

(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2003 - 523793

(P2003 - 523793A)

(43)公表日 平成15年8月12日(2003.8.12)

(51) Int.CI <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 B 5/145		G 0 1 N 21/01	C 2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/01		21/27	B 4 C 0 3 8
21/27		21/35	Z
21/35		A 6 1 B 5/14	310

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 71数)

(21)出願番号	特願2001 - 531019(P2001 - 531019)
(86)(22)出願日	平成12年10月6日(2000.10.6)
(85)翻訳文提出日	平成14年4月12日(2002.4.12)
(86)国際出願番号	PCT/US00/27826
(87)国際公開番号	W001/028417
(87)国際公開日	平成13年4月26日(2001.4.26)
(31)優先権主張番号	09/419,461
(32)優先日	平成11年10月15日(1999.10.15)
(33)優先権主張国	米国(US)
(81)指定国	E P ( A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E ) , C A , J P

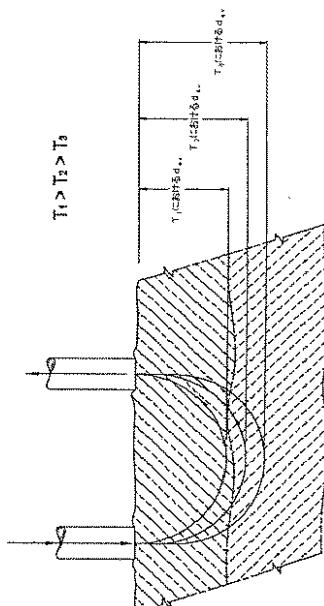
(71)出願人	アボット・ラボラトリーズ A B B O T T   L A B O R A T O R I E S アメリカ合衆国、イリノイ・60064 - 6050、 アボット・パーク、アボット・パーク・ロ ード・100、チャド・0377/エイ・ピー・6・ デイ-2
(72)発明者	ハリル・オーマー・エス アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバテ イビル、ポートワイン・コート・1506
(74)代理人	弁理士 川口 義雄 (外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】組織への光浸透の深さを調節する方法、およびこれを用いた診断的応用

(57)【要約】

例えば身体部分等の生体試料内の、病状の存在、病状の進行、分析物の存在、または分析物の濃度等の、試料の少なくとも1つのパラメータを非観血的に測定する装置および方法。これらの装置および方法では、事前設定された境界間で温度を制御し変化させる。本方法および装置は、温度制御される試料の領域内に限定される平均サンプリング深さ  $d_{av}$  から、試料によって反射され、散乱し、吸収され、射出される光を測定する。本発明の方  
法によれば、人の組織内のサンプリング深さ  $d_{av}$  が、組織の温度を変化させることによって変更される。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 生体試料の少なくとも1つのパラメータを測定する方法であつて、

(a) 前記生体試料の温度を、前記生体試料の生理学的温度範囲内である第1の温度に設定するステップと、

(b) 前記第1の温度で前記生体試料の光学測定を行うステップと、

(c) 前記生体試料内の第1の深さに対応する第1の温度で、前記生体試料の少なくとも1つの光学的パラメータを判定するステップと、

(d) 前記生体試料の前記第1の温度を、前記生体試料の生理学的温度範囲内である少なくとも第2の温度に変えるステップと、

(e) 前記少なくとも第2の温度で前記生体試料の前記光学測定を行うステップと、

(f) 前記生体試料内の第2の深さに対応する少なくとも第2の温度で、前記生体試料の少なくとも1つの光学的パラメータを判定するステップと、

(g) 前記生体試料の深さに関する前記少なくとも1つの光学的パラメータの関数関係から、前記生体試料の前記少なくとも1つのパラメータを判定するステップとを含む方法。

【請求項2】 前記生体試料の前記温度変化により、前記生体試料内の光浸透深さが変化する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記光学測定が拡散反射率測定である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 前記光学測定が空間分解拡散反射率測定である、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 前記光学測定が周波数領域測定である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 前記拡散反射率測定が単一のサンプリング距離で行われる、請求項3に記載の方法。

【請求項7】 前記第1の温度と前記少なくとも第2の温度とが、約0～約45の範囲内である、請求項1に記載の方法。

【請求項8】 前記第1の温度と前記少なくとも第2の温度とが、約15  
～約45 の範囲内である、請求項1に記載の方法。

【請求項9】 前記光学測定が、約400nm～約2500nmの範囲内の  
少なくとも1つの波長の光を使用して行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項10】 前記光学測定が、約600nm～約1300nmの範囲内  
の少なくとも1つの波長の光を使用して行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項11】 前記生体試料の前記少なくとも1つのパラメータが、分析  
物の濃度である、請求項1に記載の方法。

【請求項12】 前記分析物が、グルコース、ヘモグロビン、または水であ  
る、請求項11に記載の方法。

【請求項13】 前記少なくとも1つの光学的パラメータが、吸収係数、散  
乱係数、平均自由行程、有効減衰係数、または光浸透の深さである、請求項1に  
記載の方法。

【請求項14】 前記生体試料が、切除した組織または生検試料である、請  
求項1に記載の方法。

【請求項15】 前記生体試料が人の身体部分である、請求項1に記載の方  
法。

【請求項16】 前記生体試料が、無傷の人の皮膚、食道組織、腸組織、ま  
たは子宮組織である、請求項1に記載の方法。

【請求項17】 前記生体試料の前記少なくとも1つのパラメータが、病状  
を示すパラメータである、請求項1に記載の方法。

【請求項18】 前記病状が、糖尿病の状態、血管疾患の状態、皮膚疾患の  
状態、または新生物疾患の状態である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 複数の層を有する生体試料の少なくとも1つのパラメータ  
を測定する方法であって、

(a) 前記生体試料の温度を、前記生体試料の生理学的温度範囲内である第1  
の温度に設定するステップと、

(b) 前記第1の温度で前記生体試料の光学測定を行うステップと、

(c) 前記生体試料の第1の層の少なくとも1つの光学的パラメータを判定す

るステップであって、前記第1の層が前記生体試料の第1の深さに位置し、前記第1の温度が前記生体試料の第1の深さに対応するステップと、

(d) 前記生体試料の前記第1の温度を、前記生体試料の前記生理学的温度範囲内である少なくとも第2の温度に変えるステップと、

(e) 前記少なくとも第2の温度で前記生体試料の前記光学測定を行うステップと、

(f) 前記生体試料の少なくとも第2の層の前記少なくとも1つの光学的パラメータを判定するステップであって、前記少なくとも第2の層が前記生体試料の少なくとも第2の深さに位置し、前記少なくとも第2の温度が前記生体試料の前記第2の深さに対応するステップと、

(g) 前記生体試料の深さに関する前記少なくとも1つの光学的パラメータの関数依存性から、前記生体試料の少なくとも1つのパラメータを判定するステップと含む方法。

【請求項20】 前記生体試料の前記温度変化により、前記生体試料内の光浸透深さが変化する、請求項19に記載の方法。

【請求項21】 前記光学測定が拡散反射率測定である、請求項19に記載の方法。

【請求項22】 前記光学測定が空間分解拡散反射率測定である、請求項19に記載の方法。

【請求項23】 前記光学測定が周波数領域測定である、請求項19に記載の方法。

【請求項24】 前記拡散反射率測定が単一のサンプリング距離で行われる、請求項21に記載の方法。

【請求項25】 前記第1の温度と前記少なくとも第2の温度とが、約0～約45の範囲内である、請求項19に記載の方法。

【請求項26】 前記第1の温度と前記少なくとも第2の温度とが、約15～約42の範囲内である、請求項19に記載の方法。

【請求項27】 前記光学測定が、約400nm～約2500nmの範囲内の少なくとも1つの波長の光を使用して行われる、請求項19に記載の方法。

【請求項28】 前記光学測定が、約600nm～約1300nmの範囲内の少なくとも1つの波長の光を使用して行われる、請求項19に記載の方法。

【請求項29】 前記生体試料の前記少なくとも1つのパラメータが、分析物の濃度である、請求項19に記載の方法。

【請求項30】 前記分析物が、グルコース、ヘモグロビン、または水である、請求項29に記載の方法。

【請求項31】 前記少なくとも1つの光学的パラメータが、吸収係数、散乱係数、平均自由行程、有効減衰係数、または光浸透の深さである、請求項19に記載の方法。

【請求項32】 前記生体試料が、切除した組織または生検試料である、請求項19に記載の方法。

【請求項33】 前記生体試料が人の身体部分である、請求項19に記載の方法。

【請求項34】 前記生体試料が、無傷の人の皮膚、食道組織、腸組織、または子宮組織である、請求項19に記載の方法。

【請求項35】 前記生体試料の前記少なくとも1つのパラメータが、病状を示すパラメータである、請求項19に記載の方法。

【請求項36】 前記病状が、糖尿病の状態、血管疾患の状態、皮膚疾患の状態、または新生物疾患の状態である、請求項35に記載の方法。

【請求項37】 生体試料の少なくとも1つの光学的パラメータを判定する装置であって、

(a) 前記生体試料の領域に光を照射する手段と、

(b) 前記生体試料の領域から再射出された光を捕集する手段と、

(c) 放射が前記生体試料の特定の深さまで浸透するように、前記生体試料の温度を、前記生体試料の生理学的範囲内の温度に変える手段と、

(d) 捕集された再射出光の強度を、複数の温度で測定する手段であって、測定された強度が、前記生体試料の異なる深さから再射出された光に対応する手段と、

(e) 前記生体試料の深さに関する少なくとも1つの光学的パラメータの依存

性から、前記生体試料の少なくとも1つのパラメータを計算する手段とを含む装置。

【請求項38】 前記生体試料の前記温度変化により、前記生体試料内の光浸透深さが変化する、請求項37に記載の装置。

【請求項39】 前記捕集された再射出光の前記強度を使用して、前記生体試料の拡散反射率を判定する、請求項37に記載の装置。

【請求項40】 前記捕集された再射出光の前記強度を使用して、前記生体試料の空間分解拡散反射率を判定する、請求項37に記載の装置。

【請求項41】 前記捕集された再射出光の前記強度を使用して、前記生体試料の周波数領域測定を判定する、請求項37に記載の装置。

【請求項42】 前記捕集された再射出光の前記強度が单一のサンプリング距離で判定される、請求項37に記載の装置。

【請求項43】 前記温度が約0～約45である、請求項37に記載の装置。

【請求項44】 前記試料に照射するために使用される前記光が、約400nm～約2500nmの少なくとも1つの波長を有する、請求項37に記載の装置。

【請求項45】 前記試料に照射するために使用される前記光が、約600nm～約1300nmの少なくとも1つの波長を有する、請求項37に記載の装置。

【請求項46】 前記生体試料の前記少なくとも1つのパラメータが、分析物の濃度である、請求項37に記載の装置。

【請求項47】 前記分析物が、グルコース、ヘモグロビン、および水で構成される群から選択される、請求項46に記載の装置。

【請求項48】 前記少なくとも1つの光学的パラメータが、吸収係数、散乱係数、平均自由行程、有効減衰係数、または光浸透の深さで構成される群から選択される、請求項37に記載の装置。

【請求項49】 前記生体試料が、無傷の人の皮膚、食道組織、腸組織、または子宮組織で構成される群から選択される、請求項37に記載の装置。

【請求項50】 前記生体試料の前記少なくとも1つのパラメータが、病状の指標である、請求項37に記載の装置。

【請求項51】 前記病状が、糖尿病の状態、血管疾患の状態、皮膚疾患の状態、および新生物疾患の状態で構成される群から選択される、請求項37に記載の装置。

【請求項52】 前記照射手段および前記温度変更手段が内視鏡に含まれる、請求項37に記載の装置。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は、1998年5月18日付提出の米国出願第09/080470号、および1999年4月29日付米国出願第09/302207号の一部継続である。

**【0002】****発明の背景****1. 発明の分野**

本発明は、分析物の生体内濃度の非観血的な判定または非観血的な病状評価のための装置および方法に関し、より詳細には、事前設定された境界内で温度を制御し変化させる、分析物の生体内濃度の非観血的な判定または非観血的な病状評価のための装置および方法に関する。

**【0003】****2. 技術の説明**

光学装置および光学的方法による人体内の分析物濃度の非観血的モニタリングは、臨床診断の重要な手段である。「非観血的」（あるいは本明細書中で「N.I.」と称する）モニタ技術は、血液中または組織中の分析物の生体内濃度を、人体から血液試料を得る必要なしに測定する。本明細書中で使用されているように、「非観血的」技術は、人体から試料を採取することなく、または人体内に器具を挿入することなく、使用することができるものである。被験者の分析物濃度または病状を、血液試料や生検材料を採取する等の観血的手順を行うことなく判定することができることには、いくつかの利点がある。これらの利点として挙げられるのは、検査を行うのが容易であり、患者に対する痛みや不快感が少なく、潜在的バイオハザードとの接触が少ないことである。これらの利点により、検査頻度の増加、病状の正確なモニタリングおよびコントロール、および患者のケアの改善が助長される傾向にある。非観血的モニタ技術の代表的な例は、酸素飽和のための脈酸素濃度測定を含む（米国特許第3638640号、第4223680号、第5007423号、第5277181号、および第5297548号）。非観血的モニタ技術の別の例としては、循環障害の診断のためのレーザ・ドップラ

ー流量計測法の使用がある( J . E . Took e 等「 Skin Microvascular Blood Flow Control in Long Duration Diabetics With and Without Complications 」:合併症の有無による長期糖尿病における皮膚の毛細血管の血流制御、 Diabetes Research ( 1987 ) 5 , 89 - 192 )。NI技術の他の例としては、組織酸化の判定 ( WO 92 / 20273 ) 、ヘモグロビンの判定 ( 米国特許第 5720284 号 ) 、およびヘマトクリットの判定 ( 米国特許第 5553615 号、第 5372136 号、第 5499627 号、および WO 93 / 13706 ) が挙げられる。ビリルビンの判定も従来技術で記載されている ( R . E . Schumacher 「 Noninvasive Measurements of Bilirubin in the Newborn : 新生児におけるビリルビンの非観血的測定 」、 Clinics in Perinatology , Vol . 17 , No . 2 ( 1990 ) 417 - 435 、および米国特許第 5353790 号 ) 。

#### 【 0004 】

糖尿病の非観血的な診断およびモニタリングは、最も重要な非観血的診断手順であると思われる。真性糖尿病は、炭水化物、脂肪、および蛋白質の代謝の慢性障害であり、絶対的または相対的インスリン欠乏、高血糖、および糖尿を特徴としている。この病気については、少なくとも 2 つの主な異なる型が確認されている。「 I 型 」 は、糖尿病の約 10 % を占め、膵臓内のインスリン分泌 細胞の損失から生じる深刻なインスリン欠乏を特徴としている。残りの糖尿病患者は「 II 型 」 であり、これは末梢組織のインスリン反応の低下を特徴としている ( Robbins , S . L 等「 Pathologic Basis of Disease : 病気の病理学的基礎 」 3rd Edition , W . B . Saunders Company , Philadelphia 1984 , p . 972 ) 。糖尿病は、コントロールしなければ、網膜症、アテローム硬化症、細小血管症、腎障害、神経障害を含む、種々の有害な臨床症状を引き起こす。進行期になると、糖尿病により、失明、昏睡が生じ、最終的に死に至る。

#### 【 0005 】

グルコースの非観血的判定が、いくつかの特許の主題となっている。米国特許第5082787号、第5009230号、第4975581号、第5379764号、第4655225号、第5551422号、第5893364号、第5497769号、第5492118号、第5209231号、および第5348003号は、人体中のグルコースを非観血的に判定するための種々の光学的方法について記載している。しかし、前記特許はいずれも、光学的測定に対する異なる皮膚層の影響、またはこれらの種々の皮膚層を通る光浸透に対する温度の影響については言及していない。米国特許第5935062号は、皮膚層の存在を認識しており、真皮から拡散して反射された光を検出し、皮膚の上に黒いバリアを使用して、正反射率および外皮からの反射率を、真皮に浸透した反射光から分離することによって、外皮と相互作用する光を回避する手段について記載している。しかし、米国特許第5935062号は、これらの皮膚層を通って浸透する光に対する温度の影響については言及していない。組織の散乱特性および吸収特性に対する温度の影響が、従来技術における関心の対象である。レーザ励起の熱影響、光凝固、および皮膚光学への温度影響が、従来技術で記載されている。例えば、W-C. Lin等「*Dynamics of tissue reflectance and transmittance during laser irradiation* : 組織反射の動特性とレーザ照射における伝達」、SPIE Proceedings、2134A Laser-Tissue Interaction V(1994)296-303、W-C. Lin「*Dynamics of tissue optics during laser heating of turbid media* : 不純物のレーザ加熱における組織の光学的動特性」、Applied Optics(1996)vol. 35、No. 19、3413-3420、J. Laufer等「*Effect of temperature on the optical properties of ex vivo human dermis and subdermins* : 人の体外真皮および副真皮の光学特性への温度の影響」、Phys. Med. Biol. 43(1998)2479-2489、J. T. Bruulsema等「*Optical Properties of Phan*

toms and Tissue Measured in vivo from 0.9 - 1.3 μm using Spatially Resolved Diffuse Reflectance: ファントムと空間分解拡散反射率を使用して体内で測定した 0.9 ~ 1.3 μm の組織の光学的特性」 SPIE Proceedings 2979 (1997) 325 - 334 を参照のこと。

#### 【0006】

米国特許第 3 6 2 8 5 2 5 号、第 4 2 5 9 9 6 3 号、第 4 4 3 2 3 6 5 号、第 4 8 9 0 6 1 9 号、第 4 9 2 6 8 6 7 号、第 5 1 3 1 3 9 1 号、および欧州特許出願第 EP 0 4 7 2 2 1 6 号は、身体部分に対して配置されるように設計された加熱素子を有する、酸素濃度測定プローブについて記載している。米国特許第 5 1 4 8 0 8 2 号は、フォトプレスモグラフ法による測定中に、センサ内に取り付けられた半導体デバイスを使用して組織を加熱することにより、患者の組織内の血流を増加させる方法について記載している。米国特許第 5 5 5 1 4 2 2 号は、サーモスタット制御された加熱システムを使用して、特定の温度、好ましくは通常の体温よりもやや高い温度に設定される、グルコース・センサについて記載している。

#### 【0007】

本出願の譲受人に譲渡された、1998年5月18日付提出の、米国出願第 0 9 / 0 8 0 4 7 0 号は、温度制御を使用する非観血的グルコース・センサについて記載している。温度を制御する 1 つの目的は、生理学的な変数の影響を最小にすることである。本出願の譲受人に譲渡された、1998年11月23日付提出の、米国出願第 0 9 / 0 9 8 0 4 9 号は、複数の層を有する組織の光学的特性を判定する方法について記載している。両出願とも、温度制御された光学素子を、皮膚に接触させて使用することを教示している。

#### 【0008】

種々の検出技術が従来技術で開示されているが、現在市販されている観血的装置と同等の正確さで非観血的なグルコース測定を行う装置は、未だ市販されていない。従来技術の方法により得られる信号は、あたかも組織が 1 つの均一な温度を有する 1 つの均一な層を含むかのように、組織の分析物情報を反射する。した

がって、グルコース・モニタリング等の非観血的代謝物検査の現行の手法は、許容できる正確さを達成していない。

#### 【0009】

このため、皮膚構造および皮膚層の変化によって影響されることのない、または皮膚層と温度のこれらの層の光学的特性に対する影響について説明する、改良されたN I 器具および方法が引き続き必要とされている。

#### 【0010】

##### 発明の概要

本発明は、例えば身体部分等の生体試料内の、病状の存在、病状の進行、分析物の存在、または分析物の濃度等の、試料の少なくとも1つのパラメータを非観血的に測定する装置および方法を提供する。これらの装置および方法では、事前設定された境界内で温度を制御し変化させる。

#### 【0011】

本発明の方法および装置は、温度制御される試料の領域内に限定される平均サンプリング深さ  $d_{av}$  から、試料によって反射され、散乱し、吸収され、射出される光を測定する。本発明の方法によれば、人の組織内のサンプリング深さ  $d_a$  が、組織の温度を変化させることによって変更される。サンプリング深さは、温度が身体中核温度よりも低くなるにつれて増加し、温度が身体中核温度以内でまたはそれを越えて高くなるときに減少する。本明細書中で使用されているように、「身体中核温度」というフレーズは、身体の末端から遠い身体内部の温度を意味している。直腸温度および食道温度が身体中核温度である。通常の人の場合、身体中核温度は  $37 \pm 1$  である。測定部位の温度を変化させることにより、組織内の光浸透の深さ、すなわち  $d_{av}$  が変化する。温度を関数とする組織内の光浸透の変化を使用して、生体試料内の、病状の存在、病状の進行、分析物の存在、または分析物の濃度を評価することができる。本発明の方法によれば、生体試料の光学測定が第1の温度で行われる。次に、第2の温度で光学測定が繰り返され、第1の温度で光が浸透する深さと約5%～約20%異なる深さまで、光が生体試料内に浸透する。

#### 【0012】

光導入部位と光捕集部位との間隔（サンプリング距離）を適宜に選択することにより、組織内のサンプリング深さを限定することができる。サンプリング深さは、異なる光の波長によっても変化し、約500nm～約1300nmの範囲で、波長が長ければ長いほどサンプリング深さは増加する。光によって色素沈着した、人の皮膚の場合、サンプリング深さは、500nm未満の波長で200μmから、600nmの波長で1mmに達し、約700nm～約1100nmの波長でさらに2mmまで増加する。

#### 【0013】

1つの態様では、本発明は、生体試料の少なくとも1つのパラメータを測定する改良された方法であって、

（a）生体試料の温度を、生体試料の生理学的温度範囲内である第1の温度に設定するステップと、

（b）第1の温度で生体試料の光学測定を行うステップと、

（c）生体試料内の第1の深さに対応する第1の温度で、生体試料の少なくとも1つの光学的パラメータを判定するステップと、

（d）生体試料の第1の温度を、生体試料の生理学的温度範囲内である少なくとも第2の温度に変えるステップと、

（e）少なくとも第2の温度で生体試料の光学測定を行うステップと、

（f）生体試料内の第2の深さに対応する少なくとも第2の温度で、生体試料の少なくとも1つの光学的パラメータを判定するステップと、

（g）生体試料の深さに関する少なくとも1つの光学的パラメータの関数依存性から、生体試料の少なくとも1つのパラメータを判定するステップと、を含む方法を提供する。

#### 【0014】

生体試料のパラメータは、病状の存在、病状の進行、分析物の存在、または分析物の濃度を含むが、これに限定されるものではない。

#### 【0015】

別の態様では、本発明は、複数の層を有する生体試料の少なくとも1つのパラメータを測定する方法であって、

- (a) 生体試料の温度を、生体試料の生理学的温度範囲内である第1の温度に設定するステップと、
- (b) 第1の温度で生体試料の光学測定を行うステップと、
- (c) 生体試料の第1の層の少なくとも1つの光学的パラメータを判定するステップであって、第1の層が生体試料の第1の深さに位置し、第1の温度が生体試料内の第1の深さに対応するステップと、
- (d) 生体試料の温度を、生体試料の生理学的温度範囲内である少なくとも第2の温度に変えるステップと、
- (e) 少なくとも第2の温度で生体試料の光学測定を行うステップと、
- (f) 生体試料の少なくとも第2の層の少なくとも1つの光学的パラメータを判定するステップであって、少なくとも第2の層が生体試料の少なくとも第2の深さに位置し、少なくとも第2の温度が生体試料の第2の深さに対応するステップと、
- (g) 生体試料の深さに関する少なくとも1つの光学的パラメータの関数依存性から、生体試料の少なくとも1つのパラメータを判定するステップと、を含む方法を提供する。

#### 【0016】

本発明の方法を使用して、病状を判定することができ、または病状の人口を調べることができる。

#### 【0017】

好適な実施形態では、放射、すなわち光が、身体部分等の生体試料の表面に、光導入部位で導入される。光導入部位から種々の距離  $r$  において試料表面に位置する1つまたは複数の光捕集部位で捕集された、拡散する反射光が測定される。光導入部位から特定の距離  $r$  (サンプリング距離) のところにある所与の光捕集部位では、生体試料内の平均光浸透深さが温度に応じて変化する。温度が身体中核温度よりも低くなればなるほど、光は生体試料内により深く浸透する。

#### 【0018】

本発明は、波長と、光導入部位と光捕集部位との間隔 (サンプリング距離) を一定に維持しながら、生体試料温度を身体中核温度 ( $37 \pm 1$ ) 未満に低下

させることにより、生体試料内への放射、すなわち光の浸透深さを増加させることを含む。電磁スペクトルの近赤外域で測定された減少散乱係数  $\mu_s'$  は、生体試料温度が変化するときに瞬時に可逆的に変化する。吸収係数  $\mu_a$  は、生体試料温度が変化するときに瞬時に変化するが、散乱係数よりも不規則である。

#### 【0019】

別の態様では、本発明は、生体試料の少なくとも1つのパラメータを判定する装置を提供する。装置は、

- (a) 生体試料の領域に光を照射する手段と、
- (b) 生体試料の領域から再射出された光を捕集する手段と、
- (c) 放射が生体試料の特定の深さまで浸透するように、生体試料の温度を、生体試料の生理学的範囲内の温度に変える手段と、
- (d) 捕集された再射出光の強度を、複数の温度で測定する手段であって、測定された強度が、生体試料の異なる深さから再射出された光に対応する測定手段と、
- (e) 生体試料の深さに関する少なくとも1つの光学的パラメータの依存性から、生体試料の少なくとも1つのパラメータを計算する手段と、を含む。

#### 【0020】

本発明は、空間分解拡散反射率測定を使用する技術（例えば米国特許第5075695号、第5492118号、および第5551442号）をいくつかの点で超える利点をもたらす。本発明の方法により、試料表面に垂直な光伝搬路に沿った、少量の生体試料の光学的特性の変化を測定することが可能になる。これらの変化は、短いサンプリング距離を使用し、測定部位で生体試料の温度範囲を制御し、生理学的温度範囲内で温度を変化させることにより測定される。本発明の方法は、長いサンプリング距離を使用する従来技術の方法よりも好ましい。従来技術の方法は、組織の光学的特性に対する温度の影響について言及していない。本発明の方法は、サンプリング距離と光の波長とを一定に維持しながら、種々の深さでの光学的特性の変化のみを検出するので、皮膚表面の不均一性および主な組織構造の同質性に関与しない。

#### 【0021】

本発明の方法は、散乱係数の変化のみに依拠する、糖尿病の状態を判定する従来技術の方法（血糖濃度を指標として使用）よりも好ましい。本発明の方法は、糖尿病の状態により影響される皮膚血管変化および血流変化を捕らえる。従来技術は、糖尿病患者の皮膚血管変化および血流変化については言及していない。

#### 【0022】

本発明の方法は、生体試料表面の同一部位で行われる2回の測定に依拠している点で、糖尿病の状態および他の病状を身体の分析物の測定に基づいて判定する従来技術の方法よりも好ましく、それにより、異なる個々の測定の際の、再配置ミスの影響、および生体試料の異なる微細構造領域に光学プローブが接触する可能性が減少する。

#### 【0023】

本発明の方法は、電磁スペクトルの近赤外域で、より長い波長での吸収を測定してグルコース濃度を判定する従来技術の方法よりも好ましい。これは、従来技術の方法が、糖尿病患者の生体試料内の散乱変化、皮膚血流および皮膚血管構造の変化を無視しているからである。

#### 【0024】

生体試料内の光伝搬の理論によれば、生体試料内の光浸透の深さは、生体試料の吸収値と散乱係数との両方に依存する。生体試料の温度を変化させることにより、これらの光学的パラメータが変化し、したがって光浸透の深さが数百マイクロメートルまで変化する。この特徴により、生体試料の小間隔の層から信号を検出することができる。

#### 【0025】

生体試料内の光浸透の深さを温度の関数として変化させることは、診断的応用を有する。光浸透の深さの変化を使用して、皮膚構造、皮膚血管構造、および皮膚血流に影響を与える、ある病状を診断することができる。本発明の方法により診断することのできる病状として、糖尿病、糖尿病性神経障害、および末梢血管疾患を例に挙げることができる。

#### 【0026】

発明の詳細な説明

「生体試料」という表現は、ここでは、人の組織そのまままたはこれから切り取った試料、例えば、人の皮膚、人の身体の一部そのまままたはこれから切り取った試料を指すが、これらに限定されるものではない。「組織光学」という表現は、生体試料における光の伝搬に関する研究を指す。「光学的性質」という表現は、組織の吸収、分散、射出、反射、および脱分極を指す。

### 【0027】

「光学的パラメーター」という表現は、媒体およびその成分の光学的性質を記述および定義するパラメーターを指す。光学的パラメーターの例には、分析物の吸収係数、分散係数、異方性因子、光学的伝達平均自由行程、および消衰係数が含まれるが、これらに限定されるものではない。「分散媒体」という表現は、光の分散と吸収をともに行う媒体を指す。「吸収係数」(つまり、 $\mu_a$ )という表現は、単位行路当たりの光の吸収確率を指す。「分散係数」(つまり、 $\mu_s$ )という表現は、単位行路当たりの光の分散確率を指す。「異方性因子」(つまり、 $g$ )という表現は、多重分散された光子(フォトン)の分散角の平均コサインを指す。「縮小分散係数」(つまり、 $\mu_s'$ )という表現は、単位行路当たりの等価等方的(全方向に均一)分散確率を指す。縮小分散係数は分散係数 $\mu_s$ および異方性因子 $g$ と次式 $\mu_s' = (1 - g) \mu_s$ により関係する。「光浸透の深さ」(つまり、 $\tau$ )という表現は、入射光と同一方向に進んだ光の行程に関する分散媒体中での光強度の減衰率を指す。光浸透の深さは光強度が媒体中において当初の値の $1/e$ まで減衰する深さを表す。有効減衰係数 $\mu_{eff}$ は、光浸透の深さの逆数、つまり、 $\tau = 1 / \mu_{eff}$ である。本願において説明するように、人の皮膚における光浸透の深さは、測定部位の温度変化によって変わり、温度が身体中核温度以下になると増大する。

### 【0028】

「モンテカルロシミュレーション」という表現は、分散媒体中におけるフォトンの伝搬を統計的に記述する数値的方法を指す。「拡散反射率」(ここでは特に断らない限り反射率という。)という表現は、入射光が試料に導入された領域よりも広い領域にわたって、入射光の方向以外のすべての角度に試料から再射出された光の測定値を指す。「空間的に分解された分散」または「空間的に分解され

た拡散反射率」という表現は、試料から再射出された光が光導入部位から特定の距離にあるいくつかの部位において集光された光の測定値を指す。あるいは、こうした表現は、集光部位から一群の所定の距離離れた試料境界上の個別の部位に光を導入した結果、同じ試料境界上の所定の部位で集光された光を指すこともできる。いずれの例でも、 $\mu_{\text{eff}}$ 、 $\mu_a$ および $\mu_s'$ は、再射出光の距離に関する強度分布、すなわち、多数のサンプリング距離での再射出光の強度から計算される。「再射出光」と「反射光」という表現はここでは同義で使われ、「反射率」と「再射出光強度」も特に違う旨を断らない限り同様である。「周波数領域測定」という表現は、光が分散媒体を通る際、集光部位から光導入部位までの所定の分離距離における、変調された入射光の位相角および／または振幅変化を含む光の測定値を指す。「光ビーム」という表現は、試料に向けてほぼ平行な軌跡と共に進行し試料表面の予め決められた領域のみに当たるフォトンの一群を指す。実際に、所定の光ビームが当てられる試料の予め決められた表面領域は、光ファイバーのような照射素子によって覆われている領域である。

### 【0029】

「有意に影響する」という表現は、生体試料の所定の深さでの分析物の濃度の変化による試料の深さにおける試料の光学的性質の測定可能な効果を指す。

### 【0030】

「光導入部位」という表現は、試料（例えば、身体の部分、組織等）表面のある場所であって、光が試料中に入射または導入される部位を意味する。光源は、光導入部位に位置してもよいし、光導入部位から離れて位置してもよい。もし、光源が光導入部位から離れて位置している場合は、光は、例えば光ファイバーのような光搬送手段によって光導入部位まで搬送されなければならない。「照射素子」という表現は、光導入部位に位置し試料（例えば、身体の一部、組織、その他）に対して光を当てる部品を意味する。照射素子は、典型的には、光源から光導入部位に光を搬送する光ファイバーである。しかし、光源が光導入部位に位置する場合は、光源が照射素子となり得る。「集光部位」という表現は、試料（例えば、身体の部分、組織等）表面のある場所であって、試料から再射出された光が測定のために集光される場所を意味する。検出器は、再射出光の強度を測定す

るものであり、集光部位に位置してもよいし、集光部位から離れて位置してもよい。検出器が集光部位から離れて位置している場合は、光は、例えば光ファイバーのような光搬送手段によって検出器まで搬送されなければならない。「集光素子」という表現は、集光部位で試料（例えば、身体の部分、組織等）から再射出される光を集光する部品である。「集光素子」は、典型的には、集光部位から検出器に光を搬送する光ファイバーである。しかし、検出器が集光部位に位置する場合は、検出器が集光素子となり得る。光導入部位と集光部位との間の距離は、試料の表面に沿って測定した場合に「サンプリング距離」として定義される。所定の試料に対して、サンプリング距離は、試料表面から、分散や吸収といった事象が、再射出光の測定に寄与する試料内部射出への平均距離を決定する。こうした平均距離を、以下、「サンプリング深さ」または「深さ」というが、これはサンプリング距離に依存する。本発明によれば、人の皮膚におけるサンプリング深さは、組織の温度を変えることにより変化させることができ、人の生理学的温度範囲内において温度を下げるとき增加する。

#### 【0031】

また、生体試料の「生理学的な温度」とは、温度変化の結果として光学的または生物学的性質に不可逆的変化を生じることなく、試料の生理学的活動が維持される温度範囲を意味する。

#### 【0032】

一態様において、本発明は、生体試料の少なくとも1つのパラメータを測定する改良された方法を提供し、

(a) 生体試料の温度を、試料の生理学的温度範囲内の第1の温度に設定するステップと、

(b) 第1の温度で生体試料についての光学的測定を行うステップと、

(c) 生体試料の第1の深さに対応する第1の温度で、生体試料の少なくとも1つの光学的パラメーターを判定するステップと、

(d) 生体試料の第1の温度を、試料の生理学的温度範囲内の少なくとも第2の温度に変更するステップと

(e) 少なくとも第2の温度で生体試料についての光学的測定を行うステップ

と、

(f) 生体試料の第2の深さに対応する前記少なくとも第2の温度で、生体試料の少なくとも1つの光学的パラメーターを決定するステップと、

(g) 生体試料の深さに関する少なくとも1つの光学的パラメーターの関数依存性から、生体試料の少なくとも1つのパラメーターを判定するステップと、  
を含む。

#### 【0033】

別の態様では、本発明は、複数の層を有する生体試料の少なくとも1つのパラメーターを測定する方法を提供する。光浸透の深さは温度により変化するため、これまでに述べてきたように均質な試料において異なる深さから再射出された光を検出する代わりに、異なる層から再射出された光を検出することができる。典型的な人体の皮膚組織は少なくとも3つの識別可能な層、表皮、真皮および皮下組織を有している(出典:Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 26th Ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1985, p. 1212)。表皮は皮膚の最も外層にあって血管を有しない層であり、掌や足の裏では厚さがそれぞれ0.8mmと1.4mm、それ以外では70~120μmの範囲である。表皮はさらに幾つかの層に分けることができる。真皮は組織を繋ぐ血管の高密度床からなり、典型的には厚みが1~2mmの範囲である。真皮は上層および下層の両方に静脈叢を含むが、より脂肪性の(つまり脂肪の多い)組織が下層に見られる。主要な血管は皮下組織に位置している。

#### 【0034】

複数の層を有する生体試料の測定に関する実施形態は

(a) 生体試料の温度を、試料の生理学的温度範囲内の第1の温度に設定するステップと、

(b) 第1の温度で生体試料についての光学的測定を行うステップと、

(c) 生体試料の第1の層の少なくとも1つの光学的パラメーターを判定するステップであって、第1の層が試料の第1の深さに位置し、第1の温度が生体試料の第1の深さに対応するステップと、

(d) 生体試料の温度を、試料の生理学的温度範囲内の少なくとも第2の温度に変更するステップと

(e) 少なくとも第2の温度で生体試料についての光学的測定を行うステップと、

(f) 生体試料の少なくとも第2の層で少なくとも1つの光学的パラメーターを判定するステップであって、少なくとも第2の層が生体試料の少なくとも第2の深さに位置し、少なくとも第2の温度が、生体試料の第2の深さに対応するステップと、

(g) 生体試料の深さに関する少なくとも1つの光学的パラメーターの関数依存性から、生体試料の少なくとも1つのパラメーターを判定するステップと、を含む。

#### 【0035】

本発明の方法を用いて診断し得る疾病状態には、糖尿病の状態、末梢血管障害、皮膚病の状態、または新生物性疾患の状態が含まれる。

#### 【0036】

本発明の方法は、温度を変化させて組織への光浸透の深さを変化させつつ光を組織の境界内に導入でき、かつ、同じまたは別の境界を通過して再射出された光の強度が測定可能であるような任意の組織の表面での使用に適用される。したがって、温度制御された内視鏡検査は、食道表面または子宮頸管の病変性潰瘍の診断に用いることができる。

#### 【0037】

本発明の方法は、約0～約45の温度範囲にわたって適用でき、好ましい温度範囲は、約10～約42であり、より好ましい温度範囲は、約20～約40である。一般に、温度範囲は、組織に温度に関係する損傷を与えた後、なんらかの有意な不快感を与えることなしに、組織への光浸透の深さが検出可能な程度に十分に変化するものでなければならない。

#### 【0038】

本発明の方法は、約400nm～約2500nmの光の波長範囲にわたって適用できる。しかし、血液循環関連性疾患の診断には約600nm～約1300n

mまでの光の波長が好ましく、長波長吸収帯を有する分析物には約1300～約2500nmの光の波長が好ましい。

#### 【0039】

本発明の方法は、光浸透の深さの温度依存性および組織の光学的性質の測定に対する温度の影響を利用して、正常な人口の期待される統計的挙動と正常な統計的挙動からの偏差に基づき、人口の疾病状態を調べるために用いることができる。

#### 【0040】

別の態様において、本発明は、生体試料の光学的パラメーターを判定する装置を提供する。この装置は、

- (a) 生体試料の領域に光を照射する手段と；
- (b) 生体試料から再射出された光を捕集する手段と；
- (c) 照射が生体試料の特定の深さまで浸透するように、生体試料の温度を、生体試料の生理学的範囲内の温度に変化させる手段と；
- (d) 捕集された再射出光の強度を複数の温度で測定する手段であって、測定強度が生体試料の異なる深さから再射出された光に対応する手段と；
- (e) 生体試料の深さに関する少なくとも1つの光学的パラメーターの依存性から生体試料の少なくとも1つのパラメーターを計算する手段とを含む。

#### 【0041】

ここに記載する方法では、以下の手法のうち1つまたは複数を用いて温度を変化させることができる。

#### 【0042】

(a) 温度ステッピング：これは、組織試料の温度を予め決められた少なくとも2つの異なる温度の間で変化させる操作を含む。非観血的測定はこれらの2つまたは3以上の異なる温度のそれぞれで行われ、異なる温度で測定された信号が、疾病状態の指標になり得る疾病状態または生体試料中の分析物濃度の判定に用いられる。

#### 【0043】

(b) 温度サイクリング：これは、観察対象の組織の温度を、1つの値から第

2の値に変化させ、さらに元の値に戻す操作を含む。光学的測定は、3つの温度設定で行われる。

#### 【0044】

(c) 温度モジュレーション：これは、予め決められた少なくとも2つの異なる温度の間で温度サイクリング（すなわち、繰り返して温度変化を行う）を繰り返す操作を含む。非観血的測定は異なる温度で行われ、これらの温度で測定された信号が、疾病状態の指標になり得る疾病状態または生体試料中の分析物濃度の判定に用いられる。

#### 【0045】

(d) 連続温度変化：これは、身体の一部に熱を加え、温度上昇と並行して光学的信号の測定を連続的に行う操作を含む。あるいは、身体の一部を冷却素子と接触させてその温度を低下させ、その身体の一部が正常温度以下に冷やされると並行して一連の光学的測定を行う。

#### 【0046】

これらのいずれの例でも、いくつかの光学的特性（例えば、吸収、分散、透過、反射）を複数の温度で測定し、各温度で1組の光学的パラメーターを計算する。種々の温度で測定されたこれらの光学的性質または計算されたパラメーター（ $\mu_s'$ 、 $\mu_a$ 、異方性因子 $g$ 、 $\mu_{eff}$ 、光学的輸送平均自由行程 $1 / [\mu_s' + \mu_a]$ 等）を、例えば、分析物濃度、疾病状態の指標のような生体試料のパラメーターと相関させ、較正関係を生成することができる。較正関係を用いて生体試料のパラメーターを次に決定する。

#### 【0047】

NI測定に対する温度変化の効果を完全に理解するためには、組織中の光伝搬の理論的説明を見ておくことが有用であろう。組織の光学的性質とこれらの特性が光分散および吸収に及ぼす影響を以下に示す。また、NI測定の組織温度依存性も説明し、NI測定の温度制御のための好適実施形態についても述べる。

#### 【0048】

光が散乱事象下にある人の組織試料のような混濁試料内の光の通り易さは、当該分野では以下の式で表される：

$$I = I_0 e \times p (-\mu_{eff} Z) \quad (1)$$

ここで、 $I$ 、 $I_0$ および $Z$ は上に定義した通りであり、 $\mu_{eff}$ は以下のように定義される。

$$\mu_{eff} = (3\mu_a [\mu_a + \mu_s (1 - g)]) = 3\mu_a (\mu_a + \mu_s') \quad (2)$$

### 【0049】

光の組織内への光の浸透は、光浸透の深さ  $d$  で表され、これは、光の導入の方向に沿った混濁媒体中の光強度の減衰率を指す。光浸透の深さは、有効減衰係数  $\mu_{eff}$  の逆数であり、ここで、

$$= 1 / \mu_{eff} = 1 / 3\mu_a (\mu_a + \mu_s') \quad (3)$$

光浸透の深さは、試料表面から試料内部へ、入射光の方向に沿って測定した、光強度が入射光の  $1/e$  に減衰する点までの距離の統計的表現であり、 $e$  は自然対数の底である。光浸透の深さは、入射強度の 37% が維持されている組織の深さに対応する。

$$I(d = d) = I_0 / e = 0.37 I_0 \quad (4)$$

### 【0050】

は  $\mu_a$  と  $\mu_s'$  の両方に依存するため、 $\mu_a$  または  $\mu_s'$  のいずれかの増加は光浸透の深さ  $d$  の減少につながる。反対に、これら 2 つの係数の減少は組織内への光浸透の深さ  $d$  の増加につながる。

### 【0051】

可視および近赤外の波長の光を組織試料に照射した場合、分散性物質（細胞のような粒子）の寸法（大きさ）が、光の波長の長さに近いときは、縮小分散係数  $\mu_s'$  は Mie 理論によれば、

$$\mu_s' = 3.28 a^2 (2 \pi n_{ex} / \lambda)^{0.37} (m - 1)^{2.09} \quad (5)$$

ここで、 $a$  は体積密度、すなわち、単位体積当たりの粒子の数；  
“ $a$ ” は分散性粒子（例えば、細胞、ミトコンドリア、コラーゲンフィブリル）の半径；  
 $n_{ex}$  は媒体（間質液体）の屈折率；

$m = (n_{in} / n_{ex})$  は、分散性粒子の屈折率  $n_{in}$  の媒体屈折率  $n_{ex}$  に対する比； $\lambda$  は光の波長を表す。

#### 【0052】

Graaff 等「Reduced light-scattering properties for mixtures of spherical particles; a simple approximation derived from Mie calculations : 球状粒子の混合体に対する縮小光分散特性：Mieの計算から誘導した単純近似」、Applied Optics、Vol. 31、No. 10 (1992) 1370 - 1376。

#### 【0053】

式(5)に示されているように、所定の入射光波長に対して、 $\mu_s'$  は細胞の大きさ “ $a$ ” あるいは屈折率比 “ $m$ ” に応じて直接的に変化する。分散性粒子の屈折率  $n_{in}$  は比較的一定の値なので、 $\mu_s'$  は大体は  $n_{ex}$  および粒子径 “ $a$ ” に影響される。

#### 【0054】

$\mu_{eff}$ 、 $\mu_s'$  および  $\mu_a$  を判定する方法は従来知られている。これらの方法の1つは皮膚組織の拡散反射率を測定することである。拡散反射率測定において測定された反射率は、縮小分散係数  $\mu_s'$ 、吸収係数  $\mu_a$ 、分散媒質の屈折率および通常は空気の周辺層の屈折率の関数である。

#### 【0055】

組織の吸収係数および分散係数を測定する方法の1つは、空間的に分解された拡散反射率と呼ばれ、再射出された光の強度は、検出表面上の集光部位からの光導入部位の距離の関数である。この方法では試料から再射出された光の強度は、試料に光が導入された部位からの表面上のいくつかの距離の地点で測定される。ある条件下では、再射出光の強度は、集光部位からの光導入部位の隔たりと以下の関係式で関係している。

$$R(r) = K_0 [ \exp(-\mu_{eff} r) ] / r \quad (6)$$

$$\log [r \cdot R(r)] = \log (K_0) - \mu_{eff} r \quad (7)$$

#### 【0056】

ここで、 $R(r)$ は、光導入部位から距離 $r$ だけ離れている集光部位における試料からの反射光強度を表し、 $K_0$ は定数、 $\mu_{\text{eff}}$ は有効減衰係数であり、 $L_{\log}(K_0)$ は数 $K_0$ の自然対数を表す。式(7)は、 $\mu_{\text{eff}}$ 、したがって光浸透の深さ $z$ の変化を組織温度の関数として計算するのに用いることもできる。本発明の例では、空間的に分解された拡散反射率を用いてきたが、本発明は空間的に分解された拡散反射率に限定されるものではない。 $\mu_{\text{eff}}$ を判定する他の方法、例えば、周波数領域測定および拡散反射率測定を用いることもできる。

#### 【0057】

$\mu_s$ および $\mu_a$ を正確に判定する能力は、個別に拡散理論による近似の利用に依存しており、分散係数の吸収係数に対するある比が満たされなければならない( $\mu_s' >> \mu_a$ )。この条件により測定波長域は上記の関係が保たれる波長に限定される。また、拡散理論により近似を行うためには、光導入部位と集光部位との間の隔たり(サンプリング距離)が大きいこと、したがって、頭蓋骨、二頭筋、ふくらはぎのような大きな体積が必要である(米国特許第5,492,118号)。また、拡散理論は人の組織が均質媒体であるという仮定に基づいていが、これは当医学分野で知られていることと反対である。皮膚の構造は当分野で知られている。いくつかの層が組織学的に識別される。すなわち、表皮(角質層を含む)、真皮および皮下組織である。各層は厚さが数十~数百マイクロメーターの範囲におよぶ。本発明の好ましい実施形態によれば、光導入部位と集光部位(複数でもよい)との間の距離は、小さく( $< 3\text{ mm}$ )保たれ、組織との光の相互作用の観察は $1\text{ mm}^3$ に限定される。サンプリング距離が小さいのでそうした小体積全体にわたって温度の制御および変調が可能である。小さなサンプリング距離を用いるため、組織の光学的パラメーター算定の補助となる拡散理論近似の使用が制限される。拡散理論近似の制限を避ける方法の1つはモンテカルロ計算法のような数値的方法を用いて分散係数および吸収係数 $\mu_s'$ および $\mu_a$ を計算することである。こうして判定された値の正確さはモデルへの入力値に依存する。

#### 【0058】

我々は、温度の変化が組織の光学的性質に、次の1または2以上のかたちで影

響することを見出した。

### 【0059】

(1) 温度上昇は、測定の間監視される皮下体積への血流を増加させる。血流のこの増加は、電磁スペクトルの500 nm ~ 1100 nmの領域でヘモグロビンの波長における吸収係数および水による吸収を上昇させる。

### 【0060】

(2) 温度上昇は、電磁スペクトルの900 nm ~ 2500 nmにおける水の吸収係数の温度依存性変化に影響を及ぼす。水の吸収特性は温度変化に対して非常に敏感であることが知られている。

### 【0061】

(3) 温度変化はまた組織の分散特性も変化させる。組織の分散係数は、式(5)で与えられるように、媒体(間質液)の屈折率、細胞の大きさ、組織の細胞の体積密度に依存する。温度はISFの屈折率に影響を及ぼす。人の組織のおよそ90%は水分であるため、ISFの屈折率は水の屈折率で近似することができ、これは次式により温度に従い変化する。

$$n = 1.3341 + 2.5185 \times 10^{-5} T - 3.6127 \times 10^{-6} T^2 + 2.3707 \times 10^{-8} T^3 \quad (9)$$

### 【0062】

ここで、nはナトリウムD線(=589.3 nm)での屈折率であり、Tはセルシウス単位で表した温度である。式(9)の関係は、刊行物に記載された水の屈折率データを温度の関数として3次多項式に当てはめて得られたものである。

### 【0063】

本発明の実施形態によれば、温度変化は試料の光浸透の深さに変化をもたらす。身体の一部の皮膚のような生体試料の表面に光が導入されると光は拡散的に反射される。この拡散的に反射された光は、生体試料の表面に位置する光導入部位から種々の距離隔たった1または複数の部位で集光される。集光された光の強度は検出器によって測定される。光は、生体試料に所定の深さに浸透するであろう。光導入部位から所定の距離離れた所定の集光部位に対して、生体試料における

光浸透の平均深さは、図1に示すように温度に伴って変化する。試料の温度が低くなると、生体試料中への光浸透の深さは深くなる。温度が上昇すると、生体試料中への光浸透の深さは浅くなる。組織における光の伝搬を測定する方法は、拡散反射率測定法、空間的に分解された拡散反射率法、または周波数領域測定法のような従来あるいくつかの方法の1つとすることができます。あるいは、本願と同様に、1999年8月3日出願；本願と同じ譲受人に譲渡されており、その内容は参照により本願に組み入れられている米国特許出願09/366,084に記載されているように、照射点から固定された距離隔たった位置で信号検出を行うこともできる。

#### 【0064】

試料および媒体の光に対する影響をこれから議論する。人の皮膚は大体はヘモグロビン、メラニン、ビリルビンの含有量によって影響され、これらは電磁スペクトラムの可視または近赤外領域での有意の吸収をもたらす皮膚中の主要な成分である。皮膚の赤みがかった色は、真皮上層にある血液量に大きく依存する。異なる人種から派生した人々の黒、黄色または白色の皮膚の色は、主として表皮の下層に含まれるメラニンの含有量を大きく反映している。組織の吸収係数の変化から着色物質の濃度を判定することができる。黄疸患者の場合、過剰量の抱合ビリルビンが血中および皮膚の血液を含まない組織に現われる。

#### 【0065】

皮膚の別の重要な光学的性質は分散係数である。一般に、皮膚の分散係数に影響を及ぼす重要な因子は、細胞の密度、大きさおよび形状、細胞内および細胞間液の屈折率である。上皮は（複数の層を含むが）比較的均一であり、真皮の上層も、試料表面と平行な水平方向には同様である。しかし、真皮および皮下組織への深さがより深くなると、毛細血管、血管、様々な血球、脂肪組織等が現れるため、皮膚は益々均一ではないものになる。そこで、筋肉および組織の巨視的な構造がより重要になると、組織の分散係数に対する屈折率、細胞の大きさや形状の影響は重要性が低下する。表面に最も近接した層（例えば、表皮および真皮上層）では、細胞の大きさ、形状および液体の屈折率が分散係数に大きな影響を及ぼす。これらの層の分散係数を測定することにより細胞の大きさ、形状および液体

の屈折率を変化させる分析物を追跡することができる。例えば、細胞内または細胞間の液体の濃度に大きな変化を示す分析物はこれはこれらの液体の屈折率に大きな変化を及ぼすことになる。細胞外液体の分析物濃度変化もまた、細胞周辺の浸透率の変化により細胞の大きさ、形状に変化をもたらす。皮膚中でこうした変化を有意に引き起こし得る化合物は、塩類、タンパク質類、脂肪酸類および糖類（主としてグルコース）である。

#### 【0066】

本発明は皮膚の境界を横切って行なう組織の光学的性質の測定のための方法および装置を含み、皮膚層の測定された特性に及ぼす影響および測定中の温度変化を説明する。本発明は温度を変調させながら、異なる深さの組織の様々な層の光学的性質を測定可能とする。皮膚境界を横切った組織の光学的性質の測定は、逆に皮膚の様々な層の非均質性の影響を受ける。皮膚組織の多数の層の温度を変化または変調させることの、光学的特性の測定値への効果は、本発明に先立って開示されたことはない。

#### 【0067】

米国特許第5,057,695; 5,551,422; 5,676,143; 5,492,118; 5,419,321; 5,632,273; 5,513,642および5,935,062の各号は、皮膚の様々な層の光学的測定への影響あるいは皮膚の様々な層を通過する光浸透への温度の影響については記載していない。これらの特許は、これら課題を扱う方法または装置を開示していない。他の従来技術は、広いサンプリング距離と拡散理論によるアプローチを用い深い組織層のマッピングを行っている。これらの従来技術の方法は、頭蓋骨、大腿部、または大きな腕の筋肉のような身体の大きな塊に対して作用する。光ビームによってサンプリングされる組織の体積は大き過ぎるので、この体積全体にわたって温度制御あるいは温度変調を有効に行うことはできない。皮膚中の血液循環の研究は、皮膚の表皮表面下1~2mmの深さで皮下微細循環が起こっていることを示している（I.M.Braverman「The Cutaneous Microcirculation: Ultrastructure and Microanatomical Organization: 皮下微細循環：

超構造と微細解剖の構成」、Microcirculation(1997)Vol.4、No.3、329-340)。したがって、皮膚表面に近接する光学的性質の測定は、血液循環の皮膚表面に近接した組織の代謝濃度への影響に関する有用な情報を与えることができる。また、皮膚表面に近接した血液循環のレーザードップラーフローメーター(ここでは、LDFと略す)による研究は、レーザードップラーフローメーターが抹消循環疾患の診断の良い手段となることを示している。

#### 【0068】

多くの生物種にとって温度は重要な生理学的パラメーターである。鳥類や哺乳類のような「温血」動物では、環境温度の広い範囲にわたる変動にも拘わらず、一群の反射応答の働きにより身体温度が狭い範囲内に維持されている。人間の場合、正常な口内温度は37であるが、これは、代謝率、年齢、ホルモンの違いにより、個人により、±1変化する。正常な人間の体芯温度は、0.5~0.7の規則的な日周変動を示す。

#### 【0069】

身体各部は様々な温度があり、部分による温度差の大きさは環境温度に伴って変化する。直腸温度は体芯の温度の代表であり、環境の温度変化に対してほとんど変化しない。末端は通常身体のほかの部分と比べて冷たく、特定の身体部分の中では、組織の温度は皮膚表面で最も低い。

#### 【0070】

組織の温度の変化は灌流率のような他の生理学的変数に影響を及ぼす。組織の温度上昇は、恒常的な反射のトリガーとなり、局部的血流を高め、皮膚からの熱の排出を増加させる。組織をおよそ25に冷やすと灌流率は低下する。しかし、さらにつづいて温度を下げるとき、皮膚は再び赤みがかった色を呈する。活動、感染、ある種の悪性の疾病、または精神的ストレスのような他の因子も灌流率に変調をもたらす。なじみのある例は皮膚の色の変化であり、これは、運動やアルコール摂取、あるいは座った状態から立ち上がるという体勢変化によってさえも起こる。

#### 【0071】

加熱したレーザードップラーフローメーターを用い、レーザードップラーフローメーター(LD

F) 測定の前に皮膚を暖めることは一般に従来技術で行われている。従来技術に記載された LDF 法は信号の AC のみ、および赤血球の運動に対する温度の影響のみを扱っている。静止した組織部分による分散およびこうした分散パラメーターに対する温度の影響は、従来技術には開示されていない。

#### 【0072】

パルス酸素濃度測定は、光と組織との相互作用を診断に用いる別の分野である。パルス酸素濃度測定は、主としていくつかの心臓パルスにわたって 2 つの波長の光吸収を扱うものである。組織の分散はこの方法では無視されている静的な成分である。温度を体芯温度 (37 ± 1) 以上に上げることが、動脈の動きが唯一の観察し得るパルスとなるまでに血管を拡張してパルスを高めるのに用いられている。このようにパルス酸素濃度測定という従来技術は、静的な組織の分散に対して温度が及ぼす影響については何ら語っていない。パルス酸素濃度測定という従来技術は、組織におけるヘモグロビン吸収波長以外の波長における組織の全体的吸収に対して温度が及ぼす影響については何ら語っていない。また、パルス酸素濃度測定という従来技術は、光浸透の深さによって表される組織の吸収パラメーターと分散パラメーターの組み合わせに対して温度が及ぼす影響について何ら語っていない。さらに、パルス酸素濃度測定という従来技術は、組織中の光の伝搬に対して温度が及ぼす影響、および酸素飽和の測定以外の診断応用に温度を利用することについて何ら語っていない。本発明は、組織の光学的性質に対する温度が及ぼす影響に基づく診断への応用を提供するものであり、これは、パルス酸素濃度測定の分野における従来技術によって示唆されるものではない。

#### 【0073】

グルコースの量の判定のための従来の非観血的方法は、光導入部位に光を導入すること、身体部分の皮膚境界を通して光を浸透させること、および当該身体部分の同じまたは別の境界を通して信号を出現させることを含んでいる。皮膚の構造およびその表面境界（角質層）は、個人個人で、また、個人の疾病の状態によって変化する。皮膚組織への光浸透の深さ、光浸透の深さの測定部位の温度および皮膚組織の構造に対する依存性は従来技術では議論されていない。疾病の状態が光と組織との相互作用にもたらす影響および組織への光浸透の深さを変化させ

ることについて従来技術は何ら語っていない。

#### 【0074】

糖尿病その他の疾病の状態は、皮膚に構造的变化を引き起こし、その光学的性質、グルコースその他の分析物の濃度变化に対するこれらの光学的性質の応答、皮下温度の变化に対する光学的性質の応答を変化させ得る。R. G. Sibbalud等「Skin and Diabetes: 皮膚と糖尿病」、Endocrinology and Metabolism Clinics of North America、Vol. 25、No. 2(1996)463-472は、糖尿病に関する一連の皮膚学的および皮膚構造的影響をまとめている。これらの影響の中には厚皮があり、これは、病理生理学的に弹性纖維の摩損および交差結合度の増加を伴うコラーゲンの加速された老化と関係するようであり、これはコラーゲン纖維のグリコシル化を原因とする。糖尿病の他の影響には「黄色い皮膚」があり、これも皮膚コラーゲンのグリコシル化を原因とする。糖尿病患者における皮膚コラーゲン構造の変化は、V. M. Monnier等「Skin Collagen Glycation, Glycoxidation, and Crosslinking Are Lower in Subjects With Long-Term Intensive Versus Conventional Therapy of Type I Diabetes: 皮膚コラーゲンのグライケーション、酸化糖分および交差結合はタイプ1の糖尿病の従来療法に対して長期集中治療下の被験者では低い」、Diabetes、Vol. 48(1999)870-880に報告されている。さらに、V. J. James等「Use of X-ray Diffraction in Study of Human Diabetic and Aging Collagen: 人の糖尿病と老化コラーゲンの研究におけるX線回折の使用」、Diabetes、Vol. 40(1991)391-394は、糖尿病の結果として起るコラーゲン皮膚纖維の構造変化を示している。これらの知見の実質的效果は、糖尿病被験者の皮膚においては、非糖尿病被験者と比べ、構造の違い、すなわち、交差結合の大きさやレベルおよびコラーゲン纖維の分布に相違があるという点である。こうした相違は、式(5)の項に影響を与えるため、糖尿病被

験者の皮膚において分散特性の変化をもたらす。このように、グルコースその他の分析物の濃度変化への分散係数の応答、および分散係数の皮下温度変化への応答は、糖尿病被験者では非糖尿病被験者での値と異なるものと期待される。

#### 【0075】

組織の分散特性は、以下の効果のうちの1または複数の結果として温度に伴い変化する。

- (a) 温度上昇は間質液の屈折率を減少させ、組織の分散係数を増加させる。
- (b) 温度が上昇すると、細胞膜の屈折率が変化する。いずれの場合も式(5)における屈折率の不一致度 $m$ が温度の上昇に伴って増加し、分散係数を増加し得る。
- (c) 温度が上昇すると、細胞の大きさが増大し、これによって分散係数が増加する。

#### 【0076】

被験者の前腕の温度が20と40の間で上昇すると、 $\mu_s'$ の値が増加する。温度と $\mu_s'$ の値との間には、 $\mu_s' \propto$  温度プロットの傾きが $0.047 \sim 0.066 \text{ cm}^{-1}$ の範囲で線形関係が見出される。傾きの平均値は、 $590 \text{ nm}$ の波長の光に対して $0.053 \pm 0.008 \text{ cm}^{-1}$ であった。同様の現象は長波長でも、分散係数が小さくなり、水による吸収バンドがずっと大きなものになるという点を除いて、同様に起こると期待される。

#### 【0077】

皮膚温度の上昇はまた、角質層および上皮の構造特性を変化させる。皮膚の温度上昇は汗腺の液組成も変化させる。両者とも皮膚の分散特性に影響を及ぼすであろう。第1の影響は可逆的であり得るが、後者の影響は可逆的とはならない。分散係数の変化は線形であり、温度変化に対して可逆的であることが見出された。

#### 【0078】

式(4)によれば、光浸透の深さ、すなわち、組織表面に垂直な方向の距離であって、組織を伝搬する光の強度がその入射時の値の $1/e$ に減少する距離は吸収係数および分散係数の値に依存する。温度変化は、生理学的な温度範囲(20

~40)での観察では、 $\mu_s'$  と  $\mu_a$  の値に可逆的に影響する。したがって組織への光浸透の深さは、測定部位の組織の温度に依存する。 $\mu_s'$  と  $\mu_a$  のいずれか一方または両方が増加するとき、つまり、温度が上昇するときには、組織への光浸透の深さは減少することになる。反対に、 $\mu_s'$  と  $\mu_a$  のいずれか一方または両方が減少するとき、つまり、温度が下降するときには、組織への光浸透の深さは増加することになる。 $\mu_a$  が増加すると、組織内で拡散した光子が吸収され、この結果、組織内での光の伝搬が制限される確率が増加する。反対に、 $\mu_a$  が減少すると、組織内で拡散する光子が吸収される確率が減少し組織中の伝搬距離が増加する、その際光子がより多くの分散中心と相互作用しある／またはより深い層に浸透する。 $\mu_s'$  が増加すると、組織内で光子が後方散乱される確率が増加し、この結果、組織内での光の伝搬が制限される。同様にして  $\mu_s'$  が減少すると、組織内で拡散するフォトンが後方散乱される確率が減少し、この結果、組織内での光の伝搬距離が増加する。実質的効果は、組織の温度が減少したときに光子が入射光の軌跡に沿って組織中により深く伝搬することである。伝搬距離は組織表面に垂直な方向の光伝搬の光浸透の深さ ( $= 1 / \mu_{\text{eff}}$ ) として表現できる。光浸透の深さとして表される光の伝搬距離は、組織の温度が上昇すると減少する。本発明の実施形態は、組織の温度を変化させつつ光浸透の深さを変化させることに基づく診断方法を説明する。

### 【0079】

#### 実施例

以下、実施例により本発明をさらに説明するが、これは本発明を限定するものではない。

### 【0080】

#### 実施例 1

図2～図5は、光学的性質、したがって、組織の様々な深さでの種々の分析物濃度を測定するのに適した装置を示す。1998年11月23日出願；本願の譲受人に譲渡された、同時係属する米国特許出願09/098,049は、本願の装置に用いる部品の多くについて詳細に説明している。この装置は、被験者の皮膚内に光を導入し、そこからの再射出光を測定することができる。

### 【0081】

図2は、本発明の装置10の一実施形態を図解するブロックダイアグラムである。装置10は光源モジュール12、二股光ファイバー束14、人対応モジュール16、および検出器モジュール18を含む。光源モジュール12は、スタンフォードリサーチ光学チョッパー(Stanford Research Optical Chopper)で変調されたGillway L1041ランプのような調節された光源(図示していない)を含む。光源強度の変動の測定を標準化するため、光源モジュール12から出るビームの一部をHamamatsu S-2386-44K 6Cシリコン検出器のような基準検出器に向けるために、プリズム、2色ビームスプリッター等(図示していない)を用いてもよい。光源モジュール12から出た残りの光は、少なくとも1つの集光レンズ(図示していない)によって二股光ファイバー14の光源先端20上に焦点を結ぶようとする。図3Aを参照すると、減衰器、光フィルタおよびアイリスなど追加の光学素子(図示していない)を光源と光源先端20の間に挿入することができる。光源先端20は、好ましくは、光源から発するビームに対して光源先端の位置を調節するために設けられたアダプタ(図示していない)内に保持される。

### 【0082】

図3Aおよび図3Bは、二股光ファイバー束14を詳細に示す。二股光ファイバー束14は、Anhydrous G Low OH VIS-NIR光ファイバーから構成した。図3Aを参照すると、二股光ファイバー束14は、光源先端20、検出器先端22、および共通先端24を含んでいる。二股光ファイバー束14のこの3つの個別の「先端」すなわち終端部位は図3Bに示されている。操作する際には、光源先端20は光源モジュール12内に含まれ、検出器先端22は検出器モジュール18内に含まれ、共通先端24は人対応モジュール16内に含まれる。1本の光ファイバー26が光源先端20から共通先端24に光を搬送する。6本の光ファイバー28、30、32、34、36、38が共通先端24から検出器先端22に光を搬送する。

### 【0083】

共通先端24は人対応モジュール16内に設置され、モジュール16は使用に

際し身体に当てられる。図3Bに示すように、共通先端24は、光源先端20からの光を共通先端24に搬送するファイバー26と、組織試料から再射出された光を集め、捕集された光を検出器先端22に搬送する6本のファイバー28、30、32、34、36、38を含む。

#### 【0084】

各ファイバー28、30、32、34、36、38の1端は、共通先端24の中に位置しており、順にファイバー26からの距離が増している。ファイバー26の中心と共通先端24のファイバー28、30、32、34、36、38の中心間の公称分離距離rが、図4に示されている。28、30、32、34、36、38のすべてのファイバーは、分離距離rで設置されており、ファイバー26からの距離は4mm未満、好ましくは2mm未満である。

#### 【0085】

ファイバー28、30、32、34、36、38の他の端部は図3Bに示すように、検出器先端22内に、シャッターが各ファイバーからの光を導けるように十分な間隔を空けて円状に配置されている。検出器モジュール18は、検出器先端22を受け入れて、これを回転シャッター(図示していない)に隣接して保持しており、一度に1本のファイバーから出た光を検出することができる。シャッターは6本のファイバー位置に固定するための爪(dent)、またはその他の手段を有する。1対の色消しレンズ(直径25mm、焦点距離60mm)で検出対象とするファイバーからの光を検出器上に焦点を結ばせる。検出器はHamamatsu S-2386-44K 6Cシリコン検出器とした。検出器モジュール18は、ダイナミックレンジの大きな増幅器およびロックイン増幅器のような適当な電子的信号処理装置を含む。あるいは、6本のファイバーの出力を並列に処理するため6台の検出器に向けることもできる。

#### 【0086】

図5は人対応モジュール16を示し、これは、アルミディク40、熱電冷却素子42、熱電対44、ヒートシンク46、共通先端24およびインターフェースアダプター48を含む。アルミディスクは貫通孔を含み、これは光ファイバープローブの共通先端を受け入れて共通先端24を身体の一部に当てて保持する。ア

ルミディスク40（およびディスク40が隣接する組織）の温度は、Marlow Industries model number SP1507-01ACのような熱電気素子42により制御した。熱電冷却／加熱器は、Marlow Industries model number SE5000-02のような温度制御／電源供給装置によって給電した。ヒートシンク46を熱電冷却素子42の背部に設け、熱伝導を強化した。インターフェースアダプター48は身体の一部に適合する形状、例えば、円筒状、平面、球面状その他の形状とし、身体の一部の快適な支持体とした。さらに、人対応モジュールは、前腕試験用に快適なアームレスト（図示していない）を有してもよい。

#### 【0087】

光源ファイバーおよび集光ファイバーは直径400μmとした。集光ファイバーのいずれか1本と共に先端24位置の光源ファイバー26までの距離は、対応する皮膚上の集光部位と皮膚上の光導入部位との距離を規定した。これらの距離がサンプリング距離となる。この距離を図4に示し、表1にまとめた。

【表1】

表1

	$r_1$	$r_2$	$r_3$	$r_4$	$r_5$	$r_6$
サンプリング距離 (mm)	0.44	0.78	0.92	1.22	1.40	1.84

#### 【0088】

6本の集光用ファイバーは共通先端24で皮膚からの再射出光を受け取り、検出器モジュール18に収められた検出器先端22に光を搬送した。検出器先端22のこれらファイバーの端部は検出器（図示していない）用レンズ（図示していない）の焦点面内にある。しかし、特定のファイバー端と検出器（図示していない）との間のシャッターが開放されているときのみ、ファイバーからの光信号が検出される。特定の集光ファイバーの選択は、プログラム可能なシャッターの使用により実現され、これにより6本の集光ファイバーのうちの1本を選択した。シャッターはプログラムされたステップ数だけ、あるいは、予め選択したマウント上の爪まで回転させた。フィルターの選択、距離の選択および温度の選択は、

LabView(登録商標) Softwareを用いるコンピューターにより制御した。

#### 【0089】

この装置によって得られた空間的に分解された拡散反射率曲線をモンテカルロシミュレーション並びに吸収および分散ファントム(phantom)のセットで生成した較正格子を用いて分析した。吸収および分散係数はこの格子から決定した。温度は20 ~ 42 の間で変化させ、拡散反射率のデータを決定した。Marlowコントローラを温度を事前設定するようにプログラムした。1セットの光学データを集める前に温度を平衡させるようにした。温度は、素子42に埋め込んだ熱電対を被験者の前腕に接触させて測定した。温度はサーミスターであるCole Palmerデジタル温度計並びに0 、26 および50 に維持した水槽により較正した。この較正装置は、さらに標準プラチナ抵抗温度計により有効性を確認した。 $r_1$ 、 $r_3$ 、および $r_6$ における反射率を異なる温度および波長で測定した。各人の $\mu_a$ および $\mu_s'$ の値は、各温度で判定した。光浸透の深さは同一個人について測定した $\mu_a$ および $\mu_s'$ の値から計算した。

#### 【0090】

##### 実施例2

実施例1に記載した装置を用いて温度変化が人の皮膚の光学的性質に及ぼす影響を検討した。図6Aは、590 nm、650 nmおよび800 nmの波長の光について、白人被験者における反射率の変化を温度の関数として示したものである。温度は24 から34 まで上昇させ、次いで22 まで低下させ、最後に38 まで上げた。反射率は24 における値に正規化した。反射率の測定中は、温度は各値について4分間維持し、2つの温度間の推移には約1分を費やした。温度制御された人の前腕部での空間的に分解された拡散反射率の測定により $\mu_s'$ および $\mu_a$ の値を判定した。

#### 【0091】

正規化された反射率曲線をモンテカルロシミュレーション並びに吸収および/または分散ファントム(phantom)のセットで生成した較正グリッドを用いて分析した。吸収および分散係数はこのグリッドから決定した。図6Bは、各

人について計算された  $\mu_a$  および  $\mu_s'$  の値を示す。  $\mu_a$  および  $\mu_s'$  の段階的な挙動は測定部位の温度の段階的变化に従っている。

### 【0092】

図7は、波長 590 nm の光で多数の被験者の前腕部について測定した温度と  $\mu_s'$  の関係をまとめたものである。被験者について、 $\mu_s'$  対温度のプロットの傾きが  $0.047 \sim 0.066 \text{ cm}^{-1}$  の範囲で線形関係が観察された。前記プロットの傾きの平均値は、 $0.053 \pm 0.008 \text{ cm}^{-1}$  であった。

### 【0093】

#### 実施例3

実施例1に記載した装置を用いて皮膚色の異なる数人の被験者の前腕における光学的特性の変化を試験した。9人の被験者について試験を行った。試験は、朝食後少なくとも2時間経ってから行い、各日、午前10時から正午までの間に完了した。9人に対する試験は数日にわたって行った。被験者のうち2人はタイプIの糖尿病であった。温度は38と22の間で変化させた。 $\mu_s'$  と  $\mu_a$  の値は本願実施例2に記載した方法によって計算した。

### 【0094】

$\mu_{eff}$  の値は式(2)を用いて計算した。所定の温度についての光浸透の深さは  $= 1 / \mu_{eff}$  として計算した。次いで、温度を38と22の間で変化させた結果としての光浸透の深さの変化( )を計算した。以下の3表は38と22の間で温度を変調させた結果得られた組織中の光浸透の深さの変化をまとめたものである。表2は590 nmの波長の光についてのデータであり、表3は750 nmの波長の光についてのデータ、表4は950 nmの波長の光についてのデータである。

### 【0095】

表2は、温度が人の前腕組織への光浸透の深さに及ぼす影響を590 nmの波長の光について示す。

#### 【表2】

表2

被験者	22°C			38°C			$\Delta\delta$ ( $\mu\text{m}$ )
	$\mu_a$ (1/cm)	$\mu'_s$ (1/cm)	$\delta$ (mm)	$\mu_a$ (1/cm)	$\mu'_s$ (1/cm)	$\delta$ (mm)	
1	2.209	8.204	1.20	2.825	8.763	1.01	195
2	2.495	9.059	1.08	3.253	10.176	0.87	202
3	2.143	8.768	1.19	2.698	9.045	1.03	168
4	2.335	9.022	1.12	2.736	9.620	0.99	128
5	2.061	9.673	1.17	2.493	9.945	1.04	137
6	2.524	11.060	0.99	3.184	11.444	0.85	140
7	2.442	8.849	1.10	2.819	9.223	0.99	109
8	1.404	9.812	1.45	1.974	11.015	1.14	315
9	2.892	8.760	0.99	3.327	9.252	0.89	102

## 【0096】

表2に示すように、590 nmの波長の光について、温度は、人の前腕組織への光浸透の深さに影響を及ぼす。この波長 ( $\mu_a = 2.2 \text{ cm}^{-1}$ ) ではヘモグロビンの高い吸収があるため、組織への光浸透の深さは590 nmの波長の光では浅くなっている。すべての被験者について、光浸透の深さは22℃より深くなった。組織の温度が38℃から22℃に下げられると、平均して光浸透の深さは178  $\mu\text{m}$ 増加した。被験者2および8は、事前に数年間にわたってタイプIの糖尿病と診断されていた点に注意すべきである。被験者1および3~7については、温度を下げるにより、光浸透の深さの増加は590 nmの波長の光で、102~195  $\mu\text{m}$ の範囲にわたり、一方、2人の長期糖尿病被験者2および8では、光浸透の深さの増加は同じ波長の光で、202~315  $\mu\text{m}$ の範囲であった。

## 【0097】

表3は、温度が人の前腕組織への光浸透の深さに及ぼす影響を750 nmの波長の光について示す。

## 【表3】

表3

被験者	22°C			38°C			$\Delta\delta$ ( $\mu\text{m}$ )
	$\mu_a$ (1/cm)	$\mu'_s$ (1/cm)	浸透深さ、 $\delta$ (mm)	$\mu_a$ (1/cm)	$\mu'_s$ (1/cm)	浸透深さ、 $\delta$ (mm)	
1	0.993	6.591	2.10	1.138	6.938	1.90	200
2	0.674	7.018	2.54	1.158	8.185	1.75	781
3	0.802	6.893	2.32	1.115	7.105	1.91	417
4	0.919	7.106	2.13	1.027	7.400	1.96	163
5	0.897	7.405	2.12	1.126	7.800	1.82	293
6	1.028	9.307	1.77	1.312	9.766	1.51	257
7	0.976	7.000	2.07	1.088	7.266	1.92	154
8	0.391	7.136	3.36	0.665	7.800	2.53	930
9	1.150	7.081	1.88	1.295	7.267	1.58	143

## 【0098】

表3に示すように、750 nmの波長の光について、温度は、人の前腕への光浸透の深さに影響を及ぼす。すべての被験者について、光浸透の深さは38より22でより深くなった。組織の温度が38から22に下げられると、平均して光浸透の深さは360  $\mu\text{m}$ 増加した。590 nmの波長の光での観察結果と同様に、被験者1および3~7については、温度を下げることにより、光浸透の深さの増加は750 nmの波長の光で、143~417  $\mu\text{m}$ の範囲にわたり、一方、2人の長期糖尿病被験者2および8では、光浸透の深さの増加は同じの波長の光で、それぞれ781と930  $\mu\text{m}$ であった。

## 【0099】

表4は、温度が人の前腕組織への光浸透の深さに及ぼす影響を950 nmの波長の光について示す。

## 【表4】

表4

被験者	22°C			38°C			$\Delta\delta$ (μm)
	$\mu_a$ (1/cm)	$\mu'_s$ (1/cm)	浸透深さ、 $\delta$ (mm)	$\mu_a$ (1/cm)	$\mu'_s$ (1/cm)	浸透深さ、 $\delta$ (mm)	
1	0.952	5.391	2.35	1.139	5.707	2.07	282
2	0.711	5.737	2.70	1.208	6.707	1.87	830
3	0.938	5.736	2.31	1.109	5.755	2.09	215
4	0.912	5.930	2.31	1.006	6.095	2.16	150
5	0.964	6.034	2.22	1.141	6.187	2.00	225
6	1.128	7.925	1.81	1.386	8.286	1.58	230
7	0.952	5.851	2.27	1.039	5.967	2.14	128
8	0.356	5.351	4.05	0.738	6.153	2.56	1492
9	1.019	5.600	2.22	1.125	5.639	2.09	130

## 【0100】

表4に示すように、950 nmの波長の光についてもやはり、温度は、人の前腕組織への光浸透の深さに影響を及ぼす。すべての被験者について、組織への光浸透の深さは38より22でより大きくなった。組織の温度が38から22に下げられると、平均して光浸透の深さは320 μm増加した。被験者1および3~7については、温度を下げるにより、光浸透の深さの増加は950 nmの波長の光で、126~282 μmの範囲にわたり、一方、2人の長期糖尿病被験者2および8では、光浸透の深さの増加は同じの波長の光で、それぞれ830と1492 μmであった。

## 【0101】

これら3波長で、光浸透の深さは温度に対し逆の関係にあった。有効減衰係数 $\mu_{eff}$ は温度に直接関係していた。温度が上昇すると吸収係数および分散係数はともに増加し、この結果、光浸透の深さは減少した。光浸透の深さの値および温度の関数としての光浸透の深さの変化は組織中での光の伝搬波長によって変わる。この現象は部分的には、血液による光の吸収の減少によるものである。皮下層への血液灌流は、皮膚温度が下がると低下する。組織中への光浸透は、吸収お

より分散係数の値の両方に依存するため、温度変化がこれらのパラメーターを変化させる、光浸透の深さは数百  $\mu\text{m}$ まで変化する。

#### 【0102】

##### 実施例4

この例では、本発明の装置および方法を、食事許容試験におけるグルコールの濃度変化の非観血的トラッキングに使用する例を説明する。結果は、本発明の方法により測定した組織の光学的性質と観血的方法によって測定した血中グルコース濃度との間に良い相関があることを示している。図1に記載したのと同じ装置および図2に記載したのと同様の試験手順を、3人の被験者について血中グルコースレベルの体内判定に用いた。各被験者に対し、血中グルコースレベルの変化を誘発するため、食事許容試験プロトコールを用いた。測定した反射率の値と体外で判定した血中グルコースレベルとの間の相関を計算し、同様に、得られた吸収係数および分散係数と体外で測定した血中グルコースレベルとの間の相関を計算した。

#### 【0103】

各被験者は実験前に少なくとも8時間絶食した。各被験者の前腕背部で測定した反射率信号を時間を変えて判定した。試験継続中、皮膚温度を制御した。皮膚温度は、22から38まで段階的かつ循環的に変化させた。各温度ステップで反射率を繰り返し4回測定し、4回の繰り返しからなる各セットを3つのサンプリング距離(0.44mm、0.92mmおよび1.84mm)および3波長(590nm、800nmおよび950nm)で行った。各温度ステップでのデータは、約100秒の間にわたって取った。フィンガースティク法により各被験者の血液試料を5~15分おきに採取し、このようにして得られた血液を市販のグルコール計で試験した。測定は被験者が断食状態に入ってから開始した。10分から20分後、被験者は高糖分含有飲料(市販のフルーツジュース；100~120gの砂糖を含む680mLの液体)を摂取した。測定の全継続時間としては約90分~約120分を費やした。

#### 【0104】

反射率データから $\mu_s'$ および $\mu_a$ の値を計算した。図8Aおよび図8Bは、

食事許容試験の間、温度を22と38の間に循環させた際の2人の被験者の $\mu_s'$ と $\mu_a$ の値を示すものである。 $\mu_s'$ と $\mu_a$ における通常の可逆的パターンが実験中90分間にわたって継続した。再現性のある $\mu_s'$ のパターンは、実験継続期間にわたって温度が可逆的かつ即座に $\mu_s'$ に影響を及ぼすことを示している。この結果は、温度を22と38の間で循環させる結果として、組織の構造に永久的な変化は起こらないことを示唆している。ここで、 $\mu_a$ は650nmと800nmの波長の光では同様のパターンを示したが、590nmの波長の光では、時間経過に連れて漸増を示し、これは、いくつかの例では温度と無関係であった。

#### 【0105】

第3の被験者について、食事許容試験において血中グルコースレベルを時間の関数としてプロットしたものを図9に示す。丸は、フィンガースティックにより得られた毛細血と家庭用グルコース計(Glucometer Elite(登録商標)、Bayer Corp.、Elkhart、IN)を用いた基準グルコール試験の点を表す。これらの円を通る破線は、フィンガースティック毛細血グルコースレベルのキュービックスラインスマージングから得られる基準グルコース濃度の適合値を示す。補完されたデータの点は、各時点での体外での血中グルコース試験結果を示すが、時点は、実際に試験が行われた時点と一致するものではない。吸収係数および分散係数の値は、食事許容試験継続中の血中グルコースレベルに従来の線形回帰分析を用いて当てはめた。相関係数の値は22および38の両方で0.97であり、したがって、良い較正性能を示している。図10を参照して、従来の線形回帰分析を用いて、食事許容試験継続中の血中グルコースレベル値に当てはめて、3つのサンプリング距離および3波長における反射率データに基づく数学的モデルが得られた。この数学的モデルは、食事許容試験について22および38の両方で相関係数0.99となり、したがって、良い較正性能を示している。

#### 【0106】

これとは別に単一距離での反射率を、1999年8月3日出願；本願と同じ譲受人に譲渡されており、その内容は参考により本願に組み入れられた、本願と同

時系列中の米国特許出願09/366,084に記載のように用いた。相関係数は温度に依存することが見出され、所定の温度においてある特定の距離で最適値に達した。従来の線形回帰分析を用いて、各単一サンプリング距離の、3波長の反射率測定を含むモデルを、基準グルコース濃度の補完値に相関させた。表5は、食事許容試験中の様々な温度および距離で当てはめた線形回帰分析の相関係数を示している。38では、データを線形最少二乗法に当てはめて得られた最高の相関係数はサンプリング距離 $r = 0.44\text{ mm}$  ( $r_1$ ) におけるものである。22では、データを線形最少二乗法に当てはめ得られた最高の相関係数はサンプリング距離 $r = 0.92\text{ mm}$  ( $r_3$ ) におけるものである。

#### 【0107】

表5は、様々な温度でのグルコースの値と皮膚の反射率との相関を示す。

【表5】

表5

被験者	22°C			38°C		
	$r=0.44\text{ mm}$	$r=0.92\text{ mm}$	$r=1.84\text{ mm}$	$r=0.44\text{ mm}$	$r=0.92\text{ mm}$	$r=1.84\text{ mm}$
1	0.806	0.808	0.766	0.807	0.786	0.727
2	0.783	0.886	0.8	0.867	0.899	0.873
3	0.851	0.931	0.879	0.932	0.927	0.92
4	0.964	0.981	0.96	0.984	0.946	0.915

#### 【0108】

グルコース濃度の基準値と、すべての距離から導かれた $\mu_a$ および $\mu_s'$ の組み合わせから構成されるモデルを用いて計算したグルコースの値は、どの温度でも良く相関している。

#### 【0109】

##### 実施例5

この例は、糖尿病罹患に関する被験者の調査について本発明の方法の有用性を説明する。10人の被験者から29の測定結果を得た。各被験者は2または3回試験した。データは、概ね、食事2時間後の午前10～正午の間に記録された。

被験者の前腕の背部側で拡散反射率の測定をする直前またはその直後に被験者の基準血中グルコースレベルをフィンガースティック法を用いて得た血液をグルコース計で測定した。反射率の値は、590 nm、800 nmおよび950 nmの波長の光について、0.4、0.92および1.84 mmのサンプリング距離で記録した。3つのサンプリング距離で反射された光の強度は $\mu_a$ および $\mu_s'$ を計算するため、および各波長での光浸透の深さ( )を求めるために用いられた。測定は測定部位の温度を22として(約4分間隔で)9回、次いで温度を38に上げてその温度に安定させてさらに9回行った。

#### 【0110】

反射率データは基準血中グルコースレベルに基づいて2群のいずれかに分類された。血中グルコースレベルが110 mg/dl未満のデータ(15データポイント)は第1群に割り当てられた。血中グルコースレベルが110 mg/dl以上のデータ(14データポイント)は第2群に割り当てられた。第2群のデータポイントは、3人のタイプII糖尿病被験者から生成された。この2群は、温度22から38に変化させた際に、皮膚の光学的性質について大きな違いを見せた。第1に、第2群の被験者(糖尿病患者)は800 nmおよび950 nmの波長の光について、大きな $\mu_a$ の増加を示した。第2に、800 nmおよび950 nmの波長の光について組織への光浸透の深さ( - )は、第2群(糖尿病患者)が第1群(非糖尿病患者)に比べて大きかった。第3に、22での $\mu_a$ の平均値は、第2群の被験者の方が第1群の被験者よりも低かった。図1はデータを分散プロットしたものである。ここで、800 nmの波長の光について光浸透の深さ( mm単位)の減少をy軸に、観血的に判定したグルコース濃度をx軸に示してある。このプロットは、本発明の方法を用いれば、例えば、被験者の糖尿病の状態のような病状を統計的に分類し得ることを示している。例えば、パラメーター - について0.15の閾値を用いれば、検査対象の被験者の29のデータポイントのうち23ポイントが糖尿または非糖尿病のいずれかに正確に分類できる。

#### 【表6】

表6

光学的パラメーター	第1群			第2群		
波長、nm	590	800	950	590	800	950
$\Delta\delta$ 平均値、mm	-0.14	-0.14	-0.17	-0.14	-0.25	-0.32
$\Delta\mu_a$ 平均値、cm <sup>-1</sup>	0.42	0.063	0.097	0.32	0.11	0.15
$\Delta\mu'_s$ 平均値、cm <sup>-1</sup>	0.93	0.58	0.46	1.01	0.65	0.55
$\delta$ (22°C) 平均値、mm	1.09	2.03	2.12	1.18	2.34	2.46
$\mu_a$ (22°C) 平均値、cm <sup>-1</sup>	2.46	1.05	1.07	2.05	0.79	0.83
$\mu'_s$ (22°C) 平均値、cm <sup>-1</sup>	9.30	6.98	6.03	9.90	7.17	6.04

## 【0111】

図11と表6に示すデータは、本発明の方法および装置を用いて糖尿病の潜在的な発生人口を調査することの可能性を示している。このような試験は痛みを伴わず、多数の人々について糖尿病罹患のリスクをチェックする必要のある時にはいつでも行うことができる。このような試験は、これまでに診断されていない糖尿病のケースに早期警告あるいは警告点をもたらすことができる。この方法は、組織および血中成分の吸収および分散パラメーターの変化を測定することに基づいているので、これらのパラメーターを変化させる他の病状と相関させることも可能である。本発明の方法は、血中の分析物濃度および血液循環が正常な状態とは異なる、末梢血管障害、皮膚病および新生物性疾患の診断に用いることができる。

## 【0112】

この例と前記検討例（実施例4）で得られた64個の光学的データポイントを6項の一般化された線形モデルを用いて基準グルコース値に当てはめると、相関係数0.79（標準較正誤差=28.8mg/dl）の線形適合が得られた。モデルの6項は、吸収係数の変化（590nmでの $\mu_a$ ）、590nmおよび950nmでの $(1/\mu_a)$ 、分散係数の変化（590nmでの $\mu'_s$ ）、800nmでの $(1/\mu'_s)$ 、および光浸透の深さの変化（950nmでの $\delta$ ）とした。

## 【0113】

図12は、グルコース値に対する6項の適合結果を示す。64個のデータポイントをクラーク(Clark)エラー格子の形式でプロットしたもので、試験された被験者について観血的に測定された血中グルコースレベルと計算された血中グルコースレベルとの関係が確立され、データポイントが受容可能な分散を示している。データプロットの大部分がクラークエラー格子のAゾーンに入っている。クラーク(Clark)エラー格子の表現は、グルコース計の性能データを示す方法である。本試験方法によって判定された血中グルコースレベルを、基準方法、すなわち、観血的方法によって判定された血中グルコースレベルに対してプロットする。試験方法の性能は、大部分のデータがAまたはBゾーン、主としてAゾーンに入るとき受容可能と見なされる。データポイントがプロットのC、D、Eゾーンに入るときは、試験方法が誤った結果を与え、誤った診談的介入につながり得ることを示す。

#### 【0114】

本発明の範囲および本発明の思想から逸脱することなく本発明に種々の修正や変更を加えることは、当業者には明らかであり、本発明はここに述べた例示的な実施形態に不当に限定されてはならないという点が理解されるべきである。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

異なる温度での組織への光浸透を示す図である。

##### 【図2】

本発明における使用に適した装置を示すブロック図である。

##### 【図3 A】

分岐した光学プローブの部分を示す図である。

##### 【図3 B】

分岐した光学プローブの部分を示す図である。

##### 【図4】

光捕集素子と照射素子との間の定格間隔距離 $r$ を示す図である。

##### 【図5】

人のボランティア実験の身体対応部を示す図である。

**【図6 A】**

590 nm、650 nm、800 nmの波長の光に対する、温度の関数としての、人の前腕皮膚の反射率の変化を示す図である。

**【図6 B】**

590 nm、650 nm、800 nmの波長の光に対する、同一個人の $\mu_a$ 、 $\mu_s'$ の計算値を示す図である。

**【図7】**

異なる被験者に対する、温度の関数としての散乱係数のプロット図である。

**【図8 A】**

590 nm、800 nm、950 nmの波長の光に対する、食事許容試験中に温度が22 ~ 38で周期的に変化する際の、3人の被験者の $\mu_a$ 値および $\mu_s'$ 値を示す図である。

**【図8 B】**

590 nm、800 nm、950 nmの波長の光に対する、食事許容試験中に温度が22 ~ 38で周期的に変化する際の、3人の被験者の $\mu_a$ 値および $\mu_s'$ 値を示す図である。

**【図9】**

吸収および散乱係数に基づくモデルを使用した、22と38での食事許容試験データに適合したグルコース較正を示す図である。

**【図10】**

反射率の値に基づくモデルを使用した、22と38での食事許容試験データに適合したグルコース較正を示す図である。

**【図11】**

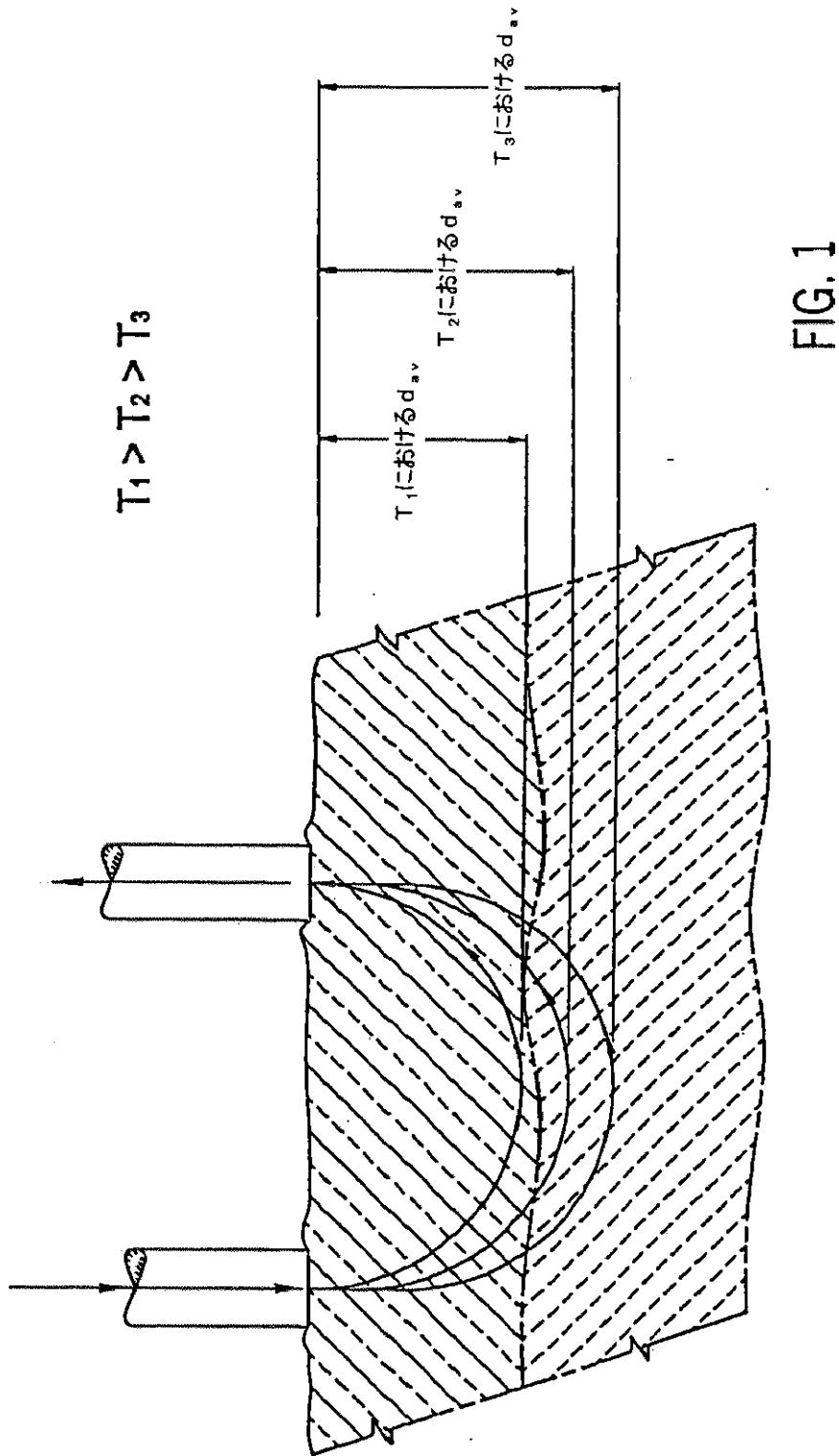
異なる糖尿病および非糖尿病の被験者に対する、温度が22 ~ 38で変化する際の、光浸透深さの値の変化の分布を示す図であり、円は糖尿病の被験者のデータを表す。

**【図12】**

複数回繰り返され、クラーク・エラー・格子表示としてプロットされた、複数の糖尿病および非糖尿病の被験者に対するグルコース値の較正データを示す図で

ある。

【図1】



【図2】

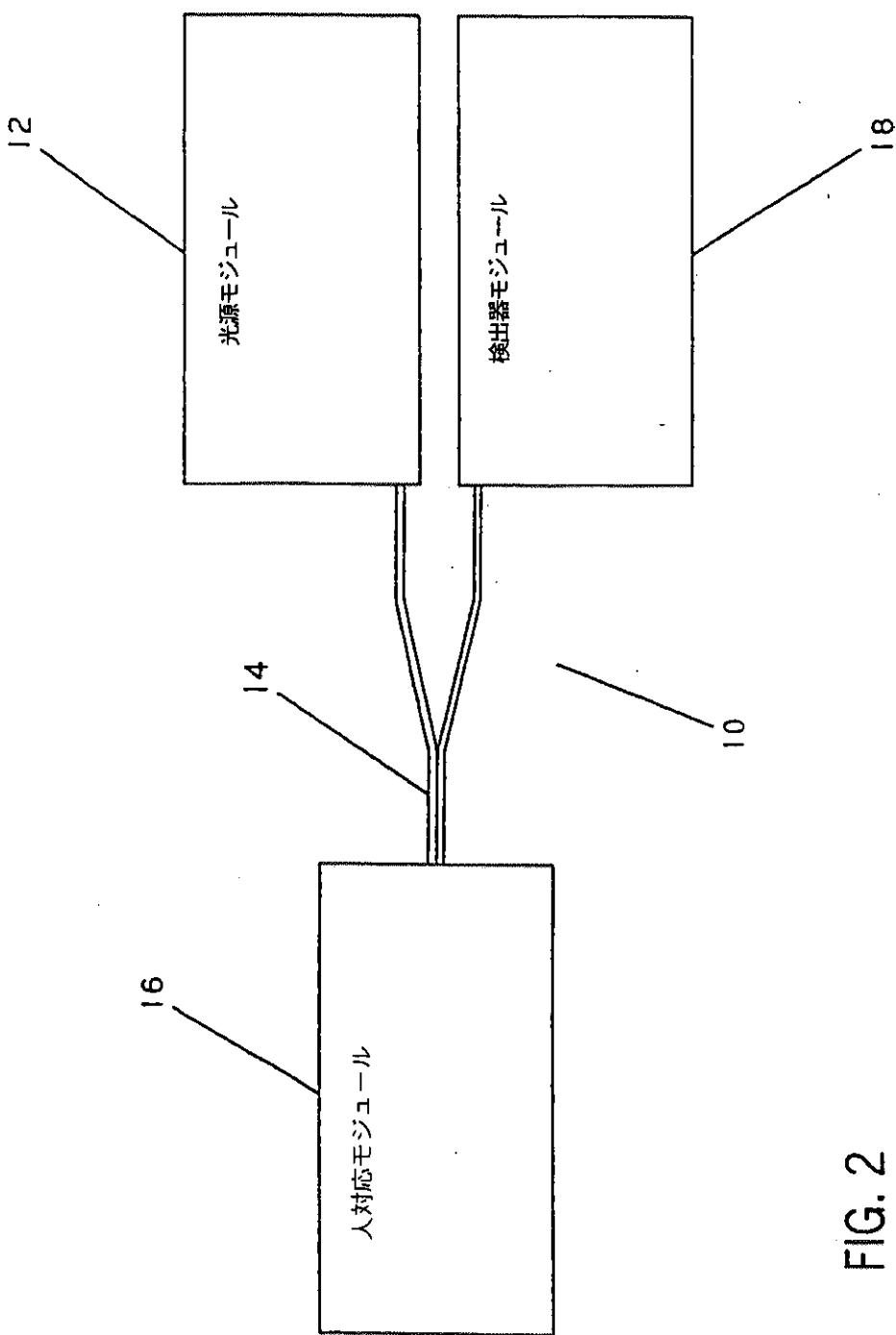


FIG. 2

【図3A】

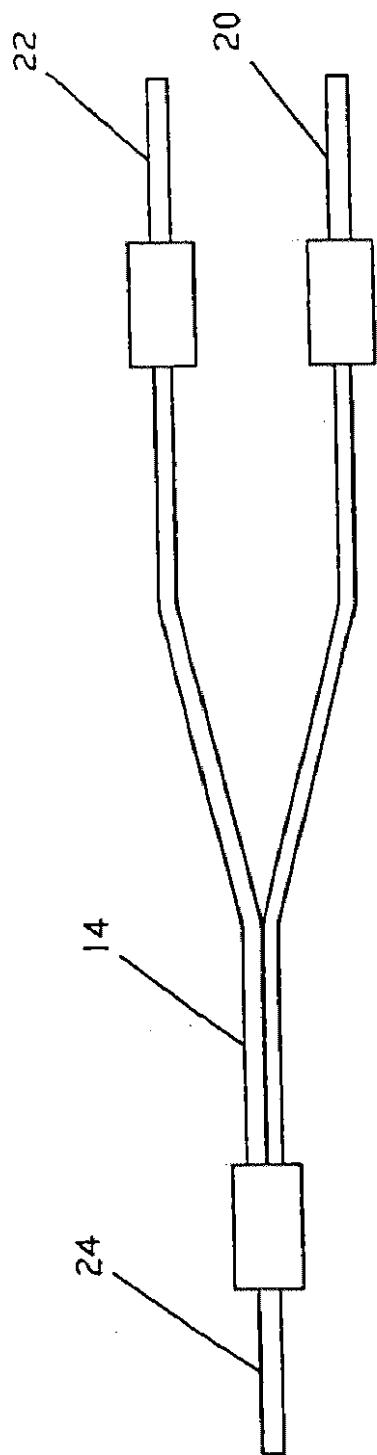


FIG. 3A

【図3B】

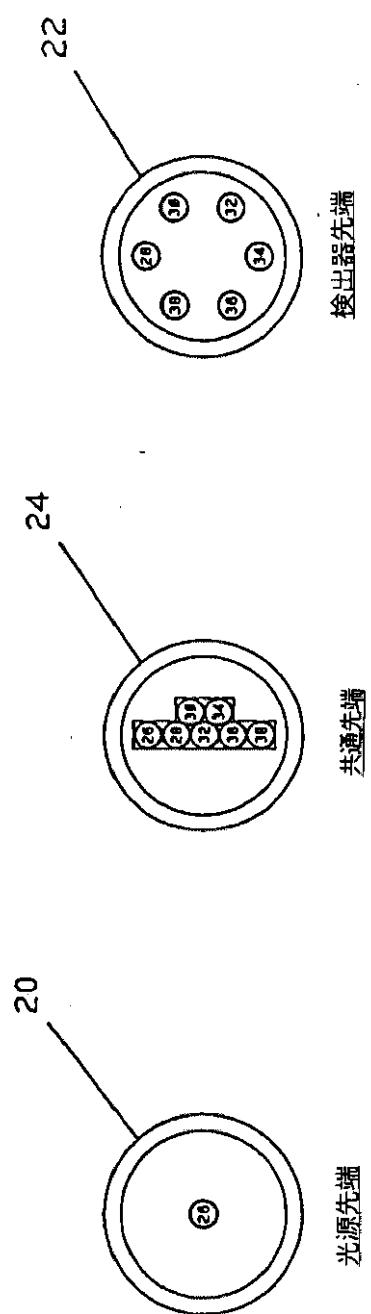


FIG. 3B

【図4】

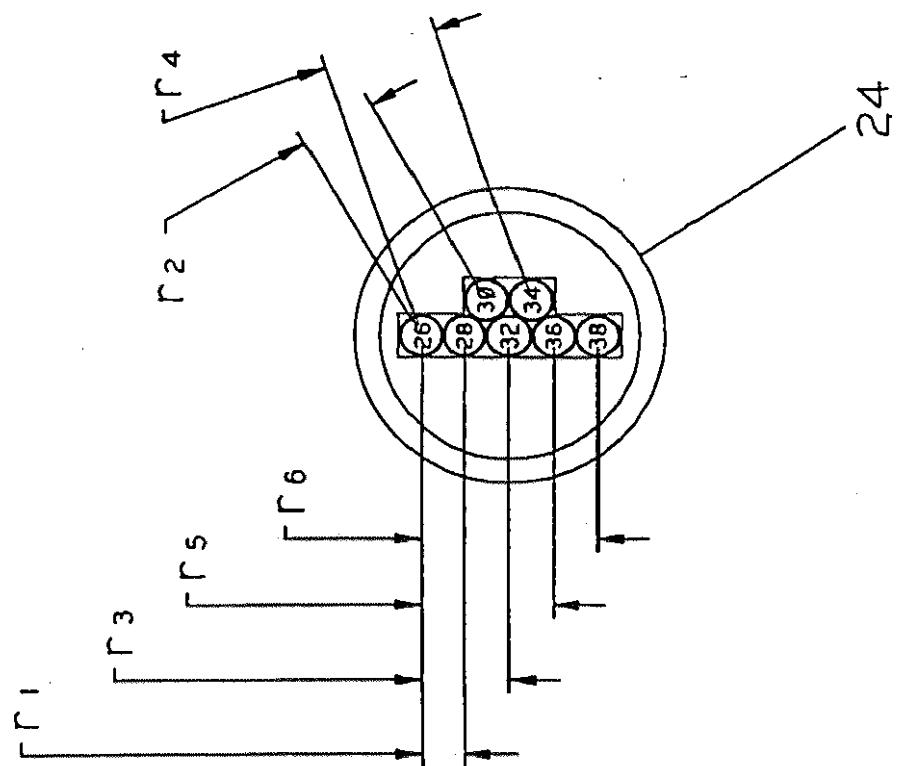


FIG. 4

【図5】

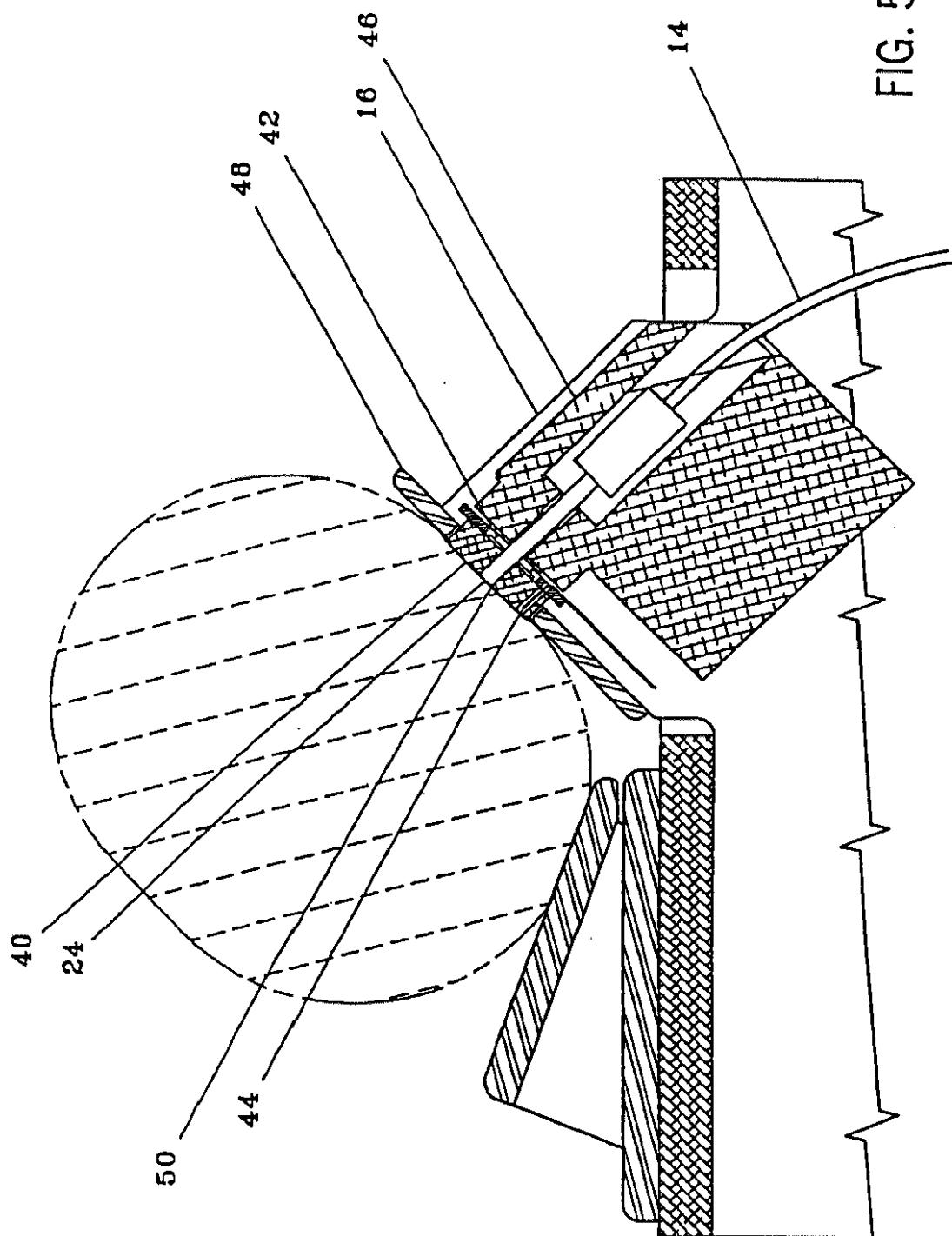
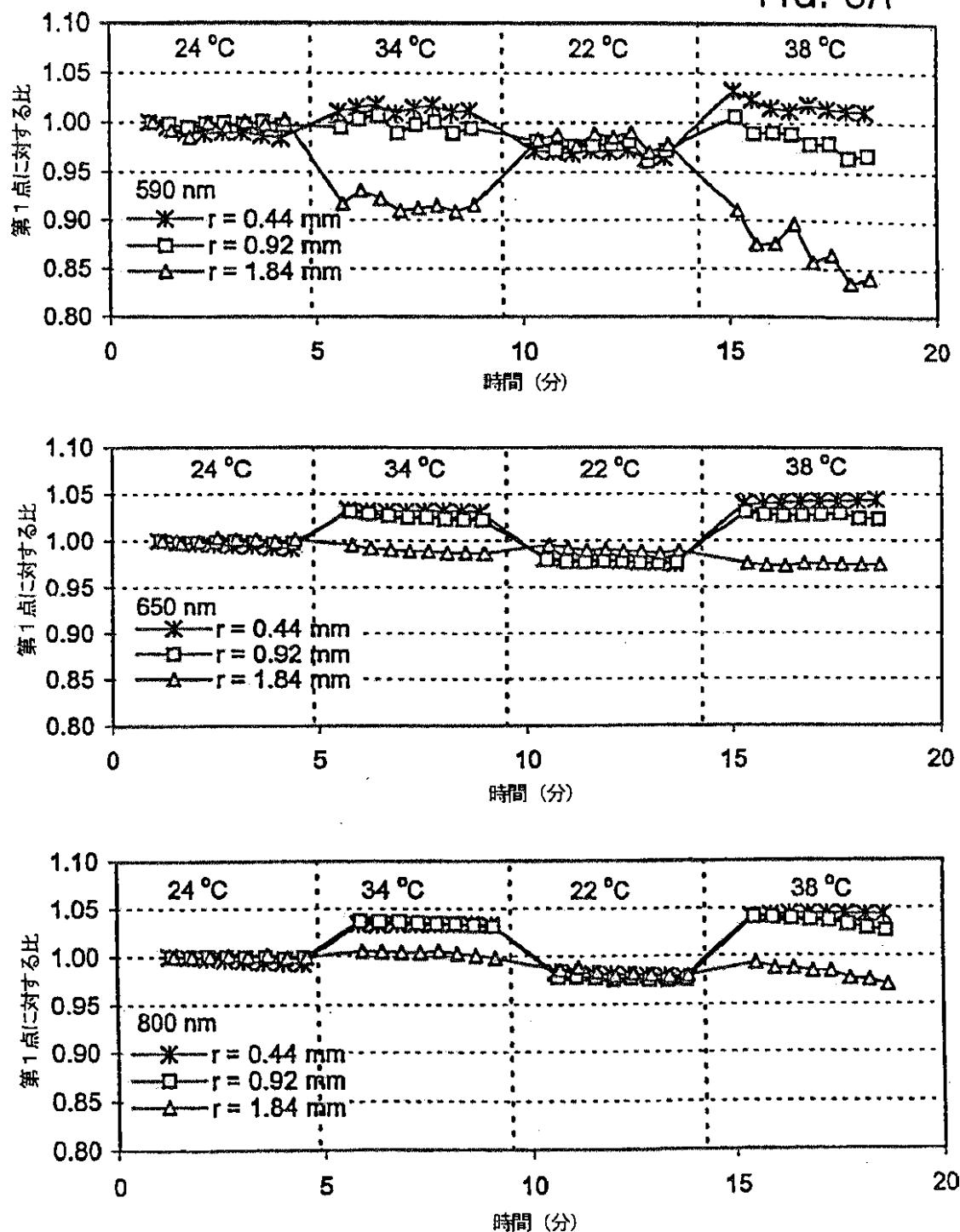


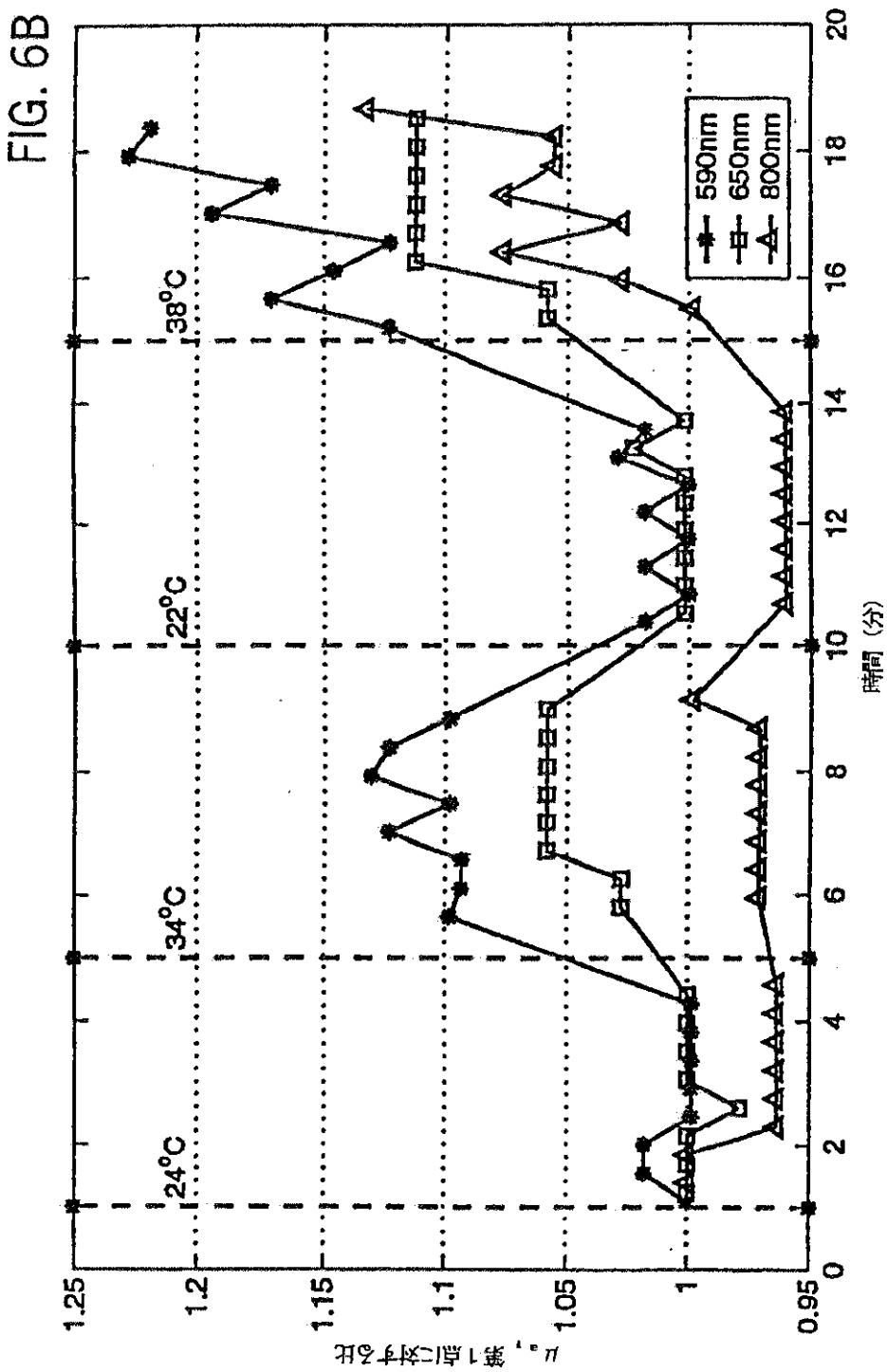
FIG. 5

【図6A】

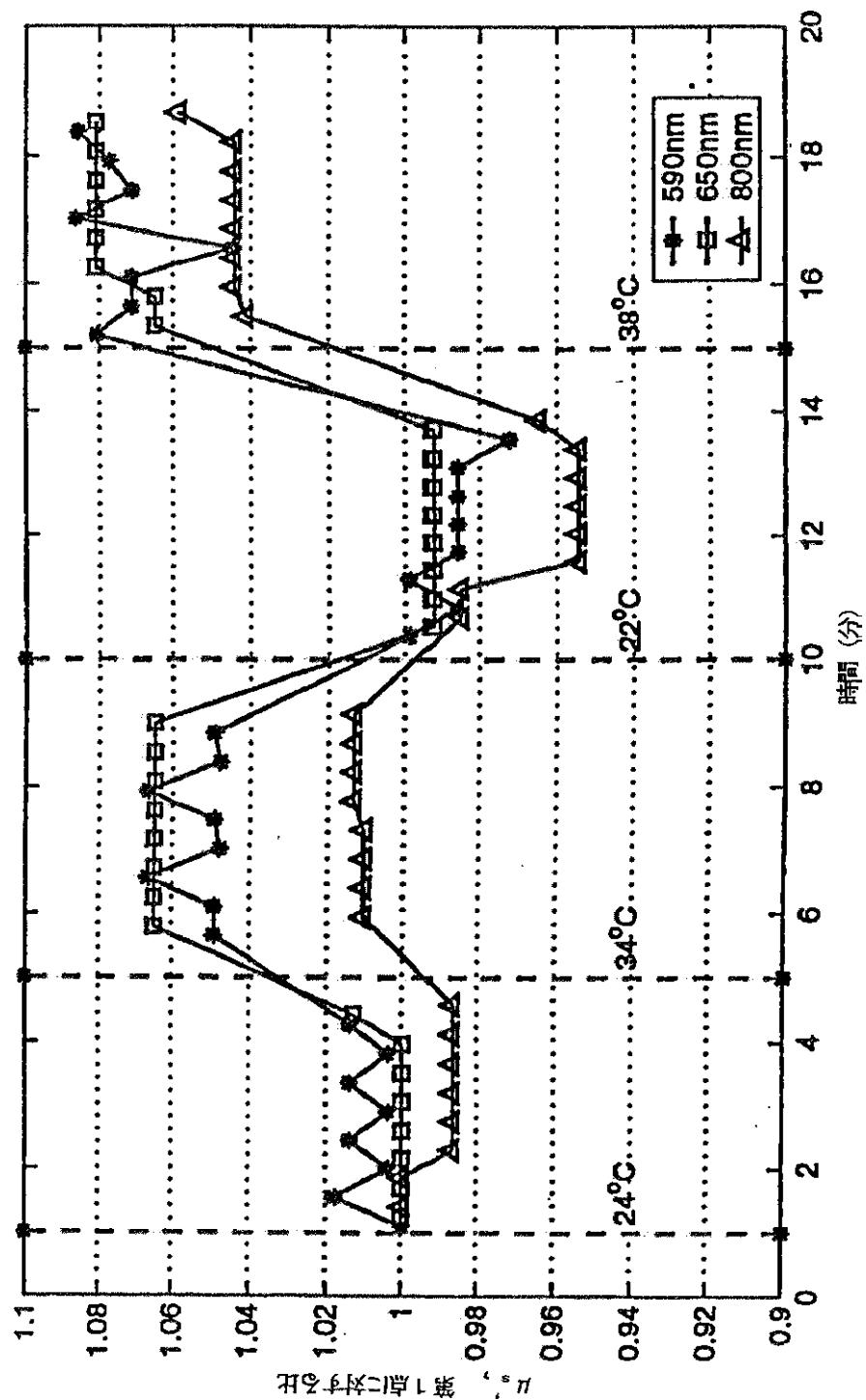
FIG. 6A



【図6B1】



【 义 6 B 2 】



【図7】

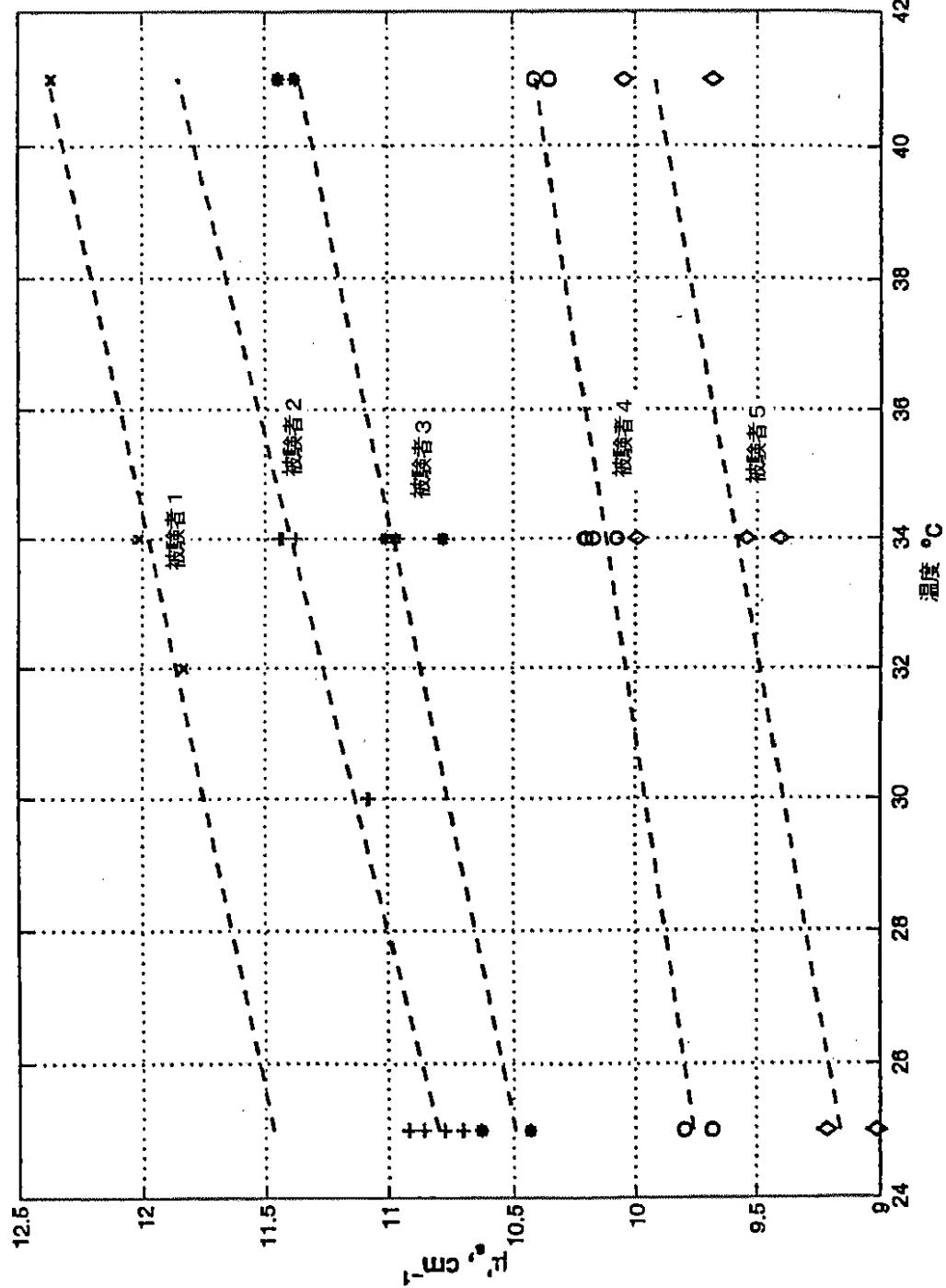
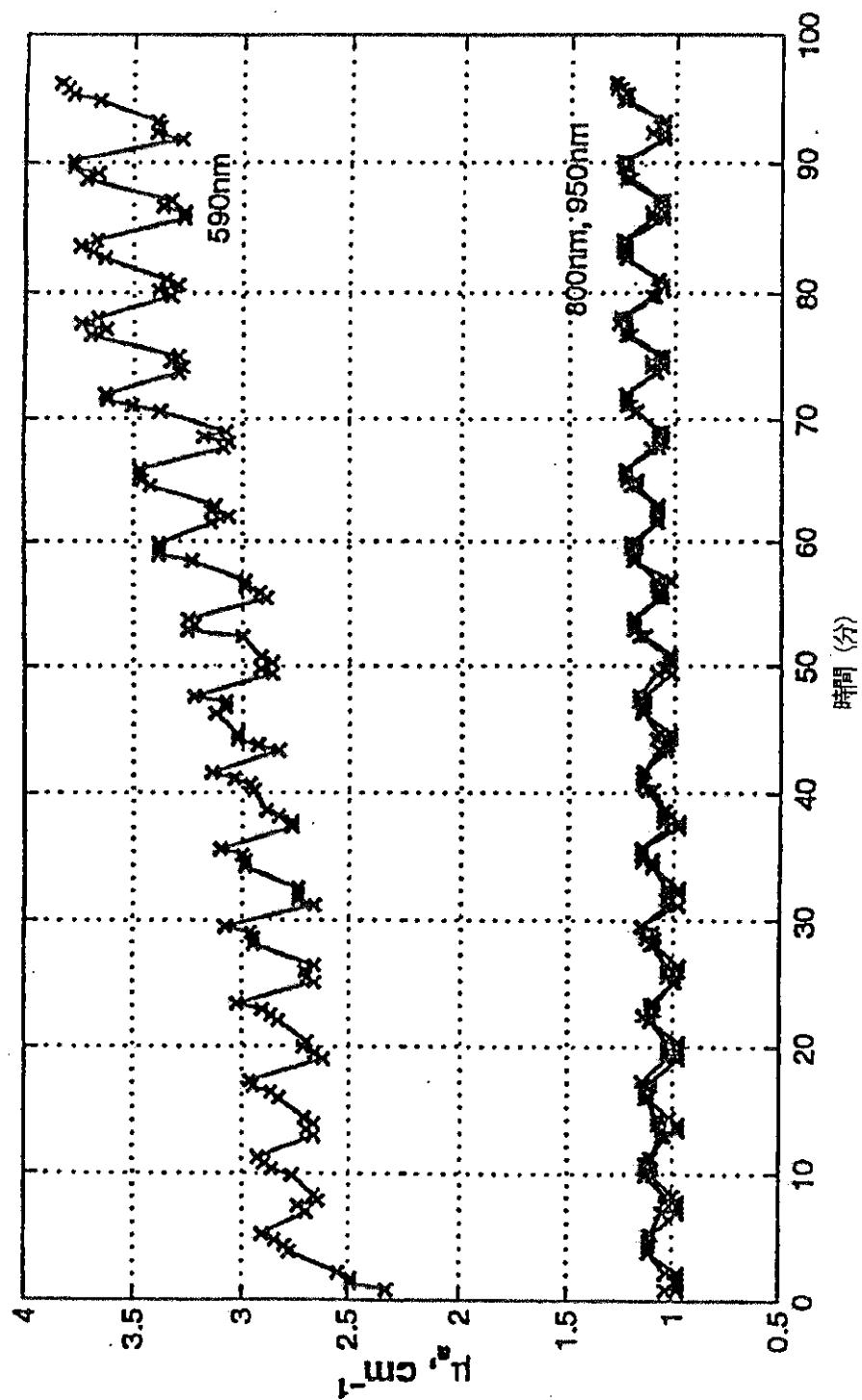


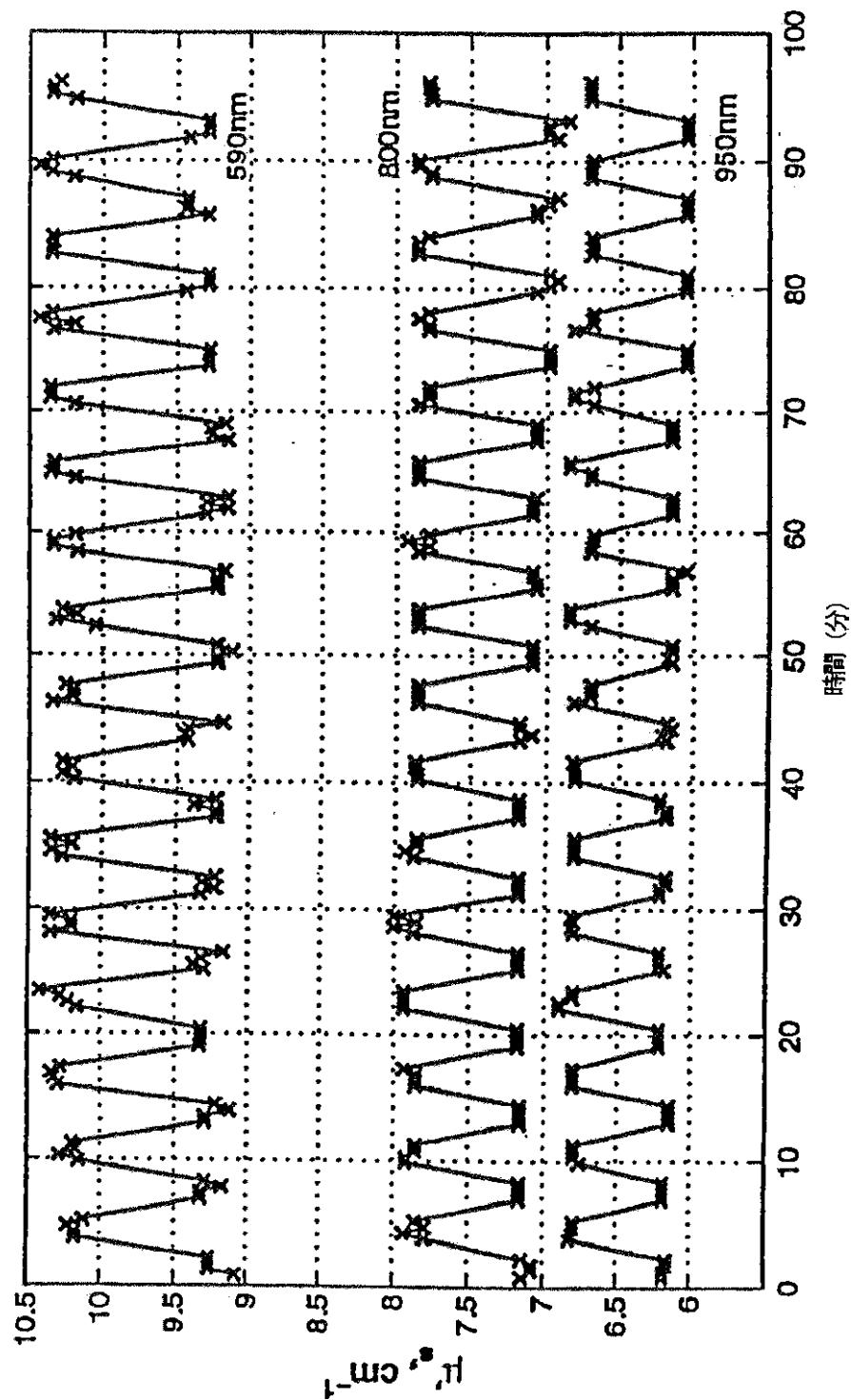
FIG. 7

【図8A1】

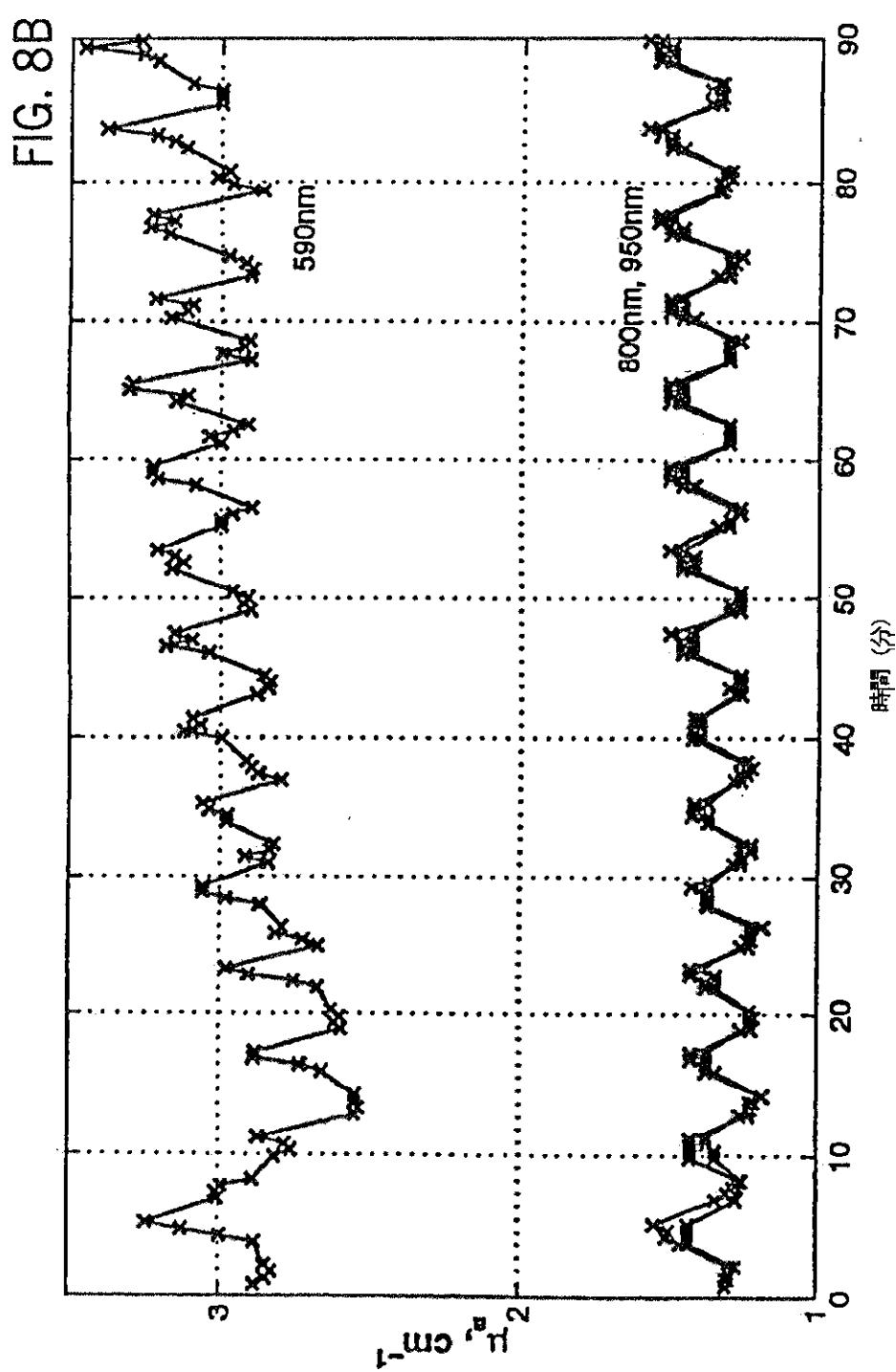
FIG. 8A



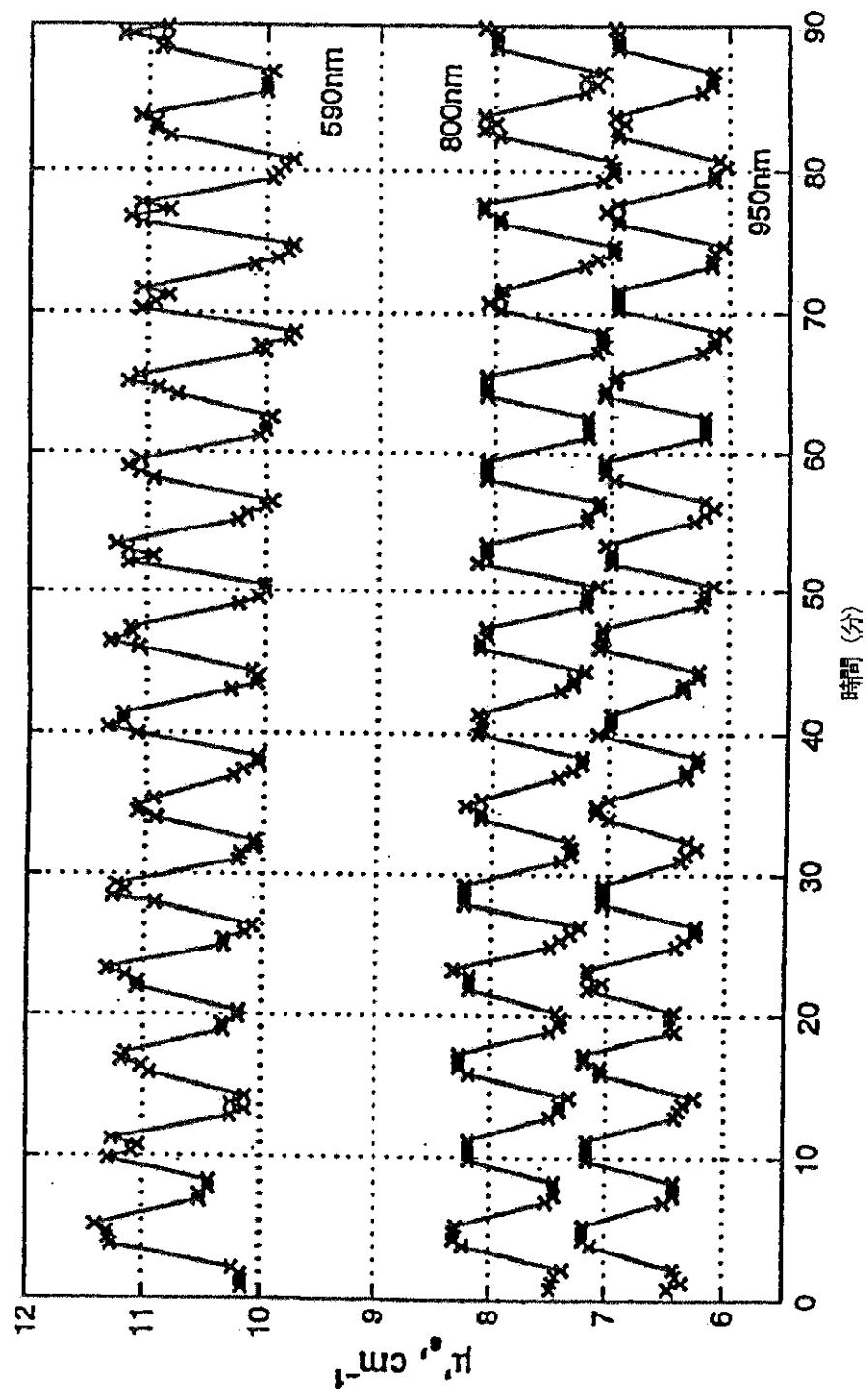
【図8A2】



【図8B1】



【図8B2】



【図9】

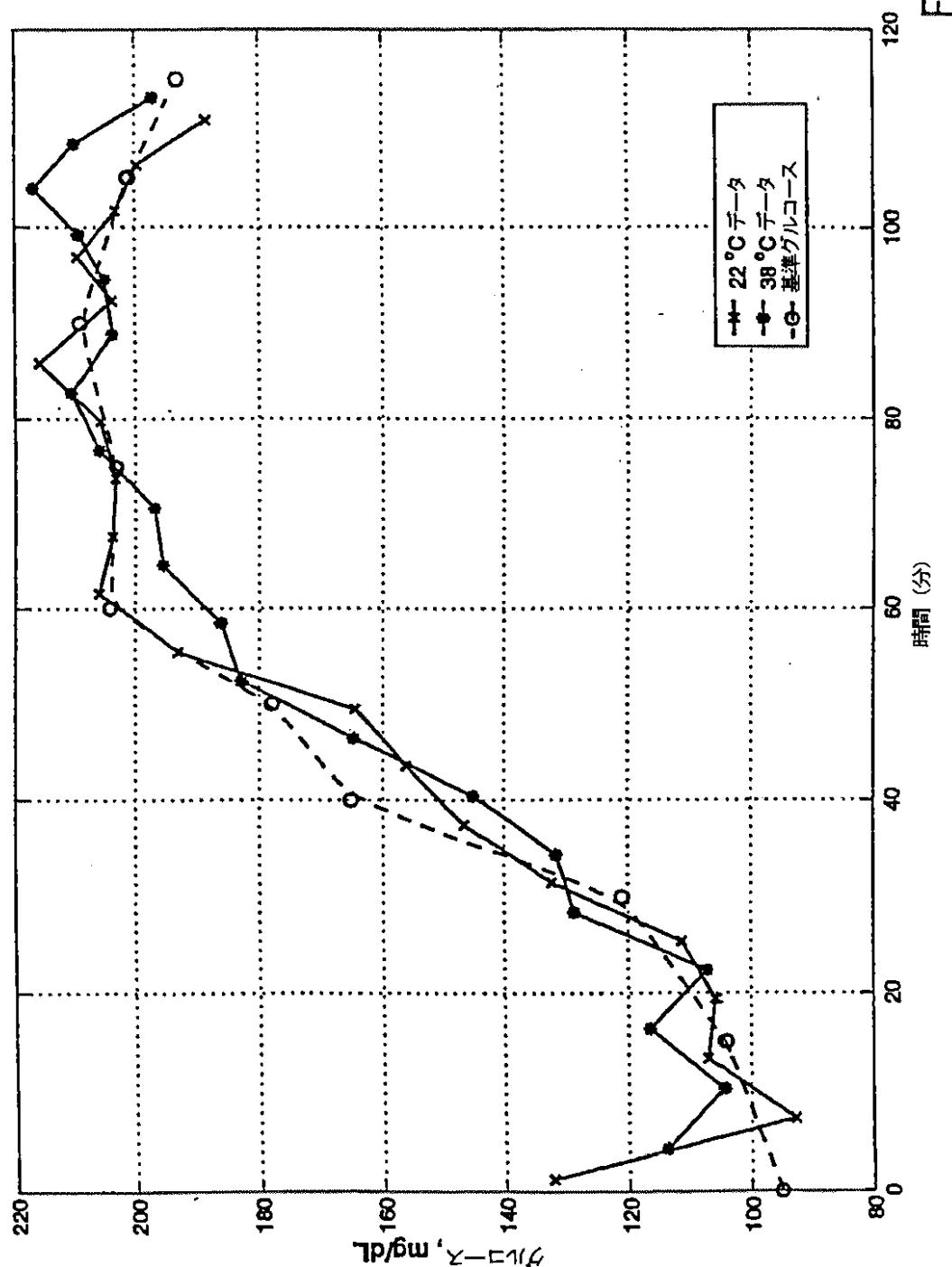


FIG. 9

【図10】

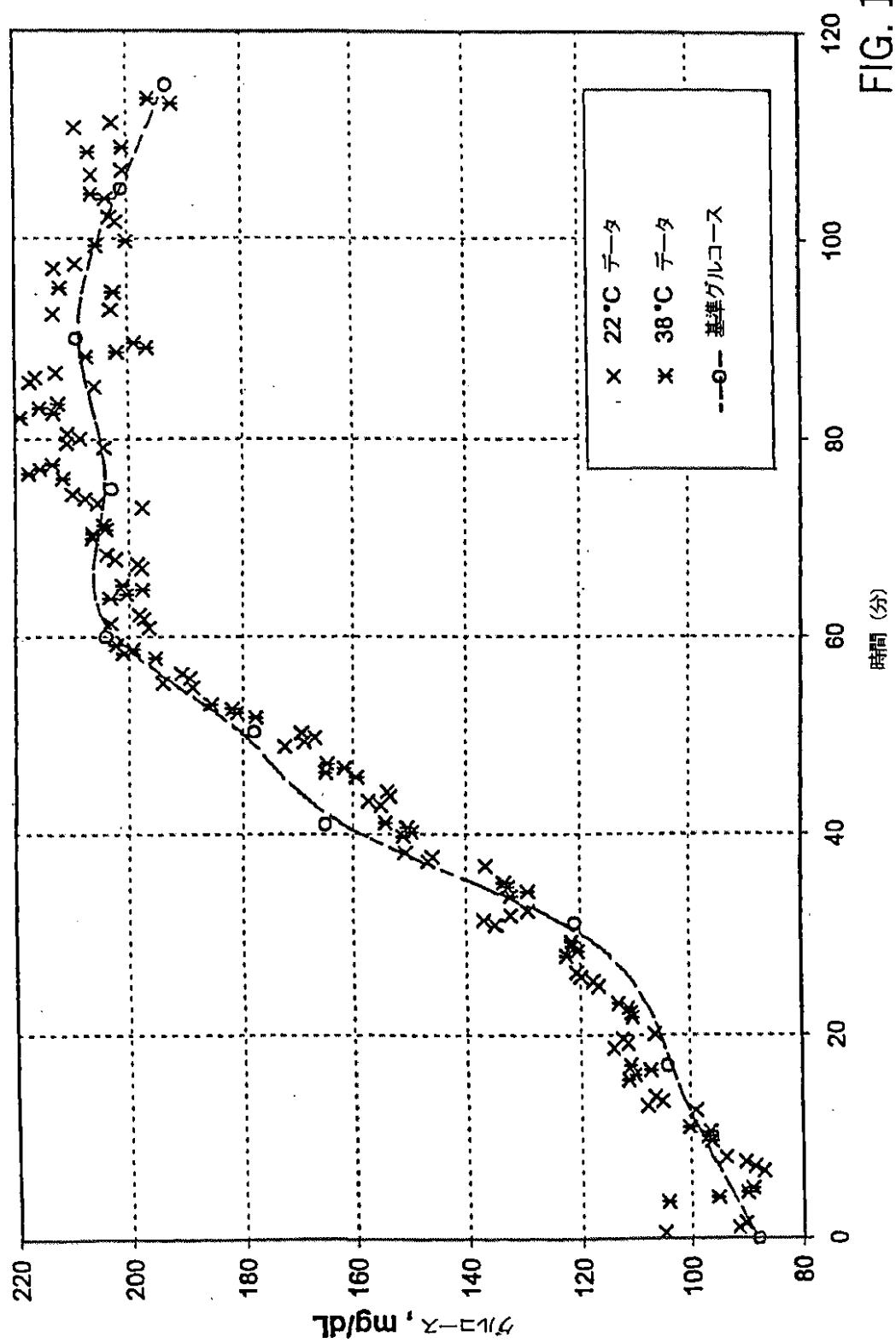


FIG. 10

【図11】

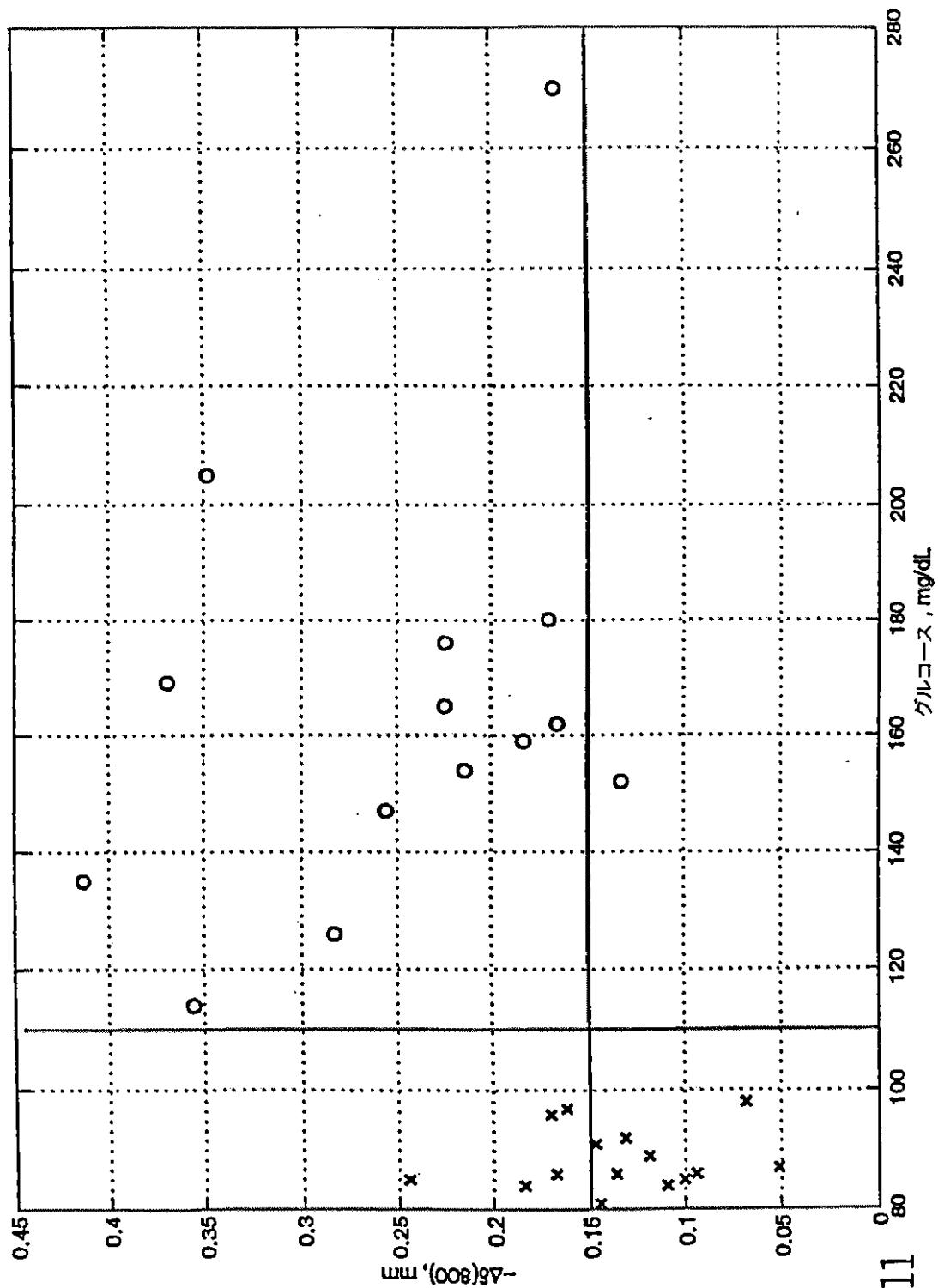


FIG. 11

【図12】

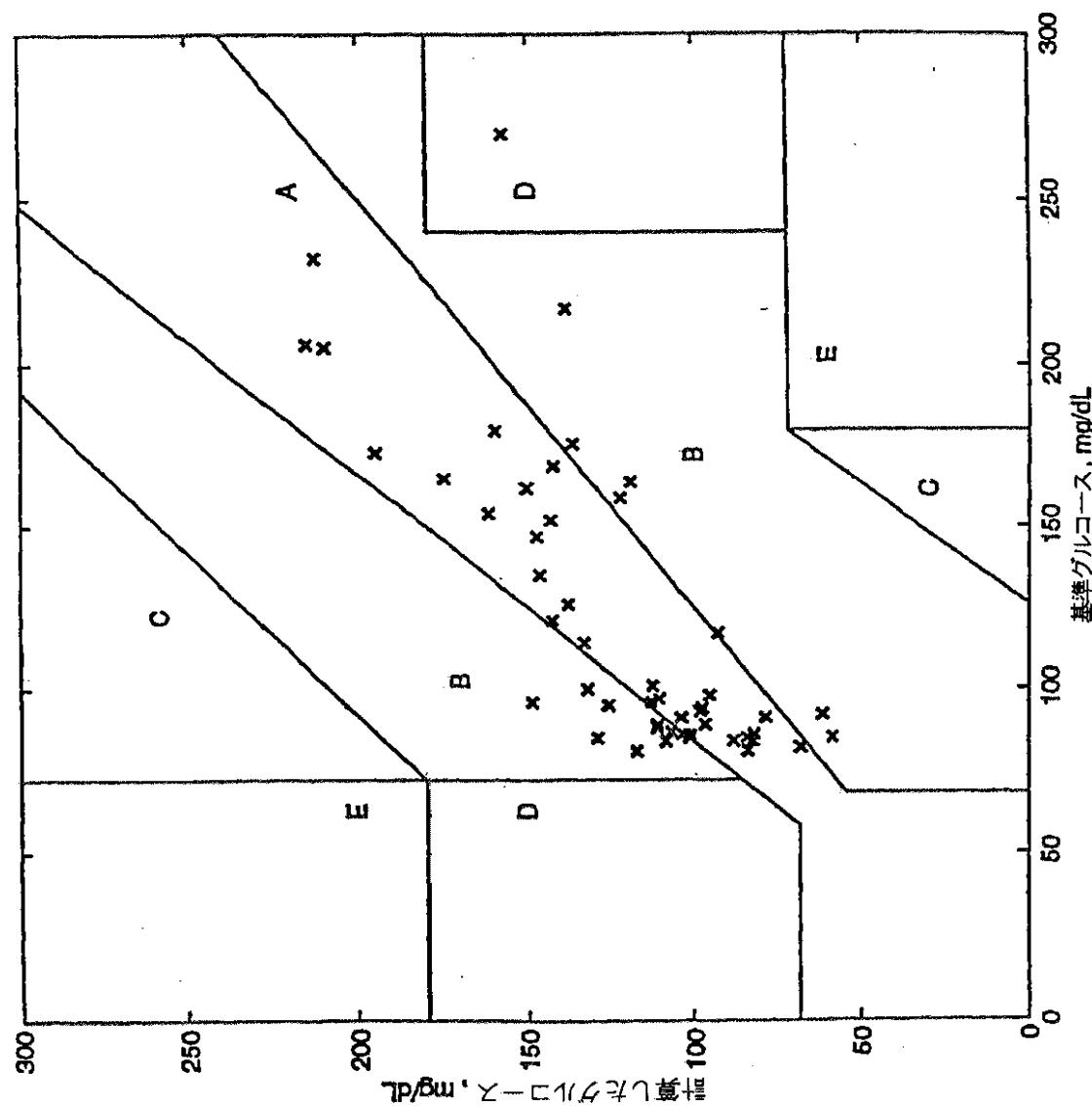


FIG. 12

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Initial Application No PCT/US 00/27826
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00		
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) IPC 7 A61B G01N		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, INSPEC, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 99 59464 A (ABBOTT LAB) 25 November 1999 (1999-11-25) cited in the application page 16, line 11 -page 33, line 19; tables 1-12 ----- -/-	1-51
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  16 February 2001		Date of mailing of the International search report  26/02/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Weihs, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/US 00/27826
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 98 03847 A (MILLS ALEXANDER K) 29 January 1998 (1998-01-29)</p> <p>page 1, line 2 - line 14 page 9, line 26 -page 14, line 5 page 19, line 14 - line 22 page 20, line 4 - line 9 page 21, line 9 - line 18; tables 2,5,6 ----</p> <p>US 5 131 391 A (SAKAI HIROSHI ET AL) 21 July 1992 (1992-07-21) column 1, line 31 - line 42; table 1 column 2, line 47 - line 57 column 5, line 48 - line 66; table 1 ----</p> <p>LAUFER J ET AL: "EFFECT OF TEMPERATURE ON THE OPTICAL PROPERTIES OF EX VIVO HUMAN DERMIS AND SUBDERMIS" PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, TAYLOR AND FRANCIS LTD. LONDON, GB, vol. 43, no. 9, September 1998 (1998-09), pages 2479-2489, XP000960829 ISSN: 0031-9155 cited in the application page 2479, line 1 -page 2488, line 44 ----</p>	1,2,5, 11-13, 15-17, 19,20, 23, 29-31, 33-35, 37,38, 41,46-51
A		1,19,37
A		1,7,8, 13,19, 25,26, 31,37, 43,48

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In	International Application No
PCT/US 00/27826	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9959464	A	25-11-1999	NONE		
WO 9803847	A	29-01-1998	AU	3721997 A	10-02-1998
			EP	0944347 A	29-09-1999
			US	5978691 A	02-11-1999
US 5131391	A	21-07-1992	JP	2766317 B	18-06-1998
			JP	3023846 A	31-01-1991

## フロントページの続き

- (72)発明者 イエー , シュウ - ジエン  
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレ  
イズレイク、ストラットフォード・コー  
ト・920
- (72)発明者 ウー , シヤオマオ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガー  
ニー、ウエスト・ガーニー・グレン・  
17188
- (72)発明者 カンター , スタニスロー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60089、バツ  
ファロー・グループ、サテンウッド・テラ  
ス・485
- (72)発明者 ハンナ , チャールズ・エフ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバ  
ティビル、ウエスト・リンカーン・アベニ  
ュー・410
- (72)発明者 ジエン , ツイー - ウエン  
アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バー  
ノン・ヒルズ、アプルトン・ドライブ・  
311

F ターム(参考) 2G059 AA02 AA06 BB12 DD12 DD16  
EE01 EE02 EE11 GG07 HH01  
HH02 HH06 JJ02 JJ11 JJ12  
JJ17 JJ22 JJ23 JJ24 JJ25  
KK01 MM01 MM05  
4C038 KK10 KL07

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003523793A5</a>	公开(公告)日	2005-01-06
申请号	JP2001531019	申请日	2000-10-06
[标]申请(专利权)人(译)	雅培公司		
申请(专利权)人(译)	雅培制药		
当前申请(专利权)人(译)	雅培制药		
[标]发明人	ハリルオーマーエス イエーシュウジエン ウーシヤオマオ カンタースタニスロー ハンナチヤールズエフ ジエンツイーウエン		
发明人	ハリル,オーマー·エス イエ-,シユウ-ジエン ウ-,シヤオマオ カンター,スタニスロー ハンナ,チヤールズ·エフ ジエン,ツイー-ウエン		
IPC分类号	A61B A61B5/00 G01N A61B5/1455 A61B5/145 G01N21/35 G01N21/27 G01N21/01		
CPC分类号	A61B5/6824 A61B5/1495 A61B5/14532 A61B2562/0242 A61B5/1491 A61B5/1455 A61B5/0059		
FI分类号	A61B5/14.310 G01N21/01.C G01N21/27.B G01N21/35.Z		
F-TERM分类号	2G059/AA02 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/DD12 2G059/DD16 2G059/EE01 2G059/EE02 2G059 /EE11 2G059/GG07 2G059/HH01 2G059/HH02 2G059/JJ02 2G059/JJ11 2G059/JJ12 2G059/JJ17 2G059/JJ22 2G059/JJ23 2G059/JJ24 2G059/JJ25 2G059/KK01 2G059/MM01 2G059 /MM05 4C038/KK10 4C038/KL07		
优先权	09/419461 1999-10-15 US		
其他公开文献	<a href="#">JP2003523793A</a>		

**摘要(译)**

用于非侵入性地测量样品的至少一个参数 ( 例如病症的存在 , 症症的进展 , 分析物的存在或生物样品 ( 例如 , 身体部位 ) 中的分析物的浓度 ) 的装置和方法。这些设备和方法控制和改变预设边界之间的温度。该方法和设备从平均采样深度d影音测量样品反射 , 散射 , 吸收和发射的光 , 该平均采样深度d被限制在样品的温度控制范围内。根据本发明的方法 , 通过改变组织的温度来修改人体组织中的采样深度d 影音 。