

(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2005-519291

(P2005-519291A)

(43) 公表日 平成17年6月30日(2005.6.30)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/497	GO 1 N 33/497 C	2 GO 4 5
	GO 1 N 33/497 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

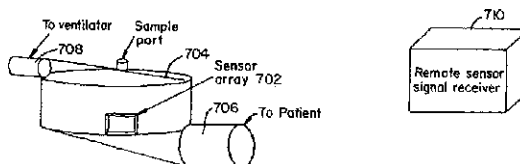
<p>(21) 出願番号 特願2003-574027 (P2003-574027)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成15年3月4日 (2003.3.4)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成16年10月14日 (2004.10.14)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/US2003/006907</p> <p>(87) 国際公開番号 W02003/075745</p> <p>(87) 国際公開日 平成15年9月18日 (2003.9.18)</p> <p>(31) 優先権主張番号 60/361, 941</p> <p>(32) 優先日 平成14年3月4日 (2002.3.4)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 501462099 シラノ サイエンス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91107 パサデナ ノース ヴィネド アベニュー 73</p> <p>(71) 出願人 593171363 ザ・トラスティーズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ペンシルベニア アメリカ合衆国 19104 ペンシルベニア州フィラデルフィア、チェスナット・ストリート3160、スイート200</p> <p>(74) 代理人 100081422 弁理士 田中 光雄</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工的嗅覚検査による医学疾患または病気の検知、診断、およびモニタリング

(57) 【要約】

迅速な診断を行うための方法およびデバイス、ならびに病気または治療の有効性につきリアルタイムで患者をモニタリングする方法およびデバイス。好ましい具体例において、方法およびデバイスは、センサーのアレイ (702) を、病気を患っていると疑われる哺乳動物からの試料 (706) と接触させて、センサーアレイプロフィールを発生させ、疑われる病気に対する臨床診断マーカーを測定し、次いで、センサーアレイプロフィールを、臨床診断マーカーと併せて用いて診断を行う。



【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) センサーのアレイを、生理学的疾患を有すると疑われる哺乳動物からの試料と接触させて、センサーアレイ応答プロファイルを生成し；

(b) 該生理学的疾患に対する臨床診断マーカーを測定し；次いで

(c) 該センサーアレイ応答プロファイルを臨床診断マーカーと組み合わせて用いて、診断を行って、それにより、哺乳動物における該生理学的疾患を検知することを特徴とする哺乳動物における生理学的疾患を検知する方法。

【請求項2】

該センサーアレイ応答プロファイルが、該臨床診断マーカーを測定する前に生成される請求項1記載の方法。 10

【請求項3】

該センサーアレイ応答プロファイルが、該臨床診断マーカーの測定と同時に生成される請求項1記載の方法。

【請求項4】

該センサーアレイ応答プロファイルが、該臨床診断マーカーの測定に引き続いて生成される請求項1記載の方法。

【請求項5】

さらに、該センサーアレイ応答プロファイルを分析して、該試料中のマーカーガスを同定することを特徴とする請求項1記載の方法。 20

【請求項6】

該マーカーガスが、アルカン、アルケン、アルキン、ジエン、環式炭化水素、脂肪族炭化水素、非環式炭化水素、アレン、アルコール、エーテル、ケトン、アルデヒド、カルボニル、カルバニオン、多核芳香族化合物、生体分子、イソプレン、イソプレノイド、VOC、VOA、インドール、スカトール、ジアミン、ピリジン、ピコリン、硫酸化合物、ハロゲン化合物、脂肪酸、有機酸、有機塩基、不揮発性ガス、CO、CO₂、NO、NO₂、NH₃、H₂S、およびCOSよりなる群から選択される1員である請求項5記載の方法。

【請求項7】

該マーカーガスが、ウィルス、真菌、および細菌よりなる群から選択される微生物のオフガスである請求項6記載の方法。 30

【請求項8】

該マーカーガスが、生理学的疾患によって生じる化学的变化、生理学的疾患に対する免疫系応答、または治療的処置への応答の結果として生じるオフガスまたはガスである請求項6記載の方法。

【請求項9】

該マーカーガスが、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Staphylococcus aureus*、*Moraxella catarrhalis*、および*Haemophilus influenzae*よりなる群から選択される1員のオフガスである請求項7記載の方法。 40

【請求項10】

該マーカーガスが、*Prevotella intermedia*、*Fusobacterium nucleatum*、*Porphyromonas gingivalis*、*Porphyromonas endodontalis*、*Prevotella Loeschei*、*Hemophilus parainfluenzae*、*Stomatococcus mucii*、*Treponema denticola*、*Veillonella species*、*Peptostreptococcus anaerobius*、*Microsprevotii*、*eubacterium limosum*、*Centipeda periodontii*、*Selemonad aremidis*、*Eubacterium species*、*Bacteriodes species* 50

、Fusobacterium periodonticum、Prevotella melaninogenica、Klebsiella pneumoniae、Enterobacter cloacae、Citrobacter species、Stomatococcus mucilaginosus、およびPseudomonas aeruginosaよりなる群から選択される1員のオフガスである請求項7記載の方法。

【請求項11】

該臨床診断マーカーが、臨床肺感染スコア(CPIS)、体温、血清学、赤血球数、白血球数、分泌量および特徴、ラジオグラフィ、呼吸機能、および微生物学的培養物よりなる群から選択される請求項1記載の方法。

10

【請求項12】

該試料が、哺乳動物の息、哺乳動物の息凝縮物、哺乳動物の唾液、哺乳動物の血液、哺乳動物の粘液、哺乳動物から入手したスワブ、分泌のオフガス、および哺乳動物の尿よりなる群から選択される請求項1記載の方法。

【請求項13】

該試料が、哺乳動物の息である請求項12記載の方法。

【請求項14】

哺乳動物の該息が、人工呼吸器から直接採取される請求項13記載の方法。

【請求項15】

該生理学的疾患が、病気であり、ここに、該病気がウイルス感染、細菌感染、または真菌感染である請求項1記載の方法。

20

【請求項16】

該病気が細菌感染である請求項15記載の方法。

【請求項17】

該病気が下気道感染である請求項16記載の方法。

【請求項18】

該下気道感染が、肺炎または気管支炎である請求項17記載の方法。

【請求項19】

該肺炎が人工呼吸器関連の肺炎(VAP)である請求項18記載の方法。

【請求項20】

該病気が下気道感染である請求項16記載の方法。

30

【請求項21】

該病気が副鼻腔炎、咽頭炎、または中耳炎である請求項20記載の方法。

【請求項22】

センサーの該アレイが、別々のユニットにあるか、人口呼吸器管内に埋め込まれるか、人工呼吸器フィルター内に埋め込まれるか、あるいは患者の肺およびポンプ間の体液の流れに位置しているかである請求項1記載の方法。

【請求項23】

センサーの該アレイが、手で持てる大きさの機器に含有される請求項1記載の方法。

【請求項24】

(a) センサーのアレイを、病気を患っていると疑われる哺乳動物からの試料と接触させて、第1センサーアレイ応答プロファイルを発生させ；次いで

40

(b) 該第1センサーアレイ応答プロファイルを、健康な哺乳動物からのセンサーアレイプロファイルと比較し、それにより哺乳動物が該病気を患っているかどうかを決定することを特徴とする哺乳動物が病気を患っているかどうかを決定する方法。

【請求項25】

(a) センサーのアレイを、病気を患っていると疑われる哺乳動物からの試料と接触させて、第1センサーアレイ応答プロファイルを発生させ；

(b) センサーのアレイを、病気を患っていると疑われる哺乳動物からの試料と接触させて、第2センサーアレイ応答プロファイルを発生させ；次いで

50

(c) 第1および第2センサーアレイプロファイル間の差異を評価し、それにより該病気の重症度を決定する

ことを特徴とする哺乳動物における病気の重症度を決定する方法。

【請求項26】

(a) センサーのアレイを、生理学的疾患を有する哺乳動物からの試料と接触させて、ベースラインセンサーアレイ応答プロファイルを発生させ；

(b) 該生理学的疾患に対する臨床診断マーカーを測定し；

(c) 該センサーアレイ応答プロファイルを、該臨床診断マーカーと組み合わせて使用して、生理学的疾患の重症度を決定し；

(d) センサーのアレイを、病気を患っている哺乳動物からの試料と二度目の接触をさせて、第2センサーアレイ応答プロファイルを発生させ； 10

(e) 該病気に対する該臨床診断マーカーの二度目の測定を行い；

(f) 該第1および第2センサーアレイ応答プロファイルを、該臨床診断マーカーの第1および第2の測定と組み合わせて使用して、病気の重症度を決定し、それにより哺乳動物における該病気をモニターする

ことを特徴とする哺乳動物における生理学的疾患をモニターする方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

20

本出願は、2002年3月4日出願された米国特許第60/361,941号の優先権を主張し、その開示は、あらゆる目的のため、全文において、引用によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の背景

1. イントロダクション

嗅覚は、初期のギリシャ人および中国人開業医から近代臨床医まで、何千年もの間、医学において使用されてきた (Hayden ら, *Post grad. Med.*, 67: 110-118 (1980); Kerr ら, *Trends in Microbiology*, 9: 59 (2001); Saini ら, *Biologist*, 48: 229 - 233 (2001) 参照)。しかしながら、嗅覚は、ルーチン的な診断目的用には利用されておらず、これ 30

はおそらく、ヒトの匂い認識の主観的性質ならびに、「医学的匂い」を構成する化学的特徴の複雑な生物学的起源が原因である。

【0003】

嗅覚テクノロジー、シグナルプロセッシングおよび診断アルゴリズムにおける最近の進化は、「エレクトロニックノーズ (electronic noses)」と呼ばれる化学的感覚および同定デバイスを作った (Kerr ら, *Trends in Microbiology*, 9: 59 (2001) 参照)。エレクトロニックノーズは、数年にわたり、広範囲の産業および商業アプリケーションにおいて使用されてきた。研究所において、これらのデバイスは、細菌培養物を区別することがわかった (Kerr ら, *Sniffing out Infection*, *Trends in Microbiology*, 9, 59, (2001); Saini ら, *Biologist*, 48, 229 - 233 (2001) 参照)。 40

【0004】

多種多様なグループが、エレクトロニックノーズ技術を、インビボでの病気の認識に使用してきた (Martini ら, *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 28: 481-485 (2000) 参照)。獣医科学において、エレクトロニックノーズデバイスは、呼吸測定から酪農牛の食物ケトン症を同定するのに使用された。医学においては、適用は、肺炎の検知から脳脊髄液からの血清の区別までの範囲で報告されている (Dr. E. Thaler, Univ. Penn. Hospital, personal communication (2001); Hanson ら, *The use of a novel 'electronic nose' to diagnose the presence of intrapulmonary infection.* 参照)。最近、エレクトロニックノーズのスクリーニングツールとしての可能性ある使用が、細菌性膣疾患および尿路感染症につき、明示された (Chandiok ら, *Screening for Bacteria Vaginosis: A* 50

Novel Application of Artificial Nose Technology, J. Clin. Pathol. 50: 790-791 (1997); Aathithanら Diagnosis of Bacteriuria by Detection of Volatile Organic Compounds in Urine Using an Automated Headspace Analyzer with Multiple Conducting Polymer Sensors, J. Clin. Microbiol. 39: 2590 - 2593 (2001) 参照)。

【0005】

上記したように、エレクトロニックノーズは、現在、特定の微生物からのマーカーガスを同定することによって、病気を診断するのに使用されている。しかしながら、1つの特有の匂いよりも、匂い物質の収集、「スメルプリント(smellprint)」または揮発性の化学的特徴に基づいて病気または疾患を診断する方が有用である。そのような方法によって、特有の「スメルプリント(smellprint)」と関連するいずれの病気も、迅速に、かつ正確に検知することができるだろう。特に、方法は、複雑な症状を持つ病気および診断が遅く不確かな病気、例えば人工呼吸器関連の肺炎および副鼻腔炎等をスクリーニングするのに有用であろう。また、方法は、病気および疾患をリアルタイムでモニターするのに有用だろう。

10

【0006】

II. 医学的適用

A. 人工呼吸器関連の肺炎

院内肺炎(NP)は、アメリカ合衆国において、1000人の入院患者につき5ないし10人の発生率を有する、2番目に最もよくある院内感染である。それは、疫病管理センターによって追跡された院内感染の中で、最も高い罹患率および死亡率を有し、診断は、7ないし9日間の入院延長と関連している。院内肺炎(NP)の粗死亡率は、70%にもなる。

20

【0007】

NPの発生率は、人工呼吸器をつけた患者においては、6ないし20倍増加する。人工呼吸器関連の肺炎(VAP)は、人工呼吸開始後から48時間を超えて起こる実質肺感染として定義される。それは48時間以上挿管された患者の10ないし25%で起こり、いくつかの研究によれば、それは、集中治療を受ける患者間において、最もよくある付随感染である(C. W. Hanson, Pneumonia. "In: M. J. Murrayら(eds.), Critical Care Medicine: Perioperative Management, 第2版. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia" (2002)参照)。VAPは、25ないし70%の関連死亡率を有する。VAPのリスクは、人工呼吸器の期間が増加するにつれて、増加する。

30

【0008】

生存率は、適した治療によって改善されるが、ICU患者における肺炎の診断は難しく、ほとんどのテストは侵入型であり、肺に挿入する多様な複雑性を持つサンプリング機器を必要とする。この集団における感染の兆候および症状は、多種の原因を有することもある。肺炎のラジオグラフィーの証拠は、他の状態によって模倣されることがある。培養結果は、抗生物質の投与後に、偽陰性の高率を有する。加えて、患者が抗生物質で治療されているかどうかにかかわらず、培養結果は、病原体同定に対する閾値基準のため、たびたび、混合され、または不確定である。細菌性肺炎を診断するのが困難なため、臨床肺感染スコア(CPIS)が、「受容された基準」となった(Puginら, American Review of Respiratory Disease, 143 (5 Pt1): 1121-9 (1991)参照)。CPISスコアは、体温、白血球数、分泌量および特徴、肺機能(PaO₂/FIO₂比率)、胸X線浸潤および気管吸引培養を含むいくつかの個々の基準から発達した累積スコアである。

40

【0009】

エレクトロニックノーズは、人工呼吸器 - 関連肺炎の迅速かつ正確な診断および治療を助けることが可能であり、この集団における罹患率および死亡率を減少させ、ならびにテストおよび入院期間の増加によって起こる病院のコストを含有かつ減少させる可能性を持つ。

【0010】

B. 副鼻腔炎

50

急性および慢性副鼻腔炎は、共に、アメリカ合衆国において、高血圧およびアテローム性動脈硬化症を超えて、最も頻繁に使用されるICD9コードを占める。6600万人の成人、成人米国人口の35%が、先の12ヶ月間に、少なくとも1度は、副鼻腔炎または洞の問題があったと報告している(Dr. E. Thaler, "Univ. Penn. Hospital, personal communication" (2001))。副鼻腔炎は、最も頻繁に報告される慢性状態であり、14.1%の米国人口が発症している。

【0011】

しかしながら、副鼻腔炎は様々な他の経鼻疾患と混同されることがあるため、副鼻腔炎の診断は困難である。診断を確実にする最善の方法は、関与する副鼻腔の培養の際に、細菌性病原体を同定することである。研究によれば、70%の急性副鼻腔炎は、成人および子どもにおいて、*Streptococcus pneumoniae*および*Haemophilus influenzae*によって引き起こされる。また、*Moraxella catarrhalis*および*Staphylococcus aureus*を含む他の種も、急性副鼻腔炎に有意に寄与している。診断のこの方法の問題は、培養物における細菌を同定するのに48時間かかり、抗生物質耐性を決定するのにさらに時間がかかることである。加えて、通常の口咽頭フローラは結果を混同させることがある。

10

【0012】

エレクトロニックノーズは、どの患者がさらなるテスト、つまり微生物学的培養を必要とし、どの患者が必要としないかを決定する際、医者役に立つだろう。有効なスクリーニングは、微生物学的培養に送られた陰性試料の数および広範囲抗生物質の処方数を減少させ、それにより、微生物の薬物耐性を減少させることが可能である。患者における副鼻腔炎の原因である優勢な微生物種の迅速な同定は、急性咽頭炎に使用される高速ストレプトテストのように、リアルタイムで抗生物質を選択するガイドを医者に提供するだろう。

20

【0013】

すなわち、病気または疾患と関連する多重要素「スメルプリント(smell print)」を検知することによって、病気または疾患を診断する方法およびデバイスへの必要性が存在することは明白である。そのような方法によって、病気の迅速な(時間内)診断およびリアルタイムでの病気のモニタリングが可能となる。本発明は、この必要性および他の必要性を実現するものである。

【0014】

発明の概要

1つの態様において、本発明は、哺乳動物における病気または疾患を迅速に検知する方法を提供する。かつては、病気または疾患を診断するためには、多種多様な、時間のかかるテストを実施することがしばしば必要であった。有利には、この方法によって可能な迅速な診断は、初期段階の治療計画を洗練するのに使用され、その結果としてより早くより正確な処置へと至り、ならびに投与後に処置の進行をモニターするのに使用される。

30

【0015】

方法は、センサーのアレイを、病気または疾患を患っていると疑われる哺乳動物からの試料と接触させて、センサーアレイ応答プロファイルを発生させ、病気または疾患に対する臨床診断的マーカーを測定し、次いでセンサーアレイ応答プロファイルを臨床診断的マーカーと組み合わせて使用して診断を行うことを特徴とする。センサーアレイ応答プロファイルは、臨床診断的マーカーの前に、臨床診断マーカーの測定と同時に、臨床診断マーカーの測定に引き続いて、あるいはそのいくつかの組合せで発生させることができる。

40

【0016】

ある具体例において、方法は、センサーアレイ応答プロファイルを分析して、試料におけるマーカーガスを同定することを特徴とする。マーカーガスは、これらに限定されるわけではないが、アルカン、アルケン、アルキン、ジエン、環式炭化水素、脂肪族炭化水素、非環式炭化水素、アレーン、アルコール、エーテル、ケトン、アルデヒド、カルボニル、カルバニオン、多核芳香族化合物、生体分子、イソプレン、イソプレノイド、VOC、VOA、インドール、スカトール、ジアミン、ピリジン、ピコリン、硫酸化合物、ハロゲ

50

ン化合物、脂肪酸、有機酸、有機塩基、不揮発性ガス、CO、CO₂、NO、NO₂、NH₃、H₂S、およびCOSを含んでもよい。マーカーガスは、ウイルス、真菌、または細菌のオフガスであってもよい。それは、また、病気の過程または免疫系の病気または疾患への応答、あるいは治療的処置への応答によって引き起こされる化学的变化からのオフガスまたはガスであってもよい。一例として、マーカーガスは、Streptococcus pneumoniae、Streptococcus pyogenes、Staphylococcus aureus、Moraxella catarrhalis、Haemophilus influenzae、Prevotella intermedia、Fusobacterium nucleatum、Porphyromonas gingivalis、Porphyromonas endodontalis、Prevotella loescheii、Homophilus parainfluenzae、Stomatococcus mucii、Treponema denticola、Veillonella species、Peptostreptococcus anaerobius、Microsprevotii、Eubacterium limosum、Centipeda periodontii、Selenomonas aremidis、Eubacterium species、Bacterioides species、Fusobacterium periodonticum、Prevotella melaninogenica、Klebsiella pneumoniae、Enterobacter cloacae、Citrobacter species、Stomatococcus mucilaginus、およびPseudomonas aeruginosaを含む微生物からガスを含んでいてもよいが、これらに限定されるわけではない。

【0017】

センサーアレイプロファイルと共に使用して、診断を行う臨床診断マーカーは、臨床肺感染スコア(CPIS)、体温、血清学、赤血球数、白血球数、分泌量および特徴、ラジオグラフィー、呼吸機能、および微生物学的培養物、および他の血清学的マーカーを含んでいてもよいが、これらに限定されるわけではない。

【0018】

試料は、哺乳動物の息、哺乳動物の息凝縮物、哺乳動物の唾液、哺乳動物の血液、哺乳動物の粘液、哺乳動物から入手したスワブ、分泌物のオフガス、および哺乳動物の尿であってもよい。好ましい具体例においては、試料は哺乳動物の息である。哺乳動物の息は、人工呼吸器から直接採取することができる。

【0019】

本発明の方法によって検知またはモニターされる病気または疾患は、ウイルス感染症、細菌性感染症、または真菌性感染症である。ある具体例において、病気は細菌性感染症である。感染症は、肺炎(例えば人工呼吸器-関連肺炎)または気管支炎といった下気道感染症であってもよい。病気は、また、副鼻腔炎、咽頭炎、または中耳炎のような上気道感染症であってもよい。ある具体例において、本発明の方法によって検知またはモニターされる疾患は感染症ではない。

【0020】

センサーのアレイは、それ自体の別のユニットにあってもよく、人工呼吸器管内に埋め込まれていてもよく、人工呼吸器フィルターに埋め込まれていてもよく、あるいは患者の排および人工呼吸器ポンプ間の体液の流れに位置していてもよい。ある具体例においては、センサーのアレイは、手で持てる大きさのデバイスに含有されている。

【0021】

もう一つの態様において、本発明は、哺乳動物が病気または疾患を有するかどうかを決定する方法を提供し、該方法は、センサーのアレイを病気または疾患を有すると疑われる哺乳動物からの試料と接触させて、第1のセンサーアレイ応答プロファイルを発生させ、第1のセンサーアレイ応答プロファイルを、健康な哺乳動物からのセンサーアレイプロファイルと比較することを特徴とする。

10

20

30

40

50

【0022】

さらにもう1つの態様において、本発明は、哺乳動物における病気または疾患の重症度を決定する方法を提供する。該方法は、センサーのアレイを病気または疾患を有すると疑われる哺乳動物からの試料と接触させて、第1センサーアレイ応答プロファイルを発生させ、センサーのアレイを病気または疾患を有すると疑われる哺乳動物からの試料と接触させて、第2センサーアレイ応答プロファイルを発生させ、第1および第2センサーアレイプロファイル間の差異を評価することを特徴とする。

【0023】

さらにもう1つの態様において、本発明は哺乳動物における病気または疾患をモニターする方法を提供し、これは、センサーのアレイを病気または状態を有する哺乳動物からの試料と接触させて、ベースラインセンサーアレイ応答プロファイルを発生させ、病気または疾患に対する臨床診断マーカーを測定し、センサーアレイ応答プロファイルを臨床診断マーカーと組み合わせて用いて病気または疾患の重症度を決定し、センサーのアレイを病気または状態を有する哺乳動物からの試料と2度目の接触に付して、第2センサーアレイ応答プロファイルを発生させ、病気または疾患に対する臨床診断マーカーの2度目の測定を行い、第1および第2センサーアレイ応答プロファイルを第1および第2臨床診断マーカーの測定と組み合わせて用いて病気または疾患の重症度を決定することを特徴とする。

10

【0024】

発明の詳細な記載

I. 定義

本明細書中で使用される用語「スメルプリント (smell print)」は、特定の病気または疾患と関連する匂いの特定の混合物またはパターンを指す。スメルプリント (smell print) は、微生物からのマーカーガスおよび/または病気の過程、生理学的疾患、病気または疾患に対する免疫系応答、あるいは治療的療法に対する応答からの他のガスを含む。

20

【0025】

本明細書中で使用される用語「インフローコミュニケーション」は、2つ以上の領域、部位等間の物質の流れを許容するようにして接続されていることを指す。

【0026】

本明細書中で使用される用語「センサーアレイ応答プロファイル」は、特定のアレイにおける各センサーからの応答の組を指す。

30

【0027】

II. 概観

本発明は、病気または疾患の迅速な診断用の方法およびデバイスを提供する。好ましい具体例において、方法およびデバイスは、センサーのアレイを、病気または疾患を有すると疑われる哺乳動物からの試料と接触させ、疑われる病気または疾患に対する臨床診断マーカーを測定し、次いで、センサーアレイプロファイルを臨床診断マーカーと組み合わせて使用して診断を行うことを特徴とする。センサーアレイプロファイルは、「化学的特徴」または哺乳動物の「スメルプリント (smell print)」を提供する。もし哺乳動物が病気または特定の生理学的疾患を有していれば、「スメルプリント (smell print)」は、微生物からのマーカーガスおよび/または病気過程または疾患、病気または疾患に対する免疫系応答、あるいは治療的療法に対する応答によって生じる化学的変化から得られるいずれかの他のガスを含む。測定される臨床診断マーカーは、病気の指標であるものとして一般に受容されているいずれのマーカーであってもよい。一例としては、そのようなマーカーは、血清学マーカー (例えば白血球数および赤血球数)、臨床肺感染スコア (C P I S)、体温、分泌量および特徴、ラジオグラフィ、呼吸器機能、および微生物培養を含む。当業者は、特定の生理学的疾患または病気の診断に適した他の臨床診断マーカーを知っているだろう。

40

【0028】

好ましい具体例においては、センサーアレイ応答プロファイルは、臨床診断マーカーの

50

測定前に発生させる。もし、特定のセンサーアレイプロファイルが、患者が特定の病気または疾患を患っていると示せば、臨床診断マーカーを測定し、診断を確証することができる。他の具体例において、センサーアレイ応答プロファイルは、臨床診断マーカーの測定と同時に発生させる。他の具体例においては、センサーアレイ応答プロファイルは、臨床診断マーカーの測定に引き続いて発生させる。好ましい例にいて、センサーアレイ応答プロファイルの分析を使用して、臨床診断マーカーによって診断を確認することができる。特定の具体例において、センサーアレイプロファイルを分析し、試料中のマーカーガスを同定する。マーカーガスは、特定の感染症、障害および医学的疾患の指標である。

【0029】

他の態様において、本発明は、患者における病気または疾患の進行をモニターする方法およびデバイス、長い年月の間の治療の有効性をモニターする方法およびデバイス、および患者が特定の病気または疾患を発現しないようにする方法およびデバイスを提供する。有利には、迅速な診断は、リアルタイムでのモニタリングを可能とし、これは従来の臨床診断マーカーを介しての診断では可能ではなかった。特定の具体例において、方法は、センサーアレイを使用して初期またはベースライン状態を測定し、初期からベースライン状態への経時的変化を測定し、病気状態に対する治療の過程をモニターし、治療の投与後の初期またはベースライン状態への再帰またはそれへと向かう再帰を測定することを特徴とする。

10

【0030】

他の態様において、本発明は、哺乳動物が病気または疾患を患っているかどうかを決定する方法および健康な対象からのセンサーアレイ応答プロファイルを、病気または疾患を患っていると疑われる対象からのものと比較することによって、病気または疾患の重症度を決定する方法を提供する。特定の具体例において、これは、試料中のマーカーガスを同定することなしに行われる。

20

【0031】

当業者には、上記の方法およびデバイスの組合せが使用できることが明らかであろう。

【0032】

III. 本発明のデバイス

特定の具体例において、デバイスは携帯可能な手で持てる大きさのデバイスであり、臨床医が患者を調べる際に使用するものである。デバイス中のセンサーは、単一のユニットにデータ処理性能と一緒にパッケージされることもできる。他の具体例において、センサーは、最適な試料収集が可能なように配置され、センサーアレイから離れて位置するベースデータ処理ユニットと有線通信、あるいは無線通信する。さらに他の具体例において、センサーは、ワンド/PDAデバイスで間接的に情報を送る。本発明の具体例と組み合わせで使用されるデバイスは、「Trace level detection of analytes using artificial olfactometry」と題される米国特許第6,244,096号記載のものを含み、この開示は、あらゆる目的のため、本明細書中に引用によって組み込まれる。さらに、スメルプリント(smell print)を入手するために使用される方法は、「Trace level detection of analytes using artificial olfactometry」と題される米国特許第6,319,724号記載のものを含み、この開示は、あらゆる目的のため、本明細書中に引用によって組み込まれる。

30

40

【0033】

特定の具体例において、哺乳類の息は、人工呼吸器を使用する患者から分析される。好ましくは、センサーアレイは、継続したモニタリングあるいは時間間隔を空けたモニタリングのいずれかにつき、人工呼吸器回路(人工呼吸器に吸引された空気を修飾するのに用いられる管、フィルター、または他の付属物)に埋め込まれる。また、センサーアレイは、患者の肺および人工呼吸器ポンプ間の液体の流れに沿って、いずれかの場所に配置されるか、あるいは一緒に別々のユニットに配置されてもよい。データ伝達機能は、また、センサーアレイと統合されるか、あるいはセンサーアレイは、人工呼吸器具のいずれかの場

50

所に配置されているデータ伝達機能を持つデータユニットと通信する。他の具体例において、応答および診断の読み取り用の外部デバイスはセンサーにポーリングし、問合わせる。

【0034】

他の具体例において、センサーアレイは、患者からの試料を含有する閉鎖されたチャンパー内にある。試料は、体蒸気、体液、または分泌あるいは哺乳動物から入手したいずれかの液体であってもよい。これは、息、息凝縮物（つまり、人工呼吸器凝縮物）、尿、汗、涙、血液、粘液、膿、唾液、大便、月経液、精液、卵子、脊髄液、乳腺排出物、またはスワブで収集されるいずれかの物質であってもよいが、これらに限定されるわけではない。物質を有する容器は、ガス採取バッグ、バイアル、または他の密閉システムである。

10

【0035】

さらに他の具体例において、本発明のデバイスおよび方法は、主要な様々な他のエリア以内またはその周辺を検知するよう適合され、構成され、これは、粘液膜、鼻、鼻孔、眼、皮膚、耳、内耳、口、下、喉、大腸、十二指腸、体腔、腹、膈および陰茎を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0036】

センサーアレイ

マーカースの検知に適した様々なセンサーは：表面音波（SAW）センサー；石英結晶微量天秤センサー；センサー；有機ガスセンサー；金属酸化物電界効果トランジスタ（MOSFET）；圧電デバイス；赤外センサー；温度センサー；湿度センサー；焼結金属酸化物センサー；Pd-ゲートMOSFET；金属FET構造；例えばTuguchiガスセンサーといった金属酸化物センサー；フタロシアニンセンサー；電気化学セル；電導ポリマーセンサー；触媒ガスセンサー；有機半電導ガスセンサー；固体電解質ガスセンサー；圧電石英結晶センサー；光ファイバー検知機上の色素含浸ポリマーフィルム；ポリマー被覆マイクロミラー；電気化学ガス検知機；化学的高感度磁場-効果トランジスタ；カーボンブラック-ポリマー複合性ケミレジスタ；マイクロ-電子-機械システムデバイス；マイクロ-光学-電子-機械システムデバイス；およびラングミュア-プロジェクトフィルムセンサーを含むが、これらに限定されるわけではない。

20

【0037】

好ましくは、本発明の方法において使用されるセンサーアレイは、米国特許第5,571,401記載のものであり、これは、本明細書中に、引用によって組み込まれる。有利には、そのようなセンサーは特定の化学混合物に調整され、製造は高価ではなく、容易であり、ほとんどパワーを必要としない。

30

【0038】

簡潔には、それに記載されるセンサーは、電導物質ならびに電導領域および非電導領域のマトリックス内に配列された非電導物質である。非電導物質は、ポリスチレンといった非電導ポリマーである。電導物質は、電導ポリマー、カーボンブラック、無機導電体等である。センサーアレイは、少なくとも2つのセンサー、典型的には約32センサー、ならびに特定の場合においては、約1000000センサーまでの1000以上のセンサーからなる。好ましい具体例において、少なくとも2つのセンサーは、組成上異なっている。センサーのアレイは、半導体技術方法を用いて、集積回路上に形成され、その一例は、1999年2月19日公開の「Techniques and Systems for Analyte Detection」と題されたPCT特許公報WO99/08105に記載されており、本明細書中に引用によって組み込む。もう1つの好ましいセンサーシステムは、1999年6月6日公開のPCT特許公報WO99/27357記載通りである。

40

【0039】

特定の具体例において、各センサーの時間的応答（時間の機能としての応答）は記録され、表示される。様々な応答は、抵抗、インピーダンス、キャパシタンス、インダクタンス、磁気、オプティック等を含むが、これらに限定されるわけではない。各センサーの時

50

間的応答は、分析物の露出を関連する応答パターンを生む最大のパーセント増加およびパーセント減少に正規化される。既知の分析物の反復性プロファイリングによって、分析物および応答プロファイルに共に関連する構造 - 機能データベースが発生する。次いで、未知の分析物は、応答パターン比較および認識アルゴリズムを用いて特徴付けられ、あるいは同定される。従って、センサーアレイ、各センサーの応答を検知する測定デバイス、コンピューター、ディスプレイ、センサーアレイ応答プロファイルのデータ構造、および比較アルゴリズムまたは比較テーブルからなる分析物検知システムが提供される。もう1つの具体例において、電気的測定デバイスまたは検知機は、各センサーに多発性の神経回路網に基づくハードウェアおよびデジタル - アナログ変換器 (D A C) または複数の D A C からなる集積回路であり、各々は異なるセンサーに接続される。

10

【 0 0 4 0 】

特定の具体例において、流体中の分析物の存在を検知するのにセンサーを使用する方法は、第1の濃度においてセンサーを第1のマーカースガスと接触させた場合の第1および第2の導電性リードの間の第1の応答、および第2の濃度においてセンサーをマーカースガスの第2の試料と接触させた場合の第2の異なる応答を測定することによって、前記化学的感受性センサーに電気的に結合し、それによって分離された該第1および第2のリードを含む化学センサーでマーカースの存在を検知することを含む。上記したように、適した応答は、抵抗、インピーダンス、キャパシタンス、インダクタンス、磁気、オプティカル等を含むが、これらに限定されるわけではない。

【 0 0 4 1 】

好ましくは、センサーアレイは、手で持てる大きさで、電池 - 作動性の形態である。センサーアレイは、現存の携帯型または使い捨ての医療診断機器に一体化することができる小さな無線の検定ユニットの「スメルプリント (s m e l l p r i n t) 」または一部を検出し、分析するようにのみ設計されたデバイスに収容させることができる。

20

【 0 0 4 2 】

I V . 本発明の方法の医学的適用

本発明の方法は、数多くの医学的適用を有する。特に、本発明の方法およびデバイスは、感染性および非 - 感染性の病気または疾患の検知および診断に非常に有効である。特定の具体例において、それらは、ウィルス感染、真菌感染、および他の感染性剤または原因の検知に有用である。病気は、肺炎、人工呼吸器 - 関連肺炎、または気管支炎といった下気道感染である。また、病気は、副鼻腔炎、咽頭炎、または中耳炎といった上気道感染であってもよい。

30

【 0 0 4 3 】

他の医学的適用は、いくつかの肺疾患状態の検知および治療モニタリングを含み、これらは、エレクトロニックノーズ、例えば C y r a n o s e ^{T M} を、他の進行中のルーチンおよび非ルーチン臨床手順と組み合わせて使用する。疾患状態は、喘息、原発性肺高血圧症 (P P H)、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、急性呼吸窮迫症候群 (A R D S)、嚢胞性線維症 (C F)、特発性肺線維症 (I P F)、肺リンパ脈管筋腫症 (L A M)、肺癌、肺移植、敗血症、結核または結核菌 (T B) ならびに肺結核症、上気道感染 (U R I)、または肺炎を含む。他の医学的適用は、糖尿病、低血糖症、高血糖症および栄養モニタリングの検知およびモニタリングを含む。分析は、息、息凝縮物、痰、胸水または臨床医によって関連性があると判断されるいずれかの他の物質を含む。

40

【 0 0 4 4 】

病気は、特定の「化学的特徴」または「スメルプリント (s m e l l p r i n t) 」を同定することによって検知することができる。これらの「スメルプリント (s m e l l p r i n t) 」は、病原体からのマーカースガスおよび病気過程または疾患、病気または疾患に対する免疫系応答、あるいは治療的療法への応答から得られるオフガスの混合物である。

【 0 0 4 5 】

A. マーカースガスの同定

50

別法として、病気は、特定の微生物または病原体からのマーカーガスを同定することによって診断される。一般には、特定の（複数の）揮発性マーカーガスが、疾患状態または医学的疾患の検知または診断を特徴付ける。マーカーガスは、例えばウイルス、真菌、および細菌といった微生物のオフガスであってもよい。

【0046】

上記で例示したように、揮発性硫黄化合物（例えば H_2S 、 CH_3-SH 、 CH_3-S-CH_3 ）は、口臭および歯周病に関係するマーカーガスである（Tonzetich, Arch. Oral Biol., 16:587-597(1971); Rizzo, Periodontics, 5:233-236 (1967)参照）。そのような臨床発見と関連することがわかった他の分析物は、揮発性有機酸（VOA）、インドール/スカトール（インドール）、およびジアミンを含むがこれらに限定されるわけではない（Goldbergら、J. Dent. Res., 73:1168-1172 (1994); Goldbergら、In Rosesberg M Bad Breath Research Perspectives, Ramat Publishing, Tel Aviv, pp. 71-85(1995)参照）。

10

【0047】

加えて、いくつかの他の分析物は、ピリジン/ピコリンを含む経口感染と関連していると報告されてきた（Kostelcra, J Periodont. Res., 15:185-192 (1981); Kostelcra, Clin. Chem., 27:842-845(1981)参照）。全体的に、80以上の揮発性化合物が、唾液または舌擦過と関連していることが示されており（Clausra, J High Resol Chromatogr., 20:94-98 (1997)参照）ならびに本発明の方法および器具は、そのようなマーカー化合物およびガスを有利に検知するのに使用することができる。

20

【0048】

本発明の方法および器具を用いて、経口疾患と関連する細菌と関連するオフガスを検知することも可能であり、その経口疾患は、Prevotella intermedia; Fusobacterium nucleatum; Porphyromonas gingivalis; Porphyromonas endodontalis; Prevotella loescheii; Homophilus parainfluenzae; Stomatococcus mucii; Treponema denticola; Veillonella species; Peptostreptococcus anaerobius; Microsprevotii; Eubacterium limosum; Centipeda periodontii; Selemonad aremidis; Eubacterium species; Bacteriodes species; Fusobacterium periodonticum; Prevotella melaninogenica; Klebsiella Pneumoniae; Enterobacter cloacae; Citrobacter speciesおよびStomatococcus mucilaginusを含むが、これらに限定されるわけではない。

30

【0049】

さらに、分析物および液体の広い多様性は、（複数の）対象分析物がアレイの複数のセンサーを通じて、差次的な応答を発生させることが可能である限り、開示されるセンサーアレイおよびエレクトロニックノーズを用いて、検知され、分析され得る。分析物適用は、アルカン、アルケン、アルキン、ジエン、脂環式炭化水素、アレーン、アルコール、エーテル、ケトン、アルデヒド、カルボニル、カルバニオン、多核芳香族およびかかる有機物の誘導体、例えばハライド誘導体等；糖、イソプレンおよびイソプレノイドのごとき生体分子；VOC；VOA；インドール；スカトール；ジアミン；ピリジン；ピコリン；脂肪酸；および前記のものの誘導体を含むがこれらに限定されるわけではない広範囲の化学クラスを含む。

40

【0050】

B. 病気をモニタリングする方法

特定の具体例において、センサーアレイ応答プロファイルは、保管され、使用されて、患者の病気または疾患の進行、治療に対する患者の応答、または病気または疾患の進展の

50

定期的モニタリングを提供する。本発明のセンサーアレイ応答プロファイルは、分析されて、特定の病気と関連する「スメルプリント (smell print)」を同定する。もし、特定の病気と関連する「スメルプリント (smell print)」または病気または疾患の強まる重症度を指す「スメルプリント (smell print)」が同定されれば、適当な医学的な人員、つまり看護婦または医者が通知される。次いで、医学的 personnel は、治療を修飾あるいは臨床テストを行って、診断を実証することができる。特定の具体例において、「スメルプリント (smell print)」は、健康な状態にある個人のベースライン「スメルプリント (smell print)」と比較される。ベースラインからの有意な逸脱は、適切な応答を引き起こす。例えば、本明細書中に引用によって組み込まれる米国特許出願第 20021/0037070A1 (「Cranley」) 記載のものに近似の方法および器具を使用することができる。

10

【0051】

データは、在宅の患者によって収集され、保管され、デバイスそのものの中で、携帯型コンピューター - 読み取り可能なファイル上で、あるいは離れた場所で処理され、それは評価のために医者に電子的に伝達され得る。データは保管され、本明細書中に引用によって組み込まれる W002/33212 記載のシステムを用いて伝達されることができる。

【0052】

本発明の方法によってモニターされる疾患は、病気の状態、細菌感染、ウイルス、真菌または寄生虫感染症の進行および/または退行、治療経過の有効性および治癒過程の進行を含むが、これらに限定されるわけではない。

20

【0053】

特定の例において、患者は、ナーシングホーム、本宅、あるいは病院にいる。患者は、センサーアレイデバイスを使用して、息試料に限られるわけではないがこういった患者が提供する分析物を捕獲する。息試料のデータは、所望により、インターネットまたはイントラネット上で、プロセッサへと伝達され、次いで、引き続いて、ヘルスカンパニー、診察室あるいは病院の医学専門家によって分析あるいは読み取られる。その後、患者は、さらなる指示および治療のために、プライベートウェブサイト上の診断情報にアクセスすることができる。本発明の方法を使用することにより、リアルタイム在宅健康管理が実現される。

【実施例】

30

【0054】

次の実施例は、説明するために供せられ、特許される発明を限定するものではない。

実施例 1

本実施例は、エレクトロニックセンサーアレイを使用して、細菌培養物を識別し、かつ非感染患者から感染者を識別することができることを説明する。

【0055】

上気道細菌に対するインピトロ結果：特徴的応答の同定

本実施例は、センサーアレイを、本発明の具体例に従って使用して、気道細菌病原体をインピトロで検知することを実証する。実験のこの組は、インピトロで細かいスワブ上に収集された非常に少量の細菌が、エレクトロニックノーズで判別されるかどうかをテストするために計画される。

40

【0056】

具体的には、エレクトロニックノーズが、既知の平板培養された細菌を用いて、細菌細胞を含有するスワブ (「陽性」) および細菌細胞なしの対象スワブ (「陰性」) 間を判別することができるかどうかを検査した。最初の実験では、各細菌種の 5 つのスワブを、通常の生理食塩水中に入れた 5 つの対象スワブと比較した。テストされた 3 つの細菌の各々につき、エレクトロニックノーズは、4.3 および 7.9 (図 1) 間の MD で、対象および細菌間を判別することができた。最も応答性の強いセンサーのみを選択した後、MD は、5.4 および 10.0 間まで増加し、それにより、ノーズは未知のものを同定することが可能になった。用語「MD」は、Mahalanobis 距離を指し、これは、2 つの

50

クラスターの重心間の距離の統計学的尺度である。MD値が大きいほど、より大きい分離、すなわち、エレクトロニックノーズによる細菌種のより確実な判別を表す。

【0057】

副鼻腔炎に対するインビボ結果：感染患者の同定

細菌性副鼻腔炎を検知する本発明の方法において使用されるセンサーアレイの能力は、図3に示される結果によって証明される。この実験において、エレクトロニックノーズは、細菌性副鼻腔炎を患っていると疑われる患者の洞腔から内視鏡的に入手したスワビングに暴露された。48の検体を、約6週間の経路にわたり経時的に入手し、次いで、データを分析のため、単一のPCAグラフへ圧縮した(図3)。そこには、明らかにデータのクラスタリングが存在し、対照群は試料群とは異なっていた。さらに、非感染患者は、感染患者のより大きい群の中で中心にクラスタリングしていた。感染患者から収集されたスワビングのヘッドスペースは、非感染スワブより多種の化学蒸気、または化学蒸気の濃度における多様性を示す。この差異は、どの患者が経過観察の臨床テストを必要とするかを同定する基準として役立つ。

10

【0058】

人工呼吸器関連肺炎に対するインビボ結果：感染患者の同定

エレクトロニックノーズは、人工呼吸器関連肺炎(VAP)、細菌性肺感染症を患っていると疑われる8人の機械的に人工呼吸している患者を測定するのにも用いられた。データは、図4に示されるように、患者の吐いた空気から、エレクトロニックノーズで直接的にサンプリングすることによって収集された。各患者には、医者によってCPIスコア

20

【0059】

最初の8患者の研究からの結果のPCAプロットは、図5に示される。患者のうち、4人は、重症度の感染(高スコア)、1人は中程度の感染(中程度のスコア)、ならびに3人は無視できる程度の感染または全く感染していない(低スコア)状態であった。水を対照として使用した。PCAプロットは、中程度および重症度の感染患者は全員、エレクトロニックノーズによって、対照から明白に判別されており(青に対して赤およびオレンジの点)、非感染患者からも明白に識別されている(緑の点)ことを示す。加えて、中程度および重症度の感染患者は両方とも、対照群から明らかに分離される。最後に、図5に見られるように、中程度感染患者試料は、重症感染患者試料よりも対照クラスターに近い。

30

【0060】

PCAによって分析されるデータは、エレクトロニックノーズが感染および非感染患者間を識別することが可能であることを示す。この発見は、Cyranoプロトタイプを訓練して、対照(水)を用いて、非感染患者の「スメルプリント(smell print)」を認識することが可能であることを示唆する。次いで、感染状態、およびおそらくは感染の重症度は、非感染(訓練)状態から離れた距離によって予測することができる。

【0061】

実施例2

この実施例は、本発明の方法において使用されるデバイスが細菌クラスターを同定する能力を説明する。

40

【0062】

最もよくあるURI病原体(*Streptococcus pyogenes*、*Staphylococcus aureus*、*Moraxella catarrhalis*、*Haemophilus influenzae*)の純粋クラスターを、非接種培地対照と一緒に、センサーアレイに付した。代表的な結果は図2に示す。インビボ結果は、種または属による別々のクラスタリングを示し、センサーアレイが増殖培養物より上の空气中で唯一の化学を検知することができることを証明する。これらの化学的差異に対する応答のパターンは、デジタル「スメルプリント(smell print)」として保管される。純粋培養物においてデバイスを訓練することにより、分析用に提示される未知の培養物の同定が可能になる。2週間以上にわたり、デバイスは、初日に一度の訓練セッション

50

ンを受けた後、93%ないし100%の成功率で、細菌を正確に同定した。

【0063】

実施例3

臨床指標およびセンサー結果間の相関関係

この実施例は、人口呼吸器関連肺炎の検知に対するC P I Sスコアおよび本発明の方法において使用されるセンサーアレイから予測される感染の度合いの間にある近い関連性を示す。

【0064】

空気を、患者の人工呼吸器回路から直接的にサンプリングし、センサーアレイからの応答を、感染の臨床指標と比較する。合わせた肺感染症スコア(C P I S)は、患者の体温、白血球数、ラジオグラフィおよびいくつかの他の測定を組み入れて、肺炎のリスクを推定する。15人の患者に対するデータを図6に示す。図6は、C y r a n oメディカルノーズプロトタイプを用いて決定される人工呼吸患者に対する予測される肺炎スコアおよび実際の肺炎スコアの関連性を示す。対角線は単位傾きを有する。この図は、エレクトロニックノーズを用いる予測スコアが、実際のC P I Sスコアとかなり相関していることを示す。

10

【0065】

実施例4

人工呼吸器関連肺炎(V A P)を診断するためのデバイス

この実施例は、携帯型または手で持てる検知デバイスを用いて、人工呼吸器関連肺炎を検知あるいは臨床診断において役立てることができることを示す。

20

【0066】

図4は、デバイスおよび患者の口近くの人工呼吸器回路を示す。口近くのyコネクタは、吸い込んだガスおよび吐き出したガスを分離する。検知デバイスのインレットを、赤い矢印で示されるように、yコネクタ上の吐き出しガスポートに付ける。患者試料を、デバイスに含まれるポンプによってまたは人工呼吸器回路からの流れによって、センサー上に引き出す。

【0067】

図7は、どのようにしてセンサーチップが人工呼吸器回路に組み込まれるかを詳細に示す。図7は、人工呼吸器チャンバー704に配置されるセンサーアレイ702を示す。チャンバー704は、患者706へと延びる流体通路および人工呼吸器708へと延びる流体通路と、流体連絡にある。図7に示されるごとく、エレクトロニックノーズに対する伝達回路網は、センサーアレイ702とは別々に配置される。

30

【0068】

実施例5

副鼻腔炎を診断するデバイス

この実施例は、携帯型検知デバイスを用いて、副鼻腔炎の臨床診断において役立たせることができることを証明する。

【0069】

図8は、システムの具体例の概略的なダイアグラムであり、これは本発明の具体例を実行するように構成される。図8は、ポンプ804に接続される閉鎖チャンバー802内のセンサーアレイを示し、これは、センサーアレイ上で、容器806内のスワブからの蒸気を吸引する。スワブを保持する容器は、ガスサンプリングバッグ、バイアル、または他の閉鎖システムである。患者試料の入った容器は、使い捨てであり、各使用後に除去することができる。データ伝達能力808は、センサーアレイおよびポンプとパッケージに含まれるか、離れた場所にあるかのいずれかである。

40

【0070】

特定の例において、デバイスは水のバイアルで較正される。他の例において、センサーは、製造過程の間に標準化される。

一度、患者試料が採取されると、患者からのデータは直ちに分析され、出力同定がディ

50

スプレイされる。試料同定は、現在の臨床方法と相関するように構築されている。

【0071】

同定が行われた後、臨床医は、さらなる決定の責任がある。もし感染が検知されれば、デバイスを使用して、治療の過程をモニターして、細菌によって引き起こされたのではない慢性副鼻腔炎を患っている患者をモニターして、鼻の感染症が起きていないことを確認する。

【0072】

また、本明細書中に記載される例および具体例は、説明のためだけのものであり、その様々な修飾または変更は、当業者に示唆されるであろうし、それは本出願および付随する請求項の精神および範囲に含まれるものである。本明細書中に引用される全ての公報、特許、および特許出願は、それらの全文において、あらゆる目的のため、本明細書中に引用によって組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1】図1は、平均中心のカノニカル投影プロットであり、これは、異なる細菌 (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. oxytoca*) および対照の「スメルプリント (smell print)」間の区別を実施する。PC1およびPC2は、主成分 (Principal Component) ベクターまたはファクターであり、これはデータにおける最大の分散を表す。示されるパーセントは、ベクターに捕獲された全データ組からの分散の量である。

【図2】図2は、24時間培養物内の上気道感染症 (URI) を引き起こす主要な細菌のカノニカル判別スコアを示す。そこには、細菌の種によって異なるクラスタリングが存在する。

【図3】図3は、細菌性副鼻腔炎を患っていると疑われる患者からのデータの主成分分析プロットである (黒 = 生理食塩水のみ、赤 = 生理食塩水 + ブランクスワブ、緑 = *Infect* (感染) 患者、紫 = *NOT infect* (非感染) 患者)。X軸およびY軸は主成分ベクターであり、これはデータにおける最大の分散を示す。感染対非感染試料の同定は、2つのスワブ試料の細菌培養物から得た。

【図4】図4は、患者から吐き出されたガスを採取するために、人工呼吸器吐出口に接続された細菌性「スメルプリント (smell print)」を検知するのに有用なエレクトロニックノーズのプロトタイプユニットである。

【図5】図5は、主成分投影プロット (Principal Component Projection Plot) であり、これは重症の感染患者 (赤い丸 = 高スコア) および中程度の患者 (オレンジの丸 = 中程度のスコア) の、対照試料 (青い丸) からの識別を示す。無視できる程度の感染症を患っている患者 (緑の丸 = 低スコア) は、対照試料からは識別されなかった。5ないし7点が、各患者につき測定された。ファクター1、ファクター2およびファクター3軸は主成分ベクターであり、これはデータにおける最大の分散を示す。

【図6】図6は、Cyranoメディカルノーズプロトタイプを使用して決定される人工呼吸器患者に対する予測される肺炎スコアおよび実際の肺炎スコアの相関関係を示す。対角線は単位傾きを有する。中程度ないし高スコアの患者は、感染症対策の治療を受けるが、低スコアの患者は治療を受けない。

【図7】図7は、どのようにしてセンサーチップが人工呼吸器回路に組み込まれるかの模式を示す。

【図8】図8は、生理学的疾患の臨床診断において役立つ携帯型検知デバイスの概略を示す。

10

20

30

40

【 図 1 】

平均中心に関するカノニカル空間におけるスコアプロット

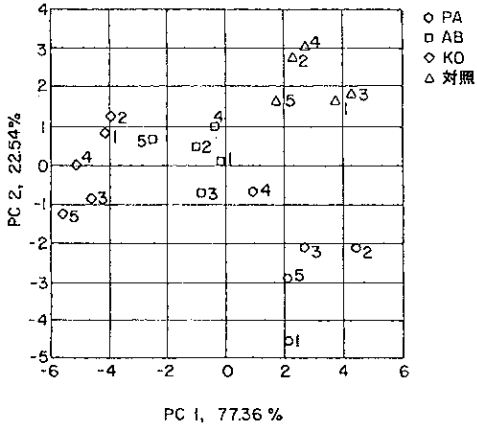


FIG. 1

【 図 2 】

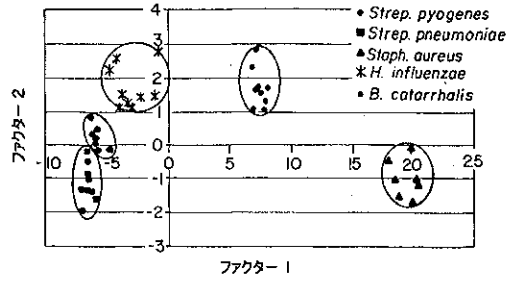


FIG. 2

【 図 3 】

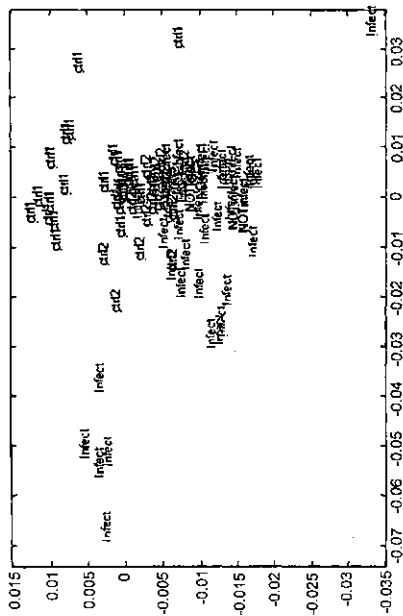


FIG. 3

【 図 4 】

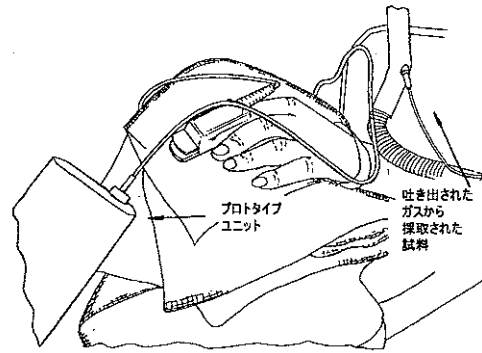


FIG. 4

【 図 5 】

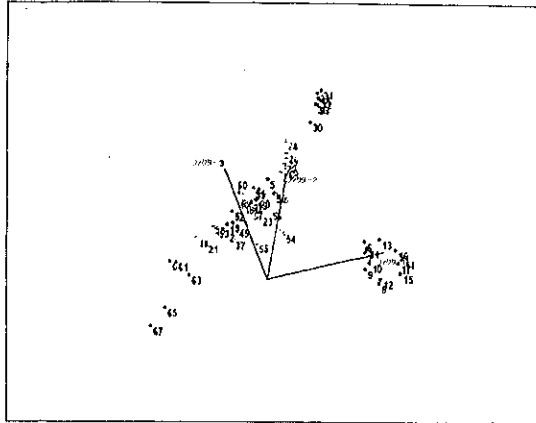


FIG. 5

【 図 6 】

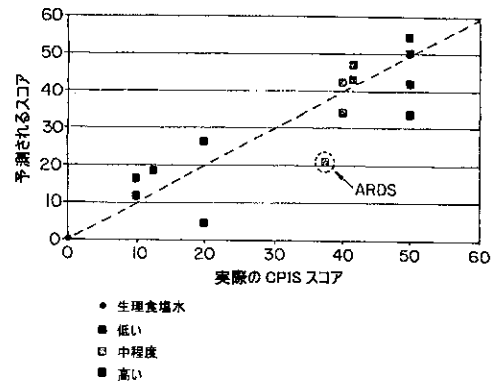


FIG. 6

【 図 7 】

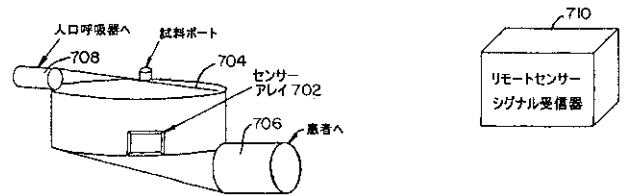


FIG. 7

【 図 8 】

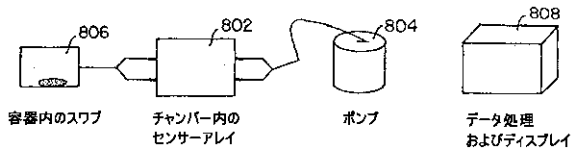


FIG. 8

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/06907
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61B 5/00 US CL : 600/300 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. : 600/300-301, 529-538; 128/898, 920; 435/4		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) West 2.1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,234,006 B1 (Sunshine et al.) 22 May 2001 (22.05.2001), See entire document, especially column 24.	1-13, 15-18, 20-21, 23-26
Y, P	US 6,461,306 B1 (Hanson, III et al.) 08 October 2002 (08.10.2002), See entire document.	1-26
A, P	US 6,467,333 B2 (Lewis et al.) 22 October 2002 (22.10.2002), See entire document.	1
<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	"T"
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 13 March 2004 (13.03.2004)		Date of mailing of the international search report 06 MAY 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Michael C. Astorino Telephone No. (703) 306-5648

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,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,M W,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100106231

弁理士 矢野 正樹

(72)発明者 ティモシー・イー・パーチ

アメリカ合衆国 9 1 7 7 5 カリフォルニア州サン・ガブリエル、ノース・サン・マリノ・アベニュー
4 3 6 番

(72)発明者 シー・ウィリアム・ハンソン・ザ・サード

アメリカ合衆国 1 9 0 8 7 ペンシルベニア州ラドナー、イースト・ランカスター・アベニュー 6 3
5 番

(72)発明者 エリカ・アール・ターラー

アメリカ合衆国 1 9 0 6 6 ペンシルベニア州メリオン・ステーション、ミーティングハウス・レイ
ン 2 3 4 番

Fターム(参考) 2G045 AA29 CB23 CB25 JA01

专利名称(译)	通过人工嗅觉测试检测，诊断和监测医学疾病或疾病		
公开(公告)号	JP2005519291A	公开(公告)日	2005-06-30
申请号	JP2003574027	申请日	2003-03-04
[标]申请(专利权)人(译)	西拉诺科学公司 宾夕法尼亚大学		
申请(专利权)人(译)	西拉诺科学公司 宾夕法尼亚大学的受托人		
[标]发明人	ティモシーイーバーチ シーウィリアムハンソンザサード エリカアールターラー		
发明人	ティモシーイーバーチ シーウィリアムハンソンザサード エリカアールターラー		
IPC分类号	G01N33/497 A61B A61B5/00 A61B5/097 G01N33/00		
CPC分类号	A61B5/00 A61B5/097 A61B5/412 A61B5/4547 G01N33/0036 G01N33/497		
FI分类号	G01N33/497.C G01N33/497.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA29 2G045/CB23 2G045/CB25 2G045/JA01		
代理人(译)	田中，三夫 矢野正树		
优先权	60/361941 2002-03-04 US		
其他公开文献	JP2005519291A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于执行快速诊断的方法和设备，以及用于实时监测患者的疾病或治疗有效性的方法和设备。在一个优选实施例中，该方法和装置包括使传感器阵列（702）与来自怀疑患有疾病的哺乳动物的样本（706）接触以生成传感器阵列分布图以及疑似疾病临床诊断标记然后将传感器阵列配置文件与临床诊断标记结合使用来进行诊断。

