

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-81619**(P2006-81619A)**(43) 公開日 **平成18年3月30日(2006.3.30)**

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

審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2004-267281 (P2004-267281)	(71) 出願人	501356237
(22) 出願日	平成16年9月14日 (2004. 9. 14)		内田 康美
			千葉県船橋市習志野台2-30-17
		(74) 代理人	110000084
			特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700
			弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

最終頁に続く

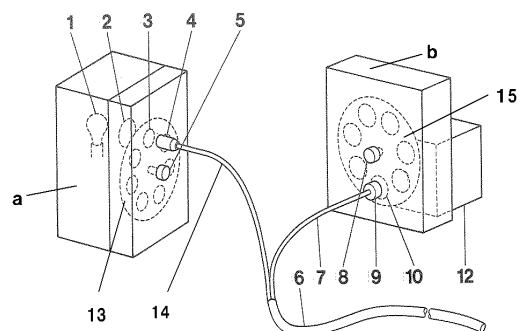
(54) 【発明の名称】 蛍光像取得用血管内視鏡装置

(57) 【要約】

【課題】 血管壁に存在する物質をカラー蛍光像として撮像するための蛍光像取得用血管内視鏡装置を提供する。

【解決手段】 血管内に挿入するファイバースコープを内蔵した誘導カテーテル、蛍光を励起する励起装置及び蛍光像を受像する受像装置を有し、励起光を血管内に照射して血管内物質が発する蛍光を2次元画像として観察する血管内視鏡装置であって、水銀キセノンランプ光源、ライトガイド部のファイバー数が1000~2000本、イメージガイド部のファイバー数が7000~9000本である石英ファイバースコープ、回転式励起フィルター及び受光フィルター並びに蛍光をカラー2次元画像として撮像するための高感度デジタルカメラ、を具備することを特徴とする蛍光像取得用血管内視鏡装置。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血管内に挿入するファイバースコープを内蔵した誘導カテーテル、蛍光を励起する励起装置及び蛍光像を受像する受像装置を有し、励起光を血管内に照射して血管内物質が発する蛍光を２次元画像として観察する血管内視鏡装置であって、水銀キセノンランプ光源、ライトガイド部のファイバー数が１００～２００本、イメージガイド部のファイバー数が７０００～９０００本である石英ファイバースコープ、回転式励起フィルター及び受光フィルター並びに蛍光をカラー２次元画像として撮像するための高感度デジタルカメラ、を具備することを特徴とする蛍光像取得用血管内視鏡装置。

【請求項 2】

10

励起フィルターの透過波長が３００ｎｍ～７００ｎｍ、受光フィルターの透過波長が３５０ｎｍ～８００ｎｍである請求項１記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、血管内に存在する物質を２次元カラー蛍光像として撮像するための血管内視鏡装置に関する。

【背景技術】

【０００２】

急性心筋梗塞や不安定狭心症は、冠動脈動脈硬化性病変（プラーク）が崩壊し、そこへ血栓が形成され発症する重篤な疾患である。この崩壊しやすいプラークは不安定プラークと呼ばれている。もし、このプラークがあらかじめ診断できれば、急性心筋梗塞や不安定狭心症の発症が予知でき、予防処置もとることが出来る。しかしながら、現在存在するいかなる検査法をもってしても、それを検出する確実な検査法は見当たらない。

20

【０００３】

プラークは、膠原繊維によって崩壊から守られている。すなわち安定化されている。そこへリポ蛋白質、特に悪玉コレステロールと一般的に呼ばれている低比重リポ蛋白質（ＬＤＬ）のうちの酸化ＬＤＬ（酸化低比重リポ蛋白質）が沈着すると、マクロファージが血管内腔より侵入し膠原繊維を破壊しプラークを不安定化させる。そこへ、さらに脂質が沈着し、反応性にカルシウム結晶やコレステロール結晶が沈着しさらに不安定化させる。マクロファージは酸化ＬＤＬを取り込み、泡沫細胞へ変化する。したがって、膠原繊維が存在せず酸化ＬＤＬが豊富に沈着していれば不安定プラークと診断できる。

30

【０００４】

しかるところ、本発明者は、 SO_3^- 基を有する青色色素及びホミジウムが、酸化ＬＤＬ、ＬＤＬ、ＶＬＤＬ、ＩＤＬ、ＨＤＬ及びこれらを構成する成分に結合し、特定波長の励起光を照射した場合に、その種類に応じて固有の蛍光を発することを見出した。従って、これらの蛍光像を血管内でカラー画像として撮像できれば、不安定プラークの診断が可能となる。

【０００５】

一方、消化管、気管支などでは太い内視鏡を用い蛍光撮影が用いられているが（例えば特許文献１）、血管については、挿入できる内視鏡の太さはせいぜい１．５ｍｍ（外径）であり、光量がきわめて少く蛍光像をカラーで撮影することが殆ど出来ず、特に紫外領域の励起光を送り、近紫外領域のカラー画像を撮影することは全くできなかった。

40

【特許文献１】特開平８－２２４２０８号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明は、血管壁に存在する物質をカラー蛍光像として撮像するための蛍光像取得用血管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】

50

【 0 0 0 7 】

すなわち、本発明は、血管内に挿入するファイバースコープを内蔵した誘導カテーテル、蛍光を励起する励起装置及び蛍光像を受像する受像装置を有し、励起光を血管内に照射して血管内物質が発する蛍光を２次元画像として観察する血管内視鏡装置であって、水銀キセノンランプ光源、ライトガイド部のファイバー数が１００～２００本、イメージガイド部のファイバー数が７０００～９０００本である石英ファイバースコープ、回転式励起フィルター及び受光フィルター並びに蛍光をカラー２次元画像として撮像するための高感度デジタルカメラ、を具備することを特徴とする蛍光像取得用血管内視鏡装置に関するものである。

【 発明の効果 】

10

【 0 0 0 8 】

本発明の装置によれば、広い波長域の蛍光をカラー画像として撮像でき、コラーゲン、酸化ＬＤＬ等の血管壁又は血管内に存在する各種物質をカラーで検出することが可能となる。これにより、急性心筋梗塞、不安定狭心症、脳梗塞、閉塞性末梢動脈硬化症などの動脈硬化性疾患の予知や治療効果が判断できることになる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 0 9 】

以下、図面を用いて本発明装置を説明する。尚、本発明はこれらに限定されるものではない。

図１は、本発明装置の斜視図であり、図２は、本発明装置の側断面図である。
本発明の装置は、血管内に挿入するファイバースコープを内蔵した誘導カテーテル６、蛍光を励起する励起装置ａ、蛍光像を受像する受像装置ｂから構成される（図１）。

20

【 0 0 1 0 】

光源１は、紫外線領域の光（励起光）を発生する光源であり、水銀キセノンランプが用いられる。光源１の前面には、光源１から発せられた励起光を集光するための集光レンズ２が配置されている。集光レンズ２の前面には、励起フィルター３を保持する円形のフィルター板１３が配置されている。フィルター板１３には、波長３００ｎｍ～７００ｎｍの光を透過する異なる７～１０枚の励起フィルター３が組み込まれており、励起フィルター変換用ツマミ５を回すことによって、フィルター板１３を回転し、励起フィルター３を変換する。尚、励起フィルター３は、適宜他の波長のフィルターと交換が可能なように脱着式となっている。以下に、励起フィルター３と受光フィルター１０の組み合わせ例を示す。

30

【 0 0 1 1 】

【 表 １ 】

励起フィルターとそれに対応する受光フィルターの波長

励起フィルター (nm)	受光フィルター (nm)
320	390
360	420
430	475
470	515
530	580
570	610
660	700

40

注：励起フィルターの波長は中央値。

【 0 0 1 2 】

フィルターを通過した特定波長の励起光は、ファイバースコープを内蔵する誘導カテーテル６に導かれる。ファイバースコープは、励起装置ａから血管腔に導くライトガイド部１４と血管腔から受像装置（ｂ）へ導くイメージガイド部７からなる。ファイバースコー

50

ブは、石英ファイバーが用いられ、ファイバーの数は、ライトガイド部においては１００～２００本、好ましくは１００程度とするのがよく、イメージガイド部においては７０００～９０００本、好ましくは８０００本程度とするのが好ましい。これにより、広い波長域の蛍光をカラー画像として撮像できようになる。

誘導カテーテルとしては、フレキシブルな挿入チューブと当該挿入チューブの先端部に一体に連なるバルーン、生理食塩水注入用チャンネルを具備するバルーンカテーテルであるのが好ましい。当該誘導カテーテルの外径は、１．０～１．５ｍｍである。

【００１３】

血管腔に照射された励起光により、血管壁に存在する物質（例えば、リポ蛋白質、コラーゲン等）からは蛍光が放出され、イメージガイド部７を通じて受像装置ｂへ導かれる。受像装置ｂには、励起装置ａ部の回転フィルター板１３と同様のフィルター板１５が設置され、当該フィルター板１５には波長３５０ｎｍ～８００ｎｍの蛍光を透過する７～１０枚の異なる受光フィルター１０が組み込まれている。また、受光フィルター１０の後部には余分な蛍光を排除する反射板１１を設置するのが好ましい。

【００１４】

受光フィルター１０を通過した蛍光像は、フィルター板１５の後部に設置された、高感度カラーデジタルカメラで受像される。高感度カラーデジタルカメラは、露光時間を１００ｍsec以上とした場合に、近紫外領域の蛍光像をカラー２次元画像として撮像できるものであれば使用可能である。例えば、「３ＣＣＤデジタルカメラＣ７７８０」（浜松フotonix社製）が使用できる。

【実施例】

【００１５】

本発明装置を用いた血管内物質のカラー蛍光像取得について、以下に示す。

試験例１ ヒト摘出冠動脈を用いたカラー蛍光像取得実験

（ａ）冠動脈の動脈硬化病変（プラークと呼ぶ）の自家蛍光像

本発明者は、ヒト冠動脈プラークを構成している主な物質の自家蛍光を調べ、表２に示したごとき成績を得ている。そこで、それを根拠にして、本発明装置を用い、ヒト摘出冠動脈内を観察した。

【００１６】

【表２】

ヒト冠動脈プラークを構成する主な物質の自家蛍光

	自家蛍光の有無と色調	
励起フィルター	360nm	470nm
受光フィルター	420nm	515nm
酸化LDL	なし	なし
LDL	なし	なし
VLDL	なし	なし
HDL	なし	なし
コラーゲンⅠⅡⅢ，Ⅳ	青色	緑色
ベーターカロチン	橙色	橙色
磷酸カルシウム	白色	黄色

【００１７】

図３は、正常の冠動脈である。通常の血管内視鏡ではＡのごとく内面は白色である。Ｂは、励起フィルター３６０nm受光フィルター４２０nmで取得したカラー蛍光像である。青色を呈しており、コラーゲンの蛍光に一致する。Ｃ Ｄは、顕微鏡写真であり、コラーゲン繊維が豊富であり（Ｃ）、脂質の沈着は無く（Ｄ）、酸化LDLを含むマクロファージは見られない。すなわち、表３に示したごとき、励起フィルター３６０nm受光フィルター４２０nmの場合に、コラーゲンの蛍光である青色を呈する冠動脈はコラーゲン繊維が豊富で脂質の沈着

も無く、安定した血管であることをしめす。図4のAは、通常の血管内視鏡でみたプラークである。励起フィルター360nm、受光フィルター420nmでBのごとく黄色を呈していた。組織学的には、コラーゲン繊維はほとんど存在せず(C)、脂質の沈着(Dの赤い部分)と石灰の沈着(Dの黒い部分)があり、酸化LDLを含むマクロファージが数多く見られた(E)。表3に示したごとく、黄色を呈する病変では、コラーゲンが消失し脂質が沈着し不安定であることが明らかとなった。励起フィルター470nm、受光フィルター515nmで取得した場合、緑色の場合コラーゲン繊維が豊富であり安定であり、黄色の場合にはコラーゲン繊維が減少ないしは消失しており、酸化LDLを含有するマクロファージが見られ、不安定と判断された。

【0018】

10

【表3】

本発明装置でとらえたヒト冠動脈の自家蛍光像と組織学的変化との関係

1) 励起フィルター360nm, 受光フィルター420nm

カラー蛍光像の色調	組織学的変化			
	コラーゲン繊維	脂質	石灰	マクロファージ
青色	あり	なし	なし	なし
緑色	あり	あり	なし	なし
黄色	なし	あり	なし	あり
光る白色斑点			あり	

20

2) 励起フィルター470nm, 受光フィルター515nm

カラー蛍光像の色調	組織学的変化			
	コラーゲン繊維	脂質	石灰	マクロファージ
緑色	あり	なし	なし	なし
黄色	あり	あり	なし	あり
自家蛍光	なし	あり	なし	あり
光る黄色斑状			あり	

30

【0019】

(b) 本発明装置によるヒト冠動脈プラークに存在する酸化LDLの検出

ヒト冠動脈プラークを構成している主な物質が、表4及び5に示したごとく、色素により励起され特有の色調の蛍光をしめすことを、本発明者は見出している。すなわち、エバンスブルー、ニールブルー、トリパンブルーの3色素を用いることにより、それぞれの物質が識別できる。

【0020】

40

【表 4】

ヒト冠動脈プラークを構成する主な物質の色素による励起蛍光の色調

(励起フィルター360nm, 受光フィルター420nmの場合)

	エバンスブルー	ナイルブルー	トリパンプルー
酸化LDL	堇色	なし	堇色
LDL	なし	橙色	堇色
VLDL	なし	なし	堇色
HDL	赤色	なし	赤色
コラーゲンIII, IV	青色	なし	なし
ベーターカロチン	橙色	なし	橙色
燐酸カルシウム	空色	なし	空色

10

【0021】

【表 5】

ヒト冠動脈プラークを構成する主な物質の色素による励起蛍光の色調

(励起フィルター470nm, 受光フィルター 515nmの場合)

	エバンスブルー	ナイルブルー	トリパンプルー
酸化LDL	褐色	金色	橙色
LDL	赤色	橙色	橙色
VLDL	赤色	緑色	赤色
HDL	赤色	緑色	赤色
コラーゲンIII, IV	緑色	なし	なし
ベーターカロチン	橙色	なし	橙色
燐酸カルシウム	黄色	なし	緑色

20

30

【0022】

そこで、本発明装置により、ヒト冠動脈の酸化LDLの検出が可能であることを確認した。

図5に摘出ヒト冠動脈内にエバンスブルーを注入し、励起フィルター470nm、受光フィルター515nmでとらえた蛍光像を示す。Aは、通常の血管内視鏡像であり、Bは励起フィルター470nm受光フィルター515nmでとらえた蛍光像であり黄色を呈している。すなわち、コラーゲンが欠如していることを示す。Cはエバンスブルーを投与したものであり、褐色部位が見られる。すなわち、色調から酸化LDLである。

【図面の簡単な説明】

40

【0023】

【図1】蛍光像取得用血管内視鏡の斜視図である。

【図2】蛍光像取得用血管内視鏡の側断面図である。

【図3】従来の血管内視鏡装置及び本発明内視鏡装置による正常の冠動脈像である。

【図4】従来の血管内視鏡装置及び本発明内視鏡装置による正常のプラーク像である。

【図5】本発明内視鏡装置によるエバンス-ブルー投与後の冠動脈内の蛍光像である。

【符号の説明】

【0024】

1 水銀キセノンランプ

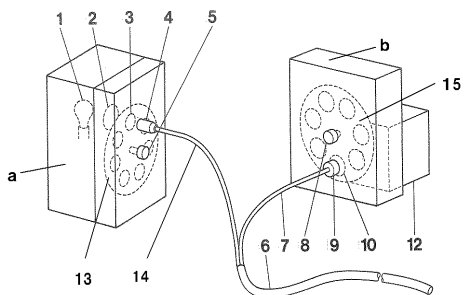
2 集光レンズ

50

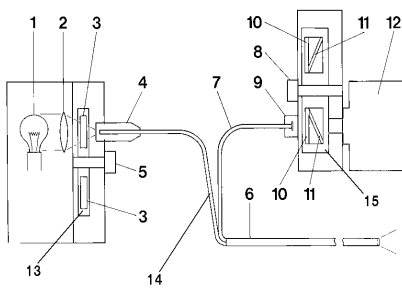
- 3 励起フィルター
- 4 石英ファイバー接続部
- 5 励起フィルター変換用ツマミ
- 6 ファイバースコープ
- 7 イメージガイド部
- 8 受像フィルターを変換するツマミ
- 9 送像回路接続部
- 10 受光フィルター
- 11 反射板
- 12 高感度デジタルカメラ
- 13 フィルター板
- 14 ライトガイド部
- 15 フィルター板
- a 励起装置
- b 受像装置

10

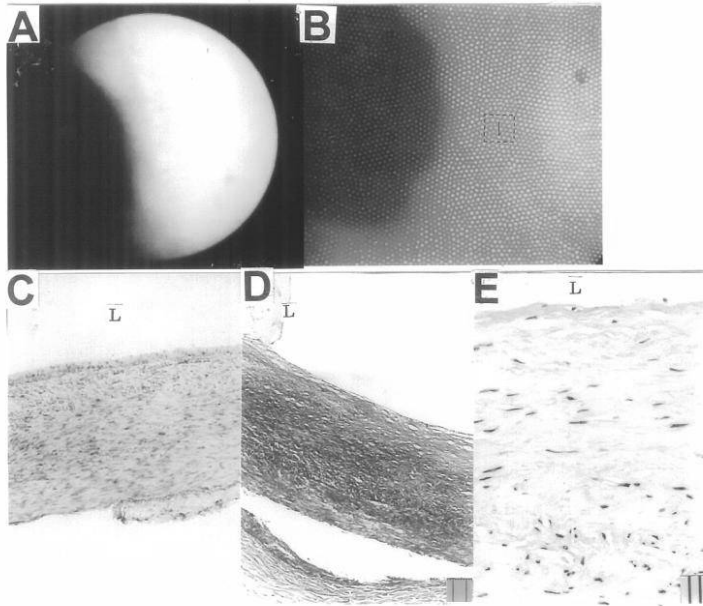
【図 1】



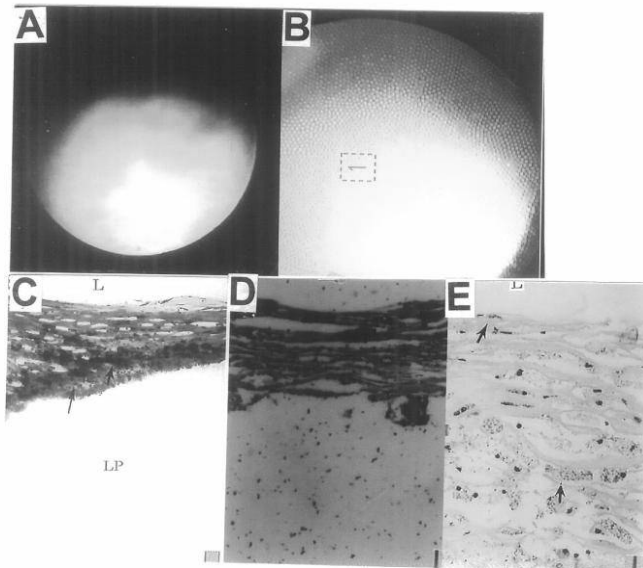
【図 2】



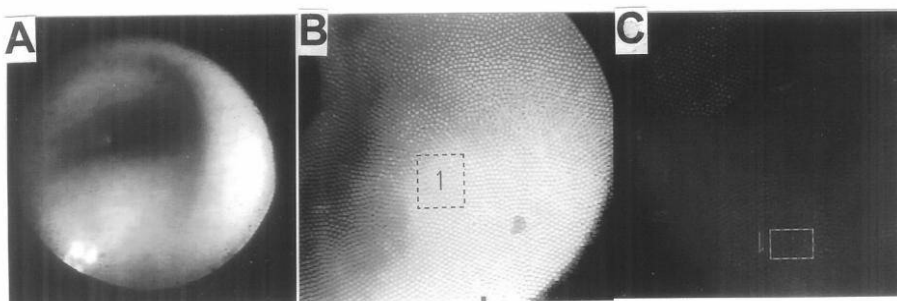
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(74)代理人 100089048

弁理士 浅野 康隆

(74)代理人 100101317

弁理士 的場 ひろみ

(72)発明者 内田 康美

千葉県船橋市習志野台 2 - 3 0 - 1 7

(72)発明者 内田 晴子

千葉県船橋市習志野台 2 - 3 0 - 1 7

F ターム(参考) 4C061 AA22 CC07 MM03 QQ04 RR18 WW17

专利名称(译)	用于荧光图像采集的血管内窥镜设备		
公开(公告)号	JP2006081619A	公开(公告)日	2006-03-30
申请号	JP2004267281	申请日	2004-09-14
[标]申请(专利权)人(译)	内田 康美		
申请(专利权)人(译)	内田 康美		
[标]发明人	内田康美 内田晴子		
发明人	内田 康美 内田 晴子		
IPC分类号	A61B1/00		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/07.735 A61B1/313.510		
F-TERM分类号	4C061/AA22 4C061/CC07 4C061/MM03 4C061/QQ04 4C061/RR18 4C061/WW17 4C161/AA22 4C161/CC07 4C161/MM03 4C161/QQ04 4C161/RR18 4C161/WW17		
代理人(译)	村田正树		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供一种荧光图像获取血管内窥镜设备，用于捕获存在于血管壁上的物质作为彩色荧光图像。 种类代码：A1通过向血管中照射激发光而从血管内物质发出的荧光，该荧光具有引导导管，该引导导管具有插入到血管中的纤维镜，用于激发荧光的激发装置以及用于接收荧光图像的图像接收装置。 是用于将水银氙气灯光源作为二维图像进行观察的血管内窥镜装置，导光部的纤维数为100~200，导光部的纤维数为7000~9000的石英纤维范围，一种荧光图像采集血管内窥镜设备，包括：旋转激发滤光器，光接收滤光器和用于将荧光捕获为二维彩色图像的高灵敏度数字照相机。 [选型图]图1

