

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4465271号  
(P4465271)

(45) 発行日 平成22年5月19日 (2010.5.19)

(24) 登録日 平成22年2月26日 (2010.2.26)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 B 5/1455 (2006.01)** A 6 1 B 5/14 3 2 2  
**A 6 1 B 5/1495 (2006.01)** A 6 1 B 5/14 3 6 0

請求項の数 28 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2004-524717 (P2004-524717)	(73) 特許権者	502003286
(86) (22) 出願日	平成15年7月24日 (2003.7.24)		シーエーエス・メディカル・システムズ・
(65) 公表番号	特表2005-533609 (P2005-533609A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成17年11月10日 (2005.11.10)		アメリカ合衆国 コネチカット州 ブラン
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/022999		フォード イースト・インダストリアル・
(87) 国際公開番号	W02004/010844		ロード 44
(87) 国際公開日	平成16年2月5日 (2004.2.5)	(74) 代理人	100068021
審査請求日	平成17年2月21日 (2005.2.21)		弁理士 絹谷 信雄
(31) 優先権主張番号	60/398,937	(72) 発明者	ベンニ, ポール, ビー
(32) 優先日	平成14年7月26日 (2002.7.26)		アメリカ合衆国 コネチカット州 ギルフ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ォード ウォータ・リリー・レーン 61
(31) 優先権主張番号	60/407,277	(72) 発明者	チェン, ポー
(32) 優先日	平成14年8月30日 (2002.8.30)		アメリカ合衆国 コネチカット州 ダービ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ー ストラング・ロード 18

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

近赤外分光光度センサを用い、その近赤外分光光度センサからの検出値から、処理部で、対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置であって、

上記近赤外分光光度センサは、上記対象組織内に、第1の波長、第2の波長及び第3の波長を有する光信号を伝送する光源と、上記光信号が上記対象組織を通過して第1の所定距離及び第2の所定距離を伝搬した後、上記光信号の第1の波長、第2の波長及び第3の波長の第1の強度及び第2の強度を検知する検出器とからなり、

上記近赤外分光光度センサは、その近赤外分光光度センサを用いて上記対象組織から検知される上記対象組織内での光信号の散乱に起因する光減衰を求めるために、上記対象組織に関する経験的データを用いて較正されたものであり、

上記処理部は、上記検出器で検知された上記第1、第2及び第3の波長の上記第1の強度及び第2の強度を用いて、上記第1、第2及び第3の波長それぞれの光信号の減衰を決定し、上記第1、第2及び第3の波長それぞれの光信号の減衰を用いて、上記第1の波長と上記第2の波長間の光信号の減衰差、及び上記第1の波長と上記第3の波長間の光信号の減衰差を決定し、上記第1の波長と上記第2の波長間の光信号の上記減衰差、及び上記第1の波長と上記第3の波長間の光信号の上記減衰差を用いて、上記対象組織内の上記血液酸素飽和度を決定する

ことを特徴とする対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2】

上記近赤外分光光度センサが、混合静脈 / 動脈酸素飽和度を  $S_{m v O_2}$ 、静脈酸素飽和度を  $S_{v O_2}$ 、動脈酸素飽和度を  $S_{a O_2}$ 、静脈酸素飽和度及び動脈酸素飽和度の重み付けを行う係数をそれぞれ、 $K_v$ 、 $K_a$  (ただし、 $K_v + K_a = 1$ ) とすると、式：

$$S_{m v O_2} = K_v * S_{v O_2} + K_a * S_{a O_2}$$

を用いて較正される請求項 1 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 3】

上記近赤外分光光度センサが、第 1 の較正定数及び第 2 の較正定数を決定するべく、経験的データを用いて較正される請求項 2 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

10

【請求項 4】

上記対象組織内の上記血液酸素飽和度  $S_{n O_2}$  を決定する際に、式：

【数 1】

$$S_{n O_2} \% = \frac{(A_{HbO_2} - \Psi_{HbO_2})}{(A_{HbO_2} - \Psi_{HbO_2} + A_{Hb} - \Psi_{Hb})} * 100\%$$

(ただし、 $\Psi_{HbO_2}$  は上記第 1 の較正定数を表し、 $\Psi_{Hb}$  は上記第 2 の較正定数を表し、 $A_{HbO_2}$  は波長間のオキシヘモグロビンに起因する光信号の減衰差と発色団吸光係数からなる行列の逆行列の積を表し、 $A_{Hb}$  は波長間のデオキシヘモグロビンに起因する光信号の減衰差と発色団吸光係数からなる行列の逆行列の積を表す)

20

を用いる請求項 3 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 5】

上記処理部では、光子経路長  $L_b$  を決定し、上記第 1 及び第 2 の較正定数を用いて、上記対象組織内のオキシヘモグロビン濃度及びデオキシヘモグロビン濃度を決定する請求項 4 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 6】

上記対象組織内の上記オキシヘモグロビン濃度  $H_{b O_2}$  及び上記デオキシヘモグロビン濃度  $H_b$  を式：

【数 2】

$$\begin{bmatrix} A_{Hb} \\ A_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} - \begin{bmatrix} \Psi_{Hb} \\ \Psi_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} = \begin{bmatrix} [Hb]_b \\ [HbO_2]_b \end{bmatrix}$$

30

を用いて決定する請求項 5 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 7】

上記第 1 の波長と第 2 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{12}$  を決定する際に、第 1 の波長の減衰を  $A'_{11}$ 、第 2 の波長の減衰を  $A'_{22}$ 、第 1 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_1$ 、第 1 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_1$ 、第 2 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_2$ 、第 2 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_2$  として、式：

40

【数 3】

$$\Delta A'_{12} = A'_1 - A'_2 = -\log(I_b/I_x)_1 + \log(I_b/I_x)_2$$

を用い、かつ、上記第 1 の波長と第 3 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{13}$  を決定する際に、第 3 の波長の減衰を  $A'_3$ 、第 3 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_3$ 、第 3 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_3$  として、式：

【数 4】

$$\Delta A'_{13} = A'_1 - A'_3 = -\log(I_b/I_x)_1 + \log(I_b/I_x)_3$$

20

を用いる請求項 6 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 8】

上記第 1 の波長 ( $\lambda = 1$ )、第 2 の波長 ( $\lambda = 2$ ) 及び第 3 の波長 ( $\lambda = 3$ ) の少なくとも一つの波長  $\lambda$  について、上記光信号の減衰  $A'_\lambda$  を決定する際に、波長  $\lambda$  の第 1 の強度を  $(I_x)_\lambda$ 、波長  $\lambda$  の第 2 の強度を  $(I_b)_\lambda$  として、式：

【数 5】

$$A'_\lambda = -\log(I_b/I_x)_\lambda$$

30

を用いる請求項 7 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 9】

上記第 1 の波長と第 2 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{12}$  を決定する際に、第 1 の波長の減衰を  $A'_1$ 、第 2 の波長の減衰を  $A'_2$ 、第 1 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_1$ 、第 1 の波長第 2 の強度を  $(I_b)_1$ 、第 2 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_2$ 、第 2 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_2$  として、式：

【数 6】

40

$$\Delta A'_{12} = A'_1 - A'_2 = -\log(I_b/I_x)_1 + \log(I_b/I_x)_2$$

を用い、かつ、上記第 1 の波長と第 3 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{13}$  を決定する際に、第 3 の波長の減衰を  $A'_3$ 、第 3 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_3$ 、第 3 の波長の第 50

2 の強度を  $(I_b)_3$  として、式：

【数 7】

$$\Delta A_{13}' = A_1' - A_3' = -\log(I_b/I_x)_1 + \log(I_b/I_x)_3$$

10

を用いる請求項 1 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 10】

上記第 1 の波長 ( = 1 )、第 2 の波長 ( = 2 ) 及び第 3 の波長 ( = 3 ) の少なくとも一つの波長 について、上記光信号の減衰  $A'$  を決定する際に、波長 の第 1 の強度を  $(I_x)$  、波長 の第 2 の強度を  $(I_b)$  として、式：

【数 8】

$$A_{\lambda}' = -\log(I_b/I_x)_{\lambda}$$

20

を用いる請求項 9 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 11】

対象の皮膚に取り付けられる近赤外分光光度センサを用い、その近赤外分光光度センサからの検出値から、処理部で、対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置であって、

上記近赤外分光光度センサは、上記対象組織内に、第 1 の波長、第 2 の波長及び第 3 の波長を有する光信号を送る光源と、上記光信号が上記対象組織を通過して第 1 の所定距離及び第 2 の所定距離を伝搬した後、上記光信号の上記第 1 の波長、第 2 の波長及び第 3 の波長の第 1 の強度及び第 2 の強度を検知する検出器とからなり、

30

上記処理部は、上記検出器で検知された上記第 1、第 2 及び第 3 の波長の上記第 1 の強度及び第 2 の強度を用いて、上記第 1、第 2 及び第 3 の波長それぞれの光信号の減衰を決定し、上記第 1、第 2 及び第 3 の波長それぞれの光信号の上記減衰を用いて、上記第 1 の波長と上記第 2 の波長間の光信号の減衰差、及び上記第 1 の波長と上記第 3 の波長間の光信号の減衰差を決定し、上記第 1 の強度及び第 2 の強度を検知すると同時にそれとほぼ同時に上記対象から得られた経験的データを用いて、第 1 の校正定数及び第 2 の校正定数を決定し、上記第 1 の波長と上記第 2 の波長間の光信号の上記減衰差と、上記第 1 の波長と上記第 3 の波長間の光信号の上記減衰差と、上記第 1 の校正定数と、上記第 2 の校正定数とを用いて上記対象組織内の上記血液酸素飽和度を決定する

40

ことを特徴とする対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 12】

上記経験的データが、上記対象からの静脈血及び動脈血を個別にサンプリングすることにより収集される請求項 11 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 13】

上記経験的データが、上記対象からの静脈血及び動脈血を連続的にモニタリングすることにより収集される請求項 11 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 14】

50

上記近赤外分光光度センサが、混合静脈 / 動脈酸素飽和度を  $S m v O_2$ 、静脈酸素飽和度を  $S v O_2$ 、動脈酸素飽和度を  $S a O_2$ 、静脈酸素飽和度及び動脈酸素飽和度の重み付けを行う係数をそれぞれ、 $K v$ 、 $K a$  (ただし、 $K v + K a = 1$ ) とすると、式：

$$S m v O_2 = K v * S v O_2 + K a * S a O_2$$

を用いて校正される請求項 11 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 15】

上記対象組織内の上記血液酸素飽和度  $S n O_2$  を決定する際に、式：

【数 9】

$$S n O_2 \% = \frac{(A_{HbO_2} - \Psi_{HbO_2})}{(A_{HbO_2} - \Psi_{HbO_2} + A_{Hb} - \Psi_{Hb})} * 100\%$$

10

(ただし、 $\Psi_{HbO_2}$  は上記第 1 の校正定数を表し、 $\Psi_{Hb}$  は上記第 2 の校正定数を表し、 $A_{HbO_2}$  は波長間のオキシヘモグロビンに起因する光信号の減衰差と発色団吸光係数からなる行列の逆行列の積を表し、 $A_{Hb}$  は波長間のデオキシヘモグロビンに起因する光信号の減衰差と発色団吸光係数からなる行列の逆行列の積を表す)

を用いる請求項 14 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 16】

処理部では、光子経路長  $L_b$  を決定し、上記第 1 及び第 2 の校正定数を用いて、上記対象組織内のオキシヘモグロビン濃度及びデオキシヘモグロビン濃度を決定する請求項 15 記載の分光光度法により対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

20

【請求項 17】

上記対象組織内の上記オキシヘモグロビン濃度  $H b O_2$  及び上記デオキシヘモグロビン濃度  $H b$  を式：

【数 10】

$$\begin{bmatrix} A_{Hb} \\ A_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} - \begin{bmatrix} \Psi_{Hb} \\ \Psi_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} = \begin{bmatrix} Hb \\ HbO_2 \end{bmatrix}$$

30

を用いて決定する請求項 16 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 18】

上記第 1 の波長と第 2 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{12}$  を決定する際に、第 1 の波長の減衰を  $A'_{11}$ 、第 2 の波長の減衰を  $A'_{22}$ 、第 1 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_1$ 、第 1 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_1$ 、第 2 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_2$ 、第 2 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_2$  として、式：

40

【数 11】

$$\Delta A'_{12} = A'_{11} - A'_{22} = -\log\left(\frac{I_b}{I_x}\right)_1 + \log\left(\frac{I_b}{I_x}\right)_2$$

50

を用い、かつ、上記第 1 の波長と第 3 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{13}$  を決定する際に、第 3 の波長の減衰を  $A'_3$ 、第 3 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_3$ 、第 3 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_3$  として、式：

【数 1 2】

$$\Delta A'_{13} = A'_1 - A'_3 = -\log(I_b/I_x)_1 + \log(I_b/I_x)_3$$

10

を用いる請求項 1 7 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 1 9】

上記第 1 の波長 ( $\lambda = 1$ )、第 2 の波長 ( $\lambda = 2$ ) 及び第 3 の波長 ( $\lambda = 3$ ) の少なくとも一つの波長  $\lambda$  について、上記光信号の減衰  $A'_\lambda$  を決定する際に、波長  $\lambda$  の第 1 の強度を  $(I_x)_\lambda$ 、波長  $\lambda$  の第 2 の強度を  $(I_b)_\lambda$  として、式：

【数 1 3】

$$A'_\lambda = -\log(I_b/I_x)_\lambda$$

20

を用いる請求項 1 8 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2 0】

上記第 1 の波長と第 2 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{12}$  を決定する際に、第 1 の波長の減衰を  $A'_1$ 、第 2 の波長の減衰を  $A'_2$ 、第 1 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_1$ 、第 1 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_1$ 、第 2 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_2$ 、第 2 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_2$  として、式：

【数 1 4】

$$\Delta A'_{12} = A'_1 - A'_2 = -\log(I_b/I_x)_1 + \log(I_b/I_x)_2$$

30

を用い、かつ、上記第 1 の波長と第 3 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{13}$  を決定する際に、第 3 の波長の減衰を  $A'_3$ 、第 3 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_3$ 、第 3 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_3$  として、式：

40

【数 1 5】

$$\Delta A'_{13} = A'_1 - A'_3 = -\log(I_b/I_x)_1 + \log(I_b/I_x)_3$$

を用いる請求項 1 1 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

10

【請求項 2 1】

上記第 1 の波長 ( = 1 )、第 2 の波長 ( = 2 ) 及び第 3 の波長 ( = 3 ) の少なくとも一つの波長 について、上記光信号の減衰  $A'$  を決定する際に、波長 の第 1 の強度を (  $I_x$  )、波長 の第 2 の強度を (  $I_b$  ) として、式：

【数 1 6】

$$A'_\lambda = -\log(I_b/I_x)_\lambda$$

20

を用いる請求項 2 0 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2 2】

上記対象組織内の上記血液酸素飽和度  $S n O_2$  を決定する際に、式：

【数 1 7】

$$S n O_2 \% = \frac{(A_{HbO_2} - \Psi_{HbO_2})}{(A_{HbO_2} - \Psi_{HbO_2} + A_{Hb} - \Psi_{Hb})} * 100\%$$

(ただし、 $\Psi_{HbO_2}$  は上記第 1 の較正定数を表し、 $\Psi_{Hb}$  は上記第 2 の較正定数を表し、 $A_{HbO_2}$  は波長間のオキシヘモグロビンに起因する光信号の減衰差と発色団吸光係数からなる行列の逆行列の積を表し、 $A_{Hb}$  は波長間のデオキシヘモグロビンに起因する光信号の減衰差と発色団吸光係数からなる行列の逆行列の積を表す)

30

を用いる請求項 1 1 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2 3】

上記処理部では、光子経路長  $L_b$  を決定し、上記第 1 及び第 2 の較正定数を用いて、上記対象組織内のオキシヘモグロビン濃度及びデオキシヘモグロビン濃度を決定する請求項 2 2 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2 4】

上記対象組織内の上記オキシヘモグロビン濃度  $H b O_2$  及び上記デオキシヘモグロビン濃度  $H b$  を式：

40

【数 1 8】

$$\begin{bmatrix} A_{Hb} \\ A_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} - \begin{bmatrix} \Psi_{Hb} \\ \Psi_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} = \begin{bmatrix} Hb \\ HbO_2 \end{bmatrix}$$

50

を用いて決定する請求項 2 3 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2 5】

上記第 1 の波長と第 2 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{12}$  を決定する際に、第 1 の波長の減衰を  $A'_{11}$ 、第 2 の波長の減衰を  $A'_{22}$ 、第 1 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_1$ 、第 1 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_1$ 、第 2 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_2$ 、第 2 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_2$  として、式：

【数 1 9】

$$\Delta A'_{12} = A'_1 - A'_2 = -\log\left(\frac{I_b}{I_x}\right)_1 + \log\left(\frac{I_b}{I_x}\right)_2$$

10

を用い、かつ、上記第 1 の波長と第 3 の波長間の上記光信号の減衰差  $A'_{13}$  を決定する際に、第 3 の波長の減衰を  $A'_{33}$ 、第 3 の波長の第 1 の強度を  $(I_x)_3$ 、第 3 の波長の第 2 の強度を  $(I_b)_3$  として、式：

【数 2 0】

20

$$\Delta A'_{13} = A'_1 - A'_3 = -\log\left(\frac{I_b}{I_x}\right)_1 + \log\left(\frac{I_b}{I_x}\right)_3$$

を用いる請求項 2 4 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2 6】

30

上記第 1 の波長 ( $\lambda = 1$ )、第 2 の波長 ( $\lambda = 2$ ) 及び第 3 の波長 ( $\lambda = 3$ ) の少なくとも一つの波長  $\lambda$  について、上記光信号の減衰  $A'_\lambda$  を決定する際に、波長  $\lambda$  の第 1 の強度を  $(I_x)_\lambda$ 、波長  $\lambda$  の第 2 の強度を  $(I_b)_\lambda$  として、式：

【数 2 1】

$$A'_\lambda = -\log\left(\frac{I_b}{I_x}\right)_\lambda$$

40

を用いる請求項 2 5 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2 7】

近赤外分光光度センサを用いて、初期時刻  $t_1$  及び後の時刻  $t_2$  での対象組織内のオキシヘモグロビン濃度及びデオキシヘモグロビン濃度を非侵襲的に決定するべく、

処理部では、光子経路長  $L_b$  を決定し、式：



【数 2 2】

$$\begin{bmatrix} A_{Hb} \\ A_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} - \begin{bmatrix} \Psi_{Hb} \\ \Psi_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} = \begin{bmatrix} Hb \\ HbO_2 \end{bmatrix}$$

(ただし、 $\alpha_{HbO_2}$  は上記第 1 の較正定数を表し、 $\alpha_{Hb}$  は上記第 2 の較正定数を表し、 $A_{HbO_2}$  は波長間のオキシヘモグロビンに起因する光信号の減衰差と発色団吸光係数からなる行列の逆行列の積を表し、 $A_{Hb}$  は波長間のデオキシヘモグロビンに起因する光信号の減衰差と発色団吸光係数からなる行列の逆行列の積を表す)

を用いて、上記初期時刻  $t_1$  での上記対象組織内の上記オキシヘモグロビン濃度  $[HbO_2]_{t_1}$  及び上記デオキシヘモグロビン濃度  $[Hb]_{t_1}$  を決定し、波長  $\lambda$  の時刻  $t$  での第 2 の強度を  $(I_t)$ 、波長  $\lambda$  の光子経路長を  $L$ 、波長  $\lambda$  に依存するオキシヘモグロビンの発色団吸光係数を  $\alpha_{HbO_2}$ 、波長  $\lambda$  に依存するデオキシヘモグロビンの発色団吸光係数を  $\alpha_{Hb}$  とし、上記初期時刻  $t_1$  から後の時刻  $t_2$  までの上記オキシヘモグロビン濃度の変化  $\Delta HbO_2$  及び上記デオキシヘモグロビン濃度の変化  $\Delta Hb$  を式：

【数 2 3】

$$\begin{bmatrix} -\lg(I_{t2}/I_{t1})_{\lambda 1}/L_{\lambda 1} \\ -\lg(I_{t2}/I_{t1})_{\lambda 2}/L_{\lambda 2} \\ -\lg(I_{t2}/I_{t1})_{\lambda 3}/L_{\lambda 3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_{Hb\lambda 1} & \alpha_{HbO_2\lambda 1} \\ \alpha_{Hb\lambda 2} & \alpha_{HbO_2\lambda 2} \\ \alpha_{Hb\lambda 3} & \alpha_{HbO_2\lambda 3} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} \Delta Hb \\ \Delta HbO_2 \end{bmatrix}$$

を用いて決定し、上記後の時刻  $t_2$  における上記対象組織内の上記オキシヘモグロビン濃度  $[HbO_2]_{t_2}$  及び上記デオキシヘモグロビン濃度  $[Hb]_{t_2}$  を式：

【数 2 4】

$$[Hb]_{t_2} = \Delta Hb(t_2) + [Hb]_{t_1}$$

および

【数 2 5】

$$[HbO_2]_{t_2} = \Delta HbO_2(t_2) + [HbO_2]_{t_1}$$

を用いて決定する請求項 1 記載の対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【請求項 2 8】

近赤外分光光度センサを用い、その近赤外分光光度センサからの検出値から、処理部で、対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置であって、

上記近赤外分光光度センサは、上記対象組織内に光信号を伝送する光源と、上記光信号が上記対象を通過して第 1 の所定距離及び第 2 の所定距離を伝搬した後、上記光信号の適宜に選択された 3 つ以上の波長の第 1 の強度及び第 2 の強度を検知する検出器とからなり

上記近赤外分光光度センサは、上記近赤外分光光度センサを用いて上記対象組織から検知される上記対象組織内での光信号の散乱に起因する光減衰を求めるために、上記対象組

10

20

30

40

50

織に関する経験的データを用いて較正されたものであり、

上記処理部は、上記検出器で検知された上記適宜に選択された波長の上記第1の強度及び上記第2の強度を用いて、上記適宜に選択された少なくとも「n」（nは3以上の整数）数の波長の光信号の減衰を決定し、上記適宜に選択された少なくとも「n」数の波長の光信号の上記減衰を用いて、第1の波長と上記適宜に選択された「n」数の波長のそれぞれとの間の光信号の減衰差を決定し、上記第1の波長と他の適宜に選択された「n」数の波長のそれぞれとの間の光信号の上記減衰差を用いて、上記対象組織内の上記血液酸素飽和度を決定する

ことを特徴とする対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物組織の酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置に係り、特に、近赤外分光光度（NIRS）技術を用いた対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

血液中の酸素を運搬する分子は、ヘモグロビンである。酸素添加されたヘモグロビンは、オキシヘモグロビン（ $HbO_2$ ）と呼ばれ、脱酸素化されたヘモグロビンは、デオキシヘモグロビン（ $Hb$ ）と呼ばれる。総ヘモグロビンは、その2つの状態にあるヘモグロビン（総 $Hb = HbO_2 + Hb$ ）であり、ヘマトクリット値またはヘモグロビン濃度が不変であるならば、相対的な血液量の変化に比例する。哺乳類の循環系は、血液ポンプメカニズム（心臓）、血液輸送システム（血管）及び血液酸素添加システム（肺）とからなる。肺で酸素添加処理された血液は、心臓を通り、動脈血管系に送り込まれる。通常の下条件下では、酸素添加された動脈血は、主に $HbO_2$ からなる。大動脈血管は、生物組織の全体にわたって、細動脈と呼ばれるより小さな枝に分岐する。その細動脈は、最も細い血管である毛細管へ分岐する。その毛細管では、ヘモグロビンによって運搬された酸素が、組織中の細胞に運ばれ、その結果酸素分子を放出する（ $HbO_2$ 、 $Hb$ ）。通常の下条件下では、一部の $HbO_2$ 分子のみが細胞代謝の必要に応じて組織に酸素を付与する。次に、それらの毛細管は、静脈循環系の始まりである細静脈に共に結合する。次に、細静脈は、静脈と呼ばれる、より大きな血管へ結合する。さらにそれらの静脈は結合して、心臓に戻り、静脈血が肺に送り出される。肺では、脱酸素化されたヘモグロビン $Hb$ が、再び $HbO_2$ になるための酸素を集め、循環プロセスが繰り返される。

20

30

【0003】

酸素飽和度を次式に定義する。

【0004】

【数1】

$$O_2 \text{ saturation } \% = \frac{HbO_2}{(HbO_2 + Hb)} * 100\% \quad (\text{式1})$$

40

【0005】

通常条件下での動脈循環系では、 $Hb$ に対する $HbO_2$ の割合が高く、結果として動脈酸素飽和度（ $SaO_2$  %と定義する）は95～100%である。毛細管を介して組織へ酸素を運搬した後、 $Hb$ に対する $HbO_2$ の割合は減少する。したがって、測定される静脈血の酸素飽和度（ $SvO_2$  %と定義する）は、より低くなり約70%である。

【0006】

パルス酸素測定法と呼ばれる一分光光度法では、細動脈血管系で脈動する動脈血液量の変化によって起こる検出光の脈動的な光減衰の変化を監視することで、末梢組織（すなわち指、耳、鼻）の動脈酸素飽和度（ $SaO_2$ ）を決定する。パルス酸素測定法は、測定するた

50

めに、脈動する血液量の変化を必要とする。静脈血は脈動しないので、パルス酸素測定は、静脈血についての情報を全く提供することができない。

【 0 0 0 7 】

近赤外線分光光度法は、連続的に組織の酸素添加をモニタする光学分光光度法であり、臨床値のパラメータを計算するために脈動する血液量を必要としない。NIRS法は、近赤外領域光（700～1,000nm）が容易に皮膚、骨及び他の組織を透過することができ、主に微小循環経路（例えば、毛細管、細動脈及び細静脈）に存在するヘモグロビンに遭遇するという原理に基づく。近赤外領域光に露光されたヘモグロビンは、酸化状態に依存して変化する固有の吸収スペクトルを有する。すなわち、オキシヘモグロビン（ $\text{HbO}_2$ ）及びデオキシヘモグロビン（ $\text{Hb}$ ）は各々、個別の発色団の役割をする。特定の波長の異なる近赤外光を出射する光源を用い、透過光または反射光の減衰の変化を測定することによって、オキシヘモグロビン（ $\text{HbO}_2$ ）及びデオキシヘモグロビン（ $\text{Hb}$ ）の濃度変化をモニタすることができる。大脳の酸素添加レベルを連続的にモニタする性能は、脳の酸素添加レベルが損なわれ、脳損傷または死を招く可能性がある危険にさらされる患者にとって特に価値のあるものである。

【 0 0 0 8 】

NIRS分析に使用する装置は、通常、複数の光源と、反射光または透過光を検出する一つまたは複数の光検出器と、光源から出射する光、及び光検出器によって検出される光を表す信号を処理する処理装置とを備える。光源には、700～1000nmの波長領域で、検査されている生物組織に損傷を与える強度より低い強度で発光を生じさせる発光ダイオード（LED）またはレーザーダイオードなどを通常、使用する。フォトダイオードまたは他の光源検出器は、検査される組織を反射または透過した光を検出するために用いられる。処理装置は、光源及び検出器から信号を受け、それらの信号を強度及び波動特性に関して分析する。

【 0 0 0 9 】

生物組織のような高散乱媒体の光減衰を明かにする、ランベルト - ベールの法則の変形体を利用してプログラムされた処理装置を備え、上述の装置と同様の装置を用いて、 $\text{HbO}_2$ 及び $\text{Hb}$ 濃度の相対変化を測定することができることは公知である。変形ランベルト - ベールの法則を次のように表すことができる。

【 0 0 1 0 】

【数 2】

$$A_\lambda = -\log(I/I_0)_\lambda = \alpha_\lambda * C * d * B_\lambda + G \quad (\text{式 2})$$

【 0 0 1 1 】

ここで、「 $A$ 」は、特定の波長での組織の光減衰を表す（単位：光学濃度またはOD）。「 $I_0$ 」は入射光強度（単位： $\text{W}/\text{cm}^2$ ）を表す。「 $I$ 」は検出光強度を表す。「 $\alpha$ 」は、波長に依存する発色団吸光係数を表す（単位： $\text{OD} * \text{cm}^{-1} * \mu\text{M}^{-1}$ ）。「 $C$ 」は、発色団濃度を表す（単位： $\mu\text{M}$ ）。「 $d$ 」は光源と検出器（オプトード）の間隔を表す（単位： $\text{cm}$ ）。「 $B$ 」は波長に依存する光散乱差分経路長因子を表す（単位なし）。「 $G$ 」は組織内の散乱による光減衰を表す（単位：OD）。積「 $d * B$ 」は、組織を移動する光子の有効経路長を表す。

【 0 0 1 2 】

$G$ は未知であるか、確かめるのが困難であるので、発色団濃度( $C$ )の絶対測定は非常に困難である。しかしながら、数時間から数日にわたる適度な測定期間では、 $G$ は一定のままであるとみなすことができ、それによって、0を基準とする基準線から発色団の相対変化を測定することができる。したがって、時間 $t_1$ が光学測定の開始（すなわち、基準線）を示し、時間 $t_2$ が時間 $t_1$ 後の任意の時刻であるとする、 $t_1$ 、 $t_2$ 間の減衰の変化（ $A$ ）を計算することができ、変数 $G$ 及び $I_0$ は、これらが一定であるという条件のもとで消去される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 3 】

発色団濃度 ( $C=C(t_2)-C(t_1)$ ) の変化は、例えば、変形ランベルト - ベールの法則から誘導された以下の式を用いて、減衰変化  $A$  から決定することができる。

## 【 0 0 1 4 】

## 【 数 3 】

$$\Delta A_{\lambda} = -\log(I_{t2}/I_{t1})_{\lambda} = \alpha_{\lambda} * \Delta C * d * B_{\lambda} \quad (\text{式 3})$$

## 【 0 0 1 5 】

1 つ以上の発色団濃度の相対変化を計算するために設計された現在公知のNIRSアルゴリズムは、式 2 または式 3 の多変数の形式を用いる。オキシヘモグロビン ( $\text{HbO}_2$ ) とデオキシヘモグロビン ( $\text{Hb}$ ) を識別し、それらの濃度の相対変化を計算するために、通常、少なくとも 2 つの異なる波長が使用される。検査される組織中の  $\text{HbO}_2$  及び  $\text{Hb}$  の濃度は、組織 1 リットル当りの  $\mu$  モル ( $\mu\text{M}$ ) で決定される。

10

## 【 0 0 1 6 】

酸素添加レベルを決定するための上述のNIRS近似 (approach) は有用であるが、組織内の酸素添加レベルの変化に関する情報を提供するだけである事に限定される。それは、生物組織内の酸素飽和の絶対値を決定する手段を提供しない。

## 【 0 0 1 7 】

現在、NIRSにより検査される組織内の静脈血と動脈血の相対的な寄与率 (relative contributions) に関する情報は、任意に選択されるか、NIRS検査とは無関係なプロセスとして血液の侵襲的サンプリングにより決定される。例えば、NIRSは、約 60 ~ 80% の静脈血と約 20 ~ 40% の動脈血とを有する脳組織を検査すると推察されている。内頸静脈、頸静脈球或いは矢状静脈洞のような静脈の静脈排出部位に位置するカテーテルからの血液サンプルを用いてNIRS測定値が求められる。動物研究の結果によれば、NIRSが測定する組織は、矢状静脈洞酸素飽和度 ( $\text{SssO}_2$ ) 及び動脈酸素飽和度 ( $\text{SaO}_2$ ) を重回帰分析して決定されて静脈と動脈とがほぼ 2 : 1 で混合してなることがわかっている。NIRSで検査される組織内の混合静脈 / 動脈酸素飽和度 ( $\text{SmvO}_2$ ) を表す式は、次式で示される。

20

## 【 0 0 1 8 】

## 【 数 4 】

$$\text{SmvO}_2 = K_v * \text{SvO}_2 + K_a * \text{SaO}_2 \quad (\text{式 4})$$

30

## 【 0 0 1 9 】

ここで、「 $\text{SvO}_2$ 」は、静脈酸素飽和度を表し、「 $\text{SaO}_2$ 」は、動脈酸素飽和度を表し、 $K_v$  及び  $K_a$  は、それぞれ静脈と動脈が寄与する加重値であり、 $K_v + K_a = 1$  である。パラメータ  $K_v$  及び  $K_a$  は、定数値または  $\text{SvO}_2$  と  $\text{SaO}_2$  の関数である。内頸静脈 ( $\text{SijvO}_2$ )、頸静脈球 ( $\text{SjbO}_2$ )、矢状静脈洞 ( $\text{SssO}_2$ ) から決定された酸素飽和度は、 $\text{SvO}_2$  を表すのに用いることができる。したがって、個別に (discretely) サンプリングまたは連続的にモニタリングし、NIRSが検査した組織から動脈血及び静脈血を評価し、NIRS検査とは無関係の静脈血及び動脈血の相対的寄与率を決定するための回帰分析を用いることにより、式 4 中の各項の値は経験的に決定される。

40

## 【 発明の開示 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 2 0 】

ある深さの組織内の酸素飽和度を非侵襲的に決定するために、表面組織の影響を制限することが必要である。例えば、NIRS技術を用いて成人の脳の酸素飽和度を決定するために、頭蓋外の (extracranial) 組織 (頭皮及び頭蓋) からの汚染 (contamination) を除去するか制限しなければならない。

## 【 0 0 2 1 】

50

したがって、必要とされているものは、レベルの変化よりもむしろ酸素飽和度の絶対値を決定することができ、生物組織内の酸素飽和度を非侵襲的に決定するための装置であり、組織内の光散乱、生体内の他の原因による吸収損失、及び測定装置の変動を含む他の未知の損失によるエネルギー損失（つまり、光減衰）を明らかにする較正手段を提供する方法であり、表面組織の影響を制限することによってある深さの組織内の酸素飽和度を非侵襲的に決定することができる装置である。

【課題を解決するための手段】

【0022】

したがって、本発明の目的は、生物組織内の酸素飽和度の絶対値を決定する装置を提供することにある。

【0023】

本発明の他の目的は、生物学的な複合物に起因する他の吸収によるエネルギー損失、及び光散乱によるエネルギー損失を明らかにする較正手段を用意する方法を提供することにある。

【0024】

本発明の他の目的は、表面組織の影響を制限することによってある深さの組織内の酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置を提供することにある。

【0025】

本発明によれば、対象組織に光信号を伝送させ、一度その組織を透過した光信号を透過率または反射率によって検知することを可能とする近赤外分光光度（NIRS）センサを利用して、その近赤外分光光度センサからの検出値から処理部で、対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定する装置を提供する。その装置の近赤外分光光度センサは、（1）対象組織へ光信号を伝送する（ここでは、伝送される光信号は、第1の波長、第2の波長及び第3の波長を含む）光源と、（2）光信号が対象を通過して第1及び第2の所定距離を伝搬した後、第1、第2及び第3の波長を含む光信号の第1の強度及び第2の強度を検知する検出器とからなり、その装置の処理部は、（3）検出器で検知された第1、第2及び第3の波長の第1の強度及び第2の強度を用いて、第1、第2及び第3の波長それぞれの光信号の減衰を決定し、（4）第1の波長と第2の波長間の光信号の減衰差と、第1の波長と第3の波長間の光信号の減衰差とを決定し、（5）第1の波長と第2の波長との間の減衰差、及び第1の波長と第3の波長間の減衰差を用いて、対象組織内の酸素飽和度を決定する。

【0026】

本装置では、組織内の光散乱、生物学的な複合物に起因する他の吸収損失、及び測定装置の変動を含む他の未知の損失によるエネルギー損失（光減衰）を明らかにすることができる。波長の関数として減衰差を決定することにより、生物学的な複合物に起因する吸収損失に加えて、散乱によるエネルギー損失は、消去されるか、デオキシヘモグロビンに起因する減衰及びオキシヘモグロビンに起因する減衰に比べて極小化される。

【0027】

組織の光散乱特性、固定光吸収成分、及び測定装置特性に起因する減衰差が極小化するという結果を明らかにするために、各パラメータは測定されるか較正されなければならない。直接測定することは困難であるので、NIRSセンサを用いて展開されたデータと組み合わせられ、経験的に決定されたデータの較正は、回帰技術を用いて実行される。その経験的に決定されたデータは、データがNIRSセンサで展開されているのと同じ時間で、或いはそれとほぼ同じ時間で収集される。一度、組織の光散乱特性に起因する減衰、固定光吸収成分に起因する減衰、及び測定装置特性に起因する減衰に関連した較正パラメータが決定されると、NIRSセンサは較正される。

【0028】

それから、較正された近赤外分光光度センサは、本来の対象組織または他の対象組織の総酸素飽和度を正確にかつ非侵襲的に決定するために使用することができる。さらに、光子が組織を伝搬する経路長が既知であれば、例えば、光源と光検出器間の距離（ $d$ ）が既知、または測定可能であり、波長に依存する光散乱差分経路長因子を表す値（ $B$ ）が既

10

20

30

40

50

知であれば、そのとき、検査された組織内のデオキシヘモグロビン（Hb）及びオキシヘモグロビン（HbO<sub>2</sub>）の濃度の合計を、本発明の装置を用いることで決定することができる。

【0029】

較正された近赤外分光光度センサは、血液サンプルを侵襲的に作製することなく、同様の近赤外分光光度センサを較正するために続けて使用することができる。それゆえに、本発明の装置は、組織内の血液の酸素飽和度を非侵襲的に決定することができる。

例えばオペレータは、較正された近赤外分光光度センサを用いて、光信号または他の基準媒体を検知することで、基準値を作ることができる。次に、そのオペレータは、未較正の近赤外分光光度センサを用いて、同一の光信号または基準媒体を検知し、続いて較正済みの近赤外分光光度センサに一致させるように未較正の近赤外分光光度センサを調整することで、未較正の近赤外分光光度センサを較正することができる。このように、一度、基準となる近赤外分光光度センサを構成すると、侵襲的な手順を必要とすることなく、他の同様の近赤外分光光度センサを較正することができる。

【0030】

このように、本発明の装置によれば、いくつかの利点が得られる。それらの利点は、1) 血液酸素飽和度の変化に対して、組織内の総血液酸素飽和度を決定するために用いることができる組織内の酸素飽和度を決定する実用的な非侵襲性の装置と、2) 組織内の光散乱、生物学的な複合物に起因する他の吸収損失、及び測定装置の変動を含む他の未知の損失によるエネルギー損失（すなわち、光減衰）を明らかにする較正方法と、3) 静脈血に起因する酸素飽和度の寄与と動脈血に起因する酸素飽和度の寄与を区別して、組織内の酸素飽和度を決定するための実用的な非侵襲性の装置と、4) 表面組織の影響を制限して、ある深さの組織の酸素飽和度を決定するための実用的な非侵襲性の装置とを有することである。

【0031】

他の実施形態では、上述の実施形態に、パルス酸素測定技術を組み合わせて、組織内の静脈血に起因する血液酸素飽和度と組織内の動脈血に起因する血液酸素飽和度を区別する非侵襲的な装置を提供する。パルス酸素測定法を、動脈酸素飽和度を決定するために用い、次に、その動脈酸素飽和度を用いて、静脈酸素飽和度を決定する。

【0032】

本発明の装置の目的、他の目的、特徴、及び利点は、以下に提供する本発明の詳細な説明及び添付の図面から明白となるだろう。以下に述べる装置は、基礎をなす発明の好ましい実施形態を構成し、したがって、本明細書中に開示される本発明を熟考すれば当業者であれば理解されよう、または理解可能な本発明のすべての態様を構成するものではない。

【発明の効果】

【0033】

本発明によれば、対象組織に光信号を伝送させ、一度その組織を透過した光信号を透過率または反射率によって検知することを可能とする近赤外分光光度法（NIRS）センサを利用して、対象組織内の血液酸素飽和度レベルを非侵襲的に決定することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0034】

本出願は2002年7月26日出願の米国特許仮出願第60/398,937号及び2002年8月30日出願の米国特許仮出願第60/407,277号の優先権利益を請求するものである。

【0035】

本発明の装置は、光信号を対象組織内へ伝搬させ、透過または反射によってその組織を通過した光を検知可能な変換器を備える近赤外分光光度（NIRS）センサを提供し、対象組織内の血液酸素飽和度を非侵襲的に決定するものである。本発明の装置は、様々な近赤外分光光度センサを用いることができる。

しかしながら、本発明の装置は、この好適な近赤外分光光度センサを用いることに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 6 】

図 1 ~ 5 を参照すると、好適なNIRSセンサは変換部（変換器）10と、処理部（処理装置）12とを備える。変換部10は、アセンブリハウジング14と、コネクタハウジング16とを備える。アセンブリハウジング14は、対象生体に直接取り付けることができるフレキシブルな構造とし、1つまたは複数の光源18と検出器19, 20とを備える。アセンブリハウジング14を対象となる皮膚に容易にかつ安全に装着するために、使い捨てで粘着性のあるエンベローブまたはパッドが用いられている。光源18から既知で異なる波長を有する複数の光信号がプリズムアセンブリ22を通過して出射する。光源18は、予め決定された波長の狭いスペクトルバンド幅の光を出射させるレーザダイオードであるのが好ましい。一実施例では、複数のレーザダイオードがコネクタハウジング16に設けられる。レーザダイオードは、ファイバ型の光導波路を介して、アセンブリハウジング14内に配置されるプリズムアセンブリ22に光学的に接続される。他の実施例では、光源18はアセンブリハウジング14内に設けられる。第1のコネクタケーブル26は、アセンブリハウジング14をコネクタハウジング16と接続し、第2のコネクタケーブル28は、コネクタハウジング16を処理部12と接続する。光検出器20は、1つまたは複数のフォトダイオードを備える。そのフォトダイオードも、使えるように、第1及び第2のコネクタケーブル26, 28を介して処理部12に接続される。処理部12は、光源18及び光検出器19, 20からの光強度信号を処理するためのプロセッサを備える。

10

## 【 0 0 3 7 】

そのプロセッサは、減衰の変化の特性を異なる波長間の減衰差の関数としてみなすアルゴリズムを利用している。本発明の装置は有利なことに、経路長の影響を極小化せずに、パラメータ「E」を明らかにするものである。このパラメータ「E」は、組織内の光散乱（G）、生物学的な複合物に起因する他の吸収損失（F）、及び測定装置の変動を含む他の未知の損失（N）によるエネルギー損失（すなわち、光減衰）を表す。 $E = G + F + N$ 。

20

## 【 0 0 3 8 】

図 1 を参照すると、深い光検出器（the deep light detector）20で検出される吸収 $A_b$ は、減衰と、深い位置の組織及び浅い位置の組織によるエネルギー損とからなり、一方、浅い光検出器（the shallow light detector）19で検出される吸収 $A_x$ は、減衰と、浅い場所の組織だけのエネルギー損とからなる。吸収 $A_b$ 及び $A_x$ は、「E」によるエネルギー損失を明らかにする式2の変形版である以下の式5及び式6の形で表すことができる。

30

## 【 0 0 3 9 】

## 【数5】

$$A_{b\lambda} = -\log(I_b/I_o)_\lambda = \alpha_\lambda * C_b * L_b + \alpha_\lambda * C_x * L_x + E_\lambda \quad (\text{式5})$$

## 【 0 0 4 0 】

## 【数6】

$$A_{x\lambda} = -\log(I_x/I_o)_\lambda = \alpha_\lambda * C_x * L_x + E_{x\lambda} \quad (\text{式6})$$

40

## 【 0 0 4 1 】

式5に式6を代入すると $A'$ が得られ、 $A'$ は、減衰と、深い組織のみによるエネルギー損失とを表す。

## 【 0 0 4 2 】

【数 7】

$$A_{\lambda} = A_{b\lambda} - A_{x\lambda} = -\log\left(\frac{I_b}{I_{x,\lambda}}\right) = \alpha_{\lambda} * C_b * L_b + (E_{\lambda} - E_{x\lambda}) \quad (\text{式 7})$$

【0043】

ここで、Lは、光子が深い組織を通り抜ける有効経路長であり、 $A'_{1}$ 及び $A'_{2}$ を2つの異なる波長での吸収とする。したがって、 $E' = E - E_x$  とすると、

【0044】

【数 8】

$$A'_1 - A'_2 = \Delta A'_{12} \quad (\text{式 8})$$

【0045】

となり、式7を $A'_{1}$ 及び $A'_{2}$ に置き換えて式8に代入すると、 $A'_{1,2}$ は次のように表される。

【0046】

【数 9】

$$\Delta A'_{12} = \alpha_{\lambda 12} * C_b * L_b + \Delta E'_{12} \quad (\text{式 9})$$

【0047】

そして、式9を展開して書き直すと、

【0048】

【数 10】

$$\begin{aligned} \Delta A'_{12} &= (\alpha_{r1} - \alpha_{r2})[Hb]_b + (\alpha_{o1} - \alpha_{o2})[HbO_2]_b L_b + (E'_1 - E'_2) \\ &= (\Delta\alpha_{r12} * [Hb]_b * L_b) + (\Delta\alpha_{o12} * [HbO_2]_b * L_b) + \Delta E'_{12} \end{aligned} \quad (\text{式 10})$$

【0049】

となる。ここで、 $(\alpha_{r1} - \alpha_{r2}) * [Hb]_b * L_b$  は、Hbに起因する減衰を表し、 $(\alpha_{o1} - \alpha_{o2}) * [HbO_2]_b * L_b$  は、 $HbO_2$ に起因する減衰を表し、 $E'_{1,2}$ は、組織内の光散乱、生物的な複合物に起因する他の吸収、及び測定装置の変動を含む他の未知の損失によるエネルギー損失（すなわち、光減衰）を表す。

【0050】

式10の多変数形式は3つの異なる波長を用いて $[HbO_2]_b$ 及び $[Hb]_b$ を決定するのに使用される。

【0051】

【数 11】

$$\begin{bmatrix} \Delta A'_{12} - \Delta E'_{12} \\ \Delta A'_{13} - \Delta E'_{13} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} = \begin{bmatrix} \Delta\alpha_{r12} & \Delta\alpha_{o12} \\ \Delta\alpha_{r13} & \Delta\alpha_{o13} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [Hb]_b \\ [HbO_2]_b \end{bmatrix} \quad (\text{式 11})$$

【0052】

$[HbO_2]_b$ 及び $[Hb]_b$ を再整理して解くために、の行列を'に簡素化する。

【0053】

10

20

30

40



【数 1 2】

$$\begin{bmatrix} \Delta A_{12}' \\ \Delta A_{13}' \end{bmatrix} [\Delta \alpha']^{-1} (L_b)^{-1} - \begin{bmatrix} \Delta E_{12}' \\ \Delta E_{13}' \end{bmatrix} [\Delta \alpha']^{-1} (L_b)^{-1} = \begin{bmatrix} [Hb]_b \\ [HbO_2]_b \end{bmatrix} \quad (\text{式 1 2})$$

【0 0 5 4】

次に、この式に行列  $[A'] [ ]^{-1} = [Ac]$  及び  $[E] [ ]^{-1} = [c]$  を結合させる。

【0 0 5 5】

【数 1 3】

$$\begin{bmatrix} A_{Hb} \\ A_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} - \begin{bmatrix} \Psi_{Hb} \\ \Psi_{HbO_2} \end{bmatrix} (L_b)^{-1} = \begin{bmatrix} [Hb]_b \\ [HbO_2]_b \end{bmatrix} \quad (\text{式 1 3})$$

10

【0 0 5 6】

パラメータ  $A_{Hb}$  及び  $A_{HbO_2}$  は行列  $[A]$  と  $[ ]^{-1}$  の積であり、パラメータ  $\Psi_{Hb}$  及び  $\Psi_{HbO_2}$  は行列  $[E']$  と  $[ ]^{-1}$  の積である。大脳の血液酸素飽和度 ( $SnO_2$ ) のレベルを決定するために、式 1 3 は式 1 の形を用いて書き直すと、以下のように表される。

【0 0 5 7】

【数 1 4】

$$SnO_2 \% = \frac{(A_{HbO_2} - \Psi_{HbO_2})}{(A_{HbO_2} - \Psi_{HbO_2} + A_{Hb} - \Psi_{Hb})} * 100\% \quad (\text{式 1 4})$$

20

【0 0 5 8】

有効経路長  $L_b$  は、式 1 3 から式 1 4 へ処理する際に、消去されることに注意する。

【0 0 5 9】

$SnO_2$  の値は、最初に式 4 を用いて  $SmvO_2$  から決定され、 $SvO_2$  及び  $SaO_2$  の値は、経験的に決定される。経験的に決定される  $SvO_2$  及び  $SaO_2$  の値は、NIRS センサを用いて対象組織を検知しているのと同じ時間、或いはそれとほぼ同じ時間に実行されている組織の個別サンプリングまたは連続的モニタリングによって展開（発展）されるデータに基づく。検知する NIRS の一時的かつ物理的な近似、及び経験的データの展開が、測定精度を確かなものとする。式 4 中の  $Kv$  及び  $Ka$  の初期値は、測定する環境に近く、臨床上妥当な値である。 $A_{HbO_2}$  及び  $A_{Hb}$  の値は、それぞれ波長ごとに NIRS センサで検知された  $I_b$  及び  $I_x$  の値を用いて数学的に決定される（例えば、式 5 及び式 6 を用いる）。次に、校正パラメータ  $\Psi_{Hb}$  及び  $\Psi_{HbO_2}$  は、式 1 4 と、 $SvO_2$  及び  $SaO_2$  の値に異なる重み付けした相関関係による非線形回帰技術とから決定される。つまり、 $Ka$  と  $Ka$  の値は異なる。 $Kv$ 、 $Ka$ 、 $\Psi_{Hb}$  及び  $\Psi_{HbO_2}$  は、非線形回帰技術を用いて、統計的に好ましい値（許容値）に収束する。 $Ka$  及び  $Kv$  を適切に選択した後、校正パラメータ  $\Psi_{Hb}$  及び  $\Psi_{HbO_2}$  は、異なる被験者の脳の酸素添加をモニタするために用いられる個々の NIRS センサで統計的に許容誤差範囲内で一定であることが実験によって分かっている。換言すれば、一度センサが正確に測定されれば、様々な被験者に用いることができ、各被験者の正確な情報を入手することができる。動物を対象にしても同じことが言える。

30

40

【0 0 6 0】

酸素飽和度の絶対的な値を決定するもう一方の方法では、式 7 を書き換える。

【0 0 6 1】

【数 1 5】

$$\begin{aligned} A_{\lambda} - E_{\lambda} &= -\log \left( \frac{I_b}{I_x} \right)_{\lambda} - E_{\lambda} \\ &= \alpha_{\lambda} * C * L_b = (\alpha_{\lambda} [Hb]_b + \alpha_{\lambda} [HbO_2]_b) L_b \end{aligned} \quad (\text{式 1 5})$$

50

【 0 0 6 2 】

2つの波長を用いた場合では、「R」を較正率パラメータとする。

【 0 0 6 3 】

【 数 1 6 】

$$R = \frac{A_1 - E_1}{A_2 - E_2} = \frac{(\alpha_{r1}[Hb]_b + \alpha_{o1}[HbO_2]_b)L_b}{(\alpha_{r2}[Hb]_b + \alpha_{o2}[HbO_2]_b)L_b}$$

$$= \frac{\alpha_{r1} + \alpha_{o1} \frac{[HbO_2]_b}{[Hb]_b}}{\alpha_{r2} + \alpha_{o2} \frac{[HbO_2]_b}{[Hb]_b}} = \frac{\alpha_{r1} + \alpha_{o1} \frac{SnO_2}{1 - SnO_2}}{\alpha_{r2} + \alpha_{o2} \frac{SnO_2}{1 - SnO_2}} \quad \text{(式 16)}$$

10

【 0 0 6 4 】

 $L_b$ を消去して代入し、

【 0 0 6 5 】

【 数 1 7 】

$$SnO_2 = \frac{[HbO_2]_b}{[HbO_2]_b + [Hb]_b}$$

20

【 0 0 6 6 】

から

【 0 0 6 7 】

【 数 1 8 】

$$\frac{[HbO_2]_b}{[Hb]_b} = \frac{SnO_2}{1 - SnO_2}$$

【 0 0 6 8 】

と変形して、以下に $SnO_2$ を表す式が得られる。

【 0 0 6 9 】

【 数 1 9 】

$$SnO_2 = \frac{\alpha_{r1} - \alpha_{r2}R}{(\alpha_{r1} - \alpha_{o1}) + (\alpha_{o2} - \alpha_{r2})R} \quad \text{(式 17)}$$

【 0 0 7 0 】

 $A'_1$ 及び $A'_2$ の値は、各波長毎に $I_b$ 及び $I_x$ を測定することによって決定される。

パラメータ $E'_1$ 及び $E'_2$ は、重み付けされた脳の静脈酸素飽和度と動脈酸素飽和度の比のうち「最も適合した」組合せから導き出された較正係数を経験的に決定されるものと考えられる。非線形回帰技術を用いて、静脈及び動脈酸素飽和度に重み付けする値の特定の比に、 $A'_1$ 、 $A'_2$ 、 $E'_1$ 及び $E'_2$ の関数である「R」の「最も適合した」関係を見つけるために、静脈及び動脈酸素飽和度に重み付けする値の異なる組合せに相互に関連づけることによって、 $E'_1$ 及び $E'_2$ が決定される。

40

【 0 0 7 1 】

$SnO_2$ %を決定する際には、有効光子経路長 $L_b$ を消去する。しかしながら、光子経路長が既知であるか推測される場合、 $Hb$ 及び $I$ 又は $HbO_2$ の合計値を決定することができる。例えば、較正值 $Hb$ 及び $HbO_2$ と共に経路長 $L_b$ の値を式13に入力することにより、 $Hb$ 及び $I$ 又は $HbO_2$ の合計値を算出することができる。式2によれば、経路長 $L$ は、積「 $B*d$ 」から

50

概算することができる。経路長を計算する際の光源と検出器との間隔（オプトード）距離のパラメータ「d」は、測定可能な値であり、NIRSセンサを設計する際に、光源と検出器との距離を固定してセットすることによって一定とすることができる。或いは、一度オプトードを測定対象に配置すれば、キャリパス、ルーラーまたは他の長さを測定する手段を用いて、パラメータ「d」を測定することができる。経路長のもう一つの要素「B」は、その測定が非常に困難であり、かなり高度な設備を必要とする。新生児及び成人の頭の差分経路長因子値を測定した膨大なデータセットから、「B」の概算値を、統計的に許容誤差範囲内で決定することができる。「B」のこれらの所定値を式13へ代入すると、Hb及びHbO<sub>2</sub>の合計値を決定できる。

【0072】

Hb及びHbO<sub>2</sub>の合計値を決定する他の装置では、式3と式13を共に組み合わせる。式3の多変量形を以下に示す。

【0073】

【数20】

$$\begin{bmatrix} -\log(I_{12}/I_{11})_{\lambda 1}/L_{\lambda 1} \\ -\log(I_{12}/I_{11})_{\lambda 2}/L_{\lambda 2} \\ -\log(I_{12}/I_{11})_{\lambda 3}/L_{\lambda 3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_{Hb\lambda 1} & \alpha_{HbO_2\lambda 1} \\ \alpha_{Hb\lambda 2} & \alpha_{HbO_2\lambda 2} \\ \alpha_{Hb\lambda 3} & \alpha_{HbO_2\lambda 3} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} \Delta Hb \\ \Delta HbO_2 \end{bmatrix} \quad (式18)$$

10

20

【0074】

時間 $t = t_1$ のとき、HbとHbO<sub>2</sub>の値は0である。式13を適用し、所定の差分経路長因子「B」及びオプトードの間隔「d」で較正值 $Hb$ 及び $HbO_2$ がわかれば、Hb及びHbO<sub>2</sub>の各々の合計絶対値が $t = t_1$ において決定され、それぞれ $[Hb]_{t_1}$ 及び $[HbO_2]_{t_1}$ によって表される。次に、時間 $t = t_2$ のとき、Hb及びHbO<sub>2</sub>の値は式18を用いて決定される。Hb及びHbO<sub>2</sub>のそれぞれの合計値は、時間 $t = t_2$ のときの以下の式を用いて決定される。

【0075】

【数21】

$$[Hb]_{t_2} = \Delta Hb(t_2) + [Hb]_{t_1} \quad (式19)$$

30

【0076】

【数22】

$$[HbO_2]_{t_2} = \Delta HbO_2(t_2) + [HbO_2]_{t_1} \quad (式20)$$

【0077】

式13および18中の共有のパラメーターがすべて正確な場合のみ、式19および20は有効である。実際に計算すると、式13と式18を結合させる利点は、HbとHbO<sub>2</sub>の合計値を算出する際に、信号対雑音比（SNR）を向上させる点にある。逆に、SnO<sub>2</sub>を算出する際の、向上されたSNRも、以下に表す式から得ることができる。

40

【0078】

【数23】

$$SnO_2 \% = \frac{HbO_2}{(HbO_2 + Hb)} * 100\% \quad (式21)$$

【0079】

50

個々の近赤外分光光度センサの較正パラメータ  $H_b$  及び  $H_{bO_2}$  が上述の方法を用いて決定されると、その近赤外分光光度センサは較正された近赤外分光光度センサとなる。較正された近赤外分光光度センサは、非侵襲的な手段によって、総組織酸素飽和度  $SnO_2$  の正確な測定を提供する。その後、較正された近赤外分光光度センサは、新生児及び成人を含むどのヒトの患者にも使用することができる。その近赤外分光光度センサが動物に対して較正されれば、動物を対象にしても同じことが言える。本発明の装置は、大脳組織内の血液の酸素添加を検知する観点から先に述べられているが、本発明の装置は、大脳への利用に制限されず、対象となる被験者の体内の他の場所で見られる組織内の血液酸素添加を決定することができる。

【 0 0 8 0 】

本発明の他の実施形態によれば、上述の方法を用いて、疑似試料（基準試料とも称される）を使用することにより、同様の近赤外分光光度センサを較正するのに使用することができる「基準」センサを設定することができる。この疑似試料は、近赤外分光光度センサによって検査される組織と同様の光学特性を有する。基準に較正された近赤外分光光度センサは、疑似試料を検知し、基準値を作成するために用いられる。同様に、同一の疑似試料を検知し、未較正の近赤外分光光度センサの出力が較正済の基準センサによって得られた基準値と一致するまで、未較正のハードウェアまたは未較正の近赤外分光光度センサの出力を調整することによって、その未較正の近赤外分光光度センサを較正することができる。したがって、未較正の近赤外分光光度センサの較正パラメータ  $H_b$  及び  $H_{bO_2}$  は、疑似試料から決定される。この技術によって、上述の方法でそれぞれ新しい近赤外分光光度センサを較正する必要がなくなり、それによって近赤外分光光度センサを較正するための迅速かつ費用効果の高い方法が得られる。

【 0 0 8 1 】

$H_b$  及び  $H_{bO_2}$  に加えて、対象となる他の生物構成成分（例えば、シトクロム  $aa_3$ ）を式 2、3、6 または 7 の多変量形を用いて決定することができる。追加したそれぞれの構成成分を決定するには、波長を追加して測定する必要がある。

【 0 0 8 2 】

他の実施形態では、上述の装置をパルス酸素測定技術と組み合わせて、静脈血に起因する酸素飽和度と動脈血に起因する酸素飽和度を識別する非侵襲的な装置を提供することができる。式 4 に示されるように、静脈酸素飽和度  $SvO_2$  と動脈酸素飽和度  $SvO_2$  との比によって  $SmvO_2$  を決定する。較正された近赤外分光光度センサは、混合静脈酸素飽和度  $SmvO_2$  との相関関係による回帰技術を用いることによって、総組織酸素飽和度  $SnO_2$  の正確な測定値を測定する。したがって、以下の式が得られる。

【 0 0 8 3 】

【 数 2 4 】

$$SnO_2 = SmvO_2 = K_v * SvO_2 + K_a * SaO_2 \quad (式 2 2)$$

【 0 0 8 4 】

非侵襲的パルス酸素測定技術を用いて、細動脈血管系中の脈動動脈血量によって誘導される検出光の脈動光減衰変化をモニタすることによって末梢組織（すなわち、指、耳、鼻）の動脈酸素飽和度  $SaO_2$  を決定することができる。パルス酸素飽和度によって決定した動脈血酸素飽和度は、臨床上  $SpO_2$  を表す。NIRS モニタリング及びパルス酸素測定モニタリングを同時に行い、 $SpO_2$  を式 2 3 の  $SaO_2$  と等しく設定すれば、静脈酸素飽和度を以下の式から決定することができる。

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

【数 2 5】

$$SvO_2 = \frac{SnO_2 - (Ka * SpO_2)}{Kv} \quad (式 2 3)$$

【0086】

脳については、静脈酸素飽和度 $SvO_2$ は、内頸静脈( $Si jvO_2$ )、頸静脈球( $SjbO_2$ )または矢状静脈洞( $SssO_2$ )から決定され、パラメータ $Ka$ 及び $Kv$ は、NIRSセンサの較正中に経験的に決定される。ほとんどの生理的な条件下では、 $SpO_2$ は脳動脈酸素飽和度を表す。したがって、NIRSセンサを較正するのに使用した静脈酸素飽和度のパラメータに応じて、この臨床上重要なパラメータ(すなわち、 $Si jvO_2$ 、 $SjbO_2$ または $SssO_2$ )を、非侵襲的な手段を用い、式 2 4 によって決定することができる。

10

【0087】

開示した本発明の実施形態の多くの変更及び変形形態を、本発明の概念から逸脱することなく加えることが可能であるが、添付の特許請求の範囲により必要とされる他には本発明を制限するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0088】

【図 1】図 1 は、近赤外分光光度センサを表す概略図である。

20

【図 2】図 2 は、対象の頭に設置された近赤外分光光度センサを表す概略図である。

【図 3】図 3 は、近赤外分光光度センサの概略図である。

【図 4】図 4 は、近赤外分光光度センサを較正するための、本発明の方法のブロック・ダイアグラムである。

【図 5】図 5 は、吸収係数 - 波長のプロット例を示すグラフである。

【符号の説明】

【0089】

1 0 変換部

1 4 アセンブリハウジング

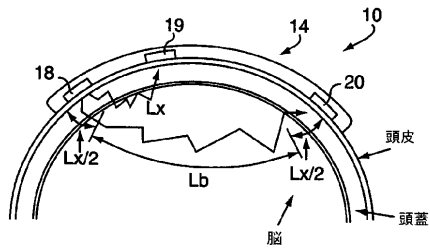
1 8 光源

1 9 光検出器

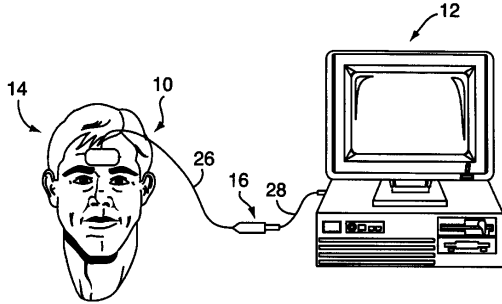
2 0 光検出器

30

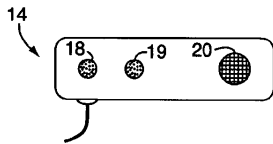
【図1】



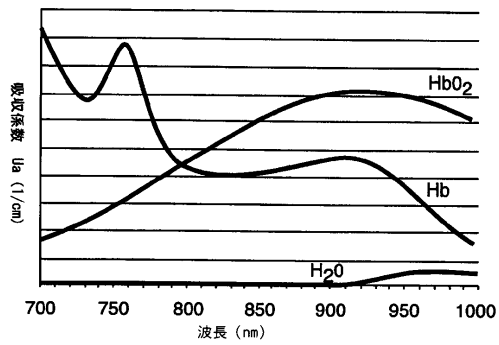
【図2】



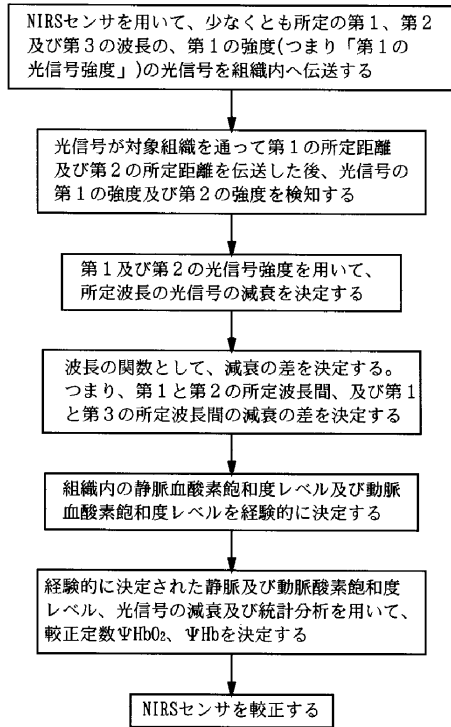
【図3】



【図5】



【図4】



---

フロントページの続き

審査官 門田 宏

- (56)参考文献 国際公開第01/009589(WO, A1)  
特開平02-163634(JP, A)  
特開平06-319728(JP, A)  
特表平03-500207(JP, A)  
特表平11-506834(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61B 5/145