

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6523468号
(P6523468)

(45) 発行日 令和1年6月5日 (2019. 6. 5)

(24) 登録日 令和1年5月10日 (2019. 5. 10)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 10/00 (2006. 01)
G 0 1 N 21/64 (2006. 01)
A 6 1 B 6/00 (2006. 01)
A 6 1 B 6/03 (2006. 01)

A 6 1 B 10/00 E
G 0 1 N 21/64 F
A 6 1 B 6/00 3 3 1 E
A 6 1 B 6/03 3 7 5

請求項の数 52 (全 55 頁)

(21) 出願番号 特願2017-540738 (P2017-540738)
(86) (22) 出願日 平成28年2月2日 (2016. 2. 2)
(65) 公表番号 特表2018-508259 (P2018-508259A)
(43) 公表日 平成30年3月29日 (2018. 3. 29)
(86) 国際出願番号 PCT/CA2016/050092
(87) 国際公開番号 W02016/123705
(87) 国際公開日 平成28年8月11日 (2016. 8. 11)
審査請求日 平成30年5月7日 (2018. 5. 7)
(31) 優先権主張番号 62/110, 609
(32) 優先日 平成27年2月2日 (2015. 2. 2)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 62/174, 225
(32) 優先日 平成27年6月11日 (2015. 6. 11)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507278214
ノバダック テクノロジーズ ユーエルシ
ー
カナダ国 ヴィー５エー ４ダブリュ２
ブリティッシュ コロンビア, パーナビ
ー イーストレイク ドライブ 8329
, ユニット 101
(74) 代理人 100076428
弁理士 大塚 康徳
(74) 代理人 100115071
弁理士 大塚 康弘
(74) 代理人 100112508
弁理士 高柳 司郎
(74) 代理人 100116894
弁理士 木村 秀二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 対象の組織を特徴付けるための方法およびシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の組織を特徴付けるためのシステムであって、
ひとつ以上のプロセッサと、
それに保持されたインストラクションを有するメモリと、を備え、
前記インストラクションは前記ひとつ以上のプロセッサによって実行された場合、前記システムに、
前記対象の前記組織の蛍光イメージの時系列を受けることであって、前記イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、
前記複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成することと、
各計算領域についてのパラメータ値の集合を作成することであって、前記パラメータ値は前記時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、
前記複数の計算領域についての前記パラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成することと、
前記計算領域についての前記総合ランク値をランキングマップイメージへ変換することと、を行わせるシステム。

【請求項 2】

少なくともひとつの計算領域は 1 ピクセルまたは 1 ボクセルによって規定される請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記パラメータ値のうちの少なくともひとつは、前記時間－強度曲線の時間特性、前記時間－強度曲線における強度変化の大きさ、前記時間－強度曲線の多項式特徴付けに関する係数、またはそれらの組み合わせに関連する請求項 1 または 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

各パラメータ値はパラメータタイプの値であり、前記システムがパラメータ値の前記集合を比較する場合、前記システムは各計算領域について前記パラメータタイプの数値ランクの集合を生成する請求項 1 または 2 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記システムが各計算領域についての前記総合ランク値を生成する場合、前記システムは、(i) 各計算領域についての数値ランクの前記集合を足し合わせるか、または各 (i i) 計算領域についての数値メトリクスの集合をハッシュ関数にマップする請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記システムが前記総合ランク値をランキングマップイメージへ変換する場合、前記システムは各総合ランク値を強度値と相互に関係付ける請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

ディスプレイをさらに備え、

前記インストラクションは前記システムに、(i) 前記ディスプレイに前記ランキングマップイメージを表示させることを行わせるか、または (i i) 前記ディスプレイ上で前記組織の解剖イメージに前記ランキングマップイメージを重ねることを行わせる請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 8】

(i) 前記組織内の蛍光イメージング剤から蛍光放射を誘起するために励起光を提供する光源、または (i i) 前記組織内の蛍光イメージング剤からの蛍光放射に基づいて蛍光イメージの前記時系列を生成するイメージ取得アセンブリ、または (i i i) それらの組み合わせをさらに備える請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 9】

対象の組織を特徴付けるための ひとつ以上のプロセッサとメモリとを含むコンピュータシステムの作動方法であって、

前記コンピュータシステムが、前記対象の前記組織の蛍光イメージの時系列を受けることであって、前記イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、

前記コンピュータシステムが、前記複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成することと、

前記コンピュータシステムが、各計算領域についてのパラメータ値の集合を作成することであって、前記パラメータ値は前記時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、

前記コンピュータシステムが、前記複数の計算領域についての前記パラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成することと、

前記コンピュータシステムが、前記計算領域についての前記総合ランク値をランキングマップイメージへ変換することと、を含む方法。

【請求項 10】

少なくともひとつの計算領域は 1 ピクセルまたは 1 ボクセルによって規定される請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記パラメータ値のうちの少なくともひとつは、前記時間－強度曲線の時間特性に関連する請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記パラメータ値は、(i) 前記時間－強度曲線の増大する強度の領域の期間、(i i) 前記時間－強度曲線の大強度の領域の期間、(i i i) 前記時間－強度曲線の平坦域の

10

20

30

40

50

領域の期間、(i v) 前記時間－強度曲線の減少する強度の領域の期間、または(v) それらの組み合わせを含むパラメータタイプのものである請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記パラメータ値は、(i) 前記時間－強度曲線の灌流発現フェーズの期間、(i i) 前記時間－強度曲線の動脈フェーズの期間、(i i i) 前記時間－強度曲線の毛細血管フェーズの期間、(i v) 前記時間－強度曲線の静脈フェーズの期間、または(v) それらの組み合わせを含むパラメータタイプのものである請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記パラメータ値は、(i) 増大する蛍光強度の前記発現への前記時間、(i i) 急速なまたは最も急速な蛍光強度増大の前記時間、(i i i) 急速なまたは最も急速な蛍光強度減少の前記時間、(i v) 前記時間－強度曲線の上述の領域のいずれかについての蛍光強度の変化率、または(v) それらの組み合わせを含むパラメータタイプのものである請求項 1 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

前記パラメータ値のうちの少なくともひとつは、前記時間－強度曲線における強度変化の大きさに関連する請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記パラメータ値は、(i) 前記時間－強度曲線の増大する強度の領域内の強度変化、(i i) 前記時間－強度曲線の大強度の領域内の強度変化、(i i i) 前記時間－強度曲線の減少する強度の領域内の強度変化、または(i v) それらの組み合わせを含むパラメータタイプのものである請求項 1 5 に記載の方法。

20

【請求項 1 7】

前記パラメータ値は、(i) 前記時間－強度曲線の灌流発現フェーズ中の強度変化、(i i) 前記時間－強度曲線の動脈フェーズ中の強度変化、(i i i) 前記時間－強度曲線の毛細血管フェーズ中の強度変化、(i v) 前記時間－強度曲線の静脈フェーズ中の強度変化、またはそれらの組み合わせを含むパラメータタイプのものである請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記パラメータ値は、(i) 急速なまたは最も急速な蛍光強度増大の期間中の強度変化、および(i i) 急速なまたは最も急速な蛍光強度減少の期間中の強度変化を含むパラメータタイプのものである請求項 1 5 に記載の方法。

30

【請求項 1 9】

前記パラメータ値のうちの少なくともひとつは、前記時間－強度曲線の多項式特徴付けに関する係数である請求項 9 に記載の方法。

【請求項 2 0】

各パラメータ値はパラメータタイプの値であり、パラメータ値の前記集合を比較することは、各計算領域について前記パラメータタイプの数値ランクの集合を生成することを含む請求項 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

各計算領域についての前記総合ランク値を生成することは、(i) 各計算領域についての数値ランクの前記集合を足し合わせることで、または(i i) 各計算領域についての数値メトリクスの集合をハッシュ関数にマップすることを含む請求項 2 0 に記載の方法。

40

【請求項 2 2】

前記ハッシュ関数は巡回冗長検査または対関数を含む請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記総合ランク値を前記ランキングマップイメージへ変換することは、各総合ランク値を(i) 強度値または(i i) グレースケールまたは色表示値と相互に関係付けることを含む請求項 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記コンピュータシステムが、ディスプレイに前記ランキングマップイメージを表示す

50

ることを更に含む請求項 9 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記ディスプレイに前記ランキングマップイメージを表示することは、前記対象の前記組織の解剖イメージに前記ランキングマップイメージを重ねることを含む請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

蛍光イメージの前記時系列は、前記組織を通して動く蛍光イメージング剤のボーラスの通過を捉えて生成されたものであり、

前記蛍光イメージング剤は、インドシアニンググリーン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフタルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパン青、フルオロゴールド、緑色蛍光タンパク質、フラビン、メチレンブルー、ポルフィゾーム、シアニン色素、IRDDye 800CW、ターゲットングリガンドと組み合わせられたCLR 1502、ターゲットングリガンドと組み合わせられたOTL38、またはそれらの組み合わせを含む請求項 9 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

対象のターゲット組織領域における傷を特徴付けるためのシステムであって、

ひとつ以上のプロセッサと、

それに保持されたインストラクションを有するメモリと、を備え、

前記インストラクションは前記ひとつ以上のプロセッサによって実行された場合、前記システムに、

前記対象の前記ターゲット組織領域の蛍光イメージの時系列を受けることであって、前記イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、

前記複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成することと、

各計算領域についてのひとつ以上のパラメータ値を作成することであって、前記ひとつ以上のパラメータ値は前記時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと

、
前記複数の計算領域についての前記パラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成することと、

変更総合ランク値を含むデータ集合を生成することであって、前記変更総合ランク値は前記総合ランク値と参照値との比較に少なくとも部分的に基づく、生成することと、

前記データ集合のうちの前記傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部に基づいて傷指標値を生成することと、を行わせるシステム。

【請求項 28】

少なくともひとつの計算領域は 1 ピクセルまたは 1 ボクセルによって規定される請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 29】

前記システムが前記データ集合を生成する場合、前記システムは前記総合ランク値の少なくとも一部を調整する請求項 27 または 28 に記載のシステム。

【請求項 30】

前記システムは前記総合ランク値の第 1 部分を第 1 調整関数で調整することで第 1 調整データ集合を生成し、前記総合ランク値の第 2 部分を第 2 調整関数で調整することで第 2 調整データ集合を生成する請求項 29 に記載のシステム。

【請求項 31】

(i) 前記第 1 調整関数は恒等関数であるか、または (i i) 前記第 2 調整関数は前記第 2 調整データ集合をゼロと等しくするか、または (i i i) 前記第 1 調整データ集合は複数の傷特徴値を含み、前記第 2 調整データ集合は複数の非傷特徴値を含むか、または (i v) 前記変更総合ランク値は前記第 1 および第 2 調整データ集合と前記参照値との比較に基づく請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 32】

前記参照値は参照ランク値を含み、前記参照ランク値は参照蛍光イメージの時系列についての参照時間－強度曲線に基づき、参照蛍光イメージの前記時系列は参照組織のものである請求項 2 7 から 3 1 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 3 3】

前記傷指標値は、前記データ集合のうちの前記傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部の平均である請求項 2 7 から 3 2 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 3 4】

前記傷指標値は、(i) 前記傷に位置する計算領域に対応する前記変更総合ランク値を足し合わせ、その和を前記蛍光イメージ内のピクセルまたはボクセルの数で除することによって、または (i i) 前記傷に位置する計算領域に対応する前記変更総合ランク値を足し合わせ、その和を前記ターゲット組織領域に位置する計算領域に対応する計算領域内のピクセルまたはボクセルの数で除することによって生成される請求項 3 3 に記載のシステム。

【請求項 3 5】

(i) ディスプレイをさらに備え、前記インストラクションは前記システムに、前記ディスプレイにランキングマップイメージを表示させることを行わせるか、または (i i) 前記組織内の蛍光イメージング剤から蛍光放射を誘起するために励起光を提供する光源をさらに備えるか、または (i i i) 前記組織内の蛍光イメージング剤からの蛍光放射に基づいて蛍光イメージの前記時系列を生成するイメージ取得アセンブリをさらに備えるか、または (i v) それらの組み合わせをさらに備える請求項 2 7 から 3 4 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 3 6】

対象のターゲット組織領域における傷を特徴付けるための ひとつ以上のプロセッサとメモリを含むコンピュータシステムの作動方法であって、

前記コンピュータシステムが、前記対象の前記ターゲット組織領域の蛍光イメージの時系列を受けることであって、前記イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、

前記コンピュータシステムが、前記複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成することと、

前記コンピュータシステムが、各計算領域についてのひとつ以上のパラメータ値を作成することであって、前記ひとつ以上のパラメータ値は前記時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、

前記コンピュータシステムが、前記複数の計算領域についての前記パラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成することと、

前記コンピュータシステムが、変更総合ランク値を含むデータ集合を生成することであって、前記変更総合ランク値は前記総合ランク値と参照値との比較に少なくとも部分的に基づく、生成することと、

前記コンピュータシステムが、前記データ集合のうちの前記傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部に基づいて傷指標値を生成することと、を含む方法。

【請求項 3 7】

少なくともひとつの計算領域は 1 ピクセルまたは 1 ボクセルによって規定される請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

データ集合を生成することは、前記総合ランク値の少なくとも一部を調整することを含む請求項 3 6 または 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記総合ランク値の少なくとも一部を調整することは、前記総合ランク値の第 1 部分を第 1 調整関数で調整することで第 1 調整データ集合を生成することと、前記総合ランク値の第 2 部分を第 2 調整関数で調整することで第 2 調整データ集合を生成することと、を含む請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記第 1 調整関数と前記第 2 調整関数とは異なる請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

(i) 前記第 1 調整関数は恒等関数であるか、または (i i) 前記第 2 調整関数は前記第 2 調整データ集合をゼロと等しくするか、または (i i i) それらの組み合わせが成立する請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

(i) 前記第 1 調整データ集合は複数の傷特徴値を含み、前記第 2 調整データ集合は複数の非傷特徴値を含むか、または (i i) 前記データ集合を生成することはさらに、前記第 1 および第 2 調整データ集合と前記参照値とを比較することを含むか、または (i i i) それらの組み合わせが成立する請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記データ集合を生成することはさらに、前記第 1 および第 2 調整データ集合と前記参照値とを比較することを含む請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記参照値は参照ランク値を含み、前記参照ランク値は参照蛍光イメージの時系列についての参照時間－強度曲線に基づく請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 5】

参照蛍光イメージの前記時系列は参照組織のものである請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記参照組織は、(i) 前記対象または対象の分布内の健常組織、または (i i) 前記対象または対象の分布の前記ターゲット組織領域内の健常組織、または (i i i) 前記対象または対象の分布の前記ターゲット組織領域外の健常組織、または (i v) それらの組み合わせを含む請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記参照値は、(i) 蛍光イメージの前記時系列の背景メトリックに少なくとも部分的に基づくか、または (i i) 公差値、乗数、または複数の参照値の平均によって変更される請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

傷指標値を生成することは、前記データ集合のうちの前記傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部を平均することを含む請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

平均することは、(i) 前記傷に位置する計算領域に対応する前記変更総合ランク値を足し合わせることと、その和を前記蛍光イメージ内のピクセルまたはボクセルの数で除すことと、を含むか、または (i i) 前記傷に位置する計算領域に対応する前記変更総合ランク値を足し合わせることと、その和を前記ターゲット組織領域に位置する計算領域に対応する計算領域内のピクセルまたはボクセルの数で除すことと、を含む請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記コンピュータシステムが、ディスプレイに前記傷指標値を表示することを更に含む請求項 3 6 から 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記コンピュータシステムが、前記計算領域についての前記総合ランク値をランキングマップイメージへ変換することと、前記コンピュータシステムが、前記ディスプレイに前記傷指標値と共に前記ランキングマップイメージを表示することと、をさらに含む請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

蛍光イメージの前記時系列は、前記組織を通して動く蛍光イメージング剤のボーラスの通過を捉えて生成されたものであり、

前記蛍光イメージング剤は、インドシアニングリーン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフタルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパン青、フルオロゴールド、緑

10

20

30

40

50

色蛍光タンパク質、フラビン、メチレンブルー、ポルフィゾーム、シアニン色素、IRDDye 800CW、ターゲティングリガンドと組み合わせられたCLR 1502、ターゲティングリガンドと組み合わせられたOTL38、またはそれらの組み合わせを含む請求項 36 から 51 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願へのクロスリファレンス

本願は、「METHODS AND SYSTEMS FOR PROCESSING A TIME SERIES OF ANGIOGRAPHY IMAGES OF TISSUE OF A SUBJECT」というタイトルの2015年2月2日に提出された米国特許仮出願第62/110,609号および「METHODS AND SYSTEMS FOR QUANTITATIVELY ASSESSING A WOUND IN TISSUE OF A SUBJECT」というタイトルの2015年6月11日に提出された米国特許出願第62/174,225号の優先権の利益を享受する。それらのそれぞれの出願は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

分野

本発明はイメージング分野に関し、特に対象の組織を特徴付けるために医療イメージを処理することに関する。

【背景技術】

【0003】

血流は血管を通る血液の動きを定義するのに用いられる一般的な用語であり、例えば体積流量（すなわち、体積／時間）や通過速度（すなわち、距離／時間）などで定量化される。組織灌流は組織体積内の血管を通る血液の動きを定義するという点で、組織灌流は血管血流とは区別される。多くの場合、組織血液灌流は体積／時間／組織体積で定量化されるが、ある場合には組織質量が組織体積の代わりに用いられる。より具体的には、組織灌流は単位組織体積ごとの微小循環性血流に関連しており、そこでは灌流対象の組織の毛細血管床へ酸素および栄養が提供され、そこから老廃物が除去される。灌流は栄養性血管（すなわち、キャピラリーとして知られている毛細血管）に関連付けられる。この栄養性血管は、より大きな径の非栄養性血管ではなく、血液と組織との間の代謝物の交換に関連付けられた血管を含む。しかしながら、より大きな径の血管を通じた血液の動きと比べて、個々のキャピラリーを通じた血液の動きは大いに不規則でありうる。これは主に血管運動のためであり、血管拍での自発振動は赤血球の動きにおける脈動として現れる。ある場合には、血管運動の結果、血流が20秒ほどの間毛細血管床内に一時的に捕まることとなりうる。これは、キャピラリー管の壁を通じた個々の赤血球から灌流対象の隣接組織への酸素の拡散を促進するためである。結果として、キャピラリー血流内の自発振動は脈拍や神経支配や呼吸とは独立したものでありうる。そのような流れは単に体積／時間で定義可能なものではない。むしろ、それは所与の組織体積内の全ての血管（すなわち、キャピラリー）セグメント内の血液の総量に基づいて特徴付けられなければならない。この特徴付けは、キャピラリー血液運動の全ての測定が組織体積関連次元を含むという事実に反映される。

【0004】

医療従事者や他の医療者が組織内の血流および／または組織灌流を正しく評価したいと望む状況が多くある。例えば、患者の創傷組織を治療する際、医療者は創傷サイト内およびその周りの血流および／または組織灌流を正しく評価しなければならない。組織灌流が貧弱であると、治癒プロセスに悪影響が出るからである。血流および／または組織灌流の正確な評価は、急性（例えば、手術の）および慢性創傷の両方の治癒の成功確率を高める。灌流ダイナミクスの評価は他の医療アプリケーションにおいても重要である。そのような医療アプリケーションは例えば、プラスチック再建手術（例えば、皮弁移送）を行う患者の手術前診断や、心臓手術（例えば、冠動脈バイパス手術、左室部分切除術、バチスタ手術を介した左室縮小形成術など）中の心臓組織の生存度および機能の評価であってもよい。

【0005】

現在、医療者は、主観的な目視評価および粗い機械的テストに基づく臨床判断に頼って、組織灌流を評価する場合がある。そのような粗い機械的テストのひとつはキャピラリ再充填テストである。このテストでは、医療者が外部の毛細血管床に圧力を加える（例えば、爪床を押すことで）ことで、血液がその組織から追いやられることに伴う白色化を引き起こし、次いで圧力が除かれた後、色が戻るまでに要した時間を測定する。しかしながら、そのような臨床判断は主観的であり、それほど正確でもない。

【0006】

血流および／または組織灌流を評価するために蛍光イメージング技術などのイメージング技術を用いるというある進んだ取り組みが始まった。典型的には、蛍光イメージング技術はイメージング剤（例えば、対象中の血液タンパクと結びつくインドシアニンググリーン（ICG）など）のボラースの投与を用いる。イメージング剤は投与後、対象の血管系を循環し、適切な励起光で照らされると蛍光信号を発する。蛍光イメージングシステムは、イメージング剤ボラースがイメージング視野内の対象の組織を通過する際に発せられるイメージング剤蛍光のイメージを取得する。典型的には、ボラースが動脈血管を通過して組織に入り、組織の毛細血管系を通過し、静脈血管を通過して組織から出る際に、イメージが取得される。イメージがモニタ上に動画として表示されるとき、医療者は、蛍光強度の時間変化として表される血管系内のこのイメージング剤通過を観測してもよい。その蛍光強度の視覚的知覚に基づいて、医療者は、組織の血流および／または灌流状態およびその後の治癒可能性についての相対的、質的決定を行ってもよい。しかしながら、そのようなイメージの定性的目視評価は多くの理由により、常に十分であるとは限らない。特に例えば視覚的情報があいまいである場合にそうである。例えば、イメージ輝度やイメージコントラストやイメージノイズなどの多くのパラメータが、組織の血流および／または灌流特性以外の要因によって影響を受けうるので、そのような視覚的評価は制限される。さらに、単なる視覚的評価は主観的であり（例えば、医療者によって視覚的評価は異なりうるし、一人の医療者の視覚的評価プロトコルもまた患者によっておよび／またはイメージセッションによっていくらか異なりうる）、血流および／または組織灌流を評価するための標準化されたプロトコルをサポートしない。最後に、医療者の記憶の欠如や過去の視覚的評価の不正確な記憶のため、患者の血流および／または灌流状態を、経時的に複数のイメージングセッションに亘って、信頼性高くかつ矛盾無く比較、追跡することは困難でありうる。

【0007】

したがって、血流および／または組織灌流を正確に、利便性高く、かつ理解容易な態様で特徴付けるように、医療イメージデータを処理するおよび／または医療者に提供するための方法およびシステムを有することが望まれる。

【発明の概要】

【0008】

対象の組織を特徴付けるためのシステムおよび方法の種々の態様が本明細書で説明される。総じて、ある態様では、対象の組織を特徴付けるためのシステムは、ひとつ以上のプロセッサと、そこに保持されるインストラクションを有するメモリと、を含む。ある態様では、命令は、ひとつ以上のプロセッサによって実行された場合、システムに、対象の組織の蛍光イメージの時系列を受けることであって、イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成することと、各計算領域についてのパラメータ値の集合を作成することとであって、パラメータ値は時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、複数の計算領域のパラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成することと、計算領域についての総合ランク値をランキングマップイメージへ変換することと、を行わせる。システムはディスプレイを含んでもよく、インストラクションはシステムに、ディスプレイにランキングマップイメージを表示させることおよび／または組織の解剖イメージにランキングマップイメージを重ねることを行わせる。システムは、組織内の蛍光イメージング剤から蛍光放射を誘起するために励起光を提供する光源を含んでもよい。システ

ムは、蛍光放射に基づく蛍光血管造影イメージの時系列などの蛍光放射に基づく蛍光イメージの時系列を生成するイメージ取得アセンブリを含んでもよい。

【0009】

総じて、他の態様では、対象の組織を特徴付けるためのシステムは、対象の組織の蛍光イメージの時系列を受けるよう構成された受付部であって、イメージは複数の計算領域を規定する、受付部と、複数の計算領域のそれぞれについて個別の時間－強度曲線を生成するよう構成された第1生成部と、各計算領域についてのパラメータ値の集合を作成するよう構成された作成部であって、パラメータ値は対応する時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成部と、計算領域のそれぞれについての総合ランク値を、その計算領域についてのパラメータ値の集合に基づいて、生成するよう構成された第2生成部と、計算領域についての総合ランク値をランキングマップイメージへ変換するよう構成された変換部と、を含む。

10

【0010】

システムのある態様では、少なくともひとつの計算領域は1ピクセルまたは1ボクセルによって規定されてもよい。ある態様では、パラメータ値のうちの少なくともひとつは、時間－強度曲線の時間特性に関連する。ある態様では、パラメータ値のうちの少なくともひとつは、時間－強度曲線の強度変化の大きさに関連する。ある態様では、パラメータ値のうちの少なくともひとつは、時間－強度曲線の多項式特徴付けに関する係数である。ある態様では、各パラメータ値はパラメータタイプの値であり、システムがパラメータ値の集合を比較する場合、システムは各計算領域についてパラメータタイプの数値ランクの集合を生成する。ある態様では、システムが各計算領域についての総合ランク値を生成する場合、システムは各計算領域についての数値ランクの集合を足し合わせるか、または各計算領域についての数値メトリクスの集合をハッシュ関数にマップしてもよい。ある態様では、システムが総合ランク値をランキングマップイメージへ変換する場合、システムは各総合ランク値を強度値と相互に関係付ける。

20

【0011】

総じて、対象の組織を特徴付けるための方法のある態様では、方法は、対象の組織の蛍光イメージの時系列を受けることであって、イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成することと、各計算領域についてのパラメータ値の集合を作成することであって、パラメータ値は時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、複数の計算領域のパラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成することと、計算領域についての総合ランク値をランキングマップイメージへ変換することと、を含んでもよい。方法は医療イメージングでの使用において行われてもよい。方法は、ひとつ以上のプロセッサとメモリとを含むコンピュータシステムで行われてもよい。

30

【0012】

総じて、方法の他の態様では、血管造影イメージ情報の可視化のためのコンピュータ実装方法は、対象の組織の血管造影イメージの時系列を取得することと、複数の計算領域を定めることであって、各計算領域は時系列の血管造影イメージのそれぞれにおける対応するイメージ位置に関連する、定めることと、各計算領域について、血管造影イメージの時系列におけるその計算領域の時間－強度曲線を生成することと、各計算領域について、時間－強度曲線から導かれるひとつ以上のパラメータに基づいてその計算領域のランク値を計算することと、可視イメージを生成することであって、該可視イメージにおいて、各計算領域のイメージ位置に、その計算領域の計算されたランク値を示すものが提供される、生成することと、を含む。ある態様では、血管造影イメージの時系列は単一のイメージ系列取得イベントに関連してもよい。

40

【0013】

方法のある態様では、少なくともひとつの計算領域は1ピクセルまたは1ボクセルによって規定される。ある態様では、パラメータ値のうちの少なくともひとつは、時間－強度曲線の時間特性に関連する。例えば、パラメータ値は以下のパラメータタイプのうちのひ

50

とつのもの（またはそれを含む）であってもよい。（i）時間－強度曲線の増大する強度の領域の期間、（i i）時間－強度曲線の大強度の領域の期間、（i i i）時間－強度曲線の平坦域の領域の期間、（i v）時間－強度曲線の減少する強度の領域の期間、または（v）それらの組み合わせ。他の例として、パラメータ値は以下のパラメータタイプのうちのひとつのもの（またはそれを含む）であってもよい。（i）時間－強度曲線の灌流発現フェーズの期間、（i i）時間－強度曲線の動脈フェーズの期間、（i i i）時間－強度曲線の毛細血管フェーズの期間、（i v）時間－強度曲線の静脈フェーズの期間、または（v）それらの組み合わせ。他の例として、パラメータ値は以下のパラメータタイプのうちのひとつのもの（またはそれを含む）であってもよい。（i）増大する蛍光強度の発現への時間、（i i）急速なまたは最も急速な蛍光強度増大の時間、（i i i）急速なまたは最も急速な蛍光強度減少の時間、（i v）時間－強度曲線の上述の領域のいずれかについての蛍光強度の変化率、または（v）それらの組み合わせ。

10

【0014】

ある態様では、パラメータ値のうちの少なくともひとつは、時間－強度曲線の強度変化の大きさに関連する。例えば、パラメータ値は以下のパラメータタイプのうちのひとつのもの（またはそれを含む）であってもよい。（i）時間－強度曲線の増大する強度の領域内の強度変化、（i i）時間－強度曲線の大強度の領域内の強度変化、（i i i）時間－強度曲線の減少する強度の領域内の強度変化、または（i v）それらの組み合わせ。他の例として、パラメータ値は以下のパラメータタイプのうちのひとつのもの（またはそれを含む）であってもよい。（i）時間－強度曲線の灌流発現フェーズ中の強度変化、（i i）時間－強度曲線の動脈フェーズ中の強度変化、（i i i）時間－強度曲線の毛細血管フェーズ中の強度変化、（i v）時間－強度曲線の静脈フェーズ中の強度変化、またはそれらの組み合わせ。他の例として、パラメータ値は以下のパラメータタイプのうちのひとつのもの（またはそれを含む）であってもよい。（i）急速なまたは最も急速な蛍光強度増大の期間中の強度変化、（i i）急速なまたは最も急速な蛍光強度減少の期間中の強度変化、またはそれらの組み合わせ。

20

【0015】

ある態様では、パラメータ値のうちの少なくともひとつは、時間－強度曲線の多項式特徴付けに関する係数値である。ある態様では、各パラメータ値はパラメータタイプの値であり、パラメータ値の集合を比較することは、各計算領域についてパラメータタイプの数値ランクの集合を生成することを含む。

30

【0016】

ある態様では、各計算領域についての総合ランク値を生成することは、各計算領域についての数値ランクの集合を足し合わせることを含む。ある態様では、各計算領域についての総合ランク値を生成することは、各計算領域についての数値メトリクスの集合をハッシュ関数にマップすることを含む。ハッシュ関数は例えば巡回冗長検査や対関数などを含んでもよい。ある態様では、総合ランク値をランキングマップへ変換することは、各総合ランク値を強度値と相互に関係付けることおよび／または各総合ランク値をグレースケールまたは色表示値と相互に関係付けることを含む。ある態様では、方法は、ディスプレイにランキングマップイメージを表示することを含む。ランキングマップイメージは、対象の組織の解剖イメージに重ねられてもよい。ある態様では、方法は、組織を通して動く蛍光イメージング剤のボーラスの通過を捉える蛍光イメージングシステムを用いて、蛍光イメージの時系列を生成することを含む。例えば、蛍光イメージング剤は、インドシアニンググリーン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフタルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパン青、フルオロゴールド、緑色蛍光タンパク質、フラビン、メチレンブルー、ポルフィゾーム、シアニン色素、IRDDye800CW、ターゲティングリガンドと組み合わせられたCLR 1502、ターゲティングリガンドと組み合わせられたOTL38、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。ある態様では、蛍光イメージの時系列は、蛍光血管造影イメージの時系列を含む。

40

50

【0017】

総じて、対象のターゲット組織領域における傷を特徴付けるためのシステムのある態様では、システムはひとつ以上のプロセッサと、そこに保持されるインストラクションを有するメモリと、を含む。命令は、ひとつ以上のプロセッサによって実行された場合、システムに、対象のターゲット組織領域の蛍光イメージの時系列を受けることであって、イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、複数の計算領域についての複数の時間一強度曲線を生成することと、各計算領域についてのひとつ以上のパラメータ値を作成することであって、ひとつ以上のパラメータ値は時間一強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、複数の計算領域についてのパラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成することと、変更総合ランク値を含むデータ集合を生成することであって、変更総合ランク値は総合ランク値と参照値との比較に少なくとも部分的に基づく、生成することと、データ集合のうちの傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部に基づいて傷指標値を生成することと、を行わせてもよい。ある態様では、システムはディスプレイを備え、インストラクションはシステムに、ディスプレイにランキングマップイメージを表示させることを行わせる。ある態様では、システムは、組織内の蛍光イメージング剤から蛍光放射を誘起するために励起光を提供する光源を含む。ある態様では、システムは、蛍光放射に基づいて蛍光イメージの時系列を生成するイメージ取得アセンブリを含む。ある態様では、蛍光イメージの時系列は、蛍光放射に基づく蛍光血管造影イメージの時系列を含む。

10

【0018】

総じて、対象のターゲット組織領域における傷を特徴付けるためのシステムの他の態様では、システムは、対象のターゲット組織領域の蛍光イメージの時系列を受けるよう構成された受付部であって、イメージは複数の計算領域を規定する、受付部と、複数の計算領域のそれぞれについて個別の時間一強度曲線を生成するよう構成された第1生成部と、各計算領域についてのパラメータ値の集合を作成するよう構成された作成部であって、パラメータ値は対応する時間一強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成部と、計算領域のそれぞれについての総合ランク値を、その計算領域についてのパラメータ値の集合に基づいて、生成するよう構成された第2生成部と、変更総合ランク値を含むデータ集合を生成するよう構成された第3生成部であって、変更総合ランク値は総合ランク値と参照値との比較に少なくとも部分的に基づく、第3生成部と、データ集合のうちの傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部に基づいて傷指標値を生成するよう構成された第4生成部と、を含む。

20

30

【0019】

システムのある態様では、少なくともひとつの計算領域は1ピクセルまたは1ボクセルによって規定される。ある態様では、システムがデータ集合を生成する場合、システムは総合ランク値の少なくとも一部を調整する。ある態様では、システムは総合ランク値の第1部分を第1調整関数で調整することで第1調整データ集合を生成し、総合ランク値の第2部分を第2調整関数で調整することで第2調整データ集合を生成する。ある態様では、第1調整関数は恒等関数である。ある態様では、第2調整関数は第2調整データ集合をゼロと等しくする。ある態様では、第1調整データ集合は複数の傷特徴値を含み、第2調整データ集合は複数の非傷特徴値を含む。ある態様では、変更総合ランク値は第1および第2調整データ集合と参照値との比較に基づく。ある態様では、参照値は参照ランク値を含み、参照ランク値は参照蛍光イメージの時系列についての参照時間一強度曲線に基づき、参照蛍光イメージの時系列は参照組織のものである。

40

【0020】

ある態様では、傷指標値は、データ集合のうちの傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部の平均である。ある態様では、傷指標値は、傷に位置する計算領域に対応する変更総合ランク値を足し合わせ、その和を蛍光イメージ内のピクセルまたはボクセルの数で除すことによって生成される。ある態様では、傷指標値は、傷に位置する計算領域に対応する変更総合ランク値を足し合わせ、その和をターゲット組織領域に位置する計算領域

50

に対応する計算領域内のピクセルまたはボクセルの数で除することによって生成される。

【0021】

総じて、対象のターゲット組織領域における傷を特徴付けるための方法は、対象のターゲット組織領域の蛍光イメージの時系列を受けることであって、イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成することと、各計算領域についてのひとつ以上のパラメータ値を作成することであって、ひとつ以上のパラメータ値は時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、複数の計算領域についてのパラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成することと、変更総合ランク値を含むデータ集合を生成することであって、変更総合ランク値は総合ランク値と参照値との比較に少なくとも部分的に基づき、生成することと、データ集合のうちの傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部に基づいて傷指標値を生成することと、を含む。方法は医療イメージングでの使用において行われてもよい。方法は、ひとつ以上のプロセッサとメモリとを含むコンピュータシステムで行われてもよい。

10

【0022】

方法のある態様では、少なくともひとつの計算領域は1ピクセルまたは1ボクセルによって規定される。ある態様では、データ集合を生成することは、総合ランク値の少なくとも一部を調整することを含む。ある態様では、総合ランク値の少なくとも一部を調整することは、総合ランク値の第1部分を第1調整関数で調整することで第1調整データ集合を生成することと、総合ランク値の第2部分を第2調整関数で調整することで第2調整データ集合を生成することと、を含む。ある態様では、第1調整関数と第2調整関数とは異なる。ある態様では、第1調整関数は恒等関数である。ある態様では、第2調整関数は第2調整データ集合をゼロと等しくする。ある態様では、第1調整データ集合は複数の傷特徴値を含み、第2調整データ集合は複数の非傷特徴値を含む。

20

【0023】

ある態様では、データ集合を生成することは、第1および第2調整データ集合と参照値とを比較することを含む。ある態様では、参照値は参照ランク値を含んでもよく、参照ランク値は参照蛍光イメージの時系列についての参照時間－強度曲線に基づく。ある態様では、参照蛍光イメージの時系列は参照組織のものである。ある態様では、参照組織は対象内の健常組織、対象のターゲット組織領域内の健常組織、またはひとつ以上の健常な第三者対象の組織であってもよい。ある態様では、参照値は蛍光イメージの時系列の背景メトリックに少なくとも部分的に基づく。ある態様では、参照値は、公差値、乗数、または複数の参照値の平均によって変更される。

30

【0024】

ある態様では、傷指標値を生成することは、データ集合のうちの傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部を平均することを含む。これらのいくつかにおいて、データ集合の少なくとも一部を平均することは、傷に位置する計算領域に対応する変更総合ランク値を足し合わせることと、その和を蛍光イメージ内のピクセルまたはボクセルの数で除することと、を含む。これらの態様のいくつかにおいて、データ集合の少なくとも一部を平均することは、傷に位置する計算領域に対応する変更総合ランク値を足し合わせることと、その和をターゲット組織領域に位置する計算領域に対応する計算領域内のピクセルまたはボクセルの数で除することと、を含む。

40

【0025】

ある態様では、方法は、ディスプレイに傷指標値を表示することを含む。ある態様では、方法は、計算領域についての総合ランク値をランキングマップイメージへ変換することと、ディスプレイに傷指標値と共にランキングマップイメージを表示することと、を含む。ある態様では、方法は、組織を通して動く蛍光イメージング剤のボーラスの通過を捉える蛍光イメージングシステムを用いて、蛍光イメージの時系列を生成することを含む。例えば、蛍光イメージング剤は、インドシアニンググリーン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフ

50

タルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパン青、フルオロゴールド、緑色蛍光タンパク質、フラビン、メチレンブルー、ポルフィゾーム、シアニン色素、IRDDye 800CW、ターゲティングリガンドと組み合わせられたCLR 1502、ターゲティングリガンドと組み合わせられたOTL38、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。ある態様では、蛍光イメージの時系列は、蛍光血管造影イメージの時系列を含む。ある態様では、蛍光イメージの時系列は、蛍光血管造影イメージの時系列を含む。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】対象の組織を特徴付けるため例示的方法のブロック図である。

【0027】

【図2A】イメージの時系列の説明図である。

【図2B】イメージの時系列における計算領域について生成された時間－強度曲線の説明図である。

【0028】

【図3】時間－強度曲線を近似するかそうでなければ特徴付ける複数の例示的パラメータを伴う例示的時間－強度曲線である。

【0029】

【図4】対象のターゲット組織領域における傷を特徴付けるため例示的方法のブロック図である。

【0030】

【図5A】通常の傷治癒プロセスを模式的に示す。

【図5B】慢性の傷治癒プロセスを模式的に示す。

【0031】

【図6】対象の組織を特徴付けるよう構成された例示的蛍光イメージングシステムの説明図である。

【0032】

【図7】対象の組織を特徴付けるよう構成された蛍光イメージングシステムの例示的照明モジュールの説明図である。

【0033】

【図8】対象の組織を特徴付けるよう構成された蛍光イメージングシステムの例示的カメラモジュールである。

【0034】

【図9A】図9A－9Fは、方法およびシステムを傷の治療に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図9B】図9A－9Fは、方法およびシステムを傷の治療に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図9C】図9A－9Fは、方法およびシステムを傷の治療に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図9D】図9A－9Fは、方法およびシステムを傷の治療に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図9E】図9A－9Fは、方法およびシステムを傷の治療に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図9F】図9A－9Fは、方法およびシステムを傷の治療に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【0035】

【図10A】図10A－10Dは、方法およびシステムを呼吸器手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図10B】図10A－10Dは、方法およびシステムを呼吸器手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図10C】図10A－10Dは、方法およびシステムを呼吸器手術に適用した場合に関

10

20

30

40

50

する例示的イメージを示す。

【図10D】図10A-10Dは、方法およびシステムを呼吸器手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【0036】

【図11A】図11A-11Bは、方法およびシステムを再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図11B】図11A-11Bは、方法およびシステムを再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【0037】

【図12A】図12A-12Hは、方法およびシステムを外傷性裂傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

10

【図12B】図12A-12Hは、方法およびシステムを外傷性裂傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図12C】図12A-12Hは、方法およびシステムを外傷性裂傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図12D】図12A-12Hは、方法およびシステムを外傷性裂傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図12E】図12A-12Hは、方法およびシステムを外傷性裂傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図12F】図12A-12Hは、方法およびシステムを外傷性裂傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

20

【図12G】図12A-12Hは、方法およびシステムを外傷性裂傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図12H】図12A-12Hは、方法およびシステムを外傷性裂傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【0038】

【図13A】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図13B】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

30

【図13C】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図13D】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図13E】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図13F】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図13G】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

40

【図13H】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図13I】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図13J】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図13K】図13A-13Kは、方法およびシステムを感染性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【0039】

【図14A】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した

50

場合に関する例示的イメージを示す。

【図14B】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図14C】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図14D】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図14E】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図14F】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

10

【図14G】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図14H】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図14I】図14A-14Iは、方法およびシステムを虚血性創傷の傷管理に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【0040】

【図15A】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

20

【図15B】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図15C】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図15D】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図15E】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図15F】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

30

【図15G】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図15H】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図15I】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図15J】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【図15K】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

40

【図15L】図15A-15Lは、方法およびシステムを胸部再建手術に適用した場合に関する例示的イメージを示す。

【発明を実施するための形態】

【0041】

本発明の種々の態様および変形例の実装および実施の形態が以下に詳述される。それらの例は添付の図面に示される。

【0042】

対象の組織を特徴付けるための方法

図1に示されるように、対象の組織を特徴付けるための方法100の例は、対象の組織の蛍光イメージの時系列を受けること112であって、イメージは複数の計算領域を規定

50

する、受けることと、複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成すること 114 と、各計算領域についてのパラメータ値の集合を作成すること 116 であって、パラメータ値は時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、複数の計算領域のパラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成すること 118 と、計算領域についての総合ランク値をランキングマップイメージへ変換すること 120 と、を含んでもよい。ある態様では、方法はさらに、蛍光イメージの時系列を生成すること 110、および／またはディスプレイにランキングマップイメージを表示すること 122 を含んでもよい。

【0043】

ある態様では、方法の少なくとも一部は医療イメージングシステムとは別個に設けられたコンピュータシステムによって行われてもよい。例えば、蛍光イメージの時系列を受けるステップ 112 と、複数の時間－強度曲線を生成するステップ 114 と、パラメータ値の集合を作成するステップ 116 と、各計算領域についての総合ランク値を生成するステップ 118 と、総合ランク値をランキングマップイメージへ変換するステップ 120 と、のうちのいくつかまたは全ては、医療サイト（例えば、蛍光イメージングシステムが置かれている場所）から離れたオフサイト位置にあるコンピュータシステムによって、または医療セッティングに置かれているがイメージングシステムには実装されていないコンピュータシステムによって、実行されてもよい。これらの態様では、蛍光イメージの時系列は、データ保持媒体（例えば、ハードドライブ、クラウドストレージ等）からのまたはネットワーク通信（例えば、有線接続、インターネット、適切な無線技術規格に基づく無線ネットワーク等）を介したイメージデータの移送の結果として受信されてもよい。例えば、方法はクライアント－サーバアーキテクチャを含んでもよく、この場合、イメージングシステムは、計算サーバにイメージデータを送信し、該イメージングシステム上に処理済みデータ（例えば、ランキングマップイメージや本明細書で説明される方法の種々のステップの中間出力）をロードするクライアントハードウェアを含んでもよい。イメージングシステムのクライアントハードウェアが処理済みデータをロードした後、イメージングシステムはさらに、本明細書で説明される方法にしたがって、データを処理しおよび／または処理済みデータを表示してもよい。

【0044】

ある態様では、方法の少なくとも一部は、臨床サイトなどに設けられた医療イメージングシステムに組み入れられたコンピュータシステムにおいて、ひとつ以上のプロセッサによって実行される。例えば、蛍光イメージの時系列を受けるステップ 112 と、複数の時間－強度曲線を生成するステップ 114 と、パラメータ値の集合を作成するステップ 116 と、各計算領域についての総合ランク値を生成するステップ 118 と、総合ランク値をランキングマップイメージへ変換するステップ 120 と、のうちのいくつかまたは全ては、医療イメージングシステム内のコンピュータシステムによって実行されてもよい。これらの態様のいくつかでは、方法はさらに、蛍光イメージの時系列を受信する前に蛍光イメージの時系列を生成すること 110 を含んでもよい。

【0045】

上述の通り、蛍光イメージングシステムなどの現行の医療イメージング技術は、医療者が対象の組織における血流および／または組織灌流を正確に評価することについて制限された機会を提供する。例えば、組織を通る色素ボラースの通過を捉える蛍光イメージを視覚的に評価する際、医療者による血流および／または組織灌流の評価は、組織の灌流特性とは無関係のパラメータ（例えば、輝度、イメージコントラスト、イメージノイズ）によって混同される。加えて、医療者の単なる視覚的イメージ評価は主観的であり、医療者によって、患者によって、および／またはイメージセッションによって変わりうる。さらに、医療者の記憶の欠如や過去の視覚的評価の不正確な記憶のため、患者の血流および／または灌流状態を、経時的に複数のイメージングセッションに亘って、信頼性高くかつ矛盾無く比較、追跡することはできない。

【0046】

本明細書で説明される組織を特徴付けるための方法およびシステムは、より効果的な臨床判断を可能とするような態様で、イメージデータを処理するおよび／またはユーザに提供する。特に、ランキングマップイメージは空間マップであってもよく、この空間マップは、例えばピクセル（またはボクセル）などのイメージ要素間の臨床関連パラメータについての相対的差異や、撮像組織の異なる領域間の臨床関連パラメータについての相対的差異を簡潔に示す。ある態様では、ランキングマップイメージは、撮像組織の異なるエリアが、その治癒状態、組織特性および／または他の組織条件についてどのように異なっているかの可視化であってもよい。例えば、ランキングマップイメージは、炎症、悪性腫瘍、疾病、または他の組織の異常を、人間によって容易に知覚可能および特定可能な態様で、可視化してもよい。本明細書でさらに説明されるように、血流および／または組織灌流を評価するための標準化プロトコルを推進し、複数のイメージングセッションに亘る経時的な患者評価を比較、追跡するための道を提供することによって、これらの定量化された可視化は曖昧さを低減し、医療者の主観の影響を低減する。したがって、これらの定量化された可視化は、医療者が、より統一感のある臨床評価および／または治療判断を行うことを可能とする。

10

【0047】

本明細書では、種々の例示的な実施の形態を蛍光イメージの時系列のコンテキストで説明するが、方法は、組織内でのイメージング剤の動的振る舞いに関する時系列として生成される他のイメージ源に適用可能であり、また他の医療目的のために適用可能である。例えば、イメージは、血流および組織灌流評価のための、放射線不透過性コントラスト色素を用いるコンピュータ断層撮影（CT）血管造影から得られてもよい。他の例として、イメージは、代謝活性を評価し、かつ、病理の評価および／または病理の評価に使用可能な情報の提供を可能とするための、フルオロデオキシグルコース（FDG）または他の放射トレーサを用いる陽電子放射断層撮影（PET）から得られてもよい。他の例として、イメージは、体循環へ静脈投与されるガス充填マイクロバブルコントラスト媒体の使用を利用するコントラスト強化超音波イメージングから得られてもよい。マイクロバブルコントラスト剤を用いるそのような超音波イメージングは、超音波後方散乱または超音波の反射を強化することで、マイクロバブル内のガスと軟組織との間のエコー輝度（すなわち、対象が超音波を反射する能力）の大きな差に起因して増大するコントラストを伴うユニークな超音波画像を生成する。例えば、コントラスト強化超音波を用いて、臓器内の血液灌流および血流のイメージを得ることができる。

20

30

【0048】

イメージの時系列の生成

ある態様では、図1に示されるように、方法は、蛍光イメージの時系列を生成すること110を含む。対象の組織の蛍光イメージの時系列は、例えば蛍光イメージング剤としてのインドシアニンググリーン（ICG）色素などの蛍光イメージング剤を用いる蛍光イメージング技術によって生成されてもよい。ICGは対象に投与されると、血液タンパクと結合し血液と共に組織内を循環する。本明細書において、蛍光剤や蛍光色素が参照されるが、イメージの時系列を生成するのに用いられるイメージング技術のタイプに依存して他の適切なイメージング剤を用いてもよい。

40

【0049】

ある態様では、蛍光イメージング剤（例えば、ICG）は、ボラース投与として、イメージングに適した濃度で、対象に投与されてもよい。組織灌流を評価するために方法が行われるある態様では、蛍光イメージング剤は対象の静脈または動脈への注射により対象に投与されてもよく、この場合、色素ボラースは血管系を循環し、毛細血管系を通過する。複数の蛍光イメージング剤が用いられるある態様では、そのような複数の薬剤は同時に（例えば、単一のボラースで）投与されてもよいし、順番に（例えば、別個のボラースで）投与されてもよい。ある態様では、蛍光イメージング剤はカテーテルによって投与されてもよい。ある態様では、蛍光イメージング剤は、蛍光イメージの時系列を生成するための測定を行う前一時間以内に、対象に投与されてもよい。例えば、蛍光イメージング剤は、

50

測定を行う前三十分以内に対象に投与されてもよい。他の態様では、蛍光イメージング剤は、測定を行う少なくとも三十秒前に投与されてもよい。ある態様では、蛍光イメージング剤は、測定を行うのと同時に投与されてもよい。

【0050】

ある態様では、蛍光イメージング剤は、所望の循環血中濃度を達成するために種々の濃度で投与されてもよい。例えば、蛍光イメージング剤がICGである組織灌流評価のためのある態様では、蛍光イメージング剤が約2.5 mg/mLの濃度で投与されることで、約5 μMから約10 μMの循環血中濃度が達成されてもよい。ある態様では、蛍光イメージング剤の投与についての上限濃度は、蛍光イメージング剤が循環血液中で臨床毒性となる濃度であり、下限濃度は、蛍光イメージの時系列を取得し血液中を循環する蛍光イメージング剤を検出するために用いられる装置の限界である。ある態様では、蛍光イメージング剤の投与についての上限濃度は、蛍光イメージング剤が自己失活となる濃度である。例えば、ICGの循環濃度は約2 μMから約10 mMの範囲であってもよい。

10

【0051】

したがって、方法は、蛍光イメージング剤または他のイメージング剤の対象への投与と、イメージデータを処理する前の、蛍光イメージの時系列の生成または取得と、を含んでもよい。他の態様では、方法は蛍光イメージング剤または他のイメージング剤の対象への投与ステップを除いてもよい。例えば、蛍光イメージの時系列は、対象内に既に存在するインドシアニンググリーン（ICG）色素などの蛍光イメージング剤の測定に基づいてもよく、および/または自己蛍光応答（例えば、ネイティブ組織自己蛍光または誘起組織自己蛍光）に基づいてもよく、または自己蛍光と蛍光イメージング剤から生じる外因性蛍光との組み合わせの測定に基づいてもよい。

20

【0052】

ある態様では、適切な蛍光イメージング剤は、血液と共に循環可能（例えば、リポタンパクや血中の血漿血清などの血液成分と共に循環可能な蛍光色素）であり、かつ、適切な励起光エネルギーに曝されると蛍光を発する薬剤である。蛍光イメージング剤は、蛍光色素、その類似物、その誘導体、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。蛍光色素は非毒性蛍光色素を含んでもよい。ある態様では、蛍光イメージング剤は、近赤外線スペクトルにおいて最適に蛍光を発する。ある態様では、蛍光イメージング剤は、例えばインドシアニンググリーン（ICG）などのトリカルボシアニン色素であるかそれを含む。他の態様では、蛍光イメージング剤は、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフタルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパン青、フルオロゴールド、緑色蛍光タンパク質、フラビン（例えば、リボフラビン等）、メチレンブルー、ポルフィゾーム、シアニン色素（例えば、ターゲティングリガンドと組み合わされたカテプシン活性化Cy5やCy5.5など）、IRDye800CW、ターゲティングリガンドと組み合わされたCLR 1502、ターゲティングリガンドと組み合わされたOTL38、またはそれらの組み合わせであってもよいし、それを含んでもよく、そのような蛍光イメージング剤は各イメージング剤に適した励起光波長を用いて励起される。ある態様では、蛍光イメージング剤の類似物または誘導体が用いられてもよい。例えば、蛍光色素類似物または誘導体は、化学的に変更されたが、適切な波長の光エネルギーに曝された場合に蛍光を発する能力を維持する蛍光色素を含んでもよい。蛍光のいくつかまたは全てが自己蛍光から導かれるものである態様では、自己蛍光を生成する蛍光体のひとつ以上は、内因性組織蛍光体（例えば、コラーゲン、エラスチン、NADH等）、5-アミノレブリン酸（5-ALA）、またはそれらの組み合わせであってもよい。

30

40

【0053】

ある態様では、蛍光イメージング剤は凍結乾燥粉末、固体、または液体として提供されてもよい。蛍光イメージング剤はバイアル（例えば、無菌バイアル）で提供されてもよく、バイアルは、無菌注射器で無菌流体を調製することにより適切な濃度での再構成を可能としてもよい。再構成は適切なキャリアや希釈剤を用いて行われてもよい。例えば、蛍光イメージング剤は、投与の直前に水性希釈剤で再構成されてもよい。溶液中で蛍光イメー

50

ジング剤を維持するであろう任意の希釈剤またはキャリアが用いられてもよい。一例として、ICGは水で再構成可能である。ある態様では、蛍光イメージング剤が再構成されると、それは追加的な希釈剤およびキャリアと混合されうる。ある態様では、溶解性、安定性、イメージング特性、またはそれらの組み合わせを強化するために、蛍光イメージング剤を他の分子（例えば、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、合成高分子、糖など）と複合化してもよい。トリスアミノメタン、HCl、NaOH、リン酸緩衝剤、HEPESを含む追加的な緩衝剤を追加してもよい。

【0054】

ある態様では、蛍光イメージの時系列は複数の別個のイメージフレーム（例えば、蛍光イメージフレーム）、または別個のフレームを表すデータを含み、それらは取得時刻で順番に並べられている。例えば、蛍光イメージの時系列はICGベースの蛍光イメージングシステムを用いて取得されうる。そのシステムでは、対象は作業の直前にICGの静脈投与を受け、組織がICGの励起波長の光で照らされ、一方で色素がターゲット組織を通過する際にその色素から得られる蛍光放射が画像化される。蛍光イメージは続いて、一連の別個のフレーム、または別個のフレームを表すデータ（例えば、圧縮動画）として格納され、それらはその取得時刻で順番に並べられている。

10

【0055】

ある態様では、時系列の別個のイメージフレームは空間的に整列しているか登録されている。例えば、蛍光イメージの典型的な時系列は二分間から三分間の長さで記録されてもよく、その間の対象のある程度の動きは避けられない。その結果、同じ解剖的特徴が、イメージ時系列取得期間中の異なる時刻に取得されたイメージフレーム内の異なる位置に現れうる。そのようなズレは後の解析においてエラーを導入しうる。後の解析では、各ピクセルまたはピクセルのグループの蛍光レベルが経時的に追従される。エラーを低減することを助けるため、生成されたイメージフレームは互いに空間的に整列（登録）してもよい。ある態様では、イメージ登録または整列は、あるイメージからの点を第2イメージ内の相同点へ写す空間変換を決定するプロセスを指す。

20

【0056】

イメージ登録は繰り返しプロセスであってもよい。例えば、例示的な実施の形態によると、イメージ登録は以下のコンポーネントの集合のうちのひとつ以上を用いてもよい：二入力イメージ、変換、指標（metric、メトリック）、補間器、および最適化器。変換は、固定イメージ空間を動的イメージ空間へ写す。パラメータ空間を探索するのに最適化器が要求される。Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK) (<http://itk.org/>)ベースの変換の実装を、メトリックの最適値の探索において用いてもよい。メトリックは二つのイメージが互いにどの程度良くマッチするかを比較する。最後に、補間器は、非グリッド位置において、動的イメージの強度を評価する。蛍光イメージの時系列全体を整列させるため、解析に含まれるフレームの全てについてこの手順が実行される。コンポーネントは入力系列フレームの範囲を通じてループし、ベースライン修正のために背景イメージを減算し、ノイズ低減フィルタを適用し、次いでイメージの連続する組を登録する。

30

【0057】

ある態様では、蛍光イメージの時系列は、例えば選択されたデータを抽出するよう、ベースライン強度を計算するよう、画質向上プロセスを行うよう、またはそれらの組み合わせを行うよう、前処理される。

40

【0058】

例えば、選択されたデータの抽出は、イメージ時系列データから所定のデータを見つけるおよび除くためのクロッピングを含む。例えば、対象の蛍光イメージング作業中に、オペレータは蛍光イメージング剤がターゲット組織に届くかなり前に蛍光イメージの時系列を記録し始めるかもしれない。その結果、蛍光イメージの時系列は最初の方にかかなりの数の「暗い」フレームを有するかもしれない。したがって、意味のあるデータを含まないフレームのための不必要な計算時間が追加されうる。この問題を軽減するため、クロッピングを用いることで蛍光イメージの時系列の最初の方からそれらの「暗い」フレームを除くこ

50

とができる。加えて、蛍光イメージング剤（例えば、ICG）が対象に投与される場合、イメージング剤がターゲット組織を通過する際のイメージング剤からの蛍光信号は典型的には一連のフェーズを経る：イメージング剤が動脈血管を通じて組織に入る際の蛍光強度の急速な増大、その次に、イメージング剤が毛細血管系を通過する際の安定的な蛍光の期間、その次に、イメージング剤の静脈的流出に起因する蛍光強度のゆっくりとした減少、その次に、血管系の内側面に保持されていたイメージング剤が血流内に放出される際の残留蛍光の期間。この最後の「残留」フェーズは数分間続きうる。それは、血流を直接的に示すものではなく、意味のある灌流情報を提供するものではない。したがって、クロッピングを用いることで残留フェーズを見つけて、後の解析ステップから除くことができる。

【0059】

10

ある態様では、前処理はベースライン強度の計算を含んでもよい。例えば、蛍光イメージの時系列が蛍光イメージングシステムによって生成されているとき、カメラノイズ、熱ノイズ、および／または以前の投与からの残留蛍光色素の存在などの種々の外的要因が、記録される系列の蛍光に寄与しうる。そのような要因の解析に対する影響を最小化するために、系列ごとにベースライン強度を計算してもよく、データの解析をそれにしたがって調整してもよい。

【0060】

ある態様では、前処理は画質検証プロセスを含んでもよい。例えば蛍光イメージの時系列の取得が始まったのが遅すぎて、最初のフレームが取得された時には既にイメージング剤がターゲット組織の通過を始めてしまっている実施の形態において、そのようなプロセスは開始輝度テストを含んでもよい。このシナリオでは、灌流開始に関する情報が失われているので、蛍光イメージの時系列を信頼性高く解析したり処理したりすることはできない。その結果、そのような系列データは拒否されるであろう。

20

【0061】

ある態様では、画質検証プロセスは輝度変化テストを含んでもよい。例えば、蛍光イメージングシステムがイメージ取得中に突然動かされたり、視野に異物が現れたり、系列が取得されている最中に外部ソースからの光がシーンを照らしたり、といった状況においてそのようなテストが用いられてもよい。これらのイベントの全てが後の解析の結果を大幅に歪めうる。したがって、そのようなテストにかかった蛍光イメージの時系列は検証手順に失敗する（さらなる処理について不適切であると特定される）。例示的な実施の形態によると、輝度変化テストは、蛍光イメージの時系列に含まれる隣接するフレームの平均強度間の差の計算と、それを選択された強度差しきい値と比較することと、を含む。検証に合格するためには、全ての連続するフレームの強度の差が、選択された強度差しきい値によって指定されるリミット内になければならない。

30

【0062】

ある態様では、画質検証プロセスは、蛍光イメージの時系列の取得が時期尚早に停止されたか否かをチェックするための強度ピーク位置テストを含んでもよい。例えば、強度ピーク位置テストは、組織を通じた色素ボラース通過の全てのフェーズをカバーするのに十分な数のフレームが取得されたことを確かなものとする。例示的な実施の形態によると、蛍光強度ピーク位置テストは、最大の平均蛍光強度を伴うフレームを見つけることと、それが蛍光イメージの時系列の最後のフレームでないことを確かめることと、を含む。この条件が満たされない場合、それは、蛍光強度値がその最大にまだ達しておらず、したがってそのような蛍光イメージの時系列がさらなる解析に適していないこと、を強く示す。

40

【0063】

ある態様では、画質検証プロセスはさらに、最大蛍光強度テストを含んでもよい。このテストの目的は、イメージが暗すぎる（ピクセルの大部分が所定のしきい値を下回る）か過飽和している（ピクセルの大部分が所定の飽和しきい値を上回る）ような蛍光イメージの時系列をフィルタリングすることである。

【0064】

組織表面の曲がり、イメージ取得作業中の過度な動き、暗いイメージまたは過飽和イメ

50

ージ、撮像領域内の異物、および外からの光やシェーディングは、蛍光イメージの時系列の質に影響を与えるので、そのようなイメージデータの後の処理にも影響を与える。これらの問題を軽減するため、よく構築されたイメージングプロトコルおよびそのような問題を最小化するように設計された蛍光イメージングシステムを用いてもよい。

【0065】

イメージの時系列は複数の計算領域を規定してもよい。各計算領域はイメージ要素であってもよく、そのようなイメージ要素は、例えば、単一ピクセルまたはピクセルのグループ、ボクセルまたはボクセルのグループ、または蛍光イメージの時系列中に空間的に規定される他のエリアまたはボリュームである。各計算領域のサイズは他の全ての計算領域のサイズと同じであってもよく、または他の全てまたはいくつかの計算領域のサイズと比べて異なっているてもよい。ある態様では、ひとつ以上の計算領域の境界および／または分布は所与のものであってもよい（例えば、各ピクセルまたはボクセルについてひとつの計算領域、または 2×2 ピクセルのグループまたは $2 \times 2 \times 2$ ボクセルのブロックについてひとつの計算領域）。他の態様では、ひとつ以上の計算領域の境界および／または分布は医療者などのユーザによって決められてもよい。

【0066】

複数の時間一強度曲線の生成

ある態様では、図1に示されるように、方法は、複数の計算領域についての複数の時間一強度曲線を生成すること114を含む。各時間一強度曲線は、蛍光イメージ内の対応する計算領域に対応する。複数の計算領域114のうちのいくつかまたは全てのそれぞれについて、別個の時間一強度曲線が生成されてもよい。図2Aおよび2Bに模式的に示されるように、特定の計算領域210（図2A）に対応する所与の時間一強度曲線212（図2B）は、その計算領域において蛍光イメージの時系列に亘って観測された蛍光信号の強度を記述する。ある態様では、時間一強度曲線は、全てのフェーズ（例えば、血管造影アプリケーションにおける動脈、毛細血管、静脈および残留）、あるフェーズまたはフェーズの組み合わせの部分集合、全てのフェーズの部分集合、またはそれらからの派生（例えば、ピクセルごとのまたはボクセルごとの、蛍光強度の変化に伴う第1および第2時間微分に基づく判定を含む）を記述してもよい。蛍光イメージを生成する蛍光イメージングシステムに実装されたプロセッサ、または蛍光イメージを生成する蛍光イメージングシステムから離れたプロセッサ、が時間一強度曲線の全てまたはいくつかを生成してもよい。

【0067】

ある態様では、図2Bに示されるように、時間一強度曲線212は、強度増大領域、ピーク強度領域、平坦領域、強度減少領域、またはそれらの組み合わせを含む。蛍光イメージング（例えば、蛍光血管造影）のコンテキストにおいて、図3に示されるように、時間一強度曲線312は組織を通じた蛍光イメージング剤（例えば、蛍光色素）ポラースの通過を一連のフェーズとして表してもよい。一連のフェーズは、動脈フェーズ、毛細血管フェーズ、静脈フェーズ、残留フェーズ、またはそれらの組み合わせである。

【0068】

時間一強度曲線（またはその一部）の形状、時間一強度曲線の下面積、またはそれらの組み合わせは、対象の組織内の蛍光イメージング剤の分布、組織内の血流、またはそれらの組み合わせを示すものであってもよい。あるアプリケーションでは、対象の組織内のイメージング剤の分布は、組織の特性、組織の状態（例えば、炎症、悪性腫瘍、異常、疾病）またはそれらの組み合わせを表す。

【0069】

各計算領域についてのパラメータ値の集合の作成

ある態様では、図1に示されるように、方法は、各計算領域についてのパラメータ値の集合を作成すること116であって、パラメータ値は時間一強度曲線の少なくとも一部を特徴付けるまたは近似する、作成すること116を含む。ある態様では、パラメータタイプのひとつ以上が曲線の時間的性質に関して規定されてもよい。例えば、パラメータタイプのひとつ以上は時間一強度曲線の特定の領域の期間に関連してもよい。そのような期間

は以下の通りである。(i) 時間－強度曲線の増大する強度の領域の期間、(i i) 時間－強度曲線のピークまたは大強度の領域の期間、(i i i) 時間－強度曲線の平坦域の領域の期間、(i v) 時間－強度曲線の減少する強度の領域の期間。蛍光イメージング（例えば、蛍光血管造影）のコンテキストにおいて、パラメータタイプのひとつ以上は、灌流発現フェーズ、動脈フェーズ、毛細血管フェーズ、または静脈フェーズの期間に関連してもよい。他の例として、パラメータタイプのひとつ以上は、ある所定イベント（例えば、蛍光イメージの生または前処理された時系列の始め）と第2所定イベントとの間の経過時間の所定期間、例えば(v) 蛍光強度の増大の発現までの時間、に関連してもよい。他の例として、パラメータタイプのひとつ以上は、重要な変化率または他の強度特徴を伴う所定期間、例えば(v i) 急速なまたは最も急速な蛍光強度増大の時間、急速なまたは最も急速な蛍光強度減少の時間、および／または時間－強度曲線の上述の領域のいずれかについての蛍光強度の変化率、に関連してもよい。

10

【0070】

ある態様では、パラメータタイプのひとつ以上が時間－強度曲線の所定領域に亘る蛍光強度変化に関して規定されてもよい。例えば、パラメータタイプのひとつ以上は時間－強度曲線の特定の領域に亘る強度変化に関連してもよい。そのような期間は以下の通りである。(i) 時間－強度曲線の増大する強度の領域内の強度変化、(i i) 時間－強度曲線の大またはピーク強度の領域内の強度変化、(i i i) 時間－強度曲線の減少する強度の領域内の強度変化。蛍光イメージング（例えば、蛍光血管造影）の例示的コンテキストにおいて、パラメータタイプのひとつ以上は、灌流発現フェーズ、動脈フェーズ、毛細血管フェーズ、または静脈フェーズ中の強度変化に関連してもよい。他の例として、パラメータタイプのひとつ以上は、ある所定イベント（例えば、蛍光イメージの生または前処理された時系列の始め）と第2所定イベントとの間の経過時間の所定期間に亘る強度変化、例えば(i v) 蛍光強度の増大の発現中の強度変化、に関連してもよい。他の例として、パラメータタイプのひとつ以上は、重要な変化率または他の強度特徴を伴う所定期間に亘る強度変化、例えば(v) 急速なまたは最も急速な蛍光強度増大の期間中の強度変化、(v i) 蛍光強度が大なる期間中の強度変化、および／または(v i i) 急速なまたは最も急速な蛍光強度減少の期間中の強度変化、に関連してもよい。

20

【0071】

ある態様では、パラメータタイプのひとつ以上は、数値的曲線近似アルゴリズムに基づくものであってもよく、ある実施の形態では、それは時間－強度曲線が表現される際の確度を増大させる。しかしながら、計算領域についてのパラメータ値は、時間－強度曲線の少なくとも一部を近似するかそうでなければ特徴付ける任意の適切なパラメータタイプの値を含んでもよい。

30

【0072】

各計算領域についての総合ランク値の生成

ある態様では、図1に示されるように、方法は、イメージの時系列中の各計算領域についての総合ランク値を生成すること118を含む。各計算領域についての総合ランク値を生成することは、各計算領域についての時間－強度曲線が他の計算領域についての時間－強度曲線とどのように比較されるかの定量的説明を与える。より具体的には、各計算領域についての総合ランク値は、その計算領域についてパラメータ値（これは、時間－強度曲線の少なくとも一部を特徴付けるか近似する）が他のそれぞれの計算領域についてのパラメータ値とどのように定量的に比較されるか（またはそれに対して「ランク付け」されるか）を反映してもよい。

40

【0073】

総合ランク値を生成すること118の第1態様では、各計算領域についての総合ランク値はその計算領域についての数値的ランクの集合に基づいてもよい。この態様では、各数値的ランクまたはサブランクは、その計算領域についての特定のパラメータが他の全ての計算領域についてのそのパラメータとどのように比較されるかまたはランク付けされるかに基づく。言い換えると、パラメータ値ごと、計算領域ごとに数値的ランクが生成される

50

かまたはそうでなければ割り当てられる。その結果、各計算領域はパラメータ値の集合についての数値的ランクの集合に関連付けられる。

【0074】

蛍光イメージング（例えば、蛍光血管造影）のコンテキストにおいて、各計算領域についての時間－強度曲線は例えば、図3に示されるような以下のパラメータによって定量化されてもよい：発現フェーズの期間（ ΔT_{ONSET} ）、動脈フェーズ中の固定期間内の蛍光強度変化（ $\Delta I_{\text{INGRESS}}$ ）、毛細血管フェーズの期間（ $\Delta T_{\text{MVASCULAR}}$ ）、および静脈フェーズの期間（ ΔT_{VENOUS} ）。ある計算領域に関して、 ΔT_{ONSET} に対応する第1数値的ランクは、その計算領域についての ΔT_{ONSET} が他の全ての計算領域についての ΔT_{ONSET} に対してどのようにランク付けされるか（それより長いのか短いのか）に基づいて生成される。 $\Delta I_{\text{INGRESS}}$ に対応する第2数値的ランクは、その計算領域についての $\Delta I_{\text{INGRESS}}$ が他の全ての計算領域についての $\Delta I_{\text{INGRESS}}$ に対してどのようにランク付けされるか（それより大きいのか小さいのか）に基づいて生成される。 $\Delta T_{\text{MVASCULAR}}$ に対応する第3数値的ランクは、その計算領域についての $\Delta T_{\text{MVASCULAR}}$ が他の全ての計算領域についての $\Delta T_{\text{MVASCULAR}}$ に対してどのようにランク付けされるか（それより長いのか短いのか）に基づいて生成される。 ΔT_{VENOUS} に対応する第4数値的ランクは、その計算領域についての ΔT_{VENOUS} が他の全ての計算領域についての ΔT_{VENOUS} に対してどのようにランク付けされるか（それより長いのか短いのか）に基づいて生成される。例えば、より高い $\Delta I_{\text{INGRESS}}$ を有するピクセルにはより高い数値的ランクが割り当てられてもよい。他の例として、より遅い ΔT_{ONSET} を有するピクセルにはより低い数値的ランクが割り当てられてもよい。その計算領域についての数値的ランクの集合は、四つのパラメータに対応するこれらの四つの数値的ランクを含む。このプロセスは各計算領域について繰り返され、その結果、各計算領域はパラメータに対応する数値的ランクの関連集合を有する。後に詳述されるように、数値的ランクの可能な値の範囲は、総合ランク値を生成するのに足し合わされるパラメータタイプの数、重み付けファクタ、および／または総合ランク値のディスプレイスケール範囲（例えば、8ビットグレースケール範囲）に対応してもよい。他の態様では、適切な種類および／または数のパラメータのいずれかを用いて、時間－強度曲線を定量化してもよい。例えば、数値的ランクの各集合は、このパラグラフで説明される四つのパラメータの部分集合のみ（例えば、二つ又は三つだけ）のランキングに基づいてもよい。

【0075】

各計算領域についての総合ランク値を生成すること118は、計算領域ごとに、個々の数値的ランク（サブランク）のうちの二つ以上（例えば、全て）を足し合わせることを含んでもよく、その結果、全ての計算領域はその数値的ランク値のうちの二つ以上（例えば、全て）の和に基づく総合ランク値を有する。ある態様では、数値的ランクの集合の和は式1のステップを含んでもよい。

式1：

【数1】

$$R_{\text{Total}} = wt_1 \cdot R_1(\Delta I_{\text{INGRESS}}) + wt_2 \cdot R_2(\Delta T_{\text{ONSET}}) + wt_3 \cdot R_3(\Delta T_{\text{MVASCULAR}}) + wt_4 \cdot R_4(\Delta T_{\text{VENOUS}})$$

ここで、 R_{Total} は総合ランク値、 wt_n は対応するパラメータに適用される重み付けファクタ（例えば、 $\Delta I_{\text{INGRESS}}$ に適用される wt_1 、 ΔT_{ONSET} に適用される wt_2 、 $\Delta T_{\text{MVASCULAR}}$ に適用される wt_3 、 ΔT_{VENOUS} に適用される wt_4 ）、 R_n （パラメータ）は示されるパラメータについてのサブランク（例えば、 $R_1(\Delta I_{\text{INGRESS}})$ は $(\Delta I_{\text{INGRESS}})$ についての数値的ランク、 $R_2(\Delta T_{\text{ONSET}})$ は ΔT_{ONSET} についての数値的ランク、 $R_3(\Delta T_{\text{MVASCULAR}})$ は $\Delta T_{\text{MVASCULAR}}$ についての数値的ランク、 $R_4(\Delta T_{\text{VENOUS}})$ は ΔT_{VENOUS} についての数値的ランク）、である。

【0076】

選択されたパラメータ（例えば、 $\Delta I_{\text{INGRESS}}$ 、 ΔT_{ONSET} 、 $\Delta T_{\text{MVASCULAR}}$ 、 ΔT_{VENOUS} ）のそれぞれが測定された後、選択されたパラメータのそれぞれにサブランク値が割り

当てられ、サブランク値は選択された値範囲内にある。ある態様では、サブランク値は値範囲内にあってもよく、その値範囲は選択されたパラメータに適用される重み付けファクタと R_{Total} について選択された値範囲とに少なくとも部分的に依存する。ある態様では、重み付けファクタはおおよそ等しい。例えば、ある例示的な式1の実施では、各重み付けファクタはおおよそ等しく（例えば、 $wt_1=wt_2=wt_3=wt_4$ ）、 R_{Total} の値範囲はおおよそ0-255であってもよく、これは8ビットグレースケールに対応する。この例では、各パラメータは0-63からのサブランク値に関連付けられる（例えば、 $R_1=0$ から63、 $R_2=0$ から63、 $R_3=0$ から63、 $R_4=0$ から63； $subrank(R_1, R_2, R_3, R_4) \in [0 \cdots 63]$ ）。これは、8ビットグレースケールのおよそ四分の一である。他の態様では、重み付けファクタ、総合ランク値の範囲、またはそれらの両方は異なりうる。

10

【0077】

式2は式1の特定の実装の例である。

式2：

【数2】

$$R_{Total} = \text{Max}(\text{MAX_RANK}, \Delta I_{INGRESS}) + (\text{MAX_RANK} - \text{Min}(\text{MAX_RANK}, \Delta T_{ONSET})) + \\ (\text{MAX_RANK} - \text{Min}(\text{MAX_RANK}, \Delta T_{MVASCULAR})) + \\ (\text{MAX_RANK} - \text{Min}(\text{MAX_RANK}, \Delta T_{VENOUS}))$$

ここで、MAX_RANKは、全ての計算領域のなかでの示されるパラメータの最大数値的ランク値である。例えば、MAX_RANKは63であってもよく、各パラメータ値は0-63の範囲（0、63を含む）にあってもよい。

20

【0078】

総合ランク値を生成すること118の第2態様では、総合ランク値は、各計算領域についての数値メトリクスの集合をハッシュ関数にマップすることによって生成されてもよい。これは、各計算領域についての一意の総合ランク値を生じさせる。あるバージョンでは、各計算領域についての数値メトリクスは、総合ランク値を生成することの第1態様で説明されるように（例えば、その計算領域について、時間-強度曲線の異なる部分に対して数値的ランクを割り当てること）生成された数値的ランクであってもよい。例えば、曲線近似が $f(x)=C_1+C_2X+C_3X^2+C_4X^3$ などの三次多項式で表される場合、数は単一のランクに合成されうる。したがって、総合ランク値 R_{Total} は組み合わせ $R_{Total}=[C_1, C_2, C_3, C_4]$ であり、本明細書で説明される種々の態様のいずれか（例えば、エレガントペアリング）にしたがい導かれる。あるバージョンでは、各計算領域についての数値メトリクスは、その計算領域についての時間-強度曲線を最もよく近似する多項式の係数に対応してもよい。あるバージョンでは、数値メトリクスは、所定の間隔で測定された時間-強度曲線の強度値であってもよい。他のバージョンでは、数値メトリクスは、異なるイメージング法で異なりうるひとつ以上の適切な他のパラメータに基づいてもよい。

30

【0079】

ハッシュ関数は、数値メトリクスの各集合を単一の数に一意にマップする。例えば、ハッシュ関数は巡回冗長検査であってもよい。他の例として、ハッシュ関数は、カントアズペアリング（Cantor's Pairing）やエレガントペアリング（Elegant Pairing）などの、数の組を単一の数にマップする対関数であってもよい。ハッシュ関数が対関数であるバージョンでは、ハッシュ関数は再帰的に適用されてもよく、それは組ごとに適用され、各計算領域について全ての数値メトリクスが単一の値（総合ランク値）として符号化されてしまうまで続く。対関数は、その引数のそれぞれにおいて厳密に単調である態様で、二つの自然数を単一の自然数へと一意に符号化するプロセスである。例えば、 $P: N \times N \rightarrow N$ が対関数である場合、全ての $x, y \in N$ について、 $P(x, y) < P(x+1, y)$ および $P(x, y) < P(x, y+1)$ である。一意性および単調であることは別として、関数は高次元へと容易に一般化されうる。すなわち、複数のパラメータ（例えば、三つ、四つ、およびそれより多くのパラメータなど）を単一の数へマップすることが可能であろう。これらの基準を満たす一つの例示的な候補は、いわゆるエレガントペアリング関数であり

40

50

、以下のように定義されうる（式3）：

式3：

【数3】

$$\text{ElegantPair}[x_{-}, y_{-}] := \begin{cases} y^2 + x & x \neq \text{Max}[x, y] \\ x^2 + x + y & x = \text{Max}[x, y] \end{cases}$$

【0080】

二つより多くの数をペアリングするためには、ペアリングのペアリングが用いられてもよい。例えば、 $f(i, j, k)$ は $P(i, P(j, k))$ または $P(P(i, j), k)$ として定義されてもよいが、 $f(i, j, k, l)$ は $P(P(i, j), P(k, l))$ として定義されなければならない。いったんランクを表す数の集合を作成すると、我々はそれらを必要に応じてスケールしてもよい（例えば、0から255）。

10

【0081】

総合ランク値を生成することの第1および第2態様に関連して説明されたアルゴリズムは例示である。異なるアプリケーションやイメージング法などについての他の態様では、方法は追加的にまたは代替的に、複数の計算領域についてのパラメータ値の集合のうちの二つ以上（例えば、全て）を比較することに基づいて総合ランク値を生成するための他の適切なアルゴリズムを実行すること、を含んでもよい。

【0082】

計算領域についての総合ランク値のランキングマップイメージへの変換

20

図1に示されるように、方法は、総合ランク値をランキングマップイメージへ変換すること120を含む。結果として得られるランキングマップイメージは、計算領域に亘る総合ランク値の空間分布を可視化し、それにより計算領域間の総合ランク値の相対的差分を可視化する。したがって、ランキングマップイメージは、撮像される組織の異なる部分間の、選択されたパラメータに関する相対的差分を示す。ランキングマップイメージは組織の異なる特性（例えば、生理学的特性）を、客観的で理解容易な態様で、ハイライトする。後に詳述されるように、その結果、ランキングマップイメージは、より効果的で統一的な臨床評価および意思決定を促進しうる。

【0083】

ある態様では、総合ランク値をランキングマップイメージへ変換すること120は、各総合ランク値を強度値と相互に関係付けることを含んでもよく、その結果、ランキングマップイメージの計算領域は総合ランク値に対応して変化する強度値で図示されてもよい。変換は、各総合ランク値にディスプレイ輝度値を割り当てることを含んでもよく、ここで総合ランク値と輝度値とは直接的な関係がある（例えば、ランクが高いほどピクセルの強度が高い）。直接的な関係は線形または非線形であってもよい。他の態様では、変換は、総合ランク値と輝度値との間の間接的関係に基づいてもよい。

30

【0084】

ある態様では、総合ランク値はグレースケールまたは色スケール値にマップされてもよい。例えば、総合ランク値は8ビットグレースケールディスプレイ値（例えば、0から255までの）にマップされてもよく、これにより総合ランク値のグレースケールイメージ表現が可能となる。ある態様では、視覚的な受け取られ方を最適化するために、適切にコントラストを与える色（例えば、偽色や疑似色）で表現される異なるグレースケール値範囲を伴う色スキームが、グレースケールイメージ表現に適用されてもよい。総合ランク値を空間的ランキングマップイメージのピクセル値へ変換するために他のスケールが追加的または代替的に適用されてもよく、この場合、ピクセル値の差分は撮像される組織の異なる領域間の、総合ランク値の相対的差分を反映する。

40

【0085】

ランキングマップイメージの表示および他のステップ

ある態様では、図1に示されるように、方法は、ディスプレイにランキングマップイメージを表示すること122をさらに含んでもよい。例えば、ランキングマップイメージは

50

、蛍光イメージングシステムのビデオモニタ上のユーザインタフェース内または他の適切なディスプレイに表示されてもよい。ランキングマップイメージはそれだけで表示されてもよいし、他のイメージ（例えば、解剖イメージが重ねられて、または解剖イメージを重ねるようにして）または他のデータと組み合わせて表示されてもよい。そのような他のデータは例えば対象の全身状態や局所状態に関してもよく、その対象の特定の臨床コンテキストを提供する。そのような状態は併存症状状態を含んでもよく、併存症状状態は例えば高血圧、脂質異常、糖尿病、慢性閉鎖性肺疾患、冠動脈疾患、慢性腎臓病、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、後に詳述されるように、ランキングマップイメージは組織内の傷を特徴付ける傷指標値と共に表示されてもよい。

【0086】

10

ある態様では、方法はさらに、総合ランク値のマップと、臨床関連（例えば、組織灌流関連）状態のリスク評価と、を相互に関連付けることを含んでもよい。そのような評価は、介入前に、治療／作業中に、および介入後に、行われてもよい。方法はまた、介入前に、治療／作業中に、および介入後に、対象の臨床関連（例えば、組織灌流関連）状態を特定して特徴付けるための診察を定義することを含んでもよい。他の態様では、方法は関連ステップおよび診察ステップを除いてもよい。

【0087】

傷を特徴付けるための方法

対象の組織を特徴付けるための上述の方法100は、処理されたイメージデータのさらなる応用のための基礎として役に立ちうる。例えば、図4に示されるように、対象のターゲット組織領域における傷を特徴付けるための医療イメージングにおいて用いられる例示的方法400は、対象のターゲット組織領域の蛍光イメージの時系列を受けること412であって、イメージは複数の計算領域を規定する、受けることと、複数の計算領域についての複数の時間－強度曲線を生成すること414と、各計算領域についてのひとつ以上のパラメータ値を作成すること416であって、ひとつ以上のパラメータ値は時間－強度曲線の少なくとも一部を近似する、作成することと、複数の計算領域についてのパラメータ値の集合を比較することによって、各計算領域についての総合ランク値を生成すること418と、変更総合ランク値を含むデータ集合を生成すること426であって、変更総合ランク値は総合ランク値と参照値との比較に少なくとも部分的に基づく、生成することと、データ集合のうちの傷に位置する計算領域に対応する少なくとも一部に基づいて傷指標値を生成すること428と、を含んでもよい。ある態様では、方法400はさらに、蛍光イメージの時系列を生成すること410、および／またはディスプレイにランキングマップイメージを表示すること430を含んでもよい。

20

30

【0088】

総じて、方法400は、参照値からの逸脱を表す傷に対して実行されてもよい。傷は組織に対する慢性創傷や急性創傷のいずれかの種類を含んでもよく、そのような創傷は例えば切開、褥瘡、静脈潰瘍、動脈潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍、裂傷、擦過傷、刺し傷、挫傷、剥離、腔、火傷、それらの組み合わせ、および／または同様のものである。さらに、傷は種々の外傷的出来事および／または医療状態のうちのひとつ以上により引き起こされてもよい。そのような外傷的出来事および／または医療状態は、例えば、圧挫創、戦傷（例えば、被弾／爆発）、または壊疽、炎症、静脈鬱血、リンパ浮腫などから生じる傷であってもよい。

40

【0089】

傷管理におけるひとつの課題は、例えば医療者の技術、経験に依存して、医療状態または傷の性質に対する見方が医療者により異なりうることである。現在、傷管理技術は傷の病理的履歴についての情報を提供しうるが、生存度および／または回復の見込みの信頼性の高いインジケータ（例えば、傷および／またはその周辺が余病を生じさせる可能性があるか否か、治癒可能か否か、治癒がどのように進むか、および施された治療が効果的か否かおよびその治療をいつ止めることができるか）を提供することはできない。さらに、従来技術による病理学が論証できない傷も存在する。

50

【0090】

現在、これらの課題のいくつかを解決しようとする試みのなかで、ある蛍光イメージング技術は、視覚的な表示を提供することに加えて、傷内およびその周りの血流および／または灌流を数値的に特徴付けるためのメトリクスを動画データから生成することができ、したがって、組織灌流状態を評価する際の主観性および認識の偏りを低減しようとしている。しかしながら、そのような数値的特徴付けには、傷治癒の下にある生物学的メカニズムの理解は与えられていない。該メカニズムは、医療者が医療的に意味のある評価を行うことを可能とする情報を運ぶために必要である。より具体的には、傷治癒プロセス中の血流および／または組織灌流ダイナミクスの理解は、そのようなイメージデータが傷治癒状態の正確な解釈を生み出すために特に有益であろう。既存の蛍光イメージング技術はそのような知識を組み入れておらず、また血流および／または組織灌流を評価するための標準化プロトコルをサポートしておらず、また組織内の血流／灌流の振る舞いの正確な特徴付けおよび分類であって医療者間、患者間、そして複数のイメージングセッション間で十分に整合する特徴付けおよび分類を提供していない。

10

【0091】

ある態様では、本明細書で説明される方法は、ターゲット組織領域における傷（例えば、傷、傷の周辺）を特徴付けるための医療イメージング技術に関する。方法は、ターゲット組織領域に関連する関心データ（例えば、ターゲット組織領域のうち傷領域のみから生じるデータ）の分離および選択を促進する一方、関心の低い残りのデータ（例えば、ターゲット組織領域のうち傷組織以外の組織から生じるデータ）を抑制してもよい。このようにすることで、方法は、関心情報の希薄化を最小化することにより診断力を強化する。さらに、方法は、ターゲット組織（例えば、傷または傷の周辺）の状態の統一的、客観的、定量的表現を提供する。そのような表現は、医療者の認識および／またはスキルのバイアスに影響を受けない。さらに、方法は、患者の傷治癒状態を（例えば、血流および／または灌流に基づいて）、経時的に複数のイメージングセッションに亘って比較、追跡するための、信頼性の高いかつ整合性の高い手法を提供してもよい。したがって、方法は、ターゲット組織領域のより正確な、統一的な、および定量的な評価を可能とするだけでなく、医療ケア戦略のターゲット化された形成（例えば、治療の推薦、治療の効き目の監視、治療を止めるべきか／いつ止めるべきかの判断、手術戦略の形成）をも可能としてもよい。最後に、方法はまた、薬に敏感な患者の患者リスクを低減すること、および処置および／または治療の総コストを低減すること、を促進してもよい。

20

30

【0092】

種々の実施の形態に係る傷を評価することは、灌流ダイナミクスを評価することを包含する。例えば、本明細書で説明される方法およびシステムは、例えばプラスチック再建手術を行う患者の手術前診断、血管吻合を伴う組織再近置を含む一般的な手術（例えば、皮弁移送、結腸再建等）、または心臓手術中の心臓組織の生存度および機能の評価などの他の医療アプリケーションに適用可能である。さらに、本明細書で説明される方法およびシステムはさらに、例えば組織灌流や組織内におけるイメージング剤の他の動的振る舞いなどの任意の動的プロセスの臨床評価に適用可能である。動的プロセスは、そのプロセスを表す入力データの時系列（例えば、イメージフレーム）から生成されるイメージデータの空間マップによって、およびさらに空間マップ内のデータから生成される傷指標によって、表されうる。

40

【0093】

方法のひとつのアプリケーションでは、本明細書に記載の方法を実行し本明細書に記載のシステムを用いることで導かれるデータは、そのデータと血管新生のプロセスとを相互に関連付けることによって、医療者に予測情報を提供することができる。血管新生は、自然に生じる血管成長および退化のプロセスを指す。血管新生は、組織修復および再生の統合コンポーネントとして生じる。血管新生は治癒の際に増大し、生理学的ベースラインへと剪定される。例えば、傷治癒中、血管の萌芽および分岐はかなりの量ではあるが未熟で漏れやすい新生血管ネットワークを生じさせ、該ネットワークは最終的には余計な血管の

50

システムチックな剪定により解決され、安定な、灌流良好な、血管ネットワークを生み出し、該血管ネットワークは組織の恒常性を維持する（例えば、Mechanisms of Vessel Regression: Toward an Understanding of the Resolution of Angiogenesis, Mateusz S. Wietecha et al., Current Topics in Microbiology and Immunology, 2013, 367:3-32を参照）。図 5 A は、従来技術において通常の傷治癒プロセスとして理解されているものを模式的に示す。これに対して、図 5 B は、従来技術において慢性の傷治癒プロセスとして理解されているものを模式的に示す。慢性創傷において、血管新生はバランスを失っている。そのような慢性創傷が蛍光イメージングを用いてイメージングされると、過蛍光が観測される。これは、そのような傷における血管の「漏れやすさ」の結果として生じると信じられている（例えば、Expression and Proteolysis of Vascular Endothelial Growth Factor is Increased in Chronic Wounds, Gereon Lauer et al., J Invest Dermatol 115:12-18, 2000; Vascular Endothelial Growth Factor Is a Secreted Angiogenic Mitogen, David W. Leung et al., Science, Vol. 246, p. 1306, December 8, 1989参照）。したがって、ある実施の形態によると、本発明の方法と血管新生のプロセスとの相関は、傷の微小循環の監視を可能とすることで、臨床における意思決定を促進するか、またはガイドすることができる。本明細書に記載の方法およびシステムを用いることで、初期評価中に傷治癒が血管新生プロセス中のどこにいと決定されるかに依存して、医療者は例えば、施される治療が効果的である場合に後の読みがどこに落ちるべきかを判定することができる。本明細書に記載の方法を実行し本明細書に記載のシステムを用いることから得られるデータはさらに、ターゲット組織における複数の傷領域を区別することを促進する。この複数の傷領域は、異なるタイムラインにしたがって発展、進行および／または治癒するであろう。

【0094】

本明細書に記載の方法およびシステムはそれだけで用いられ得る傷の定量的評価を促進するが、そのような定量的評価を定性的評価および／またはインジケータ（例えば、患者の状態に関する全身または局所インジケータ）と組み合わせて用いることで、医療者に強化された診断力を提供してもよい。

【0095】

追加的に、本明細書では、様々な方法を傷の予後評価のための蛍光イメージの時系列のコンテキストで説明するが、方法は、組織内でのイメージング剤の動的振る舞いに関する時系列として生成される入力データの他のソースに適用可能であり、またターゲット組織が異なる組織特性を有する領域を含む場合の他の医療目的のために適用可能である。例は、励起されたイメージング剤からの蛍光の検出と、イメージング剤に伴う吸収の検出により生成されたイメージの時系列などの入力データの他のソースと、を含んでもよい。

【0096】

ある態様では、蛍光イメージの時系列を生成するステップ 410、蛍光イメージの時系列を受信するステップ 412、複数の時間－強度曲線を生成するステップ 414、各計算領域についてのひとつ以上のパラメータ値を作成するステップ 416、および／または各計算領域についての総合ランク値を生成するステップ 418 は、対象の組織を特徴付けるための方法 100 に関して上述されたステップ 110、112、114、116 および 118 と同様のものである。

【0097】

変更総合ランク値を含むデータの集合の生成

図 4 に示されるように、傷を特徴付けるための方法 400 は、変更総合ランク値を含むデータの集合を生成すること 426 を含んでもよい。ある態様では、変更総合ランク値を含むデータの集合を生成するステップは、総合ランク値の少なくとも一部を調整すること、および／または総合ランク値を参照値と比較することを含む。

【0098】

総合ランク値の少なくとも一部を調整することは、ターゲット組織の傷領域に対応する総合ランク値と、ターゲット組織の非傷領域や他の関心のより低い領域に対応する総合ラ

ンク値と、の間の差を強調または強化する。言い換えると、総合ランク値の少なくともいくつかを調整することは、他のデータ（例えば、ターゲット組織内の傷領域から生じたものでないデータおよび／または背景に関連付けられたデータ）からの関心データ（例えば、ターゲット組織の傷から生じたデータ）の選択を促進する。

【0099】

ある態様では、調整は総合ランク値の第1部分を第1調整関数で調整することで第1調整データ集合を生成することと、総合ランク値の第2部分を第2調整関数で調整することで第2調整データ集合を生成することと、を含んでもよい。第1調整データ集合は傷に対応する変更総合ランク値を含んでもよく、したがって傷特徴値と見なされてもよい。第2調整データ集合は非傷領域に対応する変更総合ランク値を含んでもよく、したがって非傷特徴値と見なされてもよい。

10

【0100】

第1調整関数と第2調整関数とは異なってもよい。例えば、ある態様では、第1調整関数は恒等関数（これは、入力と同じ値を返す）であってもよく、この場合、第1調整データ集合内の総合ランク値は変化せず、第2調整関数は第2調整データ集合内の総合ランク値をゼロと等しくしてもよい。例えば、 R = 調整されていない総合ランク値である場合、第1調整関数 $M1$ は $M1(R) = R$ であり、第2調整関数 $M2$ は $M2(R) = 0$ であってもよい。他の例として、第1調整関数は、 $R > R_{ref} + Tolerance$ の場合、 $M1(R) = R$ であってもよい。ここで、 $Tolerance$ は選択された所定値である。他の例として、第1調整関数は撮像組織内の亜灌流領域について $M1(R) = R - Hypo$ であってもよい。ここで、 $R - Hypo$ は、過蛍光傷に関連付けられた領域について総合ランク値と等しくない所定の数値的総合ランク値である。

20

【0101】

ある態様では、変更総合ランク値は変更ランキングマップイメージに変換されてもよい。例えば、各変更総合ランク値は強度値と相互に関係付けられてもよく、その結果、変更ランキングマップイメージの計算領域は変更総合ランク値に対応して変化する強度値で図示されてもよい。他の例では、変更総合ランク値のそれぞれはグレースケールまたは色スケール値と相互に関連付けられてもよい。そのような変更ランキングマップイメージでは、傷領域に対応する変更総合ランク値は、非傷領域に対応する変更総合ランク値とはかなり異なって現れる。これは調整の後の、それらの間の数値的な差に起因する。この変更ランキングマップイメージは、イメージングシステムのビデオモニタや他の適切なディスプレイなどに表示されてもよい。

30

【0102】

変更総合ランク値を参照値と比較することは、ターゲット組織の傷領域に対応するデータをターゲット組織の非傷領域に対応するデータからさらに分離する。ある態様では、比較ステップは、全ての計算領域についての全ての変更総合ランク値から参照値を減じることを含んでもよく、それによりターゲット組織における傷の正確な輪郭に対応する総合ランク値が残される。総合ランク値を調整するステップの前に参照値と比較するステップが行われる他の態様では、比較ステップは全ての非変更総合ランク値から参照値を減じることを含む。

40

【0103】

ある態様では、図4に示されるように、方法は、総合ランク値を調整する際に用いられる参照値を生成すること424を含んでもよい。参照値は複数のアプローチのいずれかにしたがって生成されてもよい。例えば、参照値は参照イメージの時系列または参照組織から得られた他の入力データ（例えば、参照蛍光イメージの時系列）から導かれてもよい。参照組織は、健常対象、健常対象の個体群、対象のターゲット組織内の健常組織領域、対象のターゲット組織外の健常組織領域、そのような代替物のうちの二つ以上の組み合わせ、または参照イメージの時系列における背景を考慮に入れたそのような代替物のさらなる組み合わせ、の組織であってもよい。

【0104】

50

さらに、特定の方法、状態、臨床コンテキスト、またはこれらのファクタの組み合わせのなかで傷が評価されている場合に、参照値はそれらのいずれかに特有のものであってもよい。したがって、例えば、参照値は、特定の方法または状態（例えば、糖尿病などの全身状態）を示す対象または対象の個体群のターゲット組織内の健常組織領域、特定の方法または状態（例えば、糖尿病などの全身状態）を示す対象または対象の個体群のターゲット組織外の健常組織領域、そのような代替物の組み合わせ、または参照イメージの時系列における背景を考慮に入れたそのような代替物のさらなる組み合わせ、の参照組織から得られた参照イメージの時系列から導かれてもよい。

【0105】

ある態様では、参照値は、参照総合ランク値に基づいてもよく、参照総合ランク値は上述の総合ランク値と同様の方法で計算されてもよい。例えば、参照イメージの時系列または他の入力データは参照組織から得られてもよく、参照計算領域について生成される参照時間-強度曲線のためのベースとして作用してもよい。その後、参照時間-強度曲線を近似するよう選択されたひとつ以上のパラメータに基づいて参照計算領域の参照ランク値を生成してもよいまたは割り当ててもよい。特定の対象または対象の個体群についての参照計算領域は手動で選択されてもよいし、オペレータによる補助有りまたは無しでプロセッサにより選択されてもよい。参照イメージの時系列は、ターゲット組織のイメージの時系列の取得の前、実質的に同時、または後に取得されてもよい。

10

【0106】

他の態様では、参照値は参照イメージの別個の時系列から得られるものではなく、代わりにターゲット組織からのイメージ（例えば、蛍光イメージ）の時系列における背景強度または他の度合いと等しいものであってもよい。さらに別の態様では、参照値は、参照イメージの別個の時系列または他の入力データと、蛍光イメージの時系列または他の入力データと、の組み合わせに基づくものである。

20

【0107】

ある態様では、参照値は、公差値、乗数、またはそれらの組み合わせなどのモディファイアによって変更されうる。例えば、モディファイアは、対象または対象のグループ／個体群の他のサイトから取得されたひとつ以上の参照値、またはそのような参照値の平均であってもよい。モディファイアは参照ランクの計算における測定誤差を補償する。他の種々の実施の形態では、参照値は、ひとつ以上の他の参照値によって除されることによってさらに変更されてもよい。

30

【0108】

特定の対象または対象の個体群、特定のアプリケーション、方法、状態あるいは臨床コンテキストごとに、複数の参照値をテーブルまたはデータベース（例えば、アトラス）にまとめてもよい。そのようなテーブルまたはデータベースを用いて参照値を提供してもよい。

【0109】

傷指標値の生成

図4に示されるように、方法400は、変更総合ランク値のデータ集合のうちの少なくとも一部に基づいて傷指標値を生成すること428を含む。ある態様では、この傷指標値は総じて単一の数値である。ある態様では、傷指標値は傷特徴値の平均に基づく。例えば、傷指標値を生成することは、傷に位置する計算領域に対応する変更ランク値を足し合わせることに、その和をイメージ内のピクセルの総数で除すこと（すなわち、イメージ全体の平均をとること）と、を含んでもよい。他の例として、傷指標値を生成することは、傷に位置する計算領域に対応する変更ランク値を足し合わせることに、その結果をイメージのうち背景を除く組織部分を表すピクセルの数で除すこと（すなわち、イメージの組織部分の平均をとること）と、を含んでもよい。

40

【0110】

生成された傷指標値は傷の定量的表現を提供する。実施の形態によると、傷指標値は傷の活動（すなわち、傷活動値）を表す。傷指標値は経時的に追跡されてもよく、これは率

50

および傾きについての情報を導くことを促進するグラフの形で表現されてもよい。傷指標値の経時的グラフ表現は、傷指標値の経時的な変化の評価を容易にし、ある実施の形態では、傷の状態または活動の経時的変化を示すものである。傷の状態または活動の例は、傷の特性、傷の状態、傷の治癒状態（例えば、炎症、悪性腫瘍、異常、疾病）を含む。傷指標値を経時的に追跡することは変化率を追跡することを容易にし、これは例えば傷治癒の段階と相互に関連付けられてもよい。傷指標値を経時的に追跡することはさらに、血管新生曲線と相互に関連付けられてもよい。この発見は後に患者が今いる治癒段階と相互に関連付けられてもよい。さらに、傷指標値の経時的変化に関する情報は、高圧酸素療法、負圧療法、または他の既知の傷治療方法などの治療を、治療プロセスを犠牲にせずに止めることのできる時点についての予測情報を提供する。その結果、傷指標値は組織血流および／または組織灌流を評価するための客観的な標準化プロトコルを提供し、これは、評価を実施する医療者に依らずに、患者の血流および／または灌流状態を経時的に複数のイメージングセッションに亘って信頼性高くかつ高い整合性で比較、追跡する方法を促進しうる。

10

【0111】

傷指標値の表示および他のステップ

ある態様では、図4に示されるように、方法400はさらに、ディスプレイに傷指標値を表示すること430をさらに含んでもよい。例えば、傷指標値は、蛍光イメージングシステムのビデオモニタ上のユーザインタフェース内または他の適切なディスプレイに表示されてもよい。ある態様では、傷指標値をそれだけで、または本発明の方法の他のステップの可視化と組み合わせて用いることで、医療者に提供される情報を強化することができる（これは診断の強化を促進する）。傷指標値はさらに、解剖イメージに重ねられてもよくおよび／または患者に関する他のデータまたは情報（例えば、患者の全身状態）と相互に関連付けられてもよい。例えば、ある態様では、傷指標値はそれだけで、または非変更および／または変更総合ランク値（例えば、ランキングマップイメージまたは変更ランキングマップイメージ）と組み合わせて表示されてもよい。他の例として、傷指標値は最大灌流マップおよび／または他の適切なマップまたはイメージと組み合わせて表示されてもよい。ある態様では、変更総合ランクのデータ集合と、臨床関連（例えば、灌流関連）状態のリスク評価と、を相互に関連付けてもよい。そのような評価は、介入前に、治療／作業中に、および／または介入後に、行われてもよい。方法はさらに、介入前に、治療／作業中に、および介入後に、対象の臨床関連（例えば、灌流関連）状態を特定して特徴付けるための診察を定義することを含んでもよい。種々の他の実施の形態では、方法は関連ステップおよび／または診察ステップを除いてもよい。

20

30

【0112】

ある態様では、追加的にまたは代替的に機械学習を用いて、ランキングマップおよび傷指標値の両方を生成してもよく、および／または血流および／または組織灌流パターンを明らかにしてもよい。ある態様では、機械学習プロセス（プロセッサまたはコンピュータを明示的なプログラムなしで動作させる）、ディープ機械学習、データマイニング、および／またはパターン認識への入力として傷指標値を用いることができる。この場合、次いで機械学習を用いて入力データまたは傷などの組織のイメージの時系列を評価する。さらに、イメージまたは他の入力データの時系列、ランク付けされた計算領域（例えば、ランク付けされたイメージまたはその一部）またはそれらの組み合わせを機械学習プロセッサの入力として用い、初期入力傷指標値（例えば、傷活動指標値）を用いる機械学習プロセッサによって行われる学習にしたがい処理または分類してもよい。

40

【0113】

例セクションにおいて種々の臨床コンテキストへの応用と共に方法の種々の態様をさらに説明する。

【0114】

組織を特徴付けるためのシステム

対象の組織を特徴付ける（例えば、対象のターゲット組織領域の傷を特徴付ける）ため

50

のシステムは、ひとつ以上のプロセッサと、そこに保持されている命令を有するメモリと、を含み、該命令は、ひとつ以上のプロセッサによって実行された場合、システムに、組織を特徴付けるおよび／または対象のターゲット組織領域における傷を特徴付けるために上述されたものと実質的に同様な方法を実行させる。

【0115】

ある態様では、対象の組織を特徴付けるためのシステムは蛍光イメージングシステムである。図6は、蛍光イメージングシステム610の模式的例である。蛍光イメージングシステム610は、対象の組織を照らすことで対象の組織における（例えば、血中の）蛍光イメージング剤614からの蛍光放射を誘導する光源612と、蛍光放射からの蛍光イメージの時系列を生成するよう構成されたイメージ取得アセンブリ616と、本明細書に記載の方法の態様のいずれかにしたがって蛍光イメージの生成された時系列を処理するよう構成されたプロセッサアセンブリ618と、を備える。プロセッサアセンブリ618は、命令を伴うメモリ668と、メモリ668上の命令を実行することで、上述の方法の種々の実施の形態との関連で説明されたように蛍光イメージの時系列を処理するよう構成されたプロセッサモジュール662と、蛍光イメージの未処理および／または処理済み時系列を保持するデータストレージモジュール664と、を含んでもよい。ある態様では、メモリ668とデータストレージモジュール664とは同じ保持媒体に具現化されてもよいし、他の態様では、メモリ668とデータストレージモジュール664とは異なる保持媒体に具現化されてもよい。システムはさらにディスプレイ666を含んでもよく、ディスプレイ666にはイメージおよび他のデータが表示され、表示されるものとしては例えば蛍光イメージまたは他の入力データの時系列のいくつかまたは全て、ランキングマップイメージ、および／または傷指標値がある。

【0116】

ある態様では、光源612は例えば照明モジュール620を含む。照明モジュール620は、蛍光イメージング剤614を励起するのに適切な強度および波長を有する励起光を生成するよう構成された蛍光励起源を含んでもよい。図7に示されるように、照明モジュール620は、対象の組織内の蛍光イメージング剤（不図示）を励起するための励起光を提供するよう構成されたレーザダイオード722（例えば、これは例えばひとつ以上のファイバ結合ダイオードレーザを含んでもよい）を備えてもよい。種々の実施の形態において用いられ得る励起光の他のソースの例は、ひとつ以上のLED、アークランプ、または組織内の蛍光イメージング剤を励起するのに十分な強度および適切な波長の他の照明技術を含む。例えば、血中の蛍光イメージング剤の励起（該蛍光イメージング剤は近赤外線励起および放射特性を伴う蛍光色素）は、DILAS Diode Laser Co, Germanyから入手可能なひとつ以上の793 nm、伝導冷却、シングルバー、ファイバ結合レーザダイオードモジュールを用いて実行されてもよい。

【0117】

図6を再度参照すると、ある態様では、光源612からの光出力をひとつ以上の光学要素を通じて投影することで、組織の関心領域を照らすのに用いられている出力を形成しかつ導いてもよい。光学要素は、イメージ取得アセンブリ616の視野の実質的全体に亘る平坦なフィールドが得られるように、ひとつ以上のレンズ、光ガイド、および／または回折要素を含んでもよい。蛍光励起源は、蛍光イメージング剤14（例えば、ICG等）の最大吸収に近い波長で放射するよう選択されてもよい。例えば、図7に示されるように、レーザダイオード722からの出力724はひとつ以上の収束レンズ726を通過し、例えばNewport Corporation, USAから普通に取得可能なライトパイプなどの均質化ライトパイプ728を通過してもよい。最後に、光は、例えばNewport Corporation, USAから取得可能なすりガラス回折要素などの光学回折要素732（すなわち、ひとつ以上の光学ディフューザ）を通過してもよい。レーザダイオード722への電力は、例えばLumina Power Inc., USAから取得可能な大電流レーザドライバなどによって提供されてもよい。レーザは、オプションで、イメージ取得プロセス中、パルスモードで動作してもよい。ソリッドステートフォトダイオード730などの光学センサは照明モジュール620に組み込まれ

てもよく、照明モジュール620によって生成される照明強度を、種々の光学要素からの散乱や拡散反射を介してサンプルしてもよい。ある態様では、追加的な照明源を用いることで、関心領域の上でモジュールを整列させ位置決めするときのガイドを提供してもよい。

【0118】

図6を再度参照すると、ある態様では、イメージ取得アセンブリ616は蛍光イメージングシステム610のコンポーネントであってもよく、蛍光イメージング剤614からの蛍光放射から蛍光イメージの時系列を取得するよう構成されてもよい。イメージ取得アセンブリ616はカメラモジュール640を含んでもよい。図8に示されるように、カメラモジュール640は、蛍光放射をイメージセンサアセンブリ844上に集束させるためのイメージングオプティクスシステム（例えば、846a、846b、848および850）を用いることで、組織内の蛍光イメージング剤からの蛍光放射842のイメージを取得してもよい。イメージセンサアセンブリ844は、少なくともひとつの二次元ソリッドステートイメージセンサを含んでもよい。ソリッドステートイメージセンサは、電荷結合デバイス（CCD）、CMOSセンサ、CIDまたは同様の二次元センサ技術であってもよい。イメージセンサアセンブリ844によって変換された光信号から得られる電荷は、カメラモジュール840内の適切な読み出しおよび増幅エレクトロニクスによって、デジタルビデオ信号およびアナログビデオ信号の両方を含む電子ビデオ信号に変換される。

【0119】

蛍光イメージングシステムの例示的な実施の形態によると、光源は約800nm±10nmの励起波長を提供し、イメージ取得アセンブリは例えばICG蛍光イメージングのためのNIR-コンパチブル光学系と共に>820nmの放射波長を用いる。例示的な実施の形態では、NIR-コンパチブル光学系は、GigEスタンダードインタフェースを有するCCDモノクロイメージセンサと、光学フォーマットおよび取り付けフォーマット（例えば、C/Cスマウント）についてセンサと互換性のあるレンズと、を含んでもよい。

【0120】

ある態様では、プロセッサモジュール662は、例えばタブレットやラップトップやデスクトップやネットワークコンピュータや専用スタンドアローンマイクロプロセッサなどの任意のコンピュータまたは計算手段を含む。例えば、プロセッサモジュール662はひとつ以上の中央演算ユニット（CPU）を含んでもよい。例示的な実施の形態では、プロセッサモジュール662は四つのCPUを伴うクアッドコア、2.5GHzプロセッサであり、各CPUは64ビットマイクロプロセッサ（例えば、INTEL Core i3, i5, またはi7, もしくはAMD Core FXシリーズとして売られている）などのマイクロプロセッサである。しかしながら、他の実施の形態では、プロセッサモジュール662は、任意の適切な数のCPUおよび/または他の適切なクロック速度を伴う任意の適切なプロセッサであってもよい。

【0121】

プロセッサモジュール662の入力は、例えば、図8に示されるカメラモジュール640のイメージセンサ844から、図7の照明モジュール620のソリッドステートフォトダイオード730から、および/またはフットスイッチまたは遠隔制御などの外部制御ハードウェアのいずれかから、取得されてもよい。出力は、レーザダイオードドライバおよび光学アライメント器に提供される。図6に示されるように、ある態様では、プロセッサアセンブリ618は、内部メモリ（例えば、ハードディスクやフラッシュメモリ）などの実体的非一時的コンピュータ可読媒体に、イメージの時系列、またはイメージの時系列を表すデータ、または他の入力データを保存する能力を伴うデータストレージモジュール664を有してもよく、それにより取得データの記録および処理が可能となる。ある態様では、プロセッサモジュール662は内部クロックを有してもよく、これにより種々の要素の制御が可能となり、また照明およびセンサシャッタの正しいタイミングが保証される。ある態様では、プロセッサモジュール662はユーザ入力と出力のグラフィカル表示とを提供してもよい。蛍光イメージングシステムはオプションで、蛍光イメージの時系列を、

それらが取得されている際または記録の後で再生される際に蛍光イメージの時系列を表示するための、ビデオディスプレイ 666 または他のモニタを備えてもよい。ビデオディスプレイ 666 は追加的にまたは代替的に、本明細書に記載の方法の実行中に生成されるデータ、例えばランキングマップイメージおよび／または傷指標値、を可視化してもよい。

【0122】

図 6-8 に示される例示的なシステムの動作において、関心エリア（例えば、ターゲット組織領域）が光源 612 およびイメージ取得アセンブリ 616 の下に置かれるように、対象を蛍光イメージングシステム 610 に対して配置する。その結果、光源 612 の照明モジュール 620 は関心エリアの実質的に全体に亘って実質的に一様な照明フィールドを生成する。ある態様では、対象に蛍光イメージング剤 614 を投与する前に、背景除去のために関心エリアのイメージが取得されてもよい。蛍光イメージを取得するため、蛍光イメージングシステム 610 のオペレータは、遠隔スイッチまたはフットコントロールを押し込むことで、またはプロセッサアセンブリ 618 に接続されたキーボード（不図示）を介して、蛍光イメージの時系列の取得を始めてもよい。その結果、光源 612 がオンされ、プロセッサアセンブリ 618 は、イメージ取得アセンブリ 616 によって提供される蛍光イメージデータの記録を開始する。実施の形態のパルスモードで動作する場合、カメラモジュール 640 のイメージセンサ 844 は、照明モジュール 620 のダイオードレーザ 722 によって生成されるレーザパルスに続く蛍光放射を集めるように同期される。このようにすることで、最大の蛍光放射強度が記録され、信号対ノイズ比は最適化される。この実施の形態では、蛍光イメージング剤 614 は対象に投与され、動脈流を介して関心エリアに運ばれる。蛍光イメージの時系列の取得は、例えば、蛍光イメージング剤 614 の投与の後すぐに開始され、関心エリアの実質的に全体からの蛍光イメージの時系列は蛍光イメージング剤 614 の入来を通じて取得される。関心領域からの蛍光放射は、カメラモジュール 640 の収集光学系によって集められる。残留雰囲気励起光および反射励起光は、カメラモジュール 640 の後続の光学要素（例えば、図 8 の光学要素 850 であってこれはフィルタであってもよい）によって減衰する。その結果、蛍光放射はイメージセンサアセンブリ 844 によって、他のソースからの光との最小の干渉を伴って、取得されうる。

【0123】

ある態様では、蛍光イメージの時系列の取得または生成の次に、プロセッサアセンブリ 618（例えば、プロセッサモジュール 662 または他のプロセッサ）は、メモリ 668 に保持される命令を実行し、本明細書に記載のひとつ以上の方法を実行するよう起動されてもよい。システム 610 はディスプレイ 666 に、ランキングマップおよび／または医療相関、またはそれから導かれる診察結果、もしくはその両方を可視化してもよく、それらは例えばグレースケールまたは偽色イメージとしてユーザに表示されてもよく、および／または後の利用のために保持されてもよい。追加的にまたは代替的に、システム 610 はディスプレイ 666 に、傷指標値を表示してもよい。

【0124】

ある態様では、ターゲット組織領域における傷を特徴付けるためのまたは組織を特徴付けるためのシステムは、ユーザインタフェースと、ユーザインタフェースと通信するよう構成されたプロセッサと、保持される命令を有する非一時的コンピュータ可読保持媒体と、を備え、命令はプロセッサによって実行された場合、プロセッサに本明細書に記載の組織における傷を特徴付けるためのおよび／または組織を特徴付けるための方法のうちのひとつ以上を行わせる。ある態様では、プロセッサはイメージングシステムのコンポーネントであってもよい。他の態様では、プロセッサはイメージングシステムから離れて設けられ、イメージングシステムと通信してもよい。この場合、イメージングシステムは上述の蛍光イメージングシステムであってもよいし、任意の適切なイメージングシステムであってもよい。

【0125】

コンピュータ実行可能（可読）プログラムコードを組み込みの形で有する実体的非一時

10

20

30

40

50

的コンピュータ可読媒体は命令を提供してもよく、該命令は、ひとつ以上のプロセッサに、その命令を実行するときに、本明細書に記載の組織における傷を特徴付けるためのおよび／または組織を特徴付けるための方法のうちのひとつ以上を行わせる。プログラムコードを任意の適切なプログラミング言語で記述可能であり、かつ、多くの形態でプロセッサに提供可能である。そのような多くの形態は、例えば、書き込み不可保持媒体（例えば、ROMやCD-ROMディスクなどのリードオンリーメモリデバイス等）に恒久的に保持される情報や、書き込み可能保持媒体（例えば、ハードドライブ等）に変更可能に保持される情報や、ローカルエリアネットワーク、インターネットなどの公衆ネットワーク、または電子的インストラクションを保持するのに適切な任意のタイプの媒体などの通信媒体を通じてプロセッサに運ばれる情報、を含むがそれらに限定されない。本発明の方法の種々の実施の形態を実装するコンピュータ可読インストラクションを運ぶ場合、そのようなコンピュータ可読媒体は本発明の種々の実施の形態の例を表す。種々の実施の形態では、実体的非一時的コンピュータ可読媒体は全てのコンピュータ可読媒体を含み、本発明範囲はコンピュータ可読媒体を包含し、媒体は実体的および非一時的の両方である。

10

【0126】

キットは、本明細書に記載のシステムの部分のいずれかと、ICGなどの蛍光色素や任意の適切な蛍光イメージング剤などの蛍光イメージング剤と、を含んでもよい。さらなる態様では、キットはコンピュータ実行可能（可読）プログラムコードを組み込みの形で有する実体的非一時的コンピュータ可読媒体を含んでもよく、該媒体は命令を提供してもよく、該命令は、ひとつ以上のプロセッサに、その命令を実行するときに、本明細書に記載の組織における傷を特徴付けるためのおよび／または組織を特徴付けるための方法のうちのひとつ以上を行わせる。キットは、そのコンポーネントのうちの少なくともいくつかの使用のための（例えば、蛍光イメージング剤を用いるための、命令が組み込まれたコンピュータ実行可能（可読）プログラムコードをインストールするための、等）命令を含んでもよい。さらに別の態様では、例えば、本明細書に記載の方法およびシステムで用いられる蛍光色素などの蛍光イメージング剤が提供される。

20

【0127】

例

後述の例のいくつかにおいて、「最大灌流マップ」は、蛍光入力イメージの時系列の計算領域内の各ピクセルに、全測定期間中に達成されたその最大強度の値を割り当てることによって作成されたマップを指す。

30

【0128】

蛍光入力イメージの時系列における選択されたイメージ計算領域（すなわち、ランキング解析を実行すべき関心領域）内の個々全てのピクセルについての灌流ダイナミクスは、その血管造影曲線の形状によって特徴付けされうる。曲線はある所定の基準に基づいて分類され、その結果、個々全てのピクセルにそれが示す曲線のタイプに対応するランクが割り当てられてもよい。以下の例に示されるように、慢性創傷における血流可視化に近赤外線イメージング技術が適用される場合、傷の大部分はいわゆる過蛍光効果を示す。傷の周りの領域は、非常に速いレートでICG（または他のイメージング剤）の流入を示してもよく、これによりそのピクセルは平均より大きな強度に達してもよい。この現象は傷に特有のものであるようであり、健常組織では生じないようである。各場合の複数の総合ランク値はランキングマップイメージとして可視化された。これは本例のコンテキストでは可換的に「傷活動マップ」と称されてもよい。ランキングマップイメージの他の利点と共に上で詳述されたように、傷活動マップのひとつの目的は、傷の中およびその周りに形成される血流パターンを可視化するための容易な手法を提供することである。

40

【0129】

後述の例のいくつかで示されるように、ランク値のそれぞれと参照値との比較から生成される傷指標値(WIV)は、傷活動マップを介した定性的な傷治療評価をさらに強化し、それにより傷および傷治療進捗を追跡するための定量化ツールを提供する。上述のように、治癒中または組織再生中の新たな血管の形成は血管新生として知られており、傷の周

50

りにおける高密度血管ネットワークの成長を伴い、これは損傷した組織への血液供給の増大を引き起こす。傷が癒えるにつれて、血管系の通常の構造が復活するまで過剰な血管が徐々に剪定される。傷指標値は、通常の創傷および慢性創傷の両方について、血管新生プロセスと相関があるようであり、傷治癒進捗を定量化するための意味のある方法を提供することを促進する。特に、傷指標値は、患者の傷治癒状態を（例えば、血流および／または組織灌流に基づいて）、経時的に複数のイメージングセッションに亘って比較、追跡するための、客観的で整合性の高い手法を提供する。上で詳述されたように、WINは、医療者間、患者間および複数のイメージングセッション間で十分に統一的な、傷におけるおよび傷の周囲における血流／灌流の振る舞いの特徴付けおよび分類を可能とする。以下の例におけるWIV（およびある場合にはWIVと組み合わせて用いられるべき傷特徴値の可視化）は、傷活動マップのグレースケールバージョンに適応しきい値を適用することによって生成された。

10

【0130】

傷管理におけるランキングマップイメージ

慢性創傷管理などの傷管理におけるひとつの課題は、医療者の間で、傷の医学的状态や性質に対する見方が異なりうることである。現在の技術は傷の病理的履歴についての情報を提供しうるが、生存度および／または回復の見込み、例えば、傷および／またはその周辺が余病を生じさせる可能性があるか否かや治癒可能か否かや治癒がどのように進むか、についての信頼性の高いインジケータを提供することはできない。さらに、従来の診断技術による病理学が論証できない傷も存在する。本明細書に記載の方法およびシステムの種々の実施の形態は、特定の組織領域（例えば、傷、傷の周辺）の状態の統一的な表現（認識バイアスによらない）の生成を促進し、したがってより正確な後続の治療戦略評価および形成（例えば、局所治療、高圧療法、手術前および手術後の組織評価、手術戦略の形成などの効能ケアの推薦および評価）を促進する。

20

【0131】

図9A-9Fは、慢性非治癒創傷などのための傷評価および管理についてのランキングマップイメージの応用を示す。蛍光イメージの時系列（動画）は、SPY（登録商標）エリート蛍光イメージングデバイス（NOVADAQ（登録商標） Technologies Inc.から入手可能）を用いて記録された。次いで種々の実施の形態にしたがい蛍光イメージの時系列を用いることで、ランク値の空間マップすなわちランキングマップイメージが生成された。本例では、総合ランク値を生成する第2の態様が上述のように適用された。図9Aのカラーイメージは、医療者による患者の最初の診察中に観察された、何らかの治療が施される前の傷を示す。図9Bは、種々の実施の形態にしたがい生成されたランク値の対応する空間マップである。図9Bは、傷および傷の周辺の医療的状态を明確に示している。すなわち、傷のなかに高ランク値の領域（左の矢印）があり、これは低ランク値の領域（右の矢印）によって囲まれている。図9Cおよび9Eは、治療の繰り返し受診の後に続く傷評価中にとられたカラーイメージである。図9Dおよび9Fはそれぞれ、図9Cおよび9Eに対応するランキングマップイメージである。患者の二回目の診断に対応する図9Cを見た医療者は、傷に適用されている特定の治療の効き目を明確に示すものを得ることができないかもしれない。傷の見た目は、最初の訪問における何らかの治療の前の傷とおおよそ似ているからである。しかしながら、これに対して、図9Dの対応するランキングマップイメージは、傷および治癒パターンの態様の変化を明確に示している。同様に、三回目の診断に関するランキングマップイメージ（図9F）は、高ランク値の領域（矢印）が、治療のより前の段階での図9Bおよび9Dの同様な領域と比較した場合に収縮していることにより示されるように、治癒の進行を明確に示す。さらに、そのような残っている高ランク領域（これは、異常灌流と相関があると信じられている）の存在は、従来の傷の視認（図9E）からは明らかではなかった。

30

40

【0132】

呼吸器手術におけるランキングマップイメージ

図10A-10Dは、種々の実施の形態にしたがい生成されたランキングマップイメー

50

ジが、この場合には呼吸器手術の手術コンテキストにおいて、組織の特性の可視化を提供するために、いかに用いられるかを示す。蛍光血管造影イメージの時系列（動画）は、SPY（登録商標）エリート蛍光イメージングデバイス（NOVADAQ（登録商標） Technologies Inc. から入手可能）を用いて呼吸器手術中に記録され、ランク値の空間マップを生成するために種々の実施の形態にしたがい用いられた。本例では、上述の式 1 および式 2 のアルゴリズムが適用された。図 10 A は術後の胸の傷のカラーイメージを示し、対応するランキングマップイメージは図 10 B に示される。図 10 C および 10 D はそれぞれ、高圧酸素療法を三週間続けた後の、傷のカラーイメージおよび傷の対応するランク値の空間マップである。これらの図面に示されるように、ランク値の空間マップにおいて傷の周りに現れた異常に明るいエリア（図 10 B、矢印）は、治療により、エッジの周りおよび傷の周囲領域においてだけでなく、内部においても収縮し、外観が変化した（図 10 D）。図 10 A の最初の傷と比較した場合のランク値のパターンの差が観察され、それは傷が治っているところであることを示す。種々の実施の形態にしたがい生成されたランク値の空間マップは傷の状態に対する洞察を提供する。そのような洞察は、図 10 C に示される傷のカラーイメージだけでは提供できないものである。したがって、より良い傷ケア管理およびさらなる手術介入の必要性の判断が容易となる。

10

【0133】

再建手術におけるランキングマップイメージ

図 11 A - 11 B は、種々の実施の形態に係る方法およびシステムの、胸部再建手術への応用を示す。数人の患者に施された乳房切除手術のなかでデータが収集された。蛍光血管造影イメージの時系列（動画）は、SPY（登録商標）エリート蛍光イメージングデバイス（NOVADAQ（登録商標） Technologies Inc. から入手可能）を用いて記録され、このデータはランク値の空間マップを生成するために用いられた。本例では、上述の式 1 および式 2 のアルゴリズムを適用することで総合ランク値を生成した。実施中の各胸部治療：切開前ベースライン、乳房切除後、および再建後、について、三つのタイプの記録が行われた。加えて、手術の一週間後、臨床成績を評価するための手段としてカラースナップショットがとられた。

20

【0134】

ランキングマップイメージ（図 11 B）は乳首の周りがあるエリア（矢印で示される）を特定した。このエリアの組織は隣の組織と比べてかなり異なっていた（傷ついていた）。ランキングマップイメージで特定されたエリアは、その組織について、周りの組織と比べて低いランク値を示した。データは胸部のカラースナップショットから集められたが、そのカラースナップショットは術後一週間にとられたものであり、乳首の周りの壊死を示していた（図 11 A）。壊死の形状はランク値の空間マップ上の異常な色のエリア（矢印）によってかなりよく近似されている。したがって、ランク値の空間マップは、医療者による問題の特定の前に、組織における問題を特定した。

30

【0135】

傷管理アプリケーションのケース例

ケース 1 - 外傷性裂傷

図 12 A から 12 H は、例えば外傷性骨折により引き起こされた傷などの傷の定量的診断および管理に対する、本発明の方法およびシステムの適用を示す。患者は 72 歳の老人で、左の足首に外傷性の 2 踝部複雑骨折を負っていた。これは、観血的整復／内部固定手術を伴う手術的修復を必要とした。手術サイトは完全に破壊され、固定プレートしたがって末端を脅かしていた。高圧酸素療法（HBOT）が推薦された。

40

【0136】

図 12 A のカラーイメージは、医療者による患者の最初の診察中に観察された、何らかの治療が施される前の傷を示し、図 12 E は繰り返し治療の後の、最初の診察から一ヶ月後の傷のカラーイメージである。傷の最大灌流マップは上述のように生成された。その一例は図 12 B に示されており、これは患者の最初の診察中にとられたものであり、図 12 F は治療および最初の診察から一ヶ月後のフォローアップ訪問中にとられたものである。

50

最大灌流マップはLUNA（登録商標）蛍光イメージングシステム（NOVADAQ（登録商標） Technologies Inc.から入手可能）を用い、ICGを蛍光イメージング剤として用いることで記録された。傷の傷活動マップおよび傷指標値（WIV）は上述のように生成された。図12Cおよび12Gはそれぞれ、最初の訪問および最初の訪問から一ヶ月後の傷活動マップを示す。図12Dおよび12Hはそれぞれ最初の訪問および最初の訪問から一ヶ月後の傷に対応する傷特徴値（すなわち、非傷特徴値から分離されたものである）を示すか可視化するものであり、傷特徴値は各ランク値と参照値との比較および上述の処理から生成される。患者のターゲット組織における健常組織領域（図12Cおよび12Gで緑色で示される）を用いて、参照値を導いた。図12Dおよび12Hはそれぞれさらに、患者の最初の訪問（WIV50）および一ヶ月後（WIV6）の傷指標値を示す。

10

【0137】

図12Cは、傷および傷の周辺の医療的状态を明確に示している。すなわち、傷のなかに高ランク値の領域（例えば、図12Cの赤色）があり、これは健常組織のものとは依然として異なる低ランク値の領域（図12Cの黄色）によって囲まれている。図12Dは傷内の過灌流の大きなエリアを明確に示し、これはさらにWIVが50と定量化される。

【0138】

図12E（繰り返し治療の後に続く後続の傷の診療中の一ヶ月後にとられたもの）を見る医療者は、傷がある程度治癒したというある視認を得るであろうが、この視認評価からは、治療を止めてよいか否か明確にはならないであろう。しかしながら、これに対して、対応する傷活動マップ（図12G）は、傷および治癒パターンの態様の変化を可視化する。このパターンは、図12Hで、傷特徴値（非傷値によって希薄化されたり歪められたりしていない、傷のみに関する値）の可視化においてより劇的に示されている。図12Hは、最初の訪問時（図12D）と比べて傷関連エリアの顕著な減少を示す。同様に、傷の定量化は一ヶ月でいまやWIV6であり（WIV50という初期値からの減少）、傷がかなり治癒し、WIVが0になるであろう回復の途上にあるであろうことを示す。血管新生、傷治癒および組織再生に関連して上述されたように、WIVの減少は過剰な血管を剪定して通常のレベルにすることと相関するようである。

20

【0139】

したがって、傷指標値WIVは、傷の状態（例えば、傷の深刻度、傷の活動）の定量的表示を提供するのに役に立つ。WIVは血流および／または組織灌流を評価するための客観的な標準化プロトコルを提供し、これは、評価を実施する医療者に依らずに、患者の血流および／または灌流状態を経時的に複数のイメージングセッションに亘って信頼性高くかつ高い整合性で比較、追跡する方法を促進しうる。

30

【0140】

ケース2－感染創傷

図13Aから13Kは、例えば感染創傷などの傷の定量的診断および管理に対する、本発明の方法およびシステムの適用を示す。患者は48歳の男性で、左脚に感染創傷を有していた。観血的整復－内部固定再建手術が行われた。傷は数ヶ月間開いていた。積極的な局所傷治療に対して難治性であり、抗生剤治療が適用された。また、HBOT治療が推薦された。イメージ取得、傷指標値の処理および生成に関連して上述された方法がこのケースにも当てはまる。

40

【0141】

図13A、13Fおよび13Iは、最初の診察中の傷のカラーイメージ（図13A）、その後治療を継続し、最初の診療から二週間後に生じたもの（イメージ利用不可）、二ヶ月後に生じたもの（図13F）および三ヶ月後に生じたもの（図13I）である。図13B、13D、13Gおよび13Jは対応する最大灌流マップであり、図13C、13E、13Hおよび13Kは対応する傷活動マップである。患者のターゲット組織における健常組織領域（図13C、13E、13Hおよび13Kで緑色で示される）を用いて、参照値を導いた。本例では、ケース1とは対照的に、コンパレータデータ集合は可視化されなかった。代わりに傷指標値（WIV）のみが上述のように生成され、傷の定量的指標として

50

用いられた。

【0142】

このケースは、傷が回復の途上にある例でもある。二週間後（図13E）におけるW I Vの増大は、最初の訪問の後に続いて炎症が発生し、したがって傷において血管新生が増大したことを示す。二ヶ月後（図13H）のW I Vの減少によって示されるように傷はその後治り始め、三ヶ月後（図13K）には最終的に「0」になったが、これは傷が治癒したことを示す。したがって、この治癒プロセスにおけるW I V値は血管新生曲線および治癒と相関するようであり、治癒プロセスの種々の段階を定量化する。さらに、W I Vから得られる情報は、それだけであっても傷活動マップとの組み合わせの形であっても、従来の傷の視認検査を用いる医療者には利用可能とはなっていなかったであろう。

10

【0143】

ケース3—虚血性創傷

図14Aから14Iは、例えば虚血性創傷などの傷の定量的診断および管理に対する、本発明の方法およびシステムの適用を示す。患者は51歳の男性で、骨髄炎および上行筋膜炎を伴う切断中足と閉塞性動脈内膜炎とを伴う虚血性創傷を左脚に有していた。積極的な局所治療に難治性であり、抗生剤治療が適用された。H B O Tが推薦され、開始された。イメージ取得、傷指標値の処理および生成に関連して上述された方法がこのケースにも当てはまる。

【0144】

図14A、14Dおよび14Gは、最初の診察中の傷のカラーイメージ、その後治療を継続し、最初の診察から五日後に生じたもの（図14D）および一ヶ月後に生じたもの（図14G）である。図14B、14Eおよび14Hは対応する最大灌流マップであり、図14C、14Fおよび14Iは対応する傷活動マップである。患者のターゲット組織における健常組織領域（図14C、14Fおよび14Iで緑色で示される）を用いて、参照値を導いた。本例では、ケース1とは対照的に、コンパレータデータ集合は可視化されなかった。代わりにW I Vのみが上述のように生成され、傷についての傷の定量的指標として用いられた。

20

【0145】

治療後五日後（図14C）のW I Vと治療後一ヶ月後（図14F）のW I Vとの差は満足できるほど顕著ではなかった。五日後のイメージング中に指先領域が切り落とされたからである。それでもなお、W I Vの経時的減少は傷が治癒したことを示しており、これは従来の視認検査のみからは明らかにはならなかったであろう。

30

【0146】

ケース4—再建手術アプリケーション

図15A—15Lは、例えば胸部再建手術などの再建手術への方法およびシステムの応用を示す例を提供する。患者は46歳の女性で、直後の再建を伴うバイラテラル乳房切除を行った。術後48時間後、彼女は右の胸の下極の虚血性悪化を有しているとみなされた。H B O T治療が推薦された。イメージ取得（NOVADAQ（登録商標） Technologies Inc. から入手可能なSPY（登録商標） 蛍光イメージングシステムで記録された）、傷指標値の処理および生成に関連して上述された方法がこのケースにも当てはまる。

40

【0147】

図15A、15Eおよび15Iは、最初の診察中の傷のカラーイメージ（図15A）、その後治療を継続し、最初の診察から一週間後にとられたもの（図15E）および三週間後にとられたもの（図15I）である。図15B、15Fおよび15Jは対応する最大灌流マップであり、図15C、15Gおよび15Kは対応する傷活動マップである。

【0148】

図15D、15Hおよび15Lは最初の訪問およびフォローアップ訪問についての傷に対応する傷特徴値（すなわち、非傷特徴値から分離されたものである）を可視化するものであり、傷特徴値は各ランク値と参照値との比較および上述の処理から生成される。患者のターゲット組織における健常組織領域（図15C、15Gおよび15Kで緑色で示され

50

る)を用いて、参照値を導いた。このデータから、最初の訪問およびその後のものについて傷指標値(W I V)が生成された(図1 5 D、1 5 Hおよび1 5 L)。このケースは、過灌流傷の治癒を示す。W I Vの増大は、血管新生に関連して述べた血管形成活動の増大と相関する。H B O T治療は血管新生プロセスをトリガし、該プロセスはまず組織の過灌流エリアの周りの血流活動の増大を引き起こした(図1 5 F、1 5 Gおよび1 5 H)。治癒が進むにつれて、流れの増大は傷の内部へと広がり、したがって傷指標のより高い値として現れた(図1 5 J、1 5 Kおよび1 5 L)。

【0 1 4 9】

追加的変形例

総じて、ある態様では、コンピュータ実装方法は、対象の組織の血管造影イメージの時系列内の計算領域の時間-強度曲線を生成することと、時間-強度曲線を近似するよう選択された複数のパラメータに基づいて計算領域のランク値を計算することと、計算されたランク値の空間マップを生成することと、を含む。ある態様では、血管造影イメージの時系列は、蛍光血管造影イメージの時系列を含む。ある態様では、計算されたランク値の空間マップは、蛍光イメージング剤のボラスが組織を通して動く際に放たれた蛍光の一時的な特徴を表す。ある態様では、計算されたランク値の空間マップは、組織の特性、組織の状態、またはそれらの組み合わせを表す。ある態様では、計算されたランク値の空間マップは組織の治癒状態を表す。ある態様では、組織の特性または組織の状態は、炎症、悪性腫瘍、異常、疾病、またはそれらの組み合わせを含む。

【0 1 5 0】

ある態様では、蛍光イメージング剤は、蛍光色素、その類似物、その誘導体、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、蛍光色素はトリカルボシアニン色素を含む。ある態様では、蛍光色素は、インドシアニングリーン(I C G)、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフタルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパン青、フルオロゴールド、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、蛍光イメージング剤は、蛍光血管造影イメージの時系列の取得の直前に対象に対して投与される。

【0 1 5 1】

ある態様では、複数のパラメータのうちのパラメータは、時間-強度曲線の増大する強度の領域の期間、時間-強度曲線の増大する強度の領域内の強度変化、時間-強度曲線の増大する強度の領域内の強度変化、時間-強度曲線のピーク強度の領域の期間、時間-強度曲線のピーク強度の領域内の強度変化、時間-強度曲線の減少する強度の領域の期間、または時間-強度曲線の減少する強度の領域内の強度変化を含む。ある態様では、複数のパラメータのうちのパラメータは、時間-強度曲線の灌流発現フェーズの期間、時間-強度曲線の灌流発現フェーズ中の強度変化、時間-強度曲線の動脈フェーズの期間、時間-強度曲線の動脈フェーズ中の強度変化、時間-強度曲線の毛細血管フェーズの期間、時間-強度曲線の毛細血管フェーズ中の強度変化、時間-強度曲線の静脈フェーズの期間、または時間-強度曲線の静脈フェーズ中の強度変化を含む。ある態様では、複数のパラメータの各パラメータは数値的曲線近似アルゴリズムである。ある態様では、時間-強度曲線の近似は時間-強度曲線の一部の近似を含む。

【0 1 5 2】

ある態様では、血管造影イメージの時系列は、取得時刻によって順番に並べられた複数の個別のイメージフレームを含む。ある態様では、個別のイメージフレームは空間的に並べられる。ある態様では、血管造影イメージの時系列は、選択されたデータを抽出するよう、ベースライン強度を計算するよう、画質検証プロセスを行うよう、またはそれらの組み合わせを行うよう、前処理される。ある態様では、計算領域は個別のピクセルまたは個別のピクセルのグループを含む。

【0 1 5 3】

ある態様では、計算されたランク値の空間マップを生成することは、複数の計算領域について、各計算されたランク値に強度値を割り当てることを含む。ある態様では、計算さ

れたランク値と強度値とには直接的な関係がある。

【0154】

ある態様では、方法は、対象の組織の解剖イメージに計算されたランク値の空間マップを重ねることを含む。ある態様では、方法は、対象の組織の血管造影イメージの時系列を取得することを含む。ある態様では、血管造影イメージの時系列は、蛍光血管造影イメージの時系列である。

【0155】

ある態様では、取得は蛍光イメージングシステムを用いて行われる。これらの態様のいくつかでは、蛍光イメージングシステムは蛍光イメージング剤の使用を含む。ある態様では、蛍光イメージング剤は、蛍光色素、その類似物、その誘導体、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、蛍光色素はトリカルボシアニン色素を含む。ある態様では、蛍光色素は、インドシアニンググリーン（ICG）、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフタルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパン青、フルオロゴールド、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、蛍光イメージング剤は、蛍光血管造影イメージの時系列の取得の直前に対象に対して投与される。

【0156】

総じて、ある態様では、蛍光イメージングシステムで実行されるコンピュータ実装方法が開示され、該蛍光イメージングシステムは、対象の組織を照らすことで対象の組織における蛍光剤からの蛍光放射を誘導するよう構成された光源と、蛍光放射からの蛍光血管造影イメージの時系列を生成するよう構成されたイメージ取得アセンブリと、蛍光血管造影イメージの時系列を処理するよう構成されたプロセッサアセンブリと、を備える。これらの態様では、方法は、プロセッサを介して、蛍光血管造影イメージの時系列における計算領域の時間－強度曲線を生成することと、プロセッサを介して、時間－強度曲線を近似するよう選択された複数のパラメータに基づいて計算領域のランク値を計算することと、プロセッサを介して、計算されたランク値の空間マップを生成することと、を含む。

【0157】

ある態様では、蛍光イメージングシステムの光源は、励起光を生成するよう構成された蛍光励起源を含む照明モジュールを備える。ある態様では、照明モジュールはさらに、照明モジュールを出る励起光を形成し、かつ、導くよう構成された光学要素を含む。ある態様では、光学要素は、レンズ、光ガイド、ディフューザ、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、蛍光イメージングシステムはさらに、イメージ取得アセンブリの前に設けられた光学要素であって蛍光イメージング剤によって生成された蛍光放射を取得し、フィルタし、イメージセンサアセンブリへ導くよう構成された光学要素を含む。

【0158】

総じて、ある態様では、対象の組織の血管造影イメージの時系列を処理するためのシステムは、ユーザインタフェースと、ユーザインタフェースと通信するよう構成されたプロセッサと、保持される命令を有する非一時的コンピュータ可読保持媒体と、を備え、命令はプロセッサによって実行された場合、プロセッサに動作を実行させ、該動作は、対象の組織の血管造影イメージの時系列内の計算領域の時間－強度曲線を生成することと、時間－強度曲線を近似するよう選択された複数のパラメータに基づいて計算領域のランク値を計算することと、計算されたランク値の空間マップを生成することと、を含む。

【0159】

ある態様では、プロセッサはイメージングシステムと通信する。ある態様では、システムはイメージングシステムを備える。ある態様では、プロセッサはイメージングシステムのコンポーネントである。ある態様では、プロセッサはイメージングシステムの動作を制御するよう構成される。ある態様では、イメージングシステムは蛍光イメージングシステムであり、血管造影イメージの時系列は蛍光血管造影イメージの時系列である。ある態様では、蛍光イメージングシステムは、対象の組織を照らすことで対象の組織における蛍光イメージング剤からの蛍光放射を誘導するよう構成された照明モジュールと、蛍光血管造

10

20

30

40

50

影イメージの時系列を取得するよう構成されたカメラアセンブリと、を備える。

【0160】

総じて、ある態様では、非一時的有形コンピュータ可読媒体は、それに組み込まれたコンピュータ実行可能プログラムコード手段を有し、コンピュータ実行可能プログラムコード手段は対象の組織の血管造影イメージの時系列を処理する方法を含む。方法は、血管造影イメージの時系列内の計算領域の時間－強度曲線を生成することと、時間－強度曲線を近似するよう選択された複数のパラメータに基づいて計算領域のランク値を計算することと、計算されたランク値の空間マップを生成することと、を含む。

【0161】

総じて、ある態様では、対象の組織の血管造影イメージの時系列を処理するためのキットは、本明細書に記載の態様のいずれかのシステムと、蛍光イメージング剤と、を含む。

10

【0162】

総じて、ある態様では、コンピュータ実装方法で用いられる蛍光イメージング剤が開示され、該コンピュータ実装方法は、対象の組織の血管造影イメージの時系列内の計算領域の時間－強度曲線を生成することと、時間－強度曲線を近似するよう選択された複数のパラメータに基づいて計算領域のランク値を計算することと、計算されたランク値の空間マップを生成することと、を含む。ある態様では、本明細書に記載の方法およびシステムのいずれかの傷管理のための使用において用いられる蛍光イメージング剤が開示される。これらの態様のいくつかでは、傷管理は慢性傷管理を含む。ある態様では、蛍光イメージング剤はICGを含む。

20

【0163】

総じて、ある態様では、対象のターゲット組織における傷を定量評価するコンピュータ実装方法は、ターゲット組織から得られた入力データの時系列における計算領域の時間－強度曲線を生成することと、入力データの時系列はターゲット組織を通るイメージング剤の通過を捉える、生成することと、時間－強度曲線を近似するよう選択されたパラメータに基づいて計算領域のランク値を割り当てることと、ランク値のそれぞれと参照値との比較に基づいてデータ集合を生成することと、データ集合を処理することで傷の傷指標値を生成することと、を含む。ある態様では、生成される指標値は機械学習プロセスにおいて用いられる。

【0164】

30

ある態様では、データ集合は第1および第2データ集合を含む。ある態様では、方法は、第1および第2データ集合のそれぞれに調整関数を適用することを含む。ある態様では、第1および第2データ集合のそれぞれに調整関数を適用することは、以下を含む。第1データ集合に第1調整関数を適用することと、第1調整データ集合を生成することと、第2データ集合に第1調整関数とは異なる第2調整関数を適用することと、第2調整データ集合を生成することと、ある態様では、第1調整データ集合は複数の傷特徴値を含み、第2調整データ集合は複数の非傷特徴値を含む。ある態様では、第1調整関数は恒等関数である。ある態様では、第2調整関数は第2調整データ集合をゼロと等しくする。

【0165】

ある態様では、データ集合を処理することで傷の状態を表す傷指標値を生成することは、非傷特徴値を用いて傷特徴値を処理することを含む。ある態様では、非傷特徴値を用いて傷特徴値を処理することで傷指標値を生成することは、第1データ集合内の全てのランク値を加算し、計算領域内のピクセルの総数で除することを含む。ある態様では、データ集合を処理することで傷指標値を生成することは、第1データ集合内の全てのランク値を加算し、計算領域内の背景を除く組織部分を表すピクセルの総数で除することを含む。

40

【0166】

ある態様では、方法は、複数のランク値、データ集合内のデータ、複数の傷指標値、またはそれらの組み合わせを可視化することを含む。ある態様では、複数のランク値、データ集合内のデータ、またはそれらの組み合わせを可視化することは、空間マップを生成することを含む。ある態様では、方法は、ターゲット組織の解剖イメージの上に空間マップ

50

を重ねることを含む。ある態様では、複数の傷指標値を可視化することは、傷指標値を経時的に追跡することを含む。ある態様では、傷指標値を経時的に追跡することは、傷指標値の経時的な変化のグラフ表現を生成することを含む。ある態様では、傷指標値の経時的変化は、傷の状態の経時的な変化を表す。

【0167】

ある態様では、参照値は、モディファイアによって変更される。ある態様では、モディファイアは公差値、乗数、複数の参照値の平均、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、参照値は、参照組織から得られた参照入力データの時系列における参照計算領域の参照時間－強度曲線を生成することであって、参照入力データの時系列は参照組織を通るイメージング剤の通過を捉える、生成することと、参照時間－強度曲線を近似するよう選択されたパラメータに基づいて参照計算領域の参照ランク値を計算することと、によって取得される。ある態様では、参照組織は、健常対象の組織、健常対象の個体群、対象のターゲット組織内の健常組織領域、対象のターゲット組織外の健常組織領域、である。

10

【0168】

ある態様では、傷はターゲット組織への創傷を含む。ある態様では、傷は、手術創、慢性傷、急性傷を含む。ある態様では、手術創、慢性傷または急性傷は、切開、褥瘡、裂傷、擦過傷、刺し傷、挫傷、剥離、腔、火傷、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、慢性傷は、褥瘡、静脈潰瘍、動脈潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、傷は参照値からの逸脱を含む。ある態様では、傷の状態は、傷の特性、傷の状況、傷の治癒状態、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、傷の特性、傷の状況または傷の治癒状態は、炎症、悪性腫瘍、異常、疾病、またはそれらの組み合わせを含む。

20

【0169】

ある態様では、入力データの時系列は、蛍光入力データの時系列を含む。ある態様では、方法は、蛍光イメージング中に、蛍光イメージングシステムを用いて蛍光入力データの時系列を取得することをさらに含み、イメージング剤は蛍光イメージング剤である。ある態様では、蛍光イメージング剤は、蛍光入力データの時系列の取得の直前に対象に対して投与される。ある態様では、蛍光イメージング剤は、蛍光色素、その類似物、その誘導体、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、蛍光色素はトリカルボシアニン色素を含む。ある態様では、トリカルボシアニン色素はインドシアニンググリーン（ICG）である。ある態様では、蛍光色素は、ICG、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフタルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパン青、フルオロゴールド、またはそれらの組み合わせを含む。

30

【0170】

ある態様では、時間－強度曲線を近似するために選択されるパラメータは、時間－強度曲線の増大する強度の領域の期間、時間－強度曲線の増大する強度の領域内の強度変化、時間－強度曲線の増大する強度の領域内の強度変化、時間－強度曲線のピーク強度の領域の期間、時間－強度曲線のピーク強度の領域内の強度変化、時間－強度曲線の減少する強度の領域の期間、または時間－強度曲線の減少する強度の領域内の強度変化、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、時間－強度曲線を近似するために選択されるパラメータは、時間－強度曲線の灌流発現フェーズの期間、時間－強度曲線の灌流発現フェーズ中の強度変化、時間－強度曲線の動脈フェーズの期間、時間－強度曲線の動脈フェーズ中の強度変化、時間－強度曲線の毛細血管フェーズの期間、時間－強度曲線の毛細血管フェーズ中の強度変化、時間－強度曲線の静脈フェーズの期間、または時間－強度曲線の静脈フェーズ中の強度変化、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、時間－強度曲線を近似するために選択されるパラメータは数値的曲線近似アルゴリズムである。ある態様では、時間－強度曲線の近似は時間－強度曲線の一部の近似を含む。

40

【0171】

ある態様では、入力データの時系列は、取得時刻によって順番に並べられた複数の個別

50

のイメージフレームを含む。ある態様では、個別のイメージフレームは空間的に並べられる。ある態様では、入力データの時系列は、選択されたデータを抽出するよう、ベースライン強度を計算するよう、画質検証プロセスを行うよう、またはそれらの組み合わせを行うよう、前処理される。ある態様では、計算領域は個別のピクセルまたは個別のピクセルのグループを含む。

【0172】

ある態様では、傷指標値を追跡することで、治癒、治療またはそれらの組み合わせの進行を評価することを含む。ある態様では、傷指標値はさらに傷の量的プロファイルを表す。

【0173】

ある態様では、本明細書に記載の態様のいずれかにおける傷指標値は、選択された時点または経時的に傷を評価するために、および／または傷における血流、組織灌流、またはそれらの組み合わせを評価するために、本明細書に記載のやり方のいずれかによる可視化と組み合わせで、用いられてもよい。

【0174】

総じて、ある態様では、対象のターゲット組織における傷を定量評価するコンピュータ実装方法は、対象の血流に蛍光剤を投与することと、対象のターゲット組織を照らすことで、ターゲット組織内の血液内の蛍光剤を励起することと、放射から生じる蛍光入力データの時系列を取得することと、蛍光入力データの時系列はターゲット組織を通る蛍光剤の通過を捉える、取得することと、蛍光入力データの時系列における計算領域の時間一強度曲線を生成することと、時間一強度曲線を近似するよう選択されたパラメータに基づいて計算領域のランク値を計算することと、ランク値のそれぞれと参照値との比較に基づいてデータ集合を生成することと、データ集合を処理することで傷の傷指標値を生成することと、を含む。

【0175】

総じて、蛍光イメージングシステムで実行されるコンピュータ実装方法では、蛍光イメージングシステムは、対象の組織を照らすことで対象の組織における蛍光剤からの蛍光放射を誘導するよう構成された光源と、蛍光放射からの蛍光入力データの時系列を生成するよう構成されたイメージ取得アセンブリと、蛍光入力データの時系列を処理するよう構成されたプロセッサアセンブリと、を備える。方法は、ターゲット組織から得られた蛍光入力データの時系列における計算領域の時間一強度曲線をプロセッサを介して生成することと、蛍光入力データの時系列はターゲット組織を通るイメージング剤の通過を捉える、生成することと、時間一強度曲線を近似するよう選択されたパラメータに基づいて計算領域のランク値をプロセッサを介して割り当てることと、ランク値のそれぞれと参照値との比較に基づいてデータ集合をプロセッサを介して生成することと、データ集合を処理することで傷の傷指標値をプロセッサを介して生成することと、を含む。ある態様では、蛍光イメージングシステムの光源は、励起光を生成するよう構成された蛍光励起源を含む照明モジュールを備える。ある態様では、照明モジュールはさらに、照明モジュールを出る励起光を形成し、かつ、導くよう構成された光学要素を含む。ある態様では、光学要素は、レンズ、光ガイド、ディフューザ、またはそれらの組み合わせを含む。ある態様では、蛍光イメージングシステムは、イメージ取得アセンブリの前に設けられた光学要素であって蛍光イメージング剤によって生成された蛍光放射を取得し、フィルタし、イメージセンサアセンブリへ導くよう構成された光学要素を含む。

【0176】

総じて、ある態様では、対象のターゲット組織における傷を定量評価するためのシステムは、ユーザインタフェースと、ユーザインタフェースと通信するよう構成されたプロセッサと、保持される命令を有する非一時的コンピュータ可読保持媒体と、を備え、命令はプロセッサによって実行された場合、プロセッサに動作を実行させ、該動作は、ターゲット組織の蛍光イメージの時系列内の計算領域の時間一強度曲線を生成することと、時間一強度曲線を近似するよう選択されたパラメータに基づいて計算領域のランク値を割り当て

10

20

30

40

50

ることと、ランク値のそれぞれと参照値との比較に基づいてデータ集合を生成することと、データ集合を処理することで傷の傷指標値を生成することと、を含む。

【0177】

ある態様では、プロセッサは蛍光イメージングシステムと通信する。ある態様では、システムはさらに蛍光イメージングシステムを備える。ある態様では、プロセッサは蛍光イメージングシステムのコンポーネントである。ある態様では、プロセッサは蛍光イメージングシステムの動作を制御するよう構成される。ある態様では、蛍光イメージングシステムは、対象の組織を照らすことで対象の組織における蛍光イメージング剤からの蛍光放射を誘導するよう構成された照明モジュールと、蛍光イメージの時系列を取得するよう構成されたカメラアセンブリと、を備える。

10

【0178】

一般に、ある態様では、非一時的有形コンピュータ可読媒体は、それに組み込まれたコンピュータ実行可能プログラムコード手段を有し、コンピュータ実行可能プログラムコード手段は対象のターゲット組織における傷を量的に評価する。方法は、ターゲット組織から得られた蛍光入力データの時系列における計算領域の時間－強度曲線を生成することであって、蛍光入力データの時系列はターゲット組織を通る蛍光イメージング剤の通過を捉える、生成することと、時間－強度曲線を近似するよう選択されたパラメータに基づいて計算領域のランク値を割り当てることと、ランク値のそれぞれと参照値との比較に基づいてデータ集合を生成することと、データ集合を処理することで傷の傷指標値を生成することと、を含む。

20

【0179】

総じて、ある態様では、対象のターゲット組織における傷を定量評価するためのキットは、本明細書に記載の態様のいずれかのシステムと、蛍光イメージング剤と、を含む。

【0180】

総じて、ある態様では、対象のターゲット組織における傷を定量評価するコンピュータ実装方法で用いられる蛍光イメージング剤が開示される。該方法は、ターゲット組織から得られた蛍光入力データの時系列における計算領域の時間－強度曲線を生成することであって、蛍光入力データの時系列はターゲット組織を通る蛍光イメージング剤の通過を捉える、生成することと、時間－強度曲線を近似するよう選択されたパラメータに基づいて計算領域のランク値を割り当てることと、ランク値のそれぞれと参照値との比較に基づいてデータ集合を生成することと、データ集合を処理することで傷の傷指標値を生成することと、を含む。ある態様では、本明細書に記載の方法およびシステムのいずれかの傷管理のための使用において用いられる蛍光イメージング剤が開示される。これらの態様のいくつかでは、傷管理は慢性傷管理を含む。ある態様では、蛍光イメージング剤はICGを含む。

30

【0181】

総じて、ある態様では、対象のターゲット組織における傷を定量評価するコンピュータ実装方法は、ターゲット組織から得られた入力データの時系列における計算領域の時間－強度曲線を生成することと、時間－強度曲線を近似するよう選択されたパラメータに基づいて計算領域のランク値を割り当てることと、ランク値のそれぞれと参照値との比較に基づいてデータ集合を生成することと、データ集合を処理することで傷の傷指標値を生成することと、を含む。

40

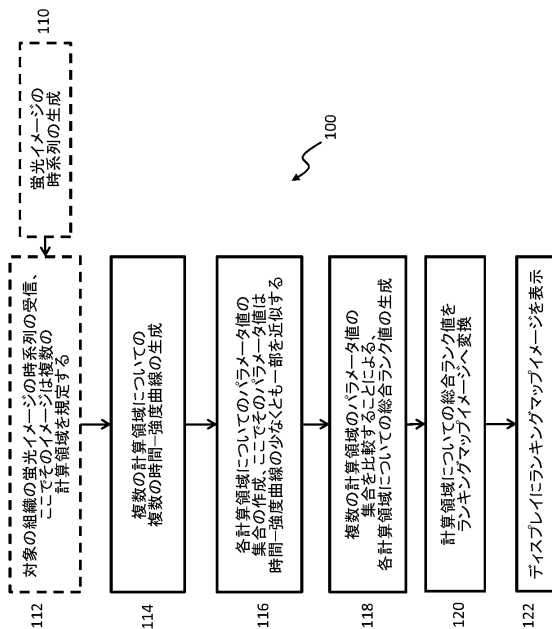
【0182】

詳述された種々の実施の形態と関連して本開示が説明されたが、示された詳細に限定されることを意図したものではない。本開示の範囲から外れることなく様々な変更や構造変形がなされうるからである。本開示の範囲から逸脱すること無く、説明された実施の形態の形態やコンポーネント配置やステップや詳細や動作順序の種々の変更を行うことができ、また本開示の他の実施の形態をなすこともでき、それらのものは本開示に触れた当業者には明らかであろう。したがって、添付の請求項は本開示の範囲に入るので、添付の請求項がそのような変形例および実施の形態をカバーすることが想定されている。簡潔明瞭な

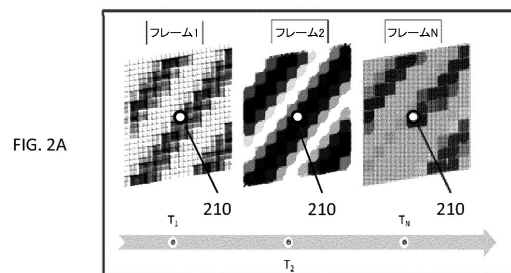
50

記載をするために、本明細書では特徴は同じまたは異なる実施の形態の一部として説明された。しかしながら、本開示の範囲は、説明された特徴の全てまたはいくつかの組み合わせを有する実施の形態を含むことが理解されよう。「例えば」および「など」という用語およびそれらの文法的等価物について、そうでないと明記されない限り、「および非限定的に」というフレーズが次に続くものとして理解される。本明細書で用いられるように、「a」、「an」及び「the」という単数形はコンテキストがそうでないと明示的に述べない限り複数の指示物を含む。

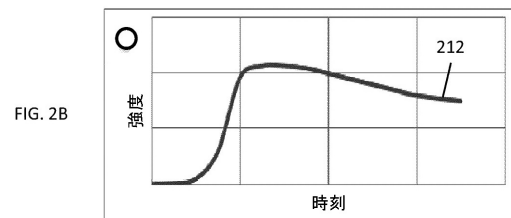
【図 1】



【図 2 A】



【図 2 B】



【図 3】

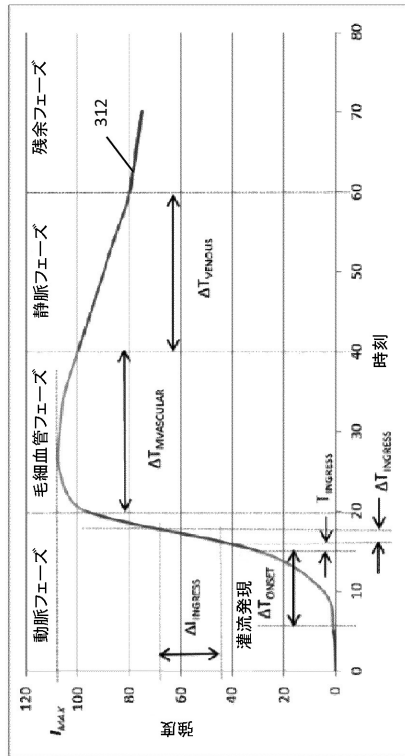


FIG. 3

【図 4】

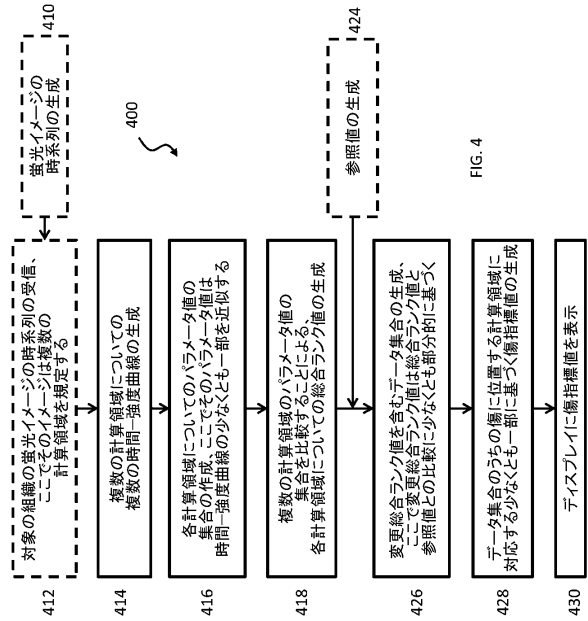
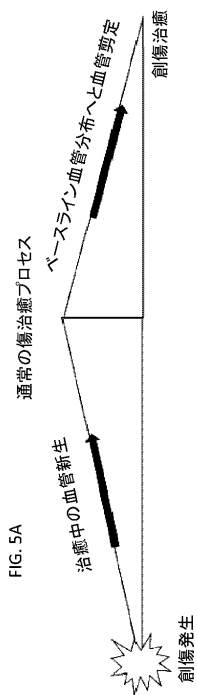
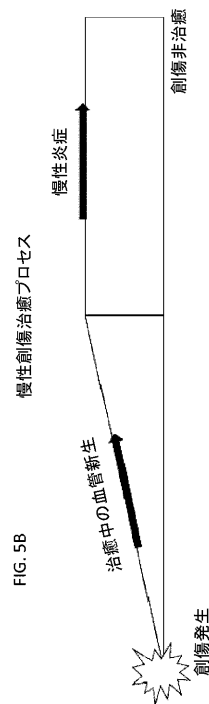


FIG. 4

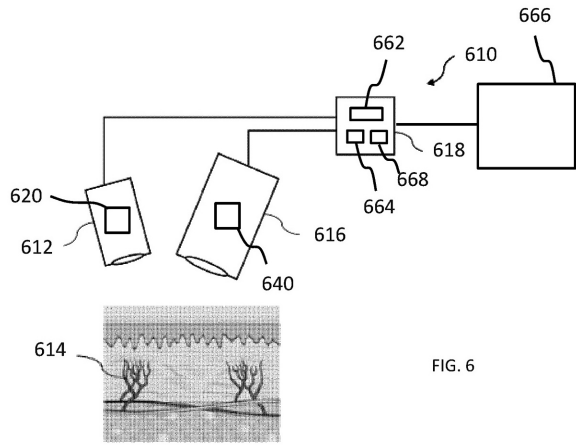
【図 5 A】



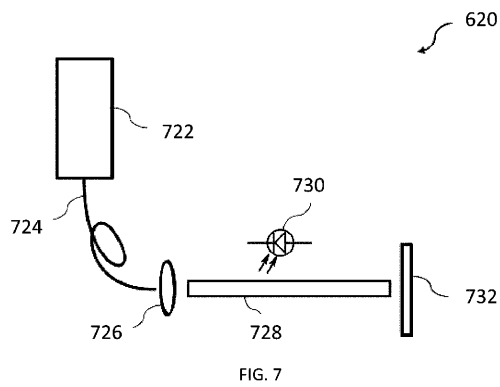
【図 5 B】



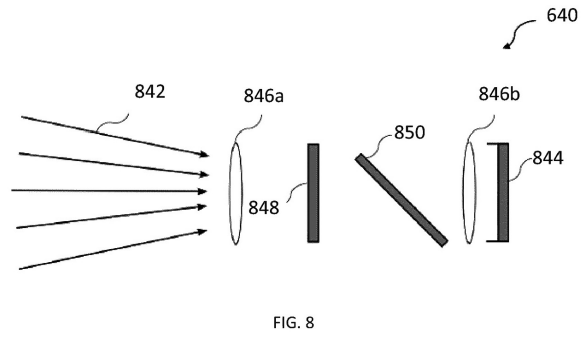
【図 6】



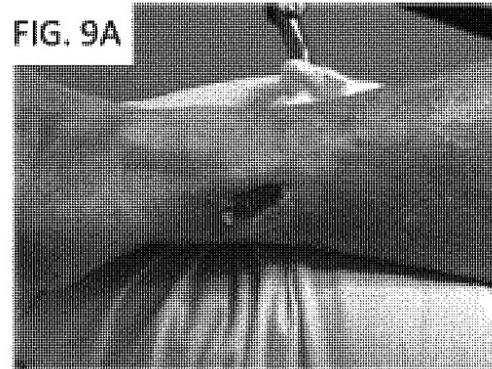
【図 7】



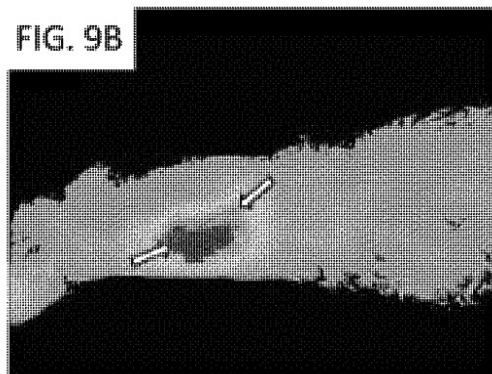
【図 8】



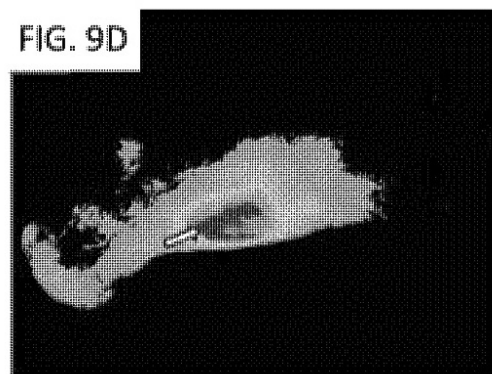
【図 9 A】



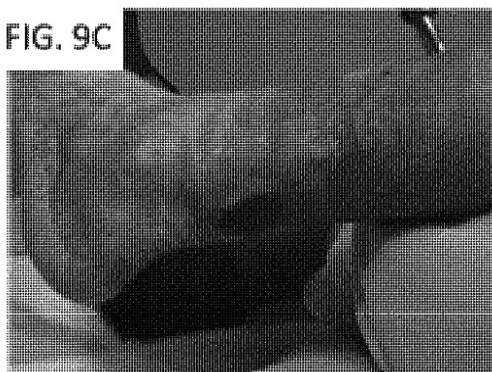
【図 9 B】



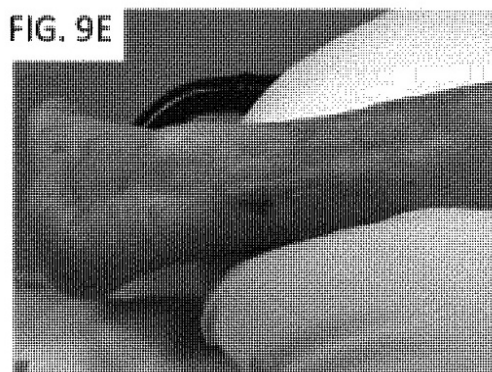
【図 9 D】



【図 9 C】

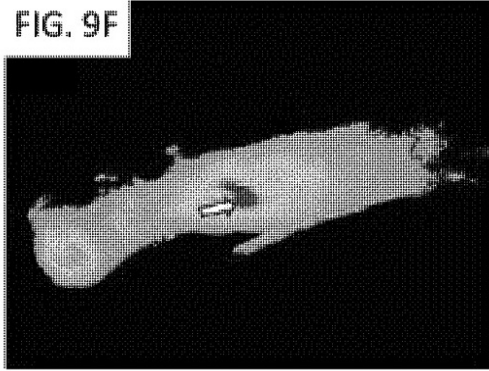


【図 9 E】



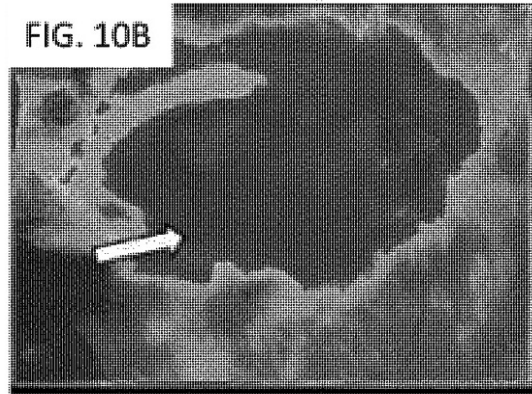
【図 9 F】

FIG. 9F



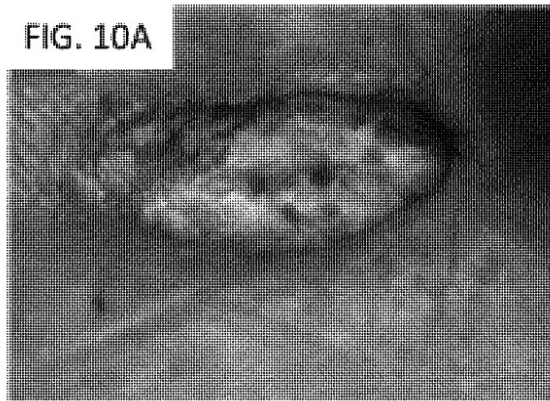
【図 10 B】

FIG. 10B



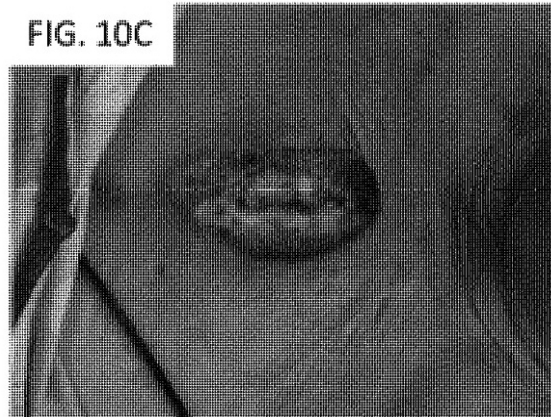
【図 10 A】

FIG. 10A



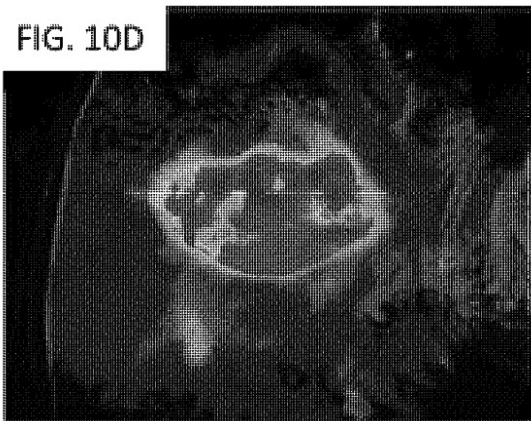
【図 10 C】

FIG. 10C



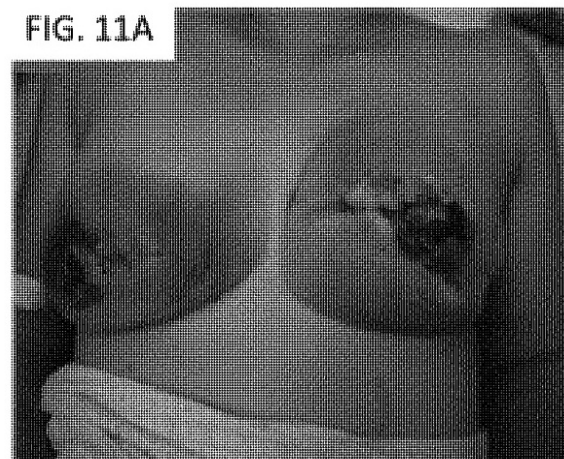
【図 10 D】

FIG. 10D



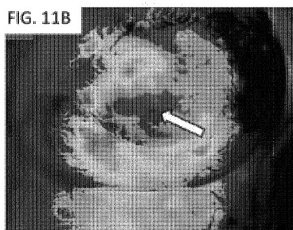
【図 11 A】

FIG. 11A



【図 11 B】

FIG. 11B



【図 1 2 A】

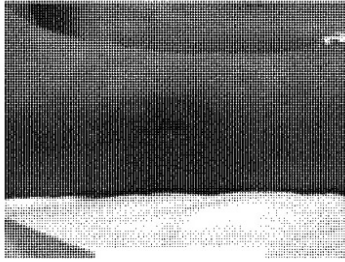


FIG. 12A

【図 1 2 B】

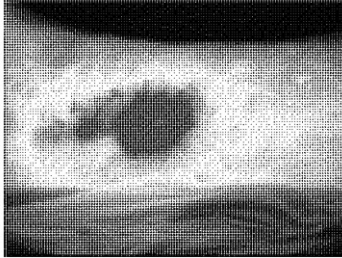


FIG. 12B

【図 1 2 C】

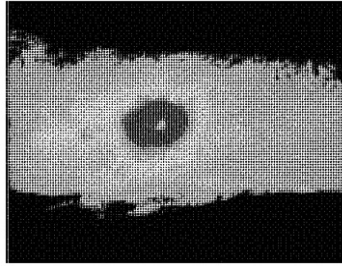


FIG. 12C

【図 1 2 D】

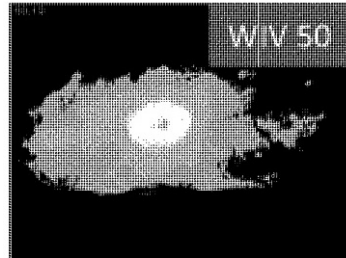


FIG. 12D

【図 1 2 E】

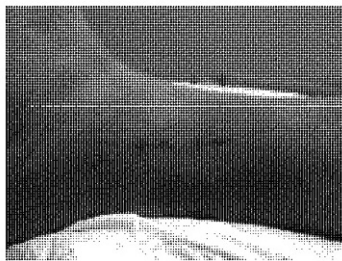


FIG. 12E

【図 1 2 G】

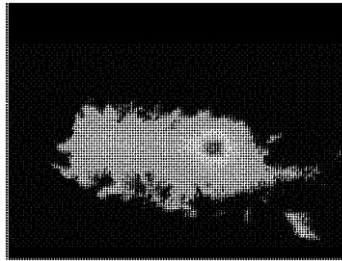


FIG. 12G

【図 1 2 F】

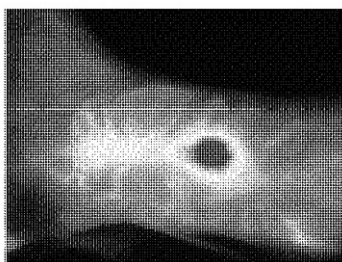


FIG. 12F

【図 1 2 H】

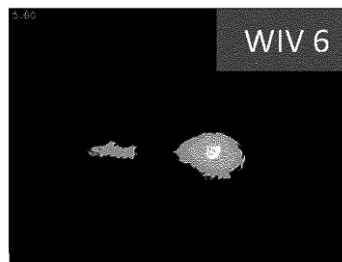
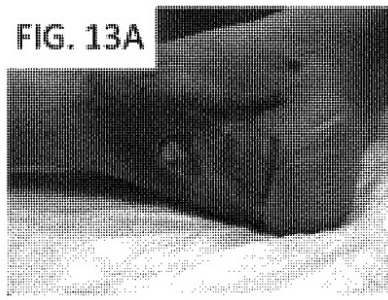
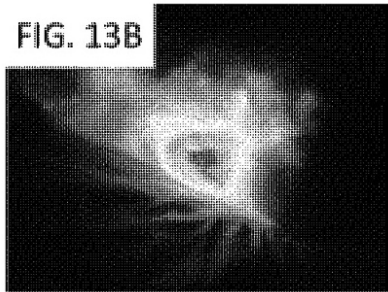


FIG. 12H

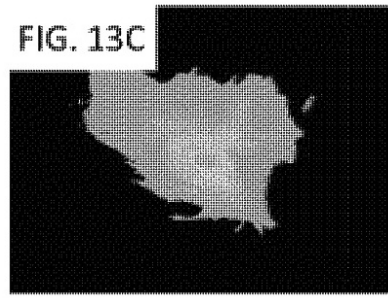
【図 13 A】



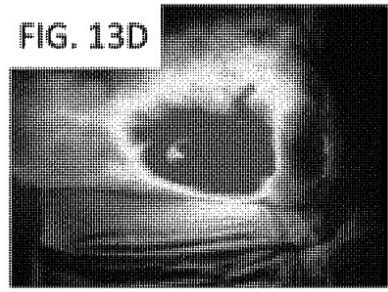
【図 13 B】



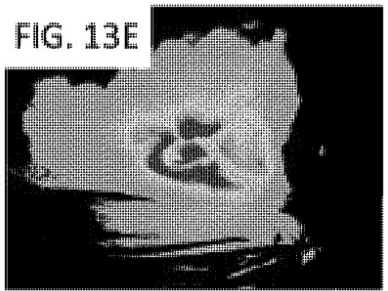
【図 13 C】



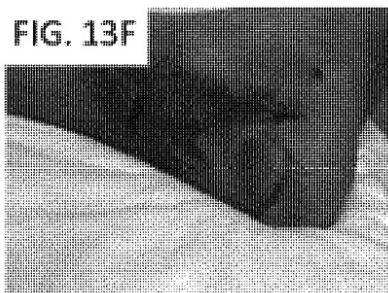
【図 13 D】



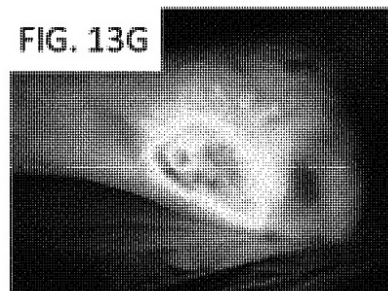
【図 13 E】



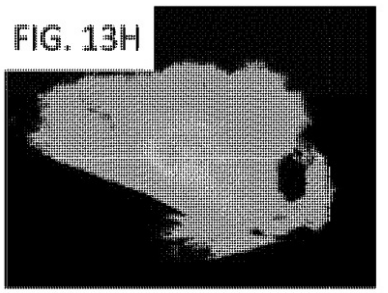
【図 13 F】



【図 13 G】

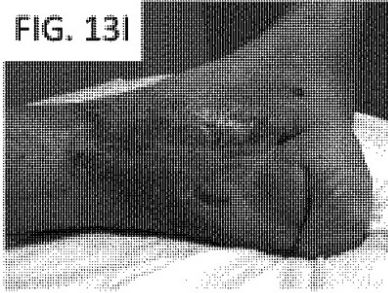


【図 13 H】



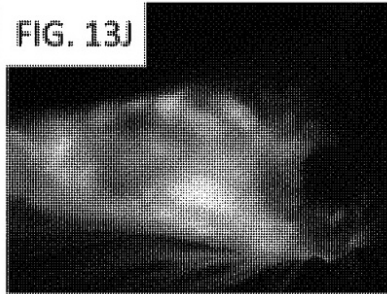
【図 13 I】

FIG. 13I



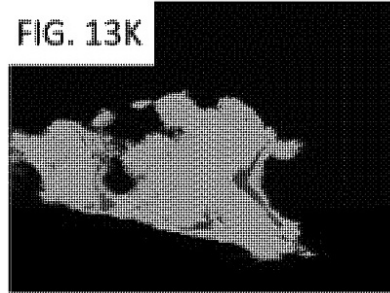
【図 13 J】

FIG. 13J



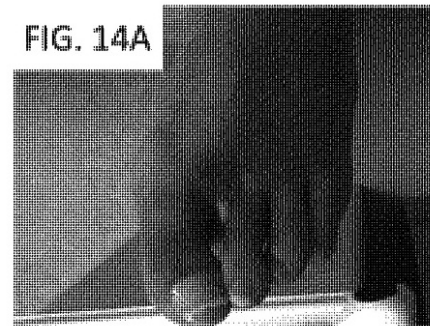
【図 13 K】

FIG. 13K



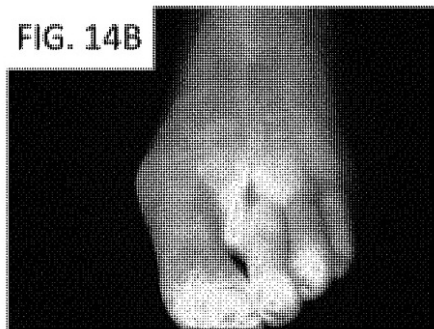
【図 14 A】

FIG. 14A



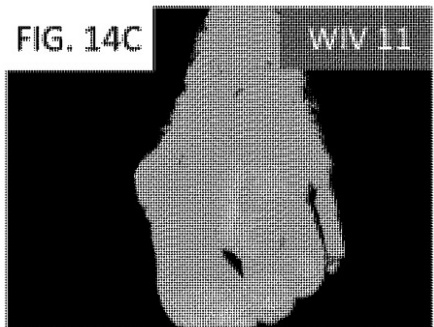
【図 14 B】

FIG. 14B



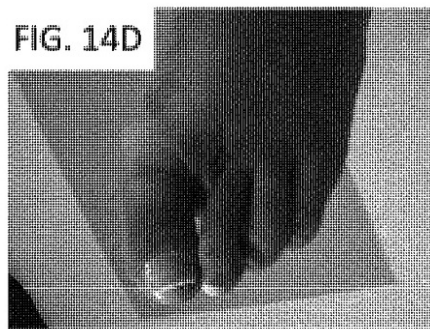
【図 14 C】

FIG. 14C



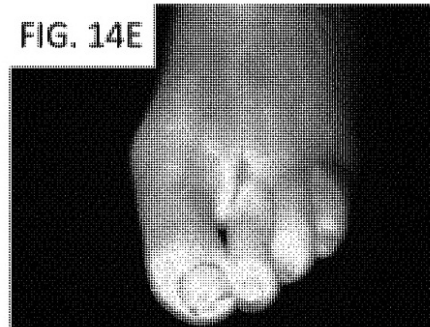
【図 14 D】

FIG. 14D

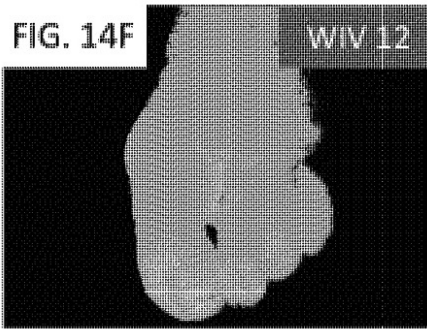


【図 14 E】

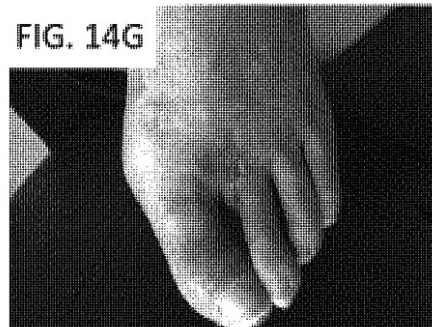
FIG. 14E



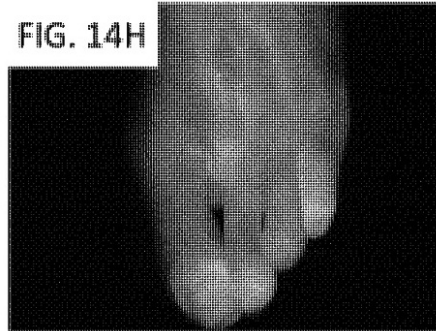
【図 14 F】



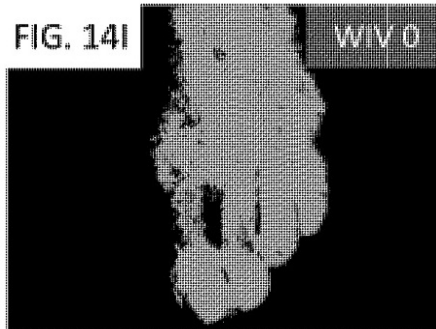
【図 14 G】



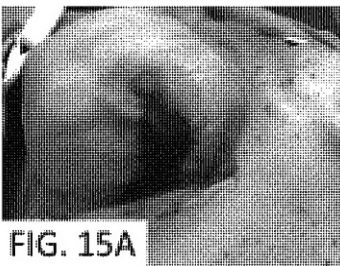
【図 14 H】



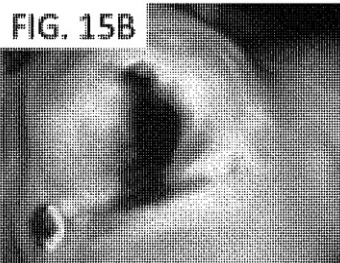
【図 14 I】



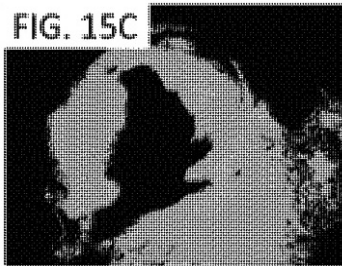
【図 15 A】



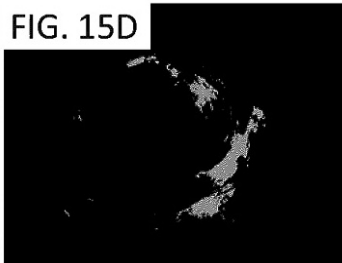
【図 15 B】



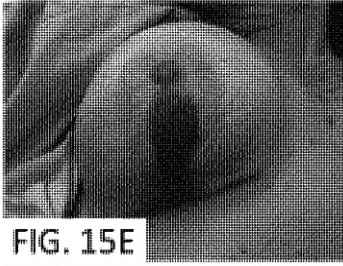
【図 15 C】



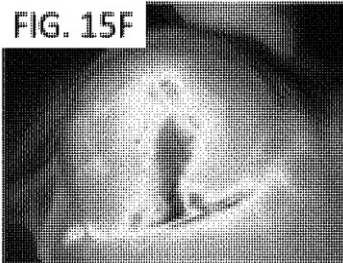
【図 15 D】



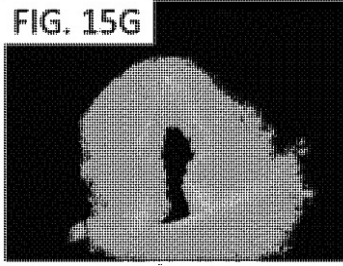
【図 15 E】



【図 15 F】



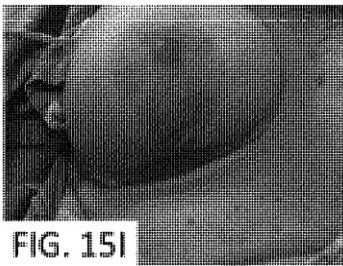
【図 15 G】



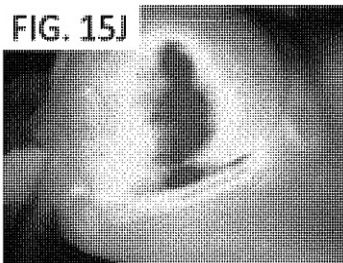
【図 15 H】



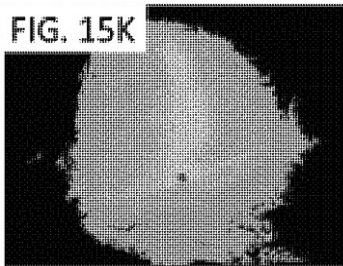
【図 15 I】



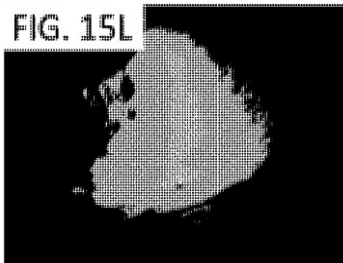
【図 15 J】



【図 15 K】



【図 15 L】



フロントページの続き

(74)代理人 100130409

弁理士 下山 治

(74)代理人 100134175

弁理士 永川 行光

(72)発明者 グレーヴィチ, リナ

カナダ国 ブリティッシュコロンビア州 ヴィー6ピー 1アール9, バンクーバー, ウェスト 57ス アヴェニュー 801-591

(72)発明者 ウォーリジェンセン, ヨルゲン

カナダ国 ブリティッシュコロンビア州 ヴィー6アール 3ケー6, バンクーバー, コリン グウッド ストリート ナンバー209-1961

審査官 門田 宏

(56)参考文献 特表2011-519589 (JP, A)

特表2008-535600 (JP, A)

特表2010-512900 (JP, A)

米国特許出願公開第2002/0183621 (US, A1)

米国特許出願公開第2011/0071403 (US, A1)

国際公開第2013/190391 (WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B10/00

A61B 6/00

A61B 8/00

A61B 5/145

A61B 1/00

A61B 5/00

G01N21/64