(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年4月8日(08.04.2021)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2021/065894 A1

(51) 国際特許分類:
G16H 30/00 (2018.01) *A61B 5/055* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2020/036854

(22) 国際出願日： 2020年9月29日(29.09.2020)

(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 2019-181051 2019年9月30日(30.09.2019) JP

(71) 出願人: 国立大学法人北海道大学(**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 Hokkaido (JP).

(72) 発明者: 川堀 真人(**KAWABORI, Masahito**); 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). タ キンキン(**THA, Khin Khin**); 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP).

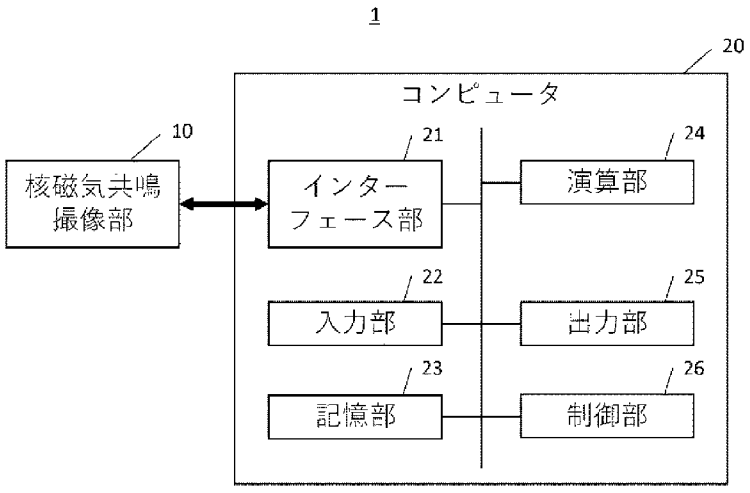
(74) 代理人: ▲駒▼谷 剛志(**KOMATANI, Takeshi**); 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町３－１ グランフロント大阪 タワーC Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,

(54) **Title:** METHOD, PROGRAM, AND DEVICE FOR EVALUATING STATE OF MOTOR FUNCTION

(54) 発明の名称： 運動機能の状態を評価するための方法、プログラム及び装置



10 Nuclear magnetic resonance imaging unit
20 Computer
21 Interface unit
22 Input unit
23 Storage unit
24 Calculation unit
25 Output unit
26 Control unit

(57) **Abstract:** The present disclosure relates to: a method for evaluating a state of a motor function of a patient who has or is suspected of having brain damage by using parameters obtained from a diffusion weighted image of the patient's brain; a program for executing the method in a computer; and an image processing device and an MRI device which can be used in practicing the method. According to the present disclosure, the motor function state of a patient who has or is suspected of having brain damage can be evaluated, and it is also possible to predict the recovery of the motor function after regeneration treatment. Accordingly, whether the patient is suitable for the regeneration treatment can be determined before the start of the treatment.

WO 2021/065894 A1

［続葉有］

MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：本開示は、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の拡散強調画像から得られるパラメータを用いて、当該患者の運動機能の状態を評価する方法、当該方法をコンピュータに実行させるためのプログラム、当該方法の実施において用いることができる画像処理装置及びＭＲＩ装置に関する。本開示によれば、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価することができ、また再生治療後の運動機能の回復を予測することもできる。これにより当該患者が再生治療に適しているかを治療開始前に判定することができる。

明　細　書

発明の名称 ：

運動機能の状態を評価するための方法、プログラム及び装置

技術分野

[0001] 本開示は、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価する方法、並びに当該方法の実施において用いることができるプログラム、画像解析装置及びMRI装置に関する。特に本開示は脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、中枢神経疾患（脳梗塞、脳出血、頭部外傷、パーキンソン病等）に対する新たな治療法として再生医療が注目されており、複数の細胞医薬の開発が進められている。特に、脳内に細胞を直接送り込む直接移植による治療は、脳血液関門によるブロックを避けることができるため、より多くの細胞を脳内に送り込むことができると考えられる。

[0003] 細胞治療においては、実際に細胞を投与した患者の回復具合は様々であるため、どの患者が細胞治療に適しているかを治療開始前に判定することは重要である（非特許文献１）。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：StemCell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke Participants, Stroke40(2):510-5. 2009

発明の開示

課題を解決するための手段

[0005] 本開示は、脳局所損傷などの脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価する手段を提供する。本開示は特に、そのような患者が再生治療に適しているか、すなわち当該患者は再生治療の奏功が期待できるかを治療開始前に判定するための手段を提供する。

[0006] 本発明者らは、脳局所損傷を有する患者において、運動機能の状態が、患者の脳の拡散強調画像から得られるパラメータと相関することを見出した。

[0007] したがって、本開示は以下を提供する。

（項目１） 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得るステップと、

前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行うステップと

を含む、前記患者の運動機能の状態を評価する方法。

（項目２） 前記生理指標値が、拡散テンソル画像（ＤＴＩ）法または拡散尖度画像（ＤＫＩ）法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、項目１に記載の方法。

（項目３） 前記生理指標値が、ＦＡ（fractional anisotropy）値を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目４） 前記関心領域が脳の中心前回に設定される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５） 前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目６） 前記対照生理指標値が、前記患者の脳の非損傷半球側の外側表面領域を関心領域として得られる、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目７） 前記演算を行うステップが、前記生理指標値／前記対照生理指標値で表される値を算出する、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目８） 前記演算を行うステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目９） 前記演算を行うステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、上記項目

のいずれか一項に記載の方法。

（項目１０）　脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムであって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップと

を含む、プログラム。

（項目１１）　脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムを格納する記録媒体であって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップと

を含む、記録媒体。

（項目１２）　脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価するシステムであって、

前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得る手段と、

前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う手段と

を含む、システム。

（項目１３）　脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の拡散強調画像において、損傷半球側の外側表面領域を第１関心領域として、及び非損傷半球側の外側表面領域を第２関心領域として設定する関心領域設定部と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値

及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部と

を備えることを特徴とする、画像解析装置。

（項目１４） 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳を撮像する核磁気共鳴撮像部と、

核磁気共鳴撮像部が取得したエコーデータから拡散強調画像を生成する画像生成部と、

拡散強調画像において、損傷半球側の外側表面領域を第１関心領域として、及び非損傷半球側の外側表面領域を第２関心領域として設定する関心領域設定部と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部と

を備えることを特徴とする、ＭＲＩ装置。

[0008] また本開示は以下も提供する。

（１） 脳局所損傷を有する患者の脳の拡散テンソル画像において、損傷半球側の中心前回を第１関心領域として、及び非損傷半球側の中心前回を第２関心領域として設定するステップと、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける異方性比率である損傷半球側FA及び非損傷半球側FAを算出するステップと、

損傷半球側FA/非損傷半球側FAで表されるrFAを算出するステップと、

算出されたrFAに基づいて、再生治療後の当該患者の運動機能回復を予測するための演算を行うステップと

を含む、当該患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法。

（２） 前記演算を行うステップが、算出されたrFAを、予め用意されたrFAと運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、当該患者の再

生治療後の運動機能回復度の予測値を算出するステップである、（１）に記載の方法。

（３）　前記演算を行うステップが、算出されたrFAを、予め用意された基準rFAと比較することで、当該患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出するステップである、（１）に記載の方法。

（４）　コンピュータに、

脳局所損傷を有する患者の脳の拡散テンソル画像において、損傷半球側の中心前回を第１関心領域として、及び非損傷半球側の中心前回を第２関心領域として設定する処理と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける異方性比率である損傷半球側FA及び非損傷半球側FAを算出する処理と、

損傷半球側FA/非損傷半球側FAで表されるrFAを算出する処理と、

算出されたrFAに基づいて、再生治療後の当該患者の運動機能回復を予測するための演算を行う処理と

を実行させるための、当該患者の再生治療後の運動機能回復を予測するためのプログラム。

（５）　前記演算を行う処理が、算出されたrFAを、予め用意されたrFAと運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、当該患者の再生治療後の運動機能回復度の予測値を算出する処理である、（４）に記載のプログラム。

（６）　前記演算を行う処理が、算出されたrFAを、予め用意された基準rFAと比較することで、当該患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する処理である、（４）に記載のプログラム。

（７）　（４）～（６）のいずれか一項に記載のプログラムを記憶した、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体。

（８）　脳局所損傷を有する患者の脳の拡散テンソル画像において、損傷半球側の中心前回を第１関心領域として、及び非損傷半球側の中心前回を第２関心領域として設定する関心領域設定部と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける異方性比率である損傷半球側FA及び非損傷半球側FAを算出するFA算出部と、

損傷半球側FA/非損傷半球側FAで表されるrFAを算出するrFA算出部と、

算出されたrFAに基づいて、再生治療後の当該患者の運動機能回復を予測するための演算を行う回復予測演算部と

を備えることを特徴とする、画像解析装置。

（９） 脳局所損傷を有する患者の脳を撮像する核磁気共鳴撮像部と、

核磁気共鳴撮像部が取得したエコーデータから拡散テンソル画像を生成する画像生成部と、

拡散テンソル画像において、損傷半球側の中心前回を第１関心領域として、及び非損傷半球側の中心前回を第２関心領域として設定する関心領域設定部と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける異方性比率である損傷半球側FA及び非損傷半球側FAを算出するFA算出部と、

損傷半球側FA/非損傷半球側FAで表されるrFAを算出するrFA算出部と、

算出されたrFAに基づいて、再生治療後の当該患者の運動機能回復を予測するための演算を行う回復予測演算部と

を備えることを特徴とする、MRI装置。

[0009] 本開示において、上記の１つまたは複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供され得ることが意図される。本開示のなおさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

[0010] なお、上記した以外の本開示の特徴及び顕著な作用・効果は、以下の発明の実施形態の項及び図面を参照することで、当業者にとって明確となる。

発明の効果

[0011] 本開示によれば、脳局所損傷などの脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価するができ、これにより当該患者の再生治療後の運動機能回復を予測することができ、また当該患者が再生治療に適して

いるかを治療開始前に判定することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図１は、本開示の１つの実施形態であるMRI装置の全体構成を示すブロック図である。

[図2]図２は、本開示の１つの実施形態であるMRI装置における記憶部、演算部、入力部及び出力部の構成を示す機能ブロック図である。

[図3]図３は、本開示の１つの実施形態である予測方法における各ステップを示すフローチャートである。

[図4]図４は、本開示の１つの実施形態である予測方法における演算ステップの詳細を示すフローチャートである。

[図5]図５は、本開示の１つの実施形態である予測方法における演算ステップの詳細を示すフローチャートである。

[図6]図６は、脳梗塞患者の脳DTI画像において、ROIを中心前回、内包後脚及び橋のうちのいずれか１箇所に設定して算出されたrFAと、当該患者の運動機能回復度ΔBIとをプロットした散布図である。

[図7]図７は、脳梗塞患者の脳DTI画像において、ROIを中心前回、内包後脚及び橋のうちのいずれか２箇所に設定して算出されたrFAと、当該患者の運動機能回復度ΔBIとをプロットした散布図である。

[図8]図８は、脳梗塞患者の脳DTI画像において、ROIを中心前回、内包後脚及び橋の３箇所に設定して算出されたrFAと、当該患者の運動機能回復度ΔBIとをプロットした散布図である。

[図9]図９は、脳梗塞患者の脳DTI画像において、ROIを中心前回、内包後脚及び橋のうちのいずれか１箇所に設定して算出されたrFAと、当該患者の運動機能回復度ΔFMAとをプロットした散布図である。

[図10]図１０は、脳梗塞患者の脳DTI画像において、ROIを中心前回、内包後脚及び橋のうちのいずれか２箇所に設定して算出されたrFAと、当該患者の運動機能回復度ΔFMAとをプロットした散布図である。

[図11]図１１は、脳梗塞患者の脳DTI画像において、ROIを中心前回、内包後

脚及び橋の３箇所に設定して算出されたrFAと、当該患者の運動機能回復度ΔFMAとをプロットした散布図である。

[図12]図１２は、本開示の一実施形態におけるＤＫＩによる画像処理の手順を示す模式図である。

[図13]図１３は、本開示の一実施形態におけるＤＫＩによる病変側と健常側の中心前回のＦＡの比（病変／健常）とｍＲＳの変化との相関を示すグラフである。

[図14A]図１４Ａは、機能回復の程度が乏しかった左大脳半球の脳梗塞の症例を示す写真である。左中心前回のＦＡが右側より低いことがわかる。

[図14B]図１４Ｂは、機能回復の程度が大きかった左大脳半球の脳梗塞の症例を示す写真である。中心前回のＦＡの左右差は小さいことがわかる。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本開示を最良の形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0014] 以下に本明細書において特に使用される用語の定義および／または基本的技術内容を適宜説明する。

[0015] 本明細書において、「約」とは、後に続く数値の±１０％を意味する。

[0016] 本明細書において、「外側表面領域」とは、大脳の外側面の領域を指し、特に脳回をいう。例えば、外側表面領域には、弓隆回、上前頭回、中前頭回、下前頭回、上側頭回、中側頭回、下側頭回、紡錘状回、海馬傍回、横側頭

回、中心前回、中心後回、縁上回、角回、帯状回、歯状回、中心傍小葉、楔部、楔前部、舌状回などが含まれる。

[0017] 本明細書において、「生理指標値」とは、拡散テンソル画像（ＤＴＩ）や拡散尖度画像（ＤＫＩ）などの脳の拡散強調画像によって得られる指標値を指し、ＭＫ（meankurtosis）、ＡＫ（axial kurtosis）、ＲＫ（radial kurtosis）、ＦＡ（fractional anisotropy）、ＫＦＡ（kurtosisfractional anisotropy）、ＭＤ（mean diffusivity）、ＡＤ（axial diffusivity）、及びＲＤ（radialdiffusivity）を含む。

[0018] 本明細書において、「運動機能の状態」とは、脳の機能によって総合的にコントロールされる運動機能の状態を指し、「運動機能の状態の評価」とは、被験者の脳の状態から、現在または治療後において、運動機能が正常であるかまたは一部もしくは完全に麻痺しているかなどについて評価し、または予測することを含む。例えば、「運動機能の状態の評価」には、再生治療などによって、運動を制御する脳の機能の回復の予測などが含まれる。

[0019] （好ましい実施形態）

以下に本開示の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は以下の記載に限定されるべきでない。したがって、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本開示の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。また、本開示の以下の実施形態は単独でも使用されあるいはそれらを組み合わせて使用することができる。

[0020] 本開示の一局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得るステップと、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行うステップとを含む、前記患者の運動機能の状態を評価する方法が提供される。

[0021] 一実施形態において、生理指標値は、拡散テンソル画像（ＤＴＩ）法または拡散尖度画像（ＤＫＩ）法によって得られる患者の脳の画像から得ること

ができる。拡散テンソル画像（ＤＴＩ）法では、解剖学的構造をトレースして作成した関心領域（ＲＯＩ）を設定して、関心領域内のＦＡ値やＭＤ値などの生理指標値を計測することで皮質脊髄路を追跡することができる。

[0022] 拡散テンソル画像（ＤＴＩ）法におけるＲＯＩ設定は一般的に手動で行われるが、この手法による皮質脊髄路追跡は測定者の経験に依存する。よって、一実施形態において、測定者に依存せず、かつ定量的な画像指数としてＤＫＩ法を用いることができる。また、ＤＴＩ法は水分子の拡散を正規分布と仮定しているが、生体内の水分子の拡散は正規分布を示さないことが知られている。そのため、ＤＫＩ法のように、正規分布を仮定しない拡散画像法であれば、生体内の水分子の拡散をより正確に反映できる。そのため、本開示の一実施形態において、ＤＫＩ法によれば、脳梗塞患者における細胞投与治療効果を、高精度かつ測定者の経験等に依存せずに予測可能な拡散画像指数を得ることができる。

[0023] 一実施形態において、上記のような拡散テンソル画像（ＤＴＩ）法または拡散尖度画像（ＤＫＩ）法によって得られる患者の脳の拡散強調画像から得られる生理指標値は、組織内の水分子の拡散の方向と速さをパラメータとして画像化する拡散強調画像によって得られる指数であれば特に限られるものではなく、例えば、ＭＫ（mean kurtosis）、ＡＫ（axial kurtosis）、ＲＫ（radial kurtosis）、ＦＡ（fractionalanisotropy）、ＫＦＡ（kurtosis fractional anisotropy）、ＭＤ（mean diffusivity）、ＡＤ（axialdiffusivity）、及びＲＤ（radial diffusivity）などの拡散指数を用いることができる。また一実施形態において、これらの拡散指数を単独でまたは２以上を組み合わせて使用することもできる。

[0024] 本開示の一実施形態において、ＤＴＩやＤＫＩにおけるＲＯＩは脳の外側表面領域であればどこに設定してもよく、特に限定されるものではない。一実施形態において、ＲＯＩは中心前回に好ましく設定される。

[0025] 本開示の一実施形態において、上記のような拡散テンソル画像（ＤＴＩ）法または拡散尖度画像（ＤＫＩ）法によって得られる患者の脳の画像から得

られる生理指標値から、被験者の運動機能の状態を評価することができ、この運動機能は現在または治療後のものであってもよく、再生治療後の運動機能の回復状態を予測することもできる。

[0026] 本開示の一実施形態において、運動機能の状態を評価するには、ＲＯＩを脳の損傷半球側においた場合に得られる生理指標値と、ＲＯＩを脳の非損傷半球側においた場合に得られる生理指標値（対照生理指標値という）とを比較することによって行うことができ、好ましくは生理指標値／対照生理指標値で表される値を算出することで行うことができる。

[0027] 本開示の一実施形態において、運動機能の状態の評価は、生理指標値／対照生理指標値で表される値を患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで行うこともできる。他の実施形態において、生理指標値／対照生理指標値で表される値を患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みを示す基準値と比較することで、その可能性を示すこともできる。

[0028] 以上のように、本開示の方法によれば、被験者の運動機能の状態を評価することができ、また再生治療後の運動機能の状態の評価、つまり再生治療によって運動機能が回復するかどうかを予測することができるため、どの患者が細胞治療に適しているかを治療開始前に判定することが可能になり、治療効果の高い患者を選定することも可能になる。また本開示は、以上のような方法をコンピュータに実行させるためのコンピュータプログラム、そのプログラムを格納する記録媒体、および以上のような方法を実行するシステムを提供する。

[0029] すなわち、本開示の一局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムであって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得さセるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患

者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップと
を含む、プログラムが提供される。

本開示の他の局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムを格納する記録媒体であって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップと
を含む、記録媒体が提供される。

[0030] 本開示の他の局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価するシステムであって、

前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得る手段と、

前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う手段と
を含む、システムが提供される。

[0031] また本開示の一局面において、以上のような脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価する方法の実施において用いることができる画像解析装置およびＭＲＩ装置を提供することができる。

[0032] すなわち、本開示の一局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の拡散強調画像において、損傷半球側の外側表面領域を第１関心領域として、及び非損傷半球側の外側表面領域を第２関心領域として設定する関心領域設定部と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者

の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部と

を備えることを特徴とする、画像解析装置が提供される。

[0033] 本開示の他の局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳を撮像する核磁気共鳴撮像部と、

核磁気共鳴撮像部が取得したエコーデータから拡散強調画像を生成する画像生成部と、

拡散強調画像において、損傷半球側の外側表面領域を第１関心領域として、及び非損傷半球側の外側表面領域を第２関心領域として設定する関心領域設定部と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部と

を備えることを特徴とする、ＭＲＩ装置が提供される。

[0034] 本開示の画像解析装置およびＭＲＩ装置の詳細な構成については本明細書の他の箇所に詳細に説明される画像解析装置およびＭＲＩ装置と同様の構成を備えることができる。

[0035] 本開示の他の局面は、脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法、並びに当該方法の実施において用いることができるプログラム、画像解析装置及びMRI装置に関する。

[0036] 脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法及び当該方法の実施において用いることができるMRI装置の例示的実施形態を、図１～５を参照しながら説明する。

[0037] 図１に、本開示の一実施形態であるMRI装置の全体構成を示すブロック図を示す。MRI装置1は、核磁気共鳴撮像部10とコンピュータ20とを有する。

[0038] 核磁気共鳴撮像部10は、DTI画像に必要なエコーデータを取得することができる、任意の公知のMRI装置において使用される撮像部である。一例において、核磁気共鳴撮像部10は、寝台部と；静磁場磁石、傾斜磁場コイル及びRFコ

イルを備えた磁石架台部と；シーケンス制御部とを有する。核磁気共鳴撮像部10において、患者を乗せた寝台部は、磁石架台部の開口部分に挿入される。磁石架台部の静磁場磁石は静磁場を発生させ、合わせて傾斜磁場コイルは傾斜磁場を印加する。次いで、送信用RFコイルが高周波磁場を発生させて、これにより患者から発せられるエコー信号を受信用RFコイルが受信する。受信されたエコー信号はデジタル化され、エコーデータとしてシーケンス制御部に送信される。シーケンス制御部は、コンピュータ20から送信されるシーケンス情報に基づいて撮像を制御し、また受信したエコーデータをコンピュータ20に転送する。

[0039] コンピュータ20は、核磁気共鳴撮像部10の制御、データ収集、画像再構成及び画像解析を行う装置であり、インターフェース部21と、入力部22と、記憶部23と、演算部24と、出力部25と、制御部26とを有する。

[0040] インターフェース部21は、核磁気共鳴撮像部10のシーケンス制御部との間でやり取りされるエコーデータ等の各種データの入出力を制御する。インターフェース部21は、核磁気共鳴撮像部10を制御するためのシーケンス情報をシーケンス制御部に送信する。インターフェース部21はまた、シーケンス制御部からエコーデータを受信し、これを記憶部23に記憶する。

[0041] 入力部22は、キーボード、マウス、ボタン、スイッチ等のデバイスであり、これらに対する操作者の操作に応じた信号を入力する。

[0042] 記憶部23は、ハードディスク、フラッシュメモリ、RAM、ROM等の記憶媒体と、当該記憶媒体に記憶された情報を読み取る読み取り装置とをその構成に含む。記憶部23は、シーケンス制御部から送信されたエコーデータ、当該エコーデータから生成された各種MRI画像データ、患者の運動機能回復予測のための参照情報、画像生成及び解析のためのプログラム、制御部26により実行されるMRI装置1の各機能部を制御するためのプログラム、並びに各種設定情報等を記憶する。

[0043] 演算部24は、CPU等のハードウェアによって構成される。演算部24は、記憶部23に記憶されたプログラムを読み込んで、記憶部23に記憶されたエコーデ

ータから画像を再構成し、再構成画像からDTI画像を生成する。演算部24はまた、記憶部23に記憶された患者脳のDTI画像を解析し、患者の運動機能回復を予測するための演算を行う。

[0044] 出力部25は、演算部24が生成したMRI画像や演算を行って得た運動機能回復度の予測値等の各種情報を、コンピュータ20の外部、典型的には出力部25に接続されたディスプレイに出力する。

[0045] 制御部26は、MRI装置1を構成する各機能部と接続され、記憶部23に記憶されたプログラムを読み込んでこれらの動作を制御する。制御部26は、例えば、操作者によって設定された撮像条件からシーケンス情報を生成し、これをシーケンス制御部に送信して核磁気共鳴撮像部10の撮像を制御する。ここで撮像条件とは、b値、TR、TE、NEX、ボクセルサイズ、スライス数、拡散勾配方向等の各種DTI撮像パラメータの設定値であり、当業者はDTI画像の取得に適するようにこれらの値を適宜設定することができる。

[0046] 次に、演算部24の機能について、入力部22、記憶部23及び出力部25との関係も含めて、図２を参照しながら説明する。図２は、本開示の一実施形態における記憶部、演算部、入力部及び出力部の構成を示す機能ブロック図である。記憶部23は、エコーデータ記憶部231と、再構成画像記憶部232と、DTI画像記憶部233と、参照情報記憶部234とを有する。また、演算部24は、画像生成部241と画像解析部242とを有する。さらに、画像生成部241は画像再構成部241aとDTI画像生成部241bとを有し、画像解析部242は関心領域設定部242aとFA算出部242bとrFA算出部242cと回復予測演算部242dとを有する。

[0047] エコーデータからDTI画像を生成する画像生成部241の機能について説明する。エコーデータ記憶部231は、シーケンス制御部から送信されたエコーデータを患者毎に記憶する。画像再構成部241aは、エコーデータ記憶部231によって記憶されたエコーデータに対してフーリエ変換等の再構成処理を実施することで拡散強調画像（DWI画像）等の再構成画像を生成する。再構成画像記憶部232は、生成された再構成画像を記憶する。

[0048] DTI画像生成部241bは、生成された再構成画像に対してDTI解析を行い、DTI

画像を生成する。DTI解析においては、ボクセル毎に、式１の3×3の対称行列で表される拡散テンソルDの成分である拡散係数D_{xx}、D_{xy}、D_{xz}、D_{yy}、D_{yz}、D_{zz}を算出し、式１の行列を対角化することで、式２に示される固有値（λ_1，λ_2，λ_3）が算出される。ここで、D_{xx}、D_{yy}及びD_{zz}は、傾斜磁場をMRI装置座標系のそれぞれx軸方向、y軸方向及びz軸方向に印加したときの拡散係数である。

[数1]

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \qquad \text{式 1}$$

[数2]

$$D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \qquad \text{式 2}$$

[0049] 算出された固有値（λ_1，λ_2，λ_3）から、拡散テンソルのパラメータであるADC（apparentdiffusion coefficient、みかけの拡散係数）及びFA（fractional anisotropy、異方性比率）が算出される（式３及び４）。

[数3]

$$\mathrm{ADC} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \langle \mathrm{D} \rangle \qquad \text{式 3}$$

[数4]

$$\mathrm{FA} = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \mathrm{D} \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \mathrm{D} \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \mathrm{D} \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^{\,2} + \lambda_2^{\,2} + \lambda_3^{\,2}}} \qquad \text{式 4}$$

[0050] DTI画像生成部241bは、これらのパラメータをマッピングすることで、λ_1マップ、λ_2マップ、λ_3マップ、ADCマップ又はFAマップといったDTI画像を生成する。DTI画像記憶部233は、生成されたDTI画像を記憶する。

[0051] 続いて、DTI画像を解析して回復予測演算を行う画像解析部242の機能を、

本開示の一実施形態である脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法と合わせて、図２～５を参照しながら説明する。図３は、前記各機能部を用いて実施される本開示の一実施形態である予測方法における各ステップを示すフローチャートであり、図４及び５は、前記予測方法における演算ステップの詳細を示すフローチャートである。

[0052] 関心領域設定部242aは、DTI画像記憶部233に記憶されたDTI画像、典型的にはFAマップ上で、損傷半球側の中心前回に相当する位置に第１関心領域（ROI-1）を、非損傷半球側の中心前回に相当する位置に第２関心領域（ROI-2）を設定する（ステップS10）。ROIは、解剖学的位置に基づいて手動で設定してもよく、他の医療用画像と重ね合わせて設定してもよく、又は公知のDTI画像解析ソフトウェアの機能に基づいて自動で設定してもよい。ROIを手動で設定する場合、入力部22を介して、操作者によるROIを設定する操作を受け付ける。

[0053] FA算出部242bは、ROI-1及びROI-2それぞれのFAである損傷半球側FA及び非損傷半球側FAを算出する（ステップS11）。損傷半球側FA及び非損傷半球側FAは、ROI-1及びROI-2それぞれの中に含まれる全ボクセルのFAの平均値である。

[0054] rFA算出部242cは、損傷半球側FA/非損傷半球側FAで表されるrFAを算出する（ステップS12）。

[0055] 回復予測演算部242dは、rFA算出部242cによって算出されたrFAに基づいて、再生治療後の当該患者の運動機能回復を予測するための演算を行い（ステップS13）、演算結果を出力部25に出力する（ステップS14）。運動機能回復を予測するための演算は、算出されたrFAに加えて、参照情報記憶部234に記憶された参照情報に基づいて行われる。

[0056] ある実施形態において、参照情報は、予め用意された、再生治療を行う前の脳局所損傷を有する患者のrFAと治療を行った後の同患者の運動機能回復度とを変数とする回帰直線である。ここで運動機能回復度とは、運動機能を評価することができる公知の評価方法、例えばBathelIndex（BI）やFugl-Meyer

Assessment（FMA）等を用いて評価された、治療による運動機能の回復の程度であり、同一患者における治療前の評点と治療後の評点の差として表すことができる。

[0057] 別の実施形態において、参照情報は、予め用意された基準rFAである。基準rFAは、再生治療後に所望の運動機能回復度が得られると見込まれる脳局所損傷を有する患者と、所望の運動機能回復度が得られないと見込まれる脳局所損傷を有する患者とを判別するためのカットオフ値である。

[0058] 後の実施例において示すように、本発明者らは、脳局所損傷を有する患者において、再生治療後の運動機能回復度が治療前のrFAと相関することを見出している。したがって、既に再生治療を受けた患者の治療前の脳DTI画像から算出されたrFAと治療後の運動機能回復度とを参照することによって、これから再生治療を受けようとする患者の治療後の運動機能回復を予測することができ、またこの患者は再生治療への適応性があると見込まれるか、すなわち再生治療の奏功が期待できるかを評価することができる。

[0059] 具体的には、例えば、既に再生治療を受けた患者の治療前の脳DTI画像から算出されたrFAと治療後の運動機能回復度とを変数とする回帰直線を予め用意し、再生治療をこれから受けようとする被験患者の脳DTI画像から算出されるrFAをこの回帰直線に代入することで、当該被験患者の再生治療後の運動機能回復度の予測値を算出することができる（ステップS130a、S130b）。

[0060] また同様に、例えば、既に再生治療を受けた患者の治療前の脳DTI画像から算出されたrFAと治療後の運動機能回復度とを変数とする散布図又は回帰直線に基づいて、所望の運動機能回復度に相当する治療前rFAを基準rFAとして予め決定し、再生治療をこれから受けようとする被験患者の脳DTI画像から算出されるrFAが基準rFAを上回るか否かを決定することで、当該被験患者が再生治療後に前記所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出することができる（ステップS130b～S133b）。基準rFAは、目標とする運動機能回復度に応じて適宜設定することができる。

[0061] 回帰直線及び基準rFA等の参照情報は、再生治療後の運動機能回復の予測対

象である患者と同種の疾患を有する患者から得られたものであることが好ましい。例えば、予測対象の患者が脳梗塞患者である場合、参照情報は、再生治療を受けた脳梗塞患者の治療前の脳DTI画像から算出されたrFAと治療後の運動機能回復度とを用いて用意されたものであることが好ましい。

[0062] 参照情報はまた、適応しようとする治療と同種の治療を受けた患者から得られたものであることが好ましい。例えば、治療が骨髄間葉系幹細胞（BMSC）の投与である場合、参照情報は、BMSC投与を受けた患者の治療前の脳DTI画像から算出されたrFAと治療後の運動機能回復度とを用いて用意されたものであることが好ましい。

[0063] 以上は、脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法及び当該方法の実施において用いることができるMRI装置の例示的実施形態についての説明である。前記方法の実施において用いることができる、本開示に係る画像解析装置の例示的実施形態は、MRI装置1の画像解析部242を有する装置であり、その詳細は上記説明において記載されたとおりである。

[0064] また、前記方法の実施において用いることができる本開示に係るプログラムは、コンピュータに前記方法の各ステップを実行させるためのプログラムであり、その詳細は上記説明において記載されたとおりである。また、前記プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記憶媒体は、ハードディスク、フラッシュメモリ、CD、DVD等の任意の記憶媒体であることができる。

[0065] 本開示によると、再生治療を受けようとする患者の治療後の運動機能回復を予測することができ、またこの患者は再生治療への適応性があると見込まれるか、すなわち再生治療の奏功が期待できるかを評価することができる。したがって、本開示による方法及びプログラムは、患者の再生治療への適応性を評価するための方法及びプログラム、患者の再生治療への適応性の評価を補助する方法及びプログラムと表すこともできる。本開示の他の態様についても同様である。

[0066] 本明細書において、「脳損傷」とは、脳に何らかの損傷が生じることをいい、脳の血管に損傷が生じることを含む。損傷の原因は特に限られるもので

はなく、例えば、「脳損傷」には外傷性脳損傷、脳卒中、脳梗塞、酸素欠乏脳損傷、脳腫瘍脳炎などが含まれ、脳局所損傷も含むことができる。

[0067] 本明細書において、「脳局所損傷」とは脳の局所に損傷を生じている状態をいい、「脳局所損傷を有する患者」とは脳の局所に損傷を生じている患者をいう。脳局所損傷の例としては、脳梗塞、頭部外傷及び脳出血を挙げることができる。また、本開示においては、脳局所損傷を有する患者は、脳の局所に損傷を生じていて、運動機能が障害されている患者であるかぎり制限はなく、急性期、亜急性期、慢性期のいずれの時期の患者であってもよい。

[0068] 本明細書において、「脳局所損傷を有する患者の再生治療」とは、患者自身（自家）又は他者（同種他家）の細胞やその分泌物を用いた、患者の損傷した神経系細胞を再生させ、損傷に伴って生じる様々な機能障害を回復させるための治療を意味する。

[0069] 脳局所損傷を有する患者の再生治療のために使用することができる細胞は、神経系細胞への分化能を有する細胞であればよく、例としては、間葉系幹細胞及び神経幹細胞等の多分化能を有する幹細胞、人工多能性幹細胞（ｉＰＳ細胞）、胚性幹細胞（ＥＳ細胞）、胚性腫瘍細胞（ＥＣ細胞）及び胚性生殖幹細胞（ＥＧ細胞）等の多能性幹細胞を挙げることができる。本開示において、治療のために好ましく用いられる細胞は、間葉系幹細胞、特に骨髄間葉系幹細胞（BMSC、骨髄幹細胞ともいう）である。

[0070] 上で例示された細胞は、移植された細胞自身の神経系細胞への分化（trans differentiation）によって、及び移植された細胞からの分泌物中に含まれるサイトカイン、栄養因子、エクソソーム等による患者自身の神経幹細胞の賦活化や神経修復促進（nursingeffect）によって、治療効果をもたらすものと考えられている。したがって、上で例示された細胞の分泌物、例えば当該細胞由来のエクソソームや細胞培養上清等もまた、本開示における治療のために用いることができる。

[0071] 上記の細胞及びその分泌物は、患者自身又は他者から分離された生体試料を用いて、公知の方法によって調製することができる。多分化能を有する幹

細胞は、多能性幹細胞を分化誘導して得たものであってもよい。

[0072] また、上記の細胞及びその分泌物の投与量や投与経路は、これらに関する公知の投薬レジメンを参照して、当業者により適宜設定される。例えば、細胞は、静脈内投与や動脈内投与等の全身投与によって患者体重1kgあたり10^4～10^9個、好ましくは10^5～10^8個が、脳内直接投与や髄腔内投与等の局所投与によって患者体重1kgあたり10^2～10^9個、好ましくは10^4～10^6個が、１回又は複数回に分けて患者に投与され得る。

[0073] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも１つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「２つの値」の「範囲内」と明記した場合、その範囲には２つの値自体も含む。

[0074] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0075] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0076] （実施例１：ＤＴＩによる運動機能の状態の評価）

北海道大学病院治験審査委員会の承認を受け、以下の研究を実施した。

（１）対象患者

脳梗塞急性期（発症早期）の患者であって、同意取得時における年齢が20歳以上、80歳未満である；同意取得時において脳梗塞発症後14日以内である；内頚動脈灌流域に生じた脳梗塞である；脳梗塞発症前のmRSが0又は1である；脳梗塞による中等～重度の神経症状（NIHSS（NationalInstitutes of Heal

th Stroke Scale）：≧6）を有する（ただしNIHSSの「5.上肢の運動」と「6.下肢の運動」項目において総計6点以上であること）という5つの基準を満たし、所定の除外基準に抵触せず、かつ本研究に同意が得られた患者6名を対象とした。患者6名中5名は、出血性梗塞、すなわち脳出血を伴った脳梗塞の患者であった。

[0077] （２）骨髄幹細胞の調製及び投与

症例登録後、速やかに患者の骨髄を採取し、北海道大学病院臨床研究開発センター細胞プロセッシング室において細胞培養および骨髄幹細胞の調製を施行した。調製した骨髄幹細胞（2000万個又は5000万個／患者）を、骨髄採取の3～5週後に患者の脳内に直接投与した。

[0078] （３）運動機能評価

患者の運動機能は、Bathel Index（BI）、Fugl-Meyer Assessment（FMA)を用いて評価した。これらの指標は日本脳卒中学会の出している脳卒中治療ガイドライン2015の脳卒中リハビリテーション評価の項で用いる様に勧められているものである。運動機能評価は、症例登録時（脳梗塞後14日目）、細胞投与7日前（脳梗塞後平均50日）、細胞投与後1ヶ月、細胞投与後3ヶ月、細胞投与後6ヶ月、細胞投与後12ヶ月の時点で行った。急性期治療がほぼ終了した亜急性期（脳梗塞発症から10日～50日、以下亜急性期）のBI及びFMAの評点を、細胞投与後12ヶ月（本申請の時点で12ヶ月に至っていない患者（女E及び女F）は6ヶ月、以下慢性期）のBI及びFMAの評点から減算したΔBI及びΔFMAを運動機能回復度とした。

[0079] （４）DTI撮影

それぞれの患者について、亜急性期及び慢性期に相当する時期に、脳のDTI画像を撮影した。撮影はMRI装置（3T Achieva TX (Philips Medical Systems)）をデフォルトの設定（b=0, 1000 s mm^{-2}, TR/TE = 5032/ 85 msec, NEX = 1, voxel size =3 x 3 x3 mm^3, no. of slices = 43, 32 diffusion gradient directions）で用いて行った。

[0080] （５）画像解析

MRI装置に付属の画像解析ソフトウェア（MRFiber Trak, Extended MR Work Space version 2.6.3.4）を用いて、minimal FAを0.15から0.18に、maximum angle changeを25°に変更した以外はデフォルトの設定を用いてDTI画像を解析した。

[0081] 左右それぞれの半球ごとに中心前回、内包後脚及び橋のうちの１箇所、２箇所又は全てにROIを設定してFAを算出し、さらに梗塞半球側ROIのFAを対応する非梗塞半球側ROIのFAで除算してrFAを算出した。中心前回へのROIの設定は、解剖学的位置に基づいて行った。内包後脚及び橋それぞれへのROIの設定は、解剖学的位置に加えて、拡散テンソルトラクトグラフィ（DTT）解析によりカラーマップ上に表示された皮質脊髄路に相当する部位（Z軸（頭尾）方向にFAが大きくなっている部位）を含むように行った。DTT解析において、Minimumfiber lengthは10 mmとした。

[0082] （６）結果

患者背景及びDTI撮影時期を含めた運動機能評価結果を表１に示す。また、算出されたFA及びrFAを表２~４に、rFAと運動機能回復度ΔBIとをプロットした散布図を図６～８に、rFAと運動機能回復度ΔFMAとをプロットした散布図を図９～１１に示す。表中の「－」は、閾値を超えるFAが算出されなかったことを示す。

[0083] ROIを中心前回のみに設定した場合、rFAとΔBIとの間に相関が認められた（相関係数：亜急性期R^2=0.82、慢性期R^2＝0.77）のに対し、ROIを内包後脚又は橋のみに設定した場合は相関は認められなかった（R^2=0.05-0.23）。また、ROIを中心前回、内包後脚及び橋のうちのいずれか２箇所又は３箇所に設定した場合にも相関は認められなかった（R^2=0.05-0.09、ただしROIを内包後脚と橋の2カ所に設定した場合には0.78と逆相関を示したが、rFA値の変動が小さいため実際の患者の回復を予測することは不可能だと判断した）。

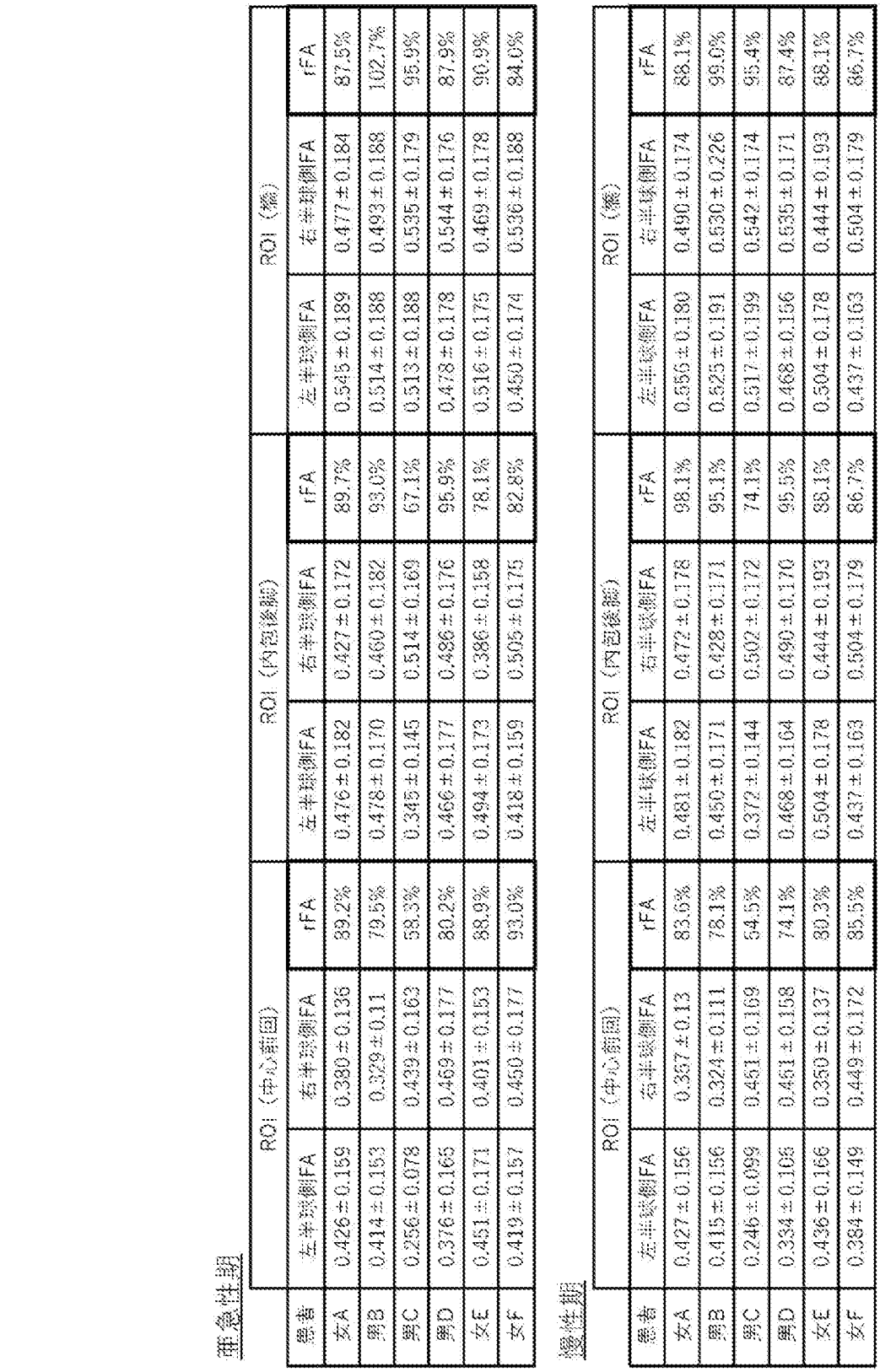
[0084] また同様にROIを中心前回のみに設定した場合のみrFAとΔFMAとの間にも相関が認められた（相関係数：亜急性期R^2=0.60、慢性期R^2＝0.67）のに対し、ROIを内包後脚又は橋のみに設定した場合は相関は認められなかった（R^2=0.00-

0.29）。また、ROIを中心前回、内包後脚及び橋のうちのいずれか２箇所又は３箇所に設定した場合にも相関は認められなかった（R^2=0.05-0.30）

[表1]

患者	年齢	損傷半球	出血性梗塞（脳出血）	DTI撮影時の発症後日数（亜急性期）	DTI撮影時の発症後日数（慢性期）	ΔBI	ΔFMA
女A	70代	右	×	14日	410日	30	-3
男B	60代	右	○	46日	410日	30	17
男C	50代	左	○	10日	387日	5	-27
男D	60代	左	○	14日	395日	20	-7
女E	60代	右	○	14日	227日	45	14
女F	60代	左	○	15日	242日	50	11

[表2]



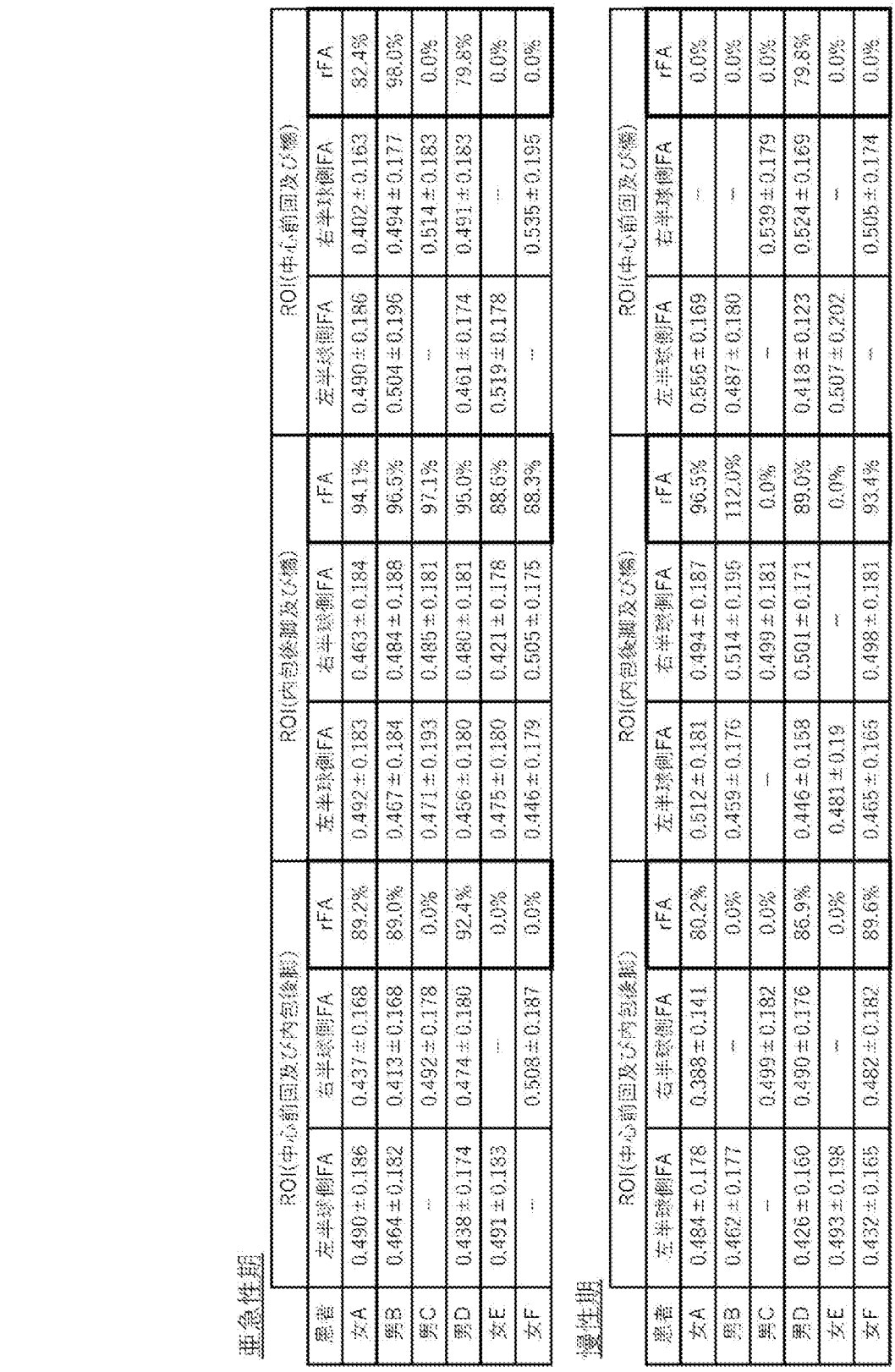
亜急性期

患者	ROI（中心前回）			ROI（内包後脚）			ROI（視）		
	左半球側FA	右半球側FA	rFA	左半球側FA	右半球側FA	rFA	左半球側FA	右半球側FA	rFA
女A	0.426±0.159	0.380±0.136	89.2%	0.476±0.182	0.427±0.172	89.7%	0.545±0.189	0.477±0.184	87.5%
男B	0.414±0.153	0.329±0.11	79.5%	0.478±0.170	0.460±0.182	93.0%	0.514±0.188	0.493±0.188	102.7%
男C	0.256±0.078	0.439±0.163	58.3%	0.345±0.145	0.514±0.169	67.1%	0.513±0.188	0.535±0.179	95.9%
男D	0.376±0.165	0.469±0.177	80.2%	0.466±0.177	0.486±0.176	96.9%	0.478±0.178	0.544±0.176	87.9%
女E	0.451±0.171	0.401±0.153	88.9%	0.494±0.173	0.386±0.158	78.1%	0.516±0.175	0.469±0.178	90.9%
女F	0.419±0.157	0.450±0.177	93.0%	0.418±0.159	0.505±0.175	82.8%	0.460±0.174	0.536±0.188	84.0%

慢性期

患者	ROI（中心前回）			ROI（内包後脚）			ROI（視）		
	左半球側FA	右半球側FA	rFA	左半球側FA	右半球側FA	rFA	左半球側FA	右半球側FA	rFA
女A	0.427±0.156	0.357±0.13	83.6%	0.481±0.182	0.472±0.178	98.1%	0.555±0.180	0.490±0.174	88.1%
男B	0.415±0.156	0.324±0.111	78.1%	0.450±0.171	0.428±0.171	95.1%	0.525±0.191	0.530±0.226	99.0%
男C	0.246±0.099	0.451±0.169	54.5%	0.372±0.144	0.502±0.172	74.1%	0.517±0.199	0.542±0.174	95.4%
男D	0.334±0.108	0.461±0.158	74.1%	0.468±0.164	0.490±0.170	95.5%	0.468±0.166	0.535±0.171	87.4%
女E	0.436±0.166	0.350±0.137	80.3%	0.504±0.178	0.444±0.193	88.1%	0.504±0.178	0.444±0.193	88.1%
女F	0.384±0.149	0.449±0.172	85.5%	0.437±0.163	0.504±0.179	86.7%	0.437±0.163	0.504±0.179	86.7%

[表3]



急性期

	ROI(中心前回及び内包後脚)			ROI(内包後脚及び縁)			ROI(中心前回及び縁)		
患者	左半球側FA	右半球側FA	rFA	左半球側FA	右半球側FA	rFA	左半球側FA	右半球側FA	rFA
女A	0.490±0.186	0.437±0.168	89.2%	0.492±0.183	0.463±0.184	94.1%	0.490±0.186	0.402±0.163	82.4%
男B	0.464±0.182	0.413±0.168	89.0%	0.467±0.184	0.484±0.188	96.5%	0.504±0.196	0.494±0.177	98.0%
男C	--	0.492±0.178	0.0%	0.471±0.193	0.485±0.181	97.1%	--	0.514±0.183	0.0%
男D	0.438±0.174	0.474±0.180	92.4%	0.456±0.180	0.480±0.181	95.0%	0.461±0.174	0.491±0.183	79.8%
女E	0.491±0.183	--	0.0%	0.475±0.180	0.421±0.178	88.6%	0.519±0.178	--	0.0%
女F	--	0.508±0.187	0.0%	0.446±0.179	0.505±0.175	68.3%	--	0.535±0.195	0.0%

慢性期

	ROI(中心前回及び内包後脚)			ROI(内包後脚及び縁)			ROI(中心前回及び縁)		
患者	左半球側FA	右半球側FA	rFA	左半球側FA	右半球側FA	rFA	左半球側FA	右半球側FA	rFA
女A	0.484±0.178	0.388±0.141	80.2%	0.512±0.181	0.494±0.187	96.5%	0.656±0.169	--	0.0%
男B	0.462±0.177	--	0.0%	0.459±0.176	0.514±0.195	112.0%	0.487±0.180	--	0.0%
男C	--	0.499±0.182	0.0%	--	0.499±0.181	0.0%	--	0.539±0.179	0.0%
男D	0.426±0.160	0.490±0.176	86.9%	0.446±0.158	0.501±0.171	89.0%	0.418±0.123	0.524±0.169	79.8%
女E	0.493±0.198	--	0.0%	0.481±0.19	--	0.0%	0.507±0.202	--	0.0%
女F	0.432±0.165	0.482±0.182	89.6%	0.465±0.165	0.498±0.181	93.4%	--	0.505±0.174	0.0%

[表4]

亜急性期

	ROI(中心前回、内包後脚及び橋)		
患者	左半球側FA	右半球側FA	rFA
女A	0.536±0.187	0.402±0.162	75.0%
男B	0.501±0.193	—	0.0%
男C	—	0.502±0.177	0.0%
男D	0.454±0.170	0.488±0.183	93.0%
女E	0.499±0.183	—	0.0%
女F	—	0.536±0.198	0.0%

慢性期

	ROI(中心前回、内包後脚及び橋)		
患者	左半球側FA	右半球側FA	rFA
女A	0.560±0.166	—	0.0%
男B	0.499±0.188	—	0.0%
男C	—	0.535±0.180	0.0%
男D	0.419±0.129	0.522±0.169	80.3%
女E	0.509±0.200	—	0.0%
女F	—	0.516±0.183	0.0%

[0085] （実施例２：ＤＫＩによる運動機能の状態の評価）

脳梗塞患者における細胞投与治療効果を、高精度かつ測定者の経験等に依存せずに予測可能な拡散画像の指数を得るために拡散尖度画像（ＤＫＩ）法を用いた。本実施例では、拡散尖度画像（ＤＫＩ）法による主な指数のマップを作成し、標準脳に変換した後、両側中心前回と内包後脚の各々の値を測定した。

[0086] 3TMRI装置 (AchievaTX, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) より取得した拡散画像データ (TR/TE= 5032/85 msec, voxel size = 3 x 3 x 3 mm^3, plane = axial, no. of slices =43, interslice gap = 0 mm, b= 0, 1000, 2000 sec mm^{-2}, NSA =1, MPGdirections = 32) から、主なDKI指数であるmean kurtosis (MK), axial kurtosis (AK), radialkurtosis (RK), fractional anisotropy (FA), kurtosis fractional anisotropy(KFA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD) を

ボクセル毎に算出した(DKE2.6, MUSC Center for Biomedical Imaging, South Carolina, USA)。次に、SPM12(Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London, UK）を用いて標準脳に変換した。各患者の解剖画像（本検討では3D-SSFP画像）を用いたセグメンテーションにて脳実質以外の領域を取り除いた。IBASPMアトラス（http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm）及びJHUwhite-matter tractographyアトラス(http://cmrm.med.jhmi.edu/）による、皮質脊髄路の走行部位である、左右中心前回にROIを用いて、これら部位の主なDKI指数を測定した。細胞投与前の時点（脳梗塞発症後10-47日、平均=19.0±13.8日）の病変側と健常側のDKI指数の比（病変/健常）を計算し、機能回復の程度を示すBarthel index (BI)、modifiedRankin Scale (mRS)、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS),functional independence measure (FIM)の変化（細胞投与１年後－細胞投与前）との相関を評価した（図１２）。脳梗塞発症からMRI撮像までの日数を抑制変数とした。

[0087] 細胞投与前の拡散画像データと機能回復程度との相関を表５に示す。

[表5]

指数		FA
ROI		中心前回
NIHSS	r	-0.23
	P	0.70
mRS	r	**-0.89**
	P	**0.04**
FIM	r	0.75
	P	0.14
BI	r	0.58
	P	0.30

[0088] 細胞投与前の拡散画像データから得られた病変側と健常側の中心前回のFAの比（r=-0.89, P=0.04）はmRSの変化と有意な負の相関を示した（図１３）

。脳梗塞に伴ったFAの低下の度合が機能回復を反映していると思われる。図１３から、0.1以上のmRSの変化が得られるためには病変側と健常側の中心前回のFAは0.84以上になる必要があることがわかった。機能回復の程度の異なる症例のFAの左右差を図１４Ａおよび図１４Ｂに示した。

[0089] 以上の結果、細胞投与前のＤＫＩ指数の病変側と健常側の比は機能回復の程度と強い相関を示すことがわかった。

[0090] （実施例３：ＤＴＩによるＢＩおよびＦＭＡ以外の指標での運動機能の状態の評価）

本実施例においては、ＢＩおよびＦＭＡ以外の指標（modified Rankin Scale (mRS)、National Institute of Health StrokeScale (NIHSS), functional independence measure (FIM)）を用いて運動機能との相関を評価した。運動機能評価は、症例登録時（脳梗塞後14日目）、細胞投与7日前（脳梗塞後平均50日）、細胞投与後1年の時点で行った。結果を表６に示す。

[表6]

DTI FA値		発症14日後	投与7日前（発症2か月）	投与後1年
		中心前回	中心前回	中心前回
NIHSS	r	0.056	0.077	0.447
	p	0.91	0.87	0.31
mRS	r	0.144	0.204	0.403
	p	0.92	0.66	0.37
FIM	r	0.500	0.354	0.734
	p	0.25	0.44	0.06
BI	r	0.613	0.476	0.79
	p	0.14	0.28	0.03

[0091] この結果からも、中心前回にのみＲＯＩを置いた場合のＦＡ値と運動機能改善には相関が認められた（発症１４日後の中心前回ＲＯＩのＦＡ値とＢＩの改善度、投与後１年の中心前回ＲＯＩのＦＡ値とＦＩＭ改善度・ＢＩ改善度）。

[0092] （注記）

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。本願は、日本国特許庁に２０１９年９月３０日に出願された特願２０１９－１８１０５１に対して優先権主張をするものであり、その内容はその全体があたかも本願の内容を構成するのと同様に参考として援用される。

産業上の利用可能性

[0093] 本開示は、中枢神経疾患の治療や診断等の産業において有用である。本開示は、再生医療や細胞医薬の開発等の分野において利用可能である。

符号の説明

[0094] 1 MRI装置

10 核磁気共鳴撮像部

20 コンピュータ

21 インターフェース部

22 入力部

23 記憶部

231 エコーデータ記憶部

232 再構成画像記憶部

233 DTI画像記憶部

234 参照情報記憶部

24 演算部

241 画像生成部

241a 画像再構成部

241b DTI画像生成部

242 画像解析部

242a 関心領域設定部

242b FA算出部

242c rFA算出部

242d 回復予測演算部

25 出力部

26 制御部

請求の範囲

[請求項1] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得るステップと、

前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行うステップと

を含む、前記患者の運動機能の状態を評価する方法。

[請求項2] 前記生理指標値が、拡散テンソル画像（ＤＴＩ）法または拡散尖度画像（ＤＫＩ）法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、請求項１に記載の方法。

[請求項3] 前記生理指標値が、ＦＡ（fractional anisotropy）値を含む、請求項１または２に記載の方法。

[請求項4] 前記関心領域が脳の中心前回に設定される、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。

[請求項5] 前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。

[請求項6] 前記対照生理指標値が、前記患者の脳の非損傷半球側の外側表面領域を関心領域として得られる、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。

[請求項7] 前記演算を行うステップが、前記生理指標値／前記対照生理指標値で表される値を算出する、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。

[請求項8] 前記演算を行うステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。

[請求項9] 前記演算を行うステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再

生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。

[請求項10] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムであって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップと

を含む、プログラム。

[請求項11] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムを格納する記録媒体であって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップと

を含む、記録媒体。

[請求項12] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価するシステムであって、

前記患者の脳の損傷半球側の外側表面領域を関心領域とした生理指標値を得る手段と、

前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う手段と

を含む、システム。

[請求項13] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の拡散強調画像に

おいて、損傷半球側の外側表面領域を第１関心領域として、及び非損傷半球側の外側表面領域を第２関心領域として設定する関心領域設定部と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部と

を備えることを特徴とする、画像解析装置。

[請求項14] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳を撮像する核磁気共鳴撮像部と、

核磁気共鳴撮像部が取得したエコーデータから拡散強調画像を生成する画像生成部と、

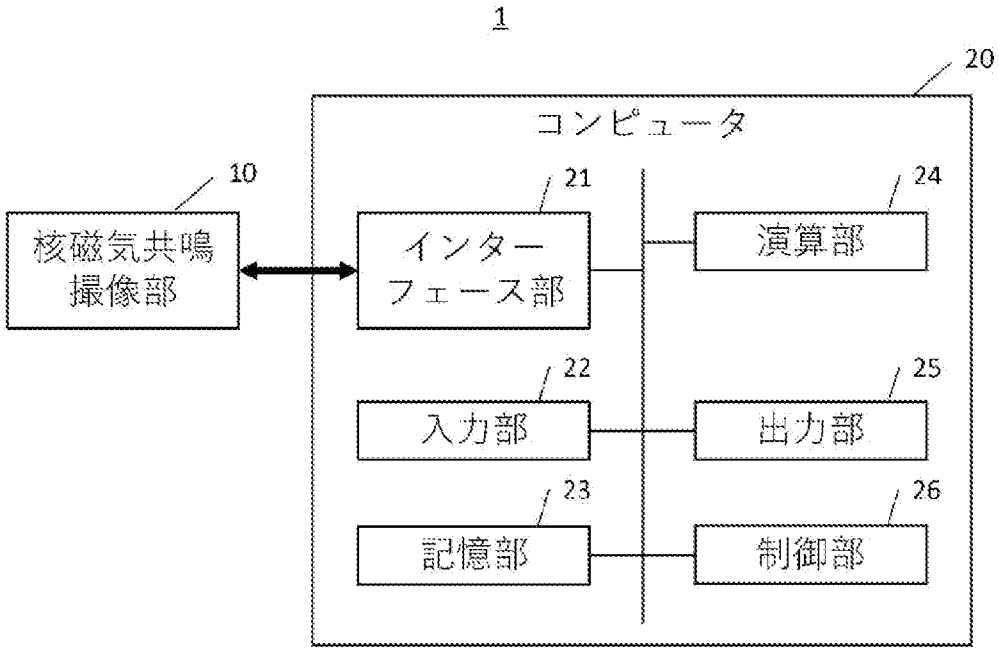
拡散強調画像において、損傷半球側の外側表面領域を第１関心領域として、及び非損傷半球側の外側表面領域を第２関心領域として設定する関心領域設定部と、

第１関心領域及び第２関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

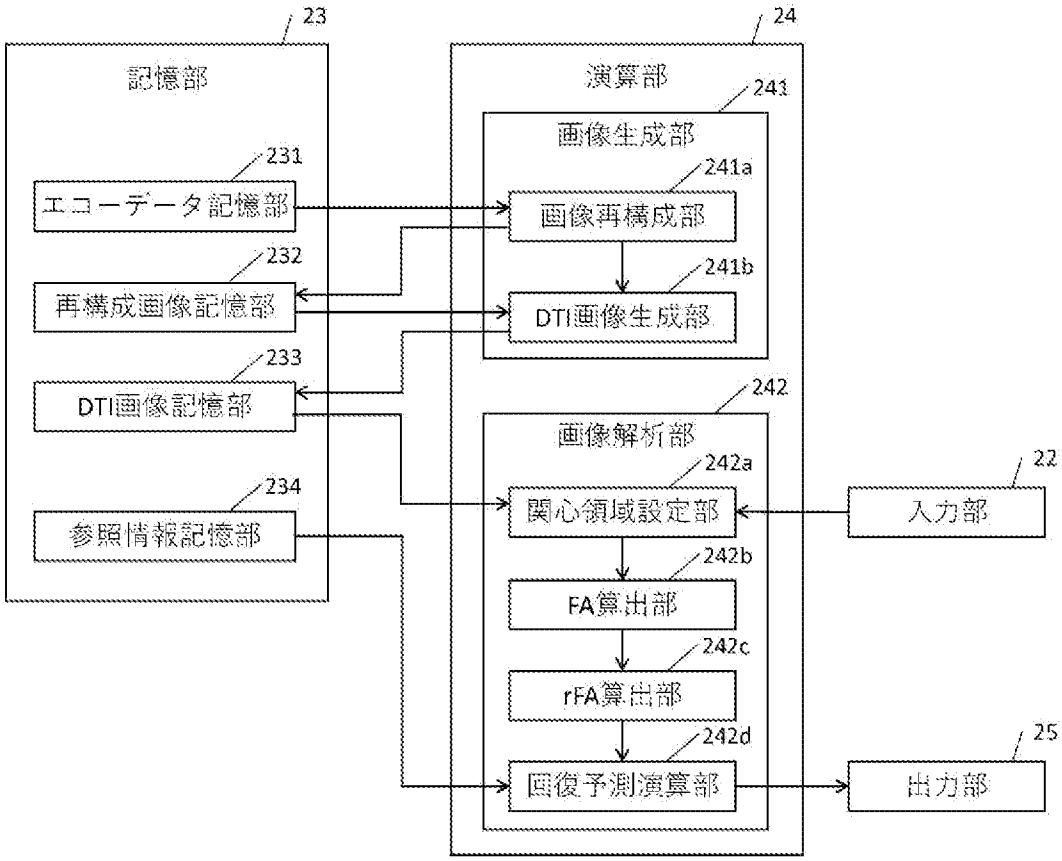
損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部と

を備えることを特徴とする、ＭＲＩ装置。

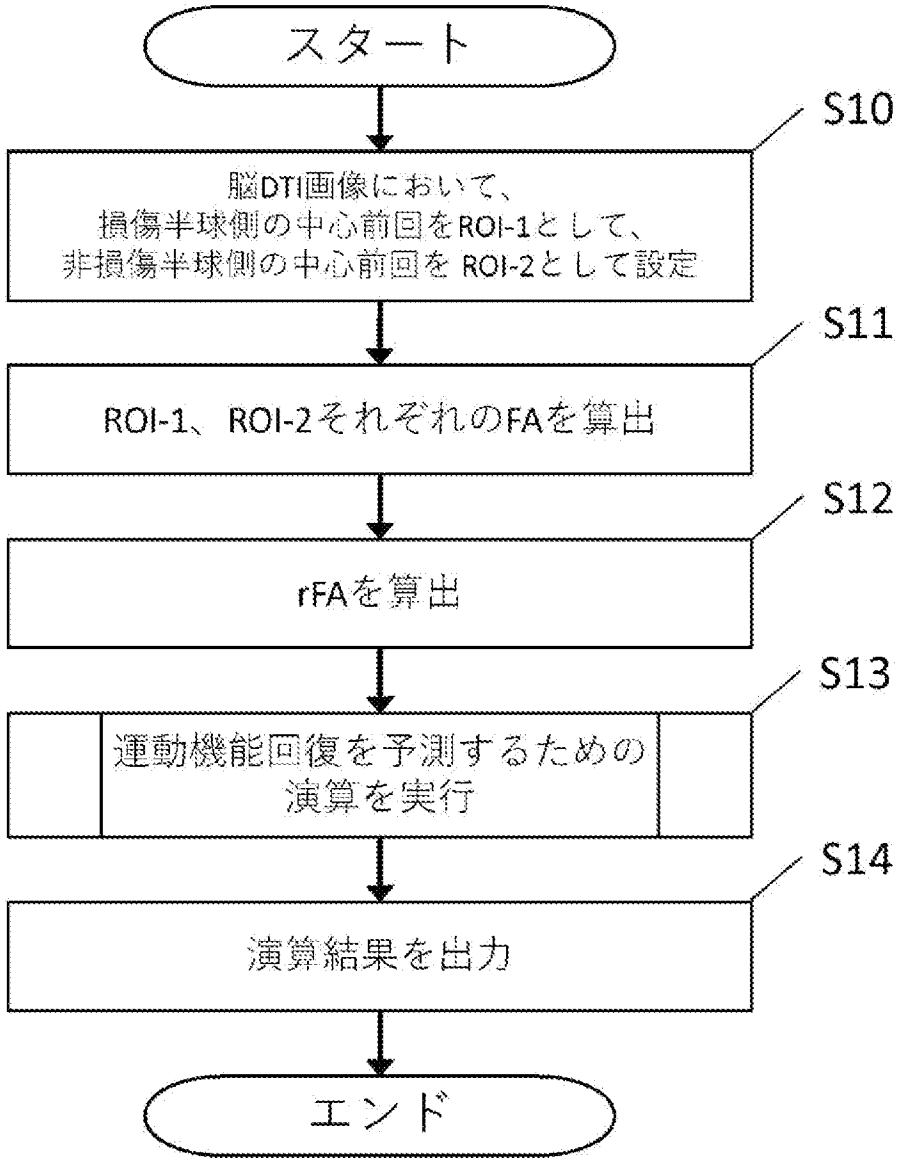
[図1]


1
20
コンピュータ
10
核磁気共鳴
撮像部
21
インター
フェース部
24
演算部
22
入力部
25
出力部
23
記憶部
26
制御部

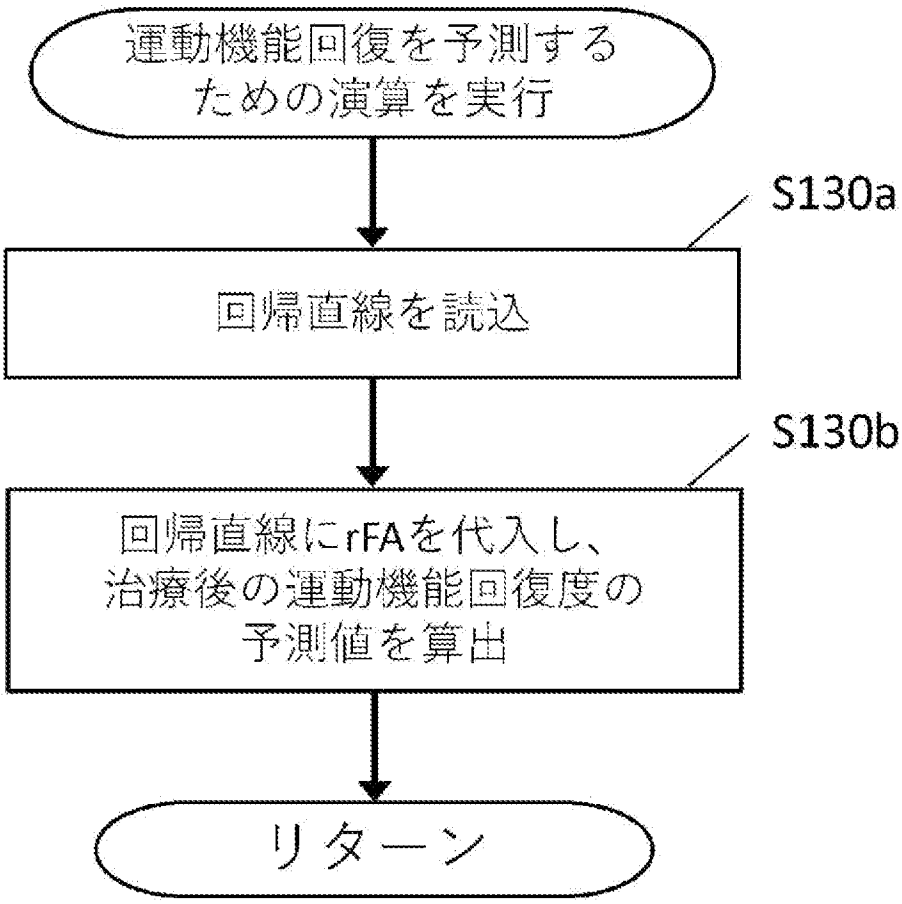
[図2]


23
記憶部
231
エコーデータ記憶部
232
再構成画像記憶部
233
DTI画像記憶部
234
参照情報記憶部
24
演算部
241
画像生成部
241a
画像再構成部
241b
DTI画像生成部
242
画像解析部
242a
関心領域設定部
242b
FA算出部
242c
rFA算出部
242d
回復予測演算部
22
入力部
25
出力部

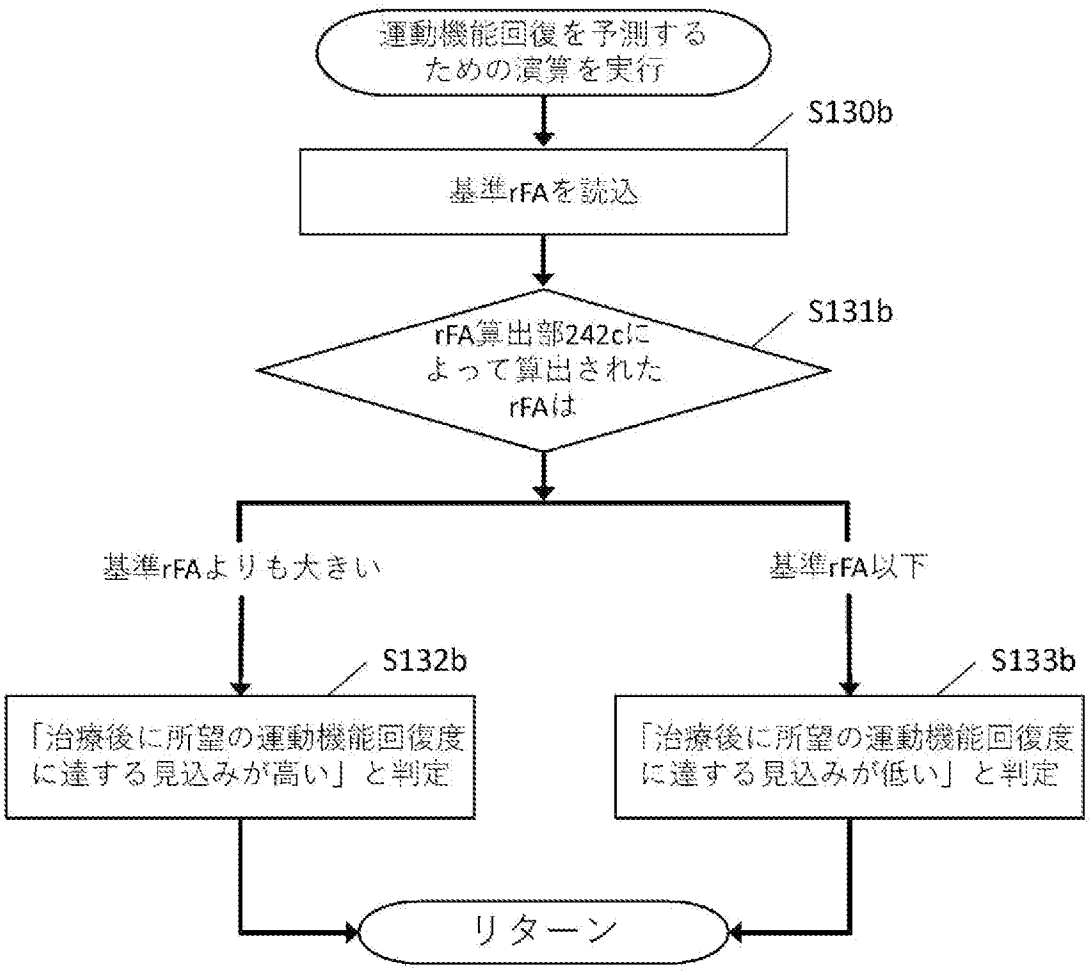
[図3]


スタート
S10
脳DTI画像において、
損傷半球側の中心前回をROI-1として、
非損傷半球側の中心前回を ROI-2として設定
S11
ROI-1、ROI-2それぞれのFAを算出
S12
rFAを算出
S13
運動機能回復を予測するための
演算を実行
S14
演算結果を出力
エンド

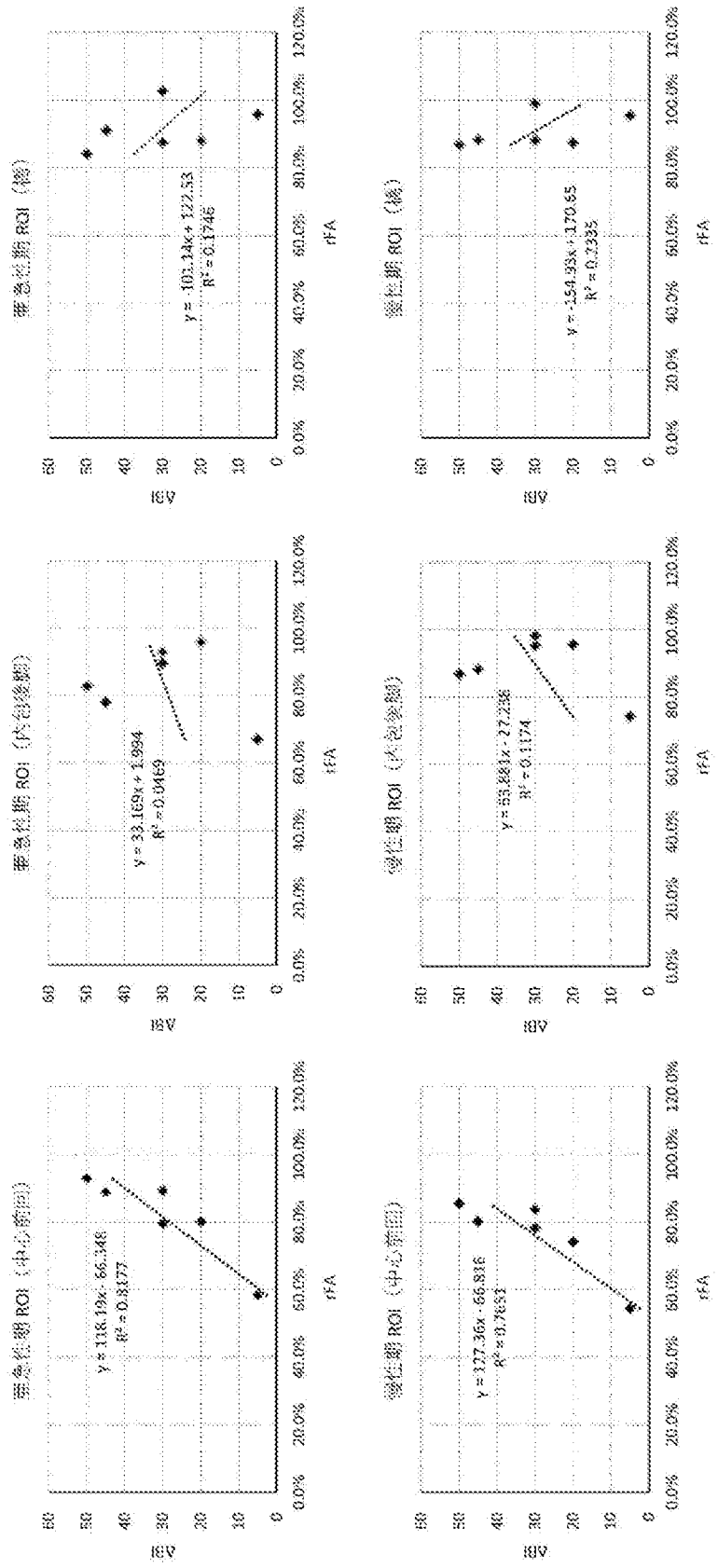
[図4]


運動機能回復を予測する
ための演算を実行
S130a
回帰直線を読込
S130b
回帰直線にrFAを代入し、
治療後の運動機能回復度の
予測値を算出
リターン

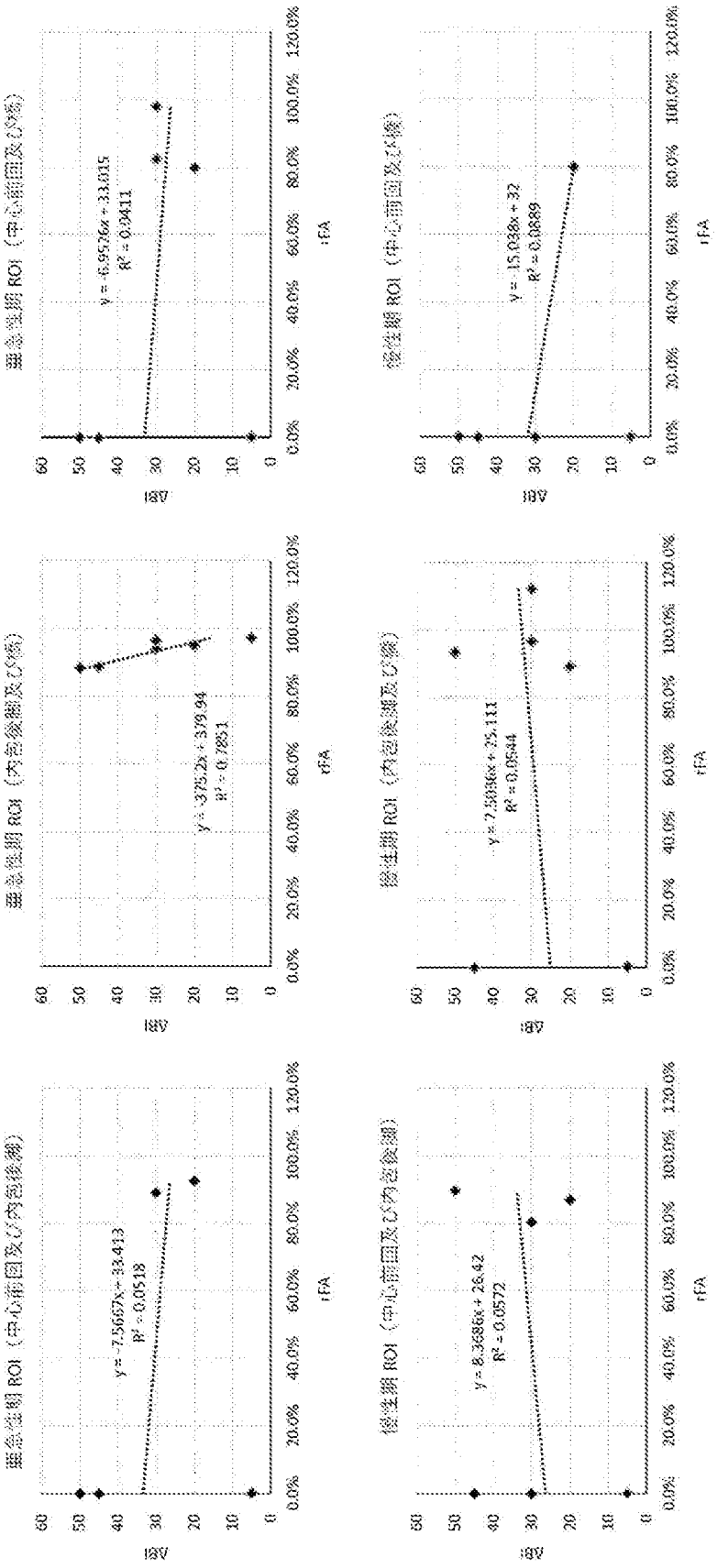
[図5]


運動機能回復を予測するための演算を実行
S130b
基準rFAを読込
S131b
rFA算出部242cによって算出されたrFAは
基準rFAよりも大きい
基準rFA以下
S132b
「治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みが高い」と判定
S133b
「治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みが低い」と判定
リターン

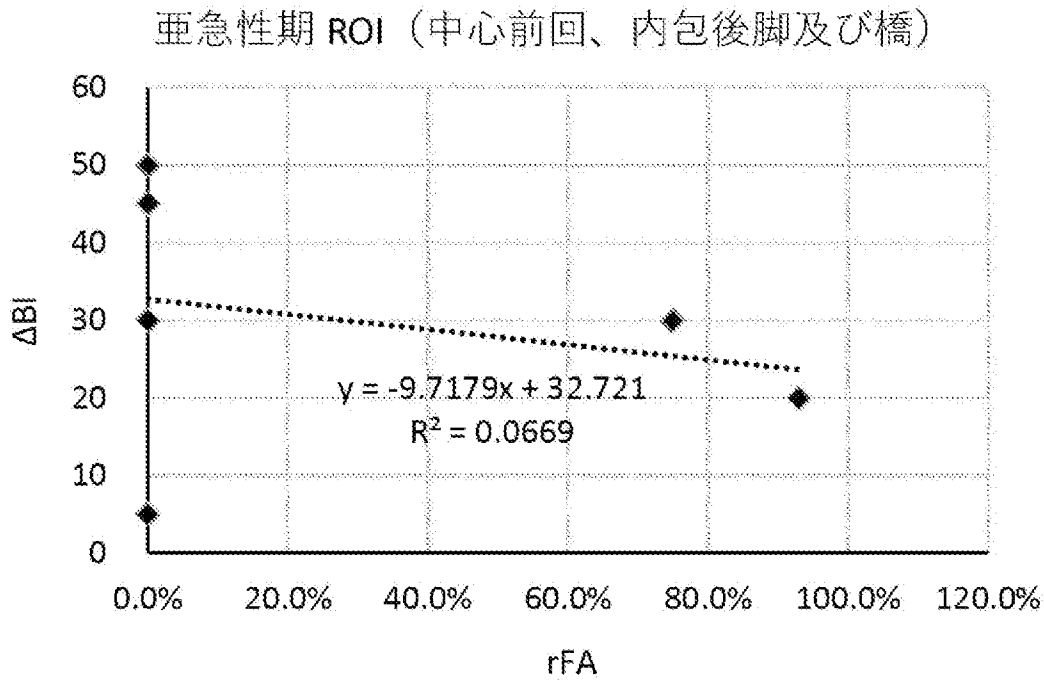
[図6]

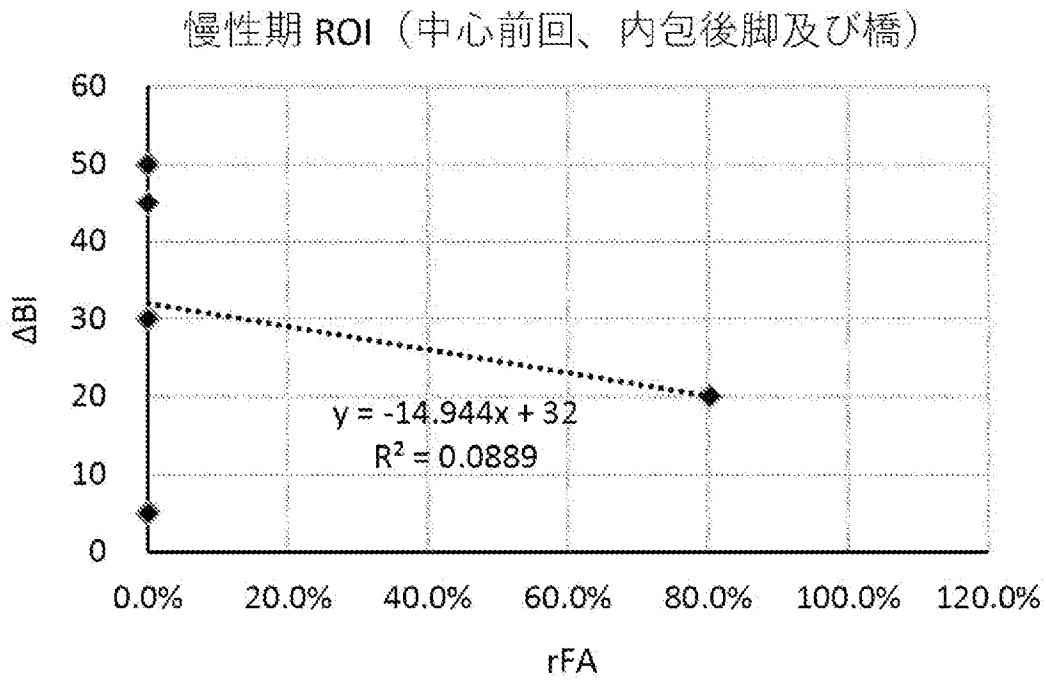

腰急性期 ROI（後）
y = -101.14x + 122.53
R² = 0.1746
腰急性期 ROI（内包後脚）
y = 33.169x + 1.994
R² = 0.0469
腰急性期 ROI（中心前回）
y = 118.19x - 66.348
R² = 0.8177
腰慢性期 ROI（後）
y = -154.93x + 170.65
R² = 0.2335
腰慢性期 ROI（内包後脚）
y = 53.881x - 27.236
R² = 0.1174
腰慢性期 ROI（中心前回）
y = 127.36x - 66.816
R² = 0.7853
ΔSI
rFA
0.0%
20.0%
40.0%
60.0%
80.0%
100.0%
120.0%
0
10
20
30
40
50
60

[図7]

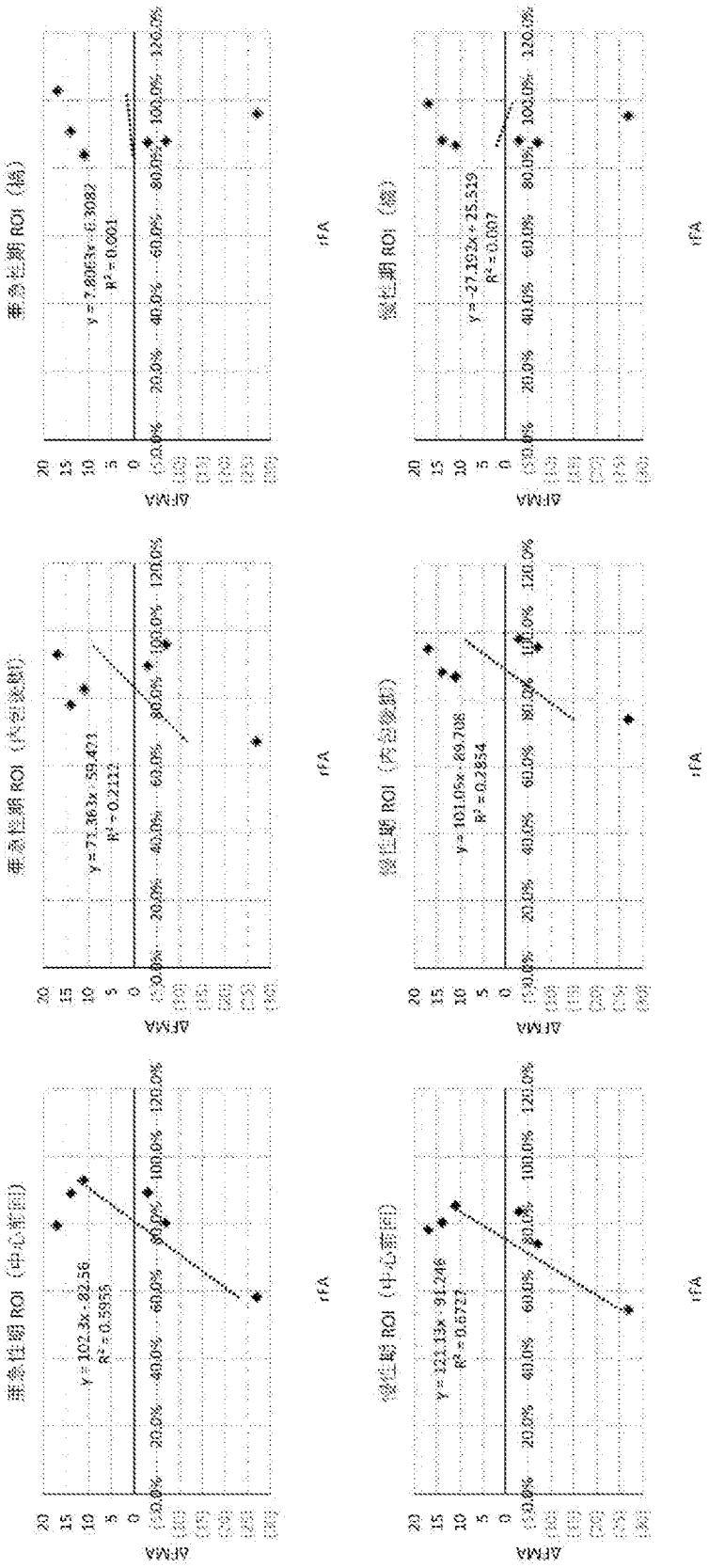

亜急性期 ROI（中心前回及び後）
y = -6.9576x + 33.015
R² = 0.0411
亜急性期 ROI（内包後脚及び後）
y = -375.2x + 379.94
R² = 0.7851
亜急性期 ROI（中心前回及び内包後脚）
y = -7.5657x + 33.413
R² = 0.0518
慢性期 ROI（中心前回及び後）
y = -15.038x + 32
R² = 0.8889
慢性期 ROI（内包後脚及び後）
y = 7.5836x + 25.111
R² = 0.0544
慢性期 ROI（中心前回及び内包後脚）
y = 8.3686x + 26.42
R² = 0.0572
ADC
rFA

[図8]

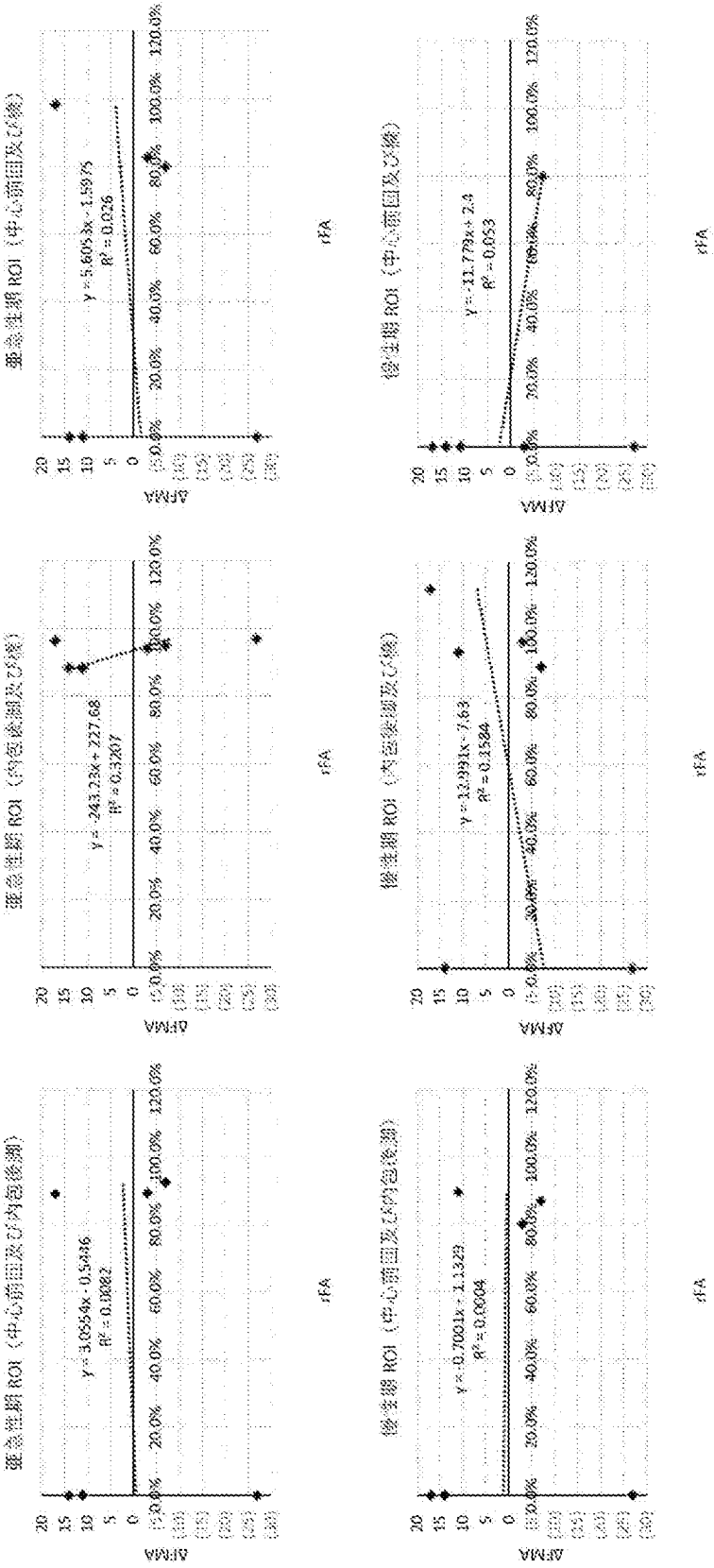

亜急性期 ROI（中心前回、内包後脚及び橋）
60
50
40
30
20
10
0
ΔBI
y = -9.7179x + 32.721
R² = 0.0669
0.0%
20.0%
40.0%
60.0%
80.0%
100.0%
120.0%
rFA


慢性期 ROI（中心前回、内包後脚及び橋）
60
50
40
30
20
10
0
ΔBI
y = -14.944x + 32
R² = 0.0889
0.0%
20.0%
40.0%
60.0%
80.0%
100.0%
120.0%
rFA

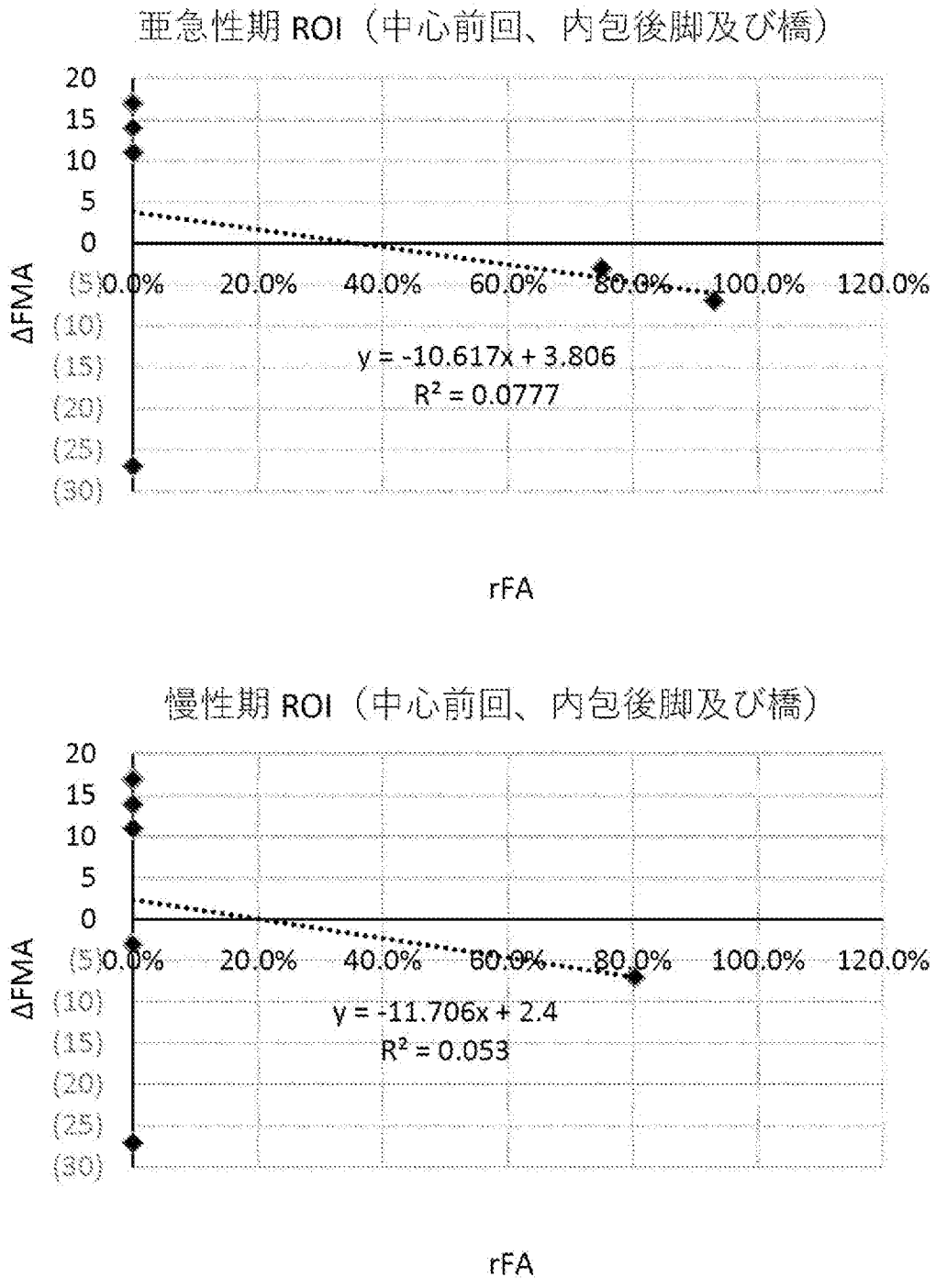
[図9]


急性期 ROI（橋）
y = 7.8063x - 6.3082
R² = 0.001
慢性期 ROI（橋）
y = -27.292x + 25.519
R² = 0.007
急性期 ROI（内包後脚）
y = 73.363x - 59.423
R² = 0.2112
慢性期 ROI（内包後脚）
y = 101.05x - 89.708
R² = 0.2854
急性期 ROI（中心前回）
y = 102.3x - 82.56
R² = 0.5955
慢性期 ROI（中心前回）
y = 121.13x - 94.246
R² = 0.6737
ΔFMA
rFA

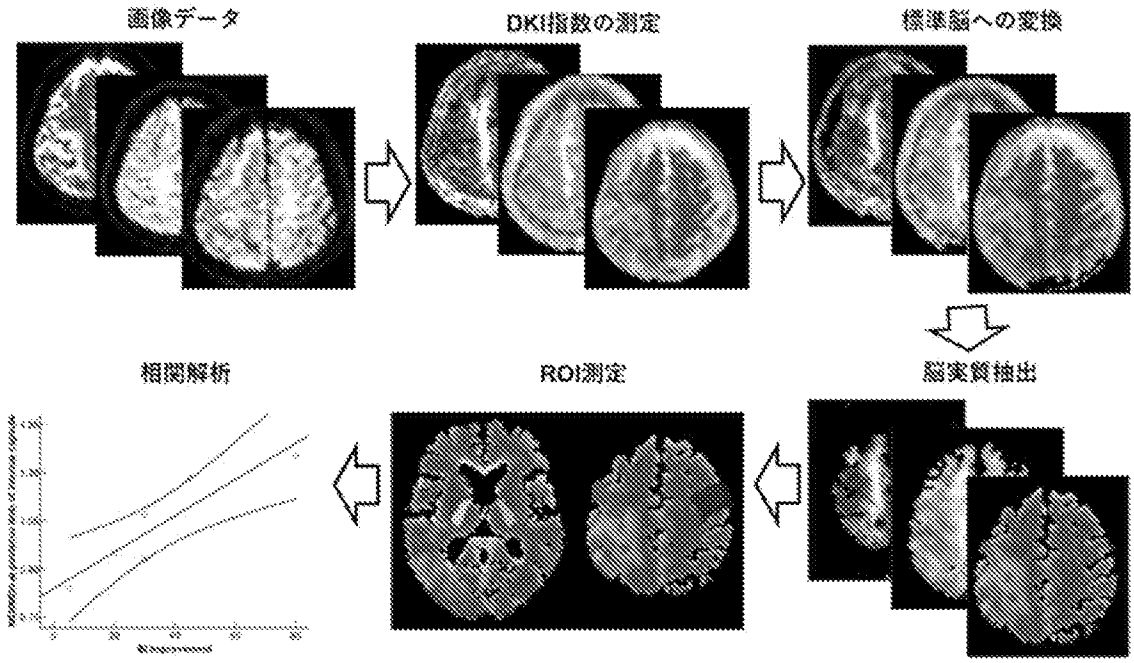
[図10]


亜急性期 ROI（中心前回及び内包後脚）
y = 3.0554x - 0.5446
R² = 0.1082
亜急性期 ROI（内包後脚及び淡蒼球）
y = -243.23x + 227.68
R² = 0.3207
亜急性期 ROI（中心前回及び淡蒼球）
y = 5.6053x - 1.5975
R² = 0.026
慢性期 ROI（中心前回及び内包後脚）
y = -0.7001x - 1.1329
R² = 0.0004
慢性期 ROI（内包後脚及び淡蒼球）
y = 12.991x - 7.63
R² = 0.1584
慢性期 ROI（中心前回及び淡蒼球）
y = -11.779x + 2.4
R² = 0.053
ΔFMA
rFA
0.0%
20.0%
40.0%
60.0%
80.0%
100.0%
120.0%

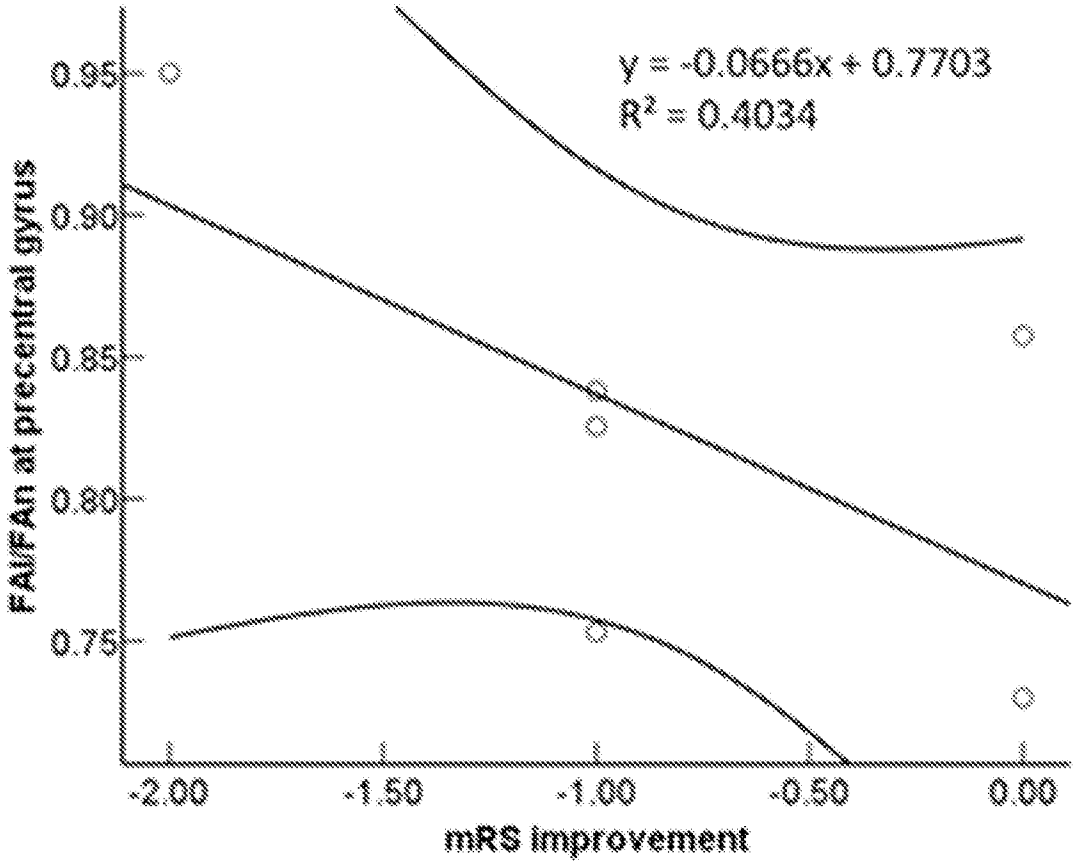
[図11]


亜急性期 ROI（中心前回、内包後脚及び橋）
20
15
10
5
0
(5)
(10)
(15)
(20)
(25)
(30)
0.0%
20.0%
40.0%
60.0%
80.0%
100.0%
120.0%
ΔFMA
y = -10.617x + 3.806
R² = 0.0777
rFA
慢性期 ROI（中心前回、内包後脚及び橋）
20
15
10
5
0
(5)
(10)
(15)
(20)
(25)
(30)
0.0%
20.0%
40.0%
60.0%
80.0%
100.0%
120.0%
ΔFMA
y = -11.706x + 2.4
R² = 0.053
rFA

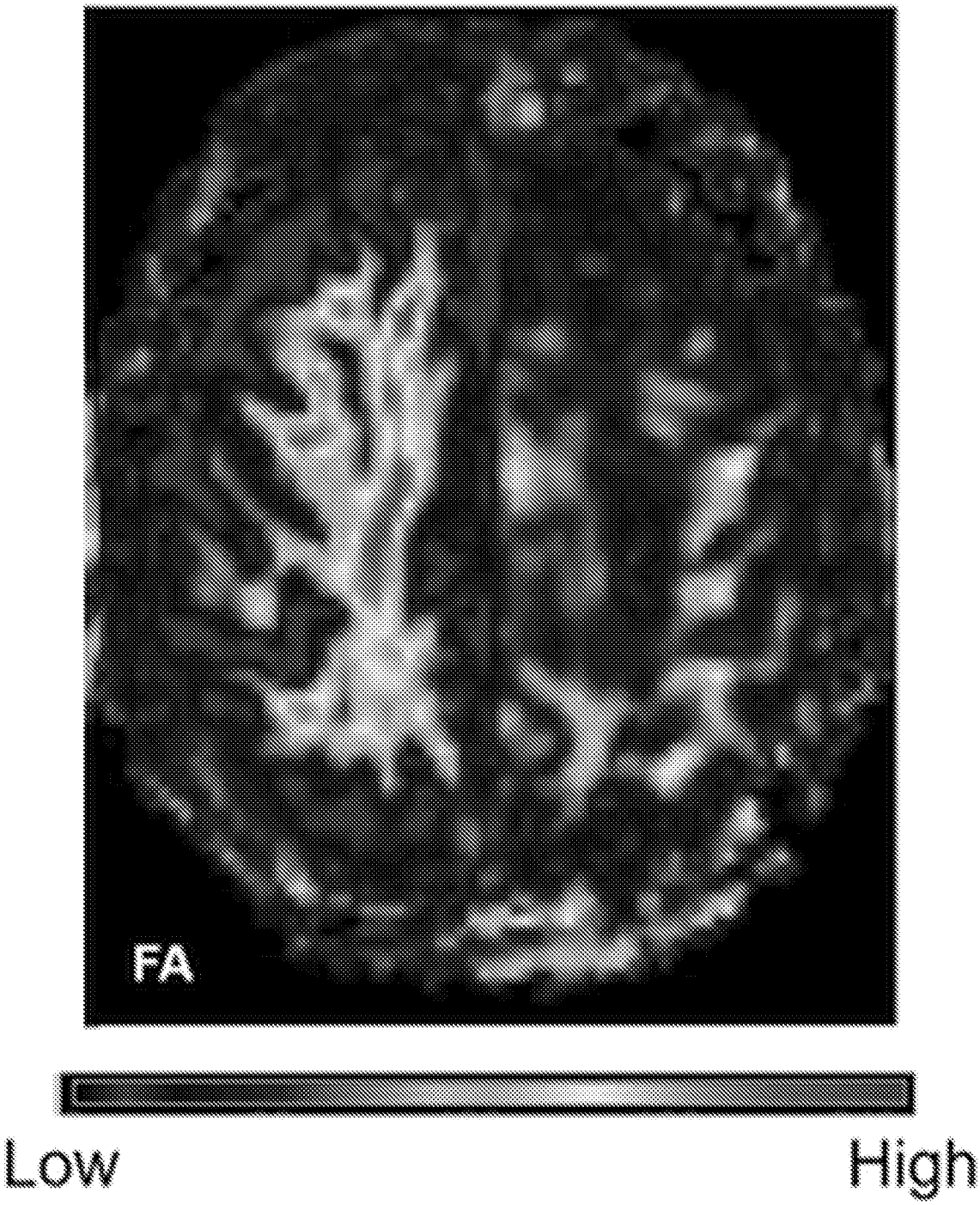
[図12]


画像データ
DKI指数の測定
標準脳への変換
脳実質抽出
ROI測定
相関解析

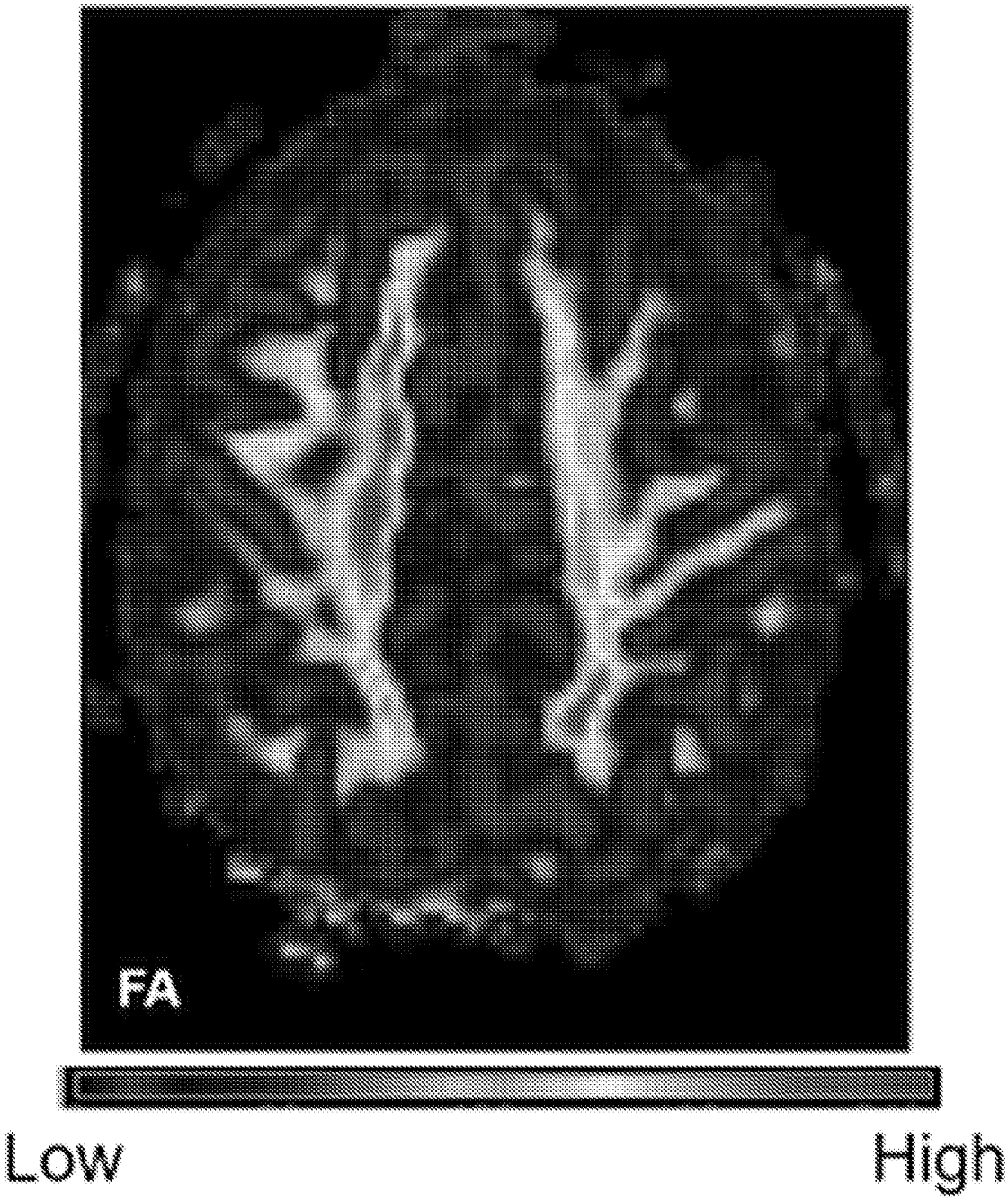
[図13]


y = -0.0666x + 0.7703
R² = 0.4034
FA/FAn at precentral gyrus
0.95
0.90
0.85
0.80
0.75
-2.00
-1.50
-1.00
-0.50
0.00
mRS improvement

[図14A]



[図14B]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/036854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G16H 30/00(2018.01)i; A61B 5/055(2006.01)i
FI: A61B5/055 380; A61B5/055 382; G16H30/00

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)
G16H30/00; A61B5/055

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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 2015-534844 A (ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS) 07 December 2015 (2015-12-07) paragraphs [0016]-[0076]	1-14
Y	JP 2008-510560 A (MOTORIKA LIMITED) 10 April 2008 (2008-04-10) paragraphs [0309]-[0313]	1-14
Y	JP 2011-143105 A (TOSHIBA CORP., TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION) 28 July 2011 (2011-07-28) paragraphs [0018]-[0027]	4
A		1-3, 5-14
A	US 2018/0168499 A1 (BERGOLD et al.) 21 June 2018 (2018-06-21) entire text, all drawings	1-14
A	JP 2011-139799 A (TOSHIBA CORP., TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION) 21 July 2011 (2011-07-21) entire text, all drawings	1-14

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 December 2020 (08.12.2020)	22 December 2020 (22.12.2020)

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/036854

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-132032 A (HITACHI, LTD., THE UNIVERSITY OF TOKYO) 12 June 2008 (2008-06-12) entire text, all drawings	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/036854

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2015-534844 A	07 Dec. 2015	US 2015/0379713 A1 paragraphs [0016]-[0097] WO 2014/060695 A2 FR 2996746 A1 CA 2888118 A1	
JP 2008-510560 A	10 Apr. 2008	US 2009/0221923 A1 paragraphs [0425]-[0429] WO 2006/021952 A2 CA 2584612 A1	
JP 2011-143105 A	28 Jul. 2011	(Family: none)	
US 2018/0168499 A1	21 Jun. 2018	WO 2016/197029 A1 entire text, all drawings	
JP 2011-139799 A	21 Jul. 2011	(Family: none)	
JP 2008-132032 A	12 Jun. 2008	US 2008/0122440 A1 entire text, all drawings	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/036854

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

G16H 30/00(2018.01)i; A61B 5/055(2006.01)i
FI: A61B5/055 380; A61B5/055 382; G16H30/00

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））

G16H30/00; A61B5/055

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	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2015-534844 A (アシスタンス ピュブリクーオピトー ドゥ パリ) 07.12.2015 (2015-12-07) 段落［００１６］－［００７６］	1-14
Y	JP 2008-510560 A (モトリカ リミテッド) 10.04.2008 (2008-04-10) 段落［０３０９］－［０３１３］	1-14
Y	JP 2011-143105 A (株式会社東芝、東芝メディカルシステムズ) 28.07.2011 (2011-07-28) 段落［００１８］－［００２７］	4
A		1-3,5-14
A	US 2018/0168499 A1 (BERGOLD et al.) 21.06.2018 (2018-06-21) 全文、全図	1-14
A	JP 2011-139799 A (株式会社東芝、東芝メディカルシステムズ株式会社) 21.07.2011 (2011-07-21) 全文、全図	1-14

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

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

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
08.12.2020	22.12.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
亀澤　智博 2U 4746
電話番号 03-3581-1101 内線 3292

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/036854

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2008-132032 A (株式会社日立製作所、国立大学法人東京大学) 12.06.2008 (2008-06-12) 全文、全図	1-14

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/036854

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2015-534844 A	07.12.2015	US 2015/0379713 A1 段落[0016]-[0097] WO 2014/060695 A2 FR 2996746 A1 CA 2888118 A1	
JP 2008-510560 A	10.04.2008	US 2009/0221928 A1 段落[0425]-[0429] WO 2006/021952 A2 CA 2584612 A1	
JP 2011-143105 A	28.07.2011	（ファミリーなし）	
US 2018/0168499 A1	21.06.2018	WO 2016/197029 A1 全文、全図	
JP 2011-139799 A	21.07.2011	（ファミリーなし）	
JP 2008-132032 A	12.06.2008	US 2008/0122440 A1 全文、全図	