

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公表特許公報(A) (11)特許出願公表番号

特表2002 - 535645

(P2002 - 535645A)

(43)公表日 平成14年10月22日(2002.10.22)

(51) Int. Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
G 0 1 N 21/21		G 0 1 N 21/21	Z 2 G 0 5 9
A 6 1 B 10/00		A 6 1 B 10/00	E 2 H 0 4 0
G 0 1 N 21/27		G 0 1 N 21/27	Z
G 0 2 B 23/26		G 0 2 B 23/26	B
			C

審査請求 未請求 予備審査請求(全 68数)

(21)出願番号 特願2000 - 595125(P2000 - 595125)

(86)(22)出願日 平成12年1月25日(2000.1.25)

(85)翻訳文提出日 平成13年7月25日(2001.7.25)

(86)国際出願番号 PCT/US00/01764

(87)国際公開番号 W000/43750

(87)国際公開日 平成12年7月27日(2000.7.27)

(31)優先権主張番号 60/117,221

(32)優先日 平成11年1月25日(1999.1.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 ニュートン・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01801ウオバーン・ウエストカミングズパーク800・スイート4850

(72)発明者 フルガム, ステーブン・エフ  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01945 - 1250マーブルヘッド・ドリフトウッドロード9

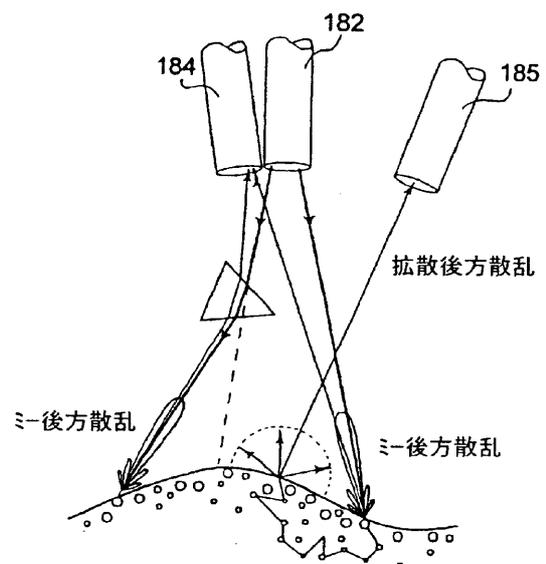
(74)代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 偏光を使用する組織の画像形成

(57)【要約】

本発明は、組織形成異常を検出する目的で細胞核寸法分布を決定するために上皮組織からの直接の後方散乱光の差動的検出に関する。表面組織から直接後方散乱された光は偏波又は、角度分布又は、それら両者により下にある組織からの後方散乱された光から区別される。点測定の実施例と画像形成の実施例の両者が提示される。光の配送及び収集用の光学的システムは内視鏡的及び光ファイバー的システムを含む。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 関心のある領域を画像形成する方法に於いて、  
関心のある領域から偏光を検出する過程と、そして  
該関心のある領域の画像を形成する過程とを具備することを特徴とする関心のある領域を画像形成する方法。

【請求項2】 請求項1の方法が更に、空間フィルターを用いて該関心のある領域から光を収集する過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項3】 請求項1の方法が更に、第1検出器を用いて第1画像をそして第2検出器を用いて第2画像を検出する過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項4】 請求項1の方法が更に、関心のある領域からの光を第1光学的通路と第2光学的通路に沿うよう分離する光学的システムを提供する過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項5】 請求項1の方法が更に、第1偏光成分と第2偏光成分とを検出する過程と該関心のある領域の画像を提供するために該検出された成分を処理する過程とを具備することを特徴とする方法。

【請求項6】 異常な組織を検出するシステムに於いて、  
組織に光を向ける光源と、  
該組織の画像を形成するために該組織からの偏光を検出する検出器システムとを具備することを特徴とする異常な組織を検出するためのシステム。

【請求項7】 請求項6のシステムに於いて、該検出器システムが第1検出器と第2検出器とを具備することを特徴とするシステム。

【請求項8】 請求項7のシステムが更に、第1偏光成分を第1の光学的通路に沿うよう向かわせ、第2偏光成分を第2光学的通路に沿うよう向かわせる光学的システムを具備することを特徴とするシステム。

【請求項9】 請求項6のシステムが更に、光学軸に沿う後方散乱された光を、該光学軸を離れた角度範囲内に後方散乱された光から分離する空間的フィルターを具備することを特徴とするシステム。

【請求項10】 請求項6のシステムが更に、該組織内の細胞の寸法を決定

するデータプロセサーを具備することを特徴とするシステム。

【請求項11】 請求項6のシステムが更に、上皮形成異常を画像形成するデータプロセサーを具備することを特徴とするシステム。

【請求項12】 請求項6のシステムに於いて、該光源がブロードバンド光源とフィルターホイールとを備えることを特徴とするシステム。

【請求項13】 請求項6のシステムに於いて、該光源と検出器システムとが内視鏡で組織と光学的に結合されていることを特徴とするシステム。

【請求項14】 請求項6のシステムが更に、光源からの光を該組織へ結合する光ファイバープローブを具備することを特徴とするシステム。

【請求項15】 請求項14のシステムが更に、配送ファイバーと該配送ファイバーと異なる角度で延びる収集ファイバーとを備えることを特徴とするシステム。

【請求項16】 請求項15のシステムが更に、該配送及び該収集ファイバーと異なる角度で延びる第2収集ファイバーを備えることを特徴とするシステム。

【請求項17】 請求項6のシステムが更に、異常組織の第3の画像を提供するために第2画像から第1画像を引き算するデータプロセサーを備えることを特徴とするシステム。

【請求項18】 異常組織を検出するシステムに於いて、  
組織を照明する光源と、  
複数の角度で組織から光を収集し、  
該複数の角度で収集された光から組織細胞の寸法を決定する光学的システムとを具備することを特徴とする異常組織を検出するためのシステム。

【請求項19】 請求項18のシステムが更に、組織細胞が形成異常であるかどうかを決定するアナライザーと、該異なる角度で後方散乱される光を検出する検出器システムと、後方散乱される光と組織蛍光とを収集する光ファイバースystemとを具備することを特徴とするシステム。

【請求項20】 形成異常を画像形成する方法に於いて、  
光を組織上に向ける過程と、

種々の角度で関心のある領域から戻る後方散乱される光を検出する過程と、  
上皮形成異常を含む領域を示す該組織の画像を形成する過程とを具備すること  
を特徴とする形成異常を画像形成する方法。

【請求項21】 請求項20の方法が更に、各々が実質的に異なる波長の光  
での照明により得られる、複数の組織画像を取得する過程を具備していることを  
特徴とする方法。

【請求項22】 請求項20の方法が更に、画像形成された領域内の組織細  
胞の寸法を、異なる照明波長で得られた画像により決定する過程を具備すること  
を特徴とする方法。

【請求項23】 請求項20の方法が更に、該組織上に制限された角度の発  
散を有する照明光を向ける過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項24】 請求項20の方法が更に、局部照明方向から180度に近  
い制限された角度内に後方散乱された光と、該局部照明方向に対し比較的大きい  
角度で拡散後方散乱された光と、を用いて該組織の別々に画像形成することを可  
能にするために該後方散乱された光を空間的にフィルターする過程を具備する特  
徴とする方法。

【請求項25】 請求項20の方法が更に、該局部照明方向から180度に  
近い角度で該上皮組織の表面近くから直接後方散乱された光で主として得られる  
画像を作るために請求項5の空間フィルターにより取得される2つの画像を数学  
的に組み合わせる過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項26】 請求項20の方法が更に、該組織上に偏波された照明光を  
向ける過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項27】 請求項20の方法が更に、該照明偏波軸に平行に及び該照  
明偏波軸に直角に、偏波された後方散乱光を用いて該組織の別々の画像を形成す  
る過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項28】 請求項20の方法が更に、該照明偏波軸に対し平行に偏波  
された直接後方散乱光で主として得られる単一画像を作るために直角偏波の光で  
形成された2つの画像を数学的に組み合わせる過程を具備することを特徴とする  
方法。

【請求項29】 請求項20の方法が更に、該照明方向から180度に近い角度でそして該照明光の偏波に平行な偏波を有して該組織から直接後方散乱される光で主として得られる該組織の単一画像を作るために、数学的に組み合わせられる偏波及び後方散乱角度の両者により区別される後方散乱光、を用いて形成される該組織の別々な画像を形成する過程を具備することを特徴とする方法。

【請求項30】 上皮組織の形成異常を検出する方法に於いて、  
ブロードバンドの、非偏光を光ファイバーと光学的素子とを通して該組織上に向ける過程と、

照明方向に対する受け入れ角度内で、300nmから1200nmの波長を含む複数の波長バンド内で、該光学素子を通して、該組織から直接後方散乱される光を検出する過程と、

該照明された組織が正常か又は上皮形成異常を含むかを決定する過程とを具備することを特徴とする上皮組織形成異常を検出する方法。

【請求項31】 組織の表面層からの直接後方散乱される光を測定する光ファイバースプロブに於いて、

ブロードバンドの光源に結合された照明ファイバーを具備しており、該ファイバーは光学的素子を通して該上皮組織上に光を配送しており、該プロブは又、

検出光ファイバーに入る拡散後方散乱される光の部分を該検出ファイバーに到達する直接後方散乱される光の部分に対し減じるための、該照明ファイバーと該組織との間の光学的素子と、

主として直接後方散乱される光を検出システムへ運ぶ検出ファイバーとを具備しており、

該検出システムは複数の波長で該組織へ向けられた光の量に対し複数の波長で後方散乱される光の量を決定するようにしてあることを特徴とする組織の表面層からの直接後方散乱される光を測定する光ファイバースプロブ。

【請求項32】 請求項31のプロブに於いて、該照明ファイバーと該検出ファイバーとは同じであることを特徴とするプロブ。

【請求項33】 請求項31のプロブに於いて、該光学的素子は該組織表面で該プロブを出る照明光の発散を増大させることを特徴とするプロブ。

【請求項34】 請求項31のプローブに於いて、該光学的素子は該照明ファイバーから該組織に到達する光と該検出ファイバーにより収集される該後方散乱光との両者を偏波させることを特徴とするプローブ。

【請求項35】 請求項31のプローブに於いて、複数の検出ファイバーが使用されており、該検出ファイバーの幾つかは該組織表面での該照明軸に対し小さな角度で該組織から直接後方散乱される光を主として受けるよう位置付けされており、該検出ファイバーの幾つかは該照明軸に対しより大きな角度で後方散乱される光を受取るよう位置付けされており、該検出システムは該組織表面から直接後方散乱される光の量を各検出波長で決定するために後方散乱される成分を区別することを特徴とするプローブ。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【関連出願】**

本出願はその内容が引用によりここに組み入れられる1999年1月25日出願の米国仮出願第60/117,221号の特典(benefit)を請求する。

**【0002】****【発明の背景】**

癌の病変の90%より多くは器官の上皮に関する。結腸直腸(colorectal)、食道(esophageal)、膀胱(bladder)、頸管(cervical)及び喉頭(oral)癌の様な上皮癌の最も共通した形式の幾つかは形成異常(dysplasia)と呼ばれる、良く規定された、検出可能な前癌段階を有する。形成異常は規定された腫瘍遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子の突然変異のシーケンシャルな累積により特徴付けられる。もし検出されれば、該形成異常の病変の絶対多数は治る。上皮癌のこの前癌段階の検出と治療への臨床的努力は死亡率を減じることを示して来た。

**【0003】**

上皮形成異常の診断は、それが典型的にポリープの様な巨視的構造を形成せず、癌が展開した後でのみ視認可能になるのが通常であるために、困難な儘である。上皮形成異常を検出する標準的方法はランダムな生検と該着色した生検材料の病理学的検査に基づいている。しかしながら、ランダムな生検は高いサンプリング誤差を有する。多くの場合、形成異常に対する危険では該上皮表面の1%より少ししか検査されない。

**【0004】**

全ての種類の上皮形成異常は幾つかの共通の特性、すなわち細胞質比への核の増加、核高色素症、そして増加した数を伴う上皮細胞核の拡大そして上皮細胞の成層化、を有する。これらの良く特徴付けられた上皮変化にも拘わらず、分類することは、経験のある病理学者間でも、高い観察者間不一致で示される様に、難しい儘経過している。

**【0005】****【発明の概要】**

上皮の形成異常を検出する非侵襲性で、生体内の方法は上皮表面の監視と、人間の前期癌条件の病理学的診断を提供する。

#### 【0006】

光学的技術は、それらが非侵襲性で、組織除去を要せず、生体内で行えるので、ランダムな生検の置き換えとなるよう良く適合している。更に、それらは速く（実時間で適用出来る）、比較的高価でなく、微視的規模で作動出来て、かくして非常に小さな形成異常なサイトを見出せる。後者はランダムな生検では非常にミスされ易いものである。

#### 【0007】

本発明は、組織の様な濁った媒体の表面層内の散乱体（scatterer）に関する情報を提供するために偏光の光散乱分光検査法（light scattering spectroscopy）に関する。この過程は蛍光又は吸収スペクトルの特徴を利用する必要はなく、むしろ上皮層の様な表面組織の散乱特性を利用する。それは人間の上皮の大きな散乱体（細胞核）の特性を特徴付け出来て、人間の組織の経時的情報を提供し、生体内で人間器官の実時間の形成異常を診断する。

#### 【0008】

上皮組織の特徴を決定するための非偏光の光散乱分光検査法のアイデアは、その全内容が引用によりここに組み入れられる、1997年10月10日出願の米国出願第08/948、734号及び1998年10月9日出願の、米国に指定された国際出願第PCT/US98/21450号で説明されている。上皮での光散乱の主な中心は周囲細胞質のそれより高い屈折率を有するミトコンドリア及び核の様な細胞器官である。表面上皮細胞核からの後方散乱光は振動的波長（oscillatory wavelength）依存の成分を有する。この成分の周期性は核寸法と共に増大し、その振幅は該核の密度に関係付けられる。かくして、該振動的成分の振幅と周波数を解析することにより、上皮核の密度及び寸法分布が決定出来る。正常な核は特性直径（characteristic diameter） $l = 4 - 7 \mu m$ を有する。対照的に、形成異常核は20  $\mu m$ 程も大きくなり得る。核の寸法と密度は生物学的組織の新生物前癌性変化（neoplastic precancerous changes）の重要な指標である。生体内で実時間で核寸法分布を測定する能力は臨床医療で価値ある応用を有す

る。これは食道、結腸、膀胱、口腔、頸管、他の様な種々の人間器官での前癌性変化の診断を非侵襲性で、実時間に可能にする。

#### 【0009】

上皮は人体の器官の表面をカバーする。上皮の厚さは20  $\mu\text{m}$  (1つの細胞の層) から200 - 300  $\mu\text{m}$  (多数の細胞の層) に及ぶ。上皮の下に比較的アセラー結合的 (acellular connective) で、筋性の組織の層がある。形成異常は該上皮に限定されるので、該上皮と下にある組織とに付随する信号間を区別することが重要である。表面上皮核についての情報を担う後方散乱成分 (backscattered component) が粘膜組織 (mucosal tissue) から反射される光の中に存在する。しかしながら、それは普通は振幅が非常に小さく、下にある組織からの拡散散乱 (diffuse scattering) により形成される背景信号により容易にマスクされる。その成分を解析するためには該背景信号は除去されねばならない。該背景の一般的スペクトル的特徴をモデル化することにより該拡散的背景は除去出来る。しかしながら、実際の医療で該方策をより有用にし、生体内で、実時間で、そして種々の器官で形成異常を診断出来るようにするために、該散乱光の拡散的成分を除去する、顕著に除去するより強固な方法を開発することが必要である。

#### 【0010】

本発明は偏光分光検査法 (polarized light spectroscopy) を使用することにより上皮細胞の散乱的特徴を測定する方法を提供する。最初に偏波された光 (polarized light) は濁った媒体 (組織は濁った媒体の例である) を通過する間にその偏波性 (polarization) を失う。他方該後方散乱された光は1回の散乱の後に偏波性を保存している。かくして、該散乱光の非偏波成分を除去することにより、上皮細胞により散乱された光を区別することが出来る。該残留スペクトルは、該核の寸法分布とそれらの密度が決定出来るように、更に解析され得る。

#### 【0011】

本発明の好ましい実施例は組織の診断用に光ファイバーの光配送及び収集システムを含んでいる。該光ファイバーシステムはプローブハウジングの近位と遠位の端部に收容出来て、そこでは該遠位の端部は組織の生体内測定用に人体の種々の管腔 (lumen) 内へ挿入可能である。偏光子 (polarizer) が配送及び収集両フ

ファイバーの遠位の端部上で使用される。光の偏波性を保存する光ファイバーを用いると、該偏光子は該プローブの近位の端部に位置付けられる。3本のファイバーシステムでは、該プローブは中央の配送ファイバーと、組織から戻る光の2つの異なる偏波成分を収集する2本のオフセンター (off-center) 収集ファイバーを使用出来る。該偏光子は水晶、サファイヤ (sapphire) 又はカルサイト (calcite) の様な複屈折結晶材料とすることが出来る。該カルサイトは動作環境からシールされねばならない。

#### 【0012】

本発明のもう1つの好ましい実施例は形成異常を検出し画像形成するために偏光 (polarized light) を使用する画像形成システムを含んでいる。これらのシステムは組織サンプルを画像形成するか又は内視鏡システムを使用して内部器官の生体内画像形成を行うために使用出来る。

#### 【0013】

核寸法分布に関する望ましい情報を担う、上皮組織からの直接後方散乱信号 (direct backscatter signal) と、そして該寸法解析の前に除去されねばならない、拡散後方散乱信号 (diffuse backscatter signal) とは、該後方散乱光の偏波とその角度分布 (angular distribution) との両者により区別出来る。有用な光散乱診断の好ましい実施例は両方の区別特性を利用する。この様な診断は光ファイバープローブを使用した、点測定であるか又は、偏波の差別用の偏波感应性部品のみならず角度差別用にレンズ及び空間フィルターを使用する画像形成診断である。光ファイバーの点測定システムとビデオ画像形成システムとの両者の実施例が説明されるが、それらは生体内でそして実時間で形成異常組織の範囲を際立たせることが出来る。

#### 【0014】

増大した細胞核からの散乱光の波長依存性は光散乱分光検査法 (light scattering spectroscopy) を形成異常変化の検出に適用するための物理的基礎である。透明で、均質な球からの平面電磁波の散乱の理論は1908年にミー (Mie) により提供され、プロセスはミー散乱 (Mie scattering) として知られる。該理論は該散乱光の輝度 (intensity) と偏波 (polarization) とはそれで散乱され

る角度と共に変化することを示している。該輝度と偏波の分布は5つのパラメータで決定され、すなわち、該球径、該球の屈折率、該球が埋め込まれる該媒体の屈折率、該媒体内の入射光の波長そして入射光の偏波である。一般に、正常な核は水のそれ(1.33)に近い屈折率を有する媒体内の、5から7 $\mu\text{m}$ の直径と約1.42又は一般には1.40から1.45の範囲にある屈折率を有する球形で表され得る。形成異常の核は10 $\mu\text{m}$ 以上の直径を有する球と考慮出来る。

#### 【0015】

組織を通る光の多くの拡散は粒子からの光の散乱に支配され波長より小さい同質性にある。この散乱された輝度は該光の偏波面に直角な面内の全ての角度に対し均一である。偏波面内では、該散乱された輝度は前後方向に2つの等しいローブ(lobes)を形成し、偏波軸に直接沿って散乱される光はない。約1波長の直径を有する散乱サイトでは、全散乱輝度は前方向で強いピークになり、後方散乱輝度は非常に小さい。これらの比較的小さいサイトからの散乱が、該組織内でのより深くでの多数回散乱イベントの後で反対方向に該組織表面を出る散乱光より優勢である。この様な光は非常に広い(拡散)角度分布を有し、本質的に偏波を解消されている(depolarized)。組織の照明された範囲内の与えられた点で該組織を出る光は、その照明された範囲内の全ての入り口点から散乱された光の和であるから、個別散乱通路での偏波の異方性は全角度に亘り平均化される。

#### 【0016】

対照的に、形成以上の核の様な該波長に比して比較的大きな直径を有する散乱サイト(scattering site)は増加する直径と共に増加する後方散乱輝度(backscattered intensity)を示す。この後方散乱輝度は入射光の偏波を保持し、又、典型的に幅で5度より小さい角度分布を有して鋭くピークとなっている。又これらの後方散乱角度分布でのローブも照明波長の変化と共に方向と輝度とをシフトさせ、該散乱サイトの直径を決めるため使用される分光検査的徴候(spectroscopic signature)を引き起こす。絶対的な後方散乱輝度は前方散乱輝度より例え遙かに小さくても(典型的に、 $10^3$ の因数で小さい)、その狭い角度は、例え光学的アパーチャーが小さな立体角を張る時でも、それが光ファイバー又は画像形成システムにより効率よく収集出来ることを意味する。拡散的に後方散乱され

た光の収集効率は、同じ光学的アパーチャーでは、顕著に低い。典型的には、該拡散光の約0.1%のみが該組織から2-3mmに保持された単一光ファイバーにより収集される。適切に設計された光散乱分光検査プローブ(light scattering spectroscopy probe)では、かくして該後方散乱信号は該拡散散乱信号に等しいかそれより強く出来る。

【0017】

下記で説明する光ファイバー、点測定システム及びビデオ画像形成システムの詳細設計は、望ましい情報を運ぶ直接後方散乱光とその信号を薄める拡散後方散乱光との間の角度分布と偏波でのこれらの差を利用する。偏波又は角度又は両者に基づく、差動測定(differential measurement)を行うことにより、望ましい信号が背景から抽出され、上皮組織内の核寸法分布の解析を容易化する。最終診断器具は、予め要する人間に補助される解析の必要なしで生体内で、かつ、実時間で形成異常の上皮の範囲を検出しそして/又は画像形成し得る。

【0018】

【本発明の詳細説明】

本発明の前記及び他の目的、特徴及び利点は付属する図面で図解される、本発明の好ましい実施例の下記のより特定のな説明から明らかになるが、該図面では種々の図面を通して同じ参照文字が同じ部品を参照する。該図面は必ずしも尺度合わせされておらず、本発明の原理を図解することに力点が置かれている。

【0019】

上皮細胞(epithelial)の特性を決定するためには、後方散乱光(backscattered light)の測定されたスペクトルをモデル又は代表と相関させることが出来る。任意の寸法の球形物体による光散乱の問題の精密解を提供するミー(Mie)理論を用いると、該散乱体の寸法及び比屈折率(relative refractive indexes)が決定出来る。

【0020】

偏光の入射光に対して、直径dを有する球形粒子により散乱された光は該散乱

【0021】

【外1】

面に平行及び直角に偏波された成分を有する。 $\hat{s}_0$  方向に入射する平面偏波 (plane polarized wave) について、 $\hat{s}$  方向に散乱される光は、該散乱面に対し平

【0022】

行に (p) 及び直角に (s) 偏波された成分を有する。これらの成分の輝度 (intensities)  $I_p$  及び  $I_s$  は次の様に入射光の強さ  $I_p^{(0)}$  及び  $I_s^{(0)}$  と関係付けられる、

【0023】

【数1】

$$I_p(\hat{s}) = 4 \frac{|S_2(\hat{s}, \hat{s}_0)|^2}{K^2 d^2} I_p^{(0)}(\hat{s}_0) \quad (1)$$

$$I_s(\hat{s}) = 4 \frac{|S_1(\hat{s}, \hat{s}_0)|^2}{K^2 d^2} I_p^{(0)}(\hat{s}_0) \quad (2)$$

【0024】

ここで  $k$  は入射光の波数 (wavenumber)、 $S_1$  と  $S_2$  がミ-理論を用いて数値的に計算出来る散乱振幅 (scattering amplitudes)、そして  $s_1$  と  $s_2$  は入射及び散

【0025】

【外2】

乱光の伝播を規定する単位ベクトルである。散乱振幅は散乱角  $\vartheta = \cos^{-1}(\hat{s} \cdot \hat{s}_0)$  の関数であり、積分  $\int_0^\pi (|S_1(\vartheta)|^2 + |S_2(\vartheta)|^2) \sin \vartheta d\vartheta$  が全弾性散乱断面に等しくなるよう正規化される。

今輝度  $I_0$  の直線偏波された入射光が立体角  $\Delta \Omega_0$  に亘り分布され、散乱が立体角  $\Delta \Omega$  に亘り収集された実験を考える。入射光の偏波、 $\hat{\epsilon}_0$  は、散乱面 (すなわち  $\hat{s}$  と  $\hat{s}_0$  により形成される面) での、成分  $\hat{\epsilon}_p$  と、直角の成分  $\hat{\epsilon}_s$  に分解出来る。アナライザー (analyzers) により、我々は散乱光の輝度の2つの直交する成分、偏波  $\hat{\epsilon}_a$  を有する  $I_{\parallel}$  と直角偏波  $\hat{\epsilon}_b$  を有する  $I_{\perp}$  とを検出する。そこで散乱された輝度成分は下記により与えられる。

## 【0026】

## 【数2】

$$I_{\parallel} = \frac{2}{\pi k d^2} \int_{\Delta\Omega} d\hat{s} \int_{\Delta\Omega} d\hat{s}_0 I_0(\hat{s}_0) |S_2(\hat{s}_0, \hat{s}) \cos \varphi \cos \varphi_0 + S_1(\hat{s}_0, \hat{s}) \sin \varphi \sin \varphi_0|^2 \quad (3)$$

$$I_{\perp} = \frac{2}{\pi k d^2} \int_{\Delta\Omega} d\hat{s} \int_{\Delta\Omega} d\hat{s}_0 I_0(\hat{s}_0) |S_2(\hat{s}_0, \hat{s}) \cos \varphi \sin \varphi_0 - S_1(\hat{s}_0, \hat{s}) \sin \varphi \cos \varphi_0|^2 \quad (4)$$

## 【0027】

## 【外3】

もし入射光が完全にコリメートされていれば ( $\Delta\Omega_0 = 0$ )、直接後方に散乱される光は該入射光偏波に平行に偏波される。この場合我々はアナライザーの1つを入射偏波方向に平行に向けることが出来る ( $\hat{\varepsilon}_0 \approx \hat{\varepsilon}_a$ )。もし入射及び収集光の立体角が充分小さく概略等しいならば、 $I_{\parallel}$ と $I_{\perp}$ の両者が存在する。しかしながら、該アナライザーは ( $\hat{\varepsilon}_0 \approx \hat{\varepsilon}_a$ ) であるようになお位置付けされている。かくして、この場合該収集光はなお非常に偏波されており、 $I_{\parallel} \gg I_{\perp}$ である。この場合、残留輝度の表現、 $I_{\parallel} - I_{\perp}$ は次の様に簡単化され

## 【0028】

## 【数3】

$$I_{\parallel} - I_{\perp} \approx \frac{4I_0}{k d^2} \int_0^{\vartheta_0} \text{Re}(S_1^*(\vartheta) S_2(\vartheta)) \sin \vartheta d\vartheta \quad (5)$$

なおここで  $\vartheta_0 = \sqrt{\frac{\Delta\Omega}{2\pi}}$

## 【0029】

である。

## 【0030】

大きな散乱 ( $d \gg \lambda$ ) の薄い層が下にある組織の非常に濁った (turbid) 層

をカバーする上皮組織の様な散乱媒体の2つの層を考える。これらの層の各々は異なる種類の散乱を引き起こす。この2層システムは多くの人体組織の光学特性を表し、該第1層は上皮と、第2層は上皮の下の他の組織層と関連させられる。上部層は光学的に薄いのでそれは多数散乱 (multiple scattering) を可能にしない。入射直線偏光 (incident linearly polarized light) の小部分は該上部層内の粒子により後方散乱 (backscattered) させられる。残りの該信号は光学的に厚い第2層に貫入する。該第2層を通る光伝播は多数散乱によりランダム化される。この拡散光 (diffusive light) は、もし該第2層内で吸収されないならば、該表面に戻る。かくして、出現光 (emerging light) は2つの寄与 (contribution) を有し、該第1層の粒子により後方散乱された光からの1つ、 $I_{\parallel}$  と該第2層から拡散的に反射される相手方、 $I_{\perp}$  とである。 $I_{\parallel}$  は入射光の偏波に平

【0031】

【外4】

行である高度の直線偏波を有し、 $I_{\parallel}^b \gg I_{\perp}^b$  である。第2層内の多数散乱の結果として、拡散的に反射された光は減偏波され、 $I_{\perp}^d = I_{\parallel}^d$  である。従って、該出現光の残留輝度は  $-I_{\perp} = I_{\parallel}^b - I_{\perp}^b$  は上部層からの寄与により支配され、下の該組織からの吸収と散乱の両者から実質的に自由である。

表現(3) - (5) は  $I_{\parallel} - I_{\perp}$  を散乱振幅  $S_1$  と  $S_2$  に関係付ける。該振幅は

【0032】

散乱される光の波長  $\lambda = 2\pi/k$ 、散乱寸法  $d$  そして周囲媒体の屈折率に対するその屈折率の比、比屈折率  $n$  に依存する。従って、残留輝度のスペクトラムは散乱体の寸法 (scatterer's size) と比屈折率で変化する。かくして、該散乱体の寸法と屈折率は該残留輝度スペクトルに対し式(3) - (5) を使う該ミー理論の表現を当てはめることにより見出せる。

【0033】

体内で切除された組織サンプルを測定するシステム10が図1で図解されている。このシステム10はコリメートされた偏光を組織12に配送し後方散乱された光の2つの直交偏波 (orthogonal polarizations) に分離する。これら2つの

成分の差は該上皮層のみの中で散乱された光についての情報を提供する。直線偏光はランダムな媒体を通過する間に円偏光 (circularly polarized light) より早く減偏波 (depolarized) されるので、直線偏波が使用された。該システムはブロードバンドソース (broadband source) 14 {コネチカット州、ストラトフォード市、オリエルインスツルメント社、250Wタングステンランプ、モデル66181 (250W tungsten lamp, Model 66181, Oriel Instruments, Inc., Stratford, CT) } から光を供給するがそれはコリメートされ次いでファイバー16, レンズ18そしてアパーチャー20を使用して該サンプル上に小さな立体角を有して再焦点合わせされる。ブロードバンド偏光子 (polarizer) 22は該ビームを、それがビームスプリッター (beam splitter) 24を通り散乱媒体の表面に配送される前に、直線偏波させる。該光ビームは、正反射を避けるために、法線に対し  $-15^\circ$  の角度を有して該サンプルの表面を叩く。該ビームの直径は2mmである。該反射光はアパーチャー26とミラー28を用いて狭い円錐 ( $-0.015$  ラジアン) に集められ、2つの偏波、すなわち初期偏波に対する平行

【0034】

【外5】

$I_{\parallel}$  及び直交  $I_{\perp}$  へとブロードバンド偏波ビームスプリッター立方体 (broadband

【0035】

d polarization beam splitter cube) 28により分離されるが、該立方体は我々のアナライザー {メレスグリオット社 (Melles Griot, Inc.) } として作用する。このアナライザーからの出力はレンズ30と200  $\mu\text{m}$  光ファイバー32, 34 (オーシャン옵チックス社、ドウネデイン市、フロリダ州) を通して多チャンネル分光計 {フロリダ州、ドウネデイン市、オーシャン옵チックス社、4連分光計、モデルSQ200 (quadruple spectroscope, Model SQ200, Ocean Optics, Inc., Dunedin, FL) } 36の2つのチャンネル内へ配送される。これは両成分のスペクトルが300nmから1200nmの範囲で又はオプションでは400nmから900nmの範囲で同時に測定されるようにする。

【0036】

該ビームは完全には同一直線上になく、これは、それらが該偏光子及びアナライザー立方体を通過する時少量の歪みを引き起こす。更に、該ビームスプリッターはsとpの偏波に異なる反射率を有する。波長の不均一性を修正するためそして該2チャンネル内での信号を校正するための標準として拡散性反射白色面

【0037】

【外6】

(diffusely reflective white surface) が使用される。  $I_{\perp}(\lambda)$  と  $I_{\parallel}(\lambda)$  が対応する背景スペクトルに対し各々正規化されたものであり、  $I_{\perp}^B(\lambda)$  と  $I_{\parallel}^B(\lambda)$  が対応する背景スペクトルに対し各々正規化されたものであり、  $I_{\perp}^B(\lambda)$  と  $I_{\parallel}^B(\lambda)$  が白色拡散面を用いて取られた。これは該光源の中のスペク

【0038】

トルの不均一性を除去する。かくして、実験は実際に正規化残留輝度、  $I$  を測定した、

【0039】

【数4】

$$\Delta I = \frac{I_{\parallel}}{I_{\parallel}^B} - \frac{I_{\perp}}{I_{\perp}^B} \quad (5)$$

【0040】

動作パラメーターを決定するために簡単な1及び2層のシステムで測定が行われた。1層システムは、脱イオン水、グリコール、又はグリセロールに埋め込まれた  $0.5 \mu\text{m}$  から  $1.0 \mu\text{m}$  の範囲の種々の寸法のポリスチレンのビーズ {ポリサイエンス社 (Polyscience, Inc.)} を含んでいた。これらの層の厚さは該光学的厚さ  $d$  が  $0.1$  から  $5$  に及ぶように変えられた ( $d = 1$  を有する媒体を通り伝播する光子は平均して1散乱イベントを受ける)。細胞核を表すために大きな寸法  $4 - 10 \mu\text{m}$  のビーズが使用された。水中のポリスチレンビーズの比屈折率は約  $1.2$  (絶対屈折率は約  $n = 1.59$ ) であり、 $1.03$  から  $1.1$  の範囲にある細胞質 (cytoplasm) に対する細胞核のそれより実質的に高いので、該

ビーズの比屈折率を減じて、従って、生物学的条件をより良く近似するためにグリコール ( $n_a = 1.45$ ) 及びグリセロール ( $n_a = 1.48$ ) が水の代わりに使用された。

【0041】

該1層の測定では、入来する光と同じ偏波状態を有する後方散乱光の成分

【0042】

【外7】

( $I_{\parallel}$ で示す) は入来する光の偏波に直交する偏波を有する成分 ( $I_{\perp}$ で示す)

【0043】

より凡そ100倍大きい。これは大きな球形粒子からの1回の散乱は偏波を保存することを確立する。

【0044】

2つの層のモデルを用いた測定では、第1層は水、グリコール又はグリセロール内に埋め込まれたポリスチレンビーズから成り、1層測定に於ける様に用意された。該第2層は、第2層の散乱特性を提供する硫酸バリウム粉末の溶液を有するゲルと人間の血液を備えた。該血液のヘモグロビン含有量が該モデルの吸収特性を提供した。この物理的モデルは上皮と下にある組織とをシミュレートした。硫酸バリウム粉末と血液の濃度、散乱と吸収の調節は生物学的組織のそれらと同様になされたが、それは光学的スペクトル領域ではヘモグロビンは主な吸収体であると知られているからである。

【0045】

【外8】

図2Aと2Bは2層システムから反射された光の平行  $I_{\parallel}$  及び直交  $I_{\perp}$  偏波成

【0046】

分のスペクトルを示す。この測定で該第1層はグリコール内に埋め込まれたビーズを含んでいる。該ビーズは平均直径  $4.56 \mu\text{m}$  を有する。それらの寸法の標準偏差は  $0.03 \mu\text{m}$  であった。該第1層の光学的厚さは  $-0.8$  であった。

該第2層は光学的に厚く、その散乱及び吸収特性は生物学的組織のそれらと比肩

【0047】

【外9】

し得る。I<sub>1</sub>のスペクトルは特性ヘモグロビン吸収バンド (characteristic hem

【0048】

oglobin absorption) により支配される。同時に、第1層内4.56 μmビーズにより散乱された光の特性スペクトルの特徴、すなわちアペラントリップル構

【0049】

【外10】

造 (apparent ripple structure) 、そして第2層のヘモグロビン吸収が I<sub>2</sub>の

【0050】

スペクトルで見られる。

【0051】

残留スペクトル Iは図3Aに示されている。ヘモグロビン吸収の特徴は見られず、該第2層から来る拡散性の背景は完全に除去された。球からの散乱のリップル構造特性は明らかである。図3Bで示されたμmと対応する $d = 4.56 \mu\text{m}$ 、 $d = 0.03 \mu\text{m}$ そして $n = 1.035$ を有する散乱体についてのミー理論表現との比較は高度の精度を示す。何れかの使用媒体に埋め込まれた他のビーズ寸法での測定で得られた残留スペクトルは測定可能な拡散性背景成分を有せず、ミー理論との一致を示す。図3Bは該理論と9.5 μmビーズでの測定との間の一致を示す。

【0052】

同様に、グリセロール及びグリコール内の5.7 μm及び8.9 μmについての測定の結果をそれぞれ図3Cおよび3Dに示す。ミー理論はこの場合の測定値にも同様に対応する。該比屈折率がより小さくなると高周波リップル構造は減少する。低周波振動は明らかに留まっている。測定は該機器が0.05の様な少ない光学的厚さのビーズ溶液からも信号を検出出来ることを示した。該スペクトル

で見られる小さな不一致は使用光学素子の波長依存性に対する機器の不完全な校正から来ている。ビームは完全には同一線上になく、そのため該ビームが該偏光子と該アナライザー素子を通過時該2つのチャンネルからの偏波信号に幾らかの不完全さが起こる。更に、使用ビームスプリッターはs及びp偏波ビームに対し異なる反射率を有する。しかしながら、唯白色標準を使用して、該2つのチャンネルの信号は何れの波長不均一性についても修正され、更に信号の校正用に使用された。

#### 【0053】

細胞分子膜 (cell monolayers) を用いた測定が行われ、その結果が図4-6と連携して説明されている。分子膜の下の硫酸バリウム粉末溶液と人間血液を含むゲル層が下にある組織を表すため使用される。硫酸バリウムと血液の濃度は生物学的組織の光学的特性とマッチするよう調節された。3つの種類の細胞、すなわち正常な腸内細胞、T84癌性結腸細胞、そして線維母細胞が測定された。該測定はビーズを用いた測定と同様であった。しかしながら、細胞の核は、リップル構造を実質的に除くより大きい寸法の分布のみならずビーズのそれより小さい比屈折率を有していた。ミー理論への観察残留スペクトルの適合が行われた。適合過程での3つのパラメーターは核の平均寸法、寸法の標準偏差 (寸法のガウス分布が仮定された)、そして比屈折率である。

#### 【0054】

正常腸内細胞では、 $d = 5.0 \mu\text{m}$ 、 $d = 0.5 \mu\text{m}$ 、そして $n = 1.045$  (図4) を使用して最良の適合が得られた。線維母細胞では、 $d = 7.0 \mu\text{m}$ 、 $d = 1.0 \mu\text{m}$ そして $n = 1.051$ が得られた。T84結腸癌細胞では対応する値は $d = 9.8 \mu\text{m}$ 、 $d = 1.5 \mu\text{m}$ 、そして $n = 1.04$  (図5)。

#### 【0055】

これらの結果をチェックするため、細胞核の平均寸法分布が光顕微鏡検査法を使用して測定された。寸法とそれらの標準偏差はミー理論のパラメーターと一致した。正常T84細胞で得られた寸法分布を示すヒストグラムが図6で示される。平均寸法の精度は $0.1 \mu\text{m}$ であると見積もられ、そして $n$ の精度は $0.001$ と見積もられた。癌性細胞で得られた $n$ のより大きい値は注目すべきであり、

それは着色組織部分の従来の組織病理学で観察された癌細胞核の過色素性 (hyperchromaticity) と一致している。

【0056】

もし該核の平均寸法  $d$ 、寸法の標準偏差  $d$ 、そして比屈折率  $n$  が変わるならば、該後方散乱信号はミー理論により説明出来る。ミー理論では、 $d$  と  $n$  への依存は必ずしも  $(n-1)d$  積としては来ないことは注意すべきである。かくして、該残留スペクトルは  $d$  と  $n$  を同時に抽出するのに十分な情報を有する。

【0057】

分子膜での寸法分布が顕微鏡検査法と比較され、細胞の全ての3つの線で良く一致した。寸法精度と標準偏差エクストラクション (standard deviation extraction) は約  $0.1 \mu\text{m}$  であり、それは該方法を同じ器官の癌性 & 非癌性の細胞を含む、種々の細胞の種類の核を区別する面で有用にする。

【0058】

細胞核の拡大と該核の屈折率の変化とを検出する能力 { 該核内のDNA (DNA) 及びたんぱく質の量と関係付け得る } は臨床医療で価値ある応用を有する。

【0059】

組織診断の方法は、光が該組織の表面上の点に配送され、組織の表面上のそれらの点の各々で収集され解析される診断デバイスでも又実施出来る。生体内のシステムでは、光を配送し収集するために光ファイバーが使用される。光ファイバースコープが内視鏡生検チャンネル又は何等かの同様なデバイス内で挿入出来る (研究される過程及び器官のタイプにより左右されるが)。偏光子及びアナライザーは該配送及び収集ファイバーの前部内のプローブの先端に置かれる。このような器具は実時間で生体内の前癌性変化を検出するためにルーチンの内視鏡過程中に使用出来る。

【0060】

この様なプローブシステム40が図7に一般的に示されている。このシステム40はブロードバンド光源42を含むがそれはプローブ50を通して延びる配送ファイバー44と光学的に結合されている。図7に略図的に示す様に、プローブ

50は内視鏡内48内のチャンネルを通して挿入されるが、しかしながら該プローブ50は分離して使用されるように作ることも出来る。下記に説明される好ましい実施例では、光源からの光はプローブ50の遠位の端部で偏光子を通して導かれる。しかしながら、偏波面保存光ファイバー (polarization preserving optical fibers) を使用するもう1つの実施例では、該ファイバーを通して偏光46を導くために偏光子26がプローブファイバー44の近位端部に使用される。同様に、収集ファイバー65, 67の近位の端部は、選択された偏波成分を多数チャンネルファイバー分光計54内へ伝送するために、それぞれ偏波素子64, 66を使用する。次いで該データはコンピュータ56により処理され、コンピュータ56で記憶され、コンピュータメモリー内に記憶されそして必要によりディスプレイ60上に表示される。

#### 【0061】

該プローブシステムは図8A及び8Bで見られる様に偏光子を組み込む遠位の端部を有する光ファイバープローブを備えることが出来る。

#### 【0062】

図8A及び8Bは生体内診断用の偏光の使用のためのプローブ100の遠位の端部を示す。図8Aは3つの部分、すなわち内部配送ファイバーと異なる偏波成分を収集する2セットの収集ファイバー150と152、に分けられた光ファイバーデバイスを示す。図8Bの断面は光を組織140上へ配送するファイバー156を示す。それらは図8Bの断面図でも見られる偏光子120を通過せねばならない。偏波素子 (polarizing element) は少なくとも2つの部分又は素子122, 126に分けられる。光ファイバー152は該組織表面から戻るよう反射される光を収集するよう配置されている。

#### 【0063】

後方散乱された光は、該入射光に対し平行と直角の成分に対応する、2つの偏波成分を有する。該2つは2つの断面されたリング素子122, 126により示される2つの異なる複屈折アナライザーにより区別される。第1素子122は該平行な成分を通過可能とする一方第2素子126は直角な成分を可能にする。素子122の部分はファイバー156を出る光を偏波させる。該ファイバーは非常

に小さい角度上で光を収集するために低い開口数を有するので、該ファイバー端と組織表面140に開いたアパーチャー表面142との間の距離136を延ばす必要がある。それは5mm程長く出来る。偽りの内部反射を避けるためにガラスブロック130は屈折率 $n_1$ を有する遮蔽132のそれより低い屈折率 $n_2$ を有するよう示されている。該遮蔽132は、境界を叩く光が外へ屈折して次いで該遮蔽132の外壁上の吸収コーティングにより吸収されるように、吸収成分を有するコートをされる。ガラス素子130は組織表面からのスペクトルの反射を避けるためにベベルを付けられるがそれはそれが後方散乱の相対信号強さを増加すると説明されているからである。該2つの直交する偏波を有する光は分離され検出と解析用に2つの分光計チャンネルに結合される。

#### 【0064】

光ファイバープローブ160のもう1つの好ましい実施例が図9A-9Cに図解されている。この実施例では、配送156と収集162のファイバーは柔軟なチューブ164内に收容され該チューブは遠位の環状ハウジング166に取付られる。ハウジング166はファイバーリテーナー106と、カルサイト (calcite)、水晶又はサファイヤの様な複屈折結晶とすることが出来る偏光子168とを含んでいる。配送ファイバー156は光源42からの光を偏光子168に配送するが、該偏光子は普通の光線170をアパーチャー175と窓178を通して配送する。アパーチャー175を通して戻る光は普通の成分170と特別の成分172を有する。直角な成分はファイバー162により収集され、平行な成分はファイバー161により収集される。該配送ファイバー156は該結晶168の光軸176に沿って位置付けられている。ファイバー161と156は吸収プレート174のアパーチャー175に沿うよう整合されている。

#### 【0065】

この解析の改良された方法は後方散乱された光の差動測定 (differential measurement) を実行することを含んでいる。後方のミー散乱は拡散散乱 (diffuse scatter) から角度と偏波との両方により区別される事実を利用する。この実施例では、光ファイバープローブは1つの偏波フィルターを用いて2つの角度で該後方散乱された光を測定する。該測定された2つのスペクトルを引き算すること

により該測定のスN比 (signal to noise ratio) が向上しパラメーター適合を行う必要が除かれる。

#### 【0066】

最初には、元の反射率測定技術は全ての点の測定用のスペクトルを要したので、画像形成デバイスは非実用的であると思われた。しかしながら、異なる偏波及び角度成分を検出する個別波長で複数画像を発生するシステムを使用すれば画像形成用の偏光利用が提供出来る。

#### 【0067】

このような画像形成システムの特徴は狭い波長バンド内で組織の2つの画像を取れる光学システムを含んでおり、該光学システムは該反射光の後方散乱角度と該反射光の偏波の間を区別する。これは差動測定を達成する。次いでこれらの差動画像は、正常細胞核に比して拡大された細胞核を有する組織の範囲を際立たせる最終画像を達成するに必要なだけ多くの種々の波長で獲得される。

#### 【0068】

角度と偏波の関数としての球形粒子による光の散乱はミー理論により良く説明された。細胞核から散乱された大抵の入射光は一般に前方へ続く。しかしながら、小さな部分は狭い角度円錐内で後方散乱され、入射光と同じ偏波を有する。一般に、大きい粒子から散乱された光は、より小さな核から散乱された光より強力なピークを後方に有しており、その強力さは光の波長に比した該細胞核の直径に振動型の依存性を有する。波長の関数としてのこの後方散乱光の解析は上記に説明した様に散乱粒子の密度と直径との分布を提供する。しかしながら、他の種類の散乱光はこの後方散乱光を薄め、該解析をより難しくする。多くの繰り返し散乱イベントの後、前方散乱光も、広い{拡散部(diffuser)}角度分布を伴い一般に後方に該組織を出る。説明された画像形成システムに於ける様に、組織の大きな面積が偏光で照明される時は、該照明範囲内の何れかの点から該組織を出る拡散光は本質的に好ましい偏波を有しない。この拡散光は照明された面積の入り口点の全てからその点へ散乱された光の和である。入力偏波面から特定の角度で、そして該入り口点から与えられた距離だけ該組織中を伝播した光の1つの光線上で見られる偏波効果はかくして平均化される。これは該照明面積が該画像形成

面積を超えて充分拡がる限り該組織表面上の画像形成点の全てに当てはまる。解決されるべき問題はより多くの量の多数回散乱光の存在の中で直接後方散乱された光の僅かの量の検出を向上させることである。

#### 【0069】

図9A及び9Bの組立図は該ファイバーがそれらの相対角度を保持するために如何に一緒に保持されるかを示す。内視鏡チャンネル内で3本の長いファイバー182、184、186を保護するためそして直接光が側面から該組立体に入るの防止するために適当なスリーブ185がこの組立体の周りに置かれる。図9Cの該組立体の組立分解図は該先端が如何に組み立てられるかを示す。該3本のファイバーは該ファイバー用整合溝を有しプラスチックでモールドされた半円筒形キャリア上に表面糊付け（紫外線硬化ポリマー）される。それらを位置的に堅く保持するためにキャップの半円筒が糊付けされる。該3本のファイバー先端は次いで同時にポリッシュされるのでそれらの表面は該キャリア縦軸線に対し直角である。該キャリア組立体は次いで該端部窓に光学的に糊付けされる。

#### 【0070】

図22Aは、受光ファイバーの角度方向と収集立体角とを適切に選ぶことにより、大きな粒子からの直接の後方散乱が小さい粒子からの拡散後方散乱より効率よく収集され得ることを示す。これは信号（直接後方散乱）と雑音（拡散散乱）の比を改善する。該チルト（tilt）は先端/組織間インターフェースからの直接反射が受光ファイバーに入ることを防止する。

#### 【0071】

これらの図は該直接後方散乱が該光を該組織に透過させる同じファイバーにより取り上げられると仮定している。この様な単一ファイバー設計は材料と組立の低コストの利点を有する。それらの設計で克服せねばならぬ技術的困難は光学機器列（optical train）で照明ビームの方向と直角な表面が該光の幾らかの部分の後方に、組織反射を探している検出器内へ反射させることである。該設計は、かくして、この様な反射光が該光ファイバー内へ伝播することを防止するためにそれらを十分な角度でチルトすることによりこの様な表面反射を避けねばならない。典型的なファイバーの開口数用にはこれは約14度のチルトを要求している

。これらの単一ファイバーデバイスは図17から20に示されている。

### 【0072】

本発明の本実施例は組織の2つの、別々の画像（例えば、多数波長の、対で）を得ることによりその向上を達成する。図11Aは、生体外解析用、又は露出表面組織用に使用出来る画像形成システムの好ましい実施例を示す。該光学機器列は、入射光に平行に偏波された光、該入射光の光軸から狭い円錐角内の光のみを通過させる光学機器列の焦点にある空間フィルター217を用いて偏波された光、のみを通過させることにより、レンズ218を通り画像センサー219で検出された1つの画像内の直接後方散乱された光の検出を向上させる。この第1画像では、拡散の、多数回散乱イベントからの望ましくない光の幾らかが該画像に到達する。画像センサー223で検出された第2画像は、レンズ222と、図11Cにも示され、直接後方散乱された光の通過を阻止し、該入射光に直角な偏波を有するオフ軸光（off-axis light）のみを通過させる空間フィルター221と、から光を受ける。該画像は電荷結合デバイス{シーシーデー（CCD）}カメラとすることも出来る、別の単色画像センサー219, 223で電子的に記録される。該第1画像から該第2画像の部分を電子的に差し引くことで主として直接後方散乱光から成る該組織の最終画像へ導く。この過程は該組織内の拡大された細胞核の寸法が正常細胞核から区別されることを可能にする程充分な数の波長で繰り返される。この波長の選択は図11Bに示すブロードバンド光源200の前の回転スピンドル224上に設置された回転フィルターホイール204によるか、又はブロードバンド光源200の前の電子的に同調された液晶フィルターによるか、又は格子又は走査ミラーを有する1つの軸上に組み合わされた1連のナローバンド光源により達成される。レンズ202は光源200からの光をホイール204上のフィルター203上に結合する。第2レンズ205は各フィルター203を励起する光をファイバー206内へ、次いでアパーチャー207, 光カプラー209内のプリズム208, レンズ210, ミラー211, ビームスプリッター212を通りそして組織表面213上へ結合する。該組織から戻る光はビームスプリッター212, レンズ214を通り光カプラー209内へ進む。該組織から戻る該光はビームスプリッター215によりミラー220上へそしてファイ

ルター 2 2 1 内へ反射されるか又はビームスプリッター 2 1 5 によりアパーチャ 2 1 6 とフィルター 2 1 7 を通るよう透過させられる。

#### 【0073】

代わって、素子 2 1 1 , 2 1 2 の代わりに、図 1 1 D に図解されたもう 1 つの実施例はミラー 2 2 8 と非偏波ビームスプリッター 2 2 6 を使用する。この実施例は図 1 1 A の実施例での後方反射の発生量を減じる。ビームスプリッター 2 2 6 は又、例えば、システム 2 0 9 で素子 2 1 5 を置換するため使用出来る。

#### 【0074】

図 1 2 には、口腔 (oral cavity)、頸部 (cervix)、又は腹腔鏡検査中露出された組織の検査用に好適な寸法とされた遠位部分 2 5 4 内のリレーレンズシステム (relay lens system) を使用するプローブ組立体 2 5 0 が示されている。プローブ 2 5 0 の近位部分 2 5 2 は図 1 1 A と連携して説明された一般的設計を使うことが出来る。

#### 【0075】

画像センサー 2 7 0 , 2 7 2 は種々の偏波成分を有する画像を収集する。該光学的ハウジング 2 8 0 は、ミラー 2 8 2 , ビームスプリッター 2 8 4 , 偏光プリズム 2 8 5 , 偏波ビームスプリッター 2 8 6 , 2 8 8、空間フィルター 2 6 6 , 2 6 8 , 2 9 0 , そして 2 9 2、配送ファイバー 2 6 4 , 画像縮小レンズ (image reducing lens) 2 7 4 , 2 7 6 を有する。レンズ 2 6 0 , 2 6 2 は、テレセントリック光学結合システム (telecentric optical coupling system) を形成するために間を隔てられている。窓 2 5 8 は組織表面 2 5 6 との直接結合を提供する。

#### 【0076】

図 1 3 は内視鏡先端に位置付けられ、差動偏波と差動角度の両者を使用する反射率画像形成システムを示す。図面頂部に示す配置は差動偏波と差動角度の両者のみを使用する。該図面頂部に示す配置は下記で論じる様に偏波のみを使用する。端面図の下の図の底部に示す変型された設計は直接ミ-後方散乱を検出するために偏波と角度の両者を使用する。一般に液晶スイッチはコリメートされた光ではより良く作用しそれは偏波のみの設計に味方するが、それらは偏波/角度設計

で示された様に作動時コントラストの幾らかの低下を招く。ツイストネマチック、液晶空間光変調器の使用に関する更に進んだ説明は、その内容が引用によりここに組み入れられる、ビー・イー・エイ・サレー及びエム・シー・テイチ、光学の基礎、ダブルレイ、ニューヨーク、ニューヨーク州、1991年、724-726頁、アイエスピ-エヌ0-471-83965-5, テーエイ1520, エス24 {B.E.A. Saleh and M.C. Teich, Fundamentals of Photonics, Wiley, New York, NY, 1991, pp 724-726, ISBN 0-471-83965-5, TA1520.S24}にある。

【0077】

図13は偏波差別技術 (polarization differentiation technique) のみを用いて細胞核からの直接ミ-後方散乱の検出を向上させる内視鏡ベースの反射率画像形成システムの実施例を示す。剛体の内視鏡先端、300は柔軟部分、302に取付られ、端部プラグ、304でキャップを被せられている。図14に示す端部プラグは通常の生検チャンネル、308, 吸入チャンネル310, 組織の正常な、白色光照明用の、補助光ファイバー照明ポート、312と共に、画像形成対物レンズグループ、306を担っている。該対物レンズグループ、306は、306と共にテレセントリック画像形成システム (telecentric imaging system) を形成する第2レンズグループ、318を使用して、組織表面、314をシーシーデー (CCD)、ビデオカメラチップ、316上に画像形成する。非偏波、ブロードバンドビームスプリッター、320は照明光を画像形成軸線上に結合する。この照明光は小径の光ファイバー、322から来るが、透過フィルター、324により偏波されている。該光ファイバーの直径は、主対物レンズグループ、306の焦点距離と共に、反射率測定用に該照明により該組織上に対して張られる角度を設定する。ツイストネマチック液晶セル (twisted, nematic, liquid-crystal cell)、328が該レンズグループ318の後に該コリメートされたビーム内に置かれる。光ファイバー偏光子、324に対し交叉された、偏光子がデジタル画像としてそれが記録される該シーシーデーカメラの前に置かれる。かくしてこの画像は該直接の、ミ-後方散乱反射 (偏波された) と該組織からの拡散後方散乱反射 (非偏波の) の半分とから成る。該液晶セルに縦電界が印加されると、それはそれらの偏波を回転させることなく該組織からの拡散反射光と該直接ミ-

後方散乱との両偏波を通過させる。第2デジタル画像が取られる。この画像で、拡散反射光の半分は該偏光子、330を通過し、該直接ミ-後方散乱は阻止される。該拡散散乱は非偏波であるので、該拡散後方散乱体からの該2つの画像成分は同一である。該第1画像と該第2画像間の差を取るとはかくして該直接ミ-後方散乱画像のみを決定する。該テレセントリックレンズシステム (telecentric lens system) の焦点に置かれた虹彩 (iris) は解析用に通過した該反射光の角度範囲を設定する。

#### 【0078】

図15に示す第2の実施例は該液晶セル332, と該画像形成光学機器列内のその位置とを変型している。これは該液晶セルが、その偏波と角度の両方の意味で該直接ミ-後方散乱光を阻止出来るようにする。この実施例では、該セルは該テレセントリックレンズシステムの焦点に置かれるのでそれは画像形成光の光線の角度に敏感である。該液晶セル、332、の中央部分のみが、図16で該液晶セル、336, の直交図 (orthogonal view) で示されるように印加縦電圧を有する。この実施例で、照明光の偏波を有する、中央光線のみが該シーシーデーカメラで阻止される。前の様に、2つの画像が取られ、それらの差は直接ミ-後方散乱による画像の部分を示す。該液晶セルは急峻角度で偏波に影響するその能力の幾らかを失い、慣例からは該テレセントリックレンズグループの焦点距離を増すためにレンズ素子、338を除去することが該画像を改良するかも知れないと示唆される。しかしながら、これは内視鏡の先端の全体長さを増し、それはもし出来れば避けられるべきである。

#### 【0079】

角度及び偏波制御の同じ技術は図17-20に示す単一ファイバー点測定反射率プローブ (single fiber point measuring reflectance probe) で使用出来る。

#### 【0080】

図17の光学システムはブロードバンド光を光源、400から、光学的組立体402を通り、50/50、非偏波ビームスプリッター、404を通過してファイバー内へ発射する。これは組織からの戻り光がレンズ406へ通過することを可

能にし、該レンズはそれを検出器又は分光器 (a detector or a spectrograph) 上へ配送する。吸収ガラス板、408が、該ファイバーに対し向けられていない照明光を吸収するために該ビームスプリッター組立体404の背面に光学的に糊付けされる。プローブファイバー先端がブロック410内に置かれ、該2つは該ビームスプリッター組立体出力面と同じ角度でポリッシュされる。かくして該ブロックは該ファイバー先端をその面に適切に整合されるよう保つ。屈折率整合流体 (index matching fluid) の小滴が該ファイバー先端からの散乱を減じるのに役立つ。該ビームが通過する表面の全ては背部反射を避けるためにチルトされていることは注意すべきである。

#### 【0081】

単一光ファイバー、412, は該光をプローブ先端、415へ運ぶが、該先端は、一般に、該ビームを幾らか広げさせるが、患者にパンクの危険 (puncture risk) を与えないように、該組織からオフセットした所で該先端を保持する窓414を提供せねばならない。又該プローブのファイバー先端は、或る角度でそれをポリッシュし易くするためにブロック413内に保持されている。又この窓の先端は図18に示す様に窓プローブ417内でチルトされねばならないがそれは2つの特定の利点を提供する。第1に、負のレンズ (negative lens)、416は該送信/受信ファイバー (transmit/receive fiber) の先端が組織表面から遠くにあるように見えさせることにより該プローブ先端の長さを短縮する。該受信ファイバー先端にとって該組織から最適の見かけ光学的距離がありそれは単一ファイバー反射率測定用にSN比を最大化する。該負のレンズはより短いプローブ先端でこの光学通路を提供し、該先端が狭い、カーブした内視鏡チャンネルを通過してより容易に適合することを可能にする。直接後方散乱される光はこのレンズにより顕著には影響されずそれはそれが該レンズを通して該照明が来た該ファイバー先端へ戻るようその通路を再トレースするからである。

#### 【0082】

図19に図解されたプローブ421は該照明の向け直し (redirection) を達成する光学素子が通常の球形レンズである必要がないことを示す。遠位の端部421で光学素子418の屈折面は、送信/受信ファイバー先端内へ戻る隅部 - 立

方体反射条件 (corner-cube reflection condition) を防止するために90度より小さい含み角 (included angle) を有する円錐形になっている。このレンズはブロードバンド送信ファイヤで非常に低価格で商業的に入手可能であり、それはこの形が宝石化されたピボットベアリング用に使用されるからである。素子420のために直接先へ進む透過光はないので、該窓のこの部分については該透過光を該送信 / 受信ファイバー内へ戻させる拡散反射光の量も又減少する。

#### 【0083】

図20に図解されるプローブ425は該窓先端に又、直線偏波フィルター、422の追加を含む好ましいプローブ先端を示す。細胞核からの直接後方散乱される光は該照明と同じ平面内に偏波される。該窓先端の偏波用フィルターは該照明光の1つの偏波を除いて全て吸収し、該直接後方散乱された光の全てを通過させる。しかしながら、該拡散後方散乱は、それがその偏波をランダムに回転させる多くの面外 (out-of-plane) 散乱イベントを受けて来たので偏波されない。かくして該拡散後方散乱された光はそれが該送信 / 受信ファイバーに入る前に2の因数で減少させられる。

#### 【0084】

プローブ425の好ましい実施例で示す、追加の受信ファイバー、424は、主として該拡散散乱過程のためであるオフアクシス (off-axis) 反射光を収集するために中央の送信 / 受信ファイバーに平行に整合される。これらのファイバーは該中央のファイバーの周りの円形リングで配置され、該全体の束の柔軟性を保持するために該中央ファイバーより遙かに細くされる。これらのオフアクシスファイバーからの信号の1部は該中央ファイバーからの信号から差し引かれるが、それは該組織の細胞核直径に関する望ましい情報を運ぶ該ミ-直接後方散乱光の差動測定を提供するためである。該適切な引き算係数 (appropriate subtraction factor) は、拡散後方散乱のみを提供する非常に小さい散乱粒子を用いて組織仮想体 (tissue phantom) を見ることにより測定され得る。

#### 【0085】

ファイヤの高い屈折率は、チルトされた送信 / 受信ファイバー先端と該ファイヤ窓間の好ましいプローブ内の内部空間426が水の様な低屈折率流体で充

たされることを可能にする。これは更に、それを該検出システムへ戻らせる該プローブ先端からの直接後方散乱を減じる。

【0086】

図22Bのグラフは図21A-Dで一般的に図解する屈折率整合流体内の球形粒子からの後方散乱された光の測定結果、すなわち照明及び受信ファイバーの視野の重なりがゼロであるから粒子寸法の何れの場合の信号も距離ゼロではゼロであることを示す。該ファイバーが後ろへ引くと該重なりは増加する。或る点で $1/r^2$ 損失が優勢となり、信号は増加を停止する。距離が更に増加すると信号対雑音は増加する。しかしながら、結果として、該信号の検出に固有の固定雑音のために信号対雑音は降下する。最適な位置は、大抵の大きな直径の後方散乱は収集されるが、 $1/r^2$ 効果が該全信号をそれが該検出器内の熱雑音と比肩される点までは減少させてない様な距離である。受信ファイバー先端の見かけの距離は該ファイバー先端から短い距離に負のレンズを使用することにより増加出来て、それは通常の平面窓を置換出来る。これは8mmプローブ先端長さを要せずに信号対雑音での向上を達成する。図22Bは図22Aの該2つの信号の差の結果を図解する。

【0087】

本発明はその好ましい実施例を参照して特に示され説明されたが、付属する請求項により規定される本発明の精神と範囲から離れることなく形式と詳細で種々の変更がその中でなされるかも知れないことは当業者により理解されるところである。

【図面の簡単な説明】

【図1】

偏光ベースの光散乱分光システムの好ましい実施例を図解している。

【図2A及び2B】

それぞれ平行及び直角偏光に対する2層組織仮想体(two-layered tissue phantom)(血液及びBaSO<sub>4</sub>を含むゲルの頂部上のポリスチレンビーズ)の反射スペクトルである{特性ヘモグロビンディップ(dips)に注意}。

【図3A-D】

(A) 水(比屈折率 $n = 1.19$ )中の $4.56 \mu\text{m}$ ビーズ、(B) 水( $n = 1.19$ )中の $9.5 \mu\text{m}$ ビーズ、(C) グリコール( $n = 1.09$ )中の $5.7 \mu\text{m}$ ビーズ、(D) グリコール( $n = 1.07$ )中の $8.9 \mu\text{m}$ ビーズ、に対する2つの偏光の差を図解しており、ここで信号(破線)はミー(Mie)計算(実線)と良く一致しており、ホモグロビンの吸収の特徴は完全に除去されている。

#### 【図4】

後方散乱光の偏光(残留)成分のスペクトルである：T84癌性結腸細胞(cancerous colonic cells)の偏光後方散乱のミー計算の対実験データ適合度であり、ここで最も良い適合は次のセットのパラメーターを提供する：平均寸法 $10.2 \mu\text{m}$ 、標準偏差 $1.5 \mu\text{m}$ 、比屈折率 $1.045$ 、そして該寸法と標準偏差は顕微鏡検査法を使用して測定されたものと一致する。

#### 【図5】

後方散乱光の偏光(残留)成分のスペクトルである：正常な腸内細胞(normal intestinal cells)の偏光後方散乱のミー計算の対実験データ適合度であり、ここで最も良い適合は次のセットのパラメーターを提供する：平均寸法 $5.0 \mu\text{m}$ 、標準偏差 $0.5 \mu\text{m}$ 、比屈折率 $1.035$ 、そして該寸法と標準偏差は顕微鏡検査法を使用して測定されたものと一致する。

#### 【図6】

正常な腸内細胞とT84癌性結腸細胞の核寸法分布を示すが、ここで各場合、実線は該データから抽出された分布であり、破線は顕微鏡検査法を使用して測定された分布である。

#### 【図7】

本発明に従って組織の生体内光学的測定を行うための光ファイバーステムを略図的に図解する。

#### 【図8A及び8B】

本発明の好ましい実施例のプロープの遠位の端部を示す。

#### 【図9A - 9C】

本発明の光ファイバーステムのもう1つの好ましい実施例を図解する。

## 【図10A - 10C】

光の配送及び収集用の光ファイバースローブデバイスの好ましい実施例を図解する。

## 【図11A - 11D】

本発明の画像形成システムの好ましい実施例を図解する。

## 【図12】

本発明の剛体プローブ画像形成システムの断面図を図解する。

## 【図13】

本発明のプローブ画像形成システムの遠位の端部を図解する。

## 【図14】

画像形成内視鏡の断面端面図である。

## 【図15】

画像形成センサーの照明を制御するための液晶光バルブの詳細断面図である。

## 【図16】

画像形成センサーの最終照明を図解する。

## 【図17】

簡単な患者測定プローブを図解する。

## 【図18】

プローブ先端のもう1つの好ましい実施例を図解する。

## 【図19】

本発明のプローブ先端のもう1つの好ましい実施例を図解する。

## 【図20】

本発明の多数ファイバースローブを図解する。

## 【図21A - 21D】

散乱測定の特徴を図解する。

## 【図22A - B】

散乱測定の結果をグラフで図解する。

【図1】

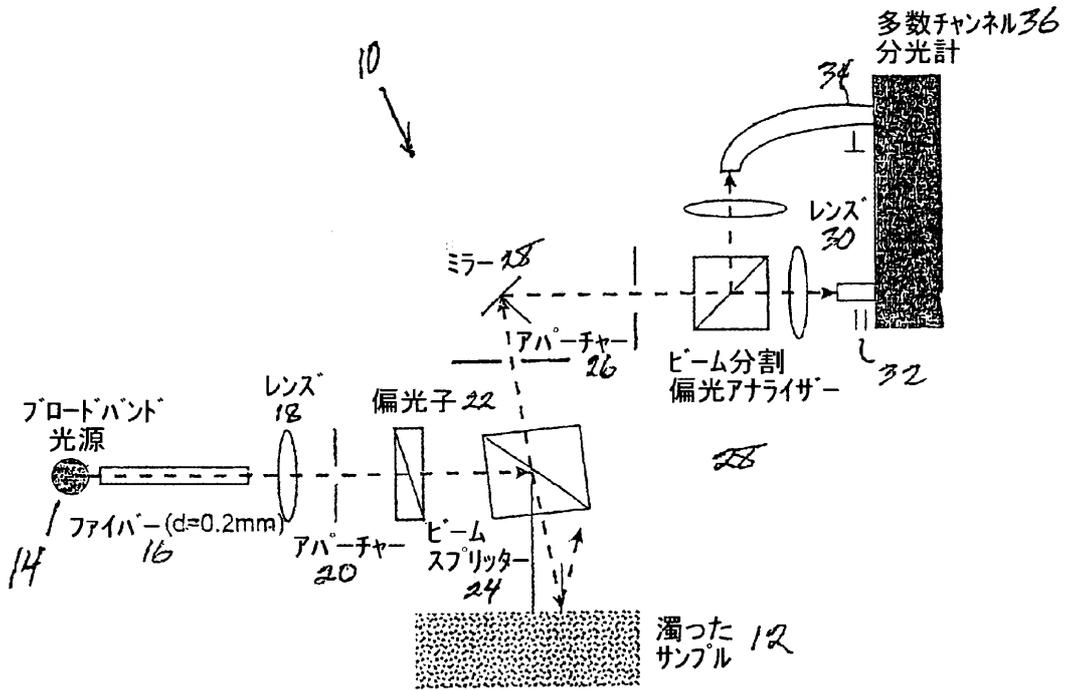


Figure 1

【図2】

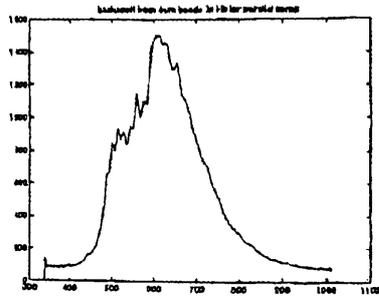


Figure 2A

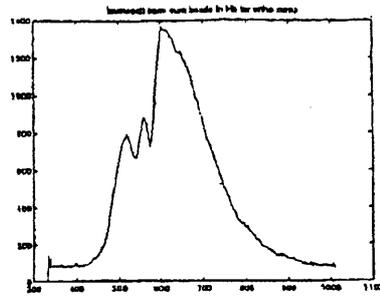


Figure 2B

【図3】

Figure 3A

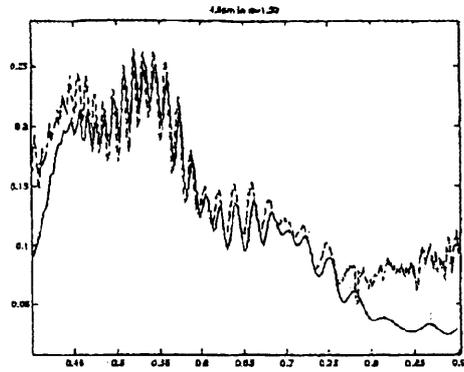


Figure 3B

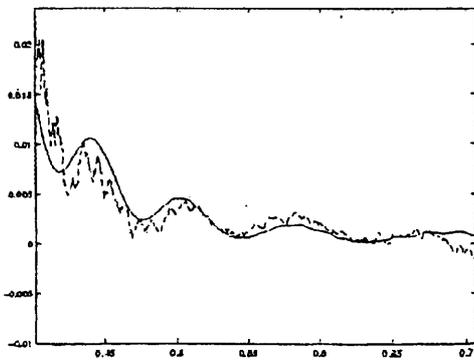
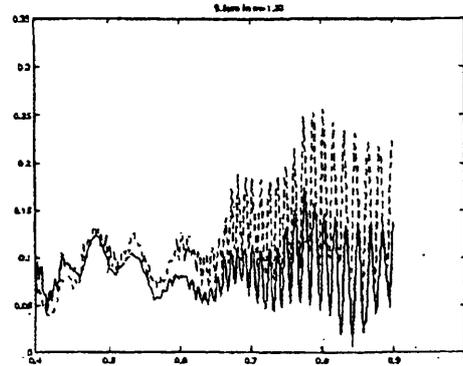


Figure 3C

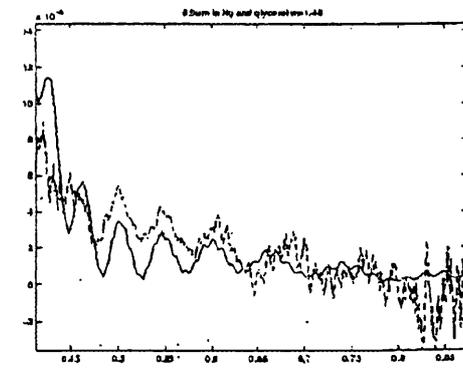
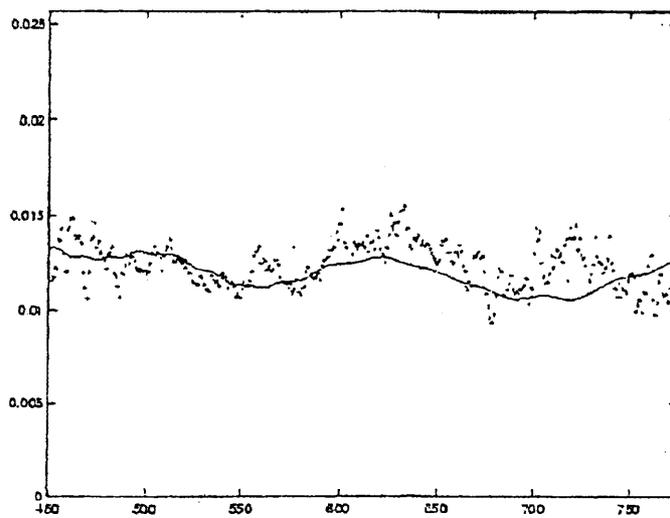


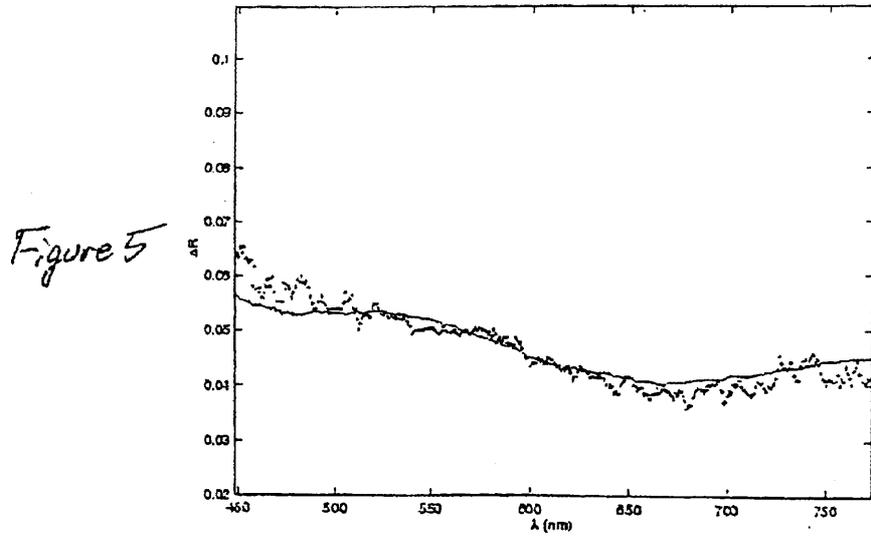
Figure 3D

【図4】

Figure 4



【圖5】



【圖6】

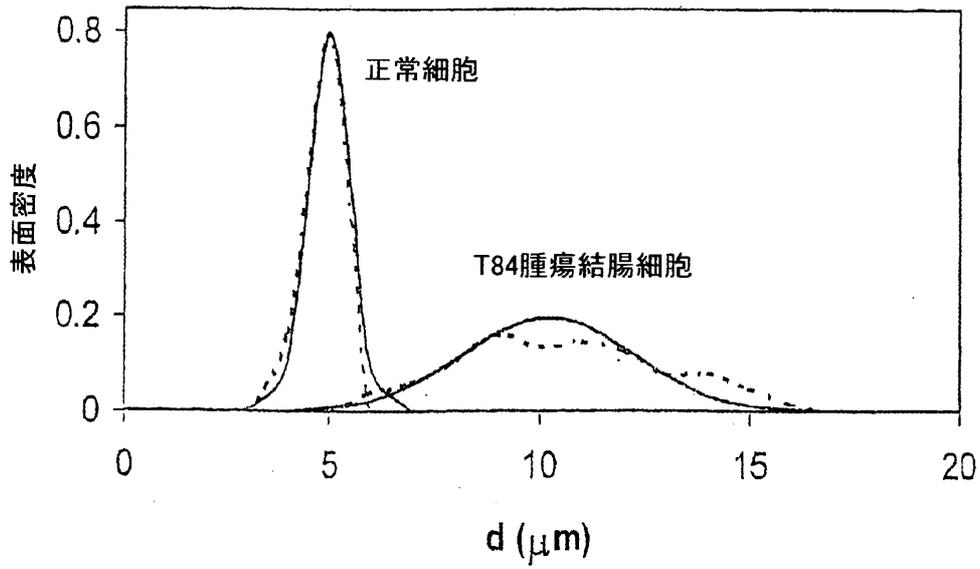


Figure 6

【図7】

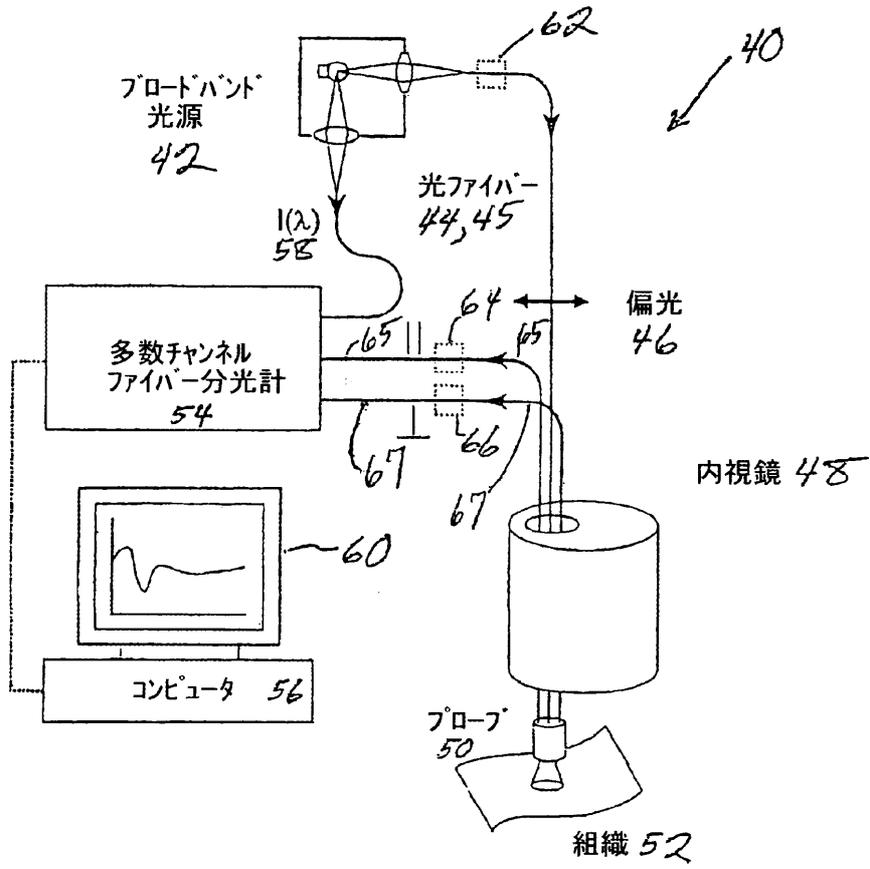
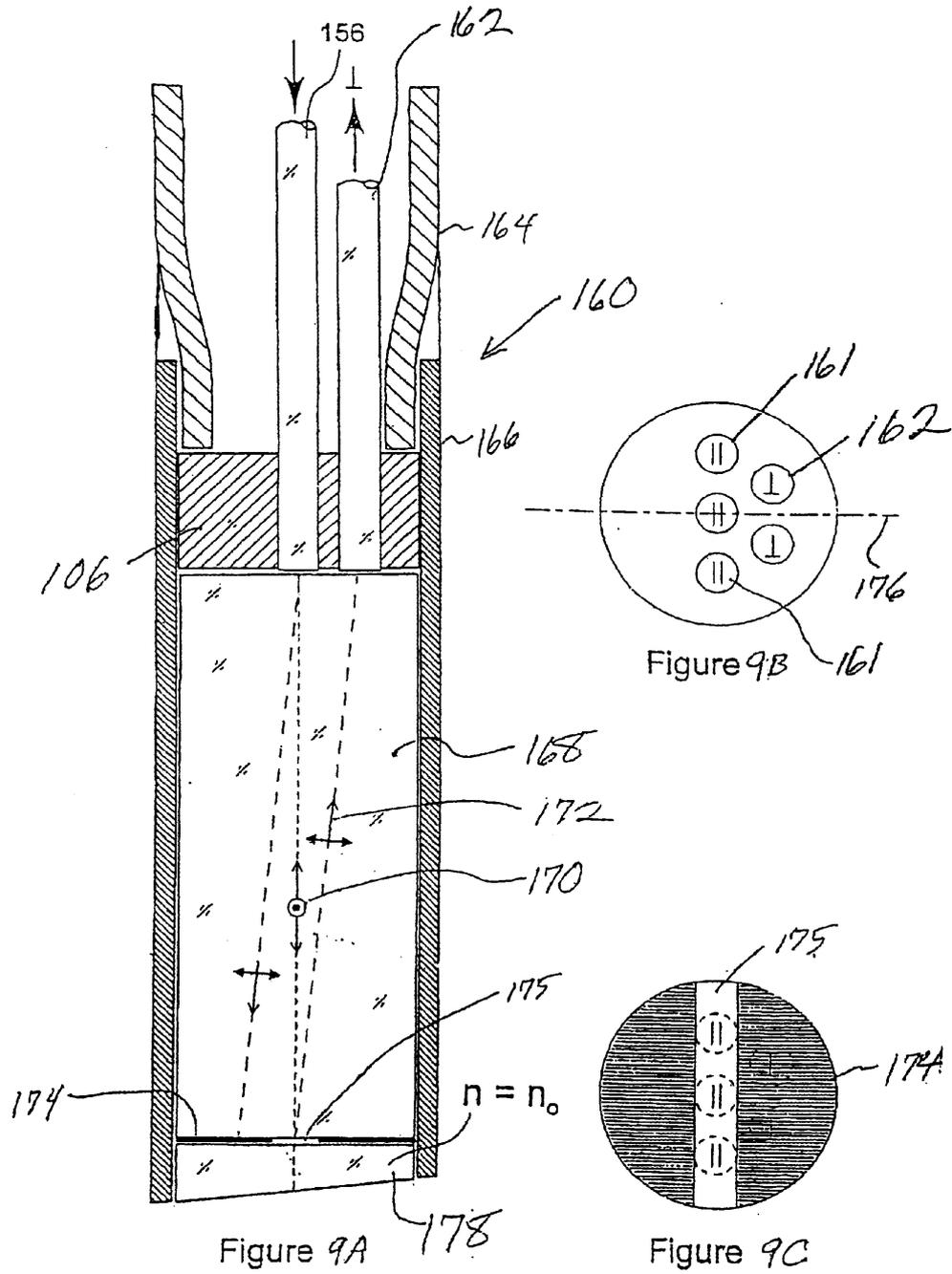


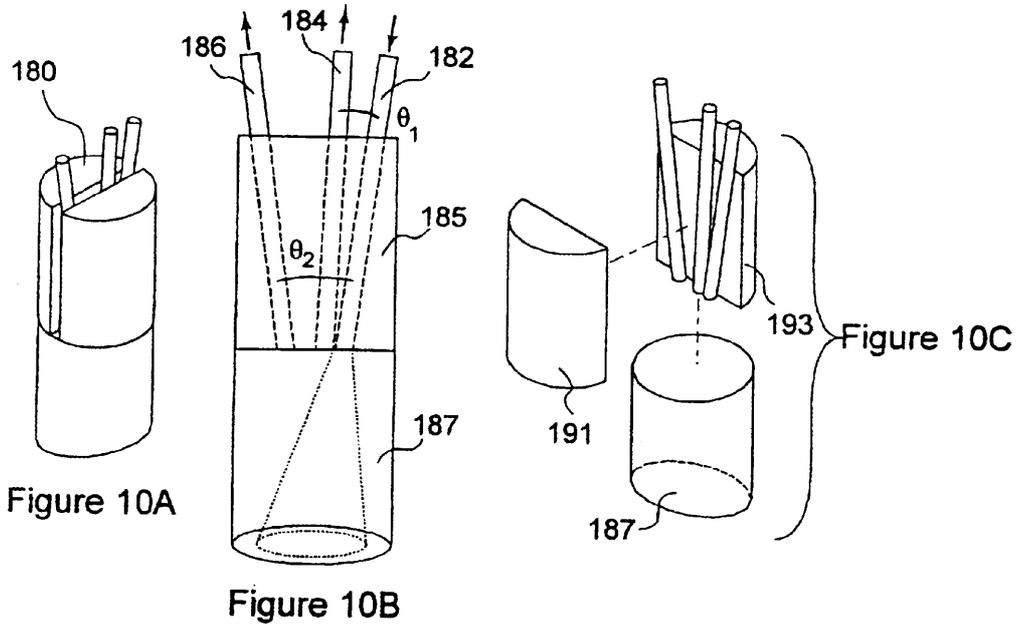
Figure 7



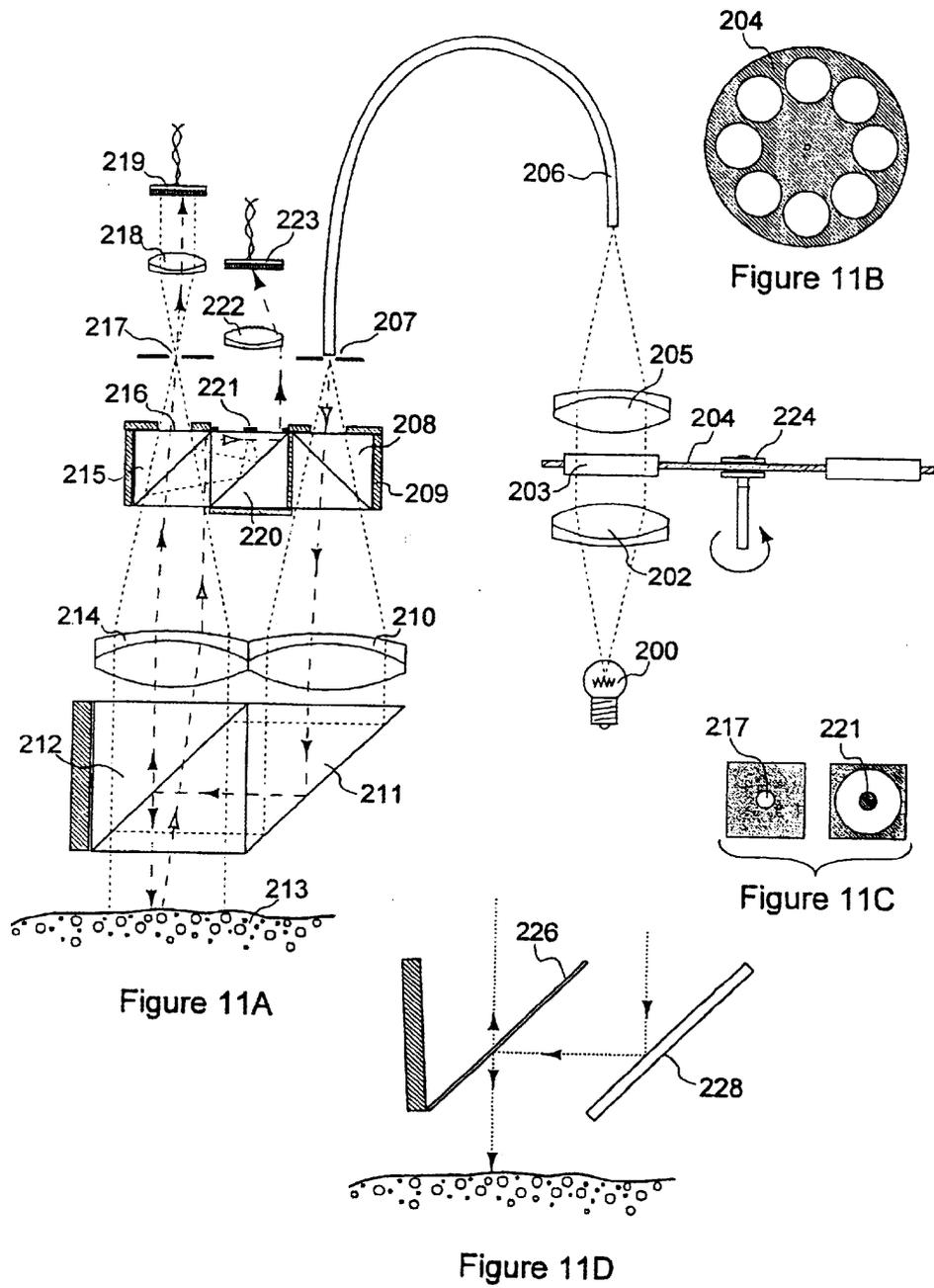
【図9】



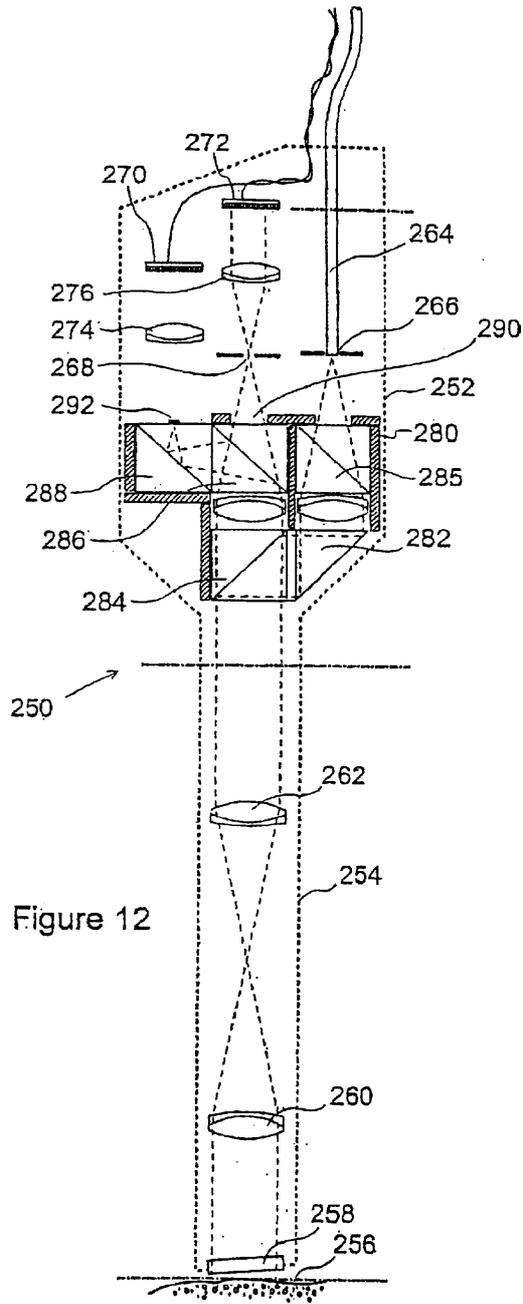
【図10】



【図 11】



【図12】



【図 13】

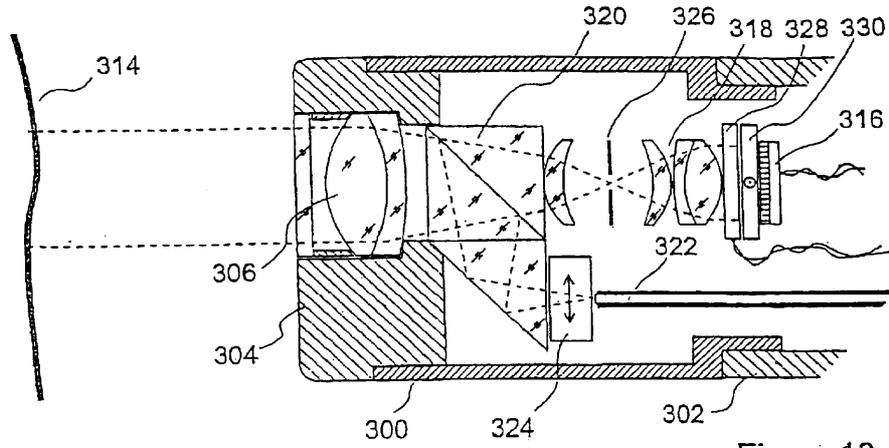


Figure 13

【図 14】

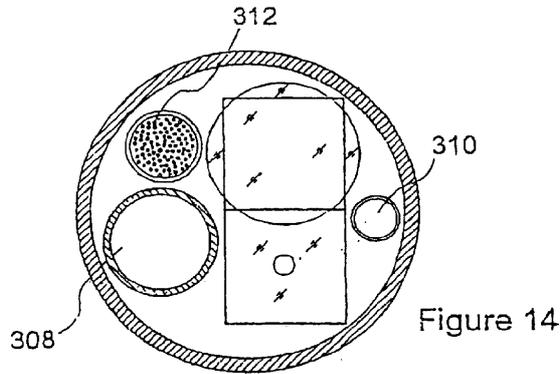


Figure 14

【図 15】

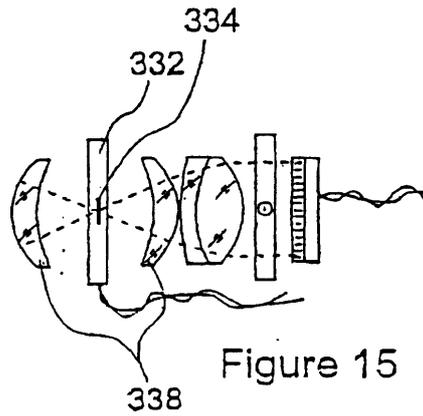


Figure 15

【図16】

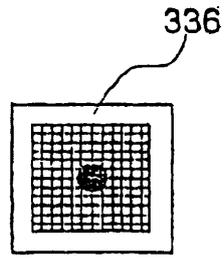


Figure 16

【図17】

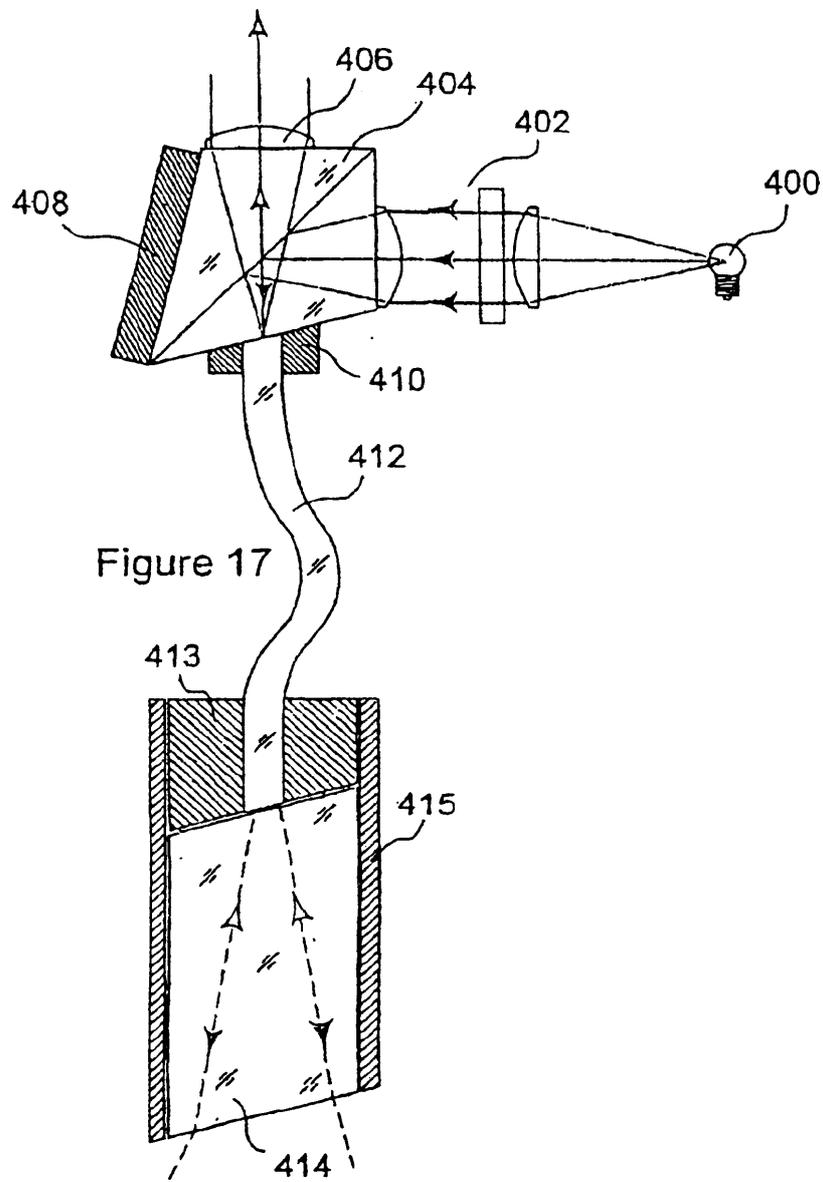
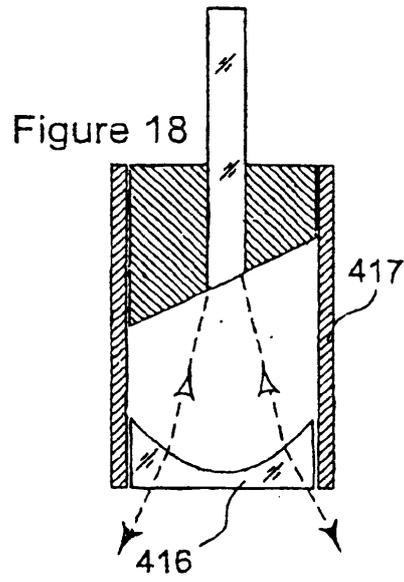
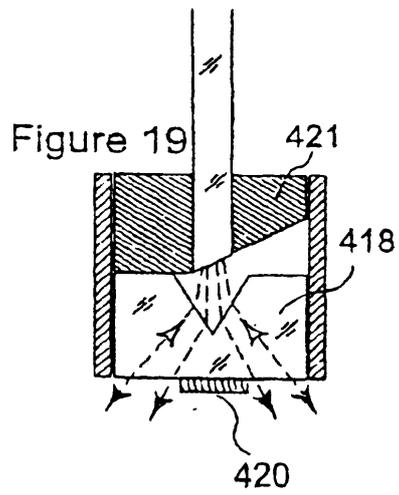


Figure 17

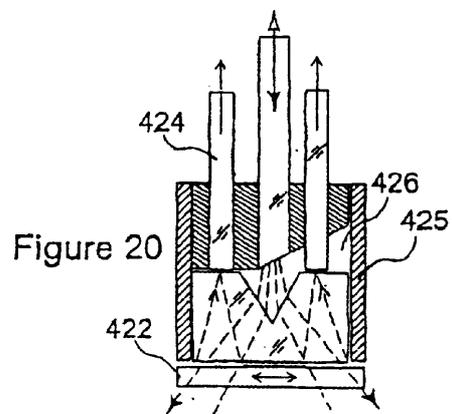
【図18】



【図19】



【図20】



【図21】

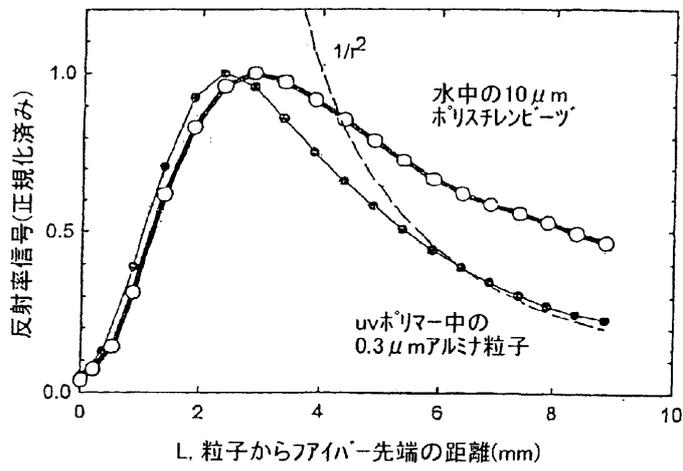
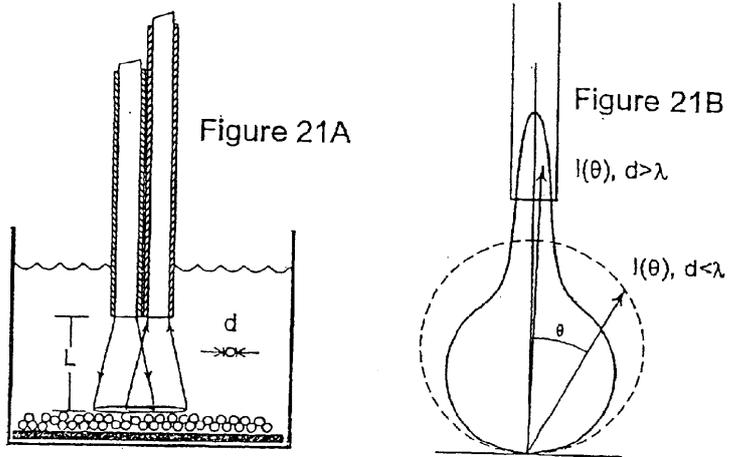


Figure 21C

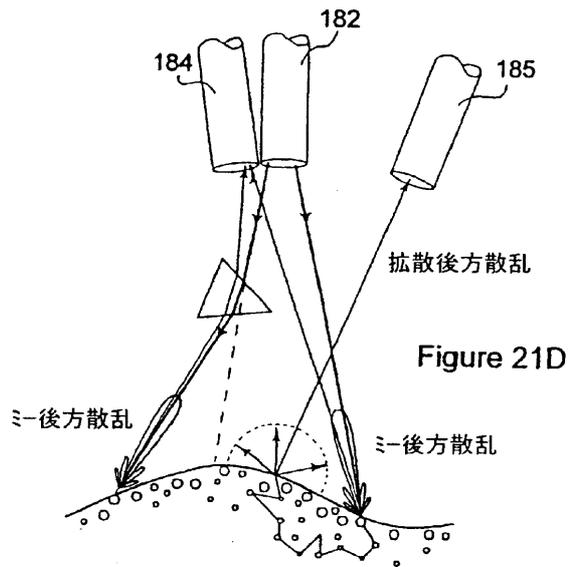


Figure 21D

【図22】

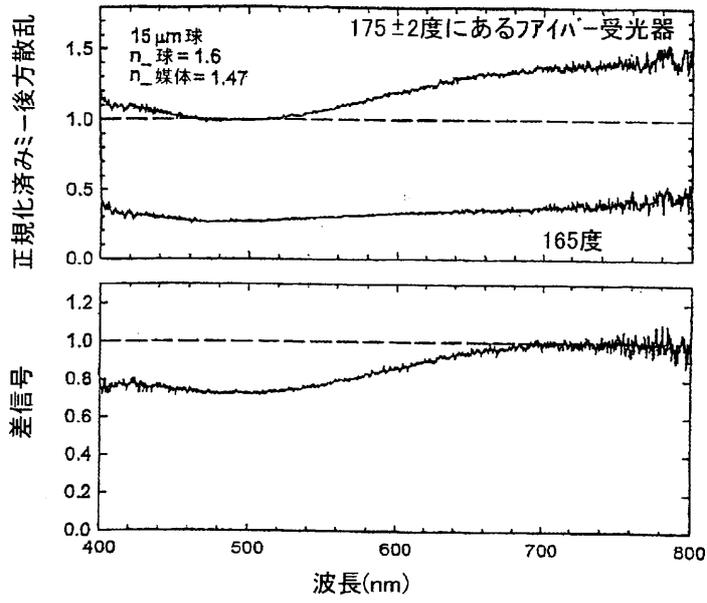


Figure 22A

Figure 22B

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年8月21日(2000.8.21)

【手続補正1】

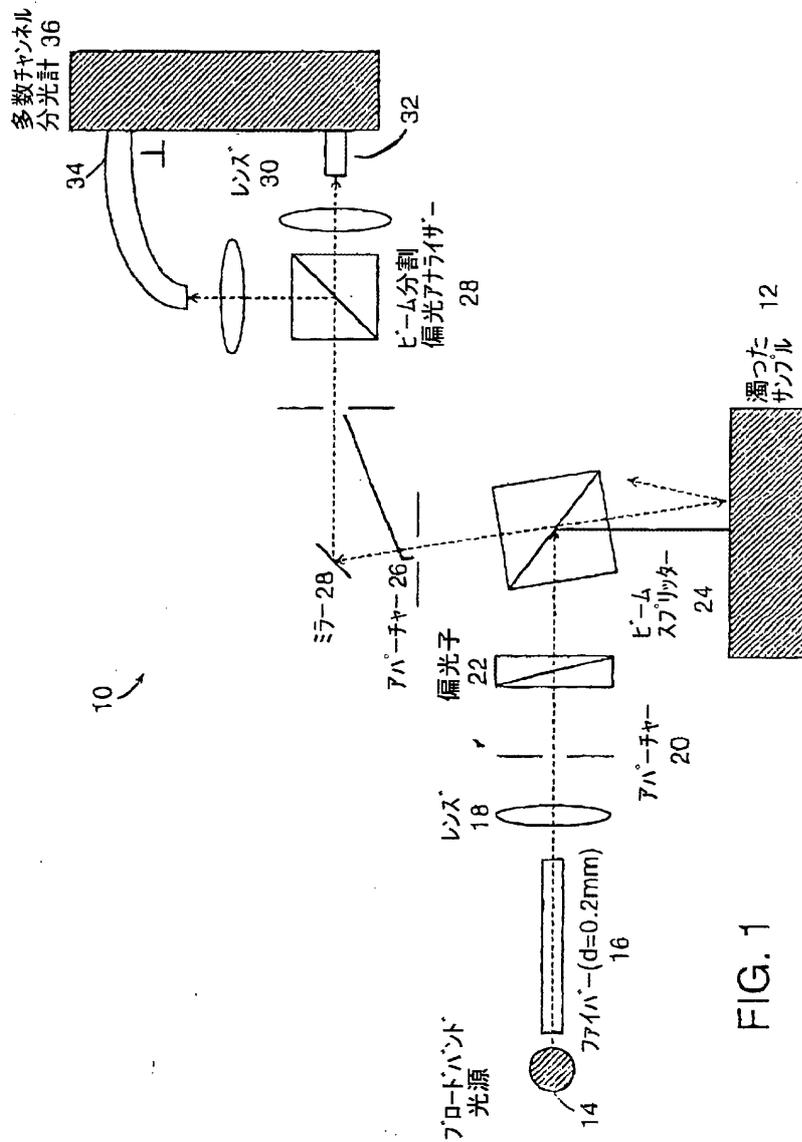
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図1】



【図2A及び2B】

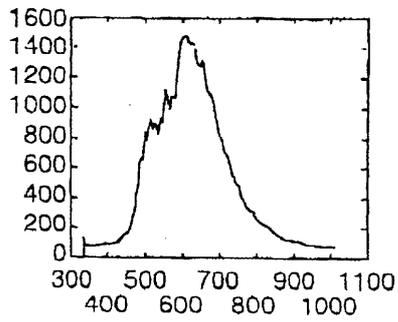


FIG. 2A

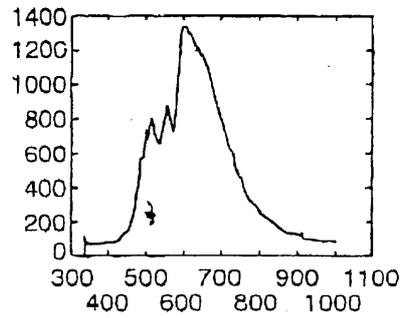


FIG. 2B

【図3A - D】

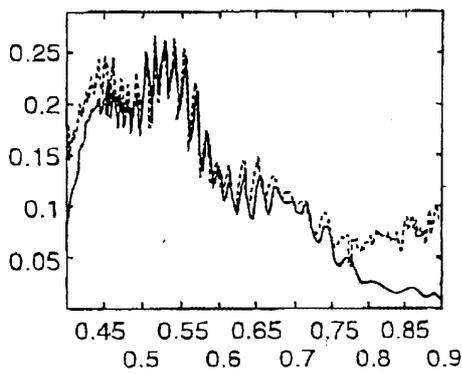


FIG. 3A

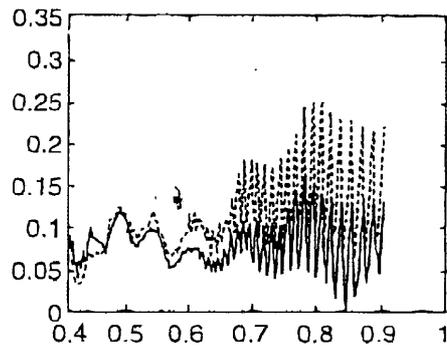


FIG. 3B

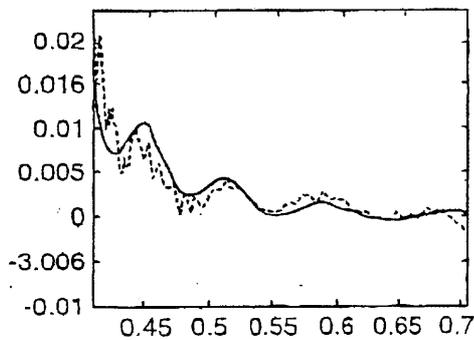


FIG. 3C

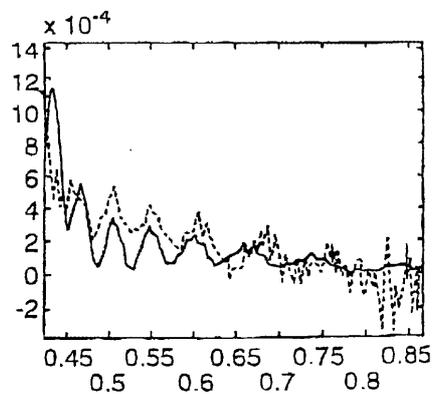


FIG. 3D

【図4】

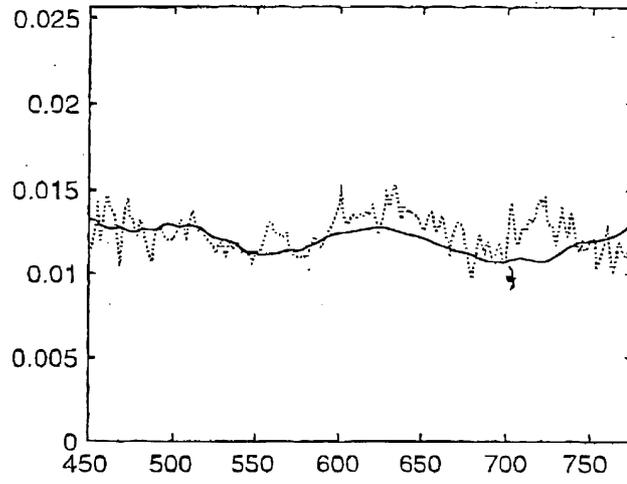


FIG. 4

【図5】

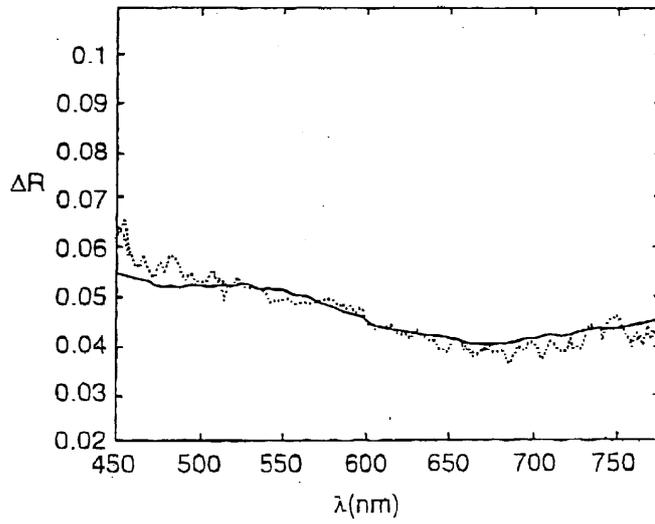


FIG. 5

【図6】

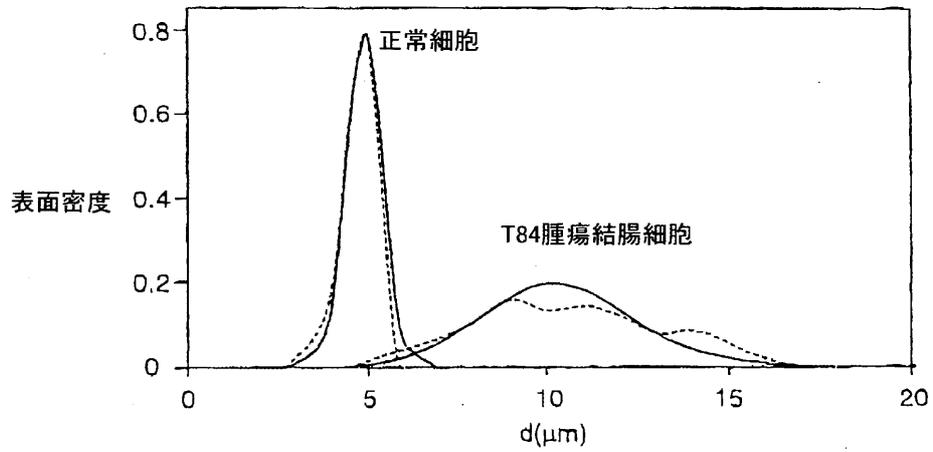


FIG. 6

【図7】

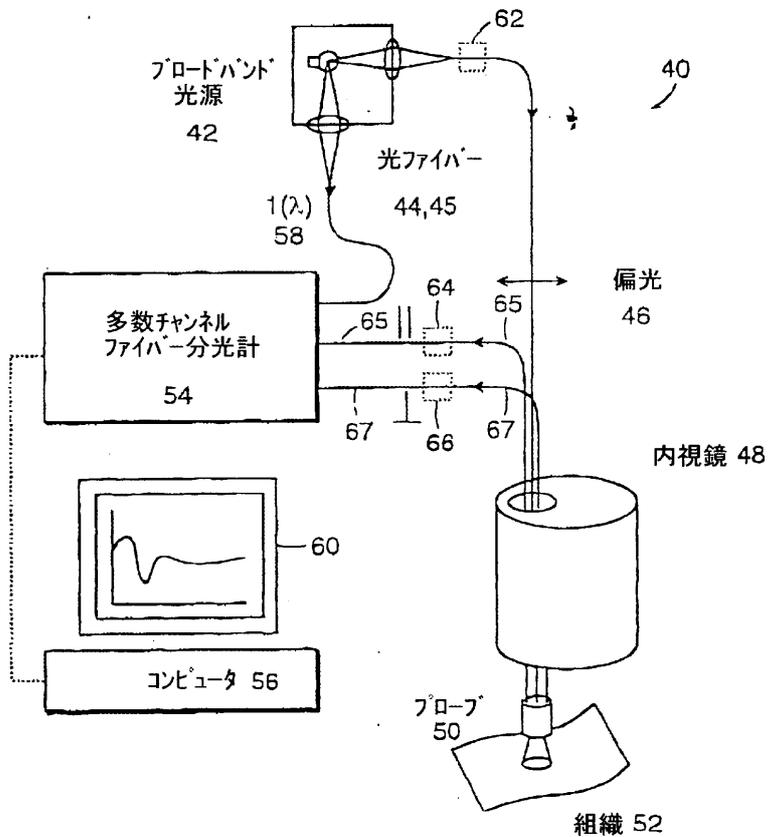


FIG. 7

【図8A及び8B】

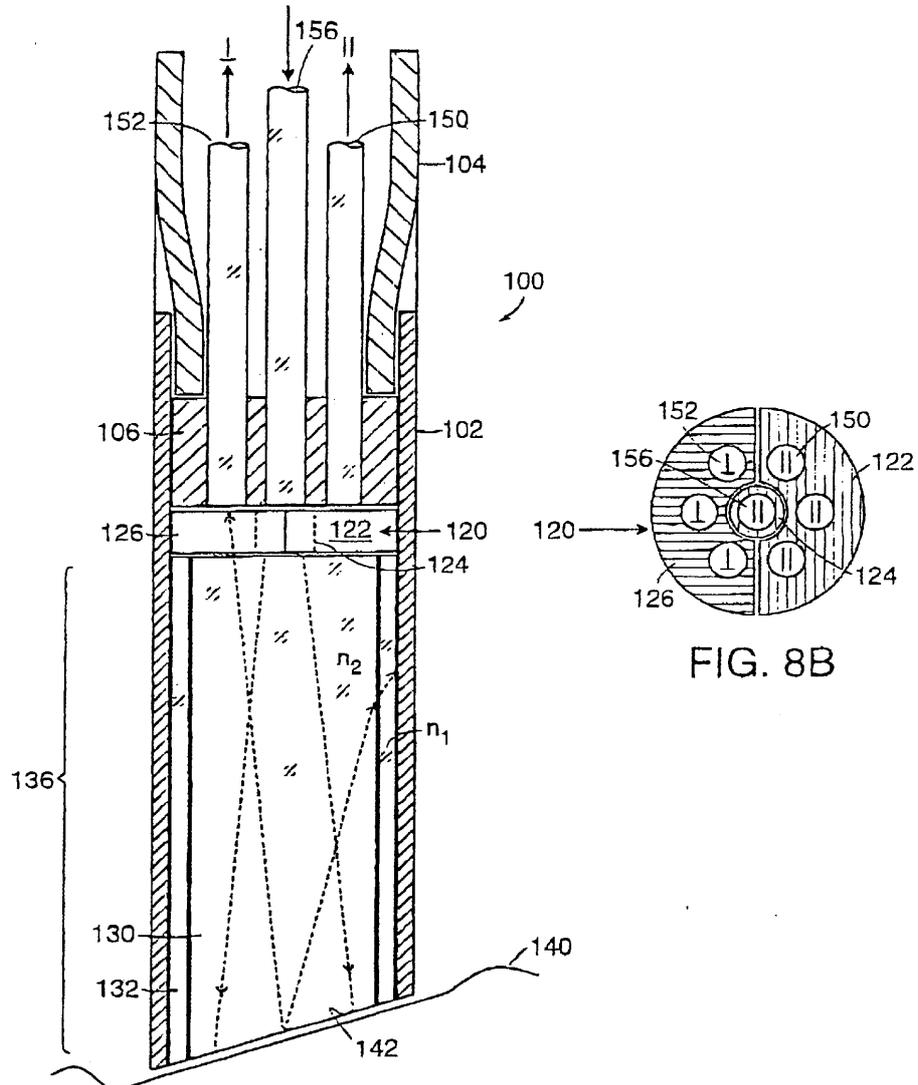
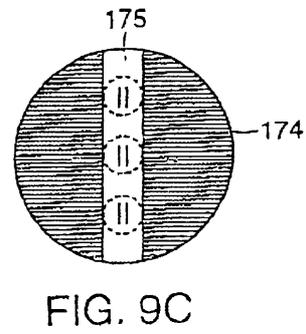
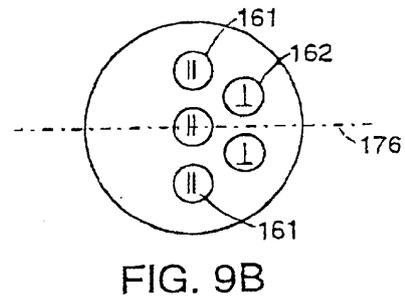
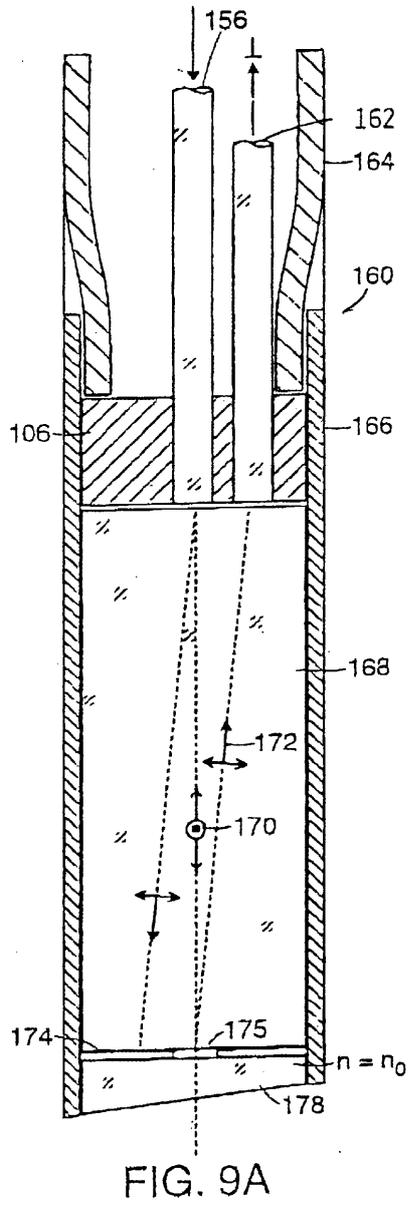


FIG. 8A

FIG. 8B

【図9A - 9C】



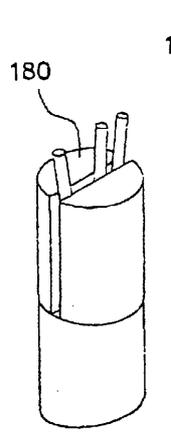


Figure 10A

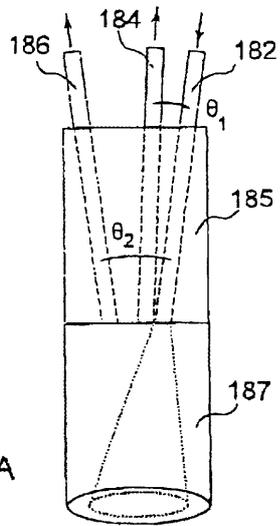


Figure 10B

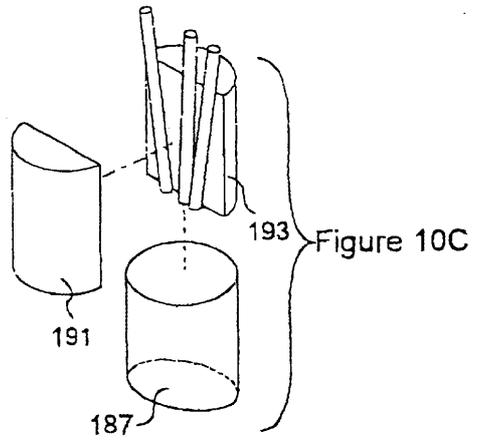


Figure 10C

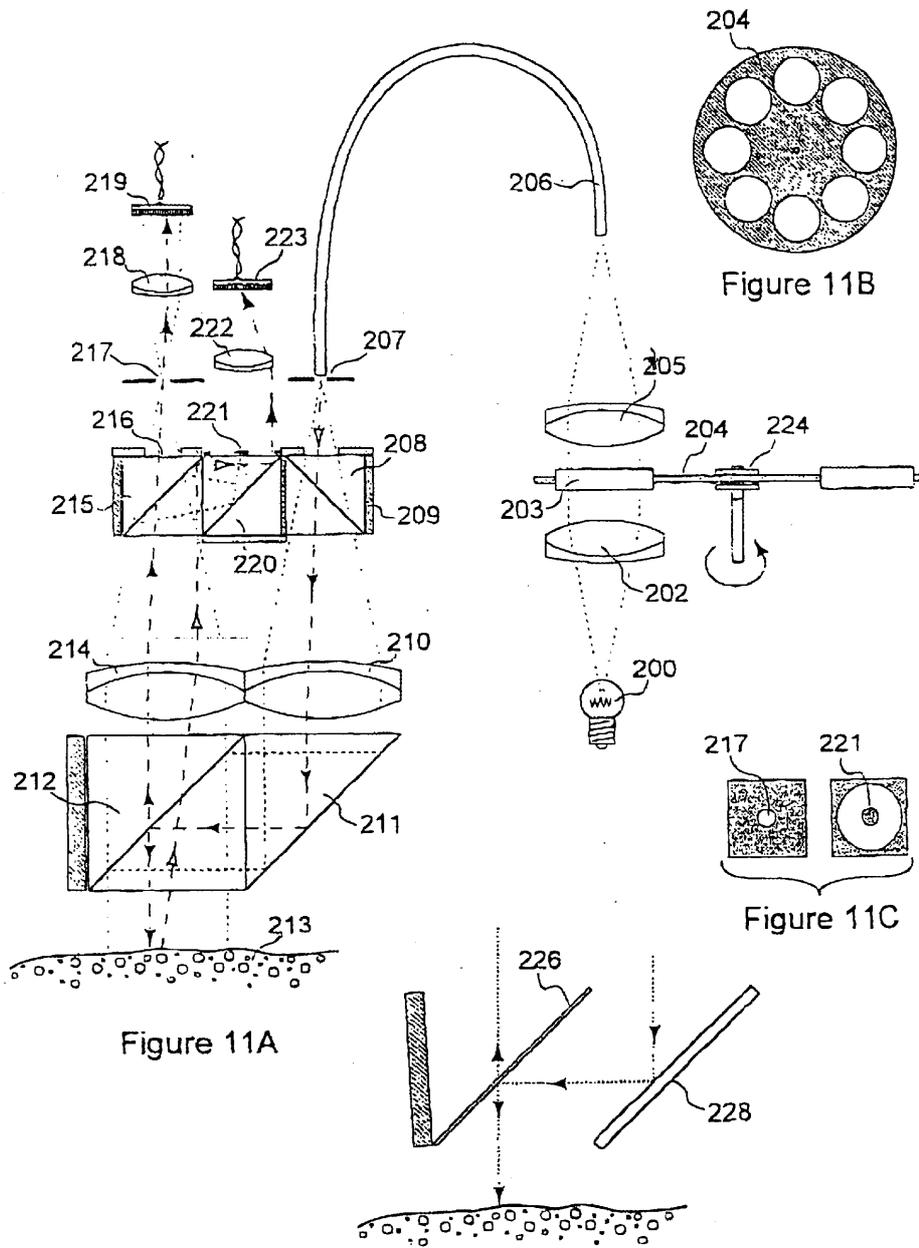


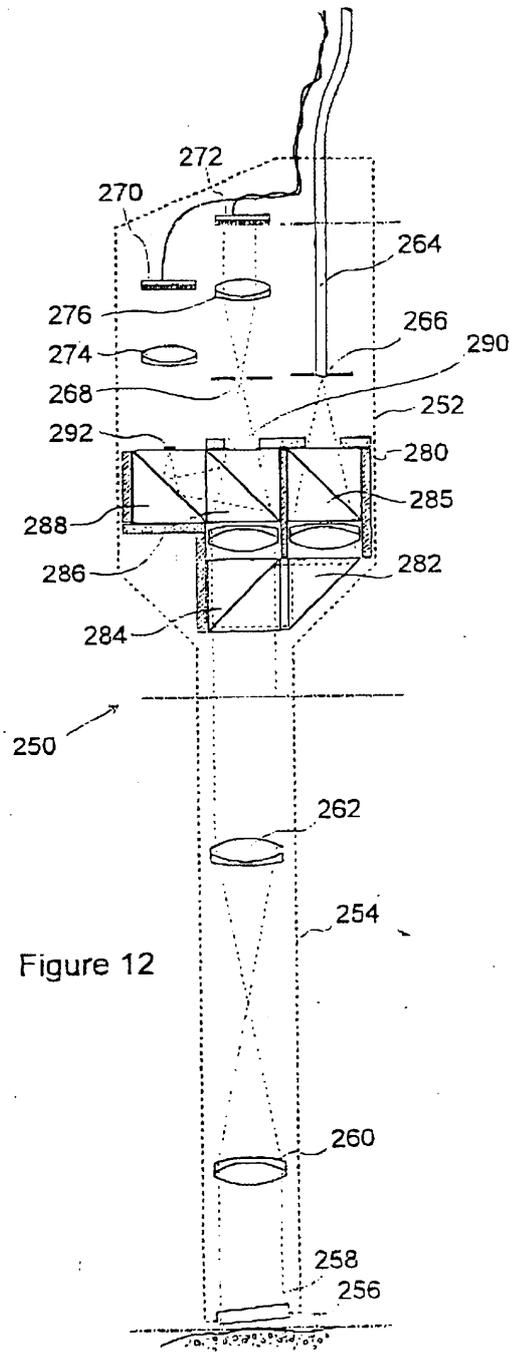
Figure 11A

Figure 11B

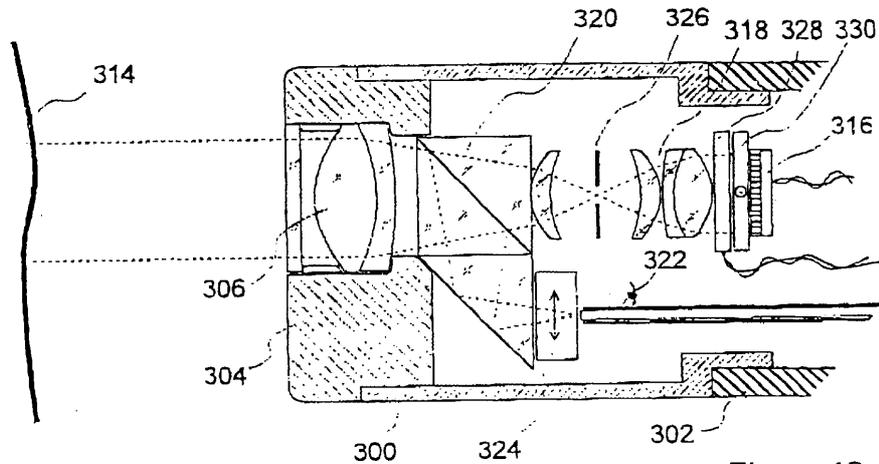
Figure 11C

Figure 11D

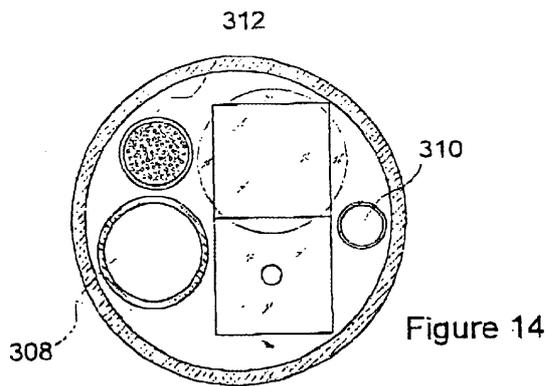
【図12】



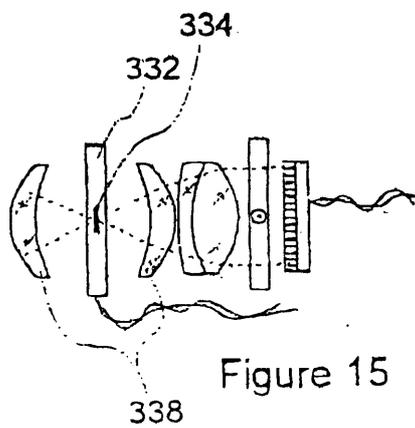
【図13】



【図14】



【図15】



【図16】

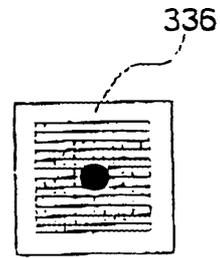
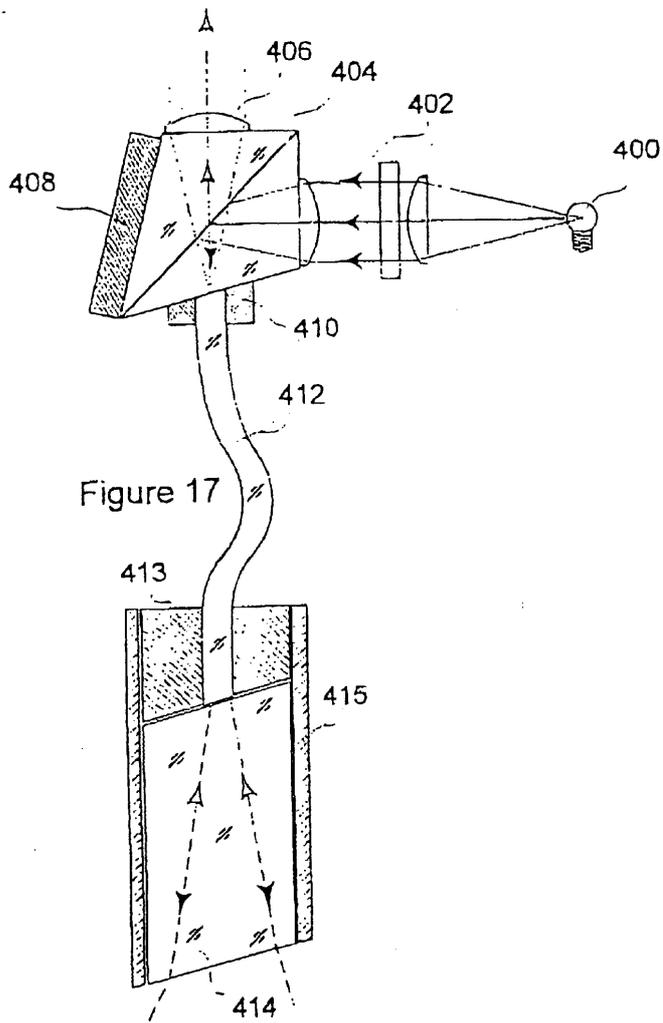
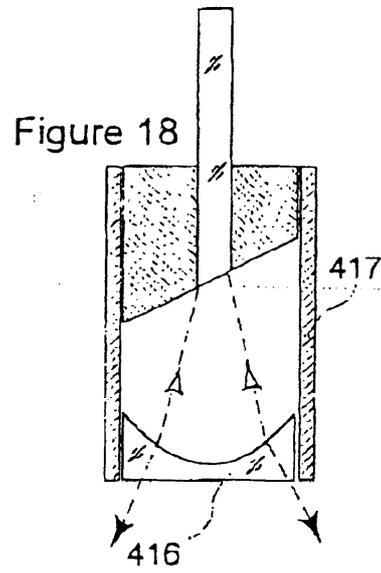


Figure 16

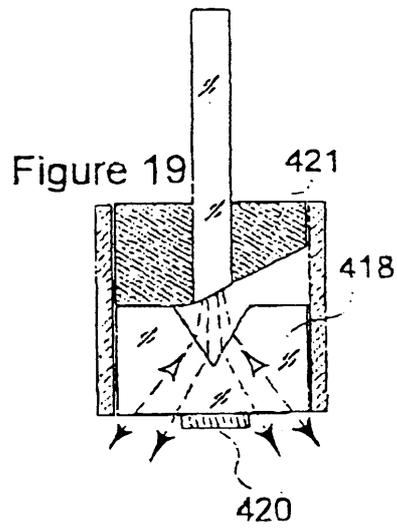
【図17】



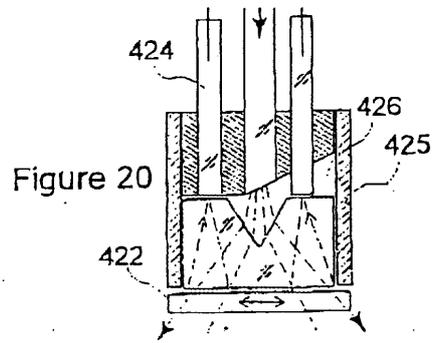
【図18】

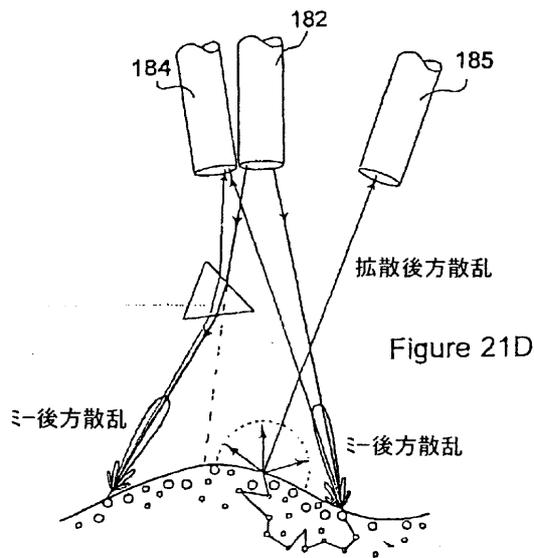
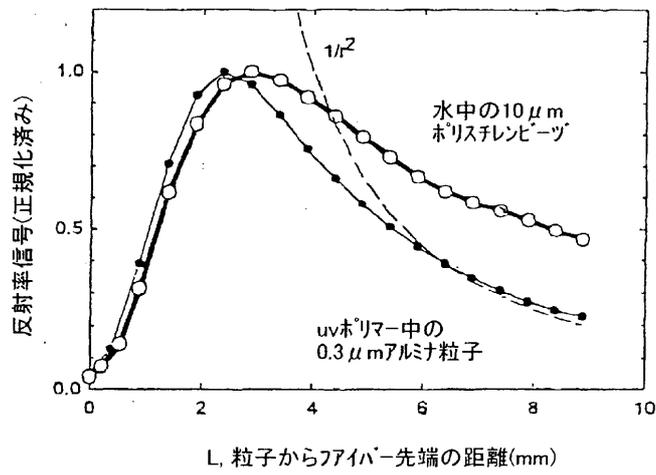
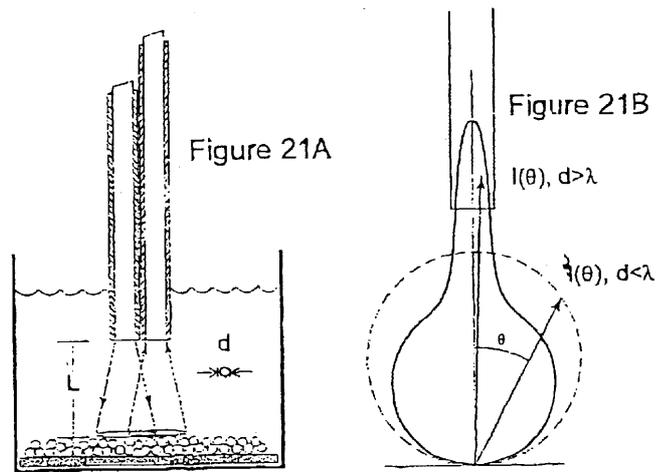


【図19】



【図20】





【図22A - B】

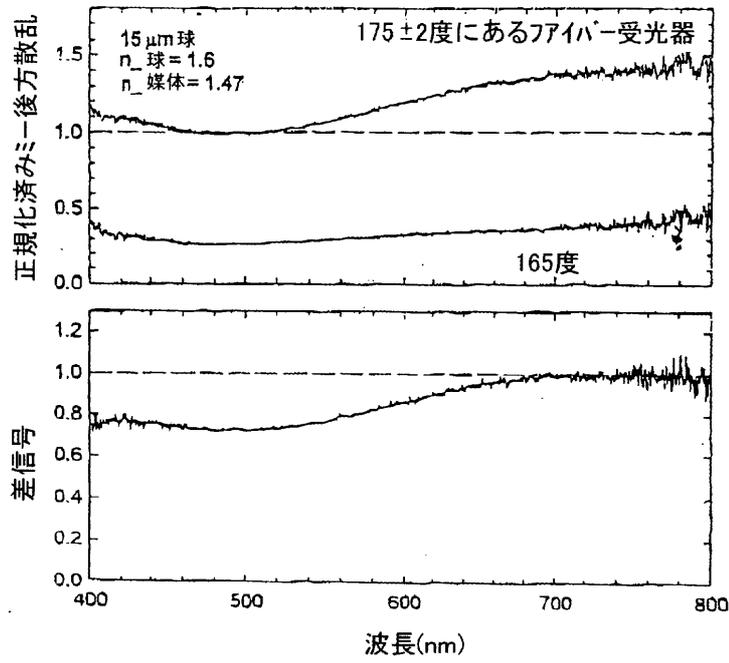


Figure 22A

Figure 22B

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/US 00/01764
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N21/21 G01N21/49		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 847 394 A (ALFANO ROBERT R ET AL) 8 December 1998 (1998-12-08)  abstract column 13, line 25 -column 14, line 5; claims; figure 7 ---	1,5,6, 13,17, 21,26,28
X	US 5 719 399 A (ALFANO ROBERT R ET AL) 17 February 1998 (1998-02-17) abstract; claims; figures 1-23 ---	1,5,6, 17,23,26
X	US 5 421 339 A (RAMANUJAM NIRMALA ET AL) 6 June 1995 (1995-06-06) abstract; claims; figure 1 ---	31
A	---	20-29
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document 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  7 April 2000		Date of mailing of the international search report  19.06.00
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Erber e.h.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 00/01764

D.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 396 329 A (KALAWSKY ROY S) 7 March 1995 (1995-03-07) abstract column 1, line 23 - line 30 column 3, line 54 - line 65; claims -----	1,2

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/01764

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5847394 A	08-12-1998	US 5719399 A	17-02-1998
		US 5929443 A	27-07-1999
		AU 1430497 A	14-07-1997
		WO 9722871 A	26-06-1997
US 5719399 A	17-02-1998	AU 1430497 A	14-07-1997
		WO 9722871 A	26-06-1997
		US 5847394 A	08-12-1998
		US 5929443 A	27-07-1999
US 5421339 A	06-06-1995	AU 6946894 A	12-12-1994
		CA 2162922 A	24-11-1994
		EP 0702526 A	27-03-1996
		JP 8511179 T	26-11-1996
		WO 9426168 A	24-11-1994
		US 5623932 A	29-04-1997
US 5396329 A	07-03-1995	DE 3824968 A	26-05-1994
		GB 2271845 A, B	27-04-1994

## フロントページの続き

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

Fターム(参考) 2G059 AA05 AA06 BB12 BB14 CC16  
EE02 EE05 EE07 EE12 GG00  
GG04 HH01 HH02 HH03 HH06  
JJ02 JJ11 JJ17 JJ19 JJ22  
KK01 KK03 MM03 MM10 PP04  
2H040 CA03 CA23 CA28 GA02

专利名称(译)	使用偏振光成像组织		
公开(公告)号	<a href="#">JP2002535645A</a>	公开(公告)日	2002-10-22
申请号	JP2000595125	申请日	2000-01-25
申请(专利权)人(译)	每次牛顿实验室股份有限公司的Rete		
[标]发明人	フルガムステーブンエフ		
发明人	フルガム,ステイーブン・エフ		
IPC分类号	G01N21/21 A61B5/00 A61B10/00 G01N21/00 G01N21/27 G01N21/47 G01N21/49 G02B23/26		
CPC分类号	A61B5/00 A61B10/00 G01N21/00 G01N21/21 G01N21/27 G01N21/47 G01N21/49 G02B23/26		
FI分类号	G01N21/21.Z A61B10/00.E G01N21/27.Z G02B23/26.B G02B23/26.C		
F-TERM分类号	2G059/AA05 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/BB14 2G059/CC16 2G059/EE02 2G059/EE05 2G059/EE07 2G059/EE12 2G059/GG00 2G059/GG04 2G059/HH01 2G059/HH02 2G059/HH03 2G059/HH06 2G059/JJ02 2G059/JJ11 2G059/JJ17 2G059/JJ19 2G059/JJ22 2G059/KK01 2G059/KK03 2G059/MM03 2G059/MM10 2G059/PP04 2H040/CA03 2H040/CA23 2H040/CA28 2H040/GA02		
优先权	60/117221 1999-01-25 US		
其他公开文献	JP2002535645A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明涉及来自上皮组织的直接反向散射光的差异检测，以确定细胞大小分布，以检测组织发育异常。通过偏振和/或角度分布，或两者，将直接从表面组织反向散射的光与来自下面组织的反向散射光区分开。给出了点测量和图像形成示例。用于光传输和收集的光学系统包括内窥镜和光纤系统。

