

(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



(10) 国際公開番号

W O 2012/005303 A 1

(43) 国際公開日

2012年1月12日 (12.01.2012)

PCT

- (51) 国際特許分類 :
A61B 10/00 (2006.01) G01N 21/1 7 (2006.01)
A61B 5/1455 (2006.01)
- (21) 国際出願番号 : PCT/JP201 1/065505
- (22) 国際出願日 : 2011年7月6日 (06.07.2011)
- (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 2010-153801 2010年7月6日 (06.07.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について) : 株式会社日立メディコ (HITACHI MEDICAL CORPORATION) [JP/JP]; 〒1010021 東京都千代田区外神田四丁目14番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者 ;および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) : 舟根 司 (FUNANE Tsukasa) [JP/JP]; 〒1858601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日

立製作所 中央研究所内 Tokyo^ (JP). 敦森 洋和 (ATSUMORI Hirokazu) [JP/JP]; 〒1858601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所 中央研究所内 Tokyo (JP). 桂 卓成 (KATURA Takusiee) [JP/JP]; 〒1858601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所 中央研究所内 Tokyo (JP). 木口 雅史 (KIGUCHI Masashi) [JP/JP]; 〒1858601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所 中央研究所内 Tokyo (JP). 高寺 毅 (TAKATERA Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒1010021 東京都千代田区外神田四丁目14番1号 株式会社日立メディコ内 Tokyo (JP). 藤原 倫行 (FUJIWARA Michiyuki) [JP/JP]; 〒1010021 東京都千代田区外神田四丁目14番1号 株式会社日立メディコ内 Tokyo (JP).

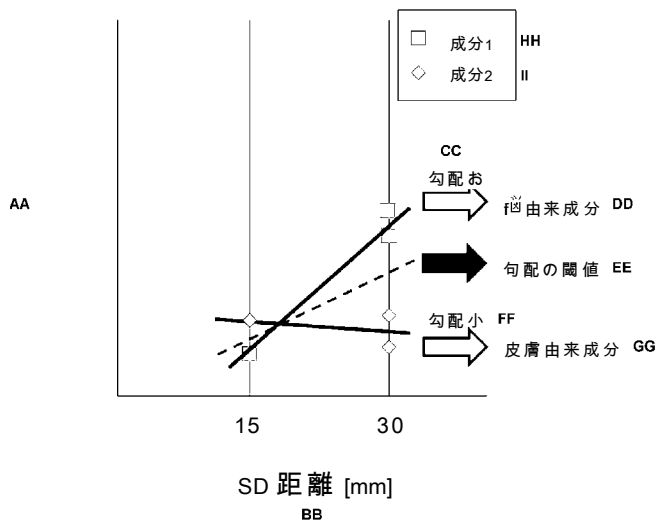
(74) 代理人 : ポレール特許業務法人 (POLAIRE I.P.C.); 〒1040032 東京都中央区八丁堀二丁目7番1号 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: BIOLOGICAL PHOTOMETRIC DEVICE AND BIOLOGICAL PHOTOMETRY METHOD USING SAME

(54) 発明の名称 : 生体光計測装置およびそれを用いた生体光計測方法

[図5]



(57) Abstract: The present invention is capable of separating/removing the influence of skin blood flow contained in near infrared spectroscopy (NIRS) signals and extracting a brain- or brain cortex-origin signal. Moreover, the present invention enables versatile separation of brain-origin and skin-origin signals in view of differences among individuals. A biological photometric device, wherein light transmitters and light receivers are located in such a manner that measurement can be conducted at a plurality of source-detector (SD) distances and light received by the individual light-receivers can pass through the Grey substance to thereby separate a brain-origin signal and a skin-origin signal. Individual component analysis (ICA) is conducted on data obtained at the individual measurement points. Then, it is determined whether each individual component originates in the brain or in the skin with the use of the SD distance-dependency of the weighted value of each of the separated components.

(57) 要約 :

[続葉有]

- AA WEIGHTED VALUE OF INDEPENDENT COMPONENT
- BB SD DISTANCE [mm]
- CC LARGE GRADIENT
- DD BRAIN-ORIGIN COMPONENT
- EE THRESHOLD OF GRADIENT
- FF SMALL GRADIENT
- GG SKIN-ORIGIN COMPONENT
- HH COMPONENT 1
- II COMPONENT 2



W O 2 12/005303 A 1



(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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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.

MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(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,

NIRS 信号に含まれる皮膚血流の影響を分離、除去し、脳または大脳皮質由来の信号を抽出する。さらに、個人差を考慮した上での汎用的な脳由来、皮膚由来信号分離を可能とする。生体光計測装置において、脳由来の信号と皮膚由来の信号を分離するために、複数の照射-検出器間距離 (SD 距離) による計測を実現するよう、かつ、各受光器が受光する光が灰白質を伝播するよう送光器および受光器を配置し、各計測点におけるデータを使用して独立成分分析 (ICA) を実施し、各分離成分の重み値の SD 距離依存性を用いて、各々の独立成分が脳由来か皮膚由来かを判定する。

明 細 書

発明の名称 : 生体光計測装置およびそれを用いた生体光計測方法
技術分野

[0001] 本発明は、可視光または近赤外光を用いた生体光計測装置において、信号成分に混合する皮膚血流成分等の表層成分の影響を分離、除去するための技術に関する。

背景技術

[0002] 近赤外分光法を用いた脳機能計測装置は、医療用および研究用機器として、あるいは教育効果・リハビリ効果の確認、家庭における健康管理、商品モニタ等の市場調査に用いることができる。また、同様の手法により組織酸素飽和度計測や筋肉の酸素代謝計測に用いることができる。さらに、果実の糖度計測を始め、一般の吸収分光装置にも用いることができる。

[0003] 従来の近赤外分光法 (NIRS) を用いた脳機能計測装置には、ヒトの脳の表層付近の局所的血液動態変化を無侵襲的に画像化する光トポグラフィ法 (Optical topography) がある。光トポグラフィ法は可視から赤外領域に属する波長の光を被検体に照射し、被検体内部を通過した光を数cm離れた点から光検出器で検出しヘモグロビン濃度変化量 (または、ヘモグロビン濃度と光路長の積の変化量) を計測し、2次元に画像化する方法である (例えば、特許文献1、非特許文献1参照。)。核磁気共鳴画像法 (MRI: Magnetic resonance imaging)、陽電子断層撮影法 (PET: Positron emission tomography) 等の脳機能計測技術に比較し被検者に対する拘束性も低いという特徴を持つ。臨床現場において、言語機能や視覚機能などの計測が行われている。

[0004] 光トポグラフィ法を含む、NIRSを用いた無侵襲光脳機能イメージングで得られる光検出信号および生体信号 (以下、NIRS信号) においては、光を頭皮上から照射するために、頭皮における皮膚血流変動の影響を受ける可能性があるとの報告がある。このような皮膚血流の影響を考慮して、それらの成分を抽出・除去する方法が研究されている。これらの多くは複数の照射・検出

器（送光器—受光器）間距離（以下、SD（Source Detector）距離）方式により深さの異なる部位からの信号成分を取得しており、これらを用いて浅い層部分の計測データに影響が載るとされる皮膚血流信号を除去しようとするものである。複数のSD距離において計測する方式を、以下ではマルチSD方式と呼ぶ。

[0005] 例えば、短SD距離、長SD距離のそれぞれで頭皮と脳（灰白質）における光路長を用いて連立方程式により頭皮と脳（灰白質）における吸収係数を決定する方法がある（例えば、非特許文献2参照）。ただしこの方法では、頭部構造を2層モデルと仮定しており、さらに各層の部分平均光路長を仮定する必要があるが、被検者の光路長の推定は困難である。

[0006] また、適応フィルタを用いた引き算法が提案されており、この手法では、長SD距離における計測データ（以下、長SDデータ）から短SD距離における計測データ（以下、短SDデータ）に適切な係数を乗じた値を引くことで、皮膚血流信号を除去する（例えば、非特許文献3参照）。また、線形回帰を用いた引き算法として、短SDデータを長SDデータに線形回帰させたフィッティング信号を長SDデータから差し引くことで脳活動信号を求める方法が提案されている（例えば、非特許文献4参照）。

[0007] これに関連する技術として、以下の方法が開示されている。

[0008] 特許文献2には、複数の送光プローブと、複数の受光プローブとを有する送受光部を用いて、皮膚血流等による不要な情報を除去することができる光計測装置を提供することを目的とし、複数照射—検出器ペアを、中点が等しくなるように配置し、計測を実施し、演算処理により不要な情報を除去する方法がある。また、特許文献3には、1つの光源に対して2つの検出器を用いる装置構成で、2つの検出器から得られた情報を適切に区別することによって、隣接する組織との重なり等に起因する影響なしに、脳組織自体内の状態を主に特徴づける結果を得る方法がある。さらに、特許文献4、5、6には、吸光度変化を算出し、長SDデータと短SDデータとで引き算等の演算を行う方法がある。ただし、これらの手法には、以下に述べる課題があった。

- [0009] 第一に、各SD距離での計測データ間における引き算等の演算における、各種係数の決め方が難しいという課題がある。このような演算において、各種係数は結果に影響するため、適切な値を設定する必要がある。また、短SDデータ取得において、SD距離をしばしば10 mm以下とし、脳血流に左右されず皮膚のみの吸収変化に左右される信号成分を取得しているため、脳・皮膚由来成分の振幅比が未知であり、演算における適切な係数を決めることが困難になる。皮膚の寄与と脳の寄与を含む長SD計測データを適切に補正するためには、皮膚・脳の各寄与率および光路長比を知る必要がある。
- [001 0] さらに、短SDデータを長SDデータにフィッティングさせることは、皮膚血流信号と脳血流信号が独立ではない場合、つまり、皮膚血流信号と脳血流信号に相関がある場合、長SDデータから、脳血流信号を除去してしまう可能性を排除できない。
- [001 1] マルチSD方式によらないものとしては、信号分離手法を用いた脳活動の抽出が研究されている。例えば独立成分分析 (ICA: Independent Component Analysis) を用いて抽出された各独立成分の空間内の均一度 (広域性) を指標化し、均一度の高いものと、同時に計測したLDFの信号が、非常に高い相関を示した研究がある (非特許文献5参照)。この研究では、タスク時間等の情報を用いず、NIRS信号の独立性と空間分布のみから皮膚血流の分離が試みられた。関連特許としては、特許文献7に、独立成分分析により信号を複数の独立成分に分離し、それらの広域性を利用して、不要成分を除去する方法や、特許文献8に、独立成分分析により信号を複数の独立成分に分離し、脳機能計測信号以外の参照信号を利用して、不要成分を除去する方法が開示されている。この方法は、皮膚血流は広域性を有する、という仮定に基づく解析法である。その仮定が成り立たない場合には、適用が困難となる。よって、脳由来、皮膚由来信号を分離するための、よりロバストで汎用的な解析手法および装置構成が必要となる。

先行技術文献

特許文献

- [001 2] 特許文献1 :特開平9-01 9408号公報
特許文献2 :特開2008-64675号公報
特許文献3 :特表2002-527 134号公報
特許文献4 :米国特許第7072701 B2号明細書
特許文献5 :米国特許第5349961号明細書
特許文献6 :米国特許第5902235号明細書
特許文献7 :特開2005-245636号公報
特許文献8 :特開2006-280421号公報
特許文献9 :特開2001 - 178708号公報

非特許文献

- [001 3] 非特許文献 : Maki et al, "Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography", Medical Physics, Vol. 22, No. 12, p. 1997-2005 (1995年)
- 非特許文献 : R. B. Saager and A. J. Berger : Direct characterization and removal of interfering absorption trends in two-layer turbid media : J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image. Sci. Vis. 22(9) 、 p. 1874-1882(2005)
- 非特許文献 : Q. Zhang, E. N. Brown and G. E. Strangman : Adaptive filtering for global interference cancellation and real-time recovery of evoked brain activity: a Monte Carlo simulation study : J. Biomed. Opt. 12(4) 、 044014(2007)
- 非特許文献 : V. Toronov, et al. : Study of local cerebral hemodynamics by frequency-domain near-infrared spectroscopy and correlation with simultaneously acquired functional magnetic resonance imaging : Opt. Express 9(8) 、 p. 417-427(2001)
- 非特許文献 : S. Kohno, et al, "Removal of the skin blood flow artifact in functional near-infrared spectroscopic imaging data through independent component analysis", J Biomed Opt 12(6) 、 062111 (2007)
- 非特許文献 : T. Yamamoto et al, "Arranging optical fibres for the

spatial resolution improvement of topographical images" Phys. Med. Biol., Vol. 47, p. 3429-3440 (2002 年)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明は、NIRS 信号に含まれる、局所的な皮膚血流を含む脳以外の組織由来成分の影響を除去し、脳もしくは大脳皮質由来の信号のみを分離、抽出すること、そして、より汎用的に脳由来および皮膚由来成分、および脳・皮膚に共通に含まれる成分を分離、抽出することを目的とする。さらに、脳由来信号と皮膚由来信号の寄与率の個人差を考慮した上で、両信号を分離することを目的とする。

課題を解決するための手段

[001 5] 上記課題を解決するため、本発明の生体光計測装置においては、脳由来の信号と皮膚由来の信号を分離するために、複数のSD距離による計測を実現するよう、かつ、各受光器が受光する光が灰白質および頭皮をともに伝播するよう、各々の送光器および受光器が配置される。計測時には、信号検出の際に複数の光源からの信号が互いに干渉しないよう、かつ、各々の受光器が適正な強度レベルの光を受光するよう、必要に応じて各光源パワーのON・OFFまたは強弱、あるいは検出器のON・OFFまたはゲイン強弱等を切り換えて計測を実施する。さらに解析時には、各計測点におけるデータを使用して独立成分分析（ICA）等の信号分離手法を実施し、得られた1つまたは複数の分離成分の、各計測点における重み値のSD距離依存性を用いて、各々の分離成分が脳由来の信号成分か皮膚由来の信号成分かを判定し、使用する1つあるいは複数の分離成分のみを用いて、各々のSD距離における計測信号を再構成することを特徴とする。

[001 6] 以下に、本発明の構成を記載する。

[001 7] 本発明の生体光計測装置は、被検体に光を照射するための1つまたは複数の光照射手段と、前記1つまたは複数の光照射手段から前記被検体上の照射点に照射され、被検体内を伝播してきた光を前記被検体上の検出点において

検出するための1つまたは複数の光検出手段と、前記1つまたは複数の光照射手段および前記1つまたは複数の光検出手段を制御するための制御部と、前記1つまたは複数の光検出手段で得られる信号を解析するための解析部と、前記解析部での解析結果を表示するための表示部とを有し、前記光照射手段と前記光検出手段の各々は、前記被検体上における、前記照射点と前記検出点間の距離として定義されるSD距離が少なくとも2種以上となるように前記被検体上に配置され、前記解析部は、前記光照射手段と前記光検出手段との組み合わせにより計測された複数の計測データから信号分離手法を用いて1つまたは複数の分離成分を抽出し、各々の前記分離成分のSD距離依存性を基準として、前記分離成分を選択し、前記選択した分離成分を用いて計測データを再構成することを特徴とするものである。

[001 8] 本発明の生体光計測装置において、前記SD距離依存性は、前記1つまたは複数の分離成分の、振幅値、振幅値標準偏差、各々の計測点における重み値、の少なくとも1つによって決まる関数値を、前記SD距離もしくは灰白質における部分光路長に対してプロットし回帰分析を実施したときの、回帰曲線のモデル式のパラメータでよい。

[001 9] また、本発明の生体光計測装置において、前記解析部は、前記パラメータを用いて、前記被検体の浅部および深部に共通に含まれる成分における、深部または浅部の寄与率を算出し、前記寄与率に比例した重みを用いて、深部成分および浅部成分を再構成するものでよい。

[0020] 本発明の生体光計測装置において、前記1つまたは複数の光検出手段は、前記被検体上において、当該光検出手段から半径60 mm以内に位置する前記複数の光照射手段からの信号のうち、前記SD距離の異なる少なくとも2つの光照射手段からの信号を検出するよう配置されるものでよい。

[0021] また、本発明の生体光計測装置において、前記1つまたは複数の光検出手段は、少なくとも2種の前記複数の光照射手段からの信号を、異なるタイミングで検出するものでよい。

[0022] また、本発明の生体光計測装置において、前記1つまたは複数の光検出手

段は、前記1つまたは複数の光照射手段から照射され前記被験体の灰白質を伝播した光を検出するように配置されるものでよい。

[0023] 本発明の生体光計測装置において、前記関数値は、
$$g(w, u, \sigma) = w \times (u^2 + \sigma^2)^{-0.5}$$
、もしくは $g(w) = w$ (ただし w は前記重み値、 u は前記分離成分の振幅平均値、 σ は前記分離成分の振幅値標準偏差) でよい。

[0024] 本発明の生体光計測装置において、前記制御部は、前記 s_D 距離もしくは前記光検出手段で検出される光のパワーに依存して、前記光照射手段から照射される光のパワーを制御するものでよい。

[0025] また、本発明の生体光計測装置において、前記制御部は、前記光照射手段あるいは前記光検出手段の、使用および不使用を時間に応じて切り替えるものでよい。

[0026] 本発明の生体光計測装置において、前記表示部は、前記分離成分を、浅部信号、深部信号、浅部・深部共通に含まれる信号を分けて、または、前記複数の s_D 距離における信号を分けて、または、前記被験体の前頭部・側頭部・頭頂部・後頭部の少なくとも1つを含む計測部位における信号を分けて、または、記憶課題・運動性課題・言語性課題・視覚課題の少なくとも1つを含む課題中の応答信号に分けて表示するものでよい。

[0027] また、本発明の生体光計測装置において、前記光照射手段および前記光検出手段を保持するための保持部を有し、前記保持部は、前記計測点を増加させるために、補助光検出手段を追加的に、もしくは着脱可能に保持し、前記補助光検出手段は、前記複数の光検出手段の少なくとも1つと同期したタイミングで光を検出するものでよい。

[0028] また、本発明の生体光計測装置において、前記制御部における制御方法、または前記解析部における解析方法を手動入力するための入力手段を有するものでよい。

[0029] また、本発明の生体光計測装置において、各々の前記複数の光照射手段、および各々の前記複数の光検出手段は、少なくとも2つの計測点における前

記SD距離が10 mm程度よりも大きくなるよう配置されるものでよい。

[0030] 本発明の生体光計測装置において、前記被検体の浅部の生体信号、深部の生体信号、全身性の生体信号、装置ノイズ、体動によるノイズ、の少なくとも1つを含む成分を分離、抽出するものでよい。

[0031] 本発明の生体光計測方法は、被検体に光を照射するための1つまたは複数の光照射手段と、前記1つまたは複数の光照射手段から前記被検体上の照射点に照射され、被検体内を伝播してきた光を前記被検体上の検出点において検出するための1つまたは複数の光検出手段と、前記1つまたは複数の光照射手段および前記1つまたは複数の光検出手段を制御するための制御部と、前記1つまたは複数の光検出手段で得られる信号を解析するための解析部とを有する生体光計測装置を用いた生体光計測方法であって、前記光照射手段と前記光検出手段の各々を、前記被検体上における、前記照射点と前記検出点間の距離として定義されるSD距離が少なくとも2種以上となるように前記被検体上に配置するステップと、前記光照射手段と前記光検出手段との組み合わせにより計測された複数の計測データから信号分離手法を用いて1つまたは複数の分離成分を抽出するステップと、前記分離成分のSD距離依存性を基準として、前記分離成分を選択し、前記選択した分離成分を用いて計測データを再構成するステップとを備えたことを特徴とするものである。

発明の効果

[0032] 標準的なヒト頭部構造において、頭皮（皮膚）の部分平均光路長はSD距離に対して変化が小さいことに対し、灰白質（脳）の部分平均光路長は、SD距離が約10 mm以上40 mm以下の範囲でほぼ線形的に増加する。このようにヒト頭部構造においては生来的に各層部分平均光路長がSD距離依存性を有する。また、Modified Beer-Lambert 則に基づいて解析されたNIRS信号の振幅は、血行動態変動領域の部分光路長に比例する。これらの理由から、計測データから信号分離手法により得られた各々の分離成分の重み値（振幅値に対する寄与に相当）のSD距離依存性から、各々の分離信号を脳由来もしくは皮膚由来信号に分離することが可能となる。各層部分平均光路長のSD距離依存性は、

頭部構造および光学特性のみに依存し、どの被検者においてもほぼ同傾向であると言えるため、光路長に個人差があった場合にも、各分離成分を脳由来もしくは皮膚由来成分として選択する時の閾値を調整することで、脳由来、皮膚由来信号の分離は可能である。

- [0033] 本発明によれば、個人差を考慮した上で、脳由来信号および皮膚由来信号を精度良く分離でき、脳由来信号もしくは皮膚由来信号の抽出、あるいは脳由来および皮膚由来信号の重ね合わせ信号の抽出等、目的に応じた組織血液量変動の計測を行うことが可能となる。また、それを実現するための装置構成において、マルチ_{SD}方式のプローブ配置による、計測点間の干渉を避けた効率的な信号取得が実現できる。

図面の簡単な説明

- [0034] [図1] 本発明の装置構成を示す図。
[図2] マルチ_{S D}方式の計測断面図の例を示す図。
[図3] 典型的な頭部モデルにおける_{SD}距離と光子透過率との関係を示す図。
[図4] _{SD}距離と、頭皮および灰白質の部分平均光路長との関係を示す図。
[図5] 各独立成分の重み値勾配による成分分離を説明する図。
[図6] ヒト頭部に対するプローブ配置例を示す図。
[図7] 従来技術における格子状プローブ配置と計測点配置の例を示す図。
[図8] 2倍密度プローブ配置と計測点配置の例を示す図。
[図9] プローブ配置と光源の点灯順の例₁を示す図。
[図10] 光源の点灯順、および検出器による計測順の例₁を示す図。
[図11] プローブ配置と光源の点灯順の例₂を示す図。
[図12] 光源の点灯順、および検出器による計測順の例₂を示す図。
[図13] プローブ配置と光源の点灯順の例₃を示す図。
[図14] 光源の点灯順、および検出器による計測順の例₃を示す図。
[図15] 4倍密度プローブ配置Aと計測点配置を示す図。
[図16] 4倍密度プローブ配置Bと計測点配置を示す図。
[図17] 4倍密度プローブ配置Cと計測点配置を示す図。

- [図 18]4 倍密度プローブ配置Dと計測点配置を示す図。
- [図 19] 2倍密度プローブ配置と使用光源・検出器の組を示す図。
- [図 20] プローブ配置とSD距離の設定画面を示す図。
- [図 21] 使用SD距離および有効半径の設定画面を示す図。
- [図 22] 光量および検出器ゲインの設定画面を示す図。
- [図 23] 検出器ゲイン自動調整画面を示す図。
- [図 24] 各計測点情報のデータ構造を示す図。
- [図 25] 計測フローチャートを示す図。
- [図 26] 皮膚血流分離のフローチャートを示す図。
- [図 27] 各々の第一のSD距離の計測点に対応する、第二のSD距離の計測点の選択フローチャートを示す図。
- [図 28] SD距離に対する各独立成分の重み値勾配の閾値決定のフローチャートを示す図。
- [図 29] 送光器1個、受光器6個のマルチSDプローブ配置を示す図。
- [図 30] 言語性ワーキングメモリ課題実施時の、各SD距離における計測データを示す図。
- [図 31] 抽出された独立成分と、重み値勾配と、トライアル間相関係数の平均を示す図。
- [図 32] 元データと、脳由来および皮膚由来信号の結果表示例。
- [図 33] 全頭計測型の光脳機能計測装置による計測結果の表示例。
- [図 34] SD距離別の2次元データ表示例。
- [図 35] 頭皮および灰白質の部分光路長のモデルを示す図。
- [図 36] 頭皮および灰白質に共通に含まれる成分のSD距離—成分寄与値分布とその回帰直線の例を示す図。
- [図 37] 各独立成分のSD距離—成分寄与値分布の回帰直線の x 切片を用いた、成分分離手法を示すフローチャート。
- [図 38] 2倍密度プローブ配置に受光器のみを追加したプローブ配置と計測点配置を示す図。

[図39] 全頭計測型の光脳機能計測装置を用いた実験構成を示す図。

[図40] 被検者の各部位における脳由来、皮膚由来成分のタスク依存性を表示する画面の例。

発明を実施するための形態

[0035] 以下、図面を用いて本発明の実施の形態を説明する。

実施例 1

[0036] 図1に、本発明における装置構成の一例を示す。光を生体に入射し、生体内を散乱・吸収され伝播して出てきた光を検出できる生体光計測装置において、装置本体20に含まれる1つまたは複数の光源101から照射される光30を、導波路40を介して、被検者10に入射させる。光30は、照射点12から被検者10内に入射し、被検者10内を透過、伝播した後は、照射点12とは離れた位置にある検出点13から導波路40を介して、1つまたは複数の光検出器102で検出される。SD距離は、前述のように照射点12と検出点13間の距離で定義される。

[0037] ここで、1つまたは複数の光源101は半導体レーザー(LD)や発光ダイオード(LED)等であり、1つまたは複数の光検出器はアバランシェフォトダイオード(APD)やフォトダイオード(PD)、光電子増倍管(PMT)等であれば良い。また、導波路40は光ファイバー、ガラス、ライトガイド等であれば良い。

[0038] 光源101は、光源駆動装置103により駆動され、1つまたは複数の光検出器102のゲインは制御・解析部106により制御される。制御・解析部106は、光源駆動装置103の制御も行い、入力部107からの条件等の入力を受ける。

[0039] 光検出器102で光電変換した電気信号は、増幅器104で増幅され、アナログーデジタル変換器105でアナログーデジタル変換され、制御・解析部106へ送られ、処理される。

[0040] 制御・解析部106では、光検出器102で検出された信号に基づき解析を実行する。具体的には、アナログーデジタル変換器105で変換して得ら

れたデジタル信号を受け当該デジタル信号をもとに、例えば非特許文献 1 に記載されている方法に基づいて、検出光量変化もしくは吸光度変化から、酸素化、脱酸素化ヘモグロビン濃度長変化 (oxy-Hb、deoxy-Hb) を算出する。

ここで、濃度長変化とは濃度と光路長の積の変化量である。

[0041] ここでは、制御・解析部 106 は光源 101 の駆動、光検出器 102 のゲイン制御、アナログーデジタル変換器 105 からの信号処理を全て行うことを想定して記述したが、それぞれ別個の制御部を有し、さらにそれらを統合する手段を有することでも同機能を実現できる。

[0042] また、計測データおよびヘモグロビン濃度長変化算出結果は、記憶部 108 に保存され、解析結果および/または保存データに基づいて表示部 109 で計測結果を表示することが可能である。

[0043] 送光器 50、受光器 60 は、図 1 に記載していないが、送光器 50 は、例えば光源 101 側の導波路 40 を含み、被検者 10 に接触あるいは接触に近い状態で設置され、受光器 60 は、例えば光検出器 102 側の導波路 40 を含み、被検者 10 に接触あるいは接触に近い状態で設置される。このとき、被検者 10 上においては、各受光器が受光する光が、灰白質、頭皮をともに伝播するよう、各々の送光器 50、受光器 60 が配置される。これは、以下で述べる解析方法において、各受光信号に含まれる脳由来信号が SD 距離に応じて近似的に、線形的に増加することを仮定するため、そのときに傾きを計算するとき、脳由来信号が含まれることが必要となるためである。SD 距離が非常に短く、灰白質の平均光路長が小さい場合には、脳由来信号成分の SD に対する傾きを精度良く求めることができなくなる。

[0044] 次に、計測データおよびヘモグロビン濃度長変化算出結果を用いた脳由来、皮膚由来信号の分離および抽出方法について説明する。本手法は、独立成分分析 (ICA: Independent Component Analysis) を用いて、計測で得られる NIRS 信号から複数の独立成分を抽出し、それらを脳由来成分もしくは皮膚由来成分へ分類する方法である。独立成分分析は、信号分離手法の一つであり、先験情報無しに、線形混合された信号を分離することができる解析手法で

ある。信号源が複数あり、多点計測されたデータの解析に有効とされる。

[0045] 以下では、NIRS計測で得られるヘモグロビン濃度長変化の2成分のうち、振幅の大きなoxy-Hbのみに独立成分分析を適用し、その結果から、脳由来信号と脳以外由来信号を分離する手法について述べるが、deoxy-Hbもしくは総ヘモグロビン濃度長変化 (oxy-Hb + deoxy-Hb) を用いても良い。

[0046] 図2に、マルチSD方式の計測断面図の例を示す。送光器50から照射される光30は、頭皮上から入射され、組織内において四方八方に伝播する。受光器60を図2に示すようにSD距離15mmと30mmに配置した場合には、SD距離15mmの受光器60で受光する光30は、SD距離30mmの受光器60で受光する光30に比べて、平均的に浅い部分を透過する。図3は、典型的な頭部モデルにおけるSD距離と光子透過率との関係を、モンテカルロシミュレーションにより計算した結果である。SD距離15mmの場合と30mmの場合では、図3に示すように、光子透過率が2桁ほど異なる。この違いは、組織中の平均光路長が異なることが原因である。ここでは、SD距離により、頭部各層における部分平均光路長が変化する。

[0047] 図4は、モンテカルロシミュレーションにより求めた、SD距離と、頭皮および灰白質の部分平均光路長との関係を示す図で、(a)は頭皮の、(b)は灰白質の関係を示す。横軸はSD距離[mm]、縦軸は頭皮および灰白質光路長[mm]である。頭皮の部分光路長にはSD距離依存性は見られないが、灰白質には線形的なSD距離依存性が見られる。頭皮の部分平均光路長がばらついているのは、シミュレーションの計算光子数が少なく、結果が収束していないためである。NIRS信号強度は血流変化が生じる部位の部分光路長に比例する(非特許文献1参照)ので(当該部分光路において一様な血流変化を仮定)、図4より、SD距離が大きくなると、NIRS計測信号における脳由来成分は大きくなるが、皮膚由来成分は変化しないことが予想される。本発明では、このSD距離に対する信号強度の変化量、すなわち、勾配(傾き)に着目する。

[0048] 図4より、灰白質の部分光路長を L_{gray} [mm]、SD距離をSD [mm]と置くと、両者の関係は、数1のように表される。

[0049] [数 1]

$$L_{\text{gray}} = 0.833 \times SD = 9,020 \text{ [mm]} \quad \dots (1)$$

[0050] ここで、灰白質の部分光路長 (Lgray [mm]) が時間的に変化せず、さらにNIRS計測信号の一般的な振幅ACL (ヘモグロビン濃度と光路長の積の変化量) を0.1 mMmm (= [mM / L] X [mm]) と便宜的に仮定し (数 2) 、L = Lgray = 15.97 mm (図 4 でSD = 30 mmのとき) を代入すると、数 3 のようにACが求められる。

[0051] [数 2]

$$\Delta C \times L_{\text{gray}} = 0.1 \text{ [mM mm]} \quad \dots (2)$$

[0052] [数 3]

$$C = 0.1 / L_{\text{gray}} = 0.1 / 15.97 = 6.26 \times 10^{-3} \text{ [mM]} \quad \dots (3)$$

[0053] よって、数 1 の両辺にACを乗じて、数 4 を得る。

[0054] [数 4]

$$\Delta CL_{\text{gray}} = 0.0052 \times SD = 0.056 \text{ [mMmm]} \quad \dots (4)$$

[0055] ここで、i番目の独立成分の振幅値を時間の関数としてUi(t)、SD距離がs [mm]におけるi番目の独立成分の重み値を独立成分の数がnのときW(i, s) (i = 1、...、n)と置くと、各SD距離における各時刻のNIRS信号ACL(s, t)は数 5 のように、独立成分の線形結合で表される。

[0056] [数 5]

$$\Delta CL(s, t) = W(1, s) \times U_1(t) + \dots + W(n, s) \times U_n(t) \text{ [mMmm]} \quad \dots (\delta)$$

[0057] ここで、独立成分の二乗平均平方根 (Root Mean Square) Urms は、独立成分の時間平均 Umean、標準偏差 Ustd を用いて、数 6 のように表される。

[0058] [数 6]

$$U_{rms} = \sqrt{U_{mean}^2 + U_{std}^2} \dots (6)$$

[0059] 数 5 の関係と、複数のSD距離で同時に計測したデータには光路長に比例した寄与分が載ることから、独立成分の重み値と二乗平均平方根の積の絶対値の勾配 $d(|U_{rms}|)/d(SD)$ [mMmm/mm] は、数 4 から導出される NIRS 信号振幅の SD 距離に対する勾配 $d(ACL)/d(SD) = 0.0052$ [mMmm/mm] と理想的には一致すると考えられるため、数 7 を得る。

[0060] [数 7]

$$d(|W \times U_{rms}|)/d(SD) = d(\Delta CL)/d(SD) = 0.0052 \text{ [mMmm/mm]} \dots (7)$$

[0061] 数 7 は典型的な頭部モデルを仮定し、さらに、前述のように NIRS 計測信号の振幅値を便宜的に $ACL = 0.1$ [mMmm] と仮定した場合である。ここでは、独立成分の重み値と二乗平均平方根の積の絶対値の勾配 $d(|W \times U_{rms}|)/d(SD)$ [mMmm/mm] を用いて、脳（特に灰白質）由来の信号と皮膚（頭皮）由来の信号を分離するために、 $d(|W \times U_{rms}|)/d(SD)$ [mMmm/mm] に閾値を定め、閾値未満の独立成分は脳由来の成分ではないと仮定した。そのような成分は、皮膚由来の成分、またはノイズの成分であると考えられる。勾配は、最小二乗法により回帰直線を求めることにより算出できる。以上のように ICA で独立成分を分離した後に、閾値以上、および閾値未満の独立成分を用いて再構成した結果が、それぞれ脳由来信号、皮膚由来信号となる。閾値は、例えば、ここで求めた勾配の半分の値とする方法が考えられる。ただし、原理的には、被検者毎に頭部光路長が異なり、さらにタスク毎に信号振幅が異なるため、被検者毎・タスク毎に閾値を最適化することが望ましい。

[0062] ここでは 1 次関数への回帰について述べたが、図 4 の SD 距離に対する灰白質の部分平均光路長が、頭部構造に依存して 1 次関数とならない場合には、より一般的な多項式回帰、あるいは、指数関数もしくは対数関数もしくは双

曲線関数、もしくはその他の任意の関数へ回帰する方法を用いてもよい。

[0063] 図5は、使用する s_D 距離が15 mm (1点)、30 mm (2点)の2種類で、信号から抽出された独立成分が2種類の場合、 s_D 距離に対する各独立成分の重み値をプロットしたものである。横軸が s_D 距離、縦軸が独立成分の重み値である。各独立成分において最小二乗法で求めた直線と、勾配の閾値に相当する直線を同時に示した。図5の場合、成分1の勾配は閾値以上であるため脳由来成分と判断され、成分2の勾配は閾値未満であるため皮膚由来成分と判断される。

[0064] この手法においては、各独立成分の重み値の s_D 距離に対する勾配を利用することから、灰白質の部分平均光路長が0以上となるよう、 s_D 距離10 mm程度以上の計測データが必要となる。ここで10 mm程度とは、7 mm以上13 mm未満のことを言う。

[0065] 図5では、関数値として各独立成分の重み値を用いたが、振幅値または振幅値の標準偏差でもよい。

[0066] また、ここでは閾値として独立成分の重み値と二乗平均平方根の積の絶対値を用いて、勾配を算出する方法について説明したが、独立成分が適切に正規化されている等の場合、独立成分の重み値のみを用いて勾配を算出しても良い。つまり、重み値、振幅平均値、振幅値標準偏差のいずれかによって決まる関数 g を、

$$g(w, u, \sigma) = w \times (u^2 + \sigma^2)^{0.5}, \text{ もしくは } g(w) = w \text{ (ただし } w \text{ は重み値、 } u \text{ は分離成分の振幅平均値、 } \sigma \text{ は分離成分の振幅値標準偏差)}$$

と置いた場合の、関数 g の s_D 距離に対する勾配を閾値として用いれば良い。

[0067] 尚、ここで用いた用語「脳由来成分」、「皮膚由来成分」は便宜上の呼称であり、前記手法で s_D 距離に対する重み値の勾配により形式的に分離された独立成分、および分離された複数の独立成分より再構成された $NIRS$ 信号である。よって、例えば、「脳由来成分」に、脳を含む深部組織の生体信号以外にも、頭骨中の血管内の血液の変動成分が含まれる可能性も考えられる。ま

た、「皮膚由来成分」には、浅部組織の生体信号以外にも、非脳由来成分、つまり、全身性の生体信号、あるいは装置ノイズ、あるいは体動によるノイズ等を含む可能性がある。

[0068] ここでは信号分離手法として独立成分分析の場合について説明したが、主成分分析、因子分析、重回帰分析、クラスター分析等の信号分離手法を用いた場合でも本発明の手法を実施可能である。

[0069] 次に、実際のプローブ配置での計測において以上の手法を適用した場合について説明する。図6に、ヒト頭部に対するプローブ配置例を示す。本プローブは、前額部、側頭部、頭頂部、後頭部、を含めた全頭に設置可能である。図7に、従来技術（例えば、非特許文献1参照）における格子状プローブ配置（a）および計測点配置（b）を示す。この配置においては、通常送光器50と受光器60の間隔が約30 mmで、その略中点を計測点11aとする。

「□」、「國」、「警」はそれぞれ、送光器、受光器、計測点を表す。この配置では、全計測点11aにおいてSD距離が30 mmとなる。SD距離60 mmでの組み合わせでの計測も可能であるが、信号対雑音比（SNR）が小さくなり、現実的ではない。

[0070] 図8に、2倍密度プローブ配置（a）と計測点配置（b）を示す。プローブ配置に関しては特許文献9あるいは非特許文献6に開示されている。この配置は、図7の格子状プローブ配置を x 軸上で15 mmずらして重ねた配置となっている。「□」、「國」、「警」、「△」はそれぞれ、送光器50、受光器60、SD距離30 mmの計測点11a、SD距離15 mmの計測点11cを表す。

[0071] ここで、皮膚由来信号の抽出のために、複数のSD距離の計測点における計測信号を使用する。この信号は成分分離した後に、使用する成分の選択に用いる。同じSD距離の計測信号のみを用いて補間によりマツピングした場合、例えばSD距離が15_20 mm程度であれば、皮膚を含む浅い部分由来信号の寄与の大きいマツプが得られる。

[0072] ここで、SD距離によつては、同じSD距離におけるデータのみでイメージングしようとする、計測点数が少ないために分解能が低くなる場合がある。

図8の例ではSD距離15 mmの計測点はSD距離30 mmの計測点に比べて計測点数が少なく、従って分布密度が小さい。このように分布密度の小さいSD距離の計測データでも、SD距離30 mmの計測点のデータから分離しようとする信号（脳由来信号、皮膚由来信号等）を抽出するためには効果がある。よって計測点数が少なくても有効な計測データになり得る。

[0073] 以上のように2種類のSD距離において計測を行うために、光源の点灯順を切り替える方法を以下に説明する。全光源を同時点灯させると、各検出器ではSD距離15 mmの信号と30 mmの信号を同時に受光することになってしまい、その受光強度が2桁ほど異なる（図3）ために、SD距離15 mmの受光に伴う光電流ショットノイズの影響でSD距離30 mmの信号のSNR低下が懸念される。よって、各光源の照射パワーが一定の場合には、SD距離15 mmと30 mmでは別々のタイミングで検出するのが望ましい。光源の点灯順を切り替える第一の方法として、図9に、プローブ配置と光源の点灯順の例1を示す。図9（a）は、図8のプローブ配置の上側半分を示したものである。「□」、「○」はそれぞれ送光器50、受光器60である。丸付き数字の1、2は光源の点灯順である。各プローブの上に記載された記号は、面（A面/B面）、光源/検出器（S：Source/D：Detector）、プローブ番号を示す。例えばAS1はA面の光源1番であることを示す。このプローブ配置は図7の従来の格子上プローブ配置を2つ重ね合わせたものであり、それぞれA面、B面と呼ぶことにすると、図9（a）で示した点灯順では、A面、B面の光源が交互に点灯することになる。図9（b）に、計測点配置と計測順を示す。丸はSD距離30 mmでの計測点、三角はSD距離15 mmでの計測点、計測点の上または下に記載した記号は、対応する光源番号と検出器番号を示している。図10には、光源の点灯順、および検出器による計測順の例1を示す。ここでは、A面の光源1（AS1）、光源2（AS2）、B面の光源1（BS1）、光源2（BS2）、A面の検出器1（AD1）、検出器2（AD2）、B面の検出器1（BD1）、検出器2（BD2）のみを示した。検出器は常にON状態であり、光源はA面、B面を交互に切り替える。この点灯順を採用することにより、A面、B面において、同じ強度変調周波数、またはロックイン

周波数を使用することができ、必要な周波数の種類を半分にできる。よって、各光源間で強度変調周波数のバンド幅の重ならないような設計がより容易となる。

[0074] 光源の点灯順を切り替える第二の方法として、図11にプローブ配置と光源の点灯順の例2を示す。記号は図9と同様である。この点灯順では、各光源においてSD距離15 mmの計測時とSD距離30 mmの計測時では別々のタイミングとなるため、SD距離に応じた光量の調整により、検出器を飽和させずに容易にゲイン調整できる。図12には、光源の点灯順、および検出器による計測順の例2を示す。記号は図10と同様である。光源は常にON状態となるが、各光源で、SD距離15 mmのタイミングではパワーを小さく、SD距離30 mmのタイミングではパワーを大きく設定している。検出器は、使用時は同時にSD距離15 mmの信号と30 mmの信号を受光することになるが、不使用タイミングもあり、その間はOFFにすることができる。このように検出器の不使用时にOFFとできることで、検出器の消費電力を低減することが可能となる。

[0075] 光源の点灯順を切り替える第三の方法として、図13にプローブ配置と光源の点灯順の例3を示す。記号は図9と同様である。この点灯順では、A面、B面におけるSD距離30 mmでの計測のタイミングは異なり、かつ、SD距離15 mmを計測するためのタイミングを別途設定している。時間分解能が低下するが、平均パワーが下がることにより、各検出器における光電流によるショットノイズを小さくでき、さらに検出器が飽和しにくくなるという効果がある。図14には、光源の点灯順、および検出器による計測順の例3を示す。記号は図10と同様である。各光源は、A面、B面のいずれかでSD距離30 mmの計測用に点灯し、また、SD距離15 mmの計測用に点灯するため、3回の点灯タイミングのうち、2回で点灯し、1回はOFFとなる。ただし、AS1は端に位置しておりSD距離15 mmを計測する検出器が存在しないため、3回の点灯タイミングのうち、2回がOFFとなっている。

[0076] 以上では、ロックイン検出方式を用いた装置を想定して説明したが、CDMA方式の他、前記各々の点灯タイミングにおいて、各光源を順次点灯させ

る時分割検出方式等を用いることもできる。時分割検出方式は、同時に点灯する光源が1つだけとなるため、検出時に光源間の干渉を考慮する必要がなく、さらに、被検者10に対する平均照射パワーが下がるため、1光源あたりのピークパワーを大きくすることができるという効果がある。

[0077] 図15から図18に、それぞれ4倍密度プローブ配置A—Dと計測点配置を示す。図15の4倍密度プローブ配置Aに関しては、非特許文献6に開示されている。各図において、「□」、「○」、「×」、「△」、「◇」は、それぞれ、送光器50、受光器60、SD距離30 mmの計測点11a、SD距離23.7 mmの計測点11b、SD距離15 mmの計測点11c、SD距離10.6 mmの計測点11dを表す。図15から図18のいずれのプローブ配置でも、SD距離30 mmの計測点配置は同様となる。そのとき、SD距離30 mmの計測点間距離は10.6 mmとなり、計測点の空間的な分布密度が増加し、空間分解能が高まる。また、使用可能なSD距離の種類も増え、分布密度が増加することから、前記脳由来、皮膚由来信号の分離および抽出方法の実施において有効となる。尚、図15から図18に示したSD距離以外にも、SD距離45 mm等、送光器50と受光器60の組み合わせにおいて作成し得る計測点は存在するため、そのような計測点を含めた計測点配置を採用しても良い。その場合、計測点配置により、光源の点灯順等を適宜設定する必要がある。

[0078] 前記脳由来、皮膚由来信号の分離および抽出方法の実施時には、各送光器50、受光器60のペアで一意的に定まるSD距離を、本発明の生体光計測装置の記憶部108は保持しており、制御・解析部106はその値を解析に用いる必要がある。図19に、2倍密度プローブ配置(a)と、そのとき有効となる計測点における、使用光源・検出器の組(b)を示す。図19(b)の「○」はSD距離30 mm、「◎」はSD距離15 mmの計測点であることを示す。空欄のセルは、対応する光源・検出器の組み合わせでの計測を行わない、つまり不使用であることを示す。この対応関係を入力部107より入力するか、記憶部108から読み出す。

[0079] 図20にプローブ配置とSD距離の設定画面を示す。この設定画面において

は、入力部 107 に含まれる、キーボード、マウス等から各種設定項目を入力する。プローブ配置選択のコンボボックス 110 では、プローブ配置を選択する。例えば、縦に4個、横に8個送光・受光プローブが並んだ配置 (4 X 8)、縦に3個、横に10個送光・受光プローブが並んだ配置 (3 X 10) 等が例として表示されている。これらの配置においては、計測できる計測点の位置やSD距離があらかじめ決まっているため、SD距離等を入力する必要はない。「その他」を選択した場合、もしくは「4 X 8」「3 X 10」等のプローブ配置においてもSD距離や使用光源・検出器組み合わせを手動設定するために、SD距離設定のラジオボタン 111 を用いて、以下の選択を行う。「手動設定」は、使用する光源・検出器の組み合わせと、SD距離の両方を手動設定できる設定である。「自動設定」は、使用する光源・検出器の組み合わせと、SD距離の両方を自動設定する設定である。この場合、例えば、SD距離 10—40 mm程度の計測点全てを計測するように設定される。「SD距離 30 mmのみ自動設定」は、全光源・検出器の組み合わせのうち、SD距離 30 mmのみを自動で使用設定とし、残りは手動設定が可能となる。「使用SD距離を設定」については図 2-1 を用いて後述する。使用する光源・検出器の組み合わせおよびSD距離を手動設定する場合には、SD距離入力用のセル 112 に数値を入力することで、設定可能となる。実験者は、設定条件を保存する場合には、OKボタン 113 を押下し、設定条件を保存しない場合にはキャンセルボタン 114 を押下する。この例では、SD距離 30 mmと 15 mmが表示されているが、制御・解析部 106 が自動で全送光器 50 および受光器 60 のSD距離を算出し、セル内に表示しても良い。その場合、図 2-0 の設定画面において、「使用」および「不使用」ボタンを追加することにより、各計測点に対応するセルの使用・不使用設定を画面上で行うことができるようにしても良い。

[0080] 図 2-1 は、使用SD距離および有効半径の設定画面を示す。実際に用いるプローブ配置から考えられるSD距離は複数種類あるので、その中より使用SDを選択するための画面である。テキストボックス 121 には、使用SD距離の種類数を入力する。そして、使用SD距離を入力するテキストボックス 122、

1 2 3 には、それぞれ、優先SD距離、とそれ以外のSD距離を入力する。テキストボックス 1 2 4 には、有効半径を入力する。ここで、優先SD距離の計測点は全て計測される。この優先SD距離の計測点において、脳由来・皮膚由来信号分離、および再構成を行う。優先SD距離以外の使用SD距離は、優先SD距離の計測点位置からどの距離までを使用するかを、「有効半径」のテキストボックス 1 2 4 に入力する。さらに、テキストボックス 1 2 3 内のもので、有効半径以内のSD距離の計測点が全て使用される。この方法により、全計測点のSNRを一定の範囲内にし、さらに、優先SD距離の設定により、目的に応じた解析、表示が可能となる。また、使用すべき計測点を漏れなく選択し、使用できるシステムのため、前記脳由来、皮膚由来信号の分離および抽出方法を精度良く、かつ高い再現性で行うことが可能となる。OKボタン 1 1 3、キャンセルボタン 1 1 4 は図 2 0 と同様に使用する。

[0081] 図 2 2 は、光量および検出器ゲインの設定画面を示す。オペレータは、入力部 1 0 7 より光量および検出器ゲインの設定を行う。光量を設定するためのラジオボタン 1 3 1 で、以下の4つの光量設定を行う。「全光源で一定」では、全光源で一定の光量に設定する。例えば、安全基準等の制約から、時間平均を一定にする場合に使用する。「手動設定」は各光源の光量を「 」で手動で設定することができる設定である。「自動設定」では、各光源の光量を自動で設定する。この場合、検出器の飽和を避け、かつ光量が事前に定めた閾値以下となるように、もしくは信号対雑音比 (SNR) が最大となるように設定される。ここでの閾値は例えば、安全基準以下である3 mW等が設定される。「保存値読み出し」では、過去の設定値の保存値を使用する。

[0082] 検出器ゲインを設定するためのラジオボタン 1 3 2 で、以下の4つの検出器ゲイン設定を行う。「固定ゲイン」では、各検出器に設定するゲインを時間的に一定とする。最も検出光量が大きい照射タイミングで飽和しないように、例えば、検出器の飽和するレベルの半分程度に設定する。「適応ゲイン」では、光源の各照射タイミングで、最適なゲインを設定する。「手動ゲイン」では、各光源のゲインを手動で入力し設定する。「保存値読み出し」で

は、過去の設定値の保存値を使用する。これらの設定は、設定ボタン 1 3 3 を押下することで、設定条件を有効とする。設定条件を保存する場合には、OKボタン 1 1 3 を押下し、設定条件を保存しない場合にはキャンセルボタン 1 1 4 を押下する。

[0083] このように光量および検出器ゲインの設定を変更することで、様々なプローブ配置、SD距離での計測において計測条件を最適化し、各被検者での条件の統一ができ、また、同じ被検者においても再現性を向上させることが可能となる。

[0084] 図 2 3 に、検出器ゲイン自動調整画面を示す。図 2 2 において設定した検出器ゲイン条件において、「固定ゲイン」もしくは「適応ゲイン」設定の場合に、検出器ゲインの自動調整を行う。上側にSD距離30 mmの計測点における自動ゲイン設定結果 1 3 9、下側にSD距離15 mmの計測点における自動ゲイン設定結果 1 4 0 が示されている。表示法は凡例 1 3 5 に示す通りである。計測位置のセルを黒く塗りつぶした表示とした、検出光量が強いことを示す表示 1 3 6、計測位置のセルを灰色に塗りつぶし、中に丸 (○) 表示をした、検出光量が適正であることを示す表示 1 3 7、計測位置のセルを白く塗りつぶした表示とした、検出光量が弱いことを示す表示 1 3 8 を用いた。検出光量の結果は、プローブの装着状態に大きく依存するため、一部の計測点で検出光量が小さくなったときにはプローブを装着し直すことで、改善が可能となる。その場合には、プローブ装着状態を変更した後に、ゲイン調整の再試行ボタン 1 3 4 を押下して、再度検出器ゲインを調整することが可能となる。

[0085] 本実施例に示した脳由来、皮膚由来信号の分離および抽出方法をより広範囲な計測に応用するために、あらゆるプローブ配置に対して適用できることが望ましい。そのために、各計測点に関する様々な情報をデータベースに格納しておき、解析時にそれを用いることで効率的に脳由来、皮膚由来信号の分離および抽出を行うことが有効である。図 2 4 に、各計測点情報のデータ構造を示す。計測点情報領域 1 6 1 には、計測点番号 1 5 4、光源・検出器 I

D 1 5 5、光源・検出器座標 1 5 6、SD距離 1 5 7、計測点座標 1 5 8、計測データ 1 5 9、の 6 種類の情報が格納される。計測データ 1 5 9 は、計測部 1 6 0 から送られ、保存されたデータである。実験のオペレータは、設定入力部 1 5 1 より、使用する送光器—受光器のペア、送光器・受光器の配置、被検者に対する位置基準、計測点の番号を入力する。ここで、位置基準とは、例えば脳波電極の配置に用いられる国際 10-20 法を基準とする。その入力情報を元に、計測点情報領域 1 6 1 内の計測点番号 1 5 4、光源・検出器 ID 1 5 5 にそれぞれ該当するデータが入力される。また、光源・検出器座標 1 5 6、SD距離 1 5 7、計測点座標 1 5 8 が演算部 1 5 2 で演算され、データとして格納される。また、その演算時には、被検者形状データ 1 5 3 を読み込み、使用する。この被検者形状データ 1 5 3 とは、例えば核磁気共鳴画像 (MRI)、X線 CT による頭部形状データ、もしくは磁気を用いた 3 次元位置計測システム等で計測した各被検者の頭部形状データである。

[0086] 本実施例における計測の流れを説明する。図 2 5 に、本実施例における計測フローチャートを示す。最初に、オペレータは被検者データ (MRI 画像等の構造データ) を入力する (S 1 0 1)。そして、オペレータは、プローブ配置を入力する (S 1 0 2)。演算部 1 5 2 は、構造データに基づき、モンテカルロシミュレーションを実施する、もしくはモンテカルロシミュレーション結果を呼び出し、各計測点、各 SD 距離における平均光路長を求める (S 1 0 3)。演算部 1 5 2 は、各計測点、各 SD 距離における平均光路長に基づき評価関数 (たとえば、SD 距離に対する重み値の勾配) の閾値を算出する (S 1 0 4)。次に、オペレータは、被検者にプローブを装着し (S 1 0 5)、検出器ゲイン・光源のパワーを調整し (S 1 0 6)、計測を実施する (S 1 0 7)。次に、演算部 1 5 2 は、皮膚血流分離アルゴリズムを適用するかどうかの判断 (S 1 0 8) を行い、適用する場合には、皮膚血流分離処理 (S 1 0 9) の後、解析データの表示・保存 (S 1 1 0) を行う。適用しない場合には、皮膚血流分離処理 (S 1 0 9) を行わず、解析データの表示・保

存 (S 1 1 0) を行う。このように、構造データから算出、推定される、各被検者に最適な閾値を用いることで、皮膚血流分離アルゴリズムの精度を向上させることができる。また、構造データが無い場合でも、閾値の経験値もしくは標準的なヒト頭部構造データから算出される閾値を全被検者について同じ値を用いるという方法が考えられる。その場合、閾値は、例えば0.0015 - 0.0055 mMmm/mmから選択する。

[0087] SD距離に対する重み値勾配の閾値を被検者毎に最適化する方法としては、各被検者の頭部構造データを元に、モンテカルロシミュレーションもしくは光拡散方程式による数値解析に基づいて光路長を算出し、その結果と矛盾しないように最適な閾値を決定する方法がある。ただし、頭部構造データは、MRIやX線CTの計測データが必要となり、全被検者に対してこのような頭部構造データが利用可能とは限らないため、他の手法が必要である。その場合、0.0015 - 0.0055 mMmm/mm程度に仮に定め、同被検者で複数回、同じタスク中の計測を行い、毎回もしくはできるだけ多くの回で、同じように脳由来、皮膚由来成分に分離される閾値を探索する方法が考えられる。この方法においては、分離結果の再現性の高い閾値を選ぶことで被検者依存のファクタが考慮されるため、固定の閾値を用いるよりもロバストな方法と言える。

[0088] 次に、図26に、皮膚血流分離のフローチャートを示す。最初に、演算部152は、第一のSD距離における各計測データに対し、1つまたは複数の第二のSD距離における計測データを対応させる。または、オペレータは、手動で近傍の第二のSD距離の計測点を選択する(S201)。次に、演算部152は、独立成分分析等の信号分離手法を用い、1つまたは複数の成分に分離し(S202)、各分離成分の、各SD距離依存性(各SD距離における重み値勾配)を、最小二乗法等で決定する(S203)。そして、演算部152は、あらかじめ定めた評価関数に基づき、分離成分を脳由来信号もしくは皮膚由来信号に分類する(S204)。最後に、演算部152は、脳由来信号成分のみで、信号を再構成して表示する(S205)。

[0089] このフローチャートでは独立成分分析についてのみ述べたが、主成分分析

、因子分析、重回帰分析、クラスター分析等を応用した信号分離手法を用いても良い。また、各分離成分のSD距離に対する依存性を算出するときに、モデル式は、直線に限らず、適当な次数の多項式、指数関数、対数関数、双曲線関数等への最小二乗フィッティングを行う方法でも良い。さらに、ここで述べた評価関数には、独立成分の重み値勾配、構造データの仮定から算出可能なモンテカルロシミュレーションによる閾値、フィッティング時の残差二乗和を重み値勾配から減算したもの、等を用いればよい。つまり、残差二乗和が大きいと、その分離成分の信頼度が低いと考えられるため、ノイズもしくは全身性信号成分とみなされ、脳由来成分として分離されないことになり、このような成分を除去することで、より脳由来成分として妥当な分離成分のみを抽出することが可能となる。

[0090] また、以上述べた評価関数の計算方法以外にも、独立成分の重み値勾配の算出時に、同じSD距離のデータが複数あった場合には、そのSD距離の重み値を用いて標準偏差を算出し、その値の逆数を重み付けして勾配を計算する方法も考えられる。これは、重み値の標準偏差が小さいほど、確からしい値であるという仮定に基づいており、ばらつきの大きい場合は、その値は偶然得られた可能性が高く、この方法では評価関数が低く算出されるため、脳由来成分として分離される確率が低下する。このように、同SD距離においても重み値にばらつきのある成分を脳由来成分から除去できるという効果がある。

[0091] 他の評価関数の計算方法として、優先SD距離の計測点からの距離の逆数を信頼度と見なして重みづけして、各SD距離の計測点のデータを用いて重み値勾配を計算するという方法も考えられる。計測点がずれると、送光器50から照射される光の光路が変化するため、異なる部位を計測してしまっている確率が高まる。よって、優先SD距離の計測点に近いほど、各計測点で共有する光路が増加し、独立成分分析で独立成分を算出するにはより妥当な条件となる。この方法により、皮膚血流等の分布範囲が小さく、計測点の位置により計測波形が異なる場合でも、計測点間距離に応じて重み付けできるため、より精度の高い結果を得られるという効果がある。

[0092] さらに、最小二乗法により求めた、各独立成分の SD 距離依存性を示す回帰直線の、 SD 距離軸 (図4 下図では x 軸) の切片を用いる方法が考えられる。例えば、 SD 距離軸の切片が大きい独立成分は、 SD 距離が一定値以上で重み値が増加するため、灰白質等の深い部分の血行動態由来である可能性がある。よって、 SD 距離軸 (x 軸) の切片に閾値を設ける手法が考えられる。Modified Beer-Lambert 則によれば、光路長に比例した信号が得られるはずであるから (当該部分光路において一様な血流変化を仮定した場合)、ある独立成分が灰白質由来の信号であるとき、 SD 距離依存性を示す回帰直線の x 切片が理想的には 10 mm 程度、少なくとも正であることが期待される。前記 x 切片は、信号振幅に依存しないため、タスク依存性が無く、同一被検者に対しては共通に利用できる閾値となり得る値である。

[0093] 例えば、図4 (b) を根拠として、前記 x 切片の閾値を 10 mm 程度に設定することが可能である。これにより、被検者10における浅部と深部の各々の組織由来信号を、高精度に分離できるという効果がある。また、上に述べた重み値勾配と合わせて利用することで、さらに高精度化の効果が期待できる。

[0094] さらに、前記 x 切片がおおよそ 10 mm 以下、特に負の値になるときは、ノイズを含まない理想的な場合には、灰白質より浅い部分の信号を含んでいることになり、それと同時に勾配が大きい場合には、灰白質を含む深部の信号を含んでいることになるため、深部と浅部において共通に含まれる成分であると解釈できる。例えば全身性の血行変動成分は、深部と浅部の両方において共通に含まれている可能性がある。このように、前記 x 切片および勾配を調べることで、深部のみに含まれる成分か、浅部のみに含まれる成分か、深部と浅部の両方に含まれる成分かを判別することが可能となる。

[0095] 送光器50および受光器60が複数ある場合には、図21で示したように、例えば各々の SD 距離 30 mm (優先 SD 距離) の計測点に対し、例えば有効半径 22.5 mm 以内に位置する SD 距離 15 mm の計測点を用いて独立成分分析を行う。独立成分分析においては、複数の独立成分を抽出するために、複数の計測点

におけるデータが原理的に必要となるため、このような使用データの選択が必要になる。このように各々の優先SD距離の計測点に対応して、独立成分分析に使用する計測点を選択するときの流れを以下に説明する。図27は、各々の第一のSD距離の計測点に対応する、第二のSD距離の計測点の選択フローチャートである。最初に、オペレータは、有効半径、計測点の最小・最大使用数等の条件を入力する(S301)。次に、演算部152は、各々の第一のSD距離(優先SD距離)の計測点について、各々の第二のSD距離の計測点との距離を計算し(S302)、閾値以下(未満でも良い)の第二のSD距離の計測点のチャンネル番号を保存する(S303)。そして、演算部152は、選択された第二のSD距離のチャンネルの数が条件に合うように調整する(S304)。演算部152は、これらのステップを、全ての第一のSD距離の計測点について、同様に演算する(S305)。この流れにより、近傍計測点のみを解析に含めることになり、皮膚血流が広域性を有さない場合、つまり限局した皮膚血流分布があった場合でも、頭表上の優先SD距離を有する計測点を中心とした近傍計測点のみを独立成分抽出に用いることで、効果的に皮膚血流成分を分離、除去できる。皮膚血流が広域性を有する場合でも、同様に分離、除去できることは言うまでもない。よって、脳機能以外の、レーザードップラー血流計もしくは血圧計等の計測信号を基準として皮膚血流を除去する方法よりも、汎用的な手法となる。

[0096] 図28に、SD距離に対する各独立成分の重み値勾配の閾値決定のフローチャートを示す。最初に、オペレータによる入力、シミュレーション結果読み込み等により、演算部152は、各SD距離に対して、灰白質の部分光路長をプロットする(S401)。次に、演算部152は、最小二乗法を用いて回帰直線を求めることにより、勾配(傾き) a [mMmm/mm] を求め(S402)、勾配 a [mMmm/mm] から一意的に定まる量、例えば、 $a/2$ [mMmm/mm] を、独立成分選択の閾値とする(S403)。ここでは、図4で示した頭皮および灰白質の信号を分離するため、両者の、SD距離に対する勾配の平均を閾値と定めた。尚、閾値は $a/2$ に限らず、他の決め方でも良い。この方法により、各被検

者の頭部構造に依存した最適な閾値を用いることができ、脳由来成分、皮膚由来成分の分離を高精度に実現できる。

[0097] 尚、優先SD距離の計測点の近くに、短いSD距離の計測点が都合よく有効半径内に存在する場合は良いが、プローブ配置によっては存在しないことも考えられる。これは、各SD距離の計測点の分布密度にばらつきが生じるためである。その場合には、近傍に短SD距離の計測点が存在しない、優先SD距離の計測点のみ有効半径を広げ、最近傍の短SD距離の計測点のデータを用いるという例外的な処理が必要となる。

[0098] 次に、本発明を用いた実際の計測例について説明する。本発明の基本原理確認のため、送光器50が1個、受光器60が6個のプローブを用いて、言語性ワーキングメモリ課題実施時のヒト左前額部を計測した。図29に、送光器1個、受光器6個のマルチSDプローブ配置を示す。各受光器60は、8mm間隔で直線上に配置された。言語性ワーキングメモリ課題では、被検者がターゲット画面で1.5秒間呈示される2個または4個のひらがなを覚え、7秒間のデレイ期間の後に呈示されるプローブ画面内のカタカナ1文字と同音のひらがなが、覚えた画面にあつたかをできるだけ早く判断し、あつた場合は「○」ボタン、無かつた場合は「×」ボタンを押す。ボタンはゲームパッドのものを使用した。プローブ画面はボタン押下により消えるが、ボタンを押さない場合も最大2秒間で消えるようにした。プローブ画面の呈示後は16—21秒間のレスト期間を設けた。ターゲット画面後のデレイ期間とプローブ画面後のレスト期間には画面に固視点が呈示され、被検者は固視点を注視した。ターゲット画面呈示直前の1秒間と、プローブ画面の呈示開始から14秒後から15秒後までの1秒間を各ブロックにおけるベースライン計算に用いた。このシーケンスを16回繰り返した(計16トライアル)。

[0099] 図30に、言語性ワーキングメモリ課題実施時の、各SD距離における計測データを示す。上から、SD距離が8、16、24、32、40、48mmのデータである。図中の点線の縦線は課題の開始・終了時刻を示すマークである($t = 1s$ が開始時刻)。太線波形は酸素化ヘモグロビン濃度長変化(oxy-Hb)の、細線

波形は脱酸素化ヘモグロビン濃度長変化 (deoxy-Hb) の時間変化波形である。SD距離に応じて得られる波形はかなり異なっているため、頭部の浅い領域、深い領域では異なる血行動態変動が生じていると考えられる。二つの山 (ピーク) が見られているが、第一の山はSD距離が増加するに従い、大きくなっているが、第二の山はSD距離に関わらずほぼ同じ振幅である。第一の山、第二の山は独立成分であり、重み値と二乗平均平方根の積のSD距離に対する勾配は第一の山が大きく、第二の山が小さいことが容易に推察される。

[0100] 図3 1に、抽出された独立成分1 6 2と、重み値勾配1 6 3と、トライアル間相関係数平均1 6 4を示す。ここでは、SD距離8 mmのデータは、独立成分抽出には用いたが、重み値勾配計算には用いていない。図4に示したように、SD距離10 mm以下では、灰白質における部分平均光路長はほぼ0 mmであるため、勾配計算に用いても、精度悪化に結びつくと考えられるためである。この結果では、計4個の独立成分が抽出され、それぞれの成分のSD距離に対する成分重み値勾配は、図3 1中段の図に示した通りである。成分2の勾配が大きくなっている。また、図3 1下図には、各独立成分の計16トライアル間の全組み合わせの相関係数平均値を示した。これは、各独立成分のタスク同期性の強さを示していると言える。この表示方法により、成分重み値勾配と、トライアル間相関との関連性を調べることが可能となり、脳由来成分および皮膚血流のタスク依存性を調べるのに有効である。

[0101] 本発明の方法を適用し、脳由来、皮膚由来成分に分離した後の、結果表示例を図3 2に示す。ここでは独立成分の閾値を0.002 1 mMmm/mmとしたときの結果を示した。元データ1 7 1においてはSD距離32 mmにおいて計測したoxy-Hb、deoxy-Hb をともに示したが、脳由来データ1 7 2および皮膚由来データ1 7 3はoxy-Hb のみを再構成した結果である。本実験解析においては、独立成分の分離のためにoxy-Hb のみを用いたためである。ここで脳由来データとして再構成されたデータは、図3 1における成分2のみを用いて再構成した結果である。成分2の波形とは正負が逆転しているが、これは再構成時に、かけ合わされた係数が負であるためである。元データ、脳由来、皮膚由来デ

一タ表示方法選択のチェックボックス174では、表示するデータを選択し、目的に合わせた表示方法を実現できる。また、図32には描いていないが、表示するデータのSD距離を選択可能としても良い。このように、SD距離が大きいほど振幅の大きくなる成分が脳由来成分として分離され、残りの成分が皮膚由来データとして分離されている。このように元データ171、脳由来データ172、皮膚由来データ173を同時に、縦軸を同スケールとして表示することで、元データに含まれる脳由来、皮膚由来データの状況、および寄与の大きさがわかりやすくなるという効果があり、タスクにより誘発される脳、および皮膚血流の特徴を捉えるのに役立つ。

[01 02] 次に、複数の送光器50、受光器60を2次元に配置して、脳由来データおよび皮膚由来データをイメージング計測した場合の表示例を、図33に示す。これは、全頭計測型の光脳機能計測装置による計測結果の表示例である。前頭部、頭頂部、左右側頭部、後頭部の各々の、酸素化ヘモグロビン濃度長変化 (oxy-Hb) マップ301が表示されている。振幅値は、グレースケールバー302に示される濃淡で表される。時間軸は時間表示のスクロールバー303で調整可能である。また、脳由来信号、皮膚由来信号、SD距離30mmの通常表示とするかどうかを、ラジオボタン304で選択可能である。また、図34に、SD距離別の2次元データ表示例を示す。上図がSD距離30mmの場合の元データ(通常表示)、下図がSD距離15mmの場合の元データ(通常表示)である。ラジオボタン304で、表示方法を選択可能である。このように、SD距離別に2次元計測データを表示することで、脳由来信号および皮膚由来信号の、SD距離別の含有状況を一目で確認することが可能となる。

[01 03] また、図32から図34において示した表示方法において、元データ、脳由来データ、皮膚由来データ以外にも、 x 切片等の判別基準により深部と浅部の両方に含まれる共通成分と判断された成分を同時表示しても良い。

[01 04] ここで、前記 x 切片を用いた脳由来および皮膚由来データの分類の他の手法について述べる。図35は、頭皮および灰白質の部分光路長のモデルである。横軸がSD距離 [mm]、縦軸が部分光路長 [mm] を表す。このとき、頭皮光路

長を定数値、灰白質をx切片が正の直線と仮定すると、数8および数9のようにモデル化できる。

[0105] [数8]

$$y = c \dots (8)$$

[0106] [数9]

$$y \text{ おま、 } (x - X_{s_{\text{gray}}}) \dots (9)$$

[0107] ここで、脳由来信号および皮膚由来成分の両方がある割合で含む、「共通成分」の、光路長影響を除いた、脳（灰白質）におけるHb濃度変化量寄与率をt (0 < t < 1) (「脳寄与率」と呼ぶ)、頭皮（皮膚）における濃度変化量寄与率を1 - tと置くと、tにより重み付けした両者の光路長和は、数10のように表される。

[0108] [数10]

$$y = a(x - X_{s_{\text{gray}}})t + c(1 - t) \dots (10)$$

[0109] このとき、当該共通成分の、各計測点における成分寄与値は光路長に比例するので、SD距離に対して成分寄与値をプロットしたものは例えば図36のようになる (SD距離 15 mm、30 mmのデータを用いた場合)。図36におけるx切片 (Xs) は、数10の左辺を0と置いたときのxであるから、Xsは数11のように表される。

[0110] [数11]

$$X_s = X_{s_{\text{腿}}} - \frac{c(1 - t)}{at} \dots (11)$$

[0111] さらに、数 1 1 を変形し、t について解くと、数 1 2 が得られる。

[0112] [数 12]

$$t = \frac{C}{c - a(\frac{3}{4} - Xs_{gray})} = \frac{32.4}{41.4 - 0.833Xs} \quad \dots (12)$$

[0113] ここでは標準的なヒト頭部モデルを仮定したモンテカルロシミュレーション結果 (図 4) より、a、Xs、c はそれぞれ、0.833、10.83、32.4 と置いた。

[0114] よって、実際の計測データから各独立成分のSD距離—成分寄与値分布を求め、そこで最小二乗法による線形回帰により求められるx切片 (Xs) を数 1 2 に代入することにより、当該共通成分の脳における濃度変化量寄与率 t が求められる。t および 1 - t で重み付けして、共通成分を脳由来および皮膚由来成分に再構成することが可能となる。

[0115] 図 3 7 に、SD距離 15 mm および 30 mm の計測点を用いた場合の、各独立成分のSD距離—成分寄与値分布の回帰直線のx切片を用いた、成分分離方法の一例に関するフローチャートを示す。演算部 1 5 2 は、複数のSD距離における計測信号を用いて独立成分分析を実施後、各独立成分について、SD距離 (x軸)—重み値 (y軸) 分布における回帰直線を求め、x切片 (Xs) [mm] および勾配 a [mMmm/mm] を算出する (S 5 0 1)。次に、演算部 1 5 2 は、x切片 Xs が閾値 TH1 (たとえば、TH1 = 15 mm) 以上であるかどうかの判断 (S 5 0 2) を行う。SD距離 15 mm と 30 mm を用いているため、Xs ≥ 15 の場合は、SD距離 15 mm と 30 mm で重み値の符号が異なるか、もしくは 15 mm のときの方が、30 mm のときよりも重み値の絶対値が大きいときである。前者か後者であるかは、勾配 a が閾値 TH2 (たとえば、TH2 = 0.003 mMmm/mm) 以上であるかどうかの判断 (S 5 0 3) で判別可能であり、ここで No の場合は、後者の場合で、皮膚由来成分とみなし (S 5 0 5)、Yes の場合は前者の場合で脳由来成分とみなす (S 5 0 6)。前者の場合は、SD距離 15 mm と 30 mm で重み値の符号は異なるが、勾配が大きいことから、SD距離 15 mm の重み値の絶対値は 30 mm のそれに比べて小さく、アーチファクト等であると判断している。また、ステップ

5 0 2 でNoの場合には、演算部 1 5 2 は、 x 切片 X_s が閾値TH3（たとえば、TH3 = 10.83 mm）以上であるかどうかの判断（S 5 0 4）を行い、Yesの場合は、脳由来成分とみなし（S 5 0 6）、Noの場合は脳および皮膚に共通に含まれる共通成分とみなす（S 5 0 7）。TH3は頭部構造に基づいたモンテカルロシミュレーション等により求めることができる。共通成分については、演算部 1 5 2 は、前記数 1 2 を用いて、脳寄与率 t を求める（S 5 0 8）。以上の計算を全独立成分について行った後、脳由来成分、皮膚由来成分の各々において信号を再構成すれば良い。

[01 16] ここでは、 x 切片 X_s と勾配 a の両方を用いる方法について説明したが、どちらか一方のみで行っても良い。

[01 17] 尚、TH1、TH2、TH3は用いるSD距離、頭部構造、および計測条件により最適化することが望ましい。このフローによる解析により、脳および皮膚由来寄与率の異なる複数の成分を、それらの寄与率に応じて重み付けして再構成に用いることができ、どちらか一方に分類することによる解析の誤りを防ぐことができ、より高精度な脳由来および皮膚由来成分を算出できる。また、脳および皮膚由来信号の相関が高い場合でも、寄与率を考慮した上で再構成が可能となる。

[01 18] 本実施例により、NIRS信号における脳由来、皮膚由来信号の分離、および結果の表示が可能となり、より精度の高い各種脳機能計測の実施および解析を行うことが可能となる。

実施例 2

[01 19] 実施例 1 においては、プローブ配置に依存して、各SD距離の計測点の分布密度にばらつきが生じることがあった。実施例 1 で述べたプローブ配置に、受光器 6 0 のみを追加して、時間分解能を低下させずに、容易に計測点を増やすことが可能である。図 3 8 に、2倍密度プローブ配置（図 8）に受光器 6 0 のみを追加したプローブ配置（a）と計測点配置（b）を示す。各々の送光器 5 0 に対し、SD距離 15 mmの位置に受光器が追加されている。そのとき、SD距離 15 mmの計測点は、プローブ配置の上下の境界上の送光器 5 0 について

の計測点を除けば、送光器 50 の数の 2 倍だけ増加した。追加した受光器 60 は、他の複数の受光器 60 のうちの少なくとも 1 つと同期して受光することにより、装置の時間分解能および他の計測点の信号対雑音比を低下させることなく、計測点を増加させることができ、より高精度に、脳由来、皮膚由来信号の分離を行うことが可能となる。これらの追加される受光器 60 は、必要精度に応じて着脱可能な受光器 60 としても良い。

[01 20] 本実施例と同様に送光器 50 のみを追加する場合を考えると、他の計測点との干渉を防ぐために、点灯のタイミングをずらす、もしくは変調周波数を変える、等の処置が必要となり、さらに、周辺の受光器 60 が受光してしまうような配置の場合、当該受光器 60 において光電流によるショットノイズを増加させるという影響があるため、時間分解能および/ または他計測点の信号対雑音比を低下させることにつながる。よって、受光器 60 のみを追加する本実施例の方式が有効である。

[01 21] 尚、図 38 に示した受光器 60 の配置は一例であり、この配置に限らず、図 15 から図 18 等にしたプローブ配置においても、受光器 60 を追加することで、本実施例を適用可能である。

実施例 3

[01 22] 図 39 に、全頭計測型の光脳機能計測装置 90 を用いた実験構成図を示す。局所脳血液量(酸素化ヘモグロビン・脱酸素化ヘモグロビン・総ヘモグロビン濃度長変化)は、光脳機能計測装置 90 において、可視から赤外領域に属する波長の光を被検体頭部に照射し、被検体内部を通過した複数波長の信号の光を同一の光検出器で検出し計測することで得られる。計測期間中に、被検者 10 に対して、刺激・命令提示装置 415 により、適当な刺激・命令を与えることも可能である。刺激・命令提示装置 415 は、計算機 412 より、制御信号 414 により制御される。

[01 23] 波長の異なる複数の光源 402 a ~ 402 d (2 種の波長であれば、例えば光源 402 a と 402 c は 695 nm、光源 402 b と 402 d は 830 nm) と、複数の光源 402 a 及び 402 b (402 c 及び 402 d) の光を、

駆動信号ライン4 1 6 a 及び 4 1 6 b (4 1 6 c 及び 4 1 6 d) を通して、それぞれ互いに異なった周波数で強度変調するための変調器または発振器 4 0 1 a 及び 4 0 1 b (4 0 1 c 及び 4 0 1 d) と、強度変調された光をそれぞれ光ファイバ 4 0 3 a 及び 4 0 3 b (4 0 3 c 及び 4 0 3 d) を通して結合する結合器 4 0 4 a (4 0 4 b) からの光を、送光用光ファイバ 4 0 5 a (4 0 5 b) を介して被検者 1 0 の頭皮上に照射する複数の光照射手段と、複数の光照射手段の光照射位置の近くに光照射位置からあらかじめ設定した距離 (例えば、15 mm および 30 mm) の位置に先端が位置するように受光用光ファイバ 4 0 7 a、4 0 7 b のそれぞれに設けられた受光器 4 0 8 a、4 0 8 b からなる複数の受光手段とが設けられている。受光用光ファイバ 4 0 7 a、4 0 7 b で、生体通過光を光ファイバに集光し、それぞれ受光器 4 0 8 a、4 0 8 b で生体通過光が光電変換され、増幅される。ここで、送光用光ファイバ 4 0 5 a、4 0 5 b と受光用光ファイバ 4 0 7 a、4 0 7 b の先端には、それぞれ光ファイバを保持し被検者 1 0 に適切に設置するための送光用プローブ 5 0 1 a、5 0 1 b、受光用プローブ 5 0 2 a、5 0 2 b がある。また、複数のプローブを保持するためにプローブホルダ 5 0 3 を被検者 1 0 に固定する。

[01 24] 受光手段は被検者 1 0 内部で反射、透過した光を検出し電気信号に変換するもので、受光器 4 0 8 としては光電子増倍管やフォトダイオードに代表される光電変換素子を用いる。図 3 9 では 2 種の波長を用いるときを説明しているが、3 種以上の波長を使用することも可能である。また、簡単のために図 3 9 では光照射手段、受光手段を各々 2 個ずつ配置しているが、本実施例では、マルチSD配置である必要があるため、図示されない複数の受光手段が存在する。

[01 25] 受光器 4 0 8 a、4 0 8 b で光電変換された生体通過光強度を表す電気信号は、それぞれロックインアンプ 4 0 9 a ~ 4 0 9 d に入力される。ロックインアンプ 4 0 9 a ~ 4 0 9 d には、発振器[変調器] 4 0 1 a 及び 4 0 1 b (4 0 1 c 及び 4 0 1 d) からの参照信号 4 1 7 a ~ 4 1 7 d も入力されて

いる。例えば409a、409bでは光源402aと402cの、695nmの光が分離されて出力され、ロックイン処理により取り出し、409c、409dでは光源402bと402dの、830nmの光が分離されて出力される。このとき図39では、簡単のため計測点は送光用プローブ501aと受光用プローブ502a間、送光用プローブ501bと受光用プローブ502b間の2点を想定している。同様な構成により、送光用プローブ501aと受光用プローブ502b間、送光用プローブ501bと受光用プローブ502a間の2点を計測点とすることもできる。

[01 26] ロックインアンプ409a~409dの出力である分離された各波長の通過光強度信号をアナログ—デジタル変換器410でアナログ—デジタル変換した後に、計測制御用計算機411に送られる。計測制御用計算機411では通過光強度信号を使用して、各検出点の検出信号から非特許文献1等に説明されている手順によって酸素化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度長変化および総ヘモグロビン濃度長変化を演算し、複数の計測点における経時情報として記憶装置に格納する。尚、ここではロックイン処理を行う前からアナログ—デジタル変換を行う例を記載したが、受光器からの信号を増幅し、アナログ—デジタル変換した後に、ロックイン処理をデジタル的に行うことも可能である。また、複数の光を変調方式により分離する実施例を記載したが、これに限定されず、例えば、複数の光を照射するタイミングを時間的にずらすことで複数光を弁別する時分割方式を用いることも可能である。

[01 27] 計算機412は入力部、解析部、記憶部、抽出部からなり、計測制御用計算機411で演算された結果を解析部で解析する。入力部では、外部から解析条件等の設定を入力する。尚、計算機412が表示機能を有する場合、表示部413は無くても良い。解析部の解析結果は記憶部で記憶される。抽出部では解析部で解析された信号から被検者10の局所脳血行動態に関する情報を抽出する。抽出部で抽出された被検者10の局所脳血行動態に関する情報は表示部413で表示される。図39では計測制御用計算機411と計算

機 4 1 2 は別個に描かれているが、一つの計算機としてもよい。

[01 28] この構成において、実施例 1 に述べた脳由来成分、皮膚由来成分の分離手法を適用可能である。この構成を利用し、各被検者で、頭部の前頭部、側頭部、頭頂部、後頭部のうち、少なくとも 1 つを計測し、前頭部計測時には記憶タスク、情動タスク、側頭部計測時には、聴覚タスク、言語性タスク、運動性タスク、頭頂部計測時には運動性タスク、空間認知タスク、後頭部計測時には視覚タスク、睡眠タスク等を実施する。各計測部位、各タスクにおける計測を実施することで、当該被検者の、各計測部位および各タスク実施時における脳由来、皮膚由来成分の寄与率の分布を算出することが可能となり、計測部位および目的に応じて最適なタスクの選択に応用することが可能となる。例えば、ある部位において、皮膚由来成分の寄与率をなるべく小さくなるようなタスクを選択することが可能となる。

[01 29] 図 4 0 に、被検者の各部位における脳由来、皮膚由来成分のタスク依存性を表示する画面の一例を示す。図 4 0 上図は、各計測部位における皮膚由来成分指標を、平均値（黒丸）と標準偏差（エラーバー）で示したものである。図 4 0 下図は、各部位において、各タスクによる信号の、皮膚由来成分指標を示したものである。記号の意味は、WM：ワーキングメモリタスク、EM：情動タスク、AU：聴覚タスク、LG：言語性タスク、MT：運動性タスク、SC：空間認知タスク、SL：睡眠タスク、VS：視覚タスクである。ここでの皮膚由来成分指標は、脳由来成分、皮膚由来成分をともに用いた寄与率を用いるか、脳由来成分および皮膚由来成分の平均振幅値を用いれば良い。ここで指標として用いる、脳寄与率および皮膚寄与率は、例えば数 1 3 および数 1 4 で求められる。

[01 30] [数 13]

脳寄与率

$$= 100 \times \left(\frac{\text{脳由来成分振幅値}}{\text{脳由来成分振幅値} + \text{皮膚由来成分振幅値}} \right) [\%] \quad \dots (13)$$

[01 31]

[数 14]

皮膚寄与率

$$= 100 \times \frac{\text{皮膚由来成分振幅値}}{\text{脳由来成分振幅値} + \text{皮膚由来成分振幅値}} [\%] \quad \dots (14)$$

[0132] ここでは、以下の数 15 の関係が成り立つ。

[0133] [数 15]

$$\text{脳寄与率} + \text{皮膚寄与率} = 100 [\%] \quad \dots (15)$$

[0134] ここで、数 13 および数 14 の脳由来成分振幅値および皮膚由来成分振幅値は、分離された独立成分の実効値を二乗平均平方根 (RMS: root mean square) により求め、さらに各計測点での重み値を掛けた値 (独立成分寄与値) を算出し、脳由来および皮膚由来成分それぞれについて、構成する独立成分の独立成分寄与値の総和を取ったものとして定義した。図 40 では皮膚由来成分指標を表示したが、脳由来成分指標を表示しても良い。

[0135] 図 40 の表示方法により、当該被検者の部位毎の皮膚血流および脳由来信号成分の寄与率の分布状況を把握できるようになり、最適なタスク選択に利用することが可能となる。

産業上の利用可能性

[0136] 本発明により、可視光または近赤外光を用いたヒト頭部光計測装置において、計測信号から目的に応じて脳由来および皮膚由来成分を分離、抽出でき、ヒト脳機能計測の精度および再現性を向上させることができる。

符号の説明

[0137] 10 被検者

11 計測点

11a 計測点 (SD = 30 mm)

11b 計測点 (SD = 23.7 mm)

11c 計測点 (SD = 15 mm)

- 1 1 d 計測点 (SD = 10.6 mm)
- 1 2 照射点
- 1 3 検出点
- 2 0 装置本体
- 3 0 光
- 4 0 導波路
- 5 0 送光器
- 6 0 受光器
- 9 0 光脳機能計測装置
 - 1 0 1 光源
 - 1 0 2 光検出器
 - 1 0 3 光源駆動装置
 - 1 0 4 増幅器
 - 1 0 5 アナログーデジタル変換器
 - 1 0 6 制御・解析部
 - 1 0 7 入力部
 - 1 0 8 記憶部
 - 1 0 9 表示部
 - 1 1 0 プローブ配置選択のコンボボックス
 - 1 1 1 SD距離設定のラジオボタン
 - 1 1 2 SD距離入力用のセル
 - 1 1 3 OKボタン
 - 1 1 4 キャンセルボタン
 - 1 2 1 使用SD距離の種類を入力するテキストボックス
 - 1 2 2 優先SD距離を入力するテキストボックス
 - 1 2 3 SD距離を入力するテキストボックス
 - 1 2 4 有効半径を入力するテキストボックス
- 1 3 1 光量を設定するためのラジオボタン

- 1 3 2 検出器ゲインを設定するためのラジオボタン
 - 1 3 3 設定ボタン
 - 1 3 4 ゲイン調整の再試行ボタン
 - 1 3 5 凡例
 - 1 3 6 検出光量が強いことを示す表示
 - 1 3 7 検出光量が適正であることを示す表示
 - 1 3 8 検出光量が弱いことを示す表示
 - 1 3 9 SD距離 30 mmの計測点における自動ゲイン設定結果
 - 1 4 0 SD距離 15 mmの計測点における自動ゲイン設定結果
 - 1 5 1 設定入力部
 - 1 5 2 演算部
 - 1 5 3 被検者形状データ
 - 1 5 4 計測点番号
 - 1 5 5 光源・検出器ID
 - 1 5 6 光源・検出器座標
 - 1 5 7 SD距離
 - 1 5 8 計測点座標
 - 1 5 9 計測データ
 - 1 6 0 計測部
 - 1 6 1 計測点情報領域
 - 1 6 2 抽出された独立成分
 - 1 6 3 重み値勾配
 - 1 6 4 トライアル間相関係数平均
 - 1 7 1 元データ
 - 1 7 2 脳由来データ
 - 1 7 3 皮膚由来データ
 - 1 7 4 元データ、脳由来、皮膚由来データ表示方法選択のチェックボックス
- ス

- 301 酸素化ヘモグロビン濃度長変化 (oxy-Hb) マップ
- 302 グレースケールバー
- 303 時間表示のスクロールバー
- 304 ラジオボタン
- 401 発振器 (変調器)
- 402 光源
- 403 光ファイバ
- 404 結合器
- 405 送光用光ファイバ
- 407 受光用光ファイバ
- 408 受光器 (増幅器含む)
- 409 ロックインアンプ
- 410 アナログーデジタル (A / D) 変換器
- 411 計測制御用計算機
- 412 計算機
- 413 表示部
- 414 制御信号
- 415 刺激・命令呈示装置
- 416 光源駆動信号
- 417 発振器 (変調器) からの参照信号
- 501 送光用プローブ
- 502 受光用プローブ
- 503 プローブホルダ。

請求の範囲

[請求項 1]

被検体に光を照射するための 1 つまたは複数の光照射手段と、

前記 1 つまたは複数の光照射手段から前記被検体上の照射点に照射され、被検体内を伝播してきた光を前記被検体上の検出点において検出するための 1 つまたは複数の光検出手段と、

前記 1 つまたは複数の光照射手段および前記 1 つまたは複数の光検出手段を制御するための制御部と、

前記 1 つまたは複数の光検出手段で得られる信号を解析するための解析部と、

前記解析部での解析結果を表示するための表示部とを有し、

前記光照射手段と前記光検出手段の各々は、前記被検体上における、前記照射点と前記検出点間の距離として定義されるSD距離が少なくとも 2 種以上となるように前記被検体上に配置され、

前記解析部は、前記光照射手段と前記光検出手段との組み合わせにより計測された複数の計測データから信号分離手法を用いて 1 つまたは複数の分離成分を抽出し、各々の前記分離成分のSD距離依存性を基準として、前記分離成分を選択し、前記選択した分離成分を用いて計測データを再構成することを特徴とする生体光計測装置。

[請求項 2]

前記SD距離依存性は、前記 1 つまたは複数の分離成分の、振幅値、振幅値標準偏差、各々の計測点における重み値、の少なくとも 1 つによって決まる関数値を、前記SD距離もしくは灰白質における部分光路長に対してプロットし、回帰分析を実施したときの、回帰曲線のモデル式のパラメータであることを特徴とする請求項 1 記載の生体光計測装置。

[請求項 3]

前記解析部は、前記パラメータを用いて、前記被検体の浅部および深部に共通に含まれる成分における、深部または浅部の寄与率を算出し、前記寄与率に比例した重みを用いて、深部成分および浅部成分を再構成することを特徴とする請求項 2 記載の生体光計測装置。

- [請求項4] 前記1つまたは複数の光検出手段は、前記被検体上において、当該光検出手段から半径60 mm以内に位置する前記複数の光照射手段からの信号のうち、前記SD距離の異なる少なくとも2つの光照射手段からの信号を検出するように配置されることを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。
- [請求項5] 前記1つまたは複数の光検出手段は、少なくとも2種の前記複数の光照射手段からの信号を、異なるタイミングで検出することを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。
- [請求項6] 前記1つまたは複数の光検出手段は、前記1つまたは複数の光照射手段から照射され前記被験体の灰白質を伝播した光を検出するように配置されることを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。
- [請求項7] 前記関数値は、 $g(w, u, \sigma) = w \times (u^2 + \sigma^2)^{-0.5}$;、もしくは $g(w) = w$ (ただし w は前記重み値、 u は前記分離成分の振幅平均値、 σ は前記分離成分の振幅値標準偏差)であることを特徴とする請求項2記載の生体光計測装置。
- [請求項8] 前記制御部は、前記SD距離もしくは前記光検出手段で検出される光のパワーに依存して、前記光照射手段から照射される光のパワーを制御することを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。
- [請求項9] 前記制御部は、前記光照射手段あるいは前記光検出手段の、使用および不使用を時間に応じて切り替えることを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。
- [請求項10] 前記表示部は、前記分離成分を、浅部信号、深部信号、浅部・深部共通に含まれる信号を分けて、または、前記複数のSD距離における信号を分けて、または、前記被験体の前頭部・側頭部・頭頂部・後頭部の少なくとも1つを含む計測部位における信号を分けて、または、記憶課題・運動性課題・言語性課題・視覚課題の少なくとも1つを含む課題中の応答信号に分けて表示することを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。

[請求項 11] 前記光照射手段および前記光検出手段を保持するための保持部を有し、

前記保持部は、前記計測点を増加させるために、補助光検出手段を追加的に、もしくは着脱可能に保持し、

前記補助光検出手段は、前記複数の光検出手段の少なくとも1つと同期したタイミングで光を検出することを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。

[請求項 12] 前記制御部における制御方法、または前記解析部における解析方法を手動入力するための入力手段を有することを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。

[請求項 13] 各々の前記複数の光照射手段、および各々の前記複数の光検出手段は、少なくとも2つの計測点における前記SD距離が10 mm程度よりも大きくなるよう配置されることを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。ここで10 mm程度とは、7 mm以上13 mm未満のことを言う。

[請求項 14] 前記被検体の浅部の生体信号、深部の生体信号、全身性の生体信号、装置ノイズ、体動によるノイズ、の少なくとも1つを含む成分を分離、抽出することを特徴とする請求項1記載の生体光計測装置。

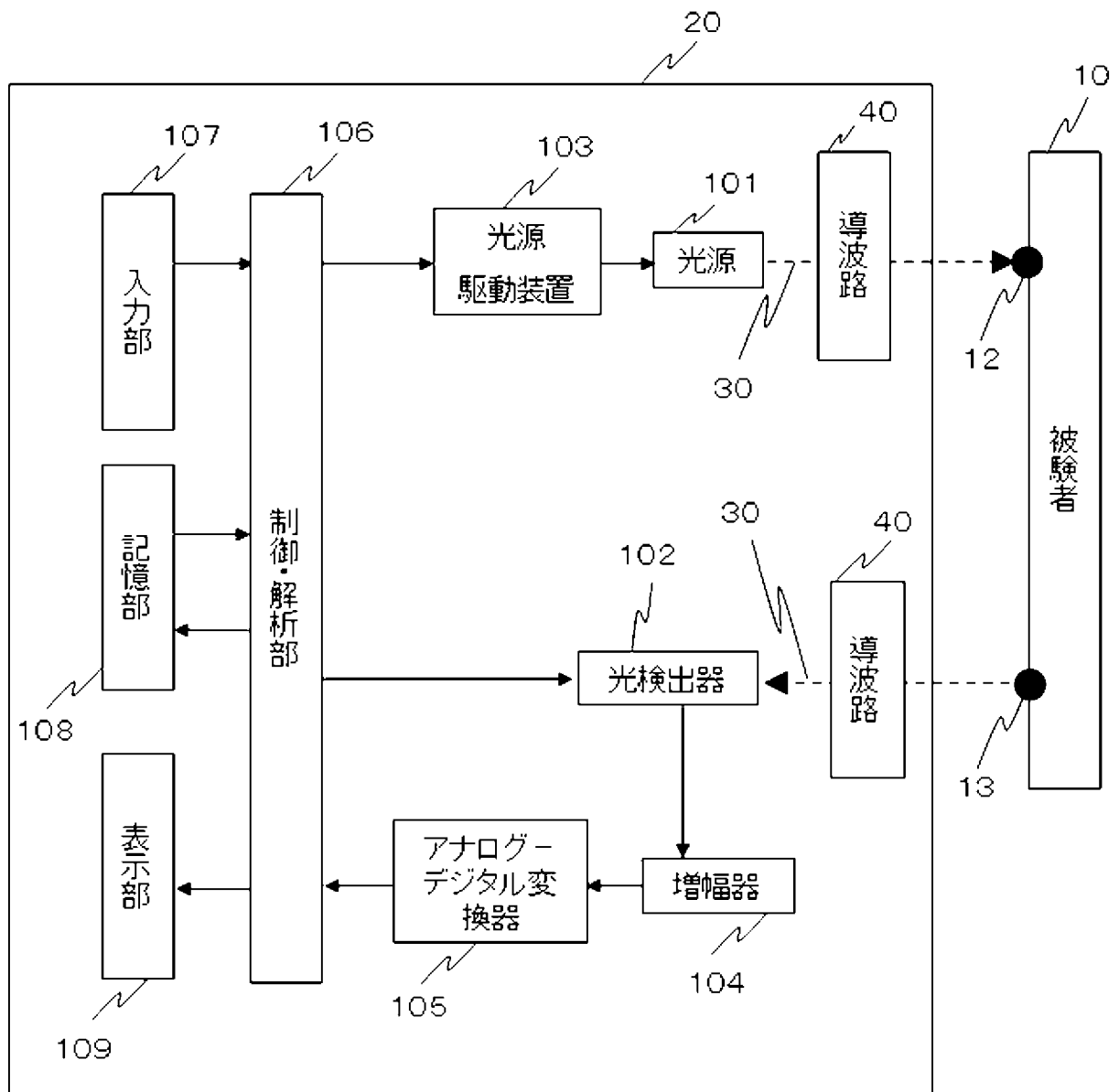
[請求項 15] 被検体に光を照射するための1つまたは複数の光照射手段と、前記1つまたは複数の光照射手段から前記被検体上の照射点に照射され、被検体内を伝播してきた光を前記被検体上の検出点において検出するための1つまたは複数の光検出手段と、前記1つまたは複数の光照射手段および前記1つまたは複数の光検出手段を制御するための制御部と、前記1つまたは複数の光検出手段で得られる信号を解析するための解析部とを有する生体光計測装置を用いた生体光計測方法であって、

前記光照射手段と前記光検出手段の各々を、前記被検体上における、前記照射点と前記検出点間の距離として定義されるSD距離が少なくとも2種以上となるように前記被検体上に配置するステップと、

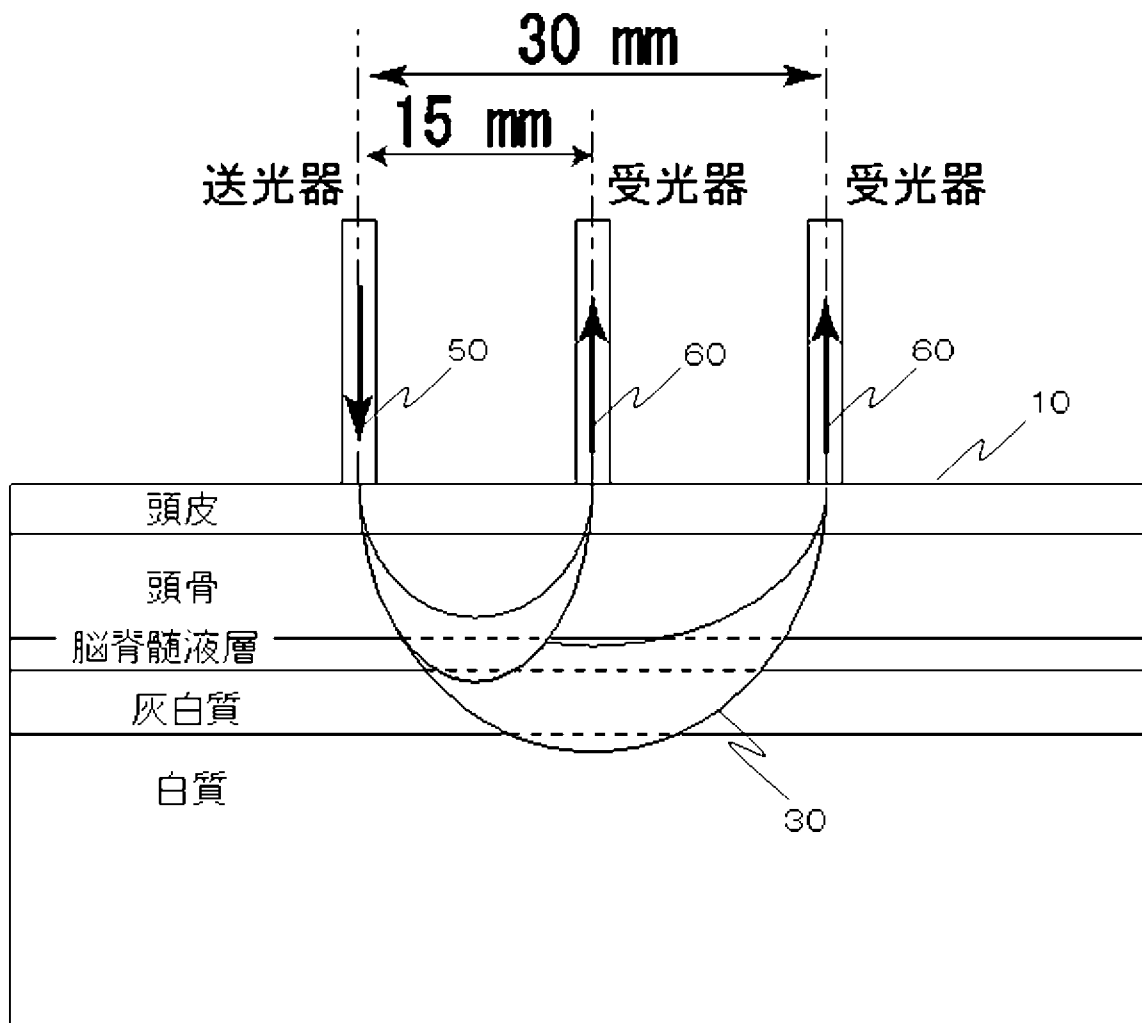
前記光照射手段と前記光検出手段との組み合わせにより計測された複数の計測データから信号分離手法を用いて1つまたは複数の分離成分を抽出するステップと、

前記分離成分のSD距離依存性を基準として、前記分離成分を選択し、前記選択した分離成分を用いて計測データを再構成するステップとを備えたことを特徴とする生体光計測方法。

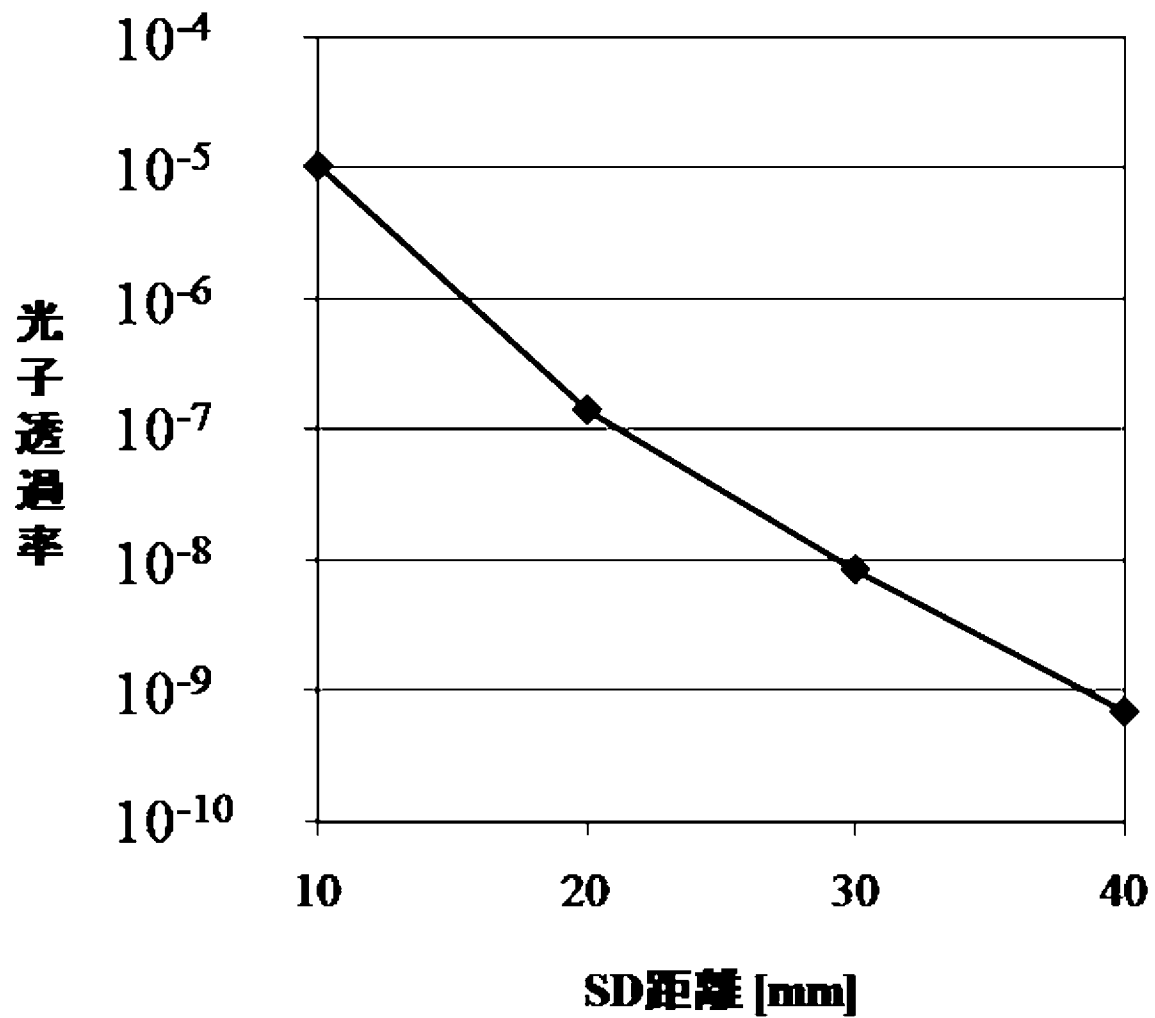
[図1]



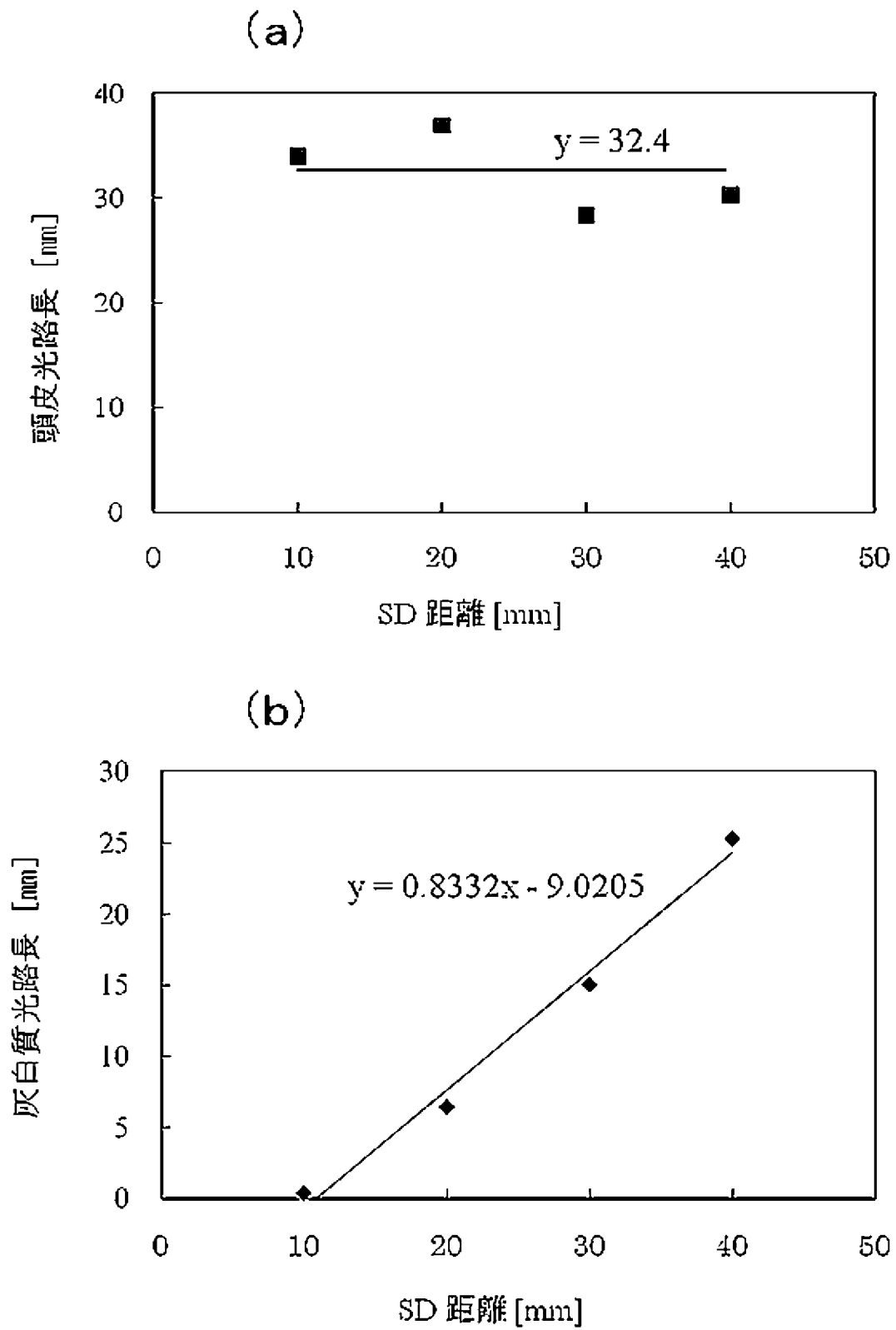
[圖2]



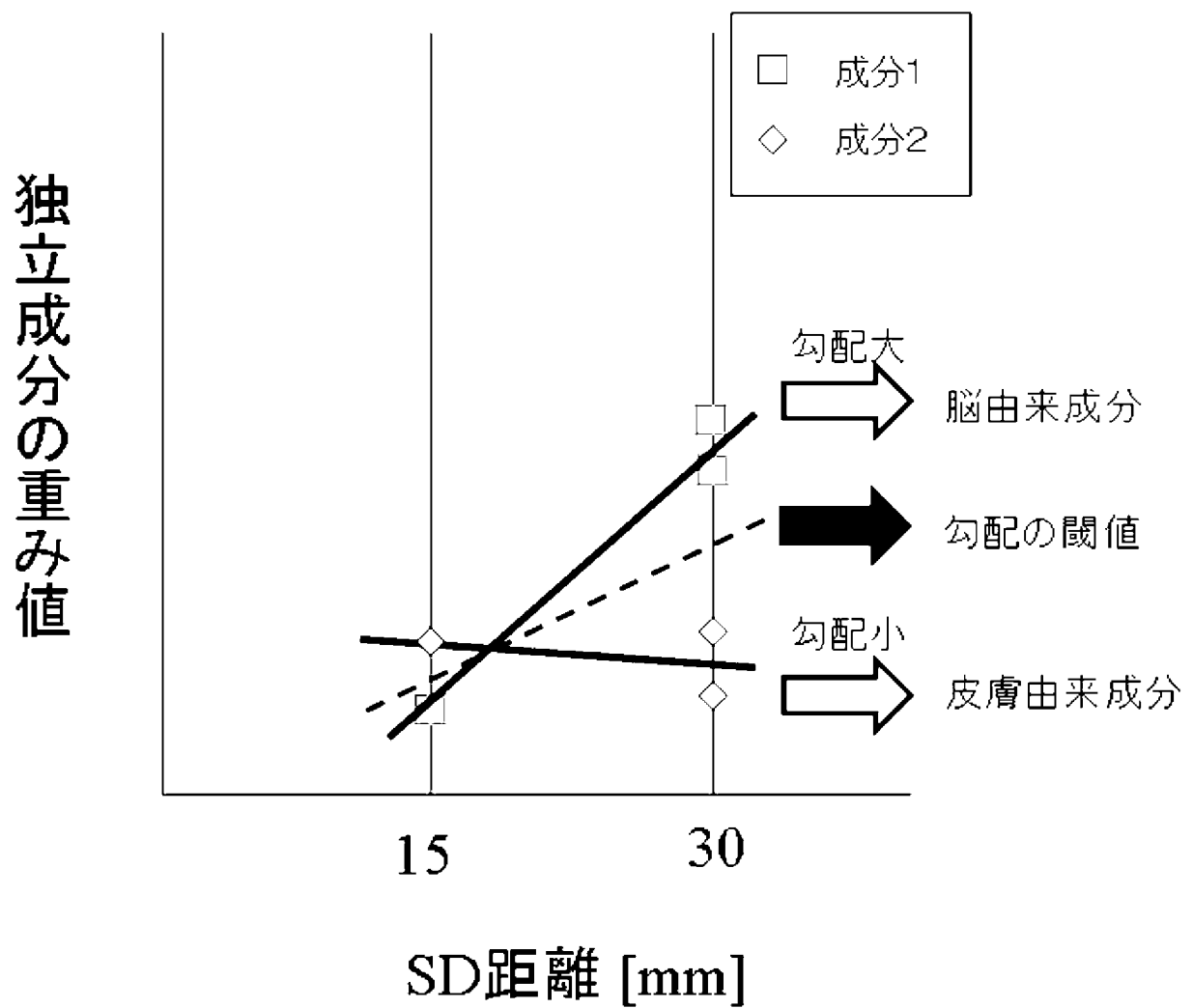
[図3]



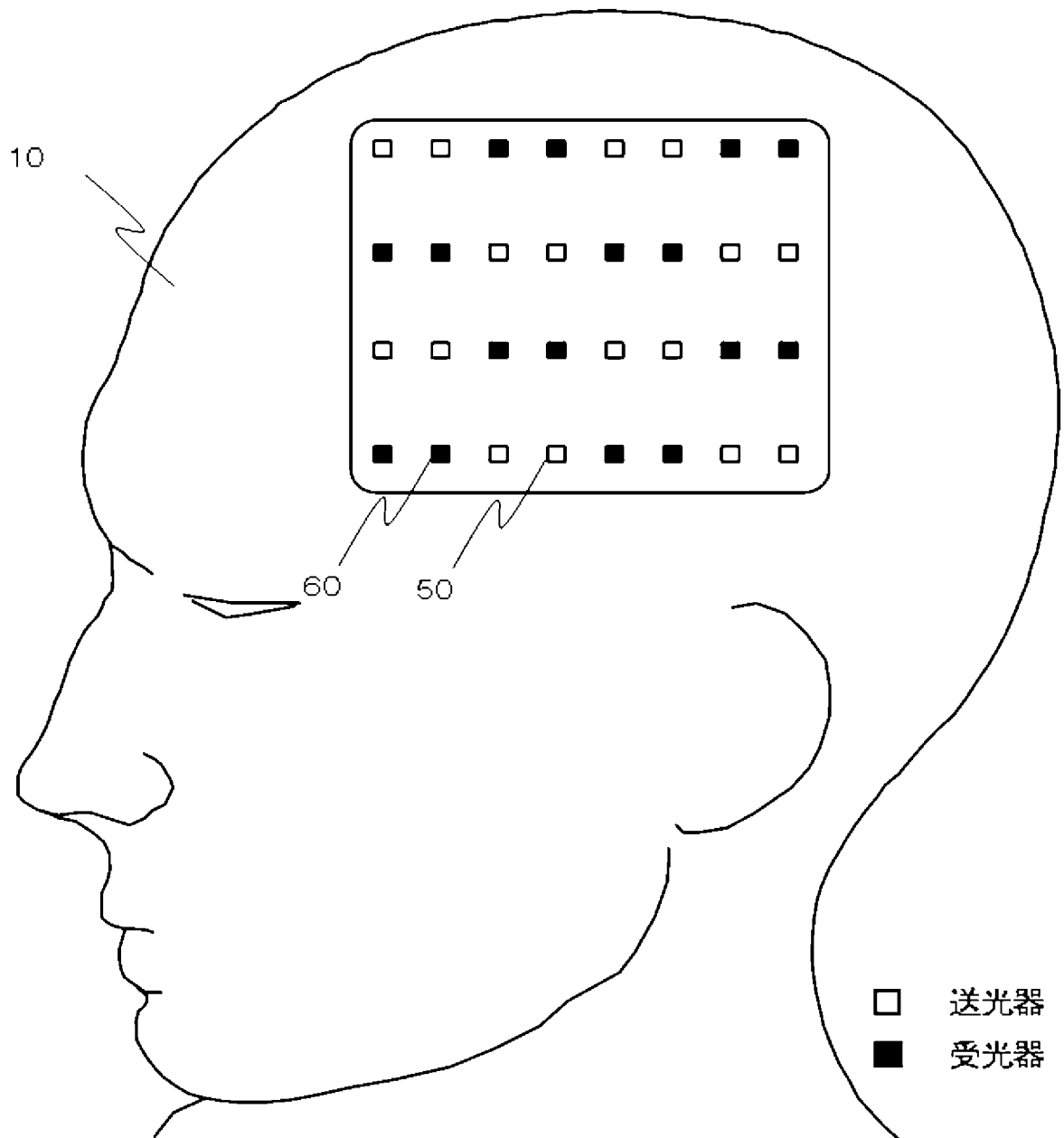
[圖4]



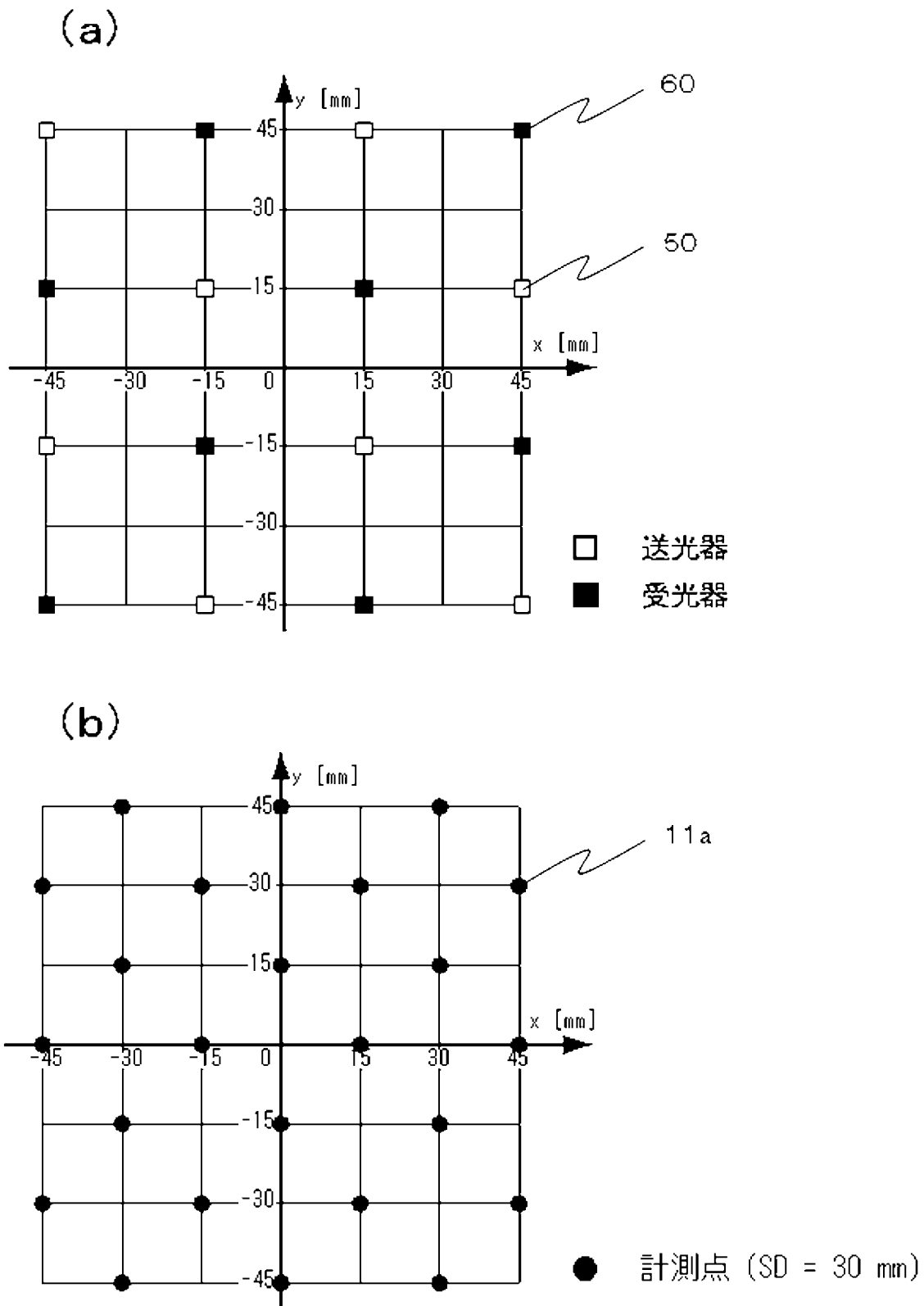
[図5]



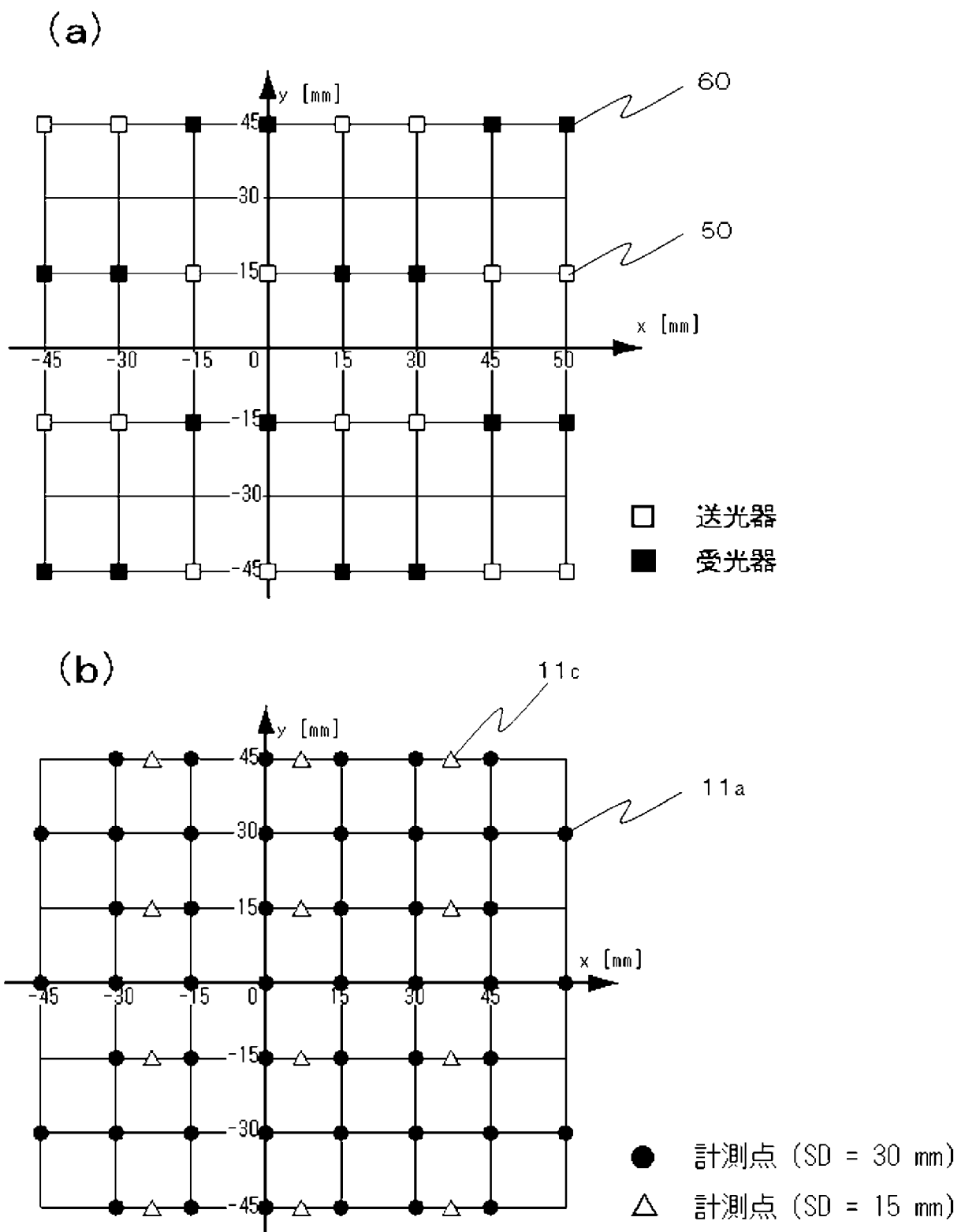
[図6]



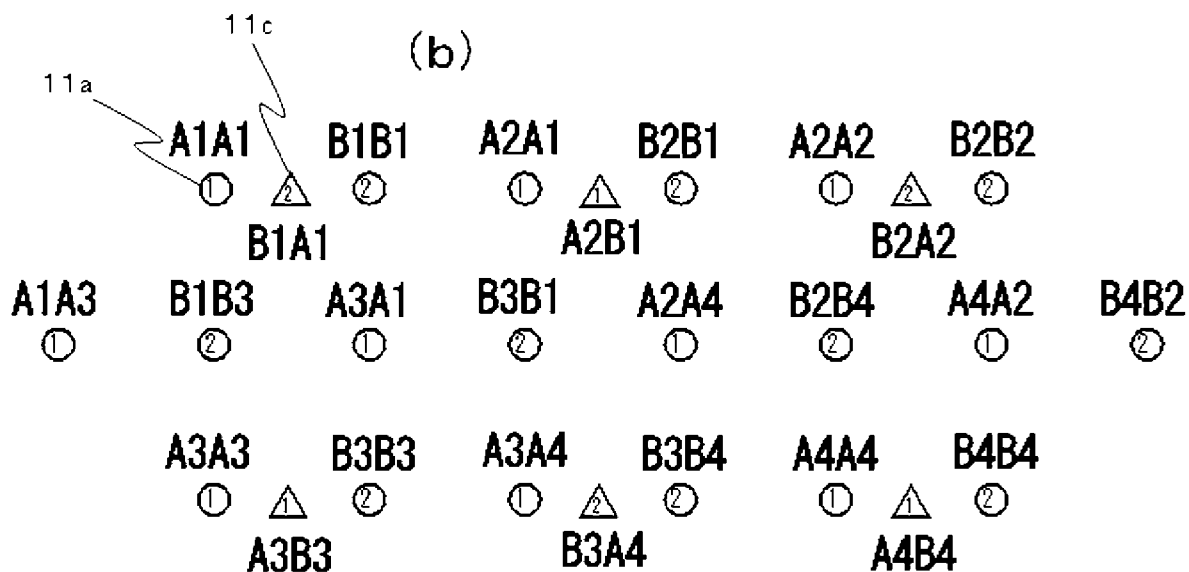
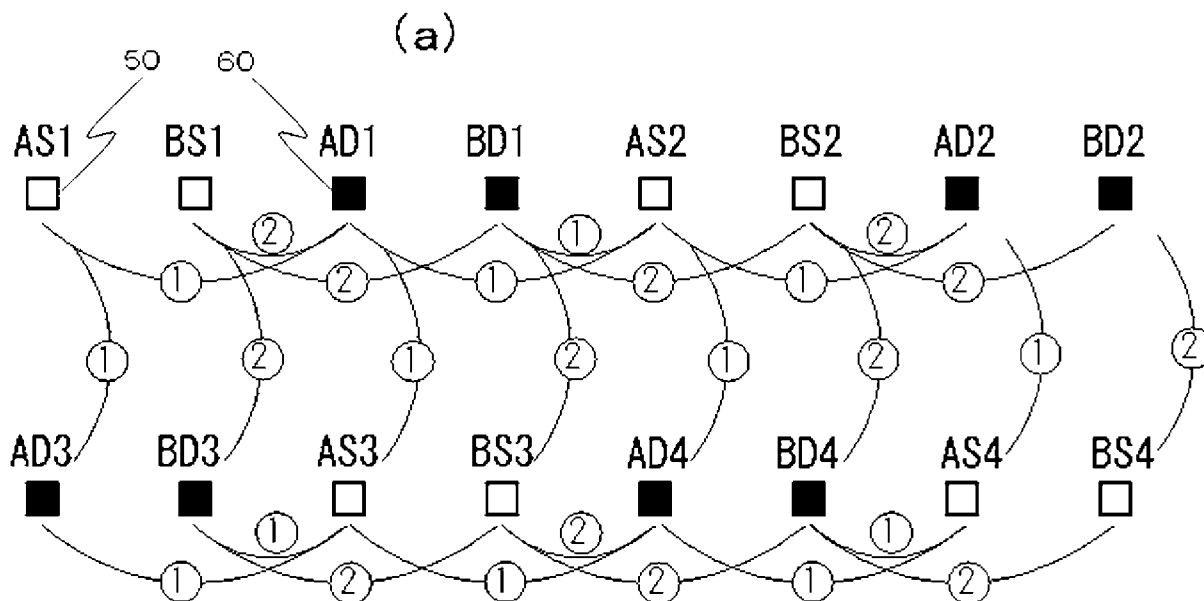
[図7]



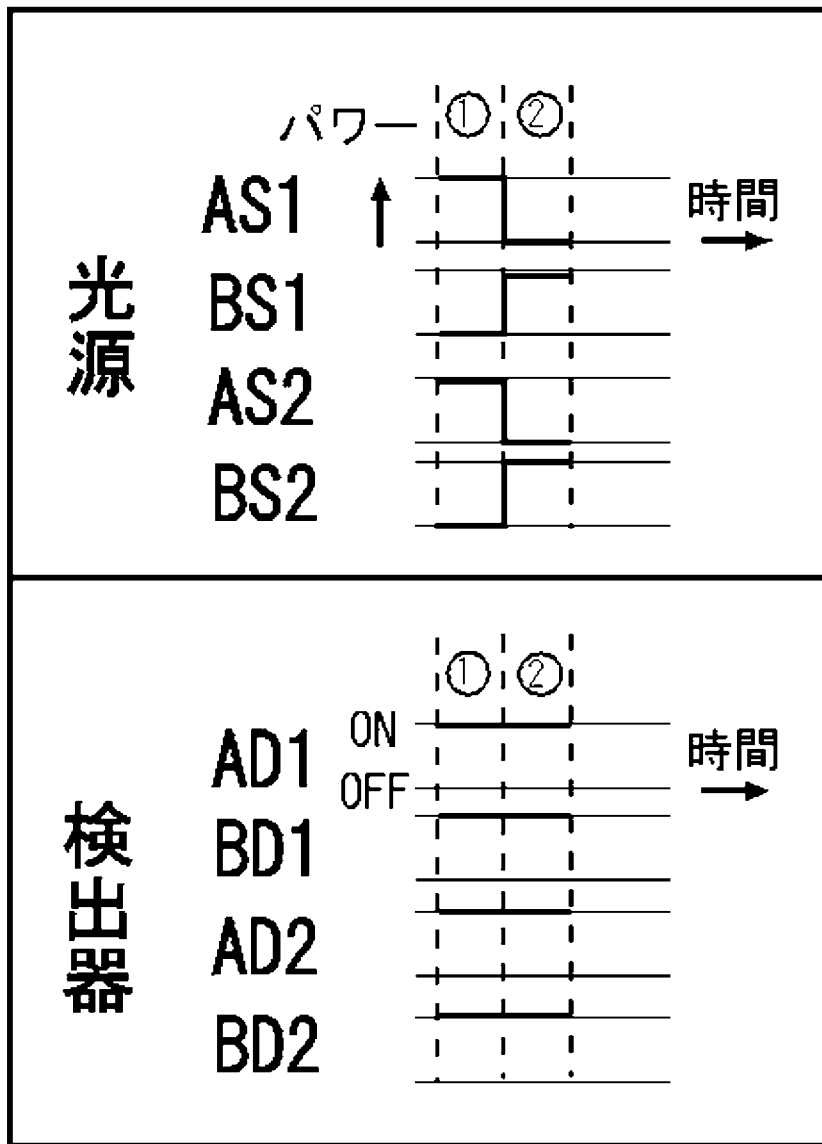
[図8]



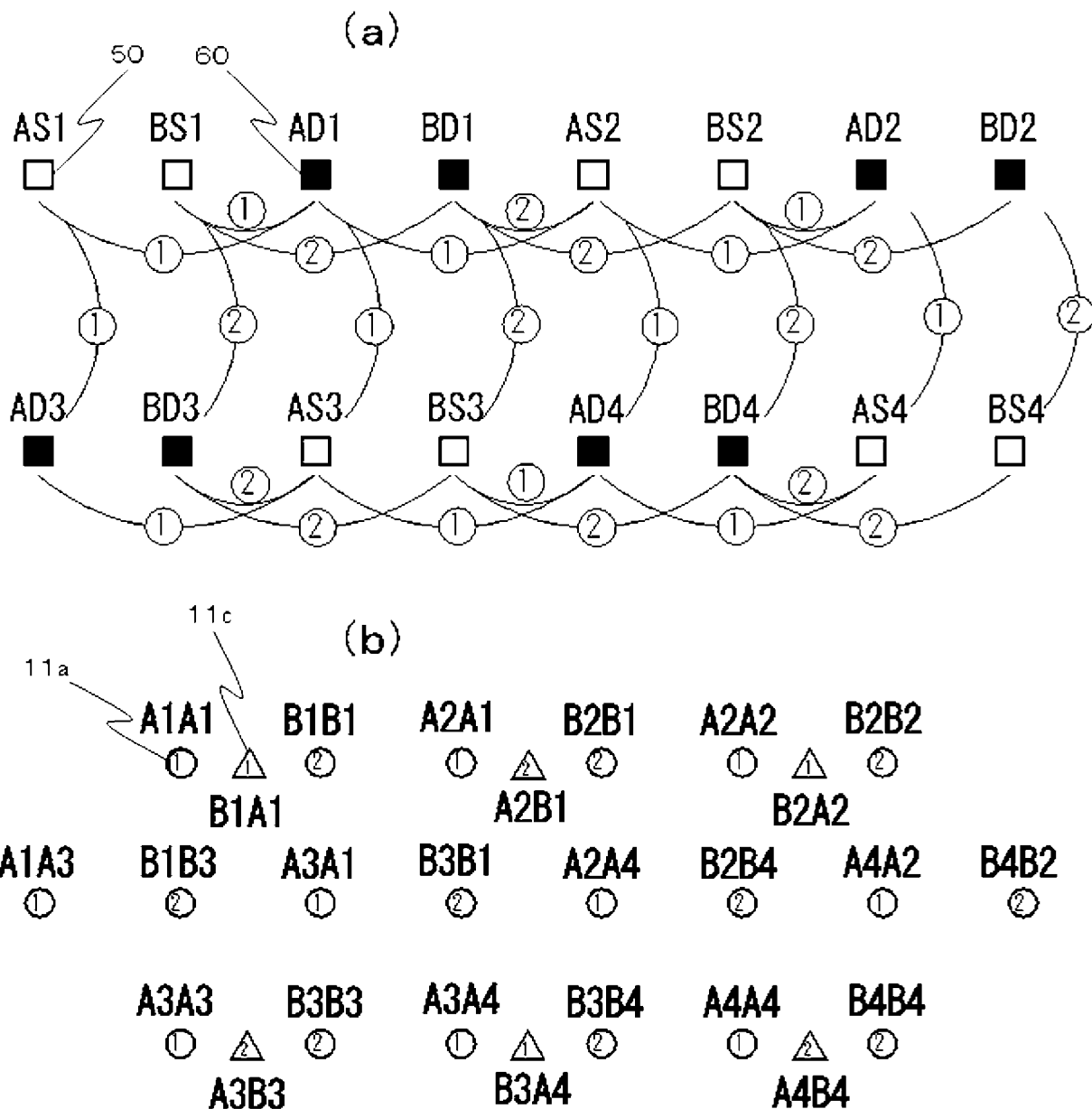
[図9]



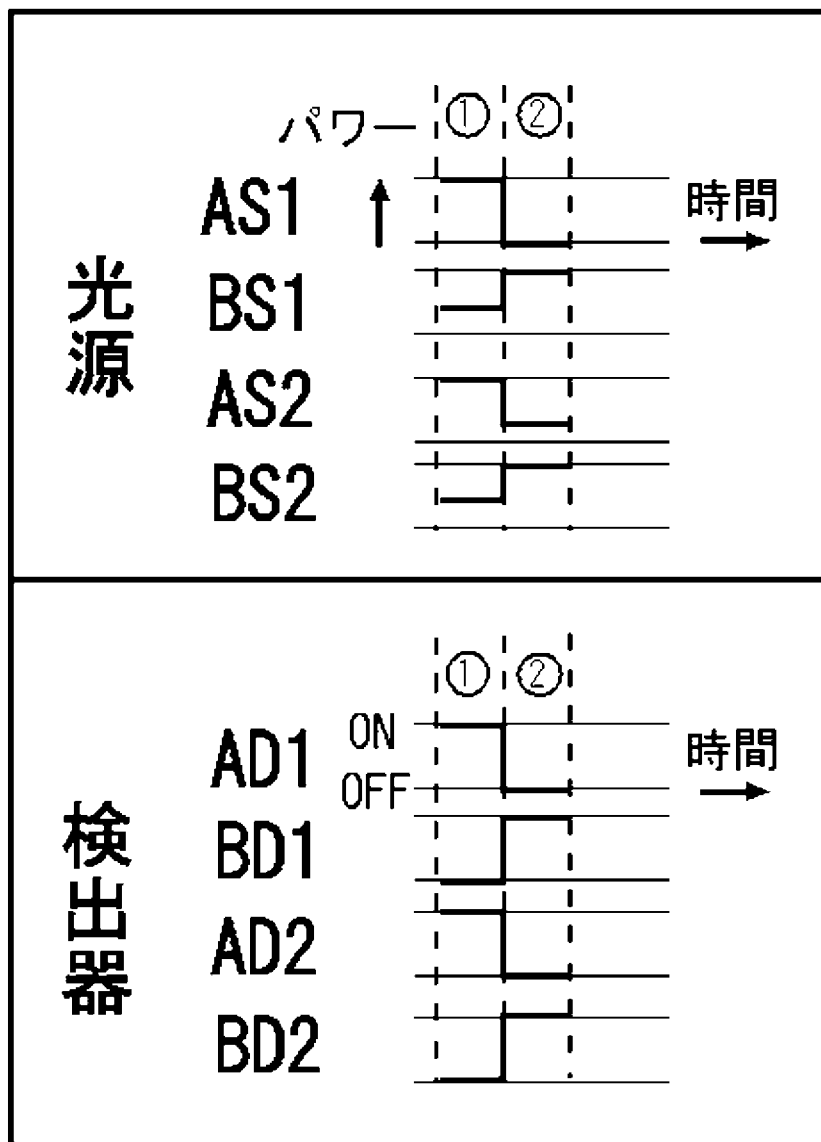
[図10]



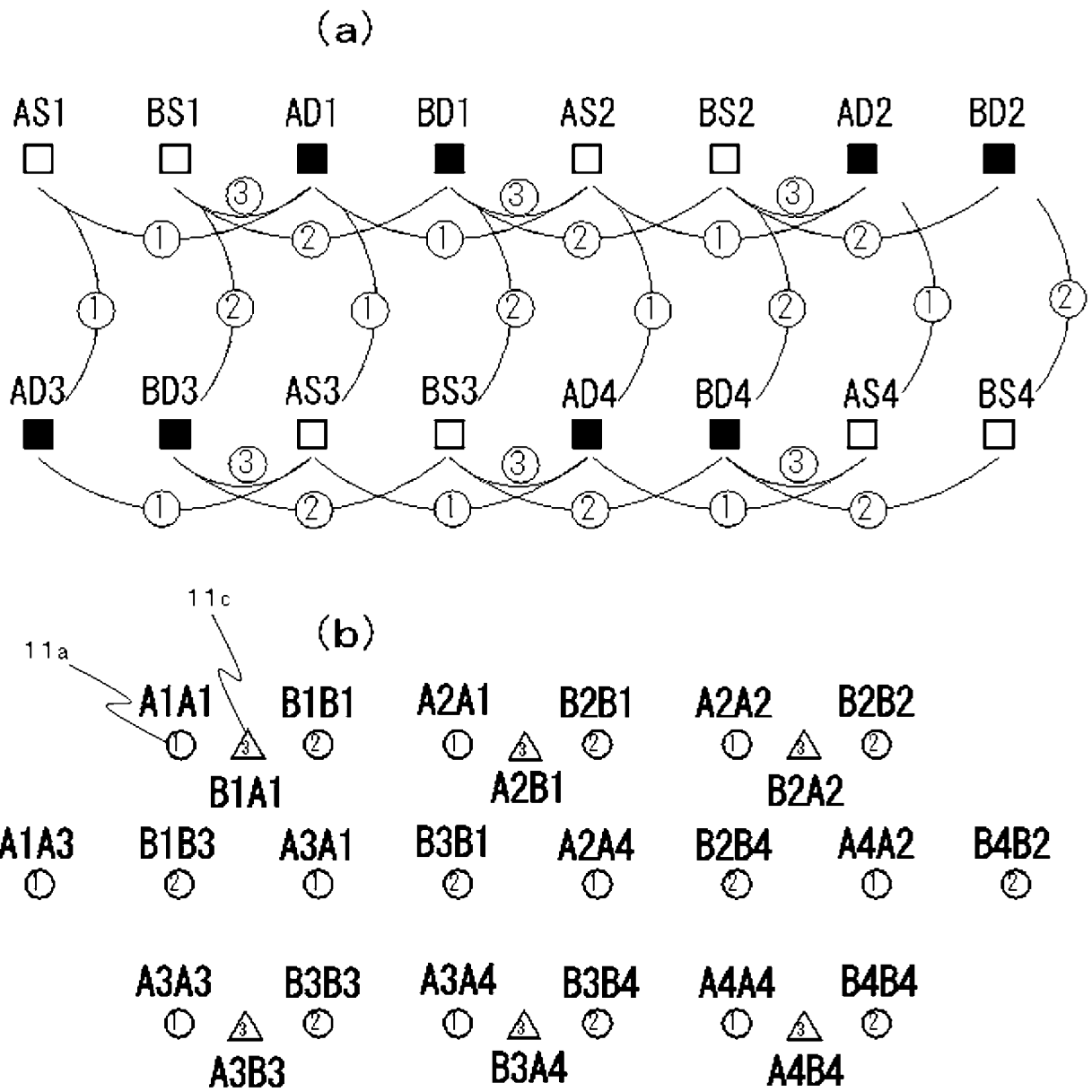
[図11]



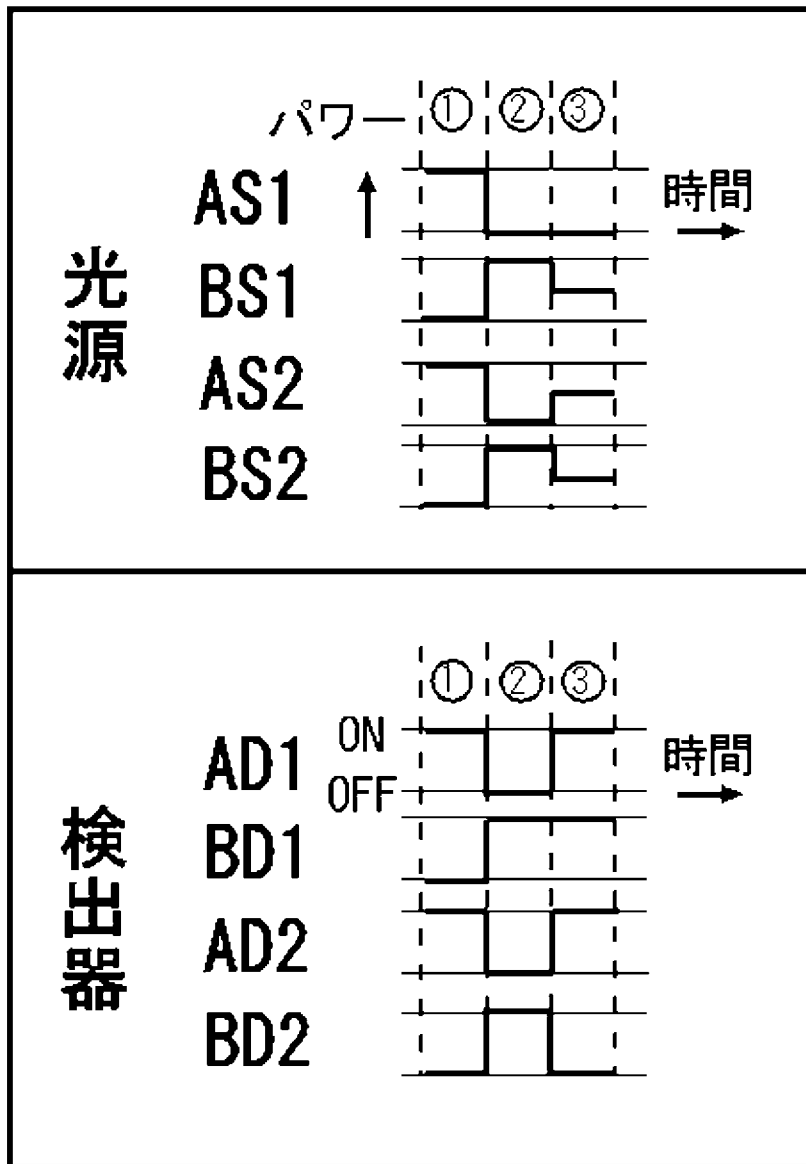
[図12]



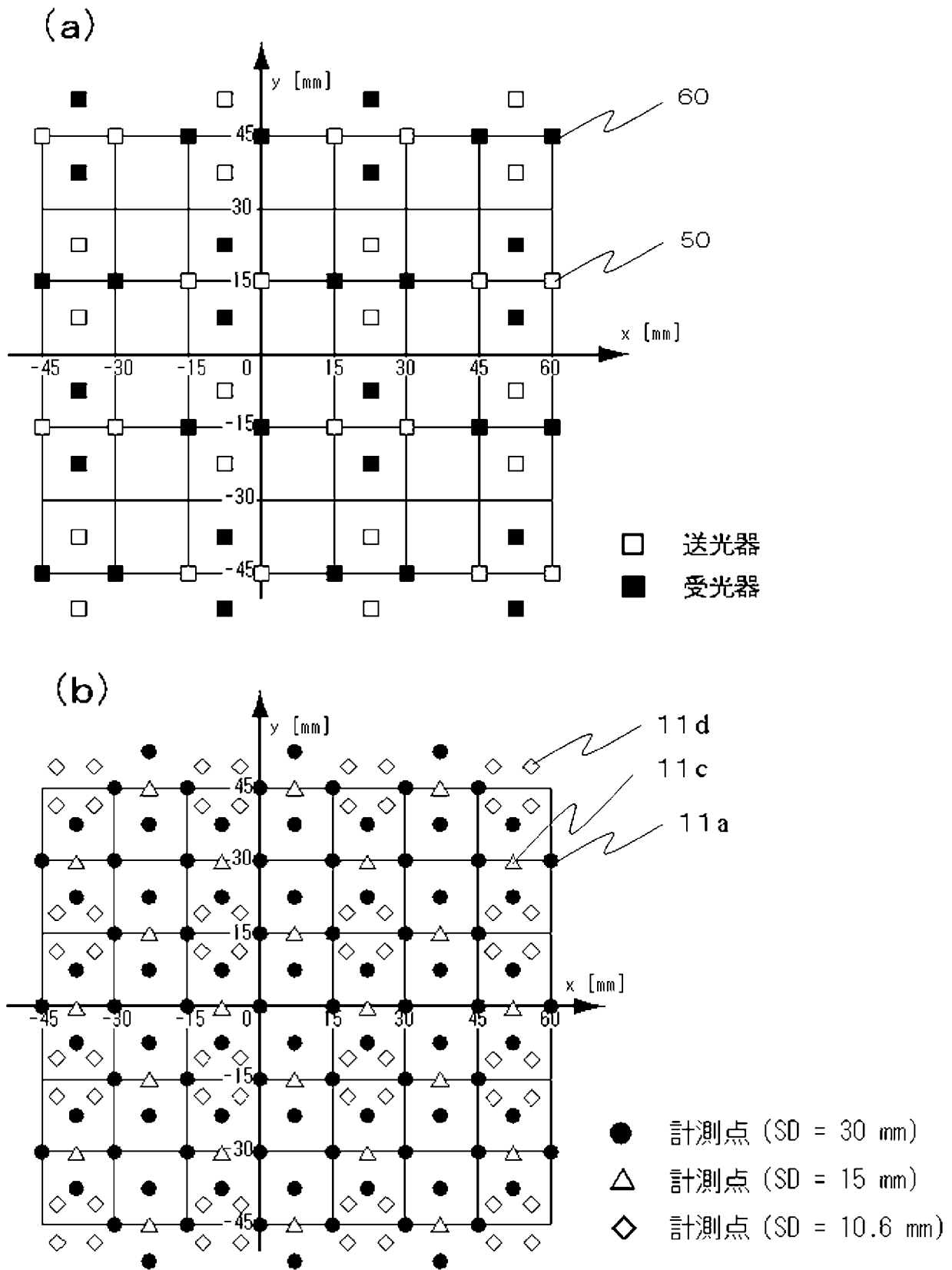
[図13]



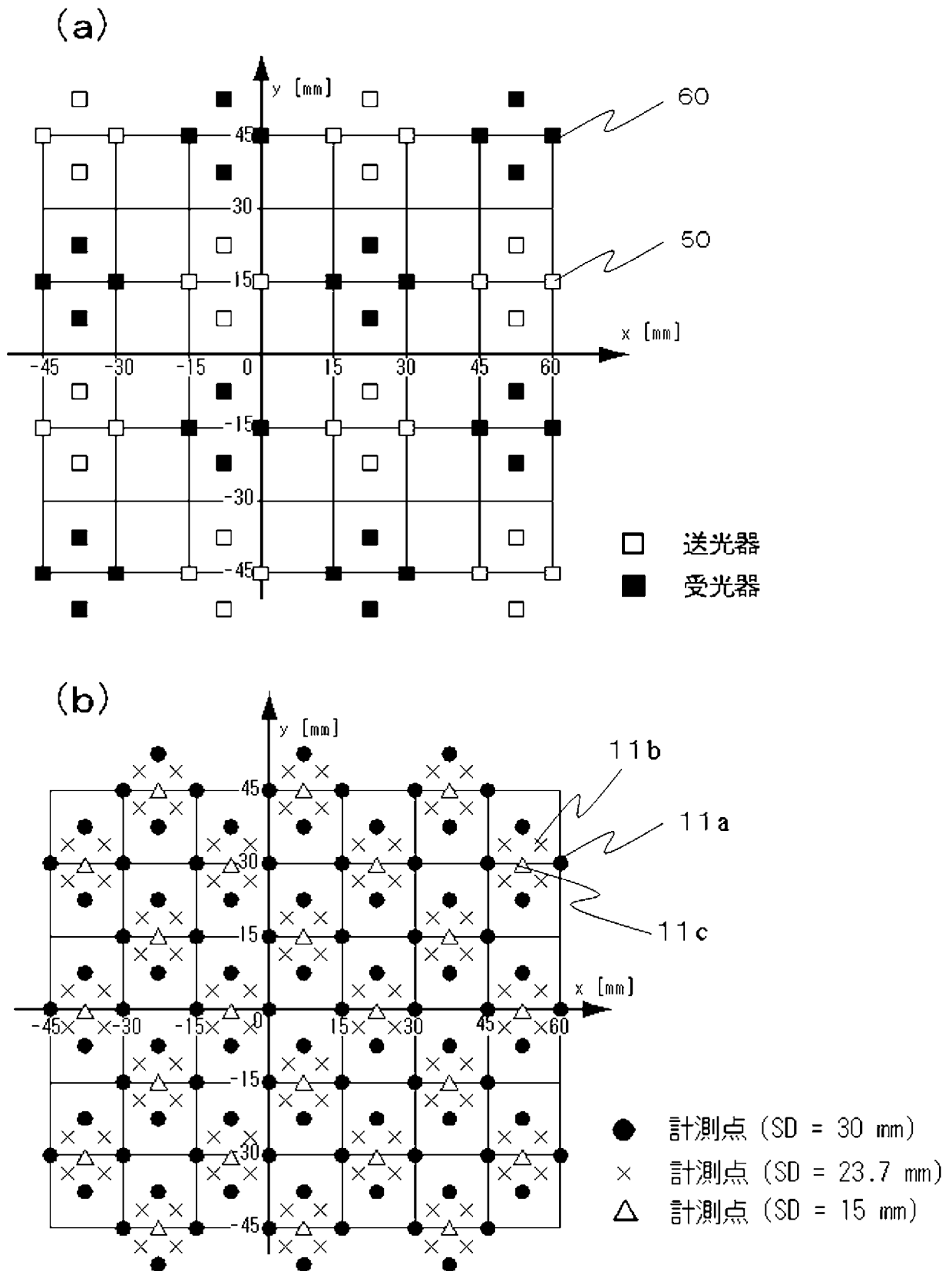
[図14]



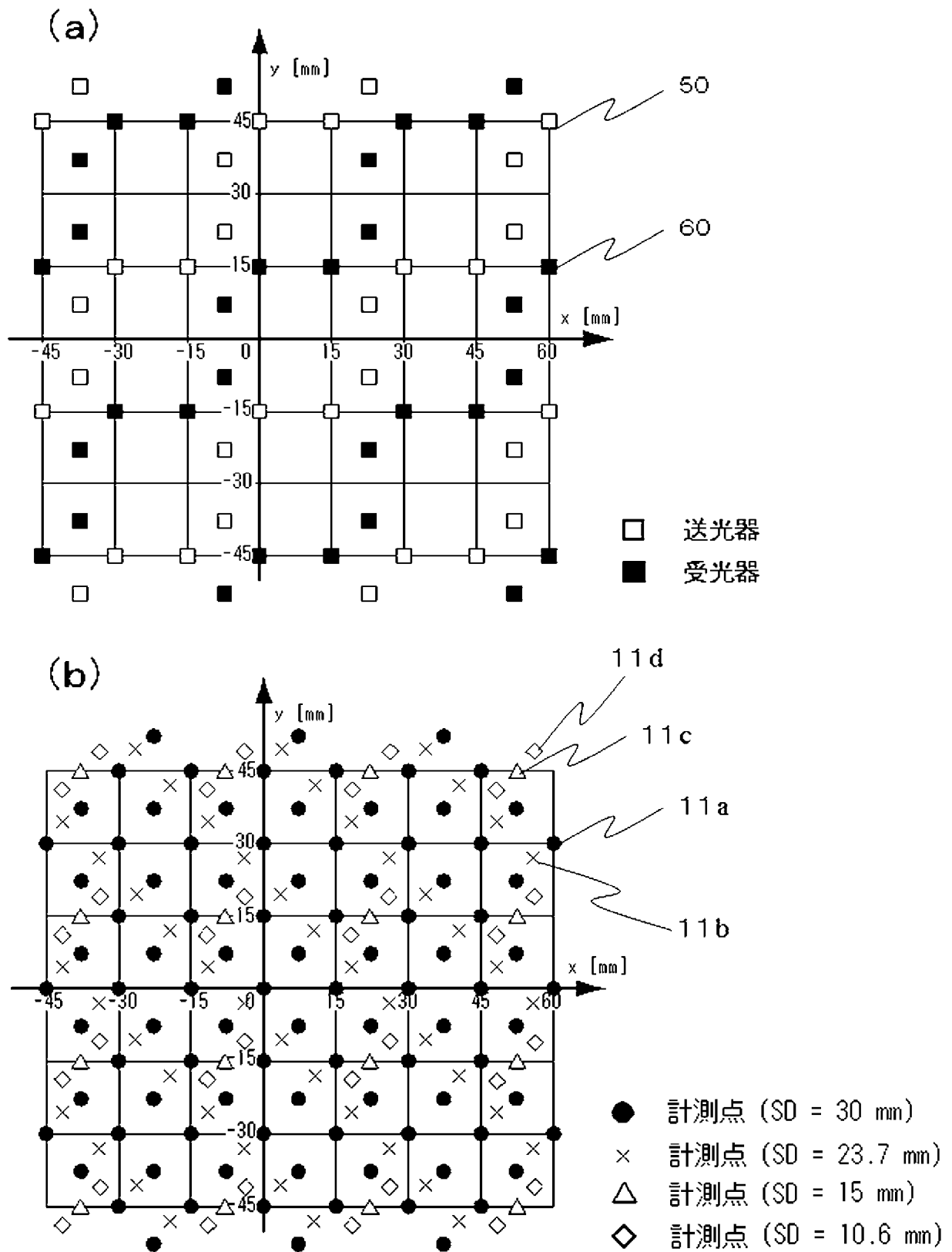
[図15]



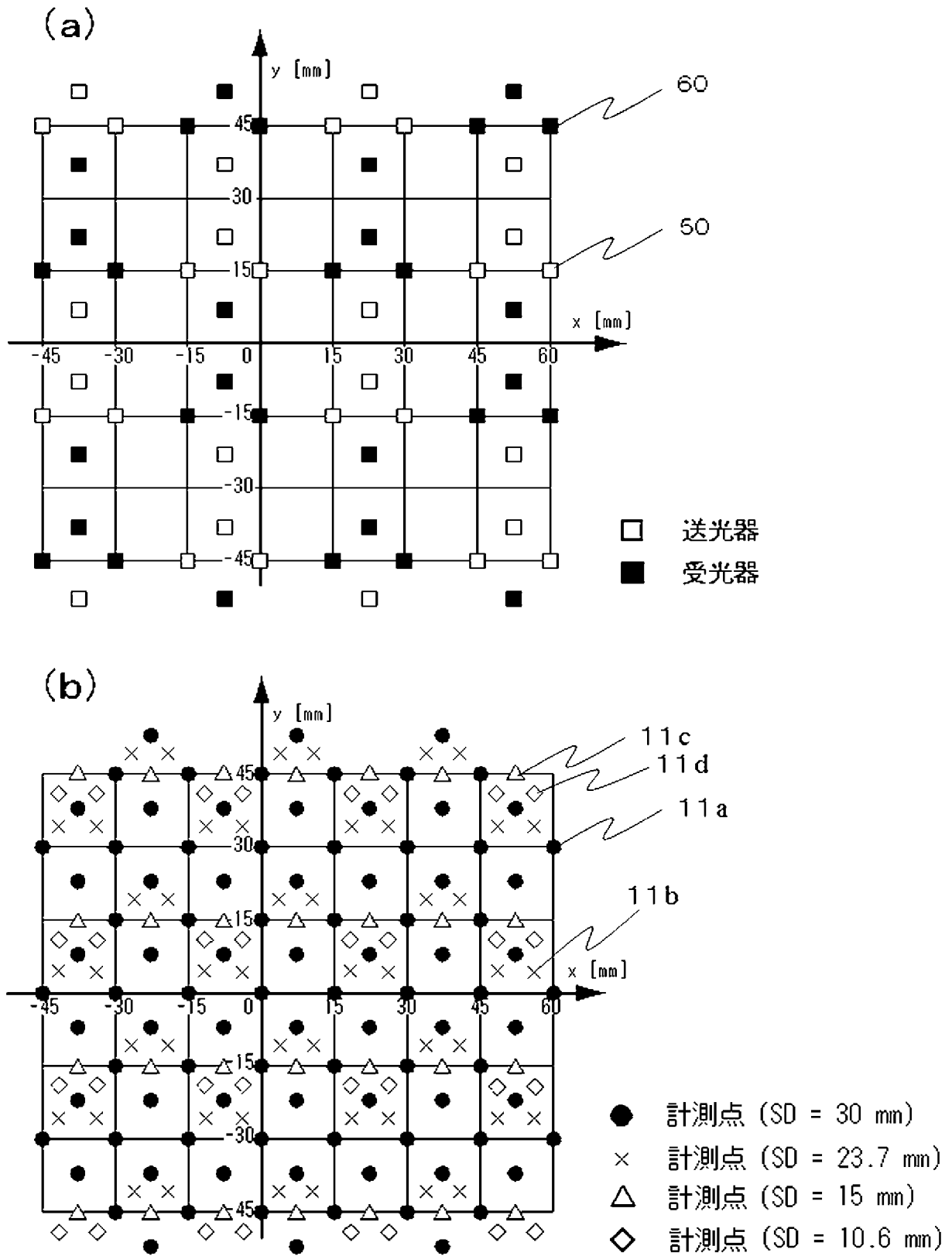
[図16]



[図17]

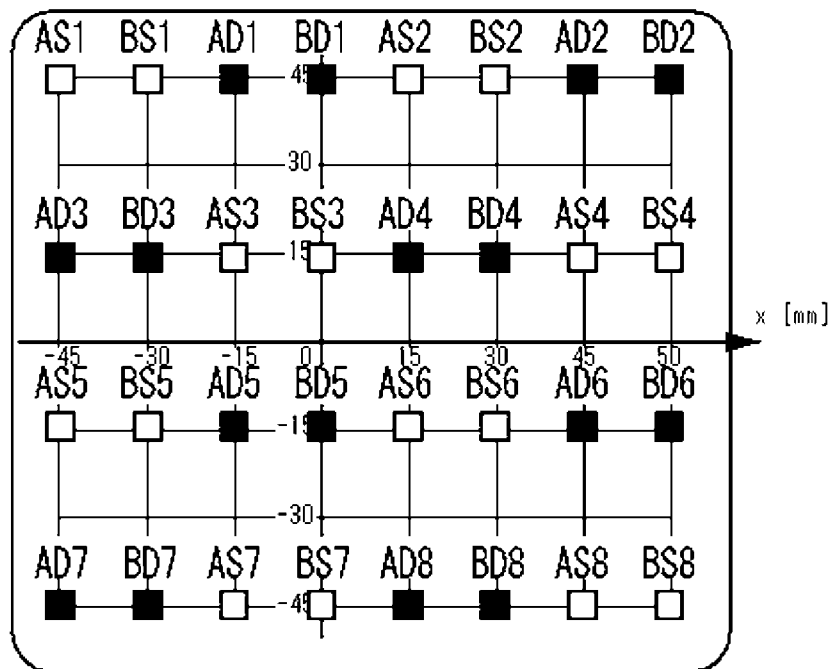


[図18]



[図19]

(a)



(b)

	AD1	BD1	AD2	BD2	AD3	BD3	AD4	BD4	AD5	BD5	AD6	BD6	AD7	BD7	AD8	BD8
AS1	○				○											
BS1	⊙	○				○										
AS2	○	⊙	○				○									
BS2		○	⊙	○				○								
AS3	○				○	⊙	○		○							
BS3		○				○	⊙	○		○						
AS4			○				○	⊙			○					
BS4				○				○				○				
AS5					○				○				○			
BS5						○			⊙	○				○		
AS6							○		○	⊙	○				○	
BS6								○		○	⊙	○				○
AS7									○				○	⊙	○	○
BS7										○			○	⊙	⊙	○
AS8											○				○	⊙
BS8												○				○

○ : SD = 30 mm

⊙ : SD = 15 mm

空欄 : 不使用

[図20]

プローブ配置選択

4×8

3×10

その他

SD距離設定

手動設定

自動設定

SD=30mmのみ自動設定

使用SD距離を設定

SD距離入力 (単位:mm)

	AD1	BD1	AD2	BD2	AD3	BD3	AD4	BD4	AD5	BD5	AD6	BD6	AD7	BD7	AD8	BD8
AS1	30				30											
BS1	15	30				30										
AS2	30	15	30				30									
BS2		30	15	30				30								
AS3	30				30	15	30		30							
BS3		30				30	15	30		30						
AS4			30				30	15			30					
BS4				30				30				30				
AS5					30				30				30			
BS5						30			15	30				30		
AS6							30		30	15	30				30	
BS6								30		30	15	30				30
AS7									30				30	15	30	
BS7										30				30	15	30
AS8											30				30	15
BS8												30				30

OK

キャンセル

[図21]

使用SD距離の種類 121

使用SD距離 [mm]

優先SD距離 [mm] 122

123

123

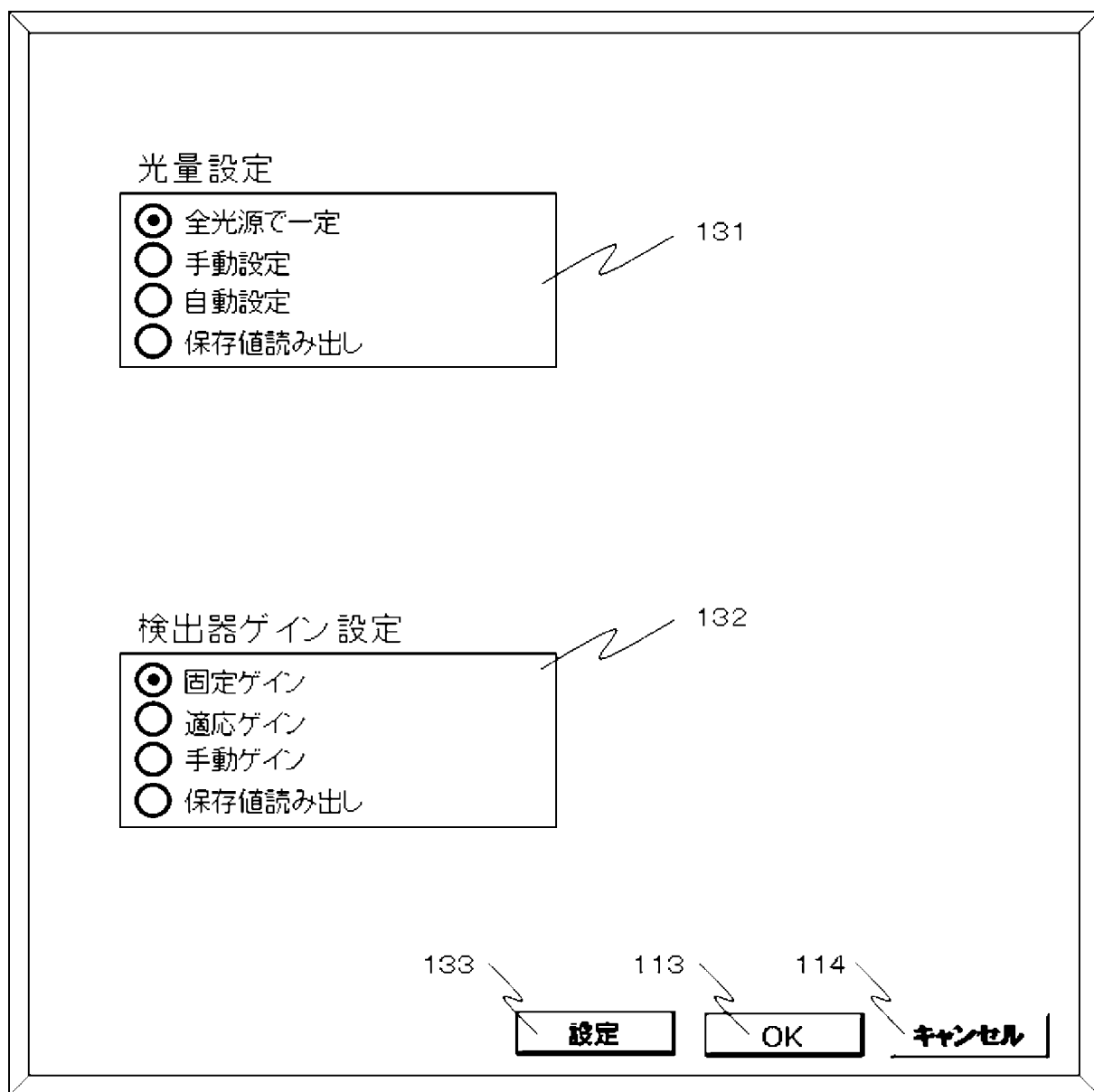
123

有効半径 [mm] 124

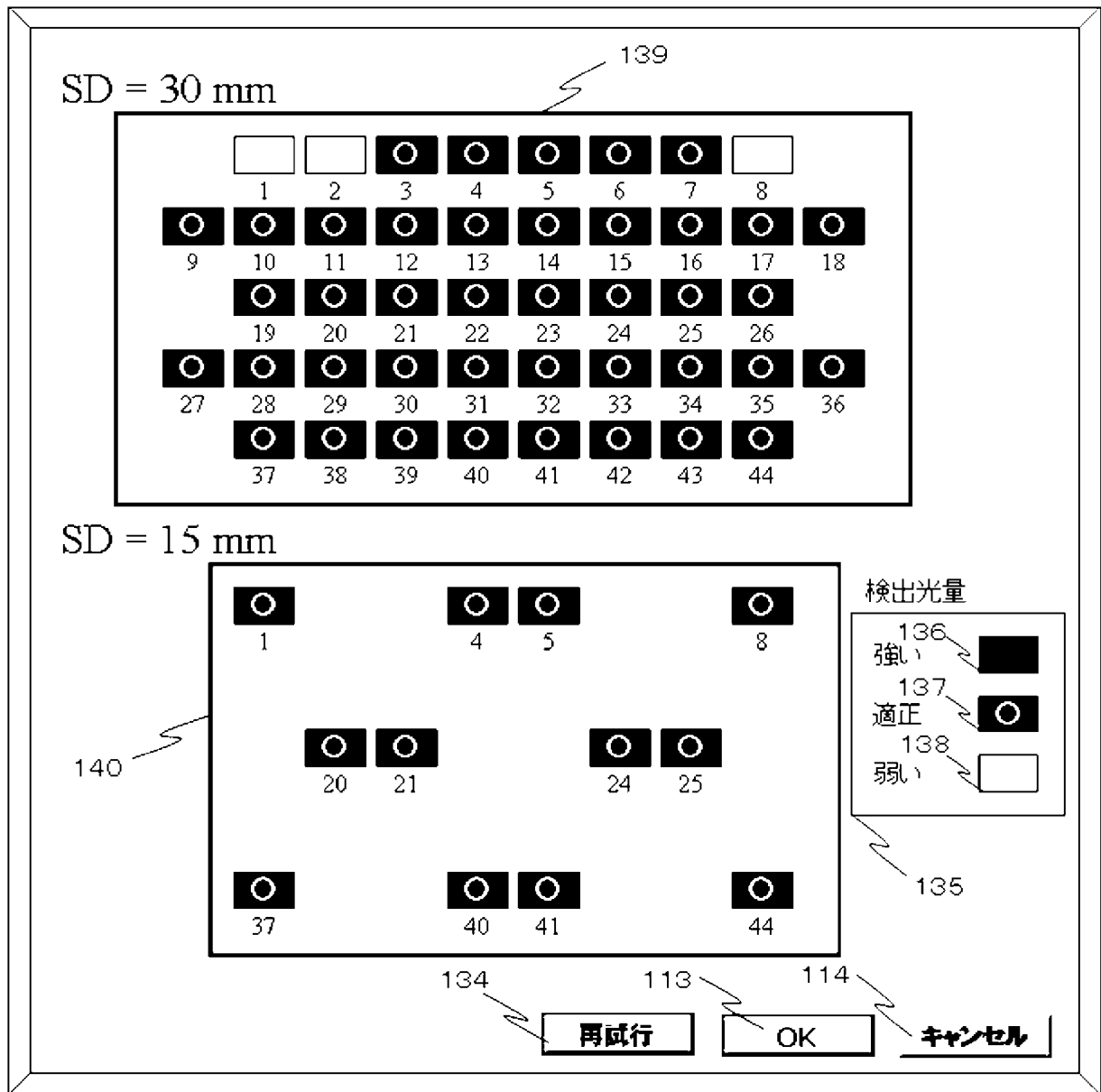
113 114

Detailed description: The image shows a graphical user interface for configuring SD distance and radius. It consists of several input fields and buttons. At the top, there is a label '使用SD距離の種類' (Type of SD distance used) followed by a text box containing the number '2', with a pointer '121' indicating the box. Below this is the label '使用SD距離 [mm]' (SD distance [mm]). Underneath, there is a sub-container labeled '優先SD距離 [mm]' (Priority SD distance [mm]) containing four stacked text boxes. The top box contains '30' and is pointed to by '122'. The second box contains '15' and is also pointed to by '122'. The third and fourth boxes are empty and are both pointed to by '123'. Below the sub-container is a label '有効半径 [mm]' (Effective radius [mm]) followed by a text box containing '22.5', with a pointer '124' indicating the box. At the bottom right, there are two buttons: 'OK' (pointed to by '113') and 'キャンセル' (Cancel, pointed to by '114').

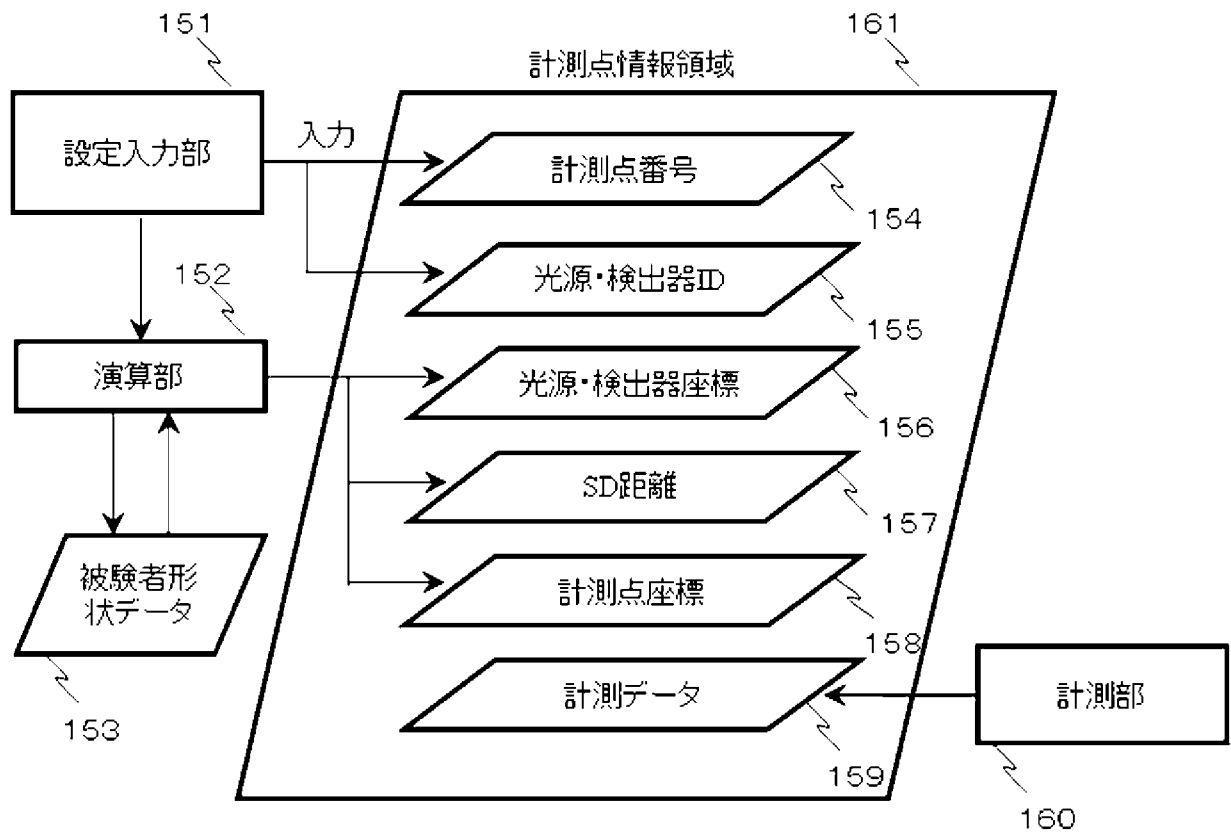
[図22]



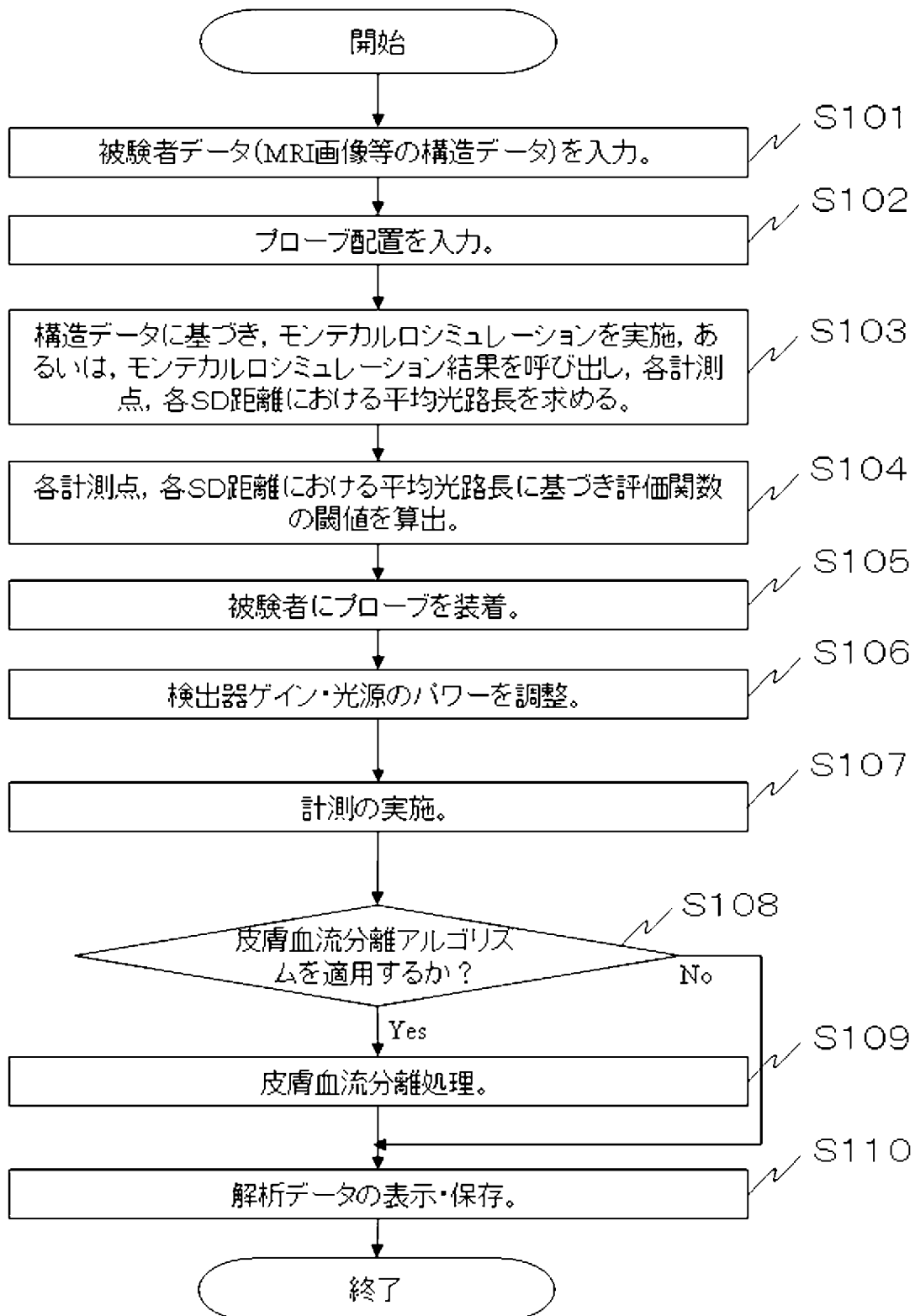
[図23]



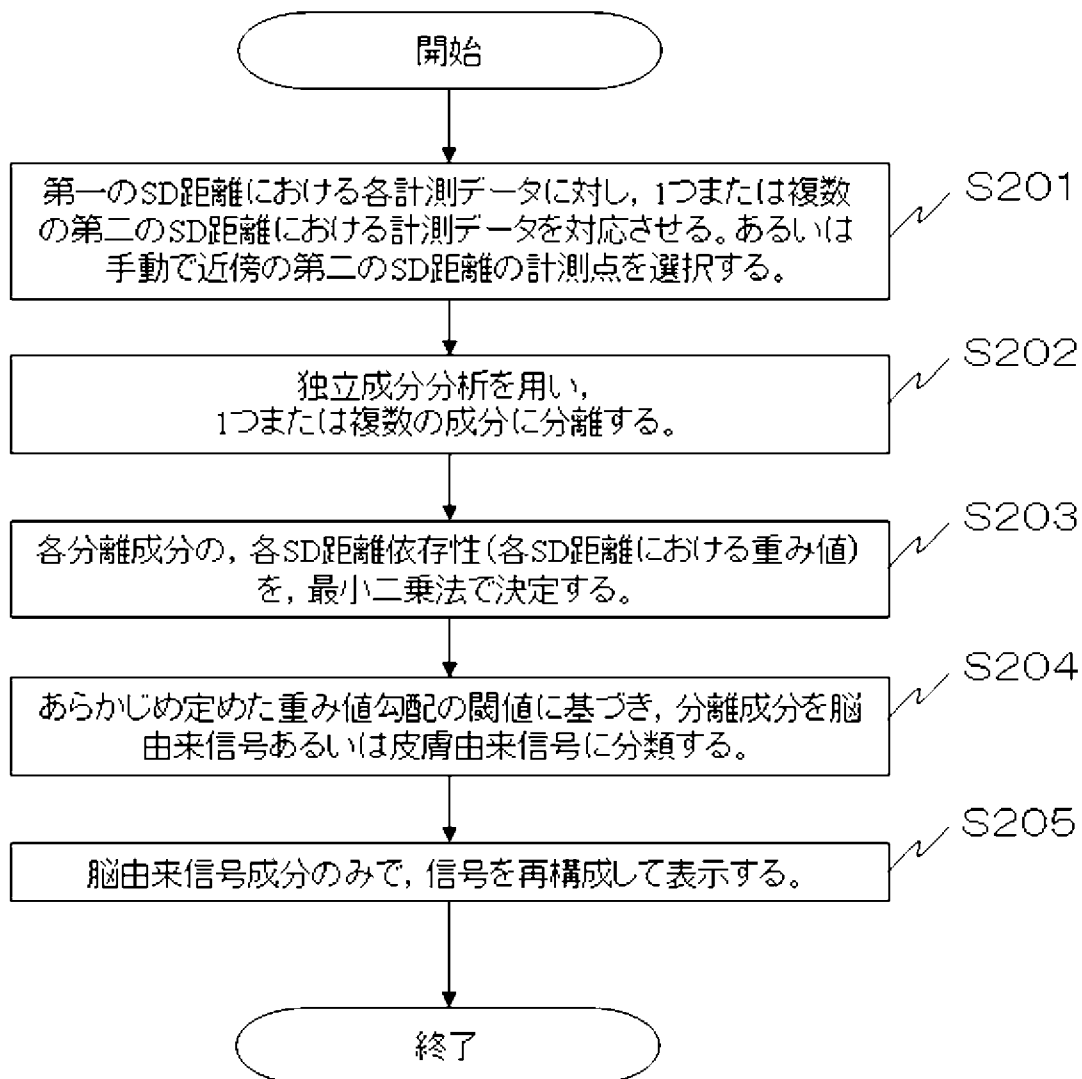
[図24]



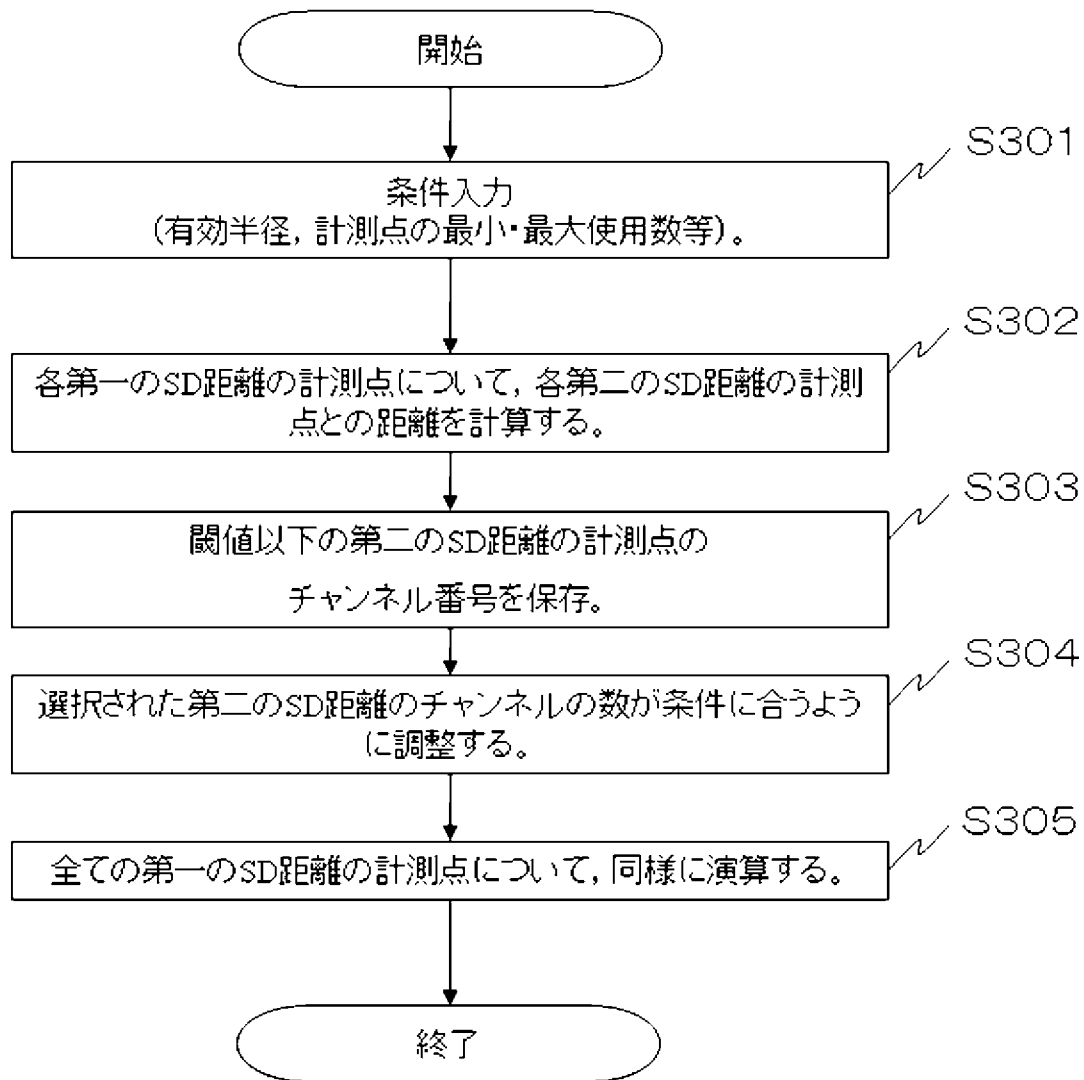
[図25]



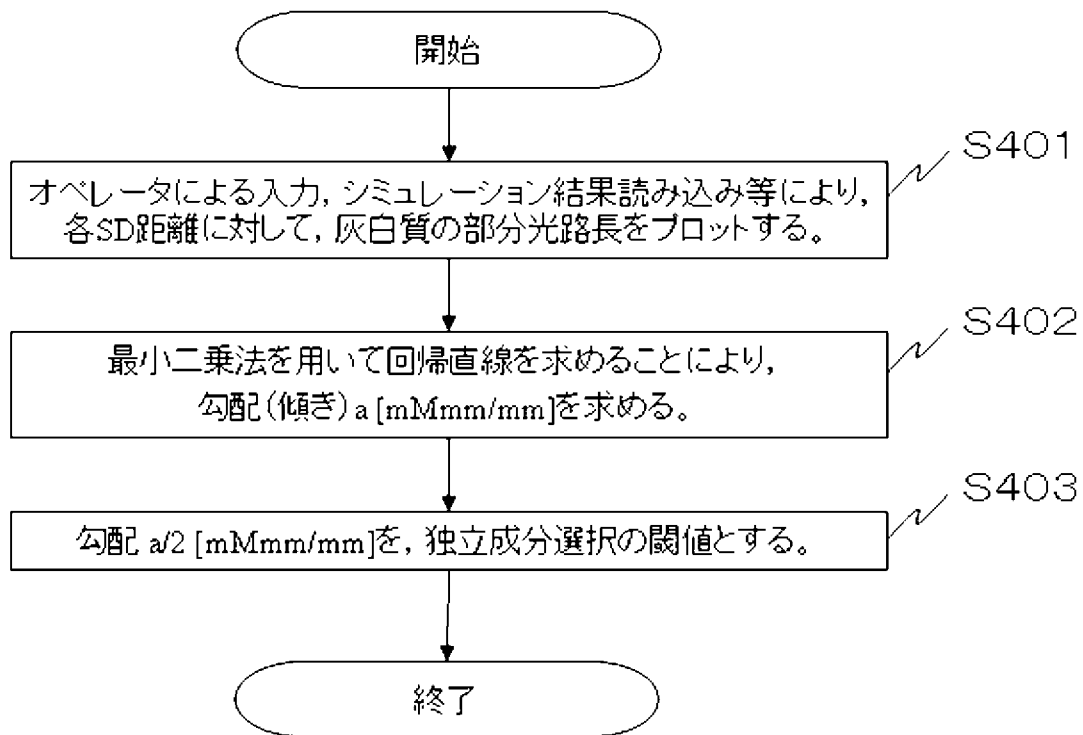
[図26]



[図27]

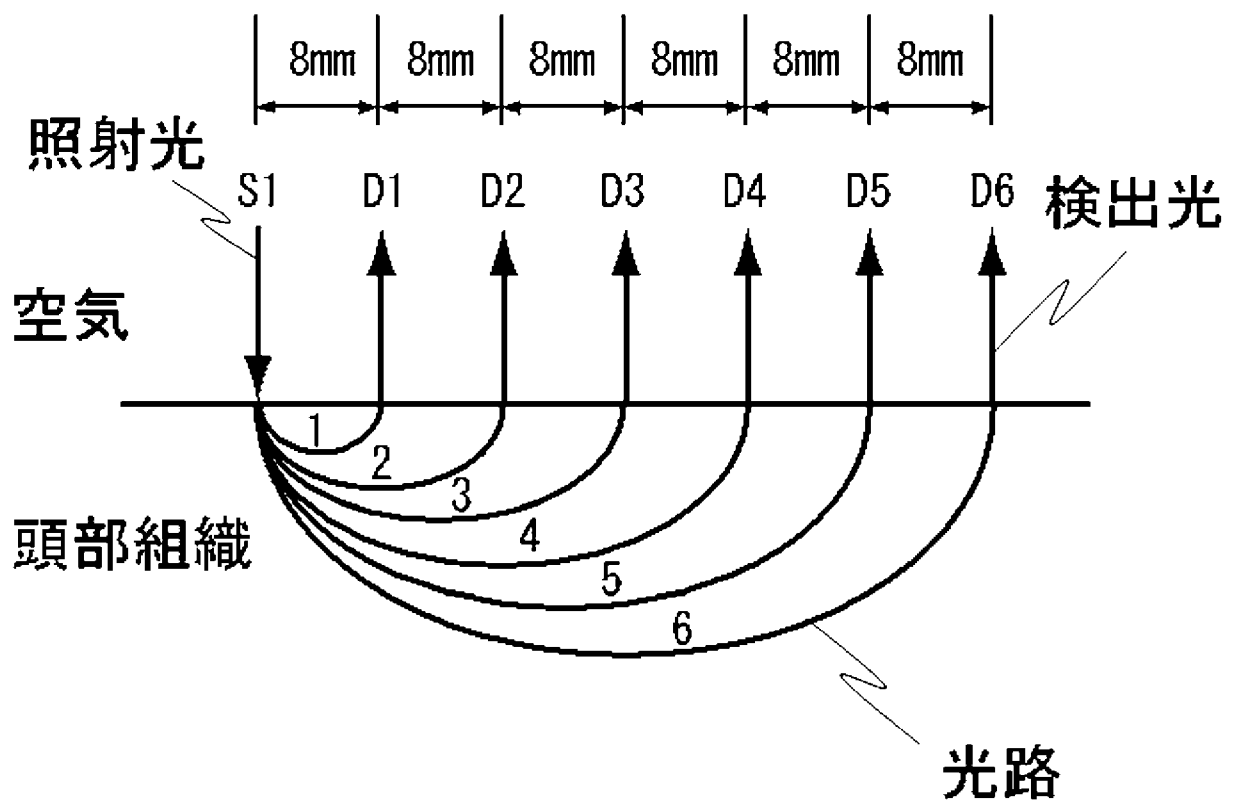


[図28]

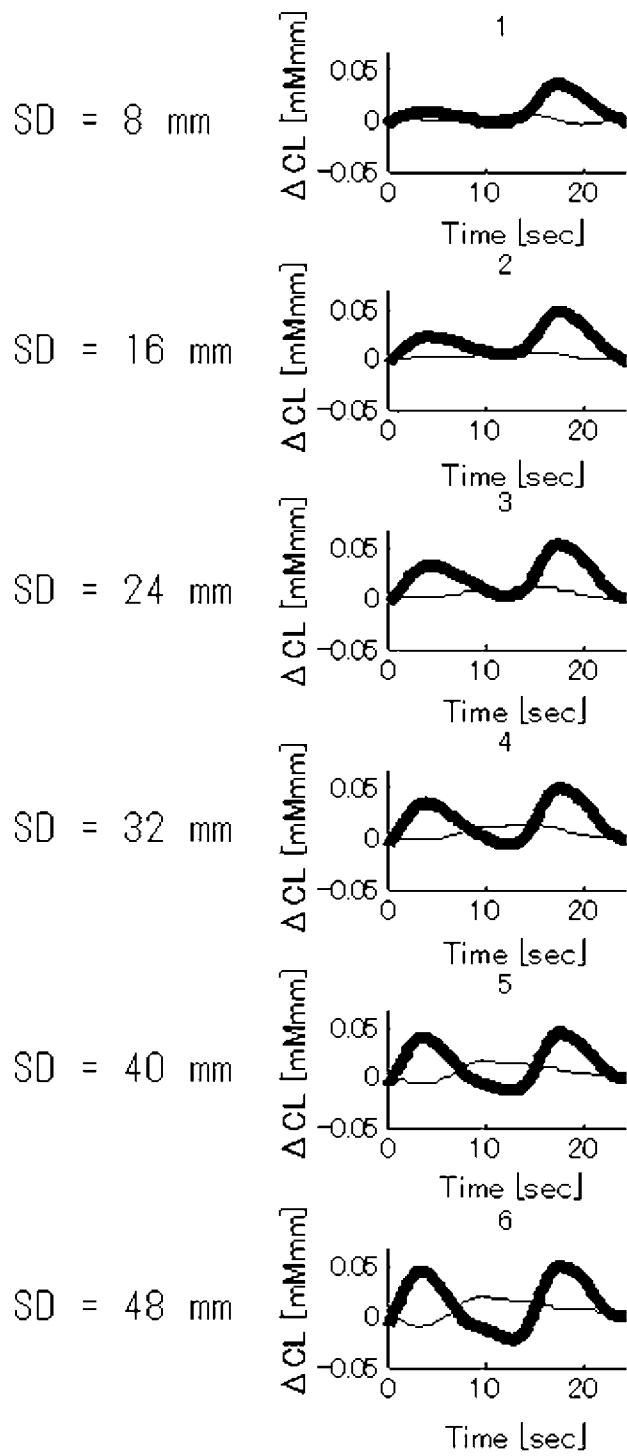


[図29]

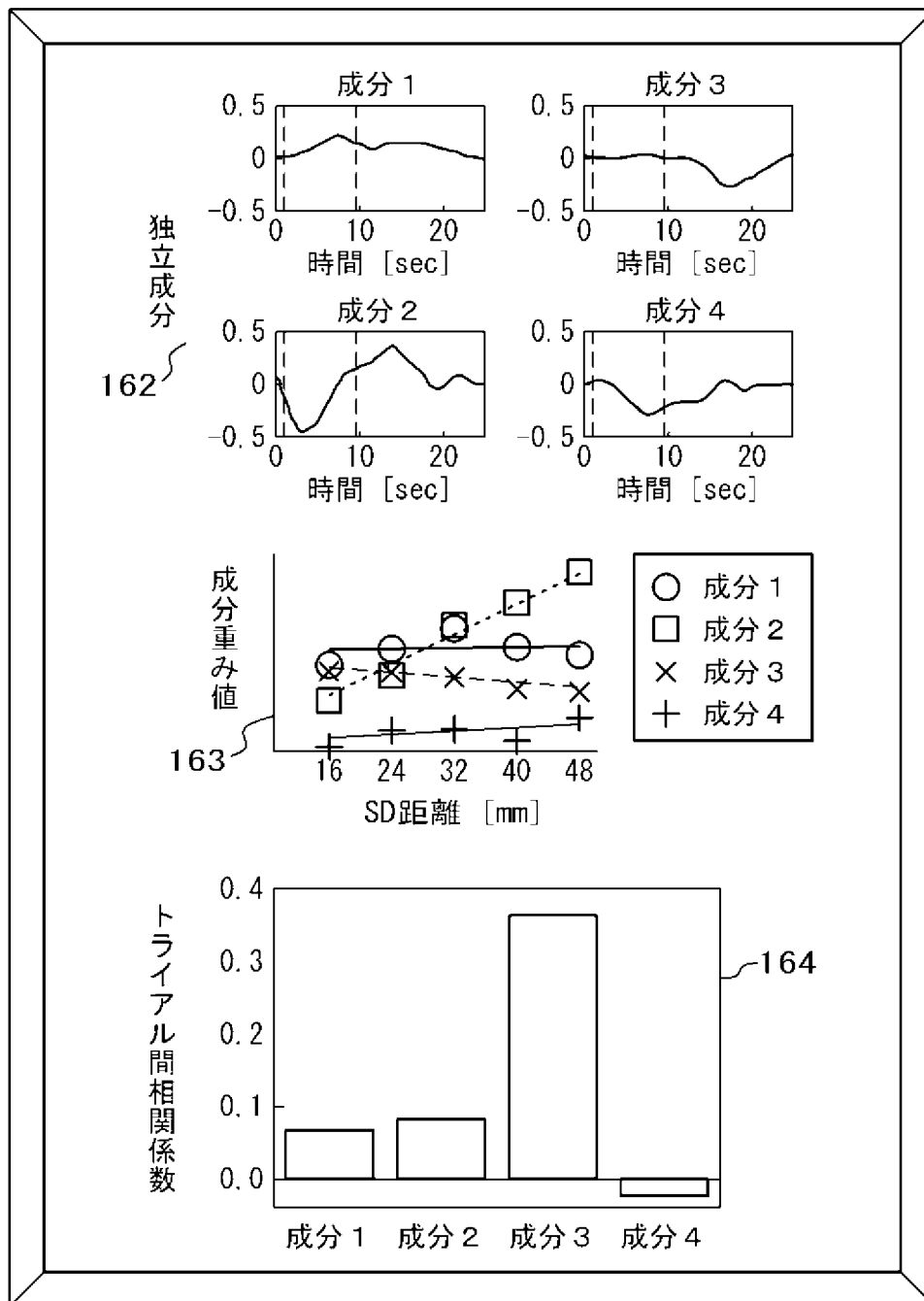
図29



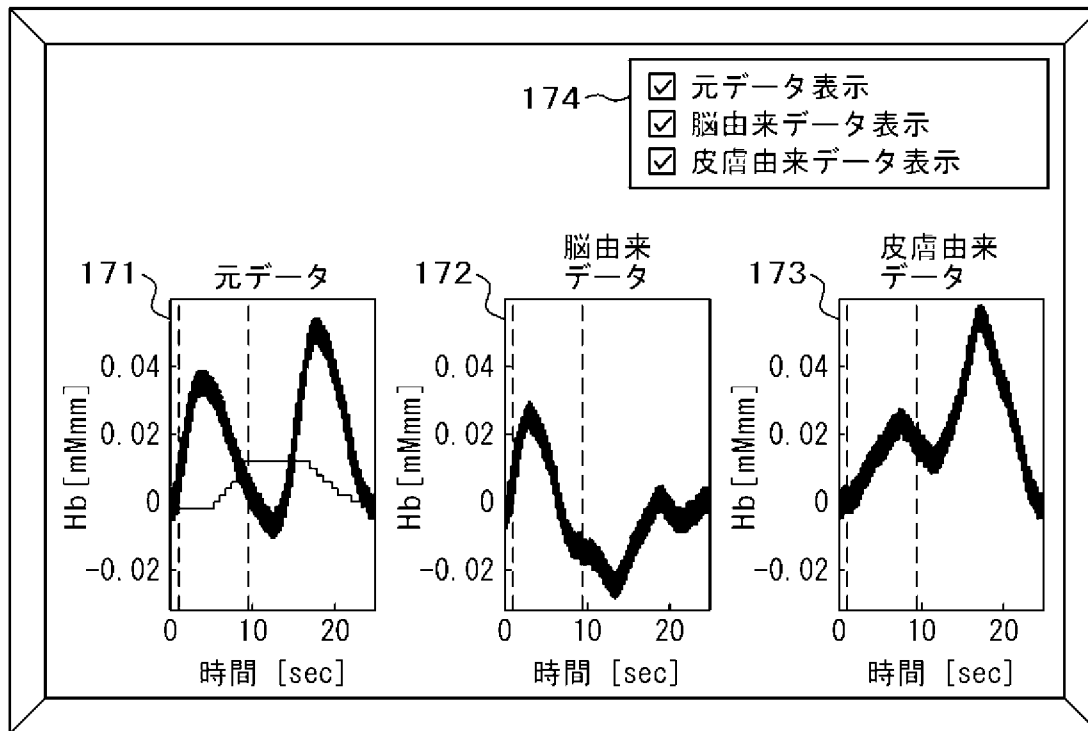
[図30]



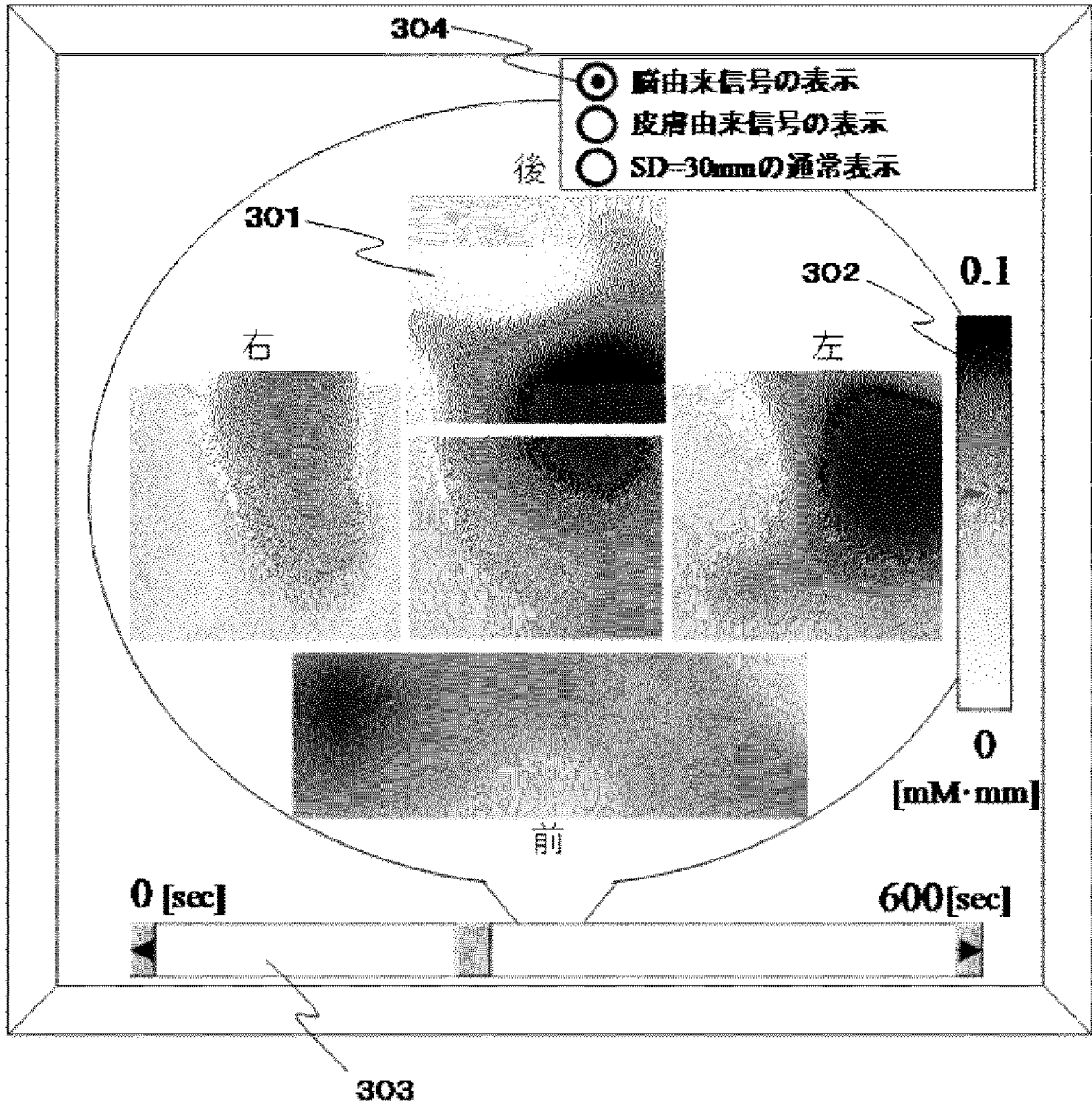
[図31]



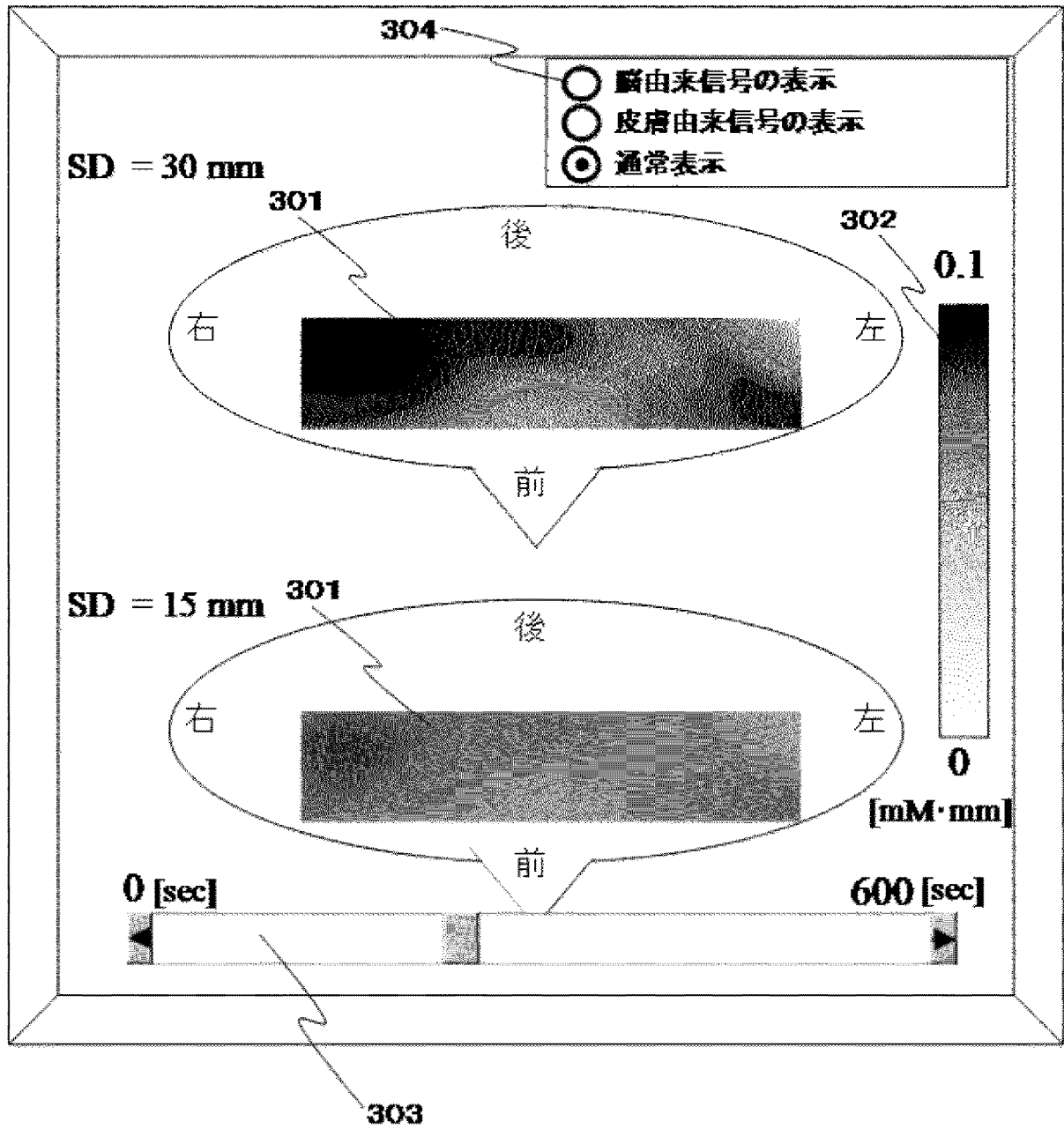
[図32]



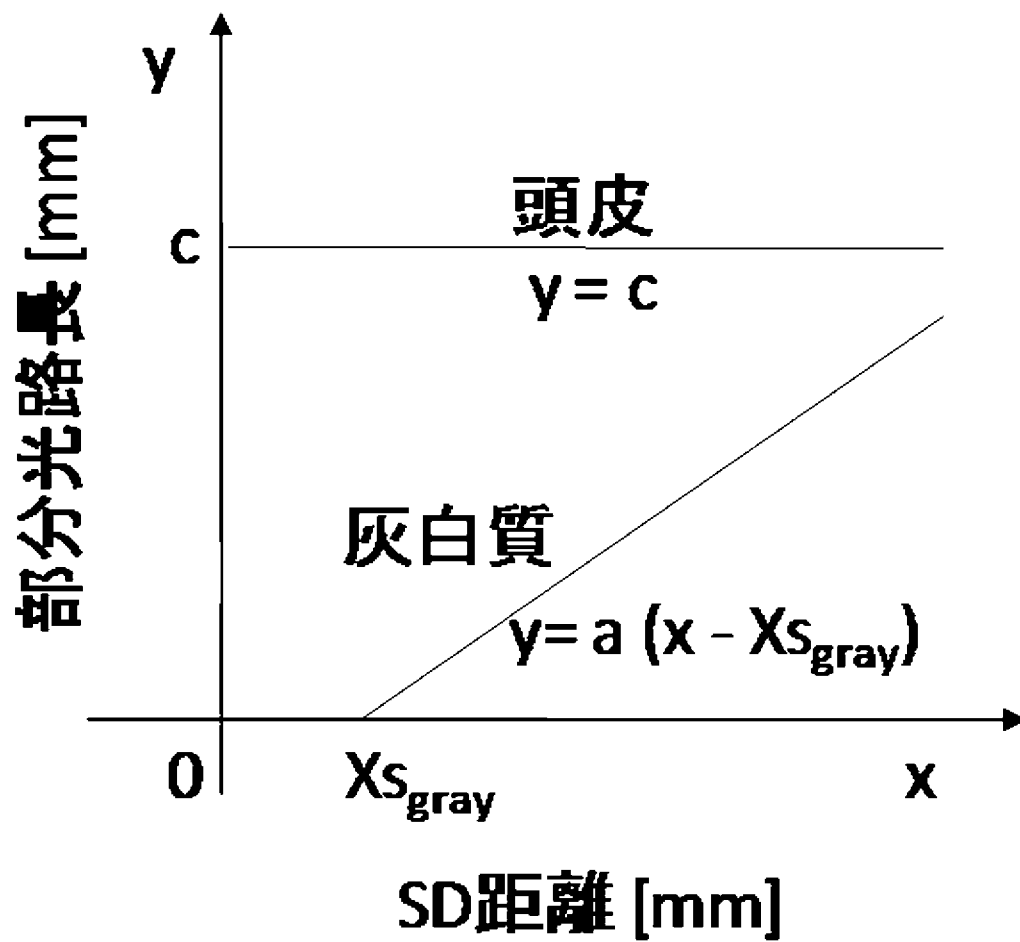
[図33]



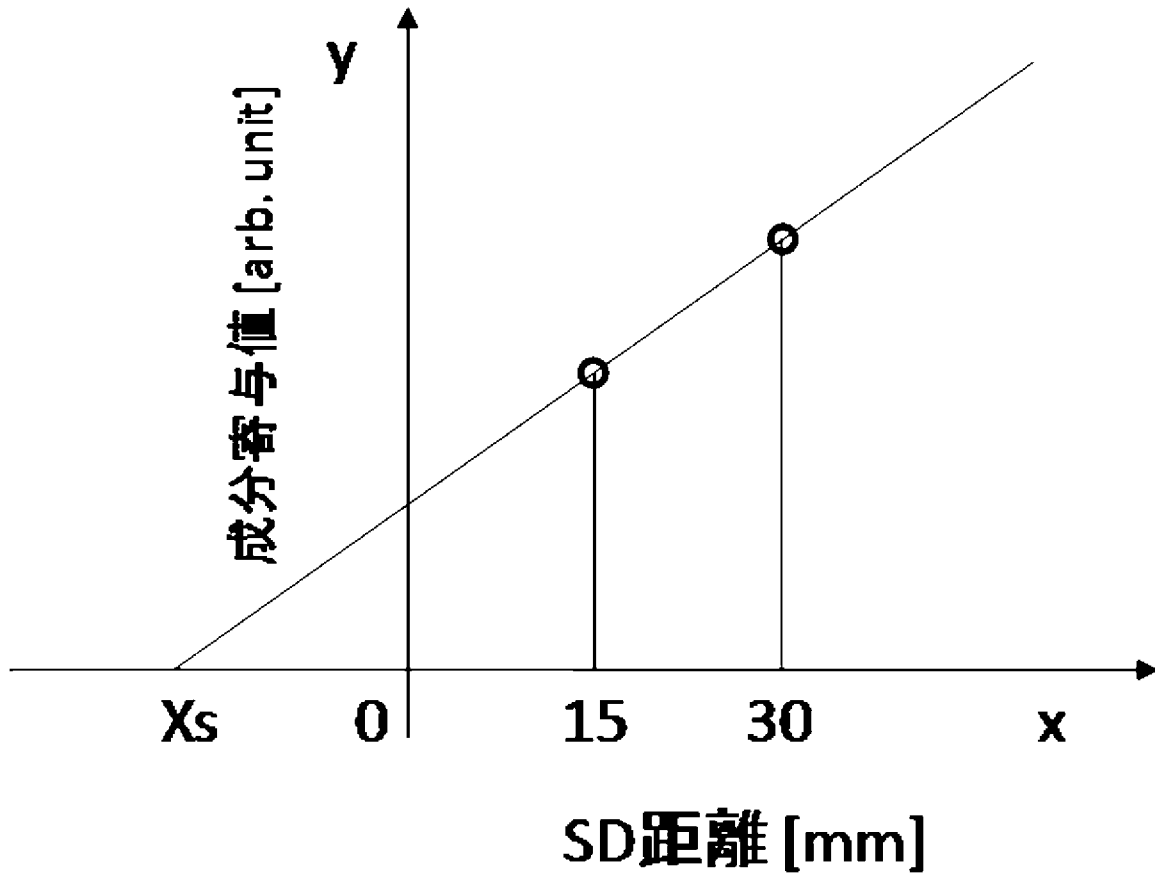
[図34]



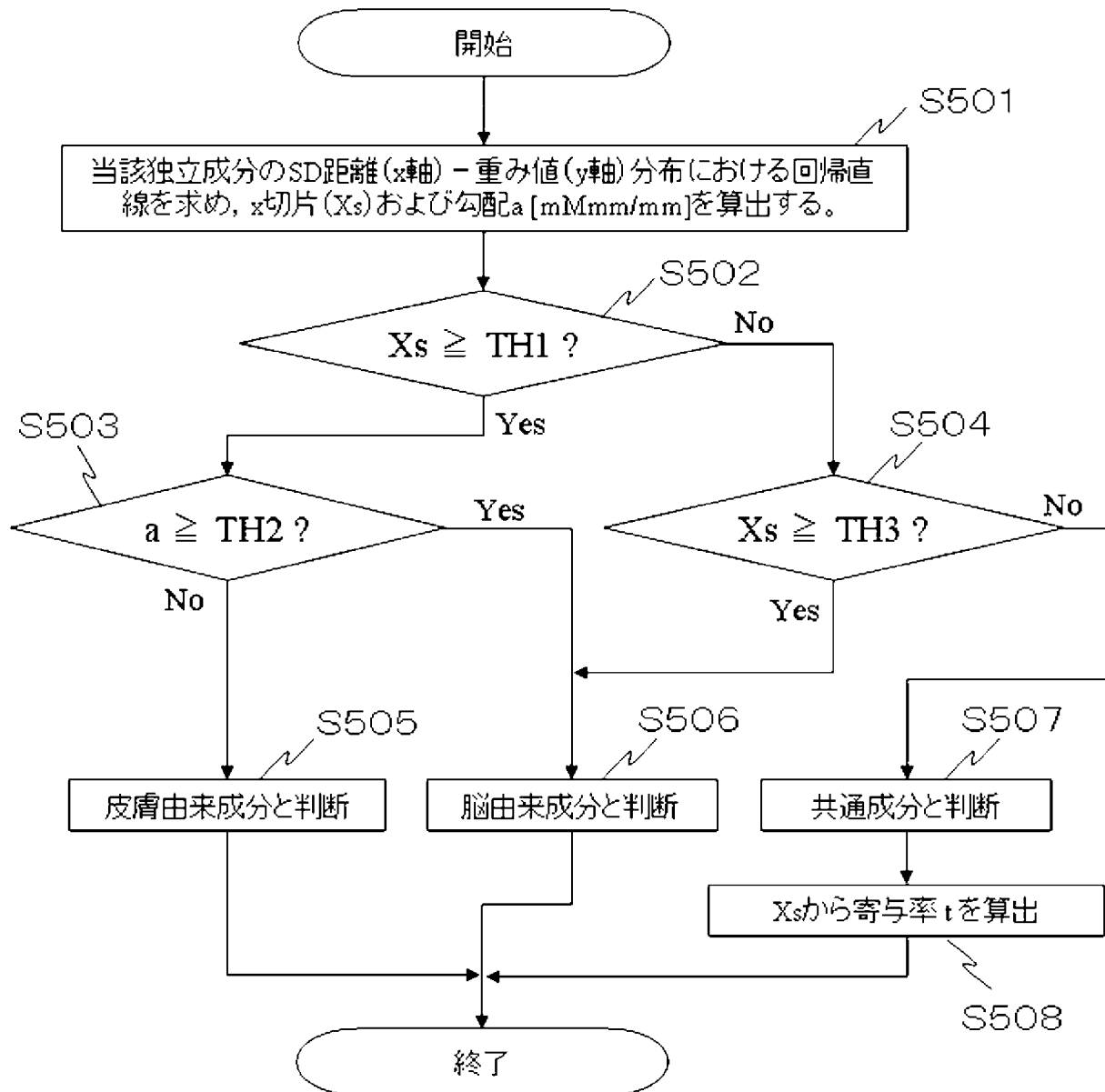
[圖35]



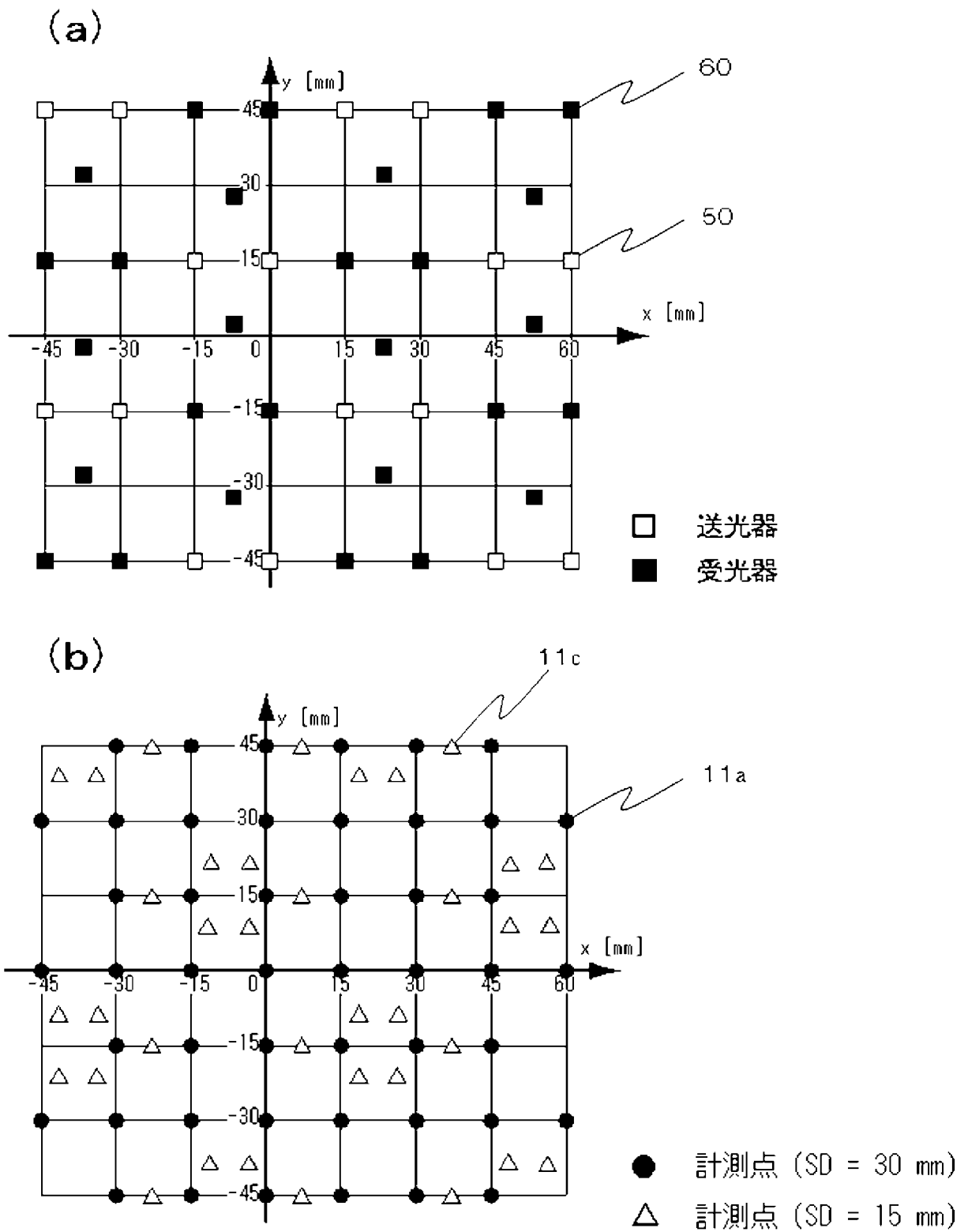
[圖36]



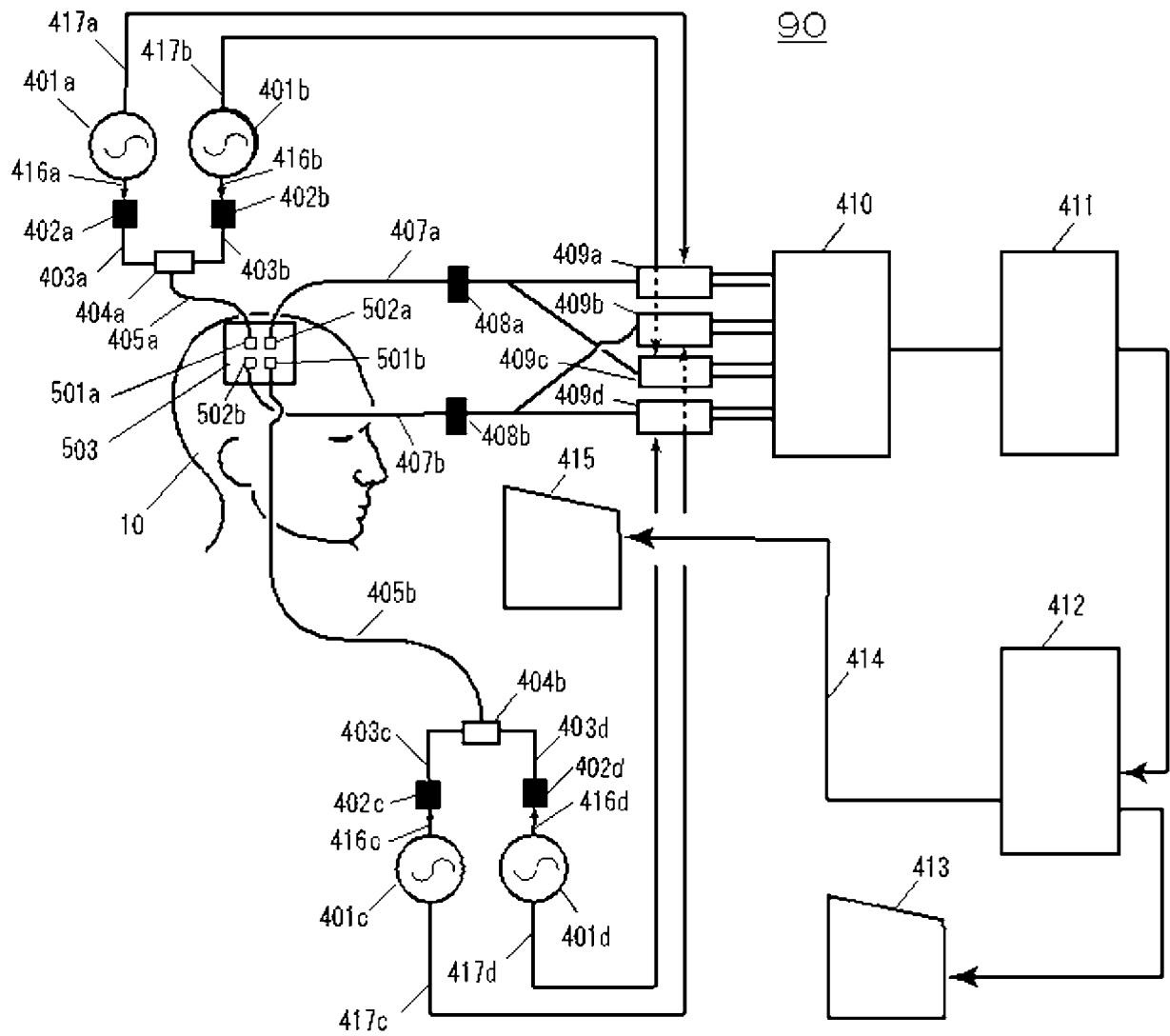
[図37]



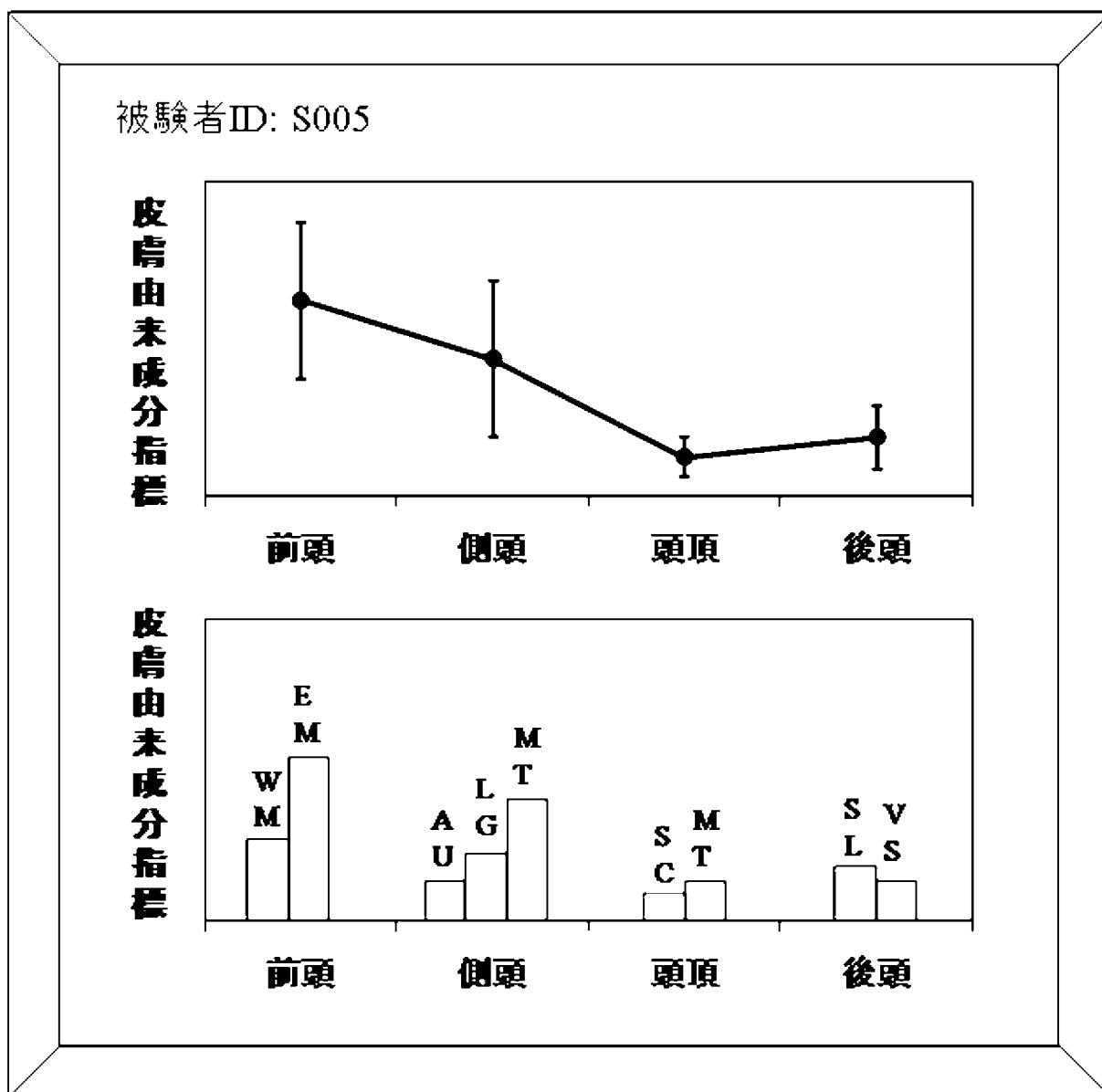
[図38]



[図39]



[図40]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/065505

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A 61B 1 00 0 (2006.01) i , A 61B 5/1 455 (2006.01) i , G01N21 / 17 (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)

A 61B 10/ 00 , A 61B5 / 1455 , G01N2 1/ 17

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo	Shinan	Koho	1922-1	996	Jitsuyo	Shinan	Toroku	Koho	1996-2011
Kokai	Jitsuyo	Shinan	Koho	1971-2011	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho	1994-2011

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	JP 2010- 104649 A (Shimadzu Corp .), 13 May 2010 (13.05.2010), entire text ; all drawings (Family : none)	1, 4- 6, 8- 15
Y	JP 2009- 148388 A (Shimadzu Corp .), 09 July 2009 (09.07.2009), entire text ; all drawings (Family : none)	1, 4- 6, 8- 15
Y	JP 2008- 64675 A (Shimadzu Corp .), 21 March 2008 (21.03.2008), entire text ; all drawings (Family : none)	1, 4- 6, 8- 15



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
21 July , 2011 (21.07.11)Date of mailing of the international search report
02 August , 2011 (02.08.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/065505

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-44104 A (Shimadzu Corp.), 22 February 2007 (22.02.2007), entire text ; all drawings (Family : none)	1, 4-6, 8-15
Y	JP 2006-280421 A (Shimadzu Corp.), 19 October 2006 (19.10.2006), entire text ; all drawings (Family : none)	1, 4-6, 8-15
Y	JP 2005-245636 A (Shimadzu Corp.), 15 September 2005 (15.09.2005), entire text ; all drawings (Family : none)	1, 4-6, 8-15
A	JP 2007-111461 A (Keiko FUKUDA), 10 May 2007 (10.05.2007), entire text ; all drawings (Family : none)	1-15

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 , G01N21/17 (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, G01N21/17

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922—1996年
日本国公開実用新案公報	1971—2011年
日本国実用新案登録公報	1996—2011年
日本国登録実用新案公報	1994—2011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 カテゴリー水	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 2010-104649 A (株式会社島津製作所) 2010. 05. 13, 全文,全図 (ファミリーなし)	1,4-6 ,8-15
Y	JP 2009-148388 A (株式会社島津製作所) 2009. 07. 09, 全文,全図 (ファミリーなし)	1,4-6 ,8-15
Y	JP 2008-64675 A (株式会社島津製作所) 2008. 03. 21, 全文,全図 (フ ァミリーなし)	1,4-6 ,8-15
Y	JP 2007-44104 A (株式会社島津製作所) 2007. 02. 22, 全文,全図 (フ ァミリーなし)	1,4-6 ,8-15

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

IA 「特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 IE 「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
 I 「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)
 Iθ 「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

「」 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
 IY 「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
 I& 「同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
 2 1 . 0 7 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日
 0 2 . 0 8 . 2 0 1 1

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)
 宮川 哲伸
 電話番号 03-3581-1101 内線 3292

2Q

9208

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2006-280421 A (株式会社島津製作所) 2006. 10. 19 , 全文 ,全図 (ファミリーなし)	1,4-6 ,8-15
Y	JP 2005-245636 A (株式会社島津製作所) 2005. 09. 15 , 全文 ,全図 (ファミリーなし)	1,4-6 ,8-15
A	JP 2007-111461 A (福田恵子) 2007. 05. 10 , 全文 ,全図 (ファミリー なし)	1-15