

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
 【部門区分】第 6 部門第 1 区分
 【発行日】平成27年9月10日(2015.9.10)

【公開番号】特開2014-25899(P2014-25899A)
 【公開日】平成26年2月6日(2014.2.6)
 【年通号数】公開・登録公報2014-007
 【出願番号】特願2012-168841(P2012-168841)
 【国際特許分類】

G 0 1 N 21/35 (2014.01)

【F I】

G 0 1 N 21/35 Z

【手続補正書】

【提出日】平成27年7月28日(2015.7.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体組織内に存在し、近赤外域に特異的な光吸収を有する物質の含有量の測定方法であって、次の (A)、(B)、(C) 及び (D)、すなわち

(A) 前記の特異的な光吸収を示す波長の少なくとも 1 つの波長 λ_1 を測定用波長とし、前記の物質に光吸収されにくい波長の少なくとも 1 つの波長 λ_2 を補正用波長として選び、生体組織の表面から深さの異なる測定位置を正規焦点面及び非正規焦点面としたときに、前記の波長 λ_1 及び波長 λ_2 において前記の正規焦点面及び非正規焦点面の反射光強度を共焦点光学系で測定する手段、

(B) 前記の補正用波長 λ_2 における正規焦点面の反射光強度と非正規焦点面の反射光強度との強度比 (正規反射光強度 / 非正規反射光強度) によって補正係数を算出する手段、

(C) 前記の測定用波長 λ_1 における入射光の減衰要素である光反射と光吸収のうち、光反射の要素を相殺するために、前記の補正係数を前記の測定用波長 λ_1 における非正規焦点面の反射光強度に乗算して補正済非正規反射光強度を算出する手段、及び

(D) 前記の補正済非正規反射光強度及び前記の測定用波長 λ_1 において測定される正規焦点面の反射光強度を用いて、ランベルト・ベールの法則に従って、前記の正規焦点面と非正規焦点面との間に挟まれた領域に存在する前記物質の含有量を求める手段、を有することを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定方法。

【請求項 2】

前記の (A) の手段において、前記の波長 λ_1 及び波長 λ_2 における反射光強度の測定は、前記の正規焦点面からの反射光及び非正規焦点面からの反射光をそれぞれ別の共焦点光学系で同時に検出することによって行うことを特徴とする請求項 1 に記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法。

【請求項 3】

前記の (A) の手段において、前記の波長 λ_1 及び波長 λ_2 の反射光強度の測定は、前記の正規焦点面からの反射光及び非正規焦点面からの反射光を、焦点位置の切り替えが可能な共焦点光学系で時系列的に検出することによって行うことを特徴とする請求項 1 に記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法。

【請求項 4】

前記の (A) ~ (D) の手段を、前記生体組織内の深さ方向に設ける 2 箇所以上の深さ

位置で繰り返して、前記生体組織における深度と前記生体組織内に存在する前記物質の含有量との関係を把握することによって、測定対象生体組織と測定対象外生体組織の前記物質の含有量を可視化して区別することを特徴とする請求項 1～3 の何れかに記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法。

【請求項 5】

前記の生体組織内に存在する物質量が、水分量であることを特徴とする請求項 1～4 の何れかに記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法。

【請求項 6】

生体組織内に存在し、近赤外域に特異的な光吸収を有する物質の含有量の測定装置であって、少なくとも、

前記の特異的な光吸収を示す波長の少なくとも 1 つの波長 λ_1 で発光する近赤外線光源及び前記の物質に光吸収されにくい波長の少なくとも 1 つの波長 λ_2 において発光する近赤外線光源と、

無限系対物レンズ若しくは有限系対物レンズと、

入射光又は反射光を分けるためのビームスプリッターと、

生体組織の表面から深さの異なる測定位置を正規焦点面及び非正規焦点面としたときに、前記の正規焦点面及び非正規焦点面からの反射光強度をそれぞれ別の共焦点光学系によって収束させる手段と、

波長 λ_1 の近赤外線強度を識別できる近赤外線検出器及び波長 λ_2 の近赤外線強度を識別できる近赤外線検出器と、

前記の補正用波長 λ_2 における正規焦点面の反射光強度と非正規焦点面の反射光強度との強度比（正規反射光強度／非正規反射光強度）によって算出される補正係数を前記の測定用波長 λ_1 における非正規焦点面の反射光強度に乗算することによって得られる補正済非正規反射光強度及び前記の測定用波長 λ_1 において測定される正規焦点面の反射光強度を用いて、ランベルト・ベールの法則に従って、前記の正規焦点面と非正規焦点面との間に挟まれた領域に存在する物質の含有量を計算するための演算処理手段と、を有することを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の測定装置は、前記の正規焦点面及び非正規焦点面の深さ位置の調整を容易にするために、前記のビームスプリッターの通過によって少なくとも 2 個以上に分かれた反射光のうち、集光する光を並行光にする凹レンズを、少なくとも 1 つの光路の光軸上に搭載することによって、前記の 2 個以上のそれぞれの光路の光軸上に配置されるレンズの屈折率の合計が前記のそれぞれの光路で異なるように構成されることを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置。

【請求項 8】

生体組織内に存在し、近赤外域に特異的な光吸収を有する物質の含有量の測定装置であって、少なくとも、

前記の特異的な光吸収を示す波長の少なくとも 1 つの波長 λ_1 で発光する近赤外線光源及び前記の物質に光吸収されにくい波長の少なくとも 1 つの波長 λ_2 で発光する近赤外線光源と、

無限系対物レンズ若しくは有限系対物レンズと、

入射光又は反射光を分けるためのビームスプリッターと、

生体組織の表面から深さの異なる測定位置を正規焦点面及び非正規焦点面としたときに、前記の正規焦点面及び非正規焦点面からの反射光強度を、光軸方向に移動可能な結像レンズとピンホールとを有する共焦点光学系、及び前記の無限系対物レンズ若しくは有限系対物レンズと前記の共焦点光学系との間に配置する光軸方向に移動可能なレンズ又は交換可能な焦点距離の異なるレンズ群から構成される焦点位置の切り替えが可能な光学系によって収束させる手段と、

波長 λ_1 の近赤外線強度を識別できる近赤外線検出器及び波長 λ_2 の近赤外線強度を識別できる近赤外線検出器と、

前記の補正用波長 λ_2 における正規焦点面の反射光強度と非正規焦点面の反射光強度との強度比（正規反射光強度／非正規反射光強度）によって算出される補正係数を、前記の測定用波長 λ_1 における非正規焦点面の反射光強度に乗算することによって得られる補正済非正規反射光強度及び前記の測定用波長 λ_1 において測定される正規焦点面の反射光強度を用いて、ランベルト・ベールの法則に従って、前記の正規焦点面と非正規焦点面との間に挟まれた領域に存在する物質の含有量を計算するための演算処理手段と、を有することを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００１６

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００１６】

また、前記の特許文献４に記載の酸素飽和度測定方法と装置は、測定対象が酸素化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの２種類であるときに適用することができるが、生体組織内部の体液成分や水分のように１種類に限られる場合には測定精度が大きく低下するという問題がある。これは、皮下の特定の深さの位置にある正規焦点面と非正規焦点面の領域で、入射光が減衰する要素、例えば両者の面の間で発生する「光反射」による光減衰と「光吸収」による光減衰を区別できないためである。前記の特許文献４に記載されているように酸素飽和度の算出であれば、酸素化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの両方で「光反射」による光減衰が発生するため、酸素化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの比を算出する際に、この問題は相殺されるか、若しくは両者の面の反射による入射光強度の比が既知であるため考慮しなくてもよくなる。しかし、体液成分量や水分量の測定は、１種類の測定対象の量から算出する必要があるため、「光反射」による光減衰が相殺できず、「光反射」と「光吸収」による光減衰が区別できないという問題を解決する方法が必要となる。さらに、前記の特許文献４に記載の「反射光がどの深さ位置から反射しているかを把握する技術」は、フーリエ解析による複雑な計測手段と計算手順が必要になる。

【手続補正３】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００２２

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００２２】

すなわち、本発明の構成は以下の通りである。

〔１〕本発明は、生体組織内に存在し、近赤外域に特異的な光吸収を有する物質の含有量の測定方法であって、次の（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）及び（Ｄ）、すなわち（Ａ）前記の特異的な光吸収を示す波長の少なくとも１つの波長 λ_1 を測定用波長とし、前記の物質に光吸収されにくい波長の少なくとも１つの波長 λ_2 を補正用波長として選び、生体組織の表面から深さの異なる測定位置を正規焦点面及び非正規焦点面としたときに、前記の波長 λ_1 及び波長 λ_2 において前記の正規焦点面及び非正規焦点面の反射光強度を共焦点光学系で測定する手段、（Ｂ）前記の補正用波長 λ_2 における正規焦点面の反射光強度と非正規焦点面の反射光強度との強度比（正規反射光強度／非正規反射光強度）によって補正係数を算出する手段、（Ｃ）前記の測定用波長 λ_1 における入射光の減衰要素である光反射と光吸収のうち、光反射の要素を相殺するために、前記の補正係数を前記の測定用波長 λ_1 における非正規焦点面の反射光強度に乗算して補正済非正規反射光強度を算出する手段、及び（Ｄ）前記の補正済非正規反射光強度及び前記の測定用波長 λ_1 において測定される正規焦点面の反射光強度を用いて、ランベルト・ベールの法則に従って、前記の正規焦点面と非正規焦点面との間に挟まれた領域に存在する前記物質の含有量を求める手段、を有することを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定方法を提供する。

〔２〕本発明は、前記の（Ａ）の手段において、前記の波長 λ_1 及び波長 λ_2 における反

射光強度の測定が、前記の正規焦点面からの反射光及び非正規焦点面からの反射光をそれぞれ別の共焦点光学系で同時に検出することによって行われることを特徴とする前記〔1〕に記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法を提供する。

〔3〕本発明は、前記の（A）の手段において、前記の波長 λ_1 及び波長 λ_2 の反射光強度の測定が、前記の正規焦点面からの反射光及び非正規焦点面からの反射光を、焦点位置の切り替えが可能な共焦点光学系で時系列的に検出することによって行われることを特徴とする前記〔1〕に記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法を提供する。

〔4〕本発明は、前記の（A）～（D）の手段を、前記生体組織内の深さ方向に設ける2箇所以上の深さ位置で繰り返して、前記生体組織における深度と前記生体組織内に存在する前記物質の含有量との関係を把握することによって、測定対象生体組織と測定対象外生体組織の前記物質の含有量を可視化して区別することの特徴とする前記〔1〕～〔3〕の何れかに記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法を提供する。

また、本発明は、前記の波長 λ_1 が、前記の特異的な光吸収を示す吸光度スペクトルにおいて吸収ピーク値の $1/2$ 以上の吸光度を示す波長領域内に含まれる少なくとも1つの波長であり、前記の波長 λ_2 が、前記の吸光度スペクトルにおいて吸収ピーク値の $1/2$ 未満の吸光度を示し、前記の波長領域内に含まれない波長の少なくとも1つの波長であることを特徴とする前記〔1〕～〔4〕に記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法であつてもよい。

〔5〕本発明は、前記の生体組織内に存在する物質量が、水分量であることを特徴とする前記〔1〕～〔4〕の何れかに記載の生体組織内に存在する物質量の測定方法を提供する。

〔6〕本発明は、生体組織内に存在し、近赤外域に特異的な光吸収を有する物質の含有量の測定装置であつて、少なくとも、前記の特異的な光吸収を示す波長の少なくとも1つの波長 λ_1 で発光する近赤外線光源及び前記の物質に光吸収されにくい波長の少なくとも1つの波長 λ_2 において発光する近赤外線光源と、無限系対物レンズ若しくは有限系対物レンズと、入射光又は反射光を分けるためのビームスプリッターと、生体組織の表面から深さの異なる測定位置を正規焦点面及び非正規焦点面としたときに、前記の正規焦点面及び非正規焦点面からの反射光強度をそれぞれ別の共焦点光学系によって収束させる手段と、波長 λ_1 の近赤外線強度を識別できる近赤外線検出器及び波長 λ_2 の近赤外線強度を識別できる近赤外線検出器と、前記の補正用波長 λ_2 における正規焦点面の反射光強度と非正規焦点面の反射光強度との強度比（正規反射光強度／非正規反射光強度）によって算出される補正係数を前記の測定用波長 λ_1 における非正規焦点面の反射光強度に乗算することによって得られる補正済非正規反射光強度及び前記の測定用波長 λ_1 において測定される正規焦点面の反射光強度を用いて、ランベルト・ベールの法則に従って、前記の正規焦点面と非正規焦点面との間に挟まれた領域に存在する物質の含有量を計算するための演算処理手段と、を有することを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置を提供する。

また、本発明は、前記〔6〕に記載の測定装置において、前記の波長 λ_1 又は波長 λ_2 の近赤外光がそれぞれ生体組織内に存在する物質に照射されるときに前記の正規焦点面又は非正規焦点面から発する反射光は、前記の無限系の対物レンズを通り、次いで前記のビームスプリッターの通過によって少なくとも2個以上に分けられ、前記2個以上に分けられた反射光のうち、前記の正規焦点面からの反射光は、前記のビームスプリッターから距離 a だけ離れた共焦点光学系ユニットの共焦点用結像レンズを通った後、前記の共焦点結像レンズから距離 b だけ離れた共焦点用ピンホールを通過して、近赤外線検出器で検出できるように構成され、さらに前記のビームスプリッターの通過後の反射光のうち、前記の非正規焦点面からの反射光は、前記のビームスプリッターから距離 c だけ離れた前記の共焦点光学系ユニットとは別の共焦点光学系ユニットの共焦点用結像レンズを通り、該共焦点結像レンズから距離 d だけ離れた前記の共焦点用ピンホールとは別の共焦点用ピンホールを通過して、前記の近赤外線検出器とは別の近赤外線検出器で検出できるように構成されており、前記の a と c との距離及び前記の b と d との距離を対比するとき、 $a = c$ 及び

$b \neq d$ 、 $a \neq c$ 及び $b = d$ 、若しくは $a \neq c$ 及び $b \neq d$ となるように、前記の異なる共焦点光学系ユニットのそれぞれが配置されることを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置であつてもよい。

また、本発明は、前記〔6〕に記載の測定装置において、前記の波長 λ_1 又は波長 λ_2 の近赤外光がそれぞれ生体組織内に存在する物質に照射されるときに前記の正規焦点面又は非正規焦点面から発する反射光は、前記の有限系の対物レンズを通り、次いで前記のビームスプリッターの通過によって少なくとも2個以上に分けられ、前記2個以上に分けられた反射光のうち、前記の正規焦点面からの反射光は、前記のビームスプリッターから距離 e だけ離れた共焦点光学系ユニットの共焦点用ピンホールを通った後、近赤外線検出器で検出できるように構成され、さらに前記のビームスプリッターの通過後の反射光のうち、前記の非正規焦点面からの反射光は、前記のビームスプリッターから距離 f だけ離れた前記の共焦点光学系ユニットとは別の共焦点光学系ユニットの共焦点用結像ピンホールを通った後、前記の近赤外線検出器とは別の近赤外線検出器で検出できるように構成されており、前記の e と f との距離を対比するとき、 $e \neq f$ となるように、前記の異なる共焦点光学系ユニットのそれぞれが配置されることを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置であつてもよい。

〔7〕本発明は、前記〔6〕に記載の測定装置が、前記の正規焦点面及び非正規焦点面の深さ位置の調整を容易にするために、前記のビームスプリッターの通過によって少なくとも2個以上に分かれた反射光のうち、集光する光を並行光にする凹レンズを、少なくとも1つの光路の光軸上に搭載することによって、前記の2個以上のそれぞれの光路の光軸上に配置されるレンズの屈折率の合計が前記のそれぞれの光路で異なるように構成されることを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置を提供する。

〔8〕本発明は、生体組織内に存在し、近赤外域に特異的な光吸収を有する物質の含有量の測定装置であつて、少なくとも、前記の特異的な光吸収を示す波長の少なくとも1つの波長 λ_1 で発光する近赤外線光源及び前記の物質に光吸収されにくい波長の少なくとも1つの波長 λ_2 で発光する近赤外線光源と、無限系対物レンズ若しくは有限系対物レンズと、入射光又は反射光を分けるためのビームスプリッターと、生体組織の表面から深さの異なる測定位置を正規焦点面及び非正規焦点面としたときに、前記の正規焦点面及び非正規焦点面からの反射光強度を、光軸方向に移動可能な結像レンズとピンホールとを有する共焦点光学系、及び前記の無限系対物レンズ若しくは有限系対物レンズと前記の共焦点光学系との間に配置する光軸方向に移動可能なレンズ又は交換可能な焦点距離の異なるレンズ群から構成される焦点位置の切り替えが可能な光学系によって収束させる手段と、波長 λ_1 の近赤外線強度を識別できる近赤外線検出器及び波長 λ_2 の近赤外線強度を識別できる近赤外線検出器と、前記の補正用波長 λ_2 における正規焦点面の反射光強度と非正規焦点面の反射光強度との強度比（正規反射光強度／非正規反射光強度）によって算出される補正係数を、前記の測定用波長 λ_1 における非正規焦点面の反射光強度に乗算することによって得られる補正済非正規反射光強度及び前記の測定用波長 λ_1 において測定される正規焦点面の反射光強度を用いて、ランベルト・ベールの法則に従って、前記の正規焦点面と非正規焦点面との間に挟まれた領域に存在する物質の含有量を計算するための演算処理手段と、を有することを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置を提供する。

また、本発明は、前記の共焦点光学系ユニットの共焦点用結像レンズ、共焦点用ピンホール、近赤外線光検出器、及び凹レンズの少なくとも1つ以上の部品が光軸方向に移動可能な部品を有することを特徴とする前記〔6〕～〔8〕の何れかに記載の生体組織内に存在する物質量の測定装置であつてもよい。

また、本発明は、前記〔6〕～〔8〕に記載の測定装置が、さらに、前記測定装置を支持固定し、前記測定装置と前記生体組織の表面との距離を、前記生体組織内の深さ方向に設ける2箇所以上の深さ位置に応じて所要の長さに調整することによって測定深度を変えることができる手段を有することを特徴とする生体組織内に存在する物質量の測定装置であつてもよい。

また、本発明は、前記の前記の生体組織内に存在する物質の含有量が、水分量であるこ

とを特徴とする前記〔6〕～〔8〕に記載の生体組織内に存在する物質量の測定装置であつてもよい。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

第1の特徴は、共焦点光学系の対物レンズと共焦点ユニットの間にハーフミラー等のビームスプリッターを設置して光路を2個に分け、2個の光路上両方に光検出器を設置し、2個の光路それぞれに対してハーフミラー等のビームスプリッターと光検出器との間に、共焦点ユニットの共焦点用結像レンズと共焦点用ピンホールを設置し、少なくとも片方の光路に並行光でない光を平行にする凹レンズの機能を有する光学レンズを設置し、それぞれの光路で1個の焦点面だけからの反射光が共焦点用ピンホールを通過できる機能を有し、異なる深さにある2個の焦点面を正規焦点面と非正規焦点面として、正規焦点面だけからの反射光を正規反射光として、非正規焦点面からの反射光を非正規反射光として、正規反射光と非正規反射光をそれぞれの光検出器から同時に取得する機能を有する装置である。

。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

本発明で使用する無限系の対物レンズを使用した共焦点光学系に対して、対物レンズと共焦点ユニットの間にハーフミラー等のビームスプリッターを設置して光路が2個に分けられる。ここで、共焦点ユニットとは、共焦点用のピンホールと、光を集光する機能を有する光学レンズを有するものとする。このとき、ハーフミラー等のビームスプリッターを設置する位置は、出来るだけ対物レンズに近いことが望ましい。ハーフミラーは2個の光路の光強度が等しい強度で分けられるため望ましい。ハーフミラーの角度は、光路に対して45度の角度で設置し、2個の光路の角度が90度になることが望ましい。ただし、ここで光路を分ける数は2個と記載したが、これは説明を簡潔にするためのものであって、光路を2個以上に分けた装置として設計することも可能である。また、入射光源の光路は、内容を分かりやすくするため省略する。