

(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2006-526767
(P2006-526767A)

(43) 公表日 平成18年11月24日(2006.11.24)

(51) Int.Cl.

G01N 21/64 (2006.01)
A61B 1/00 (2006.01)

F 1

G01N 21/64
A61B 1/00Z
300D

テーマコード(参考)

2 G043
4 C061

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2006-508089 (P2006-508089)
 (86) (22) 出願日 平成16年5月28日 (2004.5.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年2月1日 (2006.2.1)
 (86) 國際出願番号 PCT/CA2004/000795
 (87) 國際公開番号 WO2004/106896
 (87) 國際公開日 平成16年12月9日 (2004.12.9)
 (31) 優先権主張番号 10/453,040
 (32) 優先日 平成15年6月3日 (2003.6.3)
 (33) 優先権主張國 米国(US)

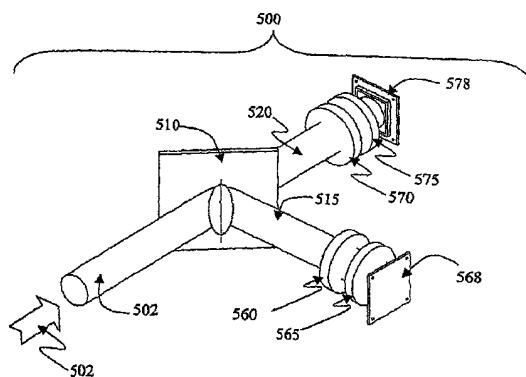
(71) 出願人 505446529
 ブリティッシュ・コロンビア・キャンサー
 ・エイジェンシー
 BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY
 カナダ、ブイ5ゼット・4イー6、ブリテ
 ィッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウ
 エスト・10アベニュー600番
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100118625
 弁理士 大畠 康
 (74) 代理人 100065259
 弁理士 大森 忠孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】多重の励起-発光対と、同時多チャンネル画像検出器とを用いる、蛍光結像方法と装置

(57) 【要約】

本発明は、多重の励起-発光対を用いる蛍光結像用方法と装置とに関するものである。対象物体は、少なくとも2つのスペクトル領域の光によって照明され、少なくとも2つのスペクトル領域内で蛍光発光を生成する。放射された光は、解析のために、収集され、そして、分離される。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

第1励起波長領域内の光によって、正常又は異常な対象物体を照明し、第1蛍光発光を励起する手段と、

上記第1蛍光発光を取得する手段と、

第2励起波長領域内の光によって、上記対象物体を照明し、第2蛍光発光を励起する手段と、

上記第2蛍光発光を取得する手段と、

を含んでおり、

上記第1励起波長領域は、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体よりも強い強度の上記第1蛍光発光を励起するように選ばれており、且つ、上記第2励起波長領域は、正常な対象物体が上記異常な対象物体よりも低い強度の上記第2蛍光発光を励起するように選ばれている、蛍光結像用装置。

【請求項 2】

更に、上記第1蛍光発光と第2蛍光発光とを表示する手段を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域とが、上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光との間のスペクトルの重なりを減少するように選ばれている、請求項1に記載の装置。

【請求項 4】

上記第1励起波長領域が、電磁スペクトルの青領域内にある、請求項1に記載の装置。

【請求項 5】

上記第1励起波長領域が、400～450nmのスペクトル域内にある、請求項4に記載の装置。

【請求項 6】

上記第2励起波長が、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項1に記載の装置。

【請求項 7】

上記第2励起波長が、610～680nmのスペクトル域内にある、請求項6に記載の装置。

【請求項 8】

上記第1励起波長領域が電磁スペクトルの青領域内にあり、上記第2励起波長領域が上記電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項1に記載の装置。

【請求項 9】

上記第1励起波長領域が、400～450nmのスペクトル域内にある、請求項8に記載の装置。

【請求項 10】

上記第2励起波長が、610～680nmのスペクトル域内にある、請求項9に記載の装置。

【請求項 11】

上記第1励起波長領域が400～450nmのスペクトル域内にあり、上記第2励起波長領域が610～680nmのスペクトル域内にある、請求項10に記載の装置。

【請求項 12】

更に、上記第2蛍光発光を、上記第1蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項 13】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、広帯域光源から分離されたものである、請求項1に記載の装置。

【請求項 14】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、レーザーによ

10

20

30

40

50

って生成されたものである、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 5】

上記第 1 励起波長領域と上記第 2 励起波長領域との内の少なくとも 1 つが、発光ダイオードによって生成されたものである、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 6】

更に、内視鏡を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 7】

更に、拡大光学系を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 8】

更に、縮小光学系を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 9】

更に、拡大光学系を含む、請求項 1 8 に記載の装置。

【請求項 2 0】

上記第 1 蛍光発光を取得する手段が、光変調器を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 1】

上記第 1 蛍光発光を取得する手段が、少なくとも 1 つのダイクロイックミラーを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 2】

上記第 2 蛍光発光を取得する手段が、光変調器を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 3】

上記第 2 蛍光発光を取得する手段が、少なくとも 1 つのダイクロイックミラーを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 4】

複数のスペクトル領域を有している光によって、正常又は異常な対象物体を照明し、対応する複数の蛍光発光を励起する手段と、

上記複数の蛍光発光を取得する手段と、

を含んでおり、

上記複数のスペクトル領域の少なくとも 1 つが、上記正常な対象物体が異常な対象物体よりも強い強度を有する第 1 蛍光発光を励起するように選ばれた、第 1 励起波長領域を含み、且つ、

上記複数のスペクトル領域の少なくとも 1 つが、上記正常な対象物体が異常な対象物体よりも低い強度を有する第 2 蛍光発光を励起するように選ばれた、第 2 励起波長領域を含む

ようになっている、蛍光結像用装置。

【請求項 2 5】

更に、上記複数の蛍光発光を表示する手段を含む、請求項 2 4 に記載の装置。

【請求項 2 6】

上記第 1 励起波長領域と上記第 2 励起波長領域とが、上記第 1 蛍光発光と上記第 2 蛍光発光との間のスペクトルの重なりを減少するように選ばれている、請求項 2 4 に記載の装置。

【請求項 2 7】

上記第 1 励起波長領域が、電磁スペクトルの青領域内にある、請求項 2 4 に記載の装置。

【請求項 2 8】

上記第 1 励起波長領域が、400 ~ 450 nm のスペクトル域内にある、請求項 2 7 に記載の装置。

【請求項 2 9】

上記第 2 励起波長が、電磁スペクトルの赤 / 近赤外領域内にある、請求項 2 4 に記載の装置。

【請求項 3 0】

上記第 2 励起波長が、610 ~ 680 nm のスペクトル域内にある、請求項 2 9 に記載の

10

20

30

40

50

装置。

【請求項 3 1】

上記第1励起波長領域が電磁スペクトルの青領域内にあり、上記第2励起波長が上記電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項24に記載の装置。

【請求項 3 2】

上記第1励起波長領域が、400～450nmのスペクトル域内にある、請求項31に記載の装置。

【請求項 3 3】

上記第2励起波長が、610～680nmのスペクトル域内にある、請求項32に記載の装置。

10

【請求項 3 4】

上記第1励起波長領域が400～450nmのスペクトル域内にあり、上記第2励起波長が610～680nmのスペクトル域内にある、請求項33に記載の装置。

【請求項 3 5】

更に、上記第2蛍光発光を、上記第1蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項24に記載の装置。

【請求項 3 6】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、広帯域光源から分けられたものである、請求項24に記載の装置。

20

【請求項 3 7】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、レーザーによって生成されたものである、請求項24に記載の装置。

【請求項 3 8】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、発光ダイオードによって生成されたものである、請求項24に記載の装置。

【請求項 3 9】

更に、内視鏡を含む、請求項24に記載の装置。

【請求項 4 0】

更に、拡大光学系を含む、請求項24に記載の装置。

30

【請求項 4 1】

更に、縮小光学系を含む、請求項24に記載の装置。

【請求項 4 2】

更に、拡大光学系を含む、請求項41に記載の装置。

【請求項 4 3】

上記第1蛍光発光を取得する手段が、光変調器を含む、請求項24に記載の装置。

【請求項 4 4】

上記第1蛍光発光を取得する手段が、少なくとも1つのダイクロイックミラーを含む、請求項24に記載の装置。

【請求項 4 5】

上記第2蛍光発光を取得する手段が、光変調器を含む、請求項24に記載の装置。

40

【請求項 4 6】

上記第2蛍光発光を取得する手段が、少なくとも1つのダイクロイックミラーを含む、請求項24に記載の装置。

【請求項 4 7】

正常又は異常な特徴を有している対象物体から、上記正常な特徴を有している上記対象物体が上記異常な特徴を有している上記対象物体よりも大きな強度の第1蛍光発光を励起するように、第1励起波長領域を選ぶステップと、

上記対象物体から、上記正常な特徴を有している上記対象物体が上記異常な特徴を有している上記対象物体よりも低い強度の第2蛍光発光を励起するように、第2励起波長領域を選ぶステップと、

50

上記対象物体を、上記第1励起波長領域の光で照明するステップと、
上記第1蛍光発光を取得するステップと、
上記対象物体を、上記第2励起波長領域の光で照明するステップと、
上記第2蛍光発光を取得するステップと、
を含む、蛍光結像方法。

【請求項48】

更に、上記第1蛍光発光と上記第2の蛍光発光とを表示するステップを含む、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

更に、上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域とが、上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光との間のスペクトルの重なりを減少するように選ぶステップを含む、請求項47に記載の方法。 10

【請求項50】

電磁スペクトルの青領域内にある、上記第1励起波長領域を選ぶステップを含む、請求項47に記載の方法。

【請求項51】

上記第1励起波長領域が、400～450nmのスペクトル域内にある、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

更に、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、上記第2励起波長を選ぶステップを含む、請求項47に記載の方法。 20

【請求項53】

上記第2励起波長領域が、610～680nmのスペクトル域内にある、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

更に、電磁スペクトルの青領域内にある上記第1励起波長領域と、上記電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある上記第2励起波長とを選ぶステップを含む、請求項47に記載の方法。

【請求項55】

上記第1励起波長領域が400～450nmのスペクトル域内にあり、上記第2励起波長領域が610～680nmのスペクトル域内にある、請求項54に記載の方法。 30

【請求項56】

更に、上記第2蛍光発光を、上記第1蛍光発光の正規化に用いるステップを含む、請求項47に記載の方法。

【請求項57】

第1励起波長領域の光で、正常又は異常な対象物体を照明し、第1蛍光発光を励起し、且つ、上記第1励起波長領域内に第1反射光を生成する手段と、

第2励起波長領域の光で、上記対象物体を照明し、第2蛍光発光を励起し、且つ、上記第2励起波長領域内に第2反射光を生成する手段と、

検出器と、 40

を含んでおり、

上記第1励起波長領域が、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体よりも強い強度の上記第1蛍光発光を励起するように選ばれており、上記第2励起波長領域が、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体よりも低い強度の上記第2蛍光発光を励起するように選ばれており、

上記検出器が、ダイクロイックミラーと、第1バンドパスフィルターと、第2バンドパスフィルターと、第1レンズと、第2レンズとを含んでおり、

上記ダイクロイックミラーが、上記第1蛍光発光と、上記第2蛍光発光と、上記第1反射光と、上記第2反射光とを、上記第1蛍光発光と上記第1反射光とを含む第1ビームと、上記第2蛍光発光と上記第2反射光とを含む第2ビームとに分離し、 50

上記第1バンドパスフィルターが、上記第1ビームから上記第1反射光を除去し、
上記第2バンドパスフィルターが、上記第2ビームから上記第2反射光を除去し、
上記第1レンズが、上記第1ビームを第1センサ上に合焦し、第1画像を形成し、
上記第2レンズが、上記第2ビームを第2センサ上に合焦し、第2画像を形成する、よ
うになっている蛍光画像結像装置。

【請求項 5 8】

更に、上記第1画像と上記第2画像とを表示する手段を含む、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 5 9】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域とが、上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発
光との間の重なりを減少するように選ばれている、請求項5 7に記載の装置。 10

【請求項 6 0】

上記第1励起波長領域が、電磁スペクトルの青領域内にある、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 6 1】

上記第1励起波長領域が、400～450nmのスペクトル域内にある、請求項6 0に記
載の装置。

【請求項 6 2】

上記第2励起波長が、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項5 7に記載の裝
置。

【請求項 6 3】

上記第2励起波長領域が、610～680nmのスペクトル域内にある、請求項6 2に記
載の装置。 20

【請求項 6 4】

上記第1励起波長領域が電磁スペクトルの青領域内にあり、上記第2励起波長が電磁スペ
クトルの赤／近赤外領域内にある、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 6 5】

上記第1励起波長領域が400～450nmのスペクトル域内にあり、上記第2励起波長領域
が610～680nmのスペクトル域内にある、請求項6 4に記載の装置。

【請求項 6 6】

上記第2蛍光発光を、上記第1蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項5 7に記載
の装置。 30

【請求項 6 7】

上記第1センサと上記第2センサとが、CCDである、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 6 8】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、広帯域光源か
ら分離されたものである、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 6 9】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、レーザーによ
って生成されたものである、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 7 0】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、発光ダイオード
によって生成されたものである、請求項5 7に記載の装置。 40

【請求項 7 1】

更に、内視鏡を含む、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 7 2】

更に、拡大光学系を含む、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 7 3】

更に、縮小光学系を含む、請求項5 7に記載の装置。

【請求項 7 4】

更に、拡大光学系を含む、請求項7 3に記載の装置。

【請求項 7 5】

第1励起波長領域の光で、正常又は異常な対象物体を照明し、第1蛍光波長領域内に第1蛍光発光を励起し、且つ、上記第1励起波長領域内に第1反射光を生成する手段と、

第2励起波長領域の光で、上記対象物体を照明し、第2蛍光波長領域内に第2蛍光発光を励起し、且つ、上記第2励起波長領域内に第2反射光を生成する手段と、

検出器と、

第1レンズと、

第2レンズと、を含んでおり、

上記第1励起波長領域が、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体よりも強い強度の上記第1蛍光発光を励起するように選ばれており、上記第2励起波長領域が、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体よりも低い強度の上記第2蛍光発光を励起するように選ばれており、

上記検出器が、上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光とを取得し、且つ、分離し、

上記第1レンズが、上記第1ビームを第1センサ上に合焦し、第1画像を形成し、

上記第2レンズが、上記第2ビームを第2センサ上に合焦し、第2画像を形成する、ようになっている蛍光画像結像装置。

【請求項 7 6】

更に、上記第1画像と上記第2画像とを表示する手段を含む、請求項75に記載の装置。

【請求項 7 7】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域とが、上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光との間の重なりを減少するように選ばれている、請求項75に記載の装置。

【請求項 7 8】

上記第1励起波長領域が、電磁スペクトルの青領域内にある、請求項75に記載の装置。

【請求項 7 9】

上記第1励起波長領域が、400～450nmのスペクトル域内にある、請求項78に記載の装置。

【請求項 8 0】

上記第2励起波長が、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項75に記載の装置。

【請求項 8 1】

上記第2励起波長領域が、610～680nmのスペクトル域内にある、請求項80に記載の装置。

【請求項 8 2】

上記第1励起波長領域が電磁スペクトルの青領域内にあり、上記第2励起波長が電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項74に記載の装置。

【請求項 8 3】

上記第1励起波長領域が400～450nmのスペクトル域内にあり、上記第2励起波長領域が610～680nmのスペクトル域内にある、請求項81に記載の装置。

【請求項 8 4】

更に、上記第2蛍光発光を、上記第1蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項75に記載の装置。

【請求項 8 5】

上記第1センサと上記第2センサとが、CCDである、請求項75に記載の装置。

【請求項 8 6】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、広帯域光源から分離されたものである、請求項75に記載の装置。

【請求項 8 7】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、レーザーによって生成されたものである、請求項75に記載の装置。

【請求項 8 8】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域との内の少なくとも1つが、発光ダイオード

10

20

30

40

50

ドによって生成されたものである、請求項 7 5 に記載の装置。

【請求項 8 9】

更に、内視鏡を含む、請求項 7 5 に記載の装置。

【請求項 9 0】

更に、拡大光学系を含む、請求項 7 5 に記載の装置。

【請求項 9 1】

更に、縮小光学系を含む、請求項 7 5 に記載の装置。

【請求項 9 2】

複数のスペクトル領域を有している光によって、正常又は異常な対象物体を照明し、対応する複数の蛍光発光を励起すると共に、反射光を生成する手段と、
10

上記複数の蛍光発光と上記反射光とを取得する手段と、

分離器と、

複数の検出器と

を含み、

上記複数のスペクトル領域の内の少なくとも 1 つが、上記正常な対象物体が異常な対象物体より強い強度を有している第 1 蛍光発光を励起するように選ばれた、第 1 励起波長領域を含んでおり、

上記複数のスペクトル領域の内の少なくとも 1 つが、上記正常な対象物体が異常な対象物体より低い強度を有している第 2 蛍光発光を励起するように選ばれた、第 2 励起波長領域を含んでおり、
20

上記分離器が、上記複数の蛍光発光と上記反射光とを受け取り、且つ、複数の蛍光発光と上記反射光とを、複数のスペクトル構成要素に分離し、

上記複数の検出器が、上記複数のスペクトル構成要素を検知する、ようになっている、
蛍光結像装置。

【請求項 9 3】

上記複数の分離器が、複数のダイクロイックミラーを含む、請求項 9 2 に記載の装置。

【請求項 9 4】

上記複数の分離器が、複数のフィルターを含む、請求項 9 2 に記載の装置。

【請求項 9 5】

上記複数のフィルターが、少なくとも 1 つのバンドパスフィルターを含む、請求項 9 4 に記載の装置。
30

【請求項 9 6】

上記複数のフィルターが、少なくとも 1 つのロングパスフィルターを含む、請求項 9 4 に記載の装置。

【請求項 9 7】

上記複数のフィルターが、少なくとも 1 つのバンドパスフィルターと、少なくとも 1 つのロングパスフィルターとを含む、請求項 9 4 に記載の装置。

【請求項 9 8】

更に、複数のレンズを含む、請求項 9 1 に記載の装置。

【請求項 9 9】

上記複数のレンズが、上記複数のスペクトル構成要素を上記複数の検出器上に合焦させる、
40 請求項 9 7 に記載の装置。

【請求項 1 0 0】

更に、上記複数のスペクトル構成要素を表示する手段を含む、請求項 9 2 に記載の装置。

【請求項 1 0 1】

上記第 1 励起波長領域と上記第 2 励起波長領域とが、上記第 1 蛍光発光と上記第 2 蛍光発光との間の重なりを減少するように選ばれている、請求項 9 2 に記載の装置。

【請求項 1 0 2】

上記第 1 励起波長領域が、電磁スペクトルの青領域内にある、請求項 9 2 に記載の装置。

【請求項 1 0 3】

上記第1励起波長領域が、400～450nmのスペクトル域内にある、請求項102に記載の装置。

【請求項104】

上記第2励起波長が、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項92に記載の装置。

【請求項105】

上記第2励起波長領域が、610～680nmのスペクトル域内にある、請求項104に記載の装置。

【請求項106】

上記第1励起波長領域が電磁スペクトルの青領域内にあり、上記第2励起波長が上記電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項92に記載の方法。 10

【請求項107】

上記第1励起波長領域が、400～450nmのスペクトル域内にあり、上記第2励起波長領域が、610～680nmのスペクトル域内にある、請求項106に記載の装置。

【請求項108】

更に、上記第2蛍光発光を、上記第1蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項92に記載の装置。

【請求項109】

上記第1センサと上記第2センサが、CCDである、請求項92に記載の装置。

【請求項110】

上記第1励起波長領域と、上記第2励起波長領域との内の、少なくとも1つが、広帯域光源から分けられたものである、請求項92に記載の装置。 20

【請求項111】

上記第1励起波長領域と、上記第2励起波長領域との内の、少なくとも1つが、レーザーによって生成されたものである、請求項92に記載の装置。

【請求項112】

上記第1励起波長領域と、上記第2励起波長領域との内の、少なくとも1つが、発光ダイオードによって生成されたものである、請求項92に記載の装置。

【請求項113】

更に、内視鏡を含む、請求項92に記載の装置。 30

【請求項114】

更に、拡大光学系を含む、請求項92に記載の装置。

【請求項115】

更に、縮小光学系を含む、請求項92に記載の装置。

【請求項116】

更に、拡大光学系を含む、請求項115に記載の装置。

【請求項117】

複数の詮索スペクトルの提供手段と、

上記複数の詮索スペクトルと対象物体を相互作用させ、対応する複数の回帰スペクトルを生成する手段と、 40

上記回帰スペクトルを分離する手段と、

上記回帰スペクトルの内の少なくとも1つを結像する手段と、
を含む、多モード結像同時測定装置。

【請求項118】

上記提供手段が、広帯域光源から上記複数の詮索スペクトルの内の少なくとも1つを分けることを含む、請求項117に記載の装置。

【請求項119】

上記詮索スペクトルは、100nm以下の帯域幅の光源によって提供される、請求項117に記載の装置。

【請求項120】

50

上記複数の誘索スペクトルの内の少なくとも1つが、レーザーによって生成される、請求項117に記載の装置。

【請求項121】

上記複数の誘索スペクトルの内の少なくとも1つが、発光ダイオードによって生成される、請求項117に記載の装置。

【請求項122】

上記発光ダイオードが、内視鏡に設けられている、請求項121に記載の装置。

【請求項123】

更に、内視鏡を含む、請求項117に記載の装置。

【請求項124】

更に、拡大光学系を含む、請求項117に記載の装置。

【請求項125】

更に、縮小光学系を含む、請求項117に記載の装置。

【請求項126】

更に、拡大光学系を含む、請求項125に記載の装置。

【請求項127】

上記分離手段が、光変調器を含む、請求項117に記載の装置。

【請求項128】

上記分離手段が、少なくとも1つのダイクロイックミラーを含む、請求項117に記載の装置。

【請求項129】

上記結像手段が、少なくとも1つのCCDを含む、請求項117に記載の装置。

【請求項130】

更に、内視鏡を含む、請求項129に記載の装置。

【請求項131】

上記複数の誘索スペクトルが、400～450nmのスペクトル域内における励起と、450～600nmのスペクトル域内にある対応する発光とを有する、少なくとも1つの第1励起・発光対と、

610～680nmのスペクトル域内における励起と、680～800nmのスペクトル域内にある対応する発光とを有する、第2励起・発光対と、

を含む、請求項117に記載の装置。

【請求項132】

励起波長領域の光で、正常又は異常な対象物体を照明し、上記励起波長領域よりも波長の長い発光波長領域内で蛍光発光を励起し、且つ、上記励起波長領域内に反射光を生成する手段と、

検出器と、

第1レンズと、

第2レンズと、

を含んでおり、

上記励起波長領域が、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体より強い強度の上記蛍光発光を励起し、上記反射光が正常な対象物体と異常な対象物体に対して同程度の強度を有するように、選ばれており、

上記検出器は、上記蛍光発光と上記反射光とを取得し、且つ、上記反射光から、上記蛍光発光を分離し、

上記第1レンズが、上記蛍光発光を第1センサ上に合焦し、第1画像を形成し、

上記第2レンズが、上記反射光を第2センサ上に合焦し、第2画像を形成する、ようになっている蛍光結像装置。

【請求項133】

更に、上記第1画像と上記第2画像とを表示する手段を含む、請求項132に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 4】

上記励起波長領域が、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項 1 3 2 に記載の装置。

【請求項 1 3 5】

上記励起波長領域が、600～800 nm のスペクトル域内にある、請求項 1 3 4 に記載の装置。

【請求項 1 3 6】

更に、上記反射光を、上記蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項 1 3 2 に記載の装置。

【請求項 1 3 7】

上記第 1 センサと上記第 2 センサとが、CCD である、請求項 1 3 2 に記載の装置。 10

【請求項 1 3 8】

上記励起波長領域が、広帯域光源から分けられたものである、請求項 1 3 2 に記載の装置。 。

【請求項 1 3 9】

上記光が、レーザーによって生成されたものである、請求項 1 3 2 に記載の装置。

【請求項 1 4 0】

上記光が、発光ダイオードによって生成されたものである、請求項 1 3 2 に記載の装置。

【請求項 1 4 1】

更に、内視鏡を含む、請求項 1 3 2 に記載の装置。 20

【請求項 1 4 2】

更に、拡大光学系を含む、請求項 1 3 2 に記載の装置。

【請求項 1 4 3】

更に、縮小光学系を含む、請求項 1 3 2 に記載の装置。

【請求項 1 4 4】

更に、拡大光学系を含む、請求項 1 4 3 に記載の装置。

【請求項 1 4 5】

励起波長領域の光で、正常又は異常な対象物体を照明し、上記励起波長領域よりも波長の長い発光波長領域内で蛍光発光を励起し、且つ、上記励起波長領域内に反射光を生成するステップと、 30

上記励起波長領域を、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体より低い強度の上記蛍光発光を励起し、上記反射光が正常な対象物体と異常な対象物体とに対して同程度の強度を有するように、選ぶステップと、

上記蛍光発光と上記反射光とを検出し、且つ、上記反射光から、上記蛍光発光を分離するステップと、

上記蛍光発光を第 1 センサ上に合焦し、第 1 画像を形成するステップと、

上記反射光を第 2 センサ上に合焦し、第 2 画像を形成するステップと、
を含む蛍光結像方法。

【請求項 1 4 6】

更に、上記第 1 画像と上記第 2 画像とを表示するステップを含む、請求項 1 4 5 に記載の方法。 40

【請求項 1 4 7】

上記励起波長領域が、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項 1 4 5 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

上記励起波長領域が、600～800 nm のスペクトル域内にある、請求項 1 4 7 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

更に、上記反射光を、上記蛍光発光の正規化に用いるステップを含む、請求項 1 4 5 に記載の方法。 50

【請求項 150】

上記第1センサと上記第2センサとが、CCDである、請求項145に記載の方法。

【請求項 151】

上記励起波長領域が、広帯域光源から分けられたものである、請求項145に記載の方法。

【請求項 152】

上記光が、レーザーによって生成されたものである、請求項145に記載の方法。

【請求項 153】

上記光が、発光ダイオードによって生成されたものである、請求項145に記載の方法。

【請求項 154】

更に、内視鏡を含む、請求項145に記載の方法。

【請求項 155】

更に、拡大光学系を含む、請求項145に記載の方法。

【請求項 156】

更に、縮小光学系を含む、請求項145に記載の方法。

【請求項 157】

更に、拡大光学系を含む、請求項156に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【発明の詳細な説明】****【0001】****発明の技術分野**

顕微鏡、内視鏡、望遠鏡、カメラ等の種々の光学装置は、惑星、植物、岩石、動物、細胞、生体組織、蛋白質、DNA、半導体装置等の、光と対象物との相互作用を、見る又は解析することを助けるものである。その結果、対象物と光の相互作用からの、反射光、及び／又は、発光した光は、多帯域スペクトル画像を提供する。該画像は、物理構造に関する有益な情報（形態学的画像データ）、及び／又は、化学構造、基礎構造、及び／又は、対象物体の特性に関するスペクトル画像情報をもたらす。ルミネセンスや蛍光のような、これらの光発光画像は、また、視覚化を増すために用いる色素、薬、治療用中間物、又は、その他の作用物質のような、内因性薬物、又は、外因性物質を評価する手段を、提供する。

【0002】

医療用画像処理、より詳しくは、内視鏡検査において、反射白光、自然の生体組織による自己蛍光、ルミネセンス、化学的発光、近赤外放射、そして、他のスペクトルは、生体組織を視覚化し、且つ、診査情報を収集する手段を提供する。生体組織の形態の視覚化に加えて、電磁スペクトルの種々の部品内における、光の相互作用は、化学情報を収集するのに用いられている。内視鏡検査用の、3つの一般的なリアルタイム撮像モダリティが、白光反射撮像と、蛍光発光と、近赤外撮像モダリティとを含んでいる、ということは重要なことである。

【0003】

内視鏡検査において、従来の白光結像は、典型的には、表面形態を見たり、目標を定めたり、外から内部器官を診たりするのに用いられていた。呼吸器や胃腸の管を診るための装置は、よく知られている。蛍光結像は、近年開発されたものであり、生体組織の自己蛍光は、初期癌を検出するのに有効利用されている。同様に、種々の自然な状態、そして、例えば、蛋白質による生体組織の標識化のような、科学的な相互作用が促された状態の診断が、蛍光を用いて達成されている。蛍光タグの付された、単クーロン抗体は、特別な細胞蛋白質をラベル付けするのに用いられている。該細胞は、順に、光学的に、検出、及び／又は、測定されるものである。

【0004】

蛍光結像は、健康な生体組織から病変組織を分離する境界を定めるのを助けると同時に、病変を検出する手段を提供するものである。この状況において、これらの方法は、上皮

10

20

30

40

50

組織内の初期癌の検出に用いられている。皮膚以外にも、上皮組織結像は、通常、内視鏡を用いて実行されている。内視鏡は、呼吸器（肺）の管や胃腸の管のような種々の内部器官を診ることができるようにするものである。生体組織の表面は、通常、平坦ではなく、それ故、生体組織を照明するのに用いられている配光と、集光の効率とは、撮像画素の違いによってかなり変化する。これらの状態、そして、内視鏡による結像に関するその他の変化を、補償するため、正規化方法が採用されている。正規化方法は、形状と光学的な不均一とを整えるのを助け、理想的には、必要な画像をより診断に有益なものにするために、採用されている。典型的には、この画像正規化は、ある1つの画像（基準画像）を取得し、該画像を第2画像（診断画像）に最も整合（いわゆる位置合わせ又はレジストリングと呼ばれているもの）し、且つ、基準画像を、診断画像の1以上の画素を補正し、処理するのに用いることを含んでいる。これらの内視鏡による結像方法は、時に、2チャンネル、又は、多重チャンネル結像と呼ばれている。最新の装置では、典型的な画像が、デジタル信号の状態で、取得、処理され、そして、混成、整合、色付けされ、又は、換言すれば、モニターなどの表示装置に出力する前処理が施される。

10

【0005】

以下に用いる“光変調器”とは、波長の変更、強度の変更、電磁放射の種々のスペクトルの時間ゲート調整の内の少なくとも1つを行う、単体の装置、又は、光学及び／又は電気光変換器の組合せのことを意味する。種々のフィルター、フィルター・ホィール、レンズ、ミラー、マイクロミラー・アレイが、単独、又は、組み合わせた状態で、上記光変調器を構成するのに用いられている。本発明のある実施例では、2つの光変調器が用いられている。一方の光変調器は、変調光源スペクトルに関連付けられており、これによって、対象物体を詮索（照明）することができるようになっている。第2光変調器は、物体と相互作用して戻ってきた、反射、及び／又は、発光した光を処理するのに用いられる。生体内内視鏡を用いるような場合、光源の照明の相互作用は、肺の生体組織とのものであり、反射光は、種々の反射、再発光したスペクトルを含んでいるものである。

20

【0006】

種々のスペクトル光は、有效地に用いることができる。例えば、近赤外光は、生体組織の酸化を測定するのに用いることができ、更に、通る血液を視覚化し、測定しやすくするものである。これらの特性は、例えば、生体検査が正確な位置で行われたことを確認するのに用いられる。更に、本発明では、最近、見いだされた、近赤外スペクトル帯の生体蛍光特性を有効利用することについて、既存のスペクトル帯結像との組合せにおいて、検討している。

30

【0007】

従来技術の説明

Fulghumによる、米国特許No.6,364,829、"Autofluorescence imaging system for endoscopy"では、（微小蛍光を含む）可視光と、（生体組織自己蛍光を促す能力のある）紫外線光の両方を提供するのに用いられる、広帯域光源について、検討している。画像は、例えば、内視鏡の先端部分に設けられた単一の画像検出器によって、検出される。電子手段が、生体組織のような対象物と相互作用するのに用いられる、光源照明スペクトルを切り換える（変調する）のに設けられている。種々の光源、フィルター・ホィール、シャッター、ミラー、ダイクロイックミラー、スペクトル、光源、強度、そして、タイミング図は、従来技術で、検討されたものであり、それ故、以下、参照することによって含まれるものである。

40

【0008】

Wagnieresによる、米国特許No.6,148,227、"Diagnosis apparatus for the picture providing recording of fluorescing biological tissue regions"では、蛍光結像用の照明スペクトルと構成要素について、検討されている。ある実施例において、赤と緑の構成要素は、独立した信号処理を行うCCD検出器の離れた位置に、向けられていた。

【0009】

Freitagによる、米国特許No.6,061,591、"Arrangement and method for diagnosing ma

50

"ignant tissue by fluorescence observation"では、蛍光をシミュレートする、ストローブ白光照明光源と、レーザーとについて検討されている。択一的に、所望の蛍光スペクトルが、単一のランプ、例えば、水銀キセノン灯から分けられ、且つ、供給される。（蛍光を赤と緑の構成要素に分けるフィルターと同様の赤、緑、青のフィルターを有している）フィルター・ホィールと、時間調節に必要な物とが、また、求められている。白光画像と、蛍光画像との取得は、順に実行されるが、両方ともモニターに表示することができる。米国特許No.6,061,591に記されている種々の図は、本発明で考慮したのと同じ白光について記されている。

【0010】

米国特許No.6,061,591に記されているシステムは、白光と蛍光とを交互に切り替えることができる、10Hz又はそれ以上の表示速度で行う、電気的な、視覚化方法を提供するものである。他の従来技術（例えば、後述する米国特許No.5,647,368）とは異なり、フルカラーの正常可視光結像と、蛍光結像と、の切り替えは、操作者によって行われる物理的光変調（切り替え）よりもむしろ、電気的切り替えによって、達成される。米国特許No.6,061,591では、また、内視鏡の遠位端における、紫外線領域から濃紫にかけての波長の蛍光励起光、だけでなく、本発明の種々の実施例の照明光源としても考慮された、対象物体を紫外線照明するための窒化ガリウムレーザーダイオードと水銀アーク灯との使用、について検討している。また、重要なことであるが、米国特許No.6,061,591では、内視鏡の幾つかの制限について、より詳しくは、光ファイバーの紫外線透過特性に関する制限について、検討されている。これらの制限の幾つかは、Ferguson/Zengによる、2002年8月23日前後の同時継続出願である米国特許出願No.10/226,406、"Non-coherent fiber optic apparatus and imaging methods"に記載されている。

【0011】

Schulzによる、米国特許No.6,019,719、"Fully autoclavable electronic endoscope"では、結像用に、内視鏡の遠位端に配置された、対物レンズと、結晶フィルターと、赤外線フィルターと、CCDチップとについて、検討されている。

【0012】

Heimbergerによる、米国特許No.5,930,424、"Device for connecting a fiber optic cable to the fiber optic connection of an endoscope"では、光源から内視鏡へのよう、装置を結合する種々の状況について検討されている。

【0013】

Hafeleによる、米国特許No.5,926,213、"Device for correcting the tone of color pictures recorded by a video camera"では、階調補正を機能させる回転変換器について検討されている。色補正、更正や正規化は、画像データの量子化や画像比較に有益であり、且つ、本発明の種々の実施例でも考慮されているものである。

【0014】

Placicによる、米国特許No.5,827,190、"Endoscope having an integrated CCD sensor"では、照明光源と、生体組織と組織病とに関する種々の信号を検出するセンサと、について検討されている。

【0015】

Zengによる、米国特許No.5,647,368、"Imaging system for detecting diseased tissue using native fluorescence in the gastrointestinal and respiratory tract"では、内視鏡によって白光と蛍光とをもたらす水銀アーク灯を使用することによって、異常な、即ち、病変組織内の影響を検出し、区別することについて、検討されている。

【0016】

MacAulayによる、米国特許No.5,590,660、"Apparatus and method for imaging diseased tissue using integrated autofluorescence"では、病変組織結像用に、光源に必要なものと、光センサと、自己蛍光画像を正規化するための背景画像を提供する手段と、について検討されている。

【0017】

10

20

30

40

50

Placicによる、米国特許No.5,769,792、"Endoscopic imaging system for diseased tissue"には、更に、光源と、正常な生体組織と病変組織とで異なる、自己蛍光画像のスペクトル強度帯からの情報を抽出する手段と、について検討されている。

【0018】

Zengによる、2000年、12月19日前後の同時継続出願である米国特許出願No.09/741,731、"Methods and apparatus for fluorescence and reflectance imaging and spectroscopy and for contemporaneous measurements of electromagnetic radiation with multiple measuring devices"（米国公報No.2002/0103439の一部係属）では、同時に結像とスペクトロスコピーとを行うが、多重結像と、関連するスペクトロスコピーとのモダリティが順に設けられているモードを提供する、同時発生方法について検討されている。
本発明では、種々の好ましい波長において、同時に多様な結像を実行する、方法が記載されている。Zengの従来技術とは異なり、Zengによる本発明は、波長スペクトルの画像と測定値とを求めるものではなく、代わりに、同時に多様な結像を提供するものであり、ここで、決められたスペクトル内にある全ての複数の画像が、表示、及び／又は、分析のために、検出され、そして、取得される。

【0019】

Gombrichによる、米国特許No.5,999,844、"Method and apparatus for imaging and sampling diseased tissue using autofluorescence"では、個々に分離した構成要素や捕獲ユニット内に生体を置くだけでなく、励起光を受け取る、複数の画像検出器について検討されている。

【0020】

Irionによる、米国特許No.6,212,425、"Apparatus for photodynamic diagnosis"では、光誘導性反応、又は、内因性蛍光を用いることによって、病変組織を検出し、そして、光を治療用に届け、又は、例えば、順に治療を行う化合物をシミュレートする、内視鏡結像について検討されている。

【0021】

Kannoによる、米国特許No.4,884,133、"Endoscope light source apparatus"では、光源と、光導管と、内視鏡の使用のためにこれらの構成要素を制御するものについて、検討されている。

【0022】

内視鏡と結像装置については、更に、Ferguson/Zengによる、同時継続出願である米国特許出願No.10/226,406、"Non-coherent fiber optic apparatus and imaging methods"において検討されている。該出願では、他の事項にまじって、内視鏡などの光ファイバーアップの幾つかの制限を克服するための装置について、検討されている。

【0023】

Kanekoによる、米国出願No.5,749,830、"Fluorescent endoscope apparatus"では、2つの光源、即ち、第1の光源は、白光のためのもの（例えば、灯）であり、第2の光源は、蛍光のためのもの（例えば、ヘリウム・カドニウム・レーザー）であり、スペクトルを説明するものについて検討されている。Kanekoによる出願は、また、単一の検出器の経路に設けられたフィルター・ホィールを、採用している。多様な結像のために、フィルター・ホィールは、複数のフィルター（例えば、図4a内の3、図4b内の5）を有している。該出願は、2つの撮像モダリティ（図7の110）を表示しているが、同時に、リアルタイムで多様な結像を行うことについては、検討していない。この従来技術は、本発明の中で用いた、合成光源、同期、フィルター・ホィール（830）等の幅広い問題点について検討しており、以下に参照することによって含まれるものである。

【0024】

Zeng等によって、2003年5月8日に出願された同時係属出願である、"Real time contemporaneous multimodal imaging and spectroscopy uses thereof"は、また、参考することによって含まれるものである。

【0025】

10

20

30

40

50

発明の要約

従来技術とは異なり、本発明は、2つの励起 - 発光対を用いることによって、同時に、2つの蛍光画像を励起し、且つ、取得する。第1対において、青励起波長帯 1-Iは、生体組織を照明し、緑 / 赤波長領域 1-E内におけるスペクトル発光を提供する蛍光を、励起するのに用いられる。この励起 - 発光対 (1-I, 1-E) について、我々は、癌や前癌状態の組織のような、病変組織は、健康な生体組織よりも、かなり低い蛍光を有していることに気づいた。

【 0 0 2 6 】

第2励起 - 発光対は、第1対から十分に離れるように選ばれ、これによって、スペクトルの重なりを最小化又は削除し、これら2つの励起 - 発光対を同時に検出できるようにする。より詳しくは、第2照明スペクトル 2-Iは、赤 / 近赤外帯で選ばれ、より長い赤 / 近赤外波長 2-Eにおける蛍光発光を促すように用いられる。これらの照明帯 1-I, 2-Iは、上述した励起 - 発光対の単独又は組合せを有効利用する反射光を、生成する。

【 0 0 2 7 】

我々は、この第2励起 - 発光対 (2-I, 2-E) について、特に有益な生体組織の特性を見いだした。これは、この第2励起 - 発光対 (2-I, 2-E) が、癌や前癌の生体組織等の病変組織に対し、従来技術で述べたのとは異なる生体組織の特性、即ち、全く逆の蛍光強度を示すことである。典型的には、他の波長で照明された病変組織は、正常な生体組織よりも、同じ又は低い強度の蛍光を励起する。 2-Iで照明されると、蛍光は、反対に変化する強度、即ち、正常な生体組織よりも病変組織の方が高い強度を提供する。更に検討されているように、これらの特性は、画像の正規化、検出感度、そして、それ故、画像の診断での実用性を、改善するのに、独自に有効利用することができるものである。本発明の目的を達成するため、独自の光変調と、検出器と、システムコントロールとが、用いられ、そして、以下に更に検討される。

【 0 0 2 8 】

発明の詳細な説明

内視鏡システムのような、光学装置は、生体組織を照明するために使用されたスペクトル帯と、反射、発光した光を検出するために与えられた条件とを、描き、識別することができ、且つ、反射、発光した光は、この光と、生体組織のような対象物体との相互作用から、結果として生じるものである。

【 0 0 2 9 】

その結果、図1a、1bには、生体組織の自己蛍光結像用の2チャンネル撮像モダリティ（異なる点と比率とを画像化するもの）の従来技術が示されており、これらの図は、Alfanolによる米国特許No.5,413,108、"Method and apparatus for mapping a tissue sample for and distinguishing different regions thereof based on luminescence measurements of cancer-indicative native fluorophor"に記載されている、内視鏡による結像処理原理を示すものである。

【 0 0 3 0 】

更に確認されるように、米国特許No.5,413,108における、2つの発光は、実質重複したスペクトル帯を有している。それ故、関連するスペクトル画像は、順に撮られる必要があり、つまり、2つの発光画像は、時間領域内で分離されている。

【 0 0 3 1 】

図1a（従来技術）は、システムライン110の上に示されている、入力スペクトル 112と、システムライン110の下側に示されている、信号、即ち、出力スペクトル 114とを示している。この状況において、矢印121で表されている、UV波長 1-Iは、生体組織の自己蛍光を励起するのに、主として用いられる。結果として現れる発光は、青 / 緑波長領域内で生じ、この青 / 緑発光波長 1-Eの第1画像は、矢印151で示すように、時間間隔T1内に得られる。また、正常な生体組織 101、癌組織 106の典型的な発光曲線が、示されている。

【 0 0 3 2 】

10

20

30

40

50

図1bに示す、第2時間T2では、記号122によって定められる、異なるUV/青波長2-1が、生体組織を照明するのに用いられている。この場合も、入力スペクトル116は、ライン110の上に示されており、信号、即ち、出力スペクトル118は、ライン110の下側に示されている。照明波長122は、生体組織の自己蛍光を励起するのに用いられている。自己蛍光は、この場合、記号152によって定められている、青/緑波長領域2-E内で生じる。第2画像は、この時間間隔T2内に得られる。

【0033】

2つの画像の比率、及び/又は、異なる点は、診断目的で、新しい画像を、計算し、且つ、生成するのに用いられる。上記構成の1つの利点は、連続して(第1時間間隔T1、第2時間間隔T2)2つの画像を得るのに、画像検出器が1つで良いということである。この構成の不利点は、以下のことを強要されることである。というのは、2つの画像は、同じ発光波長が割り当てられており、それ故、例えば、光学手段を用いて、空間内で分離することができず、それ故、時間領域(T1、T2)を分離しなければならないということである。10

【0034】

この制限は、標的器官が呼吸や体の動作によって無意識に動くため、生体内での画像処理用の正規化処理(画像の整合や記録)を、より難しくしている。

【0035】

Alfanoによる、米国特許No.6,091,985、"Detection of cancer and precancerous conditions in tissues and/or cells using native fluorescence excitation spectroscopy"には、更に、励起波長1-1を選択しても、1-Eにおける発光が、正常な生体組織と病変組織、例えば、癌、前癌状態の組織とを区別することはできないが、一方で、励起波長2-1を選択すると、2-Eにおける発光が、正常な生体組織と病変組織との区別ができるようになる、ということが提議されている。20

【0036】

Alfanoによる、米国特許No.6,080,584、"Method and apparatus for detecting the presence of cancerous and precancerous cells in a smear using native fluorescence spectroscopy,"には、また、これらの原理について検討されている。

【0037】

図2(従来技術)は、Placicによる米国特許No.5,507,287、"Endoscopic imaging system for diseased tissue"、また、Placicによる米国特許No.5,769,792、"Endoscopic imaging system for diseased tissue"において検討されている、撮像モダリティを説明するものである。この状況において、内視鏡画像システムでは、ライン210の上に入力スペクトル212が示されており、ライン210の下側に信号、即ち、出力スペクトル214が示されている。更に、このモダリティにおいて、記号221で定められている、青領域内の単一波長帯1-1は、生体組織の自己蛍光を励起するのに用いられている。2つの蛍光画像、1つ目の緑波長帯1-E1内の画像と、次の赤波長帯1-E2内の画像とは、共に生成され、それ故、同時に、得ることができるものである。これらの2つの画像は、その後、それぞれ、ビデオモニターの緑と赤とのチャンネルに出力され、これによって、癌などの病変組織の検出と、詳細な描写とを助けるために、疑似カラー画像を表示することができるようになる。30

【0038】

Placicによる、米国特許No.5,507,287は、このモダリティが、正常な生体組織に対する緑の蛍光強度が、癌生体組織よりも非常に高く、正常な生体組織と癌の生体組織に対する赤の蛍光強度が同じ時に、最も良い状態で作用することを認めている。このことは、更に、曲線201(正常)と、曲線207(病変している、即ち、癌の生体組織)とで表されている。しかし、実際の使用時において、癌の生体組織に対する赤の蛍光強度は、正常な生体組織のものよりも低いが、緑波長帯における違いに比べれば、その違いは小さいものである。換言すれば、赤のチャンネル画像によって、緑のチャンネル画像を正規化することは、あまりよいことではない。このことは、正常な生体組織と病変している生体組織と4050

からの赤の蛍光強度が同じ時、正常な生体組織が明るい緑を表し、病変している領域が赤みを帯びて現れる、という結果を生じる。しかし、病変組織からの赤の蛍光強度が、正常な生体組織のものよりもかなり低い時、病変組織領域は、典型的には、深緑で現れ、これ故、撮像された生体組織表面上の孔や他の形状欠陥を識別することを一層困難にしている。

【 0 0 3 9 】

また、図3（従来技術）は、MacAulayによる、米国特許No.5,590,660、"Apparatus and method for imaging diseased tissue using integrated autofluorescence"を説明するものであり、該特許は、光源に必要な物と、光センサと、自己蛍光画像を正規化する背景画像を提供する手段とについて検討している。入力スペクトル312は、システムライン310の上に示されている。出力、即ち、信号スペクトル314は、システムライン312の下側に示されている。10

【 0 0 4 0 】

この場合、青励起帯 1-I（図2のものと同じ）が、生体組織の自己蛍光を励起するのに用いられ、これによって、緑／赤帯 1-E内において、積分された、蛍光強度は、正常な生体組織に対する発光曲線301と、病変している、即ち、癌の生体組織に対する発光曲線307との間の違いを有効利用できるようになる。この場合も、病変している生体組織に対する強度は、典型的には、正常な生体組織のものよりも低い。赤／近赤外帯の第2波長 2-Iは、この波長で、生体組織を照明し、且つ、後方散乱を生成するのに用いられる。このモードにおいて、蛍光画像は、（正常な生体組織と病変組織との違いをはっきりとするため）緑／赤帯に集められ、一方で、反射光又は後方散乱光（赤／近赤外）画像が、集められる。反射光又は後方散乱光（赤／近赤外）画像は、例えば、（緑／赤）蛍光画像を正規化し、これによって、形状の不均一性と光学的不均一性とを最小にするのに用いられる。正常な生体組織と病変組織との間の、後方散乱された赤／近赤外強度の違いは、通常、赤の蛍光強度に関するものの違いに比べ、かなり少ないものであり、これ故、このモダリティは、図2との関連において検討した従来技術に関し、より改善された画像正規化を提供する。20

【 0 0 4 1 】

図4は、2つの励起・発光対を用いる、本発明の実施例を示している。この場合も、入力スペクトル412は、システムライン410の上に示されている。信号、即ち、出力スペクトルは、システムライン410の下側に示されている。1-I、2-Iの様な入力照明スペクトルは、対応する発光の対 1-E、2-Eを提供する生体組織発光を、同時に励起するのに用いられる。発光の対 1-E、2-Eは、2つの蛍光画像が同時に得られるようにするものである。第1対において、青励起波長帯 1-Iは、生体組織が緑／赤波長領域 1-E内で蛍光するように、励起するのに用いられる。この励起・発光対（1-I、1-E）に対し、我々は、癌又は前癌状態の生体組織が、正常な生体組織のものよりも、かなり低い蛍光信号を有している、ということに気づいた。このことは、更に、正常な生体組織用の生体組織発光曲線401と、病変（癌の生体組織）の曲線407と、によって、表されている。第2励起・発光対（2-I、2-E）は、十分に離れるように選ばれ、これによって、蛍光画像の同時検出ができるように、干渉（スペクトルの重なり）を減少又は削除するようになっている。特に、生体組織は、より長い赤／近赤外波長 2-E内において、蛍光を促すため、赤／近赤外波長 2-Iを使用することによって、照明（励起）される。この第2励起・発光対（2-I、2-E）に対し、我々は、癌又は前癌の生体組織が、正常な生体組織よりもかなり高い蛍光を有していることに気づいた。3040

【 0 0 4 2 】

独自のハードウェア構成が用いられ、これによって、生体組織が同時に 1-I、2-Iで照明され、同時に、蛍光画像（1-E、2-E）が得られるようになる。この構成は、以下の図5a、5b、6a、6bと共に、更に検討される。2-Eの画像は、形状要因と照明ビームの不均一とに起因して生じた不均一性のため、1-Eの画像の正規化を行う。1-E画像と 2-E画像との組合せは、また、図1、2、3との関連において検討した従来技術50

に比べ、病変組織と正常な生体組織との差異を改善する。というのは、正常な生体組織と病変組織の間の蛍光強度は、この場合、逆の方向に変化するものであり、即ち、帯 1-E 内において、正常な生体組織は、典型的には、病変組織よりも強度が高く、一方で、帯 2-E 内において、正常な生体組織は、典型的には、病変組織よりも強度が低い、ためである。

【 0 0 4 3 】

図 1、3との関連において検討した従来技術において、2つの画像の内の1つは、正常な生体組織と病変組織との間に同じ信号強度を有している一方で、他の画像は、異なる信号強度を有している。図 2との関連において検討した従来技術において、両方の画像の信号強度は、正常な生体組織から病変組織へと減少し、正常な生体組織と病変組織との間の差異は、緑と赤との結像帯における、減少の程度の違いから生じる。
10

【 0 0 4 4 】

図 5 b は、2つの励起 - 発光対に必要な本発明のハードウェアの実施例を示している。スペクトル 3 5 2 1 と示されている、検討した励起波長は、生体組織を誘索するのに用いられ、且つ、スペクトル 4 5 2 5 (図 5 a を参照) と示されている、発光と反射光とを生成するのに用いられる。400 nm ~ 450 nm 帯にある第 1 励起波長帯 1-I 5 2 2 は、470 nm ~ 600 nm のスペクトル帯にあり、第 1 発光 - 励起対を構成している生体組織の蛍光 1-E 5 2 7 を、生成する。近赤外スペクトル域、この場合、610 nm ~ 640 nm の範囲内にある第 2 励起波長帯 2-I 5 2 3 は、650 nm より上で生じ、第 2 励起 - 発光対を構成している第 2 蛍光発光 2-E 5 2 9 を、提供する。更に検討したのと同様に、第 1、第 2 励起スペクトルからの、反射光構成要素 1-R 5 2 6 と、2-R 5 2 8 とが、示され、且つ、検出することができる。
20

【 0 0 4 5 】

この状況において、図 5 b に最良のものが示されているように、反射光と、(これら 2 つの発光から励起した) 2 つの発光スペクトルとが、矢印 5 0 2 で示されている方向から、検出器 5 0 0 に入射する。結像光ビーム 5 0 2 は、検出器 5 0 0 に入射し、そして、45 度に角度設定された、ダイクロイックミラー 5 1 0 に入射する。ダイクロイックミラー 5 1 0 は、結像光 5 0 5 を、互いに 90 度離れた 2 つの光ビーム、ビーム 5 1 5 とビーム 5 2 0 とに分離する。ミラー 5 1 0 から、それぞれの 2 つの画像センサ 5 7 8、5 6 8 までの距離は、実質同じである。
30

【 0 0 4 6 】

ビーム 5 1 5 は、反射第 1 励起光 (400 nm ~ 450 nm) と、第 1 発光の光 (470 nm ~ 600 nm) とを含んでいる。バンドパス (B P) フィルター 5 6 0 は、反射光を遮り、且つ、蛍光 (470 nm ~ 600 nm) を通す。その後、レンズ 5 6 5 は、CCD センサ 5 6 8 上の透過光ビームの焦点を合わし、第 1 発光帯用の蛍光画像を形成する。

【 0 0 4 7 】

光ビーム 5 2 0 は、第 2 励起からの、反射光 (610 nm ~ 640 nm) と、650 nm より上の蛍光とを、含んでいる。ロングパス (L P) フィルター 5 7 0 は、反射光を含む 650 nm 以下の光を遮り、650 nm より上の蛍光を通す。レンズ 5 7 5 は、その後、CCD センサ 5 7 8 上の透過結像光ビームの焦点を合わし、第 2 発光帯に応じた第 2 蛍光画像を形成する。この手法では、2つの励起 - 発光画像は、同時に得られる。
40

【 0 0 4 8 】

CCD センサ 5 6 8、5 7 8 によって検出される 2 つの画像は、検出と同時にモニター上に表示される。逐一的に、2つの画像は、コンピュータ処理し、且つ、あらゆる構成のコンピュータモニター上に表示することができる。または、2つの画像は、スペクトロメーターによって、処理することができる。

【 0 0 4 9 】

図 6 は、本発明の他の実施例を示している。本実施例では、励起光の 2 つの分離した波長帯の照明よって、白光結像と蛍光結像の両方を提供する、検出器の構成を備えている。対象物体から反射、発光した光 6 1 0 は、矢印 6 0 2 で示されるように、検出器 6 0 0 に
50

入射する。合成結像光ビーム 610 は、第 1 ダイクロイックミラー 621 に入射し、且つ、相互作用する。このダイクロイックミラーは、結像光ビーム 610 を、変化スペクトルコンテンツを有している、2つの光ビーム（611 と 612）に分離する。この結像光ビーム 611 は、フィルター 626 とレンズ 627 とに向い、CCD センサ 625 上に画像を形成する。ミラー 621 を通過した結像光 612 は、第 2 ダイクロイックミラー 622 で相互作用する。この場合も、結像光 612 は、異なるスペクトルコンテンツを持っている 2 つの結像光ビーム（613、614）に分けられる。結像光ビーム 614 は、その後、第 3 ダイクロイックミラー 623 で相互作用する。ここで、該ビーム 614 は、異なるスペクトルコンテンツを有している 2 つの結像光ビーム 615、616 に分けられる。光ビーム 611 について、示し、且つ、説明したのと同様に、スペクトルコンテンツを備えている結像ビーム 613、615、616 は、対応するフィルター（636、646、656）と、レンズ（637、647、657）で相互作用し、スペクトルコンテンツを画像化する。

【0050】

任意の数、そして、任意の構成の、ダイクロイックミラーと、フィルター、即ち、バンドパスフィルターと、ロング、ショートパスフィルターとの何れをも含むフィルターとを、組み合わし、これによって、観察や解析するのに用いる、好ましい画像の組を形成することができる。図 6 に示す実施例では、種々のダイクロイックミラーとフィルターとで構成することによって、センサ 625 が青光を受け、センサ 635 が緑光を受け、センサ 645 が赤光を受け、そして、センサ 645 が近赤外光を受けるようになっている。図 6 b に示されている、この特別な検出器の構成上の特徴は、以下のものを備えていることである。

即ち、該検出器は、500 nm 以下の光を反射し、500 nm より上の光を通す、ダイクロイックミラー 621 と、

600 nm 以下の光を反射し、600 nm より上の光を通す、ダイクロイックミラー 622 と、

700 nm 以下の光を反射し、700 nm より上の光を通す、ダイクロイックミラー 623 と、

400 nm ~ 500 nm の範囲の光を通し、全ての他の波長光を遮断する、BP フィルター 626 と、

500 nm ~ 600 nm の範囲の光を通し、全ての他の波長光を遮断する、BP フィルター 636 と、

600 nm ~ 700 nm の範囲の光を通し、全ての他の波長光を遮断する、BP フィルター 646 と、

700 nm より上の光を通し、700 nm 以下の光を遮断する、LP フィルター 656 と、

それぞれ、スペクトル画像を、CCD 画像センサ 625、635、645、655 上に含焦させる焦点レンズである、レンズ 627、637、647、657 と、で構成されている。

【0051】

図 6 b に示されている、装置内における蛍光結像のため、生体組織は、例えば、スペクトル 3675 で示されるように、第 1 励起波長帯 1-I 676（例えば、400 nm ~ 450 nm）と、第 2 励起波長帯 2-I 677（例えば、620 nm ~ 680 nm）とによって照明される。これらの波長帯は、対応する発光、即ち、第 1 蛍光発光 1-E 683（例えば、470 nm ~ 700 nm）と、第 2 蛍光発光 2-E 685（例えば、700 nm よりも上）とを生成するため、生体組織の蛍光を促すものである。内視鏡によって集められた光信号は、反射又は後方散乱された光 1-R 682 と、2-R 684 とを含む。光 1-R 682 と 2-R 684 とは、2 つの生体組織蛍光発光 1-E 683、2-E 685 と同様に、照明スペクトルと実質同じ（例えば、400 nm ~ 450 nm、620 nm ~ 680 nm）ものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

センサ635は、緑のチャンネル内に(500nm~600nmの蛍光の光による)第1蛍光画像を形成し、センサ655は、700nmより上の蛍光を用いる近赤外チャンネル内に第2蛍光画像を形成する。青(B)CCDセンサ625と、赤(R)CCDセンサ645とのチャンネルは、(蛍光のみを結像する)この時にのみオフにされ、画像を取得しない。

【 0 0 5 3 】

図6bに示すのと同一の装置で、白反射光結像を行う時、生体組織は、(図6a)スペクトル1 671に示すように、400nm~700nmの広帯域光 1-I 672によって照明される。この場合、内視鏡によって集められた光は、(主として吸収に起因して、在る程度、広がりが減少している)スペクトル2 673に示すように、この範囲(400nm~700nm)内の生体組織からの反射光 1-E 674のみで構成されている。対応するCCDセンサ625(B)、635(G)、645(R)は、RGB帯、即ち、B(例えば、400~500nm)、G(例えば、500~600nm)、R(例えば、600~700nm)を構成している3つの画像を撮る。近赤外CCDセンサ655は、この時、スイッチが切られているため、画像を撮らない。

【 0 0 5 4 】

図6bに示したCCDセンサによって検出された3つの画像は、検出と同時に、モニター上に表示される。逐一的に、3つの画像は、コンピュータによって処理し、且つ、あらゆる構成のコンピュータモニター上に表示することができる。

【 0 0 5 5 】

また、白光と励起光とは、リアルタイム、多モード結像を同時に提供するように、光学的に調整することができ、このことは、2003年5月8日に出願した、同時継続出願である、"Real-time Contemporaneous Multimodal Imaging and Spectroscopy Uses Therefore"に記載されている。

【 図面の簡単な説明 】**【 0 0 5 6 】**

【図1a】第1時間間隔の間に、画像を撮るための、単一の励起-発光対の使用状態を示している(従来技術)。

【図1b】第2時間間隔の間に、撮像用画像を生成するのに用いる、他の単一の励起-発光対の使用状態を示している(従来技術)。

【図2】結像用に、2つの発光スペクトル帯を生成する、単一励起スペクトル帯の使用状態を示している(従来技術)。

【図3】次の励起スペクトル帯と実質同じ波長の、単一発光スペクトル帯と、反射スペクトル帯と、を生成する、2つの励起スペクトル帯を示している(従来技術)。

【図4】本発明の、2つの励起-発光対を示している。

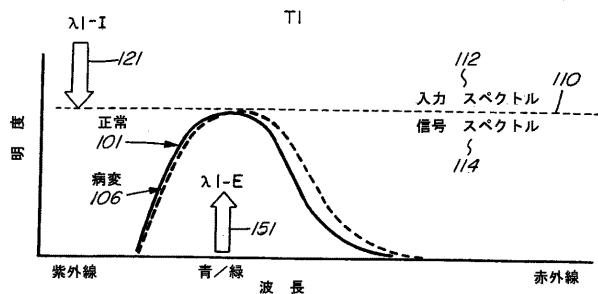
【図5a】同時に、2つの励起-発光対を画像処理するための、本発明の第1実施例を示している。

【図5b】同時に、2つの励起-発光対を画像処理するための、本発明の第1実施例を示している。

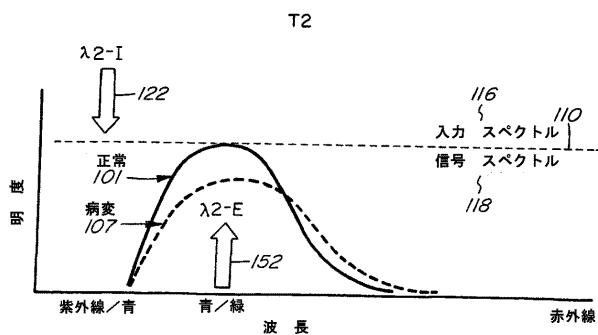
【図6a】ビデオレートで、白光画像処理と、励起-発光対の画像処理を、同時にリアルタイム処理するための、本発明の第2実施例を示している。

【図6b】ビデオレートで、白光画像処理と、励起-発光対の画像処理とを、同時にリアルタイム処理するための、本発明の第2実施例を示している。

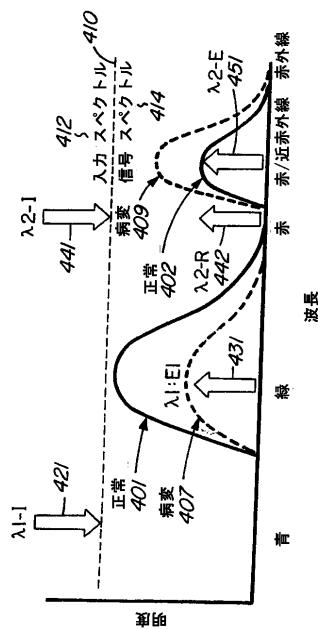
【 図 1 a 】



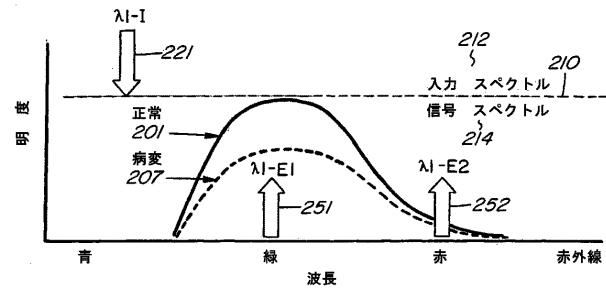
【 図 1 b 】



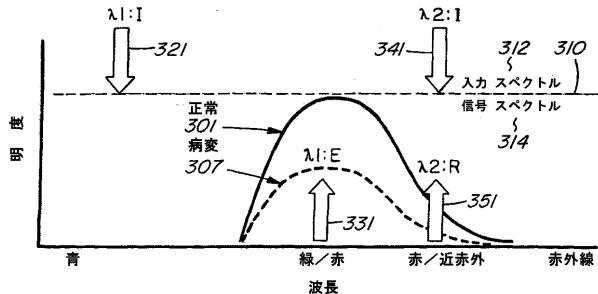
【 図 4 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【図 5 a】

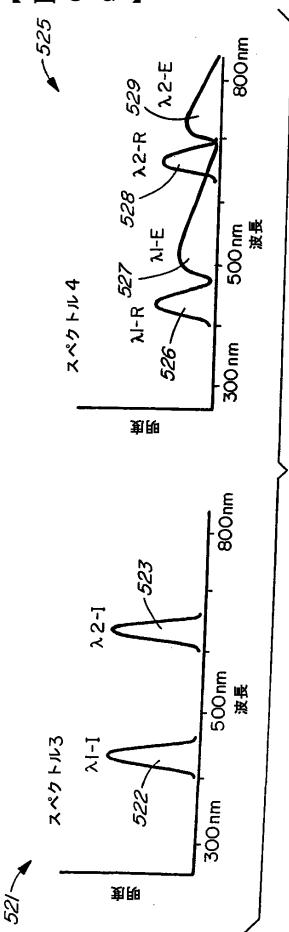


Figure 5a

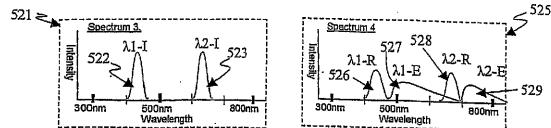


Figure 5b

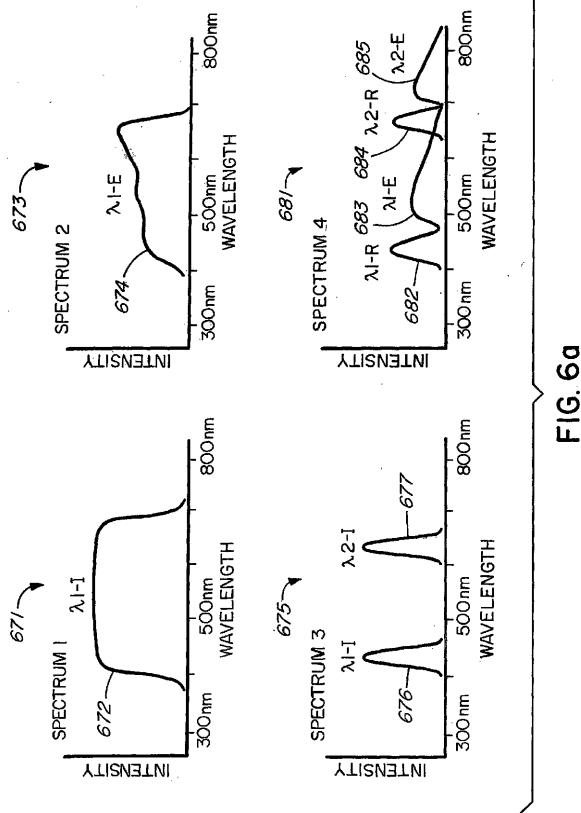
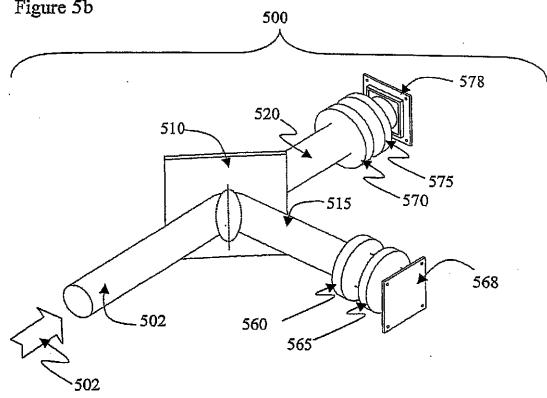


FIG. 6a

【図 6 a】

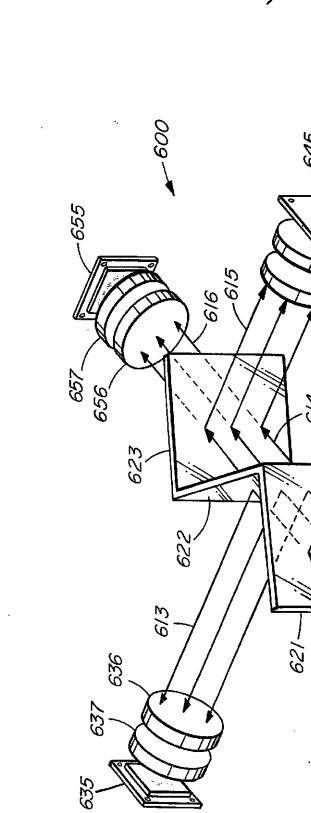
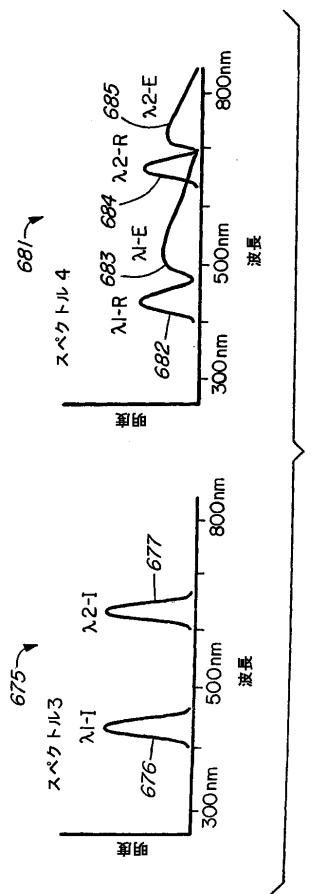


FIG. 6b

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月1日(2006.2.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1励起波長領域内の光によって、正常又は異常な対象物体を照明し、第1蛍光発光を励起する手段と、

第2励起波長領域内の光によって、上記対象物体を照明し、第2蛍光発光を励起する手段と、

上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光とを取得する手段と、を含んでおり、

上記第1励起波長領域は、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体よりも強い強度の上記蛍光発光を励起するように選ばれており、且つ、上記第2励起波長領域は、正常な対象物体が異常な対象物体よりも低い強度の第2蛍光発光を励起するように選ばれている、蛍光結像用装置。

【請求項2】

上記第1励起波長領域が、上記第1励起波長領域内に第1反射光を生成し、上記第2励起波長領域が、上記第2励起波長領域内に第2反射光を生成する、請求項1に記載の装置。

【請求項3】

上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光を取得する手段が、更に、上記第1蛍光発光と、第2蛍光発光と、上記第1反射光と、上記第2反射光とを、上記第1蛍光発光と上記第1反射光とを含む第1ビームと、上記第2蛍光発光と上記第2反射光とを含む第2ビームとに分離する、分離器を含んでいる、請求項2に記載の装置。

【請求項4】

更に、上記第1ビームから上記第1反射光を除去する第1バンドパス／ロングパスフィルターと、上記第2ビームから上記第2反射光を除去する第2バンドパス／ロングパスフィルターと、を含んでいる、請求項2又は3に記載の装置。

【請求項5】

更に、上記第1ビームを第1センサ上に合焦し、第1画像を形成する第1レンズと、上記第2ビームを第2センサ上に合焦し、第2画像を形成する第2レンズと、を含んでいる、請求項1乃至4に記載の装置。

【請求項6】

上記分離器が、少なくとも1つの光変調器を含んでいる、請求項3に記載の装置。

【請求項7】

上記分離器が、少なくとも1つのダイクロイックミラーを含んでいる、請求項3に記載の装置。

【請求項8】

上記第1センサと上記第2センサとが、CCDである、請求項5に記載の装置。

【請求項9】

更に、上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光とを表示する手段を含んでいる、請求項1に記載の装置。

【請求項10】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域とが、上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光との重なりを減少するように選択されている、請求項1に記載の装置。

【請求項11】

上記第1励起波長領域が電磁スペクトルの青領域内にあり、上記第2励起波長領域が赤／近赤外領域内にある、請求項1に記載の装置。

【請求項 1 2】

上記第1励起波長領域が400～450nmのスペクトル域内にあり、上記第2励起波長領域が610～680nmのスペクトル域内にある、請求項11に記載の装置。

【請求項 1 3】

400～450nmのスペクトル域内で励起している第1励起-発光対が、450～600nmのスペクトル域内にある対応する発光を有しており、610～680nmのスペクトル域内で励起している第2励起-発光対が、680～800nmのスペクトル域内にある対応する発光を有している、請求項1乃至12に記載の装置。

【請求項 1 4】

更に、上記第2蛍光発光を、上記第1蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項 1 5】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域の内の少なくとも1つが、広帯域光源から分けられたものである、請求項1に記載の装置。

【請求項 1 6】

上記第1励起波長領域と上記第2励起波長領域の内の少なくとも1つが、少なくともレーザーか発光ダイオードによって提供されたものである、請求項1に記載の装置。

【請求項 1 7】

更に、内視鏡を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項 1 8】

更に、拡大光学系、及び／又は、縮小光学系を含んでいる、請求項1に記載の装置。

【請求項 1 9】

複数のスペクトル領域を有している光によって、正常又は異常な状態の対象物体を照明し、対応する複数の蛍光発光を励起する手段と、

複数の蛍光発光を取得する手段と、

を含んでおり、

上記複数のスペクトル領域の少なくとも1つが、上記正常な対象物体が異常な対象物体よりも強い強度を有している第1蛍光発光を励起するように選ばれている、第1励起波長領域を含んでおり、

上記複数のスペクトル領域の少なくとも1つが、上記正常な対象物体が異常な対象物体よりも低い強度を有している第2蛍光発光を励起するように選ばれている、第2励起波長領域を含んでいる、蛍光結像用装置。

【請求項 2 0】

上記複数のスペクトル領域が、上記複数の蛍光発光の複数の反射光を生成する、請求項19に記載の装置。

【請求項 2 1】

更に、上記反射光を取得する手段を含む、請求項20に記載の装置。

【請求項 2 2】

更に、上記複数の蛍光発光と上記反射光とを受け取り、上記複数の蛍光発光と上記反射光とを、複数のスペクトル構成要素に分離する、分離器を含む、請求項20又は21に記載の装置。

【請求項 2 3】

更に、上記複数のスペクトル構成要素を検知する複数の検出器を含む、請求項22に記載の装置。

【請求項 2 4】

上記複数の検出器が、CCDである、請求項23に記載の装置。

【請求項 2 5】

上記複数の分離器が、複数のダイクロイックミラーと複数の光変調器との少なくとも1つを含む、請求項22に記載の装置。

【請求項 2 6】

上記複数の分離器が、複数のフィルターを含む、請求項 22 に記載の装置。

【請求項 27】

上記複数のフィルターが、少なくとも 1 つのバンドパスフィルター、及び / 又は、少なくとも 1 つのロングパスフィルターを含む、請求項 26 に記載の装置。

【請求項 28】

更に、上記複数のスペクトル構成要素を、上記複数の検出器の上に合焦させる複数のレンズを含む、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 29】

更に、上記複数の蛍光発光を表示する手段を含む、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 30】

上記第 1 励起波長領域と上記第 2 の励起波長領域とが、上記第 1 蛍光発光と上記第 2 蛍光発光との重なりを、減少するように選ばれている、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 31】

上記第 1 励起波長領域が電磁スペクトルの青領域内にあり、上記第 2 励起波長領域が電磁スペクトルの赤 / 近赤外領域内にある、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 32】

上記第 1 励起波長領域が 400 ~ 450 nm のスペクトル域内にあり、上記第 2 励起波長領域が 610 ~ 680 nm のスペクトル域内にある、請求項 31 に記載の装置。

【請求項 33】

400 ~ 450 nm のスペクトル域内で励起している第 1 励起 - 発光対が、450 ~ 600 nm のスペクトル域内にある対応する発光を有しており、610 ~ 680 nm のスペクトル域内で励起している第 2 励起 - 発光対が、680 ~ 800 nm のスペクトル域内にある対応する発光を有している、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 34】

更に、上記第 2 蛍光発光を、上記第 1 蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 35】

上記第 1 励起波長領域と上記第 2 励起波長領域の内の少なくとも 1 つが、広帯域光源から分離されたものである、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 36】

上記第 1 励起波長領域と上記第 2 励起波長領域の内の少なくとも 1 つが、少なくともレーザーか発光ダイオードによって提供されたものである、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 37】

更に、内視鏡を含む、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 38】

更に、拡大光学系、及び / 又は、縮小光学系を含んでいる、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 39】

正常又は異常な特徴を有している対象物体から、上記正常な特徴を有している対象物体が、上記異常な特徴を有している対象物体よりも強い強度の第 1 蛍光発光を励起するように、第 1 励起波長領域を選ぶステップと、

上記正常な特徴を有している対象物体が、上記異常な特徴を有している対象物体よりも低い強度の第 2 蛍光発光を励起するように、第 2 励起波長領域を選ぶステップと、

上記対象物体を、上記第 1 励起波長領域の光で照明するステップと、

上記第 1 蛍光発光を取得するステップと、

上記対象物体を、上記第 2 励起波長領域の光で照明するステップと、

上記第 2 蛍光発光を取得するステップと、

を含む、蛍光結像方法。

【請求項 40】

更に、上記第 1 蛍光発光と上記第 2 蛍光発光とを、表示するステップを含む、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 4 1】

更に、上記第1蛍光発光と上記第2蛍光発光との重なりを減少するように、上記第1励起波長領域と上記第2の励起波長領域とを選ぶステップを含む、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 2】

更に、電磁スペクトルの青領域内にある上記第1励起波長領域と、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある上記第2励起波長領域とを選ぶステップを含む、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 3】

上記第1励起波長領域が400～450nmのスペクトル域内にあり、上記第2励起波長領域が610～680nmのスペクトル域内にある、請求項42に記載の方法。

【請求項 4 4】

更に、上記第2蛍光発光を用いて、上記第1蛍光発光を正規化するステップを含む、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 5】

励起波長領域の光で、正常又は異常な対象物体を照明し、上記波長領域よりも波長の長い発光波長領域内で蛍光発光を励起し、且つ、上記励起波長領域内に反射光を生成する手段と、

検出器と、

第1レンズと、

第2レンズと、

を含んでおり、

上記励起波長領域が、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体より強い強度の上記蛍光発光を励起し、上記反射光が正常な対象物体と異常な対象物体に対して同程度の強度を有するように、選ばれており、

上記検出器が、上記蛍光と上記反射光とを取得し、且つ、上記反射光から、上記蛍光発光を分離し、

上記第1レンズが、上記蛍光発光を第1センサ上に合焦し、第1画像を形成し、

上記第2レンズが、上記反射光を第2センサ上に合焦し、第2画像を形成するようになっている蛍光結像装置。

【請求項 4 6】

更に、上記第1画像と上記第2画像とを表示する手段を含む、請求項45に記載の装置。

【請求項 4 7】

更に、上記励起波長領域が、電磁スペクトルの赤／近赤外領域内にある、請求項45に記載の装置。

【請求項 4 8】

上記励起波長領域が、600～800nmのスペクトル域内にある、請求項47に記載の装置。

【請求項 4 9】

更に、上記反射光を、上記蛍光発光の正規化に用いる手段を含む、請求項45に記載の装置。

【請求項 5 0】

上記第1センサと上記第2センサとが、CCDである、請求項45に記載の装置。

【請求項 5 1】

上記励起波長領域が、広帯域光源から分けられたものである、請求項45に記載の装置。

【請求項 5 2】

上記光が、レーザー又は発光ダイオードによって生成されたものである、請求項45に記載の装置。

【請求項 5 3】

更に、内視鏡を含む、請求項45に記載の装置。

【請求項 5 4】

更に、拡大光学系を含む、請求項 4 5 に記載の装置。

【請求項 5 5】

励起波長領域の光で、正常又は異常な対象物体を照明し、上記波長領域よりも波長の長い発光波長領域内で蛍光発光を励起し、且つ、上記励起波長領域内に反射光を生成するステップであって、

上記励起波長領域を、上記正常な対象物体が上記異常な対象物体より強い強度の上記蛍光発光を励起し、上記反射光が正常な対象物体と異常な対象物体に対して同程度の強度を有するように、選ぶステップと、

上記蛍光と、上記反射光とを取得し、且つ、上記反射光から、上記蛍光発光を分離するステップと、

上記蛍光発光を第 1 センサ上に合焦し、第 1 画像を形成するステップと、

上記反射光を第 2 センサ上に合焦し、第 2 画像を形成するステップと、

を含む、蛍光結像方法。

【請求項 5 6】

更に、上記第 1 蛍光発光と上記第 2 蛍光発光とを、表示するステップを含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

更に、上記励起波長領域が、電磁スペクトルの赤 / 近赤外領域内にある、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

上記励起波長領域が、600 ~ 800 nm のスペクトル域内にある、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

更に、上記反射光を用いて、上記蛍光発光を正規化するステップを含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 6 0】

上記第 1 センサと上記第 2 センサとが、CCD である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 6 1】

上記励起波長領域が、広帯域光源から分けられたものである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 6 2】

上記光が、レーザー又は発光ダイオードによって生成されたものである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 6 3】

更に、拡大光学系、及び / 又は、縮小光学系を含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No PCT/CA2004/000795						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N15/14 G01N21/64 A61B5/00 A61B1/04										
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 A61B B61B										
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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category °</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		-/-	
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.								
	-/-									
<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		Date of mailing of the international search report								
12 November 2004		03.12.2004								
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 Koch, A								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CA2004/000795

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 938 617 A (VO-DINH TUAN) 17 August 1999 (1999-08-17)	1-4, 6-8, 10, 13, 14, 16-20, 22, 24-27, 29-31, 36, 37, 39-43, 45, 47-55
Y		5, 9, 11, 12, 15, 21, 23, 28, 32-35, 38, 44, 46, 56-116, 132-157
	column 1, line 15 - column 1, line 23 column 4, line 43 - column 5, line 2 column 5, line 31 - column 5, line 43 column 5, line 54 - column 5, line 65 column 6, line 42 - column 6, line 56 column 7, line 65 - column 8, line 5 column 8, line 37 - column 8, line 47 column 8, line 37 - column 8, line 47 column 8, line 57 - column 8, line 67 column 9, line 15 - column 9, line 26 column 9, line 37 - column 9, line 55 figures 1-15	
Y	US 2002/103439 A1 (LAM STEPHEN ET AL) 1 August 2002 (2002-08-01) cited in the application paragraph '0010! paragraph '0013! - paragraph '0016! paragraph '0021! paragraph '0034! paragraph '0043! paragraph '0082! - paragraph '0083! paragraph '0087! - paragraph '0088! paragraph '0126! paragraph '0148! - paragraph '0150! paragraph '0155! paragraph '0167! paragraph '0172! paragraph '0226! paragraph '0246! paragraph '0304! - paragraph '0307! paragraph '0318! figures 1-26	5, 9, 11, 12, 28, 32-35, 56
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CA2004/000795

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 647 368 A (ZENG HAISHAN ET AL) 15 July 1997 (1997-07-15) cited in the application abstract column 3, line 12 - column 3, line 31	21,44
Y	US 6 414 779 B1 (KINO GORDON S ET AL) 2 July 2002 (2002-07-02)	15,23, 38,46, 57-116, 132-157
X		117-120, 123,127, 128
X	column 3, line 21 - column 4, line 51 column 6, line 15 - column 6, line 19 column 6, line 57 - column 6, line 62 column 7, line 21 - column 7, line 36 column 7, line 59 - column 8, line 36 column 9, line 58 - column 10, line 3 column 15, line 24 - column 15, line 41 column 25, line 15 - column 25, line 45 figure 5 column 1, paragraph 1	129,130
P,X	WO 03/062799 A (NEWTON LAB INC ; FULGHUM STEPHEN F JR (US)) 31 July 2003 (2003-07-31)	117,118, 120-123, 127-130
P,A	page 5, line 14 - page 6, line 14 page 10, line 10 page 12, line 14 - page 16, line 6 page 20, line 23 - page 21, line 11 page 21, line 31 - page 21, line 32 page 26, line 8 - page 26, line 23 page 32, line 27 - page 33, line 11	119, 124-126, 131
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 8 January 1999 (1999-01-08), WANG INGRID ET AL: "Fluorescence diagnostics and kinetic studies in the head and neck region utilizing low-dose alpha-aminolevulinic acid sensitization" XPO02291226 Database accession no. PREV199900148387 abstract & CANCER LETTERS, vol. 135, no. 1, 8 January 1999 (1999-01-08), pages 11-19, ISSN: 0304-3835	1-4,6-8, 12,47, 48,50, 52-56
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CA2004/000795

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 986 271 A (KAZAKEVICH YURI E ET AL) 16 November 1999 (1999-11-16) abstract	57,75
A	US 5 827 190 A (JAGGI BRUNO ET AL) 27 October 1998 (1998-10-27) abstract	57
A	WO 90/10276 A (CELL ANALYSIS SYSTEMS INC) 7 September 1990 (1990-09-07)	57-65,
A	abstract	67,68 66
A	EP 0 736 765 A (BECTON DICKINSON CO) 9 October 1996 (1996-10-09) abstract	57

International Application No. PCT/CA2004 /000795

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-56

Apparatus and method for fluorescence imaging

2. claims: 57-91,132-157

Another apparatus and method for fluorescence imaging

3. claims: 92-116

Another apparatus for fluorescence imaging

4. claims: 117-131

Apparatus for simultaneous measurement of multimodal images

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2004/000795

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CA2004/000795

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5938617	A	17-08-1999	US AU AU BR CA EP NZ WO	5599717 A 712172 B2 3583395 A 9508693 A 2230777 A1 0778939 A1 293404 A 9607889 A1	04-02-1997 28-10-1999 27-03-1996 06-01-1998 14-03-1996 18-06-1997 25-11-1998 14-03-1996
US 2002103439	A1	01-08-2002	AU WO CA CN EP JP	1579202 A 0250518 A2 2432447 A1 1489446 T 1347702 A2 2004520105 T	01-07-2002 27-06-2002 27-06-2002 14-04-2004 01-10-2003 08-07-2004
US 5647368	A	15-07-1997	DE DE EP EP JP JP	69725361 D1 69725361 T2 1369077 A2 0792618 A1 3022377 B2 9327433 A	13-11-2003 15-07-2004 10-12-2003 03-09-1997 21-03-2000 22-12-1997
US 6414779	B1	02-07-2002	US	2002131139 A1	19-09-2002
WO 03062799	A	31-07-2003	EP WO US	1466163 A2 03062799 A2 2003232445 A1	13-10-2004 31-07-2003 18-12-2003
US 5986271	A	16-11-1999	AU WO	8275798 A 9901749 A1	25-01-1999 14-01-1999
US 5827190	A	27-10-1998	US WO DE DE EP EP EP JP JP JP	5590660 A 9526673 A2 69518915 D1 69518915 T2 1472972 A1 0752825 A1 0920831 A1 10500588 T 2002301009 A 2004154592 A	07-01-1997 12-10-1995 26-10-2000 19-04-2001 03-11-2004 15-01-1997 09-06-1999 20-01-1998 15-10-2002 03-06-2004
WO 9010276	A	07-09-1990	US AT CA DE DE EP EP ES JP WO US	4998284 A 153154 T 2045172 A1 69030733 D1 69030733 T2 0534948 A1 0709667 A2 2100882 T3 5501151 T 9010276 A1 5134662 A	05-03-1991 15-05-1997 25-08-1990 19-06-1997 22-01-1998 07-04-1993 01-05-1996 01-07-1997 04-03-1993 07-09-1990 28-07-1992
EP 0736765	A	09-10-1996	US DE DE	5528045 A 69629750 D1 69629750 T2	18-06-1996 09-10-2003 12-08-2004

International Application No PCT/CA2004/000795

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0736765 A	EP ES	0736765 A1 2201141 T3	09-10-1996 16-03-2004

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,IT,LU,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,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ハイシャン・ゼン

カナダ、ブイ5ダブリュー・1ジー6、プリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、イースト・
37アベニュー1389番

F ターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA05 EA01 FA01 FA02 FA06 HA01 HA09 JA02
KA01 KA02 KA05 KA09 LA03
4C061 AA00 AA29 BB05 CC06 HH51 LL08 NN01 QQ04 WW17

专利名称(译)	使用多个激发 - 发射对的荧光成像方法和装置以及同时多通道图像检测器		
公开(公告)号	JP2006526767A	公开(公告)日	2006-11-24
申请号	JP2006508089	申请日	2004-05-28
[标]申请(专利权)人(译)	不列颠哥伦比亚癌症研究所		
申请(专利权)人(译)	不列颠哥伦比亚省癌症研究所		
[标]发明人	ハイシャンゼン		
发明人	ハイシャン・ゼン		
IPC分类号	G01N21/64 A61B1/00 A61B1/04 A61B5/00 G01N15/14		
CPC分类号	G01N21/6486 A61B1/042 A61B1/043 A61B5/0071 A61B5/0084 G01N15/1468 G01N21/6456 G01N2021/6419 G01N2021/6421		
FI分类号	G01N21/64.Z A61B1/00.300.D		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA05 2G043/EA01 2G043/FA01 2G043/FA02 2G043/FA06 2G043/ /HA01 2G043/HA09 2G043/JA02 2G043/KA01 2G043/KA02 2G043/KA05 2G043/KA09 2G043/LA03 4C061/AA00 4C061/AA29 4C061/BB05 4C061/CC06 4C061/HH51 4C061/LL08 4C061/NN01 4C061/ /QQ04 4C061/WW17		
代理人(译)	山崎 宏		
优先权	10/453040 2003-06-03 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及使用多个激发 - 发射对的荧光成像的方法和装置。目标物体被至少两个光谱区域中的光照射，并在至少两个光谱区域中产生荧光发射。收集并分离发射的光用于分析。

