

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5848608号
(P5848608)

(45) 発行日 平成28年1月27日 (2016. 1. 27)

(24) 登録日 平成27年12月4日 (2015. 12. 4)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 5/08 (2006. 01)	A 6 1 B 5/08 Z D M
A 6 1 B 10/00 (2006. 01)	A 6 1 B 10/00 L
G O 1 N 33/497 (2006. 01)	G O 1 N 33/497 A

請求項の数 51 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2011-538714 (P2011-538714)	(73) 特許権者	511131974
(86) (22) 出願日	平成21年11月30日 (2009. 11. 30)		トリコーンテック コーポレーション
(65) 公表番号	特表2012-510319 (P2012-510319A)		TricornTech Corpora tion
(43) 公表日	平成24年5月10日 (2012. 5. 10)		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/066103		138, サンノゼ, オプティカル コート
(87) 国際公開番号	W02010/065452		5941, サンノゼ バイオセンター
(87) 国際公開日	平成22年6月10日 (2010. 6. 10)	(74) 代理人	100090251
審査請求日	平成24年11月26日 (2012. 11. 26)		弁理士 森田 憲一
(31) 優先権主張番号	61/118, 977	(74) 代理人	100139594
(32) 優先日	平成20年12月1日 (2008. 12. 1)		弁理士 山口 健次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ワン リーベン
			アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95
			052, サンノゼ, バンクロフト ウェイ
			6423

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 喘息、結核及び肺癌の診断及び疾患管理のための呼気分析システム及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検者が喘息に罹患しているか否かの検出、又は喘息に罹患している被検者のモニタリングの補助方法であって：

検出器アレイモジュールに取り付けられたガスクロマトグラフモジュールを有する携帯用装置において、前記被検者により吸気されるべき周囲空気を受け取る工程であって、前記携帯用装置はガスクロマトグラフモジュール及び検出器アレイモジュールを含むものとし；

前記周囲空気におけるバックグラウンドVOC含量の少なくとも一部を除去するために、揮発性有機化合物（VOC）フィルターにより前記周囲空気を濾過する工程；

前記周囲空気からバックグラウンドNO含量の少なくとも一部を除去するために、一酸化窒素（NO）フィルターにより前記周囲空気をさらに濾過する工程；

前記携帯用装置において、吸気されるべき周囲空気の少なくとも一部を前記被検者に供給する工程；

前記携帯用装置において前記被検者からの呼気を受け取る工程；

前記携帯用装置上の検出器アレイモジュールにより前記被検者からの呼気に基づくシグナルを生成する工程であって、前記シグナルは、呼気中のバイオマーカーの1又はそれ以上の指標となるものとし；及び

前記携帯用装置上に配置された分析手段が、前記生成されたシグナルを分析し、前記被検者が喘息に罹患しているか否かを決定するか又は喘息に罹患している被検者をモニタリン

10

20

グする工程、
を含む、前記補助方法。

【請求項 2】

前記装置がハンドヘルド装置である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記生成されたシグナルを分析する工程が、喘息の重症度レベルを決定する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記被験者の前記呼気が N O を含むかどうかを検出する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記被験者の前記呼気が V O C を含むかどうかを検出する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 V O C が、4 - メチルオクタン、2 , 4 - ジメチルヘプタン、イソプロパノール、トルエン、イソプレン、アルカン、アセチック、アセトン、2 , 6 , 1 1 - トリメチルドデカン、3 , 7 - ジメチルウンデカン、2 , 3 - ジメチルヘプタン及びそれらの組み合わせからなる群から選択される構成員である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

治療の効果をモニタリングするために、前記携帯用装置により定期的な呼気試料を得る工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記装置が スパイロメーター を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 スパイロメーター が被験者からの呼気の流量及び流速を測定及び / 又は制御する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記被験者からの呼気が、流速を含み、そして前記 スパイロメーター が前記呼気の流速を調整する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記被検者からの呼気が、前記被検者の肺と流体連絡している人工呼吸器を通して受け取られる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記装置が予備濃縮器を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記予備濃縮器が、N O 及び V O C 類に対して親和性を有する物質を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記被検者に対する環境的警告を前記装置により提示するために周囲空気をモニタリングする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記携帯用装置により前記周囲空気をモニタリングする工程；

前記周囲空気におけるバックグラウンド V O C 含量のベースライン濃度レベルが、閾値レベルを超えた場合に、前記被験者に対して環境的警告を提示する工程；
をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記検出器アレイモジュールが M E M S センサアレイを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記生成されたシグナルの分析がパターン認識アルゴリズムによるものである、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記検出器アレイモジュールが着脱可能及び交換可能である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記予備濃縮器及びガスクロマトグラフモジュールが使い捨てである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 20】

前記装置がマウスピースを更に含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記マウスピースが着脱可能、交換可能及び使い捨てである、請求項 20 に記載の方法。

10

【請求項 22】

被検者が結核に罹患しているか否かの検出、又は結核に罹患している被検者のモニタリングの補助方法であって：

検出器アレイモジュールに取り付けられたガスクロマトグラフモジュールを有する携帯用装置において、前記被験者により吸気されるべき周囲空気を受け取る工程であって、前記携帯用装置はガスクロマトグラフモジュール及び検出器アレイモジュールを含むものとし；

前記周囲空気におけるバックグラウンド VOC 含量の少なくとも一部を除去するために、揮発性有機化合物 (VOC) フィルターにより前記周囲空気を濾過する工程；

前記周囲空気からバックグラウンド NO 含量の少なくとも一部を除去するために、一酸化窒素 (NO) フィルターにより前記周囲空気をさらに濾過する工程；

20

前記携帯用装置において、吸気されるべき周囲空気の少なくとも一部を前記被験者に供給する工程；

前記携帯用装置において前記被験者からの呼気を受け取る工程；

前記携帯用装置上の検出器アレイモジュールにより前記被験者からの呼気に基づくシグナルを生成する工程であって、前記シグナルは、呼気中のバイオマーカーの 1 又はそれ以上の指標となるものとし；及び

前記携帯用装置上に配置された分析手段が、前記生成されたシグナルを分析し、前記被験者が結核に罹患しているか否かを決定するか又は結核に罹患している被検者をモニタリングする工程、

30

を含む、前記補助方法。

【請求項 23】

前記装置がハンドヘルド装置である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記被験者の前記呼気が VOC を含むかどうかを決定する工程をさらに含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

前記呼気が、ヒト結核菌、ウシ結核菌及びそれらの組み合わせからなる群から選択される構成員からのオフガスを含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 26】

治療の効果をモニタリングするために、前記携帯用装置により定期的な呼気試料を得る工程をさらに含む、請求項 22 に記載の方法。

40

【請求項 27】

前記装置がスパイロメーターを更に含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 28】

前記スパイロメーターが被験者からの呼気の流量及び流速を測定及び / 又は制御する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記被験者からの呼気が、流速を含み、そして前記スパイロメーターが前記呼気の流速を調整する、請求項 27 に記載の方法。

50

【請求項 3 0】

前記被検者からの呼気が、前記被検者の肺と流体連絡している人工呼吸器を通して受け取られる、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記装置が予備濃縮器を更に含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記予備濃縮器が、V O C 類に対して親和性を有する物質を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記被検者に対する環境的警告のために周囲空気をモニタリングする、請求項 2 2 に記載の方法。

10

【請求項 3 4】

前記携帯用装置により前記周囲空気をモニタリングする工程；
前記周囲空気におけるバックグラウンド V O C 含量のベースライン濃度レベルが、閾値レベルを超えた場合に、前記被験者に対して環境的警告を提示する工程；
をさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記検出器アレイモジュールが M E M S センサアレイを含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 6】

20

前記検出器アレイモジュールが着脱可能、交換可能又は使い捨てである、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記生成されたシグナルがパターン認識アルゴリズムを用いて分析される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 8】

被検者が肺癌に罹患しているか否かの検出、又は肺癌に罹患している被検者のモニタリングの補助方法であって：

検出器アレイモジュールに取り付けられたガスクロマトグラフモジュールを有する携帯用装置において、前記被験者により吸気されるべき周囲空気を受け取る工程であって、前記携帯用装置はガスクロマトグラフモジュール及び検出器アレイモジュールを含むものとし；

30

前記周囲空気におけるバックグラウンド V O C 含量の少なくとも一部を除去するために、揮発性有機化合物 (V O C) フィルターにより前記周囲空気を濾過する工程；

前記周囲空気からバックグラウンド N O 含量の少なくとも一部を除去するために、一酸化窒素 (N O) フィルターにより前記周囲空気をさらに濾過する工程；

前記携帯用装置において、吸気されるべき周囲空気の少なくとも一部を前記被験者に供給する工程；

前記携帯用装置において前記被験者からの呼気を受け取る工程；

前記携帯用装置上の検出器アレイモジュールにより前記被験者からの呼気に基づくシグナルを生成する工程であって、前記シグナルは、呼気中のバイオマーカーの 1 又はそれ以上の指標となるものとし；及び

40

前記携帯用装置上に配置された分析手段が、前記生成されたシグナルを分析し、前記被験者が肺癌に罹患しているか否かを決定するか又は肺癌に罹患している被検者をモニタリングする工程、

を含む、前記補助方法。

【請求項 3 9】

前記装置がハンドヘルド装置である、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記被験者の前記呼気が V O C を含むかどうかを決定する工程をさらに含む、請求項 3

50

8 に記載の方法。

【請求項 4 1】

治療の効果をモニタリングするために、前記携帯用装置により定期的な呼気試料を得る工程をさらに含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記装置がスパイロメーターを更に含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記スパイロメーターが被験者からの呼気の流量及び流速を測定及び／又は制御する請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記被験者からの呼気が、流速を含み、そして前記スパイロメーターが前記呼気の流速を調整する、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記被検者からの呼気が、前記被検者の肺と流体連絡している人工呼吸器を通して受け取られる、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記装置が予備濃縮器を更に含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記予備濃縮器が、VOC 類に対して親和性を有する物質を含む、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記被検者に対する環境的警告のために周囲空気をモニタリングする、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 9】

被検者が呼吸器疾患に罹患しているか否かを検出するか又は呼吸器疾患に罹患している被検者をモニタリングするシステムであって：

検出器アレイモジュールに取り付けられたガスクロマトグラフモジュールを有する携帯用装置において、前記被験者により吸気されるべき周囲空気を受け取る手段であって、前記携帯用装置はガスクロマトグラフモジュール及び検出器アレイモジュールを含むものとし；

前記周囲空気におけるバックグラウンド VOC 含量の少なくとも一部を除去するための、前記周囲空気濾過用の揮発性有機化合物 (VOC) 濾過手段；

前記周囲空気におけるバックグラウンド NO 含量の少なくとも一部を除去するための、前記周囲空気濾過用の一酸化窒素 (NO) 濾過手段；

前記携帯用装置において、吸気されるべき周囲空気の少なくとも一部を前記被験者に供給する手段；

前記携帯用装置において前記被験者からの呼気を受け取る手段；

前記携帯用装置上の検出器アレイモジュールにより前記被験者からの呼気に基づくシグナルを生成する手段であって、前記シグナルは、呼気中のバイオマーカーの 1 又はそれ以上の指標となるものとし；及び

前記携帯用装置上に配置された分析手段が、前記生成されたシグナルを分析し、前記被験者が呼吸器疾患に罹患しているか否かを決定するか又は呼吸器疾患に罹患している前記被験者をモニタリングする手段、

を含む、前記システム。

【請求項 5 0】

前記周囲空気濾過用の揮発性有機化合物 (VOC) 濾過手段及び一酸化窒素 (NO) 濾過手段が、前記被験者に吸気されるべき清浄な空気を生成するために、周囲空気中のバックグラウンドの NO 含量とバックグラウンドの VOC 含量を除去する、請求項 4 9 に記載のシステム。

【請求項 5 1】

前記ガスクロマトアレイモジュールが、前記被験者からの呼気と関連している流体を、流体連絡を通して前記検出器アレイモジュールに出力し、前記システムが、前記ガスクロマトグラフモジュールにより流体中のそれぞれの化学物質を時間領域で分離する手段をさらに含み、それによって異なる化学物質が、ガスクロマトグラフモジュールから時間にわたって別々に出力され、そして前記シグナルが、前記流体中のそれぞれの化学物質に基づいて生産されるものとする、請求項 49 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

《関連出願に対する相互参照》

本願は、2008年12月1日出願の米国仮特許出願第61/118,977号の優先権を主張するものであって、その内容の全体はあらゆる目的で参照することにより本願明細書中に組み込まれる。

【0002】

《発明の分野》

本発明は、ガスセンサ技術を用いて、呼吸器疾患（例えば、感染及び慢性疾患、とりわけ喘息、結核及び肺癌）を低コストで迅速且つ正確に診断する及びモニタリングするシステム及び方法を提供する。

【0003】

20

《発明の背景》

ヒトの呼気分析についての臨床研究によって、ヒトの息からの一定の微量ガスが一定の疾患、とりわけ肺に関連した疾患、例えば、喘息、結核（TB）、及び肺癌と関連していることが発見された（M. Philips, et al., Cancer Biomarkers, 3:95-109 (2007); M. Philips, et al., Tuberculosis, 87:44-52 (2007) 参照）。他の適用において、ガス分析を用いてヒトの存在と適合しない危険物又は漏出ガス、例えば、メタン、一酸化炭素又は二酸化炭素の存在を測定することができる。

【0004】

現在のガス分析システムはまだ、大型で高価な実験室用機器、例えば、ガスクロマトグラフィー（GC）及びマススペクトロメトリー（MS）に大きく依存している。これらの機器の大部分（とりわけ、質量分析装置）は、その大きさを有意に減少させることを阻む操作特性を有しており、このことは現在のガス分析システムが大型で高価なデバイスでありそして操作が面倒であることを意味する（例えば、実験室サイズのGC/MS）。

30

【0005】

現在のガス分析装置は高価であることに加えて、その大きなサイズがこれらの機器の普及を妨げている。ポイントオブケア分析は極めて有益なものに違いないが、現在利用できるシステムはない。

【0006】

喘息は、咳、喘鳴、胸部絞扼感（chest tightness）及び呼吸苦（respiratory discomfort）という再発エピソードにより特徴付けられる慢性の肺疾患である。肺炎症は、喘息の発作を引き起こすことがある気管支収縮、及びこの慢性疾患の進行の一因となる。米国内で2,000万人を超える人が喘息を罹っていると推定される。米国心臓肺血液研究所（The National Heart Lung and Blood Institute）は、毎年の直接的及び間接的な健康管理コストのうち喘息が161億ドルを占めると指摘している。

40

【0007】

TBによって毎年およそ200万人もの人が亡くなっており、そしてTBは世界中で最もよく研究されている死をもたらす病因の一つである。TBの診断は、その認識されている乏しい業績にもかかわらず、数十年間も変わらないままであった。現在の診断方法は、喀痰塗抹標本の顕微鏡検査、培養、及び胸部X線を含む。しかしながら、これらの方法はいずれも低い感度（塗抹標本の顕微鏡検査で45～60%）、低い特異度（X線で～66

50

%)であり、又は大変に時間がかかる(培養の場合に3~6週間)。

【0008】

最近の研究は、患者の呼気中のVOC類及び培養したマイクロバクテリアのガスに基づくGC/MS機器を用いたTB試験が極めて高い感度及び特異度を有することを示している(Michael Phillips, et al., Tuberculosis 87:44-52 (2007); Reinhard Fend, J. Clin. Microb., p. 2039-2045 (June 2006) 参照)。しかし、この方法はとても複雑な設定を必要とするため当該分野で用いるには実用的でない。

【0009】

肺癌は肺の組織における制御されない細胞増殖の疾患である。原発性肺癌の大部分は、上皮細胞から生じた肺の癌腫である。男性において癌に関連した死の最も一般的な原因であり及び女性においても最も一般的な原因である肺癌は、世界中で毎年130万人の死の原因となっている。肺癌の主たる型は、小細胞肺癌(SCLC)及び非小細胞肺癌(NSCLC)である。治療が異なるため、その区別は重要であり;すなわち、非小細胞肺癌(NSCLC)は外科的処置により治療されることがあるのに対し、小細胞肺癌(SCLC)は通常、化学療法及び放射線照射に対してより良好に反応する。

【0010】

喘息、結核及び肺癌の検出及び診断のためのヒトの呼気分析を可能とするシステム及び方法が必要である。呼気分析及び周囲空気のモニタリングを行なうための使い易くそして高い感度及び特異度を有するデバイスが必要である。本発明はこれら及び他の要求を満足させるものである。

【0011】

《発明の概要》

本発明は、呼吸器疾患、肺感染症及び慢性疾患の検出、診断及びモニタリングのためのヒト呼気分析を可能にするシステム及び方法を提供する。薬効試験の方法も開示する。

【0012】

或る実施態様において、本発明は、被検者が喘息に罹患しているか否かを検出するか又は喘息に罹患している被検者をモニタリングする方法であって:

前記被検者からの息を装置と接触させる工程、ここで、前記装置はガスクロマトグラフを備えており、前記ガスクロマトグラフは検出器アレイに流体的に連結されてシグナルを生成するものとする;及び

前記検出器アレイからのシグナルを分析して前記被検者が喘息に罹患しているか否かを決定する工程;

を含む、前記方法を提供する。

【0013】

好ましい態様において、前記装置は、ガスクロマトグラフの上流に予備濃縮器を更に含む。

【0014】

有利なことに、本発明のシステム及び方法は、VOC類、及び/又はNO、及び/又は呼吸流速を検出することによって、喘息の段階及び重症度をモニタリングする特異度、感度及びダイナミックレンジを従来技術よりも増大させる。

【0015】

或る観点において、本発明のシステム及び方法は、軽度の喘息に罹患しているか又は喘息に罹患していない患者についてVOC類をモニタリングすることができる。周囲空気をモニタリングし、そして、参照用のバックグラウンドシグナルとして保存することができる。或る観点において、患者が吸入する前に周囲空気を濾過する。別の実施態様において、バックグラウンドシグナルを保存した後、呼気から検出されたシグナルからそのバックグラウンドシグナルをフィルター処理又は減算する。

【0016】

或る場合には、投薬に関する決定は、例えば、薬物治療の前、その間及び/又は後に、VOC類、NO、及び流速をモニタリングすることにより管理することができる。更に、

本明細書に開示のシステム及び方法は、喘息患者に対して環境汚染物質についての早期警告を与え、そのことにより一定の環境中のVOC類を回避するよう患者に注意を促す。

【0017】

本明細書に開示の方法及びシステムは、種々のフォーマット及びプラットフォーム、例えば、携帯用、ハンドヘルド又は実験室用機器において実行することができる。前記装置は、ガス分析器、例えば、GC/MS、GC/FID、GC/レーザー光検出器、GC/ナノ粒子センサ、GC/QCM及びeNose装置に含められるか又は統合することができる。

【0018】

別の態様において、本発明は、正確、迅速な及び携帯用であるTBの検出のシステム及び方法、例えば、驚くほど手頃な価格であるポイントオブケアサービスを提供する。

10

【0019】

同様に、本発明は、被検者が結核に罹患しているか否かを検出するか又は結核に罹患している被検者をモニタリングする方法であって：

被検者の試料からのヘッドスペース又は被検者の息を装置と接触させる工程、ここで、前記装置はガスクロマトグラフを備えており、前記ガスクロマトグラフは検出器アレイに流体的に連結されてシグナルを生成するものとする；及び

前記検出器アレイからのシグナルを分析して前記被検者が結核に罹患しているか否かを決定する工程；

を含む、前記方法を提供する。

20

【0020】

好ましい態様において、前記装置は、ガスクロマトグラフの上流に予備濃縮器を更に含む。

【0021】

有利なことに、本明細書に開示のシステム及び方法は、患者の呼気中のVOC類及び/又は培養されたTB菌のガスに基づくTB試験に対して特異度が高く、感度が高い。試験及び分析は迅速であり、数分間以内に行なうことができる。

【0022】

或る観点において、本発明のシステム及び方法は携帯用であり、そして投薬の前、その間及び後のTB患者のVOC類を安価に検出してTB患者の薬物治療を効果的に管理及び制御する。別の観点において、本発明のシステム及び方法は、種々の薬物治療の前、その間及び/又は後にTB培養物又は患者のVOC類をモニタリングして薬剤耐性TB菌に対する最も効果的な薬剤を同定する。

30

【0023】

更に、本明細書に開示のシステム及び方法は、患者の喀痰又は喀痰培養物からのヘッドスペースガス中の揮発性有機化合物(VOC類)をモニタリングして患者がTBに罹患しているか否かを診断する。

【0024】

或る他の観点において、本発明の方法及びシステムは、被検者の息、喀痰又は喀痰培養物を用いてTB感染を検出する。或る観点において、マイコバクテリウム培養物からのヘッドスペースサンプリングを用いて治療の間に薬剤耐性菌を検出することができる。医療専門家は、投薬の間のTB患者のVOC類を検出してTB患者の薬物治療を有効に管理及び制御することができる。更に、本明細書に記載の方法及びシステムは、薬剤耐性試験のための培養物からのVOC類のモニタリングを可能にする。

40

【0025】

更にまた別の実施態様において、本発明は被検者が肺癌に罹患しているか否かを検出するか又は肺癌に罹患している被検者をモニタリングする方法であって：

前記被検者からの息を装置と接触させる工程、ここで、前記装置はガスクロマトグラフを備えており、前記ガスクロマトグラフは検出器アレイに流体的に連結されてシグナルを生成するものとする；及び

50

前記検出器アレイからのシグナルを分析して前記被検者が肺癌に罹患しているか否かを決定する工程；

を含む、前記方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

好ましい態様において、前記装置は、ガスクロマトグラフの上流に予備濃縮器を更に含む。

【 0 0 2 7 】

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な記載及び図面から当業者に明白となるであろう。

【図面の簡単な説明】

10

【 0 0 2 8 】

【図 1 A - C】喘息の検出及びモニタリングについての本発明の或る実施態様を示し；パネル B は口腔及び肺の洗浄を示しそしてパネル C は口腔及び肺の洗浄を示す。

【 0 0 2 9 】

【図 2 A - B】喘息の検出及びモニタリングについての本発明の実施態様を示し；パネル B は喘息の検出及びモニタリングについての本発明の或る実施態様を示す。

【 0 0 3 0 】

【図 3】T B の検出及びモニタリングについての本発明の或る実施態様を示す。

【 0 0 3 1 】

【図 4 A - B】T B の検出及びモニタリングについての本発明の実施態様を示し；パネル B は T B の検出及びモニタリングについての本発明の或る実施態様を示す。

20

【 0 0 3 2 】

【図 5 A - B】T B の検出及びモニタリングについての本発明の実施態様を示し；パネル B は T B の検出及びモニタリングについての本発明の或る実施態様を示す。

【 0 0 3 3 】

【図 6】T B の検出及びモニタリングについての本発明の或る実施態様を示す。

【 0 0 3 4 】

【図 7】T B の検出及びモニタリングについての本発明の或る実施態様を示す。

【 0 0 3 5 】

【図 8】T B の検出及びモニタリングについての本発明の或る実施態様を示す。

30

【 0 0 3 6 】

【図 9】喘息の分類概要の或る実施態様を示す。

【 0 0 3 7 】

【図 10 A - B】喘息の検出の或る実施態様を示し、ここで V O C 類は、喘息なし又は軽度の喘息の検出及び診断に有効であり（パネル A）、そして N O は、軽度及び重度の喘息の検出に有効である（パネル B）。

【 0 0 3 8 】

《発明の詳細な記載》

《 I . 導入》

本発明は、呼吸器疾患（例えば、感染及び慢性疾患）の低コストで迅速且つ正確な診断及びモニタリングに有効なシステム及び方法を提供する。本明細書に開示のシステム及び方法は、ガス分析システム技術を用いて化学的及び生物学的マーカーガスを検出して、医療専門家及び / 又は患者に、喘息、T B 及び肺癌の低コストで迅速且つ正確な診断のための臨床データを提供する。薬効試験の方法も開示する。

40

【 0 0 3 9 】

《 I I . 態様》

《 A . 喘息》

或る観点において、本発明のシステム及び方法は、喘息の迅速且つ正確な診断及びモニタリングを提供する。喘息は、一般に、小児及び成人の気道に影響を与え、息切れ、胸の締め付けを引き起こし、そして咳、喘鳴及び呼吸苦を伴う慢性の炎症性疾患であると考え

50

られている。喘息の症状は人によって異なることがある。喘息の症状は、被検者への空気の流れの閉塞を更に含む。換言すれば、被検者の吸気及び呼気は、正常な個体の場合より少ない。このことは、典型的には、気道内部が炎症を起こし、刺激され、及び／又は腫大するために起こる。粘液分泌が気道を塞ぐこともあり、そして気道が炎症を起こす程度が増せば増すほど、気道はますます過敏となりより多くの症状を持続させることになる。炎症は、気管支痙攣と呼ばれる筋肉の緊張を引き起こし、次第に呼吸を困難にさせることもある。

【 0 0 4 0 】

図 1 A は、被検者が喘息に罹患しているか否かを検出するか又は喘息に罹患している被検者をモニタリングするシステム及び方法 1 0 0 が示された本発明の或る実施態様を表す。本発明の方法は、被検者 1 2 5 からの吸気からの周囲空気 1 1 0 を装置と接触させることを含む。吸気の流速及び流量 1 2 0 を場合により測定又は／及び制御し、そしてベースラインレベルとして（例えば、参照として）周囲の揮発性有機化合物（VOC 類）及び一酸化窒素（NO）を測定する。或る観点において、バックグラウンド又は周囲空気からフィルター（例えば、インライン）により VOC 類を濾過して除きそれによってそれらを除去する（1 2 9）。次いで、濾過した吸気が被検者 1 2 5 の肺に入る。その後、その呼気 1 3 0 が装置に入る。場合により、呼気 1 3 3 に対する予備濃縮器を設けることができる（例えば、インライン）。装置の一例は、予備濃縮器モジュール（吸気、呼気又はその両方に対して）、ガスクロマトグラフモジュール及び検出器アレイモジュール 1 5 0 を含む。検出器アレイモジュール 1 5 0 は種々のバイオマーカー 1 5 5（例えば、VOC 類及び NO）を示すシグナルを生成する。シグナルを分析して、被検者が喘息に罹患しているか否か及び／又はその重症度及び段階を決定する（1 6 0）。

【 0 0 4 1 】

或る観点において、携帯用のガス分析器は、場合により、呼気の流れを調整するモジュールを含む。望ましい流速となるように呼気を補助又は調整することができる。モジュール又は流量計 1 3 1（例えば、インライン）は、呼気 1 3 0 の気流速度を直接制御する。センサ室を通る分析対象物含有ガスの流速は変化することがあるが、モジュール又は流量計によってその速度を増加又は減少させることができる。或る実施態様において、約 2 0 0 mL / 分間～約 1 0 0 0 mL / 分間の流速を用いる。他の場合に、流速は約 3 0 0 mL / 分間～約 7 5 0 mL / 分間である。更に他の場合に、流速は約 4 0 0 mL / 分間～約 6 5 0 mL / 分間である。更にまた他の場合には、一定の速度、例えば、6 0 0 mL / 分間、1 0 0 0 mL / 分間、3 0 0 0 mL / 分間、又は 6 0 0 0 mL / 分間に流速を固定することができるが、実測値はこれらの流速に限定されない。

【 0 0 4 2 】

或る場合に、反復測定を行なう前に、本発明の方法は場合により、個体による純粋空気を用いた数回の深呼吸を行いそしてこの息を測定しない「肺洗浄」プロトコルを含む。更に、実測の前に場合により、口腔洗浄プロトコルを含めることができる。例えば、図 1 B を見ると、清浄水供給 1 6 5 を被検者に与えて被検者の口腔をすすぎ及び洗浄（1 6 8）した後、これを廃棄する。同様にして、清浄空気供給システム 1 7 0 を被検者 1 7 5 に与えて周囲空気を清浄にした後、呼気させる（1 8 5）。別の態様において、図 1 C に示すように、VOC 類及び NO（1 8 9）を含む周囲空気を濾過して全ての周囲 VOC 類及び NO を除去する（1 9 0）。この方法により、VOC 及び NO を含まない清浄空気をヒト肺 1 9 8 に通す。息を吐いて（1 9 9）肺を洗浄する。

【 0 0 4 3 】

或る場合において、ファン又はポンプを備えたモジュール 1 3 1 によって（図 1 A）、又は追加の空気、例えば、圧縮空気希釈することによって、呼気速度を増加させる。或る観点において、気相中の分析対象物は、その気相と別のガス、例えば、空気とを混合することによって更に希釈することができる。更に、所定の温度の水の中で空気（又は不活性ガス）をバブリングし、次いでそれを分析対象蒸気を含むガスと混合することにより、ガス試料中に湿気を導入することができる。空気流を制限するモジュールを用いて呼気の

流速を低減させることができる。

【 0 0 4 4 】

或る観点において、本明細書に開示の方法は、参照することにより本明細書中に組み込まれる 2008 年 6 月 17 日に出願された発明の名称「Handheld Breath Analysis Micro systems for Rapid Disease Classification, Disease Diagnostics and Health Monitoring」の米国特許出願第 12 / 140, 822 号に開示されるようなスモールフォームファクタを備えた携帯用ガス分析システム (PGAS) を用いる。或る観点において、呼気分析及び周囲空気モニタリングは医師及び患者によって日常的に行なうことができる。更に、本明細書に開示の方法及びシステムは、ベンチトップ又は中央試験室 (central-lab) 機器、例えば、GC / MS に適用することができる。

10

【 0 0 4 5 】

或る態様において、被検者の息は、例えば、喘息の検出、診断及びモニタリングに適したマーカー又はバイオマーカーを含んでいる。或る観点において、本発明の方法及びシステムによって検出されるバイオマーカーは、揮発性有機化合物 (VOC) 又は複数種の揮発性化合物 (VOC 類) である。或る観点において、VOC は、4 - メチルオクタン、2, 4 - ジメチルヘプタン、イソプロパノール、トルエン、イソプレン、アルカン、酢酸、アセトン、2, 6, 11 - トリメチルドデカン、3, 7 - ジメチルウンデカン、2, 3 - ジメチルヘプタン又はそれらの組み合わせからなる群から選択される構成員である。或る観点において、息ガス又はマーカーは一酸化窒素である。有利なことに、本発明の方法は、従来技術の方法と比べて高められた特異度及び広げられたダイナミックレンジで、呼気からの NO 及び VOC 類の両方を検出することができる。

20

【 0 0 4 6 】

或る他の場合において、呼気中の NO 濃度測定値は、治療の間の喘息制御と相互に関連している (例えば、Jones SL, Kittelson J, Cowan JO et al., Am J Respir Crit Care Med.;164:738-743 (2001); Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, et al., Eur. Respir. J., 19:1015-1019 (2002) 参照)。或る場合において、NO 濃度レベルは、気道炎症の総合的なマーカーであることができる。このように、或る実施態様において、NO 濃度レベルを VOC 類と共に用いて喘息を検出、診断及びモニタリングすることができる。

【 0 0 4 7 】

或る観点において、周囲空気を VOC 類についてモニタリングして参照用のベースラインレベルとして保存する。患者の肺に入る前に、吸入される空気を周囲 VOC 類から濾過する。言い換えれば、周囲 VOC 類を濾過することにより、被検者は VOC を含まない空気を吸う。吸気も流速及び流量について測定する。喘息評価に対して流速及び流量の参照と共に NO 及び VOC 類の検出のために呼気を捕集する。

30

【 0 0 4 8 】

好ましい観点において、喘息の段階及び重症度を決定する。VOC 濃度又は複数種の VOC 類を用いて喘息を間欠性、軽度、中等度又は喘息と特徴づけ又は診断する。別の態様において、NO 濃度レベルを用いて喘息を重度の喘息と特徴づける。喘息の段階は、通常、間欠性、軽度、中等度、重度又は前記の組み合わせ、例えば、軽度 ~ 中等度又は中等度 ~ 重度であると分類される。本発明のシステム及び方法は、喘息の診断に対して高い特異度及び高い感度を与える。有利なことに、本発明の方法及びシステムはダイナミックレンジを高め大変に正確となるので喘息の段階及び重症度 (例えば、重度から軽度) を識別することができる。

40

【 0 0 4 9 】

或る好ましい観点において、ヒトの呼気中の NO 濃度レベル並びに VOC 類の一致性及び量は、喘息の程度及び重症度と相関している。

【 0 0 5 0 】

「感度」という用語は、本明細書中で用いる場合、試料が陽性である場合、例えば、被検者が疾患 (例えば、喘息) に罹患している場合に、本発明の診断方法又はシステムが陽性の結果を与える確率をいう。感度は、真陽性及び偽陰性の合計で真陽性結果を割った数

50

値として計算される。感度は、本質的に、本発明の方法又はシステムが疾患（例えば、喘息）に罹患している者を該疾患に罹患していない者からどれだけよく正確に同定するかの尺度である。好ましい実施態様において、疾患（例えば、喘息）を分類する感度は、本発明のシステム及び方法を用いて、少なくとも約 90%、例えば、約 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は 99% である。

【0051】

「特異度」という用語は、試料が陽性でない、例えば、疾患（例えば、喘息）に罹患していないものである場合に、本発明の診断方法又はシステムが陰性の結果を与える確率をいう。特異度は、真陰性及び偽陽性の合計で真陰性結果を割った数値として計算される。特異度は、本質的に、本発明の方法又はシステムが疾患（例えば、喘息）に罹患してい

10

【0052】

或る好ましい観点において、本明細書に記載の方法及びシステムは、被検者についての流速及び流量測定を含む。装置は、吸気、呼気又は吸気と呼気との両方の流速及び/又は流量を測定する スパイロメーター を含む。或る場合に、患者は、気道狭窄を誘発するメタコリン中で呼吸する。この手順は、喘息の段階の計算に対して追加のデータを与えることができる。当業者であれば、本発明に有効な他の方法があることを知っているであろう。

20

【0053】

或る観点において、本発明の方法を用いて定期的な息試料によって治療の効果をモニタリングすることができる。例えば、吸入されたコルチコステロイドを用いる場合又は気管支拡張剤を用いる場合、その治療を本発明の方法を用いて評価することができる。

【0054】

或る観点において、本明細書に開示の方法は、好ましくは スパイロメーター を用いて、息、例えば、吸気、呼気又はその両方の流れを測定することを含む。スパイロメーターモジュール は、好ましくは、装置に不可欠である。或る場合に、呼吸からの気流の容積及び速度を測定する。被検者は、場合によりノーズクリップをつけ、使い捨て (disposable) のマウスピースを通して息を吸い及び息を吐く装置を使用することができる。次いで、息を約 2.0 リットル/分間で約 2 ~ 5 分間サンプリングして予備濃縮器を通して引くことにより VOC 類を捕捉する。同様にして、周囲の室内空気の試料を別の予備濃縮器上へ捕集する。或る観点において、被検者は病院内などで人工呼吸器を付けているので、本明細書に開示の装置は被検者の肺と流体連絡している。

30

【0055】

或る観点において、被検者の息は、被検者からの息を捕集するように構成されたバッグからのものである（例えば、米国特許第 5,465,728 号又は第 6,723,056 号参照）。装置の予備濃縮器モジュールを用いて息を濃縮することができる。或る観点において、予備濃縮器モジュールは対象の VOC 類に対して親和性を有する材料又は溶媒を含む。更なる分析のために予備濃縮モジュールを加熱して VOC を脱着する。

40

【0056】

有利には、一定の分析対象物、例えば、高い蒸気圧の分析対象物の場合、該分析対象物を吸着剤上で濃縮する。予備濃縮器を用いて試験試料中の分析対象物の濃度を高めることができる。予備濃縮器は、吸着剤材料からなるトラップである。吸着剤材料は、使用時に、ガス試料から分子を引き付けて該吸着剤の表面で濃縮する。引き続き、試料は「脱着」されて分析される。適当な予備濃縮材料として、以下に限定されるものではないが、高分子吸着剤材料、シラン処理されていないグラスウール、テフロン（商標）又は多孔性ガラス繊維等を挙げることができる。吸着剤材料は、管、例えば、スチール管に充填される。

【0057】

更に他の観点によれば、本発明の方法は環境的警告のための周囲空気のモニタリングを

50

提供する。周囲空気、例えば、ウイルス、アレルゲン、煙霧（fume）、及び煙をモニタリングすることによって、かかる有害成分の存在に関して喘息患者に警戒させることができる。個々の患者についての喘息を引き起こす要因に基づいて、例えば、パターン認識、により一定のガスにロックオンするように本明細書に記載の方法をプログラムすることができる。或る観点において、被検者の息から減算することができるバックグランドシグナルとして周囲空気を保存する。

【0058】

ここで図2Aを参照すると、そこに示されるように、本発明の方法は、患者が環境に入ることに注意を促す環境的警告のための周囲空気のモニタリング200を提供する。吸入する周囲空気210はバックグランドのVOC類及びNOガスを含む。装置は分析器215を含み、前記分析器215は、スパイロメーター（1）と、周囲空気中のVOC及びNOベースラインレベル217を出力するVOC検出器（2）及びNO検出器（3）を含む検出器アレイモジュールとを備えている。ベースラインレベルが極めて高い、すなわち、閾値を超えている場合には、警告、すなわち、赤色光又は音楽が発せられ、居住できないような（inhospitable）環境のユーザーに注意を促す。早期の環境的閉じ込めのために周囲空気、例えば、ウイルス、アレルゲン、煙霧、煙、塵埃等をモニタリングすることにより、本発明のシステム及び方法は喘息患者に警告する。個々の患者の喘息を引き起こす要因に基づいて、パターン認識アルゴリズムによって一定のガスをロックオンするように装置をプログラムすることができる。本発明のシステム及び方法は、実際に或る場合には、喘息患者に早期に警告するための特定のアレルゲンに対する個人専用の環境検出装置である。或る観点において、本発明のシステム及び方法は、操作しやすいようにマウスピース及びフィルター（例えば、使い捨て）220を備える。或る実施態様において、肺に入る前に周囲空気中のVOC類を物理的に濾過除去する。個体の肺230は、本発明のシステムを介して吸気し及び呼気する（240）手段を提供する。呼気240は250を通り分析器215に進む。呼気のVOC類及びNOの濃度並びに流速についての出力データ255を評価することができる。図2Bに示すように、別の実施態様において、次に、一定のアルゴリズムを用いたシグナル処理及びデータ操作を用いてバックグランド減算280を行なうことができる。次いで、喘息の重症度の定量的評価290を与えることができる。

【0059】

或る場合に、検出器アレイは着脱可能、交換可能及び／又は使い捨てである。検出器アレイは、特定の増強及び機能性のために「プラグインプレイ」モードで挿入及び取り外しをすることができる。

【0060】

本明細書に開示の方法は、被検者の進行を追跡する上で医療専門家又は患者にとって有益である被検者の状態の規則的なモニタリングを行なうという観点を含む。或る場合には、本明細書に記載の呼気分析は、被検者の息からVOC類を測定することにより気管支収縮の根本原因を提供することができる。特定の実施態様において、携帯用ガス分析システムを用いて投薬及び治療の効果をモニタリングすることができる。更に、在宅用装置を用いることによりこの能動的なモニタリングを通して個々の患者（個人専用の装置）に合わせた薬物治療を行なうことができる。

【0061】

或る観点において、医療専門家は、投薬前後の喘息患者のNO及びVOC類を検出する。これは、患者の薬物治療を管理及び／又は制御する効果的な手段となることができる。或る観点において、患者が治療後に高いNOレベルを有し続けている場合に、これは喘息によるものでなく体の別の領域の炎症によるものである。しかしながら、更なるVOC類を検出することは喘息の治療を示すことがある。

【0062】

或る観点において、種々の時間間隔で患者のNOレベル及びVOCレベルを測定する。例えば、T1（時点1）で患者の息を測定しそしてNOレベル及びVOC濃度レベルをモニタリング又は計算することができる。T1のしばらく後のT2（時点2）で、患者のN

10

20

30

40

50

Ｏレベル及びＶＯＣ濃度レベルを再度測定する。Ｔ１とＴ２との間の差は、１週間、２週間、３週間、１ヶ月間、２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、７ヶ月間、８ヶ月間、９ヶ月間、１０ヶ月間、１１ヶ月間、１年間、２年間等であることができる。

【００６３】

《Ｂ．結核（ＴＢ）》

更に他の実施態様において、本発明は、被検者が結核に罹患しているか否かの検出又は結核被検者のモニタリングの方法及びシステムを提供する。ここで図３を参照すると、図に示されるように、本発明の方法は、或る環境に入ることから患者を変更させる環境的警告のための周囲空気３１０のモニタリングを提供する。呼気３２０又は被検者の喀痰（例えば、粘液、痰、唾液等、図示せず）、又は喀痰培養物３３０からのヘッドスペースガスがＶＯＣ類３５０を含んでいると、それらはガス分析器と接触してシグナルを生成する。このシグナルを用いて、患者がＴＢに罹患しているか否か（３８０）を診断するか又はＴＢ感染が薬剤耐性であるか否かを診断し、ＴＢの管理等を行うことができる。或る場合に、反復測定を行なう前に、本発明の方法は、数回の深呼吸を行いそしてそれを測定しない「肺洗浄」プロトコルを含む。

【００６４】

或る好ましい観点において、本明細書に開示の方法及びシステムは、薬剤耐性ＴＢを防ぐための効果的な治療を患者が確実に受けられるようにする上で重要である。現在、ＭＧＩＴシステムによる相対的迅速培養試験（relative rapid culture test；例えば、９～１５日間）は、Ｏ₂消費を測定することにより９５～９７％の正確性（すなわち、許容値（accepted value）に対する近さの程度）を提供する。しかしながら、その試験は本発明の方法に比べるとまだかなり遅い。その試験は訓練された専門技術者や適正な細菌学的実験室設備を必要とし、また本発明の簡単で迅速な方法に比べて相対的に高価である。

【００６５】

或る観点において、本発明の方法及びシステムは、喀痰又は喀痰培養物への治療的処置あるいは薬物処理の前、その間及び／又は後で、患者の喀痰培養物からのヘッドスペースガス又は患者の息のＶＯＣ類をモニタリングして患者のＴＢ菌に対する最も有効な薬剤を同定する。また、能動的モニタリングは、投薬を止める最良のタイミングを決定することができる。

【００６６】

図４Ａに示すように、本明細書に開示の方法の或る実施態様４００において、被検者は、スパイロメーター（１）及びＶＯＣ検出器アレイ（２）を備えた分析器４１５を通されるバックグラウンドＶＯＣ類を含む周囲空気４１０を吸入する。出力データ４２０は閾値に対して測定される周囲ＶＯＣ類ベースラインレベルを有する。出力データが閾値を超えた場合には、警告４２１が伝えられる。或る場合に、本発明のシステム及び方法は、操作しやすいように使い捨てのマウスピース及びフィルター４２５を備える。周囲空気中のＶＯＣ類は、肺４３０に入る前に濾過される。個体の肺４３０は、本発明のシステムを介して吸気及び呼気する（４３５）手段を提供する。呼気は分析器４１５に進む。任意の態様において、装置は、予備濃縮器４４０（例えば、インライン）及び／又は流量計モジュール４４４（例えば、インライン）を含む。ＶＯＣ類を濃縮するために、呼気を濃縮することができる。更に、流量計モジュールは呼気の流れを調整することができる。望ましい流速となるように呼気を補助又は調整することができる。流量計モジュール４４４は、前記説明のように空気流を制限するか又は空気流を増加させることによって直接に空気流の速度を制御する。呼気中のＶＯＣ類について出力データ４５５の評価を行なうことができる。別の実施態様によれば、次に、シグナル処理及びデータ操作を用いてバックグラウンド減算４６０（例えば、図４Ｂ）を行なうことができる。有利なことに、次に、ＴＢ感染の定量的評価４８０を与えることができる。

【００６７】

図５Ａに示す別の実施態様５００において、被検者は、スパイロメーター（１）及びＶ

10

20

30

40

50

ＯＣ検出器（２）を備えた分析器５１５を通されるバックグランドＶＯＣ類を含む周囲空気５１０を吸入する。再び、出力データ５２０は閾値に対して測定される周囲ＶＯＣ類ベースラインレベルを有する。出力データが閾値を超えた場合には、警告５２１が伝えられる。或る場合に、本発明のシステム及び方法は、操作しやすいようにマウスピース及びフィルター（例えば、使い捨て）５２５を備える。周囲空気中のＶＯＣ類は、肺に入る前に濾過される。個体の肺５３０は、本発明のシステムを介して吸気し及び呼気する（５３５）手段を提供する。呼気は分析器５１５に進む。呼気中のＶＯＣ類について出力データ５５５の評価を行なうことができる。別の実施態様によれば、次に、シグナル処理及び一定のアルゴリズムを用いたデータ操作を用いてバックグランド減算５６０（例えば、図５Ｂ）を行なうことができる。有利なことに、治療の間に患者の状態をモニタリングすることによって、ＴＢ投薬の管理５８０を達成することができる。種々の薬物治療の前、その間及び後に本発明のシステム及び方法を用いることによって、個々の患者に対し最も有効な薬剤を選択することができる。

10

【００６８】

ここで、図６を参照すると、本発明の更に別の実施態様６００が示される。図６に示されるように、分析器６２０を介して喀痰培養物のヘッドスペースガス、又は息を評価し（６１０）及びマーカーＶＯＣ類の濃度６２１を測定する。有利なことに、種々の薬剤を用いて（６２２）、喀痰又は喀痰培養物６３３中の特定の細菌へのその効果を評価することができる。分析器６４５を介してヘッドスペースガス６４０を分析しそしてバイオマーカーの濃度を評価する（６５０）。本明細書に開示のシステム及び方法は、個々の患者の喀痰又は喀痰培養物に対する薬剤（例えば、薬剤Ａ、６２２）の効果を評価する。異なる薬剤（Ｂ－Ｚ）を用いてこの手順を繰り返すことにより最も有効な薬剤６３０を見出すことができる。この実施態様は、本明細書に開示のシステム及び方法の臨床試験及び薬物研究への用途も意図している。

20

【００６９】

図７は、本発明の別の実施態様７００を示す。図７に示すように、ＴＢ汚染環境として高リスクである種々の場所、例えば、ＴＢ試験室、病院、クリニック、健康管理施設、ナーシングホーム、監獄、刑務所等７１０で周囲空気のサンプリングを行なうことができる。分析器７３０は、種々の濃度のＶＯＣ類の濃度７５０を評価する。ＶＯＣ類が閾値を超える場合には、警告が伝えられる（７８０）。

30

【００７０】

或る場合に、以下のものはＴＢ検出に役立つＶＯＣ類である：１－メチル－ナフタレン、３－ヘプタノン、メチルシクロデカン、２，２，４，６，６－ペンタメチル－ヘプタン、１－メチル－４－（１－メチルエチル）－ベンゼン、１，４－ジメチルシクロヘキサン、１，３－イソベンゾフランジオン、２，３－ジメチル－ペンタン、アセトアルデヒド、ジメチルベンゼンメタノール、シクロヘキサン、２，２’－ジメチル－１，１’－ビフェニル、及び２，３－ジヒドロ－１，１，３－トリメチル－３－フェニル－１Ｈ－インデン。他に、以下に限定されるものではないが、トランス１，３－ジメチル－シクロヘキサン、１，４－ジヒドロ－ベンゼン、１－オクタノール、２－ブタノン、カンフェン、４－メチル－デカン、３－エチル－２－メチル－ヘプタン、２，６－ジメチルオクタン、１，２，３，４－テトラメチルベンゼン、トランス－３，６，６－トリメチル－ビシクロ－３－１－１－ヘプト－２－エン、トランス１－エチル－４－メチル－シクロヘキサン、及び１－ピネンを挙げることができる。

40

【００７１】

更に、本発明のアプリケーションは、ベンチトップ又は中央試験室機器、例えば、ＧＣ／ＭＳ、又は電子鼻に適用することもできる。本明細書に開示の方法及びシステムは、患者の呼気中のＶＯＣ類及び培養マイクロバクテリアのヘッドスペースガスに基づくＴＢ試験について大変に高い感度及び特異度を可能にする。

【００７２】

50

図 8 は、本発明の更に別の実施態様 800 を示す。図 8 に示すように、本発明は、喀痰培養物、例えば、ヘッドスペース 810 をサンプリングする装置及び方法であって、分析器 830 が種々のマーカ－VOC 類の濃度 850 を評価するか、又は VOC 類濃度の経時的变化（例えば、濃度の勾配）をモニタリングする装置及び方法を提供する。本発明の装置及び方法は、VOC 類が閾値を超えることにより、又は、例えば、勾配が一定の値を超えることにより TB 感染という評価 870 を行なうことができる。患者に対して最も効果的であることについての種々の治療化合物を試験することができる。この方法により、種々の抗体を試験することを通じて個々の患者（個人専用の装置）に合わせた薬物治療を行なうことができる。この実施態様は、現在の TB 診断方法に取って代わることができ、そして、より迅速且つより正確となる。

10

【0073】

《C．肺癌》

更に他の実施態様によれば、本発明は、被検者が肺癌に罹患しているか否かの検出又は肺癌に罹っている被検者のモニタリングの方法及びシステムを提供する。或る場合に、肺癌に関する VOC 類として、限定的でなく、2 - ヘプタノン、4 - メチル - ナノン、ヘプタナール、2 - メチル - ノナン、1, 1' - ビシクロペンチル、ノナン、4 - メチル - オクタン、ヘキサナール、プロピル - シクロヘキサン、トリジュウテロアセトニトリル、5 - メチル - 2 - ヘキサナム、1 - ブチル - 2 - メチル、シス - シクロプロパン、1, 1, 3 - トリメチル - シクロヘキサン、2 - クロロ - 1 - (ジフルオロメトキシ) - 1, 1, 2 - トリフルオロ - エタン、3 - エチル - 2 - メチル - ヘプタン、1, 3 - ジメチル - , トランス - シクロヘキサン、3 - (メチルチオ) - 1 - プロペン、3, 6 - ジメチル - オクタン、2, 3 - ジメチル - ペンタン、クロロホルム、1 - (1 - メチル - 2 - シクロペンテン - 1 - イル) - エタノン、2 - シアノ - アセトアミド、4 - (1, 1 - ジメチルエチル) - シクロヘキサン、1 - メチル - 4 - (1 - メチルエチル), シクロヘキサン、1, 1 - ジメチル - シクロプロパン、2 - メトキシ - エチル、アセテート、1 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) ヒドラジン、トランス - アンチ - 1 - メチル - デカヒドロナフタレン、エチニル - ベンゼン、2 - メチルブチリデン - シクロペンタン、オクタヒドロ 4, 7 - エタノ - 1 H - インデン、5 - メトキシ - 1 - アザ - 6 - オキサビシクロ (3 . 1 . 0) ヘキサン、1, 1 - ジメチルシクロヘキサン、4 - (1 - メチルエチル) - ヘプタン、1, 4 - ジメチル - シス - シクロヘキサン、ペンタナール、3 - メチル - ノナン、1, 2, 3 - トリメチル - , (1 2 3) シクロヘキサン、2 - - ピネン、[10B] - トリエチルボラン、2, 5 - ジメチル - , シス - ピペラジン、デルタ - 4 - カレン、2 - メチル - 2 - メチルブチルプロパン酸エステル、3 - メチル - ペンタン及びそれらの組み合わせを挙げることができる。

20

30

【0074】

或る観点において、本明細書に記載の方法及びシステムは、2つの主要な型の肺癌、すなわち、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌を診断することができる。非小細胞肺癌 (NSCLC) は、肺癌の約 80% を占め、これらは扁平上皮癌、腺癌、及び肺胞細胞癌 (bronchioalveolar carcinoma) を含む。小細胞肺癌 (SCLC) は全ての肺癌の約 20% を占める。

40

【0075】

《III．センサアレイ》

或る観点において、検出器アレイは一つのセンサ又は複数のセンサを含む。或る観点において、センサは、表面微細加工センサ (MEMS) である。他の実施態様において、センサは、MEMS センサの少なくとも一部が表面の代わりに基板内部に形成されることを意味する、バルク微細加工センサであることができる。MEMS センサを用いたセンサアレイの更に他の実施態様は、表面微細加工センサとバルク微細加工センサとの組み合わせを含んでいることができる。アプリケーション及び要求される感度に応じて、異なるタイプのセンサ (MEMS タイプに限定されない) を用いることができる。用いることができる MEMS センサの例として、ケミレジスタ (chemiresistor)、バルク弾性波 (bulk ac

50

oustic wave) (BAW) センサ等を挙げることができる。他の実施態様において、検出器アレイは、非MEMSセンサであることができる1種又は2種以上のセンサを含む。検出器アレイに用いることができる非MEMSセンサの例として、石英若しくはガリウムヒ素基板を用いたSAW(表面弾性波(surface acoustic wave)) センサ又はQCM(水晶振動子マイクロバランス)を挙げることができる。

【0076】

或る観点において、各センサはコーティングを有する表面を含む。用いられる各コーティングは、検出すべき1種又は2種以上の特定の化学物質、例えば、(NO、VOC類)に対する親和性を有し、該コーティングはその対応する1種又は2種以上の化学物質を吸収するか又はそれと化学的に相互作用する。コーティングと化学物質との間の相互作用は、次に、センサの物理的特性、例えば、共振周波数、静電容量又は電気抵抗を変化させ、そしてその変化したセンサの物理的特性は変換器又は他の測定装置を用いて測定することができる。或る観点において、センサ用に選択される特定のコーティングは、センサアレイを用いて検出する化学物質に応じる。コーティングの化学親和力は温度に伴って大きく変化することがあるので、操作温度範囲はコーティングの選択において考慮すべきである。或る態様において、センサアレイを用いてヒトの息中の揮発性有機化合物、例えば、ベンゼン、トルエン、n-オクタン、エチルベンゼン、m-又はp-キシレン、-ピネン、d-リモネン、ノナール、ベンズアルデヒド、2-メチルヘキサン、及び4-メチルオクタンを検出する。異なるアプリケーションに用いることができるコーティングとしては、2,2-ビストリフルオロメチル-4,5-ジフルオロ-1,3-ジオキソール(PDD)とテトラフルオロエチレン(TFE)、PtC12(オレフィン)、C8-MPN等との非晶質コポリマーを挙げることができる。

【0077】

必要とされるセンサの数は、検出すべき種々の化学物質の数に、及びセンサに用いられるコーティングの性質に応じる。各コーティングが1種類の化学物質だけを吸収し又はそれと化学的に相互作用する態様において、センサの数は検出すべき化学物質の数と正確に一致することがあるが、他の実施態様においては、冗長性のために2個以上のセンサに所定のコーティングを施すことが望ましいことがある。或る観点において、コーティングに対する化学物質の関係は一对一の相関関係ではない。換言すれば、各コーティングは2種以上の異なる化学物質と反応しそして化学物質と所定のコーティングとの間の反応は化学物質が異なれば性質及び強度が変化する。従って、検出器アレイの反応は異なるガスに対して異なるパターンを有することがあるので、種々のコーティングを有するセンサを備えた検出器アレイが有効である。

【0078】

《IV. シグナル処理》

或る観点において、ニューラルネットワークアルゴリズム又は学習アルゴリズムによりシグナル分析を行なう。ニューラルネットワークを用いたパターン認識は当該分野では確立している。訓練セットを用いてニューラルネットワークを訓練しそしてその後に検証セットを用いて検証する。

【0079】

ニューラルネットワークは、コネクショニストの計算へのアプローチに基づく情報処理の数理又は計算モデルを用いる人工ニューロンの相互接続されたグループである。典型的には、ニューラルネットワークは、ネットワークを通じて流れる外部又は内部情報に基づきその構造を変化させる適応システムである。ニューラルネットワークの具体例として、フィードフォワードニューラルネットワーク、例えば、パーセプトロン、単層パーセプトロン、多層パーセプトロン、バックプロパゲーションネットワーク、ADALINEネットワーク、MADALINEネットワーク、ラーンマトリックス(Learnmatrix)ネットワーク、動径基底関数(RBF)ネットワーク、及び自己組織化マップ又はコホーネン自己組織化ネットワーク；リカレントニューラルネットワーク、例えば、単純リカレントネットワーク及びホップフィールドネットワーク；確率的ニューラルネットワーク、例えば

、ボルツマンマシン；モジュラーニューラルネットワーク、例えば、コミッティーオブマシンス（committee of machines）及び連想型（associative）ニューラルネットワーク；及び他のタイプのネットワーク、例えば、即時訓練型（instantaneously trained）ニューラルネットワーク、スパイキングニューラルネットワーク、ダイナミックニューラルネットワーク、及びカスケディング（cascading）ニューラルネットワークを挙げることができる。

【0080】

ニューラルネットワーク解析は、例えば、StatSoft社から入手することができるStatisticaデータ解析ソフトウェアを用いて行なうことができる。ニューラルネットワークの更なる説明は、例えば、Freeman et al., In “Neural Networks: Algorithms, Applications and Programming Techniques,” Addison-Wesley Publishing Company (1991); Zadeh, Information and Control, 8:338-353 (1965); Zadeh, “IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics,” 3:28-44 (1973); Gersho et al., In “Vector Quantization and Signal Compression,” Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, London (1992); 及びHassoun, “Fundamentals of Artificial Neural Networks,” MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London (1995) を参照されたい。

【0081】

VOC刺激警告のために周囲空気をモニタリングしそしてベースラインレベルとして保存する。吸気及び呼気の両方を流速及び流量について測定する。呼気を捕集しそして喘息評価に対するNO及びVOC類検出のためにバックグラウンドデータによってフィルター処理する。

【0082】

《V．実施例》

《実施例1》

2007米国喘息教育予防プログラム（NAEPP）ガイドラインに従って評価された種々の段階の喘息重症度について臨床試験を行なう。これらのガイドラインは、National Heart, Lung, and Blood Institute NAEPP Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Full Report 2007に記載されている。Expert Panel Report 3（図9参照）のガイドラインを用いて、600例の患者の障害（impairment）及びリスクを評価しそして1）間欠性；2）軽症；3）中等症；又は4）重症に分類する。Expert Panel Report 3は、153例の個体が間欠性の喘息に罹っており；101例の個体が軽症の喘息に罹っており；256例が中等症の喘息でありそして90例が重症の喘息であることを示す。

【0083】

2007NAEPPガイドラインに従って各患者の喘息の重症度を分類した後、600例の喘息患者から息試料を得る。例として化合物4-メチルオクタン、2,4-ジメチルヘプタン、イソプロパノール、トルエン、イソブレン、アルカン、アセチック（acetic）、アセトン、2,6,11-トリメチルドデカン、3,7-ジメチルウンデカン、及び2,3-ジメチルヘプタンを含む揮発性有機成分（VOC）及び一酸化窒素のレベルを測定する。周囲空気中のマーカーのベースラインレベルを測定し、そしてその周囲空気中のマーカーのベースラインレベルによって息試料レベルを調整する。

【0084】

各分類に対しこれらの息試料を用いて、VOC類及びNOレベルを決定する。試料の未知の病状を分類するために、未知の試料の特徴を比較する際の基礎、モデル、又はテンプレートとして働く、センサアレイの訓練データセットとしてこれらの試料のコHORT（300例）を用いる。訓練後に、訓練セットに用いなかった試料のコHORT（300例）を用いてセンサアレイを検証する。これは検証セットとして知られる。この試験から得られるデータを用いてセンサアレイの全ての精度パラメータを計算する。

【0085】

前記マーカー訓練に加えて、600例の各患者の肺活量データ測定を実施し、気管支拡張

10

20

30

40

50

張剤の投与前及び投与後の両方について1秒間努力呼気容量 (FEV_1) を測定する。データ解析ソフトウェアを用いて訓練セット及び検証セットにこの肺活量測定データを加える。センサアレイの感度、特異度、及び精度を計算する。

【0086】

図10A～Bに示すように、本明細書に記載の方法は、VOC類、NO、及び流速の全て又は前記のいずれかを検出することによって、喘息の重症度をモニタリングする特異度及びダイナミックレンジを増加させる。好ましくは、本明細書に記載のシステム及び方法は軽症の喘息に罹患した又は喘息に罹患していない患者についてVOC類をモニタリングし、一方で、軽症又は重症の喘息についてNOレベルを定量化する。

【0087】

《実施例2》

150例の喘息患者及び50例の喘息でない健常対照者からの息試料を得る。実施例1に記載のように、マーカーレベルを測定し、そして肺活量測定を実施する。訓練及び検証されたセンサアレイを用いて、150例の喘息患者を重症度の程度によって分類することができる。

【0088】

訓練したセンサアレイを用いて、200例の患者のそれぞれについて喘息重症度レベルを予測する。その後、2007NAEPPガイドラインによって150例の患者それぞれの喘息重症度レベルを分類し、そしてその結果を比較する。アルゴリズムの感度、特異度、及び精度を実施例1の結果と比較する。

【0089】

《実施例3》

センサアレイを開発して患者の息、喀痰及び喀痰培養物中のVOCレベルの測定によって結核感染を同定する。

【0090】

活動性結核に罹患した200例の患者、潜伏結核に罹患した200例の患者、及び100例の健常対照者から息及び喀痰試料を得る。各患者から採取した検体からヒト結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 生物を培養することによって結核の確定診断を行なう。

【0091】

500例の各患者からの検体から、ヒト結核菌又はウシ結核菌 (*Mycobacterium bovis*) からのオフガスを含む揮発性有機成分 (VOC) のマーカーのレベルを測定する。周囲空気中のマーカーの濃度によって結果を調整する。各分類に対してこれらの試料を用いて、VOC類を決定する。試料の未知の病状を分類するために、未知試料の特徴を比較する上での基礎、モデル、又はテンプレートとして働く、センサアレイの訓練データセットとしてこれらの試料のコホート (200例) を用いる。訓練した後、訓練セットに用いなかった試料のコホート (200例) を用いてセンサアレイを検証する。この試験から得られるデータを用いてセンサアレイの全ての精度パラメータを計算する。センサアレイの感度、特異度、及び精度を計算する。

【0092】

《実施例4》

活動性結核に罹患した100例の患者、潜伏結核に罹患した100例の患者、及び50例の健常対照者から息試料を得る。通常のスクリーニング技術によって、各患者の結核の存在及び重症度を同定する。実施例3に記載したように、マーカーレベルを測定する。

【0093】

実施例3に定義したアルゴリズムを用いて、各患者について結核分類を計算し、そしてその結果を、標準的スクリーニング技術によって同定された各患者の結核分類と比較する。センサアレイの感度、特異度、及び精度を実施例3の結果と比較する。

【0094】

《実施例5》

活動性結核に罹患した87例の患者から息試料を得る。ヒト結核菌のIS6110反復

10

20

30

40

50

性DNA要素を用いて各患者における結核の存在及び重症度を確認する。治療の前に、各患者から息VOC類を捕集する。イソニアジド、リファンピン（商品名：Rifadin）、エタンブトール（商品名：Myambutol）及びピラジナミドを含む種々の薬剤を用いてTBを治療する。患者は指示された通りに薬剤を服用する。治療の間、息試料は、患者がより良くなりそしてより健康に感じることを示す。息試料からのVOC類は患者がより良くなっていることを証明する。治療後、VOC類はTB感染がもはや存在しないことを証明する。

【0095】

同時分析において、87例の各患者の喀痰を培養する。分析器により各喀痰培養物のヘッドスペースガスを評価しそしてマーカーVOC類の濃度を決定する。同じ薬剤を用いて、喀痰培養物中の特定の細菌へのその薬剤の効果を評価する。本発明の方法は、薬剤の効果を評価して最も効果的な薬剤を見出す。

10

【0096】

《実施例6》

本実施例は、87例の患者を用いた臨床試験を表す。第I段階の研究において、87例の患者から息試料を得る。TBマイコバクテリア（Mycobacteria）のVOCマーカーを検証する。プロトコルは、（1）TB培養物、（2）NTM培養物、（3）口腔及び気道（respiratory track）中の微生物叢、及び（4）対照管（control tubes）のヘッドスペースの捕集を含む。次いで、TB培養物ヘッドスペースの特定のVOCマーカーの同定が可能となり、そしてそれを最適化する。

20

【0097】

第II段階において、患者の息からのVOCマーカーを確認しそして臨床試験プロトコルを確立する。プロトコルは、患者及び対照から喀痰及び息の双方の臨床試料を集めること；参照として喀痰試料について第I段階インビトロ試験を繰り返すこと；TB患者の息の特定VOCマーカーを同定することを含む。

【0098】

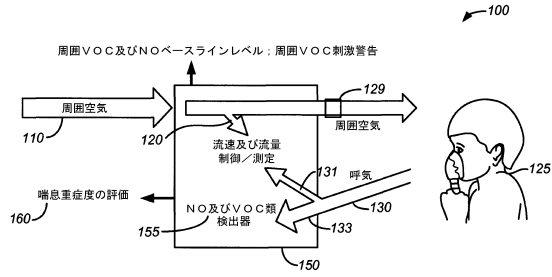
第III段階における、最適化のためのクロスサイト（cross-site）臨床試験。

【0099】

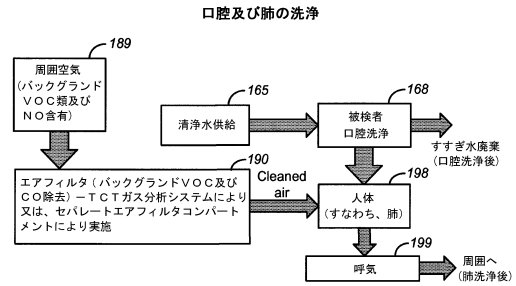
本明細書中に引用された全ての刊行物及び特許出願は、個別の刊行物又は特許出願それぞれが参考までに引用されるものであると明確に及び個々に示されたかのようにして参考までに本明細書中に引用する。上記の発明は、明確に理解されることを目的として説明及び実施例によって多少とも詳細に記載してきたが、特許請求の範囲に記載した発明の精神又は範囲から逸脱することなく一定の変化及び修正をなすことができるということは、本発明の教示に照らし当業者には容易に明らかとなるであろう。

30

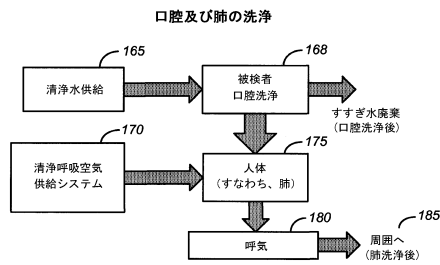
【図 1 A】



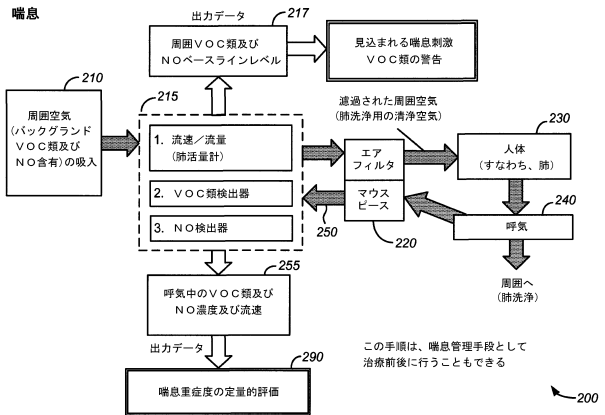
【図 1 C】



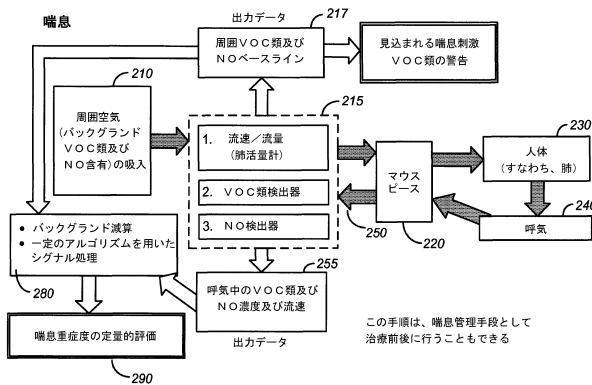
【図 1 B】



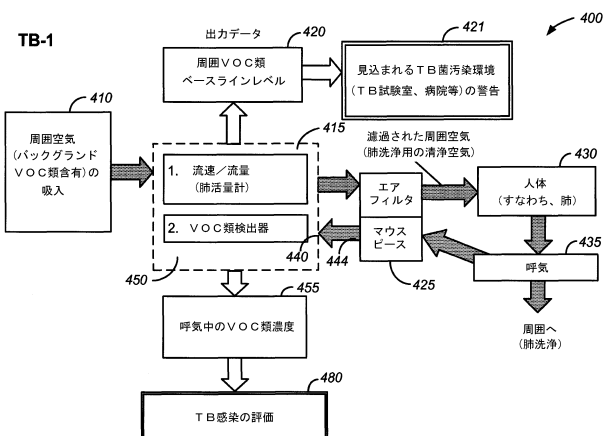
【図 2 A】



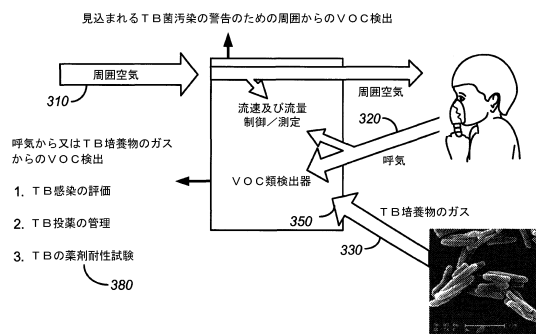
【図 2 B】



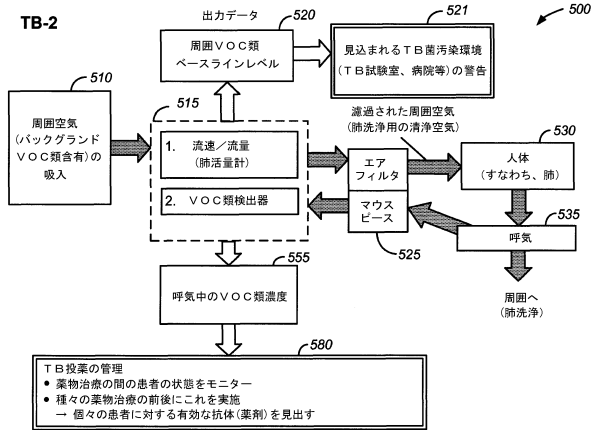
【図 4 A】



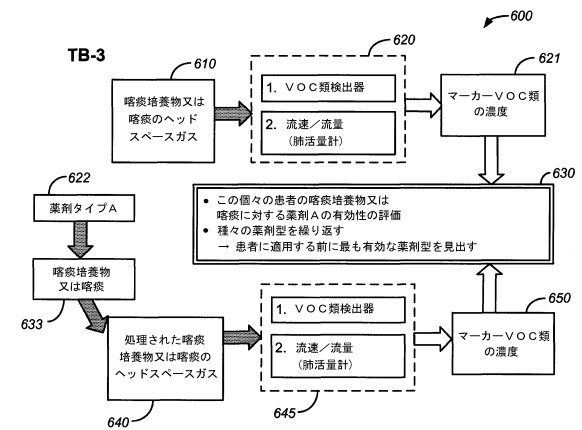
【図 3】



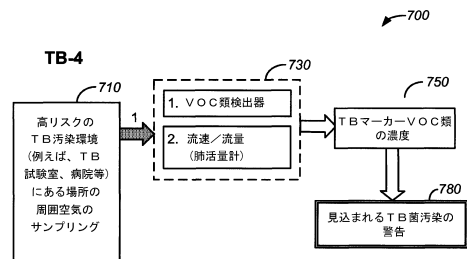
【 図 5 A 】



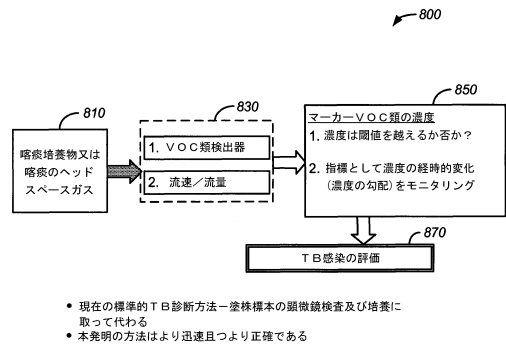
【 図 6 】



【圖 7】



【図 8】



【図 9】

年齢12歳以上の青年男女及び成人の喘息重症度を分類
重症度は長期管理戦略の設置を要していない患者の重症度を分類。

重症度の要素	喘息重症度の分類 (年齢12歳以上の青年男女及び成人)			
	間欠性	持続性		
		軽度	中等度	重度
障害	症状	≦2日/週 毎日ではない	≧2日/週だが 毎日ではない	毎日 一日中
	夜間覚醒	≦2回/月	3～4回/月	>1回/週だが 毎晩ではない
	症状制御のための 短時間作用型 β ₂ -アゴニスト 使用 (1日の防止 ではない)	≦2日/週	>2日/週だが >1回/週では ない	毎日 一日数回
	正常FEV ₁ /FVC: 5-19歳 85% 20-59歳 80% 60-80歳 75%	なし	わずかな制限	いくらかの制限 強度に制限
	肺機能	・慢性閉塞性 正常FEV ₁ ・FEV ₁ /FVC 予測値 ・FEV ₁ /FVC 正常	・FEV ₁ <80% ・FEV ₁ >60%だが <80%予測値 ・FEV ₁ /FVC 5%低下	・FEV ₁ <60% ・FEV ₁ >5%低下 ・FEV ₁ /FVC >5%低下
	リスク	軽口的全身体 コルチコステロ イドを必要と する患者	0～1/年 (注を参照)	2/年 (注を参照)

重症度のレベルは障害及びリスクの両方により決定される。前2～4週間の患者の/分患者のリコール及び肺活量測定によって障害ドメインを評価する。重症度を任意の患者が生ずる最重症のカテゴリーに振り分ける。

現在、喘息の程度が後々のレベルの喘息重症度と一致する不適当なデータがある。一般に、慢性閉塞性肺病であれば及び慢性閉塞性肺病が強いほど（例えば、気管、予定外のケア、入院、又は集中治療入院が必要）、原因となる疾患の重症度が高いことを示す。治療の目的で、患者1名以内の軽口的全身体コルチコステロイドを必要とする患者が2回を超えた患者は、持続性の喘息と一致する障害レベルがない場合であっても、持続性の喘息に罹患している患者と同等であると考えることができる。

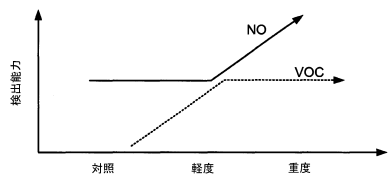
■制御を維持するのに必要な最低レベルの治療により、喘息が十分に制御されるようになった患者の患者の重症度を分類*

制御を維持する のに必要な 最低レベルの 治療	喘息の重症度の分類			
	間欠性	持続性		
		軽度	中等度	重症
工程1	工程2	工程3又は4	工程5又は6	工程6又は7

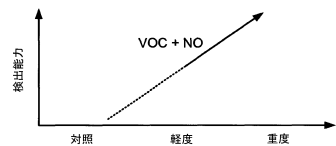
注：E1B、運動誘発性気管支痙攣；FEV₁、1秒間努力呼吸容量；FVC、努力呼吸容量；ICU、集中治療室

*注：制御が達成された後の、喘息をベースとした評価、臨床研究、又は患者の全体的な喘息重症度の特徴づけについて、臨床管理のために、治療が確立された後は、重症度のレベルでなく、制御のレベルをモニタリングすることに焦点を置く。

【図 10 A】



【図 10 B】



フロントページの続き

(72)発明者 ヤン チーリン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95120, サンノゼ, クリークビュー コート 6605

(72)発明者 ファン チェンリン

中華人民共和国, 台湾 24245, シンジュアン シティ, タイペイ カウンティー, ジョングアン ロード, レーン 288, No. 45-3

(72)発明者 チョウ ツンクアン エー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95130, サンノゼ, モントリオール ドライブ 4861

審査官 福田 裕司

(56)参考文献 特開平07-284488(JP, A)

特表2005-530553(JP, A)

特開平02-046832(JP, A)

国際公開第2006/046588(WO, A1)

国際公開第2008/091306(WO, A2)

国際公開第2008/126519(WO, A1)

実開平01-078943(JP, U)

特表2008-527353(JP, A)

特表2005-512067(JP, A)

特表2011-524536(JP, A)

特開平06-047047(JP, A)

南方 良章 他, "呼気ガス・呼気凝縮液による閉塞性肺疾患(COPD・喘息)の評価", Pharm Medica Vol.23, No.8, 2005年, 23~27頁

山縣 俊之 他, "呼気ガス分析", 呼吸と循環 Vol.54, No.6, 2006年 6月 15日, 591~598頁

Wenqing Cao et al., "Current Status of Methods and Techniques for Breath Analysis", Critical Reviews in Analytical Chemistry Vol.37, No1, 2007年 2月, pp.3-13

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/08

A61B 10/00

G01N 33/497

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)