

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-531133

(P2008-531133A)

(43) 公表日 平成20年8月14日(2008.8.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 5/1455 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/14 3 2 2	2 G 0 5 9
<b>G 0 1 N 21/35 (2006.01)</b>	G 0 1 N 21/35 Z	4 C 0 3 8

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2007-557171 (P2007-557171)  
 (86) (22) 出願日 平成18年2月24日 (2006. 2. 24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年10月22日 (2007. 10. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/006496  
 (87) 国際公開番号 W02006/093816  
 (87) 国際公開日 平成18年9月8日 (2006. 9. 8)  
 (31) 優先権主張番号 60/656, 727  
 (32) 優先日 平成17年2月25日 (2005. 2. 25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/658, 708  
 (32) 優先日 平成17年3月3日 (2005. 3. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/658, 821  
 (32) 優先日 平成17年3月4日 (2005. 3. 4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503016164  
 センシス メディカル インク  
 アメリカ合衆国 8 5 2 2 6 アリゾナ  
 チャンドラー ウェスト チャンドラー  
 ブルヴァード 7 4 7 0  
 (74) 代理人 100092048  
 弁理士 沢田 雅男  
 (72) 発明者 モンフレ ステファン エル  
 アメリカ合衆国 8 5 2 9 6 アリゾナ州  
 ギルバート イースト パロ ブランコ  
 1 2 8 9  
 (72) 発明者 ブランク トーマス ビー  
 アメリカ合衆国 8 5 2 2 5 アリゾナ州  
 チャンドラー イースト タルサ スト  
 リート 2 9 2 2

最終頁に続く

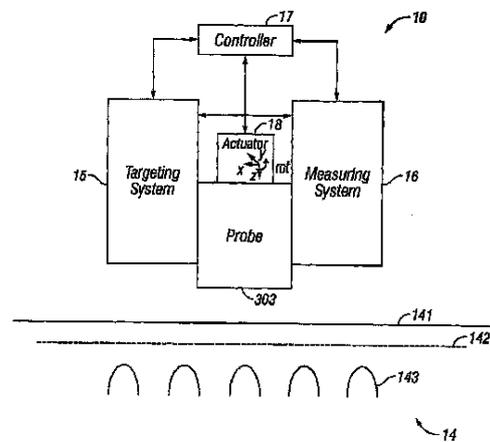
(54) 【発明の名称】 非侵襲性ターゲッティングシステム方法および装置

(57) 【要約】

【課題】 ターゲットにされたサンプル部位または体積に測定システムを導くために使用されるターゲッティングシステムを提供すること。

【解決手段】 本発明ターゲットにされたサンプル部位または体積に測定システムを導くために使用されるターゲッティングシステムを提供する。ターゲッティングシステムは、サンプリングの精度および正確さを向上させることにより、および/または検体を多く含む組織体積をターゲットにすることにより、検体評価性能を向上させる。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

皮膚組織の検体特性の非侵襲性決定のための装置であって：

前記皮膚組織の位置を代表する組織マーカーを再現的に位置合せするために使用されるターゲティングシステムであって、当該ターゲティングシステムが第1の信号を生成する、ターゲティングシステムと；

前記皮膚組織の体積を再現的にサンプルするために使用される測定システムであって、当該測定システムが、前記組織を光学的に代表する第2の信号を生成する、測定システムと；

コントローラであって、当該ターゲティングシステムからの当該第1の信号が、前記皮膚組織に対する当該測定システムの位置決め中、当該コントローラにより使用される、コントローラと；

データ処理モジュールであって、当該モジュールが、当該第2の信号を使用して当該検体特性を生成する、データ処理モジュールと、を有し、

前記皮膚組織を代表する組織マーカーを再現的に位置合せするための当該ターゲティングシステムの繰り返される使用および再現的にサンプルする当該測定システムの繰り返される使用が、サンプルされる組織体積の狭い範囲となり、

前記皮膚組織の状態が変化する時、サンプル組織体積の当該狭い範囲が、当該検体特性の向上された正確さとなる、装置。

**【請求項 2】**

当該ターゲティングシステムおよび当該測定システムが、少なくとも1つの光学部品を共通して使用する請求項1に記載の装置。

**【請求項 3】**

当該ターゲティングシステムが、機能的な第1の光学部品のセットを有し、当該測定システムが、機能的な光学部品の第2のセットを有し、および光学部品の当該第1のセットの何れも、光学部品の当該第2のセットと共通しない請求項1に記載の装置。

**【請求項 4】**

当該ターゲティングシステムの少なくとも一部が、当該測定システムの少なくとも一部を含むハウジング内に物理的位置を有する請求項1に記載の装置。

**【請求項 5】**

当該ターゲティングシステムが、さらに、第1のハウジングを有し、当該測定システムが、さらに、第2のハウジングを有し、および当該第1のハウジングが、当該第2のハウジングから物理的に分離される請求項1に記載の装置。

**【請求項 6】**

組織のサンプル部位の検体特性の非侵襲性決定のための装置であって：

アナライザであって：

ターゲティングシステムであって、当該ターゲティングシステムが、第1の信号を生成する、ターゲティングシステムと；

測定システムであって、

当該第1の信号が、前記サンプル部位に対する当該測定システムを動的に位置決めする際に使用され；

当該測定システムが、前記組織を光学的に代表する第2の信号を生成する、測定システムと；

当該サンプル部位を代表する組織マーカーに再現的に位置合わせするための当該ターゲティングシステムの繰り返される使用および再現的にサンプルする当該測定システムの繰り返される使用は、当該サンプル部位周囲のサンプルされる組織体積の狭い範囲となり；および

当該検体特性を生成するために使用されるデータ処理モジュールと、を有するアナライザを有し、

サンプルされる組織体積の当該狭い範囲は、前記組織の状態が変化する時、時間の関

10

20

30

40

50

数として当該生成された検体特性の向上された正確さとなる、装置。

【請求項 7】

当該第1の信号が当該測定システムおよび前記組織サンプル間の距離の表示を有する請求項6に記載の装置。

【請求項 8】

当該第1の信号が、非組織ターゲットに対する当該ターゲティングシステムのポジションを表し、当該非組織ターゲットが、前記組織サンプルの範囲内に埋め込まれ、その上に位置決めされ、または取り付けられる請求項6に記載の装置。

【請求項 9】

当該第1の信号が：

- 前記組織サンプルの生物学的な特徴；
- 前記組織サンプルの化学的特徴；
- 物理的特徴；
- 前記組織サンプルの自然のコンポーネント；
- 真皮厚さ；
- 皮下の特徴；
- 毛細血管床；
- 血管；
- 動脈吻合；および

前記組織のストレス / 歪みの何れかの表示を有する、請求項6に記載の装置。

10

20

【請求項 10】

- 当該測定システム；
- 当該ターゲティングシステム；
- アクチュエータ；および

前記組織サンプルの何れかの動いている間に使用されるコントローラを、さらに有する請求項6に記載の装置。

【請求項 11】

当該測定システムが、第1のハウジング内にベースモジュールおよび第2のハウジング内にサンプルモジュールを有し、当該第1のハウジングおよび当該第2のハウジングが、物理的に分離されかつ通信できるようにリンクされる請求項6に記載の装置。

30

【請求項 12】

当該測定システムが：

当該放射源の後の光学トレイン内に位置決めされる第1の光学部品；および

当該第1の光学部品および前記サンプル間の当該光学トレイン内の第2の光学部品をさらに有し、

当該第1の光学部品が、当該データ処理モジュールにより使用される波長の範囲の外側の少なくとも1つの熱生成波長を除去し、および

当該第2の光学部品のポジションが、前記組織サンプルに近接している、請求項6に記載の装置。

40

【請求項 13】

当該ターゲティングシステムが、さらに、当該第1の信号を生成するために使用されるキャパシタンスセンサーを有する請求項6に記載の装置。

【請求項 14】

当該第1の信号が：

当該測定システムのサンプルプローブ先端部および前記組織の前記サンプル部位間の距離；および

前記組織の前記サンプル部位に対する当該測定システムのサンプルプローブの傾斜の何れかを示す請求項13に記載の装置。

【請求項 15】

当該測定システムが、近赤外光子放射源を有し、当該検体特性が、グルコース濃度

50

を有し、および当該ターゲッティングシステムが：

紫外光；

可視光；および

近赤外光の何れかの使用を有する、請求項6に記載の装置。

【請求項16】

組織のサンプル部位の検体特性を非侵襲的に決定するための方法であって：

ターゲッティングシステムを使用してターゲッティング信号を生成するステップであって、当該ターゲッティングシステムが、当該アナライザの一部を有する、ターゲッティング信号を生成するステップと；

前記サンプル部位に対する測定システムの位置決めをする際、当該ターゲッティング信号を使用するステップと、

当該測定システムを使用して非侵襲性信号を生成するステップであって、当該非侵襲性信号が、前記組織を光学的に表す、非侵襲性信号を生成するステップと；

当該検体特性を与えるために当該非侵襲性信号を処理するステップと；

ターゲット信号を生成する当該ステップ、測定システムを位置決めする当該ステップ、非侵襲性信号を生成する当該ステップを繰り返すステップとを有し、

繰り返す当該ステップが、当該サンプル部位の周囲のサンプルされる組織体積の狭い範囲をもたらし、

前記組織の状態が変化する時、時間の関数として、サンプルされる組織体積の当該狭い範囲が、当該生成された検体特性の向上された正確さをもたらす、方法。

【請求項17】

当該測定システムを位置決めする当該ステップ中に、当該非侵襲性信号を動的に生成する前記ステップを、さらに有する請求項16に記載の方法。

【請求項18】

当該非侵襲性信号を生成する当該ステップが、当該測定システムを位置決めする当該ステップ中および/または後にスペクトルのデータ集光を有する請求項16に記載の方法。

【請求項19】

当該測定システムを位置決めする当該ステップが：

x軸；

y軸；

z軸；

回転；および

傾斜の何れかを通して、スペース内の当該測定システムの少なくとも一部の動きを有し、

当該x軸が、身体部分の前記長さに沿って定義され；当該y軸が、前記身体部分を横切って定義され；当該z軸が、前記xおよびy軸により定義された前記面に垂直であるように定義され；当該傾斜が、前記測定システムのサンプルプローブの長手方向の向きz軸からずれた配向であり、

長手方向の向きが、サンプル部位とインタフェース結合する当該サンプルプローブ先端部の先端部から、当該サンプルプローブの前記反対の端まで延在する請求項16に記載の方法。

【請求項20】

当該ターゲッティングシステムが：

音響シグネチャー；

デジタル鏡アレイ；

デジタル光プロセッサ；

パルス状のレーザ；

レーザ・スキャナ；

紫外光；

可視光；

10

20

30

40

50

近赤外光；  
 中赤外光；  
 ラマン信号；および  
 蛍光信号、の何れかの使用を有する請求項16に記載の方法。

【請求項 2 1】

当該ターゲッティングシステムが：  
 インピーダンス；および  
 キャパシタンスセンサーの何れかの使用を有する請求項16に記載の方法。

【請求項 2 2】

当該非侵襲性信号を生成する当該ステップが、当該測定システムの前記サンプルと近接したコンタクトを有する期間中、スペクトルのデータ集光を有する請求項16に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記組織のストレス/歪みの決定において当該第1の信号または当該第2の信号の何れかを有する前記ステップを、さらに有する請求項16に記載の方法。

【請求項 2 4】

当該ターゲッティング信号が、前記組織の深さをターゲットにする請求項16に記載の方法。

【請求項 2 5】

当該測定システムが近赤外光の使用を有し、当該検体特性がグルコース濃度を有し、および当該ターゲッティングシステムが：

紫外光；  
 可視光；および  
 近赤外光の何れかの使用を有する請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非侵襲性サンプリングに関する。さらに詳細には、本発明は、非侵襲性アナライザと共に使用する、サンプルプローブインタフェースの方法および装置に関する。さらに詳細には、本発明は、測定システムのサンプリングポジションをコントロールするために使用される、測定システムの位置決めのコントロールが、非侵襲性検体特性決定を高度化させるターゲッティングシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

広範囲のテクノロジーは、身体の化学的構成を分析することに役立つ。これらの技術は、大まかに、侵襲性と非侵襲性の2つのグループに分類される。本明細書において、測定プロセスが分析のため身体からバイオサンプルを取得する場合、または測定装置の任意の部分が皮膚の外側の層を通して身体に進入する場合、テクノロジーは、侵襲性と称される。非侵襲性処置は、身体に進入しない、またはそれらの較正および較正メンテナンスステップを除いて、バイオサンプルを取得する。

【0003】

侵襲性

身体のグルコース濃度決定のための侵襲性テクノロジーのいくつかの具体例は、全血、血清、血漿、間質液、および混合物または前述の選択的にサンプルされた成分のバイオサンプルを分析するものである。一般的には、これらのサンプルは、電気化学的アプローチ、電気分解酵素によるアプローチ、および比色定量的アプローチを用いて分析される。例えば、酵素によるアプローチおよび比色定量的アプローチは、間質液サンプルのグルコース濃度を決定するために使用される。

【0004】

非侵襲性

10

20

30

40

50

非侵襲性アナライザは、外部エネルギーを光の形で、フォトンが組織サンプルと相互作用する人体のサンプル部位、領域、または体積に送出し、化学的および物理的特徴を精査する。入射フォトンの一部は、鏡面反射され、拡散反射され、散乱されおよび/またはそれらが検出される身体から外へ透過される。入射フォトンおよび検出フォトンの知識に基づいて、サンプルされる部位の化学的および/または構造上の基礎は、導き出される。非侵襲性アナライザの異なる利点は、限定された消耗品を用い、痛みの無い方法で、バイオハザードを発生させず、身体の化学的および構造上の構成成分を分析することである。さらに、非侵襲性アナライザは、複数の検体または構造上の特徴が、一度にされることを可能とする。非侵襲性アナライザの一般的な具体例は、MRI (磁気共鳴イメージング(magnetic resonance imaging))、X線、パルス酸素濃度計、および非侵襲性グルコース濃度アナライザである。X線を除いて、これらの決定は、相対的に無害な波長の放射を用いて行われる。本明細書の具体例は、近赤外線振動吸収分光法を使用する非侵襲性グルコース濃度評価に焦点を当てるが、その原理は、付加的血液および/または組織検体の他の非侵襲性測定および/または評価に適用される。

10

20

30

40

50

#### 【0005】

##### 非侵襲性グルコース濃度評価

組織または血液内のグルコース濃度評価のための幾つかの非侵襲性アプローチが存在する。これらのアプローチは、大きく異なるが、少なくとも2つの共通のステップを備える。第1に、装置が、一般的にはグルコース濃度評価を得ることなく測光信号を身体から取得するために使用される。第2に、アルゴリズムが、この信号をグルコース濃度評価に変換するために使用される。

#### 【0006】

非侵襲性グルコース濃度アナライザの1つのタイプは、グルコース濃度評価をスペクトルから行うシステムである。一般的に、非侵襲性装置は、身体からスペクトルなどの信号を取得するために、何らかの形態の分光法を使用する。拡散反射モードにおける非侵襲性グルコース濃度評価のための特定の範囲は、約1100から2500 nmまでの、またはこの中の1つ以上の範囲の近赤外線である。これらの技術は、応答信号を発信させられるサンプルが、人体から取得された生体サンプルではなく、インシトゥでの(そのままの位置での)人体の一部であるという点で、伝統的な侵襲性および代替侵襲性技術と異なる。

#### 【0007】

##### 較正

光ベースのグルコース濃度アナライザは、較正を必要とする。このことは、伝統的な侵襲性、代替侵襲性、非侵襲性、および埋め込み型アナライザ等の全てのタイプのグルコース濃度アナライザに当てはまる。非侵襲性グルコースアナライザの基本的な特徴は、それらが事実上二次的である、すなわち、それらが血中グルコース濃度を直接測定しないことである。それゆえに、これらのデバイスを較正する一次的な方法が、血中グルコース濃度を正しく測定するために必要とされる。

#### 【0008】

##### 計測装置

非侵襲性グルコーステクノロジーに関する複数の報告が存在する。これらの幾つかは、非侵襲性グルコース濃度評価に必要とされる一般的な計測装置構成に関し、一方、他は、サンプリングテクノロジーに関する。ここで、本発明に関連があるものを、簡単にレビューする：特許文献1は、光を身体内に導き、減衰された後方散乱された光を検出し、および血流内または近傍のグルコース濃度を決定するために集められた信号を使用するための装置を記載する。

#### 【0009】

特許文献2は、患者の身体内に光を導き、透過されたまたは後方散乱された光を集め、および選択された近赤外線波長バンドからグルコース濃度を決定するための方法および装置を記載する。波長は、1000~2700 nmの少なくとも1つの追加の参照信号と共に、1560~1590、1750~1780、2085~2115、および2255~2285 nmを含む。

## 【 0 0 1 0 】

特許文献 3 は、血中グルコース濃度を推定するために、多変量解析を併用してデータ前処理を使用する非侵襲性グルコース濃度評価アナライザを記載する。

## 【 0 0 1 1 】

特許文献 4 は、多変量モデルを併用して赤外分光学を使用するグルコース濃度などの生物学的な検体の濃度を測定するための方法および装置を記載する。この多変量モデルは、複数の公知の生物学的な流体サンプルから構成される。

## 【 0 0 1 2 】

特許文献 5 は、多色光、波長分離デバイス、およびアレイ検出器を使用して、生きている被験者内で検体濃度を決定するための非侵襲性デバイスおよび方法を記載する。この装置は、外部光をブロックするための手段の付いた、指先を受け入れるように形作られたレセプタを使用する。

10

## 【 0 0 1 3 】

特許文献 6 は、近赤外におけるマルチスペクトル分析を使用する、生体の血液検体の決定のための方法および装置を記載する。複数の互いに異なる非オーバーラップ領域の波長がサンプル表面に入射し、拡散反射された放射が集められ、および検体濃度が計量化学の技術を介して決定される。

## 【 0 0 1 4 】

## 鏡面反射

特許文献 7 は、機械的デバイスによる鏡面反射の低減を記載する。ブレード状デバイスは、鏡面反射性の光を、それが検出器に影響を及ぼす前に「すくい取る (skim)」。このシステムの不利点は、それが、拡散反射された光を効率的に収集しないこと、およびそのアラメントが不確実であることである。

20

## 【 0 0 1 5 】

特許文献 8 は、一群の反射および開口セクションを使用する拡散反射分光のための鏡面反射制御デバイスを記載する。

## 【 0 0 1 6 】

特許文献 9 および特許文献 10 は、選択された深さから反射された拡散反射光を区別する拡散反射制御デバイスを記載する。この制御デバイスは、さらに、鏡面反射された光が検出器に到達することを防ぐためのブロッカーとして作用する。

30

## 【 0 0 1 7 】

上記の Malin (特許文献 6) は、鏡面反射された光が十分に減少させられていない外れ値スペクトルの存在をマークするために、1450 および 1900 nm のような大きな水吸光度をもつ領域における、鏡面反射された光の使用を記載する。

## 【 0 0 1 8 】

特許文献 11 は、鏡面反射を最小にするために、サンプリング媒体に対して装置を十分かつ再現可能にコンタクトさせるための機械的デバイスを記載する。さらに、この装置は、サンプリング部位への再現可能に加えられる圧力およびサンプリング部位での再現可能な温度を可能にする。

## 【 0 0 1 9 】

## 温度

非特許文献 1 は、近赤外ベースのグルコース濃度評価に関する温度の悪影響を記載する。生理学的な構成成分は、大きさおよび位置に関して、局在化された温度に感度が高くかつその感度が非侵襲性グルコース濃度評価に影響を及ぼす、近赤外吸収スペクトルを有する。

40

## 【 0 0 2 0 】

## 圧力

非特許文献 2 は、400 から 1800 nm までの吸収および等価散乱係数に関する圧力の効果を記載する。殆どの試料は、圧縮に伴い散乱係数の増加を示す。

## 【 0 0 2 1 】

50

特許文献11は、第1の実施例において、サンプル部位に加えられた圧力を変える、またはサンプル部位表面に垂直なz軸に沿ってサンプルプローブを移動させることにより、コントロールされたかつ再現可能な方法で、サンプル部位上で一定の圧力を維持するための非侵襲性グルコース濃度評価装置を記載する。追加の記載された実施例において、腕サンプル部位プラットフォームは、サンプルホルダープラットフォームをアナライザプローブ先端部に対して上げるまたは下げることにより、サンプル表面によって定義された面に垂直なz軸に沿って移動させられる。特許文献11は、さらに、適正なコンタクトが、鏡面反射された光が1950および2500 nm近くの水バンドで略ゼロである瞬間であることを教示する。

**【0022】**

## カップリング流体

幾つかの情報源は、重要なサンプリングパラメータを有するカップリング流体を記載する。

**【0023】**

サンプリング装置およびサンプルされる媒体間で整合する屈折率は、周知である。グリセリンは、皮膚に対する光学部品用の一般的な屈折率整合流体である。

**【0024】**

特許文献12、および特許文献13は、センサプローブと皮膚表面の間で使用する屈折率整合媒体を記載する。屈折率整合媒体は、パーフルオロカーボンおよびクロロフルオロカーボンを含む組成物である。

**【0025】**

特許文献14および特許文献15は、分光分析中のセンサプローブおよび皮膚表面間のインタフェースを改良するための、屈折率整合媒体を記載する。屈折率整合媒体は、オプションの追加されたパーフルオロカーボンと共にクロロフルオロカーボンを含む組成物であることが好ましい。

**【0026】**

特許文献16は、そのカップリング流体の或る量が光学プローブおよび測定部位間のインタフェースに配置される、1つ以上のペルフルオロ化合物のカップリング流体を記載する。ペルフルオロ化合物は、クロロフルオロカーボン類と関連する毒性を持たない。

**【0027】**

特許文献17は、温度および圧力制御されたサンプルインタフェースを記載する。圧力制御手段は、サンプルに対してサンプルプローブの自然のポジションを制御するサンプル用の一組のサポートである。

**【0028】**

## 位置決め

特許文献18は、測定前に、生きている身体のような測定部位に固定される測定条件設定治具を記載する。測定時に、測定光学システムの光照射セクションおよび光受信セクションは、光学システムに測定部位を取り付けるための設定治具に取り付けられる。

**【0029】**

特許文献19は、測定デバイスを組織表面に再現的に取り付けるためのデバイスを記載する。

**【0030】**

特許文献20は、患者の前腕が患者の前腕の長手方向の軸に沿って漸進的な方法で移動させられる、患者の前腕インタフェースを備えるアナライザを記載する。漸進的距離で集められたスペクトルは、皮膚の生物学的な成分のバリエーションを考慮するために、平均化される。測定の間で、ローラーは、腕を上げ、装置に対して腕を移動させ、およびソレノイドを切り離すことにより腕を下げるために使用され、腕をセンサーヘッドと新たにコンタクトするように下げるスキン・リフティング・メカニズムをもたらす。

**【0031】**

特許文献16は、結果とし非侵襲性グルコース濃度評価における高められた正確さおよ

10

20

30

40

50

び精度となる、サンプルされる組織部位の位置の精度を向上させるために、カップリング流体および非侵襲性グルコース濃度アナライザと組み合わせたガイドの使用を記載する。

【0032】

特許文献21は、光学プローブ配置ガイド、サンプルされる組織を安定化させるための手段、および生体内の組織測定部位を反復可能にサンプリングするための光カブラを含む、光サンプリングインタフェースシステム記載する。

【0033】

現在までのところ、正確かつ精密な非侵襲性検体特性決定は、サンプリングバリエーションおよび組織状態の変化に大きく起因して、再現可能な形態で生成されていない。この問題に対するソリューションは、サンプリング間およびサンプリング中、サンプル部位上の誘起された歪みを緩和するために、サンプル体積および適応する測定システムを正確に位置づけるターゲティングシステムを使用することである。この適応する測定システムは、ストレスおよび歪みを減少させ、および/または高度化された非侵襲性検体特性評価につながる、向上されたサンプリング精度および正確さを有する。

10

【0034】

この方法および装置は、以下の結果をもたらす：

- ・非侵襲性サンプリングの向上された精度および正確さ；
- ・ほぼ同等の組織サンプル体積が反復可能にサンプルされることを保証する手段；および
- ・機械的組織歪みおよびプローブ配置に起因するサンプリング誤差を最小にすること。

20

【0035】

- 【特許文献1】英国特許出願公開第 2,033,575号明細書、(P. Rolfe)、「患者の血流内の物質の調査 (Investigating substances in a patient's bloodstream)」(1979年8月24日)
- 【特許文献2】米国特許第 4,655,225号、(C. Dahne, D. Gross)、「非侵襲性のための分光光度計測方法および装置 (Spectrophotometric method and apparatus for the non-invasive)」(1987年4月7日)
- 【特許文献3】米国特許第5,379,764号、(R. Barnes, J. Brasch, D. Purdy, W. Lougheed)、「哺乳類の体内の検体濃度の非侵襲性決定 (Non-invasive determination of analyte concentration in body of mammals)」(1995年1月10日)
- 【特許文献4】米国特許第 4,975,581号、(M. Robinson, K. Ward, R. Eaton, D. Haaland)、「公知の生物学的流体から構成されるモデルから生物学的検体の類似性を決定するための方法および装置 (Method and apparatus for determining the similarity of a biological analyte from a model constructed from known biological fluids)」(1990年12月4日)
- 【特許文献5】米国特許第 5,361,758号、(J. Hall, T. Cadell)、「血液成分の濃度レベルを非侵襲的に測定するための方法およびデバイス (Method and device for measuring concentration levels of blood constituents non-invasively)」(1994年11月8日)
- 【特許文献6】米国特許第 6,040,578号、(S. Malin, G. Khalil)、「非侵襲性赤外分光学における生体の血液検体のマルチスペクトル分析のための方法および装置 (Method and apparatus for multi-spectral analysis of organic blood analytes in noninvasive infrared spectroscopy)」(2000年3月21日)
- 【特許文献7】米国特許第 4,661,706号、(R. Messerschmidt, D. Sting)、「拡散反射スペクトルから鏡反射を除去するためのブロッカーデバイス (Blocker device for eliminating specular reflectance from a diffuse reflectance spectrum)」(1987年4月28日)
- 【特許文献8】米国特許第5,636,633号、(R. Messerschmidt, M. Robinso)、「拡散反射監視装置 (Diffuse reflectance monitoring apparatus)」(1997年6月10日)
- 【特許文献9】米国特許第5,935,062号、(R. Messerschmidt, M. Robinson)、「拡散反射監視装置 (Diffuse reflectance monitoring apparatus)」(1999年8月10日)
- 【特許文献10】米国特許第 6,230,034号、(R. Messerschmidt, M. Robinson)、「拡散反射監視装置 (Diffuse reflectance monitoring apparatus)」(2001年5月8日)
- 【特許文献11】米国特許第 6,534,012号、(K. Hazen, G. Acosta, A. Abul-Haj, R. Abul-Haj)、「光学サンプリング中、組織測定部位での局所化された吸収および拡散係数を再現的に変更させるための装置および方法 (Apparatus and method for reproducibly modifying localized absorption and scattering coefficients at a tissue measurement site during optical sampling)」(2003年3月18日)
- 【特許文献12】米国特許第5,655,530号、(R. Messerschmidt)、「改良型の光インタフェースを有する非侵襲性血液検体測定のための方法 (Method for non-invasive blood analyte measurement with improved optical interface)」(1997年8月12日)
- 【特許文献13】米国特許第5,823,951号、(R. Messerschmidt)、「改良型の光インタフェースを有する非侵襲性血液検体測定のための方法 (Method for non-invasive blood analyte measurement with improved optical interface)」(1998年10月20日)
- 【特許文献14】米国特許第 6,152,876号、(M. Robinson, R. Messerschmidt)、「改良型の光インタフェースを有する非侵襲性血液検体測定のための方法 (Method for non-invasive blood analyte measurement with improved optical interface)」(2000年11月28日)
- 【特許文献15】米国特許第 6,240,306号、(M. Rohrscheib, C. Gardner)、「流体区画平衡を有する非侵襲性血液検体測定のための方法および装置 (Method and apparatus for non-invasive blood analyte measurement with fluid compartment equilibration)」(2001年5月29日)
- 【特許文献16】米国特許第 6,415,167号、(T. Blank, G. Acosta, M. Mattu, S. Monfre)、「光学プローブガイド配置ガイド (Fiber optic probe guide placement guide)」(2002年7月2日)
- 【特許文献17】米国特許出願第09/954856号、(M. Makarewicz, M. Mattu, T. Blank, G. Acosta, E. Handy, W. Hay, T. Stippick, B. Richie)、「組織の内部スペクトルサンプリング中のサンプルバリエーション内および間に起因するスペクトル干渉を最小化するための方法および装置」(出願日2001年9月17日)
- 【特許文献18】米国特許第 6,381,489号、(E. Ashibe)、「測定状態設定ジグ、測定状態設定方法および生物学的測定システム (Measuring condition setting jig, measuring condition setting method and biological measuring system)」(2002年4月30日)
- 【特許文献19】米国特許第 5,879,373号、(J. Röper, D. Böcker)、「組織特性を決定するためのシステムおよび方法 (System and method for the determination of tissue properties)」(1999年3月9日)
- 【特許文献20】米国特許第 6,088,605号、(J. Griffith, P. Cooper, T. Barker)、「非侵襲性血液グルコース感知のための方法および装置 (Method and apparatus for non-invasive blood glucose sensing)」(2000年7月11日)
- 【特許文献21】国際公開第 WO 2003/105664号パンフレット、(T. Blank, G. Acosta, M. Mattu, M. Makarewicz, S. Monfre, A. Lorenz, T. Ruchti)、「組織の生体内測定のための光学サンプリングインタフェースシステム (Optical sampling interface system for in-vivo measurement of tissue)」(出願日2003年6月11日)
- 【特許文献22】国際公開第05/009236号パンフレット (2005年2月3日)
- 【特許文献23】米国特許第 6,115,673号
- 【特許文献24】米国特許第09/954856号
- 【非特許文献1】(K. Hazen)、「近赤外分光法を用いた、生物学的マトリックス内のグルコース決定」、(博士論文、アイオワ大学、1995年)
- 【非特許文献2】(E. Chan, B. Sorg, D. Protsenko, M. O'Neil, M. Motamedi, A. Welch)、「軟組織光学特性に関する圧縮の効果」、(IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics、第2巻、第4号、pp. 943-950 (1996))

10

20

30

40

50

## 【発明の開示】

### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0036】

本発明は、ターゲットにされたサンプル部位または体積に測定システムを導くために使用されるターゲティングシステムを提供する。ターゲティングシステムは、サンプリングの精度および正確さを向上させることにより、および/または検体を多く含む組織体積をターゲットにすることにより、検体評価性能を向上させる。

### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0037】

サンプリングは、非侵襲性サンプリングから導き出された検体濃度評価を高度化させるように、コントロールされる。ターゲッティングシステムは、測定システムをターゲットとされた組織サンプル部位または組織体積に導くために使用される。ターゲッティングシステムは、サンプリングの精度および/または正確さを向上させることにより、および/または検体を多く含む組織体積をターゲットにすることにより、検体評価性能を向上させる。

#### 【0038】

##### アナライザ

アナライザは、2つの主要なエレメント、すなわちターゲッティングシステムと測定システムとを含む。この測定システムは、アナライザに一体成型されている。ターゲッティングシステムは、オプションとして、アナライザの内部に設ける、アナライザに半結合される、または使用時間に関して、または占有されるスペース内でアナライザと分離して使用される。

10

#### 【0039】

##### 座標システム

本明細書において、所定の身体部分に対してx、y、およびz軸座標システムが、定義される。x、y、z座標システムは、サンプル部位、サンプル部位近傍の物体の動き、サンプル部位内の変化、およびサンプル部位との物理的相互作用を定義するために使用される。x軸は、身体部分の長さに沿って定義され、およびy軸は、身体部分を横切って定義される。前腕上のサンプル部位を使用する例示的具体例として、x軸は、肘と手首との間を走り、y軸は、前腕の軸を横切って走る。同様に、手の指上のサンプル部位の場合、x軸は、指の付け根と先端との間を走り、y軸は、指を横切って走る。合わせて、x、y面は、サンプル部位におけるように、皮膚表面に接線方向に接触する。z軸は、xおよびy軸により定義された面に垂直であるように定義される。例えば、前腕上のサンプル部位は、サンプル部位に対する接線方向のx、y面により定義される。x、y面に垂直な軸に沿って移動するサンプルプローブのような物体は、z軸に沿って移動している。1つまたは組み合わせた軸の周りの物体の回転は、さらに、サンプルプローブのような物体のサンプル部位に対する向きを定義するために、使用される。傾斜は、長手方向の軸がサンプル部位とインタフェース結合するサンプルプローブ先端部からサンプルプローブの反対の端まで延在する、そのサンプルプローブの長手方向の向きのz軸からずれた配向のことを意味する。

20

30

#### 【0040】

##### 測定システム/ターゲッティングシステム

ここで図1を参照すると、アナライザ10のブロック図が、提示される。アナライザは、2つの一次的なシステム、すなわちターゲッティングシステム15および測定システム16を有する。ターゲッティングシステムは、サンプル14の組織エリアまたは体積をターゲットにする。例えば、ターゲッティングシステムは、表面特徴141、1つ以上の体積または層142、および/または毛細血管、血管のような下に横たわる特徴143、および/またはサンプルプローブ先端部のような測定システムの一部とサンプル部位との間の距離をターゲットにする。測定システムは、オプションとして、ターゲッティングシステムとは分離したまたはターゲッティングシステムに組み込まれたサンプルプローブ303を含む。測定システムのサンプルプローブは、ターゲッティングシステムが作動中、またはターゲッティング後の何れかの場合、ターゲットにされた領域またはターゲットにされた領域を基準にした位置に導かれることが好ましい。さほどでないにしても、測定システムの使用は、ターゲッティングシステムの使用が続くことが好ましく、かつターゲッティングイメージは、測定システムデータを後処理するために使用されることが好ましい。コントローラ17は、サンプルプローブ303の動きを1つ以上のアクチュエータ18を介してx、y、およびz軸の少なくとも1つに導くために使用される。オプションとして、コントローラは、表面エリアまたは体積に関して観察された組織サンプルを変化させるアナライザの一部分を導く。コントローラは、ターゲッティングシステム、測定システム、および/またはコントローラと通信する。

40

50

## 【 0 0 4 1 】

多くのターゲッティングおよび測定システム構成が存在する。幾つかの例示的实施例は、以下に提供される。構成のいくつかの特徴は、ここで略述される。ターゲッティングシステムおよび測定システムは、オプションとして、共有される単一のソースを使用する、または分離したソースを有する。ターゲッティングは、オプションとして、領域を第一にターゲットにするために使用され、および測定システムは、引き続きターゲットにされた領域においてまたは近傍でサンプリングするために使用される。これに代えて、ターゲッティングおよび測定システムは、測定システムによりサンプリング中にターゲッティングが作動するように同じ時間にわたって使用される。ターゲッティングシステムおよび測定システムは、オプションとして、光学部品を共有し、および/または同じ組織エリアおよび/または体積をプローブする。これに代えて、ターゲッティングおよび測定システムは、分離した光学部品を使用し、および/または異なるまたはオーバーラップする組織体積をプローブする。様々な構成において、ターゲッティングシステムおよび測定システムは、どちらもサンプル部位においてまたは近傍で皮膚組織14にコンタクトさせられない、或いは1つまたは両方が、サンプル部位においてまたは近傍で皮膚組織14にコンタクトさせられる。これらのパラメータおのおのは、以下に、さらに考慮される。最終的に、本明細書に示される実施例の戦略およびコンポーネントの置換および組み合わせは、可能である。

10

## 【 0 0 4 2 】

ターゲッティングシステムは、ターゲットをターゲットにする。ターゲットは、以下の何れかを含む：

20

- ・ 自然の組織コンポーネント；
- ・ 化学的特徴；
- ・ 物理的特徴；
- ・ 抽象的特徴；
- ・ 皮膚に付けられたマーキング特徴；
- ・ 皮膚表面特徴；
- ・ 組織歪みの測定；
- ・ 組織形態；
- ・ 皮膚表面下のターゲット；
- ・ 人工のターゲット；
- ・ 蛍光性のマーカー；
- ・ 皮下の特徴；
- ・ 基準値以内の真皮厚さ；
- ・ 毛細血管床；
- ・ 毛細血管；
- ・ 血管；および
- ・ 動脈吻合。

30

## 【 0 0 4 3 】

皮膚に付けられたマーキング特徴の具体例は、入れ墨、1つ以上の染料、1つ以上の反射器、十字線マーキング、および1つ以上の点または線などの位置マーカーを含む。皮膚表面特徴の具体例は、いば、毛包、毛、そばかす、しわ、および腺を含む。組織形態は、曲率および平面度などの皮膚の表面形状を含む。真皮厚さに対する基準の具体例は、最小の厚さおよび最大の深さを含む。例えば、ターゲットは、グルコースのような検体の濃度がより高い皮膚の体積である。この具体例の場合、測定システムは、強調された検体濃度の深さでフォトンのイメージをとるために導かれる。

40

## 【 0 0 4 4 】

## ターゲッティングシステム

ターゲッティングシステムは、ターゲットをターゲットにする。ターゲッティングシステムは、一般的には、各々以下に記載されるコントローラ、アクチュエータ、およびサンプルプローブを含む。ターゲッティングシステムの具体例は、平面性検出システム、光学

50

コヒーレンス断層撮影(OCT)、近接検出器および/またはターゲッティングシステム、イメージングシステム、2つの検出器システム、および単一の検出システムを含む。ターゲッティングシステムテクノロジーの具体例は、以下を含む：キャパシタンス、インピーダンス、音響シグネチャー、超音波、距離を検出かつ決定するためのパルス状のレーザの使用、およびレーダおよび高周波無線周波数波などの電磁場の使用。ターゲッティングシステムのソースは、レーザ・スキャナ、超音波、および紫外、可視、近赤外、中赤外、および遠赤外光などの光を含む。ターゲッティングシステムの検出器は、オプションとして、単一のエレメント、2つの検出器システム、イメージングシステム、または電荷結合検出器(CCD)または電荷注入デバイスまたは検出器(CID)などの検出器アレイである。ターゲッティングシステムの1つの使用は、サンプル部位または位置に対するサンプルプローブの動きをコントロールすることである。ターゲッティングシステムの使用の第2の具体例は、それ自身の測定を行うことである。第3の使用は、一次的または二次的な外れ値検出決定としてである。広義において、1つ以上のターゲッティングシステムは、測定システムと共にまたは、独立して使用される。

10

#### 【0045】

異なるターゲッティング技術は、異なる利益を有する。第1の具体例として、中赤外光は、中赤外における水の大きな吸光度に起因する深さでの特徴を除外して、組織表面特徴をサンプルする。第2の具体例は、700~1100 nmの光進入能力に起因する深さでの組織特徴のイメージをとるために、近赤外において治療用ウインドウを使用する。追加の具体例は、組織内で、それぞれ、徐々に浅くなる進入深さ、約10、5、および2 mmを有する、約100~1450、約1450~1900、および/または約1900~2500 nmの光を用いて、ターゲットしている。さらなる具体例は、より深い深さ、例えば数十ミリメートルをターゲットにする、またはイメージをとるための可視光の使用である。さらに、追加の具体例は、本明細書にその全体を参照として組み込まれている特許文献22におけるようなラマンターゲッティングシステムの使用である。ラマンシステムは、毛細血管をターゲットにすることができる。光学システムコンポーネントの複数の置換および組み合わせは、ターゲッティングシステムの使用に利用可能である。

20

#### 【0046】

容量性ベースのターゲッティングシステム

本発明の一実施例において、ターゲッティングシステムは、以下の何れかを決定するために、キャパシタンスセンサーまたはタッチセンサーを使用する：

30

- ・サンプル部位に対するサンプルプローブの傾斜；
- ・サンプルプローブ先端部のサンプル部位に対する距離；
- ・サンプルプローブ先端部のサンプル部位に対するx、yポジション；
- ・サンプルプローブ先端部のサンプル部位に対する相対的な距離；および
- ・サンプルプローブ先端部のサンプル部位とのコンタクト。

#### 【0047】

キャパシタンスベースのターゲッティングシステムの場合、キャパシタンス、

$C$ 、

40

は、以下の式 1に従って計算される。

$$C \propto \frac{A}{d} \quad (1)$$

ここで、キャパシタンス、

$C$ 、

は、キャパシタプレート間の距離、

50

*d*

で割られるキャパシタのエリア、

*A*

に比例する。キャパシタは、2つのプレートを有する。第1のキャパシタプレートは、例えば、サンプルモジュールにあり、好ましくはサンプルモジュールのサンプルプローブ先端部にあり、測定システムに組み込まれるまたは接続される。第2のキャパシタは、皮膚サンプル、身体部分、または組織サンプル部位のような変形可能なマテリアルである。人は、キャパシタであると仮定する。典型的な成人は、約120 pFキャパシタンスを有する。キャパシタ / 抵抗器の時定数は、以下の式2に従って計算される。

10

$$T = RC \quad (2)$$

ここで、時定数、

*T*、

は、抵抗、

*R*、

× キャパシタンス、

20

*C*

に等しい。故に、キャパシタプレート間の距離は、回路の時定数の測定により、式 1および2の組み合わせを使用して計算される。例えば、時定数は、約3.3 ボルトのような公知の電力の電源が与えられた場合、約 2.2 ボルトのような設定された電圧レベルを作動させるために必要とされる時間である。時定数は、式 2を使用してキャパシタンスを計算するために使用される。キャパシタンスは、次に、式 1による距離または相対的な距離を計算するために使用される。例えば、手の前腕または指のようなサンプル部位とキャパシタプレート間の距離が減少するに従って、時定数は、増加し、かつキャパシタンスは、増加する。距離の測定は、サンプル部位を乱すことなく、プローブをサンプル部位にまたは近接してコンタクトさせるよう位置決めする際に使用される。

30

【 0 0 4 8 】

使用の際、サンプルプローブ先端部およびサンプル部位間の距離または相対的な距離は、集められたS/N比および/またはサンプリング精度に関してサンプル完全性の劣化を招く可能性がある、サンプルプローブの先端部が局所化されたサンプル部位皮膚 / 組織を変位させる前に、決定されることが好ましい。具体例は、非侵襲性検体特性決定のコンテクストで、キャパシタンスセンサーの使用を例示するために、使用される。

【 0 0 4 9 】

具体例 1

40

一具体例において、サンプルプローブ先端部およびサンプル部位間の距離または相対的な距離は、単一のキャパシタを使用して、決定される。サンプルプローブは、計量として時定数 / 距離測定を使用して、サンプル部位に近接される。このように、サンプルプローブは、サンプル部位を変位させることなく、サンプル部位に近接させられる。キャパシタンスと距離との間の反比例関係に起因して、サンプル部位およびサンプルプローブ間の距離に対する感度は、サンプルプローブおよびサンプル部位間の距離が減少するにしたがい、増加する。キャパシタンスセンサーを使用すると、サンプル部位およびサンプルプローブの先端部間の距離は、約 1 ミリメートルより小さい距離に直ちに導かれる。本明細書において使用されるようなキャパシタンスセンサーは、また、サンプル部位に対して約0.1 ミリメートルより小さい距離でサンプルプローブ先端部を直ちに配置するために使用され

50

る。この具体例の場合、複数のキャパシタは、オプションとして、サンプルプローブ先端部およびサンプル部位間の1つ以上の距離の読み取り値を与えるために使用される。複数の容量性センサーは、オプションとして、xおよび/またはy軸に沿って傾斜をコントロールするために使用される。

【0050】

具体例 11

第2の具体例において、2つ以上のキャパシタンスセンサーは、オプションとして、サンプル部位の形態に対してサンプルプローブの先端部を水平にするために使用される。サンプル部位およびプローブ先端部間の距離は、2つ以上のキャパシタ対を使用して測定される。例えば、1つのキャパシタが第2のキャパシタよりサンプル部位に対してより大きな距離を読む場合、プローブ先端部は、プローブを水平にするために、サンプルに向かう側へより大きな距離、サンプルから離れる側により小さい距離、または両方を移動することにより、移動させられる。サンプルプローブ先端部傾斜または角度は、手動でまたは機械的手段の何れかにより移動させられる。

10

【0051】

コントローラ

コントローラは、1つ以上のサンプルプローブの動きを1つ以上のアクチュエータを介してコントロールする。コントローラは、オプションとして、サンプル部位を位置づけるためおよび/または表面形態を決定するためのインテリジェントシステムを使用する。例えば、コントローラは、xおよびy軸内をスペクトルのシグネチャーを求めて探し回る。第2の具体例において、コントローラは、サンプルプローブを、アクチュエータを介してz軸に沿ってサンプル方向へまたはサンプルから離れて移動させる。コントローラは、オプションとして、ターゲティングシステムからの、測定システムからの、またはターゲティングプローブ動きを判断するためおよびサンプルプローブ動きのための閉ループメカニズム内の外面センサーからの、フィードバックを使用する。第3の具体例において、コントローラは、化学的特徴または物理的特徴に起因する応答のような多変量応答を最適化する。化学的特徴の具体例は、水、タンパク質、コラーゲン、エラスチン、および脂肪のような血液/組織構成成分を含む。物理的特徴の具体例は、温度、圧力、および組織歪みを含む。特徴の組み合わせは、鏡面反射のような特徴を決定するために使用される。例えば、鏡面反射は、約1450、1900、または2600 nmに中心を持つ水吸光度バンドのような化学的シグネチャーでオプションとして測定される物理的特徴である。コントロールされたエレメントは、サンプルプローブの回転または傾斜と共に、サンプリングのx、y、z軸ポジションの何れかを含む。また、オプションとして、コントロールされるものは、光放出期間、光放出強度、焦点の深さ、および表面温度である。第4の具体例の場合、コントローラは、結果として経路長および/または進入深さのバリエーションを生じるエレメントをコントロールする。例えば、コントローラは、各々以下に記載される、絞り、回転ホイール、バック反射器、または入射用光学部品をコントロールする。

20

30

【0052】

組織歪み

コントローラは、オプションとして、サンプルと最小のおよび/またはコントロールされたコンタクトをするように、ターゲティングプローブおよび/またはサンプルプローブを移動させる。歪みは、負荷のもとでの材料の伸びである。ストレスは、物理的身体上に歪みを生じさせる力である。歪みは、加えられた力の作用のもとでの物理的身体の変形である。伸長された材料が歪みを有するために、伸張に対して抵抗がなければならぬ。例えば、伸長されたスプリングは、長さのパーセント増加のようなパーセント伸びにより特徴づけられた歪みを有する。

40

【0053】

皮膚は、コラーゲンのような、スプリングのような特性を有する構成成分を含む。すなわち、伸びは、皮膚のポテンシャルエネルギーの増加をもたらす。ストレスにより誘起された歪みは、吸光度および散乱のような皮膚の光学的特性を変化させる。それゆえに、様

50

々なストレス状態を有する皮膚上で光学的分光法測定を行うことは、望ましくない。ストレスをかけられた皮膚は、また、短い時間尺度で可逆的でない流体移動を引き起こす。殆どの精密な光学式測定は、それゆえに、最小に引っ張られた皮膚のような自然の歪み状態で、皮膚上で行われるであろう。皮膚は、以下に記載された、x、y、およびz軸の何れかに沿って皮膚に負荷を加えることにより、引っ張られまたは伸長される。コントロールされたコンタクトは、サンプル上のストレスおよび歪みを減少させる。サンプル上のストレスおよび歪みを低減させることは、結果的に、より精密なサンプリングおよびより正確かつ精密なグルコース濃度評価となる。

#### 【0054】

組織内のコンタクト、ストレス、および/または歪みのような物理的特性を測定するために光を使用する具体例が、提供される。入射光子は、サンプルに導かれ、およびサンプルから戻ってくる光子の一部は、集められかつ検出される。検出光子は、ストレスが組織に加えられない時、およびストレスが組織に加えられる時のような様々な時に、検出される。例えば、測定は、サンプルプローブがまだ組織と接触していない時、およびコンタクト直後、およびサンプルプローブが組織内への変位を変える時等、サンプルプローブが組織と接触している様々な時に、行われる。組織内への変位は、オプションとして、コントロールされたまたは可変の速度である。集められた光は、特性を決定するために使用される。1つの典型的な特性は、サンプルプローブの組織とのコンタクトを確立することである。第2の典型的な特性は、歪みである。発明者等は、光の異なる振動数がストレス/歪みの異なる形状を表すことを決定した。例えば、約1450 nmのような高い水吸光度の領域において、吸光度は、水の動きを表す。1290 nm近傍の領域のような追加の領域は、真皮の張りを表す。水動き対真皮の張りに対する応答の時定数は、同じでない。さらに流動的な水の動きは、真皮の張りより約20パーセント速く生じる。2つの時定数は、結果として生じる信号から組織状態の解釈を可能とする。例えば、内部または表面下の水和状態は、信号から推測される。例えば、約1450および1290 nmのような、高吸光度領域および低吸光度領域での応答の比は、測定期間中、1回以上、作られる。比の変化は、水和を表す。オプションとして、データ集光ルーチンは、組織の決定された状態に依存して、変えられる。例えば、組織変位をプロービングすることは、水和の変化を伴って、変えられる。歪み測定は、オプションとして、ターゲッティングシステムまたは測定システムの何れかを用いて、行われる。本明細書において記載される組織状態プローブは、オプションとして、以下に記載の動的なプローブと共に使用される。

#### 【0055】

##### アクチュエータ

アクチュエータは、組織サンプルに対してサンプルプローブを移動させる。1つ以上のアクチュエータは、x、y、およびz軸の1つ以上に沿ってサンプルプローブを移動させるために使用される。更に、組織サンプルに対する接線方向のxy面に対するサンプルプローブの傾斜は、オプションとして、コントロールされる。

#### 【0056】

ターゲッティングシステムは、以下に記載される測定システムと共に動作する。

#### 【0057】

##### 測定システム

本明細書において、組み合わされたベースモジュール11、通信バンドル12、サンプルモジュール13、および処理センタは、測定システム16と称される。組み合わされた測定システム16およびターゲッティングシステム15は、アナライザ10と称される。ここで図2を参照すると、組み込まれた光学部品または通信バンドルのような通信手段12を介して接続された、ベースモジュール11およびサンプルモジュール13を含む、アナライザ10の例示的測定システム16のブロック図が、提示される。更に、分析手段21は、アナライザに組み込まれる。代替実施例において、通信バンドルは、サンプルモジュールおよびベースモジュール間の無線通信テクノロジーと置き換えられる、または通信バンドルは、アナライザに組み込まれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 8 】

一具体例において、非侵襲性グルコースアナライザ10の測定システム16のコンポーネントの全ては、ハンドヘルドのユニットまたはユニットのような単一のユニットに含まれる。第2の具体例において、アナライザ10の測定システム16は、第1のハウジング11内のベースモジュール、通信バンドル12、および第2のハウジング13内のサンプルモジュールのように、物理的に、エレメントに分離される。分離したユニットの利点は、熱、サイズ、および重さ管理を含む。例えば、分離されたベースモジュールは、テーブルの上面または床のような、安定した面上でアナライザの大半をサポートすることを可能にする。このことは、より小さなサンプルモジュールが人間の皮膚組織のようなサンプルとインタフェースすることを可能とする。分離は、個人によるサンプリング用のよりフレキシブルなおよび / またはより軽いサンプルモジュールを可能にする。さらに、分離したハウジングの要求条件は、電力、重さ、および熱の管理に関して、ベースモジュールおよびサンプルモジュールに対して達成可能である。更に、分割されたアナライザは、サンプルモジュールによるサンプル部位上の質量および / または組織変位に関して、より少ない物理的影響をもたらす。サンプルモジュール、ベースモジュール、通信バンドル、ディスプレイモジュール、処理センタ、および追跡システムは、さらに、以下に記載される。

10

## 【 0 0 5 9 】

ベースモジュール

好適な実施例において、ベースモジュールまたは半遠隔システムは、回折格子のような波長選択デバイス、および検出器アレイであることが好ましい検出器を含む。遠隔ベースモジュールは、少なくとも、光学信号およびオプションとして、電力を運ぶ、有線のまたは無線通信バンドルを介してサンプルに結合されることが好ましい。通信バンドルは、サンプルモジュールおよびベースモジュール間で、コントロール信号およびモニタリング信号を伝えることが好ましい。ベースモジュールは、組み込み型コンピュータ、ディスプレイ、および外部のコンピュータシステムとのインタフェースの少なくとも1つを含むことが好ましい。

20

## 【 0 0 6 0 】

サンプルモジュール

サンプル / サンプリングモジュールは、組織サンプル部位にインタフェースする。サンプルモジュールは、フォトンを送出するサンプル部位へ送出し、かつサンプル部位からのフォトン収集のために使用される。オプションとして、アナライザの任意の素子は、サンプルモジュール内に含まれる。放射源、ガイド光学部品、近接センサー、傾斜センサー、および集光光学部品は、サンプルモジュール内に含まれることが好ましい。

30

## 【 0 0 6 1 】

本発明の一実施例において、ベースモジュールは、通信バンドル無しで、サンプルモジュールに直接結合する。組み合わされたベースモジュールおよびサンプルモジュールは、オプションのガイドを通してサンプリング部位に結合する、ハンドヘルドの近赤外ベースのグルコースアナライザのようなハンドヘルドのアナライザに組み込まれる。

## 【 0 0 6 2 】

一好適実施例において、ベースモジュールは、テーブル上にあり、サンプルモジュールは、前腕の背面側に半永久的に取り付けられたガイドを通してインタフェースし、および通信バンドルは、2つのモジュール間で電力および光信号を運ぶ。これに代えて、ベースモジュールは、人に、例えばベルトに装着される、または腕時計として、装着される。サンプルモジュールは、これに代えて、手、指、掌の領域、親指の付け根、前腕、前腕の手掌側、前腕の背面側、上腕、頭、耳たぶ、目、舌、胸、胴、腹部領域、大腿部、ふくらはぎ、足、足の裏領域、およびつま先の何れかに結合される。ベースモジュールがテーブルの上にある時、電力は、電力用の標準の壁コンセントからが好ましい。人に装着された時、モジュールは、バッテリー駆動が好ましい。ベースモジュールが人に装着された時、オプションのドッキングステーションは、電力およびデータ分析のために提供される。

40

## 【 0 0 6 3 】

50

本明細書において記載された実施例の何れも、家庭環境、公共の施設、または救急処置室、救急救命施設、集中治療ユニット、救急看護室、または医療専門の患者処置エリアのような医療環境において、動作可能である。例えば、分割されたアナライザは、救急救命施設において、サンプルモジュールが使用中被験者または患者と近接してコンタクトするように位置決めされ、かつベースモジュールが、ラック、医療用の計測装置ラック、テーブル、または壁マウントのようなサポート表面上に位置決めされて、動作させることができる。放射源、バック反射器、ガイド光学部品、レンズ、フィルタ、鏡のような光学コンポーネント、波長分離デバイス、および少なくとも1つの検出器は、オプションとして、ベースモジュールおよび/またはサンプルモジュール内に位置決めされる。

#### 【0064】

組織に対するターゲッティングシステムサンプルプローブの動きをコントロールすることにより、サンプル上の圧力、ストレス、および/または歪みをコントロールするための上記記載された利益は、また、測定システムサンプルプローブの動きをコントロールすることに適用される。

#### 【0065】

##### 具体例 III

本発明の一具体例において、単一のソースは、ターゲッティングシステムおよび測定システムのために使用される。ここで図3を参照すると、アナライザ10のサンプルモジュール13部分が、提示される。サンプルモジュール内で、放射源31からの光子は、直接またはバック反射器32またはレンズのような1つ以上の光学部品を介して、サンプル14に導かれる。一ケースにおいて、入射光子は、ダイクロックフィルタ33を介して通過する。入射光子の一部は、その表面から反射される、または組織サンプル14の体積から拡散反射されるかの何れかである。鏡面反射および/または拡散反射された光子の一部は、ターゲッティングシステム15に導かれる。この具体例の場合、集光光学部品は、鏡面反射または拡散反射された一部をターゲッティングまたはイメージングシステム15に反射する、ダイクロックフィルタ33を使用する。この具体例の場合、光ファイバのような集光光学部品34は、拡散反射された光子を収集するために使用される。光ファイバの端は、組織サンプル14の表面に近接していることが好ましい。光ファイバのハウジングまたはケーシングは、鏡面反射された光をブロックするために使用される。集められた光は、測定システム16の残りの部分に導かれる。オプションとして、カップリング流体は、サンプルモジュール13の皮膚組織14インタフェースで使用される。この具体例は、ターゲッティングシステムおよび測定システムに対して単一のソースを使用するシステムを示す。更に、この具体例は、ターゲッティングシステムが測定前または測定システムの動作と同時にサンプルをターゲットにするために使用されるシステムを示す。さらに、この具体例は、実質上、測定システムが観測する同じ体積のイメージをとるターゲッティングシステムを示す。

#### 【0066】

##### 具体例 IV

ここで図4を参照すると、本発明の別の具体例が、提供される。アナライザ10のサンプルモジュール13部分が、提示される。放射源31は、光を放出する。放出された光の少なくとも一部は、サンプル組織部位14に入射する。この具体例の場合、バック反射器32は、放出された光31の一部を、オプションの第1の光学部品41を通して、オプションの第2の光学部品42を通して、およびオプションとして、流体カブラを通して、焦点に集める。入射光子は、オプションとして、入射光ブロッカーの外側の半径方向の距離により定義されたアパーチャによりコントロールされる。入射光子の一部は、それらが透過され、散乱され、拡散反射され、および/または吸収される、サンプル14内に進入する。サンプル内の光子の一部は、サンプル部位14を出て、ターゲッティングシステム15または測定システム16に導かれる。ターゲッティングシステム15の場合、光は、オプションとして、光学部品または鏡43を介して検出器アレイ44に導かれる。測定システム16の場合、光は、光ファイバのような1つ以上の集光光学部品34を用いて集められる。オプションのガイド

10

20

30

40

50

素子45は、入射フォトンの位置決めをコントロールするために使用される。

【0067】

本発明の複数の実施例において、第1の光学部品および第2の光学部品は、放射源素子31および組織サンプル14間の光学経路において使用される。

【0068】

#### 第1の光学部品

オプションの第1の光学部品41は、放射源素子31の後、かつ好ましくは組織サンプル14の前の光学経路内に配置される。広義において、第1の光学部品は、以下のパラメータの少なくとも1つを含む：望ましい波長の光を光学的に通過させる、望ましくない波長の光の少なくとも1つの領域を光学的にブロックする、組織サンプルに伝えられた放射熱を制限する、および組織サンプルと接触しない。

10

【0069】

第1の光学部品は、約1200~1850 nmのような、またはその中のサブ領域の約1300~1700 nmのような望ましい波長の光を通過させる。透過領域の範囲内で、90パーセントより大きい、高透過度は、望ましいが、任意の透過度は、十分な正味の検体信号が達成される限り、受け入れ可能である。第1の光学部品は、オプションとして、反射防止コーティングが施される、または光学経路において隣接する面にマッチされた屈折率である。具体例IVにおけるようないくつかの実施例において第1の光学部品は、また、可視または約700~1100 nmの近赤外などの領域のイメージング用に使用される光も通過させる。

【0070】

20

第1の光学部品は、放射源により放出されたまたは周囲条件から入ってくる少なくとも1つの望ましくないスペクトルの領域において、光スルーットをブロックすることが好ましく、または大幅に減らす。例えば、第1の光学部品は、所望されていない紫外(UV)、可視(VIS)、および/または約700~1000 nmの近赤外光を取り除くために使用される。オプションとして、集められかつ分析されるスペクトルの領域より高いエネルギーの光は、サンプル上へのフォトンフラックスから結果として生じる所望されていない熱を取り除き、かつ光学経路において後の光学部品の加熱を減らすために、取り除かれる。フィルタの加熱をもたらす、フィルタにより取り除かれるフォトン、放射加熱またはフォトリック加熱によるサンプル部位の直接の加熱をもたらさない。むしろ、ずっと遅くかつ少ない効率の伝導または対流プロセスが、この熱を運ぶ。このことは、サンプル部位においてまたは

30

【0071】

#### 第2の光学部品

第2の光学部品42は、オプションとして、光学経路において、放射源素子31の後かつ組織サンプル14の前に配置される。広義において、第2の光学部品は、望ましい波長の光を通過させる、および/または望ましくない波長の光の少なくとも1つの領域を光学的にブロックする。オプションの第2の光学部品は、組織サンプルに近接している。このことは、組織サンプルに伝えられる放射および/または伝導性の熱のコントロールおよび/または以下に記載されるような鏡面反射コントロールを可能とする。

【0072】

40

第2の光学部品42は、オプションとして、組織サンプルへの熱の伝達をコントロールするために使用される。本発明の一実施例において、第2の光学部品は、低熱伝導性である。この低熱伝導性は、放射源による加熱に起因するサンプルモジュール13の上昇した温度による、サンプルの伝導性の加熱を最小にする。関心のあるスペクトルの領域で透過性である、低熱伝導性材料の具体例は、シリカ、ピレックス(登録商標)(Pyrex®)、サファイア、およびいくつかのガラスおよびプラスチックを含む。オプションとして、第2の光学部品は、より高い熱伝導性を有し、および組織サンプル14温度を、サンプルモジュール13のエリアと接触する組織サンプルの温度をより急速に調整するために使用する。より高い熱伝導性の材料の具体例は、ケイ素である。

【0073】

50

第2の光学部品は、オプションとして、検出器またはファイバのような検出光学部品34を取り囲む。オプションのスペーサは、ファイバコアおよび入射光子間に提供される。ファイバコーティングおよび/またはスペーサは、以下に記載されるような鏡面反射阻止および/または進入深さおよび経路長コントロールを提供する。組織サンプル内への光子の最大の進入は、スペーサの半径方向の寸法を超えることが好ましい。この場合、第2の光学部品は、サンプル部位に近接している、好ましくは集光ファイバを含むサンプルプローブの先端部を、機械的に配置するまたは安定化させるのを助ける。

#### 【0074】

##### 具体例 V

本発明の第5の具体例において、測定システムは、ターゲッティングシステムとして使用される。この具体例の場合、測定システムは、ターゲッティングシステム機能を有する。測定システムは、サンプルをターゲットにするため、および続いてまたは同時にサンプルを測定するための両方に使用される。この具体例の場合、分離したターゲッティングシステムは、必要とされない。

10

#### 【0075】

##### 具体例 VI

ここで図5を参照すると、分離したターゲッティングシステムおよびサンプリングシステムの具体例が、提示される。カメラシステムまたは内視鏡のようなターゲッティングシステム15は、第1の組織部位または組織体積をターゲットにする。測定システム16は、第2の部位または体積をターゲットにする。2つのサンプル部位は、オプションとして、重なる、部分的に重なる、または分離される。第1の部位および第2の部位は、ターゲットにされた部位がサンプルされる部位であるように、重なることが好ましい。これに代えて、第1の部位は、第2の部位から分離される。コントローラは、ターゲットにされる体積またはエリアに対して測定システムのサンプルプローブを調整するために使用される。このことは、ターゲッティングシステムが1つの特徴を見つけかつターゲットにし、および測定システムが分離した特徴を測定することを可能にする。

20

#### 【0076】

この具体例の場合、ターゲッティングシステムおよび測定システムは、分離したソースおよび光学トレインを有する。さらに、この具体例の場合、ターゲッティングシステムは、測定システムの前におよび/または同時に使用される。

30

#### 【0077】

##### 具体例 VII

ここで図6を参照すると、2つの分離したサンプルプローブを有するアナライザ10の具体例が、提示される。第1のサンプルプローブ61は、ターゲッティングシステム15の一部である。第2のサンプルプローブ62は、測定システム16の一部である。サンプルプローブ61、62は、各々、コントローラ17を介して、独立して、コントロールされる。サンプルプローブは、x、y、およびz軸の何れかに沿って移動し、および各々、オプションの回転および/または傾斜コントロールを有する。サンプルプローブ61、62は、同時にまたは異なる時に使用される。サンプルプローブは、異なる組織サンプル14位置、または異なる時に同じ組織サンプル位置をサンプルする。2つのサンプルプローブ61、62は、同期して移動する、または互いに独立して移動させる。

40

#### 【0078】

##### アナライザ

本発明の方法および/または装置の一実施例は、測定システムのサンプリングを導くために使用されるターゲッティングシステムを含む。オプションのコンポーネントおよび/または装置のコントロールは以下を含む：

適応サンプルプローブヘッド；

動的なサンプリングプローブ；

鏡面反射ブロッカー；

吸蔵および/または組織水和コントロール；

50

カップリング流体；  
 自動化されたカップリング流体送出システム；  
 ガイド；  
 マウント；  
 組織上のストレス／歪みを低減させるシステム；  
 皮膚組織状態をコントロールするためのシステム；  
 分割されたシステム；  
 経路長をコントロールするためのシステム；  
 進入深さをコントロールするためのシステム；  
 皮膚組織の熱の変化を低減させるおよび／またはコントロールするシステム；  
 サンプリング誤差を最小にするための手段；  
 データ処理用のインテリジェントシステム；  
 基準セット；および／または  
 データ処理アルゴリズム。

10

## 【0079】

分割されたシステムは、上記に、記載された。オプションのコンポーネント、プロセス、アルゴリズム、またはコントロールは、簡単に、以下に記載される。

## 【0080】

## 適応プローブ

20

ターゲティングシステムおよび／または測定システムは、オプションとして、x、y、およびz軸の少なくとも1つにおいて、およびオプションとして、回転または傾斜においてコントロールされる。このことは、プロービングシステムが皮膚組織表面に適應することが可能となる。この場合、サンプルプローブは、上記に記載されたような、サンプリングに関するストレス／歪みを低減させる利益を有する適応プローブである。

## 【0081】

ターゲティングおよび／または測定システムの適応サンプルプローブは、対応するサンプルプローブ先端部を、組織サンプルに対して変化するポジションに位置づける。皮膚の状態が変化する時、適応プローブは、サンプルプローブ先端部または組織サンプル部位に対するイメージングインタフェースのポジションを、調整する。適応マウントの第1の特性は、中心のターゲットとされた組織測定部位上および周囲のストレスおよび歪みを制限することによる高度に繰り返すサンプリングの達成である。このように、皮膚は、各測定で皮膚が組織の正確に同じポジションがサンプルされることを強要するために変形されることなく、最小限のストレスしか受けなくて済む。このことは、より再現可能なサンプリングおよびそれ故に決定された検体特性のより良い正確さおよび精度をもたらす。

30

## 【0082】

適応プローブ追加の利益は、組織体積の狭い範囲が、1つまたは複数の光学システムによりサンプルされるように、それが、オプションとして、光学プローブおよび／またはサンプルモジュールの先端部に対してターゲットにされかつ測定される組織体積の位置を局所的に位置合わせする手段を提供することである。局所的な位置合せは、光学プローブのポジションを組織のターゲットおよび／または測定位置に対してコントロールすることを意味する。適応プローブは、サンプルされる組織の正確なポジションに関して柔軟性を可能にする。サンプルプローブを組織に位置合わせする手段は、光学的であることが好ましく、しかし、オプションとして、機械的および／または電気機械的である。

40

## 【0083】

## 動的なサンプリングプローブ

サンプルプローブは、オプションとして、動的である。例えば、ターゲティングシステムサンプルプローブ61、測定システムサンプルプローブ62、および／または共有されたサンプルプローブ303は、オプションとして、動的である。動的なプローブは、サンプリングプロセス中に、組織サンプルのサンプルプローブ変位から結果として生じるスペクト

50

ルのバリエーションをコントロールするために、組織サンプルに対してコントロールされた形態で、移動させられる。

【0084】

非侵襲性アナライザ10は、動的なサンプルプローブの動きをx、y、およびz軸の何れかに沿ってコントロールする、およびオプションとして、サンプルされる組織14に対するサンプルプローブの傾斜および/または回転をコントロールする。時間の関数として組織サンプルに対してサンプルプローブを移動させる能力は、動的な組織測定を可能にする。動的な組織測定は、サンプルプローブが組織サンプルと接触させられる時、組織サンプルの動的な組織応答を含む、時間連続のスペクトルのデータを収集するように設計される。この測定プロセスにおいて、サンプルプローブが、組織サンプルと接触へと移動させられる時、および/またはサンプルプローブが、組織サンプルを変位させる時、スペクトルのラスタスキャンは、連続してまたは半連続して集められる。例えば、サンプルプローブは、計器が信号を取得しながら、光学プローブ配置ガイドを有してまたは無しで、ターゲットにされた測定部位にゆっくりと下げられる。1つのケースにおいて、サンプルプローブが、サンプルされる部位の表面に対する接線方向のx、y面に垂直な少なくともz軸に沿ってコントロールされ、このことによりサンプルに対するサンプルプローブの変位をコントロールする。サンプルモジュールの変位させられたサンプルプローブ素子のz軸コントロールは、組織サンプルの所定の変位による非侵襲性スペクトル集光のために、およびサンプル組織表面の名目上の面(nominal plane)に対してサンプルプローブの加えられる変位ポジションを変えることによる非侵襲性スペクトルの集光のために提供する。

10

20

【0085】

鏡面反射

組織測定部位における光学プローブおよび皮膚表面間のインタフェースは、潜在的に、以下に起因するサンプリング誤差の重要なソースである：

- ・皮膚の状態変化；
- ・時間に伴う皮膚の変形；
- ・皮膚のストレス/歪み；
- ・温度のミスマッチ；
- ・検出システムの失われた動的な範囲；
- ・空気ギャップ；および
- ・屈折率ミスマッチ。

30

【0086】

これらの問題は、異なるが、いくつかの相互関係を有する。表面に垂線な入射光は、屈折率の違い、スネルの法則に基づいて、皮膚サンプル内に進入する。皮膚の屈折率、約1.38、および空気の屈折率、約1.0の場合、一般の入射光の約4パーセントは、反射され、および表面が滑らかな場合、光の96パーセントは、皮膚内に進入する。実際には、粗い組織表面は、鏡面反射された光の増加されたパーセント値となる。更に、皮膚内に進入する光のパーセント値は、皮膚にインタフェース結合する材料の屈折率が変化する時、変化する。さらに、カップリングは、水またはカップリング流体のような中間の材料の使用と共に変化する。

40

【0087】

鏡面反射される光の量は、低い信号対ノイズ検体の非侵襲性評価を低下させるために決定される。皮膚の表面に接触しないまたはカップリング流体を介して皮膚に結合されない、ターゲットングまたは測定サンプルプローブは、結果的に、部分的に集光光学部品内に捕まえられる拡散反射する皮膚表面からの鏡面反射となる。この鏡面反射は、一旦、集光光学部品システムにより取り込まれ、かつ続いて検出器システムで観察されると、取り除くことが困難である。鏡面反射信号は、しばしば、検体信号と比較して所望のスペクトルの領域にわたって、大きさがずっと大きい。例えば、4パーセントの鏡面反射性の光は、約30 ~ 600 mg / dL範囲において提示されるグルコース分子からの非侵襲性グルコース信号より何桁も大きい。それゆえに、鏡面反射成分を取り除く光学システムを有す

50

ることは、有益である。鏡面反射性の光を取り除くための1つの方法は、サンプルプローブの一部を皮膚表面にコンタクトさせることである。例えば、光学的に不透明な部分を入射のおよび集光フォトン間の皮膚にコンタクトさせることは、集められたフォトンが皮膚の少なくとも一部を通して通過させる。鏡面反射ブロッカーの具体例は、薄いまたは厚いブレードブロッカーまたは光ファイバクラッドまたはバッファを含む。ターゲティングシステムおよび測定システムの1つのまたは両方は、オプションとして、鏡面反射ブロッカーを有する。

#### 【0088】

測定部位の吸蔵/水和

ターゲティングおよび測定システムの1つのまたは両方の光サンプリングシステムのオプションの観点から、光学信号、サンプル再現性、および表面反射率の抑制の強化のための、測定部位での表面組織の水和の最適のレベルの維持である。皮膚水和手段は、オプションとして、ターゲティングおよび/または測定システムと共に使用される。皮膚表面むらは、入射光の表面反射の増加になる。皮膚の表面むらは、入射光が表面に垂線でないことを意味する。このことは、結果的に、より多く反射された光およびより少ない進入する光となる。更に、皮膚の外側の層内の空気ギャップは、結果的に、領域を含む検体に進入しないより多くの反射された光となる。皮膚の最も外側の層に進入する光の一部は、1つ以上の空気ポケットをヒットし、かつ空気ポケット各表面から反射される。多くの空気ポケットまたは乏しい水和は、角質層のような最も外側の皮膚層を通して、内側の皮膚層に進入する入射フォトンのパーセント値の重要な低減を招く。皮膚の最も外側の層の水和を増加させることは、入射の信号に関する空気ポケットの影響を減少させる。水和は、従って、結果的に、検体を多く含む皮膚体積に到達する入射フォトンのより大きなパーセント値となる。水和は、吸蔵、直接的な水コンタクト、および局所化された灌流を増加させることなどの様々な手段により、達成される。

#### 【0089】

オプションの水和ステップの好適な手段は、表皮を通じた水の減少も吸蔵閉塞することによる水和である。この閉塞は、内部組織から拡散する水が角質層内にトラップされる時、安定した状態の水和を保証する。高水和レベルの到達は、この表皮を通じた水の動きのための駆動力を提供する、水濃度勾配を減少させる。第1のケースにおいて、吸蔵プラグは、測定の間、ガイドアパーチャ内にぴったりとフィットし、ガイドアパーチャ内の組織を表皮を通じた水の減少および角質層水和状態に影響を及ぼすことが公知の温度および湿度の環境効果から遮断する働きをする。第2のケースにおいて、組織サンプル部位をフレキシブルなポリマーシートで巻きつけるまたは覆うような吸蔵パッチが、使用される。第3のケースにおいて、ウインドウまたは光学部品は、局所化された皮膚の表面および浅い深さの水和を増加しおよび/またはプローブと同じ組織変位を提供することにより組織を安定させるために、サンプル部位とコンタクトされる。この光学部品は、サンプル部位に、連続して、取り外し可能に、または断続的に取り付けられる。光学部品の具体例は、ウインドウ、ロングパスフィルタ、およびバンドパスフィルタを含む。第4のケースにおいて、水和手段は、水和バリアを提供する材料を含み、したがって角質層の十分なおよび安定した水和を促進する。一般的には、吸蔵手段は、セロハンのような疎水性の材料を使用する。一般に、オプションの灌流強化または調整手段は、サンプリング部位での乾燥したまたは空気ポケットが形成される皮膚の除去または低減による、検体特性評価において、精度および正確さを向上させるために使用される。

#### 【0090】

本発明の精神および範囲と一致する角質層水和を維持する問題に対する他のソリューションは、可能であり、以下を含むが、それらに制限されるものではない：

- ・測定用の部位ターゲットをカバーするように構成されたラップまたはパッチの形態をした、蒸気バリアまたは半浸透性の膜(例えば、GORE-TEX、W.L. GoreおよびAssociates of Newark、DEによりマウントとして製造されている)。この後者の実施例において、パッチは、組織部位に接着剤またはストラップまたはラップのような他の取り付けメカニズムに

10

20

30

40

50

より付けられる；

- ・以下を含む、角質層の水和に対する非吸蔵メカニズムは、また、使用可能である：
  - ・皮膚内に圧搾空気により送り込まれた水の適用；
  - ・受動的吸蔵を促進するため超音波エネルギーの適用；
  - ・化粧水および水および溶質を、乾燥した外側の皮膚層に送り込むのに役立つアルファヒドロキシ酸水溶液のような、他の水/溶質混合物の局所的適用；および
  - ・表面水和の改善になる、測定部位での局所的な循環を高める、および/または刺激する局所的鎮痛剤の処方。

#### 【0091】

##### カップリング流体

カップリング流体は、オプションとして、ターゲッティングおよび/または測定システムとして使用される。皮膚表面のそれとコンタクト媒体の間の屈折率を有する光カップリング流体が、好ましくは、使用される。しかしながら、カップリング流体は、光スループットを増加するために、屈折率整合流体である必要はない。例えば、レンズ、光学ウインドウ、またはフィルタのような、カップリング流体を介して皮膚とコンタクトする高屈折率マテリアルの場合、カップリング流体は、皮膚と光学部品との間の屈折率を有する必要は有益的でない。例えば、ケイ素レンズを通過して皮膚に達する入射光子のパーセント値は、ケイ素のそれと皮膚との間の屈折率を有さないカップリング流体を用いても、増加させられる。例えば、FC-40（フルオロカーボン）は、皮膚の屈折率1.38、とケイ素の屈折率、約3.45の間がない、屈折率1.290を有する。しかしながら、FC-40は、空気との置き換えにより、入射光子の進入をさらに増加させる。例えば、ケイ素と皮膚とのカップリングに対して、FC-40は、屈折率整合媒体、光カップリング流体、または屈折率整合カップリング流体ではない；しかしながら、FC-40は、空気を変位させることによる光カップリングを助けるカップリング流体である。

#### 【0092】

好ましいカップリング流体は、関心のあるスペクトルの領域における吸光度に関して、最低限不活性または不活性である。例えば、近赤外において、FC-40のようなフルオロカーボンは、最小の吸光度を有し、かつ良好なカップリング流体である。更に、光学プローブの相対的に滑らかな表面とでこぼこの皮膚表面とのカップリングは、2つの面間に、空気ギャップをもたらす。空気ギャップは、前に記載されたような、屈折率の問題に起因して組織の光サンプリング中に、測定へマイナスの影響を及ぼす2つの面間のインターフェースを作る。カップリング媒体は、これら空気ギャップを埋めるために使用される。非侵襲性グルコース評価などの応用の場合、カップリング流体は、好ましくは：

- ・スペクトル的に不活性である；
- ・非刺激性でない；
- ・毒性でない；
- ・良好な表面カバレッジ特性に対して低粘性を有する；および
- ・繰り返される適用に応じて皮膚から脂肪酸および油を抽出することに対して低溶媒 (poor solvent) 特性を有する。

#### 【0093】

- ・測定システムと熱的に適合する。

#### 【0094】

一具体例において、カップリング流体は、約90および95 °F、好ましくは、約 92 °Fの間で、予め加熱される。カップリング流体を予め加熱することは、コンタクトされた部位の表面温度の変化を最小にし、従って、サンプルされる組織から観察されるスペクトルの変化を最小にする。

#### 【0095】

カップリング流体は、オプションとして、手動の、半自動化された、または自動化された形態で、送出される。

#### 【0096】

## マウント

本発明の好適な実施例において、ターゲッティングシステムも測定システムも、サンプリングプロセスにおいて、マウントを使用しない。しかしながら、ガイド、またはオプションとして、マウントは、オプションとして、ターゲッティングシステムおよび測定システムの1つのまたは両方で使用される。

### 【0097】

オプションの適応マウントの重要な特性は、中心のターゲットとされた組織測定部位上および/または周囲のストレスおよび歪みを制限することによる、高い繰り返し可能なサンプリングの達成である。このことを達成するために、マウントは、サンプル内の物理的变化に適応する。適応マウントの追加の利益は、それが、オプションとして、組織体積の狭い範囲が光学システムによりサンプルされるように、光学プローブおよび/またはサンプルモジュールの先端部に対して、ターゲットとされた組織体積の位置を局所的に位置合わせするための手段を提供することである。局所的な位置合せとは、組織上のターゲット位置に対して光学プローブのポジションをコントロールすることを意味する。適応マウントは、サンプルされる組織の正確なポジションに関して柔軟性を可能とする。このことは、サンプルが、ストレスを受け、膨張し、収縮し、および/またはねじれることを可能とし、およびマウントは、以下に記載されるxポジションおよびyポジションに関して、サンプルプローブをわずかに新しいポジションにマウントすることにより、サンプルの新しい状態に適応する。マウントおよび光学プローブを位置合わせするための手段は、オプションとして、機械的、光学的、電気的、および/または磁気的である。

### 【0098】

サンプリングから導き出されたその後の検体特性評価の向上された感度、精度、および正確さとなる、非侵襲性サンプリングの精度および正確さを向上させる適応マウントの具体例が、提示される。適応マウントは、人の皮膚に配置される。使用間で、適応マウントの対向する端は、皮膚組織状態が変化する時、互いに対して移動する。使用中、適応マウントは、アナライザのサンプルプローブの配置中またはプラグの配置中、皮膚変形を最小にするように設計される。一具体例において、適応マウントは、中心のサンプル部位でまたは周囲で、動的なx、yポジションをサンプルする。別の具体例において、適応マウントは、変形可能であり、このことは、サンプル部位周囲をサンプル中、加えられた力を分散する。これらの具体例において、サンプルプローブの少なくとも1つの軸は、所定のサンプル部位を定義する固定されたx、yポイントに対して動くことが可能とされる。ここで図7を参照すると、x軸に沿った動きの自由を有する適応マウントの具体例が、時間において2つの瞬間で提示される。時間1において、組織14は、第1のアライメントピース71および第2のアライメントピース72間に距離、d1有する。2つのアライメントピース71、72は、対応する位置合せ用の手段73、74を有する。2つの位置合せピース73、74ピースは、アライメントピース71、72と一体化している、または分離したピースである。

### 【0099】

時間1において、2つの位置合せピース73、74は、それらの間に距離、d3、を有する。この場合、位置合せピースは、アライメントピースから突き出る。サンプルモジュール13の一部は、組織14の近くに表わされる。位置合せピース75、76は、それぞれ、マウント上の位置合せピース73、74に対応する。この場合、位置合せピース75は、ロックおよびキー素子73の第2の半分に対応するロックおよびキー素子の第1の半分として作用する。サンプルプローブ303は、組織14に対して、所定のx、yポジションに位置している。

### 【0100】

時間2において、組織14は、変化した状態を有する。描かれた状態において、組織は、伸長し、第1および第2のアライメントピース71、72間の距離は、d1からd2に距離が広がった。第1および第2の位置合せピース73、74間の対応する距離は、同様に、距離d3からd4に広がった。具体例において、サンプルモジュール13は、マウント70上の対応するアライメントピース71と結合する1つの位置合せピース75を含む。サンプルモジュール13上の第2の位置合せピース76は、アライメントピース72および/または位置合せピース74に対する、

少なくとも一次元の動きの自由を有する。サンプルプローブ303の先端部は、組織の大きさ、形状、および/またはトルクに影響するように、組織状態が、変化する時、組織14のわずかに異なるx、yポジションにマウントする。このことにより、サンプルモジュール13の少なくとも一部および/またはサンプルプローブ303が、マウント70上に、1つ以上のアライメントピースおよび/または1つ以上の位置合せピースを介して、組織14上の最小の変形または歪みでマウントすることになる。サンプルプローブ303をマウント70に最小の歪みでマウントすることは、より少ないスペクトルの干渉を有する非侵襲性スペクトルとなり、それ故に、対応する検体特性評価は、より精密かつ正確である。オプションとして、サンプルプローブ303は、サンプルプローブの先端部がサンプル組織体積上の最小のストレスとなるように、z軸に沿って可動である。図示された例において、サンプルプローブは、時間2において、組織14に延在するように示される。可動なz軸サンプルプローブは、オプションとして、上記のこのシステムと共に使用される。

10

**【0101】**

同様に、組織に対するサンプルプローブの可変な配置は、y軸に沿って、またはxおよびy軸の組み合わせにより、行われる。例えば、アライメントピース72は、オプションとして、y軸動きの自由のためにy軸に沿った溝、またはxおよびy軸の動きの自由のために平坦な表面のようなスライドのような手段を含む。

**【0102】**

経路長/進入深さ

オプションとして、ターゲッティングおよび測定システムの1つまたは両方は、皮膚組織の深さをターゲットにする。第1の具体例において、測定システムは、ターゲッティングシステムの不在下で、経路長または深さを調整される。第2の具体例において、ターゲッティングシステムは、深さをターゲットにする。第3の具体例において、ターゲットにされた深さは、皮膚組織の皮下層である。グルコースのような親水性の検体の場合、灌流されたまたは水を多く含む層内へのフォトン深さターゲッティングは、検体を多く含む領域のサンプリングフォトン密度を増加させ、かつ脂肪層内のフォトン密度を最小にする。

20

**【0103】**

集められるフォトンの進入深さおよび経路長は、散乱および吸光度のような組織状態および組織の特性に依存する。一般に、小さい散乱は、より深い最大フォトン進入深さとなる。吸収が増加すると、より深くに伝達するフォトン、入射表面に戻る確率は、より小さい。従って、集められるフォトンの効果的な進入深さは、両方のパラメータに依存する。更に、散乱および進入深さは、光学経路長に影響を与える。一般に、より深い進入および/またはより大きい半径方向の拡散を伴った入射表面において集められたフォトン、一般に、より長い経路長を有する。散乱および吸光度が波長に依存するので、平均進入深さおよび経路長も、また波長に依存する。

30

**【0104】**

集められたフォトンの進入深さおよび経路長は、また、アナライザ光学構成に依存する。一具体例において、皮膚のサンプリング光学プローブは、皮膚に導かれた入射フォトンおよび皮膚からやって来る集められたフォトン間の半径方向の距離を制限する。オプションの径方向の範囲制限は、最小の範囲、最大の範囲、または最小および最大の範囲の両方を含む。例えば、非常に短い経路長は、皮膚にコンタクトする入射フォトンの領域およびフォトンが皮膚から集められる領域間でスペーサを使用して、効果的にブロックされる。具体例は、ブレードのような薄いまたは厚いブロッカー、ギャップ、および光ファイバコーティングのような光学的に不透明な被覆を含む。このスペーサは、オプションとして、光学部品が皮膚と近接しない実施例において鏡面反射性の光をブロックするために使用される。最大の範囲は、入射の照射エリアおよび集光エリアの遠い到達距離によって定義される。

40

**【0105】**

ここで図8を参照すると、所定の経路長および/または光学深さを有するアナライザ10

50

の具体例が、提供される。照射プローブ81は、フォトン組織サンプル14に送出する。集光プローブ82は、集光エリアから出てくる光を集める。一般に、短い深さおよび組織内の短いフォトニック経路長は、最も短い半径方向の伝達距離83を有するフォトンから生じる。照射エリアおよび集光エリア間を伝達する最も長い半径方向の距離を有するフォトン、一般的には、最も大きい平均進入深さおよび経路長84を有する。中間の半径方向の距離は、一般的には、進入および経路長の中間の深さ85となる。平均経路長および進入深さは、照射エリアを集光エリアから遠くに移動させることにより、増加させられる。同様に、より短い経路長およびより浅い進入深さは、照射エリアを集光エリアにより近くに移動させることにより、達成される。1つのまたは複数の照射エリア、集光エリアおよびエリア間の半径方向の距離をコントロールすることにより、サンプル体積、光学深さ、および経路長は、コントロールされる。照射エリアおよび検出エリア間のコントロールされた距離は、オプションとして、静的な、動的な、または人または組織状態に対して調整可能である。

10

20

30

40

50

**【0106】**

経路長および/または進入深さコントロールの別の具体例において、ファイババンドルまたは複数のバンドルが使用される。各プローブの照射ファイバおよび検出ファイバの間隔とバンドル間隔は、脂肪皮下層のサンプリングを最小にし、かつ皮膚層から後方散乱されてきた光の集光を最大にするように最適化される。この具体例は、照射ファイバおよび検出ファイバ間の距離の範囲を制限することにより、進入深さを最適化する。脂肪層のサンプリングを最小にすることにより、脂肪バンドによりもたらされる干渉は、サンプルスペクトルにおいて、大幅に減らされ、このことにより、ターゲット検体に対するS/N比が大きくなる。複数のバンドルの提供は、また、配置誤差に起因するサンプルスペクトルにおける干渉を最小にする。

**【0107】**

組織サンプル内のフォトンの経路長および進入深さは、オプションとして、他の手段を通してコントロールされる。第1の具体例において、機械的および/または光学手段は、放射源により光が当てられる照射エリアおよび/または検出器により観察される集光エリアを変化させるために使用される。以下に記載されるように、このことは、平均経路長および進入深さを変化させる。例えば、ブロッカー厚さまたは絞りの径を変化させることは、照射および/または検出器エリアを広げるまたは狭くさせるために使用される。絞りの例示の場合に対して、絞りは、オプションとして、機械的に開かれかつ閉められる、または光学的に広げられまたは狭くされる。例えば、液晶は、暗くするため、または照射および/または集光エリアの不透明な領域を作るために、使用される。第2の具体例において、反射器形状は、時間と共に変化させられ、光が当てられる照射エリアまたは観察される検出エリアを広げるまたは狭くさせる。例えば、放射源の背後のバック反射器の形状は、サンプル上の異なる径を有する円のようなより大きなまたはより小さな照射エリアを作るように変化させられる。第3の具体例において、フォトンの入射の角度は、変化させられる。このことは、サンプルに入ってくるフォトンの初期の角度を変更する。この初期の角度は、散乱および吸光度と共に動作し、変更された平均進入深さおよび/またはフォトンのサンプルへの経路長となる。第4の具体例の場合、ファイバ・リングは、照射および/または集光のために使用される。第5の具体例において、ホイールは、サンプル前の光学トレインにおいて、回転させられる。ホイールは、波長および/またはポジションの関数として、透過、半透過、または不透明な領域を有する。開かれたセクションおよび閉じられたセクションを有する回転させられたホイールの場合、平均経路長は、変えられる。ホイールは、開口エリアの平均距離が時間の関数として変化するように、光源内で回転させられる。第2のホイールは、関心のある開口エリアのみが、検出システムによって所定の時間で、見られるように、使用されることが好ましい。このことは、検出器が時間を通して同じサンプルの異なる深さを見ることを可能にする、またはアレイが、時間における一点でまたは時間を通して、サンプルの異なる深さおよび経路長を見ることを可能にする。第6の具体例において、アナライザの一部は、新しいサンプル部位に再度導かれる。例え

ば、サンプルプローブの一部は、サンプルプローブを新しくサンプルされるエリアに向けるために使用される。

【0108】

オプションとして、プローブされる組織経路長は、光イルミネータコンジットおよびデジタル鏡アレイを使用する検出器コンジット間の距離分布を調整することにより、コントロールされる。この実施例において、光は、多数のイルミネータコンジットから皮膚内へ進み、および皮膚から中央に位置づけられた検出器コンジット内へ進む。放射源の光は、放射源の光が焦点に集められる短いファイババンドル内に個々のファイバにより定義された異なる光学チャンネルに分離される。デジタル鏡アレイ、またはDLPチップは、放射源の光を個々のファイバまたは照射バンドル内の数個のファイバに分離するために使用されることが好ましい。焦点に合わされた光は、鏡アレイから離れて光ファイバ上に反射され、およびチップ上の個々の鏡アングルは、全部の、一部の、または零の強度を個々の照射ファイバ上に反射するために、コントロールされる。各ファイバが放射源/検出器距離分布において、一素子を表すので、反射された光の巧みな操作は、組織内への光放出分布を調整すること、または最適化さえ可能にする。このような柔軟性は、測定された拡散反射信号の経路長補正を可能にする。

10

【0109】

データ処理

アナライザは、ターゲティングシステムおよび/または測定システムから発生させられた信号を使用する検体特性発生に使用される、データ処理モジュールを含むことが好ましい。データ処理モジュールは、本発明と組み合わせて、データ前処理および/またはデータ処理技術を使用することが好ましい。一般に、方法および装置は、生物学的なパラメータの非侵襲的な較正および測定のために、組織が関連した干渉を訂正する。この方法は、外れ値識別、フィルタリング、スペクトルの補正、およびベースライン減算ステップに関して記載され、共に使用される場合グルコース濃度のような生物学的なパラメータの非侵襲性測定を可能にする。

20

【0110】

ここで図9を参照すると、近赤外信号の処理90を要約するブロック図が、提示される。ステップは、全て、示された順番で使用されることが好ましい。これに代えて、1つ以上のステップは、省略される、および/またはステップは、代替の順番で行われる。方法は、オプションとして処理方法と適合しないまたはサンプリングまたは計器誤差の結果である、外れ値または異常な測定を検出するための全体の方法91および詳細な方法96の両方を含む。フィルタリングステップ92および/または補正ステップ93を含む、スペクトルの補正は、ノイズおよび干渉を補償するために、および組織サンプルの光学的特性における局所的な、または小さな変化に従って、スペクトルを調整するために適用される。バックグラウンド除去のステップ95は、サンプル部位の違いと関連したバリエーション、動的な組織変化、および被験者対被験者のバリエーションのような、測定のバリエーションを減少させる。オプションの組織テンプレート94は、バックグラウンド95を取り除くために使用される。組織テンプレートの具体例は、測定されている被験者スペクトル、基準セット、またはスペクトルデータのクラスタの計算されたスペクトルを含む。

30

40

【0111】

バックグラウンド除去ステップは、上記定義されたステップに続くことが好ましく、およびスペクトルのバックグラウンドまたは組織テンプレートを使用する。例えば、バックグラウンド除去ステップは、推定されたスペクトルのバックグラウンドまたは組織テンプレートと次式による $x$ との間の差を計算することにより実行される。

【0112】

$$z = x - (cx_t + d) \quad (3)$$

ここで、

50

$x_t$ 

は、推定されたバックグラウンドまたは組織テンプレート、

 $c$ 

および

 $d$ 

は、組織テンプレートに対する勾配および交点調整である。直接の減算は、単に、バックグラウンド除去の1つの形である。スペクトル的に補正された信号、

10

 $z$ 

は、ターゲットの検体の較正開発または測定のために使用される。バックグラウンドは、測定前に集められたスペクトル的に補正された測定、

 $m$ 

の最適な選択に基づいて推定される。変数

 $c$ 

および

20

 $d$ 

は、組織の動的なバリエーションに関連がある特徴に基づいて決定されることが好ましい。1つの実施例において、

 $x_t$ 

は、測定期間の始まりで、組織上に集められたスペクトル的に補正されたスペクトルの測定である。測定期間は、組織サンプルの状態が一様である期間として定義された。さらに、基準セットに関する詳細は、本明細書にその全体を参照として組み込まれている特許文献23において、提供される。

30

【0113】

第1の具体例において、バックグラウンド除去ステップは、バックグラウンドのような、所定のサンプルされる組織体積に特定である信号を取り除くために、スペクトルの干渉の基準セットを使用する。バックグラウンドの光学推定は、ノイズの除去およびスペクトルの補正に続いて実行される。

【0114】

第2の具体例において、以下のステップは、スペクトルを処理するために実行される：

- ・スペクトルを平均化する；
- ・デッドピクセルを補正する；
- ・吸光度を計算する；
- ・x軸標準化を実行する；
- ・x軸を標準化するために、スペクトルを一様に再度サンプリングする；
- ・第1の(全体の)外れ値検出を実行する；
- ・スペクトルを補正する；
- ・波長選択を実行する；
- ・干渉を除去する；および
- ・第2の(細かい)外れ値検出を実行する

40

ステップの順番は、オプションとして、変えられる。例えば、波長選択ステップは、オプションとして、第2の外れ値検出の後またはより早いステップの何れかの前など、順序通りでなく実行される。更に、全てのステップが、必要とされるわけではない。例えば、デ

50

ッドピクセルを補正することは、いくつかのアナライザには適切でない。第2の具体例として、吸光度への変換は、必ずしもは必要とされないし、他のステップもそうである。

【0115】

インテリジェントシステム

血液検体特性を測定するためのオプションのインテリジェントシステムは、本発明と組み合わせて使用される。システムは、生体内皮膚組織の近赤外吸収スペクトルに関して動作する。アーキテクチャは、吸光度スペクトルにおいて明らかにされたように、構造上の特性および患者の生理学的状態に対して較正を適応するために、パターン分類エンジンを採用する。オプションとして、サンプル変動の一次的なソースに関するア priori な情報は、患者の一般的なカテゴリを確立するために使用される。様々なカテゴリに特定の較正方式の応用は、改良された較正および予測となる。

10

【0116】

2つの分類方法は、オプションとして、使用される。第1は、クラスが排他的であると仮定し、かつ特定の較正モデルを様々な患者カテゴリに適用する。第2の方法は、較正モデルおよび血液検体予測を展開するために、ファジー集合理論を使用する。第2において、各較正サンプルは、そのクラスメンバーシップに従い、1つ以上の較正モデルに影響を与える機会を有する。同様に、1つ以上の較正からの予測は、非ファジー化(defuzzification)を通して組み合わせられ、最終の血液検体特性評価をもたらす。

【0117】

2つの分類ルールに基づいて、インテリジェント測定システムの2つの実施は、血中グルコース濃度の非侵襲性評価に対して詳述される。第1は、幾つかの予測モデルの何れが正確な血中グルコース評価をもたらす可能性が最も高いかを決定するために、全体の組織特性に関連があるスペクトルの特徴を使用する。抽出された特徴は、照射された実際の組織体積を代表する。第2は、スペクトルの測定の幾つかのクラの各々において、メンバーシップの度合いを割り当てるために、ファジー分類システムを採用する。メンバーシップは、各クラスと関連する較正の予測を統合するために使用され、最終の血中グルコース予測をもたらす。オプションとして、メンバーシップ戦略は、較正中、重みを付けられた主要成分回帰の修正された形で、採用され、サンプルの全母集団からの較正をもたらす。インテリジェントシステムの追加の説明は、本明細書にその全体を参照として組み込まれている特許文献24内に提供される。

20

30

【0118】

当業者は、本発明が、本明細書に記載されかつ考察された特定実施例以外の様々な形で表されることを認識するであろう。構成および細部における逸脱は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、行われることが可能である。したがって、本発明は、以下に含まれる請求項によってしか制限されるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【0119】

【図1】本発明に従うターゲッティングシステムおよび測定システムを有するアナライザのブロック図である。

【図2】本発明に従う測定システムのブロック図である。

40

【図3】本発明に従うターゲッティングシステムおよび測定システムを有するアナライザの具体例である。

【図4】本発明に従うターゲッティングシステムおよび測定システムを有するアナライザ第2の具体例である。

【図5】本発明に従うターゲッティングシステムおよび測定システムを有するアナライザの第3の具体例である。

【図6】本発明に従う2つのプローブアナライザのブロック図である。

【図7】本発明に従う動的なマウントの実施例である。

【図8】本発明に従う進入深さおよび経路長の制御である。

【図9】本発明に従う処理スペクトルのブロック図である。

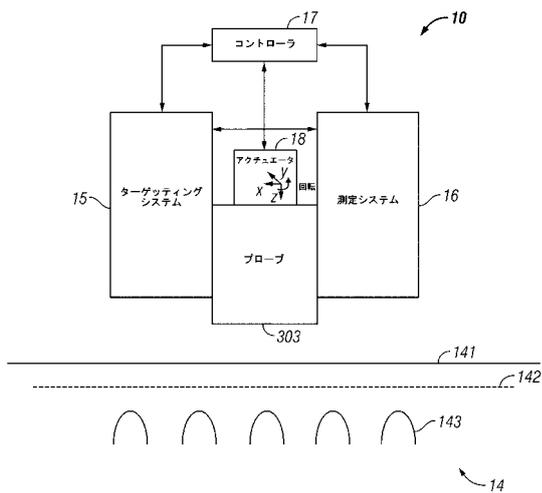
50

【符号の説明】

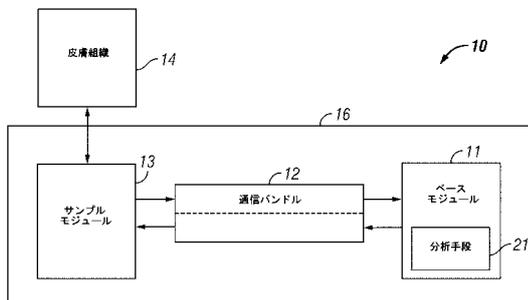
【 0 1 2 0 】

- 10      アナライザ
- 14      サンプル
- 15      ターゲッティングシステム
- 16      測定システム
- 17      コントローラ
- 18      アクチュエータ
- 141     表面特徴
- 142     1つ以上の体積または層
- 143     毛細血管、血管のような下に横たわる特徴
- 303     サンプルプロブ

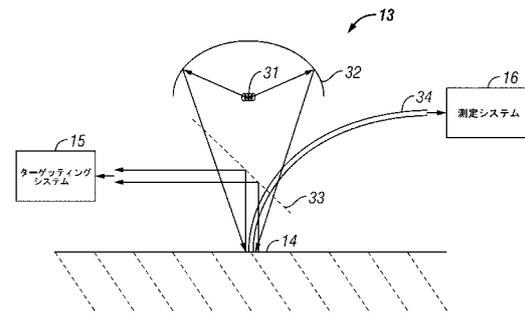
【 図 1 】



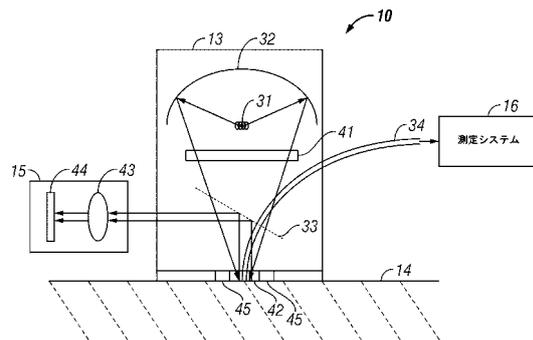
【 図 2 】



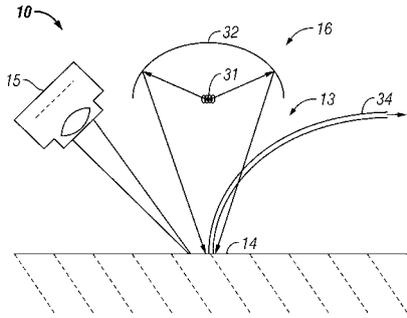
【 図 3 】



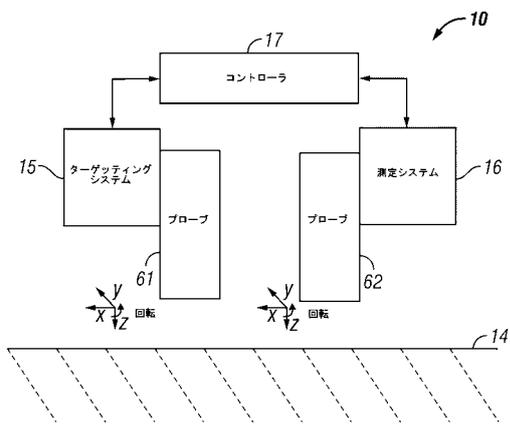
【 図 4 】



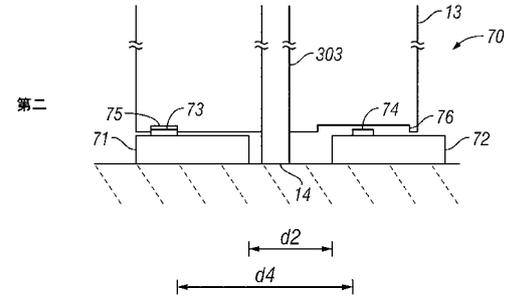
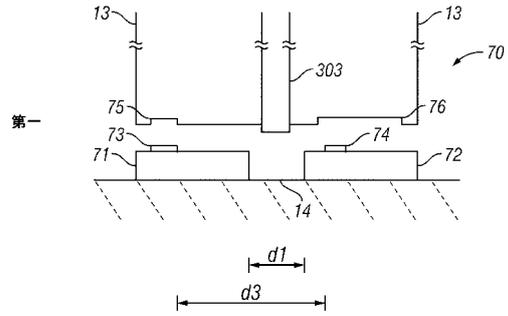
【図5】



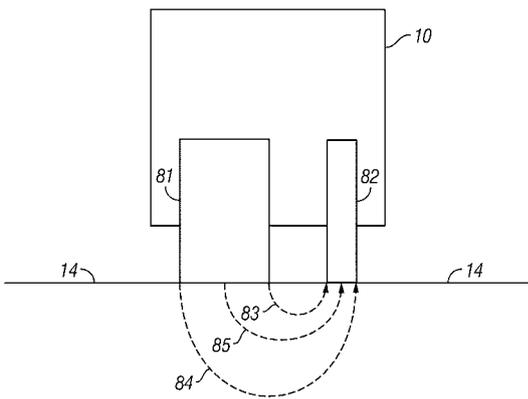
【図6】



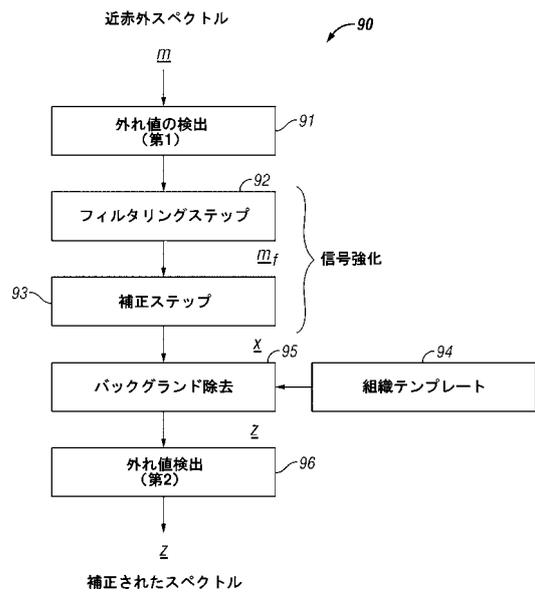
【図7】



【図8】



【図9】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/06496
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: <b>A61B 5/00(2006.01)</b>  USPC: <b>600/310</b> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/310,322,323  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4,548,505 A (ONO) 22 October 1985 (22.10.1985), see the entire document.	1,3-22
A,P	US 6,927,843 B2 (DICK) 09 August 2005 (09.08.2005), column 3, lines 7 - 20; column 5, lines 8 - 11.	1,6,7,15
X	US 6,690,958 B1 (WALKER et al) 10 February 2004 (10.02.2004), column 2, line 22 - column 3, line 24.	1,4,6,7,9,10,15-20,22,
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"I"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 25 June 2006 (25.06.2006)		Date of mailing of the international search report 07 SEP 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized Officer Eric F. Winakur Telephone No. 571/272-2975

## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 11/117,104  
 (32)優先日 平成17年4月27日(2005.4.27)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/761,486  
 (32)優先日 平成18年1月23日(2006.1.23)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 11/361,143  
 (32)優先日 平成18年2月23日(2006.2.23)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

- (72)発明者 ヘイズン ケビン エイチ  
 アメリカ合衆国 9 5 2 2 3 アリゾナ州 ギルバート ウエスト アイランディア ドライブ  
 1 5 3 4
- (72)発明者 アブルハッジュ アラン  
 アメリカ合衆国 8 5 2 1 5 アリゾナ州 メサ ノース プラチナ サークル 3 4 6 4 エヌ
- (72)発明者 ルフティ ティモシー エル  
 アメリカ合衆国 8 5 2 3 3 アリゾナ州 ギルバート ウエスト シー ヘイズ ドライブ 1  
 5 0 1
- (72)発明者 ヘンダーソン ジェイムズ リアン  
 アメリカ合衆国 8 5 0 4 0 アリゾナ州 フェニックス サウス 2 7 番 ウェイ 7 0 4 3
- (72)発明者 スティピック ティム  
 アメリカ合衆国 8 5 0 4 2 アリゾナ州 フェニックス ゴルフサイド レーン 7 2 2 9 エ  
 ス
- (72)発明者 アブルハッジュ ロクサンヌ  
 アメリカ合衆国 8 5 2 1 5 アリゾナ州 メサ ノース プラチナ サークル 3 4 6 4 エヌ
- Fターム(参考) 2G059 AA01 AA06 BB12 BB13 CC16 EE02 EE12 HH01 JJ02 KK01  
 4C038 KK10 KL05 KL07 KX04