

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-534378

(P2017-534378A)

(43) 公表日 平成29年11月24日(2017.11.24)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)  
**A 6 1 B 5/026 (2006.01)** A 6 1 B 5/02 8 0 0 D 4 C 0 1 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2017-519928 (P2017-519928)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成27年10月13日 (2015.10.13)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成29年6月2日 (2017.6.2)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/US2015/055234</p> <p>(87) 国際公開番号 W02016/061041</p> <p>(87) 国際公開日 平成28年4月21日 (2016.4.21)</p> <p>(31) 優先権主張番号 62/063,663</p> <p>(32) 優先日 平成26年10月14日 (2014.10.14)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p> <p>(31) 優先権主張番号 62/136,010</p> <p>(32) 優先日 平成27年3月20日 (2015.3.20)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 505134268  イースト カロライナ ユニバーシティ  アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 278  58, グリーンヴィル, チャールズ・ブー  ルヴァード 2200, グリーンヴィル・  センター, ルーム 2400</p> <p>(74) 代理人 100107364  弁理士 斉藤 達也</p> <p>(72) 発明者 チェン, チェング  アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2  7834 グリーンヴィル, タブリュ ヴ  ィクトリア コート 116エフ</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血流量及び灌流量のマルチスペクトル画像化によって得られる信号を使用して血行動態パラメータを決定する方法、システム、及びコンピュータプログラム製品

## (57) 【要約】

メタKG信号を計算する方法を提供する。本方法は、サンプル中の関心領域を近赤外 (NIR) 光源及び/又は可視光源で照らすステップと、関心領域の画像を取得するステップと、取得画像を処理して、取得画像に関連付けられたメタデータを取得するステップと、取得画像に関連付けられたメタデータからメタKG信号を計算するステップと、を含む。関連するシステム及びコンピュータプログラム製品も提供する。

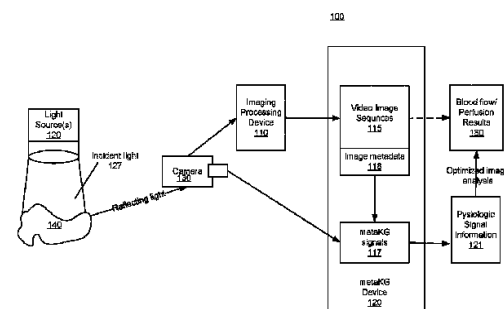


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

メタ K G 信号を計算する方法であって、  
サンプル中の関心領域を少なくとも 1 つの光源で照らすステップであって、前記光源は近赤外 ( N I R ) 光源及び / 又は可視光源である、前記照らすステップと、  
前記関心領域の画像を取得するステップと、  
前記取得画像を処理して、前記取得画像に関連付けられたメタデータを取得するステップと、  
前記取得画像に関連付けられた前記メタデータから前記メタ K G 信号を計算するステップと、を含み、  
前記照らすステップ、前記取得するステップ、前記処理するステップ、及び前記計算するステップのうちの少なくとも 1 つが、少なくとも 1 つのプロセッサによって実施される、  
方法。

10

**【請求項 2】**

ロー画像からメタ K G 信号を導出するステップと、  
灌流量画像からメタ K G を導出するステップと、  
のうちの一方を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記計算されたメタ K G 信号を使用して血流量及び灌流量のデータを取得するステップを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 4】**

前記メタ K G 信号を計算する前記ステップは更に、前記取得画像を処理してコントラスト画像を取得し、前記関心領域内の前記コントラスト画像の平均コントラスト強度対時間を計算することによって、前記取得画像から前記メタ K G 信号を生成するステップを含む、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記平均強度対時間の周波数成分を分析することにより、前記関心領域内の前記平均強度対時間から心拍数及び拍動性情報の少なくとも一方を計算するステップを更に含む、請求項 4 に記載の方法。

30

**【請求項 6】**

前記平均強度対時間の周波数成分に基づいて、異常な組織と正常な組織とを区別するステップと、  
基調的な生理学的反応に関連する異常の度合いを示すステップと、  
を更に含む、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記関心領域の前記平均コントラスト強度対時間から計算された心拍数から心拍変動 ( H R V ) 情報を抽出するステップを更に含む、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記関心領域の構成を変更するステップと、  
視野内の関心領域の 2 次元心拍数マップを生成するステップと、  
を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

40

**【請求項 9】**

前記関心領域の構成を変更する前記ステップは、前記関心領域のサイズ及び位置の少なくとも一方を変更するステップを含む、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記サンプルは、組織及び器官の一方を含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記メタ K G 信号を計算する前記ステップは、スペckルコントラスト画像の平均強度を使用して前記メタ K G 信号を計算するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

50

**【請求項 12】**

心拍数 (HR)、心拍変動 (HRV)、R から R までの間隔 (RRI)、RRI 標準偏差 (RRISD)、収縮期血圧閾値 (SBt)、速度圧力積 (RPP)、収縮期及び拡張期の瞬時灌流量、灌流量曲線の周波数分析及び時間 - 周波数分析、並びに灌流量曲線の勾配を含む収縮性指数を含む少なくとも 1 つの血行動態パラメータ (HSP) を、前記計算されたメタ KG に基づいて決定するステップを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 13】**

組織酸素含有量、ヘモグロビン含有量、及び温度を含む少なくとも 1 つの血行動態パラメータを、前記計算されたメタ KG 信号に基づいて決定するステップを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

10

**【請求項 14】**

メタ KG 信号を計算するコンピュータシステムであって、  
プロセッサと、  
前記プロセッサと結合されてコンピュータ可読なプログラムコードを含むメモリと、を含み、前記プログラムコードは、前記プロセッサによって実行されると、  
サンプル中の関心領域を少なくとも 1 つの光源で照らすステップであって、前記光源は近赤外 (NIR) 光源及び / 又は可視光源である、前記照らすステップと、  
前記関心領域の画像を取得するステップと、  
前記取得画像を処理して、前記取得画像に関連付けられたメタデータを取得するステップと、  
前記取得画像に関連付けられた前記メタデータから前記メタ KG 信号を計算するステップと、を含む動作を前記プロセッサに実施させる、  
システム。

20

**【請求項 15】**

前記プロセッサは更に、前記計算されたメタ KG 信号を使用して血流量及び灌流量のデータを取得するステップを含む動作を実施する、請求項 14 に記載のシステム。

**【請求項 16】**

前記プロセッサは更に、前記関心領域内の平均強度対時間を計算することによって、取得画像から前記メタ KG 信号を生成するステップを含む動作を実施する、請求項 15 に記載のシステム。

30

**【請求項 17】**

前記プロセッサは更に、前記平均強度対時間の周波数成分を分析することにより、前記関心領域内の前記平均強度対時間から心拍数及び拍動性情報の少なくとも一方を計算するステップを含む動作を実施する、請求項 16 に記載のシステム。

**【請求項 18】**

前記プロセッサは更に、  
前記平均強度対時間の周波数成分に基づいて、異常な組織と正常な組織とを区別するステップと、  
基調的な生理学的反応に関連する異常の度合いを示すステップと、を含む動作を実施する、  
請求項 17 に記載のシステム。

40

**【請求項 19】**

前記プロセッサは更に、前記関心領域の前記平均コントラスト強度対時間から計算された心拍数から心拍変動 (HRV) 情報を抽出するように構成されている、請求項 17 に記載の方法。

**【請求項 20】**

前記プロセッサは更に、  
前記関心領域の構成を変更するステップと、  
視野内の関心領域の 2 次元心拍数マップを生成するステップと、を含む動作を実施する、

50

請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 21】

前記プロセッサは更に、前記関心領域のサイズ及び位置の少なくとも一方を変更するステップを含む動作を実施する、請求項 20 に記載のシステム。

【請求項 22】

前記プロセッサは更に、スペックルコントラスト画像の平均強度を使用して前記メタ K G 信号を計算する、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 23】

メタ K G 信号を計算する為のコンピュータプログラム製品であって、

コンピュータ可読なプログラムコードが実施された非過渡的コンピュータ可読記憶媒体を含み、前記コンピュータ可読なプログラムコードは、

サンプル中の関心領域を少なくとも 1 つの光源で照らすステップであって、前記光源は近赤外 (NIR) 光源及び / 又は可視光源である、前記照らすステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、

前記関心領域の画像を取得するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、

前記取得画像を処理して、前記取得画像に関連付けられたメタデータを取得するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、

前記取得画像に関連付けられた前記メタデータから前記メタ K G 信号を計算するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、を含む、

コンピュータプログラム製品。

【請求項 24】

前記計算されたメタ K G 信号を使用して血流量及び灌流量のデータを取得するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードを更に含む、請求項 23 に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項 25】

前記メタ K G 信号を計算するステップを実施する為の前記コンピュータ可読なプログラムコードは更に、前記関心領域内の平均強度対時間を計算することによって、取得画像から前記メタ K G 信号を生成するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードを含む、請求項 24 に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項 26】

前記平均強度対時間の周波数成分を分析することにより、前記関心領域内の前記平均強度対時間から心拍数及び拍動性情報の少なくとも一方を計算するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードを更に含む、請求項 25 に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項 27】

前記平均強度対時間の周波数成分に基づいて、異常な組織と正常な組織とを区別するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、基調的な生理学的反応に関連する異常の度合いを示すステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、を更に含む、請求項 26 に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項 28】

前記関心領域の前記平均コントラスト強度対時間から計算された心拍数から心拍変動 (HRV) 情報を抽出するように構成されたコンピュータ可読なプログラムコードを更に含む、請求項 26 に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項 29】

前記関心領域の構成を変更するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、視野内の関心領域の 2 次元心拍数マップを生成するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、を更に含む、請求項 23 に記載のコンピュータ可読なプログラム製品。

【請求項 30】

前記関心領域の構成を変更するステップを実施する為の前記コンピュータ可読なプログラムコードは、前記関心領域のサイズ及び位置の少なくとも一方を変更するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードを含む、請求項 29 に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項 31】

前記メタ K G 信号を計算するように構成された前記コンピュータ可読なプログラムコードは、スベックルコントラスト画像の平均強度を使用して前記メタ K G 信号を計算するように構成されたコンピュータ可読なプログラムコードを含む、請求項 23 に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項 32】

2 波長光源を使用してメタ K G 信号から動き関連アーチファクトを除去する方法であって、

サンプル中の関心領域を、近赤外 (N I R) 光源及び可視光 (V L) 源で照らすステップと、

それぞれが前記 N I R 光源及び前記 V L 源の一方に対応する 2 組の、前記関心領域の画像を取得するステップと、

前記 2 組の画像を処理して、N I R メタデータ及び V L メタデータを取得するステップと、

前記 N I R メタデータ及び前記 V L メタデータから、N I R メタ K G 及び V L メタ K G を、それぞれ計算するステップと、

前記 N I R メタ K G 及び前記 V L メタ K G から動き関連の共通信号成分を抽出するステップと、

前記 N I R メタ K G の前記動き関連の共通信号成分を打ち消すことにより、ノイズのないメタ K G を計算するステップと、を含み、

前記照らすステップ、前記取得するステップ、前記処理するステップ、前記計算するステップ、前記抽出するステップ、及び前記計算するステップのうちの少なくとも 1 つが、少なくとも 1 つのプロセッサによって実施される、

方法。

【請求項 33】

前記ノイズのないメタ K G を計算する前記ステップは、動きアーチファクトに起因するノイズを除去するステップを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記動きアーチファクトに起因するノイズは呼吸活動を含む、請求項 33 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2014 年 10 月 14 日に提出された米国特許仮出願第 62 / 063, 663 号、及び 2015 年 3 月 20 日に提出された同第 62 / 136, 010 号の優先権を主張するものであり、これらの開示は、参照によって、全内容が記載されているかのように本明細書に組み込まれている。

【0002】

著作権の確保

この特許文書の開示の一部は、著作権保護の対象となる題材を含む。著作権所有者であるイーストカロライナ大学 (East Carolina University) (ノースカロライナ州グリーンビル) は、米国特許商標局の特許ファイル又は特許記録にある特許文書又は特許開示については誰が複製しようと異議を唱えるものではないが、それ以外の特許文書又は特許開示については、いかなるものであれ、あらゆる著作権を確保す

10

20

30

40

50

るものである。

【0003】

本発明概念は、全般的には、器官及び／又は組織の可視化に関し、特に、サンプル中の血流量及び灌流量のパラメータを決定することに関する。

【背景技術】

【0004】

組織／器官における血流量及び灌流量は、2次元面積又は3次元構造を単位時間に移動する血液の量で定義される。血流量は、一般には、細動脈レベル（大血管レベル）より大きい導管における単位時間当たりの流量に関する。灌流量は、典型的には、細小血管レベルの血流量を意味するが、現時点では、非侵襲的な技術による定量化の為のパラメータは存在しない。血流量及び灌流量をリアルタイムで直接測定及び定量化することは、いまだ開発途上にある。

【0005】

現時点では、流体速度の大きさ及び分布を測定する為に使用可能な画像化技術が幾つかあり、例えば、レーザドップラー画像化（LDI）やレーザスペックル画像化（LSI）がある。流体速度は、流れの方向及び大きさを表す直線流量であるが、細小血管レベル又は大血管レベルの流量を直接定量化するものではない。血流量及び灌流量のより臨床的に直観的な概念及び用語と結び付く為には、更なる仮説又は分析が必要であろう。実際、これらの流体速度測定の画像化技術によれば、適正な流体力学的モデリングとの組み合わせで、実験的状況及び患者の臨床状態の両方において、血流量及び灌流量の定量化情報が得られる可能性がある。本文書全体を通して、より技術指向の用語である「流体速度」の代わりに、「血流量」及び「灌流量」という用語を使用する。

【0006】

哺乳類の心臓血管系では、血流量は一定ではない。実験データや臨床データによって、1心周期内で血流速度が変化することが実証されており、これは、1心周期内で心拍出量及び大動脈圧が一定でない為である。一例として冠動脈の血流量を取り上げると、心周期の収縮期には、心室心筋の収縮により、冠血流量が少なくなり、場合によってはゼロになる。一方、拡張期には、血流量は比較的多くなり、最大レベルに達する。他の組織及び器官における血流量及び灌流量も、特定の解剖学的特性及び生理学的特性に基づいて、心周期の影響で変動する可能性があるが、これらの他の器官系は又、血流量及び灌流量に関して、心周期と関係がなさそうな特定の条件も有している。血流量及び灌流量を評価する為の現行技術では、これらの組織及び器官系においてこの区別を行うことができず、従って、改良された技術が望まれよう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、背景技術の課題を解決するためのものである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明概念の幾つかの実施形態は、メタKG信号を計算する方法を提供する。本方法は、サンプル中の関心領域を少なくとも1つの光源で照らすステップであって、光源は近赤外（NIR）光源及び／又は可視光源である、照らすステップと、関心領域の画像を取得するステップと、取得画像を処理して、取得画像に関連付けられたメタデータを取得するステップと、取得画像に関連付けられたメタデータからメタKG信号を計算するステップと、を含む。

【0009】

更なる実施形態では、メタKG信号は、ロー画像又は灌流量画像から導出されてよい。

【0010】

更に別の実施形態では、本方法は更に、計算されたメタKG信号を使用して血流量及び灌流量のデータを取得するステップを含む。メタKG信号を計算するステップは更に、取

得画像を処理してコントラスト画像を取得し、関心領域内のコントラスト画像の平均コントラスト強度対時間を計算することによって、取得画像からメタK G信号を生成するステップを含んでよい。本方法は更に、平均強度対時間の周波数成分を分析することにより、関心領域内の平均強度対時間から心拍数及び拍動性情報の少なくとも一方を計算するステップを含んでよい。本方法は更に、平均強度対時間の周波数成分に基づいて、異常な組織と正常な組織とを区別するステップと、基調的な生理学的反応に関連する異常の度合いを示すステップと、を含んでよい。

【0011】

実施形態によっては、本方法は更に、関心領域の平均コントラスト強度対時間から計算された心拍数から心拍変動(HRV)情報を抽出するステップを含んでよい。

10

【0012】

更なる実施形態では、本方法は更に、関心領域の構成を変更するステップと、視野内の関心領域の2次元心拍数マップを生成するステップと、を含んでよい。関心領域の構成を変更するステップは、関心領域のサイズ及び位置の少なくとも一方を変更するステップを含んでよい。

【0013】

更に別の実施形態では、サンプルは、組織及び器官の一方であってよい。

【0014】

実施形態によっては、メタK G信号を計算するステップは、スペックルコントラスト画像の平均強度を使用してメタK G信号を計算するステップを含んでよい。

20

【0015】

更なる実施形態では、心拍数(HR)、心拍変動(HRV)、RからRまでの間隔(RRI)、RRI標準偏差(RRISD)、収縮期血圧閾値(SBt)、速度圧力積(RPP)、収縮期及び拡張期の瞬時灌流量、灌流量曲線の周波数分析及び時間-周波数分析、並びに灌流量曲線の勾配を含む収縮性指数を含む少なくとも1つの血行動態パラメータ(HSP)が、計算されたメタK Gに基づいて決定されてよい。

【0016】

更に別の実施形態では、組織酸素含有量、ヘモグロビン含有量、及び温度を含む少なくとも1つの血行動態パラメータが、計算されたメタK G信号に基づいて決定されてよい。

【0017】

本発明概念の幾つかの実施形態は、メタK G信号を計算する為のコンピュータシステムを提供する。本システムは、プロセッサと、プロセッサと結合されてコンピュータ可読なプログラムコードを含むメモリと、を含み、このプログラムコードは、プロセッサによって実行されると、サンプル中の関心領域を少なくとも1つの光源で照らすステップであって、光源は近赤外(NIR)光源及び/又は可視光源である、照らすステップと、関心領域の画像を取得するステップと、取得画像を処理して、取得画像に関連付けられたメタデータを取得するステップと、取得画像に関連付けられたメタデータからメタK G信号を計算するステップと、を含む動作をプロセッサに実施させる。

30

【0018】

本発明概念の更なる実施形態は、メタK G信号を計算する為のコンピュータプログラム製品を提供する。本コンピュータプログラム製品は、コンピュータ可読なプログラムコードが実施された非過渡的コンピュータ可読記憶媒体を含み、このコンピュータ可読なプログラムコードは、サンプル中の関心領域を少なくとも1つの光源で照らすステップであって、光源は近赤外(NIR)光源及び/又は可視光源である、照らすステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、関心領域の画像を取得するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、取得画像を処理して、取得画像に関連付けられたメタデータを取得するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、取得画像に関連付けられたメタデータからメタK G信号を計算するステップを実施する為のコンピュータ可読なプログラムコードと、を含む。

40

【0019】

50

本発明概念の更に別の実施形態は、2波長光源を使用してメタK G信号から動き関連アーチファクトを除去する方法を提供する。本方法は、サンプル中の関心領域を、近赤外(NIR)光源及び可視光(VL)源で照らすステップと、それぞれがNIR光源及びVL源の一方に対応する2組の、関心領域の画像を取得するステップと、2組の画像を処理して、NIRメタデータ及びVLメタデータを取得するステップと、NIRメタデータ及びVLメタデータから、NIRメタK G及びVLメタK Gを、それぞれ計算するステップと、NIRメタK G及びVLメタK Gから動き関連の共通信号成分を抽出するステップと、NIRメタK Gの動き関連の共通信号成分を打ち消すことにより、ノイズのないメタK Gを計算するステップと、を含む。

【0020】

10

実施形態によっては、ノイズのないメタK Gを計算するステップは、動きアーチファクトに起因するノイズを除去するステップを含んでよく、動きアーチファクトに起因するノイズは呼吸活動を含む。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】本発明概念の幾つかの実施形態によるシステムのブロック図である。

【図2A】本発明概念の幾つかの実施形態による、多波長画像化技術における平均強度対時間を示すグラフである。

【図2B】本発明概念の幾つかの実施形態による、多波長画像化技術における平均強度対時間を示すグラフである。

20

【図2C】本発明概念の幾つかの実施形態による、多波長画像化技術における平均強度対時間を示すグラフである。

【図3A】本発明概念の幾つかの実施形態による、多波長画像化技術における、呼吸の影響が除去された平均強度対時間を示すグラフである。

【図3B】本発明概念の幾つかの実施形態による、多波長画像化技術における、呼吸の影響が除去された平均強度対時間を示すグラフである。

【図3C】本発明概念の幾つかの実施形態による、多波長画像化技術における、呼吸の影響が除去された平均強度対時間を示すグラフである。

【図4A】心臓の一連のレーザスペckル画像である。

【図4B】心臓の一連のレーザスペckル画像である。

30

【図4C】心臓の一連のレーザスペckル画像である。

【図5】本発明概念の実施形態による、メタK G信号を表す平均強度対時間を示すグラフである。

【図6A】収縮期の心臓の一連のレーザスペckル画像である。

【図6B】収縮期の心臓の一連のレーザスペckル画像である。

【図6C】収縮期の心臓の一連のレーザスペckル画像である。

【図7】本発明概念の実施形態による、メタK G信号を表す平均強度対時間を示すグラフである。

【図8A】拡張期の心臓の一連のレーザスペckル画像である。

【図8B】拡張期の心臓の一連のレーザスペckル画像である。

40

【図8C】拡張期の心臓の一連のレーザスペckル画像である。

【図8D】本発明概念の実施形態による、メタK G信号を表す平均強度対時間を示すグラフである。

【図9A】拡張期のロー画像データシーケンスの1フレームを示す画像である。

【図9B】収縮期のロー画像データシーケンスの1フレームを示す画像である。

【図9C】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタK G信号としての平均強度対時間曲線のグラフである。

【図10A】ロー画像データシーケンスの1フレームを示す画像である。

【図10B】指の血流速度分布を示す画像である。

【図10C】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタK G信号としての平均強度対時

50

間曲線のグラフである。

【図 1 1 A】左手の 2 指及び右手の 2 指の灌流量の L S I 分析速度マップを示す画像である。

【図 1 1 B】図 1 1 A の左手の 2 指及び右手の 2 指の 1 2 秒 ( 6 0 f p s ) の画像シーケンスの平均強度対時間曲線 ( 全 4 指の総計 ) を示すグラフである。

【図 1 1 C】本発明概念の実施形態による、標準 E K G と、画像シーケンスと同時に取得された末梢酸素飽和度拍動性データと、を示すグラフである。

【図 1 2 A】図 1 1 A の左の 2 指と、これに関連付けられた、左の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 2 B】図 1 1 A の左の 2 指と、これに関連付けられた、左の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 2 C】図 1 1 A の右の 2 指と、これに関連付けられた、右の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 2 D】図 1 1 A の右の 2 指と、これに関連付けられた、右の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 2 E】左指 ( E 及び F ) 及び右指 ( G 及び H ) の両方の平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示すグラフである。

【図 1 2 F】左指 ( E 及び F ) 及び右指 ( G 及び H ) の両方の平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示すグラフである。

【図 1 3 A】左手の 2 指及び右手の 2 指の灌流量の L S I 分析速度マップを示す画像である。

【図 1 3 B】図 1 1 A の左手の 2 指及び右手の 2 指の 1 2 秒 ( 6 0 f p s ) の画像シーケンスの平均強度対時間曲線 ( 全 4 指の総計 ) を示すグラフである。

【図 1 3 C】本発明概念の実施形態による、標準 E K G と、画像シーケンスと同時に取得された末梢酸素飽和度拍動性データと、を示すグラフである。

【図 1 4 A】左の 2 指と、これに関連付けられた、左の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 4 B】左の 2 指と、これに関連付けられた、左の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 4 C】右の 2 指と、これに関連付けられた、右の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 4 D】右の 2 指と、これに関連付けられた、右の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 4 E】左指 ( E 及び F ) 及び右指 ( G 及び H ) の両方の平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示すグラフである。

【図 1 4 F】左指 ( E 及び F ) 及び右指 ( G 及び H ) の両方の平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示すグラフである。

【図 1 5 A】左手の 2 指及び右手の 2 指の灌流量の L S I 分析速度マップを示す画像である。

【図 1 5 B】左手の 2 指及び右手の 2 指の 1 2 秒 ( 6 0 f p s ) の画像シーケンスの平均強度対時間曲線 ( 全 4 指の総計 ) を示すグラフである。

【図 1 5 C】本発明概念の実施形態による、標準 E K G と、画像シーケンスと同時に取得された末梢酸素飽和度拍動性データと、を示すグラフである。

【図 1 6 A】左の 2 指と、これに関連付けられた、左の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 6 B】左の 2 指と、これに関連付けられた、左の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 6 C】右の 2 指と、これに関連付けられた、右の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 6 D】右の 2 指と、これに関連付けられた、右の 2 指の平均強度対時間曲線と、を

10

20

30

40

50

示す図である。

【図 1 6 E】左指（E 及び F）及び右指（G 及び H）の両方の平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示すグラフである。

【図 1 6 F】左指（E 及び F）及び右指（G 及び H）の両方の平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示すグラフである。

【図 1 7 A】左手の 2 指及び右手の 2 指の灌流量の L S I 分析速度マップを示す画像である。

【図 1 7 B】左手の 2 指及び右手の 2 指の 1 2 秒（6 0 f p s）の画像シーケンスの平均強度対時間曲線（全 4 指の総計）を示すグラフである。

【図 1 7 C】本発明概念の実施形態による、標準 E K G と、画像シーケンスと同時に取得された末梢酸素飽和度拍動性データと、を示すグラフである。

【図 1 8 A】左の 2 指と、これに関連付けられた、左の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 8 B】左の 2 指と、これに関連付けられた、左の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 8 C】右の 2 指と、これに関連付けられた、右の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 8 D】右の 2 指と、これに関連付けられた、右の 2 指の平均強度対時間曲線と、を示す図である。

【図 1 8 E】左指（E 及び F）及び右指（G 及び H）の両方の平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示すグラフである。

【図 1 8 F】左指（E 及び F）及び右指（G 及び H）の両方の平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示すグラフである。

【図 1 9】本発明概念の実施形態によるデータ処理システムのブロック図である。

【図 2 0】本発明概念の幾つかの実施形態による、図 1 9 に示されたデータ処理システムのより詳細なブロック図である。

【図 2 1】本発明概念の様々な実施形態による、画像を結合する動作を示すフローチャートである。

【図 2 2】本発明概念の様々な実施形態による、画像を結合する動作を示すフローチャートである。

【図 2 3】本発明概念の様々な実施形態による、画像を結合する動作を示すフローチャートである。

【図 2 4 A】本発明概念の幾つかの実施形態による、ブタの腸のレーザスペckル画像化を示す図である。

【図 2 4 B】本発明概念の幾つかの実施形態による、ブタの腸のレーザスペckル画像化を示す図である。

【図 2 4 C】本発明概念の幾つかの実施形態による、ブタの腸のレーザスペckル画像化を示す図である。

【図 2 4 D】本発明概念の幾つかの実施形態による、ブタの腸のレーザスペckル画像化を示す図である。

【図 2 5 A】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G 信号の時間領域（又はスペクトル）分析を示すグラフである。

【図 2 5 B】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G 信号の時間領域（又はスペクトル）分析を示すグラフである。

【図 2 6 A】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G 信号の周波数領域（又はスペクトル）分析を示すグラフである。

【図 2 6 B】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G 信号の周波数領域（又はスペクトル）分析を示すグラフである。

【図 2 7 A】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G 信号の周波数 - 時間領域（又はスペクトル写真）分析を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図 2 7 B】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G 信号の周波数 - 時間領域（又はスペクトル写真）分析を示すグラフである。

【図 2 8 A】本発明概念の幾つかの実施形態による、残差メタ K G 対時間 / 周波数を示すグラフである。

【図 2 8 B】本発明概念の幾つかの実施形態による、残差メタ K G 対時間 / 周波数を示すグラフである。

【図 2 9】本発明概念の幾つかの実施形態による、残差メタ K G 信号の周波数 - 時間領域（又はスペクトル写真）分析を示すグラフである。

【図 3 0】本発明概念の幾つかの実施形態による動作を示すフローチャートである。

【図 3 1 A】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G から決定可能な各種の血行動態パラメータを示す画像及びグラフである。

【図 3 1 B】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G から決定可能な各種の血行動態パラメータを示す画像及びグラフである。

【図 3 1 C】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G から決定可能な各種の血行動態パラメータを示す画像及びグラフである。

【図 3 1 D】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G から決定可能な各種の血行動態パラメータを示す画像及びグラフである。

【図 3 1 E】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G から決定可能な各種の血行動態パラメータを示す画像及びグラフである。

【図 3 1 F】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G から決定可能な各種の血行動態パラメータを示す画像及びグラフである。

【図 3 1 G】本発明概念の幾つかの実施形態による、メタ K G から決定可能な各種の血行動態パラメータを示す画像及びグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下では、本発明概念の特定の例示の実施形態を、添付図面を参照しながら説明する。しかしながら、この発明概念は、多様な形態で実施されてよく、本明細書で説明される実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではなく、むしろ、これらの実施形態は、本開示が、徹底的且つ完全なものとなり、且つ、本発明概念の範囲を当業者に完全に伝えるものとなるように、提供される。当然のことながら、ある要素が別の要素に「接続」又は「結合」されているように言及された場合、この要素は別の要素に直接接続又は結合されていてよく、或いは、介在要素が存在してよい。「及び / 又は」という語句は、本明細書では、関連付けられて列挙されたアイテムのうちの 1 つ以上のアイテムのあらゆる組み合わせを包含する。

【0023】

本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することだけを目的としており、本発明概念を限定するものではない。本明細書において使用される単数形「a」、「an」、「及び「the」は、特に断らない限り、複数形も同様に包含するものとする。更に、当然のことながら、「含む (includes)」、「含む (comprises)」、「含む (including)」、及び / 又は「含む (comprising)」という語は、本明細書で使用された場合には、述べられた特徴、整数、手順、操作、要素、及び / 又は構成要素の存在を明記するものであり、1 つ以上の他の特徴、整数、手順、操作、要素、構成要素、及び / 又はこれらの集まりの存在又は追加を排除するものではない。

【0024】

特に定義されない限り、本明細書で使用されるあらゆる用語（技術用語及び科学用語を含む）の意味は、本発明概念が帰属する当該技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じである。更に当然のことながら、語句、例えば、一般的に利用されている辞書において定義されている語句は、本明細書及び関連技術分野の文脈におけるそれらの語句の意味と整合性がある意味を有するものとして解釈されるべきであり、本明細書において明示的にそのように定義されない限り、理想化された意味又は過度に形式的な意味とし

10

20

30

40

50

て解釈されるべきではない。

【0025】

本出願全体を通して、本発明概念の諸態様を説明する為に、より技術指向の用語である「流体速度」の代わりに、より臨床的に直観的な用語である「血流量」及び「灌流量」を使用する。しかしながら、当然のこととして、これらの用語は区別なく使用されてよい。

【0026】

上述のように、現時点では、血流量及び灌流量をリアルタイムで直接測定及び定量化する方法もシステムも存在しない。従って、本発明概念の実施形態は、全般的には、画像メタデータを、生理学的に関連する信号として、任意の血流速度画像化技術、及びその画像化技術製品の分析に使用することに関する。「メタデータ」は、本明細書では、別の形式のデータを表すデータを意味する。例えば、画像は、本明細書で説明されるように、写真の大きさ、色深度、画像分解能、画像作成日時などのデータを表すメタデータを含んでよい。テキスト文書のメタデータは、文書の長さ、文書作成者、文書作成日時、及び文書の要約に関する情報を含んでよい。本発明概念の実施形態は、任意の血流速度画像化技術、及びその画像化技術製品の分析から代理「metaKG」信号を抽出することを対象としており、この抽出は、関心領域（ROI）内の平均強度対時間曲線を計算することにより行われ、本明細書では、これについて詳しく説明する。

【0027】

本発明概念の実施形態は、1つ以上の適切な波長を使用して、医療実験状況又は臨床状況において使用されるデジタル画像データを収集する画像化技術に適用されてよい。この画像化の用途は、本発明概念の範囲から逸脱しない限り、単純な可視化であってよく、或いは、より複雑な定性的生理学的評価であってよく、或いは、更に複雑な定量的生理学的評価であってよい。

【0028】

血流量及び灌流量の対時間測定値は、心周期に生理学的に依存することから、心時相が具体的に示されないと、意味のある情報を提供しない。コンピュータ断層撮影（CT）や磁気共鳴画像化（MRI）による心臓の走査では、標準的な外部心電図（EKG）を使用して、信号取得をゲーティングし、画像取得中の時間を追跡することにより、1つ1つの具体的な血流量分布や灌流量分布と、その心時相とがリンクされるという利点が得られる。

【0029】

本発明概念の実施形態は、心周期の任意の時点での血流量及び灌流量の瞬時分布、並びに幾つかの心時相又は心周期の血流量及び灌流量の平均分布を高信頼度で生成する方法を提供する。更に、本発明概念の実施形態は、血流量分布及び灌流量分布を、異なる心時相の間で、並びに治療前と治療後とで適正に比較することを可能にしてよい。

【0030】

特に、本明細書に記載の実施形態によれば、画像化処理時に外部EKG信号がない場合は、画像／画像シーケンス内に含まれるメタデータから「代理EKG信号」（以下「メタKG」信号と称する）を計算することが可能である。例えば、画像シーケンスの特定のROIの平均強度対時間曲線から、周波数成分分析を用いて、「メタKG」信号を計算することが可能であり、「メタKG」信号は、外部EKG信号と同じ心拍数／拍動性を示すことが可能である。又、「メタKG」信号は生理学的動態を反映することも可能であり、例えば、血管が閉塞した場合に、周波数成分が、非閉塞の対照状態の周波数成分に比べて変化する。

【0031】

各画素を視野（FOV）として使用することにより、上述の概念を使用して2次元（2D）レートマップを生成することが可能であり、1つ1つの個別領域の周波数成分を調べることにより、異常な組織を識別することが可能である。

【0032】

本明細書では心臓組織に関して記載しているが、本発明概念の実施形態に従って計算さ

10

20

30

40

50

れる「メタＫＧ」信号は心臓組織に限定されない。「メタＫＧ」信号は、皮膚をはじめとする、血流量及び灌流量の画像化及び測定が可能な全ての組織／器官系において計算可能であり、使用可能である。

#### 【００３３】

従って、本発明概念の実施形態によるメタＫＧ信号は、ＮＩＲ画像データシーケンスから導出可能な多チャンネル生理学的信号である。チャンネル数は、最大で、ＮＩＲ画像の画素数であってよい。上述のように、この生理学的信号は、代理ＥＫＧ信号として使用可能であるだけでなく、監視対象の組織／器官の生理学的状態に関する他の情報も含む。

#### 【００３４】

上述のように、幾つかの実施形態によれば、ＮＩＲ画像データシーケンスの関心領域（ＲＯＩ）／複数のＲＯＩ内の平均強度は、各時点において計算されてよい。ノイズ除去、ベースライン補正、及び他の修正など、一連の信号処理の後、各ＲＯＩ／複数ＲＯＩでの平均強度対時間曲線を時間領域、周波数領域、及び時間－周波数領域で分析することにより、組織／器官の生理学的状態が監視される。

#### 【００３５】

従って、本発明概念の実施形態は、リアルタイムでの使用が可能な、完全に非接触、非侵襲性の組織／器官の生理学的状態監視技術を提供する。監視領域及びチャンネル数は、ＥＫＧのような従来型の監視技術ほど制限されてはいない。この技術は、可視光を使用して心拍及び拍動性をカウントする現行製品より格段に多くの情報を取り込んで分析する。これについて、本明細書では、図１から図３１に関して詳しく説明する。

#### 【００３６】

ここで図１を参照して、本発明概念の幾つかの実施形態による、メタＫＧ信号を計算するシステムについて説明する。当然のことながら、本発明概念の実施形態による幾つかのシステムは非侵襲的であってよい。「非侵襲的」は、本明細書では、システム又は方法が、対象に染料を注入したり、対象に物体を貫入させたり、１つ以上の体内プローブを対象に接触させたりすることを必要としないことを意味する。従って、本明細書では、非侵襲的という用語は、システム又は方法が対象に直接接触しないことを意味する。「対象」は、本明細書では、画像化される人又は物を意味する。対象は、獣医学の対象、死体研究の対象、又は人間対象を含む任意の対象であってよい。「灌流量」は、本明細書では、スペckル画像化で検出される組織灌流分布レベルの血流量を意味する。

#### 【００３７】

図１に示されるように、システム１００は、少なくとも１つの光源１２０、カメラ１３０、画像処理装置１１０、及びメタＫＧ装置１２０を含む。図１のシステムはこれらの要素だけを含むように描かれているが、当然のことながら、本発明概念の範囲から逸脱しない限り、他の要素もシステム内に存在してよい。具体的には、本発明概念の幾つかの実施形態において、複数の光源１２０が使用されてよい。これらの実施形態では、第１の光源はＮＩＲ光源であってよく、第２の光源は可視光（ＶＬ）光源であってよい。本明細書では本発明概念の実施形態は１つ又は２つの光源を有するものとして説明されるが、当然のことながら、本発明概念の範囲から逸脱しない限り、３つ以上の光源が使用されてもよい。

#### 【００３８】

これらの実施形態では、ＮＩＲ光源の波長は、約７８０ｎｍから約２５００ｎｍであってよく、可視光源の波長は、約４００ｎｍから約７８０ｎｍであってよい。従って、本発明概念の幾つかの実施形態は、ＬＳＩ及び／又はＬＤＩを適用する為に、サンプルを通り抜ける２つの波長の差動伝送を行うシステムを提供する。例えば、２つの波長のうちの第１の波長は、青色光の４５０～４９５ｎｍのように、浸透がゼロか非常に浅い可視範囲内であってよい。この波長は、組織／器官の表面の解剖学的構造を取り込み、サンプルの位置マーカとして働くが、血流や灌流の表面下の動きの位置マーカとしては働かない。第２の波長は、浸透が格段に深い近赤外（ＮＩＲ）範囲にあってよい。この波長は、血流の基調的な生理学的状態を明らかにし、両方を、サンプルの動きと相互に関連付け、更に血流

及び灌流の動きと相互に関連付ける。可視光の画像化測定値をベースラインとして使用することにより、ターゲットの動きアーチファクトの影響を受けることなく、NIR画像化測定値から血流及び灌流の真の動きを導出することが可能である。更に、可視光によって取り込まれる解剖学的構造情報と、NIR光によって測定される生理学的特性とが結合される。2つの波長を使用するシステムに関する詳細は、2015年3月20日に出願された米国特許仮出願第62/136,010号において詳述されており、その開示内容は上記参照により本明細書に組み込まれている。本明細書ではNIRロー画像及び可視光画像に関して実施形態を説明しているが、本発明概念の実施形態はこの構成に限定されない。本発明概念の範囲から逸脱しない限り、解剖学的構造を適切に表現しうる他の任意の画像形式が使用されてよい。

10

#### 【0039】

図1を再度参照すると、実施形態によっては、少なくとも1つの光源装置120は、例えば、1つ以上のレーザ又は発光ダイオード(LED)光であってよい。少なくとも1つの光源120は、関心領域140(以下、「組織/器官」)を照らす為に使用されてよい。光源120は、NIR光源である場合には、波長が約780nmから約2500nmであってよい。「関心領域」は、本明細書では、対象のうちの画像化される領域(例えば、主要な血管及び組織、器官など)を意味する。少なくとも1つの光源120からの光(入射光127)が組織/器官のような生体ターゲット(関心領域140)に向けられた場合は、その光の一部が、ターゲット内部での多重散乱を経て、最終的に、図1に示されるように、カメラ130に向けて反射される(反射光)。

20

#### 【0040】

カメラ130は、反射光を収集して、可視光又はNIR画像(NIR層115)を提供するように構成され、それぞれは、例えば、波長エネルギーによって決まる照射光の浸透深度に依存する異なる特性を有する。従って、レーザ照射120及び画像取り込み130は、近赤外(NIR)技術によって処理されてよく(110)、その結果、その後の分析に使用される1つ以上のビデオ画像シーケンス115が得られる。NIR技術に関する詳細は、本出願と同時に出版されており、その内容が、参照によって、あたかも完全に記載されているかのように本明細書に組み込まれている、本発明の譲受人に譲渡された国際出願第 号、件名「近赤外画像化により解剖学的構造、血流量、及び灌流量を可視化する方法、システム、及びコンピュータプログラム製品(Methods, Systems and Computer Program Products for Visualizing Anatomical Structures, Blood Flow and Perfusion Using Near-Infrared Imaging)」(整理番号5218-228WO)に記載されている。

30

#### 【0041】

この1つ以上の画像シーケンス115の中には、各画像シーケンスに関連付けられたメタデータ118が含まれている。本発明概念の実施形態によるメタKG装置120は、その画像シーケンスに関連付けられたメタデータ118を処理して「メタKG信号」117を出力し、これは、画像化される、基調的な、生理学的且つ/又は病態生理学的なプロセス121と直接リンクする。本明細書に記載の実施形態によれば、メタKG信号は、画像取得を最適化することが可能であり、血流量及び灌流量の分析を最適化すること130に不可欠である場合がある。メタKG117は、組織に直接接触することなく非侵襲的に取得された画像シーケンスのメタデータ118に埋め込まれている為、メタKGの本発明概念の実施形態は、従来の外部EKG信号を必要とせずに、この新しい画像アプローチが生理学的且つ病態生理学な(121)パラメータ及び特性と直接リンクすることを可能にする。従って、EKGを必要とせずに、非侵襲的な画像化により、血流及び灌流があるサンプル140(例えば、組織又は器官)を調べて、血流量及び灌流量の測定及び定量化130を行うことが可能である。

40

#### 【0042】

上述のように、多波長の実施形態では、関心領域140が、異なる2つの光源、例えば

50

、N I R 及び V L で照らされて、2 組の画像が取得及び処理され、2 種類のメタデータ、例えば、N I R メタデータ及び V L メタデータが得られる。従って、単一波長に関連付けられたメタデータに関して本明細書で説明する計算は、複数波長データに対しても実施可能である。例えば、N I R メタ K G 及び V L メタ K G は、メタデータから計算することが可能であり、N I R メタ K G 及び V L メタ K G から動き関連の共通信号成分を抽出することが可能であり、N I R メタ K G の動き関連の共通信号成分を打ち消すことにより、ノイズのないメタ K G を計算することが可能である。これについては、単一波長に関して、後で詳述する。言い換えると、本明細書に記載の幾つかの実施形態に従って 2 つの波長を使用することにより、N I R 波長の浸透能力と、V L 波長の利点（即ち、V L の表面ノイズを打ち消すことが可能であること）とを組み合わせ、画像の信号対ノイズ比（S N R）を高めることが可能である。

10

#### 【0043】

次に図 2 A から図 2 C を参照して、多波長画像化技術を用いてメタ K G 信号の存在を実証する、平均強度対時間を示すグラフについて説明する。図 2 A は、近赤外波長照射による 20 秒のメタ K G を示し、図 2 B は、近可視波長照射による 20 秒のメタ K G を示し、図 2 C は、20 秒の E K G 信号を示す。これらの図に示されるように、メタ K G は、心拍周波数（毎分 90 ピーク）と、更に呼吸周波数（4 ~ 5 秒ごとに 1 つの大きなピーク）とで変動している。又、図 2 A から図 2 C によれば、近赤外照射によって生成されるメタ K G は、可視波長照射によって生成されるメタ K G よりノイズが少ない。

#### 【0044】

20

次に図 3 A から図 3 C を参照して、多波長画像化技術を用いてメタ K G 信号の存在を実証する平均強度対時間を示す、呼吸の影響が除去されたグラフについて説明する。図 3 A は、呼吸の影響がない、近赤外波長照射による 20 秒のメタ K G を示し、図 3 B は、呼吸の影響がない、近可視波長照射による 20 秒のメタ K G を示し、図 3 C は、20 秒の E K G 信号を示す。図 3 A から図 3 C に示されるように、メタ K G は、心拍周波数（毎分 90 ピーク）でのみ変動している。更に図示されているように、近赤外照射によって生成されるメタ K G は、可視波長照射によって生成されるメタ K G よりノイズが少ない。

#### 【0045】

従って、当然のことながら、本明細書では、特定波長を有する単一光源に関して、本発明概念の様々な実施形態を説明するが、本発明概念の実施形態は、この構成に限定されない。

30

#### 【0046】

図 4 A から図 4 C は、ロー画像データシーケンス（4 A）、反転空間コントラスト画像（4 B）、及び反転時間コントラスト画像（4 C）の 1 つのフレームを示す画像である。図 5 のグラフは、画像取得期間中の平均強度対時間をメタ K G 信号として示している（特定の心周期の拡張終期にラベルが付けられている）。従って、図 4 A から図 4 C、及び図 5 は、心周期の（視覚的に特定された）拡張終期における、レーザスペckル画像化（L S I）による心臓の前壁の瞬時血流速度分布を示している。

#### 【0047】

図 6 A から図 6 C は、ロー画像データシーケンス（6 A）、反転空間コントラスト画像（6 B）、及び反転時間コントラスト画像（6 C）の 1 つのフレームを示す。図 7 は、画像取得期間中の平均強度対時間曲線をメタ K G 信号として示している（9 心周期分の拡張終期を使用している）。従って、図 6 A から図 6 C、及び図 7 は、心周期の拡張終期における、レーザスペckル画像化による心臓の前壁の平均血流速度分布を示している。

40

#### 【0048】

図 8 A から図 8 C は、ロー画像データシーケンス（8 A）、反転空間コントラスト画像（8 B）、及び反転時間コントラスト画像（8 C）の 1 つのフレームを示す。図 8 D は、画像取得期間中の平均強度対時間曲線をメタ K G 信号として示している（8 心周期分の拡張終期を使用している）。従って、図 8 A から図 8 D は、心周期の（視覚的に特定された）拡張終期における、レーザスペckル画像化による心臓の前壁の平均血流速度分布を示

50

している。

【0049】

図9A及び図9Bは、心臓関連の潜在的用途において平均強度対時間曲線をメタKG信号として使用して、血流量及び灌流量を評価する様子を示す。図9Cは、平均強度対時間曲線をメタKG信号として示しており、拡張期及び収縮期にラベルが付けられている。図9Aは、拡張期におけるロー画像データシーケンスの1つのフレームを示しており、図9Bは、収縮期におけるロー画像データシーケンスの1つのフレームを示している。

【0050】

次に図10Aから図10Cを参照して、皮膚/末梢肢部関連の潜在的用途において平均強度対時間曲線をメタKG信号として使用して、血流量及び灌流量を評価することについて説明する。図10A及び図10Bは、指の灌流量測定セットアップを示す。図10Aは、ロー画像データシーケンスの1つのフレームを示しており、左腕に装着された血圧計カフを膨らませることによって、左の2指への血流が70%以上減っている。図10Bは、血流速度分布を示しており、この、左の指の血流量及び灌流量の著しい減少を示している。図10Cは、平均強度対時間曲線をメタKG信号として示すグラフである。

10

【0051】

図11Aから図18Hを参照して、別の指の灌流量測定実験において平均強度対時間曲線をメタKG信号として使用することについて説明する。これらの図は、血流量及び灌流量を評価する、皮膚/末梢肢部関連の潜在的用途を示している。これらの図は、本明細書に記載の実施形態による、メタKG、外部標準EK G、血流量、血流速度、周波数、並びに、血流量及び灌流量の病態生理学的変化に起因する周波数変化の相互運用性を実証する。

20

【0052】

まず、図11Aから図11Cを参照して、閉塞している指がないベースラインの実施形態について説明する。図11Bは、左手の2指及び右手の2指の12秒(60fps)の画像シーケンスの平均強度対時間曲線(全4指の総計)を示す。図11Aは、全4指の灌流量のLSI分析速度マップを示す。図11Cは、標準EK Gと、画像シーケンスと同時に取得された末梢酸素飽和度拍動性データと、を示す。メタKG「レート」は73ビート毎分(bpm)であり、一方、記録された標準EK Gレートは74bpmである。

30

【0053】

次に図12Aから図12Hを参照すると、図11Aから図11Cの場合と同じデータを使用して、このベースラインデータが更に分析されている。図12B及び図12Dは、それぞれ、左2指(12A)及び右2指(12C)の各組の平均強度対時間曲線の波形を示しており、これらがほぼ同じであることを示している(左=73bpm、右=74bpm)。図12E及び図12F、並びに図12G及び図12Hは、平均強度対時間曲線の周波数領域分析であり、これは、両方の指の組の主周波数成分が心拍数(HR)であること、並びに、左の2指(図12E及び図12F)並びに右の2指(図12G及び図12H)の主周波数成分がほぼ同一であることを実証している。

【0054】

次に図13Aから図13Cを参照して、図11Aから図12Hと同じ実験セットアップであるが、左の2指(図13A)の血流及び灌流が血圧計カフによって閉塞している場合の実験セットアップの結果について説明する。左手の第3指の末梢酸素飽和度が測定されている。図13Bは、左手の2指及び右手の2指(図13A)の12秒(60fps)の画像シーケンスの平均強度対時間曲線を示す。図13Cは、標準外部EK Gと、画像シーケンスと同時に取得された末梢酸素飽和度拍動性データと、を示す。指の閉塞により、メタKG信号(全4指の総計)は、標準EK Gと若干異なる(72bpmに対して69bpm)。

40

【0055】

次に図14Aから図14Hを参照すると、分析結果は、図12Aから図12Hに関して上述したものとほぼ同じである。左の指の組(14A)の血流及び灌流は閉塞しており、

50

一方、対照である右の指の組（１４Ｃ）の灌流は正常である。図１４Ｂ及び図１４Ｄは、左（１４Ｂ）及び右（１４Ｄ）の指の組の平均強度対時間曲線の波形をメタＫＧとして示しており、これらが同じではないことを示している。図１４Ｅ及び図１４Ｆ、並びに図１４Ｇ及び図１４Ｈは、平均強度対時間曲線の周波数領域分析を示す。図１４Ｇ及び図１４Ｈは、非閉塞の右の指の組の主周波数成分（１４Ｄ）がやはりＨＲであることを示している。これに対し、図１４Ｅ及び図１４Ｆは、閉塞している左の指の組の周波数成分が、図１２Ｅ及び図１２Ｆの灌流状況から劣化していて、右の２指（図１４Ｇ及び図１４Ｈ）の周波数成分と非常に異なることを示している。従って、図１４Ａから図１４Ｈによれば、（ＢとＤの）メタデータには違いがあり、これは、Ａの指は血流が閉塞しており、Ｃの指は血流が閉塞していない為である。Ｄ及びＧにおける強度の変動は、Ｂ及びＥにおける強度の変動より格段に大きい。言い換えれば、血流が閉塞すると、メタデータ（メタＫＧ）が弱くなる可能性がある。

10

#### 【００５６】

次に図１５Ａから図１５Ｃを参照して、前の図と同じ実験セットアップであるが、左腕の血圧計カフが緩められて両方の指の組に再び灌流がある場合（標準ＥＫＧの表示のタイムスタンプに注目されたい）の実験セットアップの結果について説明する。図１５Ｂは、左手の２指及び右手の２指（図１５Ａ）の１２秒（６０ｆｐｓ）の画像シーケンスの平均強度対時間メタＫＧ曲線を示す。図１５Ｃは、標準外部ＥＫＧと、画像シーケンスと同時に取得された末梢酸素飽和度拍動性データと、を示す。メタＫＧレートは７２ｂｐｍであり、一方、標準ＥＫＧレートは７５ｂｐｍである。

20

#### 【００５７】

次に図１６Ａから図１６Ｈを参照して、上述の図１２及び図１５とほぼ同じである分析結果について説明する。図１６Ｂ及び図１６Ｄは、左（１６Ａ）及び右（１６Ｃ）の指の組の平均強度対時間曲線の波形を示しており、これらは、左の２指（１６Ａ）の閉塞が緩んだ後にはほぼ同じである。図１６Ｅ及び図１６Ｆ、並びに図１６Ｇ及び図１６Ｈは、平均強度対時間曲線の周波数領域分析であり、この場合も、主周波数成分がＨＲであること、並びに、左の指の組（図１６Ｅ及び図１６Ｆ）並びに右の指の組（図１６Ｇ及び図１６Ｈ）の主周波数成分が、左の指の組の閉塞が緩んだ後に再び同一になることが示されている。

#### 【００５８】

30

次に図１７Ａから図１７Ｃを参照すると、図１５と同じ実験セットアップを使用して、対象の心拍数がアイソメトリックエクササイズによって一時的に高まった。この指の灌流の実験において心拍数が高まった、メタＫＧ信号としての平均強度対時間曲線を示す。図１７Ｂは、左右の指の組（１７Ａ）の１２秒（６０ｆｐｓ）の画像シーケンスの平均強度対時間曲線である。図１７Ｃは、標準外部ＥＫＧと、画像シーケンスと同時に取得された末梢酸素飽和度拍動性データと、を示す。

#### 【００５９】

次に図１８Ａから図１８Ｈを参照すると、図１８Ｂ及び図１８Ｄは、左（１８Ａ）及び右（１８Ｃ）の指の組の平均強度対時間曲線の波形がほぼ同じであることを示している。図１８Ｅ及び図１８Ｆ、並びに図１８Ｇ及び図１８Ｈは、メタＫＧデータの周波数領域分析を示しており、これは、両方の指の組（１８Ａ及び１８Ｃ）の主周波数成分がＨＲであること、並びに、左の２指（図１８Ｅ及び図１８Ｆ）並びに右の２指（図１８Ｇ及び図１８Ｈ）の主周波数成分が同一であることを示している。

40

#### 【００６０】

上述のように、血流及び灌流は、１心周期内で変化する動的過程である為、画像化測定結果と基準信号とを同期させることが非常に重要である。医用画像化において最も一般的な基準信号は、外部心電図（ＥＫＧ）信号である。言い換えると、血流量測定値が、心周期中の時点のような特定の生理学的パラメータとリンクしていない場合、それらの結果は、生理学的な前後関係が不明な為、有用ではない。

#### 【００６１】

50

更に、進化しつつある画像化技術において血流量及び灌流量の測定値に生理学的参照、例えば、EKGタイミングを付けることの意義として、上述のように、心周期の任意の時点に、血流量及び灌流量の瞬時分布を生成してリンクさせることが可能である。同様に、上掲の各図に関して説明したように、血流量及び灌流量の平均分布を生成して、1つ又は幾つかの心時相又は心周期にリンクさせることも可能である。

#### 【0062】

進化しつつある画像化技術において血流量及び灌流量の（例えば、介入前後の）比較に生理学的参照、例えば、EKGタイミングを付けることの意義として、（1）比較のための標準化された、非時間的なベースライン（生理学では、時相は医療アプリケーション間で標準化されていない）、並びに（2）固有且つ、しばしば新規な生理学的／病態生理学的情報（他の方法では取得できない）が挙げられる。

10

#### 【0063】

更に、血流量及び灌流量に生理学的参照、例えば、EKGタイミングを付けることの意義として、（1）血流量及び灌流量の瞬時分布の定量的比較の為の分析基準が形成される。これは、血流量及び灌流量のパターンが、血流量及び灌流量の生理学／病態生理学に基づいて変動する為である。定量的な比較では、通常、同期比較が可能な、前後の画像化データが必要であり、EKG同期は、定量的な血流量及び灌流量を、独立した客観的なベンチマーク、即ち、特定の心時相にリンクさせる有用な方法である。更に、血流量及び灌流量の平均値マップの定量的な比較を示す場合に、ランダムな開始点を単純に見つけて、数秒分の血流量及び灌流量の測定値を平均化することに比べて、EKGのような正確なベンチマークは、平均化過程の開始点及び終了点を定義する上で有用である。

20

#### 【0064】

本発明概念の実施形態は、EKG信号が利用できないか望ましくない状況に対処する。本明細書に記載のように、本発明概念の実施形態は、これらの生理学のプロセス、ベンチマーク、データ取得パラメータ、及びデータ分析パラメータを識別したり標的にしたりする為に標準EKG信号の代わりに使用可能な「代理EKG信号」を提供する。「代理EKG信号」は、本明細書では「メタEKG信号」と称してきた。本明細書に記載の実施形態によるメタEKGは、可視及び近赤外スペクトル波長全体にわたる、又はそれらの波長内における画像化によって取得される画像ファイルのメタデータに埋め込まれた電気信号、機械信号、及び／又は動き信号で構成される。代理EKG信号は、本明細書では「メタEKG」と称される。

30

#### 【0065】

各図、例えば、図2から図8Dに関して上述したように、メタEKGは、ロー画像データシーケンスの平均強度対時間曲線に埋め込まれている。具体的には、10秒分の画像シーケンスが100フレーム毎秒で取り込まれると、フレームごとに平均強度が計算されて、0～10秒の時系列に沿って1000個の強度点からなる曲線が形成される。心臓の収縮に起因して、画像化される組織／器官がカメラに近づいたり、カメラから離れたたりして、周期的な強度変動が引き起こされる。この強度変動は、1心周期の間に特定のパターンを示し、このパターンを、別の複数の心周期にわたって繰り返す。

40

#### 【0066】

本発明概念の実施形態は、本明細書では、心臓関連用途に関して説明されているが、この構成に限定されない。例えば、平均強度対時間の周期的変動は、心臓画像化用途でのみ発生するわけではなく、他の組織／器官においても発生する。具体的には、図10Aから図10Cは、心臓からかなり離れて位置しているにもかかわらず、上肢の指から発せられる、本明細書に記載の実施形態によるメタEKG信号を示している。

#### 【0067】

図11Aから図11Cで、周波数成分分析により、このメタEKG生理学的数据の精度を検証すると、メタEKG信号は、実際のEKG信号及び末梢酸素飽和度拍動性データと同じ心拍数を示す（73bpmに対して74bpm）。

50

#### 【0068】

図 1 2 A から図 1 2 H に更に示されるように、代表的な、異なる正常な組織（左手の指のペア（1 2 A））に対して右手の指のペア（1 2 C）の平均強度対時間曲線の周波数成分はほぼ同じであって、メタ K G の主周波数成分として H R を示している。

【 0 0 6 9 】

メタ K G が生理学的に妥当であることの証拠として、血流量及び灌流量が生理学的又は病態生理学的に減少すると、閉塞している組織の平均強度対時間曲線のメタ K G の周波数成分は、閉塞していない対照組織のメタ K G の周波数成分と比べて変化する。これは、図 1 3 A から図 1 3 C に示されているとおりである。図 1 4 A から図 1 4 H では、閉塞していない対照組織のメタ K G 平均強度対時間曲線の主周波数成分は、やはり、外部 E K G の読みと合致する H R であり、一方、閉塞している組織の平均強度対時間曲線の周波数成分はより複雑になる。これは、別の異常な生理学的反応が基調的に存在することを示している。

10

【 0 0 7 0 】

メタ K G が生理学的に妥当であることの更なる証拠として、血流及び灌流が中断していた組織の特定の部分で血流及び灌流を回復させることができると、閉塞が緩んだ組織と正常な組織の平均強度対時間メタ K G の周波数成分はほぼ同じになる。これは、図 1 5 A から図 1 5 C、及び図 1 6 A から図 1 6 H に示された主周波数成分としての H R で示されるとおりである。

【 0 0 7 1 】

最後に、メタ K G が生理学的に妥当であることの更なる証拠として、図 1 7 A から図 1 7 C、及び図 1 8 A から図 1 8 H によれば、心拍数が上昇したときの（H R が 1 0 3 b p m）、異なる正常な組織同士の平均強度対時間メタ K G 曲線の周波数成分はほぼ同じである。これは、メタ K G 信号 H R が主周波数成分であることを示しており、これはやはり、同時に得られた外部 E K G 記録と合致する。

20

【 0 0 7 2 】

従って、既に簡単に述べたように、E K G 信号を使用して画像取得中の時間をたどるとは、個々の血流量及び灌流量の分布をその心時相とリンクさせることに有用である。本方法は、どの血流量及び灌流量の画像化技術に対しても、心周期の任意の時点での血流量及び灌流量の瞬時分布、並びに、幾つかの心時相又は心周期にわたる血流量及び灌流量の平均分布を、高い信頼性で生成することが可能である。更に、本方法は、異なる心時相同士や治療の前後での、血流量及び灌流量の分布の適正な比較を可能にする。従って、E K G と、画像取得と、その後の血流量及び灌流量の測定の瞬時値及び平均値とをリンクさせることにより、現行のあらゆる、血流量及び灌流量の画像化技術の、方法論としての実用性、信頼性、正確性、及び臨床的妥当性が高められる。本明細書に記載の実施形態によれば、画像化処理時に E K G 信号がない場合は、画像シーケンスの特定の関心領域の平均強度対時間曲線からメタ K G 信号（代理 E K G 信号）を計算することが可能である。図 2 から図 1 8 H に関して上述したように、メタ K G 信号は、周波数成分分析により、信頼性の高い心拍数 / 拍動性情報を提供する。血管が閉塞した場合、その周波数成分は、閉塞していない対照組織の周波数成分と比べて変化して、基調的な生理学的反応を示す。

30

【 0 0 7 3 】

次に図 1 9 及び図 2 0 を参照して、本発明概念の幾つかの実施形態による、図 1 に示されたシステム 1 0 0 で使用可能なデータ処理システム 2 0 0 について説明する。データ処理システム 2 0 0 は、本発明概念の範囲から逸脱しない限り、メタ K G 装置 1 2 0、カメラ 1 3 0 に内蔵されてよく、或いは、システム 1 0 0 の様々な要素の間で分割されてもよい。図 1 9 に示されるように、図 1 のシステム 1 0 0 での使用に適するデータ処理システム 2 0 0 の一例示的实施形態が、キーボード、キーパッド、タッチパッドなどのユーザインタフェース 2 4 4 と、I / O データポート 2 4 6 と、メモリ 2 3 6 と、を含み、これらはプロセッサ 2 3 8 と通信する。I / O データポート 2 4 6 は、データ処理システム 2 0 0 と別のコンピュータシステム又はネットワークとの間で情報を転送する為に使用されてよい。これらの構成要素は、本明細書に記載のように動作するように構成可能な従来型の

40

50

構成要素（例えば、多くの従来型データ処理システムで使用されている構成要素）であってよい。

【0074】

次に図20を参照して、本発明概念の幾つかの実施形態によるデータ処理システム200のより詳細なブロック図を説明する。プロセッサ238は、アドレス/データバス347を介してディスプレイ345と通信し、アドレス/データバス348を介してメモリ236と通信し、アドレス/データバス349を介してI/Oデータポート246と通信する。プロセッサ238は、任意の市販又はカスタムのマイクロプロセッサ又はASICであってよい。メモリ236は、データ処理システム200の機能性を実施する為に使用されるソフトウェア及びデータを収容するメモリ素子の全体階層の代表である。メモリ236は、キャッシュ、ROM、PROM、EPROM、EEPROM、フラッシュメモリ、SRAM、DRAMなどのタイプの素子であってよく、これらに限定されない。

10

【0075】

図20に示されるように、メモリ236は、データ処理システム200で使用される、幾つかのカテゴリのソフトウェア及びデータを含んでよく、それらは、オペレーティングシステム352、アプリケーションプログラム354、入出力(I/O)装置ドライバ358、及びデータ356である。当業者であれば理解されるように、オペレーティングシステム352は、データ処理システムとの使用に適する任意のオペレーティングシステムであってよく、例えば、Mac OS X、IBM社(ニューヨーク州アーモンク)のOS/2、AIX、又はzOS、マイクロソフト社(ワシントン州レッドモンド)のWindows 95、Windows 98、Windows 2000、Windows XP、Windows 8、Windows 10、又はVista、Unix、Linux(登録商標)、Lab View、又はリアルタイムオペレーティングシステム(例えば、QNX又はVxWorks)などであってよい。I/O装置ドライバ358は、典型的には、アプリケーションプログラム354が、I/Oデータポート246や、メモリ236の特定の構成要素のような装置と通信する為に、オペレーティングシステム352を通してアクセスするソフトウェアルーチンを含む。アプリケーションプログラム354は、本発明概念の幾つかの実施形態によるシステムに含まれるデータ処理システム200の様々な機能を実施し、好ましくは、本発明概念の幾つかの実施形態による動作をサポートする少なくとも1つのアプリケーションを含むプログラムを示している。最後に、データ356は、アプリケーションプログラム354、オペレーティングシステム352、I/O装置ドライバ358、及び他の、メモリ236に常駐可能なソフトウェアプログラムによって使用される静的データ及び動的データを表している。

20

30

【0076】

図20に示されるように、本発明概念の幾つかの実施形態によるデータ356は、取得画像360、画像メタデータ361、生理学的信号データ363、計算された血流/灌流速度(速度データ)364、及びメタKGデータ365を含んでよい。図20に示されたデータ356は異なる5つのファイル360、361、363、364、及び365を含むが、本発明概念の実施形態はこの構成に限定されない。本発明概念の範囲から逸脱しない限り、2つ以上のファイルを組み合わせる1つのファイルにしてよく、1つのファイルを2つ以上のファイルに分割するなどしてよい。

40

【0077】

図20に更に示されるように、本発明概念の幾つかの実施形態によれば、アプリケーションプログラム354は、メタデータモジュール351、画像取り込みモジュール352、メタKGモジュール353、及び速度モジュール354を含んでよい。例えば、図20では、メタデータモジュール351、画像取り込みモジュール352、メタKGモジュール353、及び速度モジュール354がアプリケーションプログラムであるとして本発明概念を示しているが、当業者であれば理解されるように、本発明概念の教示の恩恵を同様に受ける別の構成が利用されてもよい。例えば、メタデータモジュール351、画像取り込みモジュール352、メタKGモジュール353、及び速度モジュール354が、オペ

50

レーティングシステム 352、又は他のそのような、データ処理システム 300 の論理区画に組み込まれてもよい。従って、本発明概念は、図 20 の構成に限定されるものとして解釈されるべきではなく、本明細書に記載の動作を実施することが可能なあらゆる構成を包含するものとする。

【0078】

更に、メタデータモジュール 351、画像取り込みモジュール 352、メタ K G モジュール 353、及び速度モジュール 354 が 1 つのデータ処理システムの中に示されているが、当業者であれば理解されるように、そのような機能性は、1 つ以上のデータ処理システムに分散してよい。従って、本発明概念は、図 19 及び図 20 に示された構成に限定されるものとして解釈されるべきではなく、複数のデータ処理システムの間で別の機能配置及び / 又は機能区画によって実現されてもよい。

10

【0079】

図 1 に関して上述したように、少なくとも 1 つの光源 120 が組織 / 器官のサンプルを照らしてよく、その反射光がカメラに入射してよい。カメラ 130 / 画像取り込みモジュール 352 が反射光を受けて画像処理装置 110 に渡すことにより、画像 360 が得られる。これらの画像が処理されて (メタデータモジュール 351)、画像に関連付けられたメタデータ 361 が得られ、メタ K G モジュール 353 が上述のように生理学的信号データ 363 及びメタデータ 361 を使用することにより、メタ K G 信号 365 (代理 E K G 信号) が決定されてよい。更に上述のとおり、速度モジュール 354 が、この代理 E K G 信号 (メタ K G 信号) を使用して血流量及び灌流量のデータ 364 を生成することが可能である。具体的には、メタ K G モジュール 353 が、データ 356 を使用して、代理 E K G 信号 (メタ K G 信号) と同期した血流量及び灌流量のデータを生成することが可能である。

20

【0080】

次に、本発明概念の様々な実施形態による動作について、図 21 から図 23 のフローチャートに関して説明する。メタ K G 信号を計算する動作はブロック 2116 から始まり、ブロック 2116 では、サンプル中の関心領域を、少なくとも 1 つの光源、例えば、近赤外 (N I R) 光源及び / 又は可視光源で照らす。ブロック 2125 では、関心領域の画像を取得する。ブロック 2135 では、取得画像を処理して、取得画像に関連付けられたメタデータを取得する。ブロック 2145 では、取得画像に関連付けられたメタデータからメタ K G 信号を計算する。実施形態によっては、メタ K G 信号は、ロー (反射画像) 画像及び灌流量 (分析) 画像 (処理済み画像) のいずれかから計算又は導出可能である。実施形態によっては、サンプルは、組織及び器官の一方であってよい。

30

【0081】

実施形態によっては、ブロック 2155 において、計算されたメタ K G 信号を使用して、血流量及び灌流量のデータを取得してよい。点線は、任意選択の対象であることを示している。

【0082】

次に図 22 を参照すると、ブロック 2217 から動作が始まり、ブロック 2217 では、関心領域内の平均強度対時間を計算することにより、取得画像からメタ K G 信号を生成する。ブロック 2227 では、関心領域内の平均強度対時間の周波数成分を分析することにより、平均強度対時間から、心拍数及び拍動性情報の少なくとも一方を計算することが可能である。実施形態によっては、関心領域の平均強度対時間から計算された心拍数から心拍変動 (H R V) を抽出することが可能である。「心拍変動」という用語は、本明細書では、時間に対する心拍数の変化の尺度を意味する。この変化は、大きい場合もあれば小さい場合もあり、短期間にわたる場合もあれば長期間にわたる場合もある。通常、心拍数は絶対的に規則正しいわけではなく、特定の期間にわたる心拍数の変化の度合いを定量化することが可能であり、例えば、呼吸に応じて速くなったり遅くなったりする心拍の変化の度合いを定量化することが可能である。あるタイプの H R V は、異常な生理学的状態、及び / 又は病気を表す。

40

50

## 【 0 0 8 3 】

ブロック 2 2 3 7 では、平均強度対時間の周波数成分に基づいて、異常な組織と正常な組織とを区別することが可能である。ブロック 2 2 4 7 では、基調的な生理学的反応に関連する異常の度合いを示すことが可能である。

## 【 0 0 8 4 】

次に図 2 3 を参照すると、ブロック 2 3 1 8 では、関心領域の構成を変更することが可能である。例えば、関心領域のサイズ及び位置の一方を変更することが可能である。ブロック 2 3 2 8 では、視野内の関心領域の 2 次元心拍数マップを生成することが可能である。

## 【 0 0 8 5 】

上述のように、本発明概念の実施形態によっては、ロー画像の平均強度を使用して代理 E K G (メタ K G) を計算することが可能である。しかしながら、実施形態によっては、スペックルコントラスト画像の平均強度を使用してメタ K G を計算することが可能であり、これについて、以下で図 2 4 A から図 2 9 に関して詳述する。図 2 4 A から図 2 9 に示された本発明概念の実施形態は、以下で説明するように、時間領域、周波数領域、及び時間 - 周波数領域での画像の処理についての説明である。従って、図 2 A から図 3 B、図 5、図 7、図 8 D、図 9 C、図 1 0 C、図 1 1 B、図 1 2 B、図 1 2 D、図 1 3 B、図 1 4 B、図 1 4 D、図 1 5 B、図 1 6 B、図 1 6 D、図 1 7 B、図 1 8 B、及び図 1 8 D は、本発明概念の幾つかの実施形態による、ロー画像 (反射画像) から計算されたメタ K G 信号を示している。図 2 5、図 2 6 (周波数領域)、図 2 7 (時間 - 周波数領域)、図 2 8 A、図 2 8 B (周波数領域)、及び図 2 9 (時間 - 周波数領域) は、本発明概念の幾つかの実施形態による、灌流量画像 (L S I、L D I など) から計算されたメタ K G を示している。

## 【 0 0 8 6 】

まず、図 2 4 A 及び図 2 4 B を参照して、ブタの腸のレーザスペックル画像化例を説明する。図 2 4 A 及び図 2 4 B は、それぞれ、ロー N I R レーザスペックル画像、及び N I R レーザスペックルコントラスト画像を示す。図 2 4 C 及び図 2 4 D は、それぞれ、ロー V L レーザスペックル画像及び V L レーザスペックルコントラスト画像を示す。図示されるように、ローレーザスペックル画像 (図 2 4 A 及び図 2 4 C) とレーザスペックルコントラスト画像 (図 2 4 B 及び図 2 4 D) との差は、V L 画像 (図 2 4 C 及び図 2 4 C) の場合より N I R 画像 (図 2 4 A 及び図 2 4 B) の場合に顕著である。これは、ロー N I R レーザスペックル画像 (図 2 4 A) よりも N I R レーザスペックルコントラスト画像 (図 2 4 B) のほうが、血流及び灌流に関してよりよい知見が得られるという事実を示している。

## 【 0 0 8 7 】

次に図 2 5 A 及び図 2 5 B を参照して、メタ K G 信号の時間領域 (又はスペクトル) 分析を示すグラフを説明する。図 2 5 A は、N I R メタ K G (X) 対時間を示し、図 2 5 B は、V L メタ K G (Y) 対時間を示す。両プロットの X 線は、呼吸活動に関連する動きによって引き起こされる、メタ K G の大振幅のゆっくりしたうねりを表している。N I R メタ K G (W) 及び V L メタ K G (Y) は両方とも、このノイズの影響を同程度受けている。

## 【 0 0 8 8 】

次に図 2 6 A 及び図 2 6 B を参照して、メタ K G 信号の周波数領域 (又はスペクトル) 分析を示すグラフを説明する。図 2 6 A は、N I R メタ K G のパワースペクトル密度 (P S D) 対周波数を示しており、図 2 6 B は、V L メタ K G の P S D 対周波数を示しており、両グラフは、周波数領域での呼吸活動及び心臓活動を示している。従って、P S D は、所与の信号の特定の周波数成分の強度の尺度である。

## 【 0 0 8 9 】

次に図 2 7 A 及び図 2 7 B を参照して、メタ K G 信号の周波数 - 時間領域 (又はスペクトル写真) 分析を示すグラフを説明する。図 2 7 A は、N I R メタ K G のスペクトル写真

10

20

30

40

50

を示しており、図 27B は、VL メタ KG のスペクトル写真を示しており、両方とも、心臓活動及び呼吸活動を含んでいる。メタ KG 信号のスペクトル写真は、信号の周波数領域のスペクトル成分対時間を明らかにしている。両メタ KG 信号は、呼吸活動に関連するノイズの影響が深刻である。NIR メタ KG のスペクトル写真（図 27A）は、心臓活動のかすかな徴候を示しており（ラベルが付けられた線）、これは、呼吸活動に関連するノイズに比べて格段に弱い。

#### 【0090】

次に図 28A 及び図 28B を参照して、残差メタ KG を示すグラフを説明する。図 28A は、残差メタ KG 対時間を示しており、図 28B は、残差メタ KG 対周波数を示している。NIR メタ KG 及び VL メタ KG の両方を利用することにより、残差メタ KG を抽出することが可能である。残差メタ KG の PSD（図 28B）が示すところによれば、明らかに、信号の主要成分は心臓活動（約 90 bpm）に関連していて、呼吸活動には関連していない。

#### 【0091】

次に図 29 を参照して、残差メタ KG の周波数 - 時間領域（又はスペクトル写真）分析を示すグラフを説明する。図 29 に示された残差メタ KG 信号のスペクトル写真によれば、この信号に呼吸活動関連のノイズの影響がないのは明らかである。このスペクトル写真には、時間に対する心拍数の瞬時変化がマーキングされている。残差メタ KG を利用することにより、心拍数の、時間に対するわずかな変化を追跡することが可能であり、心拍変動（既に定義されている HRV）を計算することが可能である。

#### 【0092】

残差メタ KG が与えられた場合、様々な方法で HRV を計算することが可能である。しかしながら、それらのほとんどは、長期間、例えば、少なくとも 5 分間にわたって HRV を計算するように設計されている。本明細書に記載の実施形態によるメタ KG は、平均（20 秒から 1 分）より短い傾向があり、HR の最大値と最小値との差を取得することが可能であり、これを HRV 指数として使用することが可能である。拡張カルマンフィルタを使用して、任意のメタ KG の心拍列を推定することが可能である。そして、HRV は、心拍数の最大値と最小値との差として決定されてよい。

#### 【0093】

次に図 30 を参照して、幾つかの実施形態による、2 波長実施形態の動作について説明する。図 30 に示されるように、2 波長光源を使用してメタ KG 信号から動き関連アーチファクトを除去する動作はブロック 3050 から始まり、ブロック 3050 では、近赤外（NIR）光源及び可視光（VL）源により、サンプル中の関心領域を照らす。ブロック 3053 では、それぞれが NIR 光源及び VL 源の一方に対応する 2 組の、関心領域の画像を取得する。ブロック 3055 では、この 2 組の画像を処理して、NIR メタデータ及び VL メタデータを取得する。ブロック 3057 では、NIR メタデータ及び VL メタデータから、NIR メタ KG 及び VL メタ KG を、それぞれ計算する。ブロック 3058 では、NIR メタ KG 及び VL メタ KG から動き関連の共通信号成分を抽出する。ブロック 3059 では、NIR メタ KG の動き関連の共通信号成分を打ち消すことにより、ノイズのないメタ KG を計算する。

#### 【0094】

上述のように、複数の波長を使用してマルチスペクトル画像を取得する、本発明概念の実施形態は、（例えば、呼吸活動によって引き起こされる）動きアーチファクトに起因するノイズを除去することが可能である（図 26 から図 29）。単波長の技術では、そのようなノイズアーチファクトを効果的に除去することができない場合がある。

#### 【0095】

次に図 31A から図 31G を参照して、本明細書に記載の実施形態による、メタ KG から導出可能な血行動態パラメータ（HSP）を示すブロック図を説明する。図 31 に示されるように、HSP は、図 31C に示されるような心拍数（HR）、心拍変動（HRV）、R から R までの間隔（RRI）、及び RRI 標準偏差（RRI SD）と、図 31G に示

されるような収縮期血圧閾値（SBt）と、図31Aから図31B、及び図31Dから図31Fに示されるような速度圧力積（RPP）、収縮期及び拡張期の瞬時灌流量、灌流量曲線の周波数分析及び時間-周波数分析、並びに収縮性指数（灌流量曲線の勾配）と、を含んでよい。実施形態によっては、メタKGを使用して、組織酸素含有量、ヘモグロビン含有量、温度などのような更なるHSPが導出されてよい。これらの関連する血行動態パラメータを画像化によって非侵襲的に取り込むことが可能であることは、臨床ポイントオブケア監視技術の革新である。生理学的な血流量及び灌流量のデータとのリアルタイム統合により、時間に対する傾向を示すこれらのデジタルHSPデータの精度、並びに診断及び治療の潜在的な効果が更に高められる。

【0096】

10

当然のことながら、本発明概念の実施形態は、任意の形式の臨床画像化に使用されてよく、これは、本発明概念の範囲から逸脱しない限り、外科用画像化（通常は入院患者用途）及び他の外来患者画像化処置（非外科用途）の両方を含む。

【0097】

ここまで、方法、装置、システム、及び/又はコンピュータプログラム製品のブロック図及び/又はフローチャート図を参照して、例示的实施形態を説明した。当然のことながら、ブロック図及び/又はフローチャート図の1つのブロック、並びに、ブロック図及び/又はフローチャート図の複数のブロックの組み合わせは、コンピュータプログラム命令によって実施可能である。これらのコンピュータプログラム命令は、マシンを生成する為に、汎用コンピュータ、専用コンピュータ、及び/又は他のプログラム可能なデータ処理装置のプロセッサに与えられてよく、従って、これらの命令は、コンピュータ及び/又は他のプログラム可能なデータ処理装置のプロセッサによって実行されて、ブロック図及び/又はフローチャートの1つ以上のブロックで指定される機能/動作を実施する為の手段（機能性）及び/又は構造を形成する。

20

【0098】

これらのコンピュータプログラム命令は、コンピュータ可読メモリに記憶されてもよく、コンピュータ又は他のプログラム可能なデータ処理装置に対して特定の様式で機能するように指示することが可能であり、従って、コンピュータ可読メモリに記憶されたこれらの命令は、ブロック図及び/又はフローチャートの1つ以上のブロックで指定される機能/動作を実施する命令を含む製造物を形成する。

30

【0099】

これらのコンピュータプログラム命令は、コンピュータで実施されるプロセスを形成する一連の動作ステップをコンピュータ又は他のプログラム可能なデータ処理装置で実施させる為に、これらのコンピュータ又は他のプログラム可能な装置にロードされてもよく、従って、これらの命令は、これらのコンピュータ又は他のプログラム可能な装置で実行されて、ブロック図及び/又はフローチャートの1つ以上のブロックで指定される機能/動作を実施する為のステップを形成する。

【0100】

従って、例示的实施形態は、ハードウェア、及び/又は（ファームウェア、常駐ソフトウェア、マイクロコードなどを含む）ソフトウェアの形態で実施されてよい。更に、例示的实施形態は、命令を実行するシステムによって、又は命令を実行するシステムと関連して使用される媒体において実施される、コンピュータで使用可能な、又はコンピュータ可読なプログラムコードを有する、コンピュータで使用可能な、又はコンピュータ可読な記憶媒体に収容されたコンピュータプログラム製品の形態であってよい。本文書の文脈では、コンピュータで使用可能な、又はコンピュータ可読な媒体は、命令を実行するシステム、装置、又はデバイスによって、又はそれらのシステム、装置、又はデバイスと関連して使用されるプログラムを収容、記憶、伝達、伝搬、又は輸送することが可能な任意の媒体であってよい。

40

【0101】

コンピュータで使用可能な、又はコンピュータ可読な媒体は、例えば、電子式、磁気式

50

、光学式、電磁式、赤外線式、又は半導体式のシステム、装置、デバイス、又は伝搬媒体であってよく、これらに限定されない。コンピュータ可読な媒体のより具体的な例（非包括的なリスト）には、1つ以上のワイヤを有する電氣的接続、可搬型コンピュータディスクセット、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読み出し専用メモリ（ROM）、消去可能プログラム可能読み出し専用メモリ（EPROM又はフラッシュメモリ）、光ファイバ、可搬型コンパクトディスク読み出し専用メモリ（CD-ROM）などが含まれる。なお、コンピュータで使用可能な、又はコンピュータ可読な媒体は、プログラムが印刷されている紙又は別の適切な媒体であってもよく、このプログラムは、（例えば、紙又は他の媒体の光学式スキャンを行うことにより）電子的に取り込まれて、その後、コンパイル、インタプリト、又は他の適切な様式の処理が行われてよく、必要であれば、その後、コンピュータメモリに記憶されてよい。

10

#### 【0102】

本明細書に記載のデータ処理システムの動作を実施する為のコンピュータプログラムコードは、高級プログラミング言語で書かれてよく、例えば、開発の都合に応じて、Java（登録商標）、AJAX（非同期JavaScript（登録商標））、C、及び/又はC++で書かれてよい。更に、例示的实施形態の動作を実施する為のコンピュータプログラムコードは、他のプログラミング言語で書かれてもよく、例えば、インタプリタ言語で書かれてよく、これに限定されない。幾つかのモジュール又はルーチンは、パフォーマンス及び/又はメモリの使い方を向上させる為に、アセンブリ言語、更にはマイクロコードで書かれてもよい。しかしながら、実施形態は、特定のプログラミング言語に限定されない。更に、当然のことながら、いずれか又は全てのプログラムモジュールの機能性が、ディスクリートハードウェアコンポーネント、1つ以上の特定用途向け集積回路（ASIC）、又はフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、或いは、プログラムされたデジタル信号プロセッサ、プログラムドロジックコントローラ（PLC）、又はマイクロコントローラを使用して実施されてもよい。

20

#### 【0103】

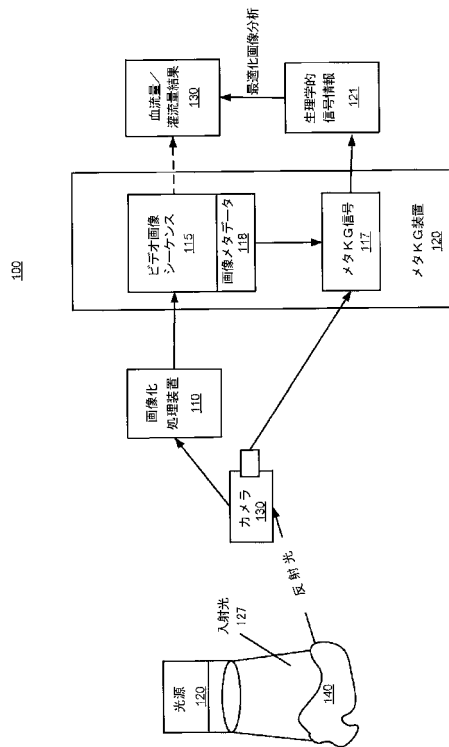
又、幾つかの代替実施形態では、ブロック中に記された機能/動作は、フローチャートに記された順序と異なる順序で実施されてよい。例えば、関係する機能性/動作に応じて、連続して示されている2つのブロックが、実際にはほぼ同時に実行されてよく、或いは、これらのブロックは、場合によっては、逆の順序で実行されてもよい。更に、フローチャート及び/又はブロック図の所与のブロックの機能性は、複数のブロックに分割されてよく、且つ/又は、フローチャート及び/又はブロック図の2つ以上のブロックの機能性が少なくとも部分的に統合されてよい。

30

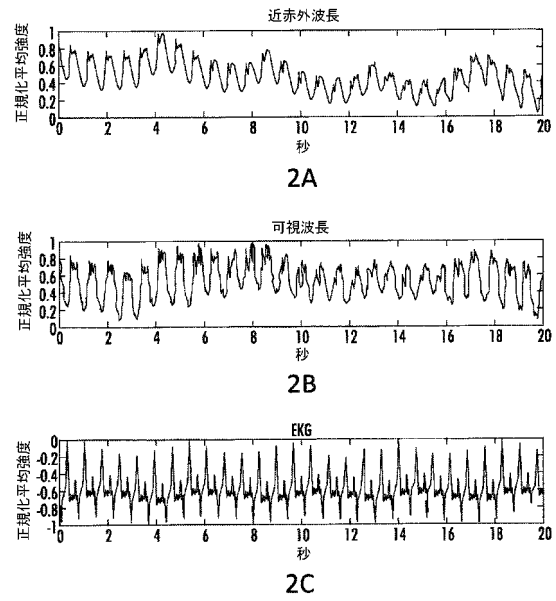
#### 【0104】

図面及び明細書において、本発明概念の例示的实施形態を開示してきた。具体的な用語が用いられているが、これらは、限定の為ではなく、一般的且つ説明的にのみ用いられており、本発明概念の範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義される。

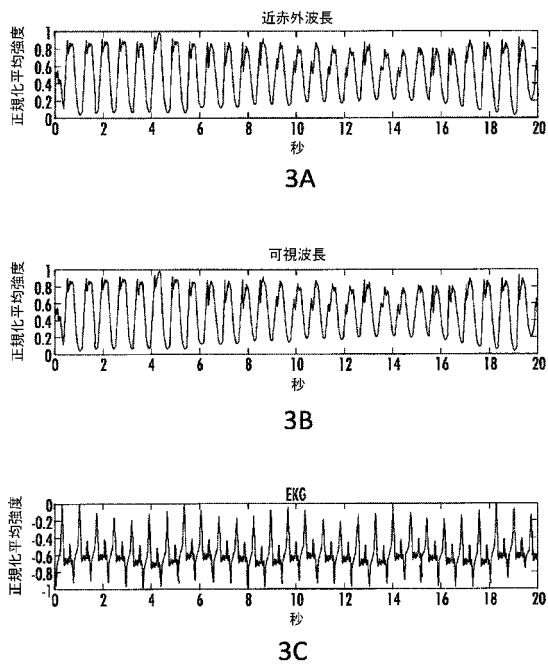
【図 1】



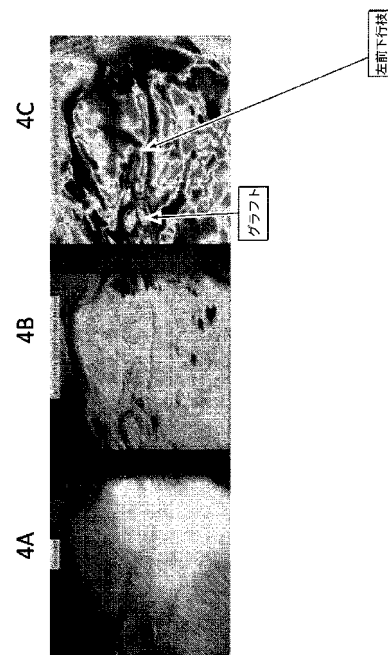
【図 2】



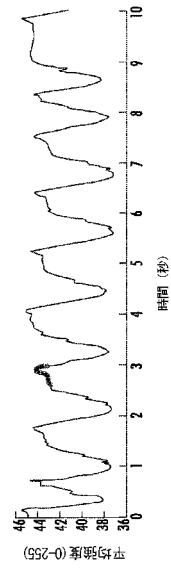
【図 3】



【図 4】



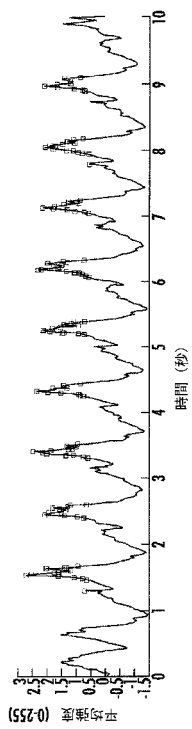
【図 5】



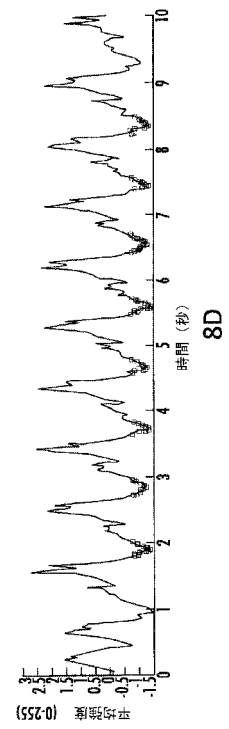
【図 6】



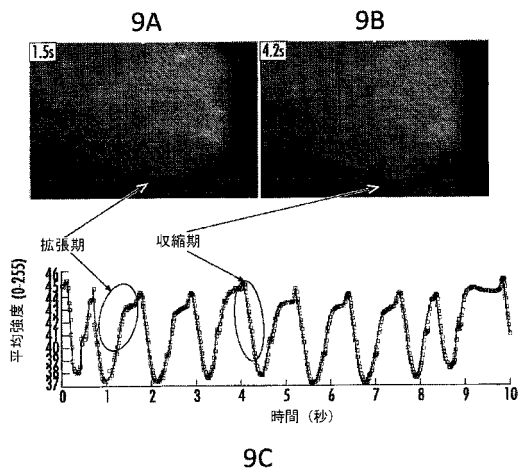
【図 7】



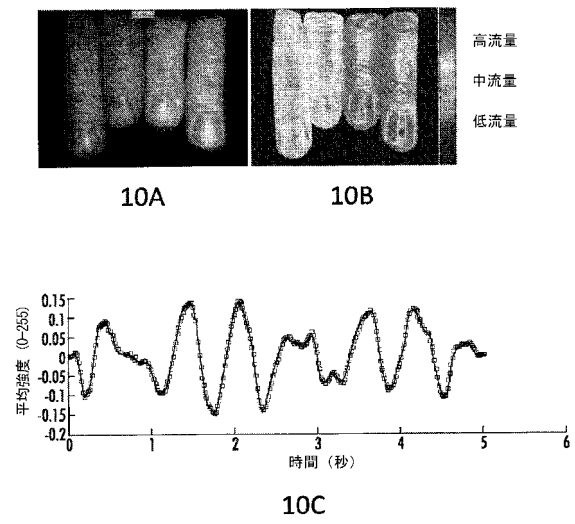
【図 8】



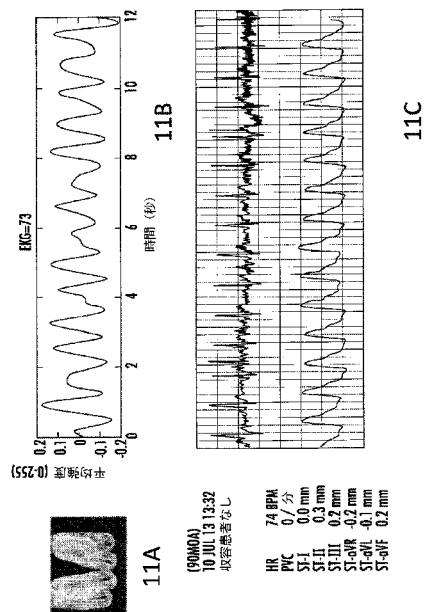
【図 9】



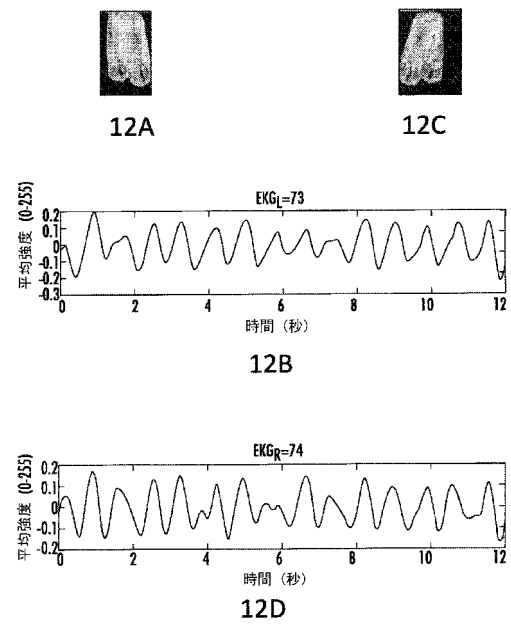
【図 10】



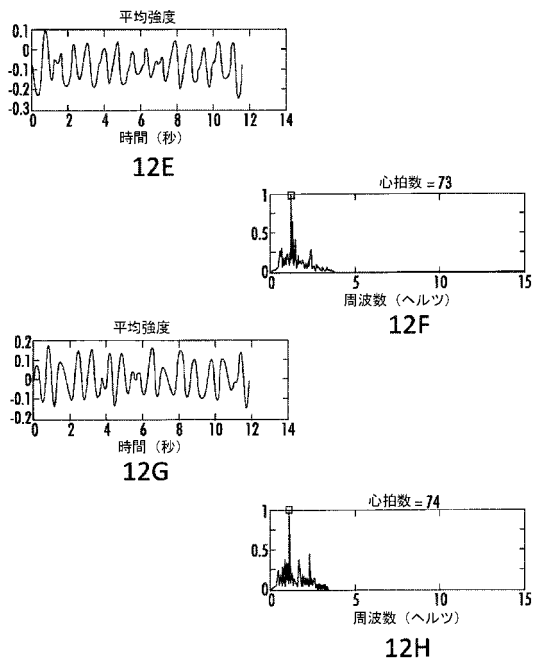
【図 11】



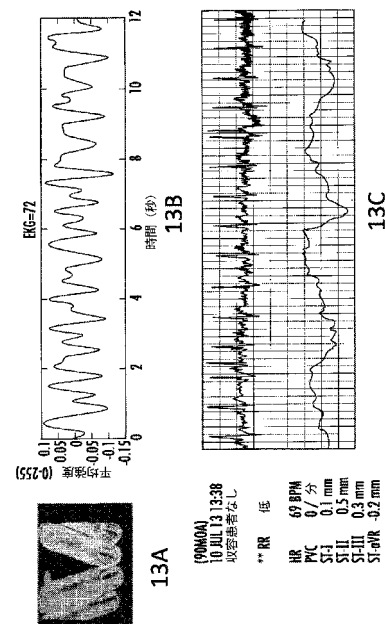
【図 12 - 1】



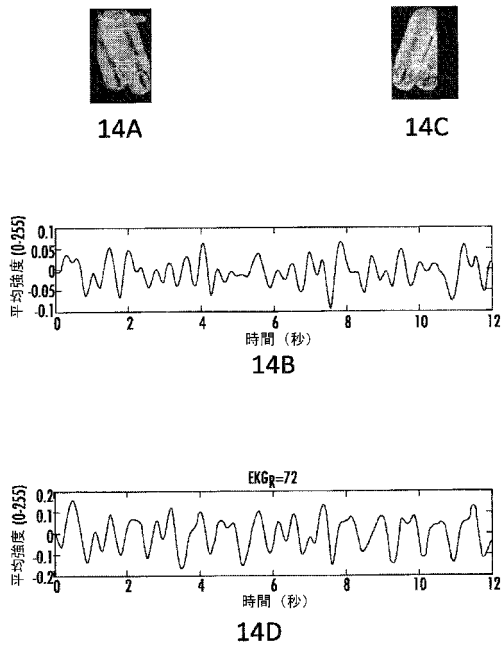
【図 12 - 2】



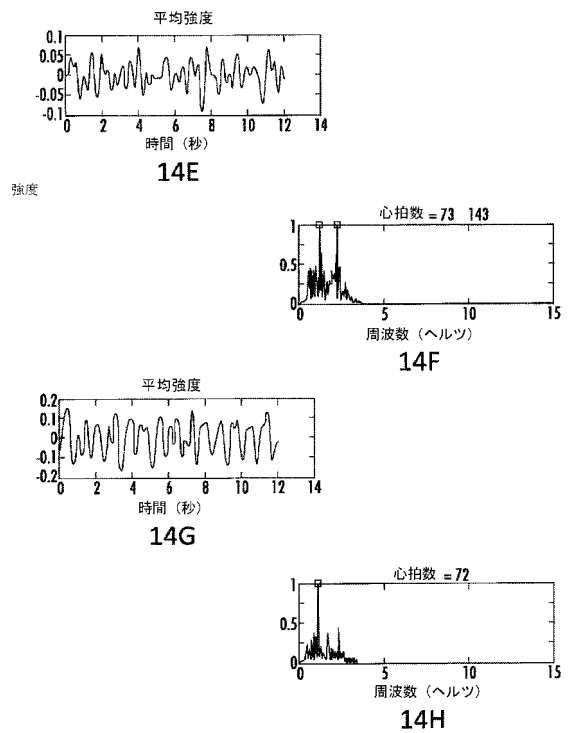
【図 13】



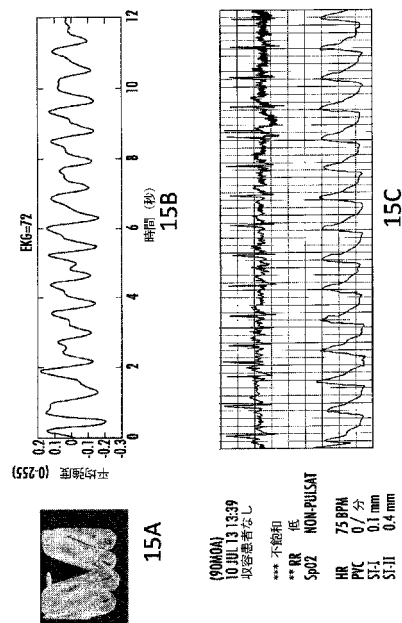
【図 14 - 1】



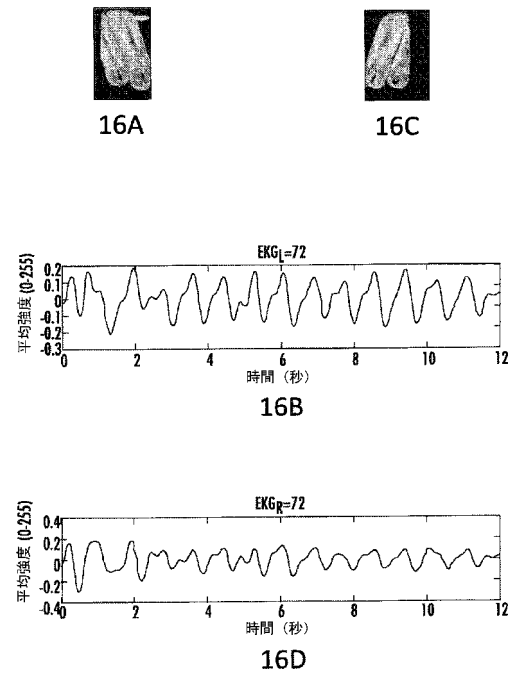
【図 14 - 2】



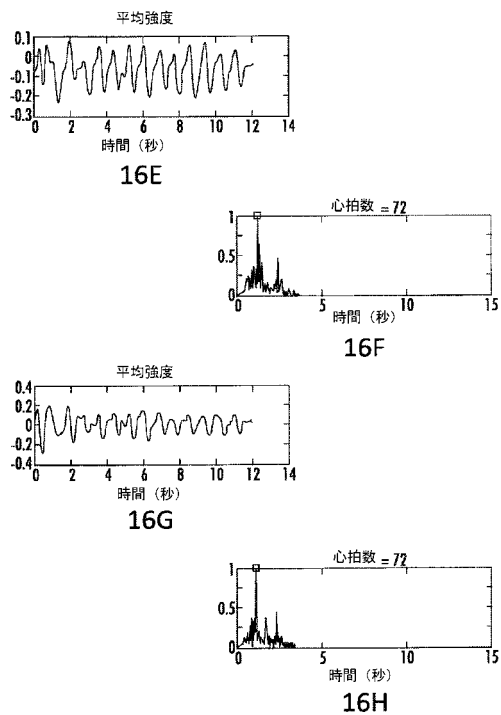
【図 15】



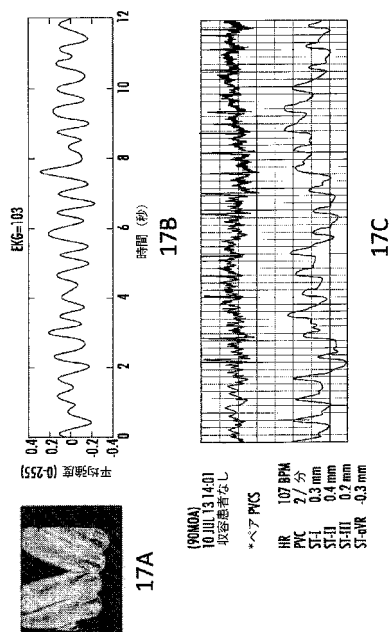
【図 16 - 1】



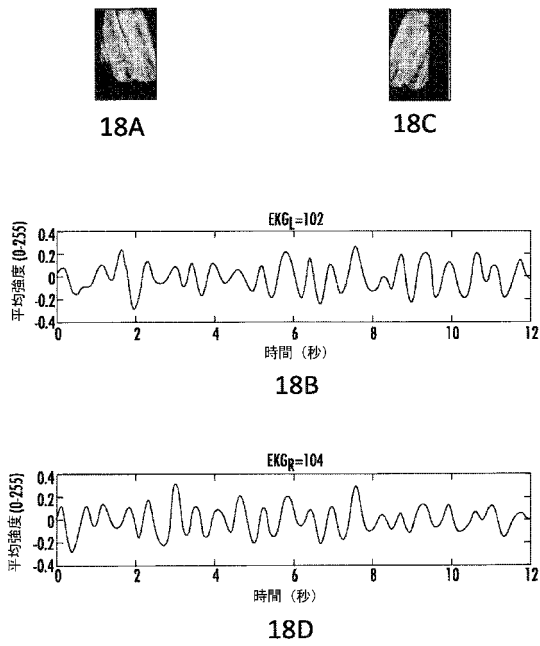
【図 16 - 2】



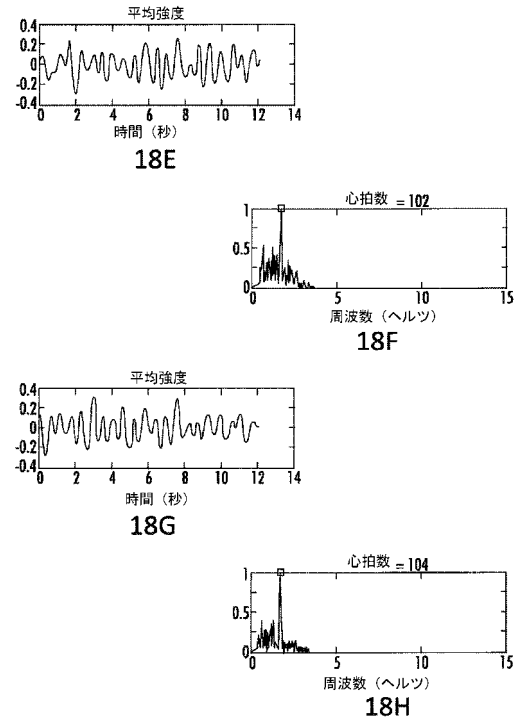
【図 17】



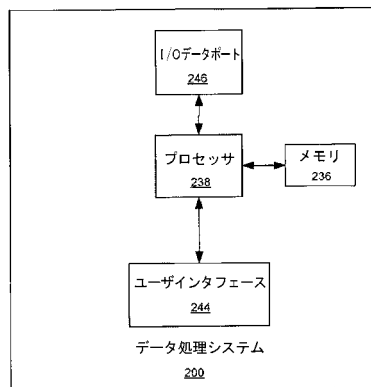
【図 18 - 1】



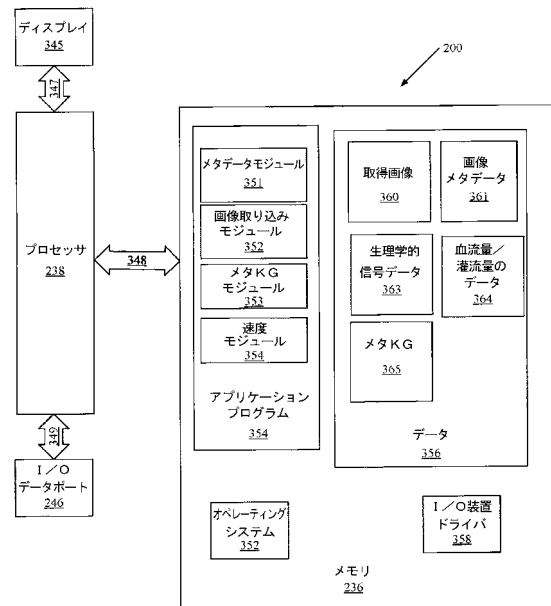
【図 18 - 2】



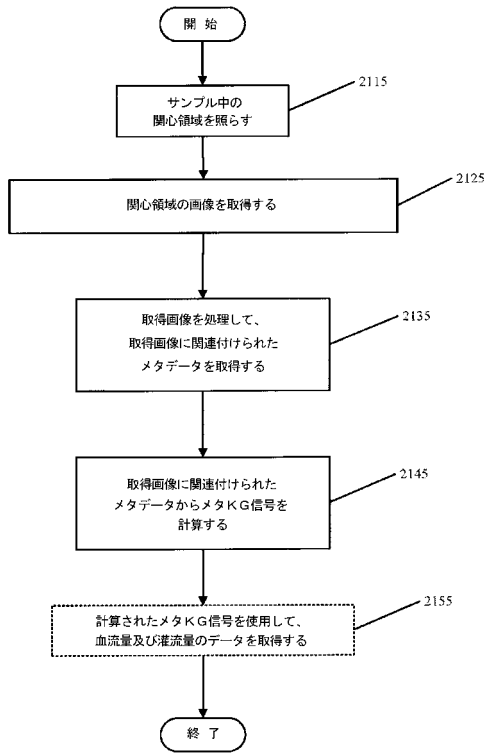
【図 19】



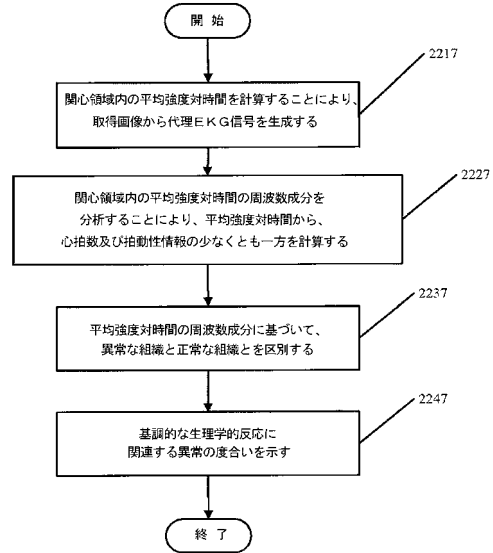
【図 20】



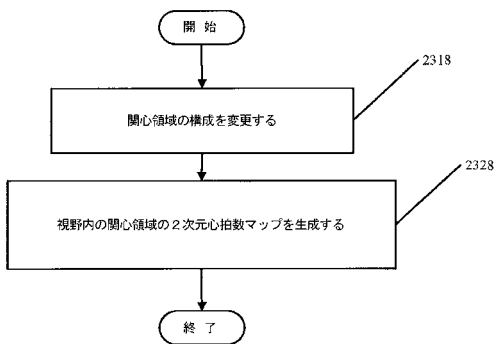
【図 2 1】



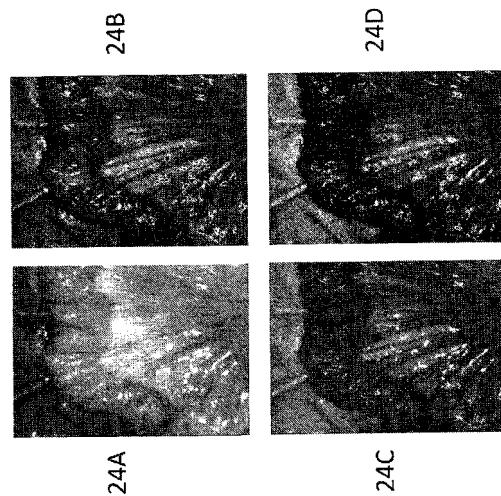
【図 2 2】



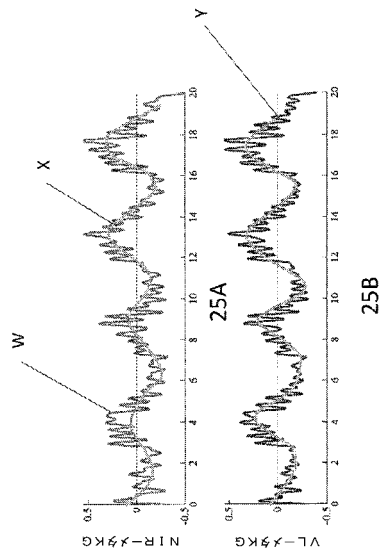
【図 2 3】



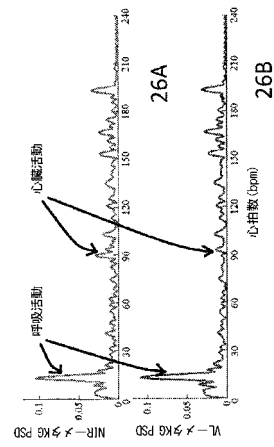
【図 2 4】



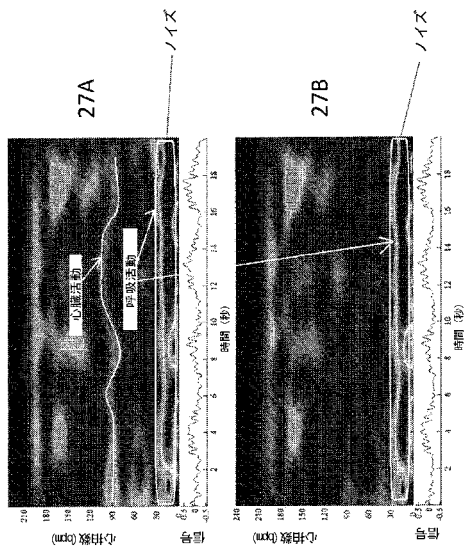
【図 25】



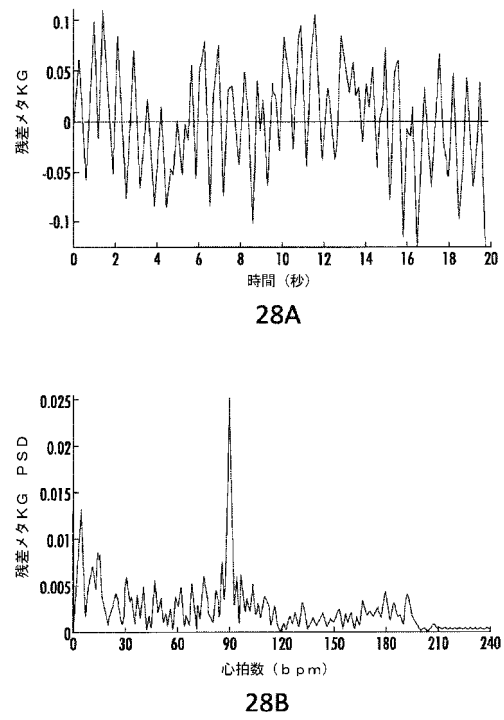
【図 26】



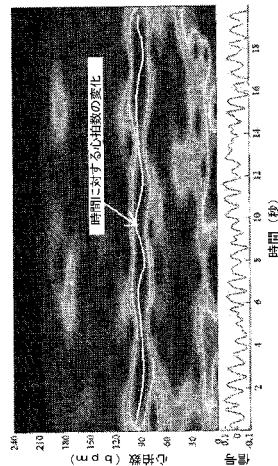
【図 27】



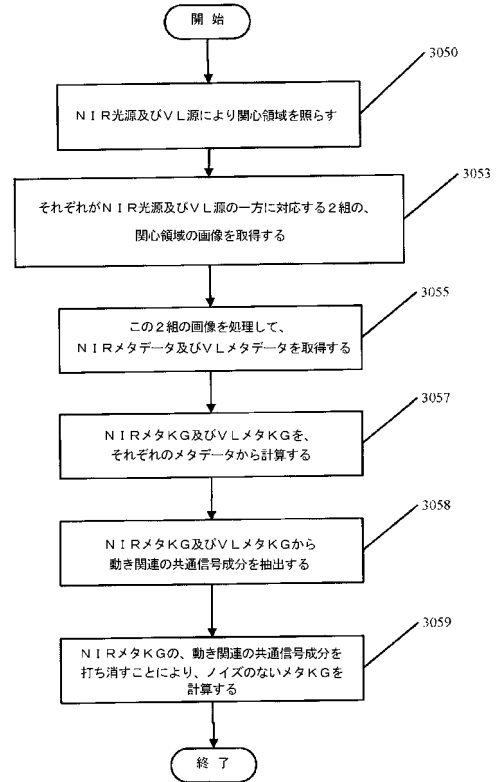
【図 28】



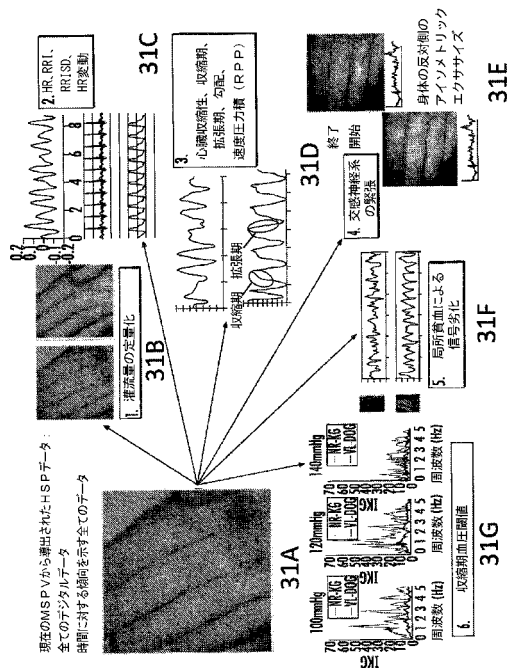
【 図 2 9 】





【 図 3 0 】



【 図 3 1 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2015/055234</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>A61B 5/026(2006.01)i, A61B 5/00(2006.01)i</b>  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 5/026; G06F 5/00; G06K 9/20; A61B 6/00; G06K 9/00; A61B 5/00; G06T 1/00  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: illuminate, light, infrared, region of interest, metadata, MetaKG, blood flow, heart rate		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014-009859 A2 (AMAGO S.A.) 16 January 2014 See abstract, page 1, line 31–page 3, line 38, page 17, lines 35–37, claim 1 and figure 1.	14–31
Y	US 2008-0107361 A1 (MASAMICHI ASUKAI et al.) 08 May 2008 See abstract and claims 1,9,12.	14–31
Y	US 2006-0291708 A1 (JAMSHID DEHMESHI et al.) 28 December 2006 See abstract, paragraph [0063] and figure 3.	18, 27
A	WO 2014-006465 A1 (INTERNATIONAL MEDICAL SOLUTIONS, INC.) 09 January 2014 See abstract, claims 1–12 and figures 1,2.	14–31
A	US 2010-0069759 A1 (THOMAS SCHUHRKE et al.) 18 March 2010 See abstract, paragraphs [0016]–[0023] and figures 1–4.	14–31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 January 2016 (25.01.2016)		Date of mailing of the international search report <b>26 January 2016 (26.01.2016)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer KIM, Ja Young  Telephone No. +82-42-481-8131

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/055234

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-13,32-34  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 1-13 and 32-34 pertain to diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2015/055234**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014-009859 A2	16/01/2014	EP 2872035 A2 JP 2015-527909 A US 2015-0198797 A1 WO 2014-009859 A3	20/05/2015 24/09/2015 16/07/2015 06/03/2014
US 2008-0107361 A1	08/05/2008	CN 101179712 A CN 101179712 B EP 1920715 A2 EP 1920715 A3 EP 2060231 A2 EP 2060231 A3 JP 2008-118527 A JP 5092357 B2 KR 10-1404329 B1 KR 10-2008-0041584 A	14/05/2008 10/11/2010 14/05/2008 03/09/2008 20/05/2009 27/05/2009 22/05/2008 05/12/2012 09/06/2014 13/05/2008
US 2006-0291708 A1	28/12/2006	CN 101084501 A EP 1662415 A1 GB 0426177 D0 GB 2420641 A GB 2420641 B JP 2008-521468 A US 2006-0115135 A1 US 7133546 B2 WO 2006-056798 A1	05/12/2007 31/05/2006 29/12/2004 31/05/2006 04/06/2008 26/06/2008 01/06/2006 07/11/2006 01/06/2006
WO 2014-006465 A1	09/01/2014	CA 2875595 A1 DE 112013003376 T5 JP 2015-529874 A US 2014-0010421 A1 US 2014-0115020 A1 WO 2014-006465 A8 WO 2015-070313 A1	09/01/2014 09/04/2015 08/10/2015 09/01/2014 24/04/2014 09/01/2014 21/05/2015
US 2010-0069759 A1	18/03/2010	DE 102008040804 A1	04/02/2010

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ファーグソン, ジェイアール., トーマス ブルース

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 6 1 5 ローリー, マリナー ドライブ 8 8 3 3

(72)発明者 キム, サングハン

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 8 5 9 0 ウィンターヴィル, トラファルガー ドライブ 1 2 2 1

(72)発明者 ペング, ジーヨング

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 8 5 8 グリーンヴィル, シャーウッド ドライブ 3 1 0 6

(72)発明者 ジェイコブス, ケネス マイケル

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 8 3 4 グリーンヴィル, メドーグレン ロード 2 2 6 6

F ターム(参考) 4C017 AA02 AA08 AA10 AA11 AA12 AA19 AA20 AB03 AB04 AC28  
AC40 BC14 BC16 BC21 CC02 DD14 FF05 FF30