

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5583340号
(P5583340)

(45) 発行日 平成26年9月3日 (2014.9.3)

(24) 登録日 平成26年7月25日 (2014.7.25)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 B 5/07 (2006.01)

A 6 1 B 10/00 (2006.01)

A 6 1 B 1/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/07 1 0 0

A 6 1 B 10/00 E

A 6 1 B 1/00 3 0 0 D

請求項の数 17 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2008-506417 (P2008-506417)	(73) 特許権者	507324429
(86) (22) 出願日	平成18年4月18日 (2006.4.18)		ガスボロックス エイビー
(65) 公表番号	特表2008-536557 (P2008-536557A)		スウェーデン国 ルンド エスー226
(43) 公表日	平成20年9月11日 (2008.9.11)		43, マギストラトスバーゲン 10
(86) 国際出願番号	PCT/SE2006/050077	(74) 代理人	110000659
(87) 国際公開番号	W02006/112789		特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(87) 国際公開日	平成18年10月26日 (2006.10.26)	(72) 発明者	スパンベルグ, スーネ
審査請求日	平成21年4月17日 (2009.4.17)		スウェーデン国 ルンド エスー224
(31) 優先権主張番号	0500878-4		65, ニコロピアス バグ 2
(32) 優先日	平成17年4月18日 (2005.4.18)	(72) 発明者	ペルソン, リンダ
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		スウェーデン国 ルンド ルンド エスー
(31) 優先権主張番号	60/672, 729		223 52, ソードラ エスプラナデン
(32) 優先日	平成17年4月19日 (2005.4.19)		20 シー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体内腔部ガス測定装置及び測定方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織に包囲されている体内腔部の遊離ガスを非侵襲的に測定するように設計された装置であり、前記体内腔部が、頭蓋腔部、上顎洞、前頭洞、胃、胃腸管、内耳、副鼻腔、または肺のいずれかであることを特徴とする装置であって、

前記体内腔部の外側から該体内腔部を包囲する前記組織に向けて光を照射するように設計された発光器（1、2）と、

前記体内腔部を少なくとも1度通過している散乱光を集光するように設計されており、集光される前記散乱光は、前記体内腔部を包囲する前記組織から散乱した光であり、前記体内腔部の前記遊離ガスに特有な少なくとも1つの波長範囲を観察するように設計されていることを特徴とする受光器（4）と、

光吸収分光法に基づいて、前記受光器（4）で集光された前記散乱光から前記体内腔部の前記遊離ガス濃度を算出する計算手段と、

を含んでおり、

前記発光器（1、2）及び前記受光器（4）は、前記体内腔部を包囲する前記組織に対して透過形態または後方散乱形態に配置されており、

前記透過形態では前記発光器（1、2）と前記受光器（4）とが前記体内腔部を包囲する前記組織を挟んで対向するように配置され、前記後方散乱形態では前記発光器（1、2）と前記受光器（4）とが前記体内腔部を包囲する前記組織に対して同じ側にあり且つ前記組織に向かうように配置されていることを特徴とする装置。

【請求項 2】

受光器（４）は人体外部に設置されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

遊離ガスに特有な波長範囲は、気体状態ではない同一の物質に特有な波長範囲の略 1 0 0 0 分の 1 であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の装置。

【請求項 4】

前記計算手段は、基準ガスに対する遊離ガスの濃度の割合を計算するように設計されており、前記遊離ガスの濃度を決定することを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の装置。

【請求項 5】

前記基準ガスの濃度は遊離水蒸気濃度であり、遊離酸素または遊離二酸化炭素の濃度に比例するため、前記遊離ガスの濃度に対する前記水蒸気濃度の割合は計算手段によって決定できることを特徴とする請求項 4 記載の装置。

【請求項 6】

前記発光器は内視鏡または光ファイバカテーテル内に設置できることを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれかに記載の装置。

【請求項 7】

装置をコンパクトな携帯用とし、体内腔部の遊離ガスの測定のために体外で利用できるように設計することができることを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれかに記載の装置。

【請求項 8】

前記発光器は近赤外線シングルモードダイオードレーザ（１）であり、及び／又は前記発光器は光電子倍增管（６）であることを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれかに記載の装置。

【請求項 9】

前記遊離ガスは、酸素、メタン、二酸化炭素、水蒸気あるいは酸化窒素から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 10】

前記受光器（４）は集光された散乱光を信号に変換するように設計されており、該受光器（４）は該信号を第 1 信号と第 2 信号とに分割する手段を含んでおり、前記装置は該第 1 信号をコンピュータ制御デジタル式オシロスコープ（８）に送るように設計されており、前記第 2 信号はロックイン型アンプ（９）に送られ、その後に該オシロスコープ（８）に送られることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 11】

前記発光器（１、２）と前記受光器（４）とを対象者の皮膚上に直接的に設置できる測定先端部内に含むことを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 12】

前記遊離ガスの動的計測を提供するように設計されていることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 13】

対象者の生理的なプロセスまたは生理学的な異常あるいは病気の検出等の診断用に設計されていることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【請求項 14】

前記生理的なプロセスとは対象者の呼吸であることを特徴とする請求項 1 3 記載の装置。

【請求項 15】

前記生理学的な異常または病気には炎症や感染症が含まれることを特徴とする請求項 1 3 記載の装置。

【請求項 16】

前記遊離ガスは酸化窒素（NO）であり、前記遊離酸化窒素（NO）の増加を検出するように設計されている特徴とする請求項 1 3 記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

対象者の副鼻腔炎、胸腔炎、消化器疾患あるいは耳腔炎の診断用として設計されていることを特徴とする請求項 1 記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般的に腔部内のガス測定分野に関する。さらに特定すれば、本発明は体内腔部の遊離ガスすなわち非結合ガスを測定する装置及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

体内を非侵襲的に検査して体内の炎症を検出することは好ましい。そのための良く知られた方法は煩雑であり、装置は構造が複雑であって高価である。よって改良装置並びに改良方法が求められている。特に、さらにフレキシブルで安価であり、非侵襲的であって利用が容易な装置及び方法が求められている。

【0003】

WO 03 / 093803 及び対応米国特許願 10 / 979082 (内容を本願に参考援用) は物質の表層 (例: 塗料) の検査方法並びに装置を開示する。そこでは表層を通過して物質内部に浸透するガス (気体) が測定される。物質内への浸透ガスの測定は光吸収分光法によってガスによる光吸収度の測定により実施される。しかしながら、この方法及び装置は医療目的では実用化されていない。

【0004】

米国特許 3674008 は徹照された人体部の光密度を定量的に測定する器具を開示する。この器具は制御式であり、第 1 伸張・遅延回路を介して光源に適用されるパルスを発生する比較的到低周波である発信器を含む。光伝導手段は光源を人体部の一面と光学的に結合させ、類似手段が人体部の別面を光センサーと光学的に結合させる。周囲光の補整後、光センサーの出力部はサンプル及び第 2 伸張・遅延回路を介して制御式発信器により起動される保持回路に結合される。サンプル及び保持信号の保存信号は透過量と比例し、校正済み表示手段により光密度の視覚的表示に変換される。しかし米国特許 3674008 は体内腔部の遊離ガスの測定に関しては何ら開示しない。なぜなら、その器具は不透明な物質よりも流体の方が光を良く通し、流体の光伝導通路を通過する光を検出できるという事実に依存するだけだからである。

【0005】

米国特許 5706821 は、分光学的に提供された放射線を吸収及び散乱させる媒質に含まれる物質の濃度の変化を定量的に決定する分光測定技術を開示する。その媒質はその放射線に対して異なる可能性を有する吸収及び散乱特性を表示する複数の領域を含む。特許では脳内または骨格筋内のオキシヘモグロビン並びにデオキシヘモグロビンの濃度の変化及び / またはシトクロームオキシダーゼのレドックス状態の変化を非侵襲的に決定する方法が関与する特定の適用法が開示されている。しかし米国特許 5706821 はガス自体の測定による非結合ガスの濃度の変化に関しては開示しない。濃度の変化を定量的に決定する唯一の技術は媒質、すなわちオキシヘモグロビン及び / またはデオキシヘモグロビンを介したものである。

【0006】

欧州特許 0801297 は一定の測定条件を常に確立させるために、対象物の測定部に測定光を照射する高再現性を有した方法を開示する。この特許では、対象者の手に照射された測定光の反射光部のスペクトル密度を検出するスペクトル分析部を含んだ光学測定装置が開示されている。手の測定部が位置調整されると手の平の画像が CCD カメラで撮影され、操作技術者はそのように撮影された画像パターンから特徴部を有した部分を選択する。スペクトル分析が実行されると、手の平は再び CCD カメラで撮影され、位置合わせ時の部分はその画像のパターンから検出され、スペクトル分析部分が移動機構によって移動された後に測定光はそのように位置が合わせられた特徴部分に入射される。しかし欧州

10

20

30

40

50

特許 0 8 0 1 2 9 7 は体内腔部の遊離ガスの測定は開示しない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

従って、本発明は当該分野の前述の欠点及び弱点を単独またはそれらが組み合わされた状態にて緩和、軽減あるいは排除する装置及び方法を提供することで前述の問題を少なくとも部分的に解決することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

基本的な解決法は体内腔部の遊離ガスの測定に基づいている。

10

【0009】

本発明の第1特徴によれば、以下で説明する本発明の別特徴に従った方法を実行するように設計された装置が提供される。

【0010】

特に、本発明の1実施例によれば体内腔部の遊離ガスを測定する装置が提供される。この装置は体内腔部の外側からその体内腔部に向けて光を照射するように設計された発光器と、体内腔部を包囲する組織から散乱した光を集光し、体内腔部の遊離ガスに特有な少なくとも1つの波長範囲を観察するように設計された受光器と、光吸収分光法に基づいてその集光された散乱光から体内腔部の遊離ガス濃度を評価する計算手段とを含む。

【0011】

20

その受光器は人体外部に設置される。

【0012】

本発明の1実施例では遊離ガスに特有な波長範囲は結合分子のガスの波長範囲の約10000分の1である。

【0013】

その計算手段は基準ガスと遊離ガスの濃度の割合を計算するように設計でき、遊離ガスの濃度を決定する。基準ガス濃度は、人体の肺臓あるいは他の体内腔部内の水蒸気濃度のごとき知られた遊離水蒸気濃度でよい。遊離酸素または遊離二酸化炭素の濃度に比例するため、未知ガス濃度に対する水蒸気濃度の割合はその計算手段によって利用される。

【0014】

30

発光器は内視鏡または光ファイバカテーテル内に設置できる。

【0015】

この装置をコンパクトな携帯用とし、体内腔部の遊離ガスの測定のために体外で利用できるように設計することができる。

【0016】

発光器は近赤外線シングルモードダイオードレーザでよい。

【0017】

受光器は光電子倍增管でよい。

【0018】

ガスは、酸素、メタン、二酸化炭素、水蒸気あるいは酸化窒素から選択できる。

40

【0019】

装置は透過形態あるいは後方散乱形態にて散乱媒質に対して光吸収分光法を適用するように設計できる。

【0020】

発光器及び受光器は透過形態あるいは後方散乱形態で配置されることができる。

【0021】

受光器は集光された散乱光を信号に変換するように設計できる。装置はその信号を第1信号と第2信号とに分割する手段を含むことができる。装置は第1信号をコンピュータ制御デジタル式オシロスコープに送り、第2信号をロックイン型アンプに送るように設計できる。装置はその後に第2信号をそのオシロスコープに送るように設計できる。

50

【 0 0 2 2 】

装置は発光器と受光器 (4) を対象者の皮膚上に直接的に設置できる測定先端部を含むことができる。

【 0 0 2 3 】

装置は遊離ガスの動的計測を提供するように設計できる。

【 0 0 2 4 】

装置は対象者の生理的なプロセスまたは生理学的な異常あるいは病気の検出等の診断用に設計できる。生理的なプロセスとは対象者の呼吸等であり、生理学的な異常または病気には炎症や感染症が含まれる。

【 0 0 2 5 】

遊離ガスは酸化窒素 (NO) であり、装置は検出された遊離酸化窒素 (NO) から感染レベルを決定するように設計できる。

【 0 0 2 6 】

装置は対象者の副鼻腔炎、胸腔炎、消化器疾患あるいは耳腔炎の診断用として設計できる。

【 0 0 2 7 】

装置はそのような体内腔部疾患を有した新生児用に設計できる。

【 0 0 2 8 】

本発明の他の特徴によれば、この目的を達成するための方法が提供される。

【 0 0 2 9 】

特に、体内腔部の遊離ガスを非侵襲的に測定する方法が提供される。この方法は体内腔部の外側からその体内腔部側に光を照射し、体内腔部周囲の生体組織から散乱光を集光し、体内腔部の遊離ガスに特有な少なくとも 1 つの波長範囲を観察し、光吸収分光法の技術に基づいて集光された散乱光から体内腔部の遊離ガス濃度を評価することを含む。

【 0 0 3 0 】

体内腔部の遊離ガスの測定方法は散乱媒質内の遊離ガスの吸収分光測定を含むことができる。測定は透過形態または後方散乱形態で実施できる。

【 0 0 3 1 】

遊離ガスに特有な波長範囲は結合分子のガスの波長範囲の約 1 0 0 0 0 分の 1 である。

【 0 0 3 2 】

この評価は基準ガスと遊離ガスとの濃度の割合の計算を含み、遊離ガスの濃度が決定される。

【 0 0 3 3 】

基準ガス濃度は、体内の肺臓または他の体内腔部内の水蒸気濃度のごとき知られた遊離水蒸気濃度でよい。遊離酸素または遊離二酸化炭素の濃度を決定するため、未知ガスに対する水蒸気の濃度の割合が利用できる。遊離水蒸気濃度が 1 0 0 % であるとき、対象濃度はこの遊離ガスの濃度に直接的に比例する。

【 0 0 3 4 】

発光及び集光は透過形態あるいは後方散乱形態にて達成できる。

【 0 0 3 5 】

この方法は集光された散乱光を光に変換することを含むことができる。

【 0 0 3 6 】

方法はこの信号を第 1 信号と第 2 信号とに分割することを含むことができる。

【 0 0 3 7 】

方法は第 1 信号をコンピュータ制御デジタル式オシロスコープに送り、第 2 信号をロッキング型アンプに送ることを含むことができる。

【 0 0 3 8 】

方法はその後第 2 信号をオシロスコープに送ることを含むことができる。

【 0 0 3 9 】

方法は光ファイバカテーテルまたは内視鏡のごとき光ガイド手段によって散乱媒質吸収

10

20

30

40

50

分光解析のために光を体内に導入し、遊離ガスを含む腔部の検査のために体内深部の分析をすることを含むことができる。

【 0 0 4 0 】

方法は体外から体内の腔部に散乱媒質吸収分光解析のための光を導入することを含むことができる。

【 0 0 4 1 】

方法は測定先端部を対象者の皮膚上に直接的に設置することを含むことができる。

【 0 0 4 2 】

方法は遊離ガスの動的計測を提供することができる。

【 0 0 4 3 】

本発明の別の特徴によれば、本発明の前記特徴による方法は体内腔部の遊離ガスの測定に基づく病気診断に利用できる。

【 0 0 4 4 】

特に、体内腔部の遊離ガス測定方法は対象者の生理的なプロセスまたは生理学的な異常あるいは病気を検出するとき診断目的に利用することができる。

【 0 0 4 5 】

生理的なプロセスとは対象者の呼吸等である。

【 0 0 4 6 】

生理学的な異常には炎症または感染症が含まれる。

【 0 0 4 7 】

遊離ガスを酸化窒素 (NO) であり、検出された遊離酸化窒素 (NO) のレベルは感染レベルの決定に使用することができる。

【 0 0 4 8 】

対象者の副鼻腔炎、胸腔炎、消化器疾患あるいは耳腔炎の診断用に利用することができる。そのような体内腔部疾患を有した新生児用に対して利用することができる。

【 0 0 4 9 】

本願発明はこのように有用な装置及び方法を提供する。このような装置を携帯用とし、体内状態の非侵襲的測定を可能にすることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 5 0 】

以下の説明は、好適には診断目的による、頭蓋腔部内の遊離酸素、特にそのような酸素の変化の測定のための方法並びに装置に利用できる本発明の例示的实施例を解説するものである。しかし本発明はこのような体内腔部への適用に限定されず、遊離ガスを含む他の多くの体内腔部に対しても適用できる。特に、非侵襲的方法または装置を利用した遊離ガス濃度の検出及び/または測定に利用されることが望ましい。

【 0 0 5 1 】

本発明の 1 実施例による方法が利用される本発明の装置の 1 実施例は図 2 で図示されている。

【 0 0 5 2 】

この実施例によれば、頭蓋腔部内の遊離酸素ガスの測定方法が提供される。この測定方法は一般的な病状である副鼻腔炎の診断に利用されている。この測定方法は遊離酸素ガスの吸収分光法に基づくものである。体内洞腔部は通常は空気で満たされており、このガスの存在は同調式ダイオードレーザを利用した波長変調分光法により観測される。

【 0 0 5 3 】

副鼻腔炎のごとき炎症はしばしば腔部を液体や膿汁で満たし、腔部内のガス内容を変更する。また、そのような詰まった腔部ではガス交換が妨害され、動的ガス濃度変化が影響を受ける。このことは本実施例の基礎を構成し、腔部内の遊離分子ガスの内容に関する信号の測定に導いた。下記ではいかにして 760nm 程度の分子酸素信号が、深層構造部からの光がガス充満腔部を通過した後方散乱されるとき外側の顔面組織を介して観察できるかを解説する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 4 】

別例によれば、口腔から光ファイバ照光並びに頬モニターを利用して上顎洞に提供される透過形態が提供される。

【 0 0 5 5 】

鼻腔ガス信号は静的に研究できるが、開放状態あるいは閉鎖状態の鼻腔を通過するガス運搬の存在または非存在を観察することで動的にも研究できる。そのような測定では肺臓から排出される空気のごとき非大気酸素組成のガスが利用される。

【 0 0 5 6 】

人体組織は 6 0 0 から 1 4 0 0 n m の範囲の比較的到低い吸収（組織の光学的範囲）を示す。この光学的範囲では散乱が支配的である。この波長間隔の光学的な徹照は光学式のマンモグラフィのために研究されている。本明細書の技術は散乱媒質吸収分光法（G A S M A S）分野のガスで得られた経験を利用しているが、散乱媒質全体に分布するガスが研究されている。このような分布ガスは、液体または固体の分子による幅広い構造に較べて非常に鋭い（例：0 . 0 0 1 n m）の吸収の痕跡を提供する。すなわち遊離ガスの波長範囲は結合分子の波長範囲の約 1 0 0 0 0 分の 1 である。この実施例によれば、光は広範散乱させる“鏡”を介して仲介されたマクロスケールのガス腔部を通過する。1 実施例による腔部状況は顔面組織の方向に押された測定先端部から評価される。この目的での吸収分光法の利用は、体内腔部の外側から体内腔部内の遊離ガス濃度と関係する測定信号を提供させる。分光法は遊離ガスで満たされた腔部を包囲する生体組織が光を散乱させ、散乱率と較べて無視できる程度の吸収率を使用波長に有している場合に非常に狭い波長範囲が使用されるという原理に基づく。一方、対象の遊離ガスはこの非常に狭い波長で、その吸収率と較べて無視できる程度の散乱率を有している。よって、吸収分光法が使用されると、腔部内の遊離ガス濃度と関係する測定信号が提供される。それはこれが主として吸収の程度を決定するためであり、周囲組織のものではない。このような波長は、例えば 7 6 0 n m 程度の遊離酸素分子のものであり、9 8 0 n m 程度の遊離水蒸気のものである。さらに拡散透過形態または後方散乱形態での測定に使用される線幅は、実施例によれば、例えば 0 . 0 1 から 0 . 0 0 0 1 n m である。

顔面の解剖学的背景

図 1 に図示するごとく、鼻咽頭領域内の顔面骨にはいくつかの腔部が存在しており、洞とも呼ばれる。前頭洞はほとんどの場合 1 つの腔部で構成されているが、異なる部分を有することもある。上顎洞と蝶形骨洞は左右相称である。篩骨蜂巢システムもまた左右相称であり、多くの小さな連通腔部で構成されている。前頭洞は頭蓋骨の前骨の眼球の真上に位置している。上顎洞は頬の上顎部両側の眼窩床真下に位置する。篩骨蜂巢と蝶形骨洞（図 1 には図示せず）は鼻の中間部及び背部に位置している。少なくとも健康な人では、全ての洞は排出用として鼻腔に接続されている。

洞の炎症及び診断

副鼻腔の炎症はこの領域のウィルス感染またはアレルギー反応に関連している場合が多い。これは通常粘液組織の膨張を引き起こし、排出通路を閉鎖させる。これらの閉鎖腔部ではバクテリアが増殖して副鼻腔炎と呼ばれる臨床兆候を引き起こす。副鼻腔炎の診断は、頬の触診及び検鏡による鼻腔膿液の視覚的観察等の臨床検査と合わせて患者の既往歴に基づいてなされる。臨床基礎医学検査には洞 X 線、超音波及び低照射コンピュータ断層撮影が含まれる。これらの方法の中で超音波及び洞 X 線検査は、現在ほとんど利用されていない。洞状態の評価は簡単でないことがあるため、追加診断のための簡易な道具が必要である。信頼できる診断モダリティは不要な抗生物質治療の低減にもつながる。本発明の実施例はこのようなモダリティを提供する。

【 0 0 5 7 】

本発明の実施例によれば、レーザ吸収分光法に基づく光学的技術が洞状態の検査に提供される。前頭洞と上顎洞の位置は共に顔面外部からの光学検査に適している。前頭洞は約 1 0 m m の骨構造と組織構造によって分離されており、腔部は典型的には 1 0 m m の厚みを有している。上顎洞は概ね同じ厚みの骨組織と筋肉組織の後方に位置している。腔部は

最大 3 cm 幅の空洞を提供している。後述のごとくこれは透過の測定に利用される。正確には篩骨蜂巣及び蝶形洞は光照射及び検出のため鼻腔から到達できる。前者の蜂巣集合体（篩骨）は特に子供が感染することがあり、眼窩腔付近であれば特に深刻な状態とされる。

実験

ガス分光法に基づいた洞診断に関する補助的実験を 2 段階に分けて行った。まず、2 空間を有するプラスチック製散乱部から成るモデルシステムをいくつかのパラメータを変更しながら後方散乱形態と透過形態で検査した。次に、生体外結果を実証するため、志願者の洞腔部を生体内で測定した。これについて以下に説明する。

実験設備

本発明による装置 110 の 1 実施例を図 2 に示している。ガス検出システムの概略図を 100 で示している。近赤外線シングルモードダイオードレーザ 1 である出力 7 mW のシャープ LT031MD0 を分光光源として利用した。4 Hz の反復率で駆動電流ヘランプを適用することで、ダイオードレーザ 1 は 761.003 nm（真空波長）に提供された R7R7 分子酸素線で温度調整された。図 2 の左側から分かるように、光波長変調を提供するように 9 kHz 正弦波が電流ランプに重ねられて高感度の波長変調分光（WMS）が提供される。

【0058】

コア径 600 μm の光ファイバ 2 を使用して光をサンプルへ導いた。後方散乱形態測定用にファイバ 2 の先端の先方と検出器 4 の中央に取り付けられた小型の直角プリズム 3 を使用し、サンプル 5 内へ光を投射するために内部反射が提供された。これは実質的に約 2 mW に露光された。それぞれ 10 mm 及び 21 mm の内径及び外径を有する環状開口部を使用して、後方散乱形態の光子をサンプル 5 から集光した。透過形態（図 2 には図示せず）のために、ファイバがサンプル 5 の上方に配置され、検出器の前方で直径 5 mm の円状開口部を使用した（図 3 B に図示）。広い動作範囲で効果的に光子を収集するため、光電子増倍管 6（ハママツ 5070A）で光を検出し、遮光用着色ガラスフィルター 7（シヨット RG715）で可視光線から保護した。

光電子増倍管からの信号を 2 つの部分に分割することで吸収信号を検出した。1 部分（直接信号）は直接的にコンピュータ制御デジタル式オシロスコープ 8 に送られた。他の部分（WMS 信号）はロックイン型アンプ 9（EG&G プリンストンアプライドリサーチ 5209）へ送られ、図 2 に示すごとくオシロスコープ 8 の別チャンネルへ送られる前に、変調周波数の 2 倍で位相感応検出が提供された。その信号が吸収プロファイルの導関数のように見えるため、ロックイン検出性能波長変調分光法は導関数分光法と呼ばれることが多い。この場合、変調周波数の 2 倍での検出が実行されると、ロックイン信号は吸収プロファイルの二次導関数のように見える。

WMS 信号の強度は狭いガス吸光特性の絶対値、すなわち検出器に到達するガスと光量による吸収率によって決定される。WMS 信号中の吸収信号のピーク値からピーク値までを測定し、これを検出器に到達する光量（直接信号）に関して標準化して対象ガスによる吸収を評価する。少量の吸収では、WMS 信号は吸収度に比例し、よってガス濃度と光の経路長の積に比例する。

標準添加法と呼ばれる手法で標準化測定 WMS 信号を校正し、有用値へと変換した。散乱物体に加えてレーザ光が通過する知られた環境大気の経路長を追加し、取得した標準化 WMS 値を追加された空気の関数としてプロットすることで、大気の等価な距離が予想される。このようなプロットのデータポイントは直線となることが予想される。零交差は環境大気内の等価な距離 L_{eq} を提供し、サンプルからの信号と同じ規模の信号を発生させる。

10

20

30

40

50

測定

モデルシステム測定

図 3 に示すシステムで人体擬似測定を実施した。厚み 1_2 の副散乱部 S_2 から距離 d で分離した厚み 1_1 の主要散乱部 S_1 にレーザ光を投射する。散乱部は人体組織と似た散乱率を有するデルリン・プラスチック製である。人体組織の場合と同様に波長 760 nm での吸収率はその散乱率に比べて無視できる程度である。

図 3 A は後方散乱形態を図示しており、 S_1 に投射された光子は内部で複合散乱される。後方散乱の原理も図 8 の右図に示している。光子の一部は散乱部を分離している空隙へ漏れ、 S_2 へ進入する前に空隙を直線状に横切る。複合散乱が生じ、光子の一部は S_1 内で再び散乱するように再度空隙を横切る。主に S_1 内へ投射された光子の少量は光電子倍增管で検出される前に、空隙を 2 度通過した後に最終的にはこの散乱部を通過する。このような光子は空気中で $2d$ よりも長い距離を通過する。 $2d = 20\text{ mm}$ の経路長の場合、 $R7R7$ 酸素線による 4×10^{-4} の吸収率は通常大気組成の空気において予期される。光電子倍增管に到達する光の大部分は S_1 からのみ後方散乱されるためガス吸収の痕跡を有しない。従って吸収率の信号は弱められる。空隙を通過する複数通路からのガス信号作用は無視できる。 S_1 内で散乱された光子による不都合な作用は、光電子増倍カソードの前で十分な大きさの中央ビーム停止部を選択することによってのみ大きく低減させることができる。光源と検出器との間の距離を増大させることで散乱媒質をより深く検査できるという通常観察結果に則している。

図 3 B は透過形態を示している。後方散乱形態との主な違いは、検出器に到達する光子が全て空隙を横断しているに違いないことである。しかしながら、支配的な信号量は 1 本の空隙通路からのものである。

後方散乱形態における主要散乱部及び副散乱部の影響を研究するため、すなわち前頭洞の測定をエミュレートするため酸素信号が固定値 1_1 に対して測定され、 d と 1_2 が変動したところで第 1 シリーズの測定が実施された (図 4 A)。測定の第 2 シリーズでは固定値 1_2 で 1_1 を変動させて同じ手順を実施した。(図 4 B)。図 4 A から、酸素信号全体は増加する副散乱部の厚みと共に増加することが分かった。しかしながら、この増加は急減して約 30 mm 厚で終息し、これ以降、副散乱部は無限厚の散乱部であると考えられる。このケースは、骨と脳が巨大な副散乱部を構成し、この散乱部の特性による大きな変化は予測されないという臨床測定結果に合致する。しかしながら図 4 B に示すごとく、異なる人間は異なる洞深度を有することから主要散乱部は測定に大きく影響する。 S_2 からの光子は有限サイズの検出器の外側で散乱する傾向にあるため、所定閾値以上の空気距離では信号は減少し始める。同様の理由によって、信号レベルは主要散乱部が厚いほど低くなる。最大酸素信号は約 5 mm から 10 mm 程度の空気距離で発生するため、この効果は前頭洞の人体測定では限界ではない。しかしながら、上顎洞が厚くなれば、2 つの異なる経路長で同じ信号が発生すると問題が起きる可能性がある。図 5 は、このケースに関連する別の透過形態のデータであり、主に図 8 の左図で示されている。

この形態では、主要散乱部の厚みは酸素信号に同等の影響を及ぼさない。全ての集光光子は空気距離を通過しているため、酸素信号は空気距離と共に増加する。本件とは関係ないが、非常に長距離の場合、 L_{eq} は実際の空気距離と等しいが、短距離の場合には角度を有して通過するために長い経路長が追加されることにより酸素信号は大きくなる (図 5 A)。副散乱部の厚みの影響は無視できる (図 5 B)。

空腔と鼻腔との間のガス運搬をシミュレーションするため、空隙を、空隙を埋めるよう

空気を満たした小型プラスチックバッグで置き換えた。この実験は、上顎洞では後方散乱形態と透過形態の両方で実施でき、前頭洞では後方散乱形態で実施できる。全てのケースにおいて酸素信号は減少すると予想される。プラスチックバッグは大型の窒素充填バッグにバルブとプラスチックチューブを介して接続され、通路を狭くするために内部に脱脂綿が挿入された。図6は、空隙の酸素含有量が拡散によって減少した際の酸素信号の変化を示しており、 $1_1 = 3 \text{ mm}$ 及び $1_2 = 10 \text{ mm}$ の後方散乱形態で測定されている。特に図示のごとく、通路が遮断された場合には信号は変化しないと予測される。

人体試験

10

実際の人体診断での有効性を試験するため、志願者の前額部に対して測定先端部で信号を記録した。前頭洞での測定データと近隣の基準（固形組織）位置を図7に示す。前頭洞は固定厚を有する腔部ではないため予想されることであるが、前頭洞での平均 L_{eq} は実質的に変動し、前頭洞外側の測定結果は非常に安定したゼロ信号となる（図7a）。同様に、人間の脇下は安定したゼロレベルを提供した。これらの結果は、低解像度酸素ガス画像結果をもたらす前頭洞の含有ガスのリアルタイムモニターに本方法が利用できることを示している。実質的に改良された信号対ノイズレベルは最適な装置のセットアップによって提供される。

模擬形態と志願者で示された測定結果は、正常な人間の体腔内の遊離ガスは、連結通路を通過するガス交換と同様に前述の装置で形態モニターできることを示している。測定結果は洞の感染による異常を暗示しており、空気が液体と入れ替わった状態であり、通路の閉塞が検出でき、非侵襲的でリアルタイムの新規な診断方法が提供される。動的ガス測定には適切な呼吸技術を利用してそれぞれ21パーセントと16パーセントである吸気と呼気の酸素含有量の差が利用できるであろう。この方法は呼吸モニタリングの1方法を提供する。さらに詳細には、体外で測定した洞内の吸気と呼気の変化は健康対象者の典型的パターンを表している。すなわち環境大気が取り込まれて吸気中に腔部に広がる際、酸素含有量は約21パーセントから約16パーセントへ下降し、再び21パーセントへ上昇する。

20

本発明の1実施例によれば、相当な診断力を有するコンパクトな携帯機器が提供され、これには前述の装置を小型化した構成部品が利用される。

30

その他の実施例としては、組織の光学的な範囲のオーバートーン吸収バンドを有する二酸化炭素、水蒸気あるいはメタン等の他の生理的ガスの測定が含まれる。特に濃度の割合の測定は散乱特性とは別であり、閉鎖した空腔部の有益な診断情報を供給するであろう。二酸化炭素の利用によって提供されるさらに明瞭なコントラストによって動的測定もまた有利であり、濃度の割合は環境大気内の約ゼロ%から呼気内で約5%まで増加する。あるいは高濃度のヘリウム含有空気または異常濃度の窒素含有空気を動的測定に用いることもできよう。ヘリウムは肺活量測定法及び過偏光核を利用した磁気共鳴画像法で利用されている。

40

測定対象には体内腔部内の酸化窒素（NO）も含まれる。酸化窒素含有量は感染中に上昇することが多く、NOの増加レベルは本発明で検出することができ、例えば洞内の“感染レベル”を導くことができる。

1実施例では、温度（37）によってのみ決定される肺臓内あるいは他の腔部内の水蒸気濃度のごとき知られた濃度を利用することもでき、1例としては例えば肺臓の場合は酸素濃度または二酸化炭素濃度等の他の物質の未知濃度の測定に対する基準とすることができる。光進行距離は水蒸気の吸収の測定量から一応導き出されるからである。通常、水

50

蒸気濃度は肺臓内で100%(=1)である。これは肺臓が正常に機能するための必要条件であり、他には呼吸システムを介して肺臓に進入するガスが肺臓までの過程で相対湿度100%まで加湿され(すなわち水蒸気含有率100%)、体温(通常37℃)にまで温められる。例えば鼻はこのシステムを機能させる熱及び湿気交換システムである。従ってこの知られた濃度は他の物質の未知濃度を導き出すために利用できる。よって、生理学的な異常または病気を検出するために異なるガス間の濃度率を測定することが可能である。

光ファイバカテーテルまたは内視鏡等の光ガイド手段によって、散乱媒質吸収分光法のための体内に光が導入される。このようにガスを含む腔部の検査によって体内深部が分析される。例えば、内視鏡を口腔、気管、食道、肛門等から挿入する。このようにして光を体内深部へ導く。前述の測定を提供するため、散乱光が同手段によって体外で、適切に設置された検出器へ導かれる。しかしながら本発明の主要分野は、測定先端部を対象者の皮膚に直接的に設置する等の体外からの体内腔部ガスの測定である。衛生のため、装置には使い捨てプラスチックカバーが備え付けられる。カバーは患者の状態や適用分野によっては使用前に滅菌処理される。

10

本発明による前述の装置の利用形態は多様であり、追加の内科診断等が含まれる。例えば、肺臓は通常は胸腔内で空気封入体に囲まれており、これは多様な病気との関連で胸水に換わることがある。この状態は今日まで胸壁の経皮的診断によって特定されており、経験の浅い医師等の人的問題によって診断が確実でない場合がある。本発明は、後方散乱形態等の技術の利用により確実な診断を提供し、空気を含む領域を胸水で満たされた領域と区別できる。本発明では胸壁を介して測定し、前述の測定のために胸膜に到達することも可能である。

20

さらに別の実施例としては、内耳のガス含有量を測定するための鼓膜を介した測定があり、耳炎等の診断を提供する。

さらに別の実施例には、対象者の胃腸管内ガスの測定がある。本発明では、体内でのバクテリア感染によって発生する関連するガスを検出してある種のバクテリアまたはバクテリア感染症の検出を可能にしたりして、発症及び組成の両方を検出することができる。例えば、胃内で検出可能ガスを発生させるヘリコバクターピロリ等の検出が挙げられる。これは潰瘍の治療はヘリコバクターピロリの検出に基づく呼吸テストの代用である。

30

一般的に、体腔内ガス測定による方法と装置は子供、特に新生児の診断に適している。身体が成人よりも小さいためであり、光散乱を利用するガス測定に使用される光の身体貫通深度が深いからである。

本発明は、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェアあるいはこれらの組合せを含むあらゆる形態で実施できる。本発明の実施例の要素及び部材は物理的、機能的及び論理的に適したあらゆる方法で実施できる。1体のユニット、複数体のユニットあるいは他のユニットの部分としても実施できる。このように本発明は1体型のユニットで実施することができ、あるいは異なる複数のユニットとプロセス間で物理的または機能的に配置できる。

40

本発明を特定の実施例について説明したが、前述の特定形態に限定されることはない。本発明は添付の請求の範囲によってのみ限定され、前述の特定実施例以外の実施例(例:異なるガス、波長、光源、光ガイド、検出器等)も請求の範囲内で同様に実施できる。

請求の範囲の“含む/含んでいる”の用語はその他の要素やステップを排除するものではない。さらに、複数の手段、要素あるいは方法ステップは例えば1体のユニットまたは

50

プロセッサによっても実施できる。さらに、それぞれの特徴が異なる請求項内に含まれているもこれらを組み合わせることができ、別の請求項内に含まれている場合も組み合わせることができる。

【図面の簡単な説明】

【0059】

本発明のそれら特徴及び利点を図面を利用した以下の詳細な説明において詳細に解説する。

【図1A】図1Aは前頭洞と上顎洞の位置を示す図である。

【図1B】図1Bは前頭洞の水平断面のCT画像である。

【図1C】図1Cは前頭洞と上顎洞の垂直断面のCT画像である。

10

【図2】図2は本発明による装置の実験的構成と実施例とを示す概略図である。

【図3A】図3Aは後方散乱形態における前頭洞に対する測定を擬似する擬似構成を図示する。

【図3B】図3Bは透過形態における上顎洞に対する測定を擬似する擬似構成を図示する。

【図4A】図4Aは後方散乱形態にて測定された3mmの固定主要散乱厚を有した、異なる副散乱量の腔部厚の関数としての酸素信号の概略グラフである。

【図4B】図4Bは後方散乱形態にて測定された30mm以上の固定副散乱厚を有した、異なる主要散乱量の腔部厚の関数としての酸素信号の概略グラフである。

【図5A】図5Aは透過形態にて測定された10mmの固定主要散乱厚を有した、異なる副散乱量の腔部厚の関数としての酸素信号の概略グラフである。

20

【図5B】図5Bは後方散乱形態にて測定された10mmの固定副散乱厚を有した、異なる主要散乱量の腔部厚の関数としての酸素信号の概略グラフである。

【図6】図6は擬似空間のガスが散乱によって供給される異なるガス混合物によって置換されたときの酸素信号の変化を示す概略グラフ($1_1 = 3\text{ mm}$ 、 $1_2 > 30\text{ mm}$ 、 $d = 8\text{ mm}$)である(測定は後方散乱形態にて実行)。

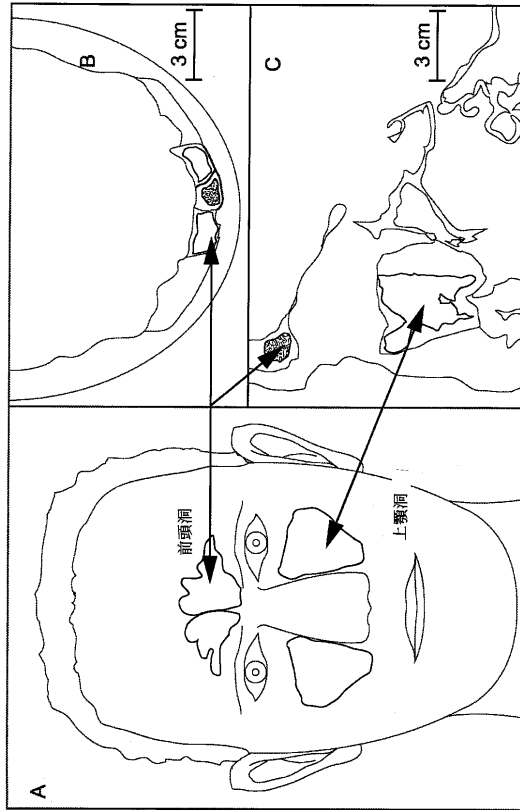
【図7A】図7Aは健康志願者の前頭洞に接触状態及び離れた状態での測定からの平均 L_{eq} を図示しており、図7Bで示すように1標準偏差に対応するエラーバーが共に図示されている。

【図7B】図7Bは図7Aの健康志願者の概略X線画像であり、前頭洞の範囲を示している。

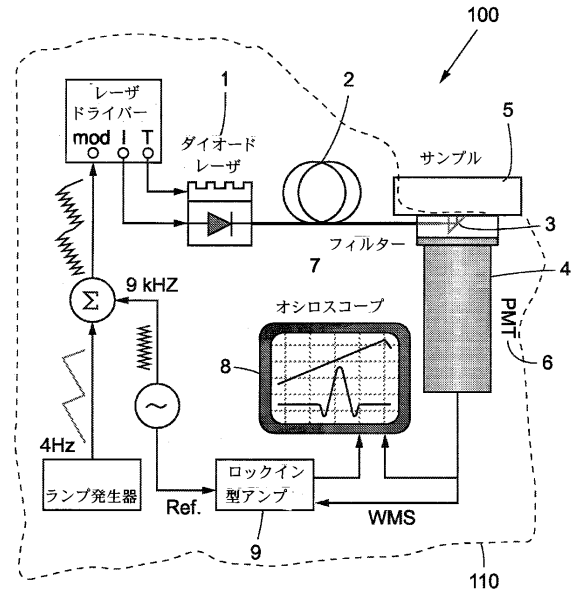
30

【図8】図8は前方/透過散乱形態(図8の左)並びに後方散乱形態(図8の右)の概略図である。

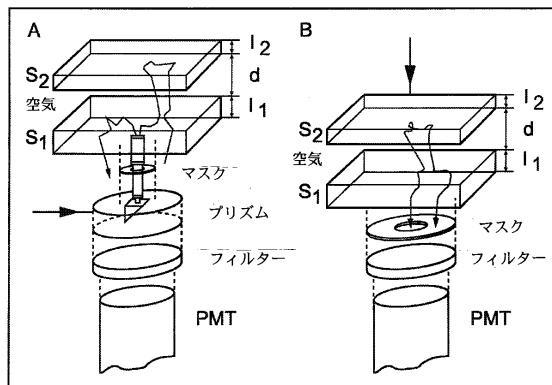
【図 1 A - 1 C】



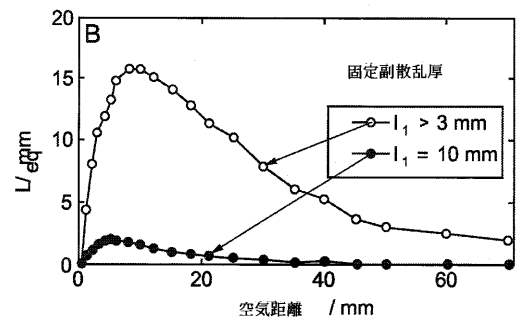
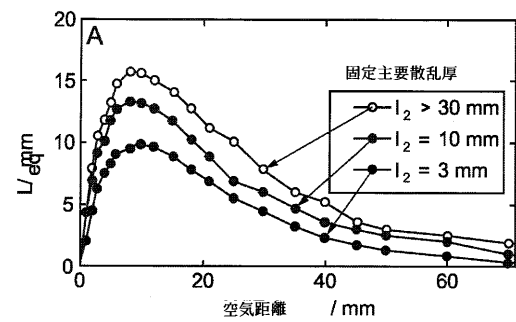
【図 2】



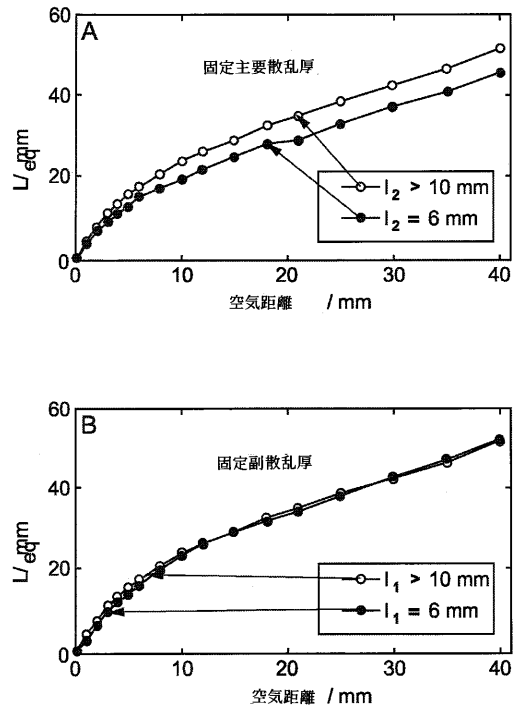
【図 3 A - 3 B】



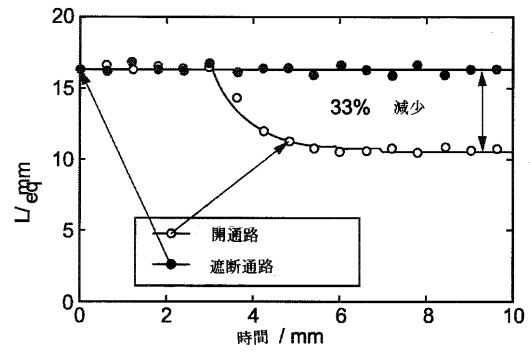
【図 4 A - 4 B】



【図 5 A - 5 B】



【図 6】



【図 7】

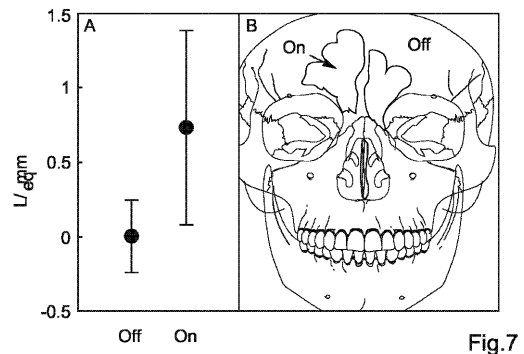
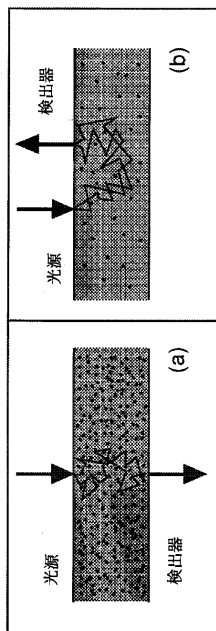


Fig.7

【図 8】



フロントページの続き

(72)発明者 スバンベルグ, カタリナ
スウェーデン国 ルンド エス - 2 2 4 6 5 , ニコロピウス バグ 2

審査官 五関 統一郎

(56)参考文献 特開2000-074827(JP, A)
特表2000-511786(JP, A)
特開平06-063050(JP, A)
特開平09-049794(JP, A)
米国特許第03674008(US, A)
米国特許第05706821(US, A)
M.SJOHOLM et.al., Analysis of gas dispersed in scattering media, OPTICS LETTERS, 米国
, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, 2001年 1月 1日, vol. 26, no. 1, pages 16-18
S.SVANBERG, Laser spectroscopy in development, EUROPHYSICS NEWS, 2002年 3月 1
日, vol. 33, no. 2, pages 52-53
M.ANDERSSON, et.al., Spectroscopic studies of wood-drying processes, OPTICS EXPRESS,
米国, 2006年 4月 17日, vol. 14, no. 8, pages 3641-3653

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 B 5 / 0 0
A 6 1 B 1 / 0 0
A 6 1 B 1 0 / 0 0