

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 10 月 27 日(27.10.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/171084 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 1/00 (2006.01) A61B 1/24 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/062154
- (22) 国際出願日: 2016 年 4 月 15 日(15.04.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-086043 2015 年 4 月 20 日(20.04.2015) JP
- (71) 出願人: ウシオ電機株式会社(USHIO DENKI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1008150 東京都千代田区丸の内 1 丁目 6 番 5 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 里村 一人(SATOMURA, Kazuhito); 〒7708073 徳島県徳島市八万町上福万 1 7 0 - 2 5 Tokushima (JP). 館原 誠晃(TATEHARA, Seiko); 〒1670035 東京都杉並区今川 3 - 3 - 4 リーベブルクオソノイ 5 0 3 Tokyo (JP). 益田 秀之

(MASUDA, Hideyuki); 〒1008150 東京都千代田区丸の内 1 丁目 6 番 5 号 ウシオ電機株式会社内 Tokyo (JP). 木村 誠(KIMURA, Makoto); 〒1008150 東京都千代田区丸の内 1 丁目 6 番 5 号 ウシオ電機株式会社内 Tokyo (JP). 位田 大樹(IDA, Hiroki); 〒1008150 東京都千代田区丸の内 1 丁目 6 番 5 号 ウシオ電機株式会社内 Tokyo (JP).

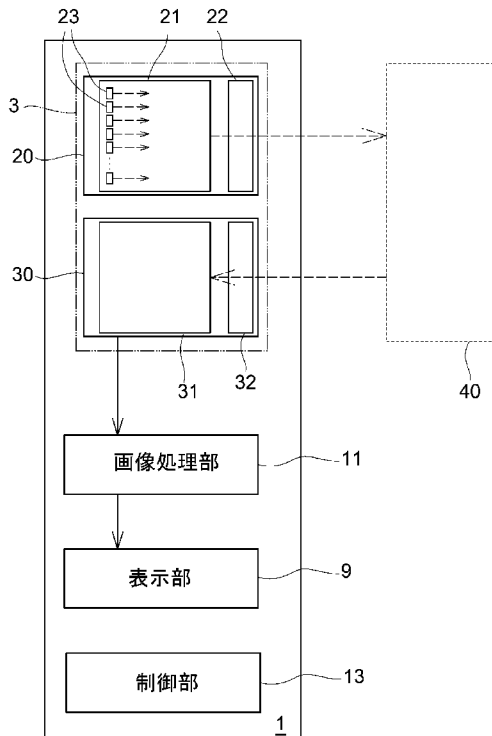
(74) 代理人: 特許業務法人 ユニアス国際特許事務所 (UNIUS PATENT ATTORNEYS OFFICE); 〒5320011 大阪府大阪市淀川区西中島 5 丁目 1 3 - 9 新大阪MTビル 1 号館 2 階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,

[続葉有]

(54) Title: TUMOR SITE DIAGNOSING DEVICE AND IMAGING METHOD

(54) 発明の名称: 腫瘍部位の診断装置、撮像方法



- 9 Display
11 Image processing unit
13 Controller

(57) Abstract: Provided are a diagnosing device whereby a tumor site can be highly accurately identified, and an imaging method therefor. The tumor site diagnosing device, which irradiates porphyrins accumulated in a tumor site in the oral cavity with excitation light and detects luminescence generated by the porphyrins thus excited, comprises: a light irradiation section that irradiates the tumor site in the oral cavity with the excitation light; a light receiving section that receives the luminescence; and an image processing section that generates image data depending on the light intensity of the luminescence detected by the light receiving section.

(57) 要約: 腫瘍部位の識別を精度良く行うことのできる診断装置、及びそのための撮像方法を提供する。口腔内の腫瘍部位に蓄積するポルフィリン類に励起光を照射して、励起後の前記ポルフィリン類が発するルミネセンスを検出する腫瘍部位の診断装置であって、口腔内の腫瘍部位に対して励起光を照射する光照射部と、ルミネセンスを受光する受光部と、受光部で検出されたルミネセンスの光強度に応じた画像情報を生成する画像処理部とを備える。



QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 補正された請求の範囲及び説明書 (条約第 19 条(1))

明 細 書

発明の名称：腫瘍部位の診断装置、撮像方法

技術分野

[0001] 本発明は腫瘍部位の診断装置及び撮像方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、口腔内の腫瘍部位（特に癌）の診断として、病理組織学的診断が主流であるが、小さな病巣が見逃されることがあり、その診断精度は十分とは言えない。

[0003] 昨今、病理組織学的診断に代わる新たな診断方法として、5－アミノレブリン酸（以下、適宜「5－ALA」と略記する。）を用いた光線力学的手法の応用が進められている。5－ALAは、生体内にも存在するアミノ酸の一種であり、水溶性で経口的、局所的に投与可能である。体外から5－ALAを投与すると、正常細胞ではヘムに速やかに代謝されるが、癌細胞では代謝酵素の活性の違いにより代謝産物であるプロトポルフィリンIX（PpIX）が選択的に蓄積する。ここで、ヘムは蛍光を認めない一方、PpIXは蛍光物質であるため、この光を検出することで癌の診断を行うことができる。これが光線力学的手法の原理である（特許文献1参照）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2013／002350号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 上記内容は、現時点では未だ実験室レベルの研究段階であり、実際に人間の診断に応用する上では種々の課題が生じることが予想される。

[0006] 本発明は、腫瘍部位の識別を精度良く行うことのできる診断装置、及びそのための撮像方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、口腔内の腫瘍部位に蓄積するポルフィリン類に励起光を照射して、励起後の前記ポルフィリン類が発するルミネセンスを検出する腫瘍部位の診断装置であって、

前記口腔内の腫瘍部位に対して前記励起光を照射する光照射部と、

前記ルミネセンスを受光する受光部と、

前記受光部で検出された前記ルミネセンスの光強度に応じた画像情報を生成する画像処理部とを備えたことを特徴とする。

[0008] 本明細書中における「ポルフィリン類」とは、ポルフィン環に置換基がついたものを指し、例えばPpIXの他、PpIXから生成されたフォトプロトポルフィリン（PPp）などのプロトポルフィリン類が存在する。また、本明細書において、「ルミネセンス」とは蛍光と燐光を含む概念である。

[0009] 腫瘍は人体のあらゆる場所に生じる可能性があるが、本発明の診断装置は、特に口腔内における腫瘍部位の診断に用いられるものである。口腔は、脳や消化器系といった他の器官とは異なり、光を照射するために開頭や開腹といったいわゆる切除手術を行うことなく、単に被験者に口を開いてもらうだけで照射対象領域を露出させることができる。また、照射対象領域が口腔内に特定されているため、照射する励起光を他の器官に比べて低出力化できる。このため、励起光を照射するための光照射部を小型化できる。

[0010] この結果、口腔内の腫瘍部位の診断装置として、光照射部と受光部と画像処理部を一体化したコンパクトな装置が実現できる。

[0011] 前記光照射部は、ピーク波長が400nm以上410nm以下である前記励起光を射出する光源素子を含むことができる。

[0012] 図1Aに、ポルフィリン類の一種であるPpIXの吸収スペクトルを示す。また、図1Bに、PpIXのルミネセンスのスペクトルを示す。PpIXは、所定の波長の励起光に対して高い吸光度を示す。具体的には、PpIXは、図1Aに示すように、波長370nm以上、450nm以下の光に対して高い吸光度を示し、特に波長385nm以上425nm以下の光に対して極めて高い吸光度を示す。そして、上記波長範囲の光をPpIXに照射する

と、図1Bに示すように、635nm近傍をピークとし、620nm以上650nm以下の波長帯に高い強度を示すルミネセンスがPpIXから放射される。

[0013] ところで、口腔内に励起光を照射した場合、受光部は、上記ルミネセンスに加えて、口腔内で反射した一部の励起光についても受光する場合がある。ルミネセンスは、その性質上、励起光に比べて非常に低出力である上、PpIXのルミネセンスの波長帯には視感度が比較的低い領域が含まれる。このため、反射した一部の励起光とルミネセンスが混在することで、腫瘍部位かどうかの識別が困難なケースがあった。

[0014] よって、励起光の波長を、視感度が極めて低く、且つ、ポルフィリン類による吸光度の高い波長とすることで、ルミネセンスの出力低下を招くことなく、励起光の反射光が混在することによる誤診断を防止することができる。

[0015] 一方で、口腔内も人体の一部である以上、励起光が照射されることによる副作用はできるだけ少ないのが好ましい。紫外領域の光が人体に照射されると、紅斑や皮膚の損傷を引き起こすおそれがある。

[0016] よって、上記のように、励起光のピーク波長を400nm以上410nm以下とすることで、人体への副作用を最小限に抑制しながら、腫瘍部位の診断精度を高めることができる。

[0017] 前記受光部は、波長500nm以上600nm以下の少なくとも一部の波長帯の光を遮断するフィルタを備えることができる。

[0018] 口腔内には歯が存在することが一般的である。この歯にはエナメル質や象牙質が含まれており、励起光が照射されるとルミネセンスを発することが知られている。図2に、波長400nm近傍の励起光が歯に照射されたときに生じるルミネセンスのスペクトルを示す。これによれば、440nm以上600nm以下の範囲にわたって強い光信号が認められる。

[0019] よって、特に視感度の高い500nm以上600nm以下の波長帯の少なくとも一部の光を遮断するフィルタを備えることで、歯からのルミネセンスが受光部で受光されるのが抑制され、ポルフィリンからのルミネセンスを受

光する精度を高めることができる。

[0020] なお、このフィルタとしては、500nm以上600nm以下の所定の波長を閾値として、当該閾値よりも長波長側の光を透過する長波長透過フィルタ（LWPF：Long Wavelength Pass Filter）を用いるものとしても構わないし、500nm以上600nm以下の範囲内の所定の波長帯以外を透過させる光フィルタとしても構わない。

[0021] 前記光源素子はLEDで構成することができる。これにより、診断装置を更にコンパクトなものとすることができる。

[0022] 前記診断装置は、前記光照射部及び前記受光部を制御する制御部を備えることができる。このとき、前記制御部は、前記光照射部に対して、所定の時間にわたって前記励起光を照射させた後、前記励起光の照射を停止する制御を繰り返し実行し、前記受光部に対して、前記光照射部が前記励起光の照射を停止している期間中に、当該受光部が検出した前記ルミネセンスの光強度に応じた情報を、前記画像処理部に出力させる制御を実行するものとしても構わない。

[0023] ポルフィリン類は、励起光が照射されている期間内に蛍光を発するが、励起光の照射を停止した後も、所定の時間にわたって燐光を発する。上記の構成によれば、励起光の照射が停止した期間内において受光部で受光したルミネセンス（すなわち上記の燐光）に基づいた診断が可能となるため、口腔内で反射された励起光が受光部で受光されることによる誤診断が更に防止される。

[0024] 上記構成の下で、前記光照射部は、前記励起光を射出する光源素子を含み、

前記光源素子に対するエネルギーの供給が停止してから前記励起光の射出が停止するまでの時間が、前記ルミネセンスが持続する時間よりも短く、

前記受光部は、検出した前記ルミネセンスの光強度に応じた情報を前記画像処理部に出力させるものとしても構わない。

[0025] 本発明は、励起光を照射する光照射部と、所定の波長帯の光を受光する受

光部とを備えた撮像装置を用いた撮像方法であって、

5-アミノレブリン酸（5-ALA）を含む薬液が塗布された口腔内の対象領域に、前記光照射部を制御して前記励起光を照射する工程（a）と、

前記受光部を制御して、前記対象領域から照射された光を検出する工程（b）と、

前記受光部で検出された光強度に応じた画像情報を生成する工程（c）とを備えたことを特徴とする。

[0026] 上記の方法において、前記薬液を所定の吸水部材に染み込ませる工程（d）と、

前記吸水部材を前記対象領域に所定時間以上載置させた後、除去する工程（e）とを有し、

前記工程（e）の後に、前記工程（a）を実行するものとしても構わない。

[0027] この方法によれば、極めて簡便な方法で口腔内の腫瘍部位の撮像が可能となる。工程（d）としては、例えば生理食塩水などの溶媒に5-ALAを溶解させた脱脂綿を口腔内に所定時間配置する方法を採用することができる。

[0028] 更に、この方法によれば、被験者は5-ALAを含む薬液の注射又は経口による投与が不要となるため、肝機能障害などの副作用を招くことなく腫瘍部位の撮像が可能となる。

[0029] 前記工程（c）は、前記対象領域内に存在するポルフィリン類から発せられるルミネセンスの光強度に応じた画像情報を生成する工程とすることができる。

[0030] 前記励起光のピーク波長は400nm以上410nm以下とすることができる。

発明の効果

[0031] 本発明によれば、精度良く口腔内の腫瘍部位の診断又は撮像が可能となる。

図面の簡単な説明

[0032] [図1A] P p l Xの吸収スペクトルを示す図である。

[図1B] P p l Xのルミネセンススペクトルを示す図である。

[図2] 歯のルミネセンススペクトルの一例を示す図である。

[図3] 腫瘍部位の診断装置の第一実施形態の構成を模式的に示す図面である。

[図4] 図3の診断装置の内部構成を模式的に示すブロック図である。

[図5] 図3の診断装置が備える光学ユニットの構成を模式的に示す図面である。

[図6] 口腔内の対象領域に 5 - A L A を含む薬液を塗布する一方法を示す写真である。

[図7] 腫瘍部位の診断装置の第二実施形態における制御内容を示すタイミングチャートの一例である。

発明を実施するための形態

[0033] [第一実施形態]

腫瘍部位の診断装置の第一実施形態について説明する。図3は、本実施形態における診断装置の構成を模式的に示す図面であり、(a)が正面図、(b)が側面図、(c)が背面図にそれぞれ対応する。

[0034] 図3に示す診断装置1は、ベース部2、光学ユニット3、第一操作部5、第二操作部7、及び表示部9を備える。なお、図1には現れていないが、診断装置1は、ベース部2の内側に画像処理部11及び制御部13を備える(図4参照)。第一操作部5は光学ユニット3を操作するための機構であり、例えば操作者が第一操作部5を操作することで光学ユニット3のピントを調節することができる。第二操作部7は表示部9を操作するための機構であり、例えば操作者が第二操作部7を操作することで、表示部9における表示位置を変更したり、表示されている画像の拡大／縮小をしたり、記憶部や外部機器に出力する指示を行うことができる。第一操作部5及び第二操作部7は、診断装置1に必ずしも備えられていなければならないものではない。

[0035] 図4は、診断装置1の内部構成を模式的に示すブロック図である。図4に示すように、光学ユニット3は、光照射部20と、受光部30を備える。本

実施形態では、光照射部 20 は、複数の光源素子 23 を含む光源部 21 と、所定の波長帯の光を選択する第一フィルタ部 22 を備える。本実施形態では、受光部 30 は、例えば CCD カメラ等で構成された検出部 31 と、所定の波長帯の光を選択する第二フィルタ部 32 を備える。検出部 31 は、第二フィルタ部 32 を透過した光を受光すると、その光強度に応じた信号を画像処理部 11 に出力する。画像処理部 11 は、当該信号に基づいて画像情報を作成し、表示部 9 に出力する。これにより、表示部 9 上には、受光部 30（検出部 31）で受光された信号に基づく画像が表示される。なお、光照射部 20 及び受光部 30 は、制御部 13 によって制御されるものとして構わない。

[0036] 図 4 では、光照射部 20 から光を照射する対象となる領域を、符号 40 で示している。本装置 1 は、口腔内の腫瘍部位の診断に利用されることを想定しているため、この領域 40 は口腔内の対象領域に対応する。

[0037] 図 5 は、光学ユニット 3 の構成を模式的に示す図面である。図 5 において、（a）は光軸方向に見た図面に対応し、（b）は光軸に直交する方向に見た図面に対応する。

[0038] 本実施形態では、円環状に形成された光照射部 20 が受光部 30 を取り囲むように配置されている。ここでは、一例として、光照射部 20 は、複数の光源素子 23 が円状に離散的に配置されて構成されている場合を想定している。以下では、この光源素子 23 が、405 nm を含む波長帯の光を射出する LED で構成されるものとして説明するが、レーザダイオードで構成されていても構わないし、他の波長帯の光を射出する構成であっても構わない。また、光源部 21 は、複数の光源素子 23 と共に、各光源素子 23 に対応して配置された光学系を備えるものとしても構わない。

[0039] また、図 5 では、第一フィルタ部 22 は、複数の光源素子 23 のそれぞれに対応して複数のフィルタが配置されることで構成されている場合が図示されているが、例えば単一のフィルタで構成されていても構わない。第一フィルタ部 22 は、光源素子 23 から射出される光のうち、405 nm 近傍の光を選択的に透過する機能を有する。なお、405 nm 近傍とは、395 nm

以上 415 nm 以下の範囲内であっても構わないし、400 nm 以上 410 nm 以下の範囲内であっても構わないし、404 nm 以上 406 nm 以下の範囲内であっても構わない。より詳細には、ポルフィリン類による吸光度の高い波長帯の光を選択的に透過させる機能を有していればよい。

[0040] 光照射部 20 は、ポルフィリン類を含む口腔内の対象領域 40 に対して、第一フィルタ部 22 を介して選択された 405 nm 近傍の波長の励起光を照射する（図 4 を併せて参照）。対象領域 40 のうち、ポルフィリン類が存在する腫瘍部位は、当該励起光の照射によって励起されることでルミネセンスを発する。一方、対象領域 40 のうち、ポルフィリン類が存在しない非腫瘍部位は、励起光が照射されても励起されることがないため、ルミネセンスを生じない。対象領域 40 から発せられたルミネセンス、及び口腔内で反射された一部の励起光が、受光部 30 で受光される。

[0041] 本実施形態では、受光部 30 が備える第二フィルタ部 32 は、複数のフィルタを備える構成としている。すなわち、490 nm 以下の波長の光をカットするフィルタ 33 と、560 nm 以上 650 nm 以下の波長の光を選択的に透過させるフィルタ 34 と、600 nm 以下の波長の光をカットするフィルタ 35 を備える。

[0042] ここで、フィルタ 33 は、少なくともポルフィリン類のルミネセンスの強度が極めて低い波長帯をカットする機能を有していればよく、フィルタ 34 は、逆にポルフィリン類のルミネセンスの強度が比較的高い波長帯を選択する機能を有していればよい。また、フィルタ 35 は、ポルフィリン類のルミネセンスの強度が比較的高い波長帯のうち、歯のルミネセンスの強度が高い波長帯をカットする機能を有していればよい。

[0043] フィルタ 33 は、対象領域 40 で反射された一部の励起光及び自然光を遮断する目的で設けられている。フィルタ 34 は、ポルフィリン類のルミネセンスを選択的に受光するために、当該ルミネセンスの強度が比較的高い波長帯を選択させる目的で設けられている。このため、フィルタ 34 にフィルタ 33 の機能を兼ねさせることも可能である。

- [0044] 図2を参照して上述したように、歯に励起光が照射させると、所定の波長帯に強度を持つルミネセンスを発することが知られている。このため、フィルタ35は、この歯のルミネセンスを遮断する目的で設けられている。ただし、フィルタ34として、フィルタ35でカットする波長域を透過させないように設計しておくことで、フィルタ34にフィルタ35の機能を兼ねさせることも可能である。
- [0045] つまり、第二フィルタ部32は、省スペース及び低コストを目的として、例えばフィルタ34のみを備えるものとしても構わないし、逆に、波長選択精度を高める目的で、上記のようにシリアルに配置された複数枚のフィルタ（33, 34, 35）を備えるものとしても構わない。なお、後者の場合において、例えば赤外光をカットするフィルタ等の別のフィルタを更に備えるものとしても構わない。
- [0046] 口腔内の対象領域40から射出された光のうち、上記の第二フィルタ部32を通過した光のみが検出部31で受光される。第二フィルタ部32によって、励起光の反射光、自然光、歯のルミネセンス等が遮断又は著しく減衰されるため、検出部31では、波長600nm以上650nm以下の光、より具体的には波長635nm近傍の光が受光される。これにより、検出部31では、ポルフィリン類のルミネセンスを選択的に受光することができる。
- [0047] 検出部31は、受光した光の強度を例えば対象領域40内の位置情報と共に画像処理部11に出力する。画像処理部11は、例えば対象領域40の撮像情報に前記光強度に応じた情報を重ねた画像情報を作成し、表示部9に出力する。これにより、表示部9上には、口腔内の画像の上に受光されたルミネセンスが重ねられた画像情報が表示される。ポルフィリン類のルミネセンスは波長635nmの光であり、これは赤色光である。このため、表示部9に映し出された画像から、赤く光っている箇所を確認することで、腫瘍部位を特定することができる。
- [0048] 診断装置1を用いて口腔内を撮像するに際しては、まず撮像に先駆けて口腔内の対象領域40に5-A-L-Aを含む薬液を塗布するものとしても構わな

い。この場合において、より具体的には、生理食塩水などの溶媒に5-A L Aを0.5%以上10%以下程度の濃度で溶解させた溶液を、脱脂綿やスポンジ素材等の吸水部材に染み込ませておき、この吸水部材を口腔内の対象領域40に所定の時間（例えば20分から30分程度）載置させる。そして、この吸水部材を取り外した後、診断装置1によって光照射部20から対象領域40に対して励起光を、例えば50mW/cm²以上150mW/cm²以下の放射強度で、0.5秒以上5秒以下の時間にわたって照射させる。これにより、励起光を照射させる前の段階で、仮に対象領域40内に腫瘍部位が存在していればポルフィリン類を蓄積させることができるため、上述したように、表示部9上に表示された画像上の赤色発光箇所を確認することで、腫瘍部位の判断を容易に行うことができる。

[0049] 図6は、口腔内の対象領域40に5-A L Aを含む薬液を塗布する一方法を示す写真である。図6において、符号41aが上前歯、符号41bが下前歯、符号42aが上顎、符号42bが下顎をそれぞれ指している。被験者に対して開口してもらい、対象領域40を露出させる。この開口状態を維持させるべく、図6の写真では、対象領域40の表面が露出した状態でマウスピース45を口腔内に挿入させた後、このマウスピース45を上顎42aと下顎42bの双方で挟み込むように固定させている。この状態で、対象領域40を含む所定の領域に、5-A L Aを含む溶液を染み込ませた脱脂綿44を設置する。この脱脂綿44は、口腔内の内頬や顎の他、マウスピース45にも接触した状態で保持される。

[0050] 脱脂綿44の設置が完了した後においても、5-A L Aが対象領域40内に吸収されるのに必要な前述した所定の時間にわたって、マウスピース45を口腔内に設置したままとしてもよい。これにより、5-A L Aが対象領域40内に染み込む前に、脱脂綿44が口腔内で移動するのを抑止することができる。

[0051] [第二実施形態]

診断装置1の第二実施形態について説明する。なお、以下では第一実施形

態と異なる箇所のみを説明する。

[0052] 本実施形態では、制御部 13 は、光照射部 20 及び受光部 30 を所定の規則に基づいて制御する。具体的には、制御部 13 は、光照射部 20 に対して、所定の時間にわたって励起光を照射させた後、励起光の照射を停止する制御を繰り返し実行する。また、制御部 13 は、光照射部 20 から励起光が照射されない時間帯にのみ、受光部 30 を動作させる制御を行う。

[0053] 図 7 は、本実施形態において制御部 13 が行う制御内容を示すタイミングチャートの一例である。図 7 において、(a) は、本実施形態の構成下で、光照射部 20 が備える光源部 21 から射出される励起光の強度変化を示している。図 7 (b) は、ポルフィリン類から射出されるルミネセンスの強度変化を示している。図 7 (c) は、本実施形態の構成下で、受光部 30 が備える検出部 31 の稼働状態を示している。

[0054] 図 7 に示すように、本実施形態では、検出部 31 は、制御部 13 からの制御によって、光源部 21 から励起光が射出されていない時間 T2 内にのみ、光の検出が可能な構成となっている。ポルフィリン類は、励起光が照射されている時間 T1 にわたって蛍光を発するが、励起光の照射が停止した後においても、持続的に光（燐光）を発する性質を有する。この燐光は、時間と共にその強度が低下する。図 7 (b) において、時間 T2 では、時間の経過と共にルミネセンスの強度が低下しているのは、このことを示している。

[0055] 制御部 13 の、制御内容の具体的な一例としては、時間 T1 にわたって光源部 21 に対して電流を供給した後、時間 T2 にわたって光源部 21 に対して電流の供給を停止するという制御を繰り返すことができる。また、制御部 13 は、光源部 21 に対して電流を供給していない時間 T2 にわたって検出部 31 に対して電流を供給して検出可能な状態とし、時間 T1 にわたって検出部 31 に対して電流の供給を停止して検出不可能な状態とすることができる。

[0056] 上記の構成によれば、検出部 31 によって光が検出可能な状態となっている期間は、光照射部 20 から励起光が照射されない。このため、検出部 31

は、口腔内の対象領域40で反射された一部の励起光を検出することがなくなる。よって、ポルフィリン類からのルミネセンス（この実施形態では燐光）を精度よく検出することができる。

[0057] ポルフィリン類から発せられる燐光は、瞬時に消光するわけではなく、ある一定の時間持続して射出される。この燐光の持続時間は、制御部13が光源部21に対して電流の供給を停止する制御を行ってから、光源部21が実際に励起光の射出を完全に停止するまでの時間よりも長い。このため、受光部30は、励起光の照射が停止してからもポルフィリン類から発せられる燐光を受光することができる。なお、本実施形態においては、制御部13は、受光部30が燐光を受光するのに必要な時間以上の時間が経過した後、光照射部20に対して励起光の照射を再開させる制御を行うものとして構わない。

[0058] 特に、光源素子23をLEDで構成した場合には、電流の供給を開始してから励起光の射出を開始するまでの時間（立ち上がり時間）、及び、電流の供給を停止してから励起光の射出が停止するまでの時間（立ち下がり時間）がいずれも短時間で実現できる。このため、本実施形態の制御によって、受光部30が励起光の一部を受光することにより、腫瘍部位の誤診断をするおそれを低下させる効果が十分に発揮される。

[0059] なお、図7では、ポルフィリン類から発せられる燐光の強度が、検出部31で検出することできる最低強度（検出限界閾値） W_{th} を上回る時間内を時間 T_2 に設定した場合を例示している。しかし、制御部13は、燐光の強度が W_{th} を下回る程度にまで低下した後に、光照射部20に対して励起光を照射させる制御を再開するものとしても構わない。この場合でも、少なくとも燐光の強度が検出限界閾値 W_{th} 以上の強度を示す時間内においては検出部31において検出することができるため、この間に受光した光強度の情報に基づいて腫瘍部位の診断を行うことが可能である。

[0060] 本実施形態は、口腔内の対象領域40で反射した励起光の一部が受光部30で受光されないように、制御部13が光照射部20及び受光部30を制御

する構成である。この観点に立てば、制御部 13 は、受光部 30 に対して、光照射部 20 から励起光が照射されている時間帯に受光した光強度に関する情報については画像処理部 11 に出力させず、光照射部 20 から励起光が照射されていない時間帯に受光した光強度に関する情報を画像処理部 11 に出力させる制御を行っても構わない。すなわち、この場合は、受光部 30 は、光照射部 20 から励起光が照射されている期間内においても受光が可能な状態であっても構わない。

[0061] [別実施形態]

以下、別実施形態につき説明する。

[0062] <1> 上記実施形態では、診断装置 1 が表示部 9 を備えるものとしたが、表示部 9 は診断装置の外部に備える構成であってもよい。この場合、画像処理部 11 で生成された画像情報は、診断装置 1 外部のモニタに表示されるものとすることができる。

[0063] <2> 上記実施形態では、光照射部 20 が第一フィルタ部 22 を備えるものとしたが、光源部 21 から射出される励起光が狭帯域のスペクトルを有する光である場合には、必ずしも第一フィルタ部 22 を設けなくても構わない。

[0064] また、上記実施形態では、受光部 30 は、複数のフィルタ（33，34，35）を含む第二フィルタ部 32 を備えるものとしたが、ポルフィリン類から発せられるルミネセンスのピーク波長近傍の光を主として受光可能であれば、フィルタの数は適宜増減しても構わないし、第二フィルタ部 32 自体を備えない構成としても構わない。

[0065] <3> 図 3 を参照して説明した診断装置 1 の構成、及び図 5 を参照して説明した光学ユニット 3 の構成は、あくまで一例であり、本発明の診断装置 1 はこれらの図面に図示された構造に限定されない。

[0066] <4> 第二実施形態において、光照射部 20 から励起光が照射される時間 T_1 と、励起光の照射が停止される時間 T_2 は、毎回同じ時間に設定されなければならないものではない。また、これらの時間（ T_1 ， T_2 ）は、上

記の目的を達することのできる条件の範囲内で適宜設定される。

符号の説明

[0067]	1	:	診断装置
	2	:	ベース部
	3	:	光学ユニット
	5	:	第一操作部
	7	:	第二操作部
	9	:	表示部
	1 1	:	画像処理部
	1 3	:	制御部
	2 0	:	光照射部
	2 1	:	光源部
	2 2	:	第一フィルタ部
	2 3	:	光源素子
	3 0	:	受光部
	3 1	:	検出部
	3 2	:	第二フィルタ部
	3 3, 3 4, 3 5	:	フィルタ
	4 0	:	口腔内の対象領域
	4 1 a	:	上前歯
	4 1 b	:	下前歯
	4 2 a	:	上顎
	4 2 b	:	下顎
	4 4	:	脱脂綿
	4 5	:	マウスピース

請求の範囲

- [請求項1] 口腔内の腫瘍部位に蓄積するポルフィリン類に励起光を照射して、
励起後の前記ポルフィリン類が発するルミネセンスを検出する腫瘍部位の診断装置であって、
 前記口腔内の腫瘍部位に対して前記励起光を照射する光照射部と、
 前記ルミネセンスを受光する受光部と、
 前記受光部で検出された前記ルミネセンスの光強度に応じた画像情報を生成する画像処理部とを備えたことを特徴とする腫瘍部位の診断装置。
- [請求項2] 前記光照射部は、ピーク波長が400nm以上410nm以下である前記励起光を射出する光源素子を含むことを特徴とする請求項1に記載の腫瘍部位の診断装置。
- [請求項3] 前記受光部は、波長500nm以上600nm以下の少なくとも一部の波長帯の光を遮断するフィルタを備えたことを特徴とする請求項2に記載の腫瘍部位の診断装置。
- [請求項4] 前記光源素子がLEDで構成されていることを特徴とする請求項2又は3に記載の腫瘍部位の診断装置。
- [請求項5] 前記光照射部及び前記受光部を制御する制御部を備え、
 前記制御部は、
 前記光照射部に対して、所定の時間にわたって前記励起光を照射させた後、前記励起光の照射を停止する制御を繰り返し実行し、
 前記受光部に対して、前記光照射部が前記励起光の照射を停止している期間中に、当該受光部が検出した前記ルミネセンスの光強度に応じた情報を、前記画像処理部に出力させる制御を実行することを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の腫瘍部位の診断装置。
- [請求項6] 前記ポルフィリン類は、前記励起光が照射されると、前記励起光の照射が停止された後も所定の時間にわたって前記ルミネセンスを発する性質を有する材料であり、

前記光照射部は、前記励起光を射出する光源素子を含み、

前記光源素子に対するエネルギーの供給が停止してから前記励起光の射出が停止するまでの時間が、前記ルミネセンスが持続する時間よりも短く、

前記受光部は、検出した前記ルミネセンスの光強度に応じた情報を前記画像処理部に出力させることを特徴とする請求項5に記載の腫瘍部位の診断装置。

[請求項7] 励起光を照射する光照射部と、所定の波長帯の光を受光する受光部とを備えた撮像装置を用いた撮像方法であって、

5-アミノレブリン酸を含む薬液が塗布された口腔内の対象領域に、前記光照射部を制御して前記励起光を照射する工程（a）と、

前記受光部を制御して、前記対象領域から照射された光を検出する工程（b）と、

前記受光部で検出された光強度に応じた画像情報を生成する工程（c）とを備えたことを特徴とする撮像方法。

[請求項8] 前記薬液を所定の吸水部材に染み込ませる工程（d）と、

前記吸水部材を前記対象領域に所定時間以上載置させた後、除去する工程（e）とを有し、

前記工程（e）の後に、前記工程（a）を実行することを特徴とする請求項7に記載の撮像方法。

[請求項9] 前記工程（c）は、前記対象領域内に存在するポルフィリン類から発せられるルミネセンスの光強度に応じた画像情報を生成する工程であることを特徴とする請求項7又は8に記載の撮像方法。

[請求項10] 前記励起光のピーク波長が400nm以上410nm以下であることを特徴とする請求項7～9のいずれか1項に記載の撮像方法。

補正された請求の範囲
[2016年8月22日 (22.08.2016) 国際事務局受理]

[請求項 1] (補正後)

口腔内の腫瘍部位に蓄積するポルフィリン類に励起光を照射して、励起後の前記ポルフィリン類が発するルミネセンスを検出する腫瘍部位の診断装置であって、

前記口腔内の腫瘍部位に対して前記励起光を照射する光照射部と、

前記ルミネセンスを受光する受光部と、

前記受光部で検出された前記ルミネセンスの光強度に応じた画像情報を生成する画像処理部とを備え、

前記受光部は、波長 500 nm 以上 600 nm 以下の波長帯の光を遮断するフィルタを備えたことを特徴とする腫瘍部位の診断装置。

[請求項 2]

前記光照射部は、ピーク波長が 400 nm 以上 410 nm 以下である前記励起光を射出する光源素子を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の腫瘍部位の診断装置。

[請求項 3] (削除)

[請求項 4] (補正後)

前記光源素子が LED で構成されていることを特徴とする請求項 2 に記載の腫瘍部位の診断装置。

[請求項 5] (補正後)

前記光照射部及び前記受光部を制御する制御部を備え、

前記制御部は、

前記光照射部に対して、所定の時間にわたって前記励起光を照射させた後、前記励起光の照射を停止する制御を繰り返し実行し、

前記受光部に対して、前記光照射部が前記励起光の照射を停止している期間中に、当該受光部が検出した前記ルミネセンスの光強度に応じた情報を、前記画像処理部に出

力させる制御を実行することを特徴とする請求項 1、2、又は 4 に記載の腫瘍部位の診断装置。

[請求項 6]

前記ポルフィリン類は、前記励起光が照射されると、前記励起光の照射が停止された後も所定の時間にわたって前記ルミネセンスを発する性質を有する材料であり、

前記光照射部は、前記励起光を射出する光源素子を含み、

前記光源素子に対するエネルギーの供給が停止してから前記励起光の射出が停止するまでの時間が、前記ルミネセンスが持続する時間よりも短く、

前記受光部は、検出した前記ルミネセンスの光強度に応じた情報を前記画像処理部に出力させることを特徴とする請求項 5 に記載の腫瘍部位の診断装置。

[請求項 7]

励起光を照射する光照射部と、所定の波長帯の光を受光する受光部とを備えた撮像装置を用いた撮像方法であって、

5-アミノレブリン酸を含む薬液が塗布された口腔内の対象領域に、前記光照射部を制御して前記励起光を照射する工程（a）と、

前記受光部を制御して、前記対象領域から照射された光を検出する工程（b）と、

前記受光部で検出された光強度に応じた画像情報を生成する工程（c）とを備えたことを特徴とする撮像方法。

[請求項 8]

前記薬液を所定の吸水部材に染み込ませる工程（d）と、

前記吸水部材を前記対象領域に所定時間以上載置させた後、除去する工程（e）とを有し、

前記工程（e）の後に、前記工程（a）を実行することを特徴とする請求項 7 に記載の撮像方法。

〔請求項 9〕

前記工程（c）は、前記対象領域内に存在するポルフィリン類から発せられるルミネセンスの光強度に応じた画像情報を生成する工程であることを特徴とする請求項 7 又は 8 に記載の撮像方法。

〔請求項 10〕

前記励起光のピーク波長が 400 nm 以上 410 nm 以下であることを特徴とする請求項 7 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の撮像方法。

条約第 19 条（1）に基づく説明書

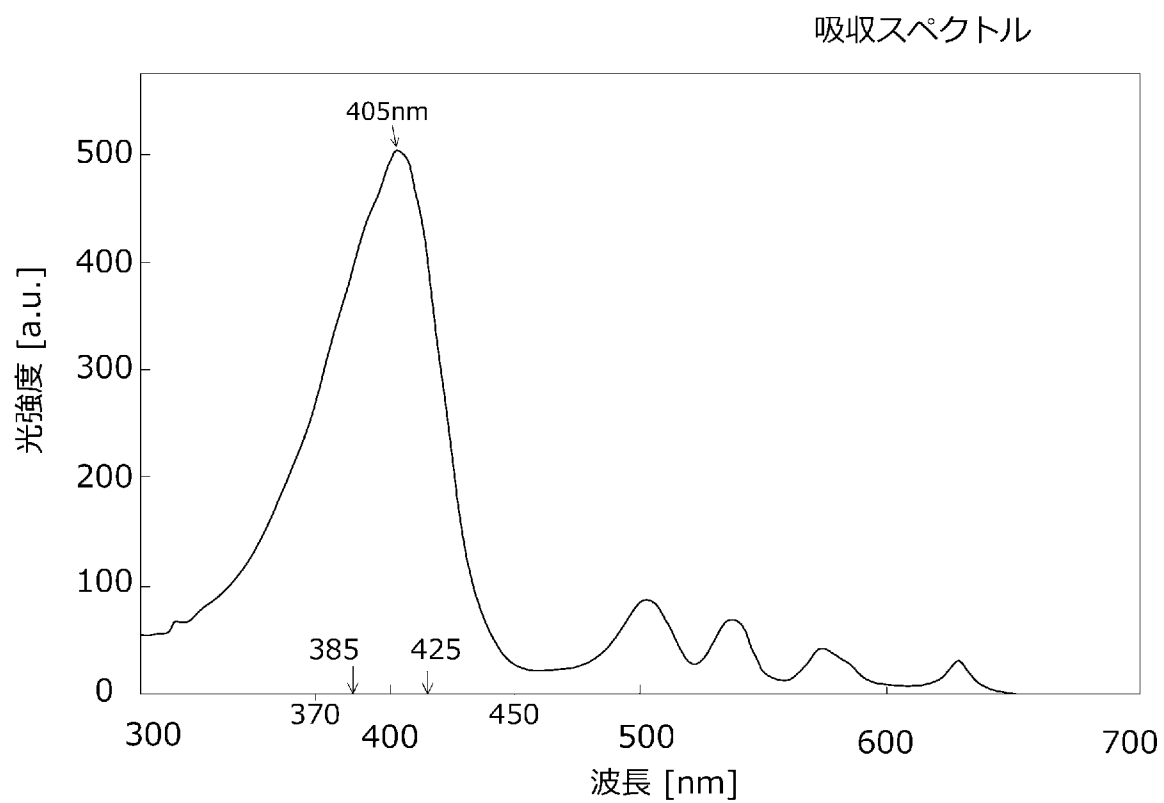
請求項 1 に対し、請求項 3 の内容を組み入れた。請求項 3、及び明細書の段落 [0019]－[0020] の記載を根拠とする。

請求項 3 を削除した。

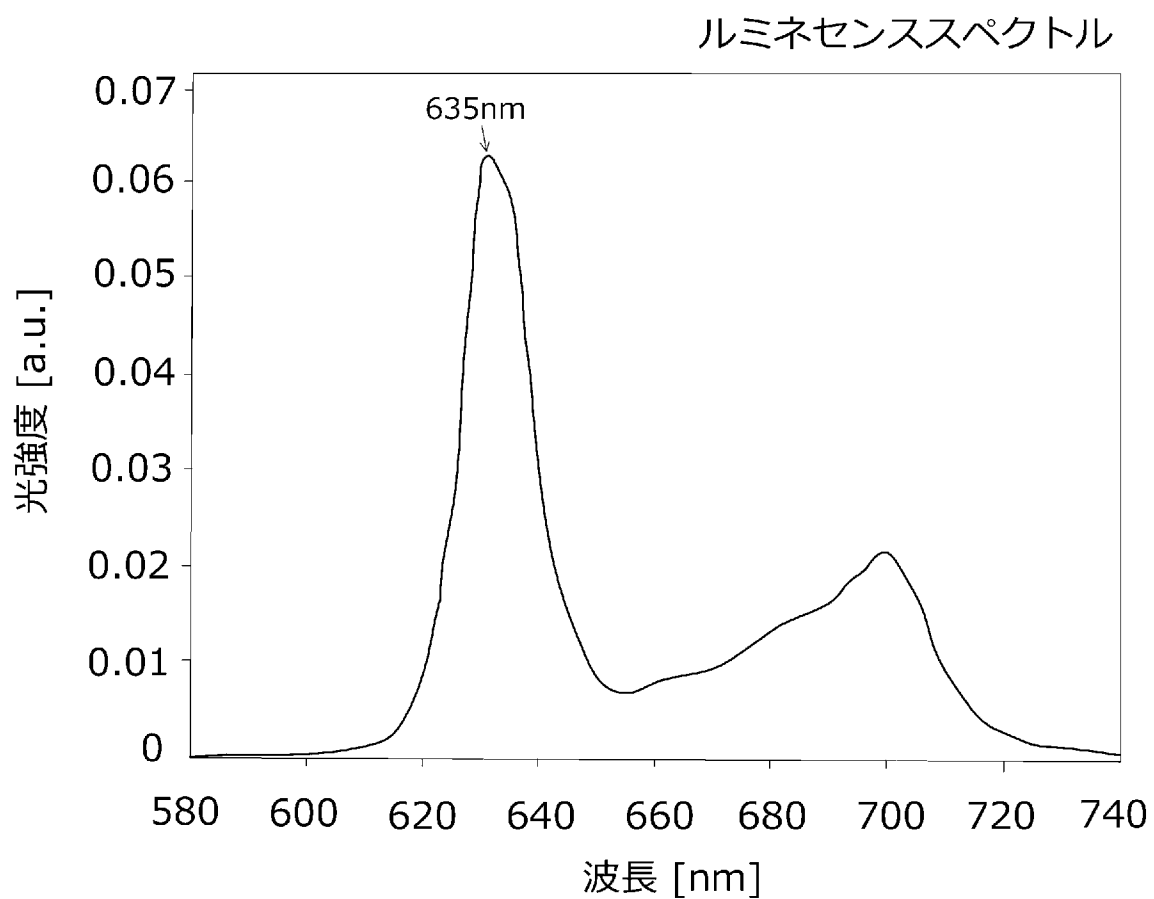
請求項 4－5 の引用請求項の項番を変更した。

請求項 6－10 は補正されていない。

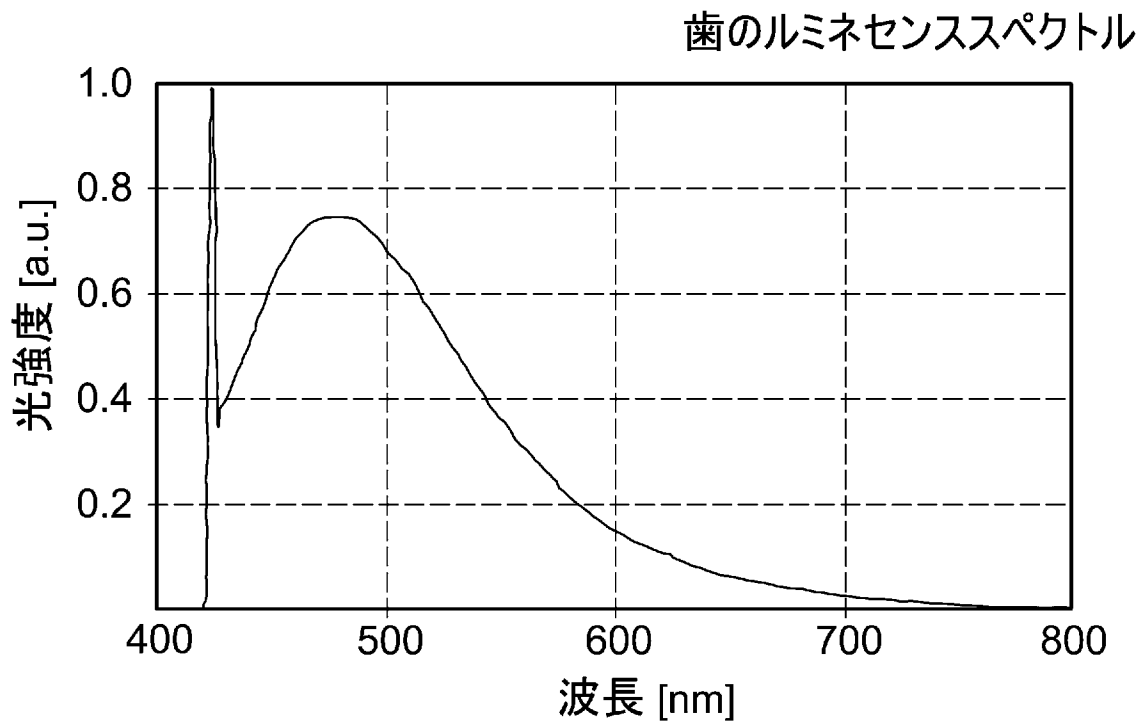
[図1A]



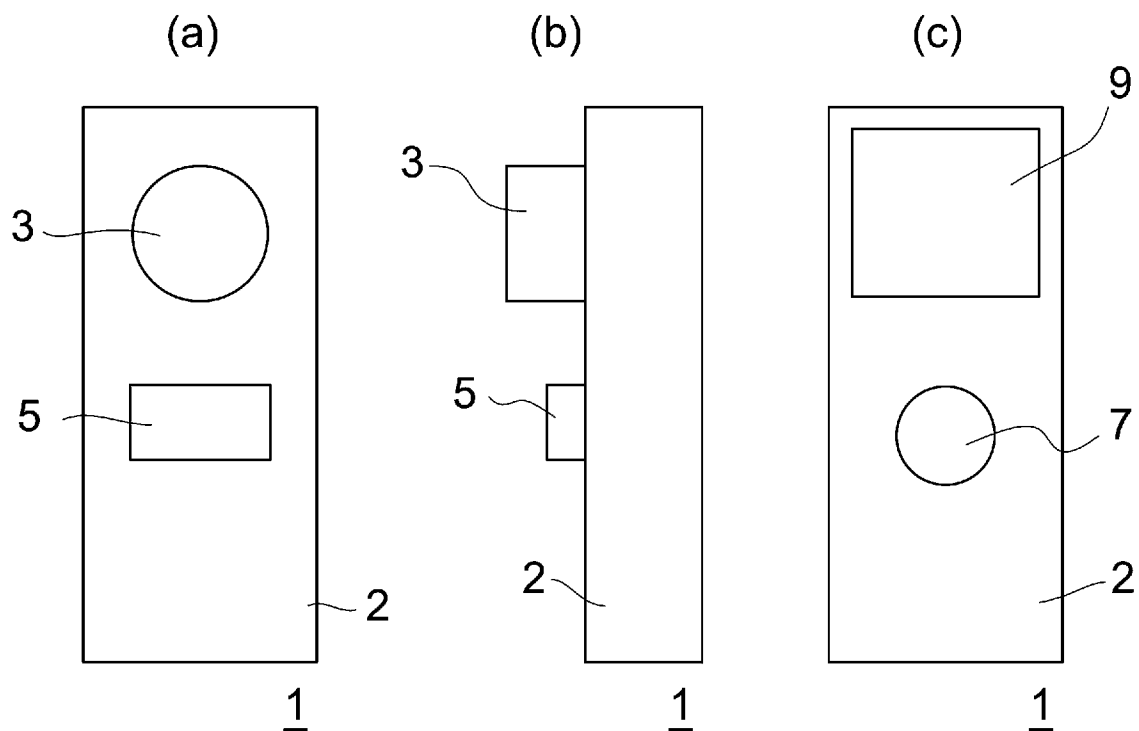
[図1B]



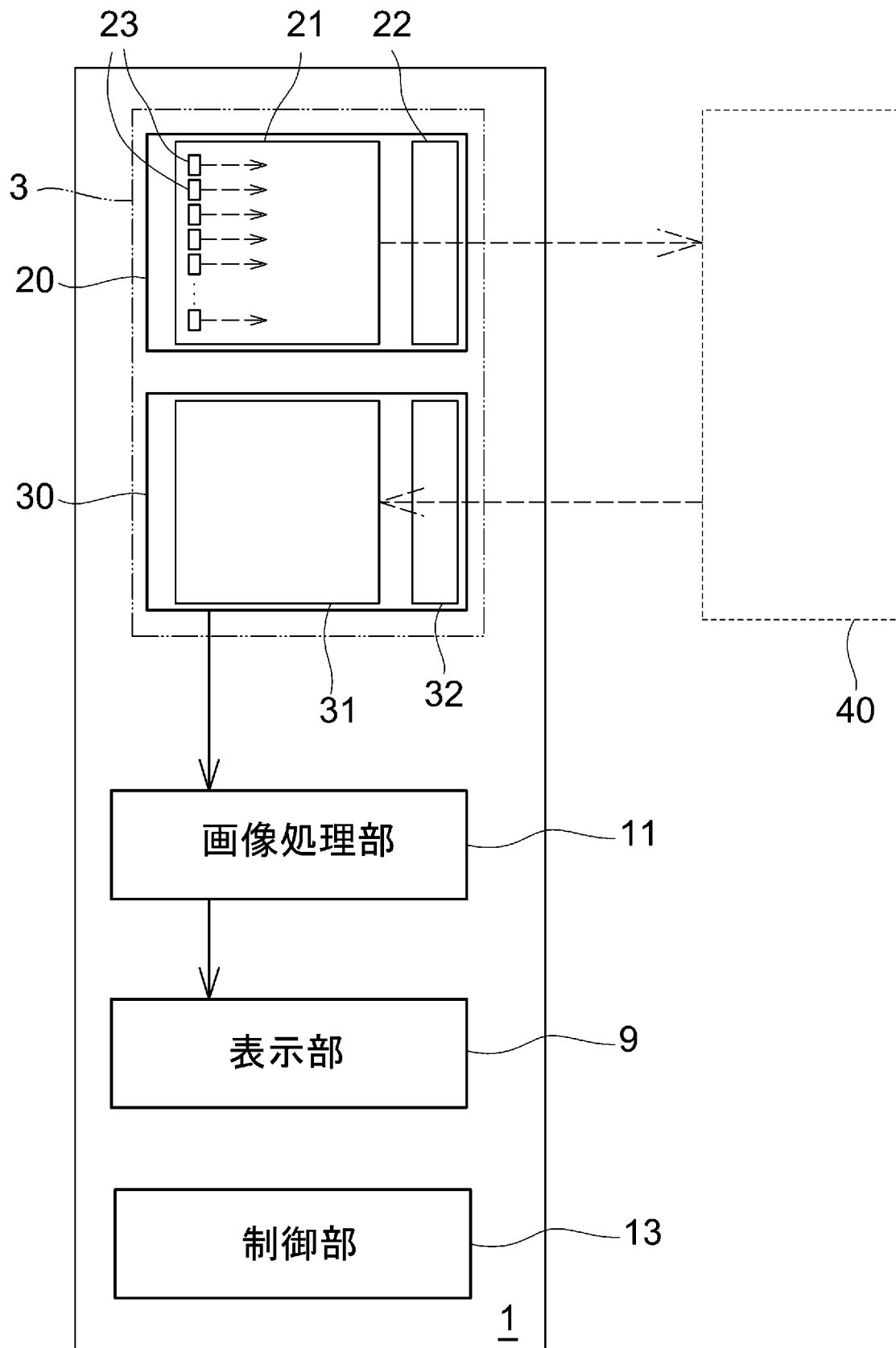
[図2]



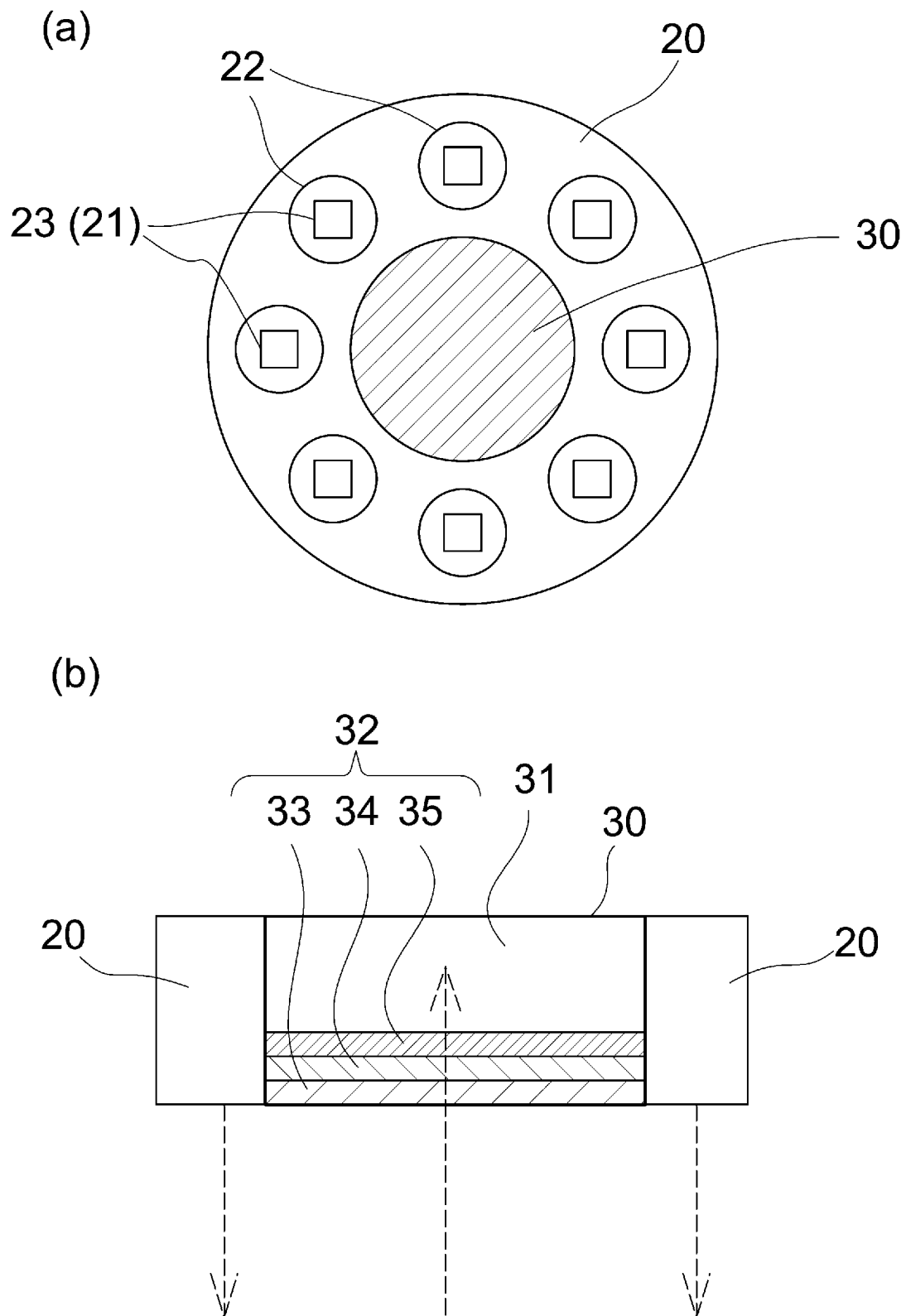
[図3]



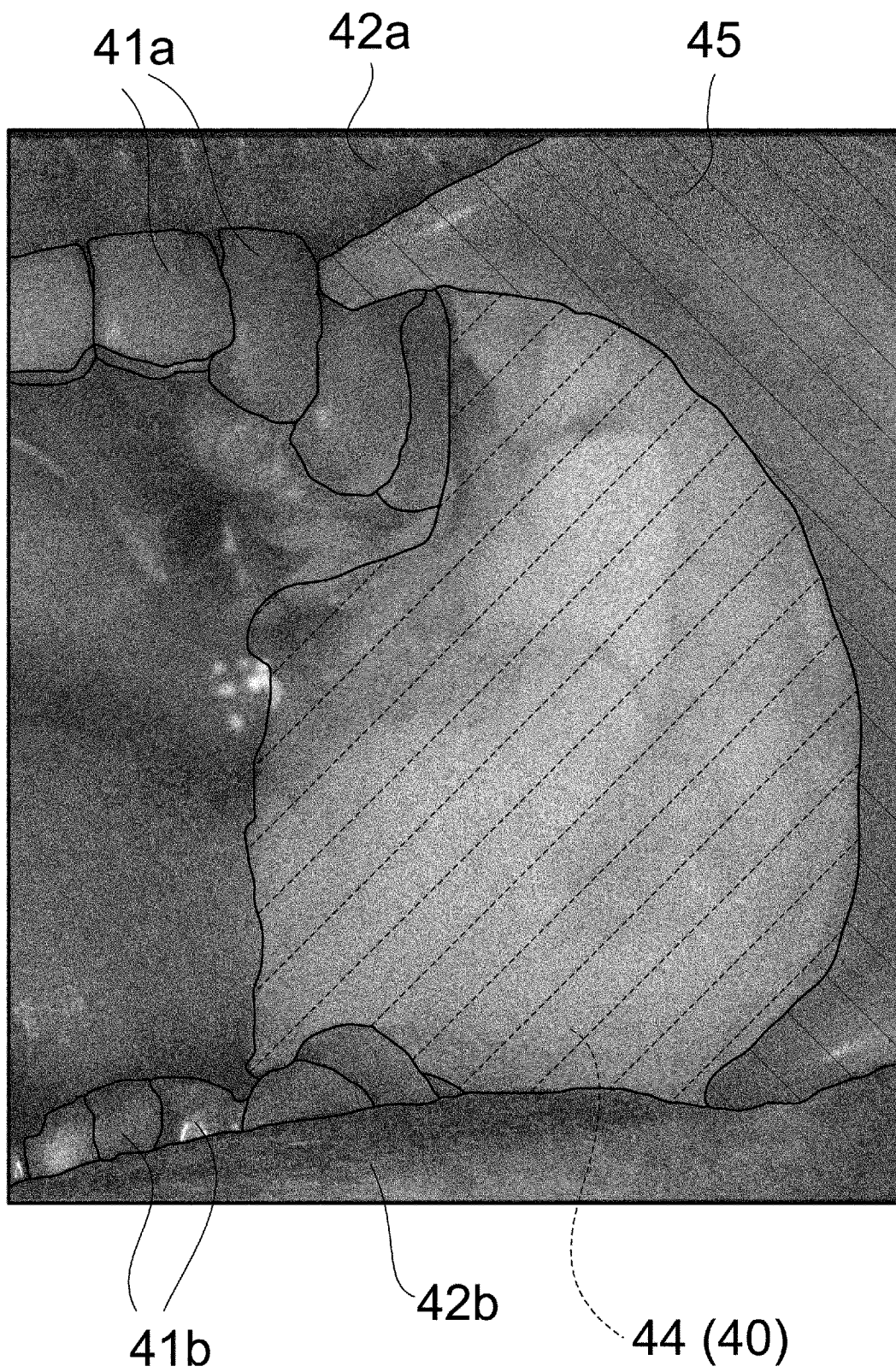
[図4]



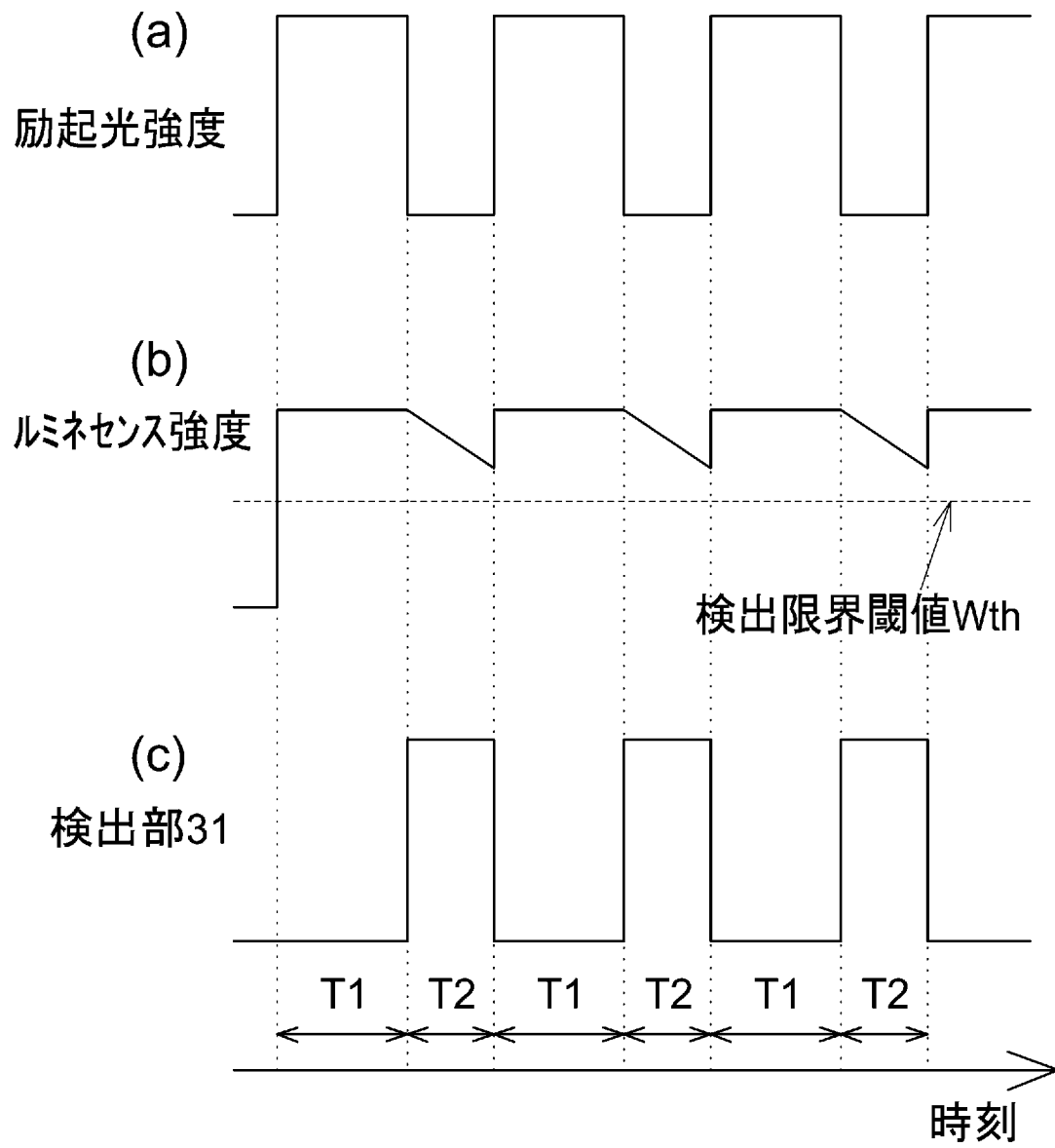
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B1/00(2006.01)i, A61B1/24(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B1/00, A61B1/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2013-135845 A (Led Medical Diagnostics, Inc.), 11 July 2013 (11.07.2013), fig. 32, 33, 38 & US 2005-234526 A1 fig. 32, 33, 38 & EP 2361546 A2 & CN 1968644 A	1-4, 7-10 5, 6
Y	WO 2011/36792 A1 (National University Corporation Kochi University), 31 March 2011 (31.03.2011), fig. 4, 6 (Family: none)	5, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 July 2016 (05.07.16)

Date of mailing of the international search report
12 July 2016 (12.07.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062154

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-57300 A (Asahi Optical Co., Ltd.), 03 March 1998 (03.03.1998), fig. 2, 7, 13 (Family: none)	5, 6
Y	JP 3-97440 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 23 April 1991 (23.04.1991), fig. 4 (Family: none)	5, 6
A	JP 2006-81842 A (J. Morita Manufacturing Corp.), 30 March 2006 (30.03.2006), (Family: none)	1-10
A	JP 2013-34569 A (GC Corp.), 21 February 2013 (21.02.2013), & US 2013-34826 A1 & EP 2554107 A1	1-10
A	JP 2004-89236 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 25 March 2004 (25.03.2004), (Family: none)	1-10
A	JP 9-98939 A (Asahi Optical Co., Ltd.), 15 April 1997 (15.04.1997), & US 5840017 A	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61B1/00(2006.01)i, A61B1/24(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61B1/00, A61B1/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 2013-135845 A（レッド メディカル ダイアグノスティック， インク．） 2013.07.11, 【図32】、【図33】、【図38】 & US 2005-234526 A1, FIG32, 33, 38 & EP 2361546 A2 & CN 1968644 A	1-4, 7-10 5, 6
Y	WO 2011/36792 A1（国立大学法人高知大学） 2011.03.31, 【図4】、【図6】（ファミリーなし）	5, 6

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.07.2016

国際調査報告の発送日

12.07.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

小田倉 直人

2Q

9163

電話番号 03-3581-1101 内線 3292

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 10-57300 A (旭光学工業株式会社) 1998.03.03, 【図2】、【図7】、【図13】 (ファミリーなし)	5, 6
Y	JP 3-97440 A (オリンパス光学工業株式会社) 1991.04.23, 第4図 (ファミリーなし)	5, 6
A	JP 2006-81842 A (株式会社モリタ製作所) 2006.03.30, (ファミリーなし)	1-10
A	JP 2013-34569 A (株式会社ジーシー) 2013.02.21, & US 2013-34826 A1 & EP 2554107 A1	1-10
A	JP 2004-89236 A (松下電器産業株式会社) 2004.03.25, (ファミリーなし)	1-10
A	JP 9-98939 A (旭光学工業株式会社) 1997.04.15, & US 5840017 A	1-10