

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-543756

(P2023-543756A)

(43)公表日 令和5年10月18日(2023.10.18)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00	E 2 G 0 4 3
G 0 1 N 21/64 (2006.01)	G 0 1 N 21/64	F 4 C 2 6 7
A 6 1 M 27/00 (2006.01)	A 6 1 M 27/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全20頁)

(21)出願番号	特願2023-518744(P2023-518744)	(71)出願人	590000248
(86)(22)出願日	令和3年9月22日(2021.9.22)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ
(85)翻訳文提出日	令和5年3月23日(2023.3.23)		ヴェ
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/075996		Koninklijke Philips
(87)国際公開番号	WO2022/069304		N. V.
(87)国際公開日	令和4年4月7日(2022.4.7)		オランダ国 5 6 5 6 アーヘー アイン
(31)優先権主張番号	20290068.4		ドーフエン ハイテック キャンパス 5 2
(32)優先日	令和2年9月29日(2020.9.29)		High Tech Campus 52,
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		5 6 5 6 AG Eindhoven, N
			etherlands
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100122769
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 笛田 秀仙
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100163809
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 五十嵐 貴裕
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	ヘンドリクス ベルナルドス ヘンドリック
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 光学分光システム

(57)【要約】

本発明は、拡散反射分光法によって対象の組織を調査するためのシステムを提供し、組織は、第1の波長範囲の光を吸収し、第1の波長範囲とは異なる第2の波長範囲の光を放出するように構成された蛍光剤を含む。

システムは、組織に隣接して配置される遠位端と、組織に吸引力を提供するための内部空洞とを有するカニューレを含む。システムは、第1の波長範囲の光を生成するように構成された光源と、組織に隣接して配置される光ファイバ要素とを更に含む。光ファイバ要素は、蛍光剤からの光信号を受信するように構成され、光信号は、第1及び第2の波長範囲の光を含む。

システムは、光信号に基づいて組織内の蛍光剤の濃度を決定するように構成された処理システムを更に含む。

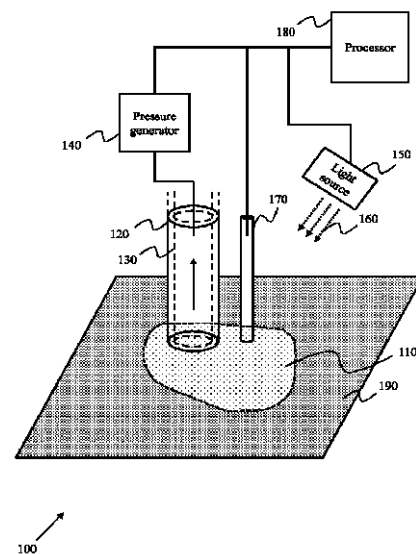


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

拡散反射分光法により対象の組織を調査するためのシステムにおいて、前記組織は、第 1 の波長範囲の光を吸収し、第 2 の波長範囲の光を放出するように構成された蛍光剤を含み、前記第 2 の波長範囲は前記第 1 の波長範囲とは異なり、前記システムは、

前記組織に隣接して配置される遠位端を有するカニューレであって、前記カニューレは、内部空洞内に減圧を生成するために圧力発生器に接続されるように構成された当該内部空洞を有し、それによって前記カニューレの前記遠位端において前記組織に吸引力を提供する、カニューレと、

前記組織に提供される前記第 1 の波長範囲の光を生成するように構成された光源と、

前記組織に隣接して配置され、前記蛍光剤からの光信号を受信するように構成された光ファイバ要素であって、前記光信号は、前記第 1 の波長範囲の光及び前記第 2 の波長範囲の光を含む、光ファイバ要素と、

前記圧力発生器が前記内部空洞内で前記減圧を生成する間に、前記光信号を受信するための入力を含み、前記光信号内の前記第 1 の波長範囲の光の割合に基づいて前記組織内の前記蛍光剤の濃度を決定するように構成される処理システムと、
を有する、システム。

【請求項 2】

前記蛍光剤の濃度を決定することは、前記第 1 の波長範囲における前記光源によって生成される光の割合と、前記光信号における前記第 1 の波長範囲において検出される光の割合との比較に基づいて、前記蛍光剤の吸光度を測定することを含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記光ファイバ要素は、前記光ファイバ要素の遠位端が前記カニューレの遠位端とアラインするように、前記カニューレに対して配置される、請求項 1 乃至 2 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4】

前記光ファイバ要素は、前記カニューレの前記内部空洞内に設けられる、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記システムは、前記カニューレを受容するように構成されたスリーブを更に有し、前記光ファイバ要素は、前記スリーブに一体化される、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記光ファイバ要素は、複数の光ファイバを有する、請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記光源は、前記複数の光ファイバのうちの第 1 の光ファイバに結合され、前記光信号を受信するための前記入力は、前記複数の光ファイバのうちの第 2 の光ファイバに結合される、請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記光源が、

前記光信号を受信するための前記入力がフォトダイオードを有する、1 つ又は複数の LED 及び／又は

前記システムが前記第 1 の波長範囲外の光をフィルタ除去するように構成された光学フィルタを更に有する、白色光源、

を有する、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 9】

前記処理システムは、前記組織内の前記蛍光剤の前記決定された濃度に基づいて、前記組織と隣接組織との間の境界を識別するように更に構成される、請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 10】

前記処理システムが、前記光ファイバ要素を介して前記隣接組織の初期読取り値を受け取るように構成され、前記蛍光剤の濃度を決定することが、前記初期読取り値に更に基づく、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記処理システムは、前記識別された境界に基づいて、ユーザに提供されるべき警告を生成するように更に構成される、請求項 9 乃至 10 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 12】

前記システムは、前記警告を前記ユーザに表示するためのディスプレイを更に有する、請求項 11 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記システムが、前記蛍光剤の前記決定された濃度をユーザに表示するためのディスプレイを更に有する、請求項 1 乃至 11 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 14】

前記システムが、前記組織が切除されているときの使用のために構成される、請求項 1 乃至 13 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 15】

拡散反射分光法によって対象の組織を調査するためのシステムに接続されるように構成された光ファイバ要素を有する装置において、前記組織は、第 1 の波長範囲の光を吸収し、第 2 の波長範囲の光を放出するように構成された蛍光剤を含み、前記第 2 の波長範囲は、前記第 1 の波長範囲とは異なり、前記光ファイバ要素は、対象の組織に隣接して配置される遠位端を有するカニューレの使用時に前記組織に隣接して配置されるように、前記光ファイバ要素をカニューレに取り外し可能に接続するためのコネクタを有し、前記カニューレは、内部空洞内に減圧を生成するために圧力発生器に接続されるように構成された当該内部空洞を有し、それによって前記カニューレの前記遠位端において前記組織に吸引力を提供し、任意選択的に、前記コネクタは、前記カニューレを受け入れ、それに取り付けられ又はその中に前記光ファイバ要素を一体化するためのスリーブを有する、装置。

【請求項 16】

前記内部空洞は、前記光ファイバ要素に接続されたときに、提供される前記吸引が、前記光ファイバ要素の近傍から血液を少なくとも部分的に除去することができ、かつ／又はそれによって前記決定された濃度の精度を改善することができるように構成される、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 17】

前記カニューレが、生検を行うように構成されていない、請求項 15 又は 16 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学分光法の分野に関し、より具体的には、医用光学分光法の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

いくつかの臨床用途において、所与の組織の切除又は除去は、臨床医が除去される組織と周囲の組織とを区別するのを助けるために、造影剤を使用して補助され得る。この慣習は、腫瘍の切除に広く用いられている。神経外科用途の例では、悪性神経膠腫を有する患者のための外科的組織切除のゴールは、腫瘍の最大限の安全な切除である。しかしながら、腫瘍の完全切除は、少数の患者においてのみ達成される。この限定の 1 つの理由は、従来の白色光顕微鏡法を用いて、腫瘍境界における手術中に、生存可能な腫瘍組織を健康な隣接脳組織と区別することが困難であることである。

【0003】

C.G. Hadjipanayis, G. Widhalm and W. Stummer, "What is the surgical benefit of utilizing 5-ALA for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas," *Neurosurgery* vol.77 (215) pp. 663-673に記載されているように、5-アミノレブリン酸(5-ALA)を用いた蛍光ガイド下手術(FGS)は、臨床医が腫瘍と周囲組織とを区別するのを助けるために悪性腫瘍の治療に導入されている。5-ALAの経口投与後の組織蛍光は、悪性腫瘍組織を識別するための高い感度、特異度、及び陽性予測値と関連付けられる。5-ALAは、ヘモグロビン代謝経路で産生される人体内の天然代謝物質である。外因性5-ALAは、経口投与されるプロ薬剤(pro-agent)として動作し、脳腫瘍における血液脳関門及び腫瘍界面の前例のない浸透を有する。5-ALAは、悪性神経膠腫細胞によって取り込まれると、蛍光代謝物質であるプロトポルフィリンIX(PpIX)に代謝される。悪性脳腫瘍細胞内のPpIXの産生の上昇は、405nmの波長の青色光で励起後に、悪性腫瘍組織の紫-赤蛍光視覚化を可能にする。悪性神経膠腫における5-ALA誘導組織蛍光の診断精度は、5-ALA FGSにとって重要な利点である。

10

【0004】

したがって、FGSは、悪性組織の術中視覚化を可能にし、臨床医に、神経ナビゲーション及び脳シフトとは独立している健康な脳組織から腫瘍組織を区別するためのリアルタイムガイダンスを提供する。

【0005】

上述のようなFGS法の問題は、腫瘍領域の絶対蛍光強度をロバストな方法で測定する方法がないことである。典型的には、強度が特定の値を下回ると、切除は、停止される。ロバストで制御された方法で腫瘍領域の絶対蛍光を測定することは、表面角度が著しく変化する変化する腔内に一定の照射を提供することの困難さ、脳組織湿気-空気界面からの鏡面反射、蛍光を検出するカメラの角度、組織自体による蛍光の再吸収、及び表面に存在し得る血液のために困難である。これらの因子は、すべて、5-ALA濃度の絶対的な定量的測定を困難にする。

20

【0006】

Farrell et al., "A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo," *Med. Phys.*, vol.19, no. 4, pp.879-888, 1992に最初に記載された拡散理論に基づくモデルは、放出された蛍光を測定するのではなく、検出体積における吸収に基づいて蛍光剤の濃度を決定することを論じている。測定された拡散反射スペクトルからの純粋な薬剤に対する波長の関数としての蛍光剤の吸収係数を知ると、蛍光剤の濃度は、例えば、Rami et al., "Estimation of biological chromophores using diffuse optical spectroscopy: benefit of extending the UV-VIS wavelength range to include 1000 to 1600 nm," *Biomed. Opt. Express*, vol.1, no. 5, pp. 1432-1442, 2010及び"Estimation of lipid and water concentrations in scattering media with diffuse optical spectroscopy from 900 to 1600 nm," *J. Biomed. Opt.*, vol.15, no. 3, pp.37015-10, 2010に記載されている。

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

吸収に基づいて蛍光剤の濃度を決定することに関する問題は、神経外科手術などのいくつかの外科的用途では、組織と撮像プローブとの間の一定の力が脳などの特定の組織からの弱くて容易な圧縮性の性質のために達成することが困難であることである。更に、関心組織を除去するための切除ツールに加えて薬剤の濃度を測定するための別個の撮像プローブを有することは、切除装置を用いて検出された腫瘍組織を見つけることが、いくつかの組織が容易に変形可能であるという事実のために、特定の組織にとって厄介であるので、最適ではない。

50

【0008】

したがって、既存のワークフローが中断されないように、組織切除中に追加のツールを導入することなく、ツール—組織の接点が制御され得る、ロバストな方法で組織中の蛍光剤濃度を決定する手段が必要とされている。

【0009】

米国特許出願公開第2015/1248629号明細書は、生検を実行する前に光学分光測定を実行することができる組織生検装置を開示している。

【0010】

国際公開第2011/088571号は、蛍光を測定するためのプローブを開示している。

10

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、請求項により規定される。

【0012】

本発明の一態様による例によれば、拡散反射分光法によって対象の組織を調査するためのシステムが、提供され、組織は、第1の波長範囲の光を吸収し、第2の波長範囲の光を放射するように構成された蛍光剤を含み、第2の波長範囲は、第1の波長範囲とは異なり、システムは、

組織に隣接して配置される遠位端を有するカニューレであって、カニューレは、内部空洞内に減圧を生成するために圧力発生器に接続されるように構成された内部空洞を有し、それによって、カニューレの遠位端において組織に吸引力を提供する、カニューレと、

20

組織に提供される第1の波長範囲の光を生成するように構成された光源と、

組織に隣接して配置され、蛍光剤から光信号を受信するように構成された光ファイバ要素であって、光信号は、第1の波長範囲の光と第2の波長範囲の光とを有する、光ファイバ要素と、

光信号を受信するための入力部を有する処理システムであって、処理システムは、光信号における第1の波長範囲の光の割合に基づいて、組織における蛍光剤の濃度を決定するように構成される、処理システムと、

を有する。

【0013】

30

光信号は、減圧を生成する間に受信され得る。これは、以下の目的のために吸引を提供するために行われてもよい。

【0014】

このシステムは、組織内の蛍光剤の濃度を正確に決定する手段を提供する。

【0015】

カニューレ内に生成される減圧によって、吸引を提供することによって、血液が、光ファイバ要素の近傍から除去され得、それによって、決定された濃度の精度を改善し得る。更に、吸引は、組織を適所に保持することによって、組織と光ファイバ要素との間の良好な光学的接触を維持するのに役立ち得る。光が、生成され、組織に提供され、光信号が、受信され、一方で、圧力発生器は、内部空洞内に減圧を生成する。

40

【0016】

実施形態では、カニューレは、生検を行うように構成されていない。そのような場合、吸引機能は、生検の採取、すなわち、吸引力によって組織の一部をシステム又は装置のいくつかの生検容器内に移すことを補助するために使用されない。

【0017】

一実施形態では、蛍光剤の濃度を決定することは、第1の波長範囲内の光源によって生成された光の割合と、光信号内の第1の波長範囲内で検出された光の割合との比較に基づいて、蛍光剤の吸光度を測定することを含む。

【0018】

一実施形態では、光ファイバ要素は、光ファイバ要素の遠位端がカニューレの遠位端と

50

アライン (align) するように、カニューレに対して配置される。

【0019】

このようにして、組織と光ファイバ要素との間の良好な光学的接触が、維持され得、それによって、決定された濃度の精度を改善する。

【0020】

更なる実施形態では、光ファイバ要素は、カニューレの内部空洞内に提供される。

【0021】

このようにして、光ファイバ要素の位置決めは、カニューレと同じ動きで制御され得、それによって、光ファイバ要素の使用を単純化する。更に、内部空洞内に光ファイバ要素を配置することによって、カニューレによって組織に加えられる吸引力は、光ファイバ要素の近傍の任意の血液が除去されることを保証する。加えて、カニューレによって生成される吸引力は、組織と光ファイバ要素との間の良好な光学的接触を生成し、維持する。

【0022】

一実施形態では、システムは、カニューレを受容するように構成されたスリーブを更に有し、光ファイバ要素は、スリーブに一体化される。

【0023】

このようにして、光ファイバ要素の位置決めは、カニューレの動きに基づいて制御され得、それによって、光ファイバ要素の使用を単純化する。カニューレとは別個のスリーブ内に光ファイバ要素を設けることによって、システムは、既存のカニューレシステムに光ファイバ要素を含むスリーブを設けることによって、組織調査及び切除処置においてすでに使用されている既存の吸引カニューレを使用して実装され得る。

【0024】

一実施形態では、光ファイバ要素は、複数の光ファイバを有する。

【0025】

更なる実施形態では、光源は、複数の光ファイバのうちの第1の光ファイバに結合され、光信号を受信するための入力は、複数の光ファイバのうちの第2の光ファイバに結合される。

【0026】

一実施形態では、光源は、1つ以上のLEDを有し、光信号を受信するための入力は、フォトダイオードを有する。

【0027】

一実施形態では、光源は、白色光源を有し、システムは、第1の波長範囲外の光をフィルタ除去するように構成された光学フィルタを更に有する。

【0028】

一実施形態では、処理システムは、組織内の蛍光剤の決定された濃度に基づいて、組織と隣接組織との間の境界を識別するように更に構成される。

【0029】

このようにして、関心組織の範囲は、システムによって自動的に識別され得る。

【0030】

更なる実施形態では、処理システムは、光ファイバ要素によって隣接組織の初期読取り値を受け取るように構成され、蛍光剤の濃度の決定は、更に、初期読取り値に基づく。

【0031】

このようにして、システムは、隣接する組織に基づいて較正され得、それによって、境界の識別の精度を高める。

【0032】

一実施形態では、処理システムは、識別された境界に基づいて、ユーザに提供されるべき警告を生成するように更に構成される。

【0033】

このようにして、ユーザは、組織境界の存在を知らされ得る。

【0034】

10

20

30

40

50

一実施形態では、システムは、ユーザに警告を表示するためのディスプレイを更に有する。

【0035】

一実施形態では、システムは、蛍光剤の決定された濃度をユーザに表示するためのディスプレイを更に有する。

【0036】

一実施形態では、システムは、組織が切除されているときの使用のために構成される。

【0037】

別の態様では、本開示は、拡散反射分光法によって対象の組織（110）を調査するためのシステム（100）に接続されるように構成された光ファイバ要素（170）を有する装置を提供し、組織は、第1の波長範囲の光を吸収し、第2の波長範囲の光を放出するように構成された蛍光剤を含み、第2の波長範囲は、第1の波長範囲とは異なり、光ファイバ要素は、対象の組織に隣接して配置される遠位端を有するカニューレ（120）の使用時に、光ファイバ要素をカニューレに取り外し可能に接続するためのコネクタを有し、カニューレは、内部空洞内に減圧を生成するために圧力発生器に接続されるように構成された内部空洞（130）を有し、それによって、カニューレの遠位端において組織に吸引力を提供し、任意選択で、コネクタは、カニューレを受容し、光ファイバ要素に取り付けられる又は組み込まれるスリーブを有する。スリーブ、光ファイバ要素、及び／又はカニューレは、好ましくは本明細書に記載されるように、例えば、システムに関連して規定される。好ましくは、装置は、また、カニューレを有する。

【0038】

本発明のこれら及び他の態様は、以下に記載される実施形態から明らかになり、これを参照して説明される。

【0039】

本発明をより良く理解するため、及び本発明がどのように実施されるかをより明確に示すために、単なる例として、添付の図面が参照される。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】 拡散反射分光法によって対象の組織を調査するためのシステムの概略的表現を示す。

【図2A】 本発明の態様による、図1のシステムで使用するためのカニューレの例を示す。

【図2B】 本発明の態様による、図1のシステムで使用するためのカニューレの例を示す。

【図2C】 本発明の態様による、図1のシステムで使用するためのカニューレの例を示す。

【図3】 図1のシステムを使用するための方法を示す。

【発明を実施するための形態】

【0041】

本発明は、図面を参照して説明される。

【0042】

詳細な説明及び特定の例は、装置、システム及び方法の例示的な実施形態を示しているが、例示のみの目的を対象としており、本発明の範囲を限定することを意図したものではないことを理解されたい。本発明の装置、システム及び方法のこれら及び他の特徴、態様、及び利点は、以下の説明、添付の特許請求の範囲、及び添付の図面からより良く理解されるであろう。図面は、単に概略的なものであり、一定の縮尺で描かれていないことを理解されたい。また、同じ参照番号が、同じ又は類似の部分を示すために、図面全体にわたって使用されることを理解されたい。

【0043】

本発明は、拡散反射分光法によって対象の組織を調査するためのシステムを提供し、組

織は、第 1 の波長範囲の光を吸収し、第 1 の波長範囲とは異なる第 2 の波長範囲の光を放出するように構成された蛍光剤を含む。

【 0 0 4 4 】

システムは、組織に隣接して配置される遠位端と、組織に吸引力を提供するための内部空洞とを有するカニユーレを含む。システムは、第 1 の波長範囲の光を生成するように構成された光源と、組織に隣接して配置される光ファイバ要素とを更に含む。光ファイバ要素は、蛍光剤からの光信号を受信するように構成され、光信号は、第 1 及び第 2 の波長範囲の光を有する。

【 0 0 4 5 】

システムは、光信号に基づいて組織内の蛍光剤の濃度を決定するように構成された処理システムを更に含む。

【 0 0 4 6 】

図 1 は、拡散反射分光法によって対象の組織 1 1 0 を調査するためのシステム 1 0 0 を示す。組織は、第 1 の波長範囲の光を吸収し、第 2 の波長範囲の光を放出するように構成された蛍光剤を含む、対象の任意の組織であってもよく、第 2 の波長範囲は、第 1 の波長範囲とは異なる。例えば、組織は、腫瘍組織、脳組織、肺組織、臓器組織、筋肉組織などを有し得る。

【 0 0 4 7 】

システム 1 0 0 は、組織 1 1 0 に隣接して配置される遠位端を有するカニユーレ 1 2 0 を有し、カニユーレは、圧力発生器 1 4 0 に結合されるように構成された内部空洞 1 3 0 を有する。圧力発生器は、内部空洞内で減圧を生成し、それによってカニユーレの遠位端において組織に吸引力を提供するように構成される。言い換えると、カニユーレ及び圧力発生器は、関心組織に吸引力を提供するための吸引カニユーレシステムを形成する。

【 0 0 4 8 】

システム 1 0 0 は、組織 1 1 0 に提供される第 1 の波長範囲の光 1 6 0 を生成するように構成された光源 1 5 0 を更に有する。上述のように、組織中に存在する蛍光剤は、第 1 の波長範囲の光を吸収し、第 2 の異なる波長範囲の光を放出する。光源は、第 1 の波長範囲のみの光を生成するように構成され 1 つ以上の L E D、又は少なくとも第 1 の波長範囲を含む光を生成する 1 つ以上の白色 L E D 又はハロゲンランプのような白色光源のような、任意の適切な光源を有してもよい。

【 0 0 4 9 】

光源が白色光源である場合、システムは、第 1 の波長範囲外の光をフィルタ除去するように構成された光学フィルタを更に有してもよい。言い換えれば、光学フィルタは、第 1 の波長範囲内の光のみを通過させることを可能にし得る。光学フィルタは、光源と光信号を受信するための入力との間に規定される光路に沿って、システム内の任意の適切な位置に配置されてもよい。

【 0 0 5 0 】

代わりに、処理システムにおいて光信号を受信するための入力は、波長の関数として受信された光信号の強度を分解するように構成された検出器を有してもよい。次いで、第 1 の波長範囲内の信号の割合が、組織中の蛍光剤の濃度を決定するように評価されてもよい。

【 0 0 5 1 】

システム 1 0 0 は、また、組織に隣接して配置される光ファイバ要素 1 7 0 を含む。光ファイバ要素は、組織内の蛍光剤からの光信号を受信するように構成され、光信号は、第 1 の波長範囲の光と第 2 の波長範囲の光とを有する。言い換えると、光ファイバ要素は、第 1 及び第 2 の波長範囲の両方の入射光を受け取り、第 1 の波長範囲の光は、光ファイバ要素によって接触されている組織から拡散反射され、第 2 の波長範囲の光は、組織内の蛍光剤から放出される。光源は、第 1 の波長範囲の光を組織に提供するためにファイバ光学素子に結合されてもよい。

【 0 0 5 2 】

10

20

30

40

50

光ファイバ要素は、光信号を組織から処理システムに導くための光ファイバなどの任意のタイプの導波路であってもよい。

【0053】

光ファイバ要素170は、処理システム180に結合され、処理システムは、フォトダイオード又は分光計などの光信号を受信するための入力を有する。分光計の例では、第1の波長範囲の受信された光信号は、波長の関数として分析されてもよい。処理システムは、光信号中の第1の波長範囲の光の割合に基づいて、組織中の蛍光剤の濃度を決定するように構成される。決定された濃度は、蛍光剤が存在するか否か、及び蛍光剤の存在とは別に、組織中の蛍光剤の絶対濃度を示し得る。蛍光剤の存在を測定することは、組織が依然として存在することを意味し、組織の更なる切除が必要とされる。第1の波長範囲の光の割合は、調査される組織中の蛍光剤の存在及び濃度を示す。蛍光剤濃度は、例えば、Rami et al., "Estimation of biological chromophores using diffuse optical spectroscopy: benefit of extending the UV-VIS wavelength range to include 1000 to 1600 nm", 22 November 2010 / Vol. 18, No. 24 / OPTICS EXPRESS 1442に記載されるように、決定されてもよい。

10

【0054】

蛍光剤の濃度を決定することは、第1の波長範囲における光源によって生成された光の割合と、光信号における第1の波長範囲において検出された光の割合との比較に基づいて、蛍光剤の吸光度を測定することを含み得る。光源の出力は、既知であってもよく、これは、光ファイバによって得られた光信号の第1の波長範囲において検出された光の割合が、蛍光剤の吸光度を決定するために、既知の出力と比較されてもよいことを意味する。

20

【0055】

組織内の蛍光剤の濃度は、光信号における第1の波長範囲の光の割合を使用してアルゴリズム的に決定されてもよい。更に、組織内の蛍光剤の濃度は、機械学習アルゴリズムを使用して決定されてもよい。

【0056】

機械学習アルゴリズムは、出力データを生成又は予測するために入力データを処理する任意の自己学習アルゴリズムである。ここで、入力データは、光信号における第1の波長範囲の光の割合を含み、出力データは、組織内の蛍光剤の濃度を含む。

【0057】

本発明で使用される適切な機械学習アルゴリズムは、当業者には明らかであろう。適切な機械学習アルゴリズムの例は、決定木アルゴリズム及び人工ニューラルネットワークを含む。ロジスティック回帰、サポートベクターマシン、又はナイーブベイズモデルなどの他の機械学習アルゴリズムが、適切な代替物である。

30

【0058】

人工ニューラルネットワーク（又は単にニューラルネットワーク）の構造は、人間の脳にインスパイアされている。ニューラルネットワークは、レイヤからなり、各レイヤは、複数のニューロンを有する。各ニューロンは、数学的演算を有する。特に、各ニューロンは、単一種類の変換の異なる重み付けされた組み合わせ（例えば、同じタイプの変換、シグモイド等であるが、異なる重み付けを有する）を有してもよい。入力データを処理するプロセスでは、各ニューロンの数学的演算は、入力データに対して実行されて数値出力を生成し、ニューラルネットワーク内の各層の出力が、次の層に順次的に供給される。最終層は、出力を提供する。

40

【0059】

機械学習アルゴリズムを訓練する方法は、周知である。典型的には、そのような方法は、訓練入力データエントリ及び対応する訓練出力データエントリを含む訓練データセットを取得することを含む。初期化された機械学習アルゴリズムは、各入力データエントリに適用されて、予測された出力データエントリを生成する。予測された出力データエントリと対応する訓練出力データエントリとの間の誤差が、機械学習アルゴリズムを修正するために使用される。このプロセスは、誤差が収束し、予測された出力データエントリが、訓

50

練出力データエントリに十分に類似する（例えば、 $\pm 1\%$ ）まで、繰り返されることができる。これは、一般に、教師付き学習技術として知られている。

【0060】

例えば、機械学習アルゴリズムが、ニューラルネットワークから形成される場合、各ニューロンの数学的演算（の重み付け）は、誤差が収束するまで修正され得る。ニューラルネットワークを修正する既知の方法は、勾配降下、逆伝搬アルゴリズムなどを含む。

【0061】

訓練入力データエントリは、第1の波長範囲内の光の例示的な割合に対応する。訓練出力データエントリは、組織中の蛍光剤の濃度に対応する。

【0062】

システム100は、蛍光剤の決定された濃度をユーザに表示するためのディスプレイを更に有してもよい。

【0063】

上述のシステムは、例えば、拡散反射分光法（DRS）によって調査され、測定される組織内の蛍光剤の吸光度に基づいて蛍光剤の濃度を決定することができる、光学分光コンソール（OSC）などの処理システムに接続された光ファイバを備えた吸引カニューレシステムを提供する。カニューレの吸引力は、光ファイバと組織との間の強力で一貫した組織の接触を確立する手段を提供し、これは、決定された濃度の精度を改善する。更に、カニューレによって提供される吸引力は、さもなければ蛍光剤の検出を妨げるであろう血液の妨害光吸収特性を更に軽減する。組織の領域内で生じる血液の、全てではないにしても、ほとんどは、カニューレの吸引力によって領域から除去され得、吸引が確立した組織に対する光ファイバの接触により、光ファイバの先端での血液貯留の量の減少が存在する。

【0064】

処理システム180は、組織内の蛍光剤の決定された濃度に基づいて、組織110と隣接組織190との間の境界を識別するように更に構成され得る。

【0065】

蛍光剤の濃度、特に切除処置中の濃度の変化を得ることによって、腫瘍の境界が、識別され得る。蛍光剤の濃度は、組織110の外側でゼロに低下するが、しかしながら、濃度のこの減少は、遷移ゾーンにわたって徐々に起こる。蛍光剤の濃度の有意な低下は、組織境界を示し得る。

【0066】

処理システム180は、識別された境界に基づいてユーザに提供されるべき、ディスプレイによる視覚的警報又はスピーカによる可聴警報などの警報を生成するように構成され得る。例えば、蛍光剤の濃度の著しい低下が識別されると、ユーザは、組織境界が近く、追加の注意が組織の切除に払われるべきであることを警告され得、それによって、可能な限り多くの健康な脳組織を助ける。

【0067】

処理システム180は、光ファイバ要素170によって隣接組織190の初期読み取り値を受け取るように更に構成されてもよい。この場合、蛍光剤の濃度を決定することは、初期読み取り値に更に基づいてもよい。したがって、システムは、蛍光剤の吸光度が、これに対して評価され得る、ベースライン値として隣接組織から得られた初期読み取り値を使用して較正を受けてもよく、それによって蛍光剤濃度の決定の精度を向上させる。

【0068】

光ファイバ要素は、光ファイバ要素の遠位端がカニューレの遠位端とアラインするように、カニューレに対して位置決めされてもよい。光ファイバ要素は、ユーザがカニューレを移動するときに遠位端のアライメントを維持するために、カニューレに結合されてもよい。したがって、光ファイバ要素は、ユーザが別個の機器を操作及び位置決めすることとを必要とすることなく、従来の吸引カニューレシステムに統合され得る。

【0069】

図2Aは、図1を参照して上述したシステムなどのシステムで使用するためのカニュー

10

20

30

40

50

レ 2 0 0 の例を示し、カニユーレは、内部空洞 2 1 0 を有し、内部空洞内に光ファイバ要素 2 2 0 が設けられている。光ファイバ要素 2 2 0 が、カニユーレの内部空洞に沿って一体化されているので、ファイバの遠位端は、カニユーレの遠位端と一致する。光ファイバ要素は、ユーザによる操作を必要とする別個の光ファイバ要素などの追加のツールが切除処置に導入されないように、カニユーレの内部空洞に一体化されてもよい。吸引力カニユーレは、切除処置の間、絶えず使用されるので、組織中の蛍光剤の濃度の決定を実行するために追加のツールは必要とされず、それによって、中断されないワークフローを可能にする。

【 0 0 7 0 】

図 2 B は、図 1 を参照して上述したシステムなどのシステムで使用するためのカニユーレ 2 3 0 の例を示し、カニユーレは、システムの光ファイバ要素の一部を形成する複数の光ファイバ 2 5 0 が設けられた内部空洞 2 4 0 を有する。

10

【 0 0 7 1 】

図 2 B に示される例では、2 つの光ファイバが、カニユーレの内部空洞に組み込まれている。光ファイバの遠位端は、カニユーレの遠位端とアラインされる。カニユーレは、一定の圧力で組織に吸引力を提供し、それによって、一定の力で光ファイバ端部に対して組織を保持し、それによって、組織と光ファイバとの間に強い光学的接続を作り出し、これは、組織の拡散反射スペクトルのロバストな読み出しに必要である。

【 0 0 7 2 】

図 2 C は、図 1 を参照して上述したシステムなどのシステムで使用するためのカニユーレ 2 6 0 の例を示し、カニユーレは、内部空洞 2 7 0 を有する。加えて、カニユーレを收容するように構成されたスリーブ 2 8 0 が提供され、光ファイバ要素は、システムの光ファイバ要素の一部を形成する複数の光ファイバ 2 9 0 の形態でスリーブに一体化される。

20

【 0 0 7 3 】

図 2 C に示される例では、2 つの光ファイバが、カニユーレを取り囲むスリーブ 2 8 0 に一体化される。光ファイバの遠位端は、カニユーレの遠位端とアラインされる。カニユーレは、一定の圧力で組織に吸引力を提供し、それによって、一定の力で光ファイバ端部に対して組織を保持し、それによって、組織と光ファイバとの間に強い光学的接続を作り出し、これは、組織の拡散反射スペクトルのロバストな読み出しに必要である。

【 0 0 7 4 】

スリーブ 2 8 0 は、組織に対する吸引力を提供するために使用される任意の既存のカニユーレに後付けされてもよい。

30

【 0 0 7 5 】

所与の距離だけ分離された 2 つの光ファイバを使用する場合、蛍光剤の測定された吸光度は、光信号の信号対雑音比が改善され、それによって蛍光剤の決定された濃度の精度を改善するように増幅される。更に、2 つ以上の光ファイバを使用することによって、システムは、カニユーレの遠位端の前のより大きな距離、すなわち、組織内のより深い距離における蛍光剤の濃度を決定し、それによって、組織の境界が近づいているときのより早い検出を提供する。

【 0 0 7 6 】

一例では、光源は、複数の光ファイバのうちの第 1 の光ファイバに結合され、光信号を受信するための入力は、複数の光ファイバのうちの第 2 の光ファイバに結合される。

40

【 0 0 7 7 】

図 3 は、上述のシステムを使用するための方法 3 0 0 を示す。

【 0 0 7 8 】

ステップ 3 1 0 において、カニユーレ及び光ファイバ要素は、第 1 の波長範囲の光を吸収し、第 2 の異なる波長範囲の光を放出するように構成された蛍光剤を含む組織と接触せられる。

【 0 0 7 9 】

ステップ 3 2 0 において、カニユーレの内部空洞内の圧力が、減少され、それによって

50

、カニューレによって組織に吸引力を提供し、カニューレは、組織を光ファイバ要素と接触させて保持する。

【0080】

ステップ330では、第1の波長範囲の光が、例えば直接光源によって、又は光源に結合されたファイバ光学素子によって、組織に提供される。第1の波長範囲の光は、関心組織内の蛍光剤によって吸収される。

【0081】

ステップ340において、光信号は、光ファイバ要素によって組織から取得され、光信号は、第1の波長範囲の光と第2の波長範囲の光とを含む。

【0082】

ステップ350において、組織内の蛍光剤の濃度は、光信号における第1の波長範囲の光の割合に基づいて決定される。

【0083】

開示された実施形態に対する変形例は、図面、開示、及び添付の特許請求の範囲の検討から、特許請求された発明を実施する際に当業者によって理解され、実施されることができ。請求項において、単語「有する」は、他の要素又はステップを排除するものではなく、不定冠詞「a」又は「an」は、複数性を排除するものではない。

【0084】

単一のプロセッサ又は他のユニットが、請求項に列挙されるいくつかの項目の機能を果たしてもよい。

【0085】

特定の手段が相互に異なる従属請求項に記載されているという単なる事実は、これらの手段の組み合わせが有利に使用されることができないことを示すものではない。

【0086】

コンピュータプログラムは、他のハードウェアと一緒に又はその一部として供給される光記憶媒体又はソリッドステート媒体などの適切な媒体上に記憶／配布されてもよいが、インターネット又は他の有線もしくは無線電気通信システムなどを介して、他の形態で配布されてもよい。

【0087】

「に適応される」という用語が請求項又は明細書に用いられる場合、「に適応される」という用語は、「ように構成される」という用語と同様であることを意味する。

【0088】

請求項におけるいかなる参照符号も、範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

10

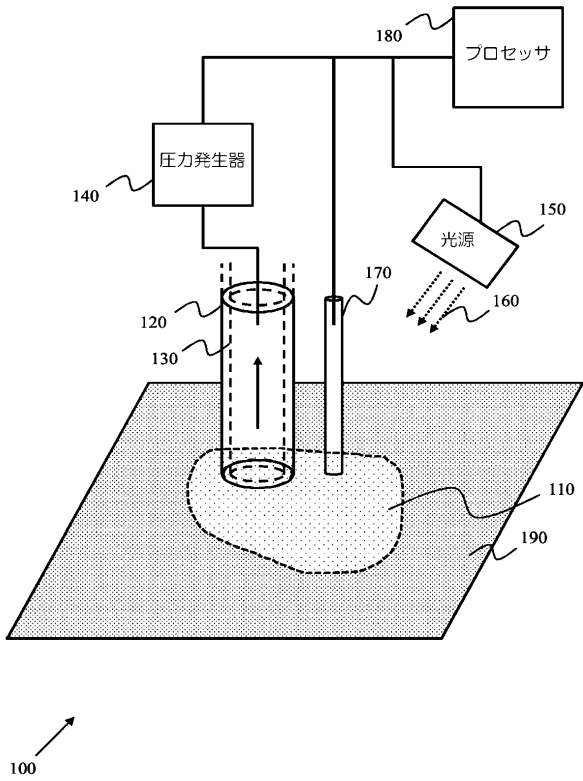
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



【図 2 A】

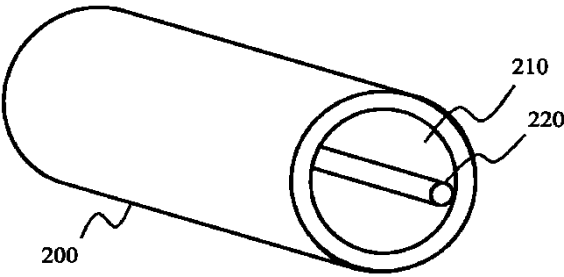


FIG. 2A

【図 2 B】

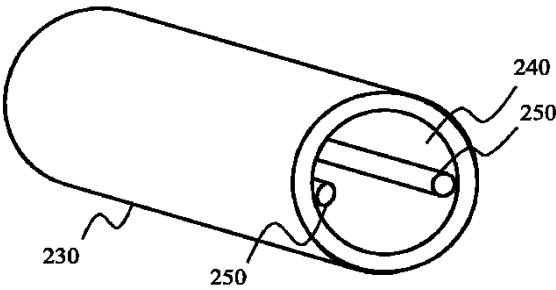


FIG. 2B

【図 2 C】

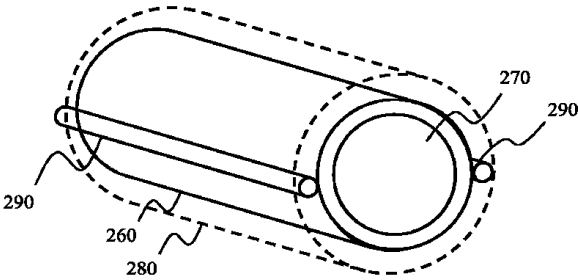


FIG. 2C

10

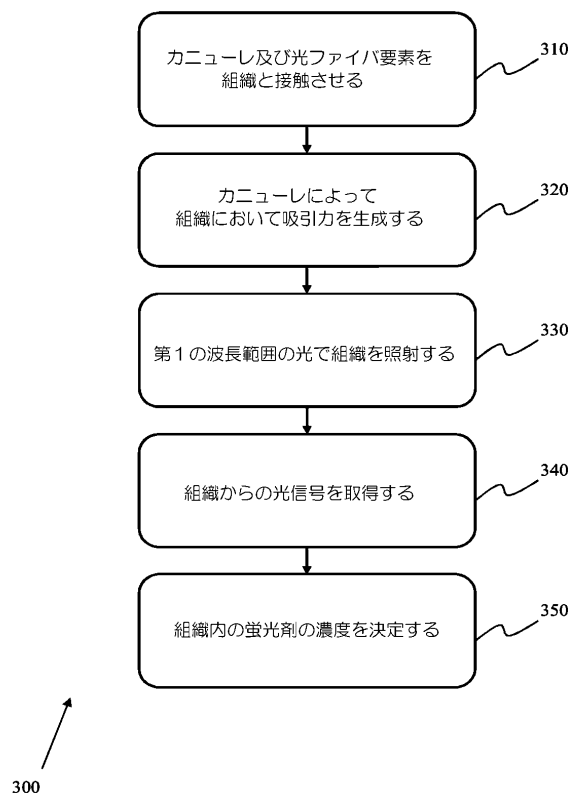
20

30

40

50

【図 3】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/075996

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61B5/00 A61B1/04	A61B90/30	G01N21/47 G01N21/64 A61M1/00
ADD.		
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) A61B A61M 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/148629 A1 (WILSON BRIAN C [CA] ET AL) 28 May 2015 (2015-05-28)	1-14
Y	paragraphs [0002], [0007], [0032], [0051], [0103], [0106] - [0109], [0114]	1,3,5-9, 13,14
A	- [0115], [0141], [0142]; figures 5A-C	15-17
X	WO 2011/088571 A1 (UNIV HEALTH NETWORK [CA]; KIM ANTHONY TAYWON [CA] ET AL.) 28 July 2011 (2011-07-28)	1,2,10
A	paragraph [0059] - paragraph [0072]; figure 7	3-9, 11-17
X	WO 2017/109201 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS NV [NL]) 29 June 2017 (2017-06-29)	15-17
Y	page 9, line 7 - line 20; figures 9-10	1,3,5-9, 13,14
A	page 13, line 1 - page 16, line 14; figures 9-10	2,4, 10-12
	----- -/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 November 2021		Date of mailing of the international search report 30/11/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hirsch, Arthur

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/075996

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015/182177 A1 (MENARD LAURENT [FR] ET AL) 2 July 2015 (2015-07-02) paragraphs [0053], [0136]; figures 1-2 -----	1-17
X	US 5 651 783 A (REYNARD MICHAEL [US]) 29 July 1997 (1997-07-29)	15-17
A	column 5, line 14 - line 62; claims 1,2; figures 3-7 -----	1-14
A	US 2017/273671 A1 (REICH CHRISTIAN [NL] ET AL) 28 September 2017 (2017-09-28) paragraph [0065] -----	1-17
A	WO 2009/144653 A2 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL] ET AL.) 3 December 2009 (2009-12-03) page 17, line 31 - page 18, line 11; figure 3B -----	1-17
X	US 2017/128150 A1 (MARK JOSEPH L [US] ET AL) 11 May 2017 (2017-05-11)	15
A	paragraph [0067] -----	1-14, 16, 17
A	US 6 377 841 B1 (LIN WEI-CHIANG [US] ET AL) 23 April 2002 (2002-04-23) figures 1-3 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/075996

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2021/ 075996

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-17

A fiber optic element

1.1. claims: 1-14

The first invention is defined in claims 1-14 and describes a system for investigating a tissue of a subject by way of diffuse reflectance spectroscopy.

1.2. claims: 15-17

The second invention is defined in claim 15-17 and describes an arrangement comprising a fiber optic element adapted to be connected to a system for investigating a tissue of a subject.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/075996

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015148629 A1	28-05-2015	CA 2860026 A1 EP 2793706 A1 US 2015148629 A1 WO 2013091090 A1	27-06-2013 29-10-2014 28-05-2015 27-06-2013
WO 2011088571 A1	28-07-2011	CA 2788018 A1 EP 2529202 A1 US 2013006116 A1 US 2020155004 A1 WO 2011088571 A1	28-07-2011 05-12-2012 03-01-2013 21-05-2020 28-07-2011
WO 2017109201 A1	29-06-2017	CA 3009276 A1 CN 108472021 A EP 3393368 A1 JP 2019504308 A RU 2018126869 A US 2021270705 A1 WO 2017109201 A1	29-06-2017 31-08-2018 31-10-2018 14-02-2019 24-01-2020 02-09-2021 29-06-2017
US 2015182177 A1	02-07-2015	NONE	
US 5651783 A	29-07-1997	AU 4646796 A CA 2241137 A1 EP 0869741 A1 JP 2002515774 A US 5651783 A WO 9722304 A1	14-07-1997 26-06-1997 14-10-1998 28-05-2002 29-07-1997 26-06-1997
US 2017273671 A1	28-09-2017	CN 106793948 A EP 3185783 A1 US 2017273671 A1 WO 2016030533 A1	31-05-2017 05-07-2017 28-09-2017 03-03-2016
WO 2009144653 A2	03-12-2009	NONE	
US 2017128150 A1	11-05-2017	AU 2016354484 A1 CA 3005030 A1 EP 3373841 A2 JP 6854528 B2 JP 2018535755 A US 2017128150 A1 US 2021045835 A1 WO 2017083624 A2	31-05-2018 18-05-2017 19-09-2018 07-04-2021 06-12-2018 11-05-2017 18-02-2021 18-05-2017
US 6377841 B1	23-04-2002	NONE	

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ス ウィルヘルムス

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5 フィリップス イ
ンターナショナル ベー ヴェ インテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ

(72)発明者 ナチャベ ラミ

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5 フィリップス イ
ンターナショナル ベー ヴェ インテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ

(72)発明者 スプリートフ ヤリヒ ウィレム

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5 フィリップス イ
ンターナショナル ベー ヴェ インテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ

(72)発明者 バビク ドラゼンコ

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5 フィリップス イ
ンターナショナル ベー ヴェ インテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ

F ターム (参考) 2G043 AA01 AA04 BA16 CA07 DA02 EA01 HA05 JA03 NA01
4C267 JJ05