(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 8 月 25 日(25.08.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/132989 A1

(51) 国際特許分類:
A61B 10/00 (2006.01) *A61B 5/1455* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/053955

(22) 国際出願日: 2016 年 2 月 10 日(10.02.2016)

(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 2015-027690 2015 年 2 月 16 日(16.02.2015) JP

(71) 出願人: 国立研究開発法人産業技術総合研究所 (NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒1008921 東京都千代田区霞が関１丁目３番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 山田　亨(YAMADA Toru); 〒3058568 茨城県つくば市梅園１－１－１　中央第２　国立研究開発法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP). 梅山　伸二(UMEYAMA Shinji); 〒3058568 茨城県つくば市梅園１－１－１　中央第２　国立研究開発法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (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, 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, 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

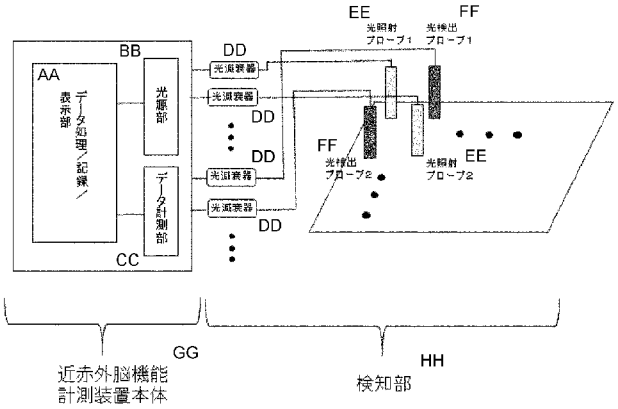
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: FUNCTIONAL NEAR-INFRARED SPECTROSCOPE AND SPECTROSCOPY

(54) 発明の名称 : 近赤外脳機能計測装置及び計測法

[図1]



AA Data processing/storage/display unit
BB Light source unit
CC Data measurement unit
DD Optical attenuator
EE Light emission probe
FF Light detection probe
GG Functional near-infrared spectroscope main body
HH Detection unit

(57) **Abstract**: Provided is a multi-channel functional near-infrared spectroscope such that detector noise is easily equalized. The functional near-infrared spectroscope equalizes detector noise between all channels k by performing control in advance, wherein: the transmittances of all optical attenuators are set to 1, the intensities of all the light sources are set to the maximum light amount which the light sources can safely emit, the effective incident light amounts of light source probes i and the minimum and maximum effective incident light amounts thereamong are determined, and the transmittance a_i of each light source probe-side optical attenuator i is changed to [minimum effective incident light amount/ effective incident light amount of light source probe i] in order to equalize the effective amounts of incident light; and the intensities of all the light sources are then multiplied by a factor of W (W = [maximum effective incident light amount/minimum effective incident light efficiency]), the effective detection efficiencies of detector probes j and the minimum detection efficiency thereamong are determined, and the transmittance a_j of each detector probe-side optical attenuator j is changed to [minimum effective detection efficiency/effective detection efficiency of detector probe j] in order to equalize the effective detection efficiencies.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2016/132989 A1

検出器雑音平準化が簡単な多チャンネル近赤外脳機能計測装置を提供する。　予め、すべての光減衰器の透過率を１に設定しすべての光源強度を安全に照射し得る最大光量に設定して各光源プローブｉの実効入射光量とそのうち最小の実効入射光量および最大の実効入射光量を求め、光源プローブ側の光減衰器ｉの透過率ａ$_{i}$を、［最小の実効入射光量／光源プローブｉの実効入射光量］に変更することにより実効入射光量を平準化し、さらにすべての光源強度をＷ＝［最大の実効入射光量／最小の実効入射効率］倍に変更し、検出器プローブｊの実効検出効率とそのうちの最小の実効検出効率を求め、検出器プローブ側の光減衰器ｊの透過率ａ$_{j}$を、［最小の実効検出効率／検出器プローブｊの実効検出効率］に変更することにより実効検出効率を平準化しておくよう制御してすべてのチャンネルｋ間の検出器雑音を平準化した近赤外脳機能計測装置。

明　細　書

発明の名称 ： 近赤外脳機能計測装置及び計測法

技術分野

[0001] 本発明は、近赤外脳機能計測装置及び計測法に関するものである。

背景技術

[0002] 近赤外脳機能計測法(ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　ｎｅａｒ－ｉｎｆｒａｒｅｄ　ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ，以下略して「ｆＮＩＲＳ」と記載することがある)は、血液中のヘモグロビンが酸素運搬時(オキシヘモグロビン)と非運搬時(デオキシヘモグロビン)で近赤外領域での光吸収特性が異なることを利用して、脳神経活動に伴って変化するオキシ、デオキシヘモグロビンの動態を計測する手法であり、非侵襲で脳機能活動を検出する重要な手法の一つと見なされつつある。通常、頭皮上から互いに３０ｍｍ離れた位置で光源と検出器を配置する。光源から表層組織を経て脳組織にまで複数の波長の近赤外光を浸透させ、頭表の検出器に戻った光の光量とヘモグロビンの分光吸収特性に基づいて各状態のヘモグロビンの変化量を計量する。これらの光源・検出器はプローブと呼ばれ、このように配置されて計測に供される光源－検出器のペアはチャンネルと呼ばれる。

この計測において、プローブと生体組織の密着は非常に重要である。プローブは通常数ミリの窓径を有する一方、ヒト頭部の毛髪部では、成人でも約１ミリの間隔で毛髪が生えているため、窓直下の毛髪をすべて排除してプローブを頭皮に密着させることは実際上困難である。これに起因して、頭皮とプローブ間では必ず光減衰が生じ、この光減衰はプローブ直下の毛髪の多寡やプローブと頭皮の密着度によって異なる。そのため、このようなプローブを多数並列的に配置して行う多チャンネル計測では、チャンネルごとに検出される光量がしばしば大きく異なる。

このような状況に対して、現在市販されている多チャンネルｆＮＩＲＳ装置では、初めに仮計測を行って、光量の乏しいチャンネルでは検出器信号を

適切な大きさまで増幅する較正処理を行う。これは計測においてＡ／Ｄコンバータの分解能を有効に使う目的のためである。原信号は、光量と雑音から構成されているが、原信号を増幅する程度がチャンネルごとに異なるため、この較正処理を経て得られた信号はチャンネルごとに異なる大きさの雑音成分(雑音分散)をもつことになる。例えば、光電子増倍管を検出器に用いた装置では、通常の較正処理範囲である印加電圧７００Ｖと１０００Ｖ間では暗電流に由来する雑音の大きさは２０倍ほども異なる。そのため、実際の計測実行に先立って、光量が乏しく雑音が大きいチャンネルのプローブ直下の毛髪を念入りに排除する作業を何度も繰り返し、それでもある段階で妥協してデータ採取を開始することになる。この作業は多チャンネルｆＮＩＲＳ計測において手間と時間のかかるボトルネックとなっている。また、プローブ装着に関する実験者の熟練度、被験者や計測部位の毛髪量、色などによって計測データの品質が大きく左右される結果を生んできた(特許文献１、非特許文献１参照)。

さらにこのような信号強度較正の手法は、以下に記すように信号の統計解析にとっての大きな障害となっている。多チャンネルｆＮＩＲＳ装置の一般的な運用のかたちとして、ある程度の広がりをもつ面積にわたって複数のチャンネルで脳機能活動を計測しておき、事後的にその計測領域内のどの部位で活動が顕著であったか調べる手法が多用されている。一方、正統的な統計解析手法のほとんどは、標本集団どうしが等しい分散を持つことを前提として設計されている。このため、チャンネルごとに信号中の雑音分散が著しく異なるｆＮＩＲＳ計測データに対して厳格な統計解析を適用することができず、結果として、多チャンネルデータの定量的比較のための統計学的基盤は未だ整備されていない。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開２０１４－８３０６９号公報

非特許文献

[0004] 非特許文献1：S.Umeyama and T.Yamada, “Detection of an unstable and/or a weak probe contact in a multichannel functional near-infrared spectroscopy measurement”, Journal of Biomedical Optics, 18(4), 047003, 2013.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明では、こうした多チャンネルｆＮＩＲＳ計測における困難、すなわち、プローブ装着作業の煩雑さと、チャンネル間でのデータ雑音の多寡の問題を解決する。具体的には、雑音分散をすべての計測チャンネル間で平準化し、かつ、生体にとって安全な範囲内の入射光量増大によってこれを最小化する体系的手法を提案する。

課題を解決するための手段

[0006] 上記課題を解決するために、本発明は、頭表に配置されるｎ個の光源プローブｉ、１≦ｉ≦ｎおよびｍ個の検出器プローブｊ、ｎ＋１≦ｊ≦ｎ＋ｍと、各光源から波長λの光を透過率a_iで各光源プローブｉに導入する光減衰器ｉと、各検出器プローブｊで検出した波長λの光を透過率a_jで計測データ部に送る光減衰器ｊと、前記計測データ部で受けた検出データを処理して光源プローブｉと検出器プローブｊで構成されるＮ個のチャンネルｋ、１≦ｋ≦Ｎにおけるオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの分光吸収特性に基づく計測光の吸光度変化から脳機能活動を検出する制御手段を備えた近赤外脳機能計測装置であって、

前記制御手段は、予め、

（１）すべての光減衰器の透過率を１に設定しすべての光源強度を安全に照射し得る最大光量に設定して各光源プローブｉの実効入射光量とそのうち最小の実効入射光量および最大の実効入射光量を求め、

光源プローブ側の光減衰器ｉの透過率a_iを、前記最小の実効入射光量を光源プローブｉの実効入射光量で割り算した値に変更することにより実効入射光量を平準化し、

（２）すべての光源強度をW倍、ただしW＝［前記最大の実効入射光量／前記最小の実効入射効率］だけ増大して変更し、検出器プローブｊの実効検出効率とそのうちの最小の実効検出効率を求め、

検出器プローブ側の光減衰器ｊの透過率a_jを、前記最小の実効検出効率を検出器プローブｊの実効検出効率で割り算した値に変更することにより実効検出効率を平準化しておくように制御することにより、オキシヘモグロビンの検出器雑音の分散およびデオキシヘモグロビンの検出器雑音の分散をすべてのチャンネルｋ間で揃えたことを特徴とする。

また、本発明は、ｎ個の光源プローブｉ、１≦ｉ≦ｎおよびｍ個の検出器プローブｊ、ｎ＋１≦ｊ≦ｎ＋ｍを頭表に配置し、各光源から波長λの光を光減衰器ｉを介して透過率a_iで各光源プローブｉに導入し、各検出器プローブｊで検出した波長λの光を光減衰器ｊを介して透過率a_jで計測データ部に送り、前記計測データ部で受けた検出データを処理して光源プローブｉと検出器プローブｊで構成されるＮ個のチャンネルｋ、１≦ｋ≦Ｎにおけるオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの分光吸収特性に基づく計測光の吸光度変化から脳機能活動を検出する近赤外脳機能計測方法であって、

すべての光源プローブｉおよびすべての検出器プローブｊを頭表に装着し、すべての光減衰器の透過率を１に設定し、すべての光源強度を安全に照射し得る最大光量に設定して各光源プローブｉの実効入射光量とそのうち最小の実効入射光量および最大の実効入射光量を求める工程と、

光源プローブ側の光減衰器ｉの透過率a_iを、前記最小の実効入射光量を光源プローブｉの実効入射光量で割算した値に変更することにより実効入射光量を平準化する工程と、

すべての光源強度をW倍、ただしW＝［前記最大の実効入射光量／前記最小の実効入射効率］だけ増大して変更し、検出器プローブｊの実効検出効率とそのうちの最小の実効検出効率を求める工程と、

検出器プローブ側の光減衰器ｊの透過率a_jを、前記最小の実効検出効率を検出器プローブｊの実効検出効率で割算した値に変更することにより実効検

出効率を平準化する工程により、

予めオキシヘモグロビンの検出器雑音の分散およびデオキシヘモグロビンの検出器雑音の分散をすべてのチャンネルｋ間で揃えたことを特徴とする。

発明の効果

[0007] 従来の近赤外脳機能計測装置に、光源と光源プローブｉの間に光減衰器ｉを設けかつ検出器プローブｊと計測データ部の間に光減衰器ｊを設け、制御装置により予め、光源プローブ側の光減衰器ｉの透過率a_iを設定変更することにより実効入射光量を平準化し、次に、検出器プローブ側の光減衰器ｊの透過率a_jを設定変更することにより実効検出効率を平準化するだけでオキシヘモグロビンの検出器雑音の分散およびデオキシヘモグロビンの検出器雑音の分散をすべてのチャンネルｋ間で揃えることができる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]図１は、本発明の近赤外脳機能計測装置の一実施例を示した図である。

[図2]図２は、本発明における光照射プローブ(光源プローブ)と光検出プローブ(検出器プローブ)の配置例とそのプローブ配置行列を説明した図である。

発明を実施するための形態

[0009] 多チャンネルｆＮＩＲＳ計測におけるチャンネル間統計比較の困難は、検出される光量の多寡に応じて信号増幅率を変えたために信号中の見かけの雑音分散が異なってしまったことが問題の本質であると考え、本発明者等は、各プローブに個別に光減衰器を導入し、光量を増減させることによって雑音分散の大きさを制御することで解決しようとした。しかしながら、複数の光源プローブと複数の検出器プローブが複雑に共用される多チャンネル計測においては、１つの光減衰器の調整は関係する複数のチャンネルの雑音分散の大きさに影響を及ぼす。そこで本発明者等は、複数の光減衰器を調整するための体系的方法を定式化し、これによって、最大照射光量が生体にとって安全な基準を超えない範囲で、いかなるチャンネル配置においても、チャンネル間で均等かつ最小化された雑音分散を実現する計測装置および計測方法を提供する。

上記を達成するために必要な近赤外脳機能計測装置の構成を図１に示す。本装置の検知部はｎ本の光源プローブとｍ本の検出器プローブから構成される。一対の光源プローブと検出器プローブが一つのチャンネルを構成する。装置の全チャンネル数をＮとする。光源プローブには近赤外脳機能計測装置本体の光源部から二つの波長(λ_1, λ_2)の光が導入され、それらの光は生体組織を通過した後、検出器プローブを通って近赤外脳機能計測装置本体の光計測部にある検出器で計測される。計測されたデータはその後、データ処理／記録／表示部で処理が行われる。通常の近赤外脳機能計測装置が有する諸機能に加えて、本装置のデータ処理部は計測データに基づいて後述する方法に従って実効入射光量と実効検出効率を演算する機能を有する。表示部はその結果を実時間表示する機能を有する。また、従来装置と異なる装備として、光源プローブと光源の間および検出器プローブと検出器の間に各々光減衰器を有する。この光減衰器は本体の制御部によって指定された透過率の値に従って、入力光の強度を適宜減衰させて出力する機能を有する。前述のように近赤外脳機能計測では波長の異なる複数の光を用いて計測を行うが、本発明では、波長依存特性をもたない光減衰器を各プローブに対して１つずつ導入する。

[0010] まず、計測において光源部から出た各波長の光が検知部の検出器に回収される全過程で生じている光量損失について考える。ｎ本の光源プローブとｍ本の検出器プローブからなり、一対の光源プローブと検出器プローブが一つのチャンネルを構成し、装置の全チャンネル数をＮとすると、光源プローブｉ(１≦ｉ≦ｎ)および検出器プローブｊ(ｎ＋１≦ｉ≦ｎ＋ｍ)によって構成されるチャンネルｋ(１≦ｋ≦Ｎ)の波長λの計測光の吸光度変化は次式(１)で表現できることが知られている(本発明者等による上記特許文献１の式(１３)あるいは非特許文献１の式(１２)参照)。

[数1]

$$\Delta A_{k,\lambda}(t) = -\log\frac{R_{k,\lambda}(t)}{R_{k,\lambda}(0)} - \log\frac{\tilde{r}_{i,\lambda}(t)\tilde{r}_{j,\lambda}(t)}{\tilde{r}_{i,\lambda}(0)\tilde{r}_{j,\lambda}(0)} - \frac{n_{j,\lambda}(t)}{I_{k,\lambda}a_i\tilde{r}_{i,\lambda}(t)r_{i,o,\lambda}R_{k,\lambda}(t)\tilde{r}_{j,\lambda}(t)r_{j,o,\lambda}a_j} \quad (1)$$

ここで、$\Delta A_{k,\lambda}(t)$はチャンネルｋの吸光度変化、$R_{k,\lambda}(t)$はチャンネルｋにおける組織透過率、$I_{k,\lambda}$は光源プローブｉからの入射光量、$n_{j,\lambda}(t)$は検出器プローブｊでの計測の際に検出器で生じる雑音を表す。また、光源プローブ／検出器プローブと頭皮の間での光減衰に応じた透過率の時間変化を

$$\tilde{r}_{i,\lambda}(t)r_{i,0,\lambda} \quad , \quad \tilde{r}_{j,\lambda}(t)r_{j,0,\lambda}$$

と表し、ある平均

$$r_{i,0,\lambda} \quad , \quad r_{j,0,\lambda}$$

を中心として変動パターン

$$\tilde{r}_{i,\lambda}(t) \, , \tilde{r}_{i,\lambda}(t)$$

でゆらいでいるものとした(特許文献１,非特許文献１参照)。さらに、光源プローブに接続された光減衰器ｉの波長λでの透過率をa_i(１≦ｉ≦ｎ、０≦a_i≦１)、検出器プローブに接続された光減衰器ｊの波長λでの透過率をa_j(ｎ＋１≦ｊ≦ｎ＋ｍ、０≦a_j≦１)で表した。

[0011] この式(１)の右辺第１項は組織におけるヘモグロビン量変化に伴う吸光度変化であり、第２項は体動などによって発生するベースライン変動である。また第３項は光検出器からの計測雑音に起因する雑音であり、本明細書ではこれを検出器雑音と呼ぶ。いま、検出器雑音を観測するためにハイパスフィルタで信号を濾過することを考える。このとき、プローブ・頭皮間の透過率

$$\tilde{r}_{i,\lambda}(t)r_{i,0,\lambda} \quad , \quad \tilde{r}_{j,\lambda}(t)r_{j,0,\lambda}$$

のゆらぎや組織透過率$R_{k,\lambda}(t)$のゆらぎは緩慢なので濾過され、それぞれ一定値

$$r_{i,0,\lambda} \quad , \quad r_{j,0,\lambda} \quad , R$$

となる。このとき、チャンネルｋの検出器雑音の大きさ$h_{k,\lambda}(t)$は以下のように表せる。

[数2]

$$h_{k,\lambda}(t) = \frac{n_{j,\lambda}(t)}{I_{k,\lambda} a_i r_{i,0,\lambda} R r_{j,0,\lambda} a_j} \quad (2)$$

ここで、二つの観測波長におけるオキシ、デオキシヘモグロビンのモル吸収係数行列を

$$E$$

として、その逆行列を

$$E^{-1} = \begin{pmatrix} u_{11} & u_{12} \\ u_{21} & u_{22} \end{pmatrix}$$

と表すと、観測されるオキシヘモグロビンの時間変化に含まれる検出器雑音由来の雑音成分$h_{oxy,k}(t)$は次式(3)となる。

[数3]

$$h_{oxy,k}(t) = \begin{pmatrix} u_{11} & u_{12} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} h_{k,\lambda_1}(t) \\ h_{k,\lambda_1}(t) \end{pmatrix} = \frac{u_{11} n_{j,\lambda_1}(t)}{I_{i,\lambda_1} a_i r_{i,0,\lambda_1} R r_{j,0,\lambda_1} a_j} + \frac{u_{12} n_{j,\lambda_2}(t)}{I_{i,\lambda_2} a_i r_{i,0,\lambda_2} R r_{j,0,\lambda_2} a_j} \quad (3)$$

全ての検出器で生じる雑音は白色雑音であると想定でき、検出素子の個体間(j)や同一個体の波長間(λ)でもこの性質は同等と見なせるので、すべての$n_{j,\lambda 1}(t)$, $n_{j,\lambda 2}(t)$は独立で等分散である。この標準偏差をσ_nとすると、検出器雑音$h_{oxy,k}(t)$の分散は次式(4)のように観測されるはずである。

[数4]

$$\sigma^2_{oxy,k} = \left(\frac{u_{11}^2}{I_{i,\lambda_1}^2 a_i^2 r_{i,0,\lambda_1}^2 R^2 r_{j,0,\lambda_1}^2 a_j^2} + \frac{u_{12}^2}{I_{i,\lambda_2}^2 a_i^2 r_{i,0,\lambda_2}^2 R^2 r_{j,0,\lambda_2}^2 a_j^2} \right) \sigma_n^2 = \left(\frac{u_{11}^2}{J_{k,\lambda_1}^2} + \frac{u_{12}^2}{J_{k,\lambda_2}^2} \right) \sigma_n^2 \quad (4)$$

同様にデオキシヘモグロビンの雑音分散は次式(5)となる。

[数5]

$$\sigma^2_{deoxy,k} = \left(\frac{u_{21}^2}{I_{i,\lambda_1}^2 a_i^2 r_{i,0,\lambda_1}^2 R^2 r_{j,0,\lambda_1}^2 a_j^2} + \frac{u_{22}^2}{I_{i,\lambda_2}^2 a_i^2 r_{i,0,\lambda_2}^2 R^2 r_{j,0,\lambda_2}^2 a_j^2} \right) \sigma_n^2 = \left(\frac{u_{21}^2}{J_{k,\lambda_1}^2} + \frac{u_{22}^2}{J_{k,\lambda_2}^2} \right) \sigma_n^2 \quad (5)$$

ここで、$J_{k,\lambda}$はチャンネルｋにおける波長λの観測光量で有り、以下の式(６)で表される。

[数6]

$$J_{k,\lambda} = I_{i,\lambda} a_i r_{i,0,\lambda} R r_{j,0,\lambda} a_j \quad (6)$$

観測される検出器雑音の分散$\sigma^2_{oxy,k}$や$\sigma^2_{doxy,k}$をチャンネル間で揃えることを以下では雑音の平準化と呼ぶ。これを実現することが本発明の目的である。

[0012] いま、二つの波長での観測光量の比β_kを以下の式(７)のように定めると、

[数7]

$$\beta_k = \frac{J_{k,\lambda_2}}{J_{k,\lambda_1}} = \frac{I_{i,\lambda_2} r_{i,0,\lambda_2} r_{j,0,\lambda_2}}{I_{i,\lambda_1} r_{i,0,\lambda_1} r_{j,0,\lambda_1}} \quad (7)$$

上式(４)、(５)は以下の式(８)、(９)のように表せる。

[数8]

$$\sigma^2_{oxy,k} = \frac{\sigma_n^2(\beta_k^2 u_{11}^2 + u_{12}^2)}{J^2_{k,\lambda_2}} = \frac{\sigma_n^2(u_{11}^2 + u_{12}^2/\beta_k^2)}{J^2_{k,\lambda_1}} \quad (8)$$

[数9]

$$\sigma^2_{deoxy,k} = \frac{\sigma_n^2(\beta_k^2 u_{21}^2 + u_{22}^2)}{J^2_{k,\lambda_2}} = \frac{\sigma_n^2(u_{21}^2 + u_{22}^2/\beta_k^2)}{J^2_{k,\lambda_1}} \quad (9)$$

上式(７)のβ_kを構成する$I_{i,\lambda 2}／I_{i,\lambda 1}$は各波長の光源強度の設定によって決まる定数である。また、$r_{i,0,\lambda 2}／r_{i,0,\lambda 1}$や$r_{j,0,\lambda 2}／r_{j,0,\lambda 1}$は頭皮・プローブ間の空気中での光透過率の波長依存性を意味し、プローブ箇所に依らない定数と見なせる。したがって、β_kはチャンネル位置に依存しない定数である。さらにu_{xy}も使用波長とヘモグロビンの分光吸収特性で決まる定数であることから、結局、式(８)，(９)の分母はすべて定数となり、雑音を平準化するためには、観測光量$J_{k,\lambda 1}$もしくは$J_{k,\lambda 2}$がチャンネル間で等しくなるように光減衰器の透過率a_i，a_jの調整を行えばよいことが分かる。実際の調整作業では

、観測光量はプローブ・頭皮間や組織の透過率のゆらぎの影響を受けるが、適切な帯域のローパスフィルタを通した後の光量を計測することで、その影響は容易に排除できる。この調整によってオキシ、デオキシヘモグロビンの雑音は同時に平準化される。

しかし、多チャンネルの近赤外脳機能計測では、通常一つの光源プローブは隣接する複数のチャンネルの計測に供される。また、検出器プローブについてもこの事情は同様である。そのため、着目したチャンネルの観測光量を変えるために関連する光減衰器を調節したことで隣接するチャンネルの観測光量も変化してしまうことが非常にしばしば生じ得る。このように複雑に連動する条件の下で、全てのチャンネルの観測光量を等しくする作業は見かけほど容易ではない。

[0013] そこで本発明では、光源側と検出器側を分けて考え、（１）頭部組織に実際に入射する光量(以下、実効入射光量と呼ぶ)をすべての光源プローブにわたって等しくする操作、および、（２）頭部組織から出た光を実際に検出できる効率(以下、実効検出効率と呼ぶ)をすべての検出器プローブにわたって等しくする操作、を通じてこれを実現する。そのために、あるチャンネルにおける実効入射光量および実効検出効率を推定する方法をまず定式化し、次に、これらの推定量のリアルタイムモニタリングに基づいて、検出器雑音を平準化する具体的な手続きについて述べる。

観測光量は上記式(６)に示されるように、各変数の積の関係式で表される。この式の対数をとることによって各変数の線形和の関係式として以下のように記述することができる。

[数10]

$$\log J_{k,\lambda} = \log(I_{i,\lambda_l} a_i r_{i,0,\lambda_l} C_1) + \log(r_{j,0,\lambda_l} a_j C_2) \qquad (10)$$

ただし、

[数11]

$$C_1 C_2 = R \tag{11}$$

ここで、式（１０）第１項の

$$I_{i,\lambda_l} a_i r_{i,0,\lambda_l}$$

が実効入射光量を、第２項の

$$r_{j,0,\lambda_l} a_j$$

が実効検出効率を表している。

次に、計測チャンネルとこれを構成するプローブの関係を本発明者等による上記特許文献１および非特許文献１に倣ってプローブ配置行列と呼ぶ行列で表現する。プローブ配置行列

$$G$$

はＮ×（ｎ＋ｍ）の行列であり、光源プローブｉと検出器プローブｊがチャンネルｋを構成するとき、その要素を

[数12]

$$g_{kl} = \begin{cases} 1 & if\ l = i\ or\ l = j \\ 0 & otherwise \end{cases} \tag{12}$$

で定義する。

$$G$$

は各ｆＮＩＲＳ装置で採用しているチャンネル／プローブ配置によって異なり、例えば、２本の光源プローブ、２本の検出器プローブを用いて図２のａのように４個のチャンネルを構成した場合に

$$G$$

は図２のｂのようになる。どのような規模・パターンのチャンネル／プローブ配置であっても、これに対応して

G

は必ず１つだけ定まり、また

G

の擬似逆行列

G^{+}

もこれに対応して必ず１つだけ定まる。このプローブ配置行列

G

を用いると、任意のチャンネルに関する上記式(７)の関係式は次の行列演算にまとめられる。

[数13]

$$\boldsymbol{s}_{\lambda} = G\boldsymbol{\rho}_{\lambda} \tag{13}$$

ここで

$\boldsymbol{s}_{\lambda}$

は観測光量の対数ｌｏｇＪ$_{k,\lambda}$,(１≦ｋ≦Ｎ)を要素とする列ベクトルであり、実測によって与えられる。一方、

$\boldsymbol{\rho}_{\lambda}$

は推定したい実効入射光量に関する項

$\log\left(I_{i,\lambda}a_i r_{i,0,\lambda}C_1\right)$

ただし(１≦ｉ≦ｎ)、および実効検出効率に関する項

$$\log(r_{j,0,\lambda}a_jC_2)$$

ただし(ｎ＋１≦ｊ≦ｎ＋ｍ)、を要素とする以下の列ベクトルである。

[数14]

$$\boldsymbol{\rho}_\lambda = \begin{pmatrix} \log(I_{1,\lambda}a_1r_{1,0,\lambda}C_1) \\ \vdots \\ \log(I_{n,\lambda}a_nr_{n,0,\lambda}C_1) \\ \log(r_{n+1,0,\lambda}a_{n+1}C_2) \\ \vdots \\ \log(r_{n+m,0,\lambda}a_{n+m}C_2) \end{pmatrix} \quad (14)$$

式(１３)の左から

$$G^+$$

を掛けることによって、

$$\boldsymbol{\rho}_\lambda$$

の特殊解が以下のように求まる。

[数15]

$$G^+\boldsymbol{s}_\lambda = \begin{pmatrix} b_{1,\lambda} \\ \vdots \\ b_{n,\lambda} \\ b_{n+1,\lambda} \\ \vdots \\ b_{n+m,\lambda} \end{pmatrix} \quad (15)$$

上記式(１４)と(１５)の比較から以下の関係が得られる。

[数16]

$$I_{i,\lambda}a_ir_{i,0,\lambda}C_1 = e^{b_{i,\lambda}} \quad (16)$$

[数17]

$$r_{j,0,\lambda} a_j C_2 = e^{b_{j,\lambda}} \quad (17)$$

従って、実効入射光量と実効検出効率はそれぞれ

$$e^{b_{i,\lambda}} / C_1$$

ただし(１≦ｉ≦ｎ)、と

$$e^{b_{j,\lambda}} / C_2$$

ただし(ｎ＋１≦ｊ≦ｎ＋ｍ)、として推定できる。ここで、実効入射光量

$$e^{b_{i,\lambda}} / C_1$$

はa_jの調整に対して独立であり、実効検出効率

$$e^{b_{j,\lambda}} / C_2$$

はa_iの調整に対して独立であるため、観測光量$J_{k,\lambda}$そのものを平準化するときのようなプローブネットワークを介して互いの調整が干渉し合う困難を回避して、平準化を達成することが可能である。なお、実効入射光量と実効検出効率を示す式には未定係数C_1，C_2が含まれるが、本発明では、以下で示す通り、これらの係数を決定することなく平準化手続きを完遂できる。

[0014] （厳密には、式(１４)，(１５)を指数化して式(１６)，(１７)を導く際に、C_1，C_2とは別に新たにスケール定数が生じるため、この定数のプローブ間での一意性を議論しておく必要がある。結論としては、この定数は任意のプローブネットワーク内のすべてのプローブに関して一意であると想定できる。以下(ｉ)～(ｉｖ)に詳細を述べる。

（ｉ）不定連立方程式の一般解は、特殊解と同伴方程式

$$G\boldsymbol{\rho}_\lambda = 0$$

の解の和で表現できる。

（ｉｉ）疑似逆行列

$$G^{+}$$

を用いて

$$G^{+}\boldsymbol{s}_{\lambda}$$

を考えると、

$$GG^{+}\boldsymbol{s}_{\lambda} = GG^{+}G\boldsymbol{\rho}_{\lambda} = G\boldsymbol{\rho}_{\lambda} = \boldsymbol{s}_{\lambda}$$

であるから、

$$G^{+}\boldsymbol{s}_{\lambda}$$

は

$$\boldsymbol{s}_{\lambda} = G\boldsymbol{\rho}_{\lambda}$$

の特殊解である。

（ｉｉｉ）次に同伴方程式

$$G\boldsymbol{\rho}_{\lambda} = 0$$

を考える。

光源プローブの数をｎ、検出器プローブの数をｍとして、次の

$$\boldsymbol{x}$$

をこの同伴方程式の解とする。

$$\boldsymbol{x} = (x_1, x_2, \cdots, x_n, y_1, y_2, \cdots, y_m)^T$$

任意の解から光源プローブｉ、検出器プローブｊで構成されるチャンネルｋの観測量$J_{k,\lambda}$を再構成することを考えると、式(６)、(１１)から

$$J_{k,\lambda} = I_{i,\lambda} a_i r_{i,0,\lambda} C_1 C_2 r_{j,0,\lambda} a_j$$

となるべきである。これを満たすためには同伴方程式の解において

$$x_i + y_j = 0$$

が成り立たなければならない。すなわち、

$$x_i + y_{j'} = 0$$

（ここでｃは任意の定数）。

ところで、光源プローブｉを共有する別のチャンネルｋ’においても同様の要請があるので、これに関わる検出器プローブをｊ’とすると

が成り立たなければならないから

$$y_j = y_{j'}$$

が成立する。同様に検出器プローブｊを共有するチャンネル間においては、

$$x_i = x_{i'}$$

が成り立つ。

したがって、光源プローブや検出器プローブを共有するようにチャンネル構成されたプローブネットワーク内においては、すべての光源プローブｉ、検出器プローブｊに関して

$$\boldsymbol{x} = (c, c, \cdots, c, -c, -c, \cdots, -c)^T$$

となる。

（ｉｖ）以上から、

$$\boldsymbol{s}_\lambda = G\boldsymbol{\rho}_\lambda$$

の一般解は、ｃをある定数として

$$\boldsymbol{\rho}_\lambda = G^+\boldsymbol{s}_\lambda + (c, c, \cdots, c, -c, -c, \cdots, -c)^T$$

と書ける。このことは、本発明の方法により推定された実効入射光量や実効検出効率に含まれるスケール定数がプローブ間で一意の値をもち、したがって、それらをプローブ間で相互比較できることを保証する。

[0015] 本発明の近赤外脳機能計測装置における検出器雑音平準化について説明する。当該測定装置で、生体に対する光照射の安全ガイドラインに従って光源プローブから射出し得る最大光量をI_{safe}とする。このとき、光源プローブの実効入射光量のなかの最大値

$$\max_i e^{b_{i\lambda}}$$

ですらI_{safe}以下であることは自明である。この

$$\max_i e^{b_{i\lambda}}$$

にすべての光源プローブの実効入射光量を等しくすることが、生体安全性を保ちながら最も計測Ｓ／Ｎの良好な雑音平準化状態を実現する方法である。ただし、この平準化を達成した状態においては光源プローブから射出される光量がI_{safe}を超えてしまう場合もあり得る。従って、この調整状態のままプローブを頭表から脱離したり、毛髪の少ない頭皮部にずらしたりすれば、過大光量照射が生じ得る。これを避けることが安全上さらに必要となる。以上を考慮した検出器雑音の平準化および計測の手続きを以下に述べる。

１．プローブを頭部に装着したのちに、装置のすべて光減衰器の透過率を１に設定し、すべての光源強度をI_{safe}にする。

２．１.の設定で、どちらかの波長λを選び、式(１６)、(１７)により各プローブの

$$e^{b_{i\lambda}},\ e^{b_{j\lambda}}$$

すなわち実効入射光量と実効検出効率

$$e^{b_{i\lambda}}/C_1,\ e^{b_{j\lambda}}/C_2$$

を推定する。

３．光源プローブ側の各光減衰器の透過率ａ$_i$を下式（１８）

[数18]

$$a_i = \frac{\min_i\left(e^{b_{i,\lambda}}\right)}{e^{b_{i,\lambda}}} \quad \text{すなわち} \quad \frac{\min_i\left(e^{b_{i,\lambda}}/C_1\right)}{e^{b_{i,\lambda}}/C_1} \tag{18}$$

のように設定し、実効入射光量

$$e^{b_{i,\lambda}}/C_1$$

を平準化する。

４．次に、すべての光源強度を下式（１９）で定められるW倍だけ増大させる。

[数19]

$$W = \frac{\max_i\left(e^{b_{i,\lambda}}\right)}{\min_i\left(e^{b_{i,\lambda}}\right)} \quad \text{すなわち} \quad \frac{\max_i\left(e^{b_{i,\lambda}}/C_1\right)}{\min_i\left(e^{b_{i,\lambda}}/C_1\right)} \tag{19}$$

５．検出器プローブ側の各光減衰器の透過率ａ$_j$を下式（２０）

[数20]

$$a_j = \frac{\min_j\left(e^{b_{j,\lambda}}\right)}{e^{b_{j,\lambda}}} \quad \text{すなわち} \quad \frac{\min_j\left(e^{b_{j,\lambda}}/C_2\right)}{e^{b_{j,\lambda}}/C_2} \tag{20}$$

のように設定し、実効検出効率

$$e^{b_{j,\lambda}}/C_2$$

を平準化する。

６．上記の設定によりオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの検出器雑音の平準化が達成される。この設定を保持した状態でデータ計測を行う。

７．計測終了と同時に１.の状態に復帰させるか、もしくはすべての光源出

力を遮断する。なお、式(１８)～(２０)に示されたとおり、上記すべての過程１.～７.において未定係数C_1，C_2に関わりなく手続きを行うことができる。

産業上の利用可能性

[0016] 上記説明では近赤外脳機能計測装置の検出器雑音平準化について説明したが、光源プローブと検出器プローブを共有するようにチャンネル構成されたプローブネットワークを用いる場合であれば適用可能である。

請求の範囲

[請求項1] 頭表に配置されるｎ個の光源プローブｉ、１≦ｉ≦ｎおよびｍ個の検出器プローブｊ、ｎ＋１≦ｊ≦ｎ＋ｍと、各光源から波長λの光を透過率a_iで各光源プローブｉに導入する光減衰器ｉと、各検出器プローブｊで検出した波長λの光を透過率a_jで計測データ部に送る光減衰器ｊと、前記計測データ部で受けた検出データを処理して光源プローブｉと検出器プローブｊで構成されるＮ個のチャンネルｋ、１≦ｋ≦Ｎにおけるオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの分光吸収特性に基づく計測光の吸光度変化から脳機能活動を検出する制御手段を備えた近赤外脳機能計測装置であって、

前記制御手段は、予め、

(１)すべての光減衰器の透過率を１に設定しすべての光源強度を安全に照射し得る最大光量に設定して各光源プローブｉの実効入射光量とそのうち最小の実効入射光量および最大の実効入射光量を求め、

光源プローブ側の光減衰器ｉの透過率a_iを、前記最小の実効入射光量を光源プローブｉの実効入射光量で割り算した値に変更することにより実効入射光量を平準化し、

(２)すべての光源強度をW倍、ただしW＝［前記最大の実効入射光量／前記最小の実効入射効率］だけ増大して変更し、検出器プローブｊの実効検出効率とそのうちの最小の実効検出効率を求め、

検出器プローブ側の光減衰器ｊの透過率a_jを、前記最小の実効検出効率を検出器プローブｊの実効検出効率で割り算した値に変更することにより実効検出効率を平準化しておくように制御することにより、オキシヘモグロビンの検出器雑音の分散およびデオキシヘモグロビンの検出器雑音の分散をすべてのチャンネルｋ間で揃えたことを特徴とする近赤外脳機能計測装置。

[請求項2] ｎ個の光源プローブｉ、１≦ｉ≦ｎおよびｍ個の検出器プローブｊ、ｎ＋１≦ｊ≦ｎ＋ｍを頭表に配置し、各光源から波長λの光を光減

衰器ｉを介して透過率a_iで各光源プローブｉに導入し、各検出器プローブｊで検出した波長λの光を光減衰器ｊを介して透過率a_jで計測データ部に送り、前記計測データ部で受けた検出データを処理して光源プローブｉと検出器プローブｊで構成されるＮ個のチャンネルｋ、１≦ｋ≦Ｎにおけるオキシヘモグロビンおよびデオキシヘモグロビンの分光吸収特性に基づく計測光の吸光度変化から脳機能活動を検出する近赤外脳機能計測方法であって、

すべての光源プローブｉおよびすべての検出器プローブｊを頭表に装着し、すべての光減衰器の透過率を１に設定し、すべての光源強度を安全に照射し得る最大光量に設定して各光源プローブｉの実効入射光量とそのうち最小の実効入射光量および最大の実効入射光量を求める工程と、

光源プローブ側の光減衰器ｉの透過率a_iを、前記最小の実効入射光量を光源プローブｉの実効入射光量で割り算した値に変更することにより実効入射光量を平準化する工程と、

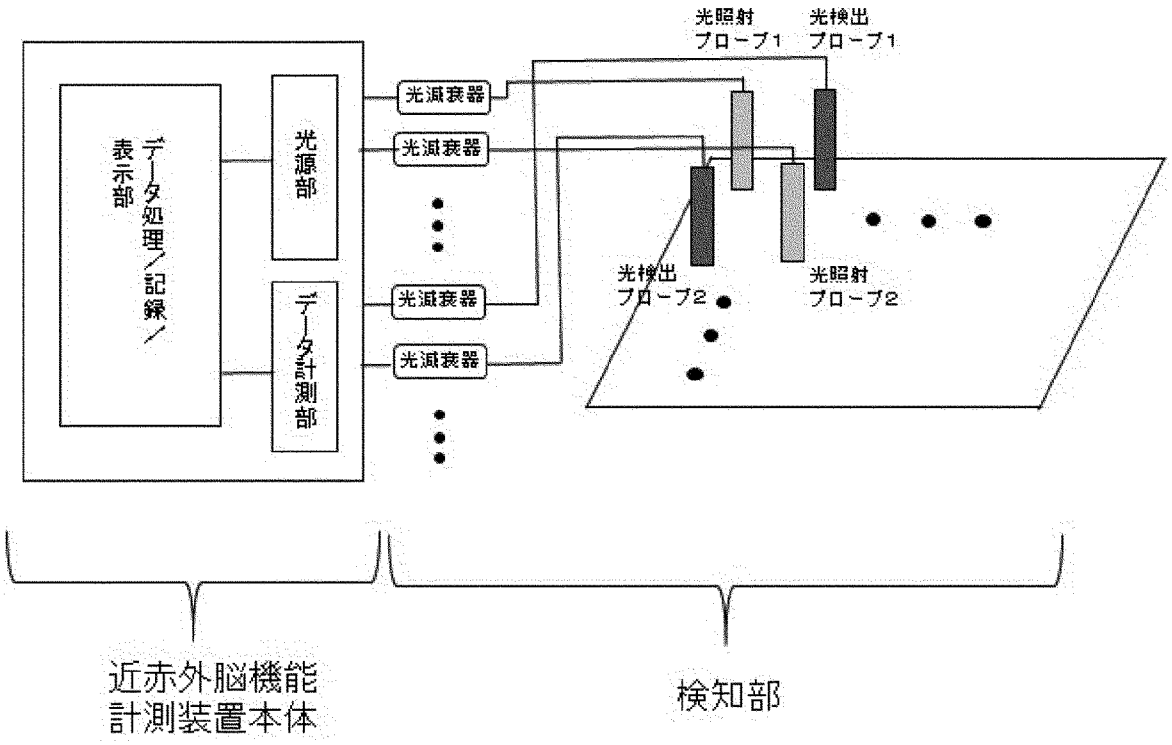
すべての光源強度をＷ倍、ただしＷ＝［前記最大の実効入射光量／前記最小の実効入射効率］だけ増大して変更し、検出器プローブｊの実効検出効率とそのうちの最小の実効検出効率を求める工程と、

検出器プローブ側の光減衰器ｊの透過率a_jを、前記最小の実効検出効率を検出器プローブｊの実効検出効率で割り算した値に変更することにより実効検出効率を平準化する工程により、

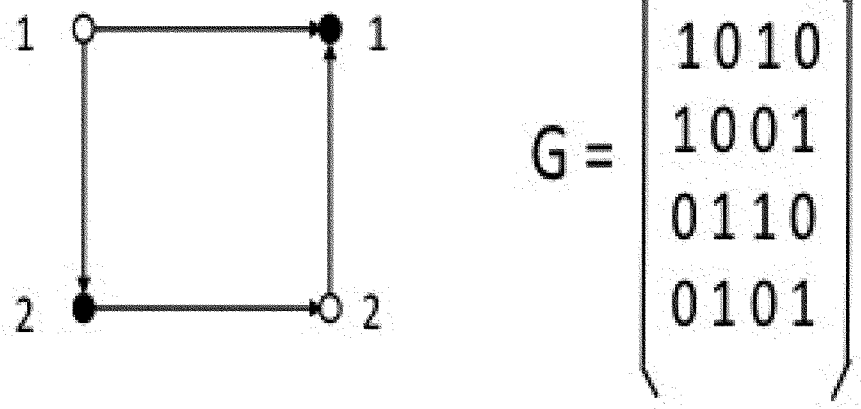
予めオキシヘモグロビンの検出器雑音の分散およびデオキシヘモグロビンの検出器雑音の分散をすべてのチャンネルｋ間で揃えたことを特徴とする近赤外脳機能計測方法。

WO 2016/132989 PCT/JP2016/053955

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/053955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61B10/00(2006.01)i, *A61B5/1455*(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)
A61B10/00, A61B5/1455

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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.
A	Toru YAMADA, Shinji UMEYAMA, "Use of the Wavelength Differential Method to Eliminate Baseline Drift in the Assessment of Cerebral Function Using NIRS", Transactions of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, vol.43, no.4, Japanese Society for Medical and Biological Engineering, 2005.12, 530 to 537	1-2
A	JP 2009-268707 A (Hitachi, Ltd.), 19 November 2009 (19.11.2009), (Family: none)	1-2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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	Date of mailing of the international search report
25 April 2016 (25.04.16)	10 May 2016 (10.05.16)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０５３９５５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61B10/00(2006.01)i, A61B5/1455(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.　A61B10/00, A61B5/1455

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	１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１６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
A	山田亨、梅山伸二，近赤外分光脳機能計測法における波長差分法を用いたベースライン安定化の試み，生体医工学，４３巻４号，社団法人日本生体医工学会，2005.12，530-537	１－２
A	JP 2009-268707 A（株式会社日立製作所）2009.11.19,（ファミリーなし）	１－２

☐　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	国際調査報告の発送日
２５．０４．２０１６	１０．０５．２０１６

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　２Ｑ　９４０４
湯本　照基
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２９２