

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6949252号
(P6949252)

(45) 発行日 令和3年10月13日(2021.10.13)

(24) 登録日 令和3年9月24日(2021.9.24)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 E
G O 1 N 21/27 (2006.01)	G O 1 N 21/27 B
G O 1 N 21/45 (2006.01)	G O 1 N 21/45 A

請求項の数 12 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2020-558623 (P2020-558623)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成31年4月22日 (2019.4.22)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ
(65) 公表番号	特表2021-514800 (P2021-514800A)		KONINKLIJKE PHILIPS N. V.
(43) 公表日	令和3年6月17日 (2021.6.17)		オランダ国 5656 アーヘー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5 2
(86) 国際出願番号	PCT/EP2019/060250	(74) 代理人	100122769
(87) 国際公開番号	W02019/206838		弁理士 笛田 秀仙
(87) 国際公開日	令和1年10月31日 (2019.10.31)	(74) 代理人	100163809
審査請求日	令和2年10月21日 (2020.10.21)		弁理士 五十嵐 貴裕
(31) 優先権主張番号	18169011.6		
(32) 優先日	平成30年4月24日 (2018.4.24)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】腫瘍マージン評価

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

組織の組織領域の組織タイプを決定するシステムにおいて、前記システムが、光学プローブ、スペクトル測定システム及び処理ユニットを有し、

前記光学プローブが、遠位端及び少なくとも3つの光ファイバを有し、各光ファイバが、前記光学プローブの遠位端に配置された遠位端と、前記スペクトル測定システムと光通信する近位端とを持ち、

前記スペクトル測定システムが、少なくとも1つの光源及び少なくとも1つの光検出器を有し、

各光ファイバの各近位端が、前記少なくとも1つの光源の1つ又は前記少なくとも1つの光検出器の1つと光通信し、各光ファイバの各遠位端は、前記組織領域が前記光学プローブの遠位端と接触する場合に、複数の交差する光路が、前記少なくとも1つの光源と前記少なくとも1つの光検出器との間で前記組織領域内に規定されるように、前記光学プローブの遠位端に配置され、

前記処理ユニットが、前記スペクトル測定システムと光通信し、前記スペクトル測定システムに、前記複数の交差する光路の各々に対応するスペクトル測定データを生成させ、前記スペクトル測定データから、それぞれの光路に対する組織タイプを示す組織信号を生成させるように構成され、

前記処理ユニットが、

各組織信号を、前記組織タイプに対する基準閾値と比較し、

10

20

各組織信号を、前記組織信号の平均と比較し、

i) 前記組織領域内の全ての組織信号が、前記基準閾値との比較において、対応する組織が前記組織タイプではないことを示し、i i) 前記組織領域内の前記組織信号の少なくとも1つが、前記組織信号の平均と前記基準閾値との間にあり、前記少なくとも1つの組織信号と前記組織信号の平均との間の差が、所定の値を超過する場合に、前記組織領域の少なくとも一部を前記組織タイプとして識別する、
ように更に構成される、
システム。

【請求項2】

前記基準閾値が、複数の異なる患者において前記組織タイプ及び異なる組織タイプを区別する患者間基準閾値である、請求項1に記載のシステム。

10

【請求項3】

前記基準閾値が、前記組織タイプ及び異なる組織タイプを区別する個人用の基準閾値であり、同じ患者から各組織信号として得られる、請求項1に記載のシステム。

【請求項4】

前記組織タイプとして識別される前記組織領域の少なくとも一部は、前記組織信号の前記少なくとも1つに対応する光路が規定される前記組織領域の一部である、請求項1に記載のシステム。

【請求項5】

前記処理ユニットが、前記組織上の前記光学プローブの現在の位置に対応する組織領域、及び前記組織上の前記光学プローブの1以上の以前の位置に対応する1以上の組織領域に対する各組織信号を記憶するように更に構成され、前記光学プローブの現在の位置に対して使用される前記所定の値が、前記光学プローブの1以上の以前の位置に対応する1以上の組織領域に対する組織信号に基づいて決定される、請求項1乃至4のいずれか一項に記載のシステム。

20

【請求項6】

前記光学プローブの現在の位置に対して使用される前記所定の値が、前記光学プローブの1以上の以前の位置に対応する1以上の組織領域における前記組織信号のばらつきに基づいて決定される、請求項5に記載のシステム。

【請求項7】

前記組織信号が、健康な組織、良性組織、悪性又は腫瘍組織、脂肪組織、筋肉組織、コラーゲン組織、エラスチン組織、神経組織、肝臓組織、結腸組織、肺組織、脳組織の1つを示す、請求項1乃至6のいずれか一項に記載のシステム。

30

【請求項8】

前記システムが、前記組織領域の光学的パラメータの標示を有し、前記光学的パラメータが、脂肪含有量、水含有量、ベータカロチン含有量、胆汁含有量、血液含有量、血液酸素化、コラーゲン含有量、メトヘモグロビン含有量、及び光学的散乱を含むグループから選択される、請求項1乃至7のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項9】

前記システムが、介入装置を有し、前記光学プローブが、前記介入装置に取り付けられる又は一体化される、請求項1乃至8のいずれか一項に記載のシステム。

40

【請求項10】

前記介入装置が、組織切断装置、メス、生検装置、カテーテル、ガイドワイヤ、電気外科装置、超音波手術装置、プラズマ手術装置、凍結外科装置、針ベースの組織除去装置、組織吸引装置又はアブレーション装置の1つである、請求項9に記載のシステム。

【請求項11】

前記システムが、ディスプレイを有し、
前記ディスプレイが、前記光学プローブの遠位端を示すアイコン、及び前記複数の交差する光路の各々の標示を表示するように構成され、
前記ディスプレイが、各交差する光路に対して、前記組織信号が前記組織タイプに対応

50

するかどうかを示すように構成される、
請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載のシステムの前記処理ユニットのプロセッサ上で実行される場合に、前記プロセッサに、

前記スペクトル測定システムに、前記複数の交差する光路の各々に対応するスペクトル測定データを生成させ、前記スペクトル測定データから、それぞれの光路に対する組織タイプを示す組織信号を生成させるステップと、

各組織信号を、前記組織タイプに対する基準閾値と比較するステップと、

各組織信号を、前記組織信号の平均と比較するステップと、

i) 前記組織領域内の全ての組織信号が、前記基準閾値との比較において、対応する組織が前記組織タイプではないことを示し、ii) 前記組織領域内の前記組織信号の少なくとも 1 つが、前記組織信号の平均と前記基準閾値との間にあり、前記少なくとも 1 つの組織信号と前記組織信号の平均との間の差が、所定の値を超過する場合に、前記組織領域の少なくとも一部を前記組織タイプとして識別するステップと、
を実行させる命令を有するコンピュータプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組織タイプを決定するための光ベースのシステム及び方法に関する。より具体的には、光学システム及び方法が、健康な組織、良性組織、悪性又は腫瘍組織、脂肪組織、筋肉組織、コラーゲン組織、エラスチン組織、神経組織、肝臓組織、結腸組織、肺組織、又は脳組織などの組織タイプを識別するために使用され得る。本発明は一般に、医療分野における組織タイプを決定する際に使用され得るが、本発明は、癌手術の間の腫瘍マージンの評価において特定の応用を見出し、十分な組織除去を保証するために乳房温存手術において例示的に使用され得る。

【背景技術】

【0002】

多くの医療分野において、異なる組織タイプを区別することができることは重要である。例えば、腫瘍学において、例えば、健康な組織、悪性の組織、及び良性の組織の間の区別は、どれだけの組織が除去される必要があるかを決定する際、及び既に除去された組織のタイプを評価する際に重要である。

【0003】

乳房温存手術中の乳房腫瘍の外科的除去、例えば腫瘍摘出術の例では、臨床的目標は、腫瘍組織を完全に除去することである。理想的には、腫瘍組織は、1 ~ 2 mm の周囲マージン（すなわち、陰性マージン）と一緒に除去される。患者に残された任意の腫瘍組織（すなわち、陽性マージン）は、腫瘍の再発及びその後の追加手術又は放射線療法の必要性につながる可能性がある。手術の前に、切除計画は、典型的には、例えば、マンモグラフィ、コンピュータ断層撮影、すなわち、CT、磁気共鳴撮像、すなわち、MRI、又は超音波を用いて、術前画像から生成される。触知不可能な腫瘍の場合、又は患者が術前化学療法で治療される場合には、マーカが、手術中のガイダンスのために腫瘍内に配置される。手術中に、青色染料は、腫瘍細胞の存在について調査される周辺のリンパ節を位置特定するために注入される。手術後、切除された腫瘍は、組織除去の完全性を決定するように病理解析を受け、これは、典型的には、二日かかる。

【0004】

外科的腫瘍切除を実行する場合、外科医は、マーカ、青色染料、組織の触覚フィードバック及び術前画像に対するメンタルマップを使用して切除をガイドする。腫瘍マージンは、しかしながら、貧弱に規定される可能性があり、正確なガイダンス及び組織タイプに対するリアルタイムフィードバックの欠如は、後の段階において追加の手術又は放射線治療を要求する陽性マージンの大きな割合を生じる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

拡散反射分光法、すなわち DRS の使用を含む、様々な光学的技術が、この問題に対処するために提案されている。

【 0 0 0 6 】

De Boer, L. L. 他による文献 "Fat/water ratios measured with diffuse reflectance spectroscopy, DRS, to detect breast tumor boundaries"; Breast Cancer Res Treat (2015) 152:509-518 (De Boer 1) は、拡散反射分光法を使用する乳房温存手術における腫瘍マージン認識に関する。良性組織から腫瘍を区別する光学的パラメータが、報告されている。報告された最も適切な光学的パラメータは、脂肪及び水の吸収に関する。拡張された近赤外波長領域、約1000乃至1600 nmにおける脂肪対水の比は、良性部位と腫瘍部位との間の最良の区別を提供し、脂肪と腫瘍との間の境界部位を除いて、100%の感度及び特異度を与えた。

10

【 0 0 0 7 】

同じ DRS 光学技術に関する他の文献、de Boer, L. L. 他による "Using DRS during breast conserving surgery: identifying robust optical parameters and influence of inter-patient variation", Vol. 7, No. 12, 1 Dec 2016, Biomedical Optics Express 5188 (De Boer 2) は、患者間のばらつき (variation) 及びこの光ベースの技術を妨げうる切除中に生じる組織生理機能の変化に対処する。この文献は、生体内で取られた測定が、生体外で取られた測定から大幅には異ならないことを報告している。この文献は、DRS が、乳房温存手術中の腫瘍組織の検出に対するロバストな技術であることを結論付ける。

20

【 0 0 0 8 】

DRSに関する他の文献、W02012143816は、光学分光法に基づいて単一の患者における正常組織及び良性組織からの悪性組織の区別を扱う。正常組織における分光測定から開始して、基準値が、正常クラスに対して得られる。他の組織における分光測定で、分光特性が基準クラスを規定する閾値の外に落ちる場合に、データ点が、新しいクラスに割り当てられることができる。異なるクラスの間閾値も規定されることができる。悪性組織への遷移を見つけることは、正常組織及び良性組織と悪性組織とを区別する分類閾値に対して分光値を比較することに基づく。したがって、正常分光測定の基準は、個別の患者特性に調整される。当該基準から正常及び良性と悪性とを区別することが、全患者データベースの基準と比較して、より効率的であることが、報告されている。

30

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

しかしながら、光学的技術を使用して組織分類を改善する必要性が残っている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

本発明は、光学的技術を使用して組織分類を改善しようとする。システム及び関連するコンピュータプログラムが提供される。前記システム及びコンピュータプログラムは、医療分野、特に腫瘍学において応用を見つけ、特に乳がん手術の典型的な分野に関して記載される。しかしながら、本発明が、光学的技術を使用する組織分類の幅広い医療分野において応用を見つけると理解されたい。

40

【 0 0 1 1 】

これに対して、組織領域の組織タイプを決定するシステムは、請求項1に規定されるように提供される。前記システムは、光学プローブ、スペクトル測定システム及び処理ユニットを含む。前記光学プローブは、遠位端及び少なくとも3つの光ファイバを持ち、各光ファイバは、前記光学プローブの遠位端に配置された遠位端と、前記スペクトル測定システムと光通信する近位端とを持つ。前記スペクトル測定システムは、少なくとも1つの光源及び少なくとも1つの光検出器を含む。各光ファイバの各近位端は、前記少なくとも1つの光源の1つ及び前記少なくとも1つの光検出器の1つと光通信し、各光ファイバの各

50

遠位端は、前記組織領域が前記光学プローブの遠位端と接触する場合に、複数の交差する光路が前記少なくとも1つの光源と前記少なくとも1つの光検出器との間の前記組織領域内で規定されるように前記光学プローブの遠位端に配置される。前記処理ユニットは、前記スペクトル測定システムと通信し、前記スペクトル測定システムに、前記複数の交差する光路の各々に対応するスペクトル測定データを生成させ、前記スペクトル測定データからそれぞれの光路の組織タイプを示す組織信号を生成させるように構成される。前記処理ユニットは、更に、

前記組織タイプに対する基準閾値と各組織信号を比較し、

前記組織信号の平均と各組織信号を比較し、

i) 前記組織領域内の全ての組織信号が、前記基準閾値との比較において、対応する組織が前記組織タイプではないことを示し、ii) 前記組織領域内の前記組織信号の少なくとも1つが、前記組織信号の平均と前記基準閾値との間にあり、前記少なくとも1つの組織信号と前記組織信号の平均との間の差が、所定の値を超過する場合に、前記組織領域の少なくとも一部を前記組織タイプとして識別する、
ように構成される。

【0012】

前記光学プローブ内の3以上の光ファイバは、前記少なくとも1つの光源と前記少なくとも1つの光検出器との間の前記組織領域内に交差する光路を提供する。例えば単一の光路を使用する場合と比較して、複数の光路を提供することにより、より大きな表面積が、かつ前記組織内の前記光路の貫通により、組織領域のより大きな体積が、測定される。これは、有利には、組織の大きな領域又は体積の高速測定を可能にし、典型的な組織切除処置において、領域をスキャンするためにプローブが前記組織上に配置されなければならない回数を減少させる。前記交差する光路は、前記組織領域の共通の部分のサンプリングを提供し、これにより、こうして得られた前記スペクトル測定データの間の相関を改善する。これは、前記測定の実験内のばらつきを減少することを助ける。遠位端における光ファイバとともに疎らな密度である光学プローブ内の盲点による腫瘍を見落とす確率も、前記交差する光路の使用により減少される。

【0013】

ここに後でより詳細に記載されるように、前記処理ユニットは、前記スペクトル測定システムに、各光路に対応する前記スペクトル測定データを生成させ、そこから各光路に対する組織タイプを示す組織信号を生成させる。前記組織タイプは、例えば、「腫瘍組織」でありうる。

【0014】

単一の、すなわち重複しない光路に対する組織タイプのこのような決定は、De Boer 1、De Boer 2、及びWO2012143816において、大きな患者間のばらつきを受けると以前に報告されている。これらの文献は、組織タイプを他の組織タイプから区別するのに患者間の、すなわち人口ベースの閾値ではなく、個人用の閾値の使用を推奨する。

【0015】

本発明において、前記処理ユニットは、各測定された組織信号を前記組織タイプに対する基準閾値と比較する。前記基準閾値は、人口閾値であってもよい。前記処理ユニットは、各測定された組織信号を前記測定された組織信号の平均とも比較する。前記組織タイプの偽陰性識別の数は、i) 前記組織領域内の全ての組織信号が、前記基準閾値との比較において、対応する組織が前記組織タイプではないことを識別し、ii) 前記組織領域内の前記組織信号の少なくとも1つが、前記組織信号の平均と前記基準閾値との間にあり、前記少なくとも1つの組織信号と前記組織信号の平均との間の差が、所定の値を超過する場合に、前記処理ユニットが前記組織領域の少なくとも一部を前記組織タイプとして識別することにより減少される。

【0016】

したがって、本発明は、改善された組織分類を提供する。

【0017】

10

20

30

40

50

一態様によると、前記処理ユニットは、前記組織上の前記光学プローブの現在の位置に対応する組織領域に対して、及び前記組織上の前記光学プローブの1以上の以前の位置に対応する1以上の組織領域に対して、各組織信号を記憶するように更に構成される。この態様において、前記光学プローブの前記現在の位置に対して使用される前記所定の値は、前記光学プローブの前記1以上の以前の位置に対応する前記1以上の組織領域に対する前記組織信号に基づいて決定される。前記所定の値は、例えば、前記光学プローブの前記1以上の以前の位置に対応する前記1以上の組織領域における前記組織信号のばらつきに基づいて決定されてもよい。

【0018】

他の態様によると、コンピュータプログラムが、提供される。前記コンピュータプログラムは、請求項1によるシステムの処理ユニットのプロセッサ上で実行される場合に、前記プロセッサに、

前記スペクトル測定システムに、前記複数の交差する光路の各々に対応するスペクトル測定データを生成させ、前記スペクトル測定データからそれぞれの光路に対する組織タイプを示す組織信号を生成させるステップと、

各組織信号を、前記組織タイプに対する基準閾値と比較するステップと、

各組織信号を、前記組織信号の平均と比較するステップと、

i) 前記組織領域内の全ての組織信号が、前記基準閾値との比較において、対応する組織が前記組織タイプではないことを識別し、ii) 前記組織領域の前記組織信号の少なくとも1つが、前記組織信号の平均と前記基準閾値との間にあり、前記少なくとも1つの組織信号と前記組織信号の平均との間の差が、所定の値を超過する場合に、前記組織領域の少なくとも一部を前記組織タイプとして識別するステップと、
を実行させる、命令を含む。

【0019】

更なる態様は、添付の請求項を参照して説明される。記載される発明からの更なる利点は、当業者に明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】光学プローブOP、スペクトル測定システムSMS及び処理ユニットPUを含むシステムSYを示す。

【図2】人体、特に血液、水及び脂質（脂肪）内に存在する最も重要な発色団の一部の可視及び近赤外範囲内の光吸収スペクトルを示す。

【図3】コラーゲン、エラスチン、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、すなわちNADH、及びフラビンアデニンジヌクレオチド、すなわちFADに対する波長に対する蛍光強度のプロットを示す。

【図4】図1における光路 IOP_1 、 IOP_2 の各々に対応するスペクトル測定データから生成される典型的な組織信号 Q_1 、 Q_2 を示す。

【図5】図1における光路 IOP_1 、 IOP_2 の各々に対応するスペクトル測定データから生成される典型的な組織信号 Q_1 、 Q_2 の他のセットを示す。

【図6】組織領域TRが分析される組織TI上の現在の位置における光学プローブOP、及び組織領域TR'が分析される以前の位置における同じ光学プローブの平面図を示す。

【図7】ディスプレイDにより表示されうる典型的なアイコンIKを示す。

【図8】典型的な組織タイプ「腫瘍」に対する組織タイプTYの識別において処理ユニットPUにより使用されうる決定樹を示す。

【図9】2つの別々の交差する光路 IOP_1 、 IOP_2 が4つの光ファイバの遠位端 $OFDE_{1..4}$ の間に提供される光学プローブOPの第2の実施例を示す。

【図10】3つの別々の交差する光路 IOP_1 、 IOP_2 、 IOP_3 が3つの光ファイバの遠位端 $OFDE_{1..3}$ の間に提供される光学プローブOPの第3の実施例を示す。

【図11】6つの交差する光路が6つの放射線照射ファイバ $OFDE_{1..6}$ の各々の遠位端と1つの放射線受信光ファイバ OF_7 との間に提供される光学プローブOPの第4の実施

10

20

30

40

50

例を示す。

【図12】12の交差する光路が6つの放射線発光ファイバ $OFDE_{1..6}$ の各々の遠位端と2つの放射線受信光ファイバ OF_7 、 OF_8 の各々との間に提供される光学プローブOPの第5の実施例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明の原理を示すために、システム及び関連するコンピュータプログラムが、特に乳がん手術の典型的な分野を参照して説明される。しかしながら、応用分野がこの特定の例に限定されず、本発明が、光学的技術を使用して組織分類の幅広い医療分野において応用を見つかることは、容易に明らかである。

10

【0022】

図1は、光学プローブOP、スペクトル測定システムSMS及び処理ユニットPUを含むシステムSYを示す。システムSYは、組織TI内の組織領域TRの組織タイプTYを決定する際に使用されうる。組織領域TRは、乳房、皮膚、肝臓、膵臓、肺、結腸、及び脳等のような生体構造の領域でありうる。

【0023】

図1における光学プローブOPは、遠位端OPDE及び3つの光ファイバ $OF_{1..n}$ を含む。各光ファイバは、光学プローブの遠位端OPDEに配置された遠位端 $OFDE_{1..n}$ 、及びスペクトル測定システムSMSと光通信する近位端 $OFPE_{1..n}$ を持つ。スペクトル測定システムSMSは、少なくとも1つの光源OS及び少なくとも1つの光検出器ODを含む。各光ファイバの各近位端 $OFPE_{1..n}$ は、少なくとも1つの光源OSの1つ又は少なくとも1つの光検出器ODの1つと光通信し、各光ファイバの各遠位端 $OFDE_{1..n}$ は、組織領域TRが光学プローブの遠位端OPDEと接触する場合に、複数の交差する光路 $IOP_{1..k}$ が少なくとも1つの光源OSと少なくとも1つの光検出器ODとの間の組織領域TR内で規定されるように、光学プローブの遠位端OPDEに配置される。交差する光路 $IOP_{1..k}$ は、組織TI上の光学プローブOPの各位置に対して規定され、したがって、光学プローブOPが組織TI上の新しい位置に移動される場合に、交差する光路の新しいセットが、規定される。追加の光ファイバは、図1の光学プローブOPと同様に含まれてもよい。

20

【0024】

1つの典型的なシステムSYにおいて、スペクトル測定システムSMSは、拡散反射分光スペクトル測定データを生成するように構成される。広帯域タンゲンステンハロゲン光源が、光源OSとして機能する。一構成において、2つの分光計が、可視及び近赤外NIRスペクトル領域の両方に及ぶスペクトル測定データを生成するのに使用される。シリコン検出器は、400乃至1100nmの可視放射線を検出するのに使用され(Andor Technology, DU420ABRDD)、InGaAs検出器は、800乃至1700nmのNIR放射線を検出するのに使用される(Andor Technology, DU492A-1.7)。例えば、可視又はNIR内のスペクトル測定のみが望ましい他の構成において、単一の分光計及び単一の光検出器ODが、使用されてもよい。スキャン干渉計ベースのシステムは、単一の光検出器の使用を可能にしてもよく、例えば、固定の格子及び光ファイバベースの構成は、典型的には、光検出器アレイ又は複数の光検出器を採用する。光源OSに対する代替的な適切な光源は、所望のスペクトル範囲内の放射線を発する複数のLED又はレーザー、離れた蛍光体と組み合わせた半導体レーザーの使用、又は光ファイバ $OF_{1..n}$ 上にフィラメントを投影するレンズシステムと組み合わせたハロゲンランプを含む。前記光ファイバは、投影されたフィラメントフィールド内で特定の距離に離間されてもよい。複数の孔又はスリットを持つ回転ディスクは、1つのファイバのみが任意の時点において照射されることを保証するのに使用されてもよい。前記ディスクの速度を変化させることにより、照射期間は、調整されることができる。各ファイバの照射を可能にするように各ファイバの間に機械的シャッタと一緒に、ファイバ束の端部上に投影するハロゲンバルブが、使用されてもよい。

30

40

【0025】

50

一般に、光ファイバ $OF_{1..n}$ の各放射線照射及び放射線受信ファイバの遠位端の間の分離は、好ましくは、 0.5 mm 乃至 5 mm の範囲、又は 1 乃至 4 mm のより狭い範囲、又は $1 - 3\text{ mm}$ のより狭い範囲内である。1つの特定の例において、光ファイバ $OF_{1..n}$ の各放射線照射及び放射線受信ファイバの遠位端の間の 1.5 mm の分離は、組織領域 TR 内の約 1 乃至 3 mm^3 の測定体積を持つ各光路を提供する。図1に示された構成において、3つの光ファイバが使用され、このうち2つは、放射線照射ファイバとして機能し、1つは、共通の放射線受信ファイバとして機能する。一般に、各光ファイバ $OF_{1..n}$ の好適なコア直径は、 50 乃至 600 ミクロンの範囲、又は 50 乃至 400 ミクロンのより狭い範囲、又は 100 乃至 300 ミクロンのより狭い範囲内である。1つの特定の例において、各光ファイバは、 200 ミクロンのコア直径を持つ。共通の放射線受信ファイバ OF_2 は、組織領域 TR により後方散乱及び/又は反射された照射放射線を受信する。図1における共通の放射線受信ファイバ OF_2 の提供は、光ファイバ OF_2 の遠位端に向けた重複するハッチングにより示される交差する光路 IOP_1 、 IOP_2 の間の交差を提供する。この DRS 構成において、調べられる組織領域 TR 内の深度は、各放射線照射及び放射線受信ファイバの間の分離を増加することにより増加されてもよく、前記分離の増加は、検出される信号強度の対応する減少を招く。

【0026】

DRS のような、反射型の構成におけるスペクトル測定が望まれる場合、全ての光ファイバ $OF_{1..n}$ は、好ましくは、図1に示されるように共通の方向に向くように構成される。この構成は、かさばる組織、すなわち片側のみから便利なアクセスを持つ組織 TI を測定する場合に好適である。 DRS に対する代替的なスペクトル測定技術も、所望のスペクトル測定データを提供するのに使用されてもよく、蛍光分光法及びラマン分光法及び透過分光法を含む。光源 OS 、光検出器 OD 及び対応する光ファイバ $OF_{1..n}$ は、選択され、所望のスペクトル測定技術によって光学プローブ遠位端 $OPDE$ に配置されてもよい。薄い組織サンプルは、特に、放射線照射及び放射線検出光ファイバが反対方向を向くように構成される伝達構成において測定されてもよい。対応する光ファイバ $OF_{1..n}$ は、前記スペクトル測定システムの特性によって選択されてもよく、材料及びコア直径は、光源 OS により放射される光学的波長、照射されるべきである組織領域 TR の表面積、及び光検出器 OD による検出の所望の感度によって選択される。

【0027】

処理ユニット PU は、1以上のプロセッサを含んでもよい。処理ユニット PU は、スペクトル測定システム SMS と通信し、スペクトル測定システム SMS に、複数の交差する光路 $IOP_{1..k}$ の各々に対応するスペクトル測定データ SMD を生成させるように構成される。スペクトルは、例えば、約 400 nm 乃至約 1700 nm の波長間隔の全て又は一部に対して生成されてもよい。

【0028】

この後に、処理ユニット PU は、前記スペクトル測定データ SMD から、それぞれの光路に対する組織タイプ TY を示す組織信号 $Q_{1..k}$ を生成する。組織タイプ TY は、例えば、健康な組織、良性組織、悪性又は腫瘍組織、脂肪組織、筋肉組織、又はコラーゲン組織、エラスチン組織、神経組織、肝臓組織、結腸組織、肺組織、又は脳組織の1つであってもよい。本発明は、しかしながら、これらの特定の例に限定されない。いくつかの実施例において、組織タイプは、前記組織領域内の脂肪、水、胆汁、血液、コラーゲン、メトヘモグロビン、ベータカロチンの含有量、血液酸素化又は光学的散乱のような組織の光学的パラメータと組み合わせられて示される。これらの組織光学的パラメータは、前記組織タイプを決定する中間ステップとして計算されてもよい。1つの特定の例において、組織タイプ脂肪が、決定される。他の特定の例において、組織タイプ脂肪は、水に対する脂肪の比から決定される組織タイプ乳房腫瘍組織を決定する際に中間ステップとして計算される。他の例において、ヘモグロビンの含有量及び酸素化度は、前記組織タイプと組み合わせられて示される。これは、血液が光学的測定を分かりにくくするかもしれないので、そのように決定された組織タイプの信頼性を示すのに特に有用でありうる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 9 】

1つの典型的な実施例において、組織信号 $Q_{1..k}$ は、拡散反射スペクトル測定データを組織タイプに関連付ける分析も出るから得られる。前記モデルは、以下に説明され、より詳細には、文献"A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the non-invasive determination of tissue optical properties," by T.J. Farrel, M.S. Patterson and B.C. Wilson. Med. Phys. 19 (1992) p879-888 (Farrel)、文献"Estimation of lipid and water concentrations in scattering media with diffuse optical spectroscopy from 900 to 1600 nm", by R. Nachabe, B. H. W. Hendriks, A. E. Desjardins, M. van der Voort, M. B. van der Mark, and H. J. C. M. Sterenberg; J. Biomed. Opt. 15, 037015 (2010) (Nachabe 1) 及び文献"Estimation of biological chromophores using diffuse optical spectroscopy: benefit of extending the UV-VIS wavelength range to include 1000 to 1600 nm" by Rami Nachabe, Benno H. W. Hendriks, Marjolein van der Voort, Adrien E. Desjardins, and Henricus J. C. M. Sterenberg; Optics Express 18 (2010) p1432 (Nachabe et al. 2) に説明されている。

10

【 0 0 3 0 】

この幅広く受け入れられる分析モデルにおいて、生理学的パラメータは、カスタムメードMatlab 7.9.0 (Mathworks, Natick, MA) アルゴリズムを使用して組織領域からの拡散反射スペクトル測定データをフィットさせることにより決定される。

【 0 0 3 1 】

Farrelに記載されたモデルに対する入力引数は、吸収係数 $\mu_a(\lambda)$ 、等価散乱係数 $\mu_s'(\lambda)$ 及び前記光学プローブの先端における照射及び収集光ファイバの間の中心間距離である。

20

【 0 0 3 2 】

使用される式は、主に参考文献Nachabe 1及び参考文献Nachabe 2の研究に基づく。二重べき乗則 (double power law) 関数が、等価散乱の波長依存性を記述するのに使用されることができ、波長 λ は、nmで表され、 $\lambda_0 = 800$ nmの波長値に対して正規化される。パラメータ b は、この特定の波長における等価散乱振幅に対応する。

$$\mu_s'(\lambda) = \left(\mu_{MR}(\lambda/\lambda_0)^{-b} + (1 - \mu_{MR})(\lambda/\lambda_0)^{-4} \right) [cm^{-1}] \quad (式1)$$

【 0 0 3 3 】

この式において、前記等価散乱係数は、ミー散乱及びレイリー散乱の和として表され、 μ_{MR} は、ミー対合計の等価散乱部分である。ミー散乱の等価散乱傾斜は、 b で示され、粒子サイズに関する。吸収体の一様分布に対して、合計光吸収係数 $\mu_a(\lambda)$ は、減衰係数と前記吸収体の体積部分との積として計算されることができ(図2参照)。

$$\mu_a^{Total} = f_1 \mu_a^1 + f_2 \mu_a^2 + f_3 \mu_a^3 + \dots \quad (式2)$$

この合計吸収 μ_a^{Total} は、

$$\mu_a^{Total} = \mu_a^{Tissue}(\lambda) + f_{other} \mu_a^{other} \quad (式3)$$

と書かれることもでき、 $\mu_a^{Tissue}(\lambda)$ は、血液、水及び脂質による吸収であり、 μ_a^{other} は、ベータカロチン、メトヘモグロビン、胆汁、コラーゲン、エラスチンのような残りの発色団に対応する。

30

40

【 0 0 3 4 】

吸収係数 $\mu_a^{Tissue}(\lambda)$ を、関心のある4つの発色団のそれぞれの濃度により重み付けされた吸収係数の和としてモデル化する代わりに、血液、水及び脂質に対する組織吸収係数を、

$$\mu_a^{Tissue}(\lambda) = C(\lambda) \cdot \mu_a^{Blood}(\lambda) + \mu_a^{WL}(\lambda) [cm^{-1}] \quad (式3a)$$

として表すことが決定され、 $\mu_a^{Blood}(\lambda)$ は、血液による吸収に対応し、 $\mu_a^{WL}(\lambda)$ は、調べられた体積内の水及び脂質による吸収に対応する。水及び脂質の体積部分は、 $\mu_a^{WL} = [\text{脂質}] + [H_2O]$ であり、 μ_a^{Blood} は、150 mg/mlの全体的な血液内のヘモグロビンの濃度に対する血液体積部分を表す。

【 0 0 3 5 】

50

係数Cは、色素パッケージ化の効果を説明し、吸収スペクトルの形状を変える波長依存補正係数である。この効果は、組織内の血液が全体的な体積の非常に小さな部分、すなわち血管に制限されるという事実により説明されることができる。したがって、血管の中心近くの赤血球は、周辺より少ない光を吸収する。効果的に、前記組織内に一様に分布する場合、より少ない赤血球が、離れた血管内に分布された赤血球の実際の数と同じ吸収を生じる。前記補正係数は、

$$C(\lambda) = (1 - \exp(-2R\mu_a^{\text{Blood}}(\lambda))) / 2R\mu_a^{\text{Blood}}(\lambda) \quad (\text{式4})$$

として記述されることができ、Rは、cmで表される平均血管半径を示す。血液に関する吸収係数は、

$$\mu_a^{\text{Blood}}(\lambda) = \mu_{a, \text{BL}}^{\text{HbO}_2}(\lambda) + (1 - \mu_{a, \text{BL}}) \mu_a^{\text{Hb}}(\lambda) \quad [\text{cm}^{-1}] \quad (\text{式5})$$

により与えられ、 $\mu_a^{\text{HbO}_2}$ 及び μ_a^{Hb} は、それぞれ、酸化ヘモグロビンHbO₂及び脱酸素化ヘモグロビンHbの基本減衰係数スペクトルを表す。ヘモグロビンの合計量における酸化ヘモグロビン部分は、 $\mu_{a, \text{BL}} = [\text{HbO}_2] / ([\text{HbO}_2] + [\text{Hb}])$ で示され、血液酸素飽和度として一般に知られている。測定された組織内の水及び脂質の存在による吸収は、

$$\mu_a^{\text{WL}}(\lambda) = \mu_{a, \text{WL}}^{\text{Lipid}}(\lambda) + (1 - \mu_{a, \text{WL}}) \mu_a^{\text{H}_2\text{O}}(\lambda) \quad [\text{cm}^{-1}] \quad (\text{式6})$$

として規定される。

【0036】

この場合、脂質及び水の一緒の合計濃度に対する脂質の濃度は、 $w_F = [\text{脂質}] / ([\text{脂質}] + [\text{H}_2\text{O}])$ として書かれることができ、 $[\text{脂質}]$ 及び $[\text{H}_2\text{O}]$ は、それぞれ、脂質(0.86 g/mlの密度)及び水の濃度に対応する。

【0037】

水及び脂質体積部分を別々に推定するのではなく、式6に規定される吸収係数の表現で水及び脂質パラメータを関連付けるこのやり方は、より安定したフィットに帰着するフィッティングに対する基本関数の共分散の最小化に対応する(参考文献Nachabe 2を参照)。この理論の更なる説明及び確認に対して、参考文献Nachabe 1が参照される。

【0038】

上記のアルゴリズムを用いて、異なる組織発色団、例えば、ヘモグロビン、酸化ヘモグロビン、水、脂肪等の散乱係数及び吸収係数のような、光学的組織パラメータが、得られてもよい。更なる説明に対して、R. Nachabe, D.J. Evers, B.H.W. Hendriks G.W. Lucasen, M. van der Voort, J. Wesseling and T.J.M. Ruers, "Effect of bile absorption coefficient on the estimation of liver tissue optical properties and related implications in discriminating healthy and tumorous samples" Biomedical Optics express 2, pp600-614 (2011)も参照される。

【0039】

図2は、人体、特に血液、水及び脂質(脂肪)内に存在する最も重要な発色団のいくつかの可視及び近赤外範囲内の光吸収スペクトルを示す。このグラフは、波長の関数として脱酸素化ヘモグロビン(Hb)220、酸化ヘモグロビン(HbO₂)221、水222及び脂質223の吸収係数を示す。血液が、可視範囲内の吸収で支配的であり、水及び脂質は、近赤外範囲で支配的であることに注意する。前記グラフは、水平軸においてナノメートル(nm)単位の波長、及び縦軸においてセンチメートルの逆数(1/cm)で与えられる吸収係数 μ_a を持つ。

【0040】

合計吸収係数は、例えば、血液、水及び脂肪の吸収係数(したがって各成分に対して、体積部分で乗算された図2に示される値)の線形結合である。前記モデルを測定結果にフィッティングすることにより、散乱に対するべき乗則、血液、水及び脂肪の体積部分、及び前記散乱係数が、決定されてもよい。ベータカロチン、胆汁、コラーゲン及びエラスチンのような他の発色団を含む場合、これらは、同様に決定されることができる。

【0041】

拡散反射測定に加えて、蛍光スペクトルを測定するのに上記の拡散反射セットアップを使用することも可能である。これは、コラーゲン、エラスチン、NADH及びFADのよ

10

20

30

40

50

うなパラメータの測定を可能にし、これらの蛍光強度は、図3において波長に対してプロットされる。光学的レドックスパラメータと称される比 $NADH/FAD$ は、組織を区別するのに使用されることもできる、前記組織の代謝状態のインジケータとして関心がある（例えば、M. Muller and B.H.W. Hendriks, "Recovering intrinsic fluorescence by Monte Carlo modelling", J. Biomed. Optics vol. 18 (2013) p. 027009-1 to 027009-13 を参照）。

【0042】

上記の技術を使用して、それぞれの光路に対する組織タイプ T_Y を示す組織信号 $Q_{1..k}$ は、典型的な組織タイプ脂肪、コラーゲン及びエラスチンに対して生成されることができ

10

【0043】

例えば、健康な組織、良性組織、悪性又は腫瘍組織、筋肉組織、神経組織、肝臓組織、結腸組織、肺組織、及び脳組織を含む他の組織タイプも、同様に決定されることができ

。例えば、組織タイプ「乳房腫瘍」は、より詳細に文献De Boer 1、De Boer 2に記載されるように、上述の組織パラメータの選択に基づいて決定されることができ

。これらの文献において、脂肪対水の比が、組織タイプ乳房腫瘍の信頼できるインジケータであることが報告されている。

【0044】

上で論じられたように、既存の技術を使用する組織決定の欠点は、偽陰性のものである

。これに対して、図1、図4及び図5を参照すると、処理ユニットPUは、

20

各組織信号 $Q_{1..k}$ を組織タイプ T_Y に対する基準閾値 Q_{RT} と比較し、

各組織信号 $Q_{1..k}$ を組織信号 $Q_{1..k}$ の平均と比較し、

i) 組織領域TR内の全ての組織信号 $Q_{1..k}$ が、基準閾値 Q_{RT} との比較において、対応する組織が組織タイプ T_Y ではないことを示し、

ii) 組織領域TR内の組織信号 $Q_{1..k}$ の少なくとも1つが、組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 Q_{MA} と基準閾値 Q_{RT} との間にあり、少なくとも1つの組織信号 $Q_{1..k}$ と組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 Q_{MA} との間の差 Δ が、所定の値 P を超過する場合に、組織領域TRの少なくとも一部を組織タイプ T_Y として識別する、ように更に構成される。

【0045】

図4は、図1の光路 IOP_1 、 IOP_2 の各々に対応するスペクトル測定データから生成される典型的な組織信号 Q_1 、 Q_2 を示す。組織信号 Q_1 、 Q_2 の強度は、図4の縦軸「信号」に沿って任意の単位で示される。組織信号 Q_1 、 Q_2 は、光路 IOP_1 、 IOP_2 の各々に対する脂肪対水の比に対応し、特にDe Boer 1、De Boer 2を参照してDRS測定から上に記載されるように計算される。組織信号 Q_1 、 Q_2 は、したがって、本例において乳房腫瘍組織を示すが、他の組織信号は、同様に計算されることができ

。また、図4に示されるのは、組織タイプ T_Y 、すなわち本例において乳房組織に対する基準閾値 Q_{RT} である。基準閾値 Q_{RT} は、例えば、複数の異なる患者における、組織タイプ T_Y 、すなわち乳房腫瘍組織と、異なる組織タイプ、すなわち非腫瘍組織又は乳房腫瘍組織に対する他の組織とを区別する患者間基準閾値であってもよい。基準閾値 Q_{RT} は、代わりに、組織タイプ T_Y 、すなわち乳房腫瘍組織と、異なる組織タイプ、すなわち非腫瘍組織又は乳房腫瘍組織に対する他の組織とを区別する個人用の基準閾値であってもよく、同じ患者から各組織信号 $Q_{1..k}$ として得られてもよい。基準閾値 Q_{RT} 以下の強度を持つ組織信号は、乳房腫瘍組織を示し、基準閾値 Q_{RT} を超過する強度を持つ組織信号は、乳房腫瘍組織の不在、又は乳房腫瘍組織に対する他の組織を示す。

30

40

【0046】

また、図4に示されるのは、組織信号 Q_1 、 Q_2 の平均 Q_{MA} である。図4に示されるように、組織信号 Q_1 、 Q_2 の平均、すなわち Q_{MA} は、基準閾値 Q_{RT} を超過し、また、全ての個別の組織信号 Q_1 、 Q_2 が、基準閾値 Q_{RT} を超過する。基準閾値 Q_{RT} が、組織タイプを決定する唯一のベンチマークとして使用される場合、前記組織が問題になっている組織タイプではない、すなわち乳房腫瘍組織ではないことを結論付けることは、驚くこと

50

ではない。本発明によると、ステップ $i i)$ において、組織領域 $T R$ 内の組織信号 $Q_{1..k}$ の少なくとも1つが組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 $Q M A$ と基準閾値 $Q R T$ との間にあり、少なくとも1つの組織信号 $Q_{1..k}$ と組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 $Q M A$ との間の差 Δ が、所定の値 P を超過するかどうか、更に決定される。図4において、 $\Delta < P$ であり、したがって、後者の条件は満たされていない。したがって、組織領域 $T R$ の少なくとも一部が、図4の前記組織信号に基づいて、前記組織タイプではない、すなわち乳房腫瘍組織ではないと識別される。異なる状況は、図5に示され、これは、図1の光路 $I O P_1$ 、 $I O P_2$ の各々に対応するスペクトル測定データから生成される典型的な組織信号 Q_1 、 Q_2 の他のセットを示す。図5において、組織信号 Q_1 、 Q_2 の平均、すなわち $Q M A$ は、基準閾値 $Q R T$ を超過し、また、全ての個別の組織信号 Q_1 、 Q_2 が、基準閾値 $Q R T$ を超過し、したがって、率直な結論は、図4のように、前記組織が、問題になっている組織タイプではなく、すなわち乳房腫瘍組織ではないことである。しかしながら、図5において、及び本発明のステップ $i i)$ によると、組織領域 $T R$ 内の組織信号 $Q_{1..k}$ の少なくとも1つが、組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 $Q M A$ と基準閾値 $Q R T$ との間にあり、少なくとも1つの組織信号 $Q_{1..k}$ と組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 $Q M A$ との間の差 Δ が、所定の値 P を超過するかどうか、更に決定される。図4において、 $\Delta > P$ であり、したがって、この後者の条件が満たされる。したがって、組織領域 $T R$ の少なくとも一部は、図4の前記組織信号に基づいて、前記組織タイプ、すなわち乳房腫瘍として識別される。したがって、このステップ $i i)$ によると、前記組織タイプの方向において、平均組織信号 $Q M A$ からの任意の大幅な偏差は、前記組織タイプとして解釈される。これは、前記組織タイプの偽陰性決定を減少するのを助け、乳房温存手術の典型的な応用において特定の利益を持つ。結果的に、前記システムは、十分な組織除去が存在することを保証することにより外科医に改善されたガイダンスを提供し、すなわち、後の段階において追加の手術を要求する陽性マージンの割合を減少する。

【0047】

一実施例において、上の条件 $i)$ 及び $i i)$ が、満たされる場合、組織タイプ $T Y$ として識別される前記組織領域の前記少なくとも一部は、組織信号 $Q_{1..k}$ の少なくとも1つの光路に対応する前記組織領域の一部である。前記組織タイプが乳房腫瘍組織である上の例において、これは、腫瘍組織を切除するのに追加の手術が要求される組織領域 $T R$ の正確な部分を識別するのに有益である。

【0048】

他の実施例において、上の条件 $i)$ 及び $i i)$ が満たされる場合、組織タイプ $T Y$ として識別される前記組織領域の少なくとも一部は、組織領域 $T R$ 全体である。前記組織タイプが乳房腫瘍組織である上の例において、これは、一般的に現在のプローブ位置における前記組織の少なくとも一部が依然として切除される必要があることを外科医に対して識別する際に有益である。このフィーチャは、組織 $T I$ を横断する複数の位置において光学プローブ $O P$ を迅速にスキャンする場合に有用でありうる。

【0049】

前記組織は、視覚、聴覚、触覚及び振動等を含む範囲の技術により識別されてもよい。このような識別の特定の手段は、後でここに記載される。

【0050】

一実施例において、光学プローブ $O P$ の現在の位置に対して使用される所定の値 P は、光学プローブ $O P$ の1以上の以前の位置に対応する1以上の組織領域 $T R'$ において組織信号 $Q_{1..k}$ から決定される。これに対して、処理ユニット $P U$ は、オプションとして、組織 $T I$ 上の光学プローブ $O P$ の現在の位置に対応する組織領域 $T R$ 、及び光学プローブ $O P$ の1以上の以前の位置に対応する1以上の組織領域 $T R'$ に対する各組織信号 $Q_{1..k}$ を記憶するように更に構成されてもよい。光学プローブ $O P$ の現在の位置に対して使用される所定の値 P は、光学プローブ $O P$ の前記1以上の以前の位置に対応する1以上の組織領域 $T R'$ に対する組織信号 $Q_{1..k}$ に基づいて決定される。

【0051】

10

20

30

40

50

このような個人用に決定された所定の値 P は、前記組織タイプの偽陰性識別の割合を更に減少させることにより前記組織分類の特異度を改善する。光学プローブ OP の現在の位置において使用される所定の値 P は、例えば、光学プローブ OP の前記 1 以上の以前の位置における 1 以上の組織領域 TR' における組織信号 $Q_{1..k}$ のばらつき、すなわち値の広がりに基づいて決定されてもよい。前記ばらつきは、例えば、光学プローブ OP の前記 1 以上の以前の位置における組織信号 $Q_{1..k}$ の標準偏差又は分散に基づいて決定されてもよい。これに対して、図 6 は、組織領域 TR が分析される組織 TI 上の現在の位置における光学プローブ OP 、及び組織領域 TR' が分析される以前の位置における同じ光学プローブの平面図を示す。1 つのシナリオにおいて、光学プローブ OP が、最初に組織領域 TR' が分析される図 6 の左側の位置に配置されることが考えられる。組織領域 TR' は、例えば、触診又は視覚的識別に基づいて腫瘍位置であると外科医により知られる。組織領域 TR' におけるこの既知の腫瘍組織内の光路 IOP'_1 、 IOP'_2 に対応する組織信号のばらつきは、図 6 の右側の後の、すなわち現在の組織領域 TR における組織識別に対して使用される所定の値 P をセットするのに使用される。そうする際に、組織タイプ「腫瘍組織」の偽陰性指示の割合は、達成されてもよい。健康な組織のような他の組織タイプの個人的なばらつきは、組織の特定のタイプに対する所定の値 P をセットするように同様に使用されてもよい。

10

【 0 0 5 2 】

上記の光学プローブは、スタンドアロン装置として使用されてもよく、又は介入装置に取り付けられ又は一体化されてもよい。スタンドアロン装置として、前記光学プローブが、別の介入装置を使用する組織切除において外科医をガイドするように、例えば観血的手術中に組織領域にわたってスキャンされるペンのような構成において提供されることが考えられる。組織切断装置、メス、生検装置、カテーテル、例えばレーザカテーテル、ガイドワイヤ、電気外科的装置、アブレーション装置、超音波手術装置、プラズマ手術装置、凍結外科装置、針ベースの組織除去装置、及び組織吸引装置等のような介入装置と組み合わせられる場合、改善されたガイダンスが達成されうると考えられる。例えば前記電気外科装置に印可される電力の量を制御することにより、識別された組織タイプによって前記介入装置を制御することも、考えられる。

20

【 0 0 5 3 】

上記のシステムは、図 1 に示されるように、オプションのディスプレイ D を更に設けられてもよい。一構成において、ディスプレイ D は、前記光学プローブの遠位端を示すアイコン IK 、及び複数の交差する光路 $IOP_{1..k}$ の各々の標示を表示するように構成される。更に、ディスプレイ D は、各交差する光路 $IOP_{1..k}$ に対して、組織信号 $Q_{1..k}$ が、組織タイプ TY に対応するかどうかを示すように構成されてもよい。これに対して、図 7 は、ディスプレイ D により表示されてもよい典型的なアイコン IK を示す。ディスプレイ D は、例えば、コンソール上に配置されてもよく、又は前記光学プローブ又は介入装置に取り付けられてもよく、スタンドアロンユニットであってもよい。アイコン IK は、交差する光路 $IOP_{1,2}$ の各々に対応する領域 R_1 、 R_2 を含み、領域 R_1 、 R_2 は、前記識別された組織タイプを示すのに使用される。前記組織タイプは、例えば、色、輝度、色相又は色の彩度により及び点滅等により識別されてもよい。例えば、腫瘍組織タイプ TY は、赤色を用いて、健康な組織は、緑色を用いて示されてもよい。オプションの領域 R_3 は、前記交差する光路の少なくとも 1 つが特定の組織タイプ、例えば腫瘍組織であると識別されたことを示すのに使用され、これにより追加の組織が前記光学プローブの現在の位置から除去されるべきであるという一般的な警告を外科医に提供してもよい。このフィーチャは、多数の交差する光路 $IOP_{1..k}$ が使用される場合に特に有益でありうる。代替的な実施例において、組織タイプ TY の識別は、例えば前記光学プローブの振動の形の触覚フィードバック、特定の周波数又は音声特定の組織タイプ TY と関連付けられる可聴音フィードバックによるものであってもよい。

30

40

【 0 0 5 4 】

図 8 は、典型的な組織タイプ「腫瘍」に対する組織タイプ TY の識別において処理ユニ

50

ットPUにより使用されうる決定樹を示す。図8を参照すると、組織タイプ「腫瘍」は、1以上の閾値レベルより小さい組織信号 $Q_{1..k}$ により示される。ステップ810において、組織信号 $Q_{1..k}$ の平均が、パラメータ QMA として決定される。ステップ811において、パラメータ QMA は、腫瘍組織に対する基準閾値 QRT と比較される。 QRT は、例えば、患者間基準閾値であってもよい。 $QMA > QRT$ の場合、ステップ811において、平均で前記組織が健康な組織であるという中間結果が、作成される。しかしながら、 $QMA < QRT$ の場合、組織タイプ TY が腫瘍組織であるという最終結果が、ステップ811b、812において作成される。ステップ811aの後に、ステップ813a、bにおいて、各個別の組織信号 $Q_{1..k}$ と基準閾値 QRT との間の差が、決定される。組織信号 $Q_{1..k}$ の少なくとも1つが実質的に基準閾値 QRT より小さい場合、組織タイプ TY が腫瘍組織であるという最終結果が、ステップ813b、814において作成される。代わりに、全ての組織信号 $Q_{1..k}$ が基準閾値 QRT を超過する場合、ステップ813aが後に続く。ステップ813aの後に、組織信号 $Q_{1..k}$ の少なくとも1つが実質的に組織信号 $Q_{1..k}$ の平均、すなわち QMA より小さい場合、前記組織タイプが腫瘍組織であるという最終結果が、ステップ815b、816において作成される。代替例において、後に続くステップ813a、ステップ815a、817は、前記組織タイプが腫瘍組織ではない、すなわち健康な又は良性組織であるという最終結果に帰着する。ステップ813a、815b、816は、偽陰性標示の数を減少し、すなわち、平均からの大幅な個別の測定の偏差が腫瘍組織を示すと見なされるので、組織が健康であるという不正確な標示の数を減少させる。これは、全ての個別の組織信号が基準閾値 QRT と比較して健康な組織を示すことにかかわ

10

20

【0055】

値より実質的に小さいことにより、偏差が、当該値から所定の量より大きいことを意味し、前記偏差は、例えば、当該値のばらつき又は分散又は標準偏差に関連してもよい。同様の決定樹は、もちろん、組織タイプ TY が、1以上の閾値レベルを超過する組織信号の存在により示される場合にも作成されることができる。

【0056】

図1に示されるものに対する代替的な光学プローブ設計は、図9乃至図12に示される。

【0057】

図9は、2つの別々の交差する光路 IOP_1 、 IOP_2 が4つの光ファイバの遠位端 $OFDE_{1..4}$ の間に提供される光学プローブ OP の第2の実施例を示す。本例において、対応する光ファイバ OF_1 、 OF_2 は、1以上の光源と通信し、光ファイバ OF_3 、 OF_4 は、スペクトル測定システム SMS において1以上の光検出器と通信する。交差する光路 IOP_1 、 IOP_2 は、図1の断面図に示されたものと同様に図面の平面から持ち上げられた点において交差する。光学プローブ OP のあほ帝の位置に対する組織信号 $Q_{1..k}$ は、同時に又は連続的に測定されてもよい。

30

【0058】

いくつかの実施例において、前記光路は、配線接続されるのに対し、他の実施例において、これらは、放射線照射と放射線受信光ファイバとの間で光ファイバの機能を変更する光学的スイッチを用いて変更される。これに対して、図10は、3つの別々の交差する光路 IOP_1 、 IOP_2 、 IOP_3 が、3つの光ファイバの遠位端 $OFDE_{1..3}$ の間に設けられる、光学プローブ OP の第3の実施例を示す。図10において、例えば、交差する光路 $IOP_{1..3}$ は、対応する光ファイバ OF_1 、 OF_3 が放射線照射ファイバとして機能し、 OF_2 が放射線受信ファイバとして機能するように、及び前記光路が $OFDE_2$ において交差するように光学的に配線接続されてもよく、又はスペクトル測定システム SMS 内の1以上の光学的スイッチが例えば光ファイバ OF_1 及び OF_2 に1つの時点においてそれぞれ放射線照射及び放射線受信ファイバとして機能させ、後の時点において光ファイバ OF_2 及び OF_3 にそれぞれ放射線照射及び放射線受信ファイバとして機能させ、後の時点において光ファイバ OF_3 及び OF_4 にそれぞれ放射線照射及び放射線受信ファイバとして機能さ

40

50

せるのに使用されてもよい。この後者の例において、前記組織信号は、したがって、固定位置のそれぞれの組織 T I において光学プローブ OP で連続的に測定されてもよく、前記光路の交差は、固定位置のそれぞれの組織 T I において光学プローブ OP とともに空間的に移動されてもよい。更に、各光路の長さは、図 9 及び図 10 に示されるように、全ての交差する光路に対して同じであってもよく、又はこれは、各光路を規定する放射線受信ファイバ及び放射線照射ファイバの遠位端の間で異なる分離を使用することにより変えられてもよい。これは、組織 T I の異なる深度を調べるのに有用でありうる。

【 0 0 5 9 】

図 11 は、6つの交差する光路が6つの放射線照射ファイバ $OFDE_{1..6}$ 及び1つの放射線受信光ファイバ OF_7 の遠位端の間に設けられる光学プローブ OP の第4の実施例を示す。前記6つの光路は、光ファイバ遠位端 $OFDE_7$ において交差する。図11の構成において、光信号は、放射線受信光ファイバ OF_7 により連続的に測定されてもよく、これは、単一の光検出器又は分光計が使用されうる光検出器設計を単純化する。

10

【 0 0 6 0 】

図 12 は、12の交差する光路が、6の放射線照射ファイバ $OFDE_{1..6}$ の各々及び2つの放射線受信光ファイバ OF_7 、 OF_8 の各々の遠位端の間に提供される、光学プローブ OP の第5の実施例を示す。前記12の光路は、光ファイバ遠位端 $OFDE_7$ 、 $OFDE_8$ の近傍で交差する。一実施例において、対応する光ファイバ $OF_{7,8}$ は、同じ分光計と光通信し、したがって、前記光学プローブの感度を改善するように機能してもよい。他の実施例において、光ファイバ $OF_{7,8}$ は、各々、異なるスペクトル範囲を測定するように構成された別個の分光計に接続されてもよい。例えば、 OF_7 は、可視分光計と光通信してもよく、 OF_8 は、可視分光計と光通信してもよい。 $OF_{7,8}$ に対する追加の放射線受信光ファイバは、スペクトル測定システム SMS の感度を更に増加させるようにファイバ束の形で使用されてもよい。

20

【 0 0 6 1 】

したがって、図 9 乃至図 12 は、光学プローブ OP の典型的な構成を示し、追加の光ファイバ及び光路が同様に含まれてもよいと理解されたい。

【 0 0 6 2 】

一実施例において、コンピュータプログラムは、図 1 に記載されたシステムの前記処理ユニットのプロセッサ上で実行される場合に、前記プロセッサに、

30

スペクトル測定システム SMS に、複数の交差する光路 $IOP_{1..k}$ の各々に対応するスペクトル測定データ SMD を生成させ、前記スペクトル測定データ SMD から、それぞれの光路に対する組織タイプ TY を示す組織信号 $Q_{1..k}$ を生成させるステップと、

各組織信号 $Q_{1..k}$ を、組織タイプ TY に対する基準閾値 QRT と比較するステップと、

各組織信号 $Q_{1..k}$ を、組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 QMA と比較するステップと、

i) 組織領域 TR 内の全ての組織信号 $Q_{1..k}$ が、基準閾値 QRT と比較において、対応する組織が組織タイプ TY ではないことを示し、ii) 組織領域 TR 内の組織信号 $Q_{1..k}$ の少なくとも1つが組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 QMA と基準閾値 QRT との間であり、前記少なくとも1つの組織信号 $Q_{1..k}$ と組織信号 $Q_{1..k}$ の平均 QMA との間の差が所定の値 P を超過する場合に、組織領域 TR の少なくとも一部を組織タイプ TY として識別するステップと、

40

を実行させる命令を有する。

【 0 0 6 3 】

ここに開示された方法ステップのいずれか、特に図 8 に関して記載されたものは、オプションとして処理ユニット PU により実行されてもよい。前記コンピュータプログラムは、専用ハードウェア及び適切なソフトウェアと関連してソフトウェアを実行することができるハードウェアにより提供されてもよい。プロセッサにより提供される場合、その機能は、単一の専用プロセッサにより、単一の共有プロセッサにより、又は一部が共有されることができる複数の個別のプロセッサにより提供されることができる。更に、用語「プロセッサ」又は「コントローラ」の明示的な使用は、ソフトウェアを実行することができる

50

ハードウェアを排他的に参照すると解釈されるべきではなく、限定なしで、デジタル信号プロセッサ（DSP）ハードウェア、ソフトウェアを記憶する読取専用メモリ（ROM）、ランダムアクセスメモリ（RAM）、不揮発性記憶装置等を暗示的に含むことができる。更に、本発明の実施例は、コンピュータ又は任意の命令実行システムによって又はそれに関連して使用するためのプログラムコードを提供するコンピュータ使用可能又はコンピュータ可読記憶媒体からアクセス可能なコンピュータプログラムの形態をとることができる。本明細書の目的のために、コンピュータで使用可能な又はコンピュータ読み取り可能な記憶媒体は、命令実行システム、装置、又は機器によって又はそれに関連して使用するためのプログラムを含み、保存し、通信し、伝播し、又は輸送することができる任意の装置であり得る。媒体は、電子的、磁氣的、光学的、電磁的、赤外線的、又は半導体システム、又は装置、機器、又は伝搬媒体であってもよい。コンピュータ読み取り可能な媒体の例は、半導体又はソリッドステートメモリ、磁気テープ、リムーバブルコンピュータディスク、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読み取り専用メモリ（ROM）、剛体磁気ディスク、及び光ディスクを含む。光ディスクの現在の例は、コンパクトディスク読み取り専用メモリ（CD-ROM）、コンパクトディスク読み取り/書き込み（CD-R/W）、Blu-ray（登録商標）及びDVDを含む。

10

【0064】

要約すると、組織領域TRの組織タイプTYを決定するシステムSYが、提供され、少なくとも3つの光ファイバの遠位端OFDE_{1..n}が組織領域TR内の複数の交差する光路IOP_{1..k}を規定する。それぞれの光路IOP_{1..k}に対する組織タイプTYを示す組織信号Q_{1..k}は、前記スペクトル測定データSMDから、複数の交差する光路IOP_{1..k}の各々に対応して、生成される。各組織信号Q_{1..k}は、前記組織タイプに対する基準閾値QRTと、及び前記組織信号の平均QMAと比較される。前記組織領域の少なくとも一部は、i) 組織領域TR内の全ての組織信号Q_{1..k}が、基準閾値QRTと比較において、対応する組織が組織タイプTYではないことを示し、ii) 組織領域TR内の組織信号Q_{1..k}の少なくとも1つが、組織信号Q_{1..k}の平均QMAと基準閾値QRTとの間にあり、少なくとも1つの組織信号Q_{1..k}と組織信号Q_{1..k}の平均QMAとの間の差が、所定の値Pを超過する場合に、組織タイプTYとして識別される。

20

【0065】

様々な実施例及びオプションは、組織タイプ決定システムと関連して記載されており、様々な実施例が、更なる有利な効果を達成するように組み合わせられてもよいことに注意する。

30

【図1】

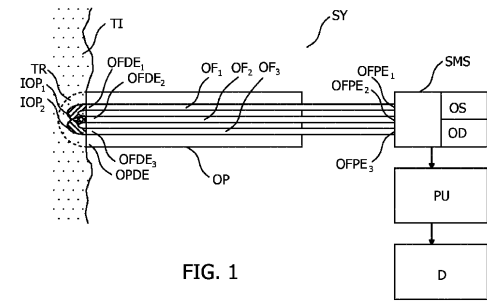
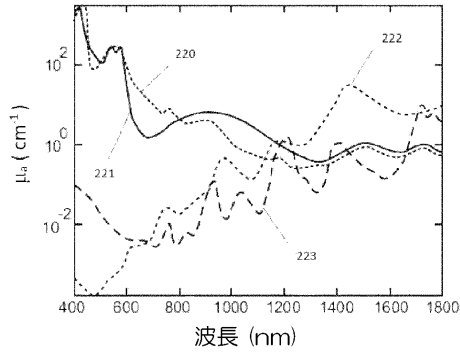


FIG. 1

【図2】



【図6】

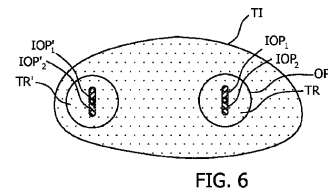


FIG. 6

【図7】

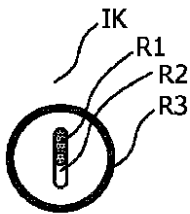
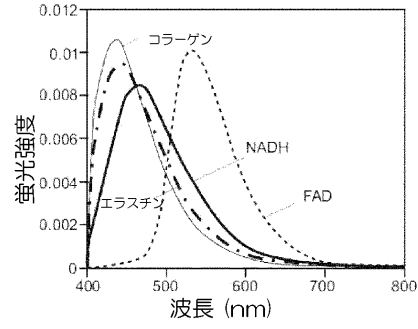
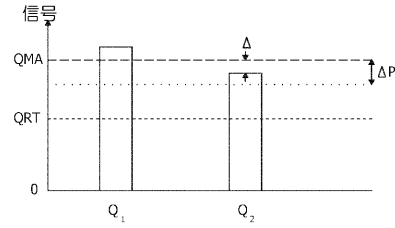


FIG. 7

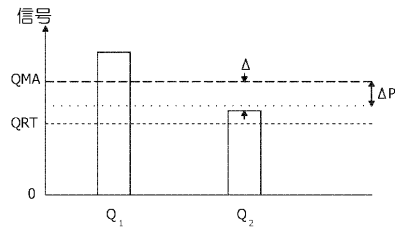
【図3】



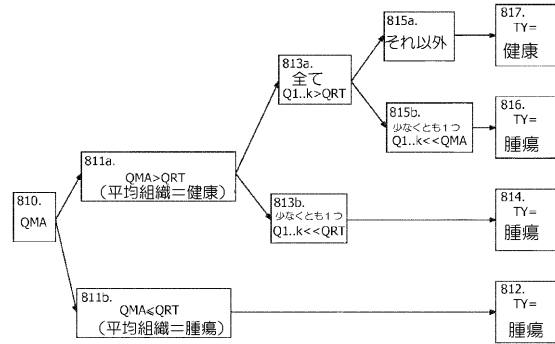
【図4】



【図5】



【図8】



【図9】

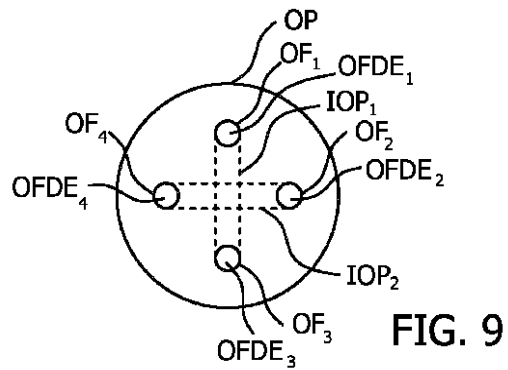
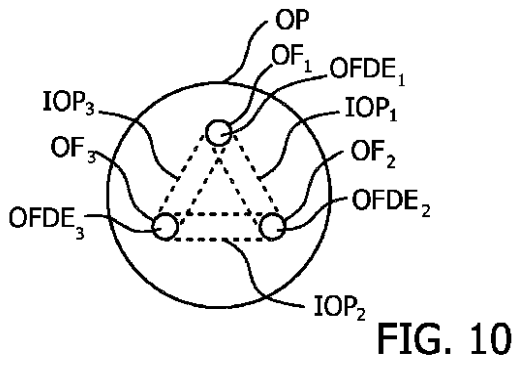
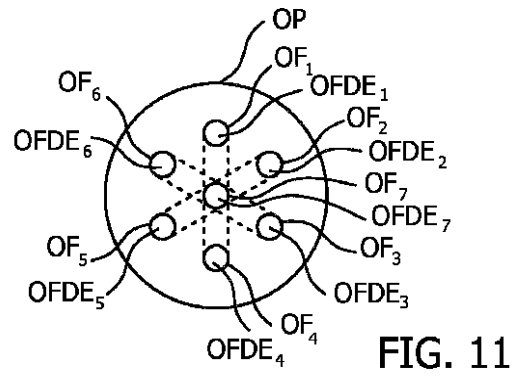


FIG. 9

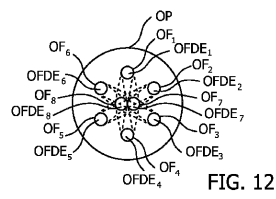
【図 10】



【図 11】



【図 12】



フロントページの続き

- (72)発明者 ヘンドリクス ベマードス ヘンドリクス ウィルヘルムス
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5
- (72)発明者 ルカッセン ヘルハルドス ウィルヘルムス
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5
- (72)発明者 ウエイブランス クラース コルネルス ヤン
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5
- (72)発明者 スプリートホフ ヤリッヒ ウィレム
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5
- (72)発明者 ファン デル ファールト ネイス コルネルス
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

審査官 岡 さき 潤

- (56)参考文献 特開2010-271330(JP,A)
特開2008-079835(JP,A)
特表2015-508317(JP,A)
特表2017-525429(JP,A)
国際公開第2016/166067(WO,A1)
米国特許出願公開第2003/0135122(US,A1)
特表2015-514446(JP,A)
特表2015-518384(JP,A)
LISANNE L. De Boerほか, Using DRS during breast conserving surgery: identifying robust optical parameters and influence of inter-patient variation, Biomedical optics express, Vol.7, no.12, [online], 2016年11月17日, pages.5188-5200, インターネット, <DOI:10.1364/BOE.7.005188>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 B 1 0 / 0 0
G 0 1 N 2 1 / 2 7
G 0 1 N 2 1 / 4 5