

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02014/087825

発行日 平成29年1月5日(2017.1.5)

(43) 国際公開日 平成26年6月12日(2014.6.12)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 GO 1 N 21/359 (2014.01) GO 1 N 21/359 2 G O 5 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 46 頁)

出願番号 (21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (81) 指定国	特願2014-551019 (P2014-551019) PCT/JP2013/080826 平成25年11月14日(2013.11.14) AP (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US	(71) 出願人 504173471 国立大学法人北海道大学 北海道札幌市北区北8条西5丁目 (71) 出願人 512315773 飯永 一也 北海道札幌市中央区大通西23丁目 (74) 代理人 100105050 弁理士 鷲田 公一 (72) 発明者 清水 孝一 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内 (72) 発明者 飯永 一也 北海道札幌市中央区大通西23丁目
---	--	--

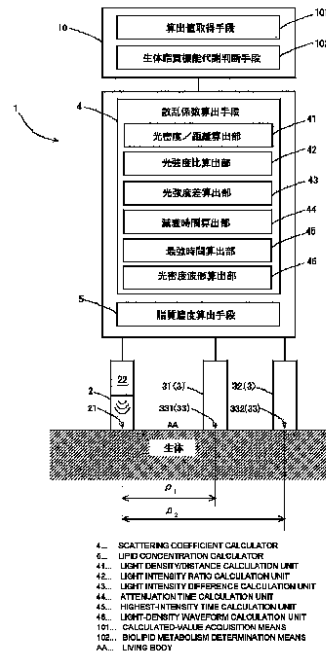
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非侵襲型生体脂質濃度計測器、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器、非侵襲による生体脂質濃度計測方法および非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法

(57) 【要約】

【課題】 採血を無くすことにより医療機関のみならず家庭でも血中脂質を計測できるようになり、しかも即時的なデータ取得を可能とすることで時間的に連続した血中脂質を計測することにより食後高脂血症などの代謝異常の検査に応用することが可能な非侵襲型生体脂質濃度計測器等を提供する。

【解決手段】 生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射手段2と、この照射手段2による光の照射位置21から所定間隔をあけて配置されて前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出手段3と、この光強度検出手段3により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出手段4と、この散乱係数算出手段4により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出手段5とを有する。



- 4... SCATTERING COEFFICIENT CALCULATOR
- 6... LIPID CONCENTRATION CALCULATOR
- 41... LIGHT EMISSION/IRRADIATION UNIT
- 42... LIGHT INTENSITY RATIO CALCULATION UNIT
- 43... LIGHT INTENSITY DIFFERENCE CALCULATION UNIT
- 44... ATTENUATION TIME CALCULATION UNIT
- 45... HIGHEST-INTENSITY TIME CALCULATION UNIT
- 46... LIGHT DENSITY TRANSFER CALCULATION UNIT
- 101... CALCULATED-VALUE ACQUISITION MEANS
- 102... BIOFLUID METABOLISM DETERMINATION MEANS
- AA... LIVING BODY

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非侵襲により生体内における血中の脂質濃度を計測する非侵襲型生体脂質濃度計測器であって、

生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射手段と、

この照射手段による光の照射位置から所定間隔をあけて配置されて前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出手段と、

この光強度検出手段により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出手段と、

この散乱係数算出手段により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出手段と

を有する非侵襲型生体脂質濃度計測器。

10

【請求項 2】

前記照射位置と前記光強度を検出する検出位置とが所定の照射検出間距離を隔てて設けられており、前記光強度検出手段が生体内の血中脂質により散乱された後方散乱光による光強度を検出する請求項 1 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【請求項 3】

前記散乱係数算出手段は、検出された光強度と、照射位置から光強度を検出する検出位置までの照射検出間距離との比に基づき生体内における光の散乱係数を算出する請求項 1 または請求項 2 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

20

【請求項 4】

前記照射手段により連続光を照射するとともに、

前記散乱係数算出手段は、前記光強度検出手段により検出された光強度 $R(\rho)$ と前記照射検出間距離 ρ とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することで散乱係数 μ_s を算出する請求項 1 から請求項 3 のいずれかに記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【数 1】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}}$$

30

【数 2】

$$\ln \left\{ \rho^3 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s}$$

ここで、 μ_a は吸収係数、 μ_{eff} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は照射手段により照射された光の光強度である。

【請求項 5】

前記照射手段により連続光を照射するとともに、その照射位置を中心として各々異なる距離に設置された複数の前記光強度検出手段により各々の検出位置における光強度を検出し、

40

前記散乱係数算出手段は、各々の前記光強度検出手段により検出された前記光強度同士の比および / または前記光強度同士の差に基づいて生体内における光の散乱係数を算出する請求項 1 または請求項 2 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【請求項 6】

前記照射手段により連続光を照射するとともに、その照射位置を中心として各々異なる距離に設置された第一光強度検出手段および第二光強度検出手段が順に並べられており、

前記散乱係数算出手段は、前記照射位置から前記第一光強度検出手段による第一検出位置までの第一照射検出間距離 ρ_1 と、前記照射位置から前記第二光強度検出手段による第二検出位置までの第二照射検出間距離 ρ_2 と、前記第一光強度検出手段により検出された

50

第一光強度 $R(\rho_1)$ と、前記第二光強度検出手段により検出された第二光強度 $R(\rho_2)$ とを下記式(3)に代入することで散乱係数 μ_s を算出する請求項1、請求項2または請求項5のいずれかに記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【数3】

$$\mu_s = \frac{1}{3\mu_a} \left\{ \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^2 R(\rho_1)}{\rho_2^2 R(\rho_2)} \right\}^2$$

【請求項7】

前記照射手段によりパルス状の光を照射するとともに、前記光強度検出手段により所定の時間毎の前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出手段は、前記照射手段によりパルス状の光を照射した時から、前記光強度検出手段により検出された前記光強度が所定の強度に減衰するまでの時間の長さに基づき生体内における光の散乱係数を算出する請求項1または請求項2に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【請求項8】

前記照射手段によりパルス状の光を照射するとともに、前記光強度検出手段により所定の時間毎の前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出手段は、前記照射手段によりパルス状の光を照射した時から、前記光強度検出手段により検出された前記光強度が最も強くなる時までの時間の長さに基づき生体内における光の散乱係数を算出する請求項1または請求項2に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【請求項9】

前記照射手段により照射する光の強度または光の位相を変調させた光を照射するとともに、前記光強度検出手段により所定の時間毎の前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出手段は、前記光強度検出手段により検出された前記光強度の時間変化に基づき光密度波形を算出し、この光密度波形に基づき前記血液の散乱係数および吸収係数を算出する請求項1または請求項2に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【請求項10】

請求項1～請求項9に記載のいずれかの非侵襲型生体脂質濃度計測器により算出された散乱係数および/または脂質濃度の時間変化から生体脂質代謝機能を計測する非侵襲型生体脂質代謝機能計測器。

【請求項11】

請求項1～請求項9に記載のいずれかの非侵襲型生体脂質濃度計測器により算出された散乱係数および/または脂質濃度の時間変化を取得し生体脂質代謝機能を検査する非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法。

【請求項12】

非侵襲により生体内における血中の脂質濃度を計測する非侵襲による生体脂質濃度計測方法であって、

生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射工程と、

この照射工程による光の照射位置から所定の間隔をあけて前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出工程と、

この光強度検出工程により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出工程と、

この散乱係数算出工程により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出工程と

を有する非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項13】

前記照射位置と前記光強度を検出する検出位置とが所定の照射検出間距離を隔てて設けられており、前記光強度検出工程では生体内の血中脂質により散乱された後方散乱光によ

る光強度を検出する請求項 1 2 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項 1 4】

前記散乱係数算出工程において、検出された光強度と、照射位置から光強度を検出する検出位置までの照射検出間距離との比に基づき生体内における光の散乱係数を算出する請求項 1 2 または請求項 1 3 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項 1 5】

前記照射工程において生体外から生体内に向けて連続光を照射するとともに、前記散乱係数算出工程では、前記光強度検出工程において検出された光強度 $R(\rho)$ と前記照射検出間距離 ρ とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することにより散乱係数 μ_s を算出する請求項 1 2 から請求項 1 4 のいずれかに記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

10

【数 1】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}}$$

【数 2】

$$\ln \left\{ \rho^3 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s}$$

20

ここで、 μ_a は吸収係数、 μ_{eff} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は照射工程において照射された光の光強度である。

【請求項 1 6】

前記照射工程において生体外から生体内に向けて連続光を照射するとともに、前記光強度検出工程において照射された光の照射位置を中心として各々異なる距離に配置された複数の前記検出位置における前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出工程では、各々の前記光強度検出工程において検出された前記光強度同士の比および / または前記光強度同士の差に基づいて生体内における光の散乱係数を算出する請求項 1 2 または請求項 1 3 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

30

【請求項 1 7】

前記照射工程において生体外から生体内に向けて連続光を照射するとともに、前記光強度検出工程において照射された光の照射位置を中心として各々異なる距離に配置された第一検出位置および第二検出位置における前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出工程では、前記照射位置から前記第一検出位置までの第一照射検出間距離 ρ_1 と、前記照射位置から前記第二検出位置までの第二照射検出間距離 ρ_2 と、前記第一検出位置において検出された第一光強度 $R(\rho_1)$ と、前記第二検出位置において検出された第二光強度 $R(\rho_2)$ とを下記式 (3) に代入することで散乱係数 μ_s を算出する請求項 1 2、請求項 1 3 または請求項 1 6 のいずれかに記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

40

【数 3】

$$\mu_s = \frac{1}{3\mu_a} \left\{ \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^3 R(\rho_1)}{\rho_2^3 R(\rho_2)} \right\}^2$$

【請求項 1 8】

前記照射工程において生体外から生体内に向けてパルス状の光を照射するとともに、前記光強度検出工程において前記検出位置における所定の時間毎の前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出工程では、パルス状の光を照射した時から、検出された前記光強度が所定の強度に減衰するまでの時間の長さに基づき生体内における光の散乱係数を算出する

50

請求項 1 2 または請求項 1 3 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項 1 9】

前記照射工程において生体外から生体内に向けてパルス状の光を照射するとともに、前記光強度検出工程において前記検出位置における所定の時間毎の前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出工程では、パルス状の光を照射した時から、検出された前記光強度が最も強くなる時までの時間の長さに基づき生体内における光の散乱係数を算出する請求項 1 2 または請求項 1 3 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項 2 0】

前記照射工程において照射する光の強度または光の位相を変調させた光を照射するとともに、前記光強度検出工程において前記検出位置における所定の時間毎の前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出工程では、検出された前記光強度の時間変化に基づき光密度波形を算出し、この光密度波形に基づき前記血液の散乱係数および吸収係数を算出する請求項 1 2 または請求項 1 3 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 2 ~ 請求項 2 0 に記載のいずれかの非侵襲による生体脂質濃度計測方法により算出された散乱係数および / または脂質濃度の時間変化を取得し生体脂質代謝機能を検査する非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、採血すること無く、いわゆる非侵襲により生体内における血中の脂質濃度および脂質代謝を医療機関のみならず家庭においても計測することのできる非侵襲型生体脂質濃度計測器、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器、非侵襲による生体脂質濃度計測方法および非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

近年、国民の医療費は高騰し、医療費の抑制は国あるいは国民にとって大きな課題である。その医療費の3分の1は生活習慣病に起因する疾患の治療費で占められる。これらの背景を基に、国民医療費の抑制、健康寿命の向上、QOL (Quality of Life) の向上が求められ、これらの実現のために特定健診が施行されるとともに、未病に対する考え方が普及してきた。

【0003】

特に、特定健診のスクリーニング対象であるメタボリックシンドローム (代謝症候群) は、内臓脂肪肥満の蓄積を原因とするインスリン抵抗性から生ずる糖尿病、脂質異常症、高血圧を発症する事が知られており、この代謝症候群の早期発見が重症化予防やQOLの向上、さらに国民医療費の抑制に繋がると期待されている。

【0004】

このように、インスリン抵抗性が生活習慣病の早期発見に重要であるにも係らず、特定健診では腹囲径計測からインスリン抵抗性のリスクを予測するしか方法が無かった。

【0005】

また近年、インスリン抵抗性と食後高脂血症に密接な関係があることが解り、食後高脂血症がインスリン抵抗性を引き起こしている可能性も指摘されており、代謝症候群の源流となる代謝異常と考えられる。従って、この食後高脂血症は、代謝症候群の初期段階 (未病) を発見できるばかりでなく、動脈硬化のリスクファクターとして注目されており、例えば非空腹時の中性脂肪濃度が高くなると冠動脈疾患のイベント発症リスクが高くなるといえるのである。

【0006】

しかしながら、食後高脂血症の診断は、食後6時間~10時間の血中の脂質濃度変化を観測する必要がある。つまり、食後の高脂血症状態を計測するためには、被験者を6~10

10

20

30

40

50

時間程度拘束し、複数回の採血が必要であるため、臨床研究の域を出ず、臨床現場で実施することは現実的ではなかった。

【0007】

また、国民の健康意識の高まりから、脂肪吸収抑制を特徴とする特定保健用食品などが普及し、食事による脂肪摂取に対する意識が高まっている。しかし、国民が血中の脂質を気にかけているにも関わらず、家庭で気軽に血中脂質を計測する健康管理機器は存在しない。なぜなら、採血そのものが医師法により規制されていること、また、仮に規制が無くても検査機器が高額で一般家庭で購入できる価格帯では無いこと、さらには、廃液処理、長時間にわたる分析時間等の問題点が挙げられる。

【0008】

以上のような状況下において、これまでに提案されている血中成分の計測方法に関する発明は以下の通りである。

【0009】

例えば、特開2004-251673号公報では、近赤外領域や赤外領域の波長の光を音響光学可変振動フィルターにより出力して生体に照射し、被測定対象物を透過または反射した光を受光して得られた吸光スペクトルを解析・演算することにより被測定対象物の濃度を算出する装置に関する発明が提案されている（特許文献1）。つまり、この発明は、血中成分によって光が吸収される現象を利用し、照射される光量と、受光される光量との差等から光が吸収された量等を算出し、その算出結果から血中成分の濃度を算出するというものである。

【0010】

また、特開2010-66280号公報では、近赤外光源と、近赤外光を検出する検出手段と、前記近赤外光源から発する近赤外光を生体組織あるいは体液に導入し、前記生体組織あるいは体液を透過あるいは拡散反射した近赤外光を前記検出手段に誘導する誘導手段と、前記検出手段で得られる信号を基にグルコース濃度の回帰分析を行う演算手段とからなり、上記演算手段は、分子の第1倍音が観察できる波長領域で且つ水の吸収の影響が比較的小さい1480nmから1880nmの波長領域内におけるグルコース分子のOH基由来の吸収を測定するための1550nmから1650nmの第1の波長域と、生体成分のNH基由来の吸収を測定するための1480nmから1550nmの第2の波長域と、生体成分のCH基由来の吸収を測定するための1650nmから1880nmの第3の波長域の少なくとも3つの隣接域内の各波長を連続的に測定して得られる連続スペクトル信号を説明変量、グルコース濃度を目的変量として回帰分析することでグルコースの定量を行うものであることを特徴とするグルコース濃度の定量装置に関する発明が提案されている（特許文献2）。つまり、この発明も特許文献1に記載の発明と同様、グルコースのOH基、NH基およびCH基によって光が吸収される現象を利用し、照射される光量と、受光される光量との差等から光が吸収された量等を算出し、その算出結果から血中成分の濃度を算出するというものである。

【0011】

さらに、特開2002-168775号公報では、哺乳動物の血漿成分を測定するにあたり、哺乳動物の血液から血漿を分離し、分離した血漿について、近赤外分光光度計を用いて、波長400-2500nmの可視および近赤外領域の吸光度を測定し、該吸光度の一次差分および二次差分を計算し、これら可視および近赤外領域の吸光度、吸光度の一次差分および二次差分を独立変数とし、当該独立変数の中から説明力の高い独立変数をそれぞれ2-10個選抜し、当該説明力の高い独立変数の情報から、血漿中の中性脂肪濃度、無機リン濃度、カリウム濃度、乳酸脱水素酵素活性およびアルブミングロブリン比をそれぞれ予測し、該予測値に基づき測定を実現することを特徴とする、可視および近赤外領域のスペクトル情報による哺乳動物の血漿成分の迅速測定法に関する発明が記載されている（特許文献3）。つまり、この発明も特許文献1および特許文献2に記載の発明と同様、血漿が波長400-2500nmの可視および近赤外領域の光を吸収する現象を利用し、照射される光量と、受光される光量との差等から血漿中の中性脂肪濃度等を算出すると

10

20

30

40

50

いうものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】特開2004-251673号公報

【特許文献2】特開2010-66280号公報

【特許文献3】特開2002-168775号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

しかしながら、特許文献1～3に記載された発明においては、所定の血中成分により光が吸収される現象に基づいているため光の散乱を排除しなければならないが、これまでの研究で吸収による影響は、散乱の影響に比べて約1/10とされており、つまり散乱の影響は吸収の影響の約10倍であるため、散乱の影響を排除することは非常に困難であるという問題がある。また、散乱が一定であればその影響を除去する必要はなくなるが、実際に計測された光強度が吸収によるものなのか散乱によるものなのかの区別は難しく、光路長にも依存するため、さらに計測が困難となる。特に、非侵襲による計測の場合、細胞等の他の物質による吸収の影響もあり、上記各文献による非侵襲計測は現実的に不可能である。また、これらの発明に基づく装置は、大型となり、しかも高額であるため家庭で気軽に使用するには現実的ではない。さらに、照射位置と検出位置との距離を大きくすると、光路長を長くなり、吸収計測では光エネルギーは吸収されつくされ、体外に出てこないという問題もある。

10

20

【0014】

また、特許文献1に記載された発明においては、脂質や糖等が光を吸収し易い光の波長範囲と、血液に含まれる水や電解質が光を吸収し易い光の波長範囲とが重なっており、重なった波長範囲の光を用いると、脂質や糖等による光の吸収の影響が水や電解質による光の吸収の影響によりかき消され、脂質や糖等に吸収される光量等を正確に計測できないという問題がある。

【0015】

さらに、特許文献2に記載された発明においては、照射した光がグルコースのCH基、OH基、NH基などの親水基に光が吸収される現象に基づき、前記グルコースの血中濃度を定量化するものであり、計測対象は限定されているという問題がある。つまり、血中脂質の濃度は計測できないということである。具体的には、血中の脂質は、疎水性が高いためリン脂質等に覆われた球状構造をしている。これは、血中のエステル型コレステロールやトリグリセライドが疎水性であるため、水に対する親和性が低く水に難溶性を示し、両親媒性のリン脂質覆われたミセルを形成して散乱体として存在しているためである。また、一般的な健康診断や病気の診断で測定される中性脂肪はトリグリセライドを指し、また総コレステロールはコレステロールとエステル型コレステロール、遊離型コレステロール等の総和をさすが、動脈硬化のリスクとしてはエステル型コレステロールが重要であると言われている。このように、計測対象として重要な脂質成分は、疎水性が高いためミセルの中心に存在し、またミセル表面で光を反射する性質を有しているため、吸収によりその物質の濃度を測定することは不可能である。また、特許文献2に記載された発明においては、濃度は得られた吸光度を回帰分析して算出するものであり、リアルタイムに計測できないという問題もある。

30

40

【0016】

さらにまた、特許文献3に記載された発明においては、採血をして、さらにはその血液から血漿を分離したものを計測する対象としており、非侵襲により計測するものではない。つまり、生体や他の血中成分等の外乱を除去された状態であれば、散乱の影響が除去された状態であるから中性脂肪濃度などを検出することができるのであり、本発明のような非侵襲により血中の中性脂肪濃度を検出する困難性については何ら解決されていない。

50

【 0 0 1 7 】

また、光の散乱を用いて血中成分を計測するものとして、動的散乱法や静的散乱法があるが、これらは血中成分の大きさを計測するものであり、濃度を算出するものではない。また、動的散乱法は、ブラウン運動を計測し、粒子径分布を算出する手法であるため計測対象物は静置されていることが必要であり、血流などの動きがある状態では計測が困難である。計測時間は1サンプルあたり30分～1時間程度の計測時間が必要である。また、静的散乱法は、単一成分で濃度が既知の場合に分子量を算出する方法であり、かつ動的散乱より計測できる粒子より大きな粒子の計測を想定したものであって、分子の動きが無いという仮定で分析を行うものである。そのため、静的散乱法においても、計測対象物は静置されている必要があり、血流がある状態での計測は困難である。

10

【 0 0 1 8 】

本発明は、このような問題点を解決するためになされたものであって、採血を無くすことにより医療機関のみならず家庭でも血中脂質を計測できるようになり、しかも即時的なデータ取得を可能とすることで時間的に連続した血中脂質を計測をすることにより食後高脂血症などの代謝異常の検査に応用することが可能な非侵襲型生体脂質濃度計測器、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器、非侵襲による生体脂質濃度計測方法および非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法を提供することを目的としている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 9 】

本発明に係る非侵襲型生体脂質濃度計測器は、非侵襲により生体内における血中の脂質濃度を計測する非侵襲型生体脂質濃度計測器であって、生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射手段と、この照射手段による光の照射位置から所定間隔をあけて配置されて前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出手段と、この光強度検出手段により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出手段と、この散乱係数算出手段により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出手段とを有する。

20

【 0 0 2 0 】

また、本発明に係る非侵襲による生体脂質濃度計測方法は、非侵襲により生体内における血中の脂質濃度を計測する非侵襲による生体脂質濃度計測方法であって、生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射工程と、この照射工程による光の照射位置から所定の間隔をあけて前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出工程と、この光強度検出工程により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出工程と、この散乱係数算出工程により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出工程とを有する。

30

【 0 0 2 1 】

また、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記照射位置と前記光強度を検出する検出位置とが所定の照射検出間距離を隔てて設けられており、前記光強度検出手段または前記光強度検出工程では生体内の血中脂質により散乱された後方散乱光による光強度を検出するようにしてもよい。

【 0 0 2 2 】

さらに、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記散乱係数算出手段または前記散乱係数算出工程は、検出された光強度と、照射位置から光強度を検出する検出位置までの照射検出間距離との比に基づき生体内における光の散乱係数を算出するようにしてもよい。

40

【 0 0 2 3 】

また、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記散乱係数算出手段または前記散乱係数算出工程は、検出された光強度と、照射位置から光強度を検出する検出位置までの照射検出間距離との比に基づき生体内における光の散乱係数を算出するようにしてもよい。

【 0 0 2 4 】

50

さらに、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記照射手段または前記照射工程により連続光を照射するとともに、前記散乱係数算出手段または前記散乱係数算出工程は、前記光強度検出手段または前記光強度検出工程により検出された光強度 R () と前記照射検出間距離 とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することで散乱係数 μ_s を算出するようにしてもよい。

【数 1】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}}$$

【数 2】

$$\ln \left\{ \rho^3 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s}$$

ここで、 μ_a は吸収係数、 μ_{eff} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は照射手段により照射された光の光強度である。

【 0 0 2 5 】

また、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記光強度検出手段または前記光強度検出工程において照射された光の照射位置を中心として各々異なる距離に配置された複数の前記検出位置における前記光強度を検出し、前記散乱係数算出手段または前記散乱係数算出工程は、各々の前記光強度検出手段または前記光強度検出工程により検出された前記光強度同士の比および / または前記光強度同士の差に基づいて生体内における光の散乱係数を算出するようにしてもよい。

【 0 0 2 6 】

さらに、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記照射手段または前記照射工程において生体外から生体内に向けて連続光を照射するとともに、前記光強度検出手段または前記光強度検出工程において照射された光の照射位置を中心として各々異なる距離に配置された第一検出位置および第二検出位置における前記光強度を検出し、前記散乱係数算出手段または前記散乱係数算出工程では、前記照射位置から前記第一検出位置までの第一照射検出間距離 ρ_1 と、前記照射位置から前記第二検出位置までの第二照射検出間距離 ρ_2 と、前記第一検出位置において検出された第一光強度 $R(\rho_1)$ と、前記第二検出位置において検出された第二光強度 $R(\rho_2)$ とを下記式 (3) に代入することで散乱係数 μ_s を算出するようにしてもよい。

【数 3】

$$\mu_s = \frac{1}{3\mu_a} \left\{ \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^2 R(\rho_1)}{\rho_2^2 R(\rho_2)} \right\}^2$$

【 0 0 2 7 】

また、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記照射手段または前記照射工程において生体外から生体内に向けてパルス状の光を照射するとともに、前記光強度検出手段または前記光強度検出工程において前記検出位置における所定の時間毎の前記光強度を検出し、前記散乱係数算出手段または前記散乱係数算出工程では、パルス状の光を照射した時から、検出された前記光強度が所定の強度に減衰するまでの時間の長さに基づき生体内における光の散乱係数を算出するようにしてもよい。

【 0 0 2 8 】

さらに、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記照射手段または前記照射工程において生体外から生体内に向けて

10

20

30

40

50

パルス状の光を照射するとともに、前記光強度検出手段または前記光強度検出工程において前記検出位置における所定の時間毎の前記光強度を検出し、前記散乱係数算出手段または前記散乱係数算出工程では、パルス状の光を照射した時から、検出された前記光強度が最も強くなる時までの時間の長さに基づき生体内における光の散乱係数を算出するようにしてもよい。

【0029】

また、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器または非侵襲による生体脂質濃度計測方法の一態様として、前記照射手段または前記照射工程において照射する光の強度または光の位相を変調させた光を照射するとともに、前記光強度検出手段または前記光強度検出工程において前記検出位置における所定の時間毎の前記光強度を検出し、前記散乱係数算出手段または前記散乱係数算出工程では、検出された前記光強度の時間変化に基づき光密度波形を算出し、この光密度波形に基づき前記血液の散乱係数および吸収係数を算出するようにしてもよい。

10

【0030】

また、本発明に係る非侵襲型生体脂質代謝機能計測器は、前記非侵襲型生体脂質濃度計測器により算出された散乱係数および/または脂質濃度の時間変化から生体脂質代謝機能を計測する。

【0031】

さらに、本発明に係る非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法は、前記非侵襲型生体脂質濃度計測器または前記非侵襲による生体脂質濃度計測方法により算出された散乱係数および/または脂質濃度の時間変化から生体脂質代謝機能を検査する。

20

【発明の効果】

【0032】

本発明によれば、採血を無くすことにより医療機関のみならず家庭でも血中脂質を計測できるようになり、しかも即時的なデータ取得を可能とすることで時間的に連続した血中脂質を計測をすることにより食後高脂血症などの代謝異常の検査に応用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】本発明に係る非侵襲型生体脂質濃度計測器および非侵襲型生体脂質代謝機能計測器の一実施形態を示す図である。

30

【図2】血液の光吸収スペクトルを示す図である。

【図3】本実施形態において検出される光が血中脂質による光の散乱情報を含むことを示す模式図である。

【図4】リポタンパクの構造を示す模式図である。

【図5】血液に光を照射した場合における粒子の濃度に応じた光の散乱による効果について示す上から見たイメージ図および横から見たイメージ図である。

【図6】本実施例1において従来法にてA氏の血中脂質濃度の時間変動を示すグラフである。

【図7】本実施例1において従来法にてB氏の血中脂質濃度の時間変動を示すグラフである。

40

【図8】本実施例1においてHPLCにてA氏のCM/VLDL、LDLおよびHDL中のTGの濃度を計測した結果を示すグラフである。

【図9】本実施例1においてHPLCにてB氏のCM/VLDL、LDLおよびHDL中のTGの濃度を計測した結果を示すグラフである。

【図10】本実施例1においてHPLCにてA氏のCM/VLDL、LDLおよびHDL中のTCの濃度を計測した結果を示すグラフである。

【図11】本実施例1においてHPLCにてB氏のCM/VLDL、LDLおよびHDL中のTCの濃度を計測した結果を示すグラフである。

【図12】本実施例2において分光光度計を用いた血液による光の吸収スペクトルを計測

50

した結果を示すグラフである。

【図 1 3】本実施例 3 において分光光度計を用いてサンプル a、b、c および d の血液による光の吸収スペクトル計測した結果を示すグラフである。

【図 1 4】本実施例 3 において分光光度計を用いてサンプル a、b、c および d の血球による光の吸収スペクトル計測した結果を示すグラフである。

【図 1 5】本実施例 3 において分光光度計を用いてサンプル a、b、c および d の血清による光の吸収スペクトル計測した結果を示すグラフである。

【図 1 6】本実施例 3 において血液、血球および血清の吸収スペクトルを重ねて表したグラフである。

【図 1 7】本実施例 4 において検出位置で検出した光強度を時系列で表したグラフである。

10

【図 1 8】本実施例 4 において検出位置で検出した光強度を時系列で表した対数グラフである。

【図 1 9】本実施例 4 において検出した光強度が最も強くなる時間 (p e a k t o p t i m e) を示すグラフである。

【図 2 0】本実施例 5 において A 氏の各検出位置における検出した光強度の比を示すグラフである。

【図 2 1】本実施例 5 において B 氏の各検出位置における検出した光強度の比を示すグラフである。

【図 2 2】本実施例 5 において各検出位置における検出した光強度の比の値と、従来法である H P L C により測定した C M / V L D L における T G 濃度との相関を示すグラフである。

20

【図 2 3】本実施例 5 において A 氏の各検出位置における検出した光強度の差を示すグラフである。

【図 2 4】本実施例 5 において B 氏の各検出位置における検出した光強度の差を示すグラフである。

【図 2 5】本実施例 6 においてモンテカルロシミュレーションにより、照射検出間距離と検出される光子数についてシミュレーションした結果を示すグラフである。

【図 2 6】本実施例 6 においてモンテカルロシミュレーションによる結果を式 (1) に代入した結果を示すグラフである。

30

【図 2 7】図 2 6 に示すグラフの切片から吸収係数 μ_a を求めた結果を示すグラフである。

【図 2 8】図 2 6 に示すグラフの傾きから有効減衰係数 μ_{eff} を算出し式 (8) に代入して散乱係数 μ_s を算出した結果とその理論値とを示すグラフである。

【図 2 9】本実施例 6 において模擬ファントムの散乱係数 μ_s と実験からその模擬ファントムの散乱係数 μ_s を式 (1) および式 (3) を用いて計算された結果を示すグラフである。

【図 3 0】本実施例 7 において散乱係数 μ_s に対する光強度比 $R (\quad) / R (\quad)$ の変化を計測した結果を示すグラフである。

【図 3 1】本実施例 7 において散乱係数 μ_s の理論値とられた値を式 (3) により算出された散乱係数 μ_s の計算値とを示すグラフである。

40

【図 3 2】本実施例 7 において光強度検出結果に 5 パーセントのノイズを含めた際の散乱係数 μ_s の理論値とられた値を式 (3) により算出された散乱係数 μ_s の計算値とを示すグラフである。

【図 3 3】本実施例 7 において模擬ファントムの散乱係数 μ_s と実験からその模擬ファントムの散乱係数 μ_s を式 (3) を用いて計算された結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 4 】

以下、本発明に係る非侵襲型生体脂質濃度計測器、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器、非侵襲による生体脂質濃度計測方法および非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法の一実

50

施形態について図面を用いて説明する。

【0035】

本実施形態の非侵襲型生体脂質濃度計測器1は、図1に示すように、生体外から生体に向けて光を照射する照射手段2と、生体外の所定の検出位置31における光強度を検出する光強度検出手段3と、この光強度検出手段により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数 μ_s を算出する散乱係数算出手段4と、この散乱係数算出手段4により算出された光の散乱係数 μ_s に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出手段5とを有している。つまり、本実施形態の非侵襲型生体脂質濃度計測器1は、採血不要の検査を実現するために、生体を透過しやすい光を用いて血中脂質の定量分析を行うものである。

10

【0036】

以下、各構成について詳細に説明する。

【0037】

照射手段2は、図1に示すように、生体外から生体に向けて、所定の照射位置21に光を照射するものであり、光を照射するための光源22を有している。前記光源22は、照射する光の波長を自在に調整することができるようになっており、その波長範囲を血漿の無機物によって光が吸収される波長範囲以外に調整することができる。また、本実施形態における光源22は、血液の細胞成分によって光が吸収される波長範囲以外に調整することもできる。ここで、血液の細胞成分とは、血中の赤血球、白血球および血小板のことであり、血漿の無機物とは、血中の水および電解質のことである。

20

【0038】

また、血漿の無機物により光を吸収する波長範囲とは、主に、血漿の無機物による光の吸収が強い範囲を示すものであり、図2に示すような範囲である。同様に、血液の細胞成分により光を吸収する波長範囲とは、主に、血液の細胞成分による光の吸収が強い範囲を示すものであり、図2に示すような範囲である。つまり、それら以外の波長範囲では、血漿の無機物による光の吸収や血液の細胞成分による光の吸収が起きているものと考えられるが、実験や生体計測レベルにおいて無視できる程度である。

【0039】

つまり、光源22として用いられる波長範囲は、図2に示すように、血漿の無機物により光を吸収する波長範囲を考慮して約1400nm以下および約1500nm～約1860nmとするのが好ましく、さらに、血液の細胞成分によって光が吸収される波長範囲を考慮して約580nm～約1400nmおよび約1500nm～約1860nmとするのがより好ましい。

30

【0040】

このように、光源22として用いられる波長範囲を上記範囲とすることにより、後述する光強度検出手段3により検出される光において、血漿の無機物による光の吸収の影響および血液の細胞成分により光の吸収の影響を抑制している。これにより、物質を特定するほどの吸収は存在せず、吸収による光エネルギー損失は無視できるほど小さくなるため、血中の光は血中の脂質による散乱によって遠くまで伝搬し、体外へ放出されようになる。

【0041】

また、本実施形態の照射手段2は、後述する散乱係数算出手段4による散乱係数 μ_s の算出方法に応じて、光の連続的な照射や光のパルス状の照射等の光を照射する時間長さを任意に調整することができ、かつ照射する光の強度または光の位相を任意に変調することができる。

40

【0042】

なお、照射手段2は、波長が固定された光源22を用いてもよく、複数の波長の光を混合したものであってもよい。

【0043】

光強度検出手段3は、光を受光してその光強度を検出するものであり、生体から生体外に放出される光を受光し、その光強度を検出できるようになっている。また、複数の光強

50

度検出手段 3 を用いる場合は、照射位置 2 1 を中心として各々異なる距離に設置される。本実施形態では、図 1 に示すように、照射位置 2 1 から所定の間隔で同一面上でかつ直線状に第一光強度検出手段 3 1 および第二光強度検出手段 3 2 が順に並べられている。

【 0 0 4 4 】

また、照射位置 2 1 から検出位置 3 3 までの距離を照射検出間距離 L_1 としており、本実施形態では、図 1 に示すように、照射位置 2 1 から第一光強度検出手段 3 1 による第一検出位置 3 3 1 までの距離を第一照射検出間距離 L_{11} とし、照射位置 2 1 から第二光強度検出手段 3 2 による第二検出位置 3 3 2 までの距離を第二照射検出間距離 L_{12} としている。

【 0 0 4 5 】

このように、光を生体に照射する照射位置 2 1 と、生体から放出される光強度を検出する検出位置 3 3 との間に所定の距離を設けることにより、図 3 に示すように、照射した光が生体表面および表面近傍の散乱体により反射して直接的に生体から放出される光の影響を抑制し、血液や脂質が存在する深さに達したのち、血中脂質によって光が反射することによる散乱を経て生体から放出される後方散乱光による光強度を検出するようになっている。また、照射位置 2 1 と検出位置 3 3 との距離を長くすることで、光路長は長くなるため、脂質との衝突回数が増え、検出される光は散乱の影響を多く受けることにより、これまでは弱く、検出しにくかった散乱の影響を捉えやすくしている。

【 0 0 4 6 】

また、計測対象である、「血中脂質」は、図 4 に示すように、アポタンパク等に覆われた球状構造をしており、リポタンパクと呼ばれている。また、脂質そのものも疎水性物質であり血液に溶けにくい物質である。そのため、血中脂質は血中において固体のような状態で存在しており、光を反射する性質を有し、特に、粒子径や比重の大きいカイロミクロン (CM) や VLDL 等は脂質を多く含み、かつ光をより散乱させ易い特性を有している。よって、光強度検出手段 3 により検出される光強度には、血中脂質による光の散乱の影響が含まれていると考えられる。

【 0 0 4 7 】

なお、複数の検出位置 3 3 を設ける場合の配列は、照射位置 2 1 を中心として各々異なる距離に配置されるのであれば直線状に限定されるものではなく、円状、波状、ジグザグ状など、適宜選択することができる。また、照射位置 2 1 から検出位置 3 3 までの第一照射検出間距離 L_{11} や第二照射検出間距離 L_{12} 、検出位置 3 3 1, 3 3 2 同士の間隔は、一定の間隔に限定されるものではなく、適宜選択されるものである。

【 0 0 4 8 】

散乱係数算出手段 4 は、光強度検出手段 3 により検出された光強度に基づき生体内における光の散乱係数 μ_s を算出するものである。上述のとおり、光強度検出手段 3 により検出された光強度は、血中脂質による光の散乱の影響が含まれており、そのことから散乱係数 μ_s を算出しようとするものである。なお、本実施形態における散乱係数 μ_s は、一般的な散乱過程の効率を数値化したものに限定されるものではなく、散乱現象を考慮して散乱の影響を一定の条件下で数値化したものも含むものである。以下、詳細に説明する。

【 0 0 4 9 】

本実施形態における散乱係数算出手段 4 は、図 1 に示すように、光強度 / 距離算出部 4 1、光強度比算出部 4 2、光強度差算出部 4 3、減衰時間算出部 4 4、最強時間算出部 4 5 および光密度波形算出部 4 6 の 6 つの算出部を有している。以下、各算出部について詳細に説明する。

【 0 0 5 0 】

光強度 / 距離算出部 4 1 は、検出位置 3 3 で検出された光強度と、照射位置 2 1 から検出位置 3 3 までの照射検出間距離 L_1 との比から散乱係数 μ_s を算出するものである。つまり、照射した光が検出位置までの距離を遠くするにつれて散乱により減衰していく散乱現象に基づき散乱係数 μ_s を算出するものである。つまり、図 5 に示すように、血中に散乱を生じさせる粒子が無ければ照射した光は透過し、散乱は生じない (左から 1 つめの図)。一方、散乱粒子があり、散乱を生じた場合は、照射した光は反射し生体から放出される

10

20

30

40

50

。このとき、粒子の濃度によって、照射位置 2 1 から近い場所で弱い光が届く場合（左から 2 つめの図）、照射位置 2 1 から遠い場所まで光が届く場合（左から 3 つめの図）、照射位置 2 1 から近い場所で強い光が届く場合（左から 4 つめの図）と、濃度に応じた分布を示す。

【 0 0 5 1 】

よって、ここで検出される光強度には、上述のとおり、光が血中において粒子状に存在する脂質の濃度に依存して散乱している情報、および照射位置 2 1 と検出位置 3 3 との距離が遠くなるほど光強度が減衰する情報が含まれている。よって、光強度 / 距離算出部 4 1 は、この光強度と、設定に応じて既知の値となる照射位置 2 1 と検出位置 3 3 との距離との比、いわゆる距離に対する減衰率を算出し、これを散乱係数 μ_s とすることで、血中脂質の濃度に依存する散乱係数 μ_s を得るようにしたものである。

10

【 0 0 5 2 】

本実施形態における光強度 / 距離算出部 4 1 は、前記照射手段 2 により連続光を照射するとともに、第一光強度検出手段 3 1 により検出された光強度 R () と照射検出間距離 ρ とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することで散乱係数 μ_s を算出するようになっている。

【 数 1 】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}}$$

20

【 数 2 】

$$\ln \left\{ \rho^3 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s}$$

ここで、 μ_a は吸収係数、 μ_{eff} は有効減衰係数 (Effective Attenuation Coefficient)、 S_0 は照射手段 2 により照射された光の光強度である。

【 0 0 5 3 】

30

なお、上記式 (1) および式 (2) は以下のように導き出される。

【 0 0 5 4 】

まず、図 1 に示すように、生体外から生体内に向けて所定の光強度 S_0 を有する光を連続光として照射するとともに、照射位置 2 1 から検出位置 3 3 までの距離を照射検出間距離 ρ とすると、その後方散乱光によって生体外に放射される光の分布は、以下の式 (4) で表される。

【 0 0 5 5 】

【 数 4 】

$$R(\rho) = S_0 \frac{z_0}{2\pi} \left(\mu_{eff} + \frac{1}{\sqrt{\rho^2 + z_0^2}} \right) \frac{\exp(-\mu_{eff} \sqrt{\rho^2 + z_0^2})}{\rho^2 + z_0^2}$$

40

ここで、 z_0 は光源の深さ、つまり散乱が開始する深さであって、下記式 (5) で表される。

【 数 5 】

$$z_0 = 1/\mu_s$$

ここで、 μ_s は散乱係数を表している。

【 0 0 5 6 】

50

また、 μ_{eff} は有効減衰係数であり、下記式 (6) で表される。

【数 6】

$$\mu_{eff} = \sqrt{\frac{\mu_a}{D}} = \sqrt{3\mu_a(\mu_s + \mu_a)}$$

ここで、 D は拡散係数、 μ_a は吸収係数をそれぞれ表している。

【0057】

また、皮膚表面や表面近傍の血管での散乱を想定すると、照射検出間距離 ρ と光源の深さ z_0 との関係は下記式 (7) のように近似する事ができる。

【数 7】

$$\rho^2 + z_0^2 \approx \rho^2$$

ただし、

$$\rho^2 \gg z_0^2 (= 1/\mu_s^2)$$

【0058】

さらに、本発明における計測対象は、上述のとおり血中の脂質であり、血中脂質による散乱は吸収よりも大きいと考えられる。そのため、有効減衰係数 μ_{eff} は下記式 (8) のように近似する事ができる。

【数 8】

$$\mu_{eff} \approx \sqrt{3\mu_a\mu_s}$$

ただし、

$$\mu_s \gg \mu_a$$

【0059】

以上の式 (7) および式 (8) を式 (4) に代入すると、下記式 (9) の近似式となる。

【数 9】

$$R(\rho) \approx \frac{S_0}{2\pi\mu_s} \left(\mu_{eff} + \frac{1}{\rho} \right) \frac{1}{\rho^2} e^{-\mu_{eff}\rho}$$

【0060】

ここで、照射検出間距離 ρ と有効減衰係数 μ_{eff} に関して、下記式 (10) のような関係を有する場合、式 (9) は下記式 (11) のように表される。ここで $\mu_{eff} = 5.77 \text{ mm}^{-1}$ ($\mu_s = 1/\text{mm}$ 、 $\mu_a = 0.01/\text{mm}$) とする。

【数 10】

$$\rho \ll 1/\mu_{eff}$$

【数 11】

$$R(\rho) = \frac{S_0}{2\pi\mu_s} \frac{1}{\rho^3} e^{-\mu_{eff}\rho}$$

そして、上記式 (11) を対数表示させると、上記式 (1) が導き出される。

【0061】

また、照射検出間距離 ρ と有効減衰係数 μ_{eff} に関して、下記式 (12) のような関係を有する場合、式 (9) は下記式 (13) のように表される。

10

20

30

40

50

【数 1 2】

$$\rho \gg 1/\mu_{\text{eff}}$$

【数 1 3】

$$R(\rho) = \frac{S_0}{2\pi} \frac{3\mu_a}{\mu_{\text{eff}}} \frac{1}{\rho^2} e^{-\mu_{\text{eff}}\rho}$$

そして、上記式 (1 3) を対数表示させると、上記式 (2) が導き出される。

【 0 0 6 2 】

なお、強度 / 距離算出部 4 1 は、本実施形態のように上記式 (1) および式 (2) によるものに限定されるものではなく、適宜選択されるものであり、例えば、検出された光強度 $R ()$ と散乱係数 μ_s とが単純に比例しているものとしてもよい。

【 0 0 6 3 】

また、強度 / 距離算出部 4 1 は検出位置 3 3 が一点のものに限定されるものではない。実際の計測に置いては、多くの計測ノイズが発生することが想定される。そのような場合は、検出位置 3 3 を多数設置し、照射検出間距離 に応じた連続的な光強度から散乱係数を導くこともできる。つまり、強度 / 距離算出部 4 1 において、計測点が少数である各計測データのノイズが相対的に大きくなる場合、検出位置 3 3 を増やすことで、実測で想定されるノイズの影響を軽減させることが可能である。

【 0 0 6 4 】

次に、光強度比算出部 4 2 は、複数の光強度検出手段 3 により検出された光強度のそれぞれの比から散乱係数 μ_s を算出するものである。基本的には光強度 / 距離算出部 4 1 と同様であり、照射した光が、検出位置 3 3 までの距離を遠くするにつれて散乱により減衰していく散乱現象に基づき散乱係数 μ_s を算出するものである。

【 0 0 6 5 】

本実施形態では、照射手段 2 により所定の光強度の連続光を照射し、照射位置 2 1 から第一光強度検出手段 3 1 による第一検出位置 3 3 1 までの第一照射検出間距離 ρ_1 と、照射位置 2 1 から第二光強度検出手段 3 2 による第二検出位置 3 3 2 までの第二照射検出間距離 ρ_2 と、第一光強度検出手段 3 1 により検出された第一光強度 $R (\rho_1)$ と、第二光強度検出手段 3 2 により検出された第二光強度 $R (\rho_2)$ とを下記式 (3) に代入することで散乱係数 μ_s を算出する。

【数 3】

$$\mu_s = \frac{1}{3\mu_a} \left\{ \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^2 R(\rho_1)}{\rho_2^2 R(\rho_2)} \right\}^2$$

【 0 0 6 6 】

なお、上記式 (3) は、以下のように導き出される。

【 0 0 6 7 】

まず、上記式 (1 3) において、照射位置 2 1 から異なる距離 ρ_1 、 ρ_2 離れた点における光強度 $R (\rho_1)$ および光強度 $R (\rho_2)$ を測定すれば、体内の光伝搬領域の散乱係数 μ_s は、下記式 (1 4) の表される。

【数 1 4】

$$\frac{R(\rho_2)}{R(\rho_1)} = \frac{\rho_1^2}{\rho_2^2} e^{-\mu_{\text{eff}}(\rho_2 - \rho_1)}$$

ここで、上記式 (1 4) を対数表示させると、下記式 (1 5) になる。

10

20

30

40

【数 15】

$$\mu_s = \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^2 R(\rho_1)}{\rho_2^2 R(\rho_2)}$$

【0068】

そして、上記式(15)に上記式(8)を代入することにより、上記式(3)が導き出される。

【0069】

このように、上記式(3)では、検出位置33を少なくすることができるため、装置の大きさが小さく、そして安価に製造することがで、家庭用に適している。

10

【0070】

なお、光強度比算出部42は、本実施形態のように上記式(3)によるものに限定されるものではなく、適宜選択されるものであり、第一検出位置331、および第二検出位置332同士の間の距離に対する減衰率を算出し、その減衰率から散乱係数 μ_s を算出するようにしてもよい。

【0071】

また、上記式(3)を使用した装置は、家庭用に限定されるものではなく、医療用・臨床用であってもよい。

【0072】

光強度差算出部43は、複数の光強度検出手段3により検出された光強度の差から散乱係数 μ_s を算出するものである。この散乱係数 μ_s は、検出位置33同士の間の距離に対応した2点間の差を算出し、その算出した値を散乱係数 μ_s としたものである。よって、光強度/距離算出部41や光強度比算出部42と同様、照射した光が、検出位置33までの距離を遠くするにつれて散乱により減衰していく散乱現象に基づき散乱係数 μ_s を算出するものである。

20

【0073】

本実施形態における光強度差算出部43は、第一検出位置331および第二検出位置332における光強度 $R(\rho_1)$ および光強度 $R(\rho_2)$ を取得し、その差を算出し、散乱係数 μ_s としている。

30

【0074】

次に、減衰時間算出部44は、照射手段2によりパルス状の光を照射した時から、光強度検出手段3により検出された光強度が所定の強度に減衰するまでの時間の長さから散乱係数 μ_s を算出するものである。つまり、パルス状に照射した光が、散乱により時間が進むにつれて減衰していく散乱現象に基づき散乱係数 μ_s を算出するものである。

【0075】

よって、ここで検出される光強度には、光が血中脂質の濃度に依存して散乱している情報、および照射した時から検出されるまでの時間が長くなるほど光強度が減衰する情報が含まれている。よって、減衰時間算出部44は、その光強度の減衰から血中脂質の濃度に依存する散乱係数 μ_s を得るようにしたものである。

40

【0076】

本実施形態における減衰時間算出部44は、照射位置21とそれに隣接する検出位置33における光強度を取得し、所定の光強度に減衰するまでの時間を算出し、その値を散乱係数 μ_s としている。

【0077】

最強時間算出部45は、照射手段2によりパルス状の光を照射した時から、光強度検出手段3により検出された光強度が最も強くなる時までの時間の長さから散乱係数 μ_s を算出するものである。つまり、減衰時間算出部414と同様、パルス状に照射した光が、散乱により時間が進むにつれて減衰していく散乱現象に基づき散乱係数 μ_s を算出するものである。

50

【0078】

本実施形態では、上述のとおり、照射位置21から検出位置33までに所定の距離を有しており、その距離の間で散乱が起きている。そのため、光強度検出手段3により検出される光強度が最も強くなるまでのタイムラグがある。よって、最強時間算出部45は、そのタイムラグを利用して血中脂質の濃度に依存する散乱係数 μ_s を得るようにしたものである。

【0079】

よって、本実施形態における最強時間算出部45は、照射位置21とそれに隣接する検出位置33における光強度を取得し、光強度が最も強くなる時までの時間を算出し、その値を散乱係数 μ_s としている。

10

【0080】

光密度波形算出部46は、光密度波形より血液の散乱係数 μ_s および吸収係数を算出するものである。光密度波形は、照射手段2により照射する光の強度または光の位相を変調させることで、その波形が変化する。この光密度波形の変化は、血液の濃度に依存しており、血液の散乱係数 μ_s および吸収係数を算出することができる。

【0081】

本実施形態における光密度波形算出部46は、照射位置21とそれに隣接する検出位置31aにおける光強度を取得し、その光密度波形の時間変化を算出し、その時間変化から血液の散乱係数 μ_s および吸収係数を算出している。

【0082】

なお、散乱係数算出手段4による散乱係数 μ_s の算出方法は、上記の各算出によるものに限定されるものではなく、光強度に含まれる血中脂質の濃度情報を算出する方法から適宜選択されるものである。

20

【0083】

脂質濃度算出手段5は、散乱係数算出手段4により算出された散乱係数 μ_s に基づいて血中脂質の濃度を算出するものである。なお、後述の実施例5において説明するが、散乱係数 μ_s と脂質濃度とは相関があり、散乱係数 μ_s の値に基づいて脂質濃度を算出するものである。本実施形態では、散乱係数 μ_s と血中脂質濃度との関係について統計データを取り、散乱係数 μ_s と、前記統計データとを比較することにより、実際の血中脂質濃度を算出するようになっている。

30

【0084】

例えば、特定の生体A氏の血中脂質濃度を計測対象とする場合は、A氏の血中脂質濃度を採血などの他の血中脂質濃度計測方法等により計測した計測結果と、算出された散乱係数 μ_s とを比較して、A氏個人の統計データを作成して、濃度を算出できるようにすることができる。

【0085】

若しくは、A氏の血中脂質の濃度を他の血中脂質の濃度の測定方法等により測定した測定結果と、検出された光強度より得られた濃度の測定結果とを比較して、その比較により得られた濃度と、一般的な生体の場合の前記統計データにおける濃度との誤差を算出し、その誤差を修正するキャリブレーションすることで、A氏個人の統計データを作成してもよい。

40

【0086】

なお、統計データの形式は特に限定されるものではなく、例えば、性別、身長、体重、BMI等で分類されていてもよく、表やグラフ、関数式等を用いて算出できるようにしてもよい。

【0087】

また、臨床現場において、濃度と濁度とは同義で使われることがあり、本発明における濃度には濁度の概念も含まれる。よって、脂質濃度算出手段は、その算出結果として、濃度のみならず単位量当たりの粒子数やホルマジン濁度とすることができる。

【0088】

50

次に、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 10 の構成について説明する。非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 10 は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 により算出された散乱係数 μ_s 、または脂質濃度、またはその両方を取得し、その時間変化から生体脂質代謝機能を計測するものである。本実施形態における非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 10 は、図 1 に示すように、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 に通信回線等を介して接続されており、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 により算出された散乱係数 μ_s や脂質濃度を所定時間毎に取得する算出値取得手段 101 と、この算出値取得手段 101 により取得された散乱係数 μ_s や脂質濃度の時間変化に応じて生体脂質機能を判断する生体脂質機能代謝判断手段 102 とを有する。

【0089】

算出値取得手段 101 は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 に算出された散乱係数 μ_s や脂質濃度を通信回線等を介して所定時間毎に取得するようになっている。取得する時間間隔は特に限定されるものではないが、検査対象に応じて数秒間隔から数十分間隔、あるいはそれ以上の時間間隔で調整できるようになっている。

【0090】

なお、散乱係数 μ_s や脂質濃度の取得は、通信回線を介したものに限定されるものではなく、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 により算出された脂質濃度値等を手入力により入力して取得するようにしてもよい。また、本実施形態では、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 と、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 10 とを別体として構成したが、これに限定されるものではなく、一体的に構成するようによく、いずれか一方の計測器が他の計測器の機能を有していてもよい。

【0091】

生体脂質機能代謝判断部 102 は、算出値取得部 101 により取得された散乱係数 μ_s や脂質濃度の時間変化から被験者の生体脂質代謝について判断する。例えば、散乱係数 μ_s や脂質濃度が最大値になるまでの時間は、胃や小腸による脂質の消化・吸収を表しており、その時間の長さに応じて健康か否かを判断する。また、散乱係数 μ_s や脂質濃度が空腹時と同じ値になるまでの時間から、肝臓による脂肪分解能力を判断する。さらに、脂質濃度であれば、これらの値に基づく危険度をより正確に判断する。最終的には、これらを総合的に判断し、健康状態の総合的な判断をする。

【0092】

次に、本実施形態の非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 および非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 10 を用いた非侵襲による生体脂質濃度計測方法および非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法の作用について説明する。

【0093】

まず、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 および非侵襲による生体脂質濃度計測方法の作用について散乱係数算出手段 4 の各算出部ごとに説明する。

【0094】

「光強度 / 距離算出部 411 を用いた濃度計測」

本実施形態における照射工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 の照射手段 2 を用いて実行される。光強度 / 距離算出部 41 を用いた濃度計測の場合、照射手段 2 は照射位置 21 に対して所定の光強度 S_0 の連続光を体外から体内に向けて照射する。生体に照射する光を連続光とすることで、光強度検出手段 3 により検出される光強度が、時間による減衰の影響を含まれないようにしている。

【0095】

また、本実施形態では、血漿の無機物によって光が吸収される波長範囲以外および血液の細胞成分によって光が吸収される波長範囲以外の光源による光を照射している。そのため、血中を通過する際に、血漿の無機物や血液の細胞成分により光が吸収されるのを抑制し、光強度検出手段 3 により検出される光強度に血中脂質による散乱の影響が残るようにしている。

【0096】

10

20

30

40

50

本実施形態における光強度検出工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 の光強度検出手段 3 のを用いて実行される。本実施形態では、第一光強度検出手段 3 1 が、第一検出位置 3 3 1 における光強度を検出する。検出した光強度は、散乱係数算出工程へと送られる。

【0097】

本実施形態における散乱係数算出工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 における散乱係数算出手段 4 の光強度 / 距離算出部 4 1 を用いて実行される。光強度 / 距離算出部 4 1 では、上述のとおり、光強度検出工程により検出された光強度、光強度 $R(\rho)$ と前記照射検出間距離 ρ とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することで散乱係数 μ_s を算出を行う。算出した散乱係数 μ_s は、脂質濃度算出工程へと送られる。

【数 1】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}}$$

【数 2】

$$\ln \left\{ \rho^3 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s}$$

【0098】

脂質濃度算出工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 における脂質濃度算出手段 5 を用いて実行される。脂質濃度算出手段 5 では、血中脂質濃度と散乱係数 μ_s とが相関関係を有することに基づき、前記散乱係数 μ_s に所定の係数をかけることで、血中脂質の濃度等を算出する。

【0099】

つまり、本実施形態における散乱係数算出手段 4 および散乱係数算出工程は、光強度を得て所定の式に代入することで、即時的に散乱係数 μ_s を取得することが可能である。また、脂質濃度算出手段 5 および脂質濃度算出工程では、その散乱係数 μ_s に所定の係数をかけることで容易に血中脂質濃度または濁度等を算出することができる。よって、演算処理スピードが速くなり、リアルタイム計測が可能になる。

【0100】

「光強度比算出部 4 2 を用いた濃度計測」

照射工程では、光強度 / 距離算出部 4 1 と同様に、照射手段 2 を用いて照射位置 2 1 に対して連続光を照射する。

【0101】

光強度検出工程では、第一光強度検出手段 3 1 を用いて第一検出位置 3 3 1 における光強度を検出するとともに、第二光強度検出手段 3 2 を用いて第二検出位置 3 3 2 の光強度を検出する。第一検出位置 3 3 1 および第二検出位置 3 3 2 で検出された光強度は、散乱係数算出工程へと送られる。

【0102】

散乱係数算出工程では、散乱係数算出手段 4 の光強度比算出部 4 2、取得した第一検出位置 3 3 1 および第二検出位置 3 3 2 それぞれの光強度の比を算出し、その比から散乱係数 μ_s を算出する。本実施形態では、照射位置 2 1 から第一光強度検出手段 3 1 による第一検出位置 3 3 1 までの第一照射検出間距離 ρ_1 と、照射位置 2 1 から第二光強度検出手段 3 2 による第二検出位置 3 3 2 までの第二照射検出間距離 ρ_2 と、第一光強度検出手段 3 1 により検出された第一光強度 $R(\rho_1)$ と、第二光強度検出手段 3 2 により検出された第二光強度 $R(\rho_2)$ とを下記式 (3) に代入することで散乱係数 μ_s を算出する。算出した散乱係数 μ_s は、脂質濃度算出工程へと送られる。

10

20

30

40

【数 3】

$$\mu_s = \frac{1}{3\mu_2} \left\{ \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^2 R(\rho_1)}{\rho_2^2 R(\rho_2)} \right\}^2$$

【0103】

脂質濃度算出工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 における脂質濃度算出手段 5 を用いて実行される。脂質濃度算出手段 5 では、前記散乱係数 μ_s に所定の係数をかけることで、血中脂質の濃度等を算出する。

【0104】

「光強度差算出部 4 3 を用いた濃度計測」

照射工程では、光強度 / 距離算出部 4 1 や光強度比算出部 4 2 と同様に、照射手段 2 を用いて照射位置 2 1 に対して連続光を照射し、光強度検出工程では、第一光強度検出手段 3 1 を用いて第一検出位置 3 3 1 における光強度を検出するとともに、第二光強度検出手段 3 2 を用いて第二検出位置 3 3 2 の光強度を検出する。第一検出位置 3 3 1 および第二検出位置 3 3 2 で検出された光強度は、散乱係数算出工程へと送られる。

【0105】

散乱係数算出工程では、第一検出位置 3 3 1 における第一光強度と、第二検出位置 3 3 2 における第二光強度との差を算出し、それを散乱係数 μ_s とする。算出した散乱係数 μ_s は、脂質濃度算出工程へと送られる。

【0106】

脂質濃度算出工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 における脂質濃度算出手段 5 を用いて実行される。脂質濃度算出手段 5 では、前記散乱係数 μ_s に所定の係数をかけることで、血中脂質の濃度等を算出する。

【0107】

「減衰時間算出部 4 4 を用いた濃度計測」

照射工程では、照射手段 2 を用いて照射位置 2 1 に対してパルス状の光を照射する。生体に照射する光をパルス状の光とすることで、光強度検出手段 3 により検出される光強度が時間による減衰の影響を含むようにしている。

【0108】

光強度検出工程では、第一光強度検出手段 3 を用いて第一検出位置 3 3 1 の光強度を時間的に連続して検出する。そして、第一検出位置 3 3 1 で検出された光強度は所定時間毎に散乱係数算出工程へと送られる。

【0109】

散乱係数算出工程では、減衰時間算出部 4 4 が、第一検出位置 3 3 1 における所定時間毎の光強度を取得し、その光強度が所定の光強度以下に減衰したか否かを判別し、減衰したと判別した場合は、照射手段 2 によりパルス状の光を照射した時から、減衰したと判別するまでの時間の長さを算出し、これを散乱係数 μ_s とする。算出した散乱係数 μ_s は、脂質濃度算出工程へと送られる。

【0110】

脂質濃度算出工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 における脂質濃度算出手段 5 を用いて実行される。脂質濃度算出手段 5 では、前記散乱係数 μ_s を予め用意された統計データとを比較をして血中脂質の濃度等を算出する。

【0111】

「最強時間算出部 4 5 を用いた濃度計測」

照射工程では、減衰時間算出部 4 4 と同様に、照射手段 2 を用いて照射位置 2 1 に対してパルス状の光を照射する。光強度検出工程では、第一光強度検出手段 3 1 を用いて第一検出位置 3 3 1 の光強度を時間的に連続して検出する。そして、第一検出位置 3 3 1 で検出された光強度は所定時間毎に散乱係数 μ_s 算出工程へと送られる。

【0112】

10

20

30

40

50

散乱係数算出工程では、最強時間算出部 4 5 が、第一検出位置 3 3 1 における所定時間毎の光強度を取得し、その光強度が強い値か否かを判別し、最も強い値と判別した場合は、照射手段 2 によりパルス状の光を照射した時から、最も強い値が検出されたとする時間の長さを算出し、これを散乱係数 μ_s とする。算出した散乱係数 μ_s は、脂質濃度算出工程へと送られる。

【 0 1 1 3 】

脂質濃度算出工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 における脂質濃度算出手段 5 を用いて実行される。脂質濃度算出手段 5 では、前記散乱係数 μ_s を予め用意された統計データとを比較をして血中脂質の濃度等を算出する。

【 0 1 1 4 】

「光密度波形算出部 4 6 を用いた濃度計測」

照射工程では、照射手段 2 を用いて照射位置 2 1 に対して照射する光の強度または光の位相を変調させた光を照射する。光強度検出工程では、第一光強度検出手段 3 1 を用いて第一検出位置 3 3 1 の光強度を検出する。第一検出位置 3 3 1 で検出された光強度は所定時間毎に散乱係数算出工程へと送られる。

【 0 1 1 5 】

散乱係数算出工程では、光密度波形算出部 4 6 が、第一検出位置 3 3 1 における所定時間毎の光強度を取得し、その光強度の時間変化に基づき光密度波形を算出するとともに、この光密度波形に基づき前記血液の散乱係数 μ_s および吸収係数を算出する。算出した散乱係数 μ_s は、脂質濃度算出工程へと送られる。

【 0 1 1 6 】

脂質濃度算出工程は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 における脂質濃度算出手段 5 を用いて実行される。脂質濃度算出手段 5 では、光密度波形算出部 4 1 6 により算出された散乱係数 μ_s および吸収係数から、予め用意された統計データとを比較をして血中脂質の濃度等を算出する。

【 0 1 1 7 】

次に、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 1 0 および非侵襲型生体脂質代謝機能計測方法の作用について説明する。

【 0 1 1 8 】

まず、非侵襲型生体脂質代謝機能計測方法の算出値取得工程は、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 1 0 の算出値取得手段 1 0 1 を用いて実行される。算出値取得手段 1 0 1 は、非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 にアクセスし、算出された散乱係数 μ_s や脂質濃度を通信回線を介して所定時間毎に取得する。本実施形態では、散乱係数 μ_s と脂質濃度とを両方取得し、生体脂質機能代謝判断工程に送る。

【 0 1 1 9 】

生体脂質機能代謝判断工程は、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 1 0 の生体脂質機能代謝判断手段 1 0 2 を用いて実行される。生体脂質機能代謝判断手段 1 0 2 は、取得した散乱係数 μ_s および脂質濃度の時系列の変化を監視し、生体脂質代謝機能を示す所定の値を得る。本実施形態では、散乱係数 μ_s および脂質濃度の最大値、最大値になるまでの時間、および最大値を経て空腹時の値に戻るまでの時間を得ている。

【 0 1 2 0 】

そして、各値が、予め用意された統計データとを比較をして正常値であれば正常値と判断し、正常値から外れるのであれば、生体脂質代謝機能に異常があると判断する。

【 0 1 2 1 】

例えば、散乱係数 μ_s や脂質濃度の最大値が正常値内にある場合は、脂質の基礎代謝が正常であると判断し、正常値外にある場合は、異常であると判断する。同様に、散乱係数 μ_s や脂質濃度が最大値になるまでの時間が正常値内にある場合は、胃や小腸による脂質の消化・吸収機能は正常であると判断し、正常値外にある場合は、胃や小腸による何等かの消化・吸収機能の異常があると判断する。また、散乱係数 μ_s や脂質濃度が空腹時と同じ値になるまでの時間が正常値内にある場合は、肝臓による脂肪分解能力が正常であると

10

20

30

40

50

判断し、正常値外である場合は、異常であると判断する。

【 0 1 2 2 】

臨床現場においては、これらの正常・異常を総合的に判断し、健康状態の総合的な判断が行われる。

【 0 1 2 3 】

以上のような本実施形態の非侵襲型生体脂質濃度計測器 1、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器 10、非侵襲による生体脂質濃度計測方法および非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法によれば、以下の効果を得ることができる。

1．光強度から生体内における散乱係数 μ_s を求めることにより、非侵襲により血中脂質の濃度を得ることができる。

2．採血等の人を傷つける処置が必要なくなり、被験者への苦痛や負担を軽減することができる。

3．採血等の医療行為を必要としないため家庭でも血中脂質を計測することができる。

4．光強度から散乱係数 μ_s や脂質濃度の算出過程が単純であるため、即時的なデータ取得が可能である。

5．時間的に連続した血中脂質やこの血中脂質に相関性の良い散乱係数 μ_s を算出することが可能であるため、食後高脂血症などの代謝異常の検査に応用することができる。

6．生体に照射する光の波長範囲を血漿の無機物により吸収される光の波長範囲以外として、ノイズとなる吸収の影響を抑え、血中脂質濃度の計測精度を高めることができる。

7．血液の細胞成分により吸収される光の波長範囲も除外することで、赤血球等の細胞成分による吸収の影響も抑制され、より正確な血中脂質濃度を測定することができる。

8．血中脂質による光の散乱と血中脂質の濃度との関係を考慮することにより、様々な計算手法により散乱係数 μ_s および脂質濃度を算出することができる。

9．脂質濃度算出手段 5 または脂質濃度算出工程では、臨床現場のニーズに応じて濃度 (mg/dL) 等の単位のみではなく、粒子数への換算やホルマジン濁度などへの換算も可能である。

【実施例】

【 0 1 2 4 】

< 実施例 1 > 脂質摂取による血中脂質の変動

(1) 全血の変化

まず、被験者に脂質を摂取し後の血中脂質等の濃度が時間変化することを確認した。被験者は A 氏および B 氏であり、それぞれに脂質 (オフトクリーム; 上毛食品社) を摂取させた。

【 0 1 2 5 】

血中脂質の濃度計測は、脂質摂取前 (0 分) ならびに摂取後 60、150、180、210、240、270、300、330 および 360 分経過毎に採血して血液サンプルを採取し、その血液サンプルを自動分析装置 H-7170 (日立ハイテクノロジーズ社) に供して、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL および LDL の濃度を計測した。その結果を図 6 および図 7 に示す。これらの図において、横軸は被験者が脂質を摂取してからの時間、縦軸は総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL および LDL の濃度である。

【 0 1 2 6 】

図 6 および図 7 に示すように、A 氏では 60 分、B 氏では 150 分経過後において中性脂肪 (TG) の濃度が上昇した。一方、総コレステロール (TC)、HDL および LDL の濃度は変化が少なかった。これらの結果より、脂質の摂取によって、血液中の中性脂肪 (TG) 濃度が支配的に上昇することが明らかになった。

【 0 1 2 7 】

(2) 各リポタンパク中の変化

次に、中性脂肪 (TG) の上昇に寄与している物質を特定するため、本実施例 1 (1) の血液サンプルを高速液体クロマトグラフィー (High Performance L

10

20

30

40

50

liquid Chromatography : HPLC) に供して、カイロミクロン (CM) / VLDL、LDL および HDL に分画し、CM / VLDL、LDL および HDL 中の総コレステロール (TC) および中性脂肪 (TG) の濃度を計測した。その結果を図 8 ~ 図 11 に示す。これらの図において、横軸は被験者が脂質を摂取してからの時間、縦軸は CM / VLDL、LDL および HDL 中の中性脂肪 (TG) 濃度または総コレステロール (TC) である。また、「カイロミクロン (CM) / VLDL の濃度」とは、カイロミクロン (CM) と VLDL とを合算した濃度である。

【0128】

図 8 および図 9 に示すように、CM / VLDL 中の中性脂肪 (TG) 濃度は脂肪摂取後、A 氏の場合は約 270 分まで、B 氏の場合は約 210 分後までそれぞれ増加したのに対して、LDL および HDL 中の TG 濃度は時間経過においては殆ど変化しなかった。また、図 10 および図 11 に示すように、CM / VLDL、LDL および HDL 中の総コレステロール (TC) 濃度は、いずれも時間経過においては殆ど変化しなかった。

10

【0129】

これらの結果より、脂肪摂取による血中の中性脂肪 (TG) 濃度の上昇は、総コレステロール (TC) や LDL および HDL の中性脂肪 (TG) に殆ど変化がないことを考慮すると、CM / VLDL などの大型リポタンパク質中の TG が増加したためであることが明らかになった。

【0130】

<実施例 2> 波長の検討

次に、本実施例 2 では、非侵襲に光を体外から体内に向けて照射して、体外へと放射される光の光強度より散乱係数 μ_s を求めるに当たり、ノイズとなる光の吸収する光の波長を検討した。検討には、被験者から血液を採取し、その全血を分光光度計に供して、波長 300 ~ 3300 nm の光に対する血液の吸光度を計測し、吸収スペクトルを得た。その結果を図 12 に示す。この図において、横軸は光の波長、縦軸は吸光度である。

20

【0131】

図 12 に示すように、波長が約 1400 ~ 1500 nm および約 1860 nm 以上においては、吸光度が上下に変動する。これは、その波長範囲における光は、血漿の無機物による吸収の影響が大きいためであると考えられる。つまり、この波長範囲の光を用いると、吸光度の変動の大きさから、照射した光に対する検出した光強度の減少が吸収によるものか、散乱によるものかが不明確になる。そのため、血中脂質の濃度を測定するために用いる光の波長は、血漿の無機物による光の吸収の影響が小さい波長である約 1400 nm 以下の範囲や約 1500 ~ 1860 nm の範囲が好ましいことが明らかになった。また、約 580 nm 以下の範囲では、血液の細胞成分による光の吸収の影響が現れている。よって、血中脂質の濃度を測定するために用いる光の波長は、約 580 nm ~ 約 1400 nm 以下の範囲や約 1500 ~ 1860 nm の範囲がより好ましいことが明らかになった。

30

【0132】

<実施例 3> 透過光の検討

次に、本実施例 3 では、非侵襲に光を体外から体内に向けて照射して、体外へと放射される光の光強度より散乱係数 μ_s を求めることで血中脂質の濃度を計測すること、および透過光による計測の有効性について検討した。

40

(1) 脂質濃度の変化に伴う血液、血球および血清の吸光度の変化

まず、A 氏について、実施例 1 (1) に記載の方法により、血液サンプルを得て血中脂質の濃度を計測した。その結果を以下の表 1 に示す。

【0133】

【表 1】

	TC	TG	HDL	LDL
A氏	271.1	390.1	52.6	166.5
	274.1	408.4	51.5	164.9
	262.7	518.2	47.4	154.7
	274.2	499.6	48.1	161.2

【0134】

ここで、表 1 に示した、中性脂肪 (TG) 濃度が 390.1、408.4、518.2 および 499.6 mg/dL である血液サンプルを、それぞれサンプル a、b、c および d とした。

10

【0135】

続いて、サンプル a、b、c および d を分光光度計に供して、波長 300 ~ 1000 nm の光に対する血液の吸光度を計測し、吸収スペクトルを得た。また、サンプル a、b、c および d の血清および血球を得て、これらについても、同様の方法により吸収スペクトルを得た。その結果を図 13 ~ 図 15 に示す。これらの図において、横軸は光の波長、縦軸は吸光度である。

【0136】

図 13 および図 14 に示すように、血液および血球の吸光度は、サンプル a、b、c および d において、ほとんど同じであった。これに対して、図 15 に示すように、血清の吸光度はサンプル c > d > b > a の結果が得られた。すなわち、脂質濃度が変化しても血液および血球の吸光度は変化しないのに対して、血清の吸光度は脂質濃度の上昇に伴って上昇することが明らかになった。この結果から、脂質濃度が上昇すると、血清が濁ることが明らかになった。よって、血中脂質の濃度の変化は、この濁りを示す散乱係数 μ_s を求めることで計測が可能になることがわかった。

20

【0137】

(2) 吸収スペクトルの検討

また、同様に A 氏から血液を採取して、血液、血球および血清を得た。これらを分光光度計に供して、波長 300 ~ 1000 nm の光に対する血液の吸光度を計測し、吸収スペクトルを得た。なお、分光光度計の基本原理は、計測対象物に光を照射しその透過光を解析することで行うものである。血液、血球および血清の吸収スペクトルを重ねて表した結果を図 16 に示す。

30

【0138】

図 16 に示すように、血清の吸光度は、血液および血球の吸光度と比較すると極めて小さかった。すなわち、血液の吸光度は血球の吸光度を反映しており、血清の吸光度を反映していないことが明らかになった。この結果から、脂質濃度の上昇に伴って生じる血清の濁りは、血液の透過光を検出することによっては確認しづらい、またはできないことが明らかになった。

【0139】

40

<実施例 4> 時間分解計測法に基づく脂質濃度の測定

本実施例 4 では、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器 1 を用い、照射した光が散乱により時間的に減衰していく散乱現象に基づき脂質濃度を計測可能か否かを確かめた。

(1) 光が出尽くすまでの時間 (波形の拡がり) の検討

被験者の手の甲の中央部の血管の上の皮膚に、照射位置 21 を設定した。また、照射位置を設定したのと同じ血管の上の皮膚に、照射位置 21 からの間隔を 10 mm として検出位置 31 を設定した。照射位置 21 の光源 22 には、Ti : Sapphire レーザ Chameleon Ultra II (波長可変式、パルス幅 : 140 fs FWHM、平均出力 : 400 mW、繰り返し周波数 : 80 MHz ; コヒレント社) を、検出位置 31 の光強度検出手段 3 にはストリークカメラをそれぞれ用いた。

50

【0140】

被験者に脂質を摂取させ、脂質摂取前および脂質摂取後に、照射位置21に波長853nmのパルス状の光を照射し、検出位置31において検出した光強度を経時的に計測した。その結果を図17および図18に示す。これらの図において、横軸は被験者が脂質を摂取してからの時間、縦軸は光強度である。

【0141】

図17および図18に示すように、脂肪摂取後は、脂肪摂取前と比較して、波形が広がっている。すなわち、血中脂質濃度の増加に伴って、血液における光の散乱強度が増大している。この結果から、採血せずとも、体外から光を照射し、検出した光から散乱に影響する光強度を検出していることが示された。

10

【0142】

(2) peak top timeの検討

次に、散乱係数 μ_s を求めるため、検出した光強度が最大となるまでの時間 (peak top time) について検討した。その結果を、図19に示す。この図において、横軸は被験者が脂質を摂取してからの時間、縦軸は光強度である。

【0143】

図19に示すように、脂肪摂取後は、脂肪摂取前と比較して、検出した光強度が最大となるまでの時間 (peak top time) が増大していたことから、血液における光強度が増大したことが明らかになった。すなわち、血中脂質濃度の増加に伴って、血液における光の散乱が増大したものと考えられる。この結果から、採血せずとも、生体外から光を照射し、検出した光強度より血中脂質による散乱の影響を算出することにより、血中脂質濃度を測定できることが示された。

20

【0144】

<実施例5>空間分解計測法に基づく脂質濃度の測定

次に、本実施例5では、本発明の非侵襲型生体脂質濃度計測器1を用い、照射した光が散乱により距離に応じて減衰していく散乱現象に基づき脂質濃度を計測可能か否かを確かめた。

(1) 複数の検出位置33における光強度の計測

被験者A氏およびB氏の手の甲の中央部の血管の上の皮膚に、照射位置21を設定した。また、照射位置21を設定したのと同じ血管の上の皮膚に、照射位置21からの間隔を10mm、15mmおよび20mmとして、計3箇所の検出位置33を設定した。照射位置21の光源22は、Ti:Sapphire (Ti:S) レーザ Chameleon Ultra (自動波長掃引 フェムト秒レーザ; コヒレント社) を用い、検出位置31の光強度検出手段3にはフェムトワットフォトレシーバー FWPR-20-SI (フェムト社) を用いた。

30

【0145】

被験者A氏およびB氏に脂質 (オフトクリーム; 上毛食品社) を摂取させ、脂質摂取前 (0分) ならびに摂取後60、150、180、210、240、270、300、330および360分経過毎に、照射位置21に波長800nm、809nm、850nmおよび1000nmのレーザー光を照射し、各検出位置31において検出した光強度を計測した。その結果を表2に示す。

40

【0146】

【表 2】

	A氏	B氏
1000-10	2.53155	3.136944444
1000-15	0.986388889	1.226483333
1000-20	0.680122778	0.601847222
1000-10	3.668127778	4.685
1000-15	1.072857222	1.956933333
1000-20	0.709881667	0.854455556
1000-10	3.869155556	3.937844444
1000-15	1.130229444	1.348988889
1000-20	0.693549444	0.694226111
1000-10	3.206766667	4.877944444
1000-15	1.123125556	1.104432778
1000-20	0.737665556	0.592620556
1000-10	6.39605	5.553061111
1000-15	1.433272222	1.487966667
1000-20	0.851887222	0.733853333
1000-10	5.698605556	6.154466667
1000-15	1.524722222	1.577183333
1000-20	0.834100556	0.721841111
1000-10	6.4488	3.088044444
1000-15	1.534816667	0.980582222
1000-20	0.902910556	0.57946
1000-10	7.364933333	5.939216667
1000-15	1.623872222	1.714438889
1000-20	0.890553333	0.804037222
1000-10	6.110144444	4.501644444
1000-15	1.487872222	1.397794444
1000-20	0.796442778	0.780930556
1000-10	4.772127778	6.441994444
1000-15	1.439755556	1.757077778
1000-20	0.756760556	0.780015

	A氏	B氏
850-10	3.45905	5.327016667
850-15	1.467238889	2.070505556
850-20	0.987551111	1.107289444
850-10	7.561305556	10.25146667
850-15	2.239427778	2.566361111
851-20	1.224383333	1.388966667
850-10	6.226705556	11.22901667
850-15	2.154222222	3.473455556
850-20	1.152697222	1.470022222
850-10	5.645027778	9.872733333
850-15	2.273744444	2.293561111
850-20	1.424894444	1.0405
850-10	7.380116667	10.22521111
850-15	1.729977778	3.073222222
850-20	1.178283333	1.519083333
850-10	6.545427778	7.215466667
850-15	1.764261111	2.151677778
850-20	1.045702222	0.890543889
850-10	9.715116667	6.107811111
850-15	2.696177778	1.827844444
850-20	1.589238889	0.892885
850-10	11.26791111	9.704455556
850-15	3.24985	3.335122222
850-20	1.788977778	1.3699
850-10	8.316322222	9.210383333
850-15	2.831155556	2.889338889
850-20	1.452088889	1.520305556
850-10	7.499888889	7.865677778
850-15	2.441416667	2.601811111
850-20	1.339133333	1.104042222

10

20

	A氏	B氏
809-10	3.170061111	4.689722222
809-15	1.319861111	1.78615
809-20	0.894057778	0.952103333
809-10	7.225544444	8.394538889
809-15	1.973377778	2.263955556
809-20	1.04445	1.200763333
809-10	5.965661111	8.082483333
809-15	2.08035	2.573683333
809-20	1.066636667	1.258983333
809-10	5.4605	6.525366667
809-15	1.933588889	1.7517
809-20	1.126208889	0.850663889
809-10	5.2216	6.195788889
809-15	1.187690556	2.040483333
809-20	0.925057222	1.057282778
809-10	4.733644444	5.119066667
809-15	1.530066667	1.526533333
809-20	0.855440556	0.600831111
809-10	8.724938889	4.444033333
809-15	2.772738889	1.64705
809-20	1.42645	0.751515
809-10	8.4446	8.504933333
809-15	2.655322222	2.908788889
809-20	1.545044444	1.327483333
809-10	7.226483333	7.986933333
809-15	2.362955556	2.579811111
809-20	1.147774444	1.287155556
809-10	6.984855556	6.944061111
809-15	2.280483333	2.083372222
809-20	1.225744444	0.983845

	A氏	B氏
800-10	2.910116667	8.33995
800-15	1.359416667	2.426427778
800-20	0.877841111	1.099363889
800-10	6.798494444	7.205988889
800-15	2.5559	2.072422222
800-20	1.132556111	1.554005556
800-10	5.713427778	7.471527778
800-15	1.994883333	2.562666667
800-20	0.986567222	1.162256111
800-10	5.032677778	6.597688889
800-15	1.767094444	1.572305556
800-20	1.03858	0.817647222
800-10	4.327433333	4.881333333
800-15	1.067463889	2.108938889
800-20	0.912270556	0.970358333
800-10	3.399727778	4.502477778
800-15	1.483372222	1.229805556
800-20	0.787231111	0.584085556
800-10	8.351344444	4.622316667
800-15	2.439794444	1.431733333
800-20	1.3061	0.676764444
800-10	7.797511111	10.89373889
800-15	2.701322222	3.542333333
800-20	1.54585	1.395666667
800-10	6.502966667	8.190383333
800-15	1.979872222	2.701938889
800-20	1.155616667	1.393477778
800-10	6.381516667	6.44475
800-15	2.301	1.737683333
800-20	1.153988889	0.911927778

30

40

この表 2 において、例えば、左欄 1 0 0 0 - 1 0 は波長 1 0 0 0 m m、照射受光部間距離 1 0 m m を示しており、それぞれの条件において A 氏および B 氏の上記各受光部における光強度（フォトダイオードで検出された電圧 m V）である。

【 0 1 4 8 】

(2) 光強度の比に基づく散乱係数 μ_s の算出

続いて、各検出位置 3 3 において検出した光強度の比を算出し、散乱係数 μ_s とした。この散乱係数 μ_s の値は照射した光の血中脂質による散乱を示す指標である。散乱係数 μ_s の値をグラフに表したものを図 2 0 および図 2 1 に示す。これらの図において、横軸は被験者が脂質を摂取してからの時間、縦軸は従来法である H P L C により計測された C M / V L D L における T G 濃度または各検出位置 3 3 において検出した光強度の比から求めた散乱係数 μ_s である。

10

【 0 1 4 9 】

図 2 0 および図 2 1 に示すように、散乱係数 μ_s の値のグラフは、従来法である H P L C により測定した C M / V L D L における中性脂肪（T G）濃度のグラフと同様の形状であった。

【 0 1 5 0 】

また、散乱係数 μ_s の値を横軸、H P L C により測定した C M / V L D L における中性脂肪（T G）濃度を縦軸として図 2 2 を作成した。ここで、ダイヤ型のプロットは照射位置 2 1 からの間隔が 1 0 m m における検出位置の光強度と、1 5 m m における検出位置の光強度の比の値であり、四角型のプロットは、照射位置 2 1 からの間隔が 1 0 m m における検出位置の光強度と、2 0 m m における検出位置の光強度の比の値である。

20

【 0 1 5 1 】

この図 2 2 に示すように、散乱係数 μ_s の値と H P L C により測定した C M / V L D L における中性脂肪（T G）濃度とは、相関することが明らかになった。すなわち、散乱係数 μ_s の値が大きいほど、中性脂肪（T G）濃度が大きかったことから、検出された光強度が大きいほど、中性脂肪（T G）濃度が大きいという関係が成立することが明らかになった。この結果から、採血せずとも、生体外から光を照射し、検出した光強度より血中脂質による散乱の影響を算出することにより、血中脂質濃度を測定できることが示された。

【 0 1 5 2 】

また、このように、時間経過に従って連続的に中性脂肪の濃度変化を計測できれば、従来、困難とされてきた非侵襲による脂質代謝機能を計測する事が可能となり、動脈硬化のみならず肝機能評価の可能性も期待できる。

30

【 0 1 5 3 】

(3) 光強度の差に基づく散乱係数 μ_s の算出

また、各検出位置 3 3 において検出した光強度の差を算出し、散乱係数 μ_s とした。その散乱係数 μ_s の値をグラフに表したものを図 2 3 および図 2 4 に示す。これらの図において、横軸は被験者が脂質を摂取してからの時間、縦軸は各検出位置 3 1 において検出した光強度の差から求めた散乱係数 μ_s である。また、ダイヤ型のプロットは照射位置 2 1 からの間隔が 1 0 m m における検出位置の光強度と、1 5 m m における検出位置の光強度の差の値であり、四角型のプロットは、照射位置 2 1 からの間隔が 1 0 m m における検出位置の光強度と、2 0 m m における検出位置の光強度の差の値であり、三角型のプロットは照射位置 2 1 からの間隔が 1 5 m m における検出位置の光強度と、2 0 m m における検出位置の光強度の差の値である。

40

【 0 1 5 4 】

図 2 3 および図 2 4 と図 8 および図 9 とを比較すると、差の値のグラフ（図 2 3 および図 2 4）は、従来法である H P L C により測定した C M / V L D L における中性脂肪（T G）濃度のグラフ（図 8 および図 9）と同様の形状であった。すなわち、差の値が大きいほど、中性脂肪（T G）濃度が大きかったことから、検出された光強度が大きいほど、中性脂肪（T G）濃度が大きいという関係が成立することが明らかになった。この結果から、採血せずとも、生体外から光を照射し、検出した光強度より血中脂質による散乱の影響

50

を算出することにより、血中脂質濃度を測定できることが示された。

【 0 1 5 5 】

<実施例 6> シミュレーションおよび実験による式 (1) および式 (2) の検討

本実施例 6 では、生体組織模擬ファントムを用いた実験および理想的な散乱現象をモンテカルロシミュレーションを用いて計算し、その値を用いて下記式 (1) および下記式 (2) について検討を行った。

【数 1】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}}$$

10

【数 2】

$$\ln \left\{ \rho^3 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s}$$

【 0 1 5 6 】

(1) モンテカルロシミュレーションによる式 (1) および式 (2) の検討

まず、モンテカルロシミュレーションにより、照射検出間距離 と検出される光子数についてシミュレーションを行った。シミュレーションの条件は、吸収係数が 0 . 0 1、照射する光子数が 10×10^9 個である。そして、散乱係数 μ_s を 0 . 5、1、1 . 5、2、2 . 5、3、3 . 5、4、4 . 5 および 5 としてそれぞれ計算を行った。計算結果を図 2 5 に示す。この図において、横軸は照射検出間距離、縦軸は検出される光子数である。

20

【 0 1 5 7 】

図 2 5 に示すように、照射検出間距離 が遠くなるほど散乱により検出できる光子数が少なくなることがわかる。

【 0 1 5 8 】

次に、このモンテカルロシミュレーションによる結果を上記式 (1) に代入した。その結果を図 2 6 に示す。この図において、横軸は照射検出間距離、縦軸は入射光に対する光の減衰度合いであり、本実施例 6 では入射光減衰率としている。

30

【 0 1 5 9 】

ここで、実際の計測においては、照射検出間距離は 1 c m 以上必要になることが想定されるため、傾きおよび切片の計算範囲は、1 c m ~ 3 c m で設定した。このとき、上記式 (1) より、これらの値の傾きは有効減衰係数 μ_{eff} に相当し、切片は下記式 (1 6) に相当する。

【数 1 6】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}}$$

40

【 0 1 6 0 】

すなわち、図 2 6 に示す入射光減衰率のグラフの切片から吸収係数 μ_a が求まる。吸収係数 μ_a を求めた結果を図 2 7 に示す。この図において、横軸は散乱係数 μ_s 、縦軸は切片から求めた吸収係数 μ_a である。図 2 7 に示すように、吸収係数 μ_a は計算条件とした理論値 0 . 0 1 に対し 0 . 0 0 8 に漸近する結果であり、数値的に近似した結果であった。

【 0 1 6 1 】

さらに、図 2 6 に示す入射光減衰率のグラフの傾きから有効減衰係数 μ_{eff} を算出し、下記式 (8) から散乱係数 μ_s を算出した。

50

【数 8】

$$\mu_{sp} \approx \sqrt{3\mu_a\mu_s}$$

その結果を図 2 8 に示す。この図において横軸が計算条件とした理論値であり、縦軸が上記式 (8) に基づき算出された計算値である。

【 0 1 6 2 】

図 2 8 に示すように、理論値と計算値はよく一致しており、理論値と計算値との直線近似では、その相関関数 0 . 9 9 以上の一致を示した。

【 0 1 6 3 】

(2) 生体組織模擬ファントムに基づく実験による式 (1) および式 (2) の検討 10

次に、イントラリピッドを用いて、散乱係数 μ_s が既知の生体組織模擬ファントムを作成し、それに基づき実験を行った。具体的には、散乱係数 μ_s を 0 . 5、1、1 . 5、2、2 . 5、3、3 . 5、4、4 . 5 および 5 の生体組織模擬ファントムを作成し、それら生体組織模擬ファントムに照射手段 2 により連続光を照射するとともに、光強度検出手段 4 により光強度を検出し、その検出した光強度を、本実施例 (1) と同様に、式 (1) および式 (2) に代入することで、散乱係数 μ_s を算出した。その結果を図 2 9 に示す。この図において、横軸は生体組織模擬ファントムの散乱係数 μ_s 、縦軸は、検出した光強度を式 (1) および式 (2) に代入したことによって算出された散乱係数 μ_s である。

【 0 1 6 4 】

図 2 9 に示すように、実験においても、理論値と実験値とはよく一致しており、理論値と実験値との直線近似では、その相関関数 0 . 9 2 以上の一致を示した。よって、実験においても非常に高い精度で計測することができた。 20

【 0 1 6 5 】

以上の結果から、吸収係数 μ_a が未知の場合でも、式 (1) および式 (2) を用いることで、散乱係数 μ_s を計測することが可能であることが示された。また、相関係数に見られるように、実際の生体測定においてノイズが多い場合であっても、複数点の計測により高精度で散乱係数を算出することが可能であることが確認できた。

【 0 1 6 6 】

< 実施例 7 > シミュレーションおよび実験による式 (3) の検討

本実施例 7 では、生体組織模擬ファントムを用いた実験および理想的な散乱現象をモンテカルロシミュレーションを用いた計算により下記式 (3) について検討を行った。 30

【数 3】

$$\mu_s = \frac{1}{3\mu_a} \left\{ \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^2 R(\rho_1)}{\rho_2^2 R(\rho_2)} \right\}^2$$

【 0 1 6 7 】

(1) 照射検出間距離の検討

上記式 (3) より、散乱係数 μ_s は、第一検出位置における光強度 $R(\rho_1)$ 、 $R(\rho_2)$ の比が大きいほど、感度がよいことが予想される。そのためには、 ρ_1 、 ρ_2 の距離差が大きいほどよい。しかし、照射検出間距離 $\rho_2 - \rho_1$ が大きくなるほど光強度 $R(\rho)$ は指数関数的に小さくなり、計測における信号量 (signal) と雑音量 (noise) との比である SN 比は急速に大きくなり計測精度は劣化する。また ρ_1 、 ρ_2 の距離差が大きくなると、それぞれの地点における光強度の散乱体内部伝搬領域の共通部分が小さくなり、さらに計測精度が劣化する。そこで、良好な計測条件を求めべく、実用範囲内で ρ_1 、 ρ_2 を変化させて、計測条件について検討を行った。 40

【 0 1 6 8 】

(2) 生体組織模擬ファントムによる照射検出間距離 $\rho_2 - \rho_1$ の検討

まずは、イントラリピッドを用いて、散乱係数 μ_s が既知の生体組織模擬ファントムを作成した。実験では、このイントラリピッドを用いて、散乱係数 μ_s に対する $R(\rho_1)$ 50

$\mu_s / R(\rho_2)$ の変化を計測した。計測結果の代表例を図 30 に示す。この図において横軸は散乱係数であり、縦軸は光強度である。また、ダイヤ型のプロットは照射位置 2.1 からの間隔が 10 mm における検出位置の光強度と、15 mm における検出位置の光強度の比の値であり、四角型のプロットは、照射位置 2.1 からの間隔が 10 mm における検出位置の光強度と、20 mm における検出位置の光強度の比の値であり、三角型のプロットは照射位置 2.1 からの間隔が 10 mm における検出位置の光強度と、25 mm における検出位置の光強度の比の値であり、バツ型のプロットは照射位置 2.1 からの間隔が 10 mm における検出位置の光強度と、30 mm における検出位置の光強度の比の値である。

【0169】

ここで、 $(\rho_1) / R(\rho_2)$ の計測結果から μ_s を推定する校正曲線としては、安定した単調変化が望ましい。このような観点から図 30 を見てみると、 $\rho_1 = 10$ mm、 $\rho_2 = 20$ mm の場合が最良であった。このような解析を通し、以後の当該生体組織模擬ファントムを用いた実験およびモンテカルロシミュレーションによるシミュレーションでは、 $\rho_1 = 10$ mm、 $\rho_2 = 20$ mm の位置を検出位置として実験を行った。

10

【0170】

(3) モンテカルロシミュレーションによる式 (3) の検討

式 (3) の妥当性を検証するため、モンテカルロシミュレーションにて検証を行った。シミュレーション条件は、吸収係数 μ_a を 0.01、0.05 および 0.1 とした。そして、散乱係数 μ_s を 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5 および 4 としてそれぞれの組み合わせの計算を行った。また、照射検出間距離 ρ は、上述のとおり、 $\rho_1 = 10$ mm、 $\rho_2 = 20$ mm とした。そして、得られた値を上記式 (3) に代入し、計算を行った。その計算結果を図 31 に示す。この図において、横軸は、シミュレーション条件でもある理論的な散乱係数 μ_s 、縦軸は式 (3) を用いて計算された散乱係数 μ_s である。

20

【0171】

図 31 に示すように、理論的な散乱係数 μ_s と、式 (3) を用いて計算された散乱係数 μ_s とは、よく一致しており、理論値と計算値との直線近似では、傾きは 1 ~ 3 パーセント程度の誤差範囲であり、相関係数はすべて 0.99 以上という結果であった。

【0172】

さらに検出される光強度に対してノイズ (± 5 パーセント) を加味した場合についても同様に理論的な散乱係数 μ_s および式 (3) を用いて計算された散乱係数 μ_s についても検討を行った。計算結果を図 32 に示す。この図において、横軸は、シミュレーション条件でもある理論的な散乱係数 μ_s 、縦軸は式 (3) を用いて計算された散乱係数 μ_s である。

30

【0173】

図 32 に示すように、ノイズを加味した場合においても、理論値と計算値とはよく一致した。

【0174】

(4) 生体組織模擬ファントムに基づく実験による式 (3) の検討

上記モンテカルロシミュレーションの結果を踏まえて、生体組織模擬ファントムを用いた実験により式 (3) の検討をおこなった。計測結果を図 32 に示す。横軸は、生体組織模擬ファントムの散乱係数 μ_s 、縦軸は実験によって光強度を算出しその結果を式 (3) を用いて計算された散乱係数 μ_s である。

40

【0175】

図 33 に示すように、吸収係数が大きくなるにつれて、精度が低下している。しかし、通常の生体の吸収係数 μ_a は、0.01 / mm 程度であり、この吸収係数 μ_a の場合においては、生体組織模擬ファントムの散乱係数 μ_s と式 (3) によって計算された散乱係数 μ_s とはよく一致した。生体組織模擬ファントムの散乱係数 μ_s と計算値との直線近似では、相関係数は 0.97 という結果であった。

【0176】

よって、通常の生体条件下において、式 (3) を用いることにより散乱係数 μ_s を算出

50

できる事が証明された。

【0177】

なお、本発明に係る非侵襲型生体脂質濃度計測器、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器、非侵襲による生体脂質濃度計測方法および非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法は、前述した実施形態に限定されるものではなく、適宜変更することができる。

【0178】

例えば、照射される光や受光する光以外の光を遮断するために照射手段2や光強度検出手段3は遮光性の覆いを被せたり、暗い中で測定するようにしてもよい。

【0179】

また、本実施形態では、生体に対する非侵襲として記載したが、試験管等内の血液検査や血清検査を前記試験管に対して非侵襲的に計測するものにも応用可能である。これにより、血液検査前の血清情報（溶血、高ビリルビン、乳び等）における濁度計測等に用いることができる。

10

【符号の説明】

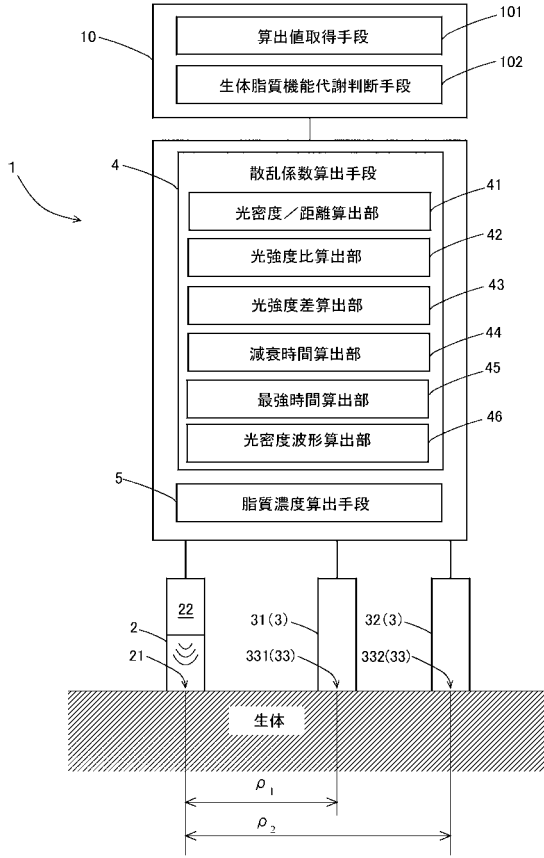
【0180】

- 1 非侵襲型生体脂質濃度計測器
- 2 照射手段
- 3 光強度検出手段
- 4 散乱係数算出手段
- 5 脂質濃度算出手段
- 10 非侵襲型生体脂質代謝機能計測器
- 21 照射位置
- 22 光源
- 31 第一光強度検出手段
- 32 第二光強度検出手段
- 33 検出位置
- 331 第一検出位置
- 332 第二検出位置
- 41 光強度／距離算出部
- 42 光強度比算出部
- 43 光強度差算出部
- 44 減衰時間算出部
- 45 最強時間算出部
- 46 光密度波形算出部
- 101 算出値取得手段
- 102 生体脂質機能代謝判断手段

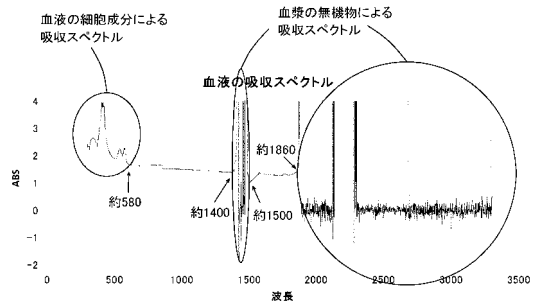
20

30

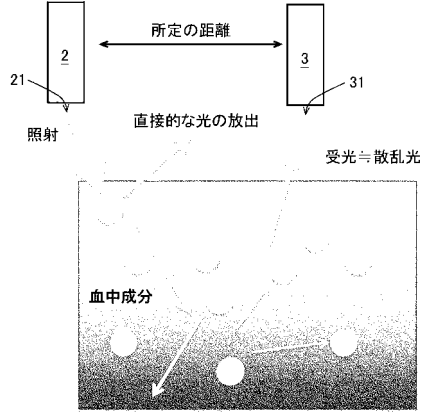
【 図 1 】



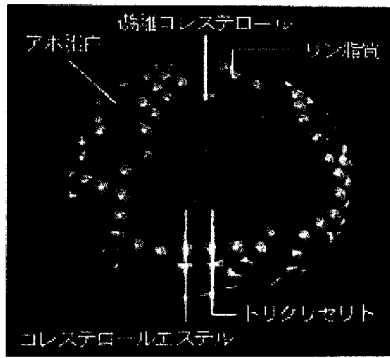
【 図 2 】



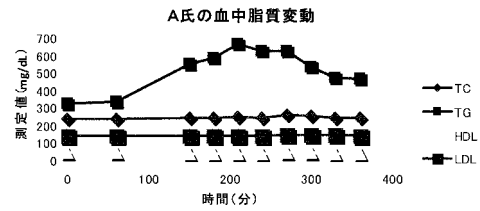
【 図 3 】



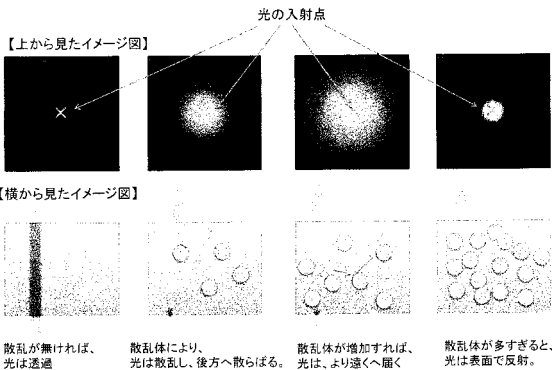
【 図 4 】



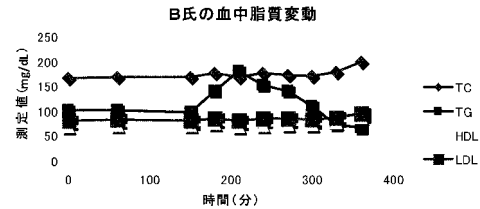
【 図 6 】



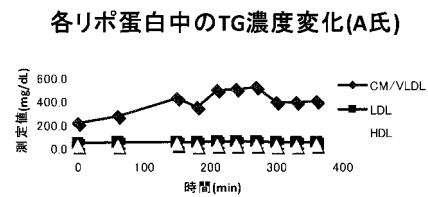
【 図 5 】



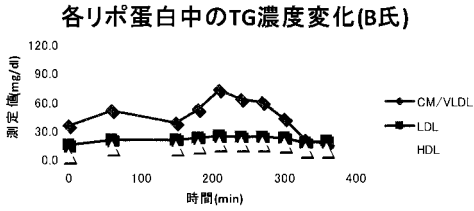
【 図 7 】



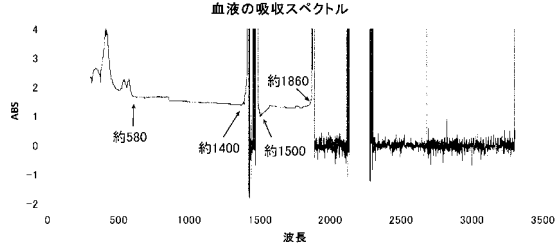
【 図 8 】



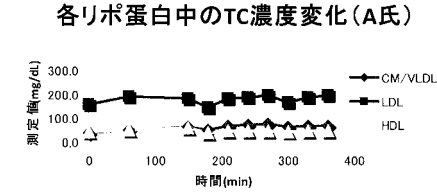
【 図 9 】



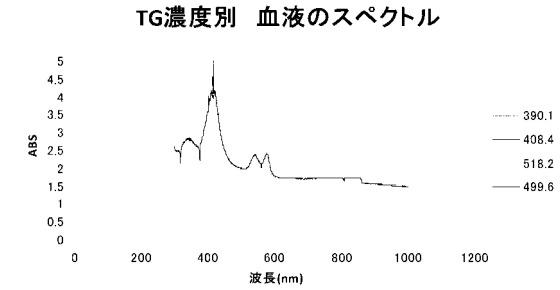
【 図 1 2 】



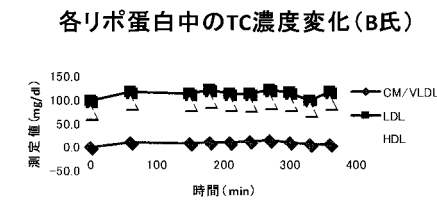
【 図 1 0 】



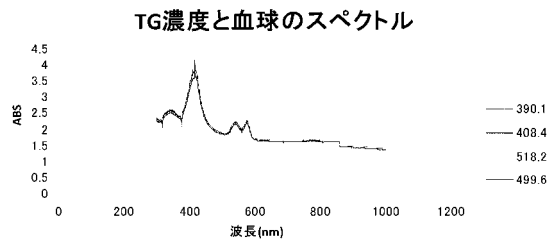
【 図 1 3 】



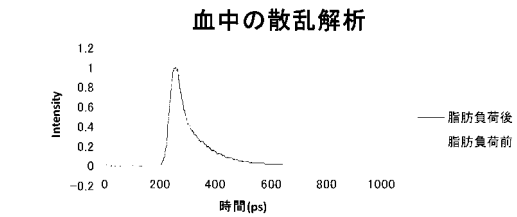
【 図 1 1 】



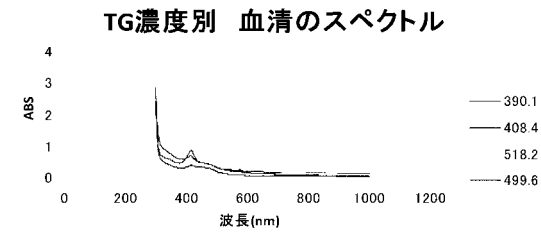
【 図 1 4 】



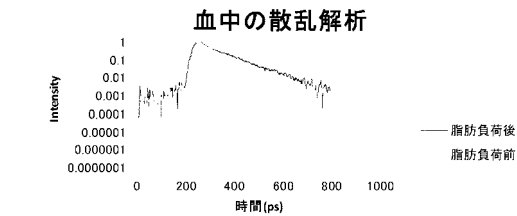
【 図 1 7 】



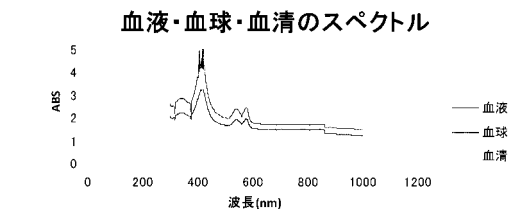
【 図 1 5 】



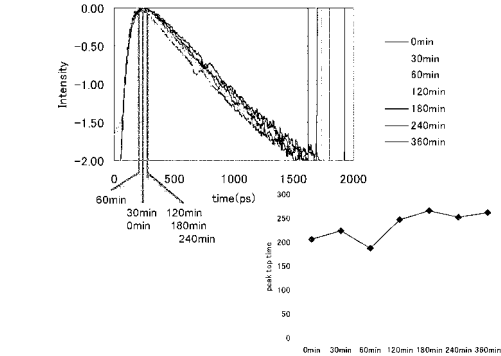
【 図 1 8 】



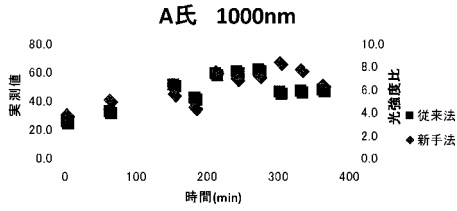
【 図 1 6 】



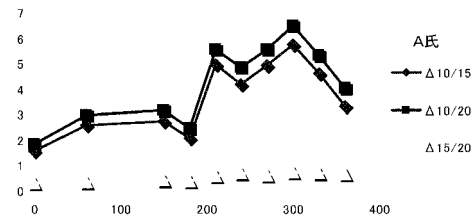
【 図 1 9 】



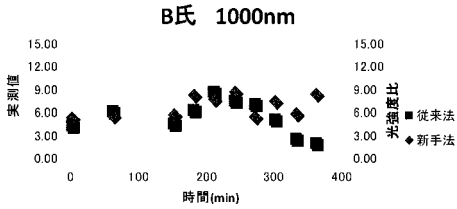
【 図 2 0 】



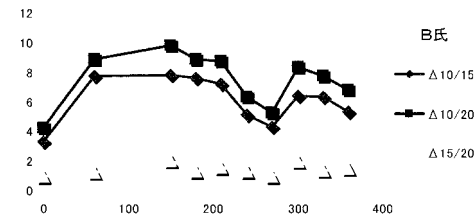
【 図 2 3 】



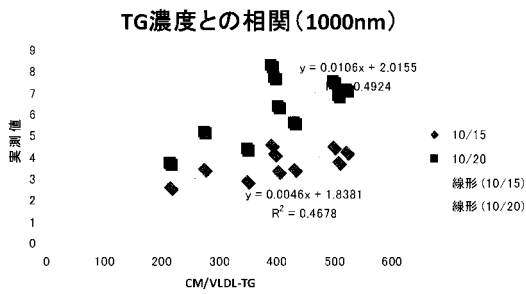
【 図 2 1 】



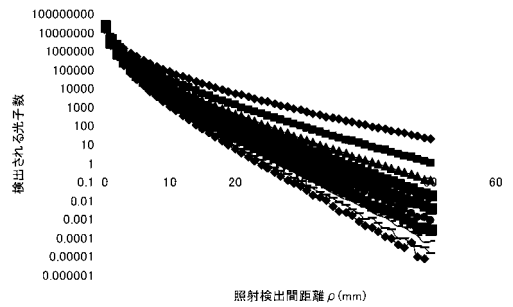
【 図 2 4 】



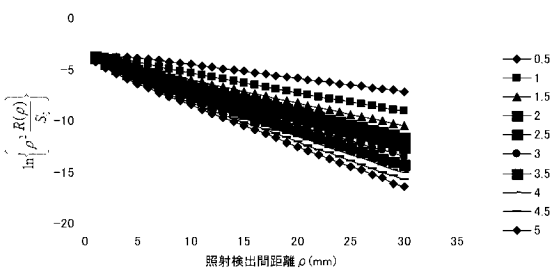
【 図 2 2 】



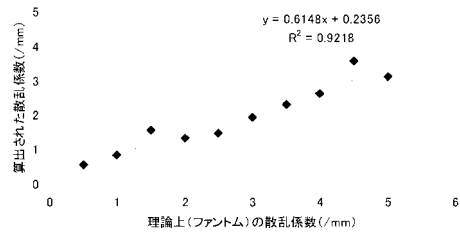
【 図 2 5 】



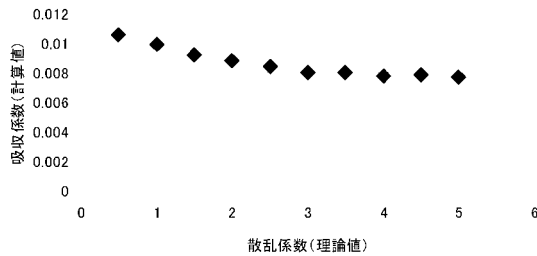
【 図 2 6 】



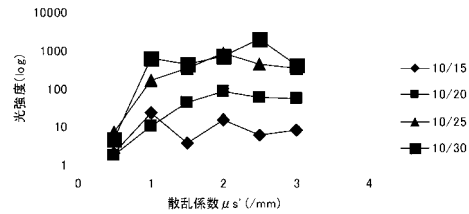
【 図 2 9 】



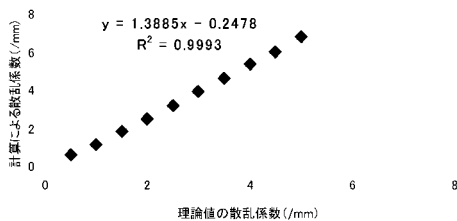
【 図 2 7 】



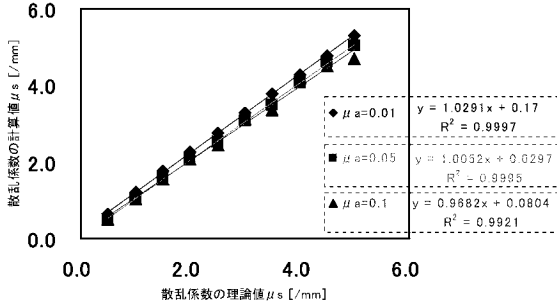
【 図 3 0 】



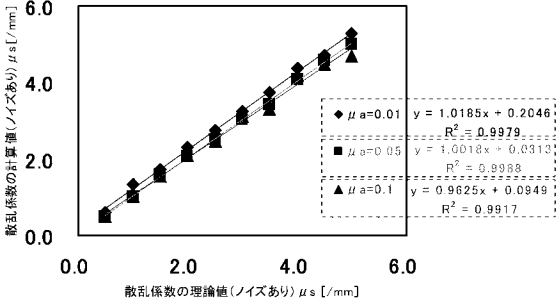
【 図 2 8 】



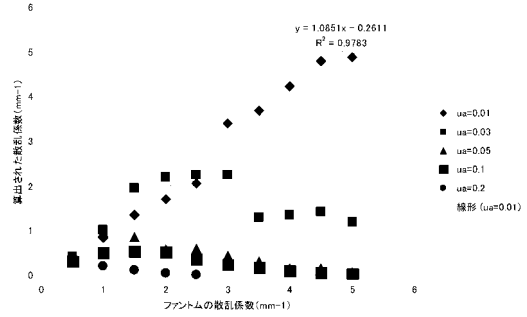
【 図 3 1 】



【 図 3 2 】



【 図 3 3 】



【 手続 補正書 】

【 提出日 】 平成26年7月29日 (2014.7.29)

【 手続 補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

(削除)

【 請求項 2 】

(削除)

【 請求項 3 】

(削除)

【 請求項 4 】

非侵襲により生体内における血中の脂質濃度を計測する非侵襲型生体脂質濃度計測器であって、

生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射手段と、

この照射手段による光の照射位置から所定の照射検出間距離を隔てて設けられ、その位置の前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出手段と、

この光強度検出手段により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出手段と、

この散乱係数算出手段により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出手段と

を有し、

前記照射手段により連続光を照射するとともに、

前記散乱係数算出手段は、前記光強度検出手段により検出された光強度 R () と前記照射検出間距離 ρ とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することで散乱係数 μ_s を算出する非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【数 1】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_s}$$

【数 2】

$$\ln \left\{ \rho^3 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s}$$

ここで、 μ_a は吸収係数、 μ_{eff} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は照射手段により照射された光の光強度である。

【請求項 5】

(削除)

【請求項 6】

非侵襲により生体内における血中の脂質濃度を計測する非侵襲型生体脂質濃度計測器であって、

生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射手段と、

の照射手段による光の照射位置から所定間隔をあけて配置されて前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出手段と、

この光強度検出手段により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出手段と、

この散乱係数算出手段により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出手段と

を有し、

前記照射手段により連続光を照射するとともに、その照射位置を中心として各々異なる距離に設置された第一光強度検出手段および第二光強度検出手段が順に並べられており、

前記散乱係数算出手段は、前記照射位置から前記第一光強度検出手段による第一検出位置までの第一照射検出間距離 ρ_1 と、前記照射位置から前記第二光強度検出手段による第二検出位置までの第二照射検出間距離 ρ_2 と、前記第一光強度検出手段により検出された第一光強度 R (ρ_1) と、前記第二光強度検出手段により検出された第二光強度 R (ρ_2) とを下記式 (3) に代入することで散乱係数 μ_s を算出する非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【数 3】

$$\mu_s = \frac{1}{3\mu_a} \left\{ \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^2 R(\rho_1)}{\rho_2^2 R(\rho_2)} \right\}^2$$

【請求項 7】

(削除)

【請求項 8】

(削除)

【請求項 9】

(削除)

【請求項 10】

請求項 4 または請求項 6 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器により算出された散乱係数および / または脂質濃度の時間変化から生体脂質代謝機能を計測する非侵襲型生体脂質代謝機能計測器。

【請求項 11】

請求項 4 または請求項 6 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器により算出された散乱係数および / または脂質濃度の時間変化を取得し生体脂質代謝機能を検査する非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法。

【請求項 12】

(削除)

【請求項 13】

(削除)

【請求項 14】

(削除)

【請求項 15】

非侵襲により生体内における血中の脂質濃度を計測する非侵襲による生体脂質濃度計測方法であって、

生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射工程と、

この照射工程による光の照射位置から所定の照射検出間距離を隔てた位置の前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出工程と、

この光強度検出工程により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出工程と、

この散乱係数算出工程により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出工程と

を有し、

前記照射工程において生体外から生体内に向けて連続光を照射するとともに、

前記散乱係数算出工程では、前記光強度検出工程において検出された光強度 R () と前記照射検出間距離 ρ とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することにより散乱係数 μ_s を算出する非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【数 1】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{ef} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_s}$$

【数 2】

$$\ln \left\{ \rho^3 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{ef} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s}$$

ここで、 μ_a は吸収係数、 μ_{ef} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は照射工程において照射された光の光強度である。

【請求項 16】

(削除)

【請求項 17】

非侵襲により生体内における血中の脂質濃度を計測する非侵襲による生体脂質濃度計測方法であって、

生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射工程と、

この照射工程による光の照射位置から所定の間隔をあけて前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出工程と、

この光強度検出工程により検出された前記光強度に基づき生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出工程と、

この散乱係数算出工程により算出された光の散乱係数に基づき生体内における脂質濃度を算出する脂質濃度算出工程と

を有し、

前記照射工程において生体外から生体内に向けて連続光を照射するとともに、前記光強度検出工程において照射された光の照射位置を中心として各々異なる距離に配置された第一検出位置および第二検出位置における前記光強度を検出し、

前記散乱係数算出工程では、前記照射位置から前記第一検出位置までの第一照射検出間距離 ρ_1 と、前記照射位置から前記第二検出位置までの第二照射検出間距離 ρ_2 と、前記第一検出位置において検出された第一光強度 $R(\rho_1)$ と、前記第二検出位置において検出された第二光強度 $R(\rho_2)$ とを下記式(3)に代入することで散乱係数 μ_s を算出する非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【数3】

$$\mu_s = \frac{1}{3\mu_a} \left\{ \frac{1}{\rho_2 - \rho_1} \ln \frac{\rho_1^2 R(\rho_1)}{\rho_2^2 R(\rho_2)} \right\}^2$$

【請求項18】

(削除)

【請求項19】

(削除)

【請求項20】

(削除)

【請求項21】

請求項15または請求項17に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法により算出された散乱係数および/または脂質濃度の時間変化を取得し生体脂質代謝機能を検査する非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法。

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月2日(2015.6.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

非侵襲により生体内における血液中の脂質濃度を計測する非侵襲型生体脂質濃度計測器であって、

生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射手段と、

前記照射手段による光の照射位置から所定間隔をあけて配置されて前記生体から放出される光強度を検出する光強度検出手段と、

前記光強度検出手段により検出された前記光強度に基づき前記生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出手段と、

前記散乱係数算出手段により算出された光の散乱係数に基づき血液中の脂質濃度を算出する脂質濃度算出手段と、

を有し、

前記散乱係数算出手段は、前記生体の吸収係数が既知および未知のいずれの場合であっても、前記光強度検出手段により検出された前記光強度に基づいて、前記光の照射位置と

前記光強度検出手段との距離に対する前記光強度の減衰度を線形化し、得られた直線の傾きから前記光の散乱係数を算出する、

非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【請求項 2】

前記散乱係数算出手段は、前記生体の吸収係数が未知の場合、前記光強度検出手段により検出された前記光強度に基づいて、前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離に対する前記光強度の減衰度を線形化し、得られた直線の傾きから前記光の散乱係数を算出し、前記直線の切片から前記生体の吸収係数を算出する、

請求項 1 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【請求項 3】

前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離は、5.77 mm 以上である、請求項 1 または請求項 2 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【請求項 4】

前記照射手段は、連続光を照射し、

前記散乱係数算出手段は、前記光強度検出手段により検出された光強度 $R(\rho)$ と前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離 ρ とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することで前記光の散乱係数 μ_s' を算出する、

請求項 1 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【数 1】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}} \quad \dots (1)$$

【数 2】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s'} \quad \dots (2)$$

ここで、 μ_a は前記生体の吸収係数、 μ_{eff} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は前記照射手段により照射された光の光強度である。

【請求項 5】

前記照射手段は、連続光を照射し、

前記散乱係数算出手段は、前記光強度検出手段により検出された光強度 $R(\rho)$ と前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離 ρ とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することで前記光の散乱係数 μ_s' および前記生体の吸収係数 μ_a を算出する、

請求項 2 に記載の非侵襲型生体脂質濃度計測器。

【数 3】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}} \quad \dots (1)$$

【数 4】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s'} \quad \dots (2)$$

ここで、 μ_{eff} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は前記照射手段により照射された光の光強度である。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 一項に記載 の非侵襲型生体脂質濃度計測器により算出された散乱係数および / または脂質濃度の時間変化から生体脂質代謝機能を計測する、非侵襲型生体脂質代謝機能計測器。

【請求項 7】

非侵襲により生体内における 血液中の脂質濃度 を計測する非侵襲による生体脂質濃度計測方法であって、

生体外から生体内に向けて所定の光強度で光を照射する照射工程と、

前記照射工程における光の照射位置から所定の間隔をあけて前記生体から放出される光強度を光強度検出手段により検出する光強度検出工程と、

前記光強度検出工程により検出された前記光強度に基づき前記生体内における光の散乱係数を算出する散乱係数算出工程と、

前記散乱係数算出工程により算出された光の散乱係数に基づき 血液中の脂質濃度 を算出する脂質濃度算出工程と、

を有し、

前記散乱係数算出工程では、前記生体の吸収係数が既知および未知のいずれの場合であっても、前記光強度検出工程で検出された前記光強度に基づいて、前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離に対する前記光強度の減衰度を線形化し、得られた直線の傾きから前記光の散乱係数を算出する、

非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項 8】

前記散乱係数算出工程では、前記生体の吸収係数が未知の場合、前記光強度検出工程で検出された前記光強度に基づいて、前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離に対する前記光強度の減衰度を線形化し、得られた直線の傾きから前記光の散乱係数を算出し、前記直線の切片から前記生体の吸収係数を算出する、

請求項 7 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項 9】

前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離は、5.77 mm 以上である、請求項 7 または請求項 8 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。

【請求項 10】

前記照射工程では、生体外から生体内に向けて連続光を照射し、
 前記散乱係数算出工程では、前記光強度検出工程により検出された光強度 R () と前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離 とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することにより前記光の散乱係数 μ_s' を算出する、
 請求項 7 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。
 【数 5】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}} \quad \dots (1)$$

【数 6】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s'} \quad \dots (2)$$

ここで、 μ_a は前記生体の吸収係数、 μ_{eff} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は前記照射工程において照射された光の光強度である。

【請求項 11】

前記照射工程では、生体外から生体内に向けて連続光を照射し、
 前記散乱係数算出工程では、前記光強度検出工程において検出された光強度 R () と前記光の照射位置と前記光強度検出手段との距離 とを、下記式 (1) および式 (2) に代入することで前記光の散乱係数 μ_s' および前記生体の吸収係数 μ_a を算出する、
 請求項 8 に記載の非侵襲による生体脂質濃度計測方法。
 【数 7】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{3\mu_a}{2\pi\mu_{eff}} \quad \dots (1)$$

【数 8】

$$\ln \left\{ \rho^2 \frac{R(\rho)}{S_0} \right\} = -\mu_{eff} \rho + \ln \frac{1}{2\pi\mu_s'} \quad \dots (2)$$

ここで、 μ_{eff} は有効減衰係数 (effective attenuation coefficient)、 S_0 は前

記照射手段により照射された光の光強度である。

【請求項 1 2】

請求項 7 ~ 1 1 のいずれか 一項に記載 の非侵襲による生体脂質濃度計測方法により算出された散乱係数および / または脂質濃度の時間変化を取得し、生体脂質代謝機能 を検査する 非侵襲による生体脂質代謝機能検査方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/080826
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N21/49(2006.01) i 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) G01N21/49 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 9-264842 A (Technology Research Association of Medical and Welfare Apparatus), 07 October 1997 (07.10.1997), entire text; all drawings (Family: none)	1-3, 5, 7-14, 16, 18-21 4, 6, 15, 17
Y A	JP 2003-531357 A (Abbot Laboratories), 21 October 2003 (21.10.2003), entire text; all drawings & WO 2000/030530 A1	1-3, 5, 7-14, 16, 18-21 4, 6, 15, 17
Y A	WO 00/65330 A1 (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 02 November 2000 (02.11.2000), entire text; all drawings & WO 2000/065330 A1	1-3, 5, 7-14, 16, 18-21 4, 6, 15, 17
<input 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 17 December, 2013 (17.12.13)		Date of mailing of the international search report 07 January, 2014 (07.01.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 8 0 8 2 6									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N21/49(2006.01)i											
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.Cl. G01N21/49											
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2013年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2013年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2013年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2013年	日本国実用新案登録公報	1996-2013年	日本国登録実用新案公報	1994-2013年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2013年										
日本国実用新案登録公報	1996-2013年										
日本国登録実用新案公報	1994-2013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)											
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 請求項の番号									
Y	JP 9-264842 A (技術研究組合医療福祉機器研究所) 1997. 10. 07, 全文全図 (ファミリーなし)	1-3,5,7-14,16, 18-21									
A		4,6,15,17									
Y	JP 2003-531357 A (アボット・ラボラトリーズ) 2003. 10. 21, 全文全図 & WO 2000/030530 A1	1-3,5,7-14,16, 18-21									
A		4,6,15,17									
Y	WO 00/65330 A1 (浜松ホトニクス株式会社) 2000. 11. 02, 全文全図 & WO 2000/065330 A1	1-3,5,7-14,16, 18-21									
A		4,6,15,17									
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 の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 17. 12. 2013		国際調査報告の発送日 07. 01. 2014									
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) 森口 正治	2W 9403								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3292									

フロントページの続き

特許法第30条第2項適用申請有り ウェブサイトの掲載日 平成25年5月17日 ウェブサイトのアドレス
https://embs.papercept.net/conferences/scripts/rtf/EMBC13_ContentListWeb_1.html#thb24 ウェブサイトの掲載日 平成
25年5月21日 ウェブサイトのアドレス http://www.cleopr-oecc-ps2013
.org/ 発行者名 IEEE 刊行物名 CLEO-PR & OECC/PS 2013 Confer
ence Program & Abstracts, 第197頁 頒布日 平成25年6月30日 発行者名
The Printing House, Inc. 刊行物名 2013 35th Annual Int
ernational Conference of the IEEE Engineering in M
edicine and Biology Society (EMBC) proceedings, 第1214
~1217頁 頒布日 平成25年7月3日 集会名 CLEO-PR & OECC/PS 2013 開催
日 平成25年7月3日 集会名 IEEE EMBC 2013 35th Annual Interna
tional Conference of the IEEE Engineering in Medic
ine and Biology Society in conjunction with 52nd A
nnual Conference of Japanese Society for Medical a
nd Biological Engineering (JSMBE) 開催日 平成25年7月4日

Fターム(参考) 2G059 AA01 BB12 CC16 DD13 EE02 FF04 GG01 GG03 GG08 HH01
KK03 MM01 NN01

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。