

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2002 - 537931

(P2002 - 537931A)

(43)公表日 平成14年11月12日(2002.11.12)

(51) Int. Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
A 6 1 B 5/145		A 6 1 B 5/14 310	4 C 0 3 8

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 69数)

(21)出願番号 特願2000 - 603579(P2000 - 603579)

(86)(22)出願日 平成12年3月10日(2000.3.10)

(85)翻訳文提出日 平成13年9月10日(2001.9.10)

(86)国際出願番号 PCT/US00/06348

(87)国際公開番号 W000/53086

(87)国際公開日 平成12年9月14日(2000.9.14)

(31)優先権主張番号 09/267,121

(32)優先日 平成11年3月10日(1999.3.10)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 オプティスキャン・バイオメディカル・コーポレーション
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9450
1 アラメダ アトランティック アヴェニュー 1105 スイート 101

(72)発明者 ジェイムズ・アール・ブレイグ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9461
1 ペイドモント マウンテン アヴェニュー 280

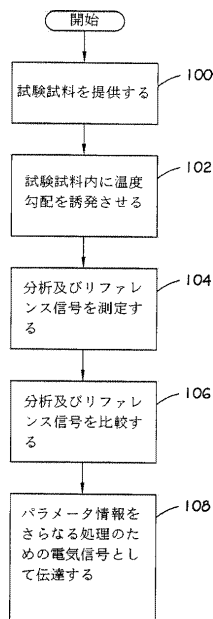
(74)代理人 弁理士 川原田 一穂

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 周期的な温度調節と位相検出を使用した検体濃度の測定方法

(57)【要約】

試験試料の検体濃度の測定方法が記載される。温度勾配は試験試料中に導入される(102)。赤外放射検出器は、選択された検体吸収ピーク及びリファレンス波長にて放射を測定する(104)。リファレンス及び検体信号が検出される。選択された検体の存在下で、リファレンスと分析信号間のパラメータ差が検出できる。検体濃度との関係を有するこれらのパラメータ差が測定、訂正、及び処理され、試験試料中の検体濃度を測定する(106)。正確さは、試験試料中に、周期的に変調する温度勾配を誘発させることにより、増加させる。分析、リファレンス信号は、連続的に測定されることができ、そしてパラメータ差は測定時間において統合され、検体濃度を測定する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 放射検出器、データ処理手段及び試料中の温度勾配を誘発させる手段を利用する試験試料の分析方法であり、前記手段が：

- a) 試験試料を供給する；
- b) 前記試験試料中に温度勾配を誘発させる；
- c) 前記誘発させるステップにตอบสนองして、前記試料より発光する少なくとも1種のリファレンス信号を測定する；
- d) さらに前記誘発させる手段にตอบสนองして、前記試料より発光する少なくとも1種の分析信号を測定する；
- e) 前記リファレンス信号と分析信号とを比較し、パラメータ情報を測定する；及び
- f) 前記パラメータ情報を、更なる処理のために電気信号として伝達する、ステップを含む該方法。

【請求項2】 前記リファレンス信号と分析信号とを比較し、パラメータ情報を測定するステップ(e)が、前記リファレンス信号と分析信号とを比較し、前記分析及びリファレンス信号間の位相差情報を測定する請求項1の方法。

【請求項3】 前記リファレンス信号と分析信号とを比較するステップが、前記位相差情報に基づき前記試料の検体濃度を導き出すステップを含む請求項2の方法。

【請求項4】 前記検体濃度を導き出すステップが、前記位相情報と検体濃度及び位相に関する公知の情報とを関連付けることを含む請求項3の方法。

【請求項5】 前記少なくとも1種の分析信号が、1種又はそれ以上の前もって決められた波長にて測定される請求項2の方法。

【請求項6】 前記前もって決められた波長間隔が、検体吸収ピークにより定義される請求項3の方法。

【請求項7】 前記少なくとも1種のリファレンス信号が、1種又はそれ以上の前もって決められた波長間隔にて測定される請求項2の方法。

【請求項8】 前記前もって決められた波長間隔が、試料媒体の吸収特性により定義される請求項7の方法。

【請求項9】 前記試験試料中の温度勾配を誘発させる手段が、試験試料中に周期的な温度勾配を誘発させることを含む請求項1の方法。

【請求項10】 放射検出器及び試験試料中に温度勾配を誘発させる手段を利用して試験試料を分光学的に分析する方法であり、前記方法が：

- a) 試験試料を供給する；
 - b) 前記試験試料中に温度勾配を誘発させる；
 - c) 前記誘発させるステップに応答して試験試料より発光する少なくとも1種のリファレンス信号を測定する；
 - d) さらに前記誘発させる手段に応答して、試験試料より発光する少なくとも1種の分析信号を測定する；
 - e) 前記測定されたリファレンス信号と分析信号とを比較し、前記分析及びリファレンス信号間の位相差情報を測定する；
 - f) 前記位相差の大きさを使用して、試料検体濃度情報を測定する；及び
 - g) 前記濃度情報を更なる処理のために電気信号として伝達する、
- ステップを含む該方法。

【請求項11】 前記試験試料中において温度勾配を誘発させる前記ステップが、試験時間中、前記試験試料中に周期的に変調された温度勾配を誘発かつ維持することを含む請求項10の方法。

【請求項12】 前記測定されたリファレンス及び分析信号を比較するステップが、試験時間中、前記位相差の連続的な測定を行うことを含む請求項11の方法。

【請求項13】 媒体中の化学検体の絶対的又は相対的な濃度を測定する方法であり、前記方法が：

- a) 前記媒体中に、少なくとも1種の周期的に変調された温度勾配を誘発させる；
- b) 前記誘発させるステップに応答して、前記検体に関連して前もって測定された波長において前記媒体から発光した放射を測定し、結果として分析信号を生じる；
- c) さらに前記誘発させるステップに応答して、少なくとも1種のリファレンス

波長において、前記媒体から発光する放射を測定し、結果として少なくとも1種のリファレンス信号を生じる；

d) 分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号の少なくとも1種とを比較する；

e) 前記比較から、前記分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号との間の位相差を測定し、少なくとも1種の位相信号を生成する；及び

f) 前記少なくとも1種の位相信号から、前記媒体中の前記検体の濃度を導き出す、

ステップを含む該方法。

【請求項14】 前記媒体が固体又は液体又はガス、或いは1種又はそれ以上の前記固体又は液体又はガスの混合物である請求項13の方法。

【請求項15】 前記媒体が生物学的物質である請求項13の方法。

【請求項16】 前記媒体が異種の物質からなる請求項13の方法。

【請求項17】 前記媒体中の化学検体の絶対的又は相対的な濃度の測定が、検体濃度の非侵入的な測定を含む請求項13の方法。

【請求項18】 測定される化学検体が、選択される請求項13の方法。

【請求項26】 分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号との比較の前記ステップが、測定時間中、前記信号の断続的に比較することを含む請求項13の方法。

【請求項27】 分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号との比較の前記ステップが、それらのそれぞれの「ゼロ交差」における前記分析信号と前記リファレンス信号との比較を含む請求項13の方法。

【請求項28】 媒体中の化学検体の絶対的又は相対的な濃度を測定する方法であり、前記方法が：

a) 第一運転周波数を使用して前記媒体中に浅い温度勾配を誘発させる；

b) 第二運転周波数を使用して前記媒体中に深い温度勾配を誘発させる；

c) 前記浅い温度勾配を誘発させるステップに応答して、浅い分析信号及び少なくとも1種の浅いリファレンス信号を測定する；

d) 前記深い温度勾配を誘発させるステップに応答して、深い分析信号及び少な

くとも1種の深いリファレンス信号を測定する；

e) 浅い分析信号と少なくとも1種の浅いリファレンス信号とを比較する；

f) 深い分析信号と少なくとも1種の深いリファレンス信号とを比較する；

g) 前記浅い信号の比較から、前記浅い分析信号と前記少なくとも1種の浅いリファレンス信号との間のパラメータ差を測定し、少なくとも1種の浅いパラメータ差信号を生成する；

h) 前記深い信号の比較から、前記深い分析信号と前記少なくとも1種の深いリファレンス信号との間のパラメータ差を測定し、少なくとも1種の深いパラメータ差信号を生成する；

i) 前記少なくとも1種の深いパラメータ差信号とともに、前記少なくとも1種の浅いパラメータ差信号を分析し、結合したパラメータ差信号を測定する；及び

j) 前記結合したパラメータ差信号から、前記媒体中の前記検体濃度を導き出す、

、

ステップを含む該方法。

【請求項29】 前記結合したパラメータ差が位相差を含む請求項28の方法。

【請求項30】 人間又は動物対象中の血液グルコースの絶対的又は相対的な濃度を測定する方法であり、前記方法が：

a) 人間又は動物試験対象を供給し；

b) 前記試験対象の皮膚中に2種の周期的な温度勾配を誘発させる、第一勾配は第一周波数により運転され、そして第二勾配は第二周波数により運転され、前記周波数を運転する第二勾配は、前記周波数を運転する第一勾配よりも大きい、それにより前記第二周波数は皮膚内の浅い部分に広がる第二勾配を提供し、そして第一周波数は皮膚内の第二勾配より深く広がる第一勾配を提供し；

c) 前記第一勾配の誘発にตอบสนองして、グルコース吸収ピーク波長において皮膚のより深い部分から発光する放射を測定し、結果として第一分析信号を生じそして1種又はそれ以上のリファレンス波長にて、第一リファレンス信号を生じる；

d) 前記第二勾配の誘発にตอบสนองして、グルコース吸収ピーク波長において皮膚のより浅い部分から発光する放射を測定し、結果として第二分析信号を生じそして

1種又はそれ以上のリファレンス波長にて、第二リファレンス信号を生じる；

e) 第一分析信号と前記1種又はそれ以上の第一リファレンス信号とを比較し、前記第一分析信号と前記第一リファレンス信号との間の位相差を測定し、そして少なくとも1種の第一位相信号を生成する；

f) 第二分析信号と前記1種又はそれ以上の第二リファレンス信号とを比較し、前記第二分析信号と前記第二リファレンス信号との間の位相差を測定し、そして少なくとも1種の第二位相信号を生成する；

g) 前記少なくとも1種の第二位相信号とともに、前記少なくとも1種の第一位相信号を分析し、結合した位相信号を測定する；及び、

j) 前記結合した位相信号から前記試験対象中の血液グルコース濃度を導き出す；

k) 前記血液グルコース濃度情報を、さらなる処理のために電気信号として伝達する、

ステップを含む該方法。

【請求項31】 前記第一勾配運転周波数が約1ヘルツであり、そして第二勾配運転周波数が約3ヘルツである請求項30の方法。

【請求項32】 前記第一及び第二位相信号が連続的に実行され、前記結合した位相信号において交互の周波数様式を生じる請求項30の方法。

【請求項33】 前記第一及び第二位相信号が同時に実行され、結合した位相信号において重なった第一及び第二位相信号を生じる請求項30の方法。

【請求項34】 前記皮膚から発光された放射を少なくとも1種のリファレンス波長にて測定するステップが、前記グルコース吸収ピーク波長を一括する波長にて測定される請求項30の方法。

【請求項35】 前記皮膚から発光された放射を少なくとも1種のリファレンス波長にて測定するステップが、前記グルコース吸収ピーク波長の近くで測定される請求項30の方法。

【請求項36】 前記皮膚から発光された放射を少なくとも1種のリファレンス波長にて測定するステップが、皮膚の赤外放射吸収が高い波長にて測定される請求項30の方法。

【請求項37】 前記放射が約2.2 μm～約3.8 μmの範囲にて測定される請求項36の方法。

【請求項38】 前記放射が約5.5 μm～約6.5 μmの範囲にて測定される請求項36の方法。

【請求項39】 前記皮膚から発光された放射を少なくとも1種のリファレンス波長にて測定するステップが、前記媒体の赤外放射透過が高い波長にて測定される請求項30の方法。

【請求項40】 前記放射が約3.8 μm～約4.8 μmの範囲にて測定される請求項38の方法。

【請求項41】 前記放射が約7 μm～約11 μmの範囲にて測定される請求項38の方法。

【請求項42】 媒体中の化学検体の絶対的又は相対的な濃度を測定する方法であり、前記方法が：

- a) 前記媒体中に少なくとも1種の温度勾配を誘発させる；
- b) 前記誘発ステップにตอบสนองして、前記媒体から発光する放射を、前記検体に関し前もって測定された波長にて測定し、分析信号を生じる；
- c) さらに前記誘発ステップにตอบสนองして、前記媒体から発光する放射を、少なくとも1種のリファレンス波長にて測定し、少なくとも1種のリファレンス信号を生じる；
- d) 分析信号と少なくとも1種の前記少なくとも1種のリファレンス信号とを比較する；
- e) 前記比較より、前記分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号との間のパラメータを測定する；及び
- f) 前記パラメータから、前記媒体中の前記検体の濃度を導き出す、ステップを含む該方法。

【請求項43】 前記媒体中に少なくとも1種の温度勾配を誘発させるステップが、周期的に変調された温度勾配を誘発させることを含む請求項42の方法。

。

【発明の詳細な説明】**【0001】****関連出願**

本発明は1999年3月10日に出願された米国特許出願シリアルNo. 09/267,121に関連があり、そして1999年3月10日に出願され、参考文献として導入されている、同時に出願された出願、代理人事件整理No. P855. 米国特許出願シリアルNo. 09/265,195、タイトル「生物組織からの温度勾配スペクトルの発生及び獲得用の固体非侵人的赤外線吸収分光器 (Solid-state Non-invasive Infrared Absorption Spectrometer for the Generation and Capture of Thermal Gradient Spectra from Living Tissue)」に関連がある。

【0002】**発明の分野**

本発明は、試験試料中の検体の存在及び濃度を測定する方法に関する。より特別には、本発明は人間又は動物対象における検体濃度を、非侵的に測定する方法に関する。最も特別には、本発明は人間の患者における血液グルコース濃度を非侵的に測定する方法に関する。

【0003】**本発明の背景**

試料の分析及びそこに含まれる化学種の存在又は濃度の測定は、化学及び生物学において共通かつ重要な方法である。種々の構成成分の濃度を測定するために、血液、尿又は唾液のような生物流体の分析は特に重要である。組織のような生物物質中に固定された種々の化学構成成分の濃度を測定することも、非常に重要である。血液、尿及び他の生物流体の化学分析は、多種の疾病及び他の医学的条件の診断、治療技術、治療方法及び介護にとって重要である。糖尿病の場合、1日に数回の血液グルコースレベルをモニタリングすることは、多くの患者におけるこの疾病の効率的な治療技術に対して必要である。種々の血液成分の分析は、循環系の疾病の診断及び治療の両方において重要である。例えば、血液中の種々の型のコレステロールレベルは、心臓病の兆候と非常に強い相関がある。尿分析

は肝臓機能及び肝臓病に関する価値ある情報を提供する。血液中のアルコール濃度は、対象の肉体的応答時間及び調整 (c o o r d i n a t i o n) と関係があることが公知であり、そして例えば自動車を運転するための個人の適応性に関する情報を提供することができる。

【0004】

さらに、生体内又は生体外のいずれかにおいて、組織中の化学構成成分の局所的な濃度を測定ことが所望である多くの例がある。例えば打撃を受けた被害者において、脳浮腫の程度又は脳機能の指標となる脳内の種々の代謝化学成分の濃度をモニタする事は重要である。このような指標は脂肪酸化合物、水、血液、乳酸塩、並びに所定のタンパク質及び脂質である。他の特別な例としては、人間又は動物対象の代謝機能を測定する方法として、組織酸素化 (t i s s u e o x y g e n a t i o n) 及び組織血液散布 (t i s s u e b l o o d p e r f u s i o n) のモニタリングを含むことができる。その上、多くの適用において、生物流体内の化学物質濃度の「リアルタイム」測定は重要である。現在の侵入的方法では、流体の試料は対象から除去され、そしてそれから1種又はそれ以上の化学的試験において分析されることが必要である。その試験は高価であり得、かつ試料を除去及び分析するには熟練した技術が必要になる。さらに試料の分析は、望ましくない長い所要時間を有するかもしれない。さらに、試験は集中臨床実験室で行われ、結果として生ずる試料トラッキングと品質調整の複雑さを伴う。これらの環境は抽出と分析との間での流体の化学組成において起こりうる変化に関連した更なる問題を、そしてより不利益にも、他の患者の試料と混乱する試料の可能性さえも生じる。

【0005】

対象から試料を物理的に抽出することなしに、試料物質の化学的性質を分析することも有利である。例えば、血液試料を取り出すことなく、人間の血液の化学組織を試験することができれば有利である。さらに、時間及びコストの考察に加えて、このような侵入的な試験は皮膚の外傷、痛み及び血液流出の発生を引き起こす。

前述の全ての理由のため、「非侵入的」な試験の方法は、侵入的な試験に代わ

る興味深い方法と長い間考えられてきた。しかし、以前の非侵的な試験方法は、多くの実用的な欠点を被ってきた。本発明は試験試料中に存在する化学物質についての分析及び定量試験方法である。本発明は非侵的であり、そして広い有用性を有し、人間、動物、植物又はパッケージされた物質さえも非侵的な測定が容易に適用できる。非常に多彩に、本方法は生体内及び生体外のいずれにも広く利用できる。

【0006】

非侵的試験の概念は当業界で非公知ではない。早く、容易に、安くそして正確に測定を行う可能性がはっきりしないのである。一定の赤外線（IR）検出技術は公知であり、そして血液中の化学成分の存在を検出するのに使用されてきた。特定の例としては酸素飽和、一酸化二窒素濃度、二酸化炭素濃度、又は酸化代謝物及び血液グルコースレベルのIR検出を含む。これらの発明のゴールは、人間の血液化学物質の測定である。典型的な現在の技術プロジェクトは、体内に光を当て、体を通して通過した後に光を測定する。入力光線と出力光線を比較すると、血液化学物質の粗い測定ができる。不幸にも、これらの技術は、特に組織の影響、特異性の欠如、及び限られた正確さの多くの不十分さを被る。このような技術を記載する多くの先行技術を以下に示す。

【0007】

Kaiserは、スイス特許第612,271において、IRレーザを放射源として使用し、測定セル内でグルコース濃度を測定する技術を記載する。この技術は高い血液流速において体外キュベットを通過する静脈血を使用する。これは血液を加熱し、そして血液が人体から取り出されることを必要とする望ましくない効果を有する。Kaiserはグルコース濃度を測定する方法についての非侵的な技術を記載するものではない。

Marchは米国特許第3,958,560において、目の角膜内に偏向したIR光を投影する「非侵入」自動グルコースセンサシステムを記載する。センサは、IR光が瞼（eyelid）と角膜との間を通過する際に、この偏向したIR光の回転を検出する。その偏向した光の回転は、グルコース濃度と相関がある。この技術は血液を引き込むことを必要とせず、及びそれゆえに「非侵入」であ

るが、この装置は人の目の上に配置されることが必要であるために、相当な不快を引き起こすかもしれない。さらに、Marchは、本発明のような誘発された温度勾配又は吸収分光を使用しない。結果として本発明は肉体的な不快を含まず、かつより正確である。

【0008】

Hutchinsonは米国特許第5,009,230において、偏向されたIR光を使用し人間の血流中のグルコース濃度を非侵的に検出するグルコースモニタを記載する。この方法は外部IR源を必要とし、それは人体の一部を通過して通過する。しかし、測定の正確さは、使用する偏向された光線の波長(940~1000nm)により制限される。本発明とは異なり、Hutchinsonは入射光線の偏向における変化を検出することに依存する。さらに、Hutchinsonは、本発明のような誘発された温度勾配を使用しない。

類似する制限はDahne等の米国特許第4,655,225においても見出され、そこでは類似した分光光度計技術を記載する。Dahneは指向的(directional)な外部IR放射源を使用し、光線を発光する。光線から反射及び透過された光は、グルコース濃度の測定に使用される。Dahneは1000~2500nmの波長の放射を使用することで他の技術と異なる。Dahneとは異なり、本発明では1000~2500nmの波長を使用することに制限しない。Dahneは本発明のような誘発された温度勾配をも使用しない。Mendelson等は、米国特許第5,137,023において、血液検体濃度を検出する脈動フォトプレチスモグラフィ(photoplethysmography)として知られる異なる概念を使用する。Mendelsonの装置は、光透過及び反射の原理をベースとしており、それによる検体測定は、2種の異なるIR放射源の差又は比のいずれかを分析することにより行われ、IR放射源は、心周期の心収縮及び心拡張段階にตอบสนองして起こる血液体積の変化の前後において、付属物を通して透過されるか又は組織表面から反射される。もう一度、その技術は外部IR源を必要とし、体の組織及び他の血液化合物の影響を受けやすい。

【0009】

R o s e n t h a l 等は、米国特許第5,028,787において、非侵人的血液グルコースモニタを開示し、近IR範囲(600~1100nm)におけるIRエネルギーをも使用し、グルコースを測定する。上記装置を使用するように、これらの波長は乏しい検体の吸収を被り、結果として乏しい分解(resolution)と不十分な特異性を生じる。

【0010】

C h o 等は、PCT/DE95/00864号において、患者の指先にて発生する熱流(heat flux)を使用して代謝速度を測定する血液グルコースモニタを開示する。間接的に、代謝速度の近似値は、近似的なグルコース濃度を測定に使用される。

主要な段階の前進は、B r a i g 等の米国特許5,313,941('941)に記載されたグルコース測定技術において具体化された。しかし、その'941特許は血液検体濃度を測定するために、独立した外部IR源を必要とする。

O p t i s c a n , I n c o f A l a m e d a , C A は、勾配吸光度分光学の概念を拡張し、そして両方とも本発明において参考として導入されている特許出願08/816,723及び08/820,378中での人間対象における血液グルコース濃度を測定するために、他と異なる吸光度を非侵的に測定することの有用性を例証した。

【0011】

本発明の科学的な背景

本発明の理解には、透過分光学及び勾配分光学の概念の理解が必要である。

基本的な透過分光学は、検体(検体は本発明により同定しようとする化学種として定義される)を試験試料を通過した光線と試料を通過しないリファレンス光線とを比較することにより行われる。典型的には、透過分光学は分析のために、その本来の環境から試料ホルダへと試験試料を取り去ることを必要とする。試料の吸収スペクトルが調査される。特定の波長(検体吸収ピークとして知られる)において光線からの光が比較される。B e e r の法則を使用することにより、及びリファレンス光線と試料光線とを選択された吸収起源において比較することにより、試料の吸光度を測定することができ、そして検体の濃度の測定が行われる

。これは古典的な透過セル分光学として公知である。厳密に言えば、この方法は非侵襲的測定には好適ではない。試料の抽出が必要であること及び生体内試料の分析に使用される光線の光路長の正確な測定が不能であることは重要な問題である。特許、Braig等の特許'941、'847及び'672並びに特許出願08/816,723及び08/820,378に示されるようなこれらの制限を克服する発展が成された。これらの特許および特許出願は、本発明で具体化される新規な発展の基礎とされ、本発明中で参考文献として導入される。

【0012】

物の放射発光特性の理解も必要である。0°K以上の温度における全ての対象は、フォトンの形体で電磁放射を発光する。理想的な黒体輻射（放射率係数 $e_m = 1.0$ を有する対象）はStefan-Boltzmann則及びPlanckの方程式（温度増加に伴い放射出力は増加する）に従ってエネルギーを放射する。さらに、多くの非黒体対象は、黒体に近い（near-blackbody）放射特性を表す。例えば、人体のスペクトル放射特性は、黒体輻射のそれに非常に近く、「グレイ体（graybody）」寄与として説明される（例えば $e_m = \text{約}0.9$ を有する）。これらの放射特性は公知のIR放射源を提供し、それは試験試料の成分の非侵襲的分析に使用できる。

さらに、放射挙動の分析は、一定の及び均一な温度にて、対象の内部から発光されたフォトンが起源の点の10~20 μm 以内で再吸収されることを示す。それゆえ外部の放射検出器は対象の内部20 μm より深くから発光された放射は検出することができない。これらの条件下では、対象の表面発光スペクトルのみが検出器で検出できる。対象の内部深く存在する化学特性を分析しようとする非侵襲的測定技術について、これは重要な問題を提起する。

【0013】

勾配分光学の分野は、フォトンの再吸収の問題を克服する試みにおいて、幾分発達した。Optiscanの特許出願08/816,723及び08/820,378は、単一の温度イベント及び信号強度の差異の測定により誘発された熱勾配が、人間試験試料を非侵襲的に測定することを開示する。そのOptiscanの特許出願は、単一の温度イベントによって誘発された温度勾配を使用し、

人間試験体中のグルコース濃度を、選択された波長における信号強度の差異を分析することにより非侵入的に測定する。

温度勾配なしでは、発光した光子は、それらが短い距離だけ移動した後、試験試料中に再吸収される。試験試料中に温度勾配を誘発することにより、光子は試料に再吸収される前により大きい距離を移動することができる。これは試料中の深くから発光し、放射検出器により検出されることが出来る表面に到達する放射を許容する。さらに勾配が大きくなれば検出器信号も大きくなり、信号対ノイズ比を改善する。本発明はこの現象を利用し、試料の化学組成を、外部から適用される光線を完全に試料を通して通過させる必要なく分析する。

簡単に言えば、本発明の文脈において、温度勾配は物質の温度が、通常は深さ又は時間或いは両方に関するある任意の関数に従い変化する場所に存在する。例えば、ある物質が開始温度（例えば37℃）でありそして物質の表面があるより低い温度（例えば10℃）に冷却された場合、勾配は約10℃である冷却された表面とより深い（そして未だ影響を受けていない）約37℃である起源とを有する物質中に誘発される。温度勾配は2つの端間に存在する。

本発明は上記概念の全てを統合し、試験試料の成分を分析する方法を提供する。

【0014】

本発明の課題

従って、本発明の課題は、試験試料中に存在する種々の化学検体の検出及び定量の新規で改良された方法を提供することである。特に本発明の課題は、試験試料媒体中に含まれる化学種の絶対的又は相対的な濃度を測定することである。本発明の他の課題は、生物学的媒体中の種々の化学検体の非侵入的定量方法を提供することである。

本発明の特別な課題は、人間、動物及び植物対象中において、グルコース、インスリン、水、二酸化炭素、アルコール、血液酸素、コレステロール、ビリルビン、ケトン、脂肪酸、脂タンパク質、アルブミン、尿素、クレアチニン、シトクロム、種々のタンパク質及び発色団、マイクロ石灰化物 (microcalcifications)、及びホルモン、白血球、赤血球、ヘモグロビン、酸素化ヘ

モグロビン、カルボキシヘモグロビン、有機分子、並びに燐のような無機分子、或いは血液、尿、唾液又は他の体の流体内の薬物及び医薬の様な化学種の濃度を測定する新規かつ改良された方法を提供する。本発明のさらなる課題は、そのような測定を非侵入的に、早く、容易にそして極度の正確さを有する測定を作成することである。

【0015】

本発明の簡単な要約

本発明は、試験試料の化学組成を定量的に測定する方法を記載する。試験試料は、広範囲の生体内又は生体外試料から選択される。本発明は放射検出器、データ処理手段及び試験試料中に周期的な温度勾配を誘発する手段を使用する。この方法は、一般的には試験試料を提供し、試料中に温度勾配を誘発し、1種又はそれ以上の前もって測定された波長において、試料からの分析信号(analytical signals)を測定する検出器を使用するステップを含む。同時に、1種又はそれ以上のリファレンス信号は、リファレンス波長において測定される。分析及びリファレンス信号は比較され、パラメータを決定する。パラメータは位相(phase)差、信号振幅の差又は周波数の差であることができる。パラメータ情報は、データ処理手段により経験的に測定された検体濃度情報との相関関係が明らかにされ、それにより試料の検体濃度を測定する。この情報は、更なる処理のために電気信号として伝達される。

特に有用なパラメータは、前記分析及び1種又はそれ以上の前記リファレンス信号の間の位相差(又は位相の遅れ)の測定である。位相差の大きさはデータ処理手段中に蓄積されたデータとの相関関係が明らかにされ、検体濃度を測定する。

【0016】

本方法の正確さは、試料中に周期的に変調された温度勾配を誘発し、リファレンス及び分析信号を測定し、リファレンス及び分析信号間のパラメータを連続的にモニタし、そしてそれから試験時間全体のパラメータ情報を統合することにより、実質的に大きくされる。この情報と経験的に測定された検体濃度の相関は、試料の検体濃度が測定されそしてさらなる処理のために電気信号として伝達され

ることを許容する。

代替として、周期的に変調された温度勾配及び位相差情報を使用する場合、位相がりファレンス及び分析位相信号「ゼロ交差」(zero crossings)にてモニタされ、位相遅れが測定されそしてそれにより検体濃度が測定される。

さらに本方法は、試験試料内部にて変化する深さにおける検体濃度のモニタに使用することができる。これは、試料中の2種又はそれ以上の周期的な温度勾配を2種又はそれ以上の運転周波数にて導入することにより達成される。生ずる信号は処理され、位相情報が抽出され、かつ試料内部にて変化する深さにおける検体濃度を測定する。これは不均一な特性を有する試験試料における検体の濃度を分析するには、特に有用性を有する。

最後に、本発明の方法は、人間及び動物試験対象の血液グルコース濃度を非侵襲的に測定するのに使用できる。

本発明の他の態様は、「発明の詳細な説明」のタイトルのセクションにて開示され又は明らかにする。

【0017】

発明の詳細な説明

本発明は、誘発された温度勾配により生ずる位相効果を有利に活用して検体濃度を測定することにより、既存の技術を越えるものである。以下の例は本発明の通常の実施態様を表す。

検体を含む試験試料が提供される。用語「試験試料」は広く解釈され、任意の型の分析試料を含む。その最も基本的な形体において、試料は試料媒体とそれらに含まれる化学検体を含む。用語「媒体」はその適用において広い。媒体は固体又は流体或いはそれらの任意の組み合わせを含む。媒体は生物学的な物質を含んでもよい。

【0018】

本方法は、透過セル分光法を使用して通常分析される任意の型の物質を適用できる。人間、動物又は植物物質のような生物学的な物質は分析することができる。これらの生物学的な試料は、生体内又は生体外のいずれかで分析することがで

きる。この方法は融通がきき、そして広範囲の試料に適用できる、制限するものではないが生体内血液試料、又は生体内の果物含有率分析、例えばワインに残るブドウの糖含有率の試験を含む。生物対象における検体濃度の非侵的な測定方法として使用されるが、本方法は血液又は唾液のような対象から除去されかつ分析のためにガラスキュベット内に静置される侵取的に取り出された試料を分析する方法としての有用性を見出した。本装置は包装された肉中の検体濃度を、プラスチック包装を開かずに測定することにも使用できる。

【0019】

本発明の方法は、誘発された温度勾配と試験試料から発光した放射のモニタリングが必要である。この要求を満たすための満足な方法は、La Riviere, Grubman & Payne Docketが有し、No. P855の「Solid-state Non-invasive Infrared Absorption Spectrometer for the Generation and Capture of Thermal Gradient Spectra from Living Tissue」のタイトルである共存出願内に記載される。

【0020】

図1は「グレイ体」輻射体（例えば人間の肌；約0.9の e_m ）と比較した黒体輻射体（ $e_m = 1$ ）の放射寄与を示す。図2は増加する温度 T_0 、 T_1 及び T_2 における同じ体から発光するスペクトル放射における温度の影響を示す。

図3は、時間に対してモニタされた典型的な試料の放射検出器出力31をグラフ表示する。温度イベントを誘発させる前には、試料中には勾配は存在しない。開始温度 T_1 で不均一な高温試験試料を使用すると、一定の強度 I_1 の検出器信号31が測定される。温度勾配なしでは、信号31は一定の強度 I_1 のみである。

【0021】

試料を温度イベントにかけることにより、温度勾配が生成する。勾配を誘発させるために、温度イベントは試料の温度 T_1 よりも冷たい又は暖かくなければならない。どちらか1つは等しく良好に作用する。図3は冷却イベントを適用する

ときの原理を説明する。冷却温度 T_c は時間 t_c にて試料中に誘発される。その後、試料の温度が下がり始めると、より低い検出器信号31が生じる。より遅いある時間 t_f において、温度は新しい(及びより低い)平衡温度に到達し、強度 I_f を有するより低い検出器信号31を生じる。試料が加熱された場合は、逆が事実であり、より高い最終平衡温度及びより高い出力信号強度を生じる。

表面冷却イベントの他の態様は、表面自体は、冷却イベントに対し物理的に近接することにより、ほとんど即座に冷却されるが、冷却源から離れた下にある領域は、幾分ゆっくり冷える。これらの現象は図4(I)(a)~4(IV)(b)に概略的に描かれる。図4(I)(a)は温度イベントを誘発する前の典型的な試料物質40を描く。描かれた試料40は、任意に温かい均一な温度 T_i (例えば30)である。これは、試料40の表面Sは30又は約30であり、そして試料40の内部dは未だ T_i (約30)であり、そして勾配は存在しないことを意味する。図4(I)(b)に示されるように、試料40中で温度イベントが誘発されない場合は、試料の温度は一定のままであり、勾配は存在せず、そして一定の検出器信号31が開始信号強度 I_i にて観察される。

【0022】

図4(II)(a)及び図4(II)(b)を参照すると、ある遅れた時間 t_c において表面が冷却イベント(例えば10の冷却イベント温度 T_c を使用した場合)を受けた場合、この状況は変化し始める。初めに表面だけが冷え(10として示される)、試料の残りは開始温度 T_i (例えば30)のままである。表面Sのちょうど下部において、試料は開始温度(30)からわずかに冷えはじめる。これは小さい温度勾配Gを生じる。この温度の下降は、図4(II)(b)に示されるように検出器出力信号31の減退に付随する。

図4(III)(a)及び図4(III)(b)は、ある時間 T_x 後の冷却イベントの効果を示す。冷却イベントの連続した影響下で、試料のより深い領域が冷え続け、勾配Gの深さ及び大きさが拡大する。試料40の温度が冷えそして勾配が増加するにつれ、検出器信号31は降下し、減退する温度の影響を反映する。上記例から明らかなように、勾配効果は時間依存である。意味するところとしては、表面Sが冷却イベントを長く受ければ、試料のより深い領域が冷たくなる

。より小さい温度制限が、温度イベントの温度 T_c により指示される。時間外では勾配 G は試料40のより深い領域まで広がる。これは試料中に時間依存温度勾配を生成する。

【0023】

最後に、図4(IV)(a)及び図4(IV)(b)に示されるように、試料40は新しいより低温の定常状態温度(例えば10)に到達し、そして温度勾配 G が消滅する。結果として試料40から検出された信号31は、新しく、より低いレベル I_F にて平衡に達する。

温度勾配の時間-変動性は、新しい手段において利用され、試験試料中に含まれる種々の検体の濃度を測定することができる。誘発された温度勾配の影響と透過セル分光の原理とを組み合わせることにより、本発明は極度に正確かつ非侵襲的な検体濃度の測定を具体化し、それは存在する技術よりも上を行く。

図5及び6は、本発明の透過/吸収態様を例示する。図5は、典型的な試料40の任意の温かい均一な温度(例えば37)における断面図である。実例となる問題について、図5の試料40は表面 S と試料のより深い部分にそれぞれ連続的に表される層40a、40b、40c及び40dを有することが示される。それぞれの層は、試料40のさらなる内部約10 μm である。層40dは試料表面 S の真下約30 μm である。勾配なしでは、試料中に発光されるフォトン P_s は、非常に短い距離(約10-20 μm)中に試料に再吸収される。表面 S 又は表面 S 付近のフォトン P_s のみが試料から出て、外部検出器60により検出される。これらフォトン P_s の発光放射スペクトルは試料40の温度及び放射率 e_m により測定される。

【0024】

図6は、図5の試料40において、勾配を誘発することの効果を示す。表面 S は冷却され(例えば約10)、より深い層40dは介在する層40a、40b及び40cとともに温かいままであり(例えば37)、10の表面 S が到達するにつれ、徐々に低い温度を示す。前に説明したように、温度勾配の存在下では、試料40中から発光されるフォトン P_s は、試料40により再吸収されるよりさら非常に前に移動する。例えば、内部フォトン P_i は層40dから試料40から

発光され、層40a、40b、40c及びSを通過して移動する。フォトン P_1 は試料40により再吸収されないため、放射検出器60により検出することができる。さらに、内部発光フォトン P_1 は、試料物質の発光放射特性及びフォトン P_1 が発光される点における試料の温度をベースとする公知の特徴的な発光放射スペクトルを有する。フォトン P_1 は、表面S又は表面S付近で発光するフォトン P_0 に関連して検出及び測定され、試料40の全体放射図を提供する。

図6を参照すると、内部発光されたフォトン P_1 は、介在する試料物質40a、40b、40c及びSを通過する。介在する物質40a、40b、40c及びSは、放射の幾分かを吸収し、検出器60に到達する時間までに放射出力を減少させる。介在する領域40a、40b、40c及びS内の検体は、特別な特定波長において放射を吸収する。これはそれらの波長において、放射出力を濃度依存様式で減少させる。選択された吸収ピーク波長における検出器信号と選択されたリファレンス波長におけるリファレンス信号とを比較することにより、検体濃度が測定されることができる。

【0025】

基本的な概念を使用して、本発明は、低い検体濃度や組織の影響問題を解決する困難を含む従来技術において被った実用的な障害の多くを克服した。本発明の方法は、これらの困難の多くを、試料中に大きな温度勾配を導入し、検出可能な信号を増加させることにより克服した。さらに、試料中に周期的な温度勾配を誘発することにより、実質的な正確さの増加及び非常に大きな信号対ノイズ比が達成される。勾配の大きさの制限は、開始試料温度と熱すぎ又は冷たすぎにすることにより、試料にダメージを与えることを防ぐ必要性だけである。これらの制限は、生物組織試料が使用される場合は特に重要となる。温度が高すぎると組織は燃え、冷たすぎると組織は凍る。結果として、生物試験試料については、好適な温度範囲は約0 ~ 約40 である。

【0026】

本発明の好適な態様の説明

最も基本的な態様において、本発明は試験試料中の化学検体の濃度を測定する方法を提供する。本方法は、典型的には検体濃度の測定のために組み立てられた

試験装置に関連して使用される。図7のブロック線図において示されるように、このような装置70は、温度勾配誘発手段62、放射検出器60、及び勾配を調節しかつ検出器情報と前もって測定されたデータベースに基づき検体濃度を測定するためのデータ処理手段64とを含む。本発明の方法を実行するために十分な装置の1つは、Attorney Docket No. 855、タイトル「Solid-state Non-invasive Infrared Absorption Spectrometer for the Generation and Capture of Thermal Gradient Spectra from Living Tissue」中に記載される。

試験試料の分析において、試験者は彼が何の検体を調べるのか知っている。その調べられる検体が確認され、そしてそのIR吸収スペクトルが分析される。検体吸収ピークが明らかにされる。一旦、1種又はそれ以上の吸収ピーク波長が明らかにされると、1種又はそれ以上のリファレンス波長が選出される。試験試料中で温度勾配が誘発される。続けて、試料の放射発光はIR検出器を使用してモニタされる。検出器信号がモニタされる。信号は、調べられた検体の吸収特性により決定されるあらかじめ決められた波長間隔にてモニタされる。これらの信号は分析発光信号又は正しい(just)分析信号と呼ばれる。典型的には、分析信号は検体吸収ピーク波長にて測定される。IR検出器信号もいわゆるリファレンス波長にてモニタされる。それらはリファレンス発光信号又は正しいリファレンス信号と呼ばれる。リファレンス信号は検体吸収ピークと重ならない波長にて測定される場合が有利であり、そしてリファレンス信号及び分析信号は、試料の他の可能な成分の吸収ピークと重なる波長にて測定されない場合が有利である。

【0027】

リファレンス波長は、典型的には試料の主成分の吸収スペクトルにより決められる。一般に、主成分は検体が懸濁する媒体である。しばしば、特に生物学的な試料において、主成分は水である。それゆえ、任意の検体測定は多量の存在する水を考慮しなければならない。リファレンス測定は、試料媒体吸収が低い部分(即ち100%近い透過)で行われることができる。しかし、試料媒体吸収が高い部分(即ち0%近い透過)でリファレンス測定が行われる有利さもある。その代

わりに、リファレンス測定は問題の検体吸収ピークを一括する (b r a c k e t i n g) 部分にて行われることもできる。理想的には、検体吸収ピークは主成分の吸収効果が小さい部分にて選択される。それはこれらの吸収及びリファレンス波長において集められた情報が処理される方法であり、本発明が検体濃度を測定することを許容する。

本発明は、好適な波長にて行われる検出器出力測定と公知の温度での対象物質の発光放射スペクトルとを組合せ、検体濃度の正確な測定を容易にする。

前に議論したように、ほとんどの分析試料は黒体又は黒体に近い放射特性を表す。これは温度をベースとして予想される発光放射スペクトルの正確な予想を許容する。選択された波長におけるこの予測されたスペクトルのずれは、検体濃度の測定に利用できる情報を提供する。

【0028】

非周期的な勾配を使用した本発明の具体例

本発明の適用を、以下の人間試験対象中の血液エタノール濃度の非侵襲的測定中で例証する。

人間の血液の主成分は水である。血液は、必須に水媒体中における生物学的化合物の懸濁液である。この例証の目的として、興味深い検体はエタノールである。図9及び10は水及びグルコースのIRスペクトルをそれぞれ描く。図9を参照すると、水吸収ピークは2.9 μm と6.1 μm に存在する。透過ピークが約3.6 μm ~4.2 μm の範囲に存在する。さらに、比較的均一な吸収の領域が、約6.8 μm ~約11.0 μm の範囲に存在する。図10を参照すると、エタノール吸収ピークは約9.3 μm と10.1 μm の間に見られる。

例示のために、試料(血液及びエタノール)は黒体輻射体(図2)と類似した発光スペクトルを有するものと仮定する。黒体輻射特性は、試料の成分を分析することに使用される公知のIR放射源を提供する。

【0029】

図7及び8を参照すると、図7の装置は図8のフローチャートに沿って使用される。ステップ100において、試験試料40は、ある任意の温かい一定の均質な開始温度(例えば37 近く)にて提供され、勾配は存在しない。ステップ1

02において、温度勾配は試料40中で（例えば試料の表面を手段62を使用する冷却イベントにかけることにより）誘発される。勾配を通して通過する放射は、試料中に懸濁したエタノールを通過し、そしてIR検出器60により検出される場所である表面に到達する。ステップ104において、放射は分析信号及びリファレンス信号を生成する選択された波長（特にリファレンス波長及び検体吸収ピーク）にて測定される。ステップ106において、分析信号とリファレンス信号は比較及び分析され、影響を受けた領域での吸収スペクトル中の変化により生じる位相差を測定する。本発明は公知の吸収情報を使用して、検体の吸収効果を比較することにより試料中の検体濃度を比較する。この比較及び分析は典型的にはデータ処理手段64を用いて行われる。ステップ108において、この濃度情報はそれから電気信号としてさらなる処理のために伝達される。

【0030】

図8及び12を参照すると、ステップ104において、第一リファレンス信号12Aは第一リファレンス波長にて測定できる。水媒体中のエタノールの場合、第一リファレンス信号は、水が強く吸収する波長（図9に示されるように、例えば2.9 μm 又は6.1 μm ）にて測定される。これらの波長において、水は強く放射を吸収するために、検出器信号強度はこれらの波長にて減少する。その上これらの波長において、水は試料内部深くから放射されるフォトン発光を吸収する。ネット効果は、試料の内部深くから発光される信号が検出されないことである。第一リファレンス信号12Aは、試料表面付近の勾配効果の良い指標であり、そして表面リファレンス信号として公知である。信号は較正されそして1の値に対し標準化されることができる。より高度な正確さのために、1種より多い第一リファレンス波長において、検出器信号が測定されることができる。例えば、2.9 μm 及び6.1 μm の両方が、第一リファレンス波長として選ばれることができる。

さらに図12を参照すると、第二リファレンス信号12Cも測定できる。第二リファレンス信号12Cは、水が非常に低い吸収を有する波長（図7に示されるように、例えば3.8 μm 又は5.5 μm ）で測定することができる。第一リファレンス信号12Aと異なり、第二リファレンス信号12Cは、放射に対し多く

が透過する波長で測定される。その信号は較正されそして1の値に対し標準化されることができる。第一リファレンス信号12Aは、試料表面に関する情報を提供するが、第二リファレンス信号12Cは、試料のより深い部分に関する情報を用いて分析を提供する。第一(表面)リファレンス信号12Aを用いるように、1種より多くの第二(深い)リファレンス信号12Cを使用することにより、より高度な正確さが得られる。

【0031】

検体濃度を測定するために、第三信号12Bも測定される。この信号は、選択された検体のIR吸収ピークにて測定される。エタノールピーク波長は、(図9にて示されるように)9.3 - 10.1 μm の範囲である。検出器信号も較正されそして1の値に対し標準化されることができる。リファレンス信号12A及び12Cを用いるように、分析信号12Bは、1種より多くの吸収ピークを使用して測定することができる。

場合によっては又はさらに、リファレンス信号は、検体吸収ピークを一括する波長にて測定することができる。エタノールの例を用いると、一括する波長は7.0 - 8.0 μm 及び10.3 - 11.5 μm にて選択されることができる。これらの信号も較正されそして1の値に対し標準化されることができる。これらの信号は、検体吸収ピークと重ならないリファレンス波長にて有利にモニタされる。さらに、組織中に含まれる他の可能性のある成分の吸収ピークと重ならないリファレンス波長及び吸収ピークを測定することは有利である。所望ならば、試料中に含まれる公知の外部の生物学的要素について、修正をしてもよい。

【0032】

ステップ106において、分析12B及びリファレンス信号12A、12Cは比較される。図12を参照すると、信号強度12A、12B、12Cの全ては、開始信号強度にて始まる(全て1の標準化された値にて示される)。これは勾配のない試験試料のベースライン放射挙動に反映する。ステップ102において、しばしば t_c において、試料表面は試料表面に温度勾配を誘発する温度イベントを受ける。この温度勾配は、試料表面を加熱又は冷却することにより誘発することができる。図12に示された例は冷却、例えば10 冷却イベントを使用する

。図3と類似して、検出器信号は時間中 (over time) 減少する。しかし、温度勾配及び吸収の変動の効果のために、それぞれの信号12A、12B、12Cは強度において減少する。

試料の冷却は均一でも瞬間的でもないので、表面は試料のより深い部分が冷却される前に冷却する。信号12A、12B、12Cのそれぞれは、強度において降下するごとにモニタされ、パターンが現れる。信号強度は予想されたとおり減少する、しかし信号が一組の振幅値 (又は一連の振幅値: 1210、1211、1212、1213、1214) に到達したときに信号がモニタされる場合は、一定の時間の効果が認められる。 t_c において誘発される冷却イベント後、第一 (表面) リファレンス信号12Aは、振幅において最も急速に減退し、チェックポイント1210に、時間 t_{12A} において初めに到達する。これは第一リファレンス信号12Aが、試料の表面付近の試料の放射特性を反映するという事実による。試料の表面は、その下部より前に冷却されるため、表面 (第一) リファレンス信号12Aは信号強度において最初に降下する。

【0033】

同時に第二リファレンス信号12Cがモニタされる。第二リファレンス信号12Cは、試料内部のより深い部分の放射特性を反映するので、それは (試料のより深い部分内に伝達するための表面冷却に必要な時間のために) 表面と同様に急速には冷却されず、信号12Cの強度は少し後まで減退しない。結果として、信号12Cは少し後の時間 t_{12c} まで強度1210に到達しない。これは、結果として第一リファレンス信号12Aの振幅がチェックポイント1210に到達する時間 t_{12A} と第二リファレンス信号12Cもチェックポイント1210に到達する時間 t_{12c} との間の時間の遅れを生ずる。この時間の遅れは位相差 () として表現できる。さらに、位相差は分析信号12Bとリファレンス信号12A、12Cのいずれか又は両方との間で測定することができる。これらの位相差 () は図8のステップ106にて比較される。検体の濃度が増加するごとに、分析波長において吸収する量は増加する、これは濃度依存方法における分析信号12Bの強度を減少させる。結果として分析信号12Bは、ある中間の時間 t_{12B} において強度1210に到達する。検体の濃度が高くなれば、分析信号12Bは

、より左にシフトする。結果として、検体濃度の増加とともに、第一リファレンス信号12Aに関する位相差 () は減少し、そして第二リファレンス信号12C (深い組織信号) に関する位相差 () は増加する。これらの位相差 () は検体濃度と直接関連し、かつ検体濃度の正確な測定ができる。

【0034】

表面リファレンス信号12Aと分析信号12Bとの間の位相差 () は、式：

$$(\quad) = |t_{12A} - t_{12B}|$$

 により表される。

位相差の大きさは検体濃度の増加とともに増加する。

一方、深い12Cと分析の12Bとの間の差 () は、式：

$$(\quad) = |t_{12B} - t_{12C}|$$

 により表される。

位相差の大きさは検体濃度の増加とともに増加する。

正確さは、幾つかのチェックポイント、例えば1210、1211、1212、1213及び1214を選択し、そして位相差 () を平均化することにより高めることができる。この方法の正確さは、位相差 () を全ての試験時間中連続的に統合することによりさらに高めることができる。単一の温度イベントのみが誘発されるため及び測定は温度勾配の存在下でのみ行われなくてはならないために、全ての測定は、新しい平衡温度に到達し、そして信号が新しい平衡レベル I_F にて安定化し、勾配が消える前に行わなければならない。さらに正確さは、検体吸収ピーク近くで選出されたリファレンス波長にて検出器信号を測定することにより得られる。この点は、この方法が加熱により誘発される温度勾配を使用して等しく良好に行われるように、なされなければならない。

【0035】

その上、本発明の方法は、位相差 () の測定に対して制限されない。任意の与えられた時間において (例えば時間 t_x において)、分析信号12Bの振幅は、リファレンス信号12A、12Cのいずれか又は両方の振幅と比較することができる。信号強度の差異は較正及び処理され、検体濃度が測定される。また、分析信号12Bとリファレンス信号12A、12Cは濃度依存周波数情報につい

て処理されることができる。これらのパラメータ（位相、強度及び周波数）のいずれかにおける差異は、本発明のデータ処理手段（図示せず）を使用して処理され、検体濃度を測定することができる。

本発明は融通がきき、本方法は生体外でのエタノール濃度の検出及び分析に対し制限されない。前述のとおり、本方法は人間、動物又は植物対象にさえ使用できる。本方法は、実質的に任意の種の生体内試料の非侵襲的測定を行うのに、用いることができる。血液試料以外にも、本発明は受け入れられ、そしてそれらが一旦患者から抽出されれば、他の生体流体における化学濃度を測定するのに使用できる。実際に、本方法は事実上任意の種の生体外試料の測定に用いることができる。本方法は、グルコース、インスリン、水、二酸化炭素、血液酸素、コレステロール、ビリルビン、ケトン、脂肪酸、脂タンパク質、アルブミン、尿素、クレアチン、白血球、赤血球、ヘモグロビン、酸素化ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビン、有機分子、無機分子、医薬、シトクロム、種々のタンパク質及び他の化学化合物同様に発色団、ミクロ石灰化物、ホルモンを含む、ただし制限されるものではない、広範囲のさらなる化学検体の濃度の測定について有用である。分析及びリファレンス波長の注意深い選択は、その全てにおいて必要である。

【0036】

周期的に変調する温度勾配を使用した本発明の具体例

本発明の原理は、よりエレガントな検体濃度測定方法に適用できる。周期的に変調する温度勾配を使用することにより、より正確な検体濃度の測定を行うことができる。

図13は周期的に変調する温度勾配を使用する試料の検体濃度を測定する本発明の具体例のフローチャートである。ステップ200において、試験中に周期的な勾配が誘発される。ステップ202及び204において、試料の放射出力は、少なくとも1種の分析信号及び少なくとも1種のリファレンス信号を使用して測定される。ステップ206において、分析及びリファレンス信号は比較及び処理される。続いて、ステップ208において、処理された情報は前記分析及びリファレンス信号間のパラメータの差異を測定することに使用される。ステップ210において、パラメータ信号は前もって測定されたパラメータ情報に関連して使

用し、試料の検体濃度を導き出す。

以下の例は、試験試料中の血液グルコース濃度の測定を例証する。本例において選択されたパラメータは位相差である（しかし周波数又は振幅でもよい）。図9及び11はそれぞれ水及びグルコースのIRスペクトルを描く。図9を参照すると、水吸収ピークは $2.9\ \mu\text{m}$ 及び $6.1\ \mu\text{m}$ に存在する。透過ピークは $3.6\ \mu\text{m} \sim 4.2\ \mu\text{m}$ の範囲に存在する。さらに比較的均一な吸収の領域は、約 $6.8\ \mu\text{m} \sim 11.0\ \mu\text{m}$ の範囲に存在する。図11を参照すると、約 $6.5\ \mu\text{m} \sim 11.0\ \mu\text{m}$ の間に、多くのグルコースの吸収ピークが存在する。

【0037】

前に示したように、図12において、一旦勾配が誘発されるとリファレンス及び分析信号12A、12B、12Cはそれぞれに関して位相がずれる。この位相差（ ）は、勾配が加熱又は冷却のいずれを通して誘発されても存在する。本発明のこの特徴は非常に有利である。本発明は、位相差（ ）が正及び負の両方の勾配の存在下で存在するという有利な事実を描く。代わりに試験試料を加熱後に冷却するサイクル様式にかけることにより、長い時間中、連続的な勾配が試料中に誘発される。

連続的な勾配の原理を、単純なシヌソイド（sinusoidally）変調温度勾配を使用して例証する。図14は、試験試料から放射される検出器信号をグラフ描写する。図12に示された先に開示した具体例を用いるように、1種又はそれ以上のリファレンス信号14A、14Cが測定される。1種又はそれ以上の分析信号14Bもモニタされる。これらの信号は随意に1の値に標準化されることができる。図14は標準化後の信号を表す。ある時間 t_0 において、温度イベント（例えば冷却）は試料表面にて誘発される。これは検出器信号の減退を引き起こす。図12に示されるように、信号（12A、12B、12C）は、勾配が消えかつ新しい平衡検出器信号 I_F に到達するまで減退する。本具体例（図14）において、信号強度1401において勾配が消え始めるにつれ、時間 t_w における加熱イベントが試料表面において誘発される。結果として、試料温度が上昇するにつれ検出器出力信号14A、14B、14Cは上昇する。ある遅れた時間 t_{c2} において、他の冷却イベントが誘発され、温度及び検出器信号減退が生ず

る。冷却及び加熱のサイクルは、任意の長い時間間隔で繰り返されてもよい。さらに、もし冷却及び再び温めるイベントが適切に設定されれば、周期的に変調した温度勾配は試験試料中で誘発されることができる。このような周期的な勾配は、図13のステップ200の目的である。

【0038】

図12に関連した議論において前に説明したように、位相差 () は測定されることができ、そして検体濃度の測定に使用されることができ。本具体例において、周期的なリファレンス (14 A、14 C) 及び分析14 B 信号は、ステップ202及び204にて測定される。リファレンス (14 A、14 C) 及び分析14 B 波長が、図12 (すなわち吸収ピーク、透過ピーク、媒介に影響を及ぼさない) に示されたリファレンス及び分析波長を測定するために使用された同じ考えに基づいて、分析のために選択される。

図14は、随意的標準化ステップが起こった後の、これらの信号を表す。

図14は、第一 (表面) リファレンス信号14 A は、初めに強度において減退及び上昇する。第二 (深い組織) リファレンス信号14 C は、第一リファレンス信号14 A に関して、時間 - 遅れの様式で減退及び上昇する。分析信号14 B は、検体濃度に依存する時間の遅れを表す。濃度増加とともに、分析信号14 B は左にシフトする。図12を使用するように、位相差 () を測定することができる。

ステップ206及び208において、リファレンス信号14 A、14 C は、分析信号14 B と比較され、位相差 () を測定する。例えば、ある振幅の組1402において測定された第二リファレンス信号14 C と分析信号14 B との間の位相差 () を示す。位相差 () は、任意のリファレンス信号14 A、14 C と分析信号14 B との間の位相差を測定し、ステップ208における様に位相信号を発生するのに使用されることができ。位相信号の強度は、試料の検体濃度に反映する。ステップ210において、位相差 () 情報はデータ処理手段64により、前に測定された (典型的には図7のデータ処理手段64に保存された) 位相情報と関連づけられ、試料中の検体濃度を測定する。

【0039】

本方法の更なる有利さは、位相差 () が一定であり、及び位相差 () の極度の正確な測定のために全体の試験時間に渡り位相の連続的な測定が統合されることである。温度勾配を誘発及び維持することにより並びに全体の試験時間を通して位相差 () の連続的な測定を統合することにより、信号対ノイズ比は実質的に増加し、非常に正確な位相の測定を生じる。さらに、本方法の正確さは、1種より多くのリファレンス信号及び/又は1種より多くの分析信号を使用することにより、改良される得る。

さらに、本方法は有利には、1種又はそれ以上の検体の濃度を同時に測定することができる。重ならないリファレンス及び検体波長を選択することにより、位相差は同時に測定及び処理され、検体濃度が測定される。

図14はシヌソイド変調された温度勾配に関連して使用される方法を例証するが、その原理は任意の周期関数に適応した温度勾配に適用される。このようなより複雑な場合において、フーリエ変換又は他の技術を用いた信号処理を使用する分析は、位相差 () 及び検体濃度の正確な測定を許容する。このような処理は、図7のデータ処理手段64を使用して達成できる。

【0040】

位相信号の周期的なモニタリングを使用した本発明の具体例

図15を参照すると、本発明のさらなる有利さは、位相の非連続的な測定を使用して、検体濃度を正確に測定する能力を含む。例えば位相差 () の大きさは、リファレンス信号15A、15Cと分析信号15Bとの振幅ピーク(又は谷)間の時間間隔を測定することにより、測定されることができる。その代わりに、「ゼロ交差」(信号の振幅が正から負又は負から正に変化する点)間の時間間隔が分析信号15Bとリファレンス信号15A、15Cとの間の位相差 () を測定することに使用できる。この情報は、続けて処理され、そしてそれから検体濃度の測定が行われる。本方法は、標準化された信号を必要としない有利さを有する。

【0041】

1種より多くの運転(d r i v i n g)周波数において誘発された周期的な勾配を使用した本発明の具体例

その上、本発明の原理の適用は、複雑な生物組織のような、異種の物質からなる試験試料において、検体濃度の非侵的な定量を許容する。典型的な例は人間の皮膚である。

皮膚の構造は、前に説明した完全に均一な同種の例とは異なる。図16に示されるように、皮膚は層構造である。約10 μm の厚さの角質層の薄層1610は、皮膚の表面を覆い、そして流体を含まない。角質層の下にあるのは約100 μm の厚さの表皮1611の層である。表皮1611は重要な流体（例えば介在性の及び細胞間の流体（interstitial and intracellular fluids））を含む、なぜなら該流体は（グルコースのような）興味深い検体物質を懸濁させるからである。表皮1611の下には真皮1612の薄層があり、それも流体及び懸濁した血液検体（例えばグルコース）を含む。それはこれらの懸濁した検体を分析する方法であり、本発明の本具体例を形成する。

人体のスペクトル放射特性は、先に議論した黒体放射体（図2）のそれと非常に類似する。黒体に近い人体の放射特性は、公知のIR放射のソースを提供し、それは皮膚内に含まれる人間の血液の成分を分析することに使用されることができる。通常は、人体の内部温度 T_i は約37 $^{\circ}\text{C}$ において一定である。通常室温（例えば21 $^{\circ}\text{C}$ ）において、皮膚内には自然発生した温度勾配が存在する。21 $^{\circ}\text{C}$ の室温は、人体の37 $^{\circ}\text{C}$ の内部温度 T_i よりも低い。これは皮膚の表面温度 T_s をおよそ33 $^{\circ}\text{C}$ まで減少させる原因となる。結果として、体の37 $^{\circ}\text{C}$ の内部温度と皮膚の33 $^{\circ}\text{C}$ の表面との間には、小さい4 $^{\circ}\text{C}$ の温度勾配が存在する。残念ながら、この自然発生の勾配は十分ではなく、そしてより大きい勾配が必要である。大きな勾配はより大きな検出器信号及び皮膚の内部深くの温度挙動のより良好な状況に匹敵する。本発明はこの現象を利用し、人体の化学組成を分析する。

【0042】

本発明は、異種の（均一でない）試験試料における検体濃度の測定方法における先の全ての概念を統合する。特に本発明の方法は、人間対象における血液グルコース濃度を非侵的に測定することに使用できる。それは試験試料内部の特定の部分の測定を許容する。これは、不均一な検体分布特性を有する試料を分析す

ることに使用する場合に、非常に有利である。この方法は、生物組織の非侵的な分析において、特別な有用性を見出す。

図4(I)(a)~4(IV)(b)に関する議論から、温度勾配は温度依存を基礎として試験試料中に浸透することが想起されるであろう(すなわち表面温度イベントがより長く存在すれば、試料中に浸透する勾配はより深くなる)。勾配の下の領域から発光する光子は、それらの起源の点10-20 μm 内に再吸収され、勾配の下から放射される光子の測定は、表面には到達せずそして検出されないことを意味することも想起されるであろう。これは、本発明が種々の深さにおいて試験試料の「スライス」を行うことを許容する。

【0043】

図17及び18はこの原理を例証する。図17は勾配の深さに対する温度イベントの長さをプロットする。図18は勾配の深さに対する周期的な冷却/加熱サイクルの周波数をプロットする。図3を参照すると、ある遅れた時間 t_c にて試験試料中で冷却イベント(例えば10)が誘発される場合、開始時に、試験試料は、ある任意の暖かい一定の温度(例えば37)である。予想されるように、検出器信号31は試料が冷えるとともに低下する。冷却/加熱サイクルの制限は、試験試料の制限により大いに指示される。生きた人間の組織の場合は、約0未満の冷却温度は組織が凍り始め、そして約40より大きな加熱温度は患者に対し不快感を生じ始める。これは、人間対象に使用する加熱及び冷却サイクルの制限を決める。

図17を参照すると、人間対象については、10の温度イベントを使用し、約500ms(ミリ秒)後に、勾配は皮膚内に約150 μm 浸透する。結果として、図18を参照すると、1Hzの冷却/加熱サイクル(運転周波数とも呼ばれる)は、約150 μm の深さの情報を提供する。それは、10の冷却イベントに約167ms曝すことは、50 μm (図17)の深さを浸透する勾配を導くことも測定される。それゆえ、3Hzの冷却/加熱サイクルは、約50 μm の深さの情報を提供する(図18)。1Hzの運転周波数にて測定される検出器信号情報から、3Hzの運転周波数にて測定される検出器信号情報を減じることにより、50と150 μm との間の皮膚の像が現れる。

【0044】

この概念は、生物組織のような不均一又は層を成す試料の非侵人的測定を行うことに使用する場合、特別な有用性を有する。本発明は、第一（早い）運転周波数を使用して浅い温度勾配を誘発し、そして第二（遅い）運転周波数を使用して深い温度勾配を誘発する。運転周波数について個々の必要条件は、試験試料並びに加熱及び冷却イベントの温度により決定される。それぞれの運転周波数で測定される位相情報は関連付けられかつデータ処理手段により処理され、検体濃度を正確に測定する。

人間の皮膚において、角質層1610は10 - 30 μm の厚さで、そして血液検体の濃度に関する有用な情報をほとんど提供しない。しかし、下にある真皮1611及び表皮1612は、かなりの量の検体を含む流体を含む。本発明は、上にある角質1610により誘発された不正確さについて補い、下にある層1611及び1612内の検体濃度を測定する方法を提供する。

【0045】

本発明は、2つの連続的に実行される勾配の導入に依る。それぞれの勾配は異なる運転周波数を有する。この具体例は、リファレンス19C、19C'及び分析19B、19B'信号との間の位相差（ ）の検出及び測定にも依る。本発明は、早い（例えば3 Hz）及び遅い（例えば1 Hz）運転周波数の両方における位相差（ ）を測定する。図19を参照すると、遅いサイクル（例えば1 Hz）は、0 ~ 約150 μm の領域における検体濃度の測定を提供する。分析信号19Bが測定されそしてリファレンス信号19Cが測定される。位相の遅れ（ ）が測定される。19Bと19Cとの間の位相の遅れは（これは、図14の分析信号14Bと深い組織リファレンス信号14Cとの間の位相の遅れに類似する）、高い検体濃度において比較的長い。遅い運転周波数は、任意の選ばれた数のサイクル（SL₁部分における）、例えば2つの完全なサイクルの間続く。それから、より高い運転周波数（早いサイクル）温度変調が誘発される。早いサイクル（例えば3 Hz）のより高い周波数のために、皮膚のより浅い部分（例えば0 ~ 50 μm の部分）内に含まれる情報のみが測定される。分析信号19B'が測定され、リファレンス信号19C'が高い運転周波数にて測定され、そして位相

の遅れ () ' が測定される。より浅い部分 (すなわち角質層において10 - 30 μm の厚さ) は低い検体濃度を有するために、位相の遅れは比較的小さい () ' である。早いサイクルも多くのサイクルを通して運転される (例えば f₁ 部分において例えば2サイクル)。早い及び遅いサイクルを通して数回運転することにより、種々の位相の遅れ ()、 () ' が時間中 (over time) に統合されることが出来る。実際、このパターンは任意の時間の間続けることができる。早いサイクル (浅い組織) 位相データ () ' は、遅いサイクルデータ () から減じられ、50 ~ 150 μm の深さの部分における検体濃度の正確な測定を提供する。

【0046】

図20は、1種より多い勾配運転周波数を有する本発明の具体例を示すフローチャートである。ステップ300において、浅い及び深い温度勾配が試験試料中にサイクルで誘発される。ステップ302、304、306及び308において、測定は浅い分析信号19B'、浅いリファレンス信号19C'、深い分析信号19B、及び深いリファレンス信号19Cをそれぞれ作成する。1種又はそれ以上の浅い分析信号19B'、1種又はそれ以上の浅いリファレンス信号19C'、1種又はそれ以上の深い分析信号19B、及び1種又はそれ以上の深いリファレンス信号19Cが測定できることを注意されたい。ステップ310において、ステップ302の浅い分析信号19B'とステップ304の浅いリファレンス信号19C'は比較され、浅いパラメータ信号 (例えば浅い位相信号) を形成する。ステップ312において、ステップ306の深い分析信号19Bとステップ308の深いリファレンス信号19Cは比較され、深いパラメータ信号 (例えば深い位相信号) を形成する。ステップ314において、ステップ310の浅いパラメータ信号は、ステップ312の深いパラメータ信号を使用して処理され、結合したパラメータ信号を測定する。ステップ316において、ステップ314の結合したパラメータ信号は、試験試料の検体濃度を導くことに使用される。

さらに、2種の運転周波数 (例えば1 Hzと3 Hz) は、図21に示すように多重送信される。早い (3 Hz) 及び遅い (1 Hz) 運転周波数は、連続的に実行されるより、重ね合わせる事が出来る。分析中に、信号はデータ処理手段を

使用した周波数（フーリエ変換又は他の技術を使用して）により分離され、そして2種の運転周波数のそれぞれにおける位相の遅れの独立した測定が計算されることができる。一度決定されると、2つの信号はデータ処理手段により処理され、吸収及び検体濃度が測定される。

【0047】

1種より多くの運転周波数により誘発された周期的な勾配を使用し、人間の血液グルコース濃度を非侵的に測定する本発明の具体例

本発明は迅速に、正確に及び非侵的に、人間の患者の血液グルコース濃度を測定することに使用されることができる。勾配運転周波数は、連続的に（図19のように）又は同時に（図21のように）実行することができる。例示の目的において、図19の方法は人間の対象の血液グルコース濃度を測定することに使用される。第一運転周波数は約1 Hzにて誘発され、皮膚（例えば150 μm）の流体含有部分中に深く浸透する。幾つかのサイクル（好ましくは2つのサイクル）の後、第二の勾配は第二運転周波数にて誘発される。第二周波数は約3 Hzであり、角質層のちょうど下へ浸透する浅い温度勾配を誘発する。幾つかのサイクル（好ましくは2つのサイクル）の後、勾配は再び第一周波数にて誘発される。この方法において、2つの運転周波数は試験時間中交替する。試験時間は任意の時間の長さであることができる、しかし便利には、60秒の試験時間が良好に行われる。第一及び第二運転周波数の実行の命令は、自由に変えることができる。

図19を参照すると、分析信号19B、19B'は7 - 10 μmの範囲のグルコース吸収ピークにて測定される。例えば分析信号は、9.3 μmにおけるグルコース吸収ピークを使用してモニタされることができる。リファレンス波長が選択される。ここで記載されるように、信号は1種又はそれ以上の波長にてモニタされることができる。図19に示されたリファレンス信号19C、19C'は、水透過ピーク、例えば約4 μmにて測定することができる。透過ピークにて測定された場合は、信号は皮膚内深くの勾配の影響を反映する。全ての具体例について、1種より多くのリファレンス波長が、増加する正確性についてモニタすることができる。

【0048】

第一勾配が第一運転周波数にて誘発された後、第一分析信号19Bと第一リファレンス信号19Cがモニタされる。第一分析信号19Bと第一リファレンス信号19Cが比較される。この比較を基にして、第一分析信号19Bと第一リファレンス信号19Cとの間の位相差が測定される。この位相差は、第一位相信号()を形成する。この第一位相信号()は、角質層を含む皮膚中の深く位相差を測定する。第一位相信号()は、冷却/加熱サイクルが、任意の数のサイクル、好ましくは2サイクル運転されるごとにモニタされる。

第二勾配は、それからより高い周波数(例えば1Hz)にて誘発される。この高い周波数勾配は、角質層のちょうど下に浸透する。第二分析信号19B'及び第二リファレンス信号19C'がモニタされる。その第二分析信号19B'及び第二リファレンス信号19C'が比較される。この比較に基づいて、第二分析信号19B'と第二リファレンス信号19C'との位相差が測定される。この位相差は、第二位相信号()'を形成する。第二位相信号()'は、角質層のような皮膚の浅い部分における位相を測定する。第二位相信号()'は、冷却/加熱サイクルが、任意の数のサイクル、好ましくは2又はそれ以上のサイクル運転されるごとにモニタされる。

【0049】

第一及び第二勾配は試験時間(例えば約5-10秒)中、繰り返し測定される。第一位相信号()は第二位相信号()'から減じられ、結合した位相信号を形成する。結合した信号は、表面と角質との効果について校正し、試験時間を通じた測定ごとに、皮膚の流体含有部分のみにおける位相差の正確な測定を提供する。この結合した位相信号情報は、グルコース濃度に対する位相に関するデータを前もって測定されたデータと関連付けられ、そして患者における血液グルコースの濃度が測定される。患者の血液グルコース情報は電気信号として、さらなる処理のために伝達することができる。

本発明は放射吸収効果の測定及び試験試料中の検体濃度の測定を開示する。その手順は最適化され、そして大きな相対量の水を含む試料を使用して例証する。有用な波長が明らかにされた場合:(1)放射伝達(radiation transmission)が高いリファレンス波長及び/又は(2)放射伝達が低

いりファレンス波長；(3)リファレンス波長との干渉が低い検体吸収ピーク、本方法は同種の物質、及び特に異種又は層を成す物質に広く適用される。特に、本発明はグルコース濃度の分析において、水系において有用である。

【0050】

前述より、当業界において通常の技術を有するものにとって、ここで教示される原理を適用することは以下の利益を提供することは明らかである：

液体又は気体又は固体或いはそれらの任意の組合せを分析する方法を提供する；

生物学的物質のような半固体を含む異種又は不均一な試料物質を分析する方法を提供する；

先行の方法に勝る重要に改良された解決を提供する；

低レベルの検体の濃度の測定の非侵襲的な方法を提供する；

高度に正確な検体濃度の測定方法を提供する；

試料物質の種々の深さにおける検体濃度の測定方法を提供する；

異種又は不均一な試料物質における局所的な検体濃度を測定する方法を提供する；

低い検体濃度、例えば100mg/dLのグルコース濃度又は0.1%の血液エタノールを正確に測定する；

獲得されたデータセット内の検体濃度の、高度の正確さと再現性を有する測定を行う；

周期的に変化する温度勾配を使用し、検体濃度に関する情報を得る；

位相情報を使用し、検体濃度を測定する；

周期的に誘発される温度勾配に関連して連続的に統合された位相情報を使用し、測定の正確性を増加させる；

周期的に運転される温度勾配に関連した「ゼロ交差」、信号ピーク及び谷のような断続的に測定された位相情報を使用して、検体濃度を正確に測定する；

振幅情報を使用し、検体濃度を測定する；

周期的に誘発される温度勾配に関連して連続的に統合された振幅情報を使用し、測定の正確さを増加させる；

周期的に運転される温度勾配に関連した「ゼロ交差」、信号ピーク及び谷のような断続的に測定された振幅情報を使用し、検体濃度を正確に測定する；

周波数情報を使用し、検体濃度を測定する；

周期的に誘発される温度勾配に関連して連続的に統合された周波数情報を使用し、測定の正確さを増加させる；

周期的に運転される温度勾配を関連した「ゼロ交差」、信号ピーク及び谷のような断続的に測定された周波数情報を使用し、検体濃度を正確に測定する。

【0051】

本発明を一定の好ましい具体例に関して表しかつ説明した。しかし当業界における通常の技術を有する者が、添付された特許請求の範囲中に記載された本発明の精神及び範囲から、形式及び詳細において逸脱して種々の変更及び改変を行うことができることは明らかであろう。

特に、ここで開示された本発明は、エタノール又はグルコースの検出には限られず、広い多様な検体の検体濃度の定量に使用することもできる。

さらに、本発明は生体内の人間試験試料における使用に限定されるものではない。本発明は動物及び植物並びに生体外の試料に使用することができる。

最後に、本発明はここで特に開示されない任意の要素なしで実行し得ることを開示する。

本発明をより十分に理解するために、参考に本発明の種々の態様を詳述した添付の図面を作成する。

参照番号は、図面の数種の態様を通じて、本発明の同じ又は同等の部分の意味する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 与えられた波長における、発光エネルギーのユニット内の黒体輻射体における温度の影響のグラフ表示である。

【図2】 与えられた波長における、放射エネルギーのユニット内で与えられる真の黒体輻射スペクトルと人体の発光スペクトルとの、グラフの比較である。

。

【図3】 誘発された温度勾配に対する検出器信号応答のグラフ表示であり

、Y軸は検出器信号強度を表し、そしてX軸は時間を表す。

【図4】 図4(I)(a)~4(IV)(b)は、皮膚の表面からの発光される放射における温度勾配の影響を表す概略図である。図の一連の(a)は物理的試験試料物質における勾配の影響を描く。一連の(b)は、検出器信号及び時間の関数としての勾配効果のグラフ描写である。

【図5】 温度勾配の存在及び不存在下での試験試料の断面図におけるフォトン発光の影響である。

【図6】 温度勾配の存在及び不存在下での試験試料の断面図におけるフォトン発光の影響である。

【図7】 本発明を実行するための十分な装置を示すブロック図である。

【図8】 本発明の具体例を示すフローチャートである。

【図9】 水、エタノール及びグルコースの吸収スペクトルを示す。

【図10】 水、エタノール及びグルコースの吸収スペクトルを示す。

【図11】 水、エタノール及びグルコースの吸収スペクトルを示す。

【図12】 単一の誘発された温度勾配に対する皮膚の応答のグラフ表示であり、Y軸は検出器信号強度を表し、そしてX軸は時間を表す。

【図13】 本発明の第二の具体例のフローチャートを示す。

【図14】 周期的に変調された温度勾配に対する皮膚の応答のグラフ表示であり、Y軸は検出器信号強度を表し、そしてX軸は時間を表す。

【図15】 周期的に変調された温度勾配に対する皮膚の応答のグラフ表示であり、Y軸は非標準化された検出器信号強度を表し、そしてX軸は時間を表す。

【図16】 人間の皮膚の概略図である。

【図17】 周期的に変調された温度勾配に対する皮膚の応答のグラフ表示であり、Y軸は勾配が貫通する深さを示し、そしてX軸は皮膚が10℃冷却源に曝された時間を表す。

【図18】 周期的に変調された温度勾配に対する皮膚の応答のグラフ表示であり、Y軸は勾配が貫通する深さを示し、そしてX軸は勾配冷却/加熱サイクルの周波数を表す。

【図19】 2つの連続した周期的に変調された温度勾配に対する皮膚の応答のグラフ表示であり、Y軸は相対的な検出器信号強度を表し、そしてX軸は時間又は位相角を表す。

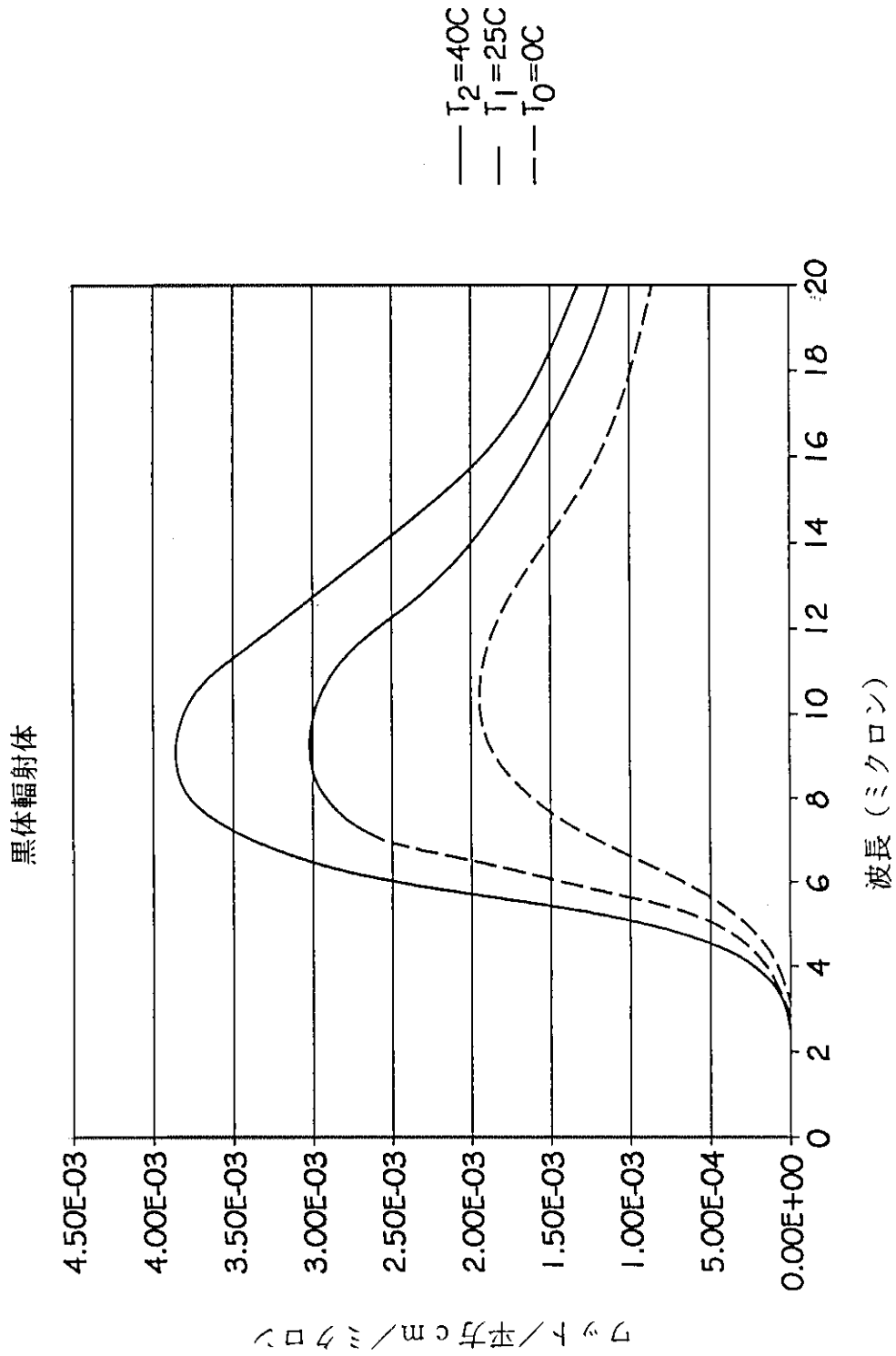
【図20】 本発明の第三の具体例のフローチャートを示す。

【図21】 2つの重ね合わされた周期的に変調された温度勾配に対する皮膚の応答のグラフ表示であり、Y軸は相対的な検出器信号強度を表し、そしてX軸は時間又は位相角を表す。

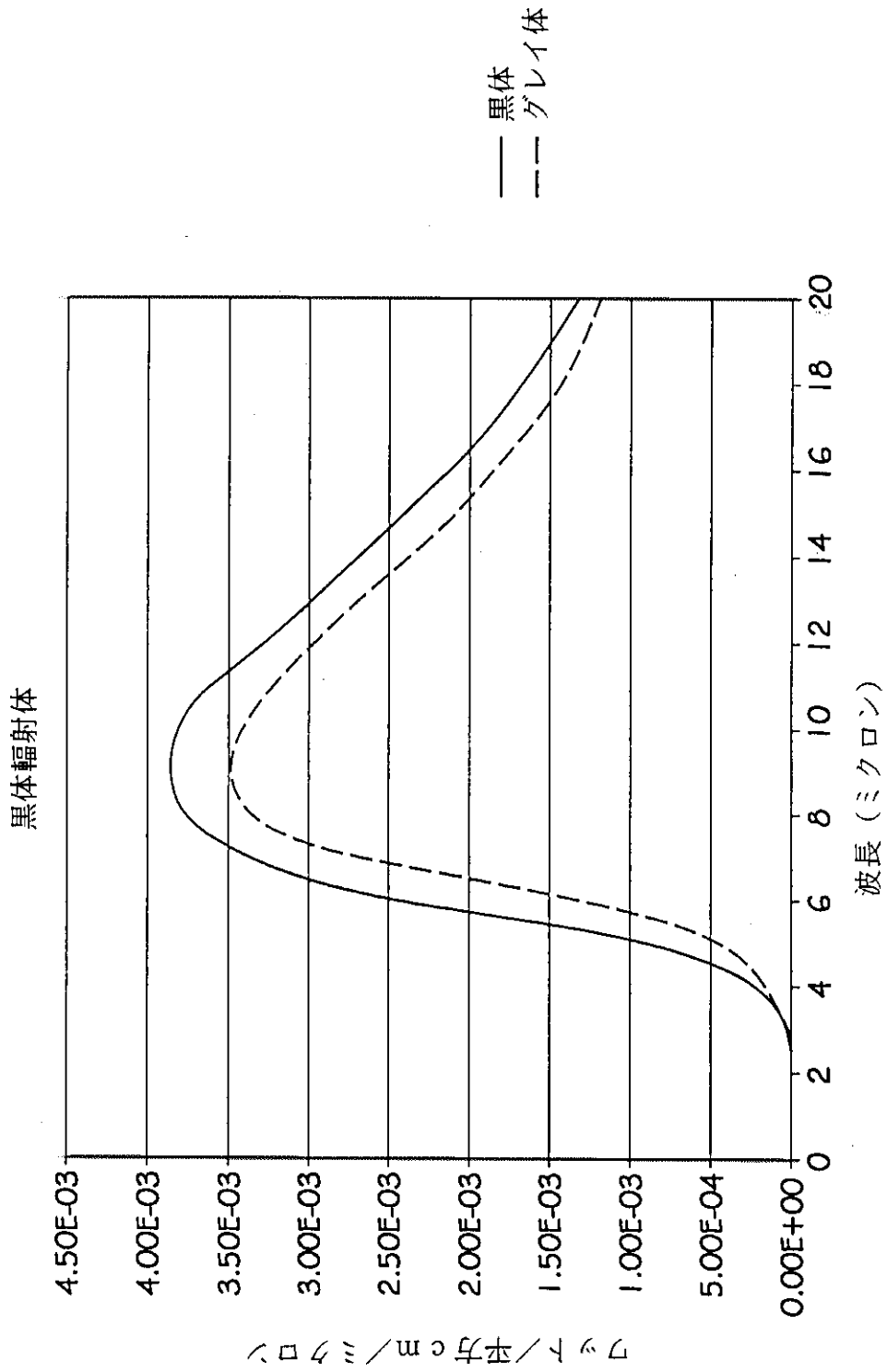
【符合の説明】

- 14A 表面リファレンス信号
- 14B 分析信号
- 14C 深い組織リファレンス信号
- 15A、15C リファレンス信号
- 15B 分析信号
- 19B 分析信号
- 19C リファレンス信号
- 19B' 分析信号
- 19C' リファレンス信号
- 21C リファレンス信号
- 21B 分析信号
- 31 放射検出器出力
- 40 試料
- 40a、40b、40c、40d 試料内の層
- 60 外部検出器
- 62 温度勾配誘発手段
- 60 放射検出器
- 64 データ処理手段
- 1610 角質層
- 1611 表皮
- 1612 真皮

【図1】

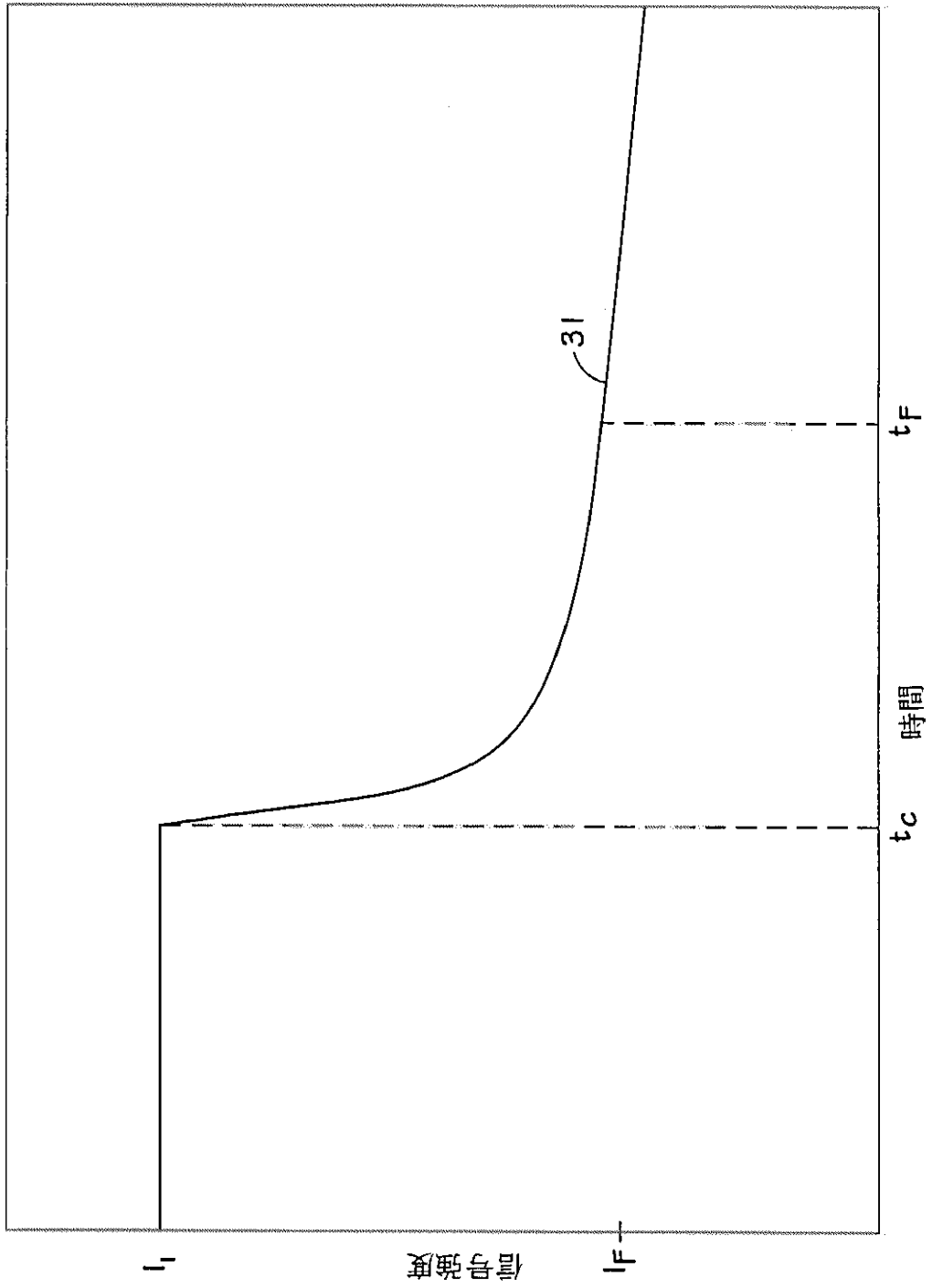


【図2】

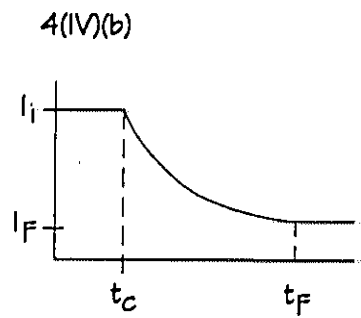
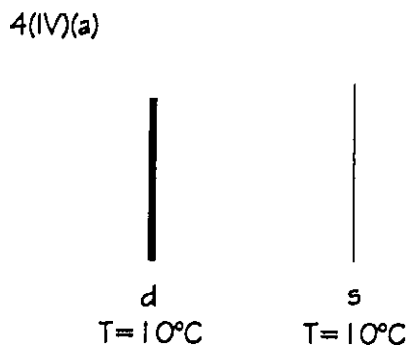
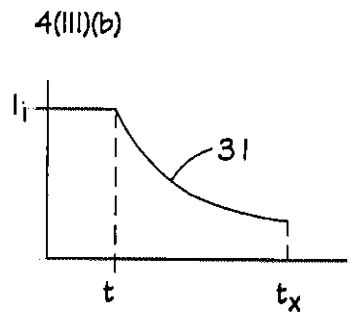
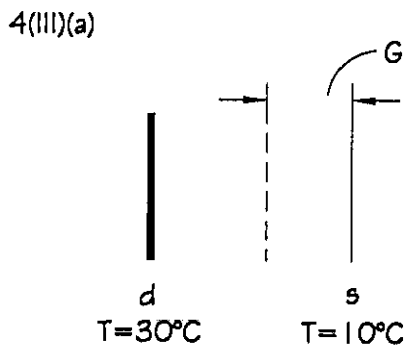
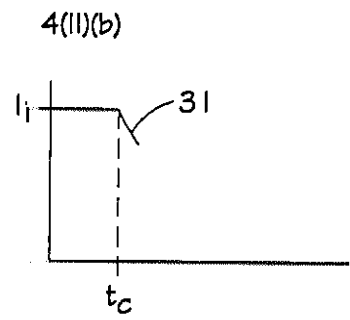
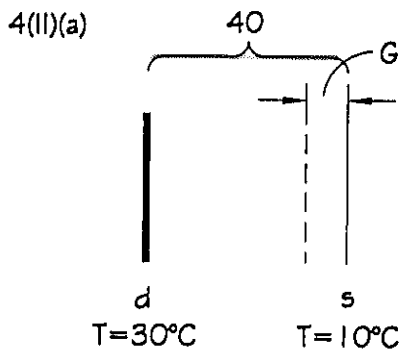
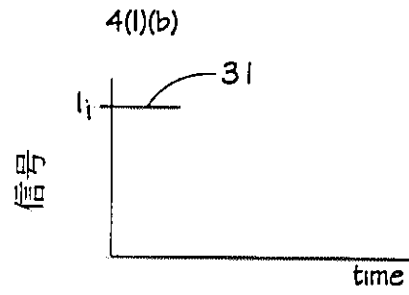
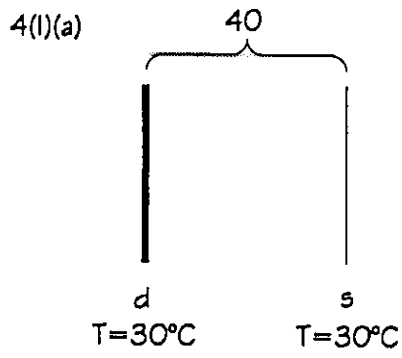


— 黒体
- - - グレイ体

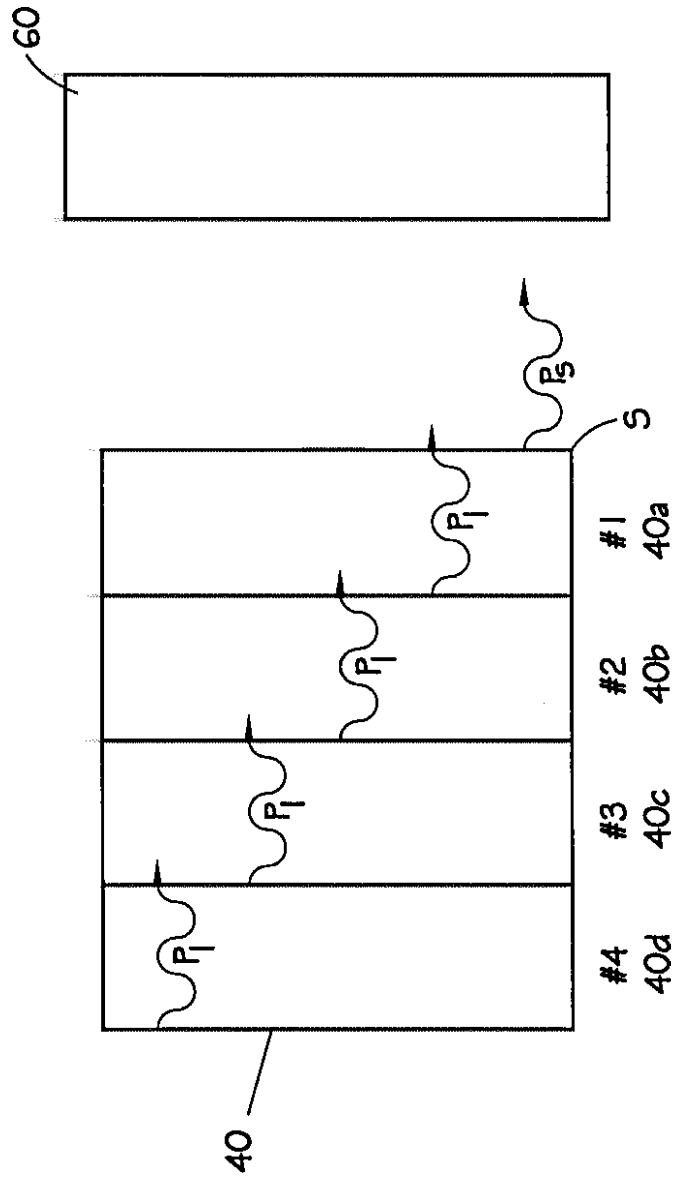
【図3】



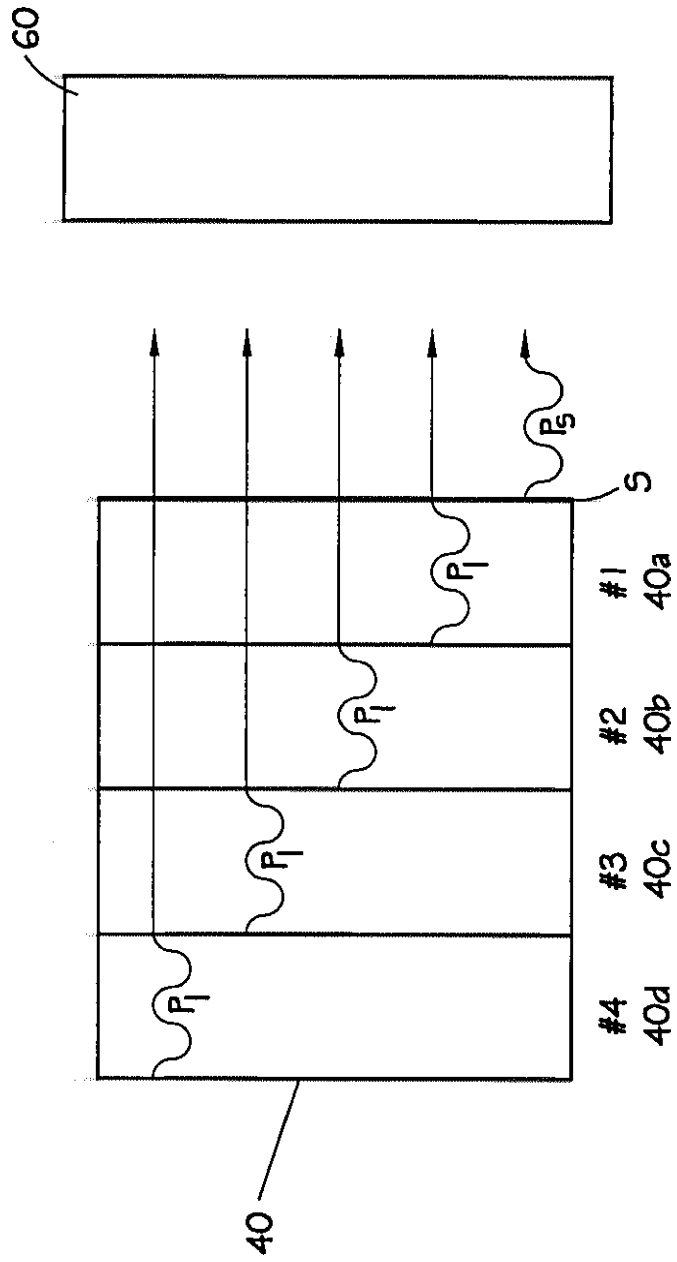
【图4】



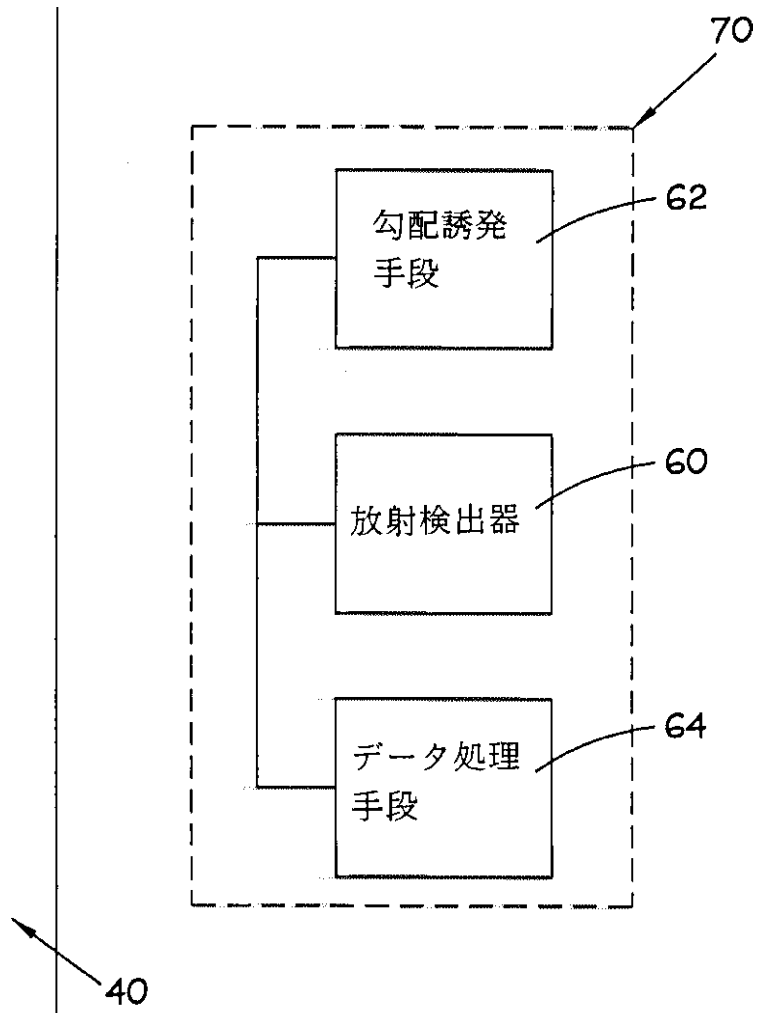
【図5】



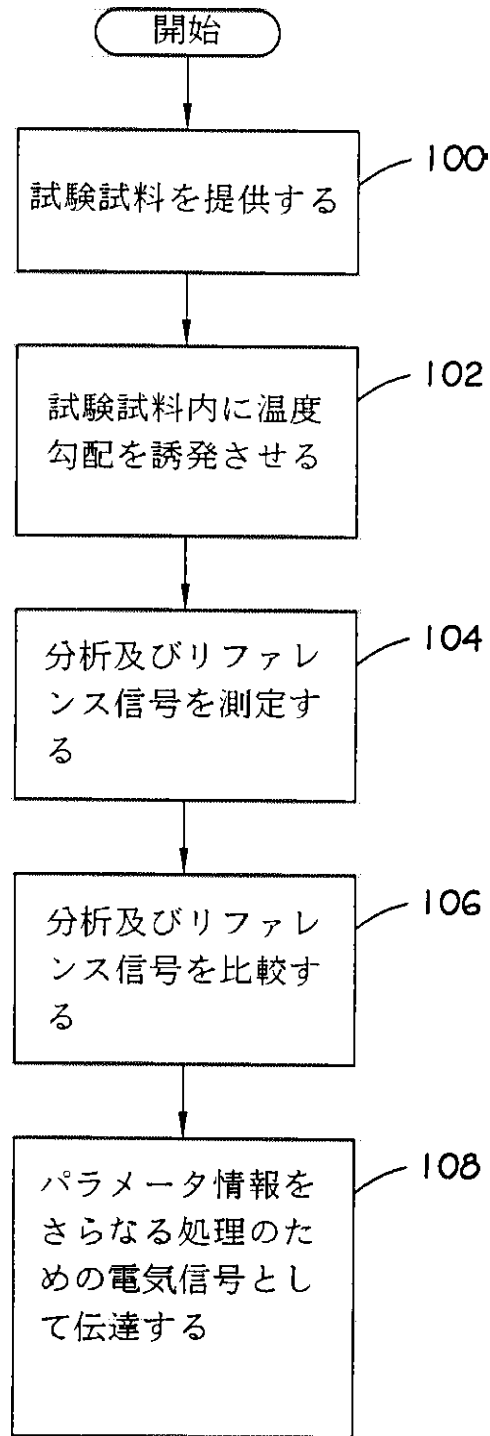
【図6】



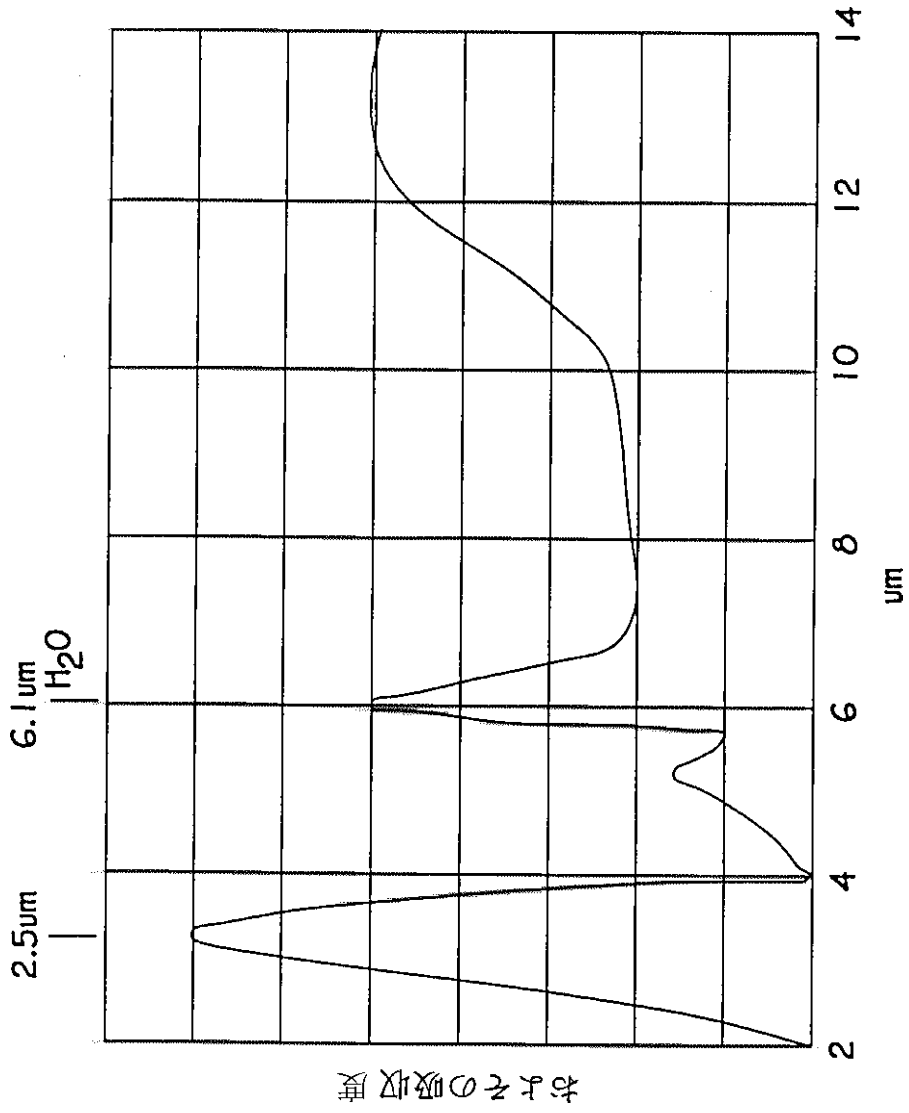
【図7】



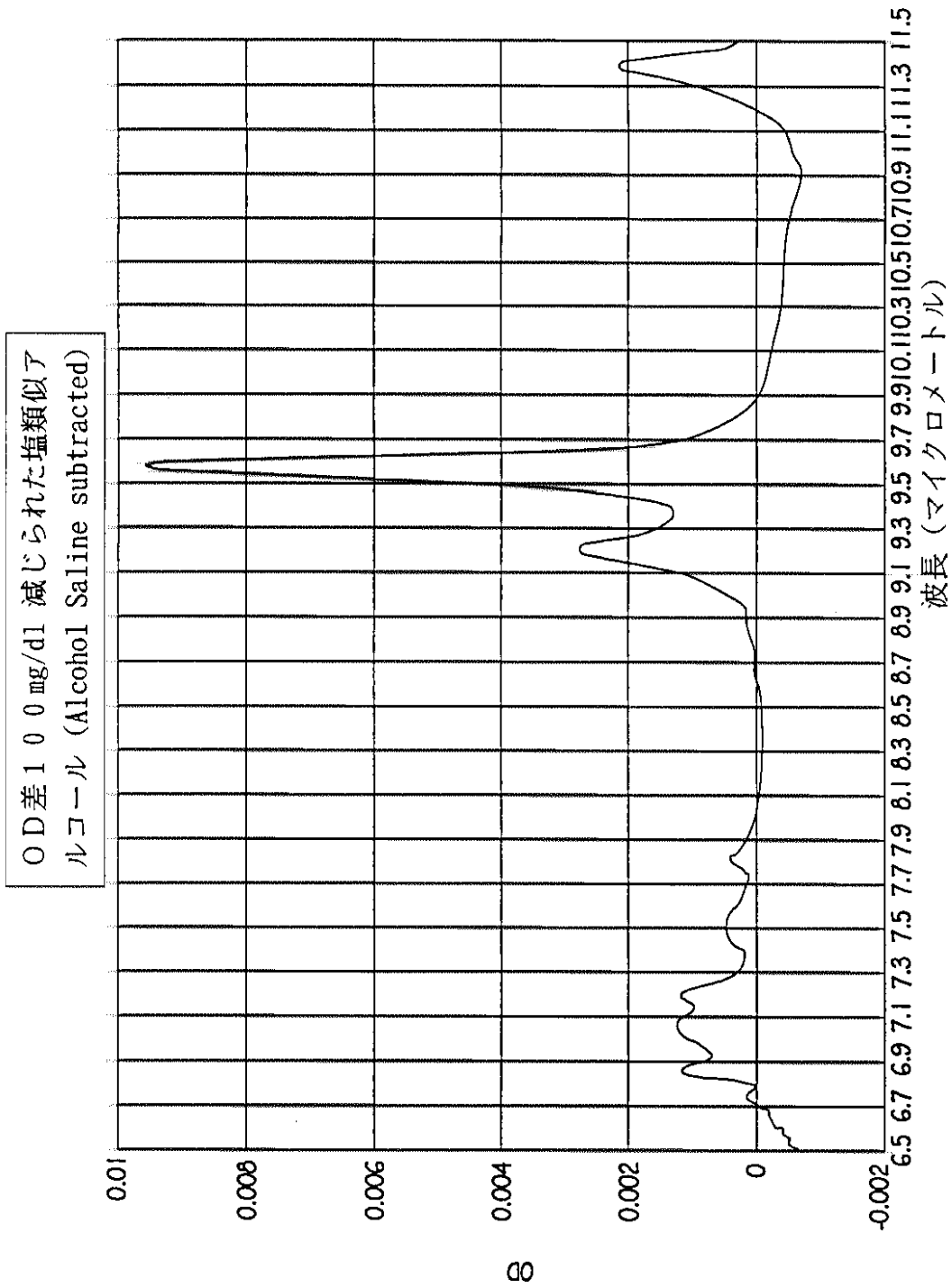
【図8】



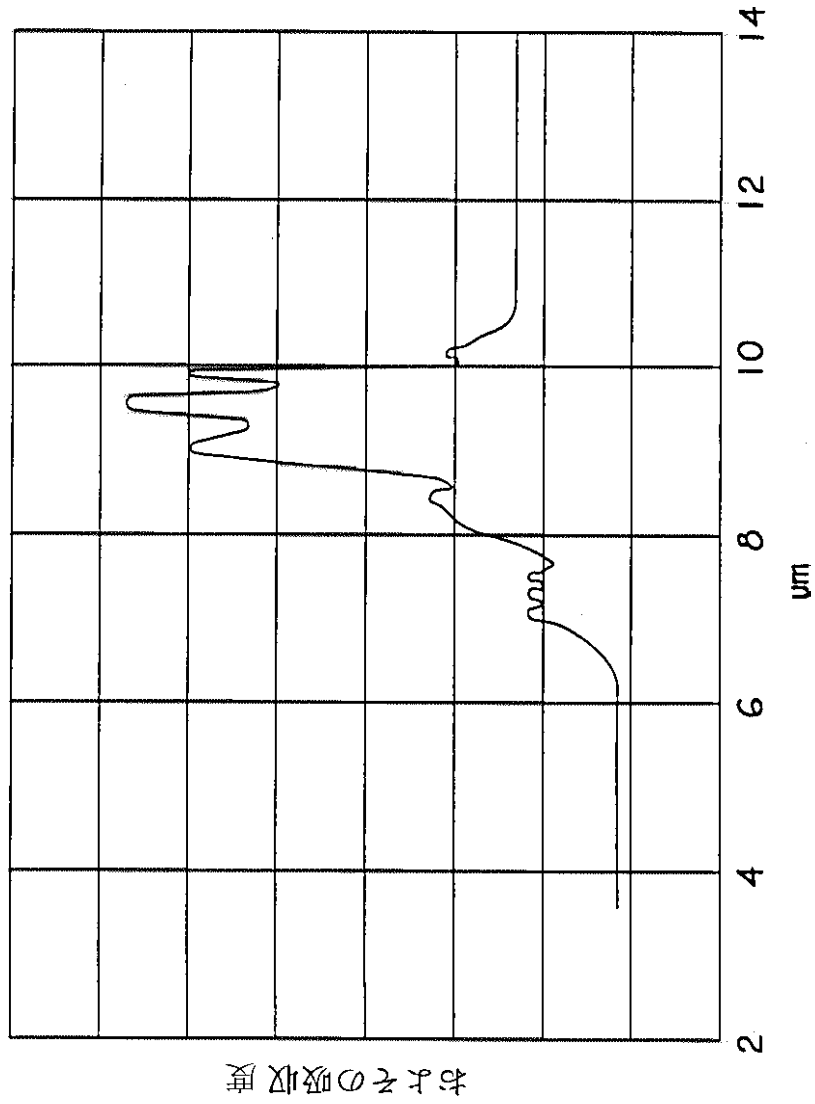
【図9】



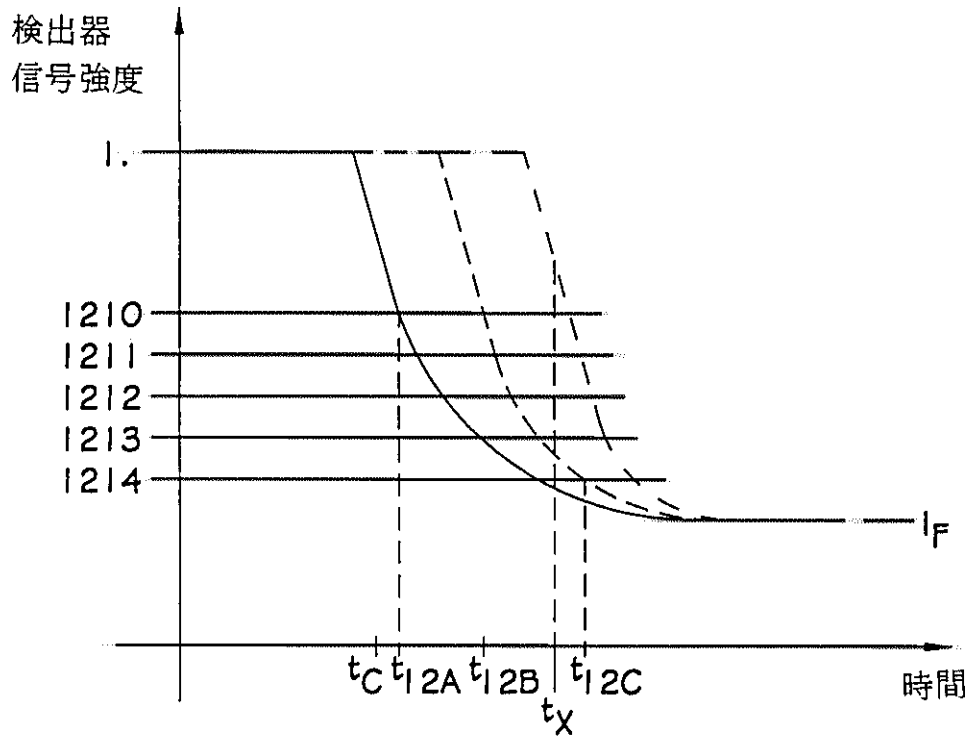
【図10】



【図11】

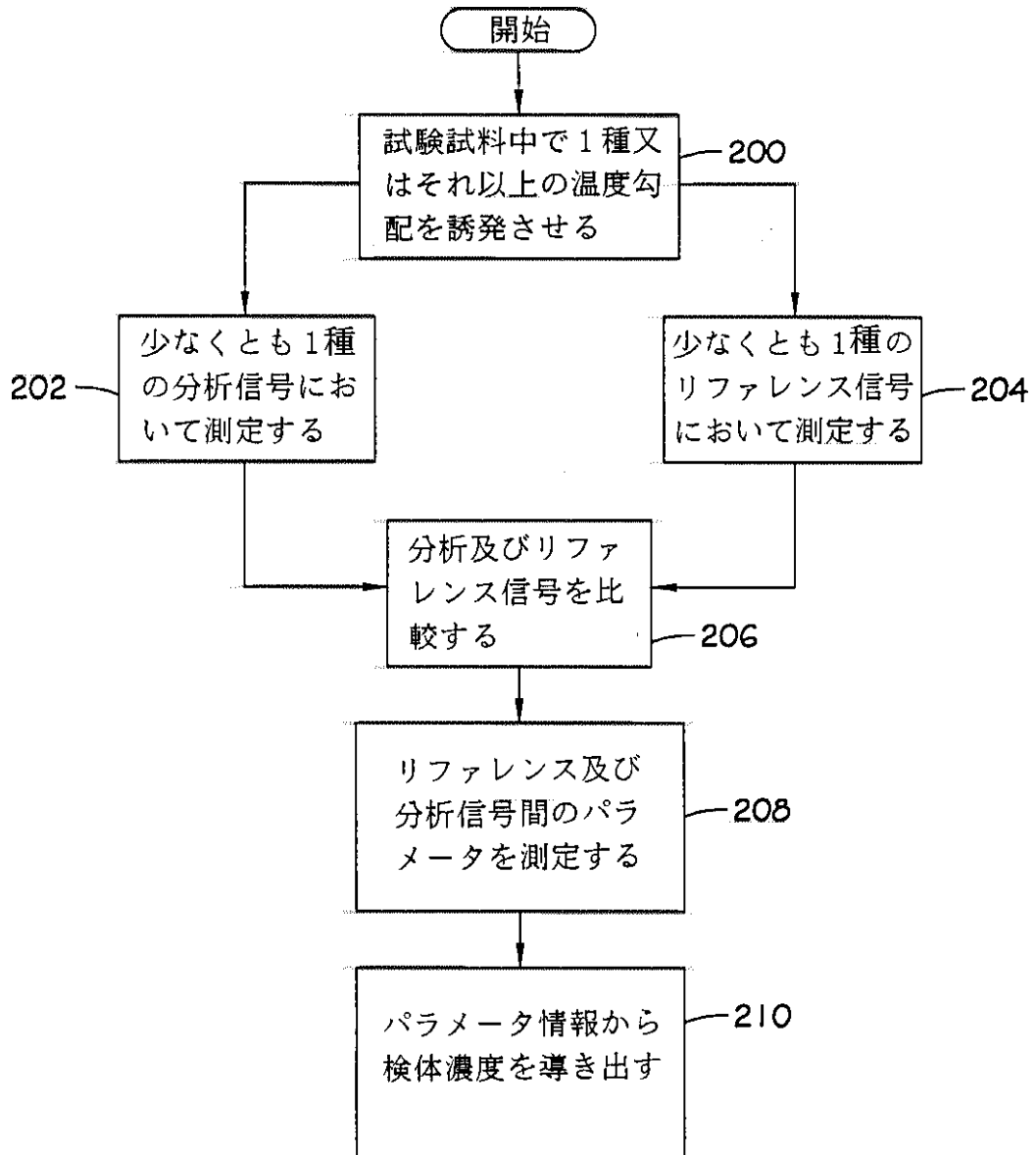


【図12】

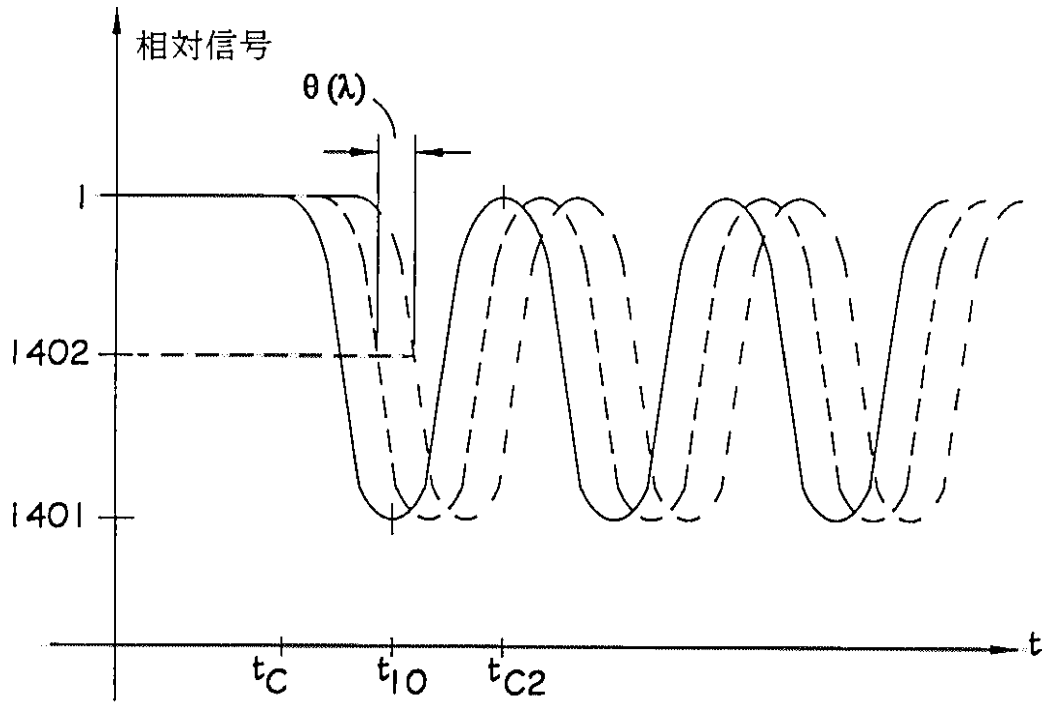


- A ———— 表面組織リファレンスλ信号
- B - - - - 分析信号
- C - 深い組織リファレンスλ信号

【図13】

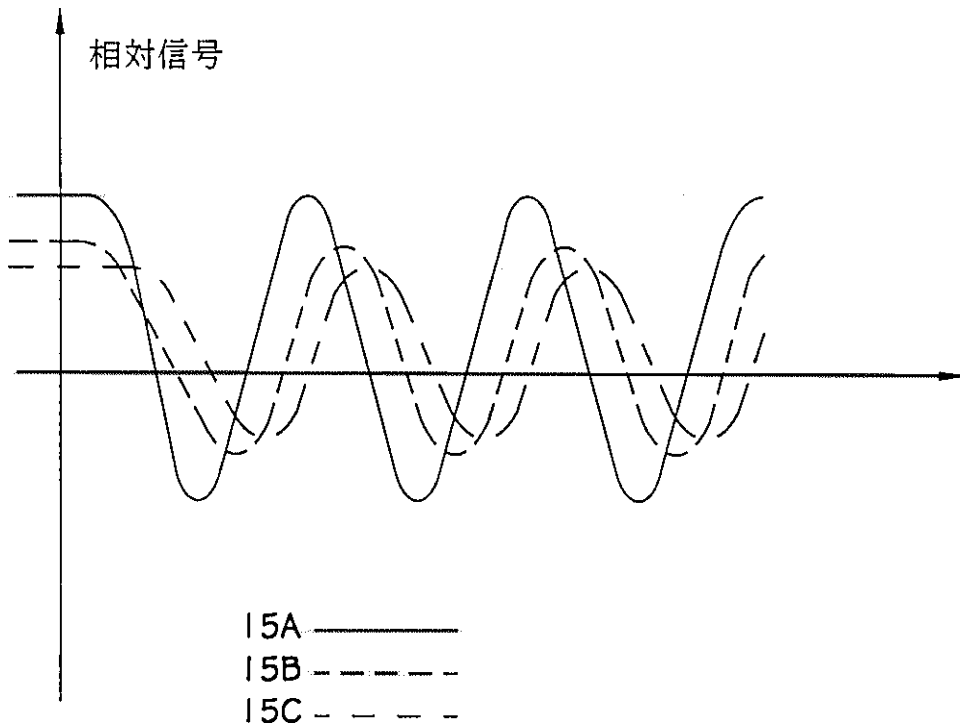


【図14】



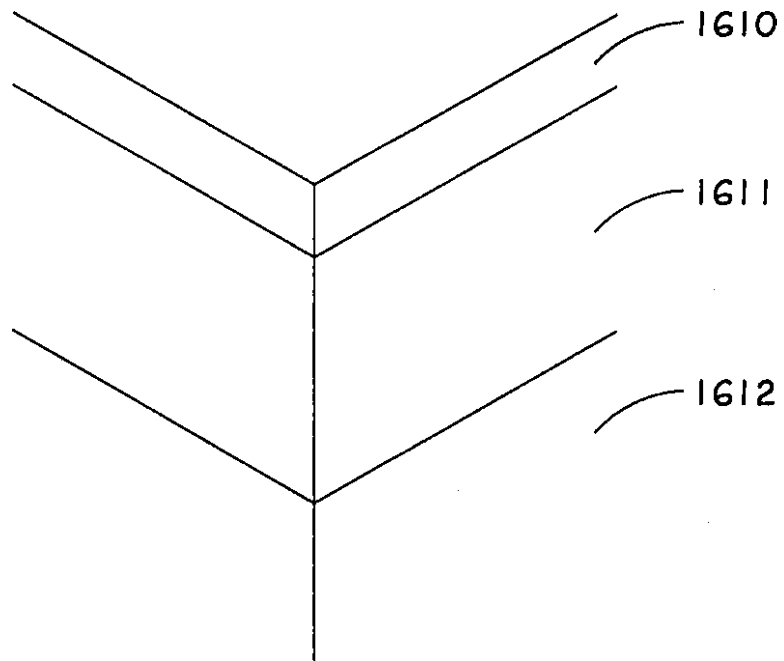
- 14A ———— 表面リファレンス信号
- 14B - - - - 分析信号
- 14C - . - . 深い組織リファレンス信号

【図15】



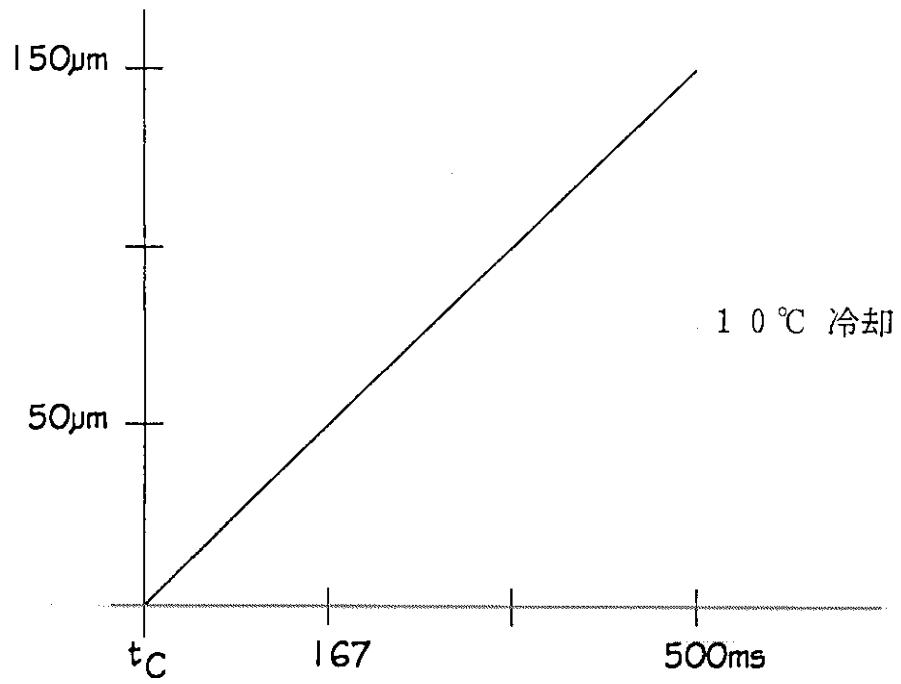
- 15A ————
- 15B - - - -
- 15C - . - .

【図16】



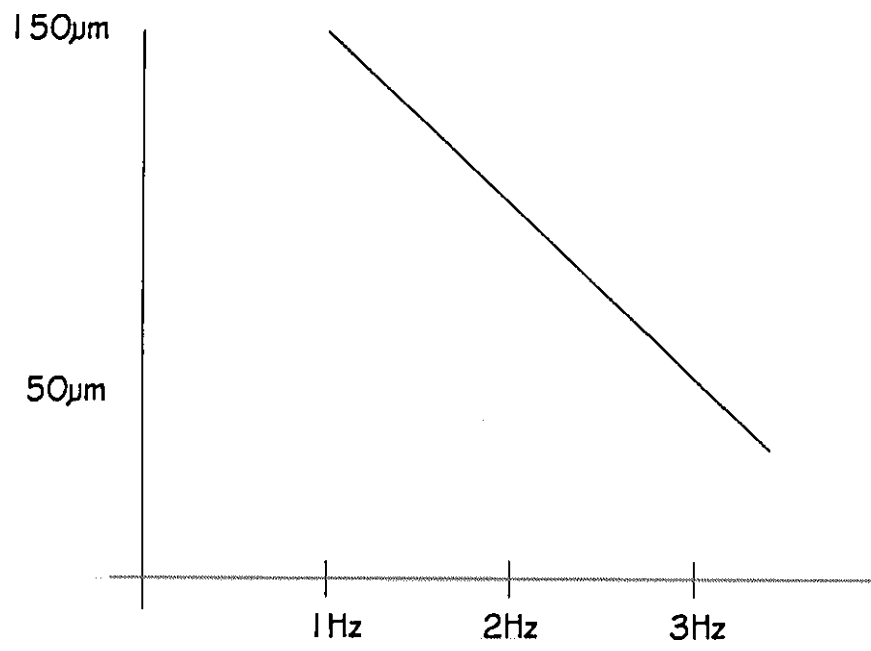
【図17】

勾配の深さ

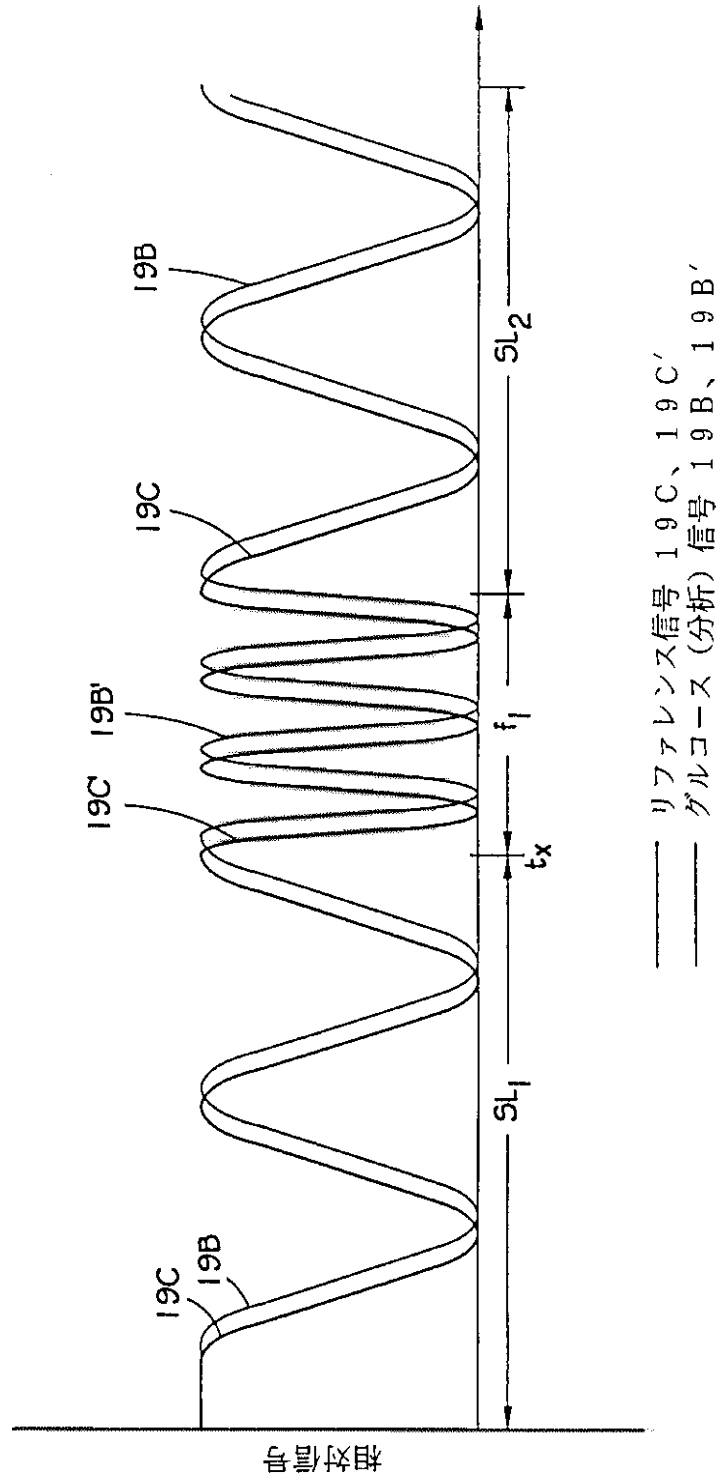


【図18】

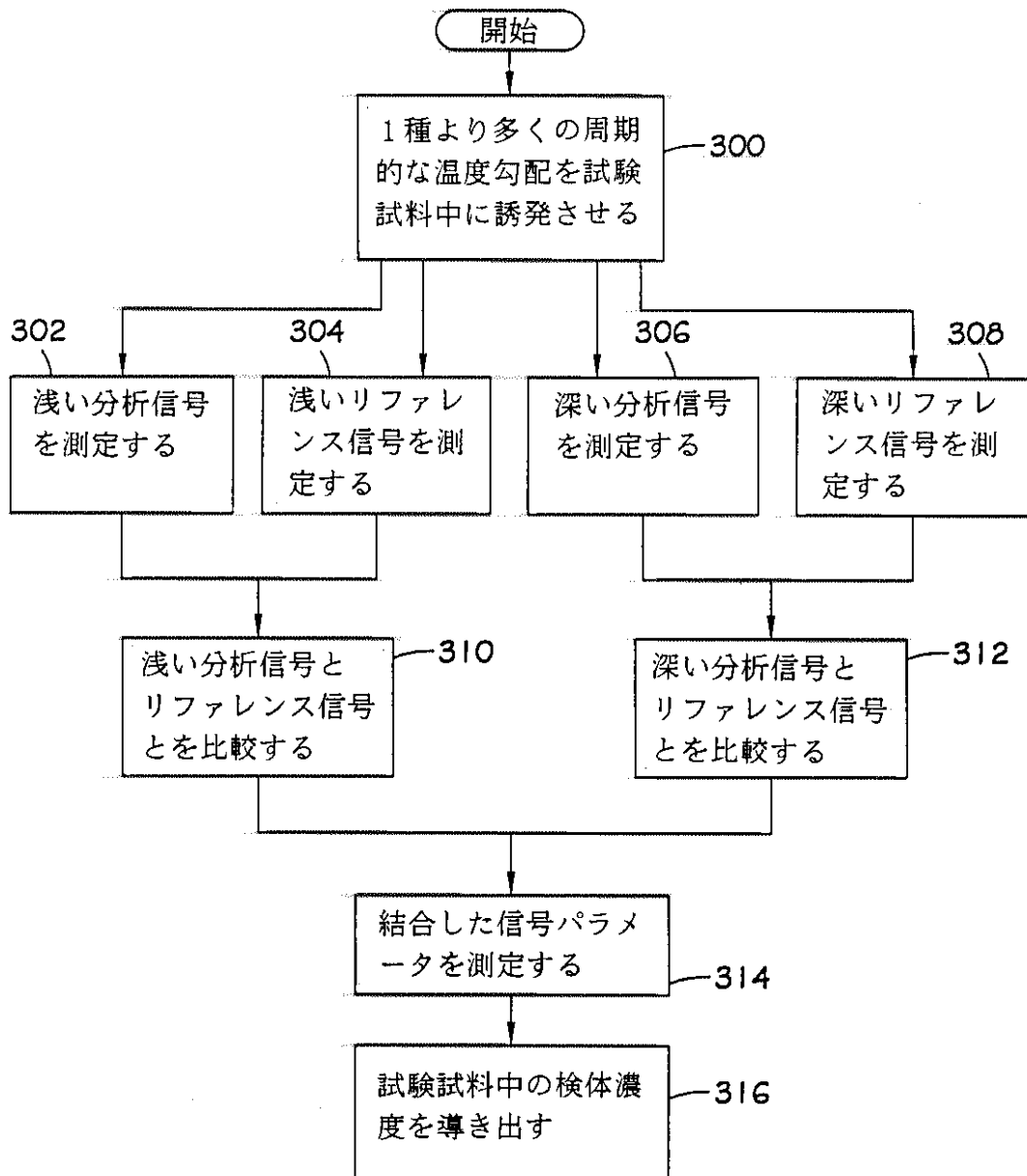
勾配の深さ



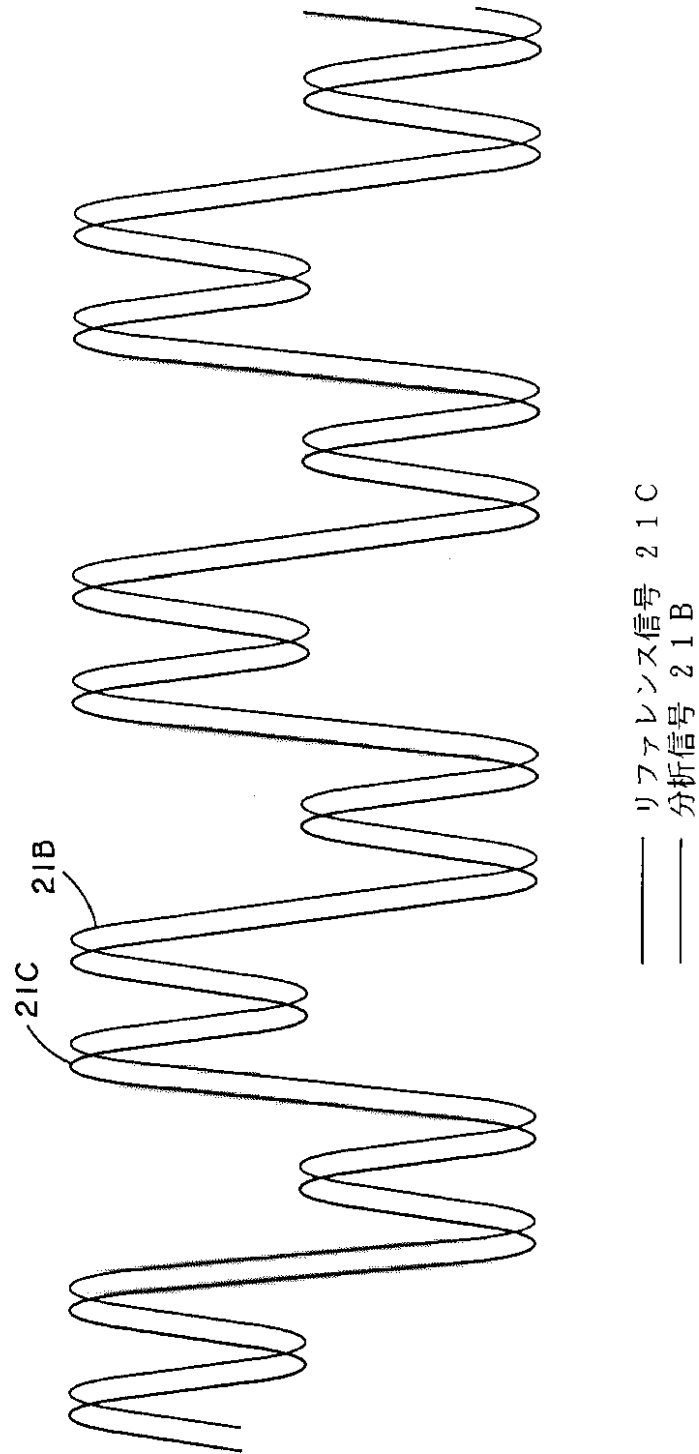
【図19】



【図20】



【図21】



【**手続補正書**】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【**提出日**】平成13年2月8日(2001.2.8)

【**手続補正1**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】特許請求の範囲

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**特許請求の範囲**】

【**請求項1**】 試験試料の分析方法であり、前記手段が：

- a) 試験試料を供給する；
- b) 前記試験試料中に温度勾配を誘発させる；
- c) 前記誘発させるステップにตอบสนองして、前記試料より発光する少なくとも1種のリファレンス信号を測定する；
- d) さらに前記誘発させる手段にตอบสนองして、前記試料より発光する少なくとも1種の分析信号を測定する；
- e) 前記リファレンス信号と分析信号とを比較し、パラメータ情報を測定する；及び
- f) 前記パラメータ情報を、更なる処理のために電気信号として伝達する、ステップを含む該方法。

【**請求項2**】 前記リファレンス信号と分析信号とを比較し、パラメータ情報を測定するステップ(e)が、前記リファレンス信号と分析信号とを比較し、前記分析及びリファレンス信号間の位相差情報を測定する請求項1の方法。

【**請求項3**】 前記リファレンス信号と分析信号とを比較するステップが、前記位相差情報に基づき前記試料の検体濃度を導き出すステップを含む請求項2の方法。

【**請求項4**】 前記検体濃度を導き出すステップが、前記位相情報と検体濃度及び位相に関する公知の情報とを関連付けることを含む請求項3の方法。

【**請求項5**】 前記少なくとも1種の分析信号が、1種又はそれ以上の前もって決められた波長にて測定される請求項2の方法。

【請求項6】 前記前もって決められた波長間隔が、検体吸収ピークにより定義される請求項7の方法。

【請求項7】 前記少なくとも1種のリファレンス信号が、1種又はそれ以上の前もって決められた波長間隔にて測定される請求項2の方法。

【請求項8】 前記前もって決められた波長間隔が、試料媒体の吸収特性により定義される請求項7の方法。

【請求項9】 前記試験試料中の温度勾配を誘発させる手段が、試験試料中に周期的な温度勾配を誘発させることを含む請求項1の方法。

【請求項10】 試験試料を分光学的に分析する方法であり、前記方法が：

- a) 試験試料を供給する；
 - b) 前記試験試料中に温度勾配を誘発させる；
 - c) 前記誘発させるステップにตอบสนองして試験試料より発光する少なくとも1種のリファレンス信号を測定する；
 - d) さらに前記誘発させる手段にตอบสนองして、試験試料より発光する少なくとも1種の分析信号を測定する；
 - e) 前記測定されたリファレンス信号と分析信号とを比較し、前記分析及びリファレンス信号間の位相差情報を測定する；
 - f) 前記位相差の大きさを使用して、試料検体濃度情報を測定する；及び
 - g) 前記濃度情報を更なる処理のために電気信号として伝達する、
- ステップを含む該方法。

【請求項11】 前記試験試料中において温度勾配を誘発させる前記ステップが、試験時間中、前記試験試料中に周期的に変調された温度勾配を誘発かつ維持することを含む請求項10の方法。

【請求項12】 前記測定されたリファレンス及び分析信号を比較するステップが、試験時間中、前記位相差の連続的な測定を行うことを含む請求項11の方法。

【請求項13】 媒体中の化学検体の絶対的又は相対的な濃度を測定する方法であり、前記方法が：

- a) 前記媒体中に、少なくとも1種の周期的に変調された温度勾配を誘発させる

;

b) 前記誘発させるステップに応答して、前記検体に関連して前もって測定された波長において前記媒体から発光した放射を測定し、結果として分析信号を生じる;

c) さらに前記誘発させるステップに応答して、少なくとも1種のリファレンス波長において、前記媒体から発光する放射を測定し、結果として少なくとも1種のリファレンス信号を生じる;

d) 分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号の少なくとも1種とを比較する;

e) 前記比較から、前記分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号との間の位相差を測定し、少なくとも1種の位相信号を生成する;及び

f) 前記少なくとも1種の位相信号から、前記媒体中の前記検体の濃度を導き出す、

ステップを含む該方法。

【請求項14】 前記媒体が固体、液体及びガスからなる群より選択される少なくとも1つの相を含む請求項13の方法。

【請求項15】 前記媒体が生物学的物質である請求項13の方法。

【請求項16】 前記媒体が異種の物質からなる請求項13の方法。

【請求項17】 前記媒体中の化学検体の絶対的又は相対的な濃度の測定が、検体濃度の非侵入的な測定を含む請求項13の方法。

【請求項18】 測定される化学検体が、グルコース、インスリン、水、二酸化炭素、アルコール、血液酸素、コレステロール、ビリルビン、ケトン、脂肪酸、脂タンパク質、アルブミン、尿素、クレアチニン、白血球、赤血球、ヘモグロビン、酸素化ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビン、有機分子、無機分子、医薬、シトクロム、種々のタンパク質及び発色団、マイクロ石灰化物、及びホルモンから選択される請求項13の方法。

【請求項19】 前記媒体から発光した放射を、前記検体に関して前もって測定した波長にて測定する前記ステップが、前記検体の赤外放射吸収ピークにて測定される請求項13の方法。

【請求項20】 前記媒体から発光した放射を、少なくとも1種のリファレンス波長にて測定する前記ステップが、前記検体の赤外放射吸収ピークを一括する波長にて測定される請求項19の方法。

【請求項21】 前記媒体から発光した放射を、少なくとも1種のリファレンス波長にて測定する前記ステップが、前記媒体の赤外放射吸収が高くなる波長において測定される請求項13の方法。

【請求項22】 前記媒体から発光した放射を、少なくとも1種のリファレンス波長にて測定する前記ステップが、前記媒体の赤外放射透過が高くなる波長において測定される請求項13の方法。

【請求項23】 前記媒体中に少なくとも1種の周期的に変調された温度勾配を誘発させる前記ステップが、単一の運転周波数における周期的な勾配を誘発させることを含む請求項13の方法。

【請求項24】 前記媒体中に少なくとも1種の周期的に変調された温度勾配を誘発させる前記ステップが、2種の異なる運転周波数における2種の周期的な勾配を誘発させることを含む請求項13の方法。

【請求項25】 分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号とを比較する前記ステップが、測定時間中、前記信号を連続的に比較することを含む請求項13の方法。

【請求項26】 分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号との比較の前記ステップが、測定時間中、前記信号の断続的に比較することを含む請求項13の方法。

【請求項27】 前記分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号との比較の前記ステップが、周期的に変調された温度勾配測定から測定されたように、それらのそれぞれの「ゼロ交差」において行われる請求項13の方法。

【請求項28】 媒体中の化学検体の絶対的又は相対的な濃度を測定する方法であり、前記方法が：

- a) 第一運転周波数を使用して前記媒体中に浅い温度勾配を誘発させる；
- b) 第二運転周波数を使用して前記媒体中に深い温度勾配を誘発させる；
- c) 前記浅い温度勾配を誘発させるステップに応答して、浅い分析信号及び少な

くとも1種の浅いリファレンス信号を測定する；

d) 前記深い温度勾配を誘発させるステップに応答して、深い分析信号及び少なくとも1種の深いリファレンス信号を測定する；

e) 浅い分析信号と少なくとも1種の浅いリファレンス信号とを比較する；

f) 深い分析信号と少なくとも1種の深いリファレンス信号とを比較する；

g) 前記浅い信号の比較から、前記浅い分析信号と前記少なくとも1種の浅いリファレンス信号との間のパラメータ差を測定し、少なくとも1種の浅いパラメータ差信号を生成する；

h) 前記深い信号の比較から、前記深い分析信号と前記少なくとも1種の深いリファレンス信号との間のパラメータ差を測定し、少なくとも1種の深いパラメータ差信号を生成する；

i) 前記少なくとも1種の深いパラメータ差信号とともに、前記少なくとも1種の浅いパラメータ差信号を分析し、結合したパラメータ差信号を測定する；及び

j) 前記結合したパラメータ差信号から、前記媒体中の前記検体濃度を導き出す、

ステップを含む該方法。

【請求項29】 前記結合したパラメータ差が位相差を含む請求項28の方法。

【請求項30】 人間又は動物対象中の血液グルコースの絶対的又は相対的な濃度を測定する方法であり、前記方法が：

a) 人間又は動物試験対象を供給し；

b) 前記試験対象の皮膚中に2種の周期的な温度勾配を誘発させる、第一勾配は第一周波数により運転され、そして第二勾配は第二周波数により運転され、前記周波数を運転する第二勾配は、前記周波数を運転する第一勾配よりも大きい；

c) 前記第一勾配の誘発に応答して、グルコース吸収ピーク波長において皮膚のより深い部分から発光する放射を測定し、結果として第一分析信号を生じそして1種又はそれ以上のリファレンス波長にて、第一リファレンス信号を生じる；

d) 前記第二勾配の誘発に応答して、グルコース吸収ピーク波長において皮膚のより浅い部分から発光する放射を測定し、結果として第二分析信号を生じそして

1種又はそれ以上のリファレンス波長にて、第二リファレンス信号を生じる；

e) 第一分析信号と前記第一リファレンス信号とを比較し、前記第一分析信号と前記第一リファレンス信号との間の位相差を測定し、そして少なくとも1種の第一位相信号を生成する；

f) 第二分析信号と前記第二リファレンス信号とを比較し、前記第二分析信号と前記第二リファレンス信号との間の位相差を測定し、そして少なくとも1種の第二位相信号を生成する；

g) 前記少なくとも1種の第二位相信号とともに、前記少なくとも1種の第一位相信号を分析し、結合した位相信号を測定する；

j) 前記結合した位相信号から前記試験対象中の血液グルコース濃度を導き出す；

k) 前記血液グルコース濃度情報を、さらなる処理のために電気信号として伝達する、

ステップを含む該方法。

【請求項31】 前記第一勾配運転周波数が約1ヘルツであり、そして第二勾配運転周波数が約3ヘルツである請求項30の方法。

【請求項32】 前記第一及び第二位相信号が連続的に実行され、前記結合した位相信号において交互の周波数様式を生じる請求項30の方法。

【請求項33】 前記第一及び第二位相信号が同時に実行され、前記結合した位相信号において重なった第一及び第二位相信号を生じる請求項30の方法。

【請求項34】 前記皮膚から発光された放射を少なくとも1種のリファレンス波長にて測定するステップが、前記グルコース吸収ピーク波長を一括する波長にて測定される請求項30の方法。

【請求項35】 前記皮膚から発光された放射を少なくとも1種のリファレンス波長にて測定するステップが、前記グルコース吸収ピーク波長の近くで測定される請求項30の方法。

【請求項36】 前記皮膚から発光された放射を少なくとも1種のリファレンス波長にて測定するステップが、皮膚の赤外放射吸収が高い波長にて測定される請求項30の方法。

【請求項37】 前記放射が約2.2 μm ~ 約3.8 μm の範囲にて測定される請求項36の方法。

【請求項38】 前記放射が約5.5 μm ~ 約6.5 μm の範囲にて測定される請求項36の方法。

【請求項39】 前記皮膚から発光された放射を少なくとも1種のリファレンス波長にて測定するステップが、前記媒体の赤外放射透過が高い波長にて測定される請求項30の方法。

【請求項40】 前記放射が約3.8 μm ~ 約4.8 μm の範囲にて測定される請求項38の方法。

【請求項41】 前記放射が約7 μm ~ 約11 μm の範囲にて測定される請求項38の方法。

【請求項42】 媒体中の化学検体の絶対的又は相対的な濃度を測定する方法であり、前記方法が：

- a) 前記媒体中に少なくとも1種の温度勾配を誘発させる；
 - b) 前記誘発ステップにตอบสนองして、前記媒体から発光する放射を、前記検体に関し前もって測定された波長にて測定し、分析信号を生じる；
 - c) さらに前記誘発ステップにตอบสนองして、前記媒体から発光する放射を、少なくとも1種のリファレンス波長にて測定し、少なくとも1種のリファレンス信号を生じる；
 - d) 分析信号と少なくとも1種の前記少なくとも1種のリファレンス信号とを比較する；
 - e) 前記比較より、前記分析信号と前記少なくとも1種のリファレンス信号との間のパラメータを測定する；及び
 - f) 前記パラメータから、前記媒体中の前記検体の濃度を導き出す、
- ステップを含む該方法。

【請求項43】 前記媒体中に少なくとも1種の温度勾配を誘発させるステップが、周期的に変調された温度勾配を誘発させることを含む請求項42の方法

。

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US00/06348
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61B 5/00 US CL : 250/339.12; 600/309 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) U.S. : 250/339.03-339.05, 339.07, 339.09, 339.12, 341.1, 341.5, 341.6; 600/309, 310, 316, 322, 365, 473, 474 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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 6,002,953 A (BLOCK) 14 December 1999, col. 3 line 38 tp col. 7 line 67.	1, 9, 42, 43
A	US 5,823,677 A (FORESTER et al.) 20 October 1998, entire document.	1-43
A	US 5,615,672 A (BRAIG et al.) 01 April 1997, entire document.	1-43
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 document 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 05 MAY 2000		Date of mailing of the international search report 08 JUN 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer ERIC F. WINAKUR Telephone No. (703) 308-3940

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 チャールズ・イー・クラマー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
92064 ボウエイ スカイ リッジ ロード
15373

(72)発明者 ベーンハード・ビー・スターリング
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94611 ダンヴィル エル ピンテード
ロード 882

(72)発明者 ダニエル・エス・ゴールドバーガー
アメリカ合衆国 コロラド州 80301 ボ
ウルダー ナンバー102 ウォルナット
ストリート 4760

(72)発明者 ペン・ツェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94502 アラメダ サウザ コート 15

(72)発明者 アーサー・エム・シュレンパーガー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94005 ブリスベーン サン ベニート
ロード 232

(72)発明者 リック・トレビノ
アメリカ合衆国 ジョージア州 30327
アトランタ ケルソン ドライヴ 340

(72)発明者 リチャード・エー・キング
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94709 パークレイ マーティン ルーサ
ー キング ジュニア ウェイ 1503

(72)発明者 キャスパー・ダブリュー・バーネス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
92562 マリエッタ ヴィスタ デル ボ
スクエ 39100

Fターム(参考) 4C038 KK10 KL07 KX01

专利名称(译)	使用周期性温度控制和相位检测测量样本浓度的方法		
公开(公告)号	JP2002537931A	公开(公告)日	2002-11-12
申请号	JP2000603579	申请日	2000-03-10
[标]申请(专利权)人(译)	乐观扫描生物医学公司		
申请(专利权)人(译)	乐观扫描生物医学公司		
[标]发明人	ジェイムズアールブレイグ チャールズイークラマー ベーンハードピースターリング ダニエルエスゴールドバーガー ペンツェン アーサーエムシュレンバーガー リックトレビノ リチャードエーキング キャスパーダブリューバーネス		
发明人	ジェイムズアールブレイグ チャールズイークラマー ベーンハードピースターリング ダニエルエスゴールドバーガー ペンツェン アーサーエムシュレンバーガー リックトレビノ リチャードエーキング キャスパーダブリューバーネス		
IPC分类号	A61B5/00 G01N21/35 A61B5/145		
CPC分类号	A61B5/0059 G01N21/35		
FI分类号	A61B5/14.310		
F-TERM分类号	4C038/KK10 4C038/KL07 4C038/KX01		
优先权	09/267121 1999-03-10 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

描述了一种用于测量测试样品的分析物浓度的方法。将温度梯度引入测试样品 (102)。红外辐射检测器测量选定分析物吸收峰和参考波长处的辐射 (104)。检测到参考信号和分析物信号。在存在所选分析物的情况下，可以检测参考信号和分析信号之间的参数差异。与分析物浓度有关的这些参数差异被测量，校正和处理以确定测试样品中的分析物浓度 (106)。通过在测试样品中引入周期性调节的温度梯度来提高准确性。可以连续测量分析参考信号，并在测量时对参数差异进行积分以确定分析物浓度。

