36であると仮定される。肺組織中の散乱体の屈折率は組織のタイプに基づいて以下の関係を使用することで見積もられる。

【式8】

【0073】

30

$$n = n_{bg} + f_f(n_f n_s) + (1-f_f)(n_n - n_c) \quad (10)$$

ここで、 $n_f$ は膠原線維の屈折率で1.47に等しく、 $n_n$ は核の屈折率で1.4に等しく、 $n_s$ と $n_c$ は細胞内液と細胞間液の屈折率でそれぞれ1.34と1.36に等しい。纖維組織部分 $f_f$ の値は、第1層（上皮層と上側粘膜下組織の部分）では10パーセント、第2層（これは下側粘膜下組織と軟骨層）では70パーセントと仮定される。この仮定は、第1層及び第2層の屈折率をそれぞれ（ $n_1 = 1.41$ ）、（ $n_2 = 1.41$ ）としてもたらす。

40

【0074】

#### 逆アルゴリズム

ニュートン・タイプ繰り返し計画に基づく逆（合わせ）アルゴリズムが測定条件（幾何学形状修正パラメータ（ $a_0$ 、 $b_0$ ）を考慮に入れて、測定反射率スペクトルからの組織吸収及び散乱パラメータの情報を抽出するために開発された。逆は、見積拡散反射率を決定する異なったセットの吸収及び散乱パラメータを持つシミュレーションと、異なったセットの幾何学形状修正パラメータ（ $a_0$ 、 $b_0$ ）のための決定組織拡散反射率を持つシミュレーションとから成る。私たちが最も良いマッチングを得ると、それは、私たちに吸収、散乱及び幾何学パラメータの正しい値を決定させる。

【0075】

50

最小二乗最小化機能を介して逆アルゴリズムを記述できる。

【式9】

【0076】

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n [R_m(\lambda_i) - (a_0 + b_0 R_c(\lambda_i))]^2 \quad (11)$$

ここで、 $R_m(\lambda_1)$  は波長  $\lambda_1$  で測定された反射率、 $R_c(\lambda_1)$  は式(4)に従う波長  $\lambda_1$  での見積散乱反射率、 $b_0$  は器具相対強度測定を解析する強度校正係数、 $a_0$  はインピボ測定の間に器具プローブによって集められた正反射を解析する相加因子である。逆の間の自由に適当な変数が処理されるとき、以下のパラメータは使用されている。  
10

【0077】

両方の組織層に同じであると仮定した血液体積分率( )、

両方の組織層に同じであると仮定した血中酸素飽和パラメータ(  $a$  )、

上層(  $\lambda_1$  )と下層(  $\lambda_2$  )でのサイズ分布パラメータ(  $\lambda_1$  )と(  $\lambda_2$  )、

式(3)における付加的で乗法的な項(幾何学形状修正パラメータ)(  $a_0$  )と(  $b_0$  )  
。

【0078】

私たちちはグラジエントベースサーチ(マルクワルト-タイプ調整計画)を使用して、以下の式からこれらのパラメータのアップデートを得ることができる。  
20

【式10】

【0079】

$$(\zeta^T \zeta + I) \Delta \tau = \zeta^T [R_m - (a_0 + b_0 R_c)] \quad (12)$$

ここで、 $\zeta$  はヤコビ行列、 $\Delta \tau$  は8つのパラメータ(  $, , , 1, 2, , , 1, 2$  ,  $a_0$  ,  $b_0$  )のベクトルアップデート、 $I$  は単位行列、 $\zeta$  はスカラー又は対角行列である。ヤコビ行列  $\zeta$  は8つのパラメータに関して測定された反射率係数の感度を表し、その要素はこれらの8つのパラメータに関して式(4)から導かれて見積もられる。合わせ(フィティング)における  $a_0$  と  $b_0$  を含むことは、各測定に関して変化しかつ、とりわけ、各測定においてプローブ組織間距離と角度に依存する正反射成分と戻り散乱プローブ収集効率の解析に不可欠である。したがって、次に、合わせ手順から得られる  $a_0$  と  $b_0$  の値を使用し式(3)に代入して、装置によって測定された測定反射率スペクトル  $R_m(\lambda)$  から真の組織拡散反射率  $R_{t,m}(\lambda)$  を抽出できる。他のすべてのパラメータ(  $, , 1, 2, , , 1, 2, a_0, b_0$  )ももちろん、この逆アルゴリズムで引き出される。  
30

【0080】

図5は本発明で開示される手順を示す。上で説明されたフォワードモデルと逆アルゴリズムは真の拡散反射率スペクトルを引き出すために、そして、調査中の組織の癌関連生理的及び形態的な特性を抽出するのに使用された。私たちちは、1セットの既知の値の組織光パラメータ(  $, S,$  )と共に逆アルゴリズムを使用してシミュレーションし、見積散乱反射率を既知の測定条件(既知の幾何学的な修正パラメータ  $a_0$  ,  $b_0$  )に関する測定反射率から得られた真の組織散乱反射率と比べた。私たちちは一端最も良いマッチングを手に入れると、散乱反射率に関連する組織光パラメータの実価を持った。マッチングが全くなければ、私たちちは新しいセットのパラメータで別のシミュレーションを実行した。私たちちは、新しい繰り返しパラメータを見つけるのにグラジエントベースサーチを使用した。  
40  
50

## 【0081】

統計分析

逆アルゴリズムを使用することで得られた実引数は統計分析に使用される。統計分析は、2つのグループ（良性及び悪性）の意義の差を見積り、2つのグループ間でどちらの変数が食い違うかを決定し、そして、最終的に、開発されたモデル予言の分類を評価するために実行される。100のスペクトル測定から得られて合わされたすべての結果が集められ、統計分析のためにグループ毎にセーブされる。私たちは、導かれたパラメータが正規化分布に従うか否かを確認していないので、私たちの合わせ結果から得られたそれぞれの6つのパラメータ（ $\rho$ 、 $\alpha$ 、 $\delta_1$ 、 $\beta_1$ 、 $\delta_2$ 、 $\beta_2$ ）に関して2つのグループ（正常／良性組織対悪性病変）の違いの意義を評価するために、Kohriogorov-Srnirnov 2試料テストを選択した。判別機能分析（DFA）が次に、組織分類のために診断アルゴリズムを築き上げるために特定された診断に重要なパラメータに適用される。DFAは、グループ間のデータにおける差を最大にした判別機能線を決定すると共に、同じグループのメンバー間の差を最小にする。反射率スペクトルから得られたそれぞれのパラメータセットに横たわる組織状態、（すなわち、正常／良性対悪性）を正しく予測するためにDFAモデルによってなされた診断アルゴリズムのパフォマンスは、全データセットに関して1つをはじき出す交差妥当化法を使用し不遍法で見積もられている。この方法では、1つのケースがデータセットから取り外され、DFAベースのアルゴリズムは残りのケースに関するデータを使用して再開発され最適化される。最適化されたアルゴリズムが次に使用されて、差し控えられているスペクトルを分類する。この過程はすべての差し控えられたケース（100のスペクトル／ケース）が分類されるまで繰り返される。以下の表記を使用して分類の結果から感度と無病誤診は計算される。

10

20

30

40

## 【0082】

感度 = % ( 真の正数 - 偽の負数 ) / 真の正数

無病誤診 = % ( 真の負数 - 偽の正数 ) / 真の負数

良性及び悪性のグループ間の6つの測定パラメータの意義の差を評価するために実行した統計分析の結果を表1にまとめている。

【表1】

表1

パラメータ	良性		悪性		意義 (p)
	平均	Std. Dev.	平均	Std. Dev.	
$\rho$	0.032	0.02	0.065	0.03	0.001
$\alpha$	0.9	0.11	0.78	0.13	0.022
$\delta_1$	0.077	0.057	0.048	0.046	0.013
$\beta_1$	0.97	0.15	0.91	0.12	0.095
$\delta_2$	0.066	0.048	0.07	0.032	0.25
$\beta_2$	0.94	0.12	0.92	0.1	0.65

## 【0083】

表に示したように、血液体積分率の平均値は良性病変（0.032 + - 0.02）と比べて悪性病変（0.065 + - 0.03）はより高い。酸素飽和パラメータの平均値は0.9（良性病変）から0.78（悪性病変）に低下される。散乱関係パラメータに関しては、mucosa 1層は、悪性病変の場合の0.048と0.91と比較して、上層に関して、正常／良性組織と悪性病変の間の意義ある変化は緩やかであり、良性病変の場合の $\delta_1$ と $\beta_1$ の平均値はそれぞれ0.077と0.97である。下層に関する散乱パラメータ（ $\delta_2$ と $\beta_2$ ）は正常／良性組織と悪性病変の間の最小量の違いを示す。の値が

50

大きければ大きいほど、散乱粒子粒径分布関数における、より小さいサイズ粒子の貢献がより高いことに注意されるべきである。したがって、 $\tau$  値における増大は散乱粒子平均サイズの減少を示す。Kolmogorov-Smirnov 試料テストを使用した統計分析は、良性グループと比較して、悪性グループが、血液体積分率 ( $p = 0.001 < 0.05$ ) で重要な増大、酸素飽和パラメータ ( $p = 0.022 < 0.05$ ) で重要な低下及び粘液層の散乱体積分率  $\tau_1$  でかなりの減少があった。結果はまた、良性グループ ( $p = 0.095 < 0.1$ ) と比べて、悪性グループにおける粘液層 ( $\tau_1$ ) のサイズ分布パラメータは緩やかな意義のある減少を示した。

#### 【0084】

私たちの研究で測定された悪性病変の血液量部分における重要な増大が腫瘍と癌組織が増加する微小血管と従って、増加する血液内容を示すという生物学的観測に一致したこと 10 に注意されるべきである。悪性病変における血液酸素投与のかなりの減少が一貫している。低酸素血症関連の変化は、癌の開発の間、起こっていて、組織代謝率における増大、tumor 1 微小循環のやや劣る品質と、そして、癌細胞の高い増殖速度に関係づけることができた。測定悪性病変で見つけられた散乱体積分率の有意減少は肺の癌病変に得る結果と Bard 他で大腸ポリープに得る結果と一致している。散乱体積分率のそのような減少のための説明は組織散乱過程の複雑な本質のためまだ不十分に理解されている。しかしながら、この減少がミトコンドリア量の減少に関連し、これは、後方への（反射率）方向の光散乱最も大きく貢献し、又は、増加するタンパク質と酵素内容による細胞質の屈折率の、変化に最もかなり貢献するのがわかった。正常 / 良性組織と比べて、サイズ分布パラメータ ( $\tau_1$ ) 減少手段は悪性組織の散乱体粒度を平均的に増加させた。これは癌細胞には正常で良性細胞より大きい核があるという事実と一致している。

#### 【0085】

上で説明されたモデルと曲線の当てはめを使用することで生体内で測定された 100 反射率スペクトルを分析することによって得られた結果は図に 6 ~ 10 に示される。反射率スペクトルに関する例は 2 つの悪性病変（2 つの非小細胞の病変）から生体内で測定した、そして、同じ患者からの 2 つの良性部位（1 つの通常病変と 1 つの増生で散乱している病変）が図 6 a に示される。それからわかるように、測定反射率スペクトルは大きい強度差を有し、この違いは正反射信号の変化と内視鏡先端と異なった測定のための組織表面の間の距離に関連する。測定反射率に合うモデルの精度は開発された方法の正当性を示した。

#### 【0086】

真の組織拡散反射率スペクトル、 $R_{tm}(\lambda)$  そして、適当な結果を使用することで生体内の測定反射率スペクトル  $R_m(\lambda)$  を修正することによって引き出される。修正された真の組織拡散反射率スペクトル  $R_{tm}(\lambda)$  は図 6 (b) に示される。首尾よく正反射反射コンポーネントを取り外してある、そして、反射率強度は 0 と 1 (100 パーセント) の間下がり、オリジナルの非修正のスペクトル、図 6 (a) の  $R_m(\lambda)$  には、かなり任意の反射率強度が 0 ~ 350 パーセントある。

#### 【0087】

2 つのものの分析から得られた適当な結果、良性、2 つの悪性のスペクトルが図 7 にまとめられる。

#### 【0088】

正常 / 良性グループと悪性グループの両方のための修正された反射率スペクトル ( $R_{tm}$ ) の平均は図 8 に示される。それは、正常 / 良性グループの平均した反射率スペクトルには測定波長域 (470 ~ 700 nm) における悪性のグループより高い強度があるのを示す。600 nm より高い波長には、この強度差はかなり大きい。さらに、正常又は良性グループスペクトル曲線では、550 nm と 580 nm の周りの 2 つの血色素吸収谷が悪性のグループスペクトル曲線よりさらに大きくて、明白である。また、平均合わせパラメータ ( $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4$ ) と、2 つのグループのためのそれらの標準偏差はまた、表 1 に示される。

10

20

30

40

50

## 【0089】

図9は、測定された100の良性及び悪性の反射率スペクトルの分析から得た気管支粘膜層(上層)パラメータ(、<sub>1</sub>、<sub>2</sub>、<sub>3</sub>、<sub>4</sub>、<sub>5</sub>)の値を示す。

## 【0090】

DFAから得られた結果は、2つのグループの間の区別に、3つのパラメータ(、<sub>1</sub>)が重要であることを示した。図10aは、血液体積分率( )と散乱体積分率(<sub>1</sub>)の測定に基づく分類結果を示し、図10bは、血液体積分率と組織酸素飽和パラメータの測定に基づく分類結果を示す。図に示されるように、私たちは、わずかなオーバラップで、良性及び悪性グループに関して容易に2つのドメイン空間を特定できる。1つをはじき出す交差妥当化法を用いるDFA結果は、私たちが81パーセントの感度と、83パーセントの無病誤診でもって、測定病変を正常/良性と、悪性に区別できることを示す。したがって、ブロードバンド尋問放射によって組織6に照射し、組織6からの帰還放射を非接触内視鏡プローブ3で収集し、帰還放射からのと拡散反射率スペクトルを測定し、かつ、上で説明されたステップを使用して測定拡散反射率スペクトルを分析することを含む本発明の方法は、改良された感度及び無病誤診を伴って組織を良性か悪性として分類することを可能にする結果を生じる。10

## 【0091】

上で説明された方法をまた、以前に説明された画像診断療法の1つ以上に関連して使用できることに注意されたい。

## 【0092】

本発明の好適実施例を示し説明したが、当業者が発明の技術的思想とその範囲から逸脱することなく、本発明の様々な実施の態様を工夫できることが理解される。20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0093】

【図1】図1は本発明の好ましい実施の形態の内視鏡システムを示す図である。図1Aは図1の内視鏡システムで使用されるプローブの断面図である。図1Bは図1の内視鏡システムで使用されるスペクトルアタッチメントのダイヤグラムである。

【図2】図2は測定ジオメトリのダイヤグラムである。図2aは光フルエンス分布<sub>z</sub>を組織の深さzの関数として示しているグラフである。

【図3】図3は正規化手順のダイヤグラムである。30

## 【図4】図4はフォワードモデルのダイヤグラムである。

【図5】図5は拡散反射率スペクトルの分析から得られた情報に基づく疾病検出のための手順に関するフローチャートである。

【図6】図6(a)は同じ患者からの2つの正常な組織部位/良性病変からの及び2つの悪性肺病変から測定され合わせた反射率スペクトルのグラフ(線)であり、図6(b)は開発されたモデルによって得た修正パラメータ<sub>a</sub>と<sub>b</sub>を使用して式(3)から得られた修正真拡散反射率スペクトルのグラフである。

【図7】図7は2つの良性スペクトルと、2つの悪性のスペクトルを合わせることで得た吸収及び散乱関連パラメータを示す1セットのグラフである。(a)は血液体積分率( )、(b)は組織酸素飽和パラメータ( )、(c)は両方の層(1、2)での散乱体積分率、(d)両方の層(1と2)での散乱のサイズ分布について説明するサイズ分布パラメータである。40

【図8】図8は50の正常組織/良性病変から得て合わせ修正された平均反射率スペクトルと、50の悪性病変のものを示すグラフを示す。

【図9】図9は反射率分光分析から得られた気管支粘膜の生理的形態的なパラメータの散布図を含む。(a)は血液体積分率<sub>1</sub>、(b)は酸素飽和パラメータ<sub>1</sub>、(c)は散乱体積分率<sub>1</sub>、(d)はサイズ分布パラメータ<sub>1</sub>である。

【図10】図10(a)は血液体積分率対散乱体積分率のバイナリープロット、(b)は血液体積分率対酸素飽和パラメータのバイナリープロットである。

【図1】

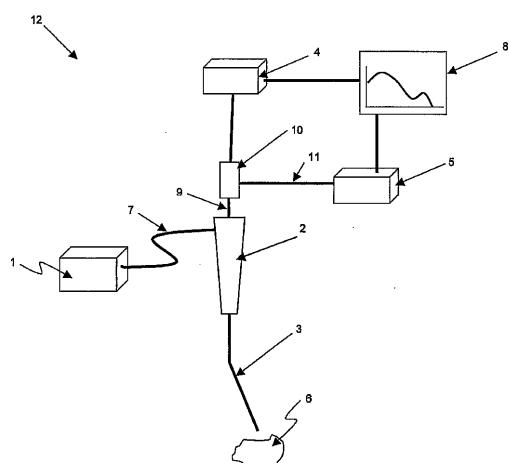


FIGURE 1

【図1B】

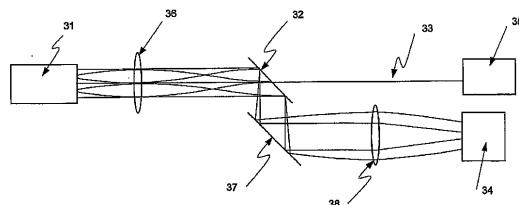


FIGURE 1B

【図1A】

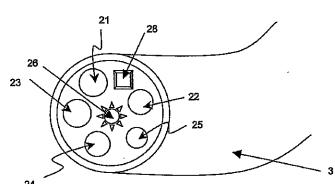


FIGURE 1A

【図2】

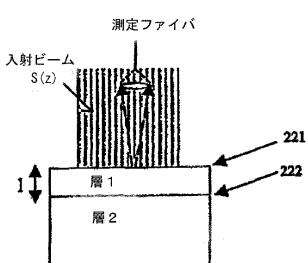


FIGURE 2

【図3】

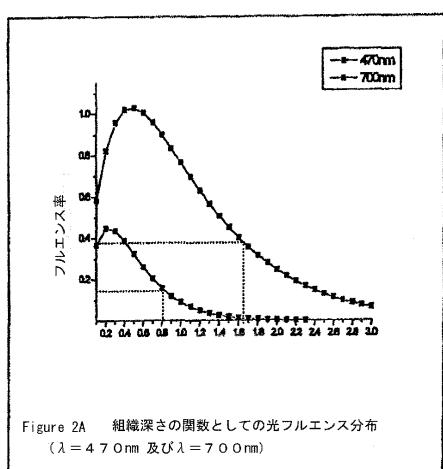
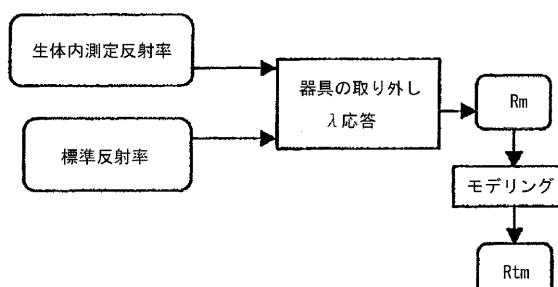


FIGURE 3

【図4】

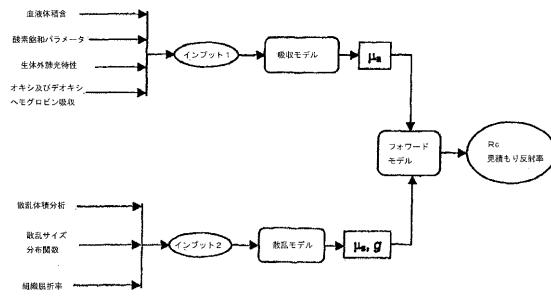


FIGURE 4

【図5】

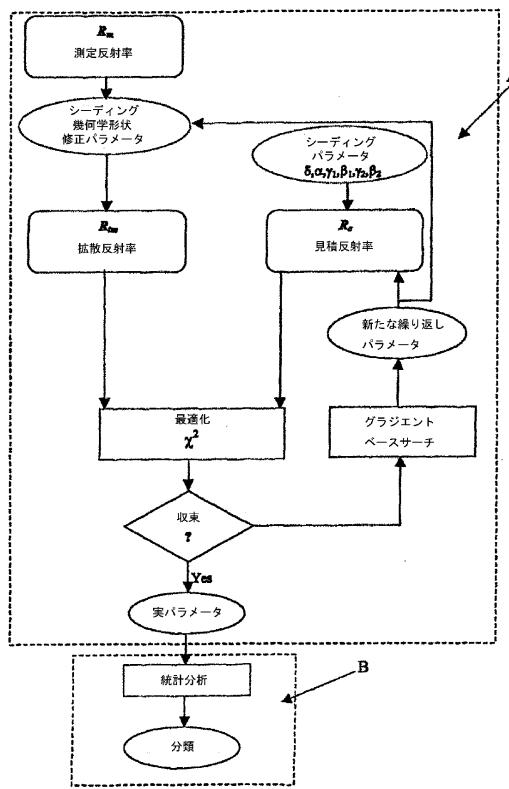


FIGURE 5

【図6】

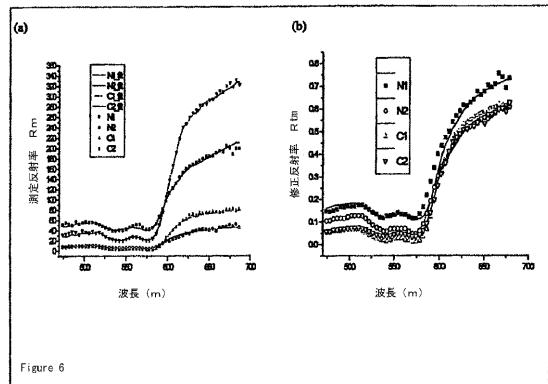


Figure 6

【図7】

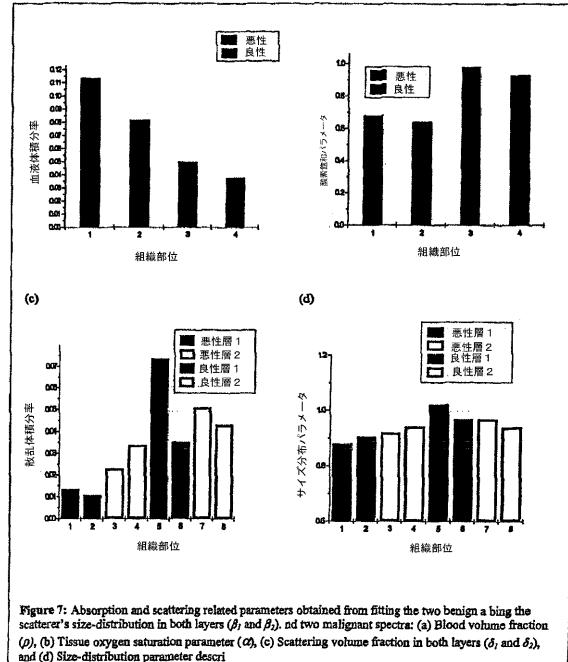


Figure 7: Absorption and scattering related parameters obtained from fitting the two benign and the scatterer's size-distribution in both layers ( $\beta_1$  and  $\beta_2$ ). (a) Blood volume fraction ( $\rho$ ), (b) Tissue oxygen saturation parameter ( $O_2$ ), (c) Scattering volume fraction in both layers ( $\delta_1$  and  $\delta_2$ ), and (d) Size-distribution parameter ( $\delta$ ).

【図8】

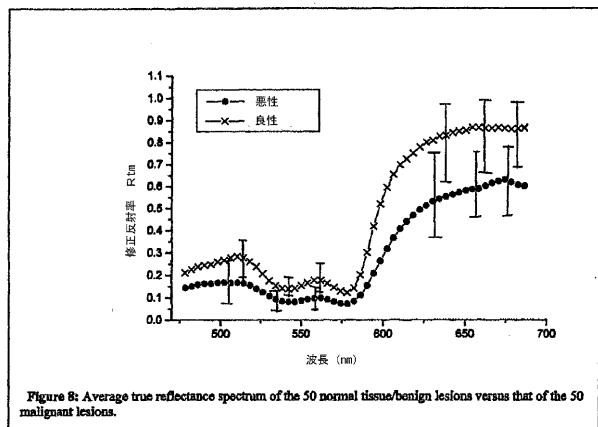


Figure 8: Average true reflectance spectrum of the 50 normal tissue/benign lesions versus that of the 50 malignant lesions.

【図9】

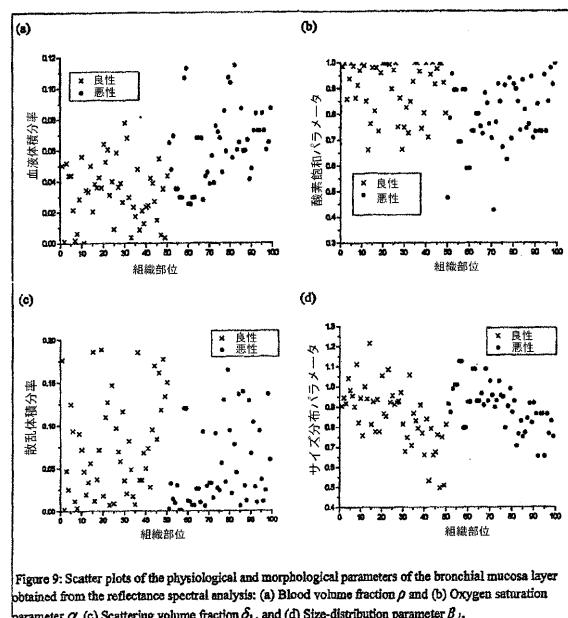


Figure 9: Scatter plots of the physiological and morphological parameters of the bronchial mucosa layer obtained from the reflectance spectral analysis: (a) Blood volume fraction  $\rho$  and (b) Oxygen saturation parameter  $\alpha$ , (c) Scattering volume fraction  $\delta_1$ , and (d) Size-distribution parameter  $\beta_1$ .

【図10】

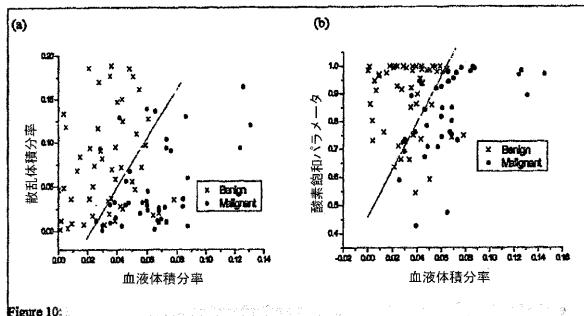


Figure 10: Scatter plots showing the relationships between (a) scattering volume fraction  $\delta_1$  and blood volume fraction  $\rho$  versus oxygen saturation parameter  $\alpha$ , and (b) oxygen saturation parameter  $\alpha$  and blood volume fraction  $\rho$ .

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2006/000080															
<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>            IPC: <b>A61B 5/00</b> (2006.01), <b>G01N 21/64</b> (2006.01), <b>G01N 21/47</b> (2006.01), <b>A61B 5/1459</b> (2006.01),  <b>A61B 5/1455</b> (2006.01)            According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																	
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b>            Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)            IPC(7): A61B 5/00, A61B 5/1459, G01N 21/64, G01N 21/47,</p>																	
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>																	
<p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)            Databases: Delphion, Google, Pluspat, CPD ( Canadian Patent Database), IEEE Xplore            Keywords used: diffuse reflectance spectra/ spectroscopy, tissue physiology, tissue morphology, fluorescence and reflectance imaging</p>																	
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">P,X</td> <td style="padding: 2px;">US 6 898 458 (24-05-2005) 25 May 2005 (Zeng et al.) ** see entire document**</td> <td style="padding: 2px;">1-63</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2004/0044287 (4-03-2004) 3 March 2004 (Lin et al.) ** see entire document**</td> <td style="padding: 2px;">1-63</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 4 661 706 (24-05-1987) 24 May 1987 (Messerschmidt et al.) ** see entire document**</td> <td style="padding: 2px;">1-63</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 2004/106896 (9-12-2004) 9 December 2004 (Zeng) ** see entire document**</td> <td style="padding: 2px;">1-63</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P,X	US 6 898 458 (24-05-2005) 25 May 2005 (Zeng et al.) ** see entire document**	1-63	A	US 2004/0044287 (4-03-2004) 3 March 2004 (Lin et al.) ** see entire document**	1-63	A	US 4 661 706 (24-05-1987) 24 May 1987 (Messerschmidt et al.) ** see entire document**	1-63	A	WO 2004/106896 (9-12-2004) 9 December 2004 (Zeng) ** see entire document**	1-63
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
P,X	US 6 898 458 (24-05-2005) 25 May 2005 (Zeng et al.) ** see entire document**	1-63															
A	US 2004/0044287 (4-03-2004) 3 March 2004 (Lin et al.) ** see entire document**	1-63															
A	US 4 661 706 (24-05-1987) 24 May 1987 (Messerschmidt et al.) ** see entire document**	1-63															
A	WO 2004/106896 (9-12-2004) 9 December 2004 (Zeng) ** see entire document**	1-63															
<p>[ ] Further documents are listed in the continuation of Box C.      [X] See patent family annex.</p>																	
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 2px;">           * 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         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 2px;">           "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            "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			* 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													
* 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 April 2006 ( 23-04-2006)	Date of mailing of the international search report  5 May 2006 (05-05-2006)																
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001(819)953-2476	Authorized officer  Karen Oprea (819) 934-2668																

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2006/000080

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US6868458	15-03-2005	JP2002351824 A KR2002069841 A US6868458 B2	06-12-2002 05-09-2002 15-03-2005
US2004044287	04-03-2004	US6377841 B1 US2004044287 A1	23-04-2002 04-03-2004
US4661706	28-04-1987	CA1255946 A1 CN86101254 A DE3663307D D1 EP0200302 A1 JP61196138 A US4661706 A	20-06-1989 22-10-1986 15-06-1989 05-11-1986 30-08-1986 28-04-1987
WO2004106896	09-12-2004	CA2527205 A1 EP1636567 A2 US2004245350 A1 WC2004106896 A2	09-12-2004 22-03-2006 09-12-2004 09-12-2004

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,L,R,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100126767

弁理士 白銀 博

(74)代理人 100118647

弁理士 赤松 利昭

(74)代理人 100138519

弁理士 奥谷 雅子

(74)代理人 100120145

弁理士 田坂 一朗

(74)代理人 100138438

弁理士 尾首 亘聰

(74)代理人 100147740

弁理士 保坂 俊

(72)発明者 ゼン、ハイシャン

カナダ国、ブリティッシュコロンビア州 ヴィ5ダブリュー・1ジー6、バンクーバー、イースト  
・サーティーセブンス・アベニュー 1389

(72)発明者 ファージー、ヤッサー・シェリフ

カナダ国、ブリティッシュコロンビア州 ヴィ6ジェイ・1エイチ1、バンクーバー、ウェスト・  
ファースト・アベニュー 2025

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 EA01 EA03 EA14 FA01 FA02 GA25 GB28 HA05

JA01 KA01 KA02 KA03 KA09 LA01 NA01

2G059 AA06 BB12 EE02 EE03 EE07 EE12 FF01 GG01 HH01 HH02

HH03 JJ01 JJ17 KK01 MM01

4C061 WW17

专利名称(译)	用于从内窥镜成像期间获得的反射光谱测量值测量癌症变化的方法和装置		
公开(公告)号	<a href="#">JP2008528064A</a>	公开(公告)日	2008-07-31
申请号	JP2007551525	申请日	2006-01-20
[标]申请(专利权)人(译)	每概念俄罗斯尼克斯医疗油墨 SMBC癌症射线严格		
申请(专利权)人(译)	每概念俄罗斯尼克斯医疗油墨 SMBC癌症研究所		
[标]发明人	ゼンハイシャン ファージーヤッサー・シェリフ		
发明人	ゼン、ハイシャン ファージー、ヤッサー・シェリフ		
IPC分类号	A61B1/00 G01N21/64 G01N21/65 G01N21/17		
CPC分类号	G01N21/474 A61B1/043 A61B1/2676 A61B5/0066 A61B5/0071 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/0261 A61B5/14542 A61B5/1459 G01J3/02 G01J3/0243 G01J3/0291 G01N21/359 G01N21/4795 G01N2021 /4742		
FI分类号	A61B1/00.300.D G01N21/64.Z G01N21/65 G01N21/17.620		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/EA01 2G043/EA03 2G043/EA14 2G043/FA01 2G043/FA02 2G043 /GA25 2G043/GB28 2G043/HA05 2G043/JA01 2G043/KA01 2G043/KA02 2G043/KA03 2G043/KA09 2G043/LA01 2G043/NA01 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/EE02 2G059/EE03 2G059/EE07 2G059 /EE12 2G059/FF01 2G059/GG01 2G059/HH01 2G059/HH02 2G059/HH03 2G059/JJ01 2G059/JJ17 2G059/KK01 2G059/MM01 4C061/WW17		
代理人(译)	山崎 行造 杉山直人 白银 博 赤松俊明 保坂顺		
优先权	60/646005 2005-01-21 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

## 摘要(译)

本发明通过分析在内窥镜成像期间体内测量的漫反射光谱，提供了用于疾病检测，更具体地癌症检测的新方法和装置。使用专门开发的光传输模型和数值方法分析测量的漫反射光谱，以得到与组织生理学和形态学相关的定量参数。该方法还校正镜面反射的影响以及内窥镜尖端和组织表面之间的变化距离对临床反射率测量的影响。该模型允许我们获得吸收系数 ( $\mu_{\text{a}}$ ) 并进一步导出组织微血管血液体积分数和组织血氧饱和度参数。它还允许我们获得散射系数 ( $\mu_{\text{s}}$  和  $g$ ) 并进一步导出组织微粒体积分数和尺寸分布参数。

