

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6834040号
(P6834040)

(45) 発行日 令和3年2月24日(2021.2.24)

(24) 登録日 令和3年2月5日(2021.2.5)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 B 5/0275 (2006.01) A 6 1 B 5/0275 J
A 6 1 B 10/00 (2006.01) A 6 1 B 10/00 E

請求項の数 35 外国語出願 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2020-19061 (P2020-19061)	(73) 特許権者	507278214
(22) 出願日	令和2年2月6日 (2020.2.6)		ノバダック テクノロジーズ ユーエルシ
(62) 分割の表示	特願2018-153572 (P2018-153572) の分割		ー
原出願日	平成26年10月9日 (2014.10.9)		カナダ国 ヴィー5エー 4ダブリュ2
(65) 公開番号	特開2020-99705 (P2020-99705A)		ブリティッシュ コロンビア, パーナビ
(43) 公開日	令和2年7月2日 (2020.7.2)		ー イーストレイク ドライブ 8329
審査請求日	令和2年3月6日 (2020.3.6)	(74) 代理人	100076428
			弁理士 大塚 康德
		(74) 代理人	100115071
			弁理士 大塚 康弘
		(74) 代理人	100112508
			弁理士 高柳 司郎
		(74) 代理人	100116894
			弁理士 木村 秀二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 蛍光媒介光電式容積脈波記録法を用いた組織中の絶対血流の定量化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象の組織の組織体内の血液の量の経時変化を測定するための装置の動作方法であって、
前記動作方法は、

前記対象の組織の前記組織体に供給する血管内の前記血液中の励起された蛍光剤から前記組織の蛍光画像のシーケンスを捕捉することと、

前記組織の蛍光画像の前記シーケンスから前記組織体を通る前記血液の拍動流の間に経時変化する蛍光強度信号を取得することであって、

前記拍動流は拡張期と収縮期とを有し、

取得された前記蛍光強度信号は、拡張期の間に前記組織体内の前記血液中の前記蛍光剤によって放射された第1の蛍光強度を含み、

取得された前記蛍光強度信号は、収縮期の間に前記組織体内の前記血液中の前記蛍光剤によって放射された第2の蛍光強度を含み、

前記第1および前記第2の蛍光強度は、それぞれ前記拡張期および前記収縮期の間の血液の量の測定に関連付けられる、ことと、

前記蛍光剤の蛍光放射スペクトルの濃度媒介変化を利用することによって、前記血液中の前記蛍光剤のモル濃度を計算することと、

前記第1および前記第2の蛍光強度と決定された前記モル濃度とに基づいて、総計の血液層の厚さの変化を計算することであって、当該変化は、前記組織体内の組織血液灌流の定量的な測定である、ことと、

10

20

前記定量的な測定に少なくとも部分的に基づいて、前記対象の前記組織の修正された画像を生成することであって、前記対象の前記組織の前記修正された画像は、前記組織の蛍光画像の前記シーケンスと同じ領域を表示する、ことと、

前記対象の前記組織の臨床評価の助けとして、前記修正された画像を表示することと、を含む動作方法。

【請求項 2】

前記濃度媒介変化が、前記蛍光剤の前記蛍光放射スペクトルのスペクトルシフトを含む、請求項 1 に記載の動作方法。

【請求項 3】

前記血液中の前記蛍光剤の前記モル濃度の計算が、10
前記蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける第 1 および第 2 のスペクトル帯域を選択することと、

前記第 1 および前記第 2 のスペクトル帯域のそれぞれについての波長で積分した蛍光放射の第 1 および第 2 の強度を取得することと、

前記第 1 および前記第 2 の強度の比率を計算することと、

前記比率から前記血液中の前記蛍光剤の前記モル濃度の値を導出することと、を含む、請求項 1 に記載の動作方法。

【請求項 4】

前記第 1 および前記第 2 のスペクトル帯域は、前記第 1 および前記第 2 の強度の一方は前記モル濃度と共に単調に変化し、前記第 1 および前記第 2 の強度の一方は前記モル濃度と共に変化しないように選択される、請求項 3 に記載の動作方法。20

【請求項 5】

前記第 1 および前記第 2 のスペクトル帯域は、前記第 1 および前記第 2 の強度が前記モル濃度と共に単調増加するが、異なる速度であるように選択される、請求項 3 に記載の動作方法。

【請求項 6】

前記第 1 および前記第 2 のスペクトル帯域は、前記第 1 の強度は前記モル濃度と共に単調増加し、前記第 2 の強度は前記モル濃度と共に単調減少するように選択される、請求項 3 に記載の動作方法。

【請求項 7】

前記第 1 のスペクトル帯域は、780 nm から 835 nm までの範囲の波長を含み、前記第 2 のスペクトル帯域は、835 nm から 1000 nm までの範囲の波長を含む、請求項 3 に記載の動作方法。30

【請求項 8】

蛍光放射の第 1 および第 2 の強度の取得が、
画像センサで前記第 1 のスペクトル帯域の前記蛍光放射を記録することと、
画像センサで前記第 2 のスペクトル帯域の前記蛍光放射を記録することと、
を含む、請求項 3 に記載の動作方法。

【請求項 9】

前記第 1 のスペクトル帯域の前記蛍光放射の記録からのデータと、前記第 2 のスペクトル帯域の前記蛍光放射の記録からのデータと、を前記組織体の視野を含む組織の画像に合成することをさらに含む、請求項 8 に記載の動作方法。40

【請求項 10】

前記蛍光剤は、インドシアニングリーン (ICG) である、請求項 1 に記載の動作方法。

【請求項 11】

前記モル濃度は 2 μ M から 10 mM の範囲である、請求項 10 に記載の動作方法。

【請求項 12】

前記組織体内の前記血液の量の前記経時変化の測定を、生理学的パラメータ、診断パラメータ、病理学的パラメータ、または、それらの組み合わせに関連させることをさらに含50

む、請求項 1 に記載の動作方法。

【請求項 1 3】

前記組織の前記同じ領域の総計の血液層の厚さの変化の前記計算を繰り返すことをさらに含み、

前記対象の前記組織の前記修正された画像を生成することが、前記組織の前記同じ領域の前記計算を繰り返し行うことに少なくとも部分的に基づく、請求項 1 に記載の動作方法。

【請求項 1 4】

前記修正された画像が、グレースケール画像または疑似的なカラー画像の何れか 1 つである、請求項 1 に記載の動作方法。

【請求項 1 5】

対象の組織の組織体内の血液の量の経時変化を測定するための装置であって、前記装置は、

前記対象の組織の前記組織体に供給する血管内の前記血液中の蛍光剤を励起するように構成された光源と、

前記組織の蛍光画像のシーケンスを捕捉し、前記組織の血管造影画像の前記シーケンスから前記組織体を通る前記血液の拍動流の間に経時変化する蛍光強度信号を取得するように構成されたセンサであって、

前記拍動流は拡張期と収縮期とを有し、

取得された前記蛍光強度信号は、拡張期の間に前記組織体内の前記血液中の前記蛍光剤によって放射された第 1 の蛍光強度を含み、

取得された前記蛍光強度信号は、収縮期の間に前記組織体内の前記血液中の前記蛍光剤によって放射された第 2 の蛍光強度を含み、

前記第 1 および前記第 2 の蛍光強度は、それぞれ前記拡張期および前記収縮期の間の血液の量の測定に関連付けられる、センサと、

プロセッサであって、

前記蛍光剤の蛍光放射スペクトルの濃度媒介変化を利用することによって、前記血液中の前記蛍光剤のモル濃度を計算することと、

前記第 1 および前記第 2 の蛍光強度と決定された前記モル濃度とに基づいて、総計の血液層の厚さの変化を計算することであって、当該変化は、前記組織体内の組織血液灌流の定量的な測定である、ことと、

前記定量的な測定に少なくとも部分的に基づいて、前記対象の前記組織の修正された画像を生成することであって、前記対象の前記組織の前記修正された画像は、前記組織の蛍光画像の前記シーケンスと同じ領域を表示する、ことと、

前記対象の前記組織の臨床評価の助けとして、前記修正された画像を表示させることと、

を行うように構成されたプロセッサと、

を含む、装置。

【請求項 1 6】

前記濃度媒介変化が、前記蛍光剤の前記蛍光放射スペクトルのスペクトルシフトを含む、請求項 1 5 に記載の装置。

【請求項 1 7】

前記血液中の前記蛍光剤の前記モル濃度の計算が、

前記蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける第 1 および第 2 のスペクトル帯域を選択することと、

前記第 1 および前記第 2 のスペクトル帯域のそれぞれについての波長で積分した蛍光放射の第 1 および第 2 の強度を選択することと、

前記第 1 および前記第 2 の強度の比率を計算することと、

前記比率から前記モル濃度の値を導出することと、

を含む、請求項 1 5 に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記第1および前記第2のスペクトル帯域の選択は、前記第1および前記第2の強度の一方は前記モル濃度と共に単調に変化し、前記第1および前記第2の強度の一方は前記モル濃度と共に変化しないようにされる、請求項17に記載の装置。

【請求項 19】

前記第1および前記第2のスペクトル帯域の選択は、前記第1および前記第2の強度が前記モル濃度と共に単調増加するが、異なる速度であるようにされる、請求項17に記載の装置。

【請求項 20】

前記第1および前記第2のスペクトル帯域の選択は、前記第1の強度は前記モル濃度と共に単調増加し、前記第2の強度は前記モル濃度と共に単調減少するようにされる、請求項17に記載の装置。

10

【請求項 21】

前記第1のスペクトル帯域は、780 nmから835 nmまでの範囲の波長を含み、前記第2のスペクトル帯域は、835 nmから1000 nmまでの範囲の波長を含む、請求項17に記載の装置。

【請求項 22】

前記蛍光剤は、インドシアニングリーン (ICG) である、請求項15に記載の装置。

【請求項 23】

前記モル濃度は2 μ Mから10 mMの範囲である、請求項22に記載の装置。

20

【請求項 24】

前記光源が、蛍光励起源を含む照明モジュールを含み、前記蛍光励起源が、前記蛍光剤を励起させるのに適した強度および適した波長を有する励起光を生成するように構成される、請求項15に記載の装置。

【請求項 25】

前記蛍光励起源が、第1の励起源と第2の励起源とを含む、請求項24に記載の装置。

【請求項 26】

前記照明モジュールが、前記照明モジュールを出る励起光を成形およびガイドし、前記対象の前記組織体を含む注目領域全体に前記励起光の均一な場を提供するように構成された光学素子をさらに含む、請求項24に記載の装置。

30

【請求項 27】

前記光学素子が、レンズ、光ガイド、回折素子、またはそれらの組み合わせを含む、請求項26に記載の装置。

【請求項 28】

前記センサが、画像センサを含む蛍光放射取得モジュールを含む、請求項15に記載の装置。

【請求項 29】

前記蛍光放射取得モジュールは、前記蛍光剤によって生成された前記経時変化する光強度信号を、捕捉し、フィルタリングし、前記画像センサに対して方向付けるように構成された前記画像センサの前面に配置された光学素子をさらに含む、請求項28に記載の装置

40

【請求項 30】

前記プロセッサは、プロセッサモジュールを含む、請求項15に記載の装置。

【請求項 31】

前記プロセッサモジュールは、前記光源の動作を制御するように構成される、前記センサの動作を制御するように構成される、またはそれらの組み合わせを制御するように構成される、請求項30に記載の装置。

【請求項 32】

前記組織体を通る前記血液の拍動流の間に、経時変化する蛍光強度信号を取得するように構成された前記センサは、画像センサを含み、蛍光放射の第1および第2の強度の取得

50

は、

画像センサで前記第1のスペクトル帯域の前記蛍光放射を記録することと、
画像センサで前記第2のスペクトル帯域の前記蛍光放射を記録することと、
を含む、請求項17に記載の装置。

【請求項33】

前記プロセッサが、前記第1のスペクトル帯域の前記蛍光放射の記録からのデータと、
前記第2のスペクトル帯域の前記蛍光放射の記録からのデータと、を前記組織体の視野を
含む組織の画像に合成するようにさらに構成される、請求項32に記載の装置。

【請求項34】

前記プロセッサが、前記組織の前記同じ領域の総計の血液層の厚さの変化の前記計算を
繰り返すようにさらに構成され、

前記対象の前記組織の前記修正された画像を生成することが、前記組織の前記同じ領域
の前記計算を繰り返し行うことに少なくとも部分的に基づく、請求項15に記載の装置。

【請求項35】

前記修正された画像が、グレースケール画像または疑似的なカラー画像の何れか1つで
ある、請求項15に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、光電式容積脈波記録法（PPG）を用いた組織内の血流の光学的評価
の分野に関し、特に、組織内の微小血管血流を含む組織内の血流の定量的評価に関する。

【背景技術】

【0002】

灌流とは、組織の毛細血管床に出入りする血液の流れをいう。組織灌流の定量化は、多
くの外科的及び非外科的専門分野にわたる臨床医にとって重要である。単純なバイナリ
評価（フロー対非フロー）は、いくつかの臨床応用には適切であるかもしれないが、標準
的な測定における灌流の定量化は他の多くの臨床応用において望ましいものである。今日
まで、組織灌流の定量的評価は、依然として分かっていない。

【0003】

光電式容積脈波記録法（PPG）は、微小血管の血液量の変化を推定するのに使用できる光
学技術であり、PPGに基づく技術は、脈拍数、酸素飽和度、血圧、心拍出量を評価するた
めの市販の医療機器に導入されている。そのような機器の典型的な出力は、対象の心拍に
対応するPPG波形である。そのような医療機器に対してPPG技術が比較的幅広く適用されて
いるにもかかわらず、PPGは、血流を評価する際に、標準化単位における測定を与えるた
めに利用されていない。そのような可能性を有するPPG技術は、灌流測定を含む、組織内
の血液量の所定の測定を、体積/単位時間/組織領域の標準化単位で行うことを可能にする
であろう。これは臨床医にとって非常に価値あるもので、そのような測定は直接的なサイ
ト間及び対象間の比較を可能とするであろう。

【発明の概要】

【0004】

本発明の第1の形態によれば、組織体内の血液量の経時変化を測定するための方法が提
供される。本方法は、血液中の蛍光剤、例えばインドシアニングリーン（ICG）、を励起さ
せることと、組織体を通る血液の拍動流の間に、経時変化する光強度信号を取得すること
であって、拍動流は拡張期と収縮期とを有し、従来の光電式容積脈波記録法に類似して
いる、取得することと、組織体内の血液量の経時変化の測定を得るために、取得された経時
変化する光強度信号を処理することと、を含む。

【0005】

第1の形態において、本方法は、対象に蛍光剤を投与するステップを排除してよい。

【0006】

さらに、第1の形態において、本方法は、組織体内の血液量の経時変化の測定を、生理

10

20

30

40

50

学的パラメータ、診断パラメータ、または病理学的パラメータと関連させることを排除してもよい。

【0007】

第2の形態によれば、組織体内の血液量の経時変化を測定するための装置が提供される。本装置は、血液中の蛍光剤、例えばインドシアニングリーン(IGG)、を励起させる手段と、組織体を通る血液の拍動流の間に、経時変化する光強度信号を取得する手段であって、拍動流は拡張期と収縮期とを有し、従来光電式容積脈波記録法に類似している、手段と、組織体内の血液量の経時変化の測定を得るために、取得された経時変化する光強度信号を処理する手段と、を含む。

【0008】

第3の形態によれば、組織体内の血液量の経時変化を測定するためのキットが提供され、本キットは、第2の形態の装置と、例えばIGGのような蛍光剤とを含む。

【0009】

第4の形態によれば、対象の組織体内の血液量の経時変化を測定するための方法において使用するための蛍光剤が提供され、当該方法は、第1の形態によるものである。

【0010】

本願発明の様々な形態において、修正ベール・ランベルトの法則は、組織体を通る血液の拍動流の拡張期及び収縮期に適用され

$$L = \ln \left[\frac{(I_e - I_m)}{(I_e - I_p)} \right] (C)^{-1}$$

Lは、所与の組織体内の総計の血液層の厚さの変化、 I_e は、血液中の蛍光剤を励起させる励起光の強度、 η は、蛍光剤の量子効率、 I_m は、組織体を通る血液の拍動流の拡張期最小期間の経時変化する光強度信号の強度、 I_p は、組織体を通る血液の拍動流の収縮期最大期間の経時変化する光強度信号の強度、 μ は、蛍光剤のモル吸光係数、Cは、血液中の蛍光剤の瞬間モル濃度、を得る。

【0011】

本願発明の様々な形態において、血液中の蛍光剤の瞬間モル濃度は、好ましくは、蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける濃度媒介変化を利用することによって決定される。蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける濃度媒介変化は、単調なスペクトルシフトを含む。

【0012】

本願発明の様々な形態において、蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける濃度媒介変化を利用することは、好ましくは、蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける第1及び第2のスペクトル帯域を選択することと、第1及び第2のスペクトル帯域のそれぞれについての波長で積分した蛍光放射の第1及び第2の強度を取得することと、第1及び第2の強度の比率を計算することと、比率からCの値を導出することと、を含む。様々な実施形態において、第1のスペクトル帯域は、約780nmから約835nmまで、または、その一部分の範囲の波長を含み、第2のスペクトル帯域は、約835nmから約1000nmまで、または、その一部分の範囲の波長を含む。

【0013】

ある実施形態によれば、第1及び第2のスペクトル帯域を選択することは、第1及び第2の強度の一方はCと共に単調に変化し、第1及び第2の強度の一方はCと共に変化しない。他の実施形態によれば、第1及び第2のスペクトル帯域を選択することは、第1及び第2の強度はCと共に単調増加するが、異なる速度である。さらに他の実施形態によれば、第1及び第2のスペクトル帯域を選択することは、第1の強度はCと共に単調増加し、前記第2の強度はCと共に単調減少する、様々な実施形態において、血液中の蛍光剤の瞬間モル濃度は、約2 μ Mから約10mMの範囲である。

【0014】

文脈上その他の点において要求されない限り、上記で説明した本発明の任意の特徴は、任意の組み合わせで、本発明の任意の形態に適用してもよい。

【0015】

本発明のさらなる任意の特徴を下記において説明する。

【図面の簡単な説明】**【0016】**

添付の図面は、本発明の実施形態を示す。

【図1】図1は、指先センサが、脈拍数、血中酸素飽和度またはその両方を測定するために使用される従来の光電式容積脈波記録法（PPG）の使用を概略的に示す図である。

【図2】図2は、ある実施形態に係る、血液中の色素のモル濃度が増加するにつれてより長い波長にシフトするインドシアニングリーン（ICG）色素の蛍光放射スペクトルを示す図である。

【図3】図3は、蛍光剤の蛍光放射スペクトルのスペクトルシフトを利用して、血液中の蛍光剤の瞬間モル濃度が決定される実施形態を示し、第1及び第2の強度の一方は濃度と共に単調に変化し、第1及び第2の強度の一方は濃度と共に変化しないように第1及び第2のスペクトル帯域が選択される、ことを示す図である。

10

【図4】図4は、蛍光剤の蛍光放射スペクトルのスペクトルシフトを利用して、血液中の蛍光剤の瞬間モル濃度が決定される実施形態を示し、第1及び第2の強度は濃度と共に単調増加するが、異なる速度であるように第1及び第2のスペクトル帯域が選択される、ことを示す図である。

【図5】図5は、蛍光剤の蛍光放射スペクトルのスペクトルシフトを利用して、血液中の蛍光剤の瞬間モル濃度が決定される実施形態を示し、第1の強度は濃度と共に単調増加し、第2の強度は濃度と共に単調減少するように第1及び第2のスペクトル帯域が選択される、ことを示す図である。

20

【図6】図6は、ある実施形態に係る、組織体内の血液量の経時変化を測定する例示的な装置を示す図である。

【図7】図7は、ある実施形態に係る、例示的な照明モジュールを示す図である。

【図8】図8は、ある実施形態に係る、例示的な蛍光放射取得モジュールを示す図である。

【図9】図9は、約820から約840nm（「SWL」は短波長を示す）の範囲の第1のスペクトル帯域と、約840nmから約900nm（「LWL」は長波長を示す）の範囲の第2のスペクトル帯域のICG蛍光強度の比とICGの瞬間モル濃度との例示的な関係を示す図である。

【図10】図10は、図6における装置の蛍光剤の蛍光励起のための励起手段の別の実施形態を示す図である。

30

【発明を実施するための形態】**【0017】**

ここで、本発明の様々な形態や変形例の実装及び実施形態を詳細に参照し、その例を添付の図面に示す。

【0018】

従来の光電式容積脈波記録法（PPG）は、組織を通る赤色または近赤外光の量の変化を検出することによって、組織の血液量の変化を推定することができる。対象の心拍に対応する心臓圧パルス間に組織内の血液量が膨張し収縮すると、血液量によって吸収される光の量がそれぞれ増加及び減少する。図1に示すように、例えば、指先血管における総血液量は、心臓圧パルス拡張期間に最も小さく、収縮期には最大である。脈拍数と血液酸素量の測定に使用してもよいが、このPPG技術の適用は、標準化された単位で容積測定を行うように構成されていない。

40

【0019】

容積測定された微小血管血流測定を標準化された単位で提供しうるために、PPG波形の測定基準は、組織内の血液量変化に対して既知の反復可能な方法に関連していなければならない。修正ベール・ランベルトの法則（ベール法、またはベール・ランベルト・ブーゲ法としても知られている）の適用についての決定論的な関係を確立することは可能である。ベール・ランベルトの法則は、媒質を通過する光線の減衰を、媒質を通る経路長とその吸収率とに関連させ、この関係は従来のPPGで利用されている。従来のPPGは、近赤外波長の光線を組織（例えば、指先）に通すことによって行われるが、組織のトランスイルミネ

50

ーションの必要性は、この方法の適用を、組織における容積血流測定のみ一般的な場合に実質的に制限している。ある実施形態によれば、本願発明は、蛍光色素などの蛍光剤によって放射された蛍光波長を使用してそのような血流測定を可能にするための修正ベール・ランベルトの法則を利用する。このような色素は、例えば、血漿に優先的に結合され、それにより、光ビーム源及び蛍光検出器の両方を組織の表面上に配置することを可能にする。例えば、血液の色素標識血漿成分から放射された蛍光は、修正ベール・ランベルトの法則に適合し、光路長の式を解き、各パラメータを定量することによって、蛍光媒介PPGは、トランスイルミネーションなしの微小血管血流測定を含む容積血流測定を提供することができる。

【0020】

したがって、従来のPPG技術とは対照的に、本願発明は、組織体内の血液量の経時変化を測定し、これらの変化を微小血管を含む血流として提示する、標準化された単位（例えば、体積/単位時間）での蛍光媒介光電式容積脈波記録法（FM-PPG）を提供する。FM-PPGでは、様々な実施形態によれば、検出された蛍光強度は、血液中の蛍光剤（例えば、血漿中の蛍光剤）の瞬間濃度に比例し、したがって、微小血管血流または灌流を含む、組織内の血流を決定するために利用され得る。組織内の血流は、一般に、解剖学的構造または領域に流入する血液の総量の増加として理解される；血流は、組織灌流または微小血管血流を包含し、解剖学的構造または領域の血管床の毛細血管を流れる血液量である。様々な実施形態において、本願発明の方法及び装置は、組織内の血流を測定するために、より詳細には、組織内の灌流または微小血管血流を測定するために使用される。様々な実施形態において、本願発明の方法及び装置の使用は、血流と微小血管血流とを識別する能力を含む。

【0021】

本発明の1つの形態によれば、組織体内の血液量の経時変化を測定する方法が提供される。本方法は、血液中の蛍光剤を励起させることと、組織体を通る血液の拍動流の間に、経時変化する蛍光強度信号を含む、経時変化する光強度信号を取得することによって、拍動流は、拡張期と収縮期とを有し、従来の光電式容積脈波記録法に類似している、取得することとを備える。本方法は、修正ベール・ランベルトの法則を拡張期及び収縮期に適用することと、組織体内の血液量の経時変化の測定を得るために、取得された経時変化する光強度信号を処理することをさらに備える。

【0022】

様々な実施形態において、適切な蛍光剤は、血液を循環させることができ、適切な励起光エネルギーにさらされると蛍光を発する薬剤（例えば、血液中の血漿などの血液の成分と一緒に循環することができる薬剤）である。さらに、蛍光剤は、その蛍光放射スペクトルの濃度媒介変化を示す。様々な実施形態において、濃度媒介変化は、蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける単調スペクトルシフトを含む。蛍光剤の一例は、蛍光色素であり、これは、濃度が単調スペクトルシフトを示す任意の非毒性蛍光色素を含む。特定の実施形態において、蛍光色素は、近赤外スペクトルで光を放射する色素である。特定の実施形態において、蛍光色素は、例えば、インドシアニングリーン（ICG）のようなトリカルボシアニン色素である。他の実施形態において、蛍光色素は、さらに、各色素に適切な励起光波長を使用して、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、オルトフタルアルデヒド、フルオレサミン、ローズベンガル、トリパンプルー、フルオロゴールド、もしくはその組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、蛍光色素の類似体または誘導体が使用されてよい。例えば、蛍光色素類似体または誘導体は、化学的に改良されているが、適切な波長の光エネルギーにさらされた場合に蛍光を発する能力を保持している、蛍光色素を含む。

【0023】

対象の組織体中の血液量の経時変化を測定する方法の1つの形態は、血液が組織体を流れるように蛍光剤が組織体内の血液と共に循環するように、対象に蛍光剤を投与することを備える。様々な実施形態において、蛍光剤は、造影のための適切な濃度で、例えばポラス投与として、対象に静脈内投与されてよい。様々な実施形態において、蛍光剤は、そ

10

20

30

40

50

れが微小血管系を循環するように、対象の静脈、動脈、微小血管系（例えば、毛細血管床）またはそれらの組み合わせに注入されてよい。複数の蛍光剤が使用される実施形態では、そのような薬剤は、同時に、例えば、単回ポータルで、または連続して、例えば、個別のポータルで、投与されてよい。いくつかの実施形態において、蛍光剤は、カテーテルによって投与されてよい。特定の実施形態において、蛍光剤は、様々な実施形態による測定を行う前の1時間未満に対象に投与されてよい。例えば、蛍光剤は、測定を行う前の30分未満に対象に投与されてよい。さらに他の実施形態において、蛍光剤は、測定を行う少なくとも30秒前に投与されてよい。さらに他の実施形態において、蛍光剤は、様々な実施形態に関連して記載された測定を実施すると同時に投与されてよい。

【0024】

別の形態において、方法は、蛍光剤を対象に投与する任意のステップを排除してよい。

【0025】

蛍光剤は、凍結乾燥粉末、凍結乾燥固体または液体として提供されてよい。特定の実施形態において、蛍光剤は、滅菌注射器で無菌液を投与することによって、適切な濃度に再構成できる小瓶（例えば、滅菌済みバイアル）で提供され得る。任意の適切なキャリアまたは希釈剤を用いて再構成を行ってよい。例えば、蛍光剤は、投与直前に水で再構成されてよい。様々な実施形態において、蛍光剤を溶液中に維持する任意の希釈剤またはキャリアが使用されてよい。一例として、蛍光剤がICGである特定の実施形態では、蛍光剤は水で再構成されてよい。いくつかの実施形態において、蛍光剤がいったん再構成されると、追加の希釈剤やキャリアと混合されてよい。いくつかの実施形態において、蛍光剤は、例えば、可溶性、安定性、造影特性またはそれらの組み合わせを高めるために、別の分子、例えばタンパク質、ペプチド、アミノ酸、合成ポリマーまたは糖類と複合されてよい。Tris、HCl、NaOH、リン酸緩衝液、HEPESを含む追加の緩衝剤を任意に添加してもよい。

【0026】

様々な実施形態において、蛍光剤は、血液中の所望の循環濃度を達成するために様々な濃度で投与されてよい。例えば、蛍光剤がICGである場合、約2.5mg/mLの濃度で投与してよく、血液中の約5 μ Mから約10 μ Mの循環濃度が達成される。様々な実施形態において、蛍光剤の投与の上限濃度は、蛍光剤が循環血液中で臨床毒性になる濃度であり、下限濃度は、循環血液中の蛍光剤を検出するための機器検出限界である。様々な他の実施形態において、蛍光剤の投与の上限濃度は、蛍光剤が自己消光する濃度である。さらなる実施形態において、蛍光剤投与のためのより低い濃度限界は、従来の造影技術で蛍光剤を検出するのが困難になる濃度である。例えば、蛍光剤がICGである場合、蛍光剤の循環濃度は、2 μ Mから約10mMの範囲であってよい。

【0027】

組織体内の血液量の経時変化を測定する方法は、組織体を通る血液の拍動流の間に、経時変化する光強度信号を取得することをさらに備える。様々な実施形態において、拍動流は、心拍または模擬心拍（例えば、血液ポンプの使用）によって生成される心臓圧パルスから生じる。拍動流は、拡張期及び収縮期を含む。さらに、拡張期及び収縮期は、従来の光電式容積脈波記録法に類似する。

【0028】

本方法は、組織体内の血液量の経時変化の測定を与えるために、取得された経時変化する光強度信号（例えば、経時変化する蛍光強度信号）を処理することをさらに備え、修正ベール・ランベルトの法則は、拡張期及び収縮期に適用される。放射される蛍光のための修正ベール・ランベルトの法則は、次のように記載される：

$$L = \ln \left[\frac{(I_e - I_m)}{(I_e - I_p)} \right] (C)^{-1}$$

Lは、所与の組織体内の総計の血液層の厚さの変化、 I_e は、蛍光剤を励起させる励起光の強度、 ϵ は、蛍光剤の量子効率、 I_m は、組織体を通る血液の拍動流の拡張期最小期間の経時変化する光強度信号の強度、 I_p は、組織体を通る血液の拍動流の収縮期最大期間の経時変化する光強度信号の強度、 μ は、蛍光剤のモル吸光係数、Cは、血液中の蛍光剤の瞬間モル濃度である。

10

20

30

40

50

【0029】

図2に示すように、全血液中のICG色素の放射スペクトルは、色素の異なるモル濃度ごとに異なる。様々な実施形態において、蛍光剤の瞬間モル濃度は、蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける濃度媒介変化を利用することによって決定される。濃度媒介変化は、蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける単調スペクトルシフトを含む。

【0030】

様々な実施形態において、蛍光剤の蛍光放射スペクトルの濃度媒介変化を利用することは、蛍光剤の蛍光放射スペクトルの第1及び第2のスペクトル帯域を選択することと（例えば、図3に示される）、第1及び第2のスペクトル帯域のそれぞれについての波長で積分した蛍光放射の第1及び第2の強度を取得することと、第1及び第2の強度の比率を計算することと、計算された比率から修正ベール・ランベルトの法則におけるCの値を導出することと、を備える。

10

【0031】

様々な実施形態において、第1及び第2のスペクトル帯域は、いくつかの方法で選択されてよい。ある実施形態によれば、第1及び第2のスペクトル帯域は、第1及び第2の強度の一方はCと共に単調に変化（増加または減少）し、第1及び第2の強度の一方はCと共に変化しないように選択される。例えば、図3に示されているように、範囲Bで選択された任意の帯域についての波長で積分した蛍光放射の強度は、蛍光剤の濃度が増加しても変化しないままである。さらに、範囲Aで選択された任意の帯域についての波長で積分した蛍光放射の強度は、Cと共に減少する。したがって、A/Bの帯域強度の比率はCと共に減少する。

20

【0032】

別の実施形態によれば、第1及び第2のスペクトル帯域は、第1及び第2の強度はCと共に単調減少するが、異なる速度であるように選択される。例えば、図4に示すように、範囲Bで選択された任意の帯域についての波長で積分した蛍光放射の強度はCと共に減少するが、範囲Aで選択された任意の帯域についての波長で積分した蛍光放射の強度は、Cと共によりゆっくり減少する。したがって、A/Bの帯域強度の比率はCと共に減少する。

【0033】

さらに別の実施形態によれば、第1及び第2のスペクトル帯域は、第1の強度がCと共に単調増加し、第2の強度がCと共に単調減少するよう選択される。例えば、図5に示すように、領域Bで選択された任意の帯域についての波長で積分した蛍光放射の強度はCと共に増加するが、範囲Aで選択された任意の帯域についての波長で積分した蛍光放射の強度はCと共に減少する。したがって、A/Bの帯域強度の比率はCと共に減少するが、これまでの実施形態よりも大きな割合で減少する。

30

【0034】

様々な実施形態において、蛍光剤が例えばICGである場合、第1のスペクトル帯域は、約780nmから約835nmの範囲の波長、またはその一部分の範囲を含み、第2のスペクトル帯域は、例えば約835nmから約1000nmの範囲の波長、またはその一部分の範囲を含む。

【0035】

様々な実施形態に関連して説明したように第1及び第2のスペクトル帯域を選択することにより、循環血液中の蛍光剤の臨床的に予想される濃度の範囲にわたって、臨床的に識別可能な比率の変化が達成され、そして蛍光剤の瞬間モル濃度Cが決定され得る。

40

【0036】

様々な実施形態において、本方法は、組織体内の血液量の経時変化の測定を、生物学的パラメータ、生理学的パラメータ、診断パラメータ、病理学的パラメータ、またはそれらの組み合わせに相関させることをさらに備えてよい。別の実施形態において、本方法は、組織体内の血液量の経時変化の測定から、生物学的パラメータ、生理学的パラメータ、診断パラメータ、病理学的パラメータ、またはそれらの組み合わせにおける変化の測定を導出することを含む。様々な実施形態において、生物学的パラメータ、生理学的パラメータ、診断パラメータ、病理学的パラメータ、またはそれらの組み合わせの例は、組織の指標

50

またはある状態、対象の状態またはそれらの組み合わせ（例えば、アテローム性動脈硬化症、酸素供給、心拍出量）を含む。

【0037】

様々な他の実施形態において、本方法は、組織体内の血液量の経時変化の測定を、生理学的パラメータ、診断パラメータ、または病理学的パラメータと関連させることを排除してよい。

【0038】

本発明の別の形態によれば、組織体内の血液量の経時変化を測定するための装置が提供される。本装置は、血液中の蛍光剤を励起させる手段と、組織体を通る血液の拍動流の間に、経時変化する光強度信号を取得する手段（拍動流は、例えば、心拍または血液ポンプなどの心拍をシミュレートする手段によって与えられてよい）であって、拍動流は拡張期と収縮期を有し、従来の光電式容積脈波記録法に類似している、手段と、組織体内の血液量の経時変化の測定を得るために、取得された経時変化する光強度信号を処理する手段とを備える。修正ベール・ランベルトの法則を、拡張期及び収縮期に適用して：

$$L = \ln \left[\frac{(I_e - I_m)}{(I_e - I_p)} \right] (C)^{-1}$$

方法の実施形態と関連して記載した通りを得る。

【0039】

本装置の様々な実施形態において、蛍光剤の瞬間モル濃度Cは、蛍光剤の蛍光放射スペクトルにおける単調スペクトルシフトを含む濃度媒介変化の利用によって決定される。様々な実施形態において、本利用は、蛍光剤の蛍光放射スペクトルの第1及び第2のスペクトル帯域の選択と、第1及び第2のスペクトル帯域についての波長で積分した蛍光放射の第1及び第2の強度の取得と、第1及び第2の強度との比の計算と、その比からのCの値の導出とを含む。

【0040】

ある実施形態によれば、第1及び第2のスペクトル帯域の選択は、第1及び第2の強度の一方はCと共に単調変化し、第1及び第2の強度の一方はCと共に変化しないものである。別の実施形態によれば、第1及び第2の強度はCと異なる速度で単調増加する。さらに別の実施形態によれば、第1の強度はCと共に単調増加し、第2の強度はCと共に単調減少する。これらの実施形態に関する例を図3から図5に示す。様々な実施形態において、第1のスペクトル帯域は、約780nmから約835nm、またはその一部分の範囲の波長を含み、第2のスペクトル帯域は、約835nmから約1000nm、またはその一部分の範囲の波長を含む。

【0041】

図6を参照すると、組織体内の血液量の経時変化を測定するための装置10の例示的な実施形態が概略的に示されている。装置10は、組織体内の血液中の蛍光剤14を励起させる励起手段12と、組織体を通る血液の拍動流の間に経時変化する光強度信号を取得する取得手段16と、組織体内の血液量の経時変化の測定を提供するために取得された経時変化する光強度信号を処理する処理手段18とを備える。

【0042】

様々な実施形態において、励起手段12は、例えば、蛍光励起源を含む照明モジュールを含み、蛍光剤14を励起させるのに適した強度及び適切な波長を有する励起光を生成するように構成される。図7は、ある実施形態による例示的な照明モジュールを示す。照明モジュール20は、蛍光剤14（図示せず）を励起させるための励起光を提供するためのレーザダイオード22（例えば、1つ以上のファイバ結合ダイオードレーザを含んでよい）を備える。様々な実施形態で使用され得る励起光の他の光源の例は、血液中の蛍光剤14を励起させるのに十分な強度及び適切な波長の1つ以上のLED、アークランプ、または他の光源技術を含む。例えば、蛍光剤14が近赤外励起及び放射特性を有する蛍光色素である、血液中の蛍光剤14の励起は、DILAS Diode Laser社（ドイツ）の、1つ以上の793nmの、伝導冷却された、単一バーの、ファイバ結合レーザダイオードモジュールを使用して行われてよい。

【0043】

10

20

30

40

50

様々な実施形態において、励起光の光源からの光出力は、光学素子（すなわち、1つ以上の光学素子）を介して投影されて、関心のある組織領域を照明するために使用される出力を成形し、ガイドする。成形光学系は、蛍光放射獲得モジュールの全視野にわたる平坦なフィールドを確保するために、1つ以上のレンズ、光ガイド、及び/または回折素子から構成されてもよい。特定の実施形態において、蛍光励起源は、蛍光剤 14（例えば、ICGのような蛍光色素）の吸収極大に近い波長で発光するように選択される。例えば、図 7 の照明モジュール 20 の実施形態を参照すると、レーザダイオード 22 からの出力 24 は、1つ以上の集束レンズ 26 を通過し、次いで、例えば、ニューポートコーポレーション社（米国）から一般に入手可能である光パイプなどの均質化光パイプ 28 を通過する。最後に、光は、例えば、ニューポートコーポレーション社（米国）からも入手可能な粉碎ガラス回折素子などの光学回折素子 32（すなわち、1つ以上の光学ディフューザ）を通過する。レーザダイオード 22 自体への電力は、例えば、ルミナパワー社（米国）から入手可能なもののような大電流レーザドライバによって提供される。レーザは、画像取得処理の間にパルスモードで動作させてよい。この実施形態において、固体フォトダイオード 30 などの光学センサは照明モジュール 20 に組み込まれ、様々な光学素子からの散乱反射または拡散反射を介して照明モジュール 20 によって生成される照明強度をサンプリングする。様々な実施形態において、注目領域に亘ってモジュールを位置合わせし位置決めする場合に、ガイダンスを提供するために追加の照明源が使用されてよい。

【 0 0 4 4 】

図 6 に戻って参照すると、様々な実施形態において、取得手段 16 は、例えば、蛍光剤 14 からの蛍光信号（例えば、経時変化する光強度信号）を取得するための蛍光放射取得モジュールを含み、蛍光放射取得モジュールは、画像センサを含む。図 8 を参照すると、蛍光剤 14（図示せず）からの経時変化する光強度信号などの蛍光信号を取得するための蛍光放射取得モジュール 40 の例示的な実施形態が示されている。図 8 に示されているように、血液中の蛍光剤 14（図示せず）からの蛍光放射 42 は集められ、結像光学系 48a、48b 及び 48c を使用した 2D 固体撮像素子（例えば、画像センサ 44 及び画像センサ 46）に焦点を合わせる。固体撮像素子は、電荷結合素子（CCD）、CMOS センサ、CID または同様の 2D センサ技術とすることとしてよい。光学フィルタ 50（様々な構成の複数の光学フィルタを含んでよい）を使用して、残留励起光及び反射励起光を除去し、蛍光放射のみが画像センサ 44 及び 46 に確実に記録されるようにする。この実施形態では、二色性光学フィルタ 52 は、蛍光剤 14 の蛍光放射スペクトルを 2 つのスペクトルチャネル（例えば、第 1 及び第 2 のスペクトル帯域）に分割するために使用される。この実施形態では、二色性光学フィルタ 52 は、全蛍光放射が 2 つのスペクトルチャネル間で略等しく分割され、短波長チャネルは蛍光放射最大以下の波長の光を集め、長波長チャネルは蛍光放射最大以上の光を集めるよう設計される。画像センサ 44 及び 46 によって変換された光信号から生じる電荷は、蛍光放射獲得モジュール 40 内の適切な読み出し及び増幅電子回路によって、デジタル及びアナログビデオ信号の両方を含む電気ビデオ信号に変換される。

【 0 0 4 5 】

図 8 に示す実施形態では、2 つの画像センサ 44 及び 46 のみが使用されているが、2 つのスペクトル帯域の好ましい選択は、2 つの有益な方法で 2 つのセンサによって変換された信号を利用し得る。1 つの帯域の波長にわたる蛍光放射が蛍光剤濃度と共に単調増加し、別の帯域の波長で積分した蛍光放射は、図 5 に示すように蛍光剤濃度と共に単調減少する。第 1 に、2 つの画像センサ 44 及び 46 からの信号を組み合わせて、全蛍光画像信号強度を得てよい。これにより、最高品質（最低ノイズ）の蛍光画像を生成することが可能になる。第 2 に、これらの 2 つのスペクトル帯域からの画像信号は、画素ごとに比例し、血液中の蛍光剤 14 の瞬間モル濃度を決定することができる。モル濃度は、組織体内の血液量の経時変化を決定する際の必須パラメータである。2 つの画像センサ 44 及び 46 からの画像は、画素ごとに同一視野を示す。さらに、図 9 に示すような比率の変動範囲が拡大されると、様々な実施形態に関連して説明したようにスペクトル帯域の選択を利用することによって、蛍光剤 14 の瞬間濃度の決定が結果としてより正確になる。

【 0 0 4 6 】

図 6 に戻って参照すると、様々な実施形態において、処理手段 1 8 は、例えば、経時変化する光強度信号を解析し、組織体内の血液量の経時変化のプレチスモグラフィック計算を実行し、計算された情報を適切なディスプレイ及び/又は記録装置、又はそれらの組み合わせに出力するプロセッサモジュール（図示せず）を含む。様々な実施形態において、プロセッサモジュールは、例えば、タブレット、ラップトップ、デスクトップ、ネットワークコンピュータ、または専用スタンドアロンマイクロプロセッサなどの任意のコンピュータまたはコンピューティング手段を含む。入力は、例えば、図 8 に示す放射獲得モジュール 4 0 の画像センサ 4 4 , 4 6、図 7 の照明モジュール 2 0 内の固体フォトダイオード 3 0、及びフットスイッチまたはリモコンなどの任意の外部制御ハードウェアから得られる。出力は、レーザダイオードドライバ及び光学整列補助装置に供給される。様々な実施形態において、プロセッサモジュールは、画像シーケンスをハードディスクまたはフラッシュメモリのような内部メモリに保存する能力を有してよく、取得されたデータの後処理を可能にする。様々な実施形態において、プロセッサモジュールは、様々な要素の制御を可能にし、照明及びセンサシャッタの正確なタイミングを保証するための内部クロックを有してよい。様々な他の実施形態において、プロセッサモジュールは、ユーザ入力及び出力のグラフィック表示を提供してもよい。

10

【 0 0 4 7 】

様々な他の実施形態において、図 6 に示す装置 1 0 は、図 1 0 に示すように、蛍光剤 1 4（図示せず）の蛍光励起のための励起手段 1 2 A を代わりに備えてよい。励起手段 1 2 A は、蛍光剤 1 4（図示せず）を励起させるための励起光を提供するための第 1 の励起源 9 0 及び第 2 の励起源 9 2 を含む。各励起源からの出力は、前述の実施形態に関連して説明したように、ビーム整形及び平滑化光学系を通過する。この実施形態では、取得手段（図示せず）は、残留及び反射励起光を排除するための光学フィルタ（図示せず）だけでなく、前の実施形態に関連して説明したのと同様の蛍光収集及び結像光学系から構成される蛍光放射取得モジュールも含む。この光学システムは、好ましくは、収集された蛍光を単一の固体撮像素子に集束させ、固体撮像素子は各フレームで処理モジュールによって読み出される。

20

【 0 0 4 8 】

図 6 から図 8 の実施形態を参照して、工程では、注目領域が、照明モジュール 2 0 を含む励起手段 1 2 と、装置 1 0 の蛍光放射取得モジュール 4 0 を含む取得手段 1 6 との両方の下に位置し、照明モジュール 2 0 が注目領域全体に亘って実質的に均一な照明の場を生成するように、対象物が位置決めされる。様々な実施形態において、蛍光剤 1 4 の対象への投与に先立って、背景控除（background deduction）の目的で注目領域の画像を取得してよい。例えば、これを行うために、オペレータは、遠隔のスイッチまたはフットコントロールを押すことによって、または図 6 における装置 1 0 の処理手段 1 8 の処理モジュール（図示せず）上のキーボードを介して、画像取得手順を開始してよい。その結果、励起源（例えば、図 7 における照明モジュール 2 0 のレーザダイオード 2 2）がオンにされ、画像センサ（例えば、図 8 における蛍光放射獲得モジュール 4 0 の画像センサ 4 4 , 4 6）のためのシャッタシーケンスが開始される。本実施形態のパルスモードで動作させる場合、各画像センサはレーザパルスと同時に読み出される。このようにして、最大蛍光放射強度が記録され、信号対雑音比が最適化される。この実施形態では、蛍光剤 1 4 は対象に投与され、動脈流を介して注目領域に送られる。画像取得は、例えば、蛍光剤 1 4 の投与の直後に開始され、注目領域全体から戻った蛍光の画像は、蛍光剤 1 4 の進入の間に取得される。注目領域からの蛍光放射は、蛍光放射取得モジュール 4 0 の前面の画像光学系によって収集される。残留及び反射された励起光は、光学フィルタ（例えば、図 8 の光学フィルタ 5 0）によって減衰される。

30

40

【 0 0 4 9 】

図 8 の実施形態では、二色性光学フィルタ 5 2 を使用して、様々な実施形態に関連して説明したように、取得された全蛍光を 2 つの選択されたスペクトルチャネルに分割する。

50

単一の露光では、各センサ 44 及び 46 によって記録された画像が読み出され、図 6 に示される装置 10 の処理手段 18 のプロセッサモジュール（図示せず）に送られる。様々な実施形態において、プロセッサモジュールは、灌流の計算を実行する前に、各フレーム内の隣接するピクセルにわたって、及び複数の連続したフレームにわたって平均化してよい。2つのスペクトルチャネルのそれぞれに記録された画像が比較され、各チャネルの蛍光強度の比が視野のカーネル（kernel）に亘って計算される。カーネルは、視野内の単一のピクセルまたはピクセルのアレイであってもよい。計算された比、及び装置の以前の較正に基づいて、カーネル内の ICG の濃度が計算される。次いで、図 7 の照明モジュール 20 内のサンプリングした固体フォトダイオード 32 によって測定された光照明強度の測定と共に、両方の画像センサ 44 及び 46 からの合成信号は使用され、全蛍光強度が計算され、様々な実施形態に関連して記載されているように、修正ベール・ランベルトの法則の適用を介して、カーネル内の血液量を決定する。この処理は、全視野にわたって繰り返され、その結果得られる灌流（血流）の測定は、例えば、グレースケールまたは疑似的なカラー画像として需要に応じてユーザに表示されるか、または後の分析のために保存される。

10

【0050】

さらに別の形態では、組織体内の血液量の経時変化を測定するためのキットが提供され、本キットは、様々な実施形態に関連して上述した装置と、様々な実施形態に関連して上述した、例えば ICG のような蛍光剤とを含む。

【0051】

さらに別の形態では、対象の組織体内の血液量の経時変化を測定するための方法で使用する蛍光剤が提供され、本方法の様々な形態は、上記に記載される。

20

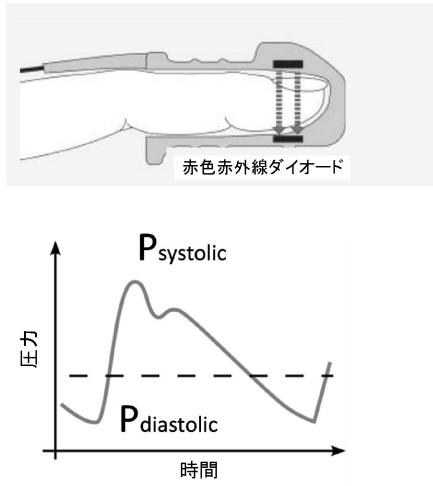
【0052】

本願発明は、図示され詳細に説明された様々な実施形態に関連して図示され説明されているが、示された詳細に限定する意図はなく、したがって、様々な変形や構造の変更が本願発明の範囲から任意の方法で逸脱することなくなされ得る。説明した実施形態の、形式、構成要素、ステップ、細部の配置、及び動作の手順についての様々な変形は、本発明の他の実施形態と同様に、本願発明の範囲から任意の方法で逸脱することなくなされてもよく、本説明を参照すれば当業者には明らかとなるであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の範囲内に落とし込まれるように、そのような変形及び実施形態に及ぶことが意図される。「例えば」及び「そのような」という用語及びそれらの文法上の等価物に関して、「及び制限なし」という句は、他に明示的に述べられていない限り、そのまま理解される。本明細書で使用されるように、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。

30

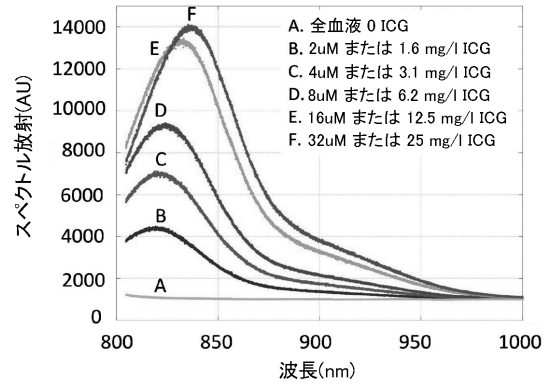
【 図 1 】

Figure 1



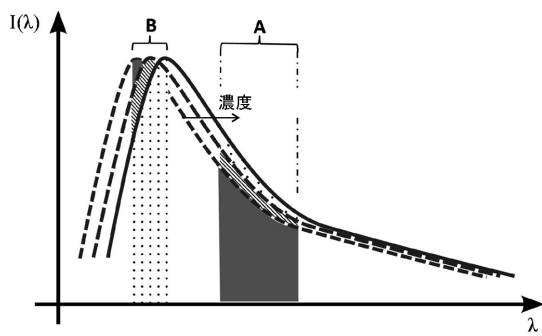
【 図 2 】

Figure 2



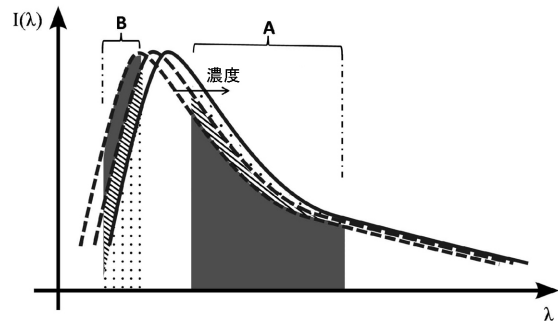
【 図 3 】

Figure 3



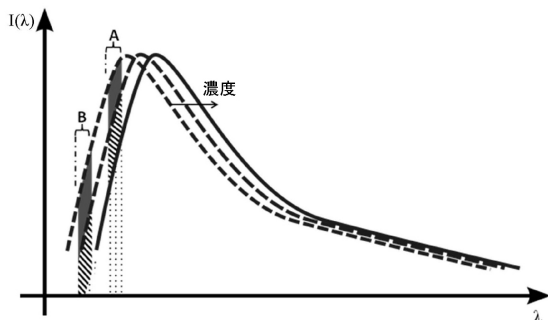
【 図 5 】

Figure 5

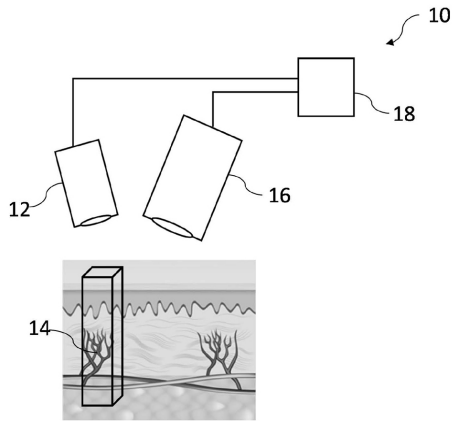


【 図 4 】

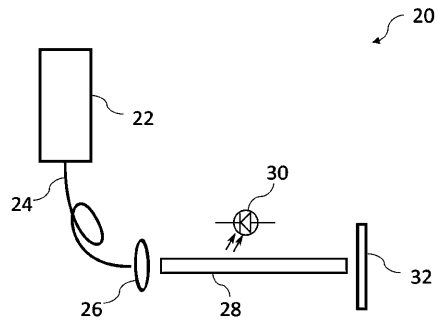
Figure 4



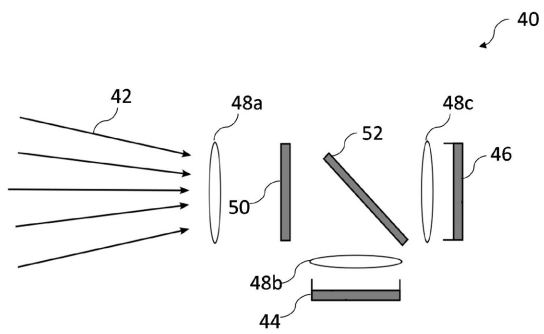
【 図 6 】
Figure 6



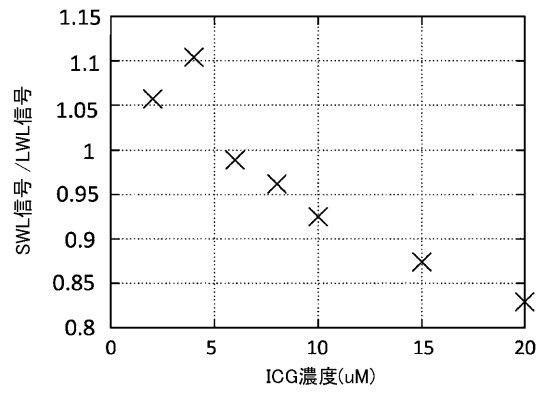
【 図 7 】
Figure 7



【 図 8 】
Figure 8

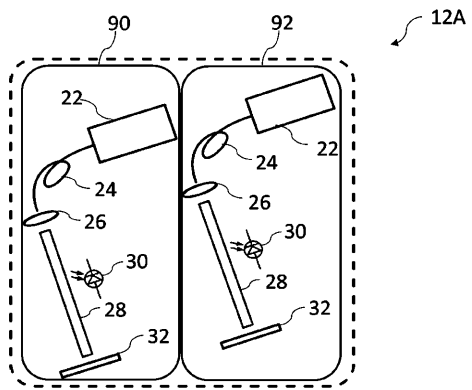


【 図 9 】
Figure 9



【 10 】

Figure 10



フロントページの続き

- (74)代理人 100130409
弁理士 下山 治
- (74)代理人 100134175
弁理士 永川 行光
- (72)発明者 フラワー, ロバート ダブリュ.
アメリカ合衆国 21030 メリーランド州 ハント バレー, デルウッド コート 11
- (72)発明者 ステッド, ロバート アンソニー
カナダ国 ブリティッシュコロンビア州 ヴィー5エル 3シー9, バンクーバー, テンプル
トン ドライブ エヌ 305 33
- (72)発明者 バイリー, アーサー イー.
カナダ国 ブリティッシュコロンビア州 ヴィー7ジェイ 2エス5, ノース バンクーバー,
クレストリン プレイス 2826

審査官 清水 裕勝

- (56)参考文献 特開2003-144401(JP,A)
特表2016-521612(JP,A)
特表2010-505582(JP,A)
特開昭52-034584(JP,A)
特表2010-521267(JP,A)
特開平07-222723(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0069759(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/00 - 5/22
A61B 10/00
G01N 21/64