

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4216077号
(P4216077)

(45) 発行日 平成21年1月28日(2009.1.28)

(24) 登録日 平成20年11月14日(2008.11.14)

(51) Int.Cl.		F 1			
A 6 1 B	5/145	(2006.01)	A 6 1 B	5/14	3 1 0
G O 1 N	21/35	(2006.01)	G O 1 N	21/35	Z

請求項の数 5 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2002-578807 (P2002-578807)	(73) 特許権者	503016164
(86) (22) 出願日	平成14年3月22日(2002.3.22)		センシス メディカル インク
(65) 公表番号	特表2004-528083 (P2004-528083A)		アメリカ合衆国 85226 アリゾナ
(43) 公表日	平成16年9月16日(2004.9.16)		チャンドラー ウェスト チャンドラー
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/009114		ブルヴァード 7470
(87) 国際公開番号	W02002/080767	(74) 代理人	100092048
(87) 国際公開日	平成14年10月17日(2002.10.17)		弁理士 沢田 雅男
審査請求日	平成16年2月17日(2004.2.17)	(72) 発明者	ブランク トーマス ビー
審査番号	不服2006-17026 (P2006-17026/J1)		米国 85225 アリゾナ州 チャンド
審査請求日	平成18年8月7日(2006.8.7)		ラー タルサ ストリート 2922 イ
(31) 優先権主張番号	09/825,687	(72) 発明者	モンフレ ステファン エル
(32) 優先日	平成13年4月3日(2001.4.3)		米国 85296 アリゾナ州 ギルバー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ト イーストパロ ブランコ ウェイ 1
			289

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非侵襲血液検体の予測のための限定された校正モデルを実行する多段階方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

測定された組織部のスペクトル群から、対象とする血液検体の濃度を推定するための多段階校正モデルを求める方法であって、当該方法が、

被検者の母集団の試料の採取から、典型的なスペクトル測定値のデータの組を収集するステップと、

(a) 最初に、当該スペクトル測定値を、当該被検者に関する情報に基づいて、予め規定された分類に分類化する最初の分類化ステップと、

(b) さらに、当該スペクトル測定値を、組織部の測定場所における機器による少なくとも1つの測定値に基づいて、予め規定された分類に分類するさらなる分類化ステップと、

(c) さらに分類するために、当該スペクトル測定値から、少なくとも1つの特徴を抽出する抽出ステップと、

(a)最初の分類化、(b)さらなる分類化および(c)抽出の当該ステップの後に、当該スペクトル測定値を、(a)最初の分類化、(b)さらなる分類化および(c)抽出の当該ステップに基づいて、分類に割り当てるステップと、

を有し、

当該多段階校正モデルが、当該分類の割り当てに関連する当該スペクトル測定値を用いて求められる、

多段階校正モデルを求める方法。

10

20

【請求項 2】

当該最初の分類化ステップが、

第一段階において、当該測定されたスペクトルを、被検者の年齢に基づいて、予め規定された分類に分類するステップと、

第二段階において、当該測定されたスペクトルを、被検者の性別に基づいて、予め規定された分類にさらに分類するステップと、

を有する、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

当該さらなる分類化ステップが、さらに、

第三段階において、当該測定されたスペクトルを、組織部の測定場所における角質層の水和状態の推定に基づいて、予め規定された分類にさらに分類するステップと、

第四段階において、当該測定されたスペクトルを、当該組織部の測定場所における皮膚の温度に基づいて、予め規定された分類にさらに分類するステップと、

を有する、請求項 2 の方法。

【請求項 4】

当該角質層の水和状態の推定が、当該組織部の測定場所における周囲湿度の測定値に基づく、請求項 3 の方法。

【請求項 5】

特徴を抽出する当該抽出ステップが、組織部の測定場所における構造的な特性と生理的な状態を表す、試料の測定の品質を向上させる、任意の数学的変換を有し、当該抽出ステップから得られる特徴の組が、被検者を分類しかつ血液検体の予測に最も有用な較正モデルを決定するために使用される、請求項 1 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組織部の近赤外線吸収スペクトルを使用する非侵襲血液検体の予測に関する。より具体的には、本発明は、内部の一貫性の程度が高い試料のスペクトルのグループに対し、局在化された較正モデルを実行して、スペクトルの干渉(interferent)に起因する予測誤差を最小にする方法に関する。

【背景技術】

【0002】

非侵襲血液検体測定の目的は、皮膚に針を通すことなく、対象とする血液検体の濃度を求めることである。近赤外(NIR)分光法は、被検者を透過した低エネルギーの近赤外線の吸収の測定値に基づく、有望な非侵襲技術である。光は、皮膚の小さい領域にフォーカスされ、皮下組織部中を伝播する。反射または透過による皮膚からの、分光計によって検出される光は、近赤外線が貫通して試料採取する組織部の内容物に関する情報を提供する。各波長ごとの光の吸収は、組織部の構造的な特性と化学組成によって決まる。組織部の層は、それぞれ種類の異なる固有の化学的性質と粒子分布を持ち、光の吸収と入射放射線の散乱を発生させる。水、タンパク質、脂肪、血液検体などの化学的要素は、固有の吸収特性に従ってそれぞれの濃度に比例して光を吸収する。試料組織部のスペクトルには、対象とする検体のみならず、検体の測定と干渉する他の多くの物質に関する情報も含まれる。この結果、検体信号を分析するためには、多数の干渉が重なったスペクトル標識から、検体のスペクトル信号を抽出するための数学的モデルを実行する必要がある。膨大な干渉物に対し正確な補正を行うモデルを規定するには、相当数の組織部の試料について100以上の周波数におけるスペクトル測定値が必要になる。

【0003】

血液検体の正確な非侵襲推定は、試料、すなわち患者の皮膚と生きている組織部の動的な性質によっても制限される。化学的、構造的、および生理的なばらつきが発生すると、測定される組織部の試料の光学的特性に劇的な変化が生じる。R. Anderson、J. Parrish の「人の皮膚の光学(The optics of human skin)」(Journal of Investigative Derma

10

20

30

40

50

tology、Vol.77(1)、p.13~19、1981年)、W. Cheong、S. Prahl、A. Welchの「生物学的組織部の光学的特性の検討(A review of the optical properties of biological tissues)」(IEEE Journal of Quantum Electronics、Vol.26(12)、p.2166~2185、1990年12月)、D. Benaron、D. Hoの「時間分解分光測定法を使用する組織部内の撮像(NIRI)および定量化(NIRS):統計的および動的に可変な光路長の影響(Imaging (NIRI) and quantitation (NIRS) in tissue using time-resolved spectrophotometry: the impact of statically and dynamically variable optical path lengths)」(SPIE、vol.1888、p10~21、1993年)、J. Conway、K. Norris、C. Bodwellの「身体組成の推定の新しい手法:赤外相互作用(A new approach for the estimation of body composition: infrared interactance)」(The American Journal of Clinical Nutrition、vol.40、p.1123~1140、1984年12月)、S. Homma、T. Fukunaga、A. Kagayaの「人の筋肉の測定における近赤外分光信号における脂肪組織部の厚さの影響(Influence of adipose tissue thickness in near infrared spectroscopic signals in the measurement of human muscle)」(Journal of Biomedical Optics、Vol.1(4)、p.418~424、1996年10月)、A. Profioの「組織部内の光の伝送(Light transport in tissue)」(Applied Optics、vol.28(12)、p.216~2222、1989年6月)、M. Van Gemert、S. Jacques、H. Sterenborg、W. Staの「皮膚の光学(Skin optics)」(IEEE Transactions on Biomedical Engineering、vol.36(12)、p.1146~1154、1989年12月)、B. Wilson、S. Jacquesの「組織部の光学的反射および透過:原理と応用(Optical reflectance and transmittance of tissues: principles and applications)」(IEEE Journal of Quantum Electronics、vol.26(12)、p.2186~2199)を参照。

10

【0004】

スペクトルがばらつく全体的な原因には、次のような一般的なカテゴリがあげられる。

【0005】

1. (スペクトル的に干渉する種類(species)が共働してばらつくこと)

血液検体の近赤外スペクトル吸収プロファイル(absorption profiles)は、重なり、かつ短い時間間隔で同時に変化する傾向がある。この重なり起因してスペクトル干渉が生じるので、吸収の測定は、干渉する種類の数よりも多い、独立して変化する波長で、行うことが必要である。

【0006】

2. (試料の不均一性)

組織部の測定場所には、さまざまな組成に対し散乱特性を有する複数の層と区画(compartment)がある。波長に対するスペクトル吸収の測定は、これらの組織部要素の光学的特性と組成の複雑な組合せに関係する。従って、血液検体の濃度が変化している場合のスペクトル応答は、単純な線形モデルから逸脱する可能性が高い。

30

【0007】

3. (状態のばらつき)

被検者の生理的な状態のばらつきは、相対的に短い時間間隔で、組織部層と区画の光学的特性に影響する。このようなばらつきは、例えば、水和レベル、組織部中の血液の体積分率の変化、ホルモンの刺激、皮膚温度のばらつき、血液のヘモグロビンレベルに関係することがある。光学プローブとの接触に反応してしまい、わずかなばらつきが予測されることさえある。

40

【0008】

4. (構造的なばらつき)

個人の組織部の特質は、遺伝、環境的な影響、老化(aging process)、性別、体組成などの要因の結果として、差異を有する。これらの差異は、大部分が解剖学的なものであり、多様な組織部形状を形成するゆっくりと変化する構造的な特性として記述することができる。この結果、被検者の組織部は、真皮厚さ、タンパク質レベル、体脂肪率などの特定の特性に直接関係付けることができる、スペクトル吸収の明確かつ組織部の体系的な特徴またはパターンを持つことがある。吸収の特徴は、一人の患者に対しては再現させるこ

50

とは可能であるが、患者群の母集団における構造的なばらつきは、単一の数学的較正モデルの使用では正しく表すことができないことがある。従って、患者間で生じる差異は、近赤外線スペクトル吸収によって血液検体を非侵襲測定する場合には重大な障害となる。

【 0 0 0 9 】

非分散的 (non-dispersive) システムにおいては、上記(1)に類似するばらつきは、重回帰と因子ベースのアルゴリズムなどの多変量手法を使用して容易にモデル化される。拡散反射における組織部の散乱特性をモデル化することには、過去、多大な努力がなされているが、上記(2)に概説した問題は、ほとんど検討されていない。上記(3)と(4)にリストされているタイプのばらつきは、重大な非線形スペクトル応答を生じるが、これについては、有効な解決策が報告されていない。例えば、非侵襲ブドウ糖測定についていくつか報告されている方法は、短い時間間隔で、個人に固有な較正モデルを実行する。K. Hazenの「近赤外分光法を使用しての生物学的基質におけるブドウ糖の定量 (Glucose determination in biological matrices using near-infrared spectroscopy)」(アイオワ大学博士論文、1995年8月)と、J. Burmeisterの「人の非侵襲血液ブドウ糖測定値のための生体外モデル (In vitro model for human noninvasive blood glucose measurements)」(アイオワ大学博士論文、1997年12月)と、M. Robinson, R. Eaton, D. Haaland, G. Koepf, E. Thomas, B. Stallard, P. Robinsonの「糖尿病患者におけるブドウ糖の非侵襲モニタリング：予備評価 (Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients: a preliminary evaluation)」(Clin. Chem, Vol.38(9), p.1618~1622, 1992年)を参照。これらの手法は、患者間に生じる差異をモデル化していないので、多数の個人に一般化させることが出来ない。しかも、タイプ(4)のばらつきに関連して再較正が必要となりうる長い時間間隔で、これらの較正モデルを、テストすることは行われていない。さらに、報告されているこれらの方法が、タイプ(3)のある範囲にあるばらつきに対して有効であることは、開示されていない。

【 0 0 1 0 】

【特許文献1】

米国特許出願番号09/359,191 (S. Malin, T. Ruchtiの「非侵襲血液検体の予測用のインテリジェントシステム (An Intelligent System For Noninvasive Blood Analyte Prediction)」(1999年7月22日)

【非特許文献1】

R. Anderson, J. Parrishの「人の皮膚の光学 (The optics of human skin)」(Journal of Investigative Dermatology, Vol.77(1), p.13~19, 1981年)

【非特許文献2】

W. Cheong, S. Prael, A. Welchの「生物学的組織部の光学的特性の検討 (A review of the optical properties of biological tissues)」(IEEE Journal of Quantum Electronics, Vol.26(12), p.2166~2185, 1990年12月)

【非特許文献3】

D. Benaron, D. Hoの「時間分解分光測定法を使用する組織部内の撮像 (NIRI) および定量化 (NIRS) : 統計的および動的に可変な光路長の影響 (Imaging (NIRI) and quantitation (NIRS) in tissue using time-resolved spectrophotometry: the impact of statically and dynamically variable optical path lengths)」(SPIE, vol.1888, p10~21, 1993年)

【非特許文献4】

J. Conway, K. Norris, C. Bodwellの「身体組成の推定の新しい手法：赤外相互作用 (A new approach for the estimation of body composition: infrared interactance)」(The American Journal of Clinical Nutrition, vol.40, p.1123~1140, 1984年12月)

【非特許文献5】

S. Homma T. Fukunaga, A. Kagayaの「人の筋肉の測定における近赤外分光信号における脂肪組織部の厚さの影響 (Influence of adipose tissue thickness in near infrared spectroscopic signals in the measurement of human muscle)」(Journal of Biomedic

10

20

30

40

50

al Optics、Vol.1(4)、p.418 ~ 424、1996年10月)

【非特許文献 6】

A. Profioの「組織部内の光の伝送 (Light transport in tissue)」(Applied Optics、vol.28(12)、p.2216 ~ 2222、1989年6月)

【非特許文献 7】

M. Van Gemert, S. Jacques、H. Sterenborg、W. Staの「皮膚の光学 (Skin optics)」(IEEE Transactions on Biomedical Engineering、vol.36(12)、p.1146 ~ 1154、1989年12月)

【非特許文献 8】

B. Wilson、S. Jacquesの「組織部の光学的反射および透過：原理と応用 (Optical reflectance and transmittance of tissues: principles and applications)」(IEEE Journal of Quantum Electronics、vol.26(12)、p.2186 ~ 2199)

10

【非特許文献 9】

K. Hazenの「近赤外分光法を使用する生物学的基質におけるブドウ糖の定量 (Glucose determination in biological matrices using near-infrared spectroscopy)」(アイオワ大学博士論文、1995年8月)

【非特許文献 10】

J. Burmeisterの「人の非侵襲血液ブドウ糖測定値のための生体外モデル (In vitro model for human noninvasive blood glucose measurements)」(アイオワ大学博士論文、1997年12月)

20

【非特許文献 11】

M. Robinson、R. Eaton、D. Haaland、G. Koeppe、E. Thomas、B. Stallard、P. Robinsonの「糖尿病患者におけるブドウ糖の非侵襲モニタリング：予備評価 (Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients: a preliminary evaluation)」(Clin. Chem、Vol.38(9)、p.1618 ~ 1622、1992年)

【非特許文献 12】

K. Fukunagaの「統計的パターン認識の紹介 (Intro to Statistical Pattern Recognition)」(Academic Press、カリフォルニア州サンディエゴ、1990年)

J. Hertz、A. Krogh、R. Palmerの「ニューラル計算の理論の紹介 (Introduction To The Theory Of Neural Computation)」(Addison-Wesley Publishing Co.、カリフォルニア州レッドウッドシティー、1991年)

30

【非特許文献 13】

R. Duda、P. Hartの「パターン分類と情景分析 (Pattern Classification and Scene Analysis)」(John Wiley and Sons、ニューヨーク、1973年)

【非特許文献 14】

J. Conway、K. Norris、C. Bodwellの「身体組成の推定の新しい手法：赤外相互作用 (A new approach for the estimation of body composition: infrared interactance)」(The American Journal of Clinical Nutrition、vol.40、p.1123 ~ 1140、1984年12月)

【非特許文献 15】

K. Martinの「近赤外線分光法による皮膚内の水分の直接的な測定 (Direct measurement of moisture in skin by NIR spectroscopy)」(J. Soc. Cosmet. Chem.、Vol.44、p.249 ~ 261、1993年9 / 10月)

40

【非特許文献 16】

W. Cheong、S. Prael、A. Welchの「生物学的組織部の光学的特性の検討 (A review of the optical properties of biological tissues)」(IEEE Journal of Quantum Electronics、vol.26(12)、p.2166 ~ 2185、1990年12月)

【非特許文献 17】

W. Andrew、R. Behnke、T. Satoの「加齢による人の真皮の細胞集団における変化 (Changes with advancing age in the cell population of human dermis)」(Gerontologia、vol.10、p.1 ~ 19、1964 / 65年)

50

- 【非特許文献 18】
W. Montagna、K. Carlisleの「老化する人の皮膚における構造的な変化 (Structural changes in aging human skin)」(The Journal of Investigative Dermatology、vol.73、p.47~53、1979年)
- 【非特許文献 19】
J. Brocklehurstの「老人病医薬と老人病学 (Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology)」(p.593~623、Churchill Livingstone, Edinburgh and London、1973年)
- 【非特許文献 20】
T. Ruchtiの「内部報告とプレゼンテーション (Internal Reports and Presentations)」(Instrumentation Metrics, Inc) 10
- 【非特許文献 21】
S. Matcher、M. Cope、D. Delpyの「近赤外分光法における組織部の発色団の濃度変化を定量化するための水の吸収スペクトルの使用 (Use of water absorption spectrum to quantify tissue chromophore concentration changes in near-infrared spectroscopy)」(Phys. Med. Biol.、vol.38、p.177~196、1993年)
- 【非特許文献 22】
Y. Paoの「適応性パターン認識とニューラルネットワーク (Adaptive Pattern Recognition and Neural Networks)」(Addison-Wesley Publishing Company, Inc.、マサチューセッツ州リーディング、1989年)
- 【非特許文献 23】 20
J. Bezdek、S. Pal編「パターン認識のためのファジィモデル (Fuzzy Models for Pattern Recognition)」(IEEE Press、ニュージャージー州ピスカタウェイ、1992年)
- 【非特許文献 24】
S. Wold、M. Sjostromの「SIMCA:類似性と相似の観点における化学データの分析方法 (SIMCA: A method for analyzing chemical data in terms of similarity and analogy)」(Chemometrics: Theory and Application、B. Kowalski編、ACS Symposium Series、Vol.52、1977年)
- 【非特許文献 25】
S. Haykinの「ニューラルネットワーク: 包括的な基本 (Neural Networks: A Comprehensive Foundation)」(Prentice-Hall、ニュージャージー州アッパーサドルリバー、1994年) 30
- 【非特許文献 26】
C. Chen編「ファジィ理論とニューラルネットワークハンドブック (Fuzzy Logic and Neural Network Handbook)」(IEEE Press、ニュージャージー州ピスカタウェイ、1996年)
- 【非特許文献 27】
L. Zadehの「ファジィ集合 (Fuzzy Sets)」(Inform. Control、Vol.8、p.338~353、1965年)
- 【非特許文献 28】
H. Martens、T. Naesの「多変量較正 (Multivariate Calibration)」(John Wiley and Sons、ニューヨーク、1989年) 40
- 【非特許文献 29】
D. Bommannan、R. Potts、R. Guyの「赤外分光法による生体内の角質層のバリア機能の検査 (Examination of the Stratum Corneum Barrier Function In Vivo by Infrared Spectroscopy)」(J. Invest. Dermatol.、vol.95、p.403~408、1990年)
- 【非特許文献 30】
J. Middleton、B. Allenの「角質層に対する温度および湿度の影響と皮膚のひび割れとの関係 (Influence of temperature and humidity on stratum corneum and its relation to skin chapping)」(J. Soc. Cosmet. Chem.、vol.24、p.239~43、1973年)
- 【非特許文献 31】
N. Draper、H. Smithの「応用回帰分析 (Applied Regression Analysis)」(第二版、Jo 50

hn Wiley and Sons、ニューヨーク、1981年)

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、組織部の吸収スペクトル群を分類するための多段階較正モデルを実行する方法を提供する。この方法により、較正と試料のスペクトル群とが、限定されたグループ群に、限定される。これらの限定されたグループは、スペクトルの干渉の共働ばらつき、試料の不均一性、状態のばらつき、および構造的ばらつきに起因する、試料のスペクトルにおけるグループのばらつきを低減させる。測定されたスペクトル群は、測定時の患者に最も正確な推定を生成するように設計されている限定された較正モデル群に、関連付けられる。吸収スペクトル群は、患者の現在の状態と構造とに関連する組織部の吸収スペクトルから抽出された特徴群により、分類される。

10

【0012】

本発明は、患者群の代表的母集団の組織部の吸収スペクトルから、またはグループに分けられた個々の患者群の生理的な状態から、限定された較正モデル群を実行する方法も提供する。分類内の組織部の特質群のばらつきが分類間のばらつきよりも小さくなるように、グループ群または分類群は、構造的な類似性と状態の類似性とに基づいて、規定される。

【0013】

【発明を実施するための最良の形態】

20

{多段階分類化}

スペクトルおよび他の電子的情報並びに人口統計的情報を使用して組織部の試料を分類することは、各種のアルゴリズムを使用して行うことができる。組織部の状態を相互の類似性が高いグループに分けるための分類器(classifier)には、様々なものが存在する。それらの例は、統計的分布情報を利用するベイジアン分類器、先験的情報をほとんど想定していないノンパラメトリック・ニューラルネットワーク分類器である。K. Fukunagaの「統計的パターン認識の紹介(Intro to Statistical Pattern Recognition)」(Academic Press、カリフォルニア州サンディエゴ、1990年)、J. Hertz、A. Krogh、R. Palmerの「ニューラル計算の理論の紹介(Introduction To The Theory Of Neural Computation)」(Addison-Wesley Publishing Co.、カリフォルニア州レッドウッドシティ、1991年)

30

を参照。本願発明において選択されている多段階分類化手法は、より多くのデータが利用可能になるに従って、分類化データベースを発展、拡張することができる。多段階分類器は、階層的な分類化ツリーに似ているが、分類化ツリーと違い、明確な関数またはファジー関数によって決定ルールを規定することができ、かつ決定ルールを規定するために使用される分類化アルゴリズムは、ツリー構造全体の中で変えることができる。

【0014】

次に図1を参照する。この図には、多段階分類化方式の例が表されている。第一段階11は、予め規定されている年齢グループ、すなわち18~27歳(15)、28~40歳(14)、40~54歳(13)、55~80歳(12)に、試料のスペクトルを割り当てる。図示されているように、この試料は、28~40歳の年齢グループに割り当てられている。つまり、この試料の被験者の年齢は、28~40歳に属する。第二段階16は、性別に従って試料を分類17、18に割り当てる。この場合は女性である。つまり、この被験者は、女性である。第三段階19は、角質層の水和状態、すなわち角質水分量31~60(20)、<30(21)、>61(22)に従って、試料の吸収スペクトルをグループ分けする。この場合は>61である。第四段階23は、皮膚温度、すなわち88~90度(24)、86~88度(25)、84~86度、<84度に従って、試料の吸収スペクトルをグループ分けする。この場合は84~86度である。このようにして、多段階構造の各段階において分類のメンバーシップ(帰属)の決定が行われる。最後に、最終段階28において、真皮の光学的相対厚さに従って、予め規定されているグループ29、30、31のうちの1つへ、最後の分類の割り当てが行われる。

40

【0015】

50

図を簡潔にするため、図1には、選択されている分類からの分岐のみが示されているが、完全な多段階分類化構造には、さらに多数の中間および最終的な分類化カテゴリが存在することになる。例えば、図の第四段階23には、組織部の測定スペクトルの96個の分類が存在すると、最終段階には288個の分類が存在することになる。多段階分類化構造の上記の説明は、一例を目的とするものでしかない。実際の分類化構造はこれより多いまたは少ない段階を有することができ、かつ各段階においてこの例において使用されているものと異なる、吸収スペクトルの分類決定ルールを利用できることは、当業者には、理解されるであろう。

【0016】

{特徴の抽出}

前述したように、分類決定の各段階においては、試料の先験的知識に基づいて、または組織部の測定場所において実際に行われた機器の測定値に基づいて、分類が行われる。図1の例においては、最初の2つの段階は、試料に関する先験的情報、すなわち、被検者の年齢と性別を利用する。これ以降の段階は、組織部の測定場所における測定機器から実際に得られる測定値を利用する。さらなる分類は、試料の組織部の吸収スペクトル自体から抽出される特徴に基づいて行われる。

【0017】

特徴の抽出は、吸収スペクトルを解釈するために、試料の測定の品質または特定の側面を向上させる数学的変換である。R. Duda、P. Hartの「パターン分類と情景分析 (Pattern Classification and Scene Analysis)」(John Wiley and Sons、ニューヨーク、1973年)を参照。図2は、非侵襲血液検体の予測用のインテリジェント測定システムのブロック線図を示し、このシステムについては、本出願の親出願であるS. Malin、T. Ruchtiの「非侵襲血液検体の予測用のインテリジェントシステム (An Intelligent System For Noninvasive Blood Analyte Prediction)」(米国特許出願番号09/359,191:1999年7月22日)に完全に説明されている。図2における特徴の抽出41の目的は、組織部の測定場所における構造的な特性と生理的な状態とを簡潔に表すことである。一連の特徴は、患者を分類し、かつ血液検体の予測に最も有用な較正モデルを決定するために使用される。

【0018】

特徴は、ベクトル

$$z \in \mathbb{R}^M$$

で表され、このベクトルは、前処理された測定値から、次式により求められる。

$$z = f(\lambda, x) \quad (1)$$

この式において、

$$f: \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^M$$

は、測定値空間から特徴空間への写像である。

$$f(\cdot)$$

を分解することにより、特定の特徴を求めるための特定の変換

$$f_i(\cdot): \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^M_i$$

が得られる。次元

10

20

30

40

M_i

は、 i 番目の特徴が、スカラーまたはベクトルであるか否か、かつすべての特徴の集合がベクトル \underline{z} であることを示す。特徴がベクトルまたはパターンとして表されるときには、その特徴は内在する身体的現象の指標となる特定の構造を示す。

【 0 0 1 9 】

個々の特徴は、次の2つのカテゴリに分けられる。

1. 抽象的特徴
2. 単純特徴

10

【 0 0 2 0 】

抽象的特徴は、必ずしも、身体系に関する特定の解釈を持たない。具体的には、それらの身体的な解釈は必ずしも既知ではないが、多くの主要素の分析は、有用な特徴である。主要素の分析の有用性は、組織部の吸収スペクトルの性質に関係する。組織部のスペクトル吸収における最も有意のばらつきは、血液検体に起因するのではなく、測定場所の状態、構造、および組成に関係する。このばらつきは、基本的な主要素によってモデル化される。従って、主要な主要素は、組織部の測定場所の構造的な特性と生理的な状態に係るばらつきとを表す傾向にある。

【 0 0 2 1 】

単純特徴は、試料の先験的理解から導かれ、かつ身体的現象に直接的に関係付けることができる。近赤外線スペクトル吸収の測定値から計算できる有用な特徴には、次のような特徴があげられる（ただしこれらに制限されない）。

20

【 0 0 2 2 】

1. 脂肪組織部の厚さ。J. Conway、K. Norris、C. Bodwellの「身体組成の推定の新しい手法：赤外相互作用（A new approach for the estimation of body composition: infrared interactance）」（The American Journal of Clinical Nutrition、vol.40、p.1123~1140、1984年12月）と、S. Homma、T. Fukunaga、A. Kagayaの「人の筋肉の測定における近赤外分光信号における脂肪組織部の厚さの影響（Influence of adipose tissue thickness in near infrared spectroscopic signals in the measurement of human muscle）」（Journal of Biomedical Optics、vol.1(4)、p.418~424、1996年10月）を参照。

30

【 0 0 2 3 】

2. 組織部の水和状態。K. Martinの「近赤外線分光法による皮膚内の水分の直接的な測定（Direct measurement of moisture in skin by NIR spectroscopy）」（J. Soc. Cosmet. Chem.、Vol.44、p.249~261、1993年9/10月）を参照。

【 0 0 2 4 】

3. タンパク質吸収の大きさ。J. Conwayらの前出の文献を参照。

【 0 0 2 5 】

4. 組織部の散乱特性。A. Profioの「組織部内の光の伝送（Light transport in tissue）」（Applied Optics、vol.28(12)、p.2216~2222、1989年6月）、W. Cheong、S. Prahl、A. Welchの「生物学的組織部の光学的特性の検討（A review of the optical properties of biological tissues）」（IEEE Journal of Quantum Electronics、vol.26(12)、p.2166~2185、1990年12月）、R. Anderson、J. Parrishの「人の皮膚の光学（The optics of human skin）」（Journal of Investigative Dermatology、vol.77(1)、p.13~19、1981年）を参照。

40

【 0 0 2 6 】

5. 皮膚の厚さ。R. Andersonらの前出の文献と、Van Gemmertらの前出の文献を参照。

【 0 0 2 7 】

6. 温度に係する効果。Funkungaの前出の文献を参照。

【 0 0 2 8 】

7. 年齢に係する効果。W. Andrew、R. Behnke、T. Satoの「加齢による人の真皮の細

50

胞集団における変化 (Changes with advancing age in the cell population of human dermis) (Gerontologia, vol.10, p.1~19, 1964/65年)、W. Montagna、K. Carlisleの「老化する人の皮膚における構造的な変化 (Structural changes in aging human skin) (The Journal of Investigative Dermatology, vol.73, p.47~53, 1979年)、J. B rocklehurstの「老人病医薬と老人病学 (Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology) (p.593~623, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1973年)を参照。

【0029】

8. 性別に関係するスペクトルの特質。T. Ruchtiの「内部報告とプレゼンテーション (Internal Reports and Presentations) (Instrumentation Metrics, Inc)を参照。

10

【0030】

9. 経路長の推定値。R. Andersonらの前出の文献と、S. Matcher、M. Cope、D. Delpyの「近赤外分光法における組織部の発色団の濃度変化を定量化するための水の吸収スペクトルの使用 (Use of water absorption spectrum to quantify tissue chromophore concentration changes in near-infrared spectroscopy) (Phys. Med. Biol., vol.38, p.177~196, 1993年)を参照。

【0031】

10. 組織部内の血液の体積分率。Wilsonらの前出の文献を参照。

【0032】

11. 環境の影響に関係するスペクトルの特質

20

【0033】

スペクトルを分解することは、既知のスペクトル吸収パターンに関係する特徴を求めするために使用される。例えば、タンパク質と脂肪は、既知の吸収標識を持ち、これは、組織部のスペクトル吸収へのそれぞれの貢献 (contribution) を求めるために使用できる。測定された貢献は、特徴として使用され、単一値による基本的な変数を表す。

【0034】

年齢などの人口統計的情報に関係する特徴は、多数の異なる効果の組合せであり、これは、単一の吸収プロファイルによって表すことができない。さらに、人口統計的変数と組織部のスペクトル吸収との関係は、確定的ではない。例えば、真皮の厚さとそれ以外の他の多数の組織部の特性は、統計的に、年齢に関係するが、遺伝的および環境的な影響によっても相当に変化する。従って、人口統計的変数に関係する、測定された吸収におけるばらつきを表すことができるモデルを実行するために、因子ベースの方法が使用される。測定された吸収スペクトルをそのモデルに投影すると、その投影は、人口統計的変数に関係するスペクトルのばらつきを表す特徴を構成する。抽象的特徴と単純特徴の集合は、M次元の特徴空間を構成する。一連の特徴全体にわたる情報は冗長であるため、分類器の信頼性を向上させるために最適な特徴の選択および/またはデータの圧縮が適用される。

30

【0035】

{分類化}

特徴抽出の目的は、分類化に關与する測定値の顕著な特質を規定することである。特徴の抽出は、多段階分類化ツリー構造が分岐する場所で実行される。分類化ステップの目的は、特定の非侵襲測定に最適な較正モデルを割り当てることである。このステップにおいては、患者は、較正モデルが実行およびテスト済みである多数の予め規定された分類のうちの一つに割り当てられる。適用される較正モデルは、類似する組織部の吸収スペクトルに対して実行されたものであるため、血液検体の予測は、一般的な較正モデルから得られるものより正確である。

40

【0036】

図3に示されているように、パターンの分類化は、一般的には次の2つのステップを含む。

【0037】

1. 分類化モデル53が、抽出された特徴について、予め規定された分類との類似性を評価

50

する、写像ステップ。

【 0 0 3 8 】

2. 決定エンジン54が、分類のメンバーシップを割り当てる、割り当てステップ。

【 0 0 3 9 】

この枠組みの中で、2つの一般的な分類化方法が提案されている。第一の方法は、相互に排他的な分類化を使用する方法で、この場合には、各測定は、1つの分類に割り当てられる。第二の方法は、同時に複数の分類のメンバーであることが可能となるファジー分類化システムを利用する。いずれの方法も、以下に説明されるように、予め規定された分類に基づく。

【 0 0 4 0 】

{ 分類の規定 }

分類化システムを実行するには、母集団の代表的な試料の採取 (representative sampling) から得られた典型的なスペクトル測定値からなる一組のデータが必要である。分類を規定することは、調査データ組内の測定値を分類に割り当てることである。分類の規定の後、測定値と分類の割り当てが使用されて、特徴から分類の割り当てへの写像が求められる。

【 0 0 4 1 】

分類の規定は、監視型手法または非監視型手法のいずれかによって実行される。Y. Pao の「適応性パターン認識とニューラルネットワーク (Adaptive Pattern Recognition and Neural Networks)」(Addison-Wesley Publishing Company, Inc., マサチューセッツ州リーディング、1989年)を参照。監視型手法の場合には、分類は、データ内の既知の差異によって規定される。このような先験的情報の使用は、監視型パターン認識における最初のステップである。この分類の割り当てが既知であるときに、このステップにより、分類化モデルが実行される。例えば、観察されるスペクトルのばらつきの大部分は、体脂肪、組織部の水和状態、皮膚の厚さなどのいくつかの身体的特性に関係する3つの抽象的因子によってモデル化できる。これらの3つの特徴に基づいて患者をカテゴリ化すると、各特徴に値「高」と「低」が割り当てられる場合には、8つの異なる分類が生成される。この手法の欠点は、スペクトルの類似性に注意が払われていないことと、特徴の数が増えると分類の数が指数的に増加する傾向にあることである。

【 0 0 4 2 】

非監視型方法は、特徴空間におけるデータのクラスタまたは自然なグループ分けを探索して実行するために、スペクトル測定値にしか依存しない。このような分析においては、クラスタ内の同質性とクラスタ間の分離とが最適化される。身体的意味を伴う特徴から成るクラスは、特徴空間におけるばらつきの原因となる既知の基本的な現象に基づいて解釈することができる。しかしながら、クラスタの分析においては、先験的情報が利用されないもので、矛盾する結果が得られることがある。

【 0 0 4 3 】

これら2つの手法を組合せる場合には、自然に発生するスペクトル分類を得るために、先見的な知識と、特徴空間の探索とが利用される。この手法においては、分類は、最初に監視型に特徴から規定される。特徴の各組が2つ以上の領域に分割され、この分割された特徴群の組合せによって分類が規定される。データに対してクラス分析が実行され、2つの手法の結果が比較される。クラスが体系的に使用され、組み合わせることのできる分類のグループが求められる。この組み合わせが行われると、最終的な分類の規定の数は、データ内の自然な分割によって大幅に減少する。

【 0 0 4 4 】

分類の規定の後、監視型パターン認識によって分類器が設計される。測定された特徴の組を推定された分類に変換するモデルが、分類の規定に基づいて作成される。分類器の最終的な目的は、信頼性が高くかつ正確な較正モデルを生成することであるため、反復的な手法、すなわち測定システムの仕様を満たすように分類の規定が最適化される手法に従う必要がある。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

{ 統計的分類化 }

統計的分類化の方法は、ばらつきを統計的に記述することができる相互に排他的な分類に適用される。J. Bezdek、S. Pal編「パターン認識のためのファジィモデル (Fuzzy Models for Pattern Recognition)」(IEEE Press、ニュージャージー州ピスカタウェイ、1992年)を参照。分類の規定が一連の典型的試料に割り当てられると、特徴空間から分類推定への最適な写像または変換を求めることによって、分類器が設計される。これにより、誤った分類化の数が最小になる。この写像の形式は、「最適な」の規定が変わると方法ごとになる。既存の方法には、線形判別分析、SIMCA、k最近隣法(k nearest-neighbor)、人工ニューラルネットワークの各種形式があげられる。Funkunagaの前出の文献、Hertzらの前出の文献、Martinの前出の文献、Dudaらの前出の文献、Paoの前出の文献、S. Wold、M. Sjostromの「SIMCA:類似性と相似の観点における化学データの分析方法 (SIMCA: A method for analyzing chemical data in terms of similarity and analogy)」(Chemometrics: Theory and Application、B. Kowalski編、ACS Symposium Series、Vol.52、1977年)、S. Haykinの「ニューラルネットワーク:包括的な基本 (Neural Networks: A Comprehensive Foundation)」(Prentice-Hall、ニュージャージー州アッパーサドルリバー、1994年)を参照。この結果は、

$$c = f(z) \quad (2)$$

に従って特徴を分類 c に写像する関数またはアルゴリズムである。この式において、 c は間隔 $[1, P]$ の中の整数、 P は分類の数である。分類は、「校正」の項で説明されるように、校正モデルを選択するためまたは適合させるために使用される。

【 0 0 4 6 】

{ ファジー分類 }

統計ベースの分類を規定することにより、血液検体の推定に適用可能な一連の分類が生成されるが、スペクトルのばらつきにつながる組織部の試料の光学的特性は、連続的な値として変化する。従って、特に組織部の厚さ、水和レベル、体脂肪率が自然にばらつく結果、分類に重なりが生じる。明確な分類の境界は存在せず、多数の測定値が分類の間に位置することも多く、いくつかの分類のいずれに分類されるかという統計的な確率は等しい。従って、厳密な分類境界と相互に排他的なメンバーシップ関数は、対象とする母集団の性質に適さない。

【 0 0 4 7 】

より適応性の高い分類の割り当て方法は、ファジィ集合理論に基づく。J. Bezdekらの前出の文献と、C. Chen編「ファジィ理論とニューラルネットワークハンドブック (Fuzzy Logic and Neural Network Handbook)」(IEEE Press、ニュージャージー州ピスカタウェイ、1996年)、L. Zadehの「ファジィ集合 (Fuzzy Sets)」(Inform. Control、Vol.8、p.338~353、1965年)を参照。一般的に、ファジィ集合におけるメンバーシップは、グレードの連続体と、各分類について特徴空間を間隔 $[0, 1]$ に写像する一連のメンバーシップ関数とによって規定される。割り当てられたメンバーシップグレードは、その分類に帰属する度合いを表し、「1」が最高の度合いに対応する。従って、1つの試料が、同時に複数の分類に属することがある。

【 0 0 4 8 】

特徴空間から分類のメンバーシップのベクトルへの写像は、式

$$c_k = f_k(z) \quad (3)$$

によって与えられ、この式において、 $k=1, 2, \dots, P$,

$$f_k(\cdot)$$

10

は k 番目の分類のメンバーシップ関数であり、すべての k について

$$c_k \in [0, 1]$$

であり、ベクトル

$$c \in \mathcal{R}^P$$

は、分類のメンバーシップの集合である。メンバーシップベクトルは、予め規定された分類それぞれのメンバーである度合いを与え、校正アルゴリズムに渡される。

20

【0049】

メンバーシップ関数の設計においては、前述した方法に似たファジー分類の規定が利用される。ファジークラス分析を適用することができ、構造と最適化手法の異なるいくつかの方法を使用してファジー分類器を実行できる。いずれの方法も、試料の母集団における分類のメンバーシップの推定誤差を最小化する方向に作用する。

【0050】

{多段階校正}

血液検体の予測は、図2に示されているように、前処理された測定値に校正モデルを適用することによって行われる。提案されている予測システムは、分類化ステップに基づいて適合化できるまたは選択される、1つまたは一連の校正モデルを使用する。

30

【0051】

限定された校正モデルの実行

正確な血液検体の予測のためには、測定時に遭遇する、共ばらつきする干渉、試料の不均一性、状態および構造的なばらつきを補正することのできる校正モデルが必要である。(システムの構成要素の間でスペクトルが相当の重なりを示す)化学的な吸収物質の複雑な混合物は、多変量の統計的モデルを使用することによってのみ解釈できる。しかしながら、予測誤差は、校正データにおいて検体濃度と共ばらつきする干渉のばらつきが増すに従って増大する。従って、血液検体の予測は、校正の組データにおいて検体の濃度との相関関係が薄い、干渉のばらつきが小さい測定値に対して実行されるのが最良である。干渉のばらつきすべてをランダムにできない場合があるため、一般には、スペクトルの干渉のばらつきを制限することが望ましい。

40

【0052】

多段階の分類化システムおよび校正化システムの背後にある原理は、必要な検体信号の存在下において重なっている干渉信号を補正するために必要な、アルゴリズムの一般化された分類の特性に基づく。H. Martens、T. Naesの「多変量校正 (Multivariate Calibration)」(John Wiley and Sons、ニューヨーク、1989年)を参照。この用途において使用されるモデルは、(y として表される)単一の従属変数を推定するために(x として表される)複数の独立変数の測定を必要とする。例えば、 y は組織部のブドウ糖濃度であり、 x は、 n 個の波長のそれぞれにおける非侵襲スペクトル信号の強度から成るベクトル $[x_1 \ x_2 \ \dots$

50

x_i]を表す。

【 0 0 5 3 】

単一変数であるブドウ糖の推定の計算において使用されるモデルの一般化された形式では、方程式(4)に示されているように非侵襲スペクトルの加重総和が使用される。重み w は、回帰ベクトルと称される。

$$y = \sum w_i x_i \quad (4)$$

この重みは、較正モデルを規定し、スペクトル行列 X 内の非侵襲スペクトルの特定の較正の組と、各スペクトルの関連付けられた基準値 y とから、次のように計算する必要がある。

$$w = (X^T X)^{-1} X^T y \quad W. \quad (5)$$

方程式(5)を使用する多変量システムにおいて予測されるモデリング誤差は、線形加法ミクスチャモデル(linear additive mixture model)を使用して推定できる。線形加法ミクスチャは、ミクスチャ内の個々の構成要素の純粋なスペクトルの合計がミクスチャのスペクトルと等しいという規定を特徴とする。線形ミクスチャモデルは、線形加法システムに基づく多変量モデルと非侵襲血液検体の一般的な制限(例えば、線形加法の挙動からいくらか逸脱することを予測することができる制限)を評価するうえで有用である。

【 0 0 5 4 】

図4は、典型的な非侵襲吸収スペクトルを示す。一連のスペクトル測定値は、各行が個々の試料のスペクトルに対応し、かつ各列が単一波長における信号の大きさを表す行列 X として表すことができる。この測定値行列は、機器の基準線のばらつきの行列 B_0 、純粋要素のスペクトルの行列 K 、純粋要素の濃度 Y 、各スペクトルの測定に存在するランダム測定ノイズ E の、線形加法ミクスチャモデルとして表すことができる。

$$X = B_0 + YK^T + E \quad (6)$$

【 0 0 5 5 】

この定式化においては、いかなるスペクトルの歪みも干渉とみなすことができる。例えば、光学的試料採取の組織部体において変化する試料の拡散および偏差の効果も、干渉源としてこの定式化に含める必要がある。従って、ブドウ糖の正確な推定は、較正の組データにおいてブドウ糖濃度と相関関係の薄い、干渉のばらつきが小さい測定値に対して実行するのが最良である。干渉のばらつきすべてをブドウ糖に対してランダムにできない場合があるため、一般には、スペクトルの干渉のばらつきの範囲は、制限することが望ましい。

【 0 0 5 6 】

この多段階分類化は、試料の測定値を、グループ内における一貫性の程度が高いグループに配置することによって、スペクトルの干渉のばらつきを制限する方法を提供する。グループは、試料の先験的知識と、組織部の測定場所における機器測定値と、抽出された特徴とに基づいて規定される。連続する段階それぞれにおいて、グループ内のスペクトル間のばらつきが逐次制限されるように、試料はさらに分類される。分類の規定において利用される組織部パラメータとしては、角質層の水和状態、組織部の温度、真皮の厚さがあげられる。

【 0 0 5 7 】

組織部の水和状態

角質層(SC)、すなわち角層は、腕の裏側の約10~15 μm の厚さを占める。この角質層

10

20

30

40

50

は、主としてケラチンの死んだ細胞、水、および脂質から成る。D. Bommannan、R. Potts、R. Guyの「赤外分光法による生体内の角質層のバリア機能の検査 (Examination of the Stratum Corneum Barrier Function In Vivo by Infrared Spectroscopy)」(J. Invest. Dermatol.、vol.95、p.403~408、1990年)を参照。角質層の水和状態は、室温と相対湿度の関数として時間とともに変化することが知られている。J. Middleton、B. Allenの「角質層に対する温度および湿度の影響と皮膚のひび割れとの関係 (Influence of temperature and humidity on stratum corneum and its relation to skin chapping)」(J. Soc. Cosmet. Chem.、vol.24、p.239~43、1973年)を参照。角質層は、分光計の入射ビームが貫通する最初の組織部であるため、組織部の試料の他のどの部分よりもより光子が多い。従って、組織部の試料のこの最初の層の中の水などの、近赤外線を強く吸収する物質のばらつきは、角質層の下に貫通する光子の波長および深さ - 強度プロファイルを変化させるように作用することがある。

10

【0058】

角質層の水和状態の変化の影響は、簡単な実験によって観察できる。実験の第一部においては、角質層の水和状態は、周囲条件に応じて自由にばらつくことができるようにされる。実験の第二部においては、角質層の水和状態のばらつきは、皮膚の表面における相対湿度を測定前に高レベルに制御することによって制限される。水和状態が制御されない実験と制御される実験を使用しての非侵襲測定値は、それぞれ、図5と図6にプロットされている。1900 nmにおける水帯(water band) 61の変化は、変化する表面の水和状態を評価するのに使用できる。1900 nmにおける水帯61のばらつきの範囲は、図5の場合よりも図6の場合の方がかなり狭い。表面の水和状態は、スペクトル測定における重要な変数を表すため、これは組織部の試料における類似性をカテゴリ化するときを使用できる有用な要素である。

20

【0059】

組織部の温度

測定される組織部の温度は、貫通する最深レベルにおける体の中心部の温度から、皮膚の表面の温度まで変化する。皮膚の表面の温度は、一般的には周囲温度、組織部の測定場所の位置、測定場所における衣服の量に関係する。生きている人間の組織部の約65%を占める水のスペクトルは、1100~2500 nmの波長範囲において試料採取される深さすべてにおいて最も主要なスペクトル要素である。これらの2つの事実と、水帯が1450 nmにおいて温度に起因して移動するという公知の現象のために、ブドウ糖など多数の血液検体に関する情報の解釈が相当に複雑になる。試料採取された生きた組織部内に一連の温度状態が存在し、組織部内の状態の範囲と分布が皮膚表面の温度に依存することは明らかである。さらに、皮膚の屈折率は、温度と共に変化することが知られている。従って、皮膚の温度は、較正モデルの生成と予測のためのグループを識別するために、多段階分類化において使用するための重要なカテゴリ変数とみなされる。

30

【0060】

真皮の光学的厚さ

血液の要素を較正するためには、組織部の光学的試料採取を繰り返す必要がある。血液が人の組織の一部に過ぎず、かつ血液検体が組織の一部にしか関与しないため、組織部の光学的試料採取における変化が、血液検体の変化しないレベルに対し、検体信号の大きさを変化させることがある。試料採取におけるこの種の効果に起因して、検体の特定のレベルの信号強度が変化することにより、較正において混乱が生じることがある。

40

【0061】

光学的試料採取深さをカテゴリ化することは、異なる層のスペクトルの標識帯(marker bands)を分析することによって行われる。例えば、皮膚の下の最初の組織部層(the first tissue layer)は、主として脂肪から成る皮下脂肪組織部である。脂肪吸収帯の強度は、皮下組織部レベルまで貫通した相対的な光子束を評価するために使用できる。脂肪帯が明確であるほど、太い光子束が脂肪組織部に達して検出器に戻ったことを意味する。図7には、明確な脂肪帯71と通常の脂肪帯72を有するスペクトルが示されている。光学的厚さの

50

最も重要な用途は、光学プローブによって試料採取された内部組織部における水和状態の程度を評価することである。光学的厚さは、性別と体型の強い関数でもあるので、この特性の測定値は、一個人の中の内部の水和状態を評価するのに有用となる。

【 0 0 6 2 】

以下の節では、2種類の分類器、すなわち相互に排他的な分類器と、ファジーな分類器の較正化システムについて説明する。

【 0 0 6 3 】

{ 相互に排他的な分類 }

一般的な場合においては、決定された分類化は、患者の分類化とスペクトル測定に基づいて、血液検体の予測を生成する非線形モデルに渡される。図8に示されているこのプロセスでは、吸収スペクトルに明らかに現れている組織部の構造的な特性と生理的な状態に従って、現在の被検者の推定方式が修正される。

【 0 0 6 4 】

この一般的なアーキテクチャは、非線形PLS (partial least squares) または人工ニューラルネットワークなどの非線形較正モデル103を必要とする。なぜなら、写像がきわめて非線形であるからである。前処理された測定値 \underline{x} に対する血液検体の予測は、分類化が \underline{c} によって指定されるとき、次式によって与えられる。

$$y = g(c, x) \quad (11)$$

この式において、

$g(\bullet)$

は、 \underline{x} と \underline{c} を血液検体の濃度の推定

y

に写像する非線形較正モデルである。

【 0 0 6 5 】

望ましい具体化においては、各分類に対して異なる較正が具体化される。推定される分類は、現在の測定値を使用しての血液検体の予測に最も適した、 p 個の較正モデルのうちの1つを選択するために使用される。 \underline{k} が測定値に対する分類推定であるとすると、血液検体の予測は、

$$\hat{y} = g_k(x), \quad (12)$$

である。この式において

$g_k(\bullet)$

は、 k 番目の分類に関連付けられている較正モデルである。

【 0 0 6 6 】

較正は、血液検体の基準値と予め割り当てられている分類化の規定とを使用して、一連の典型的な吸収スペクトルから実行される。この組(「較正の組」と称される)は、患者の母集団において遭遇する一連の生理的な状態を完全に表すために十分な試料を有する必

10

20

30

40

50

要がある。p個の異なる較正モデルは、p個の分類のそれぞれに割り当てられる測定値から個々に行われる。モデルは、主要素回帰、PLS回帰、および人工ニューラルネットワークなどの既知の方法を使用して具体化される。Hertzらの前出の文献と、Paoの前出の文献と、Haykinの前出の文献と、Martensらの前出の文献と、N. Draper、H. Smithの「応用回帰分析 (Applied Regression Analysis)」(第二版、John Wiley and Sons、ニューヨーク、1981年)を参照。各分類に関連付けられているさまざまなモデルは、独立したテスト組または交差検証(cross validation)に基づいて評価され、モデルの「最良の」組が多段階分類化に組み込まれる。これにより、患者の各分類は、その分類に固有な較正モデルを持つ。

【0067】

{ファジー分類のメンバーシップ}

ファジーな分類化が使用されるときには、較正は、単一の推定された分類ではなく、メンバーシップのベクトルに渡される。ベクトル c は、血液検体の予測またはいくつかの血液検体の予測の最適な組み合わせに適する較正モデルの適合化を求めるために利用される。図9に示されている一般的な場合には、メンバーシップベクトルと前処理された吸収スペクトルの両方が、血液検体の予測のための単一の較正111によって使用される。この計算は、次式によって与えられる。

$$y = g(c, x) \quad (13)$$

この式において

$g(\bullet)$

は、非線形回帰、非線形PLS、または人工ニューラルネットワークによって求められる非線形写像である。この写像は、前述されている較正の組から実行され、一般的に複雑である。

【0068】

図10に示されている望ましい具体化は、各分類に対して個別の較正121を有する。しかしながら、各較正は、各測定値に割り当てられているメンバーシップベクトルを利用することによって、較正の組内のすべての測定値を使用して生成される。さらに、メンバーシップベクトルは、非ファジー化(defuzzification) 122によって、すべての分類からp個の血液検体の予測の最適な組合せを求めるために使用される。従って、較正の実行時に、較正の組の1つの測定値が、複数の較正モデルに影響を与えることがある。同様に、予測時に、血液検体推定を生成するために複数の較正モデルが使用される。

【0069】

p個の較正モデルのそれぞれは、較正データの組全体を使用して実行される。しかしながら、k番目の較正モデルが計算される時、較正の測定値は、k番目の分類におけるそれぞれのメンバーシップによって重み付けされる。この結果として、特定の分類の較正モデルに対する試料の影響は、その分類におけるメンバーシップの関数である。

【0070】

線形の場合には、回帰係数を計算するために重み付き最小二乗(weighted least squares)が適用され、因子ベースの方法の場合には、共分散行列が適用される。Dudaらの前出の文献を参照。吸収スペクトルの行列

$X_k \in \mathcal{R}^{m \times n}$

、基準血液検体濃度

$$Y \in \mathcal{R}^r$$

(r は測定スペクトルの数、 w は波長の数(number wavelengths))であり、各吸収スペクトルの分類 k におけるメンバーシップが、

$$C_k \in \mathcal{R}^r$$

の要素であるとする。この場合、主要素は、次式によって与えられる。

$$F = X_k M \quad (14)$$

この式において、 M は P の最初の n 個の固有ベクトルの行列である。重み付けされた共分散行列 P は、次式によって求められる。

$$P = X_k V X_k^T \quad (15)$$

この式において、 V は対角線上の要素 C_k を持つ正方行列である。回帰行列 B は、次式によって求められる。

$$B = (F^T V F)^{-1} F^T V Y \quad (16)$$

人工ニューラルネットワークなどの反復式方法が適用されるときには、学習するアルゴリズムに試料が提示される頻度を求めるためにメンバーシップが使用される。これに代わる例では、大きさが V に従って決められる共分散行列を使用して、拡張カルマンフィルタが適用される。

【 0 0 7 1 】

非ファジー化の目的は、正確な血液検体の予測を生成する測定値のメンバーシップベクトルに基づいて、 p 個の異なる血液検体の予測の最適な組み合わせを見つけることである。従って、非ファジー化は、血液検体の予測のベクトルと分類のメンバーシップのベクトルから単一の検体予測への写像である。非ファジー化器(defuzzifier)は、次式のような変換として示すことができる。

$$\hat{y} = d(c, [y_1 y_2 y_3 \dots y_p]) \quad (17)$$

この式において、

$$d(\cdot)$$

は非ファジー化関数、 c は分類のメンバーシップベクトル、 y_k は k 番目の較正モデルの血液検体の予測である。重心または加重平均などの非ファジー化の既存の方法は、小さな較正の組の場合に適用される。しかしながら、試料の数が十分な場合には、

$$d(\cdot)$$

は条件付き非線形モデルによって生成される。

【 0 0 7 2 】

{ 機器の説明 }

多段階の分類化および較正は、拡散反射測定によって被検者の前腕の近赤外線吸収スペクトルを求める走査分光計内で実施される。この機器は、石英ハロゲンランプと、単色光分光器と、InGAs検出器とを使用する。試料から検出された強度は、アナログ電子装置によって電圧に変換され、16ビットA/Dコンバータによってデジタル化される。スペクトルは処理用のインテリジェント測定システム（IMS）に渡され、その結果、ブドウ糖予測が、または無効な走査を示すメッセージのいずれかが得られる。

【0073】

本発明は、本明細書においては望ましい実施例を参照しながら説明されているが、当業者には、他の実施例を、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載されている実施例の代わりに使用できることが容易に理解されるであろう。従って、本発明は、添付される請求項によって制限されるのみである。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1】 本発明による多段階分類化ツリーの構造を表す。

【図2】 本発明による、血液検体の非侵襲測定用インテリジェントシステムのアーキテクチャのブロック線図である。

【図3】 本発明による、パターン分類化システムのブロック線図である。

【図4】 拡散反射近赤外線分光計を使用して集められた非侵襲吸収スペクトルである。

【図5】 組織部の水和状態を制御する方策がない場合の、何度か繰り返された非侵襲測定のスเปクトルを示す。

【図6】 本発明による、周囲湿度を使用して水和状態を制御する場合の、何度か繰り返された非侵襲測定のスเปクトルを示す。

【図7】 1710 nmに明確な脂肪帯を持つ非侵襲吸収スペクトルを示す。

【図8】 本発明による、相互に排他的な分類の場合の一般的な較正化システムのブロック線図である。

【図9】 本発明による、ファジーな分類の割り当ての場合の一般的な較正化システムのブロック線図である。

【図10】 本発明による、ファジー集合割り当ての場合の平行較正モデルの例を示すブロック線図である。

【符号の説明】

【0074】

11 第一段階

12 年齢55～80

13 年齢40～54

14 年齢28～40

15 年齢18～27

16 第二段階

17、18 分類

19 第三段階

20 角質水分量31～60

21 角質水分量 < 30

22 角質水分量 > 61

23 第四段階

24 皮膚温度88～90

25 皮膚温度86～88

26 皮膚温度84～86

27 皮膚温度 < 84

28 最終段階

29、30、31 グループ

41 特徴の抽出

10

20

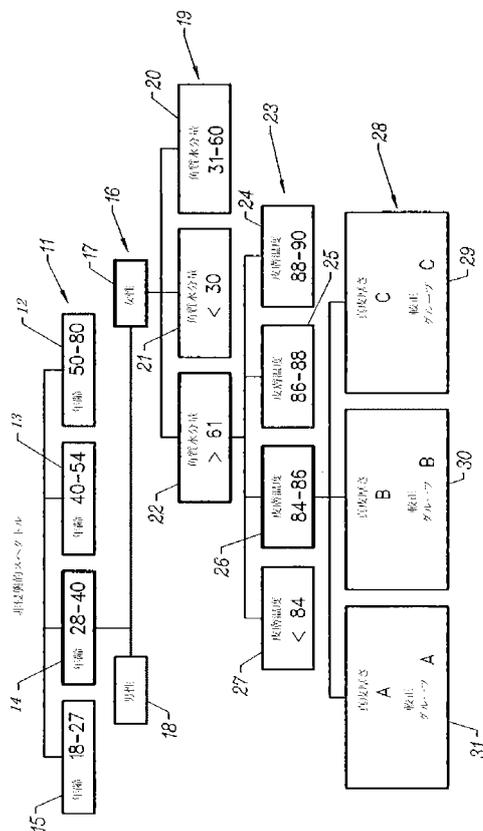
30

40

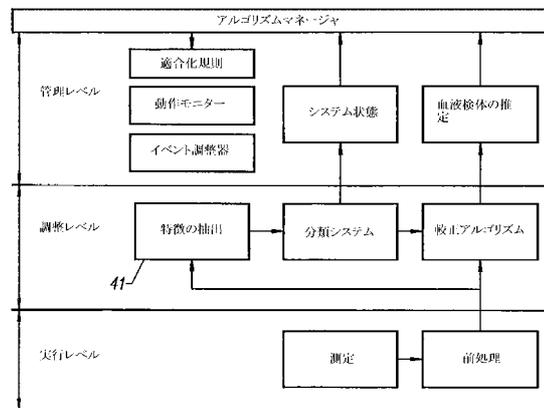
50

- 53 分類化モデル
- 54 決定エンジン
- 61 水帯
- 71 明確な脂肪帯
- 72 通常の脂肪帯
- 111、121 較正
- 122 非ファジー化

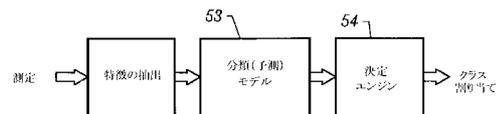
【 図 1 】



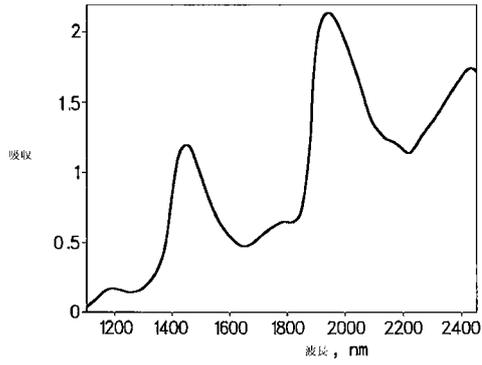
【 図 2 】



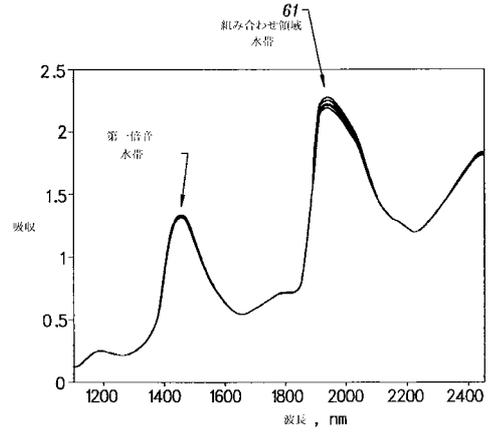
【 図 3 】



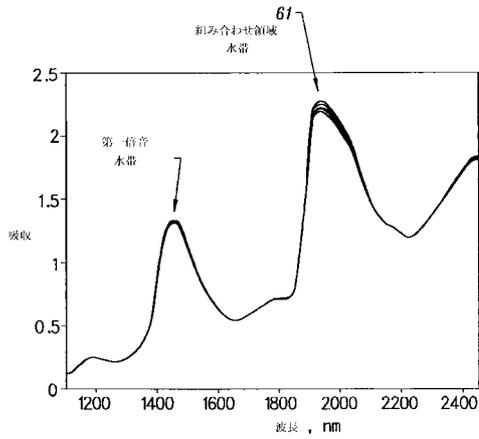
【図4】



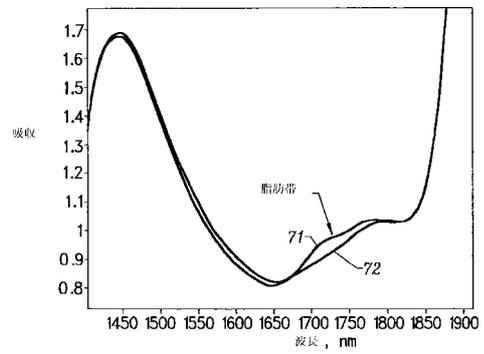
【図6】



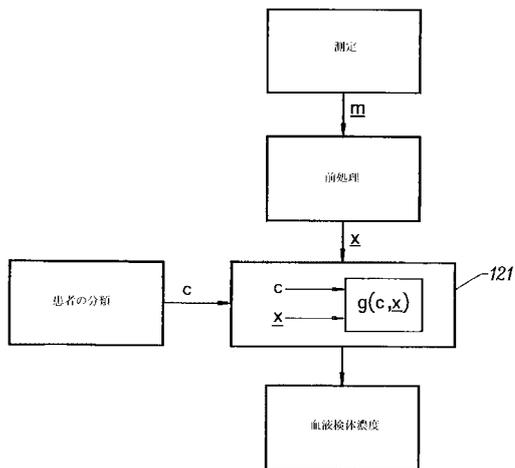
【図5】



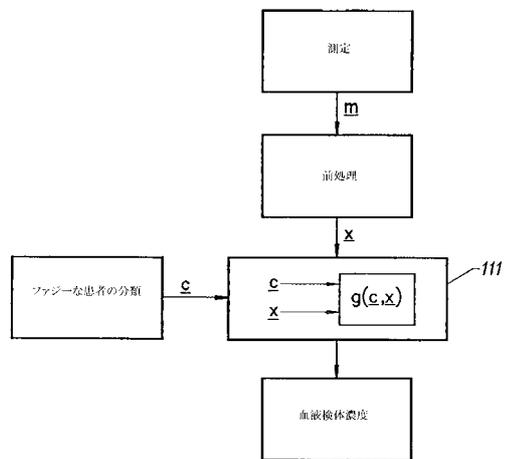
【図7】



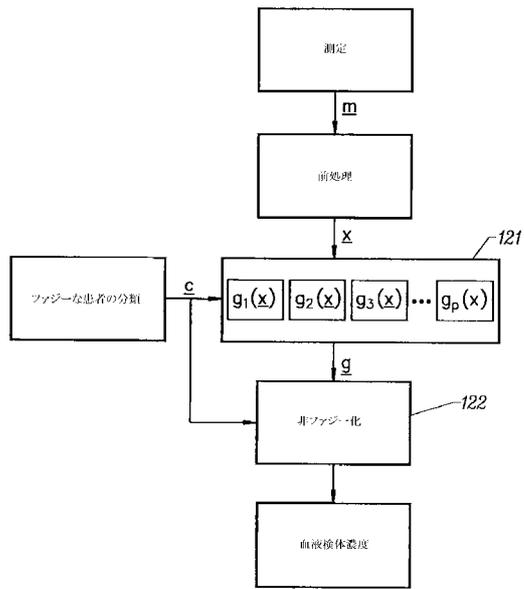
【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

- (72)発明者 ルチティ ティモシー エル
米国 85233 アリゾナ州 ギルバート ウェスト シー ヘイズ ドライブ 1501
- (72)発明者 セナディル スレッシュ
米国 85283 アリゾナ州 テンペ アプト 207 エス キレーン ロード 7250

合議体

- 審判長 岡田 孝博
審判官 田邊 英治
審判官 後藤 時男

- (56)参考文献 特表2002-535023(JP,A)
特表平10-505167(JP,A)
特開平4-215742(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61B5/145

专利名称(译)	实施有限校准模型的多步骤方法，用于预测非侵入性血液样本		
公开(公告)号	JP4216077B2	公开(公告)日	2009-01-28
申请号	JP2002578807	申请日	2002-03-22
申请(专利权)人(译)	Forsythensis医疗墨		
当前申请(专利权)人(译)	Forsythensis医疗墨		
[标]发明人	ブランクトーマスビー モンフレステファンエル ルチティティモシーエル セナデイルスレッシュ		
发明人	ブランクトーマスビー モンフレステファンエル ルチティティモシーエル セナデイルスレッシュ		
IPC分类号	A61B5/145 G01N21/35 A61B5/00 A61B5/107 A61B5/1455 A61B5/1495 G01N21/27 G01N21/47 G01N21/49 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/1075 A61B5/14532 A61B5/1455 A61B5/1495 A61B5/7264 A61B5/7267 A61B2560/0223 A61B2560/0233 G01N21/274 G01N21/359 G01N21/4785 G01N21/49 G16H50/20 Y10S128/92		
FI分类号	A61B5/14.310 G01N21/35.Z		
审查员(译)	冈田孝弘		
助理审查员(译)	东京转到		
优先权	09/825687 2001-04-03 US		
其他公开文献	JP2004528083A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

在无创血液分析物预测中的多层分类和校准方法通过限制共变频谱干扰来最小化预测误差。基于受试者人口统计学和仪器皮肤测量对组织样品进行分类，包括体内近红外光谱测量。多层智能模式分类序列将光谱数据组织成具有组织特性的高度内部一致性的簇。在每一层中，使用适合于开发组织分类的主题人口统计学，光谱测量信息和其他设备测量来连续地改进类别。校准的多层分类方法利用多元统计参数和使用光谱特征的多层分类。在多层分类中使用的变量可以是皮肤表面水合，皮肤表面温度，组织体积水合，以及由近红外脂肪带评估真皮的相对光学厚度。使用沿着关键波长段的NIR光谱信号评估所有组织参数。

