

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6585064号
(P6585064)

(45) 発行日 令和1年10月2日(2019.10.2)

(24) 登録日 令和1年9月13日(2019.9.13)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 B 5/1455 (2006.01)	A 6 1 B 5/1455 Z DM
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 5 0 0
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 E
A 6 1 B 3/16 (2006.01)	A 6 1 B 3/16

請求項の数 23 (全 61 頁)

(21) 出願番号 特願2016-549370 (P2016-549370)	(73) 特許権者 504154333 バー-イラン、ユニバーシティー BAR-I LAN UNIVERSITY イスラエル国ラマト-ガン
(86) (22) 出願日 平成27年1月28日 (2015.1.28)	
(65) 公表番号 特表2017-509373 (P2017-509373A)	(73) 特許権者 515025893 ウニベルシタット デ ヴァレンシア UNIVERSITAT DE VALE NCIA スペイン国 ヴァレンシア エー-460 10, アベニーダプラスコイバニェス 1 3
(43) 公表日 平成29年4月6日 (2017.4.6)	
(86) 国際出願番号 PCT/IL2015/050100	(74) 代理人 110001302 特許業務法人北青山インターナショナル
(87) 国際公開番号 W02015/114627	
(87) 国際公開日 平成27年8月6日 (2015.8.6)	
審査請求日 平成30年1月23日 (2018.1.23)	
(31) 優先権主張番号 14/168,730	
(32) 優先日 平成26年1月30日 (2014.1.30)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 個体の生物学的または生化学的パラメータを非侵襲的に監視する方法及びシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象の身体の一つ以上の状態を監視する上で使用するシステムであって、
一定の時間周期の間、前記対象の身体の一部によって生成されるスペックルパターンシーケンスの形をした画像データ及び前記時間周期中前記対象の身体の前記一部に対して加えられる少なくとも一つの外部刺激の波形を表わすデータを含む入力データを受信するための入力ポートと；

一つ以上の既定のモデルを記憶するためのメモリーティリティであって、前記モデルが、一つ以上の測定可能パラメータと前記対象の身体の一つ以上の状態との間の関係を表わすデータを含む、前記メモリーティリティと；

前記少なくとも一つの外部刺激の前記波形を表わすデータを用いて前記画像データの処理を行うように構成されて動作可能なプロセッサティリティであって、前記処理には

：
相関ピークによって特徴づけられた前記シーケンス内の連続するスペックルパターン間の空間相関関数を決定し、前記相関関数の少なくとも一つの特徴の時変関数の形をした時変空間相関関数を決定することであって、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的变化を表すものであることと；

前記外部刺激のパラメータに対応する前記時変空間相関関数の少なくとも一つのパラメータを選択し、一つ以上の前記モデルを前記時変空間相関関数の少なくとも一つのパラメータに適用して一つ以上の対応する身体状態を決定することと；

10

20

前記 1 つ以上の対応する身体状態を表わす出力データを生成することと；
 が含まれるプロセッサユーティリティと；
 を含む制御ユニットを含む、前記システム。

【請求項 2】

前記時変空間相関関数の前記少なくとも 1 つのパラメータが、前記相関関数のピークの位置、前記相関関数のピークの値、正パルス振幅、正及び負ピーク振幅の間の比率、パルスサイズ、正パルスサイズ、ピーク極性間の距離、主及び二次ピーク位置の間の比率、主及び二次ピーク振幅の間の比率、及び背景雑音の標準偏差、振動の振幅、主ピークの振幅、前記適用された外部刺激の周波数に対応する前記時変空間相関関数のフーリエ変換スペクトルの周波数成分の振幅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。

10

【請求項 3】

前記監視すべき 1 つ以上の身体状態には血糖濃度、眼圧 (I O P) 及び骨折のうちの少なくとも 1 つが含まれる、請求項 1 または 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの外部刺激を表すデータが、時間的に周期的な刺激のプロファイルを表すデータを含む、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの外部刺激の波形を表すデータを使用した画像データの処理が、前記相関関数の相関ピークの位置の時変関数を決定することと、当該関数のフーリエ変換スペクトルを決定することと、前記時間的に周期的な刺激の周波数に対応する前記フーリエ変換スペクトルの周波数成分の振幅を分析することと、を含む請求項 4 に記載のシステム

20

【請求項 6】

前記対象の身体の一部によって生成される前記スペckルパターンシーケンスの形をした測定データを生成する光学測定ユニット及び前記少なくとも 1 つの外部刺激を生成する少なくとも 1 つの外部場源を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記測定ユニットが、前記対象の身体の前記部分を撮像する撮像装置を含み、前記撮像装置は、一定のサンプリング時間パターンにしたがって既定の数の波長を用いて前記対象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、画像検出器アレイと、撮像光学装置を含み、前記身体の前記照射された部分によって生成される二次スペckルパターンのデフォーカス画像を検出して、前記検出された二次スペckルパターンのシーケンスを表わす測定画像データを生成するために構成されかつ動作可能である、請求項 6 に記載のシステム。

30

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの外部場源が、磁場を生成させる磁石ユニット；及び既定のプロファイルの音圧場を発生させる音波発生器のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 6 または 7 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記撮像装置が、臓器を検査するための内視鏡を含む、請求項 7 または 8 に記載のシステム。

40

【請求項 10】

前記内視鏡が、問題の領域に向かう照射光及び問題の領域からの収集光を誘導するための剛性または可撓性のガイドを含む、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記内視鏡が、マルチコアファイバの近位端部及び遠位端部間で光を伝送するために構成された前記マルチコアファイバを含み、前記遠位端部が、検査中の前記臓器の近位に設置されるように意図されている、請求項 9 または 10 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記制御ユニットが、

50

- 前記時変空間相関関数から、前記相関ピークの特徴の時間的推移を抽出すること；及び

- 既定の時間周期についての前記抽出された特徴を処理することによって、前記抽出された特徴の前記時間的推移の属性を計算すること；
 によって、少なくとも1つの生物医学的パラメータを決定するために構成されかつ動作可能である、請求項1～11のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項13】

前記制御ユニットのメモリユーティリティが、前記計算された属性及び前記生物医学的パラメータを関係付けしている参照モデルを記憶している、請求項12に記載のシステム。

10

【請求項14】

前記抽出された特徴が、前記空間相関関数の前記相関ピークの位置及び前記空間相関関数の前記相関ピークの強度のうち少なくとも1つを含む、請求項12または13に記載のシステム。

【請求項15】

前記属性が、前記抽出された特徴のパルスの振幅、前記抽出された特徴における正及び負のピーク振幅間の比率、前記抽出された特徴におけるピーク間の周期、背景雑音の標準偏差のうち少なくとも1つを含む、請求項12～14のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項16】

血管の内圧を監視するように構成され、かつ前記1つ以上の属性には、前記抽出された特徴における経時的な前記主ピークの振幅が含まれる、請求項12～15のいずれか一項に記載のシステム。

20

【請求項17】

臓器の流体流中の化学物質の濃度を監視するために構成され、前記1つ以上の属性には、前記抽出された特徴における経時的な正パルス振幅、及び前記抽出された特徴における経時的な正及び負のピーク振幅間の比率のうち少なくとも1つが含まれる、請求項12～16のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項18】

前記制御ユニットが、前記検査された生物医学的パラメータの異なる値に関係付けされた反射についての前記相関ピークの複数の時間的特性を特徴付けしそれらを分ける目的で、さらに成分分析を適用するように構成されている、請求項12～17のいずれか一項に記載のシステム。

30

【請求項19】

検査対象の器官を刺激するように構成された超音波装置をさらに含む、請求項1～18のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項20】

前記マルチコアファイバがファイバ束またはフォトリック結晶である、請求項11または請求項11を引用する請求項12～19のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項21】

前記マルチコアファイバが、2つの相対する実質的に平行なファセットを画定する多角形断面を有する、請求項11または請求項11を引用する請求項12～20のいずれか一項に記載のシステム。

40

【請求項22】

前記決定されたパラメータの決定された値を表示するために構成されたディスプレイユニットをさらに含む、請求項1～21のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項23】

対象の身体の1つ以上の状態を監視する上で使用する方法であって、
 画素検出器アレイによって測定され、かつ前記対象の身体の一部によって一定のサンプリング時間パターンにしたがったコヒーレント光によるその照射に応答して生成される

50

スペckルパターンシーケンスの形をした画像データを提供することと；

前記コヒーレント光を照射している前記対象の身体の一部に適用する少なくとも1つの外部刺激の波形を表すデータを提供することと；

1つ以上の測定可能パラメータと前記対象の身体の1つ以上の状態との間の関係を表わすデータを含む1つ以上の既定のモデルを提供することと；

前記少なくとも1つの外部刺激の波形を表すデータを使用して前記画像データを処理し、
相関ピークによって特徴づけられた前記シーケンス内の連続するスペckルパターン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をした時変空間相関関数を決定することであって、前記時変空間相関関数は前記スペckルパターンの経時的变化を表し、前記相関関数の前記少なくとも1つの特徴は、前記相関関数のピークの位置、前記相関関数のピークの値、正パルス振幅、正のピーク振幅と負のピーク振幅の間の比率、パルスサイズ、正パルスサイズ、ピーク極性間の距離、主及び二次ピーク位置間の比率、主及び二次ピーク振幅間の比率、及び背景雑音の標準偏差、振動の振幅、主ピークの振幅のうちの少なくとも1つを含む、前記決定することと；

前記時変空間相関関数を解析して、前記外部刺激のパラメータに対応する前記時変関数の少なくとも1つのパラメータを選択し、1つ以上の身体状態を決定することと；

前記モデルの1つ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つ以上の対応する身体状態を決定し、この身体状態を表わす出力データを生成することであって、前記1つ以上の身体状態には、血糖濃度、眼圧（IOP）、骨折のうちの少なくとも1つが含まれる、前記解析して生成することと；
 を含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2012年8月1日出願の米国仮特許出願第61/678,131号及び2012年8月1日出願の米国特許出願第13/564,381号の利益を主張する2013年8月1日出願のPCT/IL2013/050658号の一部継続出願である2014年1月30日出願の米国特許出願第14/168,730号からの優先権を主張するものである。これらの先行出願の開示は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

本発明は、個体の生物学的または生化学的パラメータ及び状態を非侵襲的に監視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、血液オキシメトリ、血液凝固を監視するとともに、検査対象の臓器に関連したパラメータを監視するために特に有用である。

【背景技術】

【0003】

人体は、身体内部での生体機能を有する多くの流体を含んでいる。例えば、循環系内を流れる血流は、栄養及び酸素などの必要な物質を細胞に送達し、これらの細胞から離れるように代謝老廃物を輸送する。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。

【0004】

これらの体液の一部の特性は人体の身体状態を表わすものとして公知であり、このような特性の決定を用いて人の健康を監視することができる。例えば、血糖値（血糖濃度とも呼ばれる）が過度に高いまたは過度に低い場合、それは糖尿病などの消化器系の機能不全を表わす可能性がある。血中酸素濃度は、典型的に、低酸素血症の識別を可能にするとともに血中ヘモグロビンの推定を可能にする酸素飽和状態を識別するために監視される。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表わすものであり、胃腸系、心臓血管系及び中枢神経系に対するアルコールの有害な効果を決定

10

20

30

40

50

するために用いることができる。血中アルコールレベルは同様に、人の判断力、及び、車両の運転などの一定の行動を実行する能力における機能的障害を表わす。眼の中で、房水の1つ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障害を表わす場合がある。

【0005】

グルコース値及び酸素飽和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技術及び光学的技術を含む多くの非侵襲的技術が考案されてきた。例えば、近赤外分光法に基づいたグルコース計測器においては、組織が赤外線スペクトル内の光で照射され、組織により反射された光及び/または組織内を透過させられた光は測定される。反射及び/または透過した光の部分は、血糖値を表わす。このようなグルコース計測器は、1～100ミリメートルまたは10～50マイクロメートルで変動する異なる深さにおける組織の調査のために使用される。一部のグルコース計測器は、グルコースによって引き起こされる振動及び回転による影響を受けた散乱光を測定するためにラマン分光法を使用する。光音響分光法に基づくグルコース計測器は、サンプリング対象領域の急速な加熱によって作り出される音圧波のパラメータを測定する。他のグルコース計測器は、グルコースによって引き起こされる光の散乱及び偏光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、飛行時間法におけるフェムト秒オーダーの時間遅延を用いてグルコース溶液の群屈折率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使用可能である。組織の特定の層からのコヒーレントに後方散乱した光と基準ビームとの間の干渉パターンを測定し解析するために、光コヒーレンストモグラフィを使用することができる。

【0006】

血中アルコールレベルに関しては、アルコールレベルは、通常、影響下にある人の呼気及び血液中の血中アルコール濃度(BAC)を決定することによって検査される。BAC測定の原理は、経口摂取されたアルコールが体組織内へ進入するという事実に基づいている。主として肝臓、腎臓、脳及び肺という身体の異なる部分内へのアルコールの平衡分布が、非常に急速に達成される。肺胞気中のアルコールに対する血液中のアルコールの比率は、呼気が口から出る温度である34℃で約2100:1である。こうして、アルコール中毒またはアルコール消費量の程度は、影響下にある人の呼気及び血液中のBACを検査することによって監視されるが、明らかに選択されるのは血液であり、血液サンプルを採取することによってのみ絶対レベルを得ることができる。BAC推定のためには、ヨウ素滴定、呼気アルコール測定器及びバイオセンサを用いたいくつかの方法が存在する。

【0007】

眼圧に関しては、最も一般的に用いられているIOP(眼圧)測定用の眼科用装置、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公知である。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。したがって、眼圧計のヘッドが角膜を直接圧平する時に一定の圧平度(直径3.06mm)を達成するのに必要な力は、この変形に抵抗するIOPを提供する水銀柱ミリメートル(mmHg)数に変換される。ゴールドマン眼圧計は、経時的なIOPの監視についての制約を有する侵襲的(接触)技術である一方で、その正確度及び精度にかかわらず、主に、角膜の厚み及び剛性の差異に起因する個体間の変動という問題を有する。同様に、角膜への接触が関与するこの標準的な方法には麻酔点眼薬の使用が結果として必要となることにも留意すべきである。代替案として、所与の一定した力が眼に加えられた時の圧平面積を測定することが可能である。これは、例えば、所与の距離から眼内に標準的な空気を吹きつけ、角膜の圧平面積を測定することによって達成できる。この手順を用いると、測定における接触は避けられるが、この技術は、長期間にわたるIOPの監視には依然として実用的ではなく、すなわちピーク及びIOPの変動を識別することができない。

【0008】

古典的な眼圧計のこの単一測定の動作原理は、研究者による継続的なIOP監視の新たな方法の開発を後押しした。一部の例としては、検知用コンタクトレンズ、遠隔測定圧力トランスデューサを伴うある種のインプラント及び光学的原理に基づく装置の使用がある

10

20

30

40

50

。後者は、例えば、以下の文献、すなわち A s e j c z y k - W i d l i c k a , M . , P i e r s c i o n e k , B . K . , F l u c t u a t i o n s i n i n t r a o c u l a r p r e s s u r e a n d t h e p o t e n t i a l e f f e c t o n a b e r r a t i o n s o f t h e e y e , B r . J . O p h t h a l m o l , 9 1 , 1 0 5 4 ~ 1 0 5 8 , 2 0 0 7 ; D e l a T o r r e - I b a r r a , M . H . , R u i z , P . D . , H u n t l e y , J . M . , D o u b l e - s h o t d e p t h - r e s o l v e d d i s p l a c e m e n t f i e l d m e a s u r e m e n t u s i n g p h a s e - c o n t r a s t s p e c t r a l o p t i c a l c o h e r e n c e t o m o g r a p h y , O p t . E x p r e s s 1 4 , 9 6 4 3 - 9 6 5 6 , 2 0 0 6 ; M a t s u m o t o , T . , N a g a t a , R . , S a i s h i n , M . , M a t s u d a , T . , N a k a o , S . M e a s u r e m e n t b y h o l o g r a o h i c i n t e r f e r o m e t r y o f t h e d e f o r m a t i o n o f t h e e y e a c c o m p a n y i n g c h a n g e s i n i n t r a o c u l a r p r e s s u r e , A p p l . O p t . 1 7 , 3 5 3 8 - 3 5 3 9 , 1 9 7 8 中 に 記 載 さ れ て い る。

10

【発明の概要】**【0009】**

本発明は、コヒーレント照射に応答して経時的に変動する対象の二次スペckルパターン応答のデフォーカス画像に対応する画像データを解析することによって、対象の1つ以上のパラメータ/状態を非侵襲的かつ非接触で監視するための新規な技術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、頭蓋内の脳脊髄液などの体液のパラメータ/特性を監視/測定するために用いられ、したがって、以下ではこの特定の医療的応用に関して説明される。同様に、以下で説明するように、本発明の原理は、臓器の表面で生成された二次スペckルパターンのデフォーカス画像に対応する画像データを解析することによって、臓器の(または臓器に関連する)1つ以上の生物医学的パラメータ/状態を監視するための内視鏡ベースのシステムにおいて利用されてもよい。例えば、本開示は、器官内部の流体流の1つ以上のパラメータ(特性)を監視(測定)するため、ならびに例えば網膜疾患、癌細胞などの異なるタイプの感染を検出するために使用されてもよい。「器官」なる用語は、以下の説明にある器官の一部として企図されてもよいという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器官は器官内部の血管または腫瘍細胞を意味してよい。さらに、「臓器」なる用語は、概して、皮膚の切開が関与する侵襲的技術によってか、または内視鏡あるいは穿刺などの皮膚の切開が関与しない非侵襲的技術によってアクセス可能な対象の身体中の器官/組織を意味してよい。

20

30

【0010】

本発明は、本出願の共同発明者によって開発されて本出願の譲受人に譲渡されたPCT特許公報第WO2009/013738に開示された撮像技術を利用する。この技術は、いわゆる「オプトフォン(opto-phon)」であ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。この技術によると、物体からずれている1つの平面に合焦した撮像システムを用いて、物体から伝搬するコヒーレントスペckルパターンが撮像される。

40

【0011】

発明者らは、今や対象の身体の様々な生物学的または生化学的状態がそれぞれの身体部分の運動に影響を及ぼすことを確認した。例えば、血糖値及び血中アルコールレベルは、とりわけ、血液の粘度に影響を及ぼす。血液の粘度の変化は、血液流体と血管壁との間の摩擦に影響を及ぼし、したがって、血管内及び血管に近位の皮膚上に固有の振動プロファイルを生成する。さらに、アルコールなどの上述した化学物質の一部は、提案された光学的技術を用いて抽出可能である心臓の脈動の速度及び形状に影響を及ぼす。こうして本発明は、(前記部分内の体液の運動の結果として生じる)身体部分の運動と流体の1つ以上の特性との間に規定の関係が存在するという理解に基づいている。したがって、本発明者らは、経時的に身体に由来する検出されたスペckルパターンの変化を特徴付ける様々な

50

パラメータと身体状態との間の関係を利用する新規な技術を開発した。

【0012】

したがって、本発明は、概して、問題の領域内の運動効果に起因した入射光に対する対象の身体の中の前記問題の領域の光学的応答に影響を及ぼす対象（個体）の様々なパラメータ／状態を監視／測定するための光学的技術を提供する。運動効果は、一定のサンプリング時間パターンにしたがったコヒーレント光による照射に応答して対象の身体の一部から戻されるスペックルパターンシーケンスの形をした光学的応答を解析することによって決定可能である。

【0013】

本発明によると、スペックルパターンは、一定のサンプリング速度で経時的に検出され、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）間の空間相関関数が決定される。相関関数は、典型的に、ガウス様の空間プロファイルを有しており、したがって、その時間的変動がスペックルパターンの経時変化に対応する「相関ピーク」によって記述が可能である。これは、検出器平面内のスペックルパターンの位置の変化（シフト）が相関ピークの空間位置の変化を引き起こすということであり得る（スペックルパターンの時間シフトは同様に、得られた空間相関ピークもシフトさせる）、及び／または、スペックルパターンの形状または分布の変化が相関ピーク値の変化を引き起こすということであり得る。このとき、経時的な空間相関関数のピークの場所及び／または値の変化（撮像中の対応する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）は、決定すべき状態／特性にしたがって解析される。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つ以上のパラメータ（例えば、空間相関ピークの時変位置、またはこのピークの時変値）と、身体の生物学的または生化学的な特性／状態との間の関係を表している。したがって、（空間相関関数のピークの位置のまたはその値の経時変化のような）空間相関関数の一部の特徴の経時変化の適切な1つ以上のパラメータが決定され、その後、選択されたモデルは、生物学的または生化学的な特性／状態を決定するために適用される。

【0014】

血液に関して、発明者らは、ヒトの血管が（収縮期から拡張期への）可変的な血圧に起因して振動することを発見した。ヒトの手首は、血管観察及び振動解析のための、特に心拍監視のための考えられる1つの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ことから、血管の動き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、ならびに血流量（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。

【0015】

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、ヒトの脂肪層、血液の粘度などの多くの個別の特性によって特徴付けられる。したがって、これらの特性のうちの1つの特性の何らかの変化が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、血液の粘度に影響を及ぼす。血液の粘度の変化は、血液流体と血管壁との間の摩擦に影響を及ぼし、したがって、血管内及び血管の近位の皮膚上に固有の振動プロファイルを作り出す。さらに、アルコールなどの上述の化学物質の一部は、提案された光学的技術を用いて抽出可能な心臓の脈動の速度及び形状に影響を及ぼす。

【0016】

本発明の一部の実施形態によると、血流の脈動に起因した皮膚の振動によって引き起こされるスペックルパターンの経時変化の決定及び解析に基づき、血中の物質の濃度／レベルを監視する光学的技術が提供される。二次スペックルパターンの空間相関関数は、レーザビームスポットによって照射されたヒトの皮膚の領域（例えば手首の皮膚）の運動を表しており、したがって、血中の物質の濃度／レベルを決定するために使用可能である。皮膚の一部のコヒーレント照射に応答して生成されたスペックルパターンの空間相関関数における特徴（相関ピークの位置またはその値のような特徴）の時変特性内のパラメ

10

20

30

40

50

ータを決定することによって血液の1つ以上の特性を抽出することができる。例えば、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、従来の測定技術によって推定される血糖値とうまく一致していることを示した。同様に発明者らは、空間相関関数の経時変化のパラメータ(単複)が、従来の技術によって測定される血中アルコールレベルとうまく一致していることを示した。

【0017】

房水に関して、発明者らは、眼圧が眼(例えば強膜、虹彩、瞼)の振動に影響を及ぼすこと、及び、眼圧と、眼のコヒーレント照射に応答して生成された二次スペckルパターンの空間相関関数の経時変化の一部のパラメータとの間に1つの関係が存在することを見出した(空間相関関数の計時変化は眼の経時的振動を表わす)。したがって、本発明の一部の実施形態によると、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技術が提供されている。

10

【0018】

本発明の一部のさらなる実施形態によると、問題の領域を(同時にまたは連続的に)照射するために複数の波長(概して、少なくとも2つの波長)のビームが用いられてよく、かつ、二次スペckルパターン(及び、対応する時変空間相関関数)は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つ以上の関数間の関係が決定されるか、または異なる時変空間相関関数の選択されたパラメータ間の関係(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使用され(例えば、空間相関ピークの位置の経時的な変化)、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除され;その後、このようにして得られた時変比率は、1つ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、問題のパラメータ(例えばピーク幅、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、今日2つの予め規定された波長での血液の伝達率の決定に基づいたパルスオキシメトリによって行われている血中酸素濃度の推定において有用であり得る。

20

【0019】

したがって、本発明の一部の実施形態の一態様によると、対象の身体の1つ以上の状態の監視において使用する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、及び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、一定のサンプリング時間パターンにしたがって対象の身体の一部によって生成されるスペckルパターンシーケンスの形をした画像データを受信するために構成される。

30

【0020】

メモリユーティリティは、1つ以上の既定のモデルを記憶するために構成され、モデルは、1つ以上の測定可能パラメータと対象の身体の1つ以上の状態との間の関係を表わすデータを含む。プロセッサユーティリティは、画像データを処理し、シーケンス内の連続するスペckルパターン間の空間相関関数を決定すること;及び相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形をした時変空間相関関数を決定すること(ここで時変空間相関関数はスペckルパターンの経時的な変化を表わすものである);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つ以上の対応する状態を決定するために1つ以上のモデルを前記少なくとも1つ以上のパラメータに適用すること;そして前記1つ以上の対応する状態を表わす出力データを生成すること、を実行するために構成され動作可能である。

40

【0021】

相関関数の少なくとも1つの特徴には、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つが含まれる。

【0022】

時変関数の少なくとも1つのパラメータには、パルスサイズ、正パルスサイズ、正パルス振幅、ピーク極性間の距離、主及び二次ピーク位置間の比率、主及び二次ピーク振幅間の比率、正及び負のピーク振幅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つが含まれていてよい。監視すべき1つ以上の状態としては、血糖濃度、眼圧(IOP)、

50

及び骨折、血中アルコール濃度、血液脈圧、血液凝固、温度、流速及び流量のうちの一つ以上が含まれる。

【0023】

本発明の一部の実施形態の第2の態様によると、対象の身体の一つ以上の状態を監視する上で使用するためのシステムが提供されている。システムは撮像装置、外部場発生器及び制御ユニットを含む。撮像装置は、対象の身体の前記部分を撮像するために構成され、撮像装置は、一定のサンプリング時間パターンにしたがった既定の数の波長を用いて対象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、身体の前記部分によって生成される二次スペckルパターンを検出し、検出された二次スペckルパターンを表わす測定上の画像データを生成するために構成され動作可能である画素検出器アレイと、
10
を含む。制御ユニットは、測定された画像データと撮像中に問題の領域に対して適用された外部刺激を表わすデータとを受信するために構成され動作可能であり、制御ユニットは、一つ以上の既定のモデルを記憶するためのメモリーユニット（ここでモデルは、一つ以上の測定可能パラメータ及び対象の身体の一つ以上の状態の間の関係を表わすデータを含む）、適用された刺激の波長を表わすデータを用いて画像データを処理し、シーケンス内の連続するスペckルパターン間の空間相関関数を決定し、相関関数の少なくとも一つの特徴の時変関数の形をした時変空間相関関数を決定し（時変空間相関関数は、スペckルパターンの経時的变化を表わす）；時変空間相関関数の少なくとも一つのパラメータを選択し、前記少なくとも一つのパラメータに一つ以上のモデルを適用して対応する一つ以上の状態を決定し；前記対応する一つ以上の状態を表わす出力データを生成するために
20
構成され動作可能であるプロセッサユニットと、を含む。

【0024】

本発明の一部の実施形態のさらなる態様によると、対象の身体の一つ以上の状態を監視する上で使用するための方法が提供されており、この方法には、光学的測定下の対象の身体の一部に対し適用された外部刺激を表わす入力データを提供し、画素検出器アレイによって測定されかつ一定のサンプリング時間パターンにしたがったコヒーレント光による照射及び前記外部刺激の適用に応答に反応して対象の身体の一部によって生成されたスペckルパターンシーケンスの形をしている画像データを提供すること；一つ以上の既定のモデルを提供すること（ここでモデルは、一つ以上の測定可能パラメータと対象の身体の一つ以上の状態との間の関係を表わすデータを含む）；適用された外部刺激の波形を表わす前記データを用いて画像データを処理すること（ここでこの処理にはシーケンス内の連続したスペckルパターン間の空間相関関数を決定し、相関関数の少なくとも一つの特徴の時変関数の形をした時変空間相関関数を決定することが含まれ、時変空間相関関数は、スペckルパターンの経時的变化を表わす）；時変空間相関関数を解析し、決定すべき一つ以上の状態にしたがって時変関数の少なくとも一つのパラメータを選択すること；そして一つ以上のモデルを用いて前記少なくとも一つのパラメータを解析して、一つ以上の対応する状態を決定し、それを表わす出力データを生成すること、が含まれる。

【0025】

本発明の一部の実施形態では、対象の身体の前記一つ以上の状態は、少なくとも一つの体液の一つ以上の特性に関連付けられる。

【0026】

任意には、前記少なくとも一つの体液は、血液及び房水のうちの少なくとも一つを含む。

【0027】

本発明の技術は、対象の身体の問題の領域の内部の運動/振動により引き起こされる（デフォーカス撮像の結果としてもたらされる）スペckルパターン内のシフトを表わすデータを適正に得ること、及び振動プロファイルを表わすデータを適正に解析することによって、対象の様々な生化学的パラメータを測定することができる。複数のこのようなパラメータは同時に測定可能である。心拍数の場合、拍動間（ローカルタイムスロット内の二つの最高振幅間）の時間が識別される。呼吸の場合、低周波数（0.5 Hz未満）での偏向正弦波プロファイル（0.5 Hz未満）が識別され、これは、形状及び周波数によって
50

(同様に周波数ドメインダイアグラムを解析することによっても)心拍数から容易に分離されている。血液脈圧測定については、心拍ピークの動的範囲の差異(振動プロファイルの正及び負のピーク間の差異)が識別される。オキシメトリ監視については、振動プロファイル内の10秒の時間ウィンドウの標準偏差が決定される。凝固分析を実施するためには、同じタイムドメイン内の各パルスプロファイルの積み重ねた収集物が最初に構築され、これは通信機器内で使用される「アイ」ダイアグラムに類似するものである(アイダイアグラムは高速デジタル通信における信号の質の指標である)。「アイ」ダイアグラムの構築のためには、OCG(オプトカルジオグラフィ)パルスの各々が、形状に応じて時間振動ベクトルから切り取られ、全てのパルスが互いに重ねてペーストされ(すなわち「アイダイアグラム」形状の構築)、このステップが、全ての光学サンプルについて反復される。

10

【0028】

外部刺激が適用される本発明の実施形態においては、これは、時間的に周期的な刺激、例えば磁場または音圧場(例えばグルコース濃度、IOP、骨折の測定用)であってよく、隣接するスペクル画像間の相関ピークの位置が決定され、相関ピークの位置の変化の時間図が得られる。次に、この時間図のフーリエ変換が決定され、そのスペクトルが得られ、これにより、外部シミュレータの刺激周波数におけるスペクトルの振幅値を検査することができるようになる。一部の実施形態においては、外部刺激は直流(DC)磁場、例えば永久磁石により生成される磁場である。これは、グルコース濃度測定に使用してよい。この場合、検査のために選択される測定された関数の主ピークは、グルコース応答に対応する最高の振幅のピークである。

20

【0029】

以上で示したように、本発明は、対象の臓器を検査/測定するための任意の好適な構成を有する内視鏡などの従来の撮像システムと共に使用可能である。内視鏡は、臓器の医学的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、可撓性及び硬性の2つの主要なタイプがある。

【0030】

可撓性を有する内視鏡は単一モードファイバ束から構成されており、束の中の各ファイバは、単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。ファイバ束は身体内に進入することができ、一方撮像カメラは外部に位置設定される。インターフェイス光学素子が、束から来るフォトリック情報を検出カメラに適応させる。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)でなくむしろ束の中の各ファイバについて単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の内部で内視鏡を操作する間に内視鏡が曲がる場合があるという事実に関係する。多モードファイバが曲がる場合、空間モードは互いに結合され、画像は強く歪められる。束の中の単一モードファイバの典型的な直径は約30 μm である(この直径はそのクラディングの直径であり、コアは約8~9 μm の直径を有する)。束の中のファイバの典型的な数は約10000~30000である。(束全体の)典型的な全径は約3mm~5mmである。

30

【0031】

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2010/0046897号に記載されており、当該特許は、画素を形成するための複数のコアと、それらに共通のクラディングからなるイメージファイバ主要本体を伴うイメージファイバと、レーザー光線をイメージファイバに進入させイメージファイバから画像を取り込むために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(ここでイメージファイバは、イメージファイバの主要本体の断面全体にわたり実質的に均一に配列されたコアを有しており、断面は、イメージファイバ主要本体の長手方向に対して垂直である)と、を含む内視鏡システムを開示している。

40

【0032】

したがって、本発明のさらに別の態様によると、臓器の検査に使用するための監視システムであって、対象の身体の既定の部分の撮像するための撮像装置と、制御ユニットと、

50

を含む監視システムが提供されている。撮像装置は、一定のサンプリング時間パターンにしたがって既定の数の波長を用いて対象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スペckルパターンを検出し、検出された二次スペckルパターンを表わす測定された画像データを生成するために構成され動作可能である画素検出器アレイと、を含む。概して、撮像装置は、任意の好適な公知の構成を有してよい。一部の実施形態では、撮像装置は、臓器の近位に設置されるように意図されたマルチコアファイバの近位端部と遠位端部との間で光を移送するために構成されたマルチコアファイバを含む。制御ユニットは、上述した通り、1つ以上の測定可能パラメータと対象の身体の1つ以上の状態の間の関係を表わすデータを含む1つ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解析し、シーケンス内の連続したスペckルパターン間の空間相関関数を決定するために構成され動作可能である。

10

【0033】

本発明を理解するため、かつ、本発明が実際にどのように実施され得るかを知るため、単に非限定的な例として、添付図面を参照しながら実施形態について以下で説明する。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1A】対象の1つ以上の生物学的また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の状態を監視するための本発明のシステムのブロック図である。

【図1B】対象の身体の一部の動作を測定するために撮像システムと共に使用される本発明のシステムの概略図である。

20

【図2A】図1Aまたは1Bのシステムの測定装置において使用される、物体の運動を測定するための技術の原理を例示する概略図である。

【図2B】図1Aまたは1Bのシステムの測定装置において使用される、物体の運動を測定するための技術の原理を例示する概略図である。

【図3A】図1Aまたは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証する。

【図3B】図1Aまたは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証する。

【図3C】図1Aまたは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証する。

30

【図4】内視鏡を用いた本発明のシステムの使用を例証し、内視鏡内で使用されるのに好適な導光ユニットの機器の構成の具体的な、ただし非限定的な例を示す。

【図5】対象の1つ以上の生物学的または生化学的な特性を測定することによって対象の状態を監視するための本発明の方法を例証する流れ図である。

【図6A】本発明のシステムによって生成されるスペckルパターンの時間的変動を表わす関数を例証し、身体状態の決定に使用できる時間ドメイン内で関数の複数のパラメータを例証するグラフである。

【図6B】実質的に一定した血糖濃度が、実質的に一定した負パルス幅(図6Aのパラメータ6)に対応するものとして示されている、対象についてのテストを例示するグラフである。

40

【図6C】テスト対象の血糖値変化と、対応する正のピーク振幅(図6Aのパラメータ1)の変化とを例示するグラフである。

【図6D】テスト対象の血糖値変化と、対応する正のピーク振幅(図6Aのパラメータ1)の変化とを例示するグラフである。

【図6E】テスト対象の血糖値変化と、対応する正のピーク振幅(図6Aのパラメータ1)の変化とを例示するグラフである。

【図6F】テスト対象の血糖値変化と、対応する正のピーク振幅(図6Aのパラメータ1)の変化とを例示するグラフである。

【図7A】テスト対象の血糖値の変化と、対応する正及び負のピーク間の比率(図6Aのパラメータ9)の変化とを例示するグラフである。

50

【図7B】テスト対象の血糖値の変化と、対応する正及び負のピーク間の比率（図6Aのパラメータ9）の変化とを例示するグラフである。

【図7C】テスト対象の血糖値の変化と、対応する正及び負のピーク間の比率（図6Aのパラメータ9）の変化とを例示するグラフである。

【図7D】テスト対象の血糖値の変化と、対応する正及び負のピーク間の比率（図6Aのパラメータ9）の変化とを例示するグラフである。

【図8A】第2のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図8B】第2のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図8C】第2のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図8D】第2のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図9A】第3のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図9B】第3のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図9C】第3のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図9D】第3のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図10A】第4のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図10B】第4のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図10C】第4のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図10D】第4のテスト対象の血糖値の変化と、対応する正のピーク振幅（図6Aのパラメータ1）の変化とを例示するグラフである。

【図11A】外部刺激要素または振動を与えるユニットを利用する本発明の他のいくつかの実施形態に係る本発明のシステムの概略図である。

【図11B】磁場源を含む図11Aのシステム的具体例を提示する実験セットアップを例示する。

【図11C】磁場源を用いる図11Aのシステムの作動原理を例示する。

【図11D】磁場源を用いる図11Aのシステムの作動原理を例示する。

【図11E】磁場源が永久磁石を使用するものとして例証されている、図11Bのセットアップを用いたグルコース濃度測定についての実験結果を例示する。

【図11F】磁場源が永久磁石を使用するものとして例証されている、図11Bのセットアップを用いたグルコース濃度測定についての実験結果を例示する。

【図11G】磁場源が永久磁石を使用するものとして例証されている、図11Bのセットアップを用いたグルコース濃度測定についての実験結果を例示する。

【図11H】磁場源が永久磁石を使用するものとして例証されている、図11Bのセットアップを用いたグルコース濃度測定についての実験結果を例示する。

【図11I】磁場源が永久磁石を使用するものとして例証されている、図11Bのセットアップを用いたグルコース濃度測定についての実験結果を例示する。

【図11J】グルコース濃度を決定するための本発明のアルゴリズムのステップを例示する。

【図12A】アルコール消費前後の測定に基づいて、本発明のシステムによって生成されたスペックルパターンの経時的変化を表わす異なる関数を例示するグラフである。

10

20

30

40

50

【図12B】アルコール消費前後の測定に基づいて、本発明のシステムによって生成されたスペックルパターンの経時的変化を表わす異なる関数を例示するグラフである。

【図13】皮膚振動を表わす関数のパルスサイズ(幅)を例示するグラフである。

【図14A】アルコール消費の帰結としての、テスト対象のパルスサイズの経時的変化を例示するグラフである。

【図14B】アルコール消費の帰結としての、テスト対象のパルスサイズの経時的変化を例示するグラフである。

【図15】時間ドメインにおける皮膚振動プロファイルを表わす関数の正パルスサイズを例示するグラフである。

【図16A】アルコール消費の帰結としての、テスト対象者の正パルスサイズの経時的変化を図示するグラフである。

10

【図16B】アルコール消費の帰結としての、テスト対象者の正パルスサイズの経時的変化を図示するグラフである。

【図17】時間ドメインにおける皮膚振動プロファイルを表わす関数のピーク極性間の距離を例示するグラフである。

【図18A】アルコール消費の帰結としての、テスト対象のピーク極性間の距離の経時的変化を例示するグラフである。

【図18B】アルコール消費の帰結としての、テスト対象のピーク極性間の距離の経時的変化を例示するグラフである。

【図19】時間ドメインにおける皮膚振動プロファイルを表わす関数における主ピーク位置及び二次ピーク位置を例示するグラフである。

20

【図20A】アルコール消費の帰結としての、テスト対象の主ピーク位置と二次ピーク位置の間の比率の変化を例示するグラフである。

【図20B】アルコール消費の帰結としての、テスト対象の主ピーク位置と二次ピーク位置の間の比率の変化を例示するグラフである。

【図21】時間ドメインにおける皮膚振動プロファイルを表わす関数内の負の主ピーク振幅から正の二次ピーク振幅までを例示するグラフである。

【図22A】アルコール消費の帰結としての、テスト対象の主ピーク位置と二次ピーク位置の間の比率の変化を例示するグラフである。

【図22B】アルコール消費の帰結としての、テスト対象の主ピーク位置と二次ピーク位置の間の比率の変化を例示するグラフである。

30

【図23】時間ドメインにおける皮膚振動プロファイルを表わす関数内の背景雑音を例示するグラフである。

【図24】アルコール消費の帰結としての、テスト対象の背景雑音での標準偏差の変化を例示するグラフである。

【図25A】図1Bで例証された本発明のシステムを利用して発明者らが行った呼吸実験のうちの一つの結果を提示している。

【図25B】図1Bで例証された本発明のシステムを利用して発明者らが行った呼吸実験のうちの一つの結果を提示している。

【図25C】図1Bで例証された本発明のシステムを利用して発明者らが行った全9回の実験の結果の要約を示す。

40

【図26】図1Bで例証された本発明のシステムを利用して発明者らが行ったINR実験の結果を提示している。

【図27A】2つの飽和レベル実験に関して得られ、従来のパルスオキシメータを用いて得られた基準測定値と比較された、図1Bで例証された本発明のシステムを利用した酸素飽和測定についての実験結果を提示している。

【図27B】2つの飽和レベル実験に関して得られ、従来のパルスオキシメータを用いて得られた基準測定値と比較された、図1Bで例証された本発明のシステムを利用した酸素飽和測定についての実験結果を提示している。

【図27C】2つの飽和レベル実験に関して得られ、従来のパルスオキシメータを用いて

50

得られた基準測定値と比較された、図 1 B で例証された本発明のシステムを利用した酸素飽和測定についての実験結果を提示している。

【図 2 8】10 mW のレーザーを使用し図 1 B のシステムを用いて測定された、眼圧 (IOP) の関数としての眼の振動を表わす関数の振動振幅を例示するグラフである。

【図 2 9】ウサギの眼の中で IOP が変化した場合の眼の振動を表わす関数を例示するグラフである。

【図 3 0】眼圧 (IOP) の関数としての眼の振動を表わす関数の振幅を例示するグラフであり、ここでこの関数は、2 mW のレーザーを用いて図 1 B のシステムを介して生成されたものである。

【図 3 1】眼圧 (IOP) の関数としての眼の振動を表わす関数の振動振幅を例示するグラフであり、ここでこの IOP は、ゴールドマン眼圧計を介して測定されたものである。

【図 3 2】テスト対象の血液脈圧と比較した、テスト対象者のパルス振幅の経時的変化を例示するグラフである。

【図 3 3 A】骨折測定のために図 1 1 A のシステムを使用した場合の実験結果を例示する。

【図 3 3 B】骨折測定のために図 1 1 A のシステムを使用した場合の実験結果を例示する。

【発明を実施するための形態】

【0035】

ここで図面を参照すると、図 1 A は、対象の身体の 1 つ以上の状態を監視する上で使用するために本発明にしたがって構成され動作可能である、全体が 100 で示されるシステムのブロック図である。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 ID を含む入力データを受信するための入力ポート/ユーティリティ 100 A と、1 つ以上の既定のモデルを記憶するためのメモリーユーティリティ 100 B と、プロセッサユーティリティ 100 C と、例えばディスプレイに結び付けられた出力データユーティリティ 100 D と、を含む。図中に破線で示されている通り、入力データはまた、測定の間 (撮像中に) 対象の身体の問題の領域に適用される既定の外部場 EF を表わすデータも含む場合がある。これについては、さらに以下で、図 1 1 A を参照してより具体的に説明する。

【0036】

システム 100 は、撮像システムに対して、または一定のサンプリング時間パターンにしたがってコヒーレント光による照射に対する対象の身体の一部の光学的応答を表わすものである画素検出器アレイによって生成されるスペクルパターンシーケンスの形をした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対して (有線または無線信号伝送を介して) 接続可能である。撮像システム 110 は、概して上で示した PCT 特許公報第 WO 2009/013738 号のものと類似の形で構成された運動測定システムであってよい。

【0037】

上述の通り、そして以下でさらにより具体的に説明する通り、入力データはまた、測定下の領域に適用された外部場または外部刺激についてのデータも含んでいてよく、このデータは、測定システムから直接 (いわゆる「オンライン」モード) または記憶ユーティリティから (「オフライン」モード) 受信されてもよい。この場合、撮像システムは、一部の利用分野において (例えば外部場が IOP、骨折測定などに有用な音圧場である場合など)、いわゆる振動/運動を与えるユニットとして作動する外部場発生器と結び付けられる。

【0038】

メモリーユーティリティ 100 B は、1 つ以上の測定可能パラメータと対象の身体の 1 つ以上の状態の間関係を表わす 1 つ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 100 C は、画像データを処理し、1 つ以上の選択されたモデルを利用して、1 つ以上の対応する身体状態を表わす出力データを生成するために予めプログラミングされる

10

20

30

40

50

。この目的で、プロセッサユーティリティは、画像データを解析し、シーケンス内の連続するスペックルパターン間の空間相関関数、及び、相関関数の少なくとも1つの特徴の時変関数の形をした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的变化を表わす。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、1つ以上の対応の身体状態を決定するために、この少なくとも1つのパラメータに対して1つ以上のモデルが適用される。

【0039】

ここで図1Bを参照すると、対象の身体状態(単複)を監視する、例えば体液の少なくとも1つの特性を測定する上で使用するためのシステム200が概略的に示されており、このシステム200は、測定ユニット110と、上述のシステム100と同様に構成された制御ユニットと、を含む。測定ユニット110は、コヒーレント光源202(例えばレーザー光源)と、画素検出器アレイ(PDA)111及び撮像光学素子(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、有線または無線信号伝送(例えばRF、IR、音響)を介してPDA111の出力端に接続可能であり、一部の利用分野では、同一のまたは追加の制御ユニットが、照射のための適切な波長(単複)を選択するための照明コントローラを含んでもよい。

【0040】

コヒーレント光源202は、一定の時間周期中(連続的にまたは適時離隔されたセッション毎に)光線104を発出して物体102を照射する。物体は、対象の動きが身体状態の変化、典型的には問題の流体(すなわち、測定すべき特性を有する流体)の流れによる影響を受ける対象(例えば個体)の1つの身体領域を構成する。物体の拡散表面は、撮像光学素子112に向かって伝搬し前記一定の時間周期中にPDA111によって捕捉されて出力測定データを生成するスペックルパターンによって、コヒーレント照明に応答する。

【0041】

図2A及び2Bでさらに具体的に示されるように、撮像ユニットは、監視すべき物体102の平面からずれている平面108上にコヒーレント光を集束させるように構成される。換言すると、レンズ112の後焦点面は、対物面からずれており、こうして物体のデフォーカス画像を生成する。コヒーレント光線104(例えばレーザー光線)は物体102を照射し、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の拡散表面を理由として生成される。スペックルパターンは、焦点面108に向かって伝搬し、ここで1つの形状106をとる。スペックルパターンは、システムの光学軸に沿った方向に伝搬し、撮像レンズ112によって収集され、PDA111によって収集される。

【0042】

物体102が横方向に移動すると(すなわち、ページの内部へそしてページから外に、または、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が変わる。物体102が、(図2Bに表わすように)傾斜すると、PDA平面内のスペックルパターンは位置をシフトさせる。スペックルパターンのスケール及び形状の変化ならびに、位置のシフトは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運動及び傾斜の検出が可能になる。

【0043】

傾斜に関して、図2Aでは、スペックルパターンはPDA110の領域Aで検出されており、一方図2Bでは、物体の表面上で角度だけ傾斜した後に、スペックルパターンは、PDA111の領域Bを照射し、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するスペックルパターンの相対的シフトは、

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

10

20

30

40

50

として推定され得、ここで、 Δx は、スペックルパターンの相対シフト（すなわち、点Aと点Bとの間の距離）に比例し、 θ 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、相対的シフトと傾斜角との間に線形比例が得られる。

【0044】

上記を考慮すると、物体の動きが、PDA110によって検出される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。したがって、スペックルパターンの経時変化の監視は、物体102の動きに関連付けられ、こうして物体102の動きの検出及び特徴付けを可能にする。

【0045】

本発明によると、制御ユニット100は、物体のスペックルパターン応答によって照射されたPDA111の画素（単複）からの測定データ（または、測定データを表わし適切にフォーマットされたデータ）を受信し、この測定データを処理して、スペックルパターンの連続する画像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～3Cに例証されている通り、測定データは、一定の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るスペックルパターンのシーケンスの形をしており、2つのこのように連続して受信されたスペックルパターンが図3A及び3Bに示されている。制御ユニットは、これらのスペックルパターンを処理し、図3Cに例証される通り相関ピークの形をしたスペックルパターン間の相関関数を決定する。図3Cの黒色領域は、図3A及び3Bのスペックルパターン間の相関関数のピークを表している。

【0046】

制御ユニット100は、相関関数の時間変動を表わすデータを構築するために、空間相関関数の1つ以上の特徴（例えば相関ピークのシフト及び/またはその値の変化）を抽出し、このように抽出された特徴の経時変化を監視するように構成される。相関関数の時間変動は、スペックルパターンの変動ひいては、スペックルパターン内のこのような変動を引き起こす照射された身体部分の運動の変動を表わす。その後、空間相関関数の時間変動を表わすデータから、1つ以上のパラメータが抽出され、1つ以上の身体状態を決定するために使用される。

【0047】

光学素子112は、物体の平面に対してわずかにデフォーカスしている。この特徴は、物体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ために重要である。こうして、傾斜動作をしている物体から戻された検出されたスペックルパターンの唯一の変動する特性が、PDA（すなわち、画素マトリクス）の座標系内のその位置であり、その一方で、他の特性（位相及び倍率）は、照射された物体の傾斜中にほとんど変化しないことになる。このようなスペックルパターンのシフトの時間関数が制御ユニットによって追跡され、この制御ユニットは、物体の運動の振幅とスペックルパターンのシフトとを相関させるために、一定のアルゴリズムを測定データに適用するように作動する。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、光学軸に対する物体の傾斜動作を表わし、一方、スペックルパターンのスケール（倍率）の変化が、光学軸に沿った物体の運動を表し、かつ、スペックルパターンの位相変化が、光学軸に対して実質的に直交する物体の運動を表わすことを理解すべきである。適用されたデフォーカシングの量は、上述した特性の各々の変化量を決定する。

【0048】

以上で説明した通り、発明者らは、ヒト及び動物の身体内で、体液の1つ以上の特性が、近傍の身体領域の運動に影響を及ぼすことを発見した。例えば、流れる血液の特性は、人の手首の皮膚の運動に影響を及ぼす。房水の圧力（すなわちIOP）は、眼の中の無意識の振動を与える。頭蓋内圧は鼓膜の表面の運動に影響を及ぼす。したがって、（例えば得られた相関関数のピークの位置及び/または値の経時変化により示される）相関関数の経時変化は、問題の流体の特性（状態）を表わす。したがって、制御ユニット100は、

10

20

30

40

50

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、相関関数の1つ以上の特徴（相関ピークの位置及び/または値など）の経時変動の解析を実施するために構成されている。相関関数解析の経時変化から、1つ以上のパラメータが抽出され、ここでこれらのパラメータは流体の1つ以上の特性に関係するものである。したがって、パラメータは、流体の1つ以上の特性を決定するために使用される。

【0049】

上述の通り、制御ユニット100は、場合に応じて、PDA111の出力端に接続され、PDAの照射された画素（単複）由来の検出されたスペックルパターンを表わす測定データを受信するために構成された入力ポート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、データ提示ユーティリティまたは外部記憶装置と結び付けられた出力ポート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応じて、スペックルパターンの空間相関関数を構築するように構成され；空間相関関数データは、メモリユーティリティに記憶されてよい。処理ユーティリティ100Cは、空間相関関数を決定し、空間相関関数を解析し、その1つ以上の特徴を抽出しかつそれらの経時的変動を追跡し、空間相関関数の経時変化に関連するデータを構築するための適切な機能モジュールを含む。その後、処理ユーティリティ100Cは、監視すべき1つ以上の身体状態のために選択された（メモリユーティリティ内に記憶された）既定のモデルを利用し、選択されたモデルに応じて物体の空間相関関数の経時変化を解析する。概して、モデルは、空間相関関数の経時変化の1つ以上のパラメータ（変数）セットを定義し、ここでパラメータは、（例えば、アルゴリズムまたはルックアップテーブルを介して）或る体液の特性に結び付けられている。こうして、プロセッサユーティリティ100Cは、空間相関関数を解析し、その中で1つ以上のパラメータの値を識別する。ひとたびパラメータが空間相関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応じて流体の1つ以上の特性を計算するように作動する。

【0050】

さらに以下でより具体的に説明する通り、空間相関関数の経時変化に関係する第2のパラメータセットには、相関関数の経時変化の正弦波振動の平均振幅、及び/または、相関関数の経時変化のピークを記述するパラメータ、例えば第1の正のピークの幅が含まれていてよい。

【0051】

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つ以上の出力装置（例えばディスプレイ、プリンタ、スピーカ）まで、または制御ユニットのモニターまで出力データを伝送するために構成されている。出力データには、空間相関関数の経時変化のグラフ、及び/または1つ以上の抽出されたパラメータの値、及び/または流体の1つ以上の特性の値が含まれていてよい。

【0052】

以下に説明する通り、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/または酸素飽和度、及び/または血流量（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/また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ていてよい。

【0053】

測定ユニット110は、臓器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、本発明の目的のため、光学アセンブリが、臓器の表面と検出器アレイとの間に既定のデフォーカシングを設定するために構成されている任意の公知の好適な構成のものであってよい。

【0054】

図4は、コヒーレントデフォーカス照射に対するスペックル応答シーケンスの形をした測定データを提供するために構成されている内視鏡ベースの撮像システムを含む、上述の

10

20

30

40

50

制御ユニット100及び測定ユニット110によって形成された本発明のシステム300の具体的な、ただし非限定的な例を示している。システム300は、臓器(物体)102の生物医学的パラメータを監視するために適している。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。

【0055】

導光ユニット20は、臓器2からマイクロプロープ20の入力エッジ(遠位先端)21に到達した光を、マイクロプロープ20の出力エッジ22(近位先端)に向かって移送するマイクロプロープとして構成される。光学アセンブリ112は、マイクロプロープ20の出力エッジ22で光を収集し、かつ画素検出器アレイ111上に臓器102の表面のデフォーカス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つ以上のレンズを備えていてよく、しかもマイクロプロープ20の入力エッジ21から可変的距離のところで物体のデフォーカス撮像を実施できるように光学軸に沿って変位可能であってもよい。

10

【0056】

合焦撮像構成(本開示とは異なる)では、撮像に関連するその特性に関して、マイクロプロープ20は実際には、あたかもマイクロプロープ20の入力エッジ21及び出力エッジ22がレンズの主面と類似の形で作用するかのように見なされる可能性があることから、合焦撮像を得るための光学アセンブリ30の位置は、以下の関係にしたがって決定されてよい：

20

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

ここで式中、 U_1 は臓器102とマイクロプロープ20の入力エッジ21との間の距離であり、 U_2 はマイクロプロープ20の出力エッジ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。本開示のデフォーカス構成においては、上述した関係を用いて得た光学アセンブリ112の上述の位置は、わずかなデフォーカシングが存在するように、遵守されていない。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る距離 V とは異なるものである。

30

【0057】

さらに、マイクロプロープ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 として言及され得る。 d 及び D の値は、製造及び適用関連の制限によって規定される。例えば、 D は、或る医療利用分野において非侵襲性を維持するために $300\mu\text{m}$ 未満であり得る。 d の値は、所望の空間解像度に応じて決定され得る。 D が $300\mu\text{m}$ であり、 100×100 画素の解像度を得たい場合、それは、 d が約 $3\mu\text{m}$ 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を伴ってファイバに対する光の結合を可能にするため、収集された光の光学波長より長くてもよい。

【0058】

40

照明源202は、コヒーレント光源であり、スペックルパターンが臓器102の表面で生成できるような形でマイクロプロープ20の入力エッジ21内に照明ビームを射出するように構成されている。生成されたスペックルパターンは、マイクロプロープ20の入力エッジ21に向かって戻り、マイクロプロープ20の出力エッジ22まで伝搬し得る。光学アセンブリ112は、検出器アレイ111上のスペックルパターンのデフォーカス撮像を実施し得る。

【0059】

上述したように、制御ユニット100は、有線また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の出力端に接続されてよく、一部の実施形態では、処理ユニットは、照射のために適切な1つ以上の波長を選択するために光源と

50

結び付けられてよい。処理ユニット100Cは、スペck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ckルパターンの連続的な画像間の相関関数を計算し得る。このような2つの連続して受信されたスペckルパターンは、上述の図3A及び図3Bで例証されており、これらのパターン間の相関関数は、相関ピークの形をして図3Cで例証されている。

【0060】

一部の実施形態では、制御ユニット100は、検査される生物医学的パラメータの異なる値に関係付けされる反射に関する相関ピークの時間特性を特徴付けし分離するために、成分解析を適用するように構成されている。その論拠は、感染組織が、非感染組織に比べてスペckルパターン相関ピークの異なる経時変動プロファイルを有するという点にある。基本的に、それらの各々は独自の相関ピーク「シグネチャー」を有し得る。シグネチャーなる用語は、例えば、形状、振幅値及び/または正パルス幅と負パルス幅の間の比率などを意味する。さらに、感染組織の場合、疾病の重症度レベルは、スペckルパターンに異なる形で作用及び影響を及ぼし、スペckルパターンは、異なるタイプのシグネチャーを有し得る。疾病重症度の定義は、例えば「ルックアップテーブル」によって評価または定義可能である。

10

【0061】

具体的に示されていないが、システムが、検査された器官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という点に留意されたい。同様に、マルチコアファイバは、ファイバ束またはフォトニック結晶であってよく、2つの相対する実質的に平行なファセットを画定する多角形または実質的に円形の断面を有してよいこと点にも留意されたい。

20

【0062】

以上で示した通り、光学アセンブリ112は、器官の表面平面との関係、及び検出器アレイ平面との関係においてわずかにデフォーカスしている。この特徴により、器官の表面の傾斜動作を、スペckルの横方向動作に変換することが可能となる。これにより、傾斜動作を受ける器官から戻される検出されたスペckルパターンの唯一の変動する特性は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り、他の特性(位相及び倍率)は、照射された器官の傾動中、ほとんど変化しないことになる。このようなスペckルパターンのシフトの時間関数が、制御ユニットによって追跡され、この制御ユニットは、器官の運動の振幅とスペckルパターンのシフトとを相関させるために、或るアルゴリズムを測定データに適用するように作動する。これに関連して、PDA画素マトリクスに沿ったスペckルパターンのシフトが光学軸との関係における物体の傾斜動作を表わし、一方スペckルパターンのスケーリング(倍率)の変化が光学軸に沿った物体の運動を表わすことを理解すべきである。適用されたデフォーカシングの量は、上述の特性の各々における変化の量を決定する。

30

【0063】

以上で説明した通り、発明者らは、ヒト及び動物の身体内において、器官内の流体の1つ以上の特性が器官の運動に影響を及ぼすことを発見した。例えば流れる血流の特性は心臓の運動に影響を及ぼす。したがって、(例えば、得られた相関関数のピークの位置及び/または値の経時変化によって表わされる)相関関数の経時変化は、問題の流体の特性(状態)を表わす。したがって、測定中に器官から検出されるスペckルパターンの時間変化によって引き起こされる相関関数の1つ以上の特徴(相関ピークの位置及び/または値など)の経時変動の解析は、流体の1つ以上の特性に関連する1つ以上の属性を抽出することを可能にする。こうして属性は、流体の1つ以上の特性を決定するために使用される。空間相関関数の経時変化に関係する属性は、相関関数の経時変化の正弦波振動の平均振幅、及び/または、相関関数の経時変化のピークを記述するパラメータ、例えば、第1の正のピーク幅などを含み得る。

40

【0064】

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

50

化のグラフ、及び/または、1つ以上の抽出されたパラメータの値、及び/または、流体の1つ以上の特性の値を含み得る。

【0065】

以下で例証する通り、本発明のシステムは、とりわけ、例えば血管の内部血圧、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/または、酸素飽和度、及び/または、血流量（相対的なもの）、血液の脈波速度、体温などの臓器の局所的な血液関連パラメータを監視するように構成されてよい。システムは同様に、概要の説明の節で再認識する通り、他の医学的利用分野向けに構成されていてもよい。

【0066】

ここで、流れ図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図5を参照する。

10

【0067】

302では、監視すべき身体状態（単複）に応じて、（例えば、空間相関関数のピークの位置の経時変化、またはこのピークの値の経時変化によって記述される）空間相関関数の経時的な形状に関連する1つ以上のパラメータを抽出するために、経時的スペックルパターンプロファイルを表わす関数が提供され解析される。304では、抽出されたパラメータ（単複）は、既定のモデルにしたがって体液の1つ以上の特性を決定し、体液の特性を表わす出力データを生成するために使用される。

【0068】

相関関数の経時変化は、別のプロセッサまたは記憶装置からオフラインで提供されてもよいし、または図中で例証される通り、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）を処理し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、問題の領域は、一定の時間周期にわたってコヒーレント光により照射される。308では、コヒーレント光に対するスペックルパターン応答が検出され、スペックルパターンの画像が経時的に記録される。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つ以上の特徴（例えば位置及び/または形状）を決定する。スペックルパターンの1つ以上の特徴の変化は、後続の画像間で決定され、測定時間全体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つ以上の特徴（例えば、相関関数のピークの位置及び/または相関関数のピークの値）が、空間相関関数の経時変化を表わすデータを構築する目的で、経時的に抽出され監視される。相関関数のこのように推定された経時変化を次に、ステップ302で解析することができる。

20

30

【0069】

発明者らは、例えば血流内のグルコース濃度、呼吸、凝固、オキシメトリならびに血中アルコール濃度、眼圧の測定、脱水、畜牛の監視、温度、流速及び流量を含めた対象の様々なパラメータ/状態を監視するために本発明の技術の能力を実証する様々な実験を実施した。本発明のシステムは、複数の極めて重要な生物医学的パラメータを同時に監視することができ、かつ、簡易カメラ及びレーザー光源が関与する非常に単純で費用効率の高い方法で実施することができる。この技術は、レーザー光線で照射されている時の対象の体内の問題の領域内で生成される反射した二次スペックルの経時変化の追跡に基づくものである。流体（例えば血液）の脈動に起因して発生する問題の領域の振動プロファイル経時変化が、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。

40

【0070】

スペックルまたはスペックルパターンは、レーザー光線内部の自己干渉に起因して空間的にコヒーレントな光の中で生成され、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、抽出すべき時間信号（振動プロファイル）に比例する。自己干渉パターンが観察カメラのCCD平面上に構築される。パターンの経時変化は、カメラによって撮られた2つの隣接フレーム間の相対的空間シフトに関連付けられる。

【0071】

本発明の技術は、対象の1つ以上の生化学的パラメータを測定するためだけでなく、補

50

聴器において極めて有用である高度の指向性を有する音声送信機としても使用可能であることに留意されたい。実際、レーザーにより照射されカメラに光を後方反射する表面の振動を光学的に検知する場合、コヒーレント光（レーザー）により照射されている領域だけが測定に関係することから、非常に指向性の高い振動検知が提供される。これは、障害者の前で話をしている人物の音声信号のみを増幅するだけでなく、障害者の周囲の雑音を増幅する必要がないことから、補聴器にとって非常に優れた特性である。レーザーが話者に向けられレーザー光が話者からのみ後方反射される場合、カメラは、話者の振動のみを検知することになる。照射された組織が話者の頭の一部である場合には、振動は、話者により生成された音声に比例する。この信号のみが、補聴器の増幅装置に入力される。このようにして、背景雑音は、完全にフィルタリング除去される。

10

【0072】

以下に示すのは、対象の様々なパラメータ/状態を決定するための本発明の技術のいくつかの非限定的な具体的実施例である。

【0073】

血中グルコース濃度

以下の節は、血中グルコース濃度と、対象の手首の皮膚の振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）を表わす時変関数のパラメータとの間の関係を決定する目的で、発明者らがヒトの対象に対して実施したテストについて言及している。

【0074】

異なる血液パラメータと血糖値の間の関係は、下記式

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

によって説明され、式中 $C_v(t)$ は時間 t における静脈中グルコース濃度であり、 F は血液流量であり（通常は毎分リットル数単位の血液の量を表わす）、 q_0 はグルコースパルスに対応し、心拍あたりの血液（ Kg 単位）中のグルコースの量（ mg 単位）を表し、

ε は、血液系から抽出され代謝される（したがって、静脈の出口で回収されることはない）グルコースパルスの画分であり、 $h(t)$ は、静脈中のグルコースパルスの出現の遅延及び歪曲を引き起こす、器官内のグルコースの可逆性脂肪である。

30

【0075】

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、ヒトの脂肪層、血液粘性などの多くの個別のパラメータによって特徴付けられる。したがって、これらのパラメータの1つの何らかの変化は、この振動プロファイルの変化に影響を及ぼす。血中グルコース値の変化は血液の粘性に影響を及ぼし、一方血液の粘性の変化は血液と血管壁の間の摩擦に影響を及ぼし、一方、摩擦の変化は次に運動プロファイルに影響を及ぼす。こうして、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。ヒト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、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、連続的画像の中のスペックルパターンの時間変動に対応する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をしており、かつ/または、空間相関関数のピークの値の経時変動の形をしていた。このようなパラメータは、従来の技術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

【0076】

図1Bの上述のシステムと類似の実験システムが構築され、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の手首を照射するために使用された。実験システムにおいて、コヒーレント光源は、（532nmの波長を有する）緑色レーザーであった。レーザー出力パワーは約10mWであった。カメラの撮像用光学素子は、わずかにデフォーカス

50

していた。実験で用いられた光学素子の焦点距離は50mmであり、レーザーから対象の手までの距離は約50cmであった。カメラは、毎秒350フレーム(fps)の速度で、対象の手首から二次スペックルパターンの画像を捕捉した。

【0077】

各フレーム内のスペックルパターンを抽出した後、連続するフレーム間の空間相関を、この特定の機能ステップに関して参照により本明細書に援用されている以上で示したW02009/013738に記載された通りに実施して、時間に対するスペックルパターンのピークの二次元位置の変化を表わす相関関数の経時変化を得た。

【0078】

図6Aでは、高い信号対雑音比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手の手首の皮膚の振動プロファイルを表わす空間相関関数の経時変化を例示している。図6Aのグラフは、いくつかのパルスしか含んでいないが、実験においては6つのパルスが考慮に入れられ平均化された。全てのパルスが、心電図(ECG)のPQRSTタイプのパルスに類似した形で整形されていることが分かる。それには、Pパルス、QRS群及びTパルスが含まれている。しかしながら、これは、(ECGのような)電気信号ではなく、むしろ機械振動プロファイルを表わす1つの関数であり、したがって、血流脈動に起因する(照射された皮膚の近位の)血管の振動についての時間情報に対応する。

【0079】

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、すなわち1心拍中の主要な経時ピーク振幅(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(別個に正及び負)、経時ピーク(ギャップまたはパルスレート)間の時間的平均距離、正から負への経時パルスピーク比、正から負への経時ピークの時間的距離、二次的経時ピーク振幅、主対二次経時ピーク振幅比が監視された。これらのパラメータは下表1に列挙され、表1内の参照番号は、図6Aに存在する番号である。

【0080】

表1：空間相関関数のピークの間における計時変化のパラメータ

番号	パラメータ	単位	コメント
1	正パルス振幅	画素	1回の心拍中の最高振幅を意味する
2	正パルス幅	秒	2つのゼロ交差点間で推定
3	正パルスエネルギー	(画素) ²	正パルスプロファイル内の包囲面積の積分
4	ギャップ	秒	2つのピーク間のフレーム数(パルスレート)
5	負パルス振幅	画素	1回の心拍中の最低の負の振幅を意味する
6	負パルス幅	秒	2つのゼロ交差点間で推定
7	負パルスエネルギー	(画素) ²	負パルスプロファイル内の包囲面積の積分
8	負のギャップ	秒	2つの負のピーク間のフレーム数
9	振幅比		正及び負のピーク間の比率の絶対値
10	ピーク距離	秒	正及び負のピーク間のフレーム数
11	二次ピーク振幅	画素	QRS群のS点を意味する
12	主対二次ピーク比		主及び二次ピークの振幅間の絶対比率

【0081】

この実験では、各々一定のサンプリング周期中の空間相関関数の経時変化を表わす複数のデータセットが、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ことだけを目的として、所望の数の検出可能パルスを含む一定の時間間隔にわたって各々持続する、適時に分離された多数のセッションを実施することによって得られた。測定セッション(コヒーレント照明及び画素マトリクスによるスペックルパターン検出)は、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が石膏を用いて構築され、一方対象の手首の照射を可能にするために異なる対象の各々について1つの穴が開けられた。穴の直径は、レーザー光線の直径（およそ1 cm）よりもわずかに大きかった。実験のテスト対象は、異なる性別及び体重を有する22～35歳の4人の健康な対象であった。対象の個人情報の要約が表2に列挙されている。再現性及び正確性を確保するため、全ての測定を複数回反復した。

【0082】

表2

番号	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

【0083】

実験結果中の（標準的なグルコメータによる）10～15%の変動という所要精度を証明する目的で、例えば、適時に分離された多数のセッションによって、手首の同一のスポットが経時的に照射された。この要件が満たされたことを保証するため、各対象の手のために石膏を用いて個別の固定装置が構築され、かつ複数のチェックテストが実行された。チェックテストでは、各対象の腕が固定装置内に挿入され、血流のため皮膚が脈動したスポットがマークされ、選択された脈動スポットの位置に各石膏を貫通して穴が開けられた。各対象はその後、石膏から自分の手を引き抜き、石膏内に再びその手を挿入した。再挿入時に、マークされたスポットを再び穴と整列させた。

20

【0084】

第2チェックテストは、石膏の固定の安定度を経時的にチェックすることを目的としていた。各対象は、システムによって監視されながら、手を固定装置内に挿入し、およそ30分間固定状態でとどまった。第2テストの結果は、図6Bに示されており、それには測定値の結果が15%を超えて変動しないことから、システムの安定性がはっきりと見て取れる。実質的に一定したグルコース濃度が、空間相関の関数ピークの位置における時間変動の実質的に一定した負パルス幅（図6Aのパラメータ6）に対応していた。グルコース濃度は、 $[ml/dl]$ を10で除した単位でライン L_1 によって示され（ $100 [ml/dl]$ の一定したレベルを表わす）、パラメータ6はライン L_1 によって示されている。パラメータ6の単位は、時間サンプルで計数される（各サンプルは、時間単位の数分の1である）。

30

【0085】

予備チェックテスト後、実際の測定が実施されて、手首の経時パルスプロファイルを表わすものとなるべき空間相関関数のピークの位置の経時変化のパラメータを、血中グルコース濃度に関係付けた。血糖値が、実験中に甘味飲料を飲んだことの結果としてのみ上昇することを保証するために、検査された各対象は、測定が行われる前の約12時間の断食期間を遵守した。非糖尿病患者の断食後の血糖値の期待値は90～110 $[mg/dl]$ の値範囲にある。全ての実験の最初に、対象の血糖値がこの範囲にあることがチェックされ、後で対象には甘味飲料が与えられ、血糖値は変化した。

40

【0086】

グルコース濃度の上昇速度は、各個体によって異なり、例えば体重、代謝率、血中インスリン値などの多くの個人的パラメータに左右される。約400 mlの甘味飲料（40 KCal）を飲んだ後にテスト対象が達した血糖値は150～190 $[mg/dl]$ の範囲内であった。各実験は50～80分間持続し、その間、測定は5分おきに繰返し実施された。5分間のサンプリング各々には、照射されたスポットの6つの後続する映像ファイルの捕捉及び、グルコメータ（「アキュチェック（Accu-check）」）を用いた正確な血液サンプルの採取と、そして標準的な血圧計を用いた手動式血圧測定が含まれてい

50

た。全ての実験は、血圧が実験時間全体にわたり変化しなかったことを示した。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、実際血圧の変化ではなく、むしろグルコースの摂取によって引き起こされることを確実にするためには、血圧が不変の状態にとどまっていることをチェックすることが重要であった。

【 0 0 8 7 】

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 fps（毎秒フレーム数）の速度で約5秒の映像サンプルを収納しており、通常6つの経時パルスピークを包含する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表わすデータの構築を可能にした。各ピークは別個に処理され、選択されたパラメータは抽出されて平均化され、したがって、5分毎にパルスプロファイルのおよそ30のピークの平均を表わしていた。各パラメータについて、推定されたグルコース値の最終的なグラフが作成された。パラメータの各々及び対象の各々について推定グルコース値及び基準グルコース値の統合グラフが作成された。

10

【 0 0 8 8 】

実験では、推定値の第1サンプルのみを考慮に入れた。これらのサンプルは、グルコース値が上昇していた時間周期に対応していた。これらのサンプルは、2つの主要な理由で、より信頼性が高いものであった。第1に、グルコース代謝は、環状ヌクレオチド、イノシトールリン酸、ジアシルグリセロール及びCa²⁺を含む、インスリン分泌促進性セカンドメッセンジャーの生化学的レベルの変化を引き起こす。これらの変化は同様に血液粘度にも影響を及ぼし得る。生化学代謝に起因する血流流体の粘度変化は線形ではない。第2に、テスト対象は、「過度の疲労状態」にある可能性があった。より具体的には、石膏は信頼性の高い固定方法であったものの、手に十分に「強く」取り付けられておらず、およそ30分のテストの後には、対象は自発的に動作を起こす可能性があった。このような自発的な動作が、実際のグルコース変化には関係しない振動プロファイル変化を引き起こすことができたはずである。

20

【 0 0 8 9 】

計算には、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）の推定が含まれる。この相関係数がスペックルパターン間の相関関数に関係付けされていないということに言及しておくことが重要である。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の間の相関関係レベルの推定である。1または-1に近づく相関係数は、光学的に抽出されたパラメータとグルコース濃度の間の良好な相関関係を表わす。相関係数が0に近づいた場合、光学的に抽出されたパラメータとグルコース濃度の間には、相関関係はほとんどまたは全く存在しない。

30

【 0 0 9 0 】

2つの空間関数g(x)及びf(x)に関して、相関関係は、

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

40

【 0 0 9 1 】

離散関数に関しては、

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

であり、ここで x は空間サンプリング間隔であり、m は整数である。相関係数または相関ピークの値は、次のものに等しい：

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

【0092】

空間座標は、時变的であり、したがって、実際にあるのは、次のような関係であるという点に留意されたい：

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

式中、 $k(t)$ は時変関数である。離散関数に関しては、

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

である。相関係数または相関ピークの値は、次のものに等しい：

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

【0093】

さらに、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間の関係を定量化するために二乗平均平方根誤差 (RMSE) の推定が実行され、ここで：

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

であり、式中、 x_i はパラメータ値の i 番目のサンプルであり、 r_i は基準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。計算されたサンプルは、全てのパラメータについて共通の推定尺度を得るために RMSE 推定量を適用する前に、1 のエネルギーを有するように正規化された。

【0094】

原理検証の証拠を提示するため、4人のテスト対象で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値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に提示されている。

【0095】

図6C~6F、7A~7D、8A~8D、9A~9D及び10Aa~10Dには、グルコメータがとったグルコースレベルの基準測定値に対する選択されたパラメータの経時推移が示されている。血中のグルコース濃度は、三角形を伴うラインによって表示され、パルスプロファイルからの光学的に測定されたパラメータは、四角形を伴うラインによって表示されている。基準(グルコース値)のグラフは従来のグルコース計測器(「Accu-check」)を用いることによって得られた。エラーバーは(グラフ上の各点についての)30のピークサンプル毎に計算した正及び負の偏差の標準偏差を別個に意味している。各図中の4つの異なるグラフは、関連する対象について異なる日の午前中の時間帯に行われた4つの異なる実験を意味し、ここで各対象は12時間の断食期間を遵守していた。抽出されたパラメータの値は、第1測定(時間0)において対象毎に行われた較正にしたがって、グルコース値の単位へと線形変換された。相関及びRMSE係数は各グラフの下に示されている。

【0096】

こうして、本発明者らは、臓器内の血中グルコース濃度と属性1の間に強い相関係数が存在することを実証した。したがって、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の線形依存性を立証することが可能である。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 7 】

図 6 C ~ 6 F は、テスト対象の血糖値の変化と、正ピークの振幅の対応する変化（図 6 A のパラメータ / 属性 1）を例示するグラフである。図 7 A ~ 7 D は、テスト対象の血糖値の変化と、正ピーク振幅及び負ピーク振幅の比の対応する変化（図 6 A のパラメータ 9）とを例示するグラフである。図 8 A ~ 8 D は、第 2 のテスト対象の血糖値の変化と、正ピークの振幅の対応する変化（図 6 A のパラメータ 1）とを例示するグラフである。図 9 A ~ 9 D は、第 3 のテスト対象の血糖値の変化と、正ピークの振幅の対応する変化（図 6 A のパラメータ 1）とを例示するグラフである。図 1 0 A ~ 1 0 D は、第 4 のテスト対象の血糖値の変化と、正ピークの振幅の対応する変化（図 6 A のパラメータ 1）とを例示するグラフである。

10

【 0 0 9 8 】

図 6 C ~ 6 F は対象 1 に関する。この対象についての最高の相関パラメータはパラメータ 1 であった。図 7 A ~ 7 D は、基準グルコースレベルとパラメータ 9 の値との間の正確な反比を示す。パラメータ 9 は、実際には、パラメータ 1 と 5 の間の比率であることに留意されたい。結果の一部は、血中のグルコース変化の全周期についての基準測定値との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、（反対方向での）基準グルコース値をたどっていることが分かる。パラメータ 9 の時間プロファイルは、勾配が正である領域及び勾配が負である領域を含み、それによって、血中のグルコース値の増減の全周期が提示されている。2 つの曲線の間で - 0 . 9 1 6 の相関係数が得られた。このパラメータの 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）と基準との間で計算された。R M S E 推定量は、この場合、0 . 1 7 に等しい。

20

【 0 0 9 9 】

図 8 A ~ 8 D は対象 2 に関する。この対象についての最高の相関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 ~ 9 D は対象 3 に関する。この対象についての最高の相関パラメータは同様にパラメータ 1 であることが分かった。図 1 0 A ~ 1 0 D は、対象 4 に関し、最も相関するパラメータは 1 である。

【 0 1 0 0 】

表 3 は、全ての相関係数をまとめており、一方表 4 は、図 6 C ~ 6 F、7 A ~ 7 D、8 A ~ 8 D、9 A ~ 9 D 及び 1 0 A ~ 1 0 D に提示されたグラフからの全ての R M S E 推定量の係数をまとめている。

30

【 0 1 0 1 】

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 # 1	パラメータ # 1	0 . 8 6 2	0 . 9 4 5	0 . 9 1	0 . 9 6 4	0 . 9 2
	パラメータ # 9	- 0 . 9	- 0 . 9 1 6	- 0 . 8 8	- 0 . 9 4	- 0 . 9 0 9
対象 # 1	パラメータ # 1	0 . 9 8 4	0 . 8 9 6	0 . 9 6 6	0 . 9 9	0 . 9 5 9
対象 # 1	パラメータ # 1	0 . 9 9	0 . 9 3	0 . 8 5	0 . 9 4 3	0 . 9 2 8
対象 # 1	パラメータ # 1	0 . 9 9	0 . 8 8	0 . 9 8	0 . 9 6 7	0 . 9 5 4

40

【 0 1 0 2 】

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# 1	パラメータ# 1	0. 2 0 5	0. 1 7	0. 1 9	0. 1 2	0. 1 7 1
	パラメータ# 9	0. 2 3 6	0. 1 7	0. 2 0 2	0. 1 6	0. 1 9 2
対象# 2	パラメータ# 1	0. 0 8 3	0. 2 1	0. 1 8	0. 0 8	0. 1 3 8
対象# 3	パラメータ# 1	0. 0 5 8	0. 1 8	0. 2 8	0. 1 5 8	0. 1 6 9
対象# 4	パラメータ# 1	0. 0 2	0. 2 1	0. 0 8	0. 1 0 8	0. 1 0 5

10

【 0 1 0 3 】

こうして、本発明の技術は、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ために示されてきた。本発明のシステムは、臨床試験グループを用いてテストされ、推定結果は、従来の侵襲的手段によって得られる基準測定値と比較して、高い相関関係及び低い誤差を示している。

【 0 1 0 4 】

20

本発明の技術を用いて、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れたスペックルパターン間の空間相関関数の経時変化を表わ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。本発明の技術は、低パワー発出レーザー及びカメラのみを使用しながら、血中のグルコース濃度の非侵襲的な遠隔測定方法を提供する。

【 0 1 0 5 】

以下に記すのは、上述の光学的測定下の領域に対する外部場の適用を利用する、本発明の別の実施形態の説明である。この技術は、有利には、グルコース濃度、IOP、骨折などの様々なパラメータのより正確な測定のために使用されてよい。

【 0 1 0 6 】

30

これに関連して、対象の身体状態(単複)を監視する上で使用するための本発明の測定システム500をブロック図を用いて例示している図11Aを参照する。システム500は、概して上述のシステム200及び300に類似した形で構成され、すなわち測定ユニット110及び制御ユニット100を含むが、この場合、測定ユニット110は、外部場源502を含み、制御ユニットは、ユニット502が生成する外部場EFを表わす入力データを受信し、このデータを画像データと共に処理して1つ以上の身体状態を決定するために構成されている。このような測定システムは、特定の利用分野に応じて医療装置内で使用されてよい。

【 0 1 0 7 】

こうして、図中に示されている通り、測定ユニット110には、コヒーレント光源202(例えばレーザー源)と;画素検知器アレイ(PDA)111及び撮像光学素子(例えば単レンズ)112を有する撮像ユニットと;場源発生器ユニット502とが含まれる。制御ユニット100は、PDA111の出力端及びユニット502に対して有線または無線信号伝送(例えばRF、IR、音響)を介して接続可能であり、一部の利用分野においては、同じまたは追加の制御ユニットには、照明用として適切な波長(単複)を選択するための照明コントローラ、ならびにユニット502の作動を制御するため、例えば場合によってその周波数を変動させることによりこのような場を変調させるためのコントローラが含まれていてよい。

40

【 0 1 0 8 】

コヒーレント光源202は、一定の時間周期の間(連続的にまたは多数の適時に分離さ

50

れたセッション毎に) 物体 102 (問題の領域) を照射するために、光線 104 を発出し、同時に、問題の領域は、例えば場プロファイルなどの公知のパラメータ (単複) の既定の外部場 EF に付される。これは、磁場、または圧場 (音波) であってもよい。上述の通り、撮像ユニットは、物体平面からずれた平面上にコヒーレント光を集束して物体のデフォーカス画像を生成し、物体の拡散性表面のため、物体からのコヒーレント光線の反射 / 散乱として形成される二次スペckルパターンが生成される。スペckルパターンは、撮像光学素子 112 に向かって伝播し、PDA 111 により捕捉されて、出力測定データを生成する。適用された外部場は、問題の領域の測定された光学的応答に影響を及ぼす。一部の場、例えば適用された場が音圧場である場合、このような場の適用は、スペckルパターン自体に影響を及ぼす。一部の他の利用分野において、例えば適用される場が磁場

10

【0109】

図 11B は、グルコース値の測定のために構成された上述のシステム 500 の実験セットアップを例示する。実験的システムは、概して、上述の図 11A のシステムに類似する形で構築されている。すなわち、測定ユニット 110 (カメラ) と制御ユニット (コンピュータ) 100 とを含む。この実施例では、測定ユニット 110 は、測定下の (すなわち撮像下の) 領域に対して既定の磁場を適用するために構成された磁場源 502 を含む。同様に、この実施例では、測定ユニットは、対象の手首を照射するように構成されている。図中に示されている通り、測定システムは、腕時計として構成されている、すなわち患者の手首に取付け可能なプレスレット様のホルダー 120 によって担持されている。

20

【0110】

実際には、このような単一の腕時計装置は、異なる生物医学的パラメータを抽出する。システム 500 の構成及び作動は、2つの光学的アプローチ、すなわち遠隔振動源の抽出及び分離、そして外部磁場に曝露された或る材料による直線偏光の回転、に基づいている。この技術は、レーザー光線により照射されている時に手首 (問題の領域) が生成する反射された二次スペckルの経時変化の追跡に基づくものである。時変したグルコース濃度によって生成される磁気媒体の変化と共に、皮膚の経時変動プロファイルの変化が、これらの経時変化を引き起こした。生物医学的パラメータ、グルコース及び脱水の非接触検出のための実験的テストが、従来の基準測定に比べて優れた結果を示した。この実施形態に係る本発明のシステムは、器具に取り付けられた磁場源 502 (DC 場 (例えば永久磁石) または AC 場源) によって作り出される磁場及びレーザー光線で動脈に近いヒトの皮膚を照射することによって作り出される二次スペckルパターンを観察するように作動する。スペckルパターンは自己干渉ランダムパターンであり、干渉は光波に影響を及ぼすことから動作がスペckルパターンを変化させる。この技術を使用することにより、皮膚の時間的動作を追跡することができる。血流脈動から、様々な生物学的パラメータを監視することができる。媒体を通る時の直線偏光の振動平面の回転であるファラデー効果を作り出すためには、磁場が必要である。波面の偏光状態を変更すると、結果として、検出される

30

40

【0111】

具体的な非限定的実施例を例示する図 11B に示されている通り、外部場源 502 には、患者の手首と測定ユニットとの間に設置された磁石 130 が含まれている。これは、磁気光学物質によって生成される回転の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起因して生成されるファラデー効果を表わす。磁石がこの構成に加えられた場合 (例えば、プレスレット様の設計)、磁石は磁場を生成し、かつファラデー効果に起因して、グルコース分子の存在に起因するスペckルパターンが修正される。他の物質はファラデー効果を示さないことから、グルコースの濃度のみ起因して引き起こされたスペckルパターンの変化を割り当てることが可能である。これは、

50

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。

【0112】

コヒーレント光源は、(532nmの波長を有する)緑色レーザーである。レーザー出力パワーは約10mWである。カメラの1つの撮像光学素子がわずかにデフォーカスされている。実験で用いられる光学素子の焦点距離は50mmであり、レーザーから対象の手首までの距離は約50cmである。カメラは、毎秒350フレーム(fps)の速度で対象の手首から二次スペckルパターンの画像を捕捉した。各フレーム内でのスペckルパターンを抽出した後、相関が実施され、時間に対するピークの二次元位置の変化が得られた。各パルスはECGのPQRSTと同様に整形され、実験では、5つのパルスの平均を考慮に入れた。

10

【0113】

発明者らは、ファラデー効果である新しい要因及びスペckル場に対するその影響に合わせて修正されたMATLABソフトウェア製品を用いて、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、相関技術を用いてスペckルパターン横方向シフトを使用して2つの後続フレーム間の差分を解析し、したがって1フレーム毎にシフトプロファイルの1つの値が生成される。ひとたび振動プロファイルが得られると、脈動シフトピークが考慮される。一部の場合において、脈動プロファイルの経時変化が解析される。各ファイルは、通常8パルスピークを含む、545fps(毎秒フレーム数)の速度で約5秒の映像サンプルを含んでいた。各ピークは別個に処理され、選択されたパラメータは抽出され平均化され、したがって、各5分あたりおよそ30のパルスプロファイルピークの平均を表わす。主要な測定パラメータは、1回の心臓の拍動中の最高の振幅を意味する最大パルス振幅であった。

20

【0114】

磁石を使用することで、ファラデー効果が実証される。これに関連して、磁場源502を利用する図11Aのシステムの作動原理をより具体的に例示する図11Cの参照が指示される。

【0115】

磁気光学材料を通して伝播する光線についての偏光回転角度は、次の通りである：

$$\theta = \varrho BL = \frac{\pi L \Delta n(B)}{\lambda_0} \quad (11)$$

30

式中、

ϱ

は、ベルデ定数であり、Bは磁場であり、Lは相互作用長であり、 λ_0 は光学波長であり、 Δn は、回転に導く2つの円偏光状態の間の屈折率の差である。公知の通り、スペckル場を非相関させるのに必要とされる最小磁場 B_{min} は、次のものに比例する：

$$B_{min} \propto \pi L \varrho R \quad (12)$$

式中Rは、照射光線の半径であり、Lは相互作用長である。等式12は提案されたアプローチの感度を定義する。

40

【0116】

反射表面の経時動作は、ランダムスペckルパターンの経時的変化を引き起こす。第1に、時間の関数としての1つの画像セットが捕捉された。これらの逐次的画像は、第2のステップにおいて相関される。相関関係を計算することによって、パターンの相対的動作を抽出することができる。この相対的動作は、相関ピークの時変位置を割り当てることによって得られる。血液脈流によって引き起こされるヒトの皮膚の経時動作は、スペckルパターンの相対的シフトに比例する。

$$\beta = \frac{4\pi \tan \alpha}{\lambda} \approx \frac{4\pi\alpha}{\lambda} \quad (13)$$

式中、 β はスペックルパターンの変化であり、 α は照射表面（この場合ヒトの皮膚）の傾斜角であり、 λ は波長（我々の場合、532 nm）である。

【0117】

グルコース濃度の経時変化 $C_V(t)$ は、 $\beta(t)$ の経時変化に比例する：

$$C_V(t) \propto \beta(t) \quad (14)$$

こうして、スペックルパターンの相対的シフトは、経時グルコース濃度の変化を監視する。

【0118】

磁場の適用の重要性は、血流内の他の物質の分子とは対照的にグルコース分子が有する高いベルデ定数のため、他の物質ではなくグルコースとの相互作用を可能にするという点にある。

【0119】

図11Dは、スペックルパターン変化に対する皮膚の経時動作及びファラデー効果の寄与の説明を伴う流れ図を例示している。

【0120】

図11Eは、11Bに示された磁石を用いたプレスレット様の構成によって得られるECG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監視するために使用される。カメラから得た映像を解析し、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、通常8つのパルスピークを含む、545 fps（毎秒フレーム数）の速度での約5秒の映像サンプルを含んでいた。各ピークは、別個に処理され、選択されたパラメータは抽出され平均化され、したがって、各5分あたりおよそ30のパルスプロファイルのピークの平均を表わす。主要な測定パラメータは、1回の心拍中の最高の振幅を意味する最大パルス振幅であった。

【0121】

血糖値が、実験中に甘味飲料を摂取したことの帰結としてのみ上昇することを保証するため、検査を受けた各々の対象は、測定が行われる前約12時間にわたって一晩の断食間を遵守した。非糖尿病患者の断食後の血糖値の期待値は90～110 [mg/dL]の範囲の値にある。全ての実験の開始時点で、対象の血糖値がこの範囲内にあることがチェックされ、一方対象には、その後に甘味飲料が与えられて、血糖値は変化した。

【0122】

グルコース濃度が増加する速度は、各個体によって異なり、体重、代謝率、血中インスリン濃度などの多くの個人的なパラメータに左右される。対象が500 mlの甘味飲料（195 Cal）を飲んだ後に得られた血糖値は130～160 [mg/dL]であった。各実験は50～80分間継続し、その間、測定は5分おきに繰返し実施された。5分のサンプリングは各々、照射されたスポットの4つの後続する映像ファイルの捕捉と、グルコメータ（「Accu-check」）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式血圧測定と、を含んでいた。全ての実験は、血圧が実験の時間全体にわたって変化しなかったことを示し、このことは、パルスプロファイルの期待された変化が、実際には血圧の変化によってではなく、むしろグルコース摂取によって引き起こされることを保証する目的で、この点をチェックするために重要である。

【0123】

図11F～11Iは血糖値及び最大の振幅ピークを表わす。グルコース値は、曲線 P_1 （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 P_2 （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、従来のグルコース計測器（「Accu

10

20

30

40

50

- check」)を用いることによって得られた。4つの異なるグラフは、異なる日の午前の時間帯に行われた4つの異なる実験に関するものであり、各対象は12時間の断食期間を遵守していた。推定値は、第1の測定(時間0)において、対象毎に行われた較正にしたがってグルコース値の単位に線形変換された。標準偏差は、本発明の光学的尺度と基準との間で測定された。図示されている通り、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跡が存在し、光学的測定値は上昇し、グルコースが基準レベルに戻った時点で下降する。

【0124】

図11B及び11Cの測定システムに関しての上述の実施例において、適用される磁場は、永久磁石により生成される場である。したがって、この実施例において、より高い振幅を伴う相関関数の部分は、グルコース分子の応答に対応するものとして識別され、グルコース濃度を処理し、計算するために使用される。

10

【0125】

別の実施例によると、適用される磁場は、時間的に周期的な刺激を与えるAC場であってよい。この場合、相関ピークの位置の変化の時間図のフーリエ変換を使用して変化のスペクトルが抽出される。このとき、外部シミュレーター(磁場)の刺激周波数におけるスペクトルの振幅値が検査される。

【0126】

脱水の遠隔光学監視

脱水は、連続的な監視を必要とする極めて重要な生物医学的パラメータである。脱水レベルの基準は、体重の相対的变化である。人体において、水は多くの役目を有する。水は、身体の構成物質、溶媒、反応媒質及び反応物質、栄養及び老廃物の担体として、体温調節において、そして潤滑剤及び緩衝体として作用する。スポーツ選手の肉体活動においては、遠隔光学測定により脱水レベルを監視する能力は有用であり得る。さらに、脱水は、精神錯乱の1つの原因となり得、高齢者及び重篤な病人において認知症の要因であり得る。重度の脱水は、熱性疲労及び熱射病のリスク要因と見なされる。

20

【0127】

水は、我々の身体の主要な構成成分である。人体中には他のどんな分子よりも多くの水分子が存在する(体重の約60%が水である)。周囲の快適状態(18~20)及び低い代謝率(体息乃至は軽い運動)において、体内の水レベルは、良好に調節されている。液体損失と流体消費の間に負の平衡が存在する場合、脱水が結果として起きる。脱水を、軽度、中度、及び重度という3つの重症度レベルで呼ぶのが慣習となっている。兆候及び症候は、口の乾燥から口の粘り感、眠気または疲労感、から乏尿症、及び無尿症、幻覚症状及び無意識に至るまで深刻化する。重症の脱水例(10%超)は、致命的であり得る。

30

【0128】

発明者らは、血流中のグルコース濃度を監視するために使用される同じ測定装置(例えばウェアラブル装置)を、脱水レベルの測定にも使用できることを実証した。グルコースの場合と同様、脱水の場合も、提案された作動原理の正当性を確認するために、予備臨床試験が行われる。

【0129】

発明者らが実施した実験においては、実験の前後で対象を計量することによって水分損失が推定された。脱水プロトコルは、内部温度が50.0Cのチャンバ内に座ることからなる。過度の熱吸収及び高体温を防ぐため数分毎にチャンバを換気した。熱曝露中、上述のプレスレット装置を用いてOCG測定を行った。測定は、0分、40分及び70分間の曝露という3つの時点で行った。以下の特徴を有する3人の健康な個体で研究を行った。

40

【0130】

番号	性別	年齢 (年単位)	体重 [k g]
1	男性	22	95
2	男性	28	75
3	男性	47	84

【0131】

実験から、体の水分平衡の有意でない変化でさえも、有効に監視できることが示された。

10

【0132】

グルコース研究において検査された同じ生物医学的パラメータ（一回の心拍中の最高振幅を意味する）の比較は、脱水に起因する体重の変化を評価するために適用可能である。この場合、体重は、最初の測定（時間 = 0）における較正にしたがって推定値に線形変換され、被験対象の体重は、本発明の光学装置によって測定される最大振幅ピークと比較された。例えば、対象の体重は、実験開始時点で74.4 kg、曝露終了時点で73.7 kgであった。ピークのパルス振幅及び体重は、100%となるように較正され、その後、体重変化と光学的に測定されたパラメータの変化が比較された。光学的に測定されたパラメータの大幅減少は、対象の体内の脱水レベルを表わす。

【0133】

実験により、複数の生物医学的パラメータを互いに干渉することなく同時に測定できることが示された。上述の通り、発明者らは、グルコース濃度及び脱水を含む複数の異なる生化学的パラメータを測定するために、図11Bの同じセットアップを使用した。全ての実験において、対象は健常者であり、その血圧が実験全体を通して測定されて、グルコース濃度の変化以外の に対する他の効果が全く存在しないことが確認された（等式13を参照のこと）ことに留意されたい。

20

【0134】

図11Jは、グルコース濃度及び脱水レベルを監視するために発明者らが使用するアルゴリズムを例証する流れ図を示す。アルゴリズムは主として、時間的に隣接するフレーム内のスペックルパターンの画像間で相関を行うこと、及び得られた相関ピークの位置における動作をチェックすることに基づいている。

30

【0135】

磁場に付されたグルコース分子により誘発されるファラデー効果が、グルコース濃度に比例して光場の空間位相分布に影響を及ぼしこれを修正することから、磁場の適用を使用する場合、測定結果がグルコース濃度についてより正確なものであるという点に留意すべきである。光学位相の変化は、血液脈動に起因して時間依存性であるスペックル分布の変化を生み出す。

【0136】

血中アルコール濃度

以下の節は、血中アルコール濃度と、時間ドメイン内の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/またはその値）の経時変化の1つ以上のパラメータとの間の関係を決定するため、発明者らがヒトの対象について実施したテストに言及するものである。

40

【0137】

テストは、概して上述のプレスレット様の構成として設計された図1Bのシステムと同様の実験システムを用いて実施された。実験システムには、（二次反射スペックルを生成するために）検査される対象を照射するための緑色レーザーのみと、対象の手首から反射された二次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）に接続されたデフォーカスカメラが含まれていた。レーザーから対象の手首までの距離は約10cmであった。全ての実験において、カメラのサンプリングレートは405FPS（毎秒フレーム

50

数)であった。コヒーレント光エミッタは、およそ100mWのパワーで532nmの波長の緑色CW(連続波)レーザーであった。レーザー光線の入射角は、対象の手首に対して75度になるように選択された。

【0138】

測定中、信頼度の高い基準を得るために、各テスト対象は、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同時にテストされた。二次基準を得るためにBAC計算機も同様に用いられた。

【0139】

テスト中に採取したサンプルは、時間を通したスペックルパターンを表わすAVIファイル(映像ファイル)の形をしていた。画像処理技術と共に「MATLAB」プログラムを使用してことによって、発明者らは、各フレームにおいて二次元スペックルパターンの位置を位置設定した。Matlabプログラムは最初に、隣接するフレームを比較することによって背景静的雑音を除去し、その後、隣接するフレーム間のスペックルのシフトを解析して、皮膚(ひいては血管)の動作を表わすデータを新規作成した。

【0140】

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、隣接するフレーム間のこのようなピークのシフトが決定され、空間相関関数の経時変化、及び皮膚(ひいては血管)の動作を表わす時変関数を新規作成した。プロットは解析され、複数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には、主ピーク振幅、2つの近傍ピーク間の距離、主ピーク振幅と二次ピーク振幅間の比率などが含まれていた。合計19の異なるパラメータが抽出された。全てのAVIファイルが、6つの異なる経時パルスと同時に6つのパルスのパラメータの平均値を提供した。このデータ全てが、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平均化された。

【0141】

この手順は、35分間にわたりおよそ5~7分おきに繰り返された。5つの異なる実験が5人の対象に対して実施された。対象は全員が健康であり、平均的な体重の平均的な飲酒者(男性4人及び女性1人)であった。最初の測定は、飲酒を開始する前の時間0におけるものであった。その後、対象は、度数の高いアルコール飲料を既知量だけ飲み、対象の血管挙動が検査された。実験セットアップによる全ての測定の後に、基準として使用すべき呼気テストが実施された。

【0142】

第2の一連のテストでは、5人の対象が長時間(15分毎にサンプルを採取する場合75分間)にわたってテストされた。

【0143】

各実験の持続時間全体を通して、対象は各々が、実験システムの前に座らされ、その間、対照の手首はレーザー光線で照射された。対象の脈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、各対象の腕を装置に縛って固定した。

【0144】

図12A及び図12Bを参照すると、アルコール消費前(図12A)及び後(図12B)の測定に基づく本発明のシステムによって生成された(ヒトの手首の皮膚の運動に起因する)スペックルパターンの位置の時間変化を表わす異なる時変関数が示されている。

【0145】

全ての結果を収集して解析した後、実験に最も関連するものである5つのパラメータが選択された。科学的研究によると、アルコールは、(例えばグルコースなどの他の物質とは異なり)吸収されるまでに時間がかかる。したがって、結果を検討する好適な方法は、アルコール消費前及び消費の30分後という2つの時間設定によるものであることが決定された。これは、科学的研究によると、アルコールの摂取後30分~1時間の間に最大ア

10

20

30

40

50

アルコール濃度に達するからである。その後、アルコール濃度は減少する。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 (Peak dis)、主ピーク位置と二次ピーク位置間の比率 (Ratio wid)、主ピーク振幅と二次ピーク振幅間の比率 (Main sec peak ratio) であった。これらのパラメータは以下の図に例示されている。アルコールをまったく消費しなかった対象のパラメータを測定するためには、基準として別のテストが用いられた。表5は、テスト対象に関する関連する詳細を示している。

【0146】

表5

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

10

【0147】

図13を参照すると、空間相関関数(時間ドメインにおける皮膚振動プロファイルを表わす関数である)のピークの位置の経時変化を記述する関数内のパルスサイズが例示されている。図14A~図14Bは、アルコール消費の帰結としての、テスト対象のパルスサイズの経時変化を例示するグラフである。

【0148】

パルスサイズは、シフトの振幅がゼロであるレベルにおける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量である。

【0149】

表6は、アルコール摂取前及びアルコール摂取後有意な時間(25分及び35分)が経過した後のパルスサイズの値をまとめたものである。表7は、アルコール摂取前及び摂取後15分おきに(75分間)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。

【0150】

表6

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

20

30

【0151】

40

表 7

	0	30分	45分	60分	75分
対象1	112.4848	94.66 667	103.49 21	95.71 93	88.5614
対象2	115.0222	104.7 111	105.66 67	106.2 667	105.222 2
対象3	112	104.4 75	103.68 75	104.4 231	102.2
対象4	115.4211	103.0 909	90.631 58	91.58 824	98.5
対象5	113.4868	103.6 364	103.12 5	101.2 5	96.9078 9

10

【0152】

表6及び7のデータは図14A及び14Bにそれぞれグラフで示されている。

【0153】

パルスの「より鋭い」（より短い）動きを示す、パルス持続時間の一定で顕著に目に見える低下が存在することが分かる。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表わすものであり得る。

20

【0154】

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内の正パルスサイズが例示されている。図16A～16Bは、アルコール消費の帰結としてのテスト対象の正パルスサイズの経時変化を例示するグラフである。

【0155】

正パルスサイズは、シフトの振幅が0であるレベルにおける（主ピークとの関係における）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。

30

【0156】

表8は、アルコール摂取前及びアルコール摂取後有意な時間（25分及び35分）が経過し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、アルコール摂取前及び摂取後15分おきに（75分間）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。

【0157】

表 8

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

40

【0158】

表 9

	0	30分	45分	60分	75分
対象1	52. 1333 3	58. 666 67	87. 538 46	104. 93 33	105. 71 43
対象2	59. 0769 2	63. 545 45	65. 407 41	70. 181 82	67. 904 76
対象3	51. 4285 7	52. 923 08	65. 142 86	68. 347 83	75. 466 67
対象4	50. 3636 4	74. 666 67	75. 176 47	75. 473 68	84. 5
対象5	44. 2	50	59. 157 89	68. 769 23	85. 894 74

10

【0159】

表 8 及び 9 のデータは図 16 A 及び図 16 B にそれぞれグラフで示されている。

【0160】

パルス持続時間の一定で顕著に目に見える増加が存在することが分かる。これは、主パルスのものと反対の挙動である正パルスの「鈍い」動きを示している。

20

【0161】

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内のピーク極性間の距離が例示されている。図 18 A ~ 18 B は、アルコール消費の帰結としての、テスト対象のピーク極性間の距離の経時変化を例示するグラフである。

【0162】

ピーク極性間の距離（「peakdis」とも呼ぶ）は、血管が最大ピークから最小ピークまで移動するまたはその逆に移動する時間である。このパラメータはミリ秒単位で測定される。

【0163】

表 10 は、アルコール摂取前及び摂取後有意な時間（25分及び35分）が経過した後のピーク極性間距離の値をまとめたものである。表 11 は、アルコール摂取前及び摂取後15分おきに（75分間）測定が行われた長時間テストにおけるピーク極性間距離の値をまとめたものである。

30

【0164】

表 10

	前	25分後	35分後
対象1	829. 037	93. 844	205. 794
対象2	343. 160	252. 272	200. 296
対象3	479. 490	368. 971	---
対象4	677. 152	555. 473	---
対象5	701. 563	519. 901	567. 901
基準	643. 062	644. 170	

40

【0165】

表 1 1

	0	30分	45分	60分	75分
対象1	493.37 5	292.2	246.727 3	277.714 3	263.57 14
対象2	548.72 73	279.58 33	258.8	256.6	271.41 18
対象3	517.53 33	429.15 83	341.308 3	298.433 3	253.45 83
対象4	448.29 17	390.06 58	390.065 8	334.016 7	332.08 82
対象5	454.14 29	383.62 5	390	378.555 6	355.21 74

10

【0166】

表10及び11のデータは図17A及び17Bにそれぞれグラフで示されている。

【0167】

血管が最大ピークから最小ピークまで飛ぶ時間に顕著な減少が存在することが分かる。

20

【0168】

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内の主ピーク位置及び二次ピーク位置が示されている。図20A～20Bは、アルコール消費の帰結としての、テスト対象の主ピーク位置と二次ピーク位置間の比率の変化を例示するグラフである。主ピーク位置と二次ピーク位置間の比率には単位がない。

【0169】

表12は、アルコール摂取前及び摂取後有意な時間(25分及び35分)が経過した後の主ピーク位置と二次ピーク位置間の比率の値をまとめたものである。表13は、アルコール摂取前及び摂取後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ピーク位置と二次ピーク位置間の比率の値をまとめたものである。表12及び13のデータは図19A及び19Bにそれぞれグラフで示されている。

30

【0170】

表 1 2

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

40

【0171】

表 1 3

	0	30分	45分	60分	75分
対象1	1.0657 69	0.9160 87	0.8798 66	0.8972 5	0.8943 33
対象2	0.9403 61	0.8993 31	0.8999 65	0.8824 74	0.7626 78
対象3	0.9113 4	0.9505 79	0.9114 02	0.8189 73	0.8192 5
対象4	0.9329 98	0.8520 55	0.8609 19	0.8558 98	0.8499 9
対象5	0.9147 11	0.9061 42	0.8278 4	0.8447 85	0.8435 47

10

【0172】

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記述する関数における主ピーク振幅及び二次正ピーク振幅が示されている。図22A～22Bは、アルコール消費の帰結としての主ピーク振幅と二次ピーク振幅の間のテスト対象の比率の変化を例示するグラフである。

20

【0173】

表14は、アルコール摂取前及び摂取後有意な時間(25分及び35分)が経過した後の、主ピーク振幅と二次ピーク振幅間の比率の値をまとめたものである。表15は、アルコール摂取前及び摂取後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ピーク振幅と二次ピーク振幅間の比率の値をまとめたものである。表14及び15のデータは図22A及び22Bにそれぞれグラフで示されている。

【0174】

表 1 4

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

30

【0175】

40

表 1 5

	0	30分	45分	60分	75分
対象1	2. 9976 14	4. 4222 84	3. 8679 5	4. 2919 34	3. 8375 22
対象2	2. 7368 66	4. 4039 12	3. 3973 98	3. 3235 14	3. 5030 98
対象3	2. 8346 72	3. 4820 34	5. 0722 1	4. 7432 23	4. 7854 4
対象4	2. 6235 32	2. 8588 51	3. 1001 25	3. 5396 68	3. 7006 89
対象5	2. 6115 16	2. 6738 33	3. 0349 82	3. 3541 23	3. 6331 07

10

【 0 1 7 6 】

血管内にアルコールがある場合、二次ピークは、主パルスに比べて小さくなることが分かる。このことは同様に、血管内のアルコールの存在の指標としての二次パルスの挙動の重要性を実証している。

20

【 0 1 7 7 】

図 2 3 を参照すると、時間ドメイン内の皮膚振動プロファイルを表わ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表示されている。図 2 4 は、アルコール消費の帰結としてのテスト対象の背景雑音の標準偏差の変化を例示するグラフである。

【 0 1 7 8 】

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。

【 0 1 7 9 】

表 1 6 は、アルコール摂取前及び摂取後 1 5 分おき (7 5 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 1 6 のデータは図 2 4 にグラフで示されている。

30

【 0 1 8 0 】

表 1 6

	0	30分	45分	60分	75分
対象1	0. 3164	0. 0964 96	0. 1375 65	0. 2078 78	0. 0952 39
対象2	0. 3574 75	0. 1238 8	0. 2480 33	0. 1963 3	0. 1548 9
対象3	0. 3780 46	0. 2480 33	0. 2284 88	0. 2641 68	0. 1757 01
対象4	0. 4677 73	0. 1405 24	0. 1313 81	0. 1401 87	0. 2164 25
対象5	0. 3927 76	0. 0715 16	0. 1320 13	0. 0911 29	0. 1093 03

40

50

【0181】

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

【0182】

したがって、血中アルコールレベルの測定にも本発明を使用することができることが分かった。本発明の技術によって提供される利点は、本技術が、血流内のアルコールの実時間で非侵襲的な推定を可能にするという点にある。このことは、呼気中の低いアルコール濃度を測定することから比較的信頼性が低いとされる公知の呼気分析技術とは対照的である。

【0183】

発明者らは同様に、本発明の技術を用いた呼気、血液凝固及びオキシメトリの測定のための実験を行った。これらの実験に使用された実験セットアップは図1Bのシステムと概して類似しており、かつ、一部の場合においてビーム拡大器も同様に使用された。

【0184】

概して、システムは、レーザーと、撮像レンズを伴う高速デジタルカメラと、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。全ての実験は、比較を目的として2つのレーザシステムを用いて2回行われた。第1のシステムは、可視レーザー(532nmの波長を有するNd:YAGレーザー)であり、第2のシステムは、1550nmの波長の非可視IR(赤外線)レーザーである。2つのシステムは類似の結果を生み出した。可視レーザーを用いたシステムには、Pixel Link型番A741のデジタルカメラが使用された。カメラは、毎秒約2200フレーム(2200fps)の速度で対象の胸部から反射した二次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素子の焦点距離は、532nmのレーザシステムについては150mmであり、IRシステムについては600mmであった。レーザーから対象の胸部までの距離は約40mであった。レーザー出力パワーは約50mWであった。レーザー光線の視準を合わせるために、倍率3のビーム拡大器が使用された。非可視レーザシステムについては、眼の安全上の理由から1550nmのIRレーザーが使用され、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、特定の実験によって左右され、20fpsから約2000fpsまで変動した。全ての場合において、実験は、健康な雌豚のモデル、すなわち、体重50kg前後の国産で混血の白色で大型の在来種の豚に対し実施された。これらの動物は血液循環、心臓、皮膚及び消化器系がヒトと類似している。各実験において、異なる豚について10回の実験が実施された。豚は、麻酔をして人工呼吸下に置かれた。

【0185】

指標の各々をテストするため、薬剤及び手術器具を使用することで、全てのパラメータが制御され、そのうちの1つのパラメータだけが各測定について変更された。例えば、脈拍数を測定するためには、豚の心拍数を低下/上昇させるのにアドレナリンが用いられ、一方人工呼吸器及び他の薬剤が豚の血圧、酸素飽和度などを制御した。各実験において数個のパラメータがテストされた。全ての測定値は、同一の測定点すなわち豚の胸部から読み取られた。全てのパラメータは、同一の方法を用いて測定された。ただ1つの相違点は、結果の解析プロセスであった。

【0186】

脈拍数及び呼吸数は、1つの時間スケールで測定されたが、他の全てのパラメータの結果は動作の振幅の値から抽出される。したがって、本発明は、脈拍数及び呼吸数と、1つ以上の追加のパラメータの両方の同時監視を提供する。パラメータの各々が特別な特性(振幅値及び形状)を有すること、そして本発明がナノメートル動作の追跡を提供することから、多数のパラメータを同時に測定することが可能である。

【0187】

発明者らは、さらなる実験を行い、複数(この特定の実験に置いては5個)の生物医学的パラメータ、すなわち拍動数及び形状、呼吸、血液脈圧、血液凝固及び酸素飽和度を同

10

20

30

40

50

時に監視する本発明の技術の能力を実証した。全ての測定は、豚について40メートルの長距離で同時に実施された。

【0188】

実験が異なるタイプの皮膚（テクスチャ及び色）に対して実施されたという点にも留意すべきであり、結果は事実上、使用された波長とは無関係であることが示された。

【0189】

さらに、概して、遠隔の生物医学的推定を実行するためには較正プロセスが必要である。較正とは、基本的に、画素数単位でなさ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翻訳因子を発見することである。これは、実際には手術室の機器からの示度数と光学読み出し値とを等化することによってなされる。実際には、較正は、測定が行われる場所によって左右され得る。しかしながら、発明者らは、測定が非常に再現性の高いものであることを発見した。発明者らは、動いている対象についての生物医学的パラメータをシステムが測定できるように追跡器上に測定装置を設置しながら実験を行い、毎回、測定値は同一の場所から抽出された。

10

【0190】

呼吸

呼吸とは、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、一方呼吸数は、1分あたりの呼吸の数である。成人の標準的な呼吸数は毎分12～20呼吸である。

【0191】

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。測定には、時変スペckルパターンの相関と、相関ピークの相対的シフトの振幅と時間の関係のプロットが関与していた。基準測定は、呼吸装置を用いて行われ、分あたりの呼吸の数は制御され、各測定において（毎分13～20呼吸の範囲内で）変更された。

20

【0192】

データ解析アルゴリズムは、心拍数ならびに他のパラメータを分離し、結果から呼吸動作をフィルタリング除去することを可能にするという点に留意すべきである。以下に提示する結果は、心拍であり、心拍は呼吸による影響を受けない。フィルタリングは、スペクトルドメインを検査し、呼吸頻度を識別し、その後時間信号から呼吸頻度を除去することによって行われた。呼吸実験において、測定は、呼吸装置を用いて及び呼吸装置を用いずに実施され、対象が自由に呼吸する場合に呼吸を測定する上で有意な差異は全く存在しないことが示された。

30

【0193】

合計9回の呼吸実験が実施され、呼吸の数は、呼吸装置（または、圧送空気呼吸機）を使用することによって実験毎に変更された。次に、異なる呼吸数が実験の各々に対して強制された。図25A及び図25Bは、呼吸実験の1つ（実験番号1）の結果を提示しており、9回の実験の全ての結果のまとめが図25Cに提示されている。実験は、光学装置と基準測定（呼吸装置）の間のほぼ完全な相関関係（99.7%）を実証した。呼吸実験は表17にまとめられている。

40

【0194】

表 1 7

カメラ	P i x e l i n k	
レーザー	5 3 2	Nm
持続時間	2 0	秒
脈	6 1	拍動数/分
呼吸	2 0	呼吸数/分
測定呼吸数	1 9 . 9	呼吸数/分

10

【 0 1 9 5 】

血液の凝固 (I N R)

本発明の技術は、血液の凝固状態を決定するためにも使用することができる。凝固とは、負傷後に血液が凝血塊を形成して、出血を止め負傷を治癒するプロセスである。このプロセスには、凝固因子として公知の血小板及び蛋白質という2つの構成要素が関与する。血小板は、負傷部位の周辺に形成し、同時に血漿中の蛋白質が応答してフィブリンを形成し血小板血栓を補強する。凝固障害は、凝固因子または血小板のうち的一方に欠損または異常がある場合に起こる。過剰な凝固(血栓形成)傾向の増大、または、出血(大出血)のリスクの増大のいずれかが存在し得る。血液凝固障害は、遺伝性、または別の疾病の結果、または薬剤の副作用でもあり得る。

20

【 0 1 9 6 】

血液凝固をテストする共通の方法は、或る種の化学物質を血液に添加した後に、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テストの結果は実験室間で異なることから、共通テストすなわちINR(国際標準比)が一般に使用されており、INRは、

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

30

として定義される。

【 0 1 9 7 】

ここで、ISI(国際感度指数)は、国際標準との関係における任意の商業システムの応答性を表している。各製造業者は、製造する任意の組織因子に1つのISI値を割り当てる。ISI値は、組織因子の特定のバッチがいかに国際基準組織因子に匹敵する程度を表している。ISIは通常1.0~2.0である。

【 0 1 9 8 】

通常INRの値は、1に近く、抗凝固剤の投薬を受け定期的に監視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、血液検査または装置内に挿入される指先から採取され血液を一滴しか必要としない携帯型監視装置によって監視可能である。

40

【 0 1 9 9 】

本発明者らによって行われた実験で使用された凝固の基準測定は、CoaguCheck XP装置を用いた自動INR測定によって行われた。Herafinを2回注射しながら、5分おきにブタのINRレベルが監視された。血管の活動に起因する身体の振動の時間推移からパルスプロファイルが識別された。

【 0 2 0 0 】

実験手順は先の手順と類似していた。結果は、心拍数ピークならびにその振幅の形状及

50

び値から解析された。より具体的には、図1Bのシステムと類似するシステムが、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の変動が、上述した通りに検出され処理されて、相関関数及び相関関数の特徴（例えば、ピーク位置及び/またはピークサイズ）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を及ぼすことから、凝固の変化は、例えば主要動脈の近位にあってよい皮膚の表面の機械的動作に強い影響を及ぼす。したがってオプトフォンによる動作プロファイルの測定が、較正後に、血液の凝固状態を表わすINRパラメータの抽出を可能にする場合がある。

【0201】

図26はINR実験の結果を提示している。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、すなわち2つの方法間には80%の相関関係があった。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。

10

【0202】

酸素飽和度

血中酸素飽和レベルは、酸素を取り込んだ赤血球の百分率である。赤血球は、肺を通過する時に酸素で飽和し、この酸素はその後身体の器官に運ばれる。飽和した（酸素飽和）赤血球の正常な百分率は95%超である。酸素飽和度が90%未満に低下した場合、低酸素症と見なされる。身体は、適切な血中酸素レベルが無ければ適正に機能することができない。

【0203】

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テストという2つの古典的な方法がある。酸素飽和度は同様に、分光光コヒーレンストモグラフィを用いて可視範囲（450nm～700nm）内で測定することができる。

20

【0204】

パルスオキシメータは、ヘモグロビン（すなわち赤血球内の酸素担体）が、酸素レベルの変動に応じて異なる形でその可視光吸収を変化させるという事実に基づく光学センサである。酸素を運ぶヘモグロビンは、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ならびに、センサ部位を通過する光を受光する光検出器を用いる。発明者らによって行われた実験においては、豚の尾にオキシメータを取り付けることによって測定装置<原文抜け>。酸素レベルは10秒毎に記録された。豚の胸部にレーザー光線が投射され、その間に酸素圧送機はオフに切替えられ、豚は呼吸を止め、これにより酸素値は下降した。独立呼吸を防止するために神経筋遮断薬が注入された。

30

【0205】

図27A～27Cは、2つの飽和レベル実験について受取った結果を提示しており、基準測定は実施され光学的な結果と比較された。本発明の光学システムは150秒の記録を行った。光学システムによって記録された、血管の活動に起因する身体の変動の時間的推移が図27Aに表わされている。サンプリング周波数は1027Hzであった。血中の酸素変化に起因するグラフ内の変化は、10秒毎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分析された。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。第1の値が光学システム及び基準値について同一の値になるような形で光学的結果に定数（37.6）が乗じられた。結果は、図27B及び27Cに示されており、ここで曲線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27Cについてそれぞれ0.944及び0.981である。実験の技術的パラメータのまとめを表18に表わす。

40

【0206】

表 1 8

カメラ	P i x e l i n k	
レーザー	5 3 2	Nm
持続時間	1 5 0	秒
脈	8 4	拍動数/分
酸素 (%)	9 4 - 8 1	%
呼吸	1 9 . 9	呼吸数/分

10

【 0 2 0 7 】

以下は、対象の様々な他のパラメータ/状態の測定のために本発明をいかに使用できるかを実証する、本発明の付加的な実験の説明である。

【 0 2 0 8 】

眼圧

図 2 8 ~ 3 2 を説明する以下の節では、眼圧 (I O P) と時間ドメイン内での対象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、発明者らがウサギに対して行ったテストについて言及されている。

【 0 2 0 9 】

テストでは、ウサギの眼の I O P 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表わす) の振動の平均振幅とが比較された。テストにより、I O P の経時変化が (スペックルパターンの相対的なシフトに比例する) (t) の経時変化に比例することが示された。

20

$$P_{IOP}(t) \propto \beta(t) \quad (15)$$

【 0 2 1 0 】

したがって、I O P を推定するために (t) を用いることが可能である。

【 0 2 1 1 】

テストの目的は、網膜内の血管中の血圧が、I O P に相関された形で強膜/虹彩の動作に影響を及ぼすこと、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ことにある。この動作は、非常に小さいものではあるものの、我々の技術が可能にし得る動作精度はナノメートルスケールであることから、本発明のスペックルベースの測定によって検出可能である。測定される動作は単に、虹彩/強膜のパルスであり、虹彩または眼の動作ではないことを強調しておくことが重要である。虹彩または眼の動作は望ましくなく、十分に短い時間スケールで測定を実施することによってフィルタリング除去可能である。

30

【 0 2 1 2 】

実験セットアップにおいて、ウサギには、その I O P を制御する目的で眼に点滴が連結された。実験システムは図 1 B のシステムのようにセットアップされ、ここで光学ベースの監視システムはウサギから約 5 0 c m の範囲に位置付けされた。システムには、高速カメラとレーザーが含まれていた。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 M a t l a b 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スペックルパターンを監視し、スペックルパターンの動作の軌道を追跡した。実験中、ウサギには麻酔がかけられた。コヒーレント光源は、ウサギの強膜を照射するための 5 3 2 n m の波長を有する光線を生成する C W N d : Y A G レーザーの高調波であった。反射は、「 P i x e l i n k 」製の高速デジタルカメラを用いて解析された。得られた結果は、M a t l a b ソフトウェアを用いて解析された。

40

50

【 0 2 1 3 】

実験中、ウサギの眼の I O P を変動させるため、点滴バッグの高さが変更された。圧力差が、高低差に比例し、次の通りに推定できることは公知である：

$$\Delta P = \rho g \Delta h \quad (16)$$

ここで、 ρ は点滴液の濃度であり、 g は重力加速度であり、 h が高低差である、等式 6 で得られる圧力値と mmHg 単位の変換は、以下の変換を用いて計算可能である：

$$1 \text{ Pa} = 1 \text{ N/m}^2 = 9.8692 \times 10^{-6} \text{ atm} = 7.5006 \times 10^{-3} \text{ torr} = 7.5 \times 10^{-3} \text{ mmHg} \quad (17)$$

【 0 2 1 4 】

10

図 2 8 を参照すると、時変関数が 2 mW レーザーを用いて上述のシステムを介して生成された、眼圧 (I O P) の関数として眼の振動を表わす空間相関関数のピークについての時変位置を記述する、時変関数の揺動振幅を表わすグラフが描かれている。

【 0 2 1 5 】

上述の実験システムを使用することによって得られた空間相関関数のピークの時変位置の揺動振幅と、等式 7 及び 8 にしたがって (点滴バッグとウサギの眼の間の高低差に基づき) 計算された mmHg 単位の I O P の間の関係が分かる可能性がある。

【 0 2 1 6 】

グラフは、各々異なる技術にしたがって実施された異なる 3 つの測定のセットを例示している。一番上の曲線 6 0 0 は、1 0 0 フレーム / 秒の速度でのサンプリングによって得られ、一方各測定値は、時間軸に沿って連続的ではなく別個に得られた。中央の曲線 6 0 2 は、1 3 3 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 6 0 4 は、連続的な測定を用いて、ただし 1 0 0 フレーム / 秒のサンプリングレートで得られた。各測定値の周りの棒は、2 0 回以上の測定値を平均した後得た標準偏差を示している。レーザーへの電流量は、約 2 mW の光力を意味する 0 . 2 A であった。

20

【 0 2 1 7 】

得られた結果から、空間相関関数のピークの時変位置の光学的に決定される揺動振幅の減少が、約 4 0 mmHg を上回る圧力について得られることが分かる可能性がある。これは、この圧力がおおよそウサギの眼の固有の I O P であったためである。圧力がこの I O P 値を超えて誘発された場合、点滴バッグはウサギの眼の固有の圧力を克服したことから、減少が測定された。実験において、測定値の誤差は約 1 5 % であることも分かる可能性がある。従来の測定装置の精度も同様に約 1 0 % ~ 1 5 % であるが、最新技術は遠隔で有害でない測定装置である、という点に留意することが重要である。

30

【 0 2 1 8 】

振幅の値がいかに抽出されたかを理解するため、実施された実験の 1 つにおいて得られた読み出し情報の一例を示す図 2 9 の参照が指示される。図 2 9 では、眼の脈動運動を表わす空間相関関数のピークの時変位置を記述する時変関数が生成されたことが分かる可能性がある。5 0 0 のサンプル毎に、点滴バッグの仰角が変更された。これらの変更中、点滴バッグの仰角変化に起因して高振幅アーチファクトが出現する。点滴バッグの各高さに対応する (すなわち、異なる I O P に対応する) 平均振幅を得るために、時変関数の揺動振幅は 5 0 0 のサンプルからなる各セットについて測定され平均化された。

40

【 0 2 1 9 】

1 0 mW レーザーを用いて同一の実験が繰り返された。この実験の結果は図 3 0 に表わされている。この場合、標準偏差の誤差ははるかに小さく、約 5 % と推定できることが分かる可能性がある。性能の改善の理由は、照射レーザーの光強度に関係する。供給電流がわずかに 0 . 2 A である場合、レーザーは、そのレーザー発振の閾値にあり、したがって、十分に安定していなかった。その不安定性は、標準偏差の変動の一部の原因となった。供給電流が 0 . 2 5 A である場合、レーザーは、より安定しており、結果は、はるかに再現性の高いものであった。図 2 8 及び 3 0 の各図における様々な曲線間の差異は、強膜に沿

50

った異なる位置で実施された測定、または異なる眼について実施された測定に関係するものであるという点に留意されたい。図 28 及び 30 の曲線の各々についての標準偏差は、同じ実験の持続時間全体にわたって、同じウサギについての同じ場所で実施された測定について得られたものである。

【0220】

1550 nm の波長の眼に安全なレーザーを用いて同じ測定を実施することができるという点に留意されたい。

【0221】

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、眼圧 (IOP) の関数としての空間相関関数のピークの時変位置を記述する時変関数 (時変関数は眼の振動を表わす) の揺動振幅を例示するグラフが描かれている。

10

【0222】

図 30 の実験の場合と同じの測定手順にしたがって、新たなウサギに対して別の重要な測定が実施されたが、今度は、抽出された結果は、従来のゴールドマン眼圧計に由来する絶対基準測定と比較された。測定は、前述のものと同様、ウサギの虹彩を照射することによって行われた。

【0223】

図 31 中の 10 mmHg の測定が、点滴バッグを挿入する前に実施されたという点を指摘しておかなければならない。図 28 及び 30 で提示されている測定は、ウサギに対して、その眼内に点滴を挿入しようと何十回も試みた後に実施された。これらの試みはウサギの眼を変形させ、その固有の IOP を変化させた。図 31 の測定では、新しいウサギが使用され、実際その IOP はさらに低いものであった。事実、基準のゴールドマン眼圧計を用いて、図 28 及び図 30 の実験で用いられたウサギの平均 IOP が、実験終了後、ウサギの IOP は実際に 10 mmHg (実験前) から 35 mmHg 前後 (実験直後) に変化したことが確認された。

20

【0224】

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。異なる焦点距離 (図 28 及び 30 の結果を得るために用いられた 50 mm の焦点距離を有するレンズの代わりに、図 31 では 55 mm) を有するレンズが光学装置内で使用されたことから、振幅値は図 28 及び 30 の振幅値よりも小さい。

30

【0225】

図 28 に内含されている得られた結果から、誘導された IOP の変動が、ウサギの眼の虹彩における反射したスペck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、この変動の監視は連続的に実施され、一方 3 番目の実験 (中央の曲線 602) では、測定値は互いに別個に得られた。3 つの場合全てにおいて、曲線の傾向は同一であり、それが虹彩から反射したスペckルパターン全体にわたって適用された処理と IOP との間に存在する相関関係の正当性を立証している。

【0226】

40

連続する監視実験を比較した場合、曲線 600 及び 604 は両方共、同一の外観を有するが、包括的な振幅値との関係においてスケールアップされている。このことは、サンプリングレートが低くなればなるほど、スペck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。

【0227】

図 28 に提示された全ての場合において、測定誤差は約 15% の標準偏差を有する。図 30 に描かれた結果は、およそ 5% までの標準偏差の誤差の減少を示している。この性能改善の理由は測定のタイミングに関係する。事実、図 30 の結果は我々の実験の初期段階で得られたものであり、一方図 28 の結果は多数回のテストの後に得られたものであり、このことは、構造、ひいてはウサギの眼の IOP にも影響を及ぼした。測定が虹彩に沿っ

50

た異なる位置で実施されたこと、または測定が異なる眼について実施されたことのいずれかを理由として、図28の様々な曲線と図30の様々な曲線の間に差異が発生する点に留意されたい。図28及び30の曲線の各々について標準偏差は、同じ実験の持続時間全体にわたって同じウサギの同じ場所で実施された測定について得られる。この事実は、標準偏差の誤差が測定点とは無関係であり得ることを示唆している。

【0228】

図31に提示された結果は、ゴールドマン眼圧計によって実施されたIOPの絶対基準測定値と、従来の光学装置によって生成された振幅読み出し情報との間の単調かつ明白な関係を示している。

【0229】

ゴールドマン眼圧計は約1mmHgの測定誤差を有している。これに対して本技術の誤差は(5%の標準偏差の誤差と平均で15.5mmHgのヒトの典型的なIOP値とを考慮すると)約0.775mmHgである。したがって、本発明の技術は、低い測定誤差(すなわちより高い精度)ならびに遠隔かつ連続監視能力の利点の両方を提供した。

【0230】

さらに、IOPの増加は緑内障の大きなリスク要因であり、一方IOPの減少は流体漏出及び眼球の収縮(それ自体の望ましくない状態)を表している。図28の結果は、本発明の技術がIOPの増加及び減少の両方に対して感応性を有するものであることを示している。

【0231】

発明者らは、スペckルパターンのデフォーカス撮像に基づく運動測定を用いたIOP測定が、外部圧力場の適用を利用することでさらに一層改善されることをさらに発見した。このために、図11Aの上述の測定システム500の参照が指示される。IOP測定にとって、問題の領域は対象の眼であり、外部場源は、振動/運動に影響を及ぼすユニットとして作動し、ラウドスピーカー(単複)などの音波発生器を含む。

【0232】

この場合発明者らが使用する実験セットアップは、上述の実験において使用された通常のセットアップに類似したものであり、角膜を照射するレーザー及び後方反射光を解析するカメラを含む。これに加えて、角膜に向けて誘導される所与の可聴周波数の音圧波を生成する小型ラウドスピーカーが使用された。ラウドスピーカーを介して生成され角膜に向けて誘導される外部圧力波は、予測された形で角膜を押圧する。レーザー及びカメラは、スペckルに基づく手順を介して、創出された運動を解析する。内部圧力はラウドスピーカーに由来する外部圧力に対抗することから、内部IOPは、外部圧力波に起因して角膜にどれほどの動きが発生するかによって左右される。この動きは、スペckル技術を介して測定され、IOPについての絶対値が抽出される校正データと比較される。

【0233】

血液脈圧

上述した通り、本発明の技術は、血液脈圧を決定するために使用可能である。そのためには、血管(単複)に隣接する患者の皮膚の領域(例えば手首)を照射するため図1Bのシステムと類似するシステムを使用することができる。スペckルパターンの変動が、上述した通りに検出され処理されて、相関関数と、相関関数の1つの特徴(例えばピーク位置及び/またはピークサイズ)の時間変動とを決定する。空間相関関数の時間変動は、図6Aに示されているプロファイルと類似したプロファイルを有しており、ピークの振幅は、測定(照射)場所における血流量を表わす。発明者らは、測定されたデータ(スペckルパターン)の時間変動が測定場所内の血流量(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ピーク(図6Aのパラメータ1)の振幅が患者の血液脈圧と良好な相関関係にあることを発見した。

【0234】

図32は、テスト対象の血液脈圧と比較された場合の、テスト対象のパルス振幅の経時的变化を例示するグラフである。基準脈圧は、曲線として表示される曲線によって示さ

10

20

30

40

50

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は両方共、手動式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として表示される）は、上述の基準測定と同一の時間で、提案された光学技術を用いて得られたパルス振幅の値を例示している。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で実施された。基準曲線と本発明の技術によって得られた曲線Mとの間には強い相関関係が存在することが分かる。

【0235】

畜牛の監視

本発明の技術は、反芻動物の生物医学的パラメータを決定するためにも使用可能である。例えば心臓の鼓動の監視、脈拍係数、血液脈圧及び呼吸計数などの反芻動物の生物医学的パラメータの監視は、この情報が乳牛の搾乳及び繁殖のタイミングを最適化するために使用可能であることから、畜牛の場合には非常に重要であり得る。有利にも、このような監視は接触なしに実施され、これは動物を扱う時には重要である。オプトフォン技術を適用し主動脈に近い位置で乳牛の皮膚の表面を観察することによって、（運動の監視後及び適切な較正後に）実時間で連続的に上述の生物医学的パラメータの抽出が可能になる場合がある。

10

【0236】

温度の監視

本発明の技術は、生物組織の温度を決定するためにも使用可能である。そのためには、生物組織（例えば身体の皮膚の一部）を照射するために図1Bのシステムと類似するシステムを使用することができる。スペckルパターンの変動は、上述した通りに検出され処理され、相関関数と、相関関数の1つの特徴（例えばピーク位置及び/またはピークサイズ）の時間変動とを決定する。実際には、組織の温度は組織の時間的動作プロファイルに関係付けされる。したがって、このプロファイルを抽出することによって、適正な較正後、検査対象組織の温度を推定することが可能である。

20

【0237】

流速及び流量の監視

本発明の技術は、流速及び流量を監視するためにも使用可能である。流速及び流量は、流れが監視される器官の表面で生成されたスペckルパターンの連続したデフォーカス画像間の相関関数から抽出された相関ピークの時間的パターンのスペckルコンテンツの経時変動に相関されてよい。実際には、流れる液体内にナノ粒子を嵌め込み、これらのナノ粒子からの散乱に起因して生成されたスペck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ckルパターンのより早い動作を生じさせることを理由として、流速及び流量が推定される可能性がある。こうして流速は、検査されたスペckルパターンの一時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実時間で計算することができる。

30

【0238】

オプトフォンの測定は、検査対象表面の時間的動作プロファイルの検知を提供する。それは、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場合、測定は、吸収の2つの波長における時間的挙動の差異または比率が検査されるオキシメトリとしての利用分野にとって有用であり得る。

40

【0239】

流速の場合、測定は考えられる2つの方法で行うことができる。第1の方法では、時間的プロファイルの測定を、間に公知の距離をおいた2つ（またはそれ以上）の空間位置で同時に実施してよい。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関させることによって、2セットのパルス間の時間的相対シフトを計算してよい。この時間的シフトを、2つの測定点間の先験的な公知の空間距離で除した場合、流速が得られる。第2の方法では、単一の空間的位置において1度だけ測定を実施することによって流速の測定を行う。この場合、脈拍の正確な時間的プロファイルは、高い時間分解能で（例えばGHz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。以上で説明した

50

通り、流速は、動脈に沿った流れプロファイルに影響を及ぼすことから、時間的脈拍プロファイルの高精度の抽出を流速に関係付けすることができる。流速及びオキシメトリなどの測定の全ての場合において、脈拍の影響が有意なほどにより明瞭である主動脈の近くで測定を実施することが好ましい。

【0240】

骨折の測定

発明者らは、骨折を測定/検出することを目的とした実験を実施した。この目的で、上述の図11Aのシステム500に類似する測定システムが使用され、ここで外部場源502は、振動/運動に影響を及ぼすユニットとして作動し、スペckルパターンのデフォーカス撮像の間に音波を適用するため、例えば患者の手などの1つの身体部分の近傍に設置されたラウドスピーカーなどの圧力源発生器を含む。ラウドスピーカーは、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。骨折を有する骨の動作は、骨折の無いものとは異なる。上述のオプトフォン(測定ユニット)は、皮膚及び骨の動作を検査する(一連のスペckルパターンを生成する)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(第2の骨折していない手であり得る)からの偏差が存在するか否かを識別する。スピーカの強度は、スピーカが位置付けされる距離によって左右される。患者の手(概して1つの身体部分)から数センチメートルのところにスピーカを位置付けし、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、骨折がある場合、手は健康な手のようには振動しない。このことは、適切な較正を行うこと(すなわち、骨折前の手をマッピングすること)によって、または実質的に対称であると想定される2つの手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。したがって、骨折を識別/検出するために本発明の技術を実施するためには、第一に、振動プロファイル及び周波数ドメインを用いて対象の折れた骨が検査される。この測定は基準測定として使用される。その後、折れた骨(または、折れたと想定されている骨)が検査され、その間に振動プロファイル及び周波数は、差異を抽出し骨が折れているか否かを定義する目的で基準測定値と比較される。骨折の存在を識別した時点で、レーザスポットが手を走査し、手を逐一マッピングする。この技術は、骨折を観察するためのレントゲン画像の代替としてまたは追加として使用することができる。これは、高齢女性などの骨内カルシウムの不足の治療適応であり得る。

【0241】

図33A及び33Bは、発明者らによって実施された実験の結果を例示している。これらの実験において、骨は異なる周波数(50Hz、100Hz、150Hz、200Hz、250Hz)での振盪を受け;カメラ(PixelLink PL-E531)は、毎秒700フレーム(fps)の速度で骨から反射された二次スペckルパターンの画像を捕捉し;レーザーから骨までの距離はおおよそ5cmであり;レーザー出力パワーはおおよそ5mWである。各フレーム内でスペckルパターンを抽出した後、相関関係が計算され、ピーク対時間の2次元位置の変化が得られる。

【0242】

図33Aは、Complete(完全)、Crack(亀裂)、Broken(骨折)、Close(近位)、Far(遠位)、Reference(基準)の測定値を例示する実験の最初の部分の結果を示しており、ここでCompleteは、完全な骨の1つのスポットの照射についての光学測定結果であり、Crackは、亀裂の入った骨の光学測定結果(亀裂の入ったスポットは、完全な骨の上の照射されたスポットと同じである)であり、Brokenは、骨折スポットの光学測定結果であり、Closeは、骨折に近いスポットの光学測定結果であり、Farは、骨折から遠いスポットの光学測定結果であり、Referenceは、基準骨の光学測定結果である。基準骨の結果は、骨折した骨及び亀裂の入った骨よりも低く、近位点結果と完全な骨の間の比率は、近位点結果と骨折した骨及び亀裂の入った骨の間の比率よりもはるかに高いことが示されている。亀裂または骨折が存在するか否かを診断するためには、50Hz及び100Hzで、実験が骨折した骨よりも亀裂の入った骨に対して高い応答を結果としてもたらすという点を見ることがで

きる。

【0243】

図33Bは、鶏の骨の1つに光線の狙い定めながら一片の鶏肉が照射される実験の第2部の結果を示している。完全な骨を照射した後、骨を折り、鶏の骨が折られている状態在一片の鶏肉に対して同じ実験手順が反復された。第2部の条件は、第1部のものと同じであった。

【0244】

図中に示されている通り、基準の結果は、折れた骨のものよりも低く、完全な骨の結果は、折れた骨のものよりも低く、近位点実験と基準実験との比率は、近位点実験と骨折点実験との比率よりもはるかに高かった。

10

【0245】

グラフ内のパラメータは、実験結果全ての平均であり、ここで、完全及び骨折パラメータは8回測定されており、基準パラメータは6回、遠位及び近位パラメータは4回測定されている（各実験は、4回行われた）。

【0246】

上述の通り、本発明の技術は、対象の身体の問題の領域の内部の運動/振動によって引き起こされる（デフォーカス撮像の結果もたらされる）スペックルパターン内のシフトを表わすデータを適正に得ること、ならびに振動プロファイルを表わすデータを適正に解析することによって、対象の様々な生化学的パラメータの測定を提供する。複数のこのようなパラメータは同時に測定可能である。心拍数の場合、拍動間（ローカルタイムスロット内の2つの最高振幅間）の時間が識別される。呼吸の場合、低速周波数（0.5 Hz未満）での偏向正弦波プロファイルが識別され、これは形状及び周波数によって（同様に周波数ドメインダイアグラムを解析することによっても）心拍数から容易に分離される。血液脈圧測定については、心拍ピークの動的範囲の差異（振動プロファイルの正ピークと負ピーク間の差異）が識別される。オキシメトリ監視については、振動プロファイル内の10秒の時間ウィンドウの標準偏差が決定される。凝固分析を実施するためには、同じ時間ドメイン内の各パルスプロファイルの積み重ねられた収集物が最初に構築され、これは、通信機器で使用される「アイ」ダイアグラムに類似するものである（アイダイアグラムは、高速デジタル伝送における信号の質の指標である）。「アイ」ダイアグラムの構築のためには、OCG（オプトカルジオグラフィ）パルスの各々が、形状に応じて時間振動ベクトルから切り取られ、全てのパルスが重ねてペーストされ（すなわち「アイダイアグラム」形状の構築）、このステップが全ての光学サンプルについて反復される。

20

30

【0247】

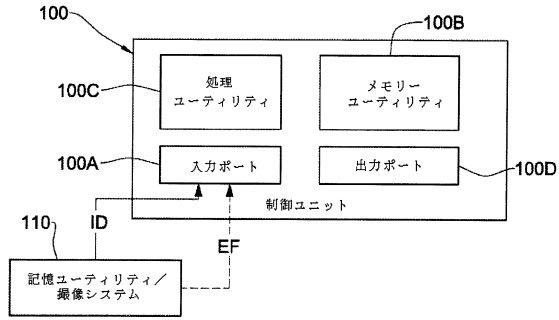
（IOPにおける、ラウドスピーカー、骨折、直流磁場を伴うグルコースと同様に）外部の時間的に周期的な刺激が適用される本発明の実施形態においては、隣接するスペックル画像間の相関ピークの位置が決定され、相関ピークの位置の変化の時間図が得られる。次にこの時間図のフーリエ変換が決定され、そのスペクトルが得られ、これにより、外部シミュレータの刺激周波数におけるスペクトルの振幅値を調べるのが可能になる。

【0248】

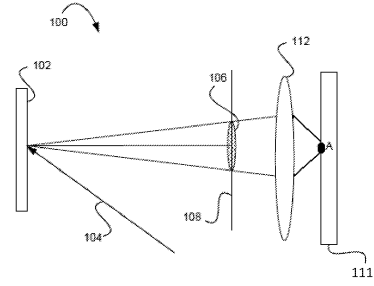
したがって、本発明は、対象の身体の様々な状態を監視/測定する、新規で単純で効果的な技術を提供する。当業者であれば、添付のクレーム内でまたはクレームによって定義されるその範囲から逸脱することなく、以上に例証した本発明の実施形態に対して様々な修正及び変更を加えることができるということを容易に理解するものである。

40

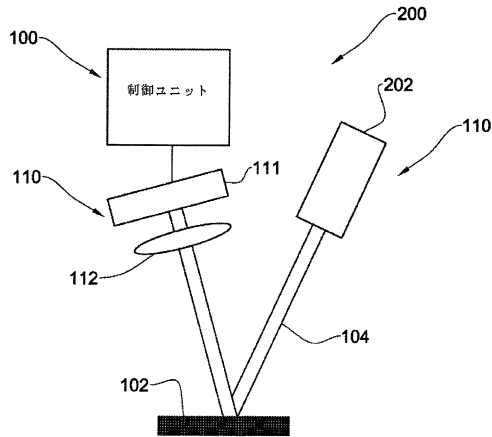
【図1A】



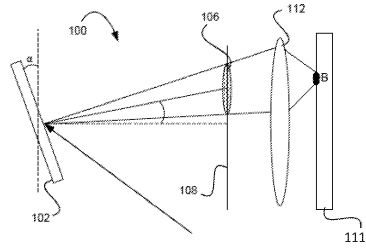
【図2A】



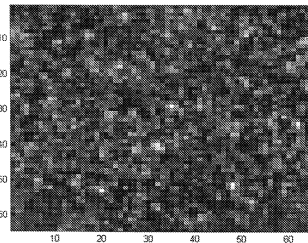
【図1B】



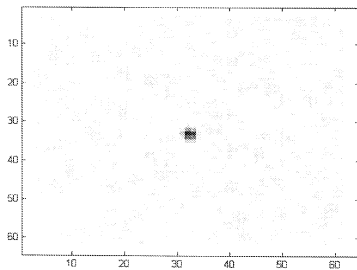
【図2B】



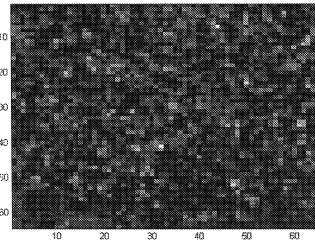
【図3A】



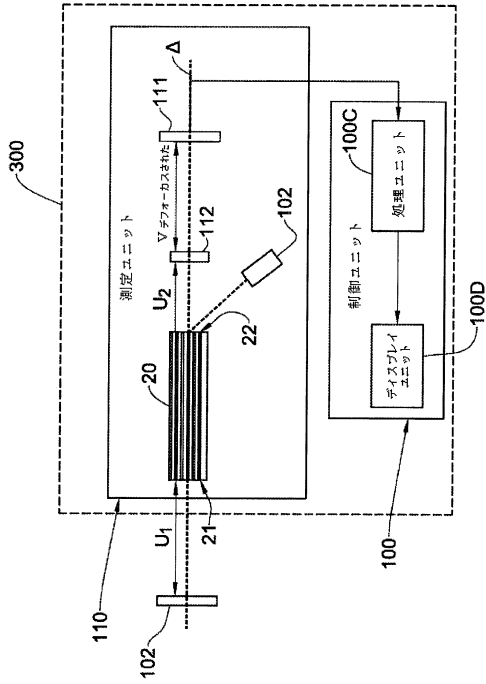
【図3C】



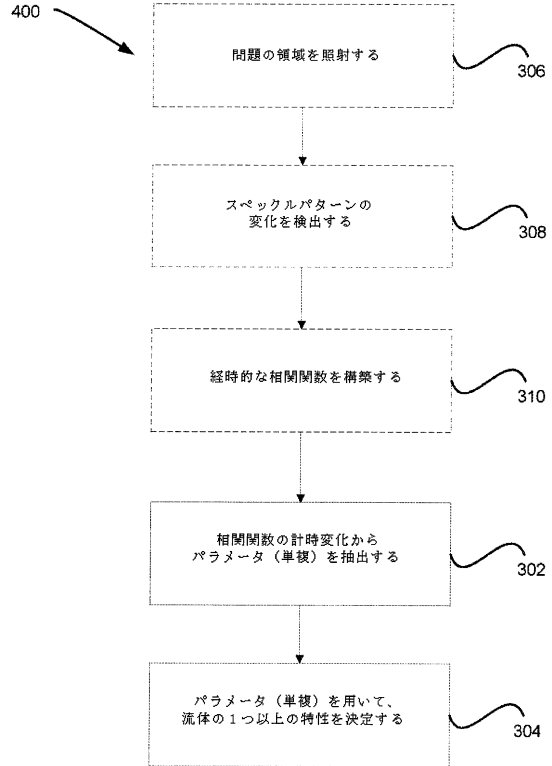
【図3B】



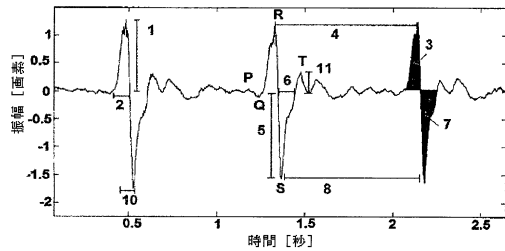
【図4】



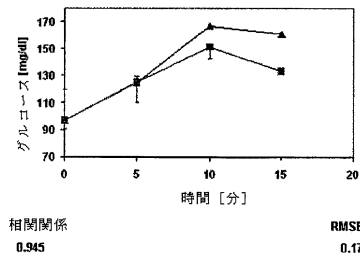
【図5】



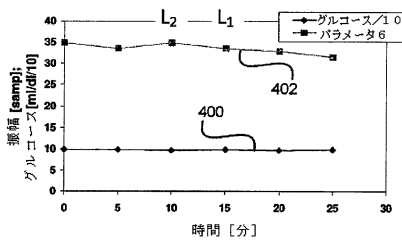
【図6A】



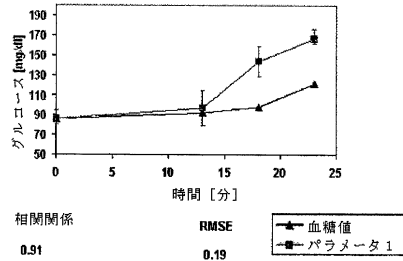
【図6D】



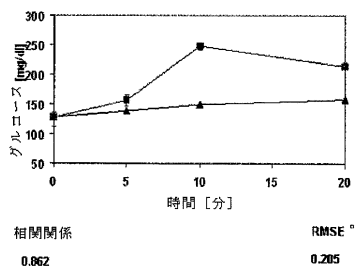
【図6B】



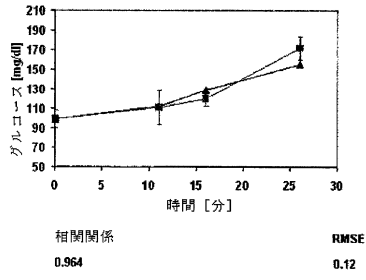
【図6E】



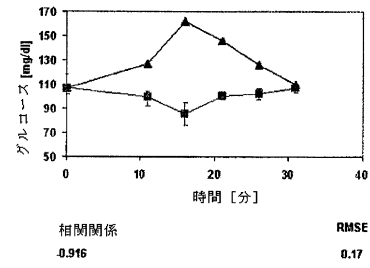
【図6C】



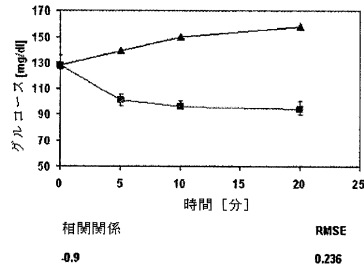
【図 6 F】



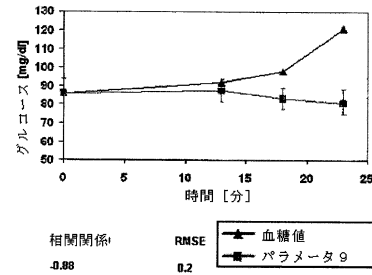
【図 7 B】



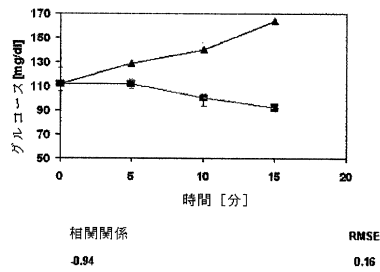
【図 7 A】



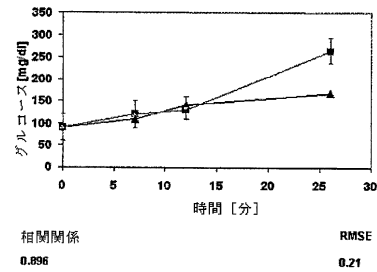
【図 7 C】



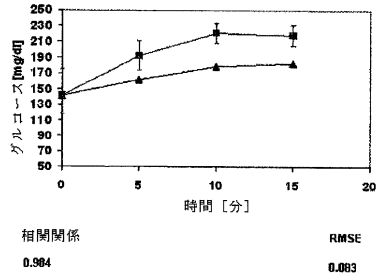
【図 7 D】



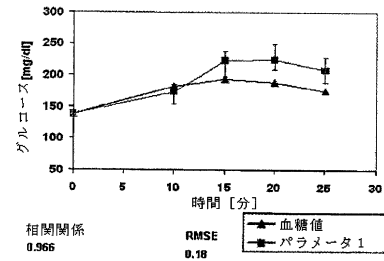
【図 8 B】



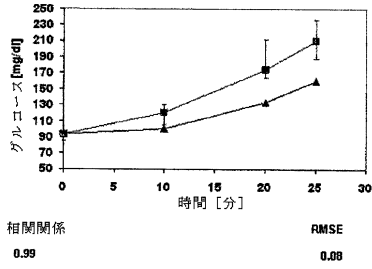
【図 8 A】



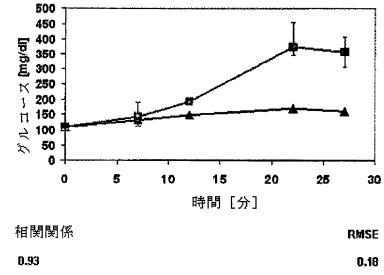
【図 8 C】



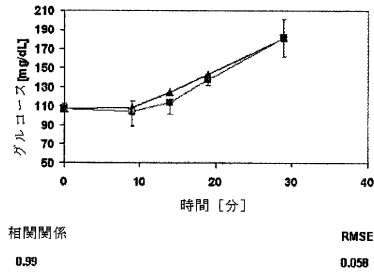
【 図 8 D 】



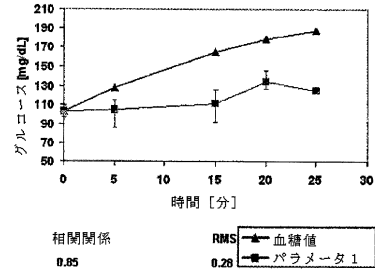
【 図 9 B 】



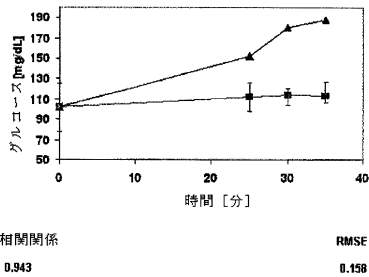
【 図 9 A 】



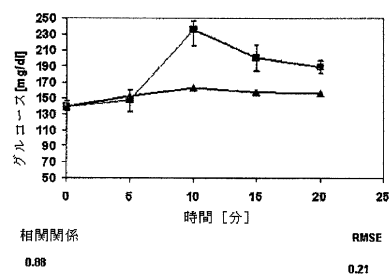
【 図 9 C 】



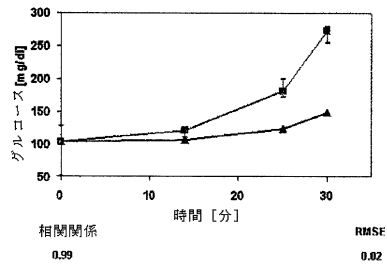
【 図 9 D 】



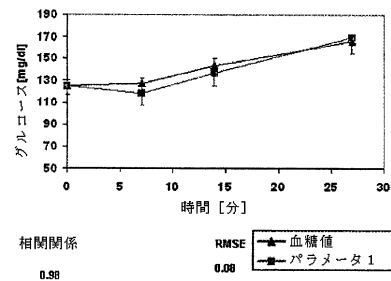
【 図 10 B 】



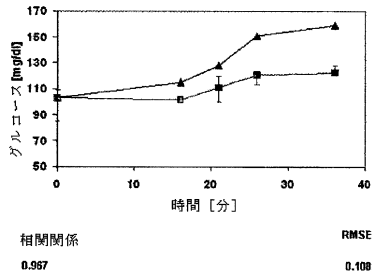
【 図 10 A 】



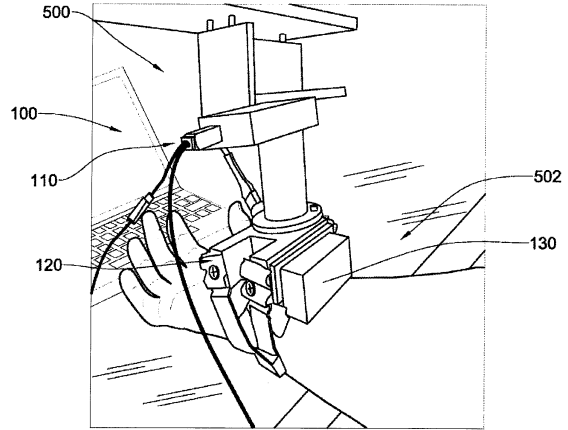
【 図 10 C 】



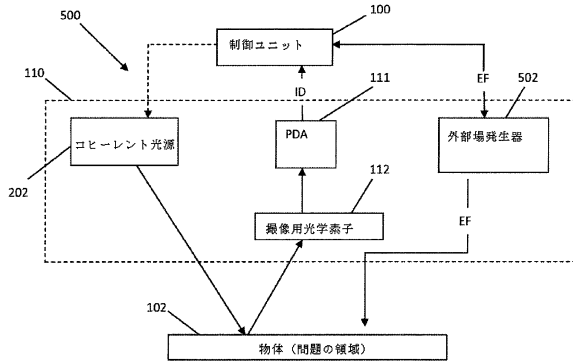
【図10D】



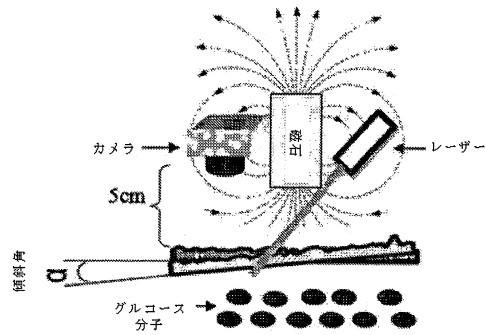
【図11B】



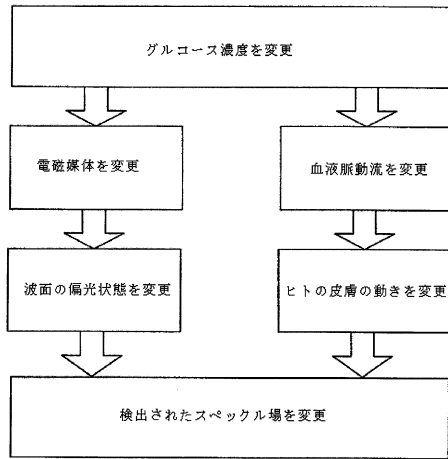
【図11A】



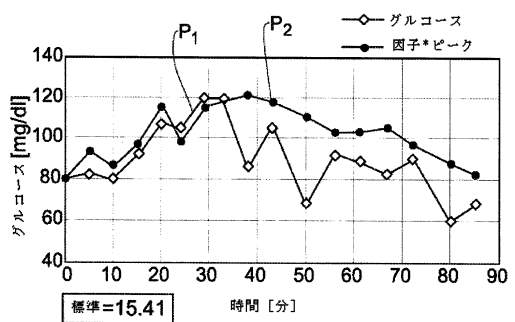
【図11C】



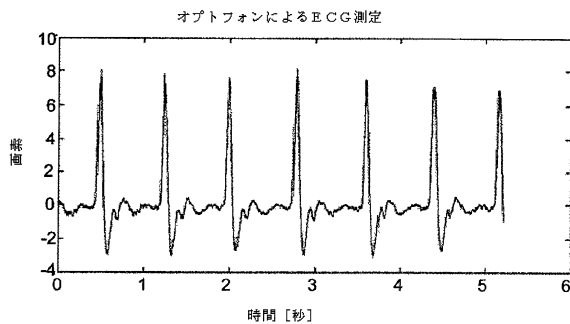
【図11D】



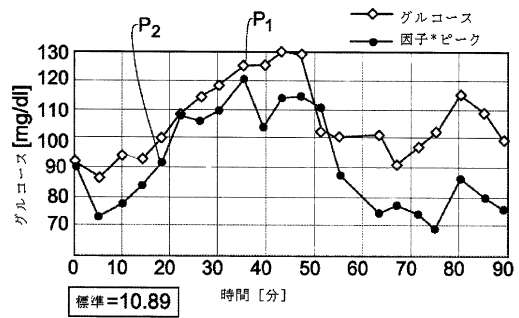
【図11F】



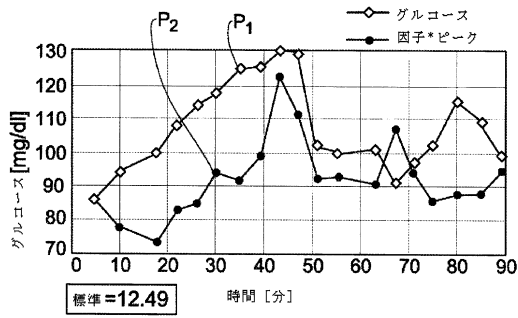
【図11E】



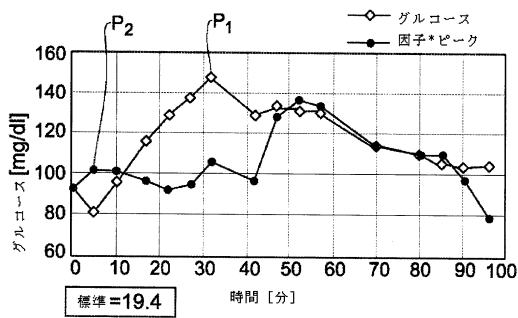
【図11G】



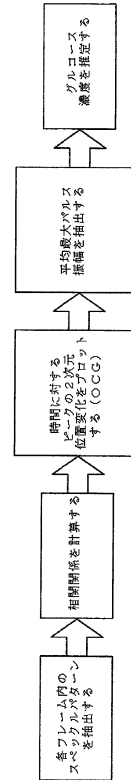
【図11H】



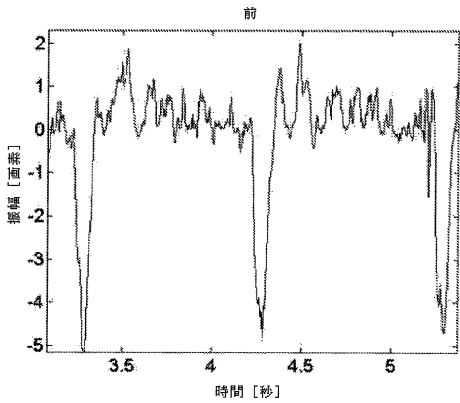
【図11I】



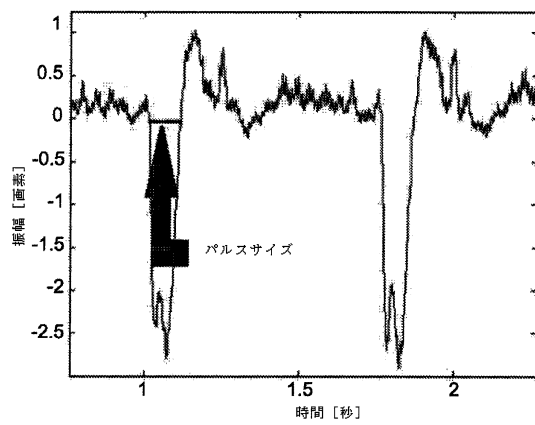
【図11J】



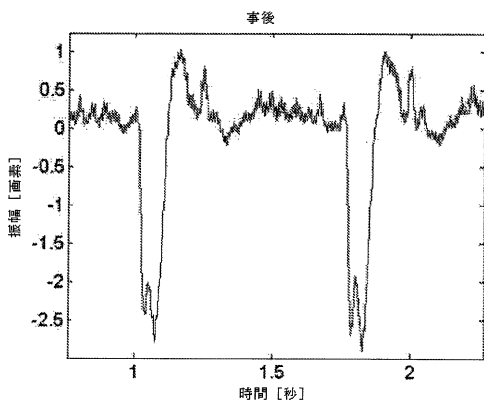
【図12A】



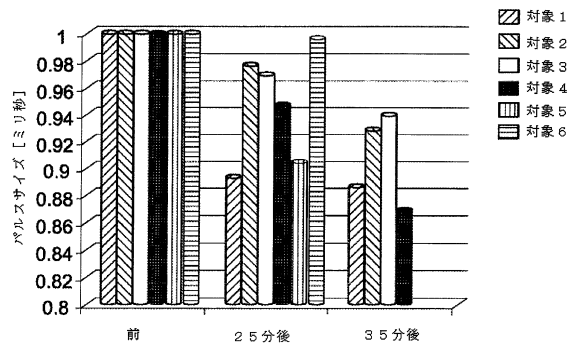
【図13】



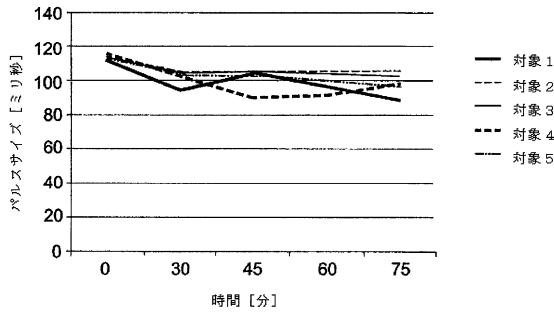
【図12B】



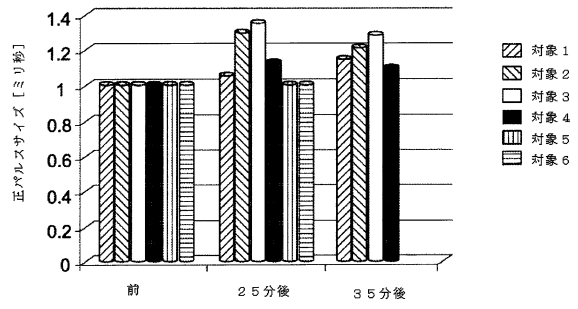
【図14A】



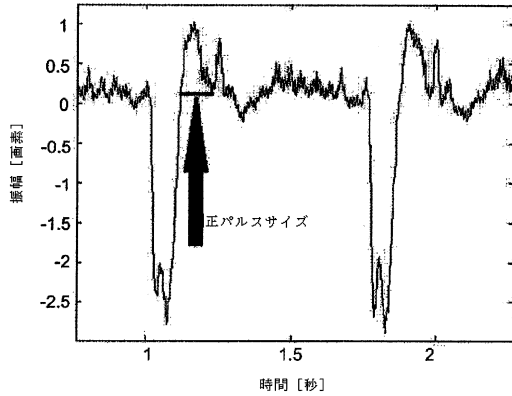
【図14B】



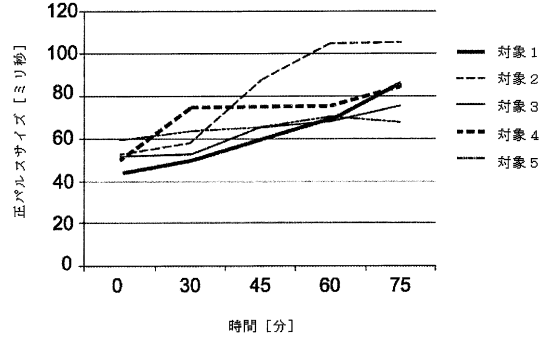
【図16A】



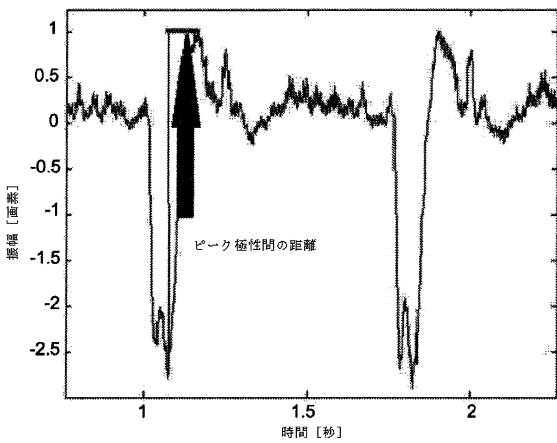
【図15】



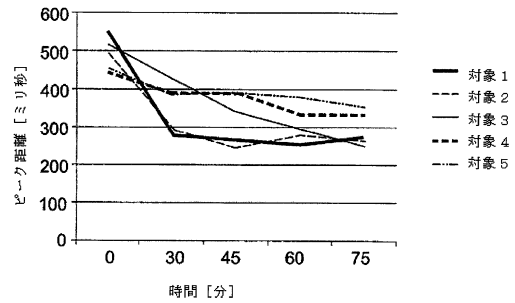
【図16B】



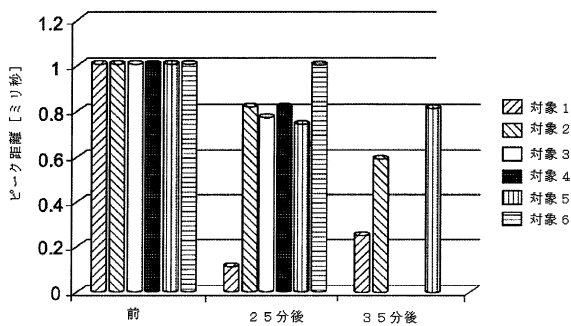
【図17】



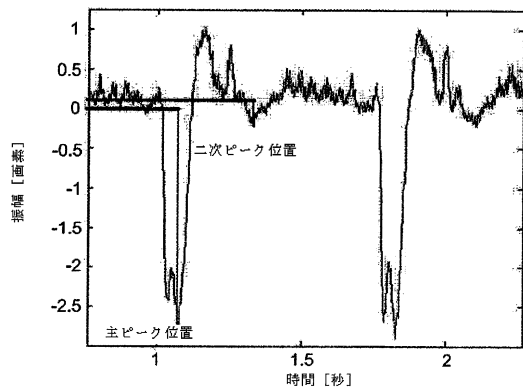
【図18B】



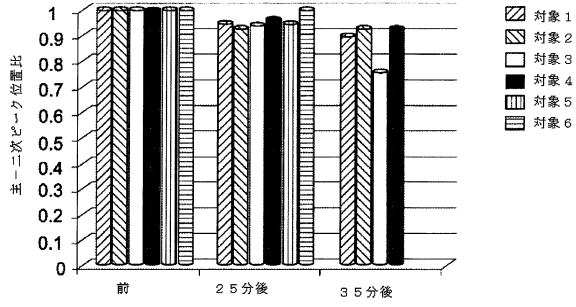
【図18A】



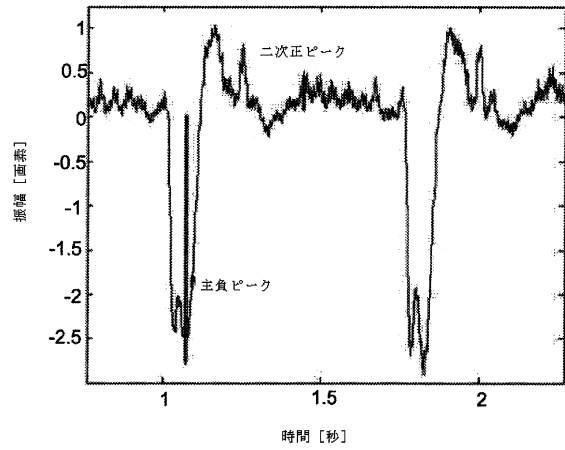
【図19】



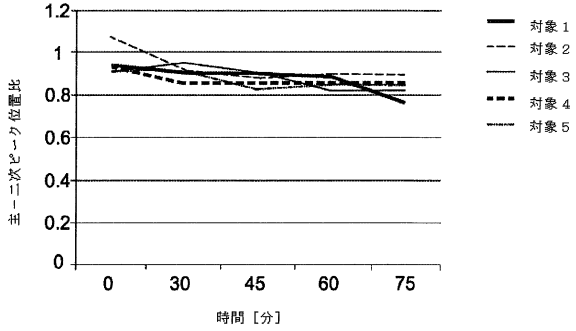
【図 20 A】



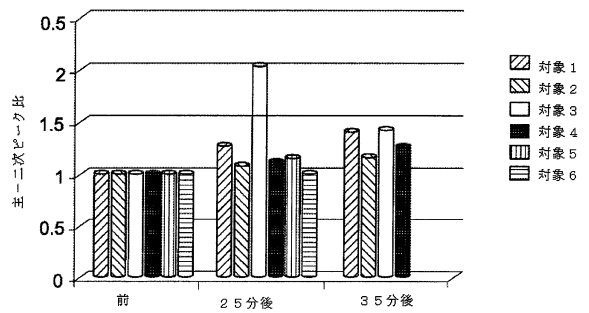
【図 21】



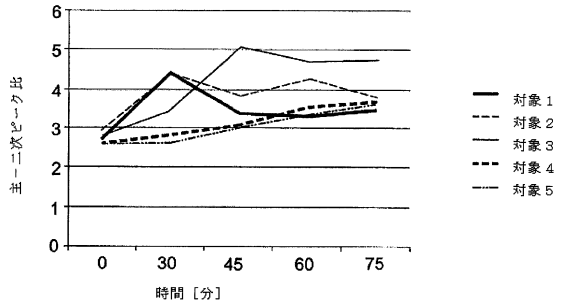
【図 20 B】



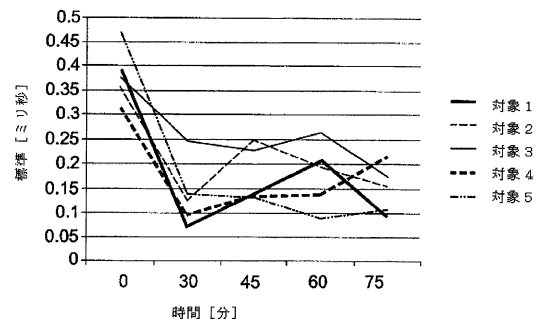
【図 22 A】



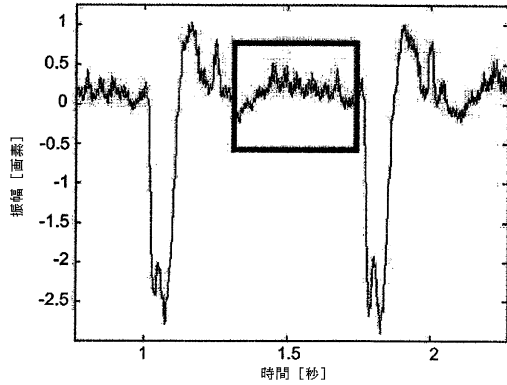
【図 22 B】



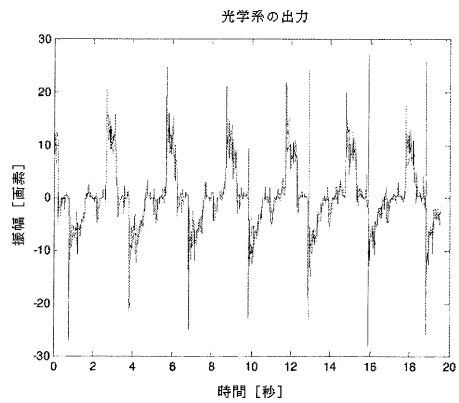
【図 24】



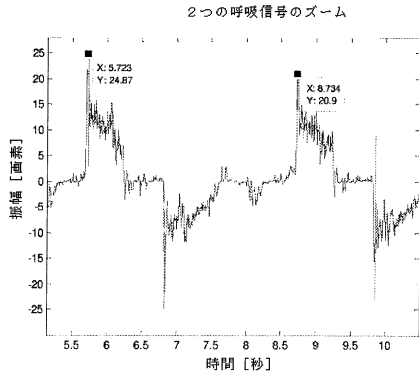
【図 23】



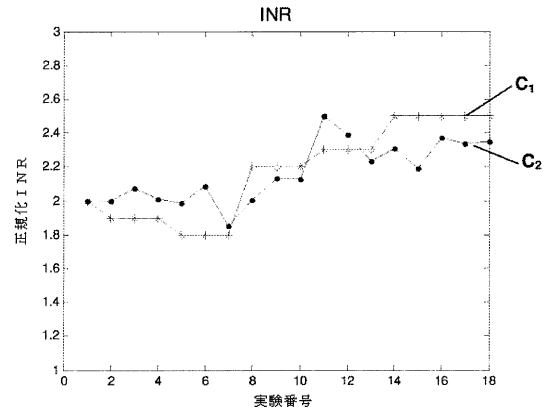
【図 25 A】



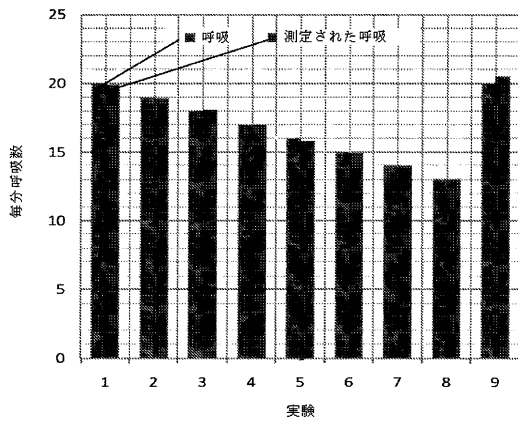
【図 25 B】



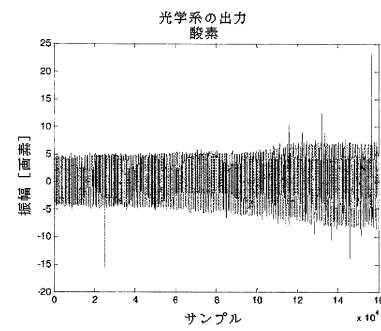
【図 26】



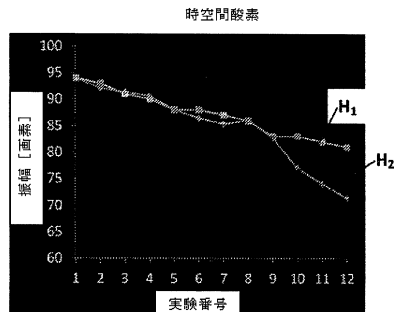
【図 25 C】



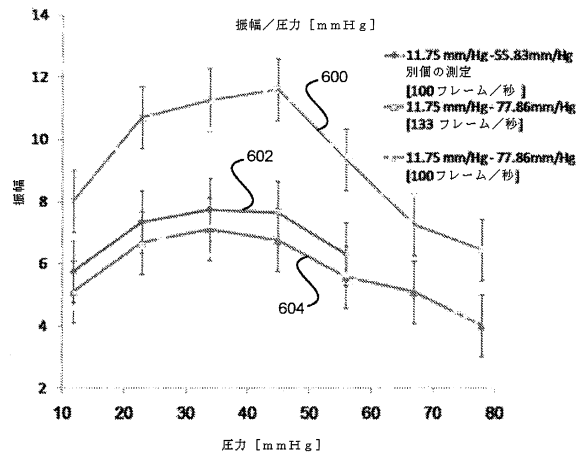
【図 27 A】



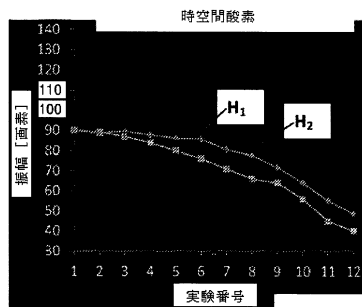
【図 27 B】



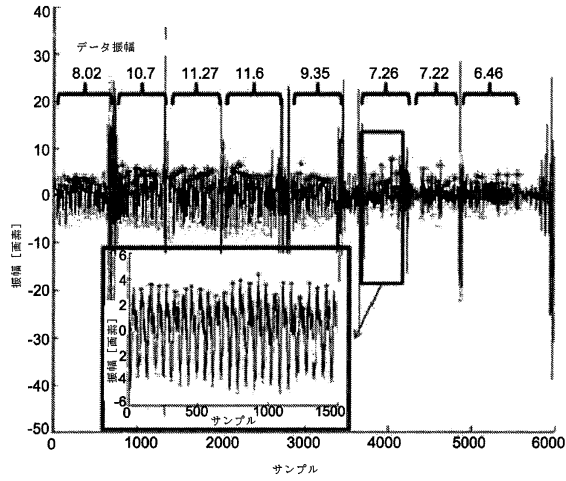
【図 28】



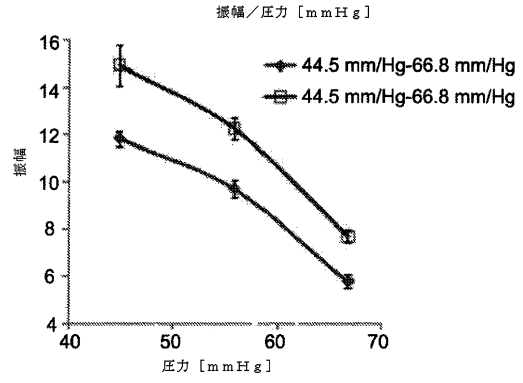
【図 27 C】



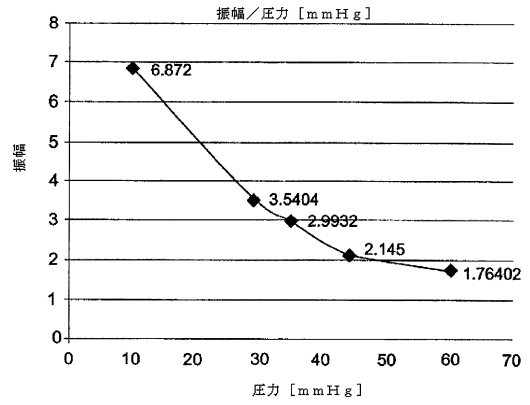
【図 29】



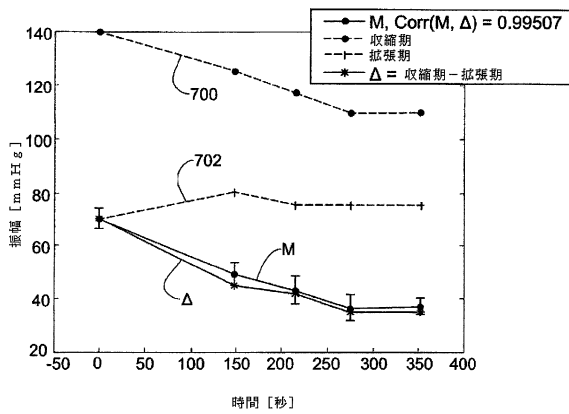
【図 30】



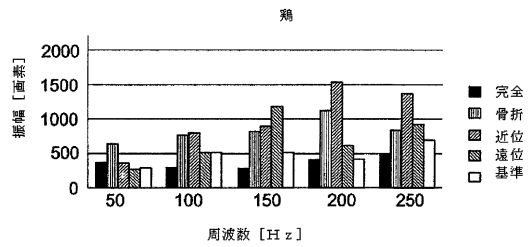
【図 31】



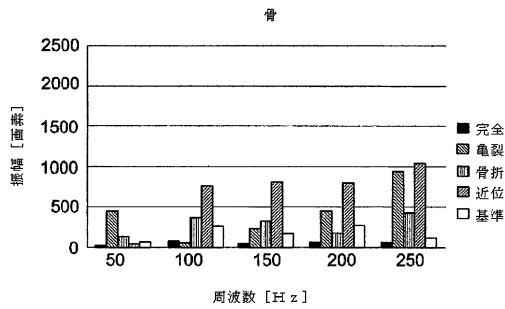
【図 32】



【図 33 B】



【図 33 A】



フロントページの続き

- (72)発明者 ザレヴスキー, ジーヴ
イスラエル国 4 8 5 6 5 2 5 ロッシュハアイン, チェルモンストリート 1
- (72)発明者 ガルシア, ハヴィエル
スペイン国 エー 4 6 0 2 1 ヴァレンシア, ロドリゲス デ セベダストリート 1, セー/
ロドリゲス デ セベダ 4 8
- (72)発明者 ベイダーマン, イェヴゲニー
イスラエル国 6 7 6 2 7 0 2 テルアピブ, ヘルテヌストリート 2 / 2
- (72)発明者 マルガリット, イスラエル
イスラエル国 5 2 4 5 5 6 1 ラマトガン, 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 7 6 2 8 6 1 6 レホヴォト, ゴードンストリート 4 9
- (72)発明者 アーベル, ナダヴ
イスラエル国 5 2 5 6 2 0 2 ラマトガン, ハマヴジルストリート 2
- (72)発明者 ミコ, ヴィセンテ
スペイン国 エー 4 6 0 2 1 ヴァレンシア, セー/クラリアーノ 1 6, 4, 6
- (72)発明者 サンス サバテール, マルティン
スペイン国 エー 4 6 4 7 0 ヴァレンシア, カタロッハ, 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 ビシツ, ヤエル
イスラエル国 9 0 4 0 6 0 0 ハル シェヴロン, シマ
- (72)発明者 シャームーン, アサフ
イスラエル国 4 9 7 7 3 5 7 ベタクチクヴァ, ヨセフ ナカルストリート 7

審査官 清水 裕勝

- (56)参考文献 国際公開第2 0 1 2 / 1 0 1 6 4 4 (WO, A 1)
特表2 0 0 4 - 5 1 2 5 3 8 (JP, A)
ANAND, Arun et al., Speckle-Based Optical Sensor for Low Field Faraday Rotation Measur
ement, IEEE SENSORS JOURNAL, 2 0 1 3年 2月, Vol.13, No.2, 723-727

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 B 5 / 0 0 - 5 / 0 1
A 6 1 B 5 / 0 6 - 5 / 2 2
A 6 1 B 1 / 0 0 - 1 / 3 2
A 6 1 B 9 / 0 0 - 1 0 / 0 6

专利名称(译)	用于非侵入性监视个体的生物学或生化参数的方法和系统		
公开(公告)号	JP6585064B2	公开(公告)日	2019-10-02
申请号	JP2016549370	申请日	2015-01-28
[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		
当前申请(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 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 ビシツヤエル シャームーンアサフ		
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 ビシツ, ヤエル シャームーン, アサフ		
IPC分类号	A61B5/1455 A61B1/00 A61B10/00 A61B3/16		
CPC分类号	A61B3/165 A61B5/0066 A61B5/0077 A61B5/0084 A61B5/01 A61B5/02028 A61B5/02035 A61B5/0205 A61B5/02133 A61B5/0215 A61B5/0261 A61B5/0816 A61B5/14532 A61B5/14546 A61B5/1455 A61B5 /14551 A61B5/1459 A61B5/442 A61B5/4504 A61B5/4875 A61B5/72 A61B3/0008 A61B3/16 A61B5 /02416 A61B5/0295 A61B5/083 A61B5/14542 A61B5/7278 A61B3/102 A61B5/0803 A61B5/14507		
FI分类号	A61B5/1455.ZDM A61B1/00.500 A61B10/00.E A61B3/16		
优先权	14/168730 2014-01-30 US		
其他公开文献	JP2017509373A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提出了一种用于监视受试者的身体的一个或多个状况的系统和方法。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。图像数据指示由像素检测器阵列测量的数据, 并且具有由对象的身体的一部分响应于根据一定采样时间图案的相干光对其照射而生成的一系列斑点图案的形式。存储器实用程序存储一个或多个预定模型, 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况之间的关系的的数据。处理器实用程序被配置并且可操作用于处理图像数

据以确定一种或多种相应的身体状况；并产生指示相应身体状况的输出数据。

(19) 日本国特許庁 (JP) (12) 特 許 公 報 (B2) (11) 特許番号

特許第6585064号
(P6585064)

(45) 発行日 令和1年10月2日 (2019. 10. 2) (24) 登録日 令和1年9月13日 (2019. 9. 13)

(5) Int. Cl. F I
A 6 1 B 5/1455 (2006. 01) A 6 1 B 5/1455 Z D M
A 6 1 B 1/00 (2006. 01) A 6 1 B 1/00 S O O
A 6 1 B 10/00 (2006. 01) A 6 1 B 10/00 E
A 6 1 B 3/16 (2006. 01) A 6 1 B 3/16

請求項の数 23 (全 61 頁)

(21) 出願番号	特願2016-549370 (P2016-549370)	(73) 特許権者	504154333
(86) (22) 出願日	平成27年1月28日 (2015. 1. 28)		バー-イラン、ユニバーシティ
(65) 公表番号	特表2017-509373 (P2017-509373A)		BAR-I L A N U N I V E R S I T Y
(43) 公表日	平成29年4月6日 (2017. 4. 6)		イスラエル国ラマト-ガン
(86) 国際出願番号	PCT/IL2015/050100	(73) 特許権者	515025893
(87) 国際公開番号	W02015/114627		ウニベルシタット デ ヴァレンシア
(87) 国際公開日	平成27年8月6日 (2015. 8. 6)		U N I V E R S I T A T D E V A L E
審査請求日	平成30年1月23日 (2018. 1. 23)		N C I A
(31) 優先権主張番号	14/168, 730		スペイン国 ヴァレンシア エー-460
(32) 優先日	平成26年1月30日 (2014. 1. 30)		1 0、アベニダプラスコイパニェス 1
(33) 優先権主張国・地域又は機関	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

(54) 【発明の名称】 個体の生物学的または生化学的パラメータを非侵襲的に監視する方法及びシステム