

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4995055号  
(P4995055)

(45) 発行日 平成24年8月8日(2012.8.8)

(24) 登録日 平成24年5月18日(2012.5.18)

(51) Int. Cl. F I  
 GO 1 N 21/27 (2006.01) GO 1 N 21/27 A  
 GO 1 N 21/17 (2006.01) GO 1 N 21/17 6 1 0

請求項の数 5 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2007-315098 (P2007-315098)	(73) 特許権者	504423918
(22) 出願日	平成19年12月5日 (2007.12.5)		バルター、メディカル、アクティーゼルス
(62) 分割の表示	特願2002-568978 (P2002-568978)		カブ
原出願日	平成14年3月6日 (2002.3.6)		BALTER MEDICAL AS
(65) 公開番号	特開2008-70394 (P2008-70394A)		ノルウェー国ベルゲン、トルモレンスガー
(43) 公開日	平成20年3月27日 (2008.3.27)	(74) 代理人	100117787
審査請求日	平成19年12月28日 (2007.12.28)		弁理士 勝沼 宏仁
(31) 優先権主張番号	2001 1131	(74) 代理人	100091487
(32) 優先日	平成13年3月6日 (2001.3.6)		弁理士 中村 行孝
(33) 優先権主張国	ノルウェー (N0)	(74) 代理人	100107342
前置審査			弁理士 横田 修孝
		(74) 代理人	100111730
			弁理士 伊藤 武泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多層組織の光学的性質の測定のための方法および集成装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多層組織の光学的性質の測定用の集成装置の制御方法であって、

( a ) 放射手段を制御して、多層組織と空気との界面における広範な領域に向かっていくつかの方向 (  $\theta_0$  ,  $\phi_0$  ) から連続的に連続波平行電磁ビームを放射し、および

( b ) 上記放射手段を制御して各放射方向について、多数の異なる波長 (  $\lambda$  ) で上記平行電磁ビームを放射し、および

( c ) 検出手段を制御して各放射方向および波長について、多数の視野方向 (  $\theta$  ,  $\phi$  ) で前記広範な領域を離れる反射または散乱光を検出し、および

( d ) 合成データベースを作るために、特性付けられた一組の多層組織についていくつかの上記波長 (  $\lambda$  )

いくつかの上記放射方向 (  $\theta_0$  ,  $\phi_0$  )、および

いくつかの上記検出方向 (  $\theta$  ,  $\phi$  )

で反射および散乱光について解明する連結空気 / 組織系の厳密な放射伝達モデルを用い、および

( e ) 次いで、特性付けられていない多層組織からの反射または散乱光が、上記の項目 a ) および b ) で記載されたものと同様のステップを行った後、上記の項目 c ) で示されたように検出され、得られたデータが、測定された多層組織の特性の特有の徴候を与えるために、合成データベースでデータのインバース伝達アルゴリズムを用いることにより比較される、

10

20

ステップからなる方法。

【請求項 2】

合成データベースの作成が、下記作業：

(1) 所定の測定構成、即ち放射波長、放射方向および視角方向の具体的組合せについて、厳密なフォワードモデリングが、所定の組織構成、即ち組織の様々な層における光学的パラメータ（ $\mu$ 、 $n$  および  $g$ ）の具体的組合せについて測定される場をコンピューター処理するために、連結空気/組織系に用いられ、および

(2) 所定の測定構成と関連付けられたシミュレート測定の部分的合成データベースまたはルックアップテーブルを得るために、(1)のコンピューター処理がいくつかの異なる組織構成について繰り返され、および

(3) 測定構成および組織構成のすべての望ましい組合せを包含するシミュレート測定の完全な合成データベースまたはルックアップテーブルの完全なセットを作るために、(1)および(2)のコンピューター処理が多く異なる測定構成について繰り返される、ことからなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

反射輝度の測定から組織構成（即ち、様々な層における  $\mu$ 、 $n$  および  $g$  の実際的組合せ）を調べるインバース問題の解答が、測定データと合成データベースに蓄積されたシミュレート測定データとの差異を最少に抑える具体的な組織構成を見出す上で適した費用効果的な最適化法と組み合わせられたフォワードモデリングに基づいている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

ビームが広範な連続波平行ビームによりもたらされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

反射拡散光が CCD カメラでの方向走査により検出される、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、多層組織の光学的性質の測定のための方法および集成装置に関する。更に詳しくは、本発明は組織中における腫瘍の検出および特性付けのための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

光は、例えば X 線、超音波または核磁気共鳴に基づく伝統的な診断手段よりも優れた 3 つの重要な効果をもたらすことから、可視および近赤外線による画像化の新たな発展が医療診断で有望視されている。第一に、異なる波長の光は組織と特有な影響を及ぼし合っており、分光分析のためのベースを形成するため、波長を特定の用途向けに最大活用している。第二に、画像処理法はわずか数個の光子を用いるだけで十分強力になり、そのため低レベルのまたは低ノイズのシグナルに基づいて画像化を行えるのである。第三に、光は、低分解能無線周波数または超音波画像化と、短波長で高分解能だが有害な X 線の電離線との間で良い妥協をもたらす。しかも、光学法は通常非侵襲的で無毒性であり、コンパクトで安価な装置として実現する可能性を有している。

【0003】

いかなる画像化または分光分析法も、組織の主成分、即ち水溶液、による吸収と、様々なタイプの組織“粒子”による吸収および散乱との双方を扱わねばならない。分光分析は、多量の組織で吸収および散乱に関する時間依存性の全変動を測定するために用いられる。例えば、脳オキシメトリー（ヘモグロビン分光分析）では頭部損傷による内出血を明らかにできる。組織の局所異質性、例えば初期乳房もしくは脳腫瘍、または脳内で少量の出血を検出することに関心があるときに、画像化は重要である。画像化は損傷の部位を特定して、それを周辺組織から識別することを可能にする。腫瘍は、検出、位置決定および分類してみたい構造異常の代表例である。腫瘍増殖は (i) 腫瘍の血管で比較的大きな数値の密度および体積分率に起因した大きな血液容量、(ii) 急速な増殖に伴うエネルギー生産

10

20

30

40

50

に必要な細胞内オルガネラの濃度増加、および(iii)高散乱カルシウム沈殿物の蓄積を伴う。これら性質のうちいくつかは、良性、悪性などとして腫瘍を分類する上で役立つと予想される。

#### 【0004】

組織に進入した光は、発色団と称される組織内の化合物により吸収および散乱される。主な発色団はメラニン、ヘモグロビンおよびシトクロムである。メラニンは、我々の皮膚を有色にして、我々を日焼けから守る色素である。それは、レイリー散乱物として作用することにより、UV光を強く減弱させる。ヘモグロビン(Hb)は赤血球で見られる有色色素である。それは、酸素分子と結合して $HbO_2$ を形成しうる大きな分子である。シトクロムはミトコンドリアの膜で見られる一連の酵素からなる。それらは、酵素が酸化または還元状態にあるか否かに応じた吸収スペクトルを有している。シトクロムは光学手段によりモニターできる。例えば、NADHはUV(310~375nm)で強く吸収する重要な化合物である。NADHがUV光へ曝されると、それは460nm付近の広帯域発光スペクトルで蛍光を発する。Hbの吸収スペクトルは $HbO_2$ の場合と異なる。そのため、高度酸素供給動脈血は鮮明な赤色を呈し、一方脱酸素されたヘモグロビンを含有する静脈血は青みがかった赤色を呈する。吸収係数は波長に応じて変わるが、そのスペクトルの可視およびNIR部で典型的には0.02~0.1/mmである。それは発色団含有量(特に、血液の量)にも依存する。組織粒子とは、周辺媒体の場合とは異なる複雑な屈折率を有した、少量の組織を意味する。水中成分による吸収も知られているか、または健全な組織で測定しうる。腫瘍の少量周辺部分は、血液濃度の増加、ひいては吸収の増加または異常により特性付けられる。細胞核またはミトコンドリアからなる、光の波長よりもかなり小さな粒子は、レイリー散乱物と称されている。細胞または細胞群からなる、光の波長よりもかなり大きな粒子は、ミー散乱物と称されている。散乱係数は波長に応じて変わるが、典型的には20~100/mmの範囲である。

#### 【0005】

生体組織の光学的性質に関する知識は、バイオメディカル画像化の研究を行い、医療診断向け装置を開発するために重要な基礎である。

#### 【0006】

生体組織の生理状態はその吸収および散乱係数からわかる。生理状態とは、水中および非水中成分の相対濃度と、血管、オルガネラなどを含めた非水中組織成分の化学組成とを意味する。そのため、組織の光学的性質を調べるために正確で信頼しうる方法を開発することが望まれるのである。

#### 【0007】

光学的干渉断層撮影法(OCT)は、バイオメディカル画像化にうまく応用されてきた。この方法は干渉光の使用に依存しており、それは組織の立体形態または腺状構造を画像化するために用いうる。しかしながら、その侵入深度は2~3mmに限定され、この技術は、現在行われているように、生体系の光学的性質を調べるために必要な情報を提供できない。

#### 【0008】

干渉光は限定された深度情報を提供するため、多くの現行光学画像化技術は拡散光の使用に依存しており、より深い層、即ち組織内で約4~8mmまでの情報をもたらす。

#### 【0009】

これらの方法には以下がある：

- (i) ほぼまっすぐな軌道に沿って伝わる、いわゆる“スネーク”または“弾道”光子の検出のための時間分解技術
- (ii) 拡散光学断層撮影法、および
- (iii) 入射光エネルギーを強度調整することにより生じた拡散光子密度波を用いる断層撮影画像化

#### 【0010】

拡散光で画像化する際に、放射伝達問題の解明のためのアプローチは放射伝達方程式の

10

20

30

40

50

拡散近似に多くの場合が基づいている。

【 0 0 1 1 】

“放射伝達問題”という用語は、組織のような多重散乱媒体における光の輸送を意味する。

【 0 0 1 2 】

現行文献の一覧が表 1 でみられる。

【表 1】

方法	物理的原理	強度	限界	所要装置	商業的実現性	コメント
OCT	干渉光に基づく	高空間分解	侵入深度に 限界	光学的ゲート 制御&相 関装置	可能	立体形態はみられる 組織光学性の画像化 は不可
レーザー CT(1)	CT理論に 基づく	吸光係数測 定可能	侵入深度に 限界	ヘテロダイ ン式検出装 置	調査中	透過シグナルベース 組織の非常に薄い層 のみへ適用しうる
時間分解拡 散画像化	弾道光子に 基づく	光学性の測 定可能	侵入深度に 限界	高時間分解 装置	見込みあり	高時間分解が必要し かし、実施困難
CW拡散光 断層撮影(2)	拡散光子に 基づく	実時間機能 画像化	シグナル対 ノイズの問題	CWレーザ ー源	調査中	量的機能脳画像化は 可能だが、組織光学 性は測定不能
TOAST(3)	有限要素モ デルに基づ く	実時間機能 画像化	時間分解測 定に基づく	パルスレー ザー&高時 間分解装置	調査中	時間分解技術に固有 の限界を含む
拡散光反射 断層撮影(4)	拡散理論に 基づく	簡単&迅速	吸収係数の み測定	CWレーザ ー源	調査中	吸収係数のみを用い て生体組織を解明す るには不十分
DPDW断 層撮影(5)	拡散光子密 度波に基づ く	DPDW用 の分析溶液	透過DPDWシ グナルは弱 い	光源調整	調査中	バックグラウンド組 織の光学性は測定不 能
フェーズド アレイメ ージャー(6)	拡散光子密 度波に基づ く	脳機能の迅 速画像化	分解能は疑 わしい	CW光源& 調整	調査中	測定シグナルから光 学性を調べるために 追加作業が必要
周波数領域 光断層撮影 (7)	拡散理論に 基づく	光学性を調 べる	分解能&精 度は疑わし い	ダイオード レーザー& 強度モジュ レーター	調査中	散乱係数の適正な測 定は不能；バックグ ラウンドの光学性測 定不能
(1)Watanabe et al. (1998). (2)Siegel et al. (1999). (3)Schweiger et al. (4)Cheng and Boas(1998). (5)Boas et al. (1997). Chen et al. (1998). Li et al. (2000). (6)Chance et al. (1998). (7)Pogue et al. (1997).						
CT：コンピューター断層撮影 TOAST：時間分解光吸収および散乱断層撮影 DPDW：拡散光子密度波						

【 0 0 1 3 】

1 . 時間分解技術が組織の光学的性質を調べられる可能性を示すとしても、高時間分解測定への依存は、その方法論を実証する実験研究の実施と、適切なベッドサイド計測法の開発とを、非常に難しい作業にしている。

【 0 0 1 4 】

2 . 多数の有用な技術が、対象物とその周辺媒体との吸収係数差を調べることにのみ用いられてきた(例えば、Cheng, x. and D.A.Boas, 1998: Diffuse optical reflection tomography with continuous-wave illumination. Opt. Express 3, No.3, 118-123)。生体組織またはそのような組織に包埋された対象物を解明するために、吸収係数を単独で用いたのでは不十分であり、それは散乱がこのような媒体では通常無視しえないからである。

【 0 0 1 5 】

10

20

30

40

50

3. 有用な断層撮影光画像法のほとんどは、バックグラウンド媒体（健常組織）の光学的性質が知られていると仮定すると、混濁媒体に包埋された対象物、例えば健常な組織中の腫瘍の光学的性質（吸収および散乱係数と非対称ファクターまたは位相関数）を研究することに集中している。これらの技術は、混濁バックグラウンド媒体（健常組織）の光学的性質を調べる上で、容易に用いることはできない。しかしながら、バックグラウンド媒体の光学的性質の正確な知識は、バイオメディカル画像化に成功する上で重要である。

【0016】

現行アプローチの上記限界は、(1) 健常生体組織の光学的性質、および(2) 健常組織に包埋された対象物（例えば、腫瘍）の位置および光学的性質を双方とも調べる上で、信頼しうる方法を開発および提供する緊急の必要性があることを明らかに示している。

10

【0017】

本発明の全体目的は、このように、多層組織の光学的性質を調べるための新規方法を提供することである。この関係において、“光学的性質”という用語には、吸収および散乱係数、および更には非対称ファクターの測定を含んでいる。“多層組織”という用語は、光学的性質が層毎に異なる層状構造を有した組織を意味する。

【0018】

本発明の別な目的は、このような層状組織に包埋された腫瘍の診断および位置決定のためにこの方法を用いることである。

【0019】

我々のアプローチは（以下で更に詳細に記載されている）厳密な放射伝達理論に基づいている。連結空気/組織系に関して洗練された最新の放射伝達モデルが、このような多層組織の光学的性質を特性付けるためのフォワードおよびインバース双方のアルゴリズムを提供するために用いられている。

20

【0020】

更に、そのアルゴリズムは、このような層状組織に包埋されていることがある対象物（例えば、腫瘍）の位置および光学的性質を調べる方法を提供するために用いられる。

【0021】

実験集成装置（図3）も提供され、実証研究が行われる。本発明による方法および集成装置の理論的基礎は以下で詳細に記載されており、進行中の研究は次のとおりである：

(1) いくつかの方向から連続的に、多層組織が平行電磁ビームで照射される、フォワードシミュレーション。各照射方向について、連結空気/組織系の総合的放射伝達モデルがいくつかの視角で反射拡散光を解明するために用いられる。

30

(2) フォワードシミュレーションから得られる反射輝度に基づき、多層組織の上側2層の各々について光学的性質および層厚を調べるための方法の開発。

(3) 上記(1)および(2)で記載された理論的シミュレーションを試験および実証するための実験装備のデザイン。

(4) 上記の研究で得られた結果に基づき、層状組織に包埋された対象物の位置および光学的性質を調べるためのアルゴリズムの開発。

【0022】

光学的診断は、画像化、分光分析または双方の組合せとして分類しうる。光学的干渉断層撮影法（OCT）は、高分解浅画像化手段として、世界中のいくつかの研究グループで開発された（Huang, D., E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafato and J. G. Fujimoto, 1991: Optical coherence tomography. Science 254, 1178-1181; Izatt, J. A., M. Kulkarni, K. Kobayashi, M. V. Sivak, J. K. Barton and A. J. Welsh, 1997: Optical coherence tomography for biodiagnostics. Optics & Photonics News 8, 41-47; Schmitt, J. M., 1998: OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue. Opt. Express 3, No. 6, 199-211）。OCTは、後方散乱光のエコー時間遅れおよび大きさを測定することにより、物体および生体系で内部微細構造の高分解横断面断層撮影画像化を行うために用いられる（Huang et al., 1991; Fujimoto et al., 2000）。連続波照射により10 μmの横断面分解がOCTで得られるが、侵入深

40

50

度はせいぜい2～3mmに限定される(Carts-Powell, Y., 1999: Optical tools offer minimally invasive medical diagnostics. Optics & Photonics News 10, No.6, 33-37; Fujimoto, J.G., W. Drexler, U. Morgner, F. Kartner and E. Ippen, 2000: Optical coherence tomography using echoes of light. Optics & Photonics News 11, No.1, 24-31)。

【0023】

OCCTは組織の立体形態または腺状構造を画像化するために用いるが、生体系の光学的性質を調べるためには用いられない。他方、超高速エコー時間遅れのOCCT測定には光学的ゲート制御および関連技術を要するが、それは直接的な電子的検出が不可能だからである。

【0024】

干渉画像化が有用であるが、組織へ進入した光のほとんどは数回にわたり吸収または散乱される。多くの進行中の研究(例えばBoas, D.A., M.A.O'Leary, B.Chance and A.G.Yodh, 1997: Detection and characterization of optical inhomogeneities with diffuse photon density waves: a signal-to-noise analysis. Appl. Opt. 36, 75-92; Chance, B., E. Anday, S. Nikoia, S. Zhou, L. Hong, K. Worden, C. Li, T. Murray, Y. Ovetsky, D. Pidikiti and R. Thomas, 1998: A novel method for fast imaging of brain function non-invasively with light. Opt. Express 2, No.10, 411-423; Chen, B., J.J. Stamnes and K. Stamnes, 1998: Reconstruction algorithm for diffraction tomography of diffuse photon density waves in a random medium. Pure Appl. Opt. 7, 1161-1180; Cheng, X. and D.A. Boas, 1998: Diffuse optical reflection tomography with continuous-wave illumination. Opt. Express 3, No.3, 118-123; Durduran, T., J.P. Culver, M.J. Holboke, X.D. Li, L. Zubkov, B. Chance, D.N. Pattanayak and A.G. Yodh, 1999: Algorithms for 3D localization and imaging using near-field diffraction tomography with diffuse light. Opt. Express 4, No.8, 247-262; Jacques, S.L., I.S. Saidi, A. Ladner, D.G. Oelberg, 1997: Developing an optical fiber reflectance spectrometer to monitor bilirubinemia in neonates. SPIE Proceedings of Laser-Tissue Interaction VIII, edited by S.L. Jacques, 2975, 115-124; Kienle, A., M.S. Patterson, N. Dognitz, R. Bays, G. Wagnieres and H. van den Bergh, 1998: Noninvasive determination of the optical properties of two-layered turbid media. Appl. Opt. 37, 779-791; Klose, A.D. and A.H. Hielscher, 1999: Iterative reconstruction scheme for optical tomography based on the equation of radiative transfer. Medical Phys. 26, 1698-1707; Patterson, M.S., B. Chance and B.C. Wilson, 1989: Time resolved reflectance and transmittance for noninvasive measurement of tissue optical properties. Appl. Opt. 28, 2331-2336; Siegel, A.M., J.J.A. Marota and D.A. Boas, 1999: Design and evaluation of a continuous-wave diffuse optical tomography system. Opt. Express 4, No.8, 287-298; Wang, R.K. and Y.A. Wickramasinghe, 1998: Fast algorithm to determine optical properties of a turbid medium from time-resolved measurements. Appl. Opt. 37, 7342-7351; Yodh, A. and B. Chance, 1995, Spectroscopy and imaging with diffusing light. Physics Today 3, 34-40)は、拡散画像を解析するための方法を開発することに目的がある。1つのアプローチは、ほぼまっすぐな軌道に沿って伝わるパルス光源からの拡散光子(“弾道”光子)を測定する、時間分解技術に基づいている(Wang and Wickramasinghe, 1998)。時間分解測定に依存する技術は、少なくとも原則的に、組織の光学的性質を調べる機会をもたらす(Patterson, M.S., B. Chance and B.C. Wilson, 1989: Time resolved reflectance and transmittance for noninvasive measurement of tissue optical properties. Appl. Opt. 28, 2331-2336; Wang, R.K. and Y.A. Wickramasinghe, 1998: Fast algorithm to determine optical properties of a turbid medium from time-resolved measurements. Appl. Opt. 37, 7342-7351)。

【0025】

しかしながら、実際には、散乱は“弾道”光子の数を急激に減少させるのみならず、極端に高い時間分解も必要であることから、このような測定を行うことは非常に難しい。

【0026】

10

20

30

40

50

拡散光断層撮影の研究はいくつかのアプローチに依存していた。Siegelら (Siegel, A.M., J.J.A. Marota and D.A. Boas, 1999: Design and evaluation of a continuous-wave diffuse optical tomography system. *Opt. Express* 4, No. 8, 287-29) は 18 のレーザーダイオード源 (780 nm で 9 つおよび 830 nm で 9 つ) および 16 のケイ素検出器からなるポータブル型連続波拡散光断層撮影システムを組み立てたが、彼らは生体組織の光学的性質を得るためにそれらの方法および結果を用いなかった。University College London のグループにより開発された時間分解光吸収および散乱断層撮影技術 (Schweiger, M., L. Zhuikov, S.R. Arridge and C. Johnson, 1999: Optical tomography using the SCIRun problem solving environment: Preliminary results for three-dimensional geometries and parallel processing. *Opt. Express* 4, No. 8, 263-269) は、飛行時間データから光学的パラメータの内部分布を再現するために散乱媒体中で光輸送をシミュレートする上で、有限要素フォワードモデルに依存している。この技術は時間分解測定に基づいているため、それは上記の方法と同様の限界を有する。もう 1 つの例は Cheng and Boas (1998) により開発された拡散光反射断層撮影であり、それは混濁媒体に包埋された対象物の吸収係数を調べるために用いられる。一般的に、生体組織のような混濁媒体またはこのような混濁媒体に包埋された対象物について解明するために、吸収係数のみを用いたのでは不十分である。

【 0 0 2 7 】

拡散光子密度波が混濁媒体に包埋された対象物の断層撮影画像化に用いられた (Boas, D.A., M.A.O'Leary, B.Chance and A.G.Yodh, 1997: Detection and characterization of optical inhomogeneities with diffuse photon density waves: a signal-to-noise analysis. *Appl. Opt.* 36, 75-92 ; Chen, B., J.J. Stamnes and K. Stamnes, 1998: Reconstruction algorithm for diffraction tomography of diffuse photon density waves in a random medium. *Pure Appl. Opt.* 7, 1161-1180 ; Li, X., D.N. Pattanayak, T. Durduran, J.P. Culver, B.Chance and A.G.Yodh, 2000: Nearfield diffraction tomography with diffuse photon density waves. *Phys. Rev. E* 61, 4295-4309)。拡散光子密度波を用いる利点は、このような波が明瞭なフェイズフロント (phase front) を有していることである。透過拡散光子密度波の位相および振幅双方の測定は、光学的性質 (散乱および吸収係数) が知られた混濁バックグラウンド媒体に包埋された対象物を研究するために用いられる。透過拡散光子密度波のシグナルは通常非常に弱いため、この技術は濃混濁媒体へは適用できない。しかも、拡散光子密度波を用いた断層撮影画像化は混濁バックグラウンド媒体の光学的性質を調べるために用いることができない。別なアプローチは、層状組織の構造を調べる上で、層状媒体の光反射率測定と共に、拡散光子密度波の使用に依存している (Svaasand, L.O., T. Spott, J. B. Fishkin, T. Pham, B. J. Tromberg and M.W. Berns, 1999: Reflectance measurements of layered media with diffuse photon-density-waves: a potential tool for evaluating deep burns and subcutaneous lesions. *Phys. Med. Biol.* 44, 801-813)。拡散光子密度波の波長は通常大きく、少くとも数 cm であるため、拡散光子密度波の位相の測定は組織の内部構造に関して低分解情報をもたらすのみである。

【 0 0 2 8 】

蛍光分光分析は、組織自体または光力学療法に用いられる色素のような物質へ医療診断を行いうる、既定の手法である (例えば、Chance, B., 1996: Use of intrinsic fluorescence signals for characterizing tissue metabolic states in health and disease. *SPIE Proc.* 2679, 2-7 ; Gardner, C.M., S.L. Jacques and A.J. Welch, 1996: Fluorescence spectroscopy of tissue: recovery of intrinsic fluorescence from measured fluorescence. *Lasers surg. Med.* 18, 129-138)。組織サンプルの光励起後に放射される光の“色”を分析することにより、組織が正常、良性または癌性であるかどうかを調べる。ラマン散乱、りん光および弾性散乱のような他の分光分析技術のための基本的な物理的基礎は、光組織の相互作用が組織の化学組成および細胞構造により強く影響されることである。これらの方法では、光学的バイオプシーが行われるか、または健全な組織が切り出され、もしくは有害な電離線に曝されることを要する (Carts-Powell, Y., 1999: Optical tools offer minimally invasive medical diagnostics. *Optics & Photonics News* 10, No. 6, 33-37)。

## 【 0 0 2 9 】

皮膚、食道、胃、腸、膀胱および頭部のような体の多くの部分は層状組織構造を有しているため、バイオメディカル画像化にとり、層状組織モデルは単一モデルよりも現実に近い。数人の研究者らは層状混濁媒体の拡散方程式の解答について研究してきた。Takatani およびGraham (Takatani, S. and M.D. Graham, 1979: Theoretical analysis of diffuse reflectance from a two-layer tissue model. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-26, 656-664) およびSchmitt et al. (Schmitt, J.M., G.X. Zhou, E.C. Walker and R.T. Wall, 1990: Multilayer model of photon diffusion in skin. J. Opt. Soc. Am. A 7, 2141-2153) は拡散方程式を解く上でGreen関数の使用により定常状態反射率の分析式を求め、一方Dayanら (Dayan, I., S. Havlin and G.H. Weiss, 1992: Photon migration in a two-layer turbid medium, A diffusion analysis. J. Mod. Opt. 39, 1567-1582) は定常状態および時間分解反射率に関する式を得るためにFourierおよびLaplace変換を適用した。Keijzerら (Keijzer, M., W.M. Star and P.R.M. Storchi, 1988: Optical diffusion in layered media. Appl. Opt. 27, 1820-1824) およびSchweigerら (Schweiger, M., S.R. Arridge, M. Hiraoka and D.T. DePly, 1995: The finite element model for the propagation of light in scattering media: Boundary and source conditions. Med. Phys. 22, 1779-1792) は有限要素法を用い、CuiおよびOstrander (Cui, W. and L.E. Ostrander, 1992: The relationship of surface reflectance measurements to optical properties of layered biological media. IEEE Trans. Biomed. Eng. 39, 194-201) は有限差アプローチを用いた。

10

## 【 0 0 3 0 】

しかしながら、これらの研究者は彼らの結果を輸送方程式の解答と比較せず、彼らのモデルに採用された2層の光学的性質を求める実現可能性は研究されなかった。Kienleら (Kienle, A., M.S. Patterson, N. Dognitz, R. Bays, G. Wagnieres and H. van den Bergh, 1998: Noninvasive determination of the optical properties of two-layered turbid media. Appl. Opt. 37, 779-791) は、半無限第二層を有する2層混濁媒体にFourier変換アプローチを用いた拡散方程式を解いた。これら著者の以下の記述に着目すると面白い：

20

## 【 0 0 3 1 】

“2層媒体の反射率に関する拡散方程式の解答は輸送理論の結果にかなり近いが、光学的性質を調べる上でこの近似により生じる誤差は半無限の場合よりも大きい。したがって、光学的性質の測定に用いるほど十分に速く、2層媒体に関する輸送方程式の解答を得られることは、有利であろう。”

30

## 【 0 0 3 2 】

前記のように、組織の画像化のための現行法は不十分であり、我々が得る必要がある情報、即ち上記組織の光学的性質の三次元空間変動値、例えば吸収係数、散乱係数および非対称ファクターをそれらが我々にもたらさないからである。

## 【 発明の具体的説明 】

## 【 0 0 3 3 】

生体組織を特性付けてそれらの光学的性質を調べるための我々の新たな概念は、多重角照射およびいくつかの波長での視検と一緒にした総合的放射伝達モデルに基づいている。そのため、我々は、広範な連続波平行ビームにより、いくつかの異なる方向から連続的に組織を照射する。各照射方向について、我々はCCDカメラでの方向走査により異なる視野方向で連続的に後方散乱光を測定する。

40

## 【 0 0 3 4 】

これらの測定に必要な装置は、標準光学部品と、適切な分解能および感度を備えたCCDカメラからなる。光子密度波を作り出す照射ビームの時間調整も、時間ゲート制御する高速電子機器も不要になる。

## 【 0 0 3 5 】

上記の多重角、多重波長アプローチは、インバース問題の解決を独自なものにする上で、非常に重要である。1つの波長、1つの照射方向および1つの視野方向のみを用いるときには、本質的に同様の後方散乱光を生じる様々な層の光学的性質の多くの異なる組合せ

50



がある。この問題を避けるために、波長と照射および視野方向とのいくつか異なる組合せから得られる多くの異なる散乱データ群と一致させることにより、我々はインバース問題に関する我々の解決に制約を加えた。インバース問題の解決には、以下で記載された2つの主要要素を含んでいる。

【0036】

インバース問題の解決への我々のアプローチにおける1つの必須要素は、シミュレート測定 of 合成データベースの作成である。これは次のように行われる。(1) 所定の測定構成について、所定の組織構成で測定される場合をコンピューター処理するために、我々は連結空気/組織系の厳密なフォワードモデリングを用いる。ここで“測定構成”という用語は照射波長、照射方向および視野方向の具体的組合せを意味し、“組織構成”という用語は組織の様々な層における光学的パラメータの具体的組合せを意味する。(2) 所定の測定構成に伴うシミュレート測定の部分的合成データベースまたはルックアップテーブルを得るために、我々はいくつかの異なる組織構成について(1)のコンピューター処理を繰り返す。(3) 測定構成および組織構成のすべての望ましい組合せに及ぶシミュレート測定 of 完全合成データベースまたはルックアップテーブルの完全なセットを作るために、我々は多くの異なる測定構成について(1)および(2)のコンピューター処理を繰り返す。連結空気/組織系の厳密なフォワードモデリングは、以下の“厳密なフォワードモデリング”で記載されている。

【0037】

我々のインバージョンアプローチの第二の必須要素は、測定および合成データ間で最も良く一致する具体的な組織構成を求めるために、測定構成の多くの異なる組合せで測定されたデータと我々の合成データベースに含まれるシミュレートデータとを比較することにある。費用効率的にこれを行うために、我々は以下の“組織構成を得るためのインバースモデリング”で記載された“グローバルな最適化”の方法を用いている。

【0038】

本発明の新たな概念を説明するために、我々は層状多層混濁媒体を検討することから始める。そのため、我々は組織が平面的な平行層からなり、各々が異なる光学的性質を有していると仮定してみる。具体的には、我々は3層からなる組織をまず考え、各層はその光学的性質、即ちその

- i) 吸収および散乱係数 および
- ii) 非対称パラメータ  $g$ 、および
- iii) 厚さ  $z$

で表わされる。

吸収および散乱係数と非対称パラメータは波長依存性であることに留意してください。

【0039】

我々は、いくつかの層に層状化される生体組織のスラブに関する放射伝達方程式を解くために、(以下で記載されている)離散型座標(discrete ordinate)法を用いる(図1)。放射伝達方程式は、組織のような吸収および多重散乱物質で光の輸送の厳密な解明をもたらす。しかしながら、空気と組織との屈折率の変化は、反射場と組織内の場との双方に有意な影響を与える。したがって、連結空気/組織系の厳密な解明を得るためには、空気/組織界面における入射光の反射および屈折を考慮しなければならない(Z. Jin and K. Stamnes, Radiative transfer in non-uniformly refracting layered media, Appl. Opt. 33, 4 31-442, 1994; G.E. Thomas and K. Stamnes, Radiative Transfer in the Atmosphere and Ocean, Cambridge University Press, 1999, section 6.6; A.R. Degheidy and M.S. Abdel Krim, Effects of Fresnel and diffuse reflectivities on light transport in a half-space medium, J. quant. Spectrosc. Radiat. Transfer, 61, 751-757, 1999)。

【0040】

層状組織の前提として、光学的性質は深度のみに依存する。この層状連結空気/組織系における放射伝達は、次のようにG.E. Thomas and K. Stamnes, Radiative Transfer in the

10

20

30

40

50

Atmosphere and Ocean, Cambridge University Press, 1999のsection 6.6.1で一次方程式として示された、放射伝達方程式 (RTE) により表わすことができる：

【数1】

$$u \frac{dI(\tau, u, \phi)}{d\tau} = I(\tau, u, \phi) - \frac{a(\tau)}{4\pi} \int_0^{2\pi} d\phi' \int_{-1}^1 du' p(\tau, u', \phi'; u, \phi) I(\tau, u', \phi') - S^*(\tau, u, \phi)$$

(ここで、 $I(\tau, u, \phi)$ は拡散輝度である) および

$$S^*(\tau, u, \phi) = \frac{a(\tau)I_0}{4\pi} \frac{\mu_0}{\mu_t} T_b(-\mu_0; m_{rel}) p(\tau, -\mu_t, \phi_0; u, \phi) e^{-T/\mu_t} \quad 10$$

ここで  $m_{rel}$  は空気に対する組織の屈折率であり、 $I_0$  は入射ビーム放射照度であり、 $T_b(-\mu_0; m_{rel})$   $T_b(-\mu_0, 0; -\mu_t, 0; m_{rel})$  は界面のビーム透過度であり、 $\mu_0$  は入射ビーム角のコサインであり、 $\mu_t$  は組織における屈折ビーム角のコサインであって、スネルの法則

$$\mu_t \mu_t(\mu_0, m_{rel}) = 1 - (1 - \mu_0^2) / m_{rel}^2$$

により  $\mu_0$  と関連している。この RTE において、 $u$  は散乱前における極角のコサインであり、 $u$  は散乱後における極角のコサインであり、 $\phi$  は散乱前の方位角であり、 $\phi$  は散乱後の方位角であり、 $\tau$  は光深度であり、 $a(\tau) = \kappa(\tau) / [\kappa(\tau) + \sigma(\tau)]$  は単一散乱アルベドであり、 $\kappa(\tau)$  は吸収係数であり、 $\sigma(\tau)$  は散乱係数であり、 $p(\tau, u', \phi'; u, \phi)$  は散乱位相関数であって、入射方向  $(u', \phi')$  から新方向  $(u, \phi)$  への散乱の確率を示す。内部源  $S^*(\tau, u, \phi)$  は入射光の方向  $(\mu_0, \phi_0)$  (図1参照)、平行ビーム強度、および空気の場合と比較した組織の屈折率に依存することに留意してください。このような空気/組織系の多重散乱問題を解決する数値コードは Z. Jin and K. Stamnes, Radiative transfer in non-uniformly refracting layered media, Appl. Opt. 33, 431-442, 1994 および G. E. Thomas and K. Stamnes, Radiative Transfer in the Atmosphere and Ocean, Cambridge University Press, 1999のsection 6.6.1で記載されている。解答はいわゆる離散型座標法を用いることにより得られ、そこでは RTE の右手側の積分を合計で置き換えることになる。それにより、積分微分方程式であるオリジナル RTE は一組の常微分方程式で置き換えられ、これは線形代数学の標準技術を用いて解かれる。こうして、連結空気/組織系の速くて厳密なフォワードモデリングスキームを得る。詳細については、Z. Jin and K. Stamnes, Radiative transfer in non-uniformly refracting layered media, Appl. Opt. 33, 431-442, 1994参照。

20

【0041】  
**厳密フォワードモデリング**  
 上記の3層モデルに基づき、我々は様々な照射角および視角で後方散乱光を得るために放射伝達方程式 (RTE) を解く。こうした試みでは、我々は上記のような連結空気/組織系に関する RTE の解答を用いるが、そこでは空気と組織との屈折率の変化が考慮される。これは後方散乱光の正確な解明を得る上で非常に重要である。

【0042】

#### 厳密フォワードモデリング

先に詳細に説明されたように、これらのシミュレーションは、様々な測定構成 (即ち、照射、照射および視角の組合せ) で後方散乱強度のルックアップテーブル (即ち、シミュレート測定の合成データベース) を作るために、多くの異なる組織構成 (即ち、3層における光学的性質の組合せ) で行われる。このようなルックアップテーブルは、インバース問題の適度に速い解答を得るために必須である。第三または底の層は厚いため、放射光がその底表面から逆散乱されないと仮定される。我々は光学的性質が波長に依存すると前記した。そのため、対象の波長間隔について予想範囲内で光学的性質を系統的に変えることにより、我々はそれらの波長依存性を自動的に含んでいる。

【0043】

我々のフォワードシミュレーションにおいて、図1の組織層は各々  $z_1$ 、 $z_2$  および  $z$

【0043】

我々のフォワードシミュレーションにおいて、図1の組織層は各々  $z_1$ 、 $z_2$  および  $z$

10

20

30

40

50

3の厚さを有する、と我々は仮定している。空気および組織の屈折率は各々 $n_1$ および $n_2$ とされ、層1、2および3の吸収および散乱係数は各々 $\mu_{a1}$ 、 $\mu_{a2}$ および $\mu_{a3}$ と $\mu_{s1}$ 、 $\mu_{s2}$ および $\mu_{s3}$ で示される。層1、2および3の非対称ファクターは各々 $g_1$ 、 $g_2$ および $g_3$ で示される。既に説明されているように、散乱位相関数は方向 $(u, \theta)$ で入射する光子が方向 $(u, \theta)$ で散乱される確率を示す。RTEの解答における1ステップでは一連のLegendre多項式で散乱位相関数を展開し、非対称ファクターはこの一連の中における一次展開係数である。それは、等方性散乱またはフォワード方向で対称的な散乱の場合に値 $g = 0$ 、完全後方散乱の場合に $g = -1$ 、および完全フォワード散乱の場合に $g = 1$ を有している。散乱位相関数に関して良い情報を欠いていれば、我々は組織中の粒子による角度光散乱パターンを表わすために合成Heney-Greenstein散乱位相関数を用いる。この散乱位相関数はG.E.Thomas and K.Stamnes, Radiative Transfer in the Atmosphere and Ocean, Cambridge University Press, 1999で方程式(6.49)で示され、それは1つのパラメーター、即ち非対称ファクターのみに依存している。連結空気/組織系へ適用されたときにおける放射伝達モデルの能力の例を示すために、我々は次の場合を考えてみる：

#### 【0044】

(1) 我々は上および下層の光学的性質を一定に保ちながら、中間層の場合(即ち、非対称ファクター $g_2$ と吸収および散乱係数 $\mu_{a2}$ および $\mu_{s2}$ )を変える。これは2つの健全層の間に位置する“悪性”層を模倣した簡単な手法である。層1および3の光学的性質が一定に保たれている場合に、反射輝度が“悪性”中間層の光学的性質の変化に感応することを示すことが、我々の目標である。そこで、図2は、反射輝度が層2の吸収および散乱係数( $\mu_{a2}$ および $\mu_{s2}$ )と非対称ファクター( $g_2$ )の変化に感応することを示している。これは、測定された反射輝度がこの層の光学的性質を調べるために用いる情報を有することを示している。

#### 【0045】

(2) 吸収または散乱係数が大きい場合、光子侵入深度は小さい。光子侵入深度が層1の厚さよりも少ないならば、反射輝度は層2の光学的性質の変化にもはや感応しない。しかも、透過輝度は従来の検出技術で測定するには小さくなりすぎる。特定の照射方向のとき、反射強度が変わらなくなるまで上層の厚さを増すことにより、光子侵入深度は容易に決定しうる。光子侵入深度を知ることは重要であり、それは反射光子がその深度より深いところに位置した組織に関する情報を何も示さないからである。

#### 【0046】

(3) 図2は正常入射の光のみについて結果を示す。光子がもはや最下層まで達するとは思われないほど大きく中間層の厚さを保つことにより、我々は反射光のルックアップテーブルを作る上で系統的に2つの上層の光学的性質を変えうる。これらルックアップテーブルへのエントリーは、2上層の各々の光学的性質と、入射光の方向および検出者の視角とに依存する。ルックアップテーブルは、2上層の光学的性質、光子侵入深度および上層の厚さの検索を行えるようにデザインされる。

#### 【0047】

#### 組織構成を得るためのインバースモデリング

反射輝度の測定から組織の光学的性質を調べるためのインバース問題の解決は、適切な最適化法と組み合わせたフォワードモデリングに基づく(例えば、O.Frette, J.J.Stamnes and K.Stamnes, Optical remote sensing of marine constituents in coastal water: A feasibility study, Appl.Opt.37, 8318-8326, 1998; O.Frette, S.R.Erga, J.J.Stamnes and K.Stamnes, Optical remote sensing of water with vertical structure, Appl.Opt.40, 1478-1487(2001))。空気/組織系に関する我々の放射伝達モデルは、O.Frette, J.J.Stamnes and K.Stamnes, Optical remote sensing of marine constituents in coastal water: A feasibility study, Appl.Opt.37, 8318-8326, 1998により記載された方法を用いた、組織光学的性質(吸収および散乱係数と非対称ファクター)と層厚との同時検索に用いられる。3層の光学的性質を調べるために、我々は前記のルックアップテーブルまたは合成デー

10

20

30

40

50

データベースに基づくインバースモデリングを用いる。こうして、我々は、3層での光学的パラメータの様々な組合せ ( $\mu_j, \sigma_j, g_j$  および  $z_j$ ;  $j = 1, 2, 3$ ) に関するルックアップテーブルからのシミュレート後方散乱データと、測定された後方散乱データを比較する。この比較では、我々は、測定データとルックアップテーブルに蓄積されたシミュレート測定データとの差異を最少に抑える光学的性質の組合せを見つけるために、シミュレートアニーリングのような“グローバル最適化”法を用いる(例えば、O.Frette, J.J. Stamnes and K. Stamnes, Optical remote sensing of marine constituents in coastal water: A feasibility study, Appl. Opt. 37, 8318-8326, 1998参照)。ここで、グローバル最適化という用語は、いくつかの局所的な最小値の中で費用効率的にグローバル最小値を求めるために用いられる最適化法に関する。このようなグローバル最適化法の例はシミュレートアニーリングであり、これはH. Press, S.A. Teukolski, W.T. Wetterlig and B.P. Flannery, Numerical Recipes, Cambridge University Press, 1992で記載されている。我々がインバース放射伝達モデリングを用いて検索しようとするものは、異なる波長および  $z_j$  ( $j = 1, 2, 3$ ) における光学的パラメータ  $\mu_j, \sigma_j, g_j$  の値であることを強調することが重要である。この知識は組織の生理状態を調べるために用いよう。

10

【0048】

#### 合成データを用いた検索アルゴリズムの試験

最初に、我々はフォワードモデルから得られた合成データを用いることにより、上記のインバースモデリングアプローチを試験する。そのため、我々はインバースモデリングアルゴリズムへのインプットとして、ルックアップテーブルに含まれるもの以外の様々な構成について合成データを用いる。検索される光学的パラメータは、合成輝度とルックアップテーブルから検索される輝度とで最小の差異を生じるものである。

20

【0049】

#### 制御実験からのデータを用いた検索アルゴリズムの試験

記載されたとおりに検索アルゴリズムを試験した後、我々は制御された実験を行う。その目的のため我々は3層懸濁物を用い、各層について我々は既知濃度の既知光学的性質をもつ粒子を有する。しかし、光学的性質および濃度は層毎に異なる。

【0050】

#### 独立カラムまたは画素アプローチを用いた水平画像化

組織の画像化に向けた本発明の新規概念の開発に際する次のステップは、層界面と平行な水平方向でバリエーションのある組織への上記次元アプローチを、我々が適用しうるかぎりの環境下で調べることである。我々の基本的な仮定は、画像の各画素が空気/組織界面で相当領域下に直接位置する垂直カラムのみから後方散乱光をうけることである。この仮定を用いて、我々は上記の検索アルゴリズムを画像の各画素へ独立して適用でき、こうして異なる垂直カラムの光学的性質の水平バリエーションに関する情報、画像の各画素に関するものをもたらす。こうして、この独立画素近似の有効範囲内で、我々は組織の光学的性質の三次元画像を得られる。

30

【0051】

#### 合成データを用いた独立画素アプローチの試験

最初に、フォワードモデリングの使用で得られる合成データを用いることにより、我々は上記の独立画素アプローチを試験する。再び物質モデルは3層からなるが、ある水平位置ではその垂直物理的および光学的性質に急激な変化がある。この場合で合成データを得るために、我々はMonte Carloシミュレーションを用いる。検索に際して、画像の対応画素が劣化し始める前に、不連続な水平位置にどれだけ近くまで我々が調査対象の領域を空気/組織界面に置けるかを試験する。こうして、独立画素アプローチの有効範囲について良い評価が得られる。

40

【0052】

#### 制御実験からのデータを用いた独立画素アプローチの試験

次元検索アルゴリズムの試験に関する前記と同様の手法で、独立画素アルゴリズムの制御実験が行われる。3層懸濁物が用いられ、各層について我々は既知濃度の既知光学的

50

性質をもつ粒子を有する。しかし、ここでは我々は所定の水平位置で光学的性質の急激な変化を有するように調整する。

【0053】

#### 独立画素近似以外の三次元画像化

前記の多重角照射および視検アプローチにより得られる実験データも、独立画素近似に基づかない画像を得るために適用しうる。前記のような独立画素アプローチの試験結果に応じて、この近似に基づかないインバースモデリング法を開発することに価値があるか否かを我々は決定する。

【0054】

#### 実験装備

図3は本発明による実験集成装置のあらましを示している。平行レーザービームが方向  $(\theta_0, \phi_0)$  で空気/組織界面へ入射する。入射ビームは空気/組織界面の広範な領域を照射し、入射光の一部は空気/組織界面で屈折されて、それが散乱または吸収される組織中へ侵入する。散乱光の一部は空気/組織界面に達して、その界面で様々な方向に逆屈折される。CCDカメラは、様々な方向  $(\theta, \phi)$  で界面の照射領域を離れる光を検出するように方向走査される。方向走査とは、多くの異なる視野方向から界面の照射領域を離れる光を検出することを意味する。照射および視野方向の各組合せについて、いくつかの異なる波長が連続的に用いられる。

【0055】

この実験で用いられるKr Arマルチラインレーザーは、5つの波長、即ち  $\lambda_1 = 458 \text{ nm}$ 、 $\lambda_2 = 488 \text{ nm}$ 、 $\lambda_3 = 514 \text{ nm}$ 、 $\lambda_4 = 530 \text{ nm}$  および  $\lambda_5 = 647 \text{ nm}$  で光を放射する。後方散乱光を検出するために用いられるCCDカメラは、 $2048 \times 2048$  画素の高空間分解能と16ビットのダイナミックレンジとを有している。本発明の好ましい態様において、CCDチップは暗電流ノイズを最小に抑えるために-32℃までPeltierエレメントにより冷却される。レーザーおよび検出器の双方は高性能であり、制御実験に非常にうまく適している。

【0056】

散乱媒体は、異なる光学的性質を有した3つの平面平行層からなる。各層は、散乱粒子の懸濁物を含む所定密度および吸収の液体である。一方、各層は所定の吸収および散乱係数を有したゼラチン物質でもよい。液体懸濁物中の粒子は経時的にそれらの垂直位置を変えやすいことから、後者の選択は長期間にわたる実験の場合にうまくいく。

【0057】

前記のような実験から組織のような吸収および散乱媒体の光学的性質に関する情報を求められる可能性は、連結大気/海洋系について最近証明された。例えば、O.Frette, J.J. Stamnes and K. Stamnes, Optical remote sensing of marine constituents in coastal water: A feasibility study, Appl. Opt. 37, 8318-8326, 1998; O.Frette, S.R. Erga, J.J. Stamnes and K. Stamnes, Optical remote sensing of water with vertical structure, Appl. Opt. 40, 1478-1487 (2001); Stamnes, K., W. Li, B. Yan, A. Barnard, W.S. Pegau and J.J. Stamnes, A new ocean color algorithm: Simultaneous retrieval of aerosol optical properties and chlorophyll concentrations, Appl. Opt., 投稿中参照。この関係では、連結大気/海洋系は空気/組織系よりもかなり複雑であることを強調することが重要である。前者の場合には、大気および海洋における光学的性質の同時検索が必要であり、それは測定シグナルの90%以上が大気での吸収および散乱によるものだからである。後者の場合には、空気が測定シグナルに有意な影響を与えないことから、組織の光学的性質を調べれば十分である。

【図面の簡単な説明】

【0058】

【図1】多層組織の概略図を示している。

【図2】異常(“悪性”)中間層と正常(“健常”)上および底層とを有する3層組織モデルに関する反射輝度のシミュレーションを示している。“健常”上および底層の吸収お

10

20

30

40

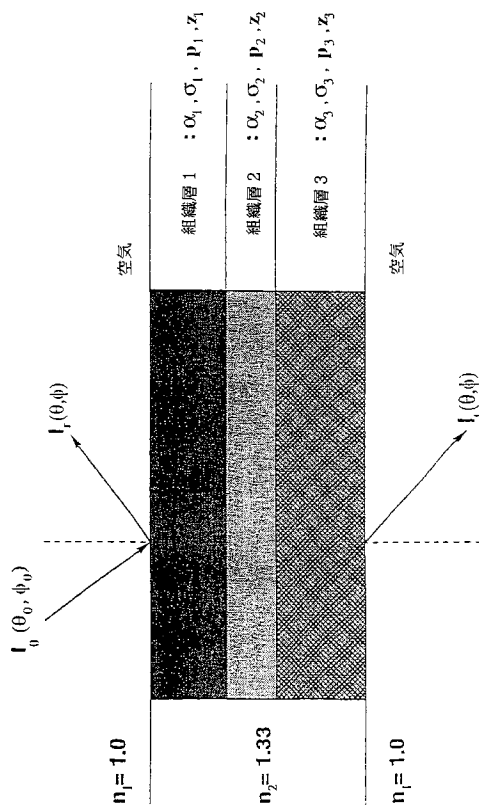
50

よび散乱係数は  $\sigma_1 = \sigma_3 = 0.1 \text{ mm}^{-1}$  および  $g_1 = g_3 = 10.0 \text{ mm}^{-1}$  とされ、非対称ファクターは  $g_1 = g_3 = 0.95$  に固定されている。上部左パネル：中間層の散乱係数は  $\sigma_2 = 10.0 \text{ mm}^{-1}$  に固定され、非対称ファクターは  $g_2 = 0.95$  であるが（“健常”上および底層の場合と同様）、吸収係数は変えられる。上部曲線： $\alpha_2 = 10.0 \text{ mm}^{-1}$ （“健常”値）；中間曲線： $\alpha_2 = 0.15 \text{ mm}^{-1}$ （“悪性”値）；下部曲線： $\alpha_2 = 0.20 \text{ mm}^{-1}$ （“悪性”値）。上部右パネル：中間層の吸収係数は  $\alpha_2 = 0.1 \text{ mm}^{-1}$  および非対称ファクターは  $g_2 = 0.95$  であるが（“健常”上および底層の場合と同様）、散乱係数は変えられる。下部曲線： $\sigma_2 = 0.10 \text{ mm}^{-1}$ （“健常”値）；中間曲線： $\sigma_2 = 15 \text{ mm}^{-1}$ （“悪性”値）；上部曲線： $\sigma_2 = 20 \text{ mm}^{-1}$ （“悪性”値）。下部パネル：中間層の吸収係数は  $\alpha_2 = 0.1 \text{ mm}^{-1}$  および散乱係数は  $\sigma_2 = 10.0 \text{ mm}^{-1}$  であるが（“健常”上および底層の場合と同様）、非対称ファクターは変えられる。下部曲線： $g_2 = 0.95$ （“健常”値）；中間曲線： $g_2 = 0.80 \text{ mm}^{-1}$ （“悪性”値）；上部曲線： $g_2 = 0.65 \text{ mm}^{-1}$ （“悪性”値）。

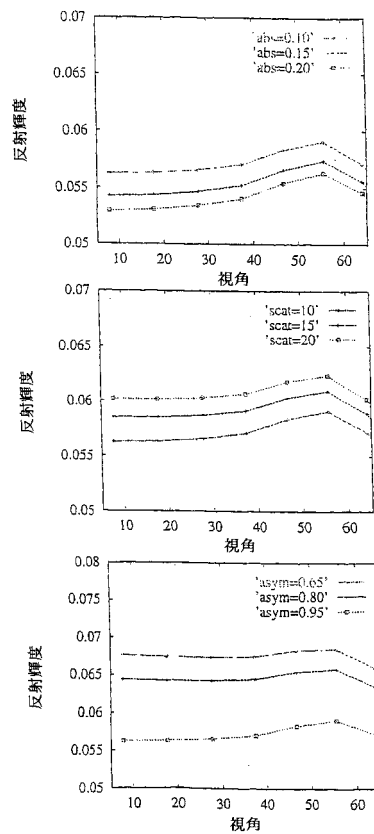
10

【図3】図3は実験装置の概略図を示している。

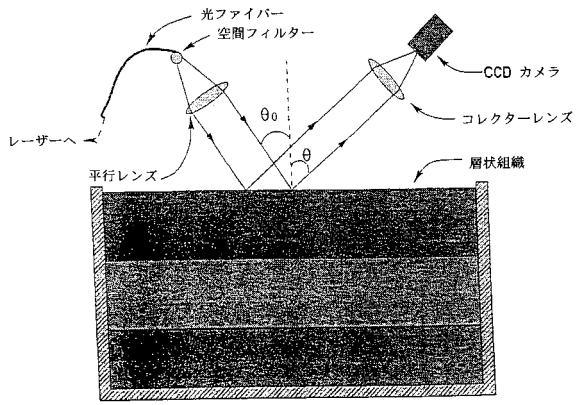
【図1】



【図2】



【図3】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100113365

弁理士 高村 雅晴

(72)発明者 ヤーコブ、ジェイ、スタムネス

ノルウェー国オスロ、クベルンカルベイエン、12エイ

(72)発明者 クヌート、スタムネス

アメリカ合衆国ニュージャージー州、メイプルウッド、リッジウッド、ロード、465

審査官 横尾 雅一

(56)参考文献 特開平11-311569(JP,A)

特開平11-344442(JP,A)

特開平11-230901(JP,A)

特表2003-531357(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00-21/61