

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6645961号
(P6645961)

(45) 発行日 令和2年2月14日 (2020.2.14)

(24) 登録日 令和2年1月14日 (2020.1.14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 1/00 (2006.01)

A 6 1 B 1/00 5 0 0

請求項の数 11 (全 89 頁)

(21) 出願番号 特願2016-521817 (P2016-521817)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月19日 (2014.6.19)
 (65) 公表番号 特表2016-529947 (P2016-529947A)
 (43) 公表日 平成28年9月29日 (2016.9.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/043245
 (87) 国際公開番号 W02014/205256
 (87) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014.12.24)
 審査請求日 平成29年6月1日 (2017.6.1)
 (31) 優先権主張番号 61/836, 716
 (32) 優先日 平成25年6月19日 (2013.6.19)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/905, 893
 (32) 優先日 平成25年11月19日 (2013.11.19)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 592017633
 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ
 ション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
 ストン フルーツ ストリート 55
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (74) 代理人 100120891
 弁理士 林 一好
 (72) 発明者 ナドカルニ シーマンティニ ケー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2114 ボストン エマーソン プレイ
 ス 10 アpartment 18ジェイ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カテーテルによって全方位表示を得るための装置、デバイスおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの生体構造に関する情報を得るための装置であって、

少なくとも1つのファイバを包含する光案内機器であって、前記少なくとも1つのファイバを通して少なくとも1つの電磁放射を伝播し、前記少なくとも1つの電磁放射は、前記少なくとも1つの生体構造へまたは前記少なくとも1つの生体構造からの少なくとも一方で提供される、光案内機器と、

複数の面のそれぞれが、前記少なくとも1つの電磁放射を瞬時に受け取り、そしてスペckルパターンを包含する反射された放射を送るように、前記光案内機器に対して配置された前記複数の面を有する複数ファセットミラーであって、前記複数ファセットミラーは、回転せずに360°全方位表示 (viewing) を提供する、複数ファセットミラーと、

前記複数ファセットミラーの前記複数の面からの、前記スペckルパターンを包含する前記反射された放射を受け取るように構成されている少なくとも1つの受け取り機器とを含む、装置。

【請求項 2】

前記少なくとも1つの電磁放射を受け取り、そして前記少なくとも1つの受け取り機器への戻りから同じ偏光の受け取りを防止する、少なくとも1つの偏光機器をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記複数ファセットミラーは、円錐形または方錐形のうちの少なくとも一方の形状を包含する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの電磁放射を受け取るために、前記少なくとも 1 つのファイバに結合された光学機器をさらに含み、前記光学機器は、GRIN レンズ、ボールレンズまたはイメージングレンズのうち少なくとも 1 つを包含する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記複数ファセットミラーの前記複数の面は、3 以上の面である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

10

前記光案内機器は、前記少なくとも 1 つの電磁放射を異なる波長を有するさらなる放射に分割するスプリッタを包含し、前記複数ファセットミラーの前記複数の面は、前記さらなる放射を反射し、前記少なくとも 1 つの受け取り機器は、前記異なる波長で提供された前記反射されたさらなる放射を、さらに受け取るように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの電磁放射は、複数の照射位置で前記少なくとも 1 つの生体構造へ送られる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

第 1 の電磁放射を前記複数の照射位置へ送っている間に、前記少なくとも 1 つのファイバおよび前記少なくとも 1 つの受け取り機器の少なくとも一方をプルバックするように構成されるプルバック機器を、さらに含む、請求項 7 に記載の装置。

20

【請求項 9】

前記光案内機器は、前記少なくとも 1 つのファイバを回転させずに、前記反射された放射に基づいて前記複数の照射位置の少なくとも 1 つをイメージングするために、前記反射された放射を、さらに検出器に送るよう構成されている、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

前記複数ファセットミラーは、時間によって変化する強度を有するスペックルパターンを包含する反射された放射を、さらに送るよう構成されている、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 11】

前記複数ファセットミラーは、前記少なくとも 1 つの生体構造の機械的性質に関する情報を提供するために、前記スペックルパターンの前記強度の変化を保持している間、反射された放射を、さらに送るよう構成されている、請求項 10 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013 年 6 月 19 日出願の米国特許出願第 61/836,716 号、2014 年 1 月 31 日出願の第 61/934,454 号および 2013 年 11 月 19 日出願の第 61/905,893 号に関連しており、前記出願からの優先権を主張する。前記出願の開示全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

開示の分野

本開示は、全体としてはカテーテルによる表示に関し、より詳しくは全方位（たとえばレーザスペックル）イメージングおよびカテーテルによる表示のための具体的なデバイス、装置および方法の具体的な実施形態に関する。

【背景技術】

【0003】

急性心筋梗塞（「AMI: acute myocardial - infarction

50

」)は、冠動脈介入および薬物療法における大きな進歩にもかかわらず、依然として死因第1位であり、全世界で年に1,000万を超える生命を奪っている。AMIは、不安定プラークの破裂の結果である場合が多い冠動脈血栓によって引き起こされ得る。破裂する前に不安定プラークを特定し、治療することができたならAMIの発病率を大いに低下させることができ、何万もの生命を救うことができるであろう。この予防規範を実現する上で重要な課題は、不安定な形態を有するプラークが冠動脈枝中の複数の部位で発生することであり、したがって最も高い破裂の危険性を有するプラークを正確に特定するためには、プラークの機械的な安定性についての知識の上積みが必須となり得る。

【0004】

レーザスペックルパターン(たとえば非特許文献1および2参照)は、ランダムに分布する光散乱粒子から散乱したコヒーレント光の干渉から生じ得る粒状の強度パターンとすることができる。散乱した光子はさまざまな光路長をたどることができる。部分波の間の位相差は、建設的干渉または相殺的干渉を引き起こすことができ、スペックルと呼ばれるランダムに分布した高い強度または低い強度のスポットを作り出すことができる。動いている散乱体は、異なる部分波に異なる位相シフトを生じさせることができ、部分波間の干渉を変化させることができ、スペックルパターンを時間的に変化させることができる。スペックルの時間的な変化は、散乱体の動きについての情報を提供することができる(たとえば非特許文献3参照)、散乱粒子の動きに影響を及ぼすことができる媒質の性質(たとえば粘弾性)についての情報をさらに提供する(further the information)ことができる(たとえば非特許文献4~7参照)。医療診断における組織内かん流について(たとえば非特許文献3および8参照)、および動的スペックルパターンから組織の機械的性質(たとえば非特許文献4~7参照)について情報を得るために、レーザスペックルイメージング(「LSI:laser speckle imaging」)技法が利用されている。生体内LSIを行うために、光ファイバを介してコヒーレント光が放出されることが可能であり、反射したレーザスペックルパターンが小直径の内視鏡内に組み込んだ光ファイババンドル(「OFB:optical fiber bundle」)を介して収集され、伝送されることが可能である(たとえば非特許文献4~7および9~11参照)。

【0005】

光ファイババンドルは、断面寸法が小さく柔軟さがあるため、人体の冠動脈またはその他の導管を通して案内される性能を引き出すべく、医療用内視鏡検査(たとえば非特許文献12~16参照)およびその他の低侵襲手法において広く用いられている。大きな開口数(「NA:numerical aperture」)は、普通の光ファイバと比肩することができる。高コア密度ファイババンドル(high core density give fiber bundle)は、高い集光効率を有することができる。ファイババンドルのコアの高い圧縮密度は、高分解能イメージングも提供することができる。しかし、LSIにおいて光は、コアの間の干渉効果を見捨てることのできる白色光内視鏡検査とは異なり、高度に可干渉性になることがある(たとえば非特許文献17参照)。高いコア密度は、隣り合うファイバ間に、ファイババンドルを通して伝送される画像の質に強い影響を及ぼすことのできる強い結合を生じさせることができる。ファイババンドル中の各ファイバは、複数の導波モードを支えることができ、これらのモードフィールドは、クラッド中に広がることができ、周りのファイバのモードフィールドと重なることができる(たとえば非特許文献18参照)。そのような重なりは、個々のファイバのモード間の結合を生じさせ、ファイバ間の光クロストークとして知られる、隣り合うファイバの間のファイバ間出力交換を生じさせることができる。したがって、伝送される画像、すなわちレーザスペックルは、モード結合に起因するファイババンドル中のファイバ間クロストークによって変調され得る。周囲の組織のバルクの動きに起因するファイババンドルの動きは生体内LSIの間に防ぐことが難しいことがある。ファイババンドルの動きは、時間とともにコア結合を変化させることがあり、伝送されるスペックルへの変調を時間とともに変動させることがある。その結果、時間とともに変動するコア間の結合がスペックルの時間統

10

20

30

40

50

計値を間違っただけとすることがあり、LSI解析の精度を低下させることがある（たとえば非特許文献5参照）。

【0006】

ファイババンドル中の異なるファイバのファイバモード間の結合は、ファイバコアサイズ、コア間隔、NAおよびコアの非一様性に基づいて広く研究されている（たとえば非特許文献19～21参照）。しかし、これらの研究は、主として隣り合うファイバの基本モード間の結合に焦点を合わせるものであった。マルチモードファイババンドル中のファイバクロストークおよび画像伝送に対する影響を示すために、2、3の数値シミュレーション（たとえば非特許文献22参照）および実験（非特許文献5、20および23参照）が行われたにすぎない。これらの数値シミュレーション（たとえば非特許文献22参照）は、必要な計算が膨大であったため、バンドルの長さ方向に数ミリメートル伝播するフィールドをシミュレーションしたにすぎない。これまでの実験は、浸出型（leached）ファイババンドルがコア間のクロストークを効果的に低下させることができ、浸出型ファイババンドルの製造プロセスに起因するコアとコアとの大きな距離のために、バンドルが動いている時に伝送されたスペckルの比較的安定な時間無相関関数を得ることができることを示している（たとえば非特許文献5参照）。しかし、レーザスペckルの伝送に対する近隣の光ファイバの間のモード結合の影響は、十分理解されていないであろう。

【0007】

カテーテルを介してレーザスペckルイメージングを行うために、光ファイバおよび遠位光学系を介して光を誘導して円筒内腔の単一の点を照射し、反射したスペckルパターンを単一ファイバまたは光ファイバの集まり（たとえばファイババンドル）を介して集めることができる。周囲マッピングを行うために、ブルバック時にカテーテルを回転させることができる。しかし、こうするとカテーテル回転時に動きアーチファクトが生じることがあり、アーチファクトは、組織からのレーザスペckルパターンを正確に分析する能力を妨げることがある。

【0008】

したがって、本明細書において上記に記載した欠点の少なくとも一部を克服することができる、カテーテルによって観察するための具体的なデバイス、装置および方法を提供することは、有用であり得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】J. C. デインティ (Dainty)、レーザスペckルおよび関連現象 (Laser Speckle and Related Phenomena)、第2版、スプリングァー・フェアラーク (Springer-Verlag)、1984年、巻v. 9、xv、342p

【非特許文献2】J. W. グッドマン (Goodman)、光学におけるスペckル現象：理論および応用 (ロバート・アンド・カンパニー・パブリッシャーズ (Roberts & Company Publishers)、2007、p. xvi、387p

【非特許文献3】D. ア・ボアス (a Boas) およびA. K. ダン (Dunn)、生医学光学におけるレーザ・スペckル・コントラスト・イメージング (Laser speckle contrast imaging in biomedical optics)、ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オブティックス (J. Biomed. Opt.)、15, 011109 (2010)

【非特許文献4】S. K. ナドカルニ (Nadkarni)、B. E. バウマ (Bouma)、T. ヘルグ (Helg)、R. チャン (Chan)、E. ハルパーン (Halpern)、A. チャウ (Chau)、M. S. ミンスキー (Minsky)、J. T. モッツ (Motz)、S. L. ハウザー (Houser) およびG. J. ターニー (Tearney)、レーザスペckルイメージングによる動脈硬化性プラークのキャラクタリゼーション (Characterization of atherosclerotic

10

20

30

40

50

plaques by laser speckle imaging). サーキュレーション (Circulation) 112, 885~92 (2005)

【非特許文献5】S. ナドカルニ (Nadkarni). 光ファイババンドルを介する動脈硬化性プラークのレーザスペckルイメージング (Laser speckle imaging of atherosclerotic plaques through optical fiber bundles). ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オブティックス (J. Biomed. Opt.). 13, 1~14 (2008)

【非特許文献6】Z. ハジャリアン (Hajjarian), J. (シー) Xi, F. ア・ジャッファ (a Jaffer), G. J. ターニー (Tearney) および S. K. ナドカルニ (Nadkarni). 動脈壁の機械評価のための血管内レーザスペckルイメージング・カテーテル (Intravascular laser speckle imaging catheter for the mechanical evaluation of the arterial wall). ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オブティックス (J. Biomed. Opt.). 16, 026005 (2011)

【非特許文献7】Z. ハジャリアン (Hajjarian) および S. K. ナドカルニ (Nadkarni). レーザスペckル変動から組織の粘弾性特性を評価する (Evaluating the viscoelastic properties of tissue from laser speckle fluctuations). サイエнтиフィック・レポート (Sci. Rep.). 2, 316 (2012)

【非特許文献8】K. ダン (Dunn), H. ボレイ (Bolay), M. ア・モスコウィッツ (a Moskowicz) および D. ア・ボアス (a Boas). レーザスペckルを用いる脳血流の動的イメージング (Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle). ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム (J. Cereb. Blood Flow Metab.). 21, 195~201 (2001)

【非特許文献9】L. ソン (Song) および D. エルソン (Elson). ファイバ・イメージ・ガイドを用いる内視鏡レーザ・スペckル・コントラスト・イメージング・システム (Endoscopic laser speckle contrast imaging system using a fibre image guide). プロシーディングス・オブ・ジ・インターナショナル・ソサイエティー・フォー・オブティックス・アンド・フォトリクス (Proc. SPIE). 7907, 79070E-79070F-9 (2011)

【非特許文献10】D. A. ジムニャコフ (Zimnyakov), A. P. スヴィリドフ (Sviridov), L. V. クザレツォーバ (Kuznetsova), S. A. バラノフ (Baranov) および N. Y. イグナチエーバ (Ignatieva). バンドル系全視野スペckル・アナライザーによる組織熱改変のモニタリング (Monitoring of tissue thermal modification with a bundle-based full-field speckle analyzer). アプライド・オブティックス (Appl. Opt.). 45, 4480 (2006)

【非特許文献11】H. チャン (Zhang), P. リ (Li), N. フェン (Feng), J. チュー (Qiu), B. リ (Li), W. ルオ (Luo) および Q. ルオ (Luo). 血流のファイバ伝送レーザスペckルイメージングにおける一様でない強度分布の負の影響を補正する (Correcting the detrimental effects of nonuniform intensity distribution on fiber-transmitting laser speckle imaging of blood flow). オプティックス・エクスプレス (Opt. Express.). 20, 508~17 (2012)

【非特許文献12】A. F. グミトロ (Gmitro) および D. アジズ (Aziz).

光ファイバ・イメージング・バンドルを介する共焦点顕微鏡法 (Confocal microscopy through a fiber-optic imaging bundle). オプティクス・レターズ (Opt. Lett.). 18, 565~567 (1993)

【非特許文献13】T. シエ (Xie)、D. ムカイ (Mukai)、S. グオ (Guo)、M. ブレンナー (Brenner) および Z. チェン (Chen). 光ファイババンドル型光コヒーレンス・トモグラフィ (Fiber-optic-bundle-based optical coherence tomography). オプティクス・レターズ (Opt. Lett.). 30, 1803~1805 (2005)

【非特許文献14】V. ドゥバージ (Dubaj)、A. マッツォリーニ (Mazzolini)、A. ウッド (Wood) および M. ハリス (Harris). レーザ走査型共焦点顕微鏡を使用する光ファイババンドル・コンタクト・イメージング・プローブ (Optic fibre bundle contact imaging probe employing a laser scanning confocal microscope). ジャーナル・オブ・マイクロコピー (J. Microsc.). 207, 108~117 (2002)

【非特許文献15】W. G. ベル (bel)、J. N. D. カー (Kerr)、A. ニンメルヤーン (Nimmerjahn) および F. ヘルムヘン (Helmchen). 可撓性コヒーレント・ファイババンドルおよび傾斜屈折率対物レンズに基づく小型化二光子顕微鏡 (Miniaturized two-photon microscope based on a flexible coherent fiber bundle and a gradient-index lens objective). オプティクス・レターズ (Opt. Lett.). 29, 2521~2523 (2004)

【非特許文献16】R. ユスカッティス (Juskattis)、T. ウィルソン (Wilson) および T. F. ワトソン (Watson). 光ファイババンドルを用いるリアルタイム白色光反射共焦点顕微鏡法 (Real-time white light reflection confocal microscopy using a fibre-optic bundle). スキャニング (Scanning). 19, 15~19 (1997)

【非特許文献17】R. ユスカッティス (Juskattis)、T. ウィルソン (Wilson) および T. F. ワトソン (Watson). 光ファイババンドルを用いるリアルタイム白色光反射共焦点顕微鏡法 (Real-time white light reflection confocal microscopy using a fibre-optic bundle). スキャニング (Scanning). 19, 15~19 (1997)

【非特許文献18】ジア・ミン・リユー (Jia-ming Liu). フォトニック・デバイス (Photonic Devices). ケンブリッジ・ユニヴァーシティ・プレス (Cambridge University Press). 2005

【非特許文献19】K. L. ライヘンバッハ (Reichenbach) および C. シュー (Xu). イメージ・ファイバまたはコヒーレント・ファイババンドル中の光伝播の数値解析 (Numerical analysis of light propagation in image fibers or coherent fiber bundles). オプティクス・エクスプレス (Opt. Express.). 15, 2151~65 (2007)

【非特許文献20】X. チェン (Chen)、K. L. ライヘンバッハ (Reichenbach) および C. シュー (Xu). ファイババンドル・イメージングにおけるコア間結合の実験および理論解析 (Experimental and theoretical analysis of core-to-core coupling on fiber bundle imaging). オプティクス・エクスプレス (Opt. Express.). 16, 21598~607 (2008)

10

20

30

40

50

【非特許文献21】N.オルテガ-キハーノ(Ortega-Quijano)、F.ファンフル-ヴェレス(Fanjul-Velez)、およびJ.L.アルセ-ディエゴ(Arce-Diego).ファイバ・イメージング内視鏡設計における光クロストーク影響(Optical crosstalk influence in fiber imaging endoscopes design).オブティックス・コミュニケーションズ(Opt. Commun.).283,633~638(2010)

【非特許文献22】A.サグラム(Saglam)、H.フォード(Ford)およびR.テータム(Tatam).イメージング・ファイババンドルの数値解析モデルおよび光コヒーレンス・トモグラフィにおけるその利用(Numerical modelling of imaging fibre bundles and their application in Optical Coherence Tomography).プロシーディングス・オブ・ジ・インターナショナル・ソサイエティー・フォー・オブティックス・アンド・フォトリクス(Proc. SPIE).7753,775350(2011)

【非特許文献23】J.-H.ハン(Han)およびJ.U.カン(Kang).「光コヒーレンス・トモグラフィにおけるイメージング顕微内視鏡ファイババンドル中のマルチモード結合の効果(Effect of multimodal coupling in imaging micro-endoscopic fiber bundle on optical coherence tomography).アプライド・フィジックス B(Appl. Phys. B).106,635~643(2012)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本開示のこれらの目的およびその他の目的は、生体構造(単数または複数)に関する情報を得るための装置の提供によって実現することができ、この装置は、たとえば、電磁放射(単数または複数)を伝播させることができるファイバを含むことができる光案内機器であって、電磁放射は該構造へ供給されることも該構造から供給されることも可能である、光案内機器を含むことができる。少なくとも部分的に反射する反射機器は、複数の面であって、その面のそれぞれが電磁放射のビーム(単数または複数)を瞬時に受け取ることができるように、反射機器(reflecting arrangement)が光学機器に対して配置され得る、複数の面と、表面から反射したスเปックルパターンを含む放射を受け取るように構成され得ることができる受け取り機器(単数または複数)と、を有することができる。

【0011】

一部の具体的な実施形態においては、電磁放射を受け取り、受け取ったものが同じ偏波で受け取り機器(単数または複数)へ戻らないようにする偏波機器(単数または複数)が含まれ得る。反射機器は、円錐形、多角形または方錐形の部分(単数または複数)を有することができる。電磁放射(単数または複数)を受け取るように構成され得る光学機器が含まれ得る。光学機器は、GRINレンズ、ボールレンズまたはイメージングレンズを含むことができる。反射機器の面の数(The number surfaces)は、2以上、4以上、または6以上とすることができる。光案内機器は、電磁放射を異なる波長を有するさらなる放射に分割することができる構成を含むことができ、複数の面は、さらなる放射を反射することができ、受け取り機器(単数または複数)は、異なる波長で供給される、反射されたさらなる放射を受け取るようにさらに構成され得る。

【0012】

本開示の別の具体的な実施形態は、生体構造(単数または複数)に関する情報を得るための装置とすることができ、この装置は、たとえば、電磁放射(単数または複数)を伝播され得るファイバ(単数または複数)を含むことができるカテーテル機器であって、電磁放射は該構造へ供給されることも該構造から供給されることも可能である、カテーテル機器を含むことができる。カテーテル機器のプルバックを容易にするようにプルバック機器

が構成され得る。検出機器は、複数のセンサを含むことができ、センサはカテーテル機器の一部分（単数または複数）の面と結合され、プルバック機器と一緒に動き、該構造から供給された電磁放射（単数または複数）に関する光学情報を受け取って情報を発生するように構成されている。

【0013】

本開示の一部の具体的な実施形態においては、センサは、カテーテル機器の一部分（単数または複数）の表面に直接取り付けられ得る。検出機器は、CMOS（complementary metal oxide semiconductor：相補型金属酸化物半導体）センサ、CCDセンサ、光検出器または光検出器アレイを含むことができる。ファイバ（単数または複数）は、複数のファイバまたはファイババンドルを含むことができる。たとえば、約630～720nmの間の照射波長において、ファイババンドルは、（i）コア直径の変動が $\pm 0.03\mu\text{m}$ から $\pm 0.3\mu\text{m}$ である $3.0\mu\text{m} \pm 0.3\mu\text{m}$ のコア直径、（ii）少なくとも0.35の開口数、および（iii） $8.0\mu\text{m} \pm 0.5\mu\text{m}$ のコア間隔を有することができる。プルバック機器は、モータ（単数または複数）によって制御され得る。モータ（単数または複数）は、プルバック機器がカテーテルおよび検出機器を段階的に動かすことができるようにプルバック機器を制御することができる。モータ（単数または複数）は、プルバック機器を制御して駆動軸または遠位光学系を回転させることができる。モータ（単数または複数）はカテーテルを静止保持するように構成され得る。

【0014】

本開示の一部の具体的な実施形態においては、カテーテルおよび検出機器の動きの時間間隔は、5ミリ秒から100ミリ秒の間とすることができる。センサは、異なる波長において供給される電磁放射と関連付けられ得る光学情報を受け取ることができる。異なる波長において供給される電磁放射に基づいて光学情報をフィルタ処理するようにフィルタ機器が構成され得る。カテーテル機器は、ファイバ（単数または複数）を保持することができる。プルバック機器に直接結合され得る駆動軸機器を含むことができる。駆動軸機器は、遠位光学系をさらに保持することができる。モータ（単数または複数）は、プルバック機器がカテーテルおよび検出機器を予め定められた速度または可変速度で連続的に動かすことができるようにプルバック機器を制御することができる。

【0015】

本開示の別の具体的な実施形態は、生体構造の一部分（単数または複数）のイメージングのための装置であり、この装置は、たとえば、該構造に複数の照射位置において第1の電磁放射（単数または複数）を送るように構成され得る放射供給機器を含むことができる。該構造の複数の位置から第2の電磁放射（単数または複数）を受け取るように検出機器が構成され得る。第1の電磁放射を送っている間に、検出機器の放射機器（単数または複数）をプルバックさせるようにプルバック機器が構成され得る。検出機器は、放射供給機器の回転なしで第2の電磁放射（単数または複数）に基づいて該構造の一部分（単数または複数）をイメージングするようにさらに構成され得る。

【0016】

本開示の一部の具体的な実施形態においては、第1の電磁放射（単数または複数）は、該構造に複数の照射位置において実質的に同時に送られ得る。第2の電磁放射（単数または複数）は、該構造の複数の位置から実質的に同時に受け取られ得る。第2の電磁放射（単数または複数）は、該構造の一部分（単数または複数）から反射したスペックルパターンに関する情報を提供することができる。スペックルパターンは、時間によって変化することができる強度を有することができる。スペックルパターンの強度の変動は、該構造の一部分（単数または複数）の機械的性質に関する情報であって、検出機器によって判定され得る情報を提供することができる。プルバック機器は、モータ（単数または複数）によって制御され得る。モータ（単数または複数）は、プルバック機器を制御して駆動軸または遠位光学系を回転させることができる。

【0017】

本開示の別の具体的な実施形態は、生体構造の一部（単数または複数）をイメージングするための方法であり、この方法は、たとえば、放射供給機器を用いるステップ、該構造に複数の照射位置において第1の電磁放射（単数または複数）を送るステップ、検出機器を用いるステップ、該構造の該複数の位置から第2の電磁放射（単数または複数）を受け取るステップ、および検出機器の放射機器（単数または複数）をブルバックさせるステップを含むことができる。検出機器は、第2の電磁放射（単数または複数）に基づいて、放射供給機器を回転させずに、該構造の一部分（単数または複数）の実質的に表面全体をイメージングするように構成され得る。

【0018】

本開示の一部の具体的な実施形態においては、該構造に複数の照射位置において第1の電磁放射（単数または複数）が実質的に同時に送られ得る。第2の電磁放射（単数または複数）は、該構造の複数の位置から実質的に同時に受け取られ得る。

【0019】

本開示の別の実施形態においては、生体構造（単数または複数）に関する情報を得るためのシステム、方法およびコンピュータアクセス可能媒体が提供され得る。これらのシステム、方法および媒体は、たとえば、生体構造（単数または複数）から反射したスペクルパターン（単数または複数）を含む放射（単数または複数）に関する情報を受け取ること、および情報に基づいて生体構造（単数または複数）の画像を発生することを含むことができる。スペクルパターン（単数または複数）からこま撮りアーチファクトが除かれ得る。たとえば時間による複数ミラーファセットの変化を測定することによってスペクルパターン（単数または複数）のスペクル強度変動が決定され得る。スペクルパターン（単数または複数）からバックグラウンド変動または放射源変動が取り除かれ得る。スペクルパターン（単数または複数）から変動のないスペクルがフィルタされ得る。反射した放射（単数または複数）の位相変動が、たとえば組織をキャラクタリゼーションするために決定され得る。

【0020】

本開示の別の実施形態においては、光ファイババンドルにおけるファイバ間クロストークを低下させる方法を提供することができ、この方法は、たとえば、コア直径の変動が $\pm 0.03\text{ }\mu\text{m}$ から $\pm 0.3\text{ }\mu\text{m}$ である $3.0\text{ }\mu\text{m} \pm 0.3\text{ }\mu\text{m}$ のコア直径、少なくとも0.35の開口数をそれぞれが有する複数のコアファイバを備える光ファイババンドルであって、 $8.0\text{ }\mu\text{m} \pm 0.5\text{ }\mu\text{m}$ のコア間隔を有する光ファイババンドルを準備するステップを含むことができる。光ファイババンドル中に光を受け取るステップであって、光ファイババンドルは、低下したファイバ間クロストークを有するステップ。コアファイバの直径は、 $3.0\text{ }\mu\text{m} \pm 0.2\text{ }\mu\text{m}$ とすることができる。コアファイバは、 $3.0\text{ }\mu\text{m} \pm 0.1\text{ }\mu\text{m}$ とすることができる。コア直径の変動は、 $\pm 0.06\text{ }\mu\text{m}$ から $\pm 0.2\text{ }\mu\text{m}$ とすることができる。コア直径の変動は、約 $\pm 0.1\text{ }\mu\text{m}$ とすることができる。開口数は、0.38から0.41の間とすることができる。コア間隔は、 $8.0\text{ }\mu\text{m} \pm 0.3\text{ }\mu\text{m}$ とすることができる。コア間隔は、 $8.0\text{ }\mu\text{m} \pm 0.2\text{ }\mu\text{m}$ とすることができる。光ファイババンドルは、690nmの放射を用いて0.5mの伝播距離でショットノースアメリカ（SCHOTT North America）1型として定義される浸出型光ファイバ画像バンドル内のファイバ間クロストークより少なくとも10%少なくすることができるファイバ間クロストークを有することができる。光ファイババンドルは、無視することができるファイバ間クロストークを有することができる。

【0021】

本開示の別の具体的な実施形態においては、低いファイバ間クロストークを有するレーザスペクルイメージングのための装置が提供され得る。この装置は、たとえば、コヒーレントな放射源、コア直径、コア直径の変動、開口数およびコア間隔を有する複数のコアファイバを含み、コヒーレントな放射源からの放射を受け取るように構成された光ファイババンドルを含むことができ、コア直径、コア直径の変動、開口数およびコア間隔のそれぞれは、モード結合理論（「CMT: coupled mode theory」）を用

10

20

30

40

50

いて決定され得る。光ファイババンドルからコヒーレントな放射を組織に向かわせ、組織からの放射を収集するように1以上の光学素子が構成され得る。1以上の光学素子からスペックルパターンを受け取るように検出器が構成され得る。コアファイバの直径は $3.0\mu\text{m} \pm 0.3\mu\text{m}$ とすることができる。コアファイバの直径は $3.0\mu\text{m} \pm 0.2\mu\text{m}$ とすることができる。コアファイバの直径は $3.0\mu\text{m} \pm 0.1\mu\text{m}$ とすることができる。コア直径の変動は $\pm 0.03\mu\text{m}$ から $\pm 0.3\mu\text{m}$ とすることができる。コア直径の変動は $\pm 0.05\mu\text{m}$ から $\pm 0.2\mu\text{m}$ とすることができる。コア直径の変動は約 $\pm 0.1\mu\text{m}$ とすることができる。開口数は少なくとも0.35とすることができる。開口数は0.38から0.41の間とすることができる。コア間隔は $8.0\mu\text{m} \pm 0.5\mu\text{m}$ とすることができる。コア間隔は $8.0\mu\text{m} \pm 0.3\mu\text{m}$ とすることができる。コア間隔は $8.0\mu\text{m} \pm 0.2\mu\text{m}$ とすることができる。光ファイババンドルは、コア直径の変動が $\pm 0.1\mu\text{(p)}\mu\text{m}$ から $\pm 0.3\mu\text{m}$ である $3.0\mu\text{(p)}\mu\text{m} \pm 0.3\mu\text{(p)}\mu\text{m}$ のコア直径、および少なくとも0.35の開口数を含むことができ、光ファイババンドルは $8.0\mu\text{m} \pm 0.5\mu\text{m}$ のコア間隔を有する。開口数およびコア間隔は、コヒーレントな放射源の波長に依存することができる。コア直径は、ファイバサイズ、コア間隔または開口数に依存することができる。

【0022】

本開示の別の具体的な実施形態において、組織分析のための方法が提供され得る。この方法は、たとえば、複数ファセット型方錐ミラーのファセット（単数または複数）を介してコヒーレント光または部分コヒーレント光を通すことによって、内腔壁の第1の円筒区間（単数または複数）をコヒーレント光または部分コヒーレント光で照射するステップ、内腔壁の第1の円筒区間から反射した光をミラーにおいて受け取るステップ、複数ファセット型方錐ミラーの第2のファセット（単数または複数）を介してコヒーレント光または部分コヒーレント光を通すことによって、第1の照射ステップと異なる時において内腔壁の第2の円筒区間（単数または複数）をコヒーレント光または部分コヒーレント光で照射するステップ、内腔壁の第2の円筒区間から反射した光をミラーにおいて受け取るステップ、ミラーから反射した光を検出器において受け取り、一連のスペックルパターンを形成するステップ、および組織内の物体の微視的な動きによって引き起こされる変化を測定するのに十分な時間間隔でスペックルパターンの変化を分析するステップを含むことができる。

【0023】

本開示のさらに別の具体的な実施形態によれば、照射は、方錐ミラーの単一ファセットを介して一度に、またはファセットが互いに隣り合っていない場合に方錐ミラーの複数ファセットを介して一度に、のどちらかで最初に内腔壁の円筒区間を照射することによって行うことができる。複数ファセット型方錐ミラーは、4面ミラーとすることができ、隣り合っていない2つのファセットを介して内腔壁の円筒区間を同時に照射され得、次に隣り合っていない他の2つのファセットを介して内腔壁の円筒区間が同時に照射され得る。複数ファセット型方錐ミラーは、6面ミラーとすることができ、隣り合っていない2つまたは3つのファセットを介して内腔壁の円筒区間が同時に照射される。

【0024】

本開示の具体的な実施形態のこれらの目的、特徴および利点ならびにその他の目的、特徴および利点は、以下の本開示の具体的な実施形態の詳細な説明を読み、添付の請求項と併せて解釈すれば自明である。

【0025】

本開示のさらに別の目的、特徴および利点は、本開示の図示実施形態を示す添付の図面と併せて参照すれば、以下の詳細な説明から自明である。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】ブランクと、本開示の具体的な一実施形態によるブランクのカラーマップとの具体的な画像セットである。

【図2】本開示の具体的な一実施形態による具体的なスペックル画像である。

【図3】本開示の具体的な一実施形態による $g_2(t)$ 曲線を図示する具体的なグラフである。

【図4】本開示の具体的な一実施形態による種々のプラーク群の平均 μ を図示する具体的なグラフである。

【図5】本開示の具体的な一実施形態による σ 値を図示する具体的なグラフである。

【図6】本開示の具体的な一実施形態による線維性被膜厚さの関数としての壊死性コア線維性アテロームの全体的なバルク弾性率の推定値を図示する具体的なグラフである。

【図7】図7A～7Cは、本開示の具体的な一実施形態によるビーム走査による空間不均一性の評価を図示する具体的なグラフである。

10

【図8】本開示の具体的な一実施形態による薄被膜線維性アテロームの深さイメージングを図示する具体的なカラーマップである。

【図9】本開示の具体的な一実施形態による具体的な浸出型ファイババンドルを介して測定された平均プラーク μ を図示する具体的なグラフである。

【図10】本開示の具体的な一実施形態による具体的なILSOカテーテルの具体的な概略図である。

【図11】本開示の具体的な一実施形態による具体的なLSIカテーテルシースの具体的な画像である。

【図12】本開示の具体的な一実施形態によるブタ異種移植モデルにおける具体的なILSO手順の具体的な概略図である。

20

【図13】本開示の具体的な実施形態によって3つのプラーク群について計算された平均 μ を図示する具体的なグラフである。

【図14】本開示の具体的な一実施形態による具体的なPBO (proximal balloon occlusion: 近位バルーン閉塞) 手順を用いてブタで計算された μ を図示する具体的なグラフである。

【図15】本開示の具体的な一実施形態によるらせん走査のための具体的なモータ駆動アセンブリの具体的な概略図である。

【図16】図16Aおよび16Bは、本開示の具体的な一実施形態による2つのNC (necrotic core: 壊死性コア) プラーク全体にわたる具体的な画像および μ の具体的なカラーマップである。

30

【図17A】本開示の具体的な一実施形態によるカテーテルで収集した平均進入深さの3次元分布を図示する具体的なグラフである。

【図17B】本開示の具体的な一実施形態による図17Aのxに沿った断面分布を図示する具体的なカラーマップである。

【図17C】本開示の具体的な一実施形態による図17Aのyに沿った断面分布を図示する具体的なカラーマップである。

【図18】図18Aおよび18Bは、本開示の具体的な一実施形態によるモンテカルロ・レイ・トレーシングを用いて評価された空間分解能を図示する具体的なグラフである。

【図19】本開示の具体的な一実施形態による、ビジパークによるフラッシング時に取得された具体的なOFDI (optical frequency domain imaging: 光周波数ドメインイメージング) 画像である。

40

【図20A】本開示の具体的な一実施形態による浸出型ファイババンドルの断面の画像である。

【図20B】本開示の具体的な一実施形態による数値計算におけるファイババンドルの概略図である。

【図21A】本開示の具体的な一実施形態による 19×7 モードすべての間の結合定数 κ の振幅を図示する具体的な画像である。

【図21B】本開示の具体的な一実施形態による周囲ファイバの対応するモードと結合された中心ファイバの第1モードの強度を伝播距離 z に対して図示する具体的なグラフである。

50

【図 2 1 C】本開示の具体的な一実施形態による周囲ファイバの対応するモードと結合された中心ファイバの第 2 モードの強度を伝播距離 z に対して図示する具体的なグラフである。

【図 2 1 D】本開示の具体的な一実施形態による周囲ファイバの対応するモードと結合された中心ファイバの第 6 モードの強度を伝播距離 z に対して図示する具体的なグラフである。

【図 2 1 E】本開示の具体的な一実施形態による周囲ファイバの対応するモードと結合された中心ファイバの第 9 モードの強度を伝播距離 z に対して図示する具体的なグラフである。

【図 2 1 F】本開示の具体的な一実施形態による周囲ファイバの対応するモードと結合された中心ファイバの第 10 モードの強度を伝播距離 z に対して図示する具体的なグラフである。

10

【図 2 2 A】本開示の具体的な一実施形態によるコア間隔を図示する具体的なグラフである。

【図 2 2 B】本開示の具体的な一実施形態によるコア間隔を図示する具体的なグラフである。

【図 2 2 C】本開示の具体的な一実施形態によるコア間隔を図示する具体的なグラフである。

【図 2 2 D】本開示の具体的な一実施形態によれば、コアサイズが増加し、コア間隔が減少し、NA が減少すると、結合強度が増加できることを図示する具体的なグラフである。

20

【図 2 2 E】本開示の具体的な一実施形態によれば、コアサイズが増加し、コア間隔が減少し、NA が減少すると、結合強度が増加できることを図示する具体的なグラフである。

【図 2 2 F】本開示の具体的な一実施形態によれば、コアサイズが増加し、コア間隔が減少し、NA が減少すると、結合強度が増加できることを図示する具体的なグラフである。

【図 2 2 G】本開示の具体的な一実施形態によれば、コアサイズが増加し、コア間隔が減少し、NA が減少すると、結合強度が増加できることを図示する具体的なグラフである。

【図 2 2 H】本開示の具体的な一実施形態によれば、コアサイズが増加し、コア間隔が減少し、NA が減少すると、結合強度が増加できることを図示する具体的なグラフである。

【図 2 2 I】本開示の具体的な一実施形態によれば、コアサイズが増加し、コア間隔が減少し、NA が減少すると、結合強度が増加できることを図示する具体的なグラフである。

30

【図 2 3 A】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペckルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的な画像である。

【図 2 3 B】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペckルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的な画像である。

【図 2 3 C】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペckルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的な画像である。

【図 2 3 D】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペckルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的なグラフである。

40

【図 2 3 E】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペckルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的なグラフである。

【図 2 3 F】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペckルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的なグラフである。

【図 2 3 G】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペckルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的

50

な画像である。

【図 2 3 H】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペックルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的な画像である。

【図 2 3 I】本開示の具体的な一実施形態によれば、スペックルパターンが隣接するコアの間のクロストークに起因して伝播距離とともにどのように変化するかを図示する具体的な画像である。

【図 2 4 A】本開示の具体的な一実施形態による光ファイババンドルの各ファイバにおける強度の変化の減少を図示する具体的なグラフである。

【図 2 4 B】本開示の具体的な一実施形態による光ファイババンドルの各ファイバにおける強度の変化の減少を図示する具体的なグラフである。

【図 2 4 C】本開示の具体的な一実施形態による光ファイババンドルの各ファイバにおける強度の変化の減少を図示する具体的なグラフである。

【図 2 5 A】本開示の具体的な一実施形態による 7 本コア構造の各コアにおける強度が伝播によってできることを図示する具体的なグラフである。

【図 2 5 B】本開示の具体的な一実施形態による 7 本コア構造の各コアにおける強度が伝播によってできることを図示する具体的なグラフである。

【図 2 5 C】本開示の具体的な一実施形態による 7 本コア構造の各コアにおける強度が伝播によってできることを図示する具体的なグラフである。

【図 2 6 A】本開示の具体的な一実施形態による光ファイババンドル断面の小さな領域の具体的な画像である。

【図 2 6 B】本開示の具体的な一実施形態による、記録された具体的な生スペックル画像である。

【図 2 6 C】本開示の具体的な一実施形態による、記録された生スペックル画像の具体的なフーリエ変換である。

【図 2 6 D】本開示の具体的な一実施形態による、バターワースフィルタが重ねられた、フーリエ変換されたスペックルパターンの具体的な画像である。

【図 2 7 A】本開示の具体的な一実施形態によるノッチフィルタを図示する具体的な画像である。

【図 2 7 B】本開示の具体的な一実施形態による図 2 7 A の具体的な画像に対応するノッチフィルタを図示する具体的なグラフである。

【図 2 7 C】本開示の具体的な一実施形態によるノッチフィルタを図示する具体的な画像である。

【図 2 8】図 2 8 A および 2 8 B は、本開示の具体的な一実施形態によるスペックルパターンの全強度の時間応答を図示する具体的なグラフである。

【図 2 9】本開示の具体的な一実施形態による空間平滑化スペックルパターン時間平均を図示する具体的なカラーマップである。

【図 3 0 A】本開示の具体的な一実施形態によるピクセル化アーチファクトを取り除いた具体的なスペックルパターンの具体的な画像である。

【図 3 0 B】本開示の具体的な一実施形態による小窓内のスペックルの自己共分散曲線を図示する具体的なグラフである。

【図 3 1 A】本開示の具体的な一実施形態による 3 次元印刷した型の中のアクリルアミドゲルファントムの具体的な画像である。

【図 3 1 B】本開示の具体的な一実施形態による図 3 1 A からゲル A、B、B および C の 8 つの マップの組である。

【図 3 1 C】本開示の具体的な一実施形態による大動脈層の間にバターを注入したブタ大動脈の具体的な画像である。

【図 3 1 D】本開示の具体的な一実施形態による管の縦方向に継ぎ合わせた 2 つの マップのセットである。

【図 3 2 A】本開示の具体的な一実施形態による、2 次元時定数マップを円筒に巻き付け

10

20

30

40

50

て時定数マップの円筒図を形成する例の図示を示す。

【図 3 2 B】本開示の具体的な一実施形態による、2 次元時定数マップを円筒に巻き付けて時定数マップの円筒図を形成する例の図示を示す。

【図 3 2 C】本開示の具体的な一実施形態による、2 次元時定数マップを円筒に巻き付けて時定数マップの円筒図を形成する例の図示を示す。

【図 3 2 D】本開示の具体的な一実施形態によるスペckル強度パターンの具体的なカラーマップである。

【図 3 2 E】本開示の具体的な一実施形態による具体的な 2 次元ヒルベルト変換を用いて取り出した具体的な位相パターンである。

【図 3 2 F】本開示の具体的な一実施形態による光渦の位置を図示する具体的な画像である。

10

【図 3 2 G】本開示の具体的な一実施形態による 2 つの異なるスペckル列についてのスペckル強度自己相関を図示する具体的なグラフである。

【図 3 2 H】本開示の具体的な一実施形態による高速で変動するスペckル列についてのさまざまなスペckルフレームにおける光渦の位置を図示する具体的なグラフである。

【図 3 2 I】本開示の具体的な一実施形態による低速で変動するスペckル列についてのさまざまなスペckルフレームにおける光渦の位置を図示する具体的なグラフである。

【図 3 3 A】本開示の具体的な一実施形態による具体的なパターンの具体的な画像である。

【図 3 3 B】本開示の具体的な一実施形態による具体的なパターンの具体的な画像である。

20

【図 3 3 C】本開示の具体的な一実施形態による具体的なパターンの具体的な画像である。

【図 3 3 D】本開示の具体的な一実施形態による具体的なパターンの具体的な画像である。

【図 3 3 E】本開示の具体的な一実施形態による具体的なパターンの具体的な画像である。

【図 3 3 F】本開示の具体的な一実施形態による具体的なパターンの具体的な画像である。

【図 3 3 G】本開示の具体的な一実施形態による具体的なパターンの具体的な画像である。

30

【図 3 4】本開示の具体的な一実施形態による具体的なスペckルパターンの画像である。

【図 3 5】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカラーマップの具体的な画像である。

【図 3 6】本開示の具体的な一実施形態によるイメージング時の血液の排除のための具体的な機構を図示する具体的な概略図である。

【図 3 7】本開示の具体的な一実施形態による具体的な M モード OF D I の具体的な画像である。

【図 3 8 A】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

40

【図 3 8 B】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 8 C】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 8 D】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 8 E】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 8 F】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

50

ある。

【図 3 8 G】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 8 H】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 8 I】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 8 J】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 8 K】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

10

【図 3 8 L】本開示の具体的な一実施形態による具体的なカテーテルの具体的な概略図である。

【図 3 9 A】本開示の具体的な一実施形態による具体的なレーザスポットの具体的な画像である。

【図 3 9 B】本開示の具体的な一実施形態による具体的なレーザスポットの具体的な画像である。

【図 3 9 C】本開示の具体的な一実施形態による具体的なレーザスポットの具体的な画像である。

【図 3 9 D】本開示の具体的な一実施形態による具体的なレーザスポットの具体的な画像である。

20

【図 3 9 E】本開示の具体的な一実施形態による具体的なレーザスポットの具体的な画像である。

【図 3 9 F】本開示の具体的な一実施形態による具体的なレーザスポットの具体的な画像である。

【図 3 9 G】本開示の具体的な一実施形態による具体的なレーザスポットの具体的な画像である。

【図 3 9 H】本開示の具体的な一実施形態による具体的なレーザスポットの具体的な画像である。

【図 4 0】本開示の特定の具体的な一実施形態による具体的なシステムの具体的なブロック線図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0027】

特に断らない限り、これらの図面全体を通して例示する実施形態の類似の特徴、要素、部品または部分を示すために類似の参照番号および文字を用いる。さらに、次にこれらの図を参照して本開示を詳細に記載するが、記載は例示としての実施形態との関連で行われ、これらの図および添付の請求項に示される特定の実施形態に限定されるものではない。

【0028】

本開示の1つの具体的な目的は、冠動脈プラーク破裂の危険性と密接に結び付くことが知られているプラーク粘弾特性を評価することができる、冠動脈内レーザスペckルイメージング (ILSI: Intracoronary Laser Speckle Imaging) と呼ぶことができる光学システムおよび方法を患者に用いるために提供することとすることができる。ひどく粘弾性が低下したアテロームに加えられるストレスにアテロームが耐え切れなくなるとプラーク破裂が起こり得ることが分かっている。したがって、本開示の具体的な一実施形態による具体的なILSIシステムおよび方法の重要な能力は、プラーク安定性についての理解の向上を容易にし、患者における最も高い破裂の危険性を有する不安定プラークの検出のための臨床能力を進歩させるために、プラーク粘弾性を評価することとすることができる。

40

【0029】

本開示の具体的な実施形態によれば、具体的なILSI技術は、具体的なレーザスペ

50

クル手法を利用することができる。たとえば、組織から散乱するレーザ光の干渉によって形成される粒状パターンであるレーザスペックルは、組織の機械的な感受性に左右される内因性の特定のブラウン運動によって動的に変調させることができる。スペックル脱相関時定数によって定義されるスペックル変調の時間スケールは、プラーク組成および機械的モジュラスと密接に関連付けることができる高い感度の粘弾性の尺度を提供できることがこれまでに示されている。プラーク安定性の重要な機械的な尺度の測定におけるILSIの潜在的な効果を考えれば、患者の冠動脈プラークを評価するために具体的なILSIシステムおよび方法の利用が可能であるとする事ができる。しかし、既存のILSIデバイスは、大きなサイズ（たとえば約1.5mm）および限られた点サンプリング能力のためにヒトへの使用に最適とは言い難い。したがって、動脈粘弾性分布のマップを評価するために冠動脈の周囲および長さ全体の走査を容易にすることができる小型化ILSIカテーテルをヒトに用いるために提供することが可能であるとする事ができる。

10

【0030】

具体的な目的1：ヒトへの使用に適したILSIカテーテルおよびコンソールを提供する

具体的なILSI技術は、小型化冠動脈内カテーテル（たとえば1.0mm）を利用して動脈壁からスペックル画像を取得することができる。カテーテルは、冠動脈のらせん走査を容易にするために高速コンソールと繋ぐことができる。冠動脈部分の周囲および長さにはわたる動脈時定数の円筒状マップを再構築するためにスペックル解析および視覚化手順が実行され得る。カテーテルサイズおよび機械的特性を含む性能ベンチマーク、イメージング時間および空間分解能が最適化され、ヒト死体の心臓において検証され得る。具体的なILSIカテーテル性能については、生理条件におけるヒト冠動脈のイメージングを容易にするためにヒトからブタへの冠動脈移植モデルを用いて、生きているブタにおいて評価することができる。

20

【0031】

具体的な目的2：患者におけるILSI技術の安全性および実施可能性を示す

臨床研究を行う病院IRBおよびFDA申請に備えて、生きているブタにおけるカテーテル評価、生体適合性検査、レーザ曝露評価および安全性測定を含む規制上の手順が実行され得る。ウェルマンセンター（Wellman Center）のクラス10000GLP適合クリーンルーム施設において無菌、使い捨てカテーテルを作製するためには、ISO10555要件に従うことができる。規制上の承認に続いてILSIが、皮下冠動脈介入を受けている20人の患者で行われ得る。ILSIによって測定された動脈の機械的特性の円筒状マップが記録され、冠動脈内OFDIを用いて得られた微小構造情報との相関が求められ得る。

30

【0032】

具体的なILSIは、患者における不安定プラークの不安定性についての現在の科学的な理解を著しく進歩させるツールを提供することができる。具体的なILSIは、患者を有害事象より前に治療するために最も高い破裂の危険性を有するプラークの特定を容易にするAMI管理の包括的な臨床規範内での強力な診断役割を提供することもできる。

【0033】

具体的な方策

具体的な不安定プラーク検出：多くの場合に不安定冠動脈プラークの破裂によって引き起こされるAMIは、世界中で、癌、事故およびAIDSを合わせたよりも多くの生命を奪っている。検死により、AMIで亡くなった患者の>70%で、関連が示唆されるプラークの一種である薄被膜フィウトプシ頭（thin cap fibrotopsy study）（「TCFA」）が、責任血栓部位に見いだされている（たとえば参考文献1および2参照）。TCFAは、主冠動脈の近位およそ5cmの範囲で最も多く見いだすことができ、組織学的には大きな壊死性脂質プールの上であってマクロファージを多く含む薄い線維性被膜（たとえば<65μm）の存在を特徴とすることができる（たとえば参考文献1～5参照）。線維性被膜厚さ、プラーク断面積、石灰化結節および脂質含有率などの重要

40

50

な形態特性を評価するために、光干渉断層撮影法（「OCT: optical coherence tomography」）、仮想組織冠動脈血管内超音波法（「VH IVUS: virtual histology intravascular ultrasound」）、計算機トモグラフィ（「CT: computed tomography」）、血管内視鏡法および近赤外分光法（「NIRS: near infrared spectroscopy」）などの複数の技術が患者において検討されている（たとえば参考文献6～26参照）。しかし、患者において最も高い破裂の危険性を有するプラークを特定する上での重要な課題は、同じような不安定な形態的特徴を有するプラークがすべて、等しい破裂の可能性を有するわけではないことである。たとえば、AMIで亡くなる患者の70%では、責任プラークから離れた部位および非責任動脈において破裂していない複数のTCFAを見いだすことができ（たとえば参考文献2参照）、無症候性冠動脈疾患（「CAD: coronary artery disease」）を有する安定な患者においてTCFAが同じような頻度で表れることがある（たとえば参考文献2、27～29参照）。その上、約20%の症例では、より厚い線維性被膜（たとえば $>100\mu\text{m}$ ）、プラーク内出血または石灰化結節を有する壊死性コア（「NC」）病変においてプラーク破裂を観察することができる（たとえば参考文献2、28、30～31参照）。これらの知見は、形態的な基準に全面的に依拠する現在の検出規範に疑問を投げ掛け、プラーク破裂の危険性を正確に評価するために機械的な尺度などの重要な代替となる尺度を伴う形態的な知見を増す必要性を浮き彫りにする（たとえば参考文献1および2参照）。

【0034】

プラーク破裂の危険性を正確に判断するには機械的な尺度の知識が重要になり得る。本来、アテロームは粘弾性を示すことができ、液体（たとえば粘稠）および固体（たとえば弾性）の挙動を示す。病変開始から破裂までのアテローム動脈硬化症が発症する間に、プラークの粘弾性は、血液動態過程および生化学過程の複雑な環境によって変化し得る。プラーク破裂という最終的な事象は、ひどく低下した機械的性質を有するプラークに加わる負荷にプラークが耐え切れなくなると起こり得る生物力学的な破綻とすることができる（たとえば参考文献32～41参照）。したがって、最も高い破裂の危険性を有するプラークを特定するために、現在の技術によって提供される形態情報を粘弾特性についての知識で補うことが重要となり得る。

【0035】

しかし、プラーク粘弾性についての現在の知識は、大部分が死体および動物の動脈の生体外の力学試験から誘導されているために限られている。これらの測定は、バルク特性の遡及的なスナップショットしか提供することができず、生体内プラークリモデリング時に機械的尺度がどのように変化するかを理解を制限している。したがって、最終的な破裂事象への前触れとなるプラーク粘弾性の重要な推定が現在には知られていない。プラークの機械的な安定性についての現在の知識が生体内でどのように結び付くのかについての肝心な疑問が残されており、患者における高リスク不安定プラークの正確な検出のための機会を限定している。まとめると、これらの要因は当分野における重要な障壁を浮き彫りにすることができる。すなわち、最も高い破裂の危険性を有するプラークを検出する能力は、患者における冠動脈プラークの機械的キャラクタリゼーションのためのツールがないために顕著に妨げられ得る。

【0036】

患者における冠動脈プラークの粘弾性特性を評価するために用いることができる本開示によるILSIシステムおよび方法の具体的な実施形態が、臨床使用のために提供され得る。具体的なILSIシステムおよび方法は、アテロームの微視的な機械的挙動と密接に関連する光散乱粒子の集団ブラウン運動の動力学を調べることができる、実験室において開発された具体的なレーザスペckル手法を利用してプラーク粘弾性を測定することができる。具体的なILSIシステムおよび方法は、アテロームの粘弾性特性の細かな変化に高感度とすることができるスペckル脱相関時定数（ ）によって定義される粘弾性の指標を測定することができる（たとえばセクションC）（たとえば参考文献42～46参照

）。具体的な I L S I システムおよび方法は、ヒト C A D の理解の向上を提供し、患者において最も高い破裂の危険性を有するプラークを検出する臨床能力を下記で考察するように進歩させることができる。

【 0 0 3 7 】

具体的な I L S I による C A D の理解：具体的な I L S I 技術は、動物および患者におけるプラーク不安定性に関連が示唆される重要な機械的な尺度を提供することができる。小型化 I L S I カテーテル（たとえば < 1 mm）は、小さな冠動脈血管および流れを制限する病変の評価を容易にすることができる。2次元マップの再構成（たとえば図 1）は、冠動脈血管の周囲および長さ にわたる粘弾性分布についての知識を提供することができる。臨床関連性が最も高い N C プラーク中の脂質プールおよび線維性被膜の機械的性質の重要な理解を容易にするために、深さ分解 3 次元情報を高い空間分解能（たとえば約 100 μm）で評価する能力が提供され得る。本明細書に記載される具体的な I L S I システムおよび方法の細かな粘弾性の変化に対する優れた感度は、破裂に至る冠動脈アテローム硬化症の自然な経緯におけるプラークのリモデリングに適用することができる。早期病変において、炎症過程が低粘度脂質の蓄積に影響を及ぼすことは公知とすることができる（たとえば参考文献 47 および 48 参照）。進行したプラークにおいて、泡沫細胞のアポトーシスおよびプラーク内出血は、粘度がさらに低くなった大きな壊死性脂質プールを生じる結果となり得る（たとえば参考文献 49 および 50 参照）。さらに、脂質プール粘度は、コレステロール、リン脂質およびトリグリセリド含有率の影響も受け得る（たとえば参考文献 50 参照）。脂質プール粘度の I L S I 測定は、アテロームの耐力特性に関する洞察を提供することができ、なぜ T C F A がすべて等しい破裂の可能性を備えていないかについての可能性のある説明を提供することができる。線維性被膜の機械的性質および形態は、マトリックスメタロプロテイナーゼ（「MMP: matrix metalloproteinase」）によるコラーゲン蛋白質分解における不均衡に起因して生じ得るコラーゲン含有率の正味の低下、および平滑筋細胞のアポトーシスに起因する合成によって急激に変化し得る（たとえば参考文献 51 ~ 53 参照）。I L S I は、プラーク破裂という最終的な事象と関連する線維性被膜粘弾性の重要な推定の知識を提供することができる。

【 0 0 3 8 】

組織切片、または I V U S (intravascular ultrasound: 血管内超音波) および O C T 画像から導かれた冠動脈断面の有限要素（「FE: Finite element」）研究は、プラーク破裂と関連するピーク応力が線維性被膜および脂質プールの幾何形状および粘弾性特性に依存することがあり、プラークにおけるピーク応力が特定の大きさを超えるとプラーク破裂が切迫したものになり得ることを示すことができる（たとえば参考文献 32 ~ 41、54 および 55 参照）。破裂の前触れとなるピーク応力の大きさの正確な測定にはインサイチュでのプラーク成分の粘弾性特性の正確な推定が必要である。I L S I はこの課題の対処を助けることができ、F E A 手法を粘弾性分布の I L S I マップと組み合わせるとピーク応力の正確なインサイチュ評価のための強力な新しい方法を提供することができる。

【 0 0 3 9 】

A M I に至る冠動脈プラークの自発的な破裂は、ヒト C A D に固有といえる。生理条件においてこの事象を模倣することができる利用可能な現実的動物モデルはあり得ないので、機械的な尺度をプラーク破裂という最終的な事象と関連付ける多くの重要な仮説は、ヒト患者で調べることはできない。本開示の具体的な実施形態は、患者における使用への I L S I の移行を提供することによってこの課題に対処する。

【 0 0 4 0 】

具体的な I L S I システムおよび方法は、A M I の危険性がある患者における不安定プラークの検出のために用いることができる。最近の治験は、初発急性事象後に P C I (percutaneous coronary intervention: 皮下冠動脈介入) およびスタチン治療を受ける患者の 10 % が 3 年以内にプラーク破裂に起因する 2 回目の有害事象を発症することを示している（たとえば参考文献 56 および 57 参照）。具

体的な I L S I システムおよび方法は、2 回目の深刻な有害事象を予防することができるように潜在的なプラークを検出するために、心臓治療専門医が用いることができる。したがって、米国だけで毎年 1 0 0 , 0 0 0 人を超える人々が I L S I スクリーニングの恩恵を受けることができる。

【 0 0 4 1 】

一般人口における A M I による死亡率を低下させるために、A M I 管理のための新しい予防規範が実現され得る。これらの具体的な規範は、危険性のある患者を特定し、当該患者を A M I の前に治療することができるように、患者における高リスク不安定プラークを検出するために、総合的なスクリーニング戦略を用いることができる。計算機トモグラフィ (「C T」) および磁気共鳴イメージング (「M R I : m a g n e t i c r e s o n a n c e i m a g i n g」) 手法を用いる冠動脈枝の非侵襲的イメージングは、最も高い A M I の危険性がある無症候性患者を特定する上で重要であり得る (たとえば参考文献 5 8 および 5 9 参照)。しかし、これらの手法には機械的および形態的特性を評価して不安定冠動脈プラークを検出するのに十分な感度および分解能がない。危険にさらされている無症候性患者において A M I を引き起こす可能性が高い、機械的安定性が低下したプラークを評価するために、I L S I を用いる第 2 のレベルの冠動脈内スクリーニングが用いられ得る。

【 0 0 4 2 】

さらに、具体的な I L S I システムおよび方法は、プラーク安定性の複合評価のために機械学的な知見を形態学的な状況の中に置くことができる強力な手法を提供するべく、光コヒーレンストモグラフィ (「O C T」) および光周波数ドメインイメージング (「O F D I」) または血管内超音波 (「I V U S」) などの他の冠動脈内技術との統合のために的確に用いられ得る (たとえば参考文献 6 0 ~ 6 2 参照) (たとえば参考文献 5 7 参照)。

【 0 0 4 3 】

さらに、低力自己膨張ステントおよび生体吸収ステント、維管束組織インプラント、幹細胞および光力学療法を含む安定化のための治療が複数の会社およびグループによって開発され得る。これらの治療的介入は、破裂する傾向のある冠動脈プラークの正確な診断または判定のための診断ツールを治療の前に利用することができる。

【 0 0 4 4 】

具体的な I L S I システムおよび方法の簡単な説明

患者における冠動脈プラークの粘弾性を評価するツールを提供することが重要となり得る。内腔応力に応答するプラーク歪を測定するために I V U S 系組織弾性イメージング (エラストグラフィ) が開発されている。しかし、この手法を用いてもプラーク粘弾性の評価は困難なことがある (たとえば参考文献 6 3 および 6 4 参照)。最近の研究は、エラストグラフィ歪みマップからヤング率を再構築するために反転法および変形可能曲線を利用しているが、これらの方法による線形弾性挙動の近似は、粘弾性組織成分および低粘度脂質プールの耐力特性の正確な評価を制限し得る。歪み評価について I V U S より高い分解能を得るためにエラストグラフィ手法を O C T に適用することが可能なことがある。しかし、脂質の多い組織における O C T 信号の低下が N C プラークにおける歪み評価を妨げ、したがって臨床的な有用性を著しく限定し得る。6 5 ~ 6 7 患者において冠動脈プラークの粘弾性を評価することができる技法は知られていない。

【 0 0 4 5 】

具体的な I L S I システムおよび方法によって、以下の利点を得ることができる。1) 従来知られている他のどのような技法によっても実現することができないプラーク粘弾性の測定。2) 患者に用いるための臨床級 I L S I 装置の促進。3) ヒトへの応用における具体的な I L S I 装置の使用。

【 0 0 4 6 】

具体的な I L S I 装置は、約 1 0 0 μ m の空間分解能でプラーク粘弾性マップを評価するために、長い冠動脈セグメントにわたって動脈周囲の包括的なスクリーニングを容易に

することができる。冠動脈壁を生体内で評価するために、十分な動きの許容度を有する1つまたは2つ以上の低クロストークファイババンドルを含む具体的な小型化ILSIカテーテル（たとえば2.4~3.0F）を準備することが可能であり得る。らせん走査のための能力を獲得するために、イメージング時にファイババンドルの複数コアと結合し、ファイババンドルの複数コアから光を受け取り、同時にカテーテルを回転および並進させることができる具体的な光回転結合部およびモータ駆動アセンブリを準備することが可能であり得る。動脈スペックル脱相情報収集の収集を容易にするためには、プログラマブルステップモータを利用して、約1Hzの回転速度で冠動脈周囲の十分なサンプリングを容易にすることができる離散的な増分でトルクを符合化し、カテーテルに伝送することができる。この具体的なILSIデバイスは、脈拍（約1Hz）または呼吸（約0.2Hz）運動によって誘起される低周波動脈変形の影響を大幅に和らげることができる非常に短い時間スケール（たとえば25ミリ秒）で測定値を得るために、高速相補型金属酸化物半導体（「CMOS」）カメラ（たとえば2kHzのフレーム速度）を利用することができる。この具体的な手法を用いると、生体内で心電図（「EKG: electrocardiogram」）同期を必要とせずにILSI測定を実現することができる。

10

【0047】

具体的なILSI装置は、粘弾性を測定するためにブラーク幾何形状または負荷条件について先験的な近似を必要とせず、したがって、カテーテル法一式における使いやすさを提供しつつ、自動化ILSI分析が迅速に実現され得る。空間的な不均一体の影響を測定するためにブラーク粘弾性の円筒状2次元マップがILSIデータから提供され得る。NCブラークにおける深さ分解ILSIのための新しい生体内技法を提供するために空間-時間スペックル解析を光伝播のモンテカルロモデルとともに利用できる具体的な方法が得られ得る。周囲走査を深さ分解ILSIと組み合わせることによって、脂質プールおよび線維性被膜の耐力特性についての情報を与えるブラーク粘弾性分布の完全な3次元判定が、選ばれた部位において実現され得る。ILSI測定は微細な分散体変位によって引き起こされる多重散乱光の位相シフトに基づいているので、この具体的な技法はブラーク粘弾性特性の小さな変化に非常に敏感となり得、脂質プールの評価のために高い精度を提供することができる。

20

【0048】

本開示の具体的な一実施形態によるILSI技術の臨床応用を提供することが可能であり得る。

30

【0049】

具体的な手法

具体的な手法の概要：ILSIは、組織の粘弾性を評価するために開発された具体的なレーザスペックル手法に基づくものとすることができる（たとえば参考文献42~45、65および68~70参照）。たとえば、組織から散乱したコヒーレント光の干渉によって発生する粒状の強度パターンであるレーザスペックル（たとえば図2）（たとえば参考文献71参照）は、組織内の内因性の粒子のブラウン運動によって変調され得る。粒子のブラウン運動の程度については媒質のマイクロメカニカルな感受性と密接に関連付けることができ、粒子はその局所環境の粘度が低くなることができるほど大きな動きを示すことができることは公知とすることができる（たとえば参考文献72~74参照）。よって、アテローム中では脂質の低い粘度に起因して分散体は速いブラウン運動を示し、より固い線維性領域と比較して速いスペックル強度変動を誘発することができる。スペックル変動の程度は、レーザスペックルパターンの時系列上で正規化相互相関係数を計算する（たとえば図3）ことによって得ることができるスペックル脱相関曲線 $g_2(t)$ から定量化することができる。スペックル脱相関時定数によって与えられるスペックル変調の速度は、ブラーク組成および粘弾性率と密接に関連付けることができるブラーク粘弾性の非常に正確な指標を提供することができる（たとえば参考文献42、46参照）

40

【0050】

(i) ブラークキャラクタリゼーション：死体ブラークにおいて粘弾性の指数 を評価

50

するためのLSIの能力を実証するために測定を行った。⁴² $g_2(t)$ を評価するためにヘリウムネオン放射源（たとえば632ナノメートル（nm））およびCMOSカメラを用いて約100の動脈サンプルから時間変動スペckルパターンを得た。ブランクごとに $g_2(t)$ の指数関数フィッティング（たとえば図4）によって時定数を求めた。具体的な結果は、 τ がブランク型の高感度の識別（たとえば $p < 0.001$ ）を提供することができることを示す。特に、LSIは、低粘度の脂質プール内の速い粒子ブラウン運動に起因してすばらしい感度（たとえば100%）と、TCFAの粘弾性特性（たとえば $\tau = 45$ ミリ秒）を識別する（たとえば $p < 0.0001$ ）ための特異性（たとえば92%）とを示すことができる。同様に、より固い線維性病変および線維性石灰化病変は、著しく大きくなった値（たとえば $p < 0.001$ ）を誘発することができる。

10

【0051】

(iii) とブランク組成との間の具体的な関係：粘弾特性は組成に強く依存し得るので、 τ はブランクコラーゲン含有率（たとえば $R = 0.73$ ； $p < 0.0001$ ）、したがって被膜厚さ（たとえば $R = 0.87$ ； $p < 0.001$ ）と高い相関を示した（たとえば参考文献42参照）。脂質の低い粘度を考慮すると、 τ と脂質含有率との間に強い負の相関（たとえば $R = -0.81$ ； $p < 0.0001$ ）が見られた。これらの具体的な結果は、ブランク安定性と関連する組成尺度と密接に関連する粘弾性の指標 τ をLSIが測定できることを示す。

【0052】

(iii) および粘弾性率：試料の粘弾性特性を評価する上でのLSIの潜在的な能力を実証するために、(a)均一ゲルおよび(b)アテローム硬化性ブランクを用いて、機械的試験によって測定した粘弾性のモジュラスGとLSI時定数 τ との間の関係を評価した。本開示において用語『パルク』モジュラスGは、試料体積上で積分される全体的なモジュラスを定義するために用いることができる。

20

【0053】

(a)均一ゲル：さまざまな濃度のコラーゲン、PDMS、PEGおよびMatrigel基板上でLSIを行った。モジュラスGを測定するために歪み制御レオメータ（たとえばARG2、マサチューセッツ州のTAインスツルメンツ社（TA Instruments Inc., MA））を用いてすべての試料について対応する機械的試験測定を行った。レオメータの平行板の間に試料を載せ、約0.1~5 Hzの周波数範囲の振動歪み（たとえば1%）を加えた。すべての試料において線形周波数範囲で τ とGとの間に高い相関（たとえば $R = 0.92$ 、 $p < 0.001$ ）が見られた。これらの結果は、 τ が試料粘弾性特性の非常に正確な推定を提供できることを裏付けるものである（たとえば図5）。LSIの測定感度を評価するために、 τ の時間経過測定値を、24時間にわたってPDMSゲルがゆっくりと硬化している間に測定されたG値と比較した。 τ とGとの間に高い対応（たとえば $R = 0.95$ 、 $p < 0.01$ ）が見られ、試料の粘弾性特性の変化へのLSI手法の高い感度を確認した。⁷⁵

30

【0054】

(b)動脈ブランク測定：組織学的に石灰化、線維性および高脂質が確認された大動脈部位の3mmディスク上での τ 値を平均することによってLSIを行った。上記のように機械的試験を行い、ブランク群の間で異なるG値、すなわち 2.27×10^5 Pa（石灰化）、 3.65×10^3 Pa（線維性）および 2.23×10^3 Pa（NCFA）を示した。分散分析（「ANOVA: Analysis of variance」）試験は、ブランク型について統計的に有意なGの差（たとえば $p < 0.001$ ）を示した。これらの値は既に公開された報告とも対応していた（たとえば参考文献76参照）。すべてのブランクについて、 τ はGと良好に相関し（ $R = 0.97$ 、 $p < 0.001$ ）、 τ とブランク粘弾性特性との間の密接な関係を確立し、 τ がブランクの機械的強度に関する重要な尺度を提供できることを示唆した。

40

【0055】

具体的な空間的不均一体の影響：

50

(i) モデリング研究：バルクモジュラスに対する構造パラメータの影響を評価するために厚さ L および粘弾性モジュラス G の多層シリンダとしてプラークをモデル化した。このモデルについては以前の報告を根拠として粘弾性モジュール $G = G'$ (弾性率) と仮定することができる (たとえば参考文献 7 6 および 7 7 参照) 。臨床上の重要性を考慮すると、レオメータの平行板の間に載せた厚さ L_1 および L_2 ならびにモジュラス G_1 および G_2 の線維性被膜および NC を有する NC プラークを考慮することが可能であり得る。レオメータによって加えられるねじりモーメント M は、プラーク上で積分されたせん断応力の分布によって決定することができる (たとえば参考文献 5 0 参照) 。 M を試料の極慣性モーメントおよび角変位と等しいとすることによって、たとえば、下式を推定することが可能であり得る。

【 0 0 5 6 】

【 数 1 】

$$G = \frac{L G_1 G_2}{L_1 G_2 + L_2 G_1} \quad (1)$$

【 0 0 5 7 】

式 (1) は、プラークの全体的なバルクモジュラスを各層の厚さおよび粘弾性モジュラスと関連付けることができることを示す。下記の式 (2) は、線維性組織および脂質の多い組織について $G_1 = 496 \text{ kPa}$ および $G_2 = 222 \text{ kPa}$ という以前に報告された値 (たとえば参考文献 7 6 参照) を用いて NC プラークにおけるバルクモジュラス G と線維性被膜厚さとの間の関係性を評価するために利用することができ、バルク G に対するさまざまな線維性被膜厚さ (たとえば $0 \sim 500 \mu\text{m}$) の影響 (たとえば図 3) を評価することができる。この具体的なモデルは、次の具体的な一般化式を用いてさまざまな深さ依存粘弾性の複数の層を含むように拡張することもできる。

【 0 0 5 8 】

【 数 2 】

$$\frac{L}{G} = \sum_i \frac{L_i}{G_i} \quad (2)$$

【 0 0 5 9 】

これらの研究は、線維性被膜厚さがプラークの総括バルク粘弾性に大いに影響を及ぼす (たとえば図 6) ことを示し、バルク粘弾性特性の測定がプラーク安定性と密接に関連する重要な尺度を提供することも示している。

【 0 0 6 0 】

(i i) L S I における横方向走査：不均一体を測定する上での L S I の能力を評価するために、He-Ne スポットを $300 \mu\text{m}$ おきに走査することによってプラークのレーザスペckル画像を取得し、その空間分布を測定した。図 7 は、ビーム位置の関数としての横方向変動を示す。ビームは各病変を横切って走査したので、それは組織型に応じて著しく変化した。それは、低粘度 NC 領域 (たとえば図 7 A) では低く (たとえば $20 \sim 50 \text{ ミリ秒}$) 、より固い石灰化領域 (たとえば図 7 B で約 2200 ms) および線維性領域では高かった (たとえば図 7 C で約 800 ms) 。同様に、石灰化結節および脂質プールなどの不均一体の検出を容易にして包括的な冠動脈スクリーニングを容易にするために、関心領域 (「ROI: region of interest」) (たとえば図 1) 上のビーム走査によって空間分布の 2 次元マップを取得した。

【 0 0 6 1 】

(i i i) 深さ依存不均一体：組織中の光伝播の拡散特性に起因して、深い領域から戻る光子ほど照射位置から遠く離れたレミッタンス (remittance) の確率が高くなる。^{7 8 ~ 8 1}。そのような刊行物ではスペckルパターン全体にわたってそれを計算した。このため、すべての光学深さにわたってブラウン運動が積分され、組織の不均一性に関する情報が失われた。L S I を光伝播の具体的なモンテカルロ解析と組み合わせれば、

10

20

30

40

50

深さ情報を得ることができる（たとえば参考文献43参照）。この研究では、各スペックル画像におけるの変動を照射位置からの動径距離の関数として解析することによって、線維性被膜厚さを測定する能力を示した。この方法を用いて得られた線維性被膜厚さの推定は、病理組織測定値と強く相関していた（たとえば図8）。これらの知見は、LSIを用いて深さ情報を得る可能性を示しており、この可能性を、本提案においては、生体内での冠動脈内使用についてさらに探索することができる。

【0062】

具体的な冠動脈内LSI

具体的なLSIカテーテル構築および試験

(i) ファイババンドル選択：光ファイババンドルは、スペックルパターンを伝送する具体的なLSIカテーテルの重要な部分を形成する。1つの課題は、スペックル変調が、動きの間に悪化する可能性が高いファイバ間光漏れ（たとえばクロストーク）によって影響され得ることとすることができる。バンドルの伸縮可能な長さを周期的に変調して心臓の動きおよびねじれを模倣しながら、ファイババンドル系LSIの診断効力に対する動きの影響を75例の動脈プラークにおいて検討する研究⁴⁴が行われた。さまざまなファイババンドルを試験した。最も高い動き許容度を有するバンドルは、静止条件および動き条件においてプラーク値を測定する際に(a)最も高い相関、(b)最も低い誤差、および(c)もっとも小さな統計的有意差を有するものが選ばれた。ファイバコアの間の大きな距離およびクロストークの低下を結果として得ることができる製造（たとえば浸出）プロセスにおそらく起因して、低クロストーク浸出型ファイババンドル（たとえばショット社（SCHOTT, Inc.）が最良の動き安定性を提供した（たとえば参考文献44参照）。特に、最も小さなコアサイズ比（たとえばコア面積÷ファイバ面積）0.36を有する浸出型バンドルは、上記の3つの基準について最良の結果を提供した（たとえば図9）。これらの知見によって、本付与において提案される臨床グレードLSIカテーテルには、低いコアサイズ比（たとえば<0.4）を有する小型化浸出型ファイババンドルを組み込むことができる。

【0063】

(ii) 具体的なLSIカテーテル：内部光コアおよび専用外部シースを含むことができる具体的なLSIカテーテル（たとえば直径=1.57mm）を準備することができる。⁴⁶ 光コア（たとえば図10）は、動脈壁を照射する光ファイバおよび動脈スペックルパターンを収集する浸出型光ファイババンドルからなることができる。光放出およびスペックル画像伝送のためのカテーテル遠位光学系の具体的な設計は、ジーマックス（ZEMAX）（たとえばジーマックスディベロプメント社（ZEMAX Development Corporation））を用いて500μm程度の視野（「FOV: field of view」）に合わせて最適化した。光学素子（たとえばGRINレンズ、偏光子およびミラー）は、透明チューブ内のファイババンドルの遠位面において組み立て（たとえば図10）、対物レンズおよびCMOSカメラによって近位バンドル面をイメージングした。光コアを収容するために、二重内腔カテーテルシース（たとえば図11）を用いることが可能であり得る。冠動脈内光手法にとって血液が障害となるので、シースは、具体的なLSI手順において近位バルーン閉塞（「PBO」）技法とフラッシング技法との有効性の比較を容易にすることができる閉塞バルーンを含むことができる。シースは、遠位端に蛍光透視ガイダンス用の放射不透明マーカおよび迅速交換ガイドワイヤポートも有することができる。死体プラークの評価においてカテーテル性能を自由空間LSIと比較し、LSIと自由空間測定との間の高い相関（たとえば $R = 0.79$ 、 $p < 0.01$ ）を達成した。生体内試験に向けて、生きているイエウサギの大動脈における冠動脈内評価のためにカテーテルを携帯コンソールと接続した。正常な大動脈とステント手術部位とで測定した動脈の明らかな差異が、生体内実施可能性を裏付けた（たとえば参考文献46参照）。

【0064】

生きているブタにおける冠動脈内LSIの具体的な実施可能性

生体内冠動脈評価のため、ならびに心臓の動きおよび血液排除手法の影響を判断するために、ILSIの実施可能性を見直した。

【0065】

(i) ヒトからブタへの冠動脈異種移植モデル：動物モデルの具体的な選択は、2つの重要な要件を理由とする。(1) ILSIの実施可能性は、ヒト冠状動脈疾患において最も良好に試験することができ、および(2) 試験は、ヒト心臓生理を模倣する条件において行わなければならない。このモデルは、冠動脈内光技術を試験するために以前に記載されている(たとえば参考文献82および83参照)。AMIで死亡した患者からの死体心臓(たとえば $N=3$)を入手した(たとえばNDR I)。LADおよびRCA冠動脈(たとえば近位5 cm)を処置し、側方結紮した。組織検査との位置合わせに備えて離散部位を特定するために、冠動脈グラフトの外膜側に墨でマークを付けた。麻酔をかけたブタ(たとえば $N=3$)の胸を開き、拍動するブタ心臓にグラフトを縫合し、大動脈 心房の導管を介して移植部を通るように血液の流れを切り替えた。ILSIを用いて3頭の生きているブタの6本の移植部の合計24の離散部位を評価した。

【0066】

(ii) 具体的なILSI手順：ヘリウム-ネオン光源(たとえば632 nm、30 mW)および1 kHz程度のフレーム速度でスペックル画像(たとえば 512×512 ピクセル)を撮影するCMOSカメラを組み込んだ携帯型コンソールを開発した。ILSIカテーテルは、蛍光透視ガイダンスの下、ガイドワイヤーに沿って手動で左頸動脈を介し、照射スポットを眼に見える動脈の墨のマークと位置合わせすることによって各離散病変に進ませた。イメージングの前に、血液が確実にFOVに再び入らないように乳酸リンゲル(「LR: Lactated Ringers」)でフラッシュしながら近位閉塞バルーンを係合させた。心臓の動きの影響を評価するために、ブタのEKG信号のR波のところで第1のスペックル画像の取得を始動させ、続いて5回程度の心臓サイクルの間に後続フレームの非同期取得を行った。具体的なILSI手順に従ってブタを犠牲にし、移植植物を取り出し、組織病理評価のために処理した。プラーク(たとえば $N=24$)は、脂質プール(たとえば $n=3$)、病理学的内膜肥厚(「PIT: pathological intimal thickening」)(たとえば $n=7$)および線維性(たとえば $n=14$)プラークと診断した(たとえば参考文献1参照)。ILSI解析は、下記に詳細を記すように行った。

【0067】

(iii) 心臓の動きの影響：患者における臨床実施可能性を実現するために、ILSI技術は、心周期にわたって適切な動き安定性を保ちながら、迅速な冠動脈スクリーニングを容易にすることができる。心臓の動きの影響を軽くするためにEKG同期を行ってもよいが、この手法はイメージング手順に著しい時間を付け加えることがある。代って、非同期手法は、長い冠動脈セグメントの高速イメージングを可能にし、患者におけるILSI装置の使用を容易にすることができる。下記の研究は、心臓の動きの影響を調べ、EKG同期ILSI測定を非同期ILSI測定と比較するために行った。

【0068】

ILSIを行うEKG同期手法を評価するために、心周期の弛緩期の中頃(たとえばR波の開始後600 ms程度)における各プラークについて 値を計算した。非同期手法を評価するために、ソフトウェアでランダムに選んだ心周期の間の時点における各プラークについて 値を計算した。両方の場合について $g_2(t)$ 曲線の初期脱相関の50 msの指数関数フィッティングによって を計算した。図13Aは、プラーク群についてEKG同期および非同期手法を用いて計算した平均 の具体的な図示を示し、プラーク群の間の対の比較の結果を図13Bに示す。両方の手法を用いると、3つのプラーク群の間の の差は非常に顕著であった。心臓の動きの条件においてもプラーク粘弾性を良好に区別できることを示した。これは、非常に短い時間スケールでレーザスペックル変動を測定する高速CMOS検出器を用いて迅速な画像取得速度(たとえば1 kHz)を使用することによって十分な動き安定性を実現できるからであるとしてよい。生体内プラーク時定数は、

約 25 ms より小さく（たとえば図 13）、約 25 ms のイメージング時間ならブラーク識別を十分可能にすることを示した。短い時間スケールの範囲でのスペックル脱相関の高い速度と比べて低い心臓の動きの周波数（たとえば約 1 Hz）を考えると、ILSI は、心周期の間に EKG 同期を必要とせずに行うことができる。重要な結果は、2 つの具体的な手法を用いて同じブラーク群内で測定した の差があまり異ならなかった（たとえば図 13 A）ことであるとしてよい。これは、生体内で非同期 ILSI が EKG 同期 ILSI とまったく同様に良好に働くことを示すことができる。この研究の結果から、（a）イメージング時間 25 ms は、生体内ブラーク評価のためにスペックル脱相関を測定するのに十分とすることができ、（b）EKG 同期なしで ILSI を生体内で行うことができると推論することが可能であり得る。

10

【0069】

（iv）冠動脈内フラッシング：他の血管内光技法と同様に、ILSI において血液の存在はイメージングを妨げることがある。近位バルーン閉塞（「PBO」）およびフラッシング媒質によるパーミングは、イメージング手順の間に血液を排除するために血管内視鏡法および OCT とともに日常的に用いられている 2 つの具体的な方法とすることができ（たとえば参考文献 19 および 61 参照）。PBO は、日本では日常的に使用することができるが、ST 部分上昇の危険性が米国におけるこの方法の広範な採用を限定し得る。その代わりに、イメージング時に造影剤（たとえばビジパーク）または乳酸リンゲル（「LLR」）溶液でフラッシュすることを安全な代替法として日常的に用いることができる。^{8 4} したがって、患者使用への ILSI の実施可能性を評価するために、下記に詳細を示すように生きているブタの自己冠動脈において研究を行って PBO 手法とフラッシング手法とを比較した。

20

【0070】

（a）生きているブタにおけるバルーン閉塞対フラッシング：麻酔をかけたブタの自己 LAD 内に 3 mm 冠動脈ステントを配置し、近位閉塞バルーンが係合している間にステント内で正常動脈部位において ILSI を行った。次にバルーンを解放し、30 cc のビジパークフラッシュを併用して部位を評価した。PBO 手法とフラッシング手法との両方を用いると、正常なステントなしの部位とステント施術部位との間の の差は高度に有意であり（たとえば $p < 0.01$ ）、イメージング時に血液を排除するためにこれら 2 種類の具体的な手法のどちらを用いて ILSI を行ってもよいことを示した。さらに、PBO とフラッシングとの両方によって同じ位置の範囲内で測定した の差は有意差とならなかった（たとえば図 14）。これは、イメージング時に血液を十分に排除するために、ILSI をフラッシングとともに行ってよいことを示すことができる。

30

【0071】

（b）残留血液の影響： 値に対する残留血球の影響を試験するために、PBS を用いて順次希釈した全血（たとえば $HCT = 30\%$ ）の 3 mm の介在層を通してフローセル内で 4 つの大動脈ブラークに対して LSI を行うことが可能であり得る。たとえば、 $HCT < 0.1\%$ における 値は、介在媒質をまったく用いないで測定した値と同様であった。続いて OCT イメージングを行い、 $HCT > 0.003\%$ においては OCT 画像において血球からの後方散乱が明らかに証明されると判断した。冠動脈内 OCT を用いた治験および最近のブタ測定（たとえば図 19）において、フラッシング時に血球からの後方散乱を観測することはできない。血液は、 $HCT < 0.1\%$ において LSI に影響を及ぼさず、患者におけるパーミングは明らかに冠動脈内 HCT を $< 0.03\%$ へ低下させることができるので、フラッシング時の残留血球のレベルは、ILSI を行うのに十分低い。

40

【0072】

具体的な研究のまとめ：具体的な研究によって、具体的な LSI システムおよび方法例を開発し、ブラーク粘弾性特性を評価する強力なツールとして検証した。これらの研究例は、1) LSI 時定数 が、ブラーク粘弾性特性と密接に結び付けることができる尺度を提供することができ、2) LSI が、非常に正確なブラーク型の差異化を可能にすることができ、TCFA の評価のためのすばらしい感度を有することができることを示した。3

50

）LSIは、空間および深さに依存する不均一体の測定を容易にすることができ、4）冠動脈内LSIは、生体内でフラッシングを併用して高いイメージング速度で行うことができる。冠動脈プラーク粘弾性の測定の臨床上の高い影響を考慮し、本開示における結果例の成功によって裏付けされれば、LSIを患者における冠動脈内評価に拡張することが可能であり得る。本開示の具体的な実施形態によれば、臨床グレードのILSI技術を提供し、下記に詳細を示すヒトにおける最初の研究を行うことも可能であり得る。

【0073】

具体的な設計および方法

具体的な設計の概要：ヒトへの使用に適した臨床グレードのILSIカテーテルおよび長い冠動脈部分にわたるらせん走査を可能にするコンソールを開発することに努力を傾注した。生きているブタの冠動脈プラーク粘弾性を評価するために、新しいILSIデバイスの前臨床検証を行うことができる。さらに、ILSIの安全性および有用性を評価するためにたとえば20人の患者においてヒトの治験（for human studies）を行うことができる。ヒトCADの理解を向上させることができる具体的なツールを得ることも可能であり得る。

10

【0074】

具体的な方法：

上記の具体的な研究に記載した具体的なILSIカテーテルは、冠動脈内評価のための生体内実施可能性の実証を可能にした。しかし、その大きなサイズ（たとえば約4.5F（1.37m）/1.57mm）を考慮すると、患者に用いるためのその機能は限定されてよい。さらに、既存のILSIデバイスは、離散部位の限られた点のサンプリングを可能にすることしかできず、したがって動脈粘弾性分布を評価する包括的冠動脈内スクリーニングのための能力を妨げる。その上、具体的なデバイスは、広がったビーム（たとえばおよそ250μm）範囲の照射を利用することができ、粘弾性の指数は、スペックルパターン全体にわたって評価されるので、深さ依存情報が失われるかまたは低品位化することがある。これらの問題は、本明細書において下記に記載される特定の具体的な実施形態によって解決することができる。

20

【0075】

臨床有用性を実現するために、たとえば、患者の小さな血流制限冠動脈にアクセスすることができ、冠動脈部分の迅速ならせん走査を行うことができる具体的な小型化ILSIカテーテル（たとえば約2.4F～3.0F（0.732～0.914m）/0.8～1.0mm）を提供することができる。動脈粘弾性分布を再構築するためにスペックル解析および視覚化方法を実施することができる。これは、安全な総量のフラッシング媒体（たとえば<100cc）を投与しながら、約0.25～1.0mmの長さ方向画像間隔（たとえばピッチ）で、約3.0～5.0cmの主冠動脈の包括的周囲スクリーニングを容易にすることができる。

30

【0076】

具体的なILSIデバイス：具体的なデバイスの改変は、その特定の部品、たとえば（i）カテーテル、（ii）らせん走査のためのモータ駆動アセンブリ、および（iii）コンソールを標的とすることができる。カテーテルは、光コアを収容する内部ケーブルを含むことができる。モータ駆動アセンブリは、イメージング時に回転し、同時に外部固定シース内で内部ケーブルをプルバックさせてらせん走査を実現することができる（たとえば図15）。

40

【0077】

具体的なILSIカテーテル：小型化した浸出型ファイババンドル（たとえば直径およそ250μm、長さ=1m）を準備することが可能であり得る。スペックルパターンを伝送するのに十分低いクロストークを有するファイババンドルを得るために、約8μmのファイバサイズおよび0.4のコア面積比を利用して、約2000本の集合ファイバを組み込むことができる。照射のために中心光放出ファイバを含んでよい。集束レンズ、用途に合わせた偏波子およびロッドミラーを含むマイクロ光学部品を最適化し、試験し、遠位バ

50

ンドル面に固定することができる。およそ $20\text{ }\mu\text{m}$ の集束照射スポットサイズおよびおよそ $500\text{ }\mu\text{m}$ のイメージング FOV を提供するために、GRIN レンズおよび用途に合わせて作製したボールレンズを含むさまざまなレンズを検討し、最適化することができる。約 $300\text{ }\mu\text{m}$ の標的光コアサイズを実現するために、光学部品の小型化および作製を行うことができる。モータからトルクを伝えてらせん走査を可能にするために、駆動軸ケーブル（たとえばカリフォルニア州のアサヒインテック（Asahi Intec, CA））内に光コアを固定することができる。ガイドワイヤーポートを有する透明な迅速交換シースにカテーテルケーブルアセンブリを収容し、光学的透明性を試験することができる。

【0078】

(ii) 具体的なモータ駆動アセンブリは、光を、回転する光コア（たとえば、図15）と結合する光回転接続器（「ORJ: optical rotary junction」）を含むことができる。具体的な OCT / OFDI システムにおいて準備した ORJ によって優れた回転均一性（たとえば $<10\%$ 変動）および低い伝送損失（たとえば $<1\text{ dB}$ ）を得ることができる（たとえば参考文献60、61および85参照）。たとえば、OCT / OFDI カテーテル内でおおよそ 6000 rpm の速度で連続して回転させておいて単一の光ファイバと結合するように ORJ を設計した。ORJ は、具体的な ILSD バイスでの使用のために（a）光と、複数の光ファイバからなって回転する光ファイババンドルとの結合を容易にすることができ、（b）具体的な ILSD カテーテルが連続的に回転しない、ように準備することができる。あるいは、周囲の各位置において約 25 ms のスペックル画像時間系列の取得（たとえば図13に示した研究に基づいて）を可能にするために、ステッピングモータを組み込んで光コアをステップあたり約 25 ms の滞留時間の離散的なステップで回転させることができる。具体的な ORJ は、光コアの近位端に固定したコリメートレンズ（たとえば L2）および回転を可能にするために駆動軸と結合したモータを含むことができる。ORJ 内に CMOS センサ（たとえばマイクロトロン（Mikrotron）1310）を直接収容し、固定レンズ（たとえば L1）を介して伝送したスペックルパターンをイメージングすることができる。カテーテルの回転速度は 1 Hz とすることができる。イメージング時に線形プルバックステージが約 $0.25\sim 1.0\text{ mm/s}$ の速度の変位 / プルバックを容易にすることができる。大動脈プラークの値を静止カテーテルと比較することによって回転歪み（たとえば $<10\%$ ）を測定することができる（たとえば表1）。

【0079】

10

20

30

【表 1】

性能目標	予測値
カテーテルサイズ	2.6 – 3.0 F (0.8 – 1.0 mm)
カテーテル回転速度	約 1 Hz
回転歪み	< 10 %
横方向（周囲方向）走査間隔	約 250 μ m
長さ方向走査ピッチ	0.25 – 1.0 mm (プルバック速度に依存する)
回転きざみあたり滞留時間	25 ms
視野 (FOV)	約 560 μ m
軸方向分解能	平均 約 100 μ m (図 18)
横方向分解能	平均 約 150 μ m (図 18)
進入深さ	約 350 μ m (図 19)
イメージングフレーム速度	約 2 kHz (512 × 512 ピクセル)

表 1 目標 1 の ILSI デバイスの定量ベンチマーク

【0080】

(iii) 携帯型コンソールは、らせんイメージングおよびデータ視覚化を容易にするように改変することができる。技術課題は、a) モータ駆動アセンブリおよび自動フラッシュデバイスを制御するインターフェース、および b) ソフトウェアインターフェース設計を含むことができる。具体的な予備研究と同様に照射のために He-Ne 光源（たとえば 632 nm、30 mW）を用いることができる。時間変動するレーザスペックル画像を約 2 kHz のフレーム速度（たとえば 512 × 512 ピクセル）で収集することができる。

【0081】

動脈粘弾性マップの再構成：カテーテル回転時に十分な空間サンプリングを得るために、回転ステップの間に約 250 μ m の横方向間隔を利用してよい。約 10 mm の典型的な冠動脈周囲および約 500 μ m のカテーテル FOV を考えると、40 段の離散的なステップは、約 1 Hz の回転速度において十分な周囲サンプリングに合った空間重なりを容易にしてよい。長さ方向走査ピッチおよび全イメージング時間は、プルバック速度によって決定してよい（たとえば表 1）。

【0082】

具体的な 2 次元再構成：2 次元動脈粘弾性マップを評価するために、各部位において以前に報告された技法を用いる $g_2(t)$ 曲線の指数関数フィッティングによって各スペックル画像上で σ を計算することができる（たとえば参考文献 42 および 46 参照）。得られた離散的な σ 値の 2 次元アレイを空間フィルタリング手法および双一次画像補間手法を用いて処理して動脈粘弾性分布に対応するマップを再構築することができる。^{8,6} 低い σ 値（たとえば 5 ~ 10 ms 程度）によって特定される臨床的に非常に重要な NC ブラークを選んで深さ分解分析を探索することができる。

【0083】

具体的な深さ分析：NC ブラーク中の σ 値の 3 次元深さ分解分布を生体内で提供する ILSI の能力を下記に記載する。たとえば、FOV 上の各位置 (x, y) においてスペックル時系列上で窓型相互相関を行って $g_2(t)$ を得ることができる。十分な集合平均を保証するために、約 25 ms のイメージング長さの範囲、およびマッピング用の空間分解能測定値に影響を及ぼし得る隣接ピクセルの範囲で時間によって変化するいくつかの相互

相関関数を平均することによって $g_2(t)$ を測定することができる。 $g_2(t)$ 曲線の指数関数フィッティングによる結果として (x, y) の2次元分布を得ることができる(たとえば図16)。光輸送特性に起因してビーム位置から遠くの (x, y) ほど長い光路の影響を受けることがある。モンテカルロレイトラシング(「MCRT: Monte-Carlo Ray Tracing」)アルゴリズムを用いて、FOVレミッタンス面上の平均進入深さ (z) の3次元分布のルックアップテーブルを作成することができる(たとえば図17)、各 (x, y) について対応する深さを決定しての深さ分解分布を得ることができる。NCブラークの完全な3次元粘弾性分布を再構築するために、このプロセスを各周囲ビーム位置において繰り返すことができる。

【0084】

分解能の評価: 進入深さ分布の半値幅(「FWHM」)によれば軸方向分解能を評価することができる、動径散乱PDFのFWHMからは横方向分解能を決定することができる。MCRTを用いれば推定値をプロットすることができる(たとえば図18)。空間分解能は、深さとともに低下し得る(たとえば表1)。一方、表面に近い深さにわたっては、約 $< 100 \mu\text{m}$ の推定された空間分解能は、臨床的に最も重要な薄被膜を評価するのに十分とすることができる。もっと深い範囲($> 100 \mu\text{m}$)では最も重要な大きな壊死コアを評価するために約 $100 \sim 200 \mu\text{m}$ くらいの分解能は十分とすることができる。本明細書に記載される具体的な方法は、空間および深さによって特性が変化するヒト動脈およびファントムで試験することができる。軸方向分解能は、モータ駆動ステージを用いて散乱媒質内で既知のGの試料を走査することによって測定することができる。横方向分解能は、パターン化したPDM S分解能標的を用いて検証することができる。⁸⁷⁻⁸⁹ 具体的なビーム走査を深さ分解LSIと併用すると臨床的に重要なNCブラークの耐力能力を評価するために線維性被膜およびNC層の粘弾特性の重要な理解を得ることができる。

【0085】

ブタにおけるILSI試験および検証: ヒトからブタへの冠動脈異種移植モデル(たとえば予備研究)を用いて冠動脈スクリーニングに向けてILSIデバイスを検証することができる。ILSI検証のために、麻酔をかけたブタ(たとえば $N = 10$)にヒト冠動脈移植片(たとえば $(2/\text{心臓}) \times 10 \text{ 心臓}$)を移植することができる。組織検査との位置合わせのために可視ILSIビームと対応する墨で遠位開始位置および走査終了位置にマークを付けることができる。走査は、約5cmのプルバックの範囲でビジバックフラッシュを併用して行うことができる。移植片は、ILSI後に冠動脈内OFDIを用いて生体内で評価することができる。組織学切片は、2mm刻みで取得し、対応するILSI断面と位置合わせすることができる。たとえば、合計500のILSI OFDI 組織学相関断面(たとえば $25 \text{ 切片} / \text{動脈} \times 2 \text{ 動脈} \times 10 \text{ 心臓}$)を分析することができる。ブラーク型は、組織学およびOFDIを用いて約 $250 \mu\text{m}$ 間隔で、たとえばTCFA、THFA、PIT、線維性または線維石灰化と診断し、各部位でを用いて比較することができる。NCブラークにおいて、線維性被膜厚さは、深さ分解ILSIによって測定し、組織検査と比較することができる。成功は、OFDIおよび組織学診断に基づいて群の間の差を評価するANOVA試験によって判定することができ、 $p < 0.05$ を統計的に有意とみなすことができる。

【0086】

具体的な代替実施形態:

具体的な光回転接続部: カテーテル回転時に約 $> 10\%$ のの偏差を観測することができるという可能性の低い事象においては、光コアを静止させることができ、駆動軸を介して遠位ミラーヘトルクを伝えることができる代替手法(たとえばOCTにおいて最近示された)(たとえば参考文献90参照)を実施することができる。円錐ミラーを用いて(the use of)LSIを行うことも可能であり得る。円錐ミラーは十分小型化できると仮定すると、ILSIカテーテルにおいて全方位表示を可能にする実施可能な選択肢をおそらく提供することができる。

【0087】

カテーテルの具体的な代替設計：具体的な I L S I 手順は、食塩水フラッシングと併用して行うことができる。食塩水フラッシングが血液を十分に排除しないという可能性の低い事象においては、イメージング時に腔内面接触を維持することができる複数先端接触型設計を使用することができる。同様な接触型カテーテルは、サーモグラフィ測定において利用することができ、患者における使用を承認することができる（たとえば参考文献 2 4 参照）。

【 0 0 8 8 】

具体的な深さ分析：3次元分析の生体内実施可能性を行うことができ、性能尺度は、危険性の高いプラークを評価するためのバルク の有意性を確立する以前の具体的な研究の結果に基づいて、バルク 測定値の2次元マップを利用することができる。

10

【 0 0 8 9 】

具体的な方法：

患者において I L S I を行う最適フラッシングパラメータ：ビジバックでフラッシュして血液を排除しながら生体内で I L S I を行うことができる。動脈壁の明快な表示を達成することができる全画像処理時間を計算するために、生きているブタにおいてさらに別の研究を行った。患者において普通に用いられる約 2 ~ 4 c c / s の流量でビジバックによるフラッシングを行い、同時に O F D I を行って腔内の血液による散乱を評価した。約 3 c c / s で 1 0 c c のフラッシュ 1 回では、およそ 6 秒にわたる最適血液クリアランスおよび遮るもののない動脈壁の表示を実現した（たとえば図 1 9 ）。これらの結果から、患者において I L S I を行うには、ビジバックの 8 回の断続フラッシュ（たとえば 1 0 c c / フラッシュ）が約 5 c m の長さの冠動脈部分を 1 分以内に走査する（たとえば走査ピッチ = 1 m m ）のに十分な血液排除を容易にすることができると推測した。したがって、約 8 0 c c という低い総容積のビジバックを投与することができる。患者に安全に投与することができる平均容積は、約 2 6 5 ± 1 3 0 m l と報告されている（たとえば参考文献 9 2 および 9 3 参照）。

20

【 0 0 9 0 】

ヒト I L S I 研究：規制上の承認後は、皮下冠動脈介入（「 P C I 」）のための M G H 心臓カテーテル法ラボラトリーにおいて見つかった自然 C A D を有する 2 0 人の患者の集団において I L S I を用いて冠動脈プラーク粘弾性を評価することが可能であり得る。患者において I L S I 手法の実施可能性を試験するために、冠動脈内 O F D I を用いて I L S I 結果のための微視的構造環境を提供することができる。手短に記すと、患者の血管造影図から責任病変を判定することができる。O F D I カテーテルをガイドワイヤー上で責任病変遠位まで進ませることができる。走査する最大冠動脈長さは、約 5 . 0 c m （たとえば範囲：2 . 0 ~ 5 . 0 c m 、下記で計算する画像処理 / フラッシュパラメータは、最大長さを基準とする）とすることができる。3 秒間、3 c c / 秒のフラッシュ時に、O F D I カテーテルを約 2 0 m m / 秒のプルバック速度で引いて 5 c m の部分を走査することができる。O F D I 手順に従って I L S I を行うことができる。同様に蛍光ガイダンス下で I L S I カテーテルを責任病変遠位まで進ませることができる。具体的な I L S I 手順の間に、血液動態パラメータ、E K G および症候の進行を観測することによって安全性を評価することができる。I L S I カテーテルの回転速度は約 1 . 0 H z とすることができる。上記で詳細を示したように約 3 c c / 秒での 8 回の断続フラッシュ（たとえば 1 0 c c ）と併用してイメージングを行って 5 0 秒未満で適合する 5 . 0 c m 長さを画像処理することができる。画像処理手順全体のために投与されるビジバックの総量は、1 0 0 c c 未満とすることができる。この手順は、日常的な P C I 手順（たとえば典型的な時間は 1 2 0 分）に 1 5 ~ 2 0 分を加え得ると予測することができる。

30

40

【 0 0 9 1 】

データ位置合わせおよび分析：患者における I L S I の実施可能性を判断するために、I L S I の 2 次元粘弾性マップを O F D I から得たプラーク型および微視的構造情報と比較することができる。正確なデータ比較を実現するために、O F D I 手順と I L S I 手順との両方の開始時および終了時にデジタル冠動脈造影法を行ってデータ位置合わせを可能

50

にすることができる。誘導用カテーテル、ステント端および側枝血管を含む追加の目標を用いて位置合わせの正確さを向上させることができる。¹¹ OFDIおよびILSI回転接続部におけるモータエンコーダー位置を読み取ることによって周方向の位置合わせを行うことができる。冠動脈プラークをTCFA、THFA、PIT、線維性または線維性石灰化としてキャラクタリゼーションする既に確立している方法を用いてOFDI画像を解釈することができる（たとえば参考文献12、62、94および95参照）。ANOVA試験を用いてILSI-OFDI相関を評価してプラーク型に基づいて異なる値を測定する上でのILSIの実施可能性を評価することができる。分布のILSI二次元断面マップを対応するOFDI断面と位置合わせすることによってNCプラークにおいて深さ分解粘弾性を測定することの実施可能性を評価することができる。

10

【0092】

具体的な起こり得る問題および代替方策：

血液：動く血球に起因してFov内の血液が急速なスペックルのぶれの原因となることがある。＜1msであればリアルタイムスペックル分析を実施し、走査を繰り返すことができる。血液を検出する代替解決策は、白色光源とカラーカメラとを用いて同じカテーテルを介する同時冠動脈観察を組み込むことであり得る。

【0093】

心臓の動き：たとえば、EKG同期なしでILSIを行うことができる。心臓の動きが問題となり得るという可能性の低い事態においては、EKG同期を利用することができ、OFDIによって予め定めた離散的な動脈部位を評価することによってILSIの実施可能性を試験することができる。

20

【0094】

腎毒性：腎機能障害を有する患者においては、具体的な研究において良好なILSI結果を示した乳酸リンゲル液を用いることができる。これらの患者においては画像処理を3.0cmの部分に限定することができる。

【0095】

責任病変：責任部位が到達不能であり得る場合には、PCI後にOFDIおよびILSIを実行することができる。

【0096】

OFDI：OFDI-ILSI比較を検証することができる。患者におけるプラーク粘弾性尺度を測定する冠動脈内技術は存在しないので、プラーク評価について十分に確立されているOFDI知見を用いて生体内ILSI実施可能性を検証することができる（たとえば参考文献12、62、94および95参照）。

30

【0097】

スナイダー（Snyder）によって開発されたもの（たとえば参考文献120参照）を適用して本明細書に記載する光ファイババンドルのさまざまなパラメータを決定することができる。CMTは、隣接する導波路の間の光クロストークを隣接する導波路の誘導モードの間の結合の観点から調べて隣接するファイバのすべてのモードの間の結合を十分に研究する近似的な分析手法となり得る。ファイバ間クロストークおよび伝送されたレーザスペックルの変調に対する複数ファイババンドルのパラメータの影響を定量することができる。さらに、マルチモードコア間およびマルチモードコア内のモード結合が原因となる伝送スペックルパターンの変調を著しく減らすように、ファイババンドルのパラメータを定義することができる。

40

【0098】

【表 2】

OFB型	コアサイズ (μm)	コア間距離 (μm)	NA
I 型	4.5	7.4	0.40
II 型	3.5	6.5	0.40

表 2 2種類の市販OFBの仕様

【0099】

全方位表示を実現するための具体的なデバイスおよび方法

本明細書に記載され、図示される具体的な実施形態（たとえば図15）において、モータ駆動アセンブリを用いて血管のらせん走査を行うことができる。モータ駆動アセンブリを改変してカテーテルの360度回転を実現することができ、あるいはモータ駆動アセンブリを限定された、すなわち部分的な角度の範囲で回転させて内腔周囲の区間または切片を一度に照射し、イメージングすることができる。具体的な設計は、光を回転光コアと結合することができる光回転接続器（「ORJ」）を含むことができる。OCTカテーテルにおいて、6000rpm程度の速度で連続回転しながら光を単一の光ファイバと結合するようにORJを設計することができる。具体的なILSIデバイスのために準備されるORJは、(i)光と回転カテーテルとの結合を容易にすることができ、複数の光ファイバを有するファイババンドルを含むことができ、(ii)ILSIカテーテルが連続回転しないようにすることができ、という2つの具体的な特徴を有することができる。各周囲位置において約25msにわたるスペックル脱相関の測定を可能にするために、モータ駆動部を組み込んでステップあたり約25msの滞留時間を有する離散的なステップで光コアを回転させることができる。ORJは、光を中心照射ファイバに結合する光コアの近位端のコリメートレンズと、駆動軸と結合して回転を可能にするモータを含むことができる。具体的なCMOSセンサをORJ内に直接収容するかまたはORJと接続し、イメージングされたスペックルパターンを固定レンズ経由で伝送させることができる。カテーテルの具体的な回転速度は、約1Hzとすることができる。イメージング時に約0.25~1.0mm/sの間であるがそれには限定されない速度範囲の変位/プルバックを直線形のプルバックステージが容易にすることができる。この具体的な設計において、モータからトルクを伝える内部光コアを駆動軸ケーブル内に取り付けてらせん走査を容易にすることができる。内部ケーブルの一部または全部（たとえば光ファイババンドルおよび遠位光学系）を回転させることができる。

【0100】

本開示の別の実施形態においては、内部光コアを静止させておくことができ、駆動軸ケーブルに取り付けることができる遠位ミラーにだけ機械的トルクを伝えることができる。本開示のさらに別の実施形態においては、収集バンドルの周囲の照射ファイバの輪を用いて組織を照射することができ、遠位ミラーを回転させることができる。照射ファイバの輪を介して、単一波長を有する光を用いて組織を照射するか、または異なる光の波長を用いて組織を照射する複数のファイバを用いて組織を照射することができる。これは、スペックルパターンの分離の向上およびより確実な分析を容易にすることができる。可動部品をなくすこともできる（There can also be no are no moving parts）。代りに、内腔の周囲全体の全方位表示（たとえば360°全方位表示）のために、遠位端に複数ファセットミラー（たとえば下記に記載される図）を組み込むことができる。複数ファセットミラーは、円錐ミラーであってもよい。あるいは、もしくはさらに、反射面の1つまたは2つ以上が1つまたは2つ以上の平らな反射面を含むことができる円錐・多角形/方錐形ミラーを用いることができる。複数ファセットミラーの面の別々のファセットを複数の照射ファイバが照射することができ、2つまたは3つ以上のファセットからスペックル画像を同時に収集することができる。下記に示すように

10

20

30

40

50

、複数のファセットから取得した画像を画像処理時にアンラップし、再構築して対象となる内腔組織の周囲全体を視覚化することができる。

【0101】

本開示の別の具体的な実施形態においては、光コアを静止させておくことができ、遠位端に回転検流計 - ミラーを組み込むことができる。約 1 mm 未満のカテーテルシース内に嵌合するようにミラーを準備することができる。

【0102】

具体的な実施形態の一部または全部において、カテーテルシースの表面または対象組織の表面から発散する背面反射または鏡面反射の影響を減少させるために、任意選択の円偏波子を含むことができる。鏡面反射は、スペックル画像の後処理時にソフトウェアを用いて除去することができる。これは、たとえば、スペックル変動の時間統計に基づいて、画像を閾値処理することによって実現することができ、無視することができるスペックル変動を有する画素を解析時にマスクして除外することができる。これによって、組織粘弾性の指標を測定するために、複数回の散乱を行った光、または他の電磁放射だけを分析できることを保証できる。

【0103】

同じ偏波で受け取ったものが放射（たとえば光）に戻らないようにすると、それをしなかった場合には強いバックグラウンド強度を増加させ、組織から散乱したレーザスペックル強度変動の測定におけるデバイスの感度を混乱させ得る、カテーテル表面および/または組織の表面からの 1 回だけまたは少数回散乱した類似偏波状態の背面反射光の減少に有用なことがある。偏波子は、同じ偏波状態の光の背面反射を同様に防ぐことができる空間的および時間的フィルタ処理を含むことができるコンピュータソフトウェアまたは他の方法によって置き換えることができる。フィルタ処理（たとえば偏光子を置き換える）は、1 回または少数回の散乱事象後にも偏波状態を維持している反射光が原因となる、時間による強度変動がゼロであることができるかまたは無視することができるピクセルを画像から除去することによって実現することができる。したがって、組織内で複数回の散乱を受けた偏光解消光が原因となる変動スペックルを解析して組織の機械的性質を測定することができる。

【0104】

具体的な画像処理および視覚化

本開示の具体的な一実施形態による具体的な画像処理手順は、こま撮りアーチファクト（たとえば図 3 3 F）の画像アンラッピング（たとえば図 3 3 B および 3 3 C）除去、スペックル変動の空間 - 時間解析ならびに時定数カラーマップおよび表示を用いる視覚化を含むことができる。必要な測定の複雑さに応じてさまざまな手順を用いることができる。

【0105】

具体的な手順は、時系列で取得した複数のスペックルフレームの相互相関によってスペックル脱相関曲線 $g_2(t)$ を測定する (measuring measure) ステップ、複数の $g_2(t)$ 曲線上で空間および時間平均化を行うステップおよび短い時間スケールでの指数関数フィッティングによって時定数を決定するステップを含む。組織粘弾性の指標としてスペックル時定数を報告することができる。3 次元深さ情報を取り出すために、モンテカルロレイトラッシング (「MCRT」) をスペックルパターンの空間 - 時間窓解析と組み合わせるハイブリッド手法を用いることが可能であり得る。この具体的な手順は、以前に壊死性コア冠動脈ブランクにおいて検証されている（たとえば参考文献 4 3 参照）。この手順を改変して散乱事象の数の変化を深さの関数として考慮することも可能であり得る。

【0106】

レーザスペックルパターンからブランクの弾性モジュラスおよび粘性モジュラスを直接測定する追加の手順を提供することができる。 $g_2(t)$ は、ブランク内の光散乱粒子の平均二乗変位 (「MSD: mean square displacement」) と関連付けることができ、MSD は、ストークスアインシュタイン (Stokes-Eins

10

20

30

40

50

t e i n) の式によって弾性モジュラスおよび粘性モジュラスと関連付けることができる。空間平均化、双一次画像補間を併用する空間フィルタ処理を用いることによって時定数の2次元マップを表示することも可能であり得る。らせん/円筒表示および冠動脈内マッピングのための位置合わせにおける使用のために上記の装置および方法をさらに適用することが可能であり得る(たとえば図1参照)。

【0107】

具体的なLSIの効力

組織の機械的性質を測定するLSIの使用を検証するために、LSIの時定数の結果(たとえば試験ファントムおよび組織について)を、これらの研究において優れた相関(たとえば $R = 0.79$ 、 $p < 0.05$)を示すことが以前に示されているレオメータを用いた機械的な試験(たとえば参考文献42参照)と比較することができる。

10

【0108】

プラークの機械的性質を識別するLSIの能力を検証するために、病理学者によってLSIの時定数と組織型の組織病理診断との比較を行うことができる。ANOVA試験を用いて異なる組織型についての時定数測定値の間の差異を評価することができる。生体外研究と生体内研究との両方がNCプラークおよび他のプラーク型(たとえば正常、線維性、石灰化および病理学的内膜肥厚を含む)の間の差異を示すことができる(たとえば参考文献46、70および97参照)。プラークの機械的性質は、コラーゲンおよび脂質に依存することがあるので、対象測定区域内の時定数とコラーゲンおよび脂質含有率との間の相関を行うことができる。コラーゲン含有率は、ピクロシリウス(Picrosirius)染色、偏光顕微鏡法測定を用いて測定することができ、脂質は、オイルレッドOならびにLDLコレステロールのアポリポ蛋白B複合体を検出する免疫組織化学染色を用いて測定することができる(たとえば参考文献42、45および95参照)。

20

【0109】

LSIの感度および特異性は、以前に生体外検証研究において測定されている(たとえば参考文献42参照)。これは、受信者操作特性(「ROC: receiver operating characteristic」)解析によって行うことができる。具体的な試験は、薄皮膜線維性アテローム(「TCFA: thin cap fibroatheroma」)プラークの機械的性質を区別するLSIの能力を評価することができる。TCFAプラークは、臨床上重要な、より不安定なプラークとみなすことができるからである。TCFAが存在すれば陽性とみなすことができ、他の組織型はすべて陰性とみなすことができる。感度(たとえば100%)および特異性(たとえば92%)の両方を最大にすることができ、約76msの時定数の診断しきい値とともに用いることができる。これらの具体的な研究は、生体内研究についても同様に行うことができる。

30

【0110】

感度 = 真陽性 / (真陽性 + 偽陰性) および 特異性 = 真陰性 / (偽陽性 + 真陰性)。OCTおよび血管内イメージングのためのカテーテル法ラボにおいて、造影剤、乳酸リンゲル液またはデキストラン溶液を用いるフラッシングを日常的に用いることができる。さらに、血管造影法のために何年にもわたって造影剤を日常的に用いることができる。フラッシングプロセスにおいて重大な技法上の課題は予測されず、この機構は、手動でも自動でもよい。ILSIのためのフラッシングを最適化する手順(たとえばパラメータ: フラッシング剤の種類、フラッシュの速度、フラッシュの体積等)をOCT/血管内視鏡法と同様に提供することが可能であり得る。

40

【0111】

実施上の課題は、可能性としては不十分なフラッシングであり得る。通常、血液の存在は、非常に迅速なスペckル脱相の原因となることがあり、明白な時定数シグネチャーを提供することができるので、容易に検出することができる。不十分なフラッシングによる問題を検出するために、同じカテーテルを介して前後してカラー血管内視鏡法を行う白色光源を含むことができる。あるいは、さまざまな他の方法を用いることができる(たとえば血液の存在に起因する吸収を測定する二重波長照射)。

50

【0112】

フラッシングにまだ問題があれば、近位バルーン閉塞を短時間用いることができる。血管内視鏡法ならびに OCT / OFDI において、光イメージング時に血液を視野から追い出すためのフラッシングを日常的に使用することができる。1000 を超える研究が公開されており、この具体的な方法は、臨床医によって十分に受け入れられている。さらに、冠動脈枝を造影剤でフラッシュすることは、通常の血管造影法手順において何十年も定型的に用いられている。

【0113】

血液を排除するために造影剤または乳酸リンゲル液によるフラッシングを用いることができる一方で ILSI を生体内で行うことができる。図 36 に具体的なフラッシング機構を記載する。患者において ILSI を行うために、ブタにおける OCT 研究（たとえば図 37）に基づく計算を用いて、希釈した造影剤または乳酸リンゲル液ピジバックの 8 ~ 10 回の断続フラッシュ（たとえば 10 cc / フラッシュ）を使用すると、約 5 cm の長さの冠動脈部分を 1 分未満で走査する（たとえば走査ピッチ = 1 mm で）のに十分な血液排除を可能にすることができる。したがって、ILSI 時に、患者に安全に投与される平均容積を下回る約 80 ~ 100 cc という低い総容積のフラッシング剤を投与できると予測することができる（たとえば参考文献 92 および 93 参照）。

【0114】

本開示のさらに別の具体的な実施形態によると、冠動脈内マッピングを行うために冠動脈を通して安全に誘導することができる小型化（たとえば < 1 mm）ILSI カテーテルを提供することが可能である。具体的なデバイスを市販（たとえば規制上の承認を受けた）IVUS カテーテルおよびシステムとできるだけ類似させると有用にすることができる。ILSI カテーテル特性（たとえば内皮への損傷、追跡しやすさ、押しやすさおよび使いやすさ）が IVUS カテーテルと同様であることを確認することも可能であり得る。

【0115】

全方位ミラー構成の具体的な分析：

具体的な全方位カテーテルの具体的な実施形態は、電磁放射を円筒内腔へ誘導し、カテーテルを回転させないで内腔周囲の複数の部位から反射スペckルパターンを収集する複数のファセットをカテーテルの遠位先端において含むことができる反射機器または少なくとも部分的に反射する反射機器を含むことができる。

【0116】

図 38A ~ 38C は、全方位（たとえばレーザスペckル等）イメージングのための具体的な円錐 - 多角形 / 方錐ミラーを図示する。ミラーの上にある物体の像は、像平面の下にある。像平面において、中心部の方が多くの収差および大きなスポット半径を有することができ、端部の方が少ない収差および小さなスポット半径を有することができる。端部におけるスポットサイズは、ファイバの断面積（cross-section surface）より小さくすることができる。さらに、軸外物体は、軸外物体が十分に大きな距離を有すれば、像の重なりの原因となることがある。

【0117】

図 38E ~ 38H は、垂直焦点面のための円錐ミラー側面図を図示する。ミラーの上にある物体の像は、像平面の下にある。像平面において、中心部の方が多くの収差および大きなスポット半径を有することができ、端部の方が少ない収差および小さなスポット半径を有することができる。端部におけるスポットサイズは、ファイバの断面積（cross-section surface）より小さくすることができる。軸外物体は、軸外物体が十分に大きな距離を有すれば、像の重なりの原因となることがある。水平収差は、円錐ミラーの曲率に起因して非常に強くすることができる。

【0118】

図 38I ~ 38L は、水平焦点面のための円錐ミラー上面図を図示する。垂直焦点面と水平焦点面とは、約 1 mm の差（approximately 1 mm difference）で別の位置にあることも可能である。強い水平像収差を見ることができ、水

10

20

30

40

50

平方向に重度の像の重なりの原因となることがある。大きなスポットサイズおよび不十分な水平分解能も存在する。

【 0 1 1 9 】

図 3 9 A ~ 3 9 H は、さまざまな具体的な全方位ミラー構成を用いて取得した具体的な画像を図示する。ファイババンドルパラメータの具体的な選択を用いてレーザスペckルイメージング時のファイバ間クロストークを減らすことができる。

【 0 1 2 0 】

光ファイババンドルは、典型的には、図 2 0 A に示すように六角形に配置された数 1 0 0 0 本の個別の光ファイバコアを組み込むことができる。すべてのファイバコアの間のモード結合の解析は、計算するにはあまりにも複雑かつ数値的に難しくなり得る。しかし、単純化した 7 本の平行ファイバのシステムを用いてこれらのファイバのモード間の結合をモデル化することができ（たとえば参考文献 1 1 5 ~ 1 1 7 参照）、結果は、ファイババンドル全体に容易に拡張することができる。ここで、図 2 0 B に示すように均一なクラッド材料中に埋め込んだ六角形配置の 7 本のコアのマルチコア光ファイバシステムを用いることができる。ファイババンドルの仕様は、2 種類の市販浸出型ファイババンドル（たとえばショットノースアメリカ）に基づいてよく、上の表 2 に挙げてある。これら 2 種類のファイババンドルは、仕様が L S I に用いられるファイババンドルにとって典型的であり得るから選んだ（たとえば参考文献 1 0 0 参照）。

【 0 1 2 1 】

モード結合理論（たとえば参考文献 1 1 4 および 1 2 0 ~ 1 2 2 参照）は、複数導波路システムの導波路の間の結合への近似解を得るために用いられる普通の理論モデルとすることができる。複雑な構造全体の境界条件を用いてマックスウェルの方程式から解いた正規モードによってフィールドを展開することができる正規モード展開法（たとえば参考文献 1 1 5 参照）と比較すると、C M T においてはフィールドをそれぞれの個別導波路のモードに分解することができる（たとえば参考文献 1 1 4 参照）。

【 0 1 2 2 】

【 数 3 】

$$\begin{aligned} E(x, y, z) &= \sum_{\mu} a_{\mu}(z) e_{\mu}(x, y) \exp(i\beta_{\mu} z) \\ H(x, y, z) &= \sum_{\mu} o_{\mu}(z) h_{\mu}(x, y) \exp(i\beta_{\mu} z) \end{aligned}$$

(3)

【 0 1 2 3 】

ここで、 a_{μ} は、 μ 番目のモードの複素振幅とすることができ、 e_{μ} および h_{μ} は、それぞれ各個別ファイバの正規化モードフィールドの電気および磁気成分とすることができ、 β_{μ} は、モード μ のモード伝搬定数とすることができ、 z は、ファイババンドルに沿った伝播距離とすることができ、 \sum_{μ} についての総和は、すべての個別ファイバのすべてのモードにわたって行われる。モード E_r の有効屈折率を $n_{eff} = \beta_{\mu} / k$ と定義することができる。ここで $k = 2\pi / \lambda$ は波数とすることができる。複雑な構造について、正規モードの完全セットを解くことが難しい（たとえば参考文献 1 1 5 参照）が、C M T においてはファイババンドルの各コアのモードを独立に解くことができる。モードの複素振幅は、振幅が結合導波路の長さとともに伝播距離 z によってどのように変化するかを記述することができる結合モード方程式を解くことによって得ることができる（たとえば参考文献 1 1 4 参照）。ここで、たとえば、

【 0 1 2 4 】

【数 4】

$$\frac{da_\mu}{dz} = \sum_\nu iK_{\nu\mu} a_\nu \exp(i\Delta\beta_{\nu\mu} z), \quad (4)$$

【0125】

ここで、

【0126】

【数 5】

10

$$K_{\nu\mu} = c_{\nu\mu} [c^{-1} \mathbf{K}]_{\nu\mu}$$

【0127】

は、モード ν と μ との間のモード結合係数とすることができる。結合係数は、モードフィールドの重なり度と直接関連付けることができる。結合係数 $k_{\nu\mu}$ は、モード伝搬定数の差 $\beta_\nu - \beta_\mu$ とともに μ 番目のモードと ν 番目のモードとの結合強度を決定する。モード連結定数 $c_{\nu\mu}$ は、モードフィールド (e_ν, h_ν) と (e_μ, h_μ) との重なり係数およびモード μ とモード ν との振動

【0128】

【数 6】

20

$$K_{\nu\mu}$$

【0129】

によって決定することができる。ここで、行列の要素は、

【0130】

【数 7】

$$c_{\nu\mu} = \iint (\mathbf{e}_\nu^* \times \mathbf{h}_\mu + \mathbf{e}_\mu \times \mathbf{h}_\nu^*) \cdot \mathbf{z} dx dy$$

【0131】

であり、 $c_{\nu\mu}$ は、定義により正規化モードフィールドのものである。行列の要素 x は

30

【0132】

【数 8】

$$\omega \iint \Delta \epsilon_{\nu\mu} \mathbf{e}_\nu^* \cdot \mathbf{e}_\mu dx dy$$

【0133】

によって与えることができ、ここで ω は、レーザ光の角振動数とすることができる、 $\epsilon_{\nu\mu}(x, y) = \epsilon(x, y) - \epsilon_\mu(x, y)$ は、マルチコア構造全体の誘電率とモード μ を支える個別ファイバだけを有する構造の誘電率との間の差とすることができる。

【0134】

40

光バンドルを通る伝送時のレーザスペックルパターンの変調を評価するために、ランダムな位相を有するフィールドのフーリエ変換によって、最初にレーザスペックルフィールドを数値的に発生させることができる（たとえば参考文献 97 参照）。ファイバの基本モードの直線偏波とともにスペックルの偏波を選ぶことができる。次に、発生させたスペックルフィールドを個別ファイバの HE、EH、TE および TM ファイバモードに分解することができる。誘導された各ファイバモードの $z = 0$ における複素振幅 $a_\mu(0)$ は、たとえば

【0135】

【数 9】

$$a_v(0) = \iint \mathbf{e}_v^* \cdot \mathbf{E}_0 dx dy \quad (5)$$

【0136】

によって与えられ、ここで、 E_0 は、発生したスペックル電場とすることができる。 $a_v(0)$ の初期値を用いて各伝搬モードについて式(4)を解くことによって、伝播距離 z における複素振幅を得ることができる。次に、すべてのファイバモードフィールドをその振幅を用いて線形に結合することによって、伝送されたスペックルパターンを再構築することができる。次に、バンドルの長さに沿ったさまざまな位置において再構築したスペックルパターンと $z = 0$ において再構築したスペックルパターンとの間の強度パターンの相関係数によって、伝送されたスペックルの変調を評価することができ(たとえば参考文献27参照)、ここで、たとえば、

【0137】

【数10】

$$C(z) = \frac{(I(x, y, z) - \bar{I}(z))(I(x, y, z=0) - \bar{I}(z=0))}{\sigma_I(z)\sigma_I(z=0)}$$

(6)

【0138】

ここで、 $I(x, y, z)$ は、スペックル電場 $E(x, y, z) = \sum_k a_k(z) e^{i(k_x x + k_y y)}$ の強度とすることができ、

【0139】

【数11】

 $\bar{I}(z)$

【0140】

および $\sigma_I(z)$ は、異なる z における強度パターンのそれぞれ空間平均および標準偏差とすることができる。ここで、 x 、 y は、7本のコア区域内の点の横座標とすることができる。 $C = 1$ は、2つのスペックルパターンが同じ空間変動を有し、したがって完全に相関することを示すことができ、 $C = 0$ のときスペックルパターンは相関を有することができない。したがって、20のスペックル実体にわたる C の平均を用いてスペックル変調を測定することができる。

【0141】

具体的なスペックル画像処理

具体的なピクセル化アーチファクトの除去

ILSIを行うために、小直径フレキシブル光ファイババンドルを用いて冠動脈壁から反射したレーザスペックルパターンをイメージング用カテーテルの近位端部にある高速CMOSカメラに伝送することができる。しかし、六角形集合の光ファイバは、図26Aに示すようにハニカム状のピクセル化アーチファクトを作り出すことがある。白い丸形の区域2605のそれぞれは、ファイバコアである。コアの間の暗いギャップ2610は、ファイバクラッドである。これらのギャップに起因して、スペックル画像は連続でないことがある。これらのギャップは、各スペックルが到達するピクセルの数を減少させることもあり、したがって特定の空間区域内のスペックル自己相関などのスペックルパターンの時間統計量を計算する際の空間平均の効率を低下させることがある。したがって、十分な空間平均を得るために、より多くの画素を含むように区域を拡大することができる。その結果、スペックル変動から構築した動脈粘弾性分布の具体的なマップの空間分解能が低下することがある。この低下は、ブランクのサイズおよび形など、組織の形態的な特徴を区別

10

20

30

40

50

する能力を制約することがある。このピクセル化アーチファクトを取り除くために、2つの異なるスペックルサイズ領域（たとえばコア間隔より大きなスペックルサイズおよびコア間隔より小さなスペックルサイズ）について2つの具体的な数値方法を適用することができる。

【0142】

コア間の間隔より大きな具体的なスペックルサイズ

ナイキスト - シャノン (Nyquist - Shannon) サンプリング定理によると、スペックルサイズを2つの隣り合うコアの間のコア間隔より大きくすることができれば、スペックルパターンの空間周波数をファイバの六角形パターンの空間周波数より低くすることができる。したがって、フーリエ領域におけるファイバコアの六角形パターンは、カットオフ周波数がスペックルパターンの最高空間周波数より小さくないローパスフィルタを利用することによって除去することができる。

10

【0143】

記録した生の画像は、（たとえばフーリエ変換を用いて）空間周波数領域へ変換し、次に、たとえば、

【0144】

【数12】

$$H_B(u, v) = \frac{1}{1 + (D(u, v)/D_0)^{2n}}, \quad (7)$$

$$D(u, v) = [(u - u_0)^2 + (v - v_0)^2]^{1/2}$$

20

【0145】

を提供することができるローパスフィルタ $H_B(u, v)$ （たとえばバターワース (Butterworth) ローパスフィルタ）を乗算することができる。ここで、 u および v はフーリエ領域の座標とすることができ、 u_0 および v_0 はフィルタの中心とすることができ、 D_0 はカットオフ周波数とすることができ、 n は正の整数とすることができ。バターワースフィルタを用いることができるのは、それがギブス (Gibbs) 現象に起因して切端の形状によって誘起される最小限のリングングアーチファクトを有するローパスフィルタだからである。次に、スペックルパターンのフーリエ変換とバターワースフィルタとの積を空間領域へ逆フーリエ変換してスペックルパターンを再構築することができる。

30

【0146】

図26Bは、冠動脈ファントムから具体的なILSIカテテルによって得た生のスペックル画像を図示する。区域2615および2620は、ファントムの相対する2つの区域から反射したスペックルパターンである。図26Bにおいて、ハニカム状のピクセル化アーチファクトを容易に見ることができる。図26Cは、生の画像のフーリエ変換を示す。図26Cの六角形の局所極大のパターン2625は、六角形集合の光ファイバコアに起因してよい。図26Dにおいて、フーリエ変換は、バターワースフィルタと重ねられる。フィルタカットオフ周波数は、ファイバコアの空間周波数と等しくすることができる。区域2630の灰色の区域は、ローパスフィルタによって除いた高周波数の区域である。ローパスフィルタのカットオフ領域に6つの一次六角形配置ドット2635がある。フィルタカットオフ周波数がさらに小さければ、ピクセル化アーチファクトを除去することができるように、周期パターン全体をフィルタ除去することができる。

40

【0147】

コア間の間隔より小さな具体的なスペックルサイズ

コア間隔より小さなスペックルサイズを有するスペックルパターンの場合、スペックルパターンの空間周波数は、ファイバの六角形パターンの空間周波数より高くなることができる。したがって、単にローパスフィルタを適用することでも元のスペックルパターンの高周波成分を除去することができる。再構築されたスペックル画像は、高周波数情報の喪

50

失によってひどくぼやけることがある。フーリエ領域の六角形パターンを選択的に除くためにノッチバンド除去フィルタ (notch band-rejected filter) を適用することができる (たとえば参考文献 126 参照)。ノッチ除去フィルタは、中心がフーリエ領域の六角形の輝点の中心である複数のバターワースバンド除去フィルタの積として形成することができる。ノッチフィルタ H_{NF} は、たとえば、

【 0 1 4 8 】

【 数 1 3 】

$$H_{NF}(u, v) = \prod_{k=1}^N H_k(u, v)$$

$$H_k(u, v) = 1 - \frac{1}{1 + (D_k(u, v) / D_0)^{2\alpha}}, \quad (8)$$

$$D_k(u, v) = [(u - u_k)^2 + (v - v_k)^2]^{1/2}$$

10

【 0 1 4 9 】

として設計することができる。ここで u_k および v_k は、フーリエ領域における k 番目の輝点の中心とすることができ、 \prod は、乗算記号とすることができ、ノッチフィルタの例を図 27A および 27B に示す。図 27A に示すように、生のスペックル画像のフーリエ変換の六角形配置極大は、ドット 2705 によって覆われ得る。図 27A の周期的なドット 2705 がノッチフィルタの除去区域である。具体的なノッチフィルタの 3 次元図を図 27B に示す。ノッチフィルタを適用することができればピクセル化アーチファクトを除くことができる。しかし、再構築したスペックルパターンは、元のスペックルパターンの空間周波数より空間周波数が高い成分を含むことがある。不必要な高い周波数の成分を除くために、ノッチフィルタを用いて取り出したスペックルパターンに追加のバターワースローパスフィルタを適用することができる。ローパスフィルタのカットオフ周波数は、元のスペックルパターンの空間周波数より大きくなるように設定することができる。再構築したスペックルパターンを図 30A に示す。図 30A の区域 3005 は、ピクセル強度がゼロになることができる区域とすることができ、輪郭を示した領域 3010 および 3015 は、時間統計量を計算するのに十分な強度を有することができるスペックルパターンである。

20

【 0 1 5 0 】

30

スペックルの空間 - 時間変動の具体的な定量化

スペックルパターンの具体的な時間および空間正規化

光散乱粒子のブラウン運動に加えて、さまざまな他の効果、たとえばレーザ源の出力パワーの変動もスペックル強度の変動を引き起こすことがある。光散乱の動きに起因するスペックル強度時間変動の速度を正確に測定するために、各ピクセルの強度を空間的に平均した対応するフレームの強度で除算することができる。すべてのピクセルにわたって強度を平均することによって各フレームについて平均した強度を計算することができる。ランダムノイズを除去するために、平均した強度を時間的に滑らかにすることもできる。図 28A は、スペックルの全強度の時間による変動を示す。線 2805 は、平滑化した全強度を表す。図 28B は、ピクセル強度を平滑化した平均強度で除した後のイメージング時間にわたる同じ全強度を示す。

40

【 0 1 5 1 】

血管壁の粘弾性の 2 次元マップを構築するために、照射光の空間プロファイルに起因するスペックル強度の空間変動も、スペックル変動速度の測定の精度に影響を及ぼすことがある。これは、スペックル変動の統計量が高い強度を有するピクセルによって支配されることがあるからであるとしてよい。したがって、スペックル変動の統計量を計算する際に、強い強度を有するピクセルは、低い強度を有するピクセルより多くの重みを有することがある。この効果を取り除くために、すべてのフレームにわたって平均したスペックルパターンを計算することができる。次に、平均したスペックルパターンを空間的に平滑化して残っているスペックルの粒状のパターンを取り除くことができる。連続するフレームに

50

わたって空間的に平滑化したスペックルパターン平均を図 29 に示す。イメージング時間にわたって空間的に平滑化したスペックルパターン平均の対応するピクセル強度によって各ピクセルの強度を除算することができる。したがって、スペックル変動の時間統計量の計算にすべてのピクセルを同等に寄与させることができる。

【0152】

具体的なスペックル強度自己相関

スペックル時間変動の速度をキャラクターゼーションし、さらに血管壁の粘弾性をマップするために、スペックル強度の時間自己相関 $g_2(\tau)$ をたとえば、

【0153】

【数14】

$$g_2(\Delta t) = \left\langle \frac{\langle I(t)I(t+\Delta t) \rangle_{\text{pixel}}}{\sqrt{\langle I(t)^2 \rangle_{\text{pixel}}} \sqrt{\langle I(t+\Delta t)^2 \rangle_{\text{pixel}}}} \right\rangle \quad (9)$$

【0154】

として計算することができる。ここで、 $I(t)$ および $I(t+\tau)$ は、時間 t および $t+\tau$ におけるピクセル強度であってよく、 $\langle \rangle_{\text{pixel}}$ および $\langle \rangle_t$ は、すべてのピクセルおよびイメージング時間にわたる空間および時間平均化をそれぞれ示してよい。しかし、外側のシースからの直接光反射および / または ILSI カテーテル内の他の迷光が一定のバックグラウンドを生じさせ、一定のバックグラウンドが誤ったスペックル強度相関および $g_2(\tau)$ 曲線の高いプラトーレベルを生じさせることがある。この問題を解決するために、スペックルパターン $g_2(\tau)$ の自己共分散（たとえば参考文献 127 参照）を計算することができる。ここで、たとえば、

【0155】

【数15】

$$C(\Delta t) = \left\langle \frac{\langle (I(t) - \langle I(t) \rangle_{\text{pixel}}) (I(t+\Delta t) - \langle I(t+\Delta t) \rangle_{\text{pixel}}) \rangle_{\text{pixel}}}{\sqrt{\langle (I(t) - \langle I(t) \rangle_{\text{pixel}})^2 \rangle_{\text{pixel}}} \sqrt{\langle (I(t+\Delta t) - \langle I(t+\Delta t) \rangle_{\text{pixel}})^2 \rangle_{\text{pixel}}}} \right\rangle \quad (10)$$

【0156】

$C(\tau)$ は、強度の平均の周りの変動の間の相関を決定することができる。 $C(\tau)$ は、 $g_2(\tau)$ の強度それ自体の間の代わりにその集合平均の周りの強度変動の間の相関を計算することができる。強度は、スペックル強度とバックグラウンドの強度との両方を含むことができるので、バックグラウンド光を無視することができなければ強度の間の一定のバックグラウンドが不正確な $g_2(\tau)$ を生じさせることがある。強度の変動は、時間によって変動するスペックルから来るので、強度変動の間の相関は、スペックル時間変動の速度をより正確に測定することができる。最後に、 $g_2(\tau)$ または $C(\tau)$ を指数関数 $f(\tau) = a * \exp(-\tau / \tau_c) + c$ とフィッティングすることができる。ここで、 τ は、時間であってよく、フィッティングパラメータ τ_c は、スペックル相関関数の減衰速度であってよく、 a および c は、他のフィッティングパラメータである。 τ_c は、時定数とも呼ばれてよい。この具体的なプロセスを繰り返して具体的な ILSI カテーテルに組み込んだ全方位ミラーのすべてのファセットからの空間および時間スペックル変動を計算することができる。

【0157】

具体的な時定数マッピングおよび視覚化

組織の粘弾性の 2 次元マップを構築するために、図 27A に示すようにイメージング区域全体を複数の小さな窓（たとえば 40×40 ピクセルの窓）に分割することができる。上記と同様にして各窓の中のスペックルの自己相関または自己共分散を計算することができる。各窓は、隣の 4 つの窓（たとえば上、下、左および右の隣の窓）と面積の 50 % が

10

20

30

40

50

重なってもよい。図 27A において区域 2720 で輪郭を示した領域内の別々の小窓についての別々の $C(t)$ 曲線を図 30B に示す。各曲線 3020 は $C(t)$ (曲線 図 27A である。(Each curves 3020 is a $C(t)$ (a curves s IG. 27A)). 各曲線 3025 は対応する青色の $C(t)$ (the ex) に指数関数にフィットする (Each curve 3025 is the exponential fit to the corresponding blue $C(t)$ (the ex)). こうすると、指数関数にフィットしたものからすべての窓についての時定数を取り出すことができる。こうすると、空間的に離散した時定数を双一次補間して平滑な時定数のマップを構築することができる。

【0158】

10

具体的な画像処理方法を試験するために、5つのスロットを有する3次元印刷した型の中のアクリルアミドゲルファントムを調製することができる。異なる粘弾性を有する異なるゲルで各スロットを満たすことができる。具体的な型および満たされた具体的なゲルを図 31A に示す。ゲル A は、4%のアクリルアミドおよび 0.025%のビスアクリルアミドを含有する。ゲル B は、5%のアクリルアミドおよび 0.025%のビスアクリルアミドを含有する。ゲル C は、5%のアクリルアミドおよび 0.055%のビスアクリルアミドを含有する。ゲル A は、低い粘度を有し、ゲル C は、高い粘度を有する。各スロットの中の3つの異なる位置における3つの異なる時定数マップを図 31B に示す。図 31B に示すように、ゲル A のマップと C のマップとの間でも、ゲル A のマップと B のマップとの間でも大きな差異を観測することができる。同じゲルの3つの異なる位置で得た3つのマップの間の差は、比較的小さい。

20

【0159】

上記の具体的な方法を試験するために、ブタ大動脈の小片を用いてファントムを調製することができる。冠動脈プラークの脂質プールを模倣するために、大動脈の層の間に低い粘度を有する少量の脂肪乳濁液を注入することができる。次に、大動脈の片を巻いて小さな管(たとえば直径が約 3 ~ 4 mm)にすることができる。注入された脂肪を有するブタ大動脈を図 31C に示す。具体的な ILSI カテーテルを大動脈の管内に挿入し、カテーテルの照射ファイバで照射した管の区域から反射した時間変動するスペックルパターンを記録することができる。冠動脈に沿った長軸方向の各位置において4枚のマップを構築することができる。次に、カテーテルを短い刻みで新しい位置へブルバックさせることができ、再びイメージングを行うことができる。次に、冠動脈に沿った異なる位置におけるすべてのマップを長軸方向に継ぎ合わせて4枚の長いマップを形成することができる。すべてのマップを継ぎ合わせ、円筒の表面に巻き付けて冠動脈の粘弾性の2次元円筒状マップを作り出すことができる。

30

【0160】

2次元マップを巻き付けてマップの円筒図を形成する例を図 32A に示す。円筒の表面に巻き付けて動脈粘弾性マップの円筒図(たとえば図 32B)を形成することができる。長軸方向の各位置において、値の周方向分布を断面環(たとえば図 32C)によって表示することができる。

【0161】

40

冠動脈に沿った各位置において、4枚のマップを構築することができる。すべてのマップを継ぎ合わせ、円筒の表面に巻き付けて冠動脈の粘弾性の2次元円筒状マップを作り出すことができる。2次元マップを巻き付けてマップの円筒図を形成する例を図 32 に示す。

【0162】

スペックル変動速度の具体的な他の指標

複雑な媒質、たとえば組織中の運動粒子によって散乱されたレーザ光の干渉から時間によって変化するスペックルフィールドが生じ、ゼロ強度の位置を含むことができる(tissue contain locations)。強度が無になってよい位置においては位相の合った成分と位相の異なる成分との両方が消滅するので、そこでは位相は不定と

50

することができる。ゼロ強度および不定位相を有する位置は、位相特異点と呼ぶことができる。光渦と呼ぶこともできる。スペックルパターンの時間的な強度変動に加えて、組織中の光散乱粒子のブラウン運動も、スペックルフィールドの位相の原因となることができる。したがって、光渦の位置も時間とともに変化することができる。したがって、スペックル変動速度とスペックルフレームの間の光渦の変位とは強く相関することができる。位相特異点の空間位置は、スペックル列のすべてのフレームにわたって追跡することができる。スペックル渦の平均二乗変位の平均は、スペックル変動速度の別の指標として使用することができる。組織の粘弾性を測定することができる。現在の I L S I カテーテルを用いるとスペックルパターンの位相は測定することができないことがあるので、具体的なヒルベルト変換を用いて擬場 $U(x, y)$ (たとえば参考文献 128 参照) を生成することができる。ここで、たとえば、 $U(x, y) = I(x, y) + i H\{I(x, y)\}$ である。ここで、 $I(x, y)$ は、スペックル強度パターンとすることができ、 $H\{I(x, y)\}$ は、 $I(x, y)$ のヒルベルト変換とすることができる。そうすると、 $U(x, y)$ の位相は、擬位相 $\varphi(x, y)$ と呼ぶことができ、これは、たとえば、下式とすることができる。

【0163】

【数16】

$$\varphi(x, y) = \tan^{-1} \frac{H\{I(x, y)\}}{I(x, y)}$$

【0164】

擬位相の光渦の時間 - 空間挙動は、実位相の光渦の挙動と同様とすることができる (たとえば参考文献 128 参照)。位相特異点の位置は、位相特異点の周りの完結反時計回り回路中の位相変化を計算することによって得ることができる。閉じた回路の内側に特異点があり得れば、位相変化は ± 2 ラジアンとすることができる。この位相特異点は、 ± 1 のトポロジー変化の観点で記述することができる。スペックルフィールドの変化によって相反する符号の相特異点を対で作り出すかまたは消滅させることができる。

【0165】

図 32D および 32E は、このスペックル強度パターンの強度パターンおよび擬位相をそれぞれ示す。正電荷および負電荷を有する位相特異点の位置を図 32F において赤い要素 3205「+」および要素 3210「o」によって示す。下地の区域 3215 は、スペックルパターンの擬位相である。

【0166】

50 枚のフレームおよび 100 枚のフレームを有する 2 つのスペックルパターン列を選ぶ。それらの強度パターンの時間自己相関 $g_2(t)$ を図 32G に示す。図 32G から、50 枚のフレームを有するスペックル列の $g_2(t)$ 曲線は、100 枚のフレームを有するスペックル列の $g_2(t)$ 曲線よりはるかに速く減衰することを見ることができる。両方の列について、擬位相を発生させることができ、すべてのフレームの渦の位置を決定することができる。次に、これらの位置を図 32H にプロットする。正電荷を有する渦は星印 3220 としてプロットし、負電荷を有する渦は丸印 3225 としてプロットする。いくつかのフレームにわたる個別の各渦の位置は、渦痕跡と呼ばれる経路をたどることができる。各スペックル列の光渦の痕跡の 1 つの例が図 32H および 32I に概略的に示される。渦の痕跡は、図 32H および 32I を比較することによって見ることができ、低速で変化する列においては非常に長くかつ直線形である (たとえば図 32I)。急速に脱相関するスペックルシーケンス (たとえば図 32H) においては、渦の痕跡はもっと短く、蛇行する。直線形かつ長い痕跡は、渦が同じ位置に長い間とどまり、2 枚の連続するフレームの間の渦の変位が小さいことを意味することができる。したがって、光渦の平均二乗変位は、スペックル強度パターンの自己相関の時定数に逆比例することができ、組織の粘弾性の追加の指標として使用することができる。光渦の時間 - 空間挙動を利用する利点は、位相特異点の平均二乗変位の十分な統計量を得るために少数のフレームしか必要でない

10

20

30

40

50

であろうこととしてよい。したがって、スペckルフレームの脱相関の計算にはスペckルの脱相関時間より何倍か長くなるはずの長いイメージング時間が必要であるが、イメージング時間は、大幅に短縮することができる。

【0167】

ファイババンドル選択についての具体的な結果および考察

上記の表2に挙げたI型ファイババンドルの仕様を有する7本コア構造の異なる個別コア内のすべての誘導モードの間の結合を積分することができる。この構造における各コアは約690nmの波長において19の誘導モードを支えるので、誘導ファイバモードの総数は $7 \times 19 = 133$ とすることができ、したがってすべてのモードの間の結合定数Kの行列の次元数は133かける133とすることができ、モード結合係数の振幅 $|K_{\mu}|$ を図21Aに示す。ここで、モード指数は、133の誘導モードのすべてを網羅する。なお、中心にあるファイバ中を伝播することができる最初の19のモードは、周りにあるすべてのファイバの高次モードと大きな結合係数を有することができるが、6本の周囲ファイバのそれぞれのモードとそのもっとも近くにある3本のファイバのモードとの間の結合係数は、もっと遠いコアのモードとの結合係数よりはるかに大きくすることができる。したがって、各コアのモードの結合係数を、そのもっとも近い隣のコアのモードとの結合によって支配することができる。図21B~21Fは各コアにおける強度を示す。強度は、コア中のすべての誘導モードにわたるモード振幅の二乗の和であり、誘導モード振幅は、中心ファイバと周囲ファイバとの間で振動し、伝播距離は z である。図21B~21Fに示すように、中心ファイバのモード1、2、6、9、10は最初に $z = 0$ において励起することができる。次に、だいたい医療用内視鏡検査において用いられるファイババンドルの典型的な長さである1mまで z とともに変化するモード振幅を計算することができる。

【0168】

図21B~21Fに示すように、中心ファイバの励起モードの次数が1から10まで増加できると、伝播距離 z に沿った強度の振動周期として定義される結合距離は短くなる。線2105によって表される中心コアにおける強度は、図21Bに示すように中心コアの基本モードだけが励起されると線2110によって強度が表される周囲のコアと結合することができない。図21Fは、1mの範囲内に複数の結合距離があり得ることを示し、これは、中心ファイバのモード10だけが最初に励起されたときの強いコア間の結合を示す。同じ次数の別の同一コアを有するモードの場合、これらのモードの伝搬定数の間の差異は0となることができ、結合強度は各ファイバ中の同じ次数を有するこれらのモードの間のモード結合係数だけに依存することができる。高い次数のモードフィールドほどクラッド中に広がるので、高い次数のモードフィールドの重なりほど強くなることができ、同一のコアの高い次数のモードの間の結合ほど強くなることができる。隣接するコアと異なる次数を有するモードの場合、交差次数モード結合は、伝搬定数の違いに起因して無視することができ、図21Fにおいてこれを観測することができる。交差次数モード結合があり得るなら、中心コアと周囲コアとの間の強度振動は、図21Fに示す簡単な1周期振動より複雑になることができる。したがって、各ファイバ中の誘導モードの数を10未満に減らすことができれば、コアの間の結合を抑えることができる。

【0169】

すべてのモードの結合効率に対する異なるファイババンドル仕様の効果をよりよく理解するために、図22に示すように、コアサイズ、コア間隔およびNAを含めて異なる仕様を有するファイババンドルについて、中心コアから周囲コアへ結合した全強度を伝播距離とともに検討することができる。具体的な計算においては、中心ファイバの誘導されたNモードすべての振幅の初期値を等しい、 $a_1(0) = a_2(0) = \dots = a_N(0) = (1/N)^{1/2}$ 、とすることができ、周囲ファイバのモード振幅の初期値をすべてゼロとすることができる。3つの異なるコアサイズ(たとえば2 μm 、3 μm および4 μm)、3つの異なるコア間隔(たとえば6 μm 、7 μm および8 μm)および3つの異なるNA(たとえば0.22、0.32および0.40)を有するファイババンドルについてフ

ファイバの間の結合を計算することができる。図 2 2 A ~ 2 2 C に示すように、結合強度は、コアサイズが $2\ \mu\text{m}$ 、 $3\ \mu\text{m}$ から $4\ \mu\text{m}$ へ増加すると強くなることができる。なぜならば、ファイバは、より多くの高次モードを支持することができ、より多くの高次モードの結合が強くなることができ、コアサイズが増加するほど互いに近付くことができるから、低次モードの重なり合いも強くなることができるからである。図 2 2 D ~ 2 2 F は、コア同士が接近することができるときモードフィールド重なり合いが少なくなるために、コア間の大きな間隔は、モードフィールドの間の大きな分離に起因して結合を減少させることができることを示す。図 2 2 G ~ 2 2 I は、大きな NA ほど、コアとクラッド材料との間の大きな屈折率コントラストを示し、モードフィールドを強く閉じ込めることができ、隣り合うファイバのモードフィールドの重なり合いを低下させることができることを示す。

10

【 0 1 7 0 】

コア結合に起因する、伝送されたスペckルパターンへの変調を図 2 3 A ~ 2 3 C に示す。図 2 3 A ~ 2 3 C は、 $3\ \mu\text{m}$ のコアサイズ、 $6\ \mu\text{m}$ のコア間隔および 0.40 の NA を有するファイババンドルについて、数値法によって発生させたスペckルパターン、 $z = 0$ におけるファイババンドル中の結合スペckルパターン、および $z = 1\text{ m}$ におけるスペckルパターンを示す。図 2 3 B のスペckルパターンと図 2 3 C のスペckルパターンとの差異から、スペckルパターンの強い変調を観測することができる。異なるコアサイズ、コア間隔および NA を有するファイババンドルについての相関関数の 20 回のスペckル実施にわたる集合平均を、図 2 3 D ~ 2 3 F にそれぞれ示す。大きなコア間の距離、小さなコアサイズおよび大きなコアとクラッド材料との間の屈折率のコントラストは、信頼性高く伝送されるスペckルパターンに必須とすることができる。図 2 2 A ~ 2 2 F および 2 3 A ~ 2 3 I に示した結果によると、 $3\ \mu\text{m}$ のコアサイズ、 $8\ \mu\text{m}$ ($t\text{ m}$) のコア間隔および 0.40 の NA を有するファイババンドルがファイバの間でほどほどのクロストークを有し、その仕様は、製造することが比較的容易となり得るように、市販されているものに近くすることができる。 $3\ \mu\text{m}$ ($t\text{ m}$) のコアサイズを有するファイバは、9 つのモードを支持して高次モード (*d i o d e s*) の強い結合を回避することができる。 $z = 0$ 、 1 および 100 cm における伝送されたスペckルパターンを図 2 3 G ~ 2 3 I にそれぞれ示す。 z に伴うスペckルパターンの変調は、図 2 3 B および 2 3 C に示したスペckルパターンの変調より少なくすることができる。その変調は、比較的大きな分離がコア結合およびスペckルパターンへの変調を抑制する助けとなり得ることを再び示す。高い NA ほどコア中のモードフィールドを良好に閉じ込めるが、高い NA ほど誘導モードの数を増加させ、 0.40 の NA がファイババンドルのコアとクラッド材料との間の現在入手可能な最も高い屈折率のコントラストである。

20

30

【 0 1 7 1 】

モード結合に影響を及ぼすことができるもう 1 つのパラメータは、ファイバの不均一性、たとえばコアサイズの変動および不規則なコア形状である。この不均一性は、コアの間で伝搬定数 R の食い違いを生じさせ、少量の食い違いはファイバの間のモード結合を大きく低下させることができる (たとえば参考文献 1 1 5 および 1 1 7 参照)。この大きな低下は、同じコアサイズを有するファイババンドルと 1% および 2% のコアサイズのばらつきを有するファイババンドルとで中心ファイバから周囲ファイバへ移動した全強度を示す図 2 4 B および 2 4 C において観測することができる。しかし、コアサイズの変動は、同じ次数のモードの伝搬定数の食い違いを生じさせることができたとしても、隣り合うファイバにおける異なる次数のモードがほぼ等しくなる可能性を生じさせ、隣り合うコアの交差次数モードの間の強い結合を引き起こすことができる。図 2 4 B は、中心ファイバの 5 番目のモードと 1 つの隣のファイバの 6 番目のモードとがほとんど同じであり、これらの 2 つのモードの間に強い結合があり得る 1 つの例を示す。したがって、不均一性は交差次数モード結合の可能性を生じさせることができるので、ファイバの間のクロストークを減らすために不均一性を利用することが重要であり得る。この可能性を減らすために、支えられる各ファイバの誘導モードを減らすことを行うことができる。

40

【 0 1 7 2 】

50

上記の具体的な結果をすべて組み合わせることによって、ファイババンドルのパラメータは、測定可能な誤差範囲で $3.0\ \mu\text{m} \pm 0.3\ \mu\text{m}$ 、もしくは $3.0\ \mu\text{m} \pm 0.2\ \mu\text{m}$ 、もしくは $3.0\ \mu\text{m} \pm 0.1\ \mu\text{m}$ のコア直径、または $3.0\ \mu\text{m}$ のコア直径を含むことができる。

【0173】

コアの具体的な直径は、 $\pm 0.02\ \mu\text{m}$ から $\pm 0.4\ \mu\text{m}$ 、 $\pm 0.02\ \mu\text{m}$ から $\pm 0.3\ \mu\text{m}$ 、 $\pm 0.03\ \mu\text{m}$ から $\pm 0.3\ \mu\text{m}$ 、 $\pm 0.05\ \mu\text{m}$ から $\pm 0.2\ \mu\text{m}$ 、または約 $\pm 0.1\ \mu\text{m}$ の変動を有することができる。一部の実施形態においては、コア変動は、約 $0.06\ \mu\text{m}$ （たとえば 2.0% ）とすることができる。コアのモードの間にさらに大きな不整合を生じさせるためにさらに大きな不整合（たとえば $\pm 0.4\ \mu\text{m}$ より大きな）も用いることができる。しかし、好ましくは、コア変動におけるそのような大きな不整合は、大きなコア直径の代わりに小さなコア直径（たとえば $2.7\ \mu\text{m}$ 、 $2.8\ \mu\text{m}$ 、 $2.9\ \mu\text{m}$ または $3.0\ \mu\text{m}$ のコア直径）とともに用いることができる。これらの具体的なバンドル仕様は、約 $630 \sim 720\ \text{nm}$ の間の波長において用いることができ、約 $630 \sim 720\ \text{nm}$ の間の波長に基づくことができる。バンドル仕様は、照射波長にも依存してよく、具体的なファイババンドルにおける光ファイバの間のクロストークを減らすように選ぶことができる。一部の実施形態においては、コアの製造が形成プロセスに固有のものとしてそのようなコア直径の変動を提供することができる。したがって、ファイババンドルの形成によってコア直径の変動を定義することができることを本開示の一側面とすることができる。他の実施形態においては、形成することができる最小変動と同程度の変動の増加を好ましいものとすることができる。

【0174】

ファイババンドルは、測定可能な誤差範囲で $8.0\ \mu\text{m} \pm 0.7\ \mu\text{m}$ 、 $8.0\ \mu\text{m} \pm 0.5\ \mu\text{m}$ 、 $8.0\ \mu\text{m} \pm 0.4\ \mu\text{m}$ 、 $8.0\ \mu\text{m} \pm 0.3\ \mu\text{m}$ 、 $8.0\ \mu\text{m} \pm 0.2\ \mu\text{m}$ 、もしくは $8.0\ \mu\text{m} \pm 0.1\ \mu\text{m}$ 、または $8.0\ \mu\text{m}$ のコア間隔も含むことができる。ファイババンドルは、少なくとも 0.35 、少なくとも 0.36 、少なくとも 0.37 、少なくとも 0.38 、少なくとも 0.39 または少なくとも 0.40 の開口数も含むことができる。一実施形態において、開口数は、 0.37 から 0.41 の間、または 0.38 から 0.41 の間とすることができる。現在、市販の光ファイババンドルで最も高い NA は、約 0.40 とすることができるが、クロストークを低下させるにはもっと高い NA が好ましいとすることができ、約 0.42 、 0.43 、 0.44 または 0.45 の NA のような高い NA は、利用可能になるようなことがあれば使用することができる。一実施形態において、ファイババンドルは、 $3.0\ \mu\text{m} \pm 0.1\ \mu\text{m}$ のコア直径を、 $\pm 0.1\ \mu\text{m}$ から $\pm 0.2\ \mu\text{m}$ のコアサイズの変動、 $8.0\ \mu\text{m} \pm 0.5\ \mu\text{m}$ のコア間隔、および 0.38 から 0.41 の間の開口数とともに有する。

【0175】

本明細書に記載されるパラメータのそれぞれにおいてばらつきがあり得るが、パラメータのそれぞれは相互関連している場合があると理解することができ、光ファイバの形成において1つのパラメータを変化させることが望ましければ、最初の変化を補償するために1つまたは2つ以上の他のパラメータを変化させることが望ましいこともある。

【0176】

本明細書に記載されるファイババンドルは、波長 $690\ \text{nm}$ においてスペckルパターンを信頼性高く伝送することができる。

【0177】

本開示の光ファイババンドルは、減少したファイバ間クロストークを有することができる。一部の実施形態においては、 $690\ \text{nm}$ の放射を用いて $0.5\ \text{m}$ の伝播距離でファイバ間クロストークの減少は、上記の表2に記載したショット (SHOT) 1型またはショット2型の浸出型画像バンドルのどちらかのような入手可能な光ファイババンドルと比べて少なくとも 10% 、 20% 、 30% 、 40% 、 50% 、 60% 、 70% 、 80% 、 90% またはそれ以上である。一部の実施形態においては、光ファイババンドルのファイ

バ間クロストークは、無視することができるレベルにすることができる。一部の実施形態においては、2つの隣り合うファイバが同一のコア直径、したがってファイバ間クロストークの相対的な増加を有することをファイバサイズの分散が容易にすることもあるが、光ファイババンドルのための平均ファイバ間クロストークは取るに足らないものとすることができ、画像品質へはほぼゼロの負の寄与を提供する。

【0178】

$\pm 0.1 \mu\text{m}$ のコアサイズのランダムさを有するI型およびII型のファイババンドルの1つの構成と本開示による具体的なファイババンドルとのコアにおける具体的な結合強度が図25A~25Cにそれぞれ示される。I型およびII型ファイババンドルの両方において強い結合を見ることができるが、本開示のファイババンドルにおける結合は明らかでないかもしれない。ファイババンドルが動いていると、この動きがファイババンドルの曲げおよびねじりに起因してモードの重なりを変化させ、コアの間に追加の位相差に至る変調を生じさせることができるので、コアの間の結合は時間とともに変化することができるであろう(たとえば参考文献124および125参照)。しかし、完全に結合分離されている(decoupled)コアの場合、ファイババンドルの動きの効果は弱くすることができる、無視することができる。したがって、生体内LSIを行うには、バンドルの動きの影響を取り除く完全に結合分離されたコアを有するファイババンドルが好ましいとすることができる。本明細書に記載したファイババンドルは、コアの間に小さな結合を示しており、バンドルの動きに敏感ではないはずである。

【0179】

光ファイババンドルは、内視鏡LSIを行う重要な部品であることが示されている。伝送されたレーザスペckルは、スペckル時間統計量の正確さを低下させるファイバ間結合によって変調され得る。本明細書に記載するように、モード結合理論を適用することができ、モード結合およびスペckル変調に対するファイバコアサイズ、コア間隔、開口数、およびコアサイズの変動の影響を解析した。時間分解スペckルフレームのスペckル強度自己相関の解析は、約 $3 \pm 0.1 \mu\text{m}$ のコアサイズ、約 $8.0 \mu\text{m}$ (lim)のコア間隔および約0.40のNAを有するファイババンドルが、約690nmにおいて内視鏡LSIを行う信頼できるスペckル伝送を容易にすることを例示した。これらの具体的な結果は、内視鏡LSIを行うファイババンドルの設計、選択および最適化への解決策および推奨策を提供することができる。

【0180】

図40は、本開示によるシステムの具体的な実施形態のブロック図を示す。たとえば、本明細書に記載される本開示による具体的な手順は、処理装置および/または計算装置4002によって行われる。たとえば、そのような処理/計算装置4002は、たとえば1つまたは2つ以上のマイクロプロセッサを含み、コンピュータ入出力可能媒体(たとえばRAM、ROM、ハードディスク装置またはその他の記憶装置)に記憶されている命令を用いることができるコンピュータ/プロセッサ4004の全体または一部であってよく、あるいはコンピュータ/プロセッサ4004を含むが、それには限定されない。

【0181】

たとえば、図40に示すように、コンピュータ入出力可能媒体4006(たとえば本明細書において上記に記載したように、ハードディスク、フロッピー(登録商標)ディスク、メモリスティック、CD-ROM、RAM、ROM等などの記憶装置、またはそれらの集合)を提供することができる(たとえば処理装置4002と接続して)。コンピュータ入出力可能媒体4006は、実行可能な命令4008を保有することができる。さらに、もしくはあるいは、コンピュータ入出力可能媒体4006とは別に、処理装置4002に命令を提供してたとえば本明細書において上記に記載した特定の具体的な手順、プロセスおよび方法を実行するように処理装置を構成することができる記憶装置4010を提供することができる。

【0182】

さらに、具体的な処理機器4002は、たとえば有線ネットワーク、無線ネットワーク

10

20

30

40

50

、インターネット、イントラネット、データ収集プローブ、センサ等を含むことができる入出力機器4014を提供されるかまたは含むことができる。図40に示すように、具体的な処理機器4002は、具体的な表示機器4012と通信することができ、表示機器4012は、本開示の特定の具体的な実施形態によれば、たとえば処理機器からの情報の出力に加えて処理機器への情報の入力のために構成されたタッチスクリーンとすることができる。さらに、具体的なディスプレイ4012および/または具体的な記憶機器4010を用いてユーザアクセス可能形式および/またはユーザ読み取り可能形式でデータを表示および/または記憶することができる。

【0183】

上記は、本開示の原理を例示しているにすぎない。記載した実施形態へのさまざまな改変および変更は、本明細書の教示に鑑み、当業者に自明である。したがって、本明細書に明示的に示されても記載されてもいないが、本開示の原理を具体化し、したがって本開示の精神および範囲に属する多数のシステム、装置および手順を当業者が工夫できるようになることは当然である。さまざまな実施形態は、当分野において通常の知識を有する者であれば理解するように、互いに組み合わせて用いることもできるだけでなく、互いに同じものとして用いることもできる。さらに、本開示の明細書、図面および請求項を含めて、本開示において用いた特定の用語は、たとえばデータおよび情報を含むがそれには限定されない特定の事例において、同義語として用いることができる。互いに同義語であることができるこれらの語、および/またはその他の語は、本明細書において同義語として用いることができるが、そのような語が同義的として用いられないものとされる事例もあり得ることを理解すべきである。さらに、従来技術の知識は、本明細書において上記で参照によって明示的に組み込まれなかった程度まで、全体が明示的に本明細書に組み込まれる。参照したすべての参考文献は、全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0184】

具体的な参考文献

以下の参考文献は、全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0185】

1. ヴィルマニ(Virmanian) R、コロジエ(Kolodgie) FD、パーク(Burke) AP、ファーブ(Farb) A、シュワルツ(Schwartz) SM. 冠動脈突然死からの教訓: アテローム硬化病変に関する包括的な形態分類方式(Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions). アーテリオスクレロシス、スロンボシス、アンド・ヴァスキュラー・バイオロジー(Arterioscler Thromb Vasc Biol). 2000; 20: 1262~1275

【0186】

2. フィン(Finn) AV、ナカノ(Nakano) M、ナルラ(Narula) J、コロジエ(Kolodgie) FD、ヴィルマニ(Virmanian) R. 脆弱/不安定プラークの概念(Concept of vulnerable/unstable plaque). アーテリオスクレロシス、スロンボシス、アンド・ヴァスキュラー・バイオロジー(Arterioscler Thromb Vasc Biol). 2010; 30: 1282~1292

【0187】

3. シュレーダー(Schroeder) AP、フォーク(Falk) E. 不安定および危険な冠動脈プラーク(Vulnerable and dangerous coronary plaques). アセロスクレロシス(Atherosclerosis). 1995; 118 Suppl: S141~149

【0188】

4. コロジエ(Kolodgie) FD、パーク(Burke) AP、ファーブ(Farb) A、ゴールド(Gold) HK、ユアン(Yuan) J. 薄被膜線維性アテローム:

不安定プラークの1つの型：急性冠症候群の主前兆 (The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor to acute coronary syndromes). カレント・オピニオン・イン・カーディオロジー (Curr Opin Cardiol). 2001; 16: 285~292

【0189】

5. ヴィルマニ (Virmani) R、バーク (Burke) AP、コロジエ (Kolodgie) FD、ファーブ (Farb) A. 脆弱プラーク：不安定冠動脈病変の病理. ジャーナル・オブ・インターヴェンショナル・カーディオロジー (J Interv Cardiol). 2002; 15: 439~446

10

【0190】

6. ガルシア - ガルシア (Garcia - Garcia) H、ミンツ (Mintz) GS、ラーマン (Lerman) A、ヴィンス (Vince) D、マーゴリス (Margolis) M、ファン・エス (van Es) G - A、モレル (Morel) M、ネアー (Nair) A、ヴィルマニ (Virmani) R、バーク (Burke) A、ストーン (Stone) G、セライズ (Serruys) PW. 血管内高周波データ解析を用いる組織キャラクター化：取得、解析、解釈および報告への勧告 (Tissue characterization using intravascular radiofrequency data analysis: Recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting). ユーロインターヴェンション (Eurointervention). 2009; 5: 177~189

20

【0191】

7. マレー (Murray) S、ステーブルズ (Stables) R、パーマー (Palmer) N. 急性冠症候群における仮想組織学イメージング：有用または単なる研究ツール (Virtual histology imaging in acute coronary syndromes: Useful or just a research tool). ジャーナル・オブ・インヴェイシヴ・カーディオロジー (J Invasive Cardiol). 2009; 22: 84~91

【0192】

8. サンジオリ (Sangiori) G、クレメンティ (Clementi) F、コーラ (Cola) C、ビオンディ - ズッカイ (Biondi - Zoccai) G. プラーク不安定性および仮想組織学併用血管内超音波による関連冠動脈事象予測：はるかなチバレアリ (Plaque vulnerability and related coronary event prediction by intravascular ultrasound with virtual histology: It's a long way to Tipperary). キャタライゼーション・アンド・ヴァスキュラー・インターヴェンション (Catheter Cardiovasc Interv). 2007; 70: 203~210

30

【0193】

9. ヤン (Jang) IK、ターニー (Tearney) G、バウマ (Bouma) B. 光コヒーレンス・トモグラフィによる冠動脈ステント支柱間の組織脱出症の視覚化：血管内超音波との比較 (Visualization of tissue prolapse between coronary stent struts by optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound). サーキュレーション (Circulation). 2001; 104: 2754

40

【0194】

10. グループ (Grube) E、ガーケンス (Gerckens) U、ブエレスフェルト (Buellesfeld) L、フィッツジェラルド (Fitzgerald) PJ

50

心臓血管医療における画像．光コヒーレンス・トモグラフィによる冠動脈内イメージング：冠動脈において驚くべき視覚化を提供する新しい高分解能技術 (Images in cardiovascular medicine. Intracoronary imaging with optical coherence tomography: A new high-resolution technology providing striking visualization in the coronary artery) . サークュレーション (Circulation) . 2002 ; 106 : 2409 ~ 2410

【0195】

11 . ヤン (Jang) IK、バウマ (Bouma) BE、カン (Kang) DH、パク (Park) SJ、パク (Park) SW、セウン (Seung) KB、チョイ (Choi) KB、シシュコフ (Shishkov) M、シュレンドルフ (Schlendorf) K、ポメランツェフ (Pomerantsev) E、ハウザー (Houser) SL、アレツツ (Aretz) HT、ターニー (Tearney) GJ . 患者における冠動脈硬化性プラークの光コヒーレンス・トモグラフィを用いる視覚化：血管内超音波との比較 (Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound) . ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー (J Am Coll Cardiol) . 2002 ; 39 : 604 ~ 609

10

20

【0196】

12 . ヤブシタ (Yabushita) H、バウマ (Bouma) BE、ハウザー (Houser) SL、アレツツ (Aretz) HT、ヤン (Jang) IK、シュレンドルフ (Schlendorf) KH、カウフマン (Kauffman) CR、シシュコフ (Shishkov) M、カン (Kang) DH、ハルパーン (Halpern) EF、ターニー (Tearney) GJ . 光コヒーレンス・トモグラフィによるヒト動脈硬化症のキャラクタリゼーション (Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography) . サークュレーション (Circulation) . 2002 ; 106 : 1640 ~ 1645

30

【0197】

13 . リーブソン (Liebson) PR、クライン (Klein) LW . 冠動脈硬化症における血管内超音波：臨床評価への新しい手法 (Intravascular ultrasound in coronary atherosclerosis: A new approach to clinical assessment) . アメリカン・ハート・ジャーナル (Am Heart J) . 1992 : 123 : 1643 ~ 1660

【0198】

14 . ロジャース (Rogers) WJ、プリチャード (Prichard) JW、フー (Hu) YL、オルソン (Olson) PR、ベンカート (Benckart) DH、クレマー (Kramer) CM、ヴィドー (Vido) DA、レイチェク (Reichek) N . 血管内MRIによる動脈硬化性プラーク成分における信号特性のキャラクタリゼーション . (Characterization of signal properties in atherosclerotic plaque component s by intravascular mri) . アーテリオスクレローシス、スロンボシス、アンド・ヴァスキュラー・パイオロジー (Arterioscler Thromb Vasc Biol) . 2000 ; 20 : 1824 ~ 1830

40

【0199】

15 . ブレジンスキー (Brezinski) ME、ターニー (Tearney) GJ、

50

バウマ (Bouma) B E、イザット (Izatt) J A、ヒー (Hee) M R、スワンソン (Swanson) E A、サザン (Southern) J F、フジモト (Fujimoto) J G. 光生検のための光コヒーレンス・トモグラフィ. 血管病理学の特長および表出 (Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology). サーキュレーション (Circulation). 1996; 93: 1206 ~ 1213

【0200】

16. ターニー (Tearney) G J、バウマ (Bouma) B E. 空間および時間スペckルパターン解析による動脈硬化性プラークキャラクター化 (Atherosclerotic plaque characterization by spatial and temporal speckle pattern analysis). オプティクス・レターズ (Optics Letters). 2002; 27: 533 ~ 535

10

【0201】

17. シュマーンド (Schmermund) A、ロダーマン (Rodermann) J、エルベル (Erbel) R. 冠動脈内サーモグラフィ (Intracoronary thermography). ヘルツ (Herz). 2003; 28: 505 ~ 512

【0202】

18. ステファナディス (Stefanadis) C、トウトウザス (Toutouzas) K、ツィアミス (Tsiamis) E、ピトサヴォス (Pitsavos) C、パパディミトリウ (Papadimitriou) L、トウトウザス (Toutouzas) P. 不安定動脈硬化性プラークの特定および安定化: 冠動脈サーモグラフィおよび外熱送達 (Identification and stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques: The role of coronary thermography and external heat delivery). インディアン・ハート・ジャーナル (Indian Heart J). 2001; 53: 104 ~ 109

20

【0203】

19. ウチダ (Uchida) Y、フジモリ (Fujimori) Y、ヒロセ (Hirose) J、オオシマ (Oshima) T. 経皮的冠動脈血管内視鏡法 (Percutaneous coronary angiography). ジャパニーズ・ハート・ジャーナル (Jpn Heart J). 1992; 33: 271 ~ 294

30

【0204】

20. カッセルズ (Casscells) W、ヘイゾン (Hathorn) B、デビッド (David) M、クラバッチ (Krabach) T、ヴォーン (Vaughn) W K、マカリスト (McAllister) H A、ベアマン (Bearman) G、ウィラーソン (Willerson) J T. 生きている動脈硬化性プラーク中の浸潤細胞の熱検出: プラーク破裂および血栓症についての意味の推測 (Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: Possible implications for plaque rupture and thrombosis). ランセット (Lancet). 1996; 347: 1447 ~ 1451

40

【0205】

21. モレノ (Moreno) P R、ロダー (Lodder) R A、ブルショザマン (Purushothaman) K R、チャラシュ (Charash) W E、オコナー (O'Connor) W N、ムラー (Muller) J E. 近赤外分光法によるヒト大動脈硬化性プラーク中の脂質プール、薄い線維性被膜および炎症細胞の検出 (Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atheroscl

50

erotic plaques by near-infrared spectroscopy). サークュレーション (Circulation). 2002; 105: 923 ~ 927

【0206】

22. ワックスマン (Waxman) S、ディクソン (Dixon) S、PLA、JWM、JLP、DC、JT、RWN他. 脂質コア冠動脈プラークの検出のためのカテーテル型近赤外分光法システムの生体内検証: 冠動脈脂質の分光評価 (SPECTACL) 多施設研究の初期結果および探索解析 (In vivo validation of a catheter-based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: Initial results and exploratory analysis of the spectroscopic assessment of coronary lipid (SPECTACL) multicenter study). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー・カーディオヴァスキュラー・イメージング (J Am Coll Cardiol Img). 2009; 2: 858 ~ 868

10

【0207】

23. イシバシ (Ishibashi) F、ヨコヤマ (Yokoyama) S、ミヤハラ (Miyahara) K、ダブレオ (Dabreo) A、ワイス (Weiss) ER、イアフラティ (Iafrati) M、タカノ (Takano) M、オカマツ (Okamatsu) K、ミズノ (Mizuno) K、ワックスマン (Waxman) S. 薄線維性被膜の下脂質コアの検出のための血管内視鏡法時にL*a*b*色空間を用いる動脈硬化性プラークの定量比色測定 (Quantitative colorimetry of atherosclerotic plaque using the L*a*b* color space during angiography for the detection of lipid cores underneath thin fibrous caps). インターナショナル・ジャーナル・オブ・カーディオヴァスキュラー・イメージング (Int J Cardiovasc Imaging). 2007; 23: 679 ~ 691

20

【0208】

24. マジード (Madjid) M、ウィラーソン (Willerson) JT、カッセルズ (Casscells) SW. 高危険度不安定プラークの検出のための冠動脈内サーモグラフィ (Intracoronary thermography for detection of high-risk vulnerable plaques). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー (J Am Coll Cardiol). 2006; 47: C80 ~ 85

30

【0209】

25. アーバブ - ザデー (Arbab-Zadeh) A、ホー (Hoe) J. 通常の血管内視鏡法と比較したマルチ検出器CT血管内視鏡法による冠動脈狭窄の定量: 方法、注意および意味 (Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector ct angiography in comparison with conventional angiography: methods, caveats, and implications). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー・カーディオヴァスキュラー・イメージング (JACC Cardiovasc Imaging). 2011; 4: 191 ~ 202

40

【0210】

26. チャン (Chang) H、チュン (Chung) N. 冠動脈疾患診断における冠動脈計算法トモグラフィ血管内視鏡法の臨床展望 (Clinical perspective of coronary computed tomographic angi

50

ography in diagnosis of coronary artery disease). サーキュレーション・ジャーナル (Circ J). 2011; 75: 246 ~ 252

【0211】

27. アーブスティーニ (Arbustini) E、グラッソ (Grasso) M、ディエゴリ (Diegoli) M、プッチ (Pucci) A、ブラメリオ (Bramerio) M 虚血心症候群における血栓を有する冠動脈硬化性プラークおよび血栓を有しない冠動脈硬化性プラーク: 形態、免疫組織化学および生化学研究 (Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: A morphologic, immunohistochemical and biochemical study). アメリカン・ジャーナル・オブ・ジ・カーディオロジー (Am J Cardiol). 1991; 68: 36B ~ 50B

10

【0212】

28. チェルヴ (Chervu) PK、フィン (Finn) AV、ガードナー (Gardner) C、カプラン (Caplan) J、ゴールドスタイン (Goldstein) J. ヒト冠動脈における薄被膜線維性アテロームおよび破裂プラークの頻度および分布 (Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー (J Am Coll Cardiol). 2007; 50: 940 ~ 949

20

【0213】

29. セライズ (Serruys) PW、ガルシア - ガルシア (Garcia - Garcia) HM、レガー (Regar) E. 薄被膜線維性アテロームの死後キャラクタリゼーションから生体内検出へ: 経皮的治療への足りない道 (From postmortem characterization to the in vivo detection of thin capped fibroatheromas: The missing link towards percutaneous treatment). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー (J Am Coll Cardiol). 2007; 50: 950 ~ 952

30

【0214】

30. ミズコシ (Mizukoshi) M、イマニシ (Imanishi) T、タナカ (Tanaka) A、クボ (Kubo) T、リユー (Liu) Y、タカラダ (Takarada) S、キタバタ (Kitabata) H、タニモト (Tanimoto) T、コムカイ (Komukai) K、イシバシ (Ishibashi) K、アカサカ (Akasaka) T. 不安定狭心症において光コヒーレンス・トモグラフィによって決定された臨床分類およびプラーク形態 (Clinical classification and plaque morphology determined by optical coherence tomography in unstable angina pectoris). アメリカン・ジャーナル・オブ・カーディオロジー (Am J Cardiol). 2010; 106: 323 ~ 328

40

【0215】

31. タナカ (Tanaka) A、イマニシ (Imanishi) T、キタバタ (Kitabata) H、クボ (Kubo) T、タカラダ (Takarada) S. タニモト (Tanimoto) T、クロイ (Kuroi) A、ツジオカ (Tsujioka) 他. 非STセグメント上昇急性冠動脈症候群を有する患者におけるステント留置成功後の高脂質プラークおよび心筋灌流: 光コヒーレンス・トモグラフィ研究 (Lipid rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST

50

segment elevation acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study). ユロピアン・ハート・ジャーナル (Eur Heart J). 2009; 30

【0216】

32. リー (Lee) R. 動脈硬化病変機構対生物学 (Atherosclerotic lesion mechanics versus biology). ツァイトシュリフト・フュール・カルディオロギー (Z Kardiol). 2000; 89: 80 ~ 84

【0217】

33. リチャードソン (Richardson) PD、デーヴィーズ (Davies) M J、ボーン (Born) GV. 冠動脈硬化性プラークの割れに対するプラーク構成および応力分布の影響 (Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques). ランセット (Lancet). 1989; 2: 941 ~ 944

10

【0218】

34. ウィリアムソン (Williamson) SD、ラム (Lam) Y、ヨーニス (Younis) HF、ファン (Huang) H. 可変物質特性に対する罹病動脈における壁応力の感度について (On the sensitivity of wall stresses in diseased arteries to variable material properties). ジャーナル・オブ・バイオメカニカル・エンジニアリング (J Biomech Eng). 2003; 125: 147 ~ 155

20

【0219】

35. シャー (Shah) PK. プラーク不安定性および破裂の機構 (Mechanisms of plaque vulnerability and rupture). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロギー (J Am Coll Cardiol). 2003; 41: 15S ~ 22S

【0220】

36. アロヨ (Arroyo) L、リー (Lee) R. プラーク破裂の機構: 機械的相互作用および生物的作用 (Mechanisms of plaque rupture: Mechanical and biologic interactions). カルディオヴァスキュラー・リサーチ (Cardiovasc Res). 1999; 41: 369 ~ 375

30

【0221】

37. リチャードソン (Richardson) PD. プラーク破裂の生物機械学: 進歩、課題およびニューフロンティア (Biomechanics of plaque rupture: Progress, problems, and new frontiers). アンナールズ・オブ・バイオメディカル・エンジニアリング (Ann Biomed Eng). 2002; 30: 524 ~ 536

【0222】

40

38. フィネー (Finet) G、オハヨン (Ohayon) J、リウフォル (Rioufol) G、ルフロック (Lefloch) S、トラキ (Tracqui) P、デュブリイ (Dubreuil) O、タビブ (Tabib) A. 不安定冠動脈プラークの形態的および生物機械的様相 (Morphological and biomechanical aspects of vulnerable coronary plaque). アルシーヴ・デ・マラディー・デュ・クール・エ・デ・ヴェソー (Arch Mal Coeur Vaiss). 2007; 100: 547 ~ 553

【0223】

39. オハヨン (Ohayon) J、デュブリイ (Dubreuil) O、トラキ (Tracqui) P、ルフロック (Lefloch) S、リウフォル (Rioufol) G、

50

シャラブレス (Chalabreysse) L、ティヴォレ (Thiviolet) F、プ
ティグラー (Pettigrew) R I、フィナー (Finet) G. 不安定冠動脈ブラ
ークの生物機械安定性に対する残留応力/歪みの影響: プラーク破裂の危険性の評価への
潜在的影響 (Influence of residual stress/strain on the biomechanical stability of vuln
erable coronary plaques: Potential impact
for evaluating the risk of plaque ruptu
re). アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー・ハート・サーキュレーション
・フィジオロジー (Am J Physiol Heart Circ Physiol
) . 2007; 293: H1987~1996

10

【0224】

40. サダト (Sadat) U、テン (Teng) Z、ジラード (Gillard) J H
. 動脈硬化性プラークの生物機械構造応力 (Biomechanical struct
ural stresses of the atherosclerotic pla
que). エクスパート・レビュー・オブ・カーディオヴァスキュラー・セラピー (Ex
pert Rev Cardiovasc Ther). 2010; 8: 1469~14
81

【0225】

41. フィナー (Finet) G、オハヨン (Ohayon) J、リウフォル (Riou
fol) G. 不安定冠動脈プラークにおける被膜厚さ、脂質コア組成および血圧の間の生
物機械的相互作用: 安定性または不安定性に対する影響 (Biomechanical
interaction between cap thickness, lipid
core composition and blood pressure in v
ulnerable coronary plaque: Impact on stab
ility or instability). コロナリー・アーテリー・ディスエーズ
(Coron Artery Dis). 2004; 15: 13~20

20

【0226】

42. ナドカルニ (Nadkarni) S K、バウマ (Bouma) B E、ヘルグ (He
lg) T、チャン (Chan) R、ハルパーン (Halpern) E、チャウ (Chau
) A、ミンスキー (Minsky) M S、モッツ (Mottz) J T、ハウザー (Hous
er) S L、ターニー (Tearney) G J. レーザスペckルイメージングによる動
脈硬化性プラークのキャラクタリゼーション (Characterization of
atherosclerotic plaques by laser speckl
e imaging). サーキュレーション (Circulation). 2005; 1
12: 885~892

30

【0227】

43. ナドカルニ (Nadkarni) S K、ビレンカ (Bilenca) A、バウマ (B
ouma) B E、ターニー (Tearney) G J. レーザスペckル画像の空間時間
解析による動脈硬化性プラーク中の線維性被膜厚さの測定 (Measurement o
f fibrous cap thickness in atherosclerot
ic plaques by spatiotemporal analysis of
laser speckle images). ジャーナル・オブ・バイオメディカル
・オブティックス (J Biomed Opt). 2006; 11: 21006

40

【0228】

44. ナドカルニ (Nadkarni) S K、バウマ (Bouma) B E、D Y、ターニ
ー (Tearney) G J. 光ファイババンドルを介する動脈硬化性プラークのレーザス
ペckルイメージング (Laser speckle imaging of athe
rosclerotic plaques through optical fibe
r bundles). ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オブティックス (J B
iomed Opt). 2008; 13: 054016

50

【0229】

45. ナドカルニ (Nadkarni) SK、バウマ (Bouma) BE、デ・ボア (de Boer) J、ターニー (Tearney) GJ. 動脈硬化性プラーク中のコラーゲンの評価：2コヒーレント・レーザ型イメージング法の使用 (Evaluation of collagen in atherosclerotic plaques: The use of two coherent laser-based imaging methods). レーザズ・イン・メディカル・サイエンス (Lasers Med Sci). 2009; 24: 439~445

【0230】

46. ハジャリアン (Hajjarian) Z、シー (Xi) JQ、ジャファー (Jaffer) FA、ターニー (Tearney) GJ、ナドカルニ (Nadkarni) SK. 動脈壁の機械評価のための血管内レーザスペckルイメージング (Intravascular laser speckle imaging for the mechanical evaluation of the arterial wall). ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オプティクス (J Biomed Opt). 2011; [印刷前epub]

10

【0231】

47. コスキナス (Koskinas) K、フェルドマン (Feldman) C、チャツィジシス (Chatzizisis) Y、コスクン (Coskun) A、ジョナス (Jonas) M、メイナード (Maynard) C、ベーカー (Baker) A、パパファクリス (Papafaklis) M、エデルマン (Edelman E)、ストーン (Stone) P. 内皮せん断応力と関連する実験冠動脈硬化症および血管リモデリングの博物学：連続、生体内血管内超音波研究 (Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: A serial, in vivo intravascular ultrasound study). サーキュレーション (Circulation). 2010; 121: 2092-2101

20

【0232】

48. パパファクリス (Papafaklis) M、コスキナス (Koskinas) K、チャツィジシス (Chatzizisis) Y、ストーン (Stone) P、フェルドマン (Feldman) C. 冠動脈硬化症の博物学の生体内評価：血管リモデリングおよび内皮せん断応力が動脈硬化性疾患進行の複雑さを決定する (In-vivo assessment of the natural history of coronary atherosclerosis: Vascular remodeling and endothelial shear stress determine the complexity of atherosclerotic disease progression). カレント・オピニオン・イン・カーディオロジー (Curr Opin Cardiol). 2010; 25: 627~638

30

【0233】

49. コロギー (Kolodgie) F、バーク (Burke) A、NG、チェン (Cheng) Q、シュー (Xu) X、ヴィルマニ (Virmani) R. 動脈硬化性プラークにおける遊離コレステロール：どこから来るのか？ (Free cholesterol in atherosclerotic plaques: Where does it come from?) カレント・オピニオン・イン・リピドロジー (Curr Opin Lipidol). 2007; 18: 500~507

40

【0234】

50. ロリー (Loree) HM、トビアス (Tobias) BJ、ギブソン (Gibson) LJ、カム (Kamm) RD、スモール (Small) DM、リー (Lee) RT. モデル動脈硬化性病変脂質プールの機械的性質 (Mechanical proper

50

ties of model atherosclerotic lesion lipid pools). アーテリオスクレロシス、スロンボシス、アンド・ヴァスキュラー・パイオロジー (Arterioscler Thromb). 1994; 14: 230~234

【0235】

51. バウリーデル (Bauriedel) G、フッター (Hutter) R、ウェルシュ (Welsch) U、バッハ (Bach) R、ジーベルト (Sieverdt) H、ルデリッツ (Luderitz) B. 進行冠動脈主病変における平滑筋細胞死の役割: プラーク不安定性にとっての意味 (Role of smooth muscle cell death in advanced coronary primary lesions: Implications for plaque instability). カルディオヴァスキュラー・リサーチ (Cardiovasc Res). 1999; 41: 480~488

10

【0236】

52. ニュービー (Newby) AC、ザルツマン (Zaltsman) AB. 線維性被膜形成または破壊 血管平滑筋細胞増殖、移動およびマトリックス形成の重要な重要性 (Fibrous cap formation or destruction - the important importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation). カルディオヴァスキュラー・リサーチ (Cardiovasc Res). 1999; 41: 345~360

20

【0237】

53. レクター (Rekhter) MD、ヒックス (Hicks) GW、ブラマー (Brammer) DW、ハラク (Hallak) H、キント (Kindt) E、チェン (Chen) J、ローズベリー (Rosebury) WS、アンダーソン (Anderson) MK、クイパーズ (Kuipers) PJ、ライアン (Ryan) MJ. 高コレステロール血症はイエウサギアテロームの機械的弱化的原因となる: プラーク破裂の前触れとなる局所コラーゲン低下 (Hypercholesterolemia causes mechanical weakening of rabbit atheroma: Local collagen loss as a prerequisite of plaque rupture). サーキュレーション・リサーチ (Circ Res). 2000; 86: 101~108

30

【0238】

54. チャウ (Chau) AH、チャン (Chan) RC、シシュコフ (Shishkov) M、マクニール (MacNeill) B. 光コヒーレンス・トモグラフィによる動脈硬化性プラークの機械分析 (Mechanical analysis of atherosclerotic plaques based on optical coherence tomography). アンナールズ・オブ・バイオメディカル・エンジニアリング (Annals of Biomedical Engineering). 2004; 32: 1494~1503

40

【0239】

55. タン (Tang) D、ヤン (Yang) C、コバヤシ (Kobayashi) S、クー (Ku) DN. 狭窄動脈における応力/歪み分布に対する脂質プールの効果: 3次元流体-構造体相互作用 (fsi) モデル (Effect of a lipid pool on stress/strain distributions in stenotic arteries: 3-d fluid-structure interactions (fsi) models). ジャーナル・オブ・バイオメカニカル・エンジニアリング (J Biomech Eng). 2004; 126: 363~370

【0240】

56. ストーン (Stone) G、ランスキー (Lansky) A、カーリアー (Car

50

lier) S他. 不安定プラークをキャラクタリゼーションするマルチモード侵襲性イメージングの展望、博物学研究：展望試行からのベースライン結果の最初の報告 (A prospective, natural history study of multimodality invasive imaging to characterize vulnerable plaque: First report of the baseline findings from the prospect trial). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジ (Journal of the American College of Cardiology). 2007; 49: 19B

【0241】

10

57. ストーン (Stone) GW、セライズ (Serrys) PW、デ・ブルイン (de Bruyne) B. 展望試行：不安定動脈硬化病変を有する患者におけるイメージング研究 (The prospect trial: An imaging study in patients with unstable atherosclerotic lesions). www. クリニカル・トライアルズ (www. clinicaltrials. gov). 2009

【0242】

58. モトヤマ (Motoyama) S、SM、ハリガヤ (Harigaya) H、アンノ (Anno) H、イノウエ (Inoue) K、ハラ (Hara) T、ナルセ (Naruse) H、イシイ (Ishii) J、ヒシダ (Hishida) H、ウォン (Wong) ND、ヴィルマニ (Virmani) R、コンドウ (Kondo) T、オザキ (Ozaki) Y、ナルラ (Narula) J. その後急性冠症候群となる動脈硬化性プラークの計算機トモグラフィ血管内視鏡法特性 (Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジ (J Am Coll Cardiol). 2009; 54: 49 ~ 57

20

【0243】

59. マンカ (Manka) R、JC、コザーク (Kozerke) S、ヴィタニス (Vitannis) V、クルリエ (Crelrier) G、ゲブカー (Gebker) R、シュナッケンバーグ (Schnackenburg) B、ベージンガー (Boesinger) P、フレック (Fleck) E、ペツチュ (Paetsch) I. 動的3次元応力心臓磁気共鳴灌流イメージング：冠動脈ステント留置の前後の冠動脈疾患の検出および心筋低増強の容積測定 (Dynamic 3-dimensional stress cardiac magnetic resonance perfusion imaging: Detection of coronary artery disease and volumetry of myocardial hypoenhancement before and after coronary stenting). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジ (J Am Coll Cardiol). 2011; 57: 437 ~ 444

30

40

【0244】

60. ターニー (Tearney) GJ、ワックスマン (Waxman) S、シシュコフ (Shishkov) M、ヴァコッチ (Vakoc) BJ、スター (Suter) MJ. 冠動脈内光周波数ドメイン・イメージングによる3次元冠動脈顕微鏡法 (Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジ・カーディオヴァスキュラー・イメージング (JACC Cardiovasc Imaging). 2008; 1: 752 ~ 761

50

【0245】

61. ヤン (Jang) IK、ターニー (Tearney) GJ、マクニール (MacNeill) B、タカノ (Takano) M、モゼレウスキー (Moselewski) F. 光コヒーレンス・トモグラフィを用いる冠動脈硬化性プラークの生体内キャラクタリゼーション (In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography). サーキュレーション (Circulation). 2005; 111: 1551~1556

【0246】

62. マクニール (MacNeill) BD、ヤン (Jang) IK、バウマ (Bouma) BE、イフティミア (Iftimia) N、タカノ (Takano) M、ヤブシタ (Yabushita) H、シシュコフ (Shishkov) M、カウフマン (Kaufman) CR、ハウザー (Houser) SL、アレツツ (Aretz) HT、デジョゼフ (DeJoseph) D、ハルパーン (Halpern) EF、ターニー (Tearney) GJ. 冠動脈疾患の急性および安定表現を有する患者における焦点および多焦点プラークマクロファージ分布 (Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー (J Am Coll Cardiol). 2004; 44: 972~979

10

20

【0247】

63. バルデューシング (Baldewsing) RA、シャール (Schaar) JA、デ・コルテ (de Korte) CL、マスティク (Mastik) F、セライズ (Serruys) PW、ファン・デル・ステーン (van der Steen) AF. 血管内超音波エラストグラフィ: プラークの不安定性および物質組成を評価するための臨床医ツール (Intravascular ultrasound elastography: A clinician's tool for assessing vulnerability and material composition of plaques). スタディーズ・イン・ヘルス・テクノロジー・アンド・インフォマティクス (Stud Health Technol Inform). 2005; 113: 75~96

30

【0248】

64. シャール (Schaar) JA、デ・コルテ (de Korte) CL、マスティク (Mastik) F、ストリーデル (Strijder) C、パステルカンブ (Pasterkamp) G、ボアースマ (Boersma) E、セライズ (Serruys) PW、ファン・デル・ステーン (van der Steen) AF. 血管内エラストグラフィによる不安定プラーク特徴のキャラクタリゼーション (Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography). サーキュレーション (Circulation). 2003; 108: 2636~2641

40

【0249】

65. チャン (Chan) RC、チャウ (Chau) AH、カール (Karl) WC、ナドカルニ (Nadkarni) SK、ハリド (Khali) AS. OCT型動脈エラストグラフィ: 組織バイオメカニクスを利用する堅実な評価 (Oct-based arterial elastography: Robust estimation exploiting tissue biomechanics). オプティクス・エクスプレス (Optics Express). 2004; 12: 4558~4572

【0250】

66. バルデューシン (Baldewsing) R、ダニロウヒキン (Danilouc

50

h k i n e) M、マスティク (M a s t i k) F、シャール (S c h a a r) J、セライズ (S e r r u y s) P、ファン・デル・ステーン (v a n d e r S t e e n) A . 動脈硬化性冠動脈プラークの局所弾性をイメージングするための反転法 (A n i n v e r s e m e t h o d f o r i m a g i n g t h e l o c a l e l a s t i c i t y o f a t h e r o s c l e r o t i c c o r o n a r y p l a q u e s) . インSTITUTE・オブ・エレクトリカル・アンド・エレクトロニクス・エンジニアリング・トランザクションズ・オン・インフォメーション・テクノロジー・イン・バイオメディシン (I E E E T r a n s I n f T e c h n o l B i o m e d) . 2 0 0 8 ; 1 2 : 2 7 7 ~ 2 8 9

【 0 2 5 1 】

10

6 7 . バルデューシン (B a l d e w s i n g) R、シャール (S c h a a r) J A、マスティク (M a s t i k) F、ファン・デル・ステーン (v a n d e r S t e e n) A F . 不安定動脈硬化性冠動脈プラークの局所弾性イメージング (L o c a l e l a s t i c i t y i m a g i n g o f v u l n e r a b l e a t h e r o s c l e r o t i c c o r o n a r y p l a q u e s) . アドヴァンセズ・イン・カーディオロジー (A d v C a r d i o l) . 2 0 0 7 ; 4 4 : 3 5 ~ 6 1

【 0 2 5 2 】

6 8 . オン (O n g) W . 軟骨の機械評価のためのレーザスペckルイメージング (L a s e r s p e c k l e i m a g i n g f o r t h e m e c h a n i c a l e v a l u a t i o n o f c a r t i l a g e) . バイオメディカル・サイエンス (B i o m e d i c a l S c i e n c e) . 2 0 1 0 ; M S c

20

【 0 2 5 3 】

6 9 . ハジャリアン (H a j j a r i a n) Z およびナドカルニ (N a d k a r n i) S K . レーザ・スペckル変動からの基質粘弾性特性の測定 (m e a s u r e m e n t o f s u b s t r a t e v i s c o e l a s t i c p r o p e r t i e s f r o m l a s e r s p e c k l e f l u c t u a t i o n s) . 投稿準備中 . 2 0 1 0

【 0 2 5 4 】

7 0 . ハジャリアン (H a j j a r i a n) Z、ジャッファ (J a f f e r) F A、ターニー (T e a r n e y) G J、ナドカルニ (N a d k a r n i) S K . 動脈壁の機械評価のための冠動脈内レーザスペckルイメージング、ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オプティクス (J B i o m e d O p t) . 投稿中 . 2 0 1 0

30

【 0 2 5 5 】

7 1 . グッドマン (G o o d m a n) J W . スタティスティカル・オプティクス (S t a t i s t i c a l o p t i c s) . ワiley・インターサイエンス (W i l e y I n t e r s c i e n c e) ; 2 0 0 0 : 3 4 7 ~ 3 5 6

【 0 2 5 6 】

7 2 . ルイス (L e w i s) J C . 二次元のブラウン運動のアインシュタイン - ストークス拡散係数について (O n t h e E i n s t e i n - S t o k e s d i f f u s i o n c o e f f i c i e n t f o r b r o w n i a n m o t i o n i n t w o d i m e n s i o n s) . フィジックス・レターズ (P h y s L e t t) . 1 9 7 3 ; 4 4 : 2 4 5 ~ 2 4 7

40

【 0 2 5 7 】

7 3 . メーソン (M a s o n) T G、ワイツ (W e i t z) D A . 複雑な流体の周波数依存線型粘弾性モジュラスの光測定 (O p t i c a l m e a s u r e m e n t s o f f r e q u e n c y - d e p e n d e n t l i n e a r v i s c o e l a s t i c i t y m o d u l i o f c o m p l e x f l u i d s) . フィジカル・レビュー・レターズ (P h y s i c a l R e v i e w L e t t e r s) . 1 9 9 5 ; 7 4 : 1 2 5 0 ~ 1 2 5 3

【 0 2 5 8 】

7 4 . ダスグプタ (D a s g u p t a) B R、ワイツ (W e i t z) D A . 架橋ポリアク

50

リルアミドネットワークのマイクロレオロジー (Micro rheology of cross-linked polyacrylamide networks). フィジカル・レビュー・E・スタティスティカル、ノンリニア、アンド・ソフト・マター・フィジックス (Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys). 2005; 71: 021504

【0259】

75. ハジャリアン (Hajjarian) Z、ナドカルニ (Nadkarni) SK. レーザ・スペckル変動からの基質機械的性質の測定 (measurement of substrate mechanical properties from laser speckle fluctuations). 投稿準備中. 2011

10

【0260】

76. デ・コルテ (de Korte) CL、シャール (Schaar) JA、マスティク (Mastik) F、セライズ (Serruys) PW、ファン・デル・ステーン (van der Steen) AF. 血管内エラストグラフィ: ベンチからベッドサイドへ (Intravascular elastography: From bench to bedside). ジャーナル・オブ・インターヴェンショナル・カーディオロジー (J Interv Cardiol). 2003; 16: 253~259

【0261】

77. リー (Lee) RT、リチャードソン (Richardson) SG、ロリー (Loree) HM、グロジンスキー (Grodzinsky) AJ、ガリブ (Gharib) SA、シェーン (Schoen) FJ、パンディアン (Pandian) N. 高周波数血管内超音波イメージングによるヒトアテローム動脈硬化性組織の機械的性質の予測. インビトロ研究 (Prediction of mechanical properties of human atherosclerotic tissue by high-frequency intravascular ultrasound imaging. An in vitro study). アーテリオスクレローシス、スロンボシス、アンド・ヴァスキュラー・バイオロジー (Arterioscler Thromb). 1992; 12: 1~5

20

【0262】

78. ゴニク (Gonik) MM、ミシン (Mishin) AB、ジムニャコフ (Zimnyakov) DA. 時間積分動的スペckル分析によるヒト組織における血液微小循環パラメータの視覚化 (Visualization of blood microcirculation parameters in human tissues by time-integrated dynamic speckles analysis). アンナールズ・オブ・ザ・ニュー・ヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス (Ann N Y Acad Sci). 2002; 972: 325~330

30

【0263】

79. ワン (Wang) L、ジャック (Jacques) SL、ゼン (Zheng) L. MCML 多層組織における光輸送のモンテカルロモデリング (MCML monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues). コンピュータ・メソッズ・アンド・プログラムズ・イン・バイオメディシン (Comput Methods Programs Biomed). 1995; 47: 131~146

40

【0264】

80. サドワニ (Sadhvani) A、シューマッカー (Schomacker) K、ターニー (Tearney) GJ、ニシオカ (Nishioka) NS. レーザ・スペckルによるテフロン (登録商標) 厚さの測定. 1. 火傷深さ診断への可能性 (Determination of teflon thickness with laser speckle. 1. Potential for burn depth diagnosis). アプライド・オブティックス (Applied Optics). 1996

50

; 35 : 5727 ~ 5735

【0265】

81. ボアズ (Boas) DA、ニシムラ (Nishimura) G、ヨード (Yodh) AG. 火傷診断のための拡散時間光相関 (Diffusing temporal light correlation for burn diagnosis). ジ・インターナショナル・ソサイエティー・フォー・オブティックス・アンド・フォトニクス (SPIE). 1999; 2979: 468 ~ 474

【0266】

82. ワックスマン (Waxman) S、カバズ (Khabbaz) K、コノリー (Connolly) R、タン (Tang) J、ダブレオ (Dabreo) A、エゲルハイ (Egerhei) L、イシバシ (Ishibashi) F、ムラー (Muller) JE、ターニー (Tearney) GM. ブタモデルにおける動脈硬化性ヒト冠動脈の血管内イメージング: 実施可能性研究 (Intravascular imaging of atherosclerotic human coronaries in a porcine model: A feasibility study). ジ・インターナショナル・ジャーナル・オブ・カーディオヴァスキュラー・イメージング (The International Journal of Cardiovascular Imaging). 2008; 24: 37 ~ 44

【0267】

83. チャウ (Chau) AH、モッツ (Mottz) JT、ガルデッキ (Gardecki) JA、ワックスマン (Waxman) S、バウマ (Bouma) BE、ターニー (Tearney) GJ. 生体内ヒト - ブタ冠動脈異種移植における指紋領域および高波数ラマン分光法 (Fingerprint and high-wavenumber Raman spectroscopy in a human-swine coronary xenograft in vivo). ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オブティックス (Journal of Biomedical Optics). 2008; 13: 040501

【0268】

84. ターニー (Tearney) GJ、ワックスマン (Waxman) S、シシュコフ (Shishkov) M、ヴァコッチ (Vakoc) BJ、スター (Suter) MJ、フライリヒ (Freilich) Ml、デジャルダン (Desjardins) AE、オー (Oh) WY、バートレット (Bartlett) LA、ローゼンバーグ (Rosenberg) M、バウマ (Bouma) BE. 冠動脈内光周波数ドメイン・イメージングによる3次元冠動脈顕微鏡法 (Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー・カーディオヴァスキュラー・イメージング (JACC Cardiovasc Imaging). 2008; 1: 752 ~ 761

【0269】

85. ターニー (Tearney) GJ、ボッパート (Boppert) SA、バウマ (Bouma) BE、ブレジンスキー (Brezinski) M、ワイスマン (Weissman) NJ. 光コヒーレンス・トモグラフィのための走査型単一モード光ファイバ・カテテル内視鏡 (Scanning single mode fiber optic catheter-endoscope for optical coherence tomography). オプティックス・レターズ (Optics Letters). 1996; 21: 543 ~ 545

【0270】

86. プラット (Pratt) W. デジタル画像処理 (Digital Image processing). ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク (John Wi

10

20

30

40

50

ley and Sons, Inc)

【0271】

87. デサイ (Desai) RA、ヤン (Yang) MT、シアデッキ (Sniadec ki) NJ、リーガント (Légant) WR、チェン (Chen) CS. 微細加工ポストアレイ検出器 (mpads): 機械的力を分離する手法 (Microfabricated post array detectors (mpads): An approach to isolate mechanical forces). ジャーナル・オブ・ヴィジュアライズド・エクスペリメンツ (Journal of Visualized Experiments). 2007

【0272】

88. タン (Tan) JL、ティエン (Tien) J、ピロン (Pirone) DM、グレイ (Gray) DS、バドリラフ (Bhadri) K、チェン (Chen) CS. マイクロニードル床上の細胞: 機械的力を分離する手法 (Cells lying on a bed of microneedles: An approach to isolate mechanical force). プロシーディングス・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proc Natl Acad Sci USA). 2003; 100: 1484~1489

【0273】

89. イリミア (Irimia) D. 走化性の時間的摂動のためのマイクロ流動技術 (Microfluidic technologies for temporal perturbations of chemotaxis). アニュアル・レビュー・オブ・バイオメディカル・エンジニアリング (Annu Rev Biomed Eng). 2010; 12: 259~284

【0274】

90. ボネマ (Bonnema) GT、カーディナル (Cardinal) KO、ウィリアムズ (Williams) SK、バートン (Barton) JK. 同心3素子動径走査型光コヒーレンス・トモグラフィ内視鏡 (A concentric three element radial scanning optical coherence tomography endoscope). ジャーナル・オブ・バイオフィotonics (J of Biophotonics). 2009; 2: 353~356

【0275】

91. スミス・ヴォーン (Smith-Vaughan) H、ビュン (Byun) R、ハルピン (Halpin) S、ナドカルニ (Nadkarni) MA、ジャック (Jacques) NA、ハンター (Hunter) N、モリス (Morris) PS、リーチ (Leach) AJ. 中耳炎の予防のための介入は生後第1週に行うのが最も有効かもしれない (Interventions for prevention of otitis media may be most effective if implemented in the first weeks of life). インターナショナル・ジャーナル・オブ・ペダイアトリック・オトライノラリントロジー (Int J P ediatr Otorhinolaryngol). 2008; 72: 57~61

【0276】

92. マレンツィ (Marenzi) G、アサネッリ (Assanelli) E、カンボドニコ (Campodonico) J、ラウリ (Lauri) G、マラナ (Marana) I、デ・メトリオ (De Metrio) M、モルトラシオ (Moltrasio) M、グラツィ (Grazi) M、ルビノ (Rubino) M、ヴェグリア (Veglia) F、ファビオッチ (Fabbiochi) F、バルトレッリ (Bartorelli) AL. 一次経皮冠動脈介入時のコントラスト体積ならびにその後のコントラスト誘起腎障害および致死率 (Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and su

10

20

30

40

50

bsequent contrast-induced nephropathy and mortality). アンナールズ・オブ・インターナル・メディシン (Ann Intern Med). 2009; 150: 170~177

【0277】

93. バリス (Barlis) P、ゴンサロ (Gonzalo) N、ディ・マリオ (Di Mario) C、プラティ (Prati) F、ブエレスフェルト (Buellesfeld) L、リーバー (Rieber) J、ダルビー (Dalby) MC、フェランテ (Ferrante) G、セラ (Cera) M、グループ (Grube) E、セライズ (Serruys) PW、リガー (Regar) E. 冠動脈内光コヒーレンス・トモグラフィの安全性の多施設評価 (A multicentre evaluation of the safety of intracoronary optical coherence tomography). ユーロインターヴェンション (EuroIntervention). 2009; 5: 90~95

10

【0278】

94. ターニー (Tearney) GJ、ヤブシタ (Yabushita) H、ハウザー (Houser) SL、アレツツ (Aretz) HT、ヤン (Jang) IK、シュレンドルフ (Schlendorff) KH、カウフマン (Kaufman) CR、シシュコフ (Shishkov) M、ハルパーン (Halpern) EF、バウマ (Bouma) BE. 光コヒーレンス・トモグラフィによる動脈硬化性プラークにおけるマクロファージ分の定量 (Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography). サーキュレーション (Circulation). 2003; 107: 113~119

20

【0279】

95. ナドカルニ (Nadkarni) SK、ピアース (Pierce) MC、パク (Park) BH、デ・ボア (de Boer) JF、ホイッタカー (Whittaker) P、バウマ (Bouma) BE、ブレスナー (Bressner) JE、ハルパーン (Halpern) E、ハウザー (Houser) SL、ターニー (Tearney) GJ. 偏光感作光コヒーレンス・トモグラフィを用いる動脈硬化性プラーク中のコラーゲンおよび平滑筋細胞分の測定 (Measurement of collagen and smooth muscle cell content in atherosclerotic plaques using polarization-sensitive optical coherence tomography). ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー (Journal of the American College of Cardiology). 2007; 49: 1474~1481

30

【0280】

96. J. C. デインティ (Dainty)、レーザスペckルおよび関連現象 (Laser Speckle and Related Phenomena). 第2版. スプリンガー・フェアラーク (Springer-Verlag). 1984年、巻v. 9、xv、342 p

40

【0281】

97. J. W. グッドマン (Goodman)、光学におけるスペckル現象: 理論および応用 (ロバーツ・アンド・カンパニー・パブリッシャーズ (Roberts & Company Publishers). 2007. p. xvi、387 p

【0282】

98. D. ア・ボアス (a Boas) および A. K. ダン (Dunn)、生医学光学におけるレーザ・スペckル・コントラスト・イメージング (Laser speckle contrast imaging in biomedical optics). ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オプティクス (J. Biomed. Opt.).

50

. 15, 011109 (2010)

【0283】

99. S. K. ナドカルニ (Nadkarni)、B. E. バウマ (Bouma)、T. ヘルグ (Helg)、R. チャン (Chan)、E. ハルパーン (Halpern)、A. チャウ (Chau)、M. S. ミンスキー (Minsky)、J. T. モッツ (Mottz)、S. L. ハウザー (Houser) および G. J. ターニー (Tearney). レーザスペckルイメージングによる動脈硬化性プラークのキャラクタリゼーション (Characterization of atherosclerotic plaques by laser speckle imaging). サーキュレーション (Circulation) 112, 885 ~ 92 (2005)

10

【0284】

100. S. ナドカルニ (Nadkarni). 光ファイババンドルを介する動脈硬化性プラークのレーザスペckルイメージング (Laser speckle imaging of atherosclerotic plaques through optical fiber bundles). ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オブティックス (J. Biomed. Opt.). 13, 1 ~ 14 (2008)

【0285】

102. Z. ハジャリアン (Hajjarian)、J. (シー) Xi、F. ア・ジャッファ (a Jaffer)、G. J. ターニー (Tearney) および S. K. ナドカルニ (Nadkarni). 動脈壁の機械評価のための血管内レーザスペckルイメージング・カテーテル (Intravascular laser speckle imaging catheter for the mechanical evaluation of the arterial wall). ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オブティックス (J. Biomed. Opt.). 16, 026005 (2011)

20

【0286】

103. Z. ハジャリアン (Hajjarian) および S. K. ナドカルニ (Nadkarni). レーザスペckル変動から組織の粘弾性特性を評価する (Evaluating the viscoelastic properties of tissue from laser speckle fluctuations). サイエнтиフィック・レポート (Sci. Rep.). 2, 316 (2012)

30

【0287】

104. K. ダン (Dunn)、H. ボレイ (Bolley)、M. ア・モスコウィッツ (a Moskowitz) および D. ア・ボアス (a Boas). レーザスペckルを用いる脳血流の動的イメージング (Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle). ジャーナル・オブ・セブレラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム (J. Cereb. Blood Flow Metab.). 21, 195 ~ 201 (2001)

【0288】

105. L. ソン (Song) および D. エルソン (Elson). ファイバ・イメージ・ガイドを用いる内視鏡レーザ・スペckル・コントラスト・イメージング・システム (Endoscopic laser speckle contrast imaging system using a fibre image guide). プロシーディングス・オブ・ジ・インターナショナル・ソサイエティー・フォー・オブティックス・アンド・フォトリクス (Proc. SPIE). 7907, 79070E - 79070F - 9 (2011)

40

【0289】

106. D. A. ジムニャコフ (Zimnyakov)、A. P. スヴィリドフ (Sviridov)、L. V. クザレツォーバ (Kuznetsova)、S. A. バラノフ (Baranov) および N. Y. イグナチエーバ (Ignatieva). バンドル系全

50

視野スペックル・アナライザーによる組織熱変化のモニタリング (Monitoring of tissue thermal modification with a bundle-based full-field speckle analyzer) . アプライド・オプティクス (Appl. Opt.) . 45, 4480 (2006)
【0290】

107. H. チャン (Zhang), P. リ (Li), N. フェン (Feng), J. チュー (Qiu), B. リ (Li), W. ルオ (Luo) および Q. ルオ (Luo) . 血流のファイバ伝送レーザスペックルイメージングにおける一様でない強度分布の負の影響を補正する (Correcting the detrimental effects of nonuniform intensity distribution on fiber-transmitting laser speckle imaging of blood flow) . オプティクス・エクスプレス (Opt. Express) . 20, 508~17 (2012)

10

【0291】

108. A. F. グミトロ (Gmitro) および D. アジズ (Aziz) . 光ファイバ・イメージング・バンドルを介する共焦点顕微鏡法 (Confocal microscopy through a fiber-optic imaging bundle) . オプティクス・レターズ (Opt. Lett.) . 18, 565~567 (1993)

【0292】

20

109. T. シエ (Xie), D. ムカイ (Mukai), S. グオ (Guo), M. ブレンナー (Brenner) および Z. チェン (Chen) . 光ファイババンドル型光コヒーレンス・トモグラフィ (Fiber-optic-bundle-based optical coherence tomography) . オプティクス・レターズ (Opt. Lett.) . 30, 1803~1805 (2005)

【0293】

110. V. ドゥバージ (Dubaj), A. マッツォリーニ (Mazzolini), A. ウッド (Wood) および M. ハリス (Harris) . レーザ走査型共焦点顕微鏡を使用する光ファイババンドル・コンタクト・イメージング・プローブ (Optic fibre bundle contact imaging probe employing a laser scanning confocal microscope) . ジャーナル・オブ・マイクロスコピー (J. Microsc.) . 207, 108~117 (2002)

30

【0294】

111. W. G. ベル (Bel), J. N. D. カー (Kerr), A. ニンメルヤーン (Nimmerjahn) および F. ヘルムヘン (Helmchen) . 可撓性コヒーレント・ファイババンドルおよび傾斜屈折率対物レンズに基づく小型化二光子顕微鏡 (Miniaturized two-photon microscope based on a flexible coherent fiber bundle and a gradient-index lens objective) . オプティクス・レターズ (Opt. Lett.) 29, 2521~2523 (2004)

40

【0295】

112. R. ユスカッティス (Juskattis), T. ウィルソン (Wilson) および T. F. ワトソン (Watson) . 光ファイババンドルを用いるリアルタイム白色光反射共焦点顕微鏡法 (Real-time white light reflection confocal microscopy using a fibre-optic bundle) . スキャニング (Scanning) . 19, 15~19 (1997)

【0296】

113. R. ユスカッティス (Juskattis), T. ウィルソン (Wilson)

50

および T. F. ワトソン (Watson) . 光ファイババンドルを用いるリアルタイム白色光反射共焦点顕微鏡法 (Real-time white light reflection confocal microscopy using a fibre-optic bundle) . スキャニング (Scanning) . 19, 15 ~ 19 (1997)

【0297】

114 . ジア - ミン - リュー (Jia-ming Liu) . フォトニック・デバイス (Photonic Devices) . ケンブリッジ・ユニヴァーシティー・プレス (Cambridge University Press) . 2005

【0298】

115 . K. L. ライヘンバッハ (Reichenbach) および C. シュー (Xu) . イメージ・ファイバまたはコヒーレント・ファイババンドル中の光伝播の数値解析 (Numerical analysis of light propagation in image fibers or coherent fiber bundles) . オプティックス・エクスプレス (Opt. Express) . 15, 2151 ~ 65 (2007)

【0299】

116 . X. チェン (Chen) , K. L. ライヘンバッハ (Reichenbach) および C. シュー (Xu) . ファイババンドル・イメージングにおけるコア間結合の実験および理論解析 (Experimental and theoretical analysis of core-to-core coupling on fiber bundle imaging) . オプティックス・エクスプレス (Opt. Express) . 16, 21598 ~ 607 (2008)

【0300】

117 . N. オルテガ - キハーノ (Ortega-Quijano) , F. ファンフル・ヴェレス (Fanjul-Velez) , および J. L. アルセ - ディエゴ (Arce-Diego) . ファイバ・イメージング内視鏡設計における光クロストーク影響 (Optical crosstalk influence in fiber imaging endoscopes design) . オプティックス・コミュニケーションズ (Opt. Commun.) . 283, 633 ~ 638 (2010)

【0301】

118 . A. サグラム (Saglam) , H. フォード (Ford) および R. テータム (Tatam) . イメージング・ファイババンドルの数値解析モデルおよび光コヒーレンス・トモグラフィにおけるその利用 (Numerical modelling of imaging fibre bundles and their application in Optical Coherence Tomography) . プロシーディングス・オブ・ジ・インターナショナル・ソサイエティー・フォー・オプティックス・アンド・フォトリクス (Proc. SPIE) . 7753, 775350 (2011)

【0302】

119 . J. - H. ハン (Han) および J. U. カン (Kang) . 「光コヒーレンス・トモグラフィにおけるイメージング顕微内視鏡ファイババンドル中のマルチモード結合の効果 (Effect of multimodal coupling in imaging micro-endoscopic fiber bundle on optical coherence tomography) . アプライド・フィジックス B (Appl. Phys. B) . 106, 635 ~ 643 (2012)

【0303】

120 . A. W. スナイダー (SNYDER) . 光ファイバのためのモード結合理論 (Coupled-Mode Theory for Optical Fibers) . ジャーナル・オブ・ジ・オプティカル・ソサイエティー・オブ・アメリカ (J. Opt. S

10

20

30

40

50

oc. Am.) . 62 , 1267 ~ 1277 (1972)

【 0304 】

121 . A . スナイダー (Snyder) および J . ラブ (Love) . オプティカル・ウェーブガイド・セオリー (Optical Waveguide Theory) . 1983

【 0305 】

122 . A . ハーディ (Hardy) および W . ストライファー (Streifer) . 平行導波路のモード結合理論 (Coupled mode theory of parallel waveguides) . ジャーナル・オブ・ライトウェーブ・テクノロジー (J . Light . Technol .) . LT - 3 , 1135 (1985)

10

【 0306 】

123 . J . グッドマン (Goodman) . スタティスティカル・オプティック (Statistical Optics) . ニューヨーク (New York) . ワiley - interscience) . 2000

【 0307 】

124 . M . スコロボガティ (Skorobogatiy) , K . サイトウ (Saitoh) および M . コシバ (Koshiba) . マルチモード・ファイバにおけるマクロ曲げ損失の評価のための全方向モード結合理論 . 中空コア・フォトリック・バンドギャップ・ファイバへの利用 (Full - vectorial coupled mode theory for the evaluation of macro - bending loss in multimode fibers . application to the hollow - core photonic bandgap fibers) . オプティックス・エクスプレス (Opt . Express .) . 16 , 14945 ~ 53 (2008)

20

【 0308 】

125 . M . コシバ (Koshiba) , K . サイトウ (Saitoh) , K . タケナガ (Takenaga) および S . マツオ (Matsuo) . マルチコア・ファイバ設計および解析 : モード結合理論およびパワー結合理論 (Multi - core fiber design and analysis : coupled - mode theory and coupled - power theory) . オプティックス・エクスプレス (Opt . Express .) . 19 , B102 ~ 11 (2011)

30

【 0309 】

126 . C . - Y . リー (Lee) および J . - H . ハン (Han) . イメージング・ファイババンドル顕微鏡法におけるハニカム・パターンアーチファクトを効率的に抑制するための統合化空間 - スペクトル方法 (Integrated spatio - spectral method for efficiently suppressing honeycomb pattern artifact in imaging fiber bundle microscopy) . オプティックス・コミュニケーションズ (Opt . Commun .) . 306 , 67 ~ 73 (2013)

【 0310 】

40

127 . D . ア・ボアス (a Boas) および A . K . ダン (Dunn) . 生医学光学におけるレーザ・スペckル・コントラスト・イメージング (Laser speckle contrast imaging in biomedical optics) . ジャーナル・オブ・バイオメディカル・オプティックス (J . Biomed . Opt .) . 15 , 011109 (2010)

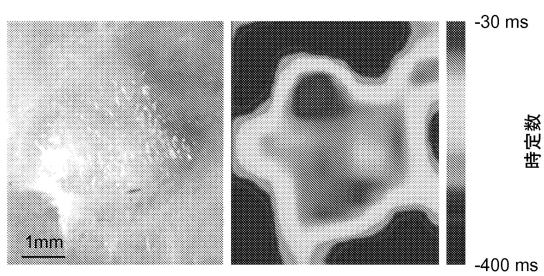
【 0311 】

128 . S . J . カークパトリック (Kirkpatrick) , K . カクサリ (Khaksari) , D . トーマス (Thomas) および D . D . ダンカン (Duncan) . 動的スペckルフィールドにおける光渦挙動 (Optical vortex behavior in dynamic speckle fields) . ジャーナル・オ

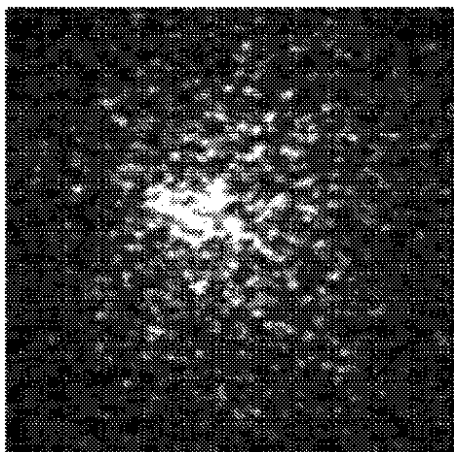
50

ブ・バイオメディカル・オブティックス(J . B i o m e d . O p t .) . 1 7、0 5 0
5 0 4 (2 0 1 2)

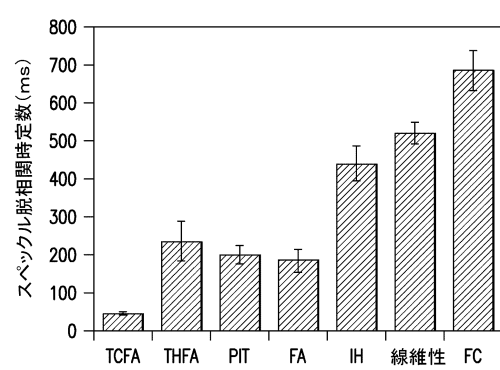
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4】

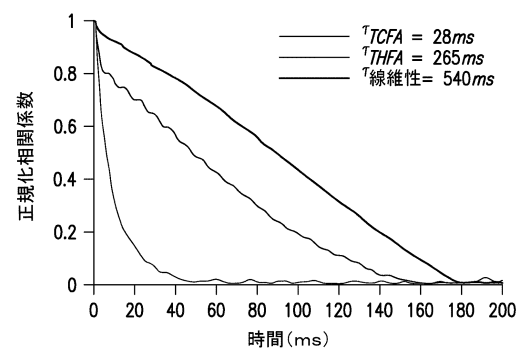
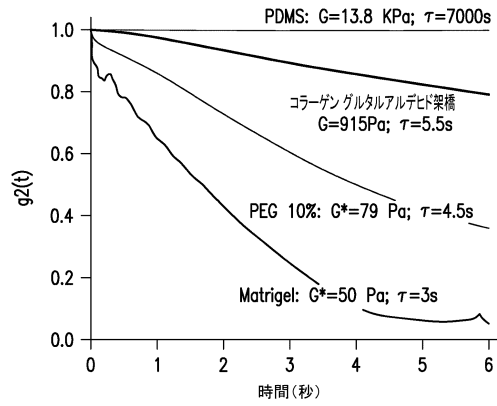
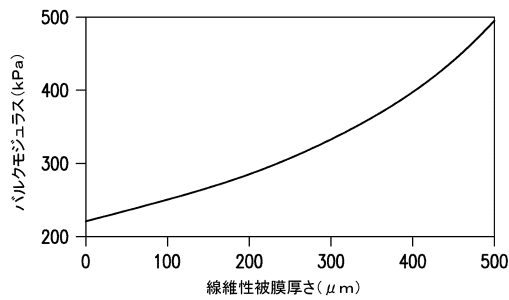


FIG.2

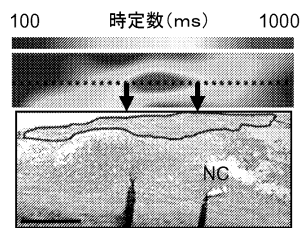
【図 5】



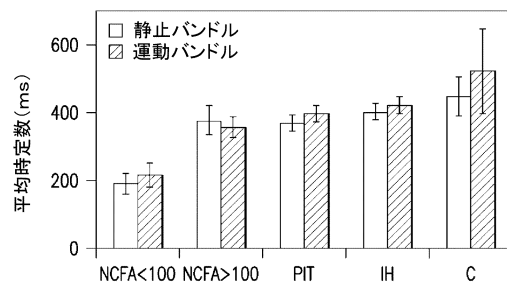
【図 6】



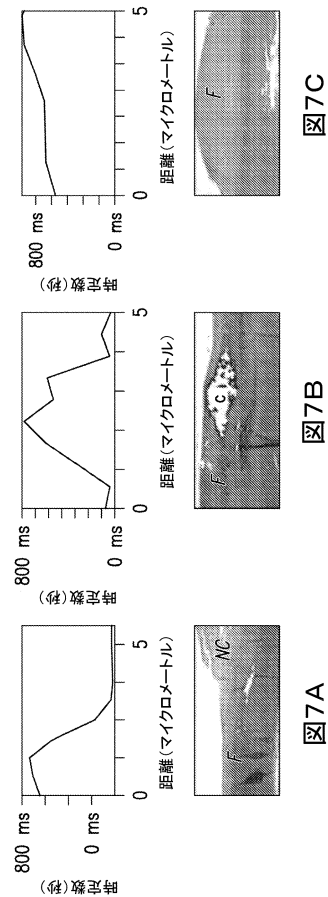
【図 8】



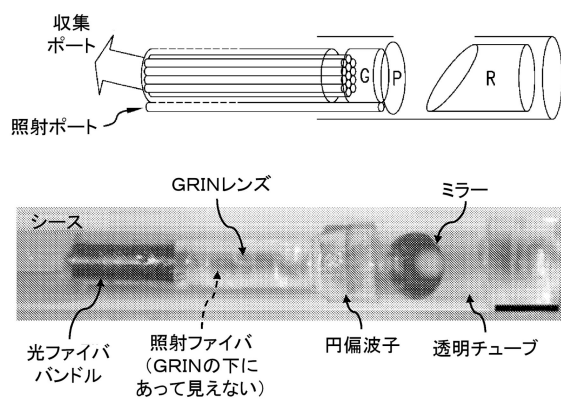
【図 9】



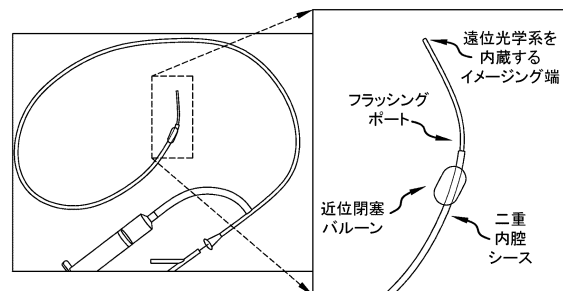
【図 7】



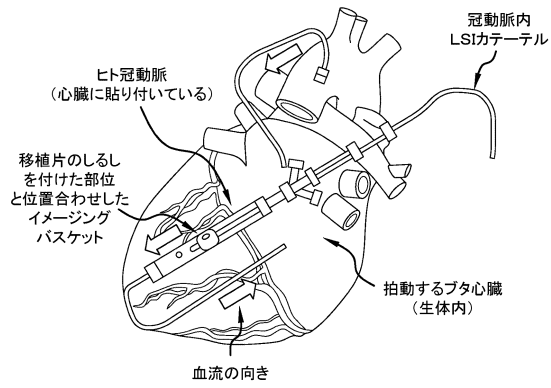
【図 10】



【図 11】



【図 1 2】



【図 1 3】

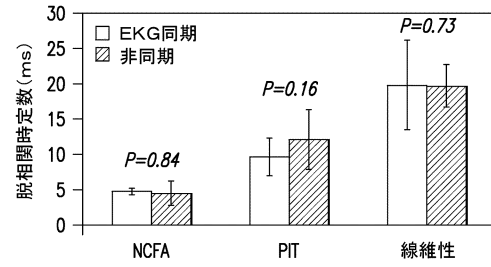
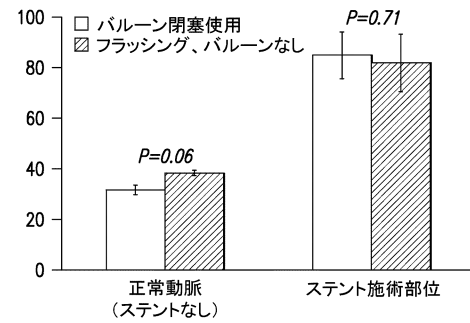


図 13A

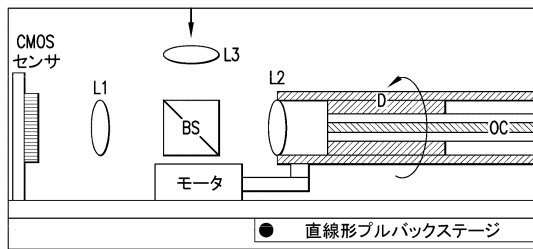
EKG同期ILSI			非同期ILSI		
	PIT	線維性		PIT	線維性
NCFA	P=0.004	P=0.002	NCFA	P=0.01	P=0.0001
PIT		P=0.005	PIT		P=0.006

図 13B

【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 7 A】

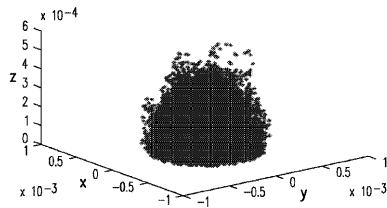


FIG.17A

【図 1 6】

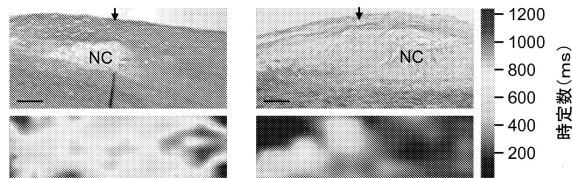


図 16A

図 16B

【図 1 7 B】

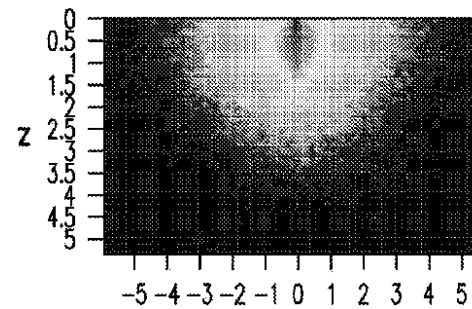


FIG.17B

【図 17 C】

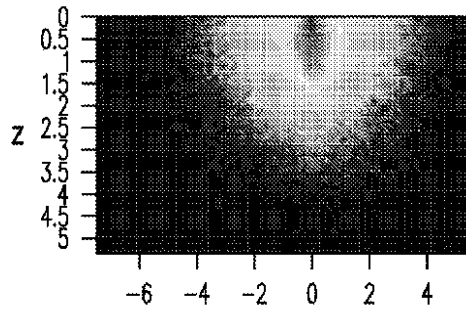


FIG.17C

【図 18】

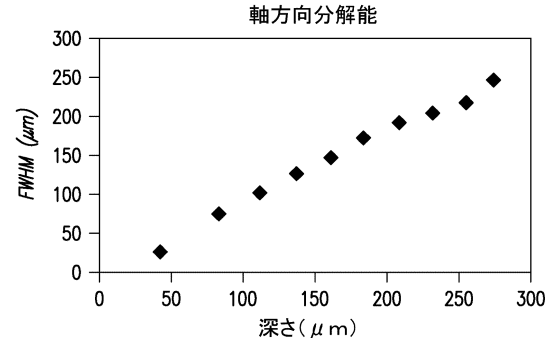


図18A

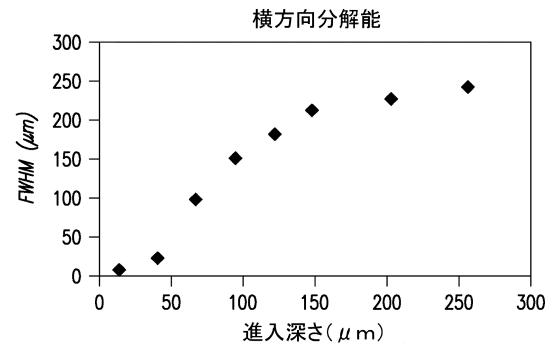
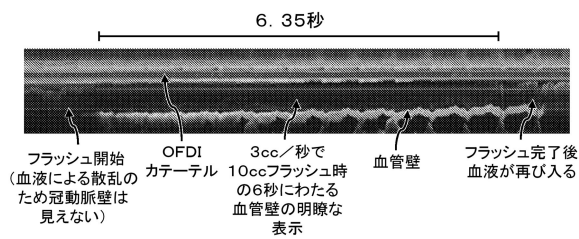


図18B

【図 19】



【図 20 A】

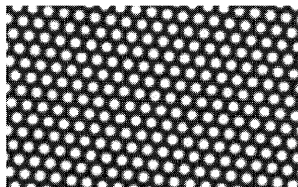


FIG.20A

【図 20 B】

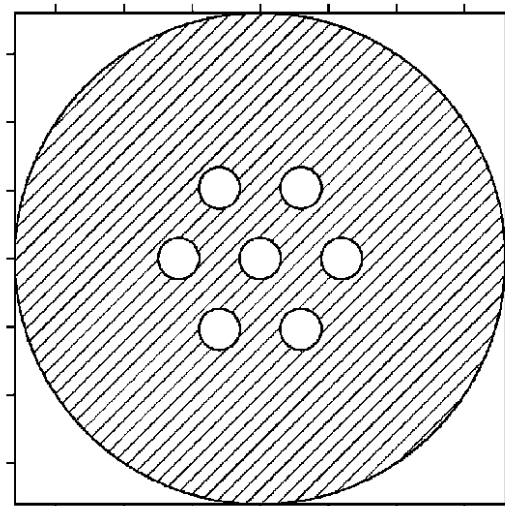


FIG.20B

【図 2 1 A】

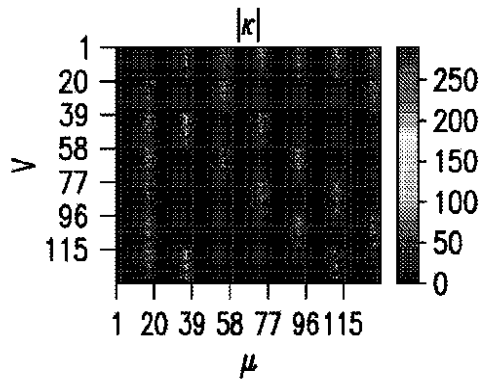
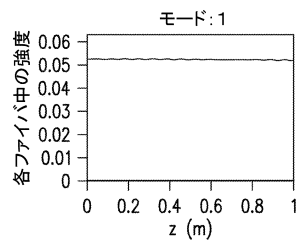
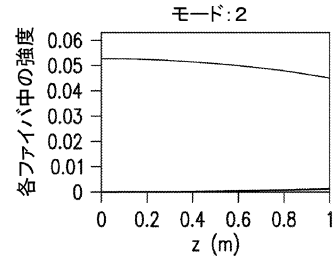


FIG.21A

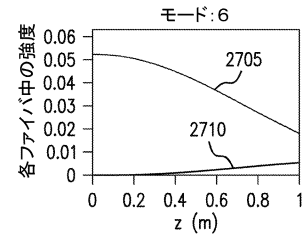
【図 2 1 B】



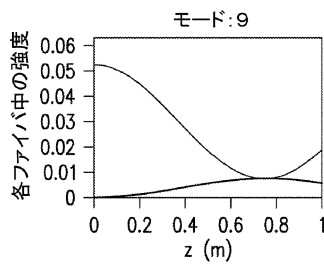
【図 2 1 C】



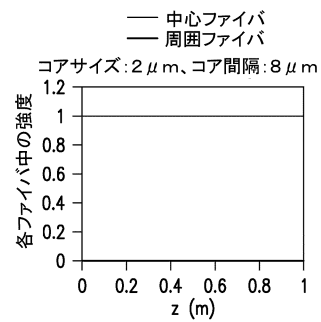
【図 2 1 D】



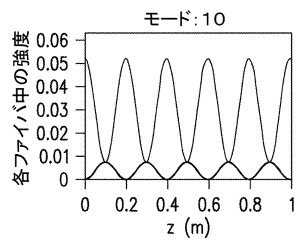
【図 2 1 E】



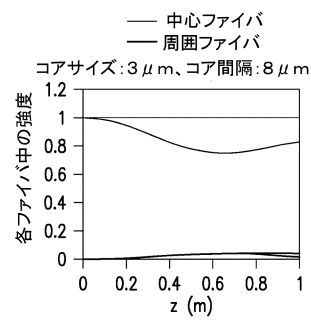
【図 2 2 A】



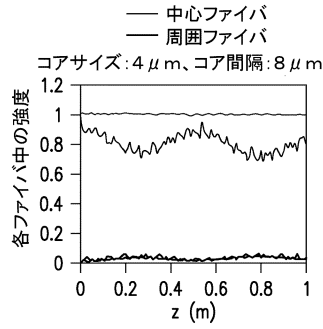
【図 2 1 F】



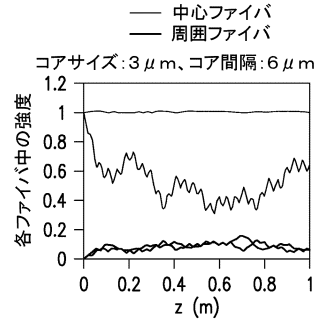
【図 2 2 B】



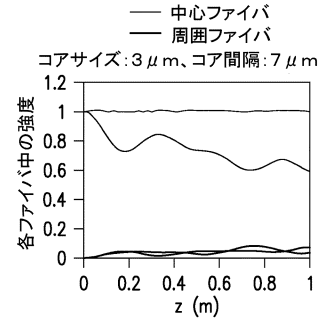
【図 2 2 C】



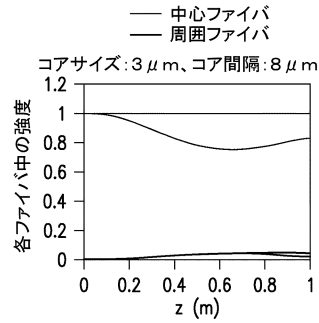
【図 2 2 D】



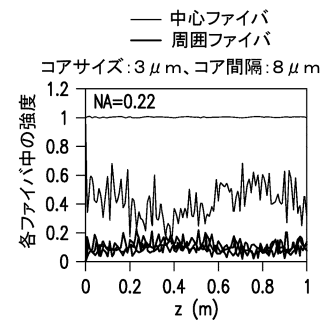
【図 2 2 E】



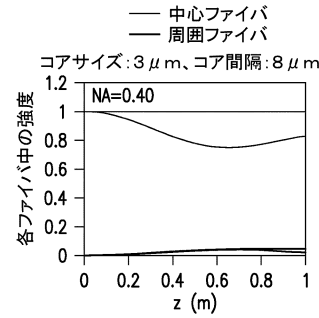
【図 2 2 F】



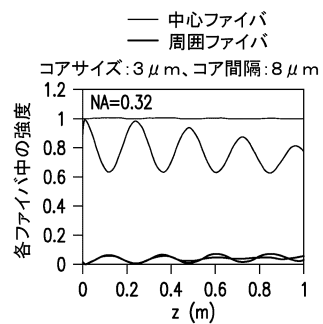
【図 2 2 G】



【図 2 2 I】



【図 2 2 H】



【図 2 3 A】

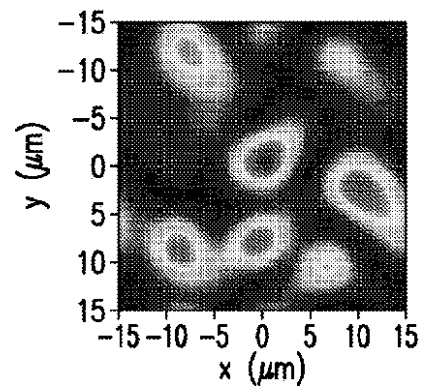


FIG.23A

【図 23 B】

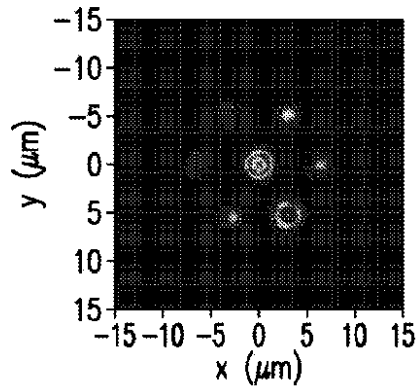


FIG.23B

【図 23 C】

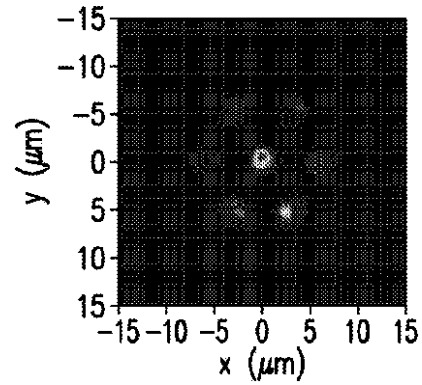
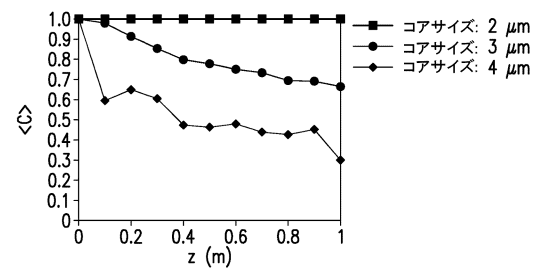
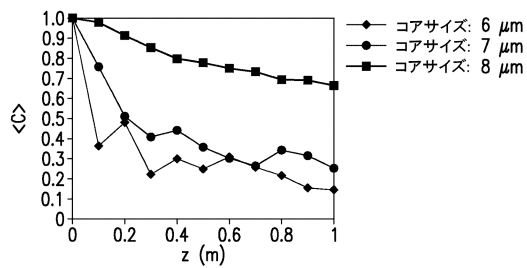


FIG.23C

【図 23 D】



【図 23 E】



【図 23 F】

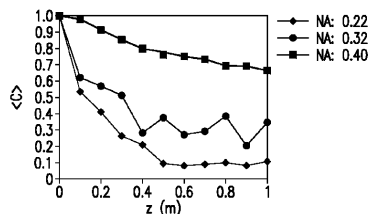


FIG.23F

【図 23 G】

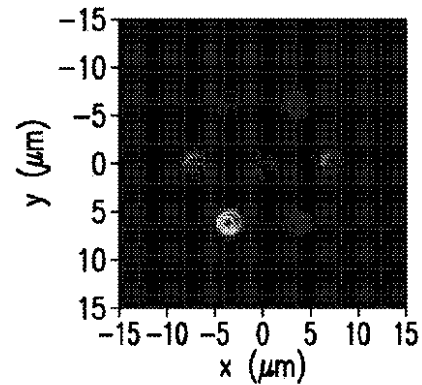


FIG.23G

【図 23 H】

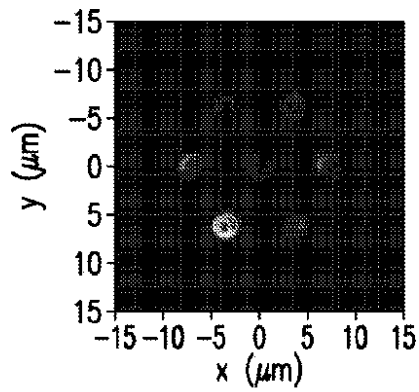


FIG.23H

【図 23 I】

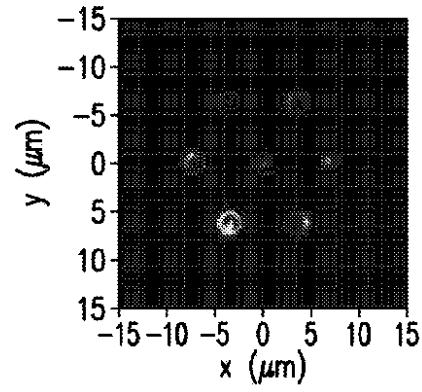
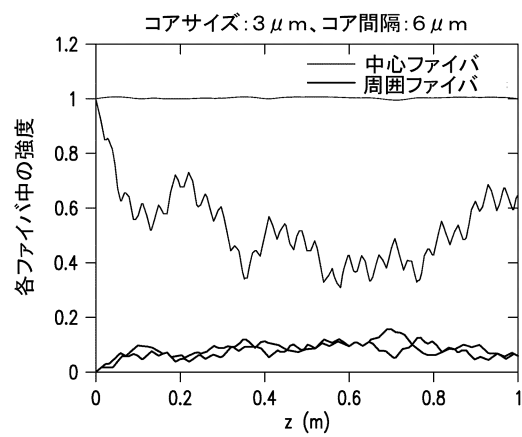
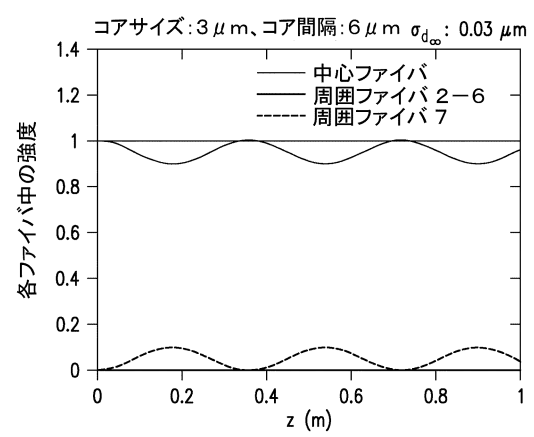


FIG.23I

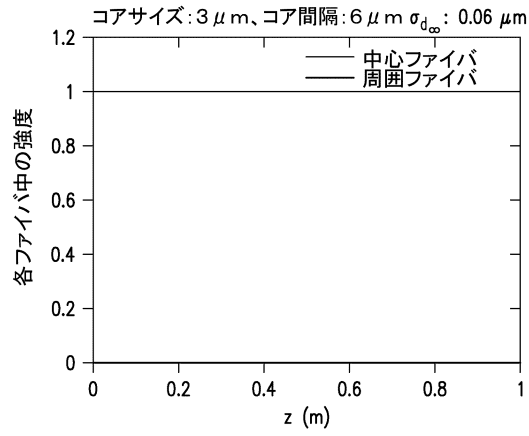
【図 24 A】



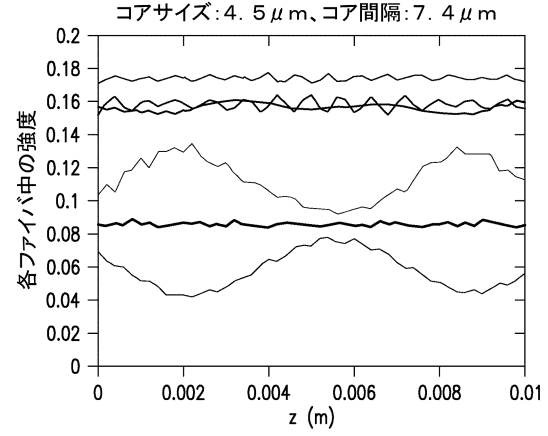
【図 24 B】



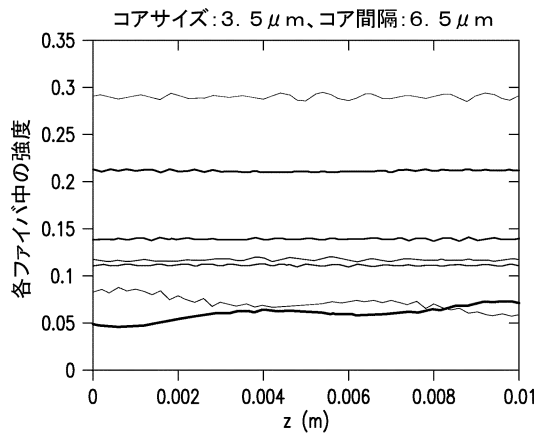
【図 2 4 C】



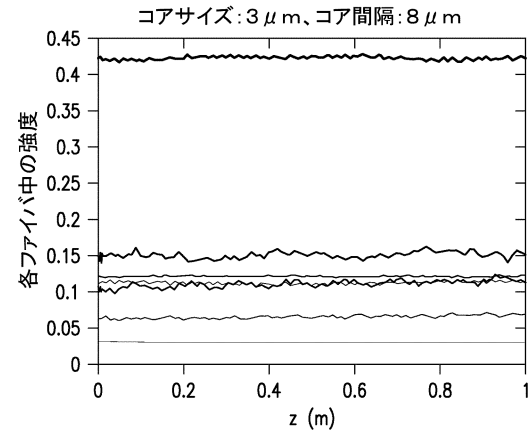
【図 2 5 A】



【図 2 5 B】



【図 2 5 C】



【図 2 6 A】

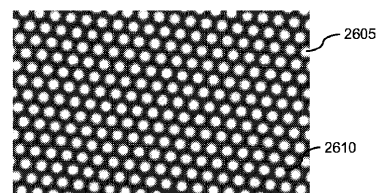
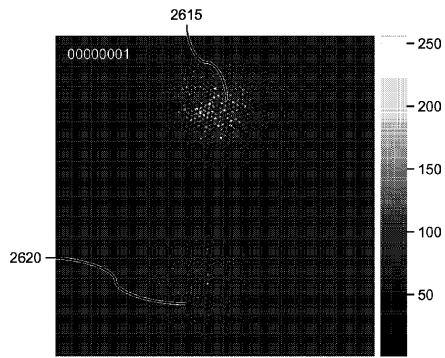
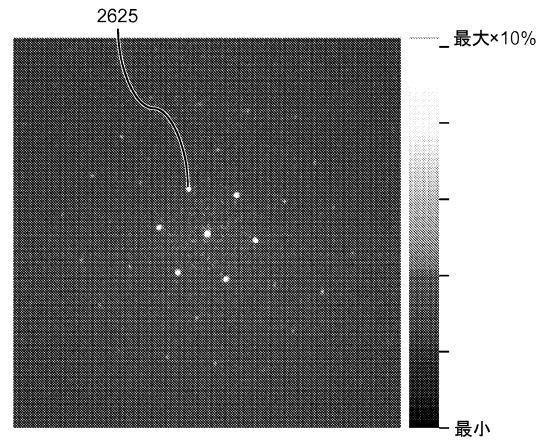


FIG.26A

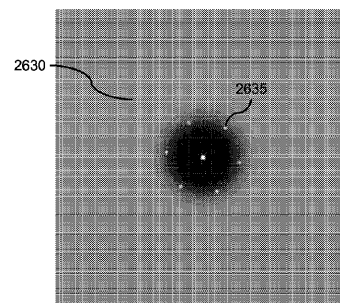
【図 26 B】



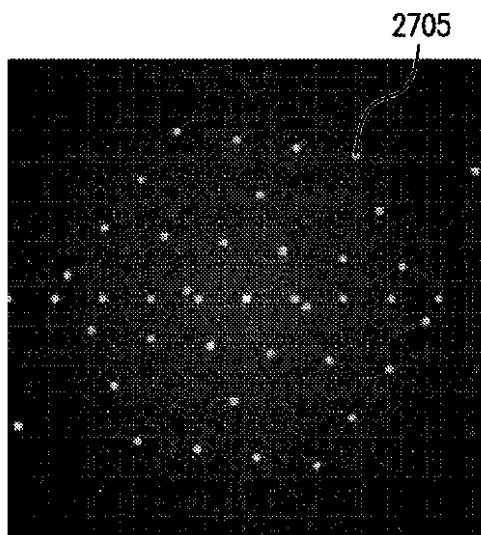
【図 26 C】



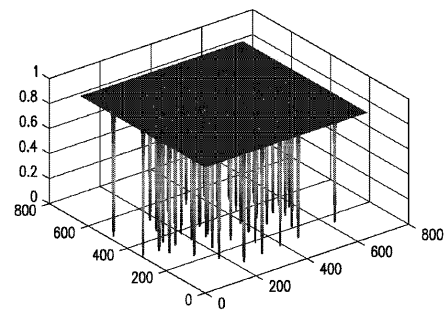
【図 26 D】



【図 27 A】



【図 27 B】



【図 27 C】

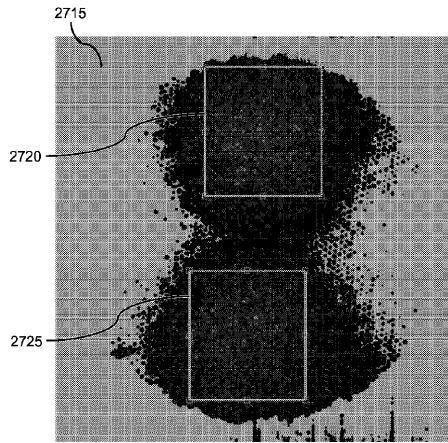
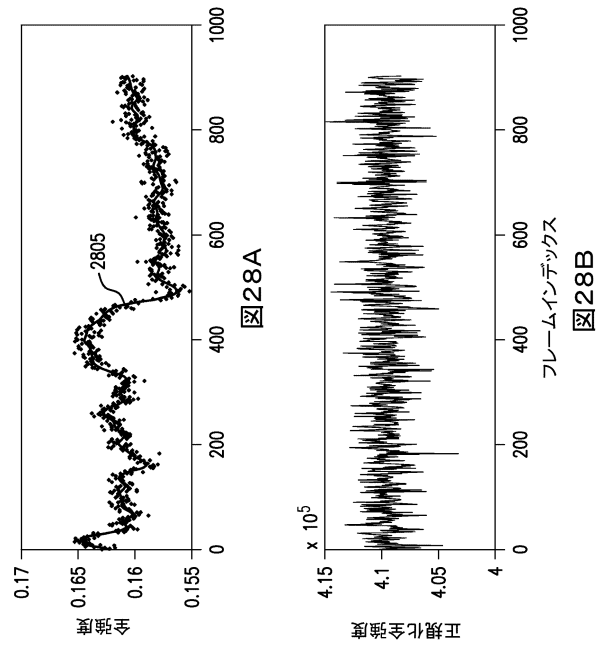


FIG.27C

【図 28】



【図 29】

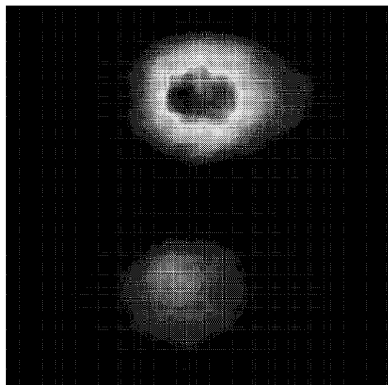


FIG.29

【図 30 A】

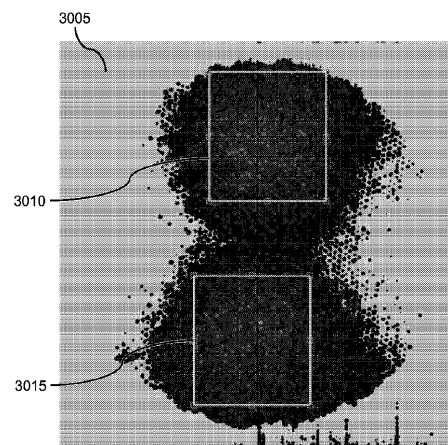
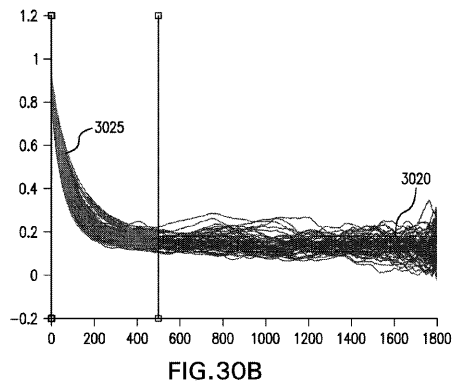
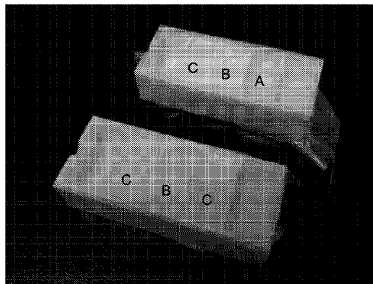


FIG.30A

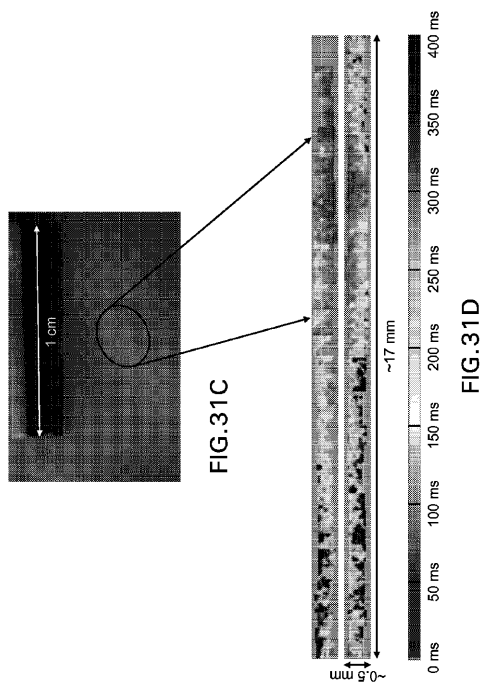
【図 30B】



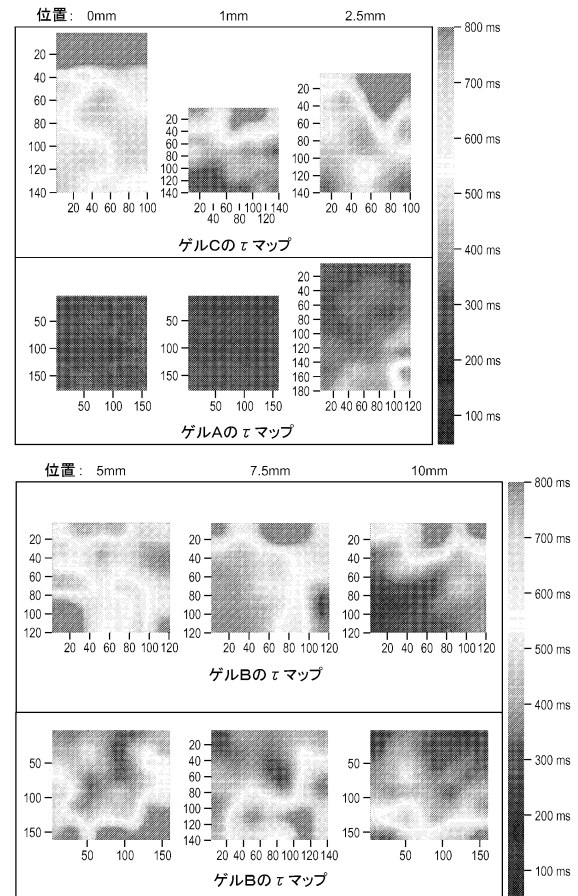
【図 31A】



【図 31C - 31D】



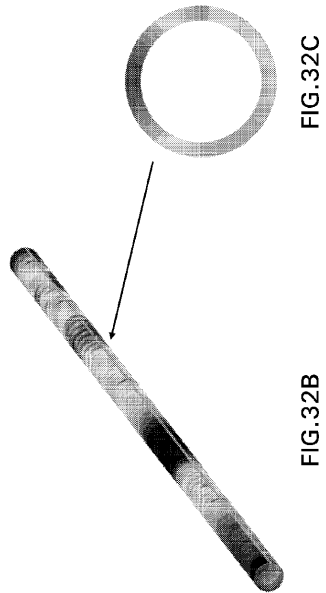
【図 31B】



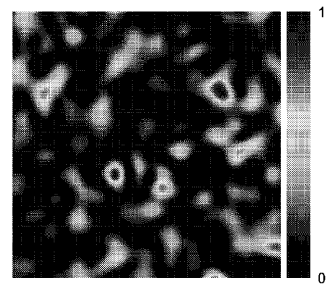
【図 32A】



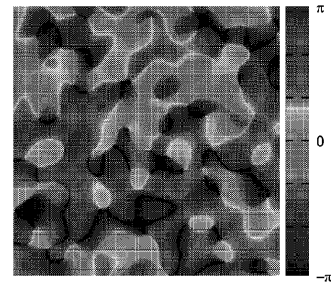
【図 3 2 B - 3 2 C】



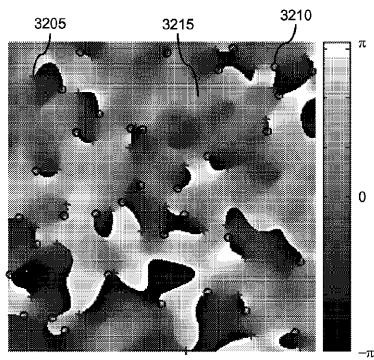
【図 3 2 D】



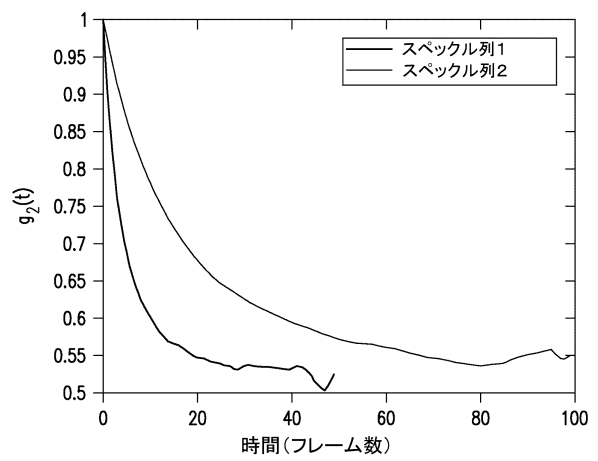
【図 3 2 E】



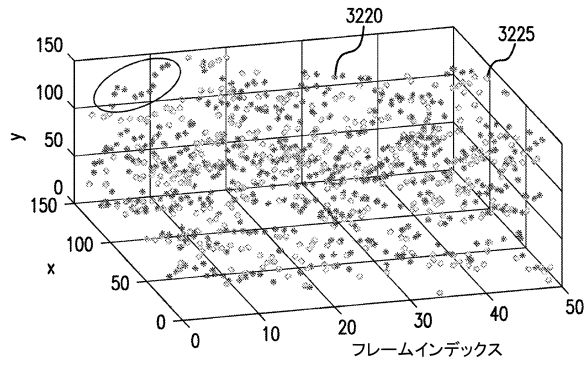
【図 3 2 F】



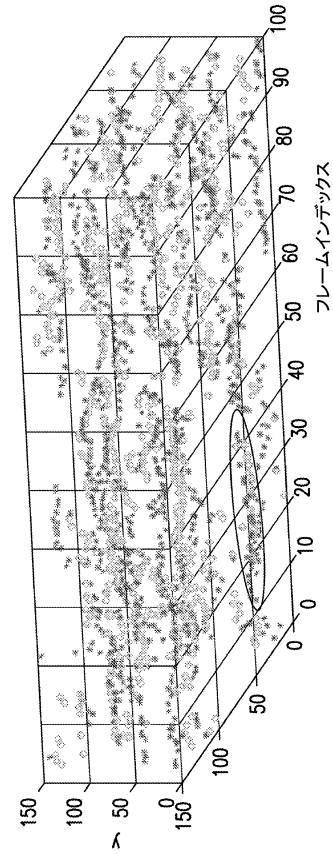
【図 3 2 G】



【図 3 2 H】



【図 3 2 I】



【図 3 3 A】

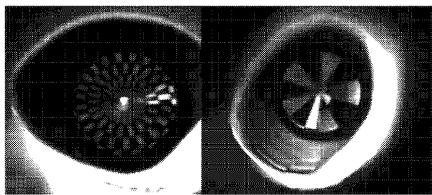


FIG.33A

【図 3 3 B】

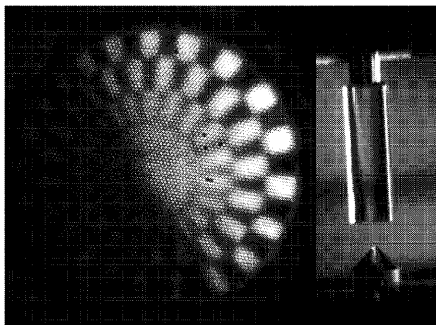


FIG.33B

【図 3 3 D】

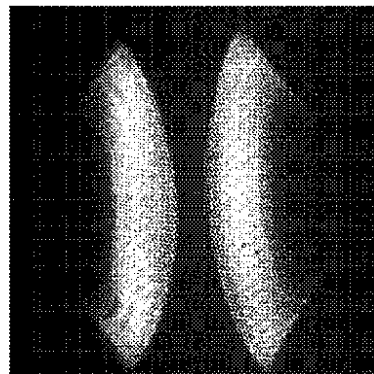


FIG.33D

【図 3 3 C】



FIG.33C

【図 3 3 E】

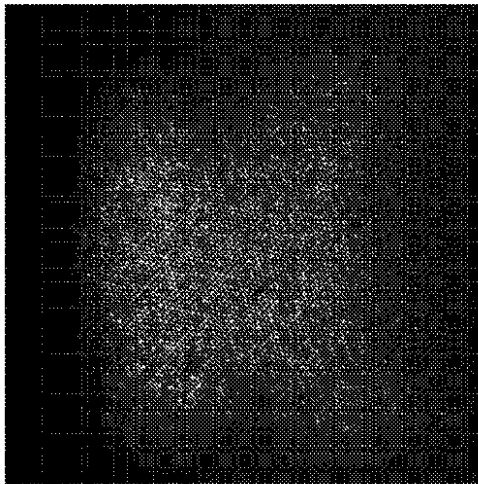


FIG.33E

【図 3 3 F】

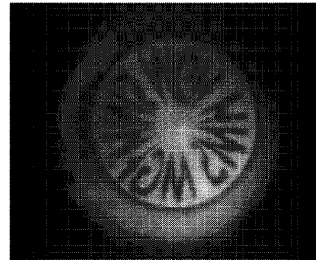


FIG.33F

【図 3 3 G】

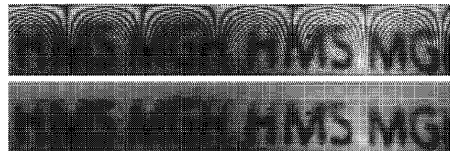
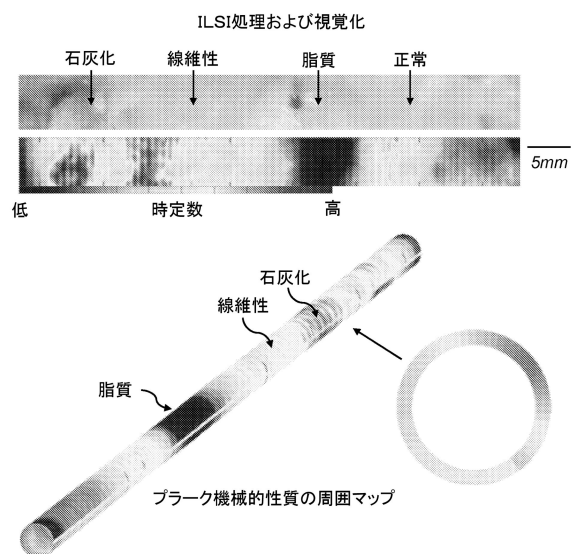
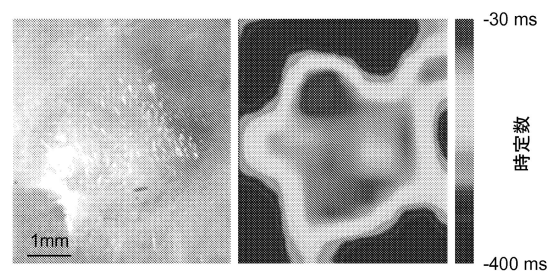


FIG.33G

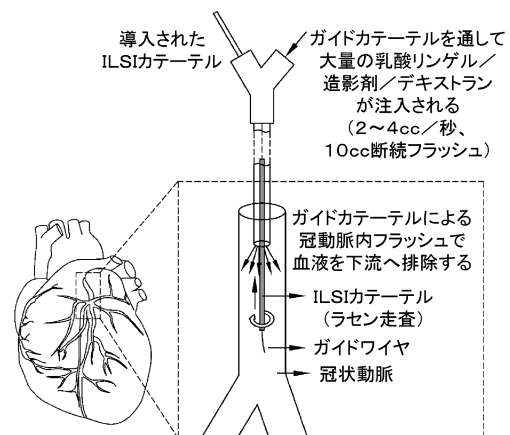
【図 3 4】



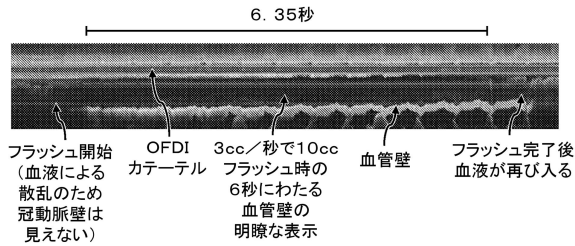
【図 3 5】



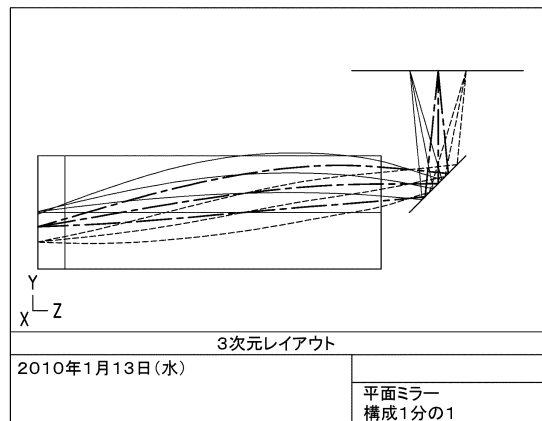
【図 3 6】



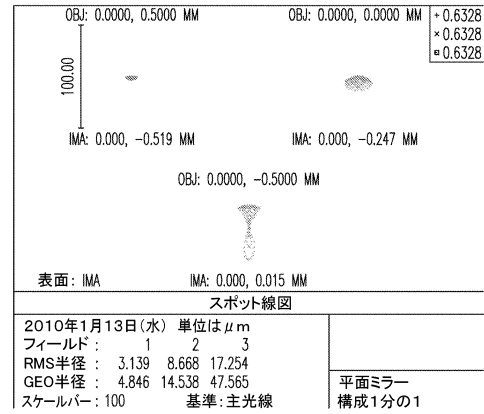
【図 37】



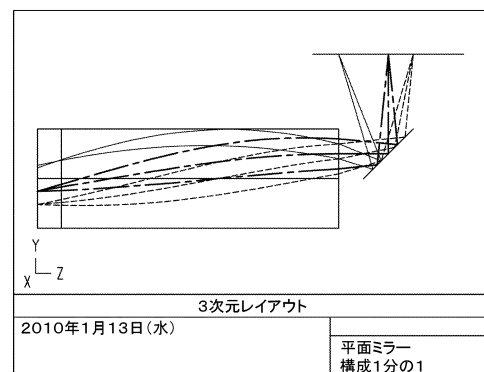
【図 38 A】



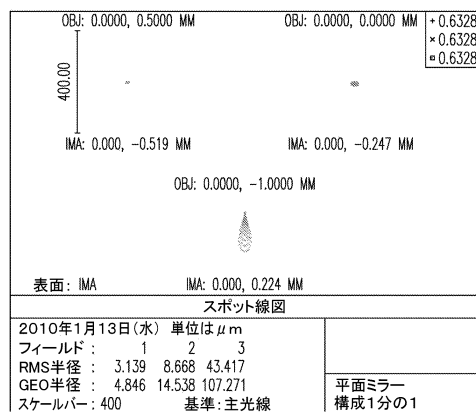
【図 38 B】



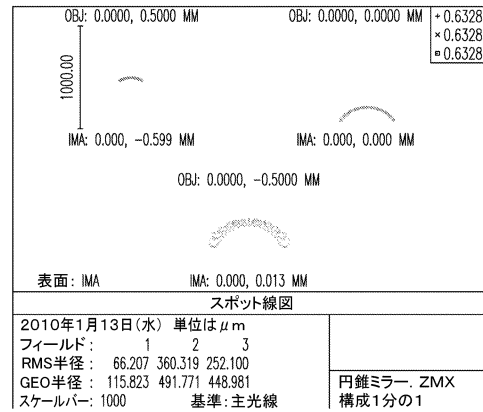
【図 38 C】



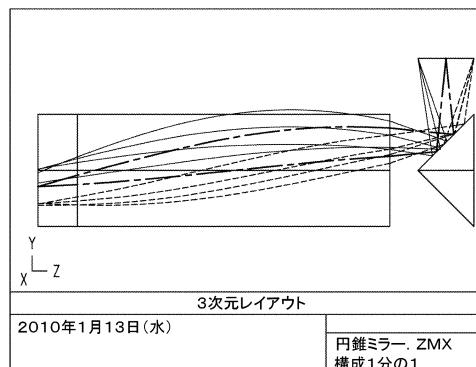
【図 38 D】



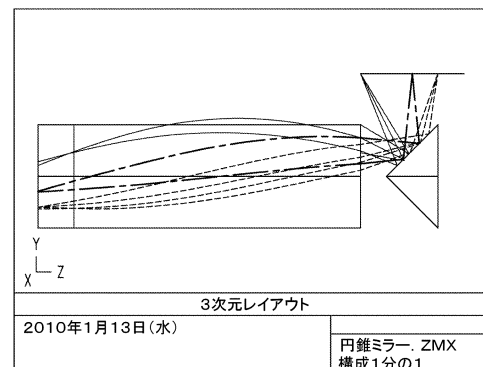
【図 38 F】



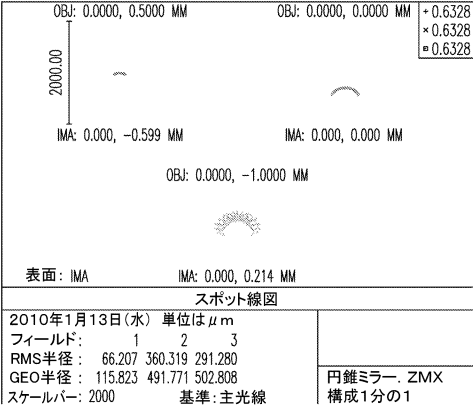
【図 38 E】



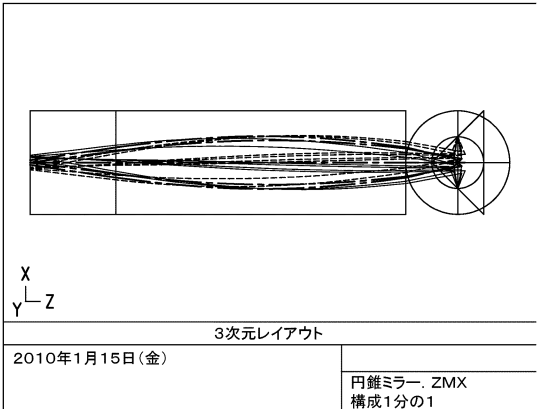
【図 38 G】



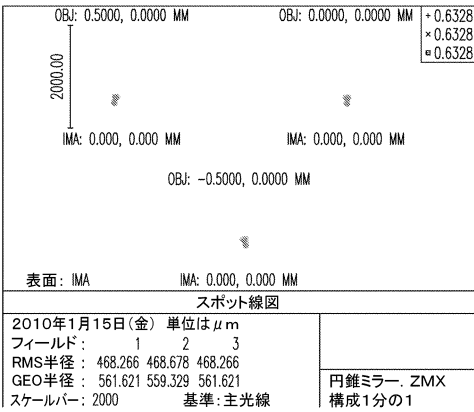
【図 3 8 H】



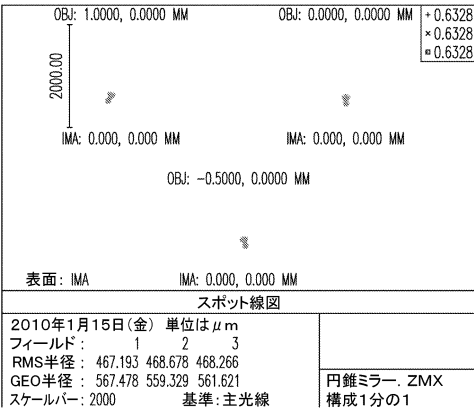
【図 3 8 I】



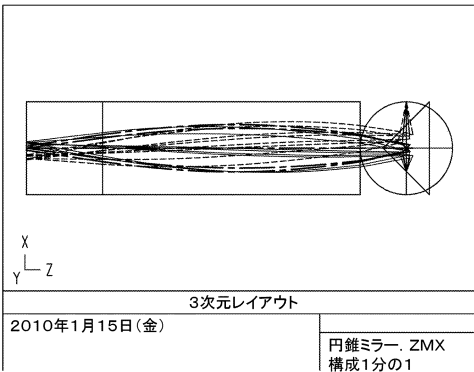
【図 3 8 J】



【図 3 8 L】



【図 3 8 K】



【図 39 A】

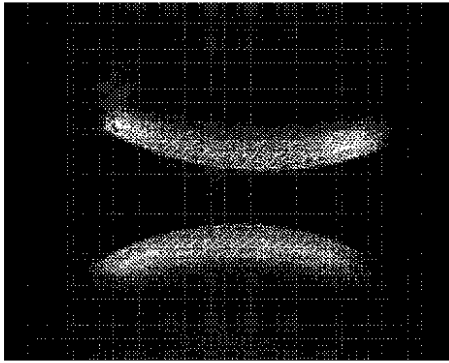


FIG.39A

【図 39 B】

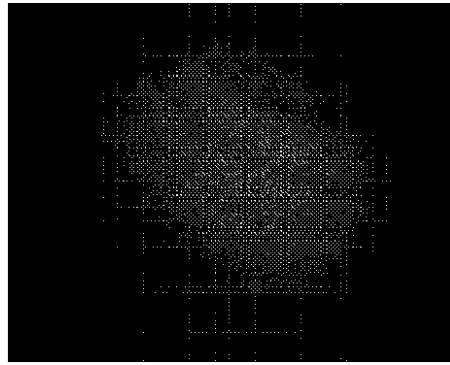


FIG.39B

【図 39 C】

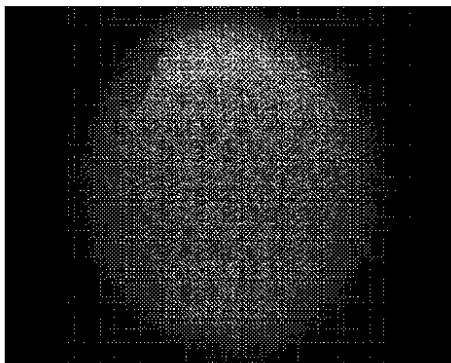


FIG.39C

【図 39 D】

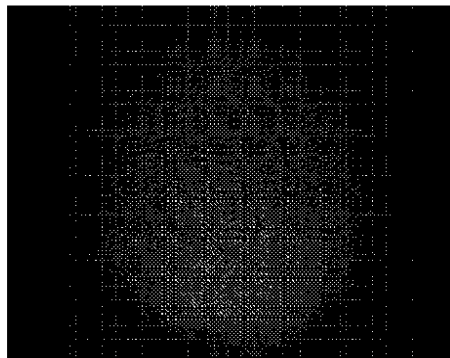


FIG.39D

【図 39 E】

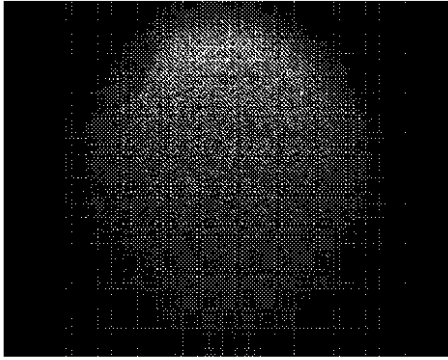


FIG.39E

【図 39 F】

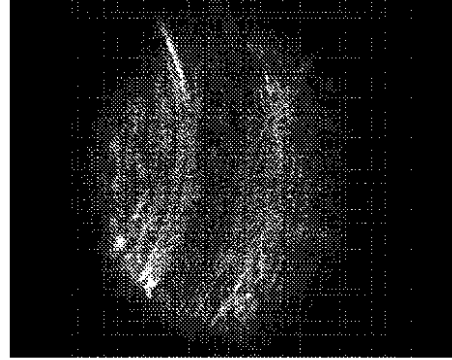


FIG.39F

【図 39 G】

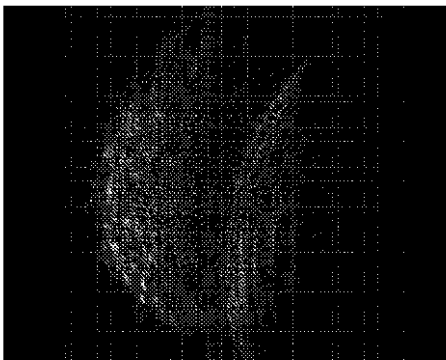


FIG.39G

【図 39 H】

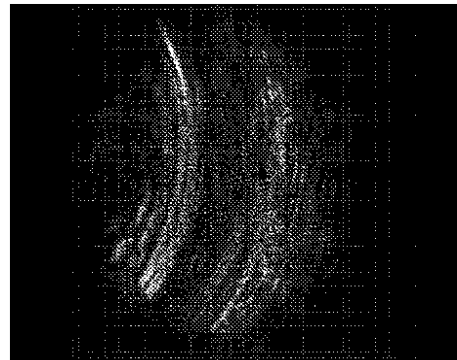


FIG.39H

【図 40】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/934,454

(32)優先日 平成26年1月31日(2014.1.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 ワン ジン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02148 マルデン サマー ストリート 117 ア
パートメント 28

審査官 増淵 俊仁

(56)参考文献 米国特許出願公開第2008/0262359(US, A1)

特表2011-523862(JP, A)

特表2000-514320(JP, A)

特表2012-504019(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 1/00 - 1/32

G02B 23/24 - 23/26

G01N 21/00 - 21/01

G01N 21/17 - 21/61