

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6478971号
(P6478971)

(45) 発行日 平成31年3月6日(2019.3.6)

(24) 登録日 平成31年2月15日(2019.2.15)

(51) Int.Cl.

A61B 10/00 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)

F 1

A 61 B 10/00
A 61 B 10/00
G O 1 N 21/64E
T
Z

請求項の数 26 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願2016-502621 (P2016-502621)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月14日 (2014.3.14)
 (65) 公表番号 特表2016-520339 (P2016-520339A)
 (43) 公表日 平成28年7月14日 (2016.7.14)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/027769
 (87) 國際公開番号 WO2014/152797
 (87) 國際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 審査請求日 平成29年3月14日 (2017.3.14)
 (31) 優先権主張番号 61/785,136
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013.3.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/781,601
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013.3.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 515254932
 ルミセル、インコーポレーテッド
 LUMICELL, INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2481、ウェレスレイ、ウィリアムス
 トリート 80、スイート 260
 80 William Street,
 Suite 260, Wellesle
 y, Massachusetts 02
 481 U. S. A.
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医用撮像装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数のピクセルを含む光検出器と、
 該光検出器と光学的に関連する硬質撮像先端部と
 を含み、

前記硬質撮像先端部は、前記光検出器に対して一定の焦点距離に焦点面を画定する、遠位端を含むとともに、前記硬質撮像先端部の前記遠位端は、組織と接触して設置されて前記組織を前記焦点面に維持するように構築されており、

光検出器と硬質撮像先端部の遠位端の間の光学経路が、境界を含めて約25°から65°の間の角度を有する屈曲部を含み、

前記焦点面は、境界を含めて約10mmから50mmの間の横方向寸法の視野を有し、遠位角度部分の長さは、約10mmから65mmの間であり、光学系路は、硬質撮像先端部の遠位端から硬質撮像先端部の近位端へ、硬質撮像先端部を通過する、手持ち式医用撮像装置。

【請求項 2】

光検出器と硬質撮像先端部の間に配置された光誘導要素をさらに含み、該光誘導要素は、閾波長より下の光を、前記硬質撮像先端部の遠位端に向かって反射し、前記閾波長より上の光を前記光誘導要素に向かって透過させるように適合されている、請求項1に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 3】

10

20

光誘導要素が二色性ミラーである、請求項 2 に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 4】

閾値が、選択された造影剤の発光波長よりも小さく、該造影剤の励起波長よりも大きい、請求項 2 または 3 に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 5】

励起波長と発光波長の両方が、境界を含めて約 590 nm から 850 nm の間である、請求項 4 に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 6】

励起波長と発光波長の両方が、境界を含めて約 300 nm から 1000 nm の間である、請求項 4 に記載の手持ち式医用撮像装置。 10

【請求項 7】

閾値が、光誘導要素と関連する第 1 の照明源により供給される、選択された造影剤の第 1 の励起波長よりも大きい、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 8】

第 1 の照明源をさらに含む、請求項 7 に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 9】

光誘導要素と関連する第 2 の照明源をさらに含み、該第 2 の照明源は閾波長よりも大きい第 2 の波長を提供する、請求項 8 に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 10】

光誘導要素と関連する第 2 の照明源をさらに含み、該第 2 の照明源は造影剤の第 2 の励起波長を提供する、請求項 8 に記載の手持ち式医用撮像装置。 20

【請求項 11】

第 1 の照明源が脈動するように適合されている、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 12】

第 1 の照明源が、境界を含めて約 590 nm から 680 nm の間の波長で光を供給する、請求項 8 ~ 11 のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 13】

第 1 の照明源が、焦点面において、境界を含めて 10 mW / cm² から 200 mW / cm² の間の照明を提供する、請求項 8 ~ 12 のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。 30

【請求項 14】

光検出器と硬質撮像先端部の間に位置する光学系をさらに含み、該光学系の倍率が、複数のピクセルの各ピクセルに対して、約 5 μm から 100 μm の間の視野をもたらす、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 15】

光学系が視野を拡大する、請求項 14 に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 16】

光学系が視野を縮小する、請求項 14 に記載の手持ち式医用撮像装置。 40

【請求項 17】

光学系が、境界を含めて約 5 mm から 15 mm の間の直径を有するアパーチャを含む、請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 18】

光学系が、対物レンズと結像レンズとを含む、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 19】

光学系の被視界深度は、境界を含めて約 0.1 mm から 10 mm の間である、請求項 14 ~ 18 のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項 20】

50

硬質撮像先端部の遠位端が、事前選択された波長に透過性である平坦な窓を含む、請求項1～19のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項21】

硬質撮像先端部の遠位端が開放されており、前記硬質撮像先端部は、該硬質撮像先端部の側面に少なくとも1つの開口を含み、前記硬質撮像先端部の前記遠位端への外科的アクセスを提供する、請求項1～19のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項22】

硬質撮像先端部が、視野中に延びる少なくとも1つの配向機構を含む、請求項1～21のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項23】

光検出器の焦点を、固定焦点距離から、硬質撮像先端部の遠位端を超えて位置する第2の焦点距離へと変更するように適合された、集束要素をさらに含む、請求項1～22のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

10

【請求項24】

光検出器へ向けて焦点面を通過する光、および1以上の照明源から放出される光の両方が、硬質撮像先端部を通して光学経路の少なくとも一部に沿って進む、請求項1に記載の手持ち式医用撮像装置。

【請求項25】

硬質撮像先端部の近位端と遠位端を光学的に接続する、硬質撮像先端部内に配置されるミラーおよびプリズムの少なくとも1つをさらに含む、請求項1～24のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

20

【請求項26】

少なくとも1つの操作において光検出器を焦点面上に集束させる本体および結像光学系をさらに含み、硬質撮像先端部が本体から遠位方向に延び、結像光学系が本体内に完全に包含される、請求項1～25のいずれか一項に記載の手持ち式医用撮像装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

開示された実施態様は、医用撮像装置およびその使用方法に関する。

【背景技術】

30

【0002】

国立癌研究所監視疫学および最終結果報告(National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results report)によれば、米国では毎年、百万回を超える癌手術が実施されており、それらの約40%が、腫瘍全体を切除することには失敗している。例えば、乳癌腫瘍摘出(breast cancer lumpectomy)において、1次手術の間に癌細胞の全部を除去することの失敗(断端陽性(positive margin))は、その回数の約50%に生じ、第2回の手術が必要となる。手術床(surgical bed)における残存癌は、局所的な腫瘍再発、生存率低下および転移可能性増大に対する主要なリスク因子である。さらに、切除された腫瘍の最終組織病理学検査(histopathology)では、手術床に残された残存癌の25%が見落とされており、このような残存癌は、アジュバント医学療法(例えば、放射線療法または化学療法)によって対処しなくてはならないものである。このような病理学検査での不振な成績は、全切除物の内の小部分だけが分析されるので、主として、サンプリング誤差によるものである。

40

【0003】

典型的な固形腫瘍切除においては、外科医は塊の腫瘍を除去して、それを病理学検査に送る。次いで、病理医は、数か所においてその塊の腫瘍からサンプリングして、顕微鏡下で染色された断片を撮像し、外科医が癌細胞のすべてを患者から完全に除去したかどうかを判定する。病理医が、癌細胞縁取りインク(bordering ink)で染色されたサンプルの部分を見つけると(医学領域において「断端陽性」と呼ばれる診断)、外科医は、より多くの組織を切除するように指示されることがある。しかしながら、この病理学検査は、時

50

間のかかる処置であり、最終結果が外科医に送付されるのに何日もかかることが多い。患者が最初の手術を完了した後に、追加の切除を要求する病理学検査報告が戻ると、これが、外科医に2回目の手術を実行することを要求する場合がある。

【0004】

断端クリーン (clean margins) を判定するのに加えて、神経血管束などの、生体組織構造に隣接する癌組織の除去を伴う一部の手術では、これらの生体組織構造ができる限り回避しながら、必要な量の異常組織を除去するために、異常組織の精密な位置特定を必要とする。そのような精密で、リアルタイムの位置特定を必要とする手術としては、卵巣癌減量術 (ovarian cancer debulking) 、脳癌切除、肉腫切除、切開式前立腺腫瘍切除 (open prostate tumor resection) 、食道癌切除、および切開式直腸結腸腫瘍切除 (open colo-rectal tumor resection) 、その他が挙げられる。卵巣癌減量術の場合には、生存率は、外傷に残された残存癌の量と直接的な相関がある。患者は、手術の終了後に、1 cmより大きい腫瘍特徴 (tumor feature) が残存しない場合に、「最適に」減量されたと見なされる。卵巣癌減量手術については、83%の場合に、癌は患者に残存し、そのような場合の内、50%は再切除手術を必要とする。

10

【0005】

近年、腫瘍切除床 (tumor resection bed) における、残存癌組織の *in situ* 観察に進歩があった。例えば、参照により全文が本明細書に組み入れられている、米国特許出願第2009/0299196号、同第2011/0100471号、および同第2012/0150164号を参照されたい。本出願は、そのような腫瘍切除床における残存癌細胞の *in situ* 観察を実行するための、手持ち式装置および関連する技術を対象としている。

20

【発明の概要】

【0006】

一実施態様において、手持ち式医用撮像装置には、複数のピクセルを含む光検出器 (photosensitive detector) と、光検出器と光学的に関連する硬質撮像先端部 (rigid imaging tip) とを含めてもよい。硬質撮像先端部は、光検出器に対して一定の焦点距離に焦点面を画定する遠位端を含むとともに、硬質撮像先端部の遠位端は、組織と接触して設置されて、組織を焦点面に維持するように構築されている。

30

【0007】

別の実施態様においては、手持ち式医用撮像装置には、撮像装置本体と、撮像装置本体から遠位方向に延びる、硬質撮像先端部とを含めてもよい。硬質撮像先端部の遠位端は、境界を含めて約10 mmから50 mmの間の横方向寸法の視野を有する、焦点面を画定してもよい。硬質撮像先端部には、また、近位部分と、近位部分に対して境界を含めて約25°から65°だけ角度がつけられた、遠位部分とを含めてもよい。遠位角度部分 (distal angled portion) の長さは、約10 mmから65 mmの間としてもよく、また光学軸が、硬質撮像先端部の遠位端から硬質撮像先端部の近位端へと、硬質撮像先端部を通過してもよい。

【0008】

さらに別の実施態様においては、手持ち式医用撮像装置には、複数のピクセルを含む光検出器と、光検出器に光学的に関連する硬質撮像先端部とを含めてもよい。硬質撮像先端部には、光検出器に対して焦点面を画定する遠位端を含めてもよく、また硬質撮像先端部の遠位端は開放されていてもよい。硬質撮像先端部には、硬質撮像先端部の遠位端への外科的アクセスを提供するように寸法決めされて成形されている、少なくとも1つの開口を、その側面に含めてもよい。

40

【0009】

別の実施態様においては、手持ち式医用撮像装置には、近位部分と、遠位端を含む遠位部分とを含む、硬質撮像先端部を含めてもよい。遠位端には、手術床へのアクセスを提供する開口と、近位部分と前記遠位部分の間に延びる1つまたは複数の支持材とを含めてもよい。光検出器は、硬質撮像先端部の遠位端に位置する開口と光学的に関連づけてもよい

50

。

【0010】

さらに別の実施態様においては、手持ち式医用撮像装置には、視野を画定する遠位端を含む、硬質撮像先端部と、硬質撮像先端部と光学的に関連づけられた光検出器とを含めてもよい。第1の照明源を、第1の波長を有する光を硬質撮像先端部の遠位端に供給するよう適合させて、配設してもよい。また第2の照明源を、第2の波長を有する光を硬質撮像先端部の遠位端に供給するよう適合させて、配設してもよい。前記第1の波長と前記第2の波長は、異なってもよい。さらに、第1の照明源と第2の照明源は、交代に脈動するよう適合させてもよい。

【0011】

10

別の実施態様においては、手持ち式医用撮像装置には、視野を有する焦点面を画定する遠位端を含む、硬質撮像先端部を含めてもよい。光検出器は、硬質撮像先端部と光学的に関連づけてもよく、アパー・チャを、光検出器と硬質撮像先端部の間に配置してもよい。アパー・チャは、境界を含めて約5mmから15mmの間の直径を有してもよい。手持ち式医用撮像装置にはまた、焦点面において、約10mW/cm²から200mW/cm²の光を供給するよう適合されて、配設された第1の照明源であって、光が約300nmから1000nmの間の第1の波長を有する、第1の照明源を含めてもよい。

【0012】

20

さらに別の実施態様において、異常組織を識別する方法には、第1の励起波長を含む第1の光を、手術床に供給すること；光検出器を使用して、手術床から蛍光信号を収集すること；蛍光信号と異常組織閾値を比較して、異常組織を識別すること；および識別された異常組織の1つまたは2つ以上の場所をスクリーン上に指示することを含めてもよい。

【0013】

別の実施態様において、異常組織を識別する方法には、第1の照明源を使用して、造影剤(imaging agent)の第1の励起波長を含む第1の光で手術床を照明すること；第2の照明源を使用して、第1の励起波長と異なる第2の励起波長を含む第2の光で手術床を照明すること；および光検出器を使用して、手術床から信号を収集することを含めてもよい。

【0014】

30

さらに別の実施態様においては、異常組織を識別する方法には、周辺光で手術床を照明すること；第1の照明源を脈動させることによって、造影剤の第1の励起波長を含む第1の光で手術床を照明すること；複数のピクセルを含む光検出器を使用して、周辺光に対応する、手術床からの第1の信号を収集すること；および周辺光および第1の照明源の脈動に対応する、手術床からの第2の信号を収集することを含めてもよい。

【0015】

前述の概念、および以下で考察される追加の概念は、本開示はこの点において限定はされないので、いかなる好適な組み合わせに配設してもよいことを理解すべきである。さらに、本開示の、その他の利点および新規の特徴は、添付の図と合わせて考慮すれば、様々な非限定の実施態様についての以下の詳細な説明から明白になるであろう。

【0016】

40

添付の図面は実際の縮尺で描くことを意図するものではない。図面においては、様々な図に示されている、それぞれの同一またはほぼ同一の構成要素は、同じ数字で表されることがある。分かり易くするために、すべての構成要素が、すべての図面においてラベル付けされているとは限らない。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1A】図1Aは、倍率を下げて撮像されている手術床の概略図である。

【図1B】図1Bは、倍率を上げて撮像されている手術床の概略図である。

【図2A】図2Aは、閉鎖先端型の手持ち式医用撮像装置の概略側面図である。

【図2B】図2Bは、図2Aの閉鎖先端型の手持ち式医用撮像装置の概略後方斜視図であ

50

る。

【図 2 C】図 2 C は、図 2 A の閉鎖先端型の手持ち式医用撮像装置の概略側方斜視図である。

【図 3 A】図 3 A は、図 2 A の閉鎖先端型の手持ち式医用撮像装置の横断面図である。

【図 3 B】図 3 B は、図 2 A の閉鎖先端型の手持ち式医用撮像装置の斜視横断面図である。

【図 4 A】図 4 A は、開放先端型の手持ち式医用撮像装置の概略側面図である。

【図 4 B】図 4 B は、図 4 A の開放先端型の手持ち式医用撮像装置の概略後方斜視図である。

【図 4 C】図 4 C は、図 4 A の開放先端型の手持ち式医用撮像装置の概略前方斜視図である。 10

【図 5 A】図 5 A は、図 4 A の開放先端型の手持ち式医用撮像装置の概略横断面図である。

【図 5 B】図 5 B は、図 4 A の開放先端型の手持ち式医用撮像装置の斜視横断面図である。

【図 6】図 6 は、拘束要素を含む、硬質撮像先端部の概略後方斜視図である。

【0018】

【図 7】図 7 は、配向機構 (orienting feature) を含む、硬質撮像先端部の概略後方斜視図である。

【図 8 A】図 8 A は、ライトボックスの概略後方斜視図である。 20

【図 8 B】図 8 B は、図 8 A のライトボックスの概略側面図である。

【図 8 C】図 8 C は、図 8 A のライトボックスの概略斜視図である。

【図 8 D】図 8 D は、図 8 A のライトボックスの概略横断面図である。

【図 9 A】図 9 A は、医用撮像装置の操作方法の一実施態様のフロー図である。

【図 9 B】図 9 B は、医用撮像装置の操作方法の一実施態様のフロー図である。

【図 9 C】図 9 C は、医用撮像装置の操作方法の一実施態様のフロー図である。

【図 10 A】図 10 A は、異なる励起波長に対する蛍光体の蛍光強度のグラフである。

【図 10 B】図 10 B は、異なる励起波長に対する蛍光体の蛍光強度のグラフである。

【図 11 A】図 11 A は、室内光と蛍光信号とで採取された画像である。

【図 11 B】図 11 B は、室内光で採取された画像である。 30

【図 11 C】図 11 C は、室内光と蛍光信号とで採取された画像から、室内光で採取された画像を差し引くことによって生成される画像である。

【図 12 A】図 12 A は、所望の視野と、この視野の外側の部分を示す、撮像装置によって取り込まれた画像である。

【図 12 B】図 12 B は、視野内と、視野の外側のピクセルのフォトンカウント (photon count) を示すグラフである。

【図 12 C】図 12 C は、所望の値に設定された、視野の外側のピクセルを含む、画像である。

【0019】

【図 13 A】図 13 A は、合焦状態の蛍光透視標準の画像である。 40

【図 13 B】図 13 B は、非合焦状態の蛍光透視標準の画像である。

【図 14 A】図 14 A は、合焦画像に対応する、図 13 A を横断して引かれた線に対する、フォトンカウントのグラフである。

【図 14 B】図 14 B は、非合焦画像に対応する、図 13 B を横断して引かれた線に対する、フォトンカウントのグラフである。

【図 15 A】図 15 A は、合焦画像に対応する、図 14 A に提示されたグラフの部分の拡大図である。

【図 15 B】図 15 B は、非合焦画像に対応する、図 14 B に提示されたグラフの部分の拡大図である。

【図 16 A】図 16 A は、LUM015 を注射された、自然発生肺癌を有するイヌからの 50

腫瘍の画像である。

【図16B】図16Bは、自然発生肺癌を有するイヌからの正常肺組織の画像である。

【図17A】図17Aは、LUMO15の静脈(IV)注射に続くマウス内の手術後の、マウス肉腫手術の、LUMO15を使用して採取された未処理画像である。

【図17B】図17Bは、残存癌を包含する領域を強調表示するために、検出システムによって分析された、図17Aと同じ画像である。

【図17C】図17Cは、残存癌を包含する領域を強調表示するために、検出システムによって分析された図17Aと同じ画像である。

【図18A】図18Aは、手術床の未処理画像である。

【図18B】図18Bは、検出システムによって分析されて、異常組織を包含する領域を強調表示する、図18Aと同じ画像である。 10

【図19】図19は、手術床内において、異常組織を包含する領域を強調表示する画像を提示するのに使用してもよいインターフェイスの、例示的なスクリーンショットである。

【0020】

詳細な説明

本発明者らは、癌標的分子造影剤(cancer targeting molecular imaging agent)の進歩によって、健常組織の背景上の残存癌の小さいクラスタの検出が可能になったことを認識した。しかしながら、手術中にミリメートルからサブミリメートルの尺度で癌組織を視覚的に識別することは、これらの造影剤を用いても困難である。したがって、本発明者らは、手術中にミリメートルからサブミリメートルの癌細胞を確実に検出して、この癌組織を除去することを容易にすることのできる、医用撮像装置に対するニーズを認識した。そのような撮像装置は、手術床に残されている癌組織による、必要な追跡手術の回数を低減するのを助けることができる。 20

【0021】

上記の観点において、本発明者らは、適当な造影剤とともに使用するための、手持ち式医用撮像装置に関連する便益を認識した。いくつかの実施態様においては、医用撮像装置は、撮像装置の機器雑音を超える造影剤からの蛍光信号を生成するのに十分な造影剤の励起波長の照明を提供してもよい。いくつかの実施態様においては、医用撮像装置によって提供される照明は、健常組織からの自己蛍光信号(autofluorescence signal)を生じることもある。医用撮像装置はまた、センチメートルから、10マイクロメートルから数10マイクロメートルのオーダーのサイズを有する単独細胞までの範囲のサイズにおいて、異常組織を検出してもよい。その他のサイズスケールも可能である。以下でさらに詳細に記述するように、いくつかの実施態様においては、医用撮像装置は、大きな視野をリアルタイムで撮像できること、および/または手持ち式装置における固有の人の動作、それに加えて、乳癌手術および肺癌手術などの、ある種の手術を受けた患者の自然な動きに対して、比較的、感度が低いことが望ましい。撮像装置は、腫瘍床などの、手術床を撮像するに使用してもよく、または本開示はそれほど限定的でないあって、すでに切除された組織を撮像するのに使用することもできる。 30

【0022】

一実施態様においては、医用撮像装置には、光学的に関連づけされた光検出器から一定距離において焦点面を画定する遠位端を含む、硬質撮像先端部を含めてよい。例えば、遠位方向に延びる部材は、その遠位端において、光検出器の焦点面を画定してもよい。その実施態様に応じて、光検出器と関連する光学系は、光検出器の焦点を、硬質撮像先端部の遠位端に位置する焦点面に固定するか、または光検出器の焦点が、硬質撮像先端部の遠位端に位置する焦点面と、硬質撮像先端部の遠位端を超えて位置する別の焦点面の間で移動することを可能にしてもよい。任意適当な光検出器を使用してもよいが、例示的な光検出器としては、電荷結合素子(CCD)検出器、相補型金属酸化物半導体(CMOS)検出器、およびアバランシェフォトダイオード(APD)が挙げられる。光検出器には、光学軸が、硬質撮像先端部の焦点面から、光検出器へと通過するように、複数のピクセルを含めてもよい。 40

【0023】

その実施態様に応じて、医用撮像装置には、また、造影剤の発光波長を含む放出光が、光検出器へと伝達されることを可能にする間に、造影剤の励起波長を含む照明源からの光を、装置の遠位端に向かって選択的に誘導するための、1つまたは2つ以上の光誘導要素を含めることもできる。一観点において、発光素子は、波長カットオフより上の波長を有する、造影剤によって放出された光が、光検出器へ透過されることを可能にしながら、波長カットオフより低い光を、関連する撮像先端部の遠位端に向かって反射させるように配置された二色性ミラー (dichroic mirror) を含む。しかしながら、例えば、光ファイバ、硬質先端部内に位置するLED、およびその他の適当な構成を含む、光を装置の遠位端に向かって誘導するその他の方法を使用してもよいことを理解すべきである。

10

【0024】

撮像装置には、また、装置の視野内から放出された光を、所望の解像度を有する光検出器上に集束せしめるように、適当な光学系を含めてもよい。所望の解像度を得るために、光学系は、任意好適な倍率を使用して、放出光を、複数のピクセルを含む光検出器上に集束させてもよい。いくつかの実施態様においては、倍率は、各ピクセルが、単一の細胞、または単一の細胞の部分にだけ対応する視野を有するようにしてもよい。個々のピクセルのサイズに応じて、光学系は、本開示がそのように限定されていないように、拡大もしくは縮小を行うか、または拡大を行わなくてもよい。例えば、光検出器のピクセルが、撮像しようとする細胞よりも小さい、一実施態様においては、光学系は、装置の視野を縮小して、各細胞当たり4ピクセルなど、各ピクセルに対して所望の視野を与えてよい。各ピクセルの視野が単一の細胞以下である実施態様について上述したが、各ピクセルの視野が単一の細胞よりも大きい実施態様も考えられる。

20

【0025】

理論に束縛されるのは望まないが、典型的な癌細胞は、幅が約15μmのオーダである。上述の観点において、医用撮像装置内部の光学系の光学倍率の選択は、各ピクセルの視野が、約1μm、2μm、3μm、4μm、5μm、10μm、15μm、30μm、またはその他任意所望のサイズ以上になるように行ってよい。さらに、各ピクセルの視野は、約100μm、50μm、40μm、30μm、20μm、10μm、またはその他任意所望のサイズスケールよりも小さくしてもよい。1つの特定の実施態様において、各ピクセル当たりの視野は、境界を含めて約5μmから100μmの間としてもよい。別の実施態様においては、各ピクセル当たりの視野は、境界を含めて約5μmから50μmの間としてもよい。

30

【0026】

いくつかの場合には、異常組織の小領域と、異常組織の大領域の両方を識別するのが望ましいことがある。このことは、手術空隙が20cmの直径となることのある、卵巣癌手術などの手術において、特に利点となることがある。したがって、一実施態様においては、撮像装置内にある光学系を使用して、光検出器によって取り込まれる放出光の倍率を、マイクロメートルスケールの異常組織を検出するのに使用される高倍率設定と、医用撮像装置をスタンドオフモードで使用して手術空隙の大きな部分を観察することのできる、低倍率設定との間で、変更してもよい。実施の態様にもよるが、光検出器のピクセルの視野は、5μmから100μmの間を選択して設定される。医用撮像が、関連する光検出器から一定距離に固定焦点面を画定する硬質撮像先端部を含む場合には、上記実施態様は、光検出器の焦点を、固定焦点面から硬質撮像先端部の遠位端を超える第2の距離に位置する第2の焦点面へと移動させて、医用撮像装置の端部を超えて位置する組織を撮像するために、スタンドオフモードで装置を使用することを可能にすることに一致させてもよい。この第2の焦点面は、一定距離に位置するか、または適当な集束要素 (focusing element) を使用して変化可能に設定してもよい。さらに、医用撮像装置の焦点は、自動的に制御するか、または、本開示はそのように限定されていないように、手動で制御してもよい。

40

【0027】

上述のように、解像度を向上させるとともに、手術中の患者の自然な動きに対する医用

50

撮像装置の感度を低減することが望ましい。このことは、患者の自然な動きが撮像と干渉することがある、乳腺腫瘍摘出および肺癌手術などの、手術において特に便益がある。理論に束縛されるのは望まないが、解像度を向上させるとともに、患者の自然な動きに対する感度を低減する1つの方法は、検査されている組織と、その組織からの信号を取り込むのに使用されている光検出器との距離を固定することである。したがって、実施態様においては、医用撮像装置は、検査されている組織と光検出器との間に一定の距離を与えるように適合させて配設してもよい。このことは、例えば、硬質撮像先端部を、それが検査されている組織と接触して設置されるように、構築することを含めて、任意の数の方法で行うことができる。撮像先端部は、その形状を維持しながら、組織に対して押し当てられるように、十分に剛性があればよい。したがって、硬質撮像先端部は、組織と光検出器の間に一定の距離を与えるスペーサとして作用させてもよい。さらに、硬質撮像先端部は、検査されている組織に対して押し付けることができるので、患者の動きによる、組織の横方向動きと面外の動きの両方に抵抗することができる。

【0028】

一実施態様において、硬質撮像先端部は、閉鎖型撮像先端部に対応させてもよい。そのような実施態様において、硬質撮像先端部の遠位端は、それが関連する光検出器の焦点面を画定するように、実質的に平坦な窓としてもよい。理論に束縛されるのは望まないが、遠位端の平坦表面を、撮像されている組織に対して押し当てるとき、組織を圧縮して、閉鎖型撮像先端部の形状に順応させることができる。こうすることによって、組織を光検出器の焦点面に隣接して位置させて、検査されている組織と光検出器との間に一定距離を与えることができる。1つの個別の実施態様においては、平坦な遠位端は、硬質撮像先端部の遠位端に配置されるか、またはそれに一体化された平坦な窓に対応させてもよい。この窓は、所望の造影剤の励起波長および発光波長などの、1つまたは2つ以上の予備選択された波長に対して透過性としてもよい。すなわち、組織は、所望の焦点面に配置するか、またはそれに近接して配置して、同時に、造影剤の励起波長および/または発光波長を含む光が、撮像装置から外に出るとともに、またはその中に戻ることを可能にしてもよい。別の実施態様においては、撮像先端部の遠位端は、その他の形状を使用してもよいが、円形の開口と焦点面とを画定するリングとしてもよい。

【0029】

硬質撮像先端部を手術空隙中に挿入することを容易にするために、いくつかの実施態様においては、硬質撮像先端部が、硬質撮像先端部の近位部分に対して、または手持ち式装置の本体に対して、角度がつけられた遠位部分を含むのが望ましいことがある。装置の光学系路は、硬質撮像先端部の遠位端から、硬質撮像先端部の遠位部分および近位部分の両方を通過して、光学的に関連づけられた光検出器へと通過させてもよい。角度をつけられた遠位部分および近位部分のまわりで光学経路を屈曲させるために、硬質撮像先端部には、硬質撮像先端部の近位部分と遠位部分の間に、硬質撮像先端部の角度をつけられた部分のまわりで光学経路を屈曲させるように適合された、ミラーまたはプリズムなどの適当な光学構成要素を含めてもよい。1つの特定の実施態様においては、硬質撮像先端部は、境界を含めて約10mmから50mm、境界を含めて15mmから35mm、境界を含めて25mmから35mm、またはその他任意適当な寸法範囲の横寸法を有する焦点領域を画定する、遠位端を有してもよい。前記先端部の遠位部分は、また、境界を含めて25°から65°、境界を含めて35°から55°、またはその他任意適当な角度だけ、近位部分に対して角度がつけられている。さらに、硬質撮像先端部の遠位部分は、境界を含めて約10mmから65mm、境界を含めて25mmから65mm、またはその他任意適当な長さである、光学経路に沿った長さを有してもよい。そのような実施態様は、乳腺手術における使用に特に適していることがあり、これによると、装置を手動で回転させて、焦点面を手術床に対して容易に位置決めすることができる。

【0030】

その他の実施態様において、手術床の撮像と、同時の外科的アクセスとを容易にするのが望ましいことがある。そのような一実施態様において、硬質撮像先端部には、使用中に

10

20

30

40

50

組織に隣接して配置されるように適合された、焦点面を画定する開口を含む、遠位端を含めてよい。撮像先端部には、硬質撮像先端部の側面に位置する、1つまたは2つ以上の開口も含めて、硬質撮像先端部の遠位端における開口へのアクセスを与えてよい。撮像先端部の側面の1つまたは2つ以上の開口は、硬質撮像先端部の側壁内、または硬質撮像先端部の近位部分から硬質撮像先端部の遠位の組織係合部分へと延びる、1つまたは2つ以上の支持体の間、のいずれかに形成してもよい。一実施態様において、焦点面を画定する遠位リングは、単一のストラットによって支持されており、リングによって画定された開口は、いずれの側面からもアクセス可能であり、単一のストラットによってのみ遮られている。そのような場合には、外科医は、硬質撮像先端部の視野内に位置する異常組織を撮像すること、加えて硬質撮像先端部の開放された遠位端および1つまたは2つ以上の側面開口を介して、識別された異常組織に対して手術を同時に行うこと、の両方が可能であってよい。

10

【0031】

実施態様において、医用撮像装置は、1つまたは2つ以上の照明源に関連づけ、および/または結合してもよい。例えば、闇波長未満の光を硬質撮像先端部の遠位端に向かって反射するとともに、闇波長を超える光を透過させる、光誘導要素へ、第1の波長を含む光を供給するように、第1の照明源を適合させて配設してもよい。しかしながら、1つまたは2つ以上の照明源から、装置または硬質撮像先端部内に位置する光ファイバとLEDを含む、硬質撮像先端部の遠位端に向かって、光を誘導するその他の方法も使用してもよい。光がどのように誘導されるかにかかわらず、第1の波長は、それが闇波長未満であり、したがって硬質撮像先端部の遠位端に向かって反射されて、装置の視野を照明するように選択してもよい。照明源は、個別の実施態様に応じて、定常照明源、または脈動照明源のいずれでもよい。さらに、第1の波長は、それが所望の造影剤の励起波長に一致するように選択してもよい。

20

【0032】

具体的な波長は、個別の造影剤、光学系、それに加えて使用される光検出器の感度に依存することを理解すべきである。しかしながら、一実施態様においては、第1の波長は、約300nmから1000nm、590nmから680nm、600nmから650nm、620nmから640nm、または使用されている個別の造影剤に応じてその他任意適当な範囲としてもよい。さらに、第1の照明源は、手術床内での組織を撮像するために、所望の焦点面において、その他の強度も使用してもよいが、約10mW/cm²から200mW/cm²を供給するように適合させてもよい。例えば、50mW/cm²から200mW/cm²、100mW/cm²から200mW/cm²、150mW/cm²から200mW/cm²の光強度も使用することもできる。使用されている個別の造影剤に応じて、医用撮像装置の様々な構成要素を、約300nmから1000nm、590nmから680nm、600nmから650nm、620nmから640nm、またはその他任意適当な範囲である、造影剤からの発光波長を収集するように構築し、配設してもよい。

30

【0033】

球面収差を低減し、画像の被写界深度を向上させるのを助けるために、医用撮像装置には、適当にサイズ決めされたアーチャを含めてよい。しかしながら、アーチャサイズが小さくなると、結果として、関連する光検出器に到達する信号が、対応して低くなる。したがって、周辺の正常組織の自己蛍光信号、それに加えて光検出器のグラウンド雑音および暗雑音に対する、造影剤の信号量に応じて、関連する照明源により供給される照明を増大させることが必要となることもある。一実施態様において、アーチャサイズと照明源の適当な組合せは、上記の照明源と、光検出器と、境界を含めて約5mmから15mmの間の直径を有する硬質撮像先端部との間に位置するアーチャとを含み、境界を含めて約1.5から4.5の像側f値(image side f number)を与える。関係する実施態様においては、このアーチャは、境界を含めて約3から3.5の間のf値を与えるように寸法決めしてもよい。

40

【0034】

50

特定の一実施態様においては、撮像装置は、約3.5の像側 f 値に対応する、約10.6cmの幅を有するアーチャを含む。撮像装置はまた、630nmで約5Wの光を放出するように適合された、50W赤色LEDを含む光源を含む。この実施態様においては、手術床に入射する光は、約60mW/cm²である。関連する光誘導要素は、約660nmの波長カットオフ闇を有する二色性ミラーであって、このミラーは、このカットオフ波長未満の波長を有する光を撮像装置の遠位端に向かって反射する。個別のアーチャ、カットオフ闇、および照明源について記述したが、先に考察したように、その他の範囲のアーチャサイズ、 f 値、波長、およびカットオフ闇も考えられることを理解すべきである。

【0035】

いくつかの場合において、手術部位を撮像する間の手術を容易にするために、手術部位内に、造影剤によってマーキングされた異常組織に加えて、対象物および/または健常組織の撮像を可能にするのが望ましいことがある。そのような実施態様においては、撮像装置には、手術部位に光を供給するように構築されて配設された第2の照明源を含めてよい。一実施態様においては、第2の照明源は、簡単には、撮像装置が、組織と接触していないスタンドオフモードで動作させられていることによるか、または周辺光がそれを介して進入することのある開口を含む装置から、手術部位に入射される周辺光としてもよい。別の実施態様においては、第2の照明源は、光誘導要素のカットオフ波長および造影剤の関連する励起波長より大きい、1つまたは2つ以上の波長、または波長のスペクトルを有する光を供給してもよい。したがって、第2の照明源からの光は、装置の視野内に位置する組織を照明するとともに、光誘導要素を介して関連する光検出器に向かって進んでもよい。このことは、使用中の「白色光」画像を生成するのを助ける。造影剤の励起波長に対応する第1の照明源は、定常モードで動作させるか、または、以下にさらに詳細に説明するように蛍光信号の隔離を容易にするために、撮像中に脈動させてよい。

【0036】

理論に束縛されるのは望まないが、いくつかの場合には、周辺の健常な組織から放出される自己蛍光信号から、造影剤でマーキングされた異常組織からの蛍光信号を識別することは難しいことがある。例えば、マーキングされた異常組織からの放出信号は、自己蛍光信号に巻き込まれて、識別がさらに困難になることがある。術中撮像の間に残存癌の識別を妨害する可能性のある、大きな蛍光信号を生成することで、知られている、いくつかのタイプの組織としては、それに限定はされないが、骨および皮膚などの組織が挙げられる。したがって、天然蛍光剤(native fluorescent agent)により発生する背景蛍光信号から、癌標的造影剤から発生する蛍光信号を隔離することのできるシステムは有利であろう。

【0037】

一実施態様において、手術部位内の組織の自己蛍光からの干渉を軽減することは、第1の照明源と、医用撮像装置に結合された第2の照明源との使用を伴うことがある。第1および第2の照明源は、別個の装置とするか、または上記のように組み合わせてもよい。医用撮像装置には、撮像先端部の遠位端が装置の視野を画定する、遠位方向に延びる撮像先端部を含めてよい。第1の照明源および第2の照明源は、それらが撮像先端部の遠位端に光を供給するように、撮像先端部に結合させてよい。例えば、二色性ミラーは、それが第1および第2の照明源からの光を撮像先端部の遠位端へと誘導するように、光学経路に沿って配置してもよい。代替的に、光を第1および第2の照明源から撮像先端部の遠位端に向かって誘導するその他の方法も、上述のように使用してもよい。第1の照明源は、所望の造影剤の励起波長に一致する、第1の波長を有する第1の光を生成してもよい。第2の照明源は、所望の造影剤の異なる励起波長に一致する第2の波長を有する第2の光を生成してもよい。さらに、第1の照明源および第2の照明源は、交互に脈動させて、視野内に位置する組織から、異なる蛍光信号を誘起させてよい。実施態様に応じて、第1および第2の照明源は、光検出器の各露出期間の間、交互に脈動させるか、または各脈動を、本開示がそのように限定されないように、光検出器の複数の露出の間、継続させてよ

10

20

30

40

50

い。

【0038】

2つ以上の照明が使用される実施態様において、照明源は、本開示がそのように限定されていないように、単一照明源に対応するか、または、複数照明源に対応させるかのいずれでもよい。例えば、単一照明源は、複数の波長を含む光を供給してもよい。次いで、フィルタおよびその他の適当な光学構成要素を使用して、光の別個の所望の波長を、医用撮像装置の適当な場所に供給することもできる。

【0039】

理論に束縛されるのは望まないが、2つの異なる励起波長に別個に暴露された造影剤は、結果として生じる蛍光信号強度において、予測可能な上昇または下降を示すことになる。したがって、2つの別個の照明源からの励起に応答して光検出器のピクセルによって取り込まれた蛍光信号間の変化を、造影剤に対する蛍光信号における予測される変化と比較して、造影剤によってマーキングされた異常組織を識別してもよい。逆に、蛍光信号における予測される変化を示さないピクセルは、正常組織として識別してもよい。例えば、LUM015を使用して所望の組織をマーキングするときには、約590nmから670nmの間の第1の励起波長に加えて、約510nmから590nmの間の第2の励起波長を使用してもよい。LUM015は、蛍光色素CY5を含み、その開示が参考により本明細書に組み込まれている、米国特許公開公報第2011/0104071号に全般的に記述され、また米国特許出願番号第61/781601号にも記述されている。LUM033も、蛍光色素CY5を含み、同じく、約590nmから670nmの間の第1の励起波長と、約510nmから590nmの間の第2の励起波長とを使用して、所望の組織をマーキングするのに、同様に、使用することができる。Lum33も、米国特許公開第2011/0104071号、および2012/0150164号に全般的に記述されている。Lum33は、薬物動態修飾子(pharmacokinetic modifier)とCY5蛍光色素を有するが、消光剤(quencher)および酵素切断部位(enzyme cleavage site)を有していない点において、LUM015と類似している。その代わりに、それは、健常組織から優先的に造影剤を排除して、癌細胞および/または腫瘍関連の炎症細胞をラベル付けして残す、薬物動態修飾子に依拠している。適当な励起波長は、異なる造影剤に対して変わること、およびいくつかの観点においてこの開示は、いかなる個別の第1および第2の励起波長にも限定されないことを理解すべきである。

【0040】

先述のように、残存癌細胞を含まない、約2mm腫瘍断端を供給することが望ましい。したがって、いくつかの実施態様においては、手術床表面に位置する細胞の撮像を約1mmから2mmの所望の検出深さまで行うために、手術床表面から約1mmから2mmのオーダの検出深さを提供する造影剤を使用するのが有益である。理論によって束縛されるのは望まないが、適当な励起波長および蛍光発光波長を有する造影剤を選択することによって、造影剤の貫通深さを、例えば、上記のように、境界を含めて約1mmから2mmなどの、所望の範囲に限定してもよい。したがって、外科医は、検出された信号が、手術床表面から約1mmから2mm内に位置する組織に対応することに確信を持つことができる。このような強化された深さ特定性によって、外科医は、少量の組織を切除することが可能になり、このことは、複数の理由で便益がある。再び、理論によって束縛されるのは望まないが、約300nmから1000nmの間の波長を使用することもできるが、約710nmから850nmの波長に対応する遠赤外スペクトルにおける波長を有する光は、組織内へ約1mmから2mmの貫通深さをもたらすことができる。

【0041】

結果的に、遠赤外スペクトルで動作する造影剤は、手術床表面から約1mmから2mmの所望の貫通深さをもたらすことができる。したがって、いくつかの実施態様においては、医用撮像装置は、遠赤外スペクトル内で動作する造影剤と使用してもよい。しかしながら、造影剤は、本開示がそのように限定されないように、2mmよりも大きいか、または小さい検出深さを提供できることを理解すべきである。例えば、約1mmから

10

20

30

40

50

5 mmの間の検出深さを提供することのできる励起波長および蛍光発光波長を有する、造影剤を使用してもよい。放出された蛍光信号は、所望の貫通深さに限定されることになるので、所望の貫通深さよりも大きい貫通深さを有する、励起波長を使用してもよいことを理解すべきである。したがって、例えば、装置は、1つの波長において励起波長と、約590 nmから850 nmの間の別の蛍光波長とを有する、造影剤を用いて動作させられる。

【0042】

上記の所望の検出深さを提供することのできる例示的な造影剤は、発光体(fluorophore)CY5を利用する、LUM015(および米国特許公開第2011/0104071号に記載された他のそのような用剤)である。造影剤に含められることのある、その他の適当な発光体としては、それに限定はされないが、Cy3、Cy3.5、Cy5、Alexa568、Alexa546、Alexa610、Alexa647、ROX、TAMRA、Bodipy576、Bodipy581、BodipyTR、Bodipy630、Vivotag645、およびTexas Redが挙げられる。勿論のこと、当業者は、個別の応用に対して好適な発光体を有する造影剤を選択することができるであろう。

【0043】

現在、使用されているLum造影剤は、参照によりその開示を本明細書に組み入れてある、本明細書と同一日付で出願された、「IMAGING AGENT FOR DETECTION OF DISEASED CELLS」という名称の、特許出願第_____の主題である。

所望の検

出深さの観点において、撮像装置は、所望の撮像深さと、それに加えて手術中の患者の予測される自然な動きの両方を考慮に入れて、最適化してもよい。例えば、肺癌手術および乳腺腫瘍手術中に、胸の動きが予想される。結果的に、撮像装置の被写界深度は、境界を含めて約0.1 mmから10 mm、境界を含めて0.1 mmから5 mm、または境界を含めて1 mmから5 mmの間にしてもよい。しかしながら、上記の範囲よりも大きいもの、および小さいものの両方の、その他の被写界深度も考えられることを理解すべきである。

【0044】

本明細書において記述される医用撮像装置は、任意の数の方法で使用してもよい。しかしながら、一実施態様において、医用撮像装置を、手術床内に位置する異常組織を識別するのに使用してもよい。これには、所望の造影剤の第1の励起波長を含む第1の光を、手術床へと供給することを含む。第1の励起波長は、例えば、LUM015などの適当な造影剤でマーキングされた異常組織から放出されている蛍光信号を生じことがある。複数のピクセルを含む、適当な光検出器は、異常組織閾値と比較するための、放出された蛍光信号を収集してもよい。異常組織閾値よりも大きい蛍光信号を収集するピクセルは、異常組織に対応するものとして識別してもよい。

【0045】

個別の実施態様に応じて、異常組織閾値は、多くの方法で決定してもよい。周囲の健常組織と個別のマーキングされた異常組織とに関連する蛍光信号がよく確立されている場合には、異常組織閾値は、個別の造影剤によってマーキングされた異常組織のタイプに対応する、所定の数字に単に対応させてよい。例えば、異常組織閾値は、LUM015を使用して実行される乳癌手術に対して、 16.6×10^{-10} カウント/s/cm²としてもよい。対照的に、自己蛍光信号およびマーキングされた異常組織の蛍光信号が、個人間で大きく変化する場合には、異常組織閾値は、組織の健常切片についての正常組織信号を最初に測定することによって、決定してもよい。次いで、異常組織閾値を、正常組織信号よりも所定の値だけ大きい信号強度を有するものとして、定義してもよい。例えば、外科医は、正常組織の切片を撮像してもよく、撮像装置のコントローラは、その画像を解析して、正常組織信号と適当な異常組織閾値との両方を決定してもよい。このことは、撮像装置が、造影剤からの両蛍光信号に加えて、手術床内の組織からの自己蛍光信号を収集する場合に、特に便宜があることがある。

【0046】

10

20

30

40

50

上記に加えて、いくつかの実施態様において、医用撮像装置には、異常組織閾値よりも大きい蛍光信号が統計的に有意かどうかを判定するためのサイズ閾値も含めてもよい。これは、造影剤によってマーキングされた異常組織が存在するかどうか、または、所望のサイズよりも大きい異常組織が存在するかどうかを識別する助けとなる。例えば、医用撮像装置のコントローラは、異常組織閾値よりも大きい蛍光信号を示す1つまたは2つ以上の隣接ピクセルを識別してもよい。しかしながら、識別された1つまたは2つ以上の隣接ピクセルのサイズがサイズ閾値よりも小さい場合には、コントローラは、この信号を、統計的に有意でないとして無視して、この組織を異常組織であると識別しないことになる。

【0047】

例えば、蛍光信号を示している領域のサイズが細胞のサイズよりも小さい場合には、システムは、検出された信号が異常組織と関連していないと判定してもよい。代替的に、限定された手術時間などの実際的な理由によって、あるサイズ閾値を超える異常組織の部分を除去することだけが望ましいこともある。したがって、本開示がそのように限定されていないように、個別の応用に応じて、適当なサイズ閾値は、単一細胞または複数細胞のサイズより小さくしてもよい。例えば、適当なサイズ閾値は、約 $5\text{ }\mu\text{m}$ から $160\text{ }\mu\text{m}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$ から $100\text{ }\mu\text{m}$ 、または $5\text{ }\mu\text{m}$ から $50\text{ }\mu\text{m}$ の間としてもよい。上記のものより大きいもの、および小さいものの両方の、他のサイズ閾値も考えられ、それは個別の造影剤と検査されている組織に依存することになる。

【0048】

上述のように、医用撮像装置と関連するコントローラは、収集された未処理画像を処理して、適当な信号閾値および/またはサイズ閾値を使用して装置の視野内の異常組織の存在を識別してもよい。視野内の異常組織の存在を判定することに加えて、コントローラは、ユーザによる視聴のために、収集された画像をスクリーンまたはその他の視聴装置へ出力してもよい。次いで、コントローラは、先に識別された異常組織の場所（複数を含む）を、それらに外科医の注意が向くように、スクリーン上に具体的に指示してもよい。識別された異常組織の場所（複数を含む）は、任意好適な方法でスクリーン上に示してもよく、例えば、適当な色、高いコントラスト、高い強度、またはスクリーンまたは出力装置上に所望の特徴を強調表示するその他の適当な方法で、識別された異常組織の場所および/または識別された組織の外周を強調表示してもよい。代替的に、画像上に重ね合わされた幾何学的形状を使用して、識別された異常組織の場所をスクリーンまたはその他の出力装置上に指示してもよい。適当な幾何学的形状としては、それに限定はされないが、識別された異常組織を指す矢印もしくはその他の形状、または円、正方形、長方形、非対称閉ループ、もしくは識別された異常組織の外周を包囲するようにスクリーン上に重ね合わされたその他の適当な形状などの形状を挙げることができる。

【0049】

いくつかの実施態様においては、強調表示は、所定のサイズ限界よりも大きいサイズの異常組織を指示するのに使用してもよく、幾何学的形状は、所定のサイズ限界よりも小さいサイズの異常組織を指示するのに使用してもよい。いくつかの実施態様においては、強調表示および幾何学的形状の両方が、所定のサイズ限界より小さいサイズの、識別された異常組織の場所を指示するのに使用される。個別の使用に応じて、所定のサイズ限界は、約 1 mm^2 、 2 mm^2 、 3 mm^2 、 4 mm^2 、またはその他の任意適当な寸法未満としてもよい。したがって、上記のものよりも大きいもの、および小さいものの両方の、他の所定のサイズ限界も可能であることを理解すべきである。異常組織の場所を指示するその他の方法も可能である。識別された異常組織の存在をスクリーンまたはその他の出力装置上に指示する具体的な方法を上述したが、本開示は、本明細書において記述された特定の実施態様に限定されるものではなく、異常組織の存在をスクリーンまたはその他の出力装置上に指示する任意適当な方法を包含するものと解釈されるべきである。

【0050】

光学構成要素と照明源の様々な組み合わせについて上述するとともに、図を参照して以下に記述するが、フィルタ、二色性ミラー、光ファイバ、ミラー、プリズム、およびその

10

20

30

40

50

他の構成要素などの様々な光学構成要素は、それらが参照されて記述されている実施態様での使用だけに限定されないことを理解すべきである。その代わりに、これらの光学構成要素は、本明細書において記述された実施態様の任意のいずれか1つと任意に組み合わせて使用してもよい。

【0051】

次に図を参照すると、いくつかの特定の実施態様が、より詳細に記述されている。様々な実施態様に関して記述されている、特定の特徴は、それらの実施態様だけに限定されるものではない。そうではなく、様々な実施態様および特徴は、本開示が限定されていないように、様々な方法で組み合わせてもよい。

【0052】

図1Aおよび1Bは、医用撮像装置2の構成要素に対する、例示的実施態様の概略図を示す。医用撮像装置には、遠位方向に延びる部材、円錐台状円筒またはその他の中空構造によって少なくとも部分的に画定された、硬質撮像先端部4を含めてもよい。硬質撮像先端部4は、組織に押し当てて維持されて、組織に対して医用撮像装置の焦点長を固定するように構築して、配設してもよい。図に示されるように、硬質撮像先端部4には、視野6を画定する、開放された遠位端も含めてもよい。医用撮像装置2には、対物レンズ8、結像レンズ10、およびアーチャ16などの光学系も含めてもよい。光学系は、視野6からの光を、複数のピクセル22を含む、光検出器20上に集束させてもよい。医用撮像装置には、光誘導要素12およびフィルタ14などの機構も含めてもよい。図においては二重レンズ配設が示されているが、視野6を光検出器20上に集束させることのできる、その他のタイプの光学系、例えば、光ファイバ束を使用してもよいことを理解すべきである。さらに、光検出器は、CCD、CMOSアレイ、APDアレイ、またはその他の適当な検出器などの、検出器に対応させてもよい。

10

【0053】

上記の実施態様に関して、対物レンズおよび結像レンズ用の適当なレンズとしては、それに限定はされないが、約8mmから75mmの間の焦点長を有する結像レンズ、および約10mmから250mmの間の焦点長を有する対物レンズが挙げられる。例えば、1つの特定の実施態様においては、LUM1の撮像に対して、結像レンズは50mmの焦点長を有し、対物レンズは40mmの焦点長を有する。別の可能な実施態様において、LUM2.6を撮像するために、結像レンズは200mmの焦点長を有し、対物レンズは25mmの焦点長を有する。上記の範囲よりも大きいか、または小さい、結像レンズおよび対物レンズに対するその他の焦点長も考えられることを理解すべきである。

20

【0054】

図に示されているように、医用撮像装置は、硬質撮像先端部4の遠位端が、所望の造影剤でマーキングされた1つまたは2つ以上の細胞26を含む、手術床24に押し当てられるように、配置してもよい。細胞の全部または一部が造影剤でマーキングされているか、あるいはまったくマーキングされていない場合を考える。硬質先端部を手術床に押し付けることによって、面外および横方向の組織の動きを防止してもよく、このことは、より大きいf値を有し、その結果としてより高い収集効率、より小さいボケ半径、およびより小さい被写界深度を有する収集光学系を可能にする。さらに、硬質撮像先端部4を手術床に押し付けることによって、組織床24と光検出器20の間に固定焦点長をもたらすことができる。いくつかの実施態様においては、硬質撮像先端部の長さは、硬質撮像先端部の遠位端も光検出器20の焦点面に位置するような長さにしてもよい。したがって、硬質撮像先端部を手術床に押し付けることによって、手術床24とその中に含まれる細胞26を、撮像装置の焦点面に配置することができる。個別の実施態様に応じて、硬質撮像先端部4の遠位端には、手術床を所望の焦点面に位置付けるのを助けるための平坦表面を含めてもよい。しかしながら、硬質撮像先端部の端部が開放されている場合には、適当な被写界深度(DOF)をさらに設けて、視野内に位置する組織の撮像を容易にしてもよい。

30

40

【0055】

いくつかの実施態様においては、硬質撮像先端部と光検出器の間に一定距離を維持する

50

ことが望ましいことがある。このことは、硬質撮像先端部の遠位端によって画定される焦点面内に位置する、組織の焦点を維持するのを助けることができる。したがって、硬質撮像先端部は、硬質撮像先端部の遠位端によって画定される焦点面内に位置する組織が合焦状態で維持されるように、手術床に押し付けられるときに、撓みおよび／または変形に抵抗するように適合させてもよい。例えば、硬質撮像先端部は、約 51 b f、101 b f、151 b f、201 b f の力、またはその他任意適当な力に応答して、医用撮像装置の被写界深度未満だけ撓むようにしてもよい。硬質撮像先端部を形成するための適当な材料は、それに限定はされないが、ポリカーボネート、アクリル、および BK7 ガラスが挙げられる。

【0056】

10

使用中に、医用撮像装置は、第 1 の波長を有する光 18 a を光誘導要素 12 に向かって誘導する、照明源 18 と関連づけてもよい。第 1 の波長は、所望の造影剤の励起波長に対応させてもよい。場合によっては、照明源 18 には、光 18 a を平行にする、適当な構成要素を含めてよい。照明源 18 にはまた、1つまたは2つ以上のフィルタを含めて、光検出器 20 によって検出される波長に類似する波長をフィルタリングで除外しながら、所望の波長または波長のスペクトルを与えてよい。いくつかの実施態様においては、光誘導要素 12 は、第 1 の波長より大きいカットオフ波長を有する、二色性ミラーとしてもよい。すなわち、光誘導要素 12 は、入射光 18 a を、硬質撮像先端部 4 の遠位端に向かって、手術床 24 上へと反射してもよい。所望の造影剤でラベル付けされた1つまたは2つ以上の細胞 26 が入射光 18 a に晒されると、それらの細胞は蛍光信号 18 b を発生し、その信号は、光検出器 20 に向かって誘導される。

【0057】

20

蛍光信号は、光誘導要素 12 のカットオフ波長よりも大きい、波長を有してもよい。したがって、蛍光信号 18 b は、光誘導要素 12 を通過することができる。フィルタ 14 は、蛍光信号の波長以外の波長をフィルタリングして除去するように適合されたバンドパスフィルタとしてもよい。代替的に、フィルタ 14 は、その他の選択された波長を同様に通過させてもよい。蛍光信号 18 b はまた、アパーチャ 16 を介して結像レンズ 10 へ進んでもよい。結像レンズ 10 は、全視野から放出された光に対応する蛍光信号 18 b を、光検出器 20 の複数のピクセル 22 上へと集束させてもよい。いくつかの実施態様においては、光検出器の第 2 の部分 30 が蛍光信号には晒されない間に、蛍光信号 18 b を、光検出器の第 1 の部分 28 の上に集束させてもよい。しかしながら、いくつかの実施態様においては、蛍光信号は、本開示がそのように限定されていないように、光検出器の表面全体に集束させてもよい。

30

【0058】

いくつかの実施態様においては、光検出器 20 の1つまたは2つ以上のピクセル 22 の各ピクセルの視野は、それが所望の細胞サイズ以下となるように、選択してもよい。しかしながら、使用される個別の光検出器に応じて、1つまたは2つ以上のピクセル 22 は、所望の細胞サイズよりも大きくても、または小さくてもよい。結果的に、図 1 A および 1 B にそれぞれ示されているように、手術床から放出された蛍光信号 18 b は、撮像装置の光学系によって拡大または縮小されて、各ピクセル 22 に対して所望の視野を与えてよい。さらに、いくつかの実施態様においては、光学系は、拡大を行わずに、各ピクセル 20 に対する所望の視野を与えてよい。例えば、単一細胞よりも小さいピクセルを含む光検出器の場合には、撮像装置 2 は、境界を含めて約 0.1 から 0.5、もしくは境界を含めて 0.2 から 0.3 の倍率、または細胞当たりの所望のピクセル数を与える、その他任意適当な倍率因子、を与えてよい。

40

【0059】

医用撮像装置および関連する硬質撮像先端部に関する実施態様について一般的に記述したが、異なるタイプの硬質撮像先端部を対象とする、いくつかの特定の実施態様について、図 2 A ~ 5 C に関して以下により詳細に説明する。

【0060】

50

図2A～2Cおよび4A～4Cは、一般的に、開放された内径を有する管に対応する、遠位方向に延びる撮像先端部102を含む、医用撮像装置100の実施態様を示す。硬質撮像先端部102には、遠位部分104および近位部分106を含めてよい。遠位部分104に位置する硬質撮像先端部の遠位端104aは、撮像装置に対する視野を画定してもよい。さらに、近位部分106は、撮像装置の本体112に脱着可能に、または永久的に接続されるように構築してもよい。近位部分106が本体112に脱着可能に接続される実施態様においては、この接続には、例えば、スナップ止め(snap on)、ねじ止め、吸引、または磁気接続を含めてもよい。このことは、例えば、外科処置中に硬質撮像先端部を容易かつ迅速に交換すること、加えて硬質撮像先端部を取り外して滅菌することを可能にすることを含む、複数の便益をもたらす。結果的に、いくつかの実施態様においては、硬質撮像先端部を、様々なスチーム、熱、薬品、および放射線による滅菌技法などの、典型的な滅菌技法に適合する材料で製作してもよい。

【0061】

個別の実施態様に応じて、医用撮像装置100の本体112は、手持ち式撮像装置として構築し、配設してもよい。しかしながら、本明細書に記載された医用撮像装置および/または使用方法が手持ち式ではない医用撮像装置に応用される、実施態様も可能である。図に示されているように、本体112には、ハウジング116に取り付けられた、光結合部114を含めてもよい。ハウジング116は、光検出器118を医用撮像装置に装着するように適合させてもよい。いくつかの実施態様においては、光検出器118には、図示されていない、外部コントローラにデータを出力するための、適当なデータ出力118aを含めてもよい。図示されていない、1つまたは2つ以上の別個の照明源に関連する、1つまたは2つ以上の光入力120を、図に示されるように、光結合部114に結合して、少なくとも第1の励起波長を含む光を、医用撮像装置100に供給してもよい。

【0062】

次に図3A～3Bおよび図5A～5Bを参照すると、医用撮像装置100インテリア内の構成要素の全体配設をより詳細に記述する。図に示されるように、医用撮像装置には、光透過性または中空のインテリアを有する本体112から遠位方向に延びる部材に対応する、硬質撮像先端部102を含めてもよい。硬質撮像先端部102の遠位端104aは、医用撮像装置の近位部分に位置する、光学的に結合された光検出器118に対して、一定距離に位置する焦点面を画定してもよい。一実施態様において、硬質撮像先端部と光検出器を結合する光学系には、硬質撮像先端部と光検出器の間に位置する、対物レンズ134と結像レンズ136とを含めてもよい。対物レンズおよび結像レンズ134および136は、硬質撮像先端部の視野内から放出される光を、複数のピクセルを含む光検出器118の表面138上に集束させてもよい。組み合わされた対物レンズ134と結像レンズ136によって得られる倍率を、各ピクセルに対して所望の視野を与えるように選択してもよい。再び、各ピクセルの視野は、各ピクセルが撮像されている組織の1つの細胞以下に対応するように、選択してもよい。しかしながら、各ピクセルが2つ以上の細胞に対応する実施態様も考えられる。

【0063】

医用撮像装置100には、光検出器118と硬質撮像先端部の遠位端104aの間に位置する1つまたは2つ以上の光誘導要素124も含めてもよい。例えば、図に示されているように、光誘導要素124は、対物レンズ134と結像レンズ136の間に位置してもよい。しかしながら、硬質撮像先端部に沿った場所を含み、医用撮像装置内のその他の場所も考えられる。光誘導要素124は、カットオフ波長より下の光を、硬質撮像先端部の遠位端に向かって反射するとともに、カットオフ波長より上の光を、光検出器に向かって透過させるように適合させてもよい。現在の実施態様においては、カットオフ波長は、所望の造影剤の励起波長よりも大きく、造影剤の発光波長よりも小さくしてもよい。光誘導要素用には、任意適当な構造を使用してもよいが、一実施態様においては、光誘導要素は二色性ミラーである。

【0064】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様においては、医用撮像装置 100 には、光誘導要素 124 と光検出器 118 の間に位置する、1つまたは2つ以上のフィルタ 130 を含めてもよい。1つまたは2つ以上のフィルタ 130 は、造影剤の励起波長に対応する光を阻止しながら、造影剤から放出された光を光検出器上へと通過させるように適合させてもよい。実施態様に応じて、本開示がそのように限定されないように、1つまたは2つ以上のフィルタは、広いスペクトルの波長を通過させるか、またはそれらは、所望の発光波長、もしくはその波長を包囲する狭い帯域だけを通過させててもよい。

【0065】

適当にサイズを決められたアーチャを含む、アーチャストップ 132 を、硬質撮像先端部 102 と光検出器 118 の間に位置づけてもよい。より具体的には、アーチャストップ 132 は、光誘導要素 124 と結像レンズ 136 の間に位置づけてもよい。実施態様に応じて、アーチャは、所望の f 値、被写界深度、および / またはレンズ収差の低減をもたらすように選択された、アーチャ直径を有してもよい。適当なアーチャ直径は、境界を含めて約 5 mm から 15 mm の範囲としてもよく、これは、境界を含めて約 3 から 3.5 の間の像側 f 値をもたらすことができる。しかしながら、その他の適当なアーチャ直径および f 値も考えられる。

【0066】

使用中に、医用撮像装置 100 は、関連する照明源からの光入力 120 に結合されてもよい。光入力 120 は、例えば、光を関連する照明源から医用撮像装置まで伝送するのに使用される、光ファイバ束を含む、任意適当な構造としてもよい。光入力 120 は、非球面レンズなどの、光学要素と関連づけて、光誘導要素 124 に向かって誘導された光を平行にするのを助けてもよい。光入力 120 は、所望の波長、または波長のスペクトルを与えるために、1つまたは2つ以上のフィルタと関連づけてもよい。この波長、または波長のスペクトルを、撮像目的で異常組織をマーキングするのに使用される所望の造影剤の、1つまたは2つ以上の励起波長に対応させてもよい。個別の実施態様に応じて、光入力 120 は、単一の照明源と関連づけるか、または複数の照明源と関連づけてもよい。代替的に、本開示がそのように限定されていないように、複数の光入力を、医用撮像装置に結合させて、複数の照明源への接続を行ってもよい。

【0067】

上記の構成要素は、任意所望の配設において設けてもよいことを理解すべきである。さらに、医用撮像装置には、上記の構成要素の一部だけを含めてもよく、かつ / または追加の硬性要素を含めてもよい。しかしながら、含まれている特定の機能にかかわらず、医用撮像装置の光学軸 140 は、硬質撮像先端部 102 の遠位端 104a から光検出器 118 へ通過させてよい。例えば、視野内から放出された光は、光学経路 140 に沿って進み、遠位端 104a に加えて、硬質撮像先端部の遠位部分 104 および近位部分 106 を通過させてよい。光学経路は、光結合部 114、および光検出器 118 への様々な光学系を含むハウジング 116 を通過させてよい。

【0068】

特定の外科処置中に、手術部位が、呼吸などの患者からの自然運動の影響を受けることがあり、手術部位は不規則表面を示すことがあり、かつ / または手術空隙内の操作のために側壁が必要なことがある。結果的に、いくつかの実施態様において、医用撮像装置には、閉鎖型の平坦遠位端を有する硬質撮像先端部を含めてもよく、この硬質撮像先端部は、手術部位内の手術床に押し付けられて、医用撮像装置に対する手術床の動きを軽減するのを助けることができる。しかしながら、閉鎖型の硬質撮像先端部は、その他の目的にも同様に使用してもよいことを理解すべきである。いくつかの実施態様においては、医用撮像装置は、特定の手術の手術部位への挿入を容易にするように成形し、寸法決めしてもよい。そのような実施態様の1つについて、図 2A ~ 3B に関して以下により詳細に説明する。

【0069】

図に示されているように、医用撮像装置 100 には、遠位部分 104 と近位部分 106

10

20

30

40

50

とを有する、硬質撮像先端部 102 を含めてもよい。遠位部分 104 には、光検出器 118 と光学的に関連づけられた開口を含む、遠位端 104a を含めてもよい。実施態様に応じて、窓 108 を、硬質撮像先端部の遠位端 104a に配置するか、またはそれと一体化してもよい。窓 108 が遠位端に配置される場合には、それは、硬質撮像先端部の遠位端に直接的に配置するか、または硬質撮像先端部に間接的に配置してもよい。この窓 108 は、関連する照明源によって供給される励起波長と、所望の造影剤から放出される波長との両方に透過性としてもよい。しかしながら、窓 108 がその他の波長に対しても同様に透過性である実施態様も考えられる。使用される個別の光学系およびアルゴリズムに応じて、任意適当な形状を使用してもよいが、窓 108 は、手術床に押し付けられるときに、所望の焦点面に組織を設置するのを容易にするために、平坦形状を有してもよい。

10

【0070】

いくつかの実施態様においては、硬質撮像先端部 102 には、手術部位中への医用撮像装置のアクセスを容易にするために、屈曲部 110 も含めてもよい。例えば、硬質撮像先端部の遠位部分 104 に、硬質撮像先端部の近位部分 106 に対して角度をつけてもよい。所望の手術部位へのアクセスを容易にするための、近位部分と遠位部分の間に任意適当な角度を使用してもよい。しかしながら、一実施態様において、近位部分と遠位部分の間の角度 は、境界を含めて約 25° から 65° としてもよい。例えば、硬質撮像先端部は、約 45° に等しい角度 を有してもよい。角度をつけられた遠位部分を含む実施態様においては、硬質撮像先端部 102 には、屈曲した硬質撮像先端部を通過して光学経路 140 を屈曲させるように適合された、光屈曲要素 122 を含めてもよい。適当な光屈曲要素としては、それに限定はされないが、ミラーおよびプリズムを挙げることができる。特定の手術での使用を容易にするために、硬質撮像先端部の特定の形状および寸法を選択してもよいことを理解すべきである。

20

【0071】

例えば、医用撮像装置には、約 10 mm から 50 mm の間の横方向寸法の視野を有する焦点面を画定する、開口を有する遠位端 104a を含めてもよいが、上述したものより大きい寸法、および小さい寸法の両方を有する視野も考えられる。横方向寸法は、直径としてもよいが、円以外の幾何学的形状も使用してもよい。硬質撮像先端部には、約 10 mm から 65 mm の間の長さを有する遠位部分も含めてもよい。図示されている実施態様においては、これは、図に示されるように、遠位端 104a から、光学系路が光屈曲要素 122 と接触する点までの距離である。このような実施態様は、乳腺手術における使用に特化してもよいが、脳癌手術、卵巣癌手術、およびその他のタイプの癌手術などの、その他手術にも使用してもよい。

30

【0072】

その他の実施態様においては、外科医は、撮像が行われている間、リアルタイムで異常組織にアクセスできることが望ましいことがある。そのような実施態様が、異常組織を同時に識別して除去することを容易にすることができるのは、外科医が、リアルタイムで異常組織を識別すること、同時に切除するためにそれにアクセスすることの両方を行うことができるからである。そのようなアクセスを容易化するために、硬質撮像先端部には、開放型の遠位端に加えて、硬質撮像先端部の側面上に位置する、1つまたは2つ以上の開口を含めて、手術床への外科的アクセスを提供してもよい。特定の一実施態様について、図 4A ~ 5B を参照して以下により詳細に説明する。

40

【0073】

図に示されているように、硬質撮像先端部 102 には、遠位部分 104 と、医用撮像装置に結合された近位部分 106 とを含めてもよい。この遠位部分 104 には、関連する手術床へのアクセスを提供するとともに、光検出器 118 と光学的に連通する、開口 200 を有する遠位端 104a を含めてもよい。1つまたは2つ以上の開口 204 を、硬質撮像先端部の側面に位置させて、医用撮像装置を使用しながら、手術床への外科的アクセスを可能にしてもよい。これらの開口は、外科医が、硬質撮像先端部の遠位端に設けられた開口 200 を介して手術床にアクセスできるように、硬質撮像先端部のいずれの側面上に位

50

置づけてもよいことを理解すべきである。特定の一実施態様において、少なくとも1つの支持体202を、硬質撮像先端部の近位部分106から遠位部分104へ遠位方向に延ばしてもよい。

【0074】

さらに、1つまたは2つ以上の開口204は、少なくとも1つの支持体によって画定されてもよい。例えば、図に示されるように、遠位部分104、支持体202、および近位部分106は、ほぼ円錐状切頭体(conical frustum)として成形されており、この場合に、近位部分106は、硬質撮像先端部の遠位部分104より小さい直径を有する。さらに、半径方向に間隔を空けられた3つの支持体202は、近位部分から遠位部分へと遠位方向に延びて、半径方向に間隔を空けられた支持体間に位置する3つの開口204を画定する。開放型の硬質撮像先端部の形状における特定の配設について記述したが、これらの構成要素の異なる配設、それに加えて異なる形状を含む、その他の実施態様も可能である。一実施態様においては、近位部分106から遠位部分104へ延びて、遠位部分104を支持する、単一の支持体またはストラットがある。

10

【0075】

以下により詳細に記述するように、開放型の撮像先端部を使用するとき、関連する手術床は、周辺光に露出させてもよい。周辺光を補償するために、関連する照明源は、照明源がそれに対してオンとなっている光検出器の露出が、所望の蛍光信号と周辺光信号とで構成されるように脈動させてもよい。対応して、照明源がそれに対してオフとなっている光検出器の露出は、周辺光信号で構成される。照明源は、光検出器の1回おきの露出毎に脈動させられか、または本開示がそのように限定されていないように、異なる時間周期で脈動させてもよい。次いで、所望の造影剤の蛍光に対応する信号を、周辺光および脈動照明源の両方に対応する露出から、周辺光に対応する露出を減算することによって、分離させてもよい。

20

【0076】

上記のように、硬質撮像先端部の遠位端を、関連する光検出器から一定距離に位置する焦点面を画定するのに使用してもよい。しかしながら、いくつかの実施態様においては、医用撮像装置には、医用撮像装置の焦点距離を調節するために、適当な集束要素206を含めてもよい(図4A~4Cを参照)。すなわち、医用撮像装置の焦点は、硬質撮像先端部の遠位端によって画定された、一定距離に位置する焦点面と、硬質撮像先端部の遠位端を超える第2の焦点距離に位置する第2の焦点面との間で選択的に調節してもよい。このことは、医用撮像装置を組織と接触して設置してもよいクローズアップ検査用のより小さい視野と、医用撮像装置が撮像されている組織の上に保持されるスタンドオフモードにおける検査のためのより大きな視野との間で調節してもよい、視野を有利に提供することができる。このことは、手術部位が幅で約20cmのオーダであり、小さな長さスケールと大きな長さスケールの両方で異常組織を検出することが望ましい、子宮頸癌手術などの手術において便益がある。

30

【0077】

理論に束縛されるのは望まないが、開放型の硬質撮像先端部によって画定される視野が比較的大きい実施態様においては、手術床からの組織が、硬質撮像先端部の遠位端によって画定される、所望の焦点面を通過して突出することがある。この結果として、不十分な被写界深度のために、組織が焦点から外れる可能性がある。医用撮像装置の被写界深度を増大させることは可能ではあるが、いくつかの実施態様においては、開放型の硬質撮像先端部に、1つまたは2つ以上の組織拘束要素を含めてもよい。図6に示されているように、組織拘束要素210は、硬質撮像先端部の遠位端104aを横断して延びる棒材によって具現化してもよい。拘束要素は、遠位端の一部分だけを横断して延びる棒材、遠位端のインテリア領域内に位置する円形要素、または組織が硬質撮像先端部中に突出するのを拘束することのできる、その他任意の機構に対応させてもよい。実施態様に応じて、組織拘束要素210は、光源からの励起波長、および所望の造影剤からの対応する蛍光発光波長に対して透過性であってもよい。

40

50

【0078】

その他の実施態様において、硬質撮像先端部には、配向機構 212 を組み入れて、医用撮像装置によって撮像されている手術部位に対して、外科医を方向づけるのを助けてよい(図7を参照)。任意適当な機構を使用してもよいが、一実施態様においては、配向機構 212 は、医用撮像装置の視野中に延びるように、硬質撮像先端部の内表面から内向きに延びる、タブに対応させてもよい。すなわち、配向機構は、手術床内で視覚ガイドを提供して、外科医をガイドするのを助けてよい。さらに、以下にさらに詳細に説明するように、配向機構 212 は、医用撮像装置が合焦状態にあるか、そうではないかを判定するのに使用してもよい。硬質撮像先端部内に位置する配向機構を図面に示して上述したが、配向機構が、外科医に見えない位置に位置しているが、それでも装置によって表示されている画像において配向機構を提供する、実施態様は可能である。さらに、装置内に位置する配向機構の存在なしに、適当なディスプレイへの画像出力内に、ソフトウェアが配向機構を作成する、実施態様も考えられる。10

【0079】

図8A～8Dは、照明源300の一実施態様を示す。照明源には、光を関連する医用撮像装置に出力するように適合された、光入力120に光学的に結合されたLED302を含めてもよい。先に述べたように、光入力120は、関連する医用撮像装置に結合するように適合された、光ファイバガイドに対応させてもよい。LED302は、ヒートシンク304の上に配置してもよく、1つまたは2つ以上のファンなどの、1つまたは2つ以上の冷却要素306を、照明源から熱を除去するのに使用してもよい。LEDは、関連するコントローラによる使用のためのLEDの温度を検知するように適合された、適当な温度センサ308とも関連づけてよい。20

【0080】

上記のように、一実施態様におけるLED302は、約630nmの波長を有する5.6Wの光を供給することのできる、50WLEDに対応する。そのような照明源は、比較的に高い照明強度のために、医用撮像装置が、健常組織の蛍光閾値を異常組織の蛍光閾値と比較している場合には、特に便益がある。しかしながら、より低い、またはより高い強度の照明源が使用される実施態様も考えられる。例えば、個別のタイプの手術に対して、患者間の組織変化が少なく、絶対的な異常組織閾値が決定されている実施態様においては、より低い強度の照明源を使用してもよい。さらに、照明源は、本開示はそのように限定されていないように、任意所望の波長、または波長のスペクトルを提供してもよい。30

【0081】

医用撮像装置の様々な実施態様について全般的に説明したが、様々な使用方法について、以下により詳細に説明する。

図9Aは、医用撮像装置を使用することのできる、1つの可能な方法を示す。図に示されるように、400において、組織を適当な造影剤でマーキングしてもよい。造影剤は、例えば、注射および/または局所適用を含む、任意適当な方法で供給してもよい。医用撮像装置は、402において、ユーザに患者情報を入力するように任意選択で促してもよい。患者情報には、氏名、患者識別番号、実行される外科処置のタイプ、使用される造影剤のタイプ、およびその他の適当な情報などの、情報を含めてもよい。いくつかの場合においては、医用撮像装置コントローラには、必要なデータフィールドが完成していないときの警報を組み入れてもよい。しかしながら、患者情報が入手不可能であるか、または秘密である場合には、ユーザオーバライドを用いて、撮像を進行させてもよい。40

【0082】

いくつかの実施態様においては、404に示すように、使用の前に医用撮像装置を較正することが望ましいことがある。このことは、本開示がそのように限定されないように、毎回の使用前に行うか、または較正を確認する必要に応じて先端部にのみ行ってよい。任意適当な較正方法を使用してもよいが、一実施態様においては、医用撮像装置の較正には、蛍光標準を撮像して、その画像の平均値をデフォルト標準値と比較することによって、医用撮像装置によって生成される信号輝度を試験するように、ユーザを促すことを含め50

てもよい。適当な蛍光標準としては、その他の蛍光標準を使用することもできるが、アクリロニトリル ブタジエン スチレン(ABS)を挙げることができる。医用撮像装置コントローラはまた、暗標準(dark standard)を撮像すること、および/または医用撮像装置をカバーで覆うことによって、システム暗雑音を求めるようにユーザに促してもよい。次いで、平均ピクセル値とデフォルト値を比較してもよい。次いで、コントローラは、暗雑音と背景変動の両方をリアルタイムで補正してもよい。コントローラはまた、蛍光標準の画像に対して平滑化処理を実行し、続いてその画像を使用してリアルタイム取り込み中の画像を補正してもよい。具体的な補正方法を、実施例において、以下により詳細に説明する。

【0083】

10

いくつかの実施態様においては、コントローラは、医用撮像装置の事前定義された視野内のピクセルだけを表示してもよい。視野の外側に位置するピクセルには、例えば、ゼロ値などの、事前設定された値を割り当ててもよい。視野の外側に位置するピクセルは、上記の蛍光標準画像に基づく、信号カットオフ値によって判定してもよい。カットオフ値より下の範囲に入るピクセルは、視野の外側にあると判定してもよい。

【0084】

医用撮像装置の較正の一部として、いくつかの実施態様においては、使用前に医用撮像装置の焦点と解像度を確認するのが望ましいことがある。そのような実施態様においては、医用撮像装置のコントローラは、焦点を評価するために、視野中に突出する配向機構、および/または医用撮像装置の視野の縁部などの、不变の特徴の場所を識別してもよい。この機構および/または視野の縁部に対応する標準信号を、医用撮像装置のコントローラ内に記憶してもよい。標準信号は、視野の縁部および/または不变の特徴に対応する信号が、合焦状態にあるときに、その範囲で移行する特性長を有してもよい。結果的に、上記のような標準を撮像するときに、コントローラは、視野の縁部および/または不变の特徴に関連する移行長(transition length)を、先に求められた特性長と比較してもよい。撮像された移行長が、特性長と異なる場合には、ユーザは、手動で焦点を調節してもよい。代替的に、いくつかの実施態様においては、医用撮像装置のコントローラは、焦点を自動的に調節してもよい。較正中に集束を確認し調節してもよいが、いくつかの実施態様においては、手術床の撮像の間に、焦点を調節してもよい。

20

【0085】

30

上記の様々な補正は、別個に実行するか、または組み合わせて実行するかのいずれでもよいことを理解すべきである。

医用撮像装置を較正した後に、いくつかの実施態様においては、コントローラは、406において、ユーザに対して、正常組織信号を求めるふることを促してもよい。正常組織信号は、ユーザに、装置の硬質撮像先端部を健常組織の既知の部分に置かせて、画像を収集することによって求めてよい。次いで、正常組織に対応する蛍光信号を、医用撮像装置によって取り込んで、後続の使用のための正常組織信号を確立してもよい。単一の画像から得られる単一の正常組織信号を使用してもよいが、いくつかの実施態様においては、コントローラは、正常組織のいくつかの画像の平均を使用して平均正常組織信号を求めてよい。

40

【0086】

医用撮像装置はまた、408において、異常組織閾値を決定してもよい。いくつかの実施態様においては、異常組織閾値は、正常組織信号よりも所定量だけ大きい値を設定することによって決定してもよい。しかしながら、他の実施態様においては、異常組織閾値は、個別の造影剤と撮像されている組織とに対応する既知の絶対閾値に、単に対応させてもよい。例えば、LUM015を使用する乳癌用の異常組織閾値は、約 1.6×10^{-1} カウント/s/cm²より大きくしてもよい。この異常閾値は、約 1.8×10^{-1} カウント/s/cm²の標準偏差を有する、約 1.1×10^{-1} カウント/s/cm²の正常組織信号を使用して決定した。対応する平均異常組織閾値も、約 5.5×10^{-1} カウント/s/cm²と決定された。したがって、異常組織閾値は、正常組織信号より

50

も約3標準偏差高いが、なお識別された異常組織閾値よりもはるかに小さい。個別の手術に対して個別の閾値が、上記で示されたが、異常組織閾値限界は、所与の造影剤と撮像されている組織に対して、任意適当な値とすることができます。

【0087】

ユーザが、医用撮像装置が、異常組織の領域を完全には識別していないと気づく場合には、異常組織を適当に識別するために、異常組織閾値を調節することが望ましい。そのような実施態様においては、異常組織閾値を決定することには、ユーザが、数値入力、グラフィカルユーザインターフェイス上に設けられたスライダ、またはその他の適当な入力を使用して、異常組織閾値を調節することを可能にすることを含めてよい。偽陰性（false negative）を防止するために、異常組織閾値を下げることだけを可能にすることが望ましい場合がある。理論に束縛されるのは望まないが、このことは、偽陰性の機会を限定しながら、偽陽性（false positive）の機会を増大することになる。10

【0088】

医用撮像装置を適当に設定して、正常組織信号および／または異常組織閾値を測定した後に、次いで、医用撮像装置を用いて、手術床またはその他の組織切片を撮像してもよい。410に示されるように、医用撮像装置は、第1の照明源からの光を関連する手術床に供給してもよい。第1の照明源によって供給される光には、上記のように組織をマーキングするのに使用される造影剤の励起波長を含ませてもよい。次いで、医用撮像装置は、412において、適当な光検出器を使用して腫瘍内に位置する造影剤から放出される蛍光信号を収集してもよい。いくつかの実施態様においては、手術床からの蛍光信号を収集することには、手術床内に位置する組織からの自己蛍光信号を収集することも含めてよい。20

収集された自己蛍光信号は、414において、異常組織閾値と比較してもよい。

【0089】

異常組織閾値よりも大きい蛍光信号を有する、光検出器のピクセルは、異常組織に対応すると識別してもよい。いくつかの実施態様においては、416において、異常組織閾値よりも大きい蛍光信号を有する、1つまたは2つ以上の連続するピクセルのサイズを、サイズ閾値と任意選択で比較して、サイズ閾値よりも大きいサイズは異常と識別し、サイズ閾値よりも小さいサイズは無視することができるようにもよい。サイズ閾値は、対応する細胞サイズよりも小さいサイズに対応させてもよい。しかしながら、対応する細胞サイズよりも大きい、サイズ閾値も可能である。例えば、サイズ閾値は、約 $5\text{ }\mu\text{m}$ から $160\text{ }\mu\text{m}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$ から $30\text{ }\mu\text{m}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$ から $50\text{ }\mu\text{m}$ の間、またはその他の任意適当なサイズとしてもよい。上記の範囲よりも大きいもの、および小さいもの両方のサイズ閾値も、考えられる。30

【0090】

異常組織に対応する視野内の1つまたは2つ以上の箇所を識別した後に、418において、医用撮像装置のコントローラは、適当な視聴装置への画像を出力すること、および異常組織に対応する箇所を指示することの両方を行ってもよい。例えば、コントローラは、視聴スクリーンへ画像を出力し、それが、強調表示するか、または幾何学的形状を使用して、スクリーン上に示された異常組織の場所を指示してもよい。1つの特定の実施態様においては、コントローラは、約 2 mm^2 より大きいサイズの異常組織を強調表示するとともに、矢印、円形、正方形、長方形、非対称閉ループ、またはその他の適当な形状を使用して、外科医が視覚的に識別するのは困難である、約 2 mm^2 より小さいサイズに対応する異常組織を指示してもよい。 2 mm^2 より大きいか、または小さいかのいずれかの異常組織の箇所を指示するのに、異なるサイズも可能であることを理解すべきである。40

【0091】

上記の方法で操作される医用撮像装置は、手術床に励起光を連続的に供給し、結果として生じる蛍光信号を収集し、異常組織の箇所を識別して、それらの識別された異常組織の箇所の場所をユーザに指示してもよいことを理解すべきである。したがって、外科医は、切除された組織サンプルの長々しい検査を必要とすることなく、手術床内の異常組織の存在、またはその不在を示すリアルタイム画像を見ることができる。いくつかの実施態様に50

おいては、医用撮像装置のコントローラは、外科処置の実行および／または記録を補助する、ビデオおよび／または画像キャプチャを提供してもよい。

【0092】

図9Bおよび9Cは、医用撮像装置を操作する、2つの他の方法を示す。上記と同様に、これらの方法には、第1の造影剤によって組織をマーキングすることを含めてもよい。さらに、上記のように、医用撮像装置は、任意選択で患者情報を獲得し、医用撮像装置を較正し、さらに正常組織信号に加えて、異常組織閾値を任意選択で取得してもよい。次いで、医用撮像装置は、以下により詳細に説明するように、1つまたは2つ以上の連続するピクセルを異常組織に対応するものとして指示する前に、異常組織の箇所を識別してもよい。

10

【0093】

図9Bは、隣接する正常組織からの、大きな自己蛍光信号を軽減する方法を示す。しかしながら、そのような方法は、本開示がそのように限定されていないように、大きな自己蛍光信号が存在しない場合においても使用してもよい。示された方法においては、420において、2つ以上の照明源を、交互に脈動させて、手術床へ光を供給してもよい。この2つ以上の照明源は、関連する造影剤の2つ以上の異なる励起波長を含む光を供給してもよい。例えば、第1の照明源は、第1の励起波長を供給し、第2の照明源は第2の励起波長を供給してもよい。二色性ミラーなどの光誘導要素が使用される実施態様においては、励起波長は、光誘導要素の波長カットオフよりも小さくしてもよい。いくつかの実施態様においては、第3の照明源などの追加の照明源を使用して、追加の励起波長を提供してもよい。使用される照明源の具体的な数にかかわらず、2つ以上の照明源は、任意の適当な構造に対応させてもよい。例えば、2つの異なるカラーLED、レーザー、またはスペクトラルにおいてフィルタリングされたランプを使用してもよい。さらに、照明源は、単一のライトボックスなどの、単一のシステムに一体化するか、またはそれらを別個のシステムに一体化してもよい。2つ以上の照明源の脈動は、その他の脈動のタイミングも考えられるが、関連する光検出器の1回おきの露出毎にそれらがトリガーされるように制御してもよい。

20

【0094】

関連する光検出器は、422において、別個の照明源に対応する手術床から放出される蛍光信号を収集してもよい。次いで、医用撮像装置のコントローラは、各ピクセルの検出信号における、蛍光信号強度および／または波長のシフトを、別個の露出間で比較してもよい。次いで、この信号シフトを、関連する造影剤に対して、第1の励起波長から第2の励起波長への予測されるシフトと関係づけてもよい。次いで、予測される信号シフトを示すピクセルを、異常組織に相關するものとして識別してもよい。対応して、予測される信号シフトを示さないピクセルは、正常組織に相關するものとして識別してもよい。上記と同様に、コントローラは、任意選択で、予測される信号シフトを示す1つまたは2つ以上の連続するピクセルのサイズを、サイズ閾値と比較して、識別されたピクセルが異常組織に対応するかどうかを判定してもよい。

30

【0095】

図9Cは、撮像されている手術部位内から反射される周辺光からの干渉を軽減するための方法を示す。そのような方法は、任意の医用撮像装置に使用してもよいが、一実施態様においては、開放型の硬質撮像先端部を含む医用撮像装置に、そのような方法を使用してもよい。図に示されるように、428において、周辺光を手術床に供給してもよい。周辺光は、医用撮像装置がスタンドオフモードで操作されていることから、および／または装置の撮像先端部が、光がそこを通って進入する外科的アクセス用の開口を含むことからのいずれかで手術床に入射されてもよい。造影剤の励起波長を提供するように適合された照明源は、430において、手術床に光を送出するように脈動させてもよい。

40

【0096】

照明源は任意適当な方法で脈動させてもよいが、一実施態様においては、照明源は、関連する光検出器の1回おきの露出毎に脈動させてもよい。次いで、432において、光検

50

出器は、1回の露出の間に手術床から放出される、複合された蛍光と周辺光との信号を収集してもよい。これとは別に、434において、光検出器は、照明源がオフのときに、別の回の露出中に手術床から放出される周辺光信号を収集してもよい。次いで、436において、医用撮像装置のコントローラは、複合された蛍光と周辺光の信号から周辺光信号を減算して、蛍光信号を生成してもよい。次いで、光検出器の各ピクセルに対する蛍光信号を、異常組織閾値、および任意選択でサイズ閾値と比較して、先述したように異常組織の存在を識別してもよい。

【0097】

図19は、正常組織700に対して異常組織702の場所を指示するために使用されるグラフィカルユーザインターフェイスの一実施態様を示す。図に示されているように、上述のように異常組織の場所を指示する、リアルタイム画像808を示すのに加えて、グラフィカルユーザインターフェイスには、患者データ取得800、蛍光標準に対するシステムの較正802、正常組織信号の較正804、および異常組織閾値の調節806などの初期化手順のためのボタンを含めてよい。このインターフェイスには、ビデオ810および画像812を保存するためのボタンを含めてよい。保存されたビデオおよび画像からの、1つまたは2つ以上のより小さいスクリーンショット814も、スクリーン上に表示して、手術床内の複数の場所の追跡、手術の時間進行の追跡、またはその他の適当な使用において、外科医を補助してもよい。その他の配設も使用してもよいことを理解すべきである。

【0098】

医用撮像装置およびその使用方法について全般的に上述したが、その応用および実現についてのいくつかの非限定の実施例を以下に提示する。

【0099】

実施例：自己蛍光軽減

図10Aおよび10Bは、異なる励起波長に露出された、2つの別個の蛍光体、mP1umおよびcy5に対する発光強度のグラフを表わす。図10Aに示すように、励起波長のシフトは、mP1umであった発光体1に対して、約96%の発光強度の減少をもたらした。さらに、励起波長におけるシフトは、cy5であった発光体2に対して、約156%の発光強度の増加をもたらした。上述のように、異なる励起波長に応答しての発光強度におけるこのシフトは、同じ励起波長に応答して、発光強度および/または波長において異なるシフトを示す自己蛍光組織に包囲された、個別の発光体を識別するのに使用することができる。

【0100】

実施例：周辺光補正

図11A～11Cは、周辺光の存在において蛍光信号を識別する方法を示す。図11Aにおいて、蛍光材料を含む表面が、周辺光と励起波長に晒されて、周辺光信号および蛍光信号を発生する。続いて、この表面は、図11Bに示されるように周辺光だけに露出される。次いで、周辺光だけに対応する、図11Bに取り込まれた画像を、周辺光と蛍光信号に対応する図11Aから減算することができる。結果として得られる画像が、図11Cに提示されており、この場合に、図において指示されている明るい特徴は、蛍光信号に対応する。

【0101】

実施例：医用撮像装置特性

初期の研究中に使用された医用撮像装置の例示的特性を以下の表Iに提示する。提示された特性には、像側f値、物体側f値、照明光束、励起波長、発光波長、対物レンズ焦点長、および結像レンズ焦点長が含まれる。以下に提示するもの以外に、これらの物理的特性の異なる値も使用できることを理解すべきである。

【0102】

10

20

30

40

【表1】

表 I

装置	像側 f 値	物体側 f 値	照明 光束	励起波長	発光波長	対物レンズ 焦点長	結像レンズ 焦点長
	無次元	無次元	mW/ s	nm	nm	mm	mm
1	3.3	4.17	172	628 – 672	685-735	50	40
2	3.0	13.3	64	590 - 650	663 – 738	200	25

【0103】

実施例：標準較正

図12A～12Cは、医用撮像装置によって撮像されたアクリロニトリル ブタジエン スチレン（ABS）蛍光標準の撮像および分析を示す。代替的に、この標準は、量子ドット（QD：quantum dot）プレートまたはその他の適当な材料に対応させてもよい。上述の装置1および2で測定された、ABS蛍光標準およびQDプレート標準からの蛍光信号が以下の表IIに示されている。装置の固有の構造のために、測定された信号は、カウント/s/cm²の単位で報告される。

【0104】

【表2】

表 II

装置	QDプレート (10 ¹⁰ カウント/s/cm ²)	ABS (10 ¹⁰ カウント/s/cm ²)
1	5.8	7.4
2	35	8.8

【0105】

図12Aは、ABS標準の未処理画像である。図12Bは、画像の幅方向のピクセル当たりのカウントを表わす。図に示されるように、視野500に対応するピクセルは、露出当たりの閾カウント数よりも大きいカウント値を有する。露出当たりの閾カウント数よりも小さいカウント数を有するピクセルは、このように、視野の外側にあると判定することができる。次いで、コントローラおよび医用撮像装置は、視野外のピクセル502の値を、例えば、図12Cに示されているようなゼロなどの事前設定された値に設定してもよい。

【0106】

視野を決定するのに蛍光標準の画像を使用するのに加えて、暗雑音画像を、さらなる較正目的で採取してもよい。暗雑音に関連する値は、露出長に依存する。したがって、暗雑音画像の露出長は、医用撮像装置の使用中に予測される露出長と関係づけてもよい。理論に束縛されるのは望まないが、それぞれの個々のピクセルと関連する暗雑音は、時間依存成分と時間非依存成分の両方を含む。個別の実施態様に応じて、各ピクセルに関連する暗雑音値は、適正な露出長で暗雑音画像を取り込むことによって求めてもよい。代替的に、時間非依存成分は、所望の露出時間にわたって積分された暗雑音値の時間依存成分に加えてもよい。

【0107】

上記のように、医用撮像装置によって取り込まれた画像は、暗雑音標準画像および蛍光

10

20

30

40

50

標準画像を使用して補正してもよい。より具体的には、蛍光標準画像 (I_{FS}) は、簡単な移動窓平均 (running-window average) を使用して平滑化して、次いで標準画像内の最大蛍光信号 [$\max(I_{FS})$] によって正規化してもよい。次いで、暗雑音画像 (I_{DN}) を、使用中に医用撮像装置によって取り込まれるリアルタイム画像 (I_{RT}) から減算してもよい。次いで、正規化された蛍光標準画像を「暗雑音」補正画像から分割して取り出して、出力画像 (I_{out}) を生成してもよい。代表的な式が以下に提示される。しかしながら、医用撮像装置を較正して画像を補正する、その他の方法も可能であることを理解すべきである。

【数1】

$$I_{out} = \frac{I_{RT} - I_{DN}}{I_{FS}/\max(I_{FS})}$$

10

【0108】

実施例：焦点

図13A～15Bは、合焦状態および非合焦状態において、医用撮像装置によるアクリロニトリル ブタジエン スチレン (ABS) 蛍光標準の撮像および分析について示す。図13Aは、合焦状態の蛍光標準の未処理画像であり、図13Bは、蛍光標準自動焦点の未処理画像である。これらの画像は、上述のような装置2で採取された。線600および602は、図14Aおよび14Bに提示された信号が、それに沿って採取されたスライスを表わす。図14Aおよび14Bは、合焦画像および非合焦画像の両方に対する、未処理画像を横断する、標準信号プロフィールを示す。しかしながら、図15Aおよび15Bに拡大されて示されているように、視野の縁部に位置するピクセルと、視野の外側に位置するピクセルとの間の移行長は、合焦画像に対する約80 μmから160 μmの間の移行長から、提示された画像に対する310 μm超の移行長まで、変化する。したがって、医用撮像装置のコントローラは、160 μmの閾移行長を使用した。しかしながら、個別の撮像装置に対して使用された、個別の移行長、または移行長の範囲は、使用される光学系および焦点距離に依存することを理解すべきである。

20

【0109】

実施例：自然発生肺癌を有するイヌの撮像

自然発生の肺癌を有するイヌに、LUM015が注射され、その後に医用撮像装置を使用して手術中に撮像された。腫瘍からの蛍光画像が図16Aに示されている。腫瘍内に存在する異常組織に対応する蛍光信号を明確に見ることができる。これは、実質的に蛍光信号が観察されない、図16Bに示された正常肺組織の画像と対照的である。これらの画像を使用して求められた腫瘍対背景比 (tumor to background ratio) は、約3対1であった。

30

【0110】

実施例：異常組織の場所の指示

図17Aおよび18Aは、LUM015のIV注射に続く、マウス内の手術後に、マウス肉腫手術床から採取された未処理画像である。図17B、17Cおよび18Bは、異常組織702を正常組織703に対して指示することのできる、いくつかの異なる方法を示している。より具体的には、図17Bおよび17Cは、異常組織の外周に追従して、非対称閉ループなどの適当な指示幾何形状 (indicating geometry) を使用することによって、異常組織の場所を指示することを示している。対照的に、図18Bは、赤、緑、紫、黄、またはその他所望の色などの、適当に対比が際立つ色で、異常組織を強調表示することによって、その組織の場所を指示することを示している。いずれの場合にも、提示された画像は、外科医に対して異常組織の存在を指示して、外科処置を補助することができる。

40

【0111】

実施例：マウスにおけるLUM033とLUM015の比較

表IIIは、軟組織肉腫を撮像するために、異なる造影剤を使用して、マウスに対して行った試験結果を示す。結果として得られた、観察された腫瘍信号と筋肉信号の比は、L

50

U M 0 1 5 に対して約 6 . 9 、 L U M 0 3 3 に対して 6 . 3 であった。上記に加えて、また理論に束縛されるのを望むことなく、マウス内のカテプシンおよびM M P の測定値は、ヒトの腫瘍におけるよりもマウスの腫瘍においてかなり低く、予測されるように、3 モードプロテアーゼ活性プローブ (protease activated probe) の便益は低減された。したがって、L U M 0 1 5 における腫瘍信号および筋肉信号は、一部にはネズミモデルにおけるプロアテーゼ表現のレベルの低さのために、L U M 0 3 3 のそれの約 2 分の 1 である。結果的に、L U M 0 1 5 に関連する信号発生の向上は、ヒトにおいて期待される。

【 0 1 1 2 】

【表 3】

表 III

10

造影剤	投与量 (マウス)	腫瘍信号 $\times 10^{10}$	筋肉信号 $\times 10^{10}$	腫瘍信号と 筋肉信号の比
LUM015	3.5 mg/kg	36 ± 15 (n=15)	5.2 ± 1.9	6.9
LUM033	3.5	63 ± 18 (n=11)	10 ± 3.4	6.3

【 0 1 1 3 】

20

実施例：癌タイプに対する、マウス、イヌ、およびヒトにおける性能

表 I V は、マウス、イヌ、およびヒトにおける、いくつかのタイプの組織に対する、感度、特定性、および腫瘍と正常組織の信号比を提示する。以下のデータによって示されるように、適当な造影剤と対にされた、本明細書に記載の医用撮像装置は、これらの種およびいくつかの癌タイプに対して、優れた感度と特定性を得ることができる。

【 0 1 1 4 】

【表4】

表IV

種および癌のタイプ	終点	感度および特定性	腫瘍 - 正常組織信号比	
ヒト (N=25)	切除組織の病理学検査	89%, 88%	5:1	10
肺、乳腺、肉腫、肥満細胞の腫瘍 (n=12) を有するイヌ	切除組織および陰性断端の病理学検査	93%, 91%	7:1	20
肉腫を有するマウス (n=18)	切除された組織の病理学検査	90%, 80%	8:1	
肉腫を有するマウス (n=34)	局所再発	80%, 80%	8:1	
乳癌を有するマウス (n=44)	切除された組織の病理学的検査	100%, 100%	8:1	30

【0115】

実施例：初期ヒト実験

9人の患者（8人の肉腫患者および1人の乳癌患者）に静脈注射でLUM015（3人に0.5mg/kg、6人に1mg/kg）を注射し、次いで、標準手術を行い、切除された組織は病理学室で撮像された。患者において有害事象は観察されなかった。患者から切除された組織は、撮像されて、約80%の感度と、100%の特定性で、約5対1の平均の腫瘍対背景信号比（tumor-to-background signal ratio）が測定された。興味深いことに、最初の患者において、病理医が視覚検査時にリンパ節と識別した小瘤（nodule）があった。しかし、この小瘤は造影剤を活性化し、後に組織病理学によって肉腫であることが示された。

【0116】

本教示を様々な実施態様および実施例と合わせて記述したが、本教示がそのような実施態様および実施例に限定されることを意図するものではない。その反対に、当業者には理解されるであろうが、本教示は、様々な代替態様、修正態様、および均等物を包含する。したがって、先述の記述および図面は、例示のためだけのものである。

【図1A】

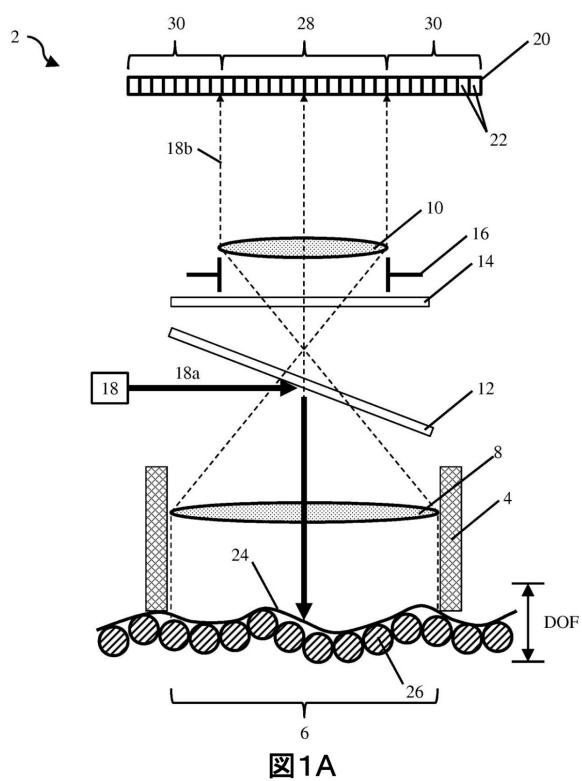


図1A

【図1B】

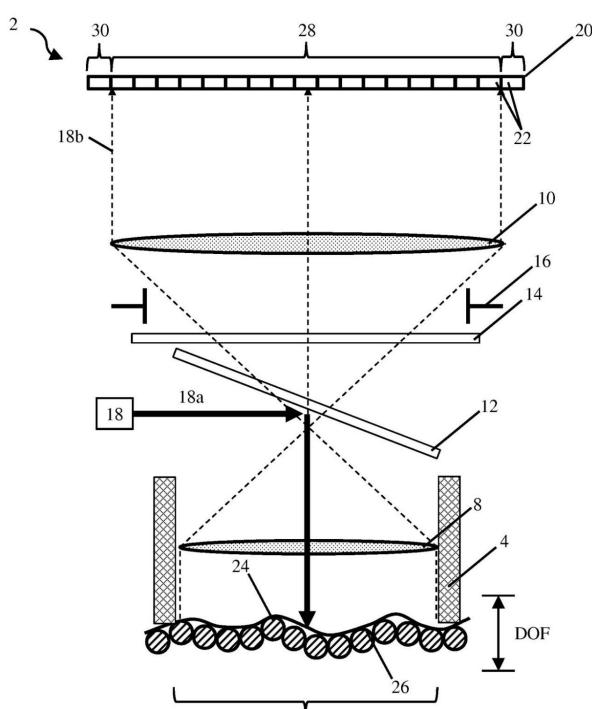
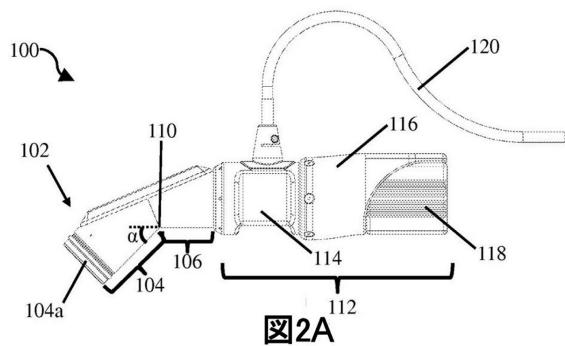


図1B

【図2A】



【図2B】

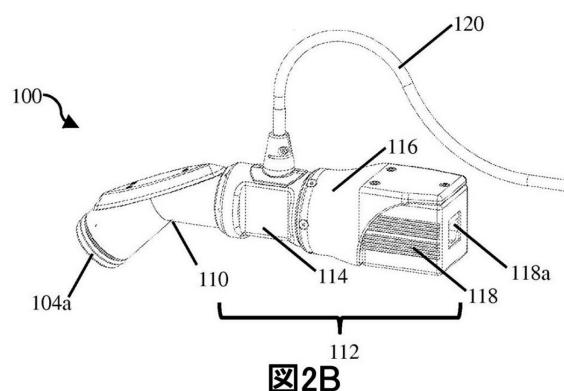


図2B

【図2C】

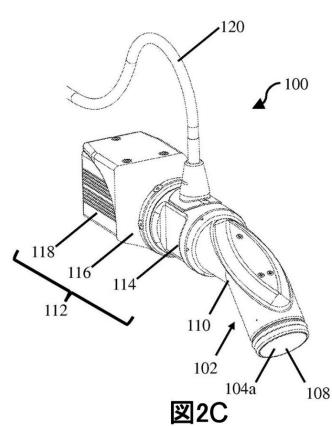


図2C

【図3A】

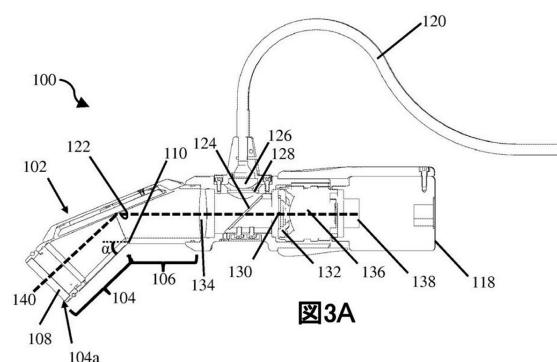
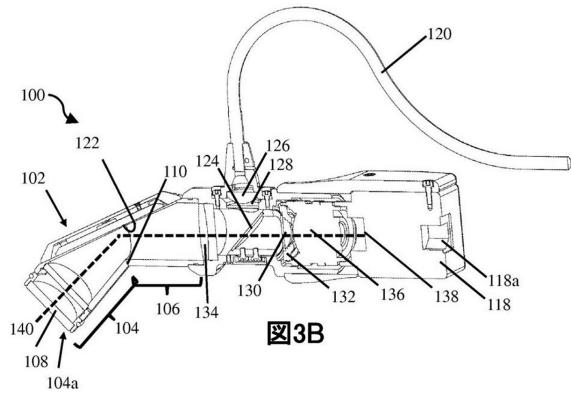
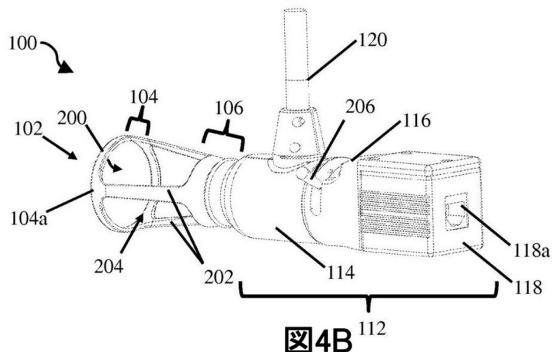


図3A

【図3B】



【図4B】



【図4A】

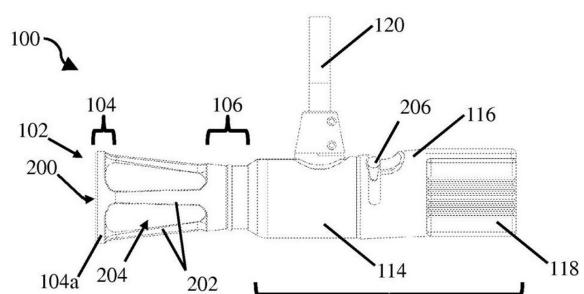


図4A

【図4C】

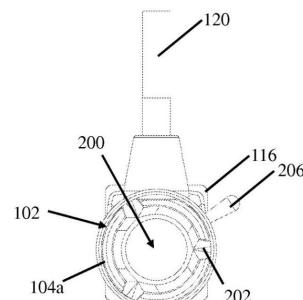
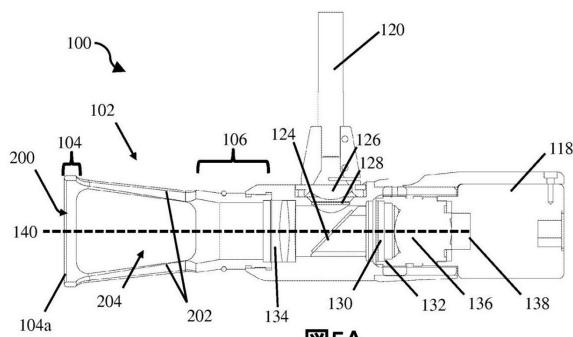


図4C

【図5A】



【図6】

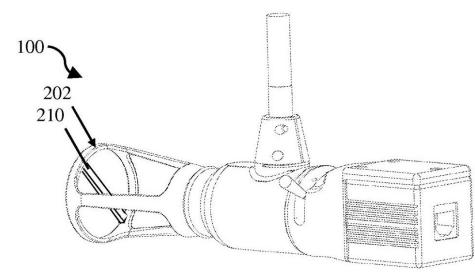
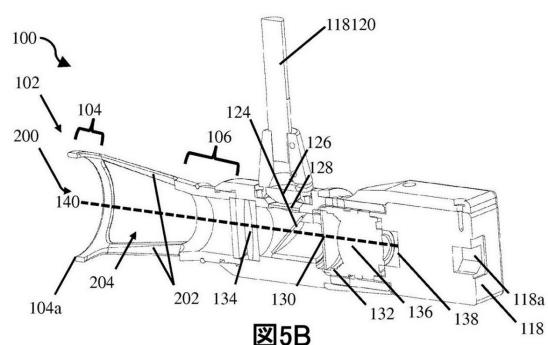


図6

【図5B】



【図7】

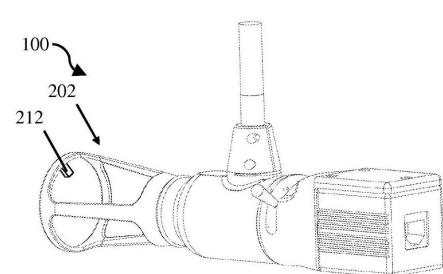


図7

【図8A】

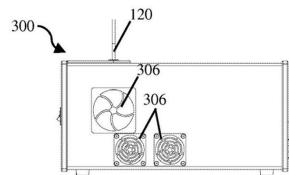


図8A

【図8B】

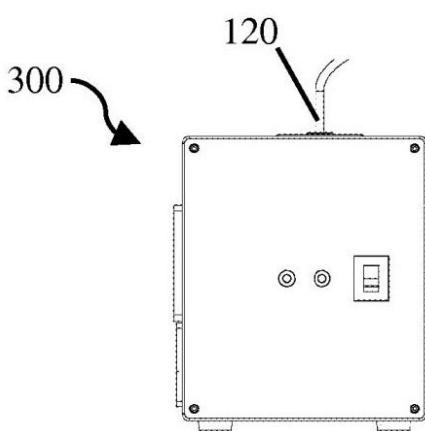


図8B

【図8C】

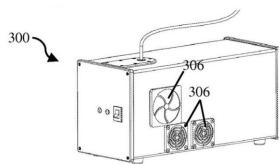


図8C

【図8D】

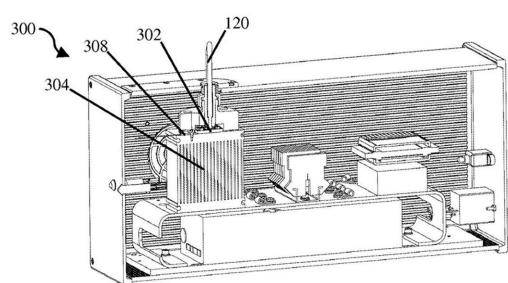


図8D

【図9A】

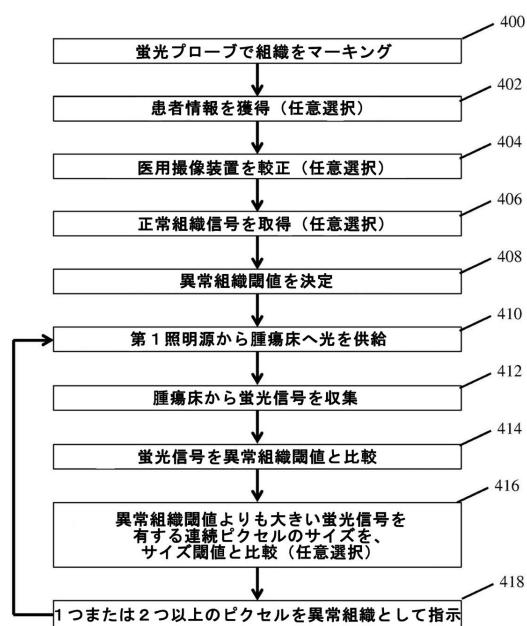
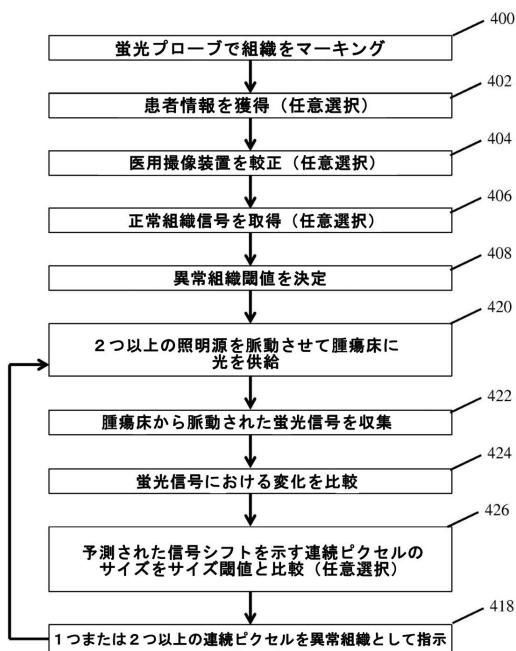
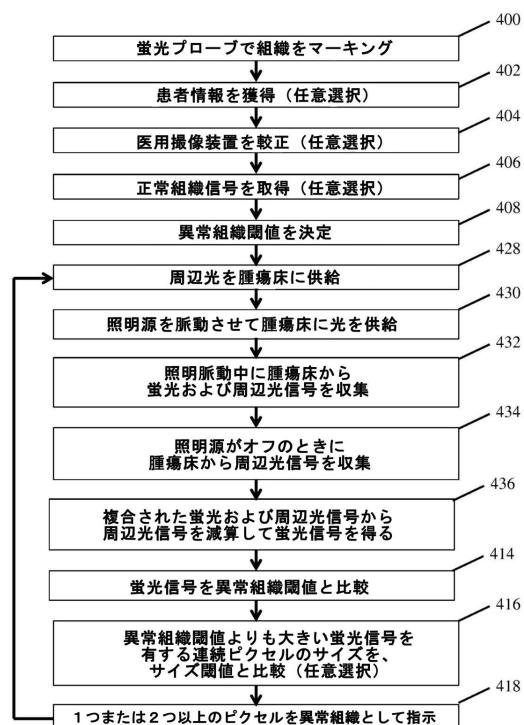


図9A

【図9B】



【図9C】



【図10A】

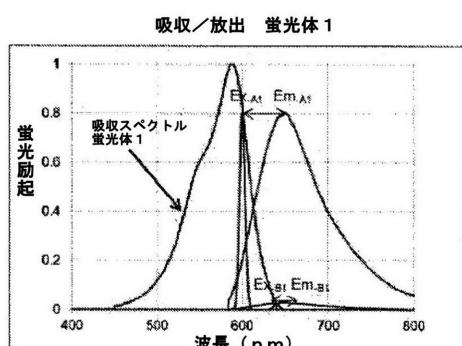


図10A

【図10B】

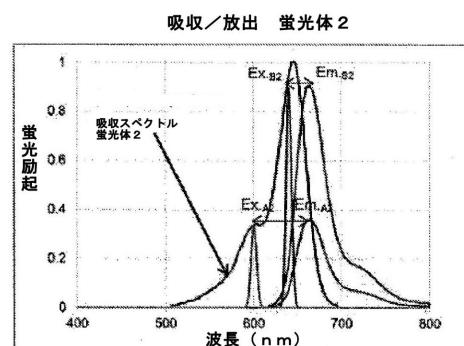


図10B

【図11A】

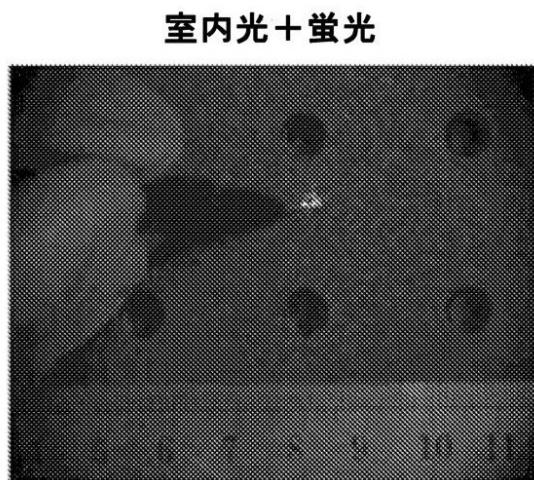


図11A

【図11B】

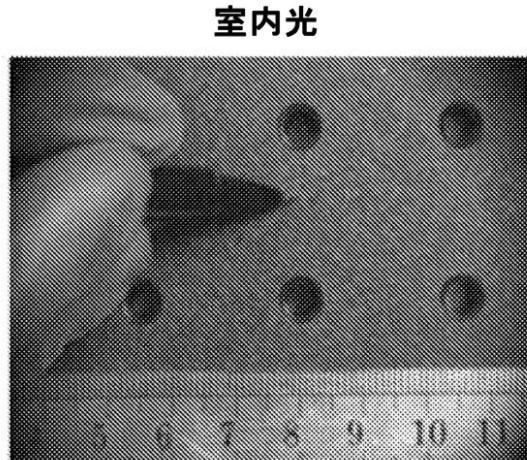


図11B

【図11C】

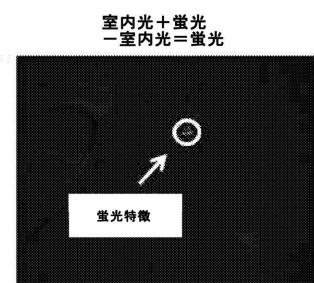


図11C

【図12B】

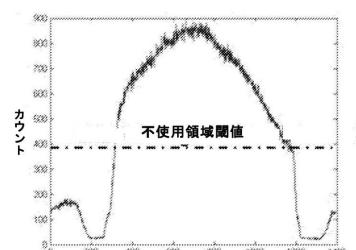


図12B

【図12A】

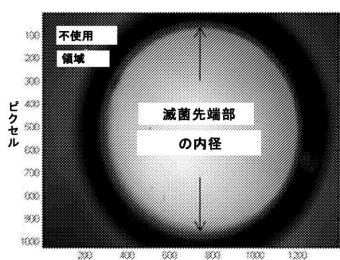


図12A

【図12C】

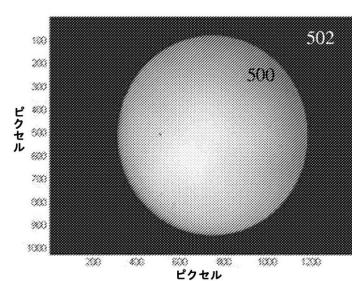
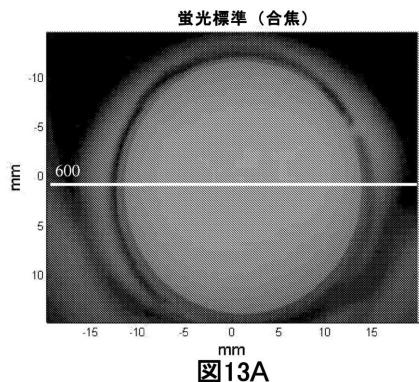
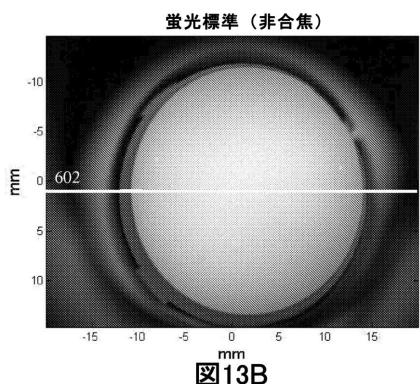


図12C

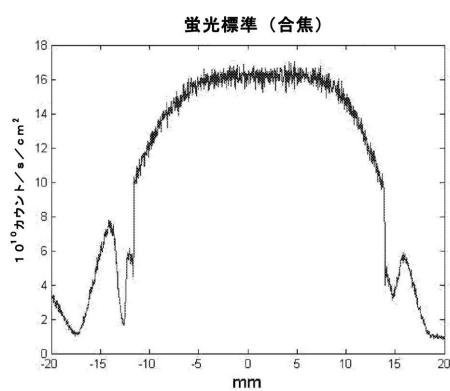
【図 1 3 A】



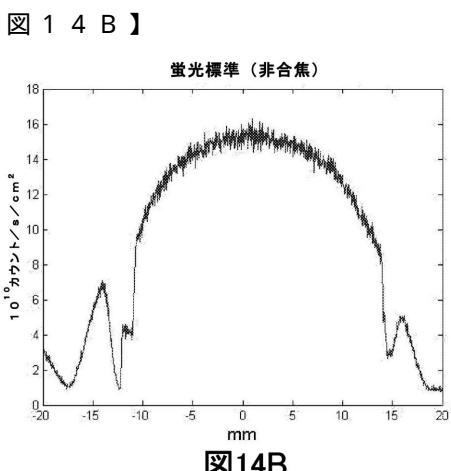
【図 1 3 B】



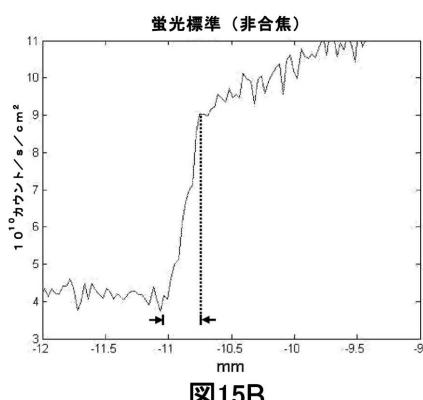
【図 1 4 A】



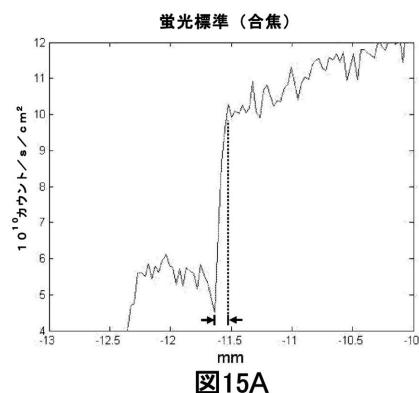
【図 1 4 B】



【図 1 5 B】



【図 1 5 A】



【図16A - B】

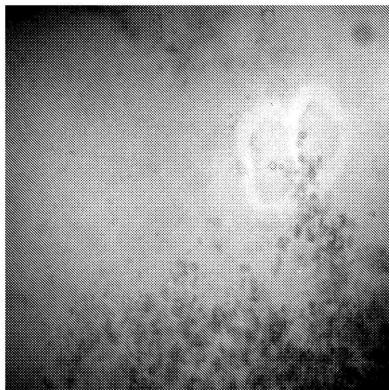


図16A



図16B

【図17A】

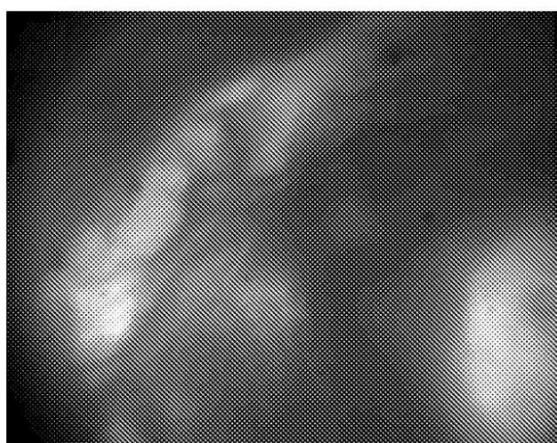


図17A

【図17B】

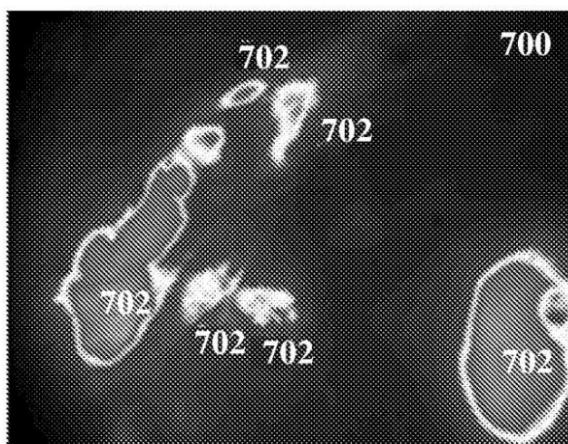


図17B

【図17C】

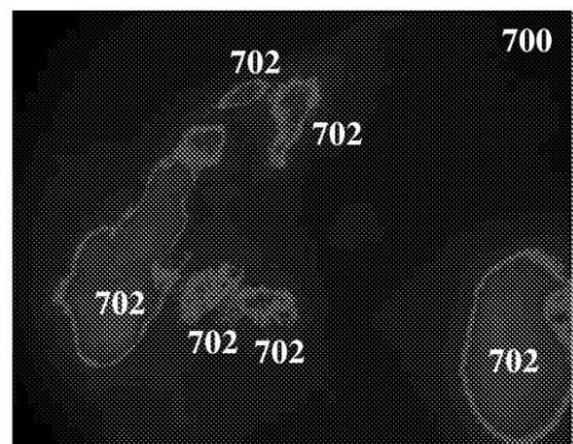


図17C

【図18A-B】

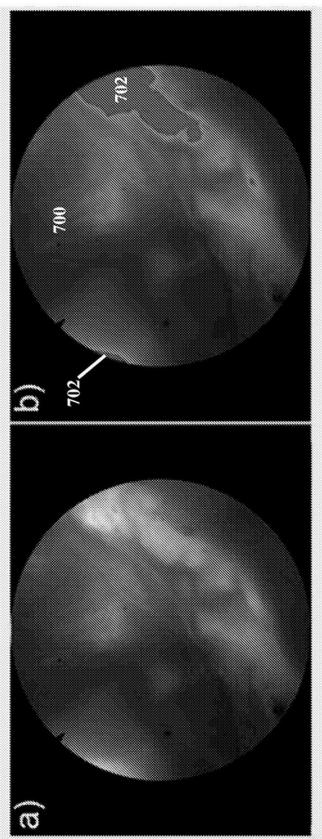
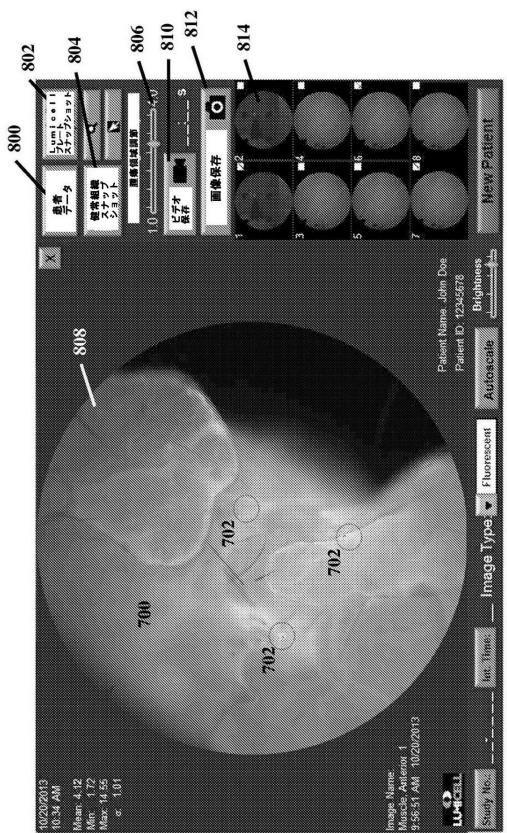


図18A
図18B

【図19】



19

フロントページの続き

(72)発明者 イ , ダブリュー . デイビッド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02445、ブルックリン、コットウォールド ロード
17

(72)発明者 フェレール , ジョージ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02476、アーリントン、ハイランド アベニュー 1
86

(72)発明者 ストラスフェルド , デイビッド ビー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139、ケンブリッジ、クリントン ストリート 2
、アパートメント 34

審査官 湯本 照基

(56)参考文献 特開2005-192944(JP,A)

特表2012-532689(JP,A)

米国特許第06069689(US,A)

特表2005-529322(JP,A)

特開平09-327433(JP,A)

米国特許出願公開第2010/0321772(US,A1)

特開2005-258062(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61B 10/00

G01N 21/64