

(19)日本国特許庁( J P )

(12) 公表特許公報 ( A ) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 501651

(P2003 - 501651A)

(43)公表日 平成15年1月14日(2003.1.14)

(51) Int.CI <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
G 0 1 N 21/17	610	G 0 1 N 21/17	610 2 G 0 5 9
A 6 1 B 5/00		A 6 1 B 5/00	M
G 0 1 N 21/35		G 0 1 N 21/35	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 51数)

(21)出願番号	特願2001 - 501863(P2001 - 501863)
(86)(22)出願日	平成12年6月1日(2000.6.1)
(85)翻訳文提出日	平成13年12月4日(2001.12.4)
(86)国際出願番号	PCT/GB00/02124
(87)国際公開番号	W000/075637
(87)国際公開日	平成12年12月14日(2000.12.14)
(31)優先権主張番号	9912908.2
(32)優先日	平成11年6月4日(1999.6.4)
(33)優先権主張国	イギリス(GB)
(31)優先権主張番号	9925414.6
(32)優先日	平成11年10月28日(1999.10.28)
(33)優先権主張国	イギリス(GB)

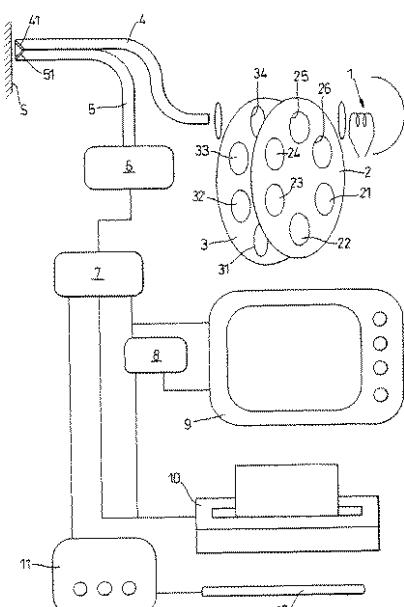
(71)出願人	アストロン クリニカ リミテッド イギリス国 ケンブリッジCB3 7RL トフト ザマウント
(72)発明者	ケイン マイケル ロジャー イギリス国 ケンブリッジCB3 7RL トフト ザマウント
(72)発明者	ビードマン マイケル アンドリュー イギリス国 ハートフォードシャイアSG8 0JS エヌアールロイストン ギルデンモーデン 64Aハイストリート
(74)代理人	弁理士 後藤 政喜 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 組織構造検査に関する方法および装置

(57)【要約】

組織構造検査の方法および装置組織サンプル中の1個以上の発色団の存在をモニタリングする装置であって、光を投射して前記組織サンプルの領域を照光する光源と、組織の照光領域によって再発光された光を受け取る受光器、および復光をモニタリングするスペクトル分析器手段と、異なる波長の投射光の強度およびスペクトル特性に関して、前記復光の強度およびスペクトル特性の偏差を、該組織の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録と比較する手段、および前記偏差に応じた制御信号を発する手段を有するコンパレータとを含む。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 組織サンプル中の1個以上の発色団の存在をモニタリングする装置であって、

光を投射して前記組織サンプルの領域を照光する光源と、

組織の照光領域によって再発光された光を受け取る受光器、および復光をモニタリングするスペクトル分析器手段と、

異なる波長の投射光の強度およびスペクトル特性に関して、前記復光の強度およびスペクトル特性の偏差を、該組織の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録と比較する手段、および

前記偏差に応じた制御信号を発する手段

を有するコンパレータと

を含むモニタ装置。

【請求項2】 前記記録は、上皮、または、上皮および上皮下組織の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録である請求項1記載の装置。

【請求項3】 前記記録は、皮膚の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録である請求項2記載の装置。

【請求項4】 前記記録は、正常な健康組織の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録である、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項5】 異なる波長での測定を実行するために、組織入射光路中への選択的な切替用の1組のフィルタを備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項6】 前記組織領域を照光する光を偏光させる手段を備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項7】 前記組織領域から戻る光を、前記受光器が受け取る前に直交偏波化する手段を備えた請求項6記載の装置。

【請求項8】 ディスプレイモニタのような表示装置、プリンタもしくは医用レーザその他の処理装置または機器のうちの1つ以上へと前記制御信号を通過させる手段を備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項9】 600nmを越える波長を持つ光を用いて前記組織領域を照射する手段を備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項10】 メラニンの影響を受けない結果を出すように、前記光源、受光器およびスペクトル分析器手段が揃って調整された、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項11】 真皮領域の乳頭表面をマッピングする装置であって、

メラニンおよび血液による光吸収が無視できるほど小さくなるように十分に赤外領域へと入りこんだ波長を持つ光か、または、少なくとも1波長が600nmを越えるような少なくとも2波長を持つ光を用いて、前記領域の皮膚表面を照光する光源と、

少なくとも1本の線または点列に沿って戻る光の強度をモニタリングして、そこから、メラニンまたは血液の存在とは無関係の復光の強度または理論強度を得る手段、および

前記線もしくは各々の線に沿うかまたは各点における乳頭真皮内のコラーゲン濃度に対応する前記復光強度から信号を得て、任意の点の識別可能な隆起が該信号の強度に依存する等高イメージを作成する手段と  
を含むマッピング装置。

【請求項12】 800nmから1000nmまでの帯域および600nmから800nmまでの帯域の波長の光をモニタリングする手段を備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項13】 複数の線または点の2次元アレイから戻る光の強度をモニタリングする手段を備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項14】 1ミリメートルあたり少なくとも20の線または点の解像度で、戻った光の強度をモニタリングする手段を備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項15】 800×600画素以上の解像度を持ち20×15mm以下の範囲を計測する電荷結合素子のデジタルカメラを用いて復光のイメージを取り込む、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項16】 前記光源、前記組織および前記受光器の間で光を伝達する、少なくとも一部分はフレキシブルな光ガイドを備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項17】 前記光ガイドが内視鏡を有する請求項16記載の装置。

【請求項18】 前記光ガイドは、皮膚領域に対して用いるのに適したヘッド部分が終点となる請求項17記載の装置。

【請求項19】 モニタ対象の組織領域のサイズ変更を行う手段を備えた、前記請求項の任意のものに記載の装置。

【請求項20】 発色団の存在、深度および密度に関するデータを得て、それに関するマップを作成し表示するために、前記請求項の任意のものに記載の装置を使用すること。

【請求項21】 メラニン、血液、ヘモグロビン、酸素ヘモグロビン、ビリルビン、入れ墨用色素または染料、ケラチン、コラーゲンおよび毛髪からなるグループから選択された任意の発色団の存在、深度および密度に関するデータを得るために、請求項1から請求項19のうちの任意のものに記載の装置の使用すること。

【請求項22】 基底細胞癌の状態をマッピングするために、請求項1ないし請求項19のうちの任意のものに記載の装置を使用すること。

【請求項23】 組織サンプルの1個以上の発色団の存在をモニタリングする方法であって、

光源から光を投射して前記組織サンプルの領域を照光し、  
照光された前記組織領域が再発光する光を受光器で受け取り、復光をスペクトル分析する  
モニタ方法。

【請求項24】 前記偏差に対応する信号をコンパレータに供給するステップと  
、

異なる波長の投射光の強度およびスペクトル特性に関して、前記復光の強度およびスペクトル特性の偏差を、前記組織の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録と比較するステップと、

前記偏差に呼応して制御信号を発するステップと  
を含む請求項23記載の方法。

【請求項25】 前記記録は、上皮、または、上皮および上皮下組織の基準サン

プルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録である請求項23または請求項24記載の方法。

【請求項26】 前記記録は、皮膚の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録である請求項25記載の方法。

【請求項27】 前記記録は、正常な健康皮膚の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録である請求項23ないし請求項26のうちの任意のものに記載の方法。

【請求項28】 発色団の存在、深度および密度に関するデータを得て、それに関するマップを作成し表示する請求項23ないし請求項27のうちの任意のものに記載の方法。

【請求項29】 メラニン、血液、ヘモグロビン、酸素ヘモグロビン、ビリルビン、入れ墨用色素または染料、ケラチン、コラーゲンおよび毛髪からなるグループから選択される任意の発色団の存在、深度および密度に関するデータを得る、請求の範囲23ないし請求項28のうちの任意のものに記載の方法。

【請求項30】 真皮領域の乳頭表面をマッピングする方法であって、

メラニンおよび血液による光吸収が無視できるほど小さくなるように十分に赤外領域へと入りこんだ波長を持つ光か、または、少なくとも1波長が600nmを越えるような少なくとも2波長を持つ光を用いて、前記領域の皮膚表面上を照光し、

少なくとも1本の線または点列に沿って戻る光の強度をモニタリングして、そこから、メラニンまたは血液の存在とは無関係の復光の理論強度を得、

前記線もしくは各々の線に沿うかまたは各点における乳頭真皮内のコラーゲン濃度に対応する信号を前記復光強度から得て、任意の点の識別可能な隆起が該信号強度に依存する等高イメージを作成する

ことを含むマッピング方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の前提およびその詳細】**

本発明は、組織構造研究のための実験方法および装置装置に関するものである。本発明は特に、組織表層部近傍の層内にある発色団の研究に関係するものである。本発明は、生体組織検査から得られたものであれ、剖検から得られたものであれ、実験組織試料の研究に適用することが可能であるが、特に、被検者の生体内の観察を、被験者さらに担当外科医を感染の危険にさらすおそれのある外科手術の介入の必要なく可能にすることを目的として開発された。従って本発明は、特に、被験者の体から検査の対象となる組織を摘出することなく、皮膚や呼吸器官、消化器官、その他網膜など視覚的にアクセス可能な表皮組織の研究に適用することが可能である。

**【0002】**

検査対象の組織の異常を正しく理解するためには、第一に、同一組織の正常な構造を正しく把握することが必要である。

**【0003】**

本発明は、他の動物組織の検査に利用することが可能であるが、本来は、特にヒト皮膚の状態を検査することを考慮して開発されたものであり、このような背景に沿って、本発明を詳しく説明する。

**【0004】**

前述の通り、皮膚内の異常の有無を正しく把握するためには、第一に正常な皮膚の構造を正しく理解することが必要である。

**【0005】**

皮膚などの表皮組織内の発色団の存在の有無、及び深度や密度を含めた存在範囲は、様々な疾患及びその他の状態を把握するうえで重要な指標とみなされている。本発明は、診断を行ううえで適切な臨床医を判定し、加えて、臨床医による診断を補助するための、患者に対する事前スクリーニングに利用される可能性があり、具体的には、治療を実際に行った場合には実施された治療法が患者にとって有益なものかどうかを示す場合も有り、その他の目的のために利用される場

合も有ると考えられる。

### 【0006】

皮膚は2つの主な層（レイヤ）、すなわち表皮と真皮とに分けられ、各々さらに数層のサブレイヤに分けられる。最深層から順に説明をする。皮下層の上には真皮の一部である網状層があり、これは網状纖維と弾性纖維とが入り混じったコラーゲン纖維（「タイプ1コラーゲン」）が粗密に絡み合った束で構成されている。この上に、乳頭真皮層があり、これもコラーゲン纖維で構成されているが、網状層のコラーゲン纖維と比較すると極めて細く、束状にはなっていない。乳頭真皮層のコラーゲンは主に「タイプ3コラーゲン」であり、表皮と真皮の網状層とを繋げる結合組織になっている。真皮層には血管も豊富にある。乳頭真皮は表皮直下に位置し、基底板によってこの二つは分け隔てられている。乳頭間隆起内にて真皮乳頭が真皮から上部へ突き出し、表皮からは網栓が下部へ突き出ているため、真皮 - 表皮結合部のプロファイルは非常に不規則である。このような乳頭間隆起すなわち網栓及び乳頭が存在するため、皮膚には弾力性があり、さらにこれら突起物の相互作用によって表皮へ錨状体を提供する。表皮細胞は、基底板真上の胚芽層にて増殖を続け、表皮表面から失われていく細胞に置き換わる。胚芽層は、真皮を通過する血管から栄養補給を受けており、メラニンを産出するメラノサイトを含む。表皮細胞は胚芽層からさらに上部の表皮有棘層へ移動し、そこから顆粒層に入る。顆粒層の細胞には、ケラチン合成に必要な顆粒が含まれている。表皮の細胞死はこの顆粒層内で起こる。顆粒層上部には透き通った半透明層があり、これの上部に最上層である角化層がある。この角化層は透明性のある鱗状の死細胞で構成されており、表皮剥離作用によって徐々に表面から失われていく。

### 【0007】

従来、皮膚研究は生体組織検査によってなされてきた。これは、皮膚組織試料を外科的に摘出し、この皮膚組織の薄片試料を用いる顕微鏡検査であり、通常皮膚表面に対して直角方向から検査を行う。生体組織検査から得られる情報は、多数の切片を検査しない限り、薄片された部位に限られる。切片は各々、薄片化し、染色して顕微鏡用スライドガラスに固定しなければならず、準備のために時間

を消耗する。加えて、生体組織検査は侵襲性であり、厳重な予防措置をとらなければ、生検場において、もしくは生検材料から、あるいは双方から二次感染する危険もありうる。

#### 【0008】

正常な状態において、健康な表皮は半透明であり、光を散乱する。表皮内に存在するメラニンの量によって部分的にはあれ左右されるが、入射光の一部は表皮内に吸収され、一部は真皮まで透過することになる。乳頭真皮層が主にタイプ3コラーゲンによって構成されている、即ち、コラーゲン纖維（直径 $2\text{ }\mu\text{m}$ の細さ）の極細網目構造となっているため、乳頭真皮層を透過する光は、レイリー散乱をおこすことになる。入射光の一部は内部へ向かって散乱し、一部は後方散乱する。また、一部の散乱光は戻されて再び表皮を通過する。網状真皮層の纖維はタイプ1コラーゲンであり、これは凝集状または束状である。この纖維の大部分は皮膚表面に平行に並んでいる。即ち、この纖維は非常に粗い構造となっており、レイリー散乱を引き起こすことはない。網状真皮層を通過する光は、数箇所ある不連続部分によって吸収あるいは偏向されるまで継続することとなる。

#### 【0009】

従って、表皮から戻された光は、そのスペクトル特性において、メラニンや血液、その他皮膚内の発色団の影響を受けて変化することとなる。

#### 【0010】

乳頭真皮層の平均的厚みは、体の部分部分によって著しく変わる。特に例をあげると、真皮乳頭の高さおよび個数密度は、皮膚のある一定部位が常習的に受けたストレスに応じて増加する傾向がある。つまり、関節を覆う乳頭真皮層の厚みは、腰部など比較的ストレスを受けることの少ない部位のものより大きくなる傾向にある。このようなばらつき、もしくは被験者の違いによるばらつきによって、皮膚の色に際立った影響がもたらされることとなる。しかしながら、我々が以前記載したように（WO98/22023参照）、この影響分を補正するための数学的モデルを作ることは可能である。このようにして補正が行われれば、注目すべきことに、正常で健康なヒト皮膚の色は、CIE-LMS色空間といった特定の色空間内の極限られた皮相領域に乗る。この皮相領域は、皮膚内のメラニン

の量に関らず、つまり日焼けの性質や程度によらず、正常で健康なヒト皮膚の色を全て有している。この手法を用いれば、測定対象の皮膚内の発色団に関連するパラメーターを、従来の技術によるものよりも正確であり繰り返しが可能な方法で、光学機器を用いて得られる。

#### 【0011】

本発明によって、組織試料内の一つまたはそれ以上の発色団の存在をモニタリングするための装置が考案された。この装置は、組織サンプル中の1個以上の発色団の存在をモニタリングする装置であって、光を投射して前記組織サンプルの領域を照光する光源と、組織の照光領域によって再発光された光を受け取る受光器、および復光をモニタリングするスペクトル分析器手段と、異なる波長の投射光の強度およびスペクトル特性に関して、前記復光の強度およびスペクトル特性の偏差を、該組織の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録と比較する手段、および前記偏差に応じた制御信号を発する手段を有するコンパレータとを含む。

#### 【0012】

本発明は、組織サンプルの1個以上の発色団の存在をモニタリングする方法であって、光源から光を投射して前記組織サンプルの領域を照光し、照光された前記組織領域が再発光する光を受光器で受け取り、復光をスペクトル分析するモニタ方法に拡張できる。

#### 【0013】

上記の方法は、好適には、前記偏差に対応する信号をコンパレータに供給するステップと、異なる波長の投射光の強度およびスペクトル特性に関して、前記復光の強度およびスペクトル特性の偏差を、前記組織の基準サンプルが戻す光の強度およびスペクトル特性の記録と比較するステップと、前記偏差に呼応して制御信号を発するステップとを含む。

#### 【0014】

本発明における装置及び手法は、皮膚内における多種多様な発色団の存在のモニタリングに利用することも可能である。特定の波長ごとに測定を行うことで、広範囲の発色団について存在の有無、深度及び密度に関するデータを得ることが

可能である。測定に用いる波長は、光路中にて交換可能な光フィルターを用いて容易に選択することができ、または分析器は分光器により構成することができる。測定に用いるフィルターは、実施する分析に適するよう、広帯域フィルターを使用することも狭帯域フィルターを使用することもできる。

#### 【0015】

モニタリング可能な発色団を例示すると、メラニン、血液、ヘモグロビン、酸化ヘモグロビン、ビリルビン（胆汁色素）、刺青顔料、ケラチン、コラーゲン、体毛がある。

#### 【0016】

コントロール信号は、一つ以上の、表示モニターなどのディスプレイ装置、印刷機、医療用レーザー、その他の治療機器・器具を制御あるいは操作するために利用することも可能である。モニタリングの準備として、投射光を選択的に偏光させ、これに合わせて復光を直交偏波させておく。これは特に、表皮直下に存在する発色団をモニタリングするのに適する。表皮では光の散乱はほとんど発生しないため、検出される直交偏波はすべて真皮層（乳頭）から、あるいは真皮層を通過して戻されたものに相違なくなる。また、このようにすることによって、表面及び表皮の影響を除去することが可能となる。直交偏波照射を用いなくとも、皮膚表面における直接的な反射を除去する効果のある透明オイルで皮膚表面を被覆することによっても、同様の効果が得られる。

#### 【0017】

本発明に係わる手法及び装置によって臨床医が得る情報は、臨床医がこれに基づいて診断あるいは治療方針の決定を行うことができるという点で、有益なものである。また、この装置を用いて、処置を調整することも可能であり、この装置から治療が有効かどうか判断するための指標が得られる場合もある。

#### 【0018】

例をあげると、血管腫（hemangioma：血管分布の異常による、いわゆるブドウ酒様血管腫）を、直接的な視診によって診断することが可能となる。この病気に対しては、レーザーを用いて血管を焼灼する治療法がよく知られているが、この一般的な治療法においては、血管を焼灼できる最小の出力を決定す

る目的のために、前もって、出力を変えて数回レーザーを照射する「テスト照射」を行う。出力は、焼灼される血管が位置する深度や血管の大きさによって左右されるものであり、血管の深度及び大きさは、同一箇所の病変部位内においても異なる場合がある。テスト出力は、自分の技術及び以前の経験に鑑みて、臨床医が選択する。この治療法には多数の欠点がある。血管の深度及び大きさは同一箇所の病変部位内においても異なる場合があることから、信頼性に欠ける。レーザー処置を実施後、テスト照射の結果を検討しなくてはならないので、時間を消耗する。さらに、処置を行う間、患者が不安定な状態に置かれる。過度のレーザー照射によって、皮膚に火傷を負う、もしくはそれが永久瘢痕となるという事実が、この不安感を大きくしている。約3分の1にのぼる患者において、病変をもたらす血管を焼灼するのに必要とされる照射強度は実際非常に強く、瘢痕という重大な危険を伴う。つまり、この治療法は禁忌を示す。

#### 【0019】

本発明は、焼灼する必要のある血管量の指標となる血液量の確定のみならず、皮膚表面より下部にある血管の深度を確定するために使用することが可能である。本発明から血管量が確定されれば、これを焼灼するのに必要とされるレーザー照射の強度については、過去の経験から判断する、あるいはこれを確定することが可能である。一定波長のレーザー照射におけるヒト皮膚の吸光特性は、簡便に確定することが可能である（この件については、医療用レーザーに付帯する説明書に記載されている傾向がある。）。

#### 【0020】

従って、本発明を利用することによって、ぶどう酒様血管腫から戻る光を解析し、表皮のメラニン含有量（これが吸光率を決める）、及び病変をもたらす血管の深度及び密度についての指標を得ることが可能となる。また、満足のいく治療効果を得るために必要とされるレーザーの照射強度、並びにその照射強度において永久瘢痕の危険性が容認できるほど低いかどうか、を直ちに予測することが可能となる。さらに、ぶどう酒様血管腫全域に渡って、必要とされる多数の箇所にてこの検査を行うことも可能である。これに留まらず、装置からの出力信号を、レーザー焼灼の制御に利用することも可能である。このようにして、レーザーが

病変部位全域に渡るように、照射されるレーザーを変えていくことも可能であり、このようにレーザーを制御することで、最小有効出力でもって、様々な大きさの病変に対応した照射をすることも可能となる。病変領域のみを処置することができれば、美容上容認できる結果が得られると考えられる。さらに、病変が悪化していくレーザー処置が行えない場合、直ちに患者にその由を伝えることが可能であり、数週間も患者を不安定な状態にさらすことは避けられると考えられる。

#### 【0021】

同様の事柄が、刺青顔料を破壊することで刺青を除去する場合、もしくは黒子及び痣を除去するために、原因となっているメラニンを破壊する場合にも適用される。毛球をレーザー焼灼することで体毛を除去する際にも、本発明に係わる装置を用いて管理することが可能である。体毛はケラチンから成り、メラニンが存在することによって発色する（即ち、吸光特性を決定している）。毛球は網状真皮層の内部あるいは下部に存在する。本発明を用いることで、毛球を破壊するために照射するレーザーが通過する皮膚層の吸光特性を決定することが可能となる。毛球の吸光特性は測定可能であり、体毛のメラニン含有量から計算することもできる。毛球を破壊するために毛球が吸収する必要のあるエネルギー量を、必要であれば、生体外にて確定することも可能となる。毛球が吸収する必要のあるエネルギー量から、レーザーが放散しなければならないエネルギー量を計算することは可能であり、結果として、放散する最小照射エネルギー量を得ることが可能となる、あるいは、必要最小照射エネルギー量が大きいために永久瘢痕が残るおそれがあり、治療を行うべきではないと予測することが可能となる、と考えられる。

#### 【0022】

本発明を用いて得られる出力信号が、モニタリングの対象範囲全体における平均値を表わすようになることが、望まれる。この出力信号は、明らかにレーザーの照射領域を超えない大きさのものであり、その大きさは光受容器の大きさによって決まる。平均値が得られれば、必要な際、モニタリング領域の大きさを変更することができ、直径0.1mmあるいはそれ以下（例えば0.01mm）から、直径10cm以上にすることも可能である。これを発展させて、多数の部位で

分析を行うことによってモニタリング領域の画像を得ることも可能である。これは、デジタルカメラを用いることで容易に達成することができる。

#### 【0023】

このような成果を得ることを目的として、本装置は、多数の波長あるいは波長帯において、皮膚からの復光（戻ってくる光）を測定し、これを投射光と比較する。こうした測定は、フィルターあるいは分光器といった簡便な手段を用いて実現することができる。また、このような測定を行うことで、コラーゲン、メラニン、血液あるいはケラチンなどの発色団の個数、あるいは真皮 - 表皮結合部からの相対距離といった発色団の位置を定量化することが可能となる。さらに、このような測定は、吸光度および光戻り率（リミッタス）が周知であるあらゆる物質について行うことが可能である。「スペクトル測定」とは、分光器を用いるか、あるいは、投射光あるいは復光の光路途中に設置可能なフィルターを用いて副標本を得る（サブサンプリング）方法を用いて、ヒト皮膚からの復光の測定値を表示するために利用されるものである。スペクトル測定は一つ以上の箇所で行うことができる。同時に取られたデータであるかどうかに係わらず、測定箇所のデータを集積することで、これを組み合わせ、皮膚を対象とした測定値を表示する画像を作り出すことが可能である。

#### 【0024】

皮膚内の物質の量および位置がわかれば、ヒト皮膚の光スペクトル戻り率を計算することができる。モンテカルロモデルもしくはクベルカ - ムンク理論といった、様々な数学的平均値を用いて $P_n$ の値を求めることで、前記計算を行うことができる。 $P_n$ とは、

#### 【0025】

#### 【数1】

$$P_n(\rho_1, \rho_2, \rho_3 \dots \rho_n, d_1, d_2, d_3 \dots d_n, \phi_{m1}, \phi_{m2}, \phi_{m3} \dots \phi_{mn}, d_m, v, \kappa) =$$

$$\frac{\int_0^\infty R(\rho_1, \rho_2, \rho_3 \dots \rho_n, d_1, d_2, d_3 \dots d_n, \phi_{m1}, \phi_{m2}, \phi_{m3} \dots \phi_{mn}, v) \theta(\lambda, d_m, \kappa)^2 S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda}{\int_0^\infty S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda}$$

### 【0026】

ここで  $P_n$  は、計算によって、もしくは測定によって得られた、投射光に対する戻り率である。ある特定の波長関数、あるいはフィルター  $S_{P_n}$  ( ) 及び投射光  $S$  ( ) に対するものである。  $S$  は表皮内部での吸収光を表し、  $d_m$  は表皮メラニン量、  $\phi$  はケラチン量である。  $R$  は、真皮に投射された光に対する真皮の戻り率であり、  $\rho_1, \rho_2, \rho_3 \dots \rho_n$  は真皮内部の第  $n$  層目の血液量であり、  $d_1, d_2, \dots, d_n$  は、皮膚表面に平行である各層の厚みである。各層内部において、  $m_1, m_2, m_3 \dots m_n$  は真皮内部にあるメラニン量を示し、  $v$  は乳頭真皮層の厚みを表す。  $P_n$  の値は、計算によらず、実際の皮膚を測定することから得ることも可能である。

### 【0027】

前述の通り、医療用レーザーの較正及び使用において、血液の真皮内部における位置及び密度は重要なものである。前記血液の位置は皮膚からの復光に影響を及ぼし、一般的により深い位置に血管があると、皮膚の色はより紫色になる。

### 【0028】

血液の位置並びに密度に関する非侵襲性の情報を確認する目的のため、前述の通り、予測可能な血液の量及び深度を有する代表的なサンプルに対し、皮膚からの復光のスペクトル組成を確認することが可能である。また、表皮メラニン、真皮メラニン、乳頭真皮層の厚み、もしくはケラチンといった、その他種々のパラメータの偏差に関して、実用的な復光測定系を作り出すことが必要である。前述の通り、N次元のサーチ空間 ( N は異なる構成要素の数を表す。 ) を作り出し、血液平面及びメラニン平面を考慮する。この分析を拡張して、刺青顔料など他のあらゆる構成要素を組み込むことが可能である。皮膚を分析する目的においては

、可視領域同様、電磁スペクトル赤外線領域内のスペクトル測定を取り入れる必要も考えられる。

#### 【0029】

次いで、検査対象となる皮膚からのスペクトル戻り率の測定値を、可能な限り近似的に皮膚の構成を指示示すN次元サーチ空間内のデータと比較する。この比較に用いるデータについては、目的に応じてこれを作成することが可能であり、あるいは予備計算されたルックアップ表に組み込むことが可能である。

#### 【0030】

前記分析には大掛かりな研究が必要となると考えられ、構成要素がある組み合わせにすることで、同一のスペクトル戻り率を得ることが可能となり、複合的な解答を得ることが可能である。

#### 【0031】

他の手法として、皮膚におけるそれらの構成要素を特定する方法があり、これによって、高い信頼性をもって確認でき、且つ定量化可能であり、且つスペクトル戻り率測定値あるいはこれと比較すべきデータに変換可能な、これらの構成要素に関する情報が得られる。

#### 【0032】

この手法は、例えば、WO98/22023号公報として公開された国際特許出願に記載された方法を用い、乳頭真皮層の厚みにおける偏差を前もって補正することで、実施可能である。次に定量化が必要なのは、表皮内部のメラニン量である。メラニン量算定における精度は、測定の対象となる血液の深度を算定する際の精度に大きく影響を及ぼす。しかしながら、血液は真皮内部にて異なる深さに位置するため、皮膚からの復光には著しくばらつきがある。このため、標準的な分光機器を用いて表皮メラニン量を算定することは複雑である。

#### 【0033】

この問題への対応策は、表皮メラニンの量が病変部周囲の皮膚全体において著しく異なることはないと想定することであり、これによって病変部周辺領域からの補間が可能となる。前記手法を特定の病変内で用いてもよいが、得られる結果に対する信頼性は低くなる。第2の対応策は、表皮メラニン量を分光／光分析を

用いて算定し、種々な深さに位置する血液が寄与する要素が複雑なために生じる不確実性を受け入れることである。どちらかの手法を取り入れることで、N次元空間を減らすことが可能となり、数式2によって求められる $P_{nr}$ の解のみが必要となる。

#### 【0034】

#### 【数2】

$$P_{nr}(\rho_1, \rho_2, \rho_3, d_1, d_2, d_3) = \int_0^{\infty} R_{nr}(\rho_1, \rho_2, \rho_3, d_1, d_2, d_3) S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda$$

#### 【0035】

前述の通り、表皮メラニン量測定における不正確性は、真皮内部の血液の位置を算定する際に不利にはたらき、算定精度を低くする。

#### 【0036】

第3の対応策は、表皮内部のメラニンの影響を感知しない検出器を用いることである。前記検出器は、表皮内部のメラニンが存在しても、ゼロあるいは定常値を記録し、これは、他の皮膚構成要素の量及び位置だけに反応して、値を表示するという特性を持つ。前記検出器は、表皮メラニン量に関する測定値に基づいたデータの変換を必要としないと考えられ、精度が上がる。また、前記検出器は、前出のN次元サーチ空間を作成する際に用いることが可能である。

#### 【0037】

表皮メラニン不感検出器は、メラニンが皮膚表皮内部に存在する場合に、そのメラニン色素を効果的に無色透明にレンダリングする。前記検出器を用いることで、表皮メラニンのあいまいな影響が除去された状態で皮膚部の構造を検査することが可能となる。前記略述した手法は、表皮メラニンの吸光作用における、波長に対する多様性についての知識を利用するものである。

#### 【0038】

ある特定の波長において、投射光に対する皮膚からの戻り率を $P( )$ とする。2つの波長を $\lambda_1$ 及び $\lambda_2$ とすると、2つの $P$ 値、 $P(\lambda_1)$ 並びに $P(\lambda_2)$

が得られる。

【0039】

$R_d(\cdot, v)$  は、投射光に対する、血液及びメラニンが存在しない正常な真皮からの戻り率を表し、既知の乳頭真皮層内部のコラーゲン量を  $v$  とする。さらに、 $(\cdot, d_m)$  はメラニンの透過光に対する投射光の比を表し、 $d_m$  はメラニン量を表す。WO 98 / 22023号公報として公開された国際特許出願に記載された通り、 $P(\cdot) = (\cdot, d_m)^2 R_d(\cdot, v)$  となり、故に、

【0040】

【数3】

$$P(\lambda_1) = \theta(\lambda_1, d_m)^2 R_d(\lambda_1, v)$$

【0041】

並びに、

【0042】

【数4】

$$P(\lambda_2) = \theta(\lambda_2, d_m)^2 R_d(\lambda_2, v).$$

【0043】

となる。

【0044】

The Journal of Investigative Dermatology "The optics of human skin" (R. Anderson, B. Parrish & J. Parrish) にて詳細に示したように、 $(\cdot, d_m)$  は

【0045】

【数5】

$$\theta(\lambda, d_m) = e^{-d_m m(\lambda)}$$

## 【0046】

の形に表すことができる。ここで、 $m(\lambda)$ はメラニンのスペクトル吸光係数である。同様に、数式3及び数式4は、

## 【0047】

## 【数6】

$$P(\lambda_1) = e^{-2d_m m(\lambda_1)} R_d(\lambda_1, v)$$

## 【0048】

並びに、

## 【0049】

## 【数7】

$$P(\lambda_2) = e^{-2d_m m(\lambda_2)} R_d(\lambda_2, v)$$

## 【0050】

となる。

## 【0051】

数式6及び数式7において両辺の自然対数をとると、次の数式に等しくなると示すことができ、

## 【0052】

## 【数8】

$$\ln P(\lambda_1) = \ln e^{-2d_m m(\lambda_1)} + \ln R_d(\lambda_1, v)$$

【0053】

並びに、

【0054】

【数9】

$$\ln P(\lambda_2) = \ln e^{-2d_m m(\lambda_2)} + \ln R_d(\lambda_2, v)$$

【0055】

となる。これは次のように単純に書き換えられ。

【0056】

【数10】

$$-2d_m m(\lambda_1) = \ln P(\lambda_1) - \ln R_d(\lambda_1, v) = V_1$$

【0057】

並びに、

【0058】

【数11】

$$-2d_m m(\lambda_2) = \ln P(\lambda_2) - \ln R_d(\lambda_2, v) = V_2$$

【0059】

となる。

【0060】

表皮メラニン不感検出器の狙いは、 $V_1 - CV_2 = 0$  とすることである。ここで、C は定数である。これが実現すれば、

【0061】

【数12】

$$-2d_m m(\lambda_1) + 2Cd_m m(\lambda_2) = 0$$

【0062】

となり、故に、

【0063】

【数13】

$$C = \frac{m(\lambda_1)}{m(\lambda_2)}$$

【0064】

そして、

【0065】

【数14】

$$\ln P(\lambda_1) - \ln R_d(\lambda_1, v) - C(\ln P(\lambda_2) - \ln R_d(\lambda_2, v)) = 0$$

【0066】

が導かれる。

【0067】

この考察は、血液が存在せずメラニンのみが存在する皮膚が表皮に存在することを想定している。しかしながら実際の皮膚においては、真皮内部には血液およびメラニンが存在し、あるいはケラチンなどが存在し、このような実態とは一致しない場合が多い。このような場合は、数式8及び9の右辺に、追加吸光あるいは追加戻り率を表す追加項E( )を挿入する。この追加要素を導入すると、

【0068】

【数15】

$$\ln P(\lambda_1) = \ln e^{-2d_{mm}(\lambda_1)} + \ln R_d(\lambda_1, v) + \ln E(\lambda_1)$$

【0069】

並びに、

【0070】

【数16】

$$\ln P(\lambda_2) = \ln e^{-2d_{mm}(\lambda_2)} + \ln R_d(\lambda_2, v) + \ln E(\lambda_2)$$

【0071】

が導かれ、故に、

【0072】

【数17】

$$\ln P(\lambda_1) - \ln R_d(\lambda_1, v) - C(\ln P(\lambda_2) - \ln R_d(\lambda_2, v)) = \ln E(\lambda_1) - C \ln E(\lambda_2) = F$$

【0073】

となる。

## 【0074】

$P_1$  及び  $P_2$  が測定可能であり、且つ  $C$  が判明し、 $R_d(R_1, v)$  及び  $R_d(R_2, v)$  がWO98/22023として公開された国際特許出願にて開示した方法で計算されると、 $F$  を算出することが可能となる。故に、 $F$  の値は、以下のように、追加項  $E(1)$  及び  $E(2)$  に関する情報を指示す。

## 【0075】

## 【数18】

$$F = C \ln E(\lambda_2) - \ln E(\lambda_1)$$

## 【0076】

故に、

## 【0077】

## 【数19】

$$e^F = \frac{E(\lambda_2)^C}{E(\lambda_1)}$$

## 【0078】

となる。

## 【0079】

総括すると、表皮メラニン不感検出器が機能するには、皮膚の  $P_1$  及び  $P_2$  を測定し ( $P_1 = P(\lambda_1)$ 、  $P_2 = P(\lambda_2)$ )、  $R_1$  及び  $R_2$  ( $R_1 = R_d(\lambda_1, v)$ 、  $R_2 = R_d(\lambda_2, v)$ ) を算出する。次いで、  $\ln P_1 - \ln R_1 - C (\ln P_2 - \ln R_2)$  から  $F$  を計算する。この  $F$  の値から、表皮メラニン以外の色素もしくは構成要素についての情報が得られる。

## 【0080】

上記分析は、2つの異なる周波数における2つの測定値を用いることに基礎を

おいでいる。しかしながら、各広帯域フィルターにおいて算出されるメラニンのスペクトル吸収係数 $m$ を用いて、広帯域フィルターにおける分析にまで拡大することが可能である。

#### 【0081】

$E( )$ は、吸収光であれ復光であれ、表皮メラニン量あるいは乳頭真皮層の厚みに関係なく、放射光における変化だけに関わる値であるため、真皮内において様々な量あるいは深度で存在する血管に対して、 $E( )$ を算出することは容易である。 $E( )$ の測定値を算出して得られたものと比較することが可能であり、血管の深度に関する情報を得ることができる。

#### 【0082】

本手法は、表皮メラニンを除去した状態で、ケラチン、刺青顔料、真皮内部のメラニンといった血液以外の構成要素の分析に拡大することが可能である。さらに、メラニン不感検出器の概念は、血液不感検出器、刺青顔料不感検出器など、光戻り率及び吸光率が周知のあらゆる構成要素の検出器に拡大することが可能である。

#### 【0083】

血管もしくは他の構成要素の深度及び密度の正確な測定が可能となったことで、これらの測定値を数式1に用いることが可能となり、表皮内部のメラニンの正確な測定が可能となる。

#### 【0084】

ヒト皮膚の状態もしくは構成要素に関して得られた情報は、数式1に用いることが可能であり、多数の重要な測定が可能となる。例をあげると、特定の波長あるいは波長帯における、表皮メラニンの吸光率を確定することが可能となる。次いで、この値を用いることで、瘢痕が残る可能性を計算することが可能となり、レーザーあるいは他の照光装置を用いる際、皮膚に照射可能な安全かつ最大の光強度を確立することができる。

#### 【0085】

さらに加えて、乳頭真皮層全体を通過する光の強度あるいは割合を確定することが可能となる。この値は数式1に近似する数式を用いて算出可能であり、次い

で、特定の波長関数あるいはフィルター関数  $S_{P_n}(\lambda)$  もしくは投射光関数  $S(\lambda)$  に対する、乳頭真皮層を通過する光に対する投射光に割合を表す  $T$  の値が算出される。

#### 【0086】

#### 【数式20】

$$T(\rho_1, \rho_2, \rho_3 \dots \rho_n, d_1, d_2, d_3 \dots d_n, \phi_{m1}, \phi_{m2}, \phi_{m3} \dots \phi_{mn}, d_m, v, \kappa) = \frac{\int_0^{\infty} T_d(\rho_1, \rho_2, \rho_3 \dots \rho_n, d_1, d_2, d_3 \dots d_n, \phi_{m1}, \phi_{m2}, \phi_{m3} \dots \phi_{mn}, v) \theta(\lambda, d_m, \kappa) S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda}{\int_0^{\infty} S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda}$$

#### 【0087】

$T_d$  は乳頭真皮層を通過する光を表し、モンテカルロモデルもしくはクベルカ-ムンク理論といった種々の数学的平均値を用いて計算することが可能である。

#### 【0088】

前記手法は、毛球を破壊すると考えられる強度を定量化する際に利用可能なものであり、レーザーあるいは他の光源を用いた体毛除去の有効性の判定に用いることができる。

#### 【0089】

同様に、ある特定の深度に位置するの血液に到達する光の強度あるいは割合を確立することが可能であり、この値から血液の吸光量を定量化することができる。前記手法を用いることで、血管を処置する際、用いる光線の有効性を判定あるいは算出することが可能となる。

#### 【0090】

種々の構造物に衝突する光の強度の定量化によって、前記強度がこれら構造物に与える影響を、解明あるいは定量化することが可能となる。これは、計算、あるいは過去の処置の分析、あるいは実験室レベルの実験によって、得ることも可能である。この値が得られれば、数式1を用いて、前記光線を照射後の、ある特定の波長あるいは波長帯において予測される皮膚の外見を計算することが可能と

なる。例をあげると、この皮膚外見に関する情報は、処置によって予測される結果を赤緑青によるカラー表示にする目的で使用できると考えられ、これは前記処置を計画する際、非常に有用であると考えられる。

本発明を具体化する際、スペクトル分析は、一箇所以上、例をあげれば最低4箇所の、別個の波長あるいは波長帯で行うことが望ましく、前記分析を全スペクトルに渡って行うほうが望ましい場合もある。単純な装置構造においては、フィルターホイールを照射光源と検査する皮膚との間に置き、所望の異なる波長あるいは波長帯の光を連続的に照射する。その場合、各波長（帯）に対する復光の強度の測定のみが、必要とされる。二者択一的に、白色光を使用し、その復光を、実質的に全スペクトルを網羅する、多数の箇所の狭帯域波長帯に値が得られるように、分光器を用いて測定することも可能である。

#### 【0091】

投射光あるいは復光をフィルターに通す、あるいは分光器を使用することによって、狭帯域波長帯を利用することは、ある状況においては有利である。例をあげると、動脈血と静脈血とを区別することが望まれる場合がある。酸化ヘモグロビンの存在の有無によって、動脈血と静脈血のスペクトル特性は僅かに異なる。赤色領域においては、酸化ヘモグロビン並びにヘモグロビンは共に強度に光を戻し、双方のスペクトル曲線は実際大部分が重なり合う。しかしながら、酸化ヘモグロビンを持たない静脈血のスペクトル曲線は、ドーム状のピークを待ち、一方動脈血は、酸化ヘモグロビンが存在するため、一つの谷で分け隔てられた2つのピークを持つ。2個の狭帯域波長帯フィルターを使用して、そのフィルターの波長における復光の強度を比較することで、酸化ヘモグロビンの存在の有無が判定可能となり、静脈血と動脈血とを区別することができる。前述の手法において使用するフィルターの一つは、静脈血あるいは動脈血スペクトルのピークの内の一に対応する波長であり、他の一つは、酸化ヘモグロビンのスペクトルにおける谷間に對応する波長である。

#### 【0092】

分析を4箇所以上行うことは、前述の提案にとって著しく有利であり、この分析系を、従来得られた情報からあいまいに推理されて来た、種々の媒介変数の測

定に利用することが可能となる。例をあげると、これによって、測定の対象となる発色団を相殺することが可能となる。相殺することによって、我々は、真皮 - 表皮境界層と最上部発色団との距離を得る。これは、発色団の密度及び深度に、さらに加わるものである。問題となるのは、三次元 CIE LMS 色空間内におけるスポットの位置が、必ずしも当該測定系に特異的なものではない点である。測定に関わる 2 つの変数間の相対的なばらつきによって、同一の位置が得られることも考えられる。これまでには、このような変数間の関連性を事前に想定し、これに基づいて算定を行う必要があった。4 箇所以上の波長帯を分析することによって、4 次元（あるいはそれ以上）の概念的な色空間を用いた比較が可能となり、N 次元空間内のあらゆる位置情報を唯一の深度、唯一の密度もしくは特定の発色団の相殺に帰することができる。

#### 【0093】

いずれにしても、本発明の好適な実施の形態において、皮膚に関する多数の特性に関する情報を得ることが本発明によって可能となる。皮膚の疾患の正確な診断を可能にする、あるいは前記疾患に対する処置を正確に予測する、あるいは健康な皮膚をモニタリングする、という目的のためには、これら特性間の空間的関連性の理解を可能とすることが重要である。皮膚の外観を示すイメージとある特定の特性を表すイメージとの、あるいは異なる特性を表す 2 つのイメージの空間的関連性の理解を容易にする目的のため、我々は、第 3 のイメージが得られる技術を開発した。その結果、我々はまた、何らかの手段を制御することによって各々のイメージの比率または強度が調整された状態で 2 つのイメージと一緒に示す方法および装置を提供し、これによって入力されたイメージを空間的に関連付けることが可能となる。例をあげると、その一部が重複する関係にある 2 つの原型となるイメージを、パーソナルコンピューターのモニター画面に映すことも可能と考えられる。検査の対象を一方のイメージから他方のイメージへ変更する目的のため、2 つのイメージは、相対的にフェードインしたりフェードアウトしたりする。

#### 【0094】

表示装置はまず病変部位のイメージを映す。このイメージは拡大されたもので

ある場合も、拡大されない場合もあり、実際目で見る画像、あるいは表面の顕微鏡画像として現われる場合と、直交偏波照射を用いて得られた画像、あるいは特定の特性を表す画像である場合とがある。血液、あるいは真皮に入り込んだメラニンの面積、あるいは表皮内部のメラニンといった特定の特性を選択することによって、表示装置は次第に当該特性をイメージとして表すようになる。画像が移り変わることによって、2つの画像の進展あるいはミキシングが可能となり、2つの特性間、もしくは病変像との間の空間的関連性が簡便に求められる。

#### 【0095】

当該イメージは、皮膚が持つ特定の特性の存在を表す画像である場合も、コンピューターが作り出した予測されるレーザー照射治療などの処置による影響を表す一つ以上の画像である場合もある。例をあげると、前述のように、レーザー照射処置の予測結果のカラー表示が可能であり、また、異なる照射強度の各組み合わせに対応した前記イメージを作り出すことも可能と考えられる。これによって、異なる処置法の比較が可能になると考えられ、最も美容上容認できる結果が得られる方法といった、適切な処置法を選択することが可能となると考えられる。

#### 【0096】

本発明が呈示する分析はまた、指定しうるあらゆる光照射処置（赤外線、可視光、あるいは紫外線）における波長あるいは波長帯の選択に有益である。例をあげると、病変の構成要素に関する情報が得られることで、光照射の際、最強且つ、当該病変の構成要素が最も選択的に吸収する光の波長を選択することが可能となる。また、上部を被覆する組織（当該組織に含まれている可能性のある不連続部を含めて）の存在の有無、構造、並びに組成に関する情報が得られることによって、上部を被覆する組織における低い吸光性と病変部における高い吸光性とに鑑みた、もっとも好ましい方法の選択が可能となり、最小の照射量で最大の効果を達成することができる。このように、適切な波長のレーザーを選択する、および／または、可変的な波長のレーザー発信器をチューニングすることも可能であり、あるいは、非コヒーレント光源使用の場合は、適切なフィルターの組み合わせを用いることも可能である。

#### 【0097】

前記技術は、前述した皮膚のみではなく、ヒトあるいは動物身体における、上皮あるいは層状の組織に適用することも可能である。前記組織には、子宮頸部上皮、口内内層、呼吸器並びに消化器上皮、強膜、角膜、網膜といった特殊化な組織を持つ眼、もしくは肝臓、膀胱といった体内器官の上皮、が含まれる。

#### 【0098】

前述の数学的モデルは、血液、メラニン、並びにコラーゲンといった構成要素を説明するものであり、これを一般的に、上皮あるいは層状組織に適用することが可能である。故に、種々の量の当該要素を含む組織の呈色あるいはスペクトル組成を予測することが可能となる。従って、構成要素の特性を、前述の手法を用いてスペクトル特性を測定し、これを検査することで、判定することが可能となる。

#### 【0099】

例をあげると、層状の扁平上皮で覆われた子宮頸部において、血液、コラーゲン、並びにメラニンの分布を判定することも可能であり、これに関連する情報は、特に子宮頸ガンに注目して行う、通常健康状態のモニタリングもしくは診断の際、有用である。二つめの例は、ヒト眼内部に関するものである。ヒト眼には、強膜、角膜、並びに血液、コラーゲン並びにメラニンを含む網膜といった種々の特殊化な組織が層状になって存在する。これら構成要素の分布に関する情報は、眼の健康状態をモニタリングする際、有用である。

#### 【0100】

各事例において、前述の技術並びに数学的モデルを適用することによって、特定あるいは付加的な吸光あるいは散乱要素、あるいは検査対象となる組織内に存在する物質を考慮に加えることが可能となる。

#### 【0101】

本発明にの特異な点において、真皮乳頭面をマッピングする方法が呈示されている。これには、領域全体に渡る皮膚表面に光を照射すること、一つ以上の線、あるいは連續的な点列に沿って復光の強度をモニタリングすること、メラニン並びに血液がわずかしか吸収しない赤外線より十分に短い波長の光を用いること、あるいは2つ以上の波長を用いて、メラニンあるいは血液の存在から独立した、

復光の理論強度を得ること、但し、このうち少なくとも一つは、600 nmを超えるものであること、各線上に沿って、あるいは各点において、復光強度から乳頭真皮層内部のコラーゲンの密度に対応したシグナルを得ること並びに、等高イメージを作り出し、各点における目に明らかな隆起が前記シグナルの強度に従うこと、が含まれる。

#### 【0102】

本発明には、真皮乳頭面をマッピングするための装置が含まれる。これには、メラニン並びに血液がわずかしか吸収しない赤外線より十分に短い波長の光を用いた、あるいは2つ以上の波長を用い、このうち少なくとも一つは、600 nmを超える光を、領域全体の皮膚表面に照射する、光源、一つ以上の線、あるいは連続的な点列に沿って復光の強度をモニタリングする測定装置、メラニンあるいは血液の存在から独立した、復光の強度あるいは理論強度が得られる測定装置、各線上に沿って、あるいは各点において、乳頭真皮層内部のコラーゲンの密度に対応するシグナルを復光強度から得る測定装置、並びに、各点における目に明らかな隆起が前記シグナルの強度に従うものである等高イメージを作り出す測定装置、が含まれる。

#### 【0103】

従って、本発明は、真皮における乳頭面の外形を示すマップを得る方法を提示する。これを最も単純に具体化するものにおいて、当該マップは、適切に作成された、生検の対象である皮膚の切片上に見られるような、単純な線である。しかしながら、前記線は、切開及び二次感染の危険なしに、得ることが可能なものであり、これを作成して検査するの必要な時間は、非常に短くなる。

#### 【0104】

本発明は、乳頭真皮厚が変われば赤色および赤外線の発光が変化するというヒトの皮膚の特性を利用して、乳頭真皮厚を知ることができるという理解を基礎とする。一般に、復光率と厚さとの間には関連性がある。赤色または赤外線もまた、皮膚内の他の物質、特にメラニンおよび血液に吸収されるという事実は、事態を複雑にする要因であるが、それでもなお、層厚は、それぞれ異なる波長の赤色または赤外線による2個のイメージを得ることにより計測可能である。選ぶ波長

は重要ではないが、一方が他方よりもずっと赤外線側である（すなわち、より長い波長である）必要がある。適切な波長帯は、800 - 1000 nmおよび600 - 800 nmであり、当該波長帯の中では、入手の容易な赤外線フィルムおよびフィルターを利用することができる。長い方の波長で得られるイメージ内の点輝度は、乳頭真皮厚の偏差により、より広範な影響を受ける。反対に、短い方の波長で得られるイメージは、メラニンおよび血液のような他の物質により、より広範な影響を受ける。（実際には、十分に赤外線側に入ってしまうように、すなわち1100 nmに操作した場合、メラニンおよび血液の効果は、無視できるほど小さくなり、1波長の尺度だけを用いて必要な情報を得ることも可能となる。しかし、これを行うと、検出およびモニタ装置のコストが大幅に増加する。）様々な乳頭真皮厚の点輝度、および、異なる2赤外線波長の近赤外放射を吸収する表皮メラニンの量を予測することにより、不变乳頭真皮厚を表す線から成る参考図面（図1）が得られるが、図面内の「プライマリー1」は、長い方（800 - 1000 nm）の波長を用いた尺度であり、「プライマリー2」は、短い方（600 - 800 nm）の波長を用いた尺度である。これらの波長内における血液の吸収は非常に小さく（可視波長600 - 800 nmのピーク時で100分の1であり、800 - 1000 nmではいっそう小さい）、一次近似まで無視することができる。したがって、この図面で用いたこれらの波長により得た値を比較して、乳頭真皮厚を確認することも可能である。しかし、本発明の範囲内にあるのは、輝度の変化がメラニンおよび血液含有量に関しては非常に小さく無視できる範囲内にあるために、輝度が完全に乳頭真皮厚のみに依存するような長赤外線波長、たとえば1100 nmにおける輝度を計測することである。このような場合には、ただ1組の輝度尺度で十分なはずである。

### 【0105】

図1に示すルックアップ図面を計算するために、図面の範囲内の物質の量および位置に関する所与の知識から、ヒト皮膚からの光のスペクトル発光を計算することもできる。当該計算は、モンテカルロモデルおよびクベルカ・ムンク理論を含め、多様な数学的手法を用いて実行可能である。それらの手法においては、 $P_n$  値は以下のようにして得られる。

## 【0106】

## 【数21】

$$P_n(\rho, d_m, v) = \frac{\int_0^\infty R(\rho, v) \theta(\lambda, d_m)^2 S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda}{\int_0^\infty S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda}$$

## 【0107】

ここで、 $P_n$ は、特定の波長関数またはフィルタを通った入射光 $S_p$ ( )およびに入射光 $S$ ( )に対する発光の計算または計測の比率を表す。 $\rho$ は、表皮の内部で吸収された光を表し、当該表皮は、 $d_m$ で表される表皮メラニン量を持つ。 $R$ は、真皮からの発光を表し、当該真皮は、 $v$ で表される血液量をおよび $\kappa$ の乳頭真皮厚を持つ。 $P_n$ はまた、計算ではなく実際の皮膚を用いた測定からも得ることができる。

## 【0108】

この分析は、より一般的な事例まで広げて実施することができる。

## 【0109】

## 【数22】

$$P_n(\rho_1, \rho_2, \rho_3, \dots, \rho_n, d_1, d_2, d_3, \dots, d_n, \phi_{m1}, \phi_{m2}, \phi_{m3}, \dots, \phi_{mn}, d_m, v, \kappa) = \frac{\int_0^\infty R(\rho_1, \rho_2, \rho_3, \dots, \rho_n, d_1, d_2, d_3, \dots, d_n, \phi_{m1}, \phi_{m2}, \phi_{m3}, \dots, \phi_{mn}, d_m, v) \theta(\lambda, d_m, \kappa)^2 S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda}{\int_0^\infty S(\lambda) S_{P_n}(\lambda) d\lambda}$$

## 【0110】

ここで、 $\phi$ は、角質の量を表し、 $\phi_1, \phi_2, \phi_3, \dots, \phi_n$ は、真皮内部のn平面内における血液量を表すが、当該平面は、 $d_1, d_2, d_3, \dots, d_n$ の厚さの皮膚表面と平行である。当該平面内において、 $\phi_{m1}, \phi_{m2}, \phi_{m3}, \dots, \phi_{mn}$ は、真

皮内にあるメラニンの量を表す。簡易な事例と同様に、 $P_n$  はまた、計算ではなく実際の皮膚を用いた測定からも得ることができる。この技術に関する詳細な考察については『黒色腫 (melanoma) 診断支援のための非侵襲性影像装置』バーミンガム大学、サイモン・コットン著、1998年をご参照いただきたい。

### 【0111】

上記考察は、乳頭真皮部分のみの厚さ計測に関するものである。しかし、『組織学、text and atlas』第2版、マイケル・ロスおよびリン・ロムレル共著、ウィリアム&ウィルキンス刊によれば、「乳頭層は、疎結合組織から成る。それは、表皮の直下に位置し、基底板により表皮から分離されている。乳頭層はかなり薄い層であり、真皮乳頭および隆起の中まで広がっている（その結果、それらの構成要素もある）。」対照的に、乳頭真皮と網状真皮との接合はかなり平滑であるか、または、少なくとも、乳頭真皮のうねりとは対照的に、非常に大きな波長で変化する。

### 【0112】

乳頭真皮厚が、特定のサンプリング点、または、より正確に言えば、サンプリング域全体の平均値と関連するこの事例から明白なことは、多様な点で行う計測が、これらの点の乳頭真皮厚に関する情報を返すということである。さらに、このことから、仮定として、乳頭真皮は真皮乳頭の構成要素である、さらに、乳頭真皮と網状真皮との接合は平滑であるか、または、少なくとも、真皮乳頭に比べて非常に大きいスケールで変化するとも考えると、図2に示すような一連の点 $1^{\wedge}, 2^{\wedge}, 3^{\wedge}, \dots, n^{\wedge}$ から得られる計測値は、（空間的に表示すれば）乳頭真皮のうねりとして示されると思われる。さらなる計測は、特定の真皮乳頭の高所において、図2に「極大 (max) 1 (1)」として示す局所極大から同図に「極小 (min) 1 (2)」として示す局所極小を引くことにより実行可能である。この方法を用いて生成した真皮乳頭の例が、図6および図7である。

### 【0113】

ロスおよびロムレルによりさらに論じられるように、「それら（真皮乳頭）は、表皮稜すなわち乳頭間隆起と呼ばれる、類似した一連の突出または外反の形を

取るものにより補完され、それら（真皮乳頭）は真皮の中に突き出している。」これから明らかになるのは、乳頭間隆起と真皮乳頭を互いにかみ合わせた場合の結果が、互いの逆元となるのと同じ考え方で、乳頭間隆起に関する情報を得ることができるということである。例えば、個々の栓の深さは、「極大1 - 極小1」の式から計算される。いくつかの乳頭間隆起を示す3次元表現または2次元切片を生成するには、「C - n」の計算が必要であるが、ここで、Cは、「極大1 - 極小1」のどの計測値よりも大きい定数である。

#### 【0114】

ここから明らかなのは、適宜に判断された時に1領域全体に渡って、または1線分に沿って計測される、乳頭真皮厚 の計測値が、真皮乳頭および乳頭間隆起に関する情報に強い影響を与え得ることである。特に、乳頭真皮厚が、1領域全体に渡って、または1線分に沿って計測され、その後で図に示される場合には、真皮乳頭のうねりが観察できる。乳頭間隆起は、真皮乳頭間のすき間を満たしている表皮から下方へ延びているので、このような計測値の逆元（乳頭真皮厚の最小定数値のような）が、乳頭間隆起に関する情報を提供することもまた明らかになる。

#### 【0115】

この例が図9であり、そこでは、肩部の1皮膚域に属する真皮乳頭が、真皮から立ち上がる形で示されている。これに關係して、乳頭間隆起を、垂れ下がる形で見ることができる。

#### 【0116】

本発明のもっとも望ましい実施形態では、複数線または2次元点列から発せられる光の強度をモニタリングするための措置が講じられて、それが、少なくとも、1mmあたり20線または点の解像度を持つことが好ましい。

#### 【0117】

のことにより、3次元イメージの類のものの生成が可能となるが、当該イメージは印刷またはモニタ画面に表示することができ、後者の場合には、適切なソフトウェアの使用によりイメージを回転させて、多数の異なる角度からその様相を観察することができる。

### 【0118】

発せられた光の高拡大イメージの診査が行われる場合には、より高度な解像度で実行してもよく、むしろ、実際には、それが必要であると思われるが、我々の試験は、多くの目的のためには、非常に高度な解像度は必要でないことを示している。特に望ましい装置では、発光イメージはデジタルカメラを用いて捕捉されるが、使用したそのデジタルカメラは、 $800 \times 600$ 画素の解像度を持つ $20 \times 15\text{ mm}$ の範囲を計測する電荷結合素子（CCD）から成る。

### 【0119】

当該イメージは、一連の線の形状をとる場合があるが、各線分は、マッピングされた表面の輪郭をなぞりつつ、3本の直交軸のうちの1本においては一定に留まる。あるいは、当該イメージは、等高線を含むか、または、診査対象の領域全体の乳頭表面に関する連続階調または着色図として構成される場合がある。

### 【0120】

上記の記述が暗に意味することは、皮内結合の中の乳頭真皮と網状真皮との間の境界について、その形状におけるいかなる偏差も、考慮の対象とはならないことである。仮定では、皮内結合は平坦とされる。実際には、すでに述べたように、それらの乳頭の存在が軽視される場合にも、乳頭真皮厚には偏差があるが、それらの偏差は、乳頭のための偏差と比較すれば長い波長であり、無視して構わない。

### 【0121】

真皮 - 表皮結合部分の真皮乳頭および乳頭間隆起の構造の診査および分析により、臨床医が様々な皮膚現象の進行を診断または評価する際の助けとなる、かなり重要な情報が得られる。

### 【0122】

例としては、尋常性天疱瘡（*Pemphigus vulgaris*）および水疱性類天疱瘡（*bullous pemphigoid*）の疱疹（ブリスト）が含まれる。これらの疾患は、臨床学的には類似した様相を呈するものの、非常に異なる予後を持ち、異なる処置を必要とする。尋常性天疱瘡は、表皮厚内に疱疹として発症し、局所の真皮 - 表皮境界構造が膨張することはないが、10%の

死亡率を持つ潜在的に致命的な疾患である。一方、水疱性類天疱瘡は、表皮下疱疹を発生させ、局所の真皮 - 表皮境界構造は必ず膨張する。予後は良好で、疾患は、数か月中には治癒する傾向にある。

#### 【0123】

真皮 - 表皮境界構造は、良性および悪性の黒色腫を区別する際、および、黒色腫内の纖維症の存在を特定する際に重要である。また、基底細胞癌腫および扁平上皮癌の範囲を評価する際にも重要である。

#### 【0124】

今から、以下のような添付図面に関連しながら、本発明の望ましい実施形態について、いっそう詳しく述べたいと思う。図1は、上記のとおり、プライマリー1およびプライマリー2に関する乳頭真皮厚の輝度偏差を示す図である。図2は、これも上記のとおり、真皮乳頭および乳頭間隆起の計測値を示す図である。図3から図5までは、従来の生検技術が呈示するヒト皮膚断面の図解である。図6および図7は、本発明がマッピングする真皮 - 表皮境界の図である。図8は、本発明に準拠した装置の略図である。さらに、図9は、本発明の技術を用いて確認した皮膚域由来の乳頭間隆起（上部）および真皮乳頭（下部）の図である。図10は、本発明の技術を用いて確認した基底細胞癌腫の図である。

#### 【0125】

図1および図2については、すでに上記で述べた。

#### 【0126】

図3は、正常な健康皮膚断面の図解で、表皮、乳頭真皮および網状真皮を示し、互いに浸透し合う真皮乳頭および表皮の乳頭間隆起により、乳頭真皮と表皮との間に形成された不規則な真皮 - 表皮境界を表す。

#### 【0127】

図4は、水疱性類天疱瘡による疱疹を示す皮膚断面の図解であるが、当該疾患は表皮下疱疹を発生させ、局所の真皮 - 表皮境界構造は膨張する。

#### 【0128】

図5は、尋常性天疱瘡による疱疹を示す皮膚断面の図解であるが、当該疾患は、表皮厚内に位置し、局所の真皮 - 表皮境界構造が膨張することはない。

### 【0129】

図6および図7は、本発明の採用により可能となった真皮 - 表皮境界のマップであり、それぞれ、約0.75mm平方の皮膚域を表す。

### 【0130】

いずれの事例の皮膚状態も正常である。図6に示す浅い乳頭および乳頭間隆起は、皮膚が、被験者の日常生活で強度のストレスを受けない領域に由来することを示す。それは、実際には、下背部に由来する。図7では、真皮 - 表皮境界は、より鋭角的な起伏を示し、短い波長を持つことにより、被験者の日常生活から生じる、当該領域への強いストレスを示す。図7のマップは、肩部由来の皮膚から作成したものである。起伏の程度の強さは、弾力性、または、表皮と真皮との間のずれに対する抵抗が、より強く要求されることと関係がある。

### 【0131】

図8に関して述べると、光源1は、光線を第1フィルタホイール2に向けるために調整されるが、フィルタホイール2には、21から26までの数個の穴があり、各穴は選択的に光の進路内に挿入される。穴のうち1個は、光源1からの光を直接透過するために空けたままとされるが、残りの穴には、スクリーン、例えば、鋼鉄製金網が取りつけられる。鋼鉄製金網は、グレースケールフィルタの役割を果たして光透過性を抑制するが、スペクトル特性に影響を及ぼすことはない。グレースケールフィルタの数は、希望どおりに多くも少なくもすることができる。第1フィルタホイール2の後ろには、第2フィルタホイール3があり、いくつかのカラーフィルタに対応する。図では、31から34まで4個のフィルタが示されている。ここでも、カラーフィルタの数は、希望どおりに多くも少なくもすることができる。フィルタのうち1個は、光を直接透過するために入れないとおく。

### 【0132】

カラーフィルタは、合わせて、必要とされるだけの数のスペクトル、例えば、赤外線から紫外線までをカバーする。乳頭真皮内のコラーゲン濃度を確実に計測するためには、1050nm前後の1波長だけを用いて操作すること、例えば、当該波長に集中する10nmの全幅 - 半最大帯域通過フィルタを使用することも

可能だったはずである。なぜなら、メラニンによる当該波長の光の吸収は、無視できるほど小さいからである。ところが、当該領域で動作可能なセンサーは高価なため、より短い波長を使用して異なる2波長による計測値を得ることが望ましい。この場合、それぞれのメラニンおよび血液の吸収特性は非常に異なるので、メラニンおよび血液の密度を計算または相殺することができる。特に望ましいのは、それぞれ、694 nmおよび940 nmに集中する2個の10 nm全幅半最大帯域通過フィルタを使用することである。その他のカラーフィルタは、特定の波長または波長帯をモニタリングするために、希望どおりに使用して差し支えない。特に望ましいフィルタのセットは、それぞれ、420、568、580、694および940 nmに集中する5個の10 nmの全幅半最大帯域通過フィルタ、および、450、550、650 nmに集中する3個の広帯域(80 nm)フィルタを含むものである。

#### 【0133】

グレースケールフィルタを使用する理由は、当該波長の光を通すカラーフィルタが低透過であるために、赤外線域での計測値を得るには、かなり高強度の光源が必要となるからである。実際には、現在、300ワット定格のキセノン光源を好んで使用している。当該光の直接透過、または、例えば黄色フィルタを通した透過では、赤外線中でのモニタリングに適したセンサーが焼き切っていたはずである。適切に選択したグレースケールフィルタ・セットの使用により、単一光源および単一センサーの使用が可能となり、これによって装置は簡略化されて、コストが抑えられる。適切なグレースケールフィルタ・セットは、入射光の50%、10%および1%を通すフィルタを含むものである。

#### 【0134】

光は、光ファイバー束4を通過後、偏光フィルタ41を経て、患者の皮膚S、または、当該皮膚の適切な写真イメージでも構わないがそれへと透過される。発光は、第2偏光フィルタ51を通って戻り、第2光ファイバー束5から受光器ユニット6に入る。別の実施形態では、光ファイバー4および5は、上皮内組織の生体内検査に適した内視鏡に沿って延びる。

#### 【0135】

2個の偏光フィルタ41および51は、それぞれの偏光面が直角になるように設置され、鏡面的に戻された光を排除する。

#### 【0136】

受光器ユニット6は、単に、発光の強度を計測するだけのものだが、そこでは、図解のとおり、一連のカラーフィルタが使用され、適切にプログラムされたPCの構成を持つコンパレータ7に向けて信号を発する。

#### 【0137】

先に述べたとおり、受光器は、適切なCCDアレイ、例えば、 $800 \times 600$ 画素の解像に適した $20 \times 15\text{ mm}$ アレイである。

#### 【0138】

光ファイバー束の使用は、装置の使用の簡便性を大いに増すが、その理由は、光ファイバー束により、フレキシブルな導線の端にある相対的に小型のユニットを患者の皮膚Sへと導くことができるからである。したがって、計測中の被験者の身体姿勢はほとんど問題とならず、被験者は、可能な限り快適に処遇されることができる。

#### 【0139】

コンパレータ7は、 $694\text{ nm}$ および $940\text{ nm}$ の波長で発せられた光の強度と関連する受信信号を処理して、そこから、乳頭真皮内のコラーゲンの濃度に比例する信号を引き出すために調整される。

#### 【0140】

コンパレータ7は、プロセッサ8経由でモニタリングされた各画素に関する結果を、ディスプレイモニタ9またはプリンタ10に供給するために適切に調整される。プロセッサ8は、コラーゲン濃度に比例する信号を受け取って、当該信号を高さに関する尺度として使用し、印刷または表示用の起伏表現図を生成するために調整される。プロセッサ8は、起伏表現図の表示を回転させることができるように適切にプログラムされる。本発明明細書の図4および図5は、真皮 - 表皮境界構造を示す当該起伏表現図の例である。

#### 【0141】

本発明は、少なくとも、そのもっとも望ましい実施形態においては、検査対象

の任意の皮膚のいくつかの特徴に関する情報の生成を可能にする。皮膚疾患もしくは当該疾患治療の予後に関する正確な診断、または、健康な皮膚のモニタリングを可能にするために重要なことは、当該特徴の間の空間的な関連性が理解されることである。真皮 - 表皮境界に関する当該理解は、マップの提供を含む本発明の望ましい実施形態により大いに促進される。当該マップの提供には1分と掛からない。これまでも、生体組織検査による検査は、単一線断面に沿った、または、十分な生検材料がある場合には1つ以上の断面に沿った輪郭を明らかにすることができたが、臨床医が結果を利用できるようになるまでには、少なくとも数時間は掛かるとされ、また、優に数日は掛かることさえあった。

#### 【0142】

コンパレータ7はまた、分光の赤色、黄色および青色域の発光および白色発光の強度に関連する信号を受信することもできる。コンパレータ7は、当該赤色、黄色および青色値により表される座標に対応する色相空間中の概念位置を指定して赤外線値に関わる当該位置を記録するために調整される。3基本周波帯全域に関する測定値の代わりに、他のフィルタを用いて可視分光を4つ以上の周波帯に分解することができる。これにより4個以上の座標が定まって、コンパレータは、4つ以上の次元を持つ色相空間中の概念位置を指定することができる。当該位置は、皮膚内の1個以上の様々な発色団の存在、深さ、偏差および密度を表すものとして他に類を見ない。コンパレータは、これらの結果をディスプレイモニタ9またはプリンタ10に供給するために適切に調整されるが、医療用レーザー12、または、コヒーレントもしくは非コヒーレントな、その他の放射源の電源装置11に制御信号を送るために調整される場合もある。

#### 【0143】

モニタ9には、様々な操作上またはプログラム上の手続きの開始手段となるようなタッチスクリーンを装備してもよく、むしろ、装備する方が望ましい。

#### 【0144】

本発明のいくつかの望ましい実施形態では、照光の対象となる皮膚の領域を囲んで、光を逆に送って受光器6に到達させるためにマスクが装備される。当該マスクへの標準反射板の組み込みは、装置の較正を簡略化する。

### 【0145】

したがって、本発明を用いることにより、(a)皮膚表面の視覚的な様相、(b)真皮-表皮境界の構造、および(c)その深さおよび密度ならびにその性質の表示を含め、皮膚内の発色団の存在に対応するイメージを得ることも可能となる。

### 【0146】

2つ以上の当該イメージ、例えば、一方は皮膚の外観を示し他方は特定の特徴を示すもの、または、異なる特徴を示す2イメージの空間的関連づけを促進するために、本願発明者らは、いっそう進んだイメージを生成する技術を開発した。したがって、本願発明者らはまた、いくつかの手段の操作を用いて各イメージの比または強度を調整することとともに、両イメージを呈示するための方法および装置をも提供し、これにより、入力イメージの空間的関連づけが可能となる。例えば、2つの原イメージをPCモニタ画面に重複する形で供給して、相対的にフェードイン・フェードアウトし、一方のイメージを表示した後、他方を表示することも可能である。これにより、皮膚の表面外観と当該外観の元となる潜在的な特徴との間の関連づけが可能となる。それは、皮膚病変の検査において特に重要なである。

### 【0147】

ディスプレイ画面には、拡大できる場合もできない場合もあるが、まず、病変イメージが示される。それは、実際、人の目もしくは表面マイクロコピーで見ることができるか、または、直交偏波化した照光を使用して得たイメージもしくは特定の特徴を示すイメージに現れるとおりのものである。血液、または、真皮中のメラニン浸潤の領域もしくは表皮内のメラニン領域などのような特定の特徴を選択することにより、表示画面はフェーディングして、その後、当該特徴がイメージとして示される。フェーディングは、2つの画面表示を一方から他方へ変化させることもそれらを混ぜ合わせることも可能にするので、諸特徴と病変イメージとの間の空間的関連づけを行うことを可能にする簡単な手段といえる。

### 【0148】

イメージは、皮膚の特定の現存特徴の存在を表すか、または、それらの1つ以

上が、レーザ照射処理のような処理の予測効果を表すコンピュータ生成イメージであることも可能である。例えば、上記のとおり、レーザ照射処理の予想結果に関する着色表示を生成することが可能であり、一組の異なる照射強度のそれぞれにつき1当該イメージを生成することも可能なのである。これにより、様々な処理方針の比較が可能となり、適切な処置、例えば、美容上もっとも受忍できる結果をもたらす処置を選択することが可能になるはずである。

#### 【0149】

本発明が提供する分析はまた、必要とされる光（赤外、可視または紫外線）照射処理の波長の選択の際にも重要である。例えば、病変の構成要素に関する知識により、当該病変の構成要素が非常に強くかつ選択的に吸収する光放射波長の選択が可能となる。また、上部を覆う組織（存在するかもしれない不連続部も含む）の存在ならびに構造および組成に関する知識により、上部を覆う組織における低吸収と破壊されるべき病変における高吸収との間でもっとも有利な妥協点を得て、もって、もっとも少ない放射線量を用いたもっとも効果的な処理が可能となる。したがって、適切な波長のレーザを選択することと可変波長レーザ発信器の設定をチューニングすることとの両方もしくは一方を行うか、または、適切なフィルタセットを非コヒーレントな照射源と組み合わせて使用することが可能である。

#### 【0150】

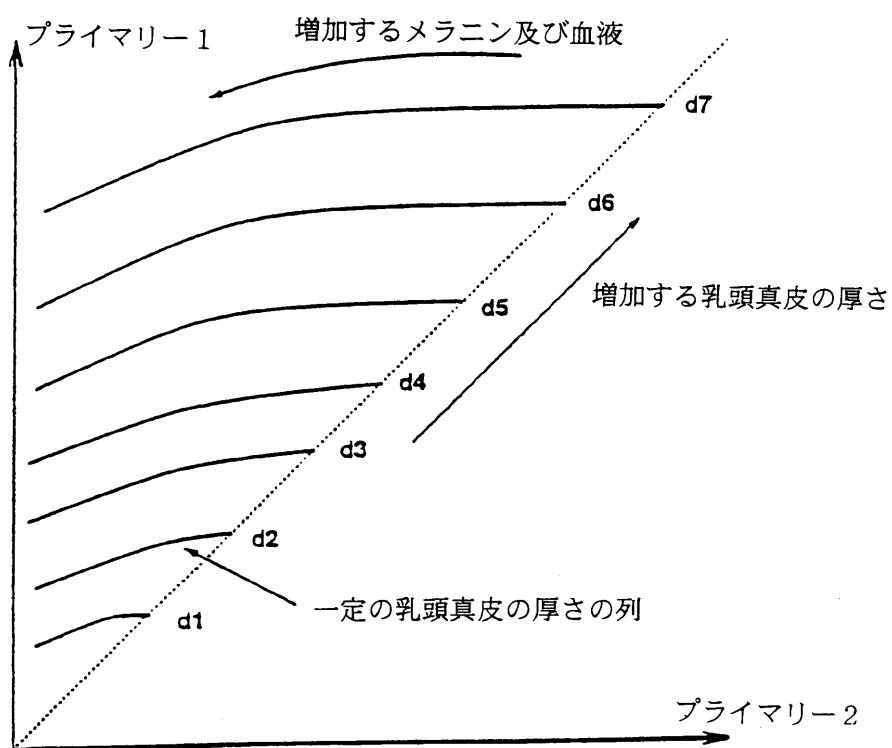
図10に示すとおり、真皮 - 表皮境界構造は、とりわけ、基底細胞癌の状態を評価するために重要である。図10は、当該癌腫に冒された部分を含む真皮 - 表皮境界のマップである。図の左側の健康皮膚のよく発達しかつ明瞭な乳頭と、図の右上部分のほとんど破壊された乳頭領域との対照は十分に表示されており、それは、当該癌腫の境界をはっきりと示す。真皮 - 表皮境界に関する当該マップが提供する情報は、診断の支援、および、手術切除境界に関する計画において、実際に重要である。

#### 【図面の簡単な説明】

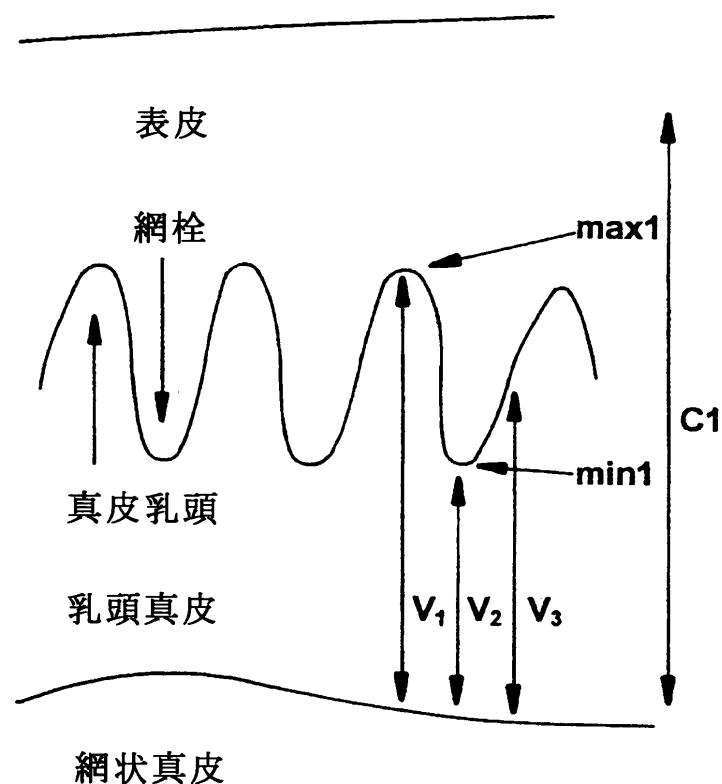
【図1】 プライマリー1およびプライマリー2に関する乳頭真皮厚の輝度偏差を示す図である。

- 【図2】 真皮乳頭および乳頭間隆起の計測値を示す図である。
- 【図3】 従来の生検技術が呈示するヒト皮膚断面の図である。
- 【図4】 従来の生検技術が呈示するヒト皮膚断面の図である。
- 【図5】 従来の生検技術が呈示するヒト皮膚断面の図である。
- 【図6】 本発明がマッピングする真皮 - 表皮境界の図である。
- 【図7】 本発明がマッピングする真皮 - 表皮境界の図である。
- 【図8】 本発明に準拠した装置の略図である。
- 【図9】 本発明の技術を用いて確認した皮膚域由来の乳頭間隆起（上部）  
および真皮乳頭（下部）の図である。
- 【図10】 本発明の技術を用いて確認した基底細胞癌腫の図である。

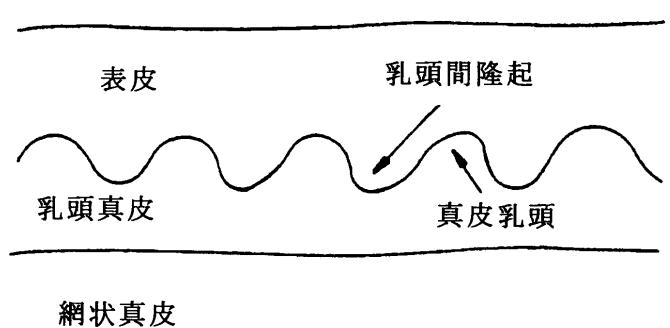
【図1】



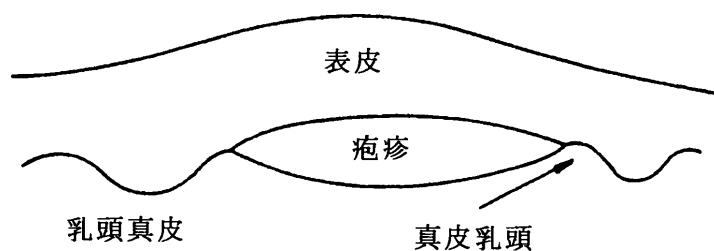
【図2】



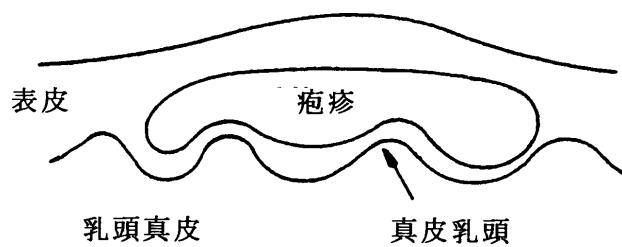
【図3】



【図4】



【図5】



【図6】

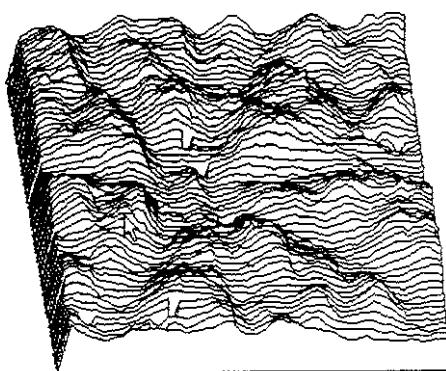


Fig. 6

【図7】

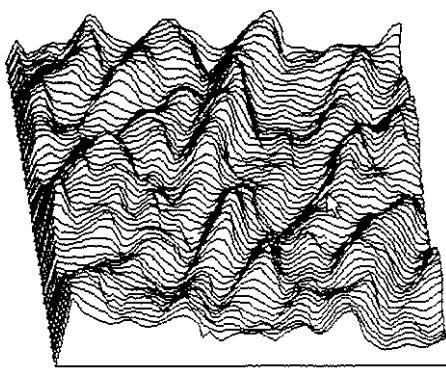


Fig. 7

【図8】

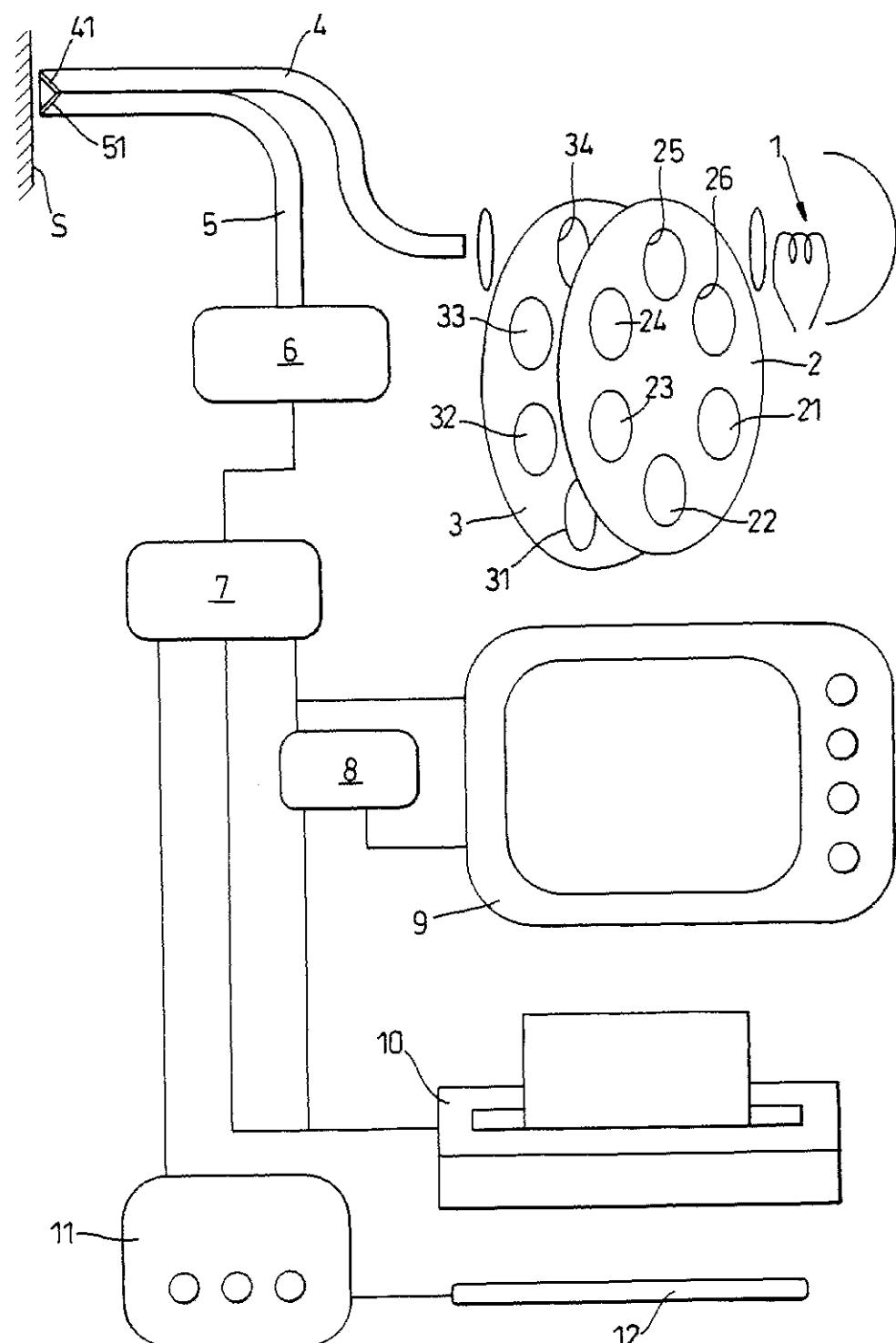
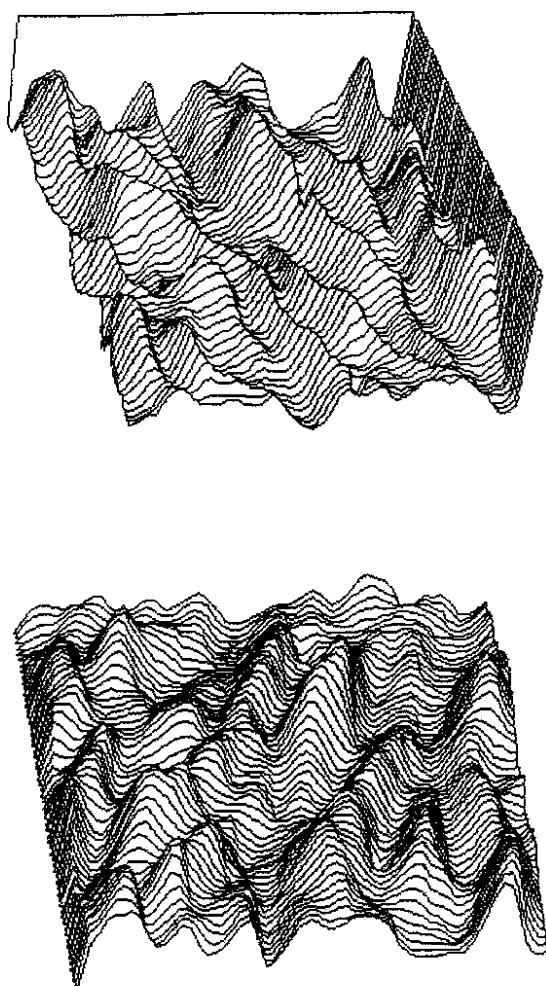
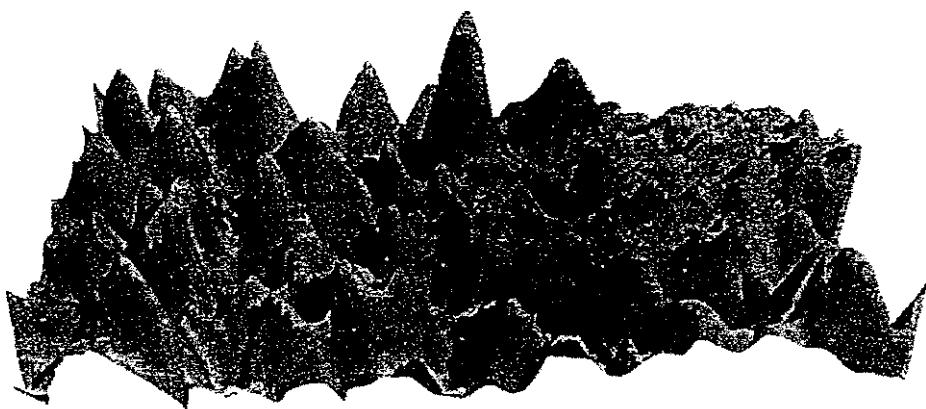


Fig. 8

【図9】

*Fig. 9*

【図10】

*Fig. 10*

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/GB 00/02124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 G01N21/31 A61B5/103

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX, IBM-TDB, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 701 902 A (VARI) 30 December 1997 (1997-12-30)  column 4, line 16 - line 34 column 5, line 38 - line 41 column 6, line 37 - line 44 column 7, last paragraph -column 8, line 4 column 8, line 22 - line 35 column 8, line 56 - line 58 column 8, last paragraph figures 2,18	1-5, 8-10, 16-18, 23-27,29
A	---	28
Y	---	12,13, 20,21,30
	---	---

Further documents are listed in the continuation of box C.

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 doubt 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  23 October 2000	Date of mailing of the international search report  31/10/2000
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Thomas, R.M.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/GB 00/02124

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 22023 A (UNIVERSITY OF BIRMINGHAM) 28 May 1998 (1998-05-28) cited in the application abstract page 3, line 11 - line 14 page 3, last paragraph -page 4, line 10 page 11, last paragraph -page 13, line 2 ----- WO 96 13202 A (DIASENSE) 9 May 1996 (1996-05-09) page 1, paragraph 2 page 10, last paragraph -page 11, line 2 page 12, last paragraph -page 13, line 4 figure 1 ----- US 5 456 252 A (VARI) 10 October 1995 (1995-10-10) column 1, paragraph 1 column 4, last paragraph -column 5, line 17 column 7, line 46 - line 55 claim 1; figures 2B,3 ----- US 4 241 738 A (LÜBBERS) 30 December 1980 (1980-12-30) column 4, line 23 - line 39 column 5, line 5 - line 12 figure 1 -----	12,13, 20,21,30  23-29  11,30  23  11,16, 17,30  1,23
A		
X		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 00/02124

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 5701902 A	30-12-1997	EP 0850018 A	01-07-1998		
		JP 10505768 T	09-06-1998		
		WO 9608201 A	21-03-1996		
WO 9822023 A	28-05-1998	AU 4961597 A	10-06-1998		
		BR 9713097 A	28-03-2000		
		EP 1006876 A	14-06-2000		
		GB 2334099 A	11-08-1999		
WO 9613202 A	09-05-1996	US 5379764 A	10-01-1995		
		AU 8094894 A	23-05-1996		
		US 5360004 A	01-11-1994		
US 5456252 A	10-10-1995	NONE			
US 4241738 A	30-12-1980	DE 2726606 A	21-12-1978		
		FR 2394788 A	12-01-1979		

## フロントページの続き

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

(72)発明者 コットン サイモン ディーオイリー  
イギリス国 サンディーSG19 3AF  
グレートグレインズデン 42チャーチスト  
リート ローズコテージ

F ターム(参考) 2G059 AA01 AA05 AA06 BB12 CC16  
EE01 EE02 EE05 EE12 FF01  
FF02 FF06 FF08 GG01 GG10  
HH01 HH02 HH03 JJ01 JJ02  
JJ17 JJ19 KK04 MM01

专利名称(译)	与组织结构检查有关的方法和设备		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003501651A</a>	公开(公告)日	2003-01-14
申请号	JP2001501863	申请日	2000-06-01
[标]申请(专利权)人(译)	阿斯CLÍNICA有限公司		
申请(专利权)人(译)	阿斯CLÍNICA有限公司		
[标]发明人	ケインマイケルロジャー ビードマンマイケルアンドリュー コットンサイモンディーオイリー		
发明人	ケイン マイケル ロジャー ビードマン マイケル アンドリュー コットン サイモン ディーオイリー		
IPC分类号	G01N21/17 A61B5/00 A61B5/103 G01N21/31 G01N21/35		
CPC分类号	A61B5/444 A61B5/0075 G01N21/314 G01N21/35		
FI分类号	G01N21/17.610 A61B5/00.M G01N21/35.Z		
F-TERM分类号	2G059/AA01 2G059/AA05 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/CC16 2G059/EE01 2G059/EE02 2G059/EE05 2G059/EE12 2G059/FF01 2G059/FF02 2G059/FF06 2G059/FF08 2G059/GG01 2G059/GG10 2G059/HH01 2G059/HH02 2G059/HH03 2G059/JJ01 2G059/JJ02 2G059/JJ17 2G059/JJ19 2G059/KK04 2G059/MM01		
优先权	1999012908 1999-06-04 GB 1999025414 1999-10-28 GB		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

用于组织结构检查的方法和装置一种用于监视组织样品中一种或多种发色团的存在的设备，光源投射光以照亮组织样品的区域并通过被照亮的组织区域重新发射。用于接收反射光的接收器，以及用于监测返回光的光谱分析器装置，以及返回光强度和光谱特性相对于不同波长的投射光的强度和光谱特性，组织的参考样品的偏差。以及用于与返回光的强度和光谱特性的记录进行比较的装置，以及具有用于响应于所述偏差而发出控制信号的装置的比较器。

