

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4157839号
(P4157839)

(45) 発行日 平成20年10月1日(2008.10.1)

(24) 登録日 平成20年7月18日(2008.7.18)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 B 3/12 (2006.01)	A 6 1 B 3/12 E
A 6 1 B 3/10 (2006.01)	A 6 1 B 3/10 R
	A 6 1 B 3/10 Z

請求項の数 32 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2003-524440 (P2003-524440)	(73) 特許権者	303036496
(86) (22) 出願日	平成14年8月29日 (2002.8.29)		ユニバーシティー オブ ロチェスター
(65) 公表番号	特表2005-501587 (P2005-501587A)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ロチェ
(43) 公表日	平成17年1月20日 (2005.1.20)		スター ハイラン ビルディング 518
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/027468	(73) 特許権者	504080032
(87) 国際公開番号	W02003/020121		ユニバーシティー オブ ヒューストン
(87) 国際公開日	平成15年3月13日 (2003.3.13)		アメリカ合衆国 77204-2015
審査請求日	平成17年8月26日 (2005.8.26)		テキサス州 ヒューストン (番地なし)
(31) 優先権主張番号	60/316,173		カレン ビルディング 316イー
(32) 優先日	平成13年8月30日 (2001.8.30)	(74) 代理人	100077481
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 谷 義一
		(74) 代理人	100088915
			弁理士 阿部 和夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体眼の網膜領域撮像方法及びそのシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体眼の網膜領域撮像システムにおける生体眼の網膜領域撮像方法において、

(a) 光源から光を供給するステップと、
(b) 前記光源からの光を共通光路に導入するステップと、
(c) 前記光源からの光の集束スポットの2次元横断走査を網膜の領域に対して行なうステップと、

(d) 前記網膜上の前記集束スポットから前記共通光路内に反射される光を受光するステップと、

(e) 前記網膜から反射される光の第1の部分から、眼の波面収差を検出するステップと、

(f) 前記光源と前記眼の間の前記共通光路内に適応光学素子を配置するステップと、
(g) 前記集束スポットを前記網膜上に投影するための前記網膜の領域上に走査される光における前記波面収差を補償するための前記適応光学素子を制御するステップと、

(h) 前記網膜上の前記集束スポットから反射される光における前記波面収差を補償するための前記適応光学素子を制御するステップと、

(i) 前記網膜から反射される光の第2の部分から、前記網膜の領域の画像を生成するステップと

を有することを特徴とする生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項2】

10

20

前記ステップ（d）は、前記網膜から反射される光をデスクャンすることを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 3】

前記適応光学素子は、変形可能鏡を有することを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 4】

前記ステップ（c）は、前記網膜に対して光点をラスタ走査することを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 5】

前記ラスタ走査は、少なくとも 1 つの走査鏡によって行われることを特徴とする請求項 4 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 6】

前記ステップ（c）は、少なくとも 1 つの走査鏡の掃引角度を制御して、走査される網膜上の領域のサイズを制御することを特徴とする請求項 5 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 7】

前記ステップ（e）は、ハルトマンシャック検出器によって行われることを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 8】

前記ステップ（i）は光検出器によって行われ、
前記共通光路内にビームスプリッタを設けて、前記網膜から反射される光を前記ハルトマンシャック検出器と前記光検出器の間で分割することを特徴とする請求項 7 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 9】

前記ビームスプリッタは、前記網膜から反射される光の時分割のための鏡映セグメント及び透明セグメントを有する回転鏡を備えたことを特徴とする請求項 8 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 10】

前記時分割の周期は、前記ステップ（c）の周期に等しいことを特徴とする請求項 9 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 11】

前記ステップ（e）及び前記ステップ（g）は、反復して行われることを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 12】

前記ステップ（e）及び前記ステップ（i）は、同時に行われることを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 13】

軸方向分割のために前記適応光学素子を制御するステップ（j）を有することを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 14】

前記ステップ（g）は、非ナル状態への集束を補正することを特徴とする請求項 13 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 15】

前記ステップ（i）は、前記網膜の三次元画像を生成することを特徴とする請求項 13 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 16】

前記画像を使用して前記網膜の疾患を診断することを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 17】

前記画像を使用して眼球の運動を追跡することを特徴とする請求項 1 に記載の生体眼の

10

20

30

40

50

網膜領域撮像方法。

【請求項 18】

前記ステップ(c)は、刺激または治療を前記網膜に施すことを特徴とする請求項1に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 19】

前記ステップ(i)は、前記画像のシーケンスを形成するために複数回行われ、前記画像のシーケンスを使用して、前記網膜の少なくとも1つの毛細管における血液細胞の流量を測定することを特徴とする請求項1に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 20】

前記ステップ(i)は、共焦点ピンホール及び光検出器によって行われることを特徴とする請求項1に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

10

【請求項 21】

前記ステップ(e)及び(g)は、非ナル状態への集束の補正を反復して行うことを特徴とする請求項14に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 22】

前記ステップ(c)は、前記光が前記生体眼の瞳孔面において変化しないように行なうことを特徴とする請求項1に記載の生体眼の網膜領域撮像方法。

【請求項 23】

光源を有し、該光源から光を供給し、該光源からの光を共通光路に導入するための光供給部と、

20

網膜上の集束スポットから反射される光を受光して前記共通光路に戻すように、前記網膜の領域に対して前記光源からの光の前記集束スポットの2次元横断走査を行なうための走査部と、

前記網膜から反射される光の第1の部分を受光し、眼の波面収差を検出するための波面感知部と、

前記光源と前記眼の間の前記共通光路内に配置される適応光学素子を有し、前記集束スポットを前記網膜上に投影するための前記網膜の領域上に走査される光における前記波面収差を補償するための、かつ前記網膜上の前記集束スポットから前記共通光路内に反射される光における前記波面収差を補償するための波面補償部と、

前記網膜の領域の画像を生成するための、該網膜から反射される光の第2の部分を受光する光検出部と

30

を備えたことを特徴とする生体眼の網膜領域撮像システム。

【請求項 24】

前記走査部は、前記網膜から反射される光をデスクャンすることを特徴とする請求項23に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

【請求項 25】

前記適応光学素子は、変形可能鏡を有することを特徴とする請求項23に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

【請求項 26】

前記走査部は、前記網膜に対して光点をラストスキャンするためのデバイスを有することを特徴とする請求項23に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

40

【請求項 27】

前記ラスト走査するためのデバイスは少なくとも1つの走査鏡を有することを特徴とする請求項26に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

【請求項 28】

前記波面感知部は、ハルトマンシャック検出器を有することを特徴とする請求項23に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

【請求項 29】

前記光検出部は光検出器を有し、

前記網膜から反射される光を前記ハルトマンシャック検出器と前記光検出器の間で分割

50

するためのビームスプリッタを光路内に備えたことを特徴とする請求項 2 8 に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

【請求項 3 0】

前記ビームスプリッタは、前記網膜から反射される光の時分割のための、鏡映セグメント及び透明セグメントを有する回転鏡を備えたことを特徴とする請求項 2 9 に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

【請求項 3 1】

前記光検出部は、共焦点ピンホールを有することを特徴とする請求項 2 3 に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

【請求項 3 2】

前記走査部は、前記光が前記生体眼の瞳孔面において変化しないように行なうことを特徴とする請求項 2 3 に記載の生体眼の網膜領域撮像システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、生体眼の網膜領域撮像方法及びそのシステムに関し、より詳細には、走査型レーザ眼検鏡における適応光学素子に係り、走査型レーザ眼検鏡 (S L O ; Scanning Laser Ophthalmoscope) 及びその使用方法に向けられ、検査対象眼における波面収差を補償する適応光学素子 (A O ; Adaptive Optics) の使用を含む当該眼検鏡及びその使用方法に係る生体眼の網膜領域撮像方法及びそのシステムに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

最初の走査型レーザ眼検鏡 (S L O) が特許文献 1 に開示されて以来、眼撮像の開発が進められてきた。眼底を撮像しながら眼収差を矯正することに関する最初の特許は、「Method and Apparatus for forming an image of the ocular fundus」という名称の B i l l e による特許 (例えば、特許文献 2 参照) であった。生きた人間の眼を撮像することが可能であるが、適応光学素子 (A O) を使用せず、顕微鏡レベルでの分解能が限定された高横方向分解能撮像用の走査型レーザ眼検鏡が開発された。

【0 0 0 3】

S L O における A O の使用についての最初の公開報告書は、機器の軸方向分解能を向上させる内容の特許文献 1 であった。その特許文献 1 の著者は、眼の収差を測定するための波面センサを使用せず、眼の非点収差を補償するためにのみ波面コレクタを使用した。同様に、硬質のコンタクトレンズを使用して角膜の収差を除去することによって S L O の軸方向分解能が改善され、薄膜の変形可能鏡を装備した眼底カメラによってある程度の眼底画像の向上が得られた。特許文献 2 では、網膜の微視的な構造体を撮像する A O を装備した眼検鏡を使用しているが、その技術を S L O に応用していなかった。

【0 0 0 4】

特許文献 3 では、眼の高次元収差を測定するのにハルトマンシャック波面センサ及び波面補償デバイスが使用されている。B i l l e による特許文献 4 でも、視覚を向上させる手段として、波面補償のために収差を測定するのにハルトマンシャック波面センサが使用されている。W i l l i a m s e t a l . による特許文献 5 には、改良型のハルトマンシャック波面センサが記載されており、そこには眼の収差をリアルタイムに測定する方法が記載されている。

【0 0 0 5】

A O を備えた S L O の治療用途としては、マイクロフォト凝析 (microphotocoagulation) 及び光動的治療が挙げられる。特許文献 6 において、V a n d e V e l d e は、マイクロフォト凝析及び光動的治療のための適応素子を備えた走査型レーザ眼検鏡の使用について記載している。「Scanning laser ophthalmoscope for retinal microphotocoagulation and measurement of wavefront aberrations」という発明の名称の他の特許文献 7 に記載されている波面感知技術には、眼の波面収差を測定するための S L O が採用されてい

10

20

30

40

50

る。この技術は、広く用いられていない。

【 0 0 0 6 】

【特許文献 1】米国特許第 4, 2 1 3, 6 7 8 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 4, 5 7 9, 4 3 0 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6, 0 9 5, 6 5 1 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6, 1 5 5, 6 8 4 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 6, 1 9 9, 9 8 6 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 6, 1 8 6, 6 2 8 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 5, 9 4 3, 1 1 7 号明細書

【非特許文献 1】Dreher et al, "Active optical depth resolution improvement of the laser tomographic scanner", App. Opt. 28, 804-808 (1989) 10

【非特許文献 2】Liang et al, "Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics" J. Opt. Soc. Am. A 14, 2884-2892 (1997)

【非特許文献 3】Curio et al, "Human photoreceptor topography", J. Comp. Neurol. 1990; 292:497-523

【非特許文献 4】D. Williams, "Topography of the foveal cone mosaic in the living human eye, "Vision res. 28, 433-454 (1988)

【非特許文献 5】A. Roorda et al, "Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy" Optics Express, Vol. 10, No. 9, 6 May 2002, pp. 405-412

【発明の開示】 20

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

SLOを扱ういくつかの特許が存在するが、波面感知により、眼底を撮像するのに使用するものと同じ光学素子及び光源を使用して光路をスキャン/デスキャンする方法を提案するものではない。波面感知と光検出に同じ光学素子を使用しない方法は、波面センサへの光路上の収差が撮像のための光検出器に到達する収差と異なる、「非共通光路誤差 (non-common path error)」と呼ばれる共通の現象を生じる。

【 0 0 0 8 】

CCDカメラまたはフィルムカメラの如き広域撮像システムにおいて高次元収差を測定、補正するためのAOを実装することによって、網膜が像の画質が高められることになる。しかし、広域撮像技術は、眼検鏡の焦点面の前後の層から光を供給できないという点において限界がある。この限界のために、画像は高分解能を有するものの、最良の焦点面の外側の構造体からの分散光により低コントラストになる。 30

【 0 0 0 9 】

これまで、AOのSLOへの応用はまだ成功していない。Dreher et al. が発表した先の設計は、測定に波面感知を含んでいない。波面感知をシステムの不可欠部分としなければAOの利点を実現することはできない。上述したBillieの特許には、波面センサを設計に組み込んだSLOの設計が記載されているが、光検出路と同じ光路を使用していないため、非共通光路誤差の問題を生じる。

【 0 0 1 0 】 40

このように、当該技術分野においては、適応光学素子を網膜撮像に組み込む必要性があることが理解されるであろう。

【 0 0 1 1 】

本発明は、このような問題に鑑みてなされたもので、その目的とするところは、適応光学素子を備えた走査型レーザ眼検鏡に係る生体眼の網膜領域撮像方法及びそのシステムを提供することにある。

【 0 0 1 2 】

また、本発明の他の目的は、非共通光路誤差を回避しながら上述のことを行うことである。さらに他の目的は、走査型レーザ眼検鏡における軸方向分割法を提供することである。

。

【課題を解決するための手段】**【0013】**

本発明は、このような目的を達成するために、A Oを走査型レーザ眼検鏡に効率的かつ効果的に実装できるようにする生体眼の網膜領域撮像方法及びそのシステムに向けられる。本発明は、生きた人間の眼の網膜の顕微鏡画像を採取するのに使用される機器に対する改良であり、現在利用可能なS L Oに比べて光学的分割能力が向上する。

【0014】

本発明のA Oの実施は、S L Oとして同じ光路を使用するため効率的である。本発明の実施は、眼検鏡の視野全体に対して、軸方向及び横方向で画質を最適化するように設計されるため効率的である。

10

【0015】

S L Oは、生きた人間の眼の網膜の画像を採取するのに使用されるデバイスである。S L Oでは、ラスタパターンで網膜を走査する光の焦点より散乱光を測定する。焦点が網膜を移動するにつれて画素毎に画像が経時的に形成される。網膜内で、かつ光検出器の前にある所望の焦点面(の画像面)に結合する開口部を用いて、焦点面以外の面に由来する散乱光を低減することができる。共焦点開口部を用いて、人間の網膜におけるそれぞれ異なる層の光学的薄切または撮像を行うことができる。

【0016】

A Oは、光学系における収差または光学的欠陥の測定及び補償を行う技術の集合体を示す。A Oは、眼の光学系に適用されると、通常は収差により劣化する網膜画像の鮮鋭度を実質的に向上させる。A Oの実装には、光学系の収差を測定するためのデバイスである収差センサと、光学系の収差を補償するのに使用されるデバイスである波面コレクタとが必要になる。

20

【0017】

具体的な一実施形態では、適応光学走査型レーザ眼検鏡(A O S L O ; Scanning Laser Ophthalmoscope using Adaptive Optics)を5つの主要構成要素、すなわち、光供給、光検出、波面感知、波面補償及びラスタ走査に分けることができる。

【0018】

(i) 光供給：光供給は、用途に応じて、それぞれ波長が異なる複数のレーザ源から行うことができる。色収差を生じない鏡を介して機器に光を中継する。また、レンズと異なり、鏡は、光検出アームに入射できる逆反射を発生させない。

30

【0019】

(i i) 光検出：非常に高感度の光検出器及び増幅器の如き検出器によって光を検出する。好ましい実施形態では、光電子増倍管を使用する。好ましい実施形態における光検出器の前に、系の焦点面に結合して配置される共焦点ピンホールがある。共焦点ピンホールは、検出器に到達する光を、焦点面からの光に制限するのに使用される。

【0020】

(i i i) 波面感知：波面感知は、機器の検出アームで行われる。波面センサは、入射瞳の平面における眼の光学的欠陥を測定する。

【0021】

(i v) 波面補償：波面補償は、変形可能鏡の如き適応光学素子によって行われる。眼の収差によって生じる光の歪みを正確に補償するように変形可能鏡の形状を設定する。

40

【0022】

(v) ラスタ走査：ラスタ走査は、焦点をラスタパターンで網膜を移動させるのに用いられる。パターンの範囲は、網膜の撮像領域を定める。走査鏡からの位置出力を、光検出器からの散乱強度情報と併用して、網膜画像を再現するのに使用する。走査鏡上の掃引角度を設定することによって画像のフィールドサイズを制御する。

【0023】

上述した実施形態の動作を通じて、光を網膜に対してラスタパターンで走査する。入力光ビームは、光供給から変形可能鏡を通じて第1の走査鏡まで静的である。水平走査鏡は

50

、ビームに水平掃引運動を付加する。第2の走査鏡は、ビームに垂直掃引を付加する。両掃引運動は、瞳の平面のビームが静的でありながらも網膜上にラスタパターンを成すように、瞳に光学的に結合される平面内で行われる。この特性は、系内の各々のビーム変調素子の間に中継光学素子を使用することによって達成される。光の可逆性の法則に従って、網膜上の焦点からの散乱光は、光が焦点を生成するのに移動したのと同じ光路に沿って戻る。換言すれば、散乱光は走査ビームに追従するが逆方向に移動する。この散乱光は、また、同じラスタ走査鏡を通過した後にデスクャンされる。戻り光が走査鏡を通過するまでに、ビームが再び静的になる。散乱光の収差は、変形可能鏡によって補償され、ビームスプリッタから跳ね返されて、A O S L Oの光検出波面感知光路に入る。光検出アームに静的なビームを有することによって、S L Oに光学的分割能力を与える固定共焦点ピンホールを介して散乱光を集束させることが可能になる。

10

【0024】

光をラスタパターンで網膜上に散乱させながら、瞳の平面内でビームを静的に維持する。散乱後、S L Oの光学素子は、ビームをデスクャンし、ハルトマンシャック波面センサのレンズレットアレイ (lenslet array)、または他の波面センサ、例えば、走査波面センサの対応する素子上に瞳を撮像する。瞳がレンズレットアレイに結合され、眼の瞳平面内で収差が測定されることになる。ビームがデスクャンされたため、ハルトマンシャック波面センサ画像における焦点も静的である。C C Dアレイ検出器により焦点のタイム露光をとることによってハルトマンシャックセンサにおける焦点アレイの画像が得られる。これらの点画像を解析して、測定されている眼の収差を求める。典型的なハルトマンシャック波面測定では、網膜上の静的な焦点に由来する光に対して収差を測定する。高速の眼科的ハルトマンシャック分野において、線形走査点を採用するシステムが開発された。この実施形態では、網膜上の光源が、タイム露光を通じて絶えずラスタ移動し、ハルトマンシャックセンサは、画像の全フィールドに対する平均波面収差を測定する。収差は軸外オブジェクト位置とともに変化するため、画像フィールドに対する収差はわずかに変化すると想定される。しかしながら、眼は1度のフィールドに対してほぼアイソプラナシ性 (isoplanatic) を有することが証明されているため、これらの変化は小さい。したがって、走査ビームを光源として使用することは測定に不利益をもたらすものではなく、むしろ以下に列記するいくつかの特異的な利点をもたらす。

20

【0025】

1) 波面感知と撮像に同じ光源を使用することによって、光学素子が簡素化され (波面感知のための追加的な光源が不要になり)、波面感知波長と撮像波長の間で眼の色収差に対する補正を行う必要がなくなる。

30

【0026】

2) 波面測定の光源は撮像光でもあるため、波面感知は、採取される画像と同じ網膜領域で常に行われる。

【0027】

3) 全画像フィールドに対する平均的な波面を測定、補償することにより、収差に対する補正がより均一になって、フィールドに対する画質が良好になる。

【0028】

4) 網膜上の移動点の時間平均化画像が画像をデスクペックル (despeckle) するため、波面測定がレーザスペックルによる雑音に影響されることはない。この利点は既に波面感知に適用されているが、S L Oには適用されていない。

40

【0029】

5) ここに記載する波面感知構成は、リアルタイムの波面感知及び補償に容易に適用することが可能である。この利点は、撮像及び波面感知が同じ光源を使用するため、撮像時に常に波面感知信号が存在することに起因する。

【0030】

6) 3つの収差補正無色レンズ (2つが波面センサ光路に存在し、1つが光電子増倍管光路に存在する) を除いて、波面センサへの光路は光電子増倍管への光路と同じである。

50

波面センサで測定される収差は、非共通光路誤差を低減する共焦点ピンホールに到達する光の収差と同じである。

【 0 0 3 1 】

少なくとも1つの実施形態では、波面補償は、ラスタ走査鏡の前で、光路の静的部分内に瞳に結合して配置された変形可能鏡 (DM; Deformable Mirror) によって行われる。光路のこの部分にDMを有することは、瞳画像をDMに集束させるのに使用される鏡を最大ビーム直径と同程度の大きさにすることができ、最大走査角を包括するように拡大しなくてもよいことを意味する。これによって、機器のサイズ及びコストが削減され、機器の光学素子に良好な画像が維持される。

【 0 0 3 2 】

SLOにAOを使用することによって、網膜画像の横方向分解能が3倍程度まで向上することが期待される。これは、AOを装備した従来の眼検鏡において既の実証されている。SLOにAOを適用する主たる利点は、軸方向分解能が向上することである。従来のSLOに比べて、10倍程度まで軸方向分解能を向上させることができる。

【 0 0 3 3 】

同等技術: AOのSLOへの良好な実装は、本明細書に記載されている具体的な技術に依存するものではない。以下の2つのパラグラフには、同じ利点をもって実装することができる同等のAO技術が記載されている。

【 0 0 3 4 】

客観的な測定に基づき、波面測定を行うのに可干渉光に依存しない任意の波面感知技術を採用することができる。代替的な技術としては、レーザ光線追跡技術、チャーニング収差鏡技術 (tschering aberroscopic techniques) 及び交差円柱収差計技術などが挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 3 5 】

可干渉光の使用に依存しない任意の波面補償技術を採用できる。代替的な波面感知方法としては、液晶空間光変調器、超小形電子機械 (MEM; Micro-Electro-Machine) 膜鏡、MEM分割鏡、バイモルフ変形可能鏡及び静電膜変形可能鏡などが挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 3 6 】

一群の用途には、高分解能画像の恩恵を受ける直接撮像用途が含まれる。この用途としては、糖尿病網膜症 (diabetic retinopathy)、色素性網膜炎 (retinitis pigmentosa)、老化関連黄斑変性 (age-related macular degeneration) または緑内障 (glaucoma) のような網膜疾患の早期診断が挙げられる。他の用途は、神経繊維、錐体視細胞及び棒視細胞、網膜及び繊毛膜における単毛細管、及び網膜色素上皮細胞の如き網膜内の構造体を視覚化することである。高分解能撮像は、網膜手術医が網膜手術中により鮮鋭な画像を維持するのに役立つことになる。

【 0 0 3 7 】

他の用途群としては、SLOを使用して、毎秒30コマの速度で網膜を撮像する用途や、SLOを使用して単白血球細胞の流れを直接観察する用途がある。

【 0 0 3 8 】

他の用途群としては、刺激または治療用レーザをラスタ走査の一部として網膜に直接投射する用途がある。これらの用途としては、光動的治療、レーザマイクロフォト凝析、網膜のマイクロ視野検査、及び眼球トラッキングが挙げられる。

【 0 0 3 9 】

SLOは、焦点面の外部からの光を抑制し、SLOに光学的薄切能力を与える共焦点ピンホールを用いることができる。眼の収差の測定及び補正を行うためのAOを実装することによって、このSLOの特性を向上させることができる。AO補償を介して眼の収差を低減することによって、軸方向分解能と横方向分解能の両方を向上させることができる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

以下、図面を参照して本発明の実施の態様について説明する。

なお、全体を通じて同じ番号は同じ構成要素及び同じ動作ステップを示している。

図1は、適応光学素子(AOSLO)を使用する走査型レーザ眼検鏡の概略図である。図1において、瞳に結合された光路上の点はpと標示され、網膜に結合された光路上の点はrと標示されている。

【0041】

上述したように、AOSLO100は、光供給部102と、光検出部104と、波面感知部106と、波面補償部108と、ラスト走査部110とを備えている。これら5つのすべての部分は、コンピュータ112によって制御される。

【0042】

光供給部102では、光ファイバ光源114からの光をビームエキスパンダ116によって拡大し、コリメーティングレンズ118によって平行にする。平行光を人工瞳120に入射させて、より小さな光のビームを生成し、それを5%反射ビームスプリッタ122によってAOSLO100の共通光路Oに導入する。

【0043】

光は、光路Oに入ると、球面鏡124及び126によって波面補償部108に反射される。鏡を使用して光路を折りたたむことによって、システムをよりコンパクトにするとともに、レンズに影響を与える色収差及び逆反射を回避する。波面補償部108は変形可能鏡128を備えている。当該技術分野において知られているように、変形可能鏡128は、複数のアクチュエータ(例えば、圧電アクチュエータ)132によって変形される変形可能鏡面130を有する。変形可能鏡の例としては、マサチューセッツ州AndoverのXinetics社が製造する37チャンネル変形可能鏡がある。変形可能鏡128は、眼Eの入射瞳に結合された共通光路Oに配置される。アクチュエータ132は、コンピュータ112の制御下で、鏡面130を変形させて、以下に詳述する方法で波面収差を補償する。

【0044】

鏡面132から反射された光は、球面鏡134に、そしてラスト走査部110に反射される。ラスト走査部110において、光は、球面鏡136を介して、コンピュータ112の制御下にある共鳴スキャナとして実装される水平走査鏡138に反射される。水平走査鏡138によって水平走査された光は、2つの球面鏡140及び142を介して、コンピュータ112の制御下にある検流スキャナ(galvanometric scanner)として実装される垂直走査鏡144に反射される。ニューヨーク州Flushing MeadowsのElectro-Optics Products社が製造する共鳴スキャナと検流スキャナの組合せを使用できる。水平かつ垂直に走査された光は、球面鏡146及び148を介して眼Eの網膜に反射される。光は、次にコンピュータ112によって制御される走査鏡138及び144の水平及び垂直走査範囲によってその範囲が決定される網膜の領域に対して走査される。

【0045】

眼Eの網膜から反射された光は、光が走査鏡144及び138によってデスキャンされる共通光路Oに沿ってビームスプリッタ150に戻り、光検出部104と波面感知部106の間で分割される。ビームスプリッタ150を部分反射鏡として実装することができるが、活性ビームスプリッタについては以下に詳細に説明する。

【0046】

検出部104に分岐した光の部分は、網膜に平面結合している共焦点ピンホール154にレンズ152で集束される。共焦点ピンホール154を通る光は、光電子増倍管156によって撮像されて、コンピュータ112により画像に変換することのできる信号を生成する。使用するハードウェアは、浜松(日本)からのGaAs光電子増倍管、及びMatrixox、Montreal、Quebec(カナダ)からのGenesisLCフレームグラブボード(frame grabbing board)とすることができる。

【0047】

10

20

30

40

50

波面感知部 106 に送られる光の部分は、レンズ 158 及び 160 によって平行にされ、ハルトマンシャック検出器 162 に送られる。当該技術分野において知られているように、ハルトマンシャック検出器 162 は、光を数多くのスポットに分割するレンズレットアレイ 164 と、それらのスポットを撮像する CCD カメラまたは他の好適な撮像デバイス 166 とを備えている。波面収差がなければ各スポットが占めているはずの位置からの各スポットのずれによって、コンピュータ 112 でのそれら収差の測定が可能になる。10 のゼルニケ階までの精度で収差を測定する技術が当該技術分野において知られている。コンピュータ 112 は、それらの収差を用いて変形可能鏡 128 を制御することで、それらの収差を補償する。

【0048】

鏡を使用することの欠点は、それらが軸外にあるときに非点収差及び他の収差が導入されることである。その欠点を克服するために、眼の眼鏡面に円柱形の矯正物を配置したり、アリゾナ州 Tucson の Focus Software が出版している ZEMAX の如き光学設計ソフトウェアを使用して、鏡の光学的配置による残留高次元システム収差を最小にすることができる。市販の球面反射鏡を使用することができる。

【0049】

図 2 は、図 1 に示した走査型レーザ眼検鏡によって実施される動作ステップのフローチャートを示す図である。

【0050】

AOSLO 100 は、図 2 に示したフローチャートに示されるように動作する。ステップ 202 において、光供給部 102 は、共通光路 O に光を導入する。ステップ 204 では、走査部 110 は網膜を走査する。随意のステップ 206 において、網膜を以下に記載するように軸方向に走査して三次元画像を生成することができる。

【0051】

ステップ 208 において、波面感知部 106 は、波面収差を感知する。ステップ 210 において、波面補償部 108 はそれらの収差を補償する。ステップ 208 及び 210 は反復して実施することができる。

【0052】

ステップ 212 において、光検出部 104 は網膜を撮像する。ステップ 214 において、以下に詳細に説明するように、網膜状態の診断、網膜の手術、治療的レーザ光の網膜への照射、または眼球運動追跡を含む任意の所望の目的に網膜の画像が利用される。

【0053】

上述したように、波面収差を感知、補償するステップは反復して実施することができる。

【0054】

図 3 は、波面感知及び補償の複数の繰返しに対する検出波面収差のグラフを示す図で、生きた人間の眼の 6.3 mm の瞳に対して当該反復結果を示す図である。x 軸は、補正を行った秒単位の時間である。各点は、1 回の反復後の二乗平均収差を表す。この場合は 10 階までの精度で測定された収差の絶対値が 6.3 mm の瞳に対して 6 分の 1 に減じられる。

【0055】

ビームスプリッタ 150 及びその動作の具体的な実施形態、すなわち、時分割の実施形態を説明する。

【0056】

図 4 は、網膜に対する走査線の水平角度位置のグラフを示す図で、時間の関数としての網膜上の水平走査線の水平角度位置のグラフを示す図である。ここに示されるように、その位置は、ほぼ直線上の部分をもつ時間のサイン波関数である。各前方走査 F の直線的分割時に、光検出部 104 によって散乱光を検出して、網膜が撮像されるフレーム内に 1 本の線を撮像する。各逆方向走査 R の直線的分割時に、散乱光を波面感知部 106 に送って、波面収差を測定する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

図 5 A 及び図 5 B は、図 1 に示した走査型レーザ眼検鏡に使用可能な時分割ビームスプリッタの概略図である。

ビームスプリッタ 1 5 0 は、モータ 5 0 4 によって回転するディスク 5 0 2 を備えている。ディスク 5 0 2 は、光が、交互に光検出部 1 0 4 に反射され、波面感知部 1 0 6 に送られるように、非鏡映セグメント (non-mirrored segment) 5 0 8 と交互に配列された鏡映セグメント (mirrored segment) 5 0 6 を有する。

【 0 0 5 8 】

波面センサへの光の伝達と光電子増倍管へのビームの反射を交互に行う分割鏡によって波面センサと光電子増倍管の間で光を分割することによる波面感知に、走査の逆方向 R を用いることができる。鏡のタイミングを水平走査周波数に位相同期する。走査速度、または典型的な A O S L O のフレーム率とは無関係に、波面センサに到達した光を任意の所望の時間に対して統合することができる。眼の収差は動的に変化するため、網膜を撮像しながら眼の収差を測定、補償する場合は画質が向上することになる。

10

【 0 0 5 9 】

変形可能鏡を軸方向分割における軸方向走査素子として使用することができる。軸方向分割は、網膜に対する集中ラスタ走査の深さ面を変える光学的補正を必要とする。変形可能鏡を使用することには、システム内の移動部品の数を減らすこと、ならびに速度及び精度を高めることを含むいくつかの特異的な利点がある。網膜の厚さは約 3 0 0 ミクロンである。この量だけ焦点面を変化させるには、1 ジオプタの焦点変化で十分である。

20

【 0 0 6 0 】

本発明の生体眼の網膜領域撮像方法は、現行の設計に記載されている変形可能鏡によって実施することができ、あるいは超小形電子機械 (MEM) 変形可能鏡または膜鏡の如き代替的な動的波面補償技術によって実施することができる。

【 0 0 6 1 】

「非ナル波面補償 (non-null wavefront compensation)」と呼ばれる技術において、軸方向分割により波面感知及び補正を同時に行うことができる。波面感知に対する光路は共焦点形であるため、網膜内のすべての散乱層から同時に光が検出される。したがって、眼の収差を補正するとき、デフォーカスを調節して、焦点面を網膜内のすべての散乱層の平均位置におさめる。波面感知及び補償を軸方向分割によって同時に行うと、鏡は、そのデフォーカスを連続的に調節して、画像面を散乱面の平均位置に戻そうとする。そのような補正は、システムの焦点面を変化させ、網膜のそれぞれ異なる層を撮像する試みを妨害することになる。これは以下のようにして克服される。A O システムをナル状態 (すなわち、ゼロ収差) に収束させるのではなく、A O システム有限デフォーカス状態に収束するようにプログラム設定する。A O システムは、デフォーカス状態に収束することにより、焦点面を調節しながら、他のすべての収差をゼロに補正することになる。この技術は、オペレータが焦点面を変化させながら、波面感知及び補償を同時に行うことの利点を保持することを可能にする。

30

【 0 0 6 2 】

ここに記載されている A O S L O は、これまで観察されなかった生体網膜の特徴、すなわち、網膜色素上皮細胞、個々の神経繊維、錐体視細胞及び棒視細胞網膜の単毛細管ならびに白血球細胞を含む特徴の直接的な撮像を可能にする。軸方向分割の改善によって、生きた人間の網膜の第 1 の顕微鏡スケールの三次元画像を高分解能で生成することが可能になる。

40

【 0 0 6 3 】

糖尿病網膜症、色素性網膜炎、老化関連黄斑変性または緑内障のような網膜疾患の診断に A O S L O を用いることができる。

【 0 0 6 4 】

他の用途において、網膜の高分解能画像は、手術用途、または眼球追跡を要する用途に必要とされる眼球運動の高精度な測定を可能にする。

50

【 0 0 6 5 】

さらに他の用途において、刺激または治療用レーザーをラスタ走査の一部として網膜に直接投射する。治療としては、光動的治療、レーザーマイクロフォト凝析、網膜のマイクロ視野検査が挙げられる。

【 0 0 6 6 】

20代から70代までの5人の眼の画像を収集した。AO補償後のRMS波面誤差は、6.3mmの瞳に対して0.05から0.15 μm であった。患者は、波面補正及び撮像時に眼のアラインメントを設定、維持するために、X-Y-Z変換ステージに固定される歯科用接触台(dental impression mount)を使用した。各患者に固定目標を凝視させることによって波面補正及び撮像の網膜位置を制御した。瞳を膨張させ、順応変動を最小化するために一滴の1%トロピカミド(tropicamide)を滴下した。

10

【 0 0 6 7 】

次に、実験データについて説明する。ここに見られるように、本発明によって提供される収差の補正は高質の網膜撮像を可能にする。

【 0 0 6 8 】

図6A及び図6Bは、採取した網膜の画像を示す図で、図6Aは、収差補正を行わずに採取した網膜の画像を示す図で、図6Bは、収差補正を行って採取した網膜の画像を示す図である。収差補正を行わない場合(図6A)と、行った場合(図6B)において採取した一人の患者の同じ領域を示している。RMS波面誤差は、0.55 μm から0.15 μm に減じられた。他の利点は、収差の補正により、より多くの光が共焦点ピンホールを介して集束されるため、撮像のための光量が増加したことであった。図6A及び図6Bの挿入図は、画像のグレイスケールのヒストグラムを示す図である。

20

【 0 0 6 9 】

図7Aから図7Cは、網膜のそれぞれ異なる横断面の採取画像を示す図で、収差の減少により可能になる網膜の軸方向分割を示す図である。画像は、中心窩(fovea)より4.5度高い位置からのものである。図7Aにおいて、焦点面は神経繊維の表面にある。図7Bは、観察される神経細胞は少ないが血管が中心になる、わずかに深い光学的部分を示す図である。図7Cは、焦点面が、図7Aの画像より約300 μm 深い視細胞のレベルにある画像を示す図である。

30

【 0 0 7 0 】

図8は、血液細胞が網膜毛細管を移動しているビデオ画像シーケンスを示す図で、生きた人間の眼において、最小の網膜毛細管の白血球細胞の移動が直に観察されるビデオフレームのシーケンスを示す図である。下部のスケールバーは100ミクロンである。

【 0 0 7 1 】

図9は、網膜上の様々な位置で採取した錐体細胞の画像及びそれらの間隔の計算結果を示す図で、中心窩より0.5から4度の網膜位置で分解した錐体視細胞の画像を示す図である。長い点線は、非特許文献3から抜粋したデータを示し、短い点線は、非特許文献4から抜粋した精神物理学的推定値を示す。

【 0 0 7 2 】

本発明の分解能の予備的な推定値は、横方向が約2.5 μm で、軸方向が約100 μm である。対照的に、従来のSLOの典型的な分解能は横方向が約5 μm で、軸方向が約300 μm である。

40

【 0 0 7 3 】

好ましい実施形態のAOSLOは、30Hzのフレーム率で動作し、それによって網膜毛細管における血液の流れを視覚化することが可能になる。また、リアルタイム撮像は、画質及び画像位置に関するフィードバックを提供する。さらに、軸方向分割を実施することができる。従来のフラッド照明撮像は、AOを用いても当該利点をもたらすことはできない。

【 0 0 7 4 】

本発明に関する事項は、非特許文献5を参照により全面的に本明細書に組み込むことが

50

できる。

これまで本発明の好ましい実施形態及びその変形形態について説明したが、本明細書を読んだ当業者であれば、本発明の技術的範囲内で他の実施形態を実現できることを容易に理解するであろう。例えば、数値は例示的なものであって限定的なものではない。また、共通光路の構成に対する変更も可能で、ハードウェアに対する変更は既に上述した。さらに、本発明は人間に関して開示されているが、獣医学的応用も可能である。したがって、本発明は、請求項によってのみ制限されるべきものである。

【図面の簡単な説明】

【0075】

【図1】適応光学素子を使用する走査型レーザ眼検鏡の概略図である。

10

【図2】図1に示した走査型レーザ眼検鏡によって実施される動作ステップのフローチャートを示す図である。

【図3】波面感知及び補償の複数の繰返しに対する検出波面収差のグラフを示す図である。

【図4】網膜に対する走査線の水平角度位置のグラフを示す図である。

【図5A】図1に示した走査型レーザ眼検鏡に使用可能な時分割ビームスプリッタの概略図(その1)である。

【図5B】図1に示した走査型レーザ眼検鏡に使用可能な時分割ビームスプリッタの概略図(その2)である。

【図6A】収差補正を行わずに採取した網膜の画像を示す図である。

20

【図6B】収差補正を行って採取した網膜の画像を示す図である。

【図7A】網膜のそれぞれ異なる横断面の採取画像を示す図(その1)である。

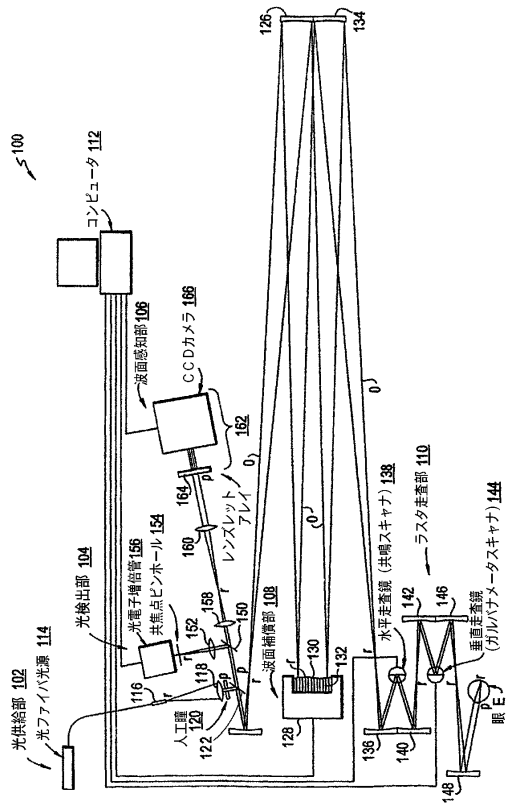
【図7B】網膜のそれぞれ異なる横断面の採取画像を示す図(その2)である。

【図7C】網膜のそれぞれ異なる横断面の採取画像を示す図(その3)である。

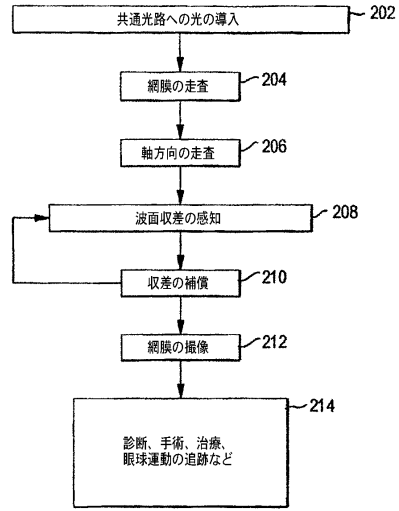
【図8】血液細胞が網膜毛細管を移動しているビデオ画像シーケンスを示す図である。

【図9】網膜上の様々な位置で採取した錐体細胞の画像及びそれらの間隔の計算結果を示す図である。

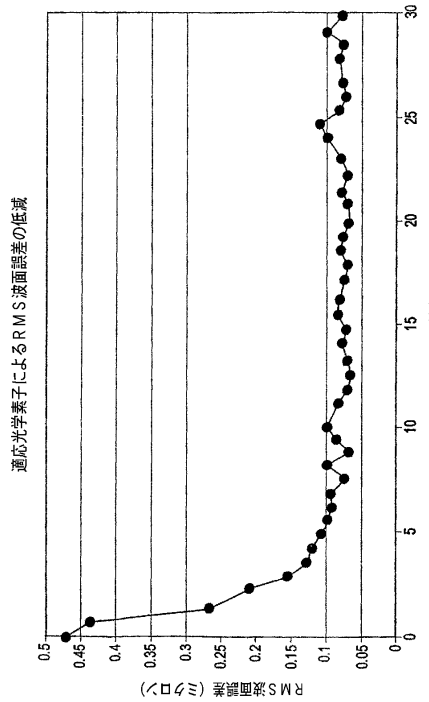
【図1】



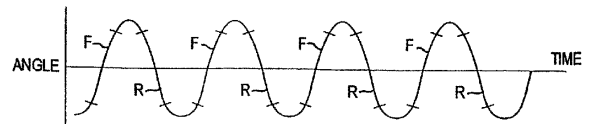
【図2】



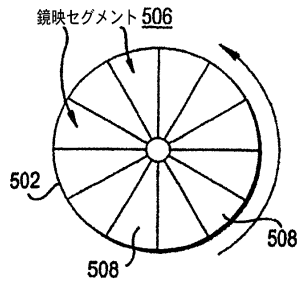
【図3】



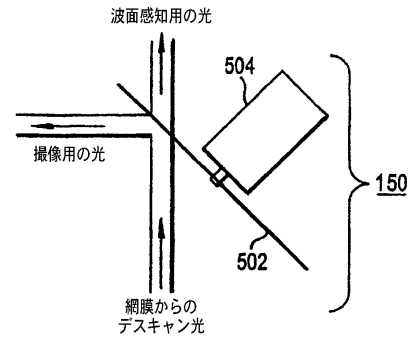
【図4】



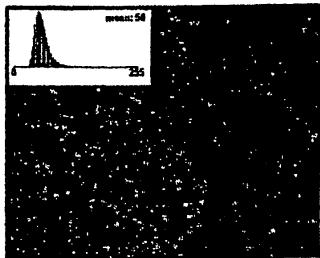
【図 5 A】



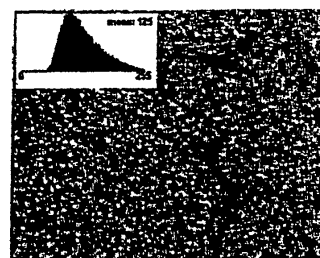
【図 5 B】



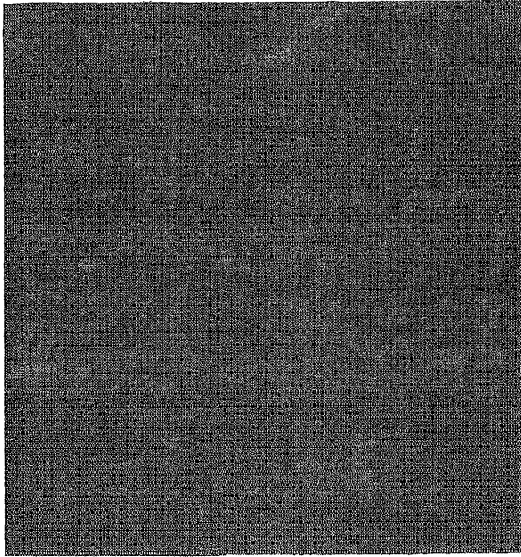
【図 6 A】



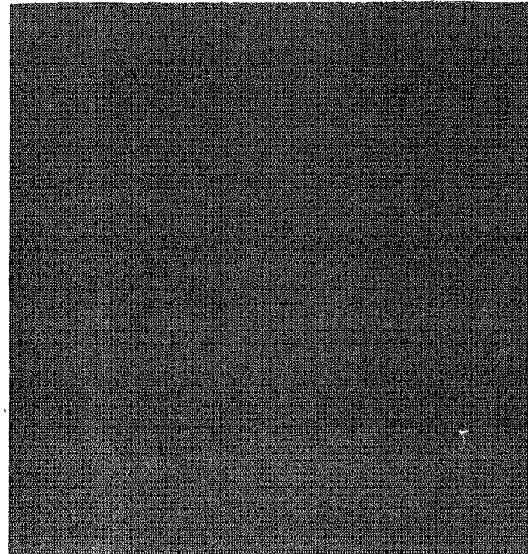
【図 6 B】



【図 7 A】



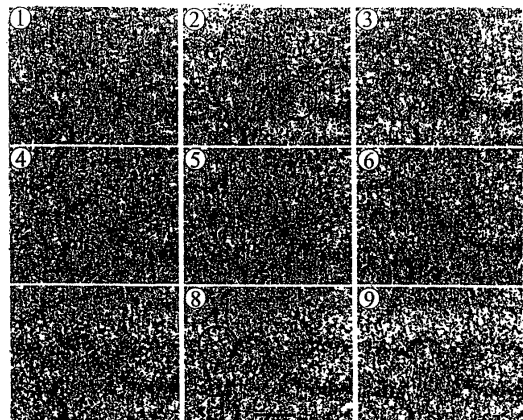
【図 7 B】



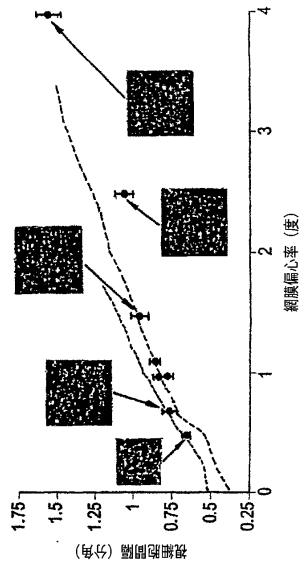
【図 7 C】



【図 8】



【 図 9 】



フロントページの続き

(72)発明者 オースティン ルールダ

アメリカ合衆国 77023 テキサス州 ヒューストン リーランド ストリート 4418

審査官 宮川 哲伸

(56)参考文献 特表2001-507258(JP,A)

特開昭61-071032(JP,A)

特開2002-282211(JP,A)

特開平10-314212(JP,A)

特開昭59-115024(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 3/00 ~ 3/14