

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-154592

(P2004-154592A)

(43) 公開日 平成16年6月3日(2004.6.3)

(51) Int.Cl.⁷A61B 1/00
G01N 21/64

F I

A61B 1/00 300D
G01N 21/64 Z

テーマコード (参考)

2G043
4C061

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2004-19085 (P2004-19085)
 (22) 出願日 平成16年1月27日 (2004.1.27)
 (62) 分割の表示 特願2001-353886 (P2001-353886)
 の分割
 原出願日 平成7年3月24日 (1995.3.24)
 (31) 優先権主張番号 08/218, 662
 (32) 優先日 平成6年3月28日 (1994.3.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 592099488
 ジリックス・テクノロジーズ・コーポレー
 ション
 カナダ国, ブリティッシュ コロンビア
 ブイ6ブイ 2ブイ4, リッチモンド, コ
 マース パークウェイ 100-1377
 5
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 積分された自己蛍光を使用して病気の組織の画像を映すための装置および方法

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、病気の組織と正常な組織とを容易に区別できる組み合わせられた画像を生成するために再放射光の画像と組み合わせられた輪郭の明らかな自己蛍光画像を得るように広帯域の波長にわたって自己蛍光強度の積分を使用する蛍光画像を捕捉する新しいシステムを提供することによって従来技術の問題を解決する装置および方法を提供すること。

【解決手段】 体内の組織を画像化するための内視鏡装置であって、プローブ、光源、画像感知装置、フィルタモジュールおよび表示装置を備えた、内視鏡装置。

【選択図】 図2

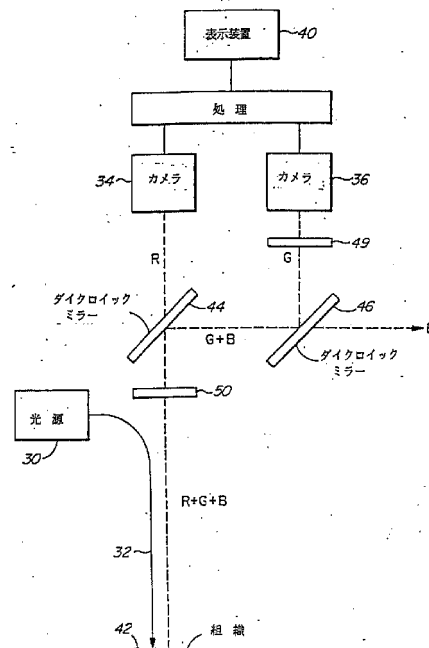


FIG. 2

【特許請求の範囲】

【請求項1】

体内の病気の組織を画像化する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、内視鏡装置と、病気の組織を検出し、その輪郭を描くために組織の自己蛍光 (autofluorescence) を使用するような、体内の組織を観察するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

蛍光内視鏡は、励起光を体内に導き、体内の問題の位置に挿入されるプローブによって放射された蛍光を収集することを含んでいる。プローブは、身体の腔から蛍光画像を運ぶコヒーレントな1束のガラスファイバ上に取り付けられたレンズを具備している。その代りに、プローブは、光ファイバのない剛性の内視鏡であってもよい。体内から運ばれた画像は、非常に感度の高い光電検出器によってとらえられ、病気の組織は正常な組織とは異なる蛍光の強度を有しているということに基づいて病気の組織の輪郭を描く試みにおいてさらに処理される。この処理は、光ファイバを通した画像の転送のために著しい量の光を失うので、できる限りの情報を抽出するために、新しい蛍光内視鏡システムの開発において、多大な努力が非常に不鮮明な蛍光画像をとらえ、増強し、分析するための新しい方法

10

20

【0003】

病気の組織と健康な組織の蛍光スペクトルの違いを利用する別の研究がこの分野において行われた。Alfano氏による米国特許第5, 131, 398号明細書、Alfano氏による米国特許第4, 930, 516号明細書、およびSvanberg氏等による米国特許第4, 786, 813号明細書において、病気の組織を検出して輪郭を描く試みにおいて蛍光画像を捕捉し、処理する種々の装置および方法が開示されている。

【0004】

現在では、多数の蛍光内視鏡システムは、放射された蛍光信号を検出するために強力な蛍光信号を有する薬物ならびに非常に高感度の検出器に依存している。初期の癌等の病気の組織を検出するために薬物なしで組織の自己蛍光だけを使用する装置が本出願人によって開発されてきた。この研究において、非常に不鮮明な蛍光信号は、放射された蛍光の2以上の特定の波長で測定されなければならない。そのような測定を達成するために、その動作範囲の限界で動作する画像増倍カメラ等の非常の感度の高い検出器が使用されなければならない。この構成は、ある腫瘍の検出には良好に機能するが、検査中の病気の箇所を認識するために最小の雑音で適切な画像を生成するように自己蛍光信号が正確に調整されるように注意を払わなければならない。また、画像増倍カメラ（あるいは類似した検出器）は非常に大きく、それらは高電圧の回路を使用するので、内視鏡の端部に取り付けられるようにすることはできない。それ故に、蛍光画像は、画像を処理する前および／またはビデオモニタ上にそれらを表示する前に内視鏡のコヒーレントな光ファイバを通して組織の腔から運ばれなければならない。

30

40

【0005】

内視鏡システムの捕捉された蛍光画像は、身体内に挿入された内視鏡プローブの端部においてセンサによって集められることができる場合には良好な品質であることが予想される。内視鏡プローブの外径は、様々な身体の腔に挿入されるように小さくしなければならず、それによって、装置の末端に設けられることのできるセンサの寸法は制限される。上述のように、蛍光画像は、全体的に非常にかすかであり、これらの小さい画像センサは蛍光画像をとらえることができない。理論的に、励起光が増加すると蛍光の強度も増加するが、しかしながら、この結果として、検査中の組織が不所望に熱的に破壊されるかあるいはフォト漂白されてしまう。

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従来技術による内視鏡は、内視鏡プローブの先端部に画像センサを位置させることができるように開発されてきたが、しかしながら、一般的に、この内視鏡装置は、反射された光を集めるように意図されており、不鮮明な蛍光画像を確実に撮影することには適していない。

【0007】

本発明は、病気の組織と正常な組織とを容易に区別できる組み合わせられた画像を生成するために再放射光の画像と組み合わせられた輪郭の明らかな自己蛍光画像を得るように広帯域の波長にわたって自己蛍光強度の積分を使用する蛍光画像を捕捉する新しいシステムを提供することによって従来技術の問題を解決する装置および方法を提供することを意図している。 10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、組織における病気を映像化する装置に関し、自己蛍光を発生するために組織を励起させるための励起光を生成し、また、組織から再放射光を発生するために照明光を生成する光源と、自己蛍光の画像および再放射光の画像を集めるために自己蛍光および再放射光を受取る光学手段と、正常な組織の自己蛍光強度が病気の組織の強度とは実質的に異なる範囲の波長にわたって自己蛍光画像を積分して、組織の積分された自己蛍光画像を生成する手段と、病気の組織が正常な組織から区別される標準化された画像を生成するために積分された自己蛍光画像および再放射光の画像を表示する表示手段とを具備している装置に関する。 20

【0009】

好適な実施形態においては、励起光は400nm乃至450nmの範囲の波長を含む青色光である。

【0010】

好適な実施形態においては、照明光は700nm以上の波長を含む赤外線光に近い赤色光である。

【0011】

好適な実施形態においては、照明光は励起光と同一である。 30

【0012】

好適な実施形態においては、自己蛍光強度は500乃至700nmの範囲の波長にわたって積分される。

【0013】

好適な実施形態においては、光源は励起光および照明光で同時に組織を照射する。

【0014】

好適な実施形態においては、光学手段は1対のCCDカメラを具備し、その一方のカメラは自己蛍光画像を受取り、他方のカメラは再放射光の画像を受取る。

【0015】

好適な実施形態においては、再放射光を一方のCCDカメラに導き、自己蛍光を他方のカメラに導くための光分割手段を含んでいる。 40

【0016】

好適な実施形態においては、光分割手段は再放射光を一方のCCDカメラに向け、自己蛍光および励起光を第2のダイクロイックミラーに通過させる第1のダイクロイックミラーと、自己蛍光を他方のCCDカメラに向け、励起光を通過させる第2のダイクロイックミラーとを具備している。

【0017】

好適な実施形態においては、自己蛍光画像を積分する手段は光学手段によって受取られる自己蛍光の波長を変化させるために調整可能なフィルタを具備している。 50

【0018】

好適な実施形態においては、励起光が光学手段によって受取られることを防ぐフィルタ手段を含んでいる。

【0019】

好適な実施形態においては、光源はタイミングサイクルを通じて励起光および照明光で順次組織を照射する。

【0020】

好適な実施形態においては、光学手段によってとらえられた連続した画像を記憶する画像記憶手段を含み、記憶された連続した画像は組み合わせられて表示手段上で表示される。

【0021】

好適な実施形態においては、表示手段は緑色および赤色の信号チャンネルを有するカラーモニタを具備し、病気の組織が赤に見え、正常な組織が緑色に見える標準化された擬似カラー画像を生成するために、積分された自己蛍光画像はモニタの緑色チャンネルに与えられ、再放射光の画像は赤色チャンネルに与えられる。

【0022】

好適な実施形態においては、表示手段は緑色および青色の信号チャンネルを有するカラーモニタを具備し、病気の組織が青色に見え、正常な組織が緑色に見える標準化された擬似カラー画像を生成するために、積分された自己蛍光画像はモニタの緑色チャンネルに与えられ、再放射光の画像は赤色チャンネルに与えられる。

【0023】

好適な実施形態においては、励起光の画像を集めるために反射された励起光を受取る光学手段を含んでいる。

【0024】

好適な実施形態においては、表示手段は赤、緑、および青の信号チャンネルを有するカラーモニタを具備し、正常な組織が白色に見え、炎症を起こしている組織が赤味を帯びた色調に見え、病気の組織が紫を帯びた色調に見える標準化された擬似カラー画像を生成するために、積分された自己蛍光画像はモニタの緑色チャンネルに与えられ、再放射光の画像は赤色チャンネルに与えられ、励起光の画像は青色チャンネルに与えられる。

【0025】

好適な実施形態においては、体内に挿入するために内端部を有し、検査中の組織との間で光を伝送するために体外に延長するための外端部を有する光学プローブを含んでいる。

【0026】

好適な実施形態においては、光学手段は光学プローブの内端部の近くに位置されている。

【0027】

好適な実施形態においては、光学手段はCCDアレイを具備している。

【0028】

本発明はまた、組織中の病気を映像化する方法に関し、自己蛍光を発生させるために蛍光を発生するように組織を励起光で励起させ、再放射光を発生させるために照明光で組織を照明し、自己蛍光を検出し、正常な組織の自己蛍光強度が病気の組織の自己蛍光強度とは実質的に異なる範囲の波長にわたって自己蛍光の強度を積分し、それによって、組織の積分された自己蛍光画像を生成し、再放射光の画像を生成するために再放射光を検出し、積分された自己蛍光画像および再放射光の画像を組合わせて、病気の組織を正常な組織から区別できる標準化された画像を生成する過程を含んでいる方法に関する。

【0029】

好適な実施形態においては、励起光は青色光（400nm乃至450nm）である。

【0030】

好適な実施形態においては、照明光は長い波長の赤色から赤外線光の範囲であり、700nm以上の波長を含んでいる。

【0031】

10

20

30

40

50

好適な実施形態においては、照明光は励起光と同一である。

【0032】

好適な実施形態においては、自己蛍光強度は500乃至700nmの範囲の波長にわたって積分される。

【0033】

好適な実施形態においては、組織を励起させるステップと組織を照明光で照明するステップは同時に実行される。

【0034】

好適な実施形態においては、組織を励起させるステップと組織を照明光で照明するステップは順次実行される。

10

【0035】

好適な実施形態においては、再放射光の画像は、正常な組織の自己蛍光強度が病気の組織の自己蛍光強度に実質的に類似する波長で検出され、それによって、組織の再放射光の画像を生成する。

【0036】

本発明はまた、体内の病気の箇所を映像化する内視鏡装置に関し、体内の病気の箇所の付近に位置される内端部および体外に延長するための外端部を有するプローブと、組織の蛍光発光を誘起するための励起光を含む光を発生するようにプローブの外端部において配置された光源とを具備し、前記プローブは病気の箇所を照射し、組織が蛍光を発するようにするために外端部から内端部に励起光を運び、さらに、組織の蛍光を検出するためにプローブの内端部において配置され、低い蛍光強度では低い分解能の画像を得るために増加され、別の蛍光強度では高い分解能の画像を得るために減少されることのできる光感度を有する画像感知手段と、励起光をフィルタ処理して除去するためにプローブの内端部に配置されたフィルタ手段と、病気の組織は正常な組織と比較して減少された蛍光発光を有することに基づいて病気の組織および正常な組織の輪郭を描く方法で画像感知手段によって検出されたフィルタ処理された画像を表示するためにプローブの外端部に接続された表示手段とを具備している内視鏡装置に関する。

20

【0037】

好適な実施形態においては、画像感知手段はCCDである。

【0038】

好適な実施形態においては、画像感知手段の光感度はCCDアレイの画素を結合することによって増加される。

30

【0039】

好適な実施形態においては、フィルタ手段はCCDアレイ上に被覆を構成している。

【0040】

好適な実施形態においては、蛍光の焦点を画像感知手段に結ばせるためにプローブの内端部においてレンズを含んでいる。

【0041】

好適な実施形態においては、光源は400nm乃至480nmの広い範囲のスペクトル帯域の励起光を発生する。

40

【0042】

好適な実施形態においては、光源は狭いスペクトル帯域の青色あるいは紫色の光である励起光を発生する。

【0043】

好適な実施形態においては、フィルタ手段は画像感知手段の前に位置された長波長を通過させる青色のフィルタを含んでいる。

【0044】

好適な実施形態においては、フィルタ手段は励起光を遮断し、別の波長の光を画像感知手段に通過させる。

【0045】

50

好適な実施形態においては、フィルタ手段は青色の励起光を遮断し、緑色およびそれより長波長の光を通す。

【0046】

好適な実施形態においては、光源はタイミングサイクルを通じて1つの波長が励起光であり他の波長が非励起光である2以上の波長の光で病気の箇所を順次照射し、また、励起光による照明中には低い分解能の蛍光画像を得るために画像感知手段の感度を増加させ、非励起光による照明中には高い分解能を得るために画像感知手段の感度を減少させる手段を含んでいる。

【0047】

好適な実施形態においては、励起光はタイミングサイクルの大部分の期間中オン状態であり、非励起光はタイミングサイクルの残りの期間中オン状態である。 10

【0048】

好適な実施形態においては、画像感知手段によってとらえられた順次の画像を記憶し、表示手段上で擬似カラー画像として表示するために蛍光画像および再放射画像を組み合わせる画像処理手段を含んでいる。

【0049】

好適な実施形態においては、光源は赤色の非励起光および青の励起光で病気の箇所を照射する。

【発明の効果】

【0050】

本発明は、病気の組織と正常な組織とを容易に区別できる組み合わせられた画像を生成するために再放射光の画像と組み合わせられた輪郭の明らかな自己蛍光画像を得るように広帯域の波長にわたって自己蛍光強度の積分を使用する蛍光画像を捕捉する新しいシステムを提供する。 20

【発明を実施するための最良の形態】

【0051】

(発明の概要)

本発明は、病気の組織と正常な組織とを容易に区別できる組み合わせられた画像を生成するために再放射光の画像と組み合わせられた輪郭の明らかな自己蛍光画像を得るように広帯域の波長にわたって自己蛍光強度の積分を使用する蛍光画像を捕捉する新しいシステムを提供することによって従来技術の問題を解決する装置および方法を提供することを意図している。再放射光の画像は、距離、角度、および照明強度における変化による画像の不均一性を考慮するように自己蛍光画像を標準化するために使用される。 30

【0052】

本発明は、生体内において病気の組織の自己蛍光は著しい範囲の(約500nm乃至約700nm)可視光スペクトルを通して非常に減少されるという本発明者の発見を利用している。この自然現象を利用するために、本発明の新しいシステムは、この広いスペクトル帯域(500nm乃至700nm)にわたって積分された蛍光を使用し、観察者には正常な組織が病気の組織とは異なった色に見えるように再放射光の画像と一緒に蛍光画像を表示するように設計および開発された。本発明のアプリケーションにおいて、再放射光は、反射および後方散乱された光である。蛍光信号の強度は、励起光の強度、組織への励起光源の近さ、組織への励起光の入射角度等の要因に依存する。これらの要因を標準化するために、従来のシステムは、2以上の異なる狭い波長帯域の蛍光を使用し、その1つは標準化の目的で使用される。これには2つの波長間の組織の自己蛍光の強度の差が同じであってはならないという条件が要求され、そうでなければ画像の標準化を達成することはできない。 40

【0053】

本発明の装置および方法において、組織の場所を映像化する2つの波長の光を使用することができる。組織の自己蛍光を誘起するために青色光が励起光として使用され、再放射光の画像を生成するために赤色光/近赤外線(約700nm)が使用されることが好まし 50

い。その代りに、単一の波長の光が励起光として使用されることができ、そして再放射光画像は再放射された励起光から集められることができる。積分された自己蛍光画像および再放射光の画像は組み合わせられ、観察者が直観的に励起光の強度の変化に順応することができるような形態で表示される。

【0054】

従って、第1の実施形態において、本発明は組織における病気を映像化するための装置を提供し、その装置は、

自己蛍光を発生するために組織を励起させるための励起光を生成し、また、組織からの再放射光を発生するために照明光を生成する光源と、

自己蛍光の画像および再放射光の画像を集めるために自己蛍光および再放射光を受取る光学手段と、 10

正常な組織の自己蛍光強度が病気の組織の自己蛍光強度とは実質的に異なる範囲の波長にわたって自己蛍光画像を積分し、それによって、組織の積分された自己蛍光画像を生成する手段と、

病気の組織を正常な組織から区別できる標準化された画像を生成するために積分された自己蛍光画像および再放射光の画像を表示する表示手段とを具備している。

【0055】

別の見地において、本発明が提供する組織中の病気を映像化する方法は、

自己蛍光を発生するために自己蛍光するように組織を励起光で励起させ、

再放射光を発生するために照明光で組織を照明し、 20

自己蛍光を検出し、

正常な組織の自己蛍光強度が病気の組織の自己蛍光強度とは実質的に異なるような範囲の波長にわたって自己蛍光の強度を積分し、それによって、組織の積分された自己蛍光画像を生成し、

再放射光の画像を生成するために再放射光を検出し、

病気の組織を正常な組織から区別できる標準化された画像を生成するために積分された自己蛍光画像と再放射光の画像とを組み合わせることを含んでいる。

【0056】

さらに別の実施形態において、本発明は、光ガイドで構成されたプローブの端部に位置された画像感知装置を有する蛍光内視鏡装置を提供する。プローブは体内に導かれ、それによって、光の損失による蛍光画像の劣化の問題を排除しながら、集収した光ガイドを通して移動する。画像感知装置は、光の損失がほとんどないように検査されている組織表面に隣接して位置されることができる。 30

【0057】

不鮮明な蛍光画像を信頼できるように正確にとらえるという問題を解決するために、本発明の装置は、感度を変化させることができるCCD（あるいはそれと等しいCID）アレイ等の画像感知装置を使用する。CCDアレイの感度の増加を達成する好ましい方法は、個々の画素感知素子を組み合わせるより大きくし、それによって、非常に大きい感知装置にすることである。個々の感知素子は一緒に結合され、特に、CCDが100%の充満係数および高い量子効率を有して使用される場合、 2×2 、 4×4 、 8×8 、 16×16 40、あるいはさらに大きい感知装置を生成するようなより大きい数のグループにされることができる。特別な雑音抑制回路を使用して、雑音が非常に低い、すなわち、信号対雑音比（SNR）が非常に高い非常に高感度の検出器が、組織によって放射された低い蛍光を検出するためにパラメータ内で作られることができる。

【0058】

従って、さらに別の実施形態において、本発明は生体内の病気の箇所を映像化するための内視鏡装置を提供し、その装置は、

生体内で病気の箇所の付近に位置される内端部と、体外に延長させるための外端部とを有しているプローブと、

組織の蛍光発光を誘起するために励起光を含む光を発生するようにプローブの外端部に 50

位置された光源とを具備し、そこにおいて、プローブは病気の箇所を照明し、組織が蛍光を発するようにするために励起光を外端部から内端部に運び、

さらに組織の蛍光を検出するためにプローブの内端部に位置され、低い蛍光強度では低い分解能の画像をとらえるために増加され、別の光強度では高い分解能の画像をとらえるために減少されることのできる光感度を有する画像感知手段と、励起光をフィルタ処理して除去するためにプローブの内端部に位置されたフィルタ手段と、

正常な組織と比較して病気の組織が減少された蛍光発光を有することに基づいて病気の組織および正常な組織の輪郭を描くような方法で画像感知手段によって検出されたフィルタ処理された画像を表示するためにプローブの外端部に接続された表示手段とを具備している。

10

【実施例】

【0059】

図1aにおいて、青色の励起光（400nm乃至450nm）に露出されたときの生体内の組織の自己蛍光応答スペクトルの典型的なグラフが示されている。生体内における病気の組織の自己蛍光は、可視光全体の範囲（約500nm乃至700nm）を通して正常な組織と比較すると大幅に減少されている。図1b乃至1dは、青色の励起光によって照明された組織に対する実際の自己蛍光の曲線の例である。図1bにおいて、気管支組織の自己蛍光スペクトルが示されている。正常な組織の自己蛍光強度および腫瘍組織の自己蛍光強度は、両方とも緑色の領域のスペクトル（約530nm）においてピークに達しているが、しかしながら、腫瘍組織のピークは、正常な組織のピークよりもはるかに低い。700nm以上のスペクトルの領域において、正常な組織と腫瘍組織のスペクトルはほぼ同一である。図1cにおいて、青色のレーザ光を使用して蛍光を発するために誘起される喉頭組織の自己蛍光スペクトルが示されている。さらに、正常な組織に対する緑色の領域のスペクトルにおいて著しいピークがあり、緑色の領域において低いピークを有する腫瘍組織のスペクトルは大幅に減少されている。700nm以上のスペクトルの領域において、両方の組織に対してスペクトルはほぼ同じである。図1dにおいて、咽頭部の組織の自己蛍光スペクトルが示されており、そこにおいて、正常な組織のスペクトルは緑色の領域においてピークに達し、病気の組織のスペクトルは全体的に減少されている。特定のタイプの組織の自己蛍光スペクトルにおいて幾らかの差があるが、一般的には、病気の組織の自己蛍光は、広いスペクトル帯域にわたる正常な組織の自己蛍光との比較において著しく減少している。

20

30

【0060】

図2は、病気の組織と正常な組織を区別するために組織の自己蛍光応答を利用するように開発されてきた第1の実施形態による装置の概略図である。図2の装置は、組織を励起光および照明光の両方で同時に照明する。装置は、自己蛍光するように組織を励起させるために、好ましくは青色光である第1の予め選択された波長（400乃至450nm）の励起光を生成するために光源30を含んでいる。励起された組織は、図1a乃至1dに示されているように主に緑色の自己蛍光光を生成する。光源30はまた、組織を照明するために異なる波長の非励起光も生成する。非励起光は、700nm以上の波長を含む長い赤色から赤外光（ λ_R ）であることが好ましく、組織の再放射光の画像を生成するために使用される。それはほぼ緑色の放射された自己蛍光（ $\Delta\lambda_f$ ）の比較的広いスペクトル範囲外にあるので、この非励起光を使用することが好ましく、そこにおいて、正常な組織の自己蛍光強度は、比較的不鮮明な自己蛍光画像の検出を妨害しないように病気の組織よりも実質的に大きい。また、長い波長の赤色から赤外光の光は、ほとんどの組織において低い吸収係数を有し、大きい散乱係数を有している。さらに、赤から赤外光の範囲の光の散乱係数および吸収係数は、ほとんどの組織において位置によってそれ程変化しないので、赤および赤外光は、ほぼ均一に後方散乱され、組織から反射される。それ故に、この再放射光は、組織からのその角度の分布において比較的均一であり、光の強度は、ほぼ全体的に照明の強度に依存する。受取る光が少ない領域は、自己蛍光が励起光の量に比例して光を放射するのと同じ方法で、少ない割合で後方散乱する。それ故に、赤および赤外光は、組

40

50

織への励起光付近の変化、組織への励起光の入射角度の変化、および励起光の強度の変化のために生じる自己蛍光画像における非均一性を補正するために画像を発生するように使用されることができる。再放射光（ λ_R ）の強度は、自己蛍光の強度よりもはるかに大きく、この強度における差を考慮するために、図 1 a において、再放射光が集められる範囲において縦方向に破断されて示されている。

【0061】

光は、光ファイバの束によって構成されている通常の内視鏡プローブ 32 によって調査中の組織に与えられる。プローブ 32 はまた、組織からの自己蛍光および再放射光を CCD カメラ 34 および 36 の形態の光学手段に与える。CCD カメラ 36 は、正常な組織の自己蛍光強度が病気の組織の自己蛍光強度とは実質的に異なるある範囲の波長にわたって自己蛍光の強度を積分する関連した手段を有し、それによって、組織の積分された自己蛍光強度の画像が確立される。自己蛍光の強度を積分する手段は、広帯域フィルタ 49 を具備していることが好ましく、それによって、自己蛍光が広範囲の波長をわたって通ることができる。青色の励起光の場合、結果的な自己蛍光は主に緑色の光になり、強度は、図 1 において示されている 500 乃至 650 nm の範囲の波長（ $\Delta\lambda_f$ ）にわたって積分される。この方法において、積分された自己蛍光信号が狭い波長における自然の自己蛍光の強度と比較して強いものである場合には、画像増倍装置の必要は排除される。さらに、正常な組織と異常な組織との間の検出された変化（DC）は、従来のシステムの 1.5 乃至 2 倍と比較すると、約 8 乃至 10 倍である。

【0062】

図 1 を参照すると、DC は、

【0063】

【数 1】

$$DC \text{ (本発明)} = \frac{N}{D}$$

$$DC \text{ (従来技術)} = \frac{N/D}{n/d}$$

【0064】

とされ、ここにおいて、

N = 正常な組織と病気の組織との間で最大の差を示す波長における正常な組織の自己蛍光強度

D = 正常な組織と病気の組織との間で最大の差を示す波長における病気の組織の自己蛍光強度

n = 正常な組織と病気の組織との間で最小の差を示す波長における正常な組織の自己蛍光強度

d = 正常な組織と病気の組織との間で最小の差を示す波長における病気の組織の自己蛍光強度である。

【0065】

従来のシステムにおいて、 n/d は通常 1 よりも大きい（2 乃至 5 の範囲にある）ので、本発明の装置および方法で検出された変化は、従来技術で検出された変化よりも 2 乃至 5 倍大きい。

【0066】

C C Dカメラ34および36によって撮られた画像は、処理され、モニタ40の形態の表示手段上で表示される。画像は、コンピュータにおける画像ボードにおいて処理されることが好ましい。カメラ36によって撮られた積分された自己蛍光の画像とカメラ34によって撮られた再放射光の画像は組み合わせられ、それによって、病気の組織を正常な組織と区別できる標準化された画像を生成する。カメラ36は、表示装置の緑色チャンネルに与えられる実質的に緑色の積分された自己蛍光画像を供給し、カメラ34は、表示装置の赤色チャンネルに与えられる自己蛍光画像を標準化するために実質的に赤色再放射光の画像を供給し、それによって、標準化された擬似カラーの画像を生成する。病気の組織が存在する場合、緑色の自己蛍光画像の強度は病気の領域にわたって減少されるが、一方、再放射光の画像は実質的に影響を受けない。組織が正常である場合、緑色の自己蛍光画像の強度は、病気の組織に比較して増加され、再放射光の画像は、実質的に影響を受けないままである。2つの画像を組合わせてモニタ40上で表示することは、組織中で輪郭を正確に表示する“基礎”の画像と、光源の組織への近接ならびにその強度のために生じる画像の変化とを設定するために、比較的一定である赤色の再放射光の画像が使用されるように構成される。画像を組み合わせたものにおいて、病気の組織の近隣における緑色の自己蛍光のレベルが減少し、赤色の再放射光が優位を占めることによって、正常な組織は緑色に見え、異常な組織は赤色に見える。

10

【0067】

図2の装置は、光源30が励起光および照明光で同時に組織42を照明し、自己蛍光画像および再放射光の画像を受取るために別個のC C Dカメラ34および36が設けられるように設定される。この構成において、再放射光および自己蛍光を適切なC C Dカメラに導くように、ダイクロイックミラー44および46の形態の光分割手段が設けられる。通常の50%対50%あるいはX%対100-X%のビーム分割器が使用されることができ、ダイクロイックミラーによって、検出される蛍光画像の強度を増加させることができる。図2において、第1のダイクロイックミラー44は、赤色の再放射光(R)を通過させてC C Dカメラ34に送り、緑色の自己蛍光(G)および反射された青色の励起光(B)を第2のダイクロイックミラー46に反射する。第2のダイクロイックミラー46は、緑色の自己蛍光(G)をC C Dカメラ36に反射し、青色の励起光(B)を通過させる。

20

30

【0068】

自己蛍光の通路におけるフィルタ49は、C C Dカメラ36によって受取られる自己蛍光の波長の範囲を変化させるように調整されることが好ましい。この方法において、自己蛍光が積分される「窓」は、図1b乃至図1dに示されているような特有の自己蛍光スペクトルを示す異なる組織の異なる病状を検出するために装置を良好に調整するように変化されることができる。フィルタ49は、検査中の特定の組織および腫瘍の形式に適切なフィルタを挿入することによって変化されることができる。

【0069】

さらに、随意的なフィルタ手段50が、青色の励起光がC C Dカメラによって受取られることを防ぐために光路に含まれることができる。

【0070】

図2の装置は励起光および照明光の両方で組織を同時に照明するが、組織を励起光および照明光に順次露出させることも可能である。図4は、タイミングサイクルを通じて組織を順次照明する本発明の第2の実施形態に従った画像装置を概略的に示している。光源30は、内視鏡32を通して励起光で組織42をタイミングサイクルの第1の部分の期間中照明する。自己蛍光は、積分された自己蛍光画像を撮るために内視鏡32およびフィルタ60を介して単一のC C Dカメラ62に与えられる。フィルタ60は、励起光をフィルタ処理し、広帯域の自己蛍光を通過させるためにカメラ62の前に配置することができる。撮られた自己蛍光画像は、画像処理手段に転送され、その後、コンピュータ63中に配置された画像記憶手段に転送される。その後、光源30は、再放射光の画像を発生するために照明光によって組織を照明する。必要であるならば、フィルタ65は、再放射光をフィ

40

50

ルタ処理するための位置に移動される。フィルタ60および65は、コンピュータ63によって制御されたターンテーブル構造67の上に設置される。再放射光の画像は、画像処理および記憶手段に転送される。その後、タイミングサイクルにおいて集められた2つの画像は、組み合わせられ、正常な組織および病気の組織の輪郭を描くために色を使用して上述の方法と同じようにモニタ40上に表示される。その後、サイクルは、コンピュータ63の制御の下で反復される。

【0071】

本発明の上述の実施形態は、正常な組織と病気の組織とを区別する画像を生成するために青色の励起光および赤色照明光を使用する。炎症を起こしている組織を検査するとき等の所定の状態において、上述のシステムは、誤ったポジティブな読取りをする原因となることがある。癌に対する誤ったポジティブな読取りを減少させるために、励起光および照明光の両方として青色光を使用する本発明の第3の実施形態が開発されてきた。図3は、真の病気の組織（真のポジティブ）の検出率を犠牲にせず、誤ったポジティブな読取りの確率を減少するように設計された第3の実施形態の装置の概略図である。

10

【0072】

誤ったポジティブな読取りは、増加した血液の集中によって青色の励起光および緑色の自己蛍光が吸収され、それによって自己蛍光信号が減少したときに炎症を起こした組織において生じる。従来技術による自己蛍光システムでは、血液の吸収によって緑色の自己蛍光画像が大幅に弱まり、赤色の自己蛍光画像がそれよりわずかに少ないが大幅に弱まるので、表示された画像は炎症を起こしている組織を正常な組織とは異なって示し、それによって病気の組織として誤って識別してしまう。本発明の青色の励起光および赤色の照明光による画像でも同じ問題が生じる。積分された蛍光は低下し、赤色の再放射画像は炎症を起こした組織の地域において著しく変化しないので、その結果として、表示された画像は正常な組織を示さず、炎症を起こした地域は病気の組織と間違えられる。

20

【0073】

図3の装置において、光源30は、図2の実施形態と同一の方法で励起光および照明光の両方に青色光を提供する。緑色の自己蛍光（G）および青色の再放射光（B）は、組織のある箇所から集められる。組み合わせられた光は、ダイクロイックミラー44において分割される。青色の再放射光の画像はCCDカメラ34によって撮られ、緑色の自己蛍光画像は積分フィルタ49を通過して反射されCCDカメラ36によって撮られる。この構成において、検出された青色の再放射光の画像の強度は、緑色の積分された蛍光の画像とほぼ同じ程度に減少し、結果的に、炎症を起こした組織の表示された画像は、正常な組織と著しく異なっていることはない。

30

【0074】

第3の実施形態の装置の付加的な変更として、組織のある箇所において増加した血液の存在が、表示された画像上で正常な組織と病気の組織とを混同しない認識可能な色として見えるようにするために使用できることがあげられる。この変更された装置において、青色の励起光および赤色の照明光が使用され、青色の再放射光の画像、赤色の再放射光の画像、および緑色の積分された自己蛍光画像が集められる。赤色および青色の再放射画像は、カメラ34によって撮られる。カメラ34は、その赤色チャンネルを介して赤色の再放射画像を、およびその青色チャンネルを介して青色の再放射画像を表示装置40に送る。緑色の積分された自己蛍光画像は、カメラ36によって撮られ、表示装置の緑色チャンネルに送られる。表示装置において、正常な組織は白で表示され、炎症を起こした組織は赤味を帯びた色調を有し、異常な組織は紫を帯びた色調を有する。

40

【0075】

本発明の技術によってまた、内視鏡プローブの端部に位置されるように十分に小さい小型の画像システムを開発することができる。図5を参照すると、本発明の第4の実施形態による体内の病気の箇所を映すための内視鏡システム2が示されている。装置は、病気の箇所の近くに位置されるように体内に挿入可能である内端部6を有するプローブ4を含んでいる。プローブ4の外端部は、光を発生する光源8とプローブ4によって集められた画

50

像を表示するカラーモニタ 18 の形態の表示手段とに接続するために体外に残されている。

【0076】

光源 8 は、組織の蛍光を誘起するために励起光を含む光をプローブの外端部において発生する。プローブは、病気の箇所を照明するために外端部から内端部 6 へ光源 8 の光を運ぶ光ファイバ 10 の束を備えている。内端部 6 において、再放射光および放射された蛍光を使用して病気の箇所の画像を検出し、集める CCD センサ 12 の形態であることが好ましい画像感知手段が設けられている。CCD アレイ 12 は、プローブ 4 を通って延在している電気接続 14 を介してプローブ 4 の外端部と連絡している。

【0077】

内端部 6 は、光の焦点を CCD センサ 12 に結ぶためにレンズ 15 を設けられることが好ましい。フィルタモジュール 16 の形態のフィルタ手段は、CCD センサ 12 の前に位置される。フィルタモジュール 16 は、その位置に固定されるか、あるいは取外し可能にされることができる。その代りに、フィルタ手段は、CCD センサ 12 の表面に直接設けられた被覆であってもよい。さらに別の構成において、フィルタモジュール 16 は、レンズ 15 と関連されることができる。フィルタモジュール 16 は、励起光を排除し、別の波長の光、特に放射された蛍光を画像感知手段に通過させるように動作する。

【0078】

CCD センサ 12 によって集められた画像は、カラーモニタ 18 の形態の表示手段で観察するためにライン 14 を介してプローブ 4 の外端部に伝送される。モニタ 18 上に表示された画像は、内視鏡のオペレータによって観察されるように病気の組織および正常な組織の輪郭を描く。

【0079】

第 4 の実施形態の内視鏡装置は、強度の低い蛍光においては低い分解能の画像を得るために増加され、別の光強度においては高い分解能の画像を得るために減少されることのできる光感度を CCD センサ 12 が与えられているという事実によって、病気の組織および正常な組織の輪郭を描くのに必要な情報を提供する不鮮明な蛍光画像を集めることができる。

CCD センサ 12 の光感度は、センサアレイの画素を結合することによって調整される。画素を結合することによって空間分解能は減少する。例えば、 250×250 個の画素（すなわち、 $62,500$ 個の有効な画素）で構成されている CCD センサにおいて、それぞれにつき 8×8 個の画素を形成するために結合された場合、新しいセンサユニットは約 30×30 個の画素（各画素は元の画素の 64 倍大きい）の有効な CCD を生じ、非常に低い分解能の画像を提供する。しかしながら、ダイナミックな結合によって、以下に説明されるような低い空間分解能の問題を解決することができる。

【0080】

動作において、光源 8 は、波長が 400 乃至 480 nm である広いスペクトル帯域の励起光（広帯域の青色光）を供給することができる。そのような励起光は、肺、食道、結腸、膀胱、および皮膚等のほとんどの組織において強力な蛍光応答を発生する。蛍光のピークは、約 510 nm の緑色の領域にあり、初期の癌あるいは形成障害等による異常な組織においては蛍光信号が大幅に減少されるか、あるいは実際に消滅されることが示されている。選択的に、励起光は、狭いスペクトル帯域の青色あるいは紫色の光であってもよい。

【0081】

光源 8 の青色励起光は、体内の病気の箇所を照明するためにプローブの内端部 6 に運ばれ、それによって、特に緑色の長波長において組織の蛍光を最大に誘起する。散乱／反射された励起光および蛍光は、レンズ 15 によってフィルタモジュール 16 を介して CCD センサに焦点を結ばれる。フィルタモジュール 16 は、青色帯域の励起光をフィルタ処理して除去するように選択され、それによって、緑色の長波長（例えば、 480 nm 以上）の蛍光だけが CCD センサによって集められる。異常な組織は、特に緑色の領域において蛍光が大幅に減少されている（あるいは欠如している）ので、異常な組織は CCD センサ

10

20

30

40

50

によって撮られた画像上で暗い地域として検出される。組織の暗い異常な領域は、表示モニタ18において明瞭である。CCDセンサの光感度は、低い強度の蛍光においては低い分解能の画像を得るために結合することによって増加されることができる。画像の分解能は減少されているが、それらは一般に病気の組織の範囲および位置を正確に決定するために十分に詳細に表されている。

【0082】

本発明の第4の実施形態の構成において、センサは画像の位置のすぐ近くに位置され、分解能が減少されてはいるがCCDセンサの結合によって非常に不鮮明な蛍光画像を得ることができるため、CCDセンサによって集められた画像を増強するための画像増倍装置は一般的に必要とされないので、装置の複雑さは減少される。

10

【0083】

第4の実施形態の変形において、病気の箇所の高分解能の蛍光でない画像と低分解能の蛍光の画像とが順次得られ、モニタ18上で表示されるために組み合わせられる。この変形において、内視鏡装置は、光源8がタイミングサイクルを通じて2以上の波長の光で病気の箇所を順次照明するように変更されている以外は、第4の実施形態と同一である。一つの波長は、タイミングサイクルの大部分の期間において利用される蛍光の励起光であり、他の波長は、タイミングサイクル中の短い期間において利用される非励起光である。この構成には、蛍光の励起光によって照明されている期間中には低い分解能の蛍光の画像を得るために画像感知手段の感度を増加させ、非励起光によって照明されている期間中には高い分解能の画像を得るために画像感知手段の感度を減少させる手段が要求される。この構成にはまた画像感知手段によって撮られた順次の画像を記憶し、表示手段上で擬似カラー画像として表示するために画像を組み合わせる画像処理手段が要求される。

20

【0084】

本発明の内視鏡装置は、以下の方法で動作されることが好ましい。

【0085】

光源8は、ビデオ表示速度と一致する30ミリ秒の単一のサイクルを通じて赤色の非励起光および青色の蛍光励起光でプローブ6を通して病気の箇所を短く順次照明する。散乱および／または反射された赤色光は、CCDセンサ12の前のフィルタモジュール16を通過する。赤色光は、CCDセンサ12が結合される必要がなく、高分解能の箇所の画像がセンサによって撮られるのに十分な強度である。赤色光で短時間（例えば5ミリ秒のパルス）照明され、画像は画像ボード20を具備している画像処理手段のバッファ中に記憶される。青色光は、青色光によって発生された十分な蛍光を集めるためにより長い時間（例えば25ミリ秒）照明される。さらに、CCDは、減少された分解能でその箇所の蛍光の画像を検出して撮るのに必要であるならば、結合される。フィルタモジュール16は、青色励起光を排除し、緑色の長波長を通過させる。撮られた蛍光の画像は、画像ボードの別のバッファに供給される。その後、RGBモニタ18上で表示するために画像ボードによって擬似画像が形成される。この擬似画像は、（青色光を使用して発生された）緑色から暗緑色の低い分解能の画像上に重ね合わされた（赤色光を使用して発生された）非常に高い分解能のカラー画像を含む合成の画像である。この合成画像において、正常な組織は緑色であり、病気あるいは異常な組織は赤あるいはピンク色の領域として現れる。この蛍光および反射画像の組み合わせは、プローブと身体の腔の表面との間の距離および角度における変化のために生じる蛍光の強度の変化を補償するという付加的な利点を有している。

30

40

【0086】

本発明は、明瞭さおよび理解の目的のために例示によって詳細に説明されてきたが、添付された請求の範囲の技術的範囲内で所定の変更および修正が行われることは明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0087】

本発明の見地は、添付された図面において単なる例として示されている。

【図1a】図1aは、励起光に露出された生体組織に対するある範囲の波長にわたる光の

50

強度の典型的な自己蛍光曲線を表すグラフを示す。

【図 1 b】図 1 b は、組織のサンプルに対する実際の自己蛍光曲線を表すグラフを示す。

【図 1 c】図 1 c は、組織のサンプルに対する実際の自己蛍光曲線を表すグラフを示す。

【図 1 d】図 1 d は、組織のサンプルに対する実際の自己蛍光曲線を表すグラフを示す。

【図 2】図 2 は、積分された自己蛍光を使用し、画像が同時に撮られるような本発明の第 1 の実施形態の概略図を示す。

【図 3】図 3 は、自己蛍光光の画像および再放射光の画像の両方を生成するために青色の光を使用する本発明の第 3 の実施形態の概略図を示す。

【図 4】図 4 は、画像が順次撮られる本発明の第 2 の実施形態の概略図を示す。

【図 5】図 5 は、内視鏡プローブの先端部に位置された CCD アレイを使用する本発明の装置の第 4 の実施形態の概略図を示す。 10

【図 1 a】

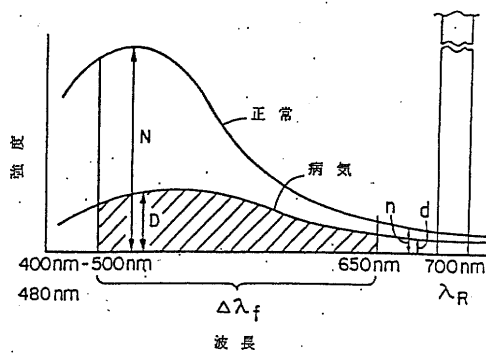


FIG. 1a

【図 1 c】

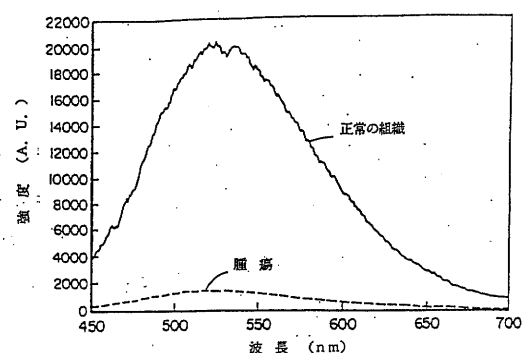


FIG. 1c

【図 1 b】

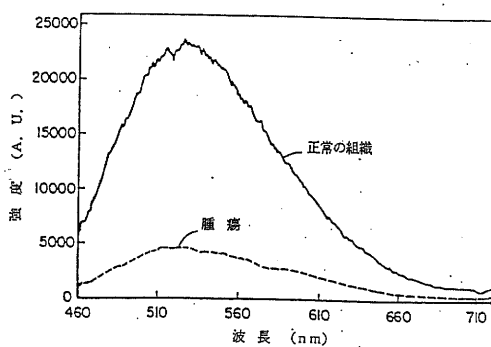


FIG. 1b

【図 1 d】

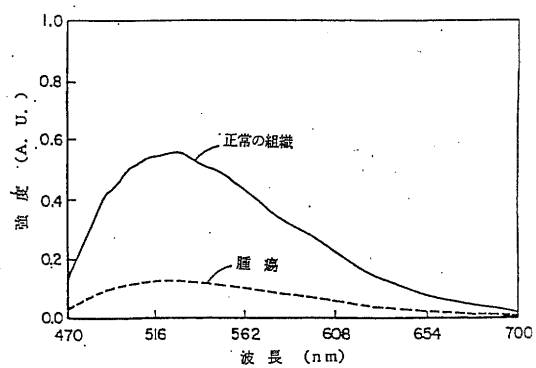


FIG. 1d

【図 2】

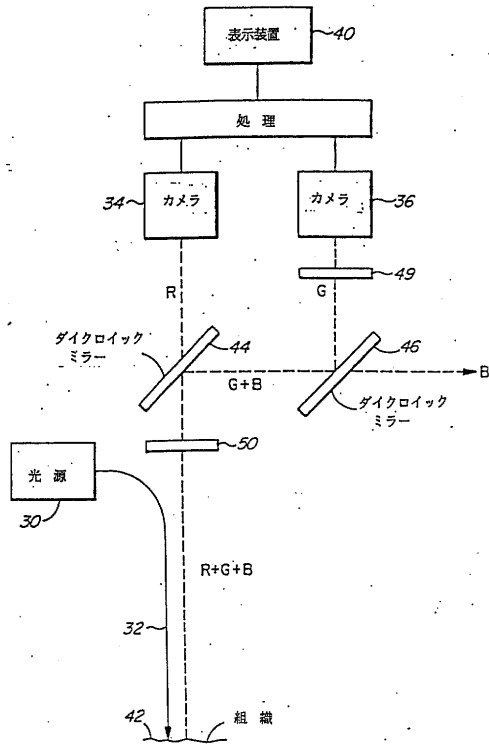


FIG. 2

【図 3】

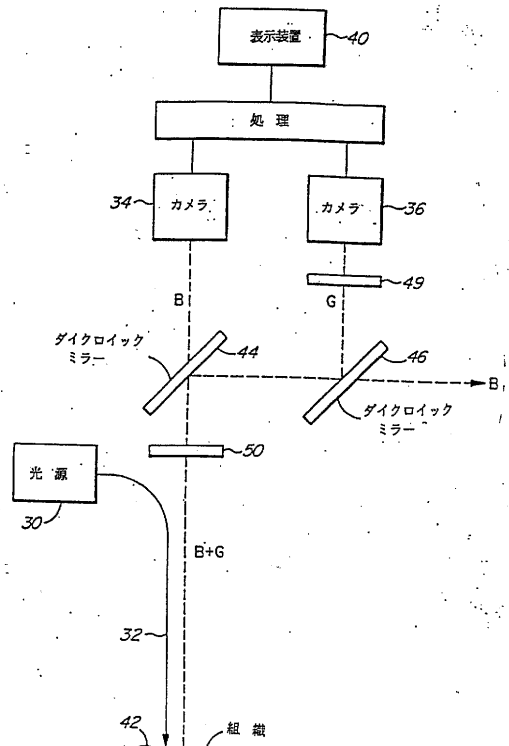


FIG. 3

【図 4】

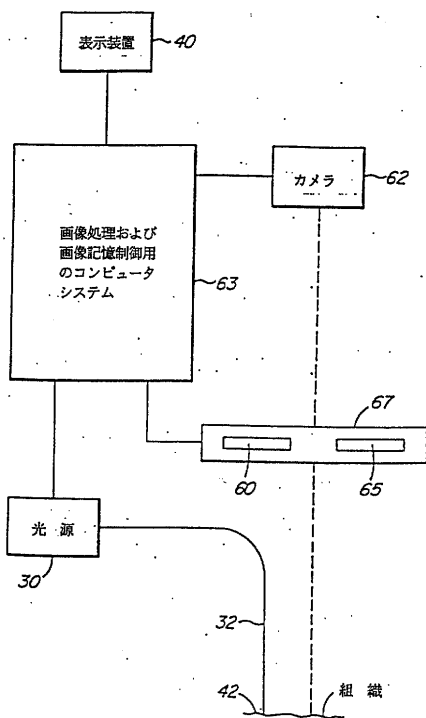


FIG. 4

【図 5】

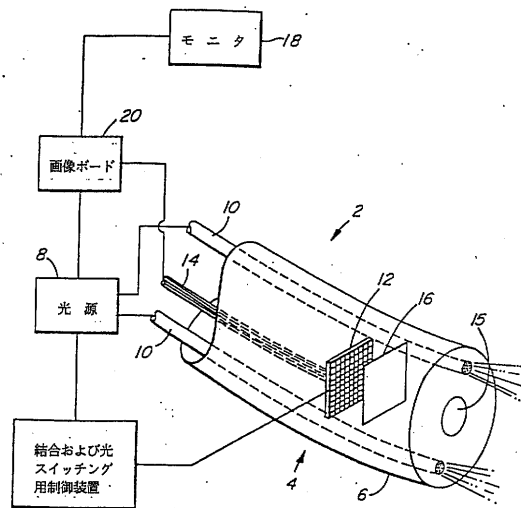


FIG. 5

フロントページの続き

- (72)発明者 ブランコ パルチック
カナダ国、ブイ 6 エヌ・1 ビー 8、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、トラファルガー
・ストリート 5 3 5 7
- (72)発明者 カルム マコーレイ
カナダ国、ブイ 5 ゼット・3 イー 1、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、プリンス・ア
ルバート・ストリート 5 7 9 1
- (72)発明者 スティーブン ラム
カナダ国、ブイ 6 ティー・2 イー 3、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ワイクリフ・
ロード 5 5 1 2
- (72)発明者 ブルーノー ジャギー
カナダ国、ブイ 6 ケー・1 エム 8、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウエスト・サー
ド・アベニュー 2 8 6 1

F ターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA05 EA01 FA01 GA08 GB21 HA09 JA03 LA03
NA01
4C061 AA00 BB08 CC06 DD00 LL03 NN01 QQ04 WW08 WW17

专利名称(译)	使用集成自发荧光对患病组织的图像成像的装置和方法		
公开(公告)号	JP2004154592A	公开(公告)日	2004-06-03
申请号	JP2004019085	申请日	2004-01-27
[标]申请(专利权)人(译)	迪螺旋技术伊豆公司		
申请(专利权)人(译)	Jirikkusu技术是公司		
[标]发明人	ブランコパルチック カルムマコーレイ スティーブンラム ブルーノージャギー		
发明人	ブランコ パルチック カルム マコーレイ スティーブン ラム ブルーノー ジャギー		
IPC分类号	A61B10/00 A61B1/00 A61B1/05 A61B5/00 G01N21/64		
CPC分类号	A61B1/043 A61B1/05 A61B5/0071 A61B5/0084 A61B5/0086 H04N2005/2255		
FI分类号	A61B1/00.300.D G01N21/64.Z A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/045.610		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA05 2G043/EA01 2G043/FA01 2G043/GA08 2G043/GB21 2G043/HA09 2G043/JA03 2G043/LA03 2G043/NA01 4C061/AA00 4C061/BB08 4C061/CC06 4C061/DD00 4C061/LL03 4C061/NN01 4C061/QQ04 4C061/WW08 4C061/WW17 4C161/AA00 4C161/BB08 4C161/CC06 4C161/DD00 4C161/LL03 4C161/NN01 4C161/QQ04 4C161/WW08 4C161/WW17		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	08/218662 1994-03-28 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

摘要：宽带以获得清晰的自发荧光图像，再结合再发射的光图像以产生易于区分病变组织和正常组织的组合图像。提供一种通过提供一种新的用于捕获荧光图像的系统来解决现有技术的问题的设备和方

