

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4245787号
(P4245787)

(45) 発行日 平成21年4月2日 (2009.4.2)

(24) 登録日 平成21年1月16日 (2009.1.16)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 10/00 (2006.01)

A 6 1 B 1/00 (2006.01)

G O 1 N 21/64 (2006.01)

A 6 1 B 10/00 E

A 6 1 B 1/00 3 O O D

G O 1 N 21/64 Z

G O 1 N 21/64 F

請求項の数 7 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2000-231894 (P2000-231894)
(22) 出願日 平成12年7月31日 (2000.7.31)
(65) 公開番号 特開2001-161696 (P2001-161696A)
(43) 公開日 平成13年6月19日 (2001.6.19)
審査請求日 平成17年9月12日 (2005.9.12)
(31) 優先権主張番号 特願平11-276381
(32) 優先日 平成11年9月29日 (1999.9.29)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 306037311
富士フイルム株式会社
東京都港区西麻布2丁目26番30号
(74) 代理人 100073184
弁理士 柳田 征史
(74) 代理人 100090468
弁理士 佐久間 剛
(72) 発明者 千代 知成
神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地
富士写真フイルム株式会社内
(72) 発明者 林 克巳
神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地
富士写真フイルム株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 蛍光画像取得方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

励起光の照射を受けた生体等の試料から発せられる蛍光から求められた、少なくとも1つの波長領域の蛍光強度に基づき演算を行なって前記試料の蛍光画像を表す画像データを取得する蛍光画像取得方法であって、

前記蛍光画像を構成する各画素について、前記蛍光強度に基づいて演算適画素であるか演算不適画素であるかを、各画素における前記蛍光強度と、あらかじめ測定され記憶された前記蛍光強度を求める蛍光強度測定手段自身から発生する各画素におけるノイズの値とを比較することにより判別し、演算適画素については前記演算を行なって該画素の値を得、前記不適画素については前記演算適画素に対応する蛍光画像部分に対して視覚的に悪影響を及ぼさないように暗く表示させる値を該画素の値として割り当てることを特徴とする蛍光画像取得方法。

【請求項 2】

前記試料が生体であり、前記蛍光が該生体内から発せられた自家蛍光であることを特徴とする請求項 1 記載の蛍光画像取得方法。

【請求項 3】

前記励起光の光源に G a N 系の半導体レーザを用いることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の蛍光画像取得方法。

【請求項 4】

生体等の試料に励起光を照射する励起光照射手段と、該励起光照射手段により励起光が

照射された前記試料から発せられた蛍光から少なくとも1つの波長領域の蛍光強度を求める蛍光強度測定手段と、前記蛍光強度に基づき演算を行なって前記試料の蛍光画像を表す画像データを取得する演算処理手段とを備えた蛍光画像取得装置であって、

前記蛍光画像を構成する各画素について、前記蛍光強度に基づいて、演算適画素であるか演算不適画素であるかを、各画素における前記蛍光強度と、あらかじめ測定され記憶された前記蛍光強度測定手段自身から発生する各画素におけるノイズの値とを比較することによって判別する判別手段を備え、前記演算処理手段が、演算適画素については前記演算を行なって該画素の値を得、前記不適画素については前記演算適画素に対応する蛍光画像部分に対して視覚的に悪影響を及ぼさないように暗く表示させる値を該画素の値として割り当てるように構成されていることを特徴とする蛍光画像取得装置。

10

【請求項5】

前記試料が生体であり、前記蛍光が該生体内から発せられた自家蛍光であることを特徴とする請求項4記載の蛍光画像取得装置。

【請求項6】

前記励起光の光源が、GaN系の半導体レーザであることを特徴とする請求項4または5記載の蛍光画像取得装置。

【請求項7】

前記蛍光画像取得装置が内視鏡であることを特徴とする請求項4から6のいずれか1項記載の蛍光画像取得装置。

【発明の詳細な説明】

20

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、励起光の照射により生体等の試料から発せられる蛍光を画像として測定する蛍光画像取得方法および装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来より、励起光の照射により生体等から発生する微弱な蛍光の強度あるいはスペクトル強度を取得し、診断に供する情報を得る診断装置等が知られている。これらの診断装置は、生体組織に励起光を照射することにより発生した蛍光（自家蛍光）を検出する方式、あるいは蛍光診断薬を予め吸収させた生体組織に励起光を照射することにより発生した蛍光（薬剤蛍光）を検出する方式等があり、多くの場合、体腔内部に挿入される内視鏡、コルポスコープあるいは手術用顕微鏡等に組み込まれ、生体の組織性状の診断に利用されている。

30

【0003】

当初、励起光の照射により生体組織から発生する蛍光の強度に注目した診断が試みられたが、生体組織と励起光の照射部との相対的な位置関係（角度、距離）の変化によって生体組織に照射される励起光の強度が変わり、この励起光が照射された生体組織から発生する蛍光の強度も変化するので、同じ生体組織の部位を診断しても異なる位置から診断すると生体組織から発生する蛍光の強度が変化してしまうこととなり、蛍光の強度情報だけでは十分な診断能が得られなかった。そこで、現在の診断装置の多くは、生体組織から発せられる蛍光のスペクトル強度のプロファイルが組織状態の相異により異なることに基づき識別を試みており、例えば病変組織と正常組織とでは、その組織から発せられる蛍光の緑色の波長領域の強度と赤色の波長領域の強度との比が大きく異なることに注目し、診断対象となる生体組織から発せられた蛍光の緑色帯域の波長領域の強度を赤色帯域の波長領域の強度で除算し、その値と、予め別の方式により正常組織と判定された生体組織から上記と同様な手法により求められた値とを比較することにより、前記生体組織が病変組織であるか正常組織であるかを識別し画像として表示する方式が特開平6-54792号で提案されている。

40

【0004】

さらに、本出願人も、特開平10-225436号において、励起光の照射により生体組

50

織から発生する緑色の波長領域の蛍光の強度を、この蛍光が備えるスペクトルの概略全ての波長範囲（以下全波長領域と呼ぶ）の蛍光の強度で除算し規格化した値と、予め別の方式により正常組織と判定された生体組織から上記と同様の手法により取得され規格化された値とを比較することにより病変組織であるか正常組織であるかを識別し画像として表示する方式を提案している。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、生体組織から発生する微弱な蛍光を撮像して取得した各画素の蛍光強度値には、撮像素子のノイズ（固定パターンノイズ/フォトンショットノイズ/ダークショットノイズ/読出ノイズ）、電気処理回路のノイズ、信号伝送系のノイズおよび光学系のノイズ（光学部品に付着した埃による光の散乱等の迷光によるノイズ）等の値が含まれ、特に蛍光の受光光量が極微弱な領域の画素に関して、例えば緑色の波長領域の蛍光の強度を全波長領域の蛍光の強度で除算して規格化し、診断に供する情報とする値を得ようとしても、これらの値は極めて小さく、かつこれらの値に含まれる本来の測定対象である蛍光の強度に比して上記ノイズ成分の強度が大きいので、除算等の演算を行なっても生体の組織性状を正しく反映する情報とはならず、これらの情報がそのまま可視画像として表示された場合には可視画像を観察する上で視覚的に悪影響を及ぼす虞がある。

【 0 0 0 6 】

なお、この種の課題は生体組織に励起光を照射した際に発生する蛍光（自家蛍光）、および予め蛍光診断薬を吸収させた生体組織に励起光を照射した際に発生する蛍光（薬剤蛍光）に共通する課題である。

【 0 0 0 7 】

本発明は、上記事情に鑑みなされたものであって、励起光の照射により生体等から発生した蛍光を撮像して得た各画素の蛍光強度値の中にノイズを大きな割合で含む値が存在しても、それが視覚的に悪影響を及ぼすことのない蛍光画像を取得することができる蛍光画像取得方法および装置を提供することを目的とする。

【 0 0 0 8 】

【課題を解決するための手段】

本発明の蛍光画像取得方法は、生体等の試料に励起光を照射することにより試料から発せられた蛍光から少なくとも1つの波長領域の蛍光強度を求め、前記蛍光強度に基づき演算を行なってこの試料の蛍光画像を表す画像データを取得する蛍光画像取得方法であって、蛍光画像を構成する各画素について、前記蛍光強度に基づいて演算適画素であるか演算不適画素であるかを判別し、演算適画素については前記演算を行なって画素の値を得、演算不適画素については演算適画素に対応する蛍光画像部分に対して視覚的に悪影響を及ぼさない値を画素の値として割り当てることを特徴とする。

【 0 0 0 9 】

前記判別は、蛍光画像を構成する各画素について、各画素における蛍光強度と、あらかじめ測定され記憶された蛍光強度を求める蛍光強度測定手段自身から発生する各画素におけるノイズの値とを比較することにより行うことができる。

【 0 0 1 0 】

前記取得された蛍光画像を表す画像データの画像処理を行う際に、前記演算適画素のみを画像処理の対象とすることができる。

【 0 0 1 1 】

前記試料を生体とし、前記蛍光を生体内から発せられた自家蛍光としてもよい。

【 0 0 1 2 】

前記励起光の光源としては、GaN系の半導体レーザを使用することができる。

【 0 0 1 3 】

本発明の蛍光画像取得装置は、生体等の試料に励起光を照射する励起光照射手段と、励起光照射手段により励起光が照射された試料から発せられた蛍光から少なくとも1つの波長領域の蛍光強度を求める蛍光強度測定手段と、前記蛍光強度に基づき演算を行なって試料

10

20

30

40

50

の蛍光画像を表す画像データを取得する演算処理手段とを備えた蛍光画像取得装置であって、蛍光画像を構成する各画素について、蛍光強度に基づいて、演算適画素であるか演算不適画素であるかを判別する判別手段を備え、演算処理手段が、演算適画素については前記演算を行なって画素の値を得、演算不適画素については演算適画素に対応する蛍光画像部分に対して視覚的に悪影響を及ぼさない値を画素の値として割り当てるように構成されていることを特徴とする。

【0014】

前記判別手段は、蛍光画像を構成する各画素について、各画素における蛍光強度と、あらかじめ測定され記憶された蛍光強度を求める蛍光強度測定手段自身から発生する各画素におけるノイズの値とを比較することによって判別するものとすることができる。

10

【0015】

前記取得された蛍光画像を表す画像データの画像処理を行なう画像処理手段をさらに備え、画像処理手段が、演算適画素の画像データについてのみ画像処理を行なうものとすることができる。

【0016】

前記試料を生体とし、前記蛍光を生体内から発せられた自家蛍光としてもよい。

【0017】

前記励起光の光源は、GaN系の半導体レーザとすることができる。

【0018】

前記蛍光画像取得装置は、内視鏡とすることができる。

20

【0019】

前記「蛍光強度測定手段自身から発生する各画素におけるノイズ」とは、該手段において蛍光を受光してから各波長領域の蛍光強度を求め終えるまでの間に発生するノイズの全部もしくは一部もしくはそれらを含むノイズを意味し、代表的なノイズ成分としては、例えば撮像素子の回路、撮像素子によって変換された電気的な信号を取り扱う回路、該信号を伝送する信号伝送回路、蛍光を撮像するための光学系等において発生するノイズ等が挙げられる。

【0020】

前記「演算」とは、生体等の試料に励起光を照射することにより該試料から発せられた蛍光から求められた1つの波長領域の蛍光強度に基づいて行なわれる演算の場合は、前記蛍光強度を反映した値を割り付ける演算および近赤外光を試料に照射することにより該試料から反射された反射光から求められた参照強度と前記蛍光強度間において行なう演算等を意味し、また生体等の試料に励起光を照射することにより該試料から発せられた蛍光から求められた2つ以上の波長領域の蛍光強度に基づいて行なわれる演算の場合は、前記求められた蛍光強度間の演算および前記蛍光強度と前記参照強度とを含めて行なう演算等を意味するものである。

30

【0021】

前記演算不適画素とは、ある画素が受光した蛍光の受光光量が極微弱で、この画素の値に含まれるノイズの量が蛍光の受光光量に比して相対的に大きくなり、画素についての演算を行なっても生体の組織性状を正しく反映する結果が得られないと考えられる画素を意味する。

40

【0022】

前記演算適画素とは、上記演算不適画素とは反対に、ある画素が受光した蛍光の受光光量が大きく、この画素の値に含まれるノイズの量が蛍光の受光光量に比して相対的に小さくなり、画素についての演算を行なうことにより生体の組織性状を正しく反映する結果が得られると考えられる画素を意味する。

【0023】

なお、前記演算適画素および演算不適画素は、演算適画素および演算不適画素が予め存在するわけではなく、蛍光強度測定手段自身から発生するノイズの量と、生体組織を撮像するときに得られる蛍光の光量とに基づき各画素毎に定められるものである。

50

【 0 0 2 4 】

また、前記生体内から発せられる自家蛍光は「in vivo 自家蛍光」と呼ばれることがある。

【 0 0 2 5 】

【発明の効果】

本発明の蛍光画像取得方法および装置によれば、蛍光画像を構成する各画素について、演算適画素であるか演算不適画素であるかを判別し、演算適画素については蛍光成分に基づく演算を行なって画素の値を得、演算不適画素については、意図的に蛍光画像を可視画像として表示したときに演算適画素の領域に対して演算不適画素が視覚的に悪影響を及ぼさない値を演算不適画素の値として割り当てるようにしたので、この演算不適画素を含む画像データが可視画像として表示されたときに、演算不適画素によって視覚的に悪影響を及ぼされることの無い観察適性の優れた蛍光画像を取得することができる。

10

【 0 0 2 6 】

また、演算不適画素に関しては演算を行なわないので、蛍光画像を表す画像データを取得する演算に要する時間を短縮することができる。

【 0 0 2 7 】

また、前記判別を、蛍光画像を構成する各画素について、各画素における蛍光強度と、あらかじめ測定され記憶された蛍光強度を求める蛍光強度測定手段自身から発生する各画素におけるノイズの値とを比較することにより行えば、演算適画素と演算不適画素とをより合理的に判別することができる。

20

【 0 0 2 8 】

また、前記取得された蛍光画像を表す画像データの画像処理を行う際に、演算適画素のみを画像処理の対象とすれば、画像データが可視画像として表示されたときに演算適画素の領域が視覚的に悪影響を受けることを避けることができると共に、蛍光画像を取得する処理に要する時間を短縮することができる。

【 0 0 2 9 】

また、前記励起光の光源としてGaN系の半導体レーザを用いれば、装置を小型化しかつ装置コストを安価にすることができる。

【 0 0 3 0 】

また、試料を生体とし、生体内から発せられた自家蛍光から蛍光強度を求めるようにすれば、生体内を診断することができる。

30

【 0 0 3 1 】

また、蛍光画像取得装置を内視鏡とすれば、より容易に生体内を診断することができる。

【 0 0 3 2 】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の具体的な実施の形態について図面を用いて説明する。図1は、本発明の第1の実施の形態として蛍光画像取得装置を内視鏡に適用した蛍光内視鏡の概略構成を示す図である。

【 0 0 3 3 】

図1に示すように蛍光内視鏡600は、励起光および白色光の光源を備えた光源ユニット100と、光源ユニット100から導かれる白色光Whを生体組織1へ照射することにより得られる通常の像（以後通常像と呼ぶ）を撮像すると共に、光源ユニット100から導かれる励起光Leを生体組織1へ照射することにより得られる自家蛍光の像（以後蛍光像と呼ぶ）を光ファイバ26により伝搬する内視鏡先端ユニット200と、内視鏡先端ユニット200で撮像された通常像を通常画像データとして記憶し、内視鏡先端ユニット200から光ファイバ26により伝搬された蛍光像を3つの波長領域に分割して受光し、これらの波長領域にそれぞれ対応した3種類の蛍光強度値（蛍光画像を構成する各画素毎の蛍光強度値）として記憶する画像取込ユニット300と、画像取込ユニット300に記憶された蛍光強度値を入力し蛍光画像を構成する各画素について演算適画素であるかまたは演算不適画素であるかを判別し、演算不適画素の画素位置を演算不適画素位置データとして

40

50

記憶する判別ユニット４００と、判別ユニット４００に記憶された演算不適画素位置データを参照し、画像取込ユニット３００に記憶された３種類の蛍光強度値に基づき正常組織と病変組織とを識別するための識別演算を行ない、その識別結果を識別画像データとして記憶する識別演算ユニット５００とから構成されている。

【００３４】

なお、画像取込ユニット３００から出力される通常画像データおよび識別演算ユニット５００から出力される識別画像データは、ビデオ信号処理回路６０に入力されビデオ信号に変換されてそれぞれ外部の通常像ＴＶモニタ８０および蛍光像ＴＶモニタ８１に出力され表示される。また、装置全体の制御はコントロール部７０によって行なわれる。

【００３５】

光源ユニット１００の白色光光源１２には、コントロール部７０により制御される白色光電源１０が接続され、白色光光源１２は１／６０秒周期でパルス状の白色光Ｗｈを発生し、その白色光Ｗｈは白色光集光レンズ１４により集光されて、光源ユニット１００に接続されている多成分ガラスファイバで形成された白色光ライトガイド２５－１に入射する。

【００３６】

一方、光源ユニット１００の励起光光源１３にはレーザ光源が用いられ、コントロール部７０により制御されるＬＤ電源１１によってパルス駆動され、１／６０秒周期で波長４１０ｎｍのパルス状の励起光Ｌｅを上記パルス状の白色光Ｗｈと重複しないタイミングで発生する。この励起光Ｌｅは励起光集光レンズ１５により集光され、光源ユニット１００に接続されている石英ガラスファイバで形成された励起光ライトガイド２５－２に入射される。

【００３７】

なお、上記白色光ライトガイド２５－１と励起光ライトガイド２５－２とはバンドルされており、ライトガイド２５としてケーブル状に一体化されている。

【００３８】

内視鏡先端ユニット２００には、上記ライトガイド２５が挿入され、照明レンズ２１を介して生体組織１に向けて励起光Ｌｅまたは白色光Ｗｈが照射されるように配設されている。白色光Ｗｈの照射により照明された生体組織１の像は通常観察用対物レンズ２２によって通常観察用ＣＣＤ撮像素子２３の受光面に結像され、該撮像素子２３により電気的な信号に変換されてＣＣＤケーブル２７により画像取込ユニット３００に伝送される。一方、励起光Ｌｅが照射されたときに生体組織１から発生する蛍光Ｋｅの像は蛍光観察用対物レンズ２０によって蛍光像イメージファイバ２６の端面Ｋｉに結像され、その像は蛍光像イメージファイバ２６内を伝搬して画像取込ユニット３００に接続された蛍光像イメージファイバ２６の他方の端面Ｋｏに導かれる。

【００３９】

画像取込ユニット３００には、ＣＣＤケーブル２７によって伝送された電気的な画像信号をＡ／Ｄ変換する通常観察用Ａ／Ｄ変換器３０とＡ／Ｄ変換された画像を記憶する通常画像メモリ３１とが通常像の処理用に備えられている。一方、蛍光像の処理用としては、蛍光像イメージファイバ２６の端面Ｋｏに導かれた蛍光像を、蛍光観察用高感度撮像素子３４の受光面に結像させる、波長４１０ｎｍ以下の波長を遮断する励起光カットフィルタ３２と蛍光用集光レンズ３３とを含む光学系と、蛍光観察用高感度撮像素子３４によって受光され変換された電気的な画像信号をＡ／Ｄ変換する蛍光観察用Ａ／Ｄ変換器３５と、Ａ／Ｄ変換された画像（画像を構成する各画素の蛍光強度に対応する値）を記憶する蛍光画像メモリ３６－１、蛍光画像メモリ３６－２および蛍光画像メモリ３６－３からなる蛍光画像メモリ３６とが備えられている。

【００４０】

なお、蛍光観察用高感度撮像素子３４と蛍光用集光レンズ３３との間には、図２に示すような波長領域ｈ１（４８０ｎｍ近傍の波長領域）、波長領域ｈ２（６３０ｎｍ近傍の波長領域）、波長領域ｈ３（全波長領域）をそれぞれ透過させる特性を備えた図３に示すような３種類のフィルタＨ１（波長領域ｈ１の光を透過するフィルタ）、フィルタＨ２（波長

10

20

30

40

50

領域 h 2 の光を透過するフィルタ) およびフィルタ H 3 (波長領域 h 3 の光を透過する素通しフィルタ) からなる色分離フィルタ 3 7 が、モータ 3 8 によって蛍光観察用高感度撮像素子 3 4 の 1 / 6 0 秒の撮像周期に同期して回転するように配設されている。蛍光像イメージファイバ 2 6 の端面 K o の蛍光像は色分離フィルタ 3 7 によって波長領域 h 1、h 2 および h 3 の 3 つの波長領域に分離されて蛍光観察用高感度撮像素子 3 4 によって撮像され、撮像されたこれらの画像は A / D 変換され、A / D 変換されたそれぞれの蛍光強度に対応する値 (以後蛍光強度値と呼ぶ) は波長領域毎に、蛍光画像 h 1 メモリ 3 6 - 1、蛍光画像 h 2 メモリ 3 6 - 2 および蛍光画像 h 3 メモリ 3 6 - 3 に記憶される。

【 0 0 4 1 】

判別ユニット 4 0 0 には、蛍光画像メモリ 3 6 に記憶された 3 種類の蛍光強度値と、ノイズレベルメモリ 4 1 にあらかじめ記憶されているノイズ画像データとを比較することにより、蛍光画像の各画素を演算適画素と演算不適画素とに判別する判別演算部 4 0 が備えられ、演算不適画素と判別された各画素の位置は、演算不適画素位置データとして演算不適画素位置メモリ 4 2 に記憶される。

10

【 0 0 4 2 】

識別演算ユニット 5 0 0 には、蛍光画像メモリ 3 6 に記憶された 3 種類の蛍光強度値を入力して各蛍光強度値間の演算を演算不適画素位置データを参照して行なう識別演算部 5 1 が備えられ、識別演算部 5 1 により行なわれた演算結果は識別画像メモリ 5 2 に識別画像データとして記憶される。

【 0 0 4 3 】

次に、上記実施の形態における作用について説明する。

20

【 0 0 4 4 】

まず始めに、白色光光源 1 2 から発せられたパルス状の白色光 W h は、白色光集光レンズ 1 4 および白色光ライトガイド 2 5 - 1 を介して内視鏡先端ユニット 2 0 0 に導かれ照明レンズ 2 1 を介して生体組織 1 に照射される。白色光 W h によって照明された生体組織 1 の像は、通常観察用対物レンズ 2 2 により通常観察用 C C D 撮像素子 2 3 の受光面上に結像される。該撮像素子 2 3 によって撮像され電気的な信号に変換された画像信号は、さらに通常観察用 A / D 変換器 3 0 によりデジタル値に変換され、画像データとして通常画像メモリ 3 1 に記憶される。

【 0 0 4 5 】

上記白色光 W h の照射が終了すると、次に励起光光源 1 3 から発せられたパルス状の励起光 L e が、励起光集光レンズ 1 5 および励起光ライトガイド 2 5 - 2 を経由して内視鏡先端ユニット 2 0 0 に導かれ照明レンズ 2 1 を通して生体組織 1 に向って照射される。

30

【 0 0 4 6 】

励起光 L e の照射により生体組織 1 から発せられた自家蛍光 K e は蛍光観察用対物レンズ 2 0 によって蛍光像イメージファイバ 2 6 の端面 K i に結像され他方の端面 K o に伝搬される。端面 K o に伝搬された蛍光像は、励起光カットフィルタ 3 2 により自家蛍光 K e に混入する励起光 L e が除去され、色分離フィルタ 3 7 のフィルタ H 1 を通して蛍光観察用高感度撮像素子 3 4 の受光面上に結像され撮像される。蛍光観察用高感度撮像素子 3 4 によって撮像された蛍光像は信号電荷に変換され、蛍光観察用 A / D 変換器 3 5 によりデジタル値 (各画素の蛍光強度値) に変換されて、蛍光画像 h 1 メモリ 3 6 - 1 に記憶される。

40

【 0 0 4 7 】

パルス状の励起光 L e が照射される次の周期においては、色分離フィルタ 3 7 のフィルタ H 2 を通して蛍光像が撮像され、その各画素の蛍光強度値は蛍光画像 h 2 メモリ 3 6 - 2 に記憶され、さらにその次の周期の励起光照射においてはフィルタ H 3 を通して蛍光像が撮像され、その各画素の蛍光強度値は蛍光画像 h 3 メモリ 3 6 - 3 に記憶されるという具合に、各波長領域 h 1、h 2 および h 3 を透過した蛍光像が 3 画像を 1 組として順次撮像され、これらの 3 画像の各画素の蛍光強度値は、蛍光強度値 D h 1、D h 2 および D h 3 として蛍光画像 h 1 メモリ 3 6 - 1、蛍光画像 h 2 メモリ 3 6 - 2 および蛍光画像 h 3 メ

50

メモリ 36 - 3 にそれぞれ記憶される。

【 0 0 4 8 】

次に、上記 3 画像 1 組の蛍光強度値は、判別演算部 40 に入力され、ノイズレベルメモリ 41 に記憶されているノイズ画像データと比較され、演算不適画素と判別された画素はその画素位置が演算不適画素位置メモリに記憶される。

【 0 0 4 9 】

ここで、演算適画素と演算不適画素とを判別する方法の具体例の詳細を説明する。ノイズレベルメモリ 41 に記憶されているノイズ画像データ D_n は、図 4 に示すように行列状の蛍光画像の各画素の位置 (x, y) に対応して予め測定等により求められた行列状の値である。このノイズ画像データ $D_n(x, y)$ の値は、例えば、全く光の届かない暗所において白色光 W_h および励起光 L_e を照射せずに蛍光観察用高感度撮像素子 34 により撮像され A/D 変換されてデジタル値となった撮像データの各画素の値は、撮像素子、電気処理回路および信号伝送系等から発生するノイズの値として扱うことができるので、これらの値をノイズ画像データ $D_n(x, y)$ の値として記憶させることにより求めることができる。

【 0 0 5 0 】

演算適画素あるいは演算不適画素の判別は、注目する画素を例えば位置 (X_1, Y_1) の位置の画素とし、3つのフィルタ H_1 、 H_2 および H_3 をそれぞれ透過した同じ画素位置 (X_1, Y_1) から得られる3つの蛍光強度値 D_{h1} 、 D_{h2} および D_{h3} の値のいずれもが、位置 (X_1, Y_1) に対応するノイズ画像データ $D_n(X_1, Y_1)$ の値の係数倍 (

$$D_{h1}(X_1, Y_1) < \alpha D_n(X_1, Y_1)$$

かつ

$$D_{h2}(X_1, Y_1) < \alpha D_n(X_1, Y_1)$$

かつ

$$D_{h3}(X_1, Y_1) < \alpha D_n(X_1, Y_1)$$

の判別条件を満たすとき位置 (X_1, Y_1) の画素は演算不適と判別され、この判別条件を満たさない画素は演算適画素として判別される。全ての画素について、判別が行なわれ、その中で演算不適画素と判別された画素はその画素位置が演算不適画素位置データ GF として演算不適画素位置メモリ 42 に記憶される。

【 0 0 5 1 】

次に、識別演算ユニット 51 により各蛍光強度値 D_{h1} 、 D_{h2} および D_{h3} 間の演算が行なわれる。具体的には 480 nm 近傍の蛍光成分と 630 nm 近傍の蛍光成分との減算により求まる蛍光差成分 (波長領域 h_1 を透過し検出された蛍光強度値 D_{h1} と、波長領域 h_2 を透過し検出された蛍光強度値 D_{h2} との差) を、全蛍光成分 (波長領域 h_3 である全波長領域を透過し検出された蛍光強度値 D_{h3}) で除算することにより識別画像データ S_h が求められる。すなわち、

$$\begin{aligned} S_h(x, y) &= \{ D_{h2}(x, y) - D_{h1}(x, y) \} / D_{h3}(x, y) \\ &= D_{h2}(x, y) / D_{h3}(x, y) - D_{h1}(x, y) / D_{h3}(x, y) \end{aligned}$$

ここで、生体の正常組織から発せられる自家蛍光のスペクトルの強度分布 S_p と病変組織から発せられる自家蛍光のスペクトルの強度分布 B_p とを比較すると、図 5 (a) に示すように正常組織の方が強度が高いが、これらのスペクトルについて特定の波長領域の蛍光の強度の積分値と全波長領域に亘る蛍光の強度の積分値との比率によって表される相対強度比を求めることにより得られる正常組織の相対強度比プロファイル S_{kp} と病変組織の相対強度比プロファイル B_{kp} とを比較すると (すなわち、それぞれのスペクトルの全波長領域に亘る蛍光の強度を積分した値が同一の値となるように、例えば 1 となるように変換し比較することにより)、図 5 (b) に示すように 550 nm 以下 (特に 480 nm 近傍) の波長領域において正常組織の蛍光成分は病変組織の蛍光成分より大きくなり、600 nm 以上 (特に 630 nm 近傍) の波長領域においては、正常組織の蛍光成分が病変組織の蛍光成分より小さくなる。

【 0 0 5 2 】

従って、480nm近傍の波長領域の相対強度比 $G_k(Dh_2(x, y) / Dh_3(x, y))$ から630nm近傍の波長領域の相対強度比 $R_k(Dh_1(x, y) / Dh_3(x, y))$ を減算したときに求まる識別画像データ $Sh(x, y)$ の値が大きな値となれば正常組織と識別され(図6-(a)参照)、小さな値となれば病変組織と識別される(図6-(b)参照)。

【 0 0 5 3 】

上記演算は演算不適画素位置データGFを参照して行なわれ、演算不適画素に関しては識別画像データShを求める上記演算は行なわれない。一方、演算適画素においては上記演算が行なわれ、各画素位置毎に取得された識別画像データ $Sh(x, y)$ の値は識別画像メモリ52に記憶される。このように、蛍光観察用高感度撮像素子34が受光した蛍光の光量が極微弱な領域に存在した画素の値に含まれるノイズの量が蛍光の受光光量に比して相対的に大きくなり、演算を行なっても生体の組織性状を正しく反映する結果が得られないような値となる画素は、演算不適画素として演算の対象外とされる。

【 0 0 5 4 】

この演算不適画素については正常組織と病変組織とを識別する演算は行なわれず、演算不適画素の位置に対応する画像データの値は、識別演算ユニット51によって、例えば蛍光像TVモニタ81上で暗く表示される値が割り当てられ、最終的に蛍光像TVモニタ81に表示される画像は、図7に示すように、病変組織Bsは明るく、正常組織Ssは暗く表示され、演算不適画素に対応する位置Efは視覚的に悪影響を及ぼさないように暗く表示される。また、演算不適画素の位置に対応する画像データに割り当てる値は、上記例に限らず、0または正常組織と同じ値もしくはTVモニタの画面の背景と同じ明るさおよび色となる値を割り当てることもできる。

【 0 0 5 5 】

次に、識別画像メモリ52に記憶された識別画像データ $Sh(x, y)$ は、画像処理部53によって画像処理(エッジ強調、スムージング、各種フィルタリング、ヒストグラム補正等)が施されてビデオ信号回路60に出力され、ビデオ信号に変換されて診断に供する情報として蛍光像TVモニタ81に表示される。なお、画像処理部53には演算不適画素位置メモリ42から演算不適画素の位置の情報が入力され、画像処理部53によって行なわれる画像処理についても、演算不適画素に関しては演算等の処理は行なわれず、識別演算ユニット51によって割り当てられた値がそのまま画像処理部53を介してビデオ信号回路60に出力され蛍光像TVモニタ81によって表示される。

【 0 0 5 6 】

一方、通常画像メモリ31に記憶された通常像の画像データは、ビデオ信号処理回路60によってビデオ信号に変換され通常の観察画像として通常像TVモニタ80に出力される。

【 0 0 5 7 】

なお、識別演算ユニット51によって行なわれる識別画像データShを求める演算は、蛍光差成分の強度を全蛍光成分の強度で除算する演算方式に限らず、480nm近傍の蛍光成分の強度を630nm近傍の蛍光成分の強度で除算する等の異なった演算方式によって行うこともできる。

【 0 0 5 8 】

また、上記実施の形態においては、自家蛍光を撮像した蛍光強度値に関する画像取得方式について説明したが、予め蛍光診断薬を吸収させた生体組織に励起光を照射することにより発生する薬剤蛍光に関しても同様の方式を適用することができる。

【 0 0 5 9 】

また、上記実施の形態において説明した本発明による蛍光画像取得方法および装置は、内視鏡以外の装置、例えばコルポスコープ、手術顕微鏡等にも適用することができる。

【 0 0 6 0 】

また、蛍光像を透過させる波長領域の範囲および設定される領域の数等は、上記実施の形

10

20

30

40

50

態の設定に限定されるものではない。

【0061】

また、蛍光画像の各画素に含まれるノイズの値は温度等の条件によって異なるので、各温度条件毎のノイズ画像データ $D_n(x, y)$ をテーブルとしてノイズレベルメモリ 41 に記憶させて、測定毎にこのテーブルから条件に合ったノイズ画像データを選択することができる。

【0062】

また、ノイズ画像データ $D_n(x, y)$ の値は、各画素毎にノイズを測定し記憶させる方式の他に、ノイズの平均値を代表値として記憶させたり、検出対象となる蛍光を入射させる光学系に付着する埃等の付着によるノイズも含めて測定し記憶させる方式とすることも

10

【0063】

また、演算適画素あるいは演算不適画素の判別は、3つの波長領域 h_1 、 h_2 および h_3 の同じ画素位置 (x, y) の蛍光強度値 $D_{h_1}(x, y)$ 、 $D_{h_2}(x, y)$ および $D_{h_3}(x, y)$ の全ての値が画素位置 (x, y) のノイズ画像データ $D_n(x, y)$ の値の係数倍（倍）より小さい場合に位置 (x, y) に対応する画素を演算不適画素として記憶させる判別方式に限らず、3つの波長領域 h_1 、 h_2 および h_3 の同じ画素位置 (x, y) の蛍光強度値 $D_{h_1}(x, y)$ 、 $D_{h_2}(x, y)$ および $D_{h_3}(x, y)$ のそれぞれの値の内、少なくとも1つの値が画素位置 (x, y) ノイズ画像データ $D_n(x, y)$ の値の係数倍（倍）より小さい値となる場合に位置 (x, y) の画素を演算不適画素とする判別方式、あるいは、3つの波長領域 h_1 、 h_2 および h_3 をそれぞれ透過した同じ画素位置 (x, y) の蛍光強度値 $D_{h_1}(x, y)$ 、 $D_{h_2}(x, y)$ および $D_{h_3}(x, y)$ の値の内少なくとも半数以上の値が画素位置 (x, y) のノイズ画像データ $D_n(x, y)$ の値の係数倍（倍）より小さい値となる場合に位置 (x, y) の画素を演算不適画素とする判別方式等により行うこともできる。

20

【0064】

また、係数は、一定の値として定めてもよいし、測定者が測定時に適宜変更できる形態とすることもでき、測定者が測定時に適宜変更する場合にはダイヤル式、フットスイッチ式等で係数の変更を行うようにすることもできる。

【0065】

30

また、生体組織から発生する蛍光の光量が少なく、予め蛍光画像の各画素の値が小さくなると予想される場合には蛍光観察用高感度撮像素子によって受光された値をビンニング等の技術により読み取り、複数画素を1画素として取扱い（例えば、 2×2 画素を1画素または 4×4 画素を1画素等として取扱い）、上記に説明した内容と同様の処理を行えば、画像の解像度は劣化するが受光される蛍光の光量を見かけ上増大させることができるので、演算不適画素と判別されていた画素の中の1部分は演算適画素として取り扱うことができるようになる。

【0066】

また、図1に示される画像データの処理のブロック図は、この形態に限定されるものではなく、判別ユニット400あるいは識別演算ユニット500等の構成は異なる構成とすることが

40

【0067】

また、通常像の画像と蛍光像の画像とを1つのTVモニタに表示させることもできる。

【0068】

また、励起光 L_e の波長は410nm近傍の波長領域に限定されるのではなく生体組織から蛍光を効率良く発生させることができる波長領域を選択すればよい。

【0069】

また、図8(a)に示すように光源を、励起光 L_e の波長領域および白色光 W_h の波長領域を含む波長領域の光を発生する電源90に接続された1つの光源91に置き換えて、励起光 L_e の波長領域を透過させる半円状の帯域フィルタおよび白色光 W_h の波長領域を透

50

過させる半円状の帯域フィルタを接合した図 8 (b) に示すような円盤形状の 2 分割フィルタ 9 7 を、光源 9 1 から光を射出する光路に配設し、コントロール部 7 0 によって制御されるモータ 9 5 によって、撮像素子の受光タイミングに同期させて該フィルタ 9 7 を回転することにより、励起光 L_e と白色光 W_h を交互に発生させることができる。ここで、2 分割フィルタ 9 7 を透過した励起光 L_e は、白色光 W_h を反射し励起光 L_e を透過するダイクロイック面 F_d を備えた第 1 のキューブビームスプリッタ 9 2 を透過し、集光レンズ 1 5 によって集光され励起光ライトガイド 2 5 - 2 (図 1 参照) に入射する。一方、2 分割フィルタ 9 7 を透過した白色光 W_h は、白色光 W_h を反射し励起光 L_e を透過するダイクロイック面 F_d を備えた第 1 のキューブビームスプリッタ 9 2 によって反射され、さらに第 2 のキューブビームスプリッタ 9 3 によって反射され集光レンズ 1 4 によって集光されて白色光ライトガイド 2 5 - 1 (図 1 参照) に入射する。

10

【 0 0 7 0 】

また、上記実施の形態においては、通常観察用 CCD 撮像素子 2 3 を内視鏡先端に設置する形態としたが、イメージファイバを用いることにより、画像取込ユニット 3 0 0 内に該撮像素子 2 3 を設置してもよい。さらに、通常像用および蛍光像用のイメージファイバと撮像素子とを共通化することもできる。ただし、この場合には撮像素子の前面に所望の波長領域を透過した蛍光像と通常像とを分離して取得するための光学フィルタ等の手段が配設される。

【 0 0 7 1 】

また、蛍光観察用高感度撮像素子 3 4 を内視鏡先端ユニット 2 0 0 内に配設し、さらに通常観察用 CCD 撮像素子 2 3 と蛍光観察用高感度撮像素子 3 4 とを共通化することもできる。ただし、この場合には内視鏡先端ユニット 2 0 0 の撮像素子の前面に色分離フィルタ 3 7 と同等の機能を有するモザイクフィルタ等が配設される。

20

【 0 0 7 2 】

また、励起光の光源として GaN 系の半導体レーザを用いることにより装置を小型化することができると共に装置コストを安価にすることができる。

【 0 0 7 3 】

以上のように本発明の蛍光画像取得方法および装置によれば、励起光の照射により生体等から発生した蛍光を撮像して得た各画素の蛍光強度値の中にノイズを大きな割合で含む値が存在しても、それが視覚的に悪影響を及ぼすことのないように蛍光画像を取得することができ、かつこのノイズを大きな割合で含む値を演算の対象外とすることにより画像データの処理時間を短縮することができる。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 本発明の蛍光画像取得装置を蛍光内視鏡に適用した概略構成図

【 図 2 】 色分離フィルタ 3 7 を構成する各フィルタの透過特性を示す図

【 図 3 】 色分離フィルタ 3 7 の構造を示す図

【 図 4 】 ノイズ画像データ D_n の画素の位置 (x , y) を示す図

【 図 5 】 (a) 正常組織と病変組織とから発せられる蛍光のスペクトル強度の分布を示す図

(b) 正常組織と病変組織とから発せられる蛍光の相対強度比プロファイルを示す図

40

【 図 6 】 (a) 正常組織から発せられる蛍光の 4 8 0 n m 近傍および 6 3 0 n m 近傍の相対強度比を示す図

(b) 病変組織から発せられる蛍光の 4 8 0 n m 近傍および 6 3 0 n m 近傍の相対強度比を示す図

【 図 7 】 最終的に蛍光像 TV モニタ 8 1 に表示される画像を示す図

【 図 8 】 2 つの光源を 1 つの光源 9 1 で置き換えたときの構成を示す図

【 符号の説明 】

1 生体組織

1 2 白色光光源

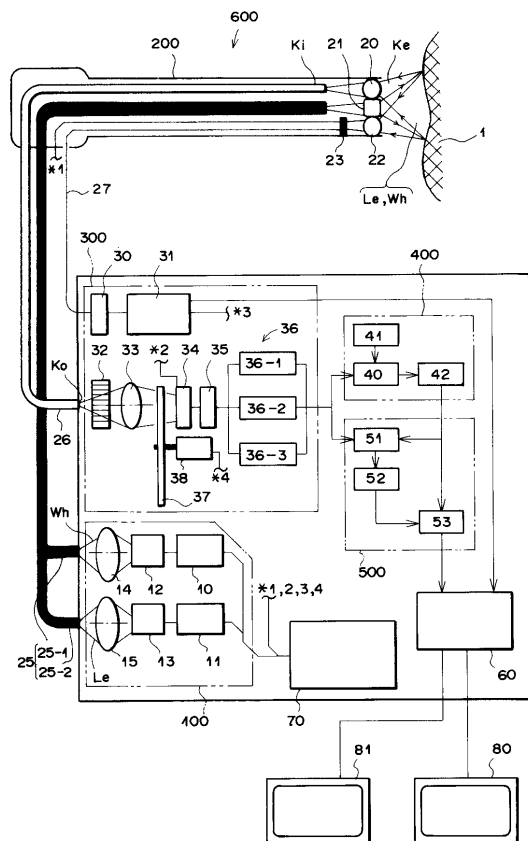
1 3 励起光光源

50

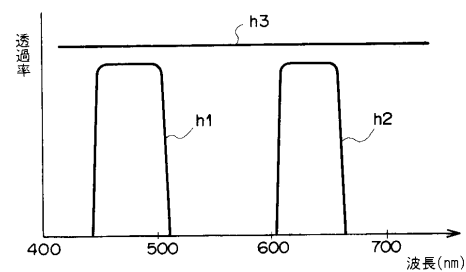
- 2 3 通常観察用 C C D 撮像素子
 2 5 ライトガイド
 3 4 蛍光観察用高感度撮像素子
 6 0 ビデオ信号処理回路
 7 0 コントロール部
 1 0 0 光源ユニット
 2 0 0 内視鏡先端ユニット
 3 0 0 画像取込ユニット
 4 0 0 判別ユニット
 5 0 0 識別演算ユニット
 6 0 0 蛍光内視鏡
 W h 白色光
 L e 励起光

10

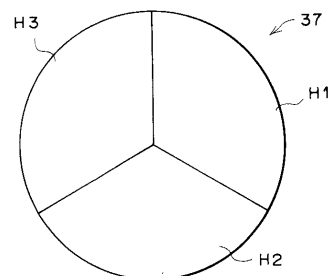
【図 1】



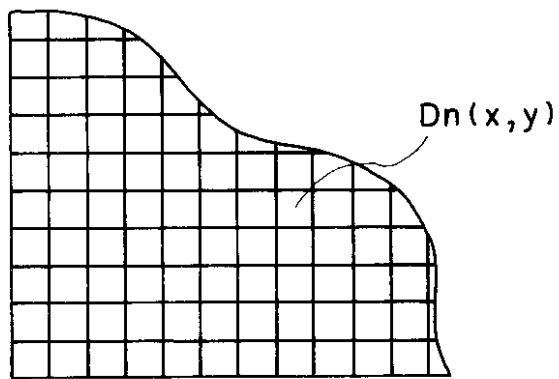
【図 2】



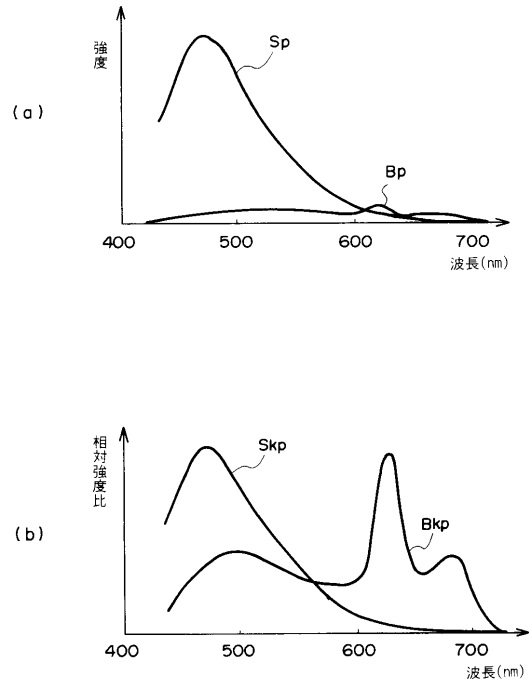
【図 3】



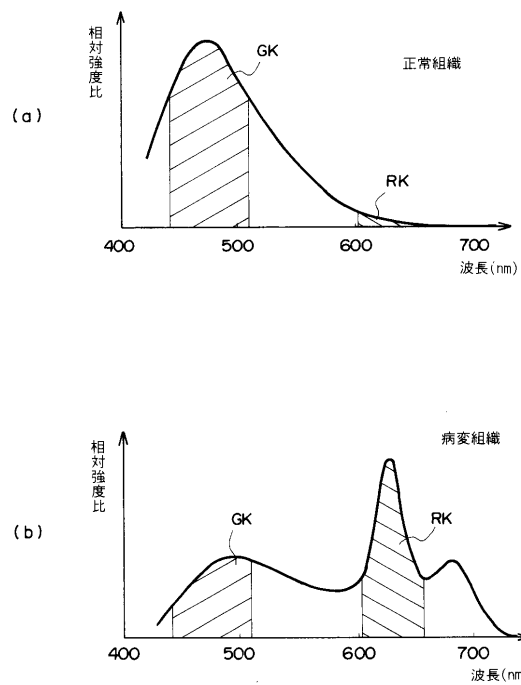
【図 4】



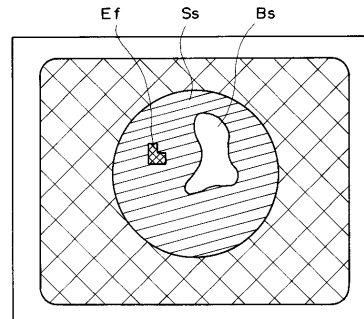
【図 5】



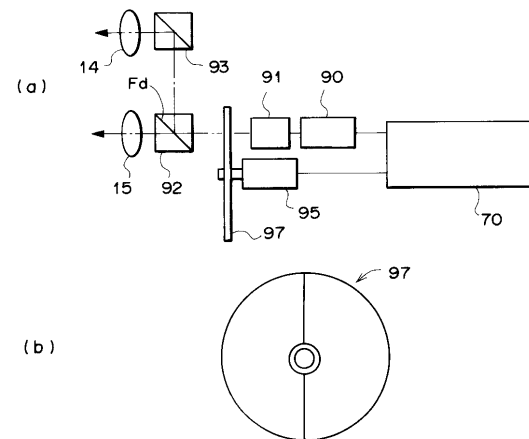
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(72)発明者 袴田 和男

神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

審査官 樋口 宗彦

(56)参考文献 特開平 0 7 - 1 5 5 2 9 1 (J P , A)

特開平 0 4 - 2 4 6 3 2 5 (J P , A)

特開平 1 0 - 3 1 6 6 8 3 (J P , A)

特開平 1 1 - 2 6 2 4 8 2 (J P , A)

特開昭 5 9 - 2 2 3 0 6 2 (J P , A)

特開平 0 6 - 0 5 4 7 9 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61B9/00-10/00

G01N21/62-21/74

PATOLIS

专利名称(译)	荧光图像采集方法和装置		
公开(公告)号	JP4245787B2	公开(公告)日	2009-04-02
申请号	JP2000231894	申请日	2000-07-31
[标]申请(专利权)人(译)	富士胶片株式会社		
申请(专利权)人(译)	富士胶片有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	富士胶片株式会社		
[标]发明人	千代知成 林克巳 袴田和男		
发明人	千代 知成 林 克巳 袴田 和男		
IPC分类号	A61B10/00 A61B1/00 G01N21/64		
FI分类号	A61B10/00.E A61B1/00.300.D G01N21/64.Z G01N21/64.F A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/045.610 A61B1/045.611		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA05 2G043/DA02 2G043/EA01 2G043/FA05 2G043/GA04 2G043/GB18 2G043/GB19 2G043/HA01 2G043/HA05 2G043/HA09 2G043/JA02 2G043/JA03 2G043/KA02 2G043/KA05 2G043/KA09 2G043/LA03 2G043/NA01 2G043/NA06 4C061/CC06 4C061/DD03 4C061/HH54 4C061/JJ11 4C061/JJ17 4C061/LL02 4C061/NN01 4C061/QQ04 4C061/SS09 4C061/SS11 4C161/CC06 4C161/DD03 4C161/HH54 4C161/JJ11 4C161/JJ17 4C161/LL02 4C161/NN01 4C161/QQ04 4C161/SS09 4C161/SS11		
代理人(译)	佐久间刚		
审查员(译)	樋口宗彦		
优先权	1999276381 1999-09-29 JP		
其他公开文献	JP2001161696A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种获取荧光图像的方法和装置，即使在通过对从生物体产生的荧光成像获得的像素的荧光强度值中包括具有大百分比噪声的值的值的情况下也不产生视觉上的不利影响等，通过激发光的照射。解决方案：在荧光成像装置中，图像获取单元300通过将激发光Le照射到生物组织1，从生物组织1产生的荧光中提取多个不同波长区域的荧光强度，并且识别操作单元500基于荧光强度执行操作以获得用于显示生物组织1的荧光图像的图像数据。然后，判断单元400判断构成荧光图像的每个像素是否适合于操作。如果像素适合于操作，则通过操作获得像素的值。如果像素不适合于操作，则将荧光图像显示为可见图像时不具有视觉上不利影响的值被分配为像素的值。

【 図 1 】

