(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6282013号
(P6282013)

(45)発行日　平成30年2月21日(2018.2.21)　(24)登録日　平成30年2月2日(2018.2.2)

(51)Int.Cl.		F I		
A61B 1/045	(2006.01)	A61B	1/045	614
A61B 1/00	(2006.01)	A61B	1/00	500
G01N 21/27	(2006.01)	G01N	21/27	B
G01N 21/64	(2006.01)	G01N	21/64	Z

請求項の数 10　(全 13 頁)

(21)出願番号	特願2014-505748 (P2014-505748)
(86)(22)出願日	平成24年4月10日 (2012.4.10)
(65)公表番号	特表2014-511746 (P2014-511746A)
(43)公表日	平成26年5月19日 (2014.5.19)
(86)国際出願番号	PCT/IB2012/051742
(87)国際公開番号	WO2012/143816
(87)国際公開日	平成24年10月26日 (2012.10.26)
審査請求日	平成27年4月8日 (2015.4.8)
(31)優先権主張番号	11162815.2
(32)優先日	平成23年4月18日 (2011.4.18)
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号	61/557,017
(32)優先日	平成23年11月8日 (2011.11.8)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(73)特許権者　590000248
コーニンクレッカ　フィリップス　エヌヴェ
KONINKLIJKE PHILIPS N. V.
オランダ国　５６５６　アーエー　アインドーフェン　ハイテック　キャンパス　５
High Tech Campus 5, NL-5656 AE Eindhoven
(74)代理人　100122769
弁理士　笛田　秀仙

最終頁に続く

(54)【発明の名称】個人化された閾値を用いる腫瘍組織の分類システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

異なる組織タイプの区別に対する少なくとも１つの閾値を得るシステムにおいて、前記システムが、

個別の患者の第１のタイプの組織内の１つ又は複数の位置において光測定結果を得る光学的プローブと、

前記光測定結果をスペクトル分析し、前記光測定結果における適合から得られる所定のスペクトル特性に基づいて第１の組織タイプクラスを形成するように多変数統計分析のスコアプロットにおいてデータ点を規定し、基準組織のスペクトル特性を使用することによりこの第１の組織タイプクラスに属するデータ点のクラウドに対する第１の閾値を規定するコンソールと、

を有し、

前記光学的プローブが、前記個別の患者の前記組織内の他の位置において他の光測定結果を取得し、

前記コンソールは、前記他の光測定結果に基づいて、前記他の光測定結果の所定のスペクトル特性が前記スコアプロットにおいて第１の閾値から外れるかどうか及びこれが第２の組織タイプクラスを規定する場合であるかどうかを試験する、

システム。

【請求項２】

前記所定のスペクトル特性が、吸収及び散乱特性を有する、請求項１に記載のシステム

。
【請求項３】
前記所定のスペクトル特性が、蛍光特性を有する、請求項１に記載のシステム。
【請求項４】
前記異なる組織タイプが、異なる正常タイプの組織、又は正常及び病変組織、又は正常及び腫瘍組織、又は正常組織、良性及び悪性組織を有する、請求項１に記載のシステム。
【請求項５】
前記光学的プローブが、針、カテーテル又は内視鏡を有する、請求項１に記載のシステム。
【請求項６】
前記コンソールが、前記スコアプロットにおけるデータ点のプロット形状から前記第２の組織タイプのデータ点を認識する、請求項１に記載のシステム。
【請求項７】
前記第１の組織タイプクラスが、脂肪又は腺組織に関し、前記第２の組織タイプクラスが、腺がん又は非浸潤性乳管がんに関する、請求項１に記載のシステム。
【請求項８】
前記コンソールが、第３の組織タイプクラスを規定し、組織タイプを前記第２及び第３の組織タイプクラスに割り当てるのに前記スコアプロットにおける３つの組織タイプクラスのデータ点により規定される三角形の幾何学的配置を使用する、請求項１に記載のシステム。
【請求項９】
前記コンソールが、前記異なる組織タイプを区別するのに個別の患者スペクトルのデータベースとの測定されたスペクトルの相関を使用する、請求項１に記載のシステム。
【請求項１０】
前記コンソールが、抽出された水、脂質及びコラーゲン部分の少なくとも２つにより規定される空間における基準マップを生成し、前記組織タイプに基づいて前記空間を分類し、前記基準マップに対して前記光測定結果をタグ付けする、請求項１に記載のシステム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、分光測定及び分析に基づく組織区別に対する方法及びシステムに関する。
【背景技術】
【０００２】
腫瘍学の分野において、正常組織から腫瘍組織を区別することができることは重要である。至適基準は、生検の後に又は外科的切除の後に病理部において組織を検査することである。この現在の仕事のやり方の欠点は、生検を取る又は外科的切除を実行する処置中のリアルタイムフィードバックが欠けていることである。生検針に光ファイバを組み込むことは、例えば、臨床的介入の間にフィードバック装置として使用するために、医師にとって大きな興味がある。様々な光学的方法、例えば、最も一般的に調査される技術として拡散反射分光法（ＤＲＳ）及び自己蛍光測定が、採用されることができる。分光データは、標準的な分類方法を使用して異なる組織タイプに分類するのに使用される。通常は、データベースが、多くの患者からのスペクトルを用いる分類に対して構築され、属するクラスを予測するために新しい測定に対する回帰に対して使用される。
【０００３】
このようなデータベースを使用して個別の患者の組織タイプを分類する問題は、患者内の差異が組織区別を妨げることである。乳房組織において、脂肪含量は年齢とともに増加するのに対し、腺組織は減少することが示されている。したがって、幅広い年齢の範囲のため、脂肪及びコラーゲンの非常に大きな標準偏差が存在する。分光点測定を使用する方法の感度及び特異度は、中程度（５０－８５％）であり、結果は、文献において強力に変化する。中程度の感度は、このアプローチを個別の患者アプローチに対して最適でなくす

る。
【０００４】
図２は、全ての患者の乳房組織分類の部分最小二乗法区別分析（ＰＬＳ－ＤＡ）予測スコアのスコアプロットにおける患者内変化を示す。より具体的には、図２は、生体外の人間乳房組織サンプルに対する拡散反射分光測定結果の全ての患者のＰＬＳ－ＤＡ分析の結果を示す。図２から、患者内変化は、例えば、腺（Ｇ、正常）組織からの線維腺腫（ＦＡ、良性）を区別する場合に問題であることが見られ、前記腺組織は、散在しており、他の組織タイプ測定と混同されるシンボル"◇"により表される。図２において、他の組織タイプは、シンボル"＋"により表される線維腺腫（ＦＡ）、シンボル"×"により表される腺がん（Ａ）、シンボル"○"により表される非浸潤性乳管がん（ＤＣＩＳ）、及びシンボル"□"により表される脂肪（Ｆ）である。
【０００５】
したがって、個別の患者における正常及び／又は良性及び悪性組織のような異なる位置における分光測定結果が得られ、可能であれば、個別の患者タイプ及び先験的な分光及び臨床的患者情報を使用する分類モデルが提供されることができ、組織タイプが、患者内変化の障害なしで患者に対して分類される、個別の患者に対して調整された区別が望ましい。
【０００６】
しかしながら、この場合、高い感度及び特異度で個別の患者分光を分類する方法は、自明ではない。上のステップにおいて収集されたデータが悪性組織であるかどうかを決定することも容易ではない（鶏‐卵問題）。更に、上記のことから、どのようにしてこのアプローチが臨床医のワークフローに適合するかが明らかではない。最初に個別の患者に対するデータベースを構築し、次いで更なる分類のためにこれを使用することは、様々な患者の事前に収集されたデータベースを使用して、このデータベースに基づいて分類を実行するのに比べて時間がかかる。この場合、前記データベースは、介入の間に構築される必要がないが、低い感度を生じる上述の患者内変化から妨害する。分光点測定を使用する従来の方法の感度及び特異度は、通常は、中程度であり、文献において強力に変化する。中程度の感度は、前記方法を個別の患者に対して理想的にはしない。この問題を克服するために、個別の患者に対して調整された方法が必要とされる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
本発明の目的は、個別の患者において正常な組織から悪性組織及び良性組織を区別する改良された方法及びシステムを提供することである。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
この目的は、請求項１に記載のシステム及び請求項１０に記載の方法により達成される。
【０００９】
したがって、光学スペクトルは、体内の位置から取得され、第１の組織タイプクラスのデータが収集される（例えば、正常組織）処置に基づいて、この第１の組織タイプクラスに対して規定される少なくとも１つの分類閾値を使用して、組織を区別するように処理される。したがって、測定が正常組織に関することが、画像ガイダンスに基づいて保証される。基準測定の重心は、実際の個別の患者に基づくのに対し、従来のシステムでは、これは、多くの患者のデータベースに基づく。正常分光測定結果の基準は、このように、個別の患者特性に対して調整されることができる。前記基準から正常プラス良性及び悪性を区別することは、全ての患者のデータベースの基準と比較して、より効率的である。
【００１０】
より詳細には、異なる組織タイプクラス（例えば、正常、良性及び悪性組織タイプ）に対する閾値を得る手順は、好ましくは複数の異なる位置において、例えば、開始点として

医師の経験及び／又は画像ガイダンスを使用して患者の正常組織において、針のような装置を用いて分光測定結果を得ることを含む。これらの基準測定の適合（例えば、ヘモグロビン、脂肪、βカロチン、ビリルビン、水含量及び散乱の量）から得られるスペクトル吸収及び散乱特性又は蛍光特性は、第１の組織タイプクラスを形成するようにこれらのデータ点を規定する。基準組織のスペクトル特性に関する先験的情報は、この基準セットに属するデータ点のクラウドに対する閾値を規定する。この場合、針又は他の介入装置（例えば、カテーテル又は内視鏡等）は、他の組織位置から分光データを得るのに使用される。これらのスペクトル特性が、上記の閾値に入らない場合、第２の組織タイプクラスが規定される。これらの測定された組織位置は、疑わしく、実際の状況において、医師は、スペクトル情報に基づいて、生検を取ることを決定することができる。

【００１１】

第１の態様によると、所定のスペクトル特性は、吸収及び散乱特性、又は蛍光特性を有することができる。

【００１２】

上の第１の態様と組み合わせられることができる第２の態様によると、コンソールが、データ点のプロットの形状から第２の組織タイプクラスのデータ点を認識することができる。したがって、区別は、容易かつ単純な検出を可能にするクラスタリングアプローチに基づくことができる。

【００１３】

上の第１又は第２の態様と組み合わせられることができる第３の態様によると、前記第１の組織タイプクラスは、脂肪又は腺組織に関し、前記第２の組織タイプクラスは、腺がん又は非浸潤性乳管がん組織に関する。これにより、がんタイプの組織の区別は、提案された個人化又は個別化アプローチにより改良されることができる。しかしながら、異なる正常タイプの組織、又は正常及び病変組織、又は正常及び腫瘍組織、又は正常組織、良性及び悪性組織のような如何なるタイプの組織も区別されることができる。

【００１４】

上の第１ないし第３の態様のいずれかと組み合わせられることができる第４の態様によると、前記コンソールは、第３の組織タイプクラスを規定し、組織タイプを第２及び第３の組織タイプクラスに割り当てるのに３つの組織タイプクラスのデータ点により規定される三角形の幾何学的配置を使用することができる。したがって、前記組織における異なる位置における測定のスペクトル特性は、追加のクラス及びクラス間の閾値を作り出すことができる。

【００１５】

上の第１ないし第４の態様のいずれかと組み合わせられることができる第５の態様によると、前記コンソールは、異なる組織タイプを区別するのに個別の患者スペクトルのデータベースとの測定されたスペクトルの相関を使用することができる。このように、代替的な又は追加的な相関ベースの区別アプローチが、提供されることができる。

【００１６】

上の第１ないし第５の態様のいずれかと組み合わせられることができる第６の態様によると、前記コンソールは、抽出された水、脂質及びコラーゲン部分の少なくとも２つにより規定される空間における基準マップを生成し、組織タイプに基づいて前記空間を分類し、前記基準マップ上で前記分光測定結果をタグ付けすることができる。このように、代替的な又は追加的なマップベースの区別アプローチが、提供されることができる。

【００１７】

他の有利な実施例は、以下に規定される。

【００１８】

本発明のこれら及び他の態様は、以下に記載される実施例を参照して説明され、明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】様々な実施例による医療装置の概略的なブロック図を示す。
【図２】患者内変化を持つＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットを示す。
【図３ａ】第１の実施例による患者内変化及び閾値ラインを持つＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットを示す。
【図３ｂ】第１の実施例による患者内変化及び閾値ラインを持つＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットを示す。
【図４】第２の実施例による患者内変化及び閾値ラインを持つＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットを示す。
【図５】第３の実施例による相関ベースの分類のフロー図を示す。
【図６】第３の実施例による生検後の生体外スペクトルに対して得られる患者内変化及び閾値ラインを持つ相関ベースの分類のスコアプロットを示す。
【図７】患者内変化及び閾値ラインを持つＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットを示す。
【図８】第３の実施例による生検後の他の生体外スペクトルに対する患者内変化を持つＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットを示す。
【図９】第４の実施例による測定トラックを持ち、分類に対する推定された体積部分を持つ基準マップを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
以下の実施例において使用されるシステムは、調査下の組織の分光測定を実行する。前記システムは、前記組織のタイプを決定するためにこれらの測定を分析する。このために、前記システムは、当技術分野において一般的に既知である１つ又は複数の分析方法を使用することができる。一般的に既知である方法は、例えば、Chemometric Methods in Process Analysis, Karl S. Booksh in; Encyclopedia of Analytical Chemistry; R.A. Meyers (Ed.); pp. 8145-8169; John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2000, 又はPartial Least-Squares Methods for Spectral Analyses. 1.; Relation to Other Quantitative Calibration Methods and the Extraction of Qualitative Information; David M. Haaland* and Edward V. Thomas; Sandia National Laboratories, Albuquerque, New Mexico 87185; ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL. 60, NO. 11, JUNE 1, 1988 p1193-1202, 又はPartial Least-Squares Methods for Spectral Analyses. 2.; Application to Simulated and Glass Spectral Datal; David M. Haaland* and Edward V. Thomas; Sandia National Laboratories, Albuquerque, New Mexico 87185; ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL. 60, NO. 11, JUNE 1, 1988, p1202-1208に記載されている。
【００２１】
特に、ＰＬＳ－ＤＡは、Classification of Adipose Tissue Species using Raman Spectroscopy; J. Renwick Beattie; Steven E. J. Bell; Claus Borggaard; Anna M. Fearon; Bruce W. Moss; Lipids (2007) 42:679-685に記載されている。
【００２２】
以下の実施例によるシステムは、例えば、R. Nachabe et al., "Estimation of biological chromophores using diffuse optical spectroscopy: benefit of extending the UV-VIS wavelength range to include 1000 to 1600 nm", Biomedical Optics Express 1, 2010に記載されるようなコンソール及び光学プローブからなる医療装置の改良である。本発明による方法及びシステムの様々な実施例は、以下により詳細に記載される。
【００２３】
図１は、本発明の様々な実施例による医療装置１００を示す。医療装置１００は、光学機器１１０及び医療機器を有する。ここに記載された様々な実施例によると、前記医療機器は、フォトニックニードル１３０である。しかしながら、これは、分光組織測定を可能にする他の医療機器又はプローブ、例えば、光学プローブ又はカテーテル型機器でありうる。医療装置１００は、光学プローブ１３０に対して横方向に囲まれることができる組織材料を光学的に調査するのに特に適している。
【００２４】

前記光学機器又はコンソール１１０は、照射光１１２を生成する光源１１１を有する。ここに記載された様々な実施例によると、光源１１１は、単色性放射線ビームを発するレーザでありうる。前記照射光は、第１の光学素子１１３を介して光ファイバ１４０の第１のファイバ端部１４１に向けられる。

【００２５】

コンソール１１０は、第２の光学素子１１８を用いて光ファイバ１４５に光学的に結合される分光計装置１１６を更に有する。分光計装置１１６は、フォトニックニードル１３０により提供される測定光１１７をスペクトル分析するのに使用される。分光計装置１１６は、分光計装置１１６の少なくとも１つの屈折又は回折光学素子を用いてスペクトル的に拡張された測定光１１７を検出するために電荷結合素子（ＣＣＤ）カメラ１１９を備えうる。

【００２６】

フォトニックニードル１３０は、長手軸を持つ細長いボディを有することができる。前記細長いボディの側壁において、光ファイバ１４０に結合される第２のファイバ端部が設けられうる。前記第２のファイバ端部は、前記細長いボディを横方向に囲む組織を照射するのに使用されうる横視野を各々提供するように配向されうる。フォトニックニードル１３０は、前記細長いボディの前端部において前記長手軸に実質的に平行に配向された前視野を提供するように構成された導波路端部を更に有しうる。

【００２７】

２つの光ファイバ１４０及び１４５は、様々な組み合わせで前記第２のファイバ端部に及び前記前方の導波路端部に光学的に結合されうる。これにより、前記端部は、まとめて又は個別に光ファイバ１４０、光ファイバ１４５と結合されうる。これに関して、光ファイバ１４５に光学的に結合された出口、分光計装置１１６が、事実上、光学的入口を表すことが指摘される。何故なら、前記組織により散乱された測定光は、この測定光が分光計装置１１６を用いて分析されることができるようにこれらの入口に入ることができるからである。

【００２８】

様々な実施例によると、フォトニックニードル１３０の横ファイバ端部は、同じ光ファイバ１４０に割り当てられる。しかしながら、各横ファイバ端部に対して及び／又は前方導波路端部に対して１つの別の光ファイバを使用することも可能でありうる。もちろん、２より少ない又は多い横ファイバ端部が、フォトニックニードル１３０の前記細長いボディの側壁に設けられうる。

【００２９】

第１の実施例によると、フォトニックニードル１３０は、正常組織、例えば乳房組織内の脂肪において画像ガイダンスを使用して配置される。正常脂肪組織が調査されることを確認するために、１２１０ｎｍにおける脂質の特徴的なスペクトルフィーチャが、目に対するガイドとして、又はコンソール１１０若しくは分光計装置１１６において他のパラメータの中で脂肪の量を決定するリアルタイム脂肪フィッティングモデル、又は脂肪分光測定結果に対する訓練された分類モデル（例えば、主成分分析（ＰＣＡ）又は部分最小二乗法（ＰＬＳ））を使用することにより使用されることができる。脂肪組織は、全ての患者に対して残りの組織タイプから容易に区別されることができる。複数の測定が、前記患者に対する基準正常脂肪データベースをセットするように行われることができる。この場合、フォトニックニードル１３０は、他の組織タイプに向かって進む。スペクトルが、ＰＬＳ－ＤＡモデル内の決定された閾値に入らない、例えばＰＬＳ－ＤＡスコア３＞０．５の場合、前記組織は、疑わしいことができる。臨床医のゴールが、疑わしい組織を標的とすることである場合、彼／彼女は、ここで例えば生検を取ることを決定することができる。

【００３０】

図３ａ及び３ｂは、個別の患者の（生体外）乳房組織に関する分光データの分類の例を示す。より具体的には、患者内変化は、二人の異なる個別の患者の乳房組織分類のＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットに示されている。図３及び後の図において、図２のシンボル

は、前記図において異なる組織タイプ測定を区別するためにも使用される。図３ａにおいて、脂肪（Ｆ）、腺（Ｇ）及び腺がん（Ａ）組織が測定され、図３ｂにおいて、脂肪（Ｆ）、腺（Ｇ）及び非浸潤性乳管がん（ＤＣＩＳ）が測定されている。一例として、単純な閾値ＰＬＳ－ＤＡスコア３＞０．５は、図２ａにおける腺がん又は図２ｂにおけるＤＣＩＳから正常な組織（脂肪及び腺）を分離する。図３ａ及び３ｂにおける軸が、ＰＬＳ－ＤＡスコア２対ＰＬＳ－ＤＡスコア３を表すことに注意する。更に、前記閾値が、第１の組織クラス、したがってこの場合、脂肪に対して規定されることに注意する。この例は、生体外組織に関するが、本発明は、生体内組織にも等しく良好に適用されることができる。このように、図３ａ及び３ｂは、３つの異なる組織タイプの患者内変化（及び分離）を示す。第１の実施例によると、事前情報に基づいて決定される第１の正常クラスのスコアにおける位置を知ると、悪性タイプの組織は、ここで、この第１のクラスに対して決定されることができる。個別の患者において、図３ａ及び３ｂに示される状況が生じることができ、ここでデータ点の３つの異なるクラウドが、（ＰＬＳ－ＤＡのような）分類予測スコアに基づいて現れる。データクラウドのこのような典型的な三角形状は、悪性組織クラスに対して正常組織クラスを差別化するのに使用されることができる。典型的な特徴に対して先験的情報を適用することにより、悪性データ点は、このプロットの形状から認識されることができる。例えば、異なる悪性組織タイプは、前記スコアプロットの異なる位置に現れる。

【００３１】

図３ａ及び３ｂから、脂肪及び腺組織（すなわち正常組織）が、腺がん及びＤＣＩＳ組織（すなわち悪性組織）から容易に分離されることができることも推測されることができる。医師は、両方の場合において、これらのサイトから生検を取ることを決定することができる。しかしながら、腺がん及びＤＣＩＳを分離するためには、より多くの情報が必要とされる。したがって、第２の実施例によると、コンソール１１０又は分光計装置１１６の区別手順は、正常クラスで開始する。この場合、これは、前記第１のクラスに対して第２の組織クラスを決定するように進み、前記第１及び第２のクラスに対して第３のクラスを規定するように進む。３つのクラスにより規定される"三角形"の幾何学的配置は、この場合、コンソール１１０又は分光計装置１１６により、クラス２及び３に悪性のタイプ、すなわちＤＣＩＳ又は腺がんを最終的に割り当てるのに使用される。

【００３２】

図４は、４つ異なる組織タイプ（例えば、脂肪（Ｆ）、腺（Ｇ）、ＤＩＣＳ及び腺がん（Ａ））に対する個別の患者の乳房組織分類のＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットを示す。ＤＣＩＳ及び腺がんの悪性組織タイプクラスは、ここでＰＬＳ－ＤＡスコア３対ＰＬＳ－ＤＡスコア４のプロットにおいて分離されることに注意する。ＰＬＳ－ＤＡスコア３＞０．５の第１の単純な閾値は、他の組織タイプからＤＣＩＳを分離し、ＰＬＳ－ＤＡスコア４＞０．５の第２の単純な閾値は、他の組織タイプから腺がんを分離するのに対し、ＰＬＳ－ＤＡスコア３＜０．５及びＰＬＳ－ＤＡスコア４＜０．５は、悪性（ＤＣＩＳ及び腺がん）から正常（脂肪及び腺）を分離する。上の閾値が、この場合に脂肪である第１のクラスの組織に対して規定されることに更に注意する。図４において、４つの異なる組織タイプクラスは、スコアプロット軸３対４に提示される。ここで、脂肪及び腺の正常組織タイプクラスは、密接しており、両方の悪性タイプＤＣＩＳ及び腺がんは、ＰＬＳ－ＤＡスコア３及び４の二次元面において分離される。

【００３３】

図５は、第３の実施例による悪性組織から正常（及び／又は良性）組織を分離する区別及び分類手順の概略的フロー図を示す。図５のフロー図は、各スペクトルが患者データベースに記憶される相関分類モデルに基づく。ここで、個別の患者スペクトルのデータベースとの測定されたスペクトルの相関が、使用される。このようなデータベースは、スペクトル特性に基づいて後で測定されたスペクトルをクラスに追加することから構築されることができる。

【００３４】

図５によると、この手順は、ステップＳ１００において、ランニングパラメータｉ＝１の初期設定で開始する。次いで、ステップＳ１１０において、調査された組織のスペクトルｓｐｅｃ（ｉ）が、測定され、読み取られる。ランニングパラメータｉが１より大きく、最大値より小さい（すなわち、ｉ＞１及びｉ＜ｌａｓｔ）限り、測定されたスペクトルｓｐｅｃ（ｉ）は、ステップＳ１２０において、患者データベース（ＤＢ）に記憶されたスペクトルと相関される。相関係数の所定の閾値（ここでは０．５）に基づいて、測定されたスペクトルｓｐｅｃ（ｉ）は、ステップＳ１３０において分類される。次いで、ステップＳ１４０において、分類結果が決定される。ランニングパラメータｉが最大値より小さくない場合、測定されたスペクトルｓｐｅｃ（ｉ）は、ステップＳ１５０において分類結果によって前記データベースに記憶され、前記ランニングパラメータは、この手順がステップＳ１１０に戻る前に、Ｓ１６０においてインクリメントされ、次のスペクトルが測定される。ランニングパラメータｉが最大値を超過した場合（ｉ＞ｌａｓｔ）、この手順は、ステップＳ１７０において終了する。

【００３５】

この手順の実際的な使用は、空のデータベースから開始し、各新しいスペクトル測定を用いて個別の患者スペクトルデータベースを構築することができることである。乳房組織タイプの分類に対するこの相関アプローチを使用する実際の結果は、図６に示され、図６は、単一の患者の乳房組織の複数の測定されたスペクトルの分析から得られるスペクトル数に対する相関係数のプロットを示す。ここで、０．８５の相関係数閾値（図６の水平の破線）は、この個別の患者の悪性組織（腺がん）から正常組織（脂肪及び腺組織）を分離するように規定されることができる。図６の例において、測定されたスペクトル番号１ないし８の第１のセットが、脂肪組織から得られ、測定されたスペクトル番号９ないし１３の第２のセットが、腺組織から得られ、測定されたスペクトル番号１４ないし３０の第３のセットが、腺がん組織から得られている。このように、単一の閾値が、悪性（腺がん）組織から正常組織（脂肪及び腺組織）を分離するのに使用されることができる。

【００３６】

図７は、第３の実施例による生検後に生体外スペクトルに対して得られる患者内変化及び閾値ラインを持つＰＬＳ－ＤＡ予測のスコアプロットを示す。乳房組織スペクトルは、クラス、他の個別の患者に対する正常及び良性クラス（正方形）対悪性組織（円）に分類される。単一の閾値、例えばスペクトルを悪性タイプに分類するＰＬＳ－ＤＡスコア１＜０．５が、規定されることができる。閾値ＰＬＳ－ＤＡスコア２＞０．５は、同じことをする。ここに示された例は、単一の相関閾値が、プローブの先端における組織のタイプに対する指標を与えることができ、この場所における生検が必要とされるかどうかを決定するのを助けることができることを示す。

【００３７】

図８は、第３の実施例による生検後の他の生体外スペクトルに対する患者内変化を持つＰＬＳ－ＤＡ分類のスコアプロットを示す。この場合、肝組織が、検査されている。同じ閾値設定が、組織タイプクラス、正常及び良性（正方形）対悪性（円）におけるこの肝患者に対しても機能することが見られる。単一の閾値ＰＬＳ－ＤＡスコア１＜０．５は、スペクトルを悪性組織クラスタイプに分類する。再び、閾値ＰＬＳ－ＤＡスコア２＞０．５は、同じことをする。

【００３８】

図９は、第４の実施例による分類に対する推定された体積部分及び測定トラックを持つ基準マップを示す。分類に対する閾値を生成するのに主成分を使用する代わりに、測定値に適合するモデルから得られ、水（Ｗ）、脂質（Ｌ）及びコラーゲン（Ｃ）部分を抽出することができる臨床パラメータが、使用されることができる。図９は、脂肪対水及び脂肪対コラーゲンの推定体積部分並びにこれらの空間の二次元（２Ｄ）分類を示す。これらの２Ｄマップは、コンソール１１０又は分光計装置１１６により基準マップとして使用されることができ、患者内の各測定は、前記マップにタグ付けされ、図９の測定トラックに描かれるように単一の患者内で取得された各新しい測定に対してインタラクティブに追跡さ

れることができる。

【００３９】

以前に述べられたように、組織内の脂肪及びコラーゲンの相対量は、年齢に依存する。若い患者が、腺がん及びＤＣＩＳではなく、主に線維腺腫を持つという事実を踏まえて、分類は、第５の実施例において５から３クラスに減少されることができる。

【００４０】

上の実施例に基づいて、光学的分光の間に組織が選択されたスペクトル帯域の光により照射される実験が実行された。特徴的な散乱、吸収及び蛍光パターンの後の分析は、細胞代謝率、脈管質、脈管内酸素化及び組織形態の変化に関する情報を与える被検査組織からの特定の定量的な生化学的及び形態学的情報を得ることを可能にする。このように、光学的分光は、分子及び形態レベルの差により組織間の特定の差別化を可能にし、がん診断及び治療に対する光学ツールに組み込まれる可能性がある。乳房組織分析における個別化されたアプローチが、ＤＲＳ光学生検ガイダンスツールに対する区別精度を改良することが仮定されていた。

【００４１】

生体外拡散反射分光が、２４人の女性乳がん患者からの正常及び悪性乳房組織に対して実行された。肉眼的正常脂肪組織、腺組織、ＤＣＩＳ及び浸潤性がんからの組織サンプルが、光学的分析に含められる。光学スペクトルが、５００ないし１６００ｎｍの波長範囲にわたり収集された。モデルベースのデータ分析が、まとめて全ての患者から及び個別に各患者からの前記収集された組織スペクトルに対して実行された。結果は、組織構造分析と比較された。

【００４２】

これにより、合計５６０のスペクトルが、１１５の組織位置から収集された。６人の患者が、ＤＣＩＳと診断され、１６人の患者が、浸潤性がんであり、２人の患者が、ＤＣＩＳ及び浸潤性がんの両方であった。２つのグループ（正常乳房組織及び悪性組織）に分割された全ての患者からのデータの分類精度は、それぞれ９４％及び９０％の感度及び特異度で達成された。全体的な分類精度は、９２％であった。

【００４３】

前記データの分類も、個別に各患者に対して実行された。この個別化されたアプローチは、２４人の患者の２０人に対して正常乳房組織と悪性乳房組織との間で１００％の区別精度をもたらした。

【００４４】

結果として、ＤＲＳは、高い精度で乳房の正常組織から悪性組織を区別することが示された。全体的な分析における９２％の区別精度は、個別の分析において含まれる患者のほとんどに対して１００％に向上された。これらの結果は、生体内応用及び乳房組織における最小侵襲処置に対する臨床業務への組み込みに向けた患者ごとの区別のデータの妥当性を示す。

【００４５】

要約すると、光学的分光測定に基づく単一の患者における正常及び良性組織からの悪性組織の区別に対するシステム及び方法が、記載されている。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、データ点は、スペクトル特性が基準クラスを規定する閾値から外れる場合に新しいクラスに割り当てられることができる。異なるクラス間の閾値も、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、悪性組織に対して正常及び良性組織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ことができる。

【００４６】

本発明は、図面及び先行する説明において詳細に図示及び記載されているが、このような図示及び記載は、限定的ではなく、説明的又は典型的であるとみなされるべきである。本発明は、開示された実施例に限定されない。個別の患者の正常、良性及び悪性又は他の組織クラスに対して異なるデータベースを構築する多くの他の方法が存在する。主成分分

析、線形判別分析、部分最小二乗判別分析、及びサポートベクタマシン等のような標準的な多変数統計分析法が、これらの目的に対して使用されることができる。更に、開示された実施例の他の変形例は、図面、開示及び添付の請求項の検討から、請求された発明を実施する当業者により理解及び達成されることができる。請求項において、単語"有する"は、他の要素又はステップを除外せず、不定冠詞"１つの"は、複数を除外しない。特定の方策が相互に異なる従属請求項に記載されるという単なる事実は、これらの方策の組み合わせが有利に使用されることができないことを示さない。請求項内の参照符号は、その範囲を限定するように解釈されるべきではない。

【図１】

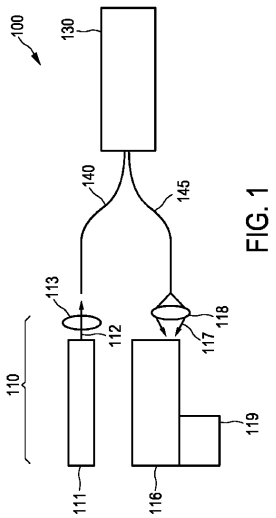


FIG. 1

【図２】

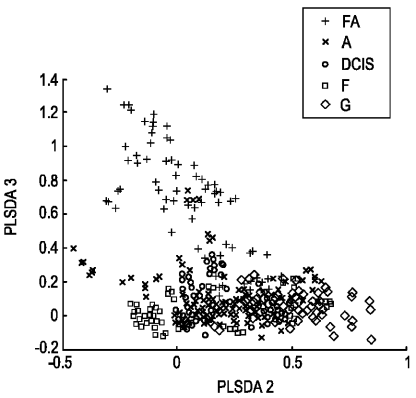
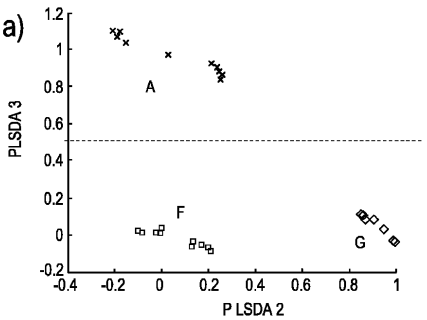
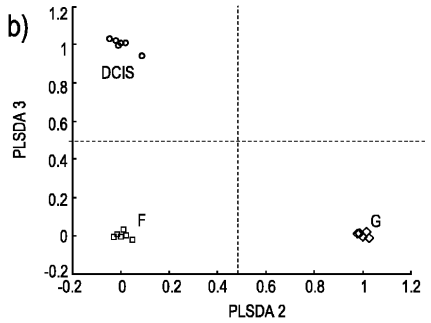


FIG. 2

【図３ａ）】



【図３ｂ）】



【図４】

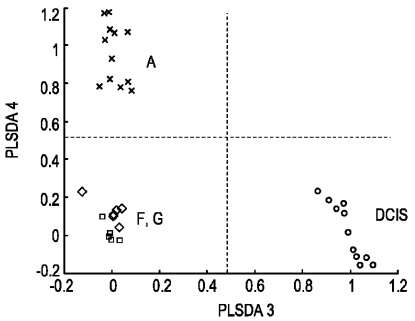


FIG. 4

【図５】

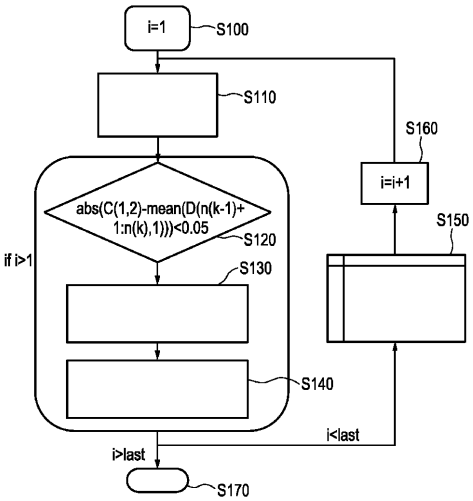


FIG. 5

【図６】

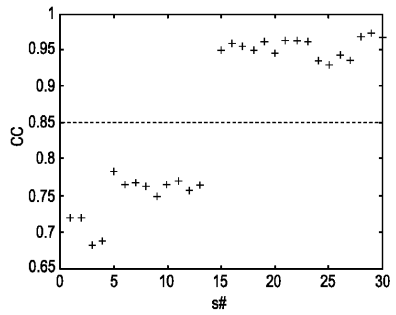


FIG. 6

【図７】

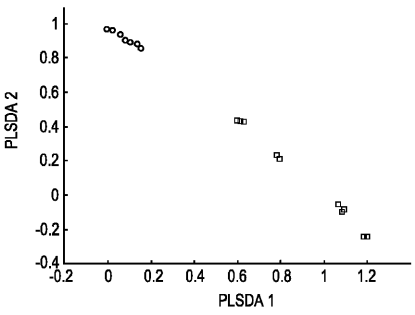


FIG. 7

【図８】

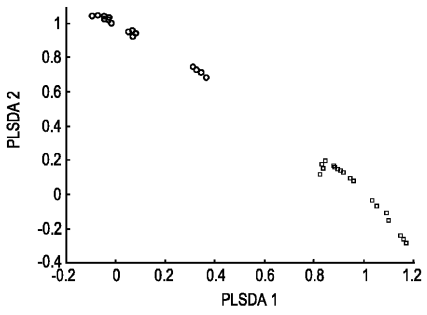


FIG. 8

【図９】

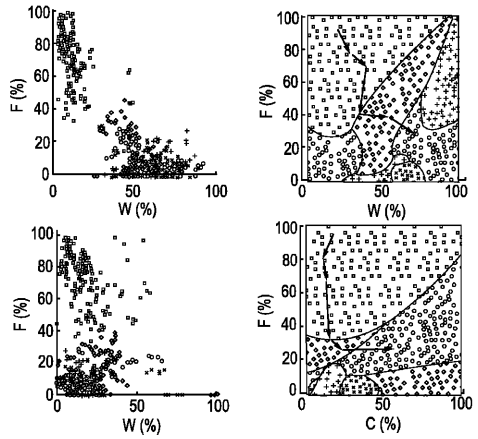


FIG. 9

フロントページの続き

(72)発明者 ルカッセン ヒェルハルドゥス ウィルヘルムス
オランダ国 ５６５６ アーエー アインドーフェン ハイ テック キャンパス ビルディング ４４
(72)発明者 ヘンドリクス ベルナルドゥス ヘンドリクス ウィルヘルムス
オランダ国 ５６５６ アーエー アインドーフェン ハイ テック キャンパス ビルディング ４４
(72)発明者 ナチャベ ラミ
オランダ国 ５６５６ アーエー アインドーフェン ハイ テック キャンパス ビルディング ４４

審査官 森川 能匡

(56)参考文献 国際公開第２００６／０５１８４７（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００８／０２２１４５７（ＵＳ，Ａ１）
米国特許出願公開第２００３／０１９１３９８（ＵＳ，Ａ１）
特表平１１－５０２９３５（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５３４４１５（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００７／０１６７８３６（ＵＳ，Ａ１）
米国特許出願公開第２００９／０００２７０２（ＵＳ，Ａ１）
米国特許出願公開第２００９／０３１７８５６（ＵＳ，Ａ１）
米国特許出願公開第２００６／０１７３３５２（ＵＳ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｂ １／００
Ｇ０１Ｎ ２１／００－２１／０１
Ｇ０１Ｎ ２１／１７－２１／６１