

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6224464号  
(P6224464)

(45) 発行日 平成29年11月1日(2017.11.1)

(24) 登録日 平成29年10月13日(2017.10.13)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 Z DME
A 6 1 B 5/1455 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 2

請求項の数 7 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2014-6914 (P2014-6914)	(73) 特許権者	505457994
(22) 出願日	平成26年1月17日(2014.1.17)		学校法人東京医科大学
(65) 公開番号	特開2015-77387 (P2015-77387A)		東京都新宿区新宿6丁目1番1号
(43) 公開日	平成27年4月23日(2015.4.23)	(73) 特許権者	000236436
審査請求日	平成28年12月15日(2016.12.15)		浜松ホトニクス株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2013-189632 (P2013-189632)		静岡県浜松市東区市野町1126番地の1
(32) 優先日	平成25年9月12日(2013.9.12)	(74) 代理人	100088155
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 長谷川 芳樹
		(74) 代理人	100113435
			弁理士 黒木 義樹
		(74) 代理人	100140442
			弁理士 柴山 健一
		(74) 代理人	100174399
			弁理士 寺澤 正太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、  
光検出部において、前記被測定部位の内部を伝搬した前記近赤外光の光強度を検出する  
光検出ステップと、

前記光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、前記被測定  
部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、前記酸素化ヘモグロビン濃  
度若しくは前記総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータのうち少なくともも  
一つの数値から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算ステップと

を備えることを特徴とする、褐色脂肪組織の測定方法。

10

【請求項2】

前記演算ステップにおいて、体脂肪量に関する第2のパラメータと前記少なくともも一つ  
の数値若しくは測定感度との相関を表すデータを使用して、前記少なくともも一つの数値に  
含まれる前記体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、前記褐色脂肪組織量  
に関する指標値とすることを特徴とする、請求項1に記載の褐色脂肪組織の測定方法。

【請求項3】

光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、  
光検出部において、前記被測定部位の内部を伝搬した前記近赤外光の光強度を検出する  
光検出ステップと、

前記光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、前記被測定

20

部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算ステップと

を備えることを特徴とする、褐色脂肪組織の測定方法。

【請求項 4】

被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、

前記被測定部位の内部を伝搬した前記近赤外光の光強度を検出する光検出部と、

前記光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、前記被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、前記酸素化ヘモグロビン濃度若しくは前記総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第 1 のパラメータのうち少なくとも一つの数値から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算部と

10

を備えることを特徴とする、褐色脂肪組織の測定装置。

【請求項 5】

体脂肪量に関する第 2 のパラメータと前記少なくとも一つの数値若しくは測定感度との相関を表すデータを記憶しておく記憶部を更に備え、

前記演算部は、前記データを使用して、前記少なくとも一つの数値に含まれる前記体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、前記褐色脂肪組織量に関する指標値とすることを特徴とする、請求項 4 に記載の褐色脂肪組織の測定装置。

【請求項 6】

被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、

前記被測定部位の内部を伝搬した前記近赤外光の光強度を検出する光検出部と、

前記光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、前記被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算部と

20

を備えることを特徴とする、褐色脂肪組織の測定装置。

【請求項 7】

前記演算部が、前記指標値と閾値とを比較することにより、褐色脂肪組織量が陰性及び陽性の何れであるかを判別することを特徴とする、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の褐色脂肪組織の測定装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

非特許文献 1 には、微量水溶液を対象とした近赤外分光計測法による非接触式の温度測定方法の応用として、褐色脂肪細胞の温度を測定する方法が記載されている。この文献に記載された方法では、褐色脂肪細胞に赤外光を照射し、その吸光度に基づいて褐色脂肪細胞の温度を測定している。具体的には、水分子の吸収スペクトルが温度によって変化することを利用し、シャーレ上の培養 B A T 細胞にノルアドレナリンを投与することにより活性化させ、褐色脂肪細胞の温度変化の測定を行っている。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献 1】尾崎敦之他、「近赤外分光計測法を用いた褐色脂肪細胞の温度測定」、日本機械学会熱工学コンファレンス 2007 講演論文集、日本機械学会、393 - 394 頁

【非特許文献 2】斉藤昌之、米代武司「ヒト褐色細胞組織の生理と病理」、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、2012 年 9 月、第 242 巻、第 12 号、924 - 929 頁

【非特許文献 3】Christian Cohade et al., "Uptake in Supraclavicular Area Fat ( " USA-Fat " ): Description on 18F-FDG PET/CT ", The Journal of Nuclear Medicine, Vol

50

ume 44, No. 2, February 2003

【非特許文献4】Masayuki Saito et al., "High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans Effects of Cold Exposure and Adiposity", diabetes, American Diabetes Association, Volume 58, July 2009

【非特許文献5】Takeshi Yoneshiro et al., "Age-Related Decrease in Cold-Activated Brown Adipose Tissue and Accumulation of Body Fat in Healthy Humans", Obesity, Volume 19, Number 9, pp.1755-1760, September 2011

【非特許文献6】Masatsugu Niwayama et al., "Quantitative measurement of muscle hemoglobin oxygenation using near-infrared spectroscopy with correction for the influence of a subcutaneous fat layer", Review of Scientific Instruments, American Institute of Physics, Volume 71, Number 12, pp.4571-4575, December 2000

【非特許文献7】Otto Muzik et al., "150 PET Measurement of Blood Flow and Oxygen Consumption in Cold-Activated Human Brown Fat", The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 54, No. 4, April 2013

【非特許文献8】Bertrand Beauvoit and Britton Chance, "Time-Resolved Spectroscopy of mitochondria, cells and tissues under normal and pathological conditions", Molecular and Cellular Biochemistry, 184, pp. 445-455, 1998

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

脂肪には、脂肪を溜め込む「白色脂肪組織 (White Adipose Tissue ; WAT)」と、周囲が低温である場合や食後などに脂肪を燃焼させ、熱を発生させる「褐色脂肪組織 (Brown Adipose Tissue ; BAT)」との2種類がある。WATは全身にわたって存在するが、BATは鎖骨上窩、傍脊髄、心臓付近などに限定的に存在する。BATは、寒冷下などにおいて、脱共役タンパク質 (UCP-1) によりエネルギーを熱として発散させるので、エネルギーを消費しやすく、肥満や生活習慣病の予防に関わっている。

【0005】

従来、BATに関する知見としては動物実験による報告が主であった。人間のBATに関しては、新生児に多く存在するが成人になると殆ど消失してしまい、生理学的な意義はないと考えられていたからである。しかしながら、PET (Positron Emission Tomography) 装置を用いてフルオロデオキシグルコース (FDG) の組織集積度を計測することにより、BATの活性度を評価でき、活性のあるBATが成人にも存在することが発明者らによって見出されている。

【0006】

本発明者らが健康な成人に寒冷刺激 (室温19度、足裏を氷嚢で冷やす) を2時間与え、FDG-PET/CTによる計測を行ったところ、鎖骨上部及び胸椎近傍の脂肪組織に明瞭なFDG集積が認められた。そして、同一被験者であっても、寒冷刺激を行わなければFDG集積が確認されないことから、寒冷刺激によって活性化され得るBATが成人にも存在することが判明した。さらに、本発明者等は、加齢に伴う肥満 (中年太り) がBATの低下に起因することを突き止め、機能が低下したBATであっても、積極的な寒冷刺激を継続することによって再活性化・増量することが可能であり、それが体脂肪の減少をもたらすことを見出した。

【0007】

しかしながら、上記のFDG-PET/CTを用いる方法では、長時間の寒冷負荷を被験者に与えてBATを活性化させる必要がある。また、FDGを注射後、撮影までの間に1時間ほど安静にしている必要があり、更には、被験者の放射線被曝を伴う。このように、上記のFDG-PET/CTを用いる方法では、被験者への負担が大きい。本発明は、このような問題点を鑑みてなされたものであり、被験者の負担を軽減できる褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 0 8 】

上述した課題を解決するために、本発明による褐色脂肪組織の測定方法は、光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、光検出部において、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出ステップと、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータのうち少なくとも一つの数値からB A T量に関する指標値を算出する演算ステップとを備えることを特徴とする。或いは、本発明による褐色脂肪組織の測定方法は、光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、光検出部において、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出ステップと、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算ステップとを備えることを特徴とする。

10

## 【 0 0 0 9 】

また、褐色脂肪組織の測定装置は、被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出部と、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータのうち少なくとも一つの数値からB A T量に関する指標値を算出する演算部とを備えることを特徴とする。或いは、褐色脂肪組織の測定装置は、被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出部と、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算部とを備えることを特徴とする。

20

## 【 0 0 1 0 】

本発明者らは、研究の末、酸素化ヘモグロビン濃度及び総ヘモグロビン濃度並びに散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度とB A T量との間に有意な相関が存在することを見出した。上記の測定方法及び測定装置では、演算ステップ（演算部）において、近赤外分光計測法によって求められた酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータ（例えば吸収係数など）のうち少なくとも一つの数値（以下、ヘモグロビン濃度等という）に基づいて、或いは散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度に基づいて、B A T量に関する指標値を算出している。このように近赤外分光計測法を用いて非侵襲的に測定することにより、寒冷負荷を与える必要がなく、常温下で短時間（例えば5分間）の測定が可能となり、被験者の放射線被曝も伴わない。従って、この方法及び装置によれば、被験者の負担を軽減することができる。

30

## 【 0 0 1 1 】

また、一般的にP E T装置は高価且つ大型である。これに対し、近赤外分光計測装置はP E T装置と比較して安価且つ小型である。従って、上記の方法及び装置によれば、B A Tの測定を極めて簡易に行うことができる。

40

## 【 0 0 1 2 】

また、褐色脂肪組織の測定方法は、演算ステップにおいて、体脂肪量に関する第2のパラメータと少なくとも一つの数値若しくは測定感度との相関を表すデータを使用して、少なくとも一つの数値に含まれる体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、褐色脂肪組織量に関する指標値とすることを特徴としてもよい。同様に、褐色脂肪組織の測定装置は、体脂肪量に関する第2のパラメータと少なくとも一つの数値若しくは測定感度との相関を表すデータを記憶しておく記憶部を更に備え、演算部は、データを使用して、少なくとも一つの数値に含まれる体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、B A T量に関する指標値とすることを特徴としてもよい。

## 【 0 0 1 3 】

50

近赤外分光計測法により測定されたヘモグロビン濃度は、W A Tの影響を受けやすい。W A Tの吸光度は筋肉と比較して極めて小さく、また、W A T量すなわち体脂肪量の個人差が大きいので、体脂肪が多い人ほどヘモグロビン濃度は低く、体脂肪が少ない人ほどヘモグロビン濃度は高く見積もられてしまう傾向がある。また、B A Tがエネルギー消費を亢進するので、B A Tの活性値が高い人ほど体脂肪が少ない傾向がある。上記の方法及び装置では、体脂肪量に関するパラメータとヘモグロビン濃度等若しくは測定感度との相関を表すデータを使用して、ヘモグロビン濃度等に含まれる体脂肪量による影響が低減するように補正した数値をB A T量に関する指標値とするので、B A T量を更に精度良く評価することができる。

#### 【 0 0 1 4 】

10

また、褐色脂肪組織の測定方法は、指標値と閾値とを比較することにより、褐色脂肪組織量が陰性及び陽性の何れであるかを判別する判別ステップを更に備えることを特徴としてもよい。同様に、褐色脂肪組織の測定装置は、演算部が、指標値と閾値とを比較することにより、褐色脂肪組織量が陰性及び陽性の何れであるかを判別することを特徴としてもよい。上記の褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置では、その評価精度の高さにより、B A T量が陰性か陽性かを簡易に且つ精度良く判別することができる。

#### 【発明の効果】

#### 【 0 0 1 5 】

本発明による褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置によれば、被験者の負担を軽減することができる。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【 0 0 1 6 】

【図 1】本発明による測定装置の一実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。

【図 2】光入射部から出射されるパルス光、及び光検出部において検出される検出光の各光強度の時間変化の一例を示すグラフである。

【図 3】記憶部に記憶される相関の例として、鎖骨上窩の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 4】一実施形態による測定方法を示すフローチャートである。

【図 5】鎖骨上窩における酸素化ヘモグロビン濃度とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

30

【図 6】鎖骨下部における酸素化ヘモグロビン濃度とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

【図 7】三角筋における酸素化ヘモグロビン濃度とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

【図 8】鎖骨上窩における酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 9】鎖骨下部における酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 10】三角筋における酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

40

【図 11】酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との典型的な相関を表すグラフである。

【図 12】皮下脂肪厚さと測定感度との関係の一例を示すグラフである。

【図 13】鎖骨上窩における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との関係を表すグラフである。

【図 14】鎖骨下部における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との関係を表すグラフである。

【図 15】三角筋における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との関係を表すグラフである。

【図 16】鎖骨上窩における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

50

【図 1 7】鎖骨下部における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 1 8】三角筋における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 1 9】鎖骨上窩、鎖骨下部、及び三角筋における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度の平均値を表すグラフである。

【図 2 0】鎖骨上窩における体脂肪率により補正された総ヘモグロビン濃度と、B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 2 1】鎖骨下部における体脂肪率により補正された総ヘモグロビン濃度と、B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 2 2】三角筋における体脂肪率により補正された総ヘモグロビン濃度と、B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 2 3】鎖骨上窩における吸収係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 2 4】鎖骨下部における吸収係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 2 5】三角筋における吸収係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 2 6】鎖骨上窩における吸収係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 2 7】鎖骨下部における吸収係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 2 8】三角筋における吸収係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 2 9】鎖骨上窩における補正後の吸収係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 3 0】鎖骨下部における補正後の吸収係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 3 1】三角筋における補正後の吸収係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 3 2】本発明による測定装置の第 2 実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。

【図 3 3】鎖骨上窩における散乱係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 3 4】鎖骨下部における散乱係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 3 5】三角筋における散乱係数と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 3 6】鎖骨上窩における散乱係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 3 7】鎖骨下部における散乱係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 3 8】三角筋における散乱係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 3 9】鎖骨上窩における脱酸素化ヘモグロビン濃度と B A T の活性度との関係を表すグラフである。

【図 4 0】鎖骨上窩における脱酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

【図 4 1】本発明による測定装置の第 3 実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。

【図 4 2】第 3 実施形態による測定装置の動作および測定方法を示すフローチャートである。

【図 4 3】( a ) 酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  から算出された指標値に基づく判別結果の R O C 曲線である。( b ) 総ヘモグロビン濃度  $C_{tHb}$  から算出された指標値に基づく判別結果の R O C 曲線である。

【図 4 4】( a ) 吸収係数  $\mu_a$  ( 波長 7 6 0 n m ) から算出された指標値に基づく判別結果の R O C 曲線である。( b ) 吸収係数  $\mu_a$  ( 波長 8 0 0 n m ) から算出された指標値に基づく判別結果の R O C 曲線である。

【図 4 5】( a ) 散乱係数  $\mu'_s$  ( 波長 7 6 0 n m ) から算出された指標値に基づく判別結果の R O C 曲線である。( b ) 散乱係数  $\mu'_s$  ( 波長 8 0 0 n m ) から算出された指標値に基づく判別結果の R O C 曲線である。

【図 4 6】( a ) 脱酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{Hb}$  から算出された指標値に基づく判別結

10

20

30

40

50

果のROC曲線である。(b)酸素飽和度 $SO_2$ から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、添付図面を参照しながら本発明による測定方法及び測定装置の実施の形態を詳細に説明する。なお、図面の説明において同一の要素には同一の符号を付し、重複する説明を省略する。

【0018】

(第1実施形態)

図1は、本発明による測定装置の第1実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。この測定装置1Aは、近赤外光を用いた時間分解分光計測法によって求められる生体の被測定部位Bのヘモグロビン濃度に関する数値から、BAT量に関する指標値を算出する装置である。測定装置1Aによる測定は、室温(一定温度)下および安静状態で行われる。

【0019】

ここで、ヘモグロビン濃度に関する数値とは、酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータのうち少なくとも一つの数値をいう。また、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータとしては、例えば酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度が算出される際に用いられるパラメータ(吸収係数など)が挙げられる。また、被測定部位Bとしては、生体の全ての部位が挙げられる。例えば、BATが多く存在する鎖骨上窩、傍脊髄、心臓付近などである。

【0020】

図1に示される測定装置1Aは、本体部70及び表示装置80を備えている。本体部70は、光入射部10と、光検出部20と、演算部30と、パラメータ入力部50と、これらの制御を行う制御部60とを備えている。

【0021】

光入射部10は、被測定部位Bの光入射位置Sから、互いに波長が異なる近赤外パルス光 $P(n)$ (但し、 $n=1, 2, \dots$ )を入射する。本実施形態では、被測定部位Bの表面Ba上に一箇所の光入射位置Sが設定されている。光入射部10は、パルス光 $P(n)$ を発生させるパルス光源11と、光入射用光ガイド12とを含む。光入射用光ガイド12の入力端はパルス光源11に光学的に接続されている。光入射用光ガイド12の出力端は被測定部位Bの光入射位置Sに配置されている。

【0022】

パルス光源11としては、発光ダイオード、レーザーダイオード、各種パルスレーザ装置など、様々なものが用いられる。パルス光源11において発生するパルス光 $P(n)$ としては、被測定部位Bの吸収係数の変化量を測定できる程度にパルスの時間幅が短く、且つ、被測定物質の光吸収特性において光吸収率が高い波長を中心波長とする近赤外パルス光が用いられる。一実施例では、 $n=3$ であり、パルス光 $P(1) \sim P(3)$ の波長はそれぞれ760nm、795nm、830nmである。光入射用光ガイド12としては、例えば光ファイバが用いられる。

【0023】

光検出部20は、被測定部位Bの内部を伝搬したパルス光 $P(n)$ を検出光として検出する。本実施形態では、被測定部位Bの表面Ba上に一箇所の光検出位置Dが設定されている。光検出部20は、光検出用光ガイド21と、光を検出して電気的な検出信号に変換する光検出器22とを含む。光検出用光ガイド21の入力端は、被測定部位Bの光検出位置Dに配置されている。光検出用光ガイド21の出力端は、光検出器22に光学的に接続されている。

【0024】

光検出用光ガイド21としては、例えば光ファイバが用いられる。光検出器22としては、光電子増倍管、フォトダイオード、アバランシェフォトダイオード、PINフォトダ

10

20

30

40

50

イオードなど、様々なものが用いられる。光検出器 22 の選択については、パルス光源 11 から出射されるパルス光  $P(n)$  の波長域において光強度を十分に検出できる分光感度特性を有していれば良い。また、検出光が微弱であるときは、高感度あるいは高利得の光検出器を用いてもよい。

#### 【0025】

図 2 は、光入射部 10 から出射されるパルス光  $P(n)$ 、及び光検出部 20 において検出される検出光の各光強度の時間変化の一例を示すグラフである。図 2 において、縦軸は光量（対数目盛）を示し、横軸は時間を示している。グラフ G11 は、時刻  $t_0$  に光入射部 10 から被測定部位 B へ入射されるパルス光強度の時間波形（入射波形）である。グラフ G12 は、時刻  $t_0$  に入射されたパルス光に対応する検出光強度の時間波形（検出波形）である。被測定部位 B の内部を伝搬した光が光検出位置 D に達する時間は、その伝搬状況によって一様ではなく、また、被測定部位 B での散乱や吸収によって減衰を受ける。従って、図 2 のグラフ G12 に示されるように、検出波形は或る一定の分布曲線となる。

#### 【0026】

再び図 1 を参照する。演算部 30 は、時間波形計測部 31、生体光学特性計測部 32 及び演算処理部 33 を含む。時間波形計測部 31 は、光検出器 22 と電氣的に接続されており、光検出器 22 からの光検出信号に基づいて検出光の光強度についての時間波形を取得する。この時間波形を取得するために、時間波形計測部 31 には、パルス光  $P(n)$  の発光タイミングを示すトリガ信号がパルス光源 11 から提供される。パルス光  $P(n)$  の入射及び検出が複数の測定時刻において行なわれることにより、その各々の測定時刻での時間波形が得られる。生体光学特性計測部 32 は、時間波形計測部 31 によって得られた時間波形に基づいて、被測定部位 B の吸光特性を表すパラメータ（例えば吸収係数）を算出する。演算処理部 33 は、ヘモグロビン濃度演算部 33a 及び指標値演算部 33b を含む。ヘモグロビン濃度演算部 33a は、被測定部位 B の吸光特性を表すパラメータを生体光学特性計測部 32 から取得し、所定の演算を行うことによって、被測定部位 B における各種ヘモグロビン濃度（酸素化ヘモグロビン濃度及び総ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方を含む）を算出する。指標値演算部 33b は、ヘモグロビン濃度演算部 33a において算出された酸素化ヘモグロビン濃度及び総ヘモグロビン濃度、並びに、生体光学特性計測部 32 において算出された酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータ（例えば吸収係数）のうち少なくとも一つの数値から、BAT 量に関する指標値を算出する。

#### 【0027】

表示装置 80 は、本体部 70 に接続されている。表示装置 80 は、演算処理部 33 の指標値演算部 33b において算出された BAT 量に関する指標値を表示し、測定をする者及び被験者に指標値を提供する。

#### 【0028】

ここで、生体光学特性計測部 32 及び演算処理部 33 における演算内容の一例について詳細に説明する。生体光学特性計測部 32 は、時間波形計測部 31 から提供される検出光の時間波形（例えば図 2 を参照）に基づいて、被計測部位 B における各波長 毎の吸収係数  $\mu_{a, \lambda}$  を求める。すなわち、一実施例では、波長 760 nm における吸収係数  $\mu_{a, 760}$ 、波長 795 nm における吸収係数  $\mu_{a, 795}$ 、波長 830 nm における吸収係数  $\mu_{a, 830}$  をそれぞれ求める。なお、これらの吸収係数  $\mu_{a, \lambda}$  は、例えば拡散方程式を用いて好適に求められる。

#### 【0029】

演算処理部 33 のヘモグロビン濃度演算部 33a は、次の数式（1）によって表される吸収係数  $\mu_{a, \lambda}$  に関する連立方程式を解くことによって、被測定部位 B の酸素化ヘモグロビン濃度（ $C_{HbO_2}$ ）及び脱酸素化ヘモグロビン濃度（ $C_{Hb}$ ）を算出する。なお、 $\mu_{a, \lambda}$  は波長  $\lambda$  における酸素化ヘモグロビンの吸光係数であり、 $\mu_{a, \lambda}$  は波長  $\lambda$  における脱酸素化ヘモグロビンの吸光係数であり、共に既知の値である。また、ヘモグロビン濃度演算部 33a は、これらのヘモグロビン濃度から、総ヘモグロビン濃度（ $C_{HbT}$ ）を算出する。



$t_{Hb}$ )を算出する。ヘモグロビン濃度演算部33aは、必要に応じて、これらのヘモグロビン濃度から酸素飽和度( $SO_2$ )を算出することもできる。

【数1】

$$\mu_{a,\lambda} = \epsilon_{HbO_2,\lambda} C_{HbO_2} + \epsilon_{Hb,\lambda} C_{Hb} \dots (1)$$

【0030】

演算処理部33の指標値演算部33bは、ヘモグロビン濃度演算部33aにおいて算出された酸素化ヘモグロビン濃度及び/または総ヘモグロビン濃度と、被験者の体脂肪量に関するパラメータとに基づいて、BAT量に関する指標値を算出する。ここで、被験者の体脂肪量に関するパラメータとしては、例えば体脂肪率が挙げられる。被験者の体脂肪量に関するパラメータは、パラメータ入力部50から入力され、指標値演算部33bに提供される。本体部70は、例えば不揮発性メモリといった記憶部40を更に備えている。記憶部40は、体脂肪量に関するパラメータと、酸素化ヘモグロビン濃度及び/又は総ヘモグロビン濃度との相関を表すデータを予め記憶しておく。指標値演算部33bは、記憶部40に記憶された相関データを使用して、酸素化ヘモグロビン濃度及び/又は総ヘモグロビン濃度における体脂肪量(主に皮下脂肪)による影響が低減するように補正した数値を、BAT量に関する指標値として算出する。なお、このときの計算方法としては、例えば単変量解析分析法が挙げられる。また、体脂肪率の測定方法としては、例えばキャリパー法、生体電気インピーダンス法(Bioelectrical Impedance Analysis; BIA法)、空気置換法、水中体重秤量法、二重エックス線吸収法(Dual-energyX-ray Absorptiometry; DXA法)などが挙げられる。

【0031】

図3は、記憶部40に記憶される相関の例として、鎖骨上窩の酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{HbO_2}$ )と体脂肪率との相関を表すグラフである。図3において、縦軸は酸素化ヘモグロビン濃度(単位:  $\mu M$ )を示し、横軸は体脂肪率(単位: %)を示している。鎖骨上窩の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関データは、例えば図3に示される近似直線L1によって好適に表される。但し、記憶部40に記憶される相関データは一つの近似直線L1に限定されるものではなく、データ数が増すことによって近似直線が変化してもよい。

【0032】

なお、上記の構成では、指標値演算部33bが酸素化ヘモグロビン濃度及び/または総ヘモグロビン濃度からBAT量に関する指標値を算出しているが、指標値演算部33bは、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータ(例えば吸収係数 $\mu_a$ , など)からBAT量に関する指標値を算出してもよく、このパラメータと酸素化ヘモグロビン濃度及び/または総ヘモグロビン濃度との双方を用いてBAT量に関する指標値を算出してもよい。その場合、記憶部40は、体脂肪量に関するパラメータと、上記パラメータとの相関を表すデータを予め記憶しておくともよい。

【0033】

以上の構成を備える測定装置1Aの動作、および本発明による測定方法の一実施形態について説明する。図4は、本実施形態による測定方法を示すフローチャートである。図4に示されるように、まず、光入射部10から被測定部位Bに近赤外パルス光P(n)を入射する(光入射ステップS11)。次に、光検出部20において、被測定部位Bの内部を伝搬した近赤外パルス光P(n)の光強度を検出する(光検出ステップS12)。

【0034】

続いて、光検出部20での検出結果に基づく時間分解分光計測法により、演算部30が、被測定部位Bの酸素化ヘモグロビン濃度及び/又は総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータ(例えば吸収係数 $\mu_a$ , など)のうち少なくとも一つの数値を求める。そして、演算部30は、この少なくとも一つの数値から、BAT量に関する指標値を算出する(演算ステップS13)。このとき、パラメータ入力部50から入力される体脂肪量に関するパラメータと、記憶

部 40 に記憶されており上記少なくとも一つの数値との相関を表すデータを使用して、体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、B A T 量に関する指標値とするとよい。

#### 【0035】

以上の構成を備える本実施形態の測定装置 1 A 及び測定方法によって得られる効果について説明する。前述したように、現在、P E T 装置を用いて F D G の組織集積度を計測することにより、B A T の活性度を評価できることが発明者らによって見出されている。しかしながら、P E T 装置を用いるこのような方法では、長時間の寒冷負荷を被験者に与えて B A T を活性化させる必要があり、また、F D G を注射後、撮影までの間に 1 時間ほど安静にしている必要があり、被験者が放射線を受ける必要もあるので、被験者への負担が大きい。更には、測定可能な時期が冬期に限定される。

10

#### 【0036】

本発明者らは、研究の末、酸素化ヘモグロビン濃度及び総ヘモグロビン濃度と B A T 量との間に、後述する実施例に示されるような有意な相関が存在することを見出した。本発明者らの知見によれば、B A T には毛細血管が多く存在しており、活性化すると血液量が増し、W A T よりも血液量が多くなる。従って、B A T の活性値 (F D G 集積度の最大値、 $SUV_{max}$ ) が高いほど血液量が増すと考えられる。また、本実施形態の測定装置 1 A 及び測定方法では、演算部 30 及び演算ステップ S 13 において、近赤外分光計測法の一つである時間分解分光計測法によって求められた酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、これらに応じて増減する吸収係数などのパラメータ (第 1 のパラメータ) のうち少なくとも一つの数値に基づいて、B A T 量に関する指標値を算出している。このように近赤外分光計測法を用いて非侵襲的に測定することにより、寒冷負荷を与える必要がなく、常温下で短時間 (例えば 5 分間) の測定が可能となる。また、被験者が放射線を受ける必要がない。従って、本実施形態の測定装置 1 A 及び測定方法によれば、被験者の負担を格段に軽減することができる。更には、測定可能な時期が限定されない。そして、このような簡便な方法が普及すれば、被験者が負担なく B A T 量を測定することができ、成人の肥満解消法の開発や評価など、人体の B A T に関する研究を進展させることができる。

20

#### 【0037】

また、一般的に P E T 装置は高価且つ大型である。これに対し、本実施形態の測定装置 1 A のように、近赤外分光計測装置は P E T 装置と比較して安価且つ小型に構成されることができる。従って、本実施形態の測定装置 1 A 及び測定方法によれば、B A T の測定を極めて簡易に行うことができる。

30

#### 【0038】

なお、非特許文献 1 においても近赤外分光計測法を用いているが、非特許文献 1 では培養細胞を測定対象とし、水の温度に着目して細胞の温度計測を行っている。これに対し、本実施形態による測定装置 1 A 及び測定方法は、ヘモグロビン濃度等と B A T 量との関係に着目し、B A T 量の定量化を目的としている点で、非特許文献 1 に記載された方法とは異なる。

#### 【0039】

また、本実施形態のように、演算部 30 及び演算ステップ S 13 では、体脂肪量に関するパラメータ (第 2 のパラメータ) とヘモグロビン濃度等との相関を表すデータを使用して、ヘモグロビン濃度等における体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、B A T 量に関する指標値としてもよい。

40

#### 【0040】

近赤外分光計測法により測定されたヘモグロビン濃度等は、皮下脂肪などの白色脂肪組織 (W A T) の影響を受けやすい。すなわち、W A T の吸光度は筋肉と比較して極めて小さく、また、W A T 量すなわち体脂肪量の個人差が大きいので、体脂肪が多い人ほどヘモグロビン濃度は低く、体脂肪が少ない人ほどヘモグロビン濃度は高く見積もられてしまう傾向がある。また、B A T がエネルギー消費を亢進するので、B A T の活性値が高い人ほ

50

ど体脂肪が少ない傾向がある。従って、体脂肪量の個人差が、ヘモグロビン濃度等の値としてそのまま反映されてしまうおそれがある。本実施形態の測定装置 1 A 及び測定方法では、例えば体脂肪率といった体脂肪量に関するパラメータと、ヘモグロビン濃度等との相関を表すデータを使用して、ヘモグロビン濃度等に含まれる体脂肪量による影響が低減するように数値を補正し、その補正後の数値を B A T 量に関する指標値とする。これにより、体脂肪量による指標値への影響を抑えて、B A T 量を更に精度良く評価することができる。

#### 【 0 0 4 1 】

##### ( 第 1 実施例 )

続いて、本発明者らが、複数の被験者の B A T 活性値とヘモグロビン濃度等との相関を調べた結果について説明する。この実験では、被験者 1 5 名に対し、寒冷刺激を行わず、常温 ( 2 7 度 ) の部屋において各 5 分間安静状態とし、B A T 近傍部である左右の鎖骨上窩と、対照部位である左右の鎖骨下部及び三角筋とのそれぞれにおけるヘモグロビン濃度を時間分解分光計測装置を用いて測定した。また、同一被験者に対し、寒冷刺激 ( 2 時間 1 9 の部屋で足裏を氷嚢で冷やす ) を与えたのち、P E T 装置を用いて F D G の組織集積度を計測することにより、鎖骨上窩 ( B A T 近傍 ) における B A T の活性度 (  $SUV_{max}$  ) を求めた。

#### 【 0 0 4 2 】

なお、1 5 名の被験者の P E T 画像を B A T 検出者と B A T 非検出者とに分けたところ、B A T 検出者は 6 名、B A T 非検出者は 9 名であった。以下の表 1 は、B A T 検出者及び B A T 非検出者それぞれの特性を示す表である。

【 表 1 】

項目	B A T 検出者	B A T 非検出者
対象数 ( 人 )	6	9
年齢 ( 歳 )	2 1 . 5 ± 1 . 4	2 5 . 1 ± 2 . 8
身長 ( c m )	1 7 1 . 5 ± 3 . 4	1 7 5 . 2 ± 6 . 9
体重 ( k g )	6 0 . 6 ± 5 . 3	6 7 . 1 ± 7 . 4
B M I ( k g / m <sup>2</sup> )	2 0 . 6 ± 1 . 1	2 1 . 9 ± 2 . 1
体脂肪率 ( % )	1 3 . 3 ± 1 . 8	1 5 . 5 ± 4 . 6
B A T 活性値 $SUV_{max}$	7 . 9 ± 5 . 2	1 . 5 ± 0 . 4

#### 【 0 0 4 3 】

図 5 ~ 図 7 は、酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  と B A T の活性度  $SUV_{max}$  との関係を表すグラフである。図 5 は鎖骨上窩における関係を示しており、図 6 は鎖骨下部における関係を示しており、図 7 は三角筋における関係を示している。縦軸は酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  ( 単位 :  $\mu M$  ) を表し、横軸は活性度  $SUV_{max}$  の常用対数値を表している。なお、図 5 以降の図中において、x 及び y を含む関係式は近似直線を表す式であり、R は近似直線の相関係数である。

#### 【 0 0 4 4 】

図 5 ~ 図 7 に示されるように、何れの被測定部位においても、酸素化ヘモグロビン濃度と B A T の活性度  $SUV_{max}$  との間に或る程度の相関が見出された。すなわち、B A T が存在する鎖骨上窩だけでなく、B A T が殆ど存在しない鎖骨下部及び三角筋においても、酸素化ヘモグロビン濃度が大きいほど、活性度  $SUV_{max}$  も大きくなった。但し、B A T が存在する鎖骨上窩においては、その相関が他の被測定部位よりも強く、有意な相関があるといえる。

#### 【 0 0 4 5 】

また、本実施例では、酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  と体脂肪率との相関を調べるため、各被験者の体脂肪率を計測した。図 8 ~ 図 1 0 は、酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  と体脂肪率との相関を表すグラフである。図 8 は鎖骨上窩における関係を示しており、図 9 は鎖骨下部における関係を示しており、図 1 0 は三角筋における関係を示している

。縦軸は酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  (単位:  $\mu M$ ) を表し、横軸は体脂肪率 (単位: %) を表している。

【0046】

図8～図10に示されるように、何れの被測定部位においても、算出された酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  の値と体脂肪率との間に或る程度の相関が見られた。これは、前述したように、近赤外分光計測法により測定されたヘモグロビン濃度がWATの影響を受けやすいためであると考えられる。そこで、本実施例では、以下に述べる方法(単変量解析)を用いて、酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  における体脂肪率による影響が低減されるように補正を行った。

【0047】

図11は、酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  と体脂肪率との典型的な相関を表すグラフである。図11に示されるように、多くの場合、酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  と体脂肪率とは線形な関係を有する。いま、被験者全員の体脂肪率  $x$  (%) と酸素化ヘモグロビン濃度  $y$  ( $\mu M$ ) との関係を、

$$y = ax + b \quad \cdots (2)$$

とする。例えば、或る被験者の体脂肪率  $x$  を15%として上式(2)に代入すると、当該被験者の酸素化ヘモグロビン濃度の理論値  $C_1$  は

$$15x + b = C_1 \quad \cdots (3)$$

となる。当該被験者の酸素化ヘモグロビン濃度の実測値  $C_2$  から理論値  $C_1$  を差し引くと、残差  $D$  が生じる。なお、この残差  $D$  は、体脂肪率が0%である場合の酸素化ヘモグロビン濃度に相当する。

$$C_2 - C_1 = D \quad \cdots (4)$$

ここで、被験者全員の体脂肪率の平均値  $x_0$  に  $a$  を乗じ  $b$  を加えることにより、酸素化ヘモグロビン濃度の平均値  $y_0$  が算出される。

$$y_0 = ax_0 + b \quad \cdots (5)$$

平均値  $y_0$  に当該被験者の残差  $D$  を加えることにより、補正された酸素化ヘモグロビン濃度値  $C_3$  が算出される。

$$C_3 = D + y_0 = D + (ax_0 + b) \quad \cdots (6)$$

以上の計算によって、体脂肪率による影響が低減されるように補正された酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  が得られる。

【0048】

なお、ヘモグロビン濃度等の補正方法は上記に限定されない。例えば、体脂肪率に代えて、体脂肪量に関する他のパラメータを用いて補正を行っても良い。他のパラメータとしては、例えば皮下脂肪厚さや分光特性から推定された脂肪量などが挙げられる。図12は、非特許文献6に記載された、皮下脂肪厚さと測定感度との関係の一例を示すグラフである。このような関係を用いて、ヘモグロビン濃度等を補正してもよい。例えば、皮下脂肪厚が5mmであるときの測定感度が0.7である場合、計測されたヘモグロビン濃度等を測定感度0.7で除算することによって、皮下脂肪0mmのときの(すなわち、皮下脂肪厚さの影響が除かれた)ヘモグロビン濃度等を得ることができる。

【0049】

図13～図15は、補正後の酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  と体脂肪率との関係を表すグラフである。図13は鎖骨上窩における関係を示しており、図14は鎖骨下部における関係を示しており、図15は三角筋における関係を示している。縦軸は補正後の酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  (単位:  $\mu M$ ) を表し、横軸は体脂肪率 (単位: %) を表している。図13～図15を参照すると、近似直線の傾き及び相関係数  $R$  が極めて小さくなっており、酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  が体脂肪率に殆ど影響されていないことがわかる。

【0050】

図16～図18は、補正後の酸素化ヘモグロビン濃度  $C_{HbO_2}$  とBATの活性度  $SUV_{max}$  との関係を表すグラフである。図16は鎖骨上窩における関係を示しており、図

10

20

30

40

50

17は鎖骨下部における関係を示しており、図18は三角筋における関係を示している。縦軸は酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ （単位： $\mu M$ ）を表し、横軸は活性度 $SUV_{max}$ の常用対数値を表している。図16～図18を参照すると、BATが存在する鎖骨上窩のみにおいて、酸素化ヘモグロビン濃度とBATの活性度 $SUV_{max}$ との間に強い相関が見出された。従って、補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ に基づいて、BATの活性度 $SUV_{max}$ を精度良く評価することができる。

#### 【0051】

また、前述の表1に示された6名のBAT検出者と9名のBAT非検出者との間で補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ を比較したところ、BATが存在する鎖骨上窩においてのみ、BAT検出者の値が有意に高かった。図19はその比較を示すグラフであり、(a)は鎖骨上窩、(b)は鎖骨下部、(c)は三角筋における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ （単位： $\mu M$ ）の平均値を表している。図19を参照すると、BATが存在する鎖骨上窩においてのみ、BAT検出者の補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ がBAT非検出者よりも有意に高いことがわかる。また、鎖骨上窩においてのみ、補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ とBATの活性度 $SUV_{max}$ との間に強い相関関係が認められた。BATが殆ど存在しない部位（鎖骨下部及び三角筋上）では、このような傾向は認められなかった。

#### 【0052】

本実施例では、寒冷刺激を被験者に与えてPETにより測定されたBATの活性値 $SUV_{max}$ と酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ との相関が示されたが、寒冷刺激という一定負荷のもとに生じた活性値 $SUV_{max}$ は、PETにより定量化されたBAT量と見なすことができる。すなわち、本実施例の結果は、BATが存在する鎖骨上窩において、時間分解分光計測による酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ が、BATに存在する多数の毛細血管を反映していることを示すものである。言い換えれば、本実施例の結果は、酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ がBATを量的に評価できることを示している。従って、時間分解分光計測による酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ を、BAT量に関する指標値とすることができる。また、例えば体脂肪率といった体脂肪量に関するパラメータを用いて補正された酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ は、より精度が高い指標値として用いられる。

#### 【0053】

図20～図22は、体脂肪率により補正された総ヘモグロビン濃度 $C_{tHb}$ と、BATの活性度 $SUV_{max}$ との関係を表すグラフである。図20は鎖骨上窩における関係を示しており、図21は鎖骨下部における関係を示しており、図22は三角筋における関係を示している。縦軸は総ヘモグロビン濃度 $C_{tHb}$ （単位： $\mu M$ ）を表し、横軸は活性度 $SUV_{max}$ の常用対数値を表している。図20～図22を参照すると、酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ の場合と同様に、BATが存在する鎖骨上窩のみにおいて、総ヘモグロビン濃度 $C_{tHb}$ とBATの活性度 $SUV_{max}$ との間に強い相関が見出された。従って、総ヘモグロビン濃度 $C_{tHb}$ もまた、BAT量に関する指標値として取り扱うことができる。

#### 【0054】

また、酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ や総ヘモグロビン濃度 $C_{tHb}$ を算出する際に用いられるパラメータ、例えば吸収係数 $\mu_a$ もまた、酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ や総ヘモグロビン濃度 $C_{tHb}$ の増減に応じて増減するので、BATの活性度 $SUV_{max}$ との間に強い相関があることは明らかである。従って、このようなパラメータもBAT量に関する指標値として取り扱うことができる。

#### 【0055】

図23～図25は、吸収係数 $\mu_a$ とBATの活性度 $SUV_{max}$ との関係を表すグラフである。図23は鎖骨上窩における関係を示しており、図24は鎖骨下部における関係を示しており、図25は三角筋における関係を示している。縦軸は吸収係数 $\mu_a$ （単位： $cm^{-1}$ ）を表し、横軸は活性度 $SUV_{max}$ の常用対数値を表している。なお、吸収係数

$\mu_a$  は、波長 800 nm での数値である。

【0056】

図23～図25に示されるように、何れの被測定部位においても、吸収係数  $\mu_a$  と B A T の活性度  $SUV_{max}$  との間に或る程度の相関が見出された。すなわち、B A T が存在する鎖骨上窩だけでなく、B A T が殆ど存在しない鎖骨下部及び三角筋においても、吸収係数  $\mu_a$  が大きいほど、活性度  $SUV_{max}$  も大きくなった。但し、B A T が存在する鎖骨上窩においては、その相関が他の被測定部位よりも強く、有意な相関があるといえる。

【0057】

また、吸収係数  $\mu_a$  と体脂肪率との相関を調べるため、各被験者の体脂肪率を計測した。図26～図28は、吸収係数  $\mu_a$  と体脂肪率との相関を表すグラフである。図26は鎖骨上窩における関係を示しており、図27は鎖骨下部における関係を示しており、図28は三角筋における関係を示している。縦軸は吸収係数  $\mu_a$  (単位:  $cm^{-1}$ ) を表し、横軸は体脂肪率 (単位: %) を表している。

【0058】

図26～図28に示されるように、何れの被測定部位においても、算出された吸収係数  $\mu_a$  の値と体脂肪率との間に或る程度の相関が見られた。これは、近赤外分光計測法により測定された吸収係数が W A T の影響を受けやすいためであると考えられる。そこで、前述した単変量解析を用いて、吸収係数  $\mu_a$  における体脂肪率による影響が低減されるように補正を行った。

【0059】

図29～図31は、補正後の吸収係数  $\mu_a$  と B A T の活性度  $SUV_{max}$  との関係を表すグラフである。図29は鎖骨上窩における関係を示しており、図30は鎖骨下部における関係を示しており、図31は三角筋における関係を示している。縦軸は吸収係数  $\mu_a$  (単位:  $cm^{-1}$ ) を表し、横軸は活性度  $SUV_{max}$  の常用対数値を表している。図29～図31を参照すると、B A T が存在する鎖骨上窩のみにおいて、吸収係数  $\mu_a$  と B A T の活性度  $SUV_{max}$  との間に強い相関が見出された。従って、補正後の吸収係数  $\mu_a$  に基づいて、B A T の活性度  $SUV_{max}$  を精度良く評価できることが示された。なお、吸収係数  $\mu_a$  の補正方法は単変量解析に限定されない。例えば、体脂肪率に代えて、体脂肪量に関する他のパラメータを用いて補正を行っても良い。他のパラメータとしては、例えば皮下脂肪厚さや分光特性から推定された脂肪量などが挙げられる。

【0060】

(第2実施形態)

図32は、本発明による測定装置の第2実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。本実施形態の測定装置1Bは、第1実施形態の測定装置1Aの演算部30に代えて、演算部30Bを備えている。この演算部30Bは、第1実施形態の演算部30の演算処理部33に代えて、演算処理部35を含む。演算処理部35は、ヘモグロビン濃度演算部35a及び指標値演算部35bを含む。ヘモグロビン濃度演算部35aは、被測定部位Bの吸光特性を表すパラメータを生体光学特性計測部32から取得し、所定の演算を行うことによって、被測定部位Bにおける脱酸素化ヘモグロビン濃度 ( $C_{Hb}$ ) を算出する。なお、脱酸素化ヘモグロビン濃度 ( $C_{Hb}$ ) を算出方法は第1実施形態と同様である。また、測定装置1Bは、測定装置1Aと異なり、記憶部40及びパラメータ入力部50を備えていない。

【0061】

本実施形態では、生体光学特性計測部32が、時間波形計測部31によって得られた時間波形に基づいて、被測定部位Bの散乱係数  $\mu'_s$  を算出する。なお、以下の記載において、散乱係数  $\mu'_s$  は換算散乱係数を含む概念である。そして、指標値演算部35bは、被測定部位Bの散乱係数  $\mu'_s$  を生体光学特性計測部32から取得し、ヘモグロビン濃度演算部35aにおいて算出された脱酸素化ヘモグロビン濃度 ( $C_{Hb}$ )、及び、生体光学特性計測部32において算出された散乱係数  $\mu'_s$  のうち少なくとも一方の数値から、B A T 量に関する指標値を算出する。

## 【0062】

なお、本実施形態の測定装置1Bの動作および測定方法に関するフローチャートは、図4と同様となる。但し、本実施形態では、ステップS13において、散乱係数 $\mu'_s$ 及び脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )のうち少なくとも一方の数値から、BAT量に関する指標値を算出する。

## 【0063】

以下に示す実施例のように、本発明者らは、研究の末、散乱係数 $\mu'_s$ 及び脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )とBAT量との間に有意な相関が存在することを見出した。従って、以上に説明した本実施形態の測定装置1B及び測定方法によれば、第1実施形態と同様に、被験者の負担を格段に軽減することができ、且つBATの測定を極めて簡易に行うことができる。

10

## 【0064】

## (第2実施例)

続いて、本発明者らが、複数の被験者のBAT活性値と散乱係数 $\mu'_s$ 及び脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )との相関を調べた結果について説明する。この実験は、第1実施例と同様の方法により行われた。図33～図35は、散乱係数 $\mu'_s$ とBATの活性度 $SUV_{max}$ との関係を表すグラフである。図33は鎖骨上窩における関係を示しており、図34は鎖骨下部における関係を示しており、図35は三角筋における関係を示している。縦軸は散乱係数 $\mu'_s$ (単位： $cm^{-1}$ )を表し、横軸は活性度 $SUV_{max}$ の常用対数値を表している。なお、散乱係数 $\mu'_s$ は、波長760nmでの数値である。

20

## 【0065】

図33～図35を参照すると、BATが存在する鎖骨上窩のみにおいて、散乱係数 $\mu'_s$ とBATの活性度 $SUV_{max}$ との間に強い相関が見出された。従って、散乱係数 $\mu'_s$ に基づいて、BATの活性度 $SUV_{max}$ を精度良く評価できることが示された。

## 【0066】

また、散乱係数 $\mu'_s$ と体脂肪率との相関を調べるため、各被験者の体脂肪率を計測した。図36～図38は、散乱係数 $\mu'_s$ と体脂肪率との相関を表すグラフである。図36は鎖骨上窩における関係を示しており、図37は鎖骨下部における関係を示しており、図38は三角筋における関係を示している。縦軸は散乱係数 $\mu'_s$ (単位： $cm^{-1}$ )を表し、横軸は体脂肪率(単位：%)を表している。

30

## 【0067】

図36～図38に示されるように、何れの被測定部位においても、算出された散乱係数 $\mu'_s$ の値と体脂肪率との間には殆ど相関が見られなかった。これは、BAT量と散乱係数 $\mu'_s$ との間の相関はBAT細胞に含まれるミトコンドリアに起因し、体脂肪率は散乱係数 $\mu'_s$ に影響を及ぼさないからであると考えられる。従って、散乱係数 $\mu'_s$ からBAT量に関する指標値を算出する場合には、体脂肪率による補正を行わなくても精度良く算出することができる。

## 【0068】

図39は、脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )とBATの活性度 $SUV_{max}$ との関係を表すグラフであって、鎖骨上窩における関係を示している。縦軸は脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )(単位： $\mu M$ )を表し、横軸は活性度 $SUV_{max}$ の常用対数値を表している。図39を参照すると、BATが存在する鎖骨上窩において、脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )とBATの活性度 $SUV_{max}$ との間に強い相関が見出された。従って、脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )に基づいて、BATの活性度 $SUV_{max}$ を精度良く評価できることが示された。

40

## 【0069】

また、脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )と体脂肪率との相関を調べるため、各被験者の体脂肪率を計測した。図40は、脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )と体脂肪率との相関を表すグラフであって、鎖骨上窩における関係を示している。縦軸は脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )(単位： $\mu M$ )を表し、横軸は体脂肪率(単位：%)を表してい

50

る。図40に示されるように、算出された脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )の値と体脂肪率との間には殆ど相関が見られなかった。従って、脱酸素化ヘモグロビン濃度( $C_{Hb}$ )からBAT量に関する指標値を算出する場合には、体脂肪率による補正を行わなくても精度良く算出することができる。

【0070】

(第3実施形態)

図41は、本発明による測定装置の第3実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。本実施形態の測定装置1Cは、第1実施形態の測定装置1Aの演算部30に代えて、演算部30Cを備えている。この演算部30Cは、第1実施形態の演算部30の構成に加えて、判別部34を更に有している。なお、判別部34を除く演算部30Cの構成は演算部30と同様なので、詳細な説明を省略する。

10

【0071】

判別部34は、演算処理部33の指標値演算部33bからBAT量に関する指標値の提供を受ける。判別部34は、この指標値と所定の閾値とを比較することにより、被験者のBAT量が陰性及び陽性の何れであるかを判別する。具体的には、判別部34は、指標値が閾値を超える場合に陽性と判別し、指標値が閾値を超えない場合に陰性と判別する。この判別結果は、例えば表示装置80においてBAT量に関する指標値とともに表示される。

【0072】

図42は、本実施形態による測定装置1Bの動作および測定方法を示すフローチャートである。図42に示されるように、本実施形態では、第1実施形態による測定方法(図4を参照)に加えて、判別ステップS14を備えている。判別ステップS14では、判別部34が、演算ステップS13において算出されたBAT量に関する指標値と所定の閾値とを比較することにより、被験者のBAT量が陰性及び陽性の何れであるかが判別される。

20

【0073】

本実施形態の測定装置1C及び測定方法によれば、第1実施形態と同様に、被験者の負担を格段に軽減することができ、且つBATの測定を極めて簡易に行うことができる。また、BAT量の陰性と陽性との境界は $SV_{max}$ で約2.0といわれており、現在、陰性か陽性かの判別は、PET画像に基づく放射線技師の目視によって行われている。本実施形態の測定装置1C及び測定方法によれば、前述した第1実施例において述べたようにBAT量を精度良く評価することができるので、BAT量が陰性か陽性かを簡易に且つ精度良く判別することができる。なお、本実施形態の判別部34は、第2実施形態の演算部30Bに設けられることもできる。

30

【0074】

(第3実施例)

本実施形態による効果を検証するために、判別部34(判別ステップS14)での判別結果と、PET画像に基づく目視での判別結果とを用いて、受信者動作特性(Receiver Operating Characteristic Curve; ROC)曲線を作成した。図43~図46にその結果を示す。図43(a)は、酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線である。また、図43(b)は総ヘモグロビン濃度 $C_{tHb}$ 、図44(a)は吸収係数 $\mu_a$ (波長760nm)、図44(b)は吸収係数 $\mu_a$ (波長800nm)、図45(a)は散乱係数 $\mu'_s$ (波長760nm)、図45(b)は散乱係数 $\mu'_s$ (波長800nm)、図46(a)は脱酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{Hb}$ からそれぞれ算出された指標値に基づくROC曲線である。なお、比較のため、図46(b)には、酸素飽和度 $SO_2$ から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線が示されている。なお、図43~図46において、縦軸は陽性度(感度、陽性的中率ともいう)を表し、横軸は偽陰性度(1から特異度(陰性的中率ともいう)を差し引いた値)を表している。また、いずれのROC曲線においても、体脂肪量に関するパラメータによる補正は施されていない。

40

【0075】

50



図４３～図４６に示された各ＲＯＣ曲線Ｇ２１～Ｇ２８の閾値（カットオフポイント）、感性度（陽性的中率）、特異度（陰性的中率）、および的中率（正診率）は次の表２に示されるものとなった。

【表２】

ＲＯＣ 曲線	閾値 (カットオフポイント)	感性度 (陽性的中率)	特異度 (陰性的中率)	的中率 (正診率)
G 2 1	$C_{HbO_2} : 57 \sim 59 \mu M$	100%	100%	100%
G 2 2	$C_{tHb} : 75 \mu M$	100%	94.4%	96.7%
G 2 3	$\mu_a : 0.17 \sim 0.18$ $cm^{-1}$	91.7%	94.4%	93.3%
G 2 4	$\mu_a : 0.17 \sim 0.18$ $cm^{-1}$	91.7%	94.4%	93.3%
G 2 5	$\mu'_s : 6.5 \sim 7 cm^{-1}$	100%	88.9%	93.3%
G 2 6	$\mu'_s : 6.5 \sim 7 cm^{-1}$	100%	88.9%	93.3%
G 2 7	$C_{Hb} : 19.5 \mu M$	91.7%	83.3%	86.7%
G 2 8	$SO_2 : 74\%$	50%	55.6%	53.3%

10

【００７６】

表２に示されるように、酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{HbO_2}$ 、総ヘモグロビン濃度 $C_{tHb}$ 、吸収係数 $\mu_a$ 、散乱係数 $\mu'_s$ 、又は脱酸素化ヘモグロビン濃度 $C_{Hb}$ から算出される指標値を用いた判別結果と、PET画像に基づく目視での判別結果とは、高い確率で一致した。このことから、上記第３実施形態によれば、BAT量が陰性か陽性かを精度良く判別できることがわかる。

20

【００７７】

本発明によるBATの測定方法及び測定装置は、上述した実施形態に限られるものではなく、他に様々な変形が可能である。例えば、上記実施形態では時間分解分光計測法を用いてヘモグロビン濃度を算出しているが、本発明の演算部及び演算ステップにおいて使用される近赤外分光計測法としては、例えば位相変調分光法、空間分解分光法、Micro-beer lambert法など様々な方法が適用可能である。

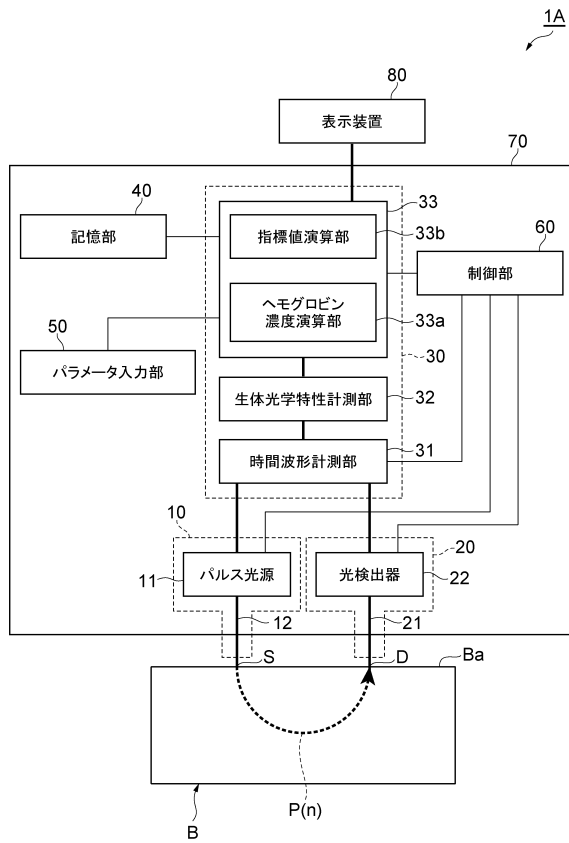
【符号の説明】

【００７８】

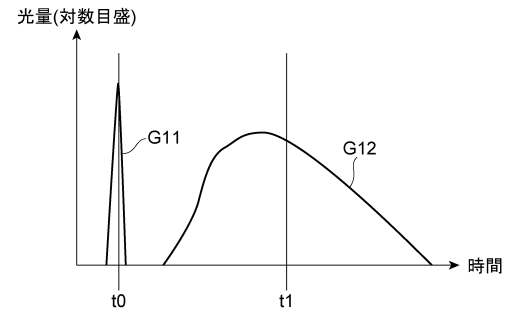
１Ａ…測定装置、１０…光入射部、１１…パルス光源、１２…光入射用光ガイド、２０…光検出部、２１…光検出用光ガイド、２２…光検出器、３０…演算部、３１…時間波形計測部、３２…生体光学特性計測部、３３…演算処理部、３３ａ…ヘモグロビン濃度演算部、３３ｂ…指標値演算部、４０…記憶部、５０…パラメータ入力部、６０…制御部、７０…本体部、８０…表示装置、Ｂ…被測定部位、Ｄ…光検出位置、Ｌ１…近似直線、Ｐ（ｎ）…近赤外パルス光、Ｓ…光入射位置。

30

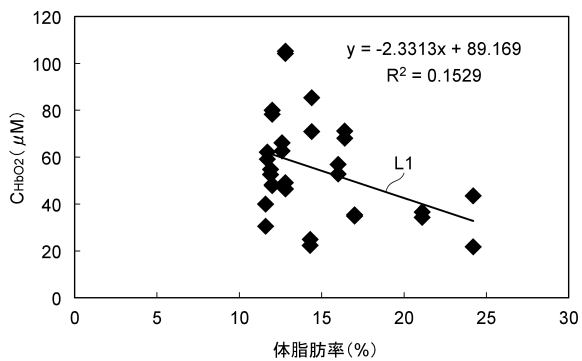
【図 1】



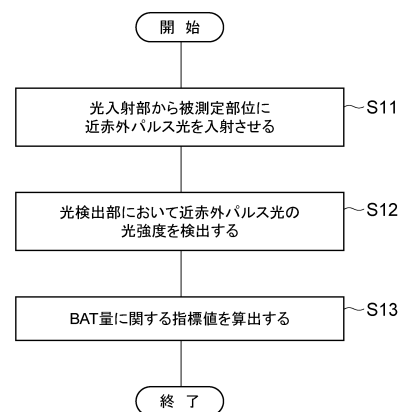
【図 2】



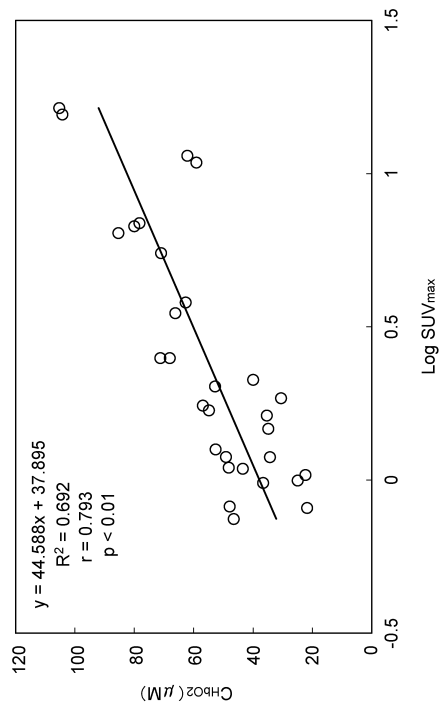
【図 3】



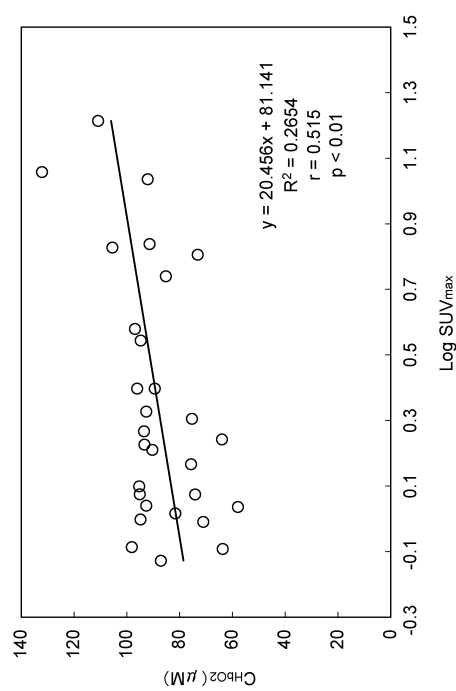
【図 4】



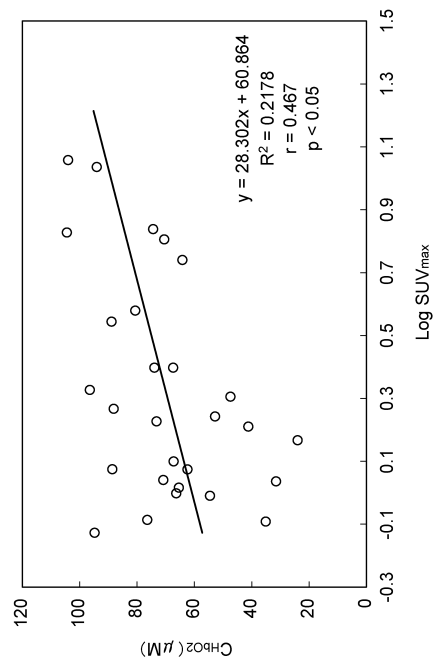
【図 5】



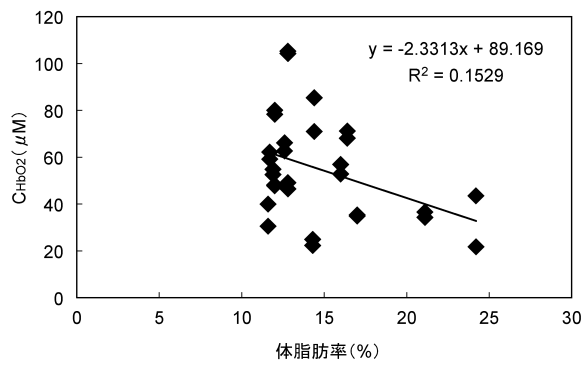
【図 6】



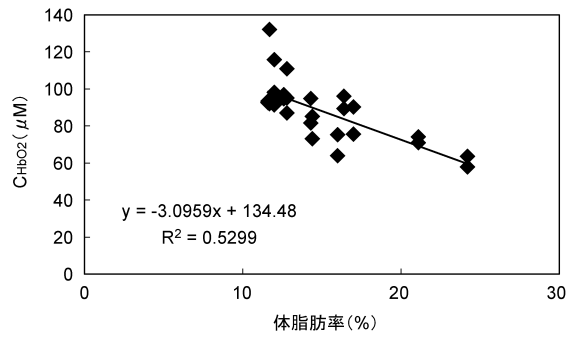
【図 7】



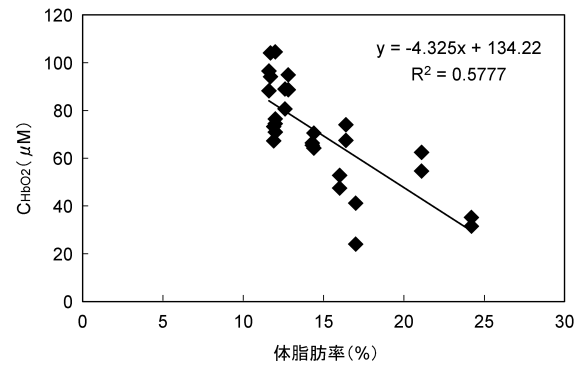
【図 8】



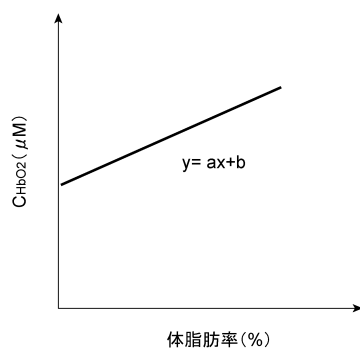
【図 9】



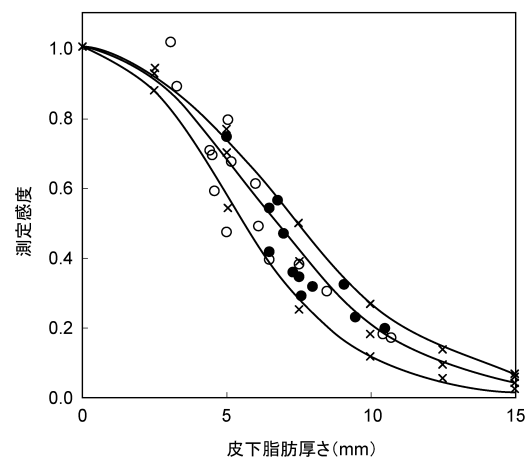
【図 10】



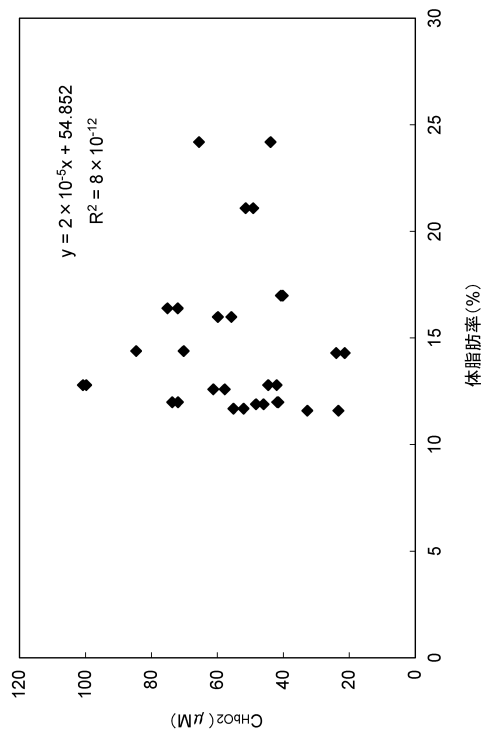
【図 11】



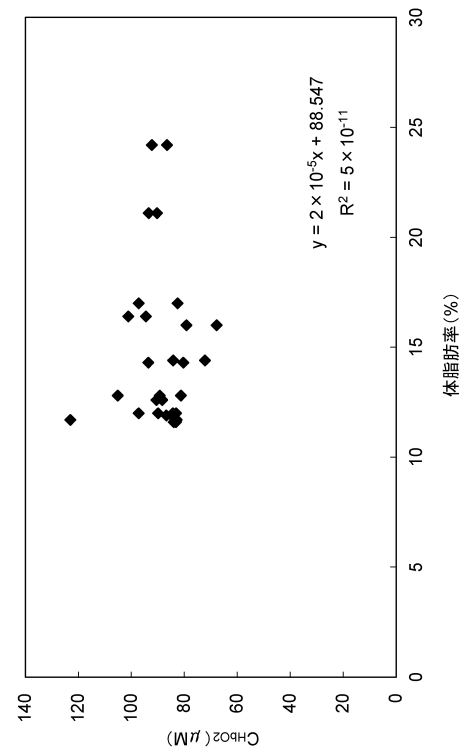
【図 12】



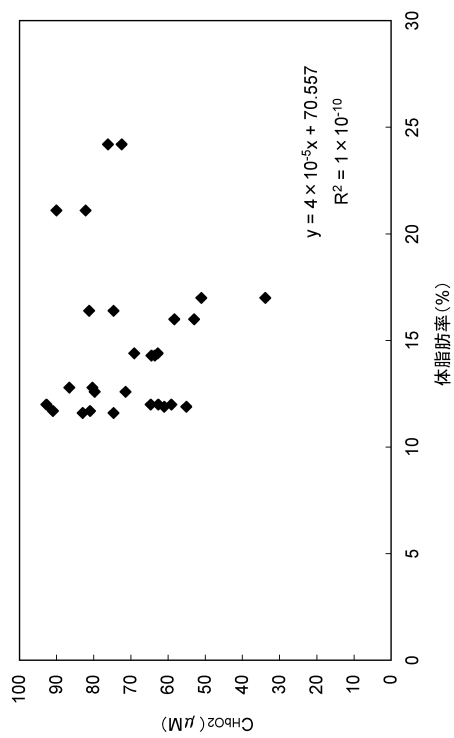
【図 13】



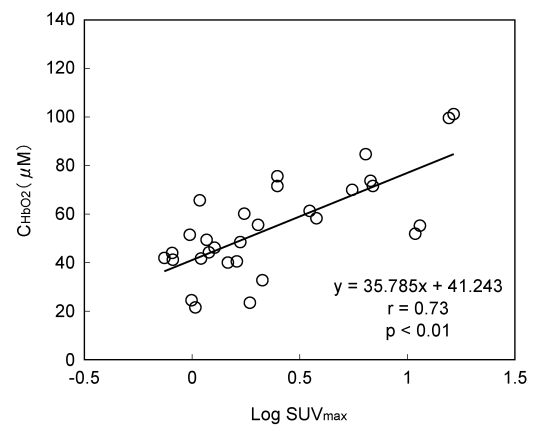
【図 14】



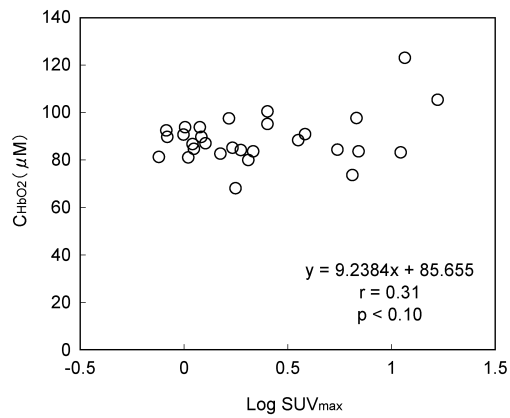
【図 15】



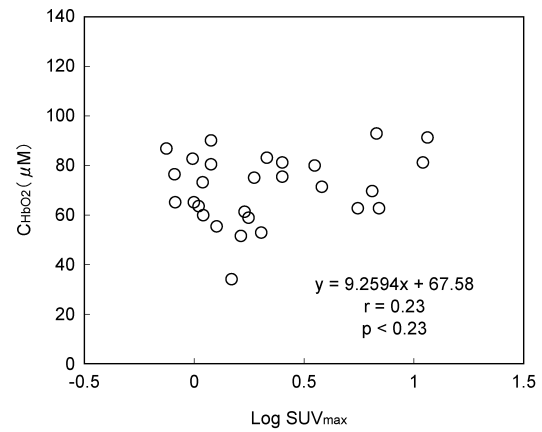
【図 16】



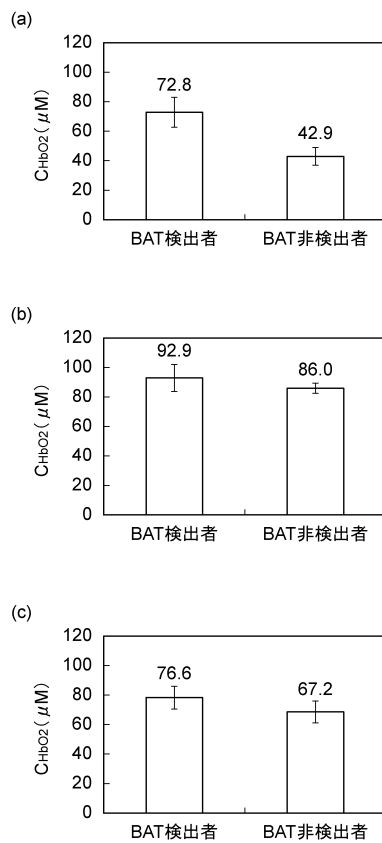
【図 17】



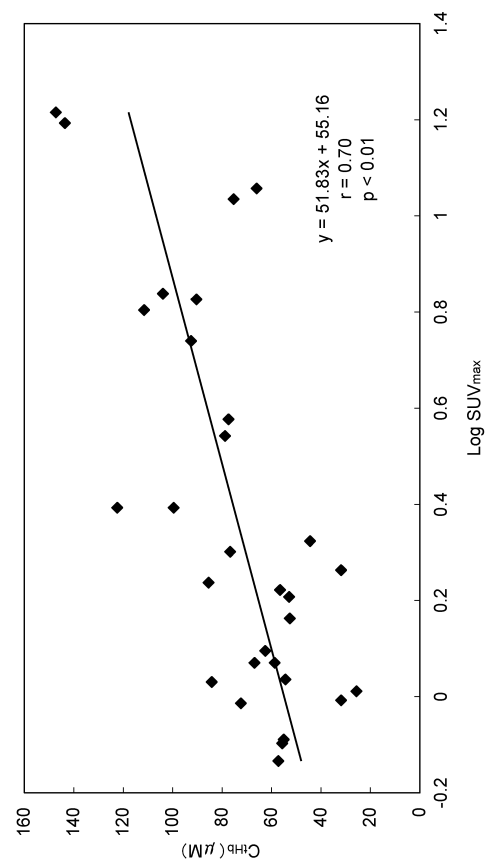
【図 18】



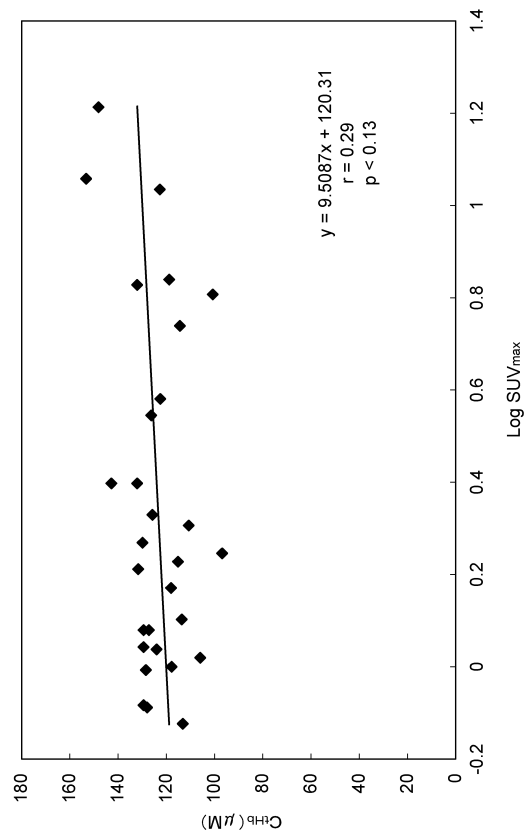
【図 19】



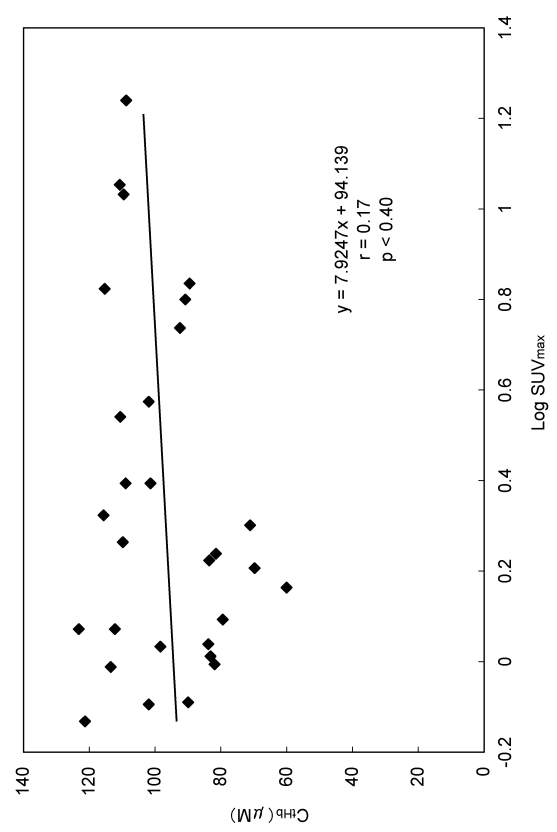
【図 20】



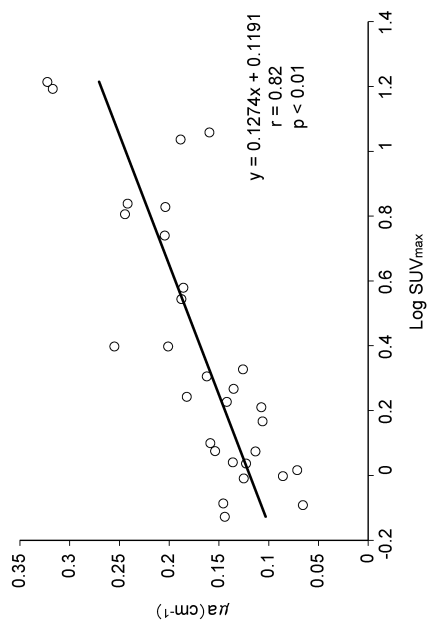
【図 2 1】



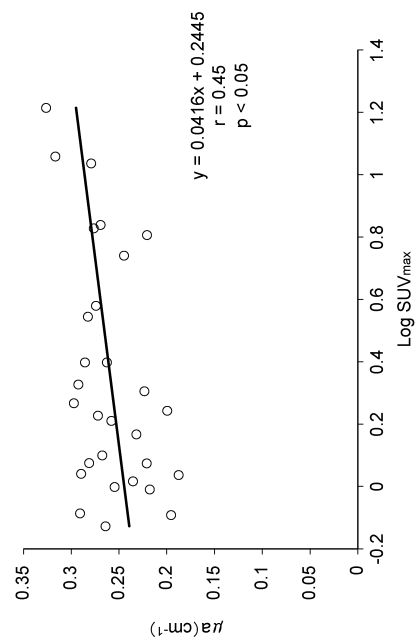
【図 2 2】



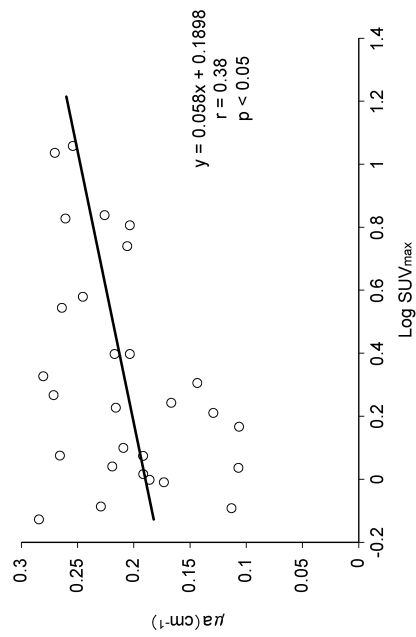
【図 2 3】



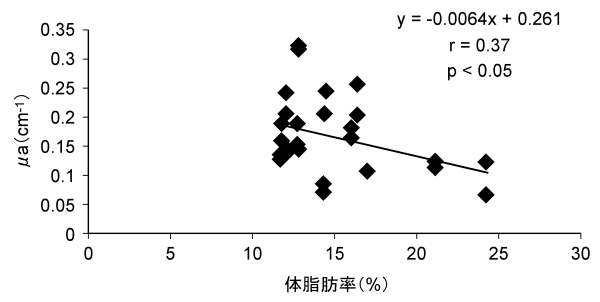
【図 2 4】



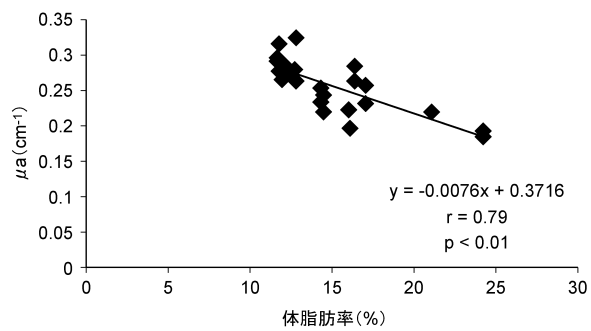
【図 2 5】



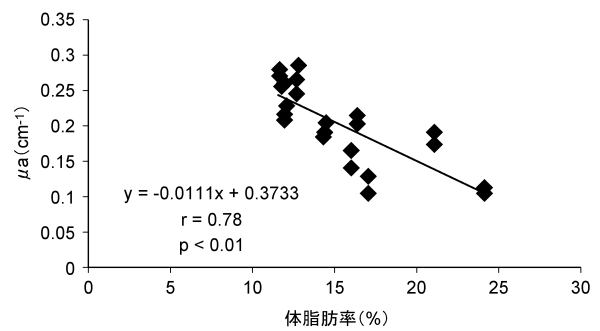
【図 2 6】



【図 2 7】

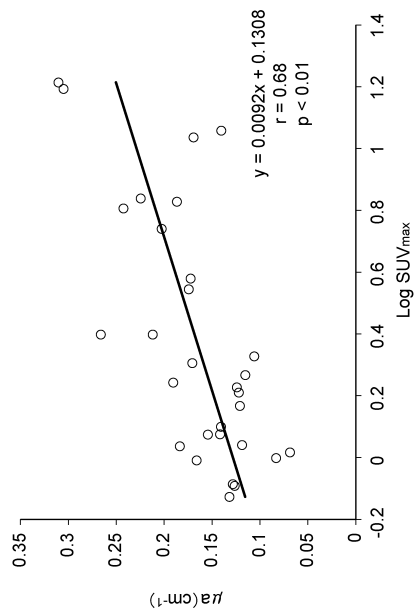


【図 2 8】

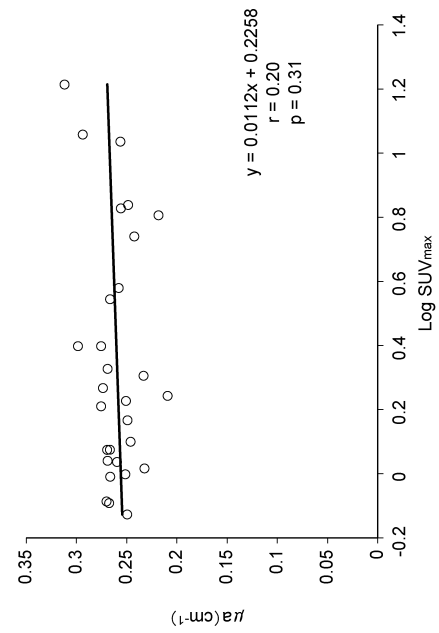




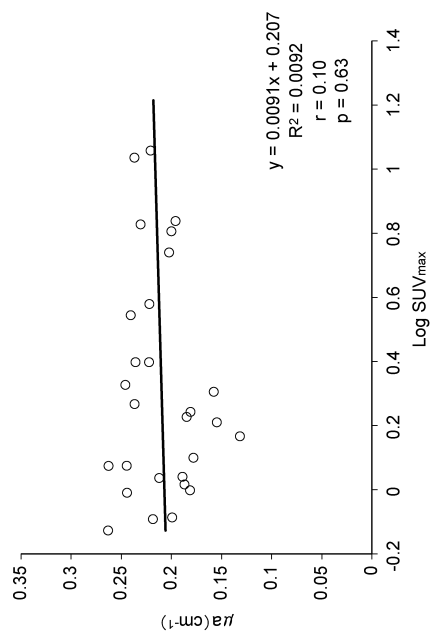
【図 29】



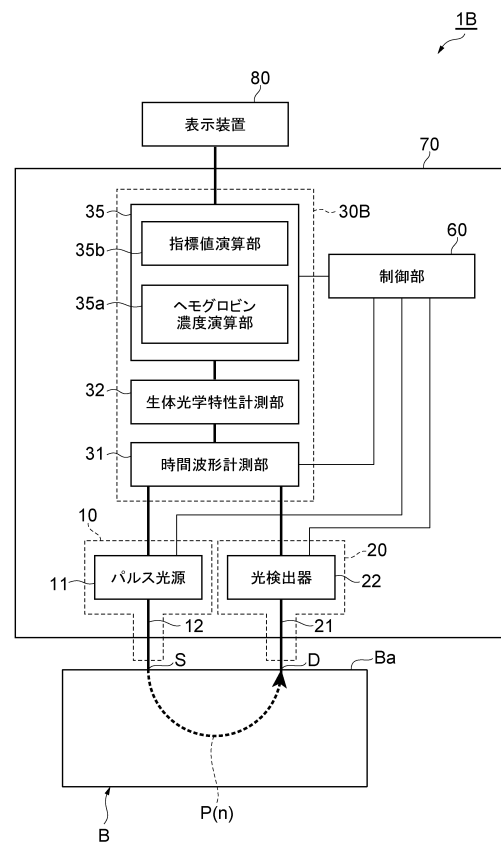
【図 30】



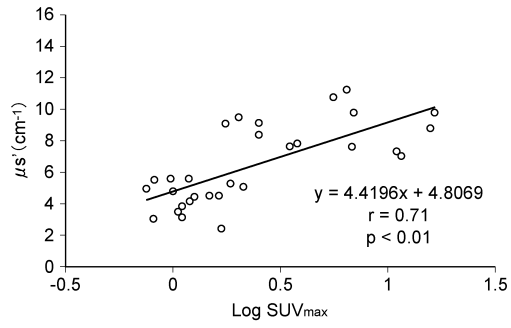
【図 31】



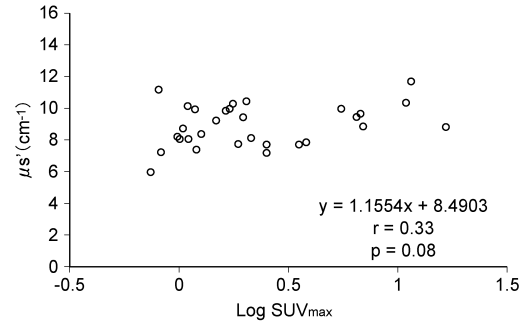
【図 32】



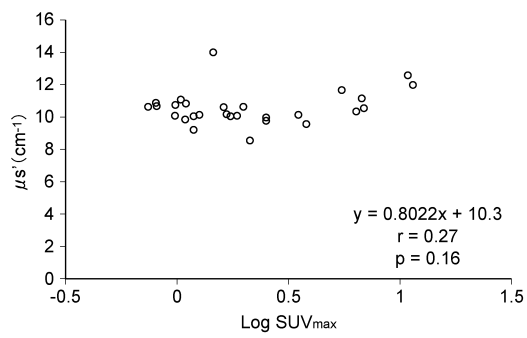
【図 3 3】



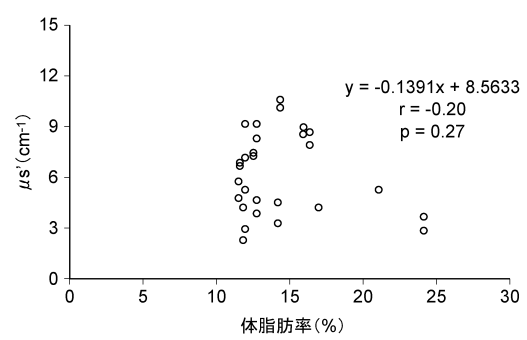
【図 3 4】



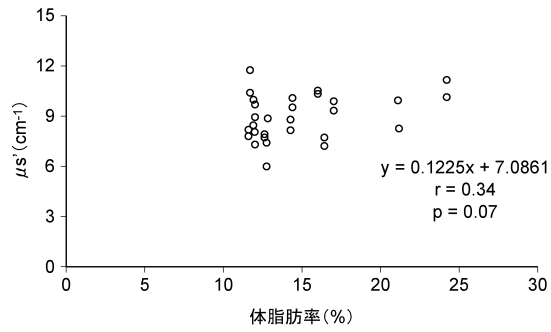
【図 3 5】



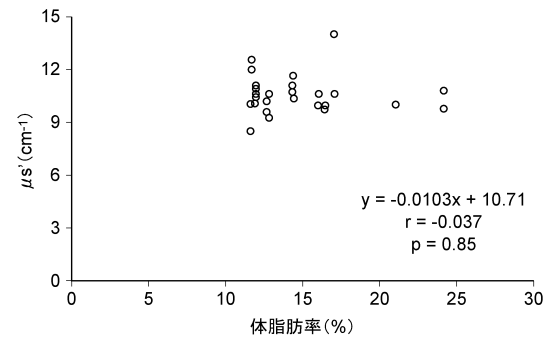
【図 3 6】



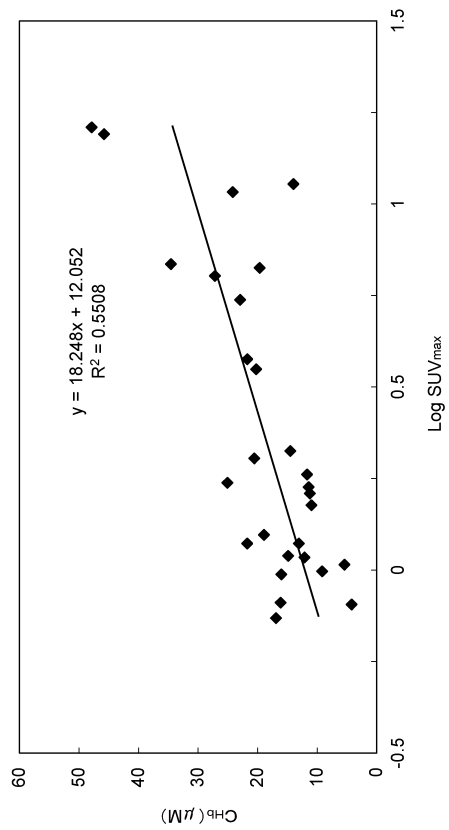
【図 3 7】



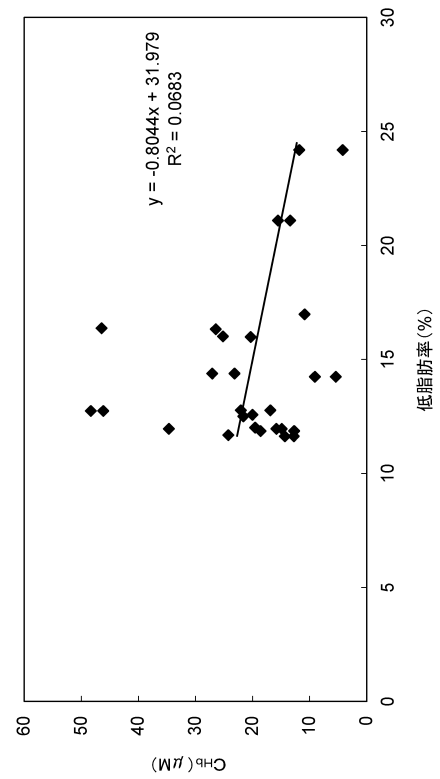
【図 3 8】



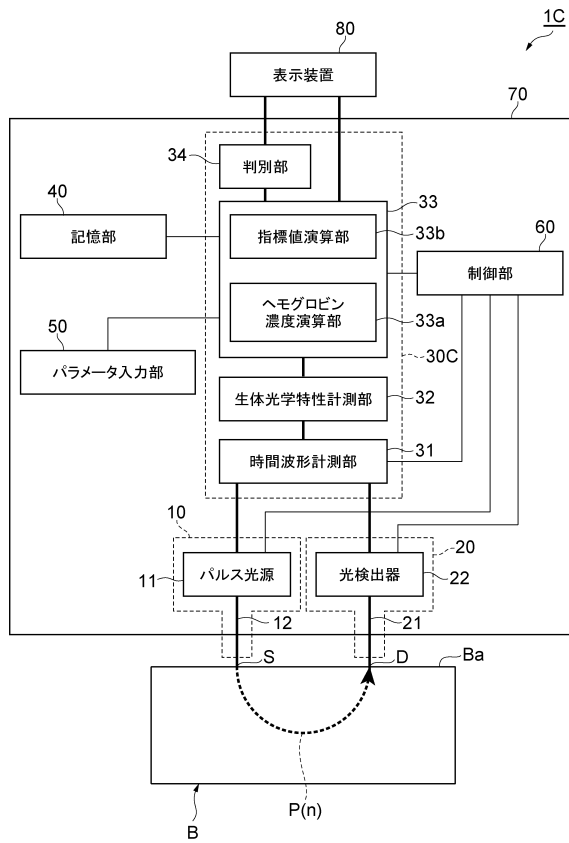
【図 3 9】



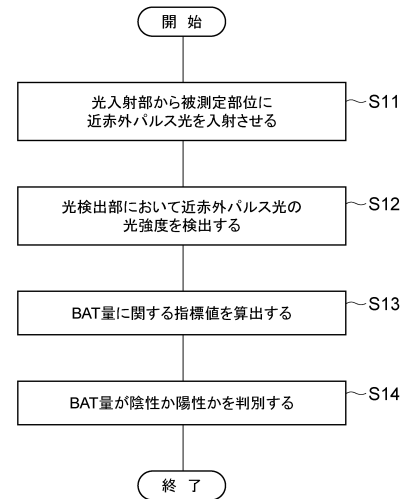
【図 4 0】



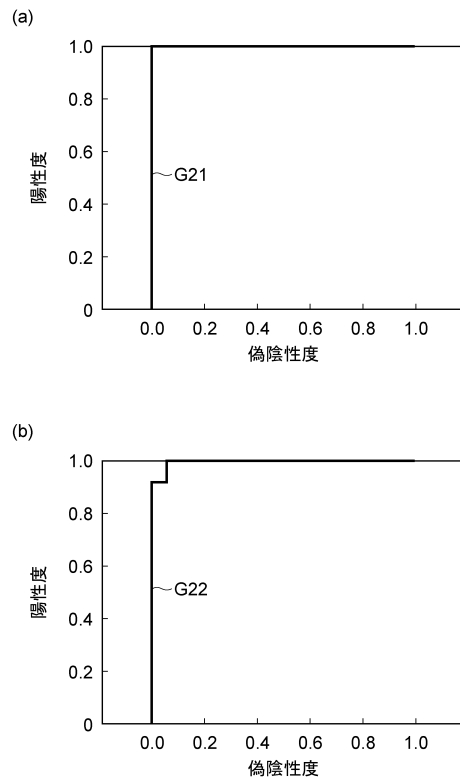
【図 4 1】



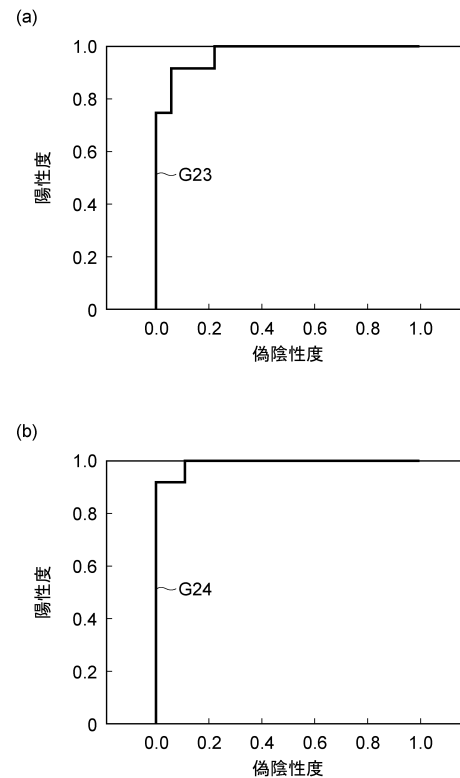
【図 4 2】



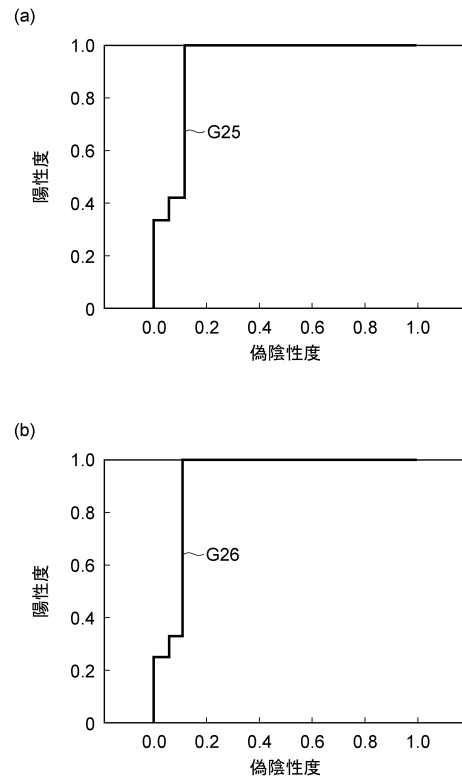
【図 4 3】



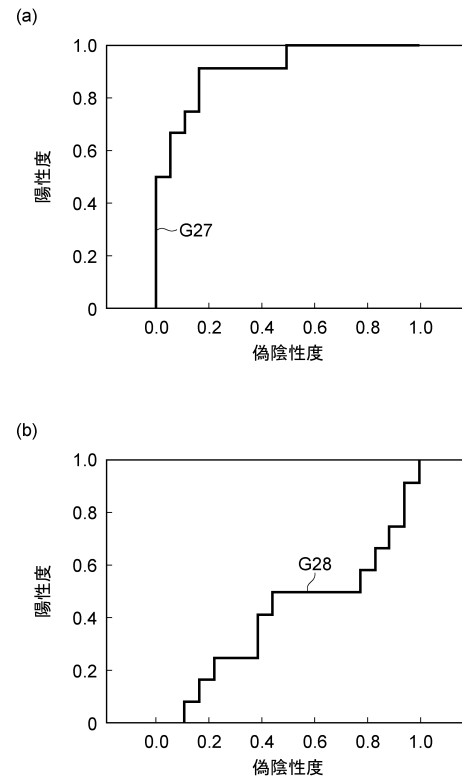
【図 4 4】



【図 4 5】



【図 4 6】



---

フロントページの続き

(72)発明者 浜岡 隆文

東京都新宿区新宿 6 - 1 - 1 学校法人東京医科大学 健康増進スポーツ医学分野内

(72)発明者 二連木 晋輔

京都府京都市伏見区深草向畑町 1 - 1 国立病院機構京都医療センター予防医学研究室内

(72)発明者 斉藤 昌之

北海道札幌市東区北 1 3 条東 3 丁目 天使大学 看護栄養学研究科内

(72)発明者 米代 武司

北海道札幌市北区北 1 5 条西 7 丁目 北海道大学 大学院 医学研究科内

審査官 門田 宏

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 1 6 3 9 8 ( J P , A )

尾崎敦之, 近赤外分光法を用いた褐色脂肪細胞の温度測定, 日本機械学会熱工学コンファレンス  
2007講演論文集, 日本, 社団法人日本機械学会, 2 0 0 7 年, pp.393-394

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 B 1 0 / 0 0

A 6 1 B 5 / 1 4 5 5

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )