

(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 - 503135

(P2003 - 503135A)

(43)公表日 平成15年1月28日(2003.1.28)

(51) Int.CI <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 B 10/00		A 6 1 B 10/00	E 4 C 0 3 8
5/145		G 0 6 T 1/00	290 Z 5 B 0 4 7
G 0 6 T 1/00	290		400 B 5 B 0 5 7
	400	A 6 1 B 5/14	310

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 39数)

(21)出願番号	特願2001 - 507361(P2001 - 507361)
(86)(22)出願日	平成12年7月3日(2000.7.3)
(85)翻訳文提出日	平成14年1月4日(2002.1.4)
(86)国際出願番号	PCT/US00/18221
(87)国際公開番号	W001/001854
(87)国際公開日	平成13年1月11日(2001.1.11)
(31)優先権主張番号	60/142,067
(32)優先日	平成11年7月2日(1999.7.2)
(33)優先権主張国	米国(US)

(71)出願人	ハイパーメッド イメイジング インコーポレイテッド H Y P E R M E D I M A G I N G , I N C . アメリカ合衆国 02451 マサチューセッツ 州 ウォルサム セカンドアベニュー 23 0
(72)発明者	ジェニー・エレン・フリーマン アメリカ合衆国 02493 マサチューセッツ 州 ウエストон コンコードロード 405
(74)代理人	弁理士 倉内 義朗

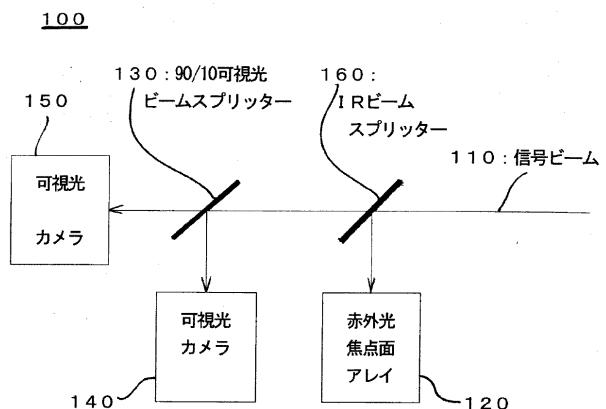
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イメージング装置および試料分析方法

(57)【要約】

【課題】本発明は、現在の方法に関する問題と不利益を克服し、リアルタイムまたは準リアルタイムのアセスメントおよびモニタリングを行うためのイメージング装置および方法を提供する。

【解決手段】 本イメージング装置は、超スペクトルデータキューブを作成する試料のスペクトルデータを収集するための収集デバイスと、試料から付加的なデータを収集するための1個以上の付加的な収集デバイスと、超スペクトルデータキューブを付加的なデータに融合させるための手段とを具備する。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 生体システムおよび刺激の評価のためにスペクトル的および時間的多モードイメージングシステムにおいて、空間的、スペクトル的および時間的特徴、並びに随意選択的に他の生理学的データまたは較正データを統合するための手段と、生体プロセスのアセスメントのために熱画像または他のイメージングモーダリティと超スペクトルデータキューブとを融合させるための手段とを具備するイメージング装置。

【請求項2】 上記統合される特徴は、可視光または赤外光の超スペクトル画像、可視光または赤外光の明視野画像、熱画像、蛍光画像、ラマン画像、またはそれらの組み合わせのうちの2つ以上である請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項3】 特定のUV(紫外線)、可視光または赤外光光源と、可視光または赤外光超スペクトル画像、可視光または赤外光明視野画像、熱画像、蛍光画像、ラマン画像、またはそれらの組み合わせのうちの2つ以上を収集する手段とをさらに具備する請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項4】 上記光源は、单一または1グループのスペクトル帯域のみに照明を制限するよう制御される請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項5】 上記多モードイメージングシステムは、内視鏡である収集光学装置を含む請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項6】 生体プロセスに対する画像の収集の同期化を可能とするために生体機能をモニタリングする器具からの信号のためのインプットをさらに具備する請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項7】 オンボードCCDチップフィルターおよび処理スピードを増大させるために信号の伝送に先立ってデータ操作を行なうための処理工レクトロニクスと、生理学的モニタリングシステムのための入力とをさらに具備する請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項8】 画像融合および位置合わせのためのセンサーと、多重の光路を位置合わせするためのアラインメント機構と、データを表示するため並びにカメラの位置合わせおよび照準のための標準のカラービデオと、リアルタイムまた

は準リアルタイム出力の記録およびログ記録のための記憶システムとをさらに具備する請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項9】 時間的に且つ幾何学的に動的な環境において、統合化されたデータセットが解釈され得るように、イメージおよびデータセットを安定化および統合化するための手段をさらに具備する請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項10】 画像のセンタリングを維持するための画像位置合わせデバイスをさらに具備する請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項11】 多モード融合のための熱画像において、また、多重スペクトラルにわたる画像において、視認され得る参照フレームデバイスをさらに具備する請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項12】 種々の位置および時間において得られる個々の超スペクトル画像キューブからなる統合された空間的モザイクを作成する手段を備える追跡イメージング装置をさらに具備する請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項13】 生体システムおよび刺激の評価のためにスペクトル的および時間的多モードイメージングシステムについて、空間的、スペクトル的および時間的特徴、並びに随意選択的に生理学的データを統合するステップと、熱画像または他のイメージングモーダリティを超スペクトル画像に融合させるステップとからなる各ステップを有する方法。

【請求項14】 热画像および超スペクトル画像を時間に従属させた関連で組み合わせるステップをさらに有する請求項13に記載の方法。

【請求項15】 特定の組織状態または予想される最終的な診断目標についての診断情報を最大化すべく波長を選択するステップをさらに有する請求項13に記載の方法。

【請求項16】 上記選択ステップは、リアルタイムまたは準リアルタイムアセスメントのために複数の画像およびスペクトルから情報を抽出するための多変量の画像およびスペクトル処理アルゴリズムによって行なわれる請求項13に記載の方法。

【請求項17】 上記ターゲットは皮膚である請求項13に記載の方法。

【請求項18】 上記ターゲットは器官または組織である請求項13に記載

の方法。

【請求項19】 上記分析ステップは、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンの空間的分布を判定する請求項13に記載の方法。

【請求項20】 上記分析ステップは、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンスペクトルの下の領域またはそれらそれぞれの波長における強度を計算することによって全ヘマトクリットを判定し、全ヘマトクリットをプロードバンド熱カメラからの灌流データと対にして全血流量を判定する請求項19に記載の方法。

【請求項21】 上記分析ステップは、灌流の状態を判定し、酸素抽出の状態、神経液的、生理学的または病理学的環境の状態および特定の空間的パターンにおける状態を示す請求項19に記載の方法。

【請求項22】 動く試料からのデータ収集を可能とするため、心周期、呼吸、脈拍、または筋収縮のような生体機能に随伴する熱画像のみならず、超スペクトル画像セットの各イメージをゲート制御するステップをさらに有する請求項13に記載の方法。

【請求項23】 上記分析ステップは、ヘモグロビン以外の化学種を同定し且つ分類する請求項13の方法。

【請求項24】 平面毎にそれぞれ対応する各ピクセルが空間における同一点に画像を映し出すように、種々の波長において且つ異なる時間に取得された超スペクトルキューブにおける多重画像を位置合わせするステップと、上記キューブにおける各スペクトル画像が位置合わせされる参照として用いられる高分解能の空間／時間イメージングデバイスを組み込むステップを含む請求項13に記載の方法。

【請求項25】 上記超スペクトルイメージングキューブ全体にわたってランドマークを局在化させるための自動的特徴抽出技術を利用するステップをさらに有する請求項24に記載の方法。

【請求項26】 経時的に得られる多重超スペクトル画像セットを位置合わせし且つ分析するステップをさらに有する請求項24に記載の方法。

【請求項27】 三次元空間医療画像に超スペクトル画像セットを位置合わせするステップをさらに有する請求項24に記載の方法。

【請求項28】 上記融合は、リアルタイムまたは準リアルタイム超スペクトルイメージングデバイスおよび3次元医療画像について行なわれる請求項27に記載の方法。

【請求項29】 リアルタイムまたは準リアルタイム追跡可能器具を画像に位置合わせすることによって、一定の位置における全スペクトル情報をリアルタイムまたは準リアルタイムに視覚するステップをさらに有する請求項24に記載の方法。

【請求項30】 上記三次元空間医療画像は、MR、CT、PET、SPECT、超音波、またはそれらの組み合わせからなるグループから選択される請求項27に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、解釈されるイメージングについてアセスメントを行ない且つモニタリングするためのイメージング装置および方法に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

分光学は、その分光系が可視光、近赤外光、赤外光、ラマン光など、いずれであっても、生物医学的な試料の分析のための非常に強力なツールである。しかしながら、医療界は、標準的なX線撮影法および超音波イメージングばかりでなく、MRIおよびCTスキャニングのような方法により例示されるような、イメージング法を限定して選択する。このことは、医師は臨床診断を行なうためには多くのファクターについて考慮する必要があることから、完全に理解できる。イメージング方法は、それらのイメージングによらない情報と比較して、はるかに多くの情報を医師に提供できる可能性がある。この医療の現実を念頭において、これまでこのイメージング方法の能力および多様性を分光法の特異性と組み合わせることに相当の努力がなされてきている。

**【0003】**

近赤外線(近IR)分光法および分光イメージングは、組織におけるヘモグロビンの酸素飽和をモニタリングすることにより、酸素供給と組織における酸素利用との間のバランスを計測することができる(ソーワ, エム・ジー( S o w a , M . G . )他、1998年、 Proc . S P I E 3252、199~207ページ；ソーワ, ジー・ダブリュー( S o w a , G . W . )他、1999年、 Journal of Surgical Research , 86 : 62 - 29 ; ソー, ジー・ダブリュー( S o w , G . W . )他、1999年、 Journal of Biomedical Optics , 4 : 474 - 481 ; マンスフィールド, ジェイ・アール( Mansfield , J . R . )他、2000年、 International Society of Optical Engineers , 3920 : 99 - 197 )。インビボ(生体内)人体調査につい

ては、前腕または下肢が、多くの非侵襲近IR調査についての調査現場となってきた。非イメージング近IRの応用においては、血流の操作に対する組織の局所レスポンスが検査されている（デブラーージ、アール・エー（De-Blasi, R. A.）他、1992年、*Adv. Exp. Med. Biol.*, 317: 771-777）。

#### 【0004】

臨床的には、酸素添加飽和における局所的変異が興味深いという状況がある（ストランク、エム・エフ（Stranc, M. F.）他、1998年、*British Journal of Plastic Surgery*, 51: 210-218）。近IRイメージングは、組織灌流に対するヘモグロビン酸素添加飽和レスポンスの空間的異質性をアクセスする手段を提示する。（マンスフィールド、ジェイ・アール他、1997年、*Analytical Chemistry*, 69: 3370-3374；マンスフィールド、ジェイ・アール他、1997年、*Computerized Medical Imaging and Graphics*, 21: 299-308；サルザー、アール（Salzner, R.）他、2000年、*Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 366: 712-726；ショー、アール・エー（Shaw, R. A.）他、2000年、*Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 500: 129-138；ショー、アール・エー他、2000年、*Journal of Inorganic Biochemistry*, 79: 285-293；マンスフィールド、ジェイ・アール他、1999年、*Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, 3597: 222-233；マンスフィールド、ジェイ・アール他、1999年、*Applied Spectroscopy*, 53: 1323-1330；マッキントッシュ、エル・エム（Mcintosh, L. M.）他、1999年、*Biospectroscopy*, 5: 265-275；マンスフィールド、アール（Mansfield, R.）他、*Vibrational Spectroscopy*, 19: 33-45；ペイエット、ジェイ・アール（Payette, J. R.）他、1999年、*American*

Clinical Laboratory, 18: 4-6; マンスフィールド, ジェイ・アール他、1998年、IEEE Transactions on Medical Imaging, 6: 1011-1018)

ヘモグロビン酸素添加の非侵襲監視では、近IR放射が組織内に比較的深く透過し得る点、および、 $HbO_2$  と  $Hb$ においては光吸収が異なる点を利用してい。脈拍酸素測定法では、 $Hb$  および  $HbO_2$  における赤可視光および近赤外光の吸収の違いに基づいて、動脈ヘモグロビン酸素添加の非侵襲計測結果が型通り得られる。可視光 / 近IR他スペクトルイメージングによって、組織灌流における局所的な変異が、マクロおよびマイクロスケール上に写される。超スペクトルイメージング単独では、赤外光サーモグラフィーとは異なり、熱放出を写さない。その代り、このイメージング法は、 $Hb$  および  $HbO_2$  のような発色団による異なる光吸収に依存するため、組織反射率の波長に依存しており、組織のヘモグロビン酸素飽和に応じて異なる。(ソーワ, エム・ジー (Sowa, M. G.) 他、1997年、Applied Spectroscopy, 51: 143-152; レベントン, エム (Leventon, M.)、2000年, MIT Ph.D. Thesis)

分光イメージングの方法論およびデータは、それが磁気共鳴 (MRI)、中央IR、ラマン光、蛍光および光学的顕微鏡法、または近IR / 可視光ベースのイメージングのうちのいずれであろうと、分析実験室において、ますます一般的となりつつある。しかしながら、分光画像に含まれる情報の量は、標準データ処理を煩雑とする。さらに、スペクトルデータまたは試料の組成のいずれかの先駆的知識なしに、分光画像のどの領域が類似したスペクトルを含んでいるかを明確に区分し得る技術はほとんどない。分光画像を分析する目的は、試料におけるある特定のピクセルのスペクトルはどのようなスペクトルであるかを決定するだけでなく、試料のどの領域が同様のスペクトルを含むか、すなわち、試料のどの領域が化学的に関連する化合物を含んでいるか、を決定することにある。多変量分析の方法論は、分光画像データセット内における試料の分光的および空間的特性の両者を決定するのに用いることができる。これらの技術は、時系列の分光画像から得られたかあるいは引き出された時系列の画像の時間的形状の変動を分析す

るのにも使用することができる。

#### 【0005】

試料の組成の先駆的知識なしに、試料のどの領域が類似した物質を含んでいるかを区分し得る技術はほとんどない。分光イメージングは、いくつかの化学的意味を伝達する試料の画像を提供することにより、空間的情報を中継すると同時に、分光学上の特異性を提供する。通常は、異種システムの分析における目的は、そのシステム内に存在する成分だけでなく、それらの空間的分布を同定することである。古典的なイメージング法に対してこの技術の真の能力は、本来もつその多変量特性にある。多くのパラメーターの間の空間的関係を、同時にアセスすることが可能である。したがって、試料内における化学的不均質性または局所的類似性は、高次元の表現形態でうまくとらえられている。この高次元の表現形態は、典型的には各々特定の意味を持つ1セットの複合画像からなる多数の意味のある低次元の容易に解釈可能な表現形態に反映させることができる。

#### 【0006】

分光法および分光イメージングの両者は、医療的に関連する情報を提供する手段であることは明白であるけれども、生スペクトルまたは生イメージングの計測が臨床的に興味深い特性を直接的に示すことはほとんどない。例えば、分光法を用いても、組織が癌性であるかどうかを容易に決定したり、血糖濃度および組織灌流の妥当性を決定したりすることはできない。その代りに、パターン認識アルゴリズム、クラスター法、回帰および他の理論的な方法は、もとの分析的な計測から診断情報を抽出する手段を提供する。

#### 【0007】

しかしながら、分光画像の収集のためには種々の方法がある。そのような場合の全てにおいて、分光イメージングの実験の結果は、スペクトル画像キューブ、分光イメージングデータキューブまたは単にハイパーキューブなどと称される。これは、2つの空間的な次元（イメージング成分）、および1つのスペクトル次元からなる、データの三次元アレイである。最初の画像における各ピクセルが、1つの完全なスペクトルで構成されている空間的に分解された個々のスペクトルのアレイ、または一連のスペクトルに分解された画像とみなすことができる。い

ずれの表現形態においても、3D（3次元）データキューブは、情報取得源となつた試料についての莫大な量の空間およびスペクトル情報を収容する単一のエンティティとして扱うことができる。

#### 【0008】

分光イメージングの実験において取得される三次元アレイの拡張として、時間、温度またはpHのような付加的なパラメーターの関数としてデータキューブを収集し得る。化学的およびスペクトル的変動が付加的なパラメーターとして研究され得るようにするために、非常に多くのアルゴリズムをこれらの多次元データセットを分析する目的で使用することができる。しかしながら、一緒に取得するならば、それらは、データにおける変動をより完全に理解することを可能とする。このことは、ゲート制御またはシーケンス制御より可能とするものである。

#### 【0009】

多モード画像融合、または画像位置合わせは、医療画像分析においてたびたび扱われる重要な問題である。位置合わせは、異なる発生源から生起したデータを一つの一致した座標フレームに、位置合わせするプロセスである。例えば、種々の組織は異なるタイプのイメージング法においてより明確にあらわれる。例えば、CTスキャンにおいて骨がより容易に認識され得るのに対して、柔軟組織は、MRスキャンにおいてより良くイメージされる。血管は、標準的なMRスキャンにおけるよりも、MRangiogram（MR血管造影画像）において強調されることが多い。同一の患者の多重スキャンは、患者が各スキャナーにおいて異なる位置にあるであろうし、そして各スキャナーは、それ自体の座標システム（座標系）を持っているから、一般に取得時には位置合わせされていないであろう。全てのスキャンからの情報を一つの整合的なフレームに融合させるために、スキャンは位置合わせされなければならない。多重スキャンが有用である理由自体が、位置合わせプロセスを困難にしている原因なのである。各モダリティは組織を異なる方法でイメージし且つそれ自体のアーティファクト（偽像）およびノイズ特性を有しているので、スキャン間における強度関係の正確なモデリング、および続くそれらの位置合わせは困難である。

#### 【0010】

2つの画像の位置合わせは、1つの画像を別の画像に最も良好にマップする変換を見つけることからなる。仮に、 $I_1$  と  $I_2$  が同一の組織の2つの画像であり、そして  $T$  が適切な変換関数であるならば、ボクセル（3次元画素） $I_1(x)$  は、ボクセル  $I_2(T(x))$  として試料における同一の位置に対応する。最も単純なケースにおいては、 $T$  は、3つの回転の自由度および3つの平行移動の自由度をもつ厳密な変換関数である。厳密な位置合わせの必要性は、本来的には、解剖学的構造をイメージするのに使用されるスキャニングデバイスにおける患者の位置が異なることから生ずる。全ての画像からの情報は、1つの統合された座標システムに存在するときに、最も良好に用いられる。そのような画像融合がなければ、医師は、異種の座標フレームから情報を頭の中で関係付けなければならない。

#### 【0011】

2つの画像を位置合わせする1つの方法は、画像を互いに直接的に位置合わせするのではなく、代りに、中間に位置する患者を中心とする座標システムを定義することである。患者中心の参照フレームの一例は、種々の画像取得全体にわたって患者に添付される基準マーカーの使用である。この基準マーカーは、スキャナーまたはイメージングモダリティの選択とは独立して、患者に特有の座標系を定義する。仮に、全ての画像において、このマーカーが固定されたままで且つ正確に位置決めされ得るならば、そのボリュームは、対応する基準の最善の位置合わせの計算によって位置合わせできる（ホーン、ビー・ケー・ピー（Horn, B. K. P.）、1987年、Journal of the Optical Society of America A, 4: 629-642；マンダバ、ブイ・アール（Mandava, V. R.）他、Proc SPIE, 1992, 1652: 271-282；ハラリック、アール・エム（Haralick, R. M.）他、1993年、Computer and Robot Vision）。この方法の主な欠点は、全ての画像取得全体にわたって同一の位置においてマーカーが患者に付されたままでなければならないことである。数ヶ月または数年にわたる検出の変化に対応する応用においては、この位置合わせ法は適切でない。マーカーの注意深い配置および位置決めが非常に正確な位置合わせを

提供し得るので、基準位置合わせは、典型的に他の方法の精度を評価するためのグラウンドツルース（地上真理）情報として用いられる（ウェスト，ジェイ（West, J.）他、1996年、Proc SPIE, Newport Beach, California）。

#### 【0012】

基準マーカーが、患者座標フレームを定義するのに有効でないときは、対応する解剖学的特徴が画像から抽出され且つ最善の位置合わせを計算するために使用され得る（マインツ，ジェイ・ビー・アンチオーネ（Maintz, J. B. A ntione）他、1995年、Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine, 219～228ページ；マグワイア，ジュニア，ジー（Maguire, Jr., G.）他、1991年、IEEE Computer Graphics Applications, 11:20-29）。このアプローチは、自動的に且つ正確に信頼できる画像の特徴を抽出する能力に大きく依存している。概して、強度のスレッシュホールド判別またはエッジ検出のような特徴抽出の方法は、非線形利得領域および高度に入り組んだ構造に起因して、医療スキャンにおいては良好に働かない。対応する3D解剖学的ポイントのマニュアル識別でさえも、信頼できない。画像における対応する特徴を正確に位置決めする能力がなければ、この方法での位置合わせは、困難である。

#### 【0013】

画像における特徴点の位置決めに代えて、対象物表面のようなより濃厚な構造が、抽出され且つ位置合わせのベースとして使用され得る。頭部のMRおよびCTを位置合わせする一般的な方法は、両画像から皮膚（または頭蓋）面を抽出し、且つ3D頭部モデルを位置合わせすることを含んでいる（ジアン，エイチ（Jiang, H.）他、1992年、Proc. SPIE, 1808:196-213；ルモアーヌ，ディー（Lemoine, D.）他、1994年、Proc. SPIE, 2164:46-56）。PET/MR位置合わせについては、PETでは頭蓋が明確に見えないので、脳表面が典型的に使用される（ペリザーリ，シー（Pelizzari, C.）他、J Comput Assist. T

omogr., 1989, 13: 20 - 26)。3Dモデルは、それから表面ベースの位置合わせ技術を用いて厳密に位置合わせされる(エッTINGER, ジー(Ettinger, G.)、1997年、MIT Ph.D Thesis)。そのような方法が成功する要因は、各モダリティにわたって構造が正確に且つ矛盾なく区分されていることおよび表面があいまいでなく位置合わせされるのに充分に濃厚な構造を有していることに依存する。

#### 【0014】

位置合わせのためのボクセルベースのアプローチは、画像からいかなる特徴も抽出しないが、2つの画像を位置合わせするためにそれら画像自体がもつ強度を使用する。そのようなアプローチは、2つの画像が位置合わせされるとき、2つの画像の強度における関係をモデル化し、それから変換空間を検索し、モデルに最も良く適合する位置合わせを検出する。種々の強度のモデルが、相関、共通情報、および先行物の結合強度を含めて、論じられている。

#### 【0015】

相関法は、位置合わせまたはマッチングのようなコンピュータ視覚画像の問題について2つの画像または画像の領域を比較するために通常使用される手段である。ベクトル $u$ および $v$ に重ね合わされた2つの画像区画の強度値が与えられると、正規化された相関計測値は、 $u$ および $v$ の方向における単位ベクトルのドット積(数式(1))である。

#### 【0016】

#### 【数1】

$$(u \cdot v) / (\|u\| \|v\|) \cdots (1)$$

#### 【0017】

相関法に基づく方法の利点は、それらが、コンボリューション演算子(畳み込み演算子)を用いてかなり効果的に計算され得ることである。相関法は、2つの画像における強度の間に線形の関係が予想されるときに適用可能である。コンピューター視覚画像の問題において、正規化された相関は、数式(2)に示す平方

差の合計 (SSD) のような計測によって、光の変動に対するある量のロバスト性を提供する。患者から 2 つ以上の医療スキャンを取得する主たる理由は、各スキャンが異なる情報を医師に提供するという事実にある。従って、1 つの単純な線形の強度関係を有する 2 つの画像は、位置合わせに直接提供してもよいが、1 つのスキャン単独の場合と比べていかなる付加的な情報も提供しない。一方、もしも 2 つの画像が、完全に独立（例えば、それらの間にいかなる強度の関係も存在しない）であれば、それらはボクセルベースの方法を用いて位置合わせすることはできない。概して、異なるモダリティの画像間にはいくぶん依存関係があり、そして各モダリティは付加的な情報を提供する。

#### 【0018】

#### 【数2】

$$\| u - v \|^2 \quad \dots \quad (2)$$

#### 【0019】

医療イメージングプロセスの 1 つの単純化されたモデルは、内部画像が、位置  $x$  に関する内在する組織特性  $P(x)$  のレンダリング関数  $R$  であることである。モダリティ A の画像は、関数  $R_A(P)$  で表現でき、そして同一の患者についてのモダリティ B の位置合わせされた画像は、他の関数、例えば  $R_B(P)$  とされる。ここで（いくらかのガウス雑音  $N$  を加算する可能性がある）このような 2 つのレンダリング関数を関係付ける関数  $F(x)$  は、数式 (3) によって与えられる。

#### 【0020】

#### 【数3】

$$F(R_B(P)) = R_A(P) + N \quad \dots \quad (3)$$

#### 【0021】

関数  $F$  は、画像 B における対応する点における強度が与えられると、画像 A にお

けるある点の強度を予想するであろう。このような関数は、初めにSSDを用いた異なる座標システムにおける一対の画像を位置合わせするために用いることができる。

#### 【0022】

#### 【数4】

$$T^* = \operatorname{argmin}_T \sum_x (F(R_B(P(x))) - R_A(P(x)))^2 \dots \quad (4)$$

#### 【0023】

ここで、 $T$ は、2つの画像座標セットの間の変換である。ファンデンエルゼン (Van den Elsen) 他は、CT画像をMRにより類似して見えるようになるようなマッピングを計算し、それから相関を用いて画像を位置合わせしている (ファンデンエルゼン, ピー (van den Elsen, P.) 他、1994年, 「Visualization in Biomedical Computing」, 1994 Proc SPIE, 2359: 227-237)。おおむね、2つのイメージングモダリティを関連付ける関数  $F$  を明確に計算することは、困難であり、無理である。

#### 【0024】

相互関係情報 (MI) の最大化は、広範囲の多重モダリティ位置合わせアプリケーションに適用可能な一般的なアプローチである (ベル, エー・ジェイ (Bell, A. J.) 他、1995年、Advances in Neural Information Processing 7; コリノン, ディー (Collignon, D.) 他、1995年、First Conf. on Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine Springer; マース, エフ (Maes, F.) 他、1996年、Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis; ウェルズ, ダブリュー・エム (Wells, W. M.) 他、1996年、Medical Image Analysis, 1(1): 35-51)。相互関係情報を使用する強

みの1つは、MIは、結合強度分布の間の関係についていかなる先行情報も用いないことである。相互関係情報は、2つのイメージングモダリティーを関連付ける関数Fを明示的にモデル化しないので、画像が位置合わせされたときに、画像が位置合わせされていないときよりも各画像が他方を良く説明すべきであると仮定している。

#### 【0025】

2つのランダムな変数UおよびVが与えられると、相互関係情報は次のように定義される（ベル、1995年）：

#### 【0026】

#### 【数5】

$$MI(U, V) = H(U) + H(V) - H(U, V) \cdots (5)$$

#### 【0027】

ここで、H(U)およびH(V)は、2つの変数のエントロピーであり、そしてH(U, V)は、結合エントロピーである。個別のランダム変数のエントロピーは、次の通り定義される：

#### 【0028】

#### 【数6】

$$H(U) = -\sum P_u(u) \log P_u(u) \cdots (6)$$

#### 【0029】

ここで、 $P_u(u)$ は、Uに関連する確率質量関数である。同様に、結合PD Fに全体に作用する結合エントロピーは式(7)で表される。

#### 【0030】

#### 【数7】

$$H(U, V) = -\sum \sum P_{u,v} (u, v) \log P_{u,v} (u, v) \quad \dots \quad (7)$$

## 【0031】

ここで、UおよびVが独立であるときには、数式(8)で表され、これは相互関係情報がゼロであることを意味している。

## 【0032】

## 【数8】

$$H(U, V) = H(U) + H(V) \quad \dots \quad (8)$$

## 【0033】

また、UとVとの間で1対1の関数関係があるとき、（すなわち、それらが完全に依存関係にあるとき）、相互関係情報は、数式(9)で表されるように最大化される。

## 【0034】

## 【数9】

$$MI(U, V) = H(U) = H(V) = H(U, V) \quad \dots \quad (9)$$

## 【0035】

変換を行い画像上での操作のために、我々は、2つの画像、 $I_1 (x)$ および $I_2 (x)$ を空間パラメーター表示 $x$ のランダム変数とみなす。我々は、相互関係情報を最大化する変換 $T$ の値を見つけようと探索する（ウェルズ、1996年）。

## 【0036】

## 【数10】

$$T^* = \operatorname{argmax}_T MI(I_1(x), I_2(T(x))) \dots \dots (10)$$

【0037】

【数11】

$$\begin{aligned} T^* = & \operatorname{argmax}_T H(I_1(x)) + H(I_2(T(x))) \\ & - H(I_1(x), I_2(T(x))) \dots \dots (11) \end{aligned}$$

【0038】

2つの画像のエントロピーは、 $I_1$  を  $I_2$  の複素部分に射影する変換を促進する。第3項、 $I_1$  と  $I_2$  の(負の)結合エントロピー、はXがYをよく説明するときに大きな値をとる。配置パラメーターに関するエントロピーの導関数は、確率勾配を上昇させるよう計算され且つ使用することができる。(ウェルズ、1996年)。ウェスト他は、多くの多重モード位置合わせ技術を比較し、相互関係情報がモダリティの全ての対にわたって最も正確な1つであることを見いだす。(ウェスト、1996年)。

【0039】

レベントン他は、画像のトレーニングセットから抽出される統計的なモデルを用いる多重モード位置合わせへのアプローチを紹介した(レベントン、エム(Leventon, M.)他、1998年、Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention)。この方法は、位置合わせされる2つのスキャンの間の強度関係の先行モデルを構築することを含む。この方法は、結合強度モデルを構築するために位置合わせされるものと同じモダリティの一対の位置合わせされるトレーニング画像を必要とする。画像の新規な対を位置合わせるために、対応する点における強度をサンプリングすることによって我々のモデルに基づいてある位置が与えられる2つの画像の尤度が計算される。この最新の仮説は、対数尤度関数を上昇することによって改善され得る。本質的には、共に発生する強度に基づいて、

(2つのイメージングモダリティに関連する)関数Fの蓋然的な推定量を計算するものである。新規な画像を位置合わせするために、同一の関係Fから生起されたそれらの画像の尤度を最大化する位置が見つけられる。

#### 【0040】

結合強度モデルの構築は、位置合わせされるべき同一のモダリティの一対の画像へのアクセスおよびこの位置合わせされるべき新規な一対の画像と略同一の適用範囲を持つことを必要とする。相互関係情報のアプローチは、従前に位置合わせされたスキャンを利用する必要はない。しかしながら、この情報が利用可能であるときは、先行する結合強度モデルは、位置合わせアルゴリズムに付加的な案内を与える。この案内によって、より早く、より確実に、そしてより離れたスタート点同士から収束され、適切な位置合わせがなされる。

#### 【0041】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、現在の方法および設計に関する問題と不利益を克服するとともに、リアルタイムまたは準リアルタイムのアセスメントおよび監視を用いてイメージングするための方法および装置を提供する。

#### 【0042】

##### 【課題を解決するための手段】

本デバイスの実施の形態は、外科手術、臨床的処置、組織アセスメント、診断手段、法医学、健康モニタリングおよび医療的評価を含む複数の状況において有用である。

#### 【0043】

本発明の1つの実施の形態は、生物学的システムおよび刺激の評価のためのスペクトル的および時間的多モードイメージングシステムにおいて、空間的、スペクトル的および時間的特徴、並びに随意選択的に他の生理学的データまたは、室温または周囲光のような、関連するデータを統合すること、および生物学的プロセスのアセスメントのために熱画像または他のイメージングモダリティと超スペクトルデータキューブとを融合させることを具備するイメージング装置とされている。統合される特徴は、可視光または赤外光の超スペクトル画像、可視光ま

たは赤外光の明視野画像、熱画像、蛍光画像、ラマン画像、および／または他の関連するイメージングモダリティーのうちの2つ以上からなっていても良い。このイメージング装置は、特定のUV（紫外線）、可視光および／または赤外光光源と、可視光または赤外光超スペクトル画像、可視光または赤外光明視野画像、熱画像、蛍光画像、ラマン画像、または標準ビデオ画像のうちの2つ以上を収集する手段をさらに具備していても良い。

#### 【0044】

本発明の他の実施の形態は、ターゲットから熱画像を取得すること、同一のターゲットから可視光または赤外光の超スペクトル画像を取得すること、ターゲットの空間的分布および／または特徴決定を分析するために、これらの熱画像と可視光または赤外光超スペクトル画像を融合させることを有する罹患状態を検出するための方法である。ターゲットの熱画像または超スペクトル画像および／または他のデータは、時間に従属させた関連で組み合わせ可能であり、他のイメージングモダリティから生ずる結果に影響を与えるとともに、相関する変化を決定する。波長は、特定の組織状態または予想される最終的な診断目標のための診断情報を最大化するために選択され得る。選択ステップは、リアルタイムまたは準リアルタイムアセスメントのために複数の画像およびスペクトルから情報を抽出するための多変量の画像およびスペクトル処理アルゴリズムを用いる多変量の画像およびスペクトル処理の実行を含んでいる。種々の波長に基づく動作を行う多重超スペクトル収集デバイスは、同時にまたはシーケンシャルにまたは必要に応じて使用され得る。例えば、可視光超スペクトル画像は、両波長領域から組み合わされた情報を提供するために、近赤外光超スペクトルイメージヤー（プロードバンド熱カメラを有していてもいなくてもよい）と組み合わされ得る。このようにして、組織健康マッピング、皮脂レベルマッピング、皮膚乾燥、皮膚のキメ、皮膚感または皮膚色マッピング；皮膚損傷検出およびマッピング（UVダメージ、凍傷、熱傷、切り傷、擦過傷）、皮膚の傷の状態に応じて塗布された化粧品または他の物質の影響、衝撃の力、抹消血管疾病診断、虚血の程度またはその局所部分の特定、静脈瘤または出血の検出、局所検出およびマッピング、全身性感染検出、ウィルス性、細菌性および菌性の間の区別、そしてグラム陰性およびグラム

陽性細菌性感染症のようなより具体的な同定、静脈閉塞、全ヘモグロビンの増加、ヘマトクリット、およびデオキシヘモグロビン / オキシヘモグロビン比の変化、虚血と低酸素症の区別化、熱傷深さおよび傷回復評価、無傷の皮膚のイメージングによるショックの非侵襲診断、出血ショック、敗血症ショック、熱傷によるショック、時間または他のパラメータの関数としての動的システムにおける変化、血管閉塞、主要組織またはリンパ節における癌の存在に関連する血管拡張および血管収縮変化（表面または表面下）、特定の化学的、機械的、熱的、薬理学的または生理学的刺激に関連する変化を分析し得る。微小血管の収縮や緩和のレベルが異なると、オキシヘモグロビン / デオキシヘモグロビン比が変わったり、組織灌流、組織異常、疾病状態または診断状態、全ヘマトクリットを示したりする。また、良好な灌流があるけれども酸素添加レベルが低く維持されている場合には、閉塞に続いて起こる再灌流状態における相違を区別する。

#### 【0045】

本発明の他の技術的利点は、後述する図面および発明の説明に記載されており、これらによって明らかされるであろうし、あるいは発明の実施によって学習されるであろう。

#### 【0046】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、以下に実施され且つ詳述されるように、リアルタイムまたは準リアルタイムアセスメントおよび監視を行なうためのイメージング装置および方法を開示するものである。デバイスの実施の形態は、外科手術、臨床的処置、組織アセスメント、診断手段、法医学、健康モニタリングおよび医療的評価を含む複数の状況において有用である。

#### 【0047】

超スペクトルイメージングデータを他の単一画像イメージング方法論（その例は、熱イメージングまたは蛍光イメージングを含む）によって得られたデータと対にしてすることによって、生理学的状態における高感度で且つ正確なアセスメント計測を提供できることが、驚異的に見出された。このことは、熱灌流アセスメントおよびオキシヘモグロビン / デオキシヘモグロビン比や組織生理学、病理学ま

たは機能を示すその他の指標が組み合わされた種々の多モード組織特性の両方が、相互に関連付けられているという点において、組織アセスメントの観点から特に興味深い。プロードバンド熱カメラおよび1つ以上の超スペクトルカメラのような多重収集デバイスおよび多重スペクトルモダリティ、または多重識別バンドにおいて応答し得る单一イメージングデバイスからのデータを融合することによって、医療的に関連する情報を提供するためにデータが得られる。付加的に、融合のためのピクセル対ピクセルの位置合わせが、それを有効するために設計された方法論からその利益を得るであろう。これらの技術の中に含まれるものは、自動ターゲット認識（A T R）、サインデータの自動的分析およびパターン認識のために軍隊内で開発された技術、および心拍数または呼吸のような反復性生理学的パラメータに関連する画像のゲート制御である。本発明のある実施の形態においては、A T Rが画像のセンタリングを維持するために用いられる。共通の光路として、このような新規な特徴を附加することで、データ収集を最適化し且つ融合された画像の処理に必要な条件を最小化する。超スペクトル画像データセット（キューブとも称される）と他のイメージングモダリティとの画像融合は、どのモダリティ単独よりも多くの医療的関連特徴および診断情報の抽出を可能とするであろう。生理学的にまたは医学的に関連するスカラー変数を一つ以上の超スペクトルイメージングセットからなるデータセットに加えることにより（必要とされる形式上の画像融合を伴っても伴わなくてもよい）、診断アルゴリズムの向上が可能となる。

#### 【0048】

具体的には、安定したプロードバンド光源にフィルター機能（单一または異なる複数のスペクトル領域でもよい）を組み込み、照明を提供する。また、同調可能なイメージングスペクトロメーター、ビデオカメラ、C C D、および焦点面が同一の赤外光焦点面アレイまたはC C Dと同一の視野を有する他のカメラ等を適用する。

#### 【0049】

各識別画像が特有の情報セットを提供する、スペクトルデータを組み込む多重の識別画像の同時取得のためにビームスプリッターを用いた画像融合、およびこ

これらの種々の情報セットが、種々の方法で組み合わされ、画質の向上とさらに特有とされるサインを可能とする。この画質の向上の結果、より広いそしてより識別可能な同定方法論が生まれる。もしも望むならば、データ分析は2つのカメラの三角測量によって改良され得る。偏光イメージヤーが、種々のターゲットについてのサインを改良するために所望に応じて用いられても良い。時間分析は、サインに含まれる。時間的変更または不均質性は、有意義なパターンを有してもいいなくても、ゲート制御を用いまたは用いずに取得される。

#### 【0050】

熱画像または超スペクトル画像は、単独または他のモードの画像と組み合わせて、動的システムにおける変化を同定するために、時間に従属させた関連で組み合わされても良い。これらの変化は、全てのモダリティからの結果に影響を与え、且つ相関を有する。

#### 【0051】

図1は多重モダリティによって共有される共通光路の概略図を示す。この図1を参照すると、イメージング装置100においては、赤外光信号ビーム110が取得され且つIRビームスプリッター160がこの信号ビーム110の光路内に配置される。これにより、信号ビーム110は分配されるか、その一部が赤外光焦点面アレイ120へ偏向される。90/10可視光ビームスプリッター130は、IRビームスプリッター160の後方の信号ビーム110の光路内に配置される。可視光ビームスプリッター130は、信号ビーム110の可視光スペクトラルを2つに分配し、一方の信号ビーム110はビデオカメラ150によって受光され、他方の信号ビーム110は可視光カメラ140によって受光される。このビームスプリッターには、1つまたは多重のミラーを使用することができる。このことは、多重モダリティからのデータの同時取得を可能とする。

#### 【0052】

プロードバンド赤外光と超スペクトルイメージング方法論における融合は、次の(a),(b),(c),(d)に示す目的において有効に作用し、有用である。

(a) 特定の組織状態についての診断情報を最大化する波長選択のためのアルゴリズムを工夫する。

- (b) 組織状態のリアルタイムまたは準リアルタイムアセスメントのために超スペクトル画像およびスペクトルおよび熱画像から情報を抽出するための種々の多変量画像処理アルゴリズムを採用する。
- (c) 異常組織の領域または部分(ドメイン)のサイズおよび形状をアセスするための画像処理アルゴリズムを工夫する。
- (d) 時間の関数として動態システムにおける変化を検査するためのシーケンシャル超スペクトルイメージングキューブ、熱画像または他の生理学的データを取得する。

これらの有用性は、超スペクトルイメージングキューブからのより表面のデータをより深層の灌流データと対にして組み合わせることによって拡張される。

#### 【0053】

本発明のある実施の形態によれば、全ヘマトクリットを決定する方法は、電磁スペクトルの可視光範囲または赤外光範囲内で超スペクトルイメージング法を用いてオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンの空間的分布を計測すること、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンのスペクトルの下の領域(面積)またはそれら各々の波長における強度を計算することによって全ヘマトクリットを決定すること、およびこれを全血液量のアセスメントを許容すべくプロードバンド熱カメラからの灌流データと対にすることを有する。

#### 【0054】

代りに、本発明は、患者の体内の血流を決定するために使用されてもよい。例えば、熱カメラは、灌流の状態を提示し、且つ超スペクトルカメラは、酸素抽出の状態を提示する。血管に関する空間特性は、診断(すなわち皮膚に見られる斑点のような)をアシストし、且つある温度、神経液、生理学的または病理学的事情におけるそして特定の空間パターンにおける多少の不均質性を確認することができる。加えて、本発明は、熱変動、薬剤注射、および電磁的または機械的刺激のような、活発な刺激を加えたときに、組織または筋肉組織の静的または動的レスポンスを決定するのに用いられても良い。

#### 【0055】

微小血管収縮のレベルが異なると、血液の酸素添加の比率または組織対動脈対静脈のサインが異なる。ヘムおよびヘム含有成分または関連成分に加えて、例えば、グルコース（ブドウ糖）、酵素および代謝排出物を含む多くの化学薬品および物質が同定され、そして水分の含有量および分布が、動脈対静脈について決定され且つ較正される。動脈の閉塞は灌流および全ヘモグロビンにおける減少を引き起こすとともに、デオキシヘモグロビン / オキシヘモグロビン比の増大を引き起こす。時間の推移は、有用であるとともに、1次および2次導関数の両者を含むであろう。動脈の再灌流は、灌流および全ヘモグロビンにおける増大を引き起こす。このことは、灌流を増大させ、ヘモグロビン飽和および温度差の両者について、動脈および組織および静脈の間の相違の減少に導く。このことは、小動脈レベルにおける血流に対する抵抗の減少に起因する。静脈の閉塞は、全ヘモグロビン、ヘマトクリットにおける増大、およびデオキシヘモグロビン / オキシヘモグロビン比における増大を引き起こす。時間推移と共に、動脈閉塞およびオキシヘモグロビン / デオキシヘモグロビン比は変化する。

#### 【0056】

動脈および静脈計測は、オキシヘモグロビン / デオキシヘモグロビン比の組織レベルについての一定の画像または熱画像またはサインについて内部較正として使用され得る。さらに、超スペクトルキューブにおいて連續して波長の1つ、すなわち特別な平面として熱画像を融合させることにより熱データを加えることができる。代りに、熱画像は、連續して各波長画像に融合させることができる。代りにまたは加うるに、熱画像の一般的な処理分析（変動の程度）は、各波長平面の画像に重み付けをし、または超スペクトルアルゴリズムの分析に影響を与える。生理学上のまたは他の関連するデータを表現するスカラーデータが、上述されたように組み込まれても良い。

#### 【0057】

本発明のある実施の形態によれば、患者の動きについての補正は、組織安定化によってなされる、また、反復的な動きの場合には患者の心周期または呼吸周期について、画像フレームをゲート制御することによってなされる。特定の診断モジュールのために選択された特定の波長におけるフレームは、シーケンシャルな

心周期における同一の位置において取得される。心周期のタイミングは心電図あるいは心臓超音波または他の方法によって提供される。呼吸の変動については、呼吸の外部センサーによって、あるいは人工呼吸装置の通気機構またはセンサー機構によってタイミングが設定される。

#### 【0058】

本発明は、組織の生存能力または癌のサインを提供するために用いられても良い。細胞生存能力のマーカーは、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンまたは他のクロマフォー(chromophores)の超スペクトルサイン、熱サイン、または融合サインを含む。本発明は、血管拡張、神経液レスポンス、生理学、および病理学に影響を与える薬剤を決定するのに用いられる。本発明は、多種多様な化学種、例えば、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン以外のもの、を同定し且つ分類するのに使用される。センサー／画像融合は、付加的なデータ収集および診断アセスメントへの組み込みを許容する。このことは、もっぱら位置合わせを最適化するために位置合わせされる多重光路の使用によって助長される。標準ビデオカメラ画像の同時記録の包含は、位置合わせを促進し且つ付加的なデータを提供する。疑似カラーイメージングが、外科医または他のユーザーに提供されるデータの速やかな理解を促進するためにリアルタイムで加えられても良い。オンボードCCDチップフィルターが、処理スピードを向上させるために提供されることもできる。血圧、心拍数、末梢酸素添加のような、生理学的な監視システムのための入力が、取得され且つ診断アルゴリズムに供給されるデータに加えられることもできる。イメージングシステムのリアルタイムまたは準リアルタイムの出力をログ記録するために、記録システムを含むこともできる。

#### 【0059】

本発明のある実施の形態においては、全てのモードを同時に示すために分離フレームビデオディスプレイが使用される。例えば、傷治癒のパラメーター（オキシヘモグロビンまたはデオキシヘモグロビン（それぞれ独立して、または、それぞれの比として）、高速で分裂する細胞または死んだ細胞、あるいは特定のタイプの細胞に関連するサイン、血流含有量、組織の水和／脱水あるいは浮腫、または組織の能力など）が表示されてもよい。熱カメラによって提供される組織灌流

データは、正確度を高め、下にある血管ベッドについての情報を供給し、および／または超スペクトルデータ処理の必要条件を最小化するデータを提供する。熱画像は、酸素抽出を追跡するため、または、組織の露出によって誘起されるサインの変化を追跡するためのベースラインを提供するために使用される。

#### 【0060】

増大された不均質性および空間的特徴は、診断において重要となり得る。例えば、血管収縮において、不均質性を示している灌流の良くない小さなミクロ領域である領域の同定を診断することが可能となる。空間特性をもつオキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビン比の違いによって、微小斑点の画像が提供される。もしも、血管拡張がより一様であれば、血管収縮のパターンは、概して感染症の診断に有用であり、特定の感染症の同定を助けることができる。不均質性の他のパターンは、癌に見られ、例えば増大された代謝または壊死の領域に関連している。

#### 【0061】

本発明は、組織健康マッピング、皮脂レベルマッピング、皮膚乾燥、皮膚のキメ、皮膚感または皮膚色マッピング、皮膚ダメージ（損傷）検出およびマッピング（UVダメージ、凍傷、熱傷、切り傷、擦過傷）、皮膚の傷の状態に応じて塗布された化粧品または他の物質の影響、衝撃の力、抹消血管疾病診断、虚血の程度またはその局所部分の特定、静脈瘤または出血の検出、局所検出およびマッピング、全身性感染検出、ウィルス性、細菌性および菌性の間の区別、そしてグラム陰性およびグラム陽性細菌性感染症のようなより具体的な同定、静脈閉塞、全ヘモグロビンの増加、ヘマトクリット、およびデオキシヘモグロビン／オキシヘモグロビン比の変化、虚血と低酸素症の区別化、熱傷深さおよび傷回復評価、無傷の皮膚のイメージングによるショックの非侵襲診断、出血ショック、敗血症ショック、熱傷によるショック、時間または他のパラメータの関数としての動的システムにおける変化、血管閉塞、主要組織またはリンパ節における癌の存在に関する血管拡張および血管収縮変化（表面または表面下）、特定の化学的、機械的、熱的、薬理学的または生理学的刺激に関する変化を分析するのに使用されても良い。微小血管の収縮や緩和のレベルが異なると、オキシヘモグロビン／デ

オキシヘモグロビン比が変わったり、組織灌流、組織異常、疾病状態または診断状態、全ヘマトクリットを示したりする。また、良好な灌流があるけれども酸素添加レベルが低く維持されている場合には、閉塞に続いて起こる再灌流状態における相違を区別する。

#### 【0062】

本発明のある実施の形態において、計測のモーションアーティファクトが、不均質性を計測するのに用いられる。動きがある場合、均一な組織は、同一のスペクトルサインの生成を継続すると推測されるのに対して、不均質組織は様々な異なるサインを示すと推測される。異質のモーションアーティファクトは、対象フィールドの機械的安定化によって（例えば対象組織または領域をクランプすることによって）、低減され得る。個別の空間情報が存在しない場合であっても、本質的に不均質性を示している。得られた単純な範囲のスペクトルは有用となり得る。拡張は熱イメージングをより均一にし、且つ収縮はより不均質にする。後者は、虚血、微小血管の斑点またはより大きな血管のエッジと相關がある。異なる変化は、腫瘍、感染症に対する免疫学的レスポンス、または他の刺激に関連して検出されるであろう。空間的パターンは、病理学的なまたは生理学的な差異に伴って変動するであろう。モーションアーティファクトは、酸素添加および灌流の不均一分布の指標として使用される。動きに関係のないアーティファクトの増加または減少は、酸素添加および灌流の不均質、そしてそれゆえ、生存能力のアセスメントに使用される。

#### 【0063】

本発明は、灌流対生存能力のサインを探すのに用いられ得る。空間的およびスペクトル的および時間的特徴の統合は、灌流生存能力マトリクスを作成することにより、生存能力の診断を可能とする。血流は時間的成分を有しているので、組織に到達する血流量が計測され得る。このことは、生存能力、癌または感染症のアセスメントに有用となり得る。

#### 【0064】

本発明のある実施の形態においては、画像は、点滴による苦痛のフィードバックを提供するために疼痛レスポンスおよび薬剤レスポンスと相關しているか、ポ

ジティブ / ネガティブフィードバックを提供するために他の薬剤レベルと相關している。表面不均質は、感染症の決定時間、重症度、全身性対局部感染症、生物体のタイプ、細菌性対ウィルス性、グラム陽性対グラム陰性を提供するため、感染症に相關している。本発明は、薬剤の使用を検出するためにも使用される。

#### 【0065】

本発明は、代謝および栄養摂取のアセスメントに用いても良い。組織構造および機能、並びにそれゆえサインは、栄養状態によって影響される。本発明は、自動的なフィードバック要素があろうとなかろうと、局所麻酔の妥当性または疼痛レスポンスの評価および薬剤治療に対するレスポンスを定義するのに用いられても良い。薬剤物質の存在の同定および評価を行ったり、様々な医薬の初期レスポンスおよび / または治療効果を行ったりするのに用いられても良い。血流パラメーターに関連して、ダイ薬剤を追跡することおよびそれらの存在の定量化に用いることもできる。

#### 【0066】

本発明の他の実施の形態および使用法は、本明細書および本明細書に開示された発明の実施を考慮することによって、当該分野における当業者に明らかになるであろう。国際特許出願および特許、合衆国特許出願および特許ならびに外国特許および特許出願を含むここに引用された全ての参考文献は、合衆国特許第5,441,053号、第5,553,614号、第5,377,003号および第5,528,368号、合衆国特許出願第09/182,898号、第09/389,342号および第60/165,970号、ならびに、国際出願第PCT/US98/22961号および第PCT/US99/20321号を含めて、いかなる理由であっても、引用によってその全体が具体的に組み込まれるものとする。明細書および実施例は、発明の真の範囲と精神のなかで、単なる例示として考慮されるべきである。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

多重モダリティによって共有される共通光路の概略図である。

#### 【符号の説明】

110...信号ビーム

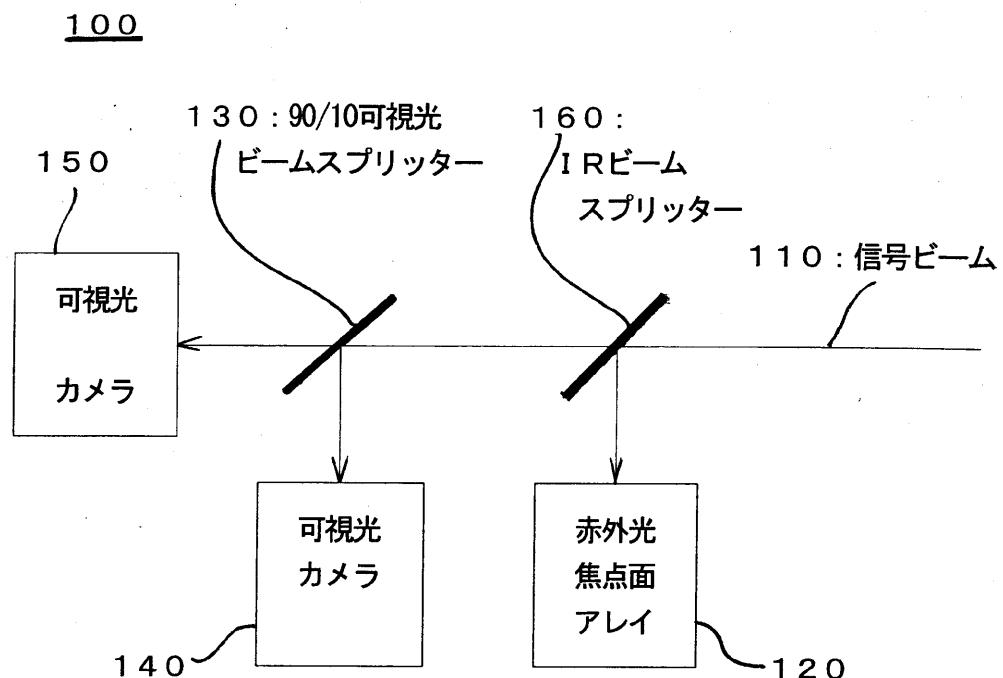
120...赤外光焦点面アレイ

130...可視光ビームスプリッター

140、150...可視光カメラ

160...IRビームスプリッター

【図1】



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年8月24日(2001.8.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 超スペクトルデータキューブを作成する試料のスペクトルデータを収集するための収集デバイスと、上記試料から付加的なデータを収集するための1個以上の付加的な収集デバイスと、上記超スペクトルデータキューブを上記付加的なデータに融合させるための手段とを具備する多モードのイメージング装置。

【請求項2】 上記付加的なデータは、可視光または赤外光超スペクトル画像、可視光または赤外光明視野画像、熱画像、蛍光画像、ラマン画像、またはこれらの組み合わせのうちの1つ以上のデータからなる請求項1に記載のイメージング装置。

【請求項3】 上記超スペクトルデータキューブは、3次元アレイデータからなる請求項1または請求項2に記載のイメージング装置。

【請求項4】 上記3次元アレイデータは、2つの空間的次元と1つのスペクトル的次元とによるデータからなる請求項3に記載のイメージング装置。

【請求項5】 上記超スペクトルデータキューブと空間データを統合するための手段をさらに備える請求項1乃至請求項4のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項6】 上記超スペクトルデータキューブと時間的データを統合するための手段をさらに備える請求項1乃至請求項5のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項7】 上記超スペクトルデータキューブと生理的データを統合するための手段をさらに備える請求項1乃至請求項6のいずれかに記載のイメージング装

置。

【請求項8】 上記超スペクトルデータキューブと較正データを統合するための手段をさらに備える請求項1乃至請求項7のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項9】 光源をさらに備える請求項1乃至請求項8のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項10】 上記光源は、可視光光源または赤外光光源である請求項9に記載のイメージング装置。

【請求項11】 上記光源は、1つ以上の所定の波長における信号ビームを射出する請求項9または請求項10に記載のイメージング装置。

【請求項12】 上記信号ビームを複数の波長に分配する1個以上のビームスプリッターをさらに備える請求項11に記載のイメージング装置。

【請求項13】 収集光学器械をさらに備える請求項1乃至請求項12のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項14】 上記収集光学器械は、内視鏡である請求項13に記載のイメージング装置。

【請求項15】 患者の1つ以上の生体機能を監視する1個以上の器具からの信号のための1つ以上のインプットをさらに備える請求項1乃至請求項14のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項16】 上記1つ以上の生体機能は、呼吸、心周期、筋収縮、心拍数、およびそれらの組み合わせからなるグループから選択される請求項15に記載のイメージング装置。

【請求項17】 カメラシステムをさらに備える請求項1乃至請求項16のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項18】 信号の伝送に先立ってデータ操作を実行するための処理エレクトロニクスであるオンボードC C Dチップフィルターと、生理学的な監視システムのための1つ以上の入力とをさらに備える請求項1乃至請求項17のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項19】 画像の融合および位置合わせのための1個以上のデバイスと、

光路を位置合わせするための手段と、データを表示するため並びにカメラの位置合わせおよび照準のためのビデオディスプレイと、リアルタイムまたは準リアルタイム出力の記録およびログ記録のための記憶システムとをさらに備える請求項1乃至請求項18のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項20】 時間的に且つ幾何学的に動的な環境において、上記データと上記付加的なデータを安定化させ且つ統合化するための手段をさらに備える請求項1乃至請求項19のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項21】 画像位置合わせを維持するための画像位置合わせデバイスをさらに備える請求項1乃至請求項20のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項22】 参照フレームデバイスをさらに備える請求項1乃至請求項21のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項23】 1つまたはそれより多くの位置または時間において得られた超スペクトルイメージキューブからなる統合された空間的モザイクを作成する手段を有する追跡イメージング装置をさらに備える請求項1乃至請求項22のいずれかに記載のイメージング装置。

【請求項24】 試料を分析するための方法であって、上記試料の複数のスペクトルイメージからなる超スペクトルデータキューブを作成するステップと、上記試料の空間的、時間的、または生理学的数据を、上記超スペクトルデータキューブに統合するステップとを有する試料分析方法。

【請求項25】 上記試料の1つ以上の熱画像を、上記超スペクトルデータキューブに融合させるステップをさらに有する請求項24に記載の試料分析方法。

【請求項26】 時間成分を有する請求項24または請求項25に記載の試料分析方法。

【請求項27】 上記試料の診断情報を得るために波長を選択するステップをさらに有する請求項24乃至請求項26のいずれかに記載の試料分析方法。

【請求項28】 上記選択ステップは、リアルタイムまたは準リアルタイムアセメントのための複数の画像およびスペクトルから情報を抽出するために1つ以上の多変量の画像およびスペクトル処理アルゴリズムによって行なわれる請求項27に記載の試料分析方法。

【請求項29】 上記試料は、生体試料であり且つ皮膚、器官、組織、またはそれらの組み合わせからなる請求項24乃至請求項28のいずれかに記載の試料分析方法。

【請求項30】 上記試料のオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンおよびメトヘモグロビンの分布を計測することによって全ヘマトクリットが決定される請求項24乃至請求項29のいずれかに記載の試料分析方法。

【請求項31】 局所灌流データのさらなる計測によって全血液量が決定される請求項30に記載の試料分析方法。

【請求項32】 生体機能をアセスするために上記1つ以上の熱画像をゲート制御するステップをさらに有する請求項25または請求項25に従属するときの請求項26乃至請求項31のいずれかに記載の試料分析方法。

【請求項33】 上記生体機能は、心周期、呼吸、脈拍、筋収縮、またはそれらの組み合わせからなるグループから選択される請求項32に記載の試料分析方法。

【請求項34】 上記融合ステップは、ヘモグロビン以外の化学種を識別する請求項25、請求項25に従属するときの請求項26乃至請求項31のいずれか、または請求項32あるいは請求項33に記載の試料分析方法。

【請求項35】 画像平面におけるピクセルが空間における同一点に対応するよう、複数の波長および複数の時間において取得される複数の超スペクトルデータキューブを位置合わせするステップと、上記超スペクトルデータキューブを位置合わせするための参照として高分解能の空間／時間イメージングデバイスを組み込むステップとをさらに有する請求項24乃至請求項34のいずれかに記載の試料分析方法。

【請求項36】 超スペクトルデータキューブにランドマークを局在化するために1つ以上の自動的な特徴抽出技術を使用するステップをさらに有する請求項35に記載の試料分析方法。

【請求項37】 経時的に得られた多重超スペクトルデータキューブを位置合わせし且つ分析するステップをさらに有する請求項35または請求項36に記載の試料分析方法。

【請求項38】 上記複数の超スペクトルデータキューブを三次元空間医療画像に位置合わせするステップをさらに有する請求項35乃至請求項37のいずれかに記載の試料分析方法。

【請求項39】 上記三次元空間医療画像は、MR、CT、PET、SPECT、超音波、およびそれらの組み合わせからなるグループから選択される請求項38に記載の試料分析方法。

【請求項40】 上記複数の超スペクトルデータキューブを上記三次元空間医療画像に位置合わせするステップは、リアルタイムまたは準リアルタイムにて実行される請求項38または請求項39に記載の試料分析方法。

【請求項41】 上記位置合わせするステップは、リアルタイムまたは準リアルタイム追跡可能器具を用いた位置選定によって実行される請求項38または請求項39に記載の試料分析方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 00/18221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61B5/00

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 A61B GO1N

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 311 368 A (ROGERS ET AL.) 24 September 1997 (1997-09-24) page 1, line 22 -page 10, line 3 figures	1,13
A	---	2-4,7,8, 14-18, 25-28
Y	WO 99 22640 A (HYPERMED IMAGING, INC.) 14 May 1999 (1999-05-14) page 3, line 18 -page 8, line 2; figures	1,13
A	---	2-7,11, 12,15, 16,18, 20-23, 26,29
	---	-/-

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 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

\*8\* 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 April 2001

24/04/2001

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

Chen, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	rnal Application No
PCT/US 00/18221	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>QUARANTELLI ET AL.: "Frequency encoding for simultaneous display of multimodality images"  JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE,  vol. 40, no. 3, March 1999 (1999-03),  pages 442-447, XP000992725  US  abstract  page 443, left-hand column, line 1 -page  445, left-hand column, line 7  page 445, right-hand column, line 26 -page  447, left-hand column, line 18</p> <p>—</p>	1,13
A	<p>US 5 782 770 A (MOORADIAN ET AL.)  21 July 1998 (1998-07-21)</p> <p>column 1, line 25 - line 60  column 3, line 9 - line 52  column 4, line 40 -column 7, line 16  figures</p> <p>—</p>	1-4,8,9, 12,13, 24,26
A	<p>WILLIAMS ET AL.: "A novel method for non-invasive multispectral imaging of tissue"  PROCEEDINGS OF IEEE SOUTHEASTCON 1992,  vol. 1, April 1992 (1992-04), pages  291-294, XP000338728  US  page 291, left-hand column, line 1 -page  292, right-hand column, line 14  figures 1,3</p> <p>—</p>	1-4,13
I		

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Inte	rnal Application No
PCT/US	00/18221

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB 2311368 A	24-09-1997	NONE		
WO 9922640 A	14-05-1999	AU 1287499 A	24-05-1999	EP 1026983 A 16-08-2000
US 5782770 A	21-07-1998	US 5604582 A	18-02-1997	

## フロントページの続き

(81)指定国 E P ( A T , B E , C H , C Y ,  
 D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I  
 T , L U , M C , N L , P T , S E ) , O A ( B F , B J  
 , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L ,  
 M R , N E , S N , T D , T G ) , A P ( G H , G M , K  
 E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G  
 , Z W ) , E A ( A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D ,  
 R U , T J , T M ) , A E , A L , A M , A T , A U ,  
 A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , C A , C H , C  
 N , C R , C U , C Z , D E , D K , D M , E E , E S  
 , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U ,  
 I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K  
 R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V  
 , M A , M D , M G , M K , M N , M W , M X , N O ,  
 N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S  
 I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A  
 , U G , U Z , V N , Y U , Z A , Z W

(72)発明者 ミッセル・レベントン

アメリカ合衆国 02139 マサチューセツ  
 ツ州 ケンブリッジ グリーンストリート  
 521

(72)発明者 ミッセル・ジョナサン・ホップマイヤー<sup>1</sup>  
 アメリカ合衆国 32580 フロリダ州 メ  
 リーエスター イーストハリウッドブル  
 バード 425 スイート エー

(72)発明者 ジェームス・マンスフィールド<sup>2</sup>  
 アメリカ合衆国 02215 マサチューセツ  
 ツ州 ボストン ピーターボローストリー  
 ト 22 - 25

(72)発明者 エドガー・ニール・ルイス<sup>3</sup>  
 アメリカ合衆国 20833 メリーランド州  
 ブルックビル セントアルバートテラス  
 2440

F ターム(参考) 4C038 KK01 KL05 KL07 KM00 KX01  
 5B047 AA07 AA17 BB04 BC04 CA23  
 CB23 DC20  
 5B057 AA07 BA02 BA08 BA15 CE06  
 DA16

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003503135A5</a>	公开(公告)日	2011-01-06
申请号	JP2001507361	申请日	2000-07-03
[标]申请(专利权)人(译)	超级医药成像有限公司		
申请(专利权)人(译)	超医学Imeijingu公司		
当前申请(专利权)人(译)	超医学Imeijingu公司		
[标]发明人	ジェニー・エレン・フリーマン ミッセル・レベントン ミッセル・ジョナサン・ホップメイヤー ジェームス・マンスフィールド エドガー・ニール・ルイス		
发明人	ジェニー・エレン・フリーマン ミッセル・レベントン ミッセル・ジョナサン・ホップメイヤー ジェームス・マンスフィールド エドガー・ニール・ルイス		
IPC分类号	A61B10/00 G06T1/00 A61B5/145		
CPC分类号	A61B5/0073 A61B5/0077 A61B5/1455 A61B5/444 A61B5/0071 A61B5/015 A61B5/0059 A61B5/14535 A61B5/415 A61B5/445 A61B5/442 A61B5/441 A61B5/418		
FI分类号	A61B10/00.E G06T1/00.290.Z G06T1/00.400.B A61B5/14.310		
F-TERM分类号	4C038/KK01 4C038/KL05 4C038/KL07 4C038/KM00 4C038/KX01 5B047/AA07 5B047/AA17 5B047/ /BB04 5B047/BC04 5B047/CA23 5B047/CB23 5B047/DC20 5B057/AA07 5B057/BA02 5B057/BA08 5B057/BA15 5B057/CE06 5B057/DA16		
代理人(译)	郎仓内		
优先权	60/142067 1999-07-02 US		
其他公开文献	JP2003503135A JP4849755B2		

**摘要(译)**

本发明提供了用于克服当前方法的问题和缺点并且用于执行实时或接近实时的评估和监视的成像设备和方法。该成像设备包括：收集装置，用于收集样本的光谱数据以创建高光谱数据立方体；以及一个或多个另外的收集装置，用于从样本收集另外的数据。, 用于将高光谱数据立方体与其他数据合并的方法。