

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4564664号  
(P4564664)

(45) 発行日 平成22年10月20日 (2010.10.20)

(24) 登録日 平成22年8月6日 (2010.8.6)

(51) Int. Cl.	F I
<b>G O 2 B 21/34 (2006.01)</b>	G O 2 B 21/34
<b>A 6 1 B 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 19/00 5 O 1
<b>G O 2 B 21/36 (2006.01)</b>	G O 2 B 21/36
<b>G O 1 N 1/28 (2006.01)</b>	G O 1 N 1/28 U

請求項の数 53 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2000-600084 (P2000-600084)	(73) 特許権者	500422078
(86) (22) 出願日	平成12年2月17日 (2000.2.17)		ルーシド インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2002-537573 (P2002-537573A)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 4 6 2
(43) 公表日	平成14年11月5日 (2002.11.5)		3 ロチェスター ブライトン-ヘンリエ
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/004070		ッタ タウンライン ロード 2 3 2 0
(87) 国際公開番号	W02000/049392	(74) 代理人	100071755
(87) 国際公開日	平成12年8月24日 (2000.8.24)		弁理士 斉藤 武彦
審査請求日	平成19年2月15日 (2007.2.15)	(74) 代理人	100070530
(31) 優先権主張番号	60/120,534		弁理士 畑 泰之
(32) 優先日	平成11年2月17日 (1999.2.17)	(72) 発明者	イーストマン, ジャイ エム
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 4 5 3
			4 ピッツフォード バン プールヒイス
			ロード 7 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 保持された組織検体の光学的薄断片を形成するカセット

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光学的に透明な窓を有する基底メンバと、窓を含む前記基底メンバの実質的部分の上に移動できる膜と上部メンバとから構成され、組織検体が前記窓の上にあるときに、前記上部メンバが前記基底メンバの上に配置され、それによって内部に前記組織検体を入れることのできる前記膜と前記窓との間に形成された密閉状の凹陷部が形成されており、前記上部メンバは、前記組織検体が前記窓上に配置されている時に、前記膜を通して前記組織検体が観察可能であり、且つ、当該膜は、一つ若しくは複数の場所に於いて、当該窓上から操作されることによって当該窓と接触できる様に十分柔軟性を有している事を特徴とする、外科的に露出され縁を有する組織検体を光学的に画像化できるカセット。

【請求項 2】

前記上部メンバは、前記組織検体が前記窓上に配置されている時に、穴部を介して前記膜を通して前記組織検体が観察可能となる様な穴を含み、前記上部メンバは、前記基底メンバ上に前記膜を配置させそれによって前記膜と前記窓との間に密閉状の凹陷部が形成されている事を特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 3】

前記組織検体が前記膜と前記窓の間の密閉状の凹陷部に封入されたとき、前記組織検体が前記窓を通して見えるように構成されている事を特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 4】

10

20

前記組織検体が前記密閉状の凹陷部内に位置するとき、前記組織検体が前記膜を介して配置されている事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 5】

前記カセットは、前記組織検体が密閉状の凹陷部内に配置されているときに、前記組織検体は、前記膜を介して前記窓に対して平面状に配置される少なくとも 1 つの縁を有し、且つ、前記カセットは更に、前記組織検体の前記縁が前記窓に対して平面状に維持されるように、前記膜と前記窓との間に少なくとも 1 つの結合部を含んでいる事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 6】

前記カセットにおいて、前記上部メンバは穴を有しており、且つ前記カセットは、さらに前記組織検体が封入された前記凹陷部内に配置されたとき、前記穴を介して観察し得る前記組織検体の周辺に形成されたギャップ部と、前記組織検体の前記縁が前記窓に対して平面状に維持されるように、前記ギャップ部内部の所定の部位に於いて、前記膜と前記窓とを接続する複数の結合部とが含まれている事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

10

【請求項 7】

前記基底メンバがさらに前記上部メンバに面する上部表面と、前記窓が位置する範囲内で、前記上部表面を介して延展されている穴とから構成されるような請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 8】

前記基底メンバは、前記組織が配置される窓を提供するような光学的に透明な材質から構成される請求項 1 に記載のカセット。

20

【請求項 9】

前記基底メンバがさらに少なくとも 1 つの注入口を有し、そこから液体を注入したり、前記凹陷部から前記液体を除去できるように構成されている請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 10】

前記注入口が自己封入式メンバと開口部から凹陷部へのチャンネルとを有する開口部から構成されるような請求項 9 に記載のカセット。

【請求項 11】

前記注入口が前記基底メンバの低部または側面部を介して位置するような請求項 9 に記載のカセット。

30

【請求項 12】

さらに上部メンバと基底メンバとを互いに開いた状態の位置に配設させ、それによって前記基底メンバ上の窓に組織検体を置けるようにするとともに、次いで、両者を閉じた状態の位置に配設させ、それによって前記上部メンバが前記基底メンバを覆って前記膜と前記組織検体が保持されている前記窓との間に凹陷部を形成できるようにしたカップリング手段を含んでいる事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 13】

前記カップリング手段がさらに前記膜の片側をカップリングさせて、前記上部メンバと基底メンバとの間に前記膜を保持できるようにした請求項 12 に記載のカセット。

【請求項 14】

前記窓が固く形成されている請求項 1 に記載のカセット。

40

【請求項 15】

さらに前記基底メンバにおける少なくとも 1 箇所の注入口と、前記膜と前記窓とを 1 つ以上の結合部によってつなぎ、組織検体を一定の方向に保持しながら、前記注入口を介して注入される液体を、前記組織検体を受け取れるよう形成する手段とから構成されるような請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 16】

前記上部メンバが、1 つの表面と、前記表面に沿って広がる穴とを有し、かつ、前記膜は、前記上部メンバの表面に接合しうるような外部縁を有する事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

50

## 【請求項 17】

前記膜がプラスチックの薄膜からなるような請求項 1 記載のカセット。

## 【請求項 18】

さらに前記基底メンバと前記上部メンバとを封入してこの中に封入凹陷部を形成する手段を含んでいる請求項 1 記載のカセット。

## 【請求項 19】

さらに上部メンバを下部メンバへ封止的に接合させ、前記膜と前記窓との間に凹陷部を形成するための集密的シールを形成する事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

## 【請求項 20】

前記カセットに於いて、前記上部メンバが低部表面を有し、前記基底メンバが上部表面を有しており、前記上部メンバが前記基底メンバを覆って前記膜と前記窓との間に組織検体を保持できるような凹陷部を形成するとき、前記基底メンバの上部表面が前記上部メンバの前記低部表面に面するように構成されている請求項 1 記載のカセット。

10

## 【請求項 21】

前記カセットにおいて、前記上部メンバは連続的外縁部を有し、前記基底メンバは前記上部メンバが入り込む連続的側壁を有し、さらに前記カセットは、前記膜と前記窓との間に組織検体を保持できるような凹陷部を形成するために、前記上部メンバと基底メンバにより提供されて基底メンバの側壁に沿って前記上部メンバの前記外縁部を結合させる結合手段を有する事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

## 【請求項 22】

前記カセットは、さらに識別記号を有するラベルを含んでいる請求項 1 記載のカセット。

20

## 【請求項 23】

基底メンバの光学的に透明な窓上に組織検体をおくステップと、前記窓を含む前記基底メンバの少なくとも実質的な部分の上に光学的に透明な膜を配置するステップであって、当該ステップでは、当該膜は、一つ若しくは複数の場所に於いて、当該窓に到達する為に操作されう様に十分柔軟性を有しているステップと、前記膜と前記窓との間に凹陷部を創り出すために、膜を基底メンバに集密的に接合するステップとから構成されているべく共焦点顕微鏡その他光学的画像形成顕微鏡による鏡検に向けて組織検体を準備するための請求項 1 記載のカセットの使用法。

30

## 【請求項 24】

前記カセットの使用法に於いて、前記窓に対して組織検体の縁を配置するステップと、複数の部位において前記膜を前記窓に固定することによって、窓に対する前記縁の位置を固定するステップとからなる請求項 23 記載のカセットの使用法。

## 【請求項 25】

さらに基底メンバ中の注入口を介して前記基底メンバを通して前記凹陷部へ液体を注入するステップを含んでいる事の特徴とする請求項 23 に記載のカセットの使用法。

## 【請求項 26】

前記窓を介して前記組織検体を画像化するステップ更に含んでいる事の特徴とする請求項 23 に記載のカセットの使用法。

40

## 【請求項 27】

請求項 1 に記載されたカセットと、

前記膜を介して前記窓に対して前記組織検体の縁を平面的となるように配置する手段と、

前記組織検体の周辺部における部位にあつては、前記組織検体のそれぞれの前記縁部が前記基底メンバの前記窓に対して平面的となるよう配置されたときに、前記窓に対して前記組織検体を保持するために、前記膜と前記窓との間に複数の結合部を形成する手段とから構成されると共に、前記膜は当該膜上から操作されることによって当該膜と接触できる様に十分柔軟性を有している、外科手術によって露出された縁を有する組織検体の光学的画像化を可能にするシステム。

50

## 【請求項 28】

前記システムは、さらに前記カセットにおいて、前記凹陷部へ液体を注入する手段を含んでいる請求項 27 記載のシステム。

## 【請求項 29】

前記液は、前記組織検体の表面テクスチャが原因で生じた、光学的ひずみを実質的に補正する様な液体が選択される請求項 28 記載のシステム。

## 【請求項 30】

液体を注入する前記手段が、さらに前記液体を除去する手段を含んでいる請求項 28 記載のシステム。

## 【請求項 31】

前記組織検体を配置できる光学的に透明な窓を有する第 1 メンバと、前記窓を含む前記第 1 メンバの少なくとも実質的な部分の上に配置せしめられる薄く柔軟な材質の膜を含む第 2 メンバであって、且つ一つ若しくは複数の場所に於いて、当該膜上から操作されることによって当該窓と接触できる様に十分柔軟性を有している第 2 メンバと、表面と当該表面に伸展する穴とを有する第 3 メンバと、前記第 2 メンバが前記第 1 メンバの上に置かれるときに、前記第 3 メンバを前記第 1 メンバと接合させ、それによって組織検体を前記窓の上においたときに、前記第 2 メンバと前記窓との間に凹陷部を形成させる接合手段、とからなり、更に前記組織検体が前記窓上に配置されている時に、前記第 3 メンバの前記穴を介して、前記窓と前記第 2 メンバを通して前記組織検体が見られるように構成された組織検体用カセット。

## 【請求項 32】

前記規定が前記第 1 メンバと第 3 メンバとを、前記第 1 メンバと前記第 3 メンバの周縁に沿って互いに接合させる手段を有する請求項 31 記載のカセット。

## 【請求項 33】

組織検体の所定の部分を光学的に画像化するシステムにおいて、当該システムは、請求項 1 に記載されたカセットと、当該窓に対して当該組織検体が保持され様に、当該組織検体に対して圧力を印加する手段と前記組織検体の一つあるいは複数の部分を表示する画像を発生させる為に、当該窓を介して当該組織検体に指向せしめられている画像処理手段と、から構成されているシステム。

## 【請求項 34】

前記画像化手段が共焦点顕微鏡であるような請求項 33 記載のシステム。

## 【請求項 35】

前記共焦点顕微鏡が対物レンズを有し、前記システムがさらに前記対象レンズとカセットの窓の間に液体が提供されて、窓に対して光学的に対物レンズをカップリングさせるような請求項 34 記載のシステム。

## 【請求項 36】

前記画像化手段が光学的コヒーレントトモグラフィまたは 2 陽子顕微鏡のいずれかによって操作可能な請求項 33 記載のシステム。

## 【請求項 37】

さらに前記画像化手段の各々に対して前記カセットを支持する移動可能なステージから構成されるような請求項 33 記載のシステム。

## 【請求項 38】

前記画像化手段が組織検体の所定の部位の顕微鏡画像を提供するための顕微鏡画像化手段であり、前記カセットが前記窓を有する基底メンバと、前記組織検体をそれを通じて見ることができる穴を有する上部メンバとを有し、前記システムがさらに前記カセットの前記穴を通じてイメージされた組織検体のマクロ画像を発生させる手段を含んでいる請求項 33 記載のシステム。

## 【請求項 39】

前記システムは、さらに前記制御システムに組み合わされた表示手段に於いて、少なくとも組織検体の前記顕微鏡画像とマクロ画像とをスクリーンを提供する前記顕微鏡画像化

10

20

30

40

50

手段とマクロ的画像化手段とが組み合わされた制御システムを含んでいる請求項 3 8 記載のシステム。

【請求項 4 0】

前記カセットは、液体が注入され様な手段を有する請求項 3 3 記載のシステム。

【請求項 4 1】

前記カセットにおける前記組織検体がモース ( M o h s ) 外科手術を受けた患者から得られるような請求項 3 3 記載のシステム。

【請求項 4 2】

前記カセット内の前記組織検体は、共焦点顕微鏡によって前記窓を介して画像化が可能である事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

10

【請求項 4 3】

前記カセット内の前記組織検体は、2 陽子顕微鏡又は光学のコヒーレントトモグラフィの何れか一つに従って駆動される画像システムによって、前記窓を介して画像化が可能である事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 4 4】

前記カセットは、前記凹陷部内にある、前記組織検体の屈折係数と実質的にマッチする屈折係数を持った液体を含んでいる事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 4 5】

前記カセットは、更に前記凹陷部内にある、前記組織検体の表面テクスチャによる光学的ひずみを実質的に修正する液体を含んでいる事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット

20

【請求項 4 6】

前記基底 メンバ と前記上部 メンバ の少なくとも一つは、前記組織検体を代表するインジシアを有している事の特徴とする請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 4 7】

前記インジシアは、バーコード或はアルファベットと数字の組み合わせの何れかを表示するものである事の特徴とする請求項 4 6 に記載のカセット。

【請求項 4 8】

前記方法は、更に、前記組織検体の屈折係数と実質的にマッチする屈折係数を持った液体を前記凹陷部内に配置する工程を含んでいる事の特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

30

【請求項 4 9】

前記方法は、更に、前記組織検体の表面テクスチャによる光学的ひずみを実質的に修正する液体を前記凹陷部内に配置する工程を含んでいる事の特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記方法は、更に、前記組織検体を識別するインジシアを設ける工程を有している事の特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記画像化工程は、共焦点顕微鏡、2 陽子顕微鏡及び光学のコヒーレントトモグラフィの一つにより実行される事の特徴とする請求項 2 6 に記載の方法。

40

【請求項 5 2】

前記システムは、更に、凹陷部内に、前記組織検体の屈折係数と実質的にマッチする屈折係数を持った液体を含んでいる事の特徴とする請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 5 3】

前記液体は、前記組織検体の屈折係数と実質的にマッチする屈折係数を持っている事の特徴とする請求項 4 0 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は組織検体を保持するカセットに関し、特にモース ( M o h s ) 顕微鏡外科手術向

50

けに患者から摘出した組織検体を共焦点顕微鏡、その他光学的画像化顕微鏡により光学的に薄断片形成可能な位置に保持するためのカセットに関する。本発明はさらに共焦点顕微鏡、その他光学的画像化顕微鏡による鏡検用の組織検体を調整するためのカセットを使用する方法、およびカセット内に保持された組織検体を光学的に薄断片作成するシステムに関する。

#### 【0002】

##### 【発明の背景】

Mohsの顕微鏡外科手術では腫瘍、特に頭部頸部癌の皮膚上における腺癌を有する組織が顕微鏡の管理下において患者から摘出される。摘出された組織検体は、生検と呼ばれることが多く、水平に薄断片形成されて組織検体が提供され、これがスライド上で組織学的に調製される。このスライドは鏡検されて、摘出された組織検体中全体に腫瘍が含まれるか否かを調べられる。摘出された組織検体の縁に腫瘍が見出されなければ、腫瘍なしと決定される。摘出された組織中全体に腫瘍が発見されない場合は、患者からさらに別の組織検体が摘出され、この工程は、患者から腫瘍が完全に摘出されたことが明らかとなるまで反復される。Mohs外科手術は「Mohsの外科手術・基礎と技術(MOHSSURGERY FUNDAMENTALS AND TECHNIQUES)」(Kenneth G. GROSS, M.D. et al. eds, 1999)と題した書物に記載されている。

#### 【0003】

Mohs外科手術では、各組織検体を調製するために、ミクロトームによって多数の切片が手で作成されるが、各切片が平面的をなし互いに並行になっている。組織検体は、手による取り扱いがしやすく、ミクロトームで薄断片を形成できるようにまず凍結される。しかし、各組織検体から多数の切片が作られ、スライド上へ組織学的に調製される必要があるために、この作業工程は冗長となり、多大な時間を要する。

#### 【0004】

米国特許第4,752,347号はMohs外科手術用に組織検体の薄断片を形成するための方法と、組織調製用の装置を提供する。前記特許は、摘出された組織検体をプラットフォーム上に置き、組織検体の上に可塑性のあるプラスチック膜を適用して、膜と組織検体との間にある領域を真空化する。これによってプラットフォーム上へ膜をリトラクトし、組織検体の縁を、プラットフォームに並行な平面的の位置へ押し付ける。膜圧のかかった状態で、前記組織検体は膜を介してオペレータの手によって所望する位置を得られるまで移動される。このようにして、組織検体の縁は前記縁が下向きになるまで平らに置かれる。前記組織検体は凍結されてプラットフォームから剥離され、ミクロトームにより薄断片形成される。前記組織検体の縁はミクロトームによって薄断片形成される時点で平面的の位置におかれ、Mohs外科手術に好都合な縁を有する単一切片を作れるようになる。この工程は顕微鏡下においてスライドを検査するために好都合な切片を作るには適しているが、従来のミクロトームによる薄断片形やスライド調製を行わずに患者から摘出した組織検体を鏡検できる共焦点顕微鏡等の光学的画像化技術にとっては有用ではない。

#### 【0005】

共焦点顕微鏡は、自発的または外科手術によって露出した組織を光学的に切断して、組織検体の顕微鏡画像を提供する。共焦点顕微鏡の例には、ニューヨークのルシード社(Lucid Inc. of Henrietta, New York)によって製造されたビバスコプ(Vivascope)がある。共焦点顕微鏡におけるその他の例には、米国特許第5,788,639号にて説明され、国際特許出願WO 96/21938にて公開されており、「実験皮膚科雑誌1995年6月号、第104巻第6号」(The Journal of Investigative Dermatology, volume 104, NO. 6, June 1995)に記載されたミ lindらの文献(Milind rajadhyaksha et al)「ヒトの皮膚を対象とした生体内での共焦点レーザー顕微鏡：メラニンは強いコントラストを与える」、および、ミ lindならびにジェームズ(Milind Rajadhyaksha and James M. Za

10

20

30

40

50

vislan) による「共焦点レーザ顕微鏡は生体内で組織を画像化する」(レーザー・フォーカス・ワールド、1997年2月号、119-127ページ)(Laser Focus World, 1997, pages 119-127)に示す文献に記述されている。さらに、顕微鏡による組織の光学的切断画像は光学コヒーレンストモグラフィまたは干渉計により、シュミットらの「低コヒーレント干渉計による疾病組織の光学的定性」(Schmit et al., "Optical characterization of disease tissues using low-coherence interferometry, Proc. of SPIE)、または米国特許第5,034,613号に記述されるように提供される。

#### 【0006】

10

Mohs外科手術用に作成した組織検体の光学的切断において問題となるのは、前記組織検体が腫瘍全体を含む場合、組織検体の縁を光学的に画像化しようとしたときに、組織検体の厚さが概して2-3mmのように厚くなりすぎることにある。代表的には、共焦点顕微鏡の場合、組織検体が100-200ミクロンの範囲で適正な画像を提供するよう制限されている。組織検体の縁を光学的に画像化しようとする場合、前記組織検体の縁は、光学的に透明な表面を介して、前記組織検体が光学的に切断可能な面に対して平面的の位置にくるようにして、適正な画像を得ることが望ましい。

#### 【0007】

さらに、共焦点顕微鏡等の光学的画像化システムは、一般的に、前記組織検体の付近に液体の浸潤性対物レンズの使用を必要とする。これにより、対物レンズに適した光学係数を有する液体で組織検体を湿らせるか、または液体中に浸す必要があり、さもなくば前記システムの画像化性能が極度に劣化する。このため、適正な位置においた組織検体に対して液体を浸せるようにするか、または前記組織の画像化特性を変化させる目的で、別の液体と交換できるよう、液体の交換が可能であることが好ましい。

20

#### 【0008】

米国特許第4,752,347号は、プラットホームに対して真空に保たれたプラスチック膜下のプラットホームに対して前記組織検体の縁が平面的をなすよう記述しており、本特許において記述される前記組織検体は、光学的に切断されるよりはむしろ機械的に切断される。さらには、機械的切断に先だって、真空状態では組織検体と液体が共存できないため、かかる組織検体は光学的画像技術には適合しない。たとえば、真空状態での液体は、組織検体から吸引され、減圧下での気体はあらゆる気体に溶解して気泡を形成し、このような気体は沸騰または蒸発する。

30

#### 【0009】

さらに、Mohs外科手術によって提供された組織検体由来の従来型スライドは、規制仕様に従って適正な最小限の保持時間を達成しなくてはならないか、または法律的目的に従ってスライドをさらに詳細に解析する必要があるが生じる。このためにはスライドを何年間にもわたって保存する必要がある、組織検体を分断したものが大量になる場合には厄介となる。さらには、各スライドには同定システムに従って標識をつけなくてはならず、必要とされれば移動可能でなくてはならない。

#### 【0010】

40

透析分野においては、米国特許第5,503,741号は、ガasketの両面に固定した平行な二つの透析膜の間に、空虚な閉じられたチャンバを有する穴を記述している。針はガasketから挿入され、試料はチャンバから供給または廃棄される。この穴は透析すなわちチャンバ内部の試料と外部溶液との間で分子交換を行う場合に許可されている。このような穴は透析に限定されており、光学的切断に際して平面的方向に組織検体を保持するためのメカニズムは提供されていない。

#### 【0011】

#### 【発明の要約】

以上のように、患者から外科手術により摘出された試料を保持するためのカセットを提供し、共焦点顕微鏡またはその他光学的画像化顕微鏡によって試料を光学的に検査すること

50

が本発明の主要な目的である。

本発明における他の特徴は、光学的に透明な表面に対して組織検体の縁を配設し、それを平面状の配列状態に維持し得るような凹陷部に組織検体を保持するカセットを提供することである。

本発明におけるさらに他の特徴は、凹陷部内に組織検体を保持して、組織検体が保持されている前記凹陷部内に液体を注入しまたは前記凹陷部内から前記液体を除去することが可能なカセットを提供することにある。

#### 【0012】

本発明におけるさらに他の特徴は、共焦点顕微鏡その他光学的画像化顕微鏡により組織検体を光学的に切断することによって、モース外科手術により組織検体を保持できるようなカセットを提供することにある。

10

本発明におけるさらに他の特徴は、物理的に薄断片が作成され、多数のスライド上へ準備されたモース外科手術の試料を扱った先行技術よりも簡単に、組織検体を保存し識別するために利用できるように組織用カセットを提供することにある。

本発明におけるさらに他の特徴は、カセットを使用して共焦点顕微鏡その他光学的画像化顕微鏡により組織検体を鏡検するための方法を提供することにある。

本発明におけるさらに他の特徴は、カセットの上部および低部を介して試料全体を見渡せるような組織検体用保持カセットを提供することにある。

#### 【0013】

要するに、本発明は光学的に透明な固い窓を有し、その上部に組織検体を設置できる基底メンバと、窓を含む基底メンバ上の適正な部分の上に位置するプラスチック製の柔軟な膜と、内部に穴を有する上膜と、基底メンバ上に位置して組織検体の縁と膜との間の密閉状された凹陷部とを具体化している。凹陷部内の組織検体を使い、組織検体の縁部は上部メンバおよび膜の穴を介して配置させ、窓に対して組織検体が平面状を示すようにさせる。この縁部は膜との結合部位または組織検体周囲の複数の結合部において保持される。この組織検体は上部メンバの穴を介して目で見ることができ、基底メンバの窓を介して光学的画像化顕微鏡により画像化可能である。

20

#### 【0014】

この基底メンバは少なくとも1個の注入口を有しており、当該注入口を介してシリンジ針を使用して液体が凹陷部内部に注入され又、当該カセットの当該凹陷部内部の組織検体から当該液体を除去できる。このような液体があるおかげで、光学的画像化顕微鏡により画像化を実施することができ、あるいは目的を達成するために試料を保存するべく設置することができる。組織検体を識別する識別子を有するラベルをカセットに貼り付けることができる。

30

#### 【0015】

組織検体を含む凹陷部を形成させるためには、上部メンバの下部表面に接着性の両面テープを有し、基底メンバ上に上部メンバをおくとき、上部メンバと下部メンバを接着させる。他の実施形態において、基底メンバはその末端から上部メンバに受け取られる部分まで拡張する壁を有する。上部メンバは環状の隆起部を有し、基底メンバの壁内部に沿った環状のグローブに受け取られる外縁部に沿って広がっており、このおかげで上部メンバと下部メンバの間を封じ込めるようになっている。

40

#### 【0016】

カセットが閉じているとき、すなわち膜と窓との間の凹陷部に組織検体が閉じ込められているときは、組織検体の上部にある基底メンバに対して膜は上部メンバによってきつく締められている。膜圧が組織検体を基底メンバの窓の位置まで押し付けている。組織検体の頭頂部はカセットを閉じる前に切断して、組織検体が膜へ圧縮されているとき、組織検体の縁が窓の方へ移動できるようにしてある。医師または熟練した検査員等のユーザーは膜の応力下に第1プローブを使って組織検体の縁を窓と平面を成す様に設定し、2番目のプローブを使い、膜と窓を組織検体の縁部近くの数力所で結合させることにより、平面的の位置におく。各ポイントで結合させるためには、第2プローブが窓近くの膜を押し、熱を

50



加えて窓と膜を接着させる。このようにして、組織検体の縁部はカセットの窓により、光学的に透過可能な表面に対して平面的となる位置に向けられる。注入口を介して溶液を注入または除去することが可能であるが、これは、前記の複数の結合部は、膜と窓との間の凹陥部内に於ける前記組織検体を完全には密閉していないからである。結合を活性化させるその他の手段は超音波、コンタクトの利用、UV治療、接着等に使われている。このような接着剤は膜の下表面または膜に面する窓の上表面の両方またはいずれか一方に適用され、カセットに組織検体を装着する前に適用されて第2プローブが接着性結合することによって膜と窓が接触できるようにしている。

【0017】

適正な方向を向いた組織検体の入ったカセットは、カセット中に含まれる組織検体の切片を顕微鏡的に画像化する共焦点画像化システムの一部を構成している。このシステムには、共焦点画像化ヘッドと、カセットを支えて共焦点画像化ヘッドの対物レンズに窓をあつらえるステージと、カセットの上部メンバを介して組織検体のイメージを捉えることのできるカメラとを含む。制御システムは画面につながり、共焦点画像化ヘッドとカメラのおかげで画面上に共焦点顕微鏡性画像により創り出された組織検体の顕微鏡的画像と、カメラに捉えられた巨視的画像の両方を画像化できる。カセット中で組織検体の鏡検を実施中は、カメラから得た画像を使って組織検体の各々に対応する切片の顕微鏡画像の位置を同定することができる。

【0018】

本発明はさらに、共焦点顕微鏡その他光学的画像化顕微鏡による組織検体の鏡検に向けた組織検体の調製用カセットを使用する方法を具体化している。この方法には、基底メンバ上の光学的に透明な固い窓に組織検体をおくためのステップと、窓を含む基底メンバの適正な箇所になくとも光学的に透明かつ柔軟な膜をおくステップと、窓に対して平面的の向きに組織検体の縁をおき、膜と窓の間の凹陥部をつくって基底メンバに膜を閉じ込めるステップと、複数の箇所窓に膜を結合させることによって窓に対して組織検体の縁がくるように固定するステップとを含む。

【0019】

本発明における特徴と利点は、図面を伴い以下の説明を読むことによってさらに明らかとなる。

図1-3によれば、本発明におけるカセット10は基底メンバ12と上部メンバ14とを有することが示されている。基底メンバ12は穴18と、穴18に位置する光学的に透明な窓16とを有する。上部メンバ14は基底メンバ12の穴18よりも大きいことが好ましい穴20を有する。基底メンバ12および上部メンバ14はヒンジ24においてヒンジしており、これにより、図1に示すようにカセット10を開いた状態にすることができ、図2に示す様に閉じた状態にすることができ、ここでは上部メンバ14が基底メンバ12を覆っている。好ましくは基底メンバ12と上部メンバ14はヒンジ24によって互いに接着しているか、そうでない場合は、カセット10が開いた状態のときに離れるかまたはくっついていない状態になる。

【0020】

図3に示すように、基底メンバ12の底表面12aにおいて、基底メンバは穴18とつながった環状の棚22を有する。窓16は棚22の中にあり、基底メンバの底部表面12aが窓16の下部表面16aに対して平面的となるようにしている。窓16は棚22の上にグルー等の接着剤によって保持されているか、または基底メンバ12により溶解して挿入されている。そうでない場合は、窓16が棚22のない穴18の下方にある底部表面12aにくっついており、図4に示すように、窓16を遮る底部表面12aの一部に沿って接着剤またはグルーによりくっついており、窓16は薄ガラスまたはゼオネックスプラスチックまたはその他光学的に相同な材料を使い、光学的画像が形成できるような不定形ポリオレフィンの薄断片シートから構成されている。好ましくは、窓16は厚さ0.006インチのゼオネックス・プラスチックであって、図3または図4の図のいずれかの構造において基底メンバ12にしっかりと付着している。カセット10への窓16の接着は、本発

10

20

30

40

50

明に限定されない。基底メンバ 1 2 の一部を形成する光学的に透明な窓を接着するためのあらゆる手段が使われる。窓 1 6 の厚さは窓を介して組織検体を画像化する光学的画像化システムの作業距離によって変化する。さらに図 5 へ別に示すように、基底メンバ 1 2 自体は、穴 1 8 を含まない厚さ 1 2 ミリメートルのゼオネックス・プラスチック等の光学的に透明な材料から構成されている。図 5 の窓 1 6 はカセット 1 0 が閉じた状態で穴 2 0 の下にある基底メンバ 1 2 の一部を意味している。

#### 【 0 0 2 1 】

柔軟なプラスチック膜すなわちフィルム 2 6 ( 図 1 および図 1 A ) は穴 2 0 を横断する上部メンバ 1 4 の底部表面 1 4 a に付着している。膜 2 6 は上部メンバ 1 4 の外縁部 1 4 b 10 までは伸展せず、これによって領域 1 4 c を上部メンバの外縁部へ追いやっている。両面テープ等の接着剤は膜 2 6 を領域 1 4 c の外側にある底部表面 1 4 a に沿って上部メンバ 1 2 へ付着させている。任意には、膜 6 は図 1 A に示すように上部メンバ 1 2 から分離し、この状態で膜はヒンジ 2 4 によって片側が支えられている。たとえば、膜 2 6 は食品保存用に汎用されるプラスチックラップ等の薄いプラスチックであって、ユーザーまたはカメラを介して視界が得られるよう適当に透明でなければならない。

#### 【 0 0 2 2 】

さらに基底メンバ 1 2 は、図 1 B に示すように注入口 2 8 を含む。注入口 2 8 は基底メンバ 1 2 の一部を通して基底メンバ 1 2 の下部表面 1 2 a から伸展する開口部 2 8 a と、開口部 2 8 a から基底メンバ 1 2 の上部表面 1 2 b へ伸展するチャネル 2 8 b と、基底メンバの底部表面 1 2 a から開口部 2 8 a へ受け取られる自己封入式膜 2 8 c とから定義される。自己封入式膜 2 8 c とチャネル 2 8 b との間は、チャネル 2 8 b と接続する経路 2 8 d である。自己封入式膜 2 8 c はゴム製であり、シリンジ針を抜いたあとにバイアルの汚20 染による損失のないようシリンジ針を挿入できるような医療用バイアルとともに使われるものと類似している。基底メンバ 1 2 における注入口の反対側 3 3 を図 1 C に示す。注入口 3 3 は基底メンバ 1 2 を一部通る開口部 3 3 a と、開口部 3 3 a から穴 1 8 の壁へ伸展するチャネル 3 3 b と、開口部 3 3 a へ受け取られる自己封入式膜 3 3 c と、自己封入式膜 3 3 c とチャネル 3 3 b との間の経路 3 3 d とを有する。後に示すように、カセット 1 0 が閉じた状態のとき、シリンジ針は注入口 2 8 または 3 3 から自己封入式膜 2 8 c または 3 3 c を通って経路 2 8 d または 3 3 d へ続き、チャネル 2 8 b または 3 3 b を介して組織検体を含むカセット 1 0 の凹陷部から液を注入または廃棄する。図 1 には 1 箇所のみ30 注入口が図解されているが、カセット 1 0 には 1 B および 1 C のように注入口が多数設けられている。

#### 【 0 0 2 3 】

基底メンバ 1 2 と上部メンバ 1 4 はプラスチック等の堅い材料から構成されている。ヒンジ 2 4 はプラスチック製か、あるいはテープ等のように接着性材料のストリップによりメンバの両側 1 2 および 1 4 の片面に沿って提供される。メンバ 1 2 および 1 4 ならびにヒンジ 2 4 は、単一の溶融片か、別個の溶融片である。カセット 1 0 の向きは、組織検体の幅より大きい直径を有する窓 1 6 が窓上に位置するようになっている。たとえば、窓 1 6 に対してカセットは直径 2 c m、厚さ 3 m m を有する穴 1 8 を有し、カセットを閉じたときに長さ 2 . 5 c m、幅 2 . 5 c m、高さ 7 m m になる。カセット 1 0 はこれら方向より40 も大きく、大きな組織検体に対応できるようになっている。穴 1 8 および 2 0 は円形をしているが、直方体またはその他の形状をしている。

#### 【 0 0 2 4 】

開いた状態では、図 1 および図 1 A に示すように、開いたカセット 1 0 において、外科手術により摘出された組織検体 1 3 は窓 1 6 上に位置する。代表的には、組織検体は折れ曲がったスロープ状の面をして楕円状である。窓 1 4 上に組織検体 1 3 をおき、上部メンバ 1 6 が基底メンバをカバーするように基底メンバ 1 2 を設置し、膜 2 6 が基底メンバの穴 1 8 の上にある基底メンバと上部メンバの間に位置するようにする。この閉じた状態でのカセット 1 0 すなわち閉じたカセットは、たとえば図 2 の例に示すようになる。図 1 A の例では、矢印 3 0 に示すように、図 6 がヒンジ 2 4 で定義されるアークに沿って回転する50

上部メンバ 1 4 と膜 2 6 とを示す。

【 0 0 2 5 】

閉じた状態では、ヘルメット様の封入が上部メンバと基底メンバ 1 2 との間に形成されて、封入凹陷部を定義するか、または組織検体 1 3 を含む膜 2 6 と窓 2 6 との間にコンパートメント 2 7 を定義する（図 2 および図 7）。このシールは両面テープ等の接着剤により、連続的に持ちあがった隆起部を有する上部メンバ 1 4 の領域 1 4 c に沿って提供される（図 1 および図 1 A）。このシールはまた、連続的に持ちあがる隆起部を有する上部メンバ 1 4 の領域 1 4 c によっても提供され、基底メンバ 1 2 の頭頂部表面 1 2 b にあって連続的グループに対応し、受け取られ、上部メンバのスナップにある持ち上げられた隆起部が基底メンバのグループに適合するようにする。その他の封入手段が、上部メンバおよび基底メンバの間のガスケット、UV 線修復用接着剤、超音波融解、または加熱融解として代用として使われることがある。

10

【 0 0 2 6 】

閉じたカセット内では、組織検体 1 3 が上部メンバ 1 4 の穴 2 0 を介して窓 1 4 と膜 2 6 の両方から見える。穴 2 0 は穴 1 8 よりも大きいことが好ましいが、カセットが組織検体 1 3 a の空隙または空間 2 9 を共に閉じている場合、穴 1 8 と同じかあるいは小さく（図 2）、穴 2 0 を介して組織検体の縁部 1 3 a の回りに見える。さらには、凹陷部 2 7 に封入された組織検体 1 3 と共に、注入口 2 8（注入口 3 3 との両方またはいずれか一方）が共に凹陷部 2 7 内に保持された組織検体から液体を注入したり廃棄したりできる。インジシアと記したラベル 3 1 は組織 1 3 を識別し、カセット 1 0 の頭部表面 3 2 に取り付けられるか、または図 2 と図 1 1 に見られるように、共に認められる。このインジシアは組織検体を識別するバーコードまたはアルファベットと数字で示され、患者名、月日、担当医、または外科手術過程におけるその他の参考因子を意味する。

20

【 0 0 2 7 】

図 7 - 図 1 1 に示すように、閉じたカセット内における窓 1 6 上の組織検体 1 3 の方向について記述される。カセット 1 0 を閉じる前であれば、穴 1 8 の窓 1 6 における上部表面 1 6 b 上の組織検体 1 3 は基底メンバ 1 2 の頭部表面 1 2 b を超えて伸展し、図 7 に示すように、膜 2 6 が組織検体を圧縮する。組織検体 1 3 の頭頂部はカセット 1 0 を開く前に窓 1 6 近くで組織検体 1 3 の縁部 1 3 a を移動できるように記録される。組織検体の縁部が窓 1 6 の表面に対して鋭角となるときは、組織検体の頭頂部表面に複数のスコアリング用切り込みを入れる必要がある。このような切り込みは組織検体内を伸展しない上、交差パターンを形成するか、または組織検体の歪を緩和させて組織検体の縁部が窓 1 6 に対して平らとなるよう動かす。

30

【 0 0 2 8 】

図 8 に示すように、担当医または熟練技術者等のユーザはプローブ 3 4 を使って窓 1 6 の下部にある組織検体の縁部 1 3 a の 1 つを取り扱い、円部が窓 1 6 の上部表面 1 6 b に対して平面的構造をとるようにする。この位置に保たれた縁部 1 3 a をもって、図 9 に示すように、プローブ 3 4 を動かすとき、好ましい位置に縁部 1 3 a を維持するよう 1 番目のプローブ付近に窓 1 6 が到達するまで空隙 2 9 の膜 2 6 に対して別のプローブ 3 6 を動かす。このときプローブ 3 6 はユーザにより活性化されて、熱によって活性化手段 3 8 を接着させ、膜 2 6 と窓 1 6 との間で 1 点または位置 4 0 において結合（溶融または接合）させ、これによって窓 1 6 に対して所望される平面的的位置となるよう組織検体 1 3 の縁部 1 3 a を保持する。加熱による結合手段 3 8 は低温でプラスチック膜の材質を溶融し凹陷部の統合性に影響を及ぼさずに窓と融合させる。超音波溶融等、その他の結合部活性化手段も使われる。必要ならば、空隙 2 9 における異なる位置 4 0 にて 1 個以上の結合を使って縁部 1 4 a を保持する。これを、縁部 1 3 a の全体が窓 1 6 に対して平面的となるよう保持されるまで、膜 2 6 と窓 6 とを多数箇所まで結合させるまで反復する。図 1 0 と図 1 1 は、組織検体 1 3 が所望の平面的方向を保持するための多数の結合 4 0 を示す。プローブ 3 4 と 3 6 には平坦な末端部がついており、膜 2 6 に穴が開くのを避けるようにしている。このようにして、組織検体 1 3 は閉じたカセット 1 0 内を向いており、組織検体 1 3 の

40

50

縁部 13a が窓 16 に対して平面的の方向をとるようにし、組織検体周囲部の多数の点または位置 40 によって膜 26 と窓 16 との間の結合を保持している。

【0029】

温度または超音波によって形成された結合の代わりに、接触性接着剤が窓 16 の上部表面 16a または窓 16 に面する膜 26 の表面のいずれか一方または両方へ適用され、カセットへ組織検体が設置される前に、位置 40 において巻く 26 と窓 16 とを接着性ボンドで互いに結合させるようにする。さらには、接触性接着剤は UV 線修復性の接着剤であって、結合が形成されたあと、UV 光線にあててこれを硬化させる。

【0030】

図 12 に示すように、針 42 のついたシリンジ（図示せず）を自己封入式膜 28c の注入口 28 から挿入して、液体を経路 28d とチャンネル 28b から凹陷部 27 内部へ注ぎ込む。凹陷部 27 内部において多数の結合が組織検体 13 を封入することはないので、液体は自由に組織検体 13 へ流れ出し、こうすることによって矢印 44 に示すように、組織検体を液体中へ浸す。この液体は液体に一致する光学的係数を示し、光学的画像化顕微鏡によって組織検体の画像を写せるようにする。同様に、この液体が針 42 のついたシリンジを使うことによって排出され、凹陷部 27 から液体を吸い出す。自己封入式膜 28c は凹陷部 27 の統合性を圧縮することなく針を挿入できるようにしている。こうすることにより、組織検体は所望する向きのままカセット内に保持され、その一方で注入口 28 を介して注入された液体が浸透性を帯びてくる。組織検体 13 と窓 16 の間に注入された液体は膜 26 の弾力性と液体の圧力とによって流れ出す。

【0031】

図 1B の側面注入口 33 にとって、図 12A は注入口 33 から液体が流れ込んだ自己封入式膜 33c を介して挿入された針 42 を示すか、またはそこから流出した液体を示し、経路 33d とチャンネル 33b を介した凹陷部 27 を示す。図 12A はまた、注入口 33 と同一な別の側面注入口 33a をも示すが、基底メンバ 12 における反対側の注入口 33 の方を向き、このカセットが二つの注入口 33 と 33a を有するようにしている。こうすることにより、注入口 33 から同じに液体を注入して凹陷部 27 を介して液体を流れさせ、注入口 33a から液体を除去するか、またはこの逆の方法をとる。2 番目の注入口 33a はまた、1 番目の注入口 33 が機能しなくなった場合にバックアップする部分としての役割も果たしている。

【0032】

図 13 および 13a によると、カセット 10 の上部メンバと基底メンバを一緒に封入する上での別の実施形態が示されている。この実施形態では、カセット 10 の基底メンバと上部メンバをそれぞれ 46 と 48 とし、図 5 の基底メンバを図示している。基底メンバ 46 は環状の壁 46a を有し、この末端部が伸展して上部膜 48 が受け取られるよう内部へ入り込んでいる。上部膜 48 は穴 49 および環状の隆起部またはタング 48a を有し、このタング 48a は外縁に沿って伸展している。隆起部 48a が基底メンバ 46 の環状グループ 46b 内部へ、壁 46a の内部に沿ってびたりと一致するよう、上部メンバ 48 は基底メンバ 46 へ挿入可能であり、こうすることによって上部メンバ 48 を基底メンバ 46 へ封入して、膜 53 と基底メンバ 46 との間で封入された凹陷部 56 を定義することになる。組織検体 13 の縁部 13a は窓 54 に対する縁部が 2 次構造をなすよう向いており、上部メンバ 48 の穴 49 の下へ光学的に透過可能な基底メンバ 46 の一部として定義されている。上部メンバ 48 はループメンバ 52 によって基底メンバ 46 へ付着しており、プラスチック製である。穴 49 は適度に大きいため、組織検体 13 が膜 53 と窓 54 との間に多数の結合を創り出せるようになっており、前述のように、窓に対して平面的構造をとるよう縁部を保持している。膜 53 は膜 26 と類似しており、注入口 50 は注入口 28 と類似していて、壁 46a を介して自己封入式膜 59 とチャンネル 58 を有し、凹陷部 56 の組織検体 13 に液体を注入したり、排出したりできるようになっている。上部膜 48 は円形をなすか、あるいはディスク状をしており、曲がった形状の低部表面 48b を有する。

【0033】

図13Bに示すように、図13に示した実施形態では、2番目の注入口50aは基底メンバ46の頭頂部表面からつながって提供されているか、または注入口50の代用をなす。注入口50と同様に、注入口50は壁46aを介して自己封入式膜59aとチャンネル58aを有し、シリンジ針を介して液体が流れるようにしており、凹陷部56の中にある組織検体13へ液体を注入し、廃棄することができる。二つの口50と50aはそれぞれチャンネル58とチャンネル58aとを有し、基底メンバ46の長い方の反対側に位置する。カセット10に二つの注入口をつけることによって、液体は1つの口から注入され、同時に他方の口から流出されて、液体が凹陷部56から流れられるようにしている。1つまたは2つの注入口しか示していないが、さらに複数の注入口が基底メンバ内の異なる場所に同様に提供されている。図13Cには注入口50と50aの変種を示し、このなかで側面注入口50bは基底メンバ46の側面から提供されている。注入口50と注入口50aに同じく、注入口50bは壁46aを介して自己封入式膜59bとチャンネル58bを有し、シリンジ針を介して液体が流れるようにしてあり、凹陷部56内にある組織検体13へ液体を注入したり、廃棄したりできる。2つの注入口等、側面の注入口50bにおける多数の注入口は、基底メンバ46の反対側の側面から提供される。

#### 【0034】

図14に示すように、カセット10を有する共焦点画像化システムが示されている。共焦点画像化システム60は、共焦点画像化ヘッド64に液体を浸潤させた対物レンズ46aがついたコンピュータ制御システム62を含み、制御システム62に接続して画面66とユーザーインターフェース68がついている。共焦点画像ヘッド64と制御システム62は前述のごとく米国特許第5、786、639号もしくは国際特許出願WO96/21938に公開され、本発明に参考文献として含まれるように、画面66上へ光学的に薄断片形成された組織検体の共焦点画像を映し出す。共焦点画像化ヘッド64、制御システム62、画面66、およびユーザーインターフェース68はLucid, Inc. of Henrietta, New Yorkが製造した「ビバスコープ」(VivaScope)等の共焦点顕微鏡を意味する。Z-アクチュエータ70は、制御システム62からの信号を介して組織内の深さ、すなわちカセット10の窓16に対する対物レンズ64aの距離を制御し共焦点画像化ヘッド64(またはその代わりに対物レンズ64aのみ)をz軸方向へ動かすことができる。

#### 【0035】

共焦点画像化システム60はさらにX-Y座標72を含み、これがカセット10を支持して、カセットの窓16を、液体に浸潤した共焦点画像化ヘッド64の対物レンズ64aへ向かわせている。ステージ72はアクチュエータ(図示なし)を有し、制御システム62からの信号に反応してカセット10をx軸およびy軸のオーソロジカルな方向へ動かすことができる。ユーザーインターフェース68はキーボード、マウス、ジョイスティック、あるいはこれらの組み合わせを意味し、制御システム62を介してユーザがZ-アクチュエータ70とX-Y座標72を制御できるようにし、組織検体上の様々な場所を共焦点画像化ヘッド64によって画像化できるようにする。カセットをステージ72へ設置するに先立ち、浸潤させる対物レンズ64aの光学的係数に合わせた液体を、注入口28または33からカセット10の凹陷部へ注入する。オプションとして光学カップリング液71をレンズ64aとカセット10の窓16との間に入れ、光学的にレンズ64aを窓16へカップリングさせる。液71はカセット10の凹陷部に浸した液体と同一の光学係数を有する。カセット10は図11または図13のいずれかに示したものである。

#### 【0036】

共焦点画像化システム60中のオプション用カメラ74は、レンズ74aを介してカセット10の上部メンバ14にある穴20の方向を向けてあり、組織検体の画像を捉えるべく提供されている。カメラ74はデジタルカメラであり、静止画像を捉えるか、あるいはビデオカメラとする。制御システムはまたカメラ74へ信号を送り、操作を制御し、カメラが画像を捉えるか、あるいはカメラの焦点を合わせる。カメラ74によって捉えられた信号は制御システム62に受け取られる。

## 【0037】

画面66上で制御システム62は共焦点画像化ヘッド64から得た組織検体の顕微鏡的切片の画像とカメラ74からのマクロ画像を視覚化する。図15は共焦点画像化中に画面66のスクリーン(75の印がついている)の例を示し、画像76はカメラ74から得られたカセット10におけるマクロ画像をあらわし、画像78は共焦点画像化ヘッド64を介して画像化された組織検体の光学的切片をあらわす。像76は光学的切断化中にスクリーン75上に維持され、ユーザを補助して組織検体に対する顕微鏡的切片78の位置を調節する。たとえば、箱77はマクロ画像76に対する顕微鏡的画像78の相対的位置を示す。 $x-y$ 座標72はカメラレンズ74aに対しておかれ、クロスヘア等のマーカーがマクロ画像76上で制御システム62の上に重なり、組織検体に対する共焦点画像化ヘッド64の相対的位置を示す。組織検体の縁部はカセット10の窓16に対して平面的の位置をなすため、組織検体の縁に沿って画面66上に示された光学的切片は、Mohs外科手術で採取した組織検体内において腫瘍が全体的に含まれているかどうかを決定するための情報を提供することができる。希望する場合は、組織検体上の様々な部分から得た光学的切断面の画像は $x$ -軸と $y$ -軸72の動きを制御することによって制御システム62を介して自動的に走査できる。光学的切片の走査像は電氣的に制御システム62のメモリと組み合わせられて、ユーザ向けに大画面を有する光学的切片を提供する。別の共焦点画像化ヘッドを希望する場合、カセットの注入口28を介して、液体を異なる光学的係数に合う液と交換する。

10

## 【0038】

共焦点画像化ヘッド64は前述のとおりであるが、別の光学的画像化技術をもヘッド64にて使用することができ、シュミットら(Schmitt et al.)が「低コヒーレント干渉計を使った疾患組織の光学的定性」(Proc. of SPIE, 第1889巻(1993年)または米国特許第5,034,613号に記述したように2陽子レーザ等を使用できる。

20

## 【0039】

組織検体の画像化が完了したあと、組織検体をステージ72から外してカセット10にアーカイブする。組織検体を保存する場合は、凹陷部内にある液すべてを排出したあと、ホルマリン等の保存液を注入口28からカセットの凹陷部に注入する。Mohs外科手術で得た組織検体の入ったカセット全体は、このようにしてインジシア31を入れた状態で未処理のまま工程を参照しながらカセット上に保管することができる。組織検体の光学的切断を行うことによってアーカイブすることが可能となり、未処理の組織検体は従来型のスライドよりも必要な保管スペースが小さくなりカセット上でインジシア31の標識を簡単につけることができる。

30

## 【0040】

特殊な浸潤液が注入口から組織検体13の入ったカセット10の凹陷部へ注入された場合は、像を増大させる目的で選択されることがある。組織検体13と窓16の間のインターフェース部分において、表面の皺は浸潤液で充たされ、組織検体へフォーカスされる光線の波面に光学的皺をもたらし、この皺が画像のフィデリティを低下させる。皺の影響は組織検体と浸潤液の参照係数を合わせることによって低く抑えることができる。図16に示すように、組織検体13の表面テクスチャに起因する皺は幅( $h$ )(皺のピークアベックスから皺の谷間の底部までの)を有する皺を作りだし、これが長さ約200ミクロンになる。組織検体の屈折係数は $n_T$ 、浸潤液すなわち皺を充たし、組織検体の表面テクスチャを提供する屈折係数は係数 $n_I$ を有する。光線は画像化される切断面における焦点 $f$ に焦点を合わされる。波面は特殊なものとなり、焦点 $F$ をカバレッジする波面上にインプリントされた光学経路の差があるためにディストアすることができる。この経路の差は皺高さ $h$ と $n_T$ 、 $n_I$ の差で表わす関数となる。液体に合わせた係数を使うことにより、光学的経路の差が小さくなり、インプリントが最小限度に抑えられる。光学的経路の差は図16の80の位置で拡大されている。この光学的経路差は、焦点 $F$ にプロパゲートする波面としても見える。この波面は球形をなしており、82に示すように、球形の一部が皺を

40

50

通過前に組織検体 13 の表面にある。組織表面を透過したあとの光学的経路差のディストーションはおよそ  $= h(n_T - n_I)$  の関係式で表わされ、ここで  $h$  はほぼ表面テクスチャの機械的深さとなる。光線波面（球形の波面）のディストーションを補正するには、皺で示される屈折係数にばらつきがあるため、浸潤液 84 の係数と組織検体の屈折係数の平均値に皺高さ  $h$  すなわち皺の山と谷の間の光学的距離を掛け合わせるが）、画像化システム 62 に画像化されるレーザー光線の波長の 4 分の 1 を超えない。これによって、浸潤媒質 84 はカセット中におかれる組織検体の種類によって選択され、実質的には組織検体の表面テクスチャが有る故に光学的ディストーションに対して補正される。

#### 【0041】

前述の説明からは、保持された組織検体の光学的切断を可能にするようなカセットが提供されたことは明らかである。ここに記述したカセット、方法、およびシステムには発明に沿った変種および修飾物があり、疑いなく本発明において周知のものであることを示唆している。従って、これから述べる説明は図解によって示されなくてはならないが、これに制約を受けないものとする。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 ここでは、図 1 および図 1 A は本発明において開いた状態のカセットの透視図であって、図 1 はカセットの上部メンバに付着する膜を示し、図 1 A はカセットの上部メンバから離れた膜を示す。

図 1 B は図 1 の線 1 B - 1 B に沿った断面図を示し、図 1 の図 1 B は図 1 におけるカセットの注入口を詳細に示す。

図 1 C は図 1 の線 3 - 3 に沿ったカセットの縁面を部分的断面図である。

【図 2】 図 1 または図 1 A を閉じたときのカセットの透視図である。

【図 3】 図 1 の線 3 - 3 に沿った断面図であり、組織検体が入っていないときのカセットにおける基底メンバの窓を示す。

【図 4】 図 1 の線 3 - 3 に沿った断面図であり、組織検体が入っていないときのカセットにおける基底メンバの窓の別な実施形態である。

【図 5】 図 1 の線 3 - 3 に沿った断面図であり、組織検体が入っていないときの基底メンバを示す別の実施形態であり、ここで基底メンバは光学的に透明な材質から成り、カセットを閉じたときのカセットの窓を提供する。

【図 6】 図 3 と類似した断面図であり、図 1 A のセットにおけるカセットが開いた状態から閉じた状態になったときの上部メンバと膜の動きを示す。

【図 7】 図 2 の線 7 - 7 の断面図であり、膜とカセットの窓との間にある凹陷部へ封入された組織検体を示す。

【図 8】 図 7 と同様の断面図であり、カセットの窓に対して平面的の位置にある組織検体の縁を 1 つ目のプローブとした例を示す。

【図 9】 図 8 と同様の断面図であり、組織検体の縁を平面的の位置に保つため、膜と窓とを結合させるための 2 つ目のプローブとした例を示す。

【図 10】 図 9 と同様の断面図であり、組織検体の周辺における様々な位置において結合された窓と膜に対し、平面的となるよう組織検体の縁をおいた例を示す。

【図 11】 図 10 のカセットの底面を示し、カセットの注入口と、組織検体の回りにおいて様々な位置で結合させることによって、窓に対して平面的をなすよう定めたカセット中における組織検体の縁の例を示す。

【図 12】 図 11 の線 12 - 12 に沿った断面図であり、注入口を介してカセットの隙間へ液体を注入しているシリンジ針の例を示す。

図 12 A は図 11 の線 12 - 12 に沿った断面図であり、カセットの隙間への注入口を横からみた図を示す。

【図 13】 カセットの上部メンバと基底メンバを封入した別の実施形態である。

図 13 A は図 13 のカセットを線 13 A - 13 A に沿って横断した図である。

図 13 B は図 13 の線 13 B - 13 B に沿った断面図であり、2 つの注入口を示す。

図 13 C は図 13 の線 13 C - 13 C に沿った横断面図であり、図 1 C の注入口を横から

10

20

30

40

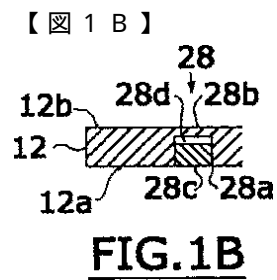
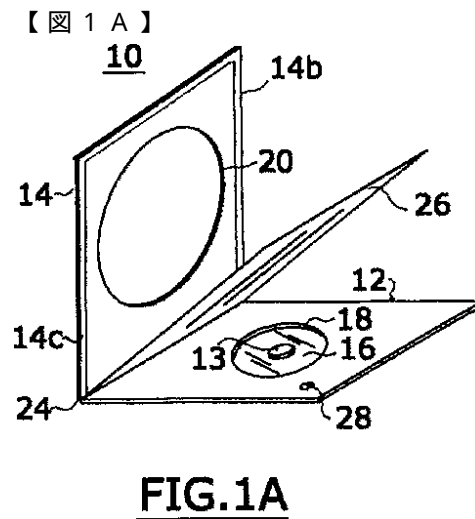
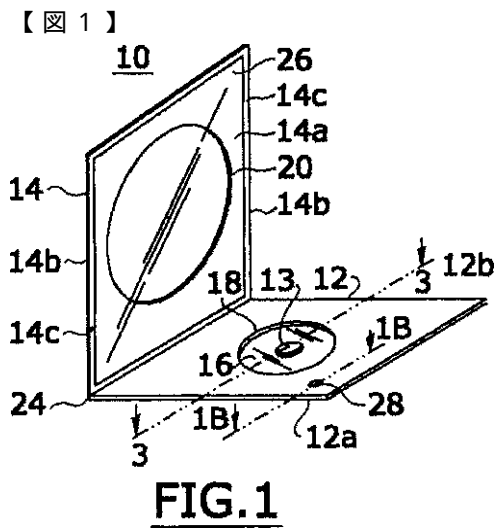
50

みた図を示す。

【図 1 4】 本発明に沿ったカセットつき共焦点顕微鏡システムのブロック図である。

【図 1 5】 カセット中にある組織検体を共焦点画像処理した際の、図 1 4 のシステムにおける画面上に現れたスクリーンの図である。

【図 1 6】 組織検体とカセットの窓との間に形成された皺を図解した拡大図である。





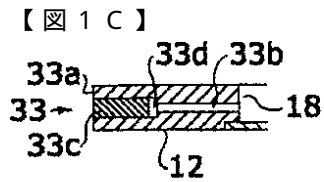


FIG.1C

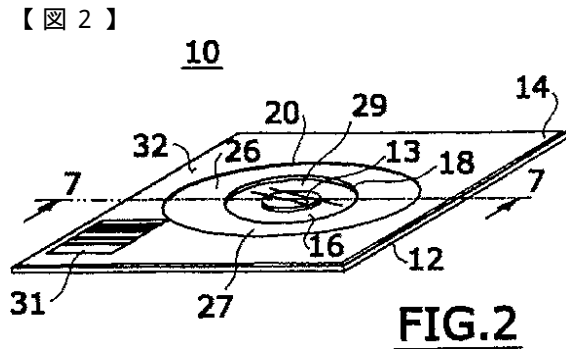


FIG.2

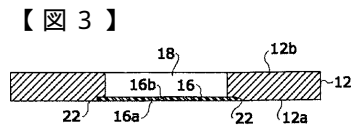


FIG.3

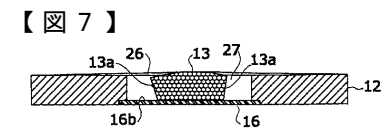


FIG.7

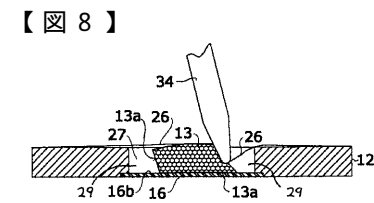


FIG.8

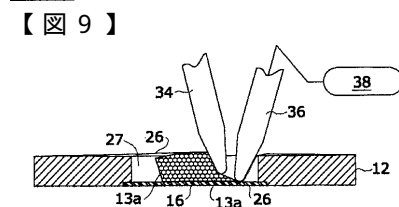


FIG.9

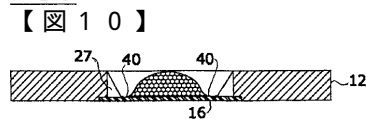


FIG.10

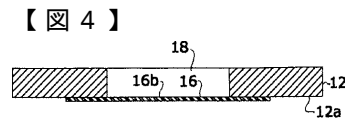


FIG.4

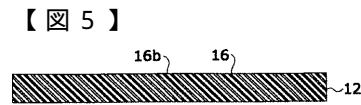


FIG.5

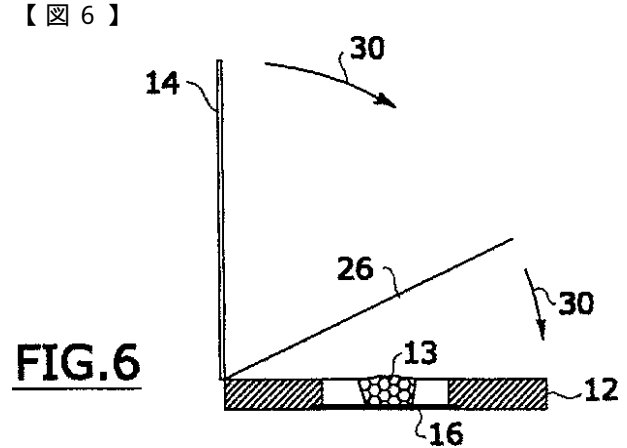


FIG.6

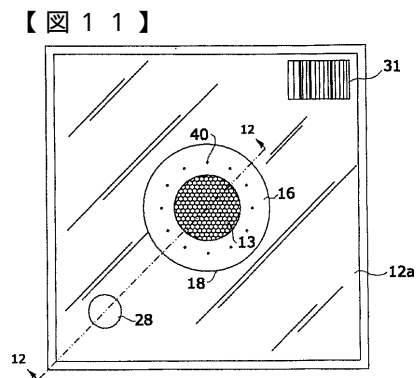


FIG.11

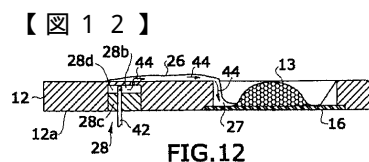


FIG.12

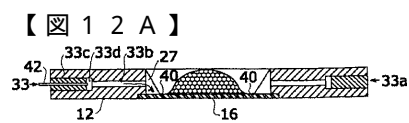


FIG.12A

【図 13】

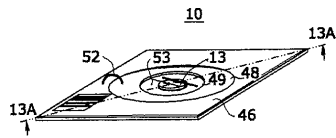


FIG. 13

【図 13 A】

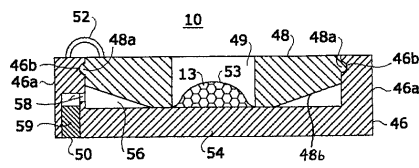


FIG. 13A

【図 13 B】

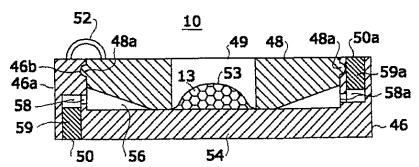


FIG. 13B

【図 13 C】

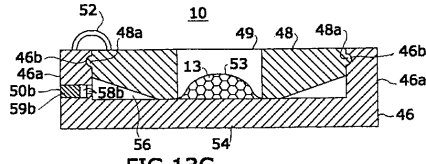


FIG. 13C

【図 15】

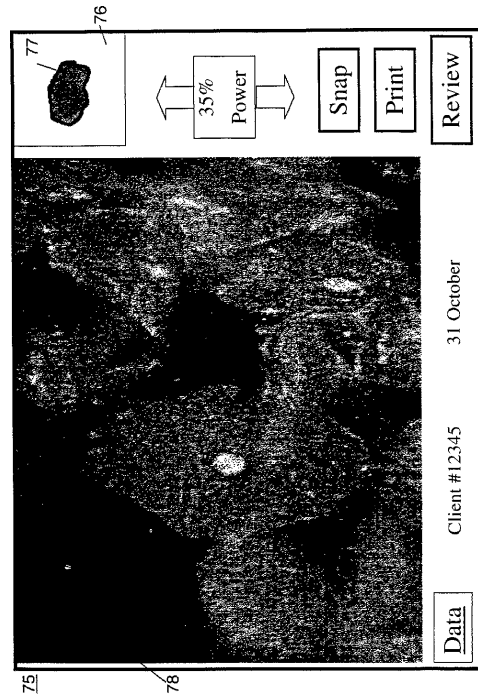
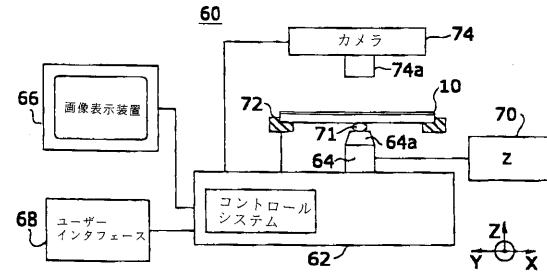


FIG. 15

【図 14】



【図 16】

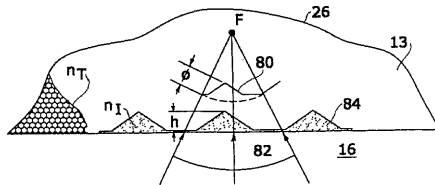


FIG. 16

---

フロントページの続き

- (72)発明者 フォックス, ウィリアム ジェイ  
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 4 6 2 3 ロチェスター ブライトウッズ レーン 1 1 1
- (72)発明者 グリーンワルド, ロジャー ジェイ  
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 4 4 7 0 ホーリー リッジ ロード 1 6 7 8 7
- (72)発明者 ロエッサー, ケビン ピー  
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 4 5 3 4 ロチェスター オークハースト ドライブ 4 8
- (72)発明者 ザピスラン, ジェームス エム  
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 4 5 3 4 ビッツフォード ワンデリング トレイル 5

審査官 長谷 潮

- (56)参考文献 米国特許第 3 5 5 6 6 3 3 ( U S , A )  
特開平 6 - 2 4 5 7 7 1 ( J P , A )  
特開平 2 - 8 5 7 5 9 ( J P , A )  
米国特許第 4 7 5 2 3 4 7 ( U S , A )  
米国特許第 4 9 7 4 9 5 2 ( U S , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 1/00- 1/44  
G02B 21/34  
G02B 21/36  
A61B 19/00