

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5149015号  
(P5149015)

(45) 発行日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)

(24) 登録日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 10/00 (2006. 01)

A 6 1 B 10/00

E

請求項の数 27 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2007-549525 (P2007-549525)  
 (86) (22) 出願日 平成17年12月28日 (2005. 12. 28)  
 (65) 公表番号 特表2008-525158 (P2008-525158A)  
 (43) 公表日 平成20年7月17日 (2008. 7. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/046919  
 (87) 国際公開番号 W02006/086085  
 (87) 国際公開日 平成18年8月17日 (2006. 8. 17)  
 審査請求日 平成20年8月25日 (2008. 8. 25)  
 (31) 優先権主張番号 60/639, 315  
 (32) 優先日 平成16年12月28日 (2004. 12. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/639, 282  
 (32) 優先日 平成16年12月28日 (2004. 12. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510261577  
 ハイパーメッド・イメージング・インコー  
 ポレイテッド  
 アメリカ合衆国、コネティカット・068  
 30、グリニッチ、スチームボート・ロー  
 ド・537  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100140523  
 弁理士 渡邊 千尋  
 (74) 代理人 100103920  
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 全身生理機能およびショックの決定、評価および監視におけるハイパースペクトル／マルチスペクトルイメージング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の全身生理機能およびショックのレベルを評価しかつ監視する装置であって、前記装置は、

LED光源と、

LED光源を使用して、患者の関心領域の医療ハイパースペクトルイメージングデータを生成するように構成された光学的収集システムと、

光学的収集システムから医療ハイパースペクトルイメージングデータを受信する診断プロセッサと、

診断プロセッサ上で実行され、患者のショックの臨床信号を定量化するために、医療ハイパースペクトルイメージングデータに基づき、酸化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンおよび全体ヘモグロビンのレベルのうちの少なくとも1つを利用する、少なくとも1つのアルゴリズムと、

患者のショックの定量化された臨床信号を表示するように構成された表示装置と、

自己校正パターンを関心領域上に投射するプロジェクタとを備え、光学的収集システムが、関心領域と医療ハイパースペクトルイメージングデータとの間の位置合わせを達成するために、関心領域上に投射された自己校正パターンを読み取るように構成されていることを特徴とする、装置。

【請求項 2】

前記光学的収集システムが電荷結合素子およびレンズを有するデジタルカメラを含む

10

20

、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記光学的収集システムが可視波長の液晶チューナブルフィルタを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記光学的収集システムが N I R 波長の液晶チューナブルフィルタを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記光学的収集システムが可視および N I R 光の両方をフィルタリングする能力を有するフィルタを含む、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 6】

前記光学的収集システムが可視フィルタおよび N I R 波長の液晶チューナブルフィルタを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記光学的収集システムが可視波長の液晶チューナブルフィルタおよび狭帯域 I R 照射源を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記光学的収集システムが可視波長の液晶チューナブルフィルタおよび 1 つまたは複数の赤外フィルタを備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

20

前記光学的収集システムが C M O S 素子およびレンズを有するデジタルカメラである、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記光学的収集システムが音響光学チューナブルフィルタを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

前記光学的収集システムが切換可能フィルタアレイを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 12】

前記光学的収集システムがフィルタを含み、光の 1 つまたは複数の選択された波長が、光源からフィルタ内に送出される、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 13】

光の 1 つまたは複数の前記選択された波長は N I R 波長を含む、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】

光の 1 つまたは複数の前記選択された波長は可視波長を含む、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 15】

光の 1 つまたは複数の前記選択された波長は可視および N I R 波長を含む、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 16】

40

前記光学的収集システムの前面に装着されたフィルタを備える、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 17】

前記光学的収集システムが、電源と同軸または略同軸照射を放射する照射器とを含み、電源が照射器に電力を供給する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 18】

診断プロセッサを制御するようにソフトウェアプログラムをさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 19】

前記装置は携帯型である、請求項 1 に記載の装置。

50

## 【請求項 2 0】

前記データ取得はリアルタイムまたは略リアルタイムで実行される、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 2 1】

前記光学的収集システムが少なくとも 2 つの光学ステージを含む、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 2 2】

前記光学的収集システムが少なくとも 1 つの偏光子を含む、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 2 3】

LED 光が 2 から 1 0 0 n m の間の帯域幅を有する狭帯域 LED を含む光源からなる、請求項 1 に記載の装置。

10

## 【請求項 2 4】

LED 光源が LED 光の 1 つまたは複数のセットを含み、LED 光の各セットがそれ自身の中心放射波長およびそれ自身の放射帯域幅を有する、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 2 5】

LED 光源が LED 光の 1 つまたは複数のセットを含み、前記装置が LED 光用のレンズをさらに含み、LED 光の各セットがレンズ周りに円形パターンに分布した LED を含み、関心領域にわたって均一または略均一照射を可能にしている、請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 2 6】

照射器コントローラをさらに含み、LED 光源が照射器コントローラによって電力供給をオンおよびオフされる、請求項 1 に記載の装置。

20

## 【請求項 2 7】

患者の出力された状態は可視信号を含む、請求項 1 に記載の装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## (発明の権利)

本発明は、一部は、「代謝監視の技術 (Technologies for Metabolic Monitoring)」2002、DAMD 17-02-1-0714 および「戦争死傷者治療研究プログラム (Combat Casualty Care Research Program)」、米国陸軍医療研究および材料指令 (U.S. Army Medical Research and Material Command) による資金の下で米国政府援助によってなされたものであって、本発明の権利の一部は米国政府が有する。

30

## 【0 0 0 2】

## (関連出願)

本出願は、2004 年 12 月 28 日出願の米国特許仮出願第 60/639,315 号の発明の名称「ショック予知および生存性評価におけるハイパースペクトルイメージング (Hyperspectral Imaging in Shock Prediction and Survivability)」と、2004 年 12 月 28 日出願の米国特許仮出願第 60/639,282 号の発明の名称「ハイパースペクトルイメージング：出血性の診断の新しい方法 (Hyperspectral Imaging: A New Approach to the Diagnosis of Hemorrhagic Shock)」と、2005 年 2 月 16 日出願の米国特許仮出願第 60/653,082 号の発明の名称「ハイパースペクトルショック指数 (Hyperspectral Shock Index)」と、2005 年 2 月 16 日出願の米国特許仮出願第 60/653,081 号の発明の名称「ハイパースペクトルバイタルサイン監視 (Hyperspectral Vital Sign Monitor)」と、に対する優先権を主張するものであり、上記各出願の全内容は参照により本明細書に引用したものとする。

40

50

## 【 0 0 0 3 】

## ( 技術分野 )

本発明は、1つまたは複数の生理的パラメータのリアルタイムまたは略リアルタイム評価および監視を実行するハイパースペクトルまたはマルチスペクトルイメージングシステムおよび装置に関する。本発明はまた、ハイパースペクトルおよびマルチスペクトルデータを分析して、例えば、ショックおよび切迫したショック、血液量減少、血行動態の悪化、生理的障害、脱水、ならびに低体温症の診断および治療の選択肢を提供する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 4 】

原因に関係なく、代謝ショックの早期検知は、多くの民間および軍の医療環境にとって重要である。急性出血および後続の循環虚脱（ショック）が、戦場および前線活動部門の死の約50%の原因であり、第1次世界大戦以来、統計値は比較的变化せずにとどまっている。さらに、出血が傷により死亡する負傷兵士の約30%の死の主因である。同様に、出血を抑制しないと、民間領域における外傷からの早期手術の死の最大82%の原因になる。しかし、外傷患者が手術により状態が安定すると、戦闘負傷者の死亡率は2%～4%に減少する。したがって、ショックの早期診断を実施できる能力により、民間および軍環境の両方におけるショックに関連する死亡率および疾病率を大幅に低減することは明らかである。

## 【 0 0 0 5 】

出血性ショックは、一般に、失血の結果として生じる、寒冷皮膚、蒼白、弱い系様脈、不安定なバイタルサインおよび衰弱した精神状態などの、低血圧症、非特異的徴候の度合い、および自覚症状によって識別される。類似の症状は他の種類のショックについても見られる。ショックの衝撃は供給と需要の不一致であって、様々な組織内の細胞代謝の変化を引き起こす。これらのすべては、代謝需要に適合するための循環の不足から発生する。

ある時点を過ぎるとショックは回復不能になることは明らかである。軍用の応用分野、特に戦場における応用分野については、負傷兵が期待し、治療を与えられるべきである指標を有することは極めて有用である。多様な人間および動物モデルにおける、切迫した血行動態代償障害を予知するため、およびショックの不可逆性を決定するための基準の表現に、多大な努力がなされてきた。同様に、他の傷害、化学薬剤または生物剤への曝露、疲労、脱水症、栄養状態、精神的または感情的ストレスのレベル、薬剤、一酸化炭素などの毒剤への曝露の評価に使用できる情報は、民間および軍環境の両方において有用である。

## 【 0 0 0 6 】

適正な負傷者の分類および診断は、可能な救命治療対策の適正な適用における基本である。化学薬剤または生物剤曝露にかかわらず、負傷または冒された各個人の血行動態状態をすばやくおよび正確に評価することは、重大で、且つ困難である。難しい化学細菌戦争（CBW）の人体保護装備は、CBW装備も装着している可能性のある負傷者の標準的評価に必要なアクセスから、医療従事者または最初の対応者を保護できる。脈拍を取り、血圧を測定することが、不可能なこともある。汚染された可能性のある個人に接触している全ての装置もまた、汚染される可能性があり、煩わしい浄化処置または使い捨てカバーが無くては、再使用できない。したがって、このような状況における生理学および血行動態評価を実現する遠隔検知技術の開発および配備は、極めて有利である。最大の有用性はこのような技術は、略リアルタイム情報を提供するハンドレルドの、堅牢は、ターンキーシステムを実現できる。これはオペレータの器用性をそれほど必要とせず、CBW装備を着装したエンドユーザにより操作できる。

## 【 0 0 0 7 】

重度のアシドーシス、塩基欠乏または塩基欠乏の変化割合はすべて非生存性に関連するが、これらはショックの進行において遅れて生じる。さらに、今日まで、これらパラメータの評価は血液サンプルおよび実験室装置を必要とし、このことが最初の対応のためのこのような試験の用途を限定していた。多くの場合ショックにおいては、重度低血圧症または重大な徐脈または他の重大な律動異常などの他のパラメータが終末事象の直前に見られ

10

20

30

40

50

るが、好結果の介入を可能にするのに十分な事前警告を確実に提供できない。中程度の低血圧または律動の乱れは、生存または死のいずれかに関連付けでき、予知情報を提供しない。このように、ショックに対する患者応答の有望な結果に関する早期情報を提供する監視装置に対する必要性は極めて高い。

#### 【0008】

低血圧および低下した酸素送達の発生が、出血性ショックの進行において遅れた事象を反映するため、血液量喪失の早期期間において変化する生理的信号を識別して、ショックの重大度の正確な評価を実現することが重要である。ショックの進行における共通特徴は血液流（心拍出量）の減少または代謝変調（pHまたは塩基過剰）に関連する組織への不適切な酸素送達である。拍出量およびDO<sub>2</sub>の増加は生存と良好な相関関係にあるが、心拍出量およびDO<sub>2</sub>の安定化の失敗は死に密接に関連する。したがって、酸素送達のいくつかの指標（例えば、一回拍出量、心拍出量）を含む方法は、現在この目的に使用されている測定方法に比べて循環性ショックの早期予知のための優れたツールである。

10

#### 【0009】

【特許文献1】2004年12月28日出願の米国特許仮出願第60/639,315号の発明の名称「ショック予知および生存性評価におけるハイパースペクトルイメージング（Hyperspectral Imaging in Shock Prediction and Survivability）」

【特許文献2】2004年12月28日出願の米国特許仮出願第60/639,282号の発明の名称「ハイパースペクトルイメージング：出血性の診断の新しい方法（Hyperspectral Imaging: A New Approach to the Diagnosis of Hemorrhagic Shock）」

20

【特許文献3】2005年2月16日出願の米国特許仮出願第60/653,082号の発明の名称「ハイパースペクトルショック指数（Hyperspectral Shock Index）」

【特許文献4】2005年2月16日出願の米国特許仮出願第60/653,081号の発明の名称「ハイパースペクトルバイタルサイン監視（Hyperspectral Vital Sign Monitor）」

【特許文献5】米国特許第6,640,130号

【特許文献6】米国特許出願公開第20040249290号

30

【特許文献7】米国特許出願公開第20030040675号

【特許文献8】米国特許出願公開第2004015816号

【特許文献9】米国特許出願20040236229

【特許文献10】米国特許出願公開第20040039269号

【特許文献11】米国特許第4,885,634号

【特許文献12】米国特許仮出願60/717,188

【特許文献13】2005年11月29日出願の米国特許出願「組織および腫瘍の評価における医療ハイパースペクトルイメージング（Medical Hyperspectral Imaging for Evaluation of Tissue and Tumor）」（出願番号は割当てられている）

40

【非特許文献1】Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscope imaging」Journal of Biomedical Optics, 9(3):568-77, 2004

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

そこで、本発明は上記問題点に鑑みてなされたものであり、その課題は、現在の方式および設計に関連する問題点および欠点を克服し、組織の酸素飽和、酸素送達および酸素抽出と、リアルタイムまたは略リアルタイムで生理学的評価を必要とする、ショック患者お

50

よび他の患者の組織水和レベルと、を評価するための新しいツールおよび方法を提供することである。この技術は、ハイパースペクトルイメージングによる局部組織の評価を利用して、全身生理機能および疾患状態に関する情報を提供する。

#### 【 0 0 1 1 】

したがって、本発明は、本明細書に記載されるように分析されるとき、代謝および生理的状态（例えば、ショックの存在および発生、蘇生法の適切性または生存の可能性）を提供する、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、水分、全体ヘモグロビンおよび酸素飽和などの、1つまたは複数の生理的パラメータのリアルタイムまたは略リアルタイム評価および監視を実行するハイパースペクトルまたはマルチスペクトルイメージングシステムおよび装置に関する。H S I データから得られる特定の診断には、ショック、血液量減少、血行動態の悪化、生理的障害と、出血性ショック、血液量減少性ショック、敗血症性ショック、心臓性ショック、神経性ショック、熱傷性ショック、脱水症、低体温症と、を含むショックまたは切迫ショック状態を含む。

10

#### 【 0 0 1 2 】

微小循環変化は同様に、糖尿病 [ J F 1 ] または鬱血性心不全などの慢性疾患状態において見られる。例えば、組織オキシヘモグロビンおよび酸素飽和 ( $S_{H S I} O_2$ ) のハイパースペクトル測定値は、神経障害患者に比べて糖尿病患者の前腕において、この領域が一般に臨床的体細胞神経障害により影響されないとしても、低かった (Greenman らによる、Lancet 2005; 366: 1711)。この観察結果には、肢を一般に対象とした疾患からの全身微小循環変化のハイパースペクトルイメージングを含む。ハイパースペクトル測定により提供される同様の情報は、ショックまたは他の生理的变化に関する早期予知または追加情報をサポートでき、および有望な結果に関する情報を提供できる。豚の出血性ショックモデルおよび人間の下半身陰圧 (LBNP) モデル (失血をエミュレートする人間のショックモデル) を用いるハイパースペクトルイメージングは、ショックの開始および回復を監視および予知するのに使用できる評価指標を表す。この装置の実施形態は、手術、臨床手順、健康観察、緊急治療室または戦場治療、現場、病院、および診療所または診察室における最初の対応状態および医療評価を含む (ただし、これらに限定されない) 状況において有用である。この技術は、ハイパースペクトルイメージングによって、空間、スペクトル、および一時的寸法で局所組織を評価し (最初に)、全身生理的機能および疾患状態のに関する情報を提供する。

20

30

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 1 3 】

上記課題を解決する手段である本発明の特徴を以下に挙げる。

本発明の一実施形態は、M H S I 画像を提供してショックを診断および評価する装置に関し、この装置は、検出器 (例えば、カメラ)、制御可能光源、スペクトルセパレータ、電源、画像収集および表示ハードウェア、およびデータを有用な情報に変換するのに十分なハードウェアおよびソフトウェアで構成される一体化した分析システムを備える。好ましくは、検出器はデジタルカメラ、例えば、C C D (電荷結合素子デバイス) または C M O S (相補型金属酸化膜半導体) 検出器およびレンズを有するカメラである。好ましくは、光源は光入口領域まわりに配置された発光デバイス (例えば、発光ダイオード、L E D) のアレイであって、ソフトウェアプログラムによりそれぞれは制御される強度と持続時間とを有する略同軸の照射を実現する。好ましくは、スペクトルセパレータは可視または近赤外波長、液晶チューナブルフィルタ (L C T F) であり、カメラレンズの前部に装着されている。好ましくは、電源およびソフトウェアプログラムは画像収集ハードウェアに電力供給して制御するのに使用される。好ましくは、この装置は携帯型であり、データ収集はリアルタイムまたは略リアルタイムで実行される。好ましくは、試験される組織は例えば、掌側 (内側) 前腕の皮膚である。2つのこのようなレンズ、フィルタおよび検出器のサブシステム (一方が可視波長収集用および他方が N I R 波長収集用) を結合して、単一機能システムとして一体化できる。

40

#### 【 0 0 1 4 】

50

本発明の別の実施形態においては、音響光学チューナブルフィルタ（AOTF）がレンズとカメラの間、またはレンズの全部に装着される。波長選択はコンピュータ制御ドライバによって音響波の周波数を変化させることでなされる。所望の光学設計に応じて、カメラとAOTFとの間に追加のレンズを使用できる。

【0015】

本発明の別の実施形態においては、ROI表面の温度を測定するために、赤外線温度計がHSIシステムに位置合わせされる。温度計は、観測表面上の温度分布のデジタル画像を提供する感熱デバイスのアレイにまで延びる。感熱デバイスは、ショックの開始および進行を決定するHSIデータ分析に組み込まれる。

【0016】

本発明の別の実施形態は、患者からMHSIデータを取得する方法に関し、この方法は、患者の組織上の関心領域を照射すること、検出器により関心領域のデータ画像を収集すること、アルゴリズムを利用してデータ画像を光密度単位に変換すること、データ画像のハイパーキューブを生成すること、ならびにオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、水分率のいずれかまたは全てを計算して、以下の生理的関連パラメータ、すなわち酸素送達、酸素抽出、全体ヘモグロビン、組織酸素飽和（ $S_{HSIO_2}$ ）およびハイパーキューブ内の各スペクトルについての水和レベルのいずれかまたは全てを導き出すことを含む。これらのパラメータのいずれかまたは全ては、ハイパースペクトルショック指数を導き出すために使用される。

【0017】

収集されたデータから、計算が実行され、ROIの化学組成のに関する情報を提供する。好ましくは、存在する物質の濃度を表す以下の率、すなわちオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、および水分率のいずれか1つまたは複数、データから計算される。さらに好ましくは、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、および水分率は、画像の各ピクセルまたは代表ピクセル、ピクセルのグループ、ROIの領域またはROI全体について計算される。最も好ましくは、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン率だけが計算される。

【0018】

計算された率の1つまたは複数、システムまたはシステムのモジュールによって使用され、生理機能または生理的状态または生理的障害または病態生理学に関する情報が導き出される。好ましくは、これは、画像化された組織の特定部位に比べてより広い生理機能を反映する。さらに好ましくは、この情報は、少なくとも局所の生理機能を反映するか、またはそれらと相関を有する。最も好ましくは、この情報は全身生理機能または代謝状態を反映するか、またはそれらと相関を有する。

【0019】

システムまたはシステムの診断モジュールによって、情報を換算し、提示するためのアルゴリズムが開発されてきた。好ましくは、これらのアルゴリズムは、検査中の生理的状态の変化と相関を有し、それに関連するスカラー指標値またはスカラー値を生成するように設計される。好ましくは、これはショック指数である。好ましくは、この指標はバイタルサインであると考えることができ、バイタルサインを得る方法の代替または非侵襲非接触または遠隔方法として役立つ。ショック指数は、心拍数または血圧などの現在の標準的バイタルサインの1つと密接な相関を有するか、または有しない可能性がある。さらに好ましくは、ショック指数は、拍出量、一回拍出量またはDO<sub>2</sub>などの血行動態状態のより高度な測定値と相関を有する。最も好ましくは、ショック指数は結果と相関関係を有する。好ましくは、ショック指数は、他の評価指標に先立って患者状態に関する改善された情報または早期情報を提供する。

【0020】

別の実施形態においては、システムまたは測定の診断モジュールによって、疾患または生理機能の他の状態に対する他の指標を導き出すことができる。このような指標の例には、特に糖尿病、鬱血性心不全、腎不全、体液鬱滞、脱水、出血、敗血症、肺不全、低酸素

10

20

30

40

50

症について導き出される指標を含む。これらは同様に、様々な生理的状態または病理的状态に関連する現在の測定値、または結果データとの相関を計算して、改善された評価指標を提供できる。

【 0 0 2 1 】

代替の実施形態においては、率を反映する一連の数値がスケールと共に提示され、これにより解釈を可能にする。さらに別の代替の実施形態においては、適切な情報が、空間およびスペクトル組織特性の両方を反映する、単一または一連の白黒または疑似カラー画像として提示される。好ましくは、画像はスケールに関連してレポートされ、容易な解釈を可能にする。別の実施形態においては、代謝状態の簡単な指標が提供される。好ましくはこれは、患者状態をオペレータに信号で知らせる1つまたは一連の発光体の形状である。別の実施形態においては、音声または文書の指示がスクリーン上に提示される。

10

【 0 0 2 2 】

画像は、M H S I イメージャ上、遠隔スクリーン上を含む多数の方法のいずれにおいても、プロジェクタにより、またはヘッドアップ・ディスプレイにより提示されてもよい。

事前に特定された照明が使用されるか、または照明が測定されるか、または推定されるか、または記録される。好ましくは、システムを校正して、周囲の照明ならびに測定装置により管理されるすべての光を考慮に入れる。必要と決定される校正ステップは、自動的または手動のいずれか、または両方の結合によって定義され、この校正を実施するために取られるステップは、手動または自動的のいずれか、あるいは両方の結合として実行される。好ましくは、校正ステップを用いて、周囲の照明を評価、利用または補正する。

20

【 0 0 2 3 】

好ましい一実施形態では、チューナブル光源、チューナブルフィルタまたは両方がスペクトルセパレータとして使用され、分析のための特定スペクトルデータを提供する。別の好ましい実施形態においては、特定波長光源、好ましくはLEDを用いて、データ入力を提供し、スペクトルセパレータまたはフィルタの一部または全ての必要を無くする。

【 0 0 2 4 】

好ましくは、照明は、データ収集プロセスの全てまたは一部の間、デバイスに対して提供される。さらに好ましくは、測定装置が事前に特定された照明を提供する。好ましくは、測定装置は、周囲の照明だけによる少なくとも一連のデータを収集する。このデータセットは、単一波長帯域収集、あるいは装置により測定された波長帯域全体の全てまたは一部であってもよい。別の実施形態においては、周囲の照明は光源として利用され、校正において装置により測定される。好ましくは、周囲の照明が不十分である場合、オペレータに通知される。最も好ましくは、周囲の照明が不十分である場合、手動または自動的のいずれか、あるいは両方の結合として、測定装置からの照明によって補足される。

30

【 0 0 2 5 】

本発明の他の実施形態および利点は、一部は、以下の発明を実施するための最良の形態において記載され、一部は、この説明から明らかであり、または本発明の具体化から知ることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 6 】

以下に、本発明を実施するための最良の形態を図面に基づいて説明する。なお、いわゆる当業者は特許請求の範囲内における本発明を変更・修正をして他の実施形態をなすことは容易であり、これらの変更・修正はこの特許請求の範囲に含まれるものであり、以下の説明はこの発明における最良の形態の例であって、この特許請求の範囲を限定するものではない。

40

【 0 0 2 7 】

分光分析は様々な組織の代謝状態の監視に使用されてきた。例えば、分光分析法は、異なるオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン吸収帯を利用して全身動脈酸素飽和を推定する、パルス酸素計に組み込まれている。しかし、パルス酸素計により提供される測定値は、ショックを診断または監視する方法としては不適正である。パルス酸素計は動

50



脈の酸素飽和のポイント測定値を提供できるが、全体ヘモグロビンまたは組織酸素抽出または組織水和の測定値を提供できない。その際、パルス酸素計は、ショックおよび血行動態状態に関連する生理的状态を評価するのに必要な情報の一部だけしか提供できない。これは、全体ヘモグロビンの減少、または酸素送達と酸素抽出との間の不一致、または皮膚循環の保有する重要情報として重大であり、重要な警告徴候である。実際に、パルス酸素計から得られる動脈酸素飽和は、循環機能と対照的に肺に関する多くの情報を提供し、特に患者が高濃度酸素で酸素補給される場合、動脈情報は遅れて重大なショック内に維持される。

#### 【0028】

循環および/または組織への灌流の適切性を決定するのに重要な別のパラメータは、組織による酸素抽出である。オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン情報の両方を記録し、これを用いて酸素送達および酸素抽出（それぞれに）の両方に関する情報をレポートすることにより、医療ハイパースペクトルイメージング（MHSI）本明細書では医療マルチスペクトルまたはハイパースペクトルイメージングのいずれかまたは両方を意味すると、当業者により理解される）は、組織の健全性および生存能力を維持するための組織代謝および組織灌流の適切性に関してレポートする。情報の両方の部分を用いて、MHSIデータから計算される組織OxyHbおよびDeoxyHbヘモグロビンのレベルは、組織酸素飽和（ $S_{HbO_2}$ ）および全体ヘモグロビンに関する情報を提供できる。MHSIデータから計算される水分レベルは組織水和状態に関する情報を提供できる。ショック状態では、ハイパースペクトルイメージングのパターンはまた、血行動態悪化に対する人体の応答を表すのに有用である。血液量減少に対する人体の応答では、血流を中心に集めるために、血液はその過程で皮膚から急速に離れて分流することが多い。このように、皮膚および皮膚の微小循環のパターンまたは皮膚の水和状態を監視することにより、血行動態悪化の重大度に関する早期情報を得ることができる。他の疾患状態、例えば糖尿病、全身感染症、または肺疾患に関係する微小循環変化は、同様にして評価できる。他の急性または慢性の生理的または代謝変化は、同様の方法[ J F 3 ]により定義、評価、追跡できる（Greemanらによる、Lancet 2005；366：1711）。

#### 【0029】

組織画像の変化は、全体変化と、局所血流および水および試験中の微小循環ベッドの特定の応答に関連するより局所的な変化に係する領域変化との両方を反映する。異なる組織または微小循環ベッドの応答（例えば、皮膚 - 口内粘膜、または前腕などの周辺部分から皮膚 - 胸壁などの中心部分から皮膚）と、それらの時間経過による相対変化とを比較することにより、追加の情報を提供する。

#### 【0030】

病院においては、複数の測定を実施して、ショックの監視を試みることができる。循環虚脱への進行は多くの場合、血圧および血液の酸素輸送能力の大幅な低下と、心拍数の上昇と、脈拍特性の変化とに基づいて監視される。血圧および酸素輸送能力の変化を減少させるいくつかの補償メカニズムが存在し、ショックの早期評価のためにこれらの測定値を使用することを制限する。低血圧および他の徴候の発生とショックの症状とは、循環障害の開始を示すことはなく、代償障害の開始、すなわち、有効な治療の導入には遅すぎるときの時点を示す。

#### 【0031】

別の標準バイタルサインである心拍数は、ショックの周知の非特異的指標である。負傷兵または負傷した患者の心拍数が増加すると、「闘争」反応が戦闘の自然な結果であることから、正確に判断できなくなる。より侵襲性または広範な測定は、戦闘中あるいは通常の救急車または救急室環境における最初または早期対応としては現実的ではない。これらの環境では、例えば、血液ガスおよび心拍出量の測定値を得る、肺動脈（Swan-Ganz）カテーテル法などの侵襲性監視を実施することは不可能なことが多い。したがって、軍および民間領域の両方において、小型、非侵襲性および携帯型測定システムの必要性が存在する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 2 】

血液ガスの非侵襲性測定は、例えば、経皮的酸素部分圧および/または炭酸ガス部分圧 ( $P_tCO_2 / CO_2$ ) を用いて実行できる。これらの測定の1つの欠点は、それらが、全体の組織状態を反映しない小さいサンプルサイズに依存することである。さらに、皮膚上へのプローブ配置が血流および生理機能を変化させることである。

MHSI データはまた、以下の測定値、すなわち、皮膚温度、コア温度、心拍数、R-R 間隔変動、動脈血圧、呼吸終期  $CO_2$ 、 $tcPO_2$ 、頭蓋ドブラー、パルス酸素計、レーザドブラー、超音波、NIR ポイント分光分析、神経伝導、心拍出量、一回拍出量、中心静脈圧、肺動脈圧、肺毛細血管楔入圧、組織水和測定、pH、ラクテートなどの血液化学特性値、の1つまたは結合により提供されるデータと結合することにより、介護者の追加情報を提供し、診断精度を向上し、また生理的状态の変化または切迫したショックの早期警告を送出できる。

10

## 【 0 0 3 3 】

皮膚は監視に特に適する対象箇所である。MHSI などのカメラベースの技術の容易な利用可能性に加えて、ショックおよび他の全身疾患状態に対する皮膚の微小循環の優れた応答性がある。皮膚を監視することにより、MHSI は、失血、血液希釈を含む原因による血液または赤血球容積の減少と、組織水分または中心器官への血流を防止するために皮膚から離れて分流する血液の増加と、に関連する変化を追跡できる。情報はまた、皮膚の微小循環に特定の影響を与え、原因ならびに傷害または疾患状態および体の応答の重大度に関する追加情報を提供できる、自立神経系の応答に関しても得られる。これは、様々な疾患状態、ショックの様々な形態、または特定の微生物に対する敗血症性ショックの場合において、異なる可能性がある。MHSI により得られた皮膚の測定値を用いて、酸素送達、酸素抽出、および水和レベル情報を導き出すことができ、これら情報を二次的に用いて、ショックおよび糖尿病などの様々な疾患状態に関連する生理機能を評価できる。

20

## 【 0 0 3 4 】

オキシヘモグロビン ( $OxyHb$ )、デオキシヘモグロビン ( $DeoxyHb$ )、水分率は、関心領域 (ROI) 全体わたる平均値を反映する画像またはスラーとして独立に表示ことができ、あるいは、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン率を用いて、ハイパースペクトル組織酸素飽和 ( $SHSO_2 = OxyHb / (OxyHb + DeoxyHb)$ )、全体ヘモグロビンを計算できる。この情報は白黒または疑似カラー画像として表示することができ、あるいは、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン値 (または酸素抽出および送達と等量のそれらの組み合わせ) は、血圧などの形式 (例えば、 $XX / YY$ ) で一緒に表示することもできる。この表示を用いて、ROI 内の任意のピクセルのオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン値を表し、また、ROI 全体にわたるまたはROI の任意の小部分におけるオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン値を表すことができ、あるいは、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン値を公式またはアルゴリズムによって単一数値 (例えば、ハイパースペクトルショック指数) に結合できる。これらステージにいずれにおいても、水分率または他の生理的値または生物化学的値からの追加データを加えて、技術の有用性を向上できる。例えば、異なるカラー方式を選択して、所定の画像内に  $OxyHb$ 、 $DeoxyHb$  および水分率を表示し、あるいは、ピクセルまたは領域の各水分率に対するスカラー値を  $XX / / YY / / ZZ$  として表示できる。

30

40

## 【 0 0 3 5 】

例えば、関心領域における皮膚から決定される  $OxyHb$  率の平均は、ショックの開始前に減少するが、この値の標準偏差は増加する。これらの傾向は、人間および豚の両方のLBNP 出血試験において観測された。さらに、 $OxyHb$  率、ばやけ指数、および時間指数の平均および標準偏差から導き出されるハイパースペクトルショック指数は、心拍数および下半身陰圧と相関関係を有し、一回拍出量およびパルス圧との妥当な相関関係を有する。例として糖尿病を用いると、 $OxyHb / DeoxyHb$  値は一般に、管理された患者では 30 / 40 程度であり、糖尿病による神経障害を有する患者では 20 / 50 であ

50

る。

#### 【0036】

麻酔は皮膚血流の制御メカニズムを変化させ、通常血液量減少に応答して発生する血流振動を減衰させる。ハイパースペクトル画像は、麻酔患者と目の覚めている患者では異なり、麻酔の深さで変化し、あるいは、投与された特定の薬物により変化する。各種の薬理学的状態のライブラリを用いて結果を改善できる。例えば、Freemanらによる米国特許第6,640,130号は、多変量分類アルゴリズムによって、温度測定値を含む複数の画像およびスペクトルから抽出する情報を利用することを開示している。患者条件に関する情報に加えて、他の血行動態または他のパラメータ、推定診断または管理された治療が結果を改善できる。Bravermanらは、皮膚循環の微細解剖学およびレーザドップラー測定による血流の領域不均一性との間の関係を述べた。彼らはまた、同側肢および対側肢上の部位間の皮膚血流振動における共時性を開示し、このような振動が交感神経系によって中心的に制御されることを示唆した。

10

#### 【0037】

下半身陰圧を施されている麻酔をかけられていない患者にMHSIを利用する別の研究では、画像の関心領域(ROI)内の領域不均一性の増加は、組織のオキシヘモグロビンおよび酸素飽和( $S_{HbO_2}$ )のハイパースペクトル測定によって立証され、またこのオキシヘモグロビンおよび酸素飽和 $S_{HbO_2}$ の均一性の変化は、異なる時点で収集された画像間の均一性に大きな変化があるのと同様に、中心の血液量減少の応答の顕著な特徴である。

20

#### 【0038】

体温調節は皮膚循環の主要な機能であり、低体温症は一般に外傷傷害において現れる。また、血行動態不全および他の医療問題を有する患者の早期治療を支援するための治療法は、現在開発中である。全身低体温症および局所的皮膚の全体ヘモグロビン、酸素送達、酸素抽出、および酸素飽和は、MHSI技術によって定義できる。出血性ショック試験中の皮膚酸素飽和( $S_{HbO_2}$ )およびOxyHbの平均値の減少は、全身低体温症が原因で発生するものではなかった。コアおよび皮膚温度は維持されていた。

#### 【0039】

別個のパイロット試験では、中等度低体温(32℃まで低下)は、出血性ショックで観測されたROI全体にわたる組織酸素付加において同一平均変化を発生しない。より大きな変化はより極度の低体温(26℃)において見られた。低下した代謝要求が低体温の間における脱飽和を妨げたとも考えられる。これらの試験は麻酔をかけた豚で実施したものであり、起きている人間または麻酔をかけられた人間における結果と大幅に異なる可能性がある。様々なパラメータおよびパターンが、低体温が発生するかまたは誘発される環境の下における生理的状態の監視に有用なこれらの環境の下で導き出される。MHSIは、低体温に関連する全身生理機能および代謝状態の監視に有用である。

30

#### 【0040】

従来は、医師は、全身灌流の表示として毛細血管の再補充を用いていた。いくつかの他の特許は、ショックの早期検知を実現することを試みる方法を記載している。Shaniらは、患者の皮膚の変化を記録する光学デバイスから成るショック監視装置を記載している(米国特許出願公開第20040249290号)。この特許出願では、医師が皮膚を押すのと同様に、圧力が患者の皮膚周辺に短い時間加えられる。皮膚が白から黒さらにピンク色に変化するのに要する時間は、光学デバイスにより自動的に検知され、毛細血管補充時間の測定値を得る。

40

#### 【0041】

上述のとおり、血圧測定値は、ショックに関係する低血圧を識別するのに最も一般的に使用される。最近のいくつかの特許では、ショックの監視に血圧測定値を使用する別の方法を記載している。Sharrockらは、心臓血管系を監視する非侵襲的方法を記載している(米国特許出願公開第20030040675号)。この方法では、圧力センサが血圧カフの下に置かれる。「超収縮期」測定がなされ、すなわち、カフ圧力が患者の全身

50

血圧より高いときに、圧力測定がなされる。記録された時系列は、心拍による発生する初期インパルスを示し、その後に循環系内部からの一連の反射が続く。この特許出願は、圧力時系列から血管収縮度合いを推定する方法を記載している。データは超収縮期測定がショックの診断を支援できることを示している。

#### 【0042】

血圧測定値の第2の用途はCohenらにより記載されている(米国特許出願公開第2004015816号)。この方法では、心拍出量に比例する量は循環系統に対する全体抵抗を推定することにより血圧測定から計算できる。心拍出量は、明らかに、上述のとおり、ショックの開始を識別する重要なパラメータである。しかし、装置が心拍出量に比例する量を推定するため(直接の心拍出量でなく)、装置を使用してショックの開始を検出する前に、各患者に対するベースラインの測定を必要とすると予測される。さらに、心拍出量測定自体により生成される数値は常に、回復不可能な血行動態障害に関連付けられるとは限らない。すなわち、所定の各個人の応答または回復力における変動性が存在する

10

これはより簡単に、MHSIで利用できる複数パラメータにより定量化および監視される。

#### 【0043】

同様に、糖尿病または鬱血性心不全などの慢性状態では、酸素送達および抽出における微小循環の変質および変化をでき、疾患状態または疾患の進行に関する有用な情報を提供できる。また、所定の各個人のショックに関するデータは、糖尿病、鬱血性心不全または微小循環または皮膚に影響を与える他の疾患状態を反映する、所定のベースラインに関連する。糖尿病の発病率が増加すると、慢性の糖尿病のベースラインにおける急性ショックの発現の認識は必須である。同様に、鬱血性心不全は慢性状態であるが、そのうちの1つの、心臓性、出血性、敗血症性または他のショックの評価は特に重要である。既に述べたとおり、鬱血性心不全パラメータのベースラインライブラリを用いて、ショック状態のこのような患者に見られる特徴の重要度はより簡単に判断できる。この方法は、Freemanらによる先の米国特許出願第20040236229号に記載されており、上記出願の全内容は参照により本明細書に引用したものとする。

20

#### 【0044】

上述の方法の説明に関して1つ補足すると、上述の方法は、多くの場合MHSI測定と相補的であることである。例えば、血圧から得られる推定値は全体循環系に関する情報を提示し、MHSI測定は皮膚の循環パターンの局所変化を示す高分解能画像を提供する。

30

MHSIは「画像生成分光分析」の方法である。分光分析は各種組織における代謝状態を監視するために広く使用される。例えば分光分析方法は、異なるオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン吸収帯域を利用して動脈酸素飽和を推定する、上述のパルス酸素計に組み込まれている。近赤外領域における点の分光分析は、皮下組織、筋肉および/または脳における酸素の組織飽和に加えて組織水和を求め、出血性ショック、四肢部分症候群および後続の頭部の外傷の患者監視に対して使用される。

#### 【0045】

近赤外測定値は、ショックの検出に使用できる血液酸素化の判断基準を与えるために使用される。Wardらによる最近の特許(米国特許出願公開第20040039269号)は、組織の特性測定のために紫外線、近紫外線および近赤外線吸収ラマン分光分析および蛍光分光分析を使用するショックを監視する方法を記載している。本発明は、中でも、Wardらにより記載されているとおり、弱い蛍光および共鳴ラマン信号の収集に必要とされる高感度検出器を必要としない、ショック検出のための可視およびNIR散乱反射分光分析の使用を開示している。

40

#### 【0046】

近赤外線(NIR)および関連する点の分光測定に関しては、これらの分光分析方法は画像を生成せず、したがって、ショックに対する体の応答の予測に重要である血流の空間分布および微小循環変動に関するいずれの情報も供給しない。さらに、ヘモグロビン吸収信号は、NIRと比較される可視領域においてはより強力である。常に存在する生体的お

50

よび光学的雑音を仮定すると、より高い信号対雑音比のため、可視領域におけるヘモグロビン関連処理を定量化することは簡単である（提案されるMHSI方法で実行されるとおり）。NIR分光分析は、筋肉および脳といった深部組織を監視するために主に開発されてきた。皮膚および皮下の測定値が収集され、報告されているが、インターオプトロード距離および他の技術的な問題の理由から、（おそらく皮膚の不均一性に関連する問題を含む）これらの結果はこれまで変動が大きかったため、これらの技術は臨床業務ではいまだに広範に使用されていない。

#### 【0047】

地質学上の地形の分析のために空輸システムにおいて数十年間使用された、HSIは近年、生物医学に利用されている。反射光のスペクトルが領域内の各ピクセルに対して取り込まれ、このようなスペクトルに対しそれぞれ標準スペクトル分析がなされる。これは、関心領域（ROI）の化学物質含有量に基づいた画像の生成を可能にする。これは組織構造部分の顕微鏡試験に採用されている。生体内で、MHSIを局部的に使用して、虚血・再灌流、後続の一酸化窒素吸入および抑制のモデルにおける、および鎌状赤血球病の患者における、皮膚酸素飽和の巨視的分布を実証する。MHSIの1つの用途は、形成手術後の組織生存性の早期予知にある。生存性を維持するのに不十分な酸素化を有する組織は、手術直後に取得された近赤外線スペクトル画像から計算される酸素飽和マップから容易に明らかになる。これに反して、切迫した壊死の臨床的徴候は手術後6～12時間、裸眼では見えない。熱傷後の組織の生存性の評価もまた実行されてきた。

#### 【0048】

微小循環に関するMHSI情報は、糖尿病の患者の局所および全身微小循環変化の評価に有用であり、局所（例えば足の甲）および全身（例えば前腕）組織酸素化および $S_{HSI}O_2$ および糖尿病の肢の疾患および潰瘍の発症の危険性を反映するMHSIデータ間には、相互関係が見られる。 $S_{HSI}O_2$ に対する通常値は、管理被験者、糖尿病患者および神経障害を有する糖尿病患者では42%、32%および28%である（Greenmanらによる、Lancet 2005; 366: 1711）。神経障害を有する患者は肢の潰瘍の発症のより高い危険性を有する。神経機能は、ほかは健康な各個人の負傷した皮膚に近接して一般に見られる、神経障害性の糖尿病患者における血管拡張の不足により明白である、微小循環の制御において重要である。

#### 【0049】

本明細書では、ハイパースペクトルイメージングが提供する詳細なレベルにおける軍および民間の領域の両方におけるショックのリアルタイムまたは略リアルタイム評価を実行および監視する装置および方法に対する実際的な必要性に適合する、全身疾患の評価に対するMHSIの適用が記載される。

#### 【0050】

ここで具体化され広く説明されるとおり、本発明は、リアルタイムまたは略リアルタイムのハイパースペクトルまたはマルチスペクトルイメージングによって、組織（組織、および各種器官の粘膜または漿膜を含む）への酸素送達および抽出および水分送達、およびこの送達の適切性に対する局部組織の応答を含む、生理的パラメータアレイを評価する方法および装置に関する。

#### 【0051】

ここに記載される本発明は、ショック前またはショック中に発生する状態（出血性、血液量減少性、心臓性、神経性、敗血症性または他のショック状態のいずれであっても）を含む、全身生理機能を示す、組織および微小循環（ここでは皮膚から取得する画像に対して説明されるが皮膚に限定されない）における変化を監視する、非侵襲性手段、および一般には必須でないが、非接触手段として、ハイパースペクトルまたはマルチスペクトルイメージングを使用する。微小循環における変化はまた、ここに記載されるとおり、治療または蘇生および患者の生存性の適切性を監視する指標を提供する手段として、他の生理的状态または障害を示す。従来方法とは異なり、MHSI手法はイメージングシステムを使用し、皮膚の循環パターンの変化およびこれらの変化における変動を表示し、注意を引

くことができる。変化の特定の１つの種類である色むらは、ショック症状として公知である。

【 0 0 5 2 】

本発明は、生理的状态または応答の評価または治療に対して可能な応答が有利である場合、ショック、糖尿病、感染、敗血症、脱水、低体温症、低酸素症、無重力環境、鬱血性心不全、高血圧、低血圧または他の生理的障害に関連する微小循環または組織酸素化の変化が存在する、軍、救命救急および慢性疾患の管理施設において適用可能である。ショックは急性微小循環病理学の一例としてスペクトルの一端を表す。糖尿病患者はスペクトルの別の端を表し、より緩慢でありより慢性である変化に関連付けられるが、微小循環の変化においても反映される。

10

【 0 0 5 3 】

本発明の測定装置および方法は、また、治療および生存性の評価の選別、評価、診断、早期警告、監視に対する生理機能監視が有効である、ショックおよび他の急性および慢性状態の多くの形態に適用できる。出血性ショックで観察できる酸素送達および酸素抽出および水和における変化の不整合に対する局部応答に関連する、微小循環の変化に加えて、または代わりに、ハイパースペクトルイメージングによっても識別、評価および定量化できる他の形態のショックに関連する他の特定の発見を予測する。例えば、敗血症性ショックでは、多様な炎症性メディエータの存在が微小循環に影響を与える。次に、これらの微小循環の変化はMHSI技術を使用して識別され監視される。これにより、汗腺またはショックの開始または進行、または抗生物質の薬効、点滴剤の管理、低血圧を治療する昇圧薬または（ドーパミンまたはネオシネフリンといった）急性の心臓性の代償不全または他の形態の治療の監視に関する、特定の情報を可能にする。観測される微小循環の変化は、また、特異体質性の組織の識別特性に関連付けられる、原因の微生物の決定に有用である。

20

【 0 0 5 4 】

他の慢性状態においては、MHSIを使用して組織から空間およびスペクトルデータを引き出して、特定の治療の管理に対するおよびこのような治療の監視に対する指標に関連する情報を提供できる。これは、高血圧または鬱血性心不全の患者の治療において医師を支援するMHSI測定の使用を含み、特定の血圧降下薬または後負荷軽減薬の使用に関する決定において支援できる有用な情報を提供する。患者を特定の治療方法に対して選択するか、またはMHSIを用いて治療を監視できる。追加の用途には、ステロイド治療における生来の組織または負傷した組織の監視を含む。別の用途には、神経欠陥の全身影響に対する監視を含む。

30

【 0 0 5 5 】

別の用途は、ICUおよび救命救急診療に対する高度な代謝監視であって、この場合は代謝支援および組織酸素送達および抽出の適切性を定義する。これは特に、医療を最適化しおよび治療を調整するために、換気および循環補助の適切な組み合わせを決定するのに有用である。別の用途は呼吸の適切性を評価することである。損傷した肺を有する患者では、過剰な呼吸または過剰な酸素化は時には組織を損傷し、入院を長引かせる一因となるか、またはさらに長期間の不満足な結果または死亡に至る。したがって、真に必要な換気補助の最小量を決定して、適切な組織酸素化および呼吸を維持することは有用である。これは、組織のオキシヘモグロビン、組織のデオキシヘモグロビンの測定から得られる酸素送達および酸素抽出のレベルの監視により、および/または監視される組織（例えば、皮膚、粘膜または他の組織）の水分に関する情報の追加を行ってまたは行わずにこれらの測定の両方により提供される情報の使用により、決定できる。これはまた、気管支拡張薬、界面活性剤などを含む肺疾患の薬剤に対する必要性の決定に有用である。

40

【 0 0 5 6 】

生物剤または化学薬剤に曝露される患者のハイパースペクトルイメージングは、事前の患者処置またはその後の臨床検査を行うことなく、戦場、診療所および病院環境における迅速な使用に対する非専門スタッフによる簡単な実施を可能にする。一実施形態においては、生物学的な関連化合物のスペクトルおよび空間データの使用により、MHSIは散発

50

性の感染または病気の流行のどちらかに関連する各個人のまたは集団の感染を判断する生理学的変化を識別するために使用される。これらの環境では、M H S I は、負傷者の分類、選別、診断、治療の決定、治療の監視、疾患の進行または解決を監視するのに有用なツールを提供する。化学細菌戦争（C B W）剤への曝露の可能性に関して、M H S I は原因である可能性がある病原体 / 分類を決定し、曝露の範囲、疾患の進行および治療の有効性を決定する。病原体の分類間を区別する迅速で低費用であり、非侵襲性の選別ツールは病気の流行中の、集団の重要な部分の評価を可能にする。

#### 【 0 0 5 7 】

局部的に、M H S I は、診断を容易にするために、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの組み合わせおよび水分データの画像を使用して天然痘などの各種の免疫の「取得」を評価する。特定のレベルで、すべての病原体は微小循環の変化の原因となり、体自体は局部化または浸透された皮膚徴候を含む、免疫応答を高める「生物増幅器」として作用する。応答自体は、生物剤への曝露を示すわずかな変化を検出するために要求される。全体として生物体における生物剤の特徴的な影響は比較的動的であり、現場でのいくつかの小さい細菌またはウイルス粒子の識別がより困難な作業であるのと対照的に、検出のためのより大きな「信号」を生成する。この自然な応答の効果によって、一実施形態においては、M H S I は、自然な病気の流行または生物戦争のシナリオにおける感染の危険性があるこれら进行评估するための選別ツールとして有用である。

#### 【 0 0 5 8 】

C B Wへの用途を超えて、ハイパースペクトル技術はより広範に、感染環境における全身性の病態生理学に局部情報を関連付ける能力を提供する。感染の迅速および正確な決定および分類は、H I Vまたは化学療法のために免疫不全の患者から敗血性ショックにある高齢または非常に若い患者におよぶ患者の広範な集団に有利である。感染性微生物の分類の区別により、M H S I は抗生剤の処方計画の主要な選択の決定を支援するかまたはウイルス性胃腸炎および虫垂炎間の診断を支援する。別の用途では、M H S I はあまり深刻ではない代謝変調および糖尿病といった慢性疾患の後遺症を評価するために設計される。糖尿病患者は、アテローム性抹消血管障害または糖尿病性の肢の潰瘍の後の四肢欠損の危険性があり、早期段階における感染の拡大または全身性の後遺症を検出する装置は一般に有用である。

#### 【 0 0 5 9 】

化学薬剤または生物剤曝露においては、M H S I は、負傷または感染した各個人の血流力学状態を迅速におよび正確に評価するために使用できる。O x y H bおよびD e o x y H bおよびH<sub>2</sub>Oまたはこれらのパラメータのいずれもの組み合わせのいずれかにおける局部変化は化学薬剤または生物剤に曝露された可能性がある被害者の生理的状态を評価するために使用できる。免疫性または炎症性の心臓血管または神経学的または他の応答に関する特定の変化が与えられると、曝露の重大度、薬剤の識別、曝露の継続期間、応答の重大度および医療者に有用な他の有効なパラメータが評価され、長い期間追従される。M H S I は、患者に触れるまたはいずれの保護装備を取り外す必要なく、患者の状態を評価するのに有用な「バイタルサイン」を取得する非接触手段を提供する。難しい化学細菌戦争（C B W）の人体保護装備は、C B W装備も装着している可能性のある負傷者の標準的評価に必要なアクセスから、医療従事者または最初の対応者を保護できる。脈拍を取り、血圧を測定することが、不可能な場合も多い。汚染された可能性のある個人に接触している全ての装置もまた、汚染される可能性があり、煩わしい浄化処置または使い捨てカバーが無くては、再使用できない。したがって、このような状況において生理的評価および血行動態評価を提供する、遠隔検知技術としてのM H S Iの使用は極めて有利である。また、検知技術は、装備の透明プラスチックのフェースプレート、または他のこのような窓などの、C B W装備の一部分を通して、または不透明な繊維または他のこのような素材を通して直接、確認するのが望ましい。

#### 【 0 0 6 0 】

一実施形態においては、提案される本発明は、化学 / 生物保護服により妨害される戦場

10

20

30

40

50

の衛生兵に対する重大な被害者の情報を知らせる「バイタルサイン」を提供することにより、外傷の選別を可能にする。新しい「バイタルサイン」測定結果と解釈できる情報を提供する。結果として得られるMHSIアルゴリズムは、必要とされる判断基準を、本質的に識別することにより、最も効果的な負傷者の治療および遠隔の負傷者の選別を可能にする。本発明はまた、生存/死亡状態、障害の重大度および進行および負傷者が救命診療行為を必要とするかについての他の方法では得られない情報に基づいて、負傷者の優先順位付けのより優れた意思決定能力を衛生兵に提供する。

#### 【0061】

一実施形態においては、戦闘衛生兵により携行される携帯端末(PDA)のような装置は、HSI画像を撮影するときに保護手袋を付けていても押すことができる単一ボタンを有し、数値の出力、またはより簡単には負傷した兵士の医療状態の簡単な視覚コード(緑、黄、赤)を提供する。MHSIはCBW装備した戦闘衛生兵が、

- 1) 兵士が負傷後即時に負傷者の分類を開始する、
- 2) ショックに対する負傷の重大度および進行のより正確な情報を受け取る、
- 3) 利用可能な治療および避難を最適化する、ことができるようにすることにより戦闘の死亡率を低減できる。

最終的に、戦場の衛生兵の活動中の死者の割合が(CBW問題がない場合であっても)歩兵の割合の2倍であるため、HSIは、非接触およびより遠隔の測定を可能にすることにより、死亡したまたは救出不可能な兵士の特に化学/生物領域における早期識別の提供により、戦闘衛生兵に対する危険性の低減に役立つ。

#### 【0062】

好ましい一実施形態においては、MHSIを使用して、空間およびスペクトルデータの組み合わせに基づいた略リアルタイム情報に対するハンドヘルドの堅牢なターンキーシステムを提供する。スタンドオフ型ツールとしての使用に対して設計される場合、この実施形態はオペレータの器用性をそれほど必要とせず、CBW装備を着装したエンドユーザにより操作できる。最適には、戦場またはCBW剤の検出装置は、遠隔または現地の光源を用いた遠距離からの情報を提供するが、最低限でも、同等なインチの操作距離は各個人への接触を必要とする評価に勝る大きな利点を提供する。標準的なガスマスクを通して曝露した腕または目/顔領域を監視することは、生物学的評価に対して、必要な表面を提供する。ハイパースペクトルイメージングは、CBW保護服を着用する提供者が使用するための、非接触バイタルサインモニタ(例えば、非接触診断またはバイタルサイン)と同様のスタンドオフ型デバイスとして使用されることにより、様々な距離および犠牲者へのアクセスがCBW保護服のため困難である場合において、代謝の機能障害および切迫した血行動態虚脱を予知することができる。

#### 【0063】

一実施形態においては、上述のとおり、MHSIは局部空間およびスペクトルデータを提供し、このデータを用いて、血管拡張付随麻酔および、全身または下半身の血管系における全身麻酔または局所(例えば脊椎)麻酔のどちらかのオフセット効果に対するネオシネフリンといった血管収縮剤の使用の可能性を判断する。

#### 【0064】

好ましい別の実施形態においては、提案される発明の一部は、安定化のため体に非締付けアームバンドまたは他の固定具により取り付けられ、長期間の複数読取を容易にする。画像データまたは計算結果は離れたモニタにワイヤによりまたは電子的に送られる。別の実施形態は、皮膚からまたは口腔、直腸または膀胱の粘膜または他の組織から画像データを取得するために組織に密着または軽く接触するイメージャの固定方法を提供する。

#### 【0065】

一実施形態においては、好ましくは特定の診断プロトコルを用いる、提案される本発明は肺塞栓に続く肺および循環機能の適切性を評価できる。

別の実施形態においては、好ましくは特定の診断プロトコルを用いる、提案される本発明は、末端器官の組織(皮膚など)の代謝の必要条件に適合する低ヘマトクリット値の適

10

20

30

40

50



切性の決定の支援において、慢性貧血、白血病または他の癌の評価および管理を支援できる。

【 0 0 6 6 】

別の実施形態においては、提案される本発明は、好ましくは特定の診断プロトコルを用いて、化学療法薬および副作用の評価および管理を支援する。

別の実施形態においては、提案される本発明は、好ましくは特定の診断プロトコルを用いて、心臓または腎移植に続く臓器拒絶反応の全身症状の管理または評価を支援できる。

【 0 0 6 7 】

一酸化炭素の一意のスペクトル特徴が与えられると、一実施形態においては、M H S Iは、可能性のあるまたは実際の一酸化炭素の曝露に続く患者の診断および監視における使用に対する一酸化炭素レベルの評価および報告および一酸化炭素の組織レベルの決定および治療の監視および調整における支援をするように設計される。

10

【 0 0 6 8 】

提案される本発明の一実施形態は、循環または呼吸の悪化のどちらかまたは両方を有する、負傷または熱傷患者の選別、診断、評価および監視における使用に適するように構成される。

【 0 0 6 9 】

提案される本発明の一実施形態は、熱病または感染症の患者の監視の使用に適するように構成される。微小循環の結果に対する炎症性および血管作用性の応答が与えられると、M H S Iは、多様な生物体に対する通常反応、あるいは化学療法または内因性疾患（例えばA I D S）を有する免疫不全の患者の応答を監視するために使用される。

20

【 0 0 7 0 】

提案される本発明の一実施形態は、輸血の必要性および赤血球量または血液量が適切に置き換えられる場合を識別する使用に適合するように構成される。

ヘモグロビンおよびヘモグロビンの分解生成物を測定する能力のため、提案される本発明は新しい血液の代替物の評価および臨床環境におけるこれらの使用の監視に対して有用である。これは、循環血液内の酸素運搬能力の適切性の決定から、M H S Iのスペクトルおよび空間特徴を用いる、毛細血管または小血管からの代替物の溢血の可能性の追跡に及ぶ。

【 0 0 7 1 】

30

提案される本発明の一実施形態は、低血圧患者に対するエピネフリンなどの昇圧薬について、投与量および種類（例えば血液または晶質）を決定する用途に適合するように構成される。

【 0 0 7 2 】

提案される本発明の一実施形態は、急性または慢性高血圧の場合の降圧剤治療の選択および効能の監視に適合するように構成される。

【 0 0 7 3 】

提案される本発明の一実施形態は、薬剤開発または調査ツールまたは患者選定として臨床試験に対する患者の選択または評価において、および組織の微小循環または水和における影響を有する任意の薬剤または薬剤候補の監視に適合するように構成される。

40

【 0 0 7 4 】

発明者らは、皮膚からの読取に主力を置いてきたが、同様の測定装置（組織および評価部位に特定の様々な前置光学系およびデータ処理を備える）が使用され、データ分析が、頬、膀胱、直腸、食道、鼻咽腔、または他の粘膜、爪床、耳たぶ、手掌または手掌の皮膚または内部器官の漿膜表面などの、他の部位から得られたデータから実行される。適切な画像を得るためのイメージングシステムおよびプローブは、特に、各位置に対して設計できる。これらの測定値は、間隔を空けてまたは連続的に取得し、静的測定値または傾向情報について記録できる。

【 0 0 7 5 】

不利な結果と相互に関連する組織水和、全体ヘモグロビン、酸素送達、酸素抽出、S<sub>H</sub>

50

$S_{H S I} O_2$  または循環パターンの変化を明らかにすることによって、M H S I 方法はさらに、患者生存性、ショック状態、生理機能、水和状態、失血を補償する能力、ショックの種類、感染症または敗血症性ショックに反応する生物体または生物体の種類、および治療の効率または適切性に関する情報を提供できる。組織中の水分量もまた、この決定には有用であり、全体ヘモグロビン、酸素送達、酸素抽出、 $S_{H S I} O_2$  または循環パターンまたは時間移動データと組み合わせられ、あるいは独立して使用されて、ショックまたは他の有用な血行動態パラメータと相関を有する指数に関連する早期情報を提供する。データおよびアルゴリズムは、以下の3つのタイプのデータの、それぞれを中心に生成できる。この3つのタイプのデータは、1) a) オキシおよび空間情報、または b) オキシおよびデオキシおよび空間情報、または c) 使用できる空間情報を有する  $S_{H S I} O_2$ 、d) オキシの平均変化、e)  $S_{H S I} O_2$  の平均変化、を有する可視 M H S I データのみ、2) R O I 全体にわたる平均としての、大部分の水分および若干のデオキシ情報を有する赤外 M H S I データのみ、3) 1 と 2 の任意の組み合わせ、である。

10

#### 【0076】

一般的には、本発明はイメージングシステムを使用して、皮膚または他の組織の一領域を表すデータの多次元「ハイパーキューブ」を取得する。これは、R O I 全体にわたるスペクトル情報の提供に役立つ、複数の波長帯域または少なくとも2つの帯域から構成できる。ハイパーキューブは、空間寸法、波長および時間の関数として光吸収に関する情報を含む。これらデータを処理して、空間位置および時間の関数として化学種の存在量の推定値を得ることができる。ショック監視の目的のために、血液オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの存在量の画像は特に有用である。これらの存在量の画像は、組織の血液量を評価することに使用できる。

20

#### 【0077】

健康な若者および試験動物においてはショック、皮膚酸素化の欠落が所定の R O I 全体にわたり比較的均一に発生する。様々な種類のショックの間において、複数の種類の反応が、個々にまたは同時に発生する。これらの内の4つを以下に詳細に説明する。第1は、組織中の  $O x y H b$ 、 $D e o x y H b$  および水分などの量の範囲および全体レベルの移動を見ることができる。第2は、皮膚の色むらを観察できる。色むらは、 $O x y H b$  および  $D e o x y H b$  レベルを皮膚全体にわたり不均一にさせる血管収縮の結果である。色むらが発生すると、相対的に高いまたは低い組織酸素化の領域が見られる。第3に、これら領域の位置は、血管系の収縮変化に応答して時間と共に移動する(時間移)。第4に、ショックに応答して新しい循環パターンが発生し、その一部が不足する結果に関連する。高齢および糖尿病では、ベースラインの大きい不均一性ならびに  $O x y H b$  および  $S_{H S I} O_2$  の低い平均レベルが現れる。

30

#### 【0078】

本発明は、画像処理技術を用いることにより、最後のパラグラフで述べる応答を利用して一連の評価基準を生成する。ここに述べるこれらの評価指標には、画像内のレベルの平均および分散、色むらの判断基準、および皮膚の時間変化速度の判断基準を含む。これらの評価指標を、個々にまたは組み合わせて使用して、ショックの早期指標を与える指数を求める。画像処理方法を用いて、患者の生存性を表すと考えられる循環特徴を強調表示する。H S I システムは画像処理方法を利用して、化学物質濃度の求められたプロファイルに基づいて R O I 内の階調パターンを表示する。所定の生理的状态と相関を有する、求められたスカラー値も表示できる。

40

#### 【0079】

第1に、H S I データを取得し、画像を記録し、発色団の相対的存在量を推定するのに用いられる方法を説明する。第2に、画像を処理して、ハイパースペクトルにより得られた量の全体的な大きな変化を検出するアルゴリズムを導き出す。第3に、可変サイズの R O I 内の分散を含む、皮膚の局所的不均一性を検出および評価する画像処理アルゴリズムを導き出す。第4に、皮膚の色むらおよびパターンの特徴を導き出す。最後に、患者結果またはショック応答の重大度または生理的傷害を示す可能性の高い画像内の特徴を検出す

50

る方法を説明する。

したがって、適切な H S I 装置の一実施形態を説明し、その後5つの処理ステップを述べる。

【0080】

(医療ハイパースペクトルイメージングシステム)

一実施形態においては、H S I データは、H S I 疑似カラー画像を同一H S I データから構成される高品質カラー画像と結合することによって直感的形態で表示される。関心領域 ( R O I ) の識別および評価は、カラーとH S I 画像との間を反転し、これらの画像を合成することにより容易に達成され、またR O I 上を拡大して分解能および追加情報を強調することで向上する。画像はコンピュータスクリーン、プロジェクタまたはヘッドアップ・ディスプレイで見ることができ、および/または任意の他のデジタル情報として格納および転送でき、および/またはプリントアウトできる。表示される画像は高分解能のハイパースペクトル画像を反映し、高性能ハードウェアにより改善できる。あるいは、データはR O I 全体、R O I 内の任意の所定のピクセルまたは選択された領域に対する単一スカラー数値として表すことができる。この実施形態においては、好ましくは、酸素送達および酸素抽出データはX X / Y Y の形式で表示される。血圧と同様および理解を容易にするために、このような測定はオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビン情報の両方を保持するが、2つの成分のそれぞれが特定情報を表示するため、単一スカラー変数よりさらに完全な画像を与える。

10

【0081】

20

生体系の複雑性により、医療従事者は与えられた事例に関する可能な限り多くの情報を得て、最も信頼できる診断を可能にすることを望むが、その情報を、意思決定を容易にするのに適用できる形態に減少させる必要がある。M H S I は医師に、現在は利用できないが、他の臨床評価と一緒に使用してこの決定を可能にする、追加情報を提供する。M H S I は手動でさらに分析する画像を提供し、結果は最初にルックアップテーブルと比較できる。最終的に、この結果をルックアップテーブルから予測される結果自動的に一致させるコンピュータアルゴリズムを使用できる。水もまた表示されるとすると、X X / Y Y / Z Z と表示される。

【0082】

さらに、H S I は多数のマルチスペクトルまたはハイパースペクトル情報を1つの画像に転記し、この1つの画像は、階調度マップで精細な階調を表示する数百万の色合いにより複合データを表示する。疑似カラー画像内の特定のカラーおよび特徴の明瞭な濃淡によって、腫瘍、結合組織、筋肉、溢出血液、および血管などの組織の種類の区別が可能になる。またM H S I により、適正な医療決定に有用な腫瘍グレードの略リアルタイムの識別を可能にする。

30

【0083】

M H S I の主目的は生理的関連データを収集し、容易に解釈できる数値、画像または他の形式で表示することにより、1) 目で見える能力を通常より拡張し、2) 観測可能なR O I のスペクトル特性を事前分析することにより、脳の能力を拡張し、3) これらタスクをリアルタイムまたは略リアルタイムデータ取得により実行する。アルゴリズムの目的は観測可能な患者の状態を診断および評価するために医師を支援することである。

40

【0084】

M H S I は可視画像に比べて多数の情報を保有する理由で優れており、反射された電磁気放射 ( 紫外線 - U V 、可視、近赤外 - N I R 、および赤外 - I R ) のスペクトルデータを使用する。異なる種類の組織が、それぞれ異なって光を反射、吸収、および散乱するため、ハイパースペクトルキューブは組織状態の間を識別するのに十分な情報を含む。ここでは、局所組織状態を用いて、全身状態あるいは個人または器官の生理機能に関するデータを収集する。M H S I は、スペクトルプロファイル ( 例えば、傾斜、オフセット、O x y H b 、D e o x y H b 、および水分 ) の小数の全体特性に基づいているため、安定性が高い。したがって、M H S I はスペクトル範囲に関して比較的融通性に富み、特定の光波

50

長に影響されない。M H S I は、吸収、散乱（傾斜およびオフセットから導き出される）と、1つの疑似カラー画像の酸素化情報との重ね合わせを可能にする高速画像処理技術を利用するため、高速である。

【0085】

画像キューブは、一般に、1分以内で収集できるが、典型的には、短い時間で収集される。画像処理技術の簡単性により、リアルタイムまたは略リアルタイムの結果表示が可能になる。M H S I は、色の差が、異なる組織種類、代謝、生理的状态または条件を反映する、様々な物質の濃度の階調マップ画像を提供できるため、解釈が容易である。識別は段階評価され、2値評価ではない。さらに構造の色および形状は、R O I 内の組織の様々な組成、生理機能または代謝または変動性を表す。

10

【0086】

本発明の1つの実施形態による携帯型M H S I は、図1に示される。携帯型M H S I 装置10は100ポンドより軽く、好ましくは、25ポンドより、さらに好ましくは、10ポンド未満である。好ましくは、携帯型M H S I 装置はバッテリー駆動であり、さらに好ましくは、既存の電源に接続するためのコネクタを有してもよい。

【0087】

携帯型装置10は光学的収集システム36および診断プロセッサ38を備える。光学的収集システム36は広帯域データ、可視データ、紫外線データ、赤外線データ、ハイパースペクトルデータ、またはそれらの任意の組み合わせデータを収集する手段を備える。好ましい実施形態においては、光学的収集手段は、第1ステージ結像光学部品40、スペクトルセパレータ42、第2ステージ光学部品44、および画像化センサ46を備える。1つまたは複数のサブシステム36が存在してもよく、例えば、単一サブシステム36を可視またはN I R L C T F のいずれか近くに形成することもできる。あるいは、可視L C T F 近くに1つのサブシステム36を形成し、N I R L C T F 近くに1つのサブシステムを形成してもよい。可視およびN I R 波長の両方に適応するL C T F を有する1つのサブシステム36が存在してもよく、あるいは現在は1つのサブシステムが可視およびN I R 用に2つ必要であるが、将来は結合されたV I S / N I R L C T F であってもよい。あるいは、光学的収集手段は、広帯域データ、可視データ、紫外線データ、赤外線データ、ハイパースペクトルデータ、またはそれらの任意の組み合わせデータの収集に適する任意の収集システムであってもよい。好ましくは、1つまたは複数の偏光子41、43 [ J F 4 ] が収集システムに含まれ、光を偏光面に集光する。

20

30

【0088】

スペクトルセパレータ42が内部で光を偏光しない場合、第1偏光子43は光路内の任意の位置に、好ましくは、受光カメラ46の前面に置かれる。第2偏光子41は照射光(20)の前面に置かれ、入射光の偏光が制御される。入射光は、カメラ46により記録される光で交差偏光されて、鏡面反射を減少させるか、またはある角度で偏光されて、カメラにより記録される反射光の強度を変化させる。

【0089】

照射は、好ましくはシステムの光受光開口近くの配置される遠隔光源20により提供される。光源は、処理アルゴリズムで使用される特定波長（または範囲）の光、または特定の波長範囲（例えば、可視および/または近赤外）の光を放射する集束L E D 光源の円形アレイであってもよい。受光開口を囲む1つまたは複数の円内の円形またはほぼ円形構成の光源は、陰影を低減する均一照射を提供する。光波長は皮膚上への全体放射を選択的に低減し、したがって、観察する被験者への観察効果を低減する。特に赤外領域では、これが皮膚への熱効果を減少させ、組織をより正常な状態に維持する。

40

【0090】

好ましい実施形態ではシステムが携帯型であるとして説明しているが、非携帯型システムを用いることもできる。好ましくは、光学ヘッドが試験室の壁に取り付けられる。別の実施形態においては、システムは作用場所を監視する観察窓を備える携帯型テーブルを有する。

50

## 【 0 0 9 1 】

第 1 ステージの光学部品は、偏光子を通して組織サンプルから収集された光を受光し、その光をスペクトルセパレータの表面上に集束させる。好ましくは、スペクトルセパレータは液晶チューナブルフィルタ ( L C T F ) である。 L C T F 4 2 は、選択された波長帯域からの光を、サンプルから収集された光からの狭い (例えば、 7 ~ 1 0 n m ) 帯域に順次提供するプログラマブルフィルタである。第 2 ステージの光学部品 4 4 は、スペクトルセパレータを通過する狭帯域の光を受光し、その光を画像センサ 4 6 上に集束させる。画像センサは好ましくは、ただし必須ではないが、 C C D ( 電荷結合素子 ) アレイまたは C M O S ( 相補型金属酸化膜半導体 ) 検出器などの 2 次元アレイセンサであり、このセンサは画像信号を診断プロセッサ 3 8 に送出する。

10

## 【 0 0 9 2 】

診断プロセッサ 3 8 は画像収集インタフェース 5 0 を含み、このインタフェースは画像センサ 4 6 の出力に回答する入力と、多目的動作モジュール 5 4 に提供される出力とを有する。多目的動作モジュールは画像処理を実行し、且つシステムの様々な部分を作動および制御するルーチンを含む。多目的動作モジュールは、また、光源 (例えば、 L E D アレイ) を制御して、測定の間においてアルゴリズムで必要とされるときに、オン / オフに切り換えできる。多目的動作モジュールは、フィルタ制御インタフェース 5 2 に提供される制御出力を有し、次に、前記インタフェース 5 2 はスペクトルセパレータ 4 2 に提供される出力を有する。多目的動作モジュールはまた、 1 つまたは複数の診断プロトコルモジュール 5 6 A、 5 6 B、 . . . 5 4 N と相互に作用し、およびビデオディスプレイに供給される出力を有する。診断プロセッサは特殊用途ハードウェア、特殊用途ソフトウェアを有する汎用ハードウェア、または前記 2 つの結合を含む。診断プロセッサはまた、多目的動作モジュールに機能的に接続された入力デバイス 5 8 を含む。記憶デバイス 6 0 およびプリンタ 6 2 もまた、多目的動作モジュールに機能的に接続される。

20

## 【 0 0 9 3 】

作動においては、携帯型または半携帯型装置は、対象部位、例えば掌側前腕または他の一般関心領域の近くで使用される。オペレータは最初に、入力デバイスを用いて診断プロトコルモジュールを選択する。各診断プロトコルモジュールは対象部位の特定の組織特性を検出する。別の実施形態においては、装置は一般医療診断に適合する単一の診断モジュールだけを含んでもよい。

30

## 【 0 0 9 4 】

診断プロセッサ 3 8 は、一連の伝達関数および画像処理プロトコルおよび選択された診断プロトコルモジュール 5 6 からの画像処理プロトコルを得ることによって、オペレータ入力に回答する。診断プロセッサはフィルタリング伝達関数を、フィルタ制御インタフェース 5 2 を介してスペクトルセパレータ 4 2 に提供し、次に、画像収集インタフェース 5 0 に命令を出して、画像センサ 4 6 からの結果として得たフィルタリングされた画像を収集および格納する。多目的動作モジュール 5 4 はこれらのフィルタリングおよび収集ステップを、選択された診断プロトコルモジュールに格納されたフィルタ伝達関数の数に応じて、 1 回または複数回繰り返す。フィルタリング伝達関数はバンドパス、多重バンドパス、または他のフィルタ特性を有することができ、好ましくは U V、好ましくは可視、好ましくは N I R および好ましくは I R 電磁スペクトルの波長を含むことができる。

40

## 【 0 0 9 5 】

好ましい実施形態においては、 R O I に光を供給する光源は、検出器により収集される戻り光をフィルタリングまたは選択するのとは異なり、フィルタリング、選択、または分離できる。このように、チューナブル光源は情報を送出する。あるいは、チューナブル光源およびチューナブル検出器の両方を利用してよい。このような調節は、 L C T F、音響 - 光チューナブルフィルタ ( A O T F )、フィルタホイール、整合フィルタ、回折格子、または他のスペクトルセパレータの形態を取る。光源は光ファイバであってよいが、好ましくは、 L E D ( 発光ダイオード ) である ( K . G o n o らによる「狭帯域内視鏡イメージングにおいて組織特徴を強調する装置 ( A p p e a r a n c e o f e n h a n c e

50

d tissue features in narrow-band endoscope imaging)」Journal of Biomedical Optics, 9(3): 568-77, 2004を参照のこと。本論文は参照により本明細書に引用したものとする)。この用途は、極めて斬新であり、広帯域光源としてLEDを使用することだけを基本とするのではなく、詳細には、LEDを選択して、関心部位の発色団に特有の照射を提供することにより、波長セレクトの必要をなくしている。LEDおよび他のシステムパラメータを選択して、装置(医療装置または環境、食品加工制御、医薬品処理制御、地質学、軍用その他などの他の用途で使用する装置のいずれであってよい)により測定される波長内に適切なスペクトル特性を有する任意の化合物のに関する情報を提供できる。

10

#### 【0096】

一実施形態においては、このような装置は、内視鏡の末端部、さらに好ましくは、使い捨て内視鏡、または低コストの近接光源(光ファイバ供給システムを有する遠隔光源と異なる)が有利である他の装置の末端部に特に適する。

#### 【0097】

提案される測定装置は、内視鏡、腹腔鏡、ポロスコプ、または体の内部または任意の構造体(例えば、工業配管、または機械類の内部位置に到達するのが難しい)の内面を試験するための他の剛体またはフレキシブル装置における、医療または他の用途のいずれかの遠隔装置の一部として使用して、診断または他のデータの有効性を増大させることができる。内視鏡、腹腔鏡、ポロスコプ、または体の内部または任意の構造体(例えば、工業配管、または機械類の内部位置に到達するのが難しい)の内面を試験するための他の剛体またはフレキシブル装置の場合には、上述のLEDシステムを内視鏡等の作用末端部に配置して、光ファイバにより末端部に伝送できる。あるいは、小型LEDを内視鏡等の末端部に配置して、ROIを直接照射できる。医療用途においては、このような内視鏡等を利用して、ここに提示される皮膚と同様の全身ショック読取值、または結腸炎虚血あるいは癌またはポリープなどの局所疾患のような局所的血液不足を評価できる。HSI画像を組織上に戻して投影することにより、診断および対象物の生検を容易にする。

20

#### 【0098】

別の実施形態においては、HSI測定装置は、遠隔検知用のロボット上に配置してもよい。別の用途では、レンズは遠隔位置からデータを収集するように構成できる。LED、レーザ、または太陽などの遠方透過または周囲光を有する他の照射源を用いて対象物を照射することもできる。これらはいずれも独立に使用でき、あるいは異なる種類を組み合わせ使用して、データ収集において用いられる全体光を供給できる。

30

#### 【0099】

このような好ましい実施形態においては、HSI測定装置は、血液量減少で生じる下半身陰圧の間にシミュレートされる極限環境状態における生理的状态を評価する非接触遠隔手段として使用される。好ましくは、バイタルサインは化学/生物戦争(CBW)防護服を着用する非技術系提供者により監視され、代謝障害および切迫した血行動態の虚脱を防止する。このようなシステムはCBWにおいて有利である。

#### 【0100】

光は、人間の皮膚または目的物の表面から、利用する波長に対して透明または部分的に透明な物質を通して収集できる。これの一実施形態においては、潜在的に有害な化学または生物剤から保護するのに使用される保護マスクを通過する患者評価である。

40

#### 【0101】

別の実施形態においては、LEDシステムまたは他の(例えば、フィルタベースの)システムのいずれであっても、反射光でなく透過光が比較的薄い組織部分(例えば、手の指または足の指の間の皮膚部分または耳たぶまたは頬など)を通して収集される。別の実施形態においては、透過性、透明または半透明フィルムまたは他の物質を皮膚上に置いて、照射光および反射光の両方をフィルタリングできる。

#### 【0102】

50

別の実施形態においては、本発明のシステムおよび方法を利用または適合することにより、固有あるいは注入または加えられた蛍光物質または燐光物質に関連する、皮膚の化学発光、燐光発光、蛍光発光から生じる光源を用いて、皮膚または他の組織からの情報を記録できる。このような光放射化合物は現存状態に基づいて静的または動的のいずれでもよく、温度、湿度、圧力により変化する。これにより深部組織の高い空間分解能を可能にする。別の実施形態においては、光の特定の吸収体（インドシアニンググリーン、ナノ粒子など）または反射体（イントラリピドまたは微小球）を注入または加えることができる。

#### 【0103】

LEDにより提供される固有の低温照射は、画像の分解能を低下させる、皮膚または他の組織の過熱を防止する。好ましくは、LEDは十分な光を提供すると同時に、皮膚または組織温度の上昇を、最小または非増加または感知できる僅かの増加に抑える。この照射システムを偏光子と結合することにより、適切な照射を可能にすると同時に、内部器官からの表面グレアおよび試験中の皮膚または他の組織の過熱を防止する。

#### 【0104】

画像収集インタフェース50が、オペレータにより選択された診断プロトコルにより特定される画像平面の全ての画像を格納すると、画像収集インタフェースは、選択された診断プロトコルモジュール56Nからの画像処理プロトコルに基づいて、これら画像平面の処理を開始する。処理動作には、結合した画像の全体画像処理、例えば、異なる波長の収集した光の相対振幅を比較し、異なる波長の収集した光の相対振幅を加え、または収集した画像平面に対応する信号の他の結合を計算することができる。計算された画像はディスプレイ12に表示できる。別の好ましい実施形態には、計算された画像を記憶装置60に格納すること、または、計算された画像をプリンタ62にプリントアウトすることを含む（米国特許第4,885,634号を参照のこと。この特許は参照により本明細書に引用したものとする）。

#### 【0105】

別の実施形態においては、診断プロトコルモジュール56、プリンタ62、ディスプレイ12、またはこれらの任意の結合は、携帯型装置10から除外してもよい。この実施形態においては、収集された画像は、医療処置の間に記憶装置60に格納される。その後、これらの画像は通信リンクを介して、遠隔場所に配置された第2装置またはコンピュータ（例えば、バックアップまたは後の検査のための病院の医療記録）に転送される。第2装置は、除外した診断プロトコルモジュール、プリンタ、ディスプレイ、またはこれらの任意の結合を備えることもできる。別の実施形態においては、格納された画像は、診療所に置かれた携帯型装置10から、通信リンクを介して、遠隔の第2装置にリアルタイムで転送される。

#### 【0106】

一実施形態においては、数値のハイパースペクトルショック指数はオペレータに提示される。これは、装置により提示されるか、または単独の測定値として提示できる他のバイタルサインに関連付けできる。別の実施形態においては、データは簡単な一連の命令または指標に縮小できる。例えば、データに基づいて、装置は健康状態には緑色の光、蘇生治療の必要な状態には黄色、および回復できない生理的障害には赤色で簡単に示すことができる。

#### 【0107】

好ましい実施形態においては、システムは、ヘッドアップ・ディスプレイ（HUD）またはプロジェクタによって、HSIデータを提示されたデータの実際の発生源にリアルタイムまたは略リアルタイムに関連付ける。好ましくは、HSIはリアルタイムのハイパースペクトルデータを関心領域上または表示ウィンドウに投射する。投射された情報は照射表面（例えば、外傷、処置表面、組織）に対して正確に1対1でマッピングされ、効果的な方法で必要な情報を提供する。オーバーハング表示ウィンドウに投射されるのが望ましいとき、画像（実際のカラーおよび/または疑似カラー）は拡大/縮小して、可変倍率を実現できる。サブシステムは、以下の要素、すなわち、1)ハイパースペクトル画像の視

10

20

30

40

50

野に正確に位置合わせされた視野を有する画像プロジェクタ、２）オペレータが、ＲＯＩから離れることなく投射画像をオン／オフに切り換えて、投射画像上の強調表示構造および／または半透明性を変更することにより、対象物の特徴の可視性ならびに投射画像の明るさおよび強度を向上させることができる、小型遠隔制御装置、３）ハイパースペクトルデータおよびオペレータ／医師の入力に基づいて投射画像を構成するリアルタイムデータ処理パッケージ、４）実際の観察に対しては半透明、あるいは投射する疑似カラー分解または高分解能画像に対しては透明である、ＲＯＩの上に配置されるオプションの表示ウィンドウ、の各要素からなる。

#### 【０１０８】

ハイパースペクトル画像とＲＯＩとの間の正確な位置合わせを達成するために、システムは必要に応じて自己整列手順を実行する。システムは、プロジェクタを使用して一連の校正パターンを作用面上に投射し、ハイパースペクトルイメージングシステムを使用してそれらパターンを読み取る。校正ソフトウェアは取り込んだデータを処理し、それらデータを分類する。処理されたデータはさらに投射システムにより使用され、作用面に対する高精度マッピングが達成され、表面起伏を補償される。

#### 【０１０９】

このような投射システムまたは簡単なカメラシステムを用いて、局所傷害、血管障害（すなわち、脚が生存し、血管の復元を必要とするが、大腿動脈外傷を越えて救助できない場合）のいずれかの理由による、局所組織障害または局所虚血のレベルを評価することもできる。局所血管障害は、ショック、糖尿病、鬱血性心不全などの全身異常の最上位にある。プロジェクタを用いて、切断術のレベルを決定し、または形成手術フラップ形状の再現を支援できる。

#### 【０１１０】

別の好ましい実施形態においては、図２に示されるとおり、ハイパースペクトルシステムは可視およびＮＩＲ光センサ（カメラ）と、可視およびＮＩＲ波長に最適化されたレンズと、光コントローラを有する照射器と、システム制御、データ収集、および前処理ソフトウェアを実行するコンピュータとからなる。好ましくは、照射器は、異なる放射スペクトル特性を有するＬＥＤの１つまたは複数セットからなる。各セットはそれ自体の中心放射波長および放射帯域を有する。さらに好ましくは、各セットはレンズ周りに円形パターンに分布したＬＥＤを含み、各スペクトルポイントでの照射を均一にできる。各セットのＬＥＤは、コンピュータで制御される「照射器コントローラ」により電力供給をオン／オフされる。好ましくは、周囲光の影響を低減するため、２つの画像間の強度差が測定される。特定のＬＥＤセットへの電力供給がオンのときに１つの画像を取り込み、そのセットへの電力供給がオフのときに別の画像を取り込む。別の好ましい実施形態は本発明の２つの装置を含み、一方は狭帯域ＬＥＤを有し、他方はフィルタを有する。

#### 【０１１１】

測定シーケンスの例示的实施形態は、第１のＬＥＤセットをオンにしてデータを収集し第１のＬＥＤセットをオフにしてデータを収集し；第２のＬＥＤセットをオンにしてデータを収集し、第２のＬＥＤセットをオフにしてデータを収集し；第３のＬＥＤセットをオンにしてデータを収集し、第３のＬＥＤセットをオフにしてデータを収集し、必要に応じてこれを繰り返す。データ、目的物の画像は、ＬＥＤの各セットによって順次照射されている間に取り込まれる。詳細には、ＬＥＤセットの中心放射波長および帯域は、上述のように取り込まれた目的物の画像の結合により、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの濃度および組織中の水分濃度の計算を可能にするように選択される。ＬＥＤセットの好ましい中心放射波長および帯域は、以下の表のように選択される。

Set number	Central wavelength (nm)	Bandwidth (nm)
1	529 +/- 10	7 (3-20)
2	542 +/- 10	20 +/- 10
3	562 +/- 10	45 +/- 30
4	577 +/- 10	15 +/- 10
5	960 +/- 20	20 (5-50)
6	980 +/- 20	20 (5-50)

10

20

30

40

50



## 【 0 1 1 2 】

酸素化、脱酸素化、および全体ヘモグロビンの濃度を計算するために、LEDセット番号1 - 4から記録された画像の線形結合および/またはそれらの比が使用される。LEDセット番号2および4の強度は、結果として得られる放射スペクトルが酸素化ヘモグロビンの吸収スペクトルに厳密に一致するように調節される。LEDセット番号3の強度は同様の濃度における脱酸素化ヘモグロビンの吸収スペクトルに応じて調節される。LEDセット番号1の強度は同様の濃度における酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの両方の吸収スペクトルに応じて調節される。

## 【 0 1 1 3 】

好ましくは、LEDの強度は特定スペクトルに応じて使用場所で設定される。照射強度は $dexyHb$ および $oxyHb$ のスペクトルに類似するように変調されるのが望ましい。変動量は1 ~ 100 nmの範囲であってもよいが、さらに好ましい変動量は5 ~ 30 nmまたは10 ~ 16 nmである。

10

継続時間または曝露時間は、サンプルに応じて変化する。したがって、各サンプルには習得または教示する特性が存在する。例えば、毛、色素、および色調を含む（これらの限定されない）皮膚サンプルの特性は、データの適正な信号対雑音レベルに必要な露光時間を変化させる。黒い皮膚からの容認できる信号については、露光時間は一般に、色白の皮膚より長い。

## 【 0 1 1 4 】

水分濃度およびその時間変化を計算するために、LEDセット番号5 - 6から記録された画像の線形結合および/またはそれらの比が使用される。LEDセット番号5および6の強度は、ヘモグロビンと類似の濃度における水の吸収スペクトルに応じて調節される。

20

好ましくは、光源はLED光源の前面に偏光子ディスクを含み、光源は、レンズをカバーする偏光子ディスクの中心ディスクで交差（または、斜めに）偏波される。しかし、他の実施形態は、偏光子ディスクを排除してもよい。

## 【 0 1 1 5 】

別の実施形態においては、HSIシステムは、標準レンズおよびデジタルカメラの前面に配置された液晶のチューナブルフィルタ（LC TF）を使用する。LC TFに印加する電圧を変化させることにより、カメラに入射する光の波長が変化する。画像収集の間、画像のハイパーキューブが、個々の波長においてそれぞれ、生成される（好ましくは、500 ~ 600 nmにわたって5 ~ 20 nm間隔）。次に、ハイパーキューブの各ピクセルについての可視光スペクトルが、線形回帰によって、オキシヘモグロビン（ $OxyHb$ ）およびデオキシヘモグロビン（ $DeoxyHb$ ）の標準スペクトルと比較される。 $OxyHb$ および $DeoxyHb$ についての結果として得られたフィット率を用いて、ROI内の各ピクセルに対する $S_{HSIO_2}$ 値を計算する。ROI全体にわたり $OxyHb$ 、 $DeoxyHb$ 、および $S_{HSIO_2}$ についての平均値が計算される。ROIの $S_{HSIO_2}$ 画像のグレースケールも生成され、グレースケールの各ピクセルの明るさがピクセルの値に比例する。

30

## 【 0 1 1 6 】

可視HSIは、ヘモグロビン吸収信号が近赤外範囲に比べて可視範囲で大幅に大きいため、ヘモグロビンスペクトルの測定のための近赤外分光分析法において改善された信号対雑音比を提供する。大部分の近赤外HSI情報は組織中の水分に関係するが、 $OxyHb$ および $DeoxyHb$ 情報も存在する。近赤外ポイント分光分析の有用性は、皮膚表面下の酸素化に関する情報、例えば脳または筋肉内の情報を提供する能力で示されており、この情報は近赤外光の組織浸透力が大きいことから得られる。反対に、好ましい実施形態で使用される可視分光分析は、より表面レベル、大部分は皮膚毛細管内のヘモグロビン飽和を試験する。したがって、可視および近赤外HSIを一緒にするか、またはNIRポイント分光分析の結合した可視HSIからのHSI情報を用いて、異なる組織ベッドに関する相補的情報、より表面の組織に関する可視光情報および深部組織に関するNIR情報を

40

50

する。特定位置からの可視および近赤外 H S I データを比較することにより、ショックまたは局所組織生理機能として有用な情報を提供できる。さらに、本発明の実施形態は I R 温度計および I R 温度マトリクスを検出して、V I S および / または N I R 測定と同時に表面温度を記録する。

#### 【 0 1 1 7 】

本発明の好ましい実施形態および装置は、対象物に情報を強調表示するデータパターンの生成および固有の識別を可能にする。この場合のデータセットは個別の画像であってもよく、各画像はその後分析できるスペクトルに密接に結合している。これは、各種のカラーレンズ（それぞれが特定の色以外を全て除去する）を通してシーンを見て、その後、これらの画像を何らかの新しい画像に再結合することに類似している。疑似カラー分析としてのこのような技術（新しい色を、実際の色を表さないが、人の目による画像分析を改善するように設計された人工産物である画像に割り当てる）もまた適用できる。随意には、光学部品を変更して、ズーム機能を可能にするか、またはミクロ環境からマクロ環境に、およびマクロ環境からミクロ環境に移動できる。さらに、市場で入手できる諸機能を追加して、リアルタイムまたは略リアルタイム機能を実現できる。データ分析は、2つ以上の光学収集システムあるいは単一システムの回転または移動を用いる三角測量によって強化できる。必要に応じて偏光子を使用し、様々な対象物に対する特性識別を向上できる。

#### 【 0 1 1 8 】

データ収集能力を有することに加えて、本発明はまた、データを、視野混合、加算、減算、および他のさらに複雑な処理を含む様々な方法で結合する能力を備え、それにより、対象物の情報に対する特定の固有の特徴を定義して、バックグラウンドデータおよび画像を除去し、その結果、対象物の特徴または情報を強調表示できる。これはまた、情報の表示内に、対象物の項目、面積、または情報を表示または強調表示する自動化方法により結合できる。

#### 【 0 1 1 9 】

本発明におけるハイパースペクトルで分解された画像は、複数のスペクトル帯域で構成される。各スペクトル帯域は相互に近接して連続セットを形成する。好ましくは、各スペクトル帯域は 5 0 n m 未満の帯域幅、さらに好ましくは 3 0 n m 未満、さらに好ましくは 2 0 n m 未満、さらに好ましくは 2 0 ~ 4 0 n m、さらに好ましくは 2 0 ~ 3 0 n m、さらに好ましくは 1 0 ~ 2 0 n m、さらに好ましくは 1 0 ~ 1 5 n m、さらに好ましくは 1 0 ~ 1 2 n m の帯域幅である。

#### 【 0 1 2 0 】

当業者には明らかなとおり、本発明による医療ハイパースペクトル画像（M H S I）には多くの用途がある。M H S I はこのような用途の機能を、他の従来の技術に比べて、高速、低コスト、および少ない装備およびインフラストラクチャ / 物流管理で実行する利点を提供する。当業者であれば、医療従事者が生体系の目視分析に依存する環境に関する本開示から、多くの同様な例は確認可能である。M H S I は、人間が内部および範囲を越えて見るのを助ける「魔法の眼鏡」として作用する。

#### 【 0 1 2 1 】

（データ収集およびデータ前処理）

本発明の第 1 ステップは、得られた測定値からハイパースペクトルデータセット、すなわちハイパースペクトルデータ収集のキューブ、つまりハイパーキューブを生成することである。患者の皮膚または他の組織のある領域が画像化のために選択される。その後、好ましくは（必須ではない）、異なる波長範囲の光により照射される間に一連の画像が収集され、次に、照射なしで収集される。好ましくは、使用される波長領域は 4 5 0 ~ 1 2 0 0 n m の範囲である。好ましい実施形態においては、収集される波長は血液オキシヘモグロビンと血液デオキシヘモグロビンとの間の良好な識別を可能にするスペクトルの部分、すなわち約 5 0 0 ~ 6 0 0 n m を含む。別の好ましい実施形態においては、システムはまた、水分による吸収が大きいスペクトル部、すなわち約 9 5 0 ~ 1 1 0 0 n m 分、ならびに血液オキシヘモグロビンと血液デオキシヘモグロビンとの間の良好な識別を可能にする

スペクトルの部分、すなわち約 500 ~ 600 nm からの波長を収集する。各個別の波長帯域の関連する「データ画像」が収集される。スペクトル領域からのデータ画像は記録カメラ、好ましくは CCD または CMOS カメラを用いてデジタル化され、3 次元「データキューブ」(2 つの空間次元および 1 つの波長周波数次元)を形成する。

#### 【0122】

好ましくは、スペクトルデータのフルセットが取り込まれると、スキャンプロセスは代謝状態の変化を検出するのに十分な回数で繰り返される。次に、連続データ画像が 4 次元「ハイパーキューブ」内に収集される(1 つの波長周波数次元および 1 つの時間次元との 2 つの空間次元)。

#### 【0123】

好ましくは、画像収集の間、特定の有効照射がなされる。照射の重要な形態は患者の皮膚または組織を実質的に加熱しないことである。好ましくは、データ収集の一部として、画像は被験者の皮膚に付着された白色の反射体から取り込まれる。これにより、不均一な照射効果を校正し、光吸収を計算するための基準を実現するのに使用される校正画像を提供する。

#### 【0124】

好ましくは、本明細書に記載されるデータの前処理は MHSI システムによって実行され、さらに好ましくは、前処理はショック診断モジュールの一部である。このようなモジュールは装置内で自動化でき、または様々な用途に対するモジュールのメニューからオペレータにより選択できる。好ましくは、ショックに関連する様々な診断モジュールは全て、異なる患者状態、環境状態、または他の周囲環境においてオペレータが選択するために所定の位置になければならない。

#### 【0125】

必須ではないが、好ましくは、以下の前処理ステップのいずれかが実行され、さらに好ましくは、上述のとおり、全てのステップが実行される。

#### 【0126】

好ましくは、データ前処理の第 1 ステップは、周囲光分布を除去し、時間当たりの反射強度を評価することである。これは、各波長セットの光を照射して記録された画像から、LED または他の管理された光照射なしで記録された画像を減算することにより実行される。結果として得られた画像は、好ましくは両方の画像(管理された照射の有および無)に対して同一である露光時間によって正規化される。

#### 【0127】

$$HSI \text{ 強度} = \text{光} / \text{露光時間を有するときの強度} - \text{光} / \text{露光時間の無いときの強度}$$

#### 【0128】

好ましくは、これは、ROI または ROI の一部に対して実行される。さらに好ましくは、これは各ピクセルまたはピクセル領域に対して実行される。好ましくは、弱い周囲光状態の下で、暗騒音、読み出し雑音、バックグラウンド放射、および同様なひずみ源の補正が、代わりに実行される。

#### 【0129】

好ましくは、データ前処理の第 2 ステップは、求められた正規化 HSI 画像強度と白色反射体から記録された基準の正規化強度との比の十進アルゴリズムとして、吸収を計算することである。

#### 【0130】

$$\text{吸収} = \log_{10} (HSI \text{ 強度} / \text{校正体強度})$$

#### 【0131】

これは各ピクセルまたはピクセルの領域に対して実行される。好ましくは、校正体強度は、データ収集の間および/または先行して記録され、後続のデータ前処理のために HSI システムに格納される。

#### 【0132】

好ましくは、データ前処理の第 3 ステップは各時間ステップで画像位置合わせ実行する

10

20

30

40

50

ことである。位置合わせにより、異なる時間において取り込まれた画像を変換、回転、倍率変更し、これにより、各瞬間の取得された画像の特有の特徴が各画像内の同一空間位置に表れるようにする。画像位置合わせは、患者が苦痛および不快性によりまたは無意識で運動するために、ショック中またはショックに近い患者については特に重要である。必要に応じて、校正体または小さい位置合わせマークが皮膚に貼り付けられ、位置合わせアルゴリズムに対する特有の特徴を提供する。画像位置合わせの問題は、米国特許出願 20040236229 および米国特許仮出願 60/717,188 において、Freeman により詳細に検討されている。

#### 【0133】

画像が取得され、前処理が完了すると、好ましくは、データ処理の次のステップでは、データを分解して、画像の各ピクセル内に存在する化学特性識別の推定を提供する。この分解ステップは、ハイパースペクトルデータに加えて、対象物の各発色団（すなわち、組織または体液）に対する基準スペクトルを必要とする。例えば、血液オキシヘモグロビン、血液デオキシヘモグロビン、および水分に対して取得されたスペクトルは、分解プロセスにおいて使用できる（図3を参照）。

#### 【0134】

ハイパースペクトルデータが光セパレータを有するシステムを用いて記録された場合（図1）、ハイパーキューブ内の各ピクセルは皮膚吸収スペクトル（図4のスペクトルとほぼ同様）を有する。次に、分解プロセスは一般に、条件付き最適化問題として捉えることができ、比較的豊富な各化学種が、物理的に可能な範囲の存在値 [16] に制約されることを前提として、推定される。しかし、直接的および確実な分解は、最小自乗法を用いて（各ピクセルまたはピクセルの領域に対して）得ることができる。

#### 【0135】

$$S_p(\lambda) = \|c_{1p}OxyHb(\lambda) + c_{2p}DeoxyHb(\lambda) + c_{3p}Water(\lambda) + c_{4p} \times \lambda + c_{5p}\|_2$$

#### 【0136】

分解により、考えられる化学種のそれぞれの推定された存在値の出力画像を得る（上述の例では、 $c_1$  および  $c_2$  はオキシおよびデオキシヘモグロビン濃度に対する画像であり、 $c_3$  は水分に対するものである）。傾斜およびオフセットはそれぞれ、 $c_4$  および  $c_5$  で示される。

#### 【0137】

特定の選択されたおよび/または変調された光を備えるシステムを用いて、ハイパースペクトルデータが記録される実施形態においては（図2）、各LEDセットからの光により記録されたデータ画像は、その波長範囲全体にわたり集積された発色団の濃度を表す。例えば、白色反射体LEDセット2および4（好ましくは、オキシヘモグロビン吸収スペクトルを模倣するかまたは部分的に模倣するように選択または変調される）により照射されるとき、記録されたデータ画像は、LEDセット2および4の波長範囲全体にわたり集積された照射に対するHSIシステム応答を表す。皮膚がLEDセット2および4で照射されるとき、記録されたデータ画像は、LEDセット2および4の波長範囲全体にわたり集積された皮膚オキシヘモグロビン吸収の量によって校正体から取り込まれたデータ画像とは異なる。校正体のデータ画像に対して参照される皮膚データ画像は、傾斜およびオフセット成分に加えてオキシヘモグロビンによる皮膚吸収に関する情報を有する。LEDセット3による照射においても同様のステップが取られ、この場合には、傾斜およびオフセット成分に加えてデオキシヘモグロビンによる皮膚吸収が記録される。オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの両方が同様の濃度において同一吸収を有する場合のLEDセット1に対する皮膚応答は、皮膚の全体ヘモグロビン濃度を決定する。LEDセット1、2、3、および4からのデータ画像の差は、傾斜およびオフセットスペクトル成分の除去と、オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの濃度の識別とを可能にする。最後に、LEDセット5および6に対する皮膚応答とそれら2つの間の差とは、水分濃度を決定し、組織水和レベルの評価を可能にする。

## 【0138】

上述のLEDセットのいずれかまたは全てからのデータを用いて、所定の生理的状态を評価できる。上述のLEDセットのいずれかまたは全てを他のスペクトル分離技術を組み合わせて用いて、スペクトルの同様部分または別の部分のデータを収集できる。例えば、可視LCTFシステムをLEDセット5および6と同様のLEDシステムに関連付けて使用することにより、水分濃度に関係する赤外データによるヘモグロビンなどの可視スペクトルにより提供される情報を増加させることができる。

## 【0139】

本発明においては、少なくとも組織オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンが計算または推定される（水分存在量などの他の量も利用できる）。これらの推定された存在量をそれぞれOxyHbおよびDeoxyHbとして表すと、血液の全体ヘモグロビン（THb）は以下の式で表すことができる。

## 【0140】

$$THb = OxyHb + DeoxyHb$$

## 【0141】

相対組織酸素飽和（ $S_{HbO_2}$ ）は以下の式で表すことができる。

## 【0142】

$$S_{HbO_2} = OxyHb / THb \times 100$$

## 【0143】

これらの量（THbおよび $S_{HbO_2}$ ）はハイパースペクトル分解の副産物であり、これらの量は、医療文献で一般に参照される同様の測定値に関連性を有するときに計算される。さらに、ハイパースペクトルから得られるデータ画像を切り取って、極値を削除してもよい。ローパスフィルタ（ガウスフィルタなど）を用いるスムージングを利用して、データ画像を強調し、その後データ画像から評価指標が計算される。

## 【0144】

次に、ショックの評価についての本発明の一実施形態においては、ショックまたは切迫したショックの臨床徴候を反映する指数が導き出される。平均指数、不均一性指数、色むら指数、時間指数、およびそれらの組み合わせを計算する（ただし、これらに限定されない）、分析の追加ステップがROIの一部または全体にわたり実行される。好ましくは、以下に述べる最初の3つのアルゴリズムのいずれかまたは全てを用いて、これらのショックに関連する指数を導き出す。第4のアルゴリズムは患者結果またはショック応答の重大性（復帰可能なショック対不可能なショック）を表す可能性が高い。

## 【0145】

（アルゴリズム）

第1アルゴリズムは、画像全体またはROI全体に対する特性であるショックの臨床徴候を反映するマーカ、例えば、ROIの選択された部分または全体にわたるハイパースペクトル測定値の平均および分散を定量化する。例えば、出血性ショックの早期臨床徴候は全体血液容積の減少、したがって、皮膚における、詳細には体の周辺部分における血液供給および血液酸素化の減少である。この原因は失血と、体が体の周辺部分への血流を制限することにより、ショック、血液量減少または失血を補償することを試みることによる。これにより、多くの場合、患者のショック監視の間に画像化される領域に有効な全体血液および酸素化血液の量の全体的減少を引き起こす。逆に、皮膚への血流が減少することに関連して、有効な血液の制限された量からの酸素の抽出が大きくなり、したがって、デオキシヘモグロビンが相対的に増加する。ヘモグロビンの全ての形態の全体的減少が発生すると、デオキシヘモグロビンのこの相対的増加により、ショックの開始前、または開始に関連して、全体デオキシヘモグロビンの増加、減少または同等レベルのいずれかを引き起こす可能性がある。

## 【0146】

所定のROIに対する平均値を導き出すために、血液および/または組織酸素送達、酸素抽出、酸素飽和、全体ヘモグロビン、または水分量の全体的な量の変化が、ハイパース

10

20

30

40

50

ペクトルデータ画像の関する測定値の平均、中央、または固定百分率などの量を計算することにより、直接計算される。この用途については、各成分のデータ画像から単一数値が導き出される。この場合におけるポイント測定に勝るデータ画像の利点は、多数のポイントを平均することで提供される集積がより正確な推定結果をもたらすことである。

#### 【 0 1 4 7 】

図 5 は、豚の被験体例からのデータ結果を示す。ヒストグラムはベースラインにおいておよびショックの間に取り込まれた酸素飽和のハイパースペクトルから計算された画像に対して生成される。ヒストグラムは酸素飽和の平均値の減少がこの被験体の循環性ショックに関する手掛かりを提供する。

#### 【 0 1 4 8 】

図 6 は人間の被験者からのデータ結果を示す。全体ヘモグロビンが虚脱の前に急激に減少する。

環境状況が許す場合、患者が明らかにショック状態でないとき、患者からベースライン読取り値を得ることができる。この場合、平均酸素化などの変化がベースライン状態に対して参照される。可能な場合、ベースラインの利用は、それが患者毎の変動を除去するのに役立つため、好都合である。ベースラインのない場合であっても、連続測定値の傾向が重要な情報を提供できる。緊急的状況では、ベースラインを得ることは不可能であり、ショック検知に関する判断は、生の（正規化されない）量についてなされるか、または複数の他の個人から得られた標準ベースラインに対して参照される。

#### 【 0 1 4 9 】

N I R 領域（950 ~ 1100 nm）における皮膚吸収から評価される水分量は、人間の被験者が下半身血圧低下に陥るときに変化する。図 8 は組織の水分濃度が虚脱の前に約 10 % 低下することを示す。可視範囲で測定された全体 H b および酸素飽和の標準偏差と同様に、水分もまた、虚脱の前に（この場合、10 分）大きな変化が発生するため、ショックを示す最も有効なマーカの 1 つである。水分は N I R で測定され、これは戦場ではより好都合である。

#### 【 0 1 5 0 】

各種成分、すなわち、データ画像のオキシ、デオキシ、 $S_{H S I O_2}$  および  $H_2O$  の平均値の変化に加えて、成分データ画像の分散および / または標準偏差が変化する。これらの変化は、ショックまたは血液量減少に関連する、酸素送達 / 抽出および水和の不均一性パターンの増加に関係する。

#### 【 0 1 5 1 】

図 7 は人間の被験者からのデータ結果を示す。 $S_{H S I O_2}$  画像の不均一性は血行動態の虚脱の前に増加する。

第 2 アルゴリズムは、ショックの臨床徴候を反映するマーカを定量化し、酸素送達 / 抽出の局所変化、例えば皮膚の色むらに関係する。酸素化のポイント測定を異なり、ハイパースペクトルイメージングはこれらの色むらパターンに関する情報を取得できる。色むらの存在は検出でき、色むらパターンは各種の画像処理アルゴリズムを用いて特徴決定できる。色むらおよびその変化を検出および評価する 4 つの個別の方法が以下に説明される。

#### 【 0 1 5 2 】

色むら进行评估する第 1 方法では、色むらパターンのサイズを決定できる。上述のとおり全体 H S I 画像の不均一性は、ショックが近づくに伴い増加する。増加した不均一性の測定値、例えば、標準偏差（s t d）または分散の百分率ベースの判定基準（すなわち、画像の 75 番目と 25 番目四分位値との間の差）は、小さいサイズの領域で評価できる。関心領域が色むらパターンのサイズに近いとき、領域内の分散は減少し（画像全体にわたり増加した標準偏差に比較して）、色むら領域内の均一性を反映する。不均一性の変化が R O I サイズの関数であることを利用して、色むらパターンのサイズを評価できる。

#### 【 0 1 5 3 】

色むらの特徴を決定する第 2 方法では、色むらのサイズおよび形状は画像複雑性の判定基準を用いて特徴決定できる。好ましくは、これは高い値を有する領域における面積 - 外

10

20

30

40

50

周測定値を利用できる。さらに好ましくは、上述のデータ画像（酸素化など）は画像処理技術を利用して処理し、応答の「high」および「low」領域を示す2値画像を生成できる。この2値画像はいくつかの方法を用いて生成できる。一実施形態においては、エッジ検出方法を用いて関心領域を識別できる。次にこれらのエッジで全体を埋めて、2値画像を生成する。第2実施形態においては、画像は最初にフィルタリングされ、低周波数変動を除去される。

#### 【0154】

次に、フィルタリングされた画像の閾値が、Otsu方法または同等の方法を用いて決定される。閾値は、2値画像の「high」および「low」領域を識別するのに用いられる。

10

2値画像が生成されると、「high」領域全ての面積および合計の外周を決定できる。これらのパラメータの比は色むらの判定基準を与える。大きい「しみ状」色むら領域が画像化領域内に存在する場合、それらは小さい外周・面積比を有する傾向がある。画像化領域が比較的均一である場合、「high」および「low」領域は小さくなる傾向があり局所バックグラウンドから離れた小さい領域に相当する。

#### 【0155】

色むらの特徴を決定する第3方法では、画像をフィルタリングして、平均から大幅に偏った隣接領域を強調することができる。この方法は色むらの2つの側面、すなわち、第1は色むら領域が多くの場合平均から大幅に異なる酸素化および他の値を有すること、第2は色むら領域が一般にかなり大きいこと、を利用する。この方法では、最初に、ユーザの指定量より大きく平均から異なる、ハイパースペクトル画像内の全ピクセルを識別する、2値画像が生成される。例として、領域は、1) 平均プラス標準偏差の数倍より大きい、または2) 平均プラス標準偏差の数倍より小さい、のいずれかであると識別できる。この方法は平均の使用を明白には要求しない。例えば、低周波数分を除去された画像データからの偏差を使用してもよい。第2ステージでは、2値画像がフィルタリングされ、少なくともN個の他のピクセルに連結されていないピクセルを除去する。ここで、Nは色むら面積の最小の生理的に妥当なサイズを表すように選択されたユーザ選択パラメータである。この第2ステップにより、平均から大幅に異なる連結したピクセル（すなわち色むら）の2値画像が得られる。次に、このような領域全ての面積が合計されて、画像内の色むらの度合いを表す評価指標が得られる。この方法の例は図9に示される。

20

30

#### 【0156】

色むらの特徴を決定する第4方法では、データ画像内の色むらの時間的変化または生理的パラメータ（血液酸素化または飽和、あるいは水和状態）が評価される。この方法は、生理的パラメータが、体がショックを補償するために試みるときの動的なハイパースペクトルシステム変化により画像化される事実を利用する。皮膚の色むらパターンは移動して血管収縮領域における組織生存能力を保護し、これら移動により、ショックの進行に先立ってまたは進行に急激に発生する。

#### 【0157】

好ましくは、色むらの変動性、「ぼけ度合い」および「時間変化」を測定するために、2つのパラメータが導き出される。これらの特徴を決定するために、好ましくは、ハイパースペクトル画像は、「high」、「low」およびゼロ値の3値の画像に変換される（図10の上部の生グラフを参照。緑がゼロ、赤および青はそれぞれ、 $SHSO_2$ の「high」および「low」値に対応する）。生の各グラフは試験中の特定の時間に対応し、ベースラインで始まり、ショックの方向（ $LBNP = -90$ で終了する前の画像）に進み、最終画像は平衡に戻る。ぼけ度合いはぼけのサイズを表し、これは、赤および青ピクセルの合計として計算され、虚脱方向に時間的に増加する1つの数にまで減少する（図10の下側区画における緑線）。

40

#### 【0158】

色むら変動性を測定する時間パラメータは、HSIで測定された量またはHSIから求められた量のいずれかまたは全ての2つの連続画像の比較に基づく。好ましくは、これら

50

には、 $OxyHb$ 、 $DeoxyHb$ 、 $THb$ 、 $SHSI O_2$ 、水分および単一波長画像を（これらに限定されない）、単独または組み合わせで含む。さらに好ましくは、 $OxyHb$ および $DeoxyHb$ データ画像を含むが、これらに限定されない。後の連続画像は前の画像に位置合わせされ、前の画像から減算され（またはその逆）、結果として得た画像が分析される。このような分析の例として、ほとんど変化しない領域（例えば、標準偏差1未満）がゼロに割り当てられる（図10の第2生グラフにおける紺青色）。正の変化（例えば、酸素化の増加）を有する領域は赤色の濃淡で色付けされ、負に変化した領域（例えば、酸素化の減少）は青色の濃淡である。次に、これら領域（正および負の両方）はそれらの最大振幅で倍率変更され、画像全体にわたり合計される。このように、色むらの時間変動性は、時間の関数としてグラフ化できる単一数にまで減少する（図10の下側区画における青線を参照）。多くの場合、時間成分（青線）の増加はぼけ度合い成分（緑線）の増加に先行する。時間およびぼけ度合い成分のレベルは、被験者がショックを補償することを試みるときに反応する速さの判断基準を提供し、生理的ストレスの指標となる。好ましくは、これら4つの方法の1つまたは複数を利用して、色むら进行评估する。さらに好ましくは、これら方法の2つ以上を組み合わせ、色むら指数を計算する。最も好ましくは、ぼけ度合いおよび時間方法を組み合わせ、時間色むら指数を計算する。

#### 【0159】

ショックを検知する第3アルゴリズムは上述の2つのアルゴリズム、すなわち全体画像分析および局所色むら分析を組み合わせる。ショックの臨床徴候を反映する、上述の定量化されたマーカ全ては、被験者の生理および代謝状態に応じて、単一値に縮小される。これらデータの線形および非線形集計は、特定の被験者に対するハイパースペクトルショック指数（ $HS SI$ ）測定値に近い。例としては、測定値 $>1$ がショック指数であると考えられる場合の相対 $HS SI$ スケールを用いて、切迫した血管虚脱の証拠を突出部分および降下部分を用いるプロットグラフ上で見ることができる。 $HS SI$ は循環調節の極めて高感度の評価指標として作用する。 $HS SI$ は、 $LBNP$ レベルが上昇し、およびその後の補償メカニズムが生じるときの $LBNP$ レベルの復帰に起因する初期全身傷害が発生すると、増加する。

#### 【0160】

最後のアルゴリズムは、患者結果またはショック応答に重大性（復帰可能なショック対不可能なショック）を表す可能性の高い画像の特徴を検出する方法である。上述の測定は皮膚の均一性変化および色むらを見出すことにより、ショックの早期検知を支援する。今日の研究では、皮膚の微小循環パターンの変化を明らかにすることにより、ハイパースペクトル画像が患者の生存性に関する手掛かりを与えることができる、ことを示している。図11は、豚の被験体に対する、出血前（左側区画、27分前）、ショックの間（最初の出血後62分）、蘇生後（最初の出血後2時間）のハイパースペクトルオキシヘモグロビン画像の例を示す。被験体は交互の高いおよび低いオキシヘモグロビンレベルに関連する大きく急激に変化する色むらパターンを発生していた。循環パターンは蘇生後に回復した（図11の第3および第4画像を比較）。別の動物の被験体（図12）は、 $SHSI O_2$ 画像内に明瞭な「羽状」パターンを発生していた。このパターンは、処置中に死亡または試験処置で大幅な回復を示さなかった、および不利な結果の高い確率を示すいずれかの試験した被験体の多くで発生した。医療従事者に対してこのような手掛かりを提示することは大きな価値を有する。

#### 【0161】

図12に見られる羽状のパターンは、「羽状」である可能性の高い画像内のエッジおよび特徴を検出する画像処理方法を用いて検出できる。上述の色むらの特徴決定する方法（異なるサイズのROIの分散値、面積-外周比、色むらのしみの短軸および長軸比）に加えて、別の可能な実行形態を適用できる。全体羽状形状またはその小部分（例えば、単一分岐）のいずれかを模倣する画像テンプレートを形成できる。このテンプレートの拡大縮小または回転した形状体は、「一致」スコアを生成するために、ハイパースペクトル画像に相互に関連付けできる。画像領域内に高い一致スコアが存在することは、その画像内

10

20

30

40

50



に「羽状パターン」が存在することを示すことができ、医療従事者に警告を与えることになる。この画像処理方法はDe Lano yら[17]により開示された方法と類似であるが、ショックのハイパースペクトル検出、生存性の評価、蘇生の適正の評価、または生理的状態の他の評価に対して、先行して適用されない。

#### 【0162】

以下の例は本発明の実施形態を説明するが、本発明の範囲を限定するものと見なすべきではない。

#### (例)

最初に、対象のROIが選択され、好ましくは、これは局所組織、さらに好ましくは皮膚の一部、最も好ましくは、前腕などの比較的毛の少ない、比較的平坦な皮膚の一部である。好ましい別の可能な部位には、頬、腿、胸三角筋肉部分を含む。別の実施形態においては、局所組織は頬粘膜、直腸粘膜、膀胱粘膜、腸内漿膜、または画像化に有効な他の組織である。次に、測定、推定、または記録される、予め特定された距離またはある距離においてROIまたはROIの一部からスペクトルデータを収集する。好ましくは、これは10フィート未満、さらに好ましくは6~36インチ、最も好ましくは12~18インチである。

#### 【0163】

別の実施形態においては、好ましい距離は0.1~6インチ、さらに好ましくは0.5~2インチである。別の実施形態においては、好ましい距離は10~1000フィート、さらに好ましくは10~300フィート、2インチ、さらに好ましくは10~100フィートである。各場合において、好ましくは、適正な分解能を実現する光学系の調節がなされる。好ましくは、データは自動ズーム光学系を用いて収集される。別の実施形態においては、固定焦点距離がシステムで要求される。別の実施形態においては、所望の視野および画像の分解能を得るために光学系の手動調節が用いられる。好ましくは、予め特定される光学設定値が使用されるか、あるいは自動または手動で選択された光学設定値が、自動または手動で測定、推定、または記録される。好ましくは、画像安定化方法が採用される。1つまたは一連の画像が取り込まれる。複数の画像を取り込む場合、連続画像が予め特定された期間、または測定、推定、または記録される期間で収集される。好ましくは、連続測定値は10ミリ秒~1時間の期間で収集される。さらに好ましくは、測定値は10ミリ秒~10分の期間で収集される。最も好ましくは、測定値は10ミリ秒~1分の期間で収集される。別の実施形態においては、測定値は1ミリ秒~1分の期間で、さらに好ましくは1ミリ秒~1秒の期間で収集される。

#### 【0164】

好ましくは、測定装置は移動カート、テーブル、壁、または天井取付具に固定される独立装置として構成される。さらに好ましくは、測定装置は小型ハンドヘルド装置である。

別の実施形態においては、測定装置は全体または一部が、鉄砲の双眼鏡または照準器などの他の光学装置の内部またはその装置に取り付けられる。

#### 【0165】

別の実施形態においては、測定装置は体に密着して維持される。さらに好ましくは、測定装置と体との関係は比較的固定して維持される。最も好ましくは、非締付けバンドが測定装置の一部を皮膚の上のある一定位置に固定し、連続または間欠的読み取りを可能にする。

#### 【0166】

関連のスペクトルデータはROIの1つまたは複数の画像から収集される。好ましくは、1~1000の波長帯域で収集され、さらに好ましくは2~100の帯域、さらに好ましくは2~60の帯域、最も好ましくは2~25の帯域で収集される。別の実施形態においては、好ましくは、2~10の波長帯域で収集され、さらに好ましくは3~5の帯域で収集される。好ましくは、データが収集されるスペクトル領域は450~1200ナノメートルである。

#### 【0167】

10

20

30

40

50

(出血性ショック)

胸部外傷および出血の結果生じる皮膚の酸素飽和 ( $S_{H S I O_2}$ ) の変化を観察した。変化は裸眼には明らかでないが、上述の色むらパターンを有するハイパースペクトル画像を生成する。皮膚の  $S_{H S I O_2}$  画像の画像強度は、豚モデルの出血性ショックの間に減少し、皮膚の酸素飽和の減少を表した。

36.4 ± 0.11 kg の体重の、17匹のヨークシャー種の雌豚 (9匹は出血グループ、8匹は管理グループ) を用いて試験した。豚は1週間隔離し、処置前に一晩絶食とした。

【0168】

豚には250 mg の IM Telazol を前投与した。豚は、マスクを通して投与されるイソフルランによる麻酔を導入後、インキュベートされ、一回換気量 10 ml / kg および呼吸速度 12 / 分を有する Datew - Ohmeda 麻酔換気装置上に置かれた。この速度を調節して、炭酸正常状態 ( $P a C O_2 = 35 - 45 \text{ mm Hg}$ ) を達成した。麻酔はイソフルラン (2 - 2.5 %) と室内空気との混合で維持した。経皮シース導入器が左右の頸動脈および外側頸静脈に挿入され、10 F Foley カテーテルが膀胱に挿入された。脾臓摘出術が中線腹部切開により実施された。脾臓摘出術の前に脾動脈を縛り、脾臓からの血液が循環系に流れ出すようにした。脾臓摘出術の直後に、後脾臓重量の 1.5 倍の乳酸化リンゲル溶液 (LR) の注入量を投与した。手術の終了時に、イソフルランを 0.6 % に減少し、ケタミンの注入 (250 - 350  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ ) を開始した。ケタミン - イソフルラン麻酔は試験の終了まで続行した。麻酔深さ評価および麻酔薬投与量の調整は、必要に応じて実施した。コア温度は外部加熱パッドにより 37 ~ 39 に維持した。

【0169】

流れ方向に向けられた肺動脈カテーテルを、外側頸静脈導入シースを通して挿入し、混入した静脈血液ガスおよびコア温度の測定を可能にした。頸動脈導入シースの 1 つは動脈血圧 (ABP) の測定に使用された。臨床血圧トランスジューサが使用された。心拍数は心電図から得た。局所皮膚温度は熱電対を用いて両後肢で監視した。

【0170】

試験スケジュールは表 1 に示される。術後安定化期間 (1 ~ 2 時間) の後、ベースラインデータを収集した。次に、出血グループの豚 (HEM, n = 9) から、注射器で頸動脈から血液を抽出した。各 10 ml / kg で 3 回の抽出を、1 ml / kg / 分の一定速度で実施した。血液は CPDA 抗凝結剤を含むバッグに収集された。3 回の 10 分の出血期間のそれぞれの後に、15 分の観察期間を置いた。第 3 の観察期間の後、豚は、流出血液量の 1.5 倍の LR の静脈内注入で蘇生された。LR 蘇生期間の継続時間は、25 分であった。その後、初期蘇生量を超える追加の液を必要に応じて投与し、心拍数および血圧をベースライン方向に戻るようにした。25 分の LR 注入期間の後、30 分の観察期間を置き次に、25 分の期間を置いて、その間に流出血液を再注入した。その後さらに 1 時間豚を観察し、その後、安楽死させた。血液および LR は液加熱器を用いて注入した。HSI 画像は全て内側後肢から得た。

【0171】

管理グループの豚は同様の手術を実施され、100 ml / 時間の LR 注入を維持した。データは次の時点、すなわち、ベースライン、各 10 ml / kg の血液抽出後、LR 蘇生後、および血液再注入後、において収集した。

血液抽出は全身動脈血圧の早期低下を引き起こし、この低下は第 1 抽出の間に統計的に有意な大きさになり、LR 蘇生後まで、減少が続いた。心拍数は血液抽出と共に増加するが、遅れて発生し第 2 抽出の間だけ大きくなり、流出血液の再注入後に管理レベルに戻った。

【0172】

全ての HEM グループの豚は失血による平均  $S_{H S I O_2}$  の減少を示した。これらの変化は第 3 抽出後に大きくなった。これらの結果は、グレースケール  $S_{H S I O_2}$  画像で明

10

20

30

40

50

らかであるが、裸眼では見えない。H S I O x y H b ならびに動脈の塩基過剰の減少、および混合した酸素の静脈飽和は、第2抽出後に大きくなった。これらの変化は蘇生により全て逆方向に戻る。

#### 【0173】

麻酔をかけられた豚においては、可視波長範囲におけるハイパースペクトルイメージングにより得た、皮膚の $S_{H S I O_2}$ およびO x y H b g 画像の両方の平均強度は、出血性ショックの間に減少し、蘇生の間に復帰した。これらの変化は、いくつかの侵襲的に得られた変数で観察される変化とほぼ同様であり、全身動脈血圧、動脈塩基過剰、および混合した酸素の静脈飽和を含む。しかし、H S I が血行動態および生理的状态に関する追加の情報を提供し、H S I が血行動態障害および切迫した虚脱に関する早期情報提供すること

10

#### 【0174】

図5は豚の被験体例からのデータ結果を示す。ヒストグラムはベースラインにおいておよびショックの間に取り込まれた酸素飽和のハイパースペクトルから計算された画像に対して生成される。ヒストグラムは酸素飽和の平均値がこの被験体の循環性ショックに関する手掛かりを提供する。

#### 【0175】

酸素飽和画像は、各ピクセルの明るさがそのピクセルの $S_{H S I O_2}$ の強度に比例する。ベースライン画像および第3血液抽出後期間に得られた画像の両方が含まれる。画像強度の減少はこれら画像上で明らかである。定性的には、豚によっては、全てではないが、ショックの間に、および酸素飽和画像上で明らかな、色むらの増加を示す。これらの変化は裸眼では明らかでない。定量的には、これらの $S_{H S I O_2}$ 画像の平均グレースケール強度は血液抽出と共に直線的に減少し、第3抽出後に管理豚に比べて大幅に減少し、蘇生により管理レベルに復帰した。

20

#### 【0176】

R O I に対するO x y H b フィット率の平均値もまた出血と共に直線的に減少したが、第2抽出後に早期の統計的に有意な大きさの減少を示し、同じく蘇生により管理レベルに復帰した。一方、R O I に対するD o x y H b フィット係数の平均値は、第3抽出の間および後に増加する傾向を示したが、これら変化はそれほど大きくなかった。色むら存在の程度の大まかな指数として、酸素飽和画像のグレースケールヒストグラムの標準偏差が出血に伴って増加するが、これは統計的に有意な大きさではなかった。レーザドブライメージングは失血によるR O I における皮膚血流の直線的減少を示し、この減少は第3抽出後に大きくなり、蘇生により管理レベルに復帰した。

30

#### 【0177】

線形回帰を実行して、混合した酸素の静脈飽和と $S_{H S I O_2}$ との間の予測される関係を試験した。この分析は、比較的低い0.12の $r^2$  ( $p < 0.001$ 、 $df = 114$ )で直線関係を示した。全身動脈血圧との相関は同等であった( $r^2 = 0.14$ 、 $p < 0.001$ 、 $df = 202$ )。レーザドブライメージング強度は $S_{H S I O_2}$ と同様の時間的経過に従って生じるが、線形回帰では2つの変数の間に関係は存在しなかった( $r^2 = 0.01$ 、 $p = 0.312$ 、 $df = 112$ )。

40

#### 【0178】

本発明で述べるショック監視方法はハイパースペクトルイメージングを利用する。この方法では、各個々のピクセル内に固有のスペクトルデータを有する2次元画像画が生成される。好ましい実施形態においては、各ピクセルのスペクトルは各種の化学種の存在および濃度との相関を有する、このデータは表面におけるこれら化学種の存在量として解釈される。これは様々な生理的条件と高い相関を有し、改善された代謝監視の可能性を提供する(図11)。

#### 【0179】

ショックに対する応答のいくつかのタイプは、ハイパースペクトルイメージングを利用して観察できた(豚の被験体における血液量減少ショックで見られる)。第1に、全体酸

50

素化レベル（または酸素飽和）の減少が、多くに被験体で見られた。第2に、色むらの発生が複数の被験体の皮膚に見られた。これはショックの公知の指標であり、生理的ストレスを引き起こす事象を補償するように試みるときの、血流の微小循環パターンの変化から生じる。最後に、循環パターンにおける明らかな変化が発生し、「羽状」パターンを発生させる（図12）。これらの変化する循環パターンは不十分な結果と相関を有して表れ、したがって、患者が回復不可能なショックに移行する可能性の判断基準を提供する。

#### 【0180】

HSSIは、時間ステップ毎に各豚のハイパーキューブに適用された画像処理技術により導き出された4つのスカラー要素の非線形結合である。要素の2つ（平均[MEAN]および分散[SPREAD]）は、関心領域（ROI）分析の基本である。他の2つの要素（しみ「BLOBS」）および時間移動[TEMPERALE]は組織の酸素化、その振幅、横方向拡大、および変化周波数のパターンを識別する、特徴分析を基本にする。14の全ての被験体からのデータを集計するために、時間のおよび各時間ステップにおける標準誤差の関数として、生理機能（心拍数[HEART RATE]および全身血圧[SYSTOLIC BLOOD PRESSURE]、）左側の2つの区画の平均値ならびにハイパースペクトルパラメータ（平均[MEAN]、分散[SPREAD]、しみ「BLOBS」、および時間[TEMP]、右側区画）を表示した（図13）。ここで、青線は6つの管理被験体を示し、黒線は8つの血液抽出被験体を示す。ショックの評価指標として140の心拍数（人間では約110）を用いると、この事象は第1抽出後約50分間見られた。ショックの評価指標として70の全身血圧（人間では約100）を用いると、この事象は第1抽出後約35分間見られた。1より大きいハイパースペクトルショック指数（HSSI）を用いると、大きな血液抽出が第1抽出で5分間示される。閾値に関する比較の依存性を避けるために、受信者動作特性（ROC）曲線を生成して、3つのパラメータ（心拍数[HEART RATE]、全身血圧[SYSTOLIC BLOOD PRESSURE]、および[HSSI]）により識別するショックの感度および特定性を評価した（図14）。

#### 【0181】

（戦場）

ハイパースペクトルまたはマルチスペクトルイメージングは、戦場または緊急室状況における最初の対応者が使用するための、小型の携帯型非侵襲性監視装置、として有用である。対応者は患者からハイパースペクトルまたはマルチスペクトルデータを取り込む。装置に組み込まれたソフトウェアは対応者に、患者がショック状態に入る可能性および起こりうる結果のいずれかの有効な指標を含む、患者状態の評価情報を提供する。対応者はこの情報を利用して、患者を安定させるのに必要な治療の適正レベルを決定する。

#### 【0182】

例示的な一実施形態においては、可視および近赤外MHSIデータの両方の同時の収集および集積のための戦場/最初の対応者システムは、堅牢な筐体に組み込まれる。可視およびNIRシステムはそれぞれ、3つの機能モデル、すなわちスペクトルイメージャ（SI）、サポートコントローラおよびパワーモジュール（CPM）、およびデータ収集コンピュータ（CDAC）からなる。スペクトルイメージャは、可視およびNIR液晶チューナブルフィルタ（LCF）、ならびにマクロレンズに装着された、CMOS（相補型金属酸化膜半導体）可視およびNIR画像センサからなる。好ましくは、LCFは9nmの帯域幅、さらに好ましくは8nm、最も好ましくは7nmの帯域幅を有する。LCF両端の電圧を変化させることにより、LCFを通過してカメラに入る放射光の波長を変化させることができる。システムの焦点面は2つの交差レーザポイントの交差点に形成される。画像センサは1280ピクセル×1024ピクセルで構成される。好ましくは、システムは約12インチの作用焦点距離および約7cm×6cmの視野を有し、これは約60μmの分解能に相当する。

#### 【0183】

別の実施形態においては、可視光だけが使用される。

別の実施形態においては、N I R 光だけが使用される。

別の実施形態においては、可視光および L C T F および単一またはいくつかの N I R 帯域だけが、簡単化フィルタシステムを通して収集される。

#### 【 0 1 8 4 】

エネルギー効率のよい発光ダイオード ( L E D ) を使用して組織表面を照射する。好ましくは 8 つ、さらに好ましくは 6 つ、最も好ましくは 4 つの可視 L E D を使用して、好ましくは 3 0 0 ~ 9 7 0 n m、さらに好ましくは 4 5 0 ~ 7 2 0 n m の 1 . 8 W の広帯域光を放射する。3 0 n m 帯域幅を有する 7 4 0、7 8 0、8 1 0、および 9 7 0 n m の N I R 放射体を使用して、5 W の 7 2 0 ~ 8 3 0 n m および 9 4 5 ~ 1 0 0 0 n m の広帯域 N I R 光を放射する。単一ハイパースペクトルキューブは 2 5 の可視および 2 5 の N I R 画  
10  
像における画像からなる。各画像の集積時間を調節して、画像内の最も明るい領域が C C D の全体ウェル容量の約 8 0 % を満たすようにする。完全なスペクトルデータキューブは 1 分以内に収集される。

#### 【 0 1 8 5 】

別の実施形態は、太陽光あるいは単独またはフラッシュライトのような他の独立した光源で補足される周囲光などの周囲光を利用する。この実施形態においては自動校正が実施され、システムは、フラッシュライト出力および / または周囲光を測定でき、またもたらされる校正またはオペレータがシステムの調節を実行するために与えられる指示を測定できる。

#### 【 0 1 8 6 】

次にデータは、ベールの法則アルゴリズムを用いてデータと白色反射標準から得られるデータとの比を求めることにより、光密度単位に変換される。基準オキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンスペクトルは電子形式で得られる。オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、オフセットおよび傾斜項の 4 項の線形回帰近似が画像キューブ内の各スペクトルに対して実行される。次に回帰フィット係数を用いて、画像キューブ内の各スペクトルに対して相対酸素飽和百分率を計算する。

#### 【 0 1 8 7 】

$$S_{H S I} O_2 = O \times y H b / ( O \times y H b + D e o \times y H b ) \times 1 0 0$$

#### 【 0 1 8 8 】

ここで、 $O \times y H b$  は、線形回帰から求めたオキシヘモグロビンに対するフィット係数  
30  
であり、 $D e o \times y H b$  はデオキシヘモグロビンに対するフィット係数である。

#### 【 0 1 8 9 】

次に、オキシおよびデオキシヘモグロビン、全体ヘモグロビン、およびヘモグロビン酸素飽和のレベルを評価することにより、ショック状態が評価される。さらに酸素化で観察される空間分布または色むらパターンを用いて、クラス分類の精度を上げる。精度向上は、色むらパターンの時間変化を観察することによりなされる。

例示的な一実施形態においては、M H S I を用いて、犠牲者が防護服を着装しているために犠牲者へのアクセスが困難な場合でも、生物または化学薬剤への曝露の間に被験者を監視できる。図 1 5 に示されるとおり、顔面のハイパースペクトルイメージングを、保護  
40  
ゴーグルを通して直接取り込みできる。

#### 【 0 1 9 0 】

体重 3 6 . 2 ± 0 . 4 5 k g の 4 匹の動物を用いて、ハイパースペクトル画像上の全身低体温症の影響を評価した。これらの動物には出血試験におけるのと同様な手術を実施した。ベースラインデータを得た後、動物を、4 に設定した 2 枚の冷却毛布の間に置き、その直後に、頭、首、わきのした、および胴体を氷で満たしたプラスチックバッグで覆うことにより、連続的に 1 時間 4 0 分にわたり冷却した。

#### 【 0 1 9 1 】

3 匹の動物では、対象のコア温度は 3 1 であつた。冷却の継続時間は、出血プロトコルを表す 3 回の連続血液抽出および観察期間の継続時間に近くなるようにした。コア温度が 3 1 より下がることを避けるために、コア温度が 3 3 に達すると、毛布温度および  
50

室温はそれぞれ42 および30 に設定した。その後氷パックを取り外し、Bair Huggerウォーミングブラケットを加えた。ベースラインコア温度値が復帰するまで、復温を実行した。体温は肺動脈カテーテルおよび直腸温度プローブにより監視した。局所皮膚温度は熱電対を用いて両後肢で監視した。

$S_{HSIO_2}$  は31 までのコア温度で変化しないため、第4動物を、復温することなく、さらに22 まで冷却した。

#### 【0192】

別の好ましい実施形態においては、ショック評価は、識別分析または分類木などの標準分類方法を用いて決定できる。分析はカメラで収集される散乱反射信号を使用して開始し、その前後に光密度単位に変換する。この方法はまた、分析の前に、データ縮小のために主成分分析または特定の他の手段を利用することもできる。

#### 【0193】

本発明は、全身生理機能の変化、ここでは出血性ショックおよび蘇生の間における皮膚酸素化および $S_{HSIO_2}$  変化を反映する、局所組織の変化を表すハイパースペクトル/マルチスペクトルイメージングシステムを提供する。HSIの他の好ましい用途には、これらに限定されないが、 $S_{HSIO_2}$  の巨視的分布、ラットの乳癌切除術における腫瘍の現場検出、形成手術および熱傷後の組織生存性、周辺動脈疾患患者および糖尿病患者の跛行性および肢潰瘍、ならびに豚および人間それぞれにおける下半身陰圧(LBNP)状態での血液量減少代償傷害および循環虚脱への適用を含む。

#### 【0194】

ハイパースペクトルイメージングを説明した用途全体をとおして、マルチスペクトルイメージングも同様に利用でき、MHSIまたはHSIへの参照はハイパースペクトルまたはマルチスペクトルイメージングのいずれもの参照を含む。

これらの方法および測定装置は、医療および生理機能、評価への用途において説明してきたが、これらを、生体内および生体外生物学、法医学、環境、地質学、化学、天文学および他の領域他の用途領域にも同様に利用できる。

#### 【0195】

当業者には、本発明の他の実施形態および用途は本発明の明細書および実施を考察することから明らかであろう。2005年11月29日出願の米国特許出願「組織および腫瘍の評価における医療ハイパースペクトルイメージング(Medical Hyperspectral Imaging for Evaluation of Tissue and Tumor)」(出願番号は割当てられている)を含む、全ての出版物、米国および他国の特許および特許出願を含む、本明細書で引用した全ての参考文献は、参照により詳細箇所および全体を本明細書に引用したものとする。明細および例は単に例示であると考えるべきであって、本発明の真の範囲および精神は以下の特許請求の範囲に記載される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0196】

【図1】光セパレータを有するHSIシステムである。

【図2】予め選択された波長の照明を有するHSIシステムである。狭帯域LEDを使用することで、スペクトルセパレータを必要としない。

【図3】皮膚の主発色団の可視およびNIR吸収スペクトル：水分(青)、酸化ヘモグロビン(赤)、および脱酸素化ヘモグロビン(緑)

【図4】可視MHSIを用いて、手掌のカラー画像(左側区画)およびスペクトル(右側区画)が、ハイパーキューブの1ピクセルで記録された。記録されたスペクトル(黒色実線)は、4つの構成要素(オフセット、スロープ、オキシヘモグロビン、およびデオキシヘモグロビン)に分解され、結合されて元に戻ると、最小自乗法の観点からは真のデータにフィットする線(黒の点線)を形成する。

【図5】豚に対する $S_{HSIO_2}$  画像のピクセル強度のヒストグラムである。線はベースライン(青)においておよびショックの間(緑)の皮膚の $S_{HSIO_2}$  値の分布を示す。

平均値の減少は、ショックの明らかな手掛かりを提供する。

【図6】圧力を - 90 mmHg にまで減少したときの、人間の被験者に対して LBNP 試験する間の、心拍数（赤）および平均 THb（ROI 全体にわたり平均された全体ヘモグロビン）を示す。失神およびゼロ LBNP への復帰が  $t = 0$  で生じる。全体 Hb は、虚脱の前に急激に低下する。

【図7】圧力を - 90 mmHg にまで減少したときの、人間の被験者に対して LBNP 試験する間の、心拍数（赤）および  $s t d$ （ROI 全体にわたる  $S_{H S I O_2}$  の標準偏差）を示す。失神およびゼロ LBNP への復帰が  $t = 0$  で生じる。 $S_{H S I O_2}$  の不均一性は虚脱の前に上昇する。

【図8】圧力を - 90 mmHg にまで減少したときの、人間の被験者に対して LBNP 試験する間の、ROI 全体にわたり平均された皮膚水和（青）および LBNP（緑）を示す。失神およびゼロ LBNP への復帰が  $t = 0$  で生じる。この試験では、皮膚水和は虚脱の前に約 10% 低下する。

10

【図9】画像フィルタリングを用いて皮膚の色むらを自動検出できる方法を示す、生および処理された画像である。

【図10】BLOBS および TEMPORALS（緑および青、下側区画）は画像の特徴を表す。BLOBS は「色むら」または「ぼやけ度合い」 ショックに関連して現れる  $S_{H S I O_2}$  の大きい空間的变化 を定量化する。TEMPORAL は1つの時点から次の時点までの「色むら」パターンの時間的变化を定量化する。多くの例では、TEMPORAL の増加は BLOBS の増加に先行する。

20

【図11】MHSI オキシヘモグロビン（ $OxyHb$ ）は、患者の生存性を示す循環パターンの変化を現す。 $OxyHb$  画像は動物のショック試験の間の変化を示し、左側はベースラインにおける変化（最初の出血前）を、中間はショック期間における変化（最初の出血後 62 分）を、右側は蘇生後平衡（最初の出血後 147 分）における変化である。他の豚は、蘇生後ベースラインパターンの完全な回復を表した。

【図12】MHSI の  $S_{H S I O_2}$  は、患者の生存性を示す循環パターンの変化を現す。ベースラインを  $S_{H S I O_2}$  のショック画像（右側区画）と比較すると、「羽のような」パターンの発生を示している。このパターンは動物を試験した場合に多く発生し、動物が処置中に死んだか、または試験処置で大幅な回復を示さないかのいずれかであり、好ましくない結果の可能性が高いことを示す。

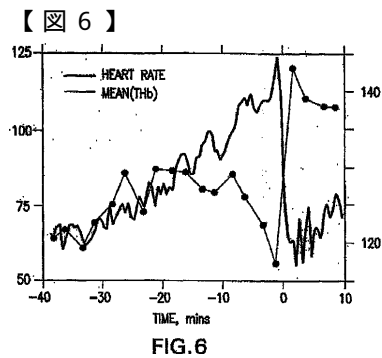
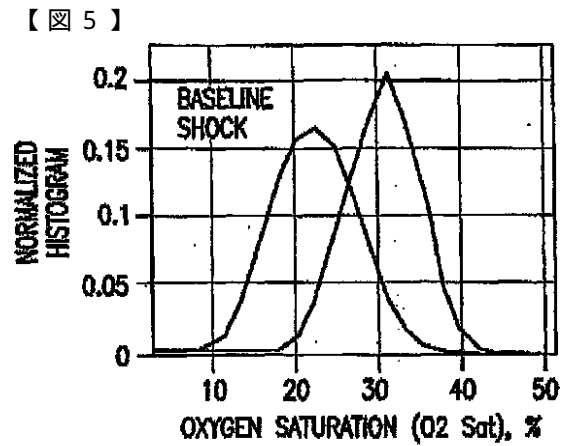
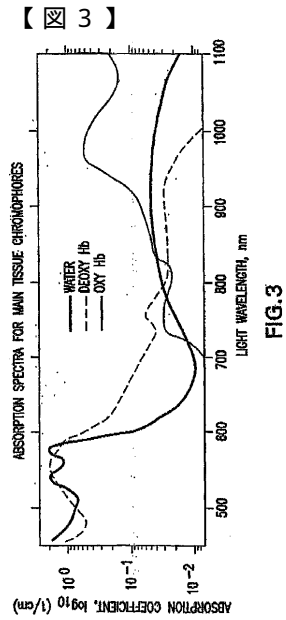
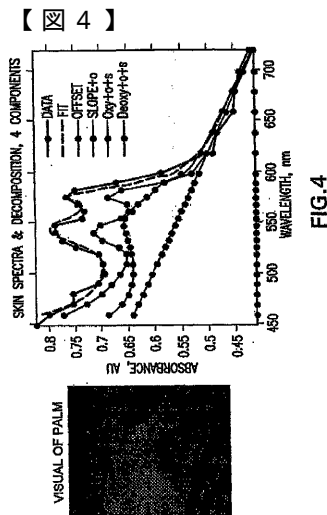
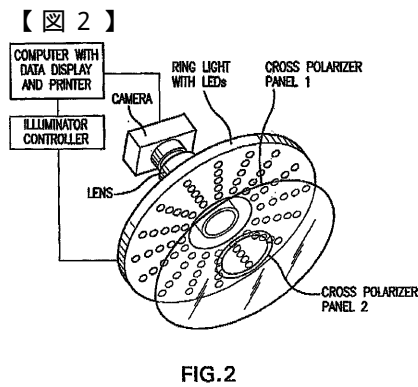
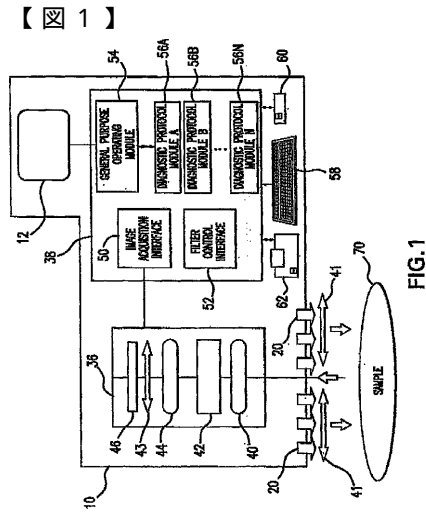
30

【図13】時間および各時間ステップに対する標準誤差の関数としての生理的およびハイパースペクトルパラメータに対する平均値を示す。心拍数および血圧は左側区画に示される。平均、分散、ぼやけ度合い、および時間的移動方法を用いる結果は、右側区画に示される。制御および出血は、それぞれ青と黒で示される。

【図14】心拍数（赤）、収縮期動脈血圧（青）、およびハイパースペクトルショック指数、HSSI（黒）に対して標準誤差を有する、受信者動作特性（ROC）曲線および ROC 曲線の下を面積を示す。

【図15】CBW マスクを通したハイパースペクトルデータ収集を示す。上から下に、1) 関心領域のハイパースペクトル画像から再構成されたカラー写真、2) 予測される不均一性を示す、マスクレンズを通して得られたスペクトル、3) 画像処理アルゴリズムでは有利である空間的变化の有する、登録されない「生」スペクトル画像を示す。なお、反射グレアは分析を妨害しない。

40





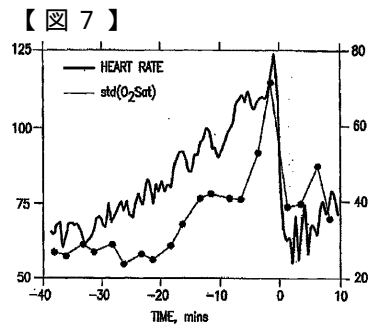


FIG.7

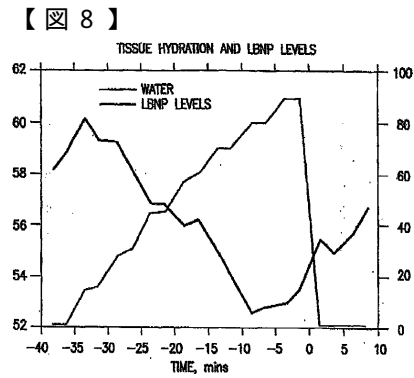


FIG.8

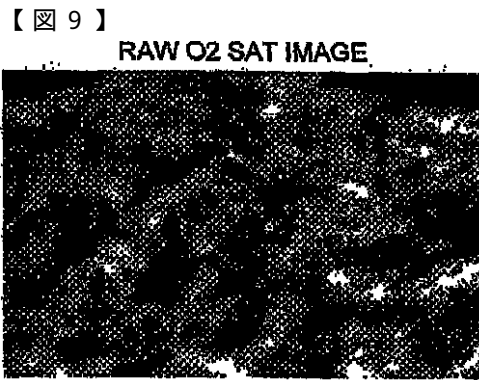


FIG.9

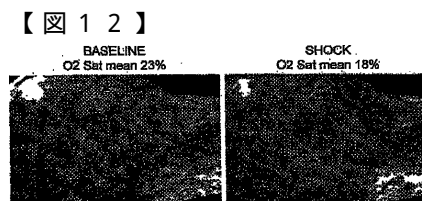
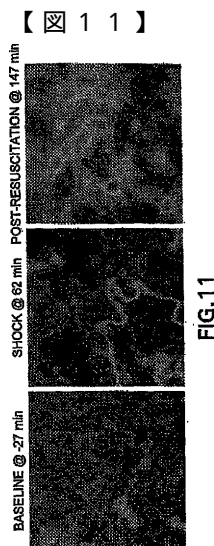
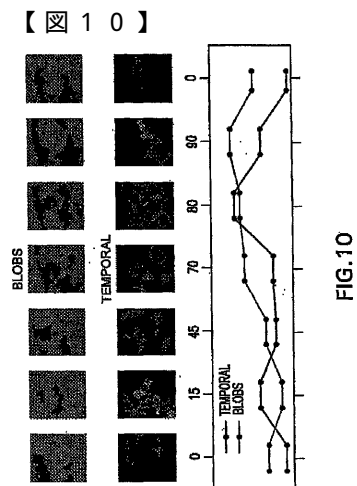


FIG.12

【 13 A 】

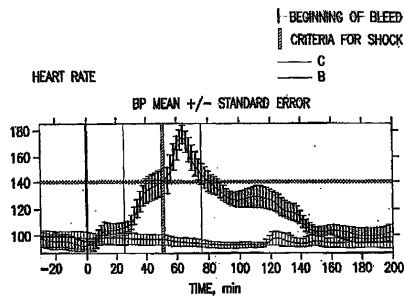


FIG.13A

【 13 B 】

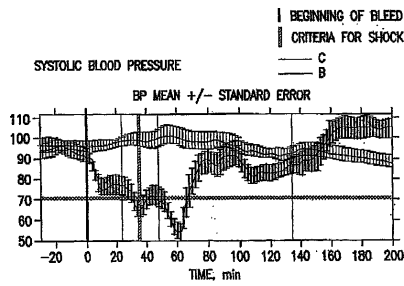


FIG.13B

【 13 C 】

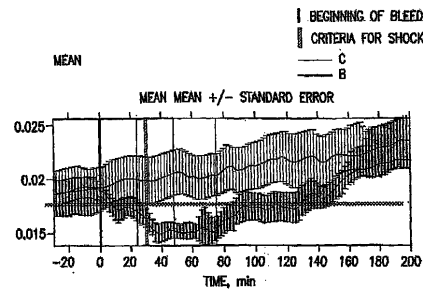


FIG.13C

【 13 D 】

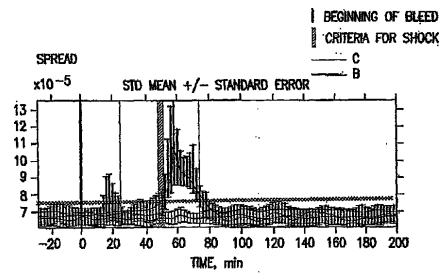


FIG.13D

【 13 E 】

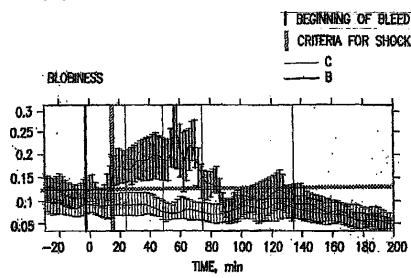


FIG.13E

【 13 F 】

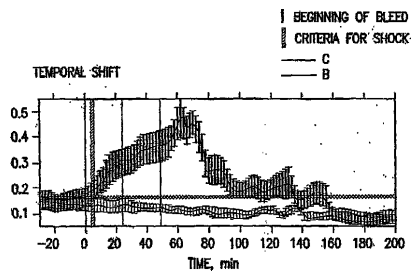


FIG.13F

【 14 】

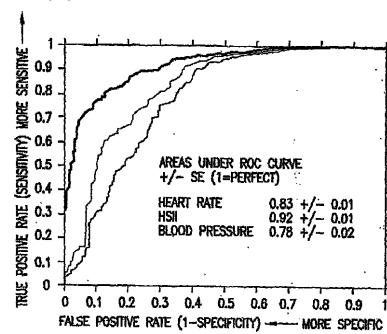


FIG.14

【 図 15 】

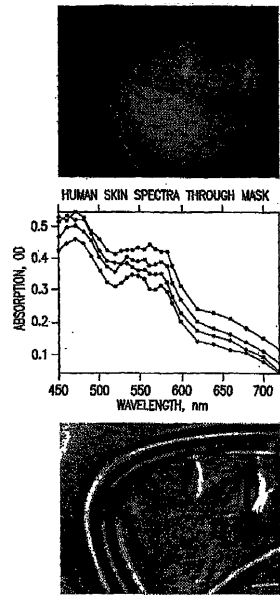


FIG.15

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/653,081

(32)優先日 平成17年2月16日(2005.2.16)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/653,082

(32)優先日 平成17年2月16日(2005.2.16)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 スベトラナ, ブイ・パナシュク

アメリカ合衆国 0 2 4 6 0 マサチューセッツ州 レキシントン グラント ストリート 1 4  
0

(72)発明者 ジェニ, イー・フリーマン

アメリカ合衆国 0 2 4 9 3 マサチューセッツ州 ウェストン アシュ ストリート 5 9

(72)発明者 ミッシェル, ジェイ・ホプメイヤー

アメリカ合衆国 3 2 5 6 9 フロリダ州 メアリ エスザー ハリウッド ボウルバード 2 4  
5 イ

(72)発明者 アレクサンダ, エイ・パナシュク

アメリカ合衆国 0 2 4 2 0 マサチューセッツ州 レキシントン グラント ストリート 1 4  
0

(72)発明者 ブライアン, エッチ・トレシ

アメリカ合衆国 0 2 4 7 4 マサチューセッツ州 アーリントン マリオン ロード 2 5

審査官 樋口 宗彦

(56)参考文献 特表2003-505133(JP, A)

特表2003-503135(JP, A)

特表2001-521772(JP, A)

特表2003-534030(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B10/00