

(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  
2009年11月19日(19.11.2009)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2009/139466 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61B 10/00 (2006.01) G01N 21/64 (2006.01)  
A61B 6/03 (2006.01) G01N 21/78 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/059059
- (22) 国際出願日: 2009年5月15日(15.05.2009)
- (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:  
61/053,249 2008年5月15日(15.05.2008) US
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 地方独立行政法人大阪府立病院機構(Osaka Prefectural Hospital Organization) [JP/JP]; 〒5588558 大阪府大阪市住吉区万代東3丁目1番56号 Osaka (JP). 浜松ホトニクス株式会社(HAMAMATSU PHOTONICS K.K.) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町1126番地の1 Shizuoka (JP).

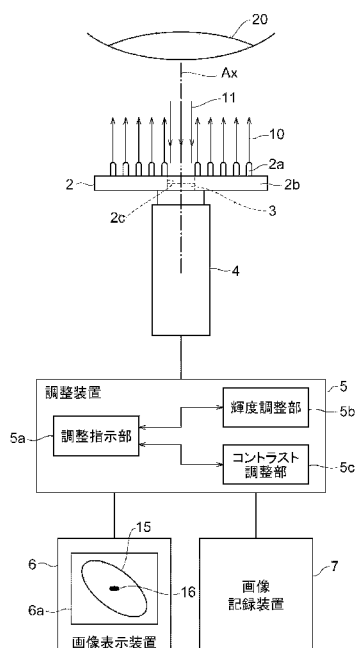
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石川 治 (ISHIKAWA Osamu) [JP/JP]; 〒5588558 大阪府大阪市住吉区万代東3丁目1番56号 地方独立行政法人大阪府立病院機構内 Osaka (JP). 山田 晃正(YAMADA Terumasa) [JP/JP]; 〒5588558 大阪府大阪市住吉区万代東3丁目1番56号 地方独立行政法人大阪府立病院機構内 Osaka (JP). 後藤 邦仁(GOTOH Kunihito) [JP/JP]; 〒5588558 大阪府大阪市住吉区万代東3丁目1番56号 地方独立行政法人大阪府立病院機構内 Osaka (JP). 三輪 光春(MIWA Mitsuharu) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町1126番地の1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 鹿山 貴弘(SHIKAYAMA Takahiro) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町1126番地の1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiaki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: DATA COLLECTION METHOD

(54) 発明の名称: データ収集方法

[図1]



- 5 REGULATOR
- 5a SECTION FOR DESIGNATING REGULATION
- 5b SECTION FOR REGULATING BRIGHTNESS
- 5c SECTION FOR REGULATING CONTRAST
- 6 IMAGE DISPLAY DEVICE
- 7 IMAGE RECORDER

(57) Abstract: Provided is a data collection method wherein intensity distribution image of near-infrared fluorescence obtained by irradiating an organ of a living body to be tested to which indocyanine green is administered with excitation light of indocyanine green is compared with a cancer lesion distribution image obtained by making X-rays, nuclear magnetic resonance or an ultrasonic wave act on the organ to be tested before indocyanine green is administered, and the data in a region which is detected in the intensity distribution image of near-infrared fluorescence but not detected in the cancer lesion distribution image is collected as the data of a sub-lesion region of cancer.

(57) 要約: インドシアニングリーンが投与された生体の被検臓器に対して、インドシアニンググリーンの励起光を照射して得られた、近赤外蛍光の強度分布イメージと、インドシアニンググリーン投与前の前記被検臓器に対して、X線、核磁気共鳴又は超音波を作用させて得られた、癌病巣分布イメージと、を比較し、前記近赤外蛍光の強度分布イメージで検出されるが、前記癌病巣分布イメージでは検出されない領域のデータを、癌の副病巣領域データとして収集する、データ収集方法が提供される。



WO 2009/139466 A1



(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, JP, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ,

NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, 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))

## 明 細 書

### 発明の名称： データ収集方法

#### 技術分野

[0001] 本発明は、データ収集方法、より詳しくは、癌の副病巣領域データ収集方法に関する。本発明はさらに、癌の副病巣検出剤及び組成物、並びに癌の副病巣検出装置に関する。

#### 背景技術

[0002] 癌の病巣のイメージング方法として、コンピュータ断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像法（MRI）や超音波装置が広く用いられている。例えば、CTにより癌の検査を行う場合、X線吸収率の高いヨード造影剤を血管内（通常は末梢の静脈内）に注射して撮影する造影CT法が一般的である（例えば、特許文献1参照）。

#### 先行技術文献

#### 特許文献

[0003] 特許文献1：特表2007-533737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、上記方法やその他公知のイメージング方法により癌の病巣を特定し、その切除を行ったとしても、根治に至らないケースが多い。

[0005] 例えば肝細胞癌（HCC）の根治的切除術を受けた患者の5年無再発生存率は約30%と極めて低率であり、この原因として、特に、術後2年以内の早期再発例では、切除時に従来の術前検査や術中における目視では検出できない癌である副病巣の存在を見落としていることが想定されている。よって、癌の根治を目的とした手術の術前・術中における副病巣の検出感度を向上させることが求められている。

[0006] そこで、本発明の目的は、診断を補助するための、癌の副病巣領域データの収集方法を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

- [0007] 本発明は、インドシアニングリーン（ICG）が投与された生体の被検臓器に対して、インドシアニンググリーンの励起光を照射して得られた、近赤外蛍光の強度分布イメージと、インドシアニンググリーン投与前の被検臓器に対して、X線、核磁気共鳴又は超音波を作用させて得られた、癌病巣分布イメージと、を比較し、近赤外蛍光の強度分布イメージで検出されるが、癌病巣分布イメージでは検出されない領域のデータを、癌の副病巣領域データとして収集する、データ収集方法を提供する。
- [0008] この方法によれば、被検臓器に対するX線（CT）、MRI、超音波装置、あるいは目視では検出されない領域において、癌の副病巣のデータ（癌の副病巣の位置と大きさ等の境界情報が含まれる）を収集できる。すなわち、本発明のデータ収集方法は、最終的な診断を補助するための人体のデータ収集方法であり（手術、治療、診断のプロセスは含まれていない）、当該データを適用することにより、医師が癌の微小な副病巣の存在を見落とすことが防止され、術後の生存率を高めることができる。なお、本発明においては、インドシアニンググリーン投与前の被検臓器に対して、X線、核磁気共鳴又は超音波を作用させて得られる癌病巣分布イメージで検出される病巣は、癌の主病巣と呼ぶ。
- [0009] 近赤外蛍光の強度分布イメージは、インドシアニンググリーンが静注投与された生体の被検臓器に対して取得されることが好ましく、インドシアニンググリーンが投与されて1日後～10日後の生体の被検臓器に対して、取得されることが好ましい。
- [0010] さらに、高密度リポ蛋白質と複合体を形成しておらず、且つ癌の副病巣に特異的に存在するタンパク質に対する抗体と結合していないインドシアニンググリーンが投与された生体の被検臓器に対して、近赤外蛍光の強度分布イメージを得ることが好ましい。なお、上記複合体を形成しているインドシアニンググリーンや、上記抗体と結合しているインドシアニンググリーンが投与された生体の被検臓器に対して、近赤外蛍光の強度分布イメージを得てもよい

。対象となる癌としては、原発性肝臓癌又は転移性肝臓癌が挙げられ、ヒト又は非ヒト哺乳動物の生体に対して適用可能である。

[0011] なお、肝機能の検査法の一つとして、インドシアニングリーン（色素）を腕の静脈に注射（静注）して一定時間後に採血し、血中に残存する当該色素を定量することにより、肝臓での処理量を特定し、肝機能を検査することが従来行われているが、高密度リポ蛋白質と複合体を形成しておらず、癌組織に特異的に存在するタンパク質に対する抗体をも有していないインドシアニングリーンを静注することで、主病巣のみならず副病巣にまで、検出可能なレベルのインドシアニンググリーンが蓄積することは、今回、本発明者らが始めて見出した現象である。

[0012] 以上より、インドシアニンググリーンが癌の副病巣検出剤として機能することが明らかとなった。特に、高密度リポ蛋白質と複合体を形成しておらず、且つ副病巣に特異的に存在するタンパク質に対する抗体と結合していないインドシアニンググリーンが癌の副病巣検出剤として有効に機能する。なお、検出される副病巣としては、X線イメージ、MRI、超音波イメージ又は目視では検出されない領域に存在する副病巣が挙げられる。

[0013] インドシアニンググリーンはそれ単体として用いる必要はなく、蒸留水を含んでなる癌の副病巣検出用組成物として用いることができる。

[0014] 上述したデータ収集方法は、以下の装置を用いて実施できる。すなわち、癌の病巣の縮小、破壊又は切除のための手術の間に癌の副病巣を検出する、癌の副病巣検出装置であって、インドシアニンググリーンを投与した生体における、癌の発症が疑われる被検臓器に対してインドシアニンググリーンの励起光を照射する照射手段と、上記被検臓器について、励起したインドシアニンググリーンからの近赤外蛍光の強度分布イメージを取得する撮像手段と、を備える癌の副病巣検出装置が適用可能である。

[0015] この装置においては、手術により露出した副病巣の部位に接近可能となるように、照射手段と撮像手段とが一体に設けられていることが好ましい。このような構成を備えることにより、例えば開腹した状態で癌の病巣に接近さ

せてイメージ取得することが可能になる。

### 発明の効果

- [0016] 本発明により、診断を補助するための、癌の副病巣領域データの収集方法が提供可能となる。これにより、癌の副病巣の検出が可能となるため、癌の根治的手術を受けた患者の5年無再発生存率を向上させることができる。

### 図面の簡単な説明

- [0017] [図1] 図1は、癌の副病巣検出装置の実施形態の構成図である。
- [図2] 図2は、図1に示した検出装置に用いられる励起光源ユニット及び撮像装置の構成を示す斜視図である。
- [図3] 図3は、造影CT及びICG蛍光法による癌病巣の画像並びに癌病巣の顕微鏡写真である。Aは造影CTによるイメージ、Bは肝臓におけるICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ、Cは副病巣の組織切片の顕微鏡写真、DはCの顕微鏡写真の拡大像である。
- [図4] 図4は、造影CT及びICG蛍光法による癌病巣の画像並びに癌病巣の顕微鏡写真である。Aは造影CTによるイメージ、Bは肝臓におけるICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ、Cは副病巣の組織切片の顕微鏡写真、DはCの顕微鏡写真の拡大像である。
- [図5] 図5は、造影CT及びICG蛍光法による癌病巣の画像並びに癌病巣の顕微鏡写真である。Aは造影CTによるイメージ、B及びCは肝臓におけるICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ、Dは副病巣の組織切片の顕微鏡写真である。
- [図6] 図6は、造影CT及びICG蛍光法による癌病巣の画像、切除した癌病巣の写真並びに癌病巣の顕微鏡写真である。Aは造影CTによるイメージ、Bは肝臓におけるICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ、C及びGはホルマリンで固定した肝臓の写真、D及びHは切除した肝臓におけるICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ（それぞれ、C及びGに対応）、E、F、I及びJは病巣組織の顕微鏡写真である（FはEの、JはIの拡大像）。
- 。

[図7] 図7は、造影CT及びICG蛍光法による癌病巣の画像並びに癌病巣の顕微鏡写真である。Aは造影CTによるイメージ、Bは肝臓におけるICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ、Cは副病巣の組織切片の顕微鏡写真、DはCの顕微鏡写真の拡大像である。

### 発明を実施するための形態

- [0018] 以下、図面を参照しながら、好適な実施形態を説明する。なお、図面の説明において同一要素には同一符号を付し、重複する説明を省略する。また、図面は理解を容易にするため一部を誇張して描いており、寸法比率は説明のものとは必ずしも一致しない。
- [0019] 本発明のデータ収集方法においては、インドシアニングリーンが投与された生体の被検臓器に対して、インドシアニンググリーンの励起光を照射して近赤外蛍光の強度分布イメージを得ると共に、インドシアニンググリーン投与前の被検臓器に対して、X線、核磁気共鳴又は超音波を作用させて得られた、癌病巣分布イメージを得る。
- [0020] 近赤外蛍光の強度分布イメージを取得する被検臓器は、インドシアニンググリーンを、好ましくは静注で投与した生体の被検臓器である。インドシアニンググリーンとしては、高密度リポ蛋白質と複合体を形成しておらず、且つ癌の副病巣に特異的に存在するタンパク質に対する抗体と結合していないものが特に好適に用いられる。インドシアニンググリーンは蒸留水と共に、癌の副病巣検出用組成物として静注されることが好ましい。癌の副病巣検出用組成物におけるインドシアニンググリーンの含有量は、癌の種類や進行度、患者（患者）の年齢や体重などに基づいて適宜決定できる。なお、近赤外蛍光の強度分布イメージは、X線、核磁気共鳴又は超音波を作用させて得る癌病巣分布イメージより前に、取得しておくことが好ましい。
- [0021] 被検臓器に対して照射されるインドシアニンググリーンの励起光は、近赤外光（好ましくは700～1000nm、特には、700～800nm）が好ましい。具体的には、発光ダイオード(LED)、半導体レーザ(LD)により励起光を照射することが望ましい。また、150W程度のハロゲンランプに

光学フィルタ（例えば800nm以下の波長を透過するLow Pass Filterや、中心波長760nmのバンドパスフィルタ）を装着して励起光源とし、この光源からの光を光ファイバーにより照射する方法でもよい。なお、励起光の強度や励起時間については、導入したインドシアニンググリーンの量や癌の病巣のサイズ等に従って、適宜決定することができる。

[0022] 励起したインドシアニンググリーンからの近赤外蛍光は典型的には、800～900nm（特には825～850nm）の波長を有するので、当該波長の光を撮像可能な撮像手段により近赤外蛍光の強度分布イメージを取得することができる。撮像手段としてはCCDカメラ等の固体撮像素子が挙げられる。CCDカメラを使用する場合、赤外カットフィルタは除去しておくのが好ましい。

[0023] 近赤外蛍光の強度分布イメージは、インドシアニンググリーンが投与されて1日後～10日後（さらには、3日～5日後）の被検臓器に対して得るようになるとよい。イメージングをインドシアニンググリーンの投与直後（投与工程後1日未満）に行った場合、検出対象の臓器全体から近赤外蛍光が得られる場合があり、病巣と正常組織の区別がつかない可能性がある。また、投与工程後10日を越すと病巣であっても近赤外蛍光が微弱となる場合がある。

[0024] 本発明者らは特定の理論に拘泥するものではないが、インドシアニンググリーンは癌病巣の新生血管部位に蓄積しているものと推察する。癌病巣では新生血管が次々と形成されているが、形成されたばかりの血管部位からはインドシアニンググリーンが漏れ出しやすく、そのために新生血管付近にインドシアニンググリーンが蓄積することが考えられる。

[0025] 近赤外蛍光の強度分布イメージは、対象となる臓器全体で二次元的又は三次元的に取得するのが好適である。このようなイメージングを行うことにより、癌の病巣（主病巣及び／又は副病巣）のより正確なデータが取得できる。

[0026] 癌病巣分布イメージは、インドシアニンググリーン投与前の被検臓器に対して、X線、核磁気共鳴又は超音波を作用させて得られる。このようなイメー

ジングで検出される病巣は、癌の主病巣であるが、検出可能な病巣のサイズは長軸方向に5mm程度である。

[0027] X線を作用させて得られる癌病巣分布イメージ、すなわち、X線イメージ（CT）は、例えば、医用X線CT装置Aquilion（商標）16（東芝メディカルシステムズ株式会社製）又は同様の装置を使用して撮影することができる。肝臓のX線イメージ（CT）を撮影する場合の条件としては、管電圧120kV、管電流400mA、回転時間0.5秒/回、ピッチ1.5、スライス厚1mmが例示できるがこれに限定されない。ヨード造影剤としては、一般名イオパミドールを有効成分とするイオパミロン（登録商標）（バイエル薬品）などが例示でき、例えば370mg（95mL）を注入速度4mL/秒で注入すればよい。撮影遅延時間は、1相（スクリーニング）の場合約20秒、2相（精査）の場合約30秒、3相（精査）の場合約80秒にすればよい。なお、X線の線量は患者の体格に応じて設定する。

[0028] 核磁気共鳴を作用させて得られる癌病巣分布イメージ、すなわち、核磁気共鳴イメージ（MRI）は、例えば、磁気共鳴診断装置MAGNETOM Symphony 1.5T（シーメンス社製）又は同様の装置を使用して撮影することができる。撮影手順は特に限定されないが、例えば次のような方法で撮影することができる。まず、造影剤を注入する前に、スタティックな状態で冠状断面、矢状断面、横断面の3軸方向のスライス像を撮影する。続いて、造影剤を注入し、ダイナミック撮影を行なう。具体的には、撮影部位を決定し、造影剤を静脈からボラス注入で注入し、約10秒間隔で時間的な変化を上記3軸方向で撮影する。場合によっては1軸のみで撮影してもよい。最後に、造影剤を注入してから十分時間が経過したところでスタティックな造影剤入り画像として3軸方向のスライス像を撮影する。これらの核磁気共鳴イメージの中で、特にダイナミック撮影イメージは、癌病巣の質の診断に有効である。

[0029] 超音波を作用させて得られる癌病巣分布イメージ、すなわち、超音波イメージは、例えば、デジタル超音波診断装置EUB-8500（株式会社日立

メディコ製)又は同様の装置を使用して撮影することができる。イメージングフレームレートやパワーレベルは、対象となる被検臓器の位置や大きさ等にしがって、当業者が設定可能である。

[0030] 以上述べた方法で得られた2種のイメージを使用して、癌の副病巣領域のデータを収集する。すなわち、近赤外蛍光の強度分布イメージで検出されるが、癌病巣分布イメージでは検出されない領域のデータを、癌の副病巣領域データとして収集する。

[0031] 癌の副病巣領域データの特定は、近赤外蛍光の強度分布イメージと癌病巣分布イメージの重ね合わせで可能となる。重ね合わせは、マニュアルによる重ね合わせでも、デジタルイメージの重ね合わせでもよい。このような癌の副病巣領域データの特定は、医師の医療行為を介在させることなく実施する。例えば、癌病巣分布イメージから、癌の主病巣が存在する臓器を特定し、特定された臓器が、近赤外蛍光の強度分布イメージにおいてどの位置に存在するかを決定すれば、両イメージの比較が可能となる。すなわち、近赤外蛍光の強度分布イメージで検出されるが、癌病巣分布イメージでは検出されない領域を発見することが可能となる。なお、本発明のデータ収集方法は、癌病巣分布イメージでは検出できない臓器に癌の副病巣があることを検出するために特に有用であるが、癌病巣分布イメージで検出できる臓器ではあるが、当該イメージでは検出できなかった部分の病巣(副病巣)を検出するためにも使用できる。なお、本発明のデータ収集方法によれば、長軸方向に5mm未満の大きさの癌病巣(副病巣)を検出することができる。

[0032] 対象となる癌は、胃癌、食道癌、大腸癌、肝臓癌などの固形癌が好ましいが、他の臓器癌から転移した転移性癌でもよい。固形癌のなかでも肝臓癌、特には肝細胞癌が、術後生存率の低さの点から、本発明の方法を適用する対象として適している。また、被検体(生体)は、ヒトであっても非ヒト哺乳動物であってもよい。

[0033] 以上説明したように、インドシアニングリーンは癌の副病巣検出剤として機能する。すなわち、インドシアニンググリーンは、X線イメージ、MRI、

超音波装置、又は目視では検出されない領域に存在する副病巣を検出するための検出剤として機能する。このインドシアニンググリーンは、高密度リポ蛋白質と複合体を形成しておらず、且つ副病巣に特異的に存在するタンパク質に対する抗体と結合していないものが好適である。

[0034] この癌の副病巣検出剤は、肝臓癌、肝細胞癌に特に有効であり、生体（ヒト又は非ヒト哺乳動物）に投与してから1日～10日後に検出を行うために用いることが好ましい。

[0035] 図1は、本発明のデータ収集方法に使用できる、癌の副病巣検出装置の実施形態の構成図である。また、図2は、図1に示した癌の副病巣検出装置に用いられる励起光源ユニット及び撮像装置の構成を示す斜視図である。

[0036] 図1に示す実施形態に係る癌の副病巣検出装置は、被検臓器20に対して、所定波長の励起光10を照射して、その被検臓器20から発せられる蛍光による像（蛍光像11）を観察することによって癌の副病巣を検出するものである。本検出装置を用いた癌の副病巣の検出においては、被検臓器20内の病巣近傍又は静脈からインドシアニンググリーンを予め注入する。そして、癌の副病巣に蓄積されたインドシアニンググリーンからの近赤外蛍光を観察して癌の副病巣を検出する。

[0037] 図1に示す癌の副病巣検出装置は、励起光源ユニット2（照射手段）と、光学フィルタ3と、撮像装置4（撮像手段）と、調整装置5と、画像表示装置6とを備えている。励起光源ユニット2は、複数の励起光源2aと、励起光源2aが一方の面に設置された支持板2bとを有する。複数の励起光源2aは、それぞれ同一波長の光を励起光として出射する光源からなり、被検臓器20に対して励起光10を照射するために用いられる。また、励起光源2aは、図2に示すように、本検出装置の光軸となる励起光源ユニット2の中心軸Axを対称軸として2次元に配列されている。

[0038] 励起光源2aとしては、上述したように、半導体レーザ（LD）又は発光ダイオード（LED）を用いるのが好ましい。また、励起光源2aから供給される励起光10の波長は、インドシアニンググリーンの光吸収帯域が近赤外

波長帯域にあることから、その波長帯域内の波長（例えば波長760nm）が適宜に選択されて用いられる。

[0039] 支持板2bには、その中心軸Axを含む中央位置に開口部2cが設けられている。この開口部2cは、励起光源ユニット2の前方から入射される被検臓器20からの蛍光像11を後方へと通過させるためのものである。上記した複数の励起光源2aは、この開口部2cを囲むように2次元配列されている。なお、このような構成においては、開口部2cの影響で被検臓器20へと照射される励起光10の強度分布が中央で弱くなることを防止するため、開口部2c近傍の励起光源2aの光軸を中心軸Axに向けて傾けて設置することが好適である。

[0040] また、支持板2bの開口部2c内には、観察対象となる被検臓器20からの光のうちで、癌の副病巣から発せられる蛍光像11の波長帯域の光を透過する光学フィルタ3が設置されている。この光学フィルタ3としては、好ましくは、励起光10が被検臓器20で反射された反射光を含む蛍光像11以外の波長の光をカットする透過特性を有するものが用いられる。

[0041] 励起光源ユニット2の後方側には、撮像装置4が設置されている。本実施形態においては、この撮像装置4は、光軸Axが一致した状態で励起光源ユニット2と一体に設けられている。これにより、励起光源2aから照射された励起光10によって励起された癌の副病巣中の蛍光色素から発せられた蛍光像11は、支持板2bの開口部2c及び光学フィルタ3を透過して撮像装置4に到達する。撮像装置4は、入射した蛍光像11を撮像して、得られた観察画像を画像データとして出力する。

[0042] 撮像装置4としては、例えば、2次元画像を取得可能なCCDカメラが用いられる。特に、この撮像装置4においては、蛍光像11の波長帯域（通常は800nm前後の蛍光画像を対象とするため、近赤外の波長帯域）の光に対して高い感度で撮像可能なものを用いることが好ましい。また、複数の励起光源2a及び撮像装置4については、それぞれ励起光源用電源及び撮像装置用電源が必要に応じて接続される。ただし、図1においては、電源等につ

いては図示を省略している。また、これらの装置はバッテリーで駆動するものを用いてもよい。

[0043] 撮像装置 4 から出力される観察画像に対して、調整装置 5 が設けられている。この調整装置 5 は、撮像装置 4 から出力された観察画像の画像データを自動又は手動によって調整する調整手段である。本実施形態における調整装置 5 は、輝度調整部 5 b 及びコントラスト調整部 5 c を有し、撮像装置 4 からの観察画像に対して、それぞれ輝度、コントラストの調整を行う。調整部 5 b、5 c における観察画像の調整条件は、調整指示部 5 a から指示される。調整指示部 5 a は、自動的に、もしくは観察者からの入力に応じて、観察画像の調整条件を設定する。ただし、調整条件が固定の場合には、このような調整指示部 5 a は設けなくてもよい。また、撮像装置 4 から調整装置 5 への画像データの伝送については、有線又は無線による伝送方法を用いることができる。

[0044] 調整装置 5 には、画像表示装置 6 及び画像記録装置 7 が接続されている。画像表示装置 6 はその表示部 6 a に、調整装置 5 で調整された観察画像 1 5 を、癌の副病巣を検出するための画像として表示する。この画像表示装置 6 としては、例えば、CRT モニタや、撮像装置 4 である CCD カメラに取り付けられた液晶ディスプレイなどを用いることができる。また、画像記録装置 7 は、調整装置 5 で調整された観察画像のデータを記録するための記録手段である。この画像記録装置 7 としては、例えば、観察画像を記録媒体であるビデオテープに記録するビデオテープレコーダなどを用いることができる。

[0045] 図 1 に示した癌の副病巣検出装置を用いた、データ収集方法について説明する。まず、蛍光色素であるインドシアニンググリーンを静注する。所定の時間経過後（典型的には静注から 1 日～10 日後）、被検臓器 2 0 に対して、励起光源ユニット 2 により所定波長（例えば波長 760 nm）の励起光 1 0 を照射すると、インドシアニンググリーンによりこの癌の副病巣から近赤外波長帯域の蛍光像 1 1 が発せられる。ここで、光学フィルタ 3 により、この蛍

光像 11 が透過されるとともに、励起光 10 を照射された被検臓器 20 からの反射光がカットされる。

- [0046] 次に、光学フィルタ 3 を透過した蛍光像 11 は、撮像装置 4 である CCD カメラにより撮像され、CCD カメラから観察画像のデータが調整装置 5 へと出力される。調整装置 5 は、撮像装置 4 からの観察画像に対して、輝度及びコントラストの調整を行う。これにより、癌の副病巣画像 16 を含む観察画像 15（癌の主病巣画像が含まれる）が生成される。そして、これらの画像が画像表示装置 6 の表示部 6a に表示されることにより、近赤外蛍光の強度分布イメージが得られる。また、観察画像 15 は必要に応じて、画像記録装置 7 において記録媒体に記録される。このようにして得られた近赤外蛍光の強度分布イメージと、インドシアニングリーン投与前の被検臓器 20 に対して、X線、核磁気共鳴又は超音波を作用させて得られた癌病巣分布イメージと、を比較することにより、癌の副病巣領域データの収集が可能になる。

### 実施例

- [0047] 以下、本発明の実施例を示して、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。なお、インドシアニンググリーンの励起光を照射して得られた近赤外蛍光を検出する方法を、ICG 蛍光法と呼ぶ場合がある。
- [0048] 以下の実施例 1～5 では、術数日前に ICG (0.5 mg/kg) を静脈より注射した。すなわち、実施例 1、2、3、4 及び 5 において、それぞれ、術 4 日前、術 4 日前、術 8 日前、術 1 日前、術 4 日前に ICG を静注した。そして、癌の副病巣検出装置であり、図 1 及び 2 に示す構成を有した赤外観察カメラシステム PDE (Photodynamic Eye (商品名)、浜松ホトニクス社製) を用いて、肝臓を観察し、肝細胞癌を検出した。なお、実施例 1～4 は原発性肝癌であり、実施例 5 は転移性肝癌であった。
- [0049] (実施例 1)
- 実施例 1 における症例は、50 歳代男性である。術前に行われた造影 CT

による診断において、肝S5/8区域に、径40mm大の単発のHCCの存在が認められた。図3Aは造影CTの結果を示すイメージであり、矢印によりHCCが示されている。患者を開腹し、PDEによる術中診断を行なったところ、主腫瘍（主病巣）以外にも肝S4区域に径5mm大の蛍光部位があるとのデータが収集できたため、この部位（副病巣）を追加切除した。図3Bは、肝臓における、ICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ（開腹後、切除前に測定）であり、右の矢印（矢頭）は、肝S4区域の径5mm大の蛍光部位（副病巣）を示し、左の矢印で示される、より大きな蛍光部位は主腫瘍部位（主病巣）を表す。切除した組織の組織学的な検査を行った結果、主腫瘍は中分化型HCCであると診断され、肝S4区域に認められた副病変は高分化型HCCであると診断された。図3Cは副病巣（肝S4区域の径5mm大の蛍光部位）の組織切片の顕微鏡写真を表し、図3Dは図3Cの顕微鏡写真の拡大像である。

[0050] （実施例2）

実施例2における症例は70歳代男性である。術前に行われた造影CTによる診断において、肝S2/3/4区域に、径45mm大の単発のHCCの存在が認められた。図4Aは造影CTの結果を示すイメージであり、矢印によりHCCが示されている。造影CTの画像上では、単純結節型と診断されていたが、開腹し、PDEによる術中診断を行なったところ、主腫瘍（主病巣）周囲に径2~3mm大の蛍光部位（副病巣）の散在があるとのデータが収集できたため、それらを含めて切除範囲を決定し、肝切除を行った。図4Bは、肝臓における、ICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ（開腹後、切除前に測定）であり、右の矢印で示す蛍光部位は主腫瘍部位（主病巣）であり、左の2つの矢印（矢頭）で示すのは主腫瘍周囲に認められた径2~3mm大の蛍光部位（副病巣）である。切除した組織の組織学的な検査を行った結果、主腫瘍は中分化型HCCであると診断され、散在していた結節（副病巣）は衛星結節であり、単純結節周囲増殖型のHCCと診断された。図4Cは副病巣（主腫瘍周囲に認められた径2~3mm大の蛍光部位）の組織

切片の顕微鏡写真を表し、図4Dは図4Cの顕微鏡写真の拡大像である。

[0051] (実施例3)

実施例3における症例は60歳代男性である。術前に行われた造影CTによる診断において、肝S8区域に、径25mm大の単発のHCCの存在が認められた。図5Aは造影CTの結果を示すイメージであり、矢印によりHCCが示されている。開腹したところ、肝表面が不整であったため、超音波による術中診断では主腫瘍（主病巣）の同定が困難であったが、PDEによる術中診断ではHCCの部位（主病巣及び副病巣）を蛍光部位としてデータ収集ができたため、切除範囲の決定を容易に行うことができた。図5B及び図5Cは、肝臓における、ICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ（開腹後、切除前に測定）であり、図5Bの矢印は、主腫瘍（主病巣）を示し、図5Cの矢印（矢頭）は、肝S5区域における径5mm大の蛍光部位（副病巣）を示す。以上の測定の結果、主腫瘍（主病巣）に加え、肝S5区域における径5mm大の蛍光部位（副病巣）を追加切除した。切除した組織の組織学的な検査を行った結果、主腫瘍（主病巣）は高分化型HCCであると診断され、S5区域に認められた副病変（副病巣）は主腫瘍よりやや分化度の低いHCCと診断された。図5Dは副病巣（矢頭）の顕微鏡写真を表す。

[0052] (実施例4)

実施例4における症例は、70歳代男性である。術前に行われた造影CTによる診断において、肝S5区域に、径25mm大の単発のHCCの存在が認められた。図6Aは造影CTの結果を示すイメージであり、矢印によりHCCが示されている。開腹したところ、肝表面不整で術中超音波での主腫瘍の同定が困難であったが、PDEによる術中診断ではHCCの部位（主病巣及び副病巣）を蛍光部位としてデータ収集ができたため、切除範囲の決定を容易に行うことができた。図6Bは、肝臓における、ICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ（開腹後、切除前に測定）であり、左の矢印で示す蛍光部位は主腫瘍部位（主病巣）であり、右の2つの矢印（矢頭）で示すのは主腫瘍周囲に認められた径3mm大の蛍光部位（副病巣）である。以上の測

定の結果、主腫瘍（主病巣）に加え、径3mm大の蛍光部位（副病巣）を複数追加切除した。また切除した肝臓をホルマリンにて固定したのち、厚さ3mmにスライス（図6C、図6G）し、その断面をPDEにて観察した（図6D、図6H）。図6C及び図6Dに相当する部分の組織学的な検査の結果、主腫瘍および散在していた結節は高分化型HCCと診断された。図6Eは副病巣（径3mm大の蛍光部位）の組織切片の顕微鏡写真を表し、図6Fは図6Eの顕微鏡写真の拡大像である。なお、図6Gに対応する部分の近赤外蛍光の強度分布イメージ（図6H）より、肉眼的には結節が分からない部分に発光部位が認められた（図6H二重矢頭）。図6Hにおいて二重矢頭で示される部分の組織学的な検査の結果、これらの部位も高分化型HCCと診断された。図6Iはこれらの部位の組織切片の顕微鏡写真を表し、図6Jは図6Iの顕微鏡写真の拡大像である。

[0053] （実施例5）

実施例5における症例は、50歳代男性である。術前に行われた造影CTによる診断において、肝S2区域に径25mm大、肝S7区域に径22mm大の肝腫瘍の存在が認められた。図7Aは造影CTの結果を示すイメージであり、矢印により肝腫瘍が示されている。開腹したところ、術前指摘されていた2カ所の病変以外に、触診および術中超音波では確認同定が困難であったが、術中PDEにて肝S4にも径5mm大の蛍光部位（副病巣）のデータ収集ができたため、それらを含めて切除範囲を決定し、肝切除を行った。図7Bは、肝臓における、ICGからの近赤外蛍光の強度分布イメージ（開腹後、切除前に測定）であり、矢印（矢頭）で示すのは径5mm大の蛍光部位（副病巣）である。切除した組織の組織学的な検査を行った結果、組織学的に腺癌であることが確認され、大腸癌肝転移と診断された。図7Cは副病巣（径5mm大の蛍光部位）の組織切片の顕微鏡写真を表し、図7Dは図7Cの顕微鏡写真の拡大像である。

[0054] いずれの症例においても、従来の造影CTでは確認できなかった微小なHCC又は転移性癌を術中PDE診断によって発見することができた。これら

の微小なHCC又は転移性癌は従来の切除術では見逃されていたものであり、これが5年無再発生存率を低下させる一因であったと考えられる。

[0055] 上述したICG赤外観察カメラシステムは、術中の微小HCC又は転移性癌の検出だけでなく、肝切離ラインの決定や術式の変更にも有用であると考えられる。

### 符号の説明

[0056] 2…励起光源ユニット、2 a…励起光源、2 b…支持板、2 c…開口部、3…光学フィルタ、4…撮像装置、5…調整装置、5 a…調整指示部、5 b…輝度調整部、5 c…コントラスト調整部、6…画像表示装置、6 a…表示部、7…画像記録装置、10…励起光、11…蛍光像、15…観察画像、16…癌の副病巣画像、20…被検臓器。

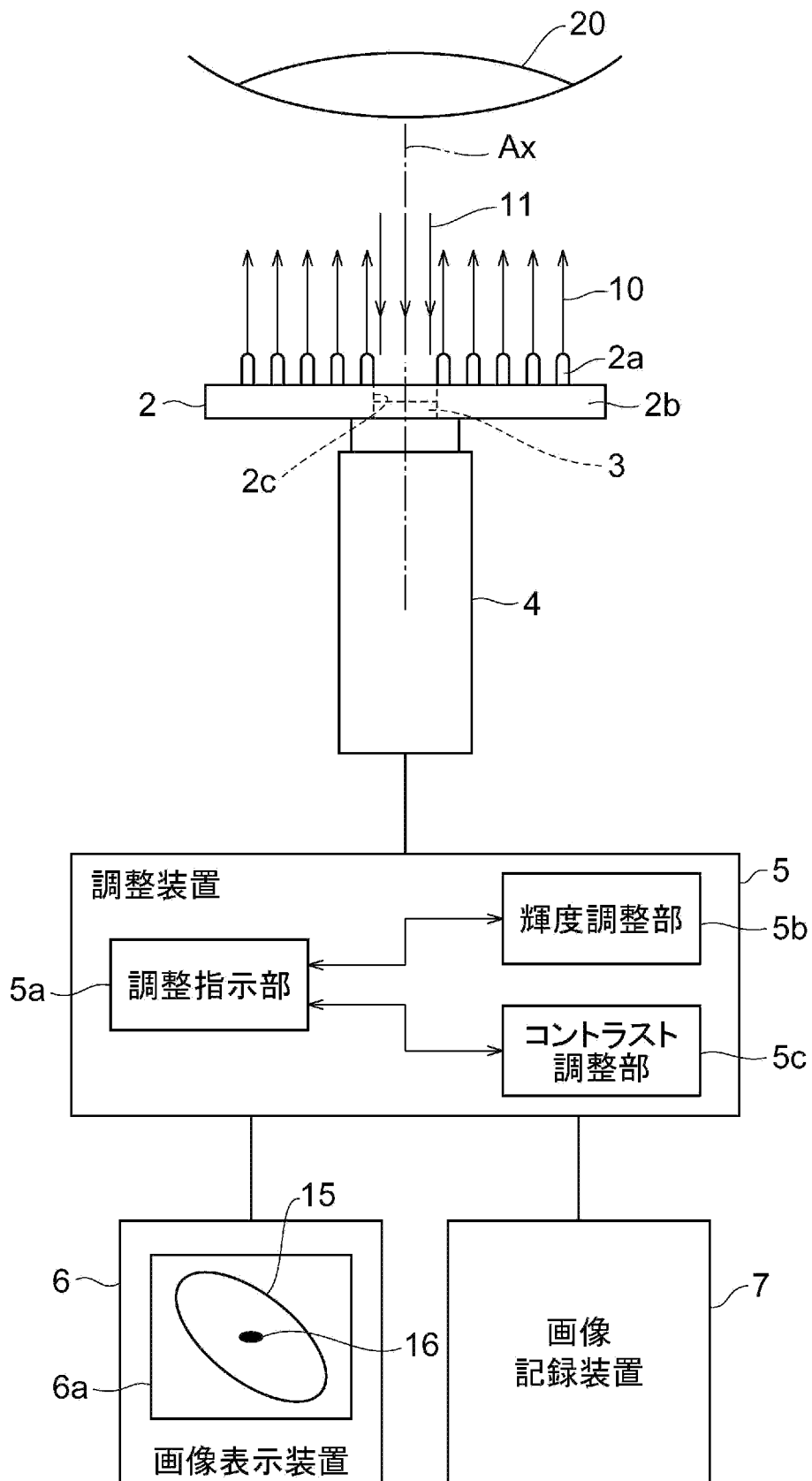
## 請求の範囲

- [請求項1] インドシアニングリーンが投与された生体の被検臓器に対して、インドシアニンググリーンの励起光を照射して得られた、近赤外蛍光の強度分布イメージと、
- インドシアニンググリーン投与前の前記被検臓器に対して、X線、核磁気共鳴又は超音波を作用させて得られた、癌病巣分布イメージと、を比較し、
- 前記近赤外蛍光の強度分布イメージで検出されるが、前記癌病巣分布イメージでは検出されない領域のデータを、癌の副病巣領域データとして収集する、データ収集方法。
- [請求項2] インドシアニンググリーンが静注投与された生体の被検臓器に対して、近赤外蛍光の強度分布イメージを得る、請求項1記載のデータ収集方法。
- [請求項3] インドシアニンググリーンが投与されて1日後～10日後の生体の被検臓器に対して、近赤外蛍光の強度分布イメージを得る、請求項1又は2に記載のデータ収集方法。
- [請求項4] 高密度リポ蛋白質と複合体を形成しておらず、且つ癌の副病巣に特異的に存在するタンパク質に対する抗体と結合していないインドシアニンググリーンが投与された生体の被検臓器に対して、近赤外蛍光の強度分布イメージを得る、請求項1～3のいずれか一項に記載のデータ収集方法。
- [請求項5] 前記癌は原発性肝臓癌又は転移性肝臓癌である、請求項1～4のいずれか一項に記載のデータ収集方法。
- [請求項6] 前記生体は、ヒト又は非ヒト哺乳動物の生体である、請求項1～5のいずれか一項に記載のデータ収集方法。
- [請求項7] インドシアニンググリーンからなる癌の副病巣検出剤。
- [請求項8] 前記副病巣は、X線イメージ、MRI、超音波イメージ又は目視では検出されない領域に存在する副病巣である、請求項7記載の癌の副

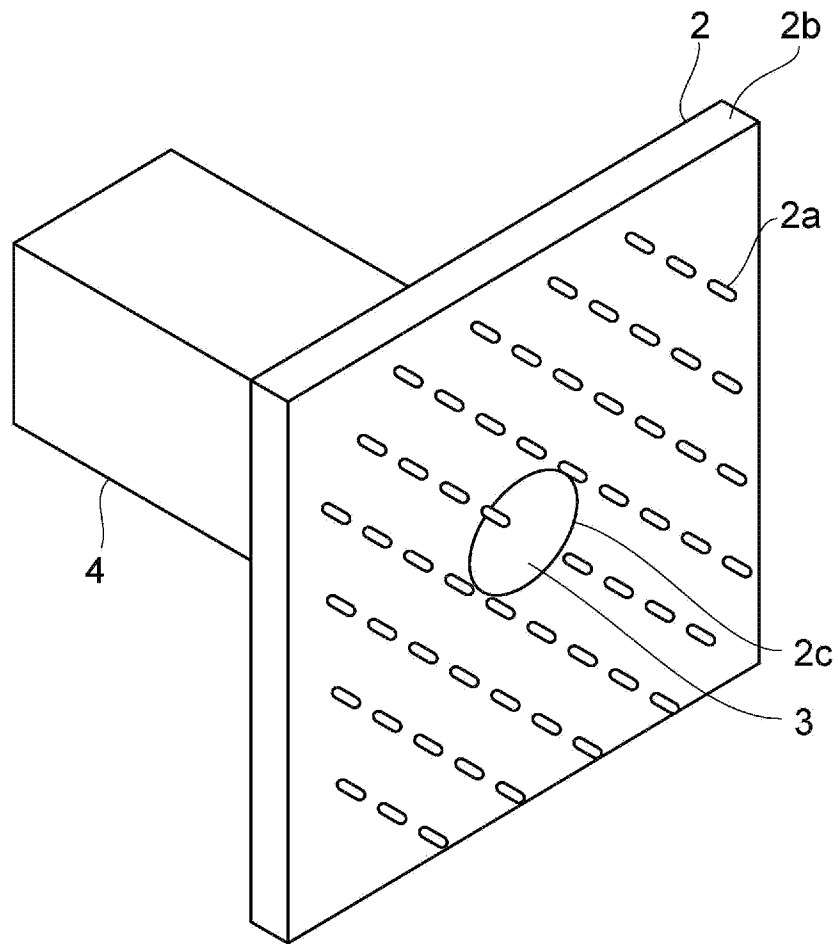
病巣検出剤。

- [請求項9] 前記インドシアニングリーンは、高密度リポ蛋白質と複合体を形成しておらず、且つ前記副病巣に特異的に存在するタンパク質に対する抗体と結合していない、請求項7又は8に記載の癌の副病巣検出剤。
- [請求項10] 前記癌は原発性肝臓癌又は転移性肝臓癌である、請求項7～9のいずれか一項に記載の癌の副病巣検出剤。
- [請求項11] 生体への投与後1日～10日での検出用である、請求項7～10のいずれか一項に記載の癌の副病巣検出剤。
- [請求項12] 前記生体は、ヒト又は非ヒト哺乳動物の生体である、請求項11記載の癌の副病巣検出剤。
- [請求項13] 請求項7～12のいずれか一項に記載の癌の副病巣検出剤と蒸留水を含んでなる癌の副病巣検出用組成物。
- [請求項14] 癌の病巣の縮小、破壊又は切除のための手術の間に癌の副病巣を検出する、癌の副病巣検出装置であって、  
インドシアニンググリーンを投与した生体における、癌の発症が疑われる被検臓器に対して前記インドシアニンググリーンの励起光を照射する照射手段と、  
前記被検臓器について、励起した前記インドシアニンググリーンからの近赤外蛍光の強度分布イメージを取得する撮像手段と、を備える癌の副病巣検出装置。
- [請求項15] 前記手術により露出した前記副病巣の部位に接近可能となるように、前記照射手段と前記撮像手段とが一体に設けられている請求項14記載の癌の副病巣検出装置。
- [請求項16] 前記照射手段が近赤外発光素子であり、前記撮像手段が固体撮像素子である、請求項14又は15に記載の癌の副病巣検出装置。

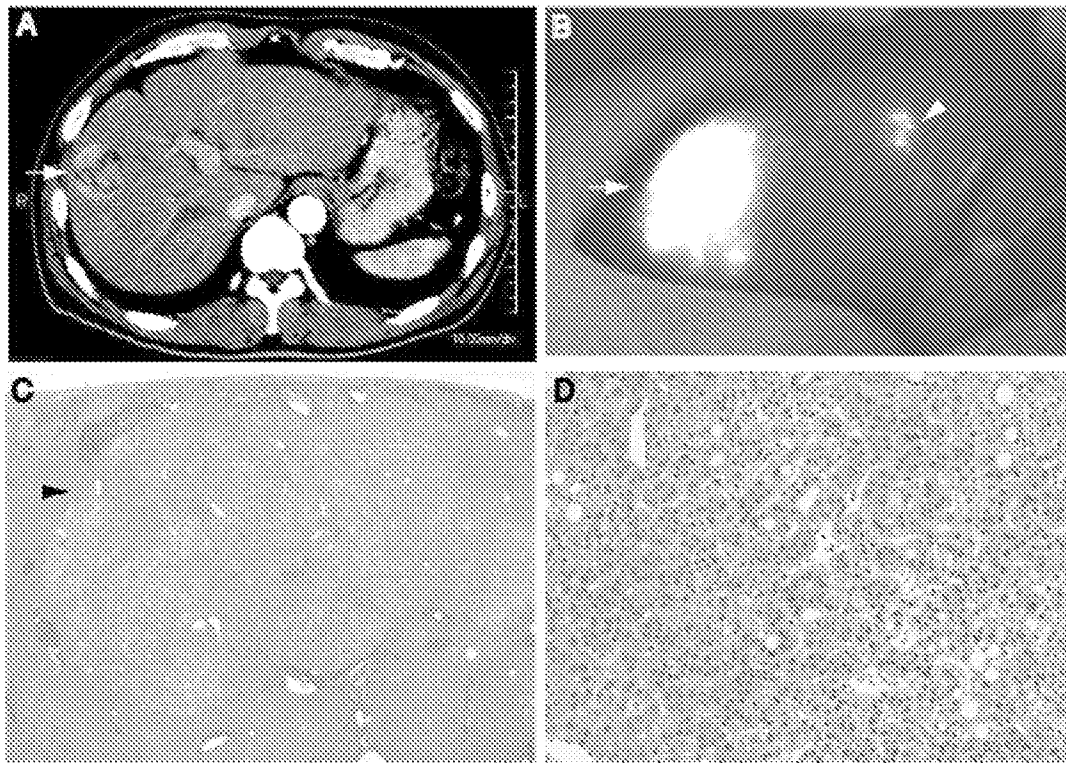
[図1]



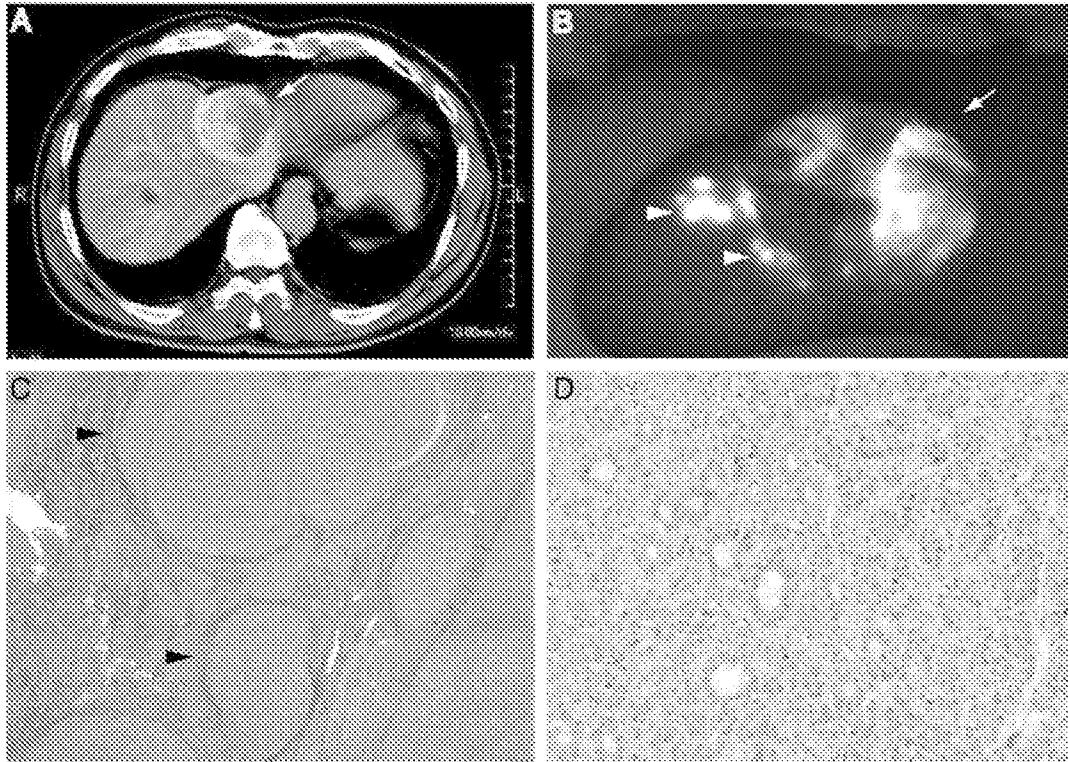
[図2]



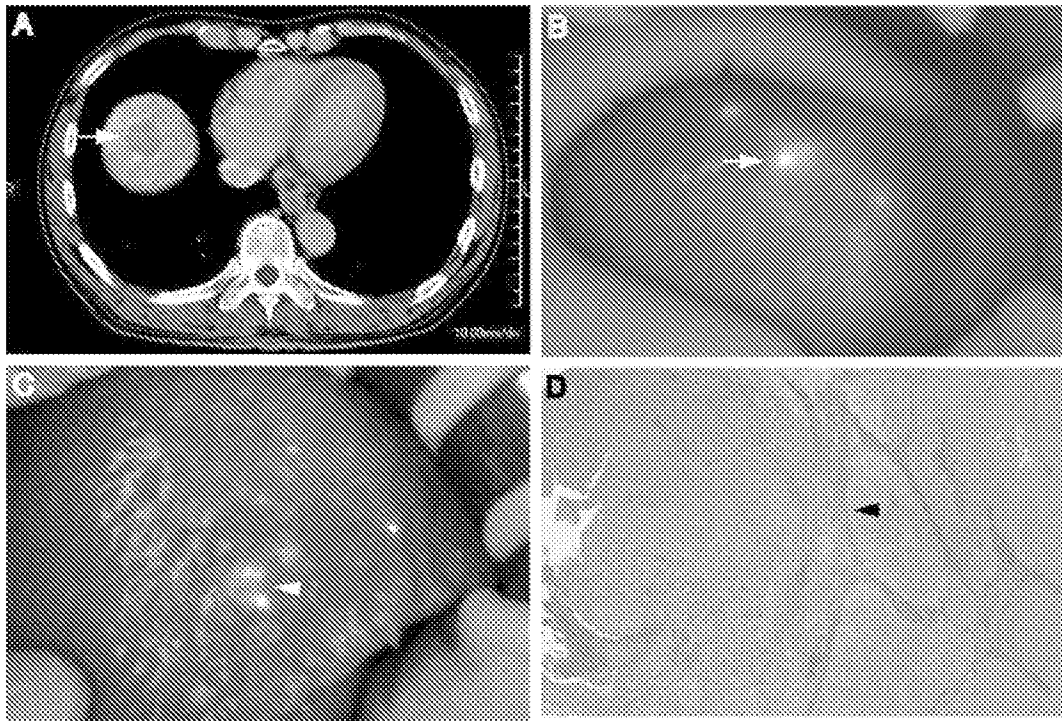
[図3]



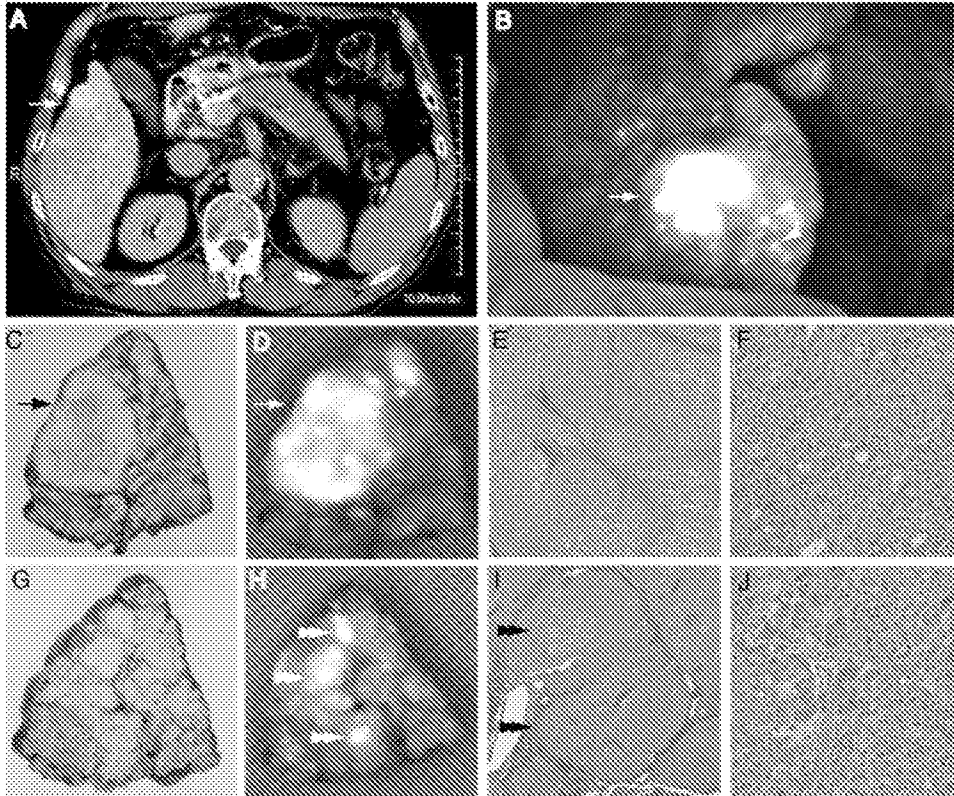
[図4]



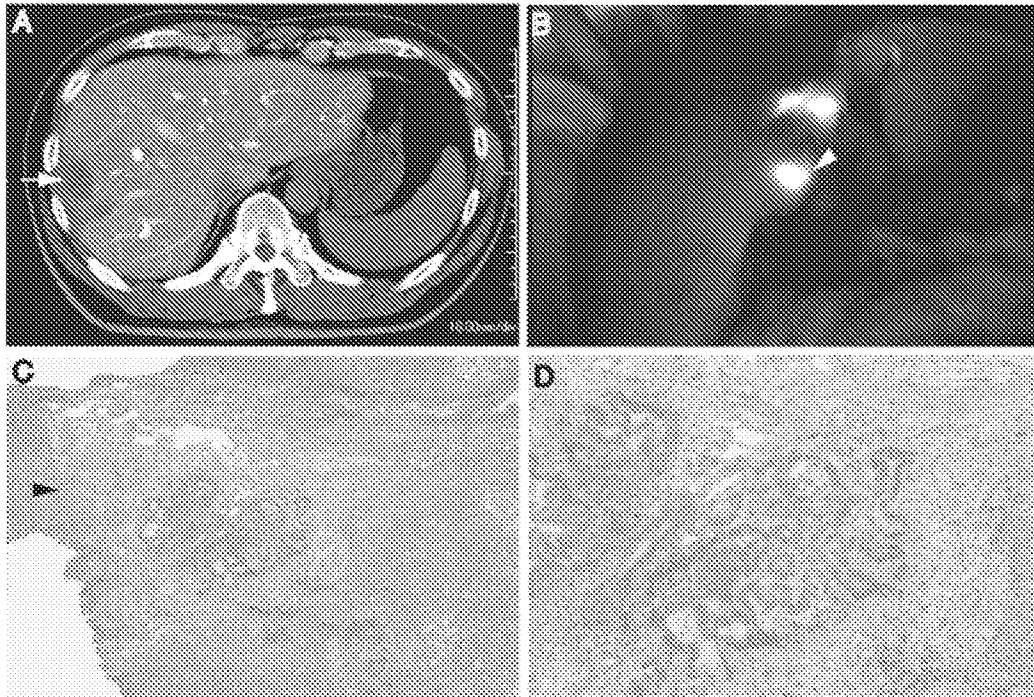
[図5]



[圖6]



[図7]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/059059

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61B10/00(2006.01) i, A61B6/03(2006.01) i, G01N21/64(2006.01) i, G01N21/78(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)  
A61B10/00, A61B6/03, G01N21/64, G01N21/78

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2006/003762 A1 (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 12 January, 2006 (12.01.06), Full text; all drawings & JP 2006-14868 A                      & US 2008/0097198 A1 & EP 1762183 A1                         & KR 10-2007-0028351 A & CN 1976639 A	7 1-6, 8-16
X Y	JP 2004-538485 A (Biocam GmbH), 24 December, 2004 (24.12.04), Full text; all drawings & US 2005/0253087 A1                 & EP 1414336 A & WO 2003/016878 A2                 & DE 10157575 A & DE 201022751 U                       & CA 2456727 A	7 1-6, 8-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.                       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 03 June, 2009 (03.06.09)	Date of mailing of the international search report 16 June, 2009 (16.06.09)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/059059

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 2006-509573 A (Ietomedo Ltd.), 23 March, 2006 (23.03.06), Full text; all drawings & US 2006/0004292 A1 & EP 1585439 A & WO 2004/054439 A	1-6, 8-16
Y	JP 2004-255180 A (UNIVERSITY OF WASHINGTON), 16 September, 2004 (16.09.04), Par. Nos. [0001] to [0008] & EP 644737 A & WO 1993/025141 A1 & WO 1996/014795 A1 & JP 7-507472 A & US 5438989 A & US 5215095 A & US 5465718 A & US 5699798 A & US 5845639 A & US 6161031 A	1-6, 8-16
A	JP 2003-290128 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 14 October, 2003 (14.10.03), Full text; all drawings & US 2003/0187349 A1	1-16
A	JP 2002-95663 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 02 April, 2002 (02.04.02), Full text; all drawings & US 2002/0037252 A1	1-16
A	JP 2001-299676 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 30 October, 2001 (30.10.01), Full text; all drawings & US 2002/0013531 A1 & EP 1149591 A2 & DE 60123514 D	1-16
A	JP 9-309845 A (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 02 December, 1997 (02.12.97), Full text; all drawings (Family: none)	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61B10/00(2006.01)i, A61B6/03(2006.01)i, G01N21/64(2006.01)i, G01N21/78(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. A61B10/00, A61B6/03, G01N21/64, G01N21/78

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 1971-2009年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2009年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2009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)  
 JMEDPlus(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	WO 2006/003762 A1 (浜松ホトニクス) 2006.01.12, 全文, 全図 & JP 2006-14868 A & US 2008/0097198 A1 & EP 1762183 A1 & KR 10-2007-0028351 A & CN 1976639 A	7 1-6, 8-16
X Y	JP 2004-538485 A (バイオカム ゲーエムベーハー) 2004.12.24, 全文, 全図 & US 2005/0253087 A1 & EP 1414336 A & WO 2003/016878 A2 & DE 10157575 A & DE 201022751 U & CA 2456727 A	7 1-6, 8-16
Y	JP 2006-509573 A (イエトメド リミテッド) 2006.03.23, 全文, 全図 & US 2006/0004292 A1 & EP 1585439 A & WO 2004/054439 A2	1-6, 8-16

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

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

国際調査を完了した日 03.06.2009	国際調査報告の発送日 16.06.2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 宮川 哲伸 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 2004-255180 A (ユニバーシティ オブ ワシントン) 2004.09.16, 段落[0001]-[0008] & EP 644737 A & WO 1993/025141 A1 & WO 1996/014795 A1 & JP 7-507472 A & US 5438989 A & US 5215095 A & US 5465718 A & US 5699798 A & US 5845639 A & US 6161031 A	1-6, 8-16
A	JP 2003-290128 A (オリンパス光学工業株式会社) 2003.10.14, 全 文, 全図 & US 2003/0187349 A1	1-16
A	JP 2002-95663 A (富士写真フイルム株式会社) 2002.04.02, 全文, 全図 & US 2002/0037252 A1	1-16
A	JP 2001-299676 A (富士写真フイルム株式会社) 2001.10.30, 全文, 全図 & US 2002/0013531 A1 & EP 1149591 A2 & DE 60123514 D	1-16
A	JP 9-309845 A (浜松ホトニクス株式会社) 1997.12.02, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-16