

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年9月1日 (01.09.2005)

PCT

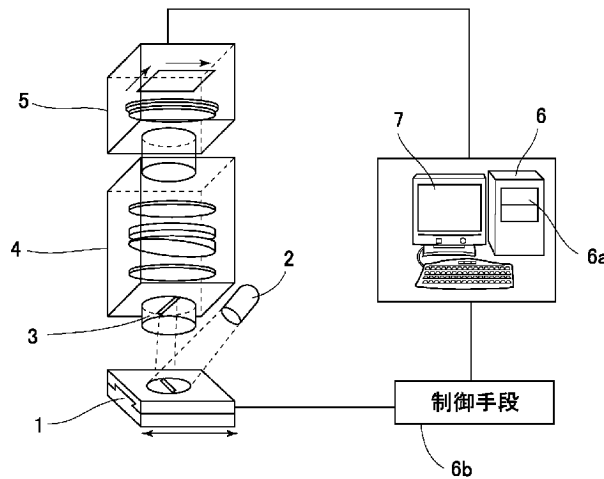
(10) 国際公開番号
WO 2005/079661 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61B 5/00, 10/00, G01N 21/17 1698050 東京都新宿区戸塚町1丁目10番地 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002821
- (22) 国際出願日: 2005年2月22日 (22.02.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-047987 2004年2月24日 (24.02.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人 早稲田大学 (WASEDA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1698555 東京都新宿区大久保3丁目4番1号 早稲田大学理工学部内 Tokyo (JP). 宗田 孝之 (SOUTA, Takayuki) [JP/JP]; 〒1698555 東京都新宿区大久保3丁目4番1号 早稲田大学理工学部内 Tokyo (JP). 會沢 勝夫 (AIZAWA, Katsuo) [JP/JP]; 〒1608402 東京都新宿区新宿6丁目1番1号 東京医科大学内 Tokyo (JP). 中村 厚 (NAKAMURA, Atsushi) [JP/JP]; 〒1698555 東京都新宿区大久保3丁目4番1号 早稲田大学理工学部内 Tokyo (JP). 影山 智 (KAGEYAMA, Satoshi) [JP/JP]; 〒1698555 東京都新宿区大久保3丁目4番1号 早稲田大学理工学部内 Tokyo (JP). 大坪 真也 (OHTSUBO, Shinya) [JP/JP]; 〒1698555 東京都新宿区大久保3丁目4番1号 早稲田大学研究推進

[続葉有]

(54) Title: APPARENT CHEMICAL SPECIES MEASURING METHOD AND MEASURING SYSTEM

(54) 発明の名称: 表在性化学種測定方法および測定装置



6b CONTROL MEANS

(57) Abstract: A method of processing skin surface observation measuring data able to address various sicknesses and reduce an error in sickness detection, and a measuring system requiring no filter with a simple structure. The measuring system comprises a means of applying a white light to a living body surface as a sample, a means of detecting the spectra of the white light reflected off a plurality of positions on the living body surface, a means of plotting the absorbances of the above spectra to a light spectrum multi-dimension space, a means of subjecting data in the spectrum multi-dimension space obtained from the plurality of positions to multi-variate analysis to determine the intrinsic vectors of at least first, second and third main components, and a means of projecting data at respective positions in respective intrinsic vector directions to display their magnitudes on a two-dimension display screen on a gray scale or in colors corresponding to the magnitudes; and a measuring method by the system.

(57) 要約: 本発明の課題は、様々な病変に対応でき、さらに、病変の検出誤りが少なくなるような、皮膚表面の観察測定データの処理方法とフィルターを不要とする簡単な構造の測定装置とを提供することである。本発明は、試料となる生体表面に白色光を照射する手段と、前記生体表面の複数の位置から反射する該白色光の分光スペクトルを検出する手段と、前記分光ス

[続葉有]



WO 2005/079661 A1



部内 Tokyo (JP). 市川 文彦 (ICHIKAWA, Fumihiko) [JP/JP]; 〒2840023 千葉県四街道市みそら 1 丁目 4-2 Chiba (JP).

(74) 代理人: 牛木 護 (USHIKI, Mamoru); 〒1050001 東京都港区 虎の門一丁目 14 番 1 号 郵政互助会琴平ビル 3 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 補正書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

ベクトルの吸光度を光のスペクトル多次元空間にプロットする手段と、前記複数の位置から得られたスペクトル多次元空間のデータを多変量解析することにより、少なくとも第1、第2、第3主成分の固有ベクトルを求める手段と、前記各位置のデータを前記各固有ベクトルの方向に射影し、その大きさを2次元表示画面にグレースケールまたは大きさに対応する色彩で表示する手段とを有する測定装置と、その装置による測定方法である。

明 細 書

表在性化学種測定方法および測定装置

技術分野

[0001] 本発明は、生体表面に光を照射し、その反射光のスペクトル分析を行うことにより、生体表層の血流状態などを測定する方法とその測定装置に関する。

背景技術

[0002] 従来、皮膚癌などの診断を行うには、皮膚の色彩を見たり、手で触ったり、生体組織を採取して病理学的に分析を行うなどの手段を講じていた。しかし、生体組織を採取して観察するのは、患者に苦痛を強いることになる。もし、それが悪性の癌であれば転移のおそれもあり、生体組織を採取することは好ましくない。

[0003] そこで、非侵襲な検査方法として、皮膚表面の各位置での色彩を分光して、予測される病変に特異な波長領域の光を、複数枚のフィルターをかけて検出し、その光の反射強度を2次元画像として表示していた。また、このような色彩の分光画像を測定表示する装置も開示されている。(例えば、特許文献1)従来の測定方法およびその装置は、目的に応じて、特定の色彩に特徴的な波長を選択してフィルターをかけて画像を得ていたため、病変の検出誤りが多いという問題があった。また、その測定装置も複数枚のフィルターを使用するので、複雑になるという問題があった。

特許文献1:特開2000-356552 号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の目的は、上記のような問題を解決し、様々な病変に対応でき、さらに、病変の検出誤りが少なくなるような、皮膚表面の観察測定データの処理方法とフィルターを不要とする簡単な構造の測定装置とを提供することである。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明による生体表面の測定方法は、請求項1に記載するように、試料となる生体表面に白色光を照射し、前記生体表面の複数の位置から反射する該白色光の分光スペクトルを検出し、前記分光スペクトルの吸光度を、光のスペクトル多次元空間に

プロットして、前記複数の位置から得られたスペクトル多次元空間のデータを多変量解析することにより、少なくとも第1、第2、第3主成分の固有ベクトルを求め、前記各位置のデータを前記各固有ベクトルの方向に射影し、その大きさを2次元表示画面にグレースケールまたは大きさに対応する色彩で表示することを特徴とする。

- [0006] 上記のような測定方法によれば、試料となる生体表面の各位置から反射する全てのスペクトルを検出して、統計的データ処理を行うのでフィルターを必要とせず、また、広範囲のデータの総合的な分析により生体表面の状態を測定し表示するので、病変の検出誤りを少なくできる効果がある。
- [0007] データ処理に用いる光の波長領域を、500～600nmおよび500～850nmの範囲であることを基本として多変量解析するので、例えば、糖尿病性末梢血管閉塞症や皮膚移植手術後の移植皮膚着床の状況を観察するのに効果的で、病変の検出誤りを少なくできる。
- [0008] データ処理に用いる光の波長領域を、500～600nmおよび700～780nmの範囲であることを基本として多変量解析するので、例えば、黒子の様な表皮のメラニン量を検出できるが、黒子に隠れた癌の検出もできるという効果がある。
- [0009] 特に、メラニンに相当する固有ベクトルに対するスコア値を計算するように多変量解析することにより、検定線を使ってメラニン濃度を予測することができ、病変に至る前に処置できる効果がある。
- [0010] さらに、データ処理に用いる光の波長領域を、500～600nmと500～850nmと700～780nmの範囲であることを基本として多変量解析するので、例えば、表在性癌細胞の検出に効果がある。
- [0011] また、癌の治療のため光感受性物質を投与した生体表面を試料とし、データ処理に用いる光の波長領域を、500～600nmと500～850nmと700～780nmの範囲であることを基本とし、さらに該光感受性物質の特有な波長域も含むような波長範囲で多変量解析するので、この波長領域に吸収体を持つ光感受性物質による癌の存在部位及び治療効果を観察できるという効果がある。
- [0012] データ処理に用いる光の波長領域を、700nmより長波長の範囲であることを基本として多変量解析する。この光は目に安全なので、例えば、眼底網膜上の血流量や

酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの相対量を観測できるという効果がある。

[0013] また、データ処理に用いる光の波長領域を、500～600nmおよび700～780nmの範囲であることを基本として多変量解析し、皮下の末梢血管からのスペクトル情報の時間変化を測定するので、高脂血症や耐糖機能異常などの病変を検出することができるという効果がある。

[0014] また、このようなデータを測定する測定装置は、上記の測定方法を実施できる装置であり、従来の装置に必要なフィルターを必要とせず、簡単な構造になっている。

[0015] さらに、このようなデータを測定する測定装置では、光ファイバとの組み合わせにより、白色光照射部ならびに反射光集光部を一体とした部分と、分光分析部を分離することが可能となる。このような形態の装置は、口腔、開頭ならびに開腹手術時などの検査に応用できる装置、従来技術である消化器系内視鏡、呼吸器系内視鏡、血管カテーテルとの組み合わせにより、消化器、呼吸器、血管内壁表面の検査が容易にできる測定装置を提供できる。

発明の効果

[0016] 本発明によれば、様々な病変に対応でき、さらに、病変の検出誤りが少ない測定方法であり、さらに測定装置もフィルターを必要とせず、構造が簡単になるという効果がある。

発明を実施するための最良の形態

[0017] 以下、本発明の好ましい実施形態について説明する。まず、本発明による測定装置について図1と図2を参照して説明する。図1において、1は試料Sを置くステージ、2は白色光源である。ステージの上方にはスリット3を備えた分光器4が設けられている。分光器4は、透過型グレーティングを搭載したイメージング分光器である。試料の1ラインから反射した光はスリット3を通り、分光器で分光されてCCDカメラ5の受光面に結像する。すなわち、CCDカメラ5の受光面のX軸は試料の1ライン上の位置に対応し、Y軸方向は分光された光のスペクトルとなる。

[0018] 図2に分光器4の詳細構造を示す。スリット3はスリット本体3aと集光するためのレンズ3bとで構成されている。さらに2枚のレンズ4a、4cとの間にある透過型グレーティン

グ方式のプリズム4bとにより構成されている。カメラ5には光電子増倍管5aが搭載され、微弱な光にも感じるように感度を高めている。

[0019] この測定装置の光学的部分の構成はこのようになっているので、CCDカメラの1フレームで、試料Sの1ラインの分光スペクトルデータを取得できる。このデータはデータ処理装置6に入力される。続いて、ステージを微小な長さ動かして次の1ライン分光スペクトルデータをCCDカメラの次のフレームに取得し、データ処理装置に送る。この動作を繰り返すことにより、2次元の面の分光スペクトルデータを取得できる。実際には、上記X軸に対応する試料表面の1ラインに垂直な方向に掃引させる機構、例えば、調節手段7でステージをほぼ連続的に移動させながら、その動作に同期してCCDカメラ5でデータを取得するようになっている。

[0020] また、光ファイバとの組み合わせにより、白色光照射部ならびに反射光集光部を一体とした部分と、分光分析部を分離することにより、皮膚表面ばかりでなく、光ファイバを通して見ることが出来る内蔵の状態を測定することが可能である。このような形態の装置は、口腔、開頭ならびに開腹手術時などの検査に応用できる装置、従来技術である消化器系内視鏡、呼吸器系内視鏡、血管カテーテルとの組み合わせにより、消化器、呼吸器、血管内壁表面の検査が容易にできる。次に、上記のようにして取得されたデータの処理方法について詳細に説明する。スリット3aと対物レンズ3bの倍率により、検出する試料の微小領域の大きさが決まるが、その隣り合わせる4つの微小領域内スペクトルデータの平均値をとることにより、スペクトルデータのS/N比を良くしている。

[0021] このようにして、各位置で得られたスペクトルデータをスペクトル多次元空間にプロットする。例えば、取得したデータの波長が500nmから600nmとすると、これを最小分解能の5nmで分割して、それぞれの波長での吸光度(任意単位)を求め、分割した20次元の空間に、1つの位置あたり1点としてプロットする。

[0022] 例えば、試料の大きさが1mm平方で、検出する微小領域が0.01mm平方とすれば、10,000個の微小領域からのスペクトルデータが得られる。例えば、S/N比の向上を目的として、4つの微小領域のデータを平均して1つのデータとすると、最終的に得られるデータは2,500個である。この2,500個のスペクトルデータを上記の20次

元のスペクトル空間にプロットする。

- [0023] 次に、例えば主成分分析法などの多変量解析の手法を用いて、20次元のスペクトル空間の中で、第1の主成分として、2, 500個の点の分散が最大になる方向を求め、その方向を第1主成分の固有ベクトルとする。さらに、第1の固有ベクトルに直交する空間に各プロット点を射影して、第2の主成分を求め、第2主成分の固有ベクトルとする。さらに、上記と同様な手順で第3,・・・nの主成分と第3,・・・n主成分の固有ベクトルを求める。
- [0024] このようにして、第1主成分の固有ベクトル、第2主成分の固有ベクトル、第3主成分の固有ベクトルが決まり、その各固有ベクトルに前記のプロットした2, 500個のデータを射影する。すなわち、各固有ベクトル方向の成分を求める。この成分の大きさをスコアと呼ぶが、固有ベクトル方向毎のスコアを試料の各位置に、グレースケールまたはスコアの値に応じた色彩でプロットして2次元表示を行う。
- [0025] 図3に、人の血液の分光吸収特性を示す。横軸は光の波長で、縦軸は吸光度(任意単位)を示している。2本のグラフのうち、Aは酸化ヘモグロビンの吸収スペクトルをBは還元ヘモグロビンの吸収スペクトルを示している。この2つの吸収スペクトルの差の特徴は、500nmから600nmの間でのピークの形状で、酸化ヘモグロビンの吸収スペクトルには2つのピークがあり、還元ヘモグロビンの吸収スペクトルは1つのピークを示すことである。また、700nmから800nmの間にも差が認められ、酸化ヘモグロビンの吸収スペクトルは平坦であるが、還元ヘモグロビンの吸収スペクトルは1つのピークを示すことである。
- [0026] 第1の実施例として、図4に、500nmから600nmの波長域を使って、正常な皮膚を試料として測定したときの波長に対する各固有ベクトル成分の値を示す。第1主成分に対応する固有ベクトルは2, 500個のスペクトル全体の平均値を示し、第2主成分に対する各固有ベクトル成分の値はヘモグロビンの総量に対応するスペクトルを示し、第3主成分は酸化ヘモグロビンスペクトルと還元ヘモグロビンスペクトルの差スペクトルを示している。
- [0027] さらに、各位置のスコア値を試料の測定位置に対応させて、第2主成分スコアと第3主成分スコアをそれぞれ2次元表示したものを図5(a)、図5(b)に示す。図5に示す

ように、毛細血管がある部分の血液総量と酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの相対量が検出されている。

[0028] 500nm～850nmの広いスペクトル領域で観測すると、図6(a)、図6(b)に示すようになっている。図6(a)は第2主成分、図6(b)は第3主成分のスコアを表示したものである。図5と同様に、毛細血管がある部分が検出されている。

[0029] 例えば、もし糖尿病性末梢血管閉塞症のような末端の毛細血管への血液の循環が悪いような場合には、第2主成分に対応する固有ベクトルの形状が酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの差スペクトルを表すようになり、血流が停滞した部分に還元ヘモグロビンが多い状況が見られることになる。(図示しない)また、皮膚移植手術後に、皮膚が着床しておれば、毛細血管に血が流れているので、ヘモグロビンの存在を検出して、皮膚の着床状況を知ることができる。

[0030] 第2の実施例として、黒子がある部分を含んで測定した結果を、波長域が500nm～600nmの場合を図7に、波長域が700nm～780nmの場合を図8に示す。

[0031] 図7は、波長域が500nm～600nmの場合の第2主成分のスコア値を2次元表示したものである。黒子の周囲は多くのヘモグロビンが検出されるが、黒子の部分は光の吸収が強く低い値になっている。図8は、波長域が700nm～780nmの場合の第3主成分のスコア値を2次元表示したものである。この成分は還元ヘモグロビンの寄与が大きい。図8では、黒子の周囲に還元ヘモグロビンが多く存在することが検出されている。

[0032] 例えば、悪性黒色腫瘍があると、腫瘍の周囲に新生血管が増殖集中する病態があるので、腫瘍周辺のヘモグロビンが増加するので、波長域が500nm～600nmの場合の第2主成分の画像が黒子の場合とは明らかに異なってくる。また、新生血管には酸化ヘモグロビンが多く存在するので、波長域が700nm～780nmの場合の第2、3主成分のスコア値も画像も黒子の場合とは明らかに異なってくる。(図示しない)メラニン色素は皮膚の表皮層に沈着し、皮膚の色合いを決定する主要な成分の一つである。これが多く沈着することでシミや黒子を生成する。黒子がある部分はメラニン色素が多く、短波長の光は吸収され易いので、血管がある真皮まで光が届かない。また、メラニン特有の吸収特性も見られる。

- [0033] 分光法を用いたメラニン色素濃度に関する研究は1980年代から多く行われているが、色座標パラメータあるいはメラニン指標での議論に留まっており、濃度としての定量化には未だ至っていない。
- [0034] メラニン色素の濃度を測定するために、まず、皮膚からの可視域吸収スペクトルを、本発明による多変量解析の手法を用いて解析し、メラニンに相当する固有ベクトルを求めて、メラニンとコラーゲンによって作成した皮膚モデルを使って、図9に示すような検定線を描いた。この検定線を使うと、各部位のスコア値から、各部位のメラニン濃度を予測することができる。
- [0035] 第3の実施例として、癌細胞がある皮膚の試料での、波長域が500nm～600nmの場合の第2主成分のスコア値を図10(a)に、第3主成分のスコア値を図10(b)に、波長域が500nm～800nmの場合の第2主成分のスコア値を図11に、また、波長域が700nm～780nmの場合の第3主成分のスコア値を図12に示す。
- [0036] 癌細胞の周辺には新生血管の増殖があり、ヘモグロビンが増加するので、癌細胞の周辺の第2主成分のスコア値が大きくなる。図10(a)と図11にその様子が観測できる。また、癌細胞の周辺には新生血管の増殖があるので、酸化ヘモグロビンが多く存在し、還元ヘモグロビンの量が相対的に減少する。したがって、図10(b)に示すように、癌細胞の周辺で酸化ヘモグロビンが多く存在し、第3主成分のスコア値が高くなっている。また、図12に示すように、波長域が700nm～780nmの場合の第3主成分のスコア値は癌細胞の周辺で減少していることが観測される。
- [0037] 第4の実施例として、光感受性物質であるタラポルフィン(Talaporfin)による癌の治療効果を検証する例を示す。光感受性物質であるタラポルフィン(Talaporfin)を投与すると、この物質は癌細胞の周辺のマクロファージ内に集積することが知られているが、その後にタラポルフィンが特異的に吸収(固有吸収帯)する波長の光を照射するとタラポルフィンが分解するときに、活性酸素を発生し、癌細胞を殺すとともに、新生血管を詰まらせるために、癌の治療に有効であることが知られている。これを光線力学療法(PDT)と呼んでいる。
- [0038] 第3の実施例で示した癌細胞をもつ試料に上記のような処置を行ったときの、波長域が500nm～800nmの場合の第2主成分のスコア値を図13に、波長域が500nm

〜600nmの場合の第3主成分のスコア値を図14に示す。

[0039] 図13と図14から癌細胞の周辺には、ヘモグロビンはあるが、還元ヘモグロビンが多いのが観測される。すなわち、酸化ヘモグロビンを多く含む新生血管の流れが抑えられたことを示している。

[0040] 一方、タラポルフィンの組織に結合した状態での固有吸収帯は660nm〜670nm(中心の波長は664nm)にあるので、この波長を含む波長域で分析した結果を図15に示す。図15は、600nm〜700nmでの第3主成分のスコア値を示した図である。図15から以下のことが観測できる。すなわち、タラポルフィンが癌細胞の部分では消滅しているが、その周囲に少し残っていることが観測される。

[0041] これにより、癌の治療効果が確認できるとともに、残留したタラポルフィンは正常な細胞も破壊するので、癌の周囲に残ったタラポルフィンも消滅するような処置が完全にできたかどうかを確認できる。

[0042] 図16に、タラポルフィンを投与し、PDTを行った後までの状況を、時間を追って示す。

[0043] タラポルフィンは664nmに特徴的な吸収バンドをもつので、波長域が600nm〜700nmで主成分分析を行うと、第2主成分にこの特徴的な吸収バンドの特徴が現れる。全ての観測場所でのスペクトルを第2主成分の方向へ射影するとその値はタラポルフィン濃度の指標となる。図16は、タラポルフィン量の経時変化をその指標の大ききで示している。カラースケールで暖(寒)色系になればなるほどタラポルフィンの量が増加(減少)していることを示している。静脈注射による投与直後から癌細胞周辺にタラポルフィンがその癌親和性により、時間の経過にしたがって集積していることがわかる。PDTを施す(図16(f)で、破線で囲った癌の部分)と、タラポルフィンのテトラピロール環が解裂して、664nmの吸収ピークが消滅することがわかっているが、図16(f)には、まさにこの事実を反映している。

[0044] 波長域が500nm〜600nmで主成分分析を行ったとき、第3主成分は、酸化ヘモグロビンスペクトルと還元ヘモグロビンスペクトルの差スペクトルと解釈できる。従って第3主成分のスコア値が大きい(小さい)ほど、酸化(還元)ヘモグロビン量が相対的に増加していることを意味する。図17は、第3主成分スコア値の経時変化を表してい

る。暖(寒)色系になればなるほど相対的に酸化(還元)ヘモグロビン量が増加していることを示している。がん細胞周辺は、周囲に比較して酸化ヘモグロビン量が多いことが解る。これは、がん細胞周辺に新生血管増殖が起きている病態と一致している。PDT(図17(f)で破線で囲ったがんの部分)後には、それらの血管が詰まるのでがん細胞周辺では相対的に還元ヘモグロビン量が増加すると考えられ、図17(f)はまさにこのことを示している。

- [0045] 第5の実施例として、眼底の網膜上の血流診断において、ヘモグロビンの量や酸化ヘモグロビンの量を測定する例を示す。従来、眼底の網膜上の血流診断では、強い可視光を眼底に照射して写真撮影しその映像から判断する方法がとられているが、被験者には苦痛を強いている。また、表面写真だけでは、誤診することも多い。
- [0046] 本発明による方法では、眼底の血流に応じた2次元的な表示が得られるので、異常がある位置やその程度が観測できる。使用する光としては、可視光は眼に感じて眼を開けていられないので、眼に安全な700nm以上の近赤外線領域の光を使うことが特徴である。画像化の方法は、前記の実施例と同じく、第2主成分と第3主成分スコアを用いる。
- [0047] 第6の実施例として、第2成分スコア値の時間変化を分析し、高脂血症、耐機能異常、肥満、インスリン抵抗性などからなるマルチプルリスクファクター症候群における臓器微小循環障害を引き起こす血液流動性障害を検出する例を示す。
- [0048] 測定の方法は、被験者の上腕などの体の一部を駆血帯で緊迫して血流を一時止めてから、駆血帯を開放してからのヘモグロビンの総量を表すスペクトルあるいは酸化ヘモグロビンスペクトルと還元ヘモグロビンスペクトルの差スペクトルを表す固有ベクトルを持つ主成分スコア値の時間変化を測定する方法である。例えば、500～600nmの波長領域では、第2主成分スコア値は酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの相対量を表しているので、緊迫して血流を一時止めると、スコア値が負の値となっているが、駆血帯を開放すると血液が流れ出してヘモグロビンの総量および酸化ヘモグロビンの相対量が増加してゆく。ここで、血液流動性障害がなければ、速やかに血流量が回復するが、障害があれば時間がかかるので、障害の有無が検出できる。
- [0049] 図18に、5名の被験者で、波長域が500nm～600nmでの第2主成分スコア値の

時間変化を示す。このグラフは第2主成分スコア値の変化が、0と1の間になるように規格化したものである。このグラフから規格化された第2主成分スコア値が50%、70%、90%に立ち上がるまでに要した時間を図19示す。被験者AはタイプIIの糖尿病患者(空腹時血糖値200mg/dl)で、他は正常者(空腹時血糖値95mg/dl)である。この図から、被験者Aの90%立ち上がり値が他のものより大きくなっている。

[0050] 波長域が500nm～850nmでの第2主成分スコア値の時間変化から、上記の方法と同じ方法で求めた値を図20に示す。これから見ても、被験者Aの90%立ち上がり値が他のものより大きくなっている。このように、第2主成分スコア値の時間変化を観測することにより、血液流動性障害を容易に見つけることができる。

[0051] また、皮膚移植手術後に、皮膚が着床し始めれば、毛細血管に酸化ヘモグロビンが流れはじめるので、上記の方法と同じ方法で、第2主成分スコア値の時間変化を観測することにより、皮膚の着床状況の時間変化を知ることができる。

[0052] 本発明は、前記の実施例に限定されるべきものではなく、実質的に同等の思想により当業者が置き換えや変更により、同等の効果が得られるものも、本発明の範囲に属するものとする。

図面の簡単な説明

[0053] [図1]本発明による測定装置の概略図である。

[図2]本発明による測定装置に搭載された分光器の構成図である。

[図3]人の血液の分光吸収特性を示す図である。

[図4]正常な皮膚からのスペクトルから計算された各主成分に対応する固有ベクトルを示す図である。

[図5]第1の実施例において、図1の装置により測定された500nm～600nmでの正常な皮膚からのスコア値の画像を2次元表示した図である。

[図6]第1の実施例において、図1の装置により測定された500nm～850nmでの正常な皮膚からのスコア値の画像を2次元表示した図である。

[図7]第2の実施例において、図1の装置により測定された500nm～600nmでの黒子がある部分を含んだ皮膚からの第2主成分スコア値の画像を2次元表示した図である。

[図8]第2の実施例において、図1の装置により測定された700nm～780nmでの黒子がある部分を含んだ皮膚からの第3主成分スコア値の画像を2次元表示した図である。

[図9]メラニン濃度と、メラニンに固有のベクトル方向でのスコア値との関係を示す図である。

[図10]第3の実施例において、図1の装置により測定された500nm～600nmでの癌細胞がある皮膚からのスコア値の画像を2次元表示した図である。

[図11]第3の実施例において、図1の装置により測定された500nm～800nmでの癌細胞がある皮膚からの第2主成分のスコア値の画像を2次元表示した図である。

[図12]第3の実施例において、図1の装置により測定された700nm～780nmでの癌細胞がある皮膚からの第3主成分のスコア値の画像を2次元表示した図である。

[図13]第4の実施例において、図1の装置により測定された500nm～800nmでの癌細胞がある皮膚にPDT処理した後での第2主成分のスコア値の画像を2次元表示した図である。

[図14]第4の実施例において、図1の装置により測定された500nm～600nmでの癌細胞がある皮膚にPDT処理した後での第3主成分のスコア値の画像を2次元表示した図である。

[図15]第4の実施例において、図1の装置により測定された600nm～700nmでの第3主成分のスコア値の画像を2次元表示した図である。

[図16]タラポルフィン投与からPDTを行った後までのタラポルフィンの量の時間変化を示す図である。

[図17]タラポルフィン投与からPDTを行った後までの、500nm～600nmでの第3主成分スコア値の時間変化を示す図である。

[図18]第6の実施例において、図1の装置により測定された500nm～600nmでの第2主成分スコア値の時間変化を示す図である。

[図19]第6の実施例において、図1の装置により測定された500nm～600nmでの第2主成分スコア値が50%、70%、90%立ち上がるまでに要した時間を示す図である。

。

[図20]第6の実施例において、図1の装置により測定された500nm～850nmでの第2主成分スコア値が50%、70%、90%立ち上がるまでに要した時間を示す図である。

符号の説明

- [0054]
- 1 ステージ
 - 2 白色光源
 - 3 スリット
 - 4 分光器
 - 5 CCDカメラ
 - 6 データ処理装置
 - 7 調節手段

請求の範囲

- [1] 試料となる生体表面に白色光を照射し、前記生体表面の複数の位置から反射する該白色光の分光スペクトルを検出し、前記分光スペクトルの吸光度を光のスペクトル多次元空間にプロットして、前記複数の位置から得られたスペクトル多次元空間のデータを多変量解析することにより、少なくとも第1、第2、第3主成分の固有ベクトルを求め、前記各位置のデータを前記各固有ベクトルの方向に射影し、その大きさを2次元表示画面にグレースケールまたは大きさに対応する色彩で表示することを特徴とする生体表面の測定方法。
- [2] 前記光のスペクトルの波長が、500〜600nmおよび500〜850nmの範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求項1に記載の生体表面の測定方法。
- [3] 前記光のスペクトルの波長が、500〜600nmおよび700〜780nmの範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求項1に記載の生体表面の測定方法。
- [4] 前記光のスペクトルの波長が、500〜600nmと500〜850nmと700〜780nmの範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求項1に記載の生体表面の測定方法。
- [5] メラニン特有の吸収波長域を含む波長範囲で多変量解析を行い、その固有ベクトル方向のスコア値と、メラニン濃度が既知の試料から求めたスコア値の検定線から、メラニン濃度を予測することを特徴とする生体表面の測定方法。
- [6] 光感受性物質を投与した生体表面を試料とし、前記光のスペクトルの波長が、500〜600nmと500〜850nmと700〜780nmの範囲であることを基本とし、さらに該光感受性物質の特有な波長域も含むような波長範囲で多変量解析することを特徴とする請求項1に記載の生体表面の測定方法。
- [7] タラポルフィンを投与した生体表面を試料とし、前記光のスペクトルの波長が、600〜700nmの範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求項1に記載の生体表面の測定方法。
- [8] 前記光のスペクトルの波長が、700nmより長波長の範囲であることを基本として多変

量解析することを特徴とする請求項1に記載の生体表面の測定方法。

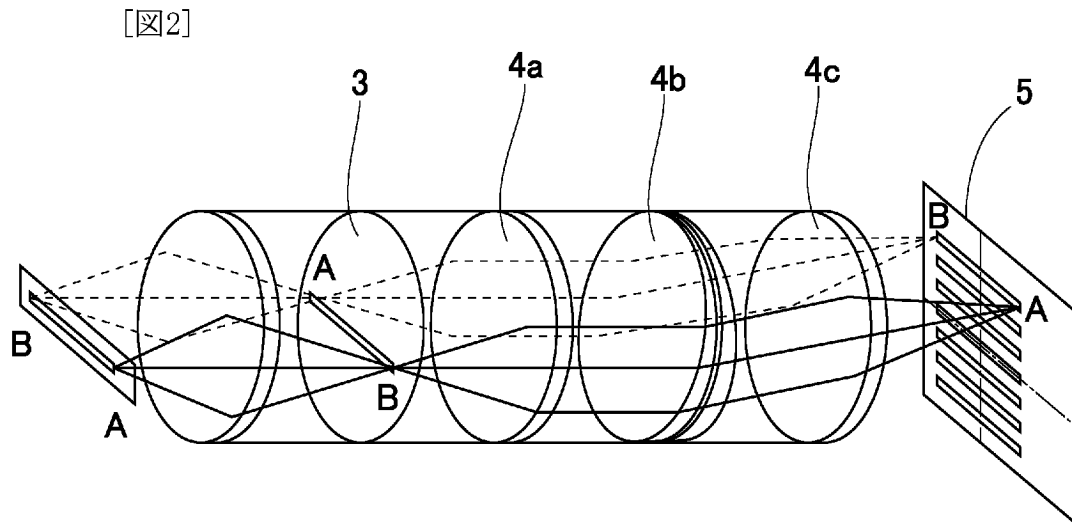
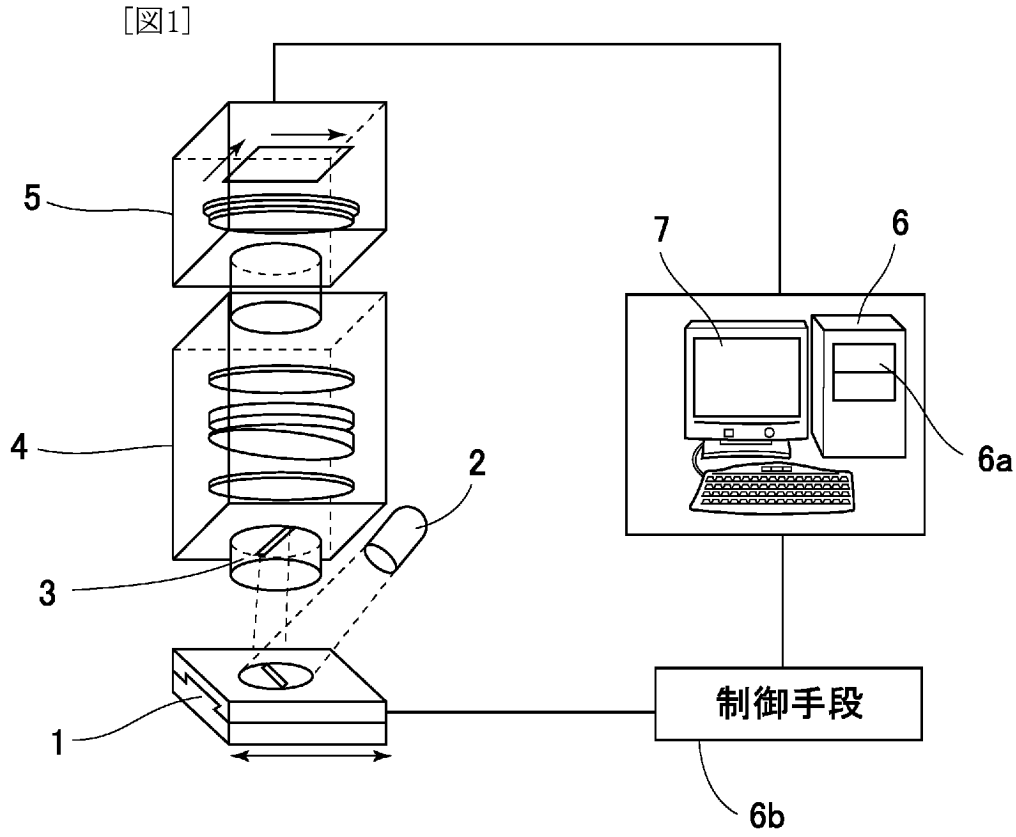
- [9] 請求項1に記載の生体表面の測定方法ならびに測定装置において、前記光のスペクトルの波長が、500～600nmおよび500～850nmの範囲であることを基本として多変量解析し、少なくとも1つの位置でのデータを前記各固有ベクトルの方向に射影し、その大きさの時間変化を表示することを特徴とする生体表面の測定方法。
- [10] 試料となる生体表面に白色光を照射する手段と、前記生体表面の複数の位置から反射する該白色光の分光スペクトルを検出する手段と、前記分光スペクトルの吸光度を光のスペクトル多次元空間にプロットする手段と、前記複数の位置から得られたスペクトル多次元空間のデータを多変量解析することにより、少なくとも第1、第2、第3主成分の固有ベクトルを求める手段と、前記各位置のデータを前記各固有ベクトルの方向に射影し、その大きさを2次元表示画面にグレースケールまたは大きさに対応する色彩で表示する手段とを有することを特徴とする生体表面の測定装置。
- [11] 前記白色光を照射する手段と、前記生体表面の複数の位置から反射する該白色光を集光する手段とを、光ファイバと組み合わせて一体としたことを特徴とする請求項8に記載の生体表面の測定装置。

補正書の請求の範囲

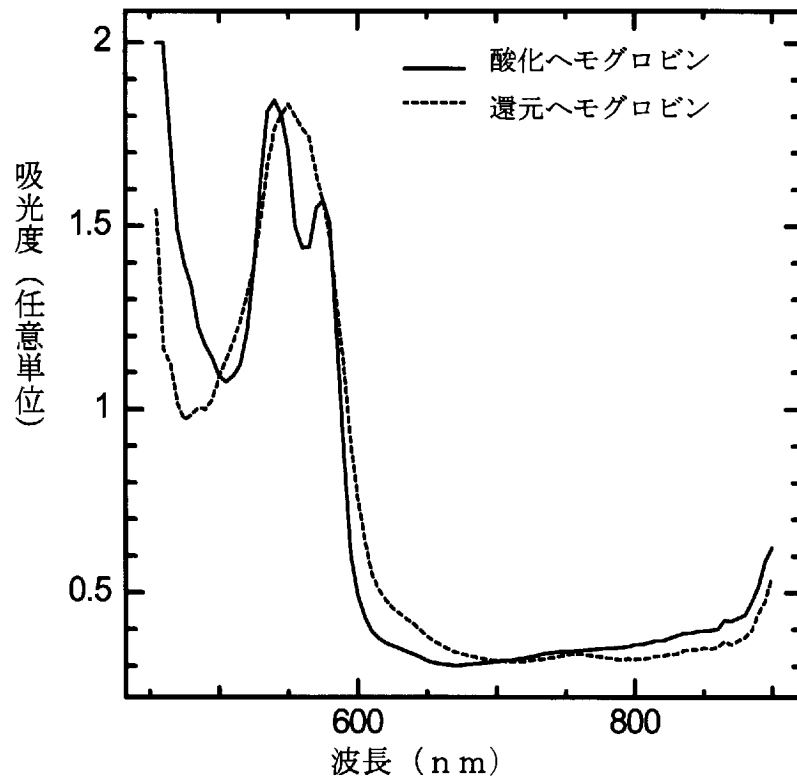
[2005年5月16日(16.05.05)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲2-9及び11は補正された；他の請求の範囲は変更なし。(2頁)]

- [1] 試料となる生体表面に白色光を照射し、前記生体表面の複数の位置から反射する該白色光の分光スペクトルを検出し、前記分光スペクトルの吸光度を光のスペクトル多次元空間にプロットして、前記複数の位置から得られたスペクトル多次元空間のデータを多変量解析することにより、少なくとも第1、第2、第3主成分の固有ベクトルを求め、前記各位置のデータを前記各固有ベクトルの方向に射影し、その大きさを2次元表示画面にグレースケールまたは大きさに対応する色彩で表示することを特徴とする生体表面の測定方法。
- [2] (補正後) 前記光のスペクトルの波長が、500~600nm および 500~850nm の範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求の範囲1に記載の生体表面の測定方法。
- [3] (補正後) 前記光のスペクトルの波長が、500~600nm および 700~780nm の範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求の範囲1に記載の生体表面の測定方法。
- [4] (補正後) 前記光のスペクトルの波長が、500~600nm と 500~850nm と 700~780nm の範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求の範囲1に記載の生体表面の測定方法。
- [5] (補正後) メラニン特有の吸収波長域を含む波長範囲で多変量解析を行い、その固有ベクトル方向のスコア値と、メラニン濃度が既知の試料から求めたスコア値の検定線から、メラニン濃度を予測することを特徴とする請求の範囲1に記載の生体表面の測定方法。
- [6] (補正後) 光感受性物質を投与した生体表面を試料とし、前記光のスペクトルの波長が、500~600nm と 500~850nm と 700~780nm の範囲であることを基本とし、さらに該光感受性物質の特有な波長域も含むような波長範囲で多変量解析することを特徴とする請求の範囲1に記載の生体表面の測定方法。
- [7] (補正後) タラポルフィンを投与した生体表面を試料とし、前記光のスペクトルの波長が、600~700nm の範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求の範囲1に記載の生体表面の測定方法。

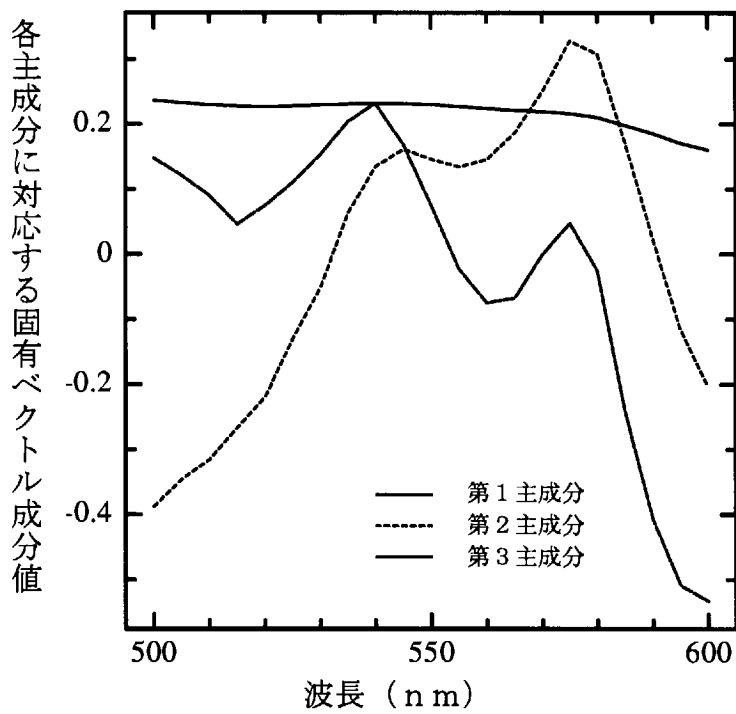
- [8] (補正後) 前記光のスペクトルの波長が、700nm より長波長の範囲であることを基本として多変量解析することを特徴とする請求の範囲1に記載の生体表面の測定方法。
- [9] (補正後) 請求の範囲1に記載の生体表面の測定方法において、前記光のスペクトルの波長が 500~600nm および 500~850nm の範囲であることを基本として多変量解析し、少なくとも1つの位置でのデータを前記各固有ベクトルの方向に射影し、その大きさの時間変化を表示することを特徴とする生体表面の測定方法。
- [10] 試料となる生体表面に白色光を照射する手段と、前記生体表面の複数の位置から反射する該白色光の分光スペクトルを検出する手段と、前記分光スペクトルの吸光度を光のスペクトル多次元空間にプロットする手段と、前記複数の位置から得られたスペクトル多次元空間のデータを多変量解析することにより、少なくとも第1、第2、第3主成分の固有ベクトルを求める手段と、前記各位置のデータを前記各固有ベクトルの方向に射影し、その大きさを2次元表示画面にグレースケールまたは大きさに対応する色彩で表示する手段とを有することを特徴とする生体表面の測定装置。
- [11] (補正後) 前記白色光を照射する手段と、前記生体表面の複数の位置から反射する該白色光を集光する手段とを、光ファイバと組み合わせて一体としたことを特徴とする請求の範囲10に記載の生体表面の測定装置。



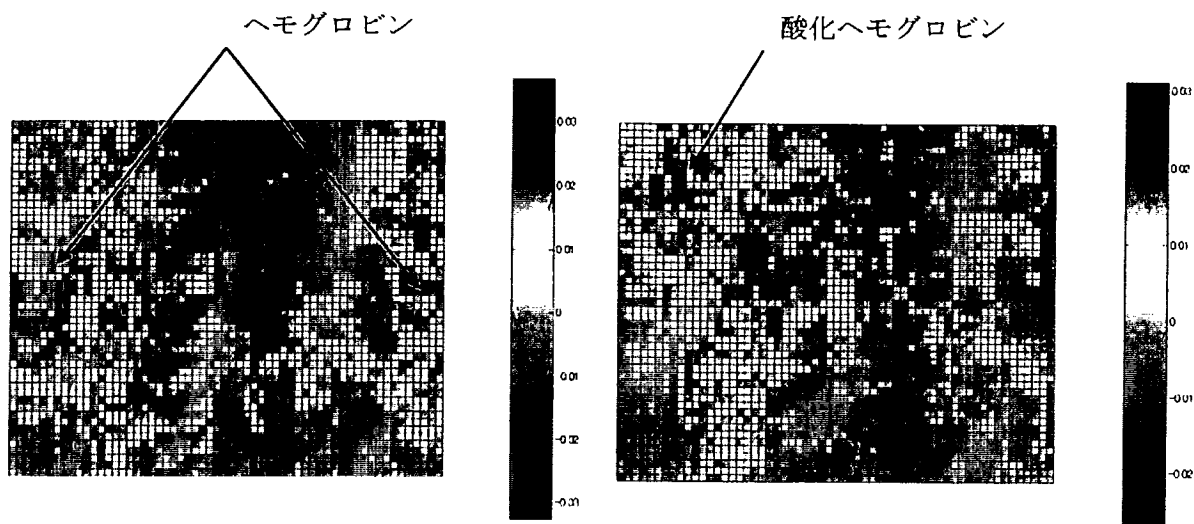
[図3]



[図4]



[図5]

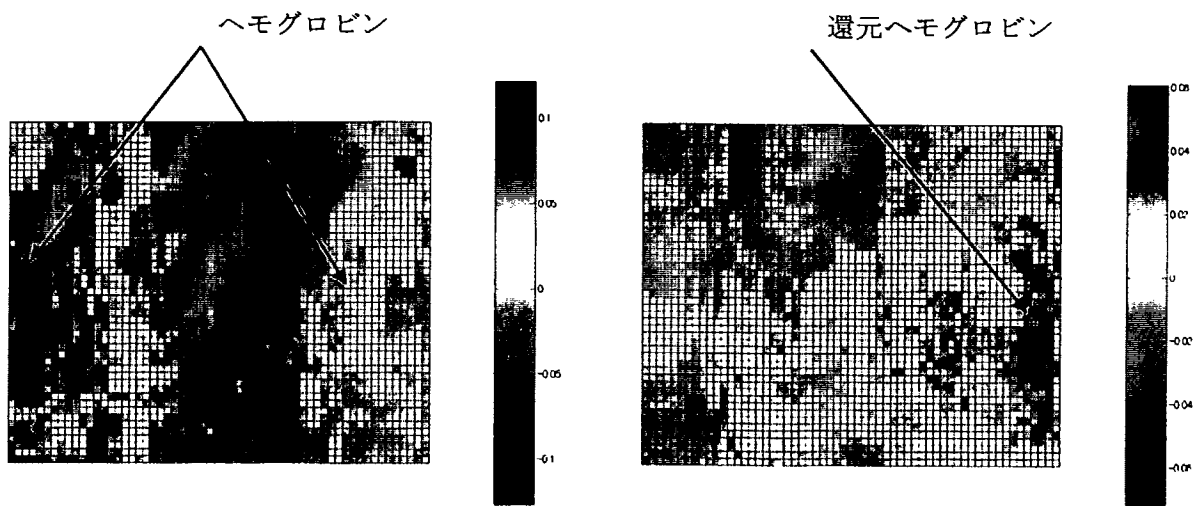


(a) 第2主成分

(b) 第3主成分

波長域 500 nm ~ 600 nm

[図6]

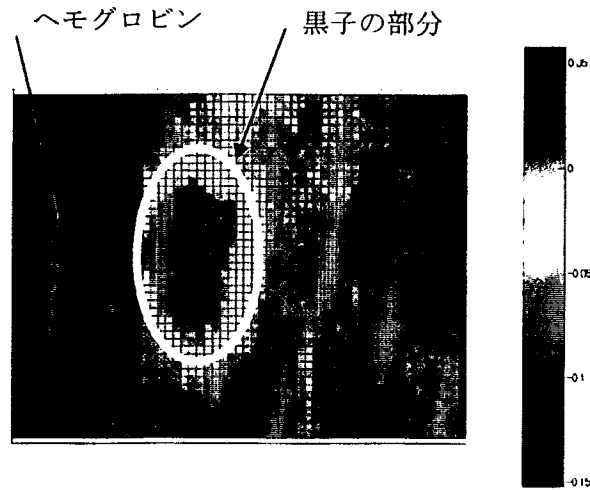


(a) 第2主成分

(b) 第3主成分

波長域 500 nm ~ 850 nm

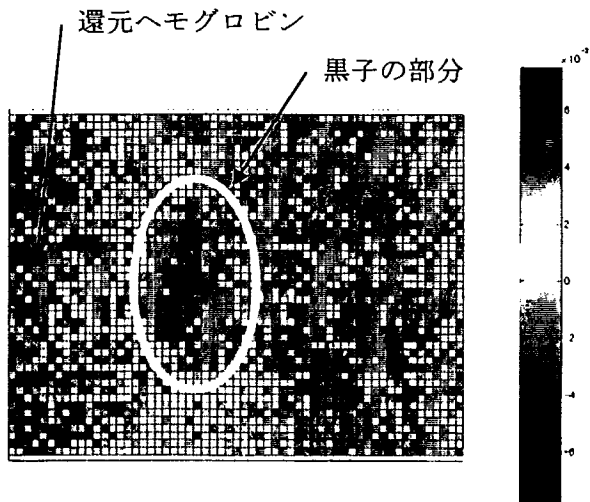
[図7]



第2主成分

波長域 500nm~600nm

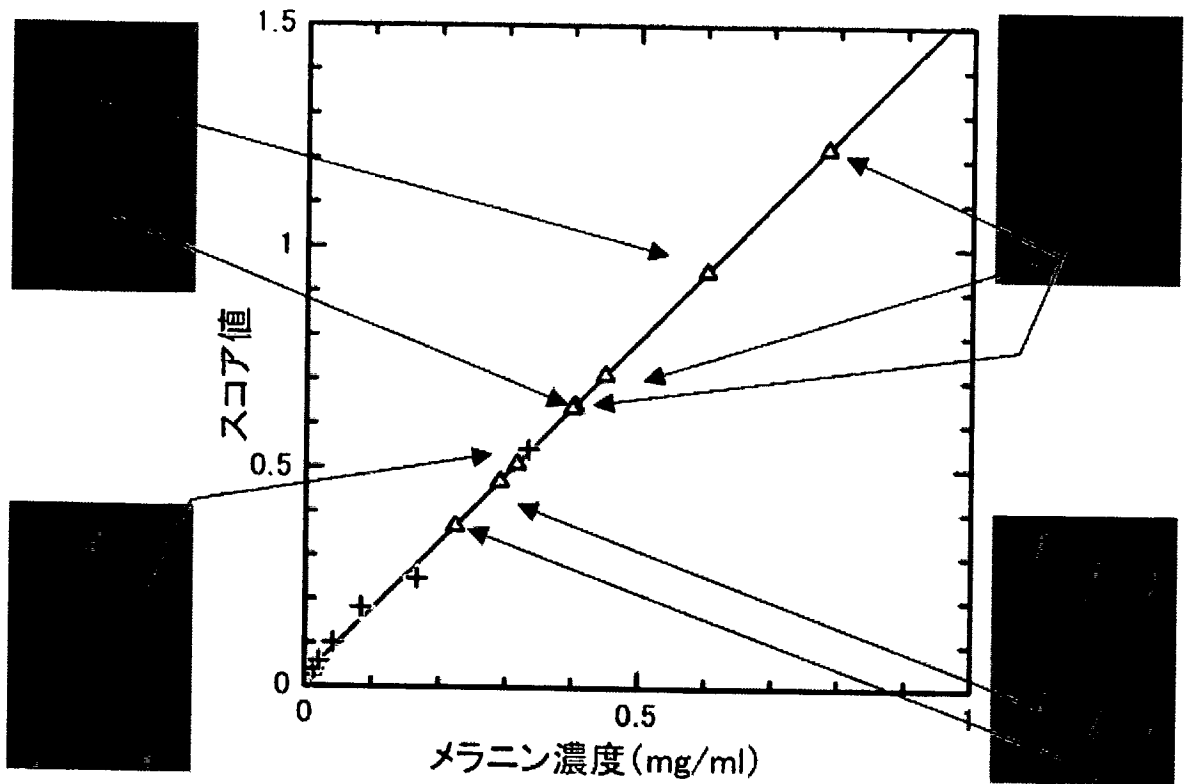
[図8]



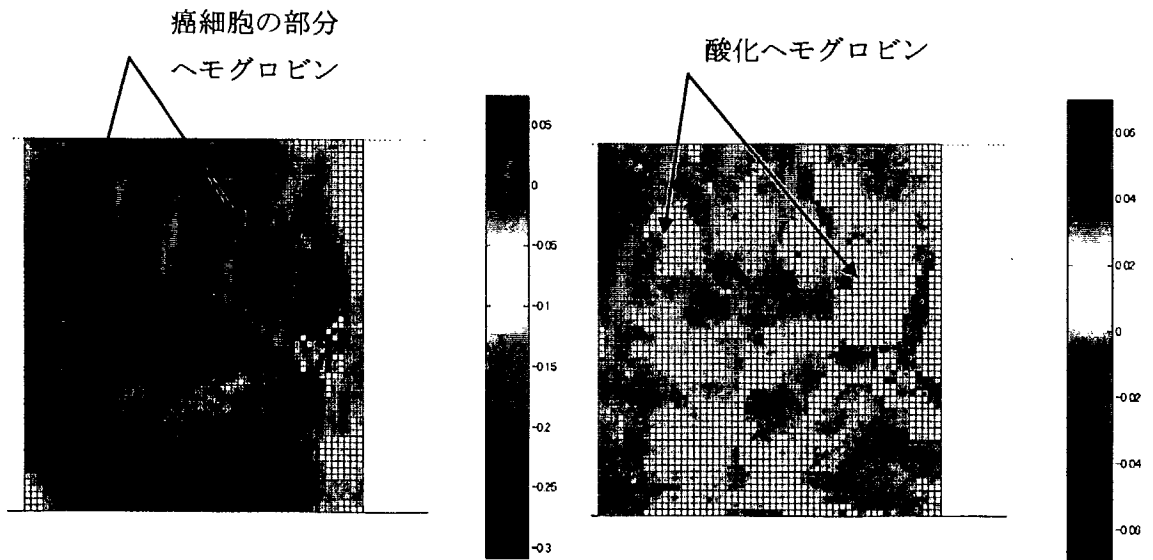
第3主成分

波長域 700nm~780nm

[図 9]



[図 10]

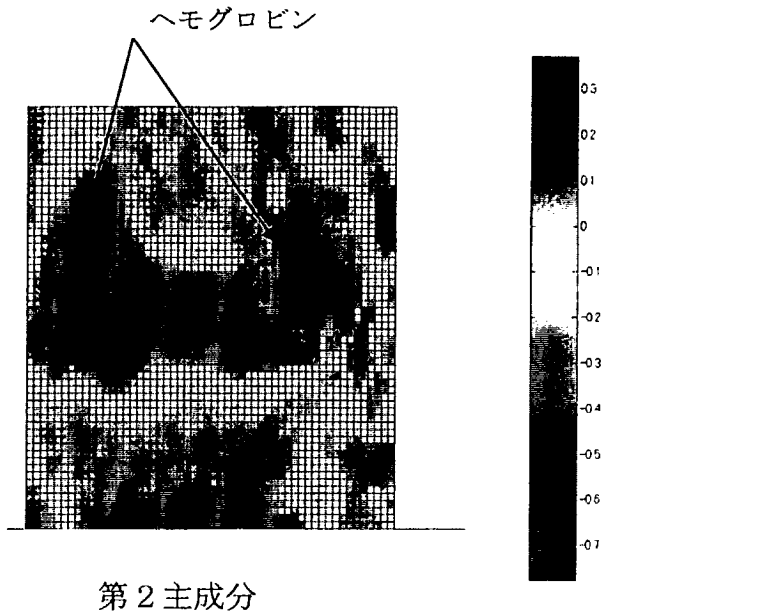


(a) 第2主成分

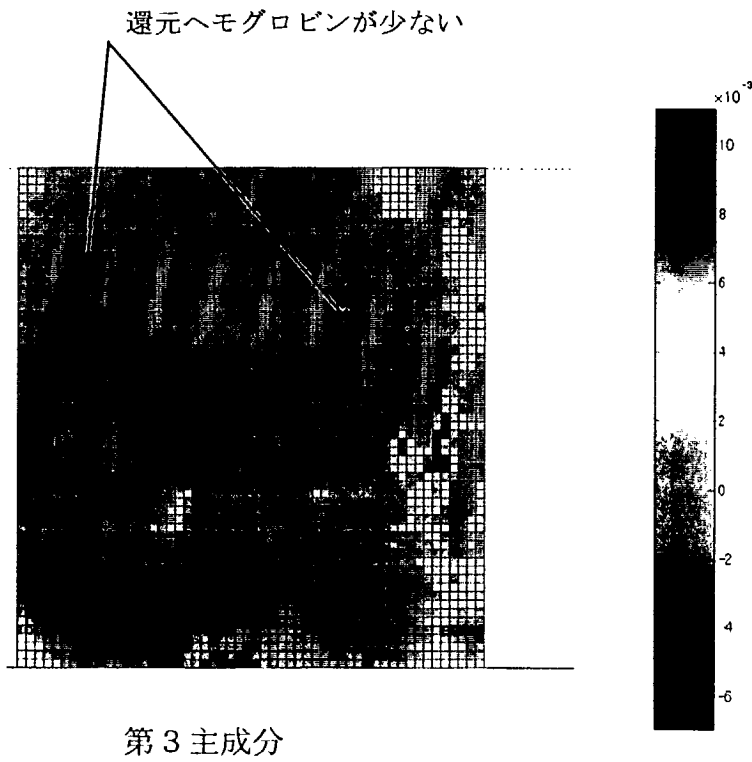
(b) 第3主成分

波長域 500nm~600nm

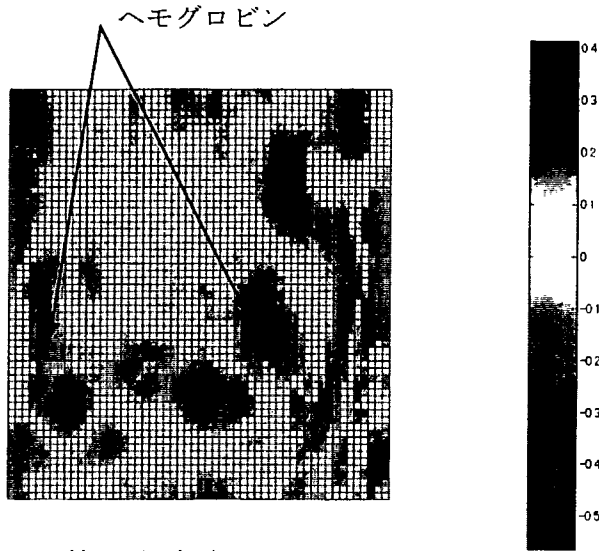
[図 11]



[図 12]



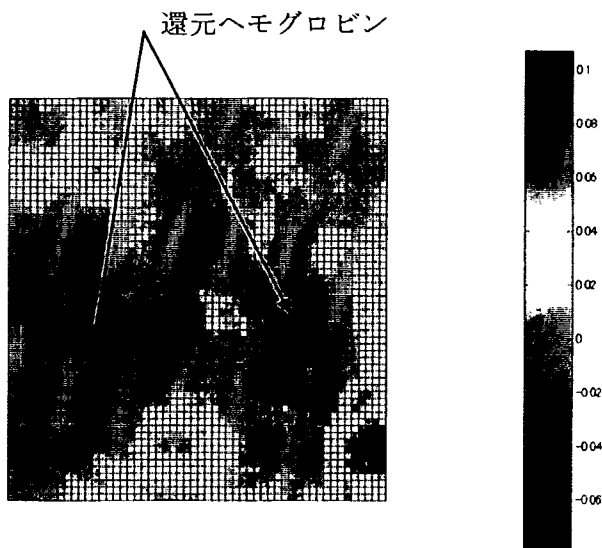
[図 13]



第 2 主成分

波長域 500 nm ~ 800 nm

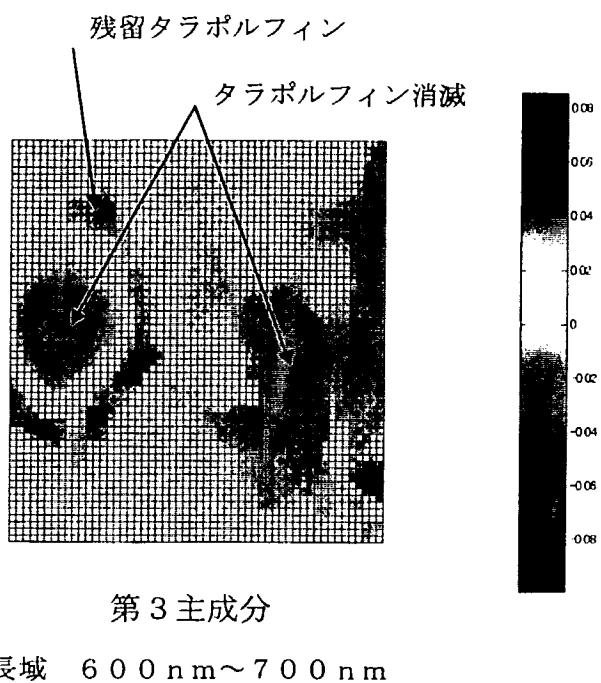
[図 14]



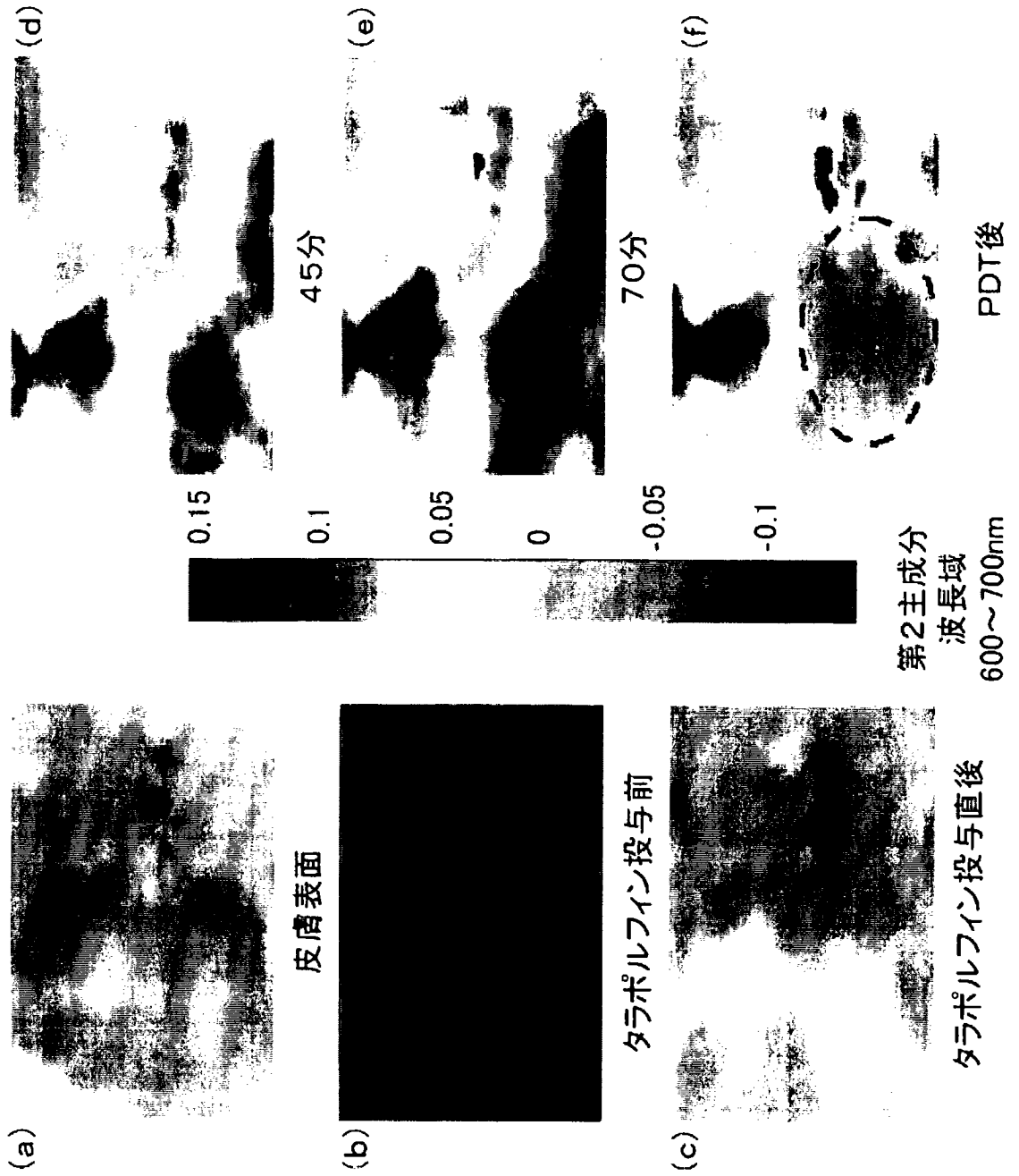
第 3 主成分

波長域 500 nm ~ 600 nm

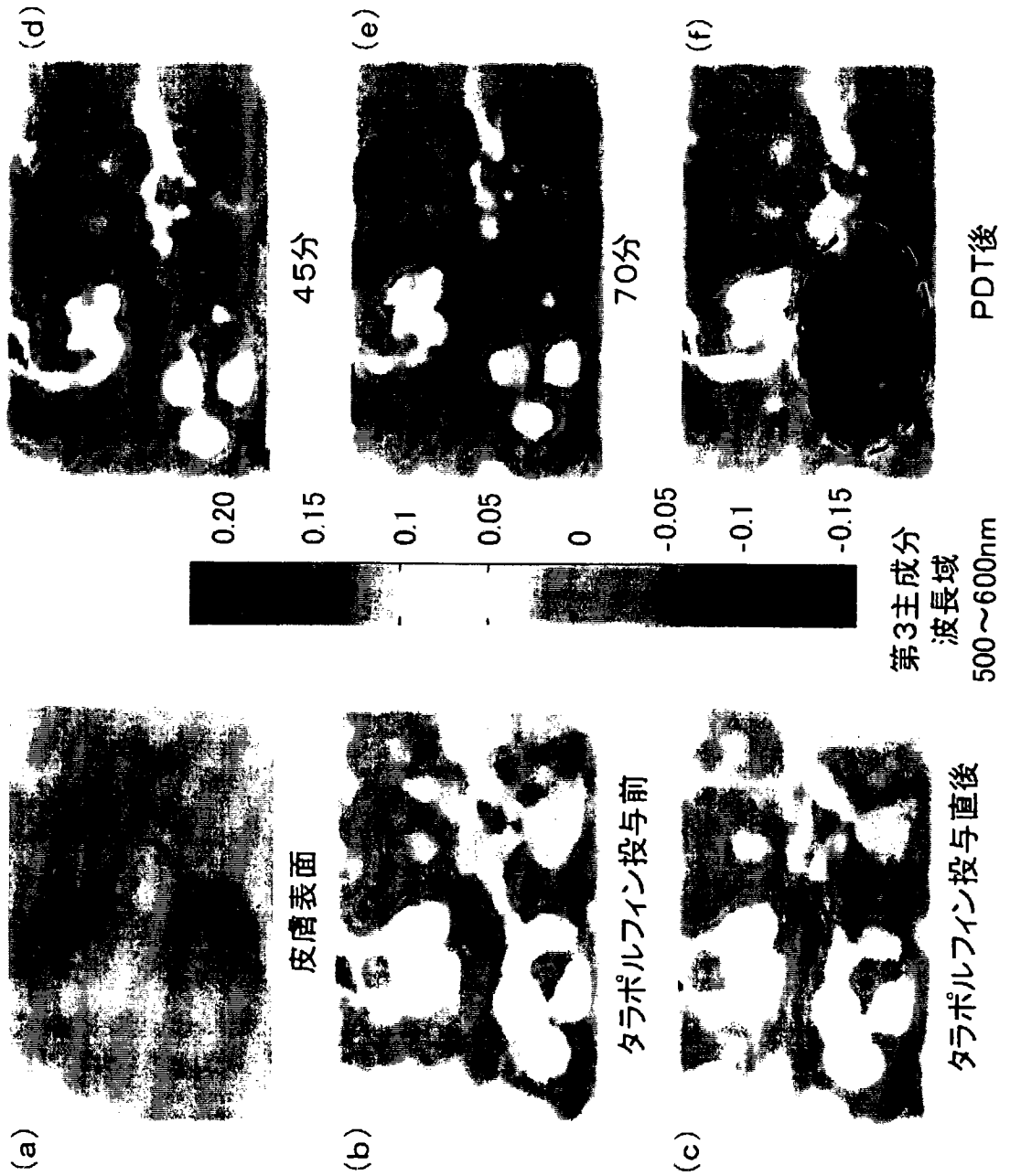
[図 15]



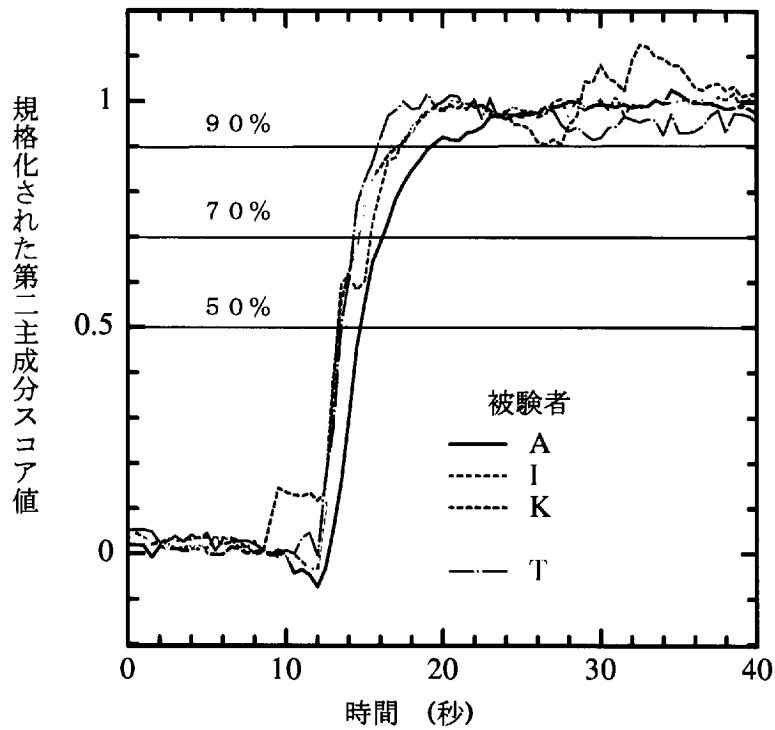
[図 16]



[図 17]



[図18]



[図19]

被験者	年齢	50%	70%	90%
A	64	4.5秒	6秒	9秒
T	62	3.5秒	4.5秒	6秒
I	56	3秒	5秒	7秒
N	28	4秒	4.5秒	7秒
K	24	2秒	3秒	5.5秒

[図20]

被験者	年齢	50%	70%	90%
A	64	5.5秒	7秒	12秒
T	62	4秒	5秒	6.5秒
I	56	5秒	6秒	8秒
N	28	4秒	5秒	7秒
K	24	4秒	5秒	6.5秒

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61B5/00, A61B10/00, G01N21/17		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61B5/00, A61B10/00, G01N21/17		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JOIS on the WEB (retrieval based on names of inventors)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Fumihiko ICHIKAWA, Susumu MORIYA, Katsuo AIZAWA, "Kokando Real Time Bunko Gazo System no Shisaku", Nihon Bunko Gakkai Koen Yoshishu, 2001, Vol.2001, Shuki, pages 18 to 19	1-4, 6, 8-11 7
Y	JP 2003-144393 A (Shiseido Co., Ltd.), 20 May, 2003 (20.05.03), Full text; all drawings (Family: none)	1-4, 6, 8-11
Y	JP 2003-339648 A (Communications Research Laboratory), 02 December, 2003 (02.12.03), Full text; all drawings (Family: none)	4, 8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 March, 2005 (14.03.05)		Date of mailing of the international search report 29 March, 2005 (29.03.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002821

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 11-332834 A (Shiseido Co., Ltd.), 07 December, 1999 (07.12.99), Full text; all drawings (Family: none)	5 9
Y A	JP 2001-104237 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 17 April, 2001 (17.04.01), Full text; all drawings (Family: none)	6 7
Y	JP 9-47432 A (Kabushiki Kaisha Raifutekku Kenkyusho), 18 February, 1997 (18.02.97), Figs. 3, 4 (Family: none)	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002821

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions in claims 1-4, 6-11 relate to a method of measuring a living body surface comprising the steps of applying a white light, subjecting data in a reflection-light spectrum multi-dimension space to multi-variate analysis, and displaying it on a two-dimension display screen on a gray scale or in colors; and to a measuring system. The invention in claim 5 relates to a method of measuring a living body surface comprising conducting multi-variate analysis in a wavelength range including a melanin-specific absorption wavelength region to predict a melanin concentration. (Claim 5, not referring to claim 1, is considered to be an independent invention.)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ A61B5/00, A61B10/00, G01N21/17

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ A61B5/00, A61B10/00, G01N21/17

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2005年
 日本国登録実用新案公報 1994-2005年
 日本国実用新案登録公報 1996-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 JOIS on the WEB (発明者名で検索)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	市川文彦、守屋進、會沢勝夫、「高感度リアルタイム分光画像システムの試作」、日本分光学会講演要旨集、2001, Vol. 2001, 春季, p18-p19	1-4, 6, 8-11 7
Y	JP 2003-144393 A(株式会社資生堂), 2003. 05. 20, 全文, 全図 (ファミリー無し)	1-4, 6, 8-11
Y	JP 2003-339648 A(独立行政法人通信総合研究所), 2003. 12. 02, 全文, 全図 (ファミリー無し)	4, 8

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 14. 03. 2005
 国際調査報告の発送日 29.03.2005

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸仙	2W	9604
電話番号 03-3581-1101 内線 3290			

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-332834 A(株式会社資生堂), 1999. 12. 07, 全文, 全図 (ファミリー無し)	5
Y		9
Y	JP 2001-104237 A(富士写真フィルム株式会社), 2001. 04. 17, 全文, 全図 (ファミリー無し)	6
A		7
Y	JP 9-47432 A(株式会社ライフテック研究所), 1997. 02. 18, 【図3】 【図4】 (ファミリー無し)	11

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-4、6-11に係る発明は、白色光を照射し、反射光のスペクトル多次元空間のデータを多変量解析し2次元表示画面にグレースケール又は色彩で表示する生体表面の測定方法及び測定装置である。

請求の範囲5に係る発明は、メラニン特有の吸収波長域を含む波長範囲で多変量解析を行い、メラニン濃度を予測する生体表面の測定方法である。(請求の範囲5は、請求の範囲1を引用していないので、独立した発明と認められる。)

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。