

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5844792号
(P5844792)

(45) 発行日 平成28年1月20日(2016.1.20)

(24) 登録日 平成27年11月27日(2015.11.27)

(51) Int.Cl.

A 61 B 1/00 (2006.01)

F 1

A 61 B 1/00 300 D
A 61 B 1/00 300 H

請求項の数 10 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2013-263754 (P2013-263754)
(22) 出願日	平成25年12月20日(2013.12.20)
(62) 分割の表示	特願2011-546443 (P2011-546443) の分割 原出願日 平成22年1月20日(2010.1.20)
(65) 公開番号	特開2014-97401 (P2014-97401A)
(43) 公開日	平成26年5月29日(2014.5.29)
審査請求日	平成25年12月20日(2013.12.20)
(31) 優先権主張番号	61/145,914
(32) 優先日	平成21年1月20日(2009.1.20)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/184,180
(32) 優先日	平成21年6月4日(2009.6.4)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	592017633 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレーション アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボストン フルーツ ストリート 55
(74) 代理人	100106002 弁理士 正林 真之
(74) 代理人	100120891 弁理士 林 一好
(72) 発明者	ティニー ギレルモ ジェイ. アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 ケンブリッジ フィアモント ストリート 12

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】内視鏡生検装置、システム、及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一つの第1の構成部と少なくとも一つの合焦用の第2の構成部とを含む装置であって、

前記少なくとも一つの第1の構成部は、分散用の構成部を含み、少なくとも一つのサンプルの少なくとも一つの領域から受けた信号に関連付けられたデータを提供するように構成され、

前記少なくとも一つの合焦用の第2の構成部は、前記データに基づいて前記少なくとも一つの第1の構成部に関連付けられた焦点距離又は焦点位置の少なくとも一つを制御するように構成され、

前記少なくとも一つの第1の構成部と、前記少なくとも一つの合焦用の第2の構成部とは、バルーンの中に設けられ、

前記データは、バルーンの表面からの反射によって得られる制御信号を備える、装置。

【請求項 2】

前記少なくとも一つのサンプルの少なくとも一つのさらなる領域から受けたさらなる信号に関連付けられたさらなるデータを提供する、少なくとも一つの第3の構成部をさらに含み、

前記領域と前記さらなる領域は、(i) 少なくとも部分的に重なる、又は、(ii) 近傍に位置する、の少なくとも一つであり、

前記少なくとも一つの合焦用の第2の構成部は、前記データ又は前記さらなるデータの

少なくとも一つに基づいて前記少なくとも一つの第1の構成部に関連付けられた前記焦点距離又は前記焦点位置の少なくとも一つを制御するように構成されている、請求項1記載の装置。

【請求項3】

前記分散用の構成部及び前記合焦用の構成部は、バルーンの中に設けられている、請求項1記載の装置。

【請求項4】

前記少なくとも一つの第1の構成部と、前記少なくとも一つの合焦用の第2の構成部と、前記少なくとも一つの第3の構成部とは、バルーンの中に設けられ、

前記データ又は前記さらなるデータの少なくとも一つは、バルーンの表面からの反射によって得られる制御信号を備える、請求項2記載の装置。 10

【請求項5】

解剖学的組織の少なくとも一部を撮像する装置であって、

少なくとも一つの第1の電磁放射を前記少なくとも一部に供給して、前記少なくとも一部の表面の面に対して0度より大きく、90度より小さい角度でサンプルの面を形成するように構成された、分散用の構成部を含む少なくとも一つの構成部と、

光学構成であって、前記少なくとも一つの第1の電磁放射に関連付けられた前記サンプルの面から少なくとも一つの第2の電磁放射を受けて、前記少なくとも一つの第2の電磁放射の関数として情報を生成するように構成された、少なくとも一つの第2構成部と、

前記情報に基づいて制御信号を生成し、前記少なくとも一つの第1の電磁放射の焦点面の場所をさらに制御する、少なくとも一つのコンピュータ第3構成部と、を備え、 20

前記分散用の構成部を含む少なくとも一つの構成部と、前記少なくとも一つの第2構成部と、前記少なくとも一つのコンピュータ第3構成部とは、バルーンの中に設けられ、

制御信号は、バルーンの表面からの反射によって得られる制御信号を含む、装置。

【請求項6】

前記少なくとも一つのコンピュータ第3構成部は、前記少なくとも一つの第1の電磁放射の少なくとも一部を用いて、前記サンプルの表面の場所に基づいて前記制御信号を生成するように構成されている、請求項5記載の装置。

【請求項7】

前記少なくとも一つの第2構成部は、前記少なくとも一つの第2の電磁放射を少なくとも一つの第1の信号と少なくとも一つの第2の信号に分離する、請求項5記載の装置。 30

【請求項8】

前記少なくとも一つのコンピュータ第3構成部は、前記少なくとも一つの第1の信号に基づいて、前記制御信号を生成し、

前記少なくとも一つの第2の信号の関数として、前記サンプルに関連付けられた少なくとも一つの画像を生成するようにさらに構成されている、請求項7記載の装置。

【請求項9】

前記情報の関数として、前記少なくとも一部の少なくとも一つの三次元画像を生成するように構成された少なくとも一つの第4構成部をさらに備える、請求項5記載の装置。

【請求項10】

解剖学的組織の少なくとも一部を撮像する装置であって、

少なくとも一つの第1の電磁放射を前記少なくとも一部に供給して、前記少なくとも一部の表面の面に対して0度より大きく、90度より小さい角度でサンプルの面を形成するように構成された、分散用の構成部を含む少なくとも一つの構成部と、

光学構成であって、前記少なくとも一つの第1の電磁放射に関連付けられた前記サンプルの面から少なくとも一つの第2の電磁放射を受けて、前記少なくとも一つの第2の電磁放射の関数として情報を生成するように構成された、少なくとも一つの第2構成部と、

前記情報の関数として前記少なくとも一部の少なくとも一つの3次元画像を生成するように構成された、少なくとも一つのコンピュータ第3構成部と、を備え、

前記装置は、前記情報に基づいて制御信号を生成し、前記少なくとも一つの第1の電磁

10

20

30

40

50

放射の焦点面の場所をさらに制御する、少なくとも一つの第4構成部をさらに備え、
前記分散用の構成部を含む少なくとも一つの構成部と、前記少なくとも一つの第2構成
部と、前記少なくとも一つの第4構成部と、は、バルーンの中に設けられ、
制御信号は、バルーンの表面からの反射によって得られる制御信号を備える、装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願のクロスリファレンス]

本出願は、2009年1月20日出願の米国特許出願第61/145914号、及び2009年6月4日出願の米国特許出願第61/184180号の優先権を主張する。これらの出願に開示された内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

本発明は、顕微鏡画像情報によって誘導される内視鏡生検システムの代表的な実施形態、及びその関連する方法に関するもの。

【背景技術】

【0003】

多くの上皮性前癌及び初期癌状態診断の標準療法に、直接的、又は内視鏡／腹腔鏡を介して患者を目視検査することにより異常組織を特定する手法がある。上述の部位から生体組織を採取し、処理し、切除し、ヘマトキシリン・エオジン（H&E）によって染色し、病理学者による顕微鏡観察を行うことができる。病理学者は分解能を徐々に上げながらこのスライドを観察し、その構造及び細胞パターンを既知の様々な病態に対応するパターンと比較して、診断を行うことができる。

20

【0004】

しかしながら、化生、異形成、初期癌は、目視により特定することはできない場合が多い。このようケースでは、とりわけ、結腸、食道、前立腺及び膀胱ではごく普通に行われている、無作為な部位から生体組織を採取すること（生検）が唯一の選択肢の場合がある。疾病が集中している場合、又は、疑わしい領域により広範囲にわたって不均一に分散している場合、無作為な生検手法は、干し草の山の中で1本の針を探すことと同程度に乏しい診断率となってしまい、患者管理も不確かとなる可能性がある。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

無作為な生検は、潜在的に関連し得る組織の0.1%未満の評価を容易にするのみなので、これらの手法は通常、重大なサンプリングの誤差及び診断の不確かさを生じる可能性を孕んでいる。この課題は手術用腫瘍境界の描写などの他のタスクにも影響を与えるものであり、結果として、過剰な再切除、又は時間を消耗する凍結切片分析を全て行う原因となる。このため、目視検査に先立って、最も深刻な疾患が存在し得る部位に医師を導くことができる、生検を誘導する装置及び方法を提供する必要がある。

【0006】

40

バレット食道とは、扁平上皮が腸上皮に変化する、特殊腸上皮化生（SIM）と呼ばれる冠状の食道の状態である。重度又は長期の胃食道逆流症（GERD）によって起こると考えられているBEは、異形成進行を伴い、食道腺癌となる可能性がある。バレット食道の現在の管理として、初期段階の異形成又は腺癌を特定するための、4象限（4-quadrant）無作為生検による上部内視鏡検査からなる定期的な内視鏡検査を含むことができる。この方法は、生検によって抽出された組織の低小領域（low fractionnal area）とSIM／異形成とを特定する内視鏡医の能力の乏しさにより妥協が生じるため、感度が低いことが問題であった。

【0007】

過去において、生体医学の光学系の分野で、生体組織診断を改善するための撮像方法が

50

開発された。この撮像方法は、一般的に、巨視的技術又は顕微鏡技術として分類することができる。

【 0 0 0 8 】

巨視的、例えば、広視野撮像法は、自己蛍光、蛍光寿命撮像、A L A 蛍光、反射及び吸収分光撮像、狭帯域撮像、及び、色素内視鏡検査を含む。これらの巨視的な方法を用いて、組織の広い領域を迅速に評価することができる。これらの多くの技術が妥協を伴うものである一方で、提供される情報は、診断医学で従来使われるものと大きく異なることがしばしばあった。

【 0 0 0 9 】

顕微鏡撮像法では、「光学的生検」とも呼ばれ、医師及び病理学者により親しまれた分解能スケールで組織を可視化することができる、もう一つのアプローチである。過去、生体病理組織診断に必要な構造及び細胞形態を可視化するために開発された低侵襲顕微内視鏡観察技術が、極めて小さい画角を容易にするが、プローブは通常、手作業で操作されて離散的な部位から画像を取得する（「ポイントサンプリング」）。この結果、かかる技術は、切除生検とほぼ同様に、サンプリングの限界の課題があり、誘導生検にはそれほど適していない可能性がある。

【 0 0 1 0 】

かかる顕微鏡撮像技術の一つとして、反射率共焦点顕微鏡（R C M）が、 $\sim 1 \mu\text{m}$ の分解能で細胞構造の撮像を行い、組織と接触することなく微細構造を測定することができ、未承認の外因性造影剤の投与を不要することができる。患者の非侵襲顕微鏡法に好適であると考えられる。

【 0 0 1 1 】

R C Mは、組織からの多数重なった分散光を拒絶、又は無視し、密接に集光されたビームから反射された光の共焦点選択を採用することにより、構造的情報を含むわずかに後方散乱した光子を検出することができる。最も一般的には、R C Mは、組織表面に対して平行な面で集光されたビームを迅速にスキャンすることによって実施することができるので、組織の横断画像又は正面画像を得ることができる。R C Mの開口数（N A）が大きいと、極めて大きな空間分解能を得ることができます。光が不均一な組織を介して伝播することに起因する収差に敏感であるため、R C Mによる高分解能撮像は、通常、100~200 μm の深さに制限することができる。これは、管腔表面近傍に顕在化する大部分の上皮性障害には十分である。

【 0 0 1 2 】

R C Mは皮膚では実証されてきたが、内視鏡共焦点顕微鏡システムの開発は、走査顕微鏡の小型化に関連する技術的課題のために長い時間を要した。かかる技術的課題の一つは、径が小さく、柔軟性のあるプローブの遠位端で集光されたビームを迅速にラスタスキャンする機構を提供することである。この問題に対処するために、遠位端MEMS（micro electro mechanical system）ビーム走査デバイスの使用、単一モードファイバ束の近位走査を含む、様々なアプローチが試みられた。

【 0 0 1 3 】

もう一つの課題として、光学切片化のために用いる高開口数対物レンズの小型化をあげることができる。可能な解決法として、GRNレンズ（gradient-index lens）システム、二軸式対物レンズ（dual-axis objectives）又は、小型化対物レンズの特注設計を採用することが記載されている。第1に、これらの技術を患者に実演することは、始められつつあり、頸部上皮の形態の詳細な画像が小型の対物レンズに結合された光ファイバ束を用いて生体内（in vivo）で取得されており、結腸直腸及び食道の病変の蛍光画像が市販の装置を用いて示された。

【 0 0 1 4 】

内視鏡R C Mを患者の内部で実演しても、この技術は、現在のところ、生検誘導のために最適化されてはいないようである。一つの理由は、この技術が、離散的な場所のみの顕微鏡画像を提供する、いわゆる上述の「ポイントサンプリング」アプローチの問題である

10

20

30

40

50

と考えられる。切除生検のものよりも小さい、極めて制限された画角（例えば、200～500 μm）を有するので、ポイントサンプリングはRCMに固有である。結果として、内視鏡RCMは、切除生検と同様のサンプリング誤差と診断率の制限を有する可能性がある。

【0015】

生検誘導のために内視鏡RCMを使用する場合、撮像パラダイムは、ポイントサンプリングから離れて、関心組織の内部のあらゆる可能性のある場所をサンプリングする、極めて大きな画角を有する顕微鏡にシフトすることができる。「CVM (Comprehensive Volumetric Microscopy)」と呼ぶことが出来る、このパラダイムの出力は、組織全体又は管腔表面の3次元顕微鏡画像を含むことができる。 10

【0016】

CVMでは、最新技術の撮像速度は、顕微鏡情報のバンド幅が極めて大きく、実際の処置時間内（例えば、20分未満）にかかるデータを取得するという制限から、少なくともビデオレートを1桁上回る程度に増加する必要がある。さらに、カテーテル／内視鏡技術を、これらの大きな組織の表面領域にわたって迅速に顕微鏡を、高い精度で自動的にスキヤンするように開発することができる。

【0017】

最近では、光周波数領域撮像（OFDI）と呼ばれる、光学的コヒーレンストモグラフィ（OCT）の第2世代の形式と、高速ヘリカルスキャンカテーテル、CVMを実施した。この研究は、数分で食道下部全体の3次元顕微鏡画像を取得すること、5秒未満で患者の長い区間の冠状動脈の3次元顕微鏡画像を取得することを容易にした（Suter M J. et al., “Comprehensive microscopy of the esophagus in human patients with optical frequency domain imaging”, Gastrointestinal endoscopy, 2008, Vol. 68 (4), pp. 745-53; and Tearney G. J. et al., “Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging: First-in-human experience”, Journal of the American College of Cardiology, Imaging, 2008, pp. 1:752-61を参照）。 20

【0018】

OFDIは、特定の臨床用途に大きな可能性を示しているが、その～10 μmの分解能は、構造と細胞の両方のレベルで組織形態の知識が必要となり得る異形成及び初期癌の診断には、必ずしも十分ではないかも知れない。このため、内視鏡プローブを介して高分解能の総合体積画像を迅速に取得することができる、新たな代表的な変形型RCMを提供する必要がある。

【0019】

一つのアプローチは、スペクトル符号化顕微鏡（「SEC M」）技術を用いることである。SEC Mの高速撮像レートとその光ファイバ設計は、内視鏡プローブを介した総合体積RCMを可能とすることができます。食道下部（長さ略50 cm、径略2.5 cm）の面積と同一の面積を、一つの深さの場所を、略1分間でスキャンすることができるSEC Mプローブについて説明した（例えば、Yelin D. et al., “Large area confocal microscopy”, Optics Letters, 2007; 32 (9): 1102-4）。 40

【0020】

スペクトル符号化共焦点顕微鏡法（「SEC M」）は、広帯域光源を用いて、光学的スペクトルの一次元空間情報を符号化する、単一光ファイバ共焦点顕微鏡撮像手法である（図1の例に例示）。図1に示すように、プローブの遠位端には、単一モード又はデュアル

クラッドファイバ 110 のコアからの出力が、コリメータレンズ 115 によってコリメートされて、透過回折型回折格子 120 を照明する。対物レンズ 130 は、回折された波長ごとに、検体の内部の離散した空間的場所 141、142 又は 143 に合焦し、線上のポイントごとに異なる波長又は色を有する、横方向の線焦点 150 を生成する。組織に反射して、レンズ 130 を通過して戻った光は、回折格子 120 によって再び合成され、ファイバ 110 によって集められる。ファイバ 110 の開口部は、焦点から外れた光を拒否する空間フィルタリング機構の働きをする。プローブの外部（システムコンソール内）では、戻った光のスペクトルが計測され、サンプル内部の横方向の変位の関数として共焦点反射率に変換される。画像のこの線を空間復号することは、極めて高速に、例えば、略 70 kHz のレートで実行することができる。これは、ビデオレート共焦点顕微鏡システムの略 10 倍、いくつかの内視鏡 RCM システムに対しては略 100 倍までの速度に相当し得る。画像の他の横方向の軸は、多様な内視鏡プローブで通常に採用することができる、比較的低速で直接的な機械的動作によって得ることができる。SEM によって取得した画像は、異形成及び癌の診断に関する、細胞内レベルの微細構造を撮像するその性能を実証する（図 2 参照）。図 2A 及び 2B に、十二指腸旋毛と細胞核の詳細な構造を示す、腸壁を圧縮した後の、生体外で取得した豚の十二指腸の代表的な SEM 画像を示す。撮像深度は、図 2A 及び 2B でそれぞれ 50 μm 及び 100 μm である。

【0021】

以上から、上述の課題、及び / 又は、問題の少なくともいくつかを解決することが必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

【0022】

上述の課題、及び / 問題の少なくともいくつかは、本発明に係る代表的な実施形態の装置、システム、及び方法によって対処することができる。

【0023】

本発明の代表的な実施形態は、所望の組織の深さに焦点を自動的に維持して、サンプルを横断してスペクトル符号化ラインをスキャニングする、機構及び方法を提供する。この代表的な進歩した技術によって、患者の動きを補償し、複数の深さの場所で撮像を行うことが可能になる。さらに、一代表的な実施形態では、人体の使用に好適なように、これらの技術を内視鏡プローブに組み込むことによって、患者に広域共焦点顕微鏡法を実行することができる。

30

【0024】

本発明の他の代表的な実施形態によると、装置を提供することができる。かかる装置は、サンプルの少なくとも一つの領域から受けた信号に関連付けられたデータを提供するよう構成された、少なくとも一つの分散用の第 1 の構成部を備えることができる。代表的な装置は、前記データに基づいて前記第 1 の構成部に関連付けられた焦点距離及び / 又は焦点位置を制御するように構成された、少なくとも一つの合焦用の第 2 の構成部も含むことができる。代表的な変形態様によると、前記少なくとも一つのサンプルの少なくとも一つのさらなる領域から受けたさらなる信号に関連付けられたさらなるデータを提供するよう構成された、少なくとも一つの第 3 の構成部をさらに含むことができる。前記領域と前記さらなる領域は、少なくとも部分的に重なる、及び / 又は、近傍に位置するようにしてもよい。前記合焦用の第 2 の構成部は、前記データ、及び / 又は、前記さらなるデータに基づいて前記第 1 の構成部に関連付けられた前記焦点距離、及び / 又は、前記焦点位置を制御するように構成することができる。前記合焦用の第 2 の構成部は、前記データ、及び / 又は、前記さらなるデータに基づいて前記第 1 の構成部に関連付けられた前記焦点距離、及び / 又は、前記焦点位置を制御するように構成することができる。前記合焦用の第 2 の構成部は、前記データ、及び / 又は、前記さらなるデータに基づいて前記第 1 の構成部に関連付けられた前記焦点距離、及び / 又は、前記焦点位置を制御するように構成することができる。前記分散用の構成部及び前記合焦用の構成部は、バルーンの中に設けることができる。

40

50

【 0 0 2 5 】

本発明のさらなる代表的な実施形態によると、解剖学的組織の少なくとも一部を撮像する装置、方法、及びシステムも提供される。例えば、分散用の構成部を用いて、少なくとも一つの第1の電磁放射を前記少なくとも一部に供給して、前記一部の表面の面に対して0度より大きく、90度より小さい角度でサンプル面を形成することができる。さらに、前記少なくとも一つの第1の電磁放射に関連付けられた前記サンプル面から少なくとも一つの第2の電磁放射を受けて、前記第2の電磁放射の関数として情報を生成することができる。前記情報に基づいて制御信号を生成し、前記第1の電磁放射の焦点面の場所をさらに制御する、あるいは、前記情報の関数として、前記少なくとも一部の少なくとも一つの三次元画像を生成することができる。

10

【 0 0 2 6 】

一代表的な変形形態によると、前記少なくとも一つの第1の電磁放射の少なくとも一部を用いて、前記サンプルの表面の場所に基づいて前記制御信号を生成することができる。前記第2の電磁放射を少なくとも一つの第1の信号と少なくとも一つの第2の信号に分離することもできる。さらに、制御信号は、前記第1の信号に基づいて生成することができ、前記少なくとも一つの第2の信号の関数として、前記サンプルに関連付けられた少なくとも一つの画像を生成することができる。

【 0 0 2 7 】

本発明のさらなる代表的な実施形態では、SEC Mプローブは、例えば、径が略2.5cmのセンタリングバルーンと、高速交換ガイドワイヤ具と、を有する、径が略1.0cmの透明なチューブに組み込むことができる。チューブを通って巻ケーブルを介してSEC M光学系に接続したプルバックモータと回転接合部を用いることによって、ヘリカルスキャンを行うことができる。対物レンズがサンプルの表面に対して角度をもっている代表的な構成部を使用することができる。この角度を有した構成部を使用して、対物レンズの焦点面を制御するフィードバック信号を生成し、単一のヘリカルスキャンによって三次元画像情報を提供することができる。SEC M光学系の横方向分解能は、例えば、公称で略1.6μmであり、自動合焦機構は、例えば、略±500μmの範囲にわたって機能することができる。中心波長725nmで動作し、略70×10⁶の画素/秒で画素データを取得できるように構成されたSEC M撮像システムは、携帯可能な構成部、例えば、カードに収納することができる。

20

【 0 0 2 8 】

代表的なシステム及びプローブは、略10分間の間に略10個の異なる合焦位置で、人間の食道下部（径が略2.5cm、長さ略5.0）全体を総合的に撮像できるように構成されている。代表的なソフトウェアを設けて、好適な画像データの取得、表示、及び生検用のマーキングする場所の選択のために（プロセッサ又はその他の演算構成部によって実行される）コンピュータがアクセス可能な有形の媒体に保存することができる。

30

【 0 0 2 9 】

本発明のその他の代表的な実施形態では、本発明に係るレーザーマーキング装置、方法、及びシステムを提供することができる。略400mW、1450nmのレーザーをシステムに組み込み、内視鏡プローブと結合して、内視鏡医が後で生検を行えるように、組織の選択された結像位置に目で見ることができる、微細な表面的なマーキングを生成することができる。例えば、SEC M又はOCTによって特定されたターゲットとするサイトに、内視鏡医がこれらの場所を見て生検を行うようにマーキングをすることができる。この代表的なタスクを実行するために、代表的な実施形態のレーザーマーキング装置、方法、及びシステムを提供することができる。代表的なレーザーマーキング技術は、本発明に係る代表的な実施形態の装置、システム、及びデバイスに組み込むことができる。

40

【 0 0 3 0 】

生物組織上又は生物組織内の位置を決定するための、本発明に係る一代表的な実施形態による装置、方法、及びシステムを提供することができる。例えば、かかる代表的な実施

50

形態を用いると、光学的撮像技術を用いて取得した生物組織の少なくとも一部の少なくとも一つの画像に関連付けられた情報を（1以上の構成部を用いて）受けることができる。さらに、前記情報に基づいて、少なくとも一つの電磁放射を用いて、前記少なくとも一部の少なくとも一つの場所の上又は内部に視覚的变化をもらすことができる。

【0031】

例えば、画像は、前記少なくとも一部の体積画像を含むことができる。前記体積画像は、略10mmから100mmの間の径を有する、及び／又は、最大で略1mの拡張部（extension）を有する、円筒状の画像であってもよい。（例えば、特定の構成部を用いて）前記視覚的变化に関連付けられたデータを受け、前記データに基づいて、前記少なくとも一部の可視化を誘導することもできる。さらに、前記少なくとも一部を切除することによって、前記視覚的变化をもたらすことができる。前記切除は、前記少なくとも一部を前記少なくとも一つの電磁放射によって照射することによって実行できる。10

【0032】

本発明の一代表的な実施形態では、構成部をプローブの内部に配置し、前記構成部によつて制御されて、前記少なくとも一部の上又は内部に前記視覚的变化をもたらす、切除構成部を前記プローブの内部に設けることができる。前記情報を、少なくとも一つの導波構成部を介して取得することもでき、前記切除構成部は、前記少なくとも一つの電磁放射を前記少なくとも一つの導波構成部を介して提供して、前記視覚的变化をもたらすことができる。さらに、前記光学的撮像技術は、共焦点顕微鏡技術を含むことができ、前記共焦点顕微鏡技術は、スペクトル符号化共焦点顕微鏡法技術であつてもよい。さらに、前記光学的撮像技術は、光学的コヒーレンストモグラフィーを含むことができる。20

【0033】

これらの進歩した技術によって、内視鏡用途のために患者に使用することができる性能仕様を実現することができる。本書の代表的な実施形態を内視鏡に組み込み、ターゲットとされる生検検査技術を、例えば、臨床研究及びその他のシナリオで利用することができる。

【0034】

本書で説明する本発明に係る代表的な実施形態のシステム及びプローブは、上部内視鏡検査を行う患者に使用することができる。代表的な実施形態の用途は、多様な上皮性癌、及び、腫瘍境界検出などのその他の臨床用途であつてもよい。一代表的な用途は、これらの代表的な実施形態が大きな影響を及ぼし得る可能性のある、バレット食道（BE）であつてもよい。代表的な総合SECIMは、顕微鏡のスケールで食道下部全体をサンプリングすることができるので、代表的なSECIM誘導式生検は、異形成及び初期腺癌の検出の感度を大幅に向かうことができる。30

【0035】

本発明の代表的な実施形態によると、バレット食道のための患者のスクリーニング及び、サーベイランス内視鏡検査の診断能力を向上することができる。これらの利点は、食道腺癌に関連する死亡率を低下することができる。

【0036】

本発明の代表的な実施形態に係る画像誘導生検は、安全であり、十分に許容可能であり、今まで実現できなかつた、食道の上皮表面の広範囲にわたる細胞内情報及び構造的情報を検出し、効果的に内視鏡生検のターゲットを特定する方法を提供することが期待されている。臨床医にBE患者の管理を向上する有力なツールを提供できるので、これらの本発明の代表的な実施形態の影響は大きいと考えられる。本発明の目的は広義には、食道腺癌の死亡率を低下することにある。代表的なSECIMシステム及びプローブは、異形成及びその他の内臓器官系の癌のスクリーニングに適用可能な新しい診断プラットフォームを意味する。本発明の代表的な実施形態は長期的には、疾病の進行が初期の段階で用いられる、RF切除、光線力学療法、又は、内視鏡粘膜切除法など、より侵襲の少ない外科技術科手術を可能とするので、治療にも影響を与える。

【0037】

50

本発明の代表的な実施形態によると、バレット食道のための患者のスクリーニング及び、サーベイランス内視鏡検査の診断能力を向上することができる。これらの利点により、食道腺癌に関連する死亡率を低下することができる。

【0038】

総合S E C Mを利用して生検を誘導するためには、さらなる代表的な手順、及び／又は、ステップを行うことができる。最初に、手順Aで画像を解釈する。生検サンプルのS E C M画像と対応する組織構造との比較を実行することによって、S E C M診断の代表的な基準を類型化することができる。疾病診断のための形態学的手法と互換性のある情報を取得する本発明に係る他の代表的な実施形態のシステム、デバイス、及び方法を提供することができる。この代表的な実施形態の利点として、近い将来に臨床で利用可能となり得ること、臨床病理学に関連する既存の大規模なデータベースを積極的に活用していく可能性があることを含むことができる。さらに、将来、分子撮像がこのパラダイムを変化させる影響を与える。

10

【0039】

本発明の代表的な実施形態のこれら又はその他の目的、特徴及び利点については、添付の特許請求の範囲とともに、本発明の代表的な実施形態の詳細な説明を読むことによって明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】スペクトル符号化共焦点顕微鏡法（S E C M）技術を使用した代表的な構成部の概略図である。

20

【図2A】図1に示した代表的な構造部を用いて腸壁を圧縮した後の、生体外で得た豚の十二指腸のS E C M画像であって、略50μmの撮像深度で十二指腸絨毛の構造及び細胞核の細部を示す図である。

【図2B】図1に示した代表的な構造部を用いて腸壁を圧縮した後の、生体外で得た豚の十二指腸のS E C M画像であって、略100μmの撮像深度で十二指腸絨毛の構造及び細胞核の細部を示す図である。

【図3】本発明の代表的な実施形態に係るプローブ／代表的なS E C M構成部の概略図と挿入写真である。

【図4】図3のプローブ／代表的な実施形態の構成部を用いた、組織への代表的なスペクトル符号化照明の概略図である。

30

【図5A】本発明に係る代表的な実施形態の構成部によって焦点合わせをするために用いることができる代表的なS E C M画像である。

【図5B】図5Aに示す代表的なS E C M画像と関連付けられた強度と画素座標の代表的なグラフである。

【図6A】適応合焦を用いない場合の、代表的なS E C M卓上プローブによって得られたレンズペーパファントムの代表的な画像の円筒状描写である。

【図6B】図6Aに示す代表的な画像の拡大図である。

【図6C】適応合焦を用いた場合の、代表的なS E C M卓上プローブによって得られたレンズペーパファントムの代表的な画像の円筒状描写である。

40

【図6D】図6Cに示す代表的な画像の拡大図である。

【図6E】撮像深度が56μmにわたるサンプルの領域におけるレンズペーパファントムのS E C M画像の代表的なスタックを表す図である。

【図7】胃食道接合部、扁平上皮、胃噴門を示す人間の食道の生検サンプルの代表的なS E C M画像である。

【図8A】好酸球性食道炎が推定される患者からの上皮内好酸球を示す食道扁平上皮の代表的なS E C M画像である。

【図8B】0.6%酢酸に続いて撮像された好酸球性食道炎が推定される患者からの胃基底部型（g a s t r i c b o d y f u n d i c t y p e）粘膜の代表的なS E C M画像である。

50

【図8C】0.6%酢酸に続いて撮像された患者からの囊胞壁を覆う円柱上皮を有する胃低腺ポリープの代表的なS E C M画像である。

【図9A】0.6%酢酸を適用した後に取得された、本発明に係る代表的な実施形態のシステム、及び方法を用いて得られた特殊腸上皮化生の代表的なS E C M画像である。

【図9B】図9Aの画像の杯細胞を示す拡大図である。

【図9C】本発明に係る代表的な実施形態のシステム、及び方法を用いて得られた悪性異形成の代表的なS E C M画像である。

【図9D】構造び核異型を示す本発明の代表的な実施形態に係る代表的なS E C M画像である。

【図10】本発明の代表的な実施形態の方法に係るレーザーマーキングを有する総合顕微鏡誘導式生検プラットフォームの代表的な画像フロー図である。 10

【図11】本発明の代表的な実施形態に係るS E C M誘導式生検工程の代表的なフロー図である。

【図12】本発明の代表的な実施形態に係る代表的なS E C M構成部／プローブの側面概略図である。

【図13】本発明に係る代表的な実施形態のシステムの代表的な回転接合部の概略図である。

【図14】本発明に係る代表的な実施形態の代表的なS E C Mシステムの概略図である。

【図15】本発明に係る自動合焦フィードバック信号を生成する代表的な実施形態の光電子装置の概略図である。 20

【発明を実施するための形態】

【0041】

特に断りのない限り、図面における同様の参照番号と符号は、図示の実施形態における同様の特徴部及び構成要素、部品、又は部分を示す。本発明の詳細を図面を参照して図示の実施形態に関連して説明する。添付の特許請求に範囲に記載される本発明の範囲と趣旨を逸脱しない限りにおいて、ここ説明する代表的な実施形態に対して、いかなる変更及び修正を加えることも可能である。

【0042】

本発明に係る代表的な実施形態のシステム、工程及び構成部は、これに限定されないが、(a) S E C M内視鏡プローブ、(b) S E C M画像を観察した病理組織学的特徴に基づく診断、及び／又は、(c) 画像誘導レーザーマーキングシステムなどを含む。以下、本発明に係る臨床適応可能なS E C M誘導生検システム／プローブの代表的な実施形態とともに、これらの3つの代表的な実施形態について詳細に説明する。 30

【0043】

管腔表面を広く総合的に内視鏡S E C M画像化することを容易にする、特定の構成部／プローブ部品を含む本発明の代表的な実施形態が提供される。図3の代表的な実施形態に示すように、広帯域光源310（例えば、スペクトルバンド幅=略30nm、中心波長=略877nm）からの光を50/50光ファイバビームスプリッタ320に結合することができる。ビームスプリッタのファイバ出力ポート110からの光は、コリメータレンズ115（例えば、f=略20mm）によってコリメートし、ホログラフィック透過回折格子120（例えば、略17001ines/mm）によって、例えば、~350の分解能点に分散することができる。この分散光は、対物レンズ130（例えば、非球面レンズf=略4.5mm、有効NA=略0.53）によって薄壁バルーン328（例えば、径=略20mm、厚さ=略50μm）を介してサンプル330に合焦することができる。対物レンズ130に角度をつけて、合焦スポットの軸方向位置を、例えば、撮像バンド幅にわたって略50μm変化させることができる。モータ326と並進ステージ327によって、プローブハウジング320を回転させ、並進させることによって、ヘリカルスキャンを行うことができる。代表的な実施形態のS E C Mプローブの写真を図3の挿入写真として示す。代表的なプローブのサイズは、略10mm(W)×39mm(L)×13mm(H)とすることができる。反射光は、ビームスプリッタに戻して結合し、コリメータレンズ3 40

41 ($f = 44\text{ mm}$)、回折格子342(略 18001 lines/mm)、合焦レンズ343($f = 200\text{ mm}$)、及び、線走査カメラ344(例えば、B a s l e r S p r i n t、画素サイズ=略 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、2048画素)を含む分光計に導くことができる。分光計の代表的なスペクトル分解能は、略 0.04 nm とすることができます。

【0044】

深さ分解光学切片を生成するため、デジタル化されたスペクトル符号化ラインの各々を、例えば、8個のセグメントに分割することができる。セグメントの各々は、異なる深さレベルで取得された画像情報に対応する。同一の深さレベルからの代表的な画像セグメントと一緒に接合して、深さ毎の大面積光学切片を生成することができる。高NA(開口数)対物レンズ130の焦点をサンプル330の内部に保つため、対物レンズ130も合焦機構325によって軸方向に沿ってスキャンすることができる。合焦機構325は、小型のリニアガイドと圧電トランスデューサ(P Z T)アクチュエータとを含むことができる。10

【0045】

図4は、バルーン328を介した対物レンズ130からサンプル330への照明ビームの概略図である。対物レンズ130に角度をつけてるので、波長毎にサンプル330の深さを変えて撮像することができる。バルーン領域328を線走査で撮像するスペクトルバンド450を用いて画角のバルーン表面を特定し、これを用いて、例えば、合焦機構325を制御するためのフィードバック信号を生成することができる。例えば、スペクトルバンド450とともに、残りのスペクトルバンド440を用いて、サンプル330の線画像を生成することができる。図5Aは、図3及び4に示す本発明に係る代表的な実施形態のS E C M構成部/プローブによって生成することができる代表的な画像を示す。例えば、バルーン328を可視化する部分は、サンプル330の部分のものよりも高い信号レベルを有する。線530に沿った線プロファイルは、バルーンの場所でより高い強度ピーク540を示す(図5Bに示す)。このピークの場所を基準点として用いて、合焦機構(例えば、処理デバイス又は計算デバイスを用いる)を制御することができる。20

【0046】

代表的な実験結果

1951 U S A F分解能チャートのバーから、エッジ応答関数を撮像して撮像した本発明に係る代表的な実施形態のS E C M構成部/プローブの横方向分解能は、スペクトル画角のエッジ中央からそれぞれ、 $1.25 \pm 0.13\text{ }\mu\text{m}$ から $1.45 \pm 0.33\text{ }\mu\text{m}$ の範囲であった。焦点を介してミラーをzスキャンすることによって得られた代表的な実施形態のS E C M構成部/プローブの軸方向分解能は、スペクトルF O Vのエッジ及び中央においてそれぞれ、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 及び $4.4\text{ }\mu\text{m}$ と測定された。代表的な実施形態のS E C M構成部/プローブの適応合焦機構は、略 $250\text{ }\mu\text{m}$ の変位振幅で1Hzのレートの移動ミラーの正弦波の動きを正確に追尾した。代表的な実施形態の構成部/プローブで使用するソフトウェア及びプローブヘッドの代表的な機械設計は若干、適応合焦機構の速度と範囲に限定された。独立した光電子装置を使用してフィードバック信号を生成することができ、プローブハウジングを修正することができるので、フィードバックループの応答速度と合焦範囲をそれぞれ増加することができる。30

【0047】

図6A～6Eに、適応合焦を用いない場合(図6A及び6B)と適応合焦を用いた場合(図6C及び6D)の、例えば、2.0cmのファントム(phantom)のほぼ完全なフルバック画像の代表的なS E C M画像及びデータを示す。代表的なファントムは、バルーン(径=略 20 mm)の外部表面に装着されたレンズペーパからなる。本発明に係る代表的な実施形態のS E C M構成部/プローブを、略 20 rpm の回転速度でスキャンした。主に制御信号を生成するために用いる手法の速度に制限されたが、20分間に円周方向に合計で略400回のスキャンを行えた。単一のスペクトル符号化ラインの長さは、 $400\text{ }\mu\text{m}$ であったので、縦方向のステップサイズは、8つの異なる深さレベルに $50\text{ }\mu\text{m}$ となった。低倍率では、折り目と空間を含む紙の巨視的構造を観察することができる。こ4050

のデータセットの領域をより高い倍率で示すと、個々の纖維と纖維の微細構造が明確に解像して示される（図6B及び6Dの挿入写真を参照）。

【0048】

自動合焦機構を使用すると、代表的な構成部／プローブが中央になくとも、焦点と情報に残されたデータセットの全体を、略 $50\text{ }\mu\text{m}$ の範囲内の全ての光学切片から得ることができる（生成された画像を図6C及び6Dに示す）。反対に、合焦機構がオフの場合、ファンтомの小さな部分にのみ焦点が合わされ、見ることができる（図6A及び6Bに示す）。サンプル領域の撮像深度の異なる代表的なS E C M画像のスタックを図6Eに示す。この代表的な画像スタックは、略 $56\text{ }\mu\text{m}$ の深さにわたり8つの異なる焦点面からなる3次元情報を提供する。特徴の変化は、白い点線で描いた円の領域を含む、異なる撮像面の画像の間で、特徴の変化がよくわかる。これらの代表的な結果は、管腔器官の代表的な総合的S E C Mの技術的な実施可能性を実演した。10

【0049】

代表的なS E C M技術により可視化された病理組織学的特徴

代表的な実施形態の内視鏡S E C Mプローブについて上述の光学的仕様を用いた代表的なS E C Mシステムは、例えば、人体生検サンプルの全体の撮像に利用することができる（例えば、Kang D. et al., "Comprehensive imaging of gastoesophageal biopsy samples by spectrally encoded confocal microscopy", Gastrointest Endosc. 2009を参照）。この代表的なS E C Mシステムは、波長掃引源（例えば、中心波長=1320nm、バンド幅70nm、反復レート=5kHz）及び0.7NA対物レンズを使用することができる。単一モード照明及び多モード検出撮像構成を使用して、レーザースペックルノイズを削減することができる。上述の代表的な構成部／プローブに採用可能な方法でもある。かかる代表的なS E C Mシステムの分解能は、例えば、それぞれ横方向及び軸方向に沿って、 $2.3\text{ }\mu\text{m}$ 及び $9.7\text{ }\mu\text{m}$ とすることができます。図7に、通常の胃食道接合部の構造的形態を明示する、代表的な生検研究から得られた第1のデータセットの一つの代表的な画像を示す。20

【0050】

好酸球性胃底部型粘膜及び胃低腺ポリープの分散した扁平上皮粘膜を含む、他の食道組織の種類の代表的なS E C M画像も得ることができる（図8A、8B、及び8C参照）。バレット食道の画像（図9A及び9Bを参照）は胃噴門（図7に示す）及び高度異形成（図9Cに示す）から区別して見ることができる。例えば、核のコントラスト（nuclear contrast）を強調するため0.6%の酢酸（食用酢）を、例えば、生検サンプルの大部分に適用することができる。さらなるS E C M撮像のより大きなセットの生検サンプルに対する臨床研究によって、S E C M撮像の診断基準が提供され、その精度の評価を行うことが可能となっている。診断基準は、画像読取装置又は臨床医が病巣領域を自動的又は手動で識別して特定するための、S E C M誘導生検で使用できる。30

【0051】

生検誘導のための代表的なレーザーマーキング

生検を誘導するための顕微内視鏡観察技術を用いて、撮像システムによって特定された異形成及び初期癌の領域をマーキングして、従来の内視鏡検査により可視化できるようにすることができる。40

【0052】

図10に、本願発明に係る表在食道粘膜のレーザーマーキングを用いる、代表的な実施形態の画像誘導生検の方法の画像経過の図を示す。目標とする生検のレーザーマーキングの実施可能性を示すため、本代表的な技術を、O F D I撮像モダリティを用いたバルーンカテーテルにより豚の生体内（n=4）で試験した。1頭毎に、バルーンカテーテルと光学的内部撮像プローブを食道内部に配置させた。400mW、1450nmのレーザを用いて、食道を光ファイバープローブを介して、略 $30\text{ }\mu\text{m}$ の径のスポットに焦点を合わせ、マーキングした。豚の食道に合計で68個のランダムな場所に8秒（8-second）50

) ターゲット 1021 が生成された。食道の末端部 5.0 cm の総合顕微鏡データセットを取得し(1010)、使用してターゲット 1021 を特定した(1020)。顕微内視鏡観察画像でターゲットを特定した後、より小さな 2 秒(2-second)レーザーマーキング 1041 を生検のガイドとして、ターゲットの他方の側に設ける(1030)(図 10 を参照)。レーザーマーキングの後、バルーンカテーテルを取り外し、食道を従来の内視鏡検査(1040)によって可視化した。食道の検査(1040)によって、ターゲット 1021 毎に取り囲む二つのマーキング 1041 が、ターゲットの略 97% を内視鏡検査により可視化されたことが明らかになった。マーキングの病理組織学的分析(1050)によって、8 秒及び 2 秒のマーキングが粘膜から粘膜下層の表面にわずかな軽傷をもたらしたが、2 日で治癒したことが示された。これらの一例の結果によって、レーザーマーキングが、顕微内視鏡観察により誘導される生検を簡易化する実施可能なアプローチであることが実証された。この実験には OFDI 撮像モダリティを用いることができるが、バルーンカテーテルを介して生検を誘導する SEC M を利用することができる。

【0053】

様々な内臓器官系に対して、無作為生検は、上皮性化生、異形成、初期癌の診断の標準的療法とすることができます。SEC M 誘導式生検は、このパラダイムを変え、これらの状態を定期的に観察している患者に対する治療効果を改善することができます。SEC M は、食道診断に関して、構造又は細胞内微細構造を識別可能にする。内視鏡プローブの SEC M 誘導式生検を実施する場合、ある代表的な技術的要素が好ましい。代表的な実施形態の臨床適応可能な SEC M システム及び内視鏡プローブを提供することができる。代表的なシステム / デバイスは、RCM データを食道下部全体にわたって複数の深さで取得することができ、医師が、続けて生検を行えるように、組織の中の疑わしい場所を識別して、マーキングすることを容易にすることができます。

【0054】

代表的な SEC M 誘導式生検

図 11 は、代表的な SEC M 誘導式生検を行うための、本発明に係る代表的な実施形態の手順を説明するフロー図である。例えば、センタリングバルーンプローブを、内視鏡によって既に配置された(ブロック 1110)ガイドワイヤを介して挿入することができる(ブロック 1120)。バルーンプローブが所定の位置に配置されると、ブロック 1130 でバルーンを膨張させ、ブロック 1140 でヘリカルスキヤンパターンを用いて総合 SEC M を実行することができる。ブロック 1150 において、内視鏡から、代表的な SEC M データセットを分析し、画像から生検ターゲットを選択することができる。続いて、ブロック 1160 において SEC M プローブを患者のそれらの場所に自動的に戻し、レーザーマーキングをターゲットの一方の側に行う。この代表的なレーザーマーキングの後、ブロック 1170 においてバルーンを収縮させて、取り外すことができる。ブロック 1180 において、内視鏡医は、マーキングされた部位からの生検を取得することができる。図 11 に示した代表的な手順では、SEC M を使用しているが、OCT を含む他の顕微鏡撮像技術を用いて生検を誘導してもよい。

【0055】

代表的な内視鏡プローブ

臨床用の代表的な SEC M 誘導式生検デバイスは、例えば、a) プローブ、b) プローブコンソールインターフェース、及び c) コンソール、3 つの要素を含むことができる。代表的な実施形態の SEC M 構造部 / プローブの代表的な概略図を図 12 に示す。代表的な SEC M 構造部 / プローブは、撮像光を送受信し、レーザーマーキングビームを透過することもできるダブルクラッドファイバ(DCF) 1211 を含むことができる。スペックルノイズを削減するため、DCF のコアを介してサンプルを照明し、コアと内部クラッディングの両方を介してサンプルから発光された光を受光することによって、撮像を行うことができる。ファイバは、回転し、1.0 cm 径の透明なシース 1232 の内部を並進することができる、巻きケーブル 1212 の内部に収納することができる。

【0056】

10

20

30

40

50

巻ケーブルをその近位端で回転し、並進させることによって、バルーン 328 の全範囲にわたって代表的なヘリカル撮像を行うことを容易にできる。撮像時、バルーン表面（図 4 及び 5 を参照）からの反射で得られた制御信号を用いて、合焦機構 325 への入力を生成し、その合焦位置を適応的に変更することができる。巻ケーブル 1212 及び DCF 1211 は、コリメータレンズ 115、回折格子 120、対物レンズ 130、合焦機構 325 を含むことができる、代表的な S E C M 構成部 / プローブのハウジング 320 に取り付けることができる。6.0 cm 長で 2.5 cm 径の透明なセンタリングバルーン 328 は、透明なシース 1232 に取り付けることができる。代表的な構成部 / プローブの遠位端は、ガイドワイヤー具 1231 で終端できる。

【0057】

10

代表的なプローブ光学系

特注の光学部品及び機械部品を開発することによって代表的な構成部 / プローブのサイズをさらに縮小することができる。硬質部の長さを最小化又は縮小するためには、コリメータレンズ 115 を、DCF 1211 とレンズ 115 の間の距離が短くなるように製造すればよい。回折格子 120（例えば、Holographix 社、Hudson, MA）を設けて、例えば、最大回折効率が 2 次では略 725 nm に、1 次では 1450 nm となるようにしてもよい。代表的な対物レンズ 130（例えば、NA = 0.4）を設けて（例えば、ZEMAX 社製、Bellevue, WA）、製造し（例えば、Optimax Systems Inc., Ontario）、組織の光学切片の深さ範囲略 100 μm を通して回折限界性能とすることができます。対物レンズ 130 は、725 nm と 1450 nm において無彩色であり、透明なカテーテルのシース 1232 により誘発される非点収差を補償するため円筒状の表面を有することができる。

20

【0058】

代表的な巻きケーブル

代表的な多層巻き駆動シャフトを使用して、他の撮像モダリティのために患者の内部の遠位端光学系をスキャンすることができる。特注の巻きケーブル 1212 を製造して（例えば、Asahi Intec, USA）、カテーテルを介した動き変換精度及び再現性を試験することができる。

【0059】

30

代表的なバルーン - センタリングカテーテル

透明なポリカーボネイトシース 1232（例えば、径 = 略 10 mm）と透明なプラスチックバルーン 328（例えば、Advanced Polymers, Salem, NH、膨張径 = 略 25 mm）を使用する代表的なバルーン - センタリングカテーテルを、プローブ光学系及び巻ケーブル（例えば、Device company; Innovative Medical Design, Tyngsboro, MA）を収納するように設けることができる。代表的なカテーテルは、透明度、柔軟性、追尾性能を試験して、食道内の撮像に適切であることを確認することができる。

【0060】

40

代表的なプローブ - コンソールインターフェース

コンソール / プローブからの光を結合し、代表的な S E C M 構成部 / プローブを透明なシースの内部で回転させる代表的な回転接合部（図 13 の代表的な実施形態の構成部に示す）を設けることができる。代表的な OCT 回転接合部とは異なり、代表的な S E C M 光学的回転接合部は、光源 310 からの撮像光をダブルクラッドファイバ（「DCF」）のコア 1351 に送ることができる。DCF の内部クラッディング 1352 は、レーザーマーキング光 1380 を透過させ、サンプルから戻された撮像光を分光計 1370 に供給することができる。

【0061】

50

多モード光から単一モード光を分離するため、代表的な回転接合部は、2 つの合焦レンズ 1320、1360 と、単一モード / 多モードスプリッタを含むことができ、例えば、中央に透明な開口部を有したミラー 1330 とリレーレンズ 1340 を含む（図 13 参照）

)。代表的な回転接合部は、巻きケーブル 1212 を 70 rpm で回転させることができる。静的システムからの光を回転するカテーテル光学系に結合させることに加えて、代表的な回転接合部は、低電流を流して、合焦機構を制御することもできる。さらに、代表的な回転接合部全体を、リニアスキャンプルバックステージに取り付けて、0.1 mm/s のレートで並進させることにより、SECM プローブ光学系のヘリカルスキャンを可能にできる。回転モータとリニアモータの両方からのモータエンコーダの出力は、画像信号と同期してデジタル化され、代表的な SECM プローブが、レーザーマーキングのために患者の所与の結像位置に戻ることを容易にできる。

【0062】

代表的な光学的回転接合部は、Solid Works で提供され、ZEMAX でシミュレーションすることができる。代表的な設計は、スループットを最大にし、製造と交差表示を容易にするように最適化することができる。代表的な設計は、単一及び二重通過スループット、及び回転均一性のために特注加工、組立、試験を行うことができる。代表的な回転接合部は、さらに、標準モータ化ブルバクトレイの内部に嵌合するように設計することができる。

10

【0063】

代表的なコンソール

代表的なコンソール(図14に示す概略図を例にあげる)は、光源及び検出器を備え、撮像、マーキングのために使用することができ、また、フィードバック信号を生成して、プローブの対物レンズの合焦位置を制御するためにも使用できる。撮像のため、広帯域光源 310(例えば、Fianium SC450-6)からの光を、 $725 \pm 30 \text{ nm}$ の広帯域 NIR スペクトル 1421 を有するようにフィルタ 1411 によってフィルタリングすることができる。分解能、浸透深さ、検出器の感度の間で適当な妥協を得られるように、この代表的な波長範囲を選択することができる。さらに、中心波長を、高出力レーザー 1380 からのレーザーマーキングビーム 1448 の波長(例えば、約 1450 nm)の半分とすることができる。撮像ビームをプローブの2次の回折格子を介して回折し、マーキングレーザーを1次の回折格子を介して回折することによって、両者がサンプルの同一の位置を照射することができる。

20

【0064】

コンソールのミラー 1442 とダイクロイックミラー 1441 を含む光学部品は、回転接合部 1420 を介して单一モード撮像レーザーと多モードマーキングレーザを代表的な SECM プローブ 1430 に送る。回転接合部 1420 からの共焦点光はダイクロイックミラー 1443 によって、分光計 1370 に導かれる撮像ビーム 1446 と、合焦フィードバック信号を生成するために光電子装置 1460 に結合することができる合焦ビーム 1447 と、2つのビームに分割される。撮像ビーム 1446 と合焦ビーム 1447 は、異なるスペクトル領域をカバーすることができる。画像の各ラインを、分光計 1380 のラインスキャンカメラ(例えば、SPL2048-140k, Basler)を用いて検出することができ、代表的なデジタル画像データをコンピュータ 1480 に略 70 kHz のラインレートで伝送し、データ記録システム(例えば、Signatec DR-400)にリアルタイムでセーブすることができる。コンピュータは、SECM プローブ 1430 の合焦機構のために制御信号を生成する。

30

【0065】

代表的な適応合焦オプトエレクトロニクス

本発明に係る適応焦点フィードバック信号を生成する代表的な光電子装置を設けることができる(代表的な図を図15に示す)。図15に示すように、代表的な SECM プローブ(図5参照)からの合焦ビーム 1447 は、撮像ビーム 1446(図14の図に示す)から光学的に分離することができ、回折格子 1520 を用いてそのスペクトルを位置敏感型検出器 1530(PSD、例えば、4象限光検出器)に分散させることができる。PSD 1530 の個別のセルからの電気信号は、代数演算処理によって、又は、数学的処理によって(例えば、演算又は処理構成部を用いて)、バルーンの内部表面の位置に対応する

40

50

ことができるピーク波長を提供する。

【0066】

このバルーン表面位置は、合焦機構を駆動して、S E C Mプローブの対物レンズを動かすことができる制御信号に変換することができる。P S D 1 5 3 0からの出力信号1540は、合焦機構を直接的に制御するアナログ電気フィードバック回路に供給する、又は、制御のために使用されるコンピュータ1540に送ることができる。このフィードバック／制御を、撮像データの取得とは独立して行うことによって、その応答時間を、図3を参照して説明した代表的なS E C M構成部／プローブのものよりもはるかに高速にできる。したがって、撮像速度を、例えば、4倍以上に高めることができる。

【0067】

10

生検を誘導するための代表的なレーザーマーキング

例えば、二つの代表的なダイオードレーザ（例えば、それぞれ波長=略1450nm、出力=略200mW）を偏光多重化してS E C Mシステムに統合し、生検を誘導するためのマーキングを生成することができる。ダイオードレーザからの光は、シャッターを介して透過して、回転接合部を解してS E C Mプローブの内部クラッディングに結合することができる。コンピュータ、又は、その他の処理デバイスは、ダイオードレーザの強度と露光時間を制御することができる。安全のため、例えば、レーザーシャッターを所与のサイトの露光ごとに最大で、例えば、略10秒のみとするように構成することができる。

【0068】

20

代表的なシステム統合

代表的な撮像及びマーキングレーザーを、出力及び空間コヒーレンスについて試験することができる。光学系の一部又は全てをスループット及び効率性について試験することができる。光学的レイアウトを、小さなプリント基板上に組み立て、カートに組み込むことができる。撮像分光計を作成し、そのスペクトル分解能及び光スループット標準的な技術を用いて試験することができる。代表的な個々の部品の組み立てに続いて、代表的なシステムを携帯可能な医療用カートに統合することができる。1以上のコンピュータを用いて回転接合部、適応合焦機構、及びマーキングレーザーを制御するためにソフトウェアを提供することができる。パンやズームでユーザが迅速に、特定した関心エリアに正確に焦点合わせできる、Google Earth（登録商標）と類似の手法で画像のナビゲーターを容易にする既存のソフトウェアが、S E C Mデータセットに適している。観察者が迅速に異なる光学切片を切り替え、ターゲットのサイトを描写して、レーザーマーキングを開始することを可能とする追加のソフトウェアユーザインターフェース入力を提供することができる。

【0069】

30

代表的な仕様及び性能予想

表1は、本発明に係る代表的なS E C M構成部／プローブ及びシステムの代表的な仕様と目的とする性能ターゲット（O P T）を記載している。代表的なO P Tは、食道のセンタリングバルーン撮像を用いた従来の経験の性能と、総合内視鏡共焦点顕微鏡の性能との好みに基づくことができる。この代表的なO P Tに合わせることは、さらに、有利な撮像性能を提供することができる。代表的な構成部／プローブは、収縮径が略1.0cmで、硬質部の長さは略4.5cmと、市販のオーバーザワイヤー超音波内視鏡デバイスのものに適合する仕様とすることができます。D C Fの内部クラッディングを介して透過されるモードの数によって規定される横方向と軸方向の分解能は、縦方向の寸法に沿って、円周方向にナイキスト周波数の限界にサンプリングした場合よりも優れたものになる可能性がある。隣接する円周方向のスキャンの間の略72μmの縦方向の間隔は、バルーンの表面を超えて略100μmまで、略10個の離散的な深さの場所における光学切片を提供する。代表的なマーキングビームは、略30μmのサイズのスポットをサンプルに形成することができるが、これは、食道表面に内視鏡で観察可能なマーキングを、例えば、略2秒で生成するためには、十分なものである。

40

【表1】

表1

仕様	値	
バルーン径	2.5 cm	10
スキャン長	5.0 cm	
シース径	1.0 cm	
硬質部の長さ	4.5 cm	
中心波長	725 nm	
対物レンズNA	0.4	
画素／スキャン	1024	
ラインレート	70 kHz	
回転速度	70 RPM	
プルバック速度	0.1 mm/s	
撮像期間	10 min	
OPT	値	20
1回通過挿入損失	5 dB	
横方向の分解能	1.6 μm	
軸方向の分解能	10 μm	
スペクトルFOV	720 μm	
切片の深さ範囲	100 μm	
動的合焦範囲	500 μm	
適応合焦応答速度	2 Hz	30
マーキングビーム径	30 μm	

【0070】

本発明の代表的な実施形態に係る画像誘導生検は、安全で十分に許容可能であり、今まで実現できなかった、食道の上皮表面の広範囲にわたる細胞内情報及び構造的情報を検出し、効果的に内視鏡生検のターゲットを特定する方法を提供することが期待されている。本発明の代表的な実施形態は長期的には、疾病の進行が初期の段階で用いられる、R F 切除、光線力学療法、又は、内視鏡粘膜切除法など、より侵襲の少ない外科技術科手術を可能とするので、治療にも影響を与える。

【0071】

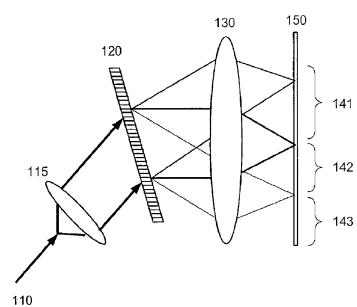
上述の説明は、本発明の原理の例示に過ぎない。当業者であれば、本書の説明に基づいて、ここで説明した実施形態に対する様々な修正及び変形が可能であることは明かである。本発明の代表的な実施形態に係る構成部、システム、及び方法は、撮像システムとともに、例えば、参照により開示の全てが本明細書に統合される、2005年5月26日に公開された国際特許公報第WO 2005/047813号、2006年5月4日に公開された米国特許公報第2006/0093276号、2005年1月27日に公開された米国特許公報第2005/0018201号、2002年5月9日に公開された米国特許公報第2002/0122246号とともに、利用することが可能である。本書では明示的

40

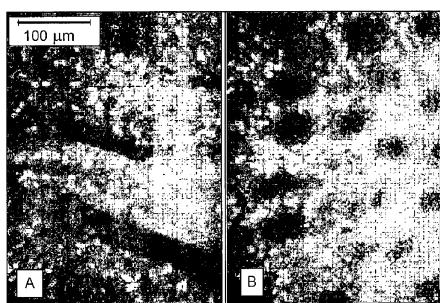
50

に説明又は示していないが、当業者であれば、本発明の原理を具現化した、様々なシステム、構成部及び方法を考案することが可能であり、それはらは本発明の趣旨と範囲に含まれることは明かである。さらに、本書では参照によって明示的に取り入れていなくても、従来技術の範囲の知識は、その全体が本書に統合されることは明かである。本書で参照された全ての刊行物は、その全てが参考により本書に統合される。

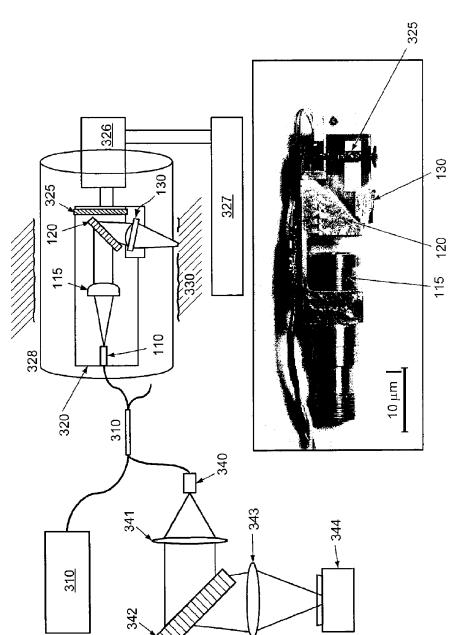
【図1】



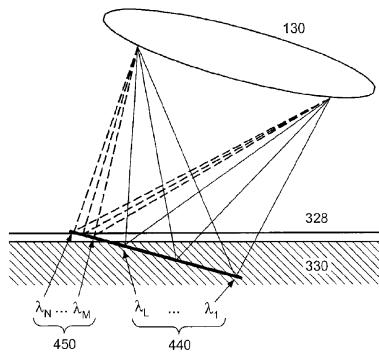
【図2】



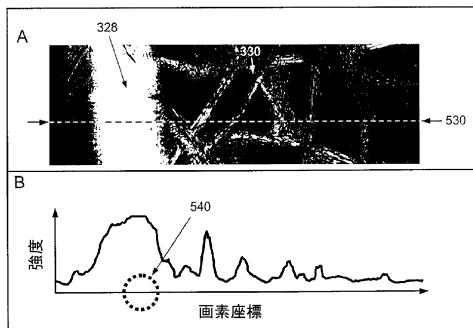
【図3】



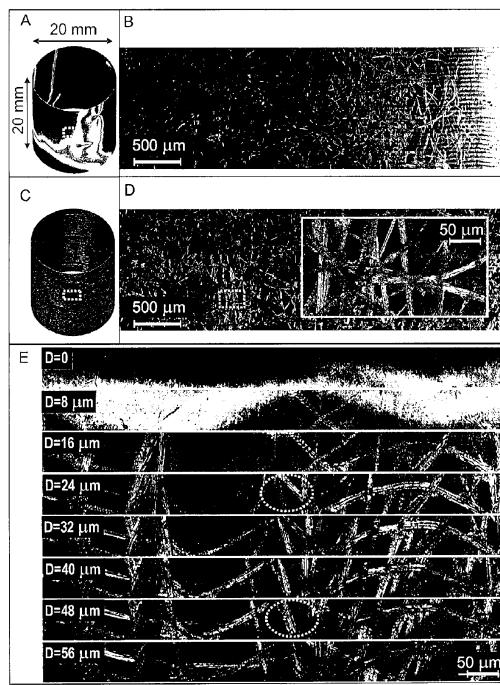
【図4】



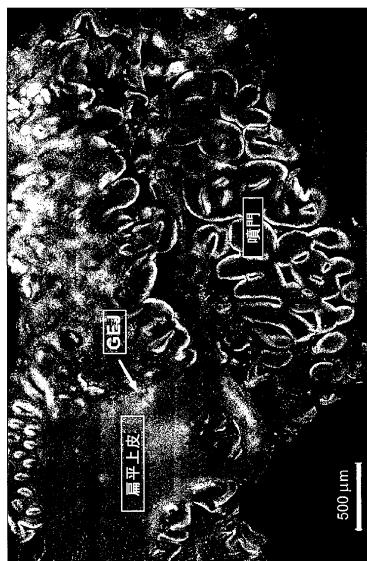
【図5】



【図6】



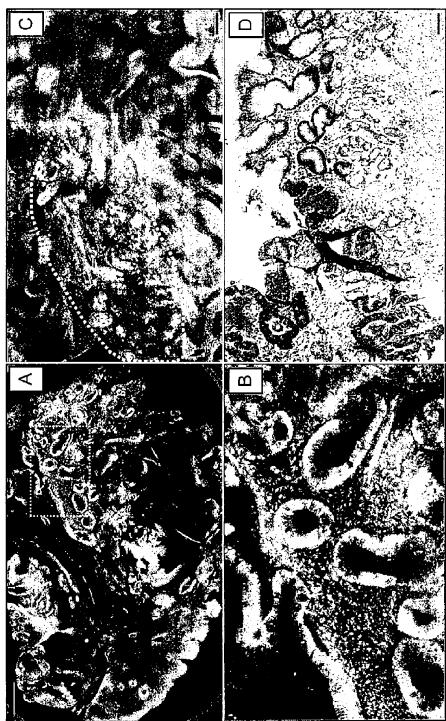
【図7】



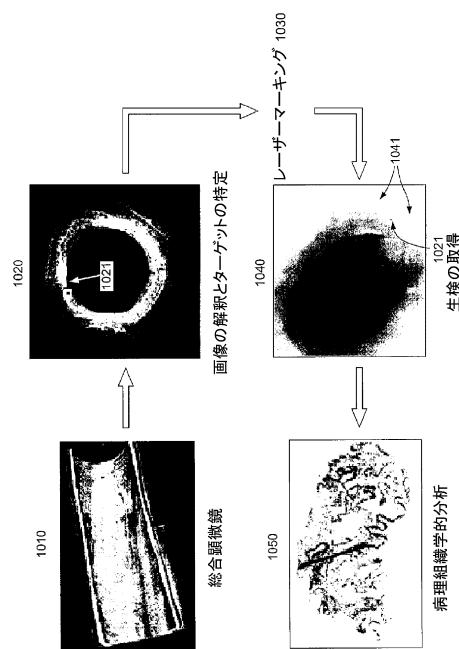
【図8】



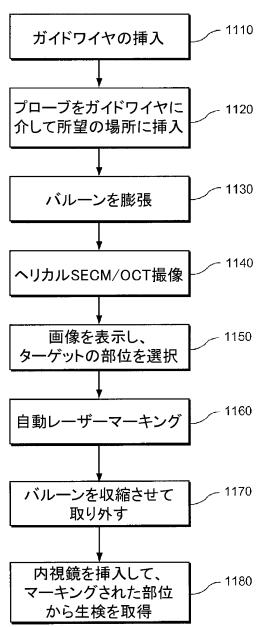
【図9】



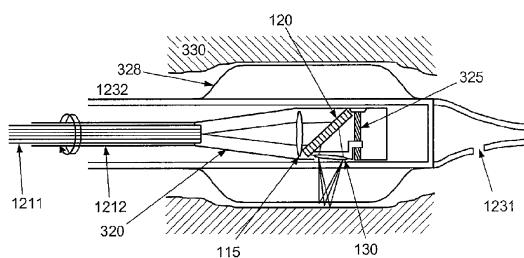
【図10】



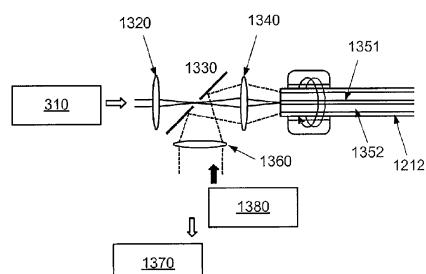
【図11】



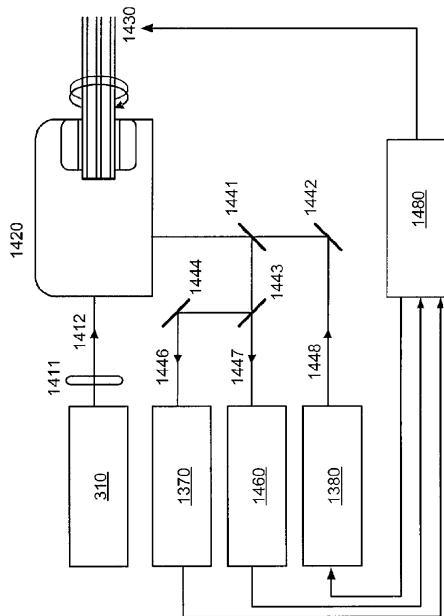
【図12】



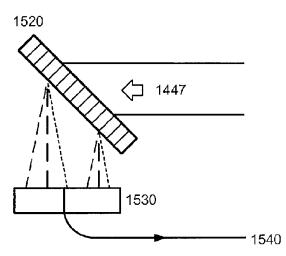
【図13】



【図14】



【図15】



フロントページの続き

(72)発明者 ボウマ ブレット イー.

アメリカ合衆国 02171 マサチューセッツ州 クインシー モンマウス ストリート 12

(72)発明者 カン ドンキュン

アメリカ合衆国 02144 マサチューセッツ州 サマービル チェリー ストリート 58

アパートメント 13

(72)発明者 スーター メリッサ ジェイ.

アメリカ合衆国 02114 マサチューセッツ州 ボストン ホウゾーン プレイス 9 アパートメント 2エフ

審査官 小田倉 直人

(56)参考文献 特開2006-015134(JP,A)

特表2005-510323(JP,A)

国際公開第2007/041376(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 1/00

专利名称(译)	内窥镜活组织检查装置，系统和方法		
公开(公告)号	JP5844792B2	公开(公告)日	2016-01-20
申请号	JP2013263754	申请日	2013-12-20
[标]申请(专利权)人(译)	总医院集团		
申请(专利权)人(译)	总医院集团		
当前申请(专利权)人(译)	总医院集团		
[标]发明人	ティーニーギレルモジェイ ボウマブレットトイ カンドンキュン スーターメリッサジェイ		
发明人	ティーニー ギレルモ ジェイ。 ボウマ ブレット トイ。 カンドンキュン スーター メリッサ ジェイ。		
IPC分类号	A61B1/00		
CPC分类号	A61B5/0066 A61B5/0068 A61B5/0075 A61B5/0086		
FI分类号	A61B1/00.300.D A61B1/00.300.H A61B1/00.525 A61B1/00.550 A61B1/00.621 A61B1/00.731 A61B1/01.513 A61B1/07.733 A61B10/00.103.M A61B10/04		
F-TERM分类号	4C161/AA02 4C161/BB08 4C161/CC04 4C161/CC07 4C161/FF36 4C161/HH51 4C161/HH56 4C161/JJ17 4C161/MM10 4C161/NN05 4C161/QQ03 4C161/WW15		
代理人(译)	Seihayashi正幸 和义林		
优先权	61/145914 2009-01-20 US 61/184180 2009-06-04 US		
其他公开文献	JP2014097401A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

(经修改) 要解决的问题：提供临床适应性SECM诱导的活检系统/探针的装置，方法和系统。提供一种诊断方法，其包括(a) SECM内窥镜探针，(b) 基于观察SECM图像的组织病理学特征的诊断，和/或(c) 图像引导激光标记系统等。包括。点域

(1)出願番号	特願2013-263754 (P2013-263754)	(73)特許権者	592017633
(2)出願日	平成25年12月20日 (2013.12.20)	ザ ジェネラル ホスピタル コーポレーション	
(62)分割の表示	特願2011-546443 (P2011-546443) の分割	アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボストン フルーツ ストリート 55	
(63)公開番号	特開2014-97401 (P2014-97401A)	(74)代理人	100106002
(43)公開日	平成26年3月29日 (2014.3.29)	弁理士 正林 真之	
(31)審査請求日	平成25年12月20日 (2013.12.20)	(74)代理人	100120891
(31)優先権主張番号	61/145,914	弁理士 林 一好	
(32)優先日	平成21年1月20日 (2009.1.20)	(72)発明者	ティーニー ギレルモ ジェイ。
(33)優先権主張国	米国 (US)	アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 ケンブリッジ フィアモント	
(31)優先権主張番号	61/184,180	ストリート 12	
(32)優先日	平成21年6月4日 (2009.6.4)	(33)優先権主張国	米国 (US)