

(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2015-527132

(P2015-527132A)

(43) 公表日 平成27年9月17日(2015.9.17)

(51) Int.Cl.

A61B 5/1455 (2006.01)
A61B 10/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 5/14
A 6 1 B 10/003 2 2
E

テーマコード(参考)

4 C 0 3 8

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁)

(21) 出願番号 特願2015-524904 (P2015-524904)
 (86) (22) 出願日 平成25年8月1日 (2013.8.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年3月26日 (2015.3.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/IL2013/050658
 (87) 國際公開番号 WO2014/020611
 (87) 國際公開日 平成26年2月6日 (2014.2.6)
 (31) 優先権主張番号 13/564, 381
 (32) 優先日 平成24年8月1日 (2012.8.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/678, 131
 (32) 優先日 平成24年8月1日 (2012.8.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 504154333
 バー・イラン、ユニバーシティ
 BAR-I LAN UNIVERSITY
 イスラエル国ラマト・ガン
 (71) 出願人 515025893
 ウニベルシタット デ ヴァレンシア
 UNIVERSITAT DE VALENCIA
 スペイン国 ヴァレンシア エ—460
 10, アベニーダプラスコイバニエス 1
 3
 (74) 代理人 110001302
 特許業務法人北青山インターナショナル

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】個体の生物学的又は生化学的パラメータを非侵襲的にモニタする方法及びシステム

(57) 【要約】

対象者の身体の1以上の状態のモニタに使用するシステム及び方法が提示される。システムは、画像データを受信するための入力ポートと、メモリユーティリティと、プロセッサユーティリティと、を備える制御ユニットを備える。画像データは、あるサンプリング時間パターンに従って対象者の身体の一部によって生成されたスペックルパターンのシーケンスを示す。メモリユーティリティは1以上の既定のモデルを記憶し、モデルは、1以上の測定可能パラメータと対象者の身体の1以上の状態との間の関係を示すデータを含む。プロセッサユーティリティは、画像データを処理して、シーケンスにおける連続的なスペックルパターン同士の間の空間相関関数を決定し、相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形態の時変空間相関関数を決定し、時変空間相関関数は前記スペックルパターンの経時の変化を示し、時変空間相関関数の少なくとも1つのパラメータを選択し、1以上のモデルを少なくとも1つのパラメータに適用して1以上の対応の身体状態を決定し、1以上の対応の身体状態を示す出力データを生成するように構成されて動作可

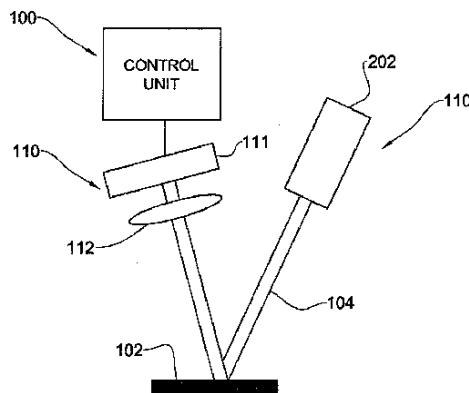


Fig. 1B

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象者の身体の1以上の状態のモニタに使用するシステムであって、前記システムは制御ユニットを備え、前記制御ユニットは、

あるサンプリング時間パターンに従って前記対象者の身体の一部によって生成されたスペックルパターンのシーケンスの形態の画像データを受信するための入力ポートと、

1以上の既定のモデルを記憶するためのメモリユーティリティであって、前記モデルは、1以上の測定可能パラメータと前記対象者の身体の1以上の状態との間の関係を示すデータを含む、メモリユーティリティと、

前記画像データを処理して、前記シーケンスにおける連続的なスペックルパターン同士の空間相関関数を決定し、前記相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形態の時変空間相関関数を決定し、前記時変空間相関関数は、前記スペックルパターンの経時の変化を示し、

前記時変空間相関関数の少なくとも1つのパラメータを選択して、1以上の前記モデルを前記少なくとも1つのパラメータに適用して1以上の対応の身体状態を決定し、

前記1以上の対応の身体状態を示す出力データを生成するように構成されて動作可能なプロセッサユニティリティと、を備える、システム。

【請求項 2】

前記相関関数の前記少なくとも1つの特徴は、前記相関ユニットのピークの位置、及び、前記相関関数のピークの値のうちの少なくとも1つを含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項 3】

モニタされるべき前記1以上の身体状態は血糖濃度を含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項 4】

前記時変関数の前記少なくとも1つのパラメータは、正パルス振幅、及び、正ピーク振幅と負ピーク振幅との間の比率のうちの少なくとも1つを含む、請求項3に記載のシステム。

【請求項 5】

モニタされるべき前記1以上の身体状態は血中アルコール濃度を含む、請求項1~4のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項 6】

前記時変関数の前記少なくとも1つのパラメータは、パルスサイズ、正パルスサイズ、ピーク極性同士の間の距離、主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率、主要ピーク振幅と二次的ピーク振幅との間の比率、及び、背景雑音の標準偏差のうちの少なくとも1つを含む、請求項5に記載のシステム。

【請求項 7】

モニタされるべき前記1以上の身体状態は光学的内圧(IOP)を含む、請求項1~6のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項 8】

前記時変関数の前記少なくとも1つのパラメータは振動の振幅を含む、請求項7に記載のシステム。

【請求項 9】

前記身体状態は血液の脈圧である、請求項1~8のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項 10】

前記時変空間相関関数の前記少なくとも1つのパラメータは前記主要ピークの振幅を含む、請求項8に記載のシステム。

【請求項 11】

前記身体状態は、血液の凝固、温度、流速及び流量のうちの少なくとも1つを含む、請求項1~10のいずれか1項に記載のシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

前記対象者の身体の一部によって生成されたスペックルパターンの前記シーケンスの形態の測定データを生成する光学測定ユニットを備える、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 1 3】

前記測定ユニットは、前記対象者の身体の既定の一部を撮像する撮像装置であって、あるサンプリング時間パターンに従って既定の数の波長によって前記対象者の身体の前記一部を照射するためのコヒーレント光源と、前記身体の前記照射された一部によって生成された二次的スペックルパターンを検知して、二次的スペックルパターンの前記検出されたシーケンスを示す測定画像データを生成するように構成されて動作可能な画素検出器アレイと、を備える撮像装置を備える、請求項 1 2 に記載のシステム。

10

【請求項 1 4】

前記測定ユニットは、磁界を生成することによって、前記対象者の 1 以上のグルコース関連パラメータの測定を可能にする前記対象者の身体の前記一部における、グルコース分子に起因した前記スペックルパターンの変更を引き起こすファラデー効果を誘導する磁石ユニットを備える、請求項 1 2 又は 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記撮像装置は、内臓を検査する内視鏡を備える、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記内視鏡は、対象の領域に向かって照射された光及び対象の領域から集光された光を案内するための剛性又は可撓性のガイドを備える、請求項 1 5 に記載のシステム。

20

【請求項 1 7】

前記内視鏡は、マルチコアファイバの近位端及び遠位端の間で光を伝送するように構成されたマルチコアファイバを備え、前記遠位端は、検査される内臓の近位に配置されることが意図される、請求項 1 5 又は 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 8】

前記制御ユニットは、
前記相関関数から、相関ピークの特徴の時間発展を抽出し、
既定の期間において抽出された特徴を処理することによって、抽出された特徴の時間発展の特質を算出することによって、
少なくとも 1 つの生物医学パラメータを決定するように構成されて動作可能である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のシステム。

30

【請求項 1 9】

前記制御ユニットは、参照モデルを記憶するように構成されたメモリユーティリティを備え、前記参照モデルは、算出された前記特質及び前記生物医学パラメータに関連する、請求項 1 7 に記載のシステム。

【請求項 2 0】

抽出された前記特徴は、相関関数の相関ピークの位置及び相関関数の相関ピークの強度のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 7 又は 1 8 に記載のシステム。

40

【請求項 2 1】

前記特質は、抽出された前記特徴のパルスの振幅、抽出された前記特徴における正ピーク振幅と負ピーク振幅との間の比率、抽出された前記特徴におけるピーク同士の間の期間、背景雑音の標準偏差のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 2 2】

血管の内圧をモニタするように構成され、及び、前記 1 以上の特質は、抽出された前記特徴の経時の主要ピークの振幅を含む、請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 2 3】

50

前記システムは、内臓の流体の流れにおける化学物質の濃度をモニタするように構成され、前記1以上の特質は、抽出された前記特徴における経時の正パルス振幅、及び、抽出された前記特徴における経時の正ピーク振幅と負ピーク振幅との間の比率のうちの少なくとも1つを含む、請求項17～22のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項24】

前記制御ユニットは、検査された前記生物医学パラメータの様々な値に関連する反射に関する前記相関ピークの経時特性を特徴付けて分離するために、成分解析を適用するようさら構成される、請求項12～23のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項25】

検査される臓器を刺激するように構成された超音波装置をさらに備える、請求項1～24のいずれか1項に記載のシステム。 10

【請求項26】

前記マルチコアファイバはファイバ束又はフォトニック結晶である、請求項17～25のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項27】

前記マルチコアファイバは、2つの対向するほぼ平行なファセットを規定する多角形断面を有する、請求項17～26のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項28】

決定された前記パラメータの値を表示するように構成されたディスプレイユニットをさらに備える、請求項1～27のいずれか1項に記載のシステム。 20

【請求項29】

対象者の身体の1以上の状態のモニタに使用する方法であって、当該方法は、画素検出器アレイによって測定される画像データであって、あるサンプリング時間パターンに従ってコヒーレント光による照射に反応して前記対象者の身体の一部によって生成されたスペックルパターンのシーケンスの形態である画像データを提供するステップと、

1以上の既定のモデルであって、前記モデルが、1以上の測定可能パラメータと前記対象者の身体の1以上の状態との間の関係を示すデータを含む、1以上の既定のモデルを提供するステップと、

前記画像データを処理して、前記シーケンスにおける連續的なスペックルパターン同士の間の空間相関関数を決定し、前記相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形態の時変空間相関関数を決定するステップであって、前記時変空間相関関数は前記スペックルパターンの経時の変化を示す、ステップと、 30

前記時変空間相関関数を解析して、決定されるべき1以上の身体状態に従って前記時変関数の少なくとも1つのパラメータを選択するステップと、

前記モデルの1以上を用いて前記少なくとも1つの選択されたパラメータを解析して、1以上の対応の身体状態を決定し、決定した1以上の対応の身体状態を示す出力データを生成するステップと、を含む方法。

【請求項30】

対象者の身体の前記1以上の状態は、少なくとも1つの体液の1以上の特性に関連付けられる、請求項29に記載の方法。 40

【請求項31】

前記少なくとも1つの体液は、血液及び房水のうちの少なくとも1つを含む、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記相関関数の前記少なくとも1つの特徴は、前記相関ユニットのピークの位置、及び、前記相関関数のピークの振幅のうちの少なくとも1つを含む、請求項29に記載の方法。

【請求項33】

モニタされるべき前記1以上の身体状態は血糖濃度を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項34】

50

前記時変関数の前記少なくとも1つのパラメータは、正パルス振幅、及び、正ピーク振幅と負ピーク振幅との間の比率のうちの少なくとも1つを含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

モニタされるべき前記1以上の身体状態は血糖濃度を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項36】

前記時変関数の前記少なくとも1つのパラメータは、パルスサイズ、正パルスサイズ、ピーク極性同士の間の距離、主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率、主要ピーク振幅と二次的ピーク振幅との間の比率、及び、背景雑音の標準偏差のうちの少なくとも1つを含む、請求項35に記載の方法。

10

【請求項37】

モニタされるべき前記1以上の身体状態は光学的内圧(IOP)を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項38】

前記時変関数の前記少なくとも1つのパラメータは振動の振幅を含む、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

前記身体状態は血液の脈圧である、請求項29に記載の方法。

【請求項40】

前記時変空間相関関数の前記少なくとも1つのパラメータは、前記主要ピークの振幅を含む、請求項29に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、個体の生物学的又は生化学的パラメータ及び状態を非侵襲的にモニタする方法及びシステムに関する。本発明は、血液などの生物学的流体に関連する様々なパラメータ及び状態、例えば血中グルコース濃度、呼吸、血中酸素測定、血液凝固をモニタするとともに、検査される内臓に関連したパラメータをモニタするために特に有用である。

【背景技術】

【0002】

人間の身体は、その身体内に生体機能を有する多くの流体を包含している。例えば、循環系の血流は、栄養及び酸素などの必要な物質を細胞に送達し、かつ、それらの細胞から代謝廃棄物を運搬する。別の流体は眼の房水である。房水は、眼圧を維持して眼球を膨張させ、無血管眼組織、後部角膜、小柱網、水晶体及び前部硝子体に栄養(例えばアミノ酸及びグルコース)を提供する。

30

【0003】

これらの体液のいくつかの特性は人の身体の状態を示すものであることが知られており、こうした特性の決定は人の健康をモニタするために用いられ得る。例えば、高すぎる又は低すぎる血糖値(血糖濃度とも呼ばれる)は、糖尿病などの消化器系の機能不全を示すことがある。血中酸素濃度は、通常、低酸素血症の特定を可能にするとともに血中のヘモグロビンの測定を可能にする酸素飽和度の状態を特定するためにモニタされる。血中アルコールレベル(血中アルコール濃度とも呼ばれる)は、アルコール消費量を示し、かつ、胃腸系、心臓血管系及び中枢神経系におけるアルコールの有害効果を決定するために用いられ得る。血中アルコールレベルはまた、人の判断力、及び、車両の運転などのある行動を実行する能力における障害を示す。眼において、房水の重要な特性はその圧力である。この特性は一般に「眼圧」と呼ばれている。高い眼圧は、緑内障、虹彩炎症及び網膜剥離などの眼の疾患を示し得る。

40

【0004】

血糖値及び酸素飽和度などの血液関連パラメータを測定する分野では、インピーダンスに基づく手法及び光学的手法を含む多くの非侵襲的手法が考案されてきた。例えば、近赤

50

外分光法に基づいたグルコースメータにおいて、組織は赤外線スペクトルの光で照射され、組織から反射した光及び／又は組織を透過した光が測定される。反射及び／又は透過した光の部分が血糖値を示す。このようなグルコースメータは、1～100ミリメートル又は10～50マイクロメートルの様々な深さの組織の検査のために用いられる。いくつかのグルコースメータは、グルコースによって引き起こされる振動及び回転によって影響を受けた散乱光を測定するためにラマン（Raman）分光法を用いている。光音響分光法に基づくグルコースメータは、サンプルエリアの急速な加熱によって生じた音圧波のパラメータを測定する。他のグルコースメータは、グルコースによって生じた光の散乱及び偏極パラメータの変化を測定する。フェムト秒パルス干渉法は、飛行時間法のフェムト秒オーダーの時間遅延を用いたグルコース溶液の屈折率の群を測定することによってグルコース濃度を決定するために用いられ得る。組織の特定の層からのコヒーレントな後方散乱光と参照ビームとの間の干渉パターンを測定して解析するために光コヒーレンス断層撮影法を用いることができる。

【0005】

血液中アルコールレベルに関して、アルコールレベルは、影響を受けた人の呼気及び血液における血液中アルコール濃度（BAC）を決定することによって通常は検査される。BAC測定の原理は、経口で摂取されたアルコールが身体組織内へ入っていくという事実に基づいている。主に肝臓、腎臓、脳及び肺の身体の様々な部分内へのアルコールの平衡分布は非常に急速に実現される。肺胞気内のアルコールに対する血液中のアルコールの比率は、口から出た呼気の温度である34°で約2100:1である。従って、アルコール依存症又はアルコール消費量の程度は、影響を受けた人の呼気及び血液内のBACを検査することによってモニタされるが、血液を選択することが当然であり、絶対値は、血液のサンプルを採取することによってのみ得られる。ヨウ素滴定、呼気検査器及びバイオセンサを用いたBACの推定のためのいくつかの方法がある。

【0006】

眼圧に関して、最も一般的に用いられているIOPを測定するための眼科用装置、及び現在の究極の判断基準は、圧平眼圧計と呼ばれ、ゴールドマン眼圧計として知られている。それは、眼が完全な球体であるという前提に基づいている。従って、眼圧計のヘッドが角膜を直接圧平する時に圧平の一定の程度（直径3.06mm）を達成するために必要な力は、この変形に抗するIOPを提供する水銀柱のミリメートル（mmHg）に変換される。ゴールドマン眼圧計は、その正確度及び精度にかかわらず、主に、角膜の厚さ及び硬さの相違に起因した個体間の変動に影響を受けるとともに、経時でのIOPのモニタについて制約を有する侵襲的（接触）手法である。角膜に触れることを伴うこの標準的な方法は点眼麻酔の使用を結果として必要とすることに留意すべきである。代替案として、ある一定の力が眼に加えられる時の圧平の面積を測定することができる。これは、例えば、所定の距離から眼内に標準的な一陣の空気を吹きつけることによって、及び、角膜の圧平の面積を測定することによって、達成することが可能である。この手順を用いて、測定時の接触は避けられるが、その手法は、長期間でのIOPのモニタには依然として実用的ではなく、すなわち、ピーク及びIOPの変動がいつであるかを特定することができない。

【0007】

古典的な眼圧計のこの1つの測定動作の原理によって、研究者に、継続的なIOPのモニタの新しい方法を開発することを促してきた。いくつかの例には、検知コンタクトレンズの使用、遠隔測定圧力トランസデューサを有するある種のインプラント及び光学的原理に基づく装置がある。後者は、例えば、以下の文献、Asejczyk-Widlicka, M. 及び Pierscionek, B. K. の「Fluctuations in intraocular pressure and the potential effect on aberrations of the eye」、Br. J. Ophthalmol., 91, 1054～1058, 2007; De la Torre-Ibarra, M. H.、Ruiz, P. D. 及び Huntley, J. M. の「Double-shot depth-resolved displacement field

10

20

30

40

50

measurement using phase-contrast spectral optical coherence tomography」、Opt. Express 14, 9643 - 9656, 2006; 及び、Matsumoto, T.、Nagata, R.、Saishin, M.、Matsuda, T. 及び Nakao, S. の「Measurement by holographic interferometry of the deformation of the eye accompanying changes in intraocular pressure」、Appl. Opt. 17, 3538 - 3539, 1978 で説明されている。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、コヒーレント照射に反応して経時で変動する対象者の二次的スペックルパターン応答の焦点ぼけ画像に対応する画像データを解析することによって、対象者の1以上のパラメータ／状態を非侵襲的かつ非接触でモニタする新規な手法を提供することを目的としている。より具体的には、本発明は、血液、房水、頭蓋骨の脳脊髄液などの体液のパラメータ／特性をモニタ／測定するために用いられ、従って、この特定の医療的応用に関して以下に説明される。また、以下で説明するように、本発明の原理は、内臓の表面に生成された二次的スペックルパターンの焦点ぼけ画像に対応する画像データを解析することによって、内臓の（又は内臓に関連する）1以上の生物医学的パラメータ／状態をモニタするための内視鏡ベースのシステムで利用されてもよい。例えば、本開示は、臓器内の流体の流れの1以上のパラメータ（特性）をモニタ（測定）するため、及び、例えば網膜疾患、がん細胞他などの様々なタイプの感染を検知するために用いられてもよい。用語「臓器」は、以下の説明にある臓器の一部として考えられてもよいことが理解されるべきである。例えば、本開示の意味における臓器は臓器内の血管又は腫瘍細胞を参照し得る。さらに、用語「内臓」は、概して、皮膚の切開を伴う侵襲的手法によって、又は、内視鏡又は穿刺などの皮膚の切開を伴わない非侵襲的手法によってアクセス可能な対象者の身体内の臓器／組織を参照し得る。

【0009】

本発明は、本願の共同発明者によって開発されて本願の譲受人に譲渡された国際公開第2009/013738号に開示された撮像手法を利用する。この手法は、「オプトフォン(opto-phone)」と呼ばれる光学システムによって物体の運動を決定することを目的としている。この手法によれば、物体から外れた平面に焦点を有する撮像システムを用いて、物体から伝搬されたコヒーレントなスペックルパターンが撮像される。

【0010】

本発明者らは、対象者の身体の様々な生物学的又は生化学的状態がそれぞれの身体部分の運動に影響することを確認した。例えば、血糖値及び血中のアルコールレベルは、とりわけ、血液の粘度に影響する。血液の粘度の変化は、血流と血管の壁との間の摩擦に影響し、及び従って、血管内及び血管に近い皮膚上に固有の振動プロファイルを形成する。加えて、アルコールなどのいくつかの上述した化学物質は、提案された光学的手法を用いて抽出可能な心臓の鼓動の速度及び形状に影響する。本発明は従って、身体部分の運動（前記部分内の体液の運動から生じる）と流体の1以上の特性との間に規定の関係があるという理解に基づいている。従って、本発明者らは、身体から経時で検出されるスペックルパターンの変化を特徴づける様々なパラメータと身体の状態との間の関係を利用する新規な手法を開発した。

【0011】

従って、本発明は、概して、入射光に対する対象者の身体の対象の領域の運動効果に起因した対象の領域の光学的応答に影響する対象者（個体）の様々なパラメータ／状態をモニタ／測定するための光学的手法を提供する。運動効果は、あるサンプリング時間パターンに従ったコヒーレント光による照射に反応した対象者の身体の部分から戻ってきたスペックルパターンのシーケンスの形態である光学的応答を解析することによって決定されることが可能である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

本発明によれば、スペックルパターンは、あるサンプリングレートで経時に検出され、スペックルパターン画像の変動が決定される。より具体的には、連続的にサンプリングされたフレーム（画像）同士の間の空間相関関数が決定される。相関関数は、通常、ガウス型の空間プロファイルを有しており、従って、「相関ピーク」によって記述されることが可能であり、「相関ピーク」の時間的変動はスペックルパターンの経時の変化に対応する。これは、相関ピークの空間位置を変化させる検出器の平面のスペックルパターンの位置の変化（シフト）であってよく（時間内のスペックルパターンのシフトはまた、得られた空間相関ピークをシフトさせる）、及び／又は、相関ピーク値を変化させるスペックルパターンの形状又は分布の変化であってもよい。そして、経時の空間相関関数のピークの箇所及び／又は値の変化（撮像された対応の身体部分の運動の結果としてのスペックルパターンの変化に対応する）が、決定されるべき状態／特性に従って解析される。この目的のため、本発明は既定のモデルを利用し、各モデルは、時変空間相関関数の1以上のパラメータ（例えば、空間相関ピークの時間的に変化する位置、又は、このピークの時間的に変化する値）と、身体の生物学的又は生化学的な特性／状態との間の関係を表している。従って、空間相関関数のいくつかの特徴における経時変化（空間相関関数のピークの位置の又はその値の経時変化としての）の適切な1以上のパラメータが決定され、その後、選択されたモデルが、生物学的又は生化学的な特性／状態を決定するために適用される。

10

【 0 0 1 3 】

血液に関して、本発明者らは、人間の血管が（収縮期から拡張期への）変わりやすい血圧に起因して振動することを見出した。人間の手首は、血管観察及び振動解析のため、特に鼓動のモニタのための1つの可能なスポットであり得る。血管の運動は血圧変化の関数であるので、血管の動作の適切な検出によって、血圧すなわち血液の脈圧（収縮期圧と拡張期圧との間の差異）に関するもの、さらには、血流量（相対的なもの）、脈波伝播速度、血中の物質濃度等に関するものなどの血液の様々な特性／状態が決定される。

20

【 0 0 1 4 】

血管の振動プロファイルは固有のものである。血管の振動プロファイルは、血管の弾性、人間の脂肪層、血液の粘度などの多くの個体の特性によって特徴づけられる。従って、これらの特性のうちの1つの任意の変化はこのプロファイルを歪曲させ得る。例えば、血中のグルコース値及びアルコールレベルは、とりわけ、血液の粘度に影響する。血液の粘度の変化は、血液と血管の壁との間の摩擦に影響し、及び従って、血管の及び血管に近い皮膚上に固有の振動プロファイルを作り出す。加えて、アルコールなどの上述した化学物質のいくつかは、提案された光学的手法を用いて抽出され得る心臓の鼓動の速度及び形状に影響する。

30

【 0 0 1 5 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、血液の流動的な脈動に起因した皮膚の振動によって生じたスペックルパターンの経時の変化の決定及び解析に基づき、血中の物質の濃度／レベルをモニタする光学的手法が提供される。二次的スペックルパターンの空間相関関数は、レーザビームのスポットによって照射された人間の皮膚の領域（例えば手首の皮膚）の運動を示しており、従って、血中の物質の濃度／レベルを決定するために用いられ得る。血液の1以上の特性が、皮膚部分のコヒーレント照射に反応して生成されたスペックルパターンの空間相関化関数における特徴（相関ピーク又はその値の位置としての特徴）の時変特性のパラメータを決定することによって抽出され得る。例えば、本発明者らは、空間相関関数の経時変化の少なくとも1つのパラメータが、従来の測定手法によって推定された血糖値と十分に一致していることを示した。また、本発明者らは、空間相関関数の経時変化のパラメータが、従来の手法によって測定された血中アルコールレベルと十分に一致していることを示した。

40

【 0 0 1 6 】

房水に関して、本発明者らは、眼圧が眼（例えば強膜、虹彩、瞼）の振動に影響すること、及び、眼圧と、眼のコヒーレント照射に反応して生成された二次的スペックルパター

50

ンの空間相関関数の経時変化のいくつかのパラメータとの間に関係が存在することを見出した。従って、本発明のいくつかの実施形態によれば、空間相関関数の経時変化の検出及び解析に基づき眼圧を測定する手法が提供される。

【0017】

本発明のいくつかのさらなる実施形態によれば、いくつかの波長（概して、少なくとも2つの波長）のビームが、対象の領域を（同時に又は連続的に）照射するために用いられてもよく、及び、二次的スペックルパターン（及び、対応する時変空間相関関数）が各波長について別個に決定される。時変空間相関関数は各波長について決定され、かつ、これらの2つ以上の関数同士の間の関係が決定され、又は、異なった時変空間相関関数の選択されたパラメータ同士の間の関係（例えば比率）が場合によって決定される。より具体的には、各波長についての時変空間相関関数が用いられ（例えば、空間相関ピークの位置の経時的な変化）、及び、2つの異なる波長に対応する2つの関数は一方が他方で割られ、次に、このようにして得られた時変比率は、1以上の適切なモデルを用いた血液パラメータの決定のため、対象のパラメータ（例えばピークの幅、背景雑音の標準偏差など）を定義するために利用される。このことは、例えば、2つの予め規定された波長での血液の伝達の比率の決定に基づいたパルスオキシメトリによって今日では行われる血中酸素濃度の推定に有用であり得る。

10

【0018】

従って、本発明のいくつかの実施形態の態様によれば、対象者の身体の1以上の状態のモニタでの使用のためのシステムが提供される。システムは、入力ポート、メモリユーティリティ、プロセッサユーティリティを含む制御ユニットを含む。入力ポートは、あるサンプリング時間パターンに従って対象者の身体の一部によって生成されたスペックルパターンのシーケンスの形態の画像データを受信するように構成される。

20

【0019】

メモリユーティリティは、1以上の既定のモデルを記憶するように構成され、モデルは、1以上の測定可能パラメータと対象者の身体の1以上の状態との間の関係を示すデータを備える。プロセッサユーティリティは、画像データを処理することと、シーケンスにおける連続的なスペックルパターン同士の間の空間相関関数を決定することと、相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形態の時変空間相関関数を決定することであって、時変空間相関関数はスペックルパターンの経時の変化を示すものである、決定することと、時変空間相関関数の少なくとも1つのパラメータを選択することと、1以上の対応の身体状態を決定するための1以上のモデルを前記少なくとも1以上のパラメータに適用することと、前記1以上の対応の身体状態を示す出力データを作成することと、を実行するように構成されて動作可能である。

30

【0020】

任意選択的に、相関関数の少なくとも1つの特徴は、相関ユニットのピークの位置、及び、相関関数のピークの値のうちの少なくとも1つを含む。

【0021】

変形例では、モニタされるべき前記1以上の身体状態は血糖濃度を含む。

40

【0022】

時変関数の少なくとも1つのパラメータは、正パルス振幅、及び、正ピーク振幅と負ピーク振幅との間の比率のうちの少なくとも1つを含む。

【0023】

別の変形例では、モニタされるべき前記1以上の身体状態は血中アルコール濃度を含む。

【0024】

時変関数の少なくとも1つのパラメータは、パルスサイズ、正パルスサイズ、ピーク極性同士の間の距離、主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率、主要ピーク振幅と二次的ピーク振幅との間の比率、背景雑音の標準偏差のうちの少なくとも1つを含み得る。

50

【0025】

さらに別の変形例では、モニタされるべき前記1以上の身体状態が光学的内圧（internal optical pressure）（IOP）を含む。

【0026】

時変関数の少なくとも1つのパラメータは振動の振幅を含む。

【0027】

またさらなる変形例では、身体状態は血液の脈圧である。

【0028】

時変空間相関関数の少なくとも1つのパラメータは、主要なピークの振幅（パルス振幅）を含む。 10

【0029】

本発明のいくつかの実施形態の第2の態様によれば、対象者の身体の1以上の状態のモニタに使用するためのシステムが提供される。システムは撮像デバイス及び制御装置を含む。撮像デバイスは、対象者の身体の既定の部分を撮影するように構成され、撮像デバイスは、あるサンプリング時間パターンに従った既定の数の波長によって対象者の身体の前記部分を照射するためのコヒーレント光源と、身体の照射された部分によって生成された二次的なスペックルパターンを検出して、検出された二次的なスペックルパターンを示す測定画像データを作成するように構成されて動作可能な画素検出器アレイと、を備える。制御ユニットは、前記測定画像データを受信して解析するように構成されて動作可能であり、制御ユニットは、1以上の既定のモデルを記憶するメモリユーティリティであって、モデルは、対象者の身体の1以上の測定可能なパラメータ及び1以上の状態の間の関係を示すデータを備える、メモリユーティリティと、画像データを処理して、シーケンスにおける連続的なスペックルパターン同士の間の空間相関関数を決定し、相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形態の時変空間相関関数を決定し、時変空間相関関数は、スペックルパターンの経時の変化を示し、時変空間相関関数の少なくとも1つのパラメータを選択し、少なくとも1つのパラメータに1以上のモデルに適用して対応の1以上の身体状態を決定することと、前記対応の1以上の身体状態を示す出力データを作成するように構成されて動作可能なプロセッサユーティリティと、を備える。 20

【0030】

本発明のいくつかの実施形態のさらなる態様によれば、対象者の身体の1以上の状態のモニタに使用するための方法が提供され、当該方法は、画素検出器アレイによって測定される画像データであって、あるサンプリング時間パターンに従ったコヒーレント光による照射に反応して対象者の身体の一部によって生成された一連のスペックルパターンの形態である画像データを提供するステップと、1以上の既定のモデルを提供するステップであって、モデルは、対象者の身体の1以上の測定可能なパラメータと1以上の状態との間の関係を示すデータを備える、ステップと、画像データを処理して、シーケンスにおける連続的なスペックルパターン同士の間ににおける空間相関関数を決定し、相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形態の時変空間相関関数を決定するステップであって、時変空間相関関数は、スペックルパターンの経時の変化を示す、ステップと、時変空間相関関数を解析し、決定されるべき1以上の身体状態に従って時変関数の少なくとも1つのパラメータを選択するステップと、1以上のモデルを用いて前記少なくとも1つの選択されたパラメータを解析し、1以上の対応の身体状態を決定し、1以上の対応の身体状態を示す出力データを生成するステップと、を含む。 40

【0031】

本発明のいくつかの実施形態では、対象者の身体の前記1以上の状態は、少なくとも1つの体液の1以上の特性に関連付けられる。

【0032】

任意選択的に、前記少なくとも1つの体液は、血液及び房水のうちの少なくとも1つを含む。

【0033】

相関関数の少なくとも1つの特徴は、相関ユニットのピークの位置、及び、相関関数の 50

ピークの値のうちの少なくとも 1 つを含んでもよい。

【 0 0 3 4 】

一変形例では、モニタされるべき前記 1 以上の身体状態は血糖濃度を含む。

【 0 0 3 5 】

時変関数の少なくとも 1 つのパラメータは、正パルス振幅、及び、正パルス振幅及び負パルス振幅の間の比率のうちの少なくとも 1 つを含んでもよい。

【 0 0 3 6 】

別の変形例では、モニタされるべき前記 1 以上の身体状態は血中アルコール濃度を含む。
。

【 0 0 3 7 】

時変関数の少なくとも 1 つのパラメータは、パルス振幅、正パルスサイズ、ピーク極性同士の間の距離、主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率、主要ピーク振幅と二次的ピーク振幅との間の比率、背景雑音の標準偏差のうちの少なくとも 1 つを含んでもよい。

【 0 0 3 8 】

さらなる変形例では、モニタされるべき前記 1 以上の身体状態は光学的内圧 (i n t r a o p t i c a l p r e s s u r e) (I O P) を含む。

【 0 0 3 9 】

時変関数の少なくとも 1 つのパラメータは振動の振幅を含んでもよい。

【 0 0 4 0 】

また、さらなる変形例では、身体状態は血液の脈圧である。

【 0 0 4 1 】

時変空間相関関数の少なくとも 1 つのパラメータは主要ピーク振幅 (パルス振幅) を含む。

【 0 0 4 2 】

上で示したように、本発明は、対象者の内臓を検査 / 測定するための任意の適切な構成の内視鏡などの従来の撮像システムと共に用いられ得る。内視鏡は、内臓の内科の検査を実行するための一般的な医療機器である。内視鏡には、可撓性及び剛性の 2 つの主要なタイプがある。

【 0 0 4 3 】

可撓性を有する内視鏡は单一モードのファイバの束の外側に構築されている一方で、各ファイバが束になって、单一の空間点すなわち単一の画素に対応する空間情報を後方に伝送する。ファイバの束は身体内に進入し得る一方で、撮像カメラは外側に配置される。インターフェイス光学が、束から現れるフォトニック情報を検出カメラに適合させる。多モードファイバ (複数の画素に対応する空間情報の伝送可能) に代えて束になった各ファイバに单一モードファイバを用いる理由は、内視鏡の挿入時及び身体内に内視鏡をナビゲートする間に内視鏡が曲げられ得るという事実に関連する。多モードファイバが曲げられる時、空間モードは互いに結合され、画像は強く歪められる。束になった単一モードファイバの標準的な直径は約 30 μm である (この直径はそのクラッドの直径であり、コアは約 8 ~ 9 μm の直径を有している) 。束になったファイバの標準的な数は約 1 0 0 0 0 ~ 3 0 0 0 0 である。標準的な全体の直径 (束全体の直径) は約 3 mm ~ 5 mm である。

【 0 0 4 4 】

例えば、マルチコアファイバを利用した内視鏡は、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 0 4 6 8 9 7 号明細書で説明されており、この明細書は、画素を形成するための複数のコアから形成されるイメージファイバ本体と、イメージファイバ本体に共通のクラッドと、を有するイメージファイバを含む内視鏡システムと、レーザ光線をイメージファイバに進入させてイメージファイバから画像を取り込むためのイメージファイバの対眼レンズ側に接続された光学システムであって、イメージファイバが、イメージファイバ本体の断面上でほぼ均等に配列されたコアを有しており、断面が、イメージファイバ本体の長手方向に対して垂直である、光学システムと、を開示している。

10

20

30

40

50

【0045】

従って、本発明のさらに別の態様によれば、内臓の検査に使用するためのモニタシステムであって、対象者の身体の既定の部分を撮像するための撮像デバイスと、制御ユニットと、を備えるモニタシステムが提供される。撮像デバイスは、あるサンプリング時間パターンに従って既定の数の波長で対象者の身体の前記部分を照射するためのコヒーレント光源と、身体の照射された部分によって生成される二次的スペックルパターンを検出して、検出された二次的スペックルパターンを示す測定された画像データを生成するように構成されて動作可能な画素検出器アレイと、を備える。概して、撮像デバイスは、任意の適切な既知の構成を有してもよい。いくつかの実施形態では、撮像デバイスは、内臓の近位に配置されることが意図されたマルチコアファイバの近位端と遠位端との間で光を伝送するためのように構成されたマルチコアファイバを備える。制御ユニットは、上述したように、対象者の身体の1以上の測定されたパラメータと1以上の状態との関係を示すデータを含む1以上の既定のモデルを用いて、測定された画像データを受信して解析し、シーケンスにおける連続的なスペックルパターン同士の間の空間相関関数を決定するように構成されて動作可能である。

10

【図面の簡単な説明】**【0046】**

本発明を理解するため、かつ、本発明が実際にどのようにして実施され得るかを知るために、非限定的な例のみによって、添付の図面を参照して実施形態を以下に説明する。

20

【0047】

【図1】図1Aは、対象者の1以上の生物学的又は生化学的パラメータ／状態を測定することによって対象者の状態をモニタするための本発明のシステムのブロック図である。図1Bは、対象者の身体の一部の動作を測定するための撮像システムとともに用いられる本発明のシステムの概略図である。

【図2】図2Aは、図1A又は図1Bのシステムの測定装置で用いられる、物体の動作を測定するための手法の原理を図示する概略図である。図2Bは、図1A又は図1Bのシステムの測定装置で用いられる、物体の動作を測定するための手法の原理を図示する概略図である。

30

【図3】図3Aは、図1A又は図1Bのシステムの制御ユニットによる測定データの処理を例示する図である。図3Bは、図1A又は図1Bのシステムの制御ユニットによる測定データの処理を例示する図である。図3Cは、図1A又は図1Bのシステムの制御ユニットによる測定データの処理を例示する図である。

【図4】図4は、内視鏡を有する本発明のシステムの使用を示すとともに、内視鏡内で用いられることに適した導光ユニットの特定であるが非限定的な例の構成を示す図である。

40

【図5】図5は、対象者の1以上の生物学的又は生化学的な特性を測定することによって対象者の状態をモニタするための本発明の方法を例示するフローチャートである。

【図6】図6Aは、本発明のシステムによって作成されるようなスペックルパターンの時間的変動を示す関数を例示するとともに、身体状態の決定に用いられ得る時間域における関数の複数のパラメータを例示するグラフである。図6Bは、実質的に一定の負パルス幅（図6Aのパラメータ6）に対応して実質的に一定の血糖濃度が示された場合の、対象者へのテストを図示するグラフである。図6Cは、テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図6Aのパラメータ1）の対応の変化とを図示するグラフである。図6Dは、テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図6Aのパラメータ1）の対応の変化とを図示するグラフである。図6Eは、テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図6Aのパラメータ1）の対応の変化とを図示するグラフである。図6Fは、テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図6Aのパラメータ1）の対応の変化とを図示するグラフである。

【図7】図7Aは、テストの対象者の血糖値の変化と、正及び負ピークの間の比率（図6Aのパラメータ9）の対応の変化とを図示するグラフである。図7Bは、テストの対象者の血糖値の変化と、正及び負ピークの間の比率（図6Aのパラメータ9）の対応の変化と

50

を図示するグラフである。図 7 C は、テストの対象者の血糖値の変化と、正及び負ピークの間の比率（図 6 A のパラメータ 9）の対応の変化とを図示するグラフである。図 7 D は、テストの対象者の血糖値の変化と、正及び負ピークの間の比率（図 6 A のパラメータ 9）の対応の変化とを図示するグラフである。

【図 8】図 8 A は、第 2 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 8 B は、第 2 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 8 C は、第 2 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 8 D は、第 2 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。
10

【図 9】図 9 A は、第 3 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 9 B は、第 3 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 9 C は、第 3 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 9 D は、第 3 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。

【図 10】図 10 A は、第 4 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 10 B は、第 4 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 10 C は、第 4 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。図 10 D は、第 4 テストの対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅（図 6 A のパラメータ 1）の対応の変化とを図示するグラフである。
20

【図 11】図 11 A は、磁石を利用した図 11 A の設定を用いたグルコース濃度測定（図 11 B ~ 11 F）の実験結果を示す図である。図 11 B は、磁石を利用した図 11 A の設定を用いたグルコース濃度測定（図 11 B ~ 11 F）の実験結果を示す図である。図 11 C は、磁石を利用した図 11 A の設定を用いたグルコース濃度測定（図 11 B ~ 11 F）の実験結果を示す図である。図 11 D は、磁石を利用した図 11 A の設定を用いたグルコース濃度測定（図 11 B ~ 11 F）の実験結果を示す図である。図 11 E は、磁石を利用した図 11 A の設定を用いたグルコース濃度測定（図 11 B ~ 11 F）の実験結果を示す図である。図 11 F は、磁石を利用した図 11 A の設定を用いたグルコース濃度測定（図 11 B ~ 11 F）の実験結果を示す図である。
30

【図 12】図 12 A は、アルコール消費の前後の測定に基づいて、本発明のシステムによって作成されたスペックルパターンの経時変化を示す様々な関数を図示するグラフである。図 12 B は、アルコール消費の前後の測定に基づいて、本発明のシステムによって作成されたスペックルパターンの経時変化を示す様々な関数を図示するグラフである。

【図 13】図 13 は、皮膚振動を示す関数のパルスサイズ（幅）を図示するグラフである。
40

【図 14】図 14 A は、アルコール消費がもたらす対象者のパルスサイズの経時変化を図示するグラフである。図 14 B は、アルコール消費がもたらす対象者のパルスサイズの経時変化を図示するグラフである。

【図 15】図 15 は、時間域における皮膚振動プロファイルを示す関数の正パルスサイズを図示するグラフである。

【図 16】図 16 A は、アルコール消費がもたらす対象者の正パルスサイズの経時変化を図示するグラフである。図 16 B は、アルコール消費がもたらす対象者の正パルスサイズの経時変化を図示するグラフである。

【図 17】図 17 は、時間域における皮膚振動プロファイルを示す関数のピーク極性同士の間の距離を図示するグラフである。
50

【図18】図18Aは、アルコール消費がもたらす対象者のピーク極性同士の間の距離の経時的变化を図示するグラフである。図18Bは、アルコール消費がもたらす対象者のピーク極性同士の間の距離の経時的变化を図示するグラフである。

【図19】図19は、時間域における皮膚振動プロファイルを示す関数における主要ピーク位置及び二次的ピーク位置を図示するグラフである。

【図20】図20Aは、アルコール消費がもたらす対象者の主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率の变化を図示するグラフである。図20Bは、アルコール消費がもたらす対象者の主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率の变化を図示するグラフである。

【図21】図21は、時間域における皮膚振動プロファイルを示す関数における主要負ピーク振幅から正ピーク振幅までを図示するグラフである。 10

【図22】図22Aは、アルコール消費がもたらす対象者の主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率の变化を図示するグラフである。図22Bは、アルコール消費がもたらす対象者の主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率の变化を図示するグラフである。

【図23】図23は、時間域における皮膚振動プロファイルを示す関数における背景雑音を図示するグラフである。

【図24】図24は、アルコール消費がもたらす対象者の背景雑音の標準偏差の変化を図示するグラフである。

【図25】図25Aは、図1Bで例示された本発明のシステムを利用して本発明者らによって行われた、呼吸実験の1つの結果を示す図である。図25Bは、図1Bで例示された本発明のシステムを利用して本発明者らによって行われた、呼吸実験の1つの結果を示す図である。図25Cは、図1Bで例示された本発明のシステムを利用して本発明者らによって行われた、全9回の実験の結果の概要を示す図である。 20

【図26】図26は、図1Bで例示された本発明のシステムを利用して本発明者らによって行われたINR実験の結果を示す図である。

【図27】図27Aは、図1Bで例示された本発明のシステムを利用した酸素飽和測定値の実験結果であり、2つの酸素飽和実験に関して得られるとともに、従来のパルスオキシメータを用いて得られた参照測定値と比較された実験結果を示す図である。図27Bは、図1Bで例示された本発明のシステムを利用した酸素飽和測定値の実験結果であり、2つの酸素飽和実験に関して得られるとともに、従来のパルスオキシメータを用いて得られた参照測定値と比較された実験結果を示す図である。図27Cは、図1Bで例示された本発明のシステムを利用した酸素飽和測定値の実験結果であり、2つの酸素飽和実験に関して得られるとともに、従来のパルスオキシメータを用いて得られた参照測定値と比較された実験結果を示す図である。 30

【図28】図28は、眼圧(IOP)の関数としての眼の振動を示す関数の振動振幅を図示するグラフであり、その関数は、10mWのレーザを用いて図1Bのシステムを介して生成された。

【図29】図29は、ウサギの眼でIOPが変化させられる時の眼の振動を示す関数を図示するグラフである。 40

【図30】図30は、眼圧(IOP)の関数としての眼の振動を示す関数の振幅を図示するグラフであり、その関数は、2mWのレーザを用いて図1Bのシステムを介して生成された。

【図31】図31は、眼圧(IOP)の関数としての眼の振動を示す関数の振動振幅を図示するグラフであり、その関数は、ゴールドマン眼圧計を介して測定された。

【図32】図32は、対象者の脈圧と比較された場合の対象者のパルス振幅の経時的变化を図示するグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0048】

ここで図面を参照すると、図1Aは、全体が100で示されるシステムのブロック図で

50

あり、当該システムは、対象者の身体の1以上の状態をモニタするために使用するように本発明に従って構成されて動作可能である。システム100は、コンピュータシステムとして構成され、画像データを受信するための入力ポート／ユーティリティ100Aと、1以上の既定のモデルを記憶するためのメモリユーティリティ100Bと、プロセッサユーティリティ100Cと、例えばディスプレイに連結された出力データユーティリティ100Dと、を含む。システム100は、撮像システムに（有線又は無線信号伝送を介して）接続可能であり、又は、スペックルパターンのシーケンスの形態の測定データである入力画像データを受信するための全体が110で示されるデータ記憶ユーティリティに（有線又は無線信号伝送を介して）接続可能であり、スペックルパターンのシーケンスは、あるサンプリング時間パターンに従ってコヒーレント光による照射に対する対象者の身体の一部の光学的応答を示す画素検出器アレイによって生成される。撮像システム110は、上で示した国際公開第2009/013738号のものとほぼ同様に構成された運動測定システムであってもよい。

【0049】

メモリユーティリティ100Bは、1以上の測定可能パラメータと対象者の身体の1以上の状態との間の関係を示す1以上の既定のモデルを記憶する。プロセッサユーティリティ100Cは、画像データを処理するために予めプログラムされ、1以上の選択されたモデルを利用して、1以上の対応の身体状態を示す出力データを生成する。この目的のため、プロセッサユーティリティは、画像データを解析し、シーケンスにおける連続的なスペックルパターン同士の間の空間相関関数、及び、相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形態の時変空間相関関数を決定する。時変空間相関関数はスペックルパターンの経時の変化を示す。その後、時変空間相関関数の少なくとも1つのパラメータが選択され、この少なくとも1つのパラメータに1以上のモデルが適用されて1以上の対応の身体状態を決定する。

【0050】

図1Bを参照すると、対象者の身体状態のモニタに使用する、例えば体液の少なくとも1つの特性の測定に使用するためのシステム200が概略的に示されており、システム200は、測定ユニット110と、上述したシステム100として構成される制御ユニットと、を含む。測定ユニット110は、コヒーレント光源202（例えばレーザ光源）と、画素検出器アレイ（PDA）111及び撮像光学系（例えば単レンズ）112を有する撮像ユニットと、を含む。制御ユニット100は、有線又は無線信号伝送（例えばRF、IR、音響）を介してPDA111の出力に接続可能であり、及び、ある応用では、同一の又は追加の制御ユニットが、照射のための適切な波長を選択するための照明コントローラを含んでもよい。

【0051】

コヒーレント光源202は、ある期間中（連続的に又は時間的に分割された期間ごとに）、光線104を放射して物体102を照射する。物体は、対象者（例えば個体）の身体領域を構成し、対象者の運動は、身体状態の変化、通常、関連の流体（すなわち、測定されるべき特性を有する流体）の流れによって影響を受ける。物体の拡散面が、スペックルパターンによってコヒーレント照明に反応し、スペックルパターンは、撮像光学系112に向かって伝搬して、前記ある期間中にPDA111によって捕捉され、出力測定データを生成する。

【0052】

図2A及び図2Bでさらに具体的に示されるように、撮像ユニットは、モニタされるべき物体102の平面からずれた平面108上にコヒーレント光の焦点を合わせるように構成される。言い換えれば、レンズ112の後焦点面は、対物面からずらされ、従って、物体の焦点ぼけ画像を生成する。コヒーレント光線104（例えばレーザ光線）は物体102を照射し、及び、物体102からのコヒーレント光線104の反射／散乱として二次的スペックルパターンが形成される。二次的スペックルパターンは物体102の拡散面によって生成される。スペックルパターンは、焦点面108に向かって伝搬して、焦点面108

10

20

30

40

50

で形状 106 をとる。スペックルパターンは、システムの光軸に沿った方向に伝搬し、撮像レンズ 112 によって集光されて PDA 111 によって収集される。

【0053】

物体 102 が横方向に移動すると（すなわち、ページ内及びページ外に、又は、上下に）、検出されたスペックルパターンは位相を変化させる。物体 102 が（撮像レンズに向かって及び撮像レンズ 112 から離れるように）軸方向に移動すると、検出されたスペックルパターンはスケールを変化させる。物体 102 が、（図 2B に示すように）傾斜すると、PDA 面内のスペックルパターンは位置をシフトさせる。スケール及び形状の変化と、スペックルパターンの位置のシフトとは PDA によって検出可能であり、それによって、軸方向に沿った物体の動作及び傾斜の検出を可能にする。

10

【0054】

傾斜に関して、図 2A では、スペックルパターンは PDA 110 の領域 A で検出される一方で、図 2B では、物体の表面上で角度 α だけ傾斜した後に、スペックルパターンは、PDA 111 の領域 B を照射して領域 B によって検出される。物体（物体 102）の表面の変位に起因したスペックルパターンの相対的なシフトは、

$$\beta = \frac{4\pi \tan \alpha}{\lambda} \approx \frac{4\pi \alpha}{\lambda} \quad (1)$$

として推定されることが可能であり、ここで、 α は、スペックルパターンの相対的なシフトに比例し（すなわち、点 A と点 B との間の距離）、 λ は物体の表面の傾斜角であり、 λ は光学波長である。角度の変化が十分に小さいと仮定すると、相対的なシフトと傾斜の角度との間で線形比例が得られる。

20

【0055】

上記を考慮すると、物体の動作が、PDA 110 によって検出されたスペックルパターンの特性 / プロファイル（位相、倍率、位置）の変化を引き起こすことが分かる。従って、スペックルパターンの経時の変化のモニタは、物体 102 の動作に関連付けられ、及び従って、物体 102 の動作の検出及び特徴付けを可能にする。

【0056】

本発明によれば、制御ユニット 100 は、物体のスペックルパターン反応によって照射された PDA 111 の画素からの測定データ（又は、測定データを示すデータ及び適切にフォーマットされたデータ）を受信し、及び、この測定データを処理して、スペックルパターンの連続的な画像同士の間の相関関係を決定することによって空間相関関数を形成する。図 3A ~ 図 3C に示されるように、測定データは、あるサンプリング時間パターンに従った物体のコヒーレント照明に反応して物体によって生成されたスペックルパターンのシーケンスの形態であり、2つのこうした連続的に受信されたスペックルパターンが図 3A 及び図 3B に示されている。制御ユニットは、スペックルパターンを処理し、図 3C に示すように相関ピークの形態であるスペックルパターン同士の間の相関関数を決定する。図 3C のブラックエリアは、図 3A 及び図 3B のスペックルパターン同士の間の相関関数のピークを表している。

30

【0057】

制御ユニット 100 は、相関関数の時間変化を示すデータを構築するために、空間相関関数（例えば相関ピークのシフト及び / 又はその値の変化）の 1 以上の特徴を抽出するように、かつ、こうして抽出された特徴の経時変化をモニタするように構成される。相関関数の時間変化は同様に、スペックルパターンの変動を示し、及び従って、照射された身体部位の運動の変動を示し、その運動はスペックルパターンのそのような変動を生じさせる。その後、空間相関関数の時間変化を示すデータから、1 以上のパラメータが抽出されて、身体の 1 以上の状態を決定するために用いられる。

40

【0058】

光学系 112 は、物体の平面に対してわずかに焦点ぼけしている。この特徴は、物体の

50

表面の傾斜動作をスペックルの横方向動作に変換するために重要である。このことは、傾斜動作をしている物体から返ってきた検出されたスペックルパターンの変動する特性のみが、PDA（すなわち、画素マトリクス）の座標系においてその位置にある一方で、他の特性（位相及び倍率）は、照射された物体の傾斜中に実際には変化しない。このようなスペックルパターンのシフトの時間関数は制御ユニットによって追跡され、制御ユニットは、物体の動作の振幅をスペックルパターンのシフトに相關させるために、あるアルゴリズムを測定データに適用するように動作する。これに関連して、PDA画素マトリクスに沿ったスペックルパターンのシフトが、光軸に対する物体の傾斜動作を示す一方で、スペックルパターンのスケーリング（倍率）の変化が、光軸に沿った物体の運動を示し、及び、スペックルパターンの位相の変化は、光軸に対してほぼ垂直の物体の運動を示すことが理解されるべきである。適用された焦点ぼけの量は、上述した特性の各々1つの変化の量を決定する。

10

【0059】

上述したように、本発明者らは、人間及び動物の身体内で、体液の1以上の特性が、近くの身体領域の運動に影響することを見出した。例えば、血流の特性は、人の手首の皮膚の運動に影響する。房水の圧力（すなわちIOP）は、眼の無意識の振動に影響する。頭蓋内圧は鼓膜の表面の運動に影響する。従って、相關関数の経時変化（示されたように、例えば、得られた相關関数のピークの位置及び／又は値の経時変化による）は、関連の流体の特性（状態）を示す。従って、制御ユニット100は、測定中に物体から検出されたスペックルパターンの時間変化によって引き起こされる、相關関数の1以上の特徴（相關ピークの位置及び／又は値など）の経時変動の解析を実行するように構成される。相關関数解析の経時変化から、1以上のパラメータが抽出され、これらのパラメータは流体の1以上の特性に関連している。パラメータは、従って、流体の1以上の特性を決定するために用いられる。

20

【0060】

上述したように、制御ユニット100は、場合によっては、PDA111の出力に接続される入力ポート100Aであって、PDAの照射された画素から検出されたスペックルパターンを示す測定データを受信するように構成される入力ポート100Aと、処理ユーティリティ100C（ソフトウェア／ハードウェアユーティリティ）と、メモリユーティリティ100Bと、データ表示ユーティリティ又は外部記憶装置に連結された出力ポート100Dと、を含む。制御ユニットの処理ユーティリティ100Cは、PDAから受信したデータに従って、スペックルパターンの空間相關関数を構築するように構成され、空間相關関数データは、メモリユーティリティに記憶され得る。処理ユーティリティ100Cは、空間相關関数を決定し、空間相關関数を解析してその1以上の特徴を抽出してそれらの経時変動を追跡し、空間相關関数の経時変化に関連してデータを構築するための適切な関数モジュールを含む。続いて、処理ユーティリティ100Cは、モニタされるべき1以上の身体状態のために選択される（メモリユーティリティに記憶された）既定のモデルを利用し、選択されたモデルに従って物体の空間相關関数の経時変化を解析する。通常、モデルは、空間相關関数の経時変化の1以上のセットのパラメータ（変数）を規定し、パラメータは、（例えば、アルゴリズム又はルックアップテーブルを介して）ある体液の特性に関連付けられる。従って、プロセッサユーティリティ100Cは、空間相關関数を解析し、当該空間相關関数において1以上のパラメータの値を特定する。パラメータが空間相關関数の経時変動から抽出されると、処理ユーティリティ100Cは、選択されたモデルに従って流体の1以上の特性を算出するように動作する。

30

【0061】

以下にさらに具体的に説明するように、空間相關関数の経時変化に関連する第2セットのパラメータが、相關関数の経時変化の正弦波振動の平均振幅を含んでよく、及び／又は、相關関数の経時変化のピークを表すパラメータ、例えば第1正ピークの幅、を含み得る。

40

【0062】

50

出力ポート 100D は、ユーザにデータを提示するために、制御ユニットから、1以上の出力装置（例えばディスプレイ、プリンタ、スピーカ）に、又は、制御ユニットのモニタに出力データを伝送するように構成される。出力データは、空間相関関数の経時変化のグラフ、及び／又は、1以上の抽出されたパラメータの値、及び／又は、流体の1以上の特性の値を含んでもよい。

【0063】

以下に説明するように、システム 100（制御ユニット）は、とりわけ、例えば血液中の物質の濃度（例えばグルコース濃度、血中アルコール濃度）、及び／又は、酸素飽和度、及び／又は、血流量（相対的なもの）、血液の脈波速度などの血液に関連したパラメータと、眼圧及び／又は頭蓋内圧などの他の体液関連のパラメータと、を決定するように構成され得る。10

【0064】

測定ユニット 110 は、内臓を検査するための内視鏡として構成されてもよい。概して、内視鏡は、任意の公知の適切な構成のものであってよく、当該構成において、本発明の目的のため、光学アセンブリは、内臓の表面と検出器アレイとの間に既定の焦点ぼけを設定するように構成される。

【0065】

図 4 は、上述した制御ユニット 100 及び測定ユニット 110 から形成された本発明の特徴であるが非限定的な例のシステム 300 を示しており、システム 300 は、コヒーレント焦点ぼけ照射に対するスペックル応答のシーケンスの形態の測定データを提供するように構成された内視鏡ベースの撮像システムを含む。システム 300 は、内臓（物体）102 の生化学的パラメータをモニタすることに適合している。測定ユニット 110 は、コヒーレント光源 202 と、検出器アレイ 111（例えば、CCD を含む）と、光学アセンブリ 112 と、導光ユニット 20 と、を含む。20

【0066】

導光ユニット 20 は、内臓 2 からマイクロプローブ 20 の入力端（遠位先端）21 に到達した光を、マイクロプローブ 20 の出力端 22 に向かって伝送するマイクロプローブとして構成される。光学アセンブリ 112 は、マイクロプローブ 20 の出力端 22 で光を集めるように構成されてもよく、また、画素検出器アレイ 111 上の内臓 102 の表面の焦点ぼけ画像を形成するように構成されてもよい。光学アセンブリは、1以上のレンズを備えてもよく、また、マイクロプローブ 20 の入力端 21 の可変距離において物体の焦点ぼけの撮像を実行することができるよう光軸に沿って変位可能であってもよい。30

【0067】

焦点の合った撮像構成（本開示とは異なる）では、特性に関連するその撮像に関して、マイクロプローブ 20 は、マイクロプローブ 20 の入力端 21 及び出力端 22 がレンズの正面と同様に作用すると実際には見なされ得るので、焦点の合った撮像を得るために光学アセンブリ 30 の位置が、以下の関係に従って決定されてよく、

$$\frac{1}{U_1 + U_2} + \frac{1}{V} = \frac{1}{F} \quad (2)$$

U_1 は内臓 102 とマイクロプローブ 20 の入力端 21 との間の距離であり、 U_2 はマイクロプローブ 20 の出力端 22 の間の距離であり、 V は光学アセンブリ 112 の光学中心と検出器アレイ 10 との間の距離であり、 F は光学アセンブリ 112 の焦点距離である。本開示の焦点ぼけの構成では、上述した関係を用いて得られた光学アセンブリ 112 の上記位置は、わずかな焦点ぼけが存在するように配慮されていない。例えば、光学アセンブリ 112 と検出器アレイ 111 との間の距離は、上述した関係を用いて得られた距離 V とは異なる。

【0068】

さらに、マイクロプローブ 20 はマルチコアファイバであってもよい。コアの直径及び40

マルチコアファイバ 20 の直径はそれぞれ d 及び D として参照される。d 及び D の値は、組立及び応用に関連した制限によって規定される。例えば、D は、ある医療応用における非侵襲を維持するために 300 μm 未満であり得る。d の値は、所望の空間解像度に従つて決定され得る。D が 300 μm であり、100 × 100 画素の解像度を有することが望まれる場合、d が約 3 μm であり得ることを意味している。概して、d は、十分なエネルギー効率によってファイバへの光の結合を可能にするため、集められた光の光波長より長くてもよい。

【 0 0 6 9 】

照明光源 202 は、コヒーレント光源であり、スペックルパターンが内臓 102 の表面で生成され得るようにマイクロプローブ 20 の入力端 21 内に照射ビームを投入するように構成される。生成されたスペックルパターンは、マイクロプローブ 20 の入力端 21 に向かって戻って、マイクロプローブ 20 の出力端 22 まで伝搬し得る。光学センサブリ 112 は、検出器アレイ 111 上のスペックルパターンの焦点ぼけ撮像を実行し得る。

10

【 0 0 7 0 】

上述したように、制御ユニット 100 は、有線又は無線の信号伝送器（例えば RF、IR、音響など）を介して検出器アレイ 111 の出力に接続されてよく、及びある実施形態では、処理ユニットは、照射のために適切な 1 以上の波長を選択するために光源に結合され得る。処理ユニット 100C は、スペックルパターンによって照射された画素検出器アレイ 111 の画素から画像データを受信し、画像データを処理してスペックルパターンの連続的な画像同士の間の相関関数を算出し得る。このような 2 つの連続的に受信したスペックルパターンは、上述した図 3A 及び図 3B に例示されており、2 つの連続的に受信したスペックルパターン同士の間の相関関数は、相関ピークの形態で図 3C に例示されている。

20

【 0 0 7 1 】

ある実施形態では、制御ユニット 100 は、検査される生化学的パラメータの様々な値に関連した反射に関する相関ピークの経時特性を特徴付けて区別をするために、成分解析を適用するように構成される。その原理は、感染組織が、非感染組織に関するスペックルパターン相関ピークの様々な経時の変動プロファイルを有するということである。基本的に、それらの各々 1 つが自身の相関ピーク「シグネチャー」を有し得る。用語シグネチャーは、例えば、形状、振幅値及び / 又は正パルス幅と負パルス幅との間の比率などを言う。加えて、感染組織の場合、疾病的重症度レベルは、スペックルパターンに様々に作用及び影響し、スペックルパターンは同様に、様々なタイプのシグネチャーを有し得る。疾病的重症度の定義は、例えば「ルックアップテーブル」によって判断又は定義され得る。

30

【 0 0 7 2 】

具体的に示されてはいないが、システムが、検査された臓器を刺激するように構成された超音波装置をさらに含み得ることに留意されたい。同様に、マルチコアファイバは、ファイバ束又はフォトニック結晶であってもよく、及び、2 つの対向する実質的に平行なファセットを規定する多角形断面又はほぼ円形断面を有してもよいことに留意されたい。

40

【 0 0 7 3 】

上で示したとおり、光学センサブリ 112 は、臓器の表面の平面及び検出器アレイの平面に対してわずかに焦点ぼけしている。この特徴は、臓器の表面の傾斜動作を、スペックルの横方向動作に変換することを可能にする。このことは、傾斜動作を受ける臓器から返ってきた検出スペックルパターンの変動のする特性のみが PDA（すなわち画素マトリクス）の座標系におけるその位置である。このようなスペックルパターンのシフトの時間関数は、制御ユニットによって追跡され、制御ユニットは、臓器の運動の振幅をスペックルパターンのシフトに相關させるために、あるアルゴリズムを測定データに適用するように動作する。これに関連して、PDA 画素マトリクスに沿ったスペックルパターンのシフトが光軸に対する物体の傾斜動作を示す一方、スペックルパターンのスケーリング（倍率）の変化が光軸に沿った物体の運動を示すことが理解されるべきである。適用された焦点ぼ

50

けの量は、上述した特性の各々 1 つにおける変化の量を決定する。

【 0 0 7 4 】

上で説明したように、本発明者らは、人間及び動物の身体内において、臓器内の流体の 1 以上の特性が臓器の動作に影響することを見出した。例えば血流の特性は心臓の動作に影響する。従って、相関関数の経時変化（例えば、得られた相関関数のピークの位置及び／又は値の経時変化によって示される）は、関連する流体の特性（状態）を示す。従って、測定中の臓器から検出されたスペックルパターンの時間変化によって引き起こされた相関関数の 1 以上の特徴（相関ピークの位置及び／又は値など）の経時変化の解析は、流体の 1 以上の特性に関する 1 以上の特質の抽出を可能にする。特質は、従って、流体の 1 以上の特性を決定する。空間相関関数の経時変化に関する特質は、相関関数の経時変化の正弦波振動の平均振幅、及び／又は、相関関数の経時変化のピークを表すパラメータ、例えば、第 1 正ピークの幅、を含み得る。

10

【 0 0 7 5 】

本発明の制御ユニット 100 によって生成された出力データは、空間相関関数の経時変化のグラフ、及び／又は、1 以上の抽出されたパラメータの値、及び／又は、流体の 1 以上の特性の値を含み得る。

【 0 0 7 6 】

以下に例示するように、本発明のシステムは、とりわけ、例えば血管の内部の血圧、血液中の物質の濃度（例えばグルコース濃度、ヘモグロビン濃度）、及び／又は、酸素飽和度、及び／又は、血流量（相対的なもの）、血液の脈波速度、温度などの内臓の局所的な血液に関するパラメータをモニタするように構成されてもよい。システムはまた、概要の説明のセクションで念押しされるように、他の医学的応用のために構成されてもよい。

20

【 0 0 7 7 】

ここで図 5 を参照すると、フローチャート 400 が、流体の特性を測定するための本発明の方法を例示している。

【 0 0 7 8 】

302 では、モニタされるべき身体状態に従って、空間相関関数の経時的な形状に関連した 1 以上のパラメータを抽出するために（上述したように、例えば、空間相関関数のピークの位置によって、又は、このピークの値の経時変化によって）、経時のスペックルパターンプロファイルを示す関数が提供されて解析される。304 では、抽出されたパラメータが、既定のモデルに従って体液の 1 以上の特性を決定して、体液の特性を示す出力データを生成するために用いられる。

30

【 0 0 7 9 】

相関関数の経時変化は、別のプロセッサ又は記憶装置からオフラインで提供されてもよく、又は、図に例示されるように、306、308 及び 310 で、光学測定装置からの測定データ（スペックルパターン）を処理及び解析することによってオンラインモードで提供されてもよい。306 では、関連する領域が、ある期間にわたってコヒーレント光で照射される。308 では、コヒーレント光に反応するスペックルパターンが検出され、スペックルパターンの画像が経時で記録される。その結果、310 では、スペックルパターンの画像が解析されてスペックルパターンの 1 以上の特徴（例えば位置及び／又は形状）を決定する。スペックルパターンの 1 以上の特徴の変化は、後続の画像との間で決定され、その測定時間にわたるスペックルパターンの空間相関関数を構築する。空間相関関数の 1 以上の特徴（例えば、相関関数のピークの位置及び／又は相関関数のピークの値）は、空間相関関数の経時変化を示すデータを構築するために、経時に抽出されてモニタされる。相関関数におけるこのように推定された経時変化はその後、ステップ 302 で解析することができる。

40

【 0 0 8 0 】

本発明者らは、例えば血流内のグルコース濃度、呼吸、凝固、酸素測定、血中アルコール濃度、眼圧の測定、脱水、牛のモニタ、温度、流速及び流量を含む対象者の様々なパラメータ／状態をモニタするために本発明の手法の能力を実証する様々な実験を実施した。

50

本発明のシステムは、生命に関する複数の生化学的パラメータを同時にモニタすることができ、かつ、簡易カメラ及びレーザ光源を包含する非常に簡易で費用効率の高い方法で実現することができる。その手法は、レーザ光線で照射されている時の対象者の関連の領域に形成された反射した二次的スペックルの経時変化の追跡に基づいている。流体（例えば血液）の脈動によって生成された関連の領域の振動プロファイルにおける経時変化が、所望のパラメータ（例えばグルコース濃度）を推定するために解析される。

【0081】

スペックル又はスペックルパターンは、レーザ光線内の自己干渉によって空間的なコヒーレント光内に形成される一方で、カメラによって捕捉されるスペックルパターンの経時的な軌跡は、抽出されるべき経時信号（振動プロファイル）に比例する。自己干渉パターンは観察カメラのCCD面上に構築される。パターンの経時変化は、カメラによって撮られた2つの隣接フレーム同士の間の相対的な空間変位に関連する。10

【0082】

以下は、対象者の様々なパラメータ／状態を決定するための本発明の手法のいくつかの特定の非限定的な例である。

【0083】

血中グルコース濃度

以下のセクションは、血中グルコース濃度と、対象者の手首の皮膚の脈動によって引き起こされたスペックルパターンの時間変化（すなわち、空間相関関数の経時変化）を示す時変関数のパラメータとの間の関係を決定するため、本発明者らによって人間の対象者に行われたテストに関して言及する。20

【0084】

様々な血液パラメータと血糖値との間の関係は、

$$C_v(t) = \frac{(1-\varepsilon) \cdot q_0 \cdot h(t)}{F} \quad (3)$$

で説明され、 $C_v(t)$ は時間 t における静脈中のグルコース濃度であり、 F は血流（血液の量、通常はリットル毎分で表す）であり、 q_0 は、グルコースパルスに対応し、鼓動ごとの血液（Kg）中のグルコースの量（mg）を表し、 ε は、血液系から抽出されて代謝される（従って、静脈の出口で回収されない）グルコースパルスの断片であり、 $h(t)$ は、静脈内のグルコースパルスの出現を遅らせて歪ませる臓器内のグルコースの可逆性脂肪である。30

【0085】

血管の振動プロファイルは固有のものである。血管の振動プロファイルは、例えば血管の弾性、人間の脂肪層、血液粘性などの多くの個体のパラメータによって特徴づけられる。従って、これらのパラメータの1つの任意の変化は、この振動プロファイルの変化に影響する。血中のグルコース値の変化は血液の粘性に影響し、血液の粘性の変化は血液と血管の壁との間の摩擦に影響し、同様に、摩擦の変化は動作プロファイルに影響する。従って、動脈及び静脈内のグルコース濃度の変化に起因した摩擦の変化は血管の振動プロファイルの変化を引き起こす。人間の手首の皮膚の振動プロファイルの解析からグルコース濃度を決定するために、本発明者らは、グルコース摂取の前後の空間相関関数の経時変化の定量パラメータを観察することによって、連続的な画像におけるスペックルパターンの時間的変動に対応した空間相関関数の経時変化を解析した。より具体的には、空間相関関数の経時変化は、空間相関関数のピークの経時変動の形態であり、及び／又は、空間相関関数のピークの値の経時変動の形態であった。このようなパラメータは、従来の手法を用いた基準測定を介して得られる血中の実際のグルコース値と比較された。40

【0086】

図1Bの上述したシステムと同様に実験システムが構築され、実験システムは、より正確な測定を可能にするために石膏で固定された対象者の手首を照射するために用いられた。実験システムでは、コヒーレント光源は、（532nmの波長を有する）緑色レーザで50

あった。レーザ出力は約 10 mW であった。カメラの結像光学系は、わずかに焦点がぼかされた。実験で用いられた光学系の焦点距離は 50 mm であり、レーザから対象者の手までの距離は約 50 cm であった。カメラは、毎秒 350 フレーム (f p s) の速度で、対象者の手首から二次的スペックルパターンの画像を捕捉した。

【 0 0 8 7 】

各フレームのスペックルパターンを抽出した後、連続するフレーム同士の間の空間相関関係は、上で示した国際公開第 2009 / 013738 号で説明されるように、時間に対するスペックルパターンのピークの二次元の位置における変化を示す相関関数の経時変化を得るように実行され、国際公開第 2009 / 013738 号は、この特定の機能ステップに関して参照によって本明細書に組み込まれる。

10

【 0 0 8 8 】

図 6 A では、ノイズ比に対して高信号を有する検出されたシステム出力が、この実験において得られた人間の手首の皮膚の振動プロファイルを示す空間相関関数の経時変化を示している。図 6 A のグラフは、実験において 6 つのパルスが考慮されて平均化された一方で、いくつかのパルスのみを含む。すべてのパルスが、心電図 (E C G) の P Q R S T タイプのパルスと同様の形状であることが分かる。すべてのパルスは、P パルス、Q R S 複合体及び T パルスを包含している。しかしながら、これは、電気信号 (E C G のような) ではなく、機械振動プロファイルを示す関数であり、及び従って、血液の流動的な脈拍に起因した（照射された皮膚の近位の）血管の振動についての経時情報に対応する。

【 0 0 8 9 】

実験では、空間相関関数のピークの位置の経時変化の以下のパラメータ、1 鼓動の間の主要な経時振幅ピーク（正及び負）、経時パルス幅（正及び負）、経時パルスプロファイルエネルギー（正及び負）、経時ピーク（ギャップ又は脈拍数）間の時間的な平均距離、正から負への経時パルスピーカ率、正から負への経時ピークの経時距離、二次的経時ピーク振幅、主要から二次的への時間的ピーク振幅の比率がモニタされた。これらのパラメータは以下の表 1 に記載され、表 1 の参照符号は、図 6 A で示された符号である。

20

表1: 空間相関関数のピークの位置における経時変化のパラメータ

N	パラメータ	単位	コメント
1	正パルス振幅	画素	1回の鼓動中の最大振幅
2	正パルス幅	秒	2つのゼロ交差点の間で推定される
3	正パルスエネルギー	(画素) ²	正パルスプロファイルにおいて囲まれた領域の積分
4	ギャップ	秒	2つのピークの間のフレーム数(パルス速度)
5	負パルス振幅	画素	1回の鼓動中の最小負振幅
6	負パルス幅	秒	2つのゼロ交差点の間で推定される
7	負パルスエネルギー	(画素) ²	負パルスプロファイルにおいて囲まれた領域の積分
8	負ギャップ	秒	2つの負ピークの間のフレーム数
9	振幅比	-	正ピークと負ピークとの間の比率の絶対値
10	ピーク距離	秒	正ピークと負ピークとの間のフレーム数
11	二次的ピーク振幅	画素	MRSのS点-複素
12	二次的ピークに対する主要ピークの比率	-	主要ピーク振幅と二次的ピーク振幅との間の絶対比

30

40

【 0 0 9 0 】

この実験では、所定のサンプリング周期中の空間相関関数の経時変化を各々が示すいくつかのデータセットが、時間的に区切られた複数のセッションで実行することによって得られ、各セッションは、各測定セッションについての上記パラメータの平均値を使用するためだけに、所望の数の検出可能パルスを含む所定の時間間隔にわたって持続する。測定セッション（コヒーレント照明と画素マトリクスによるスペックルパターン検出と）が手首の同一のスポットに適用された。実際の測定を開始する前に、個々の手のテンプレート

50

が石膏を用いて構築された一方で、対象者の手首の照射を可能にするために様々な対象者の各々一人に対して穴が開けられた。穴の直径は、レーザ光線の直径（約1cm）よりもわずかに大きくされた。実験の対象者は、異なる性別及び体重を有する22～35歳までの4人の健康な対象者であった。対象者の個人情報の概要は表2に記載されている。再現性及び正確性を確保するため、すべての測定が複数回にわたって繰り返された。

表2:

#	性別	年齢	体重
1	女性	22	55
2	男性	22	62
3	女性	24	44
4	男性	35	90

10

20

30

40

50

【0091】

実験結果において、（標準的なグルコメータのように）10～15%の必要な精度を証明するため、例えば、時間的に区切られる複数のセッションごとに、手首の同一のスポットが時間をかけて照射された。この条件が満たされたことを保証するため、各対象者の手に石膏を用いて個々の固定装置が構築され、かつ、複数回のチェックテストが実行された。チェックテストでは、各対象者の腕が固定装置内に挿入され、血流によって皮膚が脈打つスポットがマークされ、かつ、選ばれた脈動スポットの位置に各石膏を貫通する穴が開けられた。各対象者はその後、石膏から彼／彼女の手を引き出し、再び石膏内にその手を挿入した。再度の挿入時、マークされたスポットが再び穴に合わせられた。

【0092】

第2チェックテストは、石膏の固定の安定度を経時でチェックすることを目的とした。各対象者は、システムによってモニタされる間、手を固定装置内に挿入し、かつ、約30分間そのまま固定されたままであった。第2テストの結果は、図6Bに示されており、測定値の結果が15%を超えて変化しないため、システムの安定度がはっきりと見て取れる。ほぼ一定のグルコース濃度は、空間相関の関数ピークの位置における時間変動のほぼ一定の負パルス幅（図6Aのパラメータ6）に対応した。グルコース濃度は、10で除算された[m1/d1]の単位にして線L1によって示される一方（100[m1/d1]の一一定レベルを表す）、パラメータ6は線L1で示される。パラメータ6の単位は時間サンプルでカウントされる（各サンプルは、時間単位で1/レート（1/rate）である）。

【0093】

事前のチェックテスト後、実際の測定が実行され、空間相関関数のピークの位置における経時変化のパラメータを、血中のグルコース濃度に対する手首の経時パルスプロファイルを示すように関連させた。血糖値が、実験中に甘味飲料を飲んだ結果としてのみ上昇することを証明するために、各検査された対象者は、測定が行われる前の約12時間断食を続けた。非糖尿病患者の断食後の血糖値の期待値は90～110[mg/dL]の範囲内の値に下降する。すべての実験の最初に、対象者の血糖値がこの範囲内であることがチェックされ、対象者に甘味飲料が与えられてしまらくすると、血糖値は変化した。

【0094】

グルコース濃度が上昇する割合は、各個人によって様々であり、例えば体重、代謝率、血中のインスリン濃度などの多くの個人的なパラメータに依存する。約400mLの甘味飲料（40KCal）を飲んだ後のテスト対象者が到達した血糖値は150～190[mg/dL]の範囲内であった。各実験は50～80分間にわたり、その間、測定は5分おきに繰り返し実行された。5分間のサンプリングの各々は、照射されたスポットの6つの連続する映像ファイルの捕捉と、グルコメータ（「アキュチェック（Accu-check）

k)」による正確な血液サンプルの摂取と、標準的な血圧計を用いた手動の血圧測定と、を含んでいた。すべての実験は、血圧が実験時間を超えて変化しなかったことを示していた。スペックルパターンの空間相関関数のピークの位置の経時パルスプロファイルの予想された変化が、血圧の変化ではなく、グルコースの摂取量によって実際に引き起こされたことを証明するため、血圧が変化しないままであったことをチェックすることは重要であった。

【0095】

MATLAB プログラムが、映像を解析し、ファイルから観察されたパラメータを抽出した。各ファイルは、350 f p s (フレーム毎秒) の速度で約 5 秒の映像サンプルを包含しており、スペックルパターンの空間相関関数のピークの位置の経時変動を示すデータの構築を可能にし、通常 6 つの経時パルスピークを包含している。各ピークは別個に処理され、選ばれたパラメータが抽出されて平均化され、従って、5 分ごとにパルスプロファイルの約 30 のピークの平均を表す。各パラメータに関して、推定されたグルコースレベルの最終的なグラフが作成された。パラメータの各々 1 つ及び対象者の各々 1 つに対して推定グルコース値及び参照グルコース値の統合グラフが作成された。

10

【0096】

実験では、推定値の第 1 サンプルのみが考慮された。これらのサンプルは、グルコース値が上昇した期間に対応していた。これらのサンプルは、2 つの主要な理由からさらに信頼性が高かった。第 1 に、グルコース代謝は、環状ヌクレオチド、イノシトーリン酸、ジアセルグリセロール及び Ca^{2+} (カルシウムイオン) を含む、インスリン分泌性のセカンドメッセンジャーの生化学的レベルにおける変化を引き起こす。これらの変化は血液粘度にも影響し得る。生化学的な代謝による血流の粘度の変化は線形ではない。第 2 に、テスト対象者は、「過度の疲労状態」であった可能性がある。より具体的には、石膏が確実な固定方法であったが、手に十分に「強く」取り付けられておらず、テストの約 30 分後には、対象者は自発的に運動することができた。このような自発的な運動は、実際のグルコースの変化に関連しない振動プロファイルにおける変化を引き起こすことができた。

20

【0097】

算出は、光学的に抽出されたパラメータと、基準測定を介して得られた実際のグルコース濃度との間の相関係数 C_{fg} (相関ピークの値とも呼ばれる) の推定を含む。この相関係数がスペックルパターン同士の間の相関関数に関連しないということに言及することは重要である。むしろ、この相関係数は、光学的に抽出されたパラメータ (すなわち、空間相関関数の経時変化のパラメータ) と基準測定を介して得られたグルコース濃度との間の相関関係のレベルの推定である。1 又は -1 に近似の相関係数は、光学的に抽出されたパラメータとグルコース濃度との間の良好な相関関係を示す。相関係数が 0 に近い場合、光学的に抽出されたパラメータとグルコース濃度との間には、相関関係はほとんど存在しないか又は存在しない。

30

【0098】

2 つの空間関数 $g(x)$ 及び $f(x)$ に関して、その相関関係は、

$$C_{fg}(x) = \int f(x')g^*(x'-x)dx' \quad (4)$$

40

として定義される。

【0099】

離散関数に関して、

$$C_{fg}(m\delta x) = \sum_n f(n\delta x)g^*(n\delta x - m\delta x) \quad (5)$$

であり、 x は空間サンプリング間隔であり、 m は整数である。相関係数又は相関ピークの値は、

$$C_{fg}(0) = \sum_n f(n\delta x)g^*(n\delta x) \quad (6)$$

50

に等しい。

【0100】

空間座標は、時間変動であり、従って、実際に有しているのは、

$$C_{fg}(x+k(t)) = \int f(x')g^*(x'-x-k(t))dx' \quad (7)$$

であり、 $k(t)$ は時変関数である。離散関数に関して、

$$C_{fg}(m\delta x+k(t)) = \sum_n f(n\delta x)g^*(n\delta x-m\delta x-k(t)) \quad (8)$$

である。相関係数又は相関ピークの値は、

$$C_{fg}(k(t)) = \sum_n f(n\delta x)g^*(n\delta x-k(t)) \quad (9)$$

10

に等しい。

【0101】

さらに、二乗平均平方根誤差（RMSE）の推定が、従来のグルコメータを用いた基準測定値と本発明の光学的測定によって得られた測定データとの間の関係を定量化するために実行され、

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - r_i)^2}{N}} \quad (10)$$

であり、 x_i がパラメータ値の*i*番目のサンプルであり、 r_i が参照グルコース測定値の*i*番目のサンプルであり、Nはサンプルの数である。算出されたサンプルは、すべてのパラメータに関して共通の推定尺度を得るために、RMSE推定量に適用する前に、1のエネルギーを有するように正規化される。

20

【0102】

原理の検証の証拠を提示するため、4人のテスト対象者によって数十回の実験が実施された。初期結果は、推定されたパラメータと血中のグルコースレベルの変化の右上がり斜線との良好な対応関係を示している。得られた結果のいくつかは以下の図面に示されている。

20

【0103】

図6C～図6F、図7A～図7D、図8A～図8D、図9A～図9D及び図10Aa～図10Dには、グルコメータによって得られたグルコースレベルの基準測定値に対する選ばれたパラメータの経時進化が示されている。血中のグルコース濃度は、三角形を伴う線によって表示され、パルスプロファイルから光学的に測定されたパラメータは、四角形を伴う線によって表示される。基準（グルコースレベル）のグラフは従来のグルコースメータ装置（「アキュチェック」）を用いることによって得られた。エラーバーはそれぞれ正及び負の偏差の標準偏差のことであり、各々30のピークサンプル（グラフ上の各点ごと）について算出された。各図における4つの異なるグラフは、各対象者が12時間の断食を続けていた午前中、異なる日に関連する対象者によって行われた4つの異なる実験である。抽出されたパラメータの値は、第1測定（時間0）において対象者ごとに行われた較正に従って、グルコースレベル単位に線形変換された。較正及びRMSE係数は以下の各グラフに示されている。

30

【0104】

本発明者らは、従って、内臓の血中グルコース濃度と特質1との間に強い相関係数が存在することを実証した。従って、相関ピークの位置の変動における正ピーク振幅の大きさと血中グルコース濃度との間に線形依存性を確立することが可能である。

40

【0105】

図6C～図6Fは、テスト対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅における対応の変化（図6Aのパラメータ / 特質1）を示すグラフである。図7A～図7Dは、テスト対象者の血糖値の変化と、正ピーク振幅及び負ピーク振幅の間の比率における対応の変化（図6Aのパラメータ9）とを示すグラフである。図8A～図8Dは、第2テスト対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅における対応の変化（図6Aのパラメータ1）とを示すグ

50

ラフである。図 9 A ~ 図 9 D は、第 3 テスト対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅における対応の変化（図 6 A のパラメータ 1）とを示すグラフである。図 10 A ~ 図 10 D は、第 4 テスト対象者の血糖値の変化と、正ピークの振幅における対応の変化（図 6 A のパラメータ 1）とを示すグラフである。

【 0 1 0 6 】

図 6 C ~ 図 6 F は対象者 1 に関する。この対象者に最も相関するパラメータはパラメータ 1 であった。図 7 A ~ 図 7 D は、参照グルコースレベルとパラメータ 9 の値との間にまさに逆比を示す。パラメータ 9 は、実際には、パラメータ 1 とパラメータ 5 との間の比率であることに留意されたい。結果のいくつかは、血中でのグルコースの変化の全周期に関する基準測定値に対して非常に高い相関関係を示した。図 7 B では、パラメータ 9 が、（反対方向に）参照グルコース値をたどることが分かる。パラメータ 9 の時間プロファイルは、傾斜が正の場合の領域及び傾斜が負の場合の領域を含み、それによって、血中のグルコース値の上昇及び下降の全周期を提示する。2つの曲線の間で相関係数 -0.916 が得られた。このパラメータに関する R M S E 推定量は、正規化された推定パラメータの逆関数（1 - 正規化値）と基準との間で算出された。R M S E 推定量は、この場合、0.17 に等しい。

10

【 0 1 0 7 】

図 8 A ~ 図 8 D は対象者 2 に関する。この対象者に最も相関するパラメータは正パルス振幅（パラメータ 1）であることが分かった。図 9 A ~ 図 9 D は対象者 3 に関する。この対象者に最も相関するパラメータも同様にパラメータ 1 であることが分かった。図 10 A ~ 図 10 D は、対象者 4 に関し、最も相関するパラメータは 1 である。

20

【 0 1 0 8 】

表 3 は、すべての相関係数をまとめており、表 4 は、図 6 C ~ 図 6 F、図 7 A ~ 図 7 D、図 8 A ~ 図 8 D、図 9 A ~ 図 9 D 及び図 10 A ~ 図 10 D に提示されるグラフからのすべての R M S E 推定量の係数をまとめている。

表3:

	パラメータ	テスト1	テスト2	テスト3	テスト4	平均
対象者 #1	パラメータ#1	0.862	0.945	0.91	0.964	0.92
	パラメータ#9	-0.9	-0.916	-0.88	-0.94	-0.909
対象者 #2	パラメータ#1	0.984	0.896	0.966	0.99	0.959
対象者 #3	パラメータ#1	0.99	0.93	0.85	0.943	0.928
対象者 #4	パラメータ#1	0.99	0.88	0.98	0.967	0.954

30

表4:

	パラメータ	テスト1	テスト2	テスト3	テスト4	平均
対象者 #1	パラメータ#1	0.205	0.17	0.19	0.12	0.171
	パラメータ#9	0.236	0.17	0.202	0.16	0.192
対象者 #2	パラメータ#1	0.093	0.21	0.18	0.08	0.138
対象者 #3	パラメータ#1	0.058	0.18	0.28	0.158	0.169
対象者 #4	パラメータ#1	0.02	0.21	0.08	0.108	0.105

40

【 0 1 0 9 】

従って、本発明の手法は、血中のグルコース濃度の推定のための光学的遠隔構成を提供するように示されている。本発明のシステムは、臨床試験グループによってテストされ、推定結果は、従来の侵襲手段によって得られた基準測定値と比較して、高い相関関係及び低いエラーを示している。

【 0 1 1 0 】

本発明の手法によって、手首から生成されたスペックルパターンの測定値を介して得ら

50

れたスペックルパターン同士の間の空間相関関数の経時変化を示すデータから抽出された少なくとも1つのパラメータが、血中のグルコース濃度の変化に比例することが実証された。本発明の手法は、血中のグルコース濃度のリモート測定の非侵襲的様式を提供する一方で、低パワー放射レーザ及びカメラしか用いない。

【0111】

血糖濃度の測定のために本発明者らによって実施されたさらに別の実験の概要を以下に示す。図11Aは、グルコース値の測定の実験の配置を図示している。実験システムは、概して、図1Aの上述したシステムとほぼ同様に構築され、すなわち、測定ユニット110（カメラ）及び制御ユニット（コンピュータ）100を含み、対象者の手首を照射するために用いられる。図に示されるように、測定システムは、患者の手首に搭載可能なプレスレット形状のホルダ120によって支持される。さらに図に示すように、磁石130を用いてもよく、磁石130は患者の手首と測定ユニットとの間に配置される。これは、磁気光学物質によって生成される回転における非常に小さな変化を決定するためである。グルコースは、グルコース分子の環状構造に依存して生成されるファラデー効果を示す。磁石が当該配置に加えられると（例えば、プレスレット形状の設計）、磁石は、地場を生じさせ、及びファラデー効果に起因して、グルコース分子の存在によってスペックルパターンが変更される。他の物質はファラデー効果を示さないので、グルコースの濃度のみに起因して生じるスペックルパターンの変化の位置が定められる。これは、グルコース濃度の推定においてはるかに高い精度を生み出す。

10

【0112】

コヒーレント光源は、（532 nmの波長を有する）緑色レーザである。レーザ出力パワーは約10 mWである。カメラの結像光学系はわずかに焦点をぼかされる。実験で用いられた光学系の焦点距離は50 mmであり、レーザから対象者の手首までの距離は約50 cmである。カメラは、毎秒350フレーム（fps）の速度で対象者の手首から二次的スペックルパターンの画像を捕捉した。各フレームのスペックルパターンを抽出した後、相関が実行され、時間に対するピークの二次元位置における変化が得られた。各パルスはECGのPQRSTと同様の形状であり、実験では、5つのパルスの平均が考慮された。

20

【0113】

本発明者らは、ファラデー効果及びスペックル場へのその影響である新しい要因のために修正されたMATLABソフトウェアプロダクトを用いて、カメラから得られた映像を解析し、ファイルから観察されたパラメータを抽出した。アルゴリズムは、相関手法を用いたスペックルパターンの横方向シフトの手段において2つの後続のフレーム同士の間の差分を解析し、従って、1フレームごとにシフトプロファイルの1つの値が生成される。振動プロファイルが得られると、脈拍シフトのピークが考慮される。場合によっては、脈拍プロファイルの経時変化が解析される。各ファイルは、545 fps（フレーム毎秒）の速度での映像サンプルの約5秒を含んでおり、通常は、8パルスピーカーを包含している。各ピークは別個に処理され、選ばれたパラメータが抽出されて平均化され、従って、5秒ごとのパルスプロファイルの約30ピークの平均を表す。主要な測定パラメータは、1回の心臓の鼓動の間の最も大きな振幅に関する最大パルス振幅であった。

30

【0114】

図11Bは、図6Cに示す磁石を用いたプレスレット形状の配置によって得られたECGの測定値の1つを示しており、このグラフは、グルコース濃度及び脱水レベルをモニタするために用いられる。カメラから得られた映像を解析して、ファイルから観察されたパラメータを抽出するMATLABソフトウェアプログラムが用いられた。各ファイルは、545 fps（フレーム毎秒）の速度で約5秒の映像サンプルを含んでおり、通常8パルスピーカーを包含している。各ピークは、別個に処理され、選ばれたパラメータが抽出されて平均化され、従って、5分ごとのパルスプロファイルの約30ピークの平均を表す。主要な測定パラメータは、1回の心臓の鼓動の間の最も大きな振幅に関する最大パルス振幅であった。

40

【0115】

50

血糖値が、実験中に、甘味飲料の摂取の結果としてのみ上昇したことを保証するため、各検査された対象者は、測定が行われる前の約12時間にわたって夜通しの断食を維持した。非糖尿病患者の断食後の血糖値の抽出された期待値は90～110[mg/dl]の範囲の値に下降する。すべての実験の最初に、対象者の血糖値がこの範囲内にあることがチェックされ、対象者に甘味飲料が与えられてしばらくすると、血糖値は変化した。

【0116】

グルコース濃度が上昇する速度は、各個人によって様々であり、体重、代謝率、血中のインスリン濃度などの多くの個人的なパラメータに依存する。対象者が500mlの甘味飲料(195Cal)を飲んだ後に得られた血糖値は130～160[mg/dL]であった。各実験が50～80分間続き、その間、測定は5分おきに繰り返し実行された。5分のサンプリングの各々は、照射されたスポットの連続する映像ファイルの捕捉と、グルコメータ(「アキュチェック」)を用いた正確な血液サンプルの採取と、標準的な血圧計を用いた手動の血圧測定と、を含んでいた。すべての実験は、血圧が実験の時間にわたって変化しなかったことを示しており、このことは、パルスプロファイルの期待された変化が、血圧の変化によってではなく、むしろグルコースの採取量によって実際に引き起こされることを保証するために、この点をチェックするために重要である。

10

【0117】

図11C～図11Fは血糖値及び最大の振幅ピークを示す。グルコース値は、曲線P₁(赤)によって表示され、光学的に測定されたパラメータは、曲線P₂(青)によって表示される。基準(グルコースレベル)のグラフは、従来のグルコース測定装置(「アキュチェック」)を用いることによって得られた。4つの異なるグラフは、各対象者が12時間の断食を続ける間の午前中、異なる日に行われた4つの異なる実験に関連する。推定値は、第1測定(時間0)において、対象者ごとに行われた較正に従ってグルコース値の単位に線形変換された。標準偏差は、本発明の光学的測定と基準との間で測定された。示されるように、光学的に測定されたパラメータによるグルコース値の追従があり、光学的測定値は、追従して上昇し、グルコースが基準レベルに復帰する時まで下降する。

20

【0118】

血中アルコール濃度

以下のセクションは、血中アルコール濃度と、時間域におけるスペックルパターンの空間相関関数の特徴(例えば相関ピーク及び/又はその値)の経時変化の1以上のパラメータとの間の関係を決定するため、本発明者らによって人間の対象者に実施されたテストに関する。

30

【0119】

テストは、上述したプレスレット形状の配置として図1Bのシステムとほぼ同様の実験システムを用いて実施された。実験システムは、検査される対象者を照射する(二次的な反射したスペックルを生成する)ための緑色レーザと、対象者の手首から反射した二次的スペックルパターンを観察するコンピュータ(制御ユニット)に接続された焦点ぼけカメラと、を含んでいた。レーザから対象者の手首までの距離は約10cmであった。すべての実験において、カメラのサンプリングレートは405FPS(フレーム毎秒)であった。コヒーレント光エミッタは、約100mWのパワーで532nmの波長の緑色CW(連続波)レーザであった。レーザ光線の入射角は、対象者の手首に対して75度になるように選択された。

40

【0120】

測定中、信頼度の高い基準を得るために、各テスト対象者は、実験システムによって、かつ、従来のアルコール呼気測定装置によってテストされた。BAC計算機はまた、二次的な基準を得るために用いられた。

【0121】

テスト中に採取されたサンプルは、時系列で見た場合のスペックルパターンを示すAVIファイル(映像ファイル)の形態であった。画像処理技術を伴う「MATLAB」プログラムを用いることによって、本発明者らは、二次元スペックルパターンの位置を各フレ

50

ームに配置した。Matlab プログラムは最初に、隣接するフレーム同士を比較することによって背景雑音を除去し、その後、隣接するフレーム同士の間のスペックルのシフトを解析して皮膚（及び従って血管）の動作を示すデータを作成した。

【0122】

より具体的には、隣接するフレームのスペックルパターン同士の間の空間相関関数が決定された。その後、空間相関関数のピークの位置のX座標及びY座標が、各フレームについてプロットされ、かつ、隣接するフレーム同士の間のそうしたピークのシフトが決定され、空間相関関数の経時変化を示す、及び、皮膚（及び従って血管）の動作を示す時変関数を作成する。プロットは解析され、いくつかのパラメータが時変関数から抽出された。時変関数のパラメータは、主要なピーク振幅、2つの近いピーク同士の間の距離、主要ピーク振幅及び二次的ピーク振幅の間の比率などを含んでいた。合計19の様々なパラメータが抽出された。すべてのAVIファイルは、6つの異なる経時パルスを提供し、及びまた、6つのパルスのパラメータの平均値を提供した。すべてのこのデータが、エクセル出力データ表としてプロットされた。毎回、各テストの5つのサンプルが採取されて平均化された。

10

【0123】

この手順が、35分間を通じて約5～7分おきに繰り返された。5つの異なる実験が5人の対象者に対して実施された。対象者のすべてが健康であり、平均的な体重の平均的な飲酒者（4人の男性及び1人の女性）であった。第1測定は、飲酒を始める前の時間0であった。その後、対象者は、度数の高いアルコール飲料の既知量を飲み、対象者の血管の挙動が検査された。基準として用いられるべき、実験の配置によるすべての測定の後に呼気テストが実施された。

20

【0124】

第2総合テストでは、5人の対象者は長時間（15分ごとにサンプルを摂取する場合に75分）にわたってテストされた。

【0125】

各実験の時間を通して、対象者の各々が、実験システムの前に座られ、その手首がレーザ光線で照射された。対象者のパルスが任意の他の外部変数（不随意運動など）によって影響されないようにして測定の精度を向上させるために、各対象者の腕が装置に縛られて固定された。

30

【0126】

図12A及び図12Bを参照すると、様々な時変関数が示されており、様々な時変関数は、アルコール消費前（図12A）及びアルコール消費後（図12B）の測定に基づき、本発明のシステムによって生成された（人間の手首の皮膚の運動に起因した）スペックルパターンの位置の時間変化を示す。

【0127】

すべての結果を収集して解析した後、実験に最も関連した5つのパラメータが選択された。科学的研究によって、アルコールは、吸収されるまでに時間がかかる（例えばグルコースなどの他の材料とは異なる）。従って、結果を分析するために適切な方法は、アルコール消費前及びアルコール消費の1時間半後の2つの時間設定によることが決定された。これは、科学的研究によれば、アルコール摂取後30分～1時間の間に最大アルコール濃度に到達するからである。その後、アルコール濃度は低下する。選択されたパラメータは、パルスサイズ、負パルスサイズ、ピーク距離、主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率（幅の比率）、主要ピーク振幅と補助的ピーク振幅との間の比率であった。これらのパラメータは以下の図に示される。アルコールをまったく消費しなかった対象者のパラメータを測定するために、別のテストが基準として用いられた。表5は、テスト対象者に関する詳細を示している。

40

表5:

	年齢	性別	体重	実験でのアルコール消費[mL]	BAC
対象者1	28	男性	75	80	0.0524
対象者2	28	男性	61	80	0.0644
対象者3	21	男性	82	160	0.0958
対象者4	21	男性	78	160	0.1008
対象者5	25	男性	70	160	0.1123

10

【0128】

図13を参照すると、空間相関関数（時間域における皮膚振動プロファイルを示す関数である）のピークの位置の経時変化を記述する関数におけるパルスサイズが示されている。図14A～図14Bは、アルコール消費の結果として、テスト対象者のパルスサイズの経時の変化を示すグラフである。

【0129】

パルスサイズは、シフトの振幅がゼロのレベルの主要パルスの幅である。このパラメータの単位はミリ秒である。パルスサイズは、血管の外側層が最大シフトを受ける時間である。

【0130】

表6は、アルコールを飲む前及びアルコールを飲んでかなりの時間（25分及び35分）がたった後のパルスサイズの値をまとめたものである。表7は、アルコールを飲む前及びその後の15分おき（75分間）に測定が行われた長時間テストにおけるパルスサイズの値をまとめたものである。

20

表6:

	前	25分後	35分後
対象者1	121.481	108.477	107.737
対象者2	102.551	100.049	95.185
対象者3	116.049	112.428	109.053
対象者4	135.852	128.642	118.025
対象者5	109.037	98.663	-----
基準	111.501	111.111	

30

表7:

	0	30分	45分	60分	75分
対象者1	112.4848	94.66667	103.4921	95.7193	88.5614
対象者2	115.0222	104.7111	105.6667	106.2667	105.2222
対象者3	112	104.475	103.6875	104.4231	102.2
対象者4	115.4211	103.0909	90.63158	91.58824	98.5
対象者5	113.4868	103.6364	103.125	101.25	96.90789

40

【0131】

表6及び表7のデータは図14A及び図14Bにそれぞれグラフで示されている。

【0132】

パルスの「より急な」（より短い）傾向を示すパルス持続時間における一定で顕著に現れた低下があることが分かる。パルス持続時間のこの低下は、高い血中アルコール濃度を

50

示し得る。

【0133】

図15を参照すると、空間相関関数のピークの位置の経時変動を記述する関数における正パルスサイズが示されている。図16A～図16Bは、アルコール消費の結果としての、テスト対象者の正パルスサイズの経時の変化を示すグラフである。

【0134】

正パルスサイズは、シフトの振幅が0のレベルの（主要ピークに対して）正パルスの幅である。このパラメータの単位はミリ秒である。

【0135】

表8は、アルコールを飲む前及びアルコールを飲んでかなりの時間（25分及び35分）がたった後の正パルスサイズの値をまとめたものである。表9は、アルコールを飲む前及びその後15分おき（75分間）に測定が行われた長時間テストにおけるパルスサイズの値をまとめたものである。

表8:

	前	25分後	35分後
対象者1	167.737	176.675	192.428
対象者2	148.189	192.741	179.704
対象者3	134.140	181.152	172.016
対象者4	84.864	99.827	99.580
対象者5	104.938	118.765	115.136
基準	158.951		152.910

表9:

	0	30分	45分	60分	75分
対象者1	52.13333	58.66667	87.53846	104.9333	105.7143
対象者2	59.07692	63.54545	65.40741	70.18182	67.90476
対象者3	51.42857	52.92308	65.14286	68.34783	75.46667
対象者4	50.36364	74.66667	75.17647	75.47368	84.5
対象者5	44.2	50	59.15789	68.76923	85.89474

【0136】

表8及び表9のデータは図16A及び図16Bにそれぞれグラフで示される。

【0137】

パルス持続時間における一定でかなりの増加があることが分かった。これは、主要パルスのものと反対の挙動である正パルスの「鈍い」動作を示している。

【0138】

図17を参照すると、空間相関関数のピークの位置の経時変動を記述する関数におけるピーク極性同士の間の距離が示されている。図18A～図18Bは、アルコール消費の結果として、テスト対象者のピーク極性同士の間の距離の経時の変化を示すグラフである。

【0139】

ピーク極性同士の間の距離（「peakdis」とも言う）は、血管が最大ピークから最小ピークまで移動する又は逆もまた同様の時間である。このパラメータはミリ秒で測定される。

【0140】

表10は、アルコールを飲む前又はその後かなりの時間（25分及び35分）がたった後のピーク極性同士の間の距離の値をまとめたものである。表11は、アルコールを飲む

10

20

30

40

50

前及びその後 15 分おき (75 分間) に測定が行われた長時間テストにおけるピーク極性同士の間の距離の値をまとめたものである。

表10:

	前	25分後	35分後
対象者1	829.037	93.844	205.794
対象者2	343.160	282.272	200.296
対象者3	479.490	368.971	-----
対象者4	677.152	555.473	-----
対象者5	701.563	519.901	567.901
基準	643.062	644.170	

10

表11:

	0	30分	45分	60分	75分
対象者1	493.375	292.2	246.7273	277.7143	263.5714
対象者2	548.7273	279.5833	258.8	256.6	271.4118
対象者3	517.5333	429.1583	341.3083	298.4333	253.4583
対象者4	448.2917	390.0658	390.0658	334.0167	332.0882
対象者5	454.1429	383.625	390	378.5556	355.2174

20

【0141】

表10及び表11のデータは図17A及び図17Bにそれぞれグラフで示される。

【0142】

血管が最大ピークから最小ピークまで跳ねる時間において著しい低下があることが分かった。

【0143】

図19を参照すると、空間相関関数のピークの位置の経時変動を記述する関数における主要ピーク位置及び二次的ピーク位置が示されている。図20A～図20Bは、アルコール消費の結果として、テスト対象者の主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率の変化を示すグラフである。主要ピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率には単位はない。

30

【0144】

表12は、アルコールを飲む前及びその後かなりの時間 (25分及び35分) がたった後の主要なピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率の値をまとめたものである。表13は、アルコールを飲む前及びその後15分おき (75分間) に測定が行われた長時間テストにおける主要なピーク位置と二次的ピーク位置との間の比率の値をまとめたものである。表12及び表13のデータは図19A及び図19Bにそれぞれグラフで示される。

30

表12:

	前	25分後	35分後
対象者1	0.93	0.88	0.83
対象者2	0.93	0.86	0.86
対象者3	0.94	0.88	0.71
対象者4	0.94	0.90	0.87
対象者5	0.92	0.87	-----
基準	0.90		0.91

40

表13:

	0	30分	45分	60分	75分
対象者1	1.065769	0.916087	0.879866	0.89725	0.894333
対象者2	0.940361	0.899331	0.899965	0.882474	0.762678
対象者3	0.91134	0.950579	0.911402	0.818973	0.81925
対象者4	0.932998	0.852055	0.860919	0.855898	0.84999
対象者5	0.914711	0.906142	0.82784	0.844785	0.843547

10

【0145】

図21を参照すると、空間相関関数のピークの位置の経時変動を説明する関数における主要負ピーク振幅及び二次的正ピーク振幅が示されている。図22A～図22Bは、アルコール消費の結果としての主要ピーク振幅と二次的ピーク振幅との間のテスト対象者の比率の変化を示すグラフである。

【0146】

表14は、アルコールを飲む前及びその後かなりの時間（25分及び35分）がたった後の、主要ピーク振幅と二次的ピーク振幅との間の比率の値をまとめたものである。表15は、アルコールを飲む前及びその後15分おき（75分間）に測定が行われた長時間テストにおける主要ピーク振幅と二次的ピーク振幅との間の比率の値をまとめたものである。表14及び表15のデータは図22A及び図22Bにそれぞれグラフで示される。

20

表14:

	前	25分後	35分後
対象者1	3.38	4.30	4.74
対象者2	2.60	2.81	3.02
対象者3	1.90	3.87	2.70
対象者4	1.73	1.93	2.19
対象者5	2.26	2.60	-----
基準	2.34	2.34	

30

表15:

	0	30分	45分	60分	75分
対象者1	2.997614	4.422284	3.86795	4.291934	3.837522
対象者2	2.736866	4.403912	3.397398	3.323514	3.503098
対象者3	2.834672	3.482034	5.07221	4.743223	4.78544
対象者4	2.623532	2.858851	3.100125	3.539668	3.700689
対象者5	2.611516	2.673833	3.034982	3.354123	3.633107

40

【0147】

血管内にアルコールがある時、二次的ピークは、主要パルスに対してより小さくなることが分かる。このことはまた、血管内のアルコールの存在の指標として、二次的パルスの挙動の重要性を実証している。

【0148】

図23を参照すると、時間域における皮膚振動プロファイルを示す相関関数のピークの空間位置の経時変動を記述する関数における背景雑音が示されている。図24は、アルコール消費の結果としてのテスト対象者の背景雑音の標準偏差の変化を示すグラフである。

【0149】

50

背景雑音の標準偏差は長時間テストでのみチェックされた。

【0150】

表16は、アルコールを飲む前及びその後15分おき(75分間)に測定が行われた、長時間テストにおける背景雑音の標準偏差の値をまとめたものである。表16のデータは図24にグラフで示される。

表16:

	0	30分	45分	60分	75分
対象者1	0.3164	0.096496	0.137565	0.207878	0.095239
対象者2	0.357475	0.12388	0.248033	0.19633	0.15489
対象者3	0.378046	0.248033	0.228488	0.264168	0.175701
対象者4	0.467773	0.140524	0.131381	0.140187	0.216425
対象者5	0.392776	0.071516	0.132013	0.091129	0.109303

10

【0151】

表16及び図24から、アルコールが血管内に存在する時、背景雑音が低下することが分かる。

【0152】

従って、血中のアルコールレベルの測定にも本発明を用いることができる事が分かった。本発明の手法によって提供される利点は、この手法が、血流内のアルコールのリアルタイムで非侵襲的な推定を可能にするという点にある。これは、呼気中の低いアルコール濃度を測定するので信頼性が低いとされる既存呼気解析技法と対照的である。

20

【0153】

本発明者らはまた、本発明の手法を用いた呼気、血液凝固及び酸素飽和の測定のための実験を行った。これらの実験に用いられた実験配置は図1Bのシステムとほぼ同様であり、かつ、場合によってはビーム拡大器も用いられた。

30

【0154】

概して、システムは、レーザと、撮像レンズを有する高速度デジタルカメラと、検知された画像を処理するためのコンピュータと、を含む。すべての実験は、比較の目的のために2つのレーザシステムを用いて2度行われた。1つ目は、可視レーザ(532nmの波長を有するNd:YAGレーザ)であり、2つ目は、1550nmの波長の非可視IR(赤外線)レーザである。2つのシステムは同様の結果を生み出した。可視レーザを用いたシステムに関して、デジタルピクセルリンク型番A741カメラが用いられた。カメラは、毎秒約2200フレーム(2200fps)の速度で対象者の胸部から反射した二次的スペックルパターンの画像を捕捉する。実験中に用いられた光学系の焦点距離は、532nmのレーザシステムの場合に150mmであり、IRシステムの場合に600mmであった。レーザから対象者の胸部までの距離は約40mであった。レーザ出力は約50mWであった。レーザ光線の視準を合わせるために3つのビーム拡大器が用いられた。非可視レーザシステムの場合、眼の安全性を理由に1550nmのIRレーザが用いられ、カメラのモデルはEHD-IK112に変更された。カメラのサンプリングレートは、特定の実験に依存し、20fpsから約2000fpsまで変動させた。すべての場合において、実験は、健康な雌豚のモデル、すなわち、体重約50kgを有する国産で混血の白くて大きなラントレス種の豚に実行された。これらの動物の血液循環、心臓、皮膚及び消化器官は人間と同様である。10回の実験が、各実験で異なる豚に実行された。豚は、麻酔を掛けられて人工呼吸下に置かれた。

40

【0155】

指標の各々を検査するため、薬物及び手術器具を用いることによって、すべてのパラメータが制御され、かつ、すべてのパラメータの1つのみが各測定において変更された。例えば、パルス繰返し数を測定するため、豚の心拍数を低下/上昇させるためにアドレナリ

50

ンが用いられた一方で、人工呼吸器及び他の薬物が豚の血圧、酸素飽和度などを制御した。各実験では少数のパラメータが検査された。同一の測定点すなわち豚の胸部から全ての測定値が取られた。全てのパラメータが同一の方法を用いて測定された。ただ1つの相違は、結果が解析された手順であった。

【0156】

脈拍数及び呼吸数は、ある時間スケールで測定されたが、他のすべてのパラメータの結果は運動の振幅の値から抽出された。従って、本発明は、脈拍数及び呼吸数と、1以上の付加的なパラメータとの両方を同時にモニタすることを提供する。パラメータの各々が特別な特性（振幅値及び形状）を有するので、かつ、本発明がナノメートルでの運動を追跡することを提供するので、複数のパラメータを同時に測定することが可能である。

10

【0157】

実験が様々なタイプの皮膚（テクスチャ及び色）に行われたこと留意すべきであり、用いられた波長とは実際に無関係な結果であることが示された。

【0158】

さらに、概して、遠隔の生物医学的な推定を実行するために較正プロセスが必要とされる。較正は、翻訳因子を基本的に見出すことであり、翻訳因子は、画素内で行われた光学的測定を、特定の生物医学的パラメータの絶対値に変換し得る。これは、手術室の機器からの示度と光学読み出し値とを等化することによって実際に実行される。実際、較正は、測定が行われる箇所に依存し得る。しかしながら、本発明者らは、測定が大いに繰り返し可能であることを見出した。本発明者らは、動いている対象者の関連する生物医学的パラメータをシステムが測定可能であるように追跡器上に測定装置を配置する間に実験を行い、及び、毎回、同一の箇所から測定値が抽出された。

20

【0159】

呼吸

呼吸は、身体に酸素を供給し、身体から二酸化炭素を除去するプロセスであり、呼吸数は、1分毎になされる呼吸の数である。成人の標準的な数は毎分12～20呼吸である。

【0160】

心拍数の実験の場合と同様に、豚の胸部からの反射を処理することによって測定が行われた。測定は、時変スペックルパターンと、時間に対する相關ピークの相対的なシフトの振幅をプロットすることとの相関関係を包含していた。基準測定は、人工呼吸器を用いて行われた間、毎分の呼吸数は、制御されて各測定において（毎分13～20呼吸の範囲内で）変更された。

30

【0161】

データ解析アルゴリズムは、心拍数及び他のパラメータを分離することを可能にし、その結果から呼吸運動を除去することを可能にするに留意されたい。以下に示した結果は、心臓の鼓動であり、呼吸によって影響を受けない。スペクトル領域を検査して、呼吸頻度を識別し、その後に時間信号から呼吸頻度を除去することによって除去が行われた。呼吸実験において、測定は、人工呼吸器を用いて及び人工呼吸器を用いずに実行され、及び、対象者が自由に呼吸をする時の呼吸の測定において顕著な差異がないことが示された。

【0162】

合計9回の呼吸実験が実施され、呼吸数は、人工呼吸器（又は、ポンプで空気を送る呼吸器）を用いることによって実験ごとに変更された。そして、様々な呼吸速度が実験の各々1つに強制された。図25A及び図25Bは、呼吸実験（実験番号1）の1つの結果を示しており、全9回の実験の結果の概要を図25Cに示す。実験は、光学デバイスと基準測定（人工呼吸器）との間のほぼ完全な相関関係（99.7%）を実証した。呼吸実験を表17にまとめた。

40

表17:

カメラ	Pixelink	
レーザ	532	Nm
継続時間	20	秒
パルス	61	脈拍／分
呼吸	20	呼吸／分
測定された呼吸	19.9	呼吸／分

【0163】

血液の凝固（INR）

本発明の手法は、血液の凝固条件を決定するためにも用いられ得る。凝固は、出血を止めて負傷を治すために負傷後に血液が凝血塊を形成するプロセスである。プロセスは、凝固因子として知られる血小板及び蛋白質の2つの成分を包含する。血小板は、負傷部位の周辺に生じ、同時に、血漿内の蛋白質が、フィブリンの形成に反応して血小板血栓を増加させる。凝固障害は、凝血因子又は血小板のうちの1つに欠乏又は異常がある時に起きる。過剰な凝固（血栓症）傾向の増大、又は、出血（大出血）のリスクの増大のいずれかがあり得る。血液凝固障害は、遺伝性、又は、別の疾患の結果、又は、薬物の副作用でもあり得る。

【0164】

血液凝固をテストする共通の方法は、ある化学物質を血液に追加した後に、血液が凝固するまでにどのくらいの時間がかかるかを測定するPTテスト（プロトロンビン時間）である。PTテストの正常な結果は10～12秒である。PTテストの結果は1つの実験室と別の実験室とで異なるために、標準検査すなわちINR（国際標準化比）が通常用いられ、INRは、

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI} \quad (11)$$

で規定される。

【0165】

ここでは、 ISI（国際感度指数）は、国際標準に対する任意の商業システムの感應性を表している。各製造業者は、製造する任意の組織因子に ISI 値を割り当てる。 ISI 値は、組織因子の特定のバッチがどのようにして国際基準の組織因子と比較されるかを示している。 ISI は通常 1.0 ~ 2.0 である。

【0166】

正常な INR の値は、1 に近く、及び、抗凝固剤療法を受けて定期的にモニタされる必要がある患者については 1 より大きい（通常 2 ~ 3）。INR は、指先から採取されて装置内に挿入される血一滴を必要とする血液テストによって又は携帯型モニタリング装置によってモニタされることが可能である。

【0167】

本発明者らによって行われた実験で用いられた凝固の基準測定は、装置コアグチェック XP (Coaguchek XP) デバイスを用いた自動 INR 測定によって行われた。豚は、5 分おきに INR レベルがモニタされる間にヘラフィン (Heparin) を 2 度打たれた。血管の活動に起因した身体の振動の時間発展からパルスプロファイルが識別された。

【0168】

実験手順は前のものと同様である。結果は、心拍数ピーク及びその振幅の形状及び値から解析された。より具体的には、図 1B のシステムと同様のシステムが、皮膚の一部を照射するために用いられた。スペックルパターンにおける変動が、上述したように検出されて処理され、相関関数と、相関関数の特徴（例えば、ピーク位置及び / 又はピークサイズ）の時間変動を決定する。実際には、凝固の変化が血液の粘度に直接影響するので、凝固

10

20

30

40

50

の変化は、例えば主要な動脈に近位にあり得る皮膚の表面の機械的運動に強く影響する。オプトフォンによる運動プロファイルの測定は従って、較正後に、血液の凝固条件を表すINRパラメータの抽出を可能にし得る。

【0169】

図26はINR実験の結果を示している。曲線C₁(赤)は基準測定に対応し、曲線C₂(青)は光出力に対応している。グラフ間の相関係数は、0.8であり、すなわち、2つの方法間で80%の相関関係であった。INR結果は、振幅の値及び形状を解析することによって推定することが可能である。

【0170】

酸素飽和度

血中酸素飽和レベルは、酸素が詰め込まれている赤血球の割合である。赤血球が肺を通過する時、赤血球は、その後身体の臓器に運ばれる酸素で飽和している。酸素が飽和している(酸素飽和)赤血球の正常な割合は95%を超える。酸素飽和度が90%未満に低下する時は、低酸素症であるとみなされる。身体は、血中酸素の適正水準の外側では適切に機能することができない。

【0171】

血中酸素濃度を測定するには、パルスオキシメータと動脈血ガス検査との2つの古典的な方法がある。酸素飽和度は、また、分光学的な光干渉断層撮影を用いて可視域(450nm~700nm)で測定することができる。

【0172】

パルスオキシメータは、光学センサであり、ヘモグロビン、すなわち、赤血球内の酸素の運搬体が、変動した酸素レベルによって可視光の吸収作用を異なるように変化させるという事実に基づく。酸素を運搬するヘモグロビンは、脱酸素化ヘモグロビンとは異なる波長で光を吸収する。オキシメータは、赤色光及び赤外線エミッタと、センサ部位を通り抜ける光を受光する光検出器と、を用いる。本発明者らによって行われた実験において、豚の尾にオキシメータを取り付けることによって基準測定装置として機能した。酸素レベルは10秒ごとに記録された。酸素ポンプ装置のスイッチが切られ、豚が呼吸を止めて酸素値を下降させる間に、豚の胸部にレーザ光線が投射された。また、自由な呼吸を抑えるために神経筋遮断薬が注入された。

【0173】

図27A~図27Cは、基準測定が実行されて光学的な結果と比較される間の、2つの飽和レベル実験に関して得た結果を示している。本発明の光学システムは150秒の記録を形成した。光学システムによって記録される場合の、血管の活動に起因した身体の変動の時間発展を図27Aに示す。サンプリング周波数は1027Hzであった。血液内の酸素変化に起因したグラフの変化は、10秒ごとの振動プロファイルの標準偏差(STD)を解析することによって解析された。振動プロファイルのSTDは血流内の酸素レベルと反対である。光学的な結果には、第1値が光学システム及び基準値と同一の値になるよう定数(37.6)が乗じられた。結果は、図27B及び図27Cに示されており、曲線H₁(赤)は基準測定に対応し、曲線H₂(青)は本発明の光学システムの光出力に対応する。グラフ間の相関係数は、図27B及び図27Cにおいてそれぞれ0.944及び0.981である。実験の技術的パラメータの概要を表18に表す。

10

20

30

40

表18:

カメラ	Pixelink	
レーザ	532	Nm
継続時間	150	秒
パルス	84	脈拍／分
酸素(%)	94.81	%
呼吸	19.9	脈拍／分

【0174】

以下は、本発明の付加的な実験の説明であり、対象者の様々な他のパラメータ/状態の

50

測定のために本発明がどのように用いられ得るかを実証している。

【0175】

眼圧

図28～図32を説明する以下のセクションは、眼圧(IOP)と時間域における対象者の眼の振動プロファイルのパラメータとの間の関係を決定するため、本発明者らによってウサギに行われたテストに関する。

【0176】

テストは、ウサギの眼のIOPと、空間相関関数のピークの時変位置を記述する時変関数(時変関数はウサギの眼の振動を示す)の振動の平均振幅とを比較した。テストは、IOPの経時変化が(t)の経時変化に比例する(スペックルパターンの相対的なシフトに比例する)ことを示した。

10

$$P_{IOP}(t) \propto \beta(t) \quad (12)$$

【0177】

従って、(t)は、IOPを推定するために用いることができる。

【0178】

テストの目的は、網膜内の血管の血圧が、IOPに相関して強膜／虹彩の動作に影響すること、すなわち、強膜／虹彩が眼への血液供給に起因してわずかに脈動することを示すためのものである。この動作は、非常に小さいが、我々の手法が可能にし得る動作精度がナノメートルスケールであるので、本発明のスペックルベースの測定によって検出され得る。測定された動作が、虹彩／強膜のパルス単独であり、虹彩又は眼の動作ではないことを強調することは重要である。虹彩又は眼の動作は望ましくなく、及び、十分に短い時間スケールにわたって測定を実行することによって除去されることが我々の目的である。

20

【0179】

実験配置において、ウサギは、IOPを制御するために、眼に接続される点滴を有していた。実験システムは図1Bのシステムとして配置され、実験システムでは、光学ベースのモニタリングシステムがウサギから約50cmの範囲に配置された。システムは、高速度カメラとレーザとを含んでいた。カメラからの読み出し情報は、コンピュータ(制御ユニット)によってMatlabソフトウェアを用いて解析された。実験システムは、ウサギの強膜からの反射に起因して生成された二次的スペックルパターンをモニタし、スペックルパターンの移動の軌道を追跡した。実験中、ウサギには麻酔がかけられていた。コヒーレント光源は、ウサギの強膜を照射するための532nmの波長を有する光線を生成するCW Nd:YAGレーザの高調波であった。反射は、「Pixelink」からの高速度デジタルカメラを用いて解析された。得られた結果は、Matlabソフトウェアを用いて解析された。

30

【0180】

実験中、ウサギの眼のIOPを変化させるため、点滴バッグの高さが変更された。圧力差は、高度差に比例することが知られており、

$$\Delta P = \rho g \Delta h \quad (13)$$

40

と推定することができ、この場合、 ρ は注入液体の濃度であり、 g は重力加速度であり、かつ、 h が高度差である、式6で得られた圧力値の間のmmHg単位への変換は、以下の変換を用いて算出することができる。

$$1\text{Pa} = 1\text{N/m}^2 = 9.8692 \times 10^{-6} \text{atm} = 7.5006 \times 10^{-3} \text{torr} = 7.5 \times 10^{-3} \text{mmHg} \quad (14)$$

【0181】

図28を参照すると、時変関数が2mWレーザを用いた上述したシステムを介して生成された場合の、時変関数の発振振幅を示すグラフが表されており、時変関数の発振振幅は、眼圧(IOP)の関数として眼の振動を示す空間相関関数の時間的に変動する位置を記述する。

50

【0182】

上述した実験システムを用いて得られた空間相関関数のピークの時間的に変動する位置の発振振幅と、式7及び式8に従って（点滴バッグとウサギの眼との間の高度差に基づき）計算されたmmHg単位のIOPとの間の関係を見ることができる。

【0183】

グラフは、異なる3つの測定のセットを示しており、各セットは、異なる手法に従って実行された。一番上の曲線600は、100フレーム/秒の速度のサンプリングによって得られ、各測定値は、別々に取られ、時間軸に沿って連続的に取られなかつた。真ん中の曲線602は、133フレーム/秒のサンプリングレートで連続的な測定方法で取られた測定値に対応する。一番下の曲線604は、連続的な測定であるが、100フレーム/秒のサンプリングレートで得られた。各測定値の前後の棒は、標準偏差を示しており、20回より多くの測定値を平均化した後に得た。レーザへの電流量は、約2mWの光力を意味する0.2Aであった。

10

【0184】

得られた結果から、空間相関関数のピークの時間的に変動する位置の光学的に決定された発振振幅における低下が、~40mmHgを上回る圧力で得られることが分かる。このことは、この圧力がほぼウサギの眼の固有のIOPであったためであり、圧力がこのIOP値を超えて引き起こされた場合に、点滴バッグがウサギの眼の固有の圧力を超えた後に低下が測定された。実験において、測定値の誤差は約15%であることが分かる。従来の測定装置の精度もまた約10~15%であり、この手法は、遠隔の有害でない測定装置であることに留意することが重要である。

20

【0185】

振幅の値がどのように抽出されたかを理解するため、図29を参照すると、実行された実験の1つで得られた読み取った情報の一例を示している。図29では、眼の脈動運動を示す空間相関関数のピークの位置の時間的に変動する位置を記述する時変関数が生成されたことが分かる。全500のサンプルでは、点滴バッグの高さが変更された。これらの変更中、高振幅アーティファクトが、点滴バッグの高さの変化に起因して現れる。点滴バッグの各高さに対応する（すなわち、異なるIOPに対応する）平均振幅を得るために、時変関数の発振振幅は500サンプルの各セットで測定されて平均化された。

30

【0186】

10mWレーザを用いて同一の実験が繰り返された。この実験の結果を図30に示す。この場合、標準偏差の誤差は非常に小さく、約5%であると推定されることが分かる。改善されたパフォーマンスの理由は、照射しているレーザの光強度に関連する。供給電流がわずか0.2Aであった場合、レーザは、そのレージングの閾値にあり、及び従って、十分に安定的しなかった。その不安定性は、いくつかの標準偏差の変動を引き起こした。供給電流が0.25Aであった場合、レーザは、より安定になり、その結果は、はるかに再現可能であった。図28及び図30の各図における様々な曲線同士の間の差異は、強膜に沿って様々な位置で実行された測定、又は、様々な眼に関して実行された測定に関連していることに留意されたい。図28及び図30の曲線の各々1つに関する標準偏差は、同一の実験の持続時間にわたって、同一のウサギの同一の箇所で実行された測定で得られる。

40

【0187】

1550nmの波長の眼に安全なレーザを用いて同一の測定を実行することができることに留意されたい。

【0188】

図31を参照すると、IOPがゴールドマン眼圧計を介して測定された場合の、眼圧(IOP)の関数として、空間相関関数のピークの時間的に変動する位置を記述する時変関数(時変関数は眼の振動を示す)の発振振幅を示すグラフが表されている。

【0189】

図30の実験と同一の測定手順に従って新しいウサギに対して別の重要な測定が行われたが、この時、抽出された結果が、従来のゴールドマン眼圧計から生じた絶対的な基準測

50

定と比較された。測定は、前述のようにウサギの虹彩を照射することによって行われた。

【0190】

留意すべきは、図31の10mm/Hgでの測定が、点滴バッグを挿入する前に実行されたことである。図28及び図30で示される測定は、ウサギの眼内に点滴を挿入する数十回もの試みの後にウサギに実行された。それらの試みは、ウサギの眼を変形させ、ウサギの眼の固有のIOPを変化させた。図31の測定では、新しいウサギが用いられ、そのIOPは実際に低かった。事実、基準のゴールドマン眼圧計を用いて、図28及び図30の実験でウサギの平均IOPが用いられたこと、実験終了後、ウサギのIOPは実際に10mmHg(実験前)から35mmHg前後(実験直後)に変化したことが確認された。

【0191】

図31では、抽出された結果が、光学的に測定された振幅と基準IOP測定との間の良好で単調な関係を示している。様々な焦点距離(図28及び図30の結果を得るために用いられた50mmの焦点距離を有するレンズの代わりに、図31では55mm)を有するレンズが光学装置内に用いられたので、振幅値は図28及び図30の振幅値よりも小さい。

【0192】

図28に含まれる得られた結果から、IOPで引き起こされた変動が、ウサギの眼の虹彩における反射したスペックルパターンの変動を引き起こすことが分かる。2つの実験(一番上の曲線600及び一番下の曲線604)では、変動のモニタが連続的に実行される一方で、3番目の実験(真ん中の曲線602)では、測定値は互いに別個に得られた。3つのすべての場合において、曲線の傾向は、同一であり、IOPと、虹彩から反射したスペックルパターンに適用された処理との間に存在する相関関係を立証する。

【0193】

連続するモニタ実験を比較する場合、曲線600及び曲線604の両方が、同一の態様を有するが、広範囲の振幅値に対して計測されている。このことは、サンプリングレートを低くするにつれて、スペックルパターンの振幅が小さくなるという事実に起因している。

【0194】

図28に示すすべての場合において、測定誤差は約15%の標準偏差を有している。図30に表す結果は、約5%までの標準偏差の誤差の低下を示している。改善されたパフォーマンスの理由は測定のタイミングに関連している。事実、図30の結果は我々の実験の初期段階で得られた一方で、図28の結果は多数のテストの後に得られ、そのことは、構造に影響し、及び従ってウサギの眼のIOPにも影響した。留意すべきは、虹彩に沿った異なる位置で測定が行われたので、又は、異なる眼に測定が実行されたので、図28の様々な曲線と図30の様々な曲線との間には差異が生じる。図28及び図30の曲線の各々1つの標準偏差は、同一の実験の持続時間にわたって同一のウサギの同一の箇所に実行された測定から得られる。この事実は、標準偏差の誤差が測定ポイントとは無関係であり得ることを示唆している。

【0195】

図31に示す結果は、ゴールドマン眼圧計によって実行されたIOPの絶対基準測定値と、従来の光学デバイスによって生成された読み出し情報の振幅との間の単調で識別可能な関係を示す。

【0196】

ゴールドマン眼圧計は約1mmHgの測定誤差を有している。これに対して、本手法の誤差は約0.775mmHgであり、すなわち、5%の標準偏差の誤差と、平均で15.5mmHgの人間の典型的なIOP値と、を考慮する。従って、本発明の手法は、低い測定誤差(すなわちより高い精度)と、遠隔による連続モニタ能力の利点と、の両方を提供了。

【0197】

さらに、IOPの上昇は、緑内障の大きなリスク要因である一方で、IOPの低下は、

10

20

30

40

50

流体の漏出及び眼球の収縮（眼自体の望ましくない状態）を示している。図28の結果は、本発明の手法がIOPの上昇及び低下の両方に対して実用的であることを示している。

【0198】

脈圧

上述したとおり、本発明の手法は、脈圧を決定するために用いることができる。これを行うにあたって、図1Bのシステムと同様のシステムが、血管に隣接する患者の皮膚の領域（例えば手首）を照射するために用いられ得る。スペックルパターンの変動は、上述したとおりに検出されて処理され、相関関数と、相関関数の特徴の時間変動（例えばピーク位置及び／又はピークサイズ）を決定する。空間相関関数の変動は、図6Aに示すプロファイルと同様のプロファイルを有しており、ピークの振幅は、測定（照射）箇所における血流量を示す。本発明者は、測定されたデータ（スペックルパターン）の時間的変動が測定箇所内の血流量（運動）に対応するという事実により、時変空間相関関数の主要ピーク（図6Aのパラメータ1）の振幅が患者の脈圧と良好な相関関係にあることを見出した。

【0199】

図32は、テスト対象者の脈圧と比較された場合の、テスト対象者のパルス振幅の経時変化を示すグラフである。基準脈圧は、曲線Mとして示される曲線によって示されており、収縮期圧（曲線700）から拡張期圧（曲線702）を減算することによって得られ、収縮期圧及び拡張期圧の両方は、手動のスリーブベースの基準測定装置を用いて測定された。曲線（Mとして示される）は、上述の基準測定と同一の時間で、提案される光学技術を用いて得られたパルス振幅の値を示している。実験の持続時間は350秒であった。カメラ（PDA）のサンプリングは300Hzで実行された。本発明の手法によって得られた基準曲線Mと曲線Mとの間には強い相関関係が存在することが分かる。

【0200】

牛のモニタ

本発明の手法は、反芻動物の生物医学的パラメータを決定するためにも用いることができる。例えば心臓の鼓動のモニタリング、パルスカウント、脈圧及び呼吸カウントなどの反芻動物の生物医学的パラメータのモニタは、この情報が、牛の搾乳及び繁殖のタイミングを最適化するために用いられ得るので、牛の場合には非常に重要であり得る。都合の良いことには、このようなモニタは、動物を扱う時には重要である接触なしに実行される。オプトフォン技術を適用して、主要な動脈に近い位置で牛の皮膚の表面を観察することは、運動のモニタ後及び適切な較正後に、リアルタイムで連続的に上述した生物医学的パラメータの抽出を可能にし得る。

【0201】

温度のモニタ

本発明の手法は、生物組織の温度を決定するためにも用いることができる。これを行うにあたって、図1Bのシステムと同様のシステムが、生物組織（例えば身体の皮膚の一部）を照射するために用いられ得る。スペックルパターンの変動は、上述したように検出されて処理され、相関関数と、相関関数の特徴（例えばピーク位置及びピークサイズ）の時間的変動とを決定する。実際には、組織の温度は組織の運動プロファイルに関連している。従って、このプロファイルを抽出することによって、適切な較正後、検査される組織の温度を推定することが可能である。

【0202】

流速及び流量のモニタ

本発明の手法は、流速及び流量をモニタするためにも用いることができる。流速及び流量は、相関ピークの時間パターンのスペクトル成分の時間的変動に相関しており、相関ピークは、流れをモニタする臓器の表面に生成されたスペックルパターンの連続する焦点ぼけ画像同士の間の相関関数から抽出される。実際には、流れる液体内にナノ粒子を挿入して、それらのナノ粒子からの散乱に起因して生成されたスペックルパターンの経時変化を検査することによって、例えばより早い流れがスペックルパターンのより早い運動を生じさせて、流速及び流量を推定することができる。従って、流速は、検査されたスペックル

10

20

30

40

50

クルパターンの時間的なちらつきに比例する。このちらつきは、相関関係ベースの処理によってリアルタイムで計算することができる。

【0203】

オプトフォンの測定は、検査された表面の時間的な運動プロファイルの検知を提供する。オプトフォンの測定は、複数の波長及び複数の空間位置において適用され得る。複数の波長、例えば2つの波長が適用される時、測定は、吸収の2つの波長における時間的な挙動の差異又は比率が検査されるオキシメトリとしての用途に有用であり得る。

【0204】

流速の場合、測定は2つの可能な方法で行うことができる。1つ目の方法では、時間的プロファイルの測定が、それらの間に既知の距離を有する2つ（又はそれ以上）の空間位置で同時に実行され得る。2つの空間位置から抽出されたパルスの時間的シーケンスを相關させることによって、2セットのパルス同士の間の時間的な相対シフトを計算することができる。この時間的シフトは、2つの測定点同士の間の先天的な既知の空間距離によって分割される場合に、流速を提供する。2つ目の方法では、流速の測定は、単一の空間位置において1度だけ測定を実施することによって実行され得る。この場合、脈拍の正確な時間的プロファイルは、高い時間分解能において（例えばG Hzのサンプリングレートにおける高速度検出器を用いて）測定される。流速が、上述したように動脈に沿った流れプロファイルに影響するので、時間的脈拍プロファイルの高精度の抽出は流速に関連し得る。流速及びオキシメトリなどの測定のすべての場合において、脈拍の影響がより著しく明瞭である主動脈の近くで測定を実行することが好ましい。

10

20

30

40

【0205】

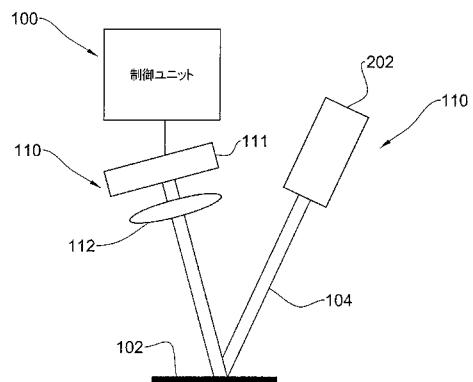
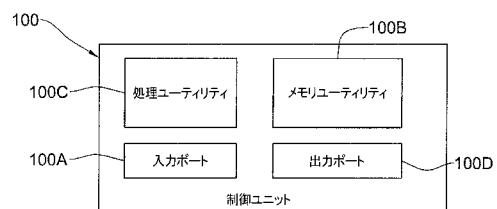
ボンドフラクション測定

本発明者らは、ボンドフラクション (bond fractions) の測定 / 検出を目的とした実験を実施した。この目的を達成するために、ラウドスピーカが、身体の部分、例えば患者の手の近くに配置された。ラウドスピーカは、音響信号、すなわち、患者の手に振動を引き起こす圧力波を生成する。フラクションを有するボンドの運動は、フラクションのないものと異なる。上述したオプトフォン（測定ユニット）は、皮膚及びボンド（一連のスペックルパターンを生成する）の運動を検査するために用いられ、制御ユニットは、このデータを処理して、較正された値からの偏差があるかどうかを識別する（第2の骨折していない手であり得る）。スピーカの強度は、スピーカ同士が配置される距離に依存する。患者の手（概して身体部分）から数センチメートルにスピーカを配置すること、及び、約90dBの強度を適用することによって、スピーカが手を振動させ、及び、ボンドがフラクションを有する場合、健康な手がそうであるように振動しない。このことは、適切な較正を行うこと（すなわち、手が骨折する前をマッピングすること）によって、又は、実質的に対称であると仮定される2つの手同士の間の光学応答を比較することによって、識別することができる。従って、ボンドのフラクションを識別 / 検出するために本発明の手法を実施するには、最初に、振動プロファイル及び周波数領域によって対象者の折れた骨が検査されることである。この測定は基準測定として用いられる。その後、折れた骨（又は、折れたと仮定される骨）が検査され、その振動プロファイル及び周波数が、差異を抽出するため及び骨が折れているかどうかを定義するための基準測定と比較される。フラクションの存在を識別するにあたって、レーザスポットが手をスキャンし、手をポイントごとにマッピングする。この手法は、フラクションの観察のためのレントゲン画像の代替として又は追加として用いることができる。これは、年配女性などのボンド内のカルシウムの不足の兆候であり得る。

【0206】

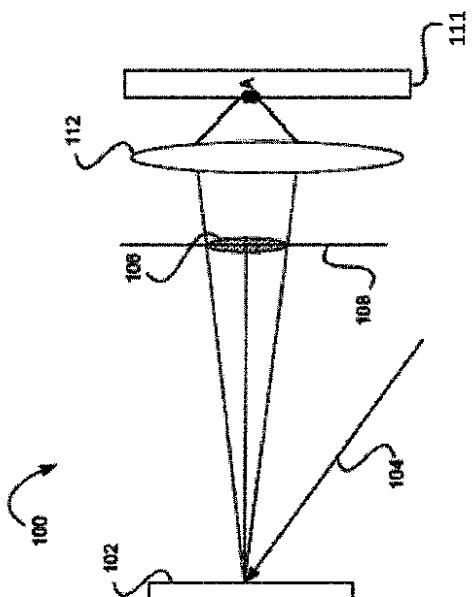
従って、本発明は、対象者の身体の様々な状態をモニタ / 測定する、新規で簡素で効果的な手法を提供する。当業者であれば、添付の請求の範囲内で又は請求の範囲によって定義されるその範囲から逸脱することなく、上に例示した本発明の実施形態に様々な修正及び変更を適用し得ることを容易に理解するであろう。

【図 1】



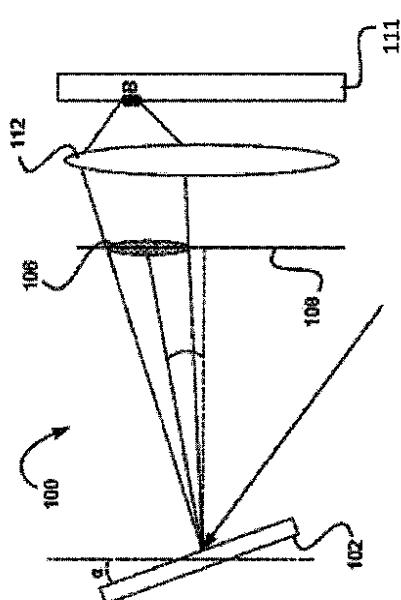
【図 2 A】

Fig. 2A

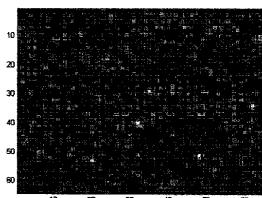


【図 2 B】

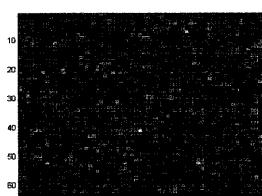
Fig. 2B



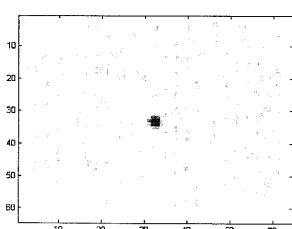
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 3 C】



【図4】

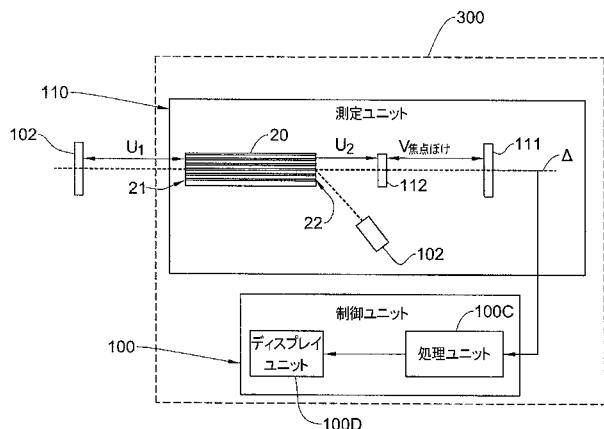


Fig. 4

【図5】

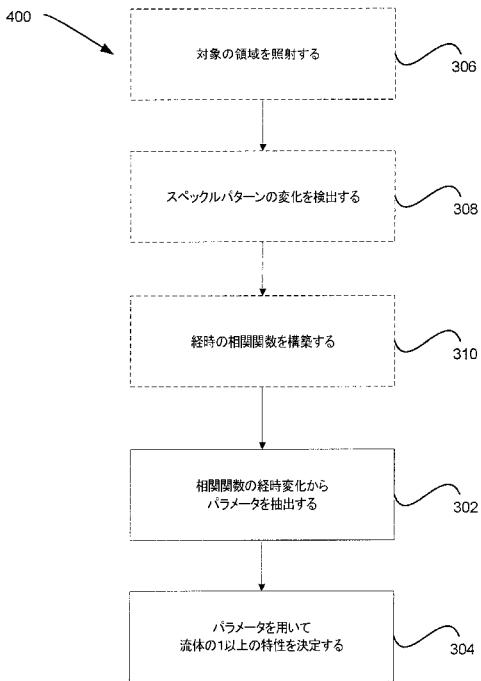


Fig. 5

【図6-1】

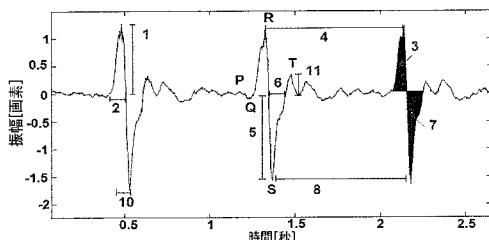


Fig. 6A

【図6-2】

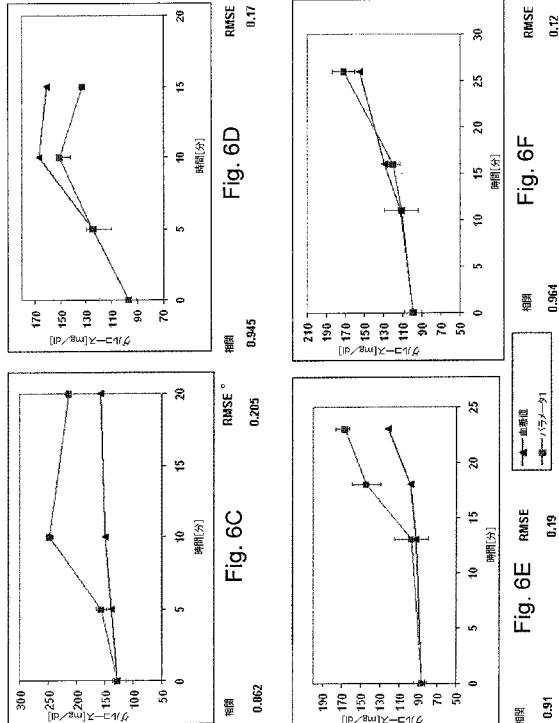


Fig. 6B

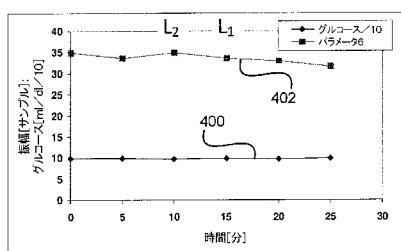
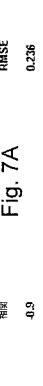
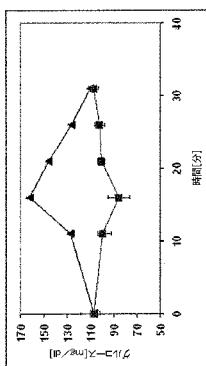


Fig. 6B

【図7】



【図 1 1 - 1】

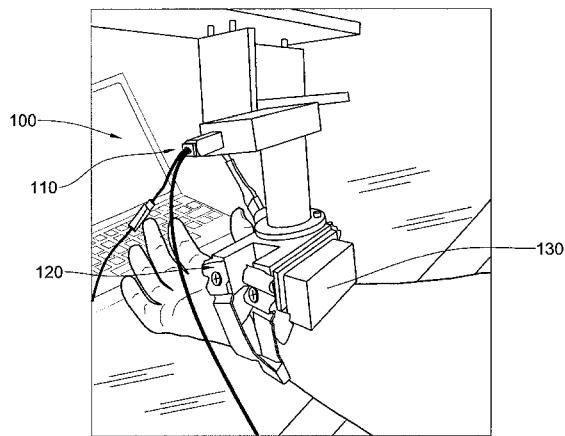


Fig. 11A

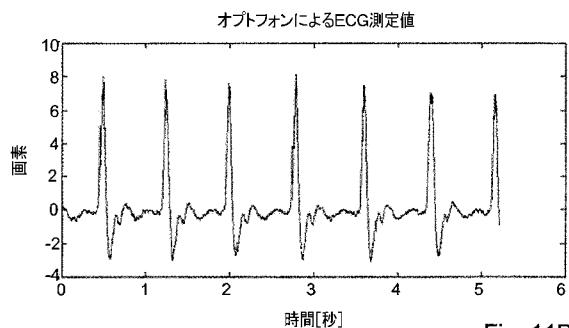


Fig. 11B

【図 1 1 - 2】

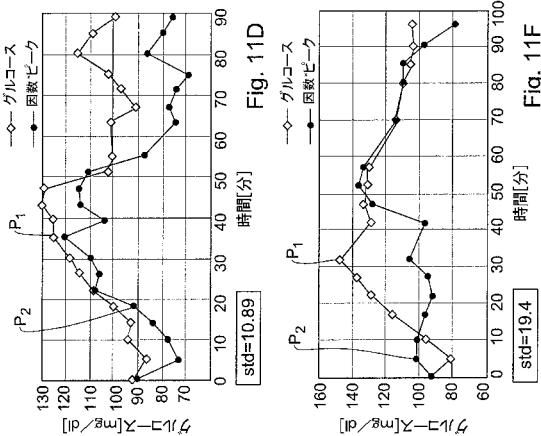


Fig. 11D

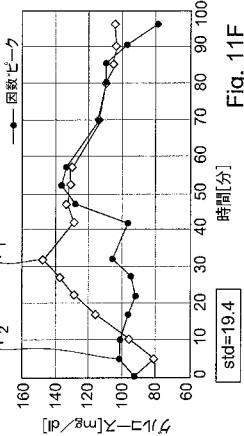


Fig. 11E

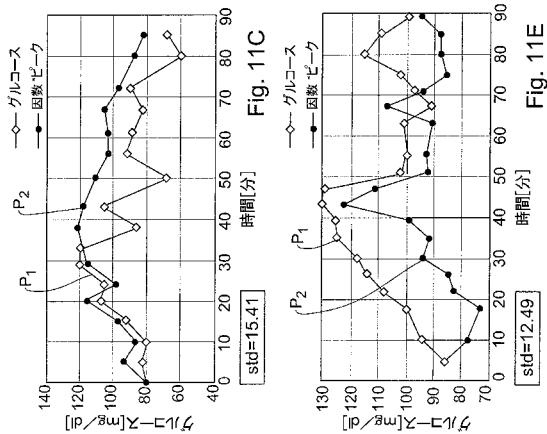


Fig. 11F

【図 1 2】

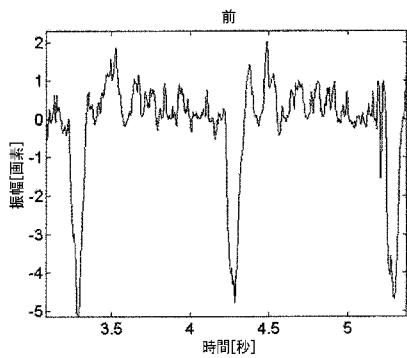


Fig. 12A

【図 1 3】

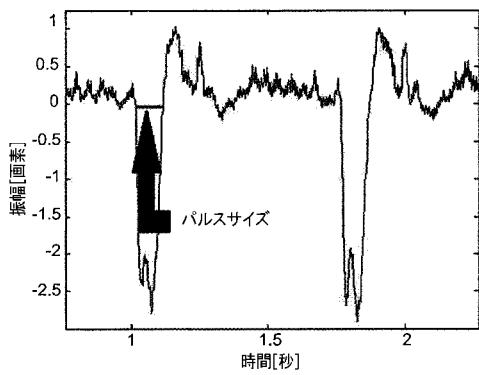


Fig. 13

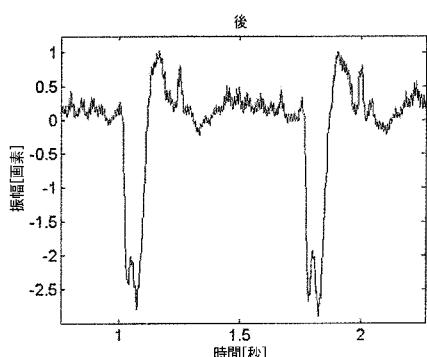


Fig. 12B

【図 14】

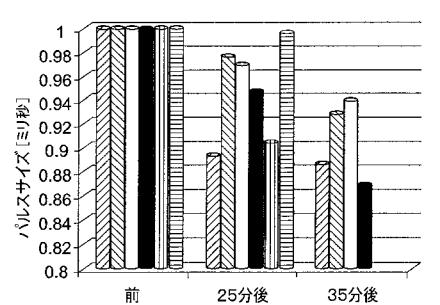


Fig. 14A

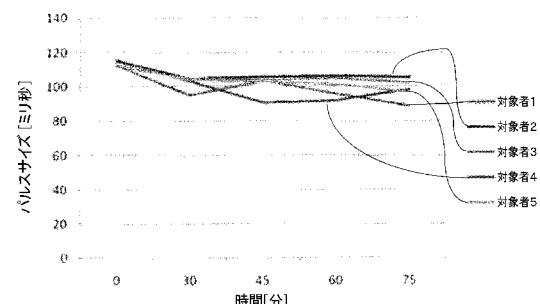


Fig. 14B

【図 15】

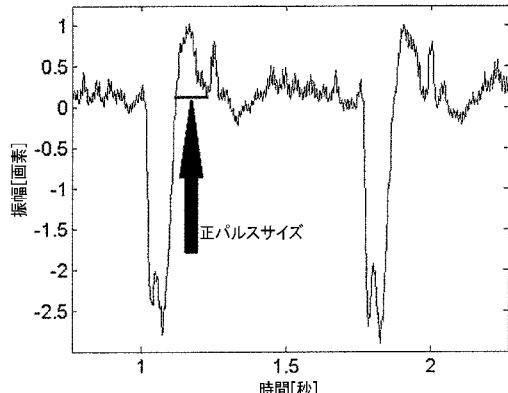


Fig. 15

【図 16】

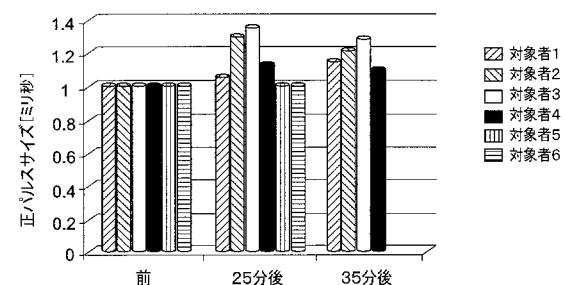


Fig. 16A

【図 17】

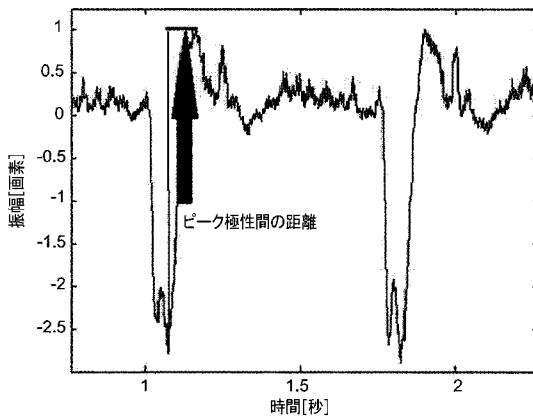


Fig. 17

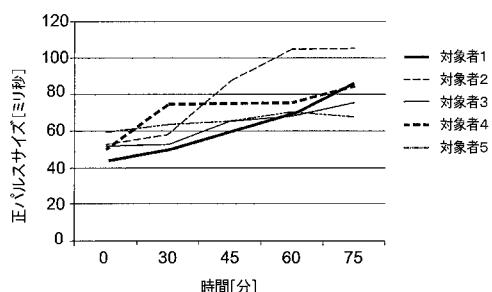


Fig. 16B

【図 18】

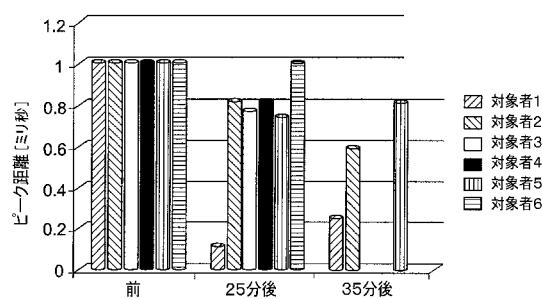


Fig. 18A

【図 19】

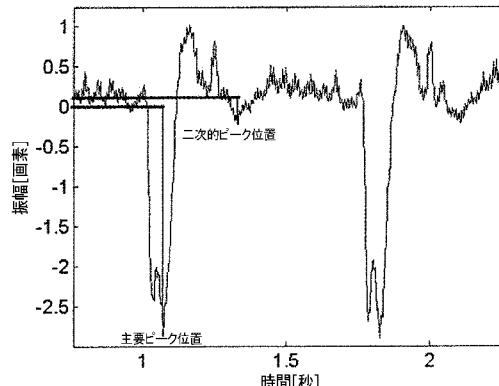


Fig. 19

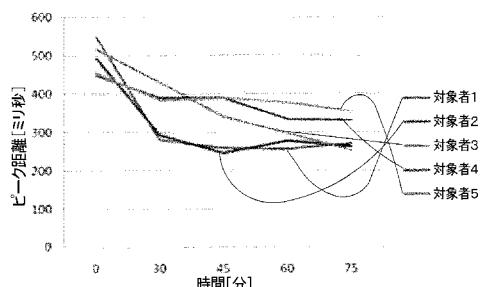


Fig. 18B

【図 20】

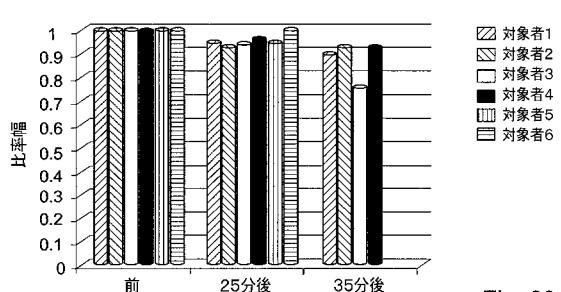


Fig. 20A

【図 21】

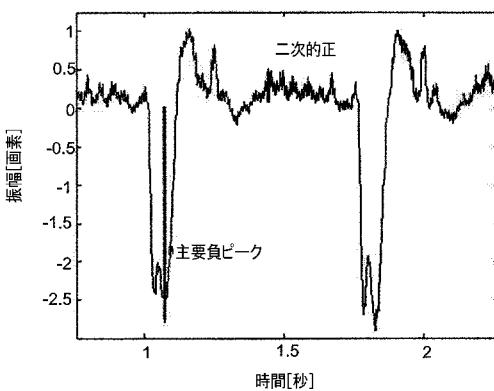


Fig. 21

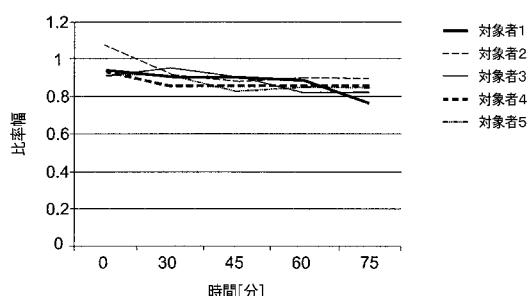


Fig. 20B

【図 2 2】

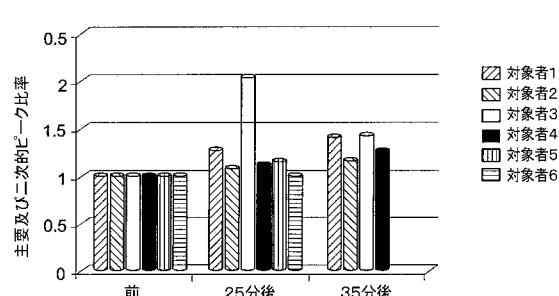


Fig. 22A

【図 2 3】

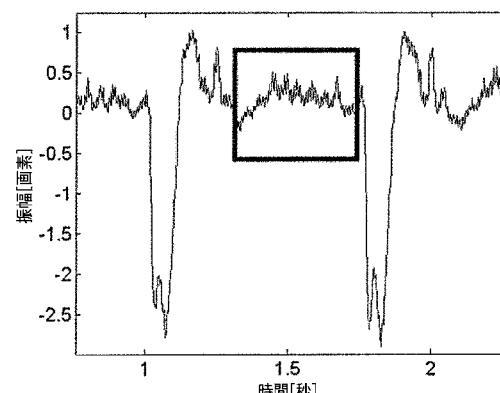


Fig. 23

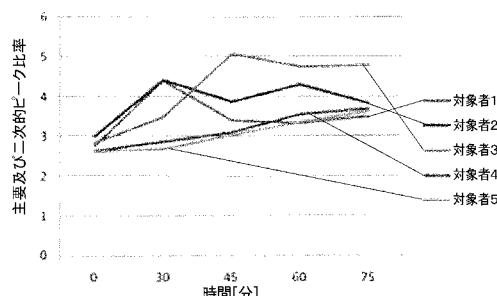


Fig. 22B

【図 2 4】

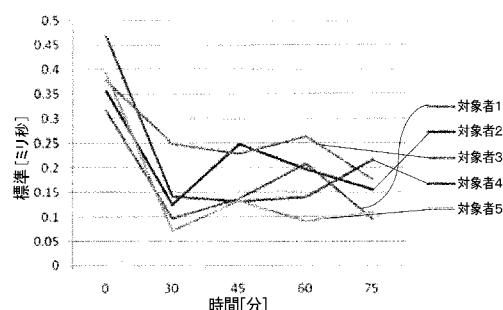


Fig. 24

【図 2 5 - 1】

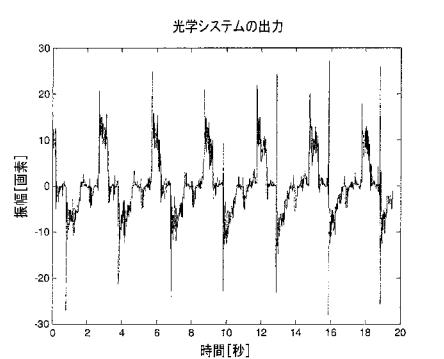


FIG. 25A

【図 2 5 - 2】

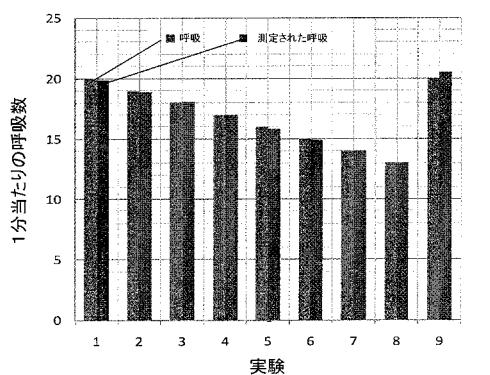


FIG. 25C

2つの呼吸信号の急上昇

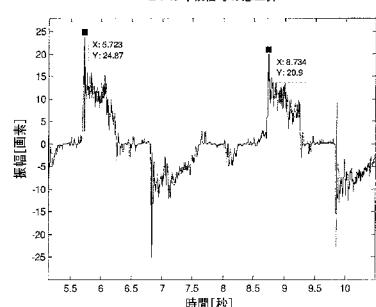


FIG. 25B

【図 2 6】

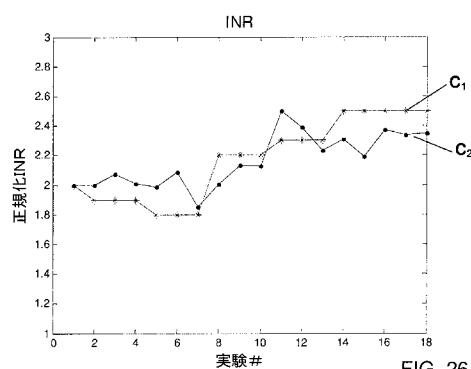
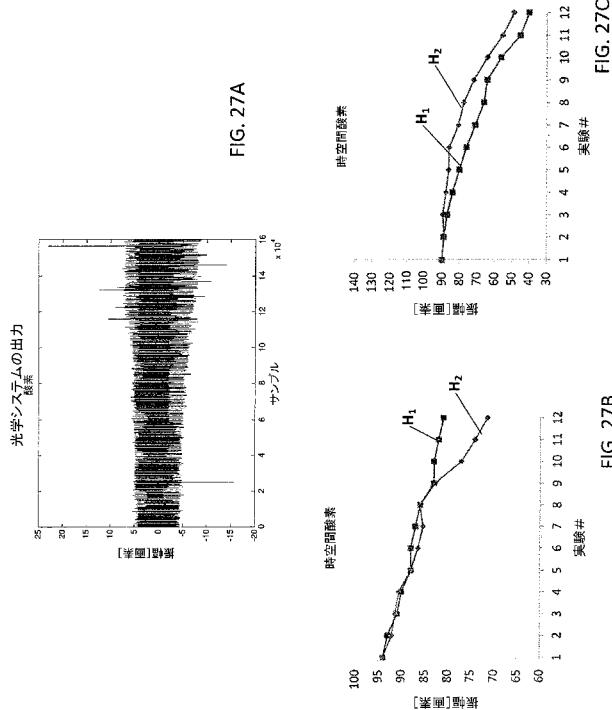


FIG. 26

【図 27】



【図 28】

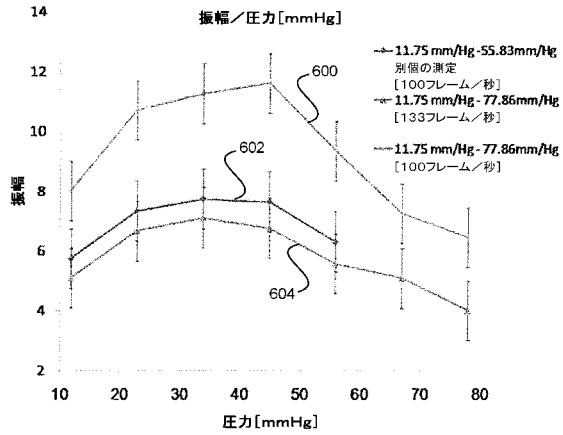


Fig. 28

【図 29】

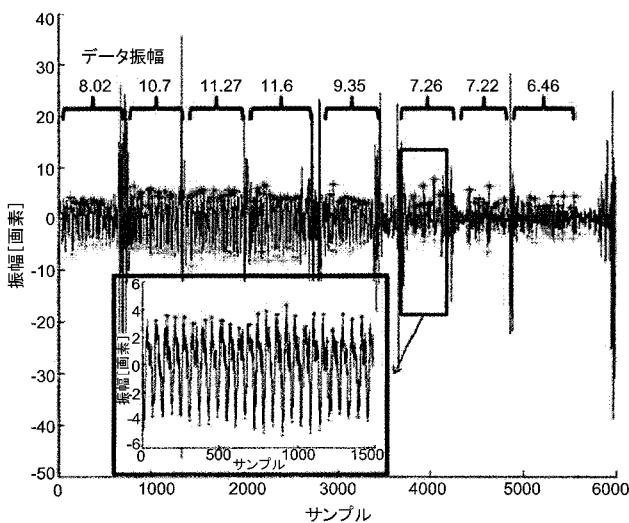


Fig. 29

【図 30】

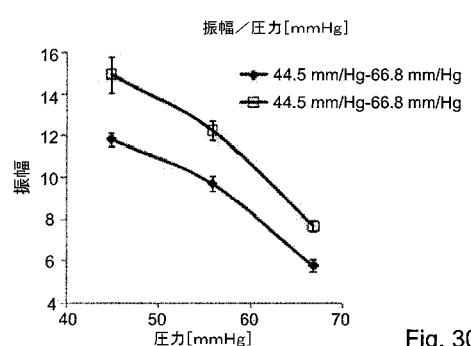


Fig. 30

【図 31】

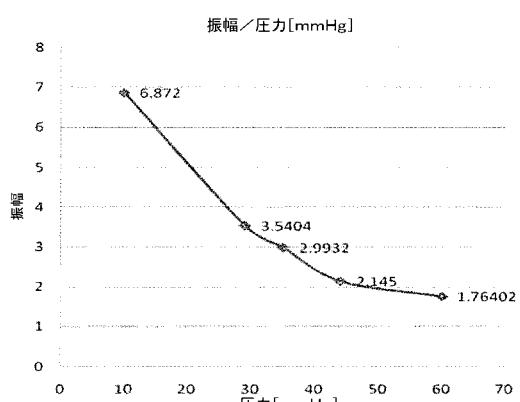


Fig. 31

【図 3 2】

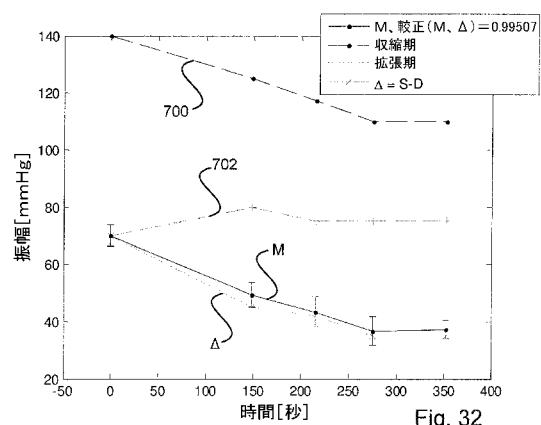


Fig. 32

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IL2013/050658												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/00 A61B5/026 A61B5/021 A61B3/16 A61B5/145 ADD. A61B5/02														
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) A61B														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X, P</td> <td style="padding: 2px;">WO 2012/101644 A2 (UNIV BAR ILAN [IL]; UNIV VALENCIA [ES]; ZALEVSKY ZEEV [IL]; GARCIA JAV) 2 August 2012 (2012-08-02) the whole document -----</td> <td style="padding: 2px;">1-13, 15-40</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A, P</td> <td style="padding: 2px;">WO 01/50955 A1 (FLOCK STEPHEN T [AU]; MARCHITTO KEVIN S [AU]) 19 July 2001 (2001-07-19) page 40, line 8 - page 41, line 10 -----</td> <td style="padding: 2px;">14</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">----- -/-</td> <td style="padding: 2px;">14</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X, P	WO 2012/101644 A2 (UNIV BAR ILAN [IL]; UNIV VALENCIA [ES]; ZALEVSKY ZEEV [IL]; GARCIA JAV) 2 August 2012 (2012-08-02) the whole document -----	1-13, 15-40	A, P	WO 01/50955 A1 (FLOCK STEPHEN T [AU]; MARCHITTO KEVIN S [AU]) 19 July 2001 (2001-07-19) page 40, line 8 - page 41, line 10 -----	14	A	----- -/-	14
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X, P	WO 2012/101644 A2 (UNIV BAR ILAN [IL]; UNIV VALENCIA [ES]; ZALEVSKY ZEEV [IL]; GARCIA JAV) 2 August 2012 (2012-08-02) the whole document -----	1-13, 15-40												
A, P	WO 01/50955 A1 (FLOCK STEPHEN T [AU]; MARCHITTO KEVIN S [AU]) 19 July 2001 (2001-07-19) page 40, line 8 - page 41, line 10 -----	14												
A	----- -/-	14												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 17 December 2013		Date of mailing of the international search report 07/01/2014												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Anscombe, Marcel												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IL2013/050658

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YEVGENY BEIDERMAN ET AL: "Remote estimation of blood pulse pressure via temporal tracking of reflected secondary speckles pattern", JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS, vol. 15, no. 6, 1 November 2010 (2010-11-01), page 061707, XP055093274, ISSN: 1083-3668, DOI: 10.1117/1.3505008 page 061707-3, right hand column, 2nd paragraph from top; figure 2	1,29
A	----- WO 2009/013738 A1 (UNIV BAR ILAN [IL]; UNIVERSTITAT DE VALENCIA [ES]; ZALEVSKY ZEEV [IL];) 29 January 2009 (2009-01-29) the whole document	14
A	----- WO 2008/053474 A2 (ELFI TECH LTD [IL]; FINE ILYA [IL]) 8 May 2008 (2008-05-08) the whole document	1-40
A	----- WO 02/36015 A1 (GEN HOSPITAL [US]; TEARNEY GUILLERMO J [US]; BOUMA BRETT E [US]) 10 May 2002 (2002-05-10) the whole document	1-40
A	----- JP 2007 244533 A (UNIV YAMAGUCHI) 27 September 2007 (2007-09-27) the whole document	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IL2013/050658

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012101644	A2	02-08-2012	EP 2667778 A2 US 2013144137 A1 WO 2012101644 A2	04-12-2013 06-06-2013 02-08-2012
WO 0150955	A1	19-07-2001	AU 2944201 A WO 0150955 A1	24-07-2001 19-07-2001
WO 2009013738	A1	29-01-2009	AU 2008278642 A1 CA 2697625 A1 EP 2183543 A1 KR 20100076944 A US 2010226543 A1 WO 2009013738 A1	29-01-2009 29-01-2009 12-05-2010 06-07-2010 09-09-2010 29-01-2009
WO 2008053474	A2	08-05-2008	EP 2079363 A2 JP 2010508056 A US 2009209834 A1 WO 2008053474 A2	22-07-2009 18-03-2010 20-08-2009 08-05-2008
WO 0236015	A1	10-05-2002	AT 454845 T AU 3084202 A EP 1434522 A1 JP 4241038 B2 JP 2004512538 A US 2002183601 A1 US 2007073162 A1 US 2012022381 A1 WO 0236015 A1	15-01-2010 15-05-2002 07-07-2004 18-03-2009 22-04-2004 05-12-2002 29-03-2007 26-01-2012 10-05-2002
JP 2007244533	A	27-09-2007	JP 4257982 B2 JP 2007244533 A	30-04-2009 27-09-2007

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

- (72)発明者 ザレヴスキー,ジーヴ
イスラエル国 ロッシュハアイン 4856525,ハチャエルモンストリート 1
- (72)発明者 ガルシア,ハヴィエル
スペイン国 ヴァレンシア エー 46021,ロドリゲスデセペダストリート 1,セ-/ロド
リゲスデセペダ 48
- (72)発明者 ベイダーマン,イエヴゲニー
イスラエル国 ネタニア 4223512,ギデオンストリート 12
- (72)発明者 マルガリット,イスラエル
イスラエル国 ラマトガン 5245561,ラマトチェンストリート 8
- (72)発明者 オザナ,ニシム ニサン
イスラエル国 レホヴォト 7628616,ゴードンストリート 49
- (72)発明者 アーベル,ナダヴ
イスラエル国 ラマトガン 5256202,ハマヅルストリート 2
- (72)発明者 ミコ,ヴィセンテ
スペイン国 ヴァレンシア エー 46021,4,6,セ-/クラリアーノ 16
- (72)発明者 サンス サバテール,マルティン
スペイン国 ヴァレンシア カタロッハ エー 46470,プラザデルスフルス 2,8(デル
スフルストスクエア 2,8)
- (72)発明者 シャームーン,アサフ
イスラエル国 ペタクチクヴァ 4977357,ヨセフナカルストリート 7
- F ターム(参考) 4C038 KK01 KK10 KL05 KL07 KX02

【要約の続き】

能である。

【選択図】図1B

专利名称(译)	用于非侵入性地监测个体的生物或生物化学参数的方法和系统		
公开(公告)号	JP2015527132A	公开(公告)日	2015-09-17
申请号	JP2015524904	申请日	2013-08-01
[标]申请(专利权)人(译)	海胆贝尔乳木果达瓦伦西亚		
申请(专利权)人(译)	酒吧 - 伊朗 , 大学 Uniberushitatto瓦伦西亚		
[标]发明人	ザレヴスキージーヴ ガルシアハヴィエル ベイダーマンイエヴゲニー マルガリットイスラエル オザナニシムニサン アーベルナダヴ ミコヴィセンテ サンスサバテールマルティン シャームーンアサフ		
发明人	ザレヴスキ,ジーヴ ガルシア,ハヴィエル ベイダーマン,イエヴゲニー マルガリット,イスラエル オザナ,ニシム ニサン アーベル,ナダヴ ミコ,ヴィセンテ サンス サバテール,マルティン シャームーン,アサフ		
IPC分类号	A61B5/1455 A61B10/00		
CPC分类号	A61B3/165 A61B5/0059 A61B5/02028 A61B5/0205 A61B5/02055 A61B5/0261 A61B5/14507 A61B5/14532 A61B5/1455 A61B5/0051 A61B5/02035 A61B5/02108 A61B5/02116 A61B5/14542 A61B5/4504 A61B5/7275 A61B3/0008 A61B3/102 A61B5/0066 A61B5/02416		
F1分类号	A61B5/14.322 A61B10/00.E		
F-TERM分类号	4C038/KK01 4C038/KK10 4C038/KL05 4C038/KL07 4C038/KX02		
优先权	13/564381 2012-08-01 US 61/678131 2012-08-01 US		
其他公开文献	JP2015527132A5 JP6645828B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提出了用于监测受试者的身体的一种或多种状况的系统和方法。该系统包括控制单元，该控制单元包括用于接收图像数据的输入端口，存储器实用程序和处理器实用程序。图像数据表示根据采样时间图案由对象的身体的一部分生成的斑点图案的序列。存储器实用程序存储一个或多个预定义模型，该模型包括指示一个或多个可测量参数与受试者身体的一个或多个状态之间的关系的数据。处理器实用程序处理图像数据以确定序列中的连续斑点图案之间的空间相关函数，以及相关函数的至少一个特征的时变函数形式的时变空间相关函数。确定的时变空间相关函数显示散斑图案随时间的变化，选择时变空间相关函数的至少一个参数，对至少一个参数应用一个或多个模型，以及一个或多个它被配置并且可操作为确定相应的身体状况并生成指示一个或多个相应的身体状况的输出数据。[选择图]图1B

(21)出願番号	特願2015-524904 (P2015-524904)	(71)出願人	504154333 バー・イラン、ユニバーシティー BAR-I LAN UNI VERSITY イスラエル国タマト・ガン
(86)(22)出願日	平成25年9月1日 (2013.8.1)		
(85)翻訳文提出日	平成27年3月26日 (2015. 3. 26)		
(86)国際出願番号	PCT/IL2013/050658		
(87)国際公開番号	WO2014/020611	(71)出願人	515025893 ウニベルシタット デ ヴァレンシア UNIVERSITAT DE VALENCIA スペイン国 ヴァレンシア エ—460 10, アベニーダプラスコイバニエス 1 3
(31)優先権主張番号	13/564,381		
(32)優先日	平成24年8月1日 (2012.8.1)		
(33)優先権主張国	米国 (US)		
(31)優先権主張番号	61/678,131		
(32)優先日	平成24年8月1日 (2012.8.1)		
(33)優先権主張国	米国 (US)	(74)代理人	110001302 特許業務法人北青山インターナショナル

最終頁に続く