

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日

2013年6月20日 (20.06.2013)

W I P O | P C T

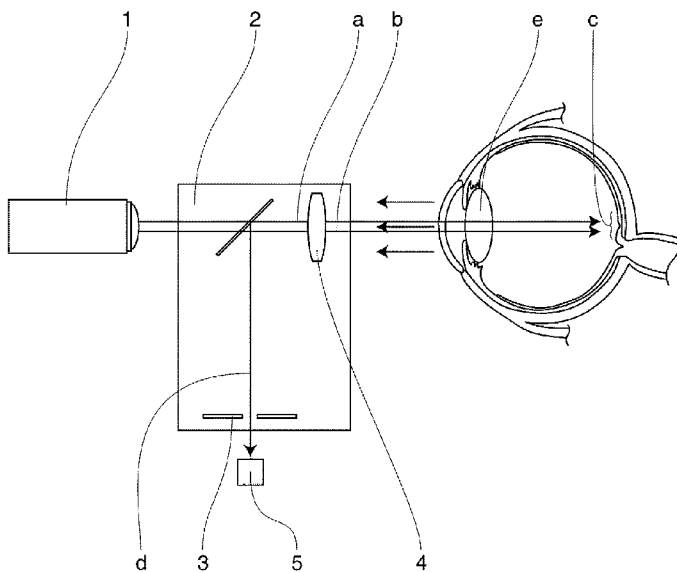
(10) 国際公開番号

WO 2013/088746 A 1

- (51) 国際特許分類 : A61B 3/10 (2006.01) A61B 3/12 (2006.01)
 - (21) 国際出願番号 : PCT/JP20 12/00803 5
 - (22) 国際出願日 : 2012年12月17日 (17.12.2012)
 - (25) 国際出願の言語 : 日本語
 - (26) 国際公開の言語 : 日本語
 - (30) 優先権データ : 特願 2011-276295 2011年12月16日 (16.12.2011) JP
 - (71) 出願人 : 独立行政法人理化学研究所 (RIKEN) (JP/JP); 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 Saitama (JPV)
 - (72) 発明者 : 和田 智之 (WADA, Satoshi); 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 坪田 一男 (SUBOTA, Kazuo); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 神成 淳司 (SHINJO, Atsushi); 〒2528520 神奈川県藤沢市遠藤5322 慶應義塾大学 湘南藤沢キャンパス内 Kanagawa (JP).
 - (74) 代理人 : 阿部 伸一, 外 (ABE, Shinichi et al.); 〒1710033 東京都豊島区高田3-1-1 2 K T ビル3階 Tokyo (JP).
 - (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 - (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類 :
- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: LASER SCANNING METHOD FOR MEASURING IN VIVO AMOUNT OF SPECIFIC SUBSTANCE

(54) 発明の名称 : レーザー走査型生体内特定物質濃度計測方法



(57) Abstract: This laser scanning method for measuring an in vivo amount of a specific substance is characterized in comprising quantitatively and non-invasively measuring the density (concentration and distribution) of lutein in the ocular fundus from the signal intensity level of an anti-Stokes ray by causing the wavelength of the anti-Stokes ray to be greater than a wavelength absorption band of a specific substance, shifting the wavelength of a probe light by the amount of shifting in Raman scattering of the specific substance from the wavelength of the anti-Stokes ray, and shifting the wavelength of a Stokes light by the amount of shifting in Raman scattering of the specific substance from the wavelength of the probe light.

(57) 要約 : 本発明のレーザー走査型生体内特定物質濃度計測方法は、反ストークス線の波長を、特定物質の波長吸収帯より大きくし、プローブ光の波長を、反ストークス線の波長から特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせ、ストークス光の波長を、プローブ光の波長から特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせることで、反ストークス線の信号強度レベルから、眼底におけるルテインの密度 (濃度と分布) を定量的に非侵襲で測定することを特徴とする。



明 細 書

発明の名称 : レーザー走査型生体内特定物質濃度計測方法

技術分野

[0001] 本発明は、特に眼底におけるルテインの濃度と分布を定量的に非侵襲で測定できるレーザー走査型生体内特定物質濃度計測方法に関する。

背景技術

[0002] 失明原因の上位を占め、50歳以降、加齢と共に増加する加齢黄斑変性は、現代の長寿社会においては、大きな社会問題となっている。発症の基盤に慢性炎症があるとされており、その予防にかかる時間とコストを考えると、検診によりハイリスク群を診断することが必要である。その指標となる眼底黄斑色素には、現在のところ認可された測定法が無く、発症前診断は不可能である。一般検診によるハイリスク群判定と、予防治療の効果判定ができれば、加齢黄斑変性による失明とそれに基づく行動制限を未然に防ぎ、健康的な長寿社会の形成に貢献する一端となる。しかし、現行の検査機器では、上記の判定は不可能である。

現行の治療は、加齢黄斑変性のうち、滲出型に対するものだけであり、その効果は増悪を防ぐものに過ぎない。早期発見・早期治療が望まれると共に、発症予防も望まれる現行の診断方法には、眼底検査もしくは眼底カメラ、光干渉断層計（OCT）、血管造影などがある。しかし、それらは、既に発症した症例に対しては利用可能であるが、ハイリスク群を判定することにはできない。

最近では、マスメディア等を介した啓蒙活動により、加齢黄斑変性に対する国民の認識は非常に高まっている。高齢になっても活動的な人口は多く、外部情報の80%は視覚から入ると言われることから、高齢者自体の視機能確保の意識は高い。超早期診断を求めて来院する患者が多いが、現行の検査機器では発症していない限り診断がつかず、医師が介入できることは無い。現行の眼底の形態変化を見るための検査機器だけでは、この問題は解決し得

ない。

一方、これまでの研究により、黄斑色素であるルテインの摂取量と加齢黄斑変性発症の関連が報告され、その検証のために米国NIH主導の大規模臨床試験Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2)が進行中である。そこで、眼底黄斑色素の測定は、そのハイリスク群検出と予防治療効果の判定に必須である。しかし、その測定法は確立していない。採血等による生体内ルテイン濃度の測定も考えられるが、これは、侵襲的である上に、必ずしも黄斑色素量を反映しているとは言えないという問題点がある。

生体内の黄斑色素量を調べるためには、非侵襲的色素測定技術が不可欠であるが、今のところ確実な方法は無い。本技術を開発して、これまで眼科として発展してきた生体内の形態を見るための眼底カメラ・光干渉断層計(OCCT)などに組み合わせることは、現行の検査法では未知の生体内変化をとらえることになり切望されている。

これまで、実現されている眼底の計測装置は、眼球を通して光を照射し、その散乱光を利用して眼底の計測を行っている。従来技術の測定原理としては、共鳴ラマン散乱や単純な吸収を基にした計測法が利用されている。共鳴ラマン散乱の方法では、利用したプロープレーザーの強度に比べ6桁以上、信号強度が減衰する。眼底のダメージを考慮すると、強いレーザーが利用できないために、結果的に大きな信号強度が得られず、ルテインの濃度変化にともなう十分な信号を得ることができなかった。吸収や、蛍光に関する計測では、それぞれのスペクトルの広がりが大きく、他の生体物質との区別が十分でなく、精度のよい観測ができなかった。従って、十分な定量性のある観測がなされていなかった。また、眼底全体や比較的大きなスポットに一度にプロープ光を当る方法では、十分な空間分解能を得ることができなかった。これらの定量性、空間分解能の不十分さが、加齢黄斑変性症の早期診断において課題となっていた。

なお、例えば特許文献1は、眼底にレーザーを照射し、散乱光を利用して

眼底上の血管を検査する眼底検査装置を示す。

また、特許文献2は、コヒーレント反ストークスラマン散乱 (CARS) (coherent anti-Stokes Raman scattering) を利用した、糖化ヘモグロビンの量を測定する生体内物質定量測定方法を提案する。

特許文献2にも記載されている通り、CARSは、ラマン散乱の一種である。CARSは、ポンプ光 (プローブ光 (振動数 ω_p)) とストークス光 (振動数 ω_s) という二つの異なる振動数の光を物質に入射したとき、 $2\omega_p - \omega_s$ という振動数の散乱光が放出される現象である。 $\omega_p - \omega_s$ が分子の固有振動数 ω_v と一致すると、多数の分子の振動モードが共鳴的に励振され、非常に強く、かつ指向性のよいコヒーレントな散乱光を得ることができる。

ラマン散乱とは、 ω_1 の振動数を持つ入射光が物質に照射されたとき、 $\omega_1 + \omega_R$ または $\omega_1 - \omega_R$ の振動数を持つ微弱な散乱光が現れる現象である。 ω_R は分子の振動モードによる固有の振動数である。ラマン散乱スペクトルには、分子の各振動モードに由来する多くのスペクトル線が現れる。従って、スペクトルを解析することで分子を検出できる。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1 :特開2001_275976号公報

特許文献2 : 特開2010—5062号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] ここで、定量性のある説明をするために、プローブレザーの電場を E_p 、量子ノイズを Q とすると、従来技術であるラマン散乱は、量子ノイズとプローブレザーの電場の積 QE_p に比例した、双極子 $p = cQE_p E_p$ が誘起される。従って、双極子がプラスマイナスに電氣的に振動することによりストークス光が発生する。

Qの値は、 10^{-12} Wレベルである。プローブに利用できるレーザーは、人体の損傷を考えると1mW (10^{-6} W)以下である。この組み合わせによる信号はおおよそ、励起レーザーに比べ6桁以上減衰されている。

これまでは、レーザーの照射により発生するルテイン特有のシフト量をもったラマン散乱光を計測していた。従って、散乱強度を稼ぐために、488nm付近にある共鳴線付近の光を励起光に利用していた。しかしながら、ラマン散乱の散乱強度は、励起レーザーより6桁程度減衰するために、強い信号を得ることができなかった。

[0005] 本発明では、眼底におけるルテインの濃度と分布を定量的に非侵襲で測定することが可能なレーザー走査型生体内特定物質計測方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 請求項1記載の本発明のレーザー走査型生体内特定物質計測方法は、波長の異なるプローブ光とストークス光とを生体内の特定物質に照射することで反ストークス線を発生させ、前記反ストークス線の信号強度レベルから前記特定物質の密度を測定するレーザー走査型生体内特定物質計測方法であつて、前記反ストークス線の波長を、前記特定物質の波長吸収帯より大きくし、前記プローブ光の前記波長を、前記反ストークス線の前記波長から前記特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせ、前記ストークス光の前記波長を、前記プローブ光の前記波長から前記特定物質のラマン散乱の前記シフト量だけシフトさせたことを特徴とする。

請求項2記載の本発明は、請求項1に記載のレーザー走査型生体内特定物質計測方法において、前記特定物質を眼底に存在するルテインとし、前記反ストークス線の前記波長を550nm以上としたことを特徴とする。

請求項3記載の本発明は、請求項2に記載のレーザー走査型生体内特定物質計測方法において、前記反ストークス線の前記波長を700nm以下としたことを特徴とする。

請求項4記載の本発明は、波長の異なるプローブ光とストークス光とを生

体内の特定物質に照射することで反ストークス線を発生させ、前記反ストークス線の信号強度レベルから前記特定物質の密度を測定するレーザー走査型生体内特定物質計測装置であって、

パルス動作による可視2波長レーザーを用いるレーザー装置と、前記プローブ光を前記生体に集光し、集光した点から発生する信号のみを検出する共焦点光学系とを備え、

前記反ストークス線の波長を、前記特定物質の波長吸収帯より大きくし、前記プローブ光の前記波長を、前記反ストークス線の前記波長から前記特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせ、

前記ストークス光の前記波長を、前記プローブ光の前記波長から前記特定物質のラマン散乱の前記シフト量だけシフトさせて用いることを特徴とする。

発明の効果

[0007] CARSは、2つのレーザー光（プローブ光（角振動数 ω_1 ）aとストークス光（角振動数 ω_2 ）b）の波長の差により、計測した特定物質のみの情報（振動モードの角振動数 Ω ）を取り出すことができる。従って、得られる信号が特定物質の密度に比例するため、特定物質の密度を同定することができる。

本発明によれば、CARSを利用することで、プローブ光の波長より、ラマンシフトと言われる特定物質特有のエネルギーだけシフトした反ストークス光の波長が得られ、この反ストークス光によって強い信号が得られる。そして、反ストークス光の波長で得られる信号光は特定物質の密度に比例するために、信号と密度の比例係数から、特定物質の密度を知ることができる。

また本発明によれば、眼底におけるルテインの濃度と分布を定量的に非侵襲で測定することが可能となる。それによつて、今後、失明の最も大きな要因となる加齢黄班変性症が発症する前の、眼底のルテイン濃度の減少をいち早く診断し、必要な栄養の補給による予防を可能とすることができる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1] 本発明の一実施例によるレーザー走査型生体内特定物質計測方法を示

す構成図

[図2] C A R S 課程のエネルギーダイアグラムを示す図

[図3] 測定結果によるルテインの吸収特性を示す図

符号の説明

- [0009]
- 1 レーザー装置
 - 2 共焦点光学系
 - 3 ピンホール
 - a プローブ光
 - b ス トークス光
 - c 黄斑部
 - d 反ス トークス線
 - e 水晶体

発明を実施するための最良の形態

[001 0] 本発明の第 1 の実施の形態によるレーザー走査型生体内特定物質計測方法は、反ス トークス線の波長を、前記特定物質の波長吸収帯より大きくし、前記プローブ光の波長を、前記反ス トークス線の波長から前記特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせ、前記ス トークス光の波長を、前記プローブ光の波長から前記特定物質のラマン散乱の前記シフト量だけシフトさせたものである。本実施の形態によれば、C A R S を利用することで、プローブ光の波長より、ラマンシフトと言われる特定物質特有のエネルギーだけ短波長にシフトした反ス トークス光の波長が得られ、この反ス トークス光によって強い信号が得られる。そして、反ス トークス光の波長で得られる信号光は特定物質の密度に比例するために、信号と密度の比例係数から、特定物質の密度を知ることができる。

[001 1] 本発明の第 2 の実施の形態は、第 1 の実施の形態におけるレーザー走査型生体内特定物質計測方法において、特定物質を眼底に存在するルテインとし、反ス トークス線の波長を 5 5 0 n m 以上としたものである。本実施の形態によれば、眼底に存在するルテインの密度を、水晶体に存在するルテイン

の影響を受けることなく計測することができる。

[001 2] 本発明の第3の実施の形態は、第2の実施の形態におけるレーザー走査型生体内特定物質計測方法において、反ストークス線の波長を700nm以下としたものである。本実施の形態によれば、可視化の範囲でルテインの計測ができる。

本発明の第4の実施の形態は、パルス動作による可視2波長レーザーを用いるレーザー装置と、プローブ光を生体に集光し、集光した点から発生する信号のみを検出する共焦点光学系とを備え、反ストークス線の波長を、特定物質の波長吸収帯より大きくし、プローブ光の波長を、反ストークス線の波長から特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせ、ストークス光の波長を、プローブ光の波長から特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせて用いるものである。本実施の形態によれば、特定物質の密度を知ることができる装置を提供できる。

実施例

[001 3] 本発明の一実施例によるレーザー走査型生体内特定物質計測方法を説明する。

図1は、CARS分光法等に基づき、レーザー走査型生体内特定物質計測方法を示す構成図、図2は、CARS課程のエネルギーダイアグラムを示す図、図3は、測定結果によるルテインの吸収特性を示す図である。

レーザー装置1には、パルス動作による可視2波長レーザーを用いる。面内分解能を $100 \times 100 \mu\text{m}$ 、深さ分解能を $20 \mu\text{m}$ 、観測精度は光学濃度変化3%とする。レーザー走査は、ガルバノ方式を用いる。計測対象とする特定物質は、眼底に存在するルテインとする。レーザー装置1には、例えばチタンサファイアレーザーが適している。

プローブ光 (E_p 電場強度) a とともに、ストークス光 (E_s 電場強度) b を同時に物質に照射すると、3次の非線形分極 $E_s E_p E_p$ という積の分極ができる。この分極は、物質特有のラマンシフト量だけ短波長で振動しており、レーザーが作った強い電場により反ストークス線を強制的に発生する

。

[0014] 眼底の黄斑部 c には、ルテインとゼアキサントリンから成る黄斑色素がある。この色素は、最も光暴露にさらされる黄斑を守るためにあるとされる。本色素は最もエネルギーの高い青色光を吸収し、さらに抗酸化ストレス能を持つため、黄斑組織障害を防止する。しかし、年齢と共に減少することが報告され、それが加齢黄斑変性の発症と関連するとされる。黄斑色素のルテインの投与が加齢黄斑変性の予防につながるという報告がある。本実施例では、この黄斑色素を生体内で測定するものである。

[0015] 共焦点光学系 2 は、プローブ光 a を生体 (眼底) に集光し、集光した点から発生する信号のみを検出する。対物レンズ 4 の反対側に、仮想焦点位置があり、ピンホール 3 を置く。ピンホール 3 を抜ける信号光 (反ストークス線) d を検出器 5 で検出することにより、焦点位置から発生した光のみを検出することができる。眼底の黄斑部 c の深さ方向に焦点位置を移動すると、深さ方向で光が届く限り、焦点位置から得られる信号のみを検出する。よって、黄斑部 c の深さ方向の分解能を得ることができる。結果として、黄斑部 c の面内、深さ方向の分解能が得られる。このレーザーの照射位置を観測希望の領域で走査することで、観測領域全ての情報が得られる。

生物学で利用されているレーザー走査型共焦点顕微鏡システムを利用して、2つのレーザーの波長、及びルテインから得られる信号強度と、ルテイン濃度との関係をあらかじめ測定する。また、同時に、眼底に存在するルテインのおおよその密度を計測し、ルテインの密度と信号強度レベルとの関係をあらかじめ決定する。信号強度レベルと密度は比例関係にある。

[0016] 本実施例の検査対象であるルテインは、波長 400 nm から 550 nm にかけて波長吸収帯を持つ色素である。CARS を利用した計測では、この色素の吸収によって信号の絶対強度が変化することを防ぐ。さらに、眼底における深さ方向の情報を得るために、励起レーザー (プローブ光) の波長を近赤外 (近赤外に近い可視領域含む) に設定し、反ストークス線の波長を 550 nm 以上にすることで、ルテイン自身の直接の波長吸収帯を避けることが

できる。

ルテインは、網膜だけでなく、水晶体 e そのものにも含まれており、光計測をするパスそのものにも含まれている。従って、直接の波長吸収帯を見るだけでは、この点が問題となるため、反ストークス線の波長を 550 nm 以上とする。ルテインのラマン散乱のシフト量は 1500 cm^{-1} である。反ストークス線の波長を 550 nm とした場合には、CARS のプローブ光 a の波長にあたる励起レーザーは、反ストークス線の波長よりも、 1500 cm^{-1} だけ、赤外側にシフトした 600 nm の波長を利用する。波長のシフトは、光パラメトリック発振 (OPO) や波長変換法による。

またストークス光 b の波長は、プローブ光 a の波長よりも、 1500 cm^{-1} だけ赤外側にシフトした 659 nm の波長を利用する。

図 3 では、ルテインが 400 ~ 500 nm の波長にかけて波長吸収帯を持つことを示している。プローブ光 a の波長を 659 nm、ストークス光 b の波長を 732 nm とする。その結果、反ストークス線の波長を 600 nm とすることができ、眼底に存在するルテインの密度を、水晶体に存在するルテインの影響を受けることなく計測でき、可視化の範囲でルテインの計測ができる。

[0017] なお、本実施例では反ストークス線の波長を 550 nm として説明したが、ルテインの吸収を避ける上では、反ストークス線の波長を 550 nm より大きい波長、例えば 600 nm 以上とすることが好ましい。また、可視化の面では、反ストークス線の波長を 700 nm 以下として、プローブ光 a 及びストークス光 b を設定することが好ましい。例えば、プローブ光 a の波長を 730 nm、ストークス光 b の波長を 816.6 nm とすることで、反ストークス線の波長を 660 nm とすることができる。

プローブ光 a 及びストークス光 b として必要なレーザー出力は、通常のラマン散乱よりも弱くしても、得られる信号強度は、通常のラマン散乱よりも数桁高くなる。そのために、得られる出力は十分な強度を持つ。すなわち、本発明は、必要な双極子を誘導ラマン散乱過程における 4 光波混合過程で置

き換え、2つのレーザーを用いると、E p E p E s という形になる。単純な Q と E s (1 m W レベル) の置き換えであるが、強度の比較で、6桁以上強い双極子を作り出すことができる。すなわち、理論的には、6桁強い信号出力が得られる。

[001 8] 以上のように、本発明では、励起レーザーと、ストークス線に当たるレーザー光とを同時に2波長照射することにより、3次のラマン分極を強制的に生成して、強い散乱強度の反ストークス線を得る。概算では、これまでの共鳴散乱よりも4桁以上強い信号を得ることができる。さらに、レーザーをパルス化して、電場強度を稼ぎ、入射するレーザーの平均強度を低減することにより、信号強度を増強する。分極の大きさを考慮すると、共鳴散乱の手法に対して最終的には、5桁程度強い信号が得られる。この信号は、ルテイン濃度に比例するために、強度からルテインの濃度を知ることができる。信号強度が十分強いために、大きなダイナミックレンジと精度を兼ね備えた計測が可能となる。

なお、本実施例では特定物質としてルテインを用いて説明したが、生体内に存在するアミノ酸、核酸、糖類、脂質、その他の物質であってもよい。

産業上の利用可能性

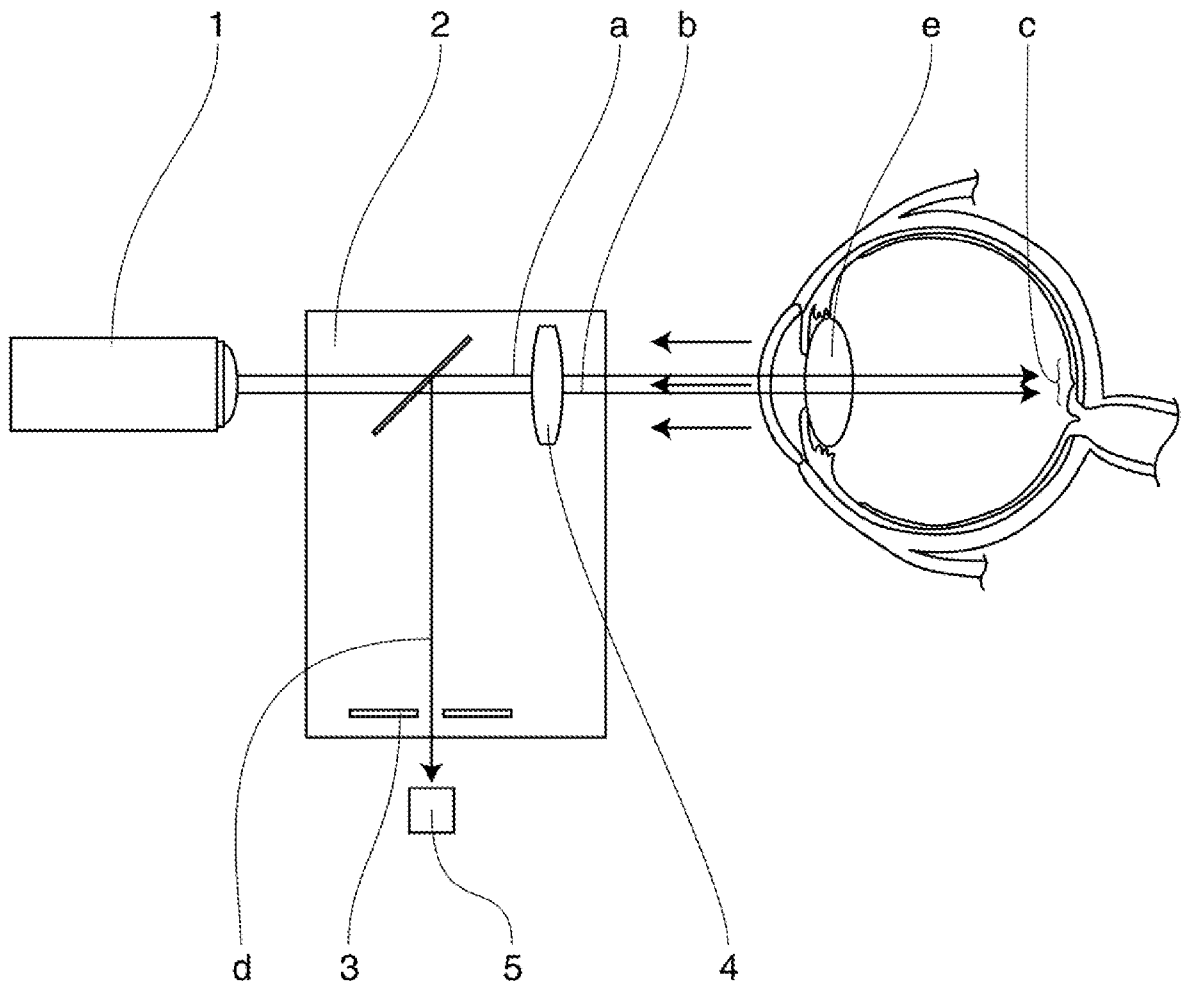
[001 9] 本発明は、加齢黄斑変性の予防検診に利用することができる。

請求の範囲

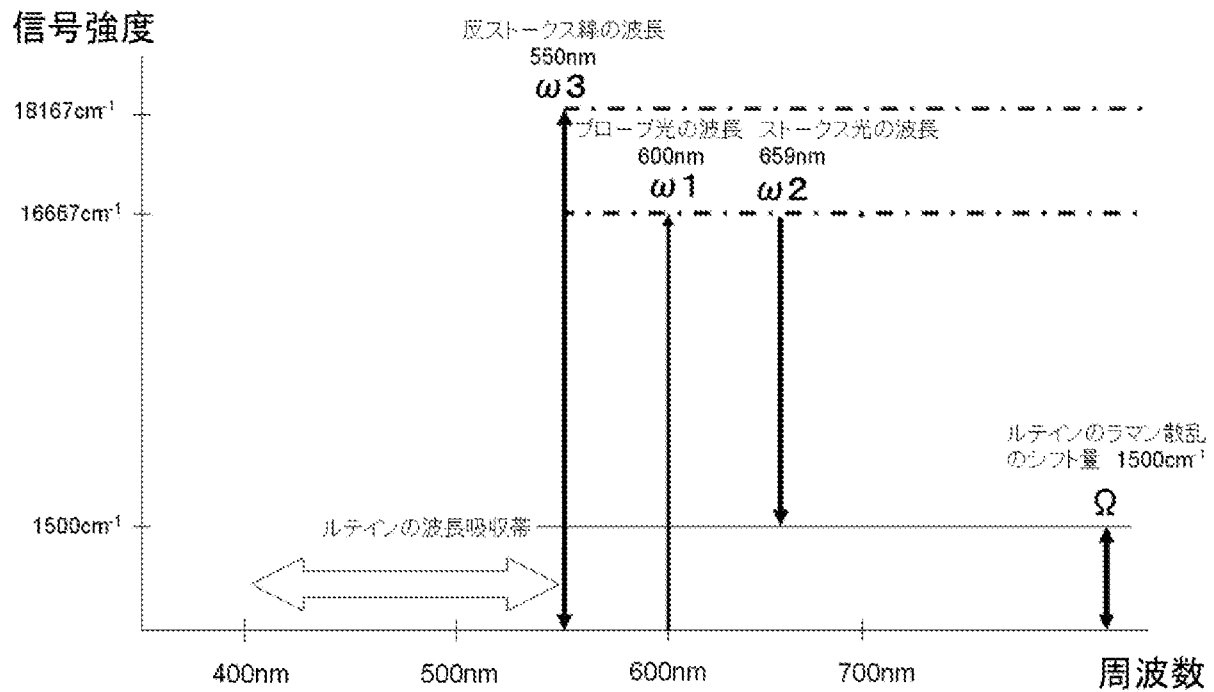
- [請求項1] 波長の異なるプローブ光とストークス光とを生体内の特定物質に照射することで反ストークス線を発生させ、前記反ストークス線の信号強度レベルから前記特定物質の密度を測定するレーザー走査型生体内特定物質計測方法であつて、
前記反ストークス線の波長を、前記特定物質の波長吸収帯より大きくし、
前記プローブ光の前記波長を、前記反ストークス線の前記波長から前記特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせ、
前記ストークス光の前記波長を、前記プローブ光の前記波長から前記特定物質のラマン散乱の前記シフト量だけシフトさせたことを特徴とするレーザー走査型生体内特定物質計測方法。
- [請求項2] 前記特定物質を眼底に存在するルテインとし、前記反ストークス線の前記波長を550nm以上としたことを特徴とする請求項1に記載のレーザー走査型生体内特定物質計測方法。
- [請求項3] 前記反ストークス線の前記波長を700nm以下としたことを特徴とする請求項2に記載のレーザー走査型生体内特定物質計測方法。
- [請求項4] 波長の異なるプローブ光とストークス光とを生体内の特定物質に照射することで反ストークス線を発生させ、前記反ストークス線の信号強度レベルから前記特定物質の密度を測定するレーザー走査型生体内特定物質計測装置であつて、
パルス動作による可視2波長レーザーを用いるレーザー装置と、前記プローブ光を前記生体に集光し、集光した点から発生する信号のみを検出する共焦点光学系とを備え、
前記反ストークス線の波長を、前記特定物質の波長吸収帯より大きくし、
前記プローブ光の前記波長を、前記反ストークス線の前記波長から前記特定物質のラマン散乱のシフト量だけシフトさせ、

前記 Stokes 光の前記波長を、前記プローブ光の前記波長から前記特定物質のラマン散乱の前記シフト量だけシフトさせて用いることを特徴とするレーザー走査型生体内特定物質濃度計測装置。

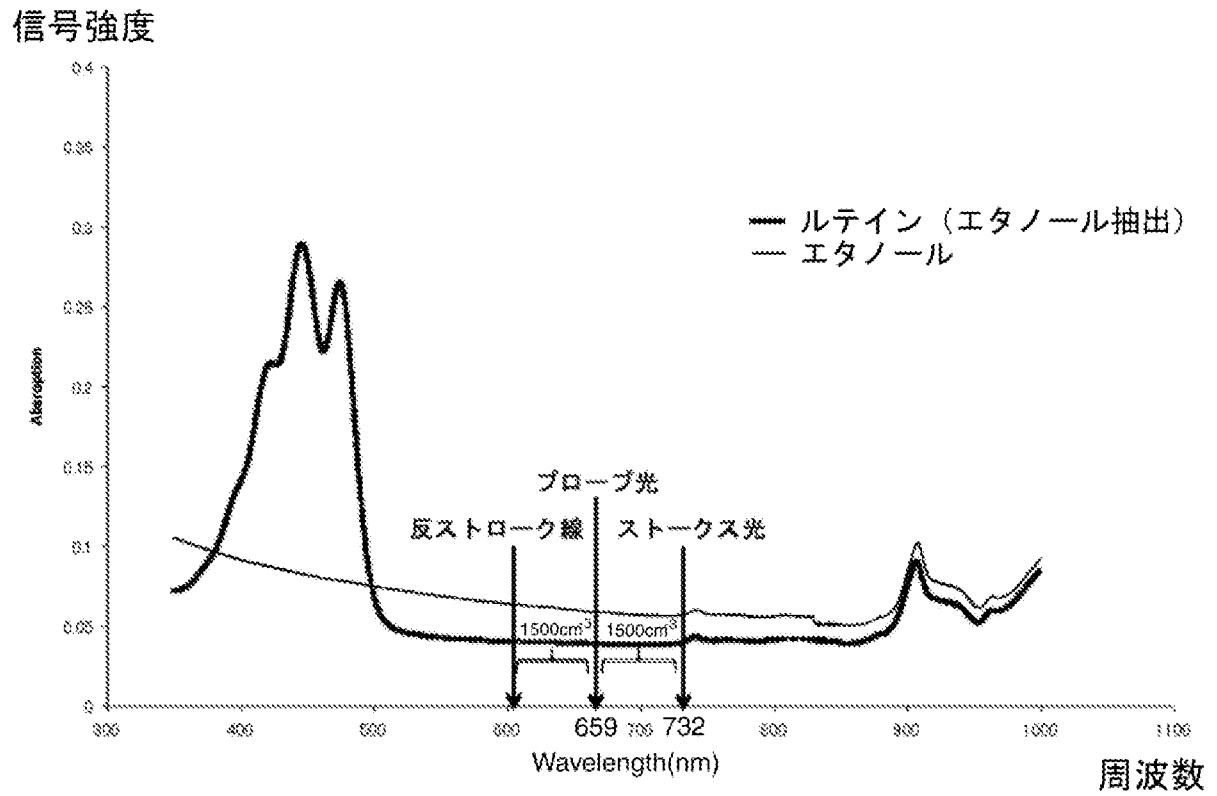
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 008035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A 61B3/10(2006.01)i, A 61B3/12(2006.01)i		
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) A 61B3/10, A 61B3/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Jitsuyo	Shinan Koho	1922-1 996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013
Kokai	Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JST Plus / JME DPlus / JST7580 (JDreamline), Science Direct, I gaku Chuo Zasshi WEB		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2009/133734 A1 (Olympus Corp.), 05 November 2009 (05.11.2009), paragraphs [0110] to [0115]; fig. 6 (Family: none)	1, 4 2, 3
Y	JP 2010-005062 A (Sony Corp.), 14 January 2010 (14.01.2010), entire text; all drawings 6 US 2009/0324498 A1	1, 4
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" 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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 January, 2013 (15.01.13)		Date of mailing of the international search report 22 January, 2013 (22.01.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61B3/10 (2006.01)i, A61B3/12 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61B3/10, A61B3/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-
 日本国公開実用新案公報 1971-2
 日本国実用新案登録公報 1996-
 日本国登録実用新案公報 1994-2

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII), Science Direct 年医学中央雑誌 WEB

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	Wo 2009/133734 A1 (オリンパス株式会社) 2009. 11. 05, 段落 0110-0115 第6図 (ファミリーなし)	1, 4 2, 3
Y	JP 2010-005062 A (ソニー株式会社) 2010. 01. 14, 全文、全図 & US 2009/0324498 A1	1, 4

Γ c 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- ΓA 「特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- ΓE 「国際出願 日前の出願または特許であるが、国際出願 日以後に公表されたもの
- Γ 「優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- ΓB 「口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- ΓP 「国際出願 日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- Γ の日後に公表された文献
- Γ 「 国際出願 日又は優先 日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- ΓX 「特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- ΓY 「特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- Γ& 「同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
15. 01. 2013

国際調査報告の発送日
22. 01. 2013

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 島田 保
 電話番号 03-3581-1101 内線 3292