

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-545172

(P2022-545172A)

(43)公表日 令和4年10月26日(2022.10.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/313(2006.01)	A 6 1 B 1/313	4 C 1 6 1
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00	E
A 6 1 B 90/30 (2016.01)	A 6 1 B 90/30	
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00	5 1 1
A 6 1 B 1/045(2006.01)	A 6 1 B 1/00	5 1 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全16頁) 最終頁に続く		

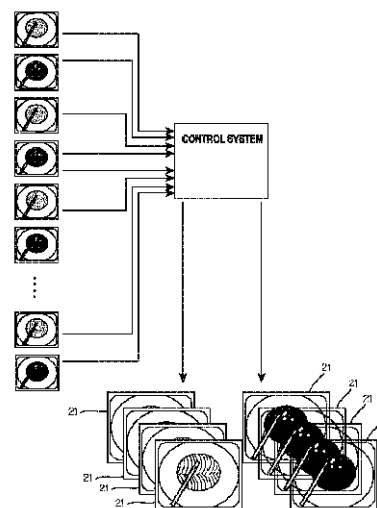
(21)出願番号	特願2022-505620(P2022-505620)	(71)出願人	518411372
(86)(22)出願日	令和2年8月21日(2020.8.21)		リバウンド セラピューティクス コーポレーション
(85)翻訳文提出日	令和4年2月24日(2022.2.24)		REBOUND THERAPEUTICS CORPORATION
(86)国際出願番号	PCT/US2020/047415		アメリカ合衆国, 9 2 6 1 8 カリフォルニア州, アーヴァイン, スイート 1 2 0, オールトン パークウェイ 1 3 9 0 0
(87)国際公開番号	WO2021/041217		1 3 9 0 0 Alton Parkway, Suite 120, Irvine, CA 9 2 6 1 8, USA
(87)国際公開日	令和3年3月4日(2021.3.4)		
(31)優先権主張番号	16/550,159	(74)代理人	100101340
(32)優先日	令和1年8月23日(2019.8.23)		弁理士 丸山 英一
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100205730
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 蛍光撮像システム

(57)【要約】

白色光画像と青色光画像を交互に取得し、それらの画像をディスプレイ画面上に同時に表示することを含む蛍光誘導手術のためのシステムであって、外科医に、白色光下の標的組織と青色光下の蛍光組織を同じ画面上に同時に表示するリアルタイムビデオを直ちに提示することを特徴とする。画像は横に並べて表示してもよいし、重ねて表示してもよい。

Fig. 8



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

蛍光誘導手術で使用するための撮像システムであって、
ビデオ画像を取得するように動作可能な第 1 のカメラと、
患者の体内の標的組織を照射するように構成された広帯域スペクトル光源と、
蛍光剤に蛍光を発生させるのに適した狭帯域スペクトルの光で前記標的組織を照明する
ように構成された狭帯域スペクトル励起光源と、

カメラ、広帯域スペクトル光源、狭帯域スペクトル励起光源、および関連するディスプ
レイ画面を操作するように構成された制御システムと、を備え、

前記制御システムは、（１）広帯域スペクトル光源を操作して、広帯域スペクトル光で
、標的組織を照明し、標的組織が広帯域スペクトル光で照明されている間に、前記第 1 の
カメラから標的組織の 1 つまたは複数のビデオ画像を取得することと、（２）狭帯域ス
ペクトル励起光源を操作して、狭帯域スペクトル励起光で、標的組織を照明し、標的組織が
狭帯域スペクトル励起光で照明されている間に、前記第 1 のカメラから標的組織および任
意の疾患組織の 1 つまたは複数のビデオ画像を取得することと、

を交互に行うように構成されており、

前記制御システムが、（１）標的組織が広帯域スペクトル光で照明されている間に、第
1 のカメラから取得される標的組織および任意の疾患組織の表示ビデオ画像を作成するの
に十分なフレームレートで、照明と画像取得を交互に実行するステップと、（２）標的組
織が狭帯域スペクトルの励起光で照らされている間に、標的組織と任意の疾患組織の両方
を第一のカメラで撮影するステップを備え、

さらに、前記制御システムは、前記ディスプレイ画面を操作して、（１）前記標的組織
が広帯域スペクトル光で照明されている間に、前記第 1 のカメラから取得される前記標的
組織および前記任意の疾患組織のビデオ画像と、（２）前記標的組織が狭帯域励起光で照
明されている間に、前記第 1 のカメラから取得される前記標的組織および前記任意の疾患
組織のビデオ画像と、の両方のビデオ画像を同時に表示するように構成されていることを
特徴とする撮像システム。

【請求項 2】

前記制御システムは、（１）前記標的組織が広帯域スペクトル光で照明されている間に
、前記第 1 のカメラからの前記標的組織と前記任意の疾患組織のビデオ画像と、前記標的
組織が狭帯域スペクトル励起光で照明されている間に、前記第 1 のカメラからの前記標的
組織及び任意の疾患組織のビデオ画像との、両方のビデオ画像を提示するように構成され
、（２）ディスプレイの異なるセクションで、狭帯域スペクトルの励起光で狭帯域ス
ペクトルの励起光で標的組織を照射している間に、第 1 のカメラから標的組織及び任意の疾患
組織を撮影することを特徴とする請求項 1 に記載の撮像システム。

【請求項 3】

前記制御システムは、（１）前記標的組織が広帯域スペクトル光で照明されている間、
前記第 1 のカメラから前記標的組織と任意の疾患組織の両方のビデオ画像を提示するよう
に構成され、（２）前記標的組織が狭帯域スペクトル励起光で照明されている間に、第 1
のカメラから得られた前記標的組織及び任意の疾患組織の画像を、前記標的組織が広帯域
スペクトル励起光で照明されている間に、第 1 のカメラから得られた標的組織及び任意の
疾患組織の画像に、重ね合わせた単一の合成ビデオ画像とすることを特徴とする請求項 1
に記載の撮像システム。

【請求項 4】

狭帯域スペクトル励起光が、プロトポルフィリン IX（PpIX）の蛍光を引き起こす
のに適した青色光で、前記標的組織を照射するように構成されたことを特徴とする請求項
1 に記載の撮像システム。

【請求項 5】

前記狭帯域スペクトル励起光は、インドシアニンググリーン（ICG）の蛍光を引き起こ
すのに適した近赤外光で、前記標的組織を照射するように構成されたことを特徴とする請

10

20

30

40

50

求項 1 に記載の撮像システム。

【請求項 6】

前記狭帯域スペクトル励起光は、プロトポルフィリン IX (PpIX) の蛍光を引き起こすのに適した青色光で、前記標的組織を照射するように構成されたことを特徴とする請求項 2 に記載の撮像システム。

【請求項 7】

前記狭帯域スペクトル励起光は、インドシアニンググリーン (ICG) の蛍光を引き起こすのに適した近赤外光で、前記標的組織を照射するように構成されたことを特徴とする請求項 2 に記載の撮像システム。

【請求項 8】

前記狭帯域スペクトル励起光は、プロトポルフィリン IX (PpIX) の蛍光を引き起こすのに適した青色光で、前記標的組織を照射するように構成されたことを特徴とする請求項 3 に記載の撮像システム。

【請求項 9】

前記狭帯域スペクトル励起光は、インドシアニンググリーン (ICG) の蛍光を引き起こすのに適した近赤外光で、前記標的組織を照射するように構成されたことを特徴とする請求項 3 に記載の撮像システム。

【請求項 10】

近位端及び遠位端を有するカニューレ、並びに前記近位端から前記遠位端まで延びる内腔であって、前記遠位端は患者の身体への挿入に適合されている、カニューレを備え、カメラ、広帯域スペクトル光源、狭帯域スペクトル励起光源が、前記カニューレの近位端に配置され、

前記カメラが、標的組織の画像を得るように構成され、前記広帯域スペクトル光源が、前記カニューレを通して標的組織を照らすように構成され、前記狭帯域スペクトル励起光源が、前記カニューレを通して標的組織を照らすように構成されることを特徴とする、請求項 1～9 の何れかに記載の撮像システム。

【請求項 11】

手術用ワークスペースにおいて疾患組織及び健康な組織を視覚化する方法であって、患者にワークスペース内の標的組織上または内の疾患組織に優先的に吸収または付着する蛍光誘導剤を投与するステップと；

標的組織のビデオ画像を取得する位置に第 1 のビデオカメラを配置するステップと；

標的組織を照射する位置に広帯域スペクトル光源を配置するステップと；

標的組織を照射する位置に狭帯域スペクトルの励起光源を配置し、前記狭帯域スペクトル励起光源が、前記蛍光誘導剤に対応する蛍光物質を蛍光誘発させる波長を有するものであるステップと；

広帯域スペクトル光と狭帯域スペクトル励起光を交互に動作させ、標的組織を照明する制御システムを作動させるステップと；

前記制御システムを介して、前記第 1 のビデオカメラを操作して、前記第 1 のビデオカメラを介してビデオ画像を取得し、白色光下の標的組織のビデオ画像および青色光下の標的組織のビデオ画像を高速で交互に取得するステップと；を有し、

制御システムは、表示画面上に提示するための対応するビデオ画像を生成し、広帯域スペクトル光の下での標的組織のビデオ画像と狭帯域スペクトル励起光の下での標的組織のビデオ画像を同時に表示するように表示画面を操作することを特徴とする、方法。

【請求項 12】

広帯域スペクトル光の照射下のビデオ画像と、狭帯域スペクトル励起光照射下の標的組織のビデオ画像とを同時に表示するステップと、

広帯域スペクトル光の照射下での前記標的組織のビデオ画像と狭帯域スペクトル励起光照射下での前記標的組織のビデオ画像を、ディスプレイ画面の同じ位置に、狭帯域スペクトル励起光の画像が広帯域スペクトル光の画像に重畳するように、許容ビデオフレームレートで、交互に、急速に表示するステップを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

広帯域スペクトル励起光下での標的組織のビデオ画像と、狭帯域スペクトル励起光下での標的組織のビデオ画像とを同時に表示するステップと、

広帯域光照射下での標的組織のビデオ画像と、狭帯域光照射下での標的組織のビデオ画像を同時にサイドバイサイドで表示するステップをさらに備える、

請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

蛍光剤を含有し得る疾患組織及び健康組織を可視化する方法であって、

標的組織のビデオ画像を得るための位置に第 1 のビデオカメラを配置するステップと；

標的組織を照射する位置に、広帯域スペクトルの光を配置するステップと；

標的組織を照射する位置に狭帯域スペクトルの励起光源を配置し、前記狭帯域スペクトル励起光源が、前記蛍光誘発剤に対応する蛍光物質を蛍光誘発させる波長を有するものであるステップと；

広帯域スペクトル光と狭帯域スペクトル励起光を交互に動作させ、標的組織を照明する制御システムを作動させるステップと；

前記制御システムを介して第 1 のビデオカメラを操作し、前記第 1 のカメラを介してビデオ画像を取得し、白色光下での前記標的組織のビデオ画像と青色光下での前記標的組織のビデオ画像を高速で交互に取得するステップと；

表示画面に表示するための対応するビデオ画像を生成するように制御システムを動作させ、広帯域スペクトル光照射下の標的組織のビデオ画像と、狭帯域スペクトル励起光の照射下の標的組織のビデオ画像を、同時に表示するように表示画面を動作させるステップを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 15】

広帯域スペクトル光照射下の標的組織のビデオ画像と、狭帯域スペクトル励起光照射下の標的組織のビデオ画像とを、同時に表示するステップと、

許容可能なビデオフレームレートで、交互に、広帯域スペクトル光下の標的組織の前記ビデオ画像と、狭帯域スペクトル励起光下の標的組織のビデオ画像とを、狭帯域スペクトル励起光の画像が広帯域スペクトル光の画像に重なるように、ディスプレイ画面内の同じ位置で、急速に交互に表示させるステップを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

広帯域スペクトル光下での標的組織のビデオ画像と、狭帯域スペクトル励起光下での標的組織のビデオ画像とを、同時に表示するステップと、

広帯域スペクトル光下での標的組織のビデオ画像と、狭帯域スペクトル励起光下での標的組織のビデオ画像とを同時にサイドバイサイドで表示するステップを含む、請求項 14 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、腫瘍の治療のための低侵襲手術の分野に関するものである。

【背景技術】

【0002】

蛍光誘導手術は、手術中に癌腫瘍や癌細胞を識別するために使用される。

広帯域光（白色光）下では、特にがん腫瘍の辺縁部では、がん腫瘍やがん細胞と周囲の健康組織の見え方に明確な差がない。特に脳では、外科医は健康な組織を壊さないようにしながら、がん組織を除去したいのであるが、その見極めが難しいため、なかなかうまくいかない。

がんの可視性を高めることで、神経や血管、脳組織などの健康な組織へのダメージを抑えながら、すべてのがん組織を確実に取り除くことができる。

【0003】

蛍光誘導手術の技術を使用するために、患者に蛍光剤を投与する。

投与後まもなく、蛍光剤は癌組織に吸収されるが、癌組織周囲の健康な組織には吸収されない。

外科医は、がん組織にアクセスするために作られた手術用ワークスペースを探索する。がん組織を切除するために手術器具を操作しながら、白色光を使用し、がん組織中の蛍光剤を蛍光させて、がん組織の識別と腫瘍縁の描画を可能にするために、狭帯域光を断続的に使用する。

しかし、狭帯域光の照射中は、手術スペースが励起光のみで照らされるため暗くなり、周囲の健康な組織がよく見えない。

このため、外科医は、白色光と励起光の切り替えを繰り返し、励起光でがん組織を見つけ、白色光に切り替えながらがん組織を切除し、健全な組織を切除しないようにしなければならない。

10

また、光源の切り替えには、光源のフィルターを手動で交換する必要がある。

【0004】

神経膠腫（脳の腫瘍の一種）に対しては、神経膠腫に蛍光を誘導するために5-A-L-A（5-アミノレブリン酸）が好ましいとされている。

A-L-Aによる腫瘍の蛍光は、A-L-Aが悪性神経膠腫細胞に取り込まれ、神経膠腫細胞内で蛍光性代謝産物であるプロトポルフィリンIX（PpIX）に代謝されることで起こる。

5-A-L-Aは、がん細胞に優先的に集積するため、腫瘍以外の悪性脳腫瘍やその周囲に浸潤するがん細胞を可視化するのに適している。

20

A-L-Aは代謝されて蛍光性化合物プロトポルフィリンIX（PpIX）に変化する。このように、A-L-A自体は蛍光を発しないが、蛍光を発する化合物に代謝されるという意味で、プロ蛍光性（pro-fluorescent）であると言える。

プロトポルフィリンIX（PpIX）に青色光を当てると赤く光るので、プロトポルフィリンIX（PpIX）を含むがん組織は青色光で周囲の脳組織とくっきり区別できる。これは、「5-アミノレブリン酸（A-L-A）誘発プロトポルフィリンIX（PpIX）蛍光」と呼ばれるものである。

グリオブラストーマ（脳のがん腫の一種）には、蛍光を発するヘプタメチン色素（ヘプタメチンカルボシアニンなど）が蛍光誘発剤として適している。ヘプタメチンカルボシアニンは、近赤外線で蛍光を発する。

30

このように、蛍光ガイド下手術で使用する蛍光剤によって、使用する狭帯域スペクトルの励起光は異なる。

【発明の概要】

【0005】

以下に説明する装置および方法は、低侵襲手術中に患者の体内の疾患組織の視覚化を改善することを可能にする。

本装置は、手術用アクセスポート、手術用アクセスポートを介して手術作業空間内の体組織を見るように配置されたカメラ、広帯域スペクトル光源、狭帯域励起スペクトル光源（励起光源）を含む。

また本装置は、（1）広帯域スペクトル光源と狭帯域励起スペクトル光源の両方で、ワークスペース内の標的組織を照明するために、光源を操作し、疾患組織内の化合物の蛍光を引き起こしたり、また（2）広帯域スペクトル光源の下で標的組織と狭帯域励起光の下で任意の蛍光疾患組織の両方を視覚化するのに役立つ方法で、ディスプレイ上の外科医に提示するビデオ画像を生成したり、する操作可能な制御システムを含む。

40

例えば、A-L-Aと青色光を併用する場合、白色光画像と青色光画像を交互に取得し、同時にディスプレイ画面上に表示することにより、白色光下の標的組織と青色光下の赤色蛍光組織を同一画面上に同時に表示するリアルタイム映像を外科医に提示する。

画像は並べて表示されることもあれば、重ねて表示されることもある。

【0006】

この方法では、カメラと照明、および必要に応じて適切な支持構造（例えば、手術用ア

50

クセサポート)を、病変組織を含む可能性のある手術用ワークスペースの近くに配置する必要がある。

外科医は、カメラとその制御システムを操作して、標的組織と病変組織の画像を得る。

制御システムは、カメラを介してビデオ画像を得るように動作可能であり、広帯域スペクトル光源下での標的組織のビデオ画像と、狭帯域スペクトル励起光下での標的組織のフレームを急速に交互に得て、ディスプレイスクリーン上に提示するための対応するビデオ画像を生成する。

(1) 制御システムは、表示画面を操作して、広帯域スペクトル光源(典型的には白色光)下での標的組織の動画像と狭帯域スペクトル励起光(例えば青色光)下での標的組織のフレームを、表示画面内の同じ位置に、狭帯域スペクトル励起光画像を広帯域スペクトル光源画像に重ねるように高速で交互に表示するように構成されてもよい。また制御システムは、好ましくは外科医が両画像間のちらつきを知覚しないほど高速に交互に表示するように構成されていてもよい。

10

また(2) 制御システムは、表示画面を操作して、狭帯域スペクトル励起光照射下の標的組織の動画像と狭帯域スペクトル励起光照射下の標的組織のフレームを、同時に、サイドバイサイドで表示するように制御系を構成してもよい。

照明光源の交互点灯は、オペレータが制御システムに繰り返し入力するのではなく、制御システムの操作(光源への通電と非通電)により迅速に行われるため、外科医は、ビューの切り替えに必要な中断なしに、作業スペース内の道具を自由に操作し続けることが可能である。

20

青色光で見える病変組織を、切除、浸軟、吸引しながら、青色光ではっきり見えない健康な組織を破壊しないように、白色光に切り替えて道具が健康な組織を破壊していないことを確認することなく、例えば、切除を継続することができる。

【0007】

この方法は、患者に蛍光誘導剤(蛍光誘発剤)を投与することを含む。

この場合、蛍光誘導剤を投与し、疾患組織に取り込ませた後に、上述の画像化方法を実施することになる。

蛍光誘発剤は、患者に投与することで、目的の疾患組織に蛍光を誘導することができるものであれば、どのようなものでもよい。

蛍光誘発剤は、ワークスペースの標的組織上または組織内の疾患組織に優先的に吸収または付着される。

30

本発明の蛍光誘発剤は、(1) 励起光源を照射すると蛍光を発することができる蛍光剤、または、(2) 5-ALAなどの場合、それ自体が蛍光を発するか否かにかかわらず、生体内で代謝されて蛍光剤となり、疾患組織への吸収前または吸収後の蛍光プロエージェントとなる。

また本発明では、蛍光誘発剤は、(3) 内因性蛍光物質(生体内に自然に存在するもの)に付着し、病変組織に優先的に沈着する蛍光凝集剤、または(4) 還元型ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド(NADH)の場合、病変組織内に健康な周辺組織よりも高い密度で自然に存在する内因性蛍光物質でもよい。

【0008】

40

蛍光誘導剤(蛍光誘発剤)の投与経路は、経口投与(5-ALA)、血流中への注入、標的組織への注入、標的組織への飛散など、どのような経路でもよい。

外科医は、蛍光誘導剤が組織内または組織上の病変組織に取り込まれるのに十分な時間をかけた後、標的組織を見たり、標的組織で作業するための道具を操作するのに必要な広帯域スペクトルの光を標的組織に照射し、組織内または組織上の病変組織を見たり、標的組織内で道具を操作するために狭帯域スペクトルの励起光で標的組織を照射する。

【0009】

ある動作モードでは、制御システムは、青色光画像と青色光源の通電とを関連付け、白色光画像と白色光源の通電とを関連付け、ディスプレイの適切に対応するセクションの画像でサイドバイサイド表示を生成し、脳内の癌組織を視覚化し、癌組織が以前に投与され

50

た5-A L Aを取り込んでいると予想される場合に、このような表示を行うように構成されている。

他の動作モードでは、制御システムは、赤外光イメージを赤外光源の通電に、白色光イメージを白色光源の通電に関連付け、ディスプレイの適切に対応するセクションに画像を有するサイドバイサイドディスプレイを生成し、癌組織が以前に投与されたインドシアニンググリーン（ICG）を取り込んだと予想される脳内の癌組織を視覚化するように構成されてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】 脳に血栓があり外科的手術が必要な患者を示し、脳内に挿入されたカニューレの遠位端が血栓に近接し、オブチュレータチップが血栓の中に伸びている状態を示している。

10

【図2】 蛍光イメージングで疾患組織を可視化する方法の実施に有用なカニューレシステムを示している。

【図3】 蛍光イメージングで疾患組織を可視化する方法の実施に有用なカニューレシステムを示している。

【図4】 カニューレシステムによって提供される画面表示のビデオ画像である。

【図5】 カニューレシステムによって提供される画面表示のビデオ画像である。

【図6】 カニューレシステムによって提供される画面表示のビデオ画像である。

【図7】 カニューレシステムによって提供される画面表示のビデオ画像である。

20

【図8】 表示画面にインターリーブ表示するための動画像を生成する制御系の動作を表すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

図1、2、3は、低侵襲手術において、図4～図8に関連して説明する画像化方法を実施するために好適に使用されるカニューレシステムを示している。

図1は、脳3に外科的介入を必要とする疾患組織2を有する患者1を示し、疾患組織に挿入されたカニューレ4が、カニューレの遠位端を疾患組織に近接させた状態を示している。

疾患組織としては、脳の神経膠腫や神経膠芽腫、脊椎の上衣腫、その他の疾患組織などが挙げられる。

30

カメラ5は、カニューレの近位周辺部に取り付けられ、カメラの一部がカニューレの周辺部（Rim）から張り出して、カニューレの内腔9の上に配置され、脳などのカニューレの遠位端の標的組織および脳内の任意の疾患組織を含む、カニューレの内腔9の遠位端のビデオまたは静止画像を得るために動作可能である。

図1、2、3に示すように、カニューレは、カメラアセンブリ5がカニューレの近位端6pに固定され、患者の体内への挿入に適合した遠位端6dを有するカニューレ管6から構成される。

カメラアセンブリ5は、撮像センサ7と、カニューレ管6の内腔9に張り出した、プリズム、反射器、または他のミラー構造または光学要素8とを含む。

40

好ましくは、脳内で使用するために、プリズム、反射器またはミラーなどのカメラアセンブリの一部は、カニューレ管6の内腔9によって規定される円筒形の空間内に延びているが、カニューレの近位端を越えて近位に延び、カニューレの近位端から間隔をあけて、円筒形の空間内にわずかに延びるだけである。

図2および図3に示すように、カニューレは、また、光源12および13ならびに関連する光学系（もしあれば）を含む照明アセンブリ10および11を含み、図示の実施形態では、プリズム14および15、ならびにレンズ16および17を含み、この構成では、光源からの光を内腔9に、標的組織に向かって導くために使用される。

図1はまた、光源を操作し、カメラによって捕捉されたビデオ画像データを取得し、表示画面19に表示するために、対応するビデオ画像データを生成／変換するように構成さ

50

れように動作可能な制御システム 18 を有する。

【0012】

一方の光源は、標的組織を全体的に照らすのに有効な広帯域スペクトルの光を提供するように動作可能であり、他方の光源は、標的組織内の任意の蛍光物質を照らすための高強度の狭帯域スペクトル励起光を提供するように動作可能である。

広帯域スペクトルの光は、任意の好ましい色温度の白色光であってもよい。

狭帯域スペクトルの励起光は、蛍光剤を蛍光させる色で提供され、これは特定の蛍光剤に依存する。例えば、蛍光誘発剤が 5-A LA の場合、環境に応じて赤色光 (620 ~ 634 nm (可視赤色光)) を発光させるために、励起光は青色 (380 ~ 440 nm (可視青色光)) である必要がある。

蛍光誘発剤がヘプタメチン色素の場合は、励起光は近赤外光 (775 nm、796 nm)、赤外光 (808 nm、827 nm) の発光を起こし、蛍光誘発剤が ICG の場合は、励起光は赤外光の発光を起こし、環境によっては、励起光は赤色であることが望ましい。

光源は、カニューレ管の近位端に容易に配置できる LED などの小型光源が好ましいが、光ファイバーや導波管と結合したレーザーやリモートライトボックスなど他の光源を用いてもよく、光源はカニューレ管の遠位端に配置されてもよい。

カニューレと組み合わせて使用される場合、各照明アセンブリおよび各光源は、カニューレを通して標的組織を照明するように構成される。

【0013】

この方法には、フルオレセイン (460 ~ 500 nm の青色 / 緑色光で 510 ~ 530 nm の緑色光を発光、周辺組織に依存)、メチレンブルー (MB) (670 nm の赤色光で 690 nm の赤 / 近赤外線を発光)、インドシアニンググリーン (ICG) (750 ~ 800 nm の赤 / 近赤外線、周辺組織により 800 nm 以上の波長を発光) など他の蛍光誘発剤も使用可能である。

【0014】

図 4 および図 5 は、表示画面 19 上のカニューレシステムによって提供され得る標的組織の画像である。

図 5 は、標的組織 3 が広帯域スペクトルの照明アセンブリ 10 からの白色光で照明されている間に得られる標的組織 (この図では、脳) の、制御システムによって生成される表示を示すスクリーンショットである。

画像は、カニューレ管 6 の内壁を含む。

この画像では、視野内に疾患組織があったとしても、明確に識別することができない (いかなる蛍光も明るい広帯域スペクトル光によって打ち消される)。

図 5 は、標的組織が狭スペクトル励起照明アセンブリ 11 からの狭帯域スペクトル励起光で照明されている間に得られる標的組織の、制御システムによって生成される表示を示すスクリーンショットである。

この画像では、蛍光誘発剤として 5-A LA を使用したと仮定すると、疾患組織内の PpIX が真っ赤に光っているので、疾患組織 2 は明確に確認できるが、視野内の健康な標的組織は明確に識別できない。

健康組織は、5-A LA の場合は青色となる NES 光を反射する程度に画像上で確認することができる。

【0015】

基本的な動作モードでは、外科医はカニューレシステムを操作して、標的組織を白色光で照明して標的組織の画像を得、次に標的組織を青色光で照明して任意の疾患組織の画像を得、カニューレ管を通して挿入した切除ツールおよびまたは吸引ツールを操作して疾患組織を除去し、外科医が疾患組織を確認しツールを操作して疾患組織を除去するのに、必要に応じてインターフェースを手動操作して白色光照明と青色光照明の間で前後に切り替えたりすることになる。

【0016】

図 6 および図 7 は、ディスプレイ画面 19 上のカニューレシステムによって提供され得

10

20

30

40

50

る標的組織の代替画像である。

図6において、制御システムは、白色光下で標的組織3の画像を取得し、青色光下で標的組織及び疾患組織2の画像を取得し（ここでも、蛍光を誘導するための蛍光誘導剤使用によって、狭帯域スペクトル励起光色が異なる場合がある）、標的組織の画像に重ねられた疾患組織の画像を含む表示スクリーン上の表示用画像を生成するように操作されてきた。

図7では、白色光下と青色光下での標的組織の表示画像を生成し、両画像を並べて表示するように制御系を動作させている。

【0017】

これらのビデオ画像を取得し表示するために、制御システムは、カメラアセンブリからビデオデータを取得し、ビデオデータを処理し、対応する表示ビデオ画像をディスプレイスクリーン上に提示するように動作する。

ディスプレイ上に、標的組織と蛍光病変組織の両方の滑らかなリアルタイムビデオ画像を、同期して提供すること（すなわち、白色光による画像と青色光による画像を同時に提示し、外科医が白色光フィールドと青色光フィールドのビデオ画像を同時に、見るができるようにする）。

制御システムは、（1）白色光源を操作して、標的組織を白色光で照明し、標的組織の1つ以上のビデオフレームを得る、（2）青色光源を操作して、標的組織を青色光で照明し、標的組織および任意の疾患組織の1つ以上のビデオフレームを得る、（3）白色光下で得られた標的組織の画像および青色光下で得られた標的組織の画像を同時に提示する。このシステムは、このように交互に照明／画像化を行うように構成されており、制御システムは高速でこのような照明／画像化を達成する。

蛍光誘発剤が非可視波長（赤外線、近赤外線、紫外線）の発光を伴う蛍光を誘発することが予想される場合、カメラアセンブリは非可視波長に感度のあるセンサを含み、制御システムは、取り込んだビデオ画像を処理して蛍光を発する疾患組織の画像を可視色にカラーシフトして表示し、ビデオ画像内に表示するよう構成される。

蛍光誘発剤が血液と混同しやすい可視波長（赤）の蛍光を誘発することが予想される場合、制御システムは、撮影したビデオ画像を処理して、蛍光を発する疾患組織の画像を表示ビデオ画像に表示するために、任意の好ましい色にカラーシフトするように構成されてもよい。

【0018】

図7に示すように、表示画面の一部分に白色光画像の動画を表示し、表示画面の他の部分に青色光画像を表示するように、画像を並べて表示することもできる。

画像は同時に得られるので、外科医は、ツールチップや組織のあらゆる動きを両方の画像で見ることができる。

従って、外科医は、疾患組織と健康な標的組織とを見るために、手動またはその他の方法で、自発的にビューを切り替える必要がない。

ツールチップ20の各動きは、ディスプレイの両方のセクションに同時に現れ、疾患組織の各切除は両方のセクションに同時に見える（ただし、切除された組織は白色光画像上では健康な組織と区別がつかないように見えるかもしれない。）。

【0019】

単一カメラアセンブリを通して得られた画像との同時サイド・バイ・サイド表示を達成するために、制御システムは、広帯域スペクトル光による照明と広帯域スペクトル光下で照明されている間の標的組織のビデオ画像の少なくとも1フレームのキャプチャとを同期させ、また、狭帯域スペクトル励起光（青、5-A L Aの場合）による照明と狭帯域スペクトル励起光下で照明されている間の標的組織のビデオ画像の少なくとも1フレームのキャプチャとを同期させて、広帯域スペクトル光の画像と狭帯域スペクトル励起光の画像を同時にディスプレイ画面上に表示するように構成されてもよい。

【0020】

また、図6のように、広帯域スペクトル光画像と狭帯域スペクトル励起光画像をディス

10

20

30

40

50

プレイに表示し、広帯域スペクトル光画像に狭帯域スペクトル励起光画像を重畳して表示することもできる。

この画像を提供するために、制御システムは、どの光源の下で得られたものかを相関させることなく、撮影されたすべてのビデオ画像を送信する単純なモードで動作してもよい。

【0021】

図8は、表示画面にインターリーブ表示するための動画像を生成するための制御系の動作を表すフローチャートである。

制御系は、カメラ、広帯域スペクトル光源、およびその励起光源を操作して、広帯域スペクトル光の下で撮影した動画像の第1の「フレーム」、次に励起光の下で撮影した動画像の第2の「フレーム」、次に広帯域スペクトル光の下で撮影した動画像の第3「フレーム」、次に励起光の下で撮影した動画像の第4「フレーム」といったように、広帯域スペクトル光および狭帯域励起光の両方の下で多数のフレームが得られるようになっている。

広帯域光下での画像と励起光下での画像は、同じカメラから取得される。

また、制御系は、どのフレームが広帯域スペクトル光下で得られたものであり、どのフレームが励起光下で得られたものであるかを追跡し、広帯域スペクトル光下で得られたフレームを用いて、広帯域スペクトル光下で得られた標的組織の表示動画像21を生成し、励起光下で得られたフレームを用いて、励起光下で得られた疾患組織の表示動画像22を生成する。

この動作モードでは、ブロードスペクトル白色下で得られた表示用動画像21と励起光下で得られた表示用動画像22とを同時に表示するように制御系を動作させ、外科医が両者を同時に視認することができるようにしたものである。

【0022】

広帯域スペクトル光下で得られた標的組織のフレーム及び狭帯域スペクトル励起光下で得られた標的組織のフレームは、好ましくは、カメラによって捕捉され、ディスプレイ画面の観察者によってフリッカーの知覚が最小限又は全くない滑らかなビデオを提示するのに十分なフレームレートで表示ビデオ画像フレームとして生成されてディスプレイ画面に送達される。

現在、ビデオに使用されている十分に速いフレームレートは、毎秒12フレーム以上の範囲であり、映画は通常毎秒24フレームで表示され、PAL、SECAM、NTSC、HDTVは毎秒60フレームと高い様々なフレームレートを使用している。

12フレーム／秒は、滑らかな動きの錯覚をもたらす最も低いフレームレートと考えられている。

滑らかな動きが望まれる場合、表示される画像において、制御システムは、広帯域スペクトル光の下で少なくとも1秒間に12フレーム、狭帯域スペクトル励起光の下で少なくとも1秒間に12フレームをキャプチャするように動作してもよい（上記のように、広スペクトル光の下で1フレーム、次に狭帯域スペクトル励起光の下で1フレーム、次に広スペクトル光の下で1フレーム、次に狭帯域スペクトル励起光の下で1フレーム、などインターリーブしてキャプチャすること）。

したがって、現在利用可能なビデオカメラ技術を使用して、カメラ自体を毎秒24フレームで動作させ、制御システムは、広帯域スペクトル光の下で毎秒12フレーム、狭帯域スペクトル励起光の下で少なくとも毎秒12フレーム（1対1のインターリーブ）を得て、広帯域スペクトル照明画像と狭帯域スペクトル励起照明画像をそれぞれ毎秒12フレームでサイドバイサイドに動画表示するように構成することが可能である。

1：1インターリーブ（広帯域光で1フレーム、狭帯域励起光で1フレーム、広帯域光で1フレーム、狭帯域励起光で1フレーム、．．．と撮影する）の例で説明したが、広帯域励起光で1フレーム、狭帯域励起光で1フレーム、．．．と撮影する場合もある。

表示されたフレームの1表示（広帯域スペクトル光の下で得られた1フレーム、狭帯域スペクトル励起光の下で得られた1フレーム、広帯域スペクトル光の下で得られた1フレーム、狭帯域スペクトル励起光の下で得られた1フレーム、などの表示）、キャプチャし

10

20

30

40

50

たビデオフレームは各光源下で異なる速度でキャプチャし、表示ビデオフレームは異なる速度で表示してもよく、その結果、キャプチャおよび／または表示された広帯域スペクトルフレームの比率が厳密に1対1比率とは異なることがある。

例えば、狭帯域スペクトル励起照明フレームは、2つの広域スペクトル照明フレームに対して、1つの割合で取得され、同様類似の割合で表示されてもよい。

【0023】

制御システムは、少なくとも1つのプロセッサと、メモリとのプログラムコードを含む少なくとも1つのメモリと、システムにこの明細書を通して説明した機能を実行させるためにプロセッサと共に構成されたコンピュータプログラムコードとから構成される。

ソフトウェアコードは、プログラムを格納した非一過性のコンピュータ可読媒体中のソフトウェアプログラムで提供されてもよく、このプログラムは、コンピュータまたは制御システムによって実行されると、コンピュータおよび／または制御システムをシステムの様々な構成要素と通信させ、および／または制御して、上述の方法、または方法の任意のステップ、または様々な方法の任意の組み合わせを達成させるものである。

【0024】

蛍光ガイド手術のサポートとして、複数の蛍光誘導剤を患者に投与することができる。

例えば、脳の神経膠腫を切除する場合、小さな血管が近くにあり、その血管を傷つけないようにするため、2種類の蛍光誘発剤を投与し、異なる蛍光の組織を誘発させることができる。

例えば、神経膠腫の蛍光を誘発するために5-A LAを投与し（赤く光る）、血管の蛍光を誘発するためにICGを投与し（赤く光る）、標的組織に両方の励起光（5-A LAは青、ICGは近赤外線）を照射することができる。

投与後、手術中は、両剤の励起光を含む励起光で標的組織を照射し、上記のように制御系を操作して、病変組織と健常組織内の血管の画像を取得し、外科医がディスプレイ画面上で両方を確認し、今見えている下の血管を避けながら病変組織を攻撃することが可能である。

これを達成するために、カニューレシステムは、追加の薬剤に適合した追加の励起光源で増強されてもよく、

制御システムは、さらに、以下のように構成されていてもよい。

（1）第3の期間において第2の励起光源で標的組織を照射し、第3の期間中に捕捉ビデオデータを取得して3つのサイドバイサイド画像を提示するように構成されてもよい。

（2）第3の期間に第2の励起光源で標的組織を照明し、第3の期間に取り込まれたビデオデータを取得し、ブロードスペクトル画像、第2の励起光（青）画像、および第2の励起光（赤外）画像からなる対象領域の単一の画像を表示したり、または（3）画像のうちの2つを合成画像に重ね合わせて表示しつつ第3を合成画像と並べて表示して表示モードを混在させてもよい。

【0025】

イメージングシステムおよび方法は、脳手術および脊髄手術におけるイメージングシステムの使用に特に有用なプラットフォームを提供するカニューレシステムとの関連で上記に例示されている。

撮像システム及び方法の利点は、カニューレの有無にかかわらず、別個に支持された構成要素を有する開腹手術、又は内視鏡作業空間において、1つ又は複数のツールを備える照明及び撮像構成要素を有する内視鏡手術を含む他のプラットフォームで達成され得る。

【0026】

装置および方法の好ましい実施形態は、それらが開発された環境を参照して説明されてきたが、それらは単に本発明の原理を説明するものである。

様々な実施形態の要素は、そのような他の種と組み合わせてそれらの要素の利点を得るために、他の種のそれぞれに組み込んでもよく、様々な有益な特徴は、実施形態単独で、または互いに組み合わせて採用されてもよい。

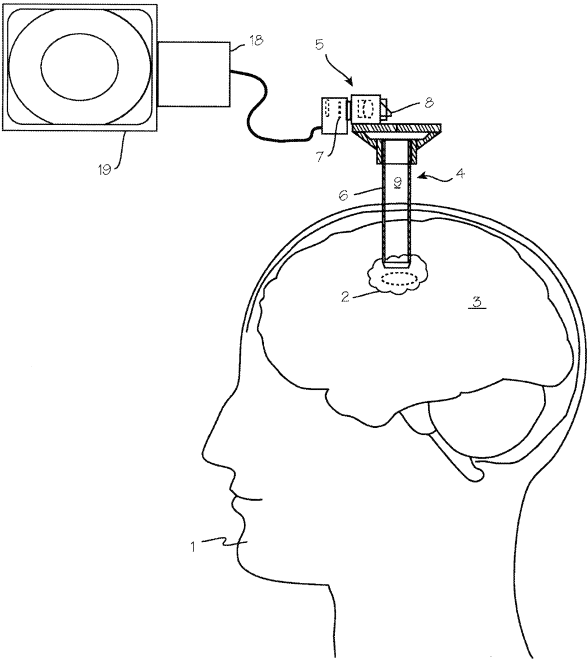
本発明の精神及び添付の請求項の範囲から逸脱することなく、他の実施形態及び構成を

考案することができる。

【図面】

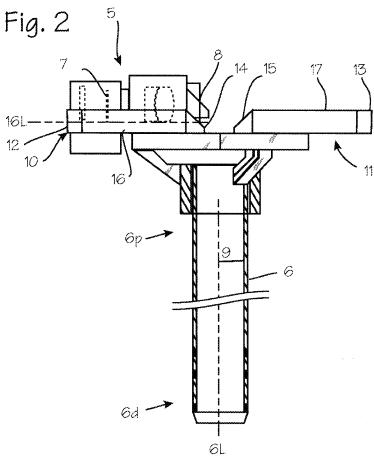
【図 1】

Fig. 1



【図 2】

Fig. 2

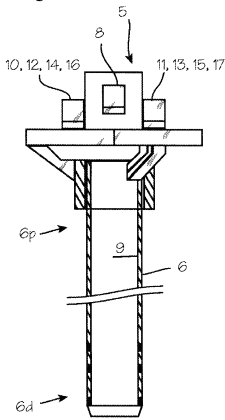


10

20

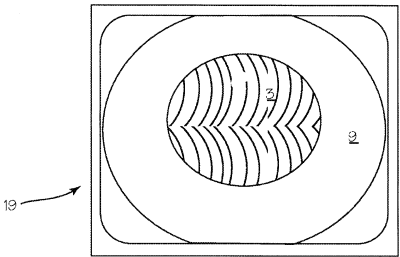
【図 3】

Fig. 3



【図 4】

Fig. 4



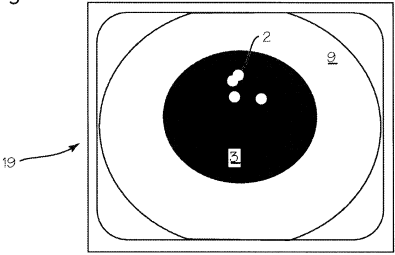
30

40

50

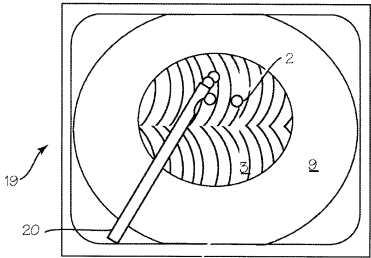
【図 5】

Fig. 5



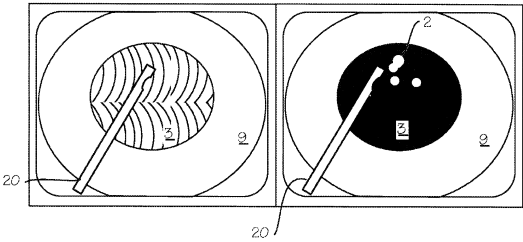
【図 6】

Fig. 6



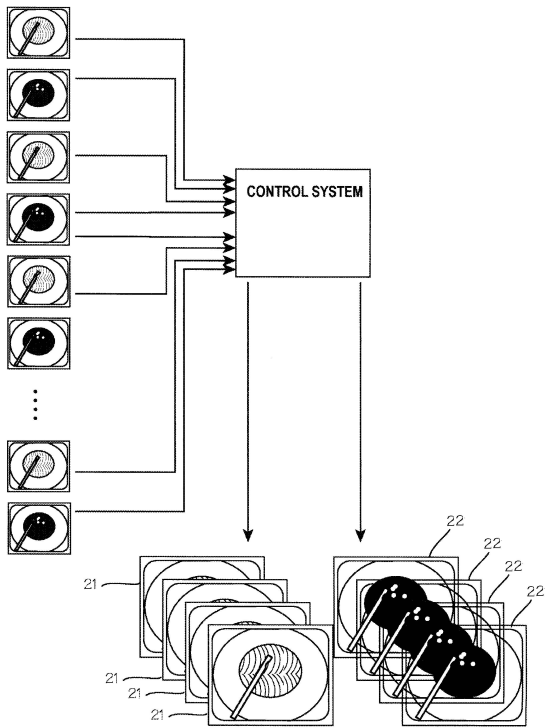
【図 7】

Fig. 7



【図 8】

Fig. 8



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/047415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61B 90/00(2016.01)i; A61B 1/04(2006.01)i; A61B 1/06(2006.01)i; A61B 1/313(2006.01)i; A61B 17/34(2006.01)i; A61B 5/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 90/00(2016.01); A61B 1/00(2006.01); A61B 1/303(2006.01); A61B 5/00(2006.01); A61B 5/05(2006.01); G01N 21/64(2006.01); G06T 7/12(2017.01); G06T 7/37(2017.01); H01L 27/146(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: fluorescence imaging system, camera, broad spectrum light source, narrow spectrum excitation light source, display		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 9918640 B2 (NTZIACHRISTOS, V. et al.) 20 March 2018 (2018-03-20) claims 1-15	1-3,14-16
Y		4-10
Y	US 2018-0218508 A1 (NATIONAL CANCER CENTER) 02 August 2018 (2018-08-02) claims 1-3; paragraph [0013]	4-10
A	US 2018-0014773 A1 (BLACK, J. et al.) 18 January 2018 (2018-01-18) the whole document	1-10,14-16
A	US 2007-0203413 A1 (FRANGIONI, J. V.) 30 August 2007 (2007-08-30) the whole document	1-10,14-16
A	US 2012-0326055 A1 (WILSON, B. C. et al.) 27 December 2012 (2012-12-27) the whole document	1-10,14-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 December 2020		Date of mailing of the international search report 02 December 2020
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer HEO, Joo Hyung Telephone No. +82-42-481-5373

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2020/047415

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	9918640	B2	20 March 2018	EP	2359745	A1	24 August 2011
				EP	2533682	A1	19 December 2012
				JP	2013-519867	A	30 May 2013
				JP	2015-232574	A	24 December 2015
				JP	5986670	B2	06 September 2016
				US	10314490	B2	11 June 2019
				US	2013-0041267	A1	14 February 2013
				US	2018-0177399	A1	28 June 2018
US	2018-0218508	A1	02 August 2018	WO	2011-098101	A1	18 August 2011
				EP	3332689	A1	13 June 2018
				KR	10-1784063	B1	11 October 2017
US	2018-0014773	A1	18 January 2018	WO	2017-021942	A1	09 February 2017
				WO	2016-126879	A1	11 August 2016
US	2007-0203413	A1	30 August 2007	US	8473035	B2	25 June 2013
				WO	2005-034747	A1	21 April 2005
US	2012-0326055	A1	27 December 2012	US	9134243	B2	15 September 2015
				WO	2011-072401	A1	23 June 2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 B 1/06 (2006.01)

F I

A 6 1 B

1/045

6 2 2

A 6 1 B

1/06

6 1 1

テーマコード (参考)

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

弁理士 丸山 重輝

(74)代理人

100213551

弁理士 丸山 智貴

(72)発明者

ツカシマ ロス

アメリカ合衆国, 9 2 6 1 8 カリフォルニア州, アーヴァイン, スイート 1 2 0, オールトン
パークウェイ 1 3 9 0 0

(72)発明者

アモルソロ ミロ アルファロ

アメリカ合衆国, 9 2 6 1 8 カリフォルニア州, アーヴァイン, スイート 1 2 0, オールトン
パークウェイ 1 3 9 0 0

F ターム (参考)

4C161 AA23 CC06 NN01 QQ02 QQ04 RR04 RR26 WW04 WW10