

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5394501号
(P5394501)

(45) 発行日 平成26年1月22日(2014.1.22)

(24) 登録日 平成25年10月25日(2013.10.25)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 5/1455 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 2
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 U
G O 1 N 21/64 (2006.01)	G O 1 N 21/64 Z
G O 1 N 21/35 (2014.01)	G O 1 N 21/35 Z

請求項の数 4 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2011-534346 (P2011-534346)	(73) 特許権者	000005049
(86) (22) 出願日	平成22年10月1日 (2010.10.1)		シャープ株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2010/067254		大阪府大阪市阿倍野区長池町2番2号
(87) 国際公開番号	W02011/040599	(74) 代理人	110000338
(87) 国際公開日	平成23年4月7日 (2011.4.7)		特許業務法人原謙三国際特許事務所
審査請求日	平成24年3月28日 (2012.3.28)	(72) 発明者	山中 幹宏
(31) 優先権主張番号	特願2009-230686 (P2009-230686)		日本国大阪府大阪市阿倍野区長池町2番2号 シャープ株式会社内
(32) 優先日	平成21年10月2日 (2009.10.2)	(72) 発明者	脇黒 恵美
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		日本国大阪府大阪市阿倍野区長池町2番2号 シャープ株式会社内
		(72) 発明者	原 圭太
			日本国大阪府大阪市阿倍野区長池町2番2号 シャープ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管状態モニタリング方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体の血管組織の状態を励起させるステップと、
前記励起させるステップにて励起された前記血管組織からの蛍光を検出するステップとを含み、

前記励起させるステップに先行して、前記血管組織の位置を特定するための血管可視化ステップをさらに含み、

前記検出するステップでは、前記生体の血管組織からの蛍光として、前記生体の指先または血管分岐位置からの蛍光を検出し、

前記励起させるステップにて励起された前記血管組織からの蛍光は、メイラード反応後期生成物 (AGEs) 由来の蛍光であり、

前記メイラード反応後期生成物は、前記生体における生理的な反応により蓄積したものであることを特徴とする血管状態モニタリング方法。

【請求項2】

前記検出するステップでは、前記励起させるステップにて用いる励起光源によって励起された、前記生体の血管未確認位置からの蛍光を検出するとともに、前記血管未確認位置とは異なる、前記生体の血管組織からの蛍光を検出することを特徴とする請求項1に記載の血管状態モニタリング方法。

【請求項3】

前記励起させるステップにて用いる励起光源の励起波長は、315～600nmである

10

20

ことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の血管状態モニタリング方法。

【請求項 4】

前記励起させるステップにて用いる励起光源は、LED (Light Emitting Diode) または LD (Laser Diode) であることを特徴とする請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の血管状態モニタリング方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体組織の血管からの蛍光を検出し、それに基づき生体の健康状態を観察する装置および方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

近年、食生活の欧米化に伴い、生活習慣病患者が増加し、医学的、社会的問題が深刻となっている。現在、日本における糖尿病患者は 800 万人、その予備軍を含めると 2000 万人にのぼるとも言われている。糖尿病の三大合併症は、「網膜症、腎症、神経障害」であり、さらには動脈硬化症の要因ともなり、心臓疾患や脳疾患までもが懸念される。

【0003】

糖尿病は、食習慣や生活習慣の乱れ、肥満による脂肪細胞からの分泌物の影響、酸化ストレスから、すい臓の機能が低下し、血糖値をコントロールするインシュリンが不足したり、効能が低下したりすることで発症する。糖尿病にかかると排尿の回数や量が多い、のどがかわくななどの症状が現れるが、これだけだと病気だという自覚症状が無く、病院などでの検査により発覚することが殆どである。このことが、「サイレント」な糖尿病患者が多い由縁である。病院などで合併症による異常な症状が表れてからでは、すでに病状が進行していることが多く、完治することは難しい。特に合併症は治療が困難なものが多く、他の生活習慣病と同様に予防が重要視されている。予防を行うためには早期発見と治療効果判定が不可欠であり、それを目的とした糖尿病の検査が多数存在している。

20

【0004】

血中の糖質や脂質が異常に存在する環境下で、酸化ストレスが加わると、タンパク質と反応を起こし、AGEs (Advanced Glycation End products; 後期糖化反応生成物) が生成される。AGEs はタンパク質の非酵素的糖付加反応 (メイラード反応) により形成される最終生成物であり、黄褐色を呈し、蛍光を発する物質であって、近くに存在する蛋白と結合して架橋を形成する性質を有している。この AGEs は、血管壁に沈着、侵入したり、免疫システムの一部を担うマクロファージに作用してたんぱく質の一種であるサイトカインを放出させ、炎症を引き起こしたりして、動脈硬化を発症させると言われている。

30

【0005】

糖尿病の場合、血糖の上昇に伴い、AGEs も増加するので、AGEs をモニタリングすることで、糖尿病の早期発見、あるいは進行状況を把握することができる。このように AGEs をモニタリングすることで、真性糖尿病をスクリーニングする手法として、たとえば下記のような先行技術が報告されている。特許文献 1 に示される先行技術の装置の構成として、光源、組織サンプリング装置、検出器、及び検出した蛍光と疾病状態を関連付けるのにモデルを用いている。この文献においては、前腕の皮膚に励起光を照射し、皮膚コラーゲンに結合した AGEs からの蛍光スペクトルを測定し、AGEs をモニタリングすることにより、侵襲することなくデータを取得している。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】日本国公表特許公報「特表 2007 - 510159 号公報 (2007 年 4 月 19 日公表)」

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、特許文献1に示されるようなシステムを用いて前腕皮膚からAGEsの蛍光スペクトルを取得してみると、検知できる蛍光は小さい。どこを測定するのかを測定者に依存すると、血管の有無、種類で蛍光強度が大きく異なることが考慮されないためである。また、どこを測定するのかは、測定者に依存するので、測定機会ごとに測定位置がばらつく。同一固体であっても前腕皮膚の測定位置によって、データにばらつきがあるので、測定機会ごとに測定位置がばらつく、数値が変動することがわかった。そのため、データの信頼性が低く、正しい測定結果が得られないという問題が生じた。

【0008】

また、皮膚コラーゲンに結合したAGEsを測定しても特定の疾患との相関性が明確でなく、取得したデータを有効活用することが難しかった。

【0009】

本発明は、上記課題に鑑みてなされたものであり、血管から非侵襲的にAGEsを検出することで、感度が良好で血管内皮機能との相関が高い信頼性の高いデータを取得し、健康状態を誰でも手軽に日常的にモニタリングを行うことが可能となる装置及びその方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の血管状態モニタリング装置は、生体の血管組織の状態を励起させる励起光源と、前記励起光源で励起された前記血管組織からの蛍光を検出する検出部を備えることを特徴とする。

【0011】

上記構成によれば、励起光源が、血管組織を含む生体（または生体の一部）を照射し、検出部が励起された血管組織が放射する蛍光を検出する。

【0012】

ここで、例えば、血管壁に蓄積したAGEsと、血管構成分子とでは、蛍光スペクトルが異なる。したがって、検出部によって検出された蛍光に基づいて、当該蛍光を発した血管組織において、AGEsが蓄積されているか否かを判断することが可能となる。このように、血管から非侵襲的にAGEsを検出することができるので、生体の場所を選ばずあらゆる位置の血管組織からAGEsを検出し、容易に血管の健康状態を把握することができる。

【発明の効果】

【0013】

本発明の血管状態モニタリング装置およびモニタリング方法によれば、血管から非侵襲的にAGEsを検出することで、血管内皮機能との相関が高い信頼性の高いデータを取得し、血管の健康状態を誰でも手軽に日常的にモニタリングを行うことが可能となる。その結果、糖尿病、動脈硬化など、循環器機能障害への対応、またはその対応のための動機付けとしての役割が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】実施の形態の血管状態モニタリング装置の模式図である。

【図2】実施の形態の血管状態モニタリング装置の構成図である。

【図3】実施の形態の血管状態モニタリング装置の光源のレイアウトを示す図である。

【図4】実施の形態の血管状態モニタリング装置を用いた解析結果を示すグラフである。

【図5】実施の形態の血管状態モニタリング装置を用いた解析結果を示すグラフである。

【図6】ヘモグロビンの波長と吸光度の関係を示したグラフである。

【図7】AGEsにおける、励起光源と蛍光強度との関係を示す表である。

【図8】実施の形態の血管状態モニタリング装置の他の例を示す模式図である。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

以下、本発明の実施の形態を図面に基づいて説明する。なお、本発明の図面において、同一の参照符号は、同一部分または相当部分を表わすものとする。本発明の血管状態モニタリング装置は、循環器系疾患の予防意識を高めるため、誰もが手軽に、且つ精度良く使用できる装置であり、A G E s由来の蛍光を検出するための励起光源と、励起されて得られた蛍光を検出する手段を備えている。

【 0 0 1 6 】

A G E sには、現在知られているだけでも20ほどの種類があり、その中で励起光を照射すると蛍光を発するものがいくつかある。図7の表に、A G E sの例を示す。図7の表中、C L F (c o l l a g e n - l i n k e d f l u o r e s c e n c e) は、コラーゲンと結合したA G E sからの蛍光であり、総A G E s生産およびこれに付随するコラーゲン架橋の一般的な尺度として用いられる。

10

【 0 0 1 7 】

ペントシジンとベスパーリジンはA G E sの代表的な例である。ペントシジンはペントースと等モルのリジンとアルギニンが架橋した構造を有し、酸加水分解後に安定な蛍光性物質である。特に糖尿病の発症や末期の腎症において増加することが報告されている。ベスパーリジンはA G E 化ウシ血清アルブミン (B S A) を酸加水分解した後、主要な蛍光性物質として単離され、2分子のリジンを架橋した構造を有している。ここで図7の表にA G E sの励起光源と蛍光強度の関係を示す。

【 0 0 1 8 】

図7の表からもわかるように、励起用光源として用いる波長としては、370nmまたはその近傍での波長が最も適している。このように、365~370nm近傍の波長範囲を有する励起光源は、入手の容易性の面や、可視領域に近いことから安全性の面で特に有利である。しかしながら、励起波長は、これに限定されない。A G E sの種類によって適応する励起光の幅としては、U V Aの領域である315~400nmから可視光の領域である315~600nmのものが適している。特に、315~325nmの励起波長は、A G E sとして代表的なペントシジンという腎症との相関が高いA G E sから、特徴的な蛍光を得られるため有利である。励起波長は、検出する目的のA G E s特定に応じて適宜最適なものが選択される。

20

【 0 0 1 9 】

ただし、励起波長が、500~600nmより長い場合には、励起できる分子が顕著ではないため、A G E sの蛍光検出が困難になるため、これよりも短い波長であることが好ましい。

30

【 0 0 2 0 】

蛍光は励起光よりも波長が長いため、検出器としては、図7の表より、350~500nmの範囲の光が検出できるものであればよいが、例えば株式会社モリテックスの蛍光強度校正用・標準微粒子では、488nmの励起で510、575、700nmの蛍光波長を示すことから、A G E sの種類によっても検出される蛍光波長に幅があるため、320~900nmの範囲が検出できるものであれば利用可能である。

【 0 0 2 1 】

このようにして蛍光を検出することで、血管から非侵襲的にA G E sの存在を確認することができる。

40

【 0 0 2 2 】

〔実施形態1〕

図1は本発明の血管状態モニタリング装置の構成図である。遮光容器1上に遮光カバー2が立設され、遮光カバー2の上部に血管可視化光源3が配置され、その上部にレンズ6、血管検出装置4が配置されている。レンズ6の筒型の筐体内部と遮光カバー2の上面凸部にはピッチが設けられており、一体形成されるようになっている。遮光容器1の一部に穴が開けてあり、その穴に遮光容器1の外側から光ファイバ7が挿入され、光ファイバ7の先端(遮光容器1の外側)に励起用光源8が取り付けられている。検出器9は蛍光を検

50

出するものである。光ファイバ7は、励起光源8からファイバ先端へ励起光を出射する出射用ファイバと、ファイバ先端から検出器9へと蛍光を入射する入射用ファイバとの2種類が同軸に設けられ、遮光容器1の上面を貫通するあたりで二股に分かれている。

【0023】

図2は血管状態モニタリング装置の模式図である。血管可視化光源3、血管検出装置4、レンズ6、光ファイバ7、励起用光源8、検出器9、機械的位置決め機構11は制御装置5に接続されコントロールされている。結果はモニター10で確認できる。

【0024】

まず、遮光容器1の側面から該遮光容器の内部に測定対象の手首、指、手のひらなどを挿入する。遮光容器1は分析箇所からの蛍光を効率良く得るためのもので、用いる材質としては、遮光性ポリスチレン、ポリエチレンといったプラスチック製のもの、容器内側にアルミ箔をつけた紙類、金属類、木類等どんなものでも構わないが、可搬性、経済性、耐久性を鑑みると遮光性プラスチックが有利である。今回わかりやすいように図1中には手のひらの部分を記載しているが、実際には遮光容器1の内部に入っていて見えない。

【0025】

遮光カバー2は遮光容器1と同様、分析箇所からの蛍光を効率よく得るために設けられ、携帯性やコストを重要視した場合、遮光性プラスチックを用いると有利である。また後述するレンズ6の拡大率によっては、数段階のユニットからなるように作成しておくとき必要となるときに組み立てて使え、使用しないときは分解して収納できるので、携帯性が更に高まる。この遮光カバー2のユニットは、遮光容器1と容易に結合する、例えば差し込み式のような構造となっていることが望ましい。

【0026】

図3に血管可視化光源3をより詳しく説明した図を示す。図3は、遮光カバー2の内部に設けられた血管可視化光源3を下から見た時の平面図である。遮光容器1に挿入された部位を血管可視化光源3にて照射する。光源31には主にLEDなどが用いられる。光源31は、たとえば、図3に示すように基板32の中央に空洞が空けられ、その周囲に光源31がドーナツ状に複数配置されている。ドーナツ状に配置することで、光源31が影になることなく、血管可視化光源3の上方にある血管検出装置4で画像を取得することが可能となる。基板32は、固定ワッシャー33、ビス34で遮光カバー2内部の上部に取り付けられる。

【0027】

次に照射された血管を血管検出装置4にて検出する。血管検出装置4は、例えば、撮像素子を備えたカメラなどで実現される。撮像素子としては、CMOS(Complementary Metal Oxide Semiconductor)やCCD(Charge Coupled Device)が利用可能であるが、特にこれに限定されるものではない。なお、図示していないがこれら撮像素子には、可視光を透過させて、赤外線を反射させるIRカットフィルタが画素の前に装備されていてもよい。血管検出装置4にて検出された画像は制御装置5のモニター10に映し出され、血管検出装置4に接続されているレンズ6にて、全体画像で測定位置をサーベイしたり、ズームして測定位置を細かく確認することができるようになっている。

【0028】

上記血管可視化光源3、血管検出装置4を用いれば、目視で確認しにくい毛細血管であっても、血管がモニター10に鮮明に表示され、血管の太さや皮膚表面からの深さを選ばずに測定することが可能となる。なお、測定したい部位が目視で確認できるのであれば、血管可視化光源3、血管検出装置4を用いなくてもよい。

【0029】

ユーザは、モニター10に表示された血管画像を目視することにより、測定する位置を確認することができ、その後、その位置に光ファイバ7の先端を接触させることができる。これにより、励起用光源8を用いて接触部分を照射する。このとき血管検出装置4で取得された画像をモニター10に表示しながら蛍光測定を行えば、測定箇所をリアルタイム

10

20

30

40

50

で把握することができる。励起用光源 8 として用いられる光源の種類としては、ハロゲンやキセノン光源のような管球タイプのものや、LED、LD 等が利用可能である。光ファイバは、励起光をできるだけロス無く分析箇所まで導く為に用いられる。光ファイバを用いないで、集光レンズ(図 8 のレンズ機構 13)を用いて、励起用光源より発せられる光を集光し、照射する方法でもよい。

【0030】

測定すべき血管位置に対して、光ファイバを通して照射された光により励起された蛍光は、照射時に用いた光ファイバと同軸の光ファイバを通じて検出器 9 に導かれる。蛍光を検出する装置としては CCD アレイや CMOS イメージセンサといった半導体検出器、光電子倍增管(PMT)やチャンネルトロン検出器等が利用可能である。但し、装置の可搬性を高める上では、半導体検出器を用いるほうが有利である。

10

【0031】

血管より励起された蛍光を検出器 9 で受光した結果は、たとえば図 4 に示すような蛍光スペクトルとしてモニター 10 に表示される。あるいは所定の波長における蛍光強度を数値としてモニター 10 に表示するようにしてもよい。制御装置 5 は、励起用光源 8 の輝度調整、照射/非照射の制御、得られた蛍光スペクトルの表示、分析、得られたデータを蓄積できる、例えばパソコンなどが好適である。

【0032】

実際の利用においては、上述した手順で血管の位置を可視化した後、その位置に AGES 励起用の光を照射し、得られた蛍光強度から固体組織、特に血管の健康状態を判断することが可能となる。血管画像を元に、その位置へ AGES の励起光を照射する際、X、Y、Z 方向に駆動できる機械的位置決め機構(マニピュレーター) 11 を用いて精度良く、励起光を照射する機構を備えているほうが望ましい。

20

【0033】

また、図 8 に示すとおり、遮光容器 1 内に集光レンズ(レンズ機構 13)を設けて、制御装置 5 が、上記集光レンズの焦点位置を制御する機構を備えていても良い。また、遮光容器 1 内に、光導入孔 1a を介して入射される励起用光源 8 からの光を測定箇所に導光して照射するミラー機構 12 を備えていても良い。制御装置 5 が、ミラー機構 12 の位置、角度などを制御できる機構を備えていても良い。また検出器 9 は分光器を備え、光を分光して特定波長における蛍光強度を測定するようにすることも可能である。分光器の利用可能な波長は特に限定されるものではないが、蛍光は励起光より低エネルギーの波長を発することが自明であるため、320~900nm の範囲が分光できるものであればよい。

30

【0034】

以下に測定例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。

【0035】

(測定例 1)

図 4 は、血管状態モニタリング装置を用いて、血管組織の位置を確認し、血管、及び血管の存在しない手首の皮膚からの 2 箇所の AGES 測定を行った結果である。ここでは血管検出装置 4 を使用せず、目視によって、血管の存在位置を確認し、分岐のない血管及び血管の存在しない手首の皮膚の測定位置を決定した。分岐のない血管は毛細血管と違い、太い血管なので、目視にて容易に血管位置を確認することができる。決定した測定位置に対し、光ファイバを接触させ、AGES の励起用光源 8 にて励起光を照射した。

40

【0036】

励起用光源 8 で 5~30 秒程度の光照射で励起後、蛍光を検出器 9 で受光した。その結果を図 4 に示す。図 4 では横軸に蛍光波長(nm)、縦軸に蛍光強度(a.u.)を示している。検出器 9 として 2048 pixels の CCD array を用いて蛍光を測定した。

【0037】

検出した結果を制御装置 5 を用いて分析、データ処理を行った。分析した結果は、図 4 に示すようにモニター 10 に蛍光スペクトルとして表示させた。

50

【 0 0 3 8 】

たとえば、波長 4 6 0 n m での蛍光強度を比較すると、血管の存在しない手首の皮膚における蛍光強度は約 2 6 0 0 a . u . であって、分岐のない血管における蛍光強度は約 3 0 0 0 a . u . であり、蛍光強度は、血管の存在していない皮膚よりも血管において高いことがわかった。つまり、A G E s を測定することで糖尿病との疾患を議論する場合、分析箇所によっては A G E s の検出値が小さく、信頼性のあるデータを得ることができない可能性があるが、皮膚と血管では血管のほうが A G E s の検出がしやすく、正確なデータ推移を把握することが可能である。

【 0 0 3 9 】

このように血管を測定することによって得られた A G E s のデータは、血管内皮機能性と相関があるため、血管の健康状態を把握する指標として利用することが可能である。また日々のデータを制御装置 5 等に蓄積し、モニタリングすることで、例えば食生活の改善による血管内皮機能性の改善、運動習慣の改善による血管内皮機能性の改善に役立てることができる。

【 0 0 4 0 】

(測定例 2)

さらに、血管で A G E s の蛍光測定について詳細に検討を行った。以下にその手順を示す。手の指先(指先)、手首の血管のうち血管が分岐している部分(手首血管分岐位置)、手首で血管の存在しない部分(手首血管未確認位置)、手のひら(血管未確認位置)のそれぞれの箇所からの A G E s による蛍光スペクトルを測定した。細かい血管の測定を行うため、本実施例では、血管の検出を血管可視化光源 3、血管検出装置 4 を用いて行った。

【 0 0 4 1 】

まず、制御装置 5 は、血管可視化光源 3 で手の指先(指先)を照射し、手の指先(指先)の血管の状況を写す血管検出装置 4 により得られた血管画像をモニター 1 0 に表示する。ユーザは、その画像を確認しながら励起光を照射する場所を特定し、光ファイバ 7 を移動させた。励起用光源 8 には、3 6 5 n m の L E D を用い、1 8 0 0 μ m の入射・反射同軸系光ファイバプローブを用い、S M A コネクタを通して光ファイバ 7 に励起用光源 8 結合させているものを用いた。このファイバプローブを、マニピュレーターを用いて分析位置に移動し、光ファイバ 7 を通じて、励起用光源 8 の励起光を分析位置に照射した。

【 0 0 4 2 】

蛍光は反射同軸系光ファイバを通じて検出器 9 に送られ、手の指先(指先)の血管からの蛍光スペクトルを検出した。

【 0 0 4 3 】

入射・反射同軸系の光ファイバ 7 を用いることにより、光ファイバ 7 の位置を固定したままで、測定場所に励起光を照射する作業と蛍光を検出する作業を一度に行うことができる。

【 0 0 4 4 】

なお、前述したように、測定位置に励起光を照射する方法として、レンズつき L E D や紫外集光レンズを用いて励起光を集光し、焦点位置を制御して照射する方法でもよい。

【 0 0 4 5 】

同様にして、手首の血管のうち、血管が分岐している部分(手首血管分岐位置)、手首で血管の存在しない部分(手首血管未確認位置)、手のひら(血管未確認位置)のそれぞれの箇所からの A G E s による蛍光スペクトルを測定した。

【 0 0 4 6 】

図 5 にて測定結果を表す。図 5 では横軸に蛍光波長(n m)、縦軸に蛍光強度(a . u)を示している。たとえば波長 4 6 0 n m あたりの蛍光強度は、手の指先(指先)で 1 0 , 0 0 0 a . u . 以上、また血管が分岐している部分(手首血管分岐位置)においては、約 9 , 0 0 0 a . u . の値を示しており、顕著な蛍光スペクトルが得られた。一方、手のひら(血管未確認位置)、手首で血管の存在しない部分(手首血管未確認位置)では、

10

20

30

40

50

蛍光スペクトルは得られるものの、手の指先（指尖）、および血管が分岐している部分（手首血管分岐位置）と比較して、大きな数値は得られなかった。分析箇所によって、蛍光強度が大きく異なることが分かる。

【 0 0 4 7 】

なお、蛍光強度を比較する際、装置内に基準となる蛍光物質を備えても良い。基準となる蛍光物質はフルオレセインナトリウムなどを用いることが可能である。フルオレセインナトリウムは365nmの励起光照射に対し、蛍光波長は510nm程度である。フルオレセインナトリウムの数%程度の希釈水溶液をスタンダードとして蛍光スペクトルを標準化とすることも可能である。また、希釈水溶液としなくても固体のまま標準固体としてもよい。基準となる蛍光物質と比較して、蛍光が強いかわりで、測定結果の目安とすることができる。

10

【 0 0 4 8 】

上記のように、手の指先（指尖）、および血管が分岐している部分（手首血管分岐位置）においては、特にAGESが溜まりやすいことが分かった。つまり、AGESの溜まりやすい箇所を測定位置として定めることで、より精度の高い正確なデータを得ることができる。

【 0 0 4 9 】

また、この結果より、検出器の精度レベルを下げた小型のものを利用して、測定することもできる。先述のCCD検出器よりも感度は数倍落ちるものの、AGESの有無だけを確認する場合、指尖のデータに限定して測定することで、血管状態のモニタリングが可能となり、コスト的にも有利な血管状態モニタリング装置を提供することができる。

20

【 0 0 5 0 】

（測定例3）

血管を可視化する手段として、酸素と結合したオキシヘモグロビン（酸化ヘモグロビン）、酸素と結合していないデオキシヘモグロビン（還元ヘモグロビン）の赤色ないし赤外領域での吸光度の違いを利用し、血管の種類（静脈か動脈か）を特定して、AGESを測定することも可能である。

【 0 0 5 1 】

以下のその実施例を示す。静脈には還元ヘモグロビンが多く含まれるのに対し、動脈には酸化ヘモグロビンが多く含まれている。図6は酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの波長と吸光度の関係を示している。横軸に波長（nm）、縦軸に吸光度（a.u.）を示している。グラフでは805nmを境として、短波長側では還元ヘモグロビンが、長波長側では酸化ヘモグロビンの吸光度が高い。

30

【 0 0 5 2 】

つまり、血管可視化光源3として805nmよりも長波長の光を照射すると、血管検出装置4を介して、酸化ヘモグロビンの多く含まれている血管（動脈）の方が酸化ヘモグロビンの少ない血管（静脈）よりも明瞭にモニター10に表示され、確認することができる。その後、805nmよりも短波長の光を照射すると、それまで明瞭に見えていた酸化ヘモグロビンの多く含まれている血管、つまり還元ヘモグロビンの少ない血管（動脈）が不明瞭になるのに対し、還元ヘモグロビンの多く含まれている血管、つまり酸化ヘモグロビンの少ない血管（静脈）が明瞭になる。

40

【 0 0 5 3 】

このように波長の異なる光を照射することで、血管画像の鮮明さが変化するので、長波長と短波長の相対的な吸光度の差を利用することで、還元ヘモグロビンと酸化ヘモグロビン、つまり静脈と動脈を区別して可視化することが可能となる。つまり、酸化ヘモグロビンの吸光度が還元ヘモグロビンのそれより高い波長と、酸化ヘモグロビンの吸光度が還元ヘモグロビンのそれより低い波長とを用いることで、静脈と動脈の同定が可能となる。図6のデータに基づくと、805nmを境にしてそれより長波長、短波長の光を用いることにより、静脈と動脈を区別するには好適となる。

【 0 0 5 4 】

50

上記のことから、血管可視化光源3に600~1000nmの範囲の波長で、二種類以上の波長を用いることで、静脈と動脈を区別して可視化することができる。この波長範囲(600~1000nm)を用いることにより、静脈と動脈を区別できることは、図6に示すグラフを見れば明らかである。図6は、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンのそれぞれにおける、波長ごとの吸光度の違いを示すグラフである。波長660nm付近では、還元ヘモグロビンの吸光度が高くなり、還元ヘモグロビンの吸光度が低くなり、しかもその差が顕著である。一方、波長940nm付近では、酸化ヘモグロビンの吸光度が高くなり、酸化ヘモグロビンの吸光度が低くなり、しかもその差が顕著である。したがって、波長660nm、波長940nmの励起光源を使い分けることにより、還元ヘモグロビンと、酸化ヘモグロビンとを検出し分けることが容易に行える。

10

【0055】

具体的には、特に酸化ヘモグロビンを検出するための940nm前後の近赤外領域の光源と、還元ヘモグロビンを検出するための660nm前後の赤色領域の光源用い、同一照射箇所においてこれら2種の波長の光を照射し、速やかにその血管画像を比較し、動脈と静脈の同定が可能となる。

【0056】

また異なる波長の光源を複数種並べて、切替スイッチを制御することで、前述のように波長の違う光源として使用することが可能である。

【0057】

血管可視化光源3の装置の例として、京セミ株式会社製Multi-Wavelength LED KED694M31Dなどが考えられる。血管検出装置4には株式会社島津理化製1/3CMOS(有効画素数1600×1200)を用い、10倍の拡大レンズをCMOSの前に接続した。

20

【0058】

たとえば、940nmに中心波長を持つ近赤外領域で血管の吸収スペクトルを取得後、660nmに中心波長を持つLEDに切り替え、660nmでの吸光度の方が明瞭であった場合は、この血管を還元ヘモグロビンのある静脈と判断することができる。その後の測定方法及び手順は上述の測定例1及び2と同様である。

【0059】

このように、血管の種類(静脈か動脈か)を特定して測定を行うことが可能となり、静脈あるいは動脈それぞれ特有に発生、蓄積する物質の蛍光を検出することで、静脈あるいは動脈それぞれ特有に顕著に発生、蓄積する物質に由来する特定の疾患をモニタリングすることができる。

30

【0060】

上記結果により、本発明の血管状態モニタリング装置を用いることで、血管から非侵襲的にAGESを検出し、血管内皮機能との相関が高い信頼性の高いデータを取得することができ、血管の健康状態を誰でも手軽に日常的にモニタリングを行うことが可能となる。また、データをパソコン等の制御装置に蓄積し、グラフ化することで、日々の健康状態を簡単に把握することができ、個人での健康管理はもとより、データをもとに医療機関の診断材料として用いることもできる。その結果、糖尿病、動脈硬化など、循環器機能障害への対応、またはその対応のための動機付けとしての役割が大いに期待できる。

40

【0061】

今回開示された実施の形態および実施例は、すべての点で例示であって制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は上記した説明ではなくて、特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と均等の意味および範囲内でのすべての変更が含まれることが意図される。

【0062】

また、本願発明は、以下のようにも表現できる。

【0063】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記励起光源で励起された前記血管組織からの

50

蛍光はメイラード反応後期生成物 (A G E s) 由来の蛍光であることを特徴とする。

【 0 0 6 4 】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記励起光源で励起された前記血管組織からの蛍光は血管の特定位置から発せられることを特徴とする。

【 0 0 6 5 】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記生体の血管組織の状態を励起させる励起光源から照射される光と、前記励起光源で励起された前記血管組織からの蛍光を同軸で授受する光ファイバケーブルを用いることを特徴とする。

【 0 0 6 6 】

入射・反射同軸系の光ファイバケーブルを用いることにより、光ファイバケーブルの位置を固定したままで、測定場所に励起光を照射する作業と蛍光を検出する作業を一度に行うことができる。

【 0 0 6 7 】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記血管組織の位置を特定するための血管可視化手段をさらに備えることを特徴とする。

【 0 0 6 8 】

上記構成によれば、測定対象部に目視で確認しにくい毛細血管が含まれていても、血管可視化手段が当該測定対象部を照射することにより、測定対象部における血管が目視可能な程度に鮮明になる。これにより、ユーザは、血管位置を目視して、測定する位置を確認し、その後、その位置に光ファイバケーブルの先端を接触させることができる。このように、血管を可視化すれば、血管が測定対象である場合に、より確実に、血管位置にケーブル先端をあてることが可能となる。また、血管の太さや皮膚表面からの深さを選ばずに、より正確に血管位置での測定を行うことが可能となる。

【 0 0 6 9 】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記血管可視化手段によって可視化された血管画像を元に分析箇所を特定し、前記特定された分析箇所に励起光を照射するための機械的位置決め手段 (マニピュレーター) をさらに備えることを特徴とする。

【 0 0 7 0 】

マニピュレーターによって、光ファイバケーブルの先端を、測定対象のどの位置にあてるのか (測定位置) を機械的に特定することが可能なため、測定機会ごとに測定位置がばらつくことを防ぐことができる。

【 0 0 7 1 】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記血管可視化手段によって可視化された血管画像を元に分析箇所を特定し、前記特定された分析箇所に励起光を照射するためのレンズ機構、もしくはミラー機構を備えることを特徴とする。

【 0 0 7 2 】

上記構成によれば、血管状態モニタリング装置における制御装置 5 は、血管可視化手段によって可視化された血管画像 (血管可視化光源 3 によって照射された血管組織を血管画像検出装置 4 が撮像したもの) を画像処理し、血管形状、および、血管位置を特定する。

【 0 0 7 3 】

さらに、励起光が出射されるファイバの先端位置、あるいは、励起光が効率よく集光、導光された照射範囲を特定する。

【 0 0 7 4 】

そして、制御装置 5 は、画像処理によって、光ファイバから出射された励起光の照射範囲が、上述の特定した血管位置からずれていると判断した場合には、血管が照射範囲に入るように、励起光を集光するレンズ機構、および/または、励起光を導光するミラー機構 1 2 の位置、傾きなどを制御する。

【 0 0 7 5 】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記血管可視化手段は、酸化ヘモグロビンを検出するための近赤外領域の光源と、還元ヘモグロビンを検出するための赤色領域の光源を

10

20

30

40

50

備えることを特徴とする。

【0076】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記血管可視化手段は、遮光容器に含まれていることを特徴とする。

【0077】

上記構成によれば、遮光容器が、測定対象部位に放射される励起光以外の環境光を遮ることができるので、測定対象部位から放射される蛍光を効率良く得ることが可能である。

【0078】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記励起光源で励起された前記血管組織からの蛍光を前記生体の健康状態の指標とすることを特徴とする。

10

【0079】

血管状態モニタリング装置は、予め、血管組織から得られる蛍光の特徴量と、生体の健康状態の指標との関連情報を、対応テーブルあるいは関数などの形態として保持する。そして、保持した関連情報を用いて、得られた蛍光に基づいて、生体の健康状態（結果）を導出する。

【0080】

例えば、これに限定されないが、蛍光強度とAGESの蓄積量との関連情報、AGESの蓄積量と血管の老化度との関連情報を保持している場合、血管状態モニタリング装置の制御装置5は、蛍光を分析することによって、その生体の血管の老化度を導出することができる。

20

【0081】

あるいは、制御装置5は、蛍光強度が強いと健康状態が悪化しており、弱いと健康状態が良好であることを示す関連情報を保持することができる。制御装置5は、定期的に（例えば、1日1回）同じ条件下で同じ生体の蛍光強度を測定し、その蛍光強度の相対的な変化に基づいて、健康状態の改善、悪化を判断してもよい。例えば、蛍光強度の変化が1週間前の1.5倍程度以上になった場合に、健康状態が悪化が見られると判断し、健康状態の改善を促すメッセージをモニター10に出力するといったことが可能となる。

【0082】

本発明の血管状態モニタリング装置は、前記励起光源で励起された前記血管組織からの蛍光のデータをデータベース化し、健康管理に用いることを特徴とする。

30

【0083】

本発明の血管状態モニタリング方法は、生体の血管組織の状態を励起させるステップと、前記励起された前記血管組織からの蛍光を検出するステップとを備えることを特徴とする。

【産業上の利用可能性】

【0084】

本発明の血管状態モニタリング装置を用いることで、血管から非侵襲的にAGESを検出し、血管内皮機能との相関が高い信頼性の高いデータを取得することができ、血管の健康状態を誰でも手軽に日常的にモニタリングを行うことが可能となる。また、データをパソコン等の制御装置に蓄積し、グラフ化することで、日々の健康状態を簡単に把握することができ、個人での健康管理はもとより、データをもとに医療機関の診断材料として用いることもできる。その結果、糖尿病、動脈硬化など、循環器機能障害への対応、またはその対応のための動機付けとしての役割が大いに期待できる。また、本願発明の血管状態モニタリング装置を健康機器、医療機器、肌診断モニター、ゲーム機器などに適用することが可能である。

40

【符号の説明】

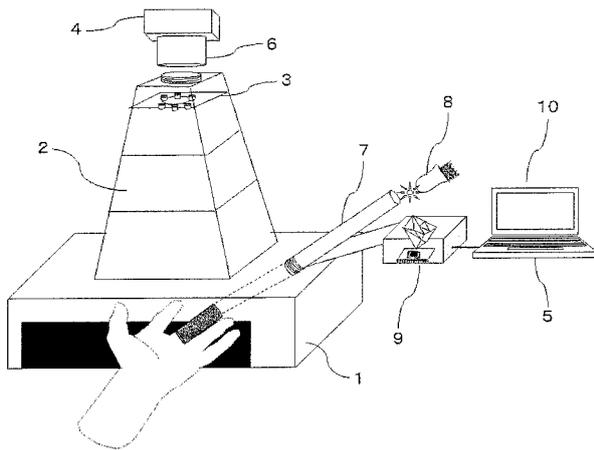
【0085】

- 1 遮光容器
- 2 遮光カバー
- 3 血管可視化光源（血管可視化手段）

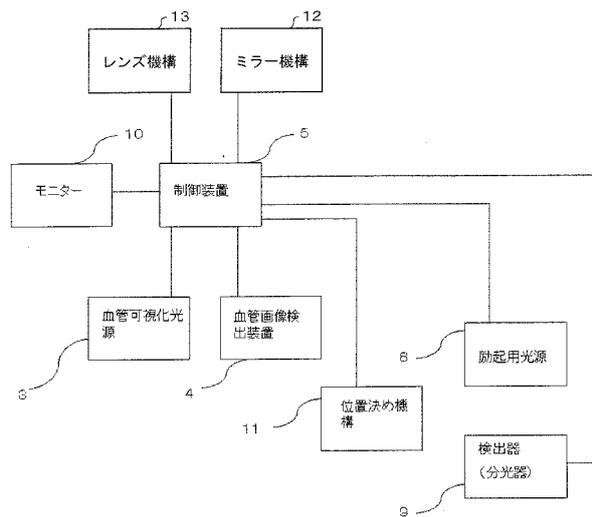
50

- 4 血管検出装置（血管可視化手段）
- 5 制御装置（検出部）
- 6 レンズ
- 7 光ファイバ（光ファイバケーブル）
- 8 励起用光源（励起光源）
- 9 検出器（分光器、検出部）
- 10 モニター
- 11 機械的位置決め機構（マニピュレーター、機械的位置決め手段）
- 12 ミラー（ミラー機構）
- 13 集光レンズ（レンズ機構）
- 31 光源
- 32 基板
- 33 ワッシャー
- 34 ビス

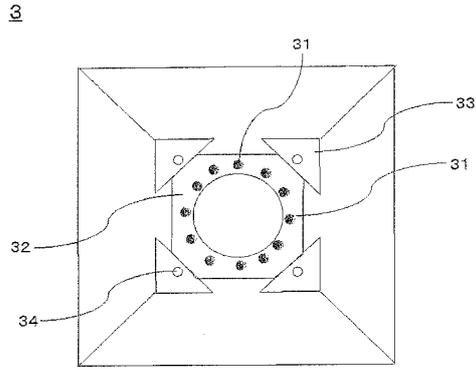
【図1】



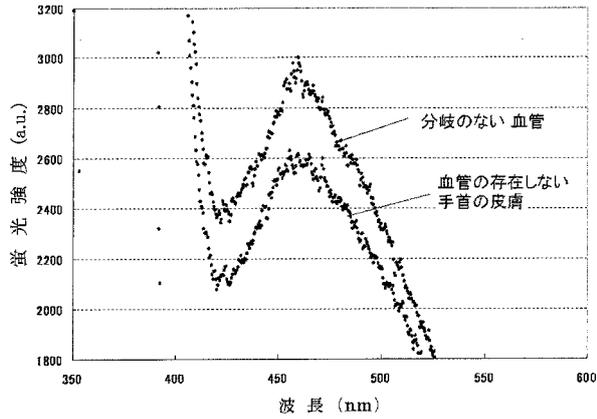
【図2】



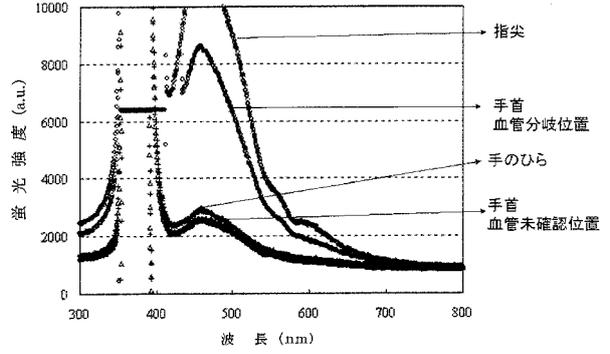
【図3】



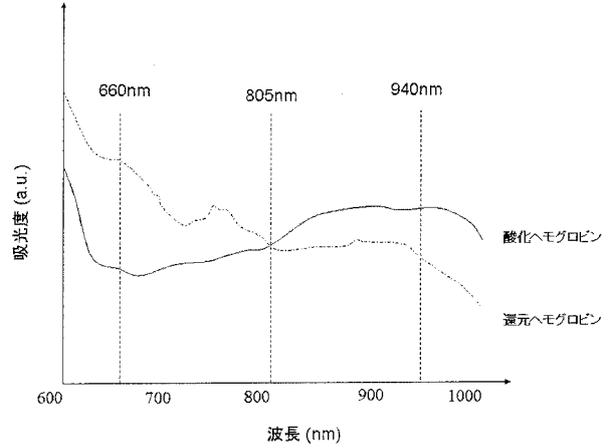
【図4】



【図5】



【図6】

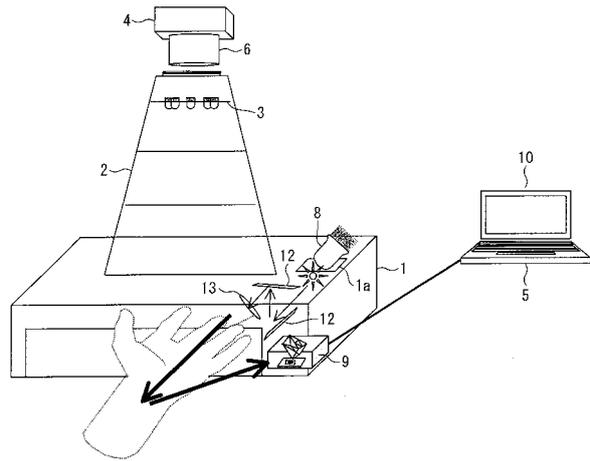


【図7】

	励起光(Excitation)(nm)	蛍光(Emission)(nm)
コラーゲンに関する一般蛍光 (OLF collagen-linked fluorescence)	370	440
ペントシジン(Fentosidine)	328(酸加水分解後:335)	378(酸加水分解後:385)
ベスパーリジン(Vesperlysin)	370	440

AGEsの励起光源と蛍光波長との関係

【図8】



フロントページの続き

審査官 五関 統一郎

- (56)参考文献 特表2002-512830(JP,A)
特表2008-531133(JP,A)
特表2002-510515(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0286529(US,A1)
綿田 裕孝, NEMOesの開発とその応用, 日本臨牀, 日本, 株式会社日本臨牀社, 2006年11月, 第64巻第11号, 第2165-2175頁
會沢 勝夫, 光感受性物質を用いた分光スペクトル・画像による病態の確認, 応用物理, 日本, (社)応用物理学会, 2001年, 第70巻第6号, 第666-671頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 B	5 / 0 0
A 6 1 B	1 0 / 0 0
G 0 1 N	2 1 / 0 0