

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7529573号
(P7529573)

(45)発行日 令和6年8月6日(2024.8.6)

(24)登録日 令和6年7月29日(2024.7.29)

(51)国際特許分類		F I			
A 6 1 B	8/12 (2006.01)	A 6 1 B	8/12		
A 6 1 B	1/00 (2006.01)	A 6 1 B	1/00	5 2 3	
		A 6 1 B	1/00	5 3 0	
		A 6 1 B	1/00	5 1 2	
請求項の数 18 (全32頁)					
(21)出願番号	特願2020-567796(P2020-567796)	(73)特許権者	592017633		
(86)(22)出願日	令和1年6月4日(2019.6.4)		ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ		
(65)公表番号	特表2021-526879(P2021-526879 A)		ション		
(43)公表日	令和3年10月11日(2021.10.11)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ		
(86)国際出願番号	PCT/US2019/035431	(74)代理人	100107364		
(87)国際公開番号	WO2019/236606		弁理士 斉藤 達也		
(87)国際公開日	令和1年12月12日(2019.12.12)	(72)発明者	ケレンベルガー, ステファン		
審査請求日	令和4年6月2日(2022.6.2)		アメリカ合衆国 0 2 0 6 2 マサチュー		
(31)優先権主張番号	62/681,272		セッツ州 ノーウッド, サンダース ロー		
(32)優先日	平成30年6月6日(2018.6.6)	(72)発明者	ド 6		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ニツィアクリストス, バシリス		
			ドイツ国 8 2 1 6 6 グレーフェルフィ		
		(72)発明者	ング セーマンシュトラーセ 1 8 エイ		
			ボシコ, ディミトリー		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 小型化された血管内蛍光-超音波イメージングカテーテル

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】
プローブ軸を有するイメージングプローブであって、
シースと、
前記シースの内側で前記プローブの近位端から前記プローブの遠位端まで前記プローブ軸と平行に延在し、前記プローブの遠位端で光透過性部材に一体的に固着された光トランシーバで終端する光透過性部材であって、
当該光透過性部材は、前記シースに沿ってテーパ状であり、
前記光トランシーバは、密封され且つ流体で充填されたチャンバ内に固定され、前記チャンバは、a) 前記光トランシーバ及び／又は当該光透過性部材の少なくとも一部を液体で満たされた前記シースの内腔から光学的に且つ空間的に分離し、b) 前記光トランシーバの集束能力を制御するように構成される、光透過性部材と、
前記シースの内側で前記プローブの近位端から前記プローブの遠位端まで前記光透過性部材と平行に延在し、音響トランスデューサで終端する導電性部材とを備え、
前記音響トランスデューサと前記光トランシーバが、前記プローブ軸上に順次配置されている、イメージングプローブ。

【請求項 2】
前記シースは、前記光透過性部材、前記光トランシーバ、前記導電性部材、及び前記音響トランスデューサを少なくとも部分的に封入し、直径が1.2 mmを超えないように寸法決めされている請求項 1 に記載のイメージングプローブ。

【請求項 3】

前記シース内部に配置され、前記操作中に回転するように構成されたトルクコイルを更に備え、前記光透過性部材及び前記導電性部材の夫々が前記トルクコイル内に配置されている、請求項 2 に記載のイメージングプローブ。

【請求項 4】

前記シースは、前記光透過性部材、前記光トランシーバ、前記導電性部材、及び前記音響トランスデューサを少なくとも部分的に封入し、直径が 0.7 mm よりも小さくなるように寸法決めされている請求項 1 に記載のイメージングプローブ。

【請求項 5】

前記シース内部に配置され、前記動作中に回転するように構成されたトルクコイルを更に含み、前記光透過性部材及び前記導電性部材の夫々が前記トルクコイルの内部に配置されている請求項 4 に記載のイメージングプローブ。

10

【請求項 6】

前記シースが、前記ハウジング要素の壁に設けられた第 1 の開口部及び第 2 の開口部を含み、前記第 1 の開口部は光透過性であり、前記第 2 の開口部は音響透過性であり、前記第 1 及び第 2 の開口部は、夫々前記光トランシーバ及び前記音響トランスデューサと空間的に協調している、請求項 1 乃至 4 の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

【請求項 7】

前記第 1 の開口部と前記第 2 の開口部が、プローブの軸に対してハウジングの同じ側に形成されている、請求項 6 に記載のイメージングプローブ。

20

【請求項 8】

前記光トランシーバが平凸光学レンズであり、前記光学レンズの平面が前記光透過性部材の軸に対して傾斜している、請求項 1、2、3 の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

【請求項 9】

前記音響トランスデューサと前記光トランシーバが、
前記光透過性部材を介して送達され、前記光トランシーバの実質的に平坦な表面から反射され、前記光トランシーバを介して前記プローブを包囲する媒質に透過された第 1 の光ビームと、

前記導電性部材を介して前記近位端から前記媒質に送達された前記電気信号に応答して前記音響トランスデューサによって発生された音響エネルギーの第 2 のビームとが、

30

前記媒質の或る位置でオーバーラップするように配向している、請求項 1 及び 8 の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

【請求項 10】

前記位置が、前記ハウジングの軸を含む平面内にある、請求項 9 に記載のイメージングプローブ。

【請求項 11】

前記光トランシーバが、空間的に湾曲した表面と実質的に平坦な表面によって空間的に限られ、前記空間的に湾曲した表面で前記光透過性部材に直接固着されている本体を有する、請求項 1 に記載のイメージングプローブ。

40

【請求項 12】

光学プリズムがない請求項 1 乃至 11 の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

【請求項 13】

空間的に同時記録された第 1 と第 2 の画像を生成するように構成されたイメージングシステムであって、前記第 1 の画像は標的の解剖学的構造を表し、前記第 2 の画像は標的の分子構造を表し、前記イメージングシステムが、

軸、近位端及び遠位端を有するイメージングカテーテルを備え、前記イメージングカテーテルが、

i) シースの内側でプローブの近位端から遠位端まで軸と平行に延在し、前記プローブの遠位端で前記プローブの遠位端で光透過性部材に一体的に固着された光トランシーバで終

50

端する光透過性部材であって、

当該光透過性部材は、前記シースに沿ってテーパ状であり、

前記光トランシーバは、密封され且つ流体で充填されたチャンバ内に固定され、前記チャンバは、a) 前記光トランシーバ及び／又は当該光透過性部材の少なくとも一部を液体で満たされた前記シースの内腔から光学的に且つ空間的に分離し、b) 前記光トランシーバの集束能力を制御するように構成される、光透過性部材と、

i i) 光学レンズであって、その本体が、空間的に湾曲した表面と実質的に平坦な表面との間に含まれ、前記光学レンズは、前記実質的に平坦な表面が前記光透過性部材の軸に対して傾斜するように、前記空間的に湾曲した表面で前記光透過性部材に取り付けられている、光学レンズと、

i i i) 前記シースの内側で前記プローブの近位端から遠位端まで前記光透過性部材と平行に延在し、音響トランスデューサで終端する導電性部材と、を含み、
前記音響トランスデューサと前記光トランシーバは前記カテーテルの軸上に順次配置されており、

更に、光ロータリージョイント及びスリップリングを含み、前記近位端に動作可能に取り付けられているモータ駆動サブシステムと、

前記光透過性部材に前記光ロータリージョイントを介して光学的に接続された励起光源と、
前記スリップリングを介して前記導電性部材と電氣的に接続された超音波パルス発生器とエコー検出器とを備えたイメージングシステム。

【請求項 1 4】

前記光透過性部材、前記光トランシーバ、前記導電性部材、及び前記音響トランスデューサを少なくとも部分的に封入するハウジング要素を更に含み、前記ハウジング要素は、直径が 1.2 mm を超えないように寸法決めされている、請求項 1 3 に記載のイメージングシステム。

【請求項 1 5】

プログラマブルコンピュータプロセッサと、プログラムコードを含む有形の非一時的記憶媒体とを更に備え、前記プログラムコードは、前記プログラマブルプロセッサにダウンロードされると、前記プログラマブルプロセッサに以下のプロセス、即ち：

i) 前記励起光の光源及び前記超音波パルス発生器を時間的に協調した方式で動作させて、励起光及び電気パルスを前記光学レンズ及び前記音響トランスデューサに夫々送達し、

i i) 選択された標的に対する前記カテーテルの位置を変化させながら、同時に、前記標的で発生した音響波と前記標的で発生した蛍光光を夫々表す帰還電気信号と帰還光信号を収集し、

(i i i) 帰還電気信号データ及び帰還光信号データに基づいて、空間的に同時記録された第 1 と第 2 の画像を形成し、

(i v) 検出された US 信号に基づいて N I R F 信号の距離補正を行って、定量化された N I R F 分子画像を生成する、

プロセスのうちの少なくとも 1 つを実行させる、請求項 1 3 及び 1 4 の何れか一項に記載のイメージングシステム。

【請求項 1 6】

前記カテーテルには光学プリズムがない、請求項 1 3 乃至 1 5 の何れか一項に記載のイメージングシステム。

【請求項 1 7】

製品であって、

マイクロプロセッサと、

光源、電気パルス発生器、及びイメージングプローブの軸上に隣接して配置された光トランシーバと音響トランスデューサを備えたイメージングプローブを装備したイメージングシステムを動作させる為のコンピュータ可読プログラムコードを中に配置したコンピュータ可読媒体を備え、前記光トランシーバは、前記軸に対して第 1 の角度で傾斜している実質的に平坦な表面を含むと共に、密封され且つ流体で充填されたチャンバ内に固定され、

10

20

30

40

50

前記チャンバは、a) 前記光トランシーバ及び／又は光学部材の少なくとも一部を液体で満たされたシースの内腔から光学的に且つ空間的に分離し、b) 前記光トランシーバの集束能力を制御するように構成され、

前記音響トランスデューサは、前記軸に対して第2の角度で傾斜しているトランスデューサ表面を含み、

前記コンピュータ可読プログラムコードは、以下を実行する為の第1の系列のコンピュータ可読プログラムステップ群を含み：

前記光源での励起光と、前記電気パルス発生器での電気パルスとを時間的に協調した方式で発生させ、

i) 前記実質的に平坦な表面からの前記励起光の反射により前記標的に送達された励起光で照射され、(i i) 前記音響トランスデューサから送達された音響ビームで超音波照射された、前記標的の第1及び第2の視覚的に知覚可能な表象を形成し、

前記第1の視覚的に知覚可能な表象は、前記励起光の波長よりも長い波長を有する光で形成され、

前記第1及び第2の視覚的に知覚可能な表象は、前記第1の角度及び前記第2の角度が非ゼロ角度である結果として、空間的に同時記録される、製品。

【請求項18】

前記コンピュータ可読プログラムコードが、遠位端を前記軸の周りに360度までの角度で回転させて前記イメージングプローブをブルバックして3次元ヘリカルデータセットを取得する間に、前記イメージングプローブの前記遠位端を前記標的に対して再配置する、

ことを行う第2の系列のコンピュータ可読プログラムステップ群を含む、請求項17に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2018年6月6日に出願された米国仮特許出願第62／681,272号の利益を主張するものであり、この仮特許出願の開示の内容は、あらゆる目的において参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は小型化された血管内蛍光-超音波イメージングカテーテルに関する。

【背景技術】

【0003】

血管内超音波(IVUS)手順は、血管内イメージングの現在の臨床標準であり、心血管疾患の解剖学的特徴を評価する為に使用されている。独立したIVUSイメージングは心血管疾患の構造的特徴を解決する。解剖学的情報のみを収集することを超えてイメージングを改善する為に、関連技術は、IVUS手順に関連する構造的特徴と、近赤外蛍光(NIRF)分子イメージングを容易にする構造的特徴とを組み合わせた。ハイブリッドNIRF-IVUS対応カテーテルは、心血管疾患の病態生理学的特徴と生物学的特徴の両方を同時に可視化することを可能にする。そのような組み合わせは、インビボ(in vivo)での動物のNIRF-IVUSイメージング手順の間に経験的に試験されたが、現在の関連技術のNIRF-IVUSカテーテルの重大な制限は、臨床基準を満たさないNIRF-IVUSカテーテルの大きなサイズ(特に、直径が~1mmである臨床標準IVUSとは対照的に、直径が1.5mmを超える)、及び関連技術のプリズムベースの解決策からの光学的焦点の欠如である。これら2つの特徴は、冠動脈の高品質で臨床的に安全なNIRF-IVUSイメージングを制限しており、これらの制限を克服することを可能にする解決策は、これまでのところ報告されていない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の一実施形態は、軸及びシースを有するイメージングプローブを操作する方法を提供する。方法は、少なくとも、i) 前記シースの内側で前記軸に沿って、前記プローブの近位端と光トランシーバとの間に延在して両者を接続する光学部材の内側に光を透過させるステップと、(ii) 前記光学部材と平行に前記シース内に延在し、前記プローブの近位端と音響トランスデューサとを接続する導電性部材を介して電気信号を送送するステップと、を含む。ここで、光トランシーバは、光学部材の遠位端に直接取り付けられ、前記音響トランスデューサと前記光トランシーバは、軸に沿って互いに順次配置されている。この方法は、前記光トランシーバの実質的に平坦な表面（この表面は、光学部材の光軸に対して傾斜しており、平行でも垂直でもない）からこのような光を反射するステップを更に含んでもよく、反射は光トランシーバの本体の内部で、且つ光トランシーバの内部へと発生する。実質的にあらゆる実施形態で、方法は、以下のうちの少なくとも1つを付加的に含み得る：a) 前記実質的に平坦な表面によって前記光トランシーバの本体に内部反射された光を、前記光トランシーバの空間的に湾曲した表面を介して、前記光トランシーバを包囲する周囲媒質にアウトカップリングして、励起光の第1のビームを形成し、b) 周囲媒質から前記光トランシーバの空間的に湾曲した表面を介して前記光トランシーバによって収集され、前記実質的に平坦な表面によって前記光トランシーバの本体に内部反射された前記光を、前記光学部材にカップリングして、前記近位端に送達される蛍光信号を形成する。

10

【0005】

上述の何れの実施形態においても、光を透過させるステップの具体的な実施形態は、(1) 光トランシーバの空間的に湾曲した表面で光学部材の遠位端に直接取り付けられた光トランシーバを介して光を透過させるステップ、及び／又は(2) 前記光トランシーバを含むチャンバ内に封入され、前記光トランシーバをシースから分離する流体を介して光を透過させるステップを含む。代替的又は付加的に、前記流体を介した光の透過は、気体を介した光の透過を含んでもよい。

20

【0006】

代替的又は付加的に、方法の実施形態は、機械的エネルギーを発生し、そのような機械的エネルギーを、前記音響トランスデューサの表面（この表面は、軸に対して傾斜している）と前記標的との間に向けることを含んでもよい。この後者の実施形態の特定の実装では、以下の条件のうち少なくとも1つが満たされてもよい：a) 機械的エネルギーが、音響トランスデューサによって発生された第2の音響ビームを含み、更に、（前記光トランシーバの実質的に平坦な表面から光を反射し、そのような光を、光トランシーバの空間的に湾曲した表面を介して透過させたことにより、光トランシーバからシースを介してアウトカップリングされた）前記励起光の第1のビームと、前記シースを介して送達された前記第2の音響ビームとを空間的にオーバーラップさせて、前記第1のビームによる照射と前記第2のビームによる超音波照射の両方を含む領域を規定し、b) 前記機械的エネルギーが、前記標的が前記第2のビームで超音波照射されたことに応答して前記標的に形成された第3の音響ビームを含む。この方法は、そのように規定された領域を前記標的に位置決めして、前記標的に蛍光光と音響エネルギーを発生させるステップと、前記音響エネルギーを帰還電気信号に変換しながら、前記実質的に平坦な表面による前記蛍光光の反射時に前記蛍光光を前記光学部材によって収集して、前記蛍光光と前記帰還電気信号を、前記近位端で前記プローブに動作可能に接続された電子回路によって同時記録(c o r r e g i s t e r)するステップとを更に含んでもよい。何れの場合においても、前記空間的にオーバーラップするステップは、前記プローブの軸を含む平面上の或る位置で前記第1と第2のビームを空間的にオーバーラップすることを含む。

30

40

【0007】

代替的に又は付加的に、光を透過させるステップは、前記光トランシーバが、第1の空間的に湾曲した表面と第2の実質的に平坦な表面とによって限られた本体を有し、前記第2の光が、前記第1の光で照射された前記シースの外側の位置で出射されるという条件で

50

、前記光トランシーバを介して前記第1の光及び前記第2の光を透過させることを含んでもよい。代替的に又は付加的に、前記光学部材の内側に光を透過させるステップと、前記導電性部材を介して電気信号を伝送するステップ夫々は、1.2ミリメートルよりも小さい直径を有するシース内にエネルギーを伝送することを含んでもよい。代替的に又は付加的に、前記光学部材の内部に光を透過させるステップと、前記導電性部材を介して電気信号を伝送するステップ夫々は、0.7ミリメートルよりも小さい直径を有するシースの内部にエネルギーを伝送することを含んでもよい。（これら何れのケースにおいても、前記イメージングプローブは、前記シースの内部に配置され前記動作中に回転するように構成されたトルクコイルを含むように構築され、前記エネルギーを伝送することは、前記トルクコイルの内部に前記エネルギーを伝送することを含む。）代替的に又は付加的に、方法の所与の実施形態では、以下の条件のうち少なくとも1つが満たされてもよい。

10

（i）前記光学部材の内側に光を透過させることが、レンズ付き光ファイバを介して光を透過させることを含み、

（ii）前記光学部材の内側に光を透過させることが、劈開反射面で終端する光ファイバを介して光を透過させることを含み、

（iii）前記イメージングプローブの動作が、光学プリズムを使用しないものであり、

（iv）前記音響トランスデューサと前記光トランシーバとが、前記プローブの軸上に順次配置されている。

【0008】

実質的に何れの実施形態でも、方法は、a) 前記シースの外側の第1の位置から前記音響トランシーバで取得した帰還電気信号を受信して、前記第1の位置の解剖学的構造を表す第1の画像を形成するステップと、b) 前記シースの外側の第2の位置から前記光トランシーバを介した透過で取得された帰還光信号を受信して、前記第2の位置を特徴付ける分子構造の第2の画像を形成し、前記帰還光信号は、前記光学部材の近位端から送達され実質的に平坦な反射器によって前記光トランシーバの本体内に内部反射された励起光で前記標的が照射されたことに応答して前記標的で発生された蛍光を含むステップと、を含む。これらのステップは、プローブの近位端の光電子回路を使用して実施される。

20

【0009】

本発明の実施形態は更に、プローブ軸を有するイメージングプローブを提供し、イメージングプローブは、プローブの近位端からプローブの遠位端まで前記プローブ軸と平行に延在し、前記プローブの遠位端で光透過性部材に一体的に取り付けられた光トランシーバで終端する光透過性部材と、前記プローブの近位端から前記プローブの遠位端まで前記光透過性部材と平行に延在し、音響トランスデューサで終端する導電性部材とを備えている。ここで、前記音響トランスデューサと前記光トランシーバは、前記プローブ軸上に順次配置されている。本実施形態では、更に、前記光透過性部材、前記光トランシーバ、前記導電性部材、及び前記音響トランスデューサを少なくとも部分的に封入し、直径が1.2mmを超えないように寸法決めされているハウジング要素を含んでもよい。代替的に又は付加的に、前記ハウジング要素は、直径0.7mmを超えないように構成される。（これら何れの場合においても、イメージングプローブは、シース内に配置され、動作中に回転するように構成されたトルクコイルを更に含み、光透過性部材及び導電性部材の夫々はトルクコイル内に配置されている。）

30

【0010】

ハウジング要素が存在する実質的にあらゆる実施形態において、ハウジング要素は、前記ハウジング要素の壁内に第1の開口部及び第2の開口部を含み、前記第1の開口部は光透過性であり、前記第2の開口部は音響透過性であり、前記第1の開口部及び第2の開口部は夫々、前記光トランシーバ及び前記音響トランスデューサと空間的に協調している。

（特定のケースでは、これらの第1及び第2の開口部は、プローブの軸に対してハウジングの同じ側に形成される）。実質的にあらゆる実施形態において、前記光トランシーバは平凸光学レンズとして構成され、前記光学レンズの平面は前記光透過性部材の軸に対して傾いている（傾斜しており、垂直でも平行でもない）。

40

50

【0011】

前記音響トランスデューサと前記光トランシーバは、（前記光透過性部材を介して送達され、前記光トランシーバの実質的に平坦な表面から反射され、前記光トランシーバを介して、前記プローブを包囲する媒質に透過された）第1の光ビームと、（前記近位端から前記導電性部材を介して前記媒質に送達された前記電気信号に応答して前記音響トランスデューサによって発生された）音響エネルギーの第2のビームとが、前記プローブを包囲する媒質の或る位置でオーバーラップするように配向してもよい。特定のケースでは、そのような位置は、前記ハウジングの軸を含む平面内に規定される。

【0012】

実質的にあらゆる実施形態において、イメージングプローブは、流体密封されたチャンバを含むように構成されてよく、前記流体密封されたチャンバは、少なくとも前記光トランシーバを収容すると共に、前記光トランシーバをそのようなチャンバの壁から分離する流体で充填されている。実質的にあらゆる実施形態において、前記光トランシーバは、空間的に湾曲した表面と、実質的に平坦な表面とによって空間的に限られて、前記空間的に湾曲した表面で前記光透過性部材に固着された本体を有するようにフォーマットされていてもよい。実質的にあらゆる実施形態において、イメージングプローブには光学プリズムがない（含まない）。

【図面の簡単な説明】

【0013】

本発明は、以下の特定の実施形態の詳細な説明を図面と併せて参照することにより、より完全に理解されるであろう。

【図1-1】図1Aは、カテーテルの実施形態におけるNIRFセンサ及びIVUSセンサの空間的配置の例を示し、IVUSセンサが、NIRFセンサの後にカテーテルの実施形態の遠位端に配置されている模式図である。図1Bは、カテーテルの実施形態におけるNIRFセンサ及びIVUSセンサの空間的配置の例を示し、NIRFセンサが、IVUSセンサの後にカテーテルの実施形態の遠位端に配置されている模式図である。図1C乃至図1Dは、関連技術のNIRF-IVUS実施形態の並列空間配置と、本発明の実施形態の直列（順次）配置との比較を提供する図である。

【図1-2】図1Eは、レンズの反射平面を有するように構成されたトランケート・ボールレンズで終端されたプローブの実施形態の光透過性部材（チャンネル）を模式的に示す側面図である。図1Fは、レンズの反射平面を有するように構成されたトランケート・ボールレンズで終端されたプローブの実施形態の光透過性部材（チャンネル）を模式的に示す上面図である（矢印AAに沿った）。

【図1-3】図1Gは、反射平面を規定するトランケート・ボールレンズで終端された空間的にテーパ状の光ファイバとして構成された本発明の実施形態の光透過部材を模式的に示す側面図である。図1Hは、反射平面を規定するトランケート・ボールレンズで終端された空間的にテーパ状の光ファイバとして構成された本発明の実施形態の光透過部材を模式的に示す上面図（矢印BBに沿った）である。

【図2】図2Aは、カテーテルシース無しで示した、本発明のハイブリッドカテーテルの実施形態の斜視図である。図2Bは、カテーテルシース無しで示した、本発明のハイブリッドカテーテルの実施形態の、軸に沿った遠位端方面の図である。図2Cは、カテーテルシース無しで示した、本発明のハイブリッドカテーテルの実施形態の、軸に沿った近位端方面の図である。

【図3】図2A、2B、2Cの実施形態のカテーテルシースを付けた実施形態の図である。

【図4】イメージングカテーテルの実施形態の詳細無しの、カテーテルシース及びカテーテルテレスコープのみの外観図である。

【図5】図5Aは、本発明の着想に従って構成されたカテーテルの実施形態の特定の構成要素を、超音波及び光ビームの異なる操舵角を示すように、異なる図で模式的に示す、カテーテルの縦断面図であり、異なる操舵角が、IVUS画像とNIRF画像の空間的な同時記録を可能にする為に、光学ビームと超音波ビームとの空間的なオーバーラップを可能

10

20

30

40

50

にしている図である。図5Bは、本発明の着想に従って構成されたカテーテルの実施形態の特定の構成要素を、超音波及び光ビームの異なる舵角を示すように、異なる図で模式的に示す、カテーテルの縦断面図であり、IVUSセンサの窓とNIRFセンサの窓が異なる方向を向いている実施形態の図である。図5Cは、本発明の着想に従って構成されたカテーテルの実施形態の特定の構成要素を、超音波及び光ビームの異なる舵角を示すように、異なる図で模式的に示す、カテーテルの軸方向図であり、光ビームとIVUSビームが軸方向に角度 γ だけずれているカテーテルの実施形態の図である。

【図6】図6Aは、本発明のカテーテルの完全に組み立てられた実施形態の模式図であり、臨床応用向けに構成された主要な特徴（モノレールアクセス及びフラッシング能力等）を備えたカテーテルの模式図である。図6Bは、本発明のカテーテルの完全に組み立てられた実施形態の模式図であり、3.4Fカテーテルシースに挿入されたカテーテルの実施形態を示す図である。

10

【図7】カテーテルの実施形態の、その動作中に光チャネルからアウトカップリングされた、センサからの距離の関数としての光放射の焦点の品質の、光プリズム要素を利用した関連技術と比べた場合の改善を示すプロットAを含む図である。インサートB及びCは夫々、本発明の実施形態に従って構築されたレンズで終端した光ファイバと、光チャネルのレンズから約15mmの距離における光ビームの断面プロファイルを示している。

【図8】a) 関連技術のハイブリッド・イメージングプローブ（表中ではv. 1. 0と指定され、互いに平行に配置された光信号伝送部材と電気信号伝送部材とを含み、音響トランスデューサに平行且つ隣接して配置された光信号伝送部材との間で光をカップリング及びアウトカップリングするように構成された光プリズムを含むものであり、図1C準拠、インビボ（*in vivo*）試験）、b) 本発明の着想によるプローブの実施形態（v. 2. 0と表記され、トランケートレンズ要素を含む光トランシーバと、プローブの軸上の音響トランスデューサとの直列／順次位置決めのものであり、インビトロ（*in vitro*）試験）、カテーテルのシース（プローブの本体の輪郭）の断面寸法は1. 2mmを超えず、シース内のプローブの本体はその断面寸法が0. 7mmを超えない、c) v. 2. 0の実施形態に対して更に寸法を縮小したもの（表中ではv. 3. 0と表記）、の構造的及び／又は材料及び／又は動作的特徴を要約した表である。

20

【図9】ウサギの大動脈のエクスピボ（*ex vivo*）における本発明のカテーテルの実施形態のプルバック中に取得された光信号の描写である。

30

【図10】図10Aは、エクスピボ実験及びNIRF-IVUS画像再構成を説明し、本発明の切除された大動脈血管のカテーテルの3.4F実施形態を示し、AF750色素を有するキャピラリーチューブが、NIRF造影を可能にする為に、血管内のカテーテルに隣接して配置されている図である。図10Bは、エクスピボ実験及びNIRF-IVUS画像再構成を説明し、NIRF画像とIVUS画像のオーバーラップを提示し、両画像において大動脈と毛細管を示している図である。図10Cは、エクスピボ実験及びNIRF-IVUS画像再構成を説明し、大動脈血管の深度プロフィロメトリック（空間的にアンラップされた）IVUS画像を示す。

【図11】イメージングシステムの一実施形態の周辺部分（複数可）の簡略化された模式図である。

40

【図12】本発明のNIRFサブシステムの一実施形態の模式図である。

【図13】本発明の画像データ取得及びデータ処理サブシステムの一実施形態の模式図である。

【図14】本発明のイメージングシステムの周辺サブシステムと、システムが備えるプローブの一実施形態との間の動作インターフェースを提供するモータ駆動（電気機械的）装置を示す図である。

【図15】本発明の一実施形態の動作方法の選択されたステップを示すフローチャートである。

【図16】図16Aは、センシング素子からの距離の関数としてビームプロファイラで測定された光フルエンスを表す経験的に取得されたデータ間の比較を示すプロットを含む図

50

であり、直径400 μ mのトランケート・ボールレンズ（BL400）と直径360 μ mのトランケート・ボールレンズ（BL360）で終端したプローブの光チャネルからの出力は、それ以外は同一の光チャネルの端に光学プリズムを採用した実施形態と比較して、夫々約4倍及び3倍の高いフルエンスを示している図である。図16Bは、センサからの距離の関数としてビームプロファイルで測定されたビームプロファイルの図であり、直径400 μ mのトランケート・ボールレンズ（BL400）と直径360 μ mのトランケート・ボールレンズ（BL360）は、関連技術のプリズムベースの実施形態と比較して、最小のビーム幅を示している図である。

【図17】本発明の構成要素の空間的な位置決めの模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

一般に、図面の要素のサイズ及び相対的なスケールは、図面の簡略化、明確化、及び理解を適切に促進する為に、実際のものとは異なるように設定されてもよい。同じ理由で、1つの図面に存在する全ての要素が、必ずしも別の図面に示されているとは限らない。

【0015】

本明細書全体を通して「一実施形態（one embodiment）」、「或る実施形態（an embodiment）」、「関連する実施形態」、又は類似の言語への言及は、言及された「実施形態」に関連して記載された特定の特徴、構造、又は特徴が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれていることを意味する。従って、本明細書全体を通して「一実施形態では」、「或る実施形態では」、及び類似の語句の出現は、全てが同じ実施形態を指す場合があるが、必ずしもそうではない。本開示の如何なる部分も、それ自体で、且つ図との可能な関連において、本発明の全ての特徴の完全な説明を提供することを意図していないことが理解されよう。

【0016】

本発明の着想の特定の実施形態（複数可）の特徴は、可能な限り同じ又は類似の要素を表す類似の番号が付された対応する図面を参照して説明される。図面では、描写された構造要素は一般に縮尺通りではなく、特定の構成要素は、強調と理解を目的として他の構成要素に対して相対的に拡大されている。単一の図面で本発明の全ての特徴の完全な説明をサポートすることを意図していないことが理解されるべきである。言い換えると、所与の図面は、一般に、本発明の一部の特徴のみを説明するものであり、一般に、全ての特徴を説明するものではない。所与の図面及びそのような図面を参照する記述を含む開示の関連部分は、所与の図面及び議論を簡略化し、この図面での特色である特定の要素に論考を向ける為に、一般的に、特定の視野の全ての要素又は提示され得る全ての特徴をこの視野に含むものではない。当業者であれば、本発明は、特定の特徴、要素、構成要素、構造、詳細、又は特徴のうちの1つ以上がなくても、又は他の方法、構成要素、材料等を使用しても、実施される可能性があることを認識するであろう。従って、本発明の或る実施形態の特定の詳細は、必ずしもそのような実施形態を説明する各図面に示されていない場合があるが、図面中のこの詳細の存在は、本明細書の文脈がそうでないことを要求しない限り、暗示されている場合がある。他の事例では、周知の構造、詳細、材料、又は操作は、論考対象の本発明の実施形態の態様を不明瞭にすることを避ける為に、所定の図面に示されず、詳細に記載されていない場合がある。

【0017】

本開示に添付の特許請求の範囲に記載された発明は、本開示全体に照らして評価されることが意図されている。

【0018】

分子及び構造イメージングを同時に行うように構成されたサブ3Fカテーテル又はプローブを提供することができないという関連技術の永続的な問題は、ハイブリッドNIRF-IVUSプローブのセンサをカテーテルの実施形態の軸に沿って直列に編成すると同時に、光学的及び音響的信号を伝送する細長い部材（対応するセンサを、カテーテルの近位端部と連携する適切な電子回路及び／又は光学回路と動作可能に接続する）を、互いに実

10

20

30

40

50

質的に平行に、又カテーテルの軸に対して平行に配置することによって解決されている。特に、提案された解決策は、0.55mm以下の外径を有するハイブリッドNIRF-IVUSカテーテルを提供し、臨床イメージングに適しており、関連技術のスタンドアロンの臨床用IVUSカテーテルよりも大きくない寸法を有する。

【0019】

関連技術の、イメージングプローブの遠位端の光チャンネルの終端近傍で、実施形態の光チャンネルの動作に使用される光ビームの空間特性を実質的に一定に維持することができないという問題は、光チャンネルの一部としての光プリズム要素の使用を避けることによって解決される（特に、劈開光ファイバに接着剤によって取り付けられ、入射光ビームの約90%以上の反射を提供し、プローブの光チャンネルと周囲媒質との間にそのような光ビームを透過させるプリズムの使用を避ける）。代わりに、本発明の実施形態は、湾曲した表面と、光チャンネルの軸に対して傾斜している実質的に平坦な表面とを有する適正な（judiciously）形状のレンズで光チャンネルを終端するように構成され、同時に、光ファイバ終端レンズを、少なくとも部分的に流体で充填された（一実施形態では一適切な気体物質、関連する任意の実施形態では一部分的に液体で充填された）チャンバ内に隔離するように構成されている。

【0020】

NIRF/IVUS画像の同時記録の構造的な困難さに現れる、関連技術の実施形態の動作の永続的な欠点は、超音波トランスデューサ及び平面反射面の夫々を、カテーテルの軸に対して所定の角度で傾斜するように構成すること、及び／又は、光学センサ及び音響センサを含むフェルールの超音波透過性窓及び光透過性窓の空間的な配向を適正に構成することによって解決される。

【0021】

具体的には、本発明の好ましい実施形態に従って、関連技術の現行の光学プリズム補完モデルではなく、適正に寸法決めされたレンズ（一例では、適切にトランケートされた球／ボールレンズの形状）を備えた光ファイバを組み込んだ構造的に統合されたNIRF-IVUSカテーテルの小型化されたバージョンの実施形態の為の方法及び装置が開示される。このように構成された実施形態は、IVUS手順の重要な寸法基準を満たすように適切に小型化され、操作上、意図された標的からの超音波信号の検出と並行した蛍光の収集を改善する。注目すべきことに、関連技術とは対照的に、ハイブリッドNIRF-IVUS設計は、臨床的に採用されているIVUSカテーテルとほぼ同じサイズであり、専用気体チャンバ内でその屈折率を維持するレンズ付きファイバの新規な実装に基づいて、以前の設計と比較して改善されたNIRF信号感度を備えており、それによって高度に集束したイメージングと、小型化された解決策を可能にする。本発明の実施形態で利用される特殊レンズの光ファイバは、更に、以下を促進する。

【0022】

- －標的上のより高い光フルエンスによるNIRF感度の向上
- －カテーテルの大量生産を可能にする簡単な実装
- －非常に小型のカテーテルサイズ（約0.55mm）で、冠動脈の臨床的に実行可能なNIRF-IVUSイメージングを可能にし、並びに、

レンズ付きファイバの研磨／反射角の適切な選択によって光ビームを操向する能力、それによってNIRF-IVUS画像の同時記録の為の超音波と光ビームの空間的なオーバーラップを可能にする。

【0023】

本発明のNIRF-IVUSカテーテルの実施形態は、前臨床及び臨床環境における心血管疾患の血管内イメージングで使用されるように構成される。この新規のカテーテルはまた、新規薬剤（例えば、PCSK9阻害剤又はカンキヌマブ等）を試験する為の薬物療法試験にも有用であり得る。NIRF-IVUS技術を伴う本発明のカテーテルは、炎症、フィブリン、内皮漏出等向けの様々な分子プローブと結合され得るので、新規治療薬及びステントの試験にも有用であり得る。

【0024】

本発明の着想によれば、ハイブリッドNIRF-IVUSカテーテルの一実施形態は、選択された標的（血管内適用の場合には血管壁）に光及び音を導く為に、超音波トランスデューサ及びトランケート・ボールレンズとして構成された光学レンズ（両方とも実施形態の遠位部分にある）を含む。当技術分野の当業者ならば、従来から光プリズムを使用してカテーテルの光ファイバとの間で光信号をカップリング／アウトカップリングしている他のIVUS及び／又はNIRF装置では、トランケート・ボールレンズ補完型光ファイバはもとより、NIRF-IVUSシステムでのレンズ付きファイバの使用も現状として実現されていないという事実を十分に認識している。この目的の為に、図1A、1Bは、本発明の実施形態のカテーテルの実施形態100の遠位部分130におけるIVUSトランスデューサ構成要素110及び光ファイバ構成要素（これらの図では光ファイバ構成要素の遠位端を表す）のレンズ120の空間的相互配置を模式的に図示している。IVUSトランスデューサ110及びレンズ付きNIRFレンズ付きファイバ120は、小型化カテーテルのスリムな設計を容易にする為に直列配向に配置されて示されている。例えば、図1Aに示すように、IVUSトランスデューサ110は、NIRFレンズ付きファイバがIVUSトランスデューサ110よりも手前に配置されているのに対し、カテーテルの遠位端により近い位置に配置されてもよい。別の例（図1B）として、NIRFセンサ（レンズ120によって規定される）の端部は、IVUSセンサ（トランスデューサ110によって規定される）の端部よりもカテーテルの遠位端部に近い位置に配置されてもよい。

【0025】

適切な形状のレンズによる光放射の集束は、所望により、レンズ付きファイバ、マイクロレンズ、及び／又は屈折率分布型光学系の組み合わせを使用して更に改善及び／又は修正することができ、これらのうちの少なくとも1つは、レンズ付きファイバとレンズとの間に、又はレンズ付きファイバの後に配置することができる。例えば、レンズ付きファイバの前及び／又は後に配置されたGRINレンズ（屈折率分布型レンズ、分布屈折率レンズとも呼ばれる）は、レンズ付きファイバの集束を改善する為に使用され得る。

【0026】

超音波トランスデューサ／センサとレンズ付き光ファイバとの組み合わせは、本実施形態を、流体が充填された環境に動作可能に適合させるように適切に構成される。具体的には、後述するように、レンズ付き光ファイバが通常の典型的なIVUS環境（これは水／生理食塩水浸漬されている）で機能するのを補助する為に、実施形態のファイバー光構成要素のレンズは、レンズの屈折率の操作値の、よってその開口数の保存／固定を確実にする為に、気体環境（例えば、空気）で充填された閉鎖チャンバ内に隔離された。NIRF信号検出向けのレンズ付きファイバを使用する新規のNIRF-IVUSカテーテルの例示的な特徴は、関連技術のプリズムベースの解決策で利用されるものと比較して、より小さいファイバの使用を含む。（実際、関連技術のイメージングプローブのプリズムを含む光チャネルは、典型的には、約200ミクロン直径コア／約220ミクロン直径クラッド又はそれ以上の寸法を有する光ファイバを利用する。）

【0027】

放射トランシーバ及び音響トランシーバの直列／順次軸方向空間配置

図1Cは、関連技術、具体的には、例えば米国特許第10,076,248号に記載された実施形態140（その光チャネルは光プリズム142の周りに構成され、超音波チャネル及び光チャネルが互いに平行に配置されている）の例示的な実施形態を提供し、同特許の開示は参照により本明細書に組み込まれる。関連技術とは対照的に、図1Dは、本発明の実施形態150を提示し、直列に配置されたUSTランスデューサ110とレンズ120があり（ファイバ160の端部に並置され、チャンバ152内（流体、好ましくは気体で充填されている）に配置されて）、両方がプローブの軸上に同時に配置されている。関連技術の構造化よりも有利な本発明の実施形態150の構造化の1つは、当業者にはすぐに明らかとなることだが、4.5Fから3.4Fへの全体直径の縮小である。特に、両方の実施形態において、トルクコイル154は、カテーテルの機械的安定性及び強度を増

加させる為、及び／又はセンサからシステムに信号を伝達する信号／ファイバ／ワイヤを保護する為、カテーテルが血管内で操縦され得るような柔軟性を提供する為、及び後述する回転モータ駆動装置（MDU）からカテーテル遠位端へのトルクの最大伝達を可能にする為に実装されてもよい。

【0028】

レンズ付き光チャネル

図1E及び1Fを参照して、そして特定の実施形態の詳細に応じて、表面（典型的には、平面）120Aを形成する為の特定の角度 α （例えば、光ファイバ160の軸160Aに対して規定される）でのボールレンズ120の裸研磨は、レンズ付きファイバ170の反射面120Aにおいて80%以上又は90%以上の反射効率を提供する為に利用される。理解できるように、レンズ付きファイバ170の光学的反射率特性、及びそれに対応して、光源（例えば、標的へのレーザ光源）からの光の光学的透過率は、単なる裸研磨ではなく、光学的反射面120Aを適切にコーティングすることによって変化させることができる。この場合、レンズ付きファイバの反射面は、研磨後に高反射膜でコーティングされる。特定の実施形態に応じて、光ファイバ160は、マルチモードファイバ（MMF）、シングルモードファイバ（SMF）、又はダブルクラッドファイバ（DCF）の何れかであってもよく、光チャネルの近位端と連携する光源からランケートレンズ120に向けて、光軸160Aに沿って第1の、励起波長での励起光放射を送達するように構成されている。DCFの場合、励起波長はDCFのコア部内で伝搬し、その一方で蛍光発光はDCFのクラッド部で検出される。励起放射は、実質的に平坦な反射器120Aに向かってレンズ120の本体を横断し、反射器120によってレンズ120の内部に、レンズ120の空間的に湾曲した表面に向かって、そしてレンズ120の空間的に湾曲した表面を介して内部反射して、レンズ120の外側の標的に向けられた空間的に収束した光ビームを形成する。経験的データは、動作時に、励起放射の90%以上が標的に向けて送達されたことを示した。同じ光ファイバ160は、励起放射が照射されたことに応答して標的によって発生し、次にレンズ120の湾曲した表面120Aを通して収集され、表面120Aによって反射され、レンズ120の内部にカップリングされてファイバ160の本体にカップリングされる蛍光（750nmを超える波長の）をチャネルするように寸法決めされている。

【0029】

一般に、光ファイバの遠位端におけるレンズの特定の形状は、球又はボールに限定されないが、楕円形、円錐形（結果としてアクシコンレンズになる）、空間的にテーパ状の形状（プローブの光チャネルの構成のオプションとして図1G、1Hに模式的に図示されているように）、及び／又は所望に応じて光をガイドする及び／又は集束することができる任意の他の適切な形状（複数可）であるように選択され得る。例えば、一実施形態では、レンズの外表面は、カテーテルのシースの湾曲した形状に起因する非点収差焦点を補正する為に、楕円形の表面に適合させることができる。関連する実施形態では、プローブの光透過性部材（すなわち、プローブの光ファイバチャネル）は、光ファイバの軸に対して斜めに規定された劈開及び／又は研磨されたファセット（付加的にコーティングされているかどうかは問わない）で終端された光ファイバとして構成され、ファイバの端部に光学レンズ要素がないように構成されていてもよい。

【0030】

一実施例では、IVUSTランスデューサ110は、単結晶センサ（例えば、限定はしないが、PMN-PT、PIN-PMN-PT、LN、又はLiNbO₃結晶等）及び／又は従来型PZTセラミックス（例えば、限定はしないが、Pb(Zr, Ti)O₃セラミックス等）、及び／又は鉛ベースの超音波センサ（例えば、限定はしないが、PbTiO₃等）、及び／又は圧電トランスデューサ（例えば、ポリフッ化ビニリデン、PVDF、フィルムをベースにしたもの）に基づいて実施される。代替的に又は付加的に、容量性マイクロマシン加工された超音波トランスデューサ（CMUT）を超音波パルス／エコー測定に使用することができる。代替的に又は付加的に、超音波の検出は、光干渉検出器（

関連技術で周知のような)に基づくものであってもよく、これは、高い検出帯域幅と組み合わせた高い超音波周波数(100MHzまで、又は200MHzに至るまで)の促進を補助し得る。

【0031】

気体／液体／固体で充填されたNIRFイメージングチャンバ

通常のIVUSイメージング環境では、カテーテルシースの内腔は、生理食塩水／水等の流体で充填されている。この目的の為に、又、図1D及び1Eを更に参照して、本発明の実施形態の光チャネルの光学特性が実質的に一定であり、測定毎に変化しないことを確実にする為に、カテーテルの実施形態は、少なくとも部分的に適切に選択された流体(例えば、空気又は別の気体又は他の流体(複数可))で充填されたチャンバ152を備えており、このチャンバ152は、レンズ120及び／又はレンズ付きファイバ170の少なくとも一部を、カテーテルの液体で充填されたシースの内腔から光学的に且つ空間的に分離する。ファイバ170のレンズ120の内腔環境からのそのような操作可能な分離は、一実施形態では、高い光透過性及び低い光散乱係数を有するチューブ(例えば、光透過性医療チューブ、例えば、ノードソン・バイオメディカル社(Nordson Biomedical)製のチューブモデル番号103-0025のような光透過性熱収縮チューブ)を使用することで容易になる。

【0032】

NIRFイメージングに使用されるチャンバ152は、レンズ付きファイバの集束能力を制御する為に、異なる屈折率を示す気体、流体、及び／又は固体のような1つ以上の材料で少なくとも部分的に充填され得る。殆どの気体は約1の屈折率を有するが、チャンバは、光学媒体の屈折率を変化させ、それに対応してレンズ付きファイバの集束特性を変化させる液体、他の流体、及び／又は固体材料で少なくとも部分的に充填されてもよい。

【0033】

特定の実施形態では、IVUS／NIRFセンサは、カテーテルシースなしのカテーテルの実用的な実施形態を例示する図2A、2B、2Cの例に示すように、少なくとも部分的にカプセル化し、機械的衝撃からセンサを保護するのを補助することができるフェルール内に配置されてもよく、カテーテルの「ヘッド」部分(流体充填チャンバ内のレンズ及びそのようなフェルール210内の超音波トランスデューサを収容している)の軸方向の広がり、この特定の実施形態では、直径が0.65mmで3mmを超えない。フェルールは、標的への光放射及び超音波エネルギーの実質的に損失のない伝送を容易にする為に、イメージング及び感知窓(穴)を含むカスタマイズされたハイポチューブ(例えば、ステンレス鋼、アルミニウム、PVC、及び／又は他の材料)から少なくとも部分的に作られてもよい。一例として、フェルールは、精密レーザ切断又は適切に選択された材料エッチング方法を使用して作られたイメージング及び感知窓(図2Aで容易に見られる)を含み得る。IVUS及びNIRFセンサは、エポキシ樹脂、ウレタンベースの接着剤、シリコンベースの接着剤、及び／又は他の接着剤／接着剤を用いてフェルール内に固定されてもよい。接着剤は、図2A、2B、2Cに示されるように、フェルール内でセンサを固定し、同時に少なくとも部分的にNIRFセンサを内腔シースの流体環境から隔離してもよい。導電性部材220(ワイヤ又はケーブル等)が、トランスデューサ110を適切な電子回路(図示せず、実施形態の近位端に配置されている)と接続する為に使用される。

【0034】

図2A、2B、2Cの実施形態の追加の詳細が図3に示されており、そのような実施形態300は、1mmを超えない外径を有するカテーテルシース310と共に示されている。音響(超音波)トランスデューサ(センサ)110は、トランスデューサの動作時に、プローブを包囲する周囲媒質に音響ビームをアウトカップリングする表面を、プローブの軸に対して傾斜させるように適正に配向され、プローブ上に配置されたトランケート光学レンズ120と共にプローブの軸上に順次配置されている。音響トランスデューサ110(図2Aでは「角度付きセンサ」と標示されている)のこのような角度付き傾斜は、光トランシーバ120を介して周囲媒質に送達された光ビームの焦点と、音響トランスデュー

10

20

30

40

50

サによって送達された音響ビームとの間の空間的なオーバーラップを確実にする為に考案されている。(実際、当業者であれば、光プリズムを備えた光トランスデューサを採用した関連技術の実施形態は、そのような空間的なオーバーラップを可能にせず、その結果、標的から受け取った機械的エネルギーと、プローブからの励起光で標的を励起した結果として標的から蛍光光の形で受け取った光エネルギーとの空間的な同時記録が発生しないことを容易に理解するであろう。)一実施形態では、光トランシーバ120及び音響トランスデューサは、プローブのその軸を含む平面上の位置でそのようなオーバーラップが発生するように適正に配向される。

【0035】

実施形態は、流体中のプローブのIVUSモダリティの動作に必要なフラッシングポート314と、その上に取り付けられたプローブの支持と案内を提供するガイドワイヤ用のモノレール318とを備えている。当技術分野で知られているように、ラジオマーカは、血管内のプローブの位置を独立して決定するという付加的な自由度を提供する為に使用される(これは、例えば、血管造影手順の間に実用的に使用され得る)。

【0036】

図4は、カテーテル(イメージングカテーテル自体を含まない)の実施形態のシース構成要素400を模式的に示している。フラッシング機構410は、フラッシングポート314と連動して動作するように工夫されている。カテーテル光学望遠鏡420は、適正に設計された静的機械的支持体に取り付けられ、従って、光学トランシーバが照射し、それに応じて、螺旋曲線に沿って配置された身体血管の部分からの帰還蛍光信号を収集することができるプルバック及び回転手順の過程で静止したままである。遠位放射430は、一般に任意である。プローブの近位端の光機械的コネクタ440は、全体的なイメージングシステムの周辺部分のモータ駆動ユニットの一部として構成され、カテーテル/プローブと、後述する本発明のイメージングシステムの光電子サブシステムとの間で光学的及び電気的信号を途切れることなく伝送するように構成された光ファイバ回転接合部又はジョイント及び/又はスリッピング構成を含む。

【0037】

空間におけるエネルギーのビームの(再)方向付け

本発明の着想によれば、又、図2Aを更に参照すると、トランスデューサ110による超音波ビームの送達されたビームの放出角は、カテーテルの実施形態のハウジング/フェルール内のプローブの軸に対して特定の角度でトランスデューサ110を位置決めすることによって、少なくとも部分的に制御及び/又は変更される。

【0038】

同様に、レンズ付きファイバ170は、レンズの異なる研磨角度及び/又は研磨されたリフレクタ120Aの適切な配向を、そのような方位面内の座標の方位系を参照して、レンズの異なる研磨角度及び/又は研磨されたリフレクタ120Aの適切な配向によって、ファイバの軸160Aに対して横方向である方位面内で見られるような、異なる角度での光ビームの操向及び/又は再方向付けを可能にする。そのような程度の変化が、フェルール210内の夫々対応する窓を通してカテーテル(従ってレンズ120及びトランスデューサ110)から発せられる超音波ビーム及び光ビームの両方に対して可能である場合には(この場合、空間伝搬の同様の変化が、標的によって対応するセンサに返される超音波信号及び光信号に関しても実現される)、超音波ビーム及び光ビームは、空間的にオーバーラップする及び/又は互いに交差するように適切に操向及び/又は方向付けられ、それによって、再構成されたNIRF及びIVUS画像の空間同時記録の簡単な実施を促進することができる。この状況は、図5Aに模式的に、又、図1A、1B、1Cの簡略化された模式図を更に参照して示される。一例として、又、図17の模式図を参照して、IVUSトランスデューサ110及びNIRFセンサ(例えばレンズ付きファイバ170)は、センサからの距離が $h = 1\text{ mm}$ で最大の空間的オーバーラップを可能にする為に、 $a = 0.25\text{ mm}$ の距離で離れて、 $x_1 = x_2 = 83^\circ$ の角度で位置決めされ得る。別の例では、超音波ビームと光ビームの空間的なオーバーラップの位置間の分離を $h = 1\text{ mm}$ に増加

させる為には、パラメータは、 $a = 0.5 \text{ mm}$ 、 $x_1 = x_2 = 76^\circ$ である。

【0039】

当業者であれば容易に理解するであろうが、実際には、3D画像（ヘリカルデータマトリックス）を取得する為には、カテーテル（特に、導電性部材及びIVUSセンサ110及びトランケートレンズ120を有する光ファイバ160）をカテーテルの軸の周りで回転させて、血管壁の「パノラマ／円形データセット」（カテーテルの回転の組み合わせによって規定される円形の経路に沿って）を取得し、その一方で、そのような回転とカテーテルのプルバックとの組み合わせで、体積画像再構成の為の3D「ヘリカルデータセット」の取得を容易にしている。

【0040】

図5Aに示された本発明の特定の実施形態では、イメージング窓及び感知窓は、（カテーテルの軸に対して）フェルール210内に構成されており、その結果、光学ビーム及び超音波ビームは、対応する光学信号及び音響信号を同一方向に／又は同一方向から送達するように方向付けられているが、図5Bに示された関連する実施形態では、そのような配向は適宜変更されてもよい。例えば、図5Bは、窓が、カテーテルの軸に対してフェールの反対側に配置され、その結果、光／音響信号の送達／収集の適宜変更された空間的方位をもたらす状況を例示している。図5Cは、光ビーム及び超音波ビームの軸の間の（方位面内の）90度未満の角度分離を図示している。

【0041】

図6Aは、臨床応用の為に構成された本発明の主要な構造的特徴を備えた本発明のカテーテルの完全に組み立てられた実施形態を示し、図6Bは、3.4Fカテーテルシースに挿入されたカテーテルの実施形態を示す。

【0042】

図7はプロットAであり、カテーテルの実施形態の動作中での、光チャネルからアウトカップリングされた、光放射の焦点の品質の、光プリズム要素利用の関連技術による実施形態の品質からの改善の計算値を示している。ボールレンズ120は、直径400ミクロン（250ミクロン×250ミクロンの開口部を有する）を有し、ボールレンズから10mmの距離で1mm未満のビーム幅を有する光のビームを形成すると仮定した（ISO11146規定レベル）。（例として、簡単にする為、ファセット120Aを形成する為に研磨されていない無傷のボールレンズを考慮する。開口数NAは、ボールレンズの直径D、屈折率n、入射光源dからのビームの直径dの関数である： $NA = n \sin(\theta) = 1 / \sqrt{1 + 4(nD/4d(n-1))^2}$ 。従って、 $D = 360 \mu\text{m}$ 、 $n = 1.454$ 及び $d = 50 \mu\text{m}$ に対して $NA = 0.1$ である。）更に、図16A、16Bは、a) 本発明の実施形態が、関連技術のプリズムベースの実施形態と比較して、標的上の励起光のより高いフルエンスを提供し、それによって測定のNIRF感度の増加を引き起こすこと、及びb) 本発明の実施形態が、光プリズムと連携する（関連技術による）それ以外は同一である光チャネルと比較して、空間的に縮小された光ビームを形成すること、を示す経験的証拠を提供する。

【0043】

当業者ならば、関連技術の実施形態で使用される光学プリズムが、放射ビームを集束する能力を欠いており、その結果、プリズムの同じ3mmの距離におけるビームのFWHMが1mmを超える寸法であることを容易に理解する。従って、本発明の実施形態は、レンズから3mmの距離での対応するスポットの光学的品質の50%を超える改善を示し、ファイバから0.5mmの距離での集束の、20%を超える改善を示す。従って、光トランシーバのトランケート・ボールレンズベースの設計は、組織標的でのより高いフルエンスを可能にし、それにより、関連技術のプリズムベースの設計と比較して、アウトカップリングされた光ビームのより良い集束の為に、より高い信号対雑音比（SNR）をもたらす、それに応じて、より高い空間分解能をもたらす。

【0044】

図8のカテーテルパラメータの概要を参照すると、ハイブリッドNIRF／IVUSカ

10

20

30

40

50

カテーテルのバージョン 3.0 F は、音響トランスデューサを使用して超音波信号を変換した電気信号を伝送するように構成された導電性部材として同軸ワイヤ（定格 200 V、外径 160 ミクロン）を使用して、パルスエコーイメージング向けに構成された。40 MHz の中心周波数で臨床 IVUS イメージングに現在使用されているトランスデューサ（又は、関連する実施形態では、100 MHz までの中心周波数で動作するもの）等の IVUS トランスデューサ（例えば、PZT、pvdF、PMN-PT、PZN-PT を利用）、並びに、10 MHz 未満から 60 MHz、更にはそれ以上の周波数範囲をカバーする広帯域センサが使用される。しかし、中心周波数及び検出帯域幅は、この周波数範囲に限定されるものではなく、60 MHz、80 MHz、及び／又は 100 MHz のようなより高い周波数レベルのものであってもよいし、代わりに、30 MHz、20 MHz、及び／又は 10 MHz のようなより低い周波数レベルのものであってもよいし、及び／又は検出帯域幅が 100 % を超えているものであってもよい。（ここで、検出帯域の幅 BW は、中心周波数 f_{ctr} を参照して、 -6 dB のレベルで、慣用的に数値化されている。言い換えると、この場合の $f_{hi} = f_{ctr} + (f_{hi} * BW / 2)$ と $f_{low} = f_{ctr} - (f_{ctr} * BW / 2)$ との差の値は、 f_{ctr} の値よりも大きい。）ボールレンズ（関連する実施形態では、約 320 ミクロン又は約 360 ミクロンの直径を有する）は、約 6 度の角度 α で実質的に平坦な表面 120 A を形成するように研磨されながら、MMF 160（コア直径 50 ミクロン；クラッド直径 125 ミクロン；外径 250 ミクロン）に光学的に固着され、それにより、プローブから周囲媒質（図 5 A 参照）に向かって発せられる音響ビームと光学ビームとの間の空間的なオーバーラップを最大にする為に、ファイバ 160 からレンズ 120 に到達する光の適切な再方向付けを可能にした。

【0045】

研磨角度 α は、関連する実施形態において、特定の実装におけるカテーテルのサイズ（並びに、使用されるセンサの幾何学的形状、標的血管のサイズ等）に適合するように変更されカスタマイズされてもよく、MMF の代わりに SMF 又はダブルクラッドファイバ / DCF が使用されてもよいことが理解されよう。熱収縮チューブを使用して、流体（好ましくは気体）充填チャンバ 152 を構築した。（一実施形態では、チャンバ 152 は、光学部材 160 と標的血管との間を透過する光ビームの光学特性—特に、レンズ 120 の集束パラメータが、カテーテルの実施形態を液体環境で動作させるときに一定に維持されるように、屈折率 1 を維持するように、空気で充填された。）朝日（Asahi）トルクコイル 154（外径 0.55 mm、内径 0.45 mm）を使用した。光学／音響センサ用のフェルール／ハウジング 210 が、プローブの軸に沿ったセンサの位置に空間的に対応する 2 つの開口部をフェールの側壁に設けてカスタマイズされて、ステンレス鋼から作製された。カテーテルの一実施形態では、ポリウレタン接着剤が封止剤として使用された。（関連する実施形態では、レンズ 120 の実質的に平坦な表面 120 A は、液体／水中で採用される、研磨されたトランケート・ボールレンズ用の高反射性コーティングでコーティングされ得る：ここで、そのような光トランシーバは、屈折率 1 を超える同じ液体媒質で、プローブの軸に沿った音響トランスデューサのすぐ横に、そしてプローブの軸に沿った音響トランスデューサと順次配置され得るが、その場合、光トランシーバを含む別個の流体充填チャンバは必要とされない）。

【0046】

周辺サブシステム

図 11 は、本発明の実施形態 1100 のイメージングシステムの簡略化された模式図であり、経験的データの収集と処理、及びシステムのユーザが視覚的に知覚可能な情報出力（複数可）を形成する為に、動作中に使用されるシステムのサブシステム及び／又は構成要素の一部を詳細に示している。（当業者であれば容易に理解できるように、図 11 の模式図は、プローブの実施形態（複数可）の有形構成要素（複数可）の上述の説明に照らして、またそれと関連して理解されるべきである。）

【0047】

図示のように、イメージングシステムの実施形態 1100 の動作は、プログラマブル

ロセッサ 1 1 1 0 によって制御される（そのような制御は、非一時的有形コンピュータ可読記憶媒体にエンコードされ、イメージングシステムの動作ステップを実行する為のプログラムコード（複数可）を含む、適切に構成されたコンピュータプログラム製品の使用によって実現され得る；図示せず）。プログラマブルプロセッサ 1 1 1 0 は、少なくとも N I R F サブシステム 1 1 2 0、レーザ放射源 1 1 3 0、モータ駆動ユニット（M D U）サブシステム 1 1 4 0、音響（超音波）パルス／エコー発生器 1 1 5 0、及びシステム 1 1 0 0 の構成要素及びサブシステムから様々なデータを取得し、ユーザレポート及び／又は他の有形情報を含む出力（例えば、視覚的に知覚可能な画像）を生成する為にこれらのデータを処理するように構成された電子回路 1 1 6 0 と電子的に通信し、データを交換するように動作可能に連携している。カテーテルの実施形態は、光ファイバコネクタ及び R F コネクタを含むカテーテルインターフェースを備えた M D U 1 1 4 0 に動作可能に接続されている。

10

【 0 0 4 8 】

光源 1 1 3 0（レーザ光源として示されているが、随意でフォトダイオード又は L E D である）から受け取った励起光（E、例えば狭帯域光、又は単色光、又は特定の光学帯域幅の光）及び M D U サブシステム 1 1 4 0 から取得した蛍光（F）を変換及び／又は処理するように構成された N I R F サブシステム 1 1 2 0 の模式図が、図 1 2 に図示されている。サブシステム 1 1 2 0 は、光学フィルタ 1 2 1 0、1 2 2 0、1 2 3 0（光学スペクトルの予め定められた部分（複数可）内に光を透過させるように構成された）、ダイクロイック光学リフレクタ 1 2 4 0、及び蛍光発光から光子を検出し、対応する蛍光信号を増幅し、蛍光信号を D A Q 1 3 1 0 によって更に取得される電気信号に変換するように構成された光学検出デバイス 1 2 5 0（この例では、適切な増幅器と光電子増倍管との組み合わせとして示されている）を含んでいる。関連する実施形態では、蛍光光信号から励起光を分離するように構成されたダイクロイックフィルタは、（3ポートの実施形態では）光サーキュレータで実現されることもでき、それにより、励起光は第 1 のポートに向けられ、第 2 のポートは励起光及び蛍光光の両方に関連し、第 3 のポートは蛍光光に動作可能に関連する。

20

【 0 0 4 9 】

図 1 3 は、少なくともデータ取得 1 3 1 0、信号処理 1 3 2 0、距離補正及び画像同時記録 1 3 3 0、データ再構築 1 3 4 0、及び／又はデータ可視化 1 3 5 0 を実行するように構成された電子回路を含む電子回路 1 1 6 0 を含む画像データ取得及び処理サブシステムの一実施形態を示す。具体的には、回路 1 1 6 0 は、後の処理の為に、蛍光信号（N I R F）及び超音波信号（I V U S）を取得している。データ可視化装置 1 3 5 0 は、例えば、選択された情報を表す視覚的に知覚可能な画像（標的の超音波画像若しくは蛍光画像、又はイメージング手順の幾つかの中間ステップを描写する画像、又は識別された経験的に取得されたデータサブセット間の所望の比較を表す画像）を（例えば、モニタ又はディスプレイのスクリーン上に）形成するように構成されたモニタ又はディスプレイによって表されてもよい。

30

【 0 0 5 0 】

モータ駆動ユニット 1 1 4 0 の実施形態が図 1 4 に模式的に示されている。ユニット 1 1 4 0 の構成要素は、カテーテルインターフェースからの 3 D 画像データの取得を可能にする為に、プルバック装置 1 4 1 0（リニア再配置ステージの周りに構成されている）、D C モータ 1 4 2 0、及び光ファイバロータリージョイント（F O R J）及びスリップリング 1 4 3 0 の適正に設計された組み合わせを含む。（光ロータリージョイント及びスリップリングのタイプ及び構造の詳細な例は、関連技術文献に記載されている。）

40

【 0 0 5 1 】

従って、本発明の N I R F／I V U S プローブの実施形態を上述の周辺サブシステムと連携して使用することにより、本発明のイメージングシステムが、例えば、プルバック手順の結果としてプローブが再配置され得る身体血管の（空間的に同時記録された）光学画像及び超音波画像を取得するように構成されていることが理解されよう。本発明のイメー

50

ジングプローブ（図3のプローブ300等）の一実施形態を操作する為の方法の一例が、図15のフローチャートで模式的に図示されている。ここで、プローブは、1510で、プローブのシースの内側に軸に沿ってプローブの近位端と光トランシーバとの間に延在して両者を接続する光学部材の内側に光を透過させ、光学部材と平行にシースの内側に延在し、プローブの近位端と音響トランスデューサとを接続する導電性部材を介して電気信号を送ることによって動作する。音響トランスデューサと光トランシーバは、プローブの軸に沿って互いに順次配置されている。光学部材に沿って透過した光は、1520で、光トランシーバの実質的に平坦な表面（この表面は、光学部材の光軸に対して傾斜している）から光トランシーバの本体に内部反射される。（光学部材に沿って透過される光は、励起波長の光（光学部材及び光トランシーバを介してレーザ光源からプローブの外側の標的血管に送達された光、及び／又は標的血管に励起波長の光が照射された結果、標的血管で発生した蛍光光）を含む。方法は更に、以下のうちの少なくとも1つのステップを含んでもよい：a）光トランシーバの実質的に平坦な表面によって光トランシーバの本体に内部反射された光を、光トランシーバの空間的に湾曲した表面を介して、光トランシーバを包囲する周囲媒質にアウトカップリングすることにより、励起光の第1のビームを形成するステップ（1530Aで）、及び、b）プローブの軸に対して傾斜した超音波トランスデューサで音響ビームを発生するステップ（1530Bで）。これらのステップでプローブの遠位部分から周囲媒質に向けて発せられる光ビーム及び音響ビームの両方は、これらの2つのビームが互いにオーバーラップする空間の領域又は体積を規定するように方向付けられる。

【0052】

この空間の領域又は体積（光励起ビームと音響励起ビームがオーバーラップする）が、関心のある標的（例えば、身体血管）の位置に位置決めされるように、プローブが配向された後で、励起光及び／又は音響ビームが照射されたことに応答して、標的血管は、標的の分子構造を表す蛍光、及び標的の解剖学的構造を表す超音波信号を夫々発生させる。このときステップ1540Aが発生し、蛍光光（周囲媒質から光トランシーバの空間的に湾曲した表面を介して光トランシーバによって収集され、実質的に平坦な表面によって光トランシーバの本体に内部反射された）の、光学部材へのカップリングにより、プローブの近位端に、そして更に本発明のイメージングシステムの周辺サブシステムに送達される蛍光信号を形成する。実質的に同じ時間又は異なる時間の何れかにおいて、標的によって発生された音響信号は、超音波トランスデューサで収集され、ステップ1540Bとして、電気部材に沿ってイメージングシステムの周辺サブシステムに向かって渡される電気信号に変換される。ステップ1550で、標的の空間的に同時記録された蛍光信号ベースの画像及び音響信号ベースの画像が、プログラマブルプロセッサ及びイメージングシステムのディスプレイ（図示せず）を使用して形成される。信号の更なる後処理の後で、距離補正アルゴリズムは、解剖学的IVUS画像上に同時記録されたイメージングされた蛍光体／蛍光発光標的の分子濃度を表示する定量的NIRF画像を、混成NIRF-IVUS画像で生成する為に適用されてもよい。距離補正は、例えば、IVUS画像からの既知の距離を有する光吸収及び散乱のモデルに基づいて、イメージングされた蛍光標的の濃度を計算することによって実行される。

【0053】

この目的の為に、図9、10A、10B、10Cは、本発明の一実施形態で得られた経験的な結果を示す。図9は、ウサギの大動脈における本発明の実施形態のカテーテル920のインビトロプルバックの間に取得された光信号（光点910）を示す。図10Aは、切除された大動脈血管内の本発明のカテーテルの3.4Fの実施形態1012を示す。AF750色素を有するキャピラリーチューブ1020は、NIRF画像の造影を可能にする為に、血管内のカテーテル910に隣接して配置されている。図10Bは、NIRF画像（光信号1024）とIVUS画像（画像のグレー部分）のオーバーラップを示し、両方の画像において大動脈及びキャピラリーチューブを示している。図10Cは、図10Bの大動脈血管の深さプロフィロメトリック（空間的にアンラップされたプルバック）IV

US画像を示している。

【0054】

実施形態の例に従って、イメージングプローブ、そのようなプローブを含むイメージングシステム、及びそのようなイメージングシステム及び／又はイメージングプローブの操作方法を提供する。イメージングシステムの一実施形態は、例えば、空間的に同時記録された第1と第2の画像（第1の画像は標的の解剖学的構造を表し、第2の画像は標的の分子構造を表す）を生成するように構成されており、軸、近位端及び遠位端、並びに光透過性部材と導電性部材とを有するイメージングカテーテルと、モータ駆動サブシステムであって、近位端に動作可能に取り付けられるように光回転ジョイント及びスリップリングを含むモータ駆動サブシステムと、光回転ジョイントを介して光透過性部材と光学的に接続された励起光の光源と、スリップリングを介して導電性部材と電氣的に接続された超音波パルス発生器とを含む。光透過性部材は、プローブの近位端から遠位端まで軸と平行に延在し、光学レンズ（その本体が、空間的に湾曲した表面と実質的に平坦な表面との間に収容され、光学レンズは、実質的に平坦な表面が光透過性部材の軸に対して傾斜するように、空間的に湾曲した表面で光透過性部材に固着される）に取り付けられている。導電性部材は又、光透過性部材と平行にプローブの近位端から遠位端まで延在し、音響トランスデューサで終端する。音響トランスデューサ及び光トランシーバは、カテーテルの軸上に順次配置されている。一実施例では、光透過性部材、光トランシーバ、導電性部材、及び音響トランスデューサを少なくとも部分的に封入するハウジング要素がある。ハウジング要素は、直径が1.2mmを超えないように寸法決めされている。本発明のイメージングシステムの実質的にあらゆる実施形態において、システムは、プログラマブルコンピュータプロセッサと、その上にプログラムコードを含む有形の非一時的記憶媒体とを更に含むことができ、このプログラムコードは、プログラマブルプロセッサにダウンロードされると、プログラマブルプロセッサに以下のプロセスの少なくとも1つを実行させる：（a）励起光源及び超音波パルス発生器を時間的に協調した方式で作動させて、励起光及び電気パルスを夫々光学レンズ及び音響トランスデューサに送達する、（b）選択された標的に対するカテーテルの位置を変化させると同時に、標的で発生した音響波及び標的で発生した蛍光を表す帰還電気信号及び帰還光信号を夫々収集する、及び（c）帰還電気信号データ及び帰還光信号データに基づいて空間的に同時記録された第1及び第2の画像を形成する。特筆すべきことに、イメージングシステムのカテーテルには光学プリズムがない（すなわち、含まれていない）。

【0055】

これらの実施形態に関して選択された特定の値が挙げられているが、本発明の範囲内で、全てのパラメータの値は、異なる用途に適合するように広い範囲に亘って変動し得ることが理解されよう。

【0056】

本発明のイメージングシステムの実施形態及びその動作は、メモリに格納された命令によって制御されるプロセッサを含むものとして記載されてきた。メモリは、ランダムアクセスメモリ（RAM）、リードオンリーメモリ（ROM）、フラッシュメモリ、又は制御ソフトウェア若しくは他の命令やデータを格納するのに適した他のメモリ、又はそれらの組み合わせであってもよい。本発明のイメージングシステムによって実行される機能の幾つかは、フローチャート及び／又はブロック図を参照して説明されている。当技術者ならば、フローチャート又はブロック図の各ブロックの全部若しくは一部、又はブロックの組み合わせの機能、操作、決定等が、コンピュータプログラムの命令、ソフトウェア、ハードウェア、ファームウェア、又はそれらの組み合わせとして実装されていることを容易に理解する筈である。当業者ならば、本発明の機能を定義する命令又はプログラムは、多くの方式でプロセッサに送達され得ることも容易に理解する筈であるが、それらは、限定はしないが、非書き込み可能な記憶媒体（ROM等のコンピュータ内のリードオンリーメモリ装置、又はCD-ROM若しくはDVDディスク等のコンピュータI/Oアタッチメントによって読み取り可能な装置）に永久に格納された情報、書き込み可能な記憶媒体（例

例えば、フロッピーディスク、リムーバブルフラッシュメモリ及びハードドライブ)に変更可能に格納された情報、又は有線若しくは無線コンピュータネットワークを含む通信媒体を介してコンピュータに伝達された情報等を含む。更に、本発明はソフトウェアで具現化されてもよいが、本発明を実施する為に必要な機能は、組み合わせ論理、特定用途向け集積回路(A S I C)、フィールドプログラマブルゲートアレイ(F P G A)、又は他のハードウェア、或いはハードウェア、ソフトウェア及び／又はファームウェアコンポーネントの幾つかの組み合わせ等のファームウェア及び／又はハードウェアコンポーネントを使用して、部分的に又は全体的に随意に又は代替的に具現化されてもよい。本発明の範囲は製品を含み、その製品は、マイクロプロセッサとコンピュータ可読媒体を含み、コンピュータ可読媒体は、光源、電気パルス発生器、及びイメージングプローブの軸上に互いに隣接して配置された光トランシーバと音響トランスデューサを含むイメージングプローブを備えたイメージングシステムを動作させるコンピュータ可読プログラムコードを内蔵している。ここで、光トランシーバは、軸に対して第1の角度で傾斜している実質的に平坦な表面を含み、音響トランスデューサは、軸に対して第2の角度で傾斜しているトランスデューサ表面を含む。コンピュータ可読プログラムコードは、(a)光源で励起光を発生させ、電気パルス発生器で電気パルスを時間的に協調した方式で発生させるステップと、(b)(i)実質的に平坦な表面からの励起光の反射により標的に送達された励起光で照射され、(ii)音響トランスデューサから送達された音響ビームで超音波照射された、標的の第1及び第2の視覚的に知覚可能な表象を形成するステップと、を行う第1の系列のコンピュータ可読プログラムステップ群を含む。ここで、第1の視覚的に知覚可能な表象は、励起光の波長よりも長い波長を有する光で形成され、第1及び第2の視覚的に知覚可能な表象は、前記第1及び第2の角度が非ゼロ角であることにより、空間的に同時記録される。このような製品において、コンピュータ可読プログラムコードは、随意で、360度までの角度で軸周りに前記遠位端を回転させながら、標的に対して前記イメージングプローブの遠位端を再位置決めすることを効果的に行う為の、第2の系列のコンピュータ可読プログラムステップ群を含んでいてもよい。

【0057】

本開示及び添付の特許請求の範囲において、対象の価値、要素、特性又は特性の記述子に関連して、「実質的に(substantially)」、「略(approximately)」、「約(about)」及び類似の用語を使用することは、言及された価値、要素、特性又は特性が、必ずしも厳密には記載通りではないが、それにも拘らず、実用的な目的の為に、当業者によって記載通りであると考えられることを強調することを意図したものである。特定の特性又は品質記述子に適用されるこれらの用語は、「ほぼ」、「主に」、「かなり」、「大体」、「本質的に」、「大部分又は重要な程度に」、「ほぼ同じであるが必ずしも完全に同じではない」というように、近似の言語を合理的に表し、その範囲が当業者によって理解されるように特定の特性又は記述子を記述することを意味している。数値に関して使用される場合、指定された値に関してプラス又はマイナス20%、より好ましくはプラス又はマイナス10%、更に好ましくはプラス又はマイナス5%、最も好ましくはプラス又はマイナス2%の範囲を表す。

【0058】

選択された特徴又は概念を記述する際にこれらの用語を使用することは、不定性を暗示するものではなく、また、指定された特徴又は記述子に数値的な制限を加える根拠を提供するものでもない。当業者には理解されるように、そのような価値、要素、又は特性の正確な値又は特性の、記述からの実際の偏差は、そのような目的で当技術分野で受け入れられている測定方法を使用する場合に典型的な実験的測定誤差によって定義される数値範囲内に収まり、且つ変動することがある。本発明の範囲内にある幾つかの特定の実施例において、「略」及び「約」という用語は、数値に関して使用される場合、指定された値に関してプラス又はマイナス20%、より好ましくはプラス又はマイナス10%、更に好ましくはプラス又はマイナス5%、最も好ましくはプラス又はマイナス2%の範囲を表す。

【0059】

本発明は、上述の例示的な実施形態を通して記載されているが、図示された実施形態への修正及び変形が、本明細書に開示された本発明の概念から逸脱することなく行われ得ることは、当業者には理解されるであろう。例えば、本発明の方法の幾つかの態様は、フローチャートを参照して説明されてきたが、当業者であれば、フローチャートの、各ブロックの全部若しくは一部、又はブロックの組み合わせの、機能、操作、決定等に、組み合わせ、別々の操作への分離、又は他の順序での実行が行われ得ることを容易に理解する筈である。更に、本発明の実施形態は、様々な例示的なデータ構造に関連して記載されているが、当業者ならば、システムが様々なデータ構造を使用して具現化され得ることを認識するであろう。更に、開示された態様、又はこれらの態様の一部は、上記に記載されていない方法で組み合わせられてもよい。従って、本発明は、開示された実施形態（複数可）に限定されるものと見做すべきではない。

10

〔付記 1〕

プローブ軸を有するイメージングプローブであって、

前記プローブの近位端から前記プローブの遠位端まで前記プローブ軸と平行に延在し、前記プローブの遠位端で光透過性部材に一体的に固着された光トランシーバで終端する光透過性部材と、

前記プローブの近位端から前記プローブの遠位端まで前記光透過性部材と平行に延在し、音響トランスデューサで終端する導電性部材とを備え、

前記音響トランスデューサと前記光トランシーバが、前記プローブ軸上に順次配置されている、イメージングプローブ。

20

〔付記 2〕

前記光透過性部材、前記光トランシーバ、前記導電性部材、及び前記音響トランスデューサを少なくとも部分的に封入し、直径が 1.2 mm を超えないように寸法決めされているハウジング要素を更に備えた付記 1 に記載のイメージングプローブ。

〔付記 3〕

シース内に配置され、前記操作中に回転するように構成されたトルクコイルを更に備え、前記光透過性部材及び前記導電性部材の夫々が前記トルクコイル内に配置されている、付記 2 に記載のイメージングプローブ。

〔付記 4〕

前記光透過性部材、前記光トランシーバ、前記導電性部材、及び前記音響トランスデューサを少なくとも部分的に封入し、直径が 0.7 mm よりも小さくなるように寸法決めされたハウジング要素を更に備えた付記 1 に記載のイメージングプローブ。

30

〔付記 5〕

シース内部に配置され、前記動作中に回転するように構成されたトルクコイルを更に含み、前記光透過性部材及び前記導電性部材の夫々が前記トルクコイルの内部に配置されている付記 4 に記載のイメージングプローブ。

〔付記 6〕

前記ハウジング要素が、前記ハウジング要素の壁に設けられた第 1 の開口部及び第 2 の開口部を含み、前記第 1 の開口部は光透過性であり、前記第 2 の開口部は音響透過性であり、前記第 1 及び第 2 の開口部は、夫々前記光トランシーバ及び前記音響トランスデューサと空間的に協調している、付記 1 乃至 4 の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

40

〔付記 7〕

前記第 1 の開口部と前記第 2 の開口部が、プローブの軸に対してハウジングの同じ側に形成されている、付記 6 に記載のイメージングプローブ。

〔付記 8〕

前記光トランシーバが平凸光学レンズであり、前記光学レンズの平面が前記光透過性部材の軸に対して傾斜している、付記 1、2、3 の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

〔付記 9〕

前記音響トランスデューサと前記光トランシーバが、

50

前記光透過性部材を介して送達され、前記光トランシーバの実質的に平坦な表面から反射され、前記光トランシーバを介して前記プローブを包囲する媒質に透過された第1の光ビームと、

前記導電性部材を介して前記近位端から前記媒質に送達された前記電気信号に応答して前記音響トランスデューサによって発生された音響エネルギーの第2のビームとが、

前記媒質の或る位置でオーバーラップするように配向している、付記1及び8の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

〔付記10〕

前記位置が、前記ハウジングの軸を含む平面内にある、付記9に記載のイメージングプローブ。

〔付記11〕

更に、前記光トランシーバを少なくとも収容し、流体で充填されて前記チャンバの壁から前記光トランシーバを分離する流体密封チャンバを備えた付記1、2、3及び6の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

〔付記12〕

前記光トランシーバが、空間的に湾曲した表面と実質的に平坦な表面によって空間的に限られ、前記空間的に湾曲した表面で前記光透過性部材に直接固着されている本体を有する、付記1に記載のイメージングプローブ。

〔付記13〕

光学プリズムがない付記1乃至12の何れか一項に記載のイメージングプローブ。

〔付記14〕

軸とシースを有するイメージングプローブを操作する方法であって、

前記シースの内側で前記軸に沿って、前記プローブの近位端と光トランシーバとの間に延在して両者を接続する光学部材の内側に光を透過させ、

前記光トランシーバは、前記光学部材の遠位端に直接固着され、

前記シース内に前記光学部材と平行に延在し、前記プローブの近位端と音響トランスデューサとを接続する導電性部材を介して電気信号を伝送し、

前記音響トランスデューサと前記光トランシーバが、前記軸に沿って互いに順次配置されていることを含む方法。

〔付記15〕

前記光学部材の光軸に対して傾斜している、前記光トランシーバの実質的に平坦な表面からの前記光を、前記光トランシーバの本体に内部反射させることを含む、付記14に記載の方法。

〔付記16〕

前記実質的に平坦な表面によって前記光トランシーバの本体に内部反射された前記光を、前記光トランシーバの空間的に湾曲した表面を介して、前記光トランシーバを包囲する周囲媒質にアウトカップリングして、励起光の第1のビームを形成し、

前記周囲媒質から前記光トランシーバの空間的に湾曲した表面を介して前記光トランシーバによって収集され、前記実質的に平坦な表面によって前記光トランシーバの本体に内部反射された前記光を前記光学部材にカップリングして、前記近位端に送達される蛍光信号を形成する、

ことのうち少なくとも1つを更に含む、付記14及び15の何れか一項に記載の方法。

〔付記17〕

前記光を透過させることが、前記光トランシーバの空間的に湾曲した表面で前記光学部材の遠位端に直接取り付けられた前記光トランシーバを介して光を透過させることを含む、付記14乃至16の何れか一項に記載の方法。

〔付記18〕

前記光を透過させることが、前記光トランシーバを収容したチャンバ内に密封されて前記光トランシーバを前記シースから分離する流体を介して光を透過させることを含む、付記14乃至16の何れか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔付記 19〕

前記流体を介して光を透過させることが、気体を介して光を透過させることを含む、付記 18 に記載の方法。

〔付記 20〕

機械的エネルギーを発生し、前記機械的エネルギーを、軸に対して傾斜している前記音響トランスデューサの表面と前記標的との間に方向付けることを更に含む、付記 14 乃至 19 の何れか一項に記載の方法。

〔付記 21〕

以下の条件のうち少なくとも 1 つが満たされる、

a) 前記機械的エネルギーが、前記音響トランスデューサによって発生された第 2 の音響ビームを含み、更に、

前記光トランシーバの実質的に平坦な表面から前記光を反射し、前記光トランシーバの空間的に湾曲した表面を介して前記光を透過させることで、前記光トランシーバから前記シースを介してアウトカップリングされた前記励起光の第 1 のビームと、前記シースを介して送達された前記第 2 の音響ビームとを空間的にオーバーラップさせて、前記第 1 のビームによる照射と前記第 2 のビームによる超音波照射の両方を含む領域を規定することを含む、

b) 前記機械的エネルギーが、前記標的が前記第 2 のビームで超音波照射されたことに応答して前記標的に形成された第 3 の音響ビームを含む、

付記 20 に記載の方法。

〔付記 22〕

前記標的に前記領域を位置決めして、前記標的に蛍光光と音響エネルギーを発生させ、前記音響エネルギーを帰還電気信号に変換しながら、前記実質的に平坦な表面による前記蛍光光の反射時に前記蛍光光を前記光学部材によって収集して、前記蛍光光と前記帰還電気信号を、前記近位端で前記プローブに動作可能に接続された電子回路によって同時記録することを含む付記 21 に記載の方法。

〔付記 23〕

前記空間的にオーバーラップすることが、前記プローブの軸を含む平面上の位置で前記第 1 と第 2 のビームを空間的にオーバーラップすることを含む、付記 21 及び 22 の何れか一項に記載の方法。

〔付記 24〕

前記光を透過させることが、前記光トランシーバを介して第 1 の光及び第 2 の光を透過させることを含み、前記光トランシーバが、第 1 の空間的に湾曲した表面と第 2 の実質的に平坦な表面とによって限られた本体を有し、前記第 2 の光が、前記第 1 の光が照射された前記シースの外側の位置で出射される、付記 14 に記載の方法。

〔付記 25〕

前記光学部材の内側に光を透過させることと、前記導電性部材を介して電気信号を送送することの夫々が、1.2 ミリメートルよりも小さい直径を有する前記シース内にエネルギーを送送することを含む、付記 14 に記載の方法。

〔付記 26〕

前記イメージングプローブが、前記シースの内部に配置され、前記動作中に回転するように構成されたトルクコイルを更に含み、前記エネルギーを送送することの夫々が、前記トルクコイルの内部に前記エネルギーを送送することを含む、付記 25 に記載の方法。

〔付記 27〕

前記光学部材の内部に光を透過させることと、前記導電性部材を介して電気信号を送送することの夫々が、0.7 ミリメートルよりも小さい直径を有する前記シースの内部にエネルギーを送送することを含む、付記 14 に記載の方法。

〔付記 28〕

前記イメージングプローブが、前記シース内に配置され前記動作中に回転するように構成されたトルクコイルを更に含み、前記エネルギーを送送することの夫々が、前記トルク

10

20

30

40

50

コイル内に前記エネルギーを伝送することを含む、付記 27 に記載の方法。

〔付記 29〕

以下の条件のうち少なくとも 1 つが満たされる、

(i) 前記光学部材の内側に光を透過させることが、レンズ付き光ファイバを介して光を透過させることを含み、

(i i) 前記光学部材の内側に光を透過させることが、劈開反射面で終端する光ファイバを介して光を透過させることを含み、

(i i i) 前記操作が、光学プリズムを使用しないものであり、

(i v) 前記音響トランスデューサと前記光トランシーバとが、前記プローブの軸上に順次配置されている、

付記 14 に記載の方法。

〔付記 30〕

更に、

前記プローブの近位端での光電子回路の使用により、

a) 前記音響トランシーバで取得した帰還電気信号を、前記シースの外側の第 1 の位置から受信して、前記第 1 の位置の解剖学的構造を表す第 1 の画像を形成し、

b) 前記シースの外側の第 2 の位置から前記光トランシーバを介した透過で取得された帰還光信号を受信して、前記第 2 の位置を特徴付ける分子構造の第 2 の画像を形成し、前記帰還光信号は、前記光学部材の近位端から送達され実質的に平坦な反射器によって前記光トランシーバの本体内に内部反射された励起光で前記標的が照射されたことに応答して前記標的で発生された蛍光を含む、付記 14 乃至付記 18 の何れか一項に記載の方法。

〔付記 31〕

空間的に同時記録された第 1 と第 2 の画像を生成するように構成されたイメージングシステムであって、前記第 1 の画像は標的の解剖学的構造を表し、前記第 2 の画像は標的の分子構造を表し、前記イメージングシステムが、

軸、近位端及び遠位端を有するイメージングカテーテルを備え、前記イメージングカテーテルが、

i) プローブの近位端から遠位端まで軸と平行に延在する光透過性部材と、

i i) 光学レンズであって、その本体が、空間的に湾曲した表面と実質的に平坦な表面との間に含まれ、前記光学レンズは、前記実質的に平坦な表面が前記光透過性部材の軸に対して傾斜するように、前記空間的に湾曲した表面で前記光透過性部材に取り付けられている、光学レンズと、

i i i) 前記プローブの近位端から遠位端まで前記光透過性部材と平行に延在し、音響トランスデューサで終端する導電性部材と、を含み、

前記音響トランスデューサと前記光トランシーバは前記カテーテルの軸上に順次配置されており、

更に、光ロータリージョイント及びスリップリングを含み、前記近位端に動作可能に取り付けられているモータ駆動サブシステムと、

前記光透過性部材に前記光ロータリージョイントを介して光学的に接続された励起光源と、前記スリップリングを介して前記導電性部材と電気的に接続された超音波パルス発生器とエコー検出器とを備えたイメージングシステム。

〔付記 32〕

前記光透過性部材、前記光トランシーバ、前記導電性部材、及び前記音響トランスデューサを少なくとも部分的に封入するハウジング要素を更に含み、前記ハウジング要素は、直径が 1.2 mm を超えないように寸法決めされている、付記 31 に記載のイメージングシステム。

〔付記 33〕

プログラマブルコンピュータプロセッサと、プログラムコードを含む有形の非一時的記憶媒体とを更に備え、前記プログラムコードは、前記プログラマブルプロセッサにダウンロードされると、前記プログラマブルプロセッサに以下のプロセス、即ち：

10

20

30

40

50

i) 前記励起光の光源及び前記超音波パルス発生器を時間的に協調した方式で動作させて、励起光及び電気パルスを前記光学レンズ及び前記音響トランスデューサに夫々送達し、

i i) 選択された標的に対する前記カテーテルの位置を変化させながら、同時に、前記標的で発生した音響波と前記標的で発生した蛍光光を夫々表す帰還電気信号と帰還光信号を収集し、

(i i i) 帰還電気信号データ及び帰還光信号データに基づいて、空間的に同時記録された第1と第2の画像を形成し、

(i v) 検出されたUS信号に基づいてNIRF信号の距離補正を行って、定量化されたNIRF分子画像を生成する、

プロセスのうちの少なくとも1つを実行させる、付記31及び32の何れか一項に記載のイメージングシステム。

〔付記34〕

前記カテーテルには光学プリズムがない、付記31乃至33の何れか一項に記載のイメージングシステム。

〔付記35〕

製品であって、

マイクロプロセッサと、

光源、電気パルス発生器、及びイメージングプローブの軸上に隣接して配置された光トランシーバと音響トランスデューサを備えたイメージングプローブを装備したイメージングシステムを動作させる為のコンピュータ可読プログラムコードを中に配置したコンピュータ可読媒体を備え、前記光トランシーバは、前記軸に対して第1の角度で傾斜している実質的に平坦な表面を含み、前記音響トランスデューサは、前記軸に対して第2の角度で傾斜しているトランスデューサ表面を含み、

前記コンピュータ可読プログラムコードは、以下を実行する為の第1の系列のコンピュータ可読プログラムステップ群を含み：

前記光源での励起光と、前記電気パルス発生器での電気パルスとを時間的に協調した方式で発生させ、

i) 前記実質的に平坦な表面からの前記励起光の反射により前記標的に送達された励起光で照射され、(i i) 前記音響トランスデューサから送達された音響ビームで超音波照射された、前記標的の第1及び第2の視覚的に知覚可能な表象を形成し、

前記第1の視覚的に知覚可能な表象は、前記励起光の波長よりも長い波長を有する光で形成され、

前記第1及び第2の視覚的に知覚可能な表象は、前記第1の角度及び前記第2の角度が非ゼロ角度である結果として、空間的に同時記録される、製品。

〔付記36〕

前記コンピュータ可読プログラムコードが、

遠位端を前記軸の周りに360度までの角度で回転させて前記イメージングプローブをプルバックして3次元ヘリカルデータセットを取得する間に、前記イメージングプローブの前記遠位端を前記標的に対して再配置する、

ことを行う第2の系列のコンピュータ可読プログラムステップ群を含む、付記35に記載の製品。

【符号の説明】

【0060】

- 100 カテーテルの実施形態
- 110 IVUSTランスデューサ
- 120 レンズ
- 120A 表面
- 130 遠位部分
- 142 光プリズム
- 152 チャンバ

10

20

30

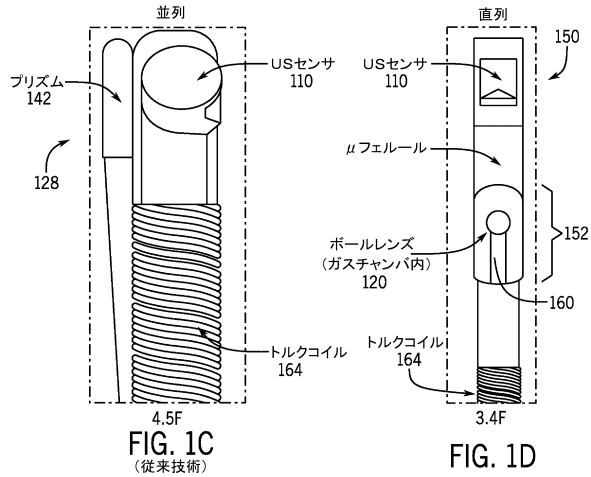
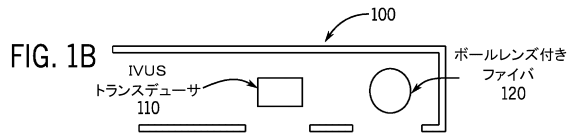
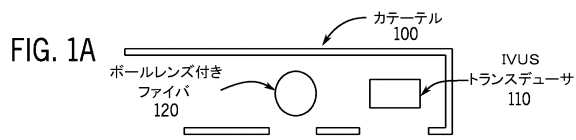
40

50

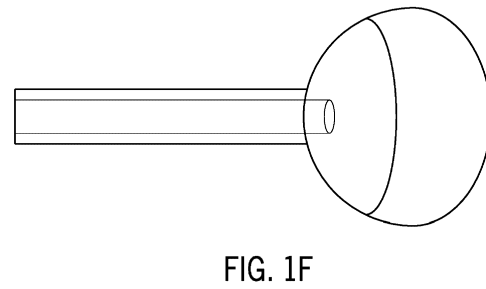
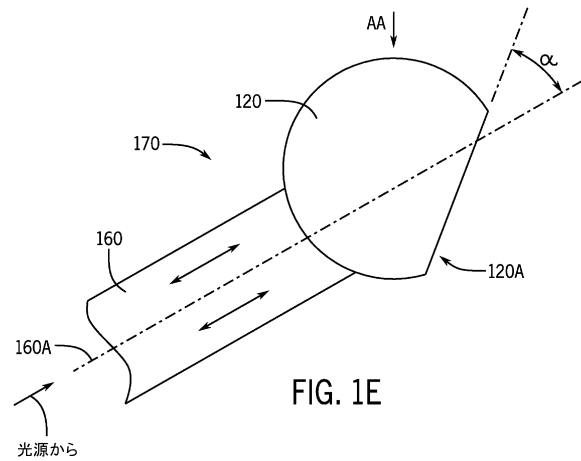
1 5 4	トルクコイル	
1 6 0	ファイバ	
1 6 0 A	ファイバの軸	
1 6 4	トルクコイル	
1 7 0	レンズ付きファイバ	
2 1 0	フェルール	
3 1 0	カテーテルシース	
3 1 4	フラッシングポート	
3 1 8	モノレール	
4 1 0	フラッシング機構	10
4 2 0	光学望遠鏡	
4 3 0	遠位放射マーカ	
4 4 0	光機械的コネクタ	
9 1 0	光点	
1 1 1 0	プログラマブルプロセッサ	
1 1 2 0	N I R Fサブシステム	
1 1 3 0	レーザ放射源	
1 1 4 0	モータ駆動ユニット (M D U) サブシステム	
1 1 5 0	音響 (超音波) パルス／エコー発生器	
1 1 6 0	電子回路	20
1 2 1 0、1 2 2 0、1 2 3 0	光学フィルタ	
1 2 4 0	ダイクロイック光学リフレクタ	
1 2 5 0	光学検出デバイス	
1 3 1 0	データ取得	
1 3 2 0	信号処理	
1 3 3 0	距離補正及び画像同時記録	
1 3 4 0	データ再構築	
1 3 5 0	データ可視化	
1 4 1 0	プルバック装置	
1 4 2 0	D Cモータ	30
1 4 3 0	光ファイバロータリジョイント及びスリップリング	

【図面】

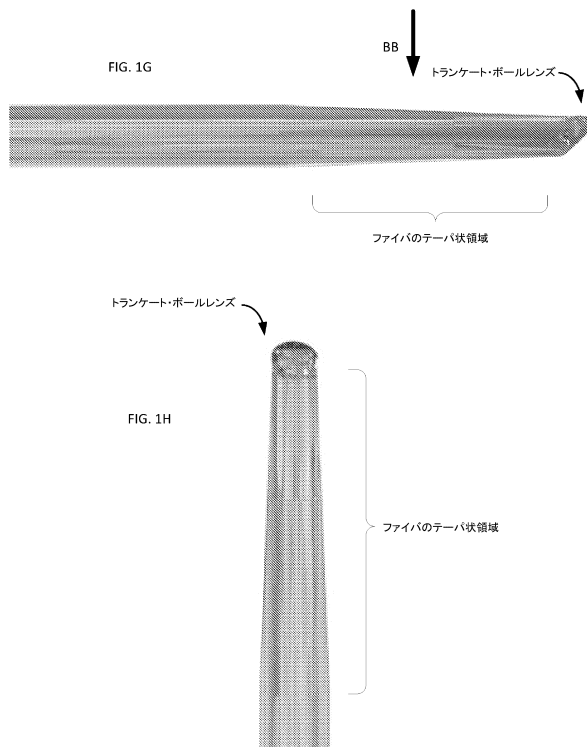
【図 1 - 1】



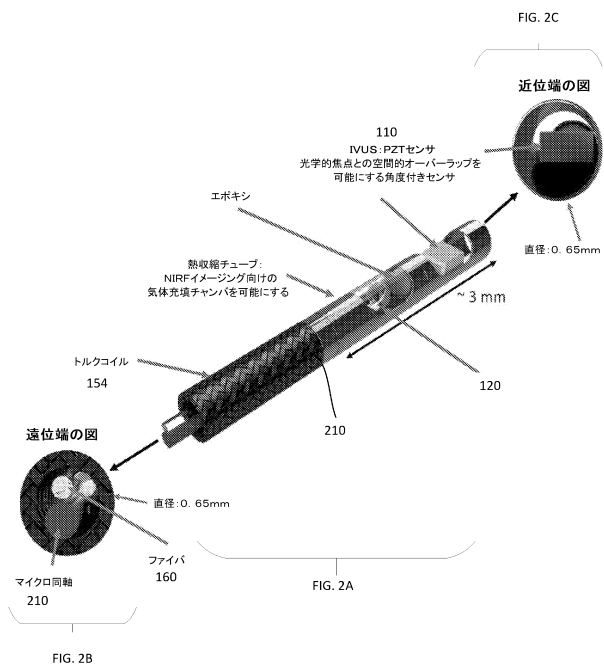
【図 1 - 2】



【図 1 - 3】



【図 2】



10

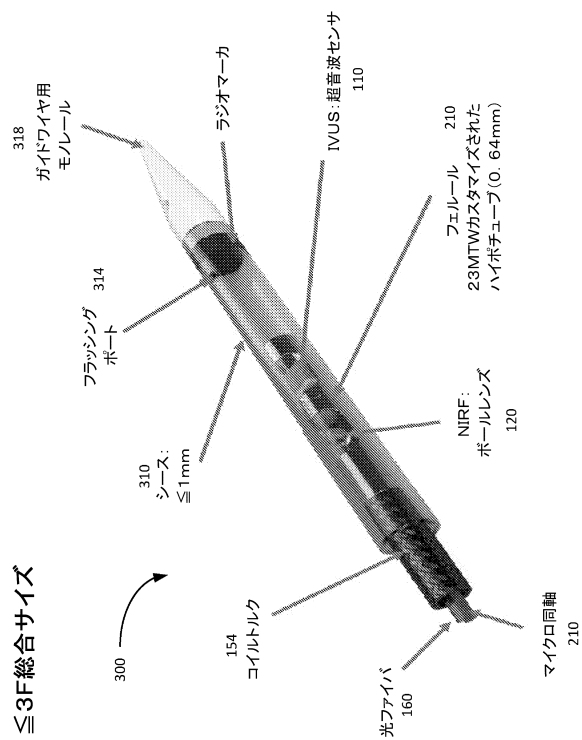
20

30

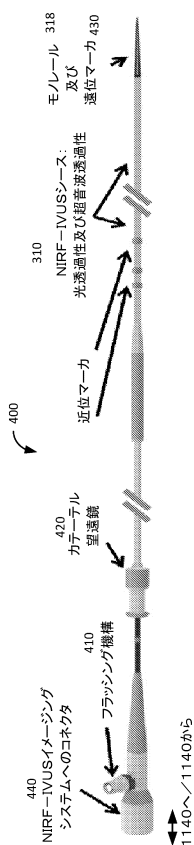
40

50

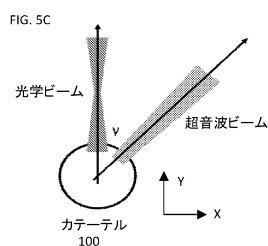
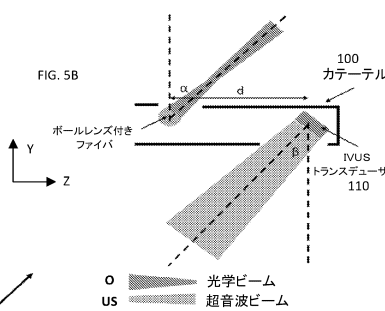
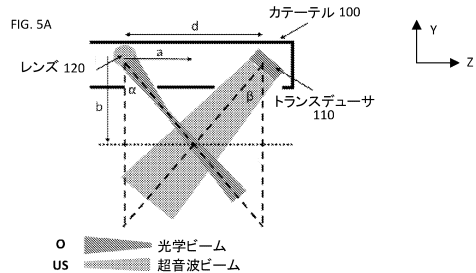
【圖 3】



【図 4】



【図 5】



【図 6】

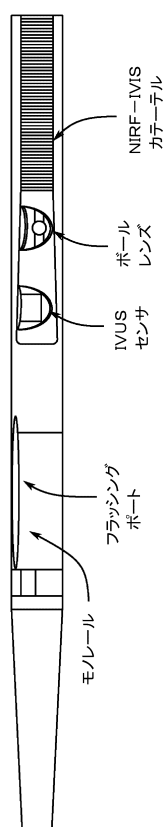


FIG. 6A

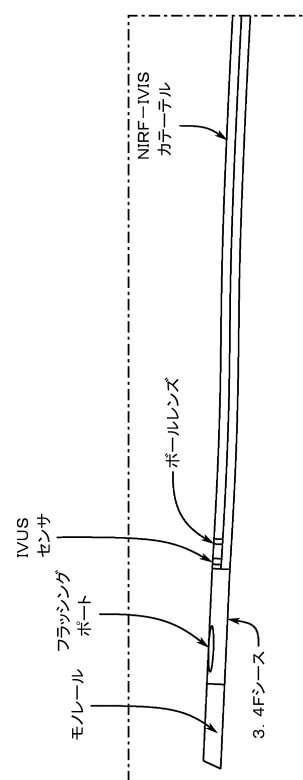


FIG. 6B

【図 7】

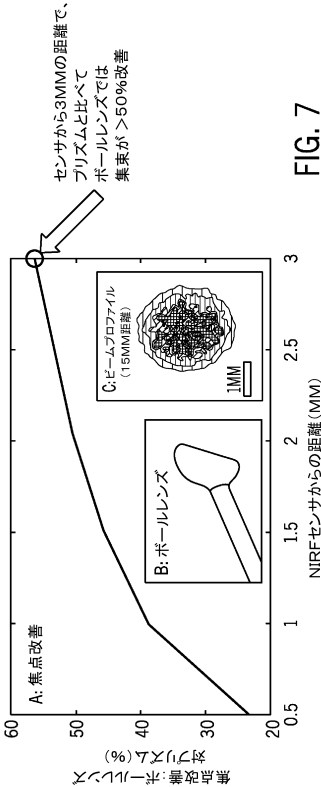


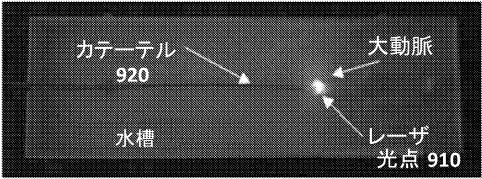
FIG. 7

【図 8】

NIRF-IVUSカテーテル	近位シャフト	カテーテルプロファイル	IVUS周波数 (MHz)	IVUS解像度軸方向 (μm)	光学ビームFWHM	設計	配置	V1.0	新規-V2.0 (インポート試験)	新規-V3.0 (製造中)	IVUS	NIRS-IVUS
1.5 mm / 4.5F	~1.1mm / 3.3F	40MHz	150	>1mm	プリズム	並列	並列	1.13mm / 3.4F	0.65mm / 1.95F	1.0mm / 3F	1.0mm / 3F	1.2mm / 3.6F
~1.1mm / 3.3F	40MHz	35	<450 μm	ポールレンズ	直列	直列	直列	0.55mm / 1.65F	0.6mm / 1.8F	0.6mm / 1.8F	N/A	N/A
40MHz	35	<450 μm	ポールレンズ	直列	直列	直列	直列	40MHz	40MHz	40MHz	40MHz	40MHz
IVUS解像度軸方向 (μm)	150	>1mm	プリズム	並列	並列	並列	並列	35	35	35	38	N/A
光学ビームFWHM	>1mm	プリズム	並列	並列	並列	並列	並列	<450 μm	ポールレンズ	ポールレンズ	N/A	N/A
設計	プリズム	並列	並列	並列	並列	並列	並列	ポールレンズ	ポールレンズ	ポールレンズ	N/A	プリズム
配置	並列	並列	並列	並列	並列	並列	並列	直列	直列	直列	N/A	列向

FIG. 8

【図 9】



【図 10】

FIG. 9

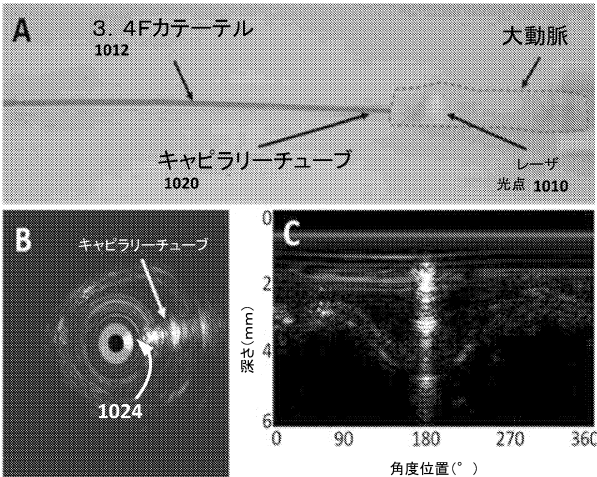
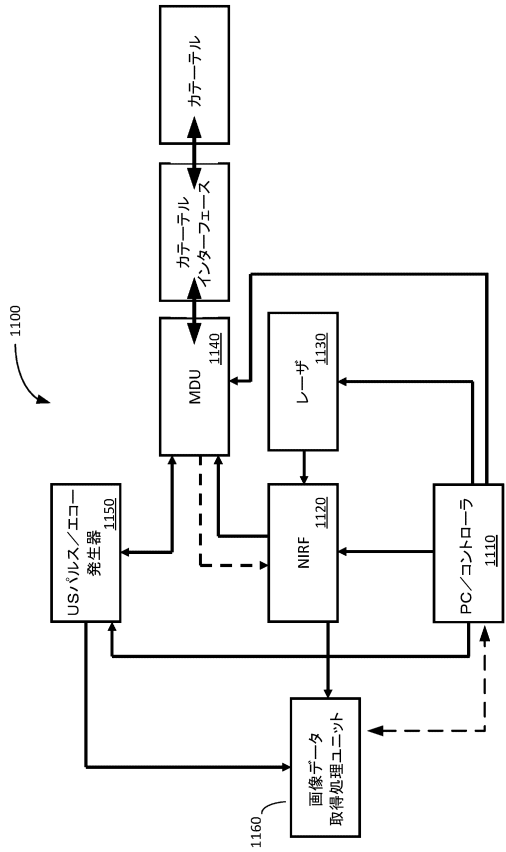


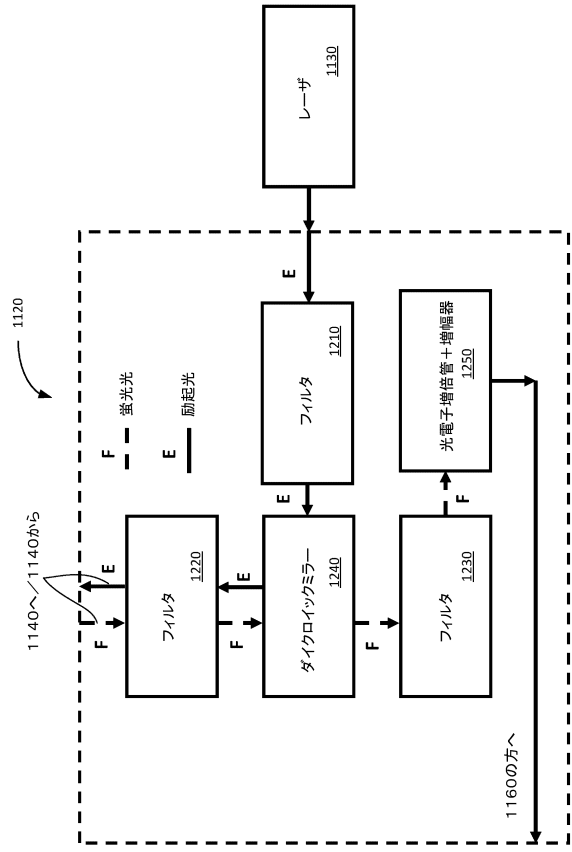
FIG. 10B

FIG. 10C

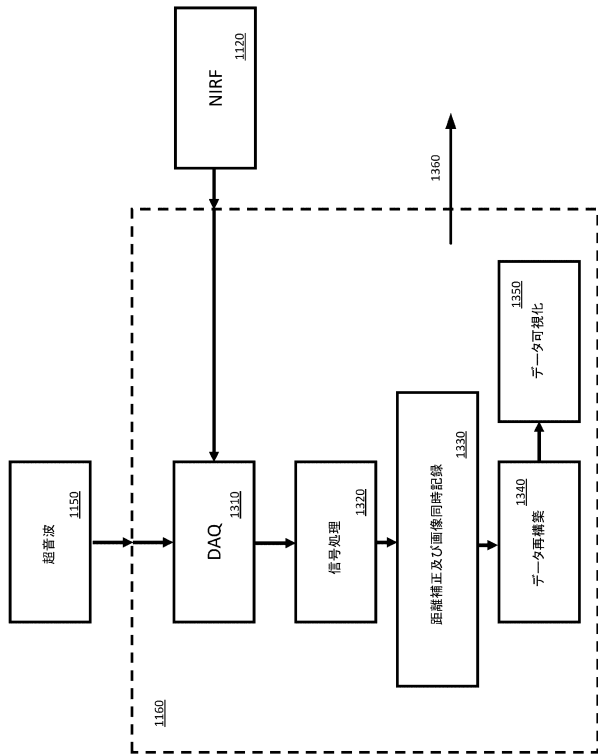
【図 1 1】



【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】

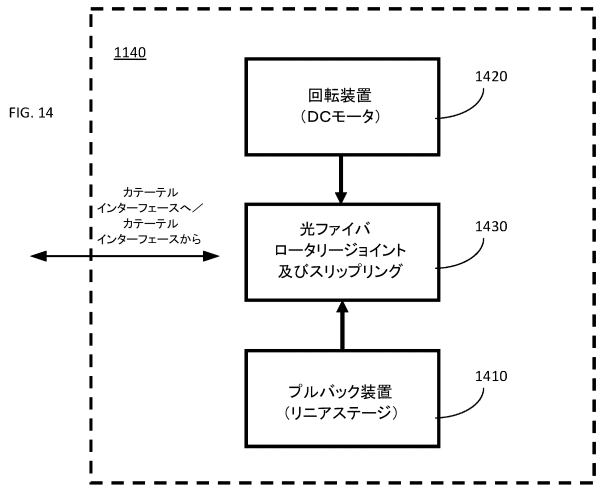


FIG. 14

10

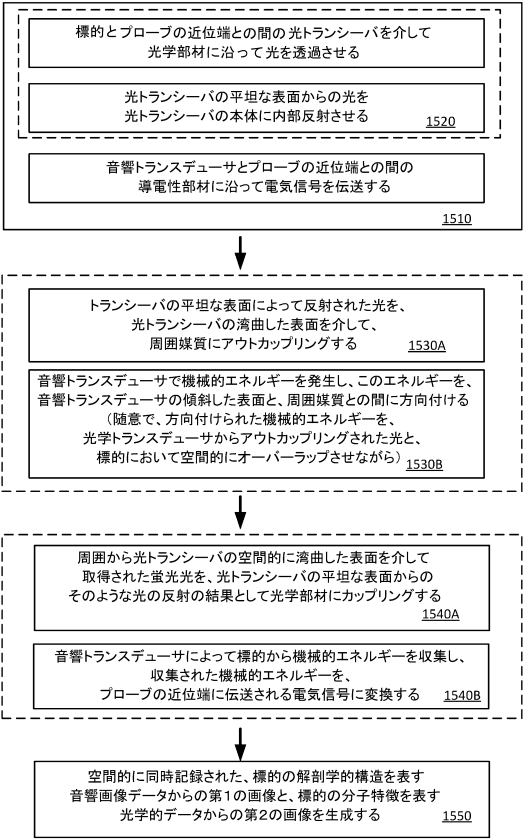
20

30

40

50

【図 1 5】



【図 1 7】

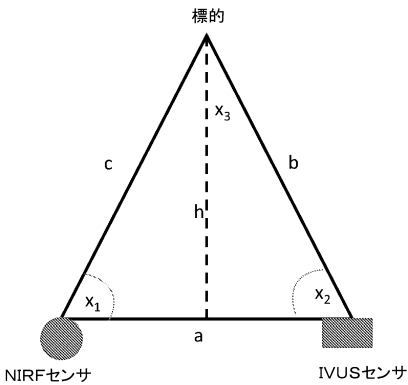
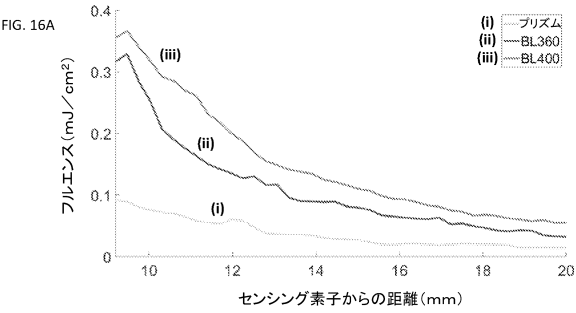
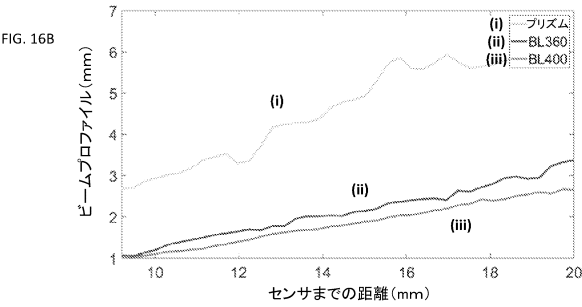


FIG. 17

【図 1 6】



10



20

30

40

50

フロントページの続き

ドイツ国 8 1 3 7 9 ミュンヘン ルートヴィッヒーブライレ－シュトラ－セ 3
(72)発明者 ジェファー，ファローク
アメリカ合衆国 0 2 1 3 0 マサチューセッツ州 ジャマイカ プレイン，ザモラ ストリート 8
審査官 富永 昌彦
(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 7 7 7 2 (WO, A 1)
特開 2 0 0 9 - 1 8 3 4 1 6 (JP, A)
特開 2 0 1 3 - 1 2 1 5 2 0 (JP, A)
米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 1 8 1 7 2 8 (US, A 1)
特開 2 0 1 6 - 1 7 4 8 0 8 (JP, A)
米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 2 7 0 6 6 9 (US, A 1)
特開 2 0 1 6 - 1 7 4 8 0 9 (JP, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A 6 1 B 8 / 0 0 - 8 / 1 5
A 6 1 B 1 / 0 0 - 1 / 3 2