

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-508317

(P2015-508317A)

(43) 公表日 平成27年3月19日 (2015.3.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00	E 2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/27 (2006.01)	G 0 1 N 21/27	B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2014-553835 (P2014-553835)	(71) 出願人	590000248 コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ
(86) (22) 出願日	平成25年1月22日 (2013.1.22)		オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(85) 翻訳文提出日	平成26年8月11日 (2014.8.11)	(74) 代理人	110001690 特許業務法人M&Sパートナーズ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/050545	(72) 発明者	ヘンドリクス ベルナルドス ヘンドリク ス ウィルヘルムス
(87) 国際公開番号	W02013/111053		オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイン ドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング 4 4
(87) 国際公開日	平成25年8月1日 (2013.8.1)		
(31) 優先権主張番号	61/591, 320		
(32) 優先日	平成24年1月27日 (2012.1.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 関連組織を光学的に分析するための機器

(57) 【要約】

本発明は、リコピン濃度を示す第1のパラメータを求める機器100、方法及びコンピュータプログラムに関する。具体的には、本発明はスペクトロメータ102を含む機器100に関し、スペクトロメータは、光源104及び介入装置112により光学スペクトルを測定するように構成される検知器106、108を含む。このことは、リコピン濃度を示す第1のパラメータを求めることを可能にする。リコピン濃度は、前立腺臓器や関連構造等、様々な組織型の区別的特徴として働き得る。特定の実施形態では、この機器がリコピン濃度に基づいて組織型を示す第2のパラメータを求めるように構成される。特定の実施形態によれば、この機器は拡散反射分光法 (DRS) に依拠する。

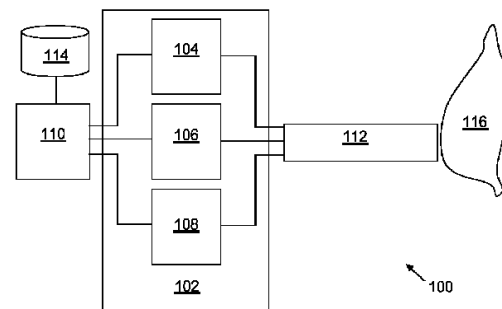


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

関連組織を光学的に分析するための機器であって、前記機器は、

- 前記関連組織の光学スペクトルを表す測定データを得るためのスペクトロメータであって、

- 光源と、
- 光検知器と

を含む、スペクトロメータと、

- 前記関連組織内に挿入するのに適した介入装置であって、

- 前記光源から前記介入装置の遠心端上の出口位置まで光子を導き、前記光子は前記出口位置から放出可能であり、且つ

- 前記介入装置の前記遠心端上の入口位置から前記光検知器まで光子を導く、
- 1 つ又は複数のガイドを含み、

前記介入装置の前記遠心端の位置において前記関連組織の前記光学スペクトルを表す前記測定データを取得可能な、介入装置と、

- 前記測定データを受け取り、
- 前記データから前記関連組織内のリコピン濃度を表す第 1 のパラメータを求める

- プロセッサと

を含む、機器。

【請求項 2】

前記プロセッサは、更に、組織型を示す第 2 のパラメータを前記第 1 のパラメータから求める、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 3】

前記機器は、前記光学スペクトルを表す測定データを取得し、前記光学スペクトルは、拡散反射スペクトルである、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 4】

前記出口位置及び前記入口位置は、拡散反射分光法が実行されるのに十分な相対距離で配置される、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 5】

前記プロセッサは、更に、1 つ又は複数の第 3 のパラメータを求め、前記 1 つ又は複数の第 3 のパラメータのそれぞれは、前記関連組織内のリコピン以外の発色団の濃度を示す、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 6】

前記プロセッサは、更に、前記測定データに基づいて散乱パラメータを求める、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 7】

前記 1 つ又は複数のガイドは、

- 前記光源から前記介入装置の遠心端上の出口位置まで光子を導くための第 1 のガイドであって、前記光子は前記出口位置から放出可能である、当該第 1 のガイドと、

- 前記介入装置の前記遠心端上の入口位置から前記光検知器まで光子を導くための第 2 のガイドと、

を含む、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 8】

前記介入装置の前記遠心端を前記関連組織に隣接して配置するとき、前記出口位置において放出可能であり、前記入口位置においてその後収集可能な前記光子が複数の拡散事象を経る拡散光子であるように、前記出口位置及び前記入口位置は、空間的に離され空間的に方向付けられる、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 9】

前記介入装置の前記遠心端が前記関連サンプルに隣接して配置される場合に、前記介入装置の前記遠心端を前記関連組織に隣接して配置すると、前記入口位置が前記出口位置か

10

20

30

40

50

ら放出される弾道光子と交差しないように、前記出口位置及び前記入口位置は、空間的に離され空間的に方向付けられる、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 1 0】

前記機器は、前記プロセッサに動作可能に接続されるデータベースを更に含む、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 1 1】

前記データベースは、1 つ又は複数の光学スペクトルを表す所定のデータを含み、1 つの所定のデータは、リコピンの光学スペクトルを表す、請求項 1 0 に記載の機器。

【請求項 1 2】

関連組織を光学的に分析するための方法であって、前記方法は、

- 介入装置によって光子を放出し、受け取ることにより前記関連組織の光学スペクトルを表すデータを測定するステップと、
 - 前記光学スペクトルに基づき第 1 のパラメータを求めるステップであって、前記第 1 のパラメータはリコピン濃度を示す、第 1 のパラメータを求める当該ステップと、
- を含む、方法。

10

【請求項 1 3】

前記方法は、前記第 1 のパラメータに基づいて第 2 のパラメータを求めるステップであって、前記第 2 のパラメータは組織型を示す、第 2 のパラメータを求める当該ステップを更に含む、請求項 1 2 に記載の関連組織を光学的に分析するための方法。

【請求項 1 4】

- 前記第 1 のパラメータを求める前記ステップは、
- 前記測定データを数学モデルに適合させるステップ、
 - 1 つ又は複数の所定の光学スペクトルを含むルックアップテーブルにアクセスするステップ、及び
 - 多変量解析を行うステップ、
- の何れか 1 つを含む、請求項 1 2 に記載の関連組織を光学的に分析するための方法。

20

【請求項 1 5】

関連するデータ記憶手段を有する少なくとも 1 台のコンピュータを含むコンピュータシステムが、請求項 1 2 に記載の前記方法を実行するプロセッサを動作させることを可能にする、コンピュータプログラム。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、関連組織を光学的に分析するための機器に関し、より詳細には、関連組織の組織型を示すパラメータを求めるための機器、方法、及びコンピュータプログラムに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

外科腫瘍学及び関連構造を含む前立腺癌治療の分野における治療介入の間、例えば治療が正しい位置に対して行われていることを確実にするために病理組織を正常組織と区別できることが重要である。血中含量の差が前立腺臓器の特定の構造を区別する可能性を提供することが多いが、血中含量は例えば早期前立腺癌においては必ずしも十分とは限らない。

40

【0 0 0 3】

国際公開第 2 0 1 0 / 1 4 4 0 8 1 A 1 号は、生体内の生物組織サンプルを含むサンプルからのラマン散乱光を検知するための機器を開示する。この機器は、光ファイバを含むサンプルプローブであって、光ファイバは、ファイバに沿って励起光をサンプルに送り、同ファイバに沿ってサンプルからのラマン散乱光を集めるように適合される、サンプルプローブと、サンプルプローブに結合される光学モジュールであって、励起光及びラマン散乱光を導き、ラマン散乱光と励起光を区別するように適合される、光学モジュールと、

50

光学モジュールに結合される検知器モジュールであって、約 2000 cm^{-1} 以下を含む特定のスペクトル領域にわたりサンプルからのラマン散乱光を検知するように適合される、検知器モジュールとを含む。

【0004】

前立腺臓器内の特定の組織型を区別するのに有益であり得る機器が便利である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、前立腺臓器内の特定の組織型を区別するのに有益であり得る改善された機器が便利であり、より詳細には、より単純、正確、効果的、且つ高信頼の機器が便利である。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

具体的には、単純、正確、効果的、且つ多用途でありながら上記の従来技術の問題を解決する、前立腺臓器内の特定の組織型を区別するのに有益であり得る機器、方法、及びコンピュータプログラムを提供することが本発明の目的と見なされ得る。

【0007】

従来技術の代替策を提供することが本発明の更なる目的である。

【0008】

従って、関連組織を光学的に分析するための機器を提供することにより、上記の目的及び他の幾つかの目的が本発明の第1の態様で達成されることを目的とし、この機器は、

20

- 光源、及び
- 光検知器
- を含む、関連組織の光学スペクトルを表す測定データを得るためのスペクトロメータと、
- 介入装置の遠心端の位置において関連組織の光学スペクトルを表す測定データを取得できるようにするために、
- 光源(104)から介入装置の遠心端上の出口位置(218)まで光子を導くためであって、光子は出口位置から放出可能である、導くための、及び
- 介入装置の遠心端上の入口位置(220)から光検知器(106)まで光子を導くための
- 1つ又は複数のガイド
- を含む、関連組織内に挿入するのに適した介入装置と、
- 測定データを受け取り、
- そのデータから前述の関連組織内のリコピン濃度を表す第1のパラメータを求める
- ように構成されるプロセッサと

30

を含む。

【0009】

本発明は、排他的ではないがとりわけ、関連組織内のリコピン濃度を表す第1のパラメータを求めるために使用され得る、関連組織を光学的に分析するための単純、正確、効果的、且つ高信頼の機器を達成するために有利である。

40

【0010】

前述の関連組織内のリコピン濃度を表す第1のパラメータは、具体的には、カロチノイド混合物等の発色団混合物内の特定の(「部分的な」)リコピン濃度等、特定のリコピン濃度を表し得ることが理解される。例えば第1のパラメータは、特定のリコピン濃度を表すことができる。特定のリコピン濃度は、特定の(「部分的な」)リコピン濃度よりも高い総カロチン濃度を含む関連組織内で求められ得る。

【0011】

前立腺臓器内で特定の組織型を区別する問題は、前立腺臓器系内、即ち前立腺臓器及び関連構造内の様々な正常な及び/又は病気の組織構造を区別できるようにし得る更なる際

50

立った特徴（区別的特徴）、即ちリコピン濃度を見つけることを可能にする本発明によって解決される。

【0012】

本発明は、リコピンが介入装置によって測定され得るという本発明者らの見識に基づく。リコピン濃度の測定値は、前立腺組織が正常組織なのか腫瘍組織なのかを判定すること等、組織型を区別するため等の区別的特徴として働き得るので、リコピン濃度を測定することが有用な場合がある。

【0013】

本発明の趣旨は、例えば臓器内のリコピンを最小限に侵襲的な方法で測定できるようにする機器を提供することだと見なされ得る。

10

【0014】

本発明は、技術的問題に対する技術的解決策を提供し、医師が診断に達する又は患者を治療するのを支援することができる。

【0015】

リコピンは当技術分野で知られている。リコピンはカロチノイド類の要素である。カロチノイドは、数百以上の変形体が存在する大きな分子群の総称である。最も一般的な2つの変形体は、人参及びトマトの中でそれぞれ見つけることができる。カロチン及びリコピンである。これらのカロチノイドは何れも、皮膚内にあるとき日光遮断因子としてある程度働くことができ、その理由は吸収がUV及び青色波長域内で最も顕著だからである。但し、カロチノイドは皮膚内だけでなく、血流、大動脈、及び黄斑内にも見られる。

20

【0016】

介入装置を使用し、カロチノイドに起因し得る例えば所謂「C=C結合」があることを示し得る関連組織内のパラメータを求めることができるとされている可能性がある、国際公開第2010/144081 A1号等の従来技術が存在するが、かかる従来技術はどのカロチノイドが関与しているのかを解決できないので、関連組織内のリコピン濃度を表すパラメータを求めることを依然として可能にしないことを指摘しておく。

【0017】

リコピン濃度に言及するとき、リコピン濃度が、モル濃度（即ちリコピンの量割る体積）等の体積当たりの量で測定されることが理解される。関連組織内のリコピン等の発色団の濃度は、+/-25%等の範囲内、+/-20%等の範囲内、+/-18%等の範囲内、+/-16%等の範囲内、+/-14%等の範囲内、+/-12%等の範囲内、+/-10%等の範囲内、+/-9%等の範囲内、+/-8%等の範囲内、+/-7%等の範囲内、+/-6%等の範囲内、+/-5%等の範囲内、+/-4%等の範囲内、+/-3%等の範囲内、+/-2%等の範囲内、+/-1%等の範囲内等、+/-30%の範囲内の精度のうちで求められ得ることが更に理解される。

30

【0018】

本発明の一実施形態によれば、第1のパラメータを求めることが、正常前立腺組織や腫瘍組織等の正常組織と腫瘍組織とを区別できるようにする機器が提供される。このように区別できることは、機器が前立腺内の組織の中のリコピン濃度を測定できるようにし、その結果、組織が正常組織か腫瘍組織かを判定できるようにし得る点で有利な場合がある。

40

【0019】

光とは、可視線、紫外（UV）線、近赤外（NIR）線、赤外（IR）線、x線を含む波長幅を含む電磁放射として広く解釈されるべきである。光学という用語は、光に関係するものとして理解されるべきである。

【0020】

光学スペクトルとは、複数の光の波長に関して与えられる強度パラメータ、吸収パラメータ、散乱パラメータ、透過パラメータ等、複数の光の波長に係する情報であると理解される。連続スペクトルはスペクトル情報を表すが、離散的波長における光に係する情報が光学スペクトルを表し得ることが更に理解される。

【0021】

50

スペクトロメータは、当技術分野で良く知られていると理解される。スペクトロメータは、透過フィルタや透過回折格子等、波長を選択するための手段を含むことが理解される。或いは、発光ダイオードやLASER等の波長が固有の光源が使用されても良く、又は波長が固有の光検知器が使用されても良い。スペクトルのフィルタリングはシステム内の様々な場所で行われても良く、例えばフィルタリングは第2の光源と介入装置との間で行われても良く、介入装置内で行われても良く、又は介入装置と光検知器との間で行われても良い。

【0022】

介入装置は当技術分野で一般に知られており、内視鏡、カテーテル、生検針の何れか1つを含むことができる。介入装置は、最小限に侵襲的な介入に使用されるのに適したものと等、一般に細長いプローブであると理解され得る。介入装置は、体の開口部、体腔、及び/又は前立腺や肝臓等の動物若しくは人間の臓器内に挿入するのに適していると一般に理解され得る。介入装置は、少なくとも2cm等、少なくとも3cm等、少なくとも4cm等、少なくとも5cm等、少なくとも6cm等、少なくとも7cm等、少なくとも8cm等、少なくとも9cm等、少なくとも10cm等、少なくとも15cm等、少なくとも20cm等、少なくとも25cm等、少なくとも30cm等、少なくとも50cm等、少なくとも75cm等、少なくとも100cm等、少なくとも125cm等、少なくとも150cm等、少なくとも175cm等、少なくとも200cm等、少なくとも1cmの長さを有する細長いプローブであると理解され得る。介入装置は、4.5cm未満等、4.0cm未満等、3.5cm未満等、3.0cm未満等、2.5cm未満等、2.0cm未満等、1.5cm未満等、1.0cm未満等、0.5cm未満等、5.0cm未満の直径を有する細長いプローブであると理解され得る。

10

20

【0023】

本発明の一実施形態によれば、組織型を示す第2のパラメータを第1のパラメータから求めるようにプロセッサが更に構成される機器が提供される。この実施形態による機器は、光学スペクトルを表す測定データを取得できるようにし、更に関連組織にパラメータを割り当てるために測定データから情報を抽出できるようにする点で単純であると見なされ得る。言い換えれば、この機器は、前述の関連組織内のリコピン濃度を示す第1のパラメータを求めることを可能にし、組織型を示す第2のパラメータを第1のパラメータから求めることを更に可能にし、即ちこの機器は、関連組織内での測定（前立腺内の生体内測定等）、及び同組織の組織型（正常や腫瘍等）を示すパラメータを割り当てることを可能にする。この実施形態は、前立腺組織等の特定の組織内のリコピン濃度を求めることが、組織の状態（即ち正常組織又は腫瘍組織であること）を示し得るという見識に基づくことを指摘しておく。従ってこの実施形態の利点は、前立腺等の臓器の状態を示すパラメータをもたらし得る最小限に侵襲的な測定を行うために、比較的単純な機器を使用できるようにすることである。

30

【0024】

区別は、正常組織と腫瘍組織との区別等、組織の状態間の区別を含み得ることが理解される。このことは、腫瘍学分野の治療が正しい位置に対して行われることを確実にするために関連し得る。例えば、前立腺内の小さな腫瘍病巣を切除するには、切除の針先を正確に配置する必要がある。例えばX線や超音波による画像ガイダンスは貴重なフィードバックを提供できるが、これらのナビゲーション手段は針先からのリアルタイムの組織のフィードバックは提供しない。リアルタイムのフィードバックが提供されないことは、これらの技法を用いて小さな病巣に的を絞るのを困難にする。本発明は新たな区別的特徴、即ちリコピン濃度を求め、使用できるようにするので、本発明の別の利点は組織型間のより高信頼の区別を可能にすることであり得る。

40

【0025】

本発明の一実施形態によれば、光学スペクトルを表す測定データを得るように構成され、光学スペクトルは拡散反射スペクトルである機器が提供される。拡散反射分光法（DRS: Diffuse Reflectance Spectroscopy）は当技術分野で知られている。幾つかの発色団

50

(例えばリコピン、ヘモグロビン等)が存在する場合がある関連組織等の複雑なサンプル内でさえ、D R S はリコピン等の1つ又は複数の光学的に吸収する物質の濃度を求めるために有利であり得る。概してD R S は、光学的吸収物質(発色団)の濃度を入射光の減衰から求めることによって機能することができ、D R S は関連組織の散乱等サンプルの散乱も考慮に入れることができる。例えばリコピン濃度は、リコピンの吸収係数に基づいて求められ得る。D R S のもう1つのあり得る利点は、拡散光子が使用されるので、比較的小さい介入装置でさえ関連組織の比較的広い領域がプローブされ得ることであり得る。プローブ領域から取得される情報を小さなアーティファクトが支配するリスクを減らすので、比較的広い領域をプローブすることは有利だと見なされ得る。更に、D R S は、比較的単純な機器及び技法を可能にするので有利だと見なされる場合がある。

10

【0026】

本願では、リコピンが特定の吸収プロファイルを有することが示されている。D R S を使えば、これらの吸収効果を利用してリコピン濃度を求めること、即ちリコピン等の特定のカロチノイドの濃度を求めることが可能である。

【0027】

本発明の一実施形態によれば、拡散反射分光法(D R S)が実行されるのに十分な相対距離で出口位置及び入口位置が配置される機器が提供される。拡散理論は、第1の(発光)ガイドの出口位置と第2の(収集)ガイド及び第3の(収集)ガイド、第4の(収集)ガイド等の何れか1つの入口位置との間の中心間距離の分離間の一定の最小距離 d を必要とし得る。距離 d は精度及びD R S によってプローブされる領域の空間深度も決定するので、距離 d はD R S にとって重要である。おおよそ、 $d/2$ の深度がプローブされる。2つの光ガイドがある場合、プローブ深度がファイバ間の半分の距離、即ち $d/2$ の深度にほぼ等しい状態で、プローブされる体積が十分大きいように距離 d を十分長く選ぶことにより、光学的な組織の特徴付けにおけるアーティファクトの影響が回避され得る。

20

【0028】

特定の実施形態では、(第1の(発光)ガイドの)出口位置と(第2の(収集)ガイドの何れか1つの)入口位置との間の中心間距離の分離間の中心間距離分離 d が、少なくとも0.1 mm等、少なくとも0.5 mm等、少なくとも1 mm等、少なくとも2 mm等、2.5 mm等、少なくとも3 mm等、少なくとも5 mm等、少なくとも10 mm等、ミリメートル範囲内にあり得る。

30

【0029】

全てのガイドが、200マイクロメートルのコア径等、マイクロメートル領域内のコア径の低OHファイバであり得る。VIS-NIRファイバと呼ばれることもある低OHを含むファイバは、典型的には光学スペクトルの可視(VIS)部分及び近赤外(NIR)部分に適している。

【0030】

3つ以上の光ガイド(即ち2つ以上の出口位置及び/又は2つ以上の入口位置)が存在する場合、介入装置の前で異なる体積が異なる距離においてプローブされ得ることも指摘しておく。この場合、光信号に影響を有する場合がある(局所的な組織のアーティファクト等に由来する)起こり得る効果が、単にアーティファクトと見なされるのではなく、(データを解釈する際に)医師を助けることができる追加の情報源と見なされ得る。

40

【0031】

本発明の一実施形態によれば、プロセッサが1つ又は複数の第3のパラメータを求めるように更に構成され、1つ又は複数の第3のパラメータのそれぞれは前述の関連組織内のリコピン以外の発色団の濃度を示す機器が提供される。1つ又は複数の第3のパラメータは、単一の数又は複数の数を含む組であり得ることが理解される。例えば、1つ又は複数の第3のパラメータは単一の数でも良く、その数は前述の関連組織内のリコピン以外の発色団の濃度を示す。別の例では、1つ又は複数の第3のパラメータが複数の数を含む組でも良く、それぞれの数は前述の関連組織内のリコピン以外の発色団の濃度を示す。特定の実施形態では、リコピン以外の発色団が、ベータカロチン、コラーゲン、エラスチン、胆

50

液、酸化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビン、ビリルビン、脂質、及び水分を含むグループから選択されても良い。それぞれが前述の関連組織内のリコピン以外の発色団の濃度を示す１つ又は複数の第３のパラメータを求める利点は、関連組織に関するより多くの情報がこうして獲得され得ることであり得る。

【００３２】

本発明の一実施形態によれば、プロセッサが測定データに基づいて散乱パラメータを求めるように更に構成される機器が提供される。散乱パラメータを求めることのあり得る利点は、散乱パラメータを求めることが散乱パラメータを考慮に入れることを可能にすることであり得る。例えば、関連組織内の発色団等の様々な光学活性成分からの寄与度を見出すためのアルゴリズムは、関連組織内に散乱がある場合、散乱パラメータを求めてそれを考慮に入れない限り、寄与度を正しく見出し成分を正しく定量化できない場合がある。

10

【００３３】

本発明の一実施形態によれば、光源から介入装置の遠心端上の出口位置まで光子を導くための第１のガイドであって、光子は出口位置から放出可能である、第１のガイドと、介入装置の遠心端上の入口位置から光検知器まで光子を導くための第２のガイドとを含む介入装置を更に含む機器が提供される。第１のガイドと第２のガイドとは、互いに空間的に距離を置かれた２つの別々のガイドであり得る。第１及び第２のそれぞれは、光導波路等の光ファイバ等の光ガイドであると理解される。第１のガイド及び第２のガイドを有する利点は、光子を光源からそれぞれ光検知器に運ぶために出口位置に光子を導き、入口位置から光子を導くことを可能にすることであり得る。

20

【００３４】

本発明の一実施形態によれば、介入装置の遠心端が関連組織に隣接して配置される場合に、介入装置の遠心端を関連組織に隣接して配置すると、入口位置が出口位置から放出される弾道光子と交差しないように、出口位置と入口位置とが空間的に離され空間的に方向付けられる機器が提供される。入口位置が出口位置から放出される弾道光子と交差しないことが、少なくとも実用的観点から理解される。實際上、入口位置に当たる弾道光子の数はゼロではないが取るに足らない。

【００３５】

弾道光子は、画像化される物体上で１回散乱される画像化に使用される光子等、複数回散乱されることなしに直線状に移動する光子と解釈される。

30

【００３６】

拡散光子は、複数回のランダムな拡散事象等、複数回の拡散事象を経る光子である。拡散事象は、レイリー散乱のように弾性でも、ラマン散乱のように非弾性でも良い。出口位置において放出される光子の吸収は、一定の波長において行われても良く、入口位置において収集される拡散光子のスペクトル内の特定の吸収帯が目に見えることを引き起こす。

【００３７】

先に述べたように入口位置及び出口位置を配置することにより、入口位置において収集される大多数の光子が、出口位置と入口位置との間の比較的長く非直線的な経路をトラバースしてきた拡散光子になる。全体では、一般にそうであるように多数の光子を使用する場合、入口位置において収集される光子と共に集められる情報は、出口位置において放出される拡散光子によってトラバースされる、介入装置の前の領域に依存する。

40

【００３８】

本発明の一実施形態によれば、介入装置の遠心端を関連組織に隣接して配置するとき、出口位置において放出可能であり、入口位置においてその後収集可能な光子が複数の拡散事象を経る拡散光子であるように、出口位置と入口位置とが空間的に離され空間的に方向付けられる機器が提供される。拡散光子を収集する利点は、概して拡散光子が弾道光子に比べてより広い領域をトラバースしていることであり得る。

【００３９】

「拡散光子」又は「弾道光子」という用語は、それ自体光子の特性に関係しないが、代わりに、介入装置の遠心端が関連組織の前に配置される場合に出口位置から放出されると

50

き、出口位置と入口位置との間で光子がとる経路に関係することを指摘しておく。

【0040】

本発明の一実施形態によれば、出口位置から放出される光子が非合焦状態にある機器が提供される。介入装置の遠心端上の出口位置を出た後、光子は近軸光線若しくは発散光を最初に構成しても良く、又はさもなければ非合焦状態にあっても良い。この文脈では、介入装置の遠心端上の出口位置を出る光子は、第1の領域の空間スケールに匹敵する距離内で合焦されない場合、非合焦状態にあると理解される。非合焦状態にあることのあり得る利点は、焦点外れによりエネルギーが隣接する関連組織のより広い領域にわたって分割されることであり、その結果隣接する関連組織を損傷するリスクがより低くなる。

【0041】

本発明の一実施形態によれば、プロセッサに動作可能に接続されるデータベースを更に含む機器が提供される。データベースを含むことの利点は、プロセッサがデータベース内に記憶されたデータにアクセスできることであり得、そのデータは前述の関連組織内のリコピン濃度を示す第1のパラメータを測定データから求めるために有益であり得る。

【0042】

本発明の更なる実施形態によれば、データベースが1つ又は複数の光学スペクトルを表す所定のデータを含み、1つの所定の光学スペクトル等の1つの所定のデータは、リコピンの光学スペクトルを表す機器が提供される。光学スペクトルを表す所定のデータをデータベース内に記憶しておくことは、前述の関連組織内のリコピン濃度を示す第1のパラメータを測定データから求めるために、及び組織型を示す第2のパラメータを第1のパラメータから求めるために有益であり得る。所定のデータは、例えば数学モデルにおける入力パラメータとして有用であり得る組織型のスペクトルを表すことができ、又は関連組織内にあることが予期される発色団の光学スペクトルを表すことができる。

【0043】

特定の実施形態では、データベースが様々な組織型のリコピンレベルに関するデータを含む。この実施形態の利点は、例えば測定済みのリコピン濃度を様々な組織型の中の標準的なリコピン値と比較し、それによりリコピン濃度の区別力を利用することにより、組織型を示す第2のパラメータを第1のパラメータから求めることを可能にすることであり得る。

【0044】

本発明の一実施形態では、治療光をもたらすための光源及び/又は超音波ユニットの何れか1つを更に含む機器が提供されている。治療光源を設ける可能的利点は、治療光源が光を用いた治療を可能にすることである。超音波ユニットを設ける利点は、超音波ユニットが高周波アブレーション等の切除又は画像化を可能にすることであり得る。

【0045】

本発明の第2の態様によれば、本発明は、関連組織を光学的に分析するための方法に更に関し、この方法は、

- 介入装置によって光子を放出し、受け取ることにより関連組織の光学スペクトルを表すデータを測定するステップと、
- 光学スペクトルに基づき第1のパラメータを求めるステップであって、第1のパラメータはリコピン濃度を示す、第1のパラメータを求めるステップとを含む。

【0046】

本発明のこの第2の態様は、最小限に侵襲的な方法でリコピン濃度を得るための比較的単純な機器及び方法を可能にするために、本発明による方法が第1の態様による機器によって実施され得る点で、排他的ではないがとりわけ有利である。

【0047】

本発明の一実施形態によれば、

- 第1のパラメータに基づいて第2のパラメータを求めるステップであって、第2のパラメータは組織型を示す、第2のパラメータを求めるステップ

を更に含む方法が提供されている。

【0048】

本発明の一実施形態によれば、第1のパラメータを求めるステップが、

- 測定データを数学モデルに適合させるステップ、
- 1つ又は複数の所定の光学スペクトルを含むルックアップテーブルにアクセスするステップ、及び

- 多変量解析を行うステップ

の何れか1つを含む方法が提供される。

【0049】

本発明による方法の特別な実施形態では、実施形態が測定前に患者にリコピンを投与するステップを含む。このようにして、組織を測定し判定する間のリコピン濃度を高めることができる。リコピンは、トマトを食べることを含む規定食等、リコピンが豊富に含まれる規定食を患者等の対象者に取らせることによって投与され得る。

10

【0050】

本発明の第3の態様によれば、本発明はコンピュータプログラム製品に更に關し、コンピュータプログラム製品は、関連するデータ記憶手段を有する少なくとも1台のコンピュータを含むコンピュータシステムが、第2の態様による方法を実行するように構成されるプロセッサを動作させることを可能にするように適合される。

【0051】

本発明の第1の態様、第2の態様、及び第3の態様は、他の態様の何れかとそれぞれ組み合わせられても良い。本発明のこれらの及び他の態様が、以下に記載する実施形態から明らかになり、かかる実施形態に関して明瞭にされる。

20

【0052】

次に添付図面に関し、本発明による関連組織の組織型を示すパラメータを求めるための機器、方法、及びコンピュータプログラムについてより詳細に説明する。これらの図面は本発明を実施する1つの方法を示し、添付の特許請求の範囲に含まれる他のあり得る実施形態に対する限定として解釈されるべきでない。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】本発明の一実施形態による機器の図表示を示す。

30

【図2】本発明の一実施形態による介入装置を示す。

【図3】リコピン、カロチン(ベータカロチン)、酸化ヘモグロビン(Hb)、及び脱酸素化ヘモグロビン(HbO₂)の吸収係数のスペクトルを示す。

【図4】正常前立腺組織のDRS測定値、及び標準的な発色団を用いた適合を示す(範囲: 400nm~1600nm)。

【図5】既定の発色団だけを用いた適合結果を示す。

【図6】適合にカロチン(ベータカロチン)を含めた適合結果を示す。

【図7】400nm~600nmの波長範囲の標準的な適合を示す。

【図8】400nm~600nmの波長範囲のモデル内にカロチン(ベータカロチン)が含まれた適合を示す。

40

【図9】400nm~600nmの波長範囲のモデル内にカロチン(ベータカロチン)及びリコピンが含まれた適合を示す。

【図10】本発明による方法の流れ図である。

【図11】本願の研究のために得られた生検の概要を示す。

【発明を実施するための形態】

【0054】

図1は、光源104、第1の光検知器106、任意選択的な第2の光検知器108を含むスペクトロメータ102、及び介入装置112を含む本発明の一実施形態による機器の図表示を示し、介入装置112は、介入装置の遠心端において光を発するように光源104から介入装置の遠心端まで光を導くことができ、更に介入装置の遠心端から第1の光検

50

知器 106 及び / 又は第 2 の光検知器 108 に戻る光を導くことができる、光導波路等の光学要素等の 1 つ又は複数のガイドを有する。光ガイドは、光が前立腺組織等の関連組織 116 に入ることを可能にし、また、光が集められ、光検知器に導かれるように関連組織を出ることを更に可能にする。従って、この機器は、関連組織 116 の光学スペクトルを表す測定データを入手できるようにする。測定データを取得するために、光検知器 106、108 がプロセッサ 110 によって制御されても良い。プロセッサは、データベース 114 にアクセスできて良い。

【0055】

具体的実施形態において、この機器はデータベース 114 にアクセスすることであって、データベースは様々な組織型の中の特定の発色団の標準濃度値等の様々な組織型に関する情報を含む、アクセスすること、及び関連組織がどの組織型を含む可能性が最も高いかを明らかにすることであって、明らかにすることは第 1 のパラメータに基づく、明らかにすることを行うように更に構成される。特定の実施形態によれば、プロセッサ 110 が、組織型を示す第 2 のパラメータを第 1 のパラメータから求めるように構成される。この利点は、組織型に関する貴重な情報がこのように取得され得ることである。

【0056】

本発明は、特定の実施形態において、(例えば光源 104、第 1 の光検知器 106 を含むスペクトロメータ 102 を含む) コンソール、及び細長い光プローブ等の介入装置 112 を含むものとして記載することができ、コンソールは、(細長い装置の前の関連組織の測定に基づき) 細長い装置の前方のリコピン濃度を求めることを可能にするアルゴリズムにアクセスするように構成されるプロセッサ 110 に接続される。特定の実施形態において、この装置は、組織型を示す第 2 のパラメータを求めること等により、リコピン濃度を組織型に更に変換することができる。

【0057】

リコピンの吸収特性がスペクトルの青色部分の近く (400 nm ~ 500 nm) にあることが (図 4 ~ 図 9 内に) 図示される。従って特定の実施形態では、この機器が、関連組織の光学スペクトルを表す測定データを取得し、その測定データをスペクトロメータ内の迷光等の迷光について補正するように適合される。

【0058】

図 2 は、介入装置 112 の一実施形態の透視図を示し、この介入装置は第 1 のガイド 217、第 2 のガイド 219、及び第 3 のガイド 221 を含む。この図面は、第 1 のガイド 217 の遠心端上の出口位置 218、第 2 のガイド 219 の遠心端上の入口位置 220、及び第 3 のガイド 221 の遠心端上の入口位置 222 を示す。この図面は縮尺通りではない。第 1 のガイド、第 2 のガイド、及び第 3 のガイドは、光導波路等の光ファイバ等の光ガイドであると理解される。具体的実施形態では、この機器が、埋め込みシャッタを有するハロゲン広帯域光源形式の光源 104、3 つのガイドを有する介入装置 112、並びに波長スペクトルのほぼ可視領域及び赤外領域等 (それぞれ 400 nm ~ 1100 nm 及び 800 nm ~ 1700 nm 等) の様々な波長領域に光を分解できる 2 つの光検知器 106、108 を含む。この機器は、465 nm 未満の波長の光を退けるフィルタを更に含むことができ、光検知器における二次光を退けるためにフィルタを光検知器 106、108 の前に実装しても良い。介入装置 112 は、光源に接続される第 1 のガイド 217、第 1 の光検知器 106 に接続される第 2 のガイド 219、及び第 2 の光検知器 108 に接続される第 3 のガイド 221 を有する。

【0059】

アルゴリズム

この研究では、取得されたスペクトルが特注の Matlab 7.9.0 (Mathworks, Natick, MA) アルゴリズムを使用して適合された。このアルゴリズムでは、広く受け入れられている分析モデル、つまり参照によりその全体が本明細書に援用される参考文献 [1] によって紹介されているモデルが実装された。参考文献 [1] のモデルの入力引数は、吸収係数 μ ()、等価散乱係数 (reduced scattering coefficient) μ'_s ()、及びプロー

10

20

30

40

50

ブの先端における放出ファイバと収集ファイバとの間の中心間距離である。拡散理論モデルについて完全に説明するために、[1]を参照する。以下の部分にこのモデルが簡潔に説明される。使用される公式は主にNachabeらの著作に基づき、従って参照によりその全体が本明細書に援用される[2]を参照し、更に参照によりその全体が本明細書に援用される[3]を参照する。

【 0 0 6 0 】

散乱

等価散乱の波長依存性を説明するために二重冪関数を使用されても良く、波長 λ は nm 単位で表され、 $\lambda_0 = 800 \text{ nm}$ の波長値に正規化される。パラメータ ρ_{MR} は、この特定の波長における等価散乱振幅に相当する。

【数 1】

$$\mu_s(\lambda) = a \left(\rho_{MR} \left(\frac{\lambda}{\lambda_0} \right)^{-b} + (1 - \rho_{MR}) \left(\frac{\lambda}{\lambda_0} \right)^{-4} \right) [cm^{-1}] \quad (\text{等式1})$$

【 0 0 6 1 】

この等式では、等価散乱係数がミー散乱とレイリー散乱との和として表され、 ρ_{MR} はミー対合計の等価散乱率 (reduced scattering fraction) である。ミー散乱の等価散乱傾斜は b で表され、粒度に関係する。

【 0 0 6 2 】

吸収

吸収体の均質分布では、次式

【数 2】

$$\mu_a^{Total} = f_1 \mu_a^1 + f_2 \mu_a^2 + f_3 \mu_a^3 + \dots \quad (\text{等式2})$$

の通り、全光吸収係数 μ () が吸収体の吸光係数と体積率との積として計算され得る。

【 0 0 6 3 】

吸収係数 μ () を関心のある 4 つの発色団のそれぞれの濃度によって重み付けされた吸収係数の和としてモデリングする代わりに、組織の吸収係数を

【数 3】

$$\mu_a^{Tissue}(\lambda) = C(\lambda) v_{Blood} \mu_a^{Blood}(\lambda) + v_{WL} \mu_a^{WL}(\lambda) [cm^{-1}] \quad (\text{等式3})$$

として表すことが決められ、但し

【数 4】

$$\mu_a^{Blood}(\lambda)$$

は血液による吸収に相当し、

【数 5】

$$\mu_a^{WL}(\lambda)$$

はプローブされる体積内の水分と共に脂質による吸収に相当する。水分及び脂質の体積率は、 $v_{WL} = [Lipid] + [H_2O]$ であり、 v_{Blood} は 150 mg/ml の全血液中のヘモグロビン濃度に関する血液量率 (blood volume fraction) を表す。

【 0 0 6 4 】

因子 C は、色素パッケージング (pigment packaging) の効果を明らかにする波長依存の補正因子であり、吸収スペクトルの形状に関して変わる。この効果は、組織内の血液が

全体積の非常に小さい部分、即ち血管内に留められることによって説明され得る。従って、血管の中心付近の赤血球は周囲にある赤血球よりも少ない光を吸収する。事実上、組織内に均一に分布する場合、より少ない赤血球が離れた血管内に分布する実際の赤血球の数と同じ吸収をもたらす。補正因子を

【数 6】

$$c(\lambda) = \frac{1 - \exp(-2R\mu_a^{Blood}(\lambda))}{2R\mu_a^{Blood}(\lambda)} \quad (\text{等式4})$$

として記載することができ、但し R は c m 単位で表される平均血管半径である。血液に
関係する吸収係数は

【数 7】

$$\mu_a^{Blood}(\lambda) = \alpha_{HbO_2} \mu_a^{HbO_2}(\lambda) + (1 - \alpha_{HbO_2}) \mu_a^{Hb}(\lambda) [cm^{-1}] \quad (\text{等式5})$$

によって与えられ、但し

【数 8】

$$\mu_a^{HbO_2}(\lambda)$$

10

20

及び

【数 9】

$$\mu_a^{Hb}(\lambda)$$

は、酸化ヘモグロビン H b O₂ 及び脱酸素化ヘモグロビン H b それぞれの基本的吸光係数スペクトルを表す。総ヘモグロビン量内の酸化ヘモグロビンの部分は、 $\alpha_{HbO_2} = [HbO_2] / ([HbO_2] + [Hb])$ で示され、血液酸素飽和度として一般に知られている。測定される組織内に水分及び脂質があることによる吸収は、

【数 10】

$$\mu_a^{WL}(\lambda) = \alpha_{Lipid} \mu_a^{Lipid}(\lambda) + (1 - \alpha_{Lipid}) \mu_a^{H_2O}(\lambda) [cm^{-1}] \quad (\text{等式6})$$

30

として定められる。

【0065】

この場合、脂質及び水分を一緒にした総濃度に関連する脂質の濃度は、 $\alpha_{Lipid} = [Lipid] / ([Lipid] + [H_2O])$ として書くことができ、 $[Lipid]$ 及び $[H_2O]$ は、脂質（密度 0.86 g / ml）及び水分それぞれの濃度に相当する。

【0066】

水分及び脂質の体積率を別々に推定するのではなく、等式 6 内に定められた吸収係数の式内で水分パラメータと脂質パラメータとを関係させるこの方法は、適合用の基本関数の共分散を最小限にすることに対応し、より安定した適合をもたらす（参考文献 [2] 参照）。この定理の更なる説明及び検証を得るために、参照によりその全体が本明細書に含まれる参考文献 Nachabeら JBO, 2010 [4] を参照する。

40

【0067】

図 3 は、400 nm から 650 nm の間のベータカロチン 332、リコピン 333、脱酸素化ヘモグロビン（Hb）324、及び酸化ヘモグロビン（HbO₂）326 の正規化された吸収係数を示す。図示のリコピンのスペクトルは、本発明者らによって測定された。このグラフは第 1 の水平軸上にナノメートル（nm）単位で与えられる波長（ラムダ）を有し、第 2 の垂直軸上に任意の単位（a. u.）で与えられる正規化された吸収（A）

50

を有する。

【 0 0 6 8 】

図 3 では、本発明者らが測定したベータカロチン並びにリコピンの吸収曲線を示す。リコピン及びベータカロチンによる吸収がモデル内に含まれる場合、等式 3 を

【 数 1 1 】

$$\mu_a^{Tissue}(\lambda) = C(\lambda) v_{Blood} \mu_a^{Blood}(\lambda) + v_{HL} \mu_a^{HL}(\lambda) + v_{Lyc} \mu_a^{Lyc}(\lambda) + v_{BC} \mu_a^{BC}(\lambda) [cm^{-1}] \quad (\text{等式7})$$

によって置換すべきであり、但し Lyc 及び BC は体積率であるのに対し、

【 数 1 2 】

$$\mu_a^{Lyc}$$

及び

【 数 1 3 】

$$\mu_a^{BC}$$

はリコピン及び カロチンそれぞれの吸収係数を表す。

【 0 0 6 9 】

図 4 は、正常前立腺組織の DRS 測定値、及び標準的な発色団（範囲：400 nm ~ 1600 nm）を用いた適合、即ち（個々の測定点から成る薄灰色の曲線 440 として示される）正常な前立腺組織サンプルである関連組織の 400 nm ~ 1600 nm の典型的な DRS スペクトルを用いた適合を示し、（薄黒い連続曲線 442 として示される）「既定」の発色団（血液、水分、脂肪、及び散乱）を用いた対応する適合曲線がモデル内に追加される。黒い点線 438 は、青線と赤線との差である残差を示す。

【 0 0 7 0 】

残差を調査すると、400 nm ~ 600 nm の領域内、並びに 960 nm 及び 1200 nm 付近のピークにおいて測定値と適合曲線との間の大きな偏差が認められる。この偏差は、発色団が適合モデル内で欠落していることを概して示し、この欠落は他のパラメータの過小評価及び過大評価を引き起こし得る。

【 0 0 7 1 】

図 5 は、既定の発色団だけを用いた（即ちベータカロチン「-BC」抜きの）適合結果を示す。この図面では、測定データが薄黒い曲線 540 として示されている一方で、適合は薄灰色の曲線 542 として示されている。上方の曲線 543 は、散乱だけのスペクトルに対する計算された寄与度、即ち吸収が無く、従って散乱だけの場合にスペクトルがどのようなものであるのかを示す。

【 0 0 7 2 】

図 6 は、適合がベータカロチン（「+BC」）を含む適合結果を示し、400 nm ~ 1600 nm の図示の範囲の全体を通して測定データを表す薄黒い曲線 640 が、適合である薄灰色の曲線 642 に非常に近いことによって認められるように、ベータカロチンを含めることははるかに優れた適合結果をもたらす。上方の曲線 643 は、散乱だけのスペクトルに対する計算された寄与度、即ち吸収が無く、従って散乱だけの場合にスペクトルがどのようなものであるのかを示す。

【 0 0 7 3 】

即ち、図 5 ~ 図 6 は、適合モデルにベータカロチンを追加すると著しい改善が認められることを示す。

【 0 0 7 4 】

400 nm ~ 600 nm の領域にズームインすると、適合が著しく改善することが確かに認められる（図 7 及び図 8 参照）。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

図 7 は、400 nm ~ 600 nm の波長範囲の標準的な（即ち何れのカロチノイドも含まない既定の発色団だけを用いた）適合を示し、測定データは曲線 740 を形成する個々の点として示されるのに対し、適合は連続曲線 742 として示されている。図 7 は、図 5 のズームに相当する。

【 0 0 7 6 】

図 8 は、400 nm ~ 600 nm の波長範囲のモデル内に カロチン（ベータカロチン）が含まれた適合を示し、測定データは曲線 840 を形成する個々の点として示され、既定の発色団だけを用いた「既定の適合」が薄灰色の連続曲線 842 として示され、薄黒い連続曲線 844 はベータカロチンを含む適合の適合結果を示し、図示の範囲のほぼ全体を通して測定データ点 840 が既定の適合 842 よりもベータカロチノイドを含む適合である濃い灰色の曲線 844 により近いことによって認められるように、後者の適合ははるかに優れた適合結果をもたらす。

10

【 0 0 7 7 】

図 9 は、400 nm ~ 600 nm の波長範囲のモデル内に カロチン（ベータカロチン）及びリコピンが含まれた適合を示し、ここでも測定データは曲線 940 を形成する個々の点として示され、既定の発色団だけを用いた「既定の適合」は薄灰色の連続曲線 942 として示され、更に薄黒い連続曲線 944 は適合がベータカロチンを含む、適合結果を示し、最も薄黒い連続曲線 946 は適合がベータカロチン及びリコピンの両方を適合モデル内に含む、適合結果を示す。測定データ点 940 がベータカロチノイド及びリコピンを含む適合である最も薄黒い灰色の曲線 946 に最も近いことによって認められるように、後者（即ちベータカロチン及びリコピンの両方を用いた適合）は最良の適合結果をより上手くもたらす。

20

【 0 0 7 8 】

更に、3つの適合について適合がどの程度良く測定データに近づくのかの測度として解釈され得る χ^2 （カイ二乗）値が、

（曲線 942 に対応する既定の適合については） $\chi^2 = 3.36 \times 10^{-5}$

（曲線 944 に対応するベータカロチンを用いた適合については） $\chi^2 = 6.86 \times 10^{-6}$

（曲線 946 に対応するベータカロチン及びリコピンを用いた適合については） $\chi^2 = 4.19 \times 10^{-6}$

30

によってそれぞれ与えられる。

【 0 0 7 9 】

カイ二乗値から、こうしてベータカロチンを追加することが適合を改善し、更にベータカロチン及びリコピンの両方を追加することが適合を更に改善することを見ることができる。

【 0 0 8 0 】

図 4 ~ 図 9 から導き出され得る情報に基づいて要約すれば、モデルにベータカロチンを追加すると適合が著しく改善することが確かに認められる（図 7 及び図 8 参照）。更に、モデルにリコピンも追加することにより、適合が更に著しく改善する（図 9 参照）。

40

【 0 0 8 1 】

図 10 は、本発明による方法の流れ図であり、この方法は、介入装置によって光子を放出し、受け取ることにより関連組織の光学スペクトルを表すデータを測定するステップ S1 と、光学スペクトルに基づきリコピン濃度を示す第 1 のパラメータを求めるステップ S2 とを含み、第 1 のパラメータを求めるステップが、測定データを数学モデルに適合させるステップ S3、1つ又は複数の所定の光学スペクトルを含むルックアップテーブルにアクセスするステップ S4、及び多変量解析を行うステップ S5 の何れか 1 つを含む。この方法は、第 1 のパラメータに基づいて第 2 のパラメータを求めるステップ S6 であって、第 2 のパラメータは組織型を示す、第 2 のパラメータを求めるステップ S6 を更に含む。

【 0 0 8 2 】

50

特定の実施形態では、光学スペクトルを表す測定データを得るために拡散反射分光法が使用される。拡散反射分光法（DRS）が組織の特性を抽出すると記載されているが、蛍光分光法、複数の光ファイバを使用することによる拡散光トモグラフィ、差分経路長分光法（DPS：differential path length spectroscopy）等、他の光学的方法が考えられても良い。特定の実施形態では、ラマンスペクトルである光学スペクトルを表す測定データを得るように構成される機器を使用しないことが好ましいことを指摘しておく。

【0083】

光学スペクトルの測定は、光路の異なる位置における様々なフィルタシステム、様々な波長域で発光する1つ又は複数の光源、様々な波長域用の検知器によって等、様々な方法で行われ得る。このことは当業者によって一般に知られていると理解される。光源において様々な波長域を様々な変調周波数で変調し、検知器においてそれらを復調することも可能である（この技法は参照によりその全体が本明細書に援用される公開特許出願、国際公開第2009/153719号の中で説明されている）。

10

【0084】

本発明の範囲から逸脱することなしに他の様々な修正形態、例えば複数の検知器を使用することや、異なる波長域を有する発光ダイオード（LED）やレーザー光源等の複数の光源を使用することが考えられる。

【0085】

組織型を示す第2のパラメータを求めること

本願の研究に関連して合計27の前立腺が測定された。

20

【0086】

（この説明の末尾に添付された付録Iの中の）表Iは、対応する患者の誕生年、主要なグリソンスコア、及び分析に使用された生検の数と共に、測定された前立腺の概要を示す。光学測定が行われた位置において取られる有用な生検サンプルが欠落していたため、合計5つの前立腺サンプルがこの分析から除外された。従って、これらの5つの前立腺については光学測定の位置における病情報が入手できなかった。

【0087】

図11は、関連組織サンプルの分類の概要を示す。

【0088】

ブロック1150は「前立腺」を表し、ブロック1154内に、22の前立腺が測定されたこと（及び括弧内に70の生検が取られたこと）が示されている。

30

【0089】

測定は、「腫瘍」（>25%腫瘍）、「腺性」（>25%腺性、0%腫瘍）、又は「線維筋性」（<25%腺性、0%腫瘍）として分類された。

【0090】

ブロック1152は「生検」を表し、ブロック1156で22の生検が「腫瘍」として分類されたことが示されており、ブロック1158で42の生検が「非腫瘍」として分類されたことが示されており、ブロック1156で6つの生検が「混合」として分類されたことが示されており、ブロック1162で（42の「非腫瘍」生検のうち）17の生検が「腺性」として分類されたことが示されており、ブロック1164で（42の「非腫瘍」生検のうち）25の生検が「線維筋性」として分類されたことが示されている。

40

【0091】

リコピンは正常な前立腺組織を腫瘍の前立腺組織と区別するために使用され得るので特に興味深く、従って組織型を求めるために使用可能であり、即ちリコピン濃度を求めることにより、組織型を示す第2のパラメータが求められ得る。

【0092】

参照によりその全体が本明細書に援用されるClintonらの論文[5]では、前立腺内の様々なカロチノイドの有無が53歳から74歳までの25名の男性で調査されている。正常組織及び腫瘍組織の両方の中のリコピン、カロチン（ベータカロチン）、及び他のカロチノイドの濃度を求め、定量化するために、高速液体クロマトグラフィシステムが使用

50

された。Clintonら [5] は、ヒト前立腺内に多岐にわたる一連のカロチノイドがあると結論付けた。リコピン及びベータカロチンが観察された主たるカロチノイドであると見られ、平均 \pm SD はそれぞれ $0.80 \pm 0.08 \text{ nmol/g}$ 及び $0.54 \pm 0.09 \text{ nmol/g}$ である。合計すると、これは前立腺内にあるカロチノイドの総濃度の半分を上回る。

【 0 0 9 3 】

(この説明の末尾に添付された付録 I の中の) 表 I I は、参考文献 [5]、即ちClintonらのCancer Epidemiology Biomarkers Prevention, vol. 5, 1996、限局性前立腺癌の治療を受けた 25 名の男性の前立腺切除標本からの対にされた「正常」組織及び「癌」組織内のカロチノイド濃度の比較に由来する結果を示す (アスタリスク (*) は「正常」と「癌」との差がアイソマーオールトランスベータカロチンでは著しかったが、アイソマー 9 - c i s ベータカロチンではそうでないことを示す)。

10

【 0 0 9 4 】

(この説明の末尾に添付された付録 I の中の) 表 I I I は、正常組織と腫瘍との平均適合結果 (即ち平均及び標準偏差) の比較を示す (アスタリスク (*) は、クラスカルワリス検定に関する $p < 0.01$ の有意差を示す)。この研究が生体外サンプル、即ち生体外の関連組織サンプルに対して行われたことにより血液酸素化は不図示である。従って、このパラメータは生体内にある実際の酸素化レベルを反映しない。データがガウス分布に従わなかったので、腺組織、ストロマ組織、又は正常組織と比較し、どのパラメータが腫瘍病巣内で著しく異なるのかを見出すために、T 検定ではなくノンパラメトリック統計的クラスカルワリス検定が使用された。クラスカルワリス検定 ($p < 0.01$) によれば、ベータカロチン及びリコピンの両方が $p < 0.01$ の有意差を示す。ベータカロチン及びリコピンについて確認された濃度を比較し、それらをClintonら [5] と比較したとき、本発明者らはそれらが遜色のないことを見出した。更にこれらの結果は、様々な組織型を区別するための、とりわけ前立腺内の正常組織と腫瘍組織とを区別するための区別因子として、ベータカロチン及びリコピンの両方が使用され得ることを示す。

20

【 0 0 9 5 】

本発明の適用

本発明の特定の実施形態は、外科若しくは最小限に侵襲的な介入診断及び / 又は前立腺臓器内や関連構造内等の臓器内治療の分野で使用され得る。

30

【 0 0 9 6 】

本発明の特定の実施形態は、組織型を求めることが適切な腫瘍学又は他の健康管理の応用の分野で使用され得る。

【 0 0 9 7 】

この機器は、切除の有効性及び無病生存率を改善するために、手術時のリアルタイムの針の位置確認及び切除のモニタリングに適用可能であり得る。

【 0 0 9 8 】

要約すれば、本発明は機器 100、並びにリコピン濃度を示す第 1 のパラメータを求める方法及びコンピュータプログラムに関する。具体的には、本発明はスペクトロメータ 102 を含む機器 100 に関し、スペクトロメータは、光源 104 及び介入装置 112 により光学スペクトルを測定するように構成される検知器 106、108 を含む。このことは、リコピン濃度を示す第 1 のパラメータを求めることを可能にする。リコピン濃度は、前立腺臓器や関連構造等、様々な組織型の区別的特徴として働き得る。特定の実施形態では、この機器がリコピン濃度に基づいて組織型を示す第 2 のパラメータを求めるように構成され得る。特定の実施形態によれば、この機器は拡散反射分光法 (DRS) に依拠する。

40

【 0 0 9 9 】

本発明が明記の実施形態に関して説明されてきたが、本発明は、提示された例に決して限定されると解釈されるべきでない。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって詳述される。特許請求の範囲の文脈では、「含んでいる」又は「含む」という用語は他のあり得る要素又はステップを除外しない。更に、「a」や「an」等の指示に言及することは、

50

複数形を除外するものと解釈されるべきではない。図面内に示されている要素に関して特許請求の範囲で参照符号を使用することも、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきでない。更に、異なる請求項の中で言及される個々の特徴が場合によっては有利に組み合わせられても良く、異なる請求項の中でそれらの特徴に言及することは、特徴の組合せが可能でないこと及び有利でないことを除外しない。

【 0 1 0 0 】

参考文献

- [1] T.J. Farrel, M.S. Patterson and B.C. Wilson, "A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the non-invasive determination of tissue optical properties," Med. Phys. 19 (1992) p. 879-888. 10
- [2] R. Nachabe, B.H.W. Hendriks, M.V.D. Voort, A. E, and H.J.C.M. Sterenborg, "Estimation of biological chromophores using diffuse optical spectroscopy : benefit of extending the UV-VIS wavelength range to include 1000 to 1600 nm," Optics Express, vol. 18, 2010, pp. 879-888.
- [3] R. Nachabe, D.J. Evers, B.H.W. Hendriks, G.W. Lucassen, M.V.D. Voort, J. Wesseling, and T.J.M. Ruers, "Effect of bile absorption coefficients on the estimation of liver tissue optical properties and related implications in discriminating healthy and tumorous samples," Biomedical optics express, vol. 2, 2011, pp. 600-614.
- [4] R. Nachabe, B.H.W. Hendriks, A.E. Desjardins, M. van der Voort, M.B. van der Mark, and H.J.C.M. Sterenborg, "Estimation of lipid and water concentrations in scattering media with diffuse optical spectroscopy from 900 to 1600 nm," Journal of Biomedical Optics, vol. 15, May. 2010, pp. 037015-10. 20
- [5] S.K. Clinton, C. Emenhiser, S.J. Schwartz, D.G. Bostwick, A.W. Williams, B.J. Moore, and J. Erdman, "cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate.," Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, vol. 5, 1996, p. 823.

【 0 1 0 1 】

【表 1】

付録I

前立腺#	患者の誕生年	主要なグリソンスコア	有用な生検の数
PR1	1940	3+3=6	0
PR2	1968	3+3=6	0
PR3	1947	3+3=6	4
PR4	1945	3+3=6	4
PR5	1951	3+3=6	0
PR6	1944	3+3=6	0
PR7	1954	3+4=7	0
PR8	1949	3+3=6	3
PR9	1950	3+3=6	3
PR10	1955	3+3=6	3
PR11	1947	3+3=6	2
PR12	1945	3+3=6	4
PR13	1943	4+3=7	3
PR14	1956	3+4=7	3
PR15	1947	3+3=6	3
PR16	1954	3+3=6	3
PR17	1945	3+3=6	3
PR18	1944	4+4=8	4
PR19	1952	3+3=6	3
PR20	1944	3+4=7	2
PR21	1955	3+3=6	4
PR22	1947	3+4=7	3
PR23	1949	3+3=6	3
PR24	1943	3+4=7	4
PR25	1950	3+4=7	3
PR26	1945	3+4=7	3
PR27	1938	4+3=7	3
平均:1948		最多:3+3=6	合計:70

表I

【 0 1 0 2 】

10

20

30

【表 2】

	正常(nmol/g) 平均±SE	癌(nmol/g) 平均±SE	対比較
βカロチン	0.86 ± 0.06	1.00 ± 0.08	P<0.02 / NS-*
リコピン	0.63 ± 0.09	0.91 ± 0.13	P<0.03
αカロチン	0.35 ± 0.06	0.35 ± 0.05	NS
ルテイン	0.26 ± 0.05	0.33 ± 0.05	NS
αクリプトキサンチン	0.22 ± 0.03	0.29 ± 0.03	NS
ゼアキサンチン	0.19 ± 0.04	0.29 ± 0.06	NS
βクリプトキサンチン	0.14 ± 0.02	0.18 ± 0.03	NS
総カロチノイド	2.65 ± 0.25	3.35 ± 0.32	P<0.02

表II

【表 3】

DRSパラメータ	正常(N)	腫瘍(T)	P値
			N vs T
血液量率(%)	0.64 ± 0.78	0.51 ± 0.55	0.483
平均血管半径(マイクロメートル)	38 ± 110	64 ± 165	0.997
水分量率(%)	100 ± 18	98 ± 16	0.000*
脂質量率(%)	4.0 ± 4.8	3.1 ± 3.1	0.011
リコピン(μM)	1.2 ± 2.4	2.2 ± 3.8	0.000*
βカロチン(μM)	1.6 ± 1.1	2.2 ± 1.4	0.000*
800nm(cm-1)における等価散乱	11.0 ± 2.6	11.7 ± 4.3	0.000*
ミー傾斜	0.42 ± 0.21	0.45 ± 0.50	0.004*
ミー対レイリー散乱率(%)	0.56 ± 0.12	0.56 ± 0.13	0.336
FSパラメータ			
コラーゲン+エラスチン相対蛍光強度(%)	66 ± 23	73 ± 14	0.000*
NADH相対蛍光強度(%)	30 ± 23	21 ± 12	0.000*
FAD相対蛍光強度(%)	4.9 ± 2.6	5.4 ± 2.8	0.003*
総蛍光強度*100000(a.u.)	2.3 ± 1.2	2.7 ± 1.3	0.000*

表III

10

20

30

40

【 図 1 】

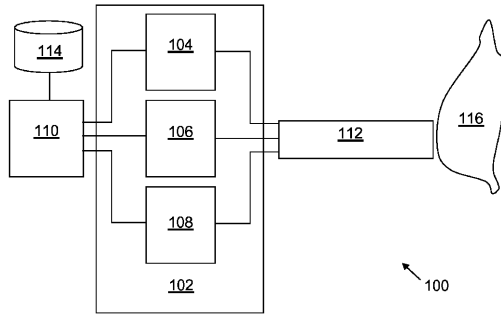


FIG. 1

【 図 2 】

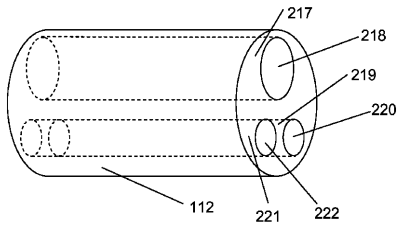


FIG. 2

【 図 3 】

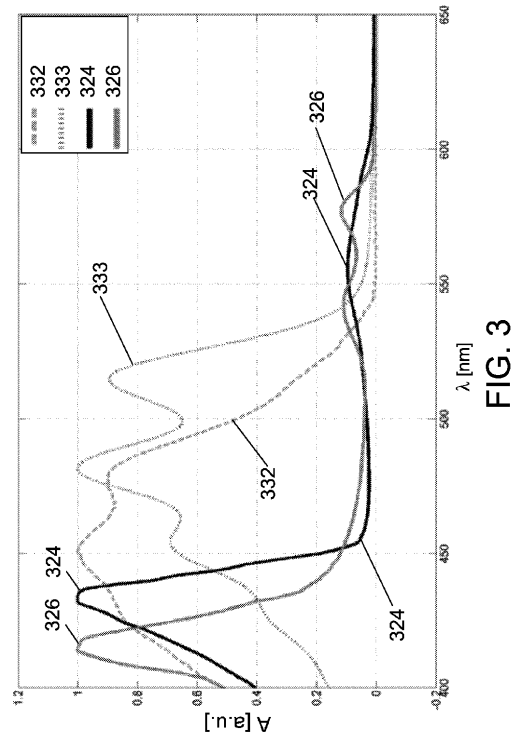


FIG. 3

【 図 4 】

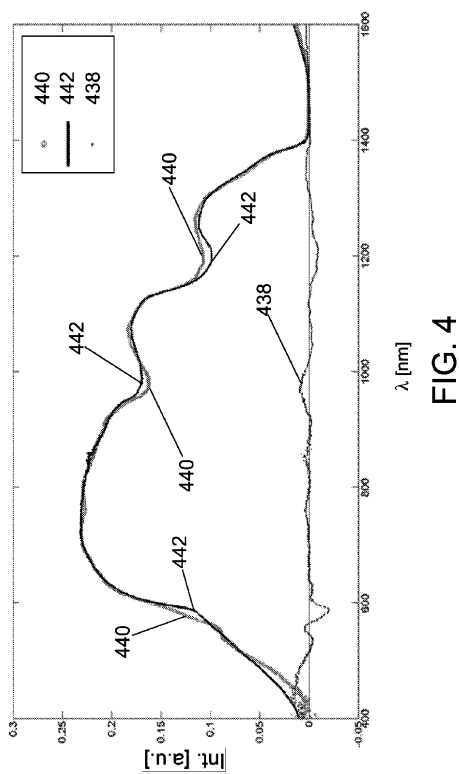


FIG. 4

【 図 5 】

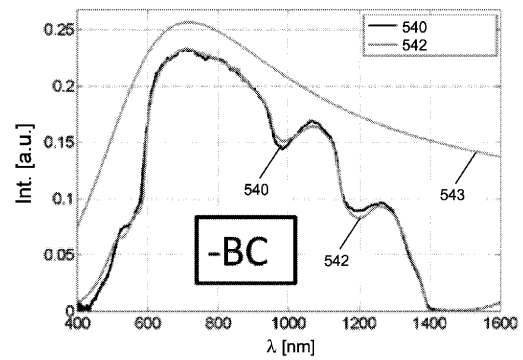


FIG. 5

【 図 6 】

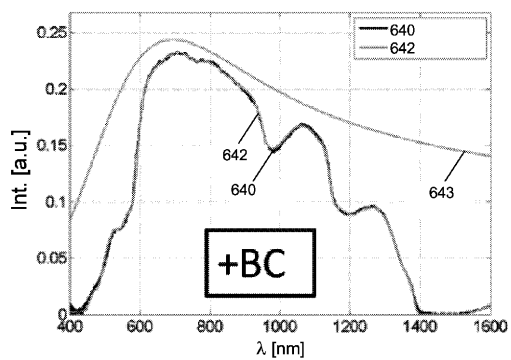


FIG. 6

【 図 7 】

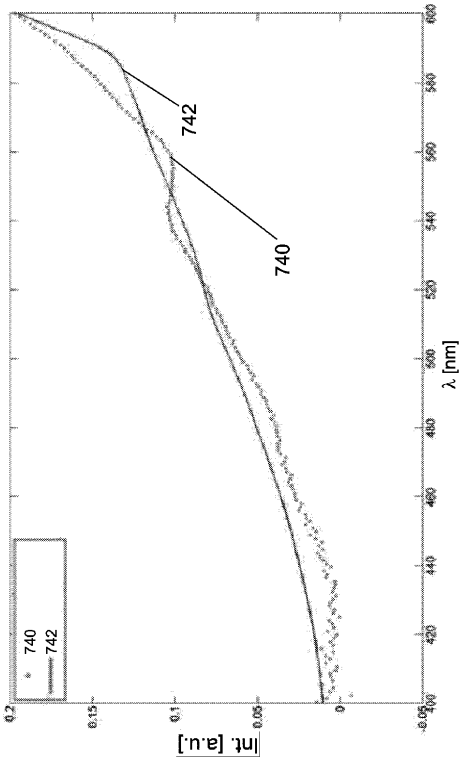


FIG. 7

【 図 8 】

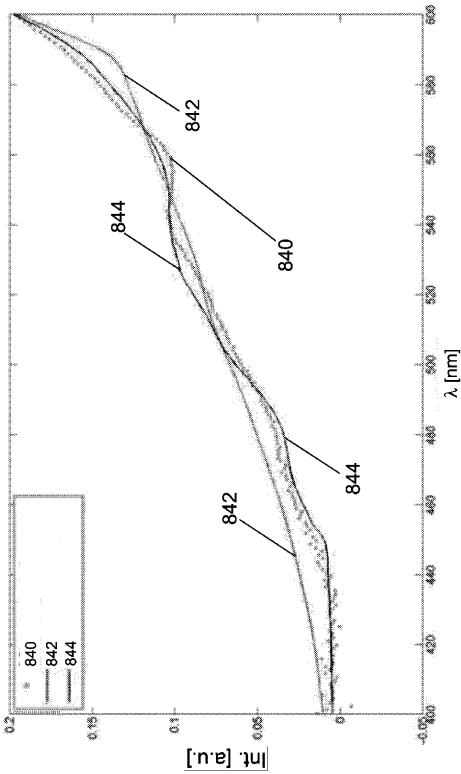


FIG. 8

【 図 9 】

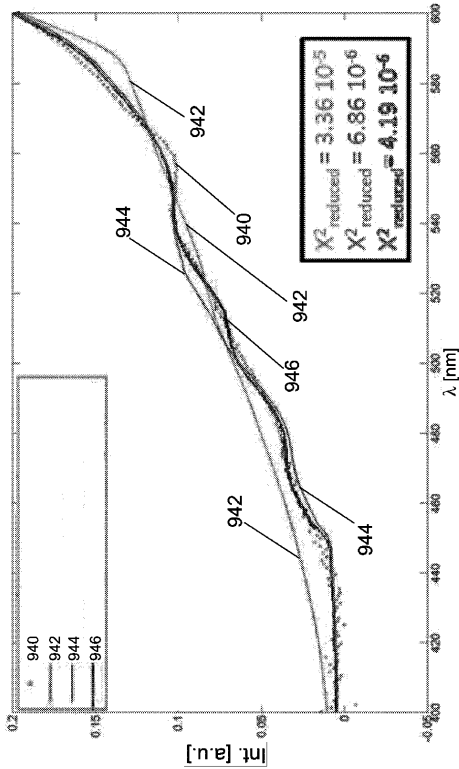


FIG. 9

【 図 1 0 】

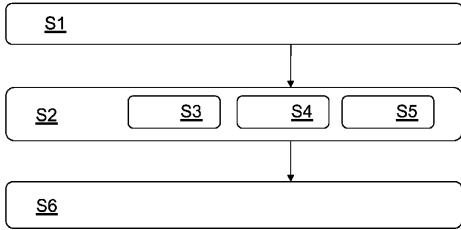


FIG. 10

【 図 1 1 】

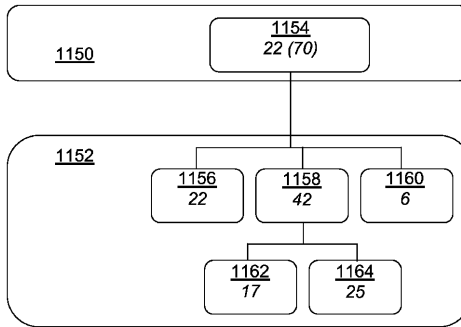


FIG. 11

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/050545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B5/00
ADD.

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)

A61B

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Ruplal Choudhary: "RAPID ESTIMATION OF LYCOPENE CONCENTRATION IN WATERMELON AND TOMATO SAMPLES BY FIBER OPTIC VISIBLE SPECTROSCOPY",</p> <p>31 December 2004 (2004-12-31), XP055064392, Retrieved from the Internet: URL: http://digital.library.okstate.edu/etd/umi-okstate-1092.pdf [retrieved on 2013-05-28] page 23 - page 34; figures 3.2, 3.3, 3.4 page 52 - page 53</p> <p>----- -/--</p>	1,3,4, 6-12,14, 15

☒ 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

5 June 2013

Date of mailing of the international search report

19/06/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Martinez Möller, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2013/050545

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/144081 A1 (UNIV UTAH RES FOUND [US]; MCCLANE ROBERT W [US]; BENTZ BRANDON G [US]) 16 December 2010 (2010-12-16) cited in the application paragraph [0014] paragraph [0023] - paragraph [0052]; figures 1,2 paragraph [0060]	1,2,5,6, 12-15
A	----- US 2011/112435 A1 (RAMANUJAM NIRMALA [US] ET AL) 12 May 2011 (2011-05-12) paragraph [0025] - paragraph [0030]; figures 1-8 paragraph [0043] - paragraph [0045] -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/050545

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010144081	A1	16-12-2010	NONE

US 2011112435	A1	12-05-2011	EP 2194848 A1 16-06-2010
			US 2011112435 A1 12-05-2011
			WO 2009043045 A1 02-04-2009

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, 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, PA, 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

(72)発明者 スプリートホフ ヤーリッチ ウィレム
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72)発明者 ナチャベ ラミ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72)発明者 ルエルス テオドア ジャックス マリエ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72)発明者 ルカッセン ゲラルドス ウィルヘルムス
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72)発明者 ホリックス イエルーン ジャン ランベルトス
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72)発明者 ミューラー マンフレッド
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72)発明者 パン ダー ボールト マリョレイン
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

Fターム(参考) 2G059 AA01 BB12 CC18 DD13 EE12 GG01 GG02 HH01 HH02 HH06
JJ17 KK01 MM10