

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6434016号  
(P6434016)

(45) 発行日 平成30年12月5日 (2018. 12. 5)

(24) 登録日 平成30年11月16日 (2018. 11. 16)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 10/00 (2006. 01)

A 6 1 B 5/107 (2006. 01)

A 6 1 B 10/00 Q

A 6 1 B 5/107 8 0 0

A 6 1 B 5/107 Z D M

A 6 1 B 10/00 E

請求項の数 34 (全 59 頁)

(21) 出願番号 特願2016-529829 (P2016-529829)  
 (86) (22) 出願日 平成26年7月22日 (2014. 7. 22)  
 (65) 公表番号 特表2016-530917 (P2016-530917A)  
 (43) 公表日 平成28年10月6日 (2016. 10. 6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/047636  
 (87) 国際公開番号 W02015/013288  
 (87) 国際公開日 平成27年1月29日 (2015. 1. 29)  
 審査請求日 平成29年7月10日 (2017. 7. 10)  
 (31) 優先権主張番号 61/857, 143  
 (32) 優先日 平成25年7月22日 (2013. 7. 22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 14/051, 053  
 (32) 優先日 平成25年10月10日 (2013. 10. 10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 316011156  
 ザ ロックフェラー ユニバーシティー  
 THE ROCKEFELLER UNIVERSITY  
 アメリカ合衆国、ニューヨーク 10021  
 1、ニューヨーク、ヨーク アベニュー  
 1230 - ボックス 81  
 1230 York Avenue -  
 Box 81, New York, N  
 Y 10021 (US)  
 (74) 代理人 100109634  
 弁理士 舩谷 威志  
 (74) 代理人 100129263  
 弁理士 中尾 洋之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚疾患の光学検出のためのシステム及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の皮膚上の病変における皮膚疾患を検出するための器具であって、  
 前記対象の皮膚を位置付けて、または押し付けて、前記病変を含む遠位撮像平面を画定するための平坦な表面を有する機械的固定具と、

前記遠位撮像平面によって反射される光から前記対象の皮膚上の病変の画像データを得るように適合されたカメラと、

(1) 前記対象の皮膚上の病変の中心から出た線分を作成し、(2) 前記線分を前記病変の中心を中心として複数の角度  $\theta$  で回転させ、(3) 前記角度における前記線分の半径  $R$  に沿った複数の画素で前記画像データを採取して、(4) 前記画素サンプルを処理して、前記対象における皮膚疾患の存在または不在の尤度を示す測定基準及び／または分類指標を得るように適合され、前記処理が境界の検出を除く第1のコンピュータプロセッサと、

前記測定基準及び／または1つ以上の分類指標から、前記対象における皮膚疾患の存在または不在の尤度を示す出力装置と、を備える、前記器具。

【請求項 2】

前記カメラと前記遠位撮像平面との間の前記機械的固定具内に装着される、前記カメラの焦点を前記遠位撮像平面に合わせるための1つ以上のレンズを更に備える、請求項1に記載の前記器具。

【請求項 3】

前記機械的固定具に取り付けられ、300nm～950nmの波長範囲にある、異なる分光プロファイルの光を発する装置のセットを備える照射システムを更に備える、請求項1に記載の前記器具。

【請求項4】

前記照射システムが、300nm～400nmの波長範囲にある光を発する少なくとも1つのLEDを含む、請求項3に記載の前記器具。

【請求項5】

独立して操作される、またはファイル入力及び出力、ならびにキーストロークをシミュレーションすることができる別個のソフトウェアシステムを通して制御され得る、前記画像取得プロセスを促進するサーバアプリケーションを更に備える、請求項1に記載の前記器具。

10

【請求項6】

前記第1のコンピュータプロセッサから画像データを受信し、前記画像データを改良された画像データに変換し、前記改良された画像データを前記第1のコンピュータプロセッサ、またはディスプレイ装置もしくは記憶装置に直接に送信するように適合された第2のコンピュータプロセッサを更に備える、請求項1に記載の前記器具。

【請求項7】

各色チャネルで形成されるマスク画像からの、前記病変の組織分布図を表示するように適合されたディスプレイを更に備える、請求項1に記載の前記器具。

【請求項8】

20

前記第1のコンピュータプロセッサ及び前記カメラが携帯電話上に統合され、前記機械的固定具が前記携帯電話に取り付けられるように適合されている、請求項1に記載の前記器具。

【請求項9】

前記第1のコンピュータプロセッサが、前記画像データを、[a] 空間テクスチャ特徴、[b] 明るさ特徴、[c] 前記病変が正常な皮膚と接する境界の鮮明さを含む、前記病変のエッジ／境界の特徴、[d] 色変動、[e] 色素沈着した網状組織における、前記色素沈着した網状組織区分の長さ、形状、明るさ、及び組織化を含む、前記色素沈着した網状組織の特徴における変動、ならびに[f] オキシヘモグロビン及びデオキシヘモグロビンの量及び比率によって定義される組織の酸素飽和度、からなる群から選択される少なくとも1つの特性を含む前記測定基準及び／または1つ以上の分類指標に変換するように適合されている、請求項1に記載の前記器具。

30

【請求項10】

前記第1のコンピュータプロセッサが、M個の画像を順次取得し、前記画像内の各画素を、分光測定値を形成するM個の数のセットとして記憶し、前記分光測定値をN個の発色団の加重合計としてフィッティングするように適合されている、請求項1に記載の前記器具。

【請求項11】

前記画像データが超分光画像データであり、Mが3より大きい、請求項10に記載の前記器具。

40

【請求項12】

前記画像データが、各画素について12以上のビット深さを有する、請求項1に記載の前記器具。

【請求項13】

無地の偽色で前記病変内の対象となる1つ以上の領域を表示するように、及び前記M個の画像のうちの3つ以上からレンダリングされた前記病変の赤緑青色画像と、対象となる1つ以上の領域表示させた同一画像との間をトグルで切り換えるように適合されたディスプレイを更に備える、請求項10に記載の前記器具。

【請求項14】

前記対象となる領域が、前記病変境界内の血管、前記病変における青及び／または青白

50

い構造、規則的または変則的な色素沈着した網状組織、有害な色素沈着をした網状組織、酸素飽和度のパターン、ならびにユーメラニン及びフェオメラニンのパターンからなる群から選択される、請求項13に記載の前記器具。

【請求項15】

前記1つ以上のレンズを、前記病変を照射する光の波長に応じて異なる焦点距離に位置付けるモータを更に備える、請求項2に記載の前記器具。

【請求項16】

前記病変を照射する前記光の波長を測定し、前記モータに対して前記1つ以上のレンズを位置付けるためのフィードバックを提供するための、前記1つ以上のレンズの遠位に位置付けられる光ファイバー分光計を更に備える、請求項15に記載の前記器具。

10

【請求項17】

対象の皮膚上の病変における皮膚疾患を検出するためのシステムであって、  
統合されたコンピュータプロセッサ及びカメラを有する携帯電話と、  
外部照射システム及び一体型フラッシュからなる群から選択される照射システムと、を  
備え、

前記統合されたコンピュータプロセッサが、(1) 前記対象の皮膚上の病変の中心から  
出た線分を作成し、(2) 前記線分を前記病変の中心を中心として複数の角度 $\theta$ で回転さ  
せ、(3) 前記角度における前記線分の半径Rに沿った複数の画素で前記画像データを採  
取して、(r、 $\theta$ ) 平面の明るさの測定値の画素サンプルを得て、(4) 前記画素サンプ  
ルを処理して、前記対象における皮膚疾患の存在または不在の尤度を示す測定基準及び/  
または分類指標を得る ように適合され、前記処理が境界の検出を除く、前記システム。

20

【請求項18】

前記携帯電話に取り付けられ、前記対象の皮膚に位置付けられるか、または押し付けら  
れる機械的固定具を更に備え、前記固定具が、前記カメラを前記病変に対する固定位置に  
固設し、前記対象の皮膚上の病変を含む遠位撮像平面を画定する、請求項17に記載の前  
記システム。

。

【請求項19】

前記照射システムが、M個の異なる分光プロファイルを有する光を発する発光ダイオー  
ドのセットを含み、Mが3よりも大きい、請求項17に記載の前記システム。

30

【請求項20】

(a) 前記カメラによって検出される前記皮膚から反射される光を調整するか、または  
(b) 一体型フラッシュもしくは外部照射システムからの光を調整する、少なくとも1つ  
の光学フィルタを更に備える、請求項17に記載の前記システム。

【請求項21】

前記統合されたコンピュータプロセッサが、前記画像データを、[a] 空間テクスチャ  
特徴、[b] 明るさ特徴、[c] 前記病変が正常な皮膚と接する境界の鮮明さを含む、前  
記病変のエッジ／境界の特徴、[d] 色変動、[e] 色素沈着した網状組織における、前  
記色素沈着した網状組織区分の長さ、形状、明るさ、及び組織化を含む、前記色素沈着し  
た網状組織の前記特徴における変動、ならびに[f] オキシヘモグロビン及びデオキシヘ  
モグロビンの量及び比率によって定義される、前記組織の酸素飽和度、からなる群から選  
択される少なくとも1つを含む前記測定基準及び／または1つ以上の分類指標に変換する  
ように適合されている、請求項17に記載の前記システム。

40

【請求項22】

前記統合されたコンピュータプロセッサが、M個の画像を順次取得し、前記画像内の各  
画素を、分光測定値を形成するM個の数のセットとして記憶し、前記分光測定値をN個の  
発色団の加重合計としてフィッティングするように適合されている、請求項17に記載の  
前記システム。

【請求項23】

画像データが、前記携帯電話上のダウンロードされたアプリケーションによって処理さ

50

れ、その後追加の処理のために遠隔コンピュータプロセッサに送信される、請求項 17 に記載の前記システム。

【請求項 24】

対象の皮膚上の病変に関連する画像データを処理する方法であって、  
前記病変を含む前記対象の皮膚を照射するステップと、  
前記照射される対象の皮膚からの反射から前記病変の画像データを、カメラで得るステップと、

(1) 前記対象の皮膚上の病変の中心から出た線分を作成し、(2) 前記線分を前記病変の中心を中心として複数の角度  $\theta$  で回転させ、(3) 前記角度における前記線分の半径  $R$  に沿った複数の画素で前記画像データを採取して、(  $r$ 、 $\theta$  ) 平面の明るさの測定値の画素サンプルを得て、(4) 前記画素サンプルを処理して、前記対象における皮膚疾患の存在または不在の尤度の指示を与える測定基準及び／または分類指標を得るように適合され、前記処理が境界の検出を除く、コンピュータプロセッサで前記画像データを処理するステップと、

前記指示を表示するステップと、を含む、方法。

【請求項 25】

前記画像データを、前記コンピュータプロセッサで、[a] 空間テクスチャ特徴、[b] 明るさ特徴、[c] 前記病変が正常な皮膚と接する境界の鮮明さを含む、前記病変のエッジ／境界の特徴、[d] 色変動、[e] 前記色素沈着した網状組織区分の長さ、形状、明るさ、及び組織化を含む、前記色素沈着した網状組織の前記特徴における変動、ならびに [f] オキシヘモグロビン及びデオキシヘモグロビンの量及び比率によって定義される組織の酸素飽和度、からなる群から選択される前記測定基準及び／または 1 つ以上の分類指標に変換することを含む、請求項 24 に記載の前記方法。

【請求項 26】

前記病変を 300 nm～950 nm の範囲である波長で照射しながら、M 個の画像を前記カメラで順次取得することを含み、M が 3 より大きく、画像データが超分光画像データである、請求項 24 に記載の前記方法。

【請求項 27】

前記病変を、300 nm～400 nm の範囲にある波長で光を発する少なくとも 1 つの発光ダイオードで照射することを含む、請求項 26 に記載の前記方法。

【請求項 28】

前記病変を、325 nm～425 nm の範囲にある波長で光を発する少なくとも 1 つの発光ダイオードで照射することを含む、請求項 26 に記載の前記方法。

【請求項 29】

前記病変を、400 nm～500 nm の範囲にある波長で光を発する少なくとも 1 つの発光ダイオードで照射することを含む、請求項 26 に記載の前記方法。

【請求項 30】

前記画像内の各画素が、分光測定値を形成する M 個の数のセットとして保存される、請求項 24 に記載の前記方法。

【請求項 31】

前記分光測定値が、N 個の発色団の加重合計としてフィッティングされる、請求項 30 に記載の前記方法。

【請求項 32】

前記対象がヒトである、請求項 24 に記載の前記方法。

【請求項 33】

前記皮膚疾患が癌である、請求項 24 に記載の前記方法。

【請求項 34】

前記皮膚疾患が黒色腫である、請求項 24 に記載の前記方法。

【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2013年10月10日に出願された米国出願番号第14／051,053号、及び2013年7月22日に出願された米国仮出願番号第61／857,143号の利益を主張し、これらは参照によって組み込まれる。

背景技術

## 【0002】

本発明は、皮膚疾患の光学検出のためのシステム及び方法、ならびに具体的には黒色腫の存在を検出し、対象の皮膚病変から得られる画像データの回転分析から得られる測定基準及び分類指標を使用して、例えば、非悪性異形成母斑及び／または一般的な母斑から悪性黒色腫を区別するように適合された器具及び方法に関する。得られるデータは、1つ以上のコンピュータプロセッサによって処理され得、皮膚疾患の不在の存在の診断または指標である処理されたデータは、1つ以上の表示モジュールによって出力され、表示され得る。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

最も致命的な皮膚癌である黒色腫は、莫大な人的及び財政的コストを招く。早期発見は、原発腫瘍の除去によって転移を防ぐために非常に重要である。早期側方増殖相は、後続する転移開始の相よりも、非常に好ましい検出時期である。悪性度の自動定量的測定基準のための光学検出技術は、生検する必要性、及び外科的切除のために十分に余裕をもった手術前の判断に関する決定をより正確に先導するために必要である。観血的生検または切除の後、病理組織学的評価によって得られる診断はほぼ100%正確であるが、どの病変を生検するかを決定することは難解である。外科的に切除される色素沈着した病変のうちの3%～25%のみが、黒色腫と診断される。したがって、広範及びより正確の両方である非観血的検診機構の必要性が存在する。

20

## 【0004】

皮膚顕微鏡検査は、色素沈着した、またはしていない、病変であり得る、皮膚病変を評価するための一般的な皮膚科学的技術である。皮膚顕微鏡は、典型的に、発光ダイオード(LED)照射器、低拡大率顕微鏡、及びそれに対して皮膚を平坦にするための透明なウィンドウ表面からなる。分極化の使用は、深く穿通する光の部分的な拒絶を可能にし、これは特定の診断的対象となる表面上の特徴を改良し得る。デジタル撮像カメラもまた、皮膚顕微鏡に取り付けられ得る。

30

## 【0005】

米国特許番号第7,006,223号、同第7,027,153号、同第7,167,243号、及び同第7,167,244号は、手持ち式皮膚顕微鏡検査的エピルミネセンス装置を説明する。

## 【0006】

対象の身体上の皮膚病変から得られる光学画像データを評価するための方法及び器具は、Melan Sciences, Inc. に与えられた米国特許番号第6,208,749号及び同第7,894,651号において教示される。

40

## 【0007】

米国特許番号第7,603,031号は、医学または美容顔面写真のために適合された、複数フラッシュ広視野写真システムに向けられる。米国特許番号第8,218,862号は、関連する広視野写真技術を使用するコンピュータ補助皮膚分析のための特徴検出を説明する。米国特許番号第8,498,460号は、これをその後更に処理して、皮膚におけるヘモグロビン及びメラニンの分布を示す赤及び褐色の色素沈着画像を得ることができ、皮膚などの組織の画像の拡散反射成分を推定するために使用される広視野撮像方法及び器具を説明する。

## 【発明の概要】

## 【0008】

50

本発明の目的のうちの1つは、皮膚病変からの反射光から得られる画像データの、より大きい感度、特定性、及び全体的な診断正確性での評価を実行し、実時間で、いくつかの場合においては病変の更なる評価なく、診断的に関連する定量的測定基準を生成するために使用され得る、アルゴリズムを用いることである。（本出願は、時折病変の画像及び病変自体を互換的に指すことが理解される。）

#### 【0009】

本発明の別の目的は、皮膚顕微鏡、デジタルカメラ、及びコンピュータ視覚による自動検診を組み合わせ、観血的と非観血的病理学的分析との間の診断正確性のギャップを架橋することである。ヒトの脳の洗練さはコンピュータによって決して匹敵され得ないものの、本発明は、伝統的な皮膚科医の検診に対する少なくとも3つの利益、つまり標準化、10  
定量化、及びしらみつぶしの（*brute-force*）計算を実行するための改良された能力を提供する。以下の説明及び特許請求の範囲に概要を述べるように、客観的な分析の診断的技術は、広範な黒色腫検診の診断正確性を劇的に改善する潜在性を有する。

#### 【0010】

特に、皮膚病変から得られる画像データ回転分析の使用は、先行技術と比較して改善された診断正確性をもたらす。画像データの極変換によって生み出される新規の数学的記述語は、既知の病理学の皮膚病変のセット上で精錬されて、予測の不確定性パーセンテージと対合される、所与の病変が悪性黒色腫である尤度パーセントを提供する分類指標をもたらし得る。本発明はまた、得られるデータを可視化するための改良された機会を提供する。病変の標準的な赤緑青（RGB）画像に加えて、本発明は、ユーザ（医師または患者）20  
に疑わしい領域が強調されている画像のバージョンを提供し、ユーザはこれらの表示様式をトグルで切り替え得る。ユーザは、異なる波長で得られるグレースケール画像のセットを循環的に切り替え得る。表示は、 $xy$ 座標と極座標（ $r$ 、 $\theta$ ）における明るさ図との間をトグルで切り替えられ得る。更に、回転分析は、共焦点顕微鏡及びラマン分光法などの連続的により精細な解像度での撮像とともに統合される、クロック掃引アームを使用して実行され得る。

#### 【0011】

本発明の更に別の目的は、広視野撮像システムを使用して、皮膚のうちの大きな一部分の撮像し、更なる分析のために1つ以上の皮膚病変を特定し、その後より狭い視野を有する第2の撮像システムを使用して、そのような分析を実施することである。30

#### 【0012】

一態様において、本発明は、対象の皮膚を位置付けて、または押し付けて、該病変を含む遠位撮像平面を画定するための平坦な表面を有する機械的固定具と、病変から画像データを得るように適合されたカメラと、画像データをクロック様掃引アルゴリズムで処理して、色素沈着した病変の回転対称を定義する測定基準及び／または1つ以上の分類指標を得るように適合されたプロセッサと、測定基準及び／または1つ以上の分類指標から、対象における皮膚疾患の存在または不在の尤度を出力装置と、を備える、対象の皮膚上の病変における皮膚疾患を検出するための器具である。この文脈において、「測定基準及び／または1つ以上の分類指標」は、尤度が、測定基準から、1つ以上の分類指標から、または測定基準及び1つ以上の分類指標の組み合わせから得られ得ることを意味する。40

#### 【0013】

クロック様掃引アルゴリズムは、例えば、線分の一端が病変画像の中心に固定されて、線分が病変の中心を中心として回転される際の、病変画像の中心と病変画像の境界との間の線分上の画素の明るさを評価する。回転対称は、異なる角度位置での線分上に得られる異なる情報を指す。そのような情報は、画像明るさのように画像と直接関連付けられ得るか、または線分によって対面される平均の色素沈着した網状組織の分枝長さのように画像に間接的に関連付けられる情報であり得る。間接的情報の場合、画像の事前処理は、画像の各部分のそのような情報を画定するために完了される。この例を継続すると、全体にわたって均一な明るさを有する円は、完全な回転対称を呈する。しかしながら、病変の境界から病変の中心までの距離が異なる角度位置で異なる場合、または画素の明るさが線分上50

の異なる位置で、もしくは線分の異なる角度位置で異なる場合、病変は回転的に対称ではなく、非対称である。この非対称は、診断的に関連する測定基準及び／または1つ以上の分類指標を生成するために定量化され、使用され得る。

#### 【0014】

本発明の別の態様において、カメラは複数分光画像を得るように適合されている。例えば、皮膚病変は、異なる分光プロファイルの光（重要なことに、300nm～400nmなどの不可視UV範囲の光を発する1つ以上のLEDを含む）を発するLEDのアレイで照射される。カメラは、M個の画像を取得し、画像内の各画素を、分光測定値を形成するM個の数のセットとして記憶し、これがその後N個の発色団の加重合計としてフィッティングされる。

10

#### 【0015】

別の態様において、本発明は、対象の皮膚上の病変における前記皮膚疾患の存在または不在の尤度の指示を得るための方法であって、病変を含む対象の皮膚（好ましくは平坦にされる）を照射するステップと、照射される対象の皮膚からの反射から画像データをカメラで得るステップと、クロック様掃引アルゴリズムを実装するように適合されたコンピュータプロセッサで画像データを処理して、対象の皮膚上の病変の回転対称を定義する診断的に関連する測定基準及び／または1つ以上の分類指標を得るステップと、を含む、方法である。本方法において、少なくとも1つのプロセッサは、画像データを、[a]空間テクスチャ特徴、[b]明るさ特徴、[c]エッジ／境界の特徴、[d]色変動、[e]色素沈着した網状組織における、色素沈着した網状組織区分の長さ、形状、明るさ、及び組織化を含む、色素沈着した網状組織の特徴における変動、ならびに[f]オキシヘモグロビン及びデオキシヘモグロビンの量及び比率によって定義される組織の酸素飽和度、からなる群から選択される少なくとも1つの特性の回転分布を定義する診断的に関連する測定基準及び／または1つ以上の分類指標に変換する。この特性の群はまた、[g]ユーメラニン、フェオメラニン、及び他の種の色素沈着などの色素沈着種の不均一性を含み得る。

20

#### 【0016】

更に別の態様において、本発明は、統合されたプロセッサ及びカメラを有する携帯電話などの商業的に広汎な撮像装置を利用して、対象の皮膚上の皮膚病変における皮膚疾患を検出するためのシステムとして実施される。この実施形態において、画像データは、外部照射システムまたは一体型フラッシュから選択される照射システムを使用して得られ得る。本明細書で使用される場合、「携帯電話」は、例えば、画像取り込み能力を有し、一体型フラッシュ（画像取得時に無効にされていても、またはされていなくてもよい）、画像処理能力、データ処理アプリケーションをダウンロードする能力、及び／または遠隔処理のために画像を送信する能力をもまた有し得る、スマートフォンを含む。携帯電話プロセッサは、（例えば、携帯電話にダウンロードされたアプリケーションを使用することによって）病変の境界と病変の中心との間に位置付けられ、クロック様掃引で病変を中心として回転して、病変の回転対称を定義する測定基準及び／または1つ以上の分類指標を得、対象の皮膚内の対象となる領域を描写する表示、及び／または対象における皮膚疾患の存在もしくは不在の尤度の指示を生み出す、掃引アームを使用して得られる画像データを処理するように適合されている。

30

40

#### 【0017】

携帯電話アプリケーションで得られる、診断的指示または対象の皮膚上の対象となる領域の表現の形態の処理されたデータは、遠隔プロセッサに送信され得る。例えば、患者は、彼または彼女の病変を撮影し、更なる処理のためにその画像を医院、データベース、または他の設備に送信し得る。本明細書で使用される場合、「対象の皮膚内の対象となる領域、及び／または対象における皮膚疾患の存在もしくは不在の尤度の指示を描写する表示」は、表示が、i) 領域が強調されている病変の処理された画像のみを提供すること、またはii) 皮膚疾患がいくぶん存在する可能性があるという指示のみ（例えば、数またはテキストの形態で）、またはiii) 表示が、処理された画像及び皮膚疾患がいくぶん存在する可能性があるという指示の両方（表示形式はトグルで前後に切り換え得る）を提供

50

し得ること、を意味する。他の形態の表示もまた、本発明の範囲内である。

【0018】

更に別の態様において、本発明は、第1の照射システムで対象の皮膚上の第1の面積を照射するステップと、広視野を有するカメラを使用して照射された皮膚から広視野画像データを得るステップと、広視野画像データを処理して、少なくとも1つの皮膚病変を含む第1の面積内の標的面積を特定するステップと、第2の照射システムで標的面積を照射し、狭視野を有するカメラで照射された標的面積から狭視野画像データを得るステップと、狭視野画像データを処理して、少なくとも1つの皮膚病変に関する診断的情報を得るステップと、を含む、対象の皮膚上の1つ以上の皮膚病変の診断的撮像の方法である。

【0019】

本発明のこれらの及び他の態様が以下に示され、説明される。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1A】本発明の一実施形態に従う臨床的器具の分解組み立て図である。

【図1B】図1Aの組み立てられた器具を描写する。

【図2】統合されたプロセッサ及びカメラを有する携帯電話、ならびに本発明の別の実施形態に従う、カメラを対象の皮膚に対して装着するための取り付けられた固定具を描写する。

【図3A】母斑の画像データの極変換を描写する。

【図3B】母斑の画像データの極変換を描写する。

【図3C】悪性黒色腫の画像データの極変換を描写する。

【図3D】悪性黒色腫の画像データの極変換を描写する。

【図4】本発明の一実施形態における表示モジュールに従ってマスク画像から構築された、病変における色素沈着の深さプロファイルの組織分布図である。

【図5】本発明の別の実施形態における表示モジュールに従う、無地の偽色表示の模式図である。

【図6】画像に関して回転される二分する軸に関して得られる非対称測定を描写し、円形の点は、不整合の面積 ( $A = 0.1955$ ) の最小値によって示されるように対称が最大である角で病変の中心にプロットされ、対称は、この角から90度の第2の円形の点で評価される ( $A = 0.2880$ ) 。

【図7】病変の境界が色チャンネルのうちのそれぞれについて左に示され、右には角度明らさ関数が色チャンネルについてプロットされる、本発明に従う別の表示モジュールを描写する。

【図8】本発明の方法において使用される測定基準の判別力の可視化である。

【図9】本発明の方法に従う分類指標を使用して構築される、受信者動作特性曲線（「ROC曲線」）の一例である。

【図10】本発明の一実施形態に従って、画像取得及びデータ分析プロセスを制御するサーバアプリケーションの操作を描写するフローチャートである。

【図11】皮膚病変からの画像データ上に実行されて、皮膚病変における色素沈着した網状組織の規則性に関連する測定基準を得る、変換のプロセスを描写する。

【図12】携帯電話に取り付けられるように適合され、対象の皮膚上の病変をカメラに関して位置付けるために遠位撮像平面を画定し、光を対象の皮膚上の皮膚病変に傾斜角で向けるための鏡を取り付ける、機械的固定具を描写する。

【図13】本発明に従う器具の放射測定較正のために使用されるための光学力関数の取得を描写するフローチャートである。

【図14】本発明に従う器具を較正することとの関連での、データ取得手順を描写するフローチャートである。

【図15】本発明の一実施形態に従う放射測定較正のための手順を描写する。

【図16】本発明の画像取得、画像処理、及び診断的表示成分の全体図である。

【図17】本発明の別の実施形態に従うサーバアプリケーションの操作を描写するフロー

10

20

30

40

50

チャートである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

システム及び器具

本発明の一実施形態は、カメラと、対象の皮膚を照射し、カメラを対象の皮膚に対して固定的に位置付けるための機械的固定具と、クロック掃引アルゴリズムを実行するように適合された少なくとも1つのプロセッサと、少なくとも1つの出力装置と、を備えるシステムに向けられる。

【0022】

カメラは好ましくはデジタルカメラであり、当該技術分野において既知であるように、電荷結合素子（CCD）センサまたは相補型金属酸化膜半導体（CMOS）を含み得る。カメラは、統合された照射システムまたはフラッシュ、及び赤緑及び青（RGB）光を検出するセンサアレイを有する、商業的に入手可能な携帯型カメラであり得る。あるいは、外部照射システムが提供され得、カメラセンサアレイは「ハイパースペクトル」光、つまり従来のRGB帯よりも多くの分光波長帯に分割され、可視及び不可視の両方の範囲内であり得る光、を受信するように適合され得る。超分光撮像を、以下により詳細に説明する。

【0023】

図1Aにおいて描写する臨床的实施形態において、カメラは、対象の皮膚に位置付けられ得るか、または押し付けられ得る固定具上に装着される、回路板レベルの電荷結合素子（CCD）検出器撮像アレイである。この実施形態において、機械的固定具100は、画像が得られるときに病変が1つの平面（遠位撮像平面）内に留まるように、対象の皮膚に位置付けられ得るか、または押し付けられ得るガラス、ポリカーボネート、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）、UV融解石英などの平坦な透明プレート12を含む。プレート12は、カメラレンズ開口部を保護し、照射及び撮像器具と病変との間に最適な距離を提供するノーズコーン14などのスペーサー上に装着され得る。

【0024】

LED装着リング15などの照射器具は、皮膚病変をフレーム化する遠位撮像平面の近位に配置され得るが、依然として撮像器具の前にある、カメラの光学軸のまわりに位置付けられるLEDを含む。照射器具は、異なる分光プロファイルの光を発して、皮膚病変を所望の波長の光で照射する装置のセットを含む。図1Aにおいて、LED装着器具は、好ましくはカメラが特定の波長で順次画像を取得する間、300nm～400nmの範囲にある少なくとも1つのLEDを含む、そのそれぞれが300nm～950nmの範囲にある特定の波長での光を発することができる、発光ダイオード（LED）のリング16を備える。器具は、安価で様々な分光特徴で広く入手可能である、商業的に入手可能なLEDを利用し得る。しかしながら、より正確及び狭いスペクトルが所望される場合、LED発光スペクトルを鮮明化するために前に定置されるレーザー照射要素またはフィルタもまた使用され得る。

【0025】

LED波長は、画像データから関連する情報を抽出して、病変における診断的に関連するパターンを特定するために使用される方法に基づいて選択される。例えば、青光がメラニン（皮膚におけるN個の発色団のうちの1つ）によって吸収されることが当該技術分野において既知である。したがって、アレイにおけるLEDのうちの少なくとも1つ、及び好ましくは複数、青紫～藍～青波長範囲、つまり400nm～500nmにある光を発する。血液は緑を吸収するため、アレイにおけるLEDのうちの少なくとも1つ及び好ましくは複数、500～600nm波長範囲にある光を発する。比較的深い病変において、病変の最も深い部分での色素沈着は赤に移行した吸収を有するため、1つ以上のLEDが600nm～750nmの範囲にある光、及び赤外（IR）光（780nm以上）さえも発し、これは例えば、切除されるべき病変の最も深い部分を決定するために有益であり得る。皮膚病変についての情報を得るための不可視の紫外（UV）範囲にある照射は、本発明

10

20

30

40

50

の別の新規態様である。したがって、アレイにおける少なくとも1つ及び好ましくは複数のLEDは、皮膚を300nm～400nmの波長で照射するように適合されている。少なくとも1つ及び好ましくは複数のLEDは、フェオメラニンの吸収プロファイルとは異なった、ユーメラニンの吸収プロファイルに従って皮膚を照射するように適合されている。この方法において、カメラが異なる波長でM個の画像を取得するとき、掃引アームの各角度位置で、画像内の各画素は、皮膚病変におけるN個の発色団の加重合計としてフィッティングされ得る、分光測定値を形成するM個の数のセットとして記憶される。

#### 【0026】

実施形態において、特に既製のLEDが使用される場合、照射システムは、重複する照射スペクトルを有するLEDのセットを備え得る。この場合、補正はデジタル的に行われ得、分光重複領域を除去するように適合されたプロセッサを提供し、そのため分光解像度を改善する。例えば、LEDのセットは重複するスペクトル $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ ... $L_n$ を有し得、1つの照射で得られる画像データ $I_{L_i}$ は、 $I_{(L_i-1)}$ から $C \times (I_{L_i} - I_{(L_i-1)})$  ( $C$ は2つのスペクトル間の重複の量に関する定数)を減算することによって、 $I_{(L_i-1)}$ での照射を補正するために使用され得る。あるいは、M個の波長でのM反射値をフィッティングすることによってN個の発色団が特定化されるフィッティングプロセス中、各波長での各発色団からの吸収が特有に特定化されるように、発色団の既知の吸収スペクトルはM LED発光分光のうちのそれぞれにわたって積分され得る。

#### 【0027】

重複する分光補正は、LEDの製造者からの仕様書に基づいて事前にプログラム化され得る。あるいは、本発明に従う器具は、皮膚撮像中または校正手順中にLEDまたは他の照射装置の発光スペクトルを測定するための内部分光計とともに提供され得、その測定は重複する分光補正を実装するために使用され得る。照射装置の遠位に配置される光ファイバー要素は、スペクトルをプロセッサに提供して、重複するスペクトルを解消するための以上に説明されるステップを実行する、搭載された分光計へと各照射装置の実際の発光スペクトルを先導する。

#### 【0028】

したがって、照射システムのためのLEDの適切なアレイは、当業者によって、異なるLEDの入力要求及び出力レベル、ならびに製造者の仕様書において提供される出力波長及び測定される波長の差を整合させるように注意して、商業的に入手可能なLEDから選択され得る。好ましくは3～50個、及びより好ましくは10～30個のLEDが1つのアレイ内に含まれる。

#### 【0029】

目視または従来のデジタルカメラによる撮像での従来の皮膚顕微鏡検査は白光で照射し、ヒトの網膜内の3つの錐体が感受性である、赤、緑、及び青(RGB)波長範囲で3つの輝度の画像を得た。従来のデジタルカメラにおけるRGB撮像技術は、網膜内に見られる3つの錐体を模倣するために開発された。更に、RGBカメラのセンサは、わずかな拡大(10倍未満)を通して標的皮膚に光学的に結合し、8ビットのビット深さを有する画像を生成する。これは、 $2^8$  (256)のみの異なる明るさレベルが検出され得ることを意味する。

#### 【0030】

しかしながら、本発明に従う超分光皮膚顕微鏡検査的画像は、順次短期間(約100ミリ秒)、複数の異なる波長で発光ダイオード(LED)によって皮膚を照射することによって取得される。超分光光は皮膚において見られる複雑な生物学的構造と特有の方法で相互作用するため、得られる画像のセットは、RGB波長よりも皮膚における異なる特徴についてより多くの情報をもたらす。

#### 【0031】

更に、画像が増加した「ビット深さ」で記憶されるため、より多くの情報が超分光画像で得られ得る。超分光皮膚顕微鏡検査は、好ましくは4～50の波長(本明細書に説明される一実施形態は、異なる波長の21個のLEDを使用する)で画像を取得し、各画像は

10

20

30

40

50

少なくとも12ビットのビット深さを有する。これは、従来のカメラよりも16倍大きい、少なくとも $2^{12}$  (4096)の異なる明るさレベルが得られ得ることを意味する。この増加したビット深さは、色素沈着した病変などの暗い領域内の明るさ差を解消するためのより大きい能力をもたらす。

#### 【0032】

例えば、3の波長のかわりに21の波長で画像を取得することによって利用可能な増大した分光含量は、2つの利点、つまり、装置が、UVA及び近赤外(nIR)範囲などの可視スペクトル外の色を「見」得るという利点、及び類似しすぎていて目視または従来のRGB撮像素子が分解できない色も区別し得るという利点を有する。したがって、超分光皮膚顕微鏡検査は、より広い撮像の分光範囲及びより良好な分光解像度の両方を有し、これは黒色腫の改良された検出をもたらし得る。

#### 【0033】

超分光範囲を網羅する例示的なアレイは、製造者(複数可)によって特定化されるような(「λ spec」)以下の波長を有する、商業的に入手可能なLEDから構築される。更に、測定された情報をプロセッサに供給する能力を有する搭載された分光計で、LEDの測定された波長(「λ meas」)が得られた。ピークの測定されたLED発光波長を表1に提供するものの、分光計は、操作及びデータ収集を最適化するためにプロセッサに供給し戻され得る、分光発光プロファイル全体を測定することができる。

【表1】

| LED | λ(spec)<br>nm | 抵抗値オーム | I_meas<br>mA | λ(meas)<br>nm |
|-----|---------------|--------|--------------|---------------|
| 1   | 361           | 100    | 30           | 364           |
| 2   | 375           | 22     | 25           | 374           |
| 3   | 385           | 39     | 24           | 386           |
| 4   | 400           | 22     | 24           | 396           |
| 5   | 405           | 39     | 20           | 400           |
| 6   | 440           | 33     | 24           | 434           |
| 7   | 470           | 100    | 14           | 466           |
| 8   | 490           | 56     | 24           | 488           |
| 9   | 507           | 56     | 16           | 508           |
| 10  | 525           | 100    | 14           | 518           |
| 11  | 557           | 56     | 27           | 558           |

|    |     |    |      |     |
|----|-----|----|------|-----|
| 12 | 571 | 56 | 22   | 571 |
| 13 | 590 | 56 | 25   | 593 |
| 14 | 610 | 82 | 23   | 610 |
| 15 | 630 | 82 | 26   | 632 |
| 16 | 645 | 82 | 26   | 655 |
| 17 | 680 | 0  | 32   | 677 |
| 18 | 740 | 56 | 33   | 740 |
| 19 | 770 | 18 | 34   | 766 |
| 20 | 850 | 82 | 22.5 | 843 |
| 21 | 940 | 22 | 20   | 934 |

#### 【0034】

超分光撮像のために使用されるカメラは、3つの色チャンネルがともに追加されて、1つのグレースケール画像を形成する、グレースケールカメラまたはRGBカメラであり得る。放射測定較正は、撮像平面内の任意の特定の配置での部分反射の特定化を可能にする。そのような較正は、較正標準(例えば、Labsphere Spectralon拡散

反射標準の校正標的)で画像を得て、皮膚画像及び関連する露光情報との組み合わせで該画像を使用することによって実行される。

【0035】

図13に示すように、器具の放射測定校正は、各LEDの光学照射力を、LEDをオンにした後の時間の関数として測定し、記憶することによって得られ得る。システム性能は、LEDをオンにした後わずかに減少する照射の光学力を含む。特定のLED波長を使用する特定の画像の同一の露光時間は、LEDをオンにした直後、またはLEDがしばらくの間オンであり、電力が減少している後の時間のいずれかで発生し得るため、露光時間単独による正規化は校正には不十分である。

【0036】

図14に示すように、器具を校正するために、順次の皮膚撮像は画像が飽和でも露光不足でもなくなるまで発生する。露光不足である場合、統合時間は増加し、別の画像が撮影される。飽和である場合、統合時間は減少し、別の画像が撮影される。このプロセスは、露光不足でも露光過度でもない最終画像が撮影されるまで反復し、そのため撮像システムの完全な動的範囲を活用する。最終画像が保存されるその時、最終画像の開始時間(AまたはC)及び停止時間(BまたはD)が照射するLEDをオンにした時間に関して登録される。

【0037】

図15に描写するように、この手順は、AからCまで(標準的な画像の場合、校正測定基準C1をもたらす)またはBからDまで(皮膚画像の場合、校正測定基準C2をもたらす)の実際の画像の露光時間にわたる、光学照射力の関数の積分である光学力校正測定基準をもたらす。

【0038】

図1A及び図1Bの実施形態において、筐体101は、カメラ13と遠位撮像平面12との間の機械的固定具122内に装着される、カメラの焦点を前記遠位撮像平面に合わせるための1つ以上のレンズ121を備え得、LEDによって発されるか、または病変によって反射され、カメラによって取り込まれる光を調整するための分極化フィルタまたは色彩フィルタなどの1つ以上のフィルタを備え得る。レンズは、照射光の波長での光学収差を最小化し、光学伝送のスループットを最大化するように設計される。レンズはまた、視野が病変サイズの約2倍を網羅するように、光学撮像の拡大率を調節するように設計される。この様式において、疑われる皮膚疾患のまわりで十分な正常な皮膚が撮像されるが、拡大率は、疑われる皮膚疾患内の詳細を得るために可能な限り増加する。

【0039】

本発明の一態様において、照射される光の異なる波長でのレンズシステムの焦点距離を調節して、異なる波長でのレンズの異なる焦点距離を調節するための手段が提供される。レンズは、一般的に異なる光の波長で異なる屈折率を有する。センサアレイと皮膚病変との間の固定具内に、照射する光の波長に従ってレンズシステムを移動するためのモータが提供され得る。特定の波長の照射下で、画像は、焦点度を測定する測定基準を得るために処理され得る。この測定基準は、カメラが焦点を合わせる実時間または処理後のいずれかで、特定の測定基準での焦点を最適化して、レンズの最適な位置を計算して、特定の波長での焦点を得るために、最大化され得る。このプロセスは各波長について反復され得、そのように決定された焦点位置は、皮膚撮像中のレンズ移動を命令するために記憶され得る。実施形態において、モータは、LEDの製造者によって特定化されるLED波長に従ってレンズの位置を調節するための、プログラム化された命令を受信し得る。あるいは、モータは、病変部位で分光計によって測定される光の波長に従って、レンズシステムを位置付けるようにプログラム化され得る。分光計は、皮膚病変の部位の近くに位置付けられる光ファイバー要素であり得る。

【0040】

処理機能は、第1のプロセッサと第2のプロセッサとの間で供給され得る。第1のプロセッサは、カメラ及び照射システムが画像データを取得し、ユーザに実時間の情報表示を

10

20

30

40

50

提供するよう駆動するように適合された回路板 11 などの、典型的に搭載されたプロセッサである。第 1 のプロセッサは、実時間表示として容易には提供され得ないデータ集約的処理機能を実行するように適合された第 2 のプロセッサに、画像データを送信し得る。第 2 のプロセッサは、表示のために第 1 のプロセッサにメッセージを送達し戻し得る。存在する場合、第 2 のプロセッサは典型的に遠隔プロセッサである。第 2 のプロセッサは、データファイル、画像ファイルなどをより後の使用のために作成し得る。

#### 【0041】

要素が模式的に示される図 1 A 及び図 1 B の実施形態において、第 1 のプロセッサは、カメラ、焦点合わせモータ、及び LED の照射を駆動するように適合された回路板 11 である一方で、カメラは順次選択された波長での M 個の画像を得る。第 1 のプロセッサは、そのように取得された画像データを処理して、液晶ディスプレイ（「LCD」）ビュー画面 19 上に表示を生成し得る。外部筐体 191 は LCD 画面及び回路板を封入する。ケーブル 17 は第 2 のプロセッサ及び他の構成要素を器具に取り付けるために使用される。あるいは、本発明に従う器具に搭載された電池及びアンテナ通信が、器具を無線にするために使用され得る。

#### 【0042】

図 1 A に示すように、固定具 100 は、スペーサー 103 によってノーズコーンに取り付けられたレンズ保持器 102 とともに提供され、これは、片手で操作され、対象の皮膚病変に対して位置付けられ得る自己完結型組み立て体を提供するようなサイズである。

#### 【0043】

十分な画像データが異なる波長で得られるという条件で、皮膚病変上の診断的に関連する対象となる面積は、様々な表示モジュールを使用して特定され、鑑別され得る。したがって、病変の境界内の血管に相関する色または超分光符号、病変内の青及び青白い構造に相関する色、規則的または変則的であり得る色素沈着した網状組織に相関する色、負に色素沈着した網状組織に相関する色、酸素飽和度のパターン、ならびにユーメラニン及びフェオメラニン（異なる吸収プロファイルを有する）のパターン、すべては、以下に記載する表示モジュールで強調され、別個に表示され得る。

#### 【0044】

プロセッサ（複数可）は、画像データを、[a] 空間テクスチャ特徴、[b] 明るさ特徴、[c] エッジ／境界の特徴、[d] 対象の皮膚上の病変の色変動、[e] 色素沈着した網状組織区分の長さ、形状、明るさ、及び組織化を含む、色素沈着した網状組織の特徴における変動、ならびに[f] オキシヘモグロビン及びデオキシヘモグロビンの量及び比率によって定義される組織の酸素飽和度、からなる群から選択される 1 つ以上の特性を画定することによって、病変において皮膚疾患が存在する尤度を示す診断的に関連する測定基準及び／または 1 つ以上の分類指標に変換するように適合されている。これらの特徴は、病変または病変の区分を描写する病変画像のバージョンを、ユーザのためのディスプレイ上で強調される、これらの対象となる特徴のうちの 1 つ以上でレンダリングするために、1 つ以上の表示モジュールにおいて表示され得る。図 4 において描写する 1 つの表示モジュールにおいて、N 分光画像は、処理されて、複数の特定の波長のうちのそれぞれで得られるマスク画像から病変色素沈着の組織分布図を形成する。マスク画像は、画像境界の内側で画素の明るさ 1 を、及び画像境界の外側で 0 を有する画像として定義される。複数の波長のうちのそれぞれで得られる画像データは、異なるマスク画像をもたらし、典型的に赤／赤外画像のマスクがより深い色素沈着のより小さい中央領域である。異なる波長のマスク画像を追加することは、皮膚内の病変の深さを示す組織分布図の構築を可能にする。図 4 は、原色画像の白黒レンダリングである。3 次元表示に近似するこの表示モジュールは、皮膚病変の適切な切除境界、または病変の悪性片を捕らえる可能性が最も高い生検の理想的な配置を特定するために有用であり得る。

#### 【0045】

図 5 において模式的に描写する別の表示モジュールにおいて、カメラによって得られる N 個の順次の画像は、病変内の対象となる面積が無地の「偽色」で示される病変の表示を

レンダリングするために処理される。例えば、明褐色、暗褐色、赤、黒、青／灰色、及び白などの表示における無地の偽色、及び表示される色の数は、計数され得る。無地の偽色は、病変の境界内の血管からなる領域、青または青白皮膚構造 規則的または変則的として標識化される色素沈着した網状組織、負の色素沈着した網状組織（病変の境界内の明るく色素沈着した皮膚の接続されたパターン）、及び照射のM個の波長を使用するスペクトルフィッティングによって確定される、酸素飽和度の異常なパターンなどの、病変内の検出される対象となる領域に対応し得る。表示は、目視されるものと等価であるように、M分光画像から作成される色画像と、ユーザの選択で示される対象となる領域（複数可）が示される同一画像との間をトグルで切り換えられ得る。強調された特徴 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $\dots$ 、 $R_n$ を、図5において矩形として模式的に描写する。実際の一実施形態において、これらの強調された特徴の形状は、皮膚病変において根底にある特徴の形状に対応する。この表示モジュールにおける「偽色」は対象となる領域の実際の色を描写しないが、対象となる領域を強調するためにユーザによって選択される。

10

#### 【0046】

図3A～3Dの表示モジュールは、本発明に従って皮膚病変から得られる視覚的データの極変換の分析的利点を描写する。図3Aは、所与の波長での非悪性皮膚病変の従来の画像データを描写する。図3Bは、x軸が掃引アームの角度位置を表現し、y軸が各角度位置での掃引アームに沿った明るさ値を表現する、図3Aからの画像データの極変換を描写する。図3Dは、根底にある画像データが悪性黒色腫からのものである、図3Cからの画像データの同一の変換を描写する。この表示モジュールは、悪性皮膚病変における角度明るさ変動の視覚的印象が、回転されるかわりに左から右へと読み取られることを提供し、これは非悪性病変の明るさにおける変動よりも一層大きい。定量的評価の前ですら、極座標におけるこの画像データの提示は、臨床的に関連する測定基準を見るための新しい優位を提供する。

20

#### 【0047】

図11は、皮膚病変画像データにおける網状組織結節及び分枝区分長さを特定する一連のデータ変換ステップを描写し、網状組織の変則性の測定基準を提供する。この文脈において、「規則的または変則的な色素沈着した網状組織」は、各分枝区分の長さ、幅、及び明るさ、ならびにこれらの値の集合的な角度変動の点から、網状組織の分枝区分によって画定される規則性の尺度を指す。重要な測定基準は、a) 分枝区分を特定するステップと、b) 分枝区分の重心の座標を配置するステップと、c) 分枝区分の長さ及び幅、ならびに長さ対幅の比率（または長さ及び幅の他の数学的組み合わせ）を決定するステップと、d) 区分の明るさを決定するステップと、e)  $I_{L1}$ 、 $I_{L2}$ 、 $I_{L3}$ 、 $\dots$ 、 $I_{Ln}$ の異なる照射波長にわたる区分の明るさにおける変動を決定するステップと、f) （2つの分枝区分が合う）結節の数、端の数、及び結節の数対端の数の比率（または結節及び端の他の数学的組み合わせ）を決定するステップと、を含む、画像データから色素沈着した網状組織を特定し、特徴付けすることによって生み出される。網状組織結節及び分枝を解消するために有益な1つのそのようなデータ変換ステップは、図11に描写するような「スケルトン化」ステップと呼ばれる。

30

#### 【0048】

血管構造は色素沈着した構造とは異なる波長で吸収するため、色素沈着した網状組織を特定する上で、特に色素沈着した網状組織を血管構造から区別するために、波長にわたる明るさにおける変動が有用である。

40

#### 【0049】

長さ対幅の比率は、球状の色素沈着パターン（比率が1に近い）を網状のパターン（比率が1よりもずっと大きい）から鑑別するために使用される。生成される角度掃引にわたる比率における変動は、黒色腫と相関する別の測定基準である。

#### 【0050】

網状組織は、他の分枝に接続されていない結節及び端によって接続される分枝を含む。破損した網状組織（すなわち、より低い結節：節比率）は黒色腫に相関するため、結節の

50

数対端の数の比率は黒色腫と相関する測定基準を生成する。

【0051】

LCDビューアー19に追加して、器具は、連続様式または選択可能様式でのビューとしてM個の波長で撮影された、M個の白黒または色コードスケール画像を表示するように適合された追加のディスプレイ出力を備え得、これはコンピュータとデータ取得装置との間のサーバアプリケーションによって促進され得る。本明細書に説明される複数分光撮像のデータ分析は、Matlab環境において実行される。しかしながら、これらのプログラム要素を異なるプログラム化プラットフォームへと移動することは、当業者の技術内であり、この移動は商業的用途のために企図される。

【0052】

カメラはまた、画像取得プロセスを促進し、独立して操作される、またはファイル入力及び出力、ならびにキーストロークをシミュレーションすることができる任意の別個のソフトウェアシステムを通して制御され得る、サーバアプリケーションで制御され得る。サーバアプリケーションは、データ収集プロセスとデータ分析コードとの間の架橋として作用して、試料を照射するLEDに電源を入れ、画像取得トリガをカメラに送信し、効率的な様式でのデータ分析のためにカメラから画像情報を受信する。サーバアプリケーションは、Windowsメッセージループを使用して（実際のまたはシミュレーションの）キーストロークを待機することによって稼働し、それはその後キーストロークを解釈し、使用して、異なるコマンドをカメラに送信する。サーバアプリケーションと第3者プログラムとの間の追加のデータ移動は、標準的なファイル入力／出力（「I/O」）機能を使用して達成される。

【0053】

このサーバは、必要に応じて追加の機能性を追加する能力をもって、例えば、Windowsアプリケーションとして再実装される能力、画像取得及び解像度の変更、露光時間、ならびに利得設定を扱う能力を有する、C++コンピュータ言語におけるコンソールアプリケーションとして開発され得る。サーバがキーストロークによって制御されることを可能にすることによって、それは、カメラから画像を取得するためにそれ単独で、またはキーストロークをシミュレーションすることができる第3者アプリケーションとの組み合わせで使用され得る。21の異なる波長の光を撮像するための総取得時間は、（カメラ製造者によって提供されるソフトウェアを使用する約60秒に対して）約30秒以下まで低減され得る。このサーバはまたライブ供給表示を可能にし、これは、ユーザが少なくとも5個のフレーム／秒のフレーム速度で、疑わしい病変のまわりに組み立て体100を位置付けることを可能にする。サーバアプリケーションが第3者のアプリケーションによって制御されている間にそれに干渉することからの、偶発的なキーボード入力を防ぐために、スクリプト中に追加の特徴が含まれ得る。

【0054】

サーバアプリケーションの機能性は、画像が、異なる波長の光で各波長に個々に好適な露光時間で撮影され、必要に応じて露光不足または飽和を防ぐために実行中に調節されることを可能にする、照射プロセスを制御するコード、ならびに画像が、ライブ供給としてモニタ上、または撮像装置上に取り付けられる小画面上のいずれかに表示されることを可能にするコードによって改良される。

【0055】

図10のフローチャートは、サーバアプリケーションを使用するコマンドならびにデータ取得及び分析の流れを描写する。第1のコンピュータ上で実行されるマスタスクリプト400は、サーバアプリケーション420に対する実際のまたはシミュレーションのキーストロークを提供し、これがカメラシリアル入力480を通して画像取得トリガを制御し、その後カメラ画像バッファ482にアクセスして、画像データをサーバアプリケーションに戻す。サーバアプリケーションは、マイクロコントローラ430を通してLEDアレイ460に電源を入れる。画像データが得られると、それは、データ分析コードモジュール410においてマスタスクリプトによって処理される。サーバアプリケーション4

10

20

30

40

50

20は、LCD画面出力450を駆動するためのデータを提供し、第1のコンピュータのコンピュータ画面440上への表示のためのライブ供給データを有するマスタースクリプト400を提供する。

#### 【0056】

アプリケーション920は、遠隔ユーザが本発明に従う器具を使用することを可能にする独立型コード(C++コードなど)、本質的にはハードウェアによって実現されて、標準化された器具の商業化を可能にするマスターコードを指す、コマンド及びデータ取得の流れの精密化を図17に示す。暗号化アルゴリズムは、診断的情報がレンダリングされる集中分析センタへのデータの安全な伝送を可能にする。ネットワークホストは、そのようなデータ移動のためのコンジットである。ラボとは、データ処理が発生し得る任意の中央配置を指す。あるいは、機能は器具に搭載されて提供され得、これはすなわち、分析コードがスマートフォンのアプリケーションなどのユニット上で診断的情報をレンダリングするということである。

10

#### 【0057】

図2において描写する実施形態において、カメラ及びプロセッサは、「スマートフォン」を含む携帯電話20内に統合される。多くの商業的に入手可能な携帯電話は、本発明に従う方法を実装するための適切なカメラ能力及び処理能力を有する。iPhone(登録商標)及びAndroid(登録商標)の商標の下で販売される携帯電話、ならびに多くの他の携帯電話は、本明細書に説明される方法を実装するためのサーバアプリケーションをダウンロードする能力を有する。

20

#### 【0058】

図2の実施形態に従うと、機械的固定具22は、固定具が対象の皮膚に位置付けられるか、または押し付けられながら、カメラが安全に装着され得るように携帯電話20に取り付けられる。固定具22の遠位端は皮膚顕微鏡に似ており、カメラが固定された位置に保持されながら画像を得るために、それに対して対象の皮膚病変が位置付けられるか、または押し付けられる平面221を画定する。固定具22は、固定具の遠位部分223内に、以上に説明されるCCDカメラの実施形態に類似するLEDのアレイを含む照射システム、及び／または照射する波長の部分的な拒絶または撮像カメラによって受信される光の調整を可能にするための分極化または色彩フィルタを含み得る。この場合、固定具は、カメラの一体型フラッシュを無効にするように適合され得る。あるいは、プロセッサは、携帯電話とともに提供される一体型フラッシュシステムを利用するように適合され得る。

30

#### 【0059】

図12の実施形態において、遠位撮像平面は携帯電話カメラレンズからより遠く、最適には典型的な携帯装置の焦点合わせ及び撮像能力に影響力を行使する。固定具シャフト224は、カメラレンズから数インチのフレーム222を保持する。フレーム222は、対象の皮膚に位置付けられるか、または押し付けられて、対象の皮膚上の病変を含む遠位撮像平面を画定する。

#### 【0060】

病変を照射するためにカメラの一体型照射システムが使用される場合、カメラレンズウィンドウからの反射によって引き起こされるグレアを避けるために、光を源から病変の表面へ傾斜角で向けるための鏡が使用され得る。図12に示すように、鏡の対226、228は、好ましくは、クリップ、接着剤、携帯電話スリーブなどで携帯電話に一時的に取り付けられることができる固定具で、携帯電話に取り付けられ得る。鏡を保持する固定具は、病変を含む遠位撮像平面を画定する固定具と組み合わせられ得る。鏡は光フィルタと直列して使用され得るが、実施形態において、鏡は光フィルタなしで使用される。図12の実施形態において、単一の固定具200は、遠位撮像平面を画定するため、及び光を病変に傾斜角で向けるための鏡を保持するための両方のために、携帯電話に取り付けられる。携帯電話の一体型フラッシュ230からの光は、標的に傾斜角で向けられる。標的面積からの望ましくない鏡面反射(グレア)は、画像パス232から離れたパス234に沿って向けられる。

40

50

## 【0061】

臨床的器具と同様に、外部サーバアプリケーションは、携帯電話とともに提供されるカメラ及び外部照射システムを駆動するように適合され得る。携帯電話またはスマートフォンは、一般的に、ユーザに皮膚病変が黒色腫であるという指示を提供する出力装置としての役割を果たす画面を有する。出力は、不確定性パーセンテージとともに、皮膚病変が黒色腫である尤度パーセンテージの形態を取り得、さもなければ、プログラムはユーザに「疑わしい病変。皮膚科医の診察を受けてください。」などの定性的メッセージを提供してもよい。

## 【0062】

別の実施形態において、本発明は、患者、医師、及び大衆などのエンドユーザに技術を効果的に送達するために、広視野及び狭視野撮像システムを組み合わせる。この組み合わせは、対象の皮膚上の第1の面積を照射するための第1の照射システムと、照射された皮膚から広視野画像データを得るための広視野を有するカメラと、広視野画像データを処理して、少なくとも1つの皮膚病変を含む第1の面積内の標的面積を得るためのプロセッサと、標的面積を照射するための第2の照射システムと、照射された標的面積から狭視野画像データを得るための狭視野を有するカメラと、狭視野画像データを処理して、少なくとも1つの皮膚病変に関係する診断的情報を得るためのプロセッサと、を含み得る。広視野画像データは、以上に説明されるクロック掃引アルゴリズムを使用して回転分析で処理され得るか、または対象の皮膚上の病変を含む標的面積を特定するための他の技術が用いられ得る。その後、狭視野画像データは、第2の照射システムを使用して、第1のカメラの視野よりも狭い第2の視野を有するカメラで標的面積から得られ得る。

## 【0063】

広視野は、更なる評価のために、潜在性に複数の皮膚病変（「標的面積」または「対象となる面積」）を含む、対象の皮膚のうちの比較的大きい部分を撮像することが意図される。皮膚病変などの対象となる面積はこの広視野面積において特定され、その後、例えば、以上に参照される米国特許番号第7,603,031号、同第8,218,862号、及び同第8,498,460号に顔面写真のための技術及び器具を適合させることによって分離される。あるいは、広視野画像データは携帯電話またはスマートフォンで得られ得る。更に別の実施形態において、画像を着用者に対して投影することができ、相互作用的处理能力を有する着用可能なコンピュータは、本発明のこの態様に従う初期広視野画像データを得るために非常に好適である。本発明の好ましい実施形態において、広視野画像データは、第1の面積における病変のサイズ及び変則性の統計的評価を得るために処理される。

## 【0064】

本発明のこの態様において、狭視野画像データは、従来のスマートフォンのカメラで得られたRGB画像データ、または、より好ましくは以上に説明される器具、方法、及びシステムを使用して得られ、処理された超分光画像データであり得る。つまり、病変が特定された後、超分光撮像プロセスのための照射及びセンサアレイと適合されたカメラは、画像データを、[a]空間テクスチャ特徴、[b]明るさ特徴、または[c]病変が正常な皮膚と接する境界の鮮明さを含む、病変画像のエッジ／境界の特徴、[d]対象の皮膚上の病変の色変動、[e]色素沈着した網状組織区分の長さ、形状、明るさ、及び組織化を含む、色素沈着した網状組織の特徴における変動、ならびに[f]オキシヘモグロビン及びデオキシヘモグロビンの量及び比率によって定義される組織の酸素飽和度、からなる群から選択される特性の回転分布を1つの病変ごとに定義する診断的に関連する測定基準及び／または1つ以上の分類指標を得るためのクロック掃引アルゴリズムで処理する。この特性の群はまた、[g]ユーメラニン、フェオメラニン、及び他の種の色素沈着などの色素沈着種の不均一性を含み得る。

## 【0065】

したがって、連続的により感受性及びより選択性の診断的指示は、まず広視野画像データ取得システムによってメートルスケールで得られ、その後狭視野画像データによってセ

ンチメートルスケールで得られる。標的面積が広視野画像データにおいて特定されるとき、狭視野画像データプロセッサは、病変の中心及び境界を配置し、病変が実際は標的面積であることを決定することができる。

#### 【0066】

連続的により精細な解像度の撮像システムは、増加した診断的感度及び選択性を提供するために使用され得る。例えば、病変が狭視野画像データ処理で評価され、皮膚疾患の存在または不在の尤度の指示が得られた後、クロック掃引アルゴリズムは、例えば、共焦点顕微鏡で得られた画像データなどのより精細に解像された画像データに適用され得る。特定された病変または病変内の標的面積は、ラマン分光器などの更により精細な解像度の画像取得システムで評価され得る。

10

#### 【0067】

方法、測定基準、及び分類指標

本発明に従う方法は、一連の概念的「ステップ」として説明され得る。当業者にとって明らかであるように、ステップは順次に従われても、述べられる順序とは異なる順序で従われてもよく、つまり、本発明の範囲から逸脱することなく、ステップは平行して行われても、同時に行われても、または反復的に行われてもよい。あるステップを「第1のステップ」または「次のステップ」として説明することは、便宜上のみのためである。対象の皮膚病変から得られる画像データは、ステップに従ってコンピュータによって操作され、表示モジュールに出力され得る。図16は、本明細書に説明される画像取得プロセス700、画像処理プロセス800、及び診断的表示プロセス900の全体図を描写する。

20

#### 【0068】

本方法の第1のステップは、画像データを対象の皮膚からカメラで得ることからなる。一般的に、これは皮膚上の病変を撮影することを意味する。得られる画像データは病変及び周囲の皮膚からのデータを含み、毛、皮膚科医によって行われたマーキング、または分析されずに単に画像から除去される必要のある他のデータ要素を含む、病変の一部または周囲の皮膚ではないデータを含み得る。このステップを完了するために、プロセッサは、毛を含む配置の画素の明るさ及び色値を、例えば、毛の根底にあるまたは毛に直に隣接する皮膚の画素の明るさ及び色値と置換し得る。

#### 【0069】

画像データは、M個の異なる色層内の画素グレースケールまたは明るさ情報からなる。本明細書で使用される場合、「複数分光画像」は、画像内の各画素が分光測定を形成するM個の数と関連付けられ、各 $m_i$ が異なる色層での明るさまたはグレースケール測定であるような、複数の波長で得られる画像または「層」である。したがって、画像データは、300nm～950nmの範囲である波長で皮膚を照射しながら、カメラによって順次取得されたM個の画像からなる。分光測定は、得られるM個の画像に対応する、N個の発色団の加重合計としてフィッティングされる。典型的に、画素の明るさ情報は少なくとも赤緑青（「RGB」）層で得られるが、画素の明るさ情報もまた、好ましくは他の分光帯について得られる。関連する情報は、照射を使用して、300nm～500nmでの青及びUV範囲を含む可視及び不可視範囲内で、及び更により具体的には不可視の300nm～400nmUV範囲内で反射される光を検出して得られる。

30

40

#### 【0070】

本明細書で使用される場合、「発色団」は、メラニン（フェオメラニンとは異なるユーメラニンを含む）、酸素化ヘモグロビン、及び脱酸素化ヘモグロビンなどの皮膚病変内に見られる色成分を指す。一般的に、少なくともこれらの4つは異なる吸収プロファイルを有し、したがって、分光画像は少なくともこれらの4つの発色団の加重合計として分析的にフィッティングされ得る。しかしながら、皮膚は、赤外線吸収する水、可視スペクトルにおいて明確な吸収を有するビリルビンを含み、潜在的に他の診断的に関連する成分を含むことが見られ得るため、測定は、N個の発色団（Nは4、5、6、またはそれ以上の発色団）の加重合計としてフィッティングされ得る。

#### 【0071】

50

画像データが得られると、病変の境界、形状、及び中心が特定される。形状を決定する第1のステップは「区分」として知られ、当該技術分野において既知である様々なコンピュータ実装技術が、病変の形状及び境界を特定するために使用され得る。簡潔には、区分は、所与の波長での画素の明るさが、画素が病変の内側で明るさ値1を、病変の外側で0を有するマスク画像に還元されるように、マスクが適用されることをもたらす。本明細書で使用される場合、「マスク」は、画像境界の内側で明るさ値1を、画像境界の外側で0を有する画像である。

#### 【0072】

後続するステップにおいて、病変の中心（または中心に近似するもの）が決定される。病変の中心は、マスク画像の質量の中心または幾何学的重心として計算され得るため、病変形状の各領域は同一の密度を有するものとして扱われる。あるいは、質量の中心は、形状における明るさの変動を考慮し得る。別段述べない限り、以下の実施例において、質量の中心はマスク画像から得られるため、病変は質量の中心を決定するための均一な明るさを有するものとして扱われる。画像が異なるマスク、及びそれにより各波長での異なる境界を有するために、各波長での画像はそれぞれの中心と関連付けられ、「中心」（「 $\Delta r$ 」）間の距離は他の測定基準とともに使用され得る。分散（「分散 $\Delta r$ 」）、範囲（「範囲 $\Delta r$ 」）、及び平均（「平均 $\Delta r$ 」）もまた、分類指標に組み合わせられ得る。

10

#### 【0073】

掃引アームは、病変の中心を境界と接続する線分である。「クロック様」掃引は、本明細書で使用される場合、画像の固定された中心を中心として掃引アームを時計回りまたは反時計回り方向に回転させて、掃引アーム上の画素についての情報を回転角度の関数として得ることを意味する。画像データから測定基準を得るために、掃引アームは、線分的一端が中心に固定されて、2パイ（ $2\pi$ ）弧度または360°（1回の完全な掃引）だけ中心のまわりを回転する。データは、規則的な弧度及び度数の間隔で採取される。図7は、垂直方向に対して $\theta$ 角でのクロック掃引アーム $r$ を描写する。図7の左側に、3つの異なる波長での病変の境界を示す。図7の右側に、掃引アーム上の画素の明るさを角度位置の関数としてプロットする。掃引において得られたデータは、極座標に変換されていない画像データの評価によっては得られ得ない、一連の測定基準及び／または1つ以上の分類指標に処理され得る。

20

#### 【0074】

本明細書で使用される場合、「測定基準」は、疾患状態（好ましい実施例において黒色腫）に対する相関を有する画像データから計算される値である。測定基準の例を表2に列挙する。

30

【表 2】

|      |                                         |
|------|-----------------------------------------|
| V 1  | 角度明るさ範囲                                 |
| V 2  | 明るさの平均標準偏差 (S. D. )                     |
| V 3  | 明るさの S. D. における範囲                       |
| V 4  | すべての角にわたる放射明るさにおける S. D. の標準偏差 (S. D. ) |
| V 5  | 連続的な角度位置間の平均絶対明るさの移行                    |
| V 6  | 絶対明るさ移行の S. D.                          |
| V 7  | 完全な掃引にわたる明るさ移行の合計                       |
| V 8  | 最大境界非対称                                 |
| V 9  | 最小非対称軸に関して 90° で評価される境界非対称              |
| V 10 | 病変の境界長さ／病変面積                            |
| V 11 | 平均病変分界 (エッジ勾配)                          |
| V 12 | 病変分界の S. D.                             |
| V 13 | フラクタル次元                                 |
| V 14 | すべての病変にわたる病変明るさ変動                       |
| V 15 | 平均分界 (エッジ勾配) フィッティング誤差                  |
| V 16 | 分界 (エッジ勾配) フィッティング誤差の S. D.             |
| V 17 | すべての病変にわたる病変明るさ変動                       |
| V 18 | 色素沈着区分の平均長さ／面積                          |
| V 19 | 色素沈着区分の S. D. 長さ／面積                     |

10

20

測定基準 V 1 ～ V 7 及び V 14 は、掃引アーム上の他の画素に関連する、及び掃引アームの異なる角度位置にわたる、掃引アーム上の画素の明るさにおける変動に関する測定及び統計的情報を取り込む。測定基準 V 8 ～ V 13 及び V 15 ～ V 19 は、エッジ特徴及び病変における網状構造の存在に関する測定及び統計的情報を取り込む。

30

## 【0075】

測定基準は、病変の非対称 (A)、病変の境界 (B)、病変の色 (C)、及び病変の皮膚顕微鏡検査的構造 (D) を評価する病変検診の A B C D 技術などの、従来の皮膚科学的検査から知られるパラメータの定量的分析を可能にする。しかし、本発明のシステム及び方法はまた、従来の検診からは得られ得ない豊富な情報を提供し、最終的に、従来の検診は決してもたらすことができない、病変が黒色腫または母斑である尤度パーセントをもたらす。本発明に従うと、従来の皮膚科学に関連する要因は一連の測定基準内に合成され、その後それが、皮膚疾患の診断のシステムをもたらすために既知の病理学の病変のセット上に精錬され得る、1つ以上の分類指標内に組み合わせられる。

## 【0076】

40

角度採取されたデータから得られ得る1つの測定基準は、掃引アーム上の平均明るさの最大値引く、完全な回転掃引にわたる平均明るさの最小値として定義される、角度明るさ範囲 (V 1) である。したがって、掃引アーム上の画素の平均明るさは掃引アームの各角度試料位置で計算され、計算される最小値は得られる最大値 (V 1) から減算される。角度明るさ範囲 (V 1) は、病変が色素沈着において全体的な非均一性を有する場合により大きく変動する。

## 【0077】

図7の右側は、掃引アーム上の画素の角度明るさ範囲 (V 1) を角度位置の関数として描写する。掃引アーム上の画素の明るさの平均標準偏差 (V 2) は、各角度位置と関連付けられる垂直線として描写される。(V 1) における大きい変動及び (V 2) の大きい範

50

囲は、黒色腫に相関する。画像明るさの平均標準偏差（V2）について、標準偏差で計算される角度明るさにおける分散は、角度掃引のまわりの増減する明るさの追加の特徴を明らかにする。明るさが、掃引にわたって何度も明るいものと暗いものとの間で交互になる場合、この変数はより大きくなる一方で、角度明るさ範囲（V1）はピークから最小までの明るさ範囲のみを捕らえる。

#### 【0078】

得られ得る別の測定基準は、明るさの標準偏差における範囲（V3）である。標準偏差は各角度位置での掃引アーム上のすべての明るさの値から得られ、すべての角度位置にわたるこれらの値の範囲は（V3）を得るために計算され得る。すべての可能性のある角にわたる単一の瞬間的放射明るさに沿った分散の値の標準偏差（V3）について、個々の標準偏差が黒の垂直線としてプロットされる。放射明るさの平均標準偏差は、すべての角度位置にわたって評価される。この変数（V3）は、病変を掃引する放射クロックアームに沿った明るさの変動を測定する。この変数（V3）は不均一な色素沈着分布についてより高いものの、それは球状の色素沈着したパターンと網状のパターンとを区別しない。

10

#### 【0079】

別の測定基準は、各角度位置での標準偏差のすべての角にわたる標準偏差（V4）である。この変数は、色素沈着分布自体の不均一性がどの度数まで不均一であるのかを説明する。この変数（V4）は、例えば、病変が均等な色素沈着分布を含む角、及び明るい／暗い面積の網状または球状のパターンを含む他の角が存在する場合に高い。

20

#### 【0080】

他の測定基準は、連続的な角度位置での明るさ移行（絶対値）（V5）、すべての角度位置にわたる明るさ移行の絶対値の標準偏差（V6）、及びすべての角度位置にわたる明るさ移行の合計（絶対値）（V7）を評価する。連続的な角度位置（V5）での平均瞬間的明るさ移行は、すべての可能性のある角にわたる角度明るさの減少の平均導関数である。減少の平均導関数は、すべての可能性のある角にわたる明るさにおける瞬間的変化を合計し、この方法において変数（V5）は変数（V2）に類似する。すべての角度位置にわたる明るさ移行の絶対値の標準偏差（V6）は、導関数の分散である。減少の導関数の分散は、角度掃引にわたる明るさの瞬間的変化においてどの程度の変動性が存在するのかを説明する。いくつかの角度範囲が平坦（すなわち、範囲内の低い明るさの導関数）であり、いくつかは激しく変動する場合、変数（V6）は高い値を有する。すべての角度位置にわたる明るさ移行の合計（V7）は、総分散である。均一に着色した病変について、変数（V7）はゼロである。

30

#### 【0081】

皮膚顕微鏡検査の画像のコンピュータ実装診断的分析の当業者は、いったんデータが得られると、角度採取された分光画像データは数学的組み合わせ及び統計的操作に役立ち、したがって疾患状態に対する相関を有する前述の測定基準の列記が完全なものではないことを認識するであろう。

#### 【0082】

ほとんどの対称に対して垂直な境界非対称（V9）とともに、最大境界非対称（V8）は別の測定基準である。境界非対称は、病変の影絵を裏返し、不整合の面積を総面積で割ることによって計算される。変則的な形状の境界は、この変数（V8）の高い値をもたらす。実施形態において、青チャネル内の病変区分をバイナリマスクに転換し、二分する軸を中心としてバイナリ病変を裏返し、その後軸を0度から180度まで10度の増加幅で回転させて、18個の非対称の試料を分析軸の関数として得ることによって境界非対称を得た。裏返されたマスクから元のマスクを減算することは、重複する領域がゼロの値を有し（ $1-1=0$ ）、元のマスクまたは裏返されたマスクのいずれにも占有されていない領域がゼロの値を有し（ $0-0=0$ ）、不整合の領域が1の絶対値を有する（ $1-0=1$ または $0-1=-1$ ）図をもたらした。完全な円の絶対値はどの場所でもゼロであり、合計はゼロであり、これは完全な対称を示す。実際の病変は、減算図においてゼロではない値につながる不整合の面積を有し、これは、合計し、元のマスクだけの合計によって割ると

40

50

不整合の部分面積に等しく、病変の境界の非対称を表現した。最小非対称要因が発生する角を、ほとんどの対称の軸として指定した。その後、対称軸に関して90度で病変の非対称を評価した。個々の非対称画像を図6に描写する。ほとんどの対称の軸に対して垂直な境界非対称(V9)は変数(V8)に類似するが、変数の最高値をもたらす軸を中心として病変を裏返すときにこの変数を報告するかわりに、変数(V9)は変数の最低値をもたらした軸に対して垂直な軸を使用して結果を報告する。

#### 【0083】

画素の明るさ情報の走査及び分析から得られる測定基準のうちのいくつかは、所与の波長について得られる。他の測定基準は、異なる波長で得られる画像データの組み合わせ及び／または比較を必要とする。病変内の対象となる領域は、病変の境界内の血管(赤)、青または青白い皮膚構造、色素沈着した網状組織(ユーメラニン(褐色)またはフェオメラニン(赤)と関連付けられる)を含む異なる色と関連付けられ得る。

10

#### 【0084】

境界粗さ測定基準(V10)は、病変区分の境界の長さを二乗して病変の面積で割ったものである。円について、これは外周を二乗して面積で割ったものである。境界粗さ(V10)は、病変の半径が病変のクロック掃引走査中にどのくらい変動するのかを説明する。円について、変数は最小化されるが、正常な皮膚内へ突出している多くの指を有する病変について、この変数(V10)は高い。

#### 【0085】

まず、クロック掃引が境界の決定を改良するために使用され得る。エッジフィッティングアルゴリズムはクロック掃引中に実行され、病変形状のエッジでの画素の明るさにおける変動を利用して、より正確なエッジを決定する。

20

#### 【0086】

「エッジ勾配」測定基準(V11)は、完全な掃引アーム回転範囲にわたる、暗く(病変の内側)から明るく(病変の外側)の変遷中の境界での明るさにおける平均勾配である。エッジ勾配またはエッジ鮮明さ(V11)として特徴付けられるものもまた、病変分界を定量化する。黒色腫におけるように、病変が急激な境界を有する場合、この変数(V11)は、高い値を有する。すべての角度位置にわたるエッジ勾配の標準偏差は、病変分界の標準偏差(V12)を生成する。病変分界の標準偏差(V12)について、いくつかの配置における病変の境界が鮮明に定められ、他の配置における病変の境界がより漸進的な変遷である場合に、エッジ鮮明さにおける変動は高い。エッジフィッティングアルゴリズムは、エッジ勾配フィッティング誤差(V15)をまた生成するエッジ勾配から、病変の境界を画定する関数を生成するために使用され得る。病変分界の標準偏差のエッジ勾配フィッティング誤差(V16)は、類似して得られる。特定の波長での病変影絵のハウスドルフフラクタル次元であり得るフラクタル次元(V13)は、既知の方法に従って計算され得る境界変則性の別の尺度である。色素沈着区分の長さ対面積比率(V18)及びこの比率の標準偏差(V19)もまた、黒色腫に対する相関を有する測定基準である。

30

#### 【0087】

追加の測定基準は、変数(V20)～(V30)を含む。病変区分の平均直径対最大相関距離の比率(V20)は、病変のサイズに対する、色素沈着した網状組織特徴のサイズを説明する。明確な網状のパターンなどの小さい色素沈着した特徴を有する病変について、この変数(V20)は高い一方で、小球などの大きい面積の暗い色素沈着を有する病変について、この変数(V20)は低い。

40

#### 【0088】

病変区分画像の相互相関マトリックスの偏心要因(V21)は、Xにおける相関対Yにおける相関の比率である。この変数(V21)は、病変の相互相関における非対称を定量化する。例えば、病変が長い色素沈着した隆起線を有する場合、指の方向に沿った相関長さは高い一方で、指に対して垂直な相関長さは小さい。そのような病変は、この変数(V21)について高い値を有する。

#### 【0089】

50

病変全体の色素沈着した網状組織分枝の長さの標準偏差（V 2 2）は、別の測定基準である。色素沈着した網状組織をスケルトン化する分枝分析について、この変数（V 2 2）は分枝長さにおける変動性を定量化する。病変が多く小さい分枝を有するいくつかの面積と、長い分枝を有する他の面積を有する場合、この変数（V 2 2）は高い。

#### 【0090】

病変全体の色素沈着した網状組織分枝の明るさの標準偏差（V 2 3）は、別の測定基準である。分枝が可変輝度を有する（すなわち、いくつかの分枝は暗く、いくつかは明るい）場合、この変数（V 2 3）は高い。

#### 【0091】

すべての分岐にわたる、平均分枝明るさにわたる分枝明るさにおける標準偏差の平均値（V 2 4）は、輝度における分枝内の変動性を説明する。 10

#### 【0092】

元の暗い網状組織区分の平均偏心（長軸直径を短軸直径で割る）（V 2 5）は、元の（スケルトン化されていない）色素沈着した領域がどのくらい楕円形であるのかを説明する。色素沈着した領域が網状のパターンにおけるように天然分枝である場合、この変数（V 2 5）は高い。パターンが球状であり、色素沈着した領域がより円形である場合、この変数（V 2 5）は低い。

#### 【0093】

元の暗いネットワーク区分の偏心の標準偏差（長軸直径を短軸直径で割る）（V 2 6）は、色素沈着した領域の楕円形要因における変動を定量化する。病変が球状の成分及び網状の成分を有する場合、この変数（V 2 6）は高い。 20

#### 【0094】

色素沈着した網状組織の接続性（V 2 7）は、分枝点の数割る終点の数である。小球は接続しないため、色素沈着した網状組織の接続性は、網状のパターンよりも球状のパターンについてより高い。分枝が破損している場合、この変数（V 2 7）はまた網状のパターンについてより高い。

#### 【0095】

すべての可能性のある角にわたって評価される、増分角度帯域における平均分枝長さの範囲（V 2 8）は、分枝長さが異なる方向にどのように変化するかを評価する。網状の病変が、いくつかの領域の分枝が他の分枝よりも長い、変則的に色素沈着した網状組織を有する場合、この変数（V 2 8）は高い。 30

#### 【0096】

すべての可能性のある角にわたって評価される、増分角度帯域における平均分枝明るさの範囲（V 2 9）は、前の変数（V 2 8）が分枝長さを定量化するのと同じの角度方法で、分枝の明るさを定量化する。

#### 【0097】

すべての可能性のある角にわたって評価される、増分角度帯域における分枝の平均数の範囲（V 3 0）は、別の測定基準である。

#### 【0098】

図8は、測定基準V 1～V 1 9のうちのそれぞれの判別力を描写する。図表内の各ボックスは、試料中の皮膚病変が（病理学者の検診によって決定される）黒色腫または母斑であるかどうかに従う、所与の測定基準の値の範囲を表現し、したがって、各測定基準は、データ点の2つの縦列及び2つのボックスと関連付けられる。各縦列における垂直線は、非典型的データの障壁を表現し、その上及び下の点は潜在性異常値を表現する。したがって、母斑及び黒色腫のボックスの垂直変位が大きければ大きいほど、測定基準はより判別的である。図表におけるボックスのより短い全体の高さは、その測定基準の予測においてより不確定ではなく表現する。 40

#### 【0099】

測定基準対疾患状態の相関は、既知の黒色腫及び母斑を含むヒト対象から得られる病変の試料から、及び両側性対応のないt検定を適用して得られ得る。以下の表3は、本発明 50

の方法を使用して、黒色腫及び非癌性母斑を含む試料（ $n = 115$  個の試料）に適用される、両側性対応のない  $t$  検定における、好ましい測定基準の  $P$  値を作表する。表 3 において、より低い  $P$  値は、所与の病変が黒色腫であるという正しい予測との、測定基準のより高い相関を表現する。測定基準の判別力は、照射する光の波長がより短い波長、特に青及び紫外に向けて移行するにつれて改善する。これは表 3 において示され、測定基準 M1 ～ M16 は以上に説明される（V1）～（V16）に対応し、M17 ～ M27 は以上に説明される（V20）～（V30）に対応する。表 3 は、 $P$  値、すなわち特定の測定基準予測と病変における黒色腫の発生との間の統計的相関が、赤、緑、及び青の照射する光の各波長について反復したことを示す。照射する光の波長が青に向かって移動するにつれて、 $P$  値の傾向は低下する。

10

表 3

| 測定基準 | 赤チャネル       | 緑チャネル       | 青チャネル       |
|------|-------------|-------------|-------------|
| M1   | 0.038512853 | 0.005974978 | 0.005413393 |
| M2   | 0.064100668 | 0.004186356 | 0.000931948 |
| M3   | 0.051076855 | 0.049752151 | 0.004417105 |
| M4   | 0.015508981 | 0.004775704 | 0.000322272 |
| M5   | 0.053177386 | 0.000288015 | 3.11E-05    |
| M6   | 0.083413521 | 0.0017528   | 0.000203987 |
| M7   | 0.053177386 | 0.000288015 | 3.11E-05    |
| M8   | 0.06168296  | 0.355771648 | 0.373633602 |
| M9   | 0.18969333  | 0.941812711 | 0.51577414  |
| M10  | 0.764701562 | 0.118919328 | 0.071004505 |
| M11  | 0.223854987 | 0.017938675 | 0.001834162 |
| M12  | 0.595301519 | 0.341014351 | 0.566527499 |
| M13  | 0.000128953 | 0.014482528 | 0.023037402 |
| M14  | 0.019109506 | 0.050021307 | 0.041666677 |
| M15  | 0.013434262 | 0.005961503 | 0.000900939 |
| M16  | 0.042338391 | 0.068554129 | 0.046165566 |
| M17  | 1.67E-05    | 0.005296628 | 0.00494726  |
| M18  | 0.707233508 | 0.794075037 | 0.825754151 |
| M19  | 0.013854117 | 0.770162679 | 0.99699408  |
| M20  | 0.13132109  | 0.018472359 | 0.004819414 |
| M21  | 0.464474471 | 0.192611265 | 0.167729501 |
| M22  | 0.050291628 | 0.032035539 | 0.047297197 |
| M23  | 0.066784433 | 0.041333049 | 0.052544662 |
| M24  | 0.105241821 | 0.404152353 | 0.474939953 |
| M25  | 0.166005642 | 0.044997689 | 0.200169654 |
| M26  | 0.021380908 | 0.339045255 | 0.857779693 |
| M27  | 7.43E-05    | 0.000717461 | 0.027130568 |

20

30

40

## 【0100】

本明細書で使用される場合、「分類指標」は、黒色腫から母斑を区別するための方法の予測能力を増大させるための多変量方法を使用して構築される関数における、測定基準の組み合わせである。分類指標は、受信者動作特性曲線（「ROC」）最大化における分類指標のセットの性能を最大化することによって、既知の技術に従って得られ、最適化され得る。黒色腫を母斑から区別する分類指標の ROC 最大化の一例を、特定性（無病正診率）対感度（有病正診率）をプロットする図 9 において再現するため、図 9 における曲線下

50

の最大面積は正確な分類指標を表現する。

#### 【0101】

分類指標の出力は、病変が黒色腫であるという尤度パーセントであり、これは分類指標の誤差パーセントまたは不確定性と結合され得る。これは、ユーザに対して任意の所望の形式で出力され得る。皮膚科医は、装置のLCD画面上、または装置と通信するコンピュータの画面上のいずれかに数及びグラフとして表示される、根底にある統計的情報を見ることを望み得る。通常の患者は、黒色腫である可能性が最も高い病変が赤い光で、最も危険でない病変が緑の光で特定される、潜在性に危険な病変を特定する直感的なシステムを好み得る。

#### 【0102】

分類指標を開発するために、既知の病理学の母斑の試料を得、線形技術（回帰及び線形判別分析など）ならびに非線形技術（神経系細胞網状組織及び決定樹アルゴリズムなどの）の両方を使用して、試料の「精錬」サブセットを使用して分類指標を開発した。以下の線形分類指標は、母斑と黒色腫とを判別するためのいくつかの予測能力を有する精錬セットから開発された分類指標の一例である。

$$L = 0.16 \times \text{範囲} - 0.87 \times \text{エッジ} + 0.68$$

式中、範囲及びエッジは以上に定義される測定基準であり、Lは閾値と比較されて、黒色腫または母斑の分類をもたらす得る分類指標を表現する。より堅牢な分類指標は、すべての測定基準を使用するコンピュータコードを伴う分類指標などの、より多くの測定基準を組み込むことによって作成され得る。先行する病理学者の検診からの病変の病理学が既知であったため、「精錬」が可能であり、測定基準及び定数は、ROC曲線下の面積を最大化するために選択され得る。続いて、「精錬された」分類指標を未知の病理学を有する病変に適用する。（実験的設定において、これは研究者がこの病変の病理学に対して無知であり、分類指標を調節しなかったことを意味し、実世界の設定において、装置は典型的に未知の病理学を有する病変のみに適用され、閾値及び分類指標は事前プログラム化される。）当業者にとって明らかであるように、より大きな精錬試料及び測定基準のわずかな変動は、本発明の範囲から逸脱することなく、改善された分類指標をもたらす可能性が高い。分類指標が得られると、それは、その病理学が未知である病変の画像データに適用される。本発明に従って、89%の全体的な診断的正確性で、86%/91%の感度/特定性が得られた。この結果は、感度99%でのルーチン最適化で改善することが期待され、いくつかの試験設定において特定性は56%と同等に高く、これは先行技術に対する有意な改善を示した。

#### 【0103】

以下の表4において再現されるコンピュータプログラムは、本明細書に説明されるデータ処理ステップを詳細に説明し、可能にする。

10

20

30

表 4

```

% Works for RGB or N-layer image
% transforms dermoscopy images of pigmented lesions
% into melanoma diagnostic metrics
clear all; close all
Nvars = 28; % Number of output metrics per lesion
Nlayers = 3; % Number of color layers in image. 3 for RGB
Nims = 104; % number of images in data set
homeDIR = pwd; % Define Home Directory

global X Y RADlength THESIZE i_Asym_Keep i_layer slice dat4MATH dat4SHOW
datt
global mole plotON_Sym plotON_GetStats mean_OutSlope std_OutSlope Out_slope clr
Set_Up_Figures % sets up figures
%% User inputs
cd Sarah1-2-3 % Change Directory to folder where data lies
clearbord = 1; % if clearbord = 1, don't count moles that touch image border
n_ang = 18; % analyze flip symmetry over 180 degrees
d_ang = 10; % in 10 degree increments
ThreshMelNetw = 0.7; % The higher this number, the less restrictive in determining a
% melanocytic network
rangeMMM = 10; % flatten out DC lesion for AC melanocytic pattern by averaging over
% win = 2*rangeMMM
%% plotting choices
plotON_Thresh = 0; % shows thresholding
plotON_GetStats = 0; % shows edge fitting
plotON_Sym = 0; % shows symmetry flipping border rotation routine
plot_pix_dist = 0; % shows pixel distribution for threshold finder
plotON_ShowCentroid = 0;
plotON_Topo = 0; % Shows topographical map based on spectrum
plot_CoordXfer = 0; % shows coordinate transformation
SaveOutFigs = 1;
%% debugging tools
use_whole = 1; % Use entire image for automatic thresholding
debug_it = 1;
hold_it = 0; % if this = 1, do not ask for input positions
FilterOutSlopes = 1;
options = optimset('Display','off', 'MaxIter',200);
%% Set Wavelength Information for Data Spec.
LayerNames = [ % this is the whole spectral image cube, could be N wavelengths
'R'
'G'
'B'];
Lambda = [ % these are the peak wavelengths of the spectral images in [nm]
633
532
488];
Color_Order = [ 1 2 3 ]; % Pick display "R" "G" "B" wavelength data to DISPLAY data
clr = 'rgb';
%% load Data

```

```

targetDIR = pwd;
load Pre_Processed
Nims = length(Out);
Results_cache = zeros(Nims,40); %
try
    load UsrCash
catch
    Matrix_Out = zeros(Nlayers,Nims,Nvars);
end
cd ..
%% CRUNCH THE DATA
THESIZE = 200; % N Bins for both number of radii in half circle and number of pixels
% in 1 radial samp
just_starting = 0; % flag to Initialize Output Matrix
for i = 1:Nims
    disp(sprintf('Now working on Mole %3.0f of %3.0f', i, Nims));
    datt = Out(i).CropImg;
    [Ny, Nx, Nlayers] = size(datt);
    Xkeep1 = zeros(Nlayers,1);
    Xkeep2 = Xkeep1;
    Ykeep1 = Xkeep1;
    Ykeep2 = Xkeep1;
    sz = mean([Ny Nx]);
    MinMol = round((sz/6)^2); % the min size of the mole should be a quarter of FOV
    dat4MATH = Out(i).CropImg;
    dat4SHOW = zeros(size(dat4MATH));
    dat4SHOW(:,1) = dat4MATH(:,Color_Order(1));
    dat4SHOW(:,2) = dat4MATH(:,Color_Order(2));
    dat4SHOW(:,3) = dat4MATH(:,Color_Order(3));
    figure(1);clf
    subplot(3,3,1)
    imagesc(dat4SHOW(:,1)/256, [0 1])
    hold on
    title(sprintf([LayerNames(1) ' - ' num2str(Lambda(1))]),'fontsize',14)
    axis off
    axis image
    colormap gray
    subplot(3,3,2)
    imagesc(dat4SHOW(:,2)/256, [0 1])
    hold on
    title(sprintf([LayerNames(2) ' - ' num2str(Lambda(2))]),'fontsize',14)
    axis off
    axis image
    colormap gray
    subplot(3,3,3)
    imagesc(dat4SHOW(:,3), [0 256])
    hold on
    title(sprintf([LayerNames(3) ' - ' num2str(Lambda(3))]),'fontsize',14)
    axis off
    axis image

```

```

colormap gray
subplot(3,3,4)
imagesc(datt/256)
hold on
title(sprintf([Out(i).name]),'fontsize',14)
axis off
axis image
drawnow
subplot(3,3,5)
imagesc(datt/256)
hold on
title(sprintf([Out(i).name]),'fontsize',14)
axis off
axis image
drawnow
RADlengths = zeros (2*THESIZE+1,Nlayers);
MoleArea = zeros(Nlayers,1);
i_Asym_Keep = zeros(Nlayers,1);
%% go through the images at different wavelengths
for i_layer = 1:Nlayers
    % for instance an RGB image would have Nlayers = 3
    try
        %% isolate chromatic channel images of multispectral image cube
        slice = datt(:,i_layer);
        slice0 = slice;
        if use_whole == 1; % use whole image to automatically determine lesion threshold
            xx1 = 1;
            yy1 = 1;
            xx2 = Nx;
            yy2 = Ny;
        else
            ManualThresh
        end
        n4hist = 100;
        samp=slice(yy1:yy2,xx1:xx2);
        samp= reshape(samp,(yy2-yy1+1)*(xx2-xx1+1),1);
        mmm= mean(samp);
        [hist_n, hist_val] = hist(samp,n4hist);
        [hist_n]= smooth(hist_n,10);
        TTT = mmm;
        for i_iterate = 1:10 % Implement Otsu's thresholding method
            i_low = 0;
            LowSide = 0;
            i_high = 0;
            HighSide = 0;
            for iloop = 1:length(samp)
                if samp(iloop) < TTT
                    i_low = i_low + 1;
                    LowSide = LowSide + samp(iloop);
                end
            end
        end
    end
end

```

```

        if samp(iloop) > TTT
            i_high = i_high + 1;
            HighSide = HighSide + samp(iloop);
        end
    end
    TTT = (HighSide/i_high + LowSide/i_low)/2;
end
if plot_pix_dist == 1
    if i_layer == 1
        figure(5);clf
    else
        figure(5)
    end
    plot(hist_val,hist_n, [clr(i_layer) '-'], 'linewidth',2)
    hold on
    plot(TTT,0,[clr(i_layer) 'o'], 'markerfacecolor',clr(i_layer))
    xlabel('pixel brightness','fontsize',16)
    ylabel('number of pixels','fontsize',16)
    title('thresholding pixel histogram','fontsize',16)
    set(gca,'fontsize',16)
end
mole=1-im2bw(slice/max(max(max(slice))),TTT/max(max(max(slice))));
if plotON_Thresh
    figure(2);clf
    subplot(3,3,1)
    imagesc(slice)
    axis image
    title('Original Image')
    axis off
    colormap gray
    subplot(3,3,2)
    imagesc(mole)
    axis image
    title('Threshold Applied')
    axis off
    colormap gray
end
seD = strel('diamond',1);
mole = bwareaopen(mole,MinMol);
if plotON_Thresh
    subplot(3,3,3)
    imagesc(mole)
    axis image
    title('bwareaopen')
    axis off
    colormap gray
end
mole = imfill(mole,'holes');
if plotON_Thresh
    subplot(3,3,4)

```

```

    imagesc(mole)
    axis image
    title('imfill')
    axis off
    colormap gray
end
mole = imerode(mole,seD);
if plotON_Thresh
    subplot(3,3,5)
    imagesc(mole)
    axis image
    title('imerode')
    axis off
    colormap gray
end
masked = mole.*slice;
if plotON_Thresh
    subplot(3,3,6)
    imagesc(masked)
    axis image
    title('masked')
    axis off
    colormap gray
end
if clearbord
    mole = imclearborder(mole,4);
    masked = mole.*slice;
    if plotON_Thresh
        subplot(3,3,6)
        imagesc(masked)
        axis image
        title('masked')
        axis off
        colormap gray
    end
end
mole = bwareaopen(mole,MinMol);
if i_layer == 1
    Topo = mole;
else
    Topo = Topo + mole;
end
Outline = bwperim(mole,8);
slice_Illus = slice0;
slice_Illus(Outline) = 255;
fracDIM = Fractal2(mole);
[B, L] = bwboundaries(mole,'nohole');
stats = regionprops(L,'all');
stringdat = double(reshape(slice,Nx*Ny,1));
var = mean(stringdat)+3*std(stringdat);

```

10

20

30

40

```

if plotON_Thresh
    subplot(3,3,7)
    imagesc(mole)
    axis image
    title('bwareaopen2')
    axis off
    colormap gray
    subplot(3,3,8)
    imagesc(Outline)
    axis image
    title('Outline')
    axis off
    colormap gray
    subplot(3,3,9)
    imagesc(slice_Illus)
    axis image
    title('Marked')
    axis off
    colormap gray
end
%% analyze lesion segment pixels
PixList = stats.PixellList;
nn = length(PixList);
sampled = zeros(nn,1);
for ii = 1:nn
    sampled(ii) = slice0(PixList(ii,2),PixList(ii,1));
end
colorVAR = std(sampled)/mean(sampled);
%% analyze symmetry
X = round(stats.Centroid(1));
Y = round(stats.Centroid(2));
get_pigment_network4; % ---> runs analysis on pigmented network
Just_Mole = masked.*mole;
if plotON_ShowCentroid
    figure(8);clf
    subplot(2,2,1)
    imagesc(Just_Mole)
    axis image equal
    axis off
    colormap gray
    colorbar
    title('original')
end
BWw = Just_Mole > 0 ;
minJM = min(min(Just_Mole));
Just_Mole = Just_Mole - minJM;
Just_Mole = Just_Mole.*mole;
if plotON_ShowCentroid
    figure(8)
    subplot(2,2,2)

```

10

20

30

40

```

    imagesc(Just_Mole)
    axis image equal
    axis off
    colormap gray
    colorbar
    title('zeroed out')
end
Just_Mole = Just_Mole/max(max(Just_Mole)); % Normalize
if plotON_ShowCentroid
    figure(8)
    subplot(2,2,3)
    imagesc(Just_Mole)
    axis image equal
    axis off
    colormap gray
    colorbar
    title('Normalized')
end
Just_Mole = 1-Just_Mole; % Invert
Just_Mole = Just_Mole.*mole;
if plotON_ShowCentroid
    figure(8)
    subplot(2,2,4)
    imagesc(Just_Mole)
    hold on
    axis image equal
    axis off
    colormap gray
    colorbar
    title('Inverted')
end
MelNetFlag = -1;
if i_layer == Nlayers
    clear BW
    BW = Just_Mole;
end
statsWeighted = regionprops(BWw, Just_Mole, {'Centroid','WeightedCentroid'});
tempCTR = statsWeighted.WeightCentroid;
Xw = round(tempCTR(1));
Yw = round(tempCTR(2));
if plotON_ShowCentroid
    figure(8)
    subplot(2,2,4)
    plot(Xw,Yw,[clr(i_layer) '*'])
end
Xkeep1(i_layer) = X;
Ykeep1(i_layer) = Y;
Xkeep2(i_layer) = Xw;
Ykeep2(i_layer) = Yw;
sizelist2 = sort([Xw Yw]);

```

```

nnn = sizelist2(1)-1;
brd = stats(1).Perimeter/sqrt(stats(1).Area) - 2*pi/sqrt(pi); % output
clear dif dif2 Assym2
XXX = zeros(n_ang,1); % initialize arrays
YYY = XXX;
Assym2 = XXX;
for ii = 1:n_ang
    deg_rot = ii*d_ang;
    clear B L rotated ctr stats.Centroid flipout2 dif2
    rotated = logical(imrotate(mole,deg_rot,'nearest','loose'));
    % Nearest neighbor interpolation
    [Ny, Nx] = size(rotated);
    rotated = bwareaopen(rotated,MinMol);
    [B, L] = bwboundaries(rotated,'nohole');
    stats2 = regionprops(L,'all');
    XX = round(stats2.Centroid(1));
    YY = round(stats2.Centroid(2));
    XXX(ii) = XX;
    YYY(ii) = YY;
    flipout2 = rotated';
    [BB, LL] = bwboundaries(flipout2,'nohole');
    stats3 = regionprops(L,'all');
    XXf = round(stats3.Centroid(1));
    YYf = round(stats3.Centroid(2));
    sizelist2 = sort([XX YY]);
    nnn = sizelist2(1)-1;
    factorBIG = 4;
    dif2 = zeros(factorBIG*nnn,factorBIG*nnn);
    for iii = 1:factorBIG*nnn
        for j = 1:factorBIG*nnn
            if YY-XXf+iii > 0 && XX-YYf+j > 0 && XX-YYf+j < Nx && YY-XXf+iii <
                && j < Ny && iii < Nx
                    dif2(j,iii) = abs(rotated(j,iii) - flipout2(XX-YYf+j,YY-XXf+iii));
                end
            end
        end
    end
    [NdiffY, NdiffX] = size(dif2);
    Assym2(ii) = sum(reshape(dif2,NdiffX*NdiffY,1))/nn;
    if plotON_Sym == 1
        if ii == 1
            figure(3)
            clf
        end
        figure(3)
        subplot(3,6,ii)
        imagesc(dif2)
        hold on
        axis equal
        axis off
    end
end

```

```

axis([XX-nnn XX+nnn YY-nnn YY+nnn])
colormap gray
title(sprintf('A = %0.4f',Assym2(ii)))
plot(XX,YY,'gx')
end
end
[Big_Asym, garbage] = max(Assym2);
[sym, i_sym] = min(Assym2);
if i_sym == 9
    i_sym = 8;
end
if i_sym == 18
    i_sym = 17;
end
if plotON_Sym == 1
    subplot(3,6,i_sym)
    plot(XXX(i_sym),YYY(i_sym),'bo','markerfacecolor','b')
end
n_shift = round(90/d_ang);
i_Asym = i_sym + n_shift;
if i_sym > n_ang/2
    i_Asym = i_sym - n_shift;
end
Asym(i) = Assym2(i_Asym);
if plotON_Sym == 1
    subplot(3,6,i_Asym)
    plot(XXX(i_Asym),YYY(i_Asym),'ro','markerfacecolor','r')
end
i_Asym_Keep(i_layer) = i_Asym;
[Nxx, Nyy] = size(slice);
ThetaTS = (i_sym*d_ang)*pi/180;
ThetaTS_asym = (i_Asym*d_ang)*pi/180;
for ix = 1:X
    xplot = X+ix;
    xplotN = X-ix;
    yp = Y-ix*tan(ThetaTS);
    yn = Y+ix*tan(ThetaTS);
    yyp = Y-ix*tan(ThetaTS_asym);
    yyn = Y+ix*tan(ThetaTS_asym);
    if round(xplot) > 0 && round(xplot) < Nyy && round(yp) > 0 && round(yp) < Nxx
        if mole(round(yp),round(xplot))
            x1 = xplot;
            y1 = yp;
        end
    end
    if round(xplotN) > 0 && round(xplotN) < Nyy && round(yn) > 0 && round(yn) <
Nxx
        if mole(round(yn),round(xplotN))
            x2 = xplotN;
            y2 = yn;
        end
    end
end

```

```

    end
end
if round(xplot)>0 && round(xplot)<Nyy && round(yyp) > 0 && round(yyp)<Nxx
    if mole(round(yyp),round(xplot))
        x1_asym = xplot;
        y1_asym = yyp;
    end
end

if round(xplotN)>0 && round(xplotN)<Nyy && round(yyn)>0 && round(yyn)<Nxx
    if mole(round(yyn),round(xplotN))
        x2_asym = xplotN;
        y2_asym = yyn;
    end
end

diampix1 = sqrt((x1_asym-x2_asym)^2+(y1_asym-y2_asym)^2);
diampix2 = sqrt((x1-x2)^2+(y1-y2)^2);
diampix = (diampix1 + diampix2)/2;
getSTATS % do the clock sweep analysis
range_mean = (max(RADmean) - min(RADmean))/mean(RADmean);
std_mean = std(RADmean)/mean(RADmean);
range_std = mean(RADstd);
std_std = std(RADstd);
dth = 360/length(RADmean);
theta_plot = (1:length(RADmean))*dth;
figure(1)
subplot(3,3,6)
plot(theta_plot,RADmean,[clr(i_layer) '-'],'linewidth',4)
hold on
text(0-5,0,'0')
text(90-10,0,'\pi/2')
text(180-5,0,'\pi')
text(270-15,0,'3\pi/2')
text(360-10,0,'2\pi')
axis off
title('Angular Brightness','fontsize',16)
hold on
SmoothRad = smooth(RADmean,8);
for isamp = 1:length(RADmean)
    plot([isamp isamp]*dth,[SmoothRad(isamp)-RADstd(isamp) SmoothRad(isamp)...
        +RADstd(isamp)],'k-')
    hold on
end
axis([0 360 0 200])
ylabel('brightness')
plot(theta_plot,SmoothRad,[clr(i_layer) '-'],'linewidth',2)
%% calclae the first order derivative numerically
RADdir = zeros( length(theta_plot),1 );
for isamp = 1:length(RADmean)-1

```

```

RADdir(isamp) = abs(SmoothRad(isamp)-SmoothRad(isamp+1));
end
RADdir(length(SmoothRad)) = abs(SmoothRad(length(SmoothRad))-SmoothRad(1));
%% Condition the function that specifies the shoulder edge sharpness
Out_slope = Out_slope/sqrt(stats.Area);
% this normalizes the edge thickness to the lesion size
goodOUT = goodOUT/sqrt(stats.Area);
figure(1)
subplot(3,3,9)
tempTHplot = (1:length(Assym2))./length(Assym2)*360;
plot(tempTHplot,Assym2*50,'kx','markersize', 8)
hold on
plot(tempTHplot(i_Asym),Assym2(i_Asym)*50,'ro','markerfacecolor','r')
plot(tempTHplot(i_sym),Assym2(i_sym)*50,'bo','markerfacecolor','b')
Steve_U = (2:length(theta_plot)-2);
plot(theta_plot(Steve_U), RADdir(Steve_U)*10, [clr(i_layer) '-'], 'linewidth', 2)
plot(theta_plot,100-Out_slope*70, [clr(i_layer) '-'], 'linewidth', 2)
% / number of pixels in lesion mole
text(0-5,-5,'0')
text(90-10,-5,'\pi/2')
text(180-5,-5,'\pi')
text(270-15,-5,'3\pi/2')
text(360-10,-5,'2\pi')
axis([0 360 0 100])
axis off
mean_OutSlope = mean(goodOUT);
std_OutSlope = std(goodOUT);
nametemp = Out(i).name;
JustNum = str2double(nametemp(2:5));
if i_layer == 3
    %Below is the calculation of the melanoma score, that can be turned into
    %a probability that the lesion is melanoma
    Mel_score = 4.434832*range_mean - 24.74571*std_mean - 0.014718*range_std + ...
        0.115176*std_std - 2.8412*mean(RADdir(Steve_U)) ...
        -0.699533*std(RADdir(Steve_U)) - 0.007139*sum(RADdir(Steve_U)) + ...
        2.322288*Big_Asym/stats.Eccentricity ...
        +0.753011*Asym(i) + 0.094436*brd + 19.046680*mean_OutSlope + ...
        12.46769*std_OutSlope + 0.195133*fracDIM...
        -0.040476*colorVAR - 0.001002*mean(Out_flagVAL(:,2)) + ...
        0.000828*std(Out_flagVAL(:,2));
    figure(1)
    subplot(3,3,5)
    title(sprintf('Melanom Score = %3.3f',Mel_score), 'fontsize',16);
end

Matrix_Out(i_layer,i,1) = JustNum;

Matrix_Out(i_layer,i,2) = range_mean; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,3) = std_mean; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,4) = range_std; % F(lambda)

```

```

Matrix_Out(i_layer,i,5) = std_std; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,6) = mean(RADdir(Steve_U)); % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,7) = std(RADdir(Steve_U)); % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,8) = sum(RADdir(Steve_U));
% sum of hotspots (change(angle))
Matrix_Out(i_layer,i,9) = Big_Asym/stats.Eccentricity; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,10) = Asym(i); % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,11) = brd; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,12) = mean_OutSlope; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,13) = std_OutSlope; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,14) = fracDIM; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,15) = colorVAR; % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,16) = mean(Out_flagVAL(:,2)); % F(lambda)
Matrix_Out(i_layer,i,17) = std(Out_flagVAL(:,2));
Matrix_Out(i_layer,i,18) = CorrFactor;
Matrix_Out(i_layer,i,19) = ExcentricityFactor;
Matrix_Out(i_layer,i,20) = varPOP; % improved
Matrix_Out(i_layer,i,21) = varCLR; % worse
Matrix_Out(i_layer,i,22) = stdCLR; % improved
Matrix_Out(i_layer,i,23) = LtoA_mean_POP;
Matrix_Out(i_layer,i,24) = LtoA_std_POP;
Matrix_Out(i_layer,i,25) = Connectedness;
Matrix_Out(i_layer,i,26) = rangeLen;
Matrix_Out(i_layer,i,27) = rangeClr;
Matrix_Out(i_layer,i,28) = rangeNum;
Matrix_Out(i_layer,i,29) = sum(sum(mole));
figure(1)
MoleArea(i_layer) = stats.Area;
subplot(3,3,5)
imagesc(datt/256)
hold on
%title(sprintf([Out(i).name]),'fontsize',14)
axis equal image
axis off
dummyIM = ones(150,1000,3);
subplot(3,3,7)
imagesc(dummyIM)
axis off
text(5,0-40,sprintf('%3.3f = ang. brightness range',range_mean))
text(5,15-40,sprintf('%3.3f = ang. brightness var.',std_mean))
text(5,30-40,sprintf('%3.3f = ave. var. over radials',range_std))
text(5,46-40,sprintf('%3.3f = var. of var. over radials',std_std))
text(5,60-40,sprintf('%3.3f = derivitave avg. over sweep', ...
    mean(RADdir(Steve_U))))
text(5,75-40,sprintf('%3.3f = derivitave var. over sweep', ...
    std(RADdir(Steve_U))))
text(5,90-40,sprintf('%3.3f = sum HotSpots',sum(RADdir(Steve_U))))
text(5,105-40,sprintf('%3.3f = asymmetry (computer)', ...
    Big_Asym/stats.Eccentricity))
text(5,120-40,sprintf('%3.3f = asymmetry (clinical)',Asym(i)))

```

```

text(5,135-40,sprintf('%3.3f = border roughness',brd))
text(5,150-40,sprintf('%3.3f = edge sharpness',mean_OutSlope))
text(5,165-40,sprintf('%3.3f = var. of edge sharpness',std_OutSlope))
text(5,180-40,sprintf('%3.3f = Fractal Dimension',fracDIM))
subplot(3,3,8)
imagesc(dummyIM)
axis off
text(5,0-40,sprintf('%3.3f = ColorVariation',colorVAR))
text(5,15-40,sprintf('%3.3f = Mean Edge Fit err',mean(Out_flagVAL(:,2))))
text(5,30-40,sprintf('%3.3f = Std Edge Fit Error',std(Out_flagVAL(:,2))))
text(5,45-40,sprintf('%3.3f = Pig Net Present',CorrFactor))
text(5,60-40,sprintf('%3.3f = AutoCorr Eccentricity',ExcentricityFactor))
text(5,75-40,sprintf('%3.3f = Tot Branch Length Var. Coef.',varPOP))
text(5,90-40,sprintf('%2.3f = Tot Branch Color Var. Coef',varCLR))
text(5,105-40,sprintf('%2.3f = Total Branch Color Irregularity',varCLR))
text(5,120-40,sprintf('%3.3f = Reticular Factor',LtoA_mean_POP))
text(5,135-40,sprintf('%2.3f = Mixed Network Factor',LtoA_std_POP))
text(5,150-40,sprintf('%2.3f = Branch Connectedness',Connectedness))
text(5,165-40,sprintf('%2.3f = Ang. Var. Branch Length',rangeLen))
text(5,180-40,sprintf('%2.3f = Ang. Var. Branch Color',rangeClr))
text(5,195-40,sprintf('%2.3f = Ang. Var. Branch Number',rangeNum))
RADlengths(:,i_layer) = RADlength;
catch % for try up at the beginning
end
end
if Nlayers == 3
    makeCOLORimg;
    figure(6);clf
    imagesc(COLORimg/max(max(max(COLORimg))));
    axis equal image
    axis off
    i_colors = 0;
    sums_color = sum(sum(ColorMaps));
    for i_check_colors = 1:length(Colors)
        if sums_color(i_check_colors)
            i_colors = i_colors + 1;
        end
    end
    end
    title(sprintf('%1.0f colors found',i_colors));
    if plotON_Topo
        H = fspecial('average', [10 10]);
        Topo_sm = imfilter(-Topo, H);
        X_surf = 1:Nx;
        Y_surf = 1:Ny;
        Z_surf = -1:min(min(Topo));
        figure(10);clf
        surf(Topo_sm.*(Topo>0))
    end
end
Assign_Results % initializes all Total Output Results to -1 then assigns

```

```

% current val if possible
if SaveOutFigs
    eval(['cd ' targetDIR])
    if ~isdir('ResultsImages');
        mkdir ResultsImages;
    end
    cd ResultsImages
    figs2PRINT = [1 45 46 21]
    for i_print_it = 1:length(figs2PRINT)
        fig_prnt_no = figs2PRINT(i_print_it);
        eval(sprintf('figure(%2.0f)',fig_prnt_no))
        name = sprintf(['Out', num2str(fig_prnt_no),Out(i).name]);
        set(figure(fig_prnt_no),'position',[1 41 1920 1084])
        print(figure(figs2PRINT(i_print_it)),'-djpeg','-r600',name);
    end
    eval(['cd ' homeDIR])
end
end

%% write results
eval(['cd ' targetDIR])
xlswrite('TOTAL_AutoSavedResult',total_AutoSavedResult)
if use_whole == 0
    save UsrCash Results_cache
    xlswrite('AutoSaveResult',Results_cache)
end
save Matrix_Result Matrix_Out total_AutoSavedResult
eval(['cd ' homeDIR])
makeXLSspreadsheets

%% make Masked2, a version of lesion image where
% overall bright and dark parts are equalized
% enables isolation of relatively high frequency
% pigmented lesion patterns
global datt dat4SHOW X Y
figure(87);clf
subplot(4,2,1)
imagesc(slice0)
axis equal image
colorbar
title('original image')
% for cross correlation operation, mask the image to the lesion segment,
% then add the average of entire image to background to minimize edge
% contribution
inputIMG = slice0.*mole + (1-mole)*mean(slice0(Outline));
clear croscorr_Masked
croscorr_Masked = xcorr2(inputIMG);
subplot(4,2,2)
imagesc(inputIMG)

```

```

axis equal image
colorbar
title('mean added to background')
r_max = round(sqrt(Nx^2 + Ny^2));
Rvect = zeros(r_max,1);
for j_y = 1:(2*Ny-1)
    for i_x = 1:(2*Nx-1)
        r = round(sqrt((i_x-Nx)^2 + (j_y-Ny)^2))+1;
        Rvect(r) = Rvect(r) + croscorr_Masked(j_y,i_x);
    end
end
NormFactor = 2*pi*[1:r_max];
Rvect = Rvect./NormFactor;
Rvect = smooth(Rvect);
for i_Rvect = 1:length(Rvect)
    if Rvect(i_Rvect) > 0.9*max(Rvect);
        iMAXcorr = i_Rvect;
    end
end
MAXXX = max(max(croscorr_Masked));
lineMAX = max(croscorr_Masked);
[rowMAX i_rowMAX] = max(lineMAX);
rowISOL = croscorr_Masked(:,i_rowMAX);
[colMAX i_colMAX] = max(rowISOL);
croscorr_Masked_Crop = im2bw(croscorr_Masked/MAXXX,
croscorr_Masked(i_rowMAX+iMAXcorr,i_colMAX)/MAXXX);
RgPrp = regionprops(croscorr_Masked_Crop,'Eccentricity');
ExcentricityFactor = RgPrp.Eccentricity; % M 19 in column 19
subplot(4,2,3)
imagesc(croscorr_Masked.*croscorr_Masked_Crop)
axis equal image
hold on
plot(i_rowMAX,i_colMAX,'g+')
colorbar
title(sprintf('ExcentricityFactor= %1.3f', ExcentricityFactor))
colorbar
CorrFactor = sqrt(sum(sum(mole)))/iMAXcorr;
subplot(4,2,4)
plot(Rvect)
hold on
plot([iMAXcorr iMAXcorr],[0 1/exp(1) * max(Rvect)],'k--')
title(sprintf('CrosCorr Power = %5.5f', CorrFactor))
subplot(4,2,5)
imagesc(croscorr_Masked)
axis equal image
hold on
plot(i_rowMAX,i_colMAX,'g+')
colorbar
sampledCORR = croscorr_Masked(Ny,:);
subplot(4,2,6);

```

```

plot(sampledCORR)
xlabel('X @ y = Ny')
orig_shift = slice0.*mole;
for i_shift = 1:Nx
    newshift = circshift(orig_shift,i_shift);
    sum_seek = 0;
    i_sum_seek = 0;
    for i_seek = 1:Nx
        for j_seek = 1:Ny
            if orig_shift(j_seek,i_seek) > 0 & newshift(j_seek,i_seek) > 0
                sum_seek = sum_seek + abs(orig_shift(j_seek,i_seek) - newshift(j_seek,i_seek));
                i_sum_seek = i_sum_seek + 1;
            end
        end
    end
    Track_seek(i_shift) = sum_seek/i_sum_seek;
end
Track_seek = Track_seek/max(Track_seek);
i_seek = 1
while Track_seek(i_seek) < 0.5
    i_seek = i_seek+1;
end
subplot(4,2,7);
imagesc(orig_shift)
colormap gray
axis image equal
axis off
subplot(4,2,8);
plot([1:length(Track_seek)],Track_seek,'k-')
hold on
axis([0 length(Track_seek) 0 1])
plot([i_seek i_seek],[ 0 0.5], 'r-')
title(sprintf('Seek 1/2 shift dif = %3.0f', i_seek));
rangeMMM = 10;
% pull out small features: normalize by local mean
SMslice0 = medfilt2(slice0,[rangeMMM rangeMMM]);
Masked2 = slice_Illus./SMslice0.*mole;

for i_seek = 1:Nx
    for j_seek = 1:Ny
        if Masked2(j_seek,i_seek) == Inf
            Masked2(j_seek,i_seek) = 0;
        end
    end
end
figure(9)
subplot(3,3,1)
imagesc(Masked2)
hold on
axis equal image

```

```

colormap gray
axis off
title('cropped, border')
plot(X,Y,'ro','markerfacecolor','r')
newLIST = stats.PixellList;
MaskedA = imadjust(Masked2);
MaskedB = histeq(Masked2);
MaskedC = adapthisteq(Masked2);
figure(67)
subplot(2,2,1)
imagesc(slice_Illus)
colormap gray
axis equal image
axis off
colorbar
subplot(2,2,2)
imagesc(MaskedA)
colormap gray
axis equal image
axis off
colorbar
subplot(2,2,3)
imagesc(MaskedB)
colormap gray
axis equal image
axis off
colorbar
subplot(2,2,4)
imagesc(MaskedC)
colormap gray
axis equal image
axis off
colorbar
Masked3 = im2bw(MaskedB, graythresh(MaskedB) );
figure(68)
subplot(2,2,1)
imagesc(slice_Illus)
colormap gray
axis equal image
axis off
colorbar
subplot(2,2,2)
imagesc(MaskedB)
colormap gray
colorbar
title('MaskedB histEQ')
subplot(2,2,3)
imagesc(Masked3)
colormap gray
colorbar

```

10

20

30

40

```

title('Masked3')
% Figure out if globular or reticular
ddffgg= bwlabel(Masked3, 4 ); % label connected components
sts1 = regionprops(ddffgg , 'Area', 'Perimeter' );
for i_seek = 1:length(sts1)
    area1(i_seek) = sts1(i_seek).Area;
    length1(i_seek) = sts1(i_seek).Perimeter;
end
LtoA = length1./area1;
LtoA_mean_POP = mean(LtoA);
LtoA_std_POP = std(LtoA/LtoA_mean_POP);
RankFilter % -> Pig_net
skel = Pig_net_pos
mn=bwmorph(skel,'branchpoints');
[row column] = find(mn);
branchPts = [row column];
endImg = bwmorph(skel, 'endpoints');
[row column] = find(endImg);
endPts = [row column];
Connectedness = length(branchPts)/length(endPts);
skel2 = skel; % Initialize, must widen by one pixel
for i_x = 2:Nx
    for j_y = 2:Ny
        if skel(j_y,i_x) & ~skel(j_y,i_x-1) & ~skel(j_y-1,i_x) & skel(j_y-1,i_x-1)
            skel2(j_y,i_x-1) = 1; %fatten skeleton by 1 pixel
        end
        if ~skel(j_y,i_x) & skel(j_y,i_x-1) & skel(j_y-1,i_x) & ~skel(j_y-1,i_x-1)
            skel2(j_y,i_x) = 1; %fatten skeleton by 1 pixel
        end
    end
end
clear skel
skel = skel2;
ReticMesh = bwmorph(skel,'shrink',Inf);
ReticMesh = bwmorph(ReticMesh,'clean',Inf);
figure(52);clf
imagesc(ReticMesh)
hold on
colormap gray
branches = skel & ~mn; % set branch points to zero
branchesLabeled = bwlabel( branches, 4 ); % label connected components
sts = regionprops( branchesLabeled, 'Area', 'Perimeter' , 'centroid', 'PixelList');
figure(68)
subplot(2,2,4)
imagesc(skel);
title('Skeleton')
axis equal image
axis off
BranchStats = zeros(length(sts), 7);
% matrix to save, for each branch, the following:

```

```

% [x_coord y_coord r_coord T-coord length width color]
datt_mark_two = dat4SHOW./max(max(max(dat4SHOW))); % load original image
for i_x = 1:Nx
    for j_y = 1:Ny
        if skel(j_y,i_x)
            datt_mark_two(j_y,i_x,1) = 0; %mark branch pixel
            datt_mark_two(j_y,i_x,2) = 0; %mark branch pixel
            datt_mark_two(j_y,i_x,3) = 0; %mark branch pixel
        end
    end
end
figure(45);clf
imagesc(datt_mark_two)
hold on
axis equal image
axis off
%% make BranchStats [ a b c d e f g ] for each pig. net. segment
% a = center y position
% b = center x position
% c = radial distance from lesion centroid
% d = angle from noon W/RS to lesion centroid
% e = length of branch
% f = mean branch brightness
% g = standard dev of branch brightness
clear BranchStats
BranchStats = zeros(length(sts),7);
for i_seg = 1:length(sts)%1:round(length(sts)/20):length(sts)
    ctrs = sts(i_seg).Centroid;
    BranchStats(i_seg,1) = ctrs(1);
    BranchStats(i_seg,2) = ctrs(2);
    Del_x = X - ctrs(1);
    Del_y = Y - ctrs(2);
    R = sqrt(Del_x^2 + Del_y^2);
    theta = atan2(Del_y, Del_x)*180/pi;
    BranchStats(i_seg,3) = R;
    if (theta + 180) < 270 %% something wrong, wraparound mismatch
        BranchStats(i_seg,4) = (theta + 180) + 90;
    else
        BranchStats(i_seg,4) = (theta + 180) + 90 - 360;
    end
    BranchStats(i_seg,5) = sts(i_seg).Perimeter/2; % length = Perimeter/2 for a line
    clear targetCOORD
    targetCOORD = sts(i_seg).PixelList;
    [PBS trash] = size(targetCOORD);
    bright = zeros(PBS,1);
    for i_trg = 1:length(PBS)
        bright(i_trg) = masked(targetCOORD(i_trg,2),targetCOORD(i_trg,1));
    end
    x_range = max(targetCOORD(:,1)) - min(targetCOORD(:,1));
    y_range = max(targetCOORD(:,2)) - min(targetCOORD(:,2));

```

```

BranchStats(i_seg,7) = mean(bright);
if length(bright)>3
    BranchStats(i_seg,8) = std(bright);
end
end
IgSm = 5; % IgSm = ignore small branches, less than IgSm pixels-long
ii_a1 = 0;
ii_a2 = 0;
ii_a3 = 0;
for i_seek = 1:length(BranchStats)
    if BranchStats(i_seek,5) > IgSm
        ii_a1 = ii_a1 + 1;
        varPOPsum(ii_a1) = BranchStats(i_seek,5);
    end
    if BranchStats(i_seek,7) > IgSm
        ii_a2 = ii_a2 + 1;
        varCLRsum(ii_a2) = BranchStats(i_seek,7);
    end
    if BranchStats(i_seek,8)>0
        ii_a3 = ii_a3 + 1;
        m8(ii_a3) = BranchStats(i_seek,7)/BranchStats(i_seek,8);
    end
end
varPOP = std(varPOPsum/mean(varPOPsum));
varCLR = std(BranchStats(:,7)/mean(BranchStats(:,7)));
stdCLR = mean(m8);
figure(49)
subplot(2,2,1)
hist(BranchStats(:,5),100)
xlabel('Branch Length')
ylabel('Number of Branches')
subplot(2,2,2)
hist(BranchStats(:,7),100)
xlabel('Branch Color')
ylabel('Number of Branches')
[BrightHist X_BH] = hist(BranchStats(:,7),100);
TTTbh = mean(X_BH);
for i_iterate = 1:10 % Implement Otsu's thresholding method
    i_low = 0;
    LowSide = 0;
    i_high = 0;
    HighSide = 0;
    for iloop = 1:length(BrightHist)
        if BrightHist(iloop) < TTTbh
            i_low = i_low + 1;
            LowSide = LowSide + BrightHist(iloop);
        end
        if BrightHist(iloop) > TTTbh
            i_high = i_high + 1;
            HighSide = HighSide + BrightHist(iloop);
        end
    end
end

```

```

        end
    end
    TTTbh = (HighSide/i_high + LowSide/i_low)/2;
    end
    clrs = zeros(360,1);
    lens = zeros(360,1);
    [LBS trash] = size(BranchStats);
    for i_seek = 1:LBS;
        if round(BranchStats(i_seek,4)+1) < 361
            clrs(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) = clrs(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) + 1;
            lens(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) = lens(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) + 1;
        end
    end
    MaxClrs = max(clrs);
    MaxLens = max(lens);
    ClrVctr = zeros(360,MaxClrs);
    LenVctr = zeros(360,MaxLens);
    clrs = zeros(360,1);
    lens = zeros(360,1);
    for i_seek = 1:LBS;
        if round(BranchStats(i_seek,4)+1) < 361
            clrs(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) = clrs(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) + 1;
            lens(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) = lens(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) + 1;
            ClrVctr( round(BranchStats(i_seek,4)+1), clrs(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) ) =
BranchStats(i_seek,7);
            LenVctr( round(BranchStats(i_seek,4)+1), lens(round(BranchStats(i_seek,4)+1)) )=
BranchStats(i_seek,5);
        end
    end
    for i_seek = 1:360
        clear inds
        inds = find(ClrVctr(i_seek,:));
        meanClr(i_seek) = mean(ClrVctr(i_seek,inds));
        StdClr(i_seek) = std(ClrVctr(i_seek,inds));
        meanLen(i_seek) = mean(LenVctr(i_seek,inds));
        StdLen(i_seek) = std(LenVctr(i_seek,inds));
    end
    figure(46);clf
    imagesc(dat4SHOW./max(max(max(dat4SHOW))))
    axis equal image
    axis off
    figure(47);clf
    imagesc(-skel/2, [-1 0]);
    hold on
    colorbar
    colormap gray
    title('label branch node, term')
    axis equal image
    axis off
    plot(branchPts(:,2),branchPts(:,1),'r');

```

```

plot(endPts(:,2),endPts(:,1),'b. ');
axis equal
numBRANCHES = zeros(365);
clrBRANCHES = zeros(365);
for i_seg = 1:LBS
    ctrs = sts(i_seg).Centroid;
    ctrXXX = ctrs(1);
    ctrYYY = ctrs(2);
    text(ctrXXX,ctrYYY, sprintf('%5.0f' , sts(i_seg).Perimeter))%
num2str(sts(i_seg).Perimeter))
    if BranchStats(:,7) > TTTbh
        plot(ctrXXX-5,ctrYYY-5, 'b*')
    else
        plot(ctrXXX-5,ctrYYY-5, 'g*')
    end
end
XaxVect = [1:360]; % degrees
figure(48);clf
subplot(3,1,2)
plot(BranchStats(:,4),BranchStats(:,5),'k*')
hold on
plot(XaxVect, smooth(meanLen,10), 'bo-', 'markersize',3, 'markerfacecolor','b')
title('branch lengths')
xlabel('angle [degrees]')
ylabel('length')
subplot(3,1,3)
plot(BranchStats(:,4),BranchStats(:,7),'k*')
hold on
plot(XaxVect, smooth(meanClr,10), 'bo-', 'markersize',3, 'markerfacecolor','b')
title('branch brightnes')
xlabel('angle [degrees]')
ylabel('brightnes')
subplot(3,1,1)
plot(1:length(lens),lens,'k-', 'linewidth',5)
title('Number of Branches')
xlabel('number')
ylabel('brightnes')
rangeClr = (max(smooth(meanClr,10)) - min(smooth(meanClr,10))) / ...
    mean(smooth(meanClr,10));
rangeLen = (max(smooth(meanLen,10)) - min(smooth(meanLen,10))) / ...
    mean(smooth(meanLen,10));
rangeNum = (max(smooth(lens,10)) - min(smooth(lens,10))) / mean(smooth(lens,10));

% getSTATS.m
global getvals RADlength THESIZE theta plotON_GetStats i_layer clr dummy
global plotON_GetStats mean_OutSlope std_OutSlope Out_slope Which_Half
%% initializations
i_CountRadials = 0; % initialize for forward and backward for loops below
XXXX = zeros(THESIZE,1);

```

```

YYYY = XXXX;
XXXXX = XXXX;
YYYYY = XXXX;
samPy = XXXX;
dummy = XXXX;
RADmean = zeros(THESIZE,1);
RADstd = zeros(THESIZE,1);
Out_slope = zeros(THESIZE,1);
if plot_CoordXfer
    OutXfer = zeros(THESIZE,THESIZE); % this is the matrix for angular to cartesian
transfer output
end
if getvals
    Out_flagVAL = zeros(THESIZE,2);
end
for theta = -pi+pi/THESIZE:pi/THESIZE:pi+pi/THESIZE
    i_CountRadials = i_CountRadials+1;
    for ix = 1:2*X
        xplot = X - sin(theta)*ix;
        yp = Y + cos(theta)*ix;
        if round(xplot) > 0 && round(xplot) < Nyy && round(yp) > 0 && round(yp) < Nxx
            if mole(round(yp),round(xplot))
                x1 = xplot;
                y1 = yp;
            end
        end
    end
end
if plotON_GetStats == 1
    figure(1)
    subplot(3,3,4)
    plot(x1,y1,[clr(i_layer) ''],'markersize',2)
    if i_CountRadials == 1
        plot(X,Y,[clr(i_layer) '*'])
        plot(Xw,Yw,[clr(i_layer) 'o'])
    end
    drawnow
end
delX = x1-X;
delY = y1-Y;
XXXX = round((X:((delX)/THESIZE):x1)); % for pixels in lesion
YYYY = round((Y:((delY)/THESIZE):y1));
XXXXX = round((X+delX/2:(delX/THESIZE):X+delX*3/2)); % for edge
YYYYY = round((Y+delY/2:(delY/THESIZE):Y+delY*3/2));
if abs(delX) < 0.1 % if the radial is straight in x direction
    XXXX = zeros(length(YYYYY),1);
    XXXX = XXXX + X;
    XXXXX = zeros(length(YYYYYY),1);
    XXXXX = XXXXX + X;
end
if abs(delY) < 0.1 % if the radial is straight in x direction

```

```

YYYY = zeros(length(XXXX),1);
YYYY = YYYY + Y;
YYYYY = zeros(length(XXXXX),1);
YYYYY = YYYYY + Y;
end
rngY = max(YYYYY)-min(YYYYY);
rngX = max(XXXXX)-min(XXXXX);
norm_size = sqrt(rngY^2+rngX^2);
for i_samp = 1:THESIZE
    sampy(i_samp) = slice(YYYY(i_samp),XXXX(i_samp));
    if YYYYY(i_samp) > 0 && XXXXX(i_samp) > 0 && YYYYY(i_samp) < Ny &&
XXXXX(i_samp) < Nx
        dummy(i_samp) = slice(YYYYY(i_samp),XXXXX(i_samp));
    end
end
mid_dummy = min(dummy) + (max(dummy)-min(dummy))/2;
i_middle = 0;
for i_dmy = 1:length(dummy)
    if dummy(i_dmy) < mid_dummy % find 1/2max: initial fitting param
        i_middle = i_dmy;
    end
    if dummy(i_dmy) < mid_dummy*1.5 % find 3/4max: initial fitting param
        i_high = i_dmy;
    end
end
if max(dummy) > 0
    delta_r = dummy(i_high) - dummy(i_middle);
    bbb = delta_r;
    offRr = min(dummy);
    Cmax = max(dummy);
    if dummy(round(length(dummy)/2)) > 0
        start = [bbb offRr Cmax];
        [resy, fval, exitflag, outMSG] = fminsearch('fitERF',start,options);
        if FilterOutSlopes
            Out_flagVAL(i_CountRadials,1) = exitflag;
            Out_flagVAL(i_CountRadials,2) = fval;
        end
        bbb = resy(1);
        offRr = resy(2);
        Cmax = resy(3);
        Out_slope(i_CountRadials) = bbb/THESIZE*norm_size;
        if plotON_GetStats == 1
            figure(4)
            subplot(2,1,2);
            hold off
            plot(dummy,'kx')
            hold on
            xxtemp = (1:length(dummy));
            ppp_erf1 = erf(( xxtemp -round(THESIZE/2) )/bbb);
            ppp_erf = offRr + (ppp_erf1/2 - min(ppp_erf1/2))*Cmax;

```

```

        plot(ppp_erf,'k-','linewidth',2)
        title(sprintf('lesion edge slope = %3.3f',bbb));
        ylabel('Brightness');
        xlabel('Pixels at the EDGE','fontsize',16);
        axis([0 THESIZE min(dummy) max(dummy)])
        drawnow
    end
end
if plotON_GetStats == 1
    figure(4)
    subplot(2,1,1)
    hold off
    plot(sampy,'k-','linewidth',2)
    hold on
    axis([0 THESIZE 0 256])
    title('inside lesion')
    ylabel('Brightness');
    drawnow
end
RADmean(i_CountRadials) = mean(sampy);
RADstd(i_CountRadials) = std(sampy);
RADlength(i_CountRadials) = sqrt((x1-X)^2 + (y1-Y)^2);
if plot_CoordXfer
    OutXfer(i_CountRadials,:) = sampy;
end
end
if FilterOutSlopes
    i_good = 0;
    for tttt = 1:length(Out_flagVAL)
        if Out_flagVAL(tttt,1)
            i_good = i_good + 1;
            goodOUT(i_good) = Out_slope(tttt);
            goodOUT_fval(i_good) = Out_flagVAL(tttt,2);
        else
            Out_slope(tttt) = mode(Out_slope);
        end
    end
end
if plot_CoordXfer
    OutXfer2 = OutXfer';
    figure(13)
    subplot(1,2,1)
    imagesc(OutXfer2);
    colormap gray
    axis off
    axis image equal
    xlabel('Angle from zero to 360 degrees')
    ylabel('Radius from lesion center (top) to periphery (bottom)')
    title('Angular brightness map' )

```

```

        subplot(1,2,2)
        imagesc(dat4SHOW(:,3))
        colormap gray
        axis off
        axis image equal
        title('Original Image')
        eval(['cd ' targetDIR])
        if ~isdir('Out_for_knut')
            mkdir('Out_for_knut')
        end
        cd Out_for_knut
        tempname = Out(i).name;
        tempname2 = tempname(1:4);
        name = sprintf(['Out', tempname2]);
        statement = sprintf(['save ' name ' OutXfer2 slice']);
        eval(statement);
        eval(['cd ' homeDIR])
    end

```

10

```

% makeCOLORimg.m
global FLAGS mole dat4MATH
sliceR = dat4MATH(:,1);
sliceG = dat4MATH(:,2);
sliceB = dat4MATH(:,3);
Colors = [ % wikipedia
    40  26  13  % dark-brown
    71  40  11  % light-brown
    0   0   0   % black
    100 0   0   % red
    40  60  80  % blue-gray
    100 100 100]; % white
Colors = Colors/100*256;
Rm = [ % ratio mean [r/b r/g b/g] mean_rb_rg_bg
1.9006 2.0193 1.0656 % dark-brown
1.7247 1.6208 0.9431 % light brown
0.4648 0.7536 1.7404 % black
1.8058 1.9820 1.1040 % red
1.2598 1.3210 1.0515
0.9243 1.2008 1.2998 % white
];
Rs = 3*[ % std
0.1429 0.1344 0.0721 % dark brown
0.1521 0.0877 0.0479 % light brown
0.1841 0.2127 0.3964 % black
0.2301 0.2032 0.0939 % red
0.1143 0.0829 0.0436
0.0342 0.0294 0.0257 % white
];
Rs(1,:) = Rs(1,:)*8;

```

20

30

40

```

Rs(2,:) = Rs(2, :)*3;
Rs(4,:) = Rs(4, :)/2;
Rs(6,:) = Rs(6, :)*2;
COLORimg = zeros(Ny,Nx,3)+256; % make solid color "painting"
ColorMaps = zeros(Ny,Nx,length(Rs));
FLAGS = zeros(6,1);
BlueFlag = -1;
for indexY = 1:Ny      % scan image in y
    for indexX = 1:Nx    % scan image in x
        r_b = sliceR(indexY,indexX)/sliceB(indexY,indexX); % ratio of red to blue
        r_g = sliceR(indexY,indexX)/sliceG(indexY,indexX);
        b_g = sliceB(indexY,indexX)/sliceG(indexY,indexX);
        for indexZ = 1:length(Rs) % test to see if current pixel is each of 6 colors
            if r_g <= Rm(indexZ,2)+Rs(indexZ,2) && r_g >= Rm(indexZ,2)-Rs(indexZ,2) ...
                && r_b <= Rm(indexZ,1)+Rs(indexZ,1) && r_b >= Rm(indexZ,1)-
Rs(indexZ,1) ...
                && b_g <= Rm(indexZ,3)+Rs(indexZ,3) && b_g >= Rm(indexZ,3)-Rs(indexZ,3)
                if mole(indexY,indexX) % if pixel is inside lesion
                    ColorMaps(indexY,indexX,indexZ) = 1;
                    COLORimg(indexY,indexX,1) = Colors(indexZ,1);
                    COLORimg(indexY,indexX,2) = Colors(indexZ,2);
                    COLORimg(indexY,indexX,3) = Colors(indexZ,3);
                    FLAGS(indexZ) = 1;
                end
            end
        end
    end
end
end
if sum(sum(ColorMaps(:, :, 5))) > 20 | sum(sum(ColorMaps(:, :, 6))) > 20
    BlueFlag = 1;
else
    BlueFlag = 0;
end

% RankFilter.m
figure(88);clf
subplot(2,3,1)
imagesc(slice0)
title('Original Image')
hold on
axis equal image
axis off
slice_mute = slice0; % initialize for damping edges
win = 10;
for ix = win+1:Nx-win
    for iy = win+1:Ny-win
        stringdat = reshape(slice0(iy-win:iy+win,ix-win:ix+win), (2*win+1)^2,1);
        i_count = 0;
        for i_SD = 1:length(stringdat)

```

```

        if stringdat(i_SD) > slice0(iy,ix)
            i_count = i_count + 1;
        end
    end
    slice_mute(iy,ix) = i_count;
end
end
working_im = slice_mute.*mole;
working_im = working_im + (1-mole)*max(max(working_im));
subplot(2,3,2)
imagesc(working_im)
title('Ranked Image')
axis equal image
axis off
working_im = medfilt2(working_im, [3 3]);
subplot(2,3,3)
imagesc(working_im)
title('Smoothed ')
axis equal image
axis off
% http://www.mathworks.com/company/newsletters/articles/the-watershed-
% transform-strategies-for-image-segmentation.html
working_im_pos = imhmin(working_im,win/2);
working_im_neg = imhmin(imcomplement(working_im),win/2);
subplot(2,3,4)
imagesc(working_im_pos)
title('imhmin')
axis equal image
axis off
WSimP = watershed(working_im_pos);
WaterShed_pos = double(WSimP).*mole;
WSimN = watershed(working_im_neg);
WaterShed_neg = double(WSimN).*mole;
subplot(2,3,5)
imagesc(WaterShed_pos)
title('Watershed')
axis equal image
axis off
colormap gray
Pig_net_pos = zeros(size(WaterShed_pos)); % initialize
Pig_net_neg = zeros(size(WaterShed_neg)); % initialize
for ix = 1:Nx
    for iy = 1:Ny
        if WaterShed_pos(iy,ix) == 0 & mole(iy,ix)
            Pig_net_pos(iy,ix) = 1;
        end
        if WaterShed_neg(iy,ix) == 0 & mole(iy,ix)
            Pig_net_neg(iy,ix) = 1;
        end
    end
end
end

```

```

end
subplot(2,3,6)
imagesc(Pig_net_pos)
title('Pigmented Network')
axis equal image
axis off
colormap gray
figure(20);clf
imagesc(slice0)
hold on
colormap gray
axis equal image
hold off
figure(21);clf
imagesc(slice0)
hold on
colormap gray
axis equal image
[iy,ix] = find(Pig_net_pos);
figure(20)
plot(ix,iy,'r.','markersize',2)
figure(21)
plot(ix,iy,'r.','markersize',4)
[iy,ix] = find(Pig_net_neg);
plot(ix,iy,'g.','markersize',4)
drawnow

```

10

20

#### 【 0 1 0 4 】

画像データ取得のために、図 1 A 及び図 1 B の実施形態におけるカメラを使用することは、以下の試料操作プロトコルに説明されるように単純である。

ルーチン操作：

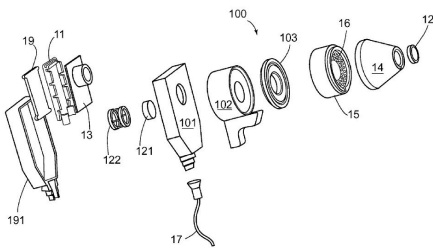
1. アルコール調製パッドで拭くことによって、器具の遠位撮像平面において、撮像ウィンドウを清掃する。 30
2. グラフィックユーザインターフェースを特定し（ソフトウェアを操作する）、デスクトップ上に広げる。
3. 患者及び病変についての要求された詳細を入力する。
4. 再生を押して、ライブ撮像供給を作動させる。LED が照射されていることを確認する。装置は光を発しているはずである。
5. 標的皮膚病変上に一滴の水を定置する。
6. 病変の中心にある皮膚に撮像ウィンドウを押し付ける。
7. タッチ画面上で、病変が画像の中心にあることを確認する。
8. ウィンドウと対象の皮膚との間に気泡がなく、ウィンドウにわたって接触が完了していることを確認する。 40
9. タッチ画面上の「取得」をタッチし、取得を 3 秒間待機する。
10. 取得後に発生する再生を視聴することによって、画像が取得されたことを確認する。特に、
  - a. 画像取得を通して接触が維持された（気泡がない）こと
  - b. 装置が滑らなかった（すなわち、画像が側方に移行しなかった）こと
  - c. 再生の最後に表示される色画像が、均一にバランスが取れていること、を確認すること。接触及び安定性が不十分であると、色画像は、病変の二分の一が青く見え、もう片方が赤く見えるなどの、予期されない断片を有する。
11. 接触及び安定性が確認されない場合、再安定化し、取得を反復する。 50

## 【0105】

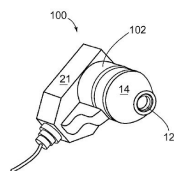
好ましい実施形態の前述の説明は図示のためであり、以下の特許請求の範囲によって定義される本発明を限定するものとして見なされるべきではない。本発明の主要な用途は、ヒトにおいて黒色腫を検出し、癌性病変を非癌性病変から区別することである。しかしながら、原則として、器具及び方法は、他の皮膚疾患及び他のヒト組織における疾患の検出及び表示において、幅広い用途を有する。更に、本発明に従って複数分光画像データを分析するクロック掃引方法を使用することは、本発明の範囲から逸脱することなく、黒色腫の検出のための改善された測定基準及びより判別的な分類指標の開発に役立つ。臨床的器具及び携帯電話器具の前述の説明は、当業者が、本発明の範囲から逸脱することなく、その変形を実施することを可能にする。

10

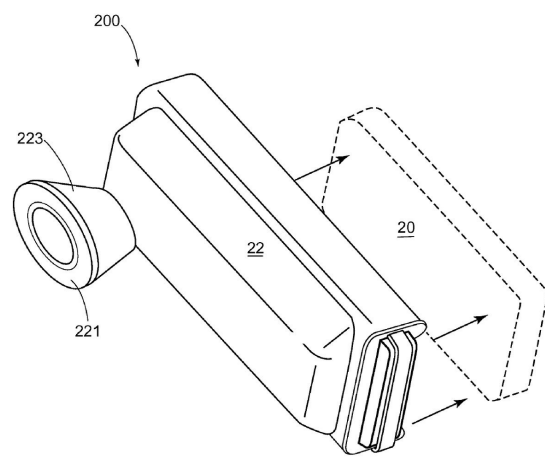
【図1A】



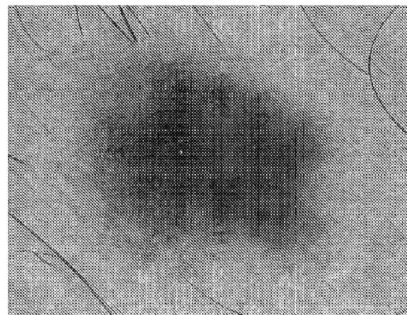
【図1B】



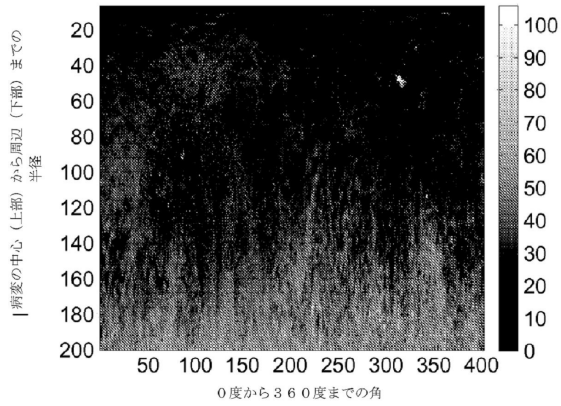
【図2】



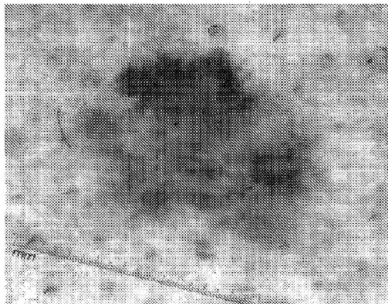
【図3A】



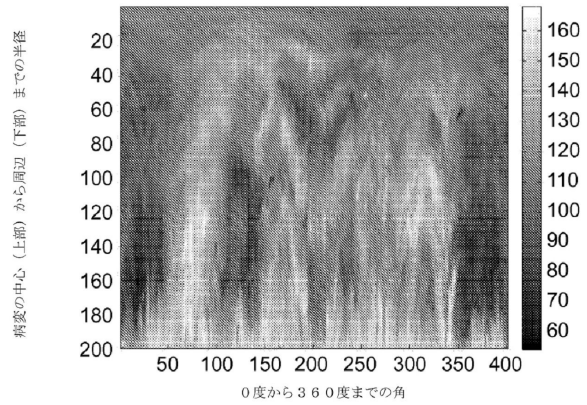
【図 3 B】



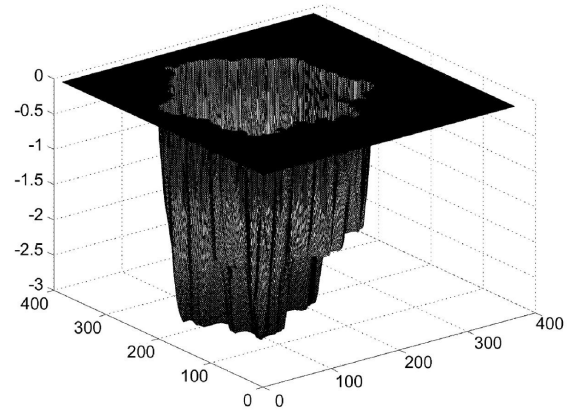
【図 3 C】



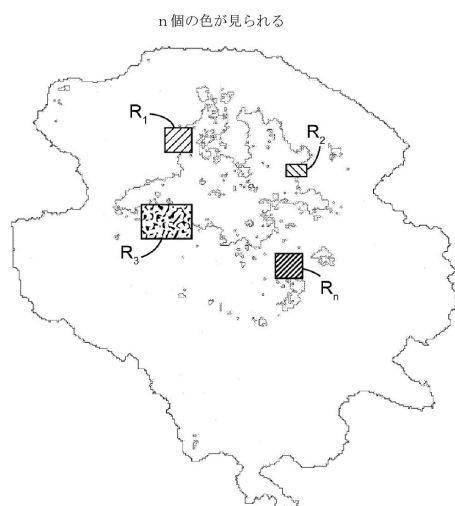
【図 3 D】



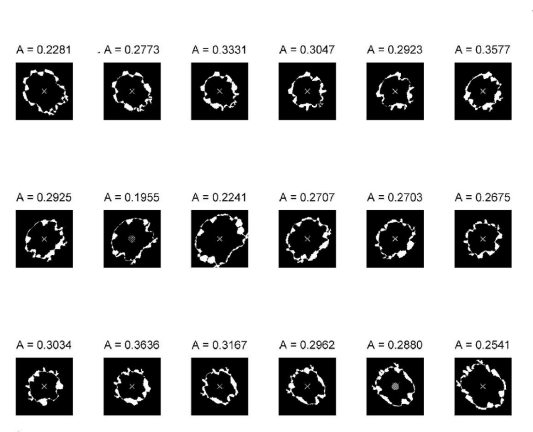
【図 4】



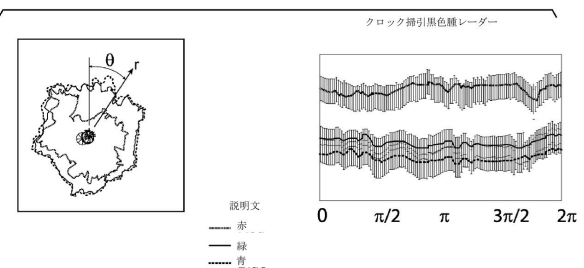
【図 5】



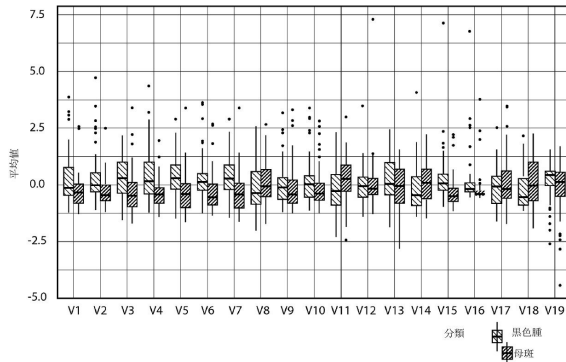
【図 6】



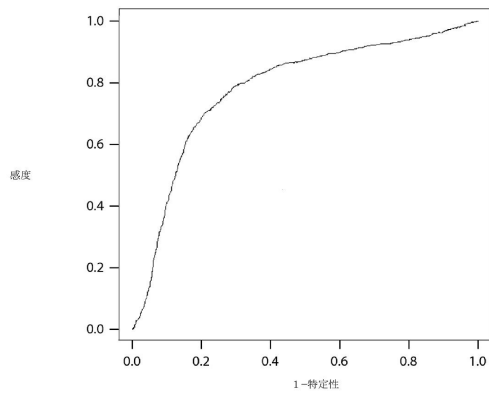
【図 7】



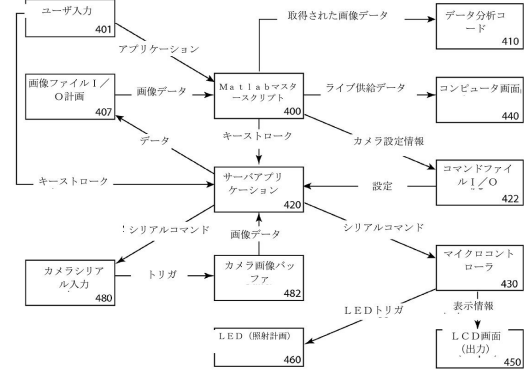
【図 8】



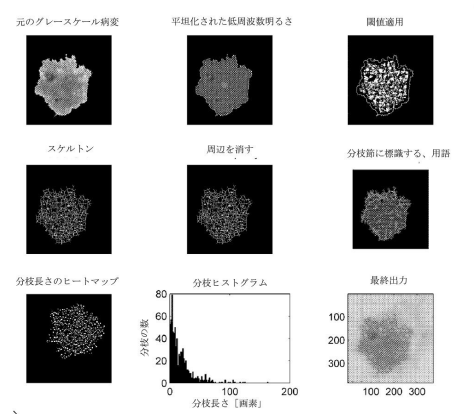
【図 9】



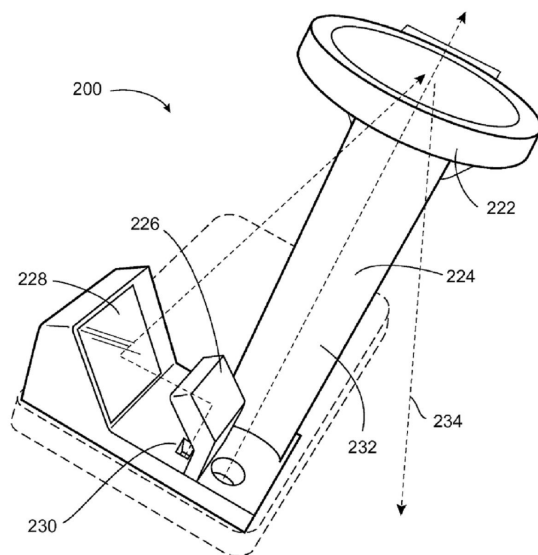
【図 10】



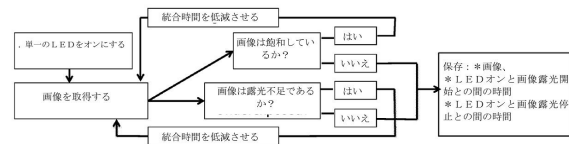
【図 11】



【図 12】

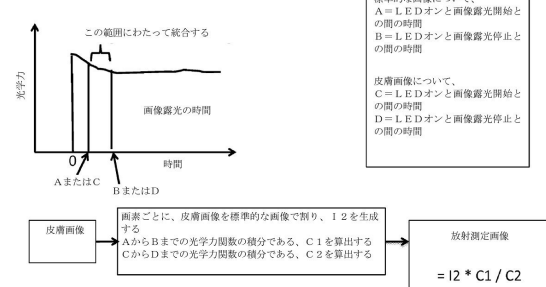


【図 14】

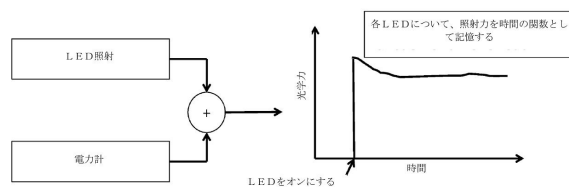


【図 15】

各LEDについて、照射力を時間の関数として記録した



【図 13】



```

graph TD
    subgraph 700 [700]
        direction TB
        701[カメラの焦点に合わせて  
↓  
画像を取得する]
        702[生データを記憶する]
        703[生データを正規化する。  
放射測定データを記憶する]
        704[データを中央処理ユニットにアップロードする]
        701 --> 702
        702 --> 703
        703 --> 704
    end

    subgraph 800 [800]
        direction TB
        801[測定の結果に基づいて  
↓  
測定基準を算出する  
測定基準を記憶する]
        802[同一波長での分極指標を算出する]
        803[測定基準を組み合わせ、分極指標を算出する]
        804[診断的特徴が示された命令画像を生成する]
        801 --> 802
        801 --> 803
        802 --> 803
        803 --> 804
    end

    subgraph 900 [900]
        direction TB
        901[確度度を示す]
        902[関連する測定基準  
(複数可)を示す]
        903[命令画像を表示する]
    end

    704 --> 801
    804 --> 901
    804 --> 902
    804 --> 903

```

図1は、画像処理方法のフローチャートである。この方法は、主に3つの段階に分けられている。

**700 画像取得**

- カメラの焦点に合わせて画像を取得する。
- 生データを記憶する。
- 生データを正規化する。放射測定データを記憶する。
- データを中央処理ユニットにアップロードする。

**800 画像処理**

- 測定の結果に基づいて測定基準を算出する。測定基準を記憶する。
- 同一波長での分極指標を算出する。
- 測定基準を組み合わせ、分極指標を算出する。
- 診断的特徴が示された命令画像を生成する。

**900 診断的表示**

- 確度度を示す。
- 関連する測定基準（複数可）を示す。
- 命令画像を表示する。

[illegible]

---

フロントページの続き

(74)代理人 100163991

弁理士 加藤 慎司

(74)代理人 100146374

弁理士 有馬 百子

(74)代理人 100153947

弁理士 家成 隆彦

(72)発明者 ガロー, ダニエラ

アメリカ合衆国、ニューヨーク 10065、ニューヨーク、ヨーク アベニュー 1230

(72)発明者 マルティン, ジャスティン

アメリカ合衆国、ニューヨーク 10027、ニューヨーク、ブロードウェイ #292D、ラー  
ナー ホール 4366

審査官 高松 大

(56)参考文献 国際公開第90/013091 (WO, A1)

特開2005-192944 (JP, A)

米国特許出願公開第2013/0114868 (US, A1)

国際公開第2011/087807 (WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 10/00

A61B 5/107