

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6444857号  
(P6444857)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 5/1455 (2006.01)

A 6 1 B 5/1455 Z DM

G O 1 N 21/359 (2014.01)

G O 1 N 21/359

請求項の数 22 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2015-504720 (P2015-504720)	(73) 特許権者	514250687
(86) (22) 出願日	平成25年4月4日 (2013.4.4)		グローブ・インストゥルメンツ・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2015-512326 (P2015-512326A)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州01605, ウースター, グローブ・ストリート100, スウィート 315
(43) 公表日	平成27年4月27日 (2015.4.27)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/035250	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開番号	W02013/152177		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開日	平成25年10月10日 (2013.10.10)	(74) 代理人	100075270
審査請求日	平成28年3月23日 (2016.3.23)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	13/441, 467	(74) 代理人	100101373
(32) 優先日	平成24年4月6日 (2012.4.6)		弁理士 竹内 茂雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100118902
			弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ファイバー無し透過反射型プローブを使用した分析物濃度の非侵襲測定

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

標的分析物の量を測定するために標的領域を非侵襲的に調べるための装置において、  
異なった波長を有している少なくとも2つの反復する放射期間を含む組み合わせられた電磁放射線ビームを生成するための源であって、前記波長の少なくとも2つは前記標的分析物について異なった吸収係数を有している、組み合わせられた電磁放射線ビームを生成するための源と、

前記標的領域によって後方散乱した前記放射線の一部を検出するように配列されている検出器であって、前記2つの反復する放射期間の各期間における前記組み合わせられたビームの検出強度に比例する出力信号を生成する検出器と、

前記電磁放射線ビームを前記標的領域へ方向付けるとともに前記後方散乱放射線を前記検出器へ導くためのファイバー無し透過反射型プローブと、を備えており、

前記ファイバー無し透過反射型プローブは、内反射面を有して前記標的領域に近いほど小さくなるようにテーパの付いた管状ハウジングと、外反射面を有する円筒状光学ロッドと、前記電磁放射線ビームを前記標的領域へ透過させる検出窓と、を備えており、

前記管状ハウジングは、前記源の数に応じたファセット面を内面に有し、当該ファセット面は前記円筒状光学ロッドの周りに配置されており、

前記検出窓の前記標的領域に近い面である遠位面と、前記光学ロッドの前記標的領域に近い端部である遠位端とが整列されている、装置。

【請求項 2】

10

20

前記標的領域は流体を備えている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記標的領域内の前記流体の量を制御するために当該標的領域を圧迫及び圧迫解除するための手段を更に備えている、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記標的領域を圧迫及び圧迫解除するための前記手段は制御可能な機械式デバイスである、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

測定中の前記試料マトリクス内の前記流体の量の推定を得るための手段を更に備えている、請求項 2 に記載の装置。

10

【請求項 6】

前記流体の量の推定を得るための前記手段は、前記流体の成分によって差別的に吸収される波長を有する放射線を前記標的領域目がけて方向付けるための源を備えている、請求項 5 に記載の装置。

【請求項 7】

前記放射線は緑色光である、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 8】

前記標的領域内の前記流体の脈動の位相を測定するための手段を更に備えている、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 9】

20

前記標的領域内の前記流体の脈動の位相を測定するための前記手段は、前記流体の成分によって差別的に吸収される波長を有する放射線を前記標的領域目がけて方向付けるための源を備えている、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

前記装置は、前記標的分析物の前記濃度を計算するための搭載プロセッサを備える手持ち式ユニットである、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

グラフィックディスプレイ画面を更に備えている、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】

再充電式バッテリーを更に備えている、請求項 10 に記載の装置。

30

【請求項 13】

ユーザー命令及び測定結果を記憶するためのメモリを更に備えている、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 14】

前記メモリは参照データベースを備えている、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 15】

前記手持ち式ユニットは無線通信リンクを使用して外部機器と通信している、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 16】

前記円筒状光学ロッドは前記検出窓の中心に垂直に配置されている、請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 17】

前記流体は血液であり、前記測定される標的分析物は糖である、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 18】

標的分析物の量を測定するために標的領域を非侵襲的に調べる方法において、  
内反射面を有して前記標的領域に近いほど小さくなるようにテーパの付いた管状ハウジングと、検出窓と、前記検出窓に垂直に配置されている外反射面を有する光学ロッドと、を備えるファイバー無し透過反射型プローブを提供する段階と、

少なくとも 2 つの時分割成分から成る放射線ビームを生成するための 2 つの異なった波

50

長で作動する少なくとも2つの光源を提供する段階と、

前記放射線ビームを、前記管状ハウジングの前記内面及び前記光学ロッドの前記外面で反射させることによって、前記検出窓を通じて標的領域へ透過させる段階と、

前記標的領域からの後方散乱ビームを、前記光学ロッドの内面で反射させることによって、前記検出器へ導く段階と、

前記後方散乱ビームを検出し前記標的領域による前記2つの波長の差分吸収を指し示す出力信号を発生させる検出器を提供する段階と、を備えており、

前記管状ハウジングは、前記源の数に応じたファセット面を内面に有し、当該ファセット面は前記光学ロッドの周りに配置されており、

前記検出窓の前記標的領域に近い面である遠位面と、前記光学ロッドの前記標的領域に近い端部である遠位端とが整列されている、方法。

10

【請求項19】

前記差分吸収信号は前記標的分析物の濃度を計算するのに使用される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記測定される分析物は糖である、請求項18に記載の方法。

【請求項21】

前記2つの波長は1380nm及び1620nmである、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記2つの波長は1380 + / - 20 nm及び1620 + / - 20 nmである、請求項20に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001]本開示は、概括的には、生物医学的検査の分野に関する。より厳密には、本開示は、体組織中の分析物の濃度の非侵襲測定のための方法及び装置に関する。

【背景技術】

【0002】

[0002]血糖濃度の非侵襲的な診断及び測定は、過去20年間の間に、糖尿病が特に全体としての肥満人口の増加に伴って流行病として出現してきたせいで、非常に大きな注目を集めるようになってきた。血糖の非侵襲的な測定は、検査頻度増加の実現性を提供し、ひいてはインスリン投与量の付随調節を通じたより綿密な血糖濃度制御を可能にする。非侵襲検出技法は、更に、インスリン投与を監視及び調整するための可搬式閉ループシステムの実現性を提供する。これらの有望な利点が、非侵襲糖監視機器の商業化における多大な関心へとつながっていった。

30

【0003】

[0003]現在、血糖測定用の全ての入手可能な可搬式エンドユーザー機器は、血液試料を得るために指先を穿刺することが必要である。次いで血液試料を、糖濃度を指示する検査条片の上に置く。これらの機器は、非常にコンパクトでかなり正確であるが、血液試料を得るために指先を穿刺するというのは不便で、痛く、感染の危険性がある。血糖を測定するための非侵襲機器は今のところ商業的に入手可能ではない。

40

【0004】

[0004]近赤外線エネルギースペクトル 大凡650nm乃至2700nm の光放射の組織吸収を測定することによって血糖濃度を非侵襲的に測定するべく数々の試みがなされてきた。ここにそっくりそのまま参考文献として援用されるHarjunmaaらへの米国特許第5,099,123号は、混濁したマトリクス即ち体液及び体組織中の分析物濃度の測定のための平衡差(又はOptical Bridge(商標))法を開示している。方法は、標的分析物への吸収が高い主波長と平衡プロセスを使用して選択されている波長であって標的分析物に吸収されない(又は吸収が遥かに少ない)基準波長の2つの波長を利用する。2つの波長は、背景マトリクスに実質的に同じ吸光係数を有するように選

50

扱われている。2つの波長を備える放射線ビームが交番式に試料組織マトリクスへ浴びせられると、波長交番と同期する交番信号が、マトリクスによって透過された放射線又は後方散乱した放射線を測定する信号検出器に記録される。交番信号の振幅は試料マトリクス中の標的分析物の濃度に比例する。測定時、Optical Bridge平衡プロセスを使用して、分析物不在下では検出器信号が原則的にゼロになるように2つの交番波長及びそれらの相対強度が変えられる。つまりは、Optical Bridgeは、2つの近赤外線波長を使用して、分析物濃度がなおいっそう視認し易くなるように背景吸収を「空化 (null out)」する。

【0005】

[0005]その後を受け、ここに参考文献として援用される米国特許第5,178,142号の中で、Harjunmaaらは、組織への機械的圧力を変えることによって組織マトリクスの細胞外対細胞内液比を変化させ、試料中に存在する分析物が最小レベルであるときの透過/反射信号をゼロ化する(平衡させる)方法を開示している。

10

【0006】

[0006]ここに参考文献として援用される米国特許第7,003,337号の中で、Harjunmaaらは、試料内の標的分析物を含有する流体の量を別の放射線(例えばヘモグロビンによって吸収される緑色光など)を使用して連続推定すること、そして試料検出器の出力を流体体積推定と組み合わせて分析物濃度を計算すること、を開示している。また、同じくここに参考文献として援用される米国特許出願第11/526,564号の中で、Harjunmaaらは、使用中にレーザー波長をチューニングするのではなくに3つの固定波長レーザーダイオードを使用して放射線ビームを発生させる方法を開示している。

20

【0007】

[0007]他の関連特許には、米国特許第5,112,124号、同第5,137,023号、同第5,183,042号、同第5,277,181号、及び同第5,372,135号が含まれ、それら特許の各々を参考文献としてここにそっくりそのまま援用する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第5,099,123号

30

【特許文献2】米国特許第5,178,142号

【特許文献3】米国特許第7,003,337号

【特許文献4】米国特許出願第11/526,564号

【特許文献5】米国特許第5,112,124号

【特許文献6】米国特許第5,137,023号

【特許文献7】米国特許第5,183,042号

【特許文献8】米国特許第5,277,181号

【特許文献9】米国特許第5,372,135号

【発明の概要】

【0009】

40

[0008]本開示は、ファイバー無し透過反射型プローブを使用して試料中の標的分析物の濃度を非侵襲的に測定するための方法及び装置を記載している。本開示の第1の態様は、標的分析物の量を測定するために標的領域を非侵襲的に調べるための例示的な装置であり、装置は、異なった波長を有している少なくとも2つの反復する放射期間を含む組み合わせられた電磁放射線ビームを生成するための源を備えており、当該波長の少なくとも2つは標的分析物について異なった吸収係数を有している。装置は、更に、標的領域によって後方散乱した放射線の一部を検出するように配列されている検出器であって、2つの反復する放射期間の各期間における組み合わせられたビームの検出強度に比例する出力信号を生成する検出器と、電磁放射線ビームを標的領域へ方向付けるとともに後方散乱光を検出器へ導くためのファイバー無し透過反射型プローブと、を備えており、当該ファイバー無し透

50

過反射型プローブは、内反射面を有するテーパの付いた管状ハウジングと、外反射面を有する円筒状光学ロッドと、放射線ビームを標的領域へ透過させる検出窓と、を備えている。

【 0 0 1 0 】

[0009]本開示の別の態様は、試料の特性を測定するための例示的な透過反射型プローブにおいて、試料を照射させる検出窓と、検出窓に垂直に配置されている外反射面を有する光学ロッドと、光学ロッドの周りに配置されている内反射面を有するテーパの付いた管状ハウジングと、試料を照射するための少なくとも1つの光源と、試料によって後方散乱した光を検出するための、光学ロッドの近位端に配置されている検出器と、を含んでいる透過反射型プローブである。

10

【 0 0 1 1 】

[0010]本開示の更に別の態様は、標的分析物の量を測定するために標的領域を非侵襲的に調べる例示的な方法において、内反射面を有するテーパの付いた管状ハウジングと、検出窓と、自身に垂直に配置されている外反射面を有する光学ロッドと、を備えるファイバー無し透過反射型プローブを提供する段階を備えている方法である。方法は、更に、少なくとも2つの時分割成分から成る放射線ビームを生成するための2つの異なった波長で作動する少なくとも2つの光源を提供する段階と、放射線ビームを、管状ハウジングの内面及び光学ロッドの外面で反射させることによって、標的領域へ透過させる段階と、標的領域からの後方散乱ビームを、光学ロッドの内面で反射させることによって、検出器へ導く段階と、後方散乱ビームを検出し標的領域による2つの波長の差分吸収を指し示す出力信号を発生させる検出器を提供する段階と、を含んでいる。

20

【 0 0 1 2 】

[0011]以上の概括的な説明及び次に続く詳細な説明はどちらも、例示としてであり、解説のみが目的であって、特許請求されている発明を限定するものではない、ということを理解されたい。

【 0 0 1 3 】

[0012]本明細書に組み入れられその一部を構成している添付図面は、本発明の実施形態を描いており、説明と一体で、本発明の各種態様の原理を解説するべく供されている。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 4 】

30

【図1】[0013]本開示の或る実施形態による分析物検査器の概略図である。

【図2A】[0014]本開示の或る実施形態による、Optical Bridgeの作動を示している。

【図2B】[0014]本開示の或る実施形態による、Optical Bridgeの作動を示している。

【図3A】[0015]例示的なファイバー無し透過反射型プローブの実施形態の概略図である。

【図3B】[0016]図3Aに描かれているファイバー無し透過反射型プローブ実施形態の遠位端の概略図である。

【図4】[0017]本開示の或る実施形態による、測定部位上の入射放射線ビームの分散を描いている。

40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5 】

[0018]これより本開示に準拠する実施形態を詳細に参照してゆくが、それら実施形態の例が添付図面に描かれている。可能である場合にはいつも図面全体を通して同じ部分又は類似部分を指すのに同じ符号を使用してゆく。

【 0 0 1 6 】

[0019]或る例示としての実施形態では、ファイバー無し透過反射型プローブを備える光学システムが、試料マトリクス内の流体中の標的分析物の濃度を測定するのに使用されている。分析物濃度は、Optical Bridge (商標) 技術を使用して開発された

50

可搬式機器を使用して測定され分析される。本開示の実施形態及びOptical Bridge (商標) 技術によれば、分析物濃度の非侵襲光学測定が、「主」波長 ( $\lambda_0$ ) と「基準」波長 ( $\lambda_1$ ) と副波長  $\lambda_2$  の間を特定の周波数で交番する電磁放射線ビームを使用して遂行される。 $\lambda_0$  は高分析物吸収を実現するように選択され、 $\lambda_1$  は最小分析物吸収を有するように選択されている。Optical Bridge (商標) 平衡段階時、 $\lambda_1$  は、血液無し組織への吸収が  $\lambda_0$  と同じになるように調節される。副波長  $\lambda_2$  は、流体の或る成分への高い吸収を有するように選択され、試料マトリクスの流体含量の推定を提供するのに使用される。本開示の或る例示としての実施形態では、ファイバー無し透過反射型プローブは、血液 (即ち流体) 中の糖 (即ち標的分析物) の濃度を測定するのに使用されている。その様な実施形態では、 $\lambda_0$  は約 1620 nm となるように選択され、 $\lambda_1$  は約 1380 nm となるように選択されており、それらは近赤外線エネルギースペクトルに入っている。副波長  $\lambda_2$  は、ヘモグロビンについての等吸収波長である約 525 nm となるように選択されており、血液に対する優れた感度を提供する。1つのその様な実施形態では、3つの波長  $\lambda_0$ 、 $\lambda_1$ 、及び  $\lambda_2$  は、それぞれ、1620 + / - 20 nm、1380 + / - 20 nm、及び 525 + / - 20 nm である。電磁放射線ビームは、100 Hz の周波数で交番する3つの異なった波長 ( $\lambda_0$ 、 $\lambda_1$ 、及び  $\lambda_2$ ) の時分割成分から成る。別の実施形態では、一部又は全部の波長は常時オンになっており、即ち、それらは交番制ではない。一部の特定の実施形態では、信号のその波長成分への分離は、検出器又はプロセッサによって遂行される。

【0017】

[0020] 図1は、試料マトリクス (例えば組織マトリクス) 内の流体 (例えば血液) 中の標的分析物 (例えば糖) の濃度を非侵襲的に測定するための、Optical Bridge (商標) 技術を利用している分析物検査器10の概念図を示している。分析物検査器10は、波長  $\lambda_0$  と  $\lambda_1$  でそれぞれ作動する少なくとも2つのレーザーダイオード12及び14と、信号検出器18と、レーザーダイオードを測定部位22とインターフェースする光学式透過反射型プローブ20と、を備えている。1つの実施形態では、分析物検査器10は、更に、波長  $\lambda_2$  で作動する少なくとも1つのLED16を備えている。光学式プローブ20を通るビームは、事前に選択されている周波数で  $\lambda_0$  と  $\lambda_1$  と  $\lambda_2$  の間を交番する。波長交番はレーザーコントローラモジュール24によって駆動される。測定部位22は、それが、1) 簡単にアクセスできる、2) 標的分析物含有流体を十分に灌流させている、3) 可搬式器具の試料ポートに納まるように十分に小さい、4) 簡単に圧迫/圧迫解除できる、部位であるように選定される。本開示の1つの実施形態では、被験者の耳たぶが測定部位22として使用されている。別の実施形態では、被験者の指が測定部位22として使用されている。

【0018】

[0021] 或る例示としての実施形態では、測定時、変化する機械的圧力を測定部位22へ作用させることによって、測定部位22の細胞外対細胞内液比を変化させている。その様な実施形態では、測定部位22の流体の量は、図1に示されている様に、線形アクチュエータ26という手段によって変調される。線形アクチュエータは、測定部位22からの流体 (標的分析物を有する) を押し退けるのに十分な圧力で測定部位22を圧迫する。1つのその様な実施形態では、線形アクチュエータは、収縮期血圧の3倍の圧力で測定部位22を圧迫する。圧迫力が解放されると、押し退けられた流体が測定部位へ戻る。1つの実施形態では、線形アクチュエータ26は、測定部位22を光学式プローブ20に当てて圧迫する。別の実施形態では、線形アクチュエータ26は、光学式プローブ20を測定部位22に当てて圧迫する。

【0019】

[0022] Optical Bridge (商標) 技術は、圧迫された組織は圧迫されていない組織よりも標的分析物を有する流体の比率が相対的に低いという原理を生かしているが、圧迫中の測定部位22には幾らかの残留量の分析物が留まっている。別の実施形態では、細胞外対細胞内液比は、心拍による自然な脈動の結果として変化するがままにされて

10

20

30

40

50

おり、測定サイクルはその様な脈動と同期されている。測定部位の細胞外液体積が、機械的圧迫か又は自然な脈動の何れかのせいで減少したとき、放射線ビームの光学経路には最小限の流体及び標的分析物が含まれている。Optical Bridge (商標) 平衡は、最大背景排除を実現するように各測定開始時にこの位置で遂行される。平衡は、2つの波長  $\lambda_0$ 、 $\lambda_1$  の光度を調節することによって、そして更には基準波長  $\lambda_1$  を修正することによって、遂行される。背景マトリクス構造のばらつきは平衡プロセスで補償される。図2Aに指し示されている様に、光度及び波長  $\lambda_1$  は、光学経路にある流体及び分析物が最小限のときに、ベースライン吸収 (Optical Bridge 信号28によって指示される) が基本的にゼロとなり、波長  $\lambda_0$ 、 $\lambda_1$  の差分吸収 (検出器出力電圧30の変動によって指示される) が最小限となるように調節される。Optical Bridge 信号28は、事実上は整流された検出器出力電圧30である。

10

【0020】

[0023] 圧迫機構を利用している例示としての実施形態では、測定部位22への圧力は、Optical Bridge が平衡された後に緩められ、流体が部位へ戻れるようになる。2つの波長  $\lambda_0$  及び  $\lambda_1$  の減衰は、非圧迫位置のときには異なり、図2Bに検出器出力電圧30のより大きな変動によって指し示されている通りである。非圧迫位置のときには、Optical Bridge 信号28は、図2Bに示されている様により高くなっている (即ち、測定部位22にはより多くの背景吸収がある)。検出器出力電圧30の変動は、流体中の標的分析物 (例えば糖) の量の変化に比例する。流体中の分析物の濃度を正確に計算するためには、測定部位の流体の量の変動が測定されねばならない。流体の成分による吸収がより高く且つ波長  $\lambda_0$ 、 $\lambda_1$  と同じ光学経路を辿る波長  $\lambda_2$  を使用して、測定部位の流体体積の変化を補償する。検出された  $\lambda_2$  信号から抽出される特徴が処理されて流体体積の推定を現出させ、推定は次いで検出された  $\lambda_0$  及び  $\lambda_1$  の信号出力と組み合わせられて血液中の分析物の濃度の推定を現出させる。

20

【0021】

[0024] 1つの実施形態では、図1に示されている副放射線源34が、パルスを検出するため及び測定を測定部位22への血液の浸入と同期させるために使用されている。1つの実施形態では、副放射線源34は525nm (ヘモグロビンについての等吸収波長) で作動するLEDである。副放射線源34は、試料マトリクスの十分な循環を常時維持している部分目がけて方向付けられる。例えば、放射線源34は、試料マトリクスの測定部位22を外れていて線形アクチュエータ26によって圧迫されていない部分目がけて方向付けられてもよい。放射線源34はパルス検出ビームを生成し、当該ビームは組織によって散乱するので、元のビームのごく僅かが信号検出器18によって検出される。副放射線源34は、測定段階に先立って、測定プロセスの開始を血圧の変動と同期させるために作動されている。

30

【0022】

[0025] 1つの例示としての実施形態では、光学式プローブ20は、透過反射型特性に適するように構成されており、放射線ビームが測定部位22へ射入され、後方散乱ビームが信号検出器18によって検出される。検出器は、標的分析物の差分吸収を指し示す信号を生成する。その様な実施形態についての重要な考慮事項は、測定部位22の表面から反射される光は、後方散乱光を圧倒してしまうので検出器に到達してはならない、ということである。

40

【0023】

[0026] 1つのその様な実施形態では、透過反射型測定は、光ファイバーの二又束であって、その第1部分は波長  $\lambda_0$  及び  $\lambda_1$  で作動するレーザーダイオードからの光を受け取るように適合されていて、その第2部分は後方散乱光を信号検出器へ導くように適合されている、光ファイバーの二又束を使用して遂行されている。ファイバー束は、光学式プローブ20を貫いて通っており、ファイバー束の共通端が透過反射型測定のために測定部位22に押し当てられる。

【0024】

50

[0027]別の実施形態では、透過反射型測定は、図3に示されているファイバー無し透過反射型プローブ20を使用して遂行されている。透過反射型プローブ20は、レーザーダイオード12、14と少なくとも1つのLED16と試料検出器18を、測定部位22とインターフェースする。透過反射型プローブ20は、磨かれた外面45を有する円筒状光学ロッド40を備えている。1つの実施形態では、光学ロッド40は、溶融石英で作られており、外面45は表面の反射率を増すためにアルミニウムで被覆されている。別の実施形態では、光学ロッド40は、外面45へのアルミニウム被覆を有するガラスロッドである。光学ロッド40は、丸い検出窓46に垂直に配置されている。光学ロッド40の遠位端42は、光学ロッドの最遠位端が検出窓の遠位面49と軸方向に整列するようにして検出窓46の円形穴44へ挿し込まれていて、測定部位22の表面と直接接触している。入射光と後方散乱光の間の干渉を制限するために、光学ロッド40は、検出窓46に挿し込まれている遠位端42を含むその長さ全体に亘ってアルミニウムで被覆されている。加えて、光学ロッド40と検出窓46は、確実に測定部位22から後方散乱した放射線の実質部分が光学ロッド40に進入するようにするために密接に連結されている。

#### 【0025】

[0028]電磁放射線ビームは、測定中に検出窓46を通して測定部位22へ透過される。而して、検出窓46は、試料マトリクスと検査器ハードウェアの間のインターフェースの役目を果たす。検出窓46は、先に説明されている圧迫/圧迫解除処置中に測定部位22へ機械的圧力を掛けるのにも使用されている。本開示に準拠する1つの実施形態では、検出窓46はガラス又は石英で構成されている。別の実施形態では、検出窓46は、 $\epsilon_0$ 、 $\epsilon_1$ 、及び $\epsilon_2$ から成る波長範囲に高い透過率を有し、低い吸湿性を有し、且つ射出成形に適している熱可塑性ポリマーで構成されている。その様な熱可塑性ポリマーの例には、限定するわけではないが、環状ポリオレフィン(COP)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、及びポリスチレン(PS)が挙げられる。

#### 【0026】

[0029]光学ロッド40は、更に、内反射面を有するテーパの付いた管状ハウジング50に取り囲まれている。1つの実施形態では、内面52は、表面の反射率を増すためにアルミニウム被覆されている。テーパの付いた管状ハウジング50の遠位端54は、図3Bに示されている様に検出窓46と連結されている。本開示に準拠する1つの実施形態では、テーパの付いた管状ハウジング50は石英又はガラスで作られている。別の実施形態では、テーパの付いた管状ハウジング50は熱可塑性ポリマーで射出成形を使用して作られており、内面52は表面の反射率を増すためにアルミニウムで被覆されている。更に別の実施形態では、検出窓46及びテーパの付いた管状ハウジング50は、同じ熱可塑性ポリマーを使用して一体に射出成形されている。

#### 【0027】

[0030]テーパの付いた管状ハウジング50は、更に、レーザーダイオード及びLEDによって発せられる放射線ビームの形状付けをやり易くする。内面52の形状及び管状ハウジングのテーパ角度が、発せられたビームの測定部位22上への分散を誘導する。本開示に準拠する1つの好適な実施形態では、管状ハウジング50は、 $7.5^\circ$ の円錐角度(長手方向の角度と壁の間の角度)を有する切頭円錐殻として構成されている。別の実施形態では、テーパの付いた管状ハウジング50の内面は、入射光を一様に測定部位22上へ分散させるためにファセット加工されている。管状ハウジングのファセット面の数は光学式プローブ20で使用されるレーザーダイオード及びLEDの数に対応している。1つの実施形態では、光学式プローブ20は、4つのレーザーダイオード(波長 $\lambda_0$ と $\lambda_1$ それぞれに2つずつ)と $\lambda_2$ で作動する2つのLEDを含んでいる。その様な実施形態では、テーパの付いた管状ハウジング50の内面52は、図3A及び図3Bに示されている様に、ファセット加工の六角形状を有している。内面52のファセット面は凸状円筒の形をしており、各ファセット面の曲率半径は、対応する光源が異なった源からの測定部位22上への光の均一分散を提供するように、最適化されている。本開示の或る例示としての実施形態では、ファイバー無し透過反射型プローブ20は、血液中の糖の濃度を測定するための



光学検出システムに使用されている。その様な実施形態では、 $\lambda_0$  は 1 6 2 0 n m となるように選択され、 $\lambda_1$  は約 1 3 8 0 n m となるように選択されており、 $\lambda_0$  及び  $\lambda_1$  で作動するレーザーと関連付けられる円筒状ファセット面の曲率半径はそれぞれ 7 . 2 m m 及び 6 . 1 m m である。加えて、レーザーダイオード 1 2、1 4 の管状ハウジングの中心長手方向軸からの距離が発せられたビームの測定部位 2 2 上の分散を誘導する。以上に論じられている様に血液中の糖の濃度を測定するための或る実施形態では、レーザーダイオードの中心軸からの距離は 5 . 3 m m である。

#### 【 0 0 2 8 】

[0031]レーザーダイオード 1 2、1 4 は、温度安定性を期して、テーパの付いた管状ハウジング 5 0 の近位端 5 6 のヒートシンク 6 0 へ取り付けられている。1 つの実施形態では、L E D 1 6 は、更に、レーザーダイオードに隣接してヒートシンクへ取り付けられている。別の実施形態では、L E D は、レーザーダイオードのための安定した作動条件を維持するために、図 3 A に示されている様にヒートシンク 6 0 下方の位置決め板 6 2 へ取り付けられている。

#### 【 0 0 2 9 】

[0032]波長  $\lambda_0$ 、 $\lambda_1$ 、及び  $\lambda_2$  を備える放射線ビームは、光学ロッド 4 0 の外面 4 5 とテーパの付いた管状ハウジング 5 0 の内面 5 2 で反射することによって測定部位 2 2 へ透過される。図 4 は、測定部位 2 2 上の 4 つのレーザーダイオードからの光の分散を示している。図に示されている様に、多数の源からの光は角度に関して均一に測定部位上へ分散されていて、光学ロッド 4 0 の周囲の区域は管状ハウジング 5 0 の縁周りの区域よりも多くの放射線を受けている。測定部位 2 2 へ入射する光のうちの幾らかは試料によって後方散乱し、後方散乱した光の極僅かが光学ロッド 4 0 の内部に到達し、光学ロッドの内面で反射することによって信号検出器 1 8 へ導かれる。試料検出器 1 8 (図 3 A には示されていない) は、光学ロッド 4 0 の近位端 4 4 に配置されている。後方散乱光が検出器 1 8 に到達すると、試料マトリクス内の流体による波長  $\lambda_0$  と  $\lambda_1$  の差分吸収に比例する交番信号が生成される。次いで、流体中の標的分析物の濃度が、出力信号から、信号処理アルゴリズムを使用して計算される。

#### 【 0 0 3 0 】

[0033]本開示及び O p t i c a l B r i d g e (商標) 技術に準拠する 1 つの例示としての実施形態では、分析物検査器 1 0 は手持ち式ユニットである。再度図 1 を参照して、手持ち式ユニットは、測定結果のグラフィック表示のための画面 2 7 と、検査器を動作させるため及び標的分析物濃度を計算するためのプロセッサ 2 3 から成る搭載電子部品と、レーザーダイオード 1 2、1 4 及び L E D 1 6 を駆動するための制御部モジュール 2 4 と、を備えている。手持ち式ユニットは、外部電源又は再充電式バッテリーからパワー供給されていてもよいし、或いは U S B ポートを通じてパワー供給されていてもよい。加えて、手持ち式分析物検査器 1 0 は、測定結果を記憶するメモリ 2 5 から成っている。メモリ 2 5 は、更に、画面 2 7 に表示されることになる検査器を使用するため及び検査器を動作させるための対話式命令を格納している。命令は、画面に表示される検査器を動作させるための音声 / 映像命令又は代わりに単純なテキストを提供するマルチメディアレコーディングを含む対話式の機能豊富な提示を備え、検査器を動作させるための及び使用するための命令を段階的に示すようになっていてもよい。検査器と一体に対話式命令を含んでいることにより、使用のための広範な訓練の必要性が省け、患者自身による検査及び医学専門家以外の人物による使用が可能になる。或る例示としての実施形態では、メモリ 2 5 は、更に、検査器の統計学的較正のための参照データベースを格納していてもよい。別の実施形態では、参照データベースは、遠隔の記憶装置から無線式又は有線式の接続を介してアクセスされるようになっていてもよい。同様に、被験者から分析物検査器 1 0 によって収集されたデータは、今後の参照のためにデータベースに記録されるようになっていてもよい。

#### 【 0 0 3 1 】

[0034]分析物検査器 1 0 は、独立型システムとすることもできるし、又はデータの表示

10

20

30

40

50

又は記憶を円滑化するために、また検査器が病気の状態と関連付けられる診断パラメータの継続監視のために使用されるのであれば治療行為が必要になったときに保健医療職員に信号を送るために、移動体機器又は静止型機器と連携して動作するものとすることもできる。移動体機器には、限定するわけではないが、分析物検査器 10 から離れていて分析物検査器 10 と通信している手持ち式機器又は無線式機器が含まれる。静止型機器には、限定するわけではないが、デスクトップコンピュータ、プリンタ、及び検査の結果を表示又は記憶する他の周辺機器が含まれる。或る例示としての実施形態では、分析物検査器 10 は、セッションの概要及び検査結果を含んでいる各患者ファイルを、コンパクトフラッシュ（登録商標）（C F）カードの様なリムーバブルメモリカード 21 上に記憶する。するとユーザーは、メモリカード 21 を使用して、患者情報及び処置データをコンピュータへ転送したりデータ及びセッション概要のプリントアウトを現出させたりすることができる。別の実施形態では、プロセッサ 23 からの結果は、データの表示又は記憶を円滑化するべく外部の移動体機器又は静止型機器へ直接転送される。例えば、プロセッサ 23 からの結果は、U S B ポート、I R D A ポート、B L U E T O O T H（登録商標）、又は他の無線リンクの様な、P C インターフェースを使用して P C 29 上に表示又は記憶されるようになっていてもよい。更に別の実施形態では、結果は無線式に又はケーブルを介してプリンタ 31 へ送信され、プリンタが結果を印刷して付き添う医療職員に使用させるようにすることができる。また、分析物検査器 10 は、より複雑なデータ処理又は分析を円滑化する別の移動体機器又は静止型機器へデータを送信することもできる。例えば、P C 29 と連携して動作する検査器がコンピュータによって更に処理させるためにデータを送る、ということもあろう。

10

20

#### 【0032】

[0035] O p t i c a l B r i d g e（商標）法及び分析物検査器 10 はここでは血液中の糖の濃度を測定することに焦点を向けて説明されているが、本開示に提示されている方法及び装置は、血液又は他の流体中の他の分析物、例えば、尿、コレステロール、ニコチン、薬物類、など、の濃度を検出するのにも採用することができる。加えて、ファイバー無し透過反射型プローブ 20 及びその使用の方法は、赤外線波長範囲、可視線波長範囲、又は紫外線波長範囲で作動する何れの光学的検出システムに利用されてもよい。

#### 【0033】

[0036] ここに開示されている本発明の明細事項及び実践の考察から本発明の他の実施形態が当業者には自明であろう。明細事項及び諸例は単に例示として考えられるべきであり、本発明の真の範囲及び精神は次に続く特許請求の範囲によって指し示されるものとする。

30

#### 【符号の説明】

#### 【0034】

- 10 分析物検査器
- 12、14 レーザーダイオード
- 16 L E D
- 18 試料検出器、信号検出器
- 20 光学式透過反射型プローブ
- 21 リムーバブルメモリカード
- 22 測定部位
- 23 プロセッサ
- 24 レーザーコントローラモジュール
- 25 メモリ
- 26 線形アクチュエータ
- 27 画面
- 28 O p t i c a l B r i d g e 信号
- 29 P C
- 30 検出器出力電圧

40

50

- 3 1 プリンタ
- 3 4 副放射線源
- 4 0 光学ロッド
- 4 2 光学ロッドの遠位端
- 4 4 検出窓の円形穴
- 4 5 光学ロッドの磨かれた外面
- 4 6 検出窓
- 4 9 検出窓の遠位面
- 5 0 テーパの付いた管状ハウジング
- 5 2 ハウジング内面
- 5 4 ハウジング遠位端
- 5 6 ハウジング近位端
- 6 0 ヒートシンク
- 6 2 位置決め板

10

【図 1】

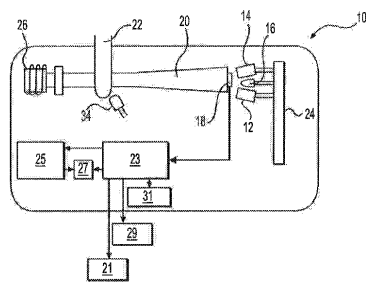
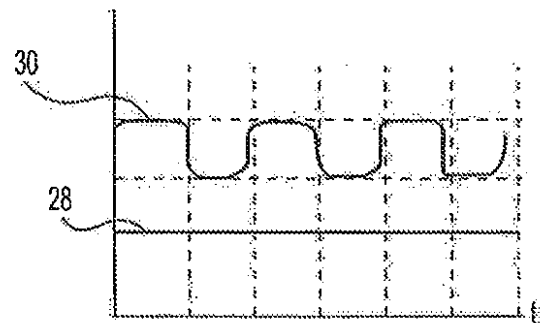


FIG. 1

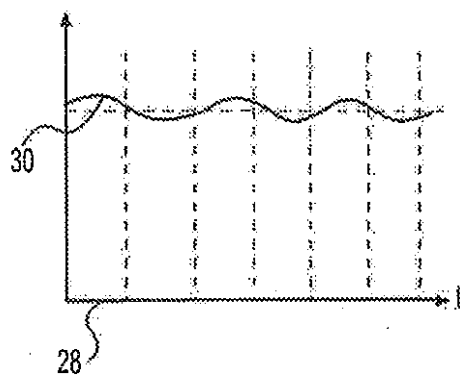
【図 2 B】

信号電圧



【図 2 A】

信号電圧



【図 3 A】

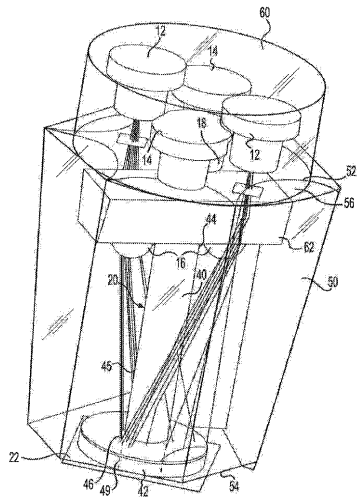


FIG. 3A

【図 3 B】

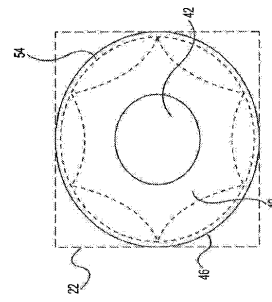


FIG. 3B

【図 4】

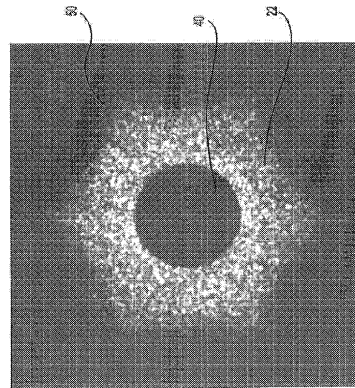


FIG. 4

---

フロントページの続き

(74)代理人 100147511

弁理士 北来 亘

(72)発明者 ハージュンマー, ハンヌ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 5 2 0 , ホールデン, デイモン・ロード 1 4

(72)発明者 カン, スティーバン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 6 0 4 , ウースター, プロビデンス・ストリート 3 2

審査官 松本 隆彦

(56)参考文献 特開 2 0 0 4 - 0 8 1 4 2 7 ( J P , A )

特表平 0 7 - 5 0 1 2 3 0 ( J P , A )

特表 2 0 1 0 - 5 0 4 1 4 8 ( J P , A )

特開 2 0 0 4 - 2 9 0 5 4 5 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 B 5 / 1 4 5 - 5 / 1 4 9 5

G 0 1 N 2 1 / 3 5 9