

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年2月21日(21.02.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/024773 A1

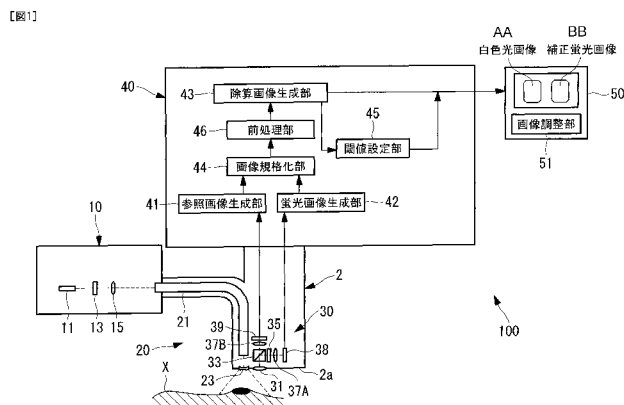
- (51) 国際特許分類:
A61B 1/00 (2006.01) G02B 23/24 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/070241
- (22) 国際出願日: 2012年8月8日(08.08.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-178922 2011年8月18日(18.08.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): オリンパス株式会社 (OLYMPUS CORPORATION) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石原 康成 (ISHIHARA, Yasushige) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号 オリンパス株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 上田 邦生, 外(UEDA, Kunio et al.); 〒2208137 神奈川県横浜市西区みなとみらい2-2-1 横浜ランドマークタワー37F Kanagawa (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: FLUORESCENCE OBSERVATION APPARATUS, FLUORESCENCE OBSERVATION SYSTEM, AND METHOD FOR PROCESSING FLUORESCENCE IMAGE

(54) 発明の名称: 蛍光観察装置および蛍光観察システム並びに蛍光画像処理方法



- 41 Reference image generation unit
- 42 Fluorescence image generation unit
- 43 Division image generation unit
- 44 Image standardization unit
- 45 Threshold value setting unit
- 46 Pre-processing unit
- 51 Image adjustment unit
- AA White light image
- BB Correction fluorescence image

(57) Abstract: Provided is a fluorescence observation apparatus whereby the dependency on remaining distance and the like in a divided image can be adequately removed and observation can be carried out using a highly quantitative fluorescence image. Adopted is a fluorescence observation apparatus (100) provided with: a pre-processing unit (46) for multiplying a fluorescence image and/or reference light image by a coefficient whereby the distance characteristic of return light intensity and the distance characteristic of fluorescence intensity acquired in advance for a standard sample reach a relationship of direct proportionality to each other, to generate a correction fluorescence image and a correction reference light image; a division image generation unit (43) for dividing the correction fluorescence image by the correction reference light image to generate a division image; a threshold value setting unit (45) for setting a threshold value on the basis of the mean value of the grayscale value of every pixel in the division image; an image adjustment unit (51) for expanding the contrast in the division image between a region having a grayscale value higher than the set threshold value and a region having a grayscale value lower than the threshold value; and a monitor (50) for displaying the division image in which the contrast has been expanded.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2013/024773 A1



除算した画像に残存する距離等に対する依存性を十分に除去して、定量性の高い蛍光画像によって観察を行うことができる蛍光観察装置を提供する。 蛍光画像または参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理部（46）と、補正用蛍光画像を補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成部（43）と、除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定部（45）と、設定された閾値より大きい階調値を有する領域と閾値より小さい階調値を有する領域との除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整部（51）と、コントラストが拡大された除算画像を表示するモニタ（50）とを備える蛍光観察装置（100）を採用する。

明 細 書

発明の名称：

蛍光観察装置および蛍光観察システム並びに蛍光画像処理方法

技術分野

[0001] 本発明は、蛍光観察装置およびこれを備える蛍光観察システム並びに蛍光画像処理方法に関するものである。

背景技術

[0002] 従来、蛍光画像を反射光画像で除算して、観察距離や角度による蛍光画像の明るさの変動を補正する方法が知られている（例えば、特許文献1～特許文献3参照。）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開昭62-247232号公報
特許文献2：特公平3-58729号公報
特許文献3：特開2006-175052号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、除算をすることによって距離や角度の変化を軽減することはできるものの、一定の誤差が生じてしまう。

これは、蛍光と反射光において、撮像される明るさの観察距離に対する依存性、観察角度に対する依存性が異なるため、蛍光画像を反射光画像で除算をしても、距離と角度の影響を補正しきれないことに起因する。

[0005] また、大腸や胃、もしくは腹腔内を観察するときなど、拍動や、臓器の蠕動運動などによって、被写体の形状が変化する。これにより照明光および励起光の光学的な分布が変化するため、蛍光画像を反射光画像で除算をするだけでは、これによる影響を補正しきれないことも、誤差の要因となっている。

[0006] 本発明は上述した事情に鑑みてなされたものであって、除算した画像に残存する距離等に対する依存性を十分に除去して、定量性の高い蛍光画像によって観察を行うことができる蛍光観察装置および蛍光観察システム並びに蛍光画像処理方法を提供することを目的としている。

課題を解決するための手段

[0007] 上記課題を解決するために、本発明は以下の手段を採用する。

本発明の第1の態様は、被写体に励起光および参照光を照射する光源と、該光源からの前記励起光の照射により前記被写体において発生した蛍光を撮影し蛍光画像を取得する蛍光画像取得部と、前記光源からの前記参照光の照射により前記被写体から戻る戻り光を撮影し参照光画像を取得する参照光画像取得部と、前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理部と、該前処理部により生成された前記補正用蛍光画像を前記補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成部と、該除算画像生成部により生成された前記除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定部と、該閾値設定部により設定された前記閾値より大きい階調値を有する領域と前記閾値より小さい階調値を有する領域との前記除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整部と、該画像調整部により前記コントラストが拡大された前記除算画像を表示する表示部とを備える蛍光観察装置である。

[0008] 本発明の第1の態様によれば、光源から発せられた励起光が被写体に照射されると、蛍光画像取得部により被写体において発生した蛍光の蛍光画像が取得され、光源から励起光とともに発せられた参照光が被写体に照射されると、参照光画像取得部によりその戻り光の参照光画像が取得される。そして、取得された蛍光画像は、除算画像生成部において参照光画像を用いて補正される。

[0009] この場合に、除算画像生成部における補正に先立って、前処理部において

蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とを相互に正比例関係とする係数が乗算されることにより補正用蛍光画像および補正用参照光画像が生成される。

[0010] すなわち、蛍光画像を構成する各画素の蛍光強度および参照光画像を構成する各画素の戻り光強度は、照明部から当該画素に対応する被写体上の位置までの距離に依存して変化し、それぞれ距離の指数関数に近似させることができる。蛍光強度の距離特性における指数は、戻り光強度の距離特性における指数とは異なるので、蛍光画像を参照光画像でそのまま除算しても距離の依存性を除去することはできない。従って、蛍光強度および戻り光強度をそれぞれ距離特性における指数の逆数で予め累乗しておくことで、蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とを相互に正比例関係とすることができ、除算したときに距離の依存性を除去することができる。

[0011] そこで、標準試料について予め取得した蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とから、蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に乗算することにより、上述した指数の逆数を累乗したのと同様の効果を得られる係数を予め求めておく。そして、求められた係数を蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に乗算して、補正用蛍光画像と補正用参照光画像を生成し、除算画像生成部において、補正用蛍光画像を補正用参照光画像で除算することにより、距離の依存性を十分に低減するように補正された除算画像を得ることができる。

[0012] ここで、観察距離に対する参照光と励起光との依存性が異なることにより、観察距離の影響を補正しきれず除算画像に一定の誤差が生じてしまう場合がある。この場合において、画像調整部によって階調値が閾値より大きい領域と小さい領域とのコントラストが拡大された除算画像を表示部により表示することで、バックグラウンドから発生される微弱な蛍光の影響を抑制した鮮明な除算画像を取得することができる。

[0013] また、観察距離等が変動して誤差要因により除算画像における画素ごとの

階調値が変動したとしても、閾値設定部により階調値の変動に追従して閾値を更新し、画像調整部により除算画像の鮮明度を維持することができる。これにより、被写体の定量的な情報を取得することができる。

すなわち、上記第1の態様によれば、精度よく距離の依存性を低減することができ、定量性の高い蛍光観察を行うことができる。

[0014] 本発明の第2の態様は、被写体に励起光および参照光を照射する光源と、該光源からの前記励起光の照射により前記被写体において発生した蛍光を撮影し蛍光画像を取得する蛍光画像取得部と、前記光源からの前記参照光の照射により前記被写体から戻り光を撮影し参照光画像を取得する参照光画像取得部と、前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理部と、該前処理部により生成された前記補正用蛍光画像を前記補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成部と、該除算画像生成部により生成された前記除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定部と、該閾値設定部により設定された前記閾値より大きい階調値を有する領域と前記閾値より小さい階調値を有する領域との前記除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整部と、該画像調整部により前記コントラストが拡大された前記除算画像を表示する表示部とを備える蛍光観察装置である。

[0015] 本発明の第2の態様によれば、光源から発せられた励起光が被写体に照射されると、蛍光画像取得部により被写体において発生した蛍光の蛍光画像が取得され、光源から励起光とともに発せられた参照光が被写体に照射されると、参照光画像取得部によりその戻り光の参照光画像が取得される。そして、取得された蛍光画像は、除算画像生成部において参照光画像を用いて補正される。

[0016] この場合に、除算画像生成部における補正に先立って、前処理部において蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得

された蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とを相互に正比例関係とする係数が乗算されることにより補正用蛍光画像および補正用参照光画像が生成される。

[0017] すなわち、蛍光画像を構成する各画素の蛍光強度および参照光画像を構成する各画素の戻り光強度は、照明部から当該画素に対応する被写体上の位置までの角度に依存して変化し、それぞれ角度の指数関数に近似させることができる。蛍光強度の角度特性における指数は、戻り光強度の角度特性における指数とは異なるので、蛍光画像を参照光画像でそのまま除算しても角度の依存性を除去することはできない。従って、蛍光強度および戻り光強度をそれぞれ角度特性における指数の逆数で予め累乗しておくことで、蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とを相互に正比例関係とすることができ、除算したときに角度の依存性を除去することができる。

[0018] そこで、標準試料について予め取得した蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とから、蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に乘算することにより、上述した指数の逆数を累乗したのと同様の効果を得られる係数を予め求めておく。そして、求められた係数を蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に乘算して、補正用蛍光画像と補正用参照光画像を生成し、除算画像生成部において、補正用蛍光画像を補正用参照光画像で除算することにより、角度の依存性を十分に低減するように補正された除算画像を得ることができる。

[0019] ここで、観察角度に対する参照光と励起光との依存性が異なることにより、観察角度の影響を補正しきれず除算画像に一定の誤差が生じてしまう場合がある。この場合において、画像調整部によって階調値が閾値より大きい領域と小さい領域とのコントラストが拡大された除算画像を表示部により表示することで、バックグラウンドから発生される微弱な蛍光の影響を抑制した鮮明な除算画像を取得することができる。

[0020] また、観察角度等が変動して誤差要因により除算画像における画素ごとの階調値が変動したとしても、閾値設定部により階調値の変動に追従して閾値

を更新し、画像調整部により除算画像の鮮明度を維持することができる。これにより、被写体の定量的な情報を取得することができる。

すなわち、上記第2の態様によれば、精度よく角度の依存性を低減することができ、定量性の高い蛍光観察を行うことができる。

[0021] 上記の各態様において、前記参照光画像取得部が、前記被写体において反射または散乱されて戻る前記参照光の反射光または散乱光を取得することとしてもよい。

このように構成することで、被写体において反射または散乱されて戻る参照光の反射光または散乱光から参照光画像を生成するため、蛍光をほとんど生じない領域においても、参照光画像の階調値がゼロまたはゼロに近い値になることは無く、正確な除算画像を生成することができる。

[0022] 上記の各態様において、前記光源が、さらに白色光を照射し、前記画像調整部が、前記閾値より小さい階調値を有する領域を非表示としたバックグラウンド除去画像を生成し、前記白色光の照射により得られる前記被写体の白色光画像を取得する白色光画像取得部と、該白色光画像取得部により取得された白色光画像と前記画像調整部により生成されたバックグラウンド除去画像とを重畳した合成画像を生成する画像合成部とを備え、前記表示部が、前記画像合成部により生成された合成画像を表示することとしてもよい。

[0023] 画像合成部により、白色光画像取得部により取得された白色光画像と画像調整部により生成されたバックグラウンド除去画像とを重畳した合成画像を生成することで、白色光画像と除算画像の位置関係をより明瞭に術者に提供することができる。この場合において、閾値以下の領域を非表示としているため、両画像が重畳された合成画像においても、病変部以外の領域において、白色光画像の表示が除算画像によって阻害されずに済む。

[0024] 上記の各態様において、前記光源が、前記参照光として白色光を照射し、前記参照光画像取得部が、前記参照光画像として被写体から戻る白色光画像を取得し、前記画像調整部が、前記閾値より小さい階調値を有する領域を非表示としたバックグラウンド除去画像を生成し、前記参照光画像取得部によ

り取得された前記被写体の白色光画像と前記画像調整部により生成されたバックグラウンド除去画像とを重畳した合成画像を生成する画像合成部を備え、前記表示部が、前記画像合成部により生成された合成画像を表示することとしてもよい。

[0025] このように構成することで、被写体からの反射光および散乱戻り光により生成される白色光画像を参照光画像として用いているため、蛍光をほとんど生じない領域においても、参照光画像の階調値がゼロまたはゼロに近い値になることは無く、正確な除算画像を生成することができる。

また、画像合成部により、白色光画像取得部により取得された白色光画像と画像調整部により生成されたバックグラウンド除去画像とを重畳した合成画像を生成することで、白色光画像と除算画像の位置関係をより明瞭に術者に提供することができる。この場合において、閾値以下の領域を非表示としているため、両画像が重畳された合成画像においても、病変部以外の領域において、白色光画像の表示が除算画像によって阻害されずに済む。

[0026] 上記の各態様において、前記閾値設定部が、前記階調値の平均値と標準偏差とに基づいて前記閾値を設定することとしてもよい。

このように構成することで、除算画像における画素ごとの階調値にばらつきがある場合であっても、階調値の平均値だけに基づいて閾値を設定する場合と比較してより精度が高い閾値を設定することができる。

なお、閾値設定部が、階調値の平均値に標準偏差を加えて得られる値を閾値として設定することとしてもよい。

[0027] 上記の各態様において、前記前処理部が、前記蛍光画像の各画素の蛍光強度および前記参照光画像の各画素の戻り光強度を前記蛍光撮像部および前記参照光撮像部のゲインおよび露光時間によって規格化して規格化蛍光画像および規格化参照光画像を生成し、これら規格化蛍光画像または規格化参照光画像の少なくとも一方に、前記係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成することとしてもよい。

[0028] このように構成することで、蛍光画像取得部および参照光画像取得部にお

いて、蛍光画像および参照光画像の撮影時に異なるゲイン調整および露光時間調整が行われてもこれを規格化した規格化蛍光画像および規格化参照光画像を生成し、これらを用いて補正用蛍光画像および補正用参照光画像を生成することにより、より定量性の高い蛍光観察を行うことができる。

[0029] 上記の各態様において、前記係数を記憶する記憶部を備え、前記前処理部が、前記記憶部に記憶されている係数を前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に乗算することとしてもよい。

このように構成することで、記憶部に記憶しておいた係数を乗算するだけで、簡易に距離または角度の依存性を低減して定量性の高い蛍光観察を行うことができる。

[0030] 上記の各態様において、観察条件を変更するために着脱される着脱部品を備え、該着脱部品に識別情報が記録され、該着脱部品に記憶された識別情報を読み取る識別情報読取手段とを備え、前記記憶部に、前記識別情報と前記係数とが対応づけて記憶されていることとしてもよい。

このようにすることで、着脱部品を着脱して観察条件を変更すると、着脱部品に記憶されている識別情報が、識別情報読取手段によって読みとられ、記憶部に識別情報と対応づけて記憶されている係数を設定することができる。着脱部品としては、例えば、内視鏡装置におけるスコープ等を挙げることができ、その場合に変更される観察条件としては、対物光学系のNAや瞳径、観察可能な蛍光の波長および観察対象部位（胃、大腸など）等を挙げることができる。これにより、観察条件に合わせて、最適な係数を設定でき、観察条件が変動した場合においても定量性の高い蛍光観察を行うことができる。

[0031] 本発明の第3の態様は、上記の第1の態様の蛍光観察装置と、該蛍光観察装置に接続され、前記係数を算出する較正装置とを備え、該較正装置が、標準試料と、該標準試料に対して前記蛍光観察装置の観察距離を変更可能に設定する観察距離設定機構とを備え、前記観察距離設定機構により設定された観察距離と、前記蛍光観察装置により前記標準試料を撮影して取得された蛍

光画像および参照光画像とに基づいて、該蛍光画像および前記参照光画像の少なくとも一方に乗算することにより、蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とが正比例することとなる係数を算出する係数決定部を有する蛍光観察システムである。

[0032] 本発明の第3の態様によれば、較正装置の観察距離設定機構により、標準試料に対する蛍光観察装置の観察距離を変更しつつ蛍光観察装置によって標準試料を撮影することにより、標準試料の蛍光輝度の距離特性および戻り光強度の距離特性を得ることができ、これらの距離特性に基づいて、両距離特性を正比例させる係数を算出することができる。そして、算出された係数を蛍光観察装置の記憶部に記憶させることにより、蛍光観察装置により被写体を蛍光観察する際に、蛍光観察装置に存在する個体差や、着脱部品が存在する場合にはその個体差にかかわらず、精度よく算出された係数を用いて、より定量性の高い蛍光観察を行うことができる。

[0033] 本発明の第4の態様は、上記の第2の態様の蛍光観察装置と、該蛍光観察装置に接続され、前記係数を算出する較正装置とを備え、該較正装置が、標準試料と、該標準試料に対して前記蛍光観察装置の観察角度を変更可能に設定する観察角度設定機構とを備え、前記観察角度設定機構により設定された観察角度と、前記蛍光観察装置により前記標準試料を撮影して取得された蛍光画像および参照光画像とに基づいて、該蛍光画像および前記参照光画像の少なくとも一方に乗算することにより、蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とが正比例することとなる係数を算出する係数決定部を有する蛍光観察システムである。

[0034] 本発明の第4の態様によれば、較正装置の観察角度設定機構により、標準試料に対する蛍光観察装置の観察角度を変更しつつ蛍光観察装置によって標準試料を撮影することにより、標準試料の蛍光輝度の角度特性および戻り光強度の角度特性を得ることができ、これらの角度特性に基づいて、両角度特性を正比例させる係数を算出することができる。そして、算出された係数を蛍光観察装置の記憶部に記憶させることにより、蛍光観察装置により被写体を

蛍光観察する際に、蛍光観察装置に存在する個体差や、着脱部品が存在する場合にはその個体差にかかわらず、精度よく算出された係数を用いて、より定量性の高い蛍光観察を行うことができる。

[0035] 本発明の第5の態様は、励起光を被写体に照射することにより被写体において発生した蛍光を撮影して取得された蛍光画像と、参照光を被写体に照射することにより被写体から戻る戻り光を撮影して取得された参照光画像とを用いて、前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理ステップと、該前処理ステップにより生成された前記補正用蛍光画像を前記補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成ステップと、該除算画像生成ステップにより生成された前記除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定ステップと、該閾値設定ステップにより設定された前記閾値より大きい階調値を有する領域と前記閾値より小さい階調値を有する領域との前記除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整ステップと、該画像調整ステップにより前記コントラストが拡大された前記除算画像を表示する表示ステップとを含む蛍光画像処理方法である。

[0036] 本発明の第6の態様は、励起光を被写体に照射することにより被写体において発生した蛍光を撮影して取得された蛍光画像と、参照光を被写体に照射することにより被写体から戻る戻り光を撮影して取得された参照光画像とを用いて、前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理ステップと、該前処理ステップにより生成された前記補正用蛍光画像を前記補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成ステップと、該除算画像生成ステップにより生成された前記除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定ステッ

プと、該閾値設定ステップにより設定された前記閾値より大きい階調値を有する領域と前記閾値より小さい階調値を有する領域との前記除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整ステップと、該画像調整ステップにより前記コントラストが拡大された前記除算画像を表示する表示ステップとを含む蛍光画像処理方法である。

発明の効果

[0037] 本発明によれば、除算した画像に残存する距離等に対する依存性を十分に除去して、定量性の高い蛍光画像によって観察を行うことができるという効果を奏する。

図面の簡単な説明

[0038] [図1]本発明の第1の実施形態に係る蛍光観察装置の概略構成図である。

[図2]図1の蛍光観察装置において使用される係数を導くための画像の階調値、ゲイン、露光時間および規格化画像とこれらにより導かれた係数との対応の一覧表例を示す図である。

[図3]図2により導かれた規格化参照光画像の階調値と係数との対応の一覧表例を示す図である。

[図4]図1のモニタに表示される白色光画像と除算画像の一例を示す図である。

[図5]図4の除算画像における画素の階調値と画像全体に占める頻度との関係を示すヒストグラムである。

[図6]図1の蛍光観察装置の作用を示すフローチャートである。

[図7]モニタに表示される白色光画像と新たな除算画像の一例を示す図である。

[図8]図7の除算画像における画素の階調値と画像全体に占める頻度との関係を示すヒストグラムである。

[図9]階調値の変動後の除算画像における画素の階調値と画像全体に占める頻度との関係を示すヒストグラムである。

[図10]図9の除算画像の一例を示した図である。

[図11]画像調整後の除算画像における画素の階調値と画像全体に占める頻度との関係を示すヒストグラムである。

[図12]図 1 1 の除算画像の一例を示した図である。

[図13]第 1 の変形例に係る蛍光観察装置の作用を示すフローチャートである。

[図14]第 2 の変形例に係る蛍光観察装置の概略構成図である。

[図15]図 1 4 の蛍光観察装置の効果を説明する図である。

[図16]第 3 の変形例に係る蛍光観察装置の概略構成図である。

[図17]第 4 の変形例に係る蛍光観察装置の概略構成図である。

[図18]本発明の第 2 の実施形態に係る蛍光観察システムの概略構成図である。

[図19]図 1 8 の蛍光観察システムの較正装置を示す図である。

発明を実施するための形態

[0039] [第 1 の実施形態]

以下、本発明の第 1 の実施形態に係る蛍光観察装置について、図面を参照して説明する。

本実施形態に係る蛍光観察装置 100 は、図 1 に示すように、体腔内に挿入される細長いスコープ 2 と、スコープ 2 の先端 2 a から射出させる照明光を発する光源 10 を備える照明ユニット 20 と、スコープ 2 内に配置され、被写体である観察対象部位 X の画像情報を取得する撮影ユニット 30 と、撮影ユニット 30 により取得された画像情報を処理する画像処理部 40 と、画像処理部 40 により処理された画像および画像情報等を表示するモニタ（表示部） 50 とを備えている。

[0040] 光源 10 は、照明光を発するキセノンランプ（Xe ランプ） 11 と、キセノンランプ 11 から発せられた照明光から励起光および白色光（参照光）を切り出す励起光フィルタ 13 と、励起光フィルタ 13 により切り出された励起光を含む白色光を集光するカップリングレンズ 15 とを備えている。励起光フィルタ 13 は、例えば、波長帯域が 400 ~ 740 nm の励起光を含む

白色光を切り出すようになっている。

[0041] 照明ユニット20には、スコープ2の長手方向の略全長にわたって配置されたライトガイドファイバ21と、スコープ2の先端2aに配置された拡散レンズ23とが備えられている。

ライトガイドファイバ21は、カップリングレンズ15によって集光された励起光を含む白色光をスコープ2の先端2aまで導光するものである。拡散レンズ23は、ライトガイドファイバ21により導光された励起光を含む白色光を拡散させて観察対象部位Xに照射するようになっている。

[0042] 撮影ユニット30は、照明ユニット20により励起光を含む白色光が照射された観察対象部位Xから戻る戻り光を集光する対物レンズ31と、対物レンズ31により集光された戻り光を波長ごとに分岐するビームスプリッタ33とを備えている。

対物レンズ31は、スコープ2の先端2aに拡散レンズ23と並列して配置されている。ビームスプリッタ33は、戻り光のうち、励起波長以上の光（励起光および蛍光）を反射し、励起波長より波長が短い白色光（戻り光）を透過するようになっている。

[0043] この撮影ユニット30には、ビームスプリッタ33により反射された励起光および蛍光のうち、励起光を遮断して蛍光（例えば、近赤外蛍光）のみを透過させる励起光カットフィルタ35と、励起光カットフィルタ35を透過した蛍光を集光する集光レンズ37Aおよびビームスプリッタ33を透過した白色光を集光する集光レンズ37Bと、集光レンズ37Aにより集光された蛍光を撮影する蛍光撮影部38および集光レンズ37Bにより集光された白色光を撮影する白色光撮影部39とを備えている。

[0044] 励起光カットフィルタ35は、例えば、波長帯域が765～850nmの蛍光のみを透過させるようになっている。蛍光撮影部38は、例えば、蛍光用の高感度モノクロCCDである。この蛍光撮影部38は、蛍光を撮影することにより蛍光画像情報を取得するようになっている。白色光撮影部39は、例えば、白色光用のカラーCCDであり、モザイクフィルタ（図示略）を

備えている。この白色光撮影部39は、白色光を撮影することにより白色光画像情報を取得するようになっている。

[0045] 画像処理部40は、白色光撮影部39により取得された白色光画像情報から白色光画像（参照光画像）を生成する参照画像生成部41と、蛍光撮影部38により取得された蛍光画像情報から蛍光画像を生成する蛍光画像生成部42と、これら参照画像生成部41および蛍光画像生成部42により生成された参照光画像および蛍光画像を規格化して、規格化参照光画像および規格化蛍光画像を生成する画像規格化部44とを備えている。

[0046] また、画像処理部40は、画像規格化部44により生成された規格化参照光画像および規格化蛍光画像から補正用参照光画像および補正用蛍光画像を生成する前処理部46と、該前処理部46により生成された補正用蛍光画像を補正用参照光画像で除算することにより除算画像（以降では、「補正蛍光画像」ともいう。）を生成する除算画像生成部43と、除算画像生成部43により生成された除算画像における階調値の閾値を設定する閾値設定部45とを備えている。

[0047] 参照画像生成部41は、白色光撮影部39により取得された白色光画像情報から2次元的な白色光画像を生成するようになっている。

蛍光画像生成部42は、蛍光撮影部38により取得された蛍光画像情報から2次元的な蛍光画像を生成するようになっている。

[0048] ここで、蛍光画像としては、たとえば蛍光色素Cy7からの蛍光画像とすればよい。特に、腫瘍特異的な蛍光薬剤、例えば癌特異的分子CEAに対する抗体（Anti-CEA抗体）とCy7とを結合させた蛍光薬剤を予め観察対象に投与しておけば、腫瘍特異的な蛍光画像を得ることができる。また、参照光画像としては、例えば照明光が観察対象の表面で反射した戻り光および観察対象の内部での散乱による戻り光に基づく画像を用いればよい。

[0049] 画像規格化部44は、数1に示される関係式を用いて参照光画像および蛍光画像を規格化するようになっている。

[0050]

[数1]

$$\text{規格化階調値} = \frac{\text{取得画像階調値}}{\text{露光時間}} \times \frac{\text{所定ゲイン}}{\text{観察ゲイン}}$$

[0051] すなわち、参照光画像および蛍光画像を取得する際に、白色光撮影部39および蛍光撮影部38により16bitの階調で取得するものとする、各画素の階調値がこの範囲内に入るように露光時間とゲインが調節されるので、観察条件を一定にするために規格化が行われる。数1において所定ゲインは、例えば、白色光観察時には1、蛍光観察時には100と設定されるゲインであるとする。

[0052] 前処理部46は、標準試料に対する蛍光強度の距離特性と、同じ標準試料に対する戻り光強度の距離特性とを相互に正比例させる係数を戻り光強度に対応づけて記憶する記憶部（図示略）を備えていて、入力された参照光画像の画素毎に、各画素の階調値に対応する係数を記憶部から読み出して乗算することにより、補正用参照光画像を生成するようになっている。この場合、前処理部46においては、入力された蛍光画像をそのまま補正用蛍光画像として出力するようになっている。

[0053] ここで、観察距離を、例えば10～200mmに変化させ、標準試料としてファントムまたは豚等の臓器を観察したときの参照光画像および蛍光画像の階調値に基づいて算出された係数の例を図2および図3に示す。

すなわち、取得された参照光画像における、一の画素の階調値（戻り光強度）が16.6のときは、係数として2.024をこの画素の階調値に乗算する。これを全ての画素について繰り返すことにより、補正用参照光画像が得られる。いずれかの画素の階調値が、図3に示される2つの階調値の間の値である場合には、図2の階調値に対応する2つの係数を線形補間した係数を乗算するようになっている。

[0054] 除算画像生成部43は、上記のように前処理部46により生成された補正用蛍光画像を補正用参照光画像で除算することにより除算画像を生成するよ

うになっている。これにより、蛍光画像における観察距離等に依存する蛍光強度変化を軽減した除算画像が生成される。また、除算画像生成部43は、白色光画像および生成した除算画像（補正蛍光画像）をモニタ50に出力するようにになっている。

[0055] 閾値設定部45は、以下の計算式(1)に示されるように、除算画像における各画素の階調値の平均値（画像全体の平均階調値） m に所定の係数 a を乗算して得られる値を閾値として設定するようになっている。

[0056] [数2]

$$S = a \times m \quad \dots \quad (1)$$

[0057] モニタ50は、除算画像生成部43から送られてくる白色光画像および除算画像（補正蛍光画像）を同時に表示することができるようになっている。また、モニタ50は、除算画像における階調値を調整する画像調整部51を備えている。

[0058] 画像調整部51は、閾値設定部45により設定された閾値 S より大きい階調値を有する画素の領域と小さい階調値を有する画素の領域との除算画像におけるコントラストを拡大するように、閾値 S 未満の階調値を有する画素を階調値0に置き換えて表示するようになっている。

[0059] このように構成された本実施形態に係る蛍光観察装置100の作用について説明する。

本実施形態に係る蛍光観察装置100を用いて、生体の体腔内の観察対象部位 X を観察するには、癌細胞等の病変部に特異的に集積する蛍光薬剤を観察対象部位 X に付着または吸収させる。この状態で、観察対象部位 X に励起光を照射することにより、蛍光薬剤が励起され蛍光が発せられる。この蛍光薬剤は、実際には病変部だけでなく正常部にも若干集積してしまうため、病変部以外の部分（バックグラウンド）からも微弱な蛍光が発せられることになる。

[0060] 本実施形態においては、まず、体腔内にスコープ2を挿入して先端2aを

観察対象部位Xに対向させる。この状態で、光源10を作動させることによりキセノンランプ11から発せられて励起光フィルタ13によって切り出される励起光を含む白色光が、カップリングレンズ15により集光され、ライトガイドファイバ21によりスコープ2の先端2aへと導光される。そして、この白色光は拡散レンズ23により拡散され、観察対象部位Xに照射される。

[0061] 観察対象部位Xにおいては、内部に含まれている蛍光物質が励起光によって励起されることにより蛍光が発せられるとともに、表面において白色光および励起光の一部が反射させられる。これら蛍光、白色光および励起光は、対物レンズ31により集光され、ビームスプリッタ33により励起波長以上の光、すなわち、励起光および蛍光が反射され、励起波長より波長が短い白色光は透過させられる。

[0062] ビームスプリッタ33により反射された励起光および蛍光は、励起光カットフィルタ35により励起光が除去され、蛍光のみが集光レンズ37Aにより集光されて蛍光撮影部38により撮影される。これにより、蛍光撮影部38において観察対象部位Xの蛍光画像情報が取得される。ビームスプリッタ33を透過した白色光は、集光レンズ37Bによって集光され、白色光撮影部39により撮影される。これにより、白色光撮影部39において観察対象部位Xの白色光画像情報が取得される。蛍光画像情報と白色光画像情報は、どちらを先に取得してもよいし同時に取得してもよい。

[0063] 白色光撮影部39により取得された白色光画像情報は、画像処理部40の参照画像生成部41に入力される。参照画像生成部41においては、白色光画像情報に基づき2次元的な白色光画像が生成される。

蛍光撮影部38により取得された蛍光画像情報は、画像処理部40の蛍光画像生成部42に入力される。蛍光画像生成部42においては、蛍光画像情報に基づき2次元的な蛍光画像が生成される。

[0064] 参照画像生成部41および蛍光画像生成部42により生成された蛍光画像および白色光画像は、画像規格化部44に入力されて、数1により規格化さ

れる。このように規格化された規格化参照光画像および規格化蛍光画像は、前処理部46において、補正用参照光画像および補正用蛍光画像に変換される。

[0065] 本実施形態においては、規格化参照光画像に係数が乗算されて補正用参照光画像となり、規格化蛍光画像はそのまま補正用蛍光画像となる。

そして、除算画像生成部43において、補正用蛍光画像が補正用参照光画像によって除算されることにより、除算画像が取得される。

[0066] 前処理部46において規格化参照光画像に乗算される係数は、標準試料を用いて取得された規格化蛍光画像と規格化参照光画像との比であり、標準試料における規格化蛍光画像の蛍光強度の距離特性を、同じく標準試料における規格化参照光画像の戻り光強度の距離特性に一致させるように選定されている。したがって、除算画像生成部43において、この係数を、観察対象部位Xの規格化参照光画像に乗算することにより得られた補正用参照光画像によって、補正用蛍光画像を除算することにより、観察距離の依存性を十分に低減した除算画像を得ることができる。

[0067] そして、このように生成された除算画像（補正蛍光画像）は、閾値設定部45に送られるとともに、図4に示すように、白色光画像と一緒にモニタ50に送られて表示される。

この除算画像は、図5に示されるように、主にバックグラウンドからの微弱な蛍光が表示される領域と病変部からの強い蛍光が表示される領域とにより構成されている。同図において、横軸は階調値を示し、縦軸は除算画像全体に占める頻度を示している。なお、図5に示すようなヒストグラムをモニタ50に表示することとしてもよい。

[0068] ここで、蛍光と反射光とでは観察距離に対する依存性が異なるため、除算画像において観察距離の影響を完全に補正することができず一定の誤差が生じてしまう場合がある。

以下、観察対象部位Xの定量的な情報を取得するために行う閾値設定部45による閾値の設定および画像調整部51による除算画像の調整について、

図6に示すフローチャートを参照して説明する。

[0069] 閾値設定部45においては、あらかじめ、上述した計算式(1)の係数a(例えば、 $a = 1.5$)が決定される(ステップSA1)。続いて、閾値設定部45は、除算画像生成部43から送られてきた除算画像を取得すると(ステップSA2)、画像全体の平均階調値mを算出する(ステップSA3)。

[0070] 画像全体の平均階調値mは、例えば、以下の計算式(2)により算出される。

[0071] [数3]

$$m = \frac{\overline{n_1 \times m_1} + \overline{n_2 \times m_2}}{n_1 + n_2} \quad \dots (2)$$

$\overline{m_1}$: バックグラウンドを表示する画素の階調値の平均値

$\overline{m_2}$: 病変部を表示する画素の階調値の平均値

n_1 : バックグラウンドを表示する画素の総画素数

n_2 : 病変部を表示する画素の総画素数

[0072] ここで、除算画像の全画素数を100万画素とした場合、そのうちの95万画素がバックグラウンドからの蛍光を表示し(バックグラウンドの総画素数 $n_1 = 950,000$)、5万画素が病変部からの蛍光を表示しているものと仮定する(病変部の総画素数 $n_2 = 50,000$)。蛍光薬剤のコントラストを1:2とした場合、バックグラウンドの平均階調値 $m_1 = 1000$ 、病変部の平均階調値 $m_2 = 2000$ と仮定する。

このように仮定した場合、計算式(2)により、画像全体の平均階調値 $m = 1050$ が算出される。

[0073] 次に、閾値設定部45において、設定された係数aと算出された画像全体の平均階調値mを用いて、計算式(1)により、閾値 $S = 1575$ が算出される。これにより、除算画像における階調値の閾値Sが設定され(ステップSA4)、画像調整部51へ送られる。

- [0074] 画像調整部 51 においては、モニタ 50 に表示されている除算画像の全画素のうち、閾値 $S = 1575$ 未満の階調値を有する画素が階調値 0 に置き換えられる (ステップ SA5)。この場合、バックグラウンドを表示する画素の階調値および病変部を表示する画素の階調値の分布が正規分布に従い、標準偏差が、バックグラウンドを表示する画素の階調値および病変部を表示する画素の階調値の平均値の平方根の 10 倍と仮定すると、バックグラウンドの表示の 96.5% が消去され、病変部の表示の 82.9% が残されることになる。
- [0075] これにより、図 7 に示すように、病変部を表示する領域とバックグラウンドを表示する領域とのコントラストが拡大した新たな除算画像 (補正蛍光画像) がモニタ 50 に表示される (ステップ SA6)。新たな除算画像は、図 8 に示されるように、閾値 S より階調値が高い主に病変部からの蛍光が表示される領域により構成されている。
- [0076] 次に、観察距離が変動し、誤差要因により次フレームの除算画像における各画素の階調値の平均値が図 9 に示すように高くなる方向に変動するとする。ここで、バックグラウンドを表示する画素の階調値と病変部を表示する画素の階調値の平均値がそれぞれ 50% 増加するように変動する、すなわち、 $m_1 = 1500$ 、 $m_2 = 3000$ となると仮定する。
- [0077] この場合、仮に、階調値の変動後も現在の閾値を変更せずに閾値 $S = 1575$ のままとすると、閾値 S を超える階調値を有する領域の増加により、図 10 に示すように、病変部の表示の 99.5% が残されるもののバックグラウンドの表示の 57.7% しか消去されず、除算画像の鮮明度が低下することになる。
- [0078] 本実施形態においては、閾値設定部 45 により画像全体の平均階調値 m に基づいて閾値 S を設定するため、ステップ SA2 ~ ステップ SA6 が繰り返される。
- [0079] 閾値設定部 45 により、次フレームの除算画像が取得されると (ステップ SA2)、計算式 (2) に基づき次フレームの画像全体の平均階調値 m が算

出され（ステップS A 3）、図11に示されるように、前フレーム時の閾値 $S = 1575$ より大きい新たな閾値 $S = 2363$ が設定される（ステップS A 4）。

[0080] これにより、画像調整部51において、除算画像における階調値が調整され（ステップS A 5）、図12に示されるように、バックグラウンドの表示の98.7%が消去され、病変部の表示の87.8%が残された新たな除算画像が表示される（ステップS A 6）。

このように、ステップS A 2～ステップS A 6が繰り返され、次フレームの除算画像が生成されるとその画像全体の平均階調値 m に基づき閾値 S が更新されて、階調値が調整された新たな除算画像がモニタ50に表示される。

[0081] 以上説明したように、本実施形態に係る蛍光観察装置100によれば、光源10から発せられた励起光が観察対象部位Xに照射されると、蛍光画像生成部42により観察対象部位Xにおいて発生した蛍光の蛍光画像が取得され、光源10から励起光とともに発せられた参照光が観察対象部位Xに照射されると、参照画像生成部41によりその戻り光の参照光画像が取得される。そして、取得された蛍光画像は、除算画像生成部43において参照光画像を用いて補正される。

[0082] この場合に、除算画像生成部43における補正に先立って、前処理部46において蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とを相互に正比例関係とする係数が乗算されることにより補正用蛍光画像および補正用参照光画像が生成される。

[0083] すなわち、蛍光画像を構成する各画素の蛍光強度および参照光画像を構成する各画素の戻り光強度は、照明部から当画素に対応する観察対象部位X上の位置までの距離に依存して変化し、それぞれ距離の指数関数に近似させることができる。蛍光強度の距離特性における指数は、戻り光強度の距離特性における指数とは異なるので、蛍光画像を参照光画像でそのまま除算しても距離の依存性を除去することはできない。従って、蛍光強度および戻り光強

度をそれぞれ距離特性における指数の逆数で予め累乗しておくことで、蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とを相互に正比例関係とすることができ、除算したときに距離の依存性を除去することができる。

[0084] そこで、標準試料について予め取得した蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とから、蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に乘算することにより、上述した指数の逆数を累乗したのと同様の効果を得られる係数を予め求めておく。そして、求められた係数を蛍光画像および参照光画像の少なくとも一方に乘算して、補正用蛍光画像と補正用参照光画像を生成し、除算画像生成部43において、補正用蛍光画像を補正用参照光画像で除算することにより、距離の依存性を十分に低減するように補正された除算画像を得ることができる。

[0085] また、画像調整部51により所定の閾値を基準として病変部とバックグラウンドとのコントラストが拡大するように除算画像の階調値を調整することで、バックグラウンドから発生される微弱な蛍光の影響を抑制した鮮明な除算画像を取得することができる。

[0086] また、本実施形態においては、被写体からの反射光および散乱戻り光により生成される白色光画像を参照光画像として用いているため、蛍光をほとんど生じない領域においても、参照光画像の階調値がゼロまたはゼロに近い値になることは無く、正確な除算画像を生成することができる。

[0087] また、閾値設定部45により除算画像の平均階調値に基づいて閾値を設定することで、除算画像における階調値の変動に追従して閾値を更新し、取得する除算画像ごとの鮮明度を維持することができる。これにより、観察対象部位Xの定量的な情報を取得することができる。

[0088] なお、本実施形態においては、係数 $a = 1.5$ を例示して説明したが、観察状況に応じて係数 a の値を変更すればよい。

また、本実施形態においては、標準試料に対する戻り光強度の距離特性を蛍光強度の距離特性に一致させる係数を採用したが、これに限定されるものではなく、両特性を正比例させる係数でもよい。

[0089] また、本実施形態においては、観察距離の依存性を低減して定量性の高い蛍光観察を行うための構成を採用したが、これに代えて、観察角度の依存性を低減する構成を採用してもよい。具体的には、前処理部46において、標準試料を用いて観察角度を変化させつつ取得された規格化蛍光画像と規格化参照光画像との比であり、標準試料における規格化蛍光画像の蛍光強度の角度特性を、同じく標準試料における規格化参照光画像の戻り光強度の角度特性に正比例させるように選定された係数を、観察対象部位Xの規格化参照光画像に乗算する。そして、除算画像生成部43においては、得られた補正用参照光画像によって、補正用蛍光画像を除算することにより、観察角度の依存性を十分に低減した補正された除算画像を得ることができ、定量性の高い蛍光観察を行うことができる。

[0090] [第1の変形例]

本実施形態は以下のように変形することができる。

例えば、本実施形態においては、除算画像全体の平均階調値 m に基づいて閾値を設定することとしたが、第1の変形例として、閾値設定部45が、以下の計算式(3)に示されるように、画像全体の平均階調値 m と標準偏差との和に基づいて閾値 S を設定することとしてもよい。

[0091] [数4]

$$S = m + \sigma \quad \dots (3)$$

σ : 除算画像における各画素の階調値の標準偏差

[0092] 画像全体の標準偏差 σ は、以下の計算式(4)により算出することとすればよい。

[0093]

[数5]

$$\begin{aligned}\sigma^2 &= \overline{x^2} - m^2 = \frac{n_1 \times \overline{x_1^2} + n_2 \times \overline{x_2^2}}{n_1 + n_2} - m^2 \\ &= \frac{n_1(\sigma_1^2 + m_1^2) + n_2(\sigma_2^2 + m_2^2)}{n_1 + n_2} - m^2 \quad \dots (4)\end{aligned}$$

$\overline{x^2}$: 画像全体の階調値の2乗の平均値

$\overline{x_1^2}$: バックグラウンドの階調値の2乗の平均値

$\overline{x_2^2}$: 病変部の階調値の2乗の平均値

σ_1 : バックグラウンドを表示する画素の階調値の標準偏差

σ_2 : 病変部を表示する画素の階調値の標準偏差

[0094] ここで、バックグラウンドの標準偏差 σ_1 および病変部の標準偏差 σ_2 は、理想的にはそれぞれ平均階調値の平方根に近い値となるが、照明の配光分布の揺らぎや観察対象部位 X の表面における凹凸等の影響により、揺らぎが大きくなる。そこで、標準偏差 σ_1 、 σ_2 は理想的な値（平均階調値の平方根）の10倍あると仮定し、バックグラウンドの標準偏差 $\sigma_1 = 316$ 、病変部の標準偏差 $\sigma_2 = 447$ とする。

[0095] このように仮定した場合、図13のフローチャートに示されるように、閾値設定部45において除算画像が取得されると（ステップSB1）、計算式（2）、（4）により、その画像全体の平均階調値 $m = 1050$ 、その標準偏差 $\sigma = 391$ が算出される（ステップSB2）。閾値設定部45において、算出された画像全体の平均階調値 m と標準偏差 σ を用いて、計算式（3）により閾値 $S = 1441$ が算出されて設定される（ステップSB3）。

[0096] 画像調整部51においては、除算画像の全画素のうち閾値 $S = 1441$ 未満の階調値を有する画素が階調値0に置き換えられる（ステップSB4）。これにより、バックグラウンドの表示の91.8%が消去され、病変部の表示の89.5%が残された新たな除算画像がモニタ50に表示される（ステップSB5）。

[0097] 次に、観察距離が変動し、誤差要因により次フレームの除算画像における各画素の階調値の平均値が高くなる方向に変動するとした場合、仮に、閾値を変更せずに閾値 $S = 1441$ のままとすると、階調値の変動後は病変部の表示の 98.8% が残されるもののバックグラウンドの表示の 65.2% しか消去されず、除算画像の鮮明度が低下する。

[0098] 本変形例においては、閾値設定部 45 により画像全体の平均階調値 m と標準偏差 σ との和に基づいて閾値 S を設定するため、ステップ $SB1 \sim$ ステップ $SB5$ が繰り返される。

例えば、各画素の階調値の平均値が 30% 変動したとすると、バックグラウンドの平均階調値 $m_1 = 1300$ 、その標準偏差 $\sigma_1 = 361$ 、病変部の平均階調値 $m_2 = 2600$ 、その標準偏差 $\sigma_2 = 510$ と仮定することができる。

[0099] 閾値設定部 45 により、次フレームの除算画像が取得されると（ステップ $SB1$ ）、計算式（2）、（4）に基づき算出される次フレームの画像全体の平均階調値 $m = 1365$ と標準偏差 $\sigma = 466$ により（ステップ $SB2$ ）、計算式（3）に基づいて新たな閾値 $S = 1831$ が設定される（ステップ $SB3$ ）。これにより、画像調整部 51 により除算画像の階調値が調整され（ステップ $SB4$ ）、バックグラウンドの表示の 92.9% が消去されて、病変部の表示の 93.4% が残された新たな除算画像が表示される（ステップ $SB5$ ）。

[0100] 以上説明したように、本変形例に係る蛍光観察装置によれば、画像全体の平均階調値 m と標準偏差 σ との和に基づいて閾値 S を設定することで、除算画像に観察距離に対する誤差要因が残存している場合でも、鮮明な除算画像を常時取得することができる。また、除算画像における画素ごとの階調値にばらつきがある場合であっても、平均階調値だけに基づいて閾値を設定する場合と比較してより精度が高い閾値を設定することができる。

[0101] ここで、本変形例の比較例について以下に説明する。

例えば、各画素の階調値の平均値が 30% 変動し、バックグラウンドの平

均階調値 $m_1 = 700$ 、その標準偏差 $\sigma_1 = 265$ 、病変部の平均階調値 $m_2 = 1400$ 、その標準偏差 $\sigma_2 = 374$ になったと仮定する。この場合、比較例として、画像全体の平均階調値 m だけに基づいて閾値 S を算出すると、閾値 $S = 1103$ となり、バックグラウンドの表示の 93% が消去されるが、病変部の表示の 78% が残されるに留まる。

[0102] 一方、本変形例のように画像全体の平均階調値 m と標準偏差 σ との和に基づいて閾値 S を算出すると、閾値 $S = 1046$ となり、バックグラウンドの表示の 90% が消去され、病変部の表示の 83% が残される。したがって、病変部の表示をより多く残存させるような閾値を設定することができ、特異度よりも感度を優先する際に特に有効となる。

なお、平均値 m と標準偏差 σ にそれぞれ任意の係数 a 、 b を乗じて、以下の式に示すように閾値を設定しても良い。

$$S = a m + b \sigma$$

このようにすることで、病変を見落とさないこと（感度が高いこと）を優先するときは係数 a 、 b の値を小さく、病変以外の部分を表示しないこと（特異度が高いこと）を優先するときは係数 a 、 b の値を大きくするなど、観察の目的に応じて、より最適な閾値 S を算出することができる。

[0103] [第2の変形例]

本実施形態の第2の変形例として、図14に示すように、白色光画像に除算画像との合成画像を生成する画像合成部47を設け、生成された合成画像をモニタ50に表示してもよい。

上記構成を有する本変形例に係る蛍光観察装置101によれば、白色光画像と除算画像の位置関係をより明瞭に術者に提供することができる。閾値以下の領域を階調値0として表示しているため、両画像が重畳された合成画像においても、図15に示すように、病変部以外の領域において、白色光画像の表示が除算画像によって阻害されずに済む。

[0104] [第3の変形例]

本実施形態の第3の変形例について以下に説明する。

前述の実施形態においては、白色光画像を参照光画像として用いたが、本変形例に係る蛍光観察装置102では、図16に示すように、たとえば、白色光画像を、RGBの3チャンネルからなるCCDもしくはCMOS（白色光画像取得部）および白色光画像生成部48により生成し、除算画像（補正蛍光画像）と合成を行っている。

[0105] この際、Rチャンネルのみを参照光画像として用いるなどの方法をとってもよい。

もしくは、白色光とは別の波長帯域、たとえば赤や近赤外の光を別途参照光として照射し、白色光画像と別に参照光画像を取得するという方法でもよい。いずれの場合においても、白色光画像と除算画像を同時に表示するので、白色光画像による観察を阻害することなく、さらに除算画像の情報を術者に提供することができる。

[0106] [第4の変形例]

本実施形態の第4の変形例について以下に説明する。

本実施形態の第4の変形例として、図17に示されるように、挿入部（着脱部品）2が光源10に着脱可能に設けられていてもよい。この場合には、挿入部2が着脱されて他の挿入部2に交換されることによって、対物レンズ31を始め、挿入部2に含まれる種々の光学系が変更されるので、対物レンズ31の開口数（NA）や瞳径等の変化、あるいは、検出する蛍光の波長、観察対象部位（胃組織や大腸組織など）等の変化によって、係数が変化する。

[0107] したがって、本変形例に係る蛍光観察装置103は、挿入部2に識別情報を記憶するICチップ60を備え、挿入部2が取り付けられる光源10側にICチップ60内の識別情報を読み取る識別情報読取部61を備えている。また、画像処理部40内に、ICチップ60内の識別情報と各挿入部2に適した係数とを対応づけて記憶する記憶部62を備えている。

[0108] そして、前処理部46が、記憶部62から出力される挿入部2の識別情報に対応する係数を受け取って、上記演算を行うことにすればよい。

このようにすることで、光源 10 に対して挿入部 2 が交換されても、該挿入部 2 に最適な係数が設定され、定量性の高い除算画像を常に取得することができる。

[0109] なお、規格化参照光画像に乘算する係数に代えて規格化蛍光画像に乘算する係数を記憶していてもよいし、規格化参照光画像および規格化蛍光画像にそれぞれ乗算する係数を記憶していてもよい。

[0110] また、記憶部 62 には、距離・角度依存補正の係数だけでなく、閾値の設定を

$$S = a m + b \sigma$$

とし、閾値設定の係数 a 、 b を記憶しておくこととしてもよい。

また、本変形例においては、観察距離の依存性を低減して定量性の高い蛍光観察を行うための構成を採用したが、これに代えて、観察角度の依存性を低減する構成を採用してもよい。

[0111] [第 2 の実施形態]

次に、本発明の第 2 の実施形態に係る蛍光観察システム 70 について、図面を参照して以下に説明する。

なお、本実施形態の説明において、上述した第 1 の実施形態に係る蛍光観察装置 100 と構成を共通とする箇所には同一符号を付して説明を省略する。

[0112] 本実施形態に係る蛍光観察システム 70 は、図 18 に示されるように、蛍光観察装置 100 と、該蛍光観察装置 100 を装着する較正装置 71 とを備えている。

本実施形態においては、蛍光観察装置 100 は、係数を算出する係数決定部 72 を備えている。

[0113] 較正装置 71 は、図 18 および図 19 に示されるように、挿入部 2 を固定するホルダ 73 と、該ホルダ 73 に固定された挿入部 2 の先端面 2a に対して観察距離をあけて対向させられる標準試料 74 と、挿入部 2 の先端面 2a と標準試料 74 との間の観察距離を変更する直動ステージ 75 と、対物レン

ズ31の光軸に対する標準試料74の表面の角度（観察角度）を変更するチルトステージ76と、これらのステージ75、76を制御する制御部77とを備えている。

[0114] 制御部77は、ステージ75、76を駆動して、観察距離または観察角度を変化させるとともに、予め設定されたタイミングでトリガ信号Sを出力するようになっている。

また、係数決定部72は、画像規格化部44から送られてくる規格化蛍光画像および規格化参照光画像を受信するとともに、制御部77からのトリガ信号Sの受信時における規格化蛍光画像の輝度値および規格化参照光画像の輝度値を保持し、規格化蛍光画像の輝度値を規格化参照光画像の輝度値で除算することにより係数を算出し、算出された係数を規格化参照光画像の輝度値と対応づけて記憶するようになっている。

[0115] 観察距離を変化させたときの係数を取得する場合には、制御部77は、まず、図19に示されるように、標準試料74の表面に対して挿入部2の先端面2aが観察開始の距離となるように直動ステージ75を駆動させる。次いで、ユニット7から照明光および励起光を標準試料74に対して照射し、戻り光および蛍光が撮影される状態として、制御部77は、予め定められた距離ずつステージ75を移動させ、その都度、トリガ信号Sを出力する。これにより、係数決定部72には、異なる複数の観察距離において取得された複数の係数が規格化参照光画像の輝度値と対応づけて記憶される。

[0116] 一方、観察角度を変化させたときの係数を取得する場合には、制御部77は、まず、図19に示されるように、標準試料74の表面に対して挿入部2の先端面2aが観察開始の距離および角度となるように直動ステージ75およびチルトステージ76を駆動させる。次いで、ユニット7から照明光および励起光を標準試料74に対して照射し、戻り光および蛍光が撮影される状態として、制御部77は、予め定められた距離ずつチルトステージ76を移動させ、その都度、トリガ信号Sを出力する。これにより、係数決定部72には、異なる複数の観察角度において取得された複数の係数が規格化参照光

画像の輝度値と対応づけて記憶される。

観察距離を変化させたときの係数と、観察角度を変化させたときの係数とは、観察条件に応じて適宜選択することにすればよい。

[0117] また、係数決定部 7 2 は、前処理部 7 6 から規格化参照光画像の輝度値が入力されると、該輝度値に対応する係数を算出して、前処理部 4 6 に対して出力するようになっている。すなわち、係数決定部 7 2 には、間隔をあけた複数の規格化参照光画像の輝度値に対応づけた複数の係数が記憶されているので、その間の輝度値が入力されたときには、入力された輝度値を挟む輝度値間で係数を補間して新たな係数を算出し、前処理部 4 6 に出力するようになっている。

[0118] このように、本実施形態に係る蛍光観察システム 7 0 によれば、観察対象や観察条件、例えば、各光学系や観察に使用する蛍光波長などが変化しても、その都度、変化に応じた係数を設定することができ、種々の観察対象や観察条件においても定量性の高い蛍光画像により観察することができる。

[0119] 例えば、蛍光観察装置 1 0 0 として内視鏡に適用する場合には、硬性鏡や軟性鏡のような種類の違い、あるいは、上部消化器内視鏡や下部消化器内視鏡のような観察部位の違いなどがあっても、それぞれに対応した最適な係数を設定することができる。また、同一種類の蛍光観察装置 1 0 0 であったとしても、個体差に拘わらず、個々の装置に対して係数を設定することができる。

[0120] なお、本実施形態における標準試料 7 4 としては、観察しようとする生体と同様の散乱や吸収特性を有するファントムを用いてもよいし、ヒトや動物（ブタやマウス等）の切除組織を用いてもよい。

[0121] 以上、本発明の実施形態について図面を参照して詳述してきたが、具体的な構成はこの実施形態に限られるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲の設計変更等も含まれる。例えば、本発明を上記の各実施形態および各変形例に適用したものに限定されることなく、これらの実施形態および変形例を適宜組み合わせた実施形態に適用してもよく、特に限定されるものでは

ない。

[0122] また、上記実施形態および変形例においては、画像調整部51が、バックグラウンドの蛍光の表示を消去し、病変部の表示を残すこととしたが、病変部からの蛍光とバックグラウンドからの蛍光とのコントラストを拡大させればよく、例えば、バックグラウンドの表示を消去しない程度にその画素の階調値を下げたり、病変部を表示する画素の階調値を高くしたりすることとしてもよい。

符号の説明

- [0123] 10 光源
- 41 参照画像生成部
 - 42 蛍光画像生成部
 - 43 除算画像生成部
 - 44 画像規格化部
 - 45 閾値設定部
 - 46 前処理部
 - 47 画像合成部
 - 48 白色光画像生成部
 - 50 モニタ（表示部）
 - 51 画像調整部
 - 60 ICチップ
 - 61 識別情報読取部（識別情報読取手段）
 - 62 記憶部
 - 70 蛍光観察システム
 - 71 較正装置
 - 72 係数決定部
 - 74 標準試料
 - 75 直動ステージ（観察距離設定機構）
 - 76 チルトステージ（観察角度設定機構）

100, 101, 102, 103 蛍光観察装置

請求の範囲

[請求項1]

被写体に励起光および参照光を照射する光源と、
該光源からの前記励起光の照射により前記被写体において発生した蛍光を撮影し蛍光画像を取得する蛍光画像取得部と、
前記光源からの前記参照光の照射により前記被写体から戻る戻り光を撮影し参照光画像を取得する参照光画像取得部と、
前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理部と、
該前処理部により生成された前記補正用蛍光画像を前記補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成部と、
該除算画像生成部により生成された前記除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定部と、
該閾値設定部により設定された前記閾値より大きい階調値を有する領域と前記閾値より小さい階調値を有する領域との前記除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整部と、
該画像調整部により前記コントラストが拡大された前記除算画像を表示する表示部とを備える蛍光観察装置。

[請求項2]

被写体に励起光および参照光を照射する光源と、
該光源からの前記励起光の照射により前記被写体において発生した蛍光を撮影し蛍光画像を取得する蛍光画像取得部と、
前記光源からの前記参照光の照射により前記被写体から戻る戻り光を撮影し参照光画像を取得する参照光画像取得部と、
前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理部と、

該前処理部により生成された前記補正用蛍光画像を前記補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成部と、

該除算画像生成部により生成された前記除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定部と、

該閾値設定部により設定された前記閾値より大きい階調値を有する領域と前記閾値より小さい階調値を有する領域との前記除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整部と、

該画像調整部により前記コントラストが拡大された前記除算画像を表示する表示部とを備える蛍光観察装置。

[請求項3] 前記参照光画像取得部が、前記被写体において反射または散乱されて戻る前記参照光の反射光または散乱光を取得する請求項1または2に記載の蛍光観察装置。

[請求項4] 前記光源が、さらに白色光を照射し、
前記画像調整部が、前記閾値より小さい階調値を有する領域を非表示としたバックグラウンド除去画像を生成し、

前記白色光の照射により得られる前記被写体の白色光画像を取得する白色光画像取得部と、

該白色光画像取得部により取得された白色光画像と前記画像調整部により生成されたバックグラウンド除去画像とを重畳した合成画像を生成する画像合成部とを備え、

前記表示部が、前記画像合成部により生成された合成画像を表示する請求項1または2に記載の蛍光観察装置。

[請求項5] 前記光源が、前記参照光として白色光を照射し、
前記参照光画像取得部が、前記参照光画像として被写体から戻る白色光画像を取得し、

前記画像調整部が、前記閾値より小さい階調値を有する領域を非表示としたバックグラウンド除去画像を生成し、

前記参照光画像取得部により取得された前記被写体の白色光画像と

前記画像調整部により生成されたバックグラウンド除去画像とを重畳した合成画像を生成する画像合成部を備え、

前記表示部が、前記画像合成部により生成された合成画像を表示する請求項 1 または 2 に記載の蛍光観察装置。

[請求項6] 前記閾値設定部が、前記階調値の平均値と標準偏差とに基づいて前記閾値を設定する請求項 1 または 2 に記載の蛍光観察装置。

[請求項7] 前記前処理部が、前記蛍光画像の各画素の蛍光強度および前記参照光画像の各画素の戻り光強度を前記蛍光撮像部および前記参照光撮像部のゲインおよび露光時間によって規格化して規格化蛍光画像および規格化参照光画像を生成し、これら規格化蛍光画像または規格化参照光画像の少なくとも一方に、前記係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する請求項 1 または 2 に記載の蛍光観察装置。

[請求項8] 前記係数を記憶する記憶部を備え、
前記前処理部が、前記記憶部に記憶されている係数を前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に乗算する請求項 1 または 2 に記載の蛍光観察装置。

[請求項9] 観察条件を変更するために着脱される着脱部品を備え、
該着脱部品に識別情報が記録され、
該着脱部品に記憶された識別情報を読み取る識別情報読取手段とを備え、
前記記憶部に、前記識別情報と前記係数とが対応づけて記憶されている請求項 8 に記載
の蛍光観察装置。

[請求項10] 請求項 1 に記載の蛍光観察装置と、
該蛍光観察装置に接続され、前記係数を算出する較正装置とを備え、
該較正装置が、標準試料と、該標準試料に対して前記蛍光観察装置

の観察距離を変更可能に設定する観察距離設定機構とを備え、

前記観察距離設定機構により設定された観察距離と、前記蛍光観察装置により前記標準試料を撮影して取得された蛍光画像および参照光画像とに基づいて、該蛍光画像および前記参照光画像の少なくとも一方に乘算することにより、蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とが正比例することとなる係数を算出する係数決定部を有する蛍光観察システム。

[請求項11]

請求項2に記載の蛍光観察装置と、

該蛍光観察装置に接続され、前記係数を算出する較正装置とを備え、

、

該較正装置が、標準試料と、該標準試料に対して前記蛍光観察装置の観察角度を変更可能に設定する観察角度設定機構とを備え、

前記観察角度設定機構により設定された観察角度と、前記蛍光観察装置により前記標準試料を撮影して取得された蛍光画像および参照光画像とに基づいて、該蛍光画像および前記参照光画像の少なくとも一方に乘算することにより、蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とが正比例することとなる係数を算出する係数決定部を有する蛍光観察システム。

[請求項12]

励起光を被写体に照射することにより被写体において発生した蛍光を撮影して取得された蛍光画像と、参照光を被写体に照射することにより被写体から戻る戻り光を撮影して取得された参照光画像とを用いて、

前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の距離特性と戻り光強度の距離特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理ステップと、

該前処理ステップにより生成された前記補正用蛍光画像を前記補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成ステップと

、
該除算画像生成ステップにより生成された前記除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定ステップと、

該閾値設定ステップにより設定された前記閾値より大きい階調値を有する領域と前記閾値より小さい階調値を有する領域との前記除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整ステップと、

該画像調整ステップにより前記コントラストが拡大された前記除算画像を表示する表示ステップとを含む蛍光画像処理方法。

[請求項13]

励起光を被写体に照射することにより被写体において発生した蛍光を撮影して取得された蛍光画像と、参照光を被写体に照射することにより被写体から戻る戻り光を撮影して取得された参照光画像とを用いて、

前記蛍光画像または前記参照光画像の少なくとも一方に、標準試料に対して予め取得された蛍光強度の角度特性と戻り光強度の角度特性とが相互に正比例関係となる係数を乗算して補正用蛍光画像と補正用参照光画像とを生成する前処理ステップと、

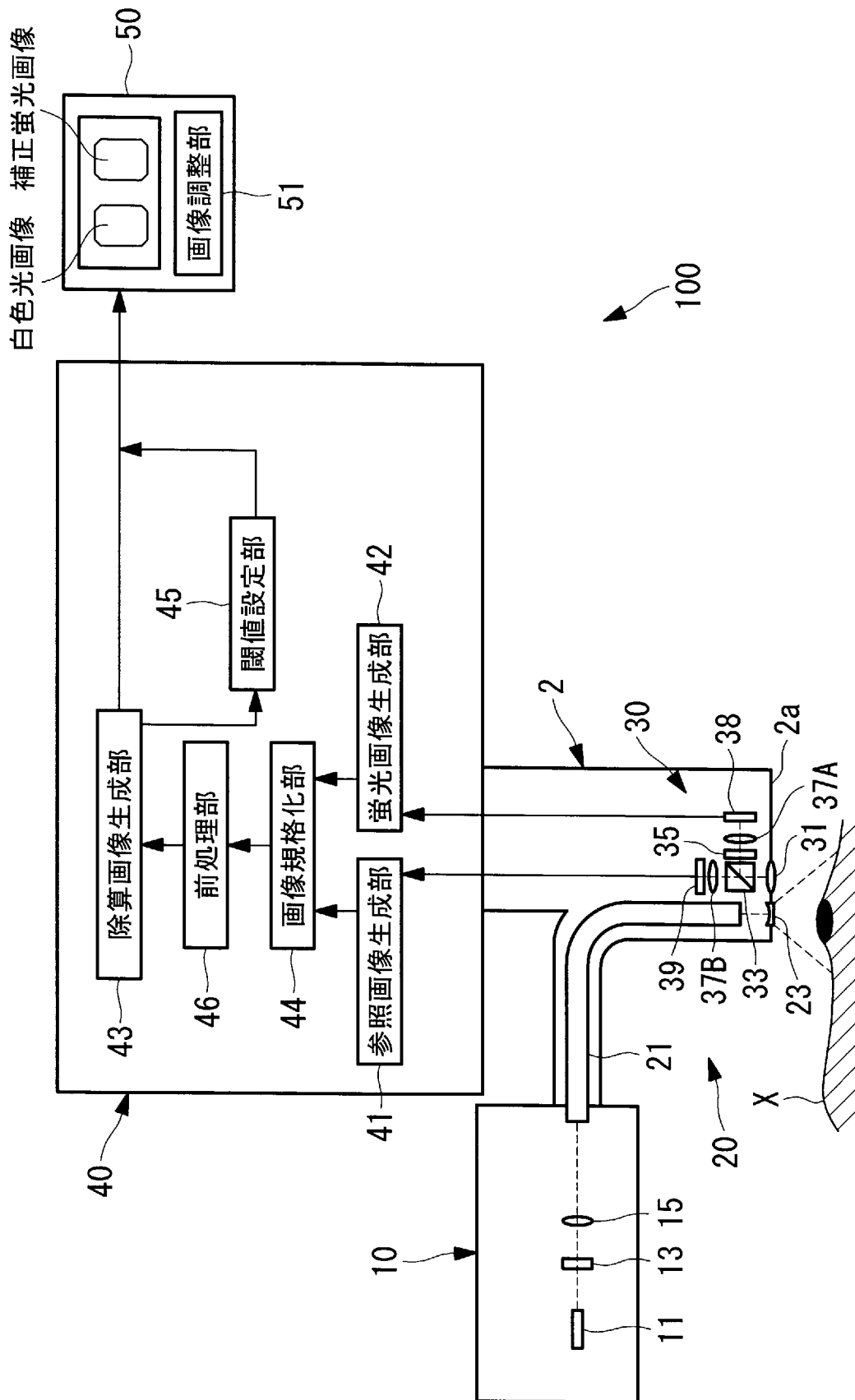
該前処理ステップにより生成された前記補正用蛍光画像を前記補正用参照光画像で除算し、除算画像を生成する除算画像生成ステップと

、
該除算画像生成ステップにより生成された前記除算画像における画素ごとの階調値の平均値に基づいて閾値を設定する閾値設定ステップと、

該閾値設定ステップにより設定された前記閾値より大きい階調値を有する領域と前記閾値より小さい階調値を有する領域との前記除算画像におけるコントラストを拡大する画像調整ステップと、

該画像調整ステップにより前記コントラストが拡大された前記除算画像を表示する表示ステップとを含む蛍光画像処理方法。

[図1]



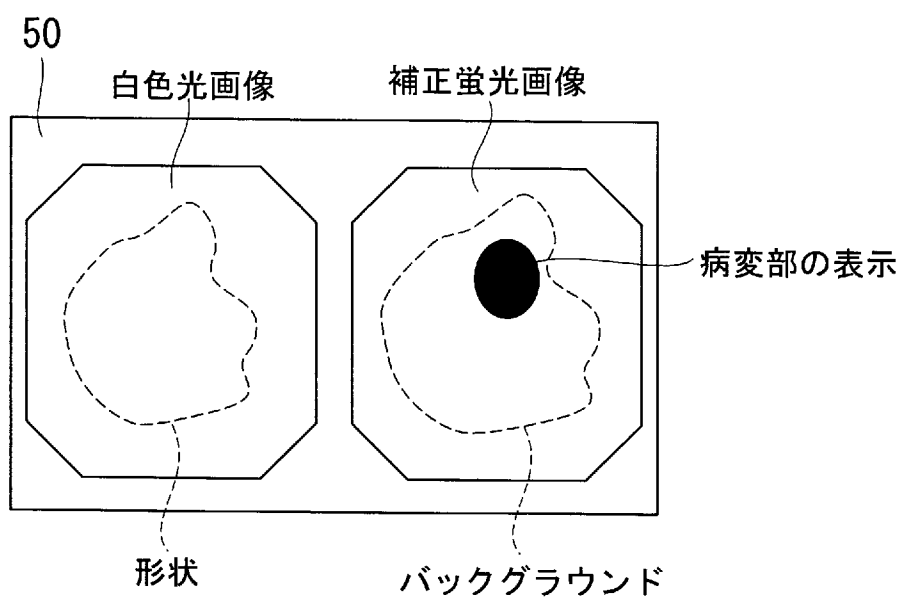
[図2]

観察距離	200	...	120	...	25	...	10
戻り光画像	331	...	294	...	4617	...	14000
蛍光画像	5031	...	5893	...	53126	...	27000
戻り光ゲイン	1	...	1	...	1	...	1
蛍光ゲイン	150	...	150	...	100	...	30
戻り光露光時間	20	...	15	...	10	...	7
蛍光露光時間	100	...	100	...	70	...	30
規格化戻り光画像	16.6	...	37.5	...	461.7	...	2000
規格化蛍光画像	33.5	...	72.2	...	758.9	...	3000
蛍光／戻り光	2.024	...	1.923	...	1.644	...	1.500

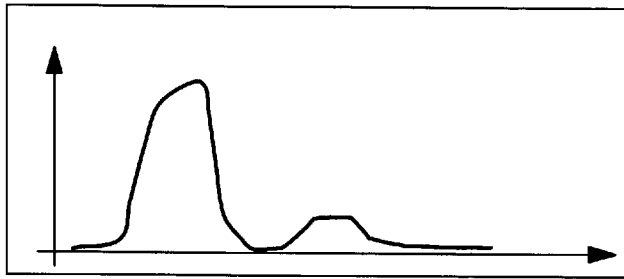
[図3]

規格化戻り光画像	16.6	...	37.5	...	461.7	...	2000
係数	2.024	...	1.923	...	1.644	...	1.500

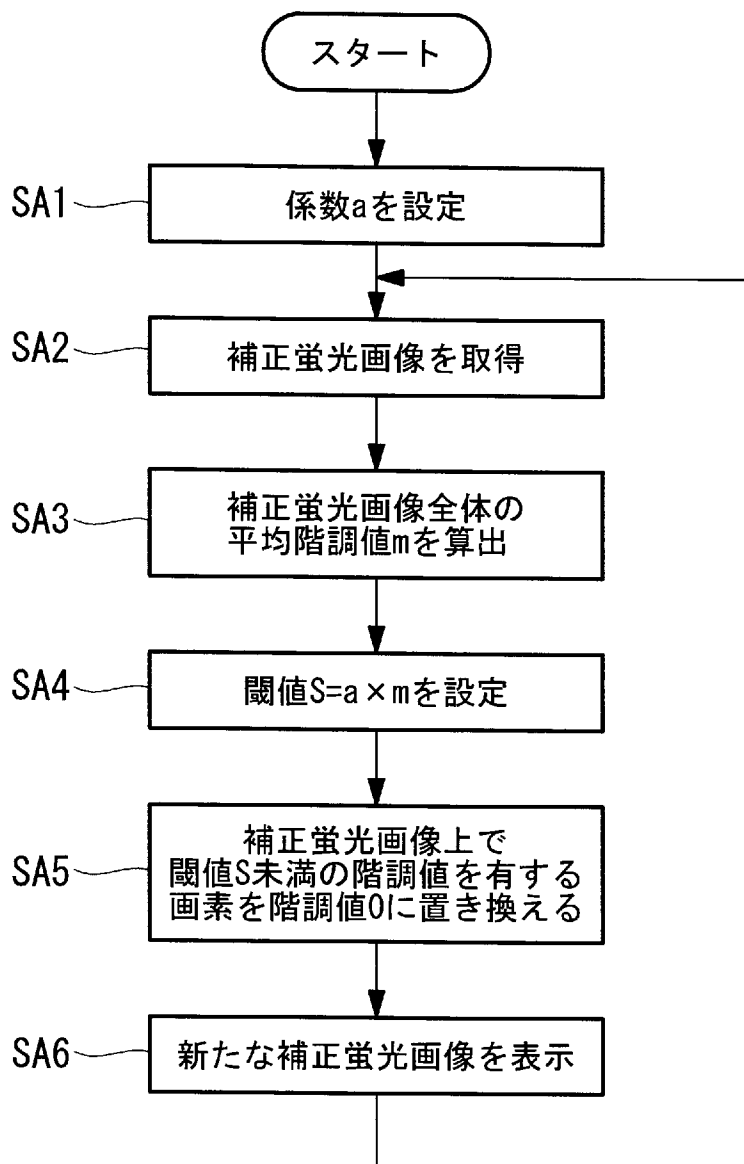
[図4]



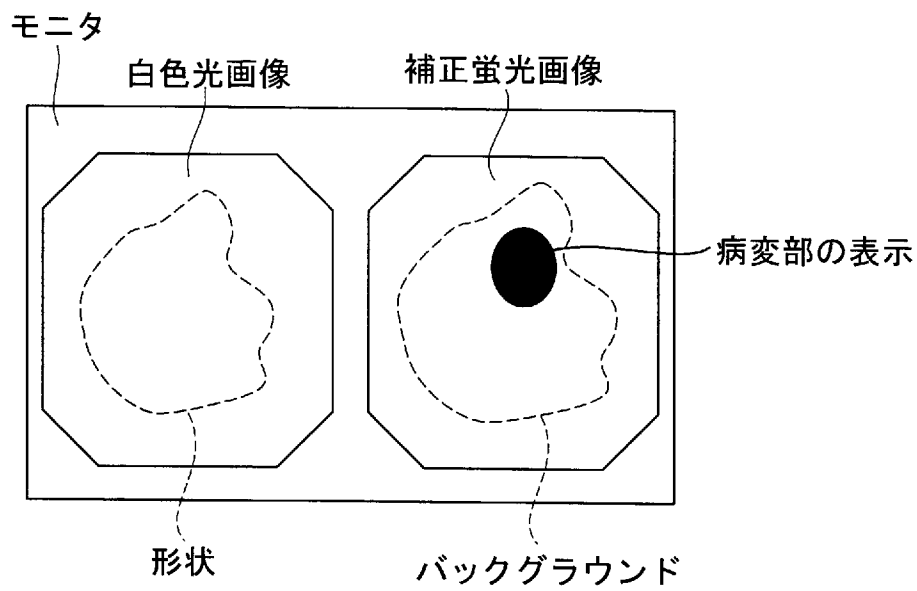
[図5]



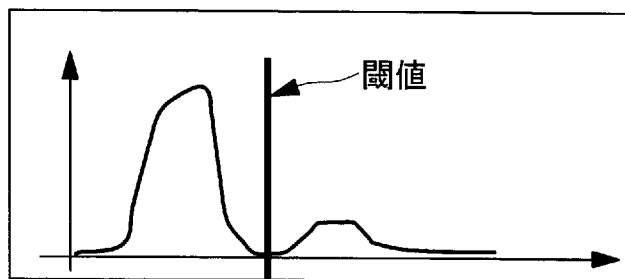
[図6]



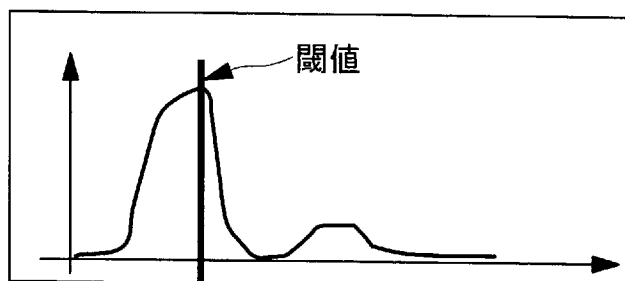
[図7]



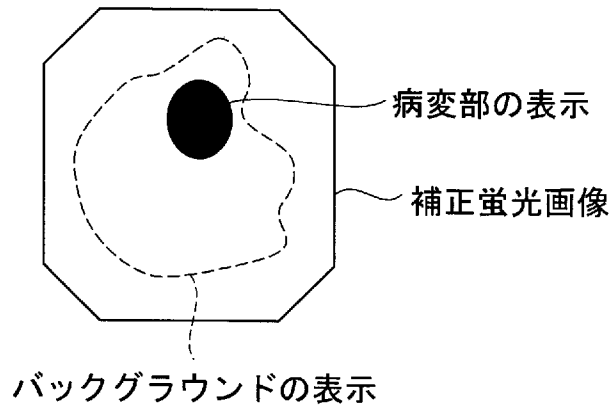
[図8]



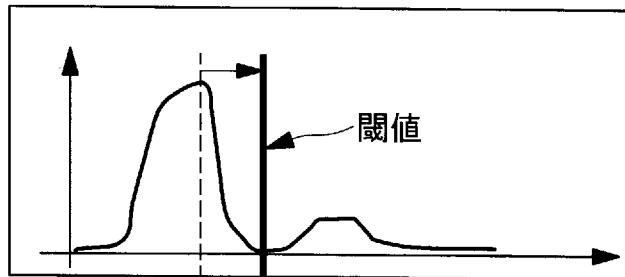
[図9]



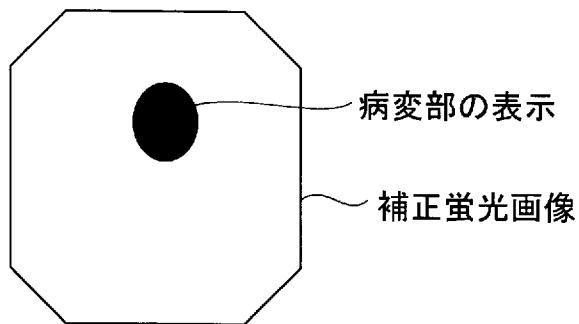
[図10]



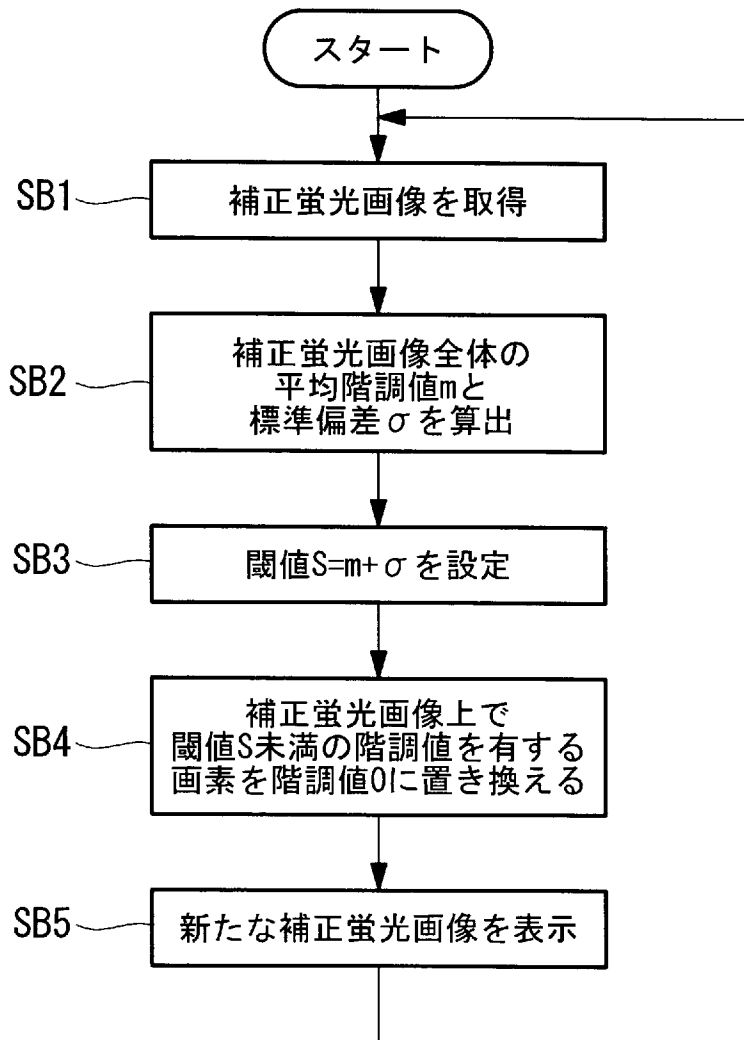
[図11]



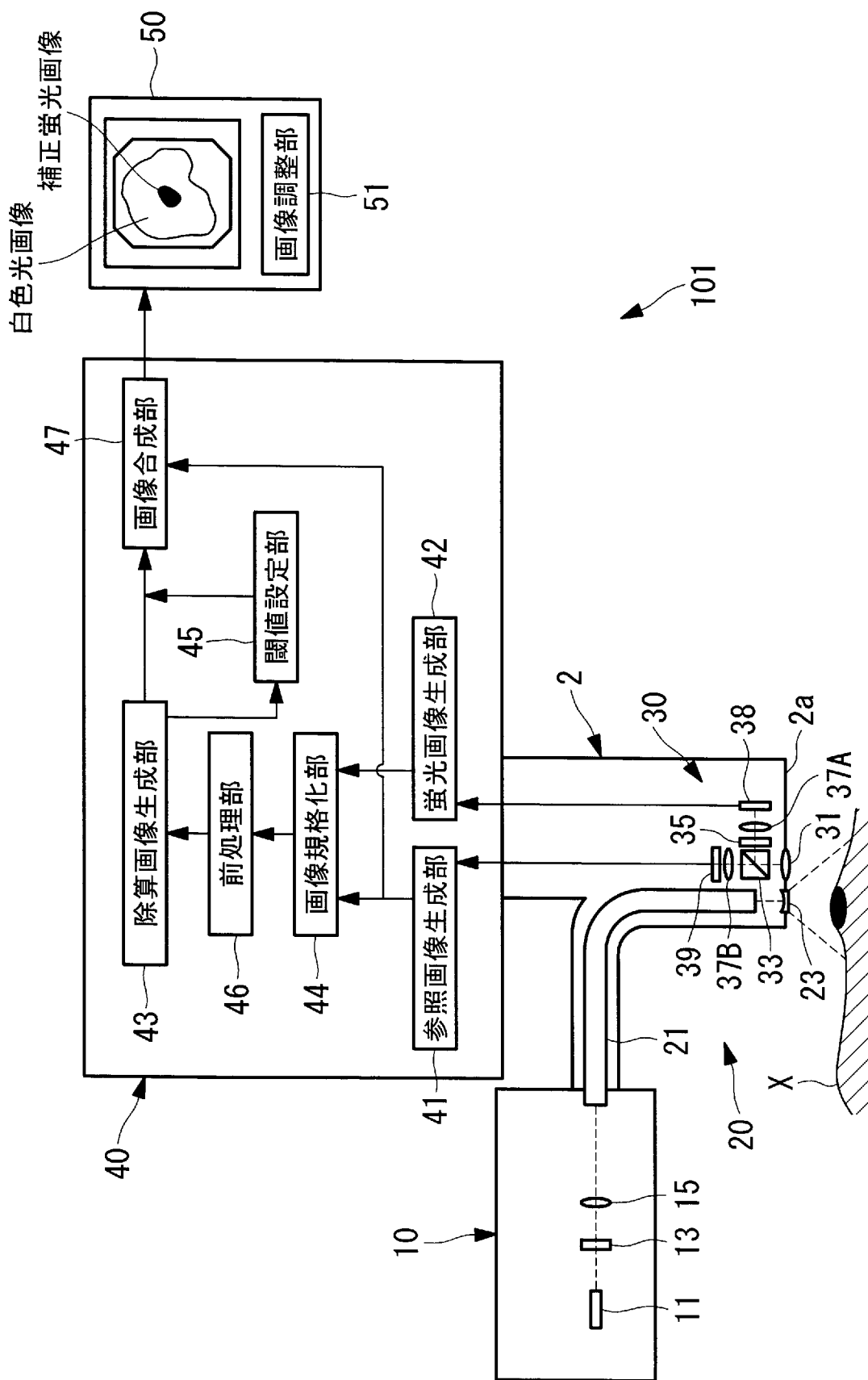
[図12]



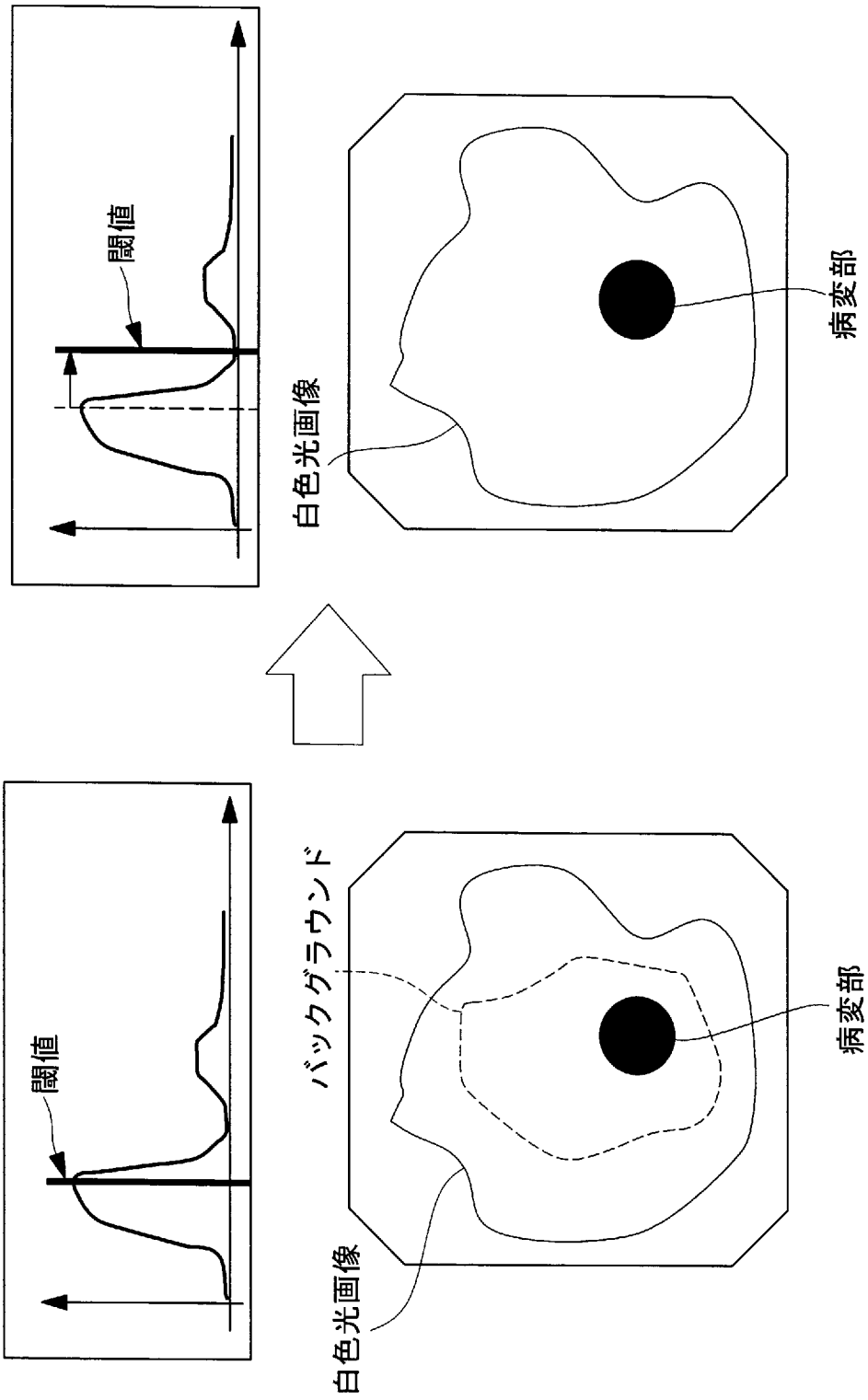
[図13]



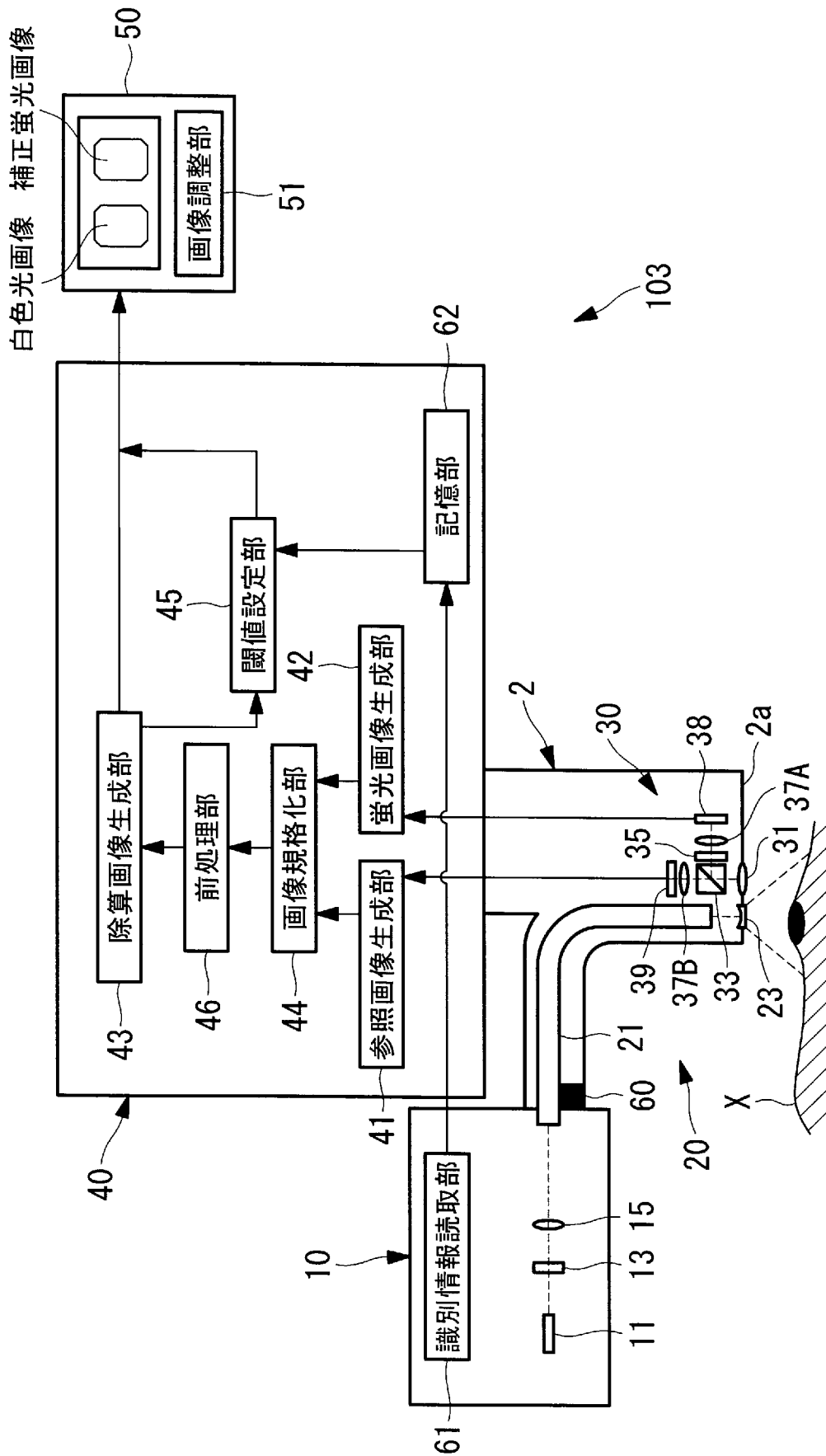
[図14]



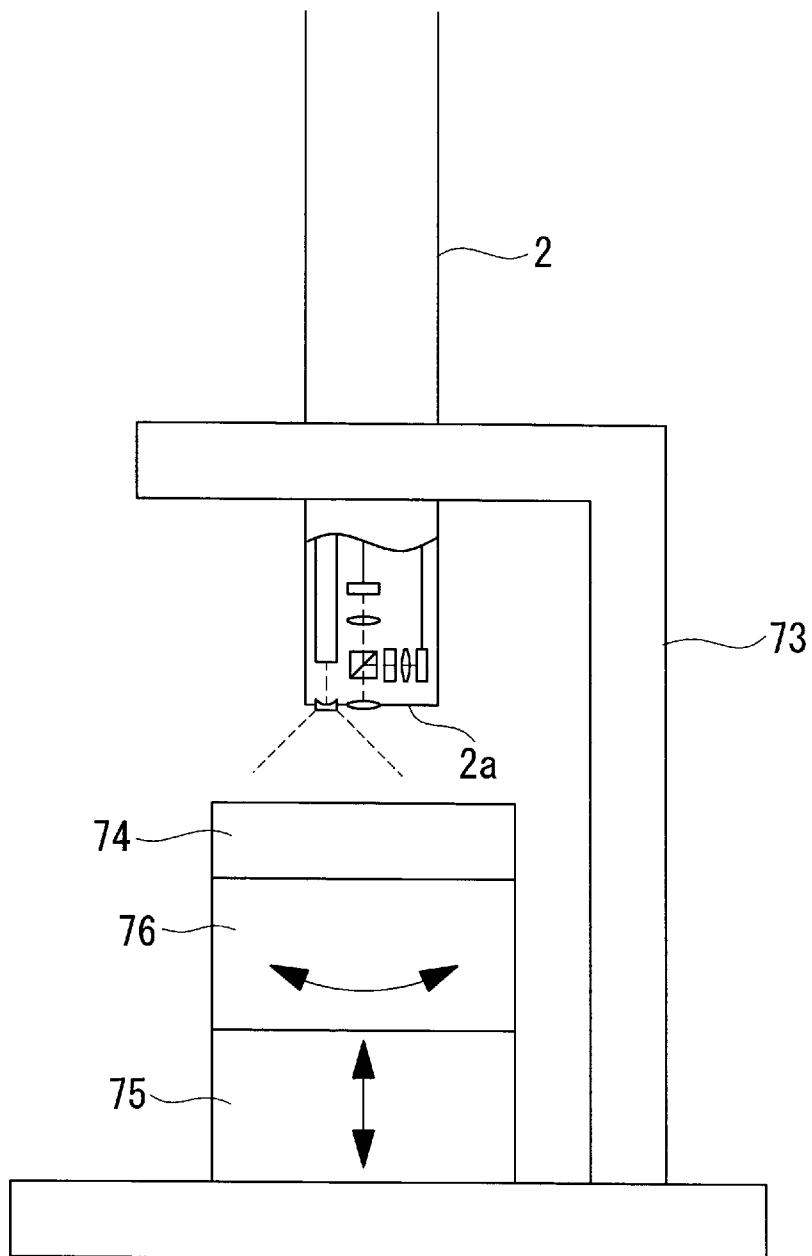
[図15]



[図17]



[図19]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B1/00(2006.01) i, G02B23/24(2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B1/00, G02B23/24

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/110138 A1 (Olympus Corp.), 30 September 2010 (30.09.2010), fig. 1 to 3, 8; paragraphs [0046] to [0053], [0071] to [0073] & EP 2412296 A1 & CN 102361580 A	1-11
Y	JP 2010-220894 A (Olympus Corp.), 07 October 2010 (07.10.2010), abstract; paragraphs [0037] to [0038]; fig. 1, 2, 4 & EP 2412294 A1 & WO 2010/110117 A1 & CN 102355844 A	1-11
Y	JP 2001-17379 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 23 January 2001 (23.01.2001), paragraphs [0039] to [0042] & US 6516217 B1	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 October, 2012 (22.10.12)

Date of mailing of the international search report
30 October, 2012 (30.10.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070241

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-164414 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 10 June 2003 (10.06.2003), paragraphs [0071] to [0074] (Family: none)	1-11
Y	JP 2011-87929 A (Carestream Health, Inc.), 06 May 2011 (06.05.2011), paragraph [0081] & US 2011/0085713 A1 & EP 2312528 A2 & KR 10-2011-0040738 A	1-11
P,A	WO 2011/115095 A1 (Olympus Corp.), 22 September 2011 (22.09.2011), abstract; fig. 2, 3 (Family: none)	1-11
P,A	WO 2011/111619 A1 (Olympus Corp.), 15 September 2011 (15.09.2011), abstract; fig. 3 (Family: none)	1-11
P,A	WO 2011/099363 A1 (Olympus Corp.), 18 August 2011 (18.08.2011), abstract; fig. 2 (Family: none)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070241

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12, 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
(See extra sheet)

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070241

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

The method specified in claims 12 and 13 include a case in which the insertion of an endoscope is involved, as described in the description. Therefore, the method pertains to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.

Consequently, the above-said method relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61B1/00(2006.01)i, G02B23/24(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61B1/00, G02B23/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年
 日本国登録実用新案公報 1994-2012年

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2010/110138 A1 (オリンパス株式会社) 2010.09.30 図1-3, 8、段落[0046]-[0053], [0071]-[0073] & EP 2412296 A1 & CN 102361580 A	1-11
Y	JP 2010-220894 A (オリンパス株式会社) 2010.10.07 要約、段落[0037]-[0038]、図1, 2, 4 & EP 2412294 A1 & WO 2010/110117 A1 & CN 102355844 A	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 22.10.2012	国際調査報告の発送日 30.10.2012
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 右高 孝幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3292

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2001-17379 A (富士写真フイルム株式会社) 2001.01.23 段落[0039]-[0042] & US 6516217 B1	1-11
Y	JP 2003-164414 A (富士写真フイルム株式会社) 2003.06.10 段落[0071]-[0074] (ファミリーなし)	1-11
Y	JP 2011-87929 A (ケアストリーム ヘルス インク) 2011.05.06 段落[0081] & US 2011/0085713 A1 & EP 2312528 A2 & KR 10-2011-0040738 A	1-11
P, A	WO 2011/115095 A1 (オリンパス株式会社) 2011.09.22 要約、図2,3 (ファミリーなし)	1-11
P, A	WO 2011/111619 A1 (オリンパス株式会社) 2011.09.15 要約、図3 (ファミリーなし)	1-11
P, A	WO 2011/099363 A1 (オリンパス株式会社) 2011.08.18 要約、図2 (ファミリーなし)	1-11

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT第17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ 12, 13 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求項12, 13に特定された方法は、明細書に説明されたように内視鏡の挿入を伴う場合が含まれるから、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法である。
したがって、その方法は、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則第39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しないものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。