

(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
2024年11月7日(07.11.2024)



(10) 国際公開番号
WO 2024/228397 A1

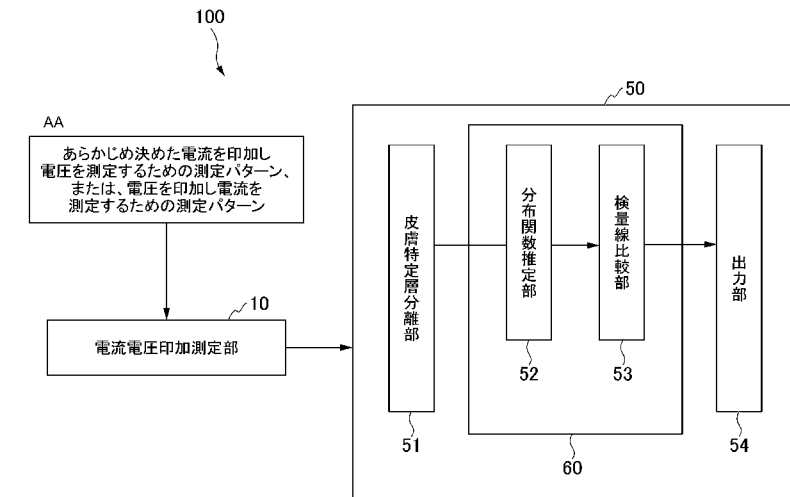
- (51) 国際特許分類:
A61B 5/0531 (2021.01) *G01N 27/02* (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/016863
- (22) 国際出願日: 2024年5月2日(02.05.2024)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2023-076258 2023年5月2日(02.05.2023) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人千葉大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION)

CHIBA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒2638522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 Chiba (JP).

- (72) 発明者: 武居 昌宏(TAKEI Masahiro); 〒2638522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学内 Chiba (JP). バイディラ マルリン ラマダン(BAIDILLAH Marlin Ramadhan); 〒2638522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学内 Chiba (JP). リファ イイスナン ヌル(RIFAI Isn'an Nur); 〒2638522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学内 Chiba (JP). イブラヒム キアガス アウファ(IBRAHIM Kiagus Aufa); 〒2638522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学内 Chiba (JP).

(54) Title: SKIN INTERIOR MEASUREMENT DEVICE

(54) 発明の名称: 皮膚内部計測装置



10 Current voltage application measurement unit
51 Skin specific layer separation unit
52 Distribution function estimation unit
53 Calibration curve comparison unit
54 Output unit
AA Measurement pattern for applying predetermined current and measuring voltage,
or measurement pattern for applying voltage and measuring current

(57) Abstract: A skin interior measurement device (100) comprises: a current voltage application measurement unit (10) that has a sensor (20) including a plurality of electrodes (21) that can be disposed on skin at intervals from each other; and a concentration distribution measurement unit (50) that measures at least one of an electrolyte concentration distribution and a blood protein concentration distribution in a specific layer of the interior of the skin. The concentration distribution measurement unit (50) includes: a skin specific layer separation unit (51) that calculates a predetermined feature amount

(74) 代理人: 松沼 泰史, 外(MATSUNUMA Yasushi et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 Tokyo (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))

containing information on the specific layer of the interior of the skin obtained on the basis of the current, the potential difference, and/or the phase fluctuation amount measured by the current voltage application measurement unit (10); and a concentration calculation unit (60, 60A) that uses difference data to calculate at least one of the conductivity, the dielectric constant, and the phase that correlate with the electrolyte concentration and the blood protein concentration in the specific layer.

(57) 要約: 互いに間隔を空けて皮膚に配置可能な複数の電極 (21) を備えるセンサ (20) を有する電流電圧印加測定部 (10) と、前記皮膚内部の特定層の電解質濃度分布および血液タンパク濃度分布の少なくとも一方を測定する濃度分布測定部 (50) と、を備え、前記濃度分布測定部 (50) は、前記電流電圧印加測定部 (10) が測定した電流、電位差、および／または、位相の変動量に基づき得られた、前記皮膚内部の特定層の情報が載った所定の特徴量を算出する皮膚特定層分離部 (51) と、前記差分データを用いて、前記特定層内の電解質濃度および血液タンパク質濃度と相関する導電率、誘電率、および位相のうち少なくとも1つを算出する、濃度算出部 (60、60A) と、を備える、皮膚内部計測装置 (100)。

明 細 書

発明の名称：皮膚内部計測装置

技術分野

[0001] 本発明は皮膚内部計測装置に関する。

本願は、2023年5月2日に、日本に出願された特願2023-076258号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 皮膚は、厚さ約0.12～0.2mmの表皮層、約1.8mmの真皮層、および皮下組織（脂肪層組織）の3層で構成される。医療の分野や美容の分野において、真皮層など皮膚内部の特定層の状態を詳しく知ることが求められている。他方で、用いるセンサ等の機器はなるべく簡単かつ極低侵襲性のもの、例えば皮膚表面に貼るだけの平面的なセンサを使用し、皮膚特定層内の電解質濃度分布・血液たんぱく濃度分布を可視化できるような技術が求められている。

[0003] 例えば、美容の分野では、ストレスなどによる甲状腺機能低下症により、ヒアルロン酸とヒアルロニダーゼ（ヒアルロン酸の分解酵素）とのバランスが悪化し、真皮層内に過剰にヒアルロン酸が存在することで浮腫が発生することが報告されており、皮膚内部の状態の計測技術が求められている。

[0004] また、医療の分野では、重度の火傷等に対して、皮膚組織の移植組織に対して、血管吻合による皮弁手術がなされているが、その血管吻合の困難さのために壊死が生じることも多く、壊死を防ぐためにも、表皮層、真皮層、皮下組織などの皮膚特定層内の電解質濃度分布や血液たんぱく濃度分布の状態の計測技術が求められている。

[0005] 皮膚内部の計測方法としては、近赤外線カメラ、光干渉断層撮影法（光コヒーレンス・トモグラフィー）、SHG光（第2高調波発生光）、光超音波などがあるが、これらの技術は、形状を可視化計測するものであり、皮膚特定層内の電解質濃度分布・血液たんぱく濃度分布を可視化計測するものではなか

った。

[0006] 皮膚特定層内の電解質濃度分布・血液たんぱく濃度分布を可視化する技術としては、例えば、特許文献1の技術が挙げられる。特許文献1には、生体インピーダンス分光法を用いて皮膚のナトリウム・イオン含有量を決定する方法であって、被験者の皮膚に所定の周波数で電流を印加し、電流によって生じる皮膚にかかる電圧を測定し、測定された電圧を用いて、所定の周波数で被験者の皮膚にかかる抵抗を決定し、測定された電圧を用いて皮膚ナトリウム・イオン量を決定する方法が開示されている。また、特許文献2には、生体表面直下の深さ方向の組織層の情報（脂肪層、筋肉層、骨組織層など）を簡便に且つ精度よく計測するために、生体表面電極パッドを貼着させて測定した電気信号から、該生体内部の情報に関連する生体電気インピーダンスを計測する生体電気インピーダンス計測方法が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：米国特許出願公開第2020/0196903号明細書

特許文献2：特開2002-085364号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 上記のような従来の生体インピーダンス分光法を技術では、画像の精度を高めるために、センサとして体や手足に巻き付ける電極ベルトや、極小針からなる電極を含むセンサを用いる必要があり、これらの構造を必要としない、簡単かつ極低侵襲性の、例えば皮膚表面に貼るだけの平面的なセンサを用いて、十分な精度で皮膚特定層内の電解質濃度分布・血液たんぱく濃度分布を可視化することは困難であった。そこで、前記課題を解決するために、本発明は以下の手段を提案している。

課題を解決するための手段

[0009] <1>本発明の態様1の皮膚内部計測装置は、

互いに間隔を空けて皮膚に配置可能な複数の電極を備えるセンサを有する電流電圧印加測定部と、

前記皮膚内部の特定層の電解質濃度分布および血液タンパク濃度分布の少なくとも一方を測定する濃度分布測定部と、を備え、

前記濃度分布測定部は、前記電流電圧印加測定部が測定した電流、電位差、および／または、位相の変動量に基づき得られた、前記皮膚内部の特定層の情報が載った特徴量であって、以下の少なくとも一つの特徴量：

(1) 電場が皮膚特定層を浸透する遠方電極間のインピーダンス $Z_1(f)$ と、電場が皮膚特定層を浸透せず、その上部の層のみを浸透する近方電極間のインピーダンス $Z_2(f)$ との変動量に基づく特徴量、

(2) 矩形波電流を印加した場合の遠方電極間と近方電極間の電位差および位相の変動量に基づく特徴量、または矩形波電圧を印加した場合の遠方電極間と近方電極間の電流および位相の変動量に基づく特徴量、または、

(3) 電極間距離に基づく閾値に基づき所定の処理を行い、目的とする皮膚特定層内の対象成分の濃度分布の情報が載った電位差または電流を増幅し、目的としない皮膚特定層内の情報が載った電位差または電流を低減した特徴量、

を算出する皮膚特定層分離部と、

前記差分データを用いて、前記特定層内の電解質濃度および血液タンパク質濃度と相関する導電率、誘電率、および位相のうち少なくとも1つを算出する、濃度算出部と、を備える。

<2>本発明の態様2は、態様1の皮膚内部計測装置において、前記濃度算出部がさらに、

(a) あらかじめ作成された、電解質濃度と緩和時間に基づく分布関数の検量線と、前記特徴量から推定された、緩和時間に基づく分布関数に基づき、または

(b) あらかじめ作成された、電解質濃度とパワースペクトル密度降下の検量線と、前記特徴量から推定された、パワースペクトル密度降下に基づき

、電解質または血液タンパクなどの濃度を算出する検量線比較部を有してもよい。

＜3＞本発明の態様3は、態様2の皮膚内部計測装置において、

前記濃度算出部が、あらかじめ作成された、電解質濃度と緩和時間に基づく分布関数の検量線と、前記特徴量から推定された、緩和時間に基づく分布関数に基づき、電解質または血液タンパクなどの濃度を算出する検量線比較部を有してもよい。

＜4＞本発明の態様4は、態様2の皮膚内部計測装置において、

前記濃度算出部が、あらかじめ作成された、電解質濃度とパワースペクトル密度降下の検量線と、前記特徴量から推定された、パワースペクトル密度降下に基づき、電解質または血液タンパクなどの濃度を算出する検量線比較部を有してもよい。

＜5＞本発明の態様5は、態様1の皮膚内部計測装置において、

前記濃度分布測定部は、

前記電流電圧印加測定部で測定された前記電流または前記電位差に対して電極間距離の閾値に基づき、所定の処理を行う皮膚特定層分離部と、

前記所定の処理後の前記電流又は前記電位差に基づき、導電率分布、誘電率分布、および位相分布の少なくとも1つを算出する、電気物性分布算出部と、を備えてもよい。

＜6＞本発明の態様6の皮膚特定層内の電解質濃度分布・血液たんぱく濃度分布の計測方法では、

互いに間隔を空けて皮膚に配置した複数の電極を備えるセンサを有する電流電圧印加測定部が測定した電流、電位差、および／または、位相の変動量に基づき得られた、前記皮膚内部の特定層の情報が載った特徴量であって、以下の少なくとも一つの特徴量：

（1）電場が皮膚特定層を浸透する遠方電極間のインピーダンス $Z_1(f)$ と、電場が皮膚特定層を浸透せず、その上部の層のみを浸透する近方電極間のインピーダンス $Z_2(f)$ との変動量に基づく特徴量、

(2) 矩形波電流を印加した場合の遠方電極間と近方電極間の電位差および位相の変動量に基づく特徴量、または矩形波電圧を印加した場合の遠方電極間と近方電極間の電流および位相の変動量に基づく特徴量、または、

(3) 電極間距離に基づく閾値に基づき所定の処理を行い、目的とする皮膚特定層内の対象成分の濃度分布の情報が載った電位差または電流を増幅し、目的としない皮膚特定層内の情報が載った電位差または電流を低減した特徴量、を算出し、

前記特徴量を用いて、前記特定層内の電解質濃度および血液タンパク質濃度と相関する導電率、誘電率、および位相のうち少なくとも1つを算出した結果を用いる。

<7>本発明の態様7は、態様6の計測方法において、
前記特徴量を用いた算出が

(a) 電解質または血液タンパクの濃度の算出に先立って作成された、電解質濃度と緩和時間に基づく分布関数の検量線と、前記特徴量から推定された、緩和時間に基づく分布関数に基づき、または

(b) 電解質または血液タンパクの濃度の算出に先立って作成された、電解質濃度とパワースペクトル密度降下の検量線と、前記特徴量から推定された、パワースペクトル密度降下に基づき、電解質または血液タンパクの濃度を算出してもよい。

発明の効果

[0010] 本発明の上記態様によれば、測定されたインピーダンスに基づいて、皮膚特定層の各層分離し、皮膚内部の状態を把握することが可能な皮膚内部計測装置を提供できる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]第1実施形態に係る皮膚内部計測装置の模式図である。

[図2]図1の電流電圧印加測定部の模式図である。

[図3]電極が皮膚に接触した状態での電極と皮膚の構成を示す図である。

[図4]図3の電極と皮膚の等価回路である。

[図5]基底関数の数 $M=3$ (M は変数 m の最大値)のときの基底関数 $g_m(\ln \tau)$ の一例である。

[図6]基底関数の数 $M=17$ (M は変数 m の最大値)のときの m とフィッティング・パラメータ・ベクトルの各要素 θ の関係を示す図である。

[図7]基底関数の数 $M=3$ (M は変数 m の最大値)のときの推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ の一例である。

[図8]塩化ナトリウム水溶液濃度 c を変えて測定したインピーダンスから推定された分布関数および検量線の一例である。

[図9]第2実施形態に係る皮膚内部計測装置の模式図である。

[図10]矩形波印加電流 $i(t)$ 、遠方電極間の測定電位差 v_1 、近方電極間の測定電位差 v_2 、 v_1 と v_2 との差 Δv の一例である。

[図11]計算されたパワースペクトル密度(PSD)降下の一例である。

[図12]塩化ナトリウム水溶液濃度 c を変えて求められたパワースペクトル密度降下 ΔP の検量線の一例である。

[図13]第3実施形態に係る皮膚内部計測装置の模式図である。

[図14]図13の電流電圧印加測定部の模式図である。

[図15]4端子準隣接法の測定パターンである。

[図16]空間的電圧閾値(SVT)を用いた処理を説明するための図である。

[図17]ナトリウム・イオン濃度分布を示す画像再構成の一例である。

[図18]電磁気シミュレーションで用いられた各皮膚特定層の概略図である。

[図19]実施例1の電磁気シミュレーションで用いられたセンサ配置、皮膚構造、および皮膚の等価回路を説明するための図である。

[図20]実施例1の電磁気シミュレーション条件で用いた各皮膚特定層における導電率 σ と比誘電率 ε の周波数依存性である。

[図21]実施例1の電極直径 ϕ と真皮層厚さ h_d との比率 $r(=\phi/h_d)=1$ 、かつ、電極間距離 $d=1\text{ mm}$ の条件のときの皮膚特定層分離部における電磁気シミュレーション結果である。

[図22]実施例1の電極直径 ϕ と電極間距離 d の変動時の推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ の一例である。

$\ln \tau$) の変化を示す図である。

[図23]実施例2の実験装置の概要を示す図である。

[図24]実施例2の実験結果であるコールコールプロットおよび等価回路フィッティングとの比較結果である。

[図25]実施例2のブタ皮膚組織を用いた実験の皮膚特定層分離部の算出結果である。

[図26]実施例3で用いた実験装置の模式図である。

[図27]実施例3の印加電流周波数 f_{sw} の違いによる測定電位差 v の測定結果である。

[図28]実施例3の印加電流周波数 $f_{sw} = 100 \text{ kHz}$ における、塩化ナトリウム水溶液濃度の違いによる測定電圧 v の測定結果である。

[図29]実施例3の塩化ナトリウム水溶液濃度の時定数解析に基づく真皮層のコンダクタンスおよびキャパシタンスである。

[図30]実施例3の矩形波印加電流 $f_{sw} = 25 \text{ kHz} \sim 150 \text{ kHz}$ を使用した場合、ブタ皮膚の真皮層の塩化ナトリウム水溶液濃度 c と正規化したPSD降下 ΔP の関係である。

[図31]実施例3の $f_{sw} = 100 \text{ kHz}$ における塩化ナトリウム水溶液濃度 c と正規化したPSD降下 ΔP との関係で、電磁気シミュレーションと実験結果との対比である。

[図32]実施例4で用いた皮膚内部計測装置の模式図である。

[図33]実施例4の閾値 d_r をパラメータとしたときの測定パターン m と正規化補償電圧 $\langle v * \rangle$ との関係を示す図である。

[図34]実施例4の閾値 d_r および塩化ナトリウム水溶液濃度をパラメータとしたときのナトリウム・イオン濃度分布の再構成画像の実験結果である。

[図35]実施例5でのスキップインジェクションパターンを用いた個別測定における、電極が皮膚に接触した状態での電極と皮膚の構成を示す図である。

[図36]実施例5でのスキップインジェクションパターンを用いた個別測定における、準隣接法の測定パターンである。

[図37]実施例5でのスキップインジェクションパターンを用いた個別測定データを、緩和時間分布 (Distribution of Relaxation Time : DRT) 解析したグラフである。

[図38]< σ >と真皮層のナトリウム・イオン濃度との関係を示したグラフである。

[図39]電磁気シミュレーションと実験による空間平均導電率分布< σ >の比較である。

[図40]電磁気シミュレーションと実験による閾値d_rの評価結果である。

発明を実施するための形態

[0012] (第1実施形態)

以下、図面を参照し、本発明の第一実施形態に係る皮膚内部計測装置を説明する。以下の説明で用いる図面は、特徴をわかりやすくするために便宜上特徴となる部分を拡大して示している場合があり、各構成要素の寸法比率などは実際とは異なっていることがある。以下の説明において例示される材料、寸法等は一例であって、本発明はそれらに限定されるものではなく、本発明の効果を奏する範囲で適宜変更して実施することが可能である。図1に示すように、皮膚内部計測装置100は、電流電圧印加測定部10及び濃度分布測定部50を備える。濃度分布測定部50は、皮膚特定層分離部51、分布関数推定部52、検量線比較部53および出力部54を備える。

[0013] 皮膚内部計測装置100の濃度分布測定部50は、例えば、Central Processing Unit (CPU)、Read Only Memory (ROM)、Random Access Memory (RAM) 及びHard Disk Drive (HDD) / Solid State Drive (SSD) を備える。皮膚特定層分離部51、分布関数推定部52、検量線比較部53および出力部54は、CPUにおいて、所定のプログラムを実行することで実現される。プログラムは、記録媒体経由で取得してもよく、ネットワーク経由で取得してもよい。また、皮膚内部計測装置100の構成を実現するための専用のハードウェア構成を用いてもよい。

なお、後述する濃度分布測定部 50A、50B も濃度分布測定部 50 と同様の構成であってもよい。以下、各部について説明する。

[0014] (電流電圧印加測定部)

電流電圧印加測定部 10 について、図 2 を用いて説明する。図 2 に示すように、電流電圧印加測定部 10 は、センサ 20 と制御部 30 とを備える。センサ 20 は、互いに間隔を空けて皮膚に配置可能な複数の電極 21 (一例として電極数 $Q = 4$ として図示) と、電極 21 を保持する支持体 25 とを備える。電流電圧印加測定部 10 は、センサ 20 を有し、センサ 20 の電極 21 が被測定者の皮膚に接触した状態で、各電極 21 間に所定の電流または電位差を印加し、電位差または電流を測定する。ここで、電位差とは二つの電極間の電圧の差を表す。電流を印加する場合は、あらかじめ決めた電流印加電圧測定パターン(多数ある電極から二つずつの電極を順番に選び、電流を印加し順次電位差を測定するパターン)に基づき、電位差を測定する。このとき、位相(印加電流と測定電位差との時間的なずれ)も測定することが望ましい。電位差を印加する場合は、あらかじめ決めた電圧印加電流測定パターン(多数ある電極から二つずつの電極を順番に選び、電位差を印加し順次電流を測定するパターン)に基づき、電流を測定する。このとき、位相(印加電位差と測定電流との時間的なずれ)も測定することが好ましい。以後、電流を印加する場合を中心に記載し、電位差を印加する場合の詳細な記載を省略する場合もある。ここで、電極 21 の数 Q は例えば、3 以上である。電極 21 の数 Q は 8 以上が好ましい。電極 21 の数 Q は 32 個以下が好ましい。電極 21 の数 Q は、16 個以下であってもよい。濃度分布の精度を高めるために電極の数は多いほうが好ましい。電極 21 の配置位置は、特に限定されない。例えば、直線状に電極を配置してもよいし、2 次元または 3 次元に電極を配置してもよい。

[0015] 電極 21 は、電氣的に制御部 30 と接続される。被測定者の皮膚に電流または電位差を印加できれば、電極 21 の材質や形状は特に限定されない。電極 21 の材質としては、例えば、Au、Ag、Cu、ステンレスなどの金属

、導電性高分子、表面を金属で被覆した繊維、導電性高分子で表面を被覆した繊維などが挙げられる。電極 2 1 を皮膚に接触させるために電流印加方向に対して垂直な面における電極 2 1 の形状は特に限定されないが、例えば、円形、多角形状である。電極 2 1 は非侵襲的電極であることが好ましい。

[0016] 電極 2 1 の配置は、電極 2 1 の大きさと電極 2 1 間距離に基づく電磁気シミュレーションを用いて、角質層、表皮層、真皮層からなる皮膚特定層内の皮膚モデルを用いて、決定してもよい。例えば、電流印加方向に対して垂直な面における電極の形状が円形である場合は直径となるが、例えば、電極 2 1 の形状が四角形状や多角形状の場合は、円相当直径としてもよい。電極 2 1 の大きさと電極 2 1 間の距離は、角質層、表皮層（角質層を除く）、真皮層、および脂肪層からなる皮膚の異なる皮膚特定層の識別に影響する。電極の直径および距離を最適化することで、電解質濃度・血液たんぱく濃度の有意な分布を含む目的の皮膚特定層のみの電流密度に影響を及ぼす。

[0017] 電極 2 1 の大きさ（円相当直径）は、例えば、0.2 mm～2.0 mm である。より好ましくは、0.4 mm～1.2 mm である。電極 2 1 の大きさが 0.2 mm～2.0 mm であれば、皮膚特定層内の電解質濃度・血液たんぱく濃度分布（例えば、ナトリウム・イオン濃度分布）をより正確に可視化計測することができる。ここで濃度分布とは、一次元時空間、二次元時空間、三次元時空間、四次元時空間（例えば三次元空間と時間）などを表現する用語として用い、濃度と濃度分布とは用語上では特に区別はしていない。

[0018] 電極 2 1 間の距離は、例えば、0.5 mm～3.0 mm である。より好ましくは、1.8 mm～2.6 mm である。電極 2 1 間の距離が 0.5 mm～3.0 mm であれば、皮膚特定層内の電解質濃度・血液たんぱく濃度分布（例えばナトリウム・イオン濃度分布など）をより正確に可視化計測することができる。電極 2 1 間の距離は、電極 2 1 の中心間距離である。電極 2 1 の中心は、例えば、電流印加方向に対して垂直な面において、電極 2 1 を内包する最小包含円の中心としてもよい。

[0019] 電極 2 1 と制御部 3 0 との電氣的な接続方法は、特に限定されない。接続

方法としては、例えば、リード線で電極 21 と制御部 30 とを接続してもよい。

[0020] 支持体 25 は、電極 21 を保持可能であれば、特に限定されない。支持体 25 は、被測定者の皮膚の表面形状に沿って変形できることが好ましい。皮膚の表面形状に沿って変形することで、電極 21 と被測定者との密着性が向上し、より正確に電流または電位差を印加し、電位差または電流を測定することができる。支持体 25 の材質としては、例えば、エラストマーなどの誘電体が好ましい。支持体 25 としては例えば、プリント基板である。支持体 25 の形状は、特に限定されないが、例えば、シート状、板状などが挙げられる。

[0021] (制御部)

制御部 30 は、例えば、電流を印加する電流印加電極(または電位差を印加する電圧印加電極)と電位差を測定する電圧測定電極(または電流を測定する電流測定電極)の切り替えを行うためのマルチプレクサ、電圧測定(または電流測定)と位相測定を行うインピーダンスアナライザなどを備える。インピーダンスアナライザとは、印加周波数と振幅を変化させて、インピーダンス、すなわち、測定電位差(印加電位差)と印加電流(測定電流)の比、および、その位相とを測定する部品である。制御部 30 は、例えば、CPUにおいて、所定のプログラムを実行し、マルチプレクサおよびインピーダンスアナライザを制御することで、インピーダンス測定(電位差と電流の比、およびその位相の測定)を行う。電流電圧印加測定部 10 内部だけで制御部 30 を制御し、インピーダンス測定を行ってもよいし、濃度分布測定部 50 で実行されたプログラムに応じて制御部 30 を制御し、インピーダンス測定を行ってもよい。インピーダンス測定の結果は、濃度分布測定部 50 に送られる。濃度分布測定部 50 への情報の伝達方法は特に限定されない。制御部 30 から有線で濃度分布測定部 50 に送ってもよいし、その他の伝達手段により、濃度分布測定部 50 に送ってもよい。

[0022] 制御部 30 は、あらかじめ決めた電流印加電圧測定パターン(どの電極間に

電流を印加し、どの電極間に電位差を測定するかのパターン)に基づき、各電極 2 1 間に電流を印加し、電位差を測定する。または、制御部 3 0 は、あらかじめ決めた電圧印加電流測定パターンに基づき、各電極 2 1 間に電位差を印加し、電流を測定する。制御部 3 0 は、センサ 2 0 内の電極間の距離が異なる 2 組以上の電極対を用いて電流および位相または電位差および位相を測定する。電流を印加する場合、同様に電位差を印加する場合も、どの電極 2 1 間に電流(電位差)を印加し、どの電極間で電位差(電流)を測定するかについては、特に限定されない。電流印加電圧測定パターンの数 M は、各電流印加電圧測定パターンで異なる印加する電流値とその印加周波数は、生体への影響や装置の簡便性を鑑みて、例えば、1. 0 mA 以下で、1 Hz 帯から 1, 0 0 0 MHz 帯程度までの交流が好ましい。

[0023] 濃度分布測定部 5 0 は、電流電圧印加測定部 1 0 で測定した電位差または電流に対し、差分処理を行うことで、皮膚内部の特定層の電解質濃度分布および血液タンパク濃度分布の少なくとも一方を計測(可視化計測)する。電解質としては、例えば、ナトリウム・イオン(ソディウム・イオン)、カリウム・イオン、マグネシウム・イオン、カルシウム・イオン、クロール・イオンなどが挙げられる。血液タンパクとしては、アルブミン、 α グロブリン、 β グロブリン、 γ グロブリン、フィブリノゲンなどが挙げられる。濃度分布測定部 5 0 は、皮膚特定層分離部 5 1、濃度算出部 6 0、および出力部 5 4 を備える。濃度算出部 6 0 は、分布関数推定部 5 2、検量線比較部 5 3 を備える。以下、各部について説明する。

[0024] (皮膚特定層分離部)

皮膚特定層分離部 5 1 は、電流電圧印加測定部 1 0 で測定した電位差および位相または電流および位相に対し、差分処理を行うことで、差分データを算出する。具体的には、皮膚特定層分離部 5 1 は、測定された 2 つのインピーダンスの差分処理を行うことにより、皮膚特定層内のインピーダンスである差分データである対象インピーダンスを算出する。差分データは、分布関数推定部 5 2 に送られる。ここで、皮膚特定層は、角質層、表皮層、真皮層

、脂肪組織層などである。当該2つのインピーダンス測定値は、異なる電極21間距離のインピーダンスである。具体的には、測定されるインピーダンスの1つが、電極21間の電場中心線が対象とする皮膚特定層（対象皮膚特定層）を通して測定されるインピーダンスであり、測定されるもう1つのインピーダンスが電極21間の電場中心線が対象皮膚特定層を除く皮膚特定層を通して測定されるインピーダンスである。電極21の距離は対象とする皮膚特定層に応じて、適宜設定することができる。

[0025] 皮膚特定層分離部51の差分処理の効果について次に説明する。図3は、電極が接触した状態での電極と皮膚の構成を示す図である。図4は、電極21の接触抵抗と皮膚特定層（角質層、表皮層（角質層を除く）、真皮層、脂肪層）を1対のRCとして6パラメータの等価回路を仮定して作成した図3の等価回路である。図3では、電極21間の電場中心線（EFC L）を模擬的に非直線的に記している。ここで、角質層と表皮層の容量成分を $C_{s,e}$ とし、角質層と表皮層の抵抗成分を $R_{s,e}$ とし、真皮層の容量成分を C_d とし、および、真皮層の抵抗成分を R_d としている。図4の電氣的等価回路の大きさの影響を受けて、印加電流は皮膚特定層内を浸透する。

[0026] 電極21径 ϕ と最適な電極間距離 d により、EFC Lが目的の皮膚特定層を通過しやすくなるため、目的の皮膚特定層の電氣的情報をより詳細に得ることができる。皮膚特定層の電氣的情報は、センサ10の各電極21間に電流又は電圧を印加し、電圧又は電流を測定し、それらの値からインピーダンスを求めることができる。各特定層の厚さは、例えば、角質層 h_s 、表皮層（角質層を除く） h_e 、真皮層 h_d 、および脂肪層 h_a で表される。電極1～3（ e_1 、 e_2 、および e_3 ）の右端電極はアース電極として設定される。左端電極と中央電極には交流周波数 f の定電流を印加し、左端電極とアース電極間（遠方電極間）、および、中央電極とアース電極間（近方電極間）の電位差を測定する。例えば、皮膚特定層の中でも真皮層に注目したいときには、真皮層の情報が載った対象インピーダンス $\Delta Z(f)$ は、EFC Lが真皮層を浸透する遠方電極間のインピーダンス $Z^1(f)$ と、EFC Lが角質層と表皮層の

みを浸透する近方電極間のインピーダンス $Z^2(f)$ との差となる。具体的には、下記 (1) 式で表される。この $\Delta Z(f)$ は、 $Z^1(f)$ と $Z^2(f)$ との寄生成分が除去されるため、皮膚特定層のインピーダンスを精度高く抽出できる。なお (f) は印加周波数の関数であることを示す。

[0027] [数1]

$$\Delta Z(f) = Z^1(f) - Z^2(f) \quad (1)$$

[0028] 濃度算出部 60 は、差分データである対象インピーダンス $\Delta Z(f)$ を用いて、特定層内の電解質濃度および血液たんぱく質濃度と相関する導電率、誘電率、および位相のうち少なくとも 1 つを算出する。濃度算出部 60 は、対象インピーダンスから分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を推定する分布関数推定部 52 と、分布関数推定部 52 で推定された推定分布関数 $\hat{\gamma}(\ln \tau)$ から、電解質濃度および血液タンパク濃度の少なくとも一方を算出する検量線比較部とを備えてもよい。

[0029] (分布関数推定部)

分布関数推定部 52 は、差分データである対象インピーダンス $\Delta Z(f)$ から分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を推定する。対象インピーダンス $\Delta Z(f)$ を直接解析して、特定層内の電解質濃度および血液たんぱく質濃度に強く反応する特定の印加周波数 f (または f の逆数である緩和時間 τ) を推定してもよいが、分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を用いて推定することにより、その特定層内の電解質濃度および血液たんぱく質濃度に強く反応する特定の印加周波数 f (または f の逆数である緩和時間 τ) を容易に求めることができる。以下、分布関数推定部 52 の分布関数の推定方法について説明する。推定された分布関数は、検量線比較部 53 に送られる。

[0030] 印加周波数 f の定電流を印加したときの、皮膚表面で測定されたインピーダンス $Z(f)$ (上付き文字は省略しているが、 $Z(f)$ は、(1) 式の $Z^1(f)$ または $Z^2(f)$ に相当する) は、皮膚特定層内の緩和時間 τ 、無限高周波の抵抗 R_∞ 、分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を用いて、下記 (2) 式で表される。式 (2) において、 j は虚数単位であり、 $\ln$ は底 e の対数を示す。この (

2) 式から $Z(f)$ が既知で、分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を求める問題は、数学的な不適切逆問題と呼ばれており、多くのアルゴリズムが開発されており、公知のアルゴリズムを用いることができる。本実施形態では、正規化最小二乗、代数再構成、ベイズ推定などの手法を用いることができる。なお、以上と以降の式の説明で用いられるインピーダンスは、(1) 式の $Z^1(f)$ または $Z^2(f)$ に相当するインピーダンスでもよいし、対象インピーダンス $\Delta Z(f)$ としてもよい。すなわち、 $\Delta Z(f)$ から不適切逆問題を解いて、分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を推定してもよいし、 $Z^1(f)$ と $Z^2(f)$ から不適切逆問題を解いて、それぞれの $Z^1(f)$ と $Z^2(f)$ に対応する分布関数 $\gamma^1(\ln \tau)$ と $\gamma^2(\ln \tau)$ を推定してから、それらを引き算してもよい。

[0031] 分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ は、 M 個 ($1 \leq m \leq M$) の既知である基底関数 $g_m(\ln \tau)$ と、 M 個 ($1 \leq m \leq M$) の未知であるフィッティング・パラメータ θ_m とを用いて、下記(3)式で表す。フィッティング・パラメータ θ_m は、 m 番目の基底関数 g_m の振幅を調整するパラメータで M 個の要素を持つ。フィッティング・パラメータの数と基底関数の数を表す M は、特に限定されるものではないが、例えば 10 から 100 程度の数である。前述の分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を推定するということは、この未知であるフィッティング・パラメータ θ_m を、不適切逆問題を解いて求めることを意味する。

[0032] 基底関数 $g_m(\ln \tau)$ は、例えば下記(4)式などの緩和時間 τ を関数としたガウス基底関数などの放射状基底関数を用いて表すことができる。図 5 は基底関数の数 $M=3$ (M は変数 m の最大値) のときの基底関数 $g_m(\ln \tau)$ の例である。ここで τ は変数であるが、 τ_m ($m=1, 2, 3$) は既知の設定する値であり、 $\ln \tau_m$ は m 番目のガウス基底関数の中心値を示し、 σ^2 は分散値を示す。

[0033]

[数2]

$$Z(f) = R_{\infty} + \int_0^{\infty} \frac{\gamma(\ln \tau)}{1 + j2\pi f\tau} d(\ln \tau) \quad (2)$$

$$\gamma(\ln \tau) = \sum_{m=1}^M \theta_m g_m(\ln \tau) \quad (3)$$

$$g_m(\ln \tau) = \exp\left(-\frac{(|\ln \tau - \ln \tau_m|)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (4)$$

[0034] 式(4)を式(3)に代入し、それをさらに式(2)に代入すると、式(2)のインピーダンス $Z(f)$ は、未知のフィッティング・パラメータ θ_m と既知の基底関数 $g_m(\ln \tau)$ とから、下記(6)式で表される。このインピーダンスを実数成分 Z^{re} と虚数成分 Z^{im} に分解すると実数成分 Z^{re} と虚数成分 Z^{im} は、下記(7)式および(8)式で表される。実際に、この未知であるフィッティング・パラメータ θ_m を、不適切逆問題を解いて求める場合には、下記(5)式で表す通り、 M 個の要素を持った列ベクトルで表記したフィッティング・パラメータ・ベクトル θ を用いてもよく、ここで、(5)式中の T は転置を示す。

[0035] [数3]

$$\theta = [\theta_1 \dots \theta_m \dots \theta_M]^T \quad (5)$$

$$Z(f) = R_{\infty} + \sum_{m=1}^M \theta_m \int_0^{\infty} \frac{g_m(\ln \tau)}{1 + j2\pi f\tau} d(\ln \tau) \quad (6)$$

$$Z^{re} = R_{\infty} + \sum_{m=1}^M \theta_m \underbrace{\left[\int_0^{\infty} \frac{g_m(\ln \tau)}{1 + (2\pi f\tau)^2} d(\ln \tau) \right]}_{A^{re}} \quad (7)$$

$$Z^{im} = - \sum_{m=1}^M \theta_m \underbrace{\left[\int_0^{\infty} \frac{2\pi f\tau g_m(\ln \tau)}{1 + (2\pi f\tau)^2} d(\ln \tau) \right]}_{A^{im}} \quad (8)$$

[0036] 不適切逆問題を解いて求めたフィッティング・パラメータ・ベクトル、すなわち、最適フィッティング・パラメータ・ベクトル θ^* の求め方を説明する。ここでは、印加周波数 f を印加周波数の個数と定義し直して f ($= 1, \dots, F$) 個の印加周波数を用いるので、上記の実数成分 Z^{re} と虚数成分 Z^{im} は、 F 個の要素を持った列ベクトルで表記することができ、インピーダンス実数成分ベクトルを下記 (9) 式で表し、虚数成分ベクトルを下記 (10) 式で表す。さらに、上記の実数成分 Z^{re} の積分の中を A^{re} 、虚数成分 Z^{im} の積分の中を A^{im} とおいて、 M 個の基底関数に対応させるために F 行 M 列の行列で表記し実数成分を下記 (11) 式で表し、虚数成分を下記 (12) 式で表すことができる。

[0037] 最適フィッティング・パラメータ・ベクトル θ^* の求め方として、例えば、リッジ回帰 (L_2 正則化を施した線形回帰) を用いることができる。リッジ回帰を用いた場合、フィッティング・パラメータ・ベクトル θ を関数としたコスト関数 $L(\theta) = \text{誤差項 (損失関数)} + \text{正則化項 (ペナルティ項)}$ は、下記 (13) 式で表される。ここで、 λ は正則化パラメータ (ハイパーパラメータ) ($\lambda > 0$) である。(13) 式において $\|\cdot\|_2$ と下付きの 2 は L_2 ノルム、上付き 2 は 2 乗、 $\mathbf{1} \in \mathbb{R}^F$ は 1 を要素に持つ列ベクトルである。最適フィッティング・パラメータ・ベクトル θ^* は、 $L(\theta)$ を用い下記 (14) 式により求めることができる。下記 (14) 式において、 $\arg \min$ は $L(\theta)$ を最小にするフィッティング・パラメータ・ベクトル θ を求めることを意味する。例えば、 $M = 17$ のとき図 6 の通り、 θ^* を求めることができる。

[0038]

[数4]

$$Z^{re} \in \mathbb{R}^F \quad (9)$$

$$Z^{im} \in \mathbb{R}^F \quad (10)$$

$$\mathbf{A}^{re} \in \mathbb{R}^{F \times M} \quad (11)$$

$$\mathbf{A}^{im} \in \mathbb{R}^{F \times M} \quad (12)$$

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \|(R_{\infty} \mathbf{1}) + \mathbf{A}^{re} \boldsymbol{\theta} - Z^{re}\|_2^2 + \|\mathbf{A}^{im} \boldsymbol{\theta} - Z^{im}\|_2^2 + \lambda \|\boldsymbol{\theta}\|_2^2 \quad (13)$$

$$\boldsymbol{\theta}^* = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}: \theta \geq 0} L(\boldsymbol{\theta}) \quad (14)$$

[0039] $\boldsymbol{\theta}^*$ を求めた後は、その $\boldsymbol{\theta}^*$ を式(3)に代入して得られる推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ を求める。この γ の上についている $\wedge$ は、最適フィッティング・パラメータ・ベクトル $\boldsymbol{\theta}^*$ により得られる推定分布関数を示す。図7は、この推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ の一例で、対応する緩和時間 τ の中心に極大値を持ち、それぞれが緩和時定数 $\tau_i = R_i C_i$ によって定義される並列RC回路の直列ネットワークを示したものである。すなわち、この推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ の3つのピークの横軸の緩和時間 τ は、それぞれの皮膚特定層内の電解質濃度および血液タンパク濃度に対応し、例えば、3番目のピークは真皮層内の電解質濃度に強く対応し、1番目のピークは真皮層内の血液タンパク濃度に強く対応する。前述の通り、皮膚特定層内のどの層の状態を可視化計測したいかは、電極21径 ϕ と最適な電極間距離 d が影響し、どの種類の電解質濃度および血液タンパク濃度を可視化計測したいかは、ピーク位置の緩和時間 τ が影響する。

[0040] (検量線比較部)

検量線比較部53は、分布関数推定部52で推定された推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ から、電解質濃度および血液タンパク濃度の少なくとも一方を算出する。具体的には、対象とする成分の含有量と当該成分の含有量に対応する推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ とを予め取得し、検量線を作成する。この作

成した検量線と分布関数推定部 5 2 で推定された推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ とから、対象成分（電解質、血液タンパクなど）の濃度を算出する。図 8（a）は、既知の塩化ナトリウム水溶液濃度 c を変えた水溶液を、生体を模擬した真皮層に注入し、真皮層が高感度となる電極配置として、測定したインピーダンスから推定された分布関数の一例である。図 8（b）は変化のあった一番右のピークを拡大した結果である。この例では、真皮層（3 番目のピーク）内の塩化ナトリウム水溶液濃度を 10 mM ~ 30 mM と増加させると（理論的にナトリウム・イオンが比例的に増加すると）、ピークの強度が減少することが分かる。図 8（c）は、図 8（b）の推定分布関数 $\gamma^{\wedge}$ のピークトップの値と、既知の塩化ナトリウム水溶液濃度とから検量線を作成した結果である。このように、検量線を予め作成しておくことで、推定分布関数 $\gamma^{\wedge}$ から皮膚特定層の電解質濃度・血液たんぱく濃度を検出し、対象とする成分の濃度分布を得ることができる。ここで、求めたい皮膚特定層内の電解質濃度および血液タンパク濃度と、既知の水溶液濃度とは、電離度や解離度が 1 ではない場合は異なるので、この検量線は電離度や解離度などを用いて補正してもよい。この例では、皮膚特定層内の真皮層を例にしたが、他の皮膚特定層内においても同様に検量線を作ることができる。

[0041] （出力部）

出力部 5 4 は、検量線比較部 5 3 から送られてきた電解質濃度および血液タンパク濃度の少なくとも一方を出力する。出力先は、液晶ディスプレイのような表示部であってもよいし、HDDのような記憶装置であってもよい。

[0042] 以上、第 1 実施形態に係る皮膚内部計測装置 100 について説明した。上記の説明では、皮膚特定層分離部 5 1 が、電流電圧印加測定部 10 で測定した電位差および位相または電流および位相に対し、差分処理を行うことで、差分データを算出し、分布関数推定部 5 2 が、差分データから分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を推定したが、本発明はこれに限定されない。分布関数推定部 5 2 が測定した電位差または電流に基づき、複数の分布関数 $\gamma(\ln \tau)$ を推定し、皮膚特定層分離部 5 1 が、推定された複数の分布関数（例えば、2 つの

分布関数) に対して差分処理を行うことで、差分推定関数を得てもよい。

[0043] (第2実施形態)

次に、本発明に係る第2実施形態の皮膚内部計測装置100Aを、図9を参照して説明する。

なお、この第2実施形態においては、第1実施形態における構成要素と同一の部分については同一の符号を付し、その説明を省略し、異なる点についてのみ説明する。

[0044] 図9に示すように、皮膚内部計測装置100Aは、電流電圧印加測定部10A及び濃度分布測定部50を備える。濃度分布測定部50Aは、皮膚特定層分離部51A、濃度算出部60Aおよび出力部54を備える。

[0045] (電流電圧印加測定部10A)

第2実施形態の電流電圧印加測定部10Aは、第1実施形態の電流電圧印加測定部10と同じ構成である。

第2実施形態において、制御部30は、矩形波電流または矩形波電圧を皮膚と接触した電極に印加し、電位差または電流を測定する。ここでは、第1実施形態と同様に電極1～3(e_1 、 e_2 、および e_3)の右端電極はアース電極として設定され、左端電極と中央電極には交流周波数 f の定電流を印加し、左端電極とアース電極間(遠方電極間、電極間距離 $2d$)、および、中央電極とアース電極間(近方電極間、電極間距離 $1d$)の電圧を測定する場合を例に挙げて説明する。

矩形波印加電流 $i(t)$ は、直接矩形波を生成してもよいし、フーリエ級数を用いて生成することができ、それは例えば、下記(15)式で表すことができる。ここで、式(15)の f_{sw} は生成する矩形波印加電流の周波数を示し、 $(2m-1)$ は高調波次数、 m は自然数、 M は高調波の最大数で、 M を無限とすれば完全なる矩形波が生成される。(15)式から、矩形波印加電流のスペクトルには、第1次($m=1$)、第3次($m=2$)、($m=3$)などの奇数次の高調波信号 $2\pi(2m-1)f$ が含まれる。矩形波を用いる利点は測定するうえで効率が良いことが挙げられ、その理由は、ひとつの矩形波

には数多くの周波数を持つサイン波とコサイン波が含まれているからである。すなわち、フーリエ級数（多数の周波数をもつサイン波とコサイン波）を用いて矩形波を生成できることは、その所以である。皮膚特定層は各皮膚特定層の周波数応答の特性が異なる。例えば、表皮層（角質層を除く）は $0\text{ Hz} \sim 10\text{ Hz}$ 、真皮層は $10\text{ Hz} \sim 1\text{ kHz}$ 、脂肪層組織は $100\text{ Hz} \sim 10\text{ kHz}$ で観察できる。矩形波は様々な周波数成分を含むので、各皮膚特定層の状態を把握しやすくなる。

[0046] 濃度分布測定部 50A は、電流電圧印加測定部 10A で測定した電位差および位相または電流および位相に対し、差分処理を行うことで、皮膚内部の特定層の電解質濃度分布および血液タンパク濃度分布の少なくとも一方を計測（可視化計測）する。濃度分布測定部 50A は、皮膚特定層分離部 51A、パワースペクトル降下算出部 55、検量線比較部 53A、および出力部 54 を備える。以下、各部について説明する。

[0047] （皮膚特定層分離部）

皮膚特定層分離部 51A は、電流電圧印加測定部 10A で測定した電位差および位相または電流および位相に対し、差分処理を行うことで、差分データを算出する。第 2 実施形態では、矩形波電流を印加し、電位差および位相を測定した場合に説明する。ここで、近方電極間（電極間距離 1 d ）における v_2 は、主に角質層アドミッタンス Y_s と表皮層アドミッタンス Y_e に影響され、遠方電極間（電極間距離 2 d ）での v_1 は、主に角質層アドミッタンス Y_s 、表皮層アドミッタンス Y_e および真皮層アドミッタンス Y_d に影響されると仮定している。

[0048] 皮膚特定層分離部 51A は、差分データとして v_1 と v_2 の差し引きである電圧降下 Δv を計算する。図 10 は、矩形波印加電流および電位差測定における矩形波印加電流 $i(t)$ 、遠方電極間の測定電圧 v_1 、近方電極間の測定電圧 v_2 、 v_1 と v_2 との差 Δv の一例を示したものである。図 10 の横軸は時間（ $\mu\text{ s}$ ）、縦軸は電位差（ V ）である。計算された差分データである電圧降下 ΔV は、濃度算出部 60A に送られる。

[0049] (濃度算出部)

濃度算出部 60A は、差分データを用いて、特定層内の電解質濃度および血液たんぱく質濃度と相関する導電率、誘電率、および位相のうち少なくとも 1 つを算出する。濃度算出部 60A は、差分データからパワースペクトル降下 ΔP を計算するパワースペクトル降下算出部 55 と、パワースペクトル降下算出部 55 で算出されたパワースペクトル降下 ΔP から、電解質濃度および血液タンパク濃度の少なくとも一方を算出する検量線比較部 53A とを備える。

[0050] (パワースペクトル降下算出部 55)

パワースペクトル降下算出部 55 は、差分データからパワースペクトル降下 ΔP を計算する。

遠方電極間の測定電圧 $v_1(t)$ と近方電極間の測定電圧 $v_2(t)$ の差 $\Delta v(t)$ に対して、フーリエ変換を施すと下記 (16) 式となる。高調波次数でのパワースペクトル密度 (PSD) は下記 (17) 式となる。ここで N は電圧サンプリング数であり、PSD は高調波次数 $(2m-1)$ の関数となる。

[0051] [数5]

$$I_{f^{sw},\delta}(t) = \frac{4}{\pi} \sum_{m=1}^M \frac{1}{\delta(2m-1)} \sin(2\pi(2m-1)f_{sw}\delta t) \quad (15)$$

$$\mathcal{F}_{f^{sin}}(\Delta v(t)) = \int_{-\infty}^{\infty} \Delta v(t) \exp(-j2\pi f^{sin}t) dt \quad (16)$$

$$P_{f^{sin}} = \frac{2}{N} \sqrt{[\text{Re}(\mathcal{F}_{f^{sin}})]^2 + [\text{Im}(\mathcal{F}_{f^{sin}})]^2} \quad (17)$$

[0052] 高調波次数の増加に伴い信号強度は降下する。印加電流周波数と高調波次数の成分を解析する。ここで、高調波次数の正確な振幅を計算するために、高速フーリエ変換出力を信号長さで除して信号パワーを正規化し 2 倍にしてもよい。

次に、パワースペクトル密度降下(PSD_d) ΔP の求め方について説明する。図11は、パワースペクトル降下算出部55による計算されたパワースペクトル密度(PSD)降下の一例を示したものである。横軸は周波数(kHz)、縦軸はパワースペクトル密度(V^2/Hz)である。

この図11において、第1次と第3次の高調波信号の差を ΔP とする。 ΔP は、高速フーリエ変換(FFT)の高調波次数の P の大きさによって決まり、その大きさは、皮膚特定層内の電解質濃度分布・血液たんぱく濃度分布に依存する。即ち、パワースペクトル密度降下 ΔP を求めることで、皮膚特定層内の電解質濃度分布・血液たんぱく濃度分布を算出することができる。得られたパワースペクトル密度降下 ΔP は、検量線比較部53Aに送られる。

[0053] (検量線比較部53A)

検量線比較部53Aは、パワースペクトル降下算出部55から送られてきたパワースペクトル密度降下 ΔP に基づいて、皮膚特定層内の電解質および血液たんぱく質濃度の少なくとも一方を算出する。図12は電解質濃度 c (図12は塩化ナトリウム濃度)とパワースペクトル密度降下 ΔP との関係の例を示したものである。図12の横軸は電解質濃度(mM)であり、縦軸はパワースペクトル密度降下 ΔP [-]である。図12に示すように電解質濃度 c とパワースペクトル密度降下 ΔP の間には高い相関があるため、第1実施形態と同様に予め検量線を作成することで、皮膚特定層内の電解質濃度を算出することができる。

[0054] 例えば、真皮層の導電率は、異なる周波数 Pf_{sin} でパワースペクトル密度を使用して分析される。これは、角質層が高周波注入で浸透可能であり、真皮層が低周波数であるためである。矩形波応答として、例えば、低周波数は $f_{sin} = f_{sw}$ の1次高調波で Pf によって表され、高周波数は $f_{sin} = 3f_{sw}$ 3次高調波で Pf_{sin} によって表される。

[0055] (第3実施形態)

次に、本発明に係る第3実施形態の皮膚内部計測装置100Bを、図13を参照して説明する。

なお、この第2実施形態においては、第1実施形態および第2実施形態における構成要素と同一の部分については同一の符号を付し、その説明を省略し、異なる点についてのみ説明する。

[0056] 図13に示すように、皮膚内部計測装置100Bは、電流電圧印加測定部10B及び濃度分布測定部50を備える。濃度分布測定部50Bは、皮膚特定層分離部51B、電気物性分布算出部56および出力部54を備える。

[0057] (電流電圧印加測定部10B)

電流電圧印加測定部10Bについて、図14を用いて説明する。図14に示すように、電流電圧印加測定部10Bは、センサ20Bと制御部30Bとを備える。センサ20Bは、互いに間隔を空けて皮膚に配置可能な複数の電極21(電極数Q)を備える。電流電圧印加測定部10Bは、センサ20Bの電極21が被測定者の皮膚に接触した状態で、各電極21間に所定の電流または電位差を印加し、電位差または電流を測定する。電流を印加する場合は、あらかじめ決めた電流印加電圧測定パターン(多数ある電極から二つずつの電極を順番に選び、電流を印加し順次電位差を測定するパターン)に基づき、電位差を測定する。このとき、位相(印加電流と測定電位差との時間的なずれ)も測定することが望ましい。電位差を印加する場合は、あらかじめ決めた電圧印加電流測定パターン(多数ある電極から二つずつの電極を順番に選び、電位差を印加し順次電流を測定するパターン)に基づき、電流を測定する。このとき、位相(印加電位差と測定電流との時間的なずれ)も測定することが好ましい。以後、電流を印加する場合を中心に記載し、電位差を印加する場合の詳細な記載を省略する場合もある。ここで、第3実施形態において、電極21の数Qは8以上が好ましい。電極21の数Qは16以上であることがより好ましい。

[0058] 図14は複数の電極21を一行に配置した例である。複数の電極21は皮膚上面に一行に配置してもよいし、2次元的に配置してもよい。複数の電極21を一行に配置した場合は電極21のうち、左端電極(図14の例ではe1)と右端電極(図14の例ではeE)との間の長さを直径とした皮膚深さ

方向の半円の２次元領域を画像対象領域（Region of Interest）とし、皮膚特定層の２次元画像を得ることができる。また、複数の電極２１を２次的に配置した場合は、皮膚表面内における電極２１の外端電極を直径とした皮膚深さ方向の半球の３次元領域を画像対象領域（Region of Interest）とし、皮膚特定層の３次元画像を得ることができる。それらの画像の物理量としては、皮膚特定層内の導電率分布、誘電率分布、および位相分布のうち１種以上である。

[0059] （制御部）

制御部３０Ｂは、例えば、電流を印加する電流印加電極（または電位差を印加する電圧印加電極）と電位差を測定する電圧測定電極（または電流を測定する電流測定電極）の切り替えを行うためのマルチプレクサ、電圧測定（または電流測定）と位相測定を行うインピーダンスアナライザなどを備える。インピーダンスアナライザとは、印加周波数と振幅を変化させて、インピーダンス、すなわち、測定電位差（印加電位差）と印加電流（測定電流）の比、および、その位相とを測定する部品である。制御部３０Ｂは、例えば、ＣＰＵにおいて、所定のプログラムを実行し、マルチプレクサおよびインピーダンスアナライザを制御することで、インピーダンス測定（電位差と電流の比、およびその位相の測定）を行う。電流電圧印加測定部１０Ｂ内部だけで制御部３０Ｂを制御し、インピーダンス測定を行ってもよいし、濃度分布測定部５０Ｂで実行されたプログラムに応じて制御部３０Ｂを制御し、インピーダンス測定を行ってもよい。インピーダンス測定の結果は、濃度分布測定部５０Ｂに送られる。濃度分布測定部５０Ｂへの情報の伝達方法は特に限定されない。制御部３０Ｂから有線で濃度分布測定部５０Ｂに送ってもよいし、濃度分布測定部５０Ｂに送ってもよい。

[0060] 制御部３０Ｂは、あらかじめ決めた電流印加電圧測定パターン（どの電極間に電流を印加し、どの電極間に電位差を測定するかのパターン）に基づき、各電極２１間に電流を印加し、電位差を測定する。または、制御部３０Ａは、あらかじめ決めた電圧印加電流測定パターンに基づき、各電極２１間に電位

差を印加し、電流を測定する。電流を印加する場合、同様に電位差を印加する場合も、どの電極 2 1 間に電流(電位差)を印加し、どの電極間で電位差(電流)を測定するかについては、特に限定されない。制御部 3 0 B は、センサ 2 0 内の電極間距離が異なる 2 組以上の電極対を用いて電流および位相または前記電位差および位相を測定する。測定の方式としては、例えば、2 端子法、3 端子法、4 端子法、および、4 端子準隣接法などが挙げられる。

[0061] ここでは、4 端子準隣接法について説明する。図 1 5 は、電極 2 1 の数が 1 6 の場合における 4 端子準隣接法の測定パターンである。図 1 5 のように、4 端子準隣接法では、電流印加する電極 2 1 のペア（電流印加電極対）および電位差を測定する電極 2 1 のペア（電位差測定電極対）と少なくとも 1 つが互いに隣接するように、測定する。図 1 5 の場合は、電極数 Q が 1 6 であるので、電流印加電極対のうちの 1 つの電極（電流選択電極）の選択方法は、全部で 1 6 通りある。また、この選択した電流選択電極に隣接する電位差測定電極対のうちの 1 つを同様に隣接する電極（電位差選択電極）として選択する。この電位差選択電極は、電流選択電極を変更するまで変更しない。電位差は、電流印加電極対（例えば、第 1 電極および第 4 電極）を除外した電流印加電極対に隣接する電位差測定電極対（例えば第 2 電極および第 3 電極）で測定する。測定後、電流印加電極対のもう一つの電極を 1 つずらし（例えば、第 4 電極から第 1 6 電極に向かって 1 つずらす）、かつ隣接する電位差測定電極対のもう 1 つの電極の位置も電流印加電極対のもう 1 つの電極に隣接する位置に変える。これを電流印加電極対の電極の 1 つが選択した電極の 1 つ前の電極までずらして測定する。そのため、1 つの電流選択電極につき 1 3 通りの測定パターンが存在する。したがって、4 端子準隣接法では、測定数（測定パターン）M は、全部で 2 0 8 通りとなる。第 2 実施形態と同様に矩形波電流などを印加してもよい。

[0062] （皮膚特定層分離部）

皮膚特定層分離部 5 1 B は、電流電圧印加測定部 1 0 B で測定した電位差および位相または電流および位相に対し、差分処理を行うことで、差分デー

タを算出する。皮膚特定層内の電流の浸透深度は、測定電極間距離 d_v と関係があり、皮膚特定層の濃度分布を可視化するためには、皮膚特定層までの電流の浸透深度が必要不可欠である。測定電極間距離 d_v が狭すぎると、電流が一方の電極から他方の電極へ直線的に流れることになり、深い位置にある皮膚特定層のインピーダンス情報が得られにくくなる。一方、測定電極間距離 d_v が皮膚特定層の深さより大きいと、電流が皮下脂肪層に多く流れてしまい、皮膚特定層のインピーダンス情報が得られにくくなる。第3実施形態では、皮膚特定層分離部51Bは、空間的電圧閾値 d_r (SVT) に基づき所定の処理を行い、目的とする皮膚特定層内の対象成分（電解質、血液タンパクなど）の濃度分布の情報が載った電位差(または電流)を増幅し、目的としない皮膚特定層内の情報が載った電位差(または電流)を低減する。ここでは、空間的電圧閾値は電極間距離に基づく閾値であり、電極間距離の関数となる。すなわち、電極間距離に応じて、皮膚特定層内の角質層内、表皮層内、真皮層内、および/または、脂肪層内の対象成分（電解質、血液タンパクなど）の濃度分布に焦点を絞ることが可能である。皮膚特定層分離部51Bは、空間的電圧閾値 d_r を用い、電流または電位差に対して所定の処理を行った後の差分データである処理後電流または電位差を電気物性分布算出部56に送る。

[0063] 図16は空間的電圧閾値 (SVT) を用いた処理を説明するための図である。図16(a)は、電位差測定の様子を示し、図16(b)は、閾値 d_r に基づく、処理後の電位差を示す。図16の電位差測定電極間の距離 d_{vm} は、測定深度に影響する。ここで、 d_{vm} の m は測定番号を意味する。空間的電圧閾値 (SVT) d_r は、対象とする皮膚特定層に応じて適宜設定することができる。例えば、真皮層のデータを取得する場合、 $d_{vm} \leq d_r$ において、測定深度が角質層と表皮層となるように設定する。真皮層のデータを取得する場合 d_r は、例えば、1～6mmである。空間的電圧閾値 (SVT) は、予め対象となる皮膚特定層内での電解質濃度の影響を調べて、設定することができる。空間的電圧閾値に基づき処理した後の電位差 v^*_m は、例えば、測定における角質層の高抵抗の影響を低減するために、 $v \sim_m$ の平均値から決定される

。 $v \sim_m$ は、下記（１８）式で表される電位差の時間平均である。一方、 $d > d^r$ の場合は、測定深度が深層部（真皮層や皮下脂肪組織）にあるため、空間的電圧閾値で処理した後 v^*_m は $v \sim_m$ と等しくなる。以上をまとめると、空間的電圧閾値で処理した後の電位差（補償電位差） v^*_m は下記（１９）式で表される。

[0064] 次に、隣接する各電極間距離 d とし、１６個の電極２１を配置し、印加電極対と測定電極対を用いた４端子法で測定し、各電極間の測定方法として４端子準隣接法を用いた例について説明する。より具体的には、各測定番号 m において、印加電極対（大電流印加電極 e^{hc}_m と小電流印加電極 e^{lc}_m ）に矩形波の定電流を印加し、測定電極対（高電位電極 e^{hp}_m と低電位電極 e^{lp}_m ）から測定電位差を測定する。たとえば、高電位電極 e^{hp}_m は、整数分割で下記（２０）式のようになる。式（２０における $m \in \{1, 2, \dots, 208\}$ ）は測定番号である。低電位電極 e^{lp}_m は、整数分割とモジュラス分割により、下記（２１）式のように整理される。電極電圧の距離 d^v_m (mm) は、 e^{hp}_m と e^{lp}_m の距離から、下記（２２）式のように決定される。

[0065] [数6]

$$\tilde{v}_m = \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T v_m(t)^2 dt} \quad (18)$$

$$v_m^* = \begin{cases} \frac{1}{M} \sum_m^M \tilde{v}_m, & \text{if } d_m^v \leq d^r \\ \tilde{v}_m, & \text{if } d_m^v > d^r \end{cases} \quad (19)$$

$$e_m^{hp} = \lfloor m/13 \rfloor + 1 \quad (20)$$

$$e_m^{lp} = \lfloor m/13 \rfloor + [m \bmod 13] \quad (21)$$

$$d_m^v = |e_m^{hp} - e_m^{lp}| d \quad (22)$$

[0066] (電気物性分布算出部)

電気物性分布算出部56は、皮膚特定層分離部51Bからおくられた処理後電流または電位差に基づいて、導電率分布、誘電率分布、および位相分布の少なくとも1つを算出する。算出された電気物性分布は、出力部54に送られる。

[0067] 図17は画像再構成の一例を示したものである。皮膚領域 Ω のナトリウム・イオン濃度分布画像は、下記(23)式で表される導電率分布 σ に基づいて再構成され、この例では、空間的電圧閾値 $d_r(SVT)$ に基づいた所定の処理により、点線内の真皮層のナトリウム・イオン濃度分布が強調されている。ここで、(23)式中の r_n は下記(24)式で表され、皮膚領域 Ω を N 個のメッシュ要素で分割したときの、 n 番目($1 \leq n \leq N$)のメッシュ要素の空間位置を表す行ベクトルである。

各電極上の電流注入 I と測定電圧 v のすべての組み合わせからなるヤコビ行列(感度行列) J をあらかじめ求めておくことで、皮膚領域 Ω の導電率分布 σ 、誘電率分布、位相分布を求めることができる。例えば、皮膚領域 Ω のヤコビ行列 J は、下記(25)式で表される。ここで、 m は測定パターン($1 \leq m \leq M$)で M は測定パターンの総数、 n は空間位置(メッシュ要素)($1 \leq n \leq N$)で N は空間分解能のメッシュ総数、 T は転置行列として定義される。 m 番目の測定パターンにおける n 番目のメッシュ要素のヤコビ行列 J_{mn} は、電位差計測による導電率分布の画像化を例にとると、下記(26)式の2番目の項で定義でき、 n 番目($1 \leq n \leq N$)のメッシュ要素の導電率 σ_n が変化したとき(偏微分記号で表記)の m 番目($1 \leq m \leq M$)の測定パターンでの測定電位差 v_m の変化率で定義でき、 J は導電率分布 σ と測定電位差 v との係数となる。具体的に J は、例えば(26)式の3番目の項で計算することができる。ここで、測定パターン m のときの、電流印加の電極組み合わせを k と表記し、測定電位差の電極組み合わせを l と表記すると、(26)式中の $\phi(I^k)$ は、 k の電極間に注入された電流 I の影響を受けた n 番目のメッシュ要素の電位であり、 $\phi(I^l)$ は l の電極間に仮に電流 I を注入したと

きの n 番目のメッシュ要素の電位であり、 ∇ はナブラ偏微分演算子で、積分記号は皮膚領域 Ω 全体の積分を示す。ヤコビ行列（感度行列） J は、対象成分の電解質・血液タンパクに対応して、さらには、印加周波数にも対応して、それぞれ異なった J をあらかじめ用意することで、より精度の高い画像を得ることができる。

[0068] [数7]

$$\boldsymbol{\sigma} = [\sigma_1(\mathbf{r}_1), \dots, \sigma_n(\mathbf{r}_n), \dots, \sigma_N(\mathbf{r}_N)]^T \in \mathbb{R}^N \quad (23)$$

$$\mathbf{r}_n = (x_n, y_n) \in \mathbb{R}_2 \quad (24)$$

$$\left. \begin{aligned} J &= [J_1, J_2, \dots, J_n, \dots, J_N] \in \mathbb{R}^{M \times N} \\ J_n &= [J_1, J_2, \dots, J_m, \dots, J_M]^T \in \mathbb{R}^M \end{aligned} \right\} \quad (25)$$

$$J_{mn} = \frac{\partial v_m}{\partial \sigma_n} = \int_{\Omega} \nabla \varphi(I^k) \cdot \nabla \varphi(I^l) d\Omega \quad (26)$$

[0069] 皮膚層の導電率分布は、ガウス・ニュートン法（下記（27）式）を使用して算出する。ここで、（27）式の R は正則化行列、 λ は Lカーブ法（Hansen and O'Leary 1993）によって自動的に決定された緩和係数スカラーである。（27）式中の Δv は、下記（28）式で表される。式（28）の Δv_m は皮膚境界形状 $\partial \Omega$ 下の正規化測定電圧で、下記（29）式で表される。ここで、 $v_m(0)$ は初期測定電圧、 $v_m(c)$ は対象成分濃度 c に基づく介在物電圧である。電気物性分布算出部 56 は、上記で得た対象成分の電気物性分布を出力部 54 に送る。

[0070] （境界処理）

電気物性分布算出部 56 は、計算された電気物性分布に対し、さらに境界処理を行ってもよい。以下は、境界処理について説明する。

[0071] 図18は、電磁気シミュレーションで用いる各皮膚特定層の概略図である。図18の h^s は角質層の厚さであり、 h^e は表皮層（角質層を除く）の厚さであり、 h^d は真皮層の厚さであり、 h^a は脂肪組織層の厚さであり、 Ω^e は表皮層の対象領域を示し、 Ω^d は真皮層の対象領域を示し、 Ω^a は脂肪組織層の対象領域を示し、 σ^s は角質層の導電率を示し、 ε^s は角質層の比誘電率を示す。 σ^e は表皮層の導電率を示し、 ε^e は表皮層の比誘電率を示す。 σ^d は真皮層の導電率を示し、 ε^d は真皮層の比誘電率を示す。 σ^a は脂肪組織層の導電率を示し、 ε^a は脂肪組織層の比誘電率を示す。 $\phi(x, y)$ は、座標 (x, y) における電位（ポテンシャル）である。

[0072] 図18の電極 e^k ($k = 1, \dots, E$) から印加された電流は、対象領域 Ω 内で電場 E を生成し、対象領域 Ω の電流密度 i は $i = \sigma E$ で表される。対象領域 Ω 内の導電率分布と境界電圧の間の物理的關係は、下記(30)式のマクスウェル方程式から導かれる偏微分方程式によって支配される。電流 I が皮膚表面 $\partial\Omega$ 上の電極 e_k (図18中の $e_1, e_2, \dots, e_E$) を介して印加される場合、対象領域 Ω のポテンシャル ϕ は式(31)から解かれる。例えば、下記(32)～(33)式のノイマン境界条件に基づいて計算することで、電気物性分布をより正確に算出することができる。ここで、 n は外側の単位法線ベクトル、 $\partial\Omega^{e^k}$ は電極境界、 dS は対応する電極境界の微小面積要素を表す。

[0073]

[数8]

$$\boldsymbol{\sigma}^{k+1} = \boldsymbol{\sigma}^k + (\mathbf{J}^T \mathbf{J} + \lambda \mathbf{R})^{-1} \mathbf{J}^T \Delta \mathbf{v} \quad (27)$$

$$\Delta \mathbf{v} = [\Delta v_1, \dots, \Delta v_m, \dots, \Delta v_M]^T \in \mathbb{R}^M \quad (28)$$

$$\Delta v_m = v_m(c) - v_m(0) \quad (29)$$

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \varphi) = 0 \quad (30)$$

$$\varphi(x, y) + \sigma(x, y) \frac{\partial \varphi(x, y)}{\partial \mathbf{n}} = v_k, (x, y) \in e_k \quad (31)$$

$$\int_{\partial \Omega^{e_k}} \sigma(x, y) \frac{\partial \varphi(x, y)}{\partial \mathbf{n}} dS = I, (x, y) \in \partial \Omega^{e_k} \quad (32)$$

$$\sigma(x, y) \frac{\partial \varphi(x, y)}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ on } \partial \Omega \text{ ただし } \partial \Omega^{e_k} \text{ は除く} \quad (33)$$

[0074] 以上、本実施形態に係る皮膚内部計測装置100、100A、100Bについて説明した。

なお、本発明の技術的範囲は前記実施形態に限定されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において種々の変更を加えることが可能である。

その他、本発明の趣旨に逸脱しない範囲で、前記実施形態における構成要素を周知の構成要素に置き換えることは適宜可能であり、また、前記した変形例を適宜組み合わせてもよい。

実施例

[0075] 以下、実施例により本発明を説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0076] (実施例1)

第1実施形態の測定パラメータ（電極直径 ϕ と真皮層厚さ h_d との比率 r （ $r = \phi / h_d$ ）、および、電極間距離 d ）を最適化するために、実際の各層のイオンやタンパクの濃度変化を想定して、2つの電磁気シミュレーションを行った。図19（a）は、その2つ電磁気シミュレーションで用いたセンサを示し、4つの非侵襲的電極を皮膚表面に配置した。図19（b）は、皮膚特定層の各構成を示したもので、その皮膚特定層は、角質層、表皮層、真皮層、および脂肪層で構成される。各層の厚さは、角質層 h_s 、表皮層 h_e 、真皮層 h_d 、および脂肪層 h_a で表される。電磁気シミュレーションの条件において、真皮層の厚さを変化させ、真皮層を除いた各皮膚層の厚さは固定し、具体的には、角質層 h_s が0.05 mm、表皮層 h_e が0.45 mm、および脂肪層 h_a が5 mmとした。非侵襲的電極1～3（ e_1 、 e_2 、および e_3 ）への印加定電流は、 $I_{hc} = 1 \text{ mA}$ 、その周波数は $f = 100 \text{ Hz} \sim 1 \text{ MHz}$ とした。一方、電極4の e_4 は常にアースとして設定され、例えば、非侵襲的電極1と非侵襲的電極4間に電流を印加するときは、他の非侵襲的電極2と非侵襲的電極3は浮遊した電極として機能し、電流が非侵襲的電極2と非侵襲的電極3には流れない。図19（c）は、2端子法によって単純化された皮膚特定層の等価回路を示したものである。ここで、角質層と表皮層の容量成分 $C_{s, e}$ 、角質層と表皮層の抵抗成分 $R_{s, e}$ 、真皮層の容量成分 C_d 、真皮層の抵抗成分 R_d の組み合わせの電氣的等価回路の大きさの影響を受けて、各非侵襲的電極間に存在する皮膚特定層内を電流が流れる。

[0077] 電磁気シミュレーション（比率 r と電極間距離 d の変動時の推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ ）

侵入皮膚特定層深さE F C Lは、電極直径 ϕ と真皮層厚さ h_d との比率 r （ $r = \phi / h_d$ ）と隣接する電極間距離 d に依存する。 r の変動は、0.5（ $\phi / h_d = 0.5 / 1$ ）、0.7（ $\phi / h_d = 1 / 1.5$ ）、1（ $\phi / h_d = 2 / 2$ ）、および1.2（ $\phi / h_d = 3 / 2.5$ ）とし、電極間距離 d を2 mmから8 mmまでとした。電流印加する非侵襲的電極（ e_1 、 e_2 、または e_3 ）、比率 r と電極間距離 d をパラメータとして、電磁気シミュレーションを実行して、最

適電極直径と最適電極間距離を検討した。図20は、電磁気シミュレーション条件で用いた各皮膚特定層における既知の導電率 σ と既知の比誘電率 ϵ の周波数依存性である。図20(a)の縦軸は導電率(S/cm)を示し、図20(a)の横軸は電流印加周波数(Hz)を示す。図20(b)の縦軸は比誘電率(—)を示し、図20(b)の横軸は電流印加周波数(Hz)を示す。

[0078] 図21は $r = 1$ ($\phi/h_d = 2/2$)、かつ、電極間距離 $d = 1$ mmの場合で、前述の電磁気シミュレーション条件のときの皮膚特定層分離部における電磁気シミュレーション結果であり、図21(a)はインピーダンスの電磁気シミュレーション結果から得られたナイキストプロットを示し、図21(b)は、本発明の分布関数推定部52の出力結果である特定の緩和時間 τ における推定分布関数 $\gamma^-(\ln \tau)$ を示す。これら3つのピークは、 $\tau = 10^{-5} \sim 10^{-3}$ 秒の緩和時間 τ の間に生じた。この緩和時間に対する皮膚の各層の寄与を、次に検討した。

[0079] 図22は、比率 r ($= \phi/h_d$) をパラメータとして、電極間距離 d の変動時の推定分布関数 $\gamma^-(\ln \tau)$ の変化を示したものであり、その一例として、図22(a)は τ_1 の時の推定分布関数 $\gamma^-(\ln \tau)$ であり、横軸は電極間距離 d である。図22(b)の縦軸は τ_2 の時の推定分布関数 $\gamma^-(\ln \tau)$ であり、横軸は電極間距離 d である。これらの図から、 $r = 0.5$ は、他の比と比較して推定分布関数 $\gamma^-(\ln \tau)$ が大きいことが分かった。これは、真皮層厚さ h_d よりも電極直径 ϕ が小さいほど、 $\gamma^-(\ln \tau)$ が大きくなることを意味する。さらに、電極間距離 d が大きくなるにつれて、 $\gamma^-(\ln \tau)$ の大きさも大きくなった。これは、電極直径 ϕ が真皮層厚さ h_d に匹敵したためと考えられる。

[0080] (実施例2)

次に、実施例1において最適化された第1実施形態の測定パラメータ(比率 r と電極間距離 d)を用いて、第1実施形態を実験的に実証するために、人間の皮膚とほぼ同様の機械的および電気的特性があるブタの皮膚組織(脂肪

層および筋肉も付着している）を用いて、皮膚特定層分離手段のための実験を行った。図23に実験装置の概要を示す。図23は、センサ、4チャンネルマルチプレクサー、データ取得システムとしてのインピーダンスアナライザ（IM 3570、日置電機株式会社、東京、日本）、および指示と後処理用のパーソナルコンピュータで構成されている。センサは、寸法が25mm×35mm×1.6mmのプリント回路基板（PCB）に、1×4の配置の4つの非侵襲的電極が配置されたものを用いた。

非侵襲的電極は、ステンレス製であり、直径1mmで、隣接する電極の中心間距離は1mm、プリント回路基板からの厚さ1mmとした。

[0081] 測定に適用される電流は $I = 1 \text{ mA}$ とし、掃引印加電流周波数は $f = 100 \text{ Hz} \sim 1 \text{ MHz}$ とした。本実施例では、インピーダンスの測定手法として2端子法を用い、その測定番号と各非侵襲的電極との関係を表1に示す。表1のHcの欄は高電流印加の電極番号を示し、Hpの欄は高電位測定の電極番号を示し、Lcの欄は低電流印加の電極番号を示し、Lpの欄は低電位測定の電極番号を示す。電流は高電流印加電極（Hc）から、ブタの皮膚組織を通して流れ、接地も含んだ低電流印加電極（Lc）に到達する。電極番号 e_1 （表中は1と省略して表記）、 e_2 （2と省略して表記）、および e_3 （3と省略して表記）は、HcおよびHp非侵襲的電極として機能し、電極番号 e_4 （4と省略して表記）は常にLpおよびLc（接地）電極として機能させた。表1の測定によって、合計で3つの測定値が得られる。

[0082] ブタの皮膚組織サンプルは、角質層、表皮層、真皮層、脂肪層、および筋肉層から構成され、適切な温度（ $\pm 35^\circ\text{C}$ ）に達するまで温度を調整した。皮膚のナトリウム・イオン濃度の変化を模倣するために、濃度の異なる4つの塩化ナトリウム（NaCl）水溶液（20mM、30mM、35mM、および、40mM）を用意し、ブタの真皮層に注入した。ハイパーパラメータとして、 $\lambda = 10^{-6}$ を設定し、表1の測定シーケンスに基づき電位差を測定した。

[0083]

[表1]

計測番号	電極番号			
	H_c	H_p	L_p	L_c
1	1	1	4	4
2	2	2	4	4
3	3	3	4	4

[0084] 図24 (a) は、塩化ナトリウム水溶液濃度をパラメータ (y 軸) として、印加電流周波数を掃引して、インピーダンスの実部 (x 軸) と虚部 (z 軸) としたナイキストプロットの結果を示したものである。図24 (b) は、その実験結果 (実線) と EEC (electrical equivalent circuit) に基づく等価回路フィッティング (点線) との比較を示す。図24 (b) に示されるように、実験結果と等価回路とのフィッティングはよく一致した。また、塩化ナトリウム水溶液濃度 c の増加に伴い、ナイキストプロットの y 軸の最小値を示す x 軸の値から求められる抵抗値 Z_r が増加することが確認された。

[0085] 図25 (a) は、ブタ皮膚組織を用いた実験の第1実施形態の皮膚特定層分離部の算出結果で、塩化ナトリウム水溶液濃度をパラメータとしたときの緩和時間 τ と推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ との関係を示したものである。この図から、いくつかのピーク値が確認された。これらのピーク値は各皮膚特定層に関する分布関数に対応する。真皮層に関する推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ は、緩和時間 $\tau = 10^{-2}$ 秒のピーク値である。図25 (b) は、塩化ナトリウム水溶液濃度の変化に対して、正規分布関数が、 $\tau = 10^{-2}$ 秒であり、第1実施形態の皮膚特定層分離部の実験に基づいた推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ を示したものである。図25 (b) の縦軸は推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ (Ω) であり、横軸は緩和時間 τ (s) である。

[0086] 第1実施形態の皮膚特定層分離部51を用いて計算された推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ の局所極大値は、皮膚特定層の各層の特性を示す。真皮層の電気的特性を他の表皮層から分離するには、隣接する対電極と離れた対電極と

の差を求めることによって測定した。緩和時間の長い領域 ($\tau = 10^{-2}$ [s]) では、ピークはよく区別されるが、他の緩和時間の領域では、ピークは不規則であった。図25 (a) から高緩和時間領域では、分布関数が真皮層に注入されたナトリウム・イオンの濃度に関連した情報を与えていることが分かった。従って、真皮層の有用な情報が得られる高緩和時間領域に着目して解析を進めた。

[0087] 図25 (b) に $\tau = 10^{-2}$ [s] 付近の時定数範囲における分布関数の拡大図を示す。図25 (b) の横軸は塩化ナトリウム水溶液濃度であり、縦軸は推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ である。この図から、この領域で濃度が高くなるにつれて、振幅が小さくなっていることがわかった。図25 (c) は、 $\tau = 10^{-2}$ s 付近の塩化ナトリウム水溶液濃度の変化に対する第1実施形態の皮膚特定層分離部で計算された推定分布関数 $\gamma^{\wedge}(\ln \tau)$ を示したもので、線形性が認められた。以上の結果から、本実施形態に係る皮膚内部計測装置によって、例えば、真皮層のナトリウム・イオン濃度を計測することができ、浮腫の状態、細胞や血管の壊死状態、および、慢性腎臓病の状態を検出できることが分かった。

[0088] (実施例3)

第2実施形態を実験的に実証するために、ブタ皮膚の真皮層電解質濃度を 5 mmol/L から 50 mmol/L に変化する条件下 (慢性腎臓病 (CKD) 患者を模倣) で計測した。

[0089] 図26は、実施例3で用いた実験装置の構成を示す。矩形波印加電流装置としてFPGA (ザイリンクス Zynq-SoC) と、3チャンネルのアナログマルチプレクサ (ADG1404) を用いた。ブタの皮膚組織の表面には、電極間距離 (非侵襲的電極間距離) $d = 2\text{ mm}$ 、電極直径 $\phi = 0.8\text{ mm}$ の3つの e_1 、 e_2 および e_3 に接続した。電極 e_1 は低電流印加電極と低電圧測定電極として設定し、電極 e_2 を高電圧測定電極、および電極 e_3 を高電流印加電極として切り替えて測定した。14ビットのデータ分解能と 125 MS/s のサンプリングレート的高速データ信号を取得するためにア

ナログーデジタルコンバータ L T C 2 1 4 5 を用いた。測定された電位差 v は、パワースペクトル降下算出部に転送した。

[0090] 実施例 3 では、真皮層の導電率は、2 対の 2 電極法 ($e_2 - e_1$ 間電位差測定、および $e_3 - e_1$ 間電流印加) から測定された電位差 v に基づいて、時間領域と周波数領域で解析した。時間領域解析には、真皮層の抵抗性および容量性特性による最大測定電位差 v_{max} および充電時間が含まれる。一方、周波数領域解析には、高調波成分でのパワースペクトル密度が含まれる。測定の再現性を保証するために、10 回測定しその平均値を求めた。

[0091] 電流の大きさ i は 1.0 mA、デューティーサイクル δ は 50% とし、印加電流周波数 f は 1 kHz ~ 200 kHz とした。ブタの皮膚組織を 2 x 4 cm に切り、0.5 mL の塩化ナトリウム水溶液 ($NaCl + H_2O$) を真皮層に注射により直接注入した。塩化ナトリウム水溶液は、下記 (34) 式を用い $NaCl$ 粉末を 50 mL の蒸留水に溶解して作製した。

[0092] [数9]

$$c = \frac{m_{NaCl}}{V \cdot M_r} \quad (34)$$

[0093] 真皮層は塩化ナトリウム水溶液濃度 5、10、15、20、25、30、35、40、45、および、50 [mmol/L] の合計 10 種類とした。ここで、式 (34) 中の m^{NaCl} は $NaCl$ 粉末の質量、 V は蒸留水の量、 M_r は $NaCl$ の相対分子量で 58.44 [g/mol] である。 $NaCl$ の注入は真皮層に均一に分布し、角質層、表皮層、脂肪層に拡散していないことを確認した。

[0094] 矩形波測定では、測定する電位の時間変化における時定数 τ が、結果に大きな影響を与える。したがって、時定数解析を用いて、適切な矩形波の印加電流周波数を決定することが重要である。図 27 に、真皮層に 10 mmol/L の塩化ナトリウム水溶液濃度 c を注入した場合の印加電流周波数 f_{sw} の違いによる測定電位差 v の測定結果を示す。図 27 (a) は、 $f_{sw} = 5 \text{ kHz} \sim 25 \text{ kHz}$ の結果を示す。図 27 (a) の横軸は経過時間 (μs) を示し、縦軸は

測定した電位差 v (V) を示す。図 27 (b) は、 $f_{sw} = 50 \text{ kHz} \sim 100 \text{ kHz}$ の結果を示す。図 27 (b) の横軸は経過時間 (μs) を示し、縦軸は測定した電位差 v (V) を示す。50 kHz $\sim$ 100 kHz での印加電流周波数の場合、時定数 τ は上記式 (16) を使用して計算すると、すべての印加電流周波数範囲は、同様の時定数値である $\tau = 0.77 \mu\text{s}$ であることが分かった。

[0095] 図 28 に、印加電流周波数 $f_{sw} = 100 \text{ kHz}$ における、塩化ナトリウム水溶液濃度 c の違いによる測定電圧 v の測定結果を示す。図 28 (a) は時間領域の結果を示すもので、その横軸は時間 (μs) であり、縦軸は測定した電位差 v である。この時間領域の結果では、最大測定電圧 v_{max} および時定数 τ に関する情報を取得することができる。時定数は、真皮層の細胞内容量、細胞外抵抗、および細胞内抵抗を計算するための重要なパラメータである。図 28 (a) より、最大測定電圧 v_{max} が、 c の増加により減少するため、 c と線形の相関関係があることが分かった。

図 28 (b) は周波数領域を示すもので、その高調波次数のパワースペクトル密度に関する情報を示す。

[0096] 時間領域解析で測定された電位差 v に基づいて、真皮層の特性を計算した。図 29 は、塩化ナトリウム水溶液濃度の時定数解析に基づく真皮層のコンダクタンスおよびキャパシタンスを示す。図 29 (a) の縦軸は真皮層のコンダクタンス (S/m) を示し、横軸は塩化ナトリウム水溶液濃度 (mM) を示す。図 29 (b) の縦軸は、真皮層のキャパシタンス (nF) を示し、横軸は、塩化ナトリウム水溶液濃度を示す。これらの結果から、真皮層における塩化ナトリウム水溶液濃度の上昇に伴い、真皮層におけるコンダクタンスが増加することが確認された。

[0097] 図 30 は、矩形波印加電流 $f_{sw} = 25 \text{ kHz} \sim 150 \text{ kHz}$ を使用したブタ皮膚の真皮層測定における c と ΔP の関係を示す。図 30 の縦軸は正規化されたパワースペクトル密度降下を示し、横軸は真皮層に注入された NaCl 水溶液の濃度を示す。100 kHz および 120 kHz の印加電流周波数では

、決定係数 R^2 が 0.90 を超えていた。決定係数は、100 kHz を超える印加電流周波数 f では減少した。実験結果の線形回帰に基づいて、パワースペクトル密度降下 ΔP は下記 (35) 式に基づいて計算した。一方、計算から、 ΔP は下記 (36) 式に基づいて計算した。ここで、 k は校正係数である。

[0098] [数10]

$$\Delta P = k(-0.0038c + 1.028) \quad (35)$$

[0099] [数11]

$$\Delta P = k(-0.0055c + 1.023) \quad (36)$$

[0100] 図31は、塩化ナトリウム水溶液濃度と $f_{sw} = 100 \text{ kHz}$ における正規化したPSD降下 ΔP との関係を示したものである。矩形波印加電流印加からの高調波次数には、真皮層の導電率・誘電率・位相を表すために抽出された貴重な情報が含まれている。基本印加電流周波数と第3高調波の電圧振幅を差し引いて算出されるパワースペクトル密度降下は、真皮層で変化した導電率・誘電率・位相と直線的な関係にあることが確認された。表2は、真皮層の電気的特性を決定するための時定数分析の結果である。時定数分析の結果は、ナトリウム・イオン濃度 c が真皮コンダクタンス G_d に直接関係し、 c が増加すると G_d が増加することを示された。

[0101]

[表2]

c [mM]	ζ [μ s]	v^{max} [volt]	G_d . 10^{-3} [S/m]	C_d [pF]
5	0.81	0.244	2.46	1.99
10	0.77	0.248	2.42	1.87
15	0.75	0.192	3.13	2.35
20	0.74	0.214	2.81	2.08
25	0.63	0.190	3.16	1.99
30	0.67	0.196	3.07	2.06
35	0.72	0.184	3.27	2.35
40	0.48	0.148	4.06	1.95
45	0.52	0.130	4.62	2.40
50	0.28	0.126	4.77	1.34

[0102] (実施例4)

第3実施形態を実験的に実証するために、図32に、実施例4で用いた皮膚内部計測装置の構成を示す。皮膚内部計測装置は矩形波信号を生成し、測定信号を管理する。ハウランド電流は、広範囲の周波数に対して定電流 i を供給する。ブタの皮膚に、電極間隔 $d = 2 \text{ mm}$ 、電極直径 $\phi = 0.8 \text{ mm}$ の1列の16個の電極 $e_1, e_2 \sim e_{16}$ に接続した。電極の切り替えは、16チャンネルのアナログマルチプレクサ ADG 1406によって行った。高速データ収集には、デュアル同時アナログ／デジタルコンバータ LTC 2145を用いた。

実施例4では、16個の電極からの4端子準隣接法を用いた。測定された電圧 v_m は、濃度分布測定部50（コンピュータ）に転送した。

[0103] 取得プロセスでは、オーバーサンプリングを回避し、電位差サンプリング数 N を2048で一定に保つために、サンプリング時間 Δt を制御した。 N を一定値に保つことで、FFT処理の速度を維持することができる。

[0104] 真皮層のナトリウム・イオン濃度に変化を持たせるために、塩化ナトリウム水溶液を真皮層に注入した。ブタの皮膚を $10 \times 40 \text{ mm}$ に切り、 0.5 ml の塩化ナトリウム水溶液を真皮層に直接注入した。塩化ナトリウム濃度は、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50 [mM]

とした。各条件には5つの皮膚サンプルがあり、測定の再現性と精度を確保するために、各サンプルは5回測定した。

[0105] 図33に、閾値 d_{Γ} を変えた場合における正規化補償電圧 $\langle v^* \rangle$ のパターン変化を示す。閾値 d_{Γ} によってカットオフされたパターンの有意な変化が確認された。閾値 d_{Γ} が大きいほど、正規化補償電圧 $\langle v^* \rangle$ が高くなった。

[0106] 図34に、閾値 d_{Γ} および塩化ナトリウム水溶液濃度を変えた場合のナトリウム・イオン濃度分布の再構成画像の実験結果を示す。閾値 $d_{\Gamma} = 0 \text{ mm}$ の場合、ナトリウム・イオン濃度分布 c の再構成画像には、角質層と表皮領域にアーティファクトがあった。表皮層の c がまだ支配的であった。一方、 $d_{\Gamma} = 2 \text{ mm}$ 、 4 mm 、および 6 mm の場合、より真皮層の関心領域ROI（各図で四角形で囲った領域）で c 分布の画像が強調表示され、定量化の精度が向上した。

[0107] （実施例5）

第3実施形態と他の形態（ここでは第1実施形態）との組み合わせの効果を実験的に実証するために、電極間距離に基づく閾値に基づき所定の処理を行い、目的とする皮膚特定層内の対象成分（電解質、血液タンパクなど）の濃度分布の情報が載った電位差または電流を増幅した。

[0108] 具体的には、Skip法を用いた真皮層のナトリウム・イオン濃度抽出を行った。

Skip法では、16個の電極を持つ平面センサーアレイと、真皮層のナトリウム・イオン濃度抽出のための準隣接注入パターンを採用した。

各インピーダンス測定には、4つの電極（高電流（Hc）、高電位（Hp）、低電位（Lp）、低電流（Lc））が利用される。

[0109] 従来の準隣接法は、Skip=0とみなされる。Skip=1は、隣接する各作用電極間の1電極スキップを表し、Skip=2、Skip=3、Skip=4は、それぞれ隣接する各作用電極間の2、3、4電極のスキップを意味する（図36）。

[0110] Skipを変化させ（Skip=0からSkip=4）、ナトリウム・イ

オン濃度抽出に最適なスキップ距離を決定するために閾値法を用いた。

E I T 画像再構成に最適な周波数を決定するために D R T を利用した (図 3 7)。

各スキップバリエーションの性能は、真皮層と表皮層の両方で検出された導電率変化に基づいて評価した。

[0111] 本実験の結果、実線で示すように、すべての S k i p のバリエーションが真皮層のナトリウム・イオン濃度変化を効果的に検出していることが示された (図 3 8)。

しかし、破線で示すように、表皮層の導電率変化として現れる画像アーティファクトがすべてのスキップバリエーションで観察された。

S k i p = 1 (三角シンボルを繋いだ実線と破線) のバリエーションは、ナトリウム・イオン濃度の変化に対して表皮層の導電率変化が最も目立たず、真皮層のナトリウム・イオン濃度変化を正確に捉えながら画像アーティファクトを最小限に抑えるという優れた性能を示している。

[0112] 閾値法に基づくスキップ法と D R T との統合は、画質と深さ分解能を向上させながら真皮層のナトリウム・イオン濃度を抽出する有望なアプローチを提供する。S k i p 法を系統的に最適化し、D R T を活用することで、画像アーティファクトを最小限に抑えつつ、真皮層のナトリウム・イオン濃度抽出において優れた性能を達成した。

[0113] 図 3 9 に、電磁気シミュレーションと実験による空間平均導電率分布 $\langle * \sigma \rangle$ の比較を示す。図 3 9 (a) は、 $d \Gamma$ が 0 mm の結果であり、図 3 9 (b) は、 $d \Gamma$ が 2 mm の結果であり、図 3 9 (c) は、 $d \Gamma$ が 4 mm の結果であり、図 3 9 (d) は、 $d \Gamma$ が 8 mm の結果である。各図の横軸は塩化ナトリウム水溶液濃度 (mM) であり、縦軸は、空間平均導電率分布 $\langle * \sigma \rangle$ である。 Ω は皮膚領域の $\langle * \sigma \rangle$ を表し、 Ωd は R O I 領域の $\langle * \sigma \rangle$ を示す。添え字の e x p は実験値、s i m は電磁気シミュレーション値を示す。

[0114] 全体的に、電磁気シミュレーションと実験とで c が増加するにつれて $\langle * \sigma \rangle$ が徐々に増加した。R O I 領域 Ωd の下の決定係数 R^2 は皮膚領域 Ω より

も高く、VDTが角質層の画像アーティファクトをより低減し、真皮層 Ωd の関心領域（ROI領域）を強調できることが分かった。

[0115] 図40は、電磁気シミュレーションと実験による閾値 d_f の評価結果を示す。図40（a）の上図は電磁気シミュレーションの決定係数と閾値との関係を示し、図40（a）の下図は電磁気シミュレーションの正規化感度 S と閾値との関係を示し、図40（b）の上図は実験から得られた決定係数と閾値との関係を示し、図40（b）の下図は実験から得られた正規化感度 S と閾値との関係を示す。これらの結果から、最適な閾値（閾値距離）は2mmであることが分かった。

産業上の利用可能性

[0116] 測定されたインピーダンスに基づいて、皮膚特定層の各層分離し、皮膚内部の状態を把握することが可能な皮膚内部計測装置を提供できる。

符号の説明

[0117] 10 電流電圧印加測定部
 20 センサ
 21 電極
 30 制御部
 50 濃度分布測定部
 51 皮膚特定層分離部
 52 分布関数推定部
 53 検量線比較部、出力部
 60、60A 濃度算出部
 100 皮膚内部計測装置

請求の範囲

[請求項1] 互いに間隔を空けて皮膚に配置可能な複数の電極を備えるセンサを有する電流電圧印加測定部と、

前記皮膚内部の特定層の電解質濃度分布および血液タンパク濃度分布の少なくとも一方を測定する濃度分布測定部と、を備え、

前記濃度分布測定部は、前記電流電圧印加測定部が測定した電流、電位差、および／または、位相の変動量に基づき得られた、前記皮膚内部の特定層の情報が載った特徴量であって、以下の少なくとも一つの特徴量：

(1) 電場が皮膚特定層を浸透する遠方電極間のインピーダンス $Z_1(f)$ と、電場が皮膚特定層を浸透せず、その上部の層のみを浸透する近方電極間のインピーダンス $Z_2(f)$ との変動量に基づく特徴量、

(2) 矩形波電流を印加した場合の遠方電極間と近方電極間の電位差および位相の変動量に基づく特徴量、または矩形波電圧を印加した場合の遠方電極間と近方電極間の電流および位相の変動量に基づく特徴量、または、

(3) 電極間距離に基づく閾値に基づき所定の処理を行い、目的とする皮膚特定層内の対象成分の濃度分布の情報が載った電位差または電流を増幅し、目的としない皮膚特定層内の情報が載った電位差または電流を低減した特徴量、

を算出する皮膚特定層分離部と、

前記特徴量を用いて、前記特定層内の電解質濃度および血液タンパク質濃度と相関する導電率、誘電率、および位相のうち少なくとも1つを算出する、濃度算出部と、を備える、皮膚内部計測装置。

[請求項2] 前記濃度算出部がさらに、

(a) 電解質または血液タンパクの濃度の算出に先立って作成された、電解質濃度と緩和時間に基づく分布関数の検量線と、前記特徴量

から推定された、緩和時間に基づく分布関数に基づき、または

(b) 電解質または血液タンパクの濃度の算出に先立って作成された、電解質濃度とパワースペクトル密度降下の検量線と、前記特徴量から推定された、パワースペクトル密度降下に基づき、電解質または血液タンパクの濃度を算出する検量線比較部を有することを特徴とする、請求項1に記載の皮膚内部計測装置。

[請求項3] 前記濃度算出部が、電解質または血液タンパクの濃度の算出に先立って作成された、電解質濃度と緩和時間に基づく分布関数の検量線と、前記特徴量から推定された、緩和時間に基づく分布関数に基づき、電解質または血液タンパクの濃度を算出する検量線比較部を有することを特徴とする、請求項2に記載の皮膚内部計測装置。

[請求項4] 前記濃度算出部が、電解質または血液タンパクの濃度の算出に先立って作成された、電解質濃度とパワースペクトル密度降下の検量線と、前記特徴量から推定された、パワースペクトル密度降下に基づき、電解質または血液タンパクの濃度を算出する検量線比較部を有することを特徴とする、請求項2に記載の皮膚内部計測装置。

[請求項5] 前記濃度分布測定部は、
前記電流電圧印加測定部で測定された前記電流または前記電位差に対して電極間距離の閾値に基づき、所定の処理を行う皮膚特定層分離部と、

前記所定の処理後の前記電流又は前記電位差に基づき、導電率分布、誘電率分布、および位相分布の少なくとも1つを算出する、電気物性分布算出部と、を備える、請求項1に記載の皮膚内部計測装置。

[請求項6] 皮膚特定層内の電解質濃度分布・血液たんぱく濃度分布の計測方法であって、

互いに間隔を空けて皮膚に配置した複数の電極を備えるセンサを有する電流電圧印加測定部が測定した電流、電位差、および／または、位相の変動量に基づき得られた、前記皮膚内部の特定層の情報が載っ

た特徴量であって、以下の少なくとも一つの特徴量：

(1) 電場が皮膚特定層を浸透する遠方電極間のインピーダンス $Z_1(f)$ と、電場が皮膚特定層を浸透せず、その上部の層のみを浸透する近方電極間のインピーダンス $Z_2(f)$ との変動量に基づく特徴量、

(2) 矩形波電流を印加した場合の遠方電極間と近方電極間の電位差および位相の変動量に基づく特徴量、または矩形波電圧を印加した場合の遠方電極間と近方電極間の電流および位相の変動量に基づく特徴量、または、

(3) 電極間距離に基づく閾値に基づき所定の処理を行い、目的とする皮膚特定層内の対象成分の濃度分布の情報が載った電位差または電流を増幅し、目的としない皮膚特定層内の情報が載った電位差または電流を低減した特徴量、

を算出し、

前記特徴量を用いて、前記特定層内の電解質濃度および血液タンパク質濃度と相関する導電率、誘電率、および位相のうち少なくとも1つを算出した結果を用いることを特徴とする計測方法。

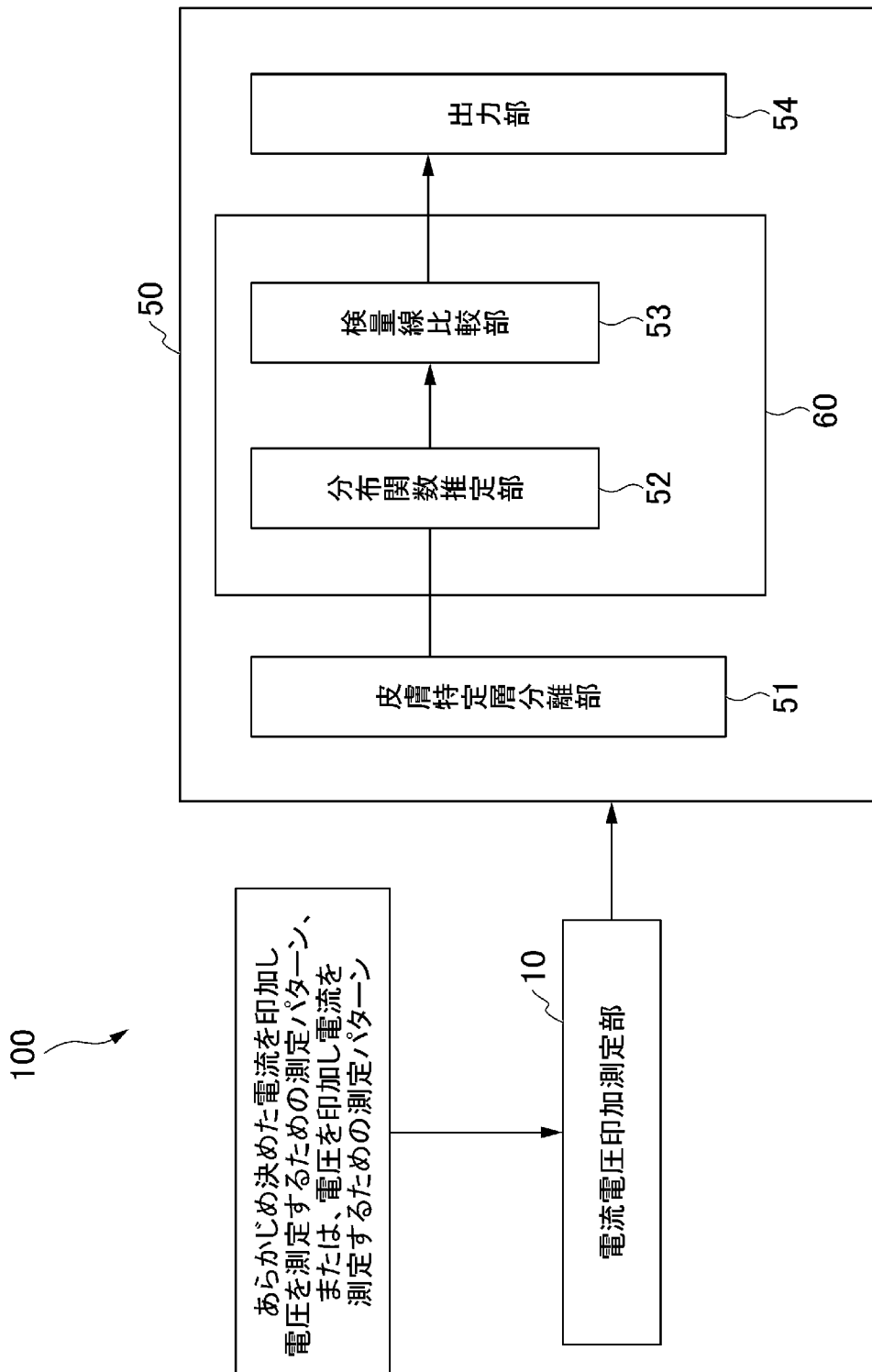
[請求項7]

前記特徴量を用いた算出が

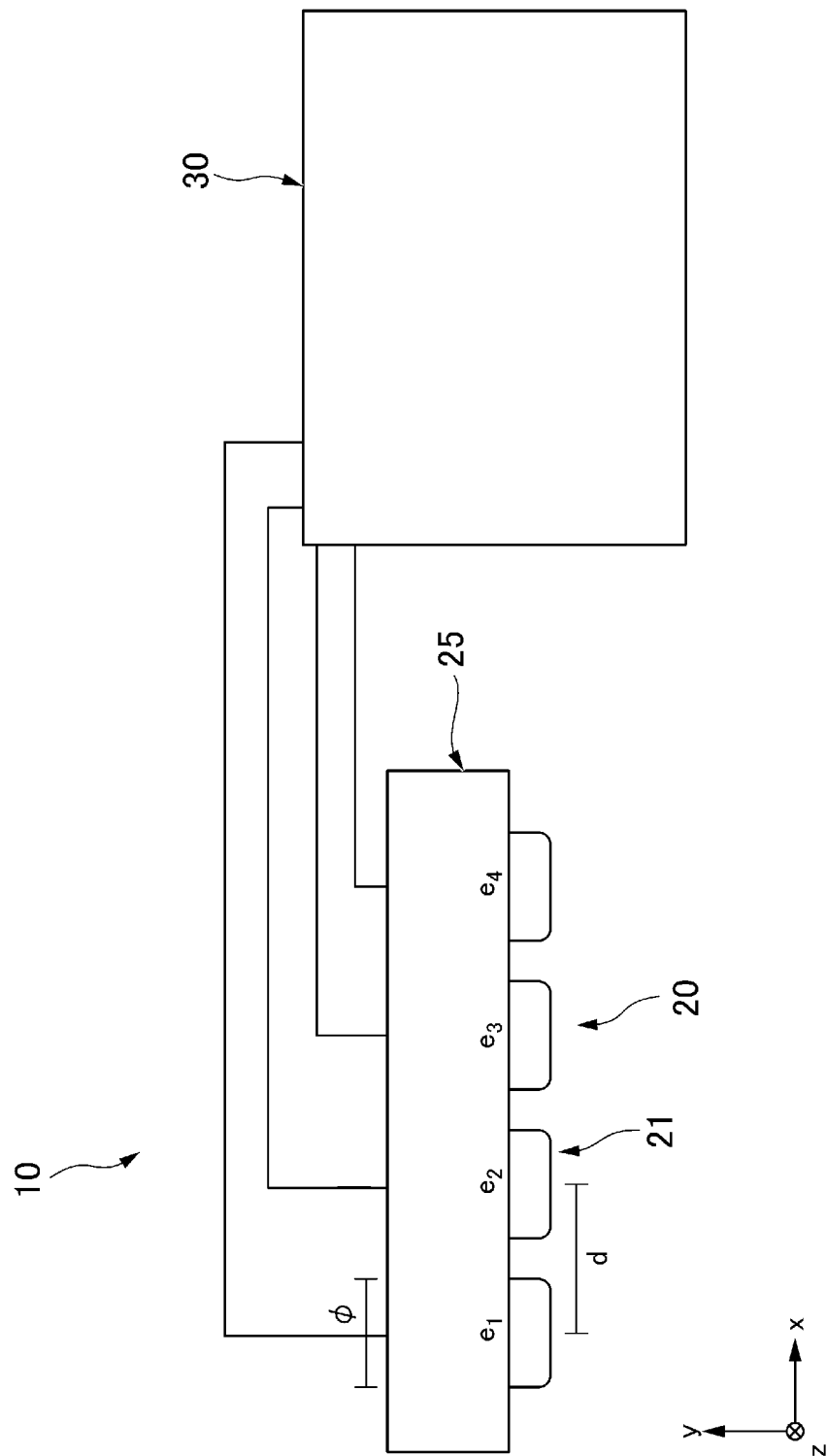
(a) 電解質または血液タンパクの濃度の算出に先立って作成された、電解質濃度と緩和時間に基づく分布関数の検量線と、前記特徴量から推定された、緩和時間に基づく分布関数に基づき、または

(b) 電解質または血液タンパクの濃度の算出に先立って作成された、電解質濃度とパワースペクトル密度降下の検量線と、前記特徴量から推定された、パワースペクトル密度降下に基づき、電解質または血液タンパクの濃度を算出することを特徴とする、請求項6に記載の計測方法。

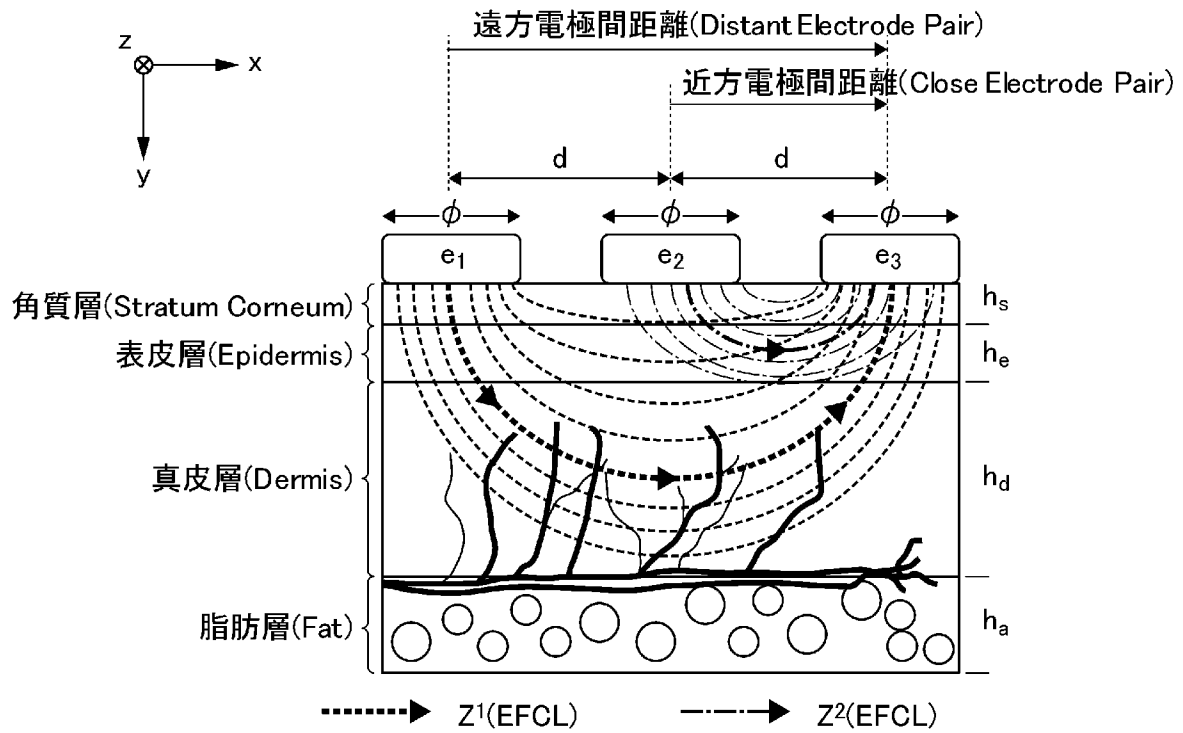
[図1]



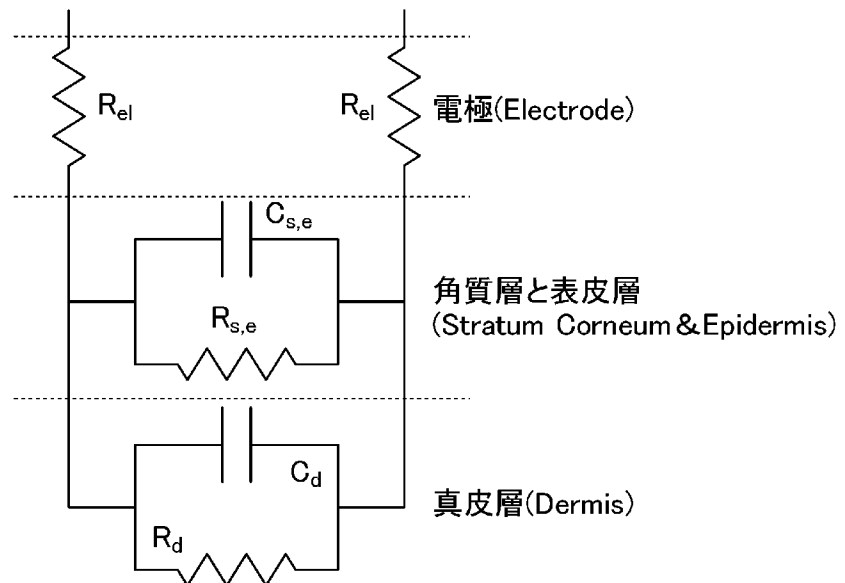
[図2]



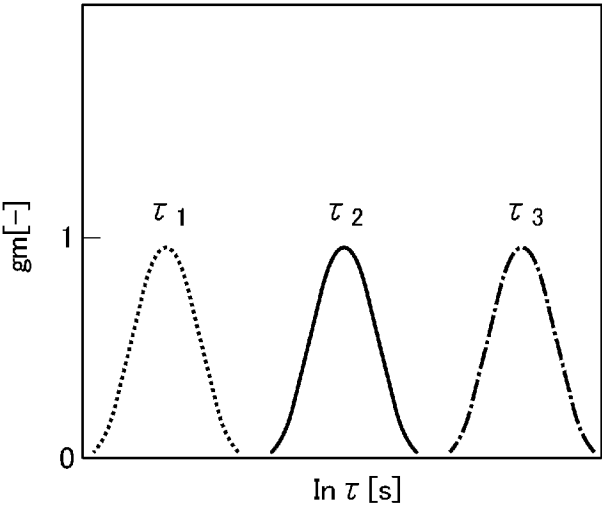
[図3]



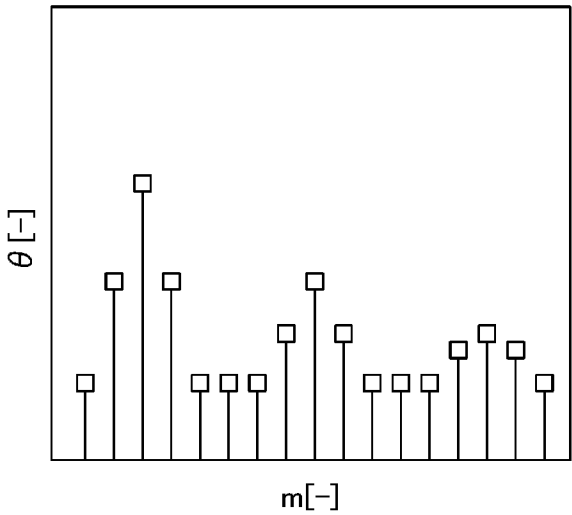
[図4]



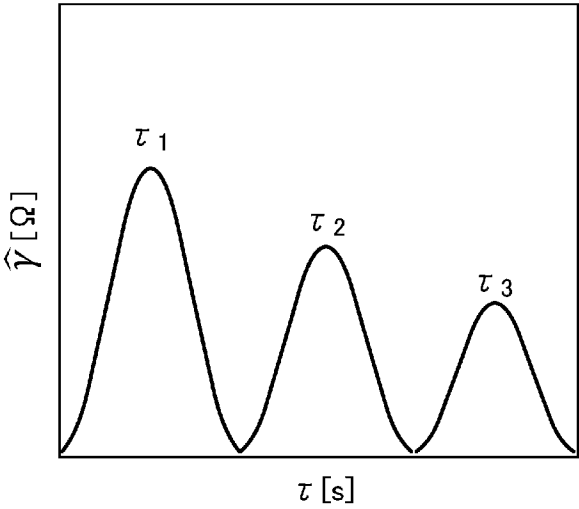
[図5]



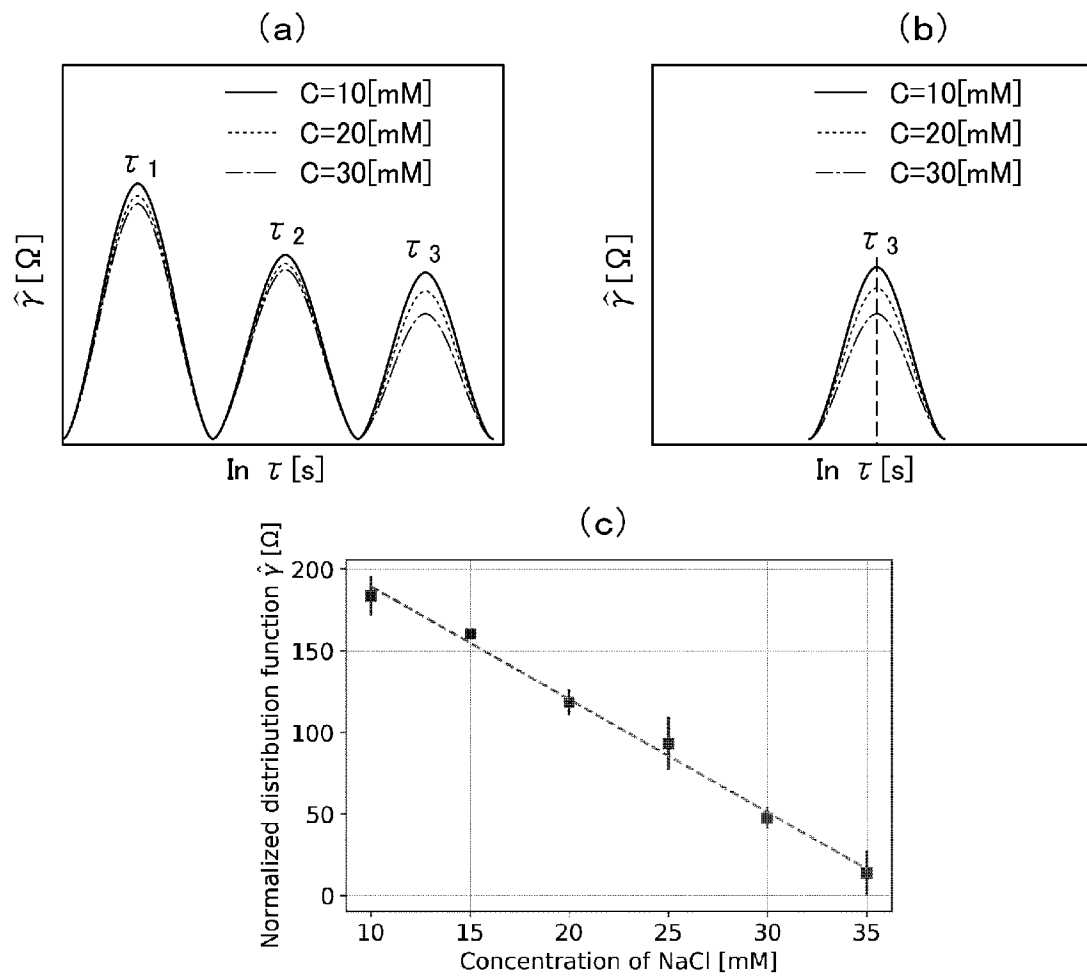
[図6]



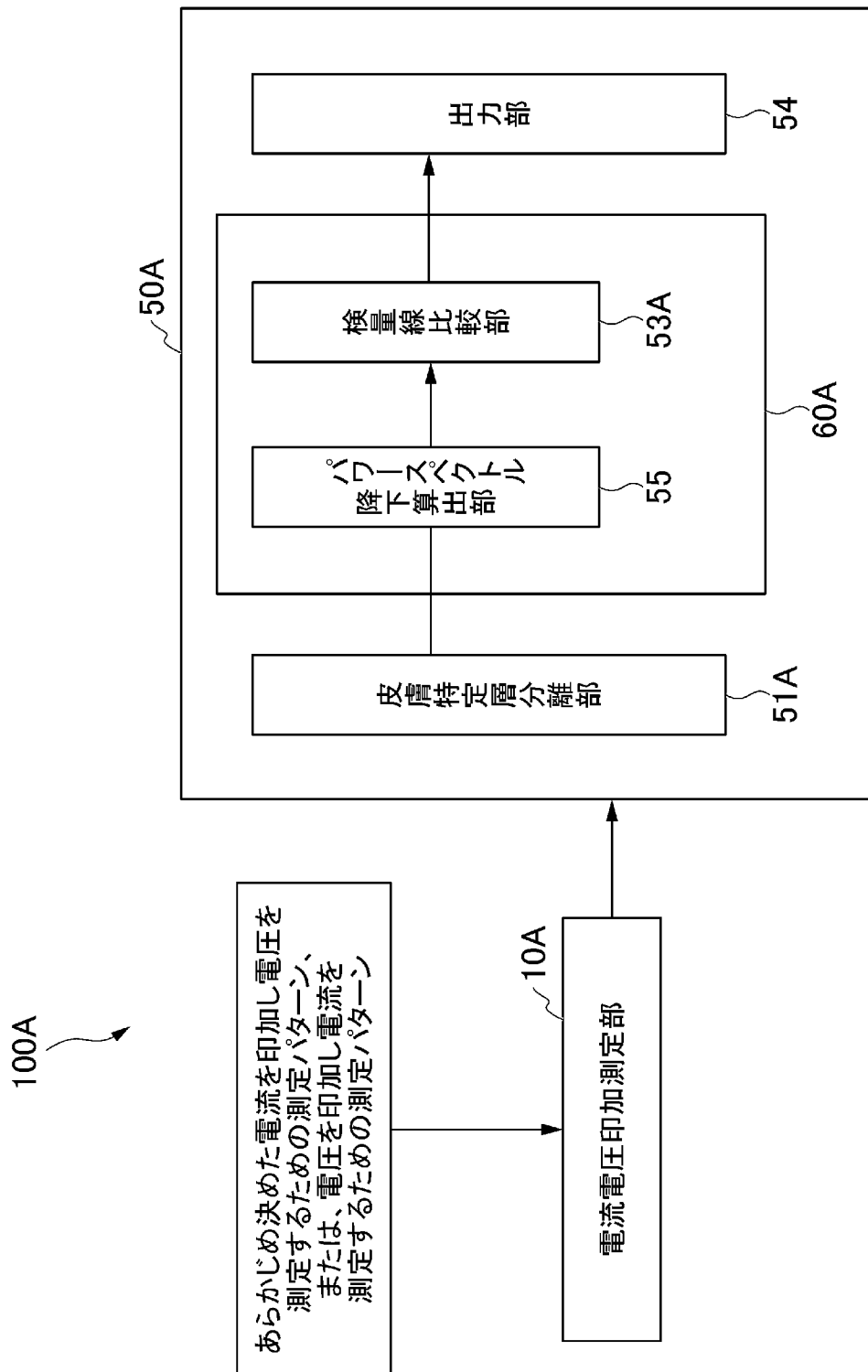
[図7]



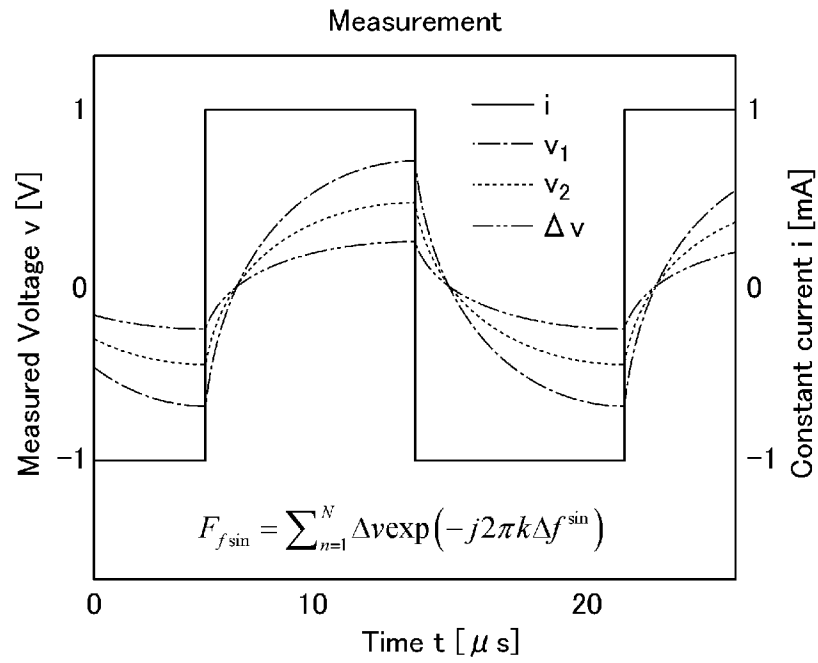
[図8]



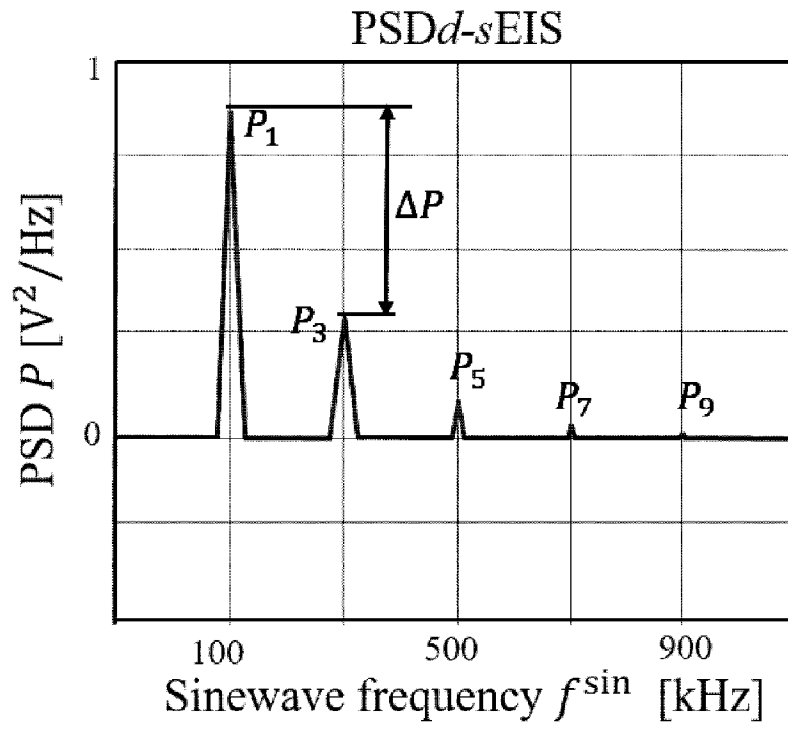
[図9]



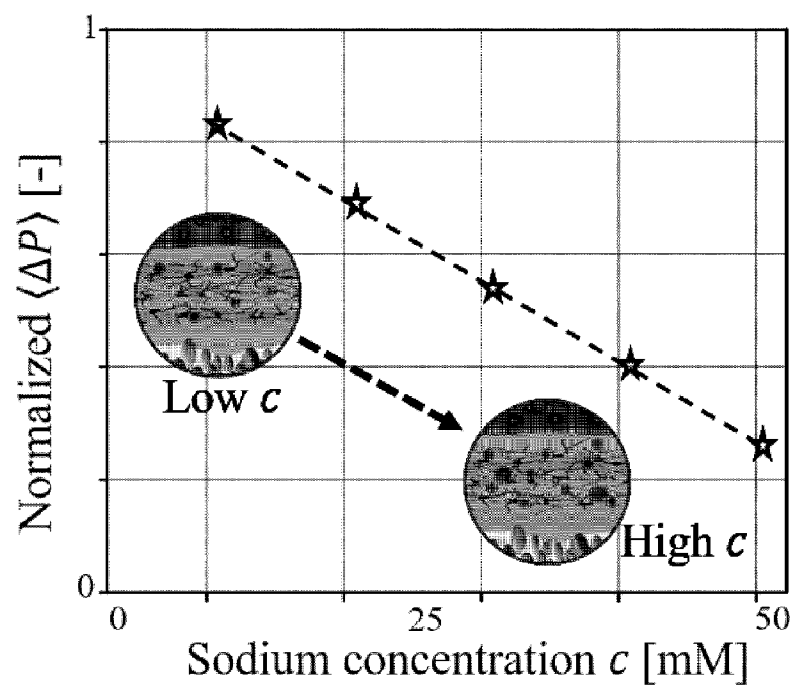
[図10]



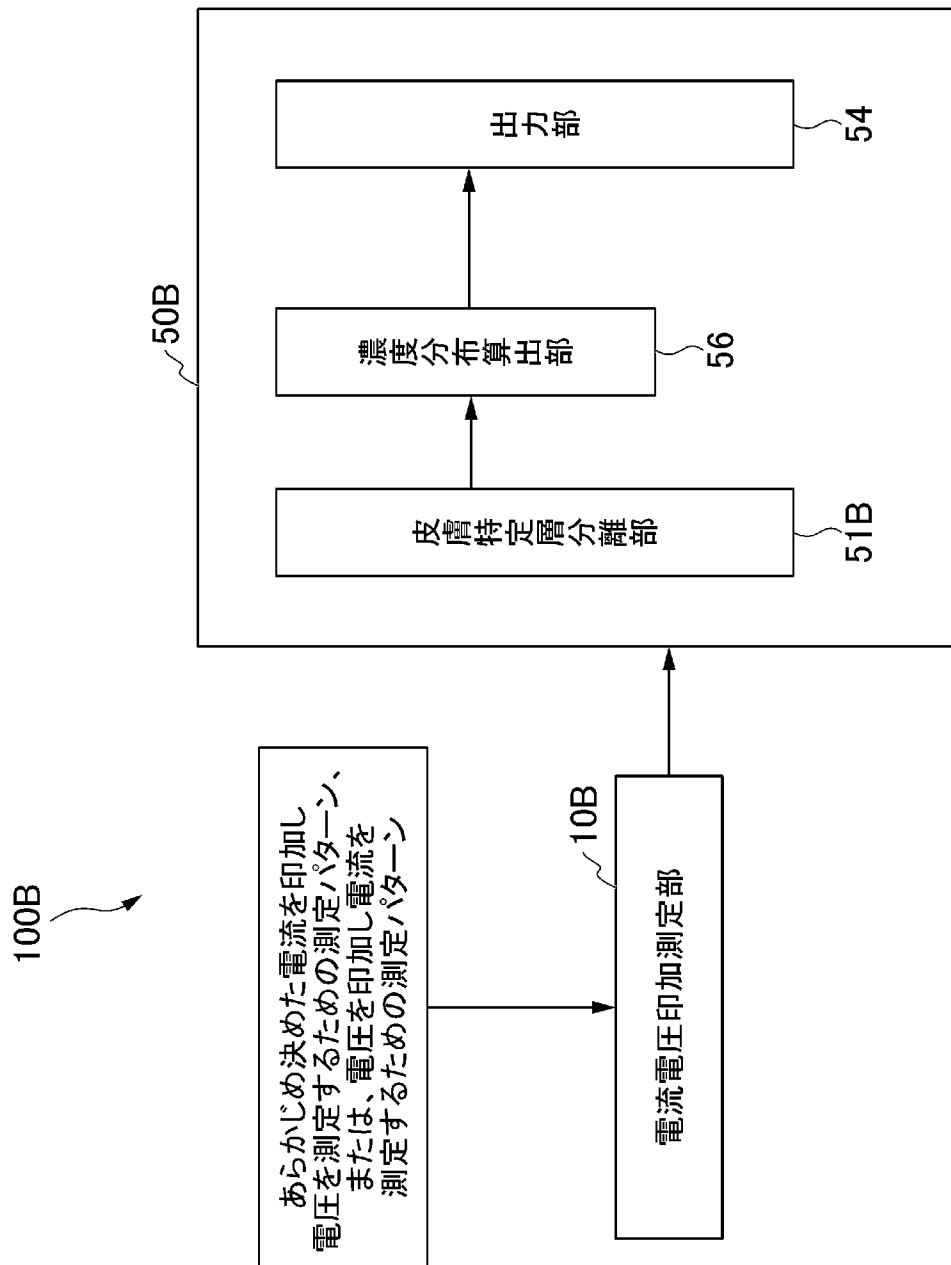
[図11]



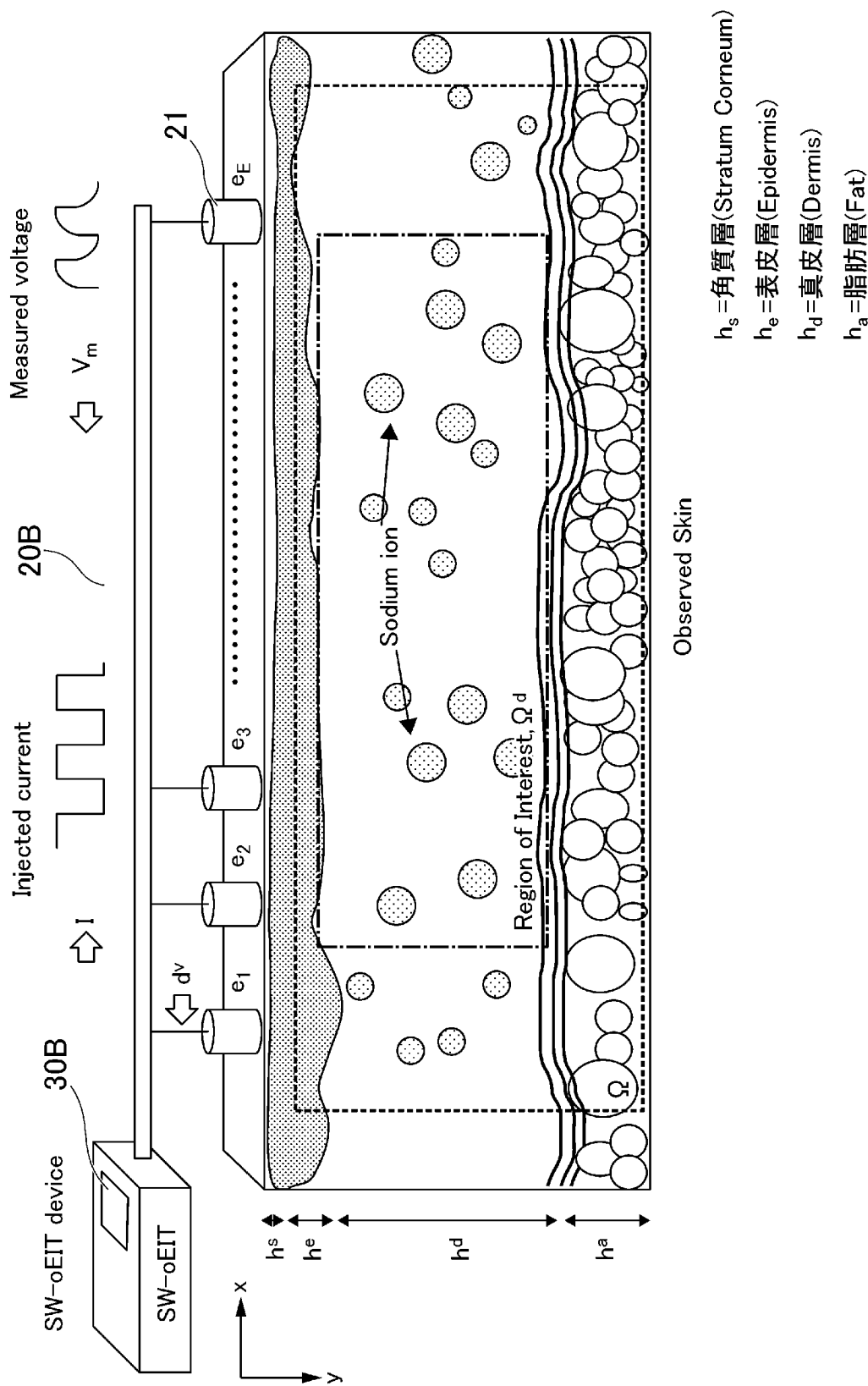
[図12]



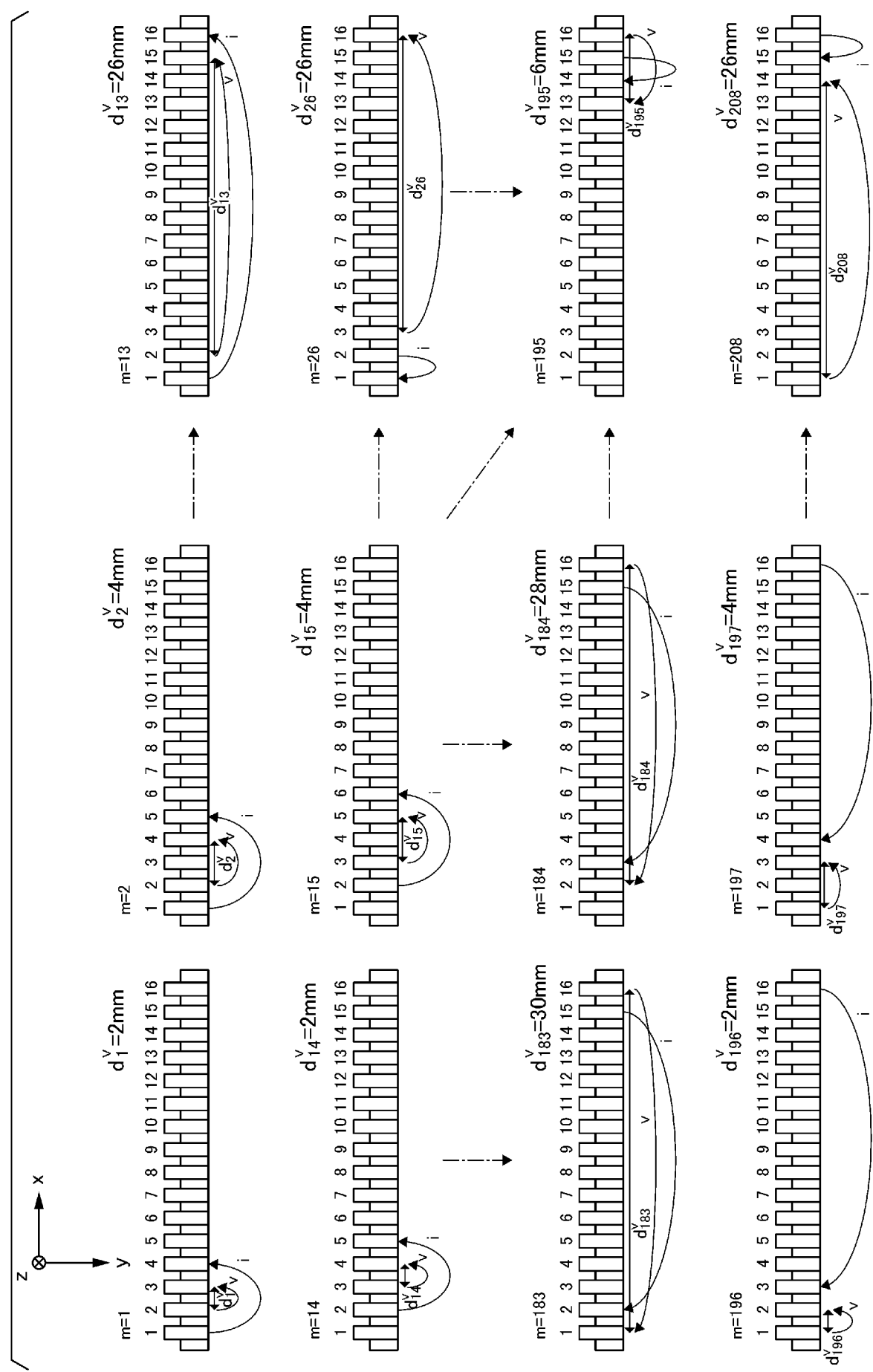
[図13]



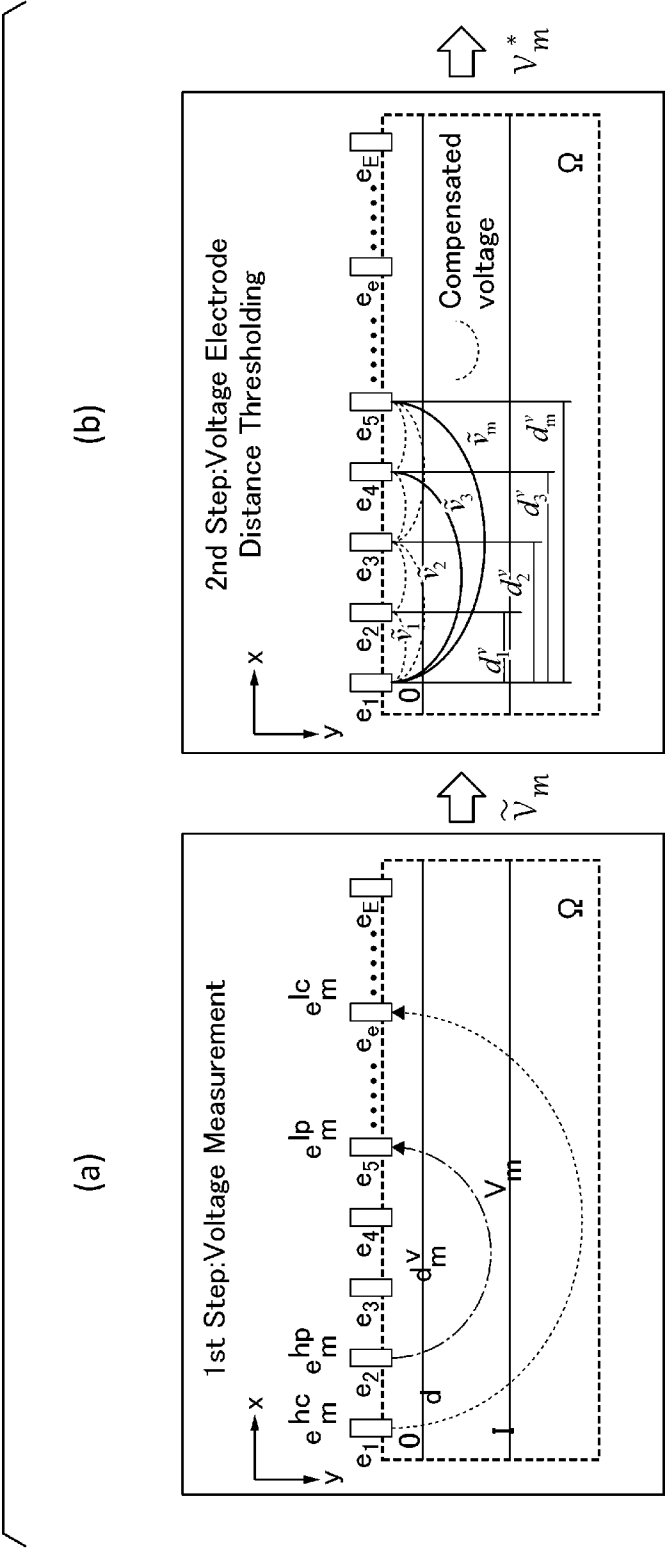
[図14]



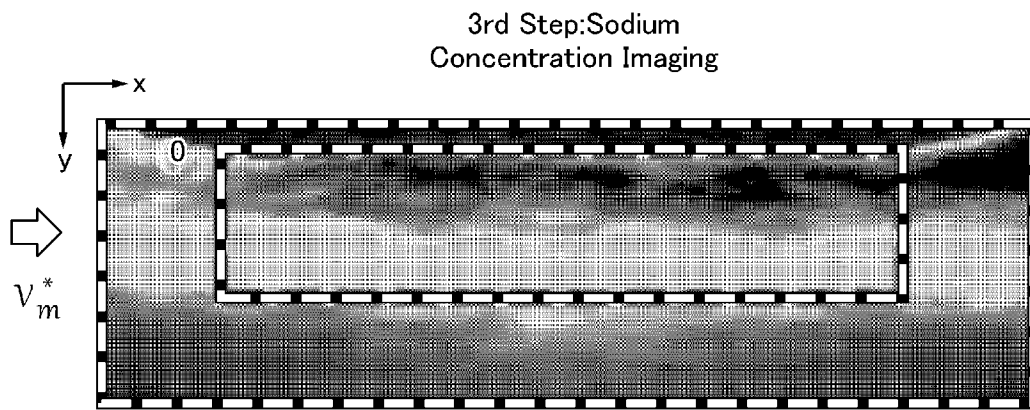
[図15]



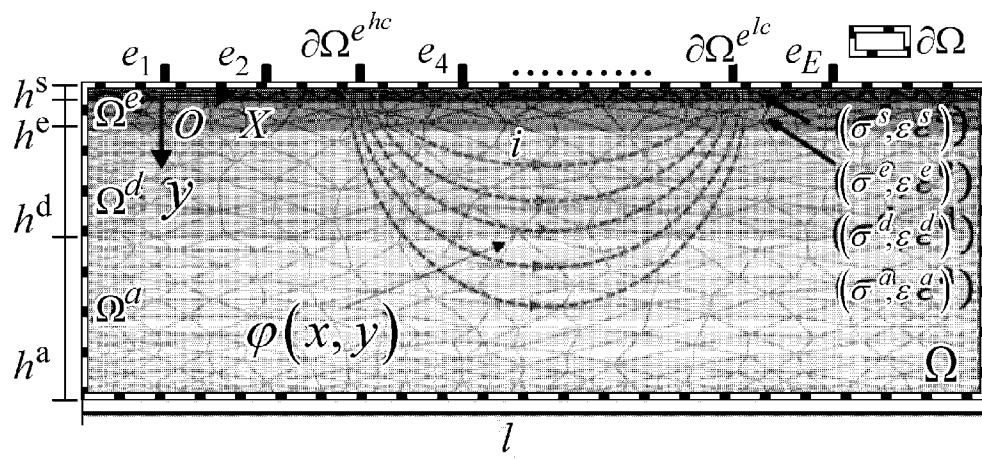
[図16]



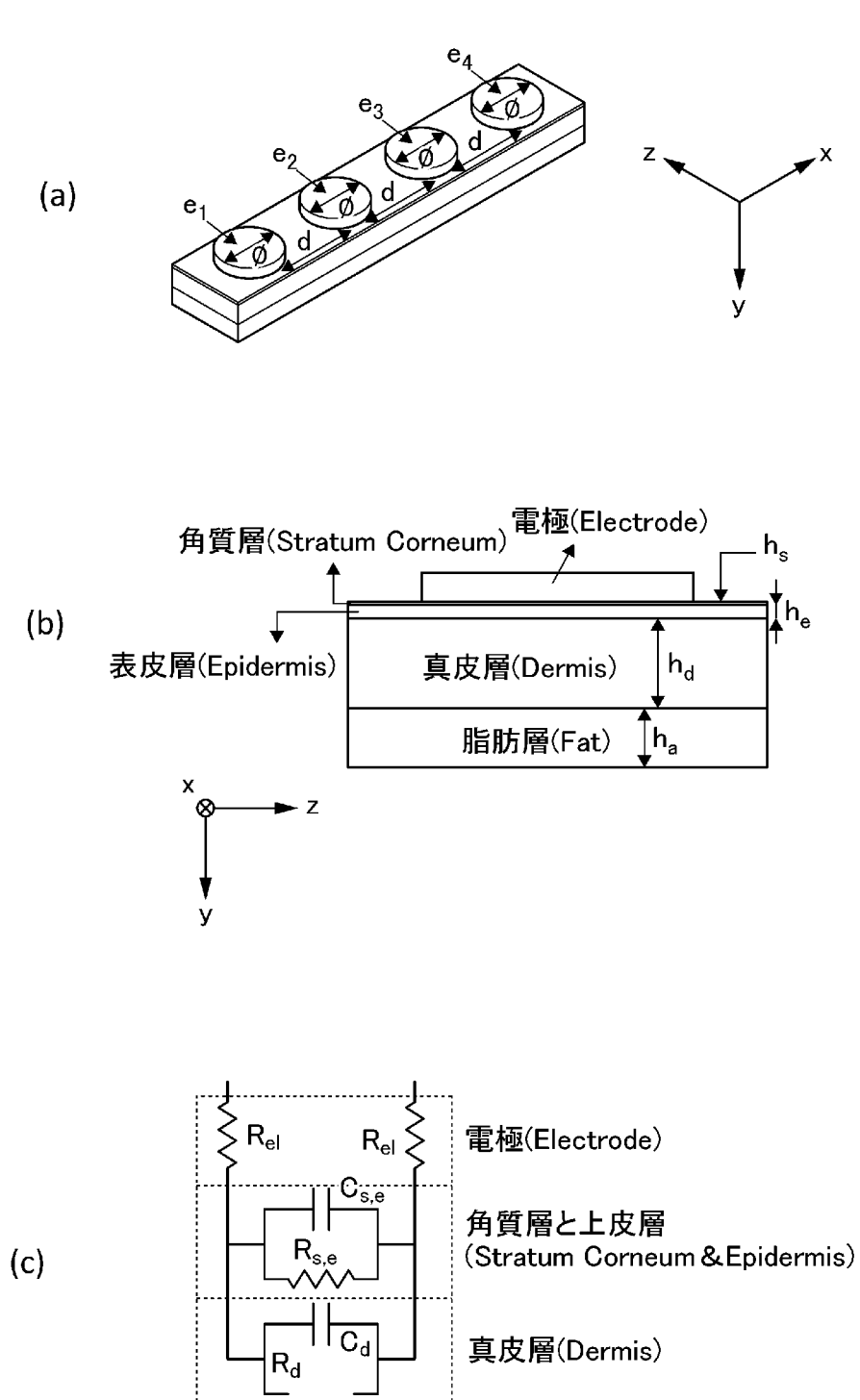
[図17]



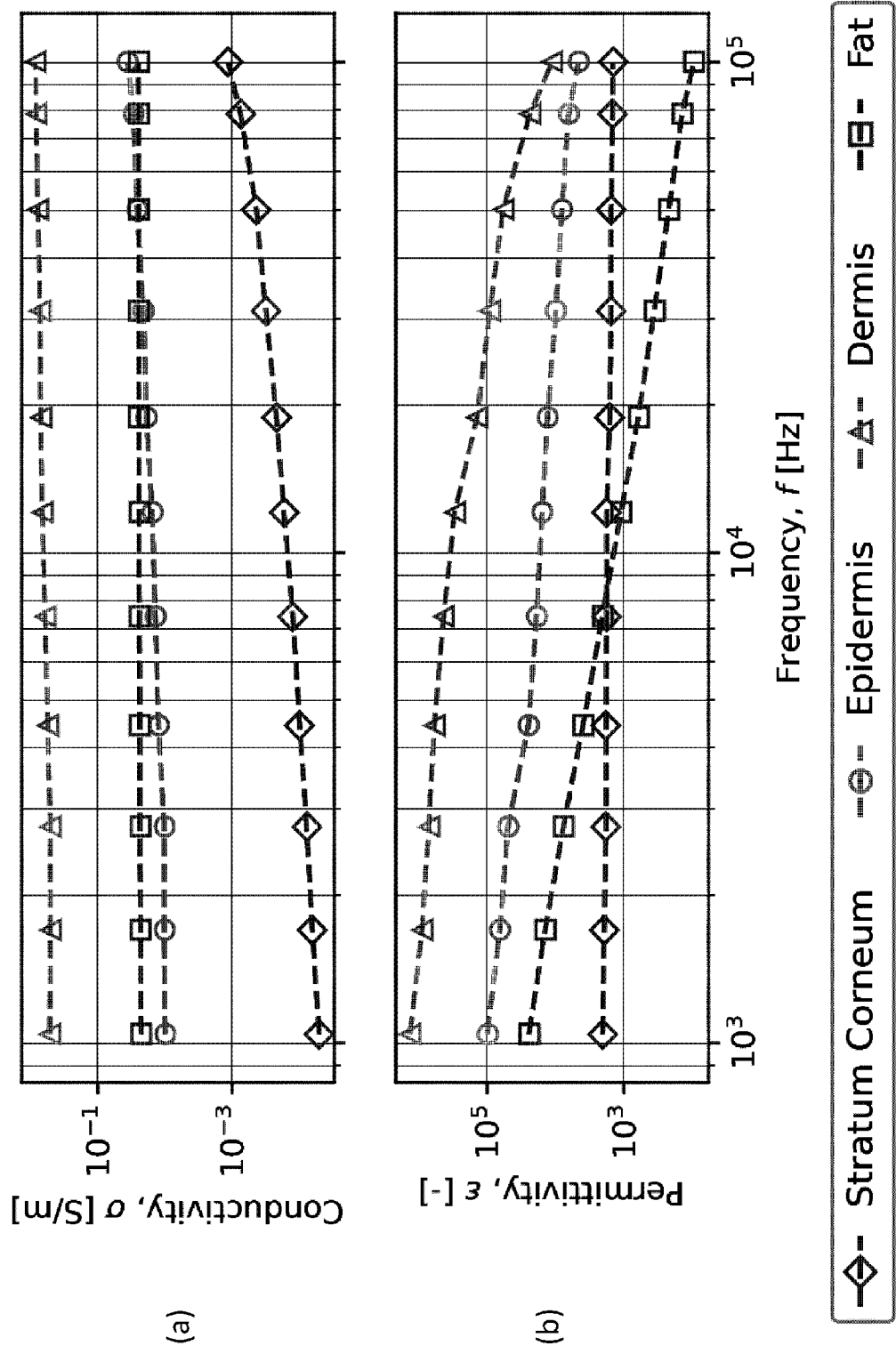
[図18]



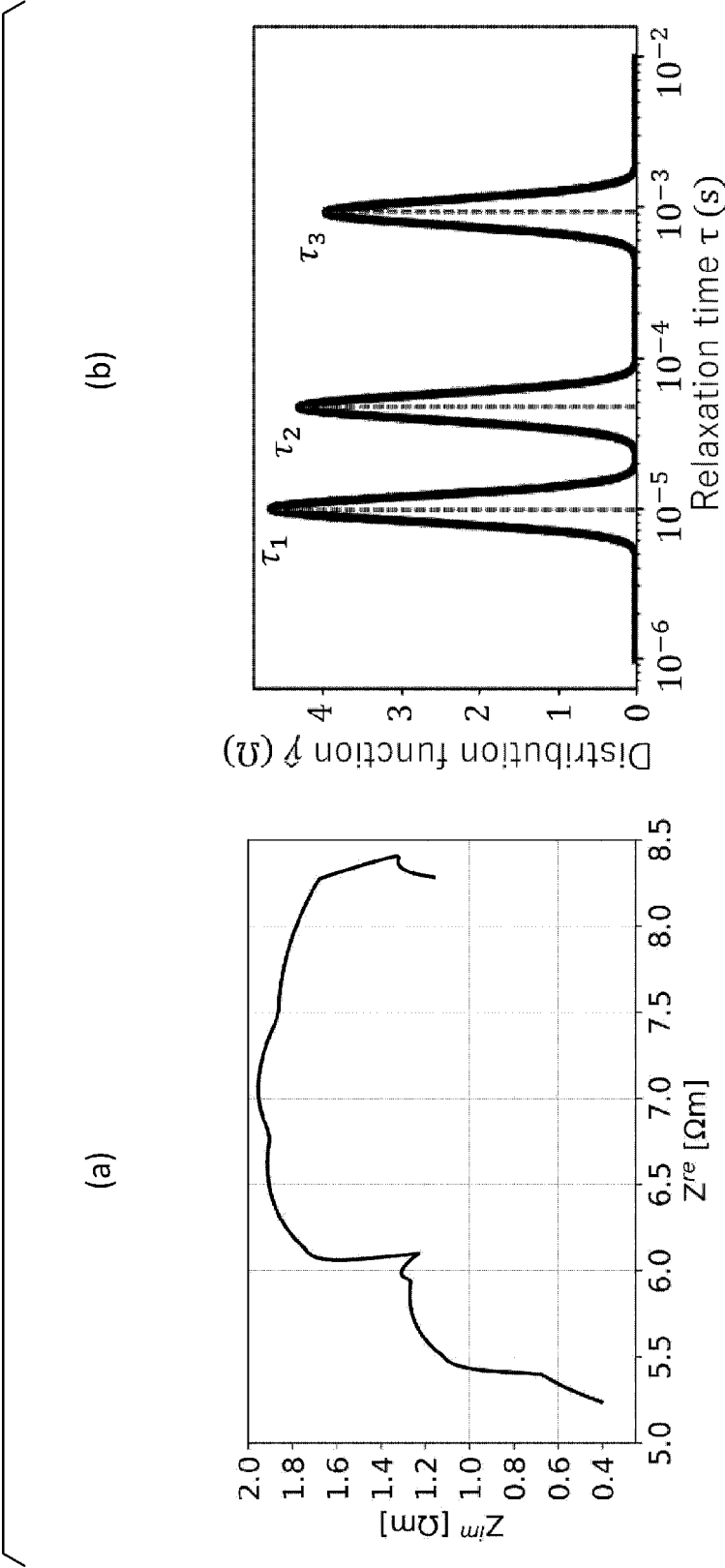
[図19]



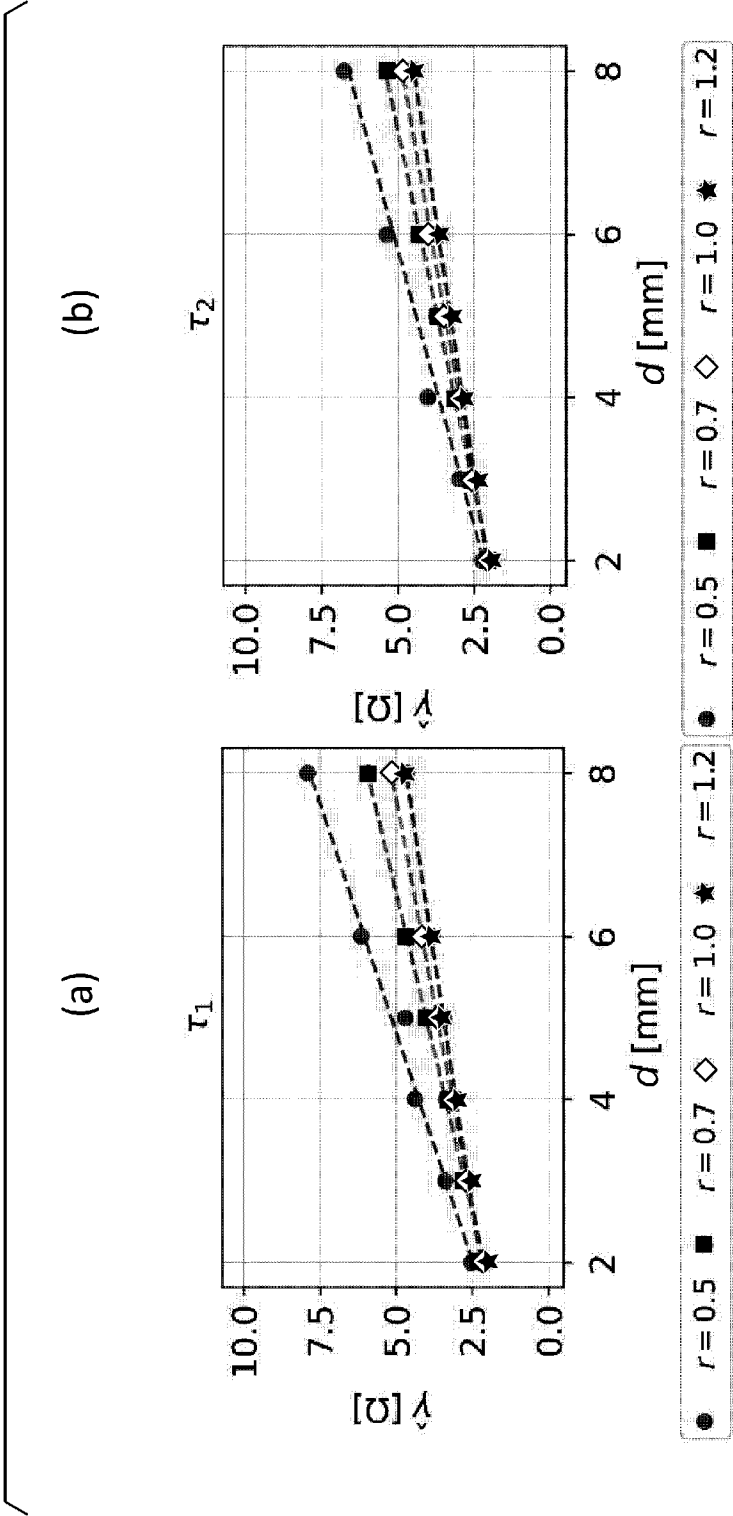
[図20]



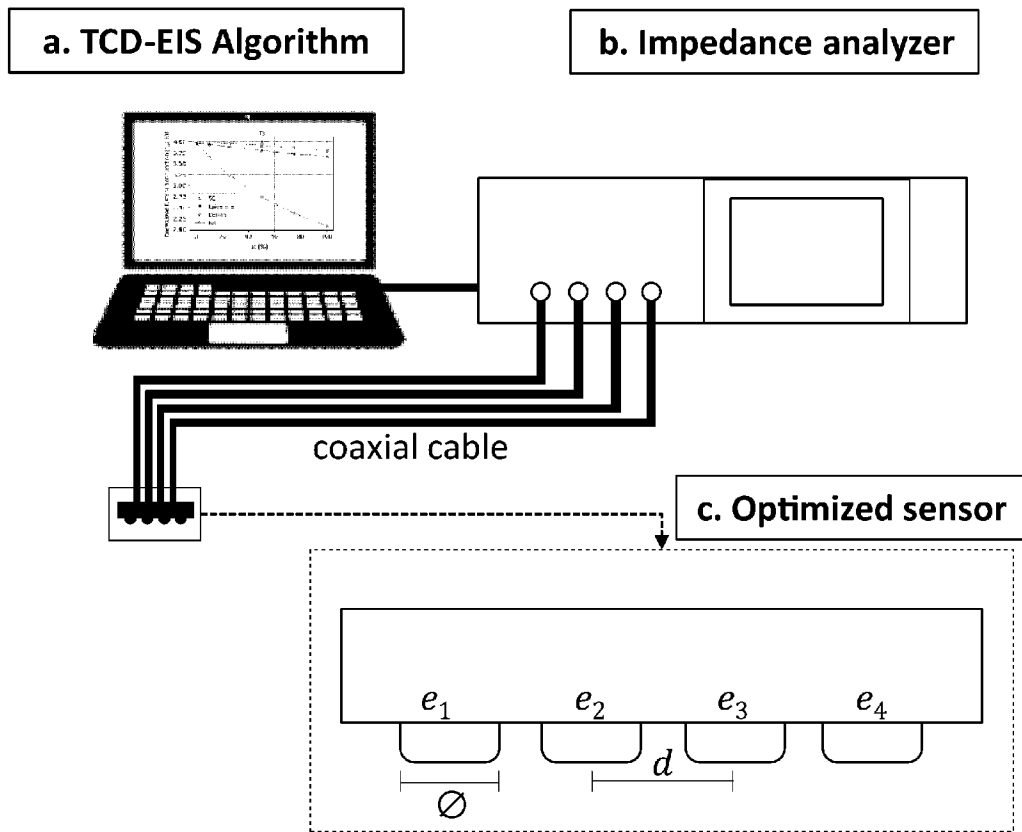
[図21]



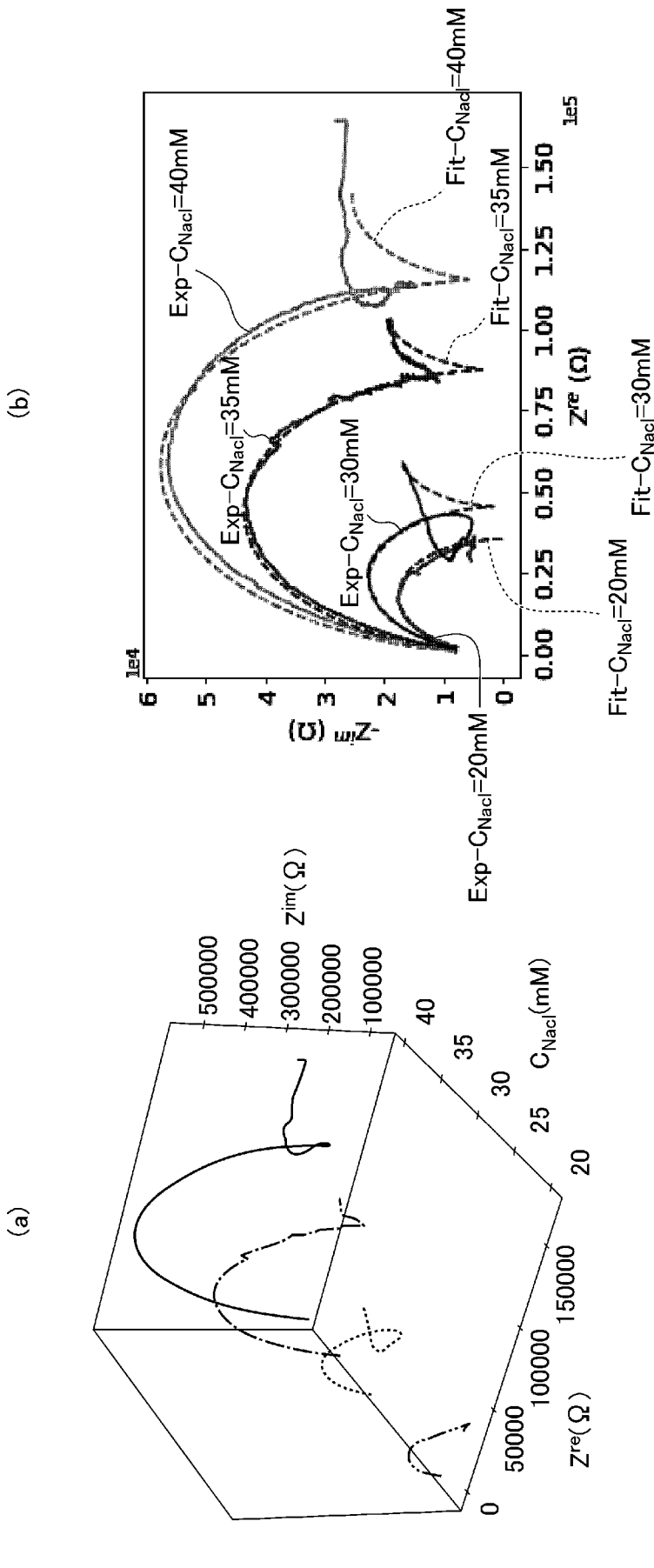
[図22]



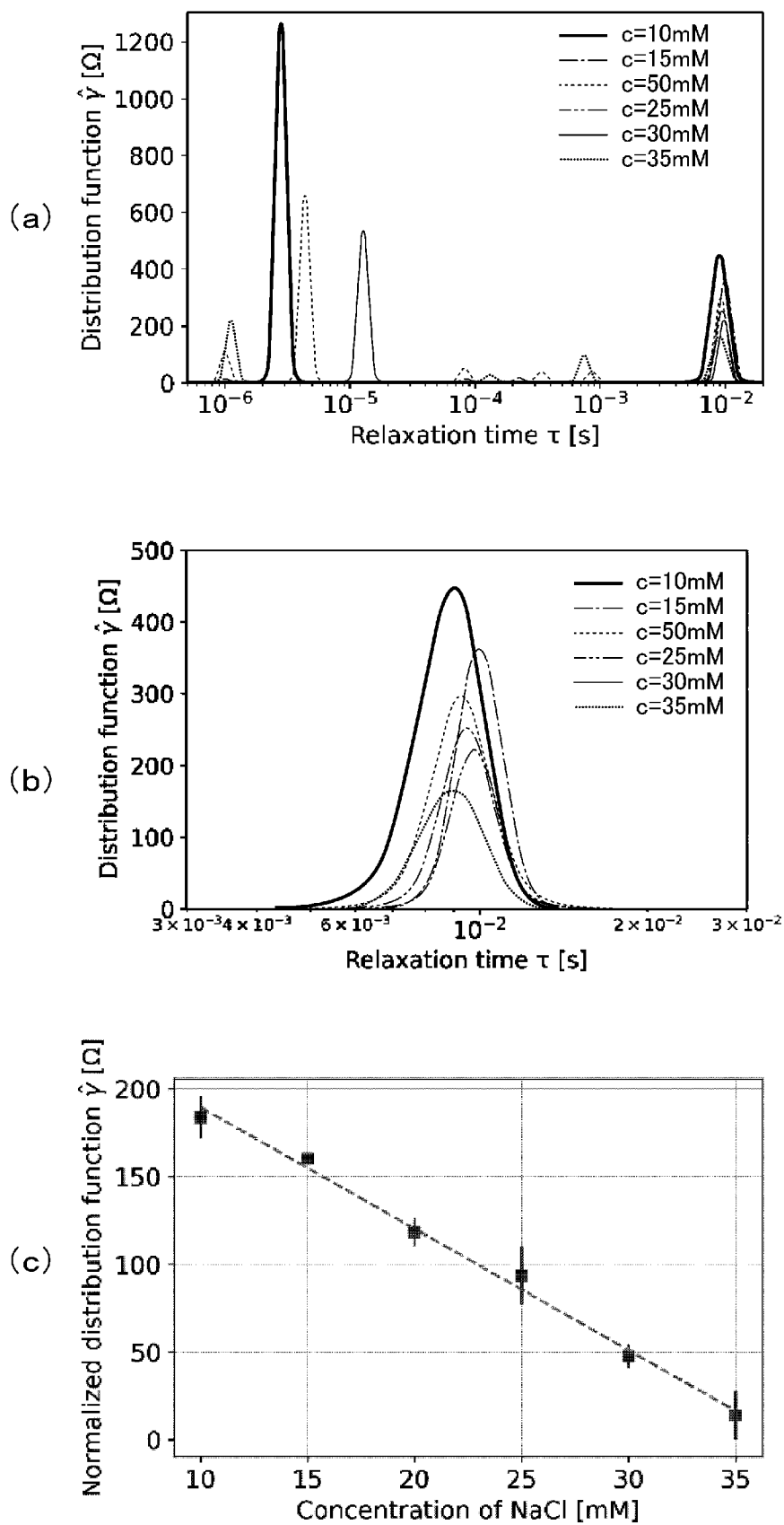
[図23]



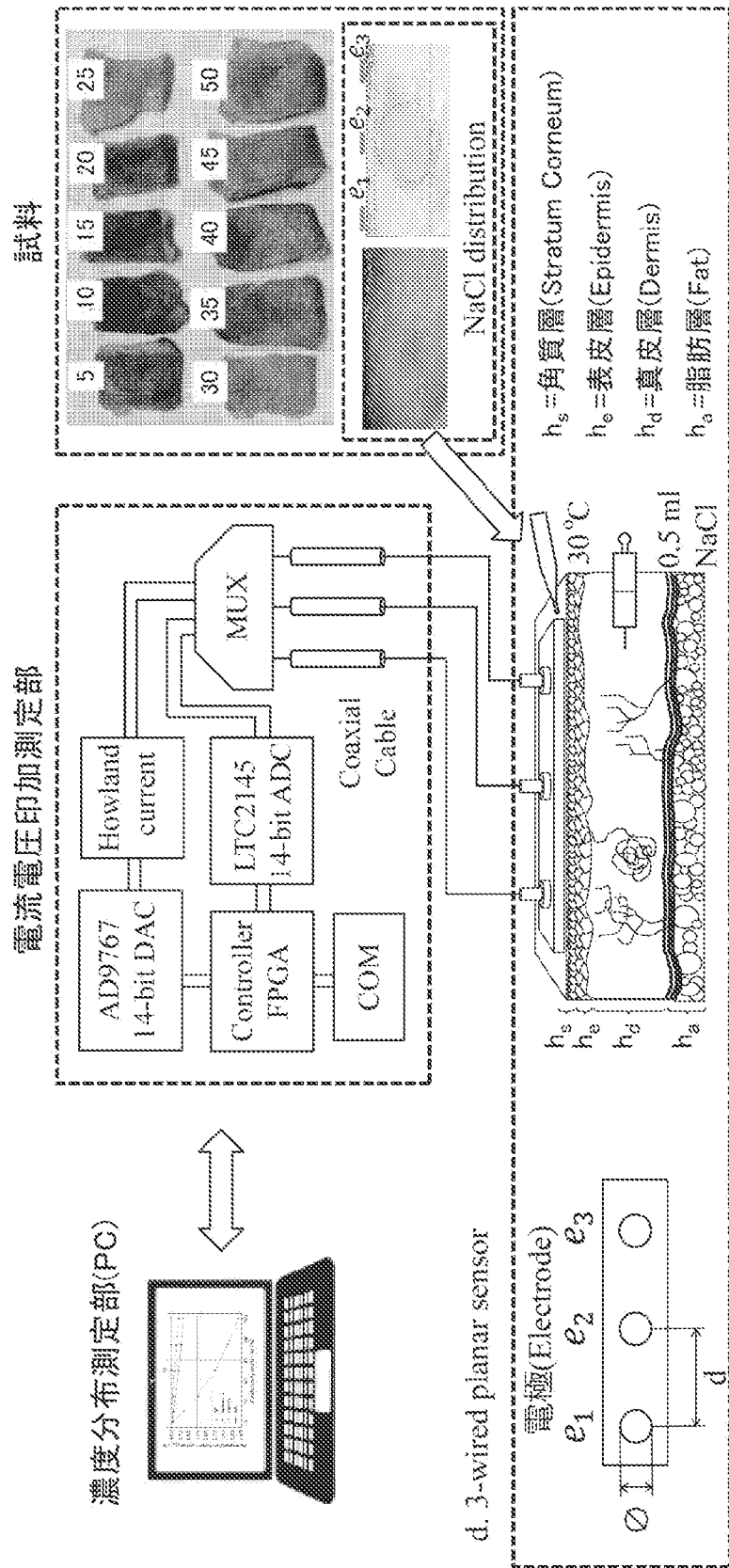
[図24]



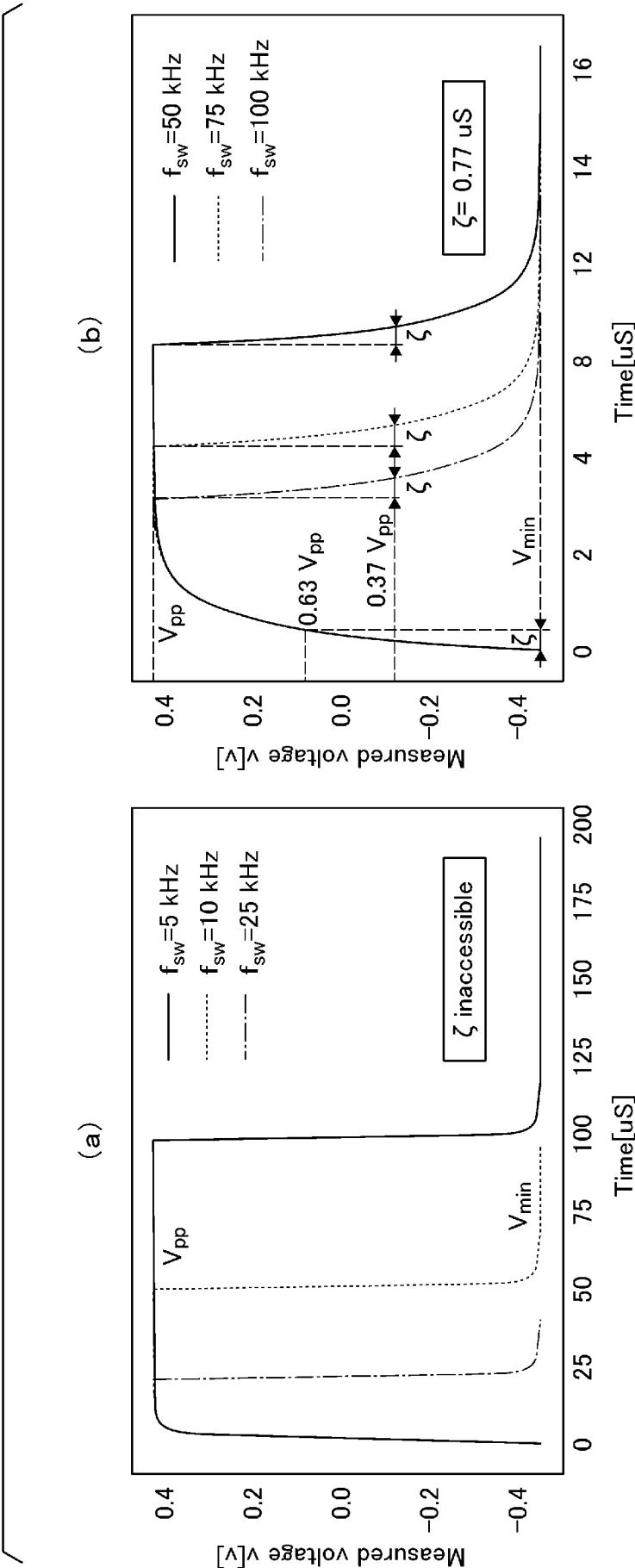
[図25]



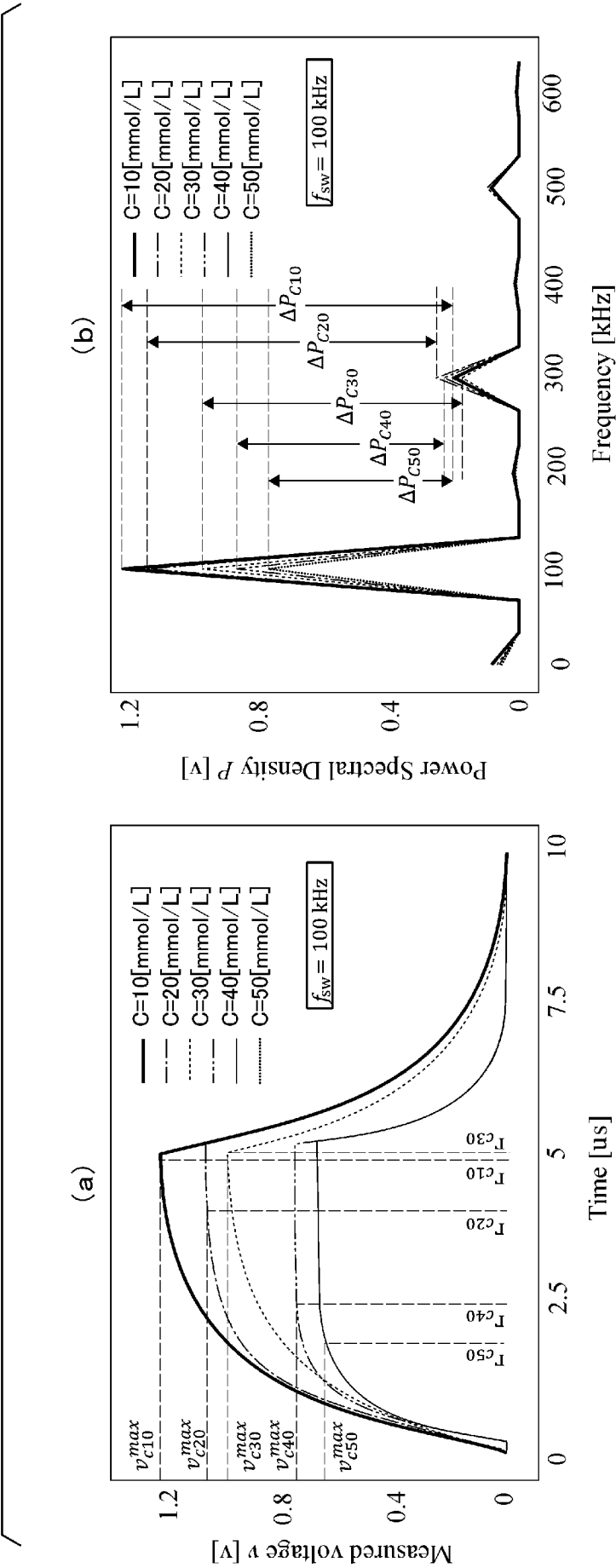
[図26]



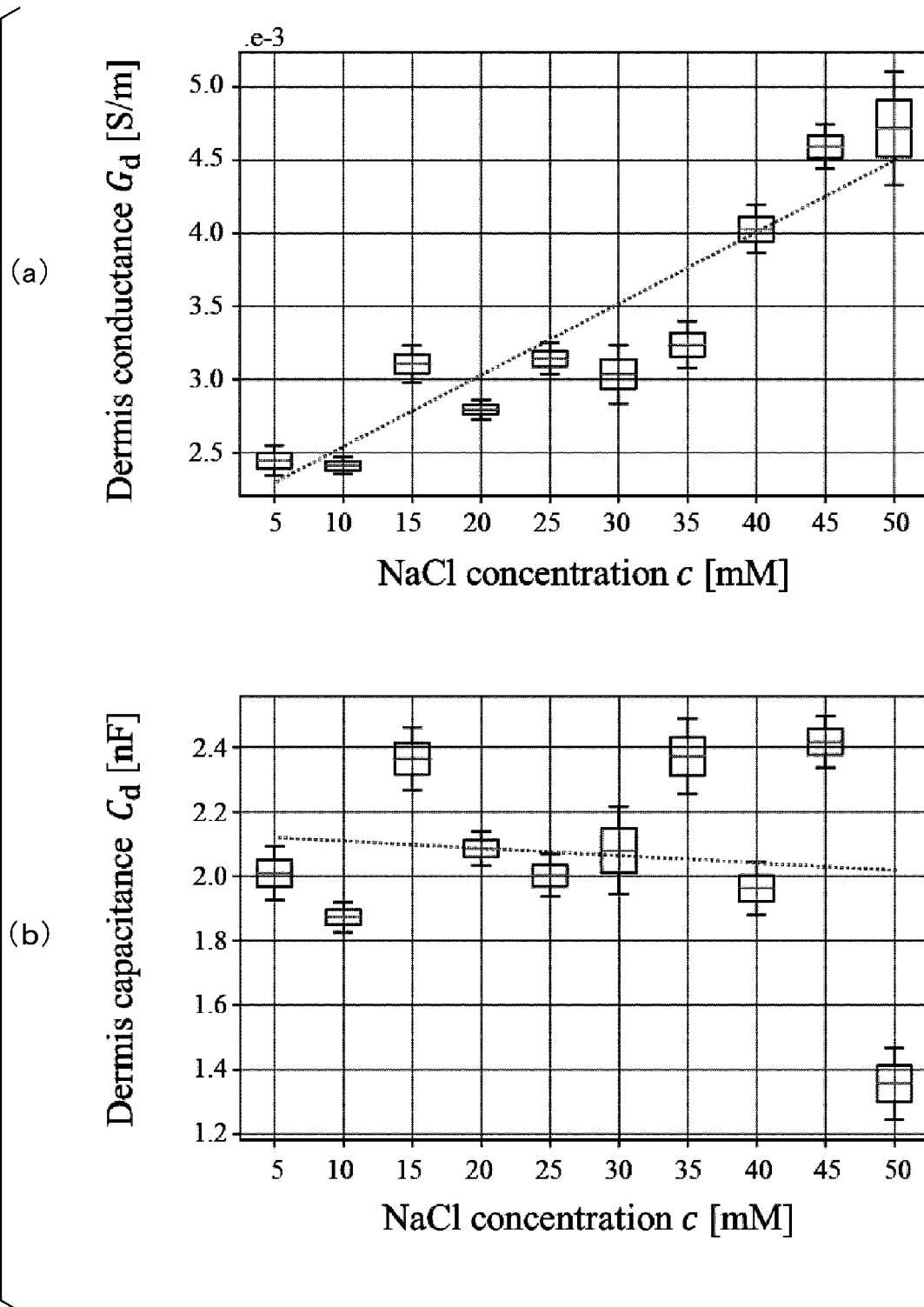
[図27]



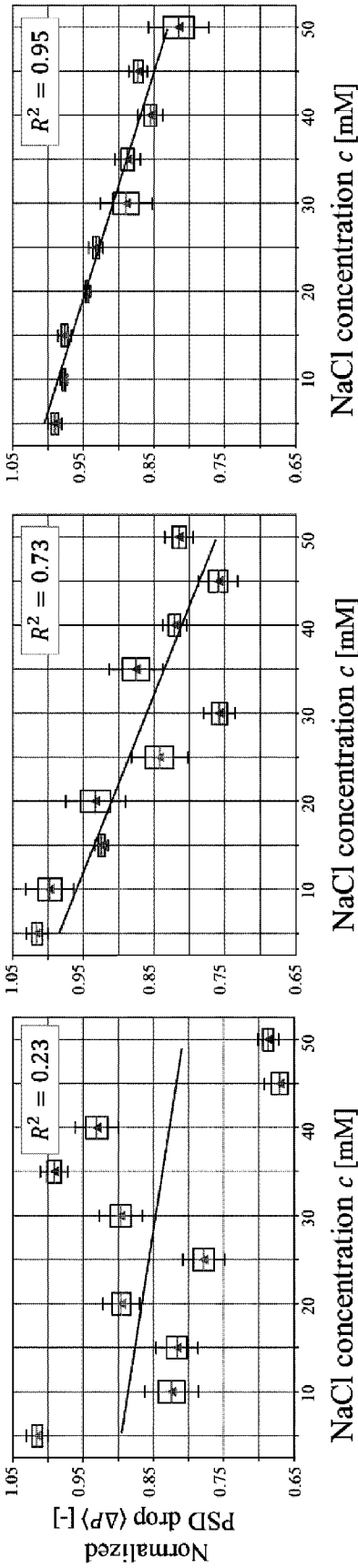
[図28]



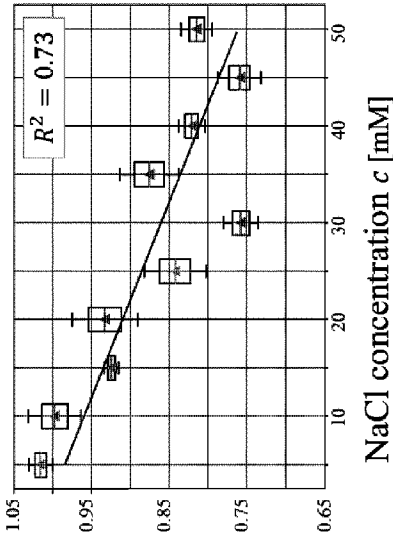
[図29]



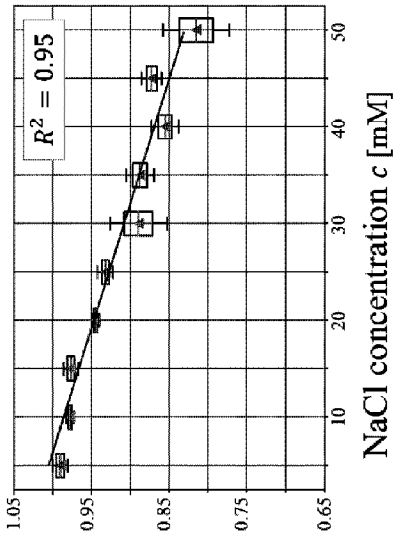
[図30]



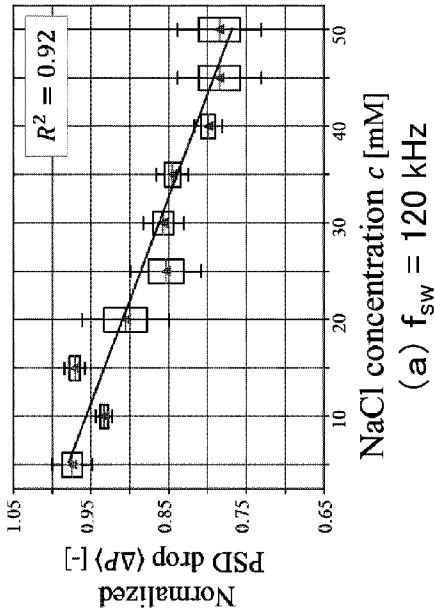
(a) $f_{sw} = 20$ kHz



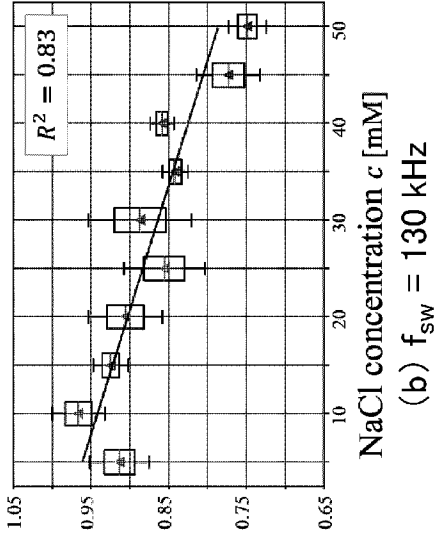
(b) $f_{sw} = 50$ kHz



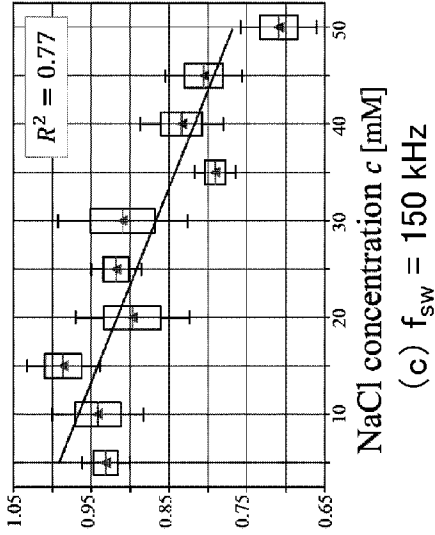
(c) $f_{sw} = 100$ kHz



(a) $f_{sw} = 120$ kHz

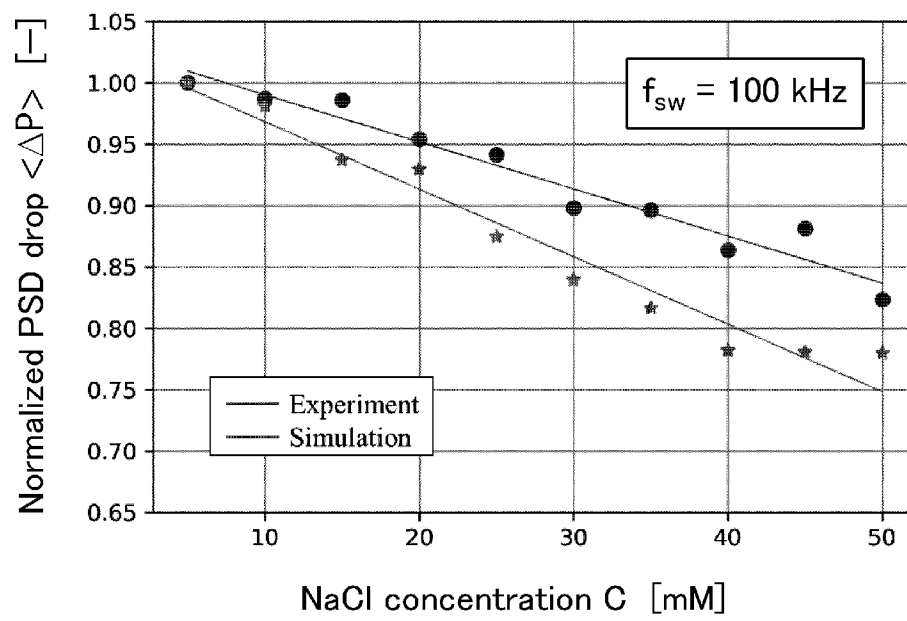


(b) $f_{sw} = 130$ kHz

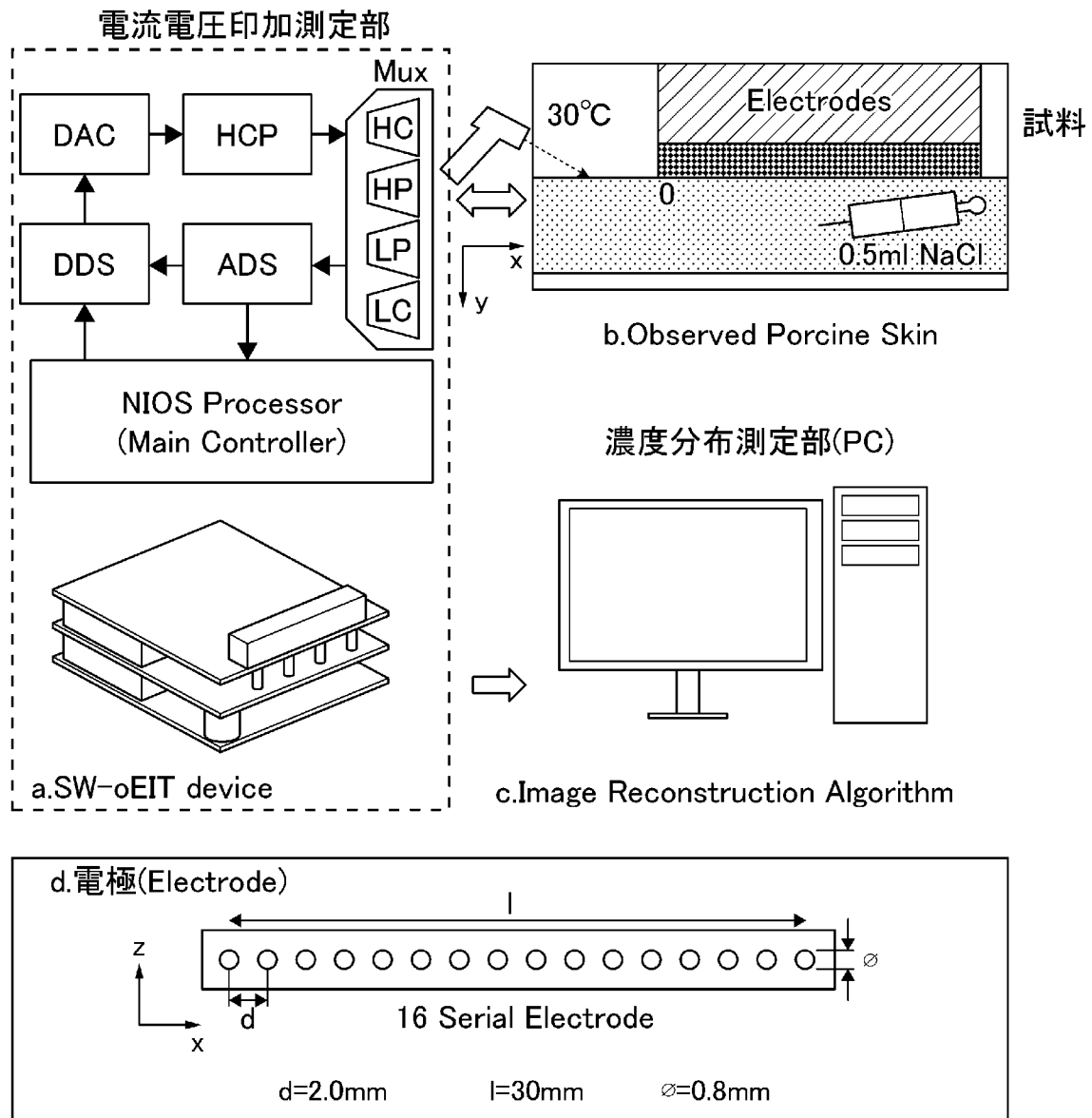


(c) $f_{sw} = 150$ kHz

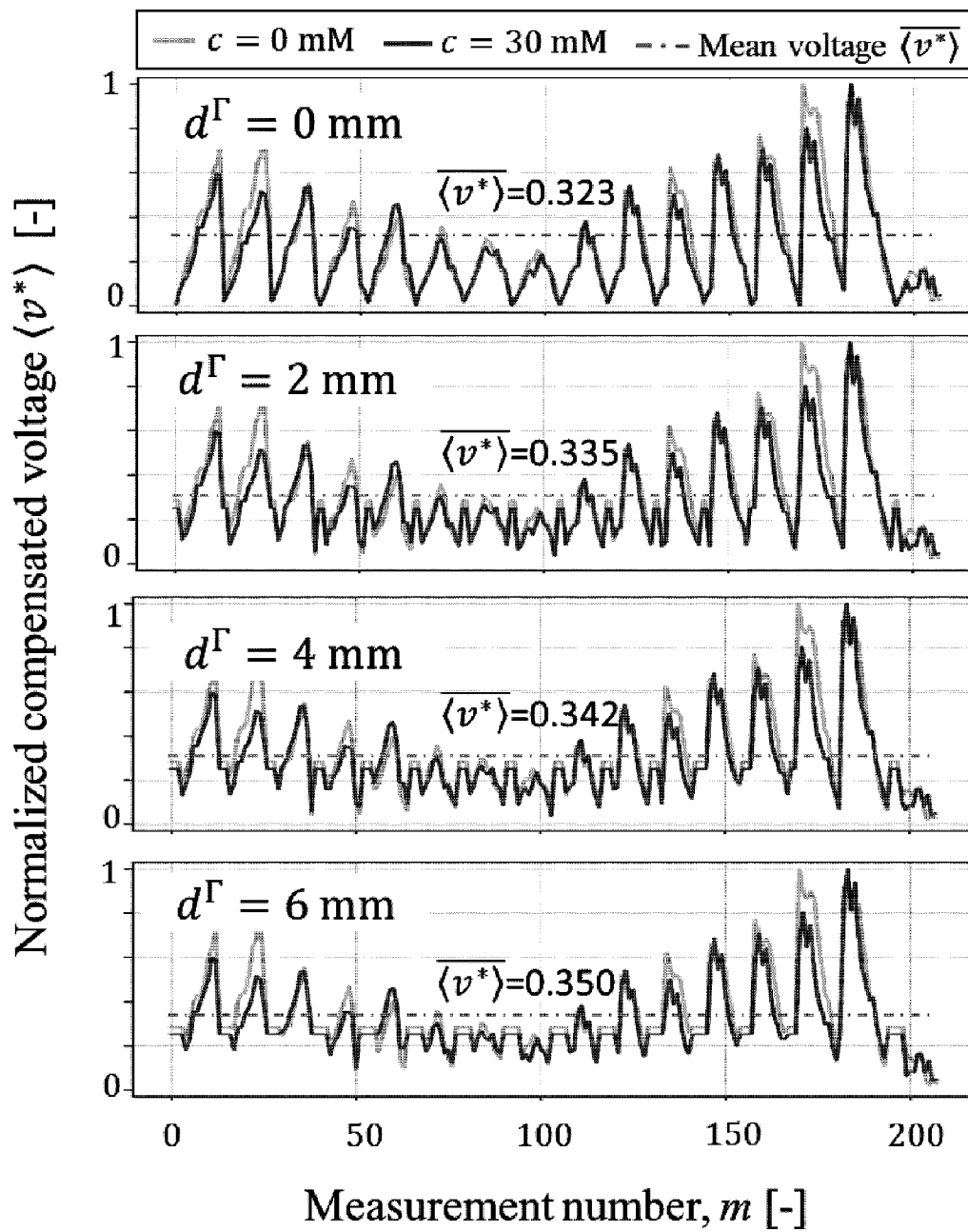
[図31]



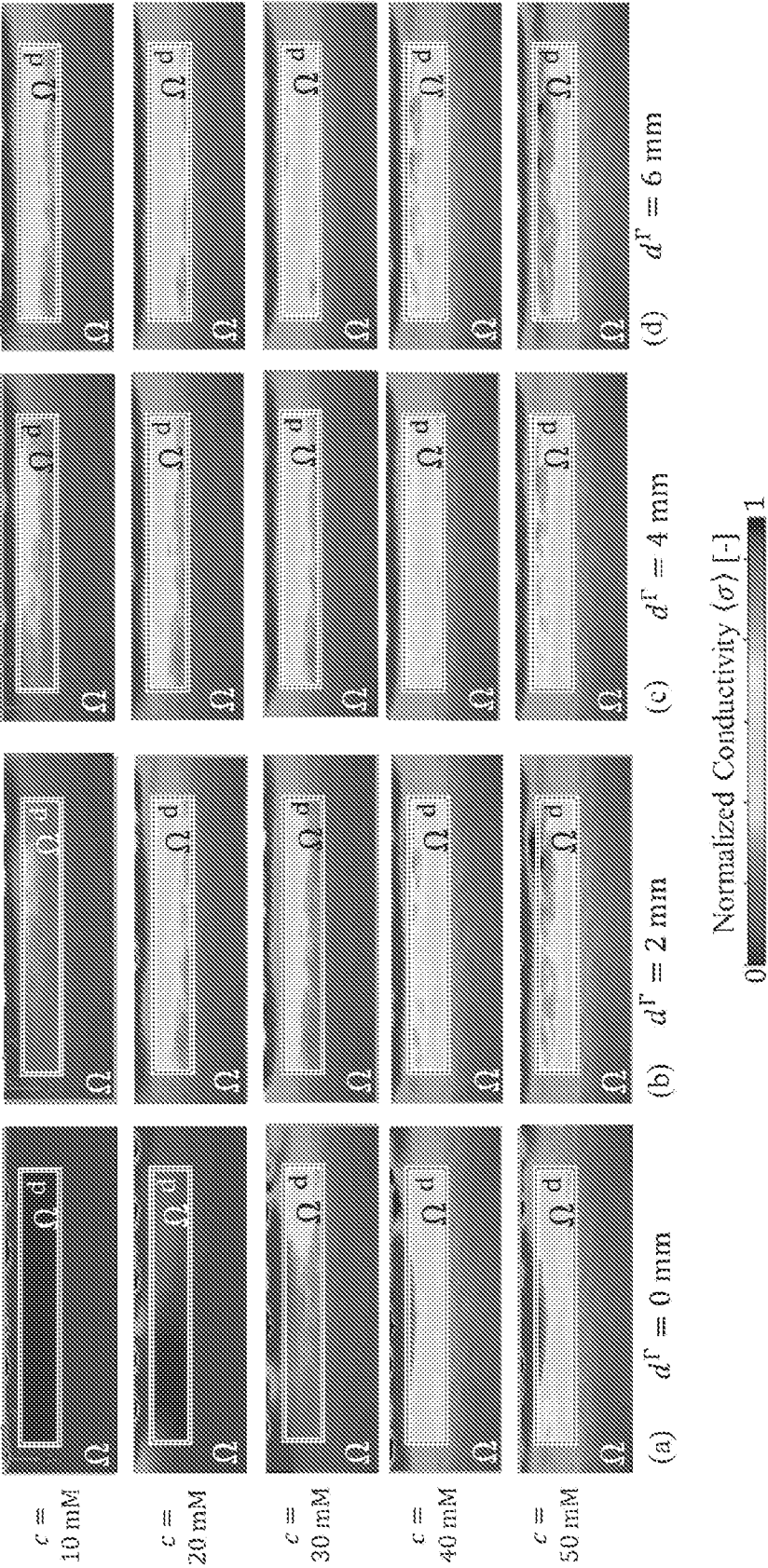
[図32]



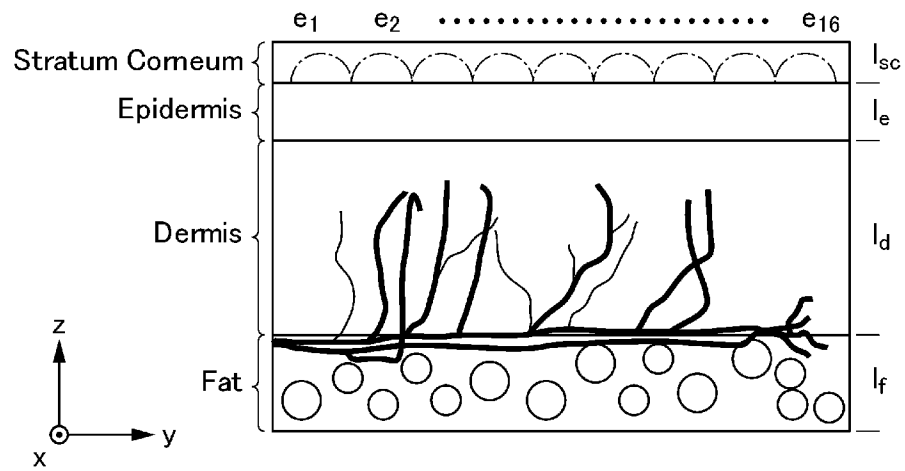
[図33]



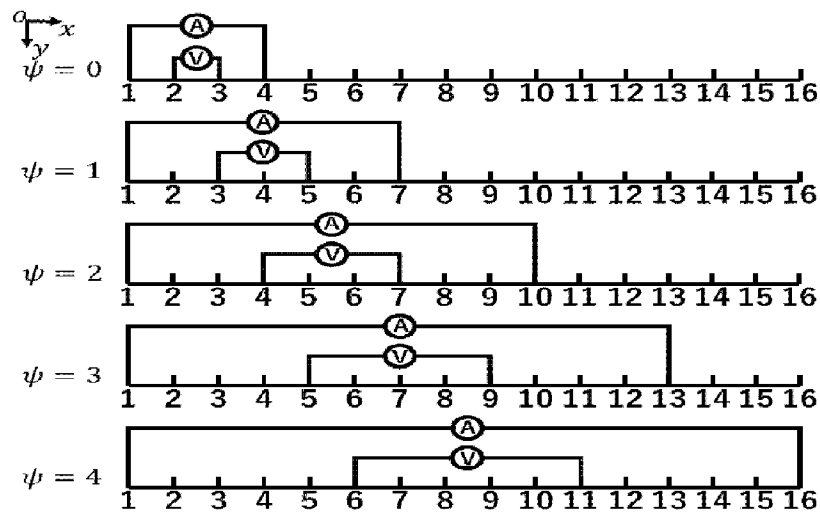
[図34]



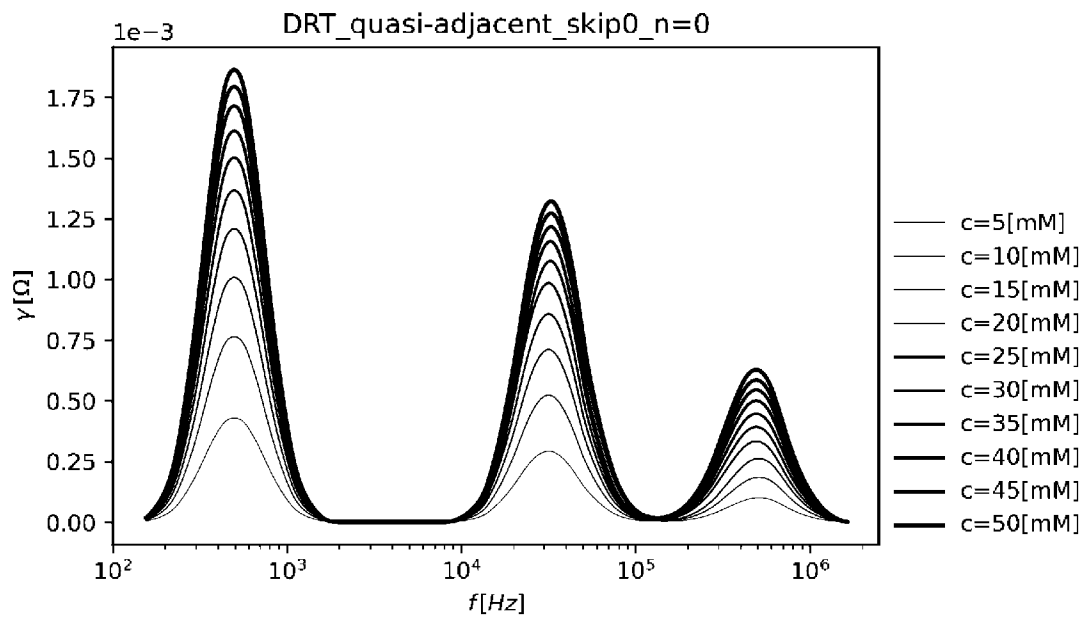
[図35]



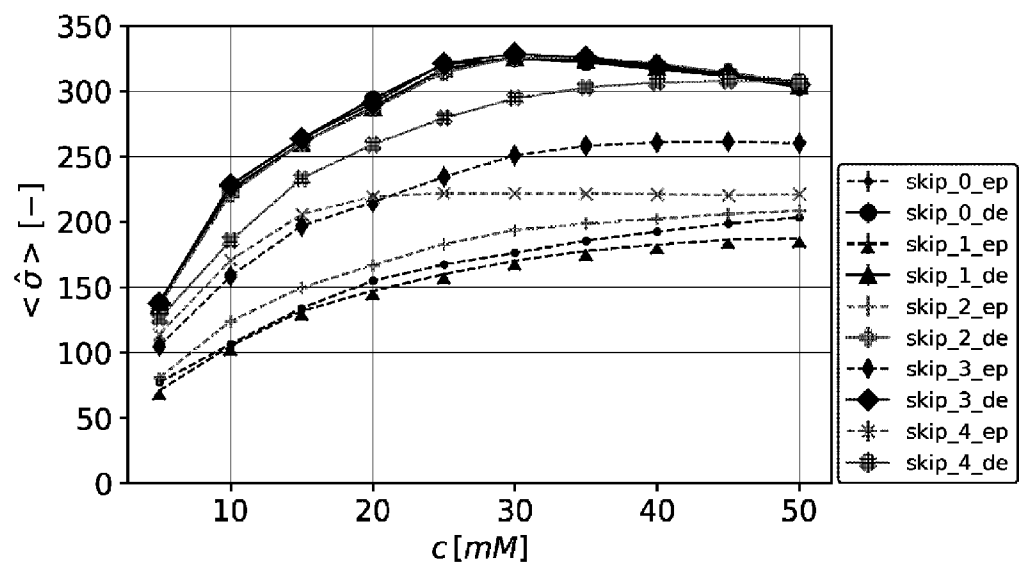
[図36]



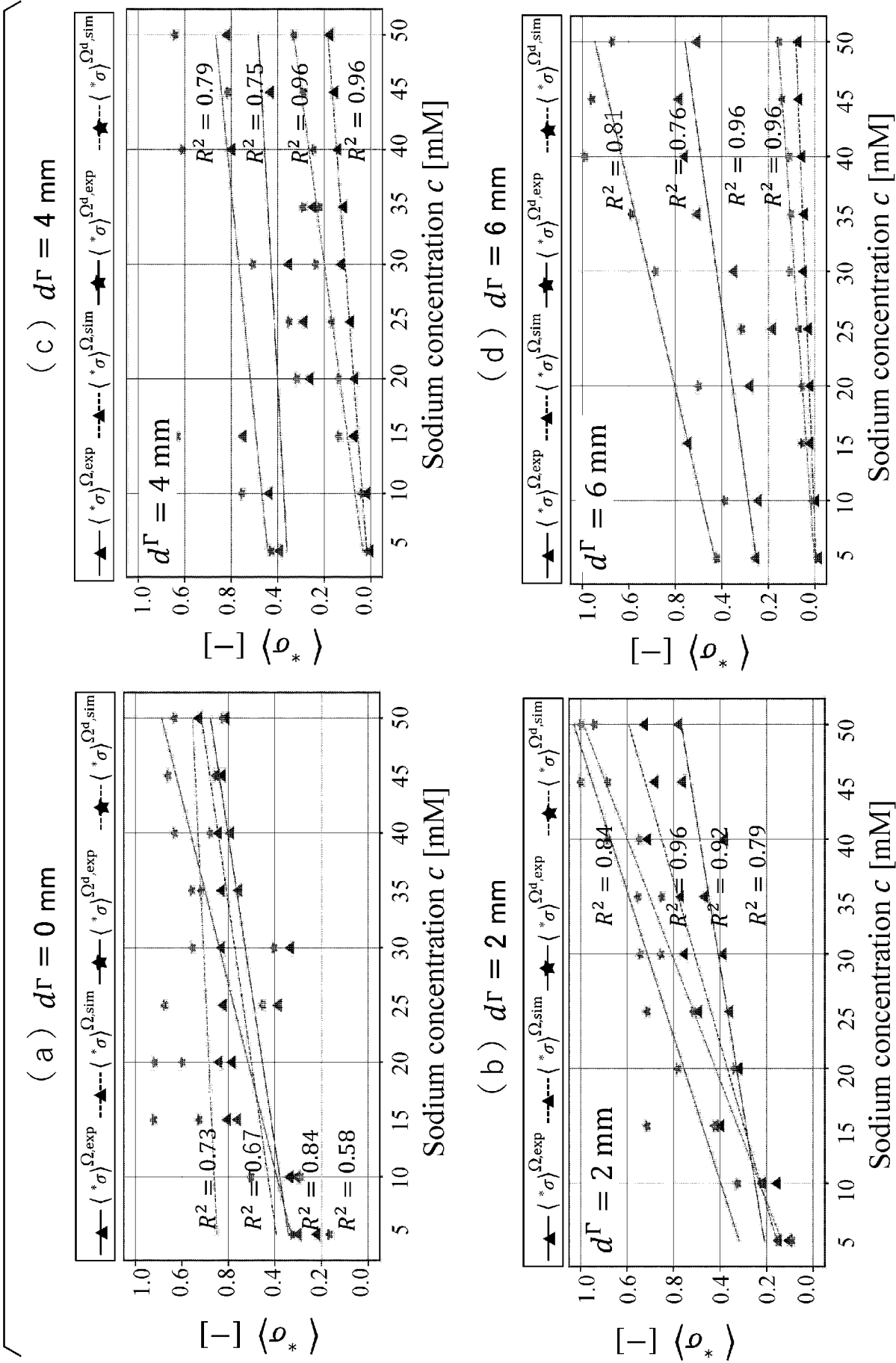
[図37]



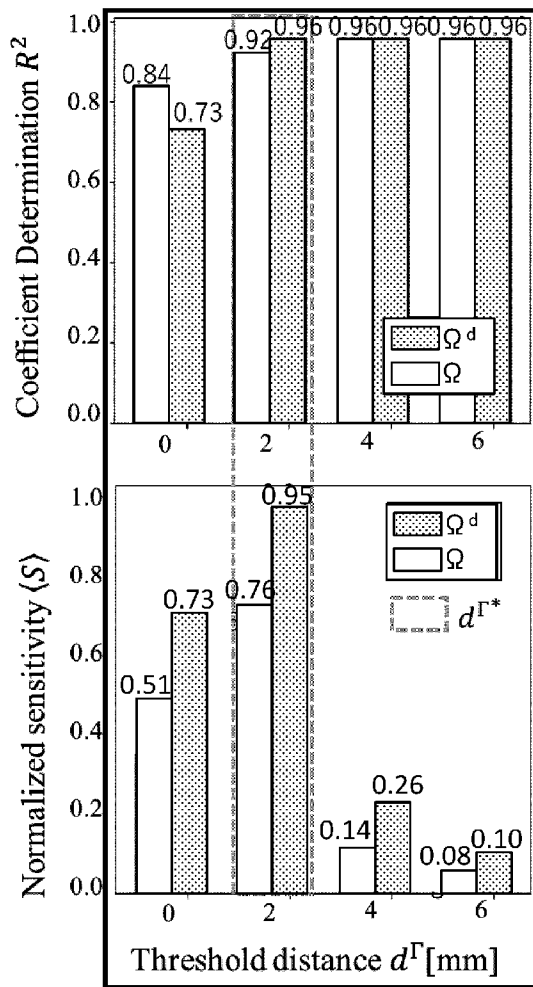
[図38]



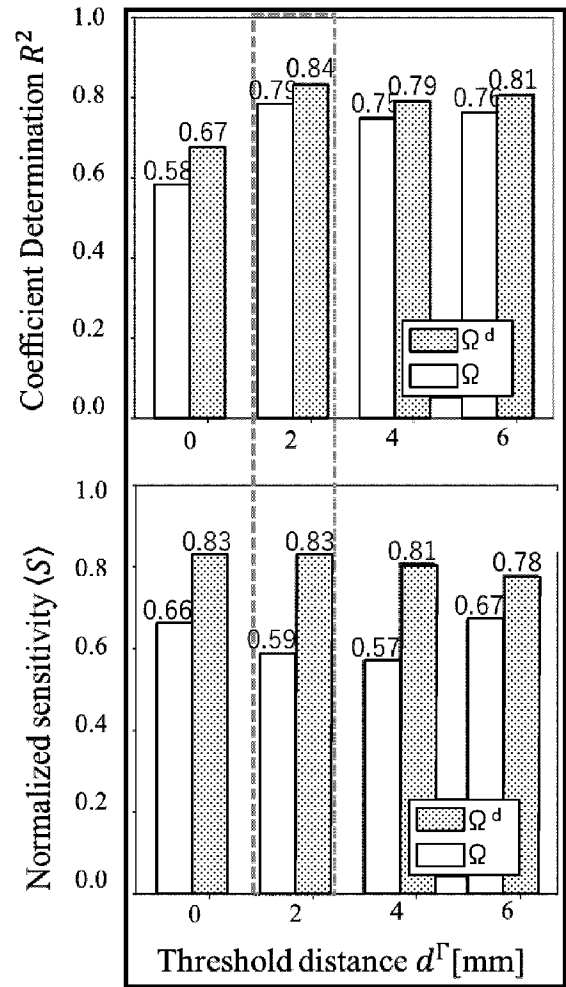
[39]



[図40]



(a) Simulations



(b) Experiments

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/016863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B 5/0531 (2021.01)i; A61B 5/00 (2006.01)i; G01N 27/02 (2006.01)i FI: A61B5/0531; A61B5/00 M; G01N27/02 D 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) A61B5/0531; A61B5/00; G01N27/02 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 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2022/217304 A1 (WEAROPTIMO PTY LTD.) 20 October 2022 (2022-10-20) entire text, all drawings	1-7
A	JP 2011-524213 A (SOLIANIS HOLDING AG) 01 September 2011 (2011-09-01) entire text, all drawings	1-7
A	JP 2007-097625 A (AMICA KK) 19 April 2007 (2007-04-19) entire text, all drawings	1-7
A	US 2016/0249836 A1 (GULATI, Sandeep) 01 September 2016 (2016-09-01) entire text, all drawings	1-7
☐ 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 “D” document cited by the applicant in the international application “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 06 June 2024		Date of mailing of the international search report 18 June 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/016863

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
WO	2022/217304	A1	20 October 2022	EP	4322846	A1
				entire text, all drawings		
				CA	3215109	A
				entire text, all drawings		
				AU	2022257978	A
				entire text, all drawings		
				JP	2024-513980	A
				entire text, all drawings		

JP	2011-524213	A	01 September 2011	US	2011/0144525	A1
				entire text, all drawings		
				WO	2009/152625	A1
				entire text, all drawings		
				EP	2321613	A1
				entire text, all drawings		
				IL	209546	A
				entire text, all drawings		

JP	2007-097625	A	19 April 2007	(Family: none)		

US	2016/0249836	A1	01 September 2016	US	2015/0018644	A1
				entire text, all drawings		
				US	2015/0045636	A1
				entire text, all drawings		
				US	2015/0041656	A1
				entire text, all drawings		
				US	2015/0018646	A1
				entire text, all drawings		
				US	2015/0015888	A1
				entire text, all drawings		
				US	2016/0242682	A1
				entire text, all drawings		
				US	2015/0011848	A1
				entire text, all drawings		
				US	2015/0011849	A1
				entire text, all drawings		
				US	2015/0011850	A1
				entire text, all drawings		
				US	2016/0058340	A1
				entire text, all drawings		
				US	2016/0151002	A1
				entire text, all drawings		

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61B 5/0531(2021.01)i; A61B 5/00(2006.01)i; G01N 27/02(2006.01)i

FI: A61B5/0531; A61B5/00 M; G01N27/02 D

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））

A61B5/0531; A61B5/00; G01N27/02

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 - 2024年

日本国実用新案登録公報1996 - 2024年

日本国登録実用新案公報1994 - 2024年

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2022/217304 A1 (WEAROPTIMO PTY LTD) 20.10.2022 (2022 - 10 - 20) 全文, 全図	1-7
A	JP 2011-524213 A (ソリアニス・ホールディング・アーゲー) 01.09.2011 (2011 - 09 - 01) 全文, 全図	1-7
A	JP 2007-097625 A (有限会社アミカ) 19.04.2007 (2007 - 04 - 19) 全文, 全図	1-7
A	US 2016/0249836 A1 (GULATI SANDEEP) 01.09.2016 (2016 - 09 - 01) 全文, 全図	1-7

☐ 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

“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献

“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

06.06.2024

国際調査報告の発送日

18.06.2024

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）

渡戸 正義 2Q 9023

電話番号 03-3581-1101 内線 3292

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/JP2024/016863

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2022/217304	A1	20.10.2022	EP	4322846	A1	
				全文, 全図			
				CA	3215109	A	
				全文, 全図			
				AU	2022257978	A	
				全文, 全図			
				JP	2024-513980	A	
				全文, 全図			

JP	2011-524213	A	01.09.2011	US	2011/0144525	A1	
				全文, 全図			
				WO	2009/152625	A1	
				全文, 全図			
				EP	2321613	A1	
				全文, 全図			
				IL	209546	A	
				全文, 全図			

JP	2007-097625	A	19.04.2007	(ファミリーなし)			

US	2016/0249836	A1	01.09.2016	US	2015/0018644	A1	
				全文, 全図			
				US	2015/0045636	A1	
				全文, 全図			
				US	2015/0041656	A1	
				全文, 全図			
				US	2015/0018646	A1	
				全文, 全図			
				US	2015/0015888	A1	
				全文, 全図			
				US	2016/0242682	A1	
				全文, 全図			
				US	2015/0011848	A1	
				全文, 全図			
				US	2015/0011849	A1	
				全文, 全図			
				US	2015/0011850	A1	
				全文, 全図			
				US	2016/0058340	A1	
				全文, 全図			
				US	2016/0151002	A1	
				全文, 全図			
