

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

子宮頸部組織のバイオインピーダンスの測定方法であって、
測定プローブを身体の開口部内に導入すること、ここで該測定プローブは、電極の端部が該プローブの上面から間隔をあけるように配置された複数の前記電極を含み；
子宮頸部組織に対して該測定プローブの上面の位置を変えて、前記電極の各々が前記子宮頸部組織に電氣的に接触するようにすること；
前記組織と接触している前記複数電極の特定の電極にわたって電圧と電流を印加して、前記組織を電流が流れ、前記組織のインピーダンスに応答して該電流が分散されるようにすること；
前記電圧と電流を印加している間の、前記組織のインピーダンスに関連する電圧降下を、前記複数電極の特定の電極を用いて測定すること；および
前記電圧測定値に基づいてインピーダンスおよび電圧位相角を計算すること；
のステップを含む、前記方法。

10

【請求項 2】

導入する測定プローブが、3個もしくは4個以上の電極、4個もしくは5個以上の電極、8個もしくは9個以上の電極、または $N \times 4$ 個の電極であって N は2以上の整数であるもの、のうちの1つを含む、請求項1に記載のバイオインピーダンス測定方法。

【請求項 3】

印加することが、3個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含み、電圧降下の測定は2個の電極を用いて行い、ここで前記測定用と前記印加用の電極のうち1つは共通である、請求項2に記載のバイオインピーダンス測定方法。

20

【請求項 4】

印加することが、2個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含み、測定は2個の電極を用いて行う、請求項2に記載のバイオインピーダンス測定方法。

【請求項 5】

導入するプローブが、四面体アレイを形成するように配置された4個の電極を含み；
印加することが、前記4電極アレイの電極対の各々にわたって電圧と電流を連続的に印加することを含み；そして、
測定することが、前記4電極アレイの他の電極対を用いて電圧降下を測定することを含み、
該他の電極対は、前記印加するのに用いる電極とは異なっている、
請求項4に記載のバイオインピーダンス測定方法。

30

【請求項 6】

四面体アレイが正方形の形状である、請求項5に記載のバイオインピーダンス測定方法。

【請求項 7】

導入するプローブが、直線電極アレイを形成するように配置された4個または5個以上の電極を含み；
印加することが、前記直線アレイの2個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含み；そして、
測定することが、前記直線アレイの残りの2個または3個以上の電極によって形成される電極対を用いて電圧降下を測定することを含む、
請求項4に記載のバイオインピーダンス測定方法。

40

【請求項 8】

導入するプローブが、直線電極アレイを形成するよう配置された4個の電極を含み；
印加することが、前記4電極直線アレイを形成する4個の電極の2個にわたって電圧と電流を連続的に印加することを含み；そして、
測定することが、前記4電極直線アレイを形成する4個の電極の他の2個を用いて電圧降下を測定することを含む、
請求項4に記載のバイオインピーダンス測定方法。

50

【請求項 9】

印加することが、4 電極直線アレイを形成する外側の 2 個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含む、請求項 7 または 8 に記載のバイオインピーダンス測定方法。

【請求項 10】

導入すること、印加すること、測定すること、および計算することのステップを、時系列で実施するステップをさらに含み、複数の計算された時系列のインピーダンスおよび電圧位相角を生成する、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定方法。

【請求項 11】

陣痛開始を検知する方法であって、
測定プローブを身体の開口部内に導入すること、ここで該測定プローブは、電極の端部が
10 該プローブの上面から間隔をあけるように配置された複数の前記電極を含み；
子宮頸部組織に対して該測定プローブの上面の位置を変えて、前記電極の各々が前記子宮
頸部組織に電氣的に接触するようにすること；
前記組織と接触している前記電極の特定の電極にわたって電圧と電流を印加して、前記組
織を電流が流れ、前記組織のインピーダンスに応答して該電流が分散されるようにするこ
と；
前記電圧と電流を印加している間の、前記組織のインピーダンスに関連する電圧降下を測
定すること；
前記電圧測定値に基づいてインピーダンスおよび電圧位相角を計算すること；および
20 前記計算されたパラメータが、陣痛開始に関連する子宮頸部組織の状態を示しているかど
うかを決定すること；
のステップを含む、前記方法。

【請求項 12】

導入する測定プローブが、3 個もしくは 4 個以上の電極、4 個もしくは 5 個以上の電極、
8 個もしくは 9 個以上の電極、または $N \times 4$ 個の電極であって N は 2 以上の整数である
ものの、うちの 1 つを含む、請求項 11 に記載の陣痛検知方法。

【請求項 13】

印加することが、3 個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含み、電圧降下の
測定は 2 個の電極を用いて行い、ここで前記測定用と前記印加用の電極のうち 1 つは共通
である、請求項 12 に記載の陣痛検知方法。
30

【請求項 14】

印加することが、2 個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含み、測定は 2 個
の電極を用いて行う、請求項 12 に記載の陣痛検知方法。

【請求項 15】

導入するプローブが、四面体アレイを形成するように配置された 4 個の電極を含み；
印加することが、前記 4 電極アレイの電極対の各々にわたって電圧と電流を連続的に印加
することを含み；そして、
測定することが、前記 4 電極アレイの他の電極対を用いて電圧降下を測定することを含み
、該他の電極対は、前記印加するのに用いる電極とは異なっている、
40 請求項 14 に記載の陣痛検知方法。

【請求項 16】

四面体アレイが正方形の形状である、請求項 15 に記載の陣痛検知方法。

【請求項 17】

導入するプローブが、直線電極アレイを形成するように配置された 4 個または 5 個以上
の電極を含み；
印加することが、前記直線アレイの 2 個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含
み；そして、
測定することが、前記直線アレイの残りの 2 個または 3 個以上の電極によって形成される
電極対を用いて電圧降下を測定することを含む、
50 請求項 14 に記載の陣痛検知方法。

【請求項 18】

導入するプローブが、各アレイが4個の電極を含む複数の直線アレイを含み；
印加することが、前記複数の直線アレイの各々を形成する4個の電極のうちの2個にわたって電圧と電流を連続的に印加することを含み；そして、
測定することが、前記複数の直線アレイの各々を形成する4個の電極の他の2個を用いて電圧降下を測定することを含む、
請求項17に記載の陣痛検知測定方法。

【請求項 19】

印加することが、各直線アレイを形成する外側の2個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含む、請求項17または18に記載の陣痛検知方法。

10

【請求項 20】

導入すること、配置すること、印加すること、測定すること、および計算することのステップを、時系列で実施するステップをさらに含み、複数の計算された時系列のインピーダンスおよび電圧位相角を生成し；そして
ここで決定することが、前記時系列で計算されたパラメータが陣痛開始に関連する子宮頸部組織の状態を示しているかどうかを決定することを含む、
請求項11～19のいずれかに記載の陣痛検知方法。

【請求項 21】

陣痛開始を遅延させる方法であって、
測定プローブを身体の開口部内に導入すること、ここで該測定プローブは、電極の端部が
該プローブの上面から間隔をあけるように配置された複数の前記電極を含み；
子宮頸部組織に対して該測定プローブの上面の位置を変えて、前記電極の各々が前記子宮頸部組織に電氣的に接触するようにすること；
前記組織と接触している前記電極の特定の電極にわたって電圧と電流を印加して、前記組織を電流が流れ、前記組織のインピーダンスに応答して該電流が分散されるようにすること；
前記電圧と電流を印加している間の、前記組織のインピーダンスに関連する電圧降下を測定すること；
前記電圧測定値に基づいてインピーダンスおよび電圧位相角を計算すること；
前記計算されたパラメータが、陣痛の開始に関連する子宮頸部組織の状態を示しているかどうかを決定すること；および、
前記決定および妊娠期間に基づき、陣痛遅延技法を実施すること；
のステップを含む、前記方法。

20

30

【請求項 22】

導入する測定プローブが、3個もしくは4個以上の電極、4個もしくは5個以上の電極、8個もしくは9個以上の電極、または $N \times 4$ 個の電極であって N は2以上の整数であるもの、のうちの1つを含む、請求項21に記載の陣痛遅延方法。

【請求項 23】

印加することが、3個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含み、電圧降下の測定は2個の電極を用いて行い、ここで前記測定用と前記印加用の電極のうち1つは共通である、請求項22に記載の陣痛遅延方法。

40

【請求項 24】

印加することが、2個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含み、測定は2個の電極を用いて行う、請求項22に記載の陣痛遅延方法。

【請求項 25】

導入するプローブが、四面体アレイを形成するように配置された4個の電極を含み；
印加することが、前記4電極アレイの電極対の各々にわたって電圧と電流を連続的に印加することを含み；そして、
測定することが、前記4電極アレイの他の電極対を用いて電圧降下を測定することを含み、該他の電極対は、前記印加するのに用いる電極とは異なっている、

50

請求項 2 4 に記載の陣痛遅延方法。

【請求項 2 6】

四面体アレイが正方形の形状である、請求項 2 5 に記載の陣痛遅延方法。

【請求項 2 7】

導入するプローブが、直線電極アレイを形成するように配置された 4 個または 5 個以上の電極を含み；

印加することが、前記直線アレイの 2 個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含み；そして、

測定することが、前記直線アレイの残りの 2 個または 3 個以上の電極によって形成される電極対を用いて電圧降下を測定することを含む、

10

請求項 2 4 に記載の陣痛遅延方法。

【請求項 2 8】

導入するプローブが、各アレイが 4 個の電極を含む複数の直線アレイを含み；

印加することが、前記複数の直線アレイの各々の 4 個の電極のうちの 2 個にわたって電圧と電流を連続的に印加することを含み；そして、

測定することが、前記複数の直線アレイの各々の 4 個の電極の他の 2 個を用いて電圧降下を測定することを含む、

請求項 2 7 に記載の陣痛遅延方法。

【請求項 2 9】

印加することが、直線アレイの外側の 2 個の電極にわたって電圧と電流を印加することを含む、請求項 2 7 または 2 8 に記載の陣痛遅延方法。

20

【請求項 3 0】

導入すること、配置すること、印加すること、測定すること、および計算することのステップを、時系列で実施するステップをさらに含み、複数の計算された時系列のインピーダンスおよび電圧位相角を生成すること；そして、

ここで、決定することが、前記計算された時系列のパラメータが陣痛の開始に関連する子宮頸部組織の状態を示しているかどうかを決定することを含む、

請求項 2 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の陣痛遅延方法。

【請求項 3 1】

決定および妊娠期間に基づき陣痛遅延技法を実施することが、

30

患者に対して、床上安静または薬剤服用の少なくとも 1 つを実行するように指示すること、ここで該薬剤は、アドレナリン作動性受容体作動薬、硫酸マグネシウム、カルシウムチャネル遮断薬、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、サルブマトール、リドカインおよび酸化窒素 / 酸化窒素供与体、からなる群から選択される；

をさらに含む、請求項 2 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の陣痛遅延方法。

【請求項 3 2】

陣痛遅延技法を実施するステップに加えて、コルチコステロイドを患者に投与すること；

のステップをさらに含む、請求項 2 1 ~ 3 1 のいずれかに記載の陣痛遅延方法。

【請求項 3 3】

40

バイオインピーダンス測定装置であって、

身体開口部に挿入するように構成および配置された測定プローブであって、電極の端部が前記プローブの上面から間隔をあけるように配置された複数の前記電極を含む、前記プローブ；

印加電圧および電流を発生するよう構成および配置された信号発生器；

組織のインピーダンスに関連する電気的特性を検出および測定するための検出デバイス；

ここで、前記信号発生器は、特定の前記複数電極に操作可能に接続されて、これら特定の電極が組織に接触すると、印加された電流が組織の領域を流れて、組織のインピーダンスに反応して分散され；

ここで、前記検出デバイスは、特定の前記複数電極に操作可能に接続されて、前記電圧と

50

電流が組織の領域に印加されている間、組織のインピーダンスに関連する電圧降下を検出および測定する；および、
前記電圧降下の測定値を用いてインピーダンスおよび電圧位相角を計算するよう構成および配置された、コンピュータデバイス；
を含む、前記測定装置。

【請求項 3 4】

測定プローブが、3 個もしくは 4 個以上の電極、4 個もしくは 5 個以上の電極、8 個もしくは 9 個以上の電極、または $N \times 4$ 個の電極であって N は 2 以上の整数であるものの、のうち 1 つをさらに含む、請求項 3 3 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 3 5】

測定プローブが 3 個の電極をさらに含み、
ここで信号発生器が前記 3 個の電極に操作可能に接続され；そして、
ここで検出デバイスが前記 3 個の電極のうちの 2 個に操作可能に接続されて、組織のインピーダンスに関連する電圧降下を検出および測定する、
請求項 3 3 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 3 6】

3 個の電極が、
内部円形電極；
該内部電極の周囲に配置された第 1 環状電極；および
該第 1 環状電極の周囲に配置された第 2 環状電極；
をこの順序で含むように構成および配置された、請求項 3 5 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 3 7】

信号発生器が、内部電極、第 1 環状電極および第 2 環状電極の各々に操作可能に接続された、請求項 3 6 に記載のバイオインピーダンスデバイス。

【請求項 3 8】

内部電極および第 1 環状電極がそれぞれ、該内部電極を介して印加された電流が組織の所望の深さに到達し、そして第 1 環状電極を介して印加された電流が組織の表面近くを流れるように、構成および配置された、請求項 3 7 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 3 9】

測定プローブが、四面体アレイを形成するように配置された 4 個の電極をさらに含み、
信号発生器が、前記アレイの 4 対の電極の各々の 2 個の電極に順次に操作可能に接続され、そのため印加された電流が前記 4 対の電極の各々および組織を通して連続して流れ、該組織のインピーダンスに応答して分散されるよう、構成および配置され；
検出デバイスが、前記信号発生器に操作可能に接続されていない、前記アレイの 2 個の電極に順次に操作可能に接続され；そして、
コンピュータデバイスが、前記 4 対の電極の各々についてのインピーダンスおよび電圧位相角並びにそれらの平均値を計算する、
請求項 3 3 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 4 0】

測定プローブが、直線電極アレイを形成するように配置された 4 個の電極をさらに含み、
信号発生器が、前記直線アレイの 4 個の電極うちの 2 個の電極に操作可能に接続されて、印加された電流がこれらの電極および組織の領域を通して流れ、該組織のインピーダンスに応答して組織中に分散され；そして、
検出デバイスが、前記アレイの他の 2 個の電極に操作可能に接続される；
請求項 3 3 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 4 1】

信号発生器が、直線アレイの外側の 2 個の電極に操作可能に接続され；そして、

10

20

30

40

50

検出デバイスが、前記直線アレイの内側の 2 個の電極に操作可能に接続される；
請求項 4 0 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 4 2】

測定プローブが、N 個の直線アレイをさらに含み、ここで N は 2 以上であり、ここで各直線アレイは 4 個の電極を含み、ここで前記 N 個の直線アレイは、隣接するアレイに対して角度を有して配置され；

信号発生器が、各アレイの 2 個の電極に順次に操作可能に接続され、そのため印加された電流がこれらの電極および組織の領域を通して流れ、該組織のインピーダンスに応答して組織中に分散されるよう、構成および配置され；

検出デバイスが、前記各アレイの他の 2 個の電極に順次に操作可能に接続されるよう、構成および配置され；そして

コンピュータデバイスが、各直線アレイについてのインピーダンスおよび電圧位相角を計算する、

請求項 4 0 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 4 3】

N 個の直線アレイの各々が中点を有し、N 個の直線アレイの各々の中点は共通である、請求項 4 0 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 4 4】

コンピュータデバイスが、各直線アレイについてのインピーダンスおよび電圧位相角の計算値から平均値を計算する、請求項 4 0 に記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 4 5】

N = 2 であり、ここで 2 つの直線アレイが本質的に互いに直交するよう配置された、請求項 4 0 ~ 4 4 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 4 6】

信号発生器が、各直線アレイの外側の 2 個の電極に順次に操作可能に接続されるよう、構成および配置され；そして、

検出デバイスが、各直線アレイの内側の 2 個の電極に順次に操作可能に接続されるよう、構成および配置される；

請求項 4 2 ~ 4 5 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 4 7】

組織のバイオインピーダンスを測定するためのバイオインピーダンス測定デバイスであって、

プローブ；

該プローブ表面から規定の距離外向きに伸びている 3 個の電極、

を含み、そして、

ここで前記 3 個の電極は、

内部円形電極；

該内部電極の周囲に配置された第 1 環状電極；および

該第 1 環状電極の周囲に配置された第 2 環状電極；

をこの順序で含むように構成および配置された、

前記デバイス。

【請求項 4 8】

内部電極および第 1 環状電極がそれぞれ、電流が該内部電極を介して印加された場合に該印加された電流は組織の所望の深さに到達し、そして電流が第 1 環状電極を介して同時に印加された場合に該印加された電流は組織表面近くを流れるよう、構成および配置された、請求項 4 7 に記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 4 9】

プローブが先端部材およびシャフトを含み、該先端部材は該シャフトに接続され；

3 個の電極が、該先端部材の表面から間隔をあけており；

該シャフトは長さセットを有しており、これによってユーザーが哺乳類の身体の開口部の

10

20

30

40

50

外側から前記プローブを操作できて、電極を組織と接触するように位置させることができる；

請求項 48 に記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 50】

内部円形電極、第 1 環状電極および第 2 環状電極が、各電極が表面から規定の距離伸びているよう構成および配置されており、それによって前記電極に対向する組織の解剖学的配置を本質的に反映する、請求項 47 ~ 49 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 51】

組織のバイオインピーダンスを測定するためのバイオインピーダンス測定デバイスであって、

プローブ；

直線電極アレイを形成するように配置されている 4 個の電極であって、各々が該プローブ表面から規定の距離外向きに伸びている前記電極；

を含み、そして、

ここで 1 対の前記電極は組織に電流を印加するためにあり、そして他の対の電極は組織のインピーダンスに関連する電圧降下を測定するためにある、

前記デバイス。

【請求項 52】

直線アレイの外側の 2 個の電極が、組織に電流を印加するためにある 1 対の電極であり、直線アレイの内側の 2 個の電極が、組織のインピーダンスに関連する電圧降下を測定するためにある他の対の電極である、請求項 51 に記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 53】

N 個の直線電極アレイをさらに含み、ここで N は 2 以上であり、ここで各直線アレイは 4 個の電極を含み、そしてここで該 N 個の直線アレイは、隣接するアレイに対して角度を有して配置される、

請求項 51 または 52 に記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 54】

N 個の直線アレイの各々が中点を有し、N 個の直線アレイの各々の中点は共通である、請求項 53 に記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 55】

N = 2 であり、ここで 2 個の直線アレイが本質的に互いに直交するよう配置された、請求項 51 ~ 54 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 56】

プローブが先端部材およびシャフトを含み、該先端部材は該シャフトに接続され；

各アレイの 4 個の電極が、該先端部材の表面から間隔をあけており；

該シャフトは長さセットを有しており、これによってユーザーが哺乳類の身体の開口部の外側からプローブを操作できて、電極を組織と接触するように位置させることができる；

請求項 51 ~ 55 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 57】

各直線アレイの 4 個の電極が、少なくとも各電極が表面から規定の距離伸びているように構成および配置されており、それによって電極に対向する組織の解剖学的配置を本質的に反映する、請求項 51 ~ 56 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 58】

各直線アレイの 4 個の電極が、各直線アレイの 4 個の電極の少なくとも外側の 2 個の電極が、内側電極および外側電極の各々が表面から規定の距離伸びているように構成および配置され、それによって電極に対向する組織の解剖学的配置を本質的に反映するよう、構成および配置されている、請求項 51 ~ 56 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 5 9】

各直線アレイの内側の 2 個の電極が表面から外向きに伸びている規定の距離が、各直線アレイの外側の 2 個の電極についての規定の距離より長い、請求項 5 8 に記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 6 0】

組織が子宮頸部の組織である、請求項 4 7 ~ 5 9 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定デバイス。

【請求項 6 1】

組織が子宮頸部の組織である、請求項 3 3 ~ 4 6 のいずれかに記載のバイオインピーダンス測定装置。

【請求項 6 2】

陣痛の開始を検知するシステムであって、
バイオインピーダンス測定装置；
該バイオインピーダンス測定装置に操作可能に接続されたコンピュータ処理システム；
を含み、そして、
ここで該バイオインピーダンス測定装置は、
身体開口部に挿入するように構成および配置された測定プローブであって、電極の端部が前記プローブの上面から間隔をあけるように配置された複数の前記電極を含む、前記プローブ、
印加電圧および電流を発生するよう構成および配置された信号発生器、
組織インピーダンスに関連する電気的特性を検出および測定するための検出デバイス、
ここで、前記信号発生器は、特定の前記複数電極に操作可能に接続されて、これら特定の電極が組織と接触すると、印加された電流が組織の領域を通して流れ、組織のインピーダンスに応答して分散され、
ここで、前記検出デバイスは、特定の前記複数電極に操作可能に接続されて、電圧および電流が組織の領域に印加されている間、組織のインピーダンスに関連する電圧降下を検出および測定する、および、
前記電圧降下の測定値を用いてインピーダンスおよび電圧位相角を計算するよう構成および配置された、コンピュータデバイス、
を含む、前記システム。

【請求項 6 3】

コンピュータデバイスが、計算されたインピーダンスおよび電圧位相角をコンピュータシステムへ出力するよう構成および配置され、そして、
ここで前記コンピュータ処理システムが、
患者について行われた各測定における計算されたインピーダンスおよび位相角を時系列で格納するためのデータベース、および
前記処理システム上で実行するためのアプリケーションプログラムであって、ユーザーが、時系列で格納された計算されたインピーダンスおよび位相角の少なくとも 1 つを評価できるような指示書および基準を含む、前記プログラム、
を含む、請求項 6 2 に記載のシステム。

【請求項 6 4】

コンピュータデバイスが、計算されたインピーダンスおよび電圧位相角をコンピュータシステムへ出力するよう構成および配置され、そして、
ここで前記コンピュータ処理システムが、
ある妊娠期間についてのインピーダンスおよび位相角に相関する臨床 / 診断情報を含む、組織学的情報を格納するためのデータベース、および、
前記処理システム上で実行するためのアプリケーションプログラムであって、計算されたインピーダンスおよび位相角を格納された組織学的情報と比較し、計算されたインピーダンスおよび位相角並びに妊娠期間に関連する臨床 / 診断情報を出力するための、指示書および基準を含む、前記プログラム、

10

20

30

40

50

を含む、請求項 6 2 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2003年5月2日出願の米国仮出願第60/467,456号および2003年8月22日出願の米国仮出願第60/497,300号の利益を主張し、これらの教示の全ては参照として本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本発明は、バイオインピーダンス、より具体的にはヒト子宮頸部組織のバイオインピーダンス測定のためのデバイス、システムおよび方法に関し、そして本発明はまた、かかる測定方法を、組織および/または器官の、より具体的にはヒト子宮頸部およびヒト子宮頸部組織の診断、検査および処置のために具体化する方法に関する。

【0003】

背景技術

早期陣痛または早産は、毎年何十億ドルもの医療費が費やされる重要な問題である。新生児は妊娠37週未満で生まれた場合に早産と考えられる。米国における毎年の推定妊娠数6,250,000件のうち、約11%は早産である。Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies, 4th ed., Copyright 2002 Churchill Livingstone, Inc. P.755-763; <http://www.wvdhr.org/bph/hp2010/objective/16.htm>, 2003年5月14日。生殖技術の使用、35歳を上回る年齢の女性の妊娠数の増加、および多胎妊娠の発生の増加は、潜在的にこの数字の将来の増加を導き得る。さらに、早産の約80%は自然に生じるもので、一方その残りは、胎児または母親に認められる合併症への反応として誘発される。Mattison, D.R. et al., Pre-term Delivery: a public health perspective, Paediatric and Perinatal Epidemiology 2001, 15 (Supple. 2), 7-16。

【0004】

早期に生まれた新生児は、正常期間で生まれた新生児より生理的にかなり発達が遅れている。その結果、図1A、1Bに示すように、非常に高い新生児急性罹患率および死亡率が、かかる新生児、特に非常に早期（例えば23～27週）に生まれた新生児と関連する。これらの早産児はまた、満期出産児より高いリスクの長期健康問題に直面する。このような健康問題には、呼吸器系の発育不良、神経系への合併症、栄養摂取の問題、精神遅滞、および脳室内（脳）出血などが含まれる。Confronting Pre-term Delivery in the 21st Century: From Molecular Intervention to Community Action <http://www.medscape.com/viewarticle/408935>。重篤な出生前合併症または死亡の約60%が、早期の分娩のために起こる。さらに早産はまた、膜の早期破裂（PROM）による感染および産後抑うつ症を含む、妊婦の幾つかの合併症に関連する。妊婦のリスクの最も重要な源は、帝王切開による分娩の高い割合と関連する。未熟分娩（早産）は必要とされる外科手術のレベルを困難化し、出血、血栓塞栓症および感染の可能性を高める。

【0005】

早産は医療リスクを高めるだけでなく、医療コストも増加させ、ここで主な医療コストは一般に分娩後にかかる。これらの早産児は通常、満期出産児よりも、非常に長い入院期間（例えば、早産児の平均入院期間は21.7日）およびより高額な処置が必要となる。かかる処置には、インキュベーション、呼吸補助、および透析が含まれる。早産児のケアのためのコストは年に60億ドルを超え、このコストの約75%は、人生の1年目に、ほとんどが最初の入院において消費されることが報告されている。かかる支出の定量化はまた、生存新生児当たりの平均コストと在胎期間の間の逆相関を示している。例としては、正常な妊娠は平均6,400ドルの費用がかかるが、早産児に関連する医療費は2万ドル～100万ドルにも上り、妊娠26～28週で生まれた新生児1人当たりの平均費用は約49,000ドルである。

【0006】

10

20

30

40

50

早産を引き起こし得る多数の条件が存在する。これらには、遺伝的素因、妊婦または胎児のストレスまたは感染、羊膜の早期破裂、異常なホルモン信号、および異常な子宮の特性などが含まれる。原因に関わらず、妊娠中の子宮頸部の軟化、拡張および展退並びに陣痛は、子宮収縮のみの結果として起こるのではなく、子宮頸部の構造の能動的なリモデリングの結果でもある。早期陣痛はしばしば、子宮頸部のリモデリングの引き金となる正常な信号の不適切なタイミングの結果起こり、子宮頸部組織の早期の軟化は、自然流産、早期分娩を引き起こし、そして時には正常な経膈分娩を損なう可能性がある。

【 0 0 0 7 】

リモデリングのためのホルモン信号が到達する妊娠中の時期に関わらず、それらの信号は子宮頸部における同様の变化の引き金になると考えられている。陣痛への移行の際、ヒト妊娠子宮頸部の組織は大きなリモデリングを受けて、その主要なコラーゲン基質がグリコサミノグリカンによって置き換えられる。この「成熟」の結果子宮頸部が軟化し、これによって、胎児が子宮から出ることを可能にするために最終的に必要とされる薄化および拡張に備える。

10

【 0 0 0 8 】

もしも十分早期に検知されたならば、許容し得る在胎期間までおよび胎児が発達するまで陣痛を遅延させるのに非常に効果的な、幾つかの処置が存在する。これらの処置は、床上安静のように簡単なものから、陣痛を遅延させるか、その進行を阻むために投与可能な薬剤まで、多岐に渡っている。かかる薬剤は、限定はされないが、アドレナリン作動性受容体作動薬、硫酸マグネシウム、カルシウムチャネル遮断薬、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、サルブマトール、リドカインおよび酸化窒素 / 酸化窒素供与体を含む。コルチコステロイドもまた、未成熟な胎児に対する具体的な処置として、器官の成熟を増強するため、また肺の発達を早めることによって胎児の肺機能を改善するため、また酸素交換に必要な呼吸酵素として、頻繁に用いられる。これらはまた脳室内出血および消化管の障害のリスクを減少させることができる。これらの処置は、早期陣痛の開始を妊娠期間の初期においてとらえることができれば、より効果的で安全となり得る。

20

【 0 0 0 9 】

早期陣痛の早期の正確な診断は主要な問題であるが、これは、早期陣痛であると診断された患者の約 50 % までが実際には早期陣痛がなく、しかし、陣痛ではないと診断された症状のある患者の 20 % までもが、早期に分娩するからである。かかる誤診は問題であり、なぜならば、本明細書に示すように、妊娠期間の早期における介入は、早期分娩を効果的に予防するのにより有利だからである。現在医師は、患者の履歴、生化学的検査結果、および子宮頸部の検査などの幾つかのパラメータの重要性を、早期陣痛の開始を予測するために重視する。例えば、一定の産科学的状態に関する重要な患者の履歴、例えば子宮頸部不全症、羊水の感染、以前の流産または以前の早期分娩などは、指標または続く妊娠において早期陣痛のリスクを増加させることが示されている。

30

【 0 0 1 0 】

陣痛を予測する最も信頼できる方法は、産科医が子宮頸部を指で触診して（彼 / 彼女の指を用いて）、その軟らかさを調べることである。かかる検査は、子宮頸部の潤軟度（consistency）、位置、拡張および展退における進行性の変化の有無について、1 ~ 2 時間の間隔で、産科医が確信できるまで行われる。この方法は産科医の経験に依存するのみでなく、本質的に定性的であり、従って変化が感じられるためには、子宮頸部潤軟度に大きな変化が生じることが必要である。産科医はまた、超音波技術を用いて胎児の位置および子宮頸部の長さを測定できるが、このデータのみでは、分娩が起こるかどうかを予測するには不十分である。

40

【 0 0 1 1 】

現在、許容し得る程度の感度および特異性を有する診断方法が欠如しているため、研究者らに対して、早期陣痛を早期に予測する他の方法の探索が促された。これらの方法の多くは、生化学的方法に対して、妊婦の子宮頸部に生じることが発見された物理的变化を定性的に測定することに基づく。経腹壁的筋電図法（EMG）および経膈超音波（TVS）

50

を含む、より進んだ診断方法も存在し、診断の正確さを僅かに増加させることが示された。子宮頸部長さおよび筋収縮の強さは、TVSおよび経腹壁的EMGによっていかにして物理的变化を計測するかの例である。TVSは、超音波共鳴を用いて子宮頸部長さを測定し、これは子宮頸部不全(cervical incompetence)を反映することができる。残念ながらこの方法は、判定に用いるための標準的な子宮頸部測定値の欠如に関連する不確かさおよび、膀胱の充満のために子宮頸部長さが変化することを含む、多数の欠点を有している。早期陣痛を検知するために用いられる他の技術は、子宮収縮により生成される電圧を測定することを本質的に含む、経腹壁的EMGである。この技法の使用に関連する主要な欠点は、出産に特異的な子宮収縮は、実際の分娩時に比較的近い時点で起こる傾向があることである(例えば、約4日前)。これは実際問題として、母親に大きな効果を及ぼす予防処置に対してはあまりにも短すぎる。

10

【0012】

上記に関わらず、認識すべきであるのは、新生児のケアに関するおよそ20年間の改善にもかかわらず、この20年間早産の割合は減少せず、基本的に年間約11%のままで留まっていることである。これについては多くの理由があるが、本明細書に引用された重要な問題点は、早期陣痛の開始が臨床的に認められた時には、このプロセスを引き止めるためにできることは殆どないということである。従って、従来技法によって臨床的に明らかとなる前に、早期陣痛の開始を検知できることが望ましい。これにより、現在可能な時期より早期の妊娠期間において医学的介入を行うことが可能となり、かかる医学的介入が早期分娩を遅延または予防するのに成功する可能性を、現在の技法を用いて可能なことに比べてより高めることができる。

20

【0013】

最近、多くの研究の焦点が、生化学的マーカーを早期陣痛の指標として用いることに向けられている。母親の血清または腔液/分泌物中の胎児性フィブロネクチン、胎盤のタンパク質、プロラクチンおよびエストジオールなどの化合物の一定の濃度は、早期分娩のリスクを示唆する。これらの方法はまだ実験段階にすぎず、特定の患者が実際に早期に分娩するかどうかを、任意の確実性をもって示唆することはできない。

【0014】

早期陣痛の早期検知に加えて、子宮頸部のリモデリングの度合いを評価することも望まれており、これは一般に、子宮頸部が陣痛に対して準備できているかまたは成熟しているかを決定するのに用いることができる。この決定は、合併症を伴う妊娠において、必要性が生じた場合に陣痛を誘発する方法を選択するための重要な意味を有する。さらに、コストの抑制の必要な現在において、陣痛の開始を正確に予測できるメカニズムを有することは、正常期間の妊娠に対しても有利である。これにより出産予定数がより正確に予測できるため、病院の陣痛および分娩ユニットのよりよい計画およびスタッフ配置が可能となる。

30

【0015】

非産科的適用としては、組織、より具体的には子宮頸部組織の電気インピーダンススペクトルは、子宮頸部前癌状態の検知のためのスクリーニング技術として、より具体的には正常組織と前癌組織を正確に分離できるスクリーニング技術として、用いることが示唆された。Brown et al., Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in certain neoplasia, Lancet 2000, 335:892-895。記載された技術においては、4個のフラッシュ搭載金電極を有するペンシルプローブ(すなわち、フラッシュはプローブのフェイスに搭載)が、子宮頸部上の8点からの電気インピーダンススペクトルを測定するのに用いられた。しかし、報告の方法および装置は概念の有効性を決定するために開発されたものであり、従って一般に実験目的であった。

40

【0016】

妊娠子宮頸部および、妊娠していない子宮頸部の、電気インピーダンス測定を用いた比較研究も報告された。O'Connell, MP; et al; An in vivo comparative study of the pregnant and non-pregnant cervix using bioelectrical impedance measurements, Briti

50

sh Journal of Obstetrics and Gynecology, Aug. 2000, Vol. 107, P.1040-1041。この文献は、電気インピーダンス技法を、陣痛に先立つ子宮頸部の水和反応 (hydration) における変化を特徴付けるのに用いることができると主張している。この文献はまた、満期および早期での陣痛開始の予測において臨床的価値を有し得ることも主張している。

【0017】

記載された技術において、4個のフラッシュ搭載金電極を有するペンシルプローブ（すなわち、フラッシュはプローブのフェイスに搭載）が、子宮頸部の電気インピーダンススペクトルを測定するのに用いられた。この研究によれば、他の介入に先立つ陣痛の誘発時の分娩室の妊婦の子宮頸部の組織と、妊娠していない女性の子宮頸部の組織との間に抵抗値の差が観察された。しかし、報告された方法および装置は、妊娠後期の女性と妊娠していない女性の子宮頸部組織で測定された電気インピーダンスの間に顕著な違いがあるという、一般的な概念の有効性を決定するために開発された。記載され主張された他の臨床的使用に関しては、文献ではただ、電気インピーダンスはかかる使用に利用可能であるかもしれないと、主張または示唆するのみであり、バイオインピーダンス測定技法を、他の示唆または記述された臨床的使用に用いることの実証または開示は、含まれていない。

10

【0018】

従って、臨床医または産科医が直接、患者の子宮頸部組織の電気インピーダンスを測定することができ、それによって臨床医が、産科的または非産科的診断/検査のために子宮頸部組織を評価できる、非侵襲的なデバイス、装置、システムおよび方法を提供することが望まれる。従来技術のデバイスおよび/または技法に比べて、臨床医による、妊娠早期の早期陣痛の開始の決定を可能にする、かかるデバイス、装置、システムおよび方法を提供することは特に望ましい。また、測定値を評価することにより、さらなる臨床情報（例えば、正常状態から逸脱したことの示唆）がシステムによって提供され、それによって、与えられた患者の検査または診断を行う臨床医/診断医を支援するような、かかるデバイスおよび装置を取り入れたシステムを提供することも望ましい。かかるデバイス、装置およびシステムは、構造が単純で、臨床医、診断医、または産科医が容易に用いることができるのが好ましい。かかるデバイス、装置および方法はまた、未熟児の新生児死亡率のリスクを低下させる有益な効果を有し、早産児に必要とされる医療処置のリスクおよび/または量を低減し、妊婦のリスクも低下させる。かかるデバイス、装置および方法はまた、特に、従来の産科的技法を子宮頸部組織の評価に用いる場合に起こることと比較して誤診を低減し、および/または早期分娩開始のリスクを低下させるという有益な効果を有するのが好ましい。かかるデバイス、装置、システムおよび方法はまた、非産科的目的で子宮頸部組織を評価するために既存の技法および方法と組み合わせて用いるのに容易に適合可能であるのが好ましく、これによって、子宮頸部組織の評価に侵襲的技法を用いる必要性を低減させる（例えば、子宮頸部生検を減らす）。

20

30

【0019】

発明の概要

本発明は、子宮頸部、より具体的には哺乳類の子宮頸部組織の、バイオインピーダンスを測定するデバイスおよび装置を特徴とする。さらに特徴とするのはそれらに関連する方法、より具体的には臨床または診断目的で子宮頸部組織を検査するための方法であって、前記目的とは例えば、ルーチンの婦人科診査において妊娠中の患者の陣痛の早期開始を決定するため、または妊娠中および妊娠していない女性の両方における癌病変などの異常の存在について、かかる組織を評価するためなどである。さらに特徴とするのは、初期または早期の陣痛または分娩の開始を処置するための方法であり、これらの方法は、本発明のかかるデバイス、装置および方法を取り入れたものである。さらに特徴とするのは、本発明のかかるデバイス、装置および/または方法を取り入れたシステムである。かかるシステムは、妊娠中および妊娠していない患者の診断および/または検査において、診断医または臨床医をさらに支援する診断および/または臨床情報を提供するように、構成および配置されるのが好ましい。かかる診断および/または臨床情報は、本発明のかかるデバイスおよび装置を用いて得たバイオインピーダンス測定値に基づき生成され、より具体的な態

40

50

様においては、試験する子宮頸部組織の多数の可能な状態のうちの任意の1つを表す構築されたデータセットと測定値を比較することに基づき、生成される。かかるデバイス、装置、システムおよび方法、並びにそれらの態様および側面は、本明細書で考察および記述される。

【0020】

その最も広い側面において、本発明のバイオインピーダンス測定装置は、バイオインピーダンス測定デバイスおよび、該バイオインピーダンス測定デバイスに操作可能に接続された信号発生/検出デバイスを含む。バイオインピーダンス測定デバイスは先端部材を含み、該先端部材は複数の電極を含むよう構成および配置されており、該電極それぞれの少なくとも端部は、子宮頸部組織と接触できるように露出されることにより、子宮頸部組織と電氣的に接触して位置させられるようになっている。バイオインピーダンス測定デバイスはさらにシャフト部材を含み、該シャフト部材の端部に、先端部材が操作可能に固定される。シャフト部材は、ユーザーが先端部材を哺乳類の身体 of 自然または人工的な開口部内（例えば膣）に挿入できるよう、構成および配置され、これによってユーザーは試験すべき組織の近傍に先端部材を局在させ、シャフト部材を手で、または機械的に操作することにより、電極をかかると組織に接触させることができる。

10

【0021】

具体的な態様において、先端部材は多数のかかる電極を含み、該電極は、各電極の一部が先端部材の表面から規定の距離外向きに伸びているよう配置される。さらに具体的な態様において、先端部材は3個もしくは4個以上の電極、4個もしくは5個以上の電極、8個もしくは9個以上の電極、または $N \times 4$ 個の電極であって N は整数であるもの、を含む。さらに具体的な態様において、電極は複数の放射状に配置された電極を形成するように配置されて、1つまたは2つ以上の直線電極アレイを形成して、各直線アレイが、先端部材表面の幅方向または放射状に横切って伸びるようにするか、または、チップ表面に電極の1つの非直線アレイ（例えば、四面体、直線で囲まれた形（rectilinear）、または円形）を形成するようにする。

20

【0022】

1つの特別な実施態様において、先端部材は4個または5個以上の電極を含み、より具体的には4個の電極を、互いに間隔をあげ、先端部材表面の幅方向または放射状に伸びる直線状の電極を形成するよう配置されて含む。さらなる態様においては、 N 個の直線電極アレイが先端部材表面に配置され存在して、ここで N は2以上の整数である。 N 個の直線アレイは、1つのアレイが他のアレイとある角度を有するように配置され、より具体的には、各直線アレイの midpoint が共通となるように位置付けられ配置される（例えば、各直線アレイが回転の共通点に関して放射形状を形成する）。より具体的な態様において、先端部材は2つの直線アレイを含み、該2つの直線アレイは先端部材表面に配置されて、第2のアレイが第1のアレイに対して直角となり、複数の交差直線電極を本質的に形成する。

30

【0023】

さらなる態様において、各直線アレイの電極は、四極性の電極配置を形成するように電氣的に配置されて、4個の電極のうちの2個の電極が、組織と接触すると電気回路を形成することにより、信号発生/検出デバイスからの信号または電流が組織を流れて流れるようにし、他の2個の電極が、かかる信号または電流が組織を流れているときに、電圧または他の電氣的特性を検出できるようになっている。

40

【0024】

さらに他のより具体的な態様において、4個または5個以上の電極の各々の規定の距離は、対面する子宮頸部組織の提示する解剖学的構造を一般に反映するように電極が上面から伸びているように構成されるよう、制御される。より特別な態様において、直線アレイ内の最も内側の2個の電極は、直線アレイの外側の2個の電極のどちらよりもさらに先端表面から伸びているように、構成および配置される。より具体的な態様において、内側の2個の電極の規定の距離は、内側の2個の電極が組織に適用する力が外側の2個の電極が組織に適用する力と実質的に異ならないように、設定される。

50

【 0 0 2 5 】

他の特定の実施態様において、先端部材は4個または5個以上の電極、より具体的には4個の電極を含み、該電極は、先端部材表面上に四面体または直線で囲まれた形を本質的に形成するよう、配置される。さらなる態様において、電極は正方形を形成して、電極が正方形の四極性の電極配置を形成するよう電氣的に配置され、これにより任意の時刻において、4個の電極のうちの2個が、組織と接触すると電気回路を形成して、信号発生/検出デバイスからの信号または電流が組織を流れるようにされ、他の2個の電極は電氣的に信号発生/検出デバイスに接続されて、該他の2個の電極はかかる信号または電流が組織を流れているときに、電圧または他の電氣的特性を検出できるようにされる。

【 0 0 2 6 】

さらに他の特定の実施態様において、先端部材は3個または4個以上の電極、より具体的には3個の電極を含み、それらは本質的に円形電極アレイを形成するように配置される。より具体的な態様において、円形電極アレイは、1個の中心に位置する円形電極および、複数の環状電極を、より具体的には中心に位置する電極の周囲を囲む2個の環状電極を含む。

【 0 0 2 7 】

さらなる態様において、円形電極アレイの電極は、二極性の電極配置を形成するように電氣的に配置され、3個の電極のうちの2個が、組織と接触すると電気回路を形成して、信号発生/検出デバイスからの信号または電流が組織を流れるようにされ、3個の電極のうちの2個はかかる信号または電流が組織を流れているときに、電圧または他の電氣的特性を検出できるようにされる。より具体的な態様において、中心に位置する円形電極と第2の外側環状電極の間に配置された第1の内側環状電極は、信号または電流が一般に組織の表面近傍を流れるように構成および配置される。中心に位置する円形電極はまた、信号または電流が一般に、組織表面の実質的下部に伸びる領域内を流れるように、さらに構成および配置される。

本発明の他の側面および態様は以下に記述される。

本発明の性質および所望の目的を十分に理解するために、複数の図面を通して類似の参照記号が対応する部分を示している添付の図面と併せて、以下の詳細な説明を参照する。

【 0 0 2 8 】

好ましい態様の記述

ここで、同じ参照記号が同じ部分を表している種々の図面を参照すると、図2Aには、本発明による、バイオインピーダンス測定デバイスまたはバイオインピーダンス測定プローブ120並びに信号発生・検出デバイス150を含む、バイオインピーダンス測定装置100を示すブロック図が示される。信号発生・検出デバイス150は、信号発生器160および検出デバイス170を含み、その各々は信号発生および検出機能を実行するための回路を構成する。信号発生・検出デバイス150は、バイオインピーダンス測定プローブ120に操作可能にまた電氣的に接続され、このプローブは、電極122を介して子宮頸部組織2へ電氣的に接続される(図3A)。この方法により、またより具体的に図3Aに示されるように、バイオインピーダンス測定プローブ120が組織3と電氣的に接触すると、信号発生・検出デバイス150と子宮頸部組織の間に電気回路または経路が確立されて有効となる。当分野に知られているように、かかる経路が確立されると、信号発生・検出デバイス150により、より具体的にはこれらの信号発生器160により生成される信号(すなわち、電流/電圧)が、子宮頸部組織3を通して流れることができる。

【 0 0 2 9 】

図2B、図3Aに示されるように、信号発生器160は、関数発生器162、降圧器(step down transformer)164および外部負荷源166を含むことができる。出力される電流の強さおよび周波数を制御することにより、試料を流れる出力電流が細胞膜を透過して、子宮頸部組織の抵抗の測定値を効果的に提供でき、周波数を制御することにより、電流が組織を流れるにつれて分散され、インピーダンスが測定可能となる(すなわち、電流の十分な分散を許容することなく組織をまっすぐには流れられないような周波数とする

10

20

30

40

50

）。具体的な態様において、信号発生器 160 は、組織を流れる電流が 0.5 mA を超えないように制限されるよう、そして印加される電圧が 3 V 未満となるように、構成および配置される。さらなる実施態様において、信号発生器 160 は、0.1 mA および 50 kHz の正弦波電流が生成されて子宮頸部組織 3 を流れ、組織に印加される電圧が約 1.5 V であるように、構成および配置される。

【0030】

図 3 A にさらに詳細に示されるように、関数発生器 162 は、単一の XR2206 波形発生器 IC 周辺に形成される回路である。該回路は、1 Hz ~ 1 MHz の正弦波、方形波または三角波を 4 つの切換レンジで生成する。高および低レベル出力の両方があり、レベルコントロールで調節可能である。この XR2206 IC は、内部方形波発振器を含み、この周波数はタイミングキャパシタおよび電位差計によって制御される。方形波は微分されて (differentiate) 三角波を生成し、次いで正弦波を生成するよう成形される。さらに含まれるのは、正弦波の純度を調節するために設定される 2 つのプリセット抵抗器である。波形スイッチは、単極 3 方向回転スイッチであり、ワイパー・アームが波形を選択し、全波形の振幅を制御する電位差計に接続される。

10

【0031】

高出力において、方形波に対する最大振幅はピーク間約 3 V、三角波および正弦波に対する最大振幅もまた約 3 V である。好ましい態様において、関数発生器は 9 V の DC 電源により電力供給される。かかる関数発生器は、出力範囲内では歪 (distortion) が 1 % 未満であることが、試験によって示された。9 V のバッテリーまたは DC 電源を選択したのは、患者の安全を保证するためにガルバニック分離 (galvanic separation) を維持する必要があるためであるが、関数発生器が当業者に知られている多数の電源の任意のものをを用いて電力供給されること、またかかる電源が、それが必要な電源に適当なガルバニック分離を提供することも、本発明の範囲に含まれる。

20

【0032】

信号発生器 160 は、母親および胎児の安全をさらに保証するため、子宮頸部組織 3 に印加される電圧をさらに降下させるために、降圧器 164 を含む。図 3 A にさらに詳しく示すように、典型的な実施態様において、降圧器は、関数発生器 162 の出力に操作可能に結合された MET39 (3:1) エンキャプシュレートトランスである。さらに具体的な態様において、MET39 (3:1) エンキャプシュレートトランスは、関数発生器 162 から入力された電圧が 1.5 V の場合、出力電圧すなわち子宮頸部組織 3 に印加される電圧を、0.5 V にする。

30

【0033】

降圧器を設けることに加えて、信号発生器は、限流抵抗器などの外部負荷源 166 を含み、それによって生成され子宮頸部組織 3 を通ることができる最大電流を制限し、患者および測定装置 100 を操作する作業者の安全を高める。子宮頸部 2 のバイオインピーダンスが数百オームを超えないことが予想される場合、より小さい電流の使用が適当である。実施態様において、外部負荷源 166 は約 3.3 k Ω の外部負荷であり、従って信号発生器 160 の出力は印加電圧の 0.5 V であり、それによって 50 kHz で最大電流 0.14 mA が生成される。図 3 A にさらに詳細に示すように、信号発生器 160 の出力電流はプローブ 120 を通って子宮頸部組織 3 を透過する。得られた電圧降下は検出デバイス 170 で測定する。

40

【0034】

周波数、電流および電圧の一定条件下において、哺乳類の組織は、任意の電気回路素子 (例えば抵抗器) と同様のインピーダンスまたは抵抗などの電気的特性を示すことができる。従って、バイオインピーダンス測定プローブ 120 は、子宮頸部 2 の組織 3 に電氣的に結合されることにより、信号発生・検出デバイス 150 の検出デバイス 170 において検出される電氣的パラメータ (例えば電圧) に電氣的に結合される。検出デバイス 170 を含む回路は、組織が示す 1 つまたは 2 つ以上の電気的特性を、検出した情報に基づいて決定または計算する。さらに具体的な態様において、検出デバイスはまた、観察または測

50

定された1つまたは2つ以上の電気的特性の出力（例えば視覚的表示）を提供することができる。例えば、検出デバイス170は、例えば組織の抵抗またはインピーダンスおよび位相角などを検出するのに用いることのできる、当業者に知られた多数のマルチメーター型のデバイスの任意のものであってよい。

【0035】

1つの実施態様において、検出デバイスはExtech MM560 True-RMS Multimeterであり、これは、良好な解像度を示し、 $1\mu\text{V}$ 、 0.0001Hz 、 $0.01\mu\text{A}$ および 0.1° までの測定を可能とする、True-RMSマルチメーターである。Extechモデルはまた、非常に携帯性に優れ（400g未満）、従って信号発生・検出デバイス150に組み込むことができる。これはまたバッテリーで駆動されるため、デバイスへの電力供給に外部電源は必要としない。さらに、Extechはコンピュータとのインターフェイスを可能とするソフトウェアパッケージを搭載しており、データ保存および解析が容易である。

10

【0036】

他の実施態様において、また図3Aに示すように、バイオインピーダンス測定プローブ120の電極122のうちの2個は、子宮頸部組織3内に得られた電圧を測定し、得られた電圧は、差動増幅器172bで増幅され、差動増幅器はまた信号源からのノイズを減少させて、増幅された信号は信号変換回路174aに入力される。また、降圧器164からの信号出力は差動増幅器172aで適切に処理され増幅されて、信号変換回路174bに入力される。

【0037】

図3Bも参照すると、信号変換回路174a、bは、それぞれの信号変換回路へ入力された正弦波電圧信号を、例えば一連のhexインバータによって方形波信号へと変換するよう、構成および配置される。正弦波を子宮頸部組織3内に導入するのは、方形波の特性が奇数次高調波を有するために、組織3への信号生成のプロセスが複雑になるためである。電圧信号は方形波へ変換されるが、これは、ゼロ交差点が比較的顕著に検知されるからである。

20

【0038】

それぞれの信号変換回路174a、bから出力される2つの方形信号は、プログラム可能インタラプト・コントローラ（PIC 16F877）マイクロプロセッサ・チップ178に操作可能に結合された、一連の論理回路から構成される代数式加算器176において、代数的に処理される。PIC 178は、2つの信号間の位相差を測定する。位相測定は幾つかの部分を含む。入力AC電源は、基準抵抗器（A波；純抵抗）および実際の子宮頸部組織（B波：抵抗+キャパシタンス $Z = R + jX$ ）を流れる。基準抵抗器の値を、例えば、妊娠していない女性の子宮頸部組織の平均抵抗値となるよう選択する。B波は、子宮頸部組織3の容量効果のために負の位相シフトを有する。B波はまたノイズの問題も有するため、シュミットトリガおよびローパスフィルターを加えて、位相解析の前に信号をクリーンアップすることができる。

30

【0039】

その結果、論理ANDゲートを用いて2つの波（A波、B波）を代数的に差し引き、2つの方形波の間の差を決定して（C波）、これによって位相角についての情報を提供する。PICのサンプリング率を用い、PICのタイマーを用いてC波の幅を測定および計算し、これが位相角である。

40

【0040】

強さおよび位相の測定値は、例えばPICチップ178によってプログラムされ更新されるLCD190を用いて表示する。PIC 178の更新速度は連続的とみなされるだけ十分に速いため、2ラインLCDディスプレイは、リアルタイムのように、取り込んだインピーダンス測定値を連続して表示する。この方法により、ルックアップチャートを用いる産科医・婦人科医、臨床医または診断医は、インピーダンス測定値を比較して、分娩誘発リスクについての患者の読み取り値がどうであるかを決定することができる。好ましくは、更なる態様において、LCDディスプレイは、分娩誘発リスクに関する付加的情報を

50

自動的に表示するよう、さらに制御される；すなわち、読み取った値が正常範囲を超えていることの示唆を提供するか、または測定値を表示する代わりに正常範囲外のメッセージを提供する。

バイオインピーダンス測定装置 100 の使用は、図 4 A、4 B を参照した以下の考察から最良に理解することができる。図 4 A に示されていない、バイオインピーダンス測定装置 100 のさらなる詳細については、図 2 ~ 3 も参照する。

【0041】

使用の前に、バイオインピーダンス測定プローブ 120 を信号発生・検出デバイス 150 から切り離し、測定プローブを、当業者に知られた、測定プローブの構成に適合する多数の技法の任意のものを用いて滅菌する。1つの実施態様において、プローブは、標準のオートクレーブユニットにおいて、かかる使用のために確立されたプロトコルおよび方法に従って滅菌される。損傷の可能性を最小化するため、オートクレーブのフルサイクルモードではなく、フラッシュまたは迅速滅菌プロトコルを用いてもよい。以下に提供されるように、測定プローブを構成する材料は、典型的なオートクレーブ温度（例えば 160 °F）に適合するよう選択するのが好ましい。滅菌の後、測定プローブは、信号発生・検出デバイス 150 に再接続する前に冷却される。滅菌の他の方法は、プローブを各使用の後にエチレングリコール溶液に浸すことである。

【0042】

代替的な態様において、測定プローブ 120 は製造業者によって滅菌され、キットまたはパッケージ内に滅菌された状態で提供される。かかる場合には、滅菌測定プローブ 120 を保護パッケージから取り外して、信号発生・検出デバイス 150 に接続する。

臨床医 / 診断医 / 医療従事者（すなわちユーザー）は、信号発生・検出デバイス 150 を起動することにより、プローブ電極 122 から所望の電流および電圧を組織へ出力できるように、また組織の所望の電気的パラメータ（例えば電圧）を検出し、1つまたは2つ以上の所望のパラメータ値を決定して出力できるようにする。臨床医 / 診断医は次に、測定プローブ 120 を哺乳類の身体に設けられている開口部内に挿入し、ここで、この実施態様においては該開口部は自然の身体の開口部（すなわち腔）である。測定プローブの挿入は、プローブの先端部材 124 が身体開口部内にあり、シャフト部材 126 の一部は外部に留まってユーザーによる取り扱い操作ができるようにする。自然の身体開口部の使用が考えられているが、測定プローブは例えば手術的介入などにより形成された開口部に挿入することとも考えられる。

【0043】

臨床医 / 診断医または医療従事者は測定プローブ 120 をさらに操作して、電極 122 が検査 / 評価されるべき組織の近くに位置するようにし、全部の電極がこれらの組織と接触するようさらに操作する。より具体的な態様において、測定プローブ 120 は、電極 122 が子宮頸部組織の近くでそれに接触するように操作される。測定プローブ 120 を挿入して、プローブ電極 122 を子宮頸部組織 3 に接触させた後、測定プロセスが開始され、測定されたパラメータがユーザーに表示される。

【0044】

本明細書に記載されるように、さらなる態様において、バイオインピーダンス測定プローブ 120 はさらに、プローブ電極 122 への電圧および電流の印加を手動で制御するための機構を含むように、構成および配置される。この方法により、電流を組織に供給するプローブ電極 122 は、デバイスが操作される間エネルギーが供給されない。これによって、患者、胎児およびユーザーの安全のためのさらなる方法が提供される。従って、プローブを挿入してプローブ電極 122 を子宮頸部組織 3 と接触させた後、臨床医 / 診断医が制御機構（例えばスイッチ）を起動させると、測定プロセスが上記のように開始される。

【0045】

1つまたは2つ以上のバイオインピーダンスパラメータおよび / または他の関連する診断情報を得るかまたは測定した後、ユーザーはプローブ電極を配置し直して、子宮頸部組織に対して異なる配置となるようにする。これは、ユーザーがプローブ電極 122 を子宮

10

20

30

40

50

頸部組織から離し、電極が異なる配置（例えば、測定プローブを回転させる）となるよう測定プローブ120を操作することで実施される。測定プロセスの完了後、ユーザーは測定プローブを身体の開口部から引き出す。

【0046】

得られたバイオインピーダンス情報から、臨床医/診断医は、子宮頸部組織の潤軟度、引張り強さ（tensile strength）および新生物の浸潤の可能性についての推測を引き出すことができる。かかる情報は、新規な方法によって重要な臨床管理の意思決定を支援および強化するが、これは、従来の技法を用いてこの情報が臨床的に顕著または検知可能になるよりも早い時点で、「組織レベル」の解析が非侵襲的な様式で利用可能となるからである。

10

【0047】

本明細書に示されるように、早期分娩をもたらす可能性のある多くの状態が存在し、原因に関わらず、妊娠中の子宮頸部の軟化、拡張および展退並びに陣痛は、子宮収縮のみの結果として起こるのではなく、子宮頸部の構造の能動的なリモデリングの結果でもある。陣痛への移行の際、ヒト妊娠子宮頸部の組織は大きなリモデリングを受けて、その主要なコラーゲン基質がグリコサミノグリカンによって置き換えられる。このコラーゲン基質の減少は、図5に提供されるグラフからも見ることができる。

【0048】

この「成熟」の結果子宮頸部が軟化し、これによって、胎児が子宮から出ることを可能にするために最終的に必要とされる薄化および拡張に備える。コラーゲンのグリコサミノグリカンに対する比率が減少するに従って、子宮頸部の物質はより疎水性となる。これが、組織の電気伝導性における変化として測定可能な性質または特性である。かかるバイオインピーダンスの変化は、指による触診によって臨床的に検知されるよりもはるか前に、組織レベルで検知可能である。

20

【0049】

本発明の方法は、従来技法に比べて陣痛の開始をより早く検知することができるため、許容できる在胎期間と胎児の発達レベルに到達するまで陣痛を遅延させるのに非常に効果的な、幾つかの処置を考慮して実施することができる。そのため、検知が妊娠期間の初期において実施され把握されるので、これらの処置は妊婦に対しより有効で安全であることが期待される。また、羊膜破裂の前に検知できる可能性が高いために、一旦羊膜が破裂すると子宮および胎児の感染の医療リスクが増加するためその使用が安全ではない薬剤を、処置に用いることができる。

30

【0050】

従って、さらなる態様において、臨床医/診断医はバイオインピーダンス測定結果に基づき、床上安静などの簡単なものから陣痛を延期するため、またはその進行を阻むために投与可能な薬剤までの多様な、適切な処置を決定できる。かかる薬剤は、限定はされないが、アドレナリン作動性受容体作動薬、硫酸マグネシウム、カルシウムチャネル遮断薬、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、サルブマトール、リドカインおよび酸化窒素/酸化窒素供与体を含む。コルチコステロイドもまた、未成熟な胎児に対する具体的な処置として、器官の成熟を増強するため、また肺の発達を早めることによって胎児の肺機能を改善するため、また酸素交換に必要な呼吸酵素として、頻繁に用いられる。これらはまた脳室内出血および消化管の障害のリスクを減少させることができる。

40

【0051】

図6A - 6Dをここで参照すると、本発明によるバイオインピーダンス測定プローブ220の1つの態様が示される。測定プローブ220は、上端部材224、シャフト部材226、複数の、より特に4個または5個以上の、さらに具体的には4個の電極222、および相互接続ワイヤ228を含む。シャフト部材226は、その中を相互接続ワイヤ228が通る、軸方向に伸びるルーメンまたは直通開口部（through aperture）225を含む。シャフト部材226はまた、その端部227が上端部材の一部を直通開口部内に受け入れられるように配置される。この方法で、上端部材224はシャフト部材226と機械的に接

50

続されて、上端部材およびシャフト部材が一体構造を形成する。さらなる態様において、上端部材 224 はシャフト部材 226 と取り外し可能に接続され、力を加えることにより上端部材がシャフト部材から取り外されて、交換または他の作用に用いることができる。

【0052】

上端部材 224 は、電極が上端部材中に配置されて上面 223 から伸びており、そして軸方向に伸びるように、構成および配置される。各電極はまた、各電極の端部が上端部材の上面 223 から規定の距離はなれて位置するのに十分な長さを有するよう、構成および配置される。電極 222 の各々はまた、四面体、直線で囲まれた形または円形のアレイを含む非直線電極アレイを形成または規定するよう配置される。より具体的な実施態様において、電極 222 は上端部材 224 内に、正方形の四極性電極アレイを形成する正方形アレイを形成するよう、配置される。

10

【0053】

相互接続ワイヤ 228 は、各電極を正方形の四極性電極アレイと共に用いるために特に構成および配置された、信号発生・検出デバイス 150 に相互接続される。四極性電極アレイは、抵抗測定の Van der Pauw 法と共に用いられる場合、バイオインピーダンス測定の平均された読み取り値を得ることを可能にする。この技法によれば、そして図 14 も参照すると、抵抗値の読み取りは試料領域の 4 点で行われ、次にこれらの読み取り値の修正幾何平均を取ることで、組織全体の抵抗値を計算する。この技法を本発明で用いるのは、試料である組織の面積が非常に小さい ($\sim 2 \text{ mm}^2$) ためである。さらに、子宮頸部組織内でバイオインピーダンス値が変動するため、平均値はより高い一貫性を提供する。

20

【0054】

Van der Pauw 法は、任意の四角い試料または円形領域上に規定された 4 つの試料点に渡る一連の電位差を作ることを含む。この方法によれば、1 組のプロープ電極 222 (すなわち、4 個の電極のうちの任意の 2 個) は、信号発生器 160 に相互接続され、子宮頸部組織を通して流れる電流が供給される。プロープ電極の他の組 (すなわち、4 個の電極のうちの他の 2 個) は、検出デバイス 167 に結合されて、電位差を測定する。このセットアップを次に、プロープ電極 222 の可能な組み合わせ全てで展開させる。従って、プロープ電極 222 の 2 個は電位差測定のために検出デバイス 170 の先端に接続され、プロープ電極 222 の 2 個は、信号発生器 160 からの出力に接続される (電圧および電流が、それぞれトランスおよび外部負荷によって降下された後に)。この方法のための適切な式を用いることにより、平均読み取り値が得られる。

30

【0055】

例示の実施態様において、電極 222 は上端部材 224 に固定される。代替的な態様において、電極 222 および上端部材 224 は当業者に知られた多数の技法の任意のものをを用いて構成および配置され (例えば、パネ荷重電極、スライド電極)、それによって、電極が上端部材上面 223 に対して本質的に横向きに固定されるように、そして電極は、軸方向または長さ方向に動くことができ、上端部材上面 223 に対して内向きまたは外向きに動けるように維持される。

【0056】

上端部材 224 およびシャフト部材 226 は、意図された使用に適当な断面形状およびサイズを有するのが好ましい。実施態様において、先端およびシャフト部材 224、226 が互いに固定されている場合、それらは一般に円筒状部材を形成して、ルーチンの産科学的または婦人科学的検査の際に腔に挿入することができ、また、ユーザーによって操作可能なデバイスを提供することができる。シャフト部材 226 の長さは、図 3A に示すように、ユーザーがバイオインピーダンス測定プローブ 220 を身体開口部 (例えば腔) の外側で操作できるように設定される。

40

【0057】

先端およびシャフト部材 224、226 の各々は、意図された使用に適当であり、生体適合性のある材料で構成される。材料はまた、医療処置 / 身体開口部への挿入におけるその使用の前にバイオインピーダンス測定プローブ 220 を滅菌するのに用いられる、滅菌

50

プロトコル（例えば加熱）に好適であるのが好ましい。シャフト部材 226 のための材料はまた、シャフト部材が操作される間および電極 222 が子宮頸部組織との接触を維持されている間にそれにかかる、予想される負荷および力に対して適切である。

【0058】

電極は、意図された使用に適切なサイズであり、生体適合性がある意図された使用に適切な材料から構成される。かかる材料には、金、銀および銅並びにこれらの合金が含まれ、具体的な態様においては、電極は銀 - 銅合金から作製される。前記は例示であり、ステンレススチールなどの他の材料も、かかる他の材料の電気的および材料特性が意図された使用に満足できるものであれば用いることができる。

【0059】

図 7A ~ 7F を参照すると、上端部材 324 の態様の種々の図が示されており、該部材は、電極 322 が、それぞれの上端部材の上面 323 の幅にわたりまたは放射状に伸びる、1 つまたは 2 つ以上の直線電極アレイを形成するように配置されるよう、構成および配置されている。1 つまたは 2 つ以上の直線電極アレイの各々は、複数の電極 322 から、より特定のには 4 個または 5 個以上の電極から構成され、例示の実施態様においては 4 個の電極から構成されている。電極 322 はまた、場の分散問題と電極の不均一性を最小化するように、互いに間隔をあけて配置される。かかる直線電極はまた、無視可能な電極極性を有する設計を生み出す。図 7A ~ 7F に示されている上端部材は、例えば図 6 に示されたシャフト部材 226 などのシャフト部材と共に用いられることが考慮される。そのため、シャフト部材の詳細については図 6 についての前記考察を参照のこと。

10

20

【0060】

各直線電極アレイは直線四極性プローブアレイを含み、該直線四極性プローブアレイにおいては、2 個の電極が信号発生器 160 に電気的に結合され、他の 2 個の電極は検出デバイス 170 に電気的に結合されている。例示の実施態様において、各直線アレイの外側の 2 個の電極は信号発生器 160 に電気的に結合され、本発明の他の態様によれば、内側の 2 個の電極は検出デバイス 170 に電気的に結合される。

【0061】

図 7A ~ 7C に示される態様において、電極 322 は上端部材の上面 323 から距離を有して、露出された電極端部、すなわち子宮頸部組織に接触する端部が、全ての電極について上面から同じ間隔をあけるように配置される（すなわち、全ての電極端部が同じ平面上にある）。ここで図 7D を参照すると、本発明の他の態様による先端部材 324a が示されている。この態様においては、電極の露出部の長さを制御して、露出された電極の端部が対向する接触すべき解剖学的な面を本質的に反映するようになっている。1 つの実施態様において、2 個の内側の電極の露出部の長さは、外側の 2 個の電極の露出部よりも、上面 323 からさらに伸びている。

30

【0062】

ここで図 7E、7F を参照すると、上端部材 324b、c のさらなる実施態様の上面図が示されており、これらは複数の直線電極アレイで構成されている。図 7E に示された上端部材 324b の態様は、互いに角度を有するよう配置された 2 つの直線アレイで構成される。さらに特定の態様において、アレイは、各アレイの midpoint が共通するように配置される。より具体的な態様において、2 個の直線電極アレイは、互いに直交するように配置される。図 7F に示された上端部材 324c の態様は、複数の直線電極アレイを含むよう構成され、より具体的には 8 つの直線電極アレイであって、各アレイが隣接する直線アレイと角度を有するよう配置された該アレイを含むように構成される。隣接するアレイの間の角度が同じかまたは異なることは、本発明の範囲である。

40

【0063】

上記のように、図 7A ~ 7D に示される上端部材の態様については、2 個の電極は信号発生デバイス 160 に結合され、他の 2 個の電極は検出デバイス 170 に結合される。図 7E、7F に示される態様においては、各直線アレイの電極が選択的に信号発生デバイス 160 および検出デバイス 170 に結合され、各アレイは順番に、該直線アレイが結合さ

50

れた領域の子宮頸部組織のバイオインピーダンスを測定するようになっている。この方法により、ユーザーは、前の配置から異なる位置の電極が有効な場所における複数のバイオインピーダンス測定値を得ることができ、従って複数得られたバイオインピーダンス値を平均して、平均値を得ることができる。

【0064】

かかる配置はまた、ユーザーがシャフト部材226(図6A)を操作することにより各データを得るために電極を再度配置させる必要性を排除する。これによってデータ取得をスピードアップし、他のデータ取得のために電極を再配置させるよう測定プローブを操作する時に生ずるストレスおよび不快感を減ずることができる。

ここで図8A、8Bを参照すると、本発明の他の側面による上端部材424が示されており、これはベース部430および取り外し可能なカバー部432を含むよう構成および配置されている。図8A、8Bに図示された上端部材は、図6に示されたシャフト部材226などのシャフト部材を組み合わせて用いることが意図される。従って、シャフト部材の詳細については図6についての前記考察を参照のこと。また、図8A、8Bに図示された態様は直線電極アレイまたは直線四極性アレイ上のものであるが、図6、7の任意の図に示された任意の上端部材の態様が、ベース部および取り外し可能なカバー部を含むように構成可能であることが意図される。

【0065】

ベース部430は、図6、7に記載された上端部材224、324の任意のものと同様の様式で、前記考察を参照して、シャフト部材226に固定される。ベース部430はまた、ベース部の上面から外向きに伸びている複数の電極434を含むように構成および配置される。ベース部電極434はまた、カバー部内に設けられた電極422の配置を反映するよう配置される。例示の態様において、ベース部電極434は、カバー部内に形成された直線アレイの電極の間隔および配置を反映する直線電極アレイを形成するよう配置される。

【0066】

使用においては、カバー部は、カバー部の底に向かって下向きに伸びる開領域433を含むよう、構成および配置される。開領域433およびベース部の対応面は、カバー部が取り外し可能に、機械的に互いにはめこまれてカバー部がベース部に保持されるような、好ましいサイズで構成される。さらに、カバー部電極422は、その底部端にポケットまたは軸方向に伸びる開口を形成するよう、構成および配置され、ここで底部電極434の1つの対応する部分を受け取り、それによってこれらの電極422、434の間の雄雌型の電氣的接続を形成するようになっている。カバー部電極422およびベース部電極434は当業者に知られた任意の接続技術を用いて適合可能であり、それによって、カバー部432がベース部430に取り外し可能に固定された場合に、対応する電極間に電氣的接続を形成することが意図される。

【0067】

ここで図9~10を参照すると、二極性バイオインピーダンスプローブ用の上端部材524が示される。図9A~9Dに図示された上端部材は、図6に示されたシャフト部材226などのシャフト部材を組み合わせて用いることが意図される。従って、シャフト部材の詳細については図6についての前記考察を参照のこと。かかる上端部材は、中心電極522a、中心電極の周囲を囲むよう配置された内側環状電極522b、および内側環状電極の周囲を囲むよう配置された外側環状電極522cを含む。

【0068】

図9B~9Dにさらに明確に表されているように、中心電極および環状電極522a~c各々の端部は、それぞれ、対向する子宮頸部組織の接触面を反映するよう構成および配置される。さらに、中心電極522aは、中心電極によって子宮頸部組織に導入される電流が、該子宮頸部組織内の所望の深さに到達するよう、構成および配置される。また、内側環状電極522bは、中心電極によって子宮頸部組織に導入される電流が、一般に組織表面に残るよう、構成および配置される。これは、中心電極522aから導入される電流

10

20

30

40

50

をさらにバイアスさせて、子宮頸部組織のより深い所へと到達させる。

【0069】

使用において、また図10に示されるように、中心電極および内側環状電極は信号発生デバイス160に結合されて、これらの2つの電極により子宮頸部組織に同じ電圧が印加され、外側環状電極522cが電気回路を形成または完成させる。図10にも示されるように、検出デバイスは2個の電極間において組織の電圧を測定するよう、配置される。

上端部材524および電極の材料については、図6～7に関する前記の考察を参照のこと。ただし、電極は他の導電性材料からも作製できることが意図される。

【0070】

ここで図12を参照すると、本発明の他の側面による、バイオインピーダンス測定装置600の立体分解図が示される。かかる装置は、バイオインピーダンス測定プローブ610、バネ620およびハンドル部材650を含む。バイオインピーダンス測定プローブ610は、本明細書に記載された任意の測定プローブを含み、ここでシャフト部材612は、バネ620の1端がそこで静止するストッパ614をさらに含むように構成される。

ハンドル部材650は、信号発生器160と検出デバイス170およびLCDディスプレイ190を含む、信号発生・検出デバイス150を収納するよう構成および配置される。ハンドル部材650はまた、ベースまたは端部を有して軸方向に伸びる開口部と共に構成され、ここで開口部は、バネ620およびシャフト部材612の一部を受領する。バネ620の他の端は、測定装置600が組み立てられた場合にはハンドル開口部652のベースまたは端部上に静止する。

【0071】

使用においては、ユーザーは、ハンドル部材650を操作して上端部材616を身体の開口部に挿入し、その後ハンドルを操作して、電極618を子宮頸部組織3の近辺に位置させて接触させる(図4A)。バネ620は、ハンドルの動きで導入される任意の力の変化に関わらず、電極が組織に適用する力に感知可能な変化が現れることなく、電極が一般に子宮頸部組織に連続して接触するように維持されるよう、構成および配置されるのが好ましい。これにより、電極から組織へ付与される力が大きく変化することがないため、ハンドルへかかる力がたとえ変化しても、測定されるバイオインピーダンスは大きく変化することはない。またバネは、ハンドルの軸方向の動きでかかり得る最大の力を制限して、所望の値より低くするように構成されるのが好ましい。

【0072】

図12にも示すように、また本明細書に記載されているように、ハンドル部材650はスイッチまたはボタン660を含むよう配置され、該スイッチまたはボタンは、信号発生器160の起動、および/または、電流を子宮頸部組織内へ注入する1個または2個以上の電極と信号発生器との間の電氣的相互接続機構の起動の制御に用いられるものである。かかる態様において、回路およびボタン660は、ボタン660が起動された時以外には電流が流れず、また電圧が電極にかからないように配置される。

【0073】

ここで図13を参照すると、本発明によるバイオインピーダンス測定システム800であって、本明細書に開示され教示された任意のバイオインピーダンス測定装置100、600、および本明細書に開示され教示された任意のバイオインピーダンス測定デバイスと組み合わせて用いるための、前記測定システムが示される。説明目的のために、以下の考察では図2Aのバイオインピーダンス測定装置100および図2A、3Aのバイオインピーダンス測定デバイス120を引用する。従って、以下に記載されていないこれら装置およびデバイスの特徴および要素のさらなる詳細については、これらの図に対する考察を参照する。

【0074】

バイオインピーダンス測定システム800はまた、通信インターフェイス810およびコンピュータ処理システム820を含む。コンピュータ処理システム820は、当業者に知られている多数のシステムの任意のものであり、一般に以下を含む：例えばデータ処理

10

20

30

40

50

、計算の実行およびI/O制御操作などのためにアプリケーションプログラムおよびオペレーティング・システムを実行するマイクロプロセッサおよびランダム・アクセス・メモリ、さらに固定記憶装置またはメモリシステム（すなわち、コンピュータシステムへの電力がオフにされた後も情報を保持するシステム）であって、例えば磁気ハードディスクおよび/または光学ディスクを取り入れたものであり、ここでストレージシステムはまた、かかる磁気ハードディスクおよび光学ディスクの外部アレイを含むこともできる（例えばRAID構造）。

【0075】

通信インターフェイス810は、当業者に知られている多数の通信システム、デバイス、または装置の任意のものであって、それによって情報が選択的に、例えば本発明の信号発生・検出デバイス150aなどの外部入力デバイスから、コンピュータ処理システム820へと伝達されるものである。かかる通信インターフェイス810は、当業者に知られている多数の通信技術の任意のものを取り入れることができ、無線通信技術（例えばRFおよびIR）、有線通信技術（例えば電気信号および光学信号）、およびインターフェイスデバイス（例えばドッキングステーション）、さらにかかる通信技術の組み合わせを取り入れたシステムなどを含む。さらに、本発明による通信インターフェイス810はまた、ワイドアレイおよびローカルエリア・ネットワーク、さらにインターネットを介して通信する具体化された通信システムを含むことが理解される。

10

【0076】

1つのコンピュータ処理システム820との通信が示されているが、これが本発明に対する限定とは考えられないことが理解されるべきであり、なぜならば、かかる通信は、バイオインピーダンス測定装置と2つ以上のコンピュータシステムとの間で行うことも意図されるからである。例えば、得られたバイオインピーダンス測定データは、特定ユーザーのコンピュータシステムおよび、組織学的検査目的でデータを取得することを課されている他のコンピュータシステムに送信することができる。代替的に、コンピュータ処理システム820は、通信インターフェイス810または他の通信システムを介して他のコンピュータシステムに接続されて、他のコンピュータシステムへ組織学的データを送信する。

20

【0077】

本発明の信号発生・検出デバイス150aはさらに通信インターフェイスデバイス155を含み、該通信インターフェイスデバイスは、検出デバイス170により取得されたデータを、通信インターフェイス810に取り入れられた1つまたは2つ以上の通信システムへ、およびコンピュータ処理システム820へと送信するための機構を提供するよう、構成および配置されている。さらなる態様において、通信インターフェイスデバイス155はまた、コンピュータ処理システム820からの出力を受信し、これをディスプレイへと入力するよう構成および配置され、これによって処理システム出力に含まれるこの情報をディスプレイ190に表示することができる。この方法により、測定された情報に基づく診断および臨床情報を、臨床医または診断医がかかる情報のためにコンピューター処理システムへ特にアクセスする必要なく、彼らに提供することができる。

30

【0078】

1つの例示の態様において、通信インターフェイスデバイス155は多数の無線通信デバイスの任意のものか、または多数の有線通信技術の任意のもの（例えば、イーサネット）と共に用いるデバイスである。かかる信号発生・検出デバイス150aおよび通信インターフェイスデバイス155はまた、測定されたバイオインピーダンスデータのかかるデータ通信が本質的にリアルタイムでコンピュータ処理システム820へと処理および出力されるよう、構成および配置されることが意図される。すなわち、データは取得されつつ、処理されコンピューター処理システム820へ送信される。

40

【0079】

他の態様において、バイオインピーダンス測定データは取得されつつ、信号発生・検出デバイス150aに取得され保存される。全データの取得の後、ユーザーは通信インターフェイスデバイス155を通信インターフェイス810へと操作可能に接続し（例えば、

50

ネットワークケーブルまたはUSBケーブルを通信インターフェイスデバイス155およびネットワーク通信システム/コンピュータ処理システムに接続する)、これによって取得したデータを、処理(例えば、バッチモード処理)のためにコンピュータ処理システムに送信する。

【0080】

通信インターフェイスデバイス155はまた、通信インターフェイス810がドッキングステーションを含むまたは包含する場合は、ドッキングステーションとドッキングするための適切な電氣的接続を含むデバイスを含むことができる。典型的には、ドッキングステーションとコンピュータ処理システム820との間に通信リンクが既に確立されている。従って、全データの取得の後、ユーザーは通信インターフェイスデバイス155をドッキングステーションに操作可能に結合することにより、取得したデータがその処理(例えばバッチモード処理)のために、ドッキングステーションを介してコンピュータ処理システムへと送信される。

10

【0081】

特定の態様において、コンピュータ処理システム810はさらに、本発明によるバイオインピーダンス測定装置と組み合わせて用いられるための、固定記憶装置に格納された1つまたは2つ以上のアプリケーションプログラム822およびデータベース824を含む。1つの例示の態様において、アプリケーションプログラムは、データを取得し規定の様式でデータベースに格納し、後で臨床医/診断医が解析および評価のために検索できるための、指示書および基準を含む。例えば、診断医/臨床医はある患者についての一定期間の全測定データ(例えば、患者による異なる通院時)にアクセスでき、測定データがある傾向または変化が生じていることを示唆しているかどうかを決定し、それによって臨床医は、さらなる措置をとるべきかどうかを決定できる。産科学の領域においては、これは、早期陣痛の開始の示唆があるかどうかを決定し、それによって産科医または婦人科医が、かかる分娩を遅延させるための措置(例えば、床上安静の診断)をとるべきかどうかの決定を許容することであり得る。産科学以外の領域においては、診断医/臨床医は、この情報を、かかる変化の原因を決定するためのさらなる検査を行うべきかどうかを決定するために用いることができる。情報はまた、さらに侵襲的な試験または診断技術(例えば生検)に進む前に、他の種類の検査(例えば、子宮ガン検査)の結果のさらなる確認に用いることができる。

20

30

【0082】

さらなる態様において、データベースはまた、バイオインピーダンス測定値をより具体的な臨床または診断情報に関連づける組織学的情報を含み、簡単なものではこれは例えば、あるバイオインピーダンス測定値が当該患者についての正常値(例えば、年齢、妊娠しているかどうか、妊娠期間)からはずれていることなどである。したがってアプリケーションプログラムは、組織学的データまたは情報を取得測定データおよび患者の他の入力データと比較し、測定データに関連する組織学的臨床/診断情報を決定するための情報および基準をさらに含む。アプリケーションプログラムはまた、かかる臨床/診断情報をユーザーに出力するため、例えば情報をディスプレイ190に表示するための、指示書および基準をさらに含む。

40

本発明の好ましい態様を具体的な用語を用いて記述したが、かかる記述は説明目的のみであり、本クレームの精神および範囲から逸脱することなく、変更および改変を作り出せることが理解される。

【0083】

参照としての組み込み

本明細書に開示された全ての特許、公開された特許明細書および他の参考文献は、ここに参照としてその全体が参照により明示的に組み込まれる。

【0084】

等価物

当業者は、通常の実験以上のものを用いることなく、本明細書に記載された発明の具体

50

的な態様の多くの等価物を認識または確定することができる。かかる等価物は、本クレームに包含されることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1A】新生児死亡率パーセンテージを在胎期間の関数として示したグラフである。

【図1B】呼吸窮迫症候群(RDS)の罹患率パーセンテージを在胎期間の関数として示したグラフである。

【図2A】本発明によるバイオインピーダンス測定装置またはデバイスと子宮頸部のブロック図である。

【0086】

【図2B】図2Aのバイオインピーダンス測定デバイスの1態様と、装置を通り子宮頸部組織への電流経路を示すブロック図である。

【図3A】本発明による、他の態様の例示のバイオインピーダンス測定デバイス、組織インピーダンスモデルおよび直線四極性測定プローブを含む、完全概略図である。

【図3B】図3Aの信号変換回路の概略図である。

【図3C】図3Bの信号変換回路の位相測定法を示す。

【図4A】本発明の任意の側面または態様による測定プローブの腔への挿入を示す図である。

【図4B】女性生殖器官の生体構造を示す解剖図である。

【0087】

【図5】妊娠中および妊娠後の子宮頸部におけるコラーゲンの変化を示すグラフである。

【図6A】本発明の1つの側面による、多数の先端の態様の1つによって構成されたバイオインピーダンス測定プローブの側面の部分断面図である。

【図6B】正方形の四極性プローブ先端の態様の上面図である。

【図6C】正方形の四極性プローブ先端の態様の側面図である。

【図6D】正方形の四極性プローブ先端の態様の斜視図である。

【図7A】直線四極性プローブ先端の態様の上面図である。

【図7B】直線四極性プローブ先端の態様の側面図である。

【図7C】直線四極性プローブ先端の態様の斜視図である。

【図7D】本発明の他の態様による直線四極性プローブ先端の側面図である。

【図7E】本発明による直線四極性プローブ先端のさらなる例示の態様の上面図である。

【図7F】本発明による直線四極性プローブ先端のさらなる例示の態様の上面図である。

【0088】

【図8A】使い捨て先端部材を示す他の直線四極性プローブ先端の態様の分解立体図である。

【図8B】図8Aの使い捨て先端部材の底部の斜視図である。

【図9A】二極性フィットプローブ先端の態様の上面図である。

【図9B】二極性フィットプローブ先端の態様の側面図である。

【図9C】二極性フィットプローブ先端の態様の斜視図である。

【図9D】図9Bの二極性フィットプローブ先端の概略側面図である。

【図10】図9A-Dの二極性フィットプローブと本発明による信号発生および検知機構との間の電氣的結合を示す概略図である。

【図11】本発明による他の二極性プローブ先端の斜視図である。

【図12】本発明の他の側面によるバイオインピーダンス測定装置またはデバイスの分解立体図である。

【図13】本発明による1つのバイオインピーダンス測定および解析システムを示すブロック図である。

【図14】Van der Pauw技術または方法を示す。

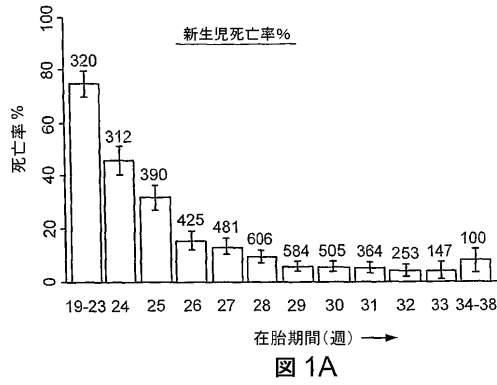
10

20

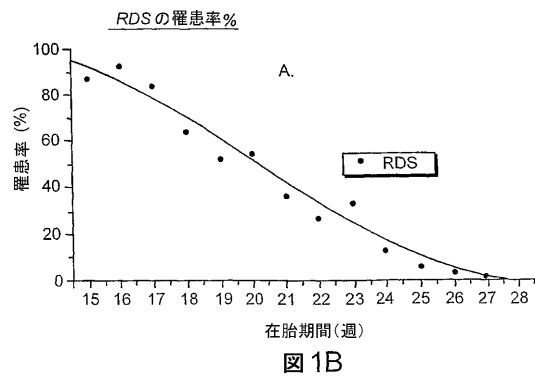
30

40

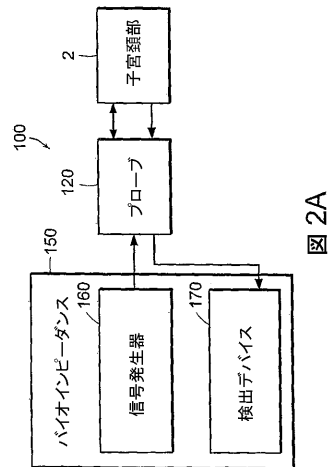
【図 1 A】



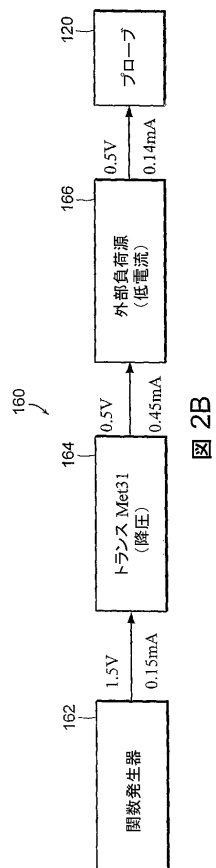
【図 1 B】



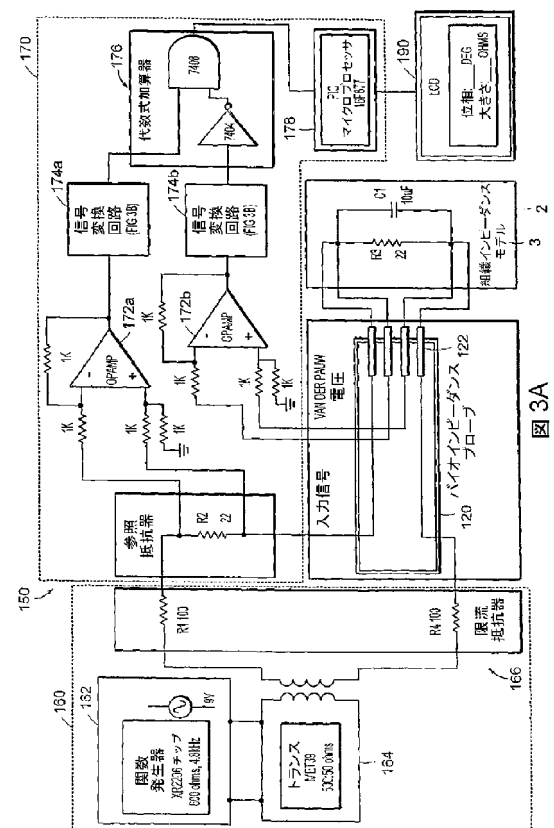
【図 2 A】



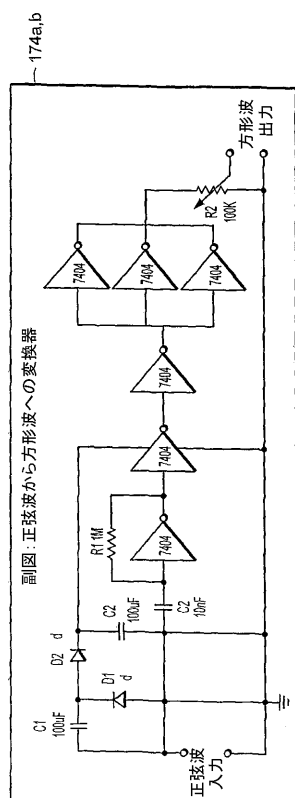
【図 2 B】



【図 3 A】

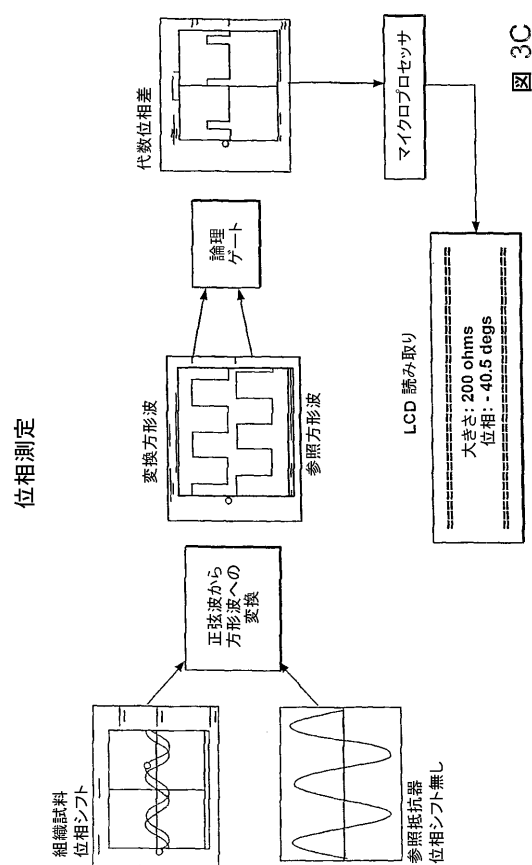


【 図 3 B 】



3B
☒

【 図 3 C 】

30 ☒

【 図 4 A 】

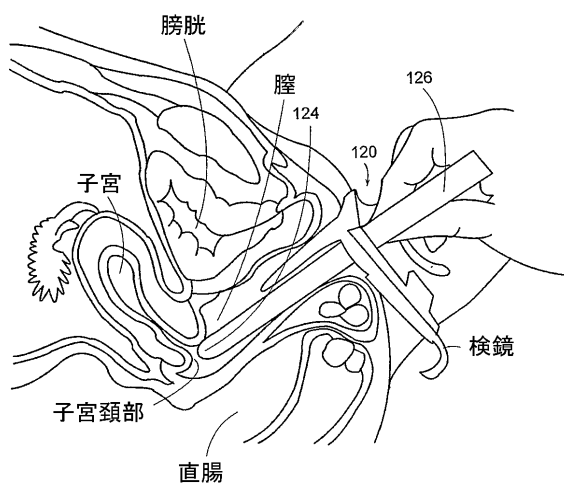


图 4A

【 図 4 B 】

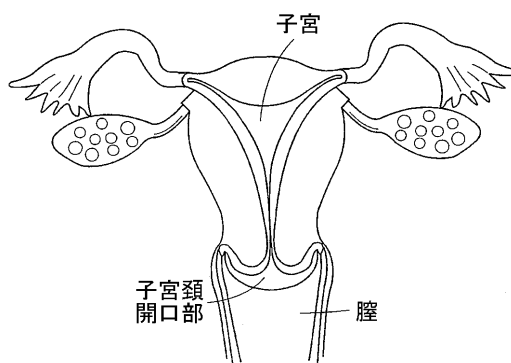


図 4B

【図 5】

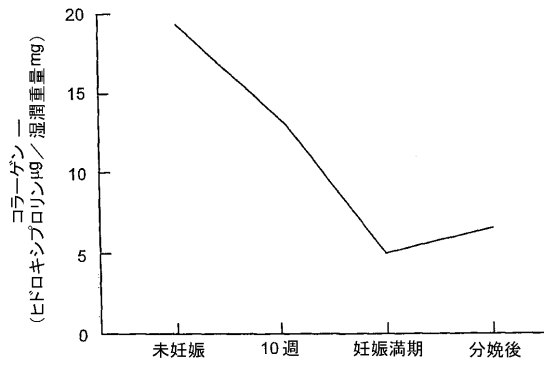


図 5

【図 6 A】

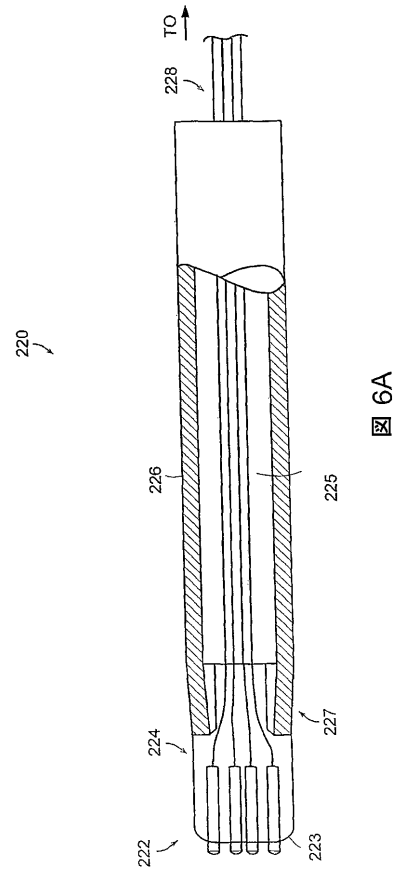


図 6A

【図 6 B】

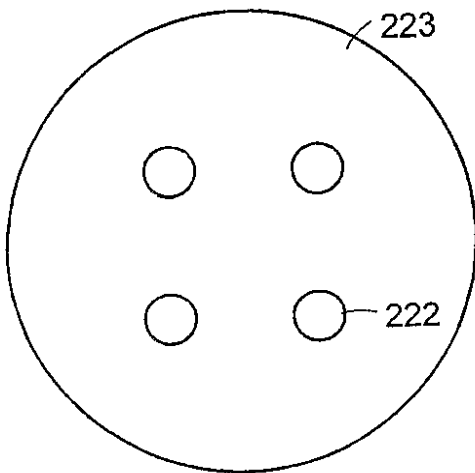


図 6B

【図 6 C】

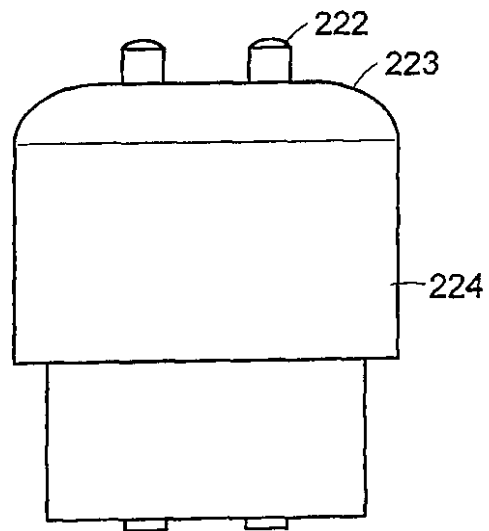


図 6C

【図 6 D】

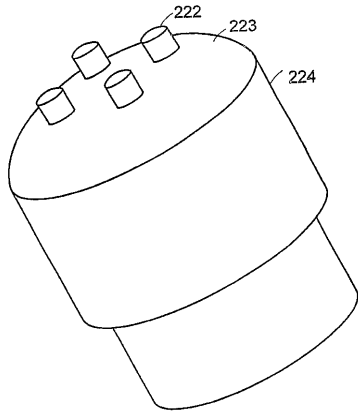


図 6D

【図 7 A】

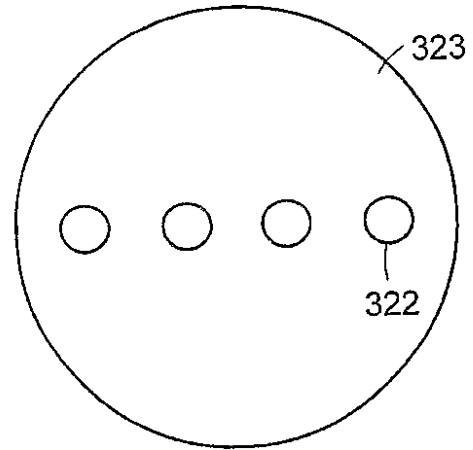


図 7A

【図 7 B】

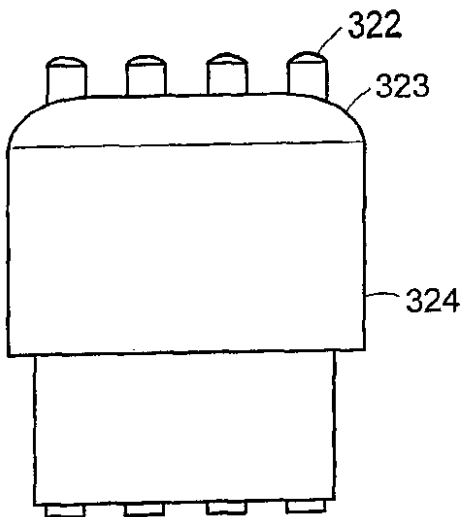


図 7B

【図 7 C】

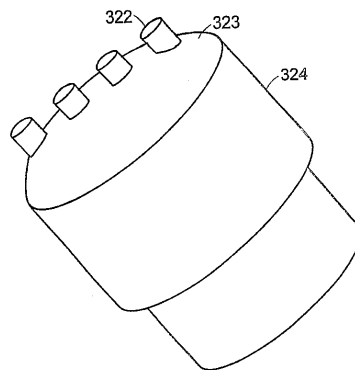


図 7C

【図 7 D】

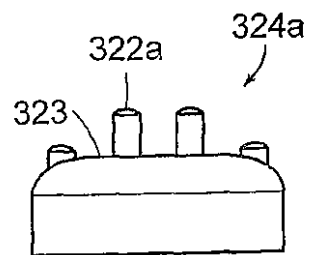


図 7D

【図 7 E】

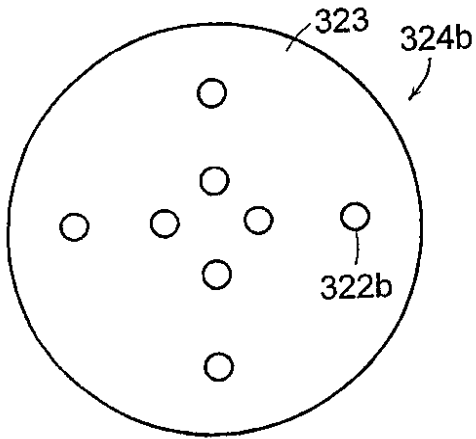


図 7E

【図 7 F】

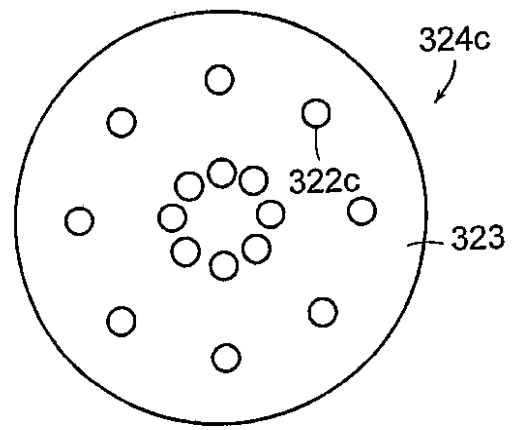


図 7F

【図 8 A】

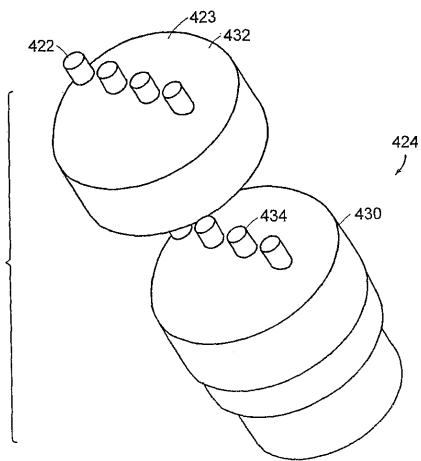


図 8A

【図 8 B】

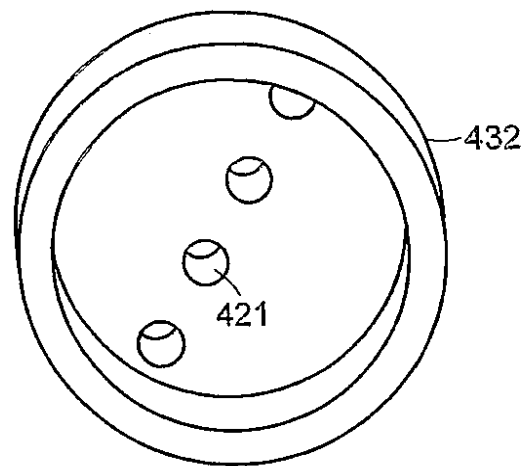


図 8B

【図 9 A】

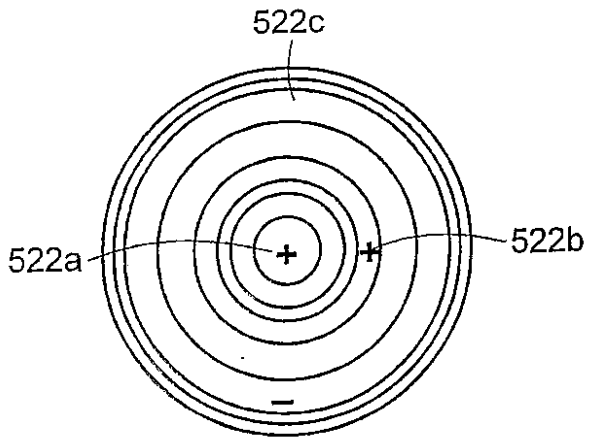


図 9A

【図 9 B】

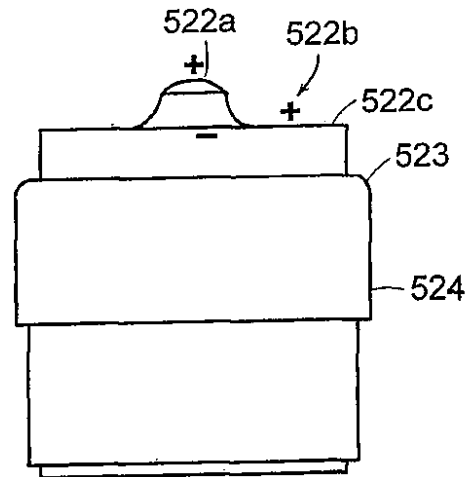


図 9B

【図 9 C】

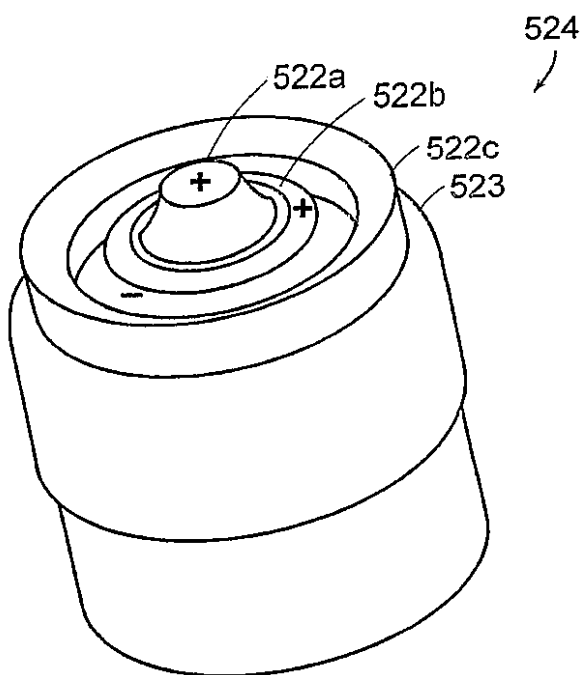


図 9C

【図 9 D】

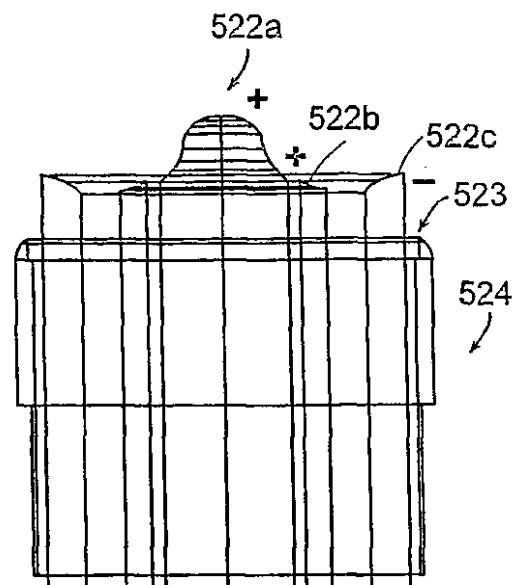


図 9D

【図10】

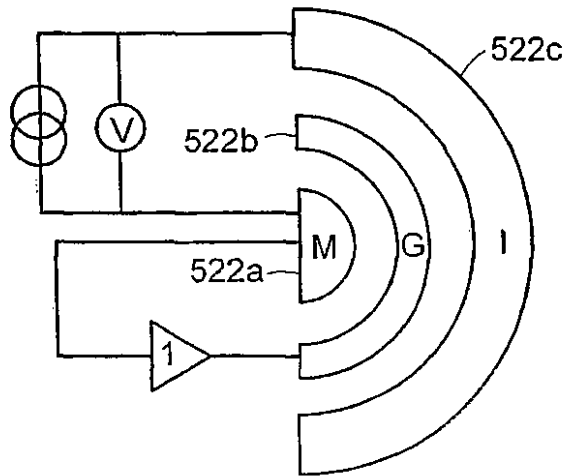


図 10

【図11】

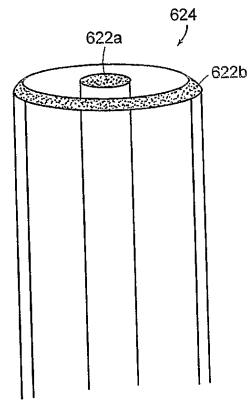


図 11

【図12】

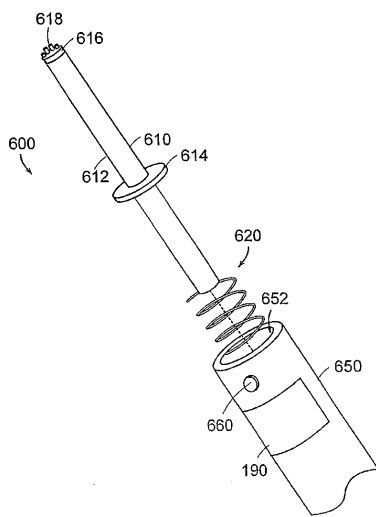


図 12

【図13】

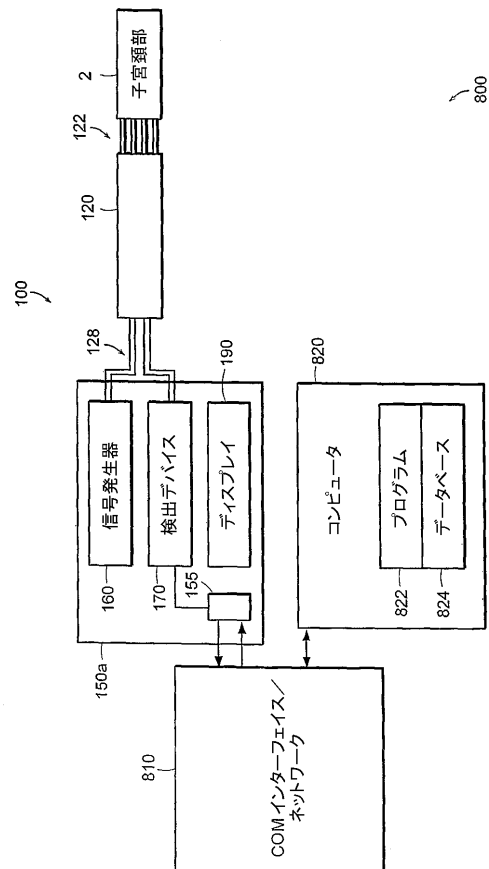
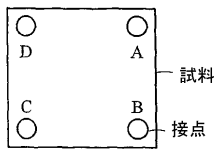


図 13

【 図 1 4 】

Van Der Pauw 法



$$p = \frac{\pi \cdot d}{\ln 2} \cdot \frac{(R_{BD,AC} - R_{BC,DA})}{2} \cdot f\left(\frac{R_{AB,CD}}{R_{BC,DA}}\right)$$

$$\mu H = \frac{d}{B} \cdot \frac{\Delta R_{BD,AC}}{p} \quad R_{AB,CD} = \frac{9D - 9C}{IR_{AB}}$$

図 14

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/13720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61B 5/05

US CL : 600/547

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : Please See Continuation Sheet

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 5,068,619 A (Nakano et al.) 26 November 1991 (26.11.1991), Figure 3, column 4, lines 23 - 25.	47,48 and 50 ----- 36 - 38
X --- Y	US 6,169,914 B1 (Hovland et al.) 2 January 2001 (02.01.2001), column 13, line 37 - column 14, line 67.	51,52,56, 60 and 61 ----- 7-9,40 and 41
A	WO 01/67098 A1 (BTG International Limited) 13 September 2001 (13.09.2001), entire document	1-64
X --- Y	US 2003/0060696 A1 (Skladnev et al.) 27 March 2003 (27.03.2003), [0036]-[0093].	1-4,10,33,34,35 and 62 ----- 7-9,36-38,40 and 41



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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
"E" 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
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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

26 November 2004 (26.11.2004)

Date of mailing of the international search report

11 FEB 2005

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. (703) 305-3230

Authorized officer

Max Hindenburg

Telephone No. (703) 308-0858

Sheikh H. Venky
Paralegal Specialist
Tech. Center 3700

INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.**
PCT/US04/13720

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 1:
600/304, 372, 373, 376, 393, 547, 551, 591;
607/138

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 B 5/0492 (2006.01)

(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, IT, LU, 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, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ラフナー, メラニー

アメリカ合衆国 ペンシルヴェニア州 1 5 1 0 1、アリソン パーク、ネイチャー トレイル
ドライブ 4 5 6 5

(72) 発明者 チン, ケニー, フィー, ソン

シンガポール共和国 6 8 8 0 シンガポール、2 0 - 1 8 0 エス (3 2 1 0 2 2)、セント
ジョージズ ロード、ビーエルケー 2 2

(72) 発明者 サムパッタヴァニッチ, ソムボンナット

アメリカ合衆国 ワシントン、ディー . シー . 2 0 0 0 8、オーイーイー、ノースウェスト、2 3
アールディー ストリート 1 9 0 6

(72) 発明者 シャーヒンファー, アシュコン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 2 5 8、ウッドブリッジ、ミルストーン シーティー .
4 8 2

(72) 発明者 ホー, イェン, シー, ギリアン

シンガポール共和国 1 2 0 3 4 9 シンガポール、クレメンティ アベニュー 2、# 0 4 - 0
7、ビーエルケー 3 4 9

(72) 発明者 フー, エルバート, シャンニユン

アメリカ合衆国 ワシントン州 9 8 0 5 2、レッドモンド、エヌ . イー . 6 4 ウェー 1 9 1
1 2

F ターム (参考) 4C027 AA06

4C060 MM24