

(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2010-504148
(P2010-504148A)

(43) 公表日 平成22年2月12日(2010.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 B 5/1455 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 2	2 G 0 5 9
G O 1 N 21/17 (2006.01)	G O 1 N 21/17 6 2 5	4 C 0 3 8
G O 1 N 21/00 (2006.01)	G O 1 N 21/00 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2009-529183 (P2009-529183)
 (86) (22) 出願日 平成19年9月10日 (2007.9.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年5月22日 (2009.5.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/019635
 (87) 国際公開番号 W02008/039299
 (87) 国際公開日 平成20年4月3日 (2008.4.3)
 (31) 優先権主張番号 11/526,564
 (32) 優先日 平成18年9月25日 (2006.9.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509082606
 グローブ インストルメンツ, インク.
 GROVE INSTRUMENTS,
 INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 1 5 8 3 ウェスト ボイルストン プロ
 スペクト ストリート 5 6 0
 (74) 代理人 100136630
 弁理士 水野 祐啓
 (72) 発明者 ハルエンマー, ハンヌ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 1 5 2 0 ホールデン デイモン ロード
 1 4

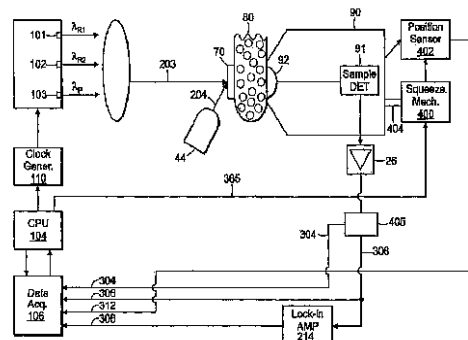
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3ダイオード光学ブリッジシステム

(57) 【要約】

【課題】 試料に流れる流体中に溶けた標的分析物の濃度を非侵襲的に計測するための改善された方法が提供される。

【解決手段】 これは、異なる波長の時分割成分からなる電磁放射のプローブビームを試料を通して方向付ける工程であって、少なくとも1つの時分割成分が2つの異なる同時波長からなり、その強度関係がこれらの組み合わせの有効波長を規定している工程と、異なる試料状態における時分割成分の放射の吸収の差を計測する工程とを含む。試料状態の変化中、試料内に標的分析物を含む流体の量が変化し、これが試料中の標的分析物の全体量および試料の吸収特性を変化させる。試料状態は、例えば組織試料を圧縮および圧縮解放することにより作られる。試料内の標的分析物を含む流体の量の連続推定により、および標的分析物が有意に吸収する波長における吸収の偏差の計測により、提案した方法の精度が高まっている。方法は、特に血液を含む組織におけるグルコース等の標的分析物の濃度の計測において有用である。本方法を実施するための装置も開示される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料マトリクス内の流体中の標的分析物の濃度の非侵襲的計測のための電磁放射のビームを生成する方法であって、

電磁放射の組み合わせられたビームを前記試料に方向付ける工程であって、前記組み合わせられたビームが、異なる波長を有する少なくとも2つの繰り返し周期の放射を含み、前記異なる波長に対して前記標的分析物が異なる吸収係数を有し、かつ前記放射の少なくとも1つの周期の間の放射が、異なる波長の少なくとも2つの放射の混合からなり、前記2つの成分波長の強度で重み付けをした平均に等しい有効波長を有する工程を含む方法。

【請求項 2】

前記試料マトリクスが生体組織を備え、前記流体が血液を備える、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記波長ペアの波長が選択されて、試料状態の間に計測された波長周期間の検出された透過または反射差を最小化する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記試料が第 1 の試料流体状態のとき、前記放射の周期の強度が調節され、かつ前記少なくとも2つの繰り返し周期の放射のうちの有効波長の少なくとも1つが選択されて、前記試料が前記第 1 の状態から異なる状態であるとき、前記検出された透過または反射差を最小化する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

グルコースにより強く吸収される波長が、実質的に 1550 nm から 1700 nm の範囲にあり、かつグルコースによりわずかに吸収される波長が 1350 nm から 1430 nm の範囲にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記組み合わせられたビームが、3 以上のダイオードレーザーから生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

少なくとも1つのレーザーダイオードが、第 1 の周期の放射の間に主放射ビームを生成し、かつ少なくとも2つのレーザーダイオードが、第 2 の周期の放射の間に有効な参照ビームを生成する、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 8】

試料マトリクス内の流体中の標的分析物の濃度の非侵襲的計測のためのシステムであって、

組み合わせられた電磁放射のビームを前記試料に方向付け、前記組み合わせられたビームが、異なる波長を有する少なくとも2つの繰り返し周期の放射を含み、前記異なる波長に対して前記標的分析物が異なる吸収係数を有し、かつ前記放射の少なくとも1つの周期の間の放射が、異なる波長の少なくとも2つの放射の混合からなり、前記2つの成分波長の強度で重み付けをした平均に等しい有効波長を有する電磁放射の源を備えるシステム。

【請求項 9】

前記電磁放射の源が、3 以上のレーザーダイオードを備える、請求項 8 に記載のシステム。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2002年4月26日に出願され2006年2月21日に発行され米国特許第7,003,337号となった米国出願第10/134,310号の継続である2006年1月19日に出願された米国出願第11/335,833号の一部継続である2006年9月25日に出願された米国出願第11/526,564号の利益を主張する継続で

50

ある。上記出願の全教示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、電磁放射のプローブビームを使用する、ヒトまたは動物の身体組織等の吸収性かつ混濁性マトリクスにおいて光または赤外光等の電磁放射を吸収する物質の濃度の非侵襲的計測に関する。本発明は、近赤外線を使用するヒト組織におけるグルコース計測に特に適用可能である。しかし、電磁放射を吸収する任意の種類、特に強い吸収性と混濁性のマトリクスにおける濃度の計測に概ね適用可能である。

【背景技術】

【0003】

本発明は、Harjunmaaに交付された米国特許第5,099,123号(以下「123号特許」と言う。)の改良である。この特許は本明細書に参照によってその全体において組み込まれている。「123号特許」に開示された平衡差動(すなわち「光学ブリッジ」法は、標的分析物濃度計測のために2つの波長を利用する。第1すなわち主波長は、標的分析物中で強く吸収されるように選択される。第2すなわち参照波長は、平衡プロセスを使用して選択されるので、両波長は背景マトリクス中で実質的に同一の減衰係数を有する。このような2つの波長を含む放射ビームが、好適な周波数で交互に連続して生成される。標的分析物の残量のみを含む試料マトリクスによって発せられたかまたは反射された放射を計測するために設置された試料検出器は、ビームが計測のために適切に平衡すると、試料の厚みにかかわらず放射中に非常に小さい交番性の成分を検出することとなる。しかし試料マトリクス中に比較的有意量の標的分析物が存在する場合は、検出器は、波長交番と同期した相当量の交番信号を検出することとなる。この交番信号は増幅された後、位相検波器(またはロックインアンプ)を使用して検出される。光学ブリッジ平衡プロセスは、繰り返し放射周期の相対強度および/または波長を系統的に変化させることによる、試料検出器からの交番信号をゼロ化することを伴う。

【0004】

その後、米国特許第5,178,142号(以下「142号特許」と言う。)において、Harjunmaaらは、組織と相互作用する2波長交番放射プローブビームを使用する濃度計測が実施される改良方法と装置を開示した。この特許も本明細書中にその全体において参照として組み込まれる。波長のうちの一方は参照波長として使用され、他方は主波長である。背景スペクトルの予測される変動を相殺するため、参照波長は調節可能である。所与の参照濃度の分析物を含むマトリクスを通過した後、参照波長および2つの波長の強度関係を制御することによって、プローブビームから検出された信号は平衡化されるかまたはゼロにされる。次に試料の血液含有物に変更される。相互作用したプローブビームの交番成分が次に検出される。試料検出器により与えられた信号の交番成分の振幅は、分析物の濃度または所定の参照分析物濃度からの差に比例している。

【0005】

他に関連する特許には、米国特許第5,112,124号、第5,137,023号、第5,183,042号、第5,277,181号、および第5,372,135号が含まれ、これらはそれぞれその全体において参照によって本明細書中に組み込まれる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第5,099,123号公報

【0007】

【特許文献2】米国特許第5,178,142号公報

【発明の概要】

【0008】

本発明は、試料中の標的分析物の濃度を非侵襲的に推定するための電磁放射のビームを生成するためのシステムおよび方法に関する。

【0009】

10

20

30

40

50

本発明は、試料中の標的分析物の濃度を計測するための公知の平衡化した差動すなわち「光学ブリッジ」システムの改良に関する。本明細書で使用した「光学ブリッジ」は、1以上の波長ペアで実施される、試料の極く小さい吸収度差の準同時差動光学計測のための装置および/または方法を意味する。1つの局面によると、改善された本発明の光学ブリッジ法およびシステムは、1) 試料厚みの変化中および変化後の時系列計測、2) 試料に流入する非束縛流体(血液等)との計測の同期、および3) 試料背景マトリクスの吸収における日毎および長期の変化を補正するための、時系列計測から抽出されたパラメータの使用を含む。本発明の利点は、波長可変光源なしで要求された組み合わせられたビームを生成し得ることである。従って、改善された精度の標的分析物濃度推定が可能である、さらに簡単な計測システムが提供される。

10

【0010】

本発明による装置は、電磁放射のビームを生成する源を含む。このビームは、所望の狭線幅波長の時分割成分(主および参照)からなり、例えば3以上のダイオードレーザーを使用して生成される。

【0011】

計測の間、交番する波長プローブビームが圧縮器に搭載された試料を通過する(または試料から反射する)。計測の間、圧縮器は試料の厚み(および結果的にその非束縛流体含有物)を制御可能に変化させる。試料検出器は、プローブビームが試料を通過した後これを受けように位置決めされる。試料検出器はその後、光学ブリッジのハードウェア実装を含むアナログ信号前処理モジュールに信号を供給する。出力光学ブリッジ信号はその後、プロセッサに供給される。プロセッサは、試料検出器信号ならびに他の補助変数および時変信号から抽出されたパラメータに基づいて非束縛流体中の標的分析物の濃度を算出するようにプログラムされている。

20

【0012】

他の利点は、組み合わせられた光学システムの詳細なスペクトル構造および参照波長の領域内の試料が平衡プロセスに影響しないことである。

【0013】

標的分析物の濃度の算出において使用される補助信号の1つは、試料内の非束縛流体(血液等)含有物の経時推定である。この推定は、例えば分離した補助血液信号検出器により得ることができる。この検出器は、標的分析物計測に使用される波長から区別された、好ましくはヘモグロビンが吸収する波長で、さらに特定のにはヘモグロビン吸収がその酸化状態と無関係である波長(すなわち等吸収点)で、放射を提供する分離した光源からの光の試料透過(または反射)を計測する。別の実施形態においては、試料血液含有物の計測値を得るためレーザードップラー流量計が使用され得る。

30

【0014】

マトリクス(組織等)中の標的物質(グルコース等)の濃度を非侵襲的に計測するための本発明に従った方法は、次の工程を含む。第1に、圧縮器によって試料が圧縮されて標的分析物の大部分を含む非束縛流体を排出する。試料はその後、電磁放射のプローブビームで照射される。好ましくはビームは主周期および参照周期を含み、主周期中の放射の有効波長は、参照周期中の放射の有効波長よりも強くグルコース等の標的分析物によって吸収される。例示として、グルコースにより強く吸収される波長は、概ね1550nmと1700nmとの間であり得、グルコースによって弱く吸収される波長は、概ね1350nmと1430nmとの間であり得る。

40

【0015】

1つの実施形態において、主波長は一般的に事前設定されるか、または各患者に対して個別に事前設定される。この実施形態において参照放射は、試料塊への入口で混合されると、2成分の放射の相対強度の関数である有効波長を有する、2つの別々の波長の混合からなる。さらに正確には有効波長 R は、

$$R = (I_{R1} \cdot R_1 + I_{R2} \cdot R_2) / (I_{R1} + I_{R2})$$

ここで I_{Ri} = 波長 R_i における強度

50

【0016】

強度関係が平衡化プロセスの間に調節される。この平衡化プロセスは計測より先に実施される。平衡化プロセスは、例えば交番する放射周期のうちの1つの強度を調整しつつ、他方で試料圧縮器によって加えられた選択された試料厚み/圧力において、試料検出器信号(すなわち光学ブリッジ信号)の実質的ゼロの交番成分を得るために、2つの成分強度の合計を一定に維持する工程を含む。この実施形態において、2つの固定レーザーは、典型的にはさらに高価である1つの調節可能レーザーに置き換えてもよい。試料検出器によって生成された信号中に交番成分が実質的に存在しないとき、光学ブリッジは「平衡化」される。適切に平衡化された光学ブリッジとは、残りの量のみの標的分析物のみを含む試料マトリクスによって、主および有効参照波長が等しく吸収されることを意味する。

10

【0017】

計測手順には、試料および補助検出器(単数または複数)によって得られた、透過/反射されたプローブ光束波長成分の強度の一連の個別の計測が含まれる。この一連の計測は、試料厚みの交替の間に、および試料厚みの交替後の次の試料含有物平衡化プロセスの間にも得られる。試料の非束縛流体含有物が変化している間に好ましくは計測が得られる。

【0018】

発明の好適な実施形態において、試料厚み変化は心拍と同期する。これの1つの利点は、血液の流入速度が血圧に依存するため、心周期の一定の位相で圧縮を元に戻すことで、形状が実質的に一定である血液再充填時間プロフィールを生じることである。この心位相は、最大限の血液含有物変化をもたらすようにも選択され得る。

20

【0019】

補助パラメータ(例えば非束縛流体含有物、試料および検出器の温度、試料厚み、および/または電子制御システム操作パラメータを含む)の計測は、プローブ光束強度の計測を伴う。記録されたデータは、さらに経時変化する非束縛流体含有物の同じ時間での対応する推定と組み合わせられる。モデル化に基づいたアルゴリズムは、時系列プロフィールから特性パラメータを抽出するために使用され、このようなパラメータを他の計測されたパラメータと組合わせて、標的物質濃度の推定における改善された仕様と感度を達成する。

【0020】

本発明の方法を使用して、他の「寄生」要因ではなく分析物の存在から得られる光学ブリッジ信号の成分を単離および定量化することにより、標的分析計測の精度が改善される。より詳細には、標的化された分析物は、マトリクスの固定した構造よりも主として非束縛流体内に配置され、光学ブリッジ信号の大きさは、試料内の流体の量に直接依存する。従って試料厚みの変化による有効波長におけるシフトを含む、「寄生」信号に貢献する他の要因が計測プロセス中で比較的一定のままであることを仮定すると、試料の変化する非束縛流体含有物が、時間とともに光学ブリッジ信号の大きさに対して推定されプロットされる場合は、結果は、その傾きが試料中の分析物の濃度に直接関係する実質的な直線となる。

30

【図面の簡単な説明】

40

【0021】

先述の事項は、添付の図面に示したように先述の本発明の例示の実施形態のさらに詳細な説明から明らかとなる。図面において類似の参照符号は、異なる図面を通じて同じ部分を意味する。図面は必ずしも正確な縮尺ではなく、本発明の実施形態を図示するに際して強調されていることもある。

【0022】

【図1】3ダイオード光学ブリッジ装置を有する標的分析物の非侵襲的計測用システムの概略である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

50

発明の詳細な説明

発明の例示の実施形態を次に説明する。

【0024】

発明の方法の特徴および他の詳細を、添付の図面を参照してさらに具体的に説明し、特許請求の範囲中で指摘することとする。発明の特定の実施形態は例示により示され、発明を限定するものではないとして理解されよう。本発明の原理的特徴は、発明の範囲から逸脱することなく様々な実施形態に採用され得る。

【0025】

光学的ブリッジシステムの例示の実施形態は、共有の米国出願第11/335,833号および米国特許第7,003,337号に示され記載されており、その全教示は本明細書に参照により組み込まれる。(through the)透過光に基づいた血中グルコース濃度計測用光学ブリッジ装置の1つの実施形態を図1に示す。透過光の代わりに反射または後方散乱光を使用する類似の装置が設計されてもよい。

10

【0026】

好適な実施形態において、レーザーダイオード等の3つの固定波長単色光源101、102、103がプローブビーム202を生成するため使用されてもよい。

【0027】

クロック発生器110は、プローブビームの主成分および参照成分ならびに血液推定成分の時分割多重化に必要な所望のチョッピング周波数 f_{ch} でタイミング信号を生成する。CPU104は、主強度 I_p 、 I_r および I_{ref} の両波長、ならびにプローブビーム202のチョッピング周波数 f_{ch} を制御するための信号を生成する。

20

【0028】

プローブビームは、拡散体プレート70に方向付けられる。試料前のビーム経路中に拡散体プレートを配置することで、試料の散乱特性におけるバラツキの効果を最小化する利点を提供する。好適な拡散体プレートは、関連する波長範囲に渡って実質的に一定の拡散特性を有するホログラフィックタイプのものである。耳たぶ、唇、頬、鼻中隔、舌、または被験者の指またはつま先の間の皮膚等の試料標本80が拡散体プレート70と試料検出レンズ92との間に配置され、圧縮機構400に搭載された計測ヘッド90を動かすことで圧縮される。試料80を透過したプローブビーム203は、試料検出器レンズ92によって集束され、試料検出器91に方向付けられる。試料検出器91は、試料80を透過したプローブビーム205の各波長周期における強度を検出し、プリアンプ26に、および血液推定波長信号を平衡ペア信号から分離するデマルチプレクサ405に電気信号302を送る。後者は位相検波器(またはロックインアンプ)24に供給される。位相検波器24からの出力信号308は、試料検出器91によって検出された主および参照強度の差(または比)に比例している。この信号308は、光学ブリッジ信号と言われる。

30

【0029】

この実施形態において、赤外または可視光LED44等の分離した補助放射源が、試料血液含有物の推定を提供するために使用される。この補助放射源44は、拡散体プレート70および試料に方向付けられる血液検出ビーム204を生成する。例えば525nm(ヘモグロビンの等吸収点波長)の波長で作動するLEDは、血液への良好な感度を提供する。平衡したペアおよび血液検出波長が適切に時分割多重化されると、試料検出器91は、血液検出ビーム204の透過した部分を検出するために使用され得、血液信号304を生成する。

40

【0030】

血液含有物の推定を得るための他に可能性がある技術には、超音波および電気インピーダンスプレチスモグラフィが含まれる。

【0031】

計測を実施するため試料80は、拡散体プレート70と試料検出器レンズ92との間に導入される。計測ヘッド90が圧縮機構400によって動かされて所定の圧力が試料80に加わるまで試料80を徐々に圧縮する。圧縮機構400の好適な実施形態には、ミニチ

50

ュアリニアアクチュエータが含まれる。そのステップサイズ、速度、および移動距離は、CPU 104によって制御される。この実施形態は、電気アクチュエータを使用するが、圧力機構が小型となる利点を有する静水圧または空気圧アクチュエータが使用されてもよい。

【0032】

本説明において、3つの異なるタイプのプローブビームの減衰が区別されている。第1は背景マトリクスであり、第2は標的分析物であり、また第3は非束縛流体の減衰である。

【0033】

固定された試料区画の至る所で実質的にその濃度が一定である試料構成物によるプローブビーム202の吸収から、背景マトリクス減衰は生じる。非束縛流体（血液等）に通常集中している標的分析物（グルコース等）によるプローブビーム202の吸収によって、標的分析物減衰は生じる。組織が十分に圧縮されると、非束縛流体および標的分析物（グルコース等）は実質的に試料80から移動する。非束縛流体中の標的分析物の濃度が背景マトリクス中の濃度（細胞内濃度）と異なるため、ビーム経路中のその平均濃度は圧縮の結果変化する。この濃度変化は、標的分析物がこの方法により検出されることを可能とする。

10

【0034】

プローブビーム202の主波長 λ_p は、標的分析物によって高い減衰を有するように選択される。主波長強度 I_p は、最適な透過信号強度を達成するように設定されている。プローブビームの有効な参照波長 λ_R は、光学ブリッジ平衡プロセスの間に選択される。その強度 I_R は、計測プロセスの説明中以下に説明するように各計測の前に調節されるべきである。

20

【0035】

次の内容において、理解が簡単なブリッジ平衡プロセスの実施例を提供する。信号処理アルゴリズムの対応するバリエーションと共に、異なるさらに複雑なブリッジ平衡シーケンスも使用され得ることが当業者に容易に理解されよう。

【0036】

ブリッジ平衡の第1のステップにおいて、試料80は、試料組織から非束縛流体の大部分を除去するため十分に圧縮される。主波長パラメータ λ_p および I_p が設定され、有効参照波長 λ_R が初期される。プローブビーム202が試料に方向付けられ、プローブビーム参照波長強度 $I_R = I_{R1} + I_{R2}$ を調節することによって光学ブリッジが平衡化され、すなわちゼロ化されて実質的にゼロの光学ブリッジ信号308を得る。別の実施形態においては、参照波長強度 I_R が設定され、他方で主波長強度 I_p が調節されてブリッジを平衡する。次に試料圧縮圧力が所定の量（典型的には0.1mm未満）だけ解放されて、CPU104からの信号を使用して λ_{R1} および λ_{R2} の強度比を制御することによって、プローブビーム有効参照波長 λ_R が調節されることで実質的にゼロの光学ブリッジ信号308を再び達成する。数回増加する厚みだけ試料80を解放した後でも、試料に再流入する非束縛流体がほとんど存在しないように初期圧縮圧力が選択される。このような厚みの増加による光学ブリッジ信号308の変化は、増加した背景マトリクスの厚みからのみ得られ、流体の何らかの実質的な流入からは得られない。試料80は次に1ステップ厚みだけ再び圧縮解放され、参照（または主）波長における強度がCPU104によって再び調節されて最小光学ブリッジ信号を達成する。

30

40

【0037】

厚みをこのように段階的に増加する手順は、実質的にゼロの光学ブリッジ信号が得られるまで継続されてもよい。一旦試料厚みが増加すると、段階的に厚みを減少する工程を使用して手順が逆にされてもよい。この平衡化手順が完了すると、試料80のその圧縮状態での吸収係数は2つの波長 λ_p および有効 λ_R において実質的に等しい。

【0038】

1つの実施形態において、計測のスピードアップおよび試料の圧縮応力の削減のため平

50

衡化は1サイクルのみに制限される。

【0039】

こうして光学ブリッジ平衡化フェーズは完了し、この時点で両波長とその強度が確立された。装置は計測を実施できる状態にある。血中グルコースの計測のための典型的な手順を図の計測装置を参照して次の文章に記載することとする。

【0040】

概ね試料80は、非束縛流体含有物を押し出すためにほぼ1~100秒の時間で圧縮状態で保持される。

【0041】

次に光学ブリッジ出力308、血液信号304、および位置センサ出力312の経時変化計測を含む経時変化信号の連続計測が開始される。

10

【0042】

一旦これらの計測が開始されると、圧縮機構400はその後、CPU104により設定された量と速度で計測ヘッド90の開放を開始する。ヘッド開放の量は、固定(ヒトの耳については0.5mm等)されても、または厚み依存(圧縮された試料厚みの20%等)であってもよい。これは圧縮制御用サブルーチンから接続365を介して直接制御される。速い開放フェーズの目的は、標的分析物を含む非束縛流体を試料に戻すことを可能にすることである。

【0043】

圧縮機構の開放は試料組成の変化を生じ、これが主波長および有効参照波長で異なって試料に吸収させる。吸収におけるこの相対的变化が、非ゼロ光学ブリッジ信号308となる。計測はCPU104により停止されるまで継続する。典型的には、経時変化信号系列は、数百のデータセットを含むべきであり、試料圧縮解放の開始後概ね0.1秒~10秒の計測時間に渡ってこれは記録される。

20

【0044】

これで計測プロセスを終了し、次は信号処理である。

【0045】

このように発明のいくつかの特定の実施形態を記載してきたが、様々な改変、修正および改良が当業者に容易に想到されるであろう。本開示によって明らかとなったそのような改変、修正および改良は、本明細書中に明記が無くとも本説明の一部であることが意図され、発明の精神と範囲内であることが意図される。

30

【0046】

例えば、方法は本明細書で不可変レーザーを採用する光学ブリッジに適用されると記載しているが、光学ブリッジの異なる実装にも適用されることができ、そのようなものには発光ダイオード、または超光発光ダイオード(superluminescent light emitting diode)あるいは要求される波長の組み合わせを含むビームを生成する他の手段を備えるもの等がある。さらに本明細書に記載した方法は、血中グルコースの濃度の計測に注目しているが、本発明の方法および装置は、血液または他の流体中のコレステロール、尿素、重金属、アルコール、ニコチン、または薬物等他の分析物の濃度の検出にも採用され得る。また、矩形ではなく180°位相がずれて設定され実質的に一定の強度が得られる正弦変調波形が、組み合わされた放射ビームを形成するために代替的に使用され得る。また、透過光ではなく組織によって反射または後方散乱された放射の計測が、所望のデータを得るために実施され得る。

40

【0047】

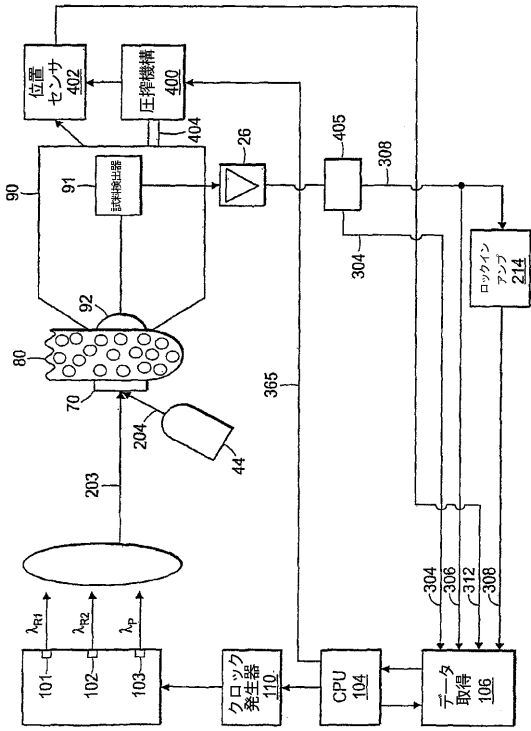
しかるべく先述の記載は、例示のみによるものであり限定するものではない。発明は、特許請求の範囲に規定されたものとそれに均等なもののみによって限定される。

【0048】

本発明は、その例示の実施形態を参照して特定的に示され記載されてきたが、添付の特許請求の範囲によって包含された発明の範囲から逸脱することなく、形式および詳細における様々な変更がなされ得ることが当業者によって理解されよう。

50

【図1】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/019635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B5/00 G01N21/31		
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) A61B G01N		
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 practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 178 142 A (HARJUNMAA HANNU [US] ET AL) 12 January 1993 (1993-01-12) cited in the application the whole document	1-5, 8
Y		6, 7, 9
A	US 2004/173737 A1 (SHIMOMURA TOSHITAKA [JP] ET AL ALTENDORF ERIC HERBERT [US] ET AL) 9 September 2004 (2004-09-09) sentences 6-10, paragraph 214	1, 8
Y	US 5 267 152 A (YANG WON S [KR] ET AL) 30 November 1993 (1993-11-30) column 5, lines 4-7	6, 7, 9
	-/-	
<input checked="" 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		*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
E earlier document but 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		*G* 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	Date of mailing of the international search report	
4 April 2008	11/04/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Brison, Olivier	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/019635

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/204133 A1 (HARJUNMAA HANNU [US] ET AL) 30 October 2003 (2003-10-30) cited in the application the whole document	1-9
A	US 5 099 123 A (HARJUNMAA HANNU [CH]) 24 March 1992 (1992-03-24) cited in the application the whole document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/019635

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5178142	A	12-01-1993	NONE
US 2004173737	A1	09-09-2004	NONE
US 5267152	A	30-11-1993	AT 179874 T 15-05-1999 CA 2028261 A1 29-04-1991 CN 1051297 A 15-05-1991 DE 69033104 D1 17-06-1999 DE 69033104 T2 28-10-1999 EP 0426358 A1 08-05-1991 HU 58145 A2 28-01-1992 JP 3146032 A 21-06-1991 JP 5081253 B 12-11-1993 JP 2588468 Y2 13-01-1999 JP 10000181 U 25-08-1998 RU 2122208 C1 20-11-1998
US 2003204133	A1	30-10-2003	AU 2003228700 A1 10-11-2003 CA 2485964 A1 06-11-2003 EP 1499874 A1 26-01-2005 WO 03091711 A1 06-11-2003 US 2007208238 A1 06-09-2007
US 5099123	A	24-03-1992	AT 80225 T 15-09-1992 DE 68902738 D1 08-10-1992 DE 68902738 T2 28-01-1993 EP 0401453 A1 12-12-1990

フロントページの続き

(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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 クン, スティーブン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01609 ウースター ウィスパー ドライブ 46

(72)発明者 バレル, レベッカ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01960 ローリー グレザック レーン 25

(72)発明者 ルーエンバーガー, ジョージ

スイス連邦共和国 ホフステッテン CH - 4114 ルーマーストラッセ 28

Fターム(参考) 2G059 AA01 BB04 CC16 CC18 EE01 EE11 GG01 HH01 JJ11 KK01

4C038 KK10 KL05 KL07 KX01

【要約の続き】

【選択図】 図1