

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3625475号  
(P3625475)

(45) 発行日 平成17年3月2日(2005.3.2)

(24) 登録日 平成16年12月10日(2004.12.10)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 B 5/145

F I

A 6 1 B 5/14 3 1 0

請求項の数 3 (全 20 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平6-523069                  (86) (22) 出願日 平成5年4月12日(1993.4.12)                  (65) 公表番号 特表平10-501141                  (43) 公表日 平成10年2月3日(1998.2.3)                  (86) 国際出願番号 PCT/US1993/003427                  (87) 国際公開番号 W01994/023643                  (87) 国際公開日 平成6年10月27日(1994.10.27)                  審査請求日 平成12年4月7日(2000.4.7)</p>	<p>(73) 特許権者                  イン-ライン ダイアグノスティックス                  コーポレーション                  アメリカ合衆国 ユタ州 84405 リ                  ヴァーデイル サウス 1500 ウェス                  ト 4646</p> <p>(74) 代理人                  弁理士 中村 稔</p> <p>(74) 代理人                  弁理士 大塚 文昭</p> <p>(74) 代理人                  弁理士 穴戸 嘉一</p> <p>(74) 代理人                  弁理士 竹内 英人</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
--	--

(54) 【発明の名称】 非侵襲的にヘマトクリット値をモニタするシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の血液の生物学的成分値を決定するシステムであって、前記生物学的成分が、ヘマトクリット、葡萄糖、ヘモグロビン、ビリルビン、クレアチニン、蛋白質、代謝産物、チトクローム、血液酸素飽和度、酸素含有量の一つであり、血液が患者の身体部分または患者の血液循環系と連通した体外流路内を流れて、患者の身体部分の一部の経皮的検査または体外流路における非侵入検査を行い、全身身体部分の一部または体外流路が血液導管を形成する前記システムであって、前記システムが、

患者の流れている血液を収容している血液導管を受け入れるための血液導管受け入れ手段と、

第1放射波長を放射するための前記導管受け入れ手段に配置された第1エミッタであって、前記第1放射は決定されるべき生物学的成分値に関し少なくとも第1の光減衰特性を有し、

第2放射波長を放射するために前記導管受け入れ手段に配置された第2エミッタであって、前記第2放射波長は前記第1放射波長より大きな水に対する吸収係数を示し、前記第2放射は曲率、偏り、直線性、又は符号のうちの少なくとも一つにおいて前記第1の光減衰特性と異なった第2の光減衰特性を有し、

前記第1放射及び第2放射を前記血液導管へ向けるための方向決め手段と、

前記血液導管を通過した後の前記第1放射の総量を検出するための第1検出手段と、

前記血液導管を通過した後の前記第2放射の総量を検出するための第2検出手段と、

ヘマトクリット値をディファレンシャルレシオメトリック技術によって決定するために検出された第1放射及び第2放射の総量の一定時間内の変化を比較する手段とを有し、ヘマトクリット値を定量的に決定する前記システム。

【請求項2】

前記比較手段が、第1放射及び第2放射の波長の各々の $\log(I/I_0)$ の空間的差の比によって掛け算された第1放射及び第2放射波長の各々の $I/I_0$ 比の空間差に比を構成する手段を包含し、該第1生態学的成分は血液の総量を知ることなしに決定されることを特徴とする請求項1に記載にシステム。

【請求項3】

ヘマトクリット、葡萄糖、ヘモグロビン、ビリルビン、クレアチニン、蛋白質、代謝産物、チトクローム、血液酸素飽和度、酸素含有量からなるグループから選ばれた生物学的成分を測定するための装置であって、

水によって光学的に吸収される少なくとも一つの波長を含む、異なった波長を有する光によって人体組織を照射するための光照射手段と、

光照射手段から放射され人体組織を通過して伝播された光を、電気信号に変換する光電変換手段と、

前記光電変換手段の出力から波長の各々についての光濃度の変化を知るための光濃度変化演算手段であって、前記光濃度の変化は、組織を通過して伝播され血液に依存する伝播光及び吸収特性のうちの少なくとも一方、及び組織を通過して伝播され組織に依存する伝播光及び吸収特性のうちの少なくとも一方の差に対応し、

前記光濃度変化演算手段によって得られた波長の各々に対する光濃度変化演算手段の出力の比を出力として得るための光濃度比演算手段と、さらに

前記光濃度比演算手段の出力から生物学的成分の濃度を得るための生物学的成分濃度演算手段

を有することを特徴とする生物学的成分を測定するための装置。

【発明の詳細な説明】

背景技術

1. 発明の分野

本発明は、一つまたはそれ以上の生物学的成分値を侵入せずに測定するシステムに関するものである。一層特に、本発明は、患者のヘマトクリット値及び他の血液パラメータを定量的に連続してモニタする非侵人的分光光度システムに関する。

2. 従来技術

最近の医療技術では患者の状態を評価するのに多数の手法や表現手段が利用されている。これらの表示手段のうちの一つに患者のヘマトクリット値がある。ヘマトクリット値(しばしばHctと省略して表される)は、患者の血液中に占める赤血球(普通赤血球と呼ばれる)の割合を百分率で表した値である。

人間の血液は主として血液血漿(90%以上の水分と、蛋白質、脂質、塩分などの他の100以上の成分とから成る)及び三つの異なる血球から成っている。血液中には見出だされる三つの血球は赤血球、白血球および血小板である。

赤血球の主な働きは酸素を肺から身体組織へ運びそして身体組織から肺へ二酸化炭素を運ぶことにある。この重要な生命維持作用は、赤血球の主な活性成分であるヘモグロビンによって可能となる。組織中で、ヘモグロビンは急速に酸素を吸収してオキシヘモグロビンとなり、このオキシヘモグロビンは鮮明な深紅色を呈している。赤血球が組織を通過する際に、オキシヘモグロビンは酸素を解放して減少され、ヘモグロビンは暗赤色となる。身体の酸素輸送機能は本質的には全体として赤血球中のヘモグロビンの存在に依存している。赤血球は他の血球を数で圧倒しており、正常な身体では白血球の数の約700倍以上である。

医療専門家は決まって患者のヘマトクリット値を知りたがっている。今日利用できる技術のうち任意の技術を用いてヘマトクリット値を求めるために、静脈に穿刺するかまたは毛細血管に侵入して血液のサンプルを採る必要がある。こうして採取した血液のサンプル

10

20

30

40

50

は、広く許容された技術を用いて数分間（例えば、7分またはそれ以上）高速遠心分離処理される。遠心分離処理を適当に実施することにより血球は充填量体に分離される。充填血球の占める容積は血漿と血球とを合わせたものの総量に対する百分率で表され、ヘマトクリット値として得られる。

遠心分離処理で得られるヘマトクリット値は赤血球だけでなく全ての血球を含んでいることが認められる。とは言っても、正常な体における赤血球の数は膨大であり、遠心分離処理で得られたヘマトクリット値をそのような正常な体においては診療に利用することができる。しかし、ヘマトクリット値が低いか或るいは白血球の含有量が劇的に高い被験者の場合には、ヘマトクリット値を得る際に非赤血球の影響を低減することが望ましい。

ヘマトクリット値を得るのを自動化しかつ精度を高める種々の技法及び装置が導入されてきた。しかしながら、従来利用できる技術には一つまたはそれ以上の欠点がある。

特に、従来利用できる技術は全て、試験管内分析のため血液のサンプルを患者から採取する必要がある。被験者に侵入して血液を採取することは、被験者にとっては不便で、ストレスとなり、苦痛である等の問題が伴い、また身体に侵入するときには常に危険が伴う。また、血液を採取することは、医療従事専門家にとって何者かの汚染の危険もある。さらに、血液のサンプルを採取するのにいかなる付加的な問題も伴わない状況、例えば手術中でも、従来の利用可能な技術では、サンプルを採取した時間からヘマトクリット値が得られるまでには必ず遅れが伴う。さらにまた、被験者のヘマトクリット値を連続してモニタするのがある外科的処置や集中治療処置中にはぞましいが、従来の利用可能な技術はいずれもそうすることができず、血液サンプルを周期的に採取し処理する必要がある。

被検者に侵入してヘマトクリット値を測定するのに利用可能な技術に伴う欠点の観点から、技術の進歩により被検者に侵入せずに定量的にヘマトクリット値を測定するようになってきた。また技術の進歩により被検者に侵入せずにヘマトクリット値をモニタするシステム及び方法も開発され、これらのシステム及び方法は多数の身体部分に適用でき、そしてヘマトクリット値情報キャリアとして電磁放射を利用している。別の技術の進歩により、被検者のヘマトクリット値情報を直ちにかつ連続して提供できるシステム及び方法が開発されてきた。さらに別の技術の進歩により、被検者のヘマトクリット値を非侵的にモニタする再現可能な信頼できるシステムも開発されてきた。さらに別の技術の進歩により、患者の低いまたは変動するヘマトクリット値を注意しながら及び（または）低い還流状態の下で、被検者の血液中の酸素飽和度を被検者に侵入せずに正確に測定することもできるようになってきた。

#### 発明の概要及び目的

本発明は、被検者に侵入せずに経皮的にヘマトクリット値のような生物学的成分値を測定する装置に向けられている。これは、少なくとも二つの波長の光線を指、耳たぶや頭皮等のような体の皮下組織に照射し、体の皮下組織の影響及び流体の影響を補償することによって達成される。この明細書で用いた用語生物学的成分は蛋白質、赤血球、代謝産物、薬剤、チロクローム、ホルモン等を包含するものとする。

本発明の範囲内の一実施例では、光線の波長は、変動する血液酸素飽和の影響を除去するため、減少したヘモグロビンとオキシヘモグロビンのイソベステック点またはその近くとなるように選択される。イソベステック波長では、吸光係数は減少したヘモグロビンと酸素飽和したヘモグロビンの両方に対して同じである。従ってイソベステック波長では、光の吸収量は赤血球における酸素飽和したまたは減少したヘモグロビンの量に無関係である。

これらの光の波長を発生、検出しそして光の強度を分析する手段が設けられる。感知及び放射放出素子は好ましくは容易に使用できかつ患者の外体部分に接触できるように空間的広がりをもって配列される。感知及び放射放出素子の形状は、そこから得られた信号及びデータの最適再現性をもたらすために重要である。

検出した信号を種々の仕方で記憶でき、操作でき、そして表示できる記憶装置及び計算装置が包含される。例えば、連続したパルス波形、パルス繰返し率、ヘマトクリット値、実時間における連続したアナログヘマトクリット値曲線、ヘマトクリット値に依存しない酸

10

20

30

40

50

素飽和度、及び血液中の酸素含有量がすべてデジタル値としてまたは連続したアナログ曲線として実時間で表示され得る。

各個々の脈動信号をモニタし、分析することにより、間違っただータを特定し排除する平均アルゴリズムを実施できるという重要な利点がある。さらに、このような技術は再現性も改善する。

本発明の別の重要な利点は、ヘマトクリット値に依存しない酸素飽和度を同時に実時間計算及び表示するため多波長（非イソベステック波長を含む）をモニタできることである。従来技術の酸素計測定法は全てヘマトクリット感応性のため精度が悪い。

単にAC-DC消去技術を適用するよりはむしろ、対数DC分析技術を用いて多波長を検出し、分析することも本発明の範囲に含まれる。この実施例ではパルス波は必要でない。従って、この実施例は低血圧または低血流の状態において利用できる。

#### 【図面の簡単な説明】

第1図は、本発明の第1の好ましい実施例を示す斜視図である。

第1A図は、身体部分（指）及び透過モードで使用した第1図に示すシステム構成要素を示す拡大断面図である。

第1B図は、身体部分（指）及び反射モードで使用した第1図に示す関連したシステム構成要素を示す拡大断面図である。

第2図は、オキシヘモグロビン（ $\text{HbO}_2$ ）、減少したヘモグロビン（ $\text{Hb}$ ）及び水分（ $\text{H}_2\text{O}$ ）の光学吸収係数と波長との関係を示す図である。

第3図は、全血液に対するヘマトクリット値と三つの異なる波長における光の吸光係数との関係を示す図である。

第4図は、ヘマトクリット値と異なる波長をもつ二つの光線の吸光係数の比との関係を示す図である。

第5A図～第5E図は、本発明の一つの好ましい方法により被検者の血流の脈動成分を用いて実施して正確なヘマトクリット値及び血液酸化飽和度を求める種々のステップを示す流れ線図である。

第6図は、耳に適用され、血液を圧搾して耳たぶの皮下組織をブランチする構造体を含む本発明の第2の好ましいシステムを示す斜視図である。

第6A図は、第6図に示す耳及びシステム構成要素の拡大断面図である。

第7図は、本発明の好ましいシステムに含まれる低レベルセンサ回路の詳細線図である。

第8A図～第8C図は、本発明の好ましいシステムに含まれるデジタル回路部の詳細線図である。

第9A図～第9D図は、本発明の好ましいシステムに含まれるアナログ回路部の詳細線図である。

第10A図～第10C図は、本発明の好ましいシステムに含まれる給電部及び入出力（I/O）部の詳細線図である。

第11図は、酸素飽和度の変化をヘマトクリット値の関数として示すグラフである。

第12図は、ヘマトクリットと  $b_{805} / b_{970}$  との関係を示すグラフである。

第13A図及び第13B図は、二つの好ましくない波長におけるヘマトクリット値と  $b_1 / b_2$  との関係及びこれらの好ましくない波長におけるヘマトクリット値と  $b_1 / b_2$  との関係をそれぞれ示すグラフである。

第14A図及び第14B図は、二つの好ましくない波長におけるヘマトクリット値と  $b_1 / b_2$  との関係及びこれらの好ましくない波長におけるヘマトクリット値と  $b_1 / b_2$  との関係をそれぞれ示すグラフである。

第15図は、垂直エミッタアライメント及び結果としての非特定  $X_b$  領域を示す図である。

第16図は、水平エミッタアライメントを示す図である。

#### 好ましい実施例の詳細な説明

本発明は、被検者に侵入せずに経皮的にヘマトクリット値のような生物学的成分値を測定する装置及び方法に関するものである。これは、少なくとも二つの波長の光線を指、耳たぶや頭皮等のような体の皮下組織に照射し、体の皮下組織の影響及び流体の影響をペール

10

20

30

40

50

・ランバートの法則を変更して補償することによって達成される。また本発明の範囲内の原理は、葡萄糖、コレステロール、ビリルビン、クレアチニン等のような血液成分の非侵襲的測定と共に、ヘマトクリット値に依存しない酸素飽和度及び酸素含有量を測定するのにも利用され得る。

以下本発明を種々の身体部分に対する透過照射（徹照法）について詳細に説明するが、透過照射を行うのが困難である場合には代りに反射分光測光法を使用できることが認められる。この明細書で使用する用語“身体部分”は皮膚、耳たぶ、指、唇、前額部等を包含するものとする。本発明の範囲内の原理は、当業者がヘマトクリット値及びその他の血液成分を生体内で測定するのに適用でき、用語“身体部分”は管やクヴェットのような種々の生体内血液容器も含むものとする。

10

### 1. 分光測光法

分光測光法は従来技術に開示されており、体液中の種々の代謝産物をモニタするものである。典型的には可視または近赤外領域の放射線を外体部分に照射して経皮貫通させる。そして経皮貫通した放射線の反射または透過を光検出器または同様なセンサでモニタする。放射線のスペクトルは、求める代謝産物または成分により高吸収性を示すかまたは吸収性の低い波長に選ばれる。このような分光測光法のいくつかの例は、パルス酸素計測定法に関しては米国特許第4,653,498号明細書に、血液中の葡萄糖のモニタに関しては米国特許第4,655,225号明細書に、そして最近では種々の血液代謝産物（葡萄糖やコレステロール等）のモニタリングに関しては米国特許第4,805,623号明細書にそれぞれ開示されている。

20

分光測光法の理論的基礎はベール・ランバートの法則である。

$$I = I_0 e^{-\rho x d}$$

(1)

式(1)は次のように書き直すことができる

$$\ln(I/I_0) = -X d \quad (1a)$$

この式で $I_0$ は光源からの放射の入射する際の強度であり、 $I$ はサンプルを通ってきた光源からの放射の強度であり、 $X$ は求める成分の吸光係数であり、 $X$ は皮下組織自体におけるサンプル成分の濃度であり、また $d$ は光路長（距離）である。

ベール・ランバートの法則(1)により、生体内の溶質濃度を測ることができる。しかしながら、身体において定量測定することはできない、というのは、入射した光子は外皮及び皮下領域を通過すると散乱が大きくなり非常に変化しやすくなるからである。この散乱により測定に放射の可変損失が加わるので、ベール・ランバートの法則は有効でなくなり、また入射光子の光路長も未知量だけ伸びることになる。

30

光学パルス繰返し数モニタ、血量計及びパルス酸素計測定法は公知であるが、それらの開発は、光学散乱の影響を大幅に削除できる技術によって促進されてきた。この開発は、米国特許第2,706,927号で始まり、吉谷等（Med.and Biol.Eng.and Computing 1980年Vol.18, pp.27-32）、Koneshiの米国特許第3,998,550号及びHamaguriの米国特許第4,266,554号によってさらに改善され、それらにおいては合成光-電子信号をAC成分とDC成分とに分けて分析する技術を利用している。AC成分とDC成分は対数増幅器で操作され、上述の光学的影響（皮下組織における散乱による放射損失の可変量及び光路長の増大の未知の可変量）を取り除くようにしている。

40

今日まで、AC-DC消去技術は、ヘマトクリット値またはヘマトクリット値に依存しない血液酸素飽和度の測定には十分に適用でなかった。

### 2. 非侵入ディファレンシャル・レシオメトリック分光測光法

生きた皮下組織に入射した放射線は血液、皮下組織及び間質性の流体隔壁を合わせたものを通過すると仮定する。そのような生きた皮下組織によって減衰した光は、変更したヘール・ランバートの次式によって表すことができる。

$$I = I_0 e^{-\rho(x_0 + x_v) + \rho_2 x_2 + \rho_3(x_3)^d + C} \quad (2)$$

式(2)はまた次のように書くことができる。

50

$$\ln(I/I_0) = -(\epsilon_b(X_a + X_v) + \epsilon_t X_t + \epsilon_i X_i) d + G \quad (2a)$$

ここで、 $\epsilon_b$ 、 $\epsilon_t$  及び  $\epsilon_i$  はそれぞれ血液、皮下組織及び間質性の流体隔室における吸光係数を表し、また  $X_a$  及び  $X_v$  は動脈血及び静脈血の濃度 ( $X_b = X_a + X_v$ ) を表し、 $X_t$  は皮下組織吸収体の濃度を表し、 $X_i$  は間質性の流体隔室における水分と溶質成分との相対濃度を表し、 $d$  はイントラセンサ (intrasensor) の隙間を表し、また  $G$  は幾何学的形状の定数を表す。

血液層が脈動すると、濃度の項は変化する。項  $d$  は装置の幾何学的形状で固定され得る。式 (2) を時間に関して偏導関数を取り、そして式 (2) で割ると、次式が得られる。

$$-\frac{\partial I/\partial t}{I} = (\epsilon_b(\partial X_a/\partial t + \partial X_v/\partial t) + \epsilon_t \partial X_t/\partial t + \epsilon_i \partial X_i/\partial t) d + \partial G/\partial t \quad (3)$$

この式は、各隔室及び波長において  $X = X/\lambda$ ,  $G = G/\lambda$ , 及び

$$V'_\lambda = -\left(\frac{\partial I/\partial t}{I}\right)_\lambda$$

を導入して次のように簡単にあらわすことができる。

$$V'_\lambda = (\epsilon_b(X'_a - X'_v) - \epsilon_t X'_t + \epsilon_i X'_i) d + G' \quad (4)$$

$X_t$  及び  $G$  はパルス時間間隔において大きくは変化しないとすると、 $G = 0$ 、 $X_t = 0$  であり、式 (4) は次のように簡単に表すことができる。

$$V'_\lambda = (\epsilon_b(X'_a - X'_v) + \epsilon_i X'_i) d \quad (5)$$

$X_a$  と  $X_v$  との間の輸送を考慮すると、比例定数  $K_v$  を形成でき、 $X_v = K_v X_a$  となり、静脈成分の反応性を表し、そして上式を次のようにさらに簡単化できる。

$$V'_\lambda = (\epsilon_b(1 - K_v)X'_a + \epsilon_i X'_i) d \quad (6)$$

$X_a$  及び  $X_i$  は波長 ( $\lambda$ ) に依存しないので、異なる波長における  $V$  の値は微分して減算され、単に  $\epsilon_i X_i$  を情報を含むヘマトクリット値に依存しない項を得ることができる。項  $V_{805}/V_{1310}$  はヘマトクリット値の相対変化に関わる有効な情報をもたらすが、単純な  $V_{805}/V_{1310}$  比は、 $\epsilon_i X_i$  の項が既知であるかまたは除去されなければ、ヘマトクリット値を決めるためには十分正確でないことが認められるべきである。例えば、 $\epsilon_i X_i$  の項は、 $\epsilon_i X_i$  が極めて小さいので、無視でき、一方、 $\epsilon_i X_i$  の項は血液自体の  $\epsilon_b$  の約 25% ~ 50% であり、従って精度に影響することなく無視できる。

第 3 図及び第 12 図は、 $\lambda = 805\text{nm}$  及び  $\lambda = 970\text{nm}$  における  $V$  の線形組合せが Hct 値の範囲に対してほぼ一定の値をもつことを示している。吸光係数  $\epsilon_{805}$  及び  $\epsilon_{970}$  は周知であるまたは経験的に決めることができるので、正確な比例定数  $R_1$  を見出だして次式のように表すことができる。

$$\epsilon_{970} X'_i = V'_{970} - R_1 V'_{805} \quad (7)$$

この補正項は第 2 の比例定数  $R_2$  ( $R_2$  は  $\epsilon_{1310}/\epsilon_{970}$  にほぼ等しい) をもって  $V_{1310}$  の項に加えてその適用して  $\epsilon_{1310} X_i$  感度を正確に除去すると、次式が得られる。

$$\epsilon_{b1310}(1 - K_v)X'_a = V'_{1310} - R_2(V'_{970} - R_1 V'_{805}) \quad (8)$$

この補正項は  $V_{805}$  のレシオメトリカルに用いられ、 $(1 - K_v) X_a$  を除去でき、理論的な吸光係数比は次式 (9) で表され、第 4 図にグラフで示す。

$$\frac{\epsilon_{b805}}{\epsilon_{b1310}} = \frac{V'_{805}}{V'_{1310} - R_2(V'_{970} - R_1 V'_{805})} \quad (9)$$

ヘマトクリット値を決めるためには以下の仮定及び要件が必須であることが認識されるべ

10

20

30

40

50

きである（しかしパルス酸素計測定法の場合にはこれらの要件は同程度の有意性のもではない）。

A. 波長  $\lambda = 805\text{nm}$  及び  $\lambda = 1310\text{nm}$  がほぼイソベスティックであるとしても、各所与波長におけるヘマトクリット値に対する  $\mu_s$  の実関数は曲率、または偏り、または直線性、または他と符号の異なるヘマトクリット値を保持しなければならない。第3図参照。ヘマトクリット値に対する  $\mu_s$  の関数が十分に異ならなければ、比  $b_1/b_2$  はヘマトクリット値情報を保持しない。第13A図、第13B図、第14A図、第14B図参照。上記では  $\lambda = 805\text{nm}$  及び  $\lambda = 1310\text{nm}$  のイソベスティック波長に関して述べてきたが、 $\lambda = 570\text{nm}$ 、 $\lambda = 589\text{nm}$  及び  $\lambda = 1550\text{nm}$  のような他のイソベスティック波長も利用され得ることが認められる。

B. さらに、波長は、光路長  $d$  がほぼ同じとなるように互いに十分近接して選ぶべきである。比較的長い波長が好ましい、というのは、散乱  $s$  に対して感応性が低いからである。

$$s \propto \frac{1}{\lambda^2}$$

(10)

C. エミッタとセンサとの幾何学的すなわち空間的關係は重要である。例えば、耳たぶ測定装置に垂直に整列したエミッタが用いられる場合には、最上部のエミッタは下方のエミッタとは異なる量の血液で満ちた皮下組織を照射し得る。ただ一つのセンサが使用される場合には、各波長における  $X_1$ 、 $X_2$  の間のデイスパリティが存在する。第15図参照、 $X_{b1} > X_{b2} > X_{b3}$ 。さらに、センサとエミッタの空間的分離距離は非常に重要である、というのは、センサとエミッタの間の皮下組織に加えられる圧力が細動脈及び毛細血管の屈従に影響するからである。これにより、圧力（または距離）が変化するにつれて  $X$  は変化する。この変化により  $V$  の関数は変調する。従って、エミッタとセンサの分離距離は、耳たぶ、指先、または他の身体部位に加えられる圧力が  $V$  の関数に影響しないように選ばなければならない。このセンサ分離距離は経験的に決められ、40mmHg以下の印加経壁圧力を発生するようにすべきである。

単一センサに対して複数のエミッタを水平に整列する場合（第15図）には、エミッタ及びセンサが  $X_1$  及び  $X_2$  の同一領域を照射し、検出するように配列され得る。重要なことは、項  $d$  すなわちセンサとエミッタの分離が  $X_1$  と  $X_2$  との間でセンサとエミッタの間の角度の余弦だけ異なることである。従って正常な状態からミスアライメントが生じると、項  $d$  は式（9）を得るために除去できない。

好ましい構成では、すべてのエミッタ（660、805、950及び1310nm）は同一基板上に配置される。この構成は、エミッタが本質的に同じ  $X_b$  領域を照射するので、好ましい。

D. 反射分光測光法の場合には、センサ及び各エミッタに対してアパーチャが必要となる。第1B図参照。またセンサとエミッタの分離は必要であり、皮下組織の第1層  $R_t$ （上皮の非血液層）の反射が多散乱効果をさらに誇張しないようにされ、すなわち測定した総反射  $R$  は上皮層の反射の擬似情報を含んでおり、ここで、

$$R = R_t + \frac{T_t^2 \cdot R_b}{(1 - R_b \cdot R_t)} \quad (11)$$

であり、 $R$  は総反射であり、 $R_t$  は第1皮下組織 - 上皮層による反射であり、 $R_b$  は血液層による反射であり、また  $T_t$  は第1皮下組織層を介しての透過である。

$R_t$  はまた  $R_b$  を表す反射の式は、センサの検出する後方散乱光の総和でなければならない、すなわち

$$R_b = \iiint (\text{光源関数}) \cdot (\text{散乱関数}) \quad (12)$$

である。

式（9）は非侵入ヘマトクリット装置の理論を表しているが、ヘマトクリット装置の再現性及び正確な機能にとって上記の四つの仮定（A～D）は重要である。

項 A～D が適当に処理されると仮定すると、式（9）は次のように書くことができる。

$$\frac{\epsilon_{b\lambda 1}}{\epsilon_{b\lambda 2}} = \frac{(s_1 + k_1)}{(s_2 + k_2)} \quad (13)$$

ここで、 $s$  は散乱定数であり、また  $k$  は吸収定数であり、そして全血液については、

$$s = s_s \text{Hct} (1 - \text{Hct}) \quad (14)$$

$$k = a_a \text{Hct} \text{ (at isobestic wavelengths)} \quad (15)$$

であり、 $s$  は散乱断面であり、また  $a$  は吸収断面である。

上式から吸光係数は、通常論理的解において決められる吸収定数  $k$  の単純な関数ではない。むしろそれは全血液及び皮下組織のような非論理的解媒体において考察されなければならない拡散または散乱項  $s$  を含んでいる。

さらに、式 (14) 及び (15) を式 (13) に代入すると、次式が得られる。

$$\frac{\epsilon_{\lambda 1}}{\epsilon_{\lambda 2}} = \frac{\sigma_{s1}(1-\text{Hct}) + \sigma_{a1}}{\sigma_{s2}(1-\text{Hct}) + \sigma_{a2}} \quad (16)$$

従って、比  $1/2$  はヘマトクリット値の関数である。第4図から、上昇する表すなわち多項式曲線に合った式が得られ、最終表示ヘマトクリット値結果において利用され得る。実際のヘマトクリット値が分かれば、簡単に見られるように(第2図)、660nmの波長を選択して比を得ることができ、ヘマトクリット値に依存しない酸素飽和度が得られる。例えば、式 (16) は次のように表すことができる。

$$\frac{\epsilon_{r660}}{\epsilon_{r805}} = \frac{\sigma_{s660}(1-\text{Hct}) + \sigma_{a660} + S_a O_2 (\sigma_{ao660} - \sigma_{ar660})}{\sigma_{s805}(1-\text{Hct}) + \sigma_{a805} + S_a O_2 (\sigma_{ao805} - \sigma_{ar805})} \quad (17)$$

式 (17) はヘマトクリット値と酸素飽和度の相互の依存性を示している。

第11図はヘマトクリット値に依存しない血液飽和装置の必要性をグラフで示している。ヘマトクリット値かまたは百分率酸素飽和度が減少するにつれて、百分率飽和度の誤差は診療目的の観点から許容できなくなる。例えば、患者が低ヘマトクリット値(約20%)を示すのは普通ではなく、呼吸器系の疾患(低酸素飽和度)がある。従って、診療従事者は単純により正確な酸素飽和度を要求する。

ヘマトクリット値と酸素飽和度が分かれば、酸素含有量の計算は簡単であり、直接表示され得る(従来診断従事者にとって連続した実時間の非侵入結果として利用できない値)：

$$[\text{Oxygen Content}] = \text{Hct} \cdot S_a O_2 \cdot K \quad (18)$$

上式で、 $K$  は経験的に決められる定数である。

式 (16) 及び (9) を参照して、対数に対してテイラーの膨脹近似を利用する適合性に関してコンピュータによって決定がなされなければならない。このアルゴリズムは平均の読出しアルゴリズムに対する認定決定としてソフトウェアにおいて維持される。テイラーの近似は小さな  $1/t$  値に対して有効であるだけである。

### 3. 非脈動応用

#### a. 脈動状態をシミュレートするバルサルバ試験

このAC脈動導関数とアナログDC技術との同等性を考察することは重要なことである。二つの強度比の対数をとることにより  $b$  及び  $i$  の値を、変更したベール・ランバートの式(式 (2a)) から得ることができる。これらの同じ吸光係数を、前もって  $i_{1310} x_i$  を正確に除去した同一比例定数  $R_1$  及び  $R_2$  によって操作することにより、次式が得られる。

$$\frac{\epsilon_{b805}}{\epsilon_{b1310}} = \frac{U_{805}}{U_{1310} - R_2(U_{970} - R_1 U_{805})} \quad (19)$$

この式において項

$$U_\lambda = \ln \left( \frac{I_2}{I_1} \right)_\lambda$$

は  $X_1$  及び  $X_2$  の  $X_b$  値における強度比の対数である。

また、二つの導関数 (AC 及び DC) は下記の  $\ln(1 + Z)$  関数のべき級数膨脹を通して互いに保持されることが認められるべきである。

10

20

30

40

50



$$\ln(1+z) = z - \frac{z^2}{2} + \frac{z^3}{3} - \dots \quad (20)$$

値  $I = I_2 - I_1$  である時、次式が得られる。

$$\ln\left(\frac{I_2}{I_1}\right) = \ln\left(\frac{\Delta I + I_1}{I_1}\right) = \ln\left(1 + \frac{\Delta I}{I_1}\right) = \frac{\Delta I}{I_1} + (\text{High Order Terms}) \quad (21)$$

これは、 $X_b$ の偏かが小さい場合、AC(偏導関数)及びDC(対数)導関数が同じであり、そして各々このディファレンシャル・レシオメトリック法により正確に補償されて非侵入  $b_{805}/b_{1310}$ 比が得られ、この比は一定で時間と共に変化する皮下組織及び間質性の流体頂の両方に無関係である。

二つの強度比を得る一つの最近の好ましい方法は、患者にバルサルバ試験を実施することにある。バルサルバ試験は声門、鼻、閉じた口で強制的に呼息する試みである。この方法は、胸内圧力を高め、脈動を遅くさせ、心臓への血液の戻りを減少させ、そして静脈圧力を高める。バルサルバ試験前及びバルサルバ試験中に強度測定値を得ることにより、式(19)を利用するために複数の十分に異なった強度比が得られる。このような十分に異なった強度比は一回の深い呼吸でも十分に得ることができる。

#### b. ステップモータ技術

同時に血液中のヘマトクリット値及び酸素飽和度情報を保ちながら脈動血流のシミュレーション及び皮膚の光学的散乱効果の除去を行う別の技術について以下説明する。第6図、第6A図、第15図及び第16図に示すもののような患者の耳たぶ11における耳たぶクリップ組立 20  
体10に設けたステップモータ9を利用することによって、式(19)を利用するのに十分な  $X_b$ の変動を得ることができる。ステップモータ9は必要により血液なし( $X_b = 0$ )の状態も作ることができる。しかしながら、式(19)では単に  $X_{b1}$ と  $X_{b2}$ との差が必要とされるだけである。

この技術の主な利点は、血流が弱かったり、血圧が低かったり末梢血管が疾患している臨床状態のもとで、パルス波形の特性が  $(I/t)/I$ 技術に適さない場合にこのDCステップモータ9技術を利用できることにある。

#### c. 酸素飽和度の測定

上記の技術は、得られたヘマトクリット値が酸素飽和度と干渉せず、独立して決められるようにイソベスチック波長を選択する条件及び式を表している。

しかしながら、式(13)において1550nmの  $\lambda_2$ (基準波長)を選択することができる。放射領域900~2000nmでは血液の吸収係数はヘマトクリット値及び水分に依存し、これに対して805nmでは血液の吸収係数はヘマトクリット値だけに依存する。従って、660、805及び1550の波長を組合わせて利用することにより、ヘマトクリット値( $b_{805}/b_{1550}$ )及び酸素飽和度( $b_{660}/b_{805}$ )を求めることができる。

これら三つの波長は、660nm、805nm及び1550nm(または1310nm)がそれぞれMLED76 - Motorola、HLP30RGB - 日立、及びETX1550 - EPITAXX(またはNDL5300 - NEC)のような低コストでしかも光学出力の低くて(眼の損傷問題の起こり得る可能性が少ない)容易に入手できるLEDであるので、特に重要である。

多チップLEDエミッタの製造はコストの面でも安くなってきており、LED光源は実際に分離 40  
距離がなく単一点光源として現れるので精度も高い。

本発明は分光測光法の利用できる電磁スペクトルの任意の範囲における他の成分(限定するものではないが葡萄糖やコレステロールを含む)を測定するのに適用され得る。

#### 4. 最近の好ましい装置

本発明を実施する好ましい二つの例として、第6図、第6A図、第15図及び第16図に示すような耳たぶクリップ組立 40  
体10(第6A図に示すステップモータ9を具備しているまたはしていない)並びに第1図、第1A図及び第1B図に示すような指7に装着される指クリップ組立 6がある。各々の場合にエミッタ1、2及び光検出器3は適当なアライメントに従って配置される。

まず、透過動作モードにおいてセンサ技術を考察する。耳たぶまたは指先ハウジングには 50

ディスクエミッタ及び二つのフォトダイオードチップ（感応範囲の異なる、すなわち600 - 1000nm及び1000 - 1700nmの範囲の）がT0 - 5can（浜松K1713 - 03）のような一つの基板上に取り付けて設けられ得る。エミッタも二つまたはそれ以上のエミッタチップ（すなわち = 805、1310、660、950nm）をT0 - 39canのような共通の基板に取り付けて設けることができる。

さらに、各場合に一つの小さな物理的ハウジングに組み込まれた単一基板多波長エミッタ及び多波長検出器は、アライメント及び検出感度の再現性が一層良く、従って精度が良い。

好ましいエミッタチップは、ヘマトクリット値のみの測定の場合850nm、950nm及び1310nm（または805nm、950nm及び1550nm）の波長をもつ。理論的には、950nmよりむしろ970nmの波長をもつエミッタは一層正確な情報を提供するが、970nmの波長をもつエミッタは現在商業的に利用できない。これらの波長は、これらの波長におけるヘマトクリット値に対する異なる曲率及び基線偏りのため好ましい。第3図参照。従って、ヘマトクリット値情報は比  $1/2$  に現れる。第4図参照。

さらに、570nm及び805nmよりはむしろ805nm及び1310nm（または1550nm）を選択する理由は、570nm（589nm）及び805nmのイソベスティック波長では吸水性がないためである。しかしながら、1310nm及び1550nmにおいては吸水性は大変なものとなる。従って、基準として570nm対805nmの比では液しょう中の水分による偏りがないので、ヘマトクリット値情報は得られない。第13A図、第13B図、第14A図、第14B図参照。

ヘマトクリット値に依存しない酸素飽和度が望ましい場合には、エミッタチップの波長は660nm、805nm、950nm及び1310nm（または1550nm）（660nmはMLED76 - MotorolaまたはTOLD 9200東芝）である。同様に、光検出器の単一基板は浜松K1713 - 03のような少なくとも二つのチップを収納できる。

当業者には、他の代謝産物（葡萄糖、コレステロールなど）に感応する波長の他のチップを単一基板に付加できることが認められる。上記のエミッタ及び検出器の結線は第7図及び第9B図～第9D図に例示するアナログ線図に示されている。

反射モードにおけるセンサ技術は二つの実施パラメータに適合しなければならない。第1B図参照。センサ - エミッタ分離距離に関連して指7の挿入されるアパーチャ8の直径及び厚さは第1B図の点a及びbにおける副真皮12内に検出領域を設けるのに重要であり、放射は上皮層Rtの多散乱効果なしに血液皮下組織に照射する。

センサ3の最適分離及びアパーチャ8の寸法は種々の固くなった指の爪13をもつ多数の指にもとづいて経験的に決められる。最小のセンサ分離及びアパーチャ直径が確立されると、式（14）のRtは削除できる。

第7図、第8A図～第8C図、第9A図～第9D図及び第10A図～第10B図には本発明の範囲内に使用するのに適した一つの電子回路を詳細に示す。記憶装置及び計算装置（第8A図～第8C図）はPROM（U110、U111）、マイクロプロセッサMC68HC000（U106）、スタックRAM（U112、U113）及び分離バッファの間の“バス”構造体を介して低レベルアナログ回路（第7図）に接続される。水晶制御型の発振器回路（U101A、B）は二つに分けられ、マイクロプロセッサの対称を主クロックを構成しており、このクロックはさらに細分割されて用いられ、A - D変換器（U208）及びタイマー（U109）にクロック信号を供給する。ストローブ線はデコーダ装置を介して発生され装置の各副システムを駆動しまた分離バッファ（U201、U202）を制御する。

タイマーの出力はマイクロプロセッサにフィードバックされ、エンコードされ（U104）、システム機能に対して特定の間隔で割り込みを行わせる。一つのタイマーは、液晶表示装置、キーボード入力装置、可聴表示器、及びサイクリングバックグランドシステムの自己テストを制御する副システムによって割り当てられる。別のタイマーはマイクロプロセッサに対して高い優先順序で排他的に割り込みを行わせる。この割り込みにより、基本センササンプリング機構を制御するソフトウェアが駆動される。延長コネクタ（J101）はプリンタまたはコンピュータインターフェースのような外部データ論理装置に対する装置または接続部をテストできるように包含される。

10

20

30

40

50

感応性アナログ回路は局部バスにより主デジタル回路から分離される。これによりデジタル信号からアナログ回路への疑似クロストークは阻止され、それにより被測定信号に重畳されるノイズは減少される。この局部バスにより、D - A変換器(DAC)及びA - D変換器(ADC)は低レベル信号を処理しながらデジタル情報を送受する。

第7図の低レベルセンサ電子回路部は副システムに結合され、各光学センサからの電流を測定しかつ変調する。皮下組織を介してまたは皮下組織で反射してきた光学エネルギーの脈動成分はセンサに入射した全光学エネルギーのほんの一部から成るので、感知検出器における光発生電流の非脈動成分を、注意深く制御しかつ正確に知られた方法で“無効”にする装置が設けられる。残りの信号は簡単な仕方で直流増幅され、ろ波され、そしてADC(U208)に供給され、相対AC脈動成分を表すデジタル値に変換する。さらに、このAC脈動成分の平均値と無効電流との関係は既知であるので、DC成分は感知装置の感度及び電子段の利得の関数として容易に計算処理できる。これらのAC及びDC値を決める関数は(必要により)、EEPROM(U307)に記憶されそしてユニットの駆動毎に回収される校正定数によってソフトウェアにおいて用意され得る。

光源(LEDまたはレーザダイオード)を変調する電流は(U203)で制御され、そして(U306)で正確に調整されて、信号受信及び検出を最適化する。ソフトウェア制御により、変調電流はパルス対パルスに基づいて調整でき、ノイズに起因する不正確さを最小にする。さらに、センサを適当に無能にされた変調源でサンプリングすることにより、バックグラウンドノイズ(60Hzのような)は共通モードノイズとしてデジタル的に排除できる。従って、光源エネルギーを制御しそして光センサ回路の無効電流を変調することによって、周囲の放射レベルの影響を友好に除去し、そして透過または反射光のスタテック(DC)及び時間と共に変化する(AC)成分を両方とも正確に測定することができる。

割り込み駆動ソフトウェアアルゴリズムはセンサデータを獲得し、実時間パルス波形を形成し、そしてパルス境界を決める。センサデータの完全なバッファ(すなわちバッファ一当りの全パルス)は演算のため最前面のソフトウェア処理に送られる。この操作には各波長の強度のAC脈動及びDCスタテック値を決めることが含まれる。異常な値を平均化しかつ選択的に除去することによって、結果は式(19)を用いて計算されそしてLCDに表示される。変調及び無効電流は(必要により)、電子ハードウェアを有効にかつ最適に利用するように調整される。

## 5. 概要

上記では血液のヘマトクリット値情報の非侵入分析について述べてきたが、上記のエミッタ、センサ及び回路は、ヘマトクリット値を侵入生体内分析するためにも適用できることが認められる。空間的、幾何学的皮下組織のばらつきを補償する本発明の範囲内の原理は、生体内血液容器における同様なばらつきを補償するのに用いられ得る。このような装置によりヘマトクリット値をすばやくかつ正確に測定することができる。

また、当業者には認められるように、血液のヘマトクリット値を測定する本発明の範囲内の方法は、葡萄糖やコルステロールなどのような非ヘマトクリット生態学成分値を測定するのにも用いられ得る。生態学成分値を測定するためには、血液、皮下組織及び代謝産物流体成分の影響を取り除かなければならない。確かにこれらの影響は、上記のディファレンシャルレシオメトリック技術を適当に変更することにより取り除くことができる。

認識すべき重要な点として、本発明は皮下組織のヘマトクリット値を測定することに関わるものではない。皮下組織のヘマトクリット値は血液のヘマトクリット値と違って、所与容積の皮下組織(血液、代謝産物流体、脂肪、髪小ぼうなど)における赤血球の量が反映する。本発明は、実際の生体内血液ヘマトクリット値及びヘモグロビン値を測定できる。以上の説明から認められるように、本発明は被検者のヘマトクリット値及び他の血液成分値を侵入せずに定量的に測定するシステム及び方法を提供する。本発明は、経皮性の情報キャリアとして電磁放射を利用して被検者に侵入せずに測定する。重要なことには、本発明は正確な定量ヘマトクリット値を提供するため身体の種々の部分において用いることができる。

また、本発明は、被検者のヘマトクリット値情報を直ちにかつ連続して提供できるシステ

10

20

30

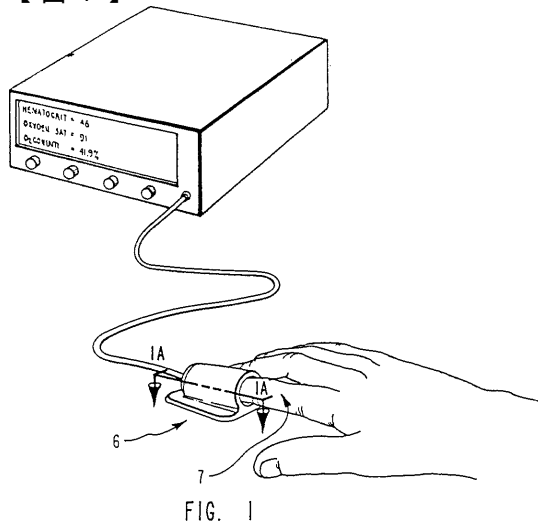
40

50

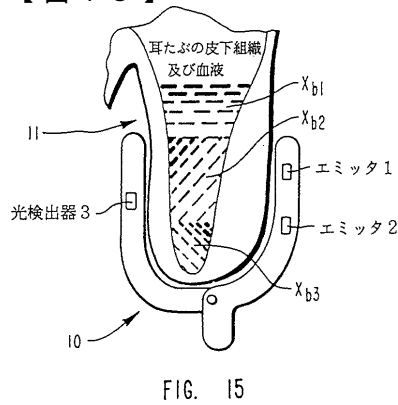
ム及び方法を提供することが認められる。さらに本発明は、被検者のヘマトクリット値とは別に、被検者の血液酸素飽和度（SaO<sub>2</sub>）を被検者に侵入せずに測定するシステム及び方法を提供する。さらに、本発明は、血液還流が低い状態でも被検者のヘマトクリット値及び（または）血液酸素飽和度を被検者に侵入せずに測定するシステム及び方法を提供する。

本発明は、精神及び本質的な特徴から逸脱せずに他の特殊な形式で実施できる。上記の実施例はすべての点で単に例示のためであり限定するものではないと考えるべきである。従って、本発明の範囲は上記の説明によりはむしろ請求の範囲によって決められる。請求の範囲の等価の範囲及び意味内のすべての変更は発明の範囲内に包含される。

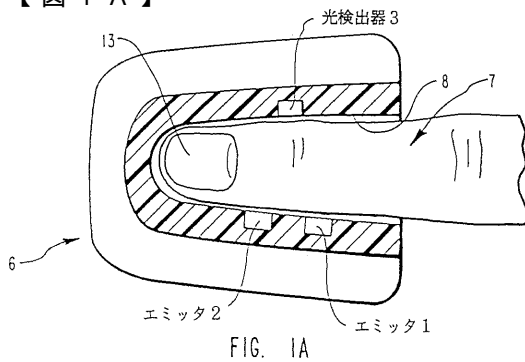
【 図 1 】

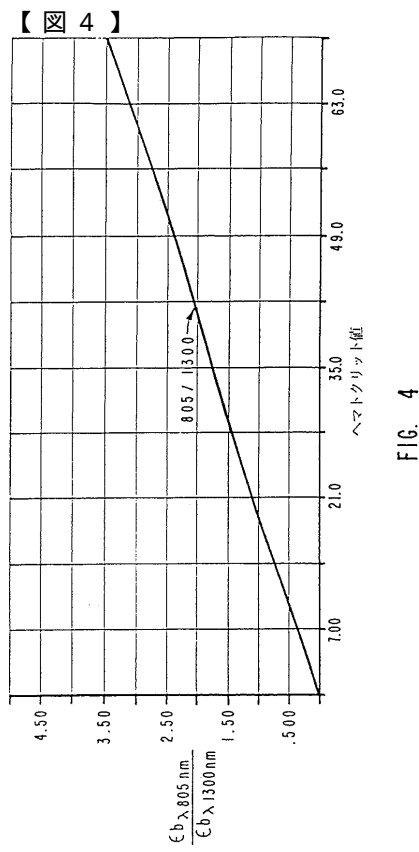
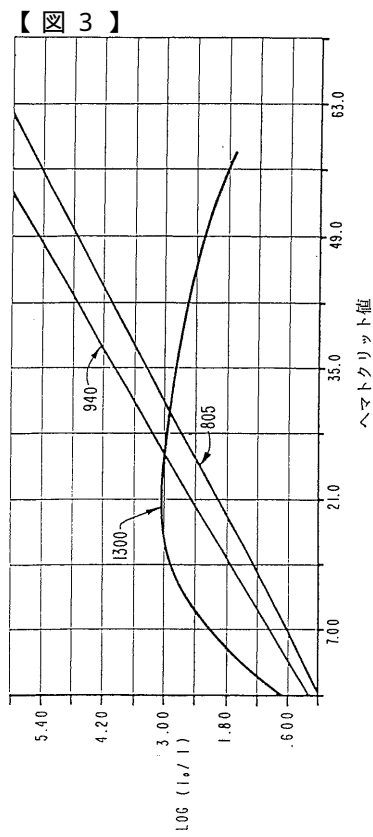
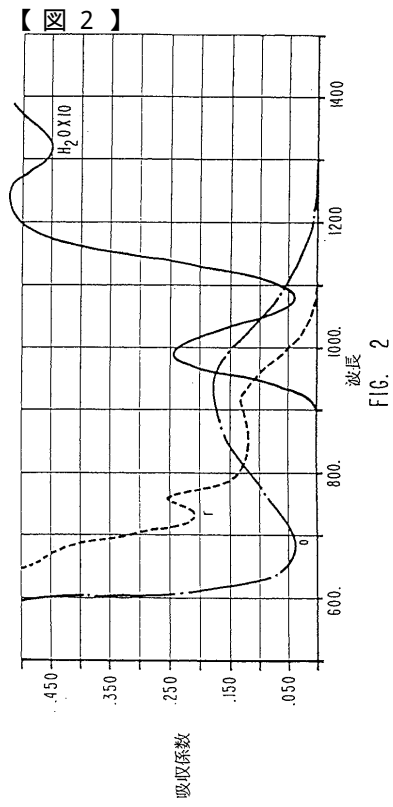
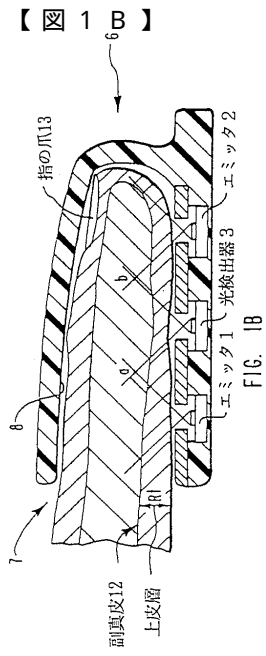


【 図 1 5 】



【 図 1 A 】





【 図 5 A 】

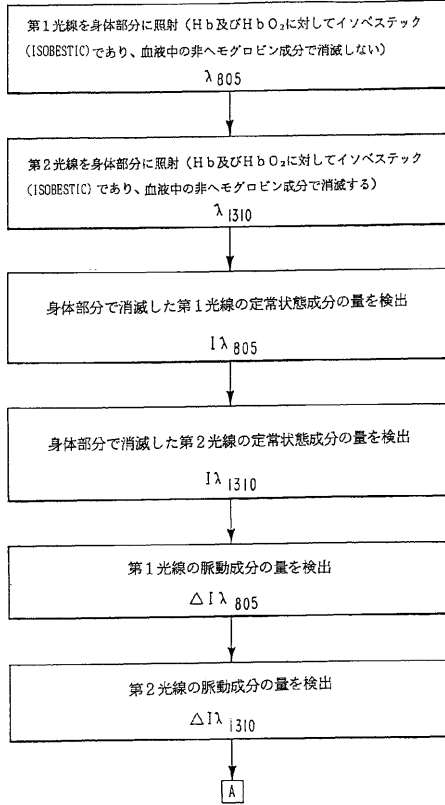


FIG. 5A

【 図 5 B 】

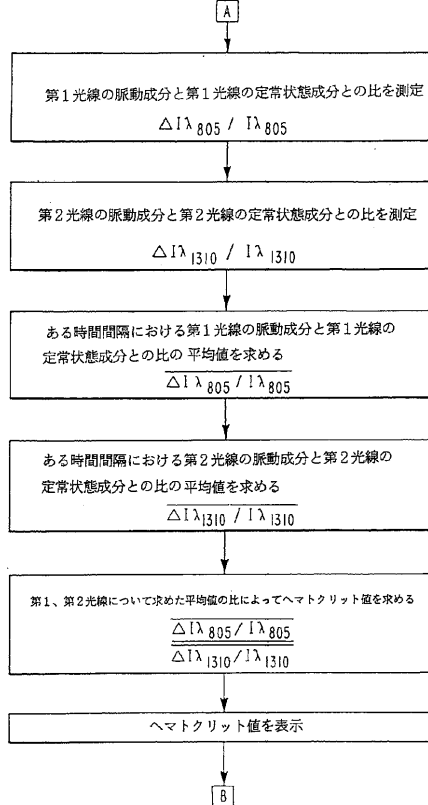


FIG. 5B

【 図 5 C 】

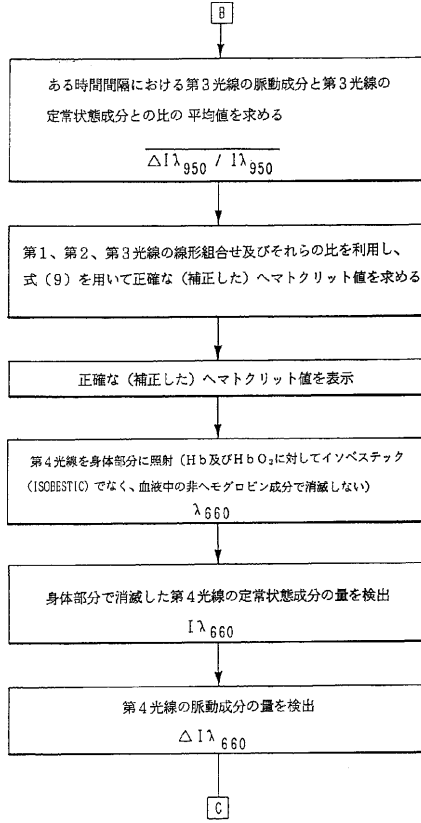


FIG. 5C

【 図 5 D 】

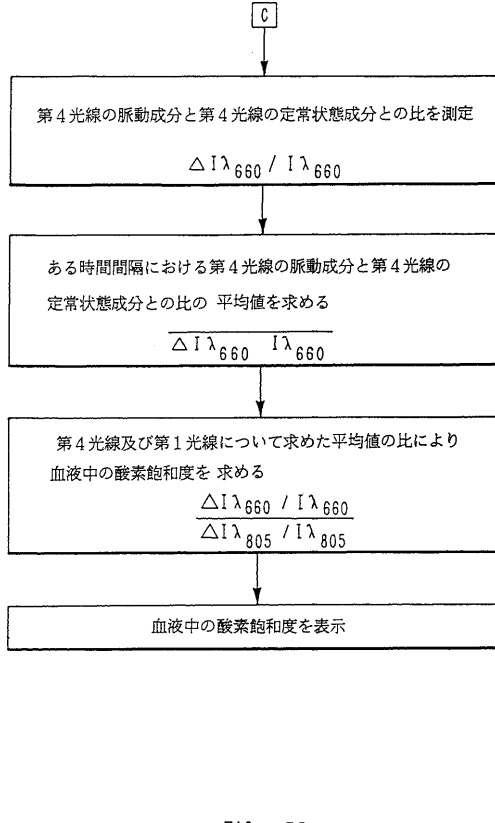


FIG. 5D

【 図 6 】

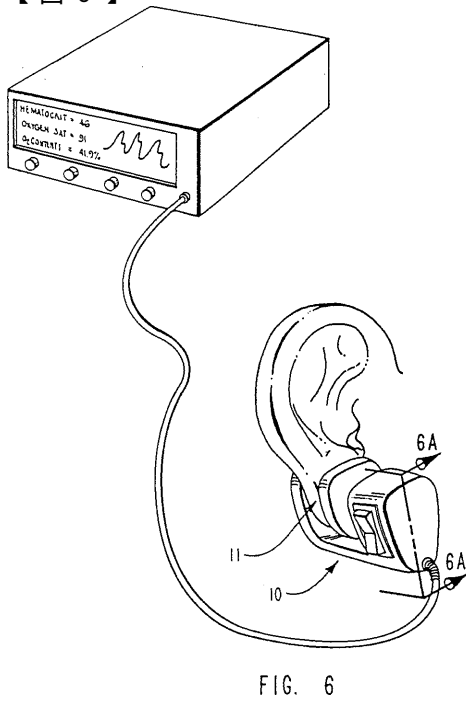


FIG. 6

【 図 6 A 】

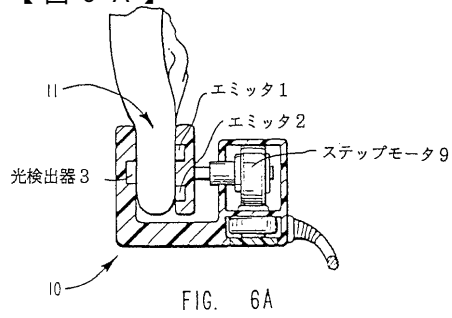


FIG. 6A

【 図 16 】

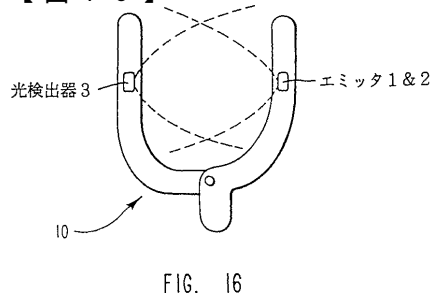


FIG. 16

【 図 7 】

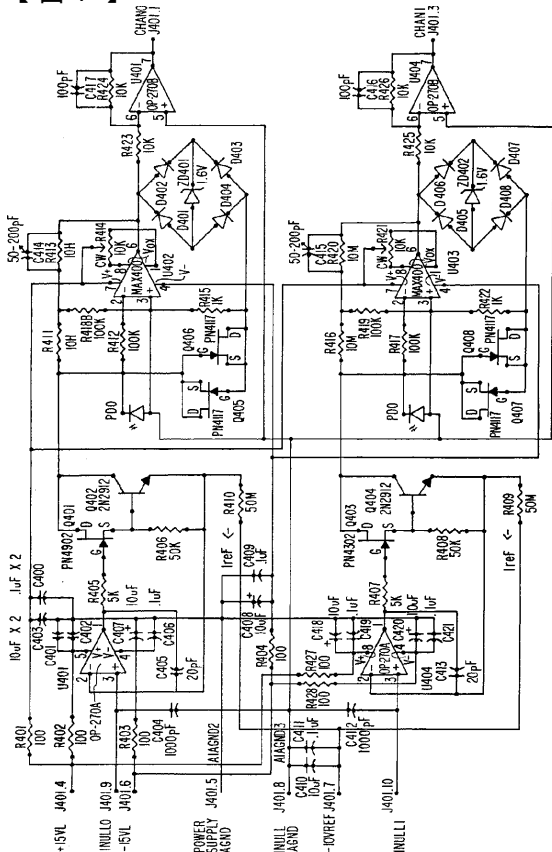


FIG. 7

【 図 8 A 】

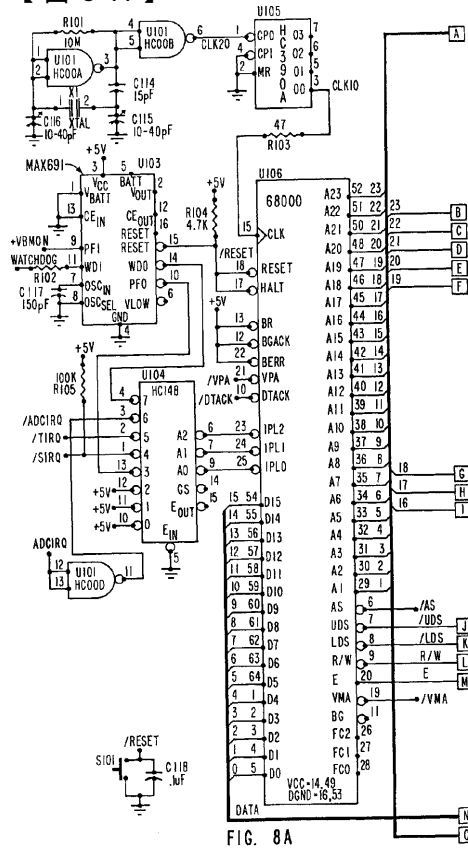
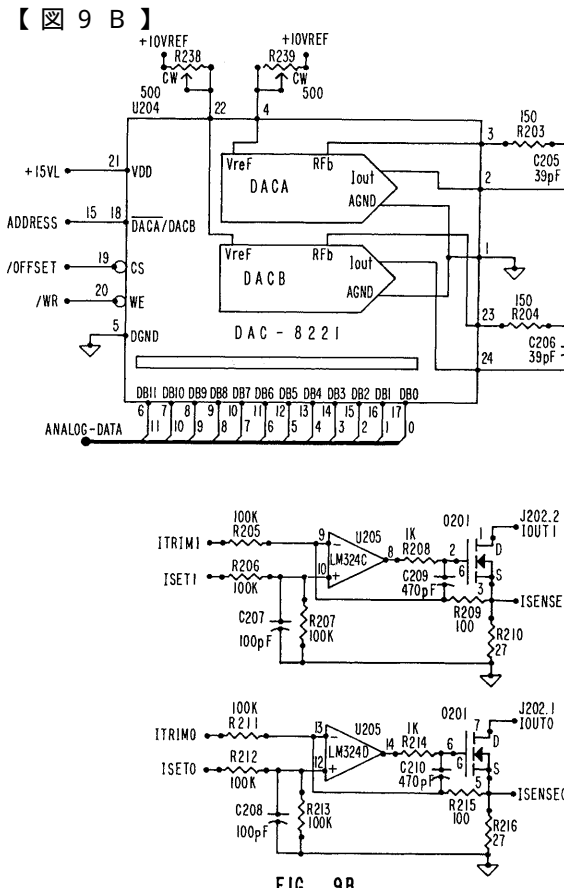
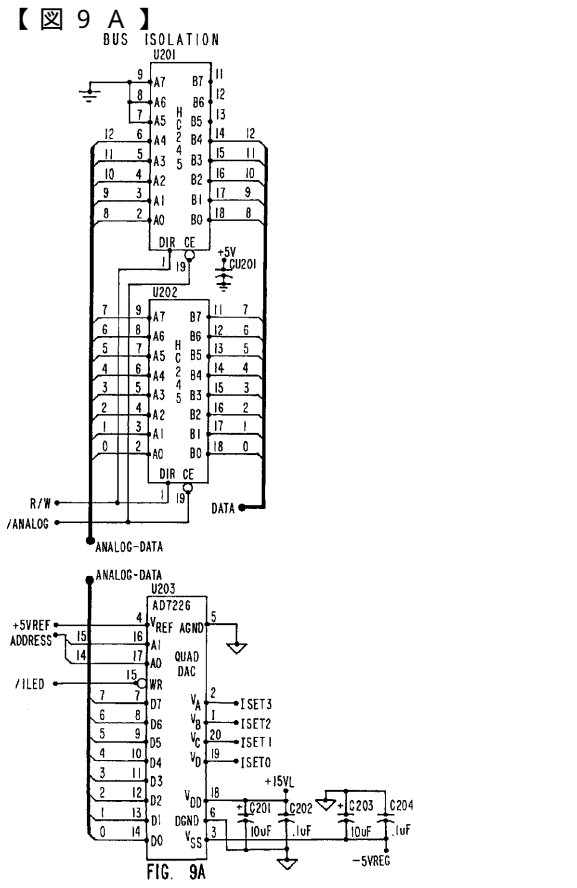
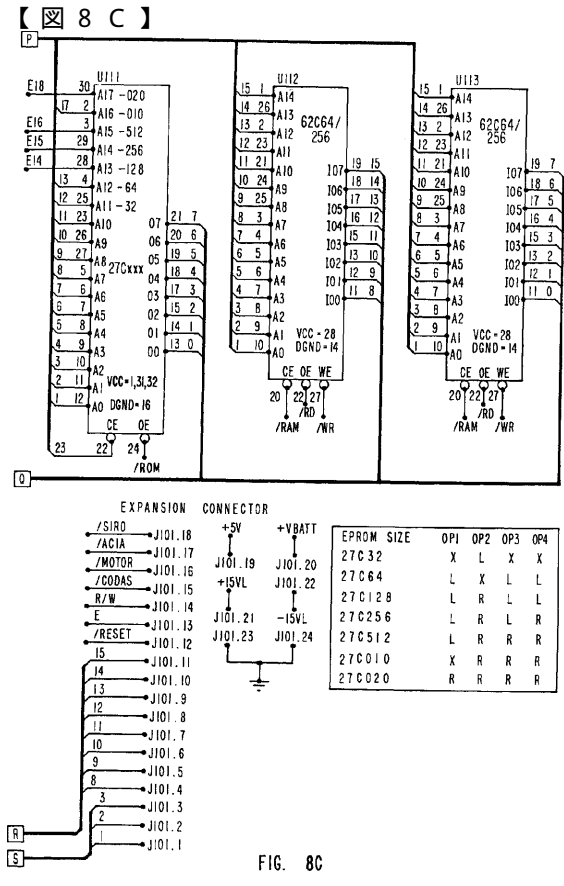
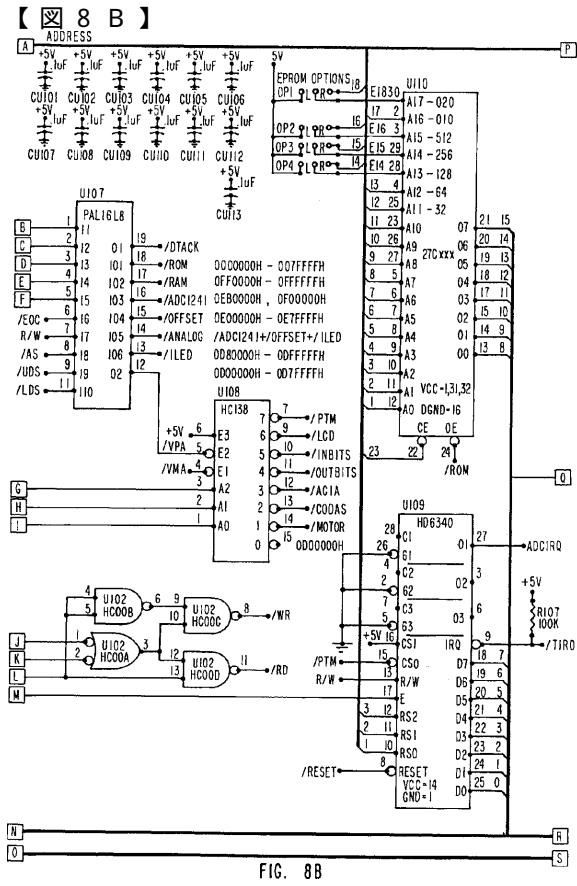
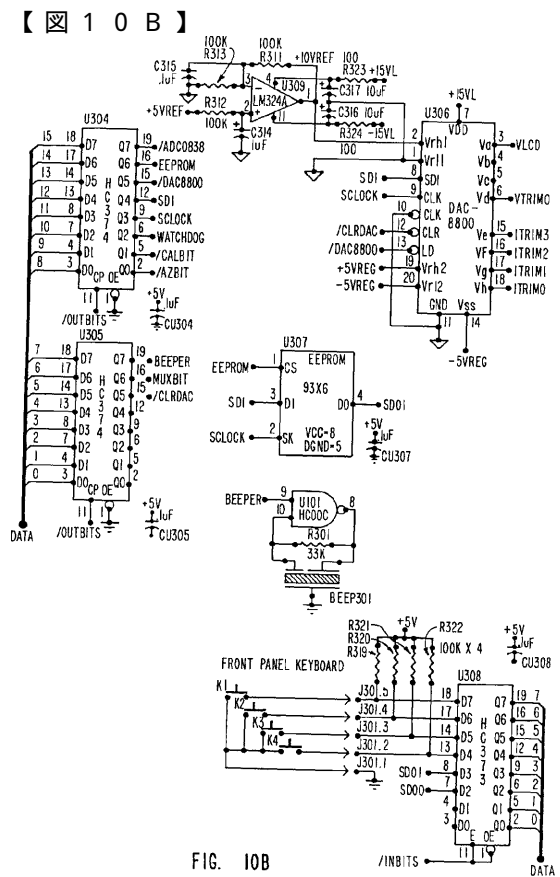
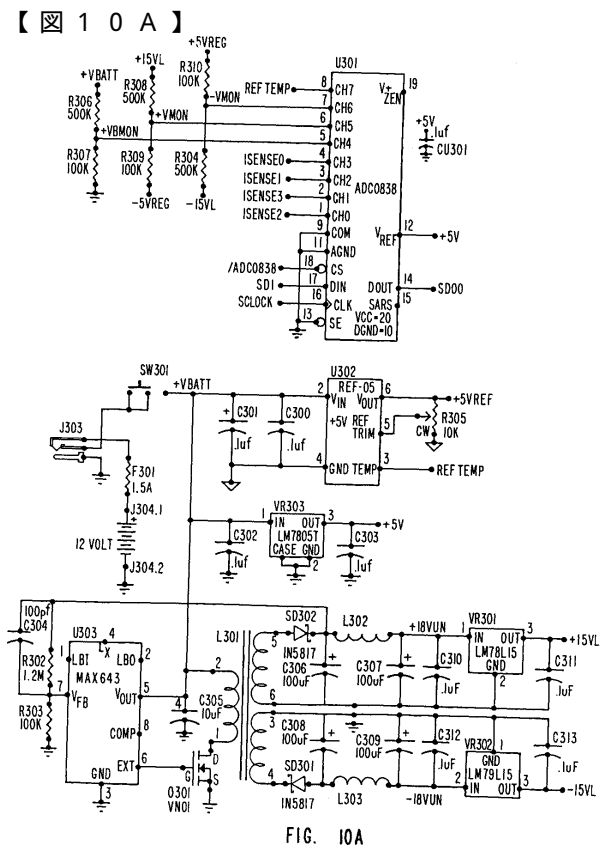
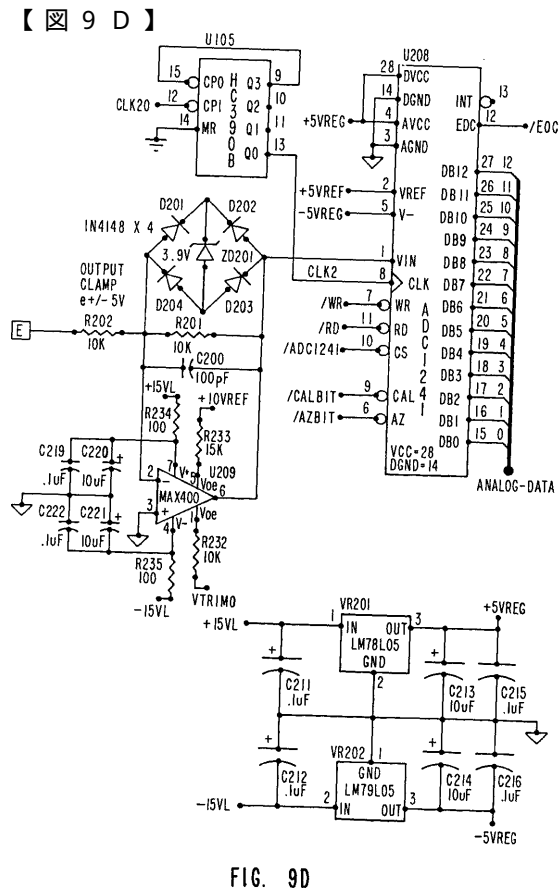
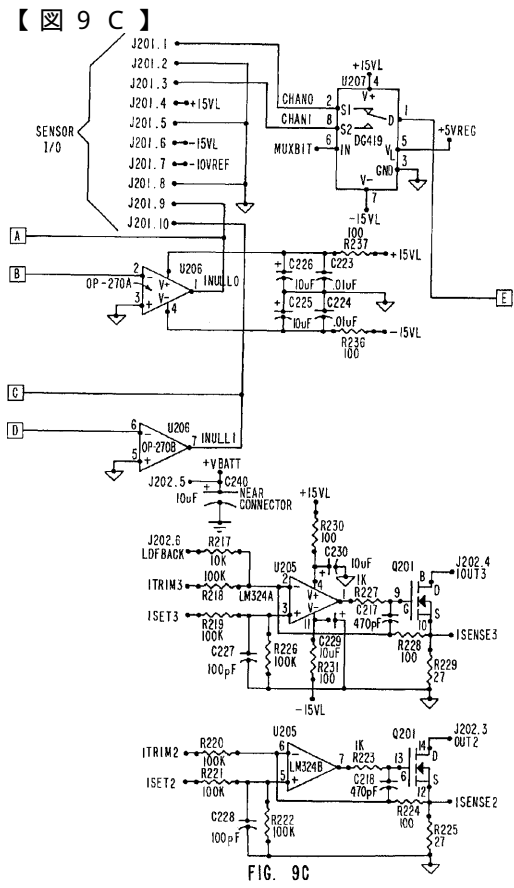


FIG. 8A







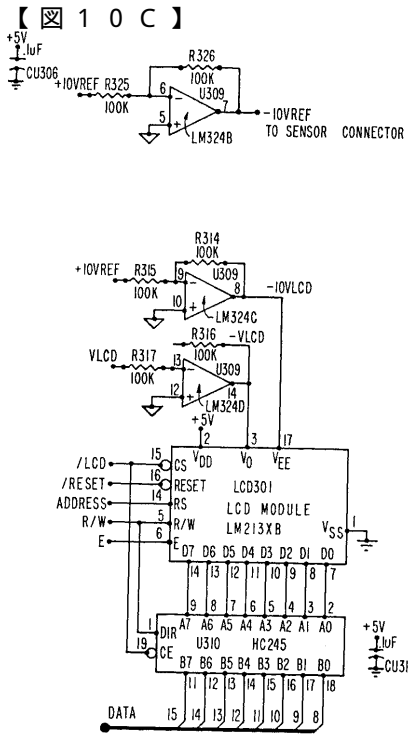


FIG. 10C

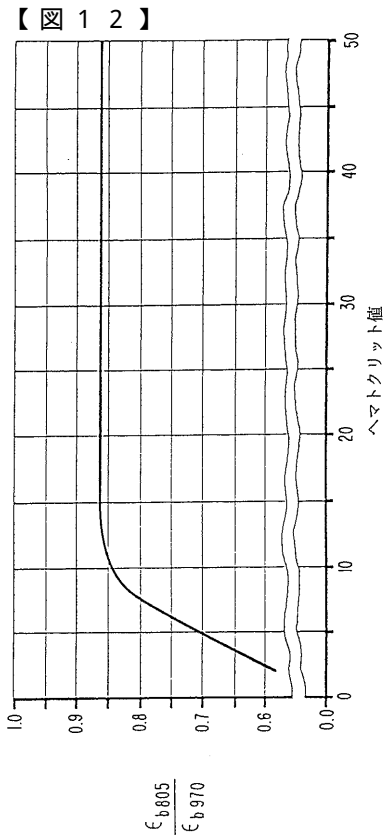
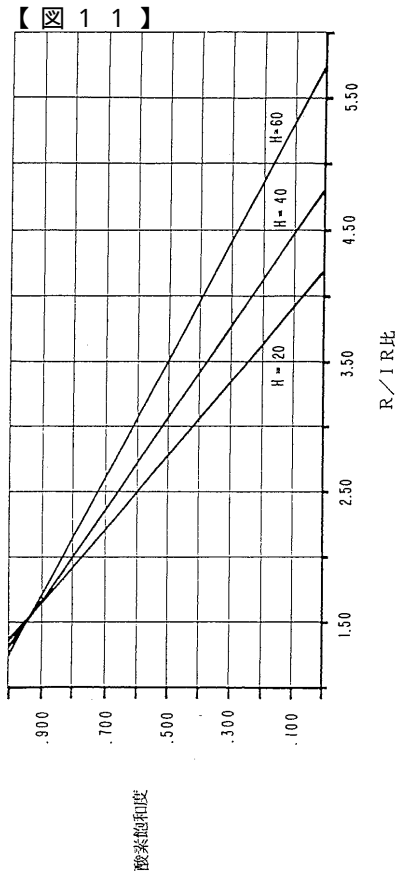


FIG. 12

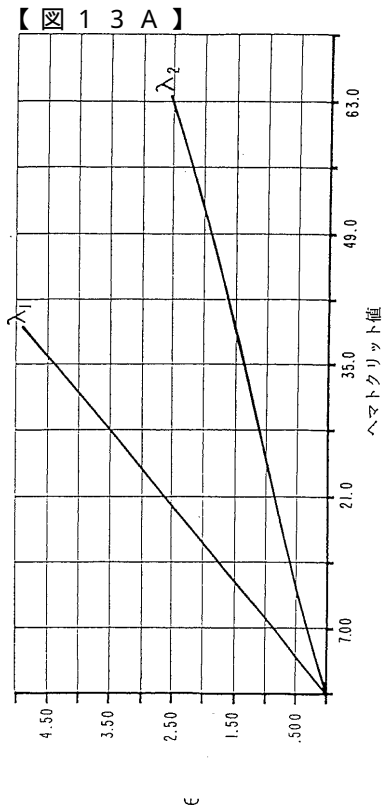


FIG. 13A

【 1 3 B】

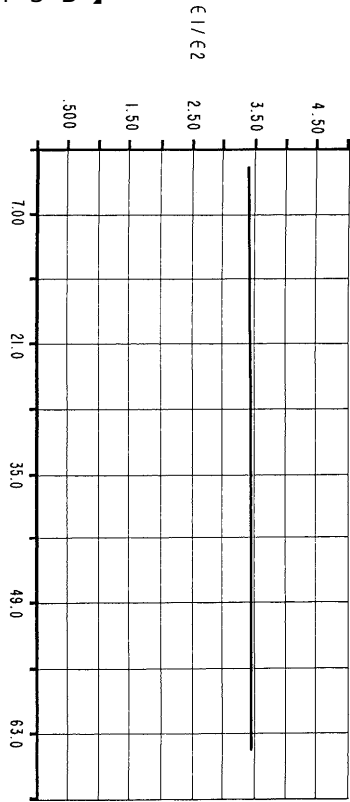


FIG. 13B

【 1 4 A】

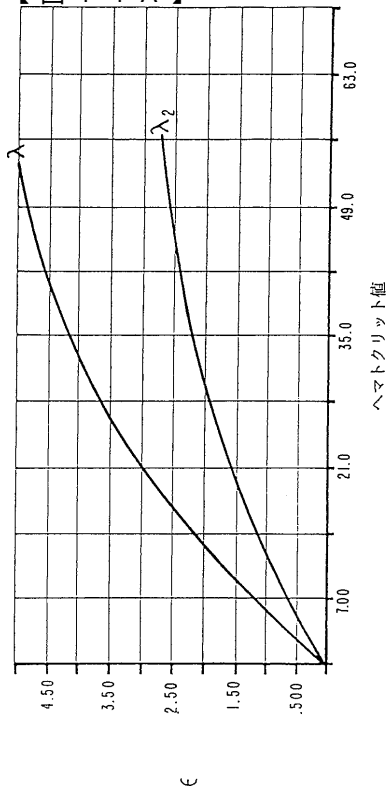


FIG. 14A

【 1 4 B】

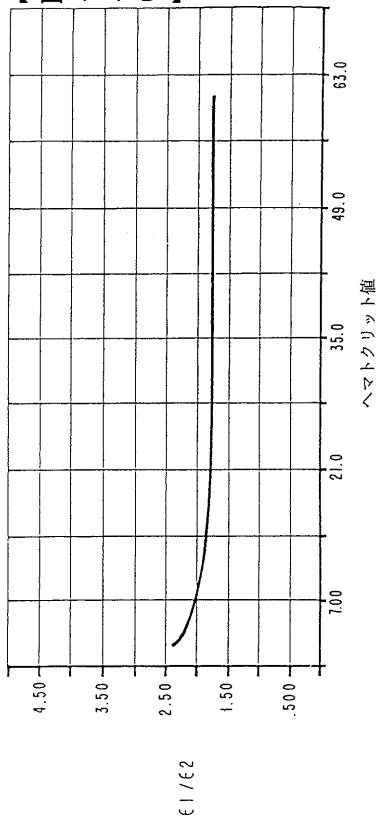


FIG. 14B

---

フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 今城 俊夫

(74)代理人

弁理士 小川 信夫

(74)代理人

弁理士 村社 厚夫

(72)発明者 スチューエアール ロバート アール

アメリカ合衆国 ユタ州 84414 プレザント ヴィュー ノース 900 ウェスト 41  
57

(72)発明者 ハリス ディヴィッド ビー

アメリカ合衆国 ユタ州 84401 オグデン ノース6 ヴァリー ドライヴ 1255

審査官 神谷 直慈

(56)参考文献 特開平02-164341(JP,A)

特開昭63-192422(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

A61B 5/145