

(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2008-539905
(P2008-539905A)

(43) 公表日 平成20年11月20日(2008.11.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/026 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 4 0 D	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/0205 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 C	
A 6 1 B 5/0245 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 1 0 A	
A 6 1 B 3/14 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 2 1 D	
A 6 1 B 3/12 (2006.01)	A 6 1 B 3/14 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-510304 (P2008-510304)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月8日 (2006.5.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月5日 (2007.12.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/017645
 (87) 国際公開番号 W02006/121984
 (87) 国際公開日 平成18年11月16日 (2006.11.16)
 (31) 優先権主張番号 60/678, 238
 (32) 優先日 平成17年5月6日 (2005.5.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

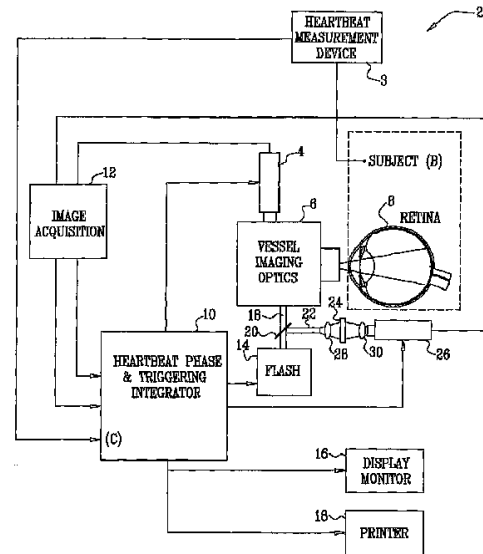
(71) 出願人 507366577
 エダ リサーチ アンド ディベロップメント カンパニー, リミティド
 イスラエル国, 7 6 1 0 0 レホボット, ポスト オフィス ボックス 9 5
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100092624
 弁理士 鶴田 準一
 (74) 代理人 100102819
 弁理士 島田 哲郎
 (74) 代理人 100122965
 弁理士 水谷 好男
 (74) 代理人 100119987
 弁理士 伊坪 公一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心臓周期に関連する血管における赤血球の運動の撮像および分析

(57) 【要約】

装置(2)が提供され、装置は、患者の心臓パラメータを感知し、それに対応して心臓パラメータ信号を生成する心拍測定装置(3)を含む。光学測定装置は、患者の組織に向けて、400~1000nmの光を放射して、その組織で反射された光を受光することによりデータを取得する。インテグレートユニット(10)は、心臓パラメータ信号を受信し、それに対応して光学測定装置を起動してデータを取得する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の心臓パラメータを感知し、それに対応して、心臓パラメータ信号を生成するように作動可能な心拍測定装置と、

前記患者の生体組織に向けて400nm～1000nmの光を出射し、前記生体組織から反射された光を受け取るように作動可能な光学測定装置と、

前記心臓パラメータ信号を受け取り、それに対応して、前記データを取得するために前記光学測定装置を起動するように作動可能なインテグレートユニットと、を備える装置。

【請求項 2】

前記光学測定装置は眼底検査カメラを備える、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 3】

前記光学測定装置は検眼鏡を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記心拍測定装置は心電計を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記心拍測定装置は脈波型酸素飽和度計を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記心拍測定装置は光学濃度計を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記心臓パラメータ信号は心拍を示すデジタルパルスを含み、前記心拍測定装置は、前記デジタルパルスを生成し、前記心拍の測定されたパラメータを示す追加情報は、すべての心拍に対しては生成しないように作動可能な、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 8】

前記生体組織は前記患者の網膜を含み、前記光学測定装置は、前記網膜から反射された光を受け取るように作動可能な、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記生体組織は、眼球結膜、上強膜、舌、表面アクセス可能な血管床、食道、胃、小腸、結腸、胃腸管の内部表面、新生血管形成経路、心臓、脳、肝臓、外科的にアクセス可能な器官の表面、および血管床であって、カテーテル、内視鏡検査法、顕微鏡による内視鏡検査法、または腹腔鏡検査法によりアクセスができる血管床のグループから選択された生体組織を含み、前記光学測定装置は、前記選択された生体組織から反射された光を受け取るように作動可能な、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 10】

前記心臓パラメータ信号は、単一の心拍の複数のパラメータを示す変動トレースを含み、前記心拍測定装置は、前記変動トレースを生成するように作動可能な、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

前記インテグレートユニットは、(a)完了した前回の心拍のパラメータを示す前記変動トレースの部分と、(b)前記現在の心拍のパラメータを示す前記変動トレースの部分に対応して、現在進行中で、まだ完了していない心拍の持続時間を推定するように作動可能な、請求項 10 に記載の装置。

40

【請求項 12】

前記インテグレートユニットは、先行する心拍の持続時間を示す前記心拍測定装置からのタイミングデータに対応して前記光学測定装置を起動するための時間を指定するように作動可能な、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 13】

前記インテグレートユニットは、現在の心拍の間に、データ取得準備完了を示すオペレータコマンドを、人間であるオペレータから受け取り、前記先行する心拍の前記持続時間を示す前記タイミングデータに対応して、前記現在の心拍の間に前記データを取得するために前記光学測定装置を起動するように作動可能な、請求項 12 に記載の装置。

50

【請求項 14】

前記インテグレートユニットは、現在の心拍の間に、データ取得準備完了を示すオペレータコマンドを、人間であるオペレータから受け取り、前記先行する心拍の前記持続時間を示す前記タイミングデータに対応して、前記現在の心拍の直後に続く心拍の間に前記データを取得するために前記光学測定装置を起動するように作動可能な、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 15】

前記指定された時間は、複数の指定された時間を含み、

前記インテグレートユニットは、前記タイミングデータに対応して前記光学測定装置を起動するために適切な前記複数の時間を指定するように作動可能であり、

10

前記インテグレートユニットは、データ取得準備完了を示すオペレータコマンドを、人間であるオペレータから受け取り、前記オペレータコマンドに対応して、前記指定された時間の 1 つにおいて前記データを取得するために前記光学測定装置を起動するように作動可能な、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 16】

前記インテグレートユニットは、複数の前回の心拍の持続時間に関連する傾向を示すタイミングデータに対応して、前記時間を指定するように作動可能な、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 17】

前記インテグレートユニットは、直前の前回の心拍の持続時間を示す前記心拍測定装置からのタイミングデータに対応して前記光学測定装置を起動するための前記時間を指定するように作動可能な、請求項 12 に記載の装置。

20

【請求項 18】

前記インテグレートユニットは、

(a) 現在の心拍の間に、前記指定された時間において前記光学測定装置を起動し、

(b) これに続いて、前記現在の心拍の前記持続時間を判定し、

(c) 前記前回の心拍の前記持続時間が、前記現在の心拍の前記持続時間と、閾値未満の差で異なる場合は、第 1 プロトコルに従って、前記光学測定装置により取得されたデータを処理し、

(d) 前記前回の心拍の前記持続時間が、前記現在の心拍の前記持続時間と、前記閾値を超える差で異なる場合は、第 2 プロトコルに従って、前記光学測定装置により取得されたデータを処理するように作動可能な、請求項 17 に記載の装置。

30

【請求項 19】

前記第 1 プロトコルを行うために、前記インテグレートユニットは、前記取得されたデータを良好データと指定するように作動可能な、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 20】

前記第 1 プロトコルを行うために、前記インテグレートユニットは、人間のオペレータに対する表示のために、前記取得データを処理し、出力するように作動可能な、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 21】

40

前記インテグレートユニットは、前記前回の心拍の前記持続時間 (D_p) と、前記現在の心拍の前記持続時間 (D_c) は、 $1 - \text{MIN}(D_p, D_c) / \text{MAX}(D_p, D_c)$ が 0.20 未満の場合は、前記閾値未満の差で異なっていると判定するように作動可能な、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 22】

前記インテグレートユニットは、前記前回の心拍の前記持続時間 (D_p) と、前記現在の心拍の前記持続時間 (D_c) は、 $\text{ABS}(D_p - D_c)$ が 50 ms 未満の場合は、前記閾値未満の差で異なっていると判定するように作動可能な、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 23】

前記第 2 プロトコルを行うために、前記インテグレートユニットは、前記取得データ廃

50

棄するように作動可能な、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 24】

前記第 2 プロトコルを行うために、前記インテグレータユニットは、前記取得データを補正し、前記補正されたデータを、人間のオペレータに表示するために出力するように作動可能な、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 25】

前記インテグレータユニットは、血液流速の指標を生成するために、前記取得されたデータを分析し、前記血液流速の指標を、心臓周期の複数のフェーズにおける典型的な血液流速間期の既知の関係に基づく因子により補正するように作動可能な、請求項 24 に記載の装置。

10

【請求項 26】

装置であって、

患者の周期的変動パラメータを感知し、それに対応して、周期的変動パラメータ信号を生成するように作動可能な周期的生理パラメータ測定装置と、

前記患者の生体組織に向けて光を出射し、前記生体組織から反射された光を受け取ることによりデータを取得するように作動可能な光学測定装置と、

前記周期的変動パラメータ信号を受信し、これに対応して、前記データを取得するために前記光学測定装置を起動するように作動可能なインテグレータユニットを備える装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願に関するクロス・リファレンス

本特許出願は、Nelson、その他による、2005年5月6日に提出された米国暫定特許出願第60/678,238号の優先権を主張するものであり、ここに参考文献として組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は、一般的にはサンプリングされた生体データの分析に関し、特別には、サンプリングされたデータにおけるエラーを削減することに関する。

【背景技術】

30

【0003】

発明の背景

網膜脈管構造に関連する病気は、世界中の盲目の主要な原因の1つである。これらの病気の多数は、進行性であり、治療可能である。このため、これらの病気の早期検出は非常に望ましい。診断はしばしば、網膜血液流に関連する問題の結果としての、網膜において起こり得る明白な構造変化に基づいて行われる。これらには、新生血管形成（既存の血管を流れる血液の減少を補償するために試みられる新しい血管の成長）、綿花状白斑（神経線維軸索原形質移送が失敗した領域）、およびその結果としての網膜神経線維の変質が含まれる。いったん観測されると、これらと、他の現象は、網膜脈管病を診断するために使用され、治療は、更なる変質を防止することから開始される。

40

【0004】

しかし、そのような問題は、可能であれば、回復不可能な損傷が起こる前に早く検出することが望ましい。このため、後日に起こる、より深刻な問題の前にその減少が発生する網膜の血液流率を測定することにより、網膜脈管構造の問題を診断する方法の開発に関心が注がれてきた。

【0005】

Grinvald、その他による米国特許第6,588,901号は、ここに参考文献として含まれるが、血管における個々の赤血球の運動を直接撮像および分析するシステムを記載している。このシステムは、各画像が、所定の時間における各フレーム内の赤血球の位置の、アナログまたはデジタル画像を示す少なくとも2枚の画像を生成するために、

50

各所定の時間間隔内に、少なくとも1個の同一赤血球の少なくとも1対の画像を取得するための撮像手段を含む。このシステムはまた、アナログまたはデジタル画像を、機械が読める形式で収集および格納する画像取得手段と、撮像手段と画像取得手段の操作を制御し、少なくとも2フレームを処理し、血管内の赤血球の運動を分析するためのコンピュータも含む。血管における個々の赤血球の運動を直接撮像および分析するための方法もまた記載されている。

【0006】

Michelson G、その他による論文で、2002年6月の、Retina, 22(3):336-343における、題名「フリッカ光は網膜血液流を増大する(Flickering light increases retinal blood flow)」は、参考文献としてここに組み込まれるが、フリッカ光による網膜刺激の前およびその間の正常な眼における網膜血液流の調査を記載している。レーザードップラー流量計測定法は、網膜血液流の脈動に対する心拍の影響を削減するために、心電図と同期したものとして記載されている。上述のように、心臓周期内の、心収縮期または心拡張期のフェーズの点において類似するフェーズのみが比較された。

10

【0007】

Grinvald A.その他による、神経科学研究における現代技術(Modern Techniques in Neuroscience Research), U. Windhorst and H. Johansson (eds.), Springer Verlag, により発刊された、題名「皮質構造の生体内光学撮像と動力学(In vivo optical imaging of cortical architecture and dynamics)」は、ここに参考文献として組み込まれるが、脳を撮像することと、脳の、心拍誘発および呼吸誘発運動の影響を減少する種々の技術を記載している。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の要約

本発明のいくつかの実施の形態において、測定装置は、(a)光のバーストを生成して、反射光に反応する患者の血管における赤血球の運動のような、患者の生理的パラメータを評価する光学測定装置と、(b)患者の心臓パラメータを感知する心拍測定装置と、(c)心拍測定装置からの入力を受信して、それをトリガーとして、光学測定装置の操作を開始するインテグレートユニットを備える。典型的には、必ずしもそうである必要はないが、光学測定装置は、非浸潤性の網膜スキャナを備えている。

30

【0009】

光学測定装置から放射された光は、典型的には、可視光または近赤外光を備え、および/または400~1000nmの範囲の波長を有している。

【0010】

従って、本発明の実施の形態によれば、

患者の心臓パラメータを感知し、それに対応して、心臓パラメータ信号を生成するように作動可能な心拍測定装置と、

患者の生体組織に向けて400nm~1000nmの光を出射し、生体組織から反射された光を受け取るように作動可能な光学測定装置と、

心臓パラメータ信号を受け取り、それに対応して、データを取得するために光学測定装置を起動するように作動可能なインテグレートユニットを含む装置が提供される。

40

【0011】

1つの実施の形態において、光学測定装置は眼底検査カメラを含む。

【0012】

1つの実施の形態において、光学測定装置は検眼鏡を含む。

【0013】

50

1つの実施の形態において、心拍測定装置は心電計を含む。

【0014】

1つの実施の形態において、心拍測定装置は脈波型酸素飽和度計を含む。

【0015】

1つの実施の形態において、心拍測定装置は光学濃度計を含む。

【0016】

1つの実施の形態において、心臓パラメータ信号は心拍を示すデジタルパルスを含み、心拍測定装置は、デジタルパルスを生成し、心拍の測定されたパラメータを示す追加情報は、すべての心拍に対しては生成しないように作動可能である。

【0017】

1つの実施の形態において、生体組織は患者の網膜を含み、光学測定装置は、網膜から反射された光を受け取るように作動可能である。

【0018】

1つの実施の形態において、生体組織は、眼球結膜、上強膜、舌、表面アクセス可能な血管床、食道、胃、小腸、結腸、胃腸管の内部表面、新生血管形成経路、心臓、脳、肝臓、外科的にアクセス可能な器官の表面、および血管床であって、カテーテル、内視鏡検査法、顕微鏡による内視鏡検査法、または腹腔鏡検査法によりアクセスができる血管床のグループから選択された生体組織を含み、光学測定装置は、選択された生体組織から反射された光を受け取るように作動可能である。

【0019】

1つの実施の形態において、心臓パラメータ信号は、単一の心拍の複数のパラメータを示す変動トレースを含み、心拍測定装置は、変動トレースを生成するように作動可能である。

【0020】

1つの実施の形態において、インテグレートユニットは、(a)完了した前回の心拍のパラメータを示す変動トレースの部分と、(b)現在の心拍のパラメータを示す変動トレースの部分に対応して、現在進行中で、まだ完了していない心拍の持続時間を推定するように作動可能である。

【0021】

1つの実施の形態において、インテグレートユニットは、先行する心拍の持続時間を示す心拍測定装置からのタイミングデータに対応して光学測定装置を起動するための時間を指定するように作動可能である。

【0022】

1つの実施の形態において、インテグレートユニットは、現在の心拍の間に、データ取得準備完了を示すオペレータコマンドを、人間であるオペレータから受け取り、先行する心拍の持続時間を示すタイミングデータに対応して、現在の心拍の間にデータを取得するために光学測定装置を起動するように作動可能である。

【0023】

1つの実施の形態において、インテグレートユニットは、現在の心拍の間に、データ取得準備完了を示すオペレータコマンドを、人間であるオペレータから受け取り、先行する心拍の持続時間を示すタイミングデータに対応して、現在の心拍の直後に続く心拍の間にデータを取得するために光学測定装置を起動するように作動可能である。

【0024】

1つの実施の形態において、

指定された時間は、複数の指定された時間を含み、

インテグレートユニットは、タイミングデータに対応して光学測定装置を起動するために適切な複数の時間を指定するように作動可能であり、

インテグレートユニットは、データ取得準備完了を示すオペレータコマンドを、人間であるオペレータから受け取り、オペレータコマンドに対応して、指定された時間の1つにおいてデータを取得するために光学測定装置を起動するように作動可能である。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

1つの実施の形態において、インテグレータユニットは、複数の前回の心拍の持続時間に関連する傾向を示すタイミングデータに対応して、時間を指定するように作動可能である。

【 0 0 2 6 】

1つの実施の形態において、インテグレータユニットは、直前の前回の心拍の持続時間を示す心拍測定装置からのタイミングデータに対応して光学測定装置を起動するための時間を指定するように作動可能である。

【 0 0 2 7 】

1つの実施の形態において、インテグレータユニットは、
 (a) 現在の心拍の間に、指定された時間において光学測定装置を起動し、
 (b) これに続いて、現在の心拍の持続時間を判定し、
 (c) 前回の心拍の持続時間が、現在の心拍の持続時間と、閾値未満の差で異なる場合は、第1プロトコルに従って、光学測定装置により取得されたデータを処理し、
 (d) 前回の心拍の持続時間が、現在の心拍の持続時間と、閾値を超える差で異なる場合は、第2プロトコルに従って、光学測定装置により取得されたデータを処理するように作動可能である。

10

【 0 0 2 8 】

1つの実施の形態において、第1プロトコルを行うために、インテグレータユニットは、取得されたデータを良好データと指定するように作動可能である。

20

【 0 0 2 9 】

1つの実施の形態において、第1プロトコルを行うために、インテグレータユニットは、人間のオペレータに対する表示のために、取得データを処理し、出力するように作動可能である。

【 0 0 3 0 】

1つの実施の形態において、インテグレータユニットは、前回の心拍の持続時間 (D_p) と、現在の心拍の持続時間 (D_c) は、 $1 - \text{MIN}(D_p, D_c) / \text{MAX}(D_p, D_c)$ が 0.20 未満の場合は、閾値未満の差で異なっていると判定するように作動可能である。

【 0 0 3 1 】

1つの実施の形態において、インテグレータユニットは、前回の心拍の持続時間 (D_p) と、現在の心拍の持続時間 (D_c) は、 $\text{ABS}(D_p - D_c)$ が 50 ms 未満の場合は、閾値未満の差で異なっていると判定するように作動可能である。

30

【 0 0 3 2 】

1つの実施の形態において、第2プロトコルを行うために、インテグレータユニットは、取得データ廃棄するように作動可能である。

【 0 0 3 3 】

1つの実施の形態において、第2プロトコルを行うために、インテグレータユニットは、取得データを補正し、補正されたデータを、人間のオペレータに表示するために出力するように作動可能である。

40

【 0 0 3 4 】

1つの実施の形態において、インテグレータユニットは、血液流速の指標を生成するために、取得されたデータを分析し、血液流速の指標を、心臓周期の複数のフェーズにおける典型的な血液流速間の既知の関係に基づく因子により補正するように作動可能である。

【 0 0 3 5 】

本発明の実施の形態によれば、
 患者の周期的変動パラメータを感知し、それに対応して、周期的変動パラメータ信号を生成するように作動可能な周期的生理パラメータ測定装置と、
 患者の生体組織に向けて光を出射し、生体組織から反射された光を受け取ることにより

50

データを取得するように作動可能な光学測定装置と、

周期的変動パラメータ信号を受信し、これに対応して、データを取得するために光学測定装置を起動するように作動可能なインテグレータユニットを含む装置が提供される。

【0036】

本発明は、図と関係した下記の実施の形態の詳細な記述から、より完全に理解されるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0037】

発明の実施の形態の詳細な説明

図1は、本発明の1つの実施の形態による、患者の血管における血液流率の、非浸潤性測定のための測定装置2のブロック図である。例示の目的のために、本明細書は、実践的な例として、眼8の網膜において行われる測定のような事項に主に関連する。測定装置2は、典型的には、網膜の血管を調べるための眼底検査カメラ、または検眼鏡のような血管撮像光学機器6と、フラッシュ14と、撮像子4（例えば、CCDカメラ）を備える光学測定装置を備える。画像データは、例えば、デジタルフレームグラバである、画像取得インタフェース12を介して、「心拍フェーズおよびトリガ用インテグレータ」ユニット10に送られる。インテグレータユニット10は、画像取得およびフラッシュ14による照明のタイミングを制御する。ある適用に対しては、自動画像分析の結果を調べて、相互画像分析を可能にするためにディスプレイモニタ16が設けられ、プリンタ18が、分析結果のハードコピー出力を生成する。

10

20

【0038】

インテグレータユニット10は、典型的には、(a)タイミングとデータ信号を入力し、これらの信号を処理し、タイミングとデータ信号を出力するための専用回路、および/または、(b)タイミングとデータ信号を入力し、これらの信号を処理し、タイミングとデータ信号を出力するように構成された、1つまたは2つ以上のプログラブルユニット（例えば、プログラブル・デジタル・データ・プロセッサにより具現される）を備える。本発明の1つの実施の形態による、測定装置2の他の構成要素は、上記に参照した、参考文献として本明細書に組み込まれている、Grinvald、その他による、米国特許第6,588,901号に記載されている。これらの構成要素は、第'901号の特許の図1を参照して記載されており、本特許明細書の図1において同じ参照番号を使用して示されている。追加的に、ここで記載されるすべての実施の形態は、この技術において知られている光学血液速度測定装置と同様に、この第'901号に記載の技術および装置と組み合わせての実践に適している。

30

【0039】

測定装置2は、追加的に、例えば、脈波型酸素飽和度計、心電計または、一時的に患者の指または耳たぶに結合するのに適している光学濃度計を備える心拍測定装置を備える。この装置の一覧は、例示の目的のみのためであり、それですべてを網羅しているわけではなく、またそれに限られるというわけでもない。

【0040】

心拍測定装置3は、典型的には、心拍周期それ自身との判定可能な関係を有する一時的特性を有する、TTLパルスのようなデジタル出力(C)を有する。例えば、一時的特性は、TTLパルスの低電圧から高電圧への遷移の時点であってもよく、これはQRSコンプレックスの終了を示すこともある。または、心拍測定装置3の出力は、連続的に変動し、心拍周期についてのより完全な情報を提供する。この場合、インテグレータユニット10は典型的には、装置3の出力を分析して、心臓周期における繰返し固定点を判定する。

40

【0041】

患者の心臓周期が知られていれば、フラッシュ14の操作は、患者の心拍周期の既知のフェーズの間に光が放たれ、画像が取得されるように、時間が決められる。これらの実施の形態は、すべての血管中の血液流の率は、実質的に心拍周期の過程すべてにおい変動するという技術的な課題に対処している。第'901号の特許に記載された装置で使用され

50

るサンプリング期間は、心拍周期より遥かに短いので、ここで記載される実施の形態は、心拍周期において、フラッシュ14が起動され、測定が行われるタイミングを制御する機能を与える。ある適用においては、フラッシュ14は、心臓周期とは独立して起動され、取得された画像の後続する分析は、心臓周期の指定されたウィンドウの間に取得されたのではない画像を排除するために、心拍測定装置3からのデータにもアクセスする。

【0042】

1つの実施の形態において、フラッシュ14が、心臓周期の既知の特徴の後、例えば、QRSコンプレックスを感知直後、またはQRSコンプレックスのピーク後の1~100ms、100~300ms、または300~900ms以内の、固定された時間に起動される。

10

【0043】

しかし、この単純なアルゴリズムを使用すると、患者の心拍数が高いときは、フラッシュ14は、患者の心拍数が低いときよりも、心臓周期において、より遅れた相対的フェーズにおいて起動されるので、いくらか不正確になる。このように、例えば、前回のQRSコンプレックスの後の、固定された時間にフラッシュ14を起動することにより、フラッシュ14を心収縮期より少し前（例えば、QRSコンプレックスの約100~200ms前）にフラッシュ14を起動することが望まれる本発明の実施の形態においては、容認できる結果がもたらされるが、正確性における改善は、以下に記載する技術を使用して達成できる。

【0044】

心収縮期直前の血液流速度を測定することにより、本発明のこれらの実施の形態により提供されるように、心臓周期において最も緩慢なときにおける血液流速度の安定した基準レベルがもたらされる。ある適用においては、心臓周期の間の血液流速度の変化性を測定することが望ましいが、その場合は、測定装置2は、ある心拍の間は、心収縮期直前にフラッシュ14を起動し、他の心拍の間は、心収縮期の直後（例えば、QRSコンプレックスの約0~100ms後）にフラッシュ14を起動するようにプログラムされる。1つの実施の形態においては、心拍測定装置3は、データ取得期間に作動するが、データ取得のトリガーとしては使用されない。そうではなく、データは、心臓周期とは独立して取得される。データの後処理の間、速度の測定値は、それらが心臓周期のどの時点で測定されたかに従って保存される。

20

30

【0045】

図2は、本発明の1つの実施の形態による、心臓周期の特別なフェーズに固定された時間においてデータ取得を開始するための技術を示すグラフの例である。測定装置2（この場合、インテグレータユニット10または心拍測定装置3）は、患者の瞬間心拍数を、最新の2つの心拍測定装置出力の間の間隔を測定することにより評価する。（または、最新の心拍周期持続時間の平均、または他の組み合わせが使用される。）図2に示される第1心拍の終わりにおいて、測定装置2は、瞬間心拍数を評価する。この心拍数は、図においては、その逆数である持続時間B1により示されている。測定装置2は、典型的には、フラッシュ14を、心臓周期の指定されたフェーズにおいて、つまり、例えば、QRSコンプレックスに続く心臓周期の約10%または約75%と定義できる周期における点において起動を試みるようにプログラムされている。QRSコンプレックスの心拍測定装置3による感知と、パルスの装置3による出力の間の時間は、典型的には固定されている。このように、瞬間心拍数B1の測定後に、そして典型的には、第2心拍の初期の段階において、インテグレータユニット10は、フラッシュ14が起動され、画像取得が開始されるデータ取得トリガー時間（T）を計算する。第2心拍が、B1に近接する持続時間B2（例えば、 $1 - \text{MIN}(B1, B2) / \text{MAX}(B1, B2) < \text{約} 10\% \text{ または } 20\%$ ）を有すると引き続いて測定されると、時間Tにおいて取得された画像データは格納される。第2心拍が、B1に類似しない持続時間B2（例えば、 $1 - \text{MIN}(B1, B2) / \text{MAX}(B1, B2) > \text{約} 40\% \text{ または } 50\%$ ）を有すると測定されると、時間Tにおいて取得された画像データは典型的には排除され、または考慮されない。または、あるいは、追

40

50

加的に、B 1 と B 2 の間の小さな、しかし無視できない偏差が特定され、以下に記載されるように、相関アルゴリズムが記録されたデータに適用される。

【 0 0 4 6 】

ここで図 3 と図 4 を参照すると、これらの図は、本発明の 1 つの実施の形態による、速度データを補正する技術を示すグラフの例である。インテグレータユニット 10 は、データ取得が行われた心拍周期が、前回測定された心拍周期よりもいくらか長い、または短いと判定することがある。つまり、B 2 (E C G 2 上では、パルス 2 とパルス 3 の間の時間) は、B 1 (E C G 1 上では、パルス 1 とパルス 2 の間の時間) よりもいくらか長い、または短い。このように、対応するフェーズエラーは、第 2 心拍に対する $\frac{B_2}{B_1}$ が、第 1 心拍に対する $\frac{B_1}{B_1}$ と同一でないことにより起こりえる。血液流速は、心臓周期の関数として変化するので、このフェーズエラーは、血液流速測定において、ある測定誤差を導出する可能性がある。つまり、ある量の「ジター」が、心拍の変動により測定されたデータ内に存在する。

10

【 0 0 4 7 】

フェーズエラーを削減するための第 1 方法において、インテグレータユニット 10 は、データが実際に取得された期間の心拍周期の持続時間 B 2 を計算する (典型的にはそうであるが、すべてのデータが取得された後の、後処理セッションの間である必要はない) 。このことから、および既に入手した情報から、インテグレータユニット 10 は、心拍周期のどのフェーズにおいてデータ取得が実際に行われたかを計算する。この測定値を、以前に収集した、血液速度が被験者において、心拍周期の関数として一般的にどのように変動するか (例えば、図 4 に示されるように) についての知識と組み合わせて、インテグレータユニット 10 は、第 2 心拍の持続時間が予め知られていて、測定が第 2 心拍における所望のフェーズで行われたのであれば、測定された速度を補正して、それが本来測定されるはずであった速度を近似的に反映するようにする。

20

【 0 0 4 8 】

このように、例えば、第 2 心拍が予測よりも短かった場合は、速度測定は、結果として分かることであるが、第 2 心拍において所望されたよりも後のフェーズで行われたと判断される。図 4 に示されるサンプルデータにおいて、測定された速度は、所望フェーズにおける速度よりも遅かった。所望フェーズにおける速度を推定するために、相関因子が測定速度に対して適用される。図 4 の例においては、所定の母集団に基づく速度較正曲線が知られており、相関因子を生成するために使用される。

30

【 0 0 4 9 】

第 1 の方法と組み合わせても実践可能な、フェーズエラーを削減するための第 2 の方法において、心拍数の短期間の傾向が評価され、後続の心拍の長さを予測するインテグレータユニット 10 のアルゴリズムへの入力として機能する。この方法の例は、図 5 を参照して以下に記載される。

【 0 0 5 0 】

図 5 は、本発明の 1 つの実施の形態による、フェーズエラーを削減するための技術を示すグラフの例である。多数の個人 (特に、座っている患者) に対して、心拍周期時間は、ランダムには増減せず、むしろ正弦曲線的に、おおまかに述べれば、患者の呼吸周期の現在のフェーズの関数として増減する。図 5 は、この現象を反映しているサンプルデータを示している。このように、患者の心拍数の最近の履歴 (例えば、図における心拍数 R から R 1) を分析することにより、インテグレータユニット 10 は、心拍数における周期的な上昇と降下を特定し、この後の、次の心拍 (図では、R 2) が、前回よりも速いのか遅いのか、そして、それはおおよそどの程度であるかを推測する。

40

【 0 0 5 1 】

従って、ある適用においては、上記に図 2 を参照して記載した瞬間心拍数に基づく予測は、心拍数における最新の短期間の変動を調べるモデルにより置き換えられ、または補完される (例えば、1 回の操作当たり 5 0 % の重み付けにより) 。

【 0 0 5 2 】

50

図6は、本発明の1つの実施の形態による、オペレータコマンドに対応してデータ取得の時間を決めるための技術を示すグラフの例である。典型的には、オペレータは、患者が準備完了で、測定装置2が準備完了で患者に対して適切な位置にあることを調べた後で、データの取得を開始するためにコマンドを入力する。オペレータが画像を取得するためにコマンドを入力してから（例えば、スタートボタンを押すことにより）、画像の実際取得の間に、長い遅延がないようにすることが望ましい。長い遅延は、取得されたデータの品質を損なうこともある（例えば、患者の眼が動くこともある）。本発明のある実施の形態は、ここで記載されたように、心拍の同期を改善すると共に、オペレータのコマンドとデータ取得の間の遅延も最小にする。

【0053】

本発明の1つの実施の形態によれば、インテグレートユニット10は、連続かつ随意方式で、フラッシュ14をトリガーする潜在的時間を計算する。インテグレートユニット10は、オペレータコマンドを受け取ってれば、次のデータ取得が起きる時間を予め知っており、可能であれば、現在の心拍周期の間に、そうでなければ、次の心拍周期の間にデータ取得するように連続的に準備している。オペレータコマンドを受け取っていないときは、インテグレートユニット10は、トリガー地点に到達したときに（図6における時間1において）、光学測定装置をトリガーして、データを取得することはしない。次の心拍において、オペレータコマンドを受け取ると（図6の時間Aにおいて）、トリガーはすでに設定されているので（図6の時間2に）、心拍測定装置からの次のパルスを待つ必要はない。このように、光学測定装置は、連続して前もって準備しているので、オペレータコマンドから画像取得までの待ち時間は、一般的には、1心拍周期以下である。

【0054】

図7は、本発明の1つの実施の形態による、オペレータコマンドと、光学測定装置の起動の間の待ち時間を削減するための技術を示すグラフの例である。ある状況のもとでは、心拍周期の間に設定された2つ以上の「目標点」を有することは、光学測定装置を起動してデータを取得することが適切なときは有利である。例えば、血液流率が相対的にわずかに変化しない間のECGスパイクに先行する長い期間がある。図7において、3つの目標点は、1、2、および3として特定されている。図7のグラフの例に示されるように、第1心拍の間は、オペレータコマンドを受け取っていないが、1のすぐ後に、オペレータコマンドを受け取っている。従って、2においてデータ取得を開始するためのトリガーが生成された。図4を参照して上記に記載したことと類似して、わずかな正規化調整により、または、導入されたわずかに過剰な変化性を単に容認することにより、多くの場合において、インテグレートユニット10は、オペレータコマンドと、画像取得の間の待ち時間を、実質的に1心拍周期以下に削減する。

【0055】

多数の実施の形態に対して、目標点は、少数の離散点ではなく、時間の連続範囲、たとえば、1から3に延伸する範囲を占める。他の実施の形態に対しては、多数の目標点が心臓周期の異なる個所に分散され、例えば、血液流速の最大値および最小値の測定を容易にする。

【0056】

ここで記載された技術が実践される実施の形態に対しては（例えば、図7を参照して記載した実施の形態）、インテグレートユニット10は典型的に、データ取得の間、患者の実際の瞬間心拍数と、データが取得されたときの心拍における地点（例えば、QRSコンプレックス後のミリ秒数）を格納する。

【0057】

図8は、本発明の1つの実施の形態による、フェーズの正確性を高めるための方法を示すグラフの例である。いくつかの適用に対しては、心拍測定装置3は、心電計（ECG）または心臓活動の連続変動トレースの他の生成器を備える。1つの実施の形態において、インテグレートユニット10は、現在の心拍周期の開始（どのように定義されようとも）に始まるトレースの状態を、最新の完全周期の間の、または最新周期のある組み合わせの

10

20

30

40

50

間の出力である基準トレースと比較する。この比較は、例えば、時間における基準トレースを、現在の部分的トレースと最も整合するまで拡張すること、およびそのような整合を得るためには、どの程度の拡張が必要かに注意することを含んでもよい。または、現在の部分的トレースは、それが基準トレースと最も整合するまで拡張される。そのような拡張の例は、図 8 に示されている。インテグレータユニット 10 は、拡張後の基準および現在の部分的トレースを整列し、(a) 現在の心拍がどのくらい長く続くか、および (b) 現在の心拍の間に光学測定装置がいつ起動されてデータ取得を開始すべきかを評価する。

【 0 0 5 8 】

ここで記載した実施の形態は、血液流速度測定の目的のために、血管の画像取得の、心臓周期同期に具体的に関連するが、本発明の範囲は、他の測定可能な、呼吸周期のような、周期的生理パラメータへのデータ取得の同期も含むことは理解されよう。(例えば、血液の酸素レベルの測定、または人工呼吸器の制御を、上記に記載した技術に必要な変更を加えて使用することにより、患者の自然呼吸周期と同期させることができる。)同様に、本発明の範囲は、ここで記載した技術を適用して、光学的にアクセス可能な血管床の範囲における血液流の同期測定を容易にし、その血管床は下記におけるものを含む。

- ・網膜、結膜、上強膜、および舌(および、一般的には、表面にアクセス可能な血管床)
- ・食道、胃、小腸、および結腸(および、一般的には、胃腸管または任意の新生血管形成経路の内部表面)
- ・心臓、脳、肝臓(および一般的には、外科的にアクセス可能な任意の器官の表面)、および
- ・照明と画像捕捉の両者を提供する、任意の技術または装置(例えば、カテーテル、内視鏡検査法、顕微鏡による内視鏡検査法、または腹腔鏡検査法)により光学的アクセスが可能な任意の血管床

【 0 0 5 9 】

本発明の範囲は、この技術に通常に精通している者には本発明の明細書を読めば明白である、同期におけるジッターおよび待ち時間を削減する他の技術を含む。

【 0 0 6 0 】

この技術に精通した者には、本発明は上記に特別に示され、記載されたものに限定されないことは理解されるであろう。むしろ、本発明の範囲は、上述の記載を読めば、この技術に精通した者には発案できる、従来技術にはないその変形例および修正例と共に、上記に記載した種々の特徴の組み合わせ、および部分的組み合わせの両者を含む。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 6 1 】

【 図 1 】 図 1 は、本発明の 1 つの実施の形態による、患者の血管における血液流率の、非浸潤性測定のための測定装置のブロック図である。

【 図 2 】 図 2 は、本発明の 1 つの実施の形態による、心臓周期の特別なフェーズに固定された時間においてデータ取得を開始するための技術を示すグラフの例である。

【 図 3 】 図 3 は、本発明の 1 つの実施の形態による、速度データを補正するための技術を示すグラフの例である。

【 図 4 】 図 4 は、本発明の 1 つの実施の形態による、速度データを補正するための技術を示すグラフの例である。

【 図 5 】 図 5 は、本発明の 1 つの実施の形態による、フェーズエラーを削減するための技術を示すグラフの例である。

【 図 6 】 図 6 は、本発明の 1 つの実施の形態による、オペレータコマンドに対応してデータ取得の時間を決めるための技術を示すグラフの例である。

【 図 7 】 図 7 は、本発明の 1 つの実施の形態による、オペレータコマンドと、光学測定装置の起動の間の待ち時間を削減するための技術を示すグラフの例である。

【 図 8 】 図 8 は、本発明の 1 つの実施の形態による、フェーズ正確性を高めるための方法を示すグラフの例である。

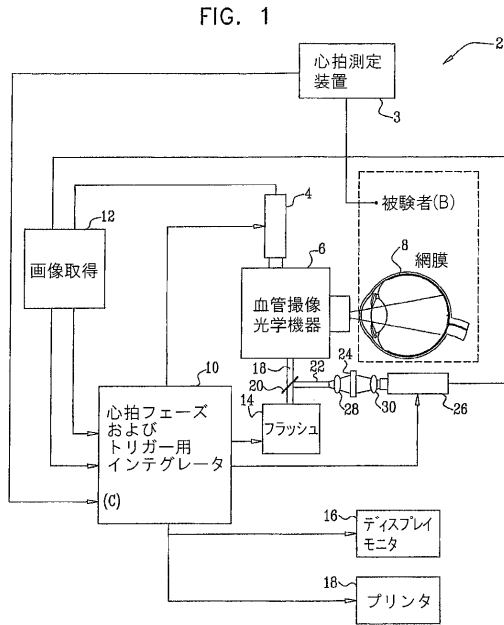
10

20

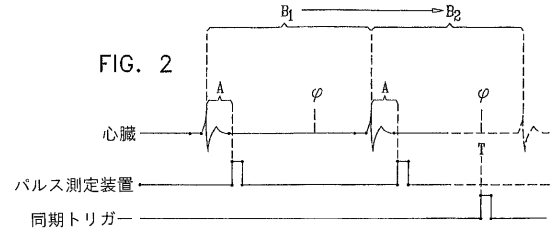
30

40

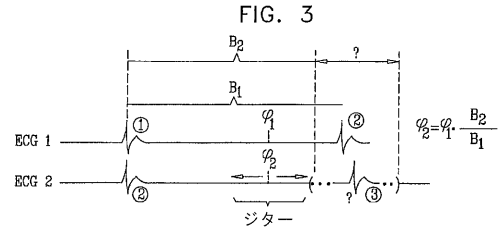
【 図 1 】



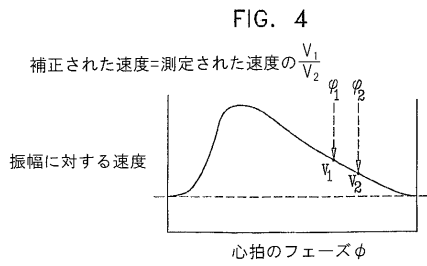
【 図 2 】



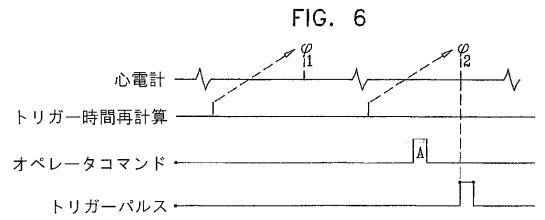
【 図 3 】



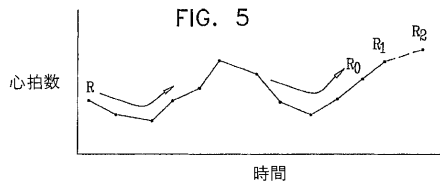
【 図 4 】



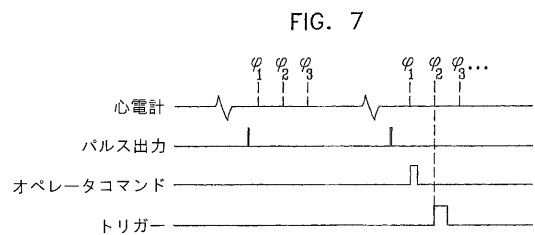
【 図 6 】



【 図 5 】

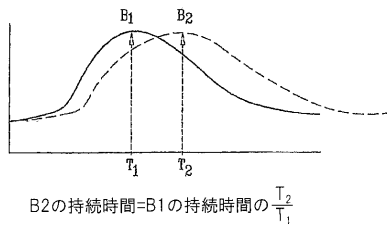


【 図 7 】



【 図 8 】

FIG. 8



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/17645
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61B 5/02 (2006.01) USPC: 600/508 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/331, 508, 561; 607/61 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,621,643 A (NEW, Jr. et al) 11 November 1986 (11.11.1986) see entire document.	1-26
Y	US 2004/0015211 A (NURMIKKO et al) 22 January 2004 (22.01.2004), see entire document.	1-26
A, P	US 2005/0187488 A (WOLF) 25 August 2005 (25.08.2005), see entire document.	1-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 10 August 2006 (10.08.2006)		Date of mailing of the international search report 25 OCT 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer George Manuel Telephone No. (703) 308-0858 DEBORAH A. THOMAS PARALEGAL SPECIALIST <i>DWT</i>

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 B 3/12 E

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

(72) 発明者 ネルソン, ダリン
イスラエル国, レホボット, パルディ ストリート 8

(72) 発明者 ドロリ, アリク
イスラエル国, テル アビブ, ダニエル モリッツ ストリート 34

(72) 発明者 グリンバルド, アミラン
イスラエル国, レホボット, ザ ワイツマン インスティテュート オブ サイエンス, メオノット
ウィックス 1

Fターム(参考) 4C017 AA02 AA09 AA11 AA19 AB07 AB08 AC15 AC21 AC26 BB01
DD20 FF05