

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4477403号
(P4477403)

(45) 発行日 平成22年6月9日(2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日(2010.3.19)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 B 10/00 (2006.01)

A 6 1 B 10/00

H

A 6 1 B 10/00

E

請求項の数 4 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2004-115474 (P2004-115474)
 (22) 出願日 平成16年4月9日(2004.4.9)
 (65) 公開番号 特開2005-296231 (P2005-296231A)
 (43) 公開日 平成17年10月27日(2005.10.27)
 審査請求日 平成19年4月6日(2007.4.6)

(73) 特許権者 000153498
 株式会社日立メディコ
 東京都千代田区外神田四丁目14番1号
 (73) 特許権者 502285457
 学校法人順天堂
 東京都文京区本郷2-1-1
 (74) 代理人 100099852
 弁理士 多田 公子
 (74) 代理人 100099760
 弁理士 宮川 佳三
 (72) 発明者 浅香 裕一
 東京都千代田区内神田1丁目1番14号
 株式会社 日立メディコ内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体光計測装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検体に装着されるプローブと、前記プローブを介して得られる複数の計測点からの光信号を受信し、ヘモグロビン変化信号に変換する手段、前記複数の計測点のヘモグロビン変化信号を解析し、痴呆症特有の特徴量を抽出する特徴量抽出手段、痴呆症の種類毎の特徴量をデータベースとして格納する記憶手段と、前記特徴量抽出手段によって抽出された特徴量とデータベースとして蓄積された痴呆症の特徴量とを比較し、特定痴呆症の判定を行なう判定手段とを備え、

前記特徴量抽出手段は、前記ヘモグロビン変化信号の信号波形をモデル化し、モデル化した計測信号波形から自動的に特徴量を算出することを特徴とする生体光計測装置。

【請求項 2】

前記特徴量抽出手段は、前記信号波形のモデルとして台形モデルを用いることを特徴とする請求項 1 記載の生体光計測装置。

【請求項 3】

前記特徴量抽出手段が行なうモデル化は、前記信号波形上の所定の点の既知座標値をモデルの対応する点の座標に代入しモデル波形とし、前記モデル波形と前記信号波形との二乗誤差を表す評価関数を定め、未知座標値の複数種の組み合わせを表す点を用いてシンプレックスを構成し、前記評価関数を最小とする組み合わせを見出す手順を繰り返すことを含むことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の生体光計測装置。

【請求項 4】

10

20

前記判定手段が判定する特定痴呆症は、アルツハイマー病であることを特徴とする請求項 1 ないし 3 いずれか 1 項記載の生体光計測装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、人の頭部表面に光を照射し、表面近傍で反射した光及び表面近傍を透過した光（以下、まとめて透過光という）を検出し、人の脳の機能や疾患を計測・診断する生体光計測装置に関し、特にアルツハイマー病などの痴呆症の判定に有用な生体光計測装置に関する。

10

【背景技術】

【0002】

生体光計測装置は、ヒトや動物などの生体からの透過光を利用して、生体の血液動態を観察する装置であり、特に頭部の複数の点におけるヘモグロビン量の変化を検出することにより、脳の機能の計測や疾患の診断を非侵襲的に行なうことができる。脳機能の計測や診断のために、複数の計測点のヘモグロビン変化信号として計測されたデータを解析する手法が種々開発されている。

【0003】

具体的には特許文献 1、特許文献 2 に、被検体にタスクを与え、タスク負荷・非負荷時におけるヘモグロビン変化信号を計測することにより脳機能活動を計測する手法が提案され、さらに特許文献 3 には、計測されたヘモグロビン信号の精度を高めるための処理、例えばフィッティング処理、加算平均処理、ノイズ除去など手法が提案されている。また特許文献 4 には、ヘモグロビンの変化パターンの特徴と基準テンプレートとの相関を算出し、これにより疾患の判定を行なうことが記載され、特徴としてヘモグロビン変化パターン曲線や変化量の微分値、積分値などを用いることが記載されている。

20

【0004】

一方、痴呆症には、軽度認知障害、アルツハイマー病、血管性痴呆症など種々のものが含まれ、その原因も治療方法も異なっているが、症状の観察のみでは正確な診断を行なうことが困難であり、計測機器を利用した他の診断方法も併用されている。例えばアルツハイマー病の診断を目的とした診断では PET や脳血流 SPECT を用いた計測方法が用いられている。しかし、これらの計測方法では、頭頂・側頭葉の連合野皮質の代謝低下を検出するために、放射性同位元素でラベルした物質を被検者に投薬する必要があり、患者の負担が非常に重くなっている。

30

【特許文献 1】特開平 11-311599 号公報

【特許文献 2】特開 2000-237194 号公報

【特許文献 3】特開 2003-10188 号公報

【特許文献 4】特開 2003-275191 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

40

従って、投薬が不要であり非侵襲的に生体を計測することができる生体光計測を痴呆症の診断に適用することは非常に有用である。しかし、従来の生体光計測装置では計測データについて精度を高めたり、変化パターンの特徴を構成する個々の要素（変化量の微分値や積分値など）を定量化する試みはあるが、特定の疾患、特に痴呆症の診断に有効な計測データ（ヘモグロビン変化パターン）の特徴については不明であり、また特徴を自動的に算出する手法が開発されていないため、生体光計測装置の機能として痴呆症の診断を実現することができなかった。また生体光計測装置を用いた痴呆症の診断では、一つの部位のみならず側頭部や頭頂部を含む複数の部位を計測することが考えられる。その場合、計測部位によって計測点の数が異なることがあるが、従来の生体光計測装置ではこのような計測部位やその計測点数の相違に対応することができなかった。

50

【 0 0 0 6 】

そこで本発明は、アルツハイマー病を含む痴呆症の診断において重要なパラメータを提供することができる生体光計測装置を提供することを目的とする。また本発明は、異なる計測部位の計測結果を用いて、痴呆症の判定を行なうことが可能な生体光計測装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

本発明の生体光計測装置は、被検体に装着されるプローブと、前記プローブを介して得られる複数の計測点からの光信号を受信し、ヘモグロビン変化信号に変換する手段、前記複数の計測点のヘモグロビン変化信号を解析し、痴呆症特有の特徴量を抽出する特徴量抽出手段、痴呆症の種類毎の特徴量をデータベースとして格納する記憶手段と、前記特徴量抽出手段によって抽出された特徴量とデータベースとして蓄積された痴呆症の特徴量とを比較し、特定痴呆症の判定を行なう判定手段とを備え、前記特徴量抽出手段は、前記ヘモグロビン変化信号の信号波形をモデル化し、モデル化した計測信号波形から自動的に特徴量を算出することを特徴とする。具体的には、特徴量抽出手段が行なうモデル化は、前記信号波形上の所定の点の既知座標値をモデルの対応する点の座標に代入しモデル波形とし、前記モデル波形と前記信号波形との二乗誤差を表す評価関数を定め、未知座標値の複数種の組み合わせを表す点を用いてシンプレックスを構成し、前記評価関数を最小とする組み合わせを見出す手順を繰り返すことを含んでいる。

【 0 0 0 8 】

信号波形のモデルとして台形モデルを用いることができ、またモデル化の手法としては最適化手法を採用できる。

本発明の生体光計測装置は、痴呆症、特にアルツハイマー病の診断に好適である。

【発明の効果】

【 0 0 0 9 】

本発明の生体光計測装置によれば、複数の計測点のヘモグロビン変化信号を解析し、痴呆症特有の特徴量を抽出する特徴量抽出手段を備え、特徴量抽出手段は信号波形をモデル化することによって特徴量を自動的に算出し、データベースと比較・判定することができる。これにより、計測から診断までを生体光計測装置で実現することができる。

また信号波形のモデル化手法として最適化手法、特にSimplex法を用いた方法を採用することによりモデル化の精度を高め、信頼性の高い診断結果を得ることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 0 】

以下、本発明の生体光計測装置の実施の形態を、図面を参照して説明する。

図1は本発明が適用される生体光計測装置の全体概要を示す図である。図示するようにこの生体光計測装置は、主として、生体に光を照射するとともに生体を透過した光を検出する光計測部101と、光計測部101からの信号を用いて血中ヘモグロビン量など生体内情報を計算し、表示するための信号処理部108とからなる。

【 0 0 1 1 】

光計測部101は、所定の波長の光を被検体の検査部位に照射するための光源部102と、被検体の検査部位を透過した光或いは検査部位で反射、散乱した光（以下、まとめて透過光という）を検出する受光素子を備えた光検出部105～107と、光源部102からの光を被検体の所定の部位に伝送する光ファイバ103と被検体からの透過光を光検出部に伝送する光ファイバ103の各先端を固定し、被検体に装着させる装着具（プローブ）104とからなる。

【 0 0 1 2 】

光源部101は、複数の光モジュールからなり、各光モジュールは、可視光から赤外の波長領域内の所定の波長、例えば780nmや830nmの二波長の光を放射する二個の半導体レーザを備えている。また光源部は、発振周波数の異なる複数の発振器で構成される発振部を備えており、各半導体レーザに、それぞれ異なる変調を与える。

【 0 0 1 3 】

半導体レーザからの、例えば二波長の光は、光モジュール毎に混合されて1本の照射用光ファイバ103に導入される。図では1本の光ファイバ103のみを示したが、実際には、照射用の光ファイバ103は、光モジュールの数と同数設けられる。これにより光モジュール毎に異なる変調を与えられた光が、それぞれ複数の光ファイバ先端から被検体表面に照射される。

【0014】

照射用及び受光用の光ファイバ103の先端は、互いに交互になるように、例えば 3×3 、 4×4 などの正方格子の交点に位置するように、プローブ104に固定される。照射用光ファイバ先端と受光用光ファイバ先端との間の領域が、光計測によって計測される計測点となる。

10

【0015】

光検出部は、各受光用光ファイバ103に接続され、受光用光ファイバ103が誘導する光を光量に対応する電気信号に変換するフォトダイオード等の光電変換素子105と、光電変換素子105からの電気信号を入力し、照射位置（照射用光ファイバ先端の位置）及び波長に対応した変調信号を選択的に検出するための変調信号検出回路、例えばロックインアンプ106と、連続可変アンプ107とを備えている。

【0016】

光電変換素子105としては光電子増倍管を用いても良い。またフォトダイオードを用いる場合には、高感度な光計測が実現できるアバランシェフォトダイオードが好適である。変調信号検出回路106は、照射位置と波長に対応した変調信号を選択的に検出するもので、アナログ変調の場合にはロックインアンプ106を使用する。デジタル変調の場合にはデジタルフィルタやデジタルシグナルプロセッサを用いる。またこの実施形態では照射光として二波長の光を用いているので、計測する信号数（チャンネル数）は[計測点] \times [2]であり、これと同数のロックインアンプを備える。計測チャンネル毎に検出された信号は連続可変アンプ107で増幅され、図示しないA/D変換器でデジタル信号に変換され、信号処理部108に送られる。

20

【0017】

信号処理部108は、光検出部105～107からの信号を記録するメモリ109と、光検出部からの信号を処理し、血中ヘモグロビンの変化量の計算、血中ヘモグロビン変化量の特徴の抽出、抽出された特徴に基く疾患判定などを行なう演算部110と、演算部110の演算結果や演算に必要なデータ、各痴呆症毎のヘモグロビン変化の特徴を蓄積したデータベースなどを記憶するハードディスク等の記憶部111と、計測信号のタイムコースや演算結果であるトポグラフィ画像を表示する表示部（モニタ）112とを備えている。また図示しないが、光計測における条件や患者情報などを入力するための入力部が備えられており、モニタ112には入力のためのGUIが表示される。このような構成の信号処理部108は、汎用のパーソナルコンピュータ上に構築することができ、生体光計測装置と直接ケーブルによって接続してもよいし、通信ネットワーク、可搬媒体等によりデータの送受を行なうものであってもよい。

30

【0018】

次にこのような構成における本発明の生体光計測装置における動作を説明する。

40

図2は、本発明の生体光計測装置における動作の流れの一実施形態を示す図であり、基本動作は（1）生体光計測（201）、（2）計測データの前処理（202）、（3）痴呆症診断に用いるデータ選択（203）、（4）主成分解析（204）、（5）計測チャンネル数補正（205）、（6）計測データのモデル化（206）、（7）特徴量算出（207）、（8）各症例のデータベースとの比較（208）、（9）結果の表示（209）からなる。以下、各ステップについて詳述する。

【0019】

（1）生体光計測（ステップ201）

プローブ104を被検者に装着した状態で、光の照射と受光を行いながら、発語能力（Word Fluency）テスト等のタスクを与え、その際のヘモグロビン変化量を測定する。計測部

50

位は、前頭部、左側頭部、右側頭部とし、プローブの種類により、同時にあるいは4箇所を別々に計測する。プローブの計測点毎に計測されたヘモグロビン変化信号は、横軸を時間、縦軸をヘモグロビン変化量とするタイムコースのグラフで与えられ、酸素化ヘモグロビン量、脱酸素化ヘモグロビン量、ヘモグロビン総量のそれぞれについて得られる。所定のタスクを一定の繰り返し時間で繰り返すことにより、繰り返しの間隔毎のヘモグロビン変化量が得られる。

【0020】

(2) 前処理 (ステップ202)

前処理は、主としてタスク前後における変化量を算出するためのフィッティング処理と、計測結果のSNを向上させるための加算処理とからなる。フィッティング処理では、照射光の波長をとしたとき、照射光量 R^0 ()、タスクを実行する前(非実行時)の検出光量 R^S ()、タスク実行時の検出光量 R ()、波長における酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンの分子吸光係数を用いて、酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化を算出する。算出方法の詳細は、例えば特許文献5に記載されている。加算処理は、複数回の結果を加算平均する処理である。

【特許文献5】特開2003-10188号公報

【0021】

以上の前処理を行った後のデータ301を図3に示す。図3はチャンネル数24の場合の計測結果の表示例301を示す図で、各チャンネル毎に、横軸を時間、縦軸をヘモグロビン変化量を示すグラフが表示される。ヘモグロビン変化量は、酸素化ヘモグロビン量、脱酸素化ヘモグロビン量、ヘモグロビン総量のそれぞれが表示されている。またグラフには、タスクの開始時と終了時を示す2本の縦線が表示される。その前後はタスク開始前の待機時間とタスク終了後のレスト時間である。

【0022】

(3) 痴呆症診断に用いるデータ選択 (ステップ203)

前処理後の酸素化ヘモグロビン量データ、脱酸素化ヘモグロビン量データ及びヘモグロビン総量データのうち、临床上必要なデータを選択する。これは、ユーザーがモニタ112に表示されたグラフから判断してもよいし、診断対象が痴呆症である場合には、自動的に例えば酸素化ヘモグロビン量を選択するようにしてもよい。

【0023】

(4) 主成分解析 (ステップ204)

一つの解析対象データが選択されたならば、計測部位毎に主成分解析を行ない、各計測部位における典型的反応を抽出する。具体的には、次の手順を行なう。

(a) 各チャンネルで得られたヘモグロビン変化信号 $f_m(n)$ (m は計測したチャンネル番号でチャンネル数を M とすると $1 \leq m \leq M$ 、 n は計測された経時データ番号で、データ数を N とすると $1 \leq n \leq N$)の集合 F (行列)に対しその転置行列 F^T を重畳し、正方行列 $W (= F F^T)$ を作成する。

(b) この正方行列 W について、固有値 (固有値行列) 及び固有ベクトル W を次式(1)及び(2)により求める。

$$= W^{-1} X W \quad (1)$$

$$(X - \lambda I) W = 0 \quad (2)$$

(c) 固有ベクトル W は、第1主成分から第 M 主成分までの固有ベクトル v_1 を列とする M 列の行列であり、この固有ベクトルの転置行列 v_1^T をヘモグロビン変化信号 $f_1(n)$ にかけることにより、各チャンネル毎に、第1主成分波形 $G(m)$ ($= () \cdot v_1$)を得る。

(d) 各チャンネルについて、それぞれ得られた第1主成分波形 $G(m)$ を重畳させることにより、その計測部位についての代表波形を得る。

以上のような主成分分析により得られた代表波形401を図4に示す。図4において縦軸はヘモグロビン変化量、横軸は時間でタスク開始時点を0として示している。

【0024】

(5) 計測チャンネル数補正 (ステップ205)

10

20

30

40

50

上記ステップ204において、各計測部位（前頭部、左側頭部、右側頭部）ごとに代表波形が算出されるが、計測部位によって計測チャンネル数が異なるので、まず計測チャンネル数の違いを補正する。このため、各計測部位について得られた第1主成分波形について、固有値をチャンネル数 k で除したものを固定値として各計測部位における代表波形（ $G' = (1/k) \cdot v_1$ ）とする。チャンネル数を補正した後の波形501を図5に示す。図5においても縦軸はヘモグロビン、横軸は時間であり、タスク開始時点とタスク終了時点をそれぞれ2本の線503、505で示している。2本の線の間隔がタスク持続時間504に相当する。また以下説明するパラメータ（特徴量）算出に必要な波形501上の点、計測開始時点506、タスク開始時点507、タスク終了時点508及び計測終了時点509を示している。これらの点の座標は、次のモデル化における自動計算に用いられる。

10

【0025】

(6) 計測データのモデル化(206)

各計測部位について求められた代表波形に対し、痴呆症の診断上重要なパラメータを求める目的で、モデル化を行なう。モデル化には生体信号に対応していると考えられる多角形等のいくつかのモデルを用いることもできるが、本実施形態では台形モデルによるモデル化を図6を参照して説明する。

【0026】

図6(a)は台形モデルを示す波形601であり、タスク開始時点603、タスク終了時点605及びタスク持続時間604も図中に示されている。この台形モデル波形601は、6つの点A～Fの座標で定義することができ、これらA～Fの座標をそれぞれ (t_A, y_A) 、 (t_B, y_A) 、 (t_C, y_C) 、 (t_D, y_C) 、 (t_E, y_E) 、 (t_F, y_E) とすると、下記の関係が成り立つ。

20

【数1】

$$\begin{aligned} t_A \leq t \leq t_B & \quad y = y_A \\ t_B \leq t \leq t_C & \quad y = (y_A - y_C) / (t_B - t_C) * (t - t_B) + y_A \\ t_C \leq t \leq t_D & \quad y = y_C \\ t_D \leq t \leq t_E & \quad y = (y_C - y_E) / (t_D - t_E) * (t - t_D) + y_C \\ t_E \leq t \leq t_F & \quad y = y_E \end{aligned}$$

30

【0027】

このような台形モデルを用いたモデル化は、図6(b)に示すように、代表波形501に最も適合する台形波形611を見出す処理であり、公知の最適化法を用いて自動計算により行なうことができる。ここではSimplex法を用いて二乗誤差を最小化するモデル化手法を説明する。図7に最適化の手順を示す。なお、Simplex法の詳細に関しては例えば非特許文献に紹介されている。

【非特許文献1】Nelder, J. A. and R. Mead, "A Simplex Method for Function Minimization," Computer Journal, Vol. 7, p. 308-313, 1965.

【0028】

(a) 初期値の設定(ステップ701)

40

点A～Fの6点の座標の初期値を、モデル化の対象としている代表波形（図5、501）の以下の点の座標値から算出する。

【数2】

$$\begin{aligned} \text{点 } X_1(506) : \text{代表波形上の計測開始時点の座標値} & \quad (t_{x1}, y_{x1}) \\ \text{点 } X_2(507) : \text{代表波形上のタスクを開始時点の座標値} & \quad (t_{start}, y_{start}) \\ \text{点 } X_4(508) : \text{代表波形上のタスクを終了時点の座標値} & \quad (t_{end}, y_{end}) \\ \text{点 } X_6(509) : \text{代表波形上の計測終了時点の座標値} & \quad (t_{x6}, y_{x6}) \end{aligned}$$

50

【 0 0 2 9 】

代表波形上の点 X_1 、 X_2 、 X_4 、 X_6 の座標値から次のように、点 A ~ F の初期値を定める。

【 数 3 】

点 A の初期値： $(t_{X1} \quad y_{X1})$

点 B の初期値： $(t_{start} \quad y_{X1})$

点 C の初期値： $\left(\frac{t_{start} + t_{end}}{2} \quad y_{end}\right)$

10

点 D の初期値： $(t_{end} \quad y_{end})$

点 E の初期値： $\left(\frac{t_{end} + t_{X6}}{2} \quad y_{end}\right)$

点 F の初期値： $(t_{X6} \quad y_{X6})$

【 0 0 3 0 】

この時点で、点 A ~ F の 6 点の座標を $(t_A \quad y_A)$ 、 $(t_B \quad y_A)$ 、 $(t_C \quad y_C)$ 、 $(t_D \quad y_C)$ 、 $(t_E \quad y_E)$ 、 $(t_F \quad y_E)$ のうち、以下のように一部の値を初期値から求めた値を用いて算出結果として、決定する。

20

$$t_A^* = t_{X1} \quad (3)$$

$$t_F^* = t_{X6} \quad (4)$$

【 0 0 3 1 】

(b) モデル化の対象としている代表波形の設定 (ステップ702)

モデル化の対象としている代表波形を構成する N 点の各点の座標値を次のように表す。

【 数 4 】

$$(t_1 \quad m_1), (t_2 \quad m_2), \dots, (t_N \quad m_N)$$

30

【 0 0 3 2 】

(c) 評価関数の設定 (図 7 : ステップ703)

まだ推定値の定まっていない変数 $t_B, t_C, t_D, t_E, y_A, y_C, y_E$ の値を定める目的で、変数 $t_B, t_C, t_D, t_E, y_A, y_C, y_E$ 及び定数 t_A^*, t_F^* により構成される台形モデル波形と、モデル化の対象としている代表波形との二乗誤差を表す評価関数を、次式のように定める。

【数 5】

$$f(t_B, t_C, t_D, t_E, y_A, y_C, y_E) = \sum_{j=1}^N (y_j - m_j)^2$$

ただし、 $j = 1, \dots, N$ に対し、

$$y_j = \begin{cases} y_A & (t_{x1} \leq t_j \leq t_B \text{ の場合}) \\ (y_A - y_C)/(t_B - t_C) * (t - t_B) + y_A & (t_B \leq t_j \leq t_C \text{ の場合}) \\ y_C & (t_C \leq t_j \leq t_D \text{ の場合}) \\ (y_C - y_E)/(t_D - t_E) * (t - t_D) + y_C & (t_D \leq t_j \leq t_E \text{ の場合}) \\ y_E & (t_E \leq t_j \leq t_{x6} \text{ の場合}) \end{cases}$$

10

と定義する

この評価関数 f は、最適化計算の繰り返し過程において、その時点における推定値により構成される台形モデル波形と、モデル化の対象としている代表波形との二乗誤差を表した関数として用いられる。

【0033】

(d) 初期Simplexの設定 (ステップ704)

変数が $t_B, t_C, t_D, t_E, y_A, y_C, y_E$ の7個あるので、8種類の変数の組み合わせを表す点 $P_1 \sim P_8$ を用いて、1つのSimplexを構成する。

20

まず、初期値の設定 (ステップ701) で設定した点 $A \sim F$ の初期値を用いて、下記のように初期Simplexの初期値を表す点 $P_{1, \text{start}} \sim P_{8, \text{start}}$ を設定する。

【数 6】

$$\text{点 } P_1 \text{ の初期値 } \left(t_{\text{start}}, \frac{t_{\text{start}} + t_{\text{end}}}{2}, t_{\text{end}}, \frac{t_{\text{end}} + t_{X6}}{2}, y_{X1}, y_{\text{end}}, y_{\text{end}} \right)$$

$$\text{点 } P_2 \text{ の初期値 } \left(t_{\text{start}} + t_{\text{fluc}}, \frac{t_{\text{start}} + t_{\text{end}}}{2}, t_{\text{end}}, \frac{t_{\text{end}} + t_{X6}}{2}, y_{X1}, y_{\text{end}}, y_{\text{end}} \right)$$

$$\text{点 } P_3 \text{ の初期値 } \left(t_{\text{start}}, \frac{t_{\text{start}} + t_{\text{end}}}{2} + t_{\text{fluc}}, t_{\text{end}}, \frac{t_{\text{end}} + t_{X6}}{2}, y_{X1}, y_{\text{end}}, y_{\text{end}} \right)$$

10

$$\text{点 } P_4 \text{ の初期値 } \left(t_{\text{start}}, \frac{t_{\text{start}} + t_{\text{end}}}{2}, t_{\text{end}} + t_{\text{fluc}}, \frac{t_{\text{end}} + t_{X6}}{2}, y_{X1}, y_{\text{end}}, y_{\text{end}} \right)$$

$$\text{点 } P_5 \text{ の初期値 } \left(t_{\text{start}}, \frac{t_{\text{start}} + t_{\text{end}}}{2}, t_{\text{end}}, \frac{t_{\text{end}} + t_{X6}}{2} + t_{\text{fluc}}, y_{X1}, y_{\text{end}}, y_{\text{end}} \right)$$

$$\text{点 } P_6 \text{ の初期値 } \left(t_{\text{start}}, \frac{t_{\text{start}} + t_{\text{end}}}{2}, t_{\text{end}}, \frac{t_{\text{end}} + t_{X6}}{2}, y_{X1} + y_{\text{fluc}}, y_{\text{end}}, y_{\text{end}} \right)$$

20

$$\text{点 } P_7 \text{ の初期値 } \left(t_{\text{start}}, \frac{t_{\text{start}} + t_{\text{end}}}{2}, t_{\text{end}}, \frac{t_{\text{end}} + t_{X6}}{2}, y_{X1}, y_{\text{end}} + y_{\text{fluc}}, y_{\text{end}} \right)$$

$$\text{点 } P_8 \text{ の初期値 } \left(t_{\text{start}}, \frac{t_{\text{start}} + t_{\text{end}}}{2}, t_{\text{end}}, \frac{t_{\text{end}} + t_{X6}}{2}, y_{X1}, y_{\text{end}}, y_{\text{end}} + y_{\text{fluc}} \right)$$

$$\text{ただし、} t_{\text{fluc}} = \frac{1}{10} |t_{\text{end}} - t_{\text{start}}|, y_{\text{fluc}} = \frac{1}{10} |y_{\text{end}} - y_{X1}|$$

【 0 0 3 4 】

30

(e) 繰り返し計算による最適化計算の実行 (ステップ705)

上記の初期Simplexの設定 (ステップ704) で設定した初期Simplexを用いて、以下のアルゴリズムの実行を開始する。図 8 に最適化計算のフローを示す。

(e - 1)

まず評価関数 f を用いて 1 つのSimplexを構成する点 $P_1 \sim P_8$ の各々の点における評価関数値 $f_{P_1} \sim f_{P_8}$ を求める (ステップ801)。点 $P_1 \sim P_8$ はそれぞれ 7 の変数を持つベクトルで表される。

【 0 0 3 5 】

(e - 2)

点 $P_1 \sim P_8$ のうちその点における評価関数値 $f_{P_1} \sim f_{P_8}$ が、最小の値を持つ点を点 S 、最大の値を持つ点を点 H とする (ステップ802)。そして、点 S を表すベクトルを SV (ここで SV は文字「 S 」の上に右矢印が付いた文字と同義である、以下同じ)、評価関数値 $f_{P_1} \sim f_{P_8}$ のうち最小値となる点 S における評価関数値を $f(SV)$ 、点 H を表すベクトルを HV (ここで HV は文字「 H 」の上に右矢印が付いた文字と同義である、以下同じ)、評価関数値 $f_{P_1} \sim f_{P_8}$ のうち最大値となる点 H における評価関数値を $f(HV)$ とする。

40

【 0 0 3 6 】

(e - 3)

点 $P_1 \sim P_8$ から点 H を除いた 7 点の重心位置を表す点 O を求める (ステップ803)。重心点 O を表すベクトルは次式で表すことができる。

【数 7】

$$\vec{O} = \frac{1}{7} \left(\sum_{j=1}^8 \vec{P}_j - \vec{H} \right)$$

(e - 4)

評価関数値をより小さくする可能性のある改善値の探索を行なう（ステップ804）。

このため、まず、鏡像パラメータ（ は 0 より大きい任意の値。ここでは = 0.1 とする）を用いて、鏡像点 R を表すベクトルを次式のように求める。

10

【数 8】

$$\text{鏡像点 R を表すベクトル } \vec{R} = \vec{O} + \alpha \cdot (\vec{O} - \vec{H})$$

$$\text{鏡像点 R における評価関数値 } f(\vec{R})$$

【 0 0 3 7 】

次に、拡張のパラメータ（ は 1 または = 0 を満たす値。ここでは = 1.5 とする）を用いて、拡張点 E を表すベクトルを次式のように求める。

【数 9】

$$\text{拡張点 E を表すベクトル } \vec{E} = \vec{O} + \gamma \cdot (\vec{R} - \vec{O})$$

20

$$\text{拡張点 E における評価関数値 } f(\vec{E})$$

更に、収縮のパラメータ（ は 0 1 を満たす任意の値。ここでは、 = 0.5 とする）を用いて、収縮点 C を表すベクトルを次式のように求める。

【数 1 0】

$$\text{収縮点 C を表すベクトル } \vec{C} = \vec{O} + \beta \cdot (\vec{H} - \vec{O})$$

$$\text{収縮点 C における評価関数値 } f(\vec{C})$$

30

【 0 0 3 8 】

鏡像点 R における評価関数値と点 H の評価関数値及び点 S の評価関数値との関係が、

【数 1 1】

$$f(\vec{R}) > f(\vec{H})$$

の場合には、点 C を新たな候補点として採用し、点 $P_1 \sim P_8$ のうち、点 H を除いた 7 点及び点 C の合計 8 点で新しいシンプレックスを構成する。

【数 1 2】

$$f(\vec{H}) \geq f(\vec{R}) \geq f(\vec{S})$$

40

の場合には、点 R を新たな候補点として採用し、点 $P_1 \sim P_8$ のうち、点 H を除いた 7 点及び点 R の合計 8 点で新しいシンプレックスを構成する。

【数 1 3】

$$f(\vec{S}) > f(\vec{R}) \text{ 且 } f(\vec{R}) \geq f(\vec{E})$$

点 E を新たな候補点として採用し、点 $P_1 \sim P_8$ のうち、点 H を除いた 7 点及び点 E の合計 8 点で新しいシンプレックスを構成する。

【数 1 4】

$$f(\vec{S}) > f(\vec{R}) \text{ 且 } f(\vec{R}) < f(\vec{E})$$

ならば点 R を新たな候補点として採用し、点 $P_1 \sim P_8$ のうち、点 H を除いた 7 点及び点 R の合計 8 点で新しいシンプレックスを構成する。

【0 0 3 9】

(e - 5)

収束条件のチェックを行なう (ステップ 805)。

まず更新された新しいシンプレックスを構成する 8 点のうち、評価関数値が最小となる点 S_2 を求める。そしてこの点 S_2 を表すベクトルと、点 S_2 における評価関数値を求める

10

【数 1 5】

$$\vec{S}_2 = (t_{BS2}, t_{CS2}, t_{DS2}, t_{ES2}, y_{AS2}, y_{CS2}, y_{ES2}) \quad (5)$$

$$\text{評価関数値} = f(\vec{S}_2)$$

【0 0 4 0】

次に収束条件として、下記 2 条件のチェックを行なう。

20

条件 1 : ステップ 801 ~ 804 までの計算処理の繰り返し回数が一定の回数 (例えば 2 0 0 0 回) を超えている。

条件 2 : 点 S_2 における評価関数値が一定の値 (例えば 0.05) 以下となっている。

条件 1 及び条件 2 を満たしていない場合には、ステップ 804 で更新された新しいシンプレックスを用いてステップ 801 の計算処理に戻る。条件 1 もしくは条件 2 を満たしている場合は、繰り返し計算を終了し、点 S_2 を最適なパラメータを表す組み合わせとして採用する。

最後に採用された点 S_2 の値 (式 (5)) 及びステップ 701 で決定された値 (式 (3)、(4)) により、 $t_A^*, t_B^*, t_C^*, t_D^*, t_E^*, t_F^*, y_A^*, y_C^*, y_E^*$ の値が定まり、図 6 (b) に示す台形波形 701 の点 $A^* \sim F^*$ の座標が求められる。即ち、これら 6 点の座標は

30

【数 1 6】

$$(t_A^*, y_A^*), (t_B^*, y_A^*), (t_C^*, y_C^*), (t_D^*, y_C^*), (t_E^*, y_E^*), (t_F^*, y_E^*)$$

となる。

【0 0 4 1】

(7) 特徴量算出 (ステップ 207)

こうして各計測部位についてモデル化がなされたならば、痴呆症の診断に用いる特徴量を算出する。痴呆症の診断に用いることが可能な特徴量を図 9 に例示する。図示するように、モデル化波形のタスク中の傾き 901、モデル化波形のタスク終了後の傾き 902、モデル化波形の最大平坦部分の高さ 903、モデル化波形の最大平坦部分のタスク中の継続時間 904、モデル化波形の最大平坦部分のタスク終了後の継続時間 905 などが特徴量として用いることができ、さらに代表波形の大きさ (\int / n) も用いることができる。特にアルツハイマー病の診断には、モデル化波形の最大平坦部分の高さ 903 が有効である。

40

【0 0 4 2】

代表波形をモデル化することによって上記特徴量は自動的に算出されるので、ユーザーが診断しようとする痴呆症の種類に応じて任意の種類、数の特徴量を選択してもよい。

【0 0 4 3】

(8) 各症例のデータベースとの比較 (ステップ 208)

本実施の形態の生体光計測装置は、各症例の特徴量がデータベースとして蓄積されてお

50

り、このデータベースとの比較から被検者の症例を診断する。データベースは、予め別の診断方法によって診断が確定された痴呆症の患者及び健常者について、光計測を行い、その結果を以上述べた手順で処理することによって得ることができる。図10に「モデル化波形の最大平坦部の高さ」の例を示す。図示するように、健常者、軽度認知障害、アルツハイマー病、血管性痴呆症、アルコール性痴呆症、前頭葉側頭葉性痴呆症の各々について、各計測部位の平均値 μ 1002及び分散1003が格納されている。図11は、これをグラフィカルに示したものであり、(a)は前頭部、(b)は左側頭部、(c)は右側頭部を示している。図中、縦軸は波形の最大平坦部の高さで、平均値1102とその上下に分散1103が棒状に示されている。横軸は健常者を含む6種類の症例に対応する。

【0044】

10

このような各症例におけるデータベースと、ステップ208で算出された計測部位毎の特徴量、ここではモデル化波形の最大平坦部の高さ、を比較する。図11に示したように本発明者らの検討によれば、3つの計測部位における健常者の範囲(平均値及び分散)を正常としたとき、症例によって異常となる計測部位が異なることがわかっている(表1)。そこで被検者の特徴量、及びデータベースの値(平均値及び分散)を用いて、z判定等の公知の統計的手法によりアルツハイマー病か否かの判定を行なうことができる。具体的には、 $z = (\text{特徴量} - \mu) / \sigma$ よりz統計量1004を算出し、z統計量から正規分布表を用いて危険率1005を求める。そして危険率が全ての部位について高い値(例えば50%以上)を示したものをアルツハイマー病と判定する。

【0045】

20

【表1】

| 症例 | 前頭部 | 左側頭部 | 右側頭部 |
|----------|-----|------|------|
| 健常者 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 軽度認知障害 | 正常 | 異常 | 異常 |
| アルツハイマー病 | 異常 | 異常 | 異常 |
| 他の痴呆症 | 異常 | 正常 | 正常 |

30

【0046】

(9) 結果の表示(209)

最終的な結果は、被検者の名前、年令、性別、計測年月日等の被検者情報とともにモニタ112に表示される。図12に表示例1201を示す。図示する例では、被検者情報表示部1202と、計測部位毎の計測結果表示部1208、1209・・・があり、計測結果表示部には、計測部位1203、各チャンネルの計測結果1204、主成分解析処理結果1205、モデル化波形1206、特徴量1206が表示される。特徴量表示部1206は、算出した特徴量のほかにデータベースの平均値及び分散や、それに基づく危険率や判定結果などを合わせて表示する。

40

【0047】

以上、本発明の実施の形態を説明したが、本発明の生体光計測装置はこれら実施の形態に限定されることなく種々の変更が可能である。例えば特徴量は症例に応じて「平坦部の高さ」以外のものを用いることができるし、ここではz統計量を用いて症例の判定を行なうことを説明したが、例えば図11に示すような結果を表示し、ユーザー(医師)が判定するようにしてもよい。また計測の精度を高めるために、ステップ202の加算平均処理やステップ205の補正は必要であるが、これらステップを省いたものも本発明の範囲に含まれる。

50

【 0 0 4 8 】

本発明の生体光計測装置は、計測されたヘモグロビン変化波形をモデル化し、症例の判断に適するパラメータ（特徴）を自動的に算出する手段を備えているので、診断に重要なパラメータを提供することができる。特に痴呆症の正確な診断に資することができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 9 】

【図 1】本発明が適用される生体光計測装置の全体概要を示す図

【図 2】本発明の生体光計測装置の動作の一実施形態を示すフローチャート

【図 3】生体光計測により得られた信号波形をフィッティング及び加算平均処理した後の結果を示す図

【図 4】図 3 の波形をさらに主成分解析した結果を示す図

【図 5】図 4 の波形をチャンネル数補正した結果を示す図

【図 6】図 5 の波形のモデル化を説明する図で、（ a ）はモデル化に用いる台形モデル、（ b ）はモデル化後の波形を示す図

【図 7】モデル化の処理を示すフローチャート

【図 8】図 7 の最適化計算の詳細を示すフローチャート

【図 9】モデル化波形におけるパラメータ（特徴量）を説明する図

【図 10】痴呆症のデータベースの一例を示す図

【図 11】図 10 のグラフィカル表示例

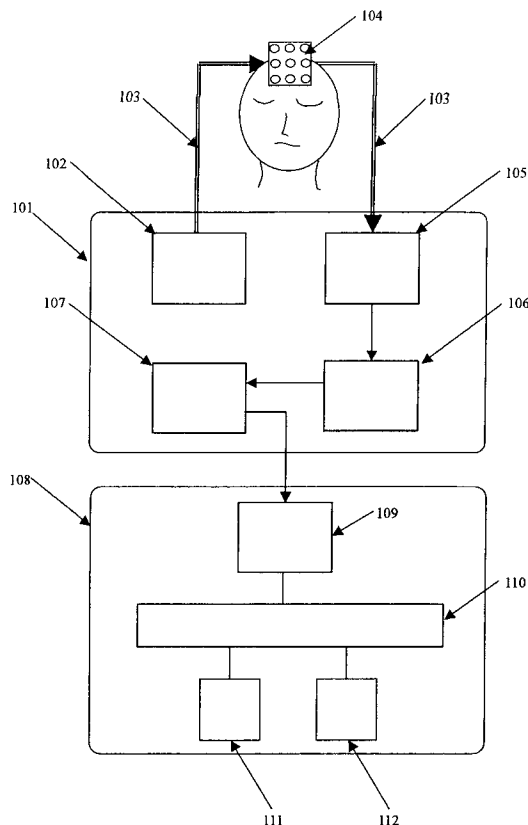
【図 12】本発明の生体光計測装置の表示例

【符号の説明】

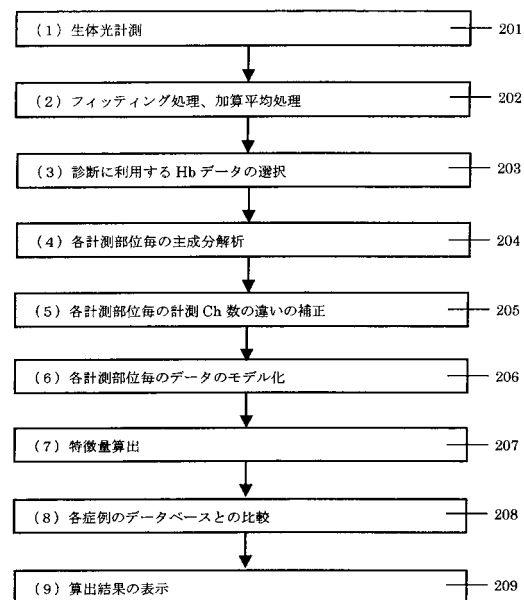
【 0 0 5 0 】

101・・・光計測部、104・・・プローブ、105・・・光電変換素子、106・・・ロックインアンプ、107・・・連続可変アンプ、108・・・信号処理部、109・・・メモリ、110・・・演算部、111・・・記憶部、112・・・モニタ

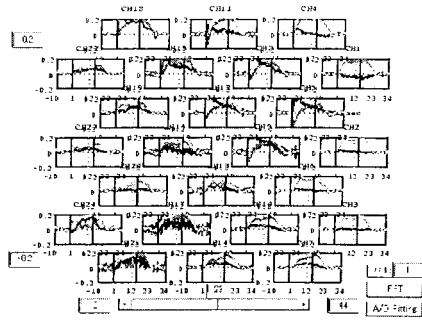
【図 1】



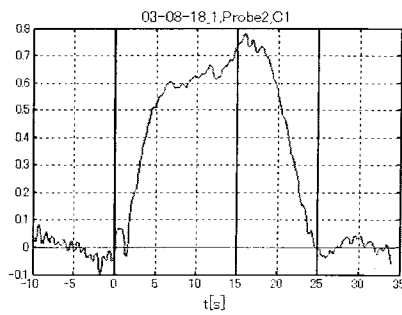
【図 2】



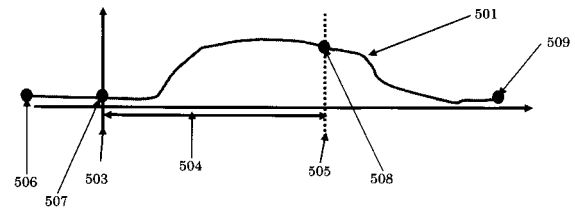
【図 3】



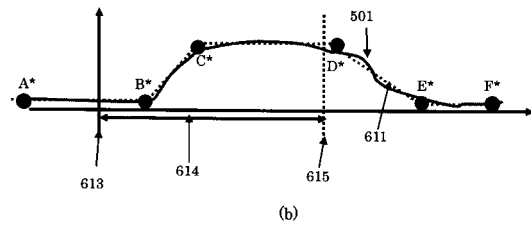
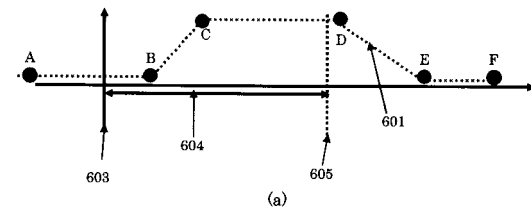
【図 4】



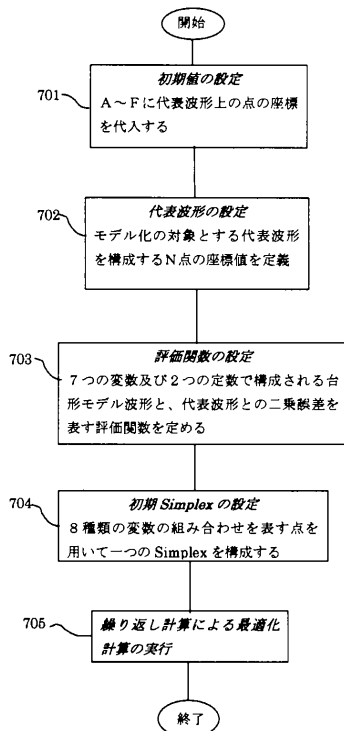
【図 5】



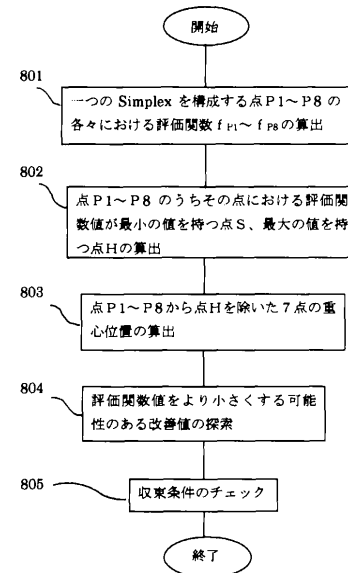
【図 6】



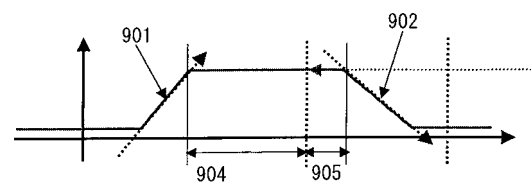
【図 7】



【図 8】



【図 9】

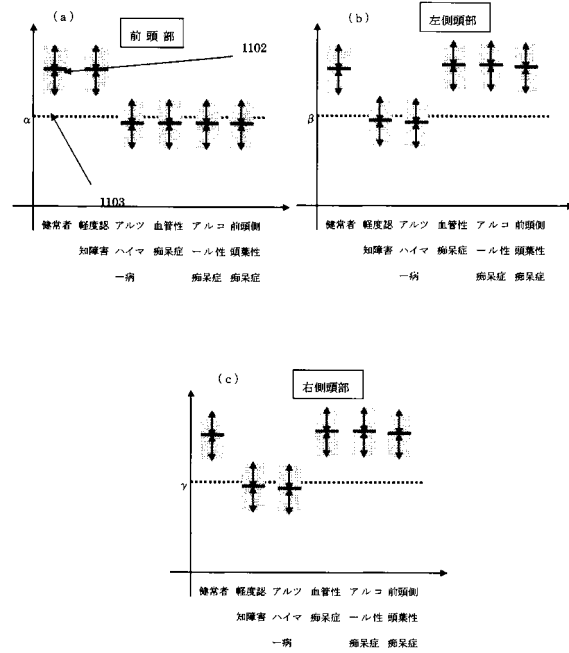


【図 10】

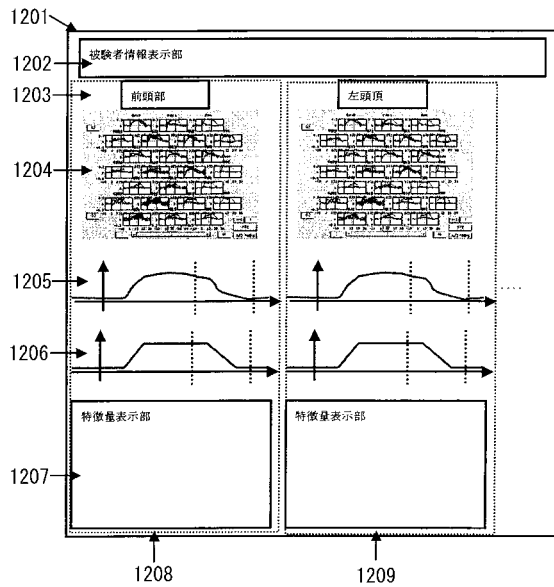
| 症例 | 計測部位毎の過去のデータベースとデータベースを利用して求めるz統計量 及び危険率 | | | | | |
|--------------|---|------------------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | 前頭部 | | 左側頭部 | | 右側頭部 | |
| | 平均値 (標準偏差) | z 統計量 (危険率) | 平均値 (標準偏差) | z 統計量 (危険率) | 平均値 (標準偏差) | z 統計量 (危険率) |
| (1)健康者 | μ_1 (σ_1) | $(\alpha - \mu_1)/\sigma_1$ 4% | | | | |
| (2)軽度認知障害 | μ_2 (σ_2) | $(\alpha - \mu_2)/\sigma_2$ 60% | | | | |
| (3)アルツハイマー病 | μ_3 (σ_3) | $(\alpha - \mu_3)/\sigma_3$ 60% | | | | |
| (4)血管性痴呆症 | μ_4 (σ_4) | $(\alpha - \mu_4)/\sigma_4$ 60% | | | | |
| (5)アルコール性痴呆症 | μ_5 (σ_5) | $(\alpha - \mu_5)/\sigma_5$ 60% | | | | |
| (6)前頭側頭葉性痴呆症 | μ_6 (σ_6) | $(\alpha - \mu_6)/\sigma_6$ 60% | | | | |

1002 1003 1004 1005

【図 11】



【図 12】



フロントページの続き

(72)発明者 新井 平伊

東京都文京区本郷2 - 1 - 1 順天堂大学内

(72)発明者 川口 常昭

東京都千代田区内神田1丁目1番14号 株式会社 日立メディコ内

審査官 宮川 哲伸

(56)参考文献 特開2002 - 143169 (JP, A)

特開2003 - 275191 (JP, A)

国際公開第2005 / 096951 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 10 / 00