

(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
2022年3月17日(17.03.2022)

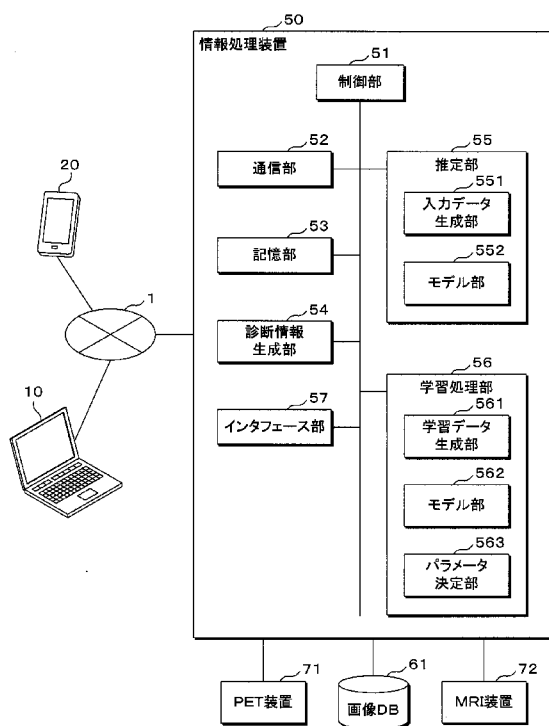


(10) 国際公開番号
WO 2022/054711 A1

- (51) 国際特許分類:
G01T 1/161 (2006.01) G06N 20/00 (2019.01)
G06T 7/00 (2017.01) A61B 5/055 (2006.01)
- (72) 発明者: 青山 裕紀(AOYAMA, Yuki); 〒1000013
東京都千代田区霞が関三丁目3-2 株式
会社 S p l i n k 内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/032440
- (74) 代理人: 河野 英仁, 外(KOHNO, Hideto et al.);
〒5400035 大阪府大阪市中央区釣鐘町二丁目
4番3号 河野特許事務所 Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2021年9月3日(03.09.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (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,
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2020-152199 2020年9月10日(10.09.2020) JP
- (71) 出願人: 株式会社 S p l i n k (SPLINK,
INC.) [JP/JP]; 〒1000013 東京都千代田区霞
が関三丁目3-2 Tokyo (JP).

(54) Title: COMPUTER PROGRAM, INFORMATION PROCESSING DEVICE, TERMINAL DEVICE, INFORMATION PROCESSING METHOD, LEARNED MODEL GENERATION METHOD, AND IMAGE OUTPUT DEVICE

(54) 発明の名称: コンピュータプログラム、情報処理装置、端末装置、情報処理方法、学習済みモデル生成方法及び画像出力装置



- 50 Information processing device
- 51 Control unit
- 52 Communication unit
- 53 Storage unit
- 54 Diagnosis information generation unit
- 55 Determination unit
- 56 Learning processing unit
- 57 Interface unit
- 61 Image DB
- 71 PET device
- 72 MRI device
- 551 Input data generation unit
- 552, 562 Model unit
- 561 Learning data generation unit
- 563 Parameter determination unit

(57) Abstract: Provided are a computer program, information processing device, terminal device, information processing method, learned model generation method and image output device which make it possible to provide the same brain diagnosis information as does a PET image without performing a PET exam. This computer program causes a computer

WO 2022/054711 A1

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, 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 :

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

to execute processing for obtaining one or more MRI images about the brain of an imaging subject and captured at one or more points in time, and when an MRI image about the brain is inputted, inputting the obtained one or more MRI images to a learned model for outputting pseudo-PET images about the brain, and outputting the pseudo-PET images about the brain of the imaging subject at the one or more points in time.

(57) 要約 : P E T 検査を行うことなく P E T 画像と同等の脳診断情報を提供できるコンピュータプログラム、情報処理装置、端末装置、情報処理方法、学習済みモデル生成方法及び画像出力装置を提供する。コンピュータプログラムは、コンピュータに、被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得し、脳に関するMRI画像を入力した場合、脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、被験者の脳に関する、1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する、処理を実行させる。

明 細 書

発明の名称：

コンピュータプログラム、情報処理装置、端末装置、情報処理方法、学習済みモデル生成方法及び画像出力装置

技術分野

[0001] 本発明は、コンピュータプログラム、情報処理装置、端末装置、情報処理方法、学習済みモデル生成方法及び画像出力装置に関する。

背景技術

[0002] 近年、高齢化が進み、認知症患者や認知症予備軍（軽度認知障害）の数が増加している。認知症の原因となる4大疾患には、アルツハイマー型認知症（AD）、レビー小体型認知症（DLB）、脳血管性認知症、前頭葉側頭葉変性症（FTLD）があり、その他、多発性硬化症（MS）なども認知症を含む様々な神経症状が現れる。アルツハイマー型認知症の原因は未だ解明されていないが、病状の進行に伴って脳内に特有の病変が見られる。例えば、アルツハイマー型認知症や前頭葉側頭葉変性症では、神経細胞の外側ではアミロイド β による老人斑の沈着やタウを主とする異常タンパク質の蓄積が知られている。老人斑の沈着は、アルツハイマー型認知症の発症の最も初期段階から生じ、臨床症状が現れるかなり前（例えば、十数年前）から始まることが明らかになっている。また、脳の神経細胞には α シヌクレインという機能不明のタンパク質が発現し、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の原因とされている。

[0003] 特許文献1には、脳組織内のアミロイド β と結合する薬剤を被検体に注射投与し、脳を横切る裁断面上の薬剤の濃度分布を表すPET（Positron Emission Tomography）画像を用いる装置が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第WO2014/034724号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかし、薬剤を用いたPET画像の撮影は、少量とはいえ放射性物質を体内に摂取する必要があり、被爆するおそれがあり患者に負担を掛ける。また、腎臓病などの特定の疾病を患っている患者には薬剤を投与できない場合もある。さらに、一般的にPET検査の費用は高額であるという問題もある。

[0006] 本発明は、斯かる事情に鑑みてなされたものであり、PET検査を行うことなくPET画像と同等の脳診断情報を提供できるコンピュータプログラム、情報処理装置、端末装置、情報処理方法、学習済みモデル生成方法及び画像出力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

[0007] 本発明の実施の形態に係るコンピュータプログラムは、コンピュータに、被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得し、脳に関するMRI画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する、処理を実行させる。

[0008] 本発明の実施の形態に係る情報処理装置は、被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得する取得部と、脳に関するMRI画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する出力部とを備える。

[0009] 本発明の実施の形態に係る端末装置は、特定の薬物を投与された被験者の脳に関する、1又は複数の時点に亘る疑似PET画像及び前記1又は複数の時点に亘るアミロイド蓄積の少なくとも一方を表示する。

[0010] 本発明の実施の形態に係る情報処理方法は、被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得し、脳に関するMRI

1 画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する。

[0011] 本発明の実施の形態に係る学習済みモデル生成方法は、脳に関する第1時点で撮像されたMRI画像及びPET画像を取得し、前記第1時点より後の第2時点で撮像された前記脳に関するMRI画像及びPET画像を取得し、取得された、前記第1時点及び第2時点それぞれで撮像されたMRI画像及びPET画像を用いて、前記第1時点で撮像された脳に関するMRI画像及びPET画像、並びに前記第2時点で撮像された前記脳に関するMRI画像を入力した場合、前記第2時点での前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルを生成する。

[0012] 本発明の実施の形態に係る画像出力装置は、脳に関する第1時点で撮像されたMRI画像及びPET画像並びに前記第1時点より後の第2時点で撮像された前記脳に関するMRI画像を入力した場合に、前記第2時点での前記脳に関する疑似PET画像を出力する。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、PET検査を行うことなくPET画像と同等の脳診断情報を提供できる。

図面の簡単な説明

- [0014] [図1]本実施の形態の情報処理システムの構成の一例を示す模式図である。
[図2]推定部によるPET画像推定方法の第1例を示す模式図である。
[図3]推定部によるPET画像推定方法の第2例を示す模式図である。
[図4]学習処理部での学習済みモデルの生成方法の第1例を示す模式図である。
。
[図5]学習処理部での学習済みモデルの生成方法の第2例を示す模式図である。
。
[図6]医師等の端末装置に表示する診断情報の第1例を示す模式図である。
[図7]医師等の端末装置に表示する診断情報の第2例を示す模式図である。

[図8]医師等の端末装置に表示する診断情報の第3例を示す模式図である。

[図9]医師等の端末装置に表示する診断情報の第4例を示す模式図である。

[図10]患者の端末装置に表示する診断情報の第1例を示す模式図である。

[図11]患者の端末装置に表示する診断情報の第2例を示す模式図である。

[図12]患者の端末装置に表示する診断情報の第3例を示す模式図である。

[図13]脳診断情報の生成処理の手順の一例を示すフローチャートである。

[図14]学習済みモデル生成処理の手順の一例を示すフローチャートである。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明の実施の形態を図面に基づいて説明する。図1は本実施の形態の情報処理システムの構成の一例を示す模式図である。情報処理システムは、情報処理装置50を備える。情報処理装置50は、通信ネットワーク1に接続されている。通信ネットワーク1には、医療従事者や研究者などが使用する端末装置10、被験者（患者）が使用する端末装置20が接続されている。端末装置10としては、例えば、パーソナルコンピュータ、スマートフォン、タブレット等を用いることができる。端末装置20としては、例えば、スマートフォン、タブレット、パーソナルコンピュータ等を用いることができる。情報処理装置50には、画像DB61、PET装置71、MRI装置72が接続されている。情報処理装置50、画像DB61、PET装置71、MRI装置72は、例えば、病院などの医療機関内に設置されている。なお、情報処理装置50、画像DB61は、医療機関などの施設以外の場所に設置されてもよい。

[0016] 情報処理装置50は、情報処理装置50全体を制御する制御部51、通信部52、記憶部53、診断情報生成部54、推定部55、学習処理部56及びインタフェース部57を備える。制御部51は、CPU (Central Processing Unit)、ROM (Read Only Memory) 及びRAM (Random Access Memory) などで構成することができる。情報処理装置50の各機能は、複数の装置に分散してもよい。例えば、推定部55を情報処理装置50に設け、学習処理部56を別の装置に設けてもよい。

- [0017] 通信部52は、所要の通信モジュール等で構成され、通信ネットワーク1を介して端末装置10、端末装置20との間の通信機能を提供する。通信部52は、例えば、端末装置10、端末装置20に対して、診断情報を送信することができる。端末装置10、端末装置20では、受信した診断情報を表示することができる。
- [0018] 記憶部53は、ハードディスク、半導体メモリ等で構成することができる、情報処理装置50内の処理の結果得られたデータなどの所要のデータを記憶することができる。
- [0019] 診断情報生成部54は、脳の診断情報、特に複数の時点に亘る脳の状態推移に基づく診断情報を生成する。診断情報の詳細は後述する。
- [0020] インタフェース部57は、画像DB61、PET (Positron Emission Tomography) 装置71、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 装置72との間のインタフェース機能を提供する。インタフェース部57は、PET装置71からPET検査の結果得られたPET画像を取得することができる。本明細書において、PET画像は、アミロイドPET及びタウPETの両方を含む。インタフェース部57は、MRI装置72からMRI検査の結果得られたMRI画像を取得することができる。なお、MRI画像はMR画像とも称する。
- [0021] 推定部55は、脳状態の推定処理を行う機能を有し、入力データ生成部551及びモデル部552を備える。モデル部552は、半導体メモリ又はハードディスク等で構成され、機械学習によって生成されたモデル（学習済みのモデル）を格納している。学習済みモデルは、例えば、学習済みモデルは、ニューラルネットワークで構成することができ、例えば、GAN (Generative Adversarial Network) やU-net、あるいはこれらの組み合わせを用いることができる。入力データ生成部551は、脳状態の推定処理を行う際に学習モデルに入力するデータを生成する。
- [0022] 学習処理部56は、機械学習により学習済みモデルを生成する機能を有し、学習データ生成部561、モデル部562、及びパラメータ決定部563

を備える。モデル部562は、半導体メモリ又はハードディスク等で構成され、機械学習前のモデルを格納している。学習処理部56で機械学習を行って生成された学習済みモデルは、推定部55のモデル部552に格納することができる。なお、モデル部562に、機械学習途中のモデル、再学習用のモデル、学習済みのモデルを格納してもよい。また、学習処理部56は必須の構成ではなく、学習処理部56を別の学習装置に具備する構成でもよい。学習データ生成部561は、学習済みモデルを生成する際に、学習用入力データ及び教師データを生成する。パラメータ決定部563は、学習済みモデルを生成する際に、ニューラルネットワークのパラメータ（例えば、重み、バイアス、フィルタのパラメータなど）を調整し、最終的にパラメータを決定する。

[0023] 学習処理部56は、例えば、CPU（例えば、複数のプロセッサコアを実装したマルチ・プロセッサなど）、GPU（Graphics Processing Units）、DSP（Digital Signal Processors）、FPGA（Field-Programmable Gate Arrays）などのハードウェアを組み合わせることによって構成することができる。

[0024] 画像DB61は、学習済みモデルを生成する際に、機械学習で使用する各種画像（例えば、MRI画像、PET画像など）を記録しておくことができる。また、画像DB61は、情報処理装置50が生成した疑似PET画像を記録することができる。なお、本明細書では、疑似PET画像を文字通り疑似PET画像とも称する。

[0025] 情報処理装置50は、端末装置10を操作する医師等から、脳の診断情報を生成するために必要な、患者情報（被験者情報）、MRI画像、PET画像（PET画像の有無も含む）、初回診察であるか否か、診察年月日、有害事象（副作用を含む。例えば、悪心、嘔吐、頭痛、徐脈、狭心症、心筋梗塞、脳血管発作、痙攣発作、アミロイド関連画像異常（ARIA、ARIA-E、ARIA-Hなど）、転倒など）、バイオマーカー（FDG-PET、タウ蛋白、血液検査結果、遺伝子情報など）、認知力テストの結果等の情報

を取得することができる。認知力テストは、脳の認知機能をチェックするためのテストである。認知力テストの内容は、例えば、足し算や引き算などの計算、ストループ、N-B a c k、単語早記などを挙げることができるが、これらに限られない。認知力テストの具体例は、例えば、「順唱」及び「逆唱」に関するテスト、「ストループ」に関するテスト、「足し算」及び「引き算」に関するテスト、N-B a c k（例えば、1-B a c k）に関するテスト、「即時再生」（単語想起）に関するテストを挙げることができる。なお、認知力テストはこれらに限定されず、脳の健康状態（認知機能の状態並びに脳疾患及び精神疾患の有無及び程度を含む）を測定する検査またはテストその他の同様の形式の検査またはテストを採用してもよい。なお、上述の情報は、医師等が使用する端末装置10、被験者（患者）が使用する端末装置20のいずれにも表示することができる。

[0026] 次に、情報処理装置50による脳診断情報の生成方法の詳細について説明する。脳診断情報は、脳に関連する疾患、アミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレイン（ α シヌクレイン凝集体ともいう）に関連する疾患に関する診断情報である。例えば、脳に関連する疾患は、認知症や多発性硬化症などである。また、アミロイド β 又はタウ蛋白に関連する疾患は、例えば、軽度認知障害（MCI : Mild cognitive impairment）、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）、前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）、アルツハイマー病の発症前段階／プレクリニカルAD（preclinical AD）、パーキンソン病、多発性硬化症、不眠症、睡眠障害、認知機能の低下、認知機能障害、アミロイド陽性／陰性に係る疾患、運動障害、運動障害疾患などの神経変性疾患を含む。 α シヌクレインに関連する疾患は、例えば、アルツハイマー病（アミロイド斑）、認知症（レビー小体）、シヌクレイノパチー（ニューロン、神経線維、グリア細胞におけるタンパク質凝集体）、多系統萎縮症、パーキンソン病（レビー小体）、運動機能障害などを含む。具体的には、1又は複数のMRI検査の時点に得られた各MRI画像に基づいて、各MRI検査時点での疑似PET画像を生成することによりPET画

像を推定して、脳の診断情報を提供する。MRI検査時点は、医師の指示に基づく初回のMRI検査以降、継続して行われるMRI検査時点である。

[0027] MRI画像は、MRI装置72で得られるMRI画像（例えば、T1強調画像、T2強調画像、拡散強調画像、フレア画像、拡散テンソル画像）のみならず、MRI信号に所定の演算を施すことによって得られる加工画像（例えば、QSM画像）なども含む。「疑似PET画像」は、実際のPET画像と区別する意味で用いる文言であるが、本明細書においては、PET画像と同様の画像を意味するのみならず、画像から推定できる数値情報も含むものとする。すなわち、「疑似」とは、画像自体だけでなく、画像から得られる情報（数値情報など）も含むことを表す。例えば、疑似PET画像は、アミロイドPET画像やタウPET画像、 α シヌクレイン凝集体画像と同様の画像を含めてもよい。また、疑似PET画像は、センチロイド値を含めてもよい。センチロイド (Centiloid) は、アミロイドPETにおいて、同じアミロイドの蓄積具合でも、PET薬剤によってcompositeSUVRの値が異なるので、これを薬剤に依らない値によって標準化したものである。例えば、脳内アミロイドの蓄積の度合いを若年健常者の平均を0とし、確実なADの平均を100として、0から100までの数値で表現することができる。センチロイドは、MRI画像から直接推定することができ、あるいは、MRI画像から推定されたアミロイド β の分布情報を介して推定することもできる。すなわち、疑似PET画像は、例えば、アミロイドPET画像をSUVRと称する指標で定量し、センチロイド法と呼ばれる標準化手法で補正された数値情報も含む。また、疑似PET画像は、PET画像と同様に、例えば、脳内のアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの分布を可視化した分布情報（例えば、ボクセル毎のSUVR値）を含む。SUVR (Standardized Uptake Value Ratio) は、一般的に、ボクセル毎のSUVR (voxelSUVR)、部位毎のSUVR (regional SUVR)、関心領域内のSUVR (composite SUVR) などが含まれるが、本明細書においては、いずれのSUVRを用いてもよい。すなわち、本明細書において、SUVRとの記載は、前述の

いずれのSUVRも含むものとする。例えば、composite SUVRは、関心領域として的大脑灰白質の4つの部位（前頭前野、前後帯状皮質、頭頂葉、及び外側側頭葉）のSUV（Standardized Uptake Value：アミロイドβ蛋白の集積度）の合算を、特定の参照領域（例えば、小脳など）のSUVで除算することにより求めることができる。アミロイドβ、タウ蛋白又はαシヌクレインの集積度（SUV）は、例えば、所要部位を構成する各ボクセルの輝度を示す値が所定の閾値以上であるボクセルの数をカウントすることにより求めることができる。所要部位の総ボクセル数に対するカウント値の比率により集積（例えば、〇〇%等）が算出できる。ボクセル毎のSUVRは、あるボクセルのSUVを参照領域（例えば、小脳など）におけるSUVの平均値で除算した値である。部位毎のSUVRは、ある部位のSUVを参照領域（例えば、小脳など）におけるSUVの平均値で除算した値である。

[0028] 図2は推定部55によるPET画像推定方法の第1例を示す模式図である。モデル部552は、学習済みモデルであり、モデルは、ニューラルネットワーク（例えば、CNN：Convolutional Neural Network）で構成され、GAN（Generative Adversarial Network）やU-net、あるいはこれらの組み合わせを用いることができる。モデル部552は、入力層、中間層、出力層を備え、機械学習によって、ニューラルネットワークのパラメータ（重み、バイアス、フィルタのパラメータなど）が決定されている。入力データ生成部551は、インタフェース部57を介してMRI装置72から取得したMRI画像を入力データとしてモデル部552に入力する。

[0029] 図2に示すように、時点t1でのMRI画像をモデル部552に入力すると、モデル部552は、時点t1での疑似PET画像を出力する。同様に、時点t2でのMRI画像をモデル部552に入力すると、モデル部552は、時点t2での疑似PET画像を出力する。以下、同様に、時点tNでのMRI画像をモデル部552に入力すると、モデル部552は、時点tNでの疑似PET画像を出力する。時点t1、t2、t3、t4、…、tNは、被験者（患者）のMRI検査時点とすることができる。隣り合う時点間の時間

間隔は、通常のMRI検査の時間間隔であり、例えば、6か月、1年などとすることができる。なお、図2では、時点 t_1 、 t_2 、 t_3 、 t_4 、…、 t_N でのMRI画像が同時にモデル部552に入力されているように表現されているが、その必要はなく、MRI検査によってMRI画像が得られる度に、MRI画像をモデル部552に入力すればよい。

[0030] 疑似PET画像は、実際のPET画像を推定する画像である。PET画像は、脳内のアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの分布を画像化したものである。アミロイド β やタウ蛋白は、軽度認知障害(MCI:Mild cognitive impairment)、アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI due to AD)、前駆期アルツハイマー病(prodromal AD)、アルツハイマー病の発症前段階/プレクリニカルAD(preclinical AD)、パーキンソン病、多発性硬化症、不眠症、睡眠障害、認知機能の低下、認知機能障害、アミロイド陽性/陰性に係る疾患などの神経変性疾患などの患者の脳内にみられる異常な蛋白質である。アミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの蓄積を確認する目的で行われるPET検査では、検査用の薬剤を静脈注射で患者に投与し、薬剤がアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインと特異的に吸着することで脳内のアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの分布状態を観察することができる。

[0031] 診断情報生成部54は、モデル部552が出力する時点 t_1 、 t_2 、 t_3 、 t_4 、…、 t_N での疑似PET画像に基づいて診断情報を生成する。複数の時点での疑似PET画像が得られるので、ある特定の時点の脳の状態(具体的には、アミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの分布状態)だけでなく、複数の時点に亘る脳の状態の変化に基づく診断情報を得ることができる。これにより、PET検査を行うことなくPET画像と同等の脳診断情報を提供できる。なお、診断情報の詳細は後述する。

[0032] 図3は推定部55によるPET画像推定方法の第2例を示す模式図である。図2に示す第1例との相違は、入力データとして、MRI画像に加えて、時点 t_1 でのPET画像がモデル部552に入力される。時点 t_1 でのPET

T画像は、時点 t_1 でのMRI検査と同じタイミングで行われたPET検査によって得られたものである。なお、MRI検査の時点 t_1 とPET検査の時点 t_1 とは、必ずしも同じタイミングである必要はなく、数日程度、数週間程度又は数か月程度の時間差があってもよい。また、図3の例では、PET画像は、時点 t_1 でのものであるが、時点 t_1 に限定されるものではなく、時点 t_2 や時点 t_3 などでもよい。初回のMRI検査のときにPET検査も行うとは限らず、患者の症状に応じて2回目や3回目のMRI検査のときにPET検査を行う場合もあるからである。

[0033] モデル部552は、脳に関する第1時点（図の例では、時点 t_1 ）で撮像されたMRI画像及びPET画像並びに第1時点より後の第2時点（図の例では、時点 t_2 、 t_3 、 t_4 、…、 t_N ）で撮像された脳に関するMRI画像を入力した場合、第2時点図の例では、時点 t_2 、 t_3 、 t_4 、…、 t_N ）での当該脳に関する疑似PET画像を出力することができる。例えば、初回の診察時に行ったMRI検査とPET検査それぞれによって得られたMRI画像及びPET画像、さらに、2回目以降のMRI検査によって得られたMRI画像をモデル部552に入力すると、モデル部552は、2回目以降のMRI検査時の脳に関する疑似PET画像を出力することができる。

[0034] 図2に示すような、単にモデル部552に時点 $t_1 \sim t_N$ でのMRI画像を入力する場合に比べて、時点 t_1 での実際のPET画像の情報も使用されるので、被験者の初期の段階での脳内のアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの分布状態が考慮され、モデル部552が出力する疑似PET画像の精度を高めることが期待される。

[0035] 次に、学習済みモデルの生成方法について説明する。

[0036] 図4は学習処理部56での学習済みモデルの生成方法の第1例を示す模式図である。図4に示す学習済みモデルの生成方法は、図2のモデル部552の生成方法に対応している。図4に示すように、学習用入力データとして、健常者及び脳に関連する疾患やアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインに関連する疾患の患者を含む多くの対象者の脳に関する時点 t_n でのMRI

画像を用い、教師データとして当該の脳の時点 t_n でのPET画像を用いる。ここで、 n は $n = 1, 2, \dots, N$ とすることができる。なお、対象者毎に時点 t_n は異なってもよいが、一人の対象者についてのMRI画像とPET画像の時点は同じ時点とする。ただし、MRI画像の時点 t_n とPET画像の時点 t_n とは、必ずしも同じタイミングである必要はなく、数日程度、数週間程度又は数か月程度の時間差があってもよい。

[0037] モデル部562に脳に関する時点 t_n でのMRI画像を入力し、モデル部562が出力する疑似PET画像が教師データとしての時点 t_n での実際のPET画像に近づくように（疑似PET画像と実際のPET画像とに基づく損失関数の値が最小になるように）、モデル部562のパラメータ（例えば、重み w_{ij} 、バイアス b_{kl} 、フィルタのパラメータなど）を調整することにより、学習済みモデルを生成することができる。

[0038] 図5は学習処理部56での学習済みモデルの生成方法の第2例を示す模式図である。図5に示す学習済みモデルの生成方法は、図3のモデル部552の生成方法に対応している。図4に示す第1例との相違点では、第2例では、時点 t_1 でのPET画像を学習用入力データとして用いる点である。

[0039] 図5に示すように、学習用入力データとして、健常者及び認知症患者を含む多くの対象者の脳に関する第1時点（図の例では時点 t_1 ）で撮像されたMRI画像及びPET画像、並びに第1時点より後の第2時点（図の例では、時点 t_n 、 $n = 2, 3, \dots, N$ ）で撮像された当該脳に関するMRI画像を用い、教師データとして当該第2時点（図の例では、時点 t_n 、 $n = 2, 3, \dots, N$ ）のPET検査により得られた実際のPET画像を用いる。

[0040] モデル部562に脳に関する第1時点でのMRI画像及びPET画像並びに第2時点でのMRI画像を入力し、モデル部562が出力する疑似PET画像が教師データとしての実際のPET画像に近づくように（疑似PET画像と実際のPET画像とに基づく損失関数の値が最小になるように）、モデル部562のパラメータ（例えば、重み w_{ij} 、バイアス b_{kl} 、フィルタのパラメータなど）を調整することにより、学習済みモデルを生成すること

ができる。

- [0041] 単にモデル部562に第2時点（図の例では、時点 t_n 、 $n=2, 3, \dots, N$ ）でのMRI画像を入力する場合に比べて、第2時点よりも前の第1時点（図の例では、時点 t_1 ）でのMRI画像及びPET画像の情報も使用されるので、初期の段階での脳内のアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの分布状態を考慮してモデル部562を機械学習させることができ、学習済みモデルが出力する疑似PET画像の精度を高めることが期待される。
- [0042] 次に、脳に関する診断情報の詳細について説明する。以下では、端末装置10、端末装置20それぞれで表示される診断情報について説明する。まず、医療従事者や研究者など（以下、「医師等」ともいう）が使用する端末装置10に表示される診断情報について説明する。
- [0043] 図6は医師等の端末装置10に表示する診断情報の第1例を示す模式図である。図6に示すように、診断情報101には、ある患者に対する初回、2回目、3回目及び4回目での疑似PET画像が含まれる。なお、初回にPET検査を行って実際のPET画像が得られている場合には、初回の疑似PET画像に代えて実際のPET画像を表示すればよい。この場合、実際のPET画像であるか疑似PET画像であるかを識別するための識別子（マーク）を表示することができる。また、疑似PET画像の数は4に限定されない。初回と2回目との間の時間間隔は、例えば、2年とし、2回目以降の間隔は1年などとすることができるが、これらに限定されない。各疑似PET画像には、脳内の所要部位におけるアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの分布状態が可視化されている。診断情報101には、患者に対する認知症診断結果が含まれる。認知症診断結果は、認知力テストなどの結果を医師が総合的に判断したものであり、必ずしも疑似PET画像のみで判断されたものではない。図の例では、初回時はNC（Normal Control、健常者、健常老年者等）と判断されているが、2回目以降はMCI（軽度認知障害）と判断されている。診断情報101には、患者に対するアミロイド蓄積の状態が含まれる。アミロイド蓄積の状態は、図示するように、脳内の所要部位（例え

ば、大脳皮質など)におけるアミロイド β の蓄積の有無でもよく、あるいは、アミロイド β の集積度(SUV)でもよい。なお、図示していないが、アミロイド蓄積に代えて、あるいはアミロイド蓄積に加えて、タウ蛋白又は α シヌクレインなどの異常タンパク質の蓄積の有無や集積度を表示してもよい。

[0044] アミロイド β による老人斑の沈着は、アルツハイマー病発症過程の最も初期段階から生じる病理学的変化であると考えられており、臨床症状が現れる十数年前から始まると言われている。図6に示すように、NCの場合でも、アミロイド β の分布が顕著になる可能性が高い(図の例では、アミロイド蓄積「あり」)。このように、認知症の自覚症状がない早期の段階において、MC Iの早期診断が容易になる。

[0045] また、老人斑は、新皮質の基底部から蓄積し始め、徐々に大脳皮質の全域に広がる。従って、MC I(軽度認知障害)において、疑似PET画像の時系列表示、あるいは時系列に得られた疑似PET画像に基づくアミロイド β の分布状態の推移を観察することにより、AD(アルツハイマー病)の発症を予見できる可能性が高い。図6の例では、4回目における疑似PET画像から得られる、大脳皮質でのアミロイド β の集積度が所定の閾値より高いので、AD発症の可能性が「あり」と診断されている。このように、アルツハイマー病発症前のMC Iの段階において、将来のAD発症の有無を推測することができる。また、タウ蛋白の脳内蓄積は、アミロイド β よりも神経細胞の脱落や記憶障害と密接に関連すると考えられ、認知症初期段階における重症度を評価できることが期待される。また、過剰な α シヌクレインは、いずれ神経細胞を死に至らしめ、運動機能障害などの症状を引き起こすことから、神経細胞内での α シヌクレインの過剰発現は、例えば、パーキンソン病の初期段階で生じていると考えられている。

[0046] 上述のように、診断情報は、複数の時点での疑似PET画像及び各疑似PET画像に基づいて特定されるPET診断指標を含む。PET診断指標は、疑似PET画像に基づいて求めることができる指標であり、例えば、アミロ

イド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの蓄積を表す集積度（SUV）でもよく、SUV_Rでもよい。アミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの集積度は、脳の各部位の集積度でもよく、複数の部位の集積度の合計でもよく、脳全体での集積度でもよい。複数の時点での疑似PET画像に基づくので、アミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインの蓄積の推移を考慮した診断情報を生成することができる。

[0047] また、診断情報は、疑似PET画像毎に被験者に関する脳疾患診断結果とPET診断指標とを含む。脳疾患診断結果は、例えば、NC（Normal Control、健常者、健常老年者等）、MCI（軽度認知障害）などを含む。脳疾患診断結果とPET診断指標の推移を含むことにより、例えば、ADの発症の可能性を推定することができる。

[0048] 図7は医師等の端末装置10に表示する診断情報の第2例を示す模式図である。図7に示すように、診断情報102には、2018年6月でのMRI画像及び疑似PET画像、2019年1月でのMRI画像及び疑似PET画像、2019年6月でのMRI画像及び疑似PET画像、及び2020年1月でのMRI画像及び疑似PET画像が時系列に表示されている。診断情報102には、PET診断指標としてのSUV_R値とともに、MRI診断指標が時系列に表示されている。

[0049] MRI診断指標は、MRI画像に基づいて求めることができる指標であり、図7に示すように、例えば、脳の各部位の萎縮に関する値（例えば、関心領域における萎縮程度等）とすることができるが、萎縮に限定されるものではなく、部位毎の容積等でもよい。なお、部位は、複数の部位でもよく、特定の部位でもよい。脳萎縮を評価する手法は、たとえば、3DのT1強調の全脳MRIを灰白質、白質、髄液に分離（セグメンテーション）し、標準脳のテンプレートに形態変換して個々の被験者の灰白質濃度や容積絶対値をボクセルごとに正常データベースと統計学的に比較するVBM（Voxel Based Morphometry）を用いることができる。

[0050] アルツハイマー病では、正常加齢では観察されない、脳の内側側頭部の萎

縮が早い段階で起こると言われている。すなわち、MCI（軽度認知障害）の段階においてアルツハイマー病の発症を予見する手段として、内側側頭部の萎縮に注目することができる。図7に示すように、疑似PET画像及びPET診断指標の時系列表示により、患者のMCI（軽度認知障害）の段階を把握しつつ、MRI画像及びMRI診断指標の時系列表示により、内側側頭部の萎縮の推移を観察してアルツハイマー病の発症を予見することができる。

[0051] 図8は医師等の端末装置10に表示する診断情報の第3例を示す模式図である。診断情報には、年代別アミロイド蓄積情報103が含まれる。年代別アミロイド蓄積情報103は、認知機能が正常である多くの健常者の大脳皮質でのアミロイド蓄積の平均値が年代別に表示される。なお、健常者に限定されるものではなく、例えば、MCI（軽度認知障害）であってもよい。例えば、50代の健常者は10%のアミロイド蓄積が見られ、60代の健常者は15%のアミロイド蓄積が見られ、70代の健常者は30%のアミロイド蓄積が見られ、80代の健常者は50%のアミロイド蓄積が見られる。なお、アミロイド蓄積の数値は、模式的に示す一例であって、実際の数値と異なる場合もあり、これらの数値に限定されない。また、年代別に限定されるものではなく、性別であってもよい。診断情報には、患者の年齢、大脳皮質でのアミロイド集積、最新の疑似PET画像も含まれる。なお、図示していないが、アミロイド蓄積に代えて、あるいはアミロイド蓄積に加えて、タウ蛋白又は α シヌクレインなどの異常タンパク質の蓄積を表示してもよい。

[0052] 上述のように、診断情報は、PET診断指標（図8の例では、アミロイド蓄積）と比較対象者の年代別のPET診断指標とを含む。比較対象者（例えば、認知機能正常者）のPET診断指標（例えば、年代別のPET診断指標の平均値）と対比することにより、被験者の脳の状態が、同年代の比較対象者と比べて良いのか悪いのかを判断することができる。

[0053] 図9は医師等の端末装置10に表示する診断情報の第4例を示す模式図である。図9では、脳に関連する疾患やアミロイド β に関連する疾患の薬物の

薬効を評価する場合の一例を示す。薬物は承認されていない薬物も承認されている薬物も含まれる。また、薬物は、既承認薬、未承認薬、医薬品、治験薬、被験薬、対照薬等であってよい。なお、薬物の薬効の評価だけでなく、薬物以外の、例えば、健康食品、機能性表示食品、特別用途食品、栄養補助食品、サプリメント又は特定保健用食品等の飲食品等の評価を含めてもよい。薬物毎に、疑似PET画像が時系列に表示される領域111、113、アミロイド蓄積の変化が表示される領域112、114が表示されている。アミロイド蓄積の変化は、例えば、2年、5年、10年など適宜の期間に亘る変化が示される。期間は、医師や研究者が適宜設定できる。例えば、MCIと診断された多数の被験者を2つのグループに分け、一方のグループに薬物Aを投与し続け、他方のグループに薬物Bを投与し続けたとする。図9に示すように、薬物Aを投与された被験者の平均のアミロイド蓄積の変化が期間と共に増加したとする。また、薬物Bを投与された被験者の平均のアミロイド蓄積の変化率がそれほど変わらないとする。この場合、薬物Bは、認知症の進行の抑制に効果があるという結果を得ることができる。なお、有害事象（副作用を含む。例えば、悪心、嘔吐、頭痛、徐脈、狭心症、心筋梗塞、脳血管発作、痙攣発作、アミロイド関連画像異常（ARIA、ARIA-E、ARIA-Hなど）、転倒などの少なくとも1つ）を表示してもよい。これにより、薬物の効用だけでなく、副作用等も確認できる。また、図9では、疑似PET画像とアミロイド蓄積の変化の両方を表示する例を示すが、疑似PET画像とアミロイド蓄積の変化のいずれか一方のみを表示してもよい。なお、図示していないが、アミロイド蓄積の変化に代えて、あるいはアミロイド蓄積の変化に加えて、タウ蛋白又は α シヌクレインなどの異常タンパク質の蓄積の変化を表示してもよい。

[0054] 次に、患者の端末装置20に表示される診断情報について説明する。

[0055] 図10は患者の端末装置20に表示する診断情報の第1例を示す模式図である。図10に示すように、診断情報には、受診履歴201、認知障害推移202が含まれる。受診履歴201には、受診の年月日、担当医、診断結果

、診断結果の詳細を表示させるための詳細アイコンが表示される。患者は、過去の受診履歴を一覧で見ることができ、例えば、診断結果（図の例では、軽度）の推移を容易に認識できる。また、次回診察予定日を表示することにより、受診忘れを防止できる。

[0056] 認知障害推移202には、患者の認知機能障害の障害レベルの推移が表示される。患者は過去の診断結果から、障害レベルが悪くなっているのか、ほとんど変化なく推移しているのか等を一瞥で判断することができる。また、認知障害推移202に、年代別の平均的な障害レベルを表示することにより、患者は自身の年齢を参考にして、同年代の平均値より良いのか悪いのかも判断できる。

[0057] 次に、詳細アイコンを操作した場合に表示される診断情報について説明する。

[0058] 図11は患者の端末装置20に表示する診断情報の第2例を示す模式図である。図10において、受診の年月日を選択して詳細アイコンを操作すると、図11に示す診断情報203が表示される。図11の例では、3つの受診日の詳細アイコンが操作された場合を示す。診断情報203には、受診日とともに疑似PET画像が表示される。なお、診断情報203に含まれる疑似PET画像は、モデル部552が出力した疑似PET画像でもよく、モデル部552が出力した疑似PET画像を一般の患者が分かりやすいように画像処理した後の画像でもよい。

[0059] 図12は患者の端末装置20に表示する診断情報の第3例を示す模式図である。図12では、脳に関連する疾患やアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインに関連する疾患の薬物の薬効を評価する場合の一例を示す。図12に示すように、診断情報204には、患者名（患者番号でもよい）、患者に投与された薬物、薬物の投与期間などが表示される。また、投与期間に亘って、疑似PET画像が時系列に表示される。なお、1つの疑似PET画像を表示してもよい。図12に模式的に示すように、疑似PET画像で表されるアミロイド蓄積又はタウ蛋白の蓄積が期間の経過とともに増加していない場

合、薬物はアミロイド β 、タウ蛋白又は α シヌクレインに関連する疾患の進行を抑制していることが分かる。なお、有害事象（副作用を含む。例えば、悪心、嘔吐、頭痛、徐脈、狭心症、心筋梗塞、脳血管発作、痙攣発作、アミロイド関連画像異常（ARIA、ARIA-E、ARIA-Hなど）、転倒などの少なくとも1つ）を表示してもよい。これにより、薬物の効用だけでなく、副作用等も確認できる。なお、図示していないが、複数の時点での疑似PET画像に加えて、あるいは疑似PET画像に代えて、当該複数の時点に亘るアミロイド蓄積の変化、タウ蛋白の蓄積の変化又は α シヌクレインの蓄積の変化を表示してもよい。なお、投与期間内における、ある時点でのアミロイド蓄積状態、タウ蛋白蓄積状態 α シヌクレイン蓄積状態を表示してもよい。

[0060] 次に、情報処理装置50の動作について説明する。

[0061] 図13は脳診断情報の生成処理の手順の一例を示すフローチャートである。以下では便宜上、処理の主体を制御部51として説明する。制御部51は、初回診察であるか否かを判定し（S11）、初回診察である場合（S11でYES）、被験者のPET画像の有無を判定する（S12）。PET画像がある場合（S12でYES）、制御部51は、被験者のPET画像を取得する（S13）。初回診察でない場合（S11でNO）、及び被験者のPET画像がない場合（S12でNO）、制御部51は、後述のステップS14の処理を行う。

[0062] 制御部51は、被験者のMRI画像を取得し（S14）、取得したMRI画像、PET画像（PET画像がある場合）を学習済みモデルに入力する（S15）。制御部51は、学習済みモデルが出力する疑似PET画像に基づいてPET診断指標を算出し（S16）、取得したMRI画像に基づいてMRI診断指標を算出する（S17）。

[0063] 制御部51は、他の撮像時点のMRI画像の有無を判定し（S18）、他のMRI画像がある場合（S18でYES）、ステップS14以降の処理を繰り返す。他のMRI画像がない場合（S18でNO）、制御部51は、診

断情報を生成し（S 1 9）、処理を終了する。

[0064] 図 1 4 は学習済みモデル生成処理の手順の一例を示すフローチャートである。制御部 5 1 は、モデルを読み出し（S 3 1）、ニューラルネットワークのパラメータの初期値を設定する（S 3 2）。制御部 5 1 は、カウント値 $n = 1$ とし（S 3 3）、撮像時点 t_n での MRI 画像及び PET 画像を取得する（S 3 4）。

[0065] 制御部 5 1 は、撮像時点 t_1 での PET 画像及び撮像時点 t_n での MRI 画像をモデル（モデル部 5 6 2）に入力し、モデルが出力する撮像時点 t_n での疑似 PET 画像と撮像時点 t_n での PET 画像とに基づく損失関数の値が最小となるようにモデルのパラメータを調整する（S 3 5）。

[0066] 制御部 5 1 は、損失関数の値が許容範囲内であるか否かを判定し（S 3 6）、許容範囲内でない場合（S 3 6 で NO）、ステップ S 3 4 以降の処理を繰り返す。損失関数の値が許容範囲内である場合（S 3 6 で YES）、制御部 5 1 は、すべての撮像時点の処理が終了したか否かを判定する（S 3 7）。

[0067] すべての撮像時点の処理が終了していない場合（S 3 7 で NO）、制御部 5 1 は、カウント値に 1 を加算し（S 3 8）、ステップ S 3 4 以降の処理を繰り返す。すべての撮像時点の処理が終了した場合（S 3 7 で YES）、制御部 5 1 は、生成した学習済みモデルをモデル部 5 5 2 に記憶し（S 3 9）、処理を終了する。

[0068] 情報処理装置 5 0 は、CPU（プロセッサ）、RAMなどを備えたコンピュータを用いて実現することもできる。図 1 3 及び図 1 4 に示すような処理の手順を定めたコンピュータプログラム（記録媒体に記録可能）をコンピュータに備えられた記録媒体読取部で読み取り、読み取ったコンピュータプログラムを RAM にロードし、コンピュータプログラムを CPU（プロセッサ）で実行することにより、コンピュータ上で情報処理装置 5 0 を実現することができる。

[0069] 上述の実施の形態では、主に MCI（軽度認知障害）、AD（アルツハイ

マー病) について説明したが、本実施形態の対象とする疾病は、これらに限定されるものではなく、例えば、レビー小体型認知症 (DLB) や多発性硬化症 (MS)、パーキンソン病、前頭葉側頭葉変性症 (FTLD)、その他の神経変性疾患等にも適用することができる。例えば、レビー小体病の脳萎縮にも、アルツハイマー病と同様にアミロイド β 又はタウ蛋白の蓄積が関連している。また、アルツハイマー病 (アミロイド斑)、認知症 (レビー小体)、シヌクレイノパチー (ニューロン、神経線維、グリア細胞におけるタンパク質凝集体)、多系統萎縮症、パーキンソン病 (レビー小体)、運動機能障害などは、 α シヌクレインの蓄積が関連している。

[0070] 本実施の形態のコンピュータプログラムは、コンピュータに、被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得し、脳に関するMRI画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する、処理を実行させる。

[0071] 本実施の形態の情報処理装置は、被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得する取得部と、脳に関するMRI画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する出力部とを備える。

[0072] 本実施の形態の情報処理方法は、被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得し、脳に関するMRI画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する。

[0073] 本実施の形態の学習済みモデル生成方法は、脳に関する第1時点で撮像されたMRI画像及びPET画像を取得し、前記第1時点より後の第2時点で

撮像された前記脳に関するMR I画像及びPET画像を取得し、取得された、前記第1時点及び第2時点それぞれで撮像されたMR I画像及びPET画像を用いて、前記第1時点で撮像された脳に関するMR I画像及びPET画像、並びに前記第2時点で撮像された前記脳に関するMR I画像を入力した場合、前記第2時点での前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルを生成する。

[0074] 本実施の形態の画像出力装置は、脳に関する第1時点で撮像されたMR I画像及びPET画像並びに前記第1時点より後の第2時点で撮像された前記脳に関するMR I画像を入力した場合に、前記第2時点での前記脳に関する疑似PET画像を出力する。

[0075] コンピュータプログラムは、被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMR I画像を取得する。MR I画像は、MR I装置で得られるMR I画像（例えば、T1強調画像、T2強調画像、拡散強調画像、フレア画像、拡散テンソル画像）のみならず、MR I信号に所定の演算を施すことによって得られる加工画像（例えば、QSM画像）なども含む。複数の時点は、例えば、被験者（患者）のMR I検査の実施時点とすることができる。

[0076] 学習済みモデルは、被験者の脳に関する1又は複数の時点でのMR I画像を入力した場合、当該被験者の脳に関する当該1又は複数の時点それぞれでの疑似PET画像を出力する。「疑似PET画像」は、実際のPET画像と区別する意味で用いる文言であり、実質的にPET画像と同等である。疑似PET画像は、PET画像と同様に、例えば、アミロイド β の分布を可視化した分布情報（例えば、ボクセル毎のSUV_R値）を含む。SUV_R (Standardized Uptake Value Ratio) は、大脳灰白質の4つの部位（前頭前野、前後帯状皮質、頭頂葉、及び外側側頭葉）のSUV (Standardized Uptake Value: アミロイド β 蛋白の集積度) の合算を、小脳のSUVで除算することにより求めることができる。学習済みモデルは、ニューラルネットワークで構成することができ、例えば、GAN (Generative Adversarial Network) や

U-net、あるいはこれらの組み合わせを用いることができる。

[0077] 学習前のモデル（単に「モデル」とも称する）は、学習用入力データとして脳に関するMRI画像を用い、教師データとして当該の脳のMRI画像が撮像されたときと同時期のPET画像を用いる。モデルに脳に関するMRI画像を入力し、モデルが出力する疑似PET画像が教師データとしての実際のPET画像に近づくように、モデルのパラメータ（例えば、重み、バイアス、フィルタのパラメータなど）を調整することにより、学習済みモデルを生成することができる。

[0078] 1又は複数の時点での疑似PET画像を出力するので、PET検査を行うことなくPET画像と同等の脳診断情報を提供できる。

[0079] 本実施の形態のコンピュータプログラムは、コンピュータに、前記複数の時点のうちの第1時点で撮像された前記被験者の脳に関するPET画像を取得し、脳に関する第1時点で撮像されたMRI画像及びPET画像並びに前記複数の時点のうちの前記第1時点より後の第2時点で撮像された前記脳に関するMRI画像を入力した場合、前記第2時点での前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習モデルに、前記第1時点で撮像された前記被験者の脳に関するPET画像を入力して、前記第2時点での前記被験者の脳に関する疑似PET画像を出力する、処理を実行させる。

[0080] コンピュータプログラムは、複数の時点のうちの第1時点で撮像された被験者の脳に関するPET画像を取得する。第1時点は、複数の時点のうちの最初の時点（すなわち、最初のMRI検査と同時に受けたPET検査の時点）でもよく、初回より後の2回目又は3回目などのMRI検査と同じ時点でもよい。

[0081] 学習済みモデルは、脳に関する第1時点で撮像されたMRI画像及びPET画像並びに第1時点より後の第2時点で撮像された脳に関するMRI画像を入力した場合、第2時点での当該脳に関する疑似PET画像を出力する。例えば、初回の診察時に行ったMRI検査とPET検査それぞれによって得られたMRI画像及びPET画像、さらに、2回目以降のMRI検査によっ

て得られたMR I画像を学習済みモデルに入力すると、学習済みモデルは、2回目以降のMR I検査時の脳に関する疑似PET画像を出力することができる。

[0082] 学習前のモデルは、学習用入力データとして、脳に関する第1時点で撮像されたMR I画像及びPET画像、並びに第1時点より後の第2時点で撮像された当該脳に関するMR I画像を用い、教師データとして当該第2時点のPET検査により得られた実際のPET画像を用いる。モデルに脳に関する第1時点でのMR I画像及びPET画像並びに第2時点でのMR I画像を入力し、モデルが出力する疑似PET画像が教師データとしての実際のPET画像に近づくように、モデルのパラメータ（例えば、重み、バイアス、フィルタのパラメータなど）を調整することにより、学習済みモデルを生成することができる。単にモデルに第2時点でのMR I画像を入力する場合に比べて、第2時点よりも前の第1時点でのMR I画像及びPET画像の情報も使用されるので、脳の状態変化を反映してモデルを機械学習させることができ、モデルが出力する疑似PET画像の精度を高めることが期待される。

[0083] 本実施の形態のコンピュータプログラムは、コンピュータに、前記複数の時点での疑似PET画像を時系列に表示する、処理を実行させる。

[0084] コンピュータプログラムは、複数の時点での疑似PET画像を時系列に表示する。これにより、複数の時点での疑似PET画像を比較しながら、脳診断情報を提供できる。

[0085] 本実施の形態のコンピュータプログラムは、コンピュータに、前記複数の時点での疑似PET画像に基づく診断情報を生成する、処理を実行させる。

[0086] コンピュータプログラムは、複数の時点での疑似PET画像に基づく診断情報を生成する。複数の時点での疑似PET画像が得られるので、ある特定の時点の脳の状態だけでなく、複数の時点に亘る脳の状態の変化に基づく診断情報を得ることができる。これにより、PET検査を行うことなくPET画像と同等の脳診断情報を提供できる。

[0087] 本実施の形態のコンピュータプログラムにおいて、前記診断情報は、前記

複数の時点での疑似PET画像に基づいて特定されるPET診断指標を含む。

[0088] 診断情報は、複数の時点での疑似PET画像に基づいて特定されるPET診断指標を含む。PET診断指標は、疑似PET画像に基づいて求めることができる指標であり、例えば、アミロイド β 又はタウ蛋白の蓄積を表す集積度(SUV)でもよく、SUV_Rでもよい。アミロイド β 又はタウ蛋白の集積度は、脳の各部位の集積度でもよく、複数の部位の集積度の合計でもよく、脳全体での集積度でもよい。複数の時点での疑似PET画像に基づくので、アミロイド β 又はタウ蛋白の蓄積の推移を考慮した診断情報を生成することができる。

[0089] 本実施の形態のコンピュータプログラムにおいて、前記診断情報は、前記疑似PET画像毎に前記被験者に関する脳疾患診断結果と前記PET診断指標とを含む。

[0090] 診断情報は、疑似PET画像毎に被験者に関する脳疾患診断結果とPET診断指標とを含む。脳疾患診断結果は、例えば、NC(健常老年者)、MCI(軽度認知障害)などを含む。脳疾患診断結果とPET診断指標の推移を含むことにより、例えば、ADの発症の可能性を推定することができる。

[0091] 本実施の形態のコンピュータプログラムにおいて、前記診断情報は、前記PET診断指標と比較対象者のPET診断指標とを含む。

[0092] 診断情報は、PET診断指標と比較対象者のPET診断指標とを含む。比較対象者(例えば、認知機能正常者)のPET診断指標(例えば、年代別のPET診断指標の平均値)と対比することにより、被験者の脳の状態が、同年代の比較対象者と比べて良いのか悪いのかを判断することができる。

[0093] 本実施の形態の端末装置は、特定の薬物を投与された被験者の脳に関する、1又は複数の時点に亘る疑似PET画像、前記1又は複数の時点に亘るアミロイド蓄積、及び前記1又は複数の時点に亘るタウ蛋白蓄積の少なくとも一方を表示する。

[0094] 端末装置は、医師等が使用するものでもよく、被験者(患者)が使用する

ものでもよい。特定の薬物の投与期間に亘って、1つの疑似PET画像、又は疑似PET画像が時系列に表示され、あるいはアミロイド蓄積状態又はアミロイド蓄積の変化、あるいはタウ蛋白蓄積状態又はタウ蛋白蓄積の変化が表示されるので、薬物の効果の有無を確認することができる。

[0095] 本実施の形態の端末装置は、前記薬物に関連する有害事象を表示する。

[0096] 有害事象は、副作用を含む。例えば、悪心、嘔吐、頭痛、徐脈、狭心症、心筋梗塞、脳血管発作、痙攣発作、アミロイド関連画像異常（ARIA、ARIA-E、ARIA-Hなど）、転倒などの少なくとも1つを含む。これにより、薬物の効用だけでなく、副作用等も確認できる。

符号の説明

- [0097] 1 通信ネットワーク
 - 10、20 端末装置
 - 50 情報処理装置
 - 51 制御部
 - 52 通信部
 - 53 記憶部
 - 54 診断情報生成部
 - 55 推定部
 - 551 入力データ生成部
 - 552 モデル部
 - 56 学習処理部
 - 561 学習データ生成部
 - 562 モデル部
 - 563 パラメータ決定部
 - 57 インタフェース部
 - 61 画像DB
 - 71 PET装置
 - 72 MRI装置

請求の範囲

- [請求項1] コンピュータに、
被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得し、
脳に関するMRI画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する、
処理を実行させるコンピュータプログラム。
- [請求項2] コンピュータに、
前記複数の時点のうちの第1時点で撮像された前記被験者の脳に関するPET画像を取得し、
脳に関する第1時点で撮像されたMRI画像及びPET画像並びに前記複数の時点のうちの前記第1時点より後の第2時点で撮像された前記脳に関するMRI画像を入力した場合、前記第2時点での前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習モデルに、前記第1時点で撮像された前記被験者の脳に関するPET画像を入力して、前記第2時点での前記被験者の脳に関する疑似PET画像を出力する、
処理を実行させる請求項1に記載のコンピュータプログラム。
- [請求項3] コンピュータに、
前記複数の時点での疑似PET画像を時系列に表示する、
処理を実行させる請求項1又は請求項2に記載のコンピュータプログラム。
- [請求項4] コンピュータに、
前記複数の時点での疑似PET画像に基づく診断情報を生成する、
処理を実行させる請求項1から請求項3のいずれか一項に記載のコンピュータプログラム。
- [請求項5] 前記診断情報は、

前記複数の時点での疑似PET画像に基づいて特定されるPET診断指標を含む、

請求項4に記載のコンピュータプログラム。

[請求項6]

前記診断情報は、

前記疑似PET画像毎に前記被験者に関する脳疾患診断結果と前記PET診断指標とを含む、

請求項5に記載のコンピュータプログラム。

[請求項7]

前記診断情報は、

前記PET診断指標と比較対象者のPET診断指標とを含む、

請求項5又は請求項6に記載のコンピュータプログラム。

[請求項8]

被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得する取得部と、

脳に関するMRI画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する出力部と

を備える情報処理装置。

[請求項9]

特定の薬物を投与された被験者の脳に関する、1又は複数の時点に亘る疑似PET画像、前記1又は複数の時点に亘るアミロイド蓄積、及び前記1又は複数の時点に亘るタウ蛋白蓄積の少なくとも一方を表示する、

端末装置。

[請求項10]

前記薬物に関連する有害事象を表示する、

請求項9に記載の端末装置。

[請求項11]

被験者の脳に関する、1又は複数の時点で撮像された1又は複数のMRI画像を取得し、

脳に関するMRI画像を入力した場合、前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルに、取得した1又は複数のMRI画像

を入力して、前記被験者の脳に関する、前記1又は複数の時点での疑似PET画像を出力する、

情報処理方法。

[請求項12] 脳に関する第1時点で撮像されたMRI画像及びPET画像を取得し、

前記第1時点より後の第2時点で撮像された前記脳に関するMRI画像及びPET画像を取得し、

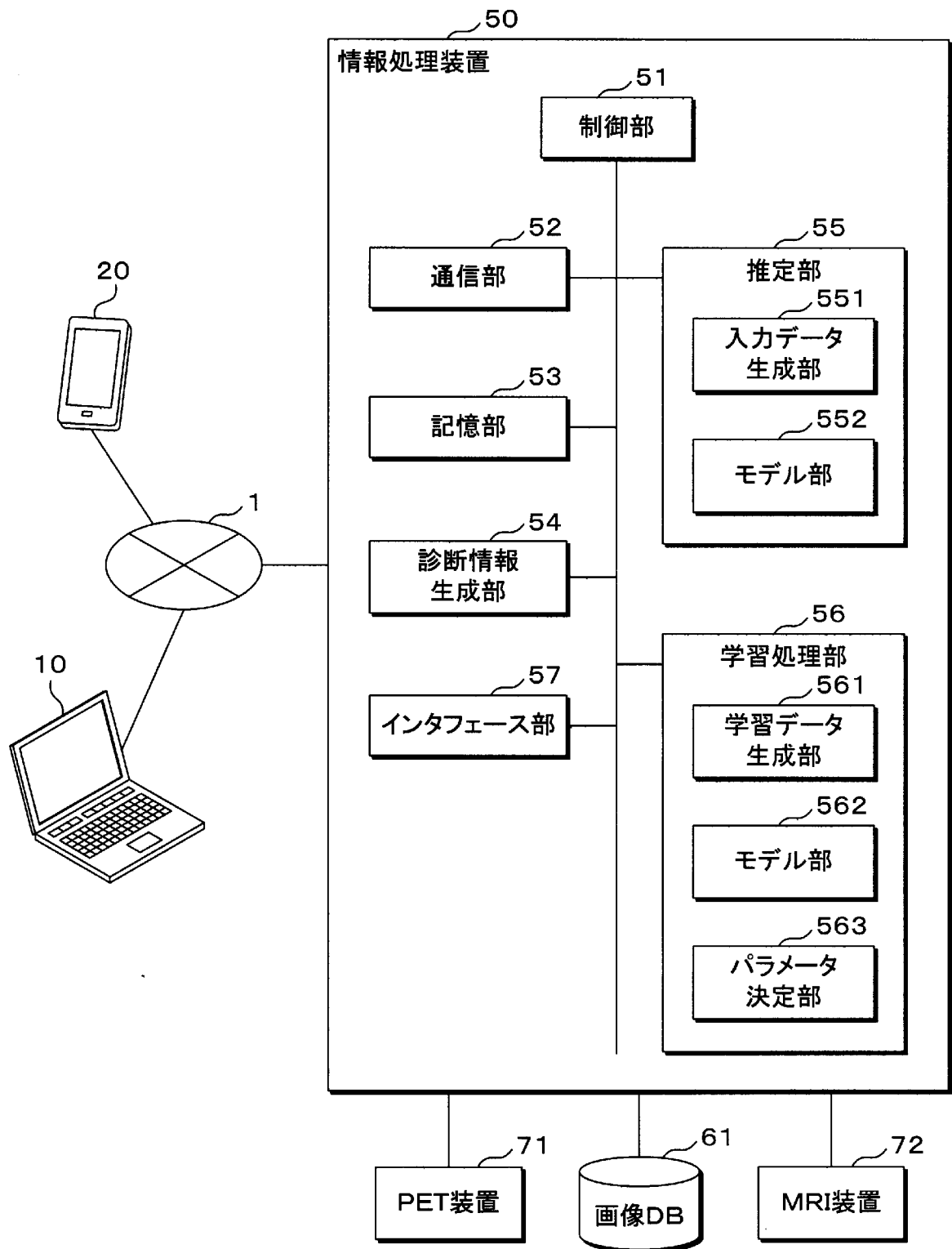
取得された、前記第1時点及び第2時点それぞれで撮像されたMRI画像及びPET画像を用いて、前記第1時点で撮像された脳に関するMRI画像及びPET画像、並びに前記第2時点で撮像された前記脳に関するMRI画像を入力した場合、前記第2時点での前記脳に関する疑似PET画像を出力する学習済みモデルを生成する、

学習済みモデル生成方法。

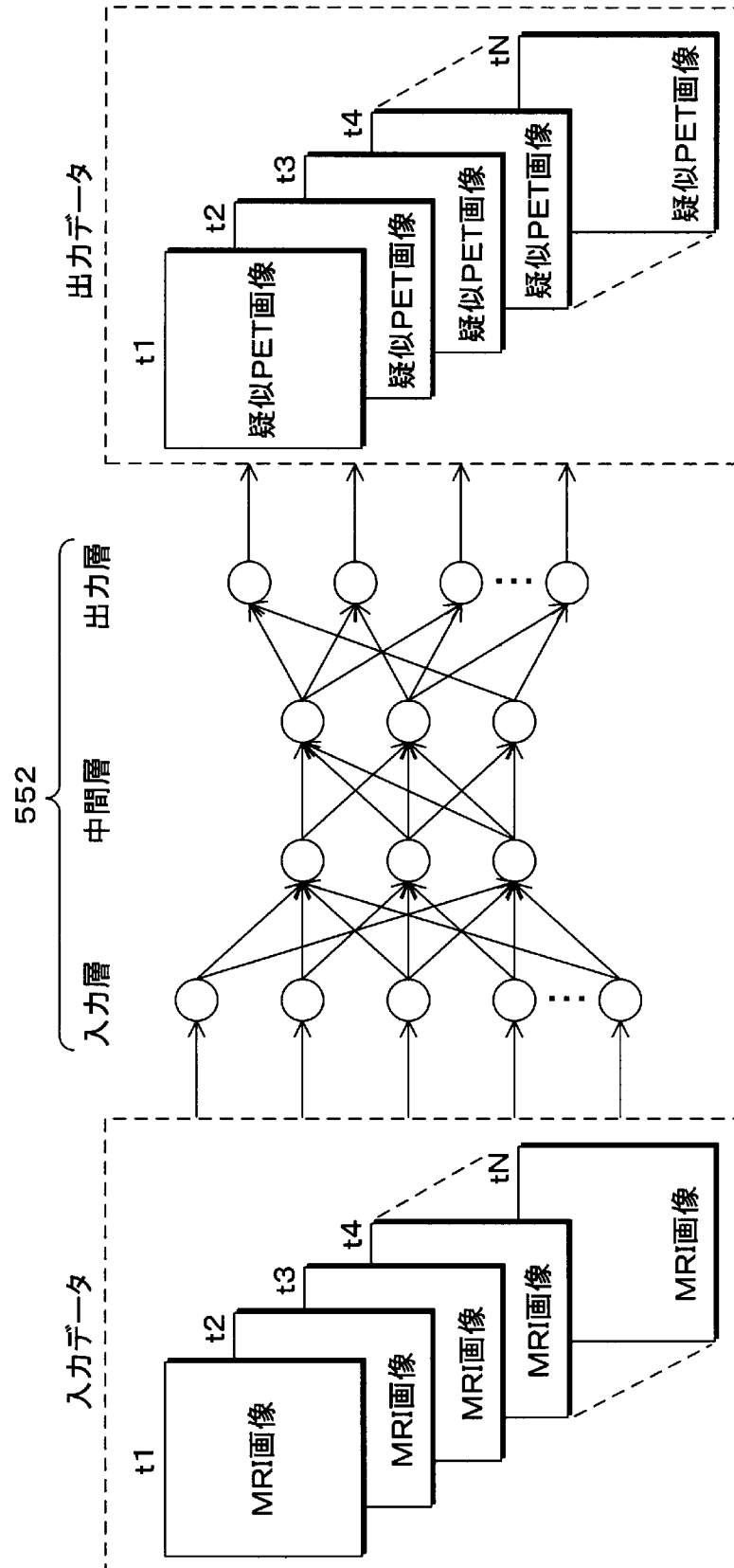
[請求項13] 脳に関する第1時点で撮像されたMRI画像及びPET画像並びに前記第1時点より後の第2時点で撮像された前記脳に関するMRI画像を入力した場合に、前記第2時点での前記脳に関する疑似PET画像を出力する、

画像出力装置。

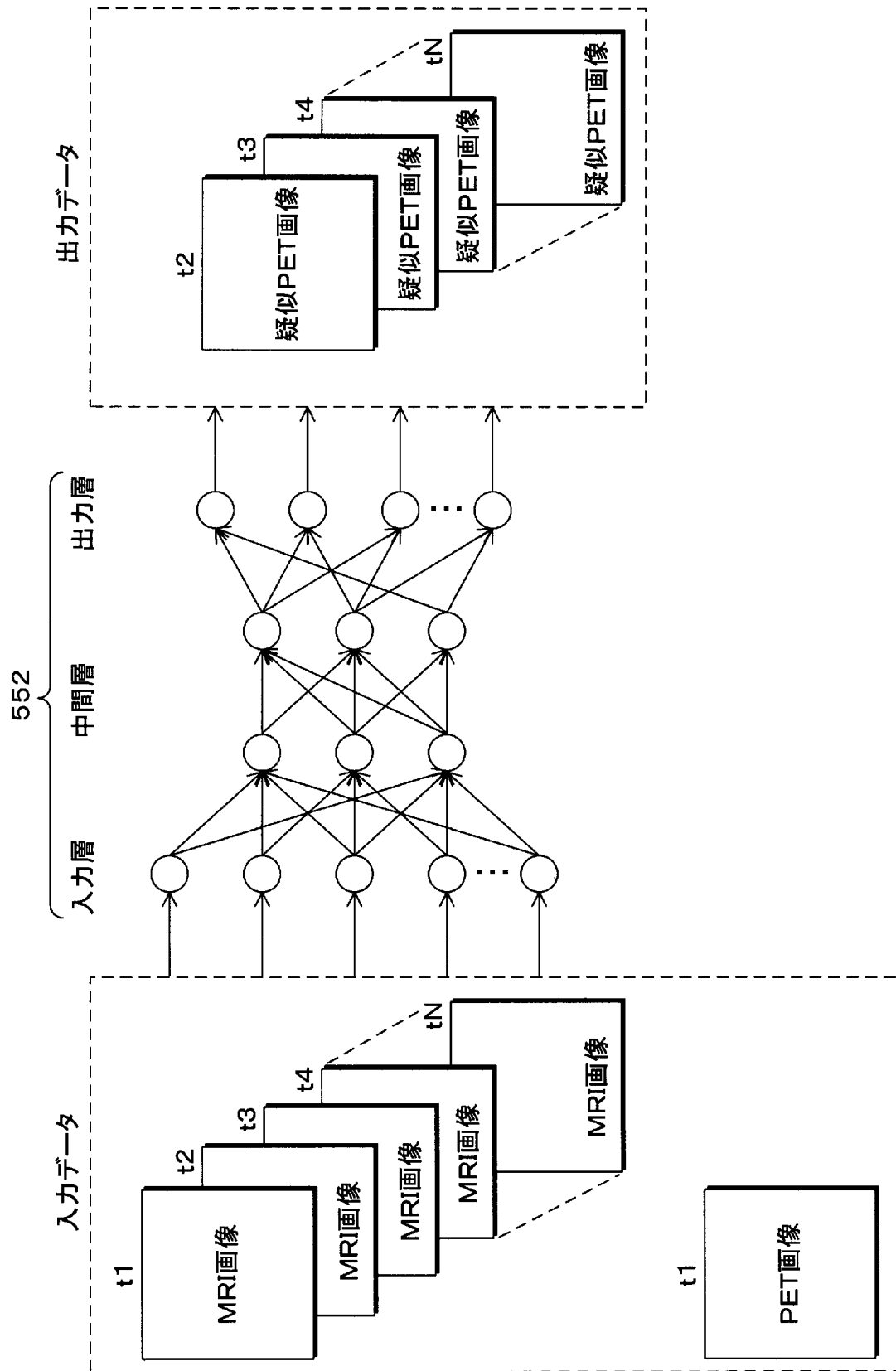
[図1]



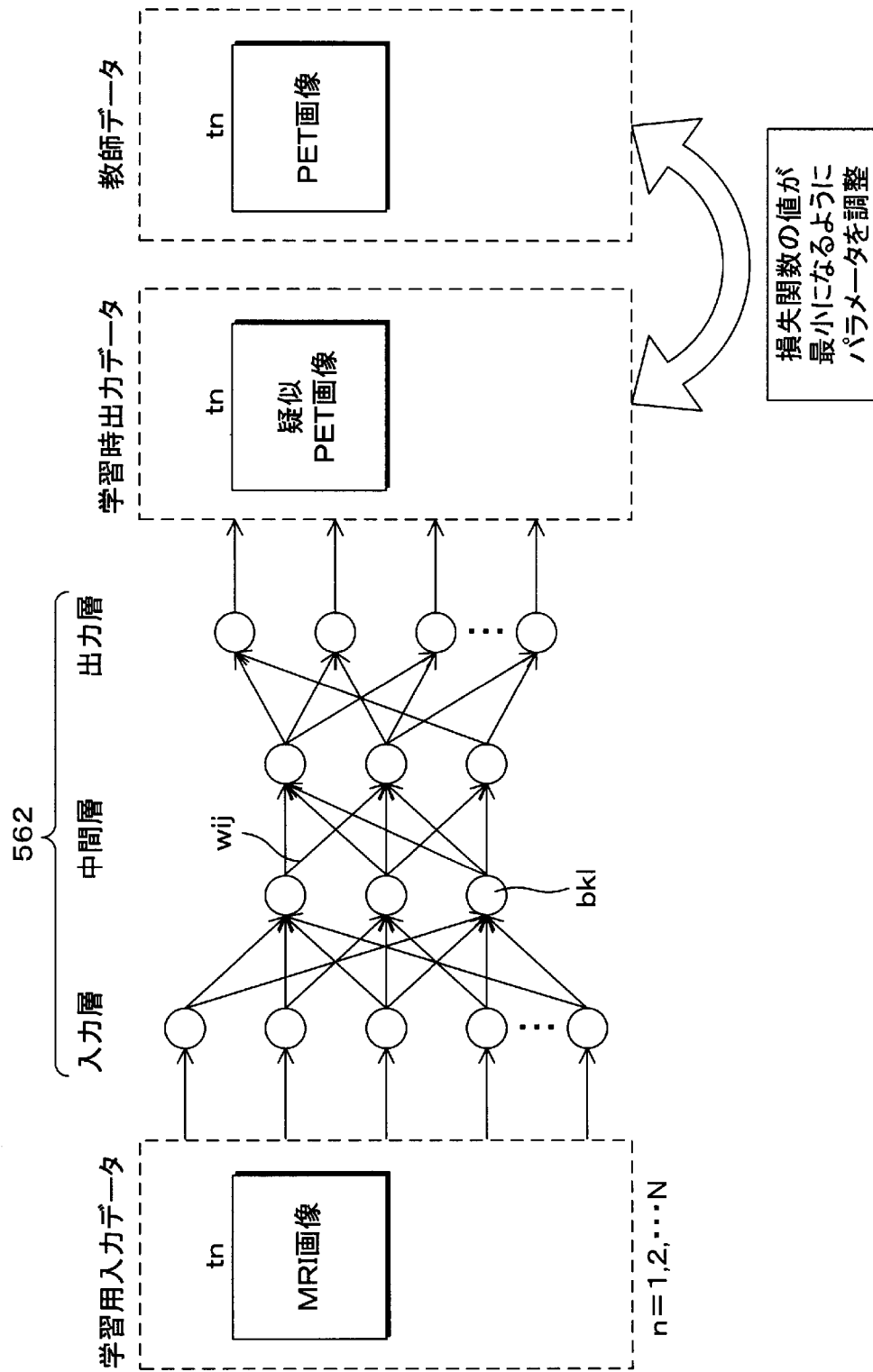
[図2]



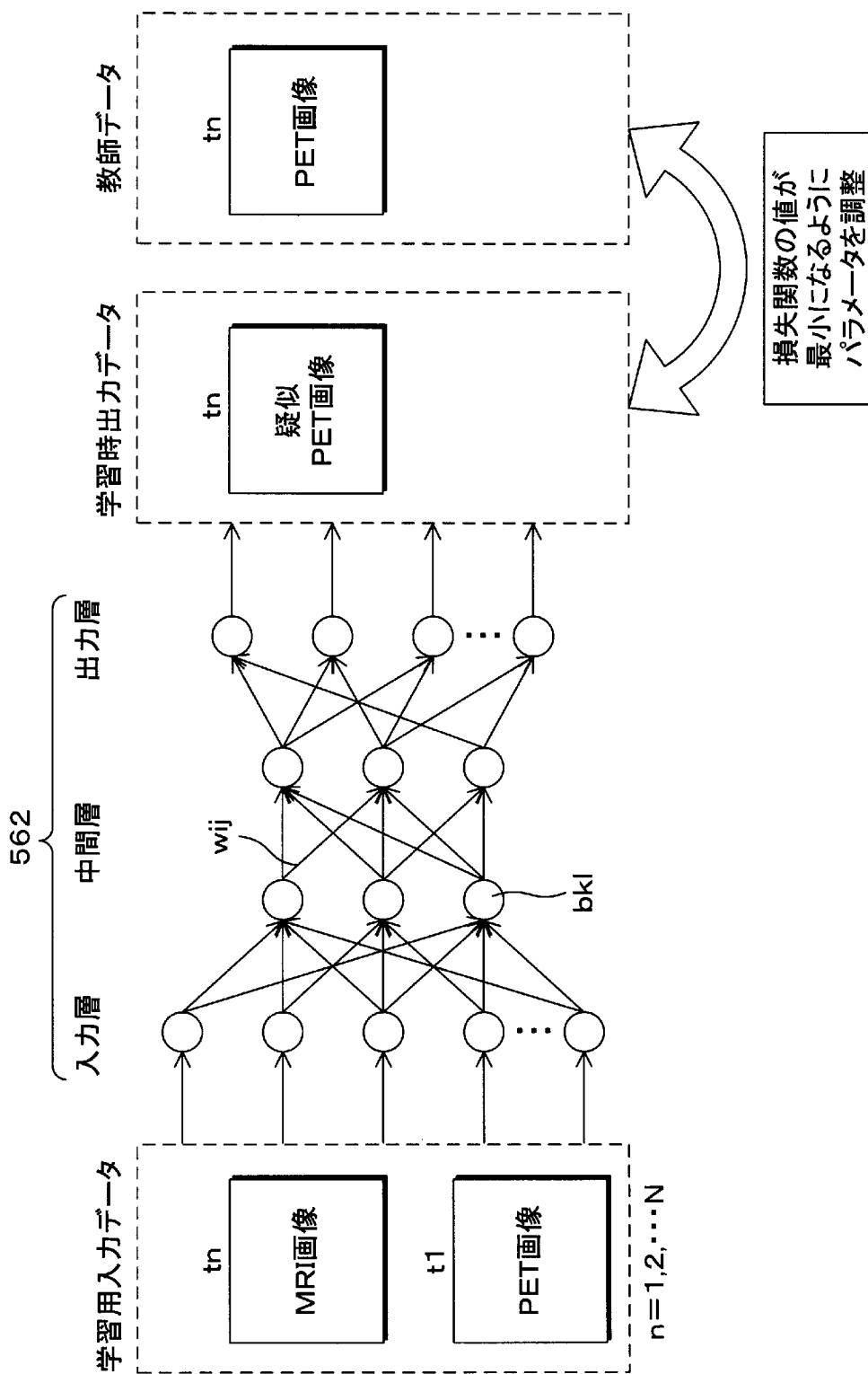
[図3]



[図4]



[図5]



[図6]

101

	初回	2回目	3回目	4回目
患者 <input type="text"/>	疑似 PET画像	疑似 PET画像	疑似 PET画像	疑似 PET画像
認知症 診断結果	NC	MCI	MCI	MCI
アミロイド 蓄積	あり	あり	あり	あり
AD発症 可能性	なし	なし	なし	あり

[図7]

102

2018年6月	2019年1月	2019年6月	2020年1月
MRI画像	MRI画像	MRI画像	MRI画像
萎縮率 <input type="text"/>	萎縮率 <input type="text"/>	萎縮率 <input type="text"/>	萎縮率 <input type="text"/>
2018年6月	2019年1月	2019年6月	2020年1月
疑似 PET画像	疑似 PET画像	疑似 PET画像	疑似 PET画像
SUVR <input type="text"/>	SUVR <input type="text"/>	SUVR <input type="text"/>	SUVR <input type="text"/>

▶

[図8]

103

×

認知機能正常例年代別アミロイド蓄積

年代	50代	60代	70代	80代
アミロイド蓄積	10%	15%	30%	50%

患者

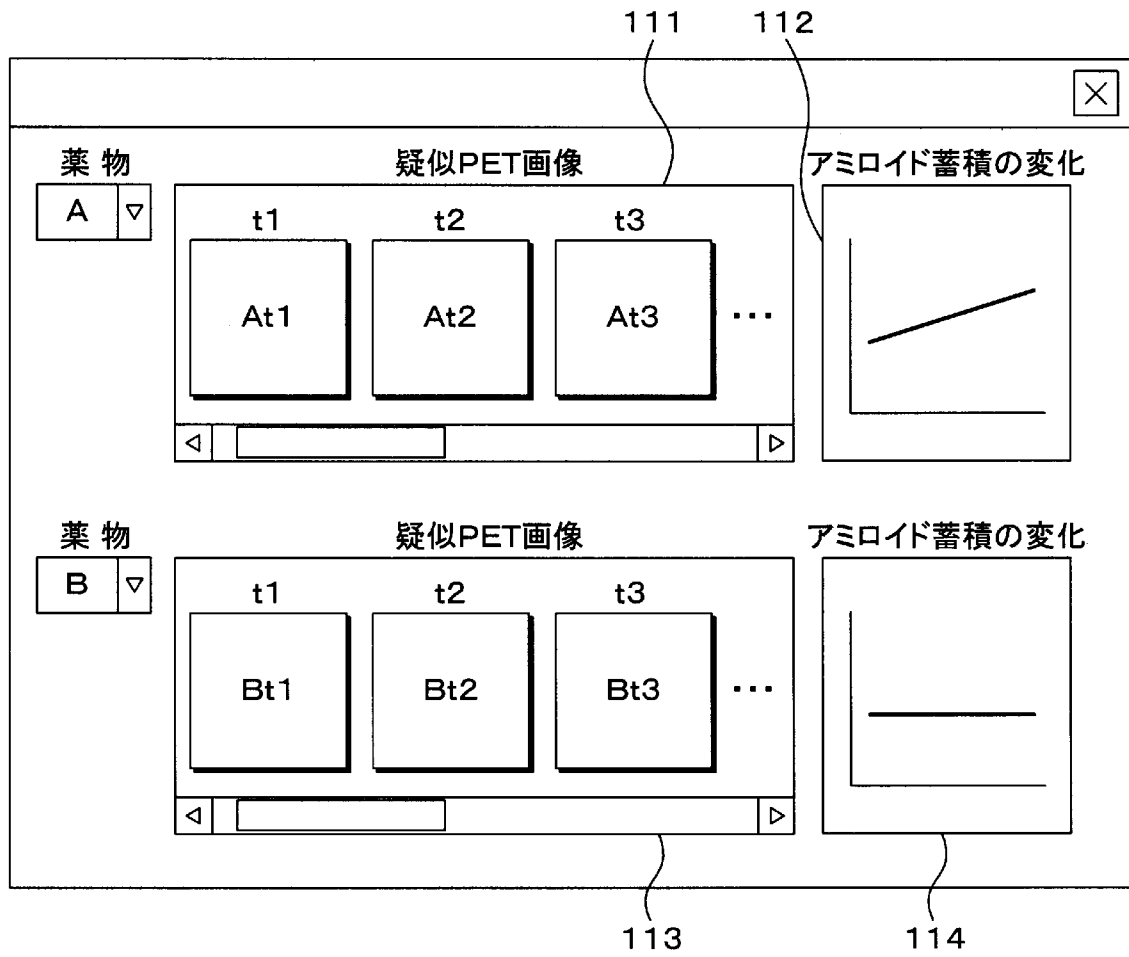
年齢

アミロイド蓄積 %

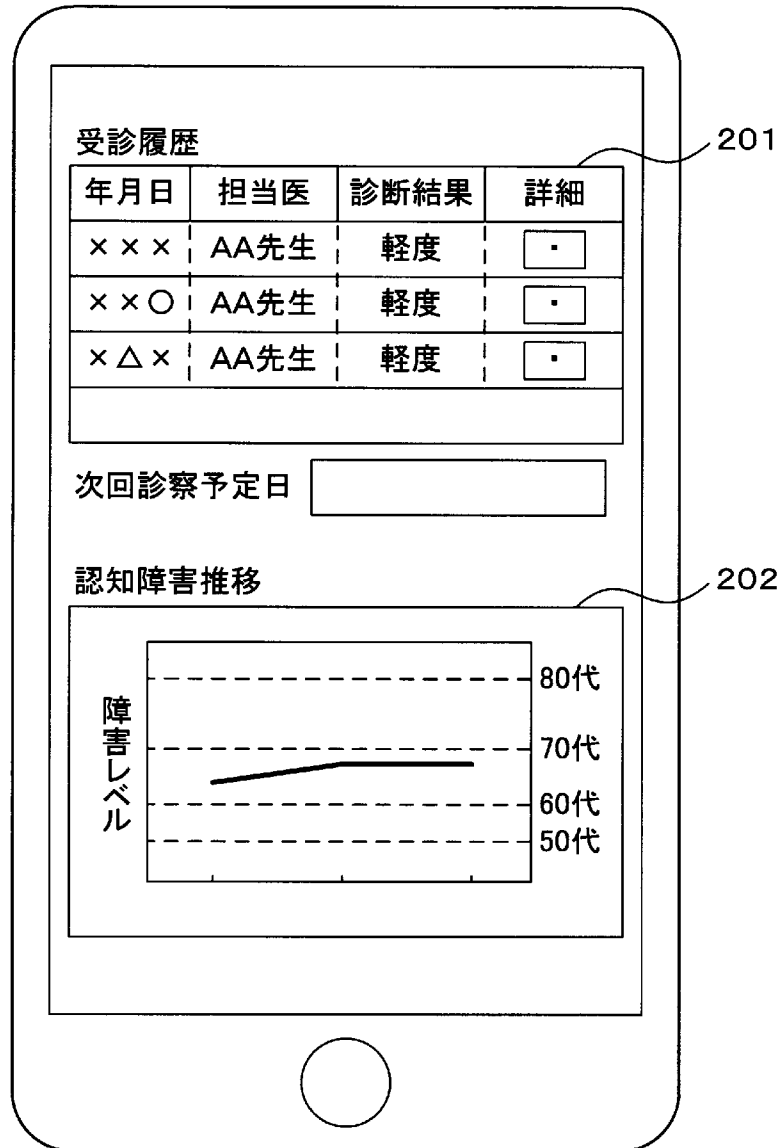
最新の疑似PET画像

104 105

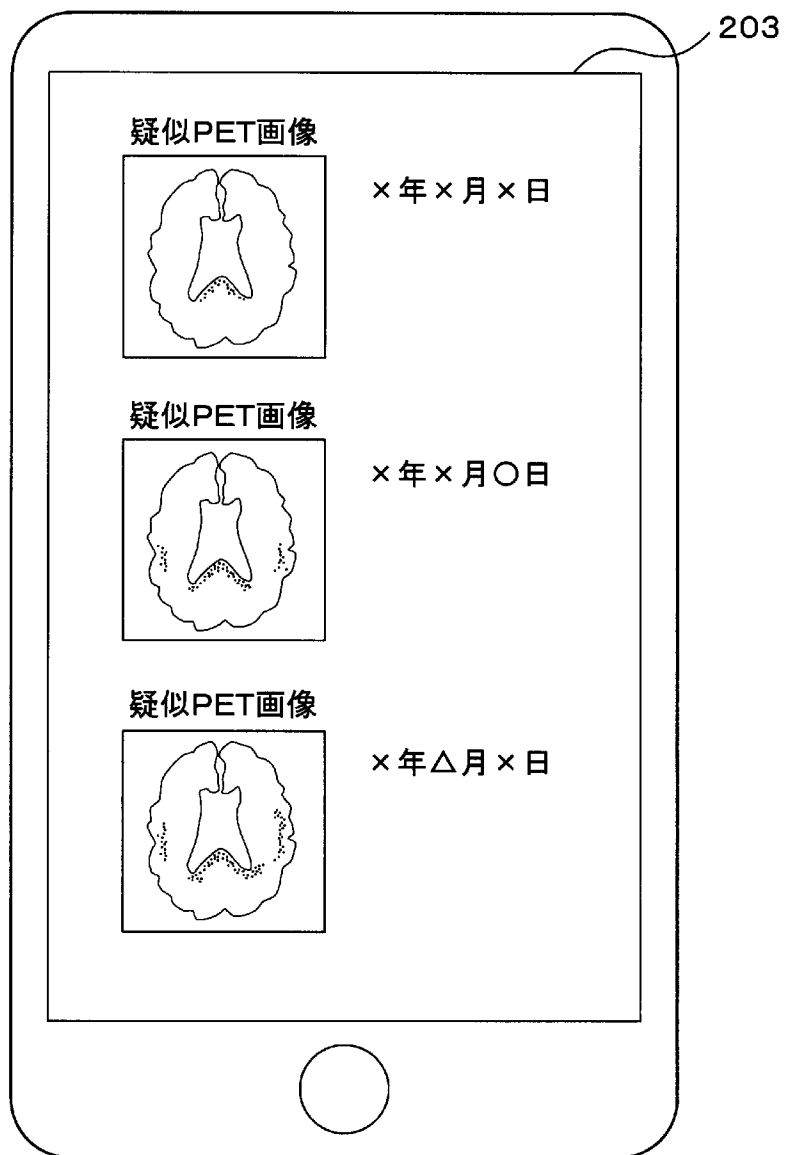
[図9]



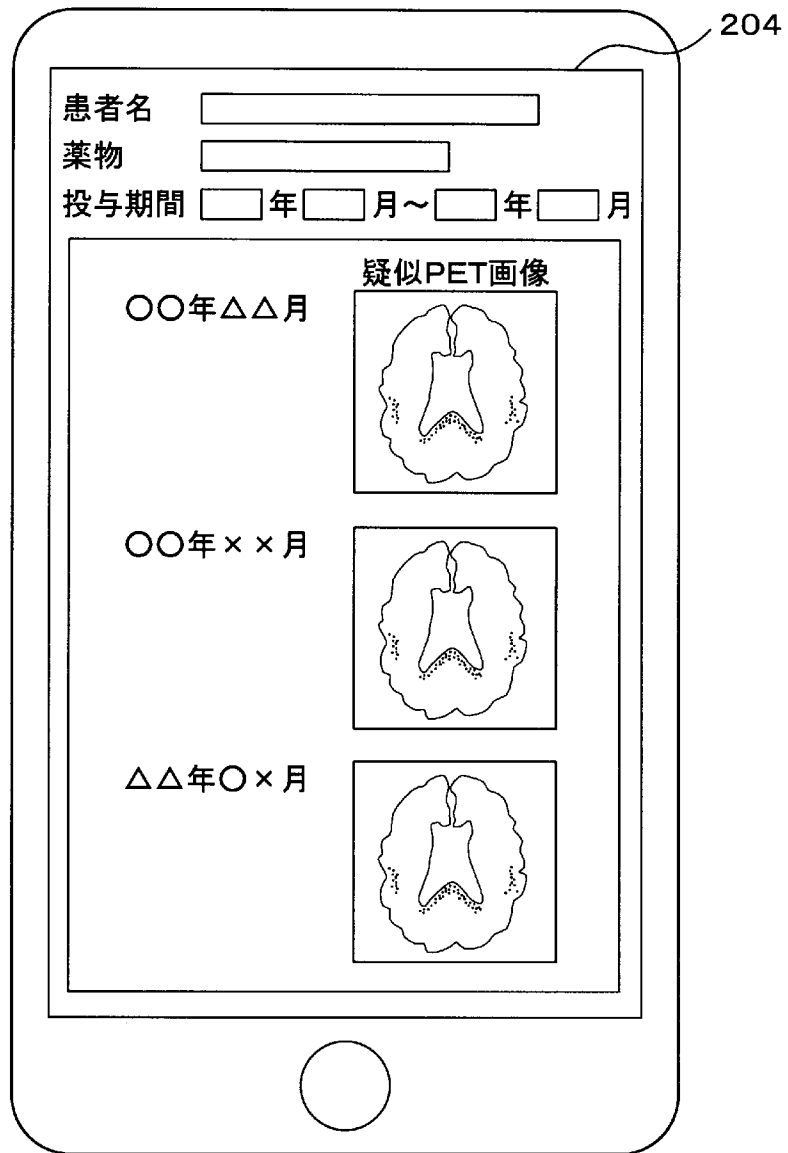
[図10]



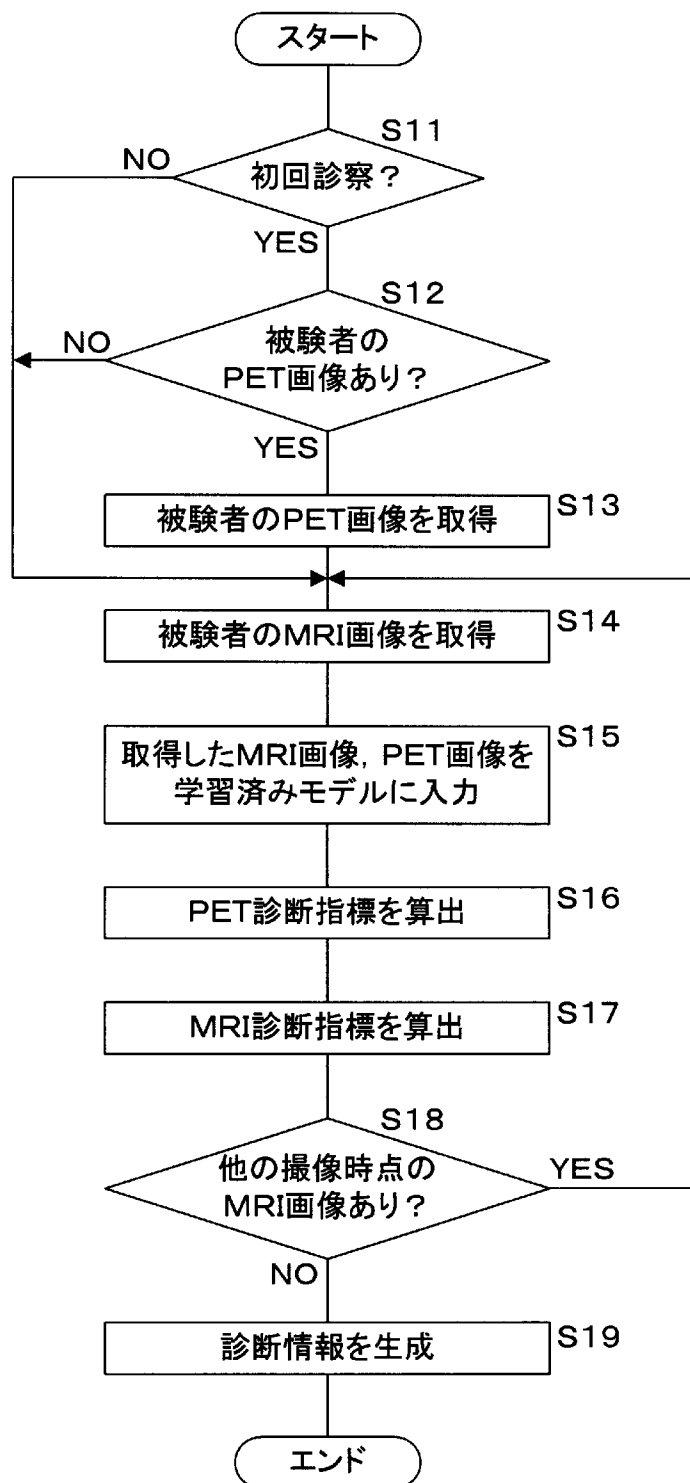
[図11]



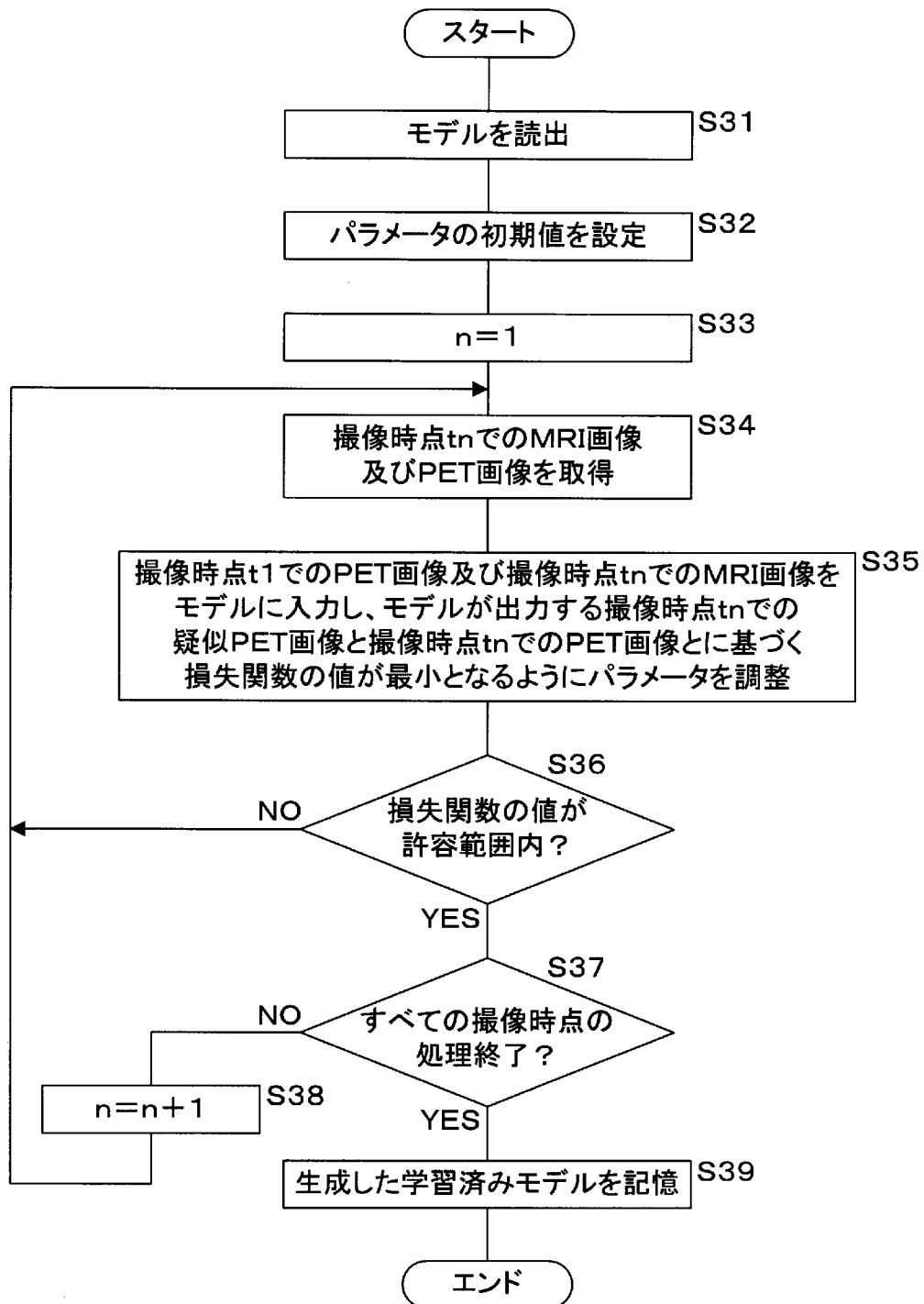
[図12]



[図13]



[図14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/032440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>G01T 1/161</i> (2006.01)i; <i>G06T 7/00</i> (2017.01)i; <i>G06N 20/00</i> (2019.01)i; <i>A61B 5/055</i> (2006.01)i FI: A61B5/055 380; G01T1/161 D; G06N20/00; G06T7/00 612		
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) G01T1/161; G06T7/00; G06N20/00; 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 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021		
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.
X	WO 2020/054803 A1 (SPLINK INC.) 19 March 2020 (2020-03-19) paragraphs [0010]-[0121]	1-13
A	KR 10-2018-0097214 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 31 August 2018 (2018-08-31) entire text, all drawings	1-13
A	JP 2018-505705 A (KONINKLIJKE PHILIPS N. V.) 01 March 2018 (2018-03-01) entire text, all drawings	1-13
A	US 2013/0266198 A1 (SIEMENS CORPORATION) 10 October 2013 (2013-10-10) entire text, all drawings	1-13
A	JP 2010-520478 A (KONINKLIJKE PHILIPS ELECTRONICS N. V.) 10 June 2010 (2010-06-10) entire text, all drawings	1-13
A	JP 2006-320387 A (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 30 November 2006 (2006-11-30) entire text, all drawings	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 09 November 2021		Date of mailing of the international search report 22 November 2021
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/JP2021/032440

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2020/054803	A1	19 March 2020	(Family: none)	
KR	10-2018-0097214	A	31 August 2018	(Family: none)	
JP	2018-505705	A	01 March 2018	US 2017/0372497 A1 entire text, all drawings	
				WO 2016/092394 A1	
				CN 107209945 A	
US	2013/0266198	A1	10 October 2013	(Family: none)	
JP	2010-520478	A	10 June 2010	US 2010/0152577 A1 entire text, all drawings	
				WO 2008/107809 A2	
				CN 101626727 A	
JP	2006-320387	A	30 November 2006	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01T 1/161(2006.01)i; G06T 7/00(2017.01)i; G06N 20/00(2019.01)i; A61B 5/055(2006.01)i FI: A61B5/055 380; G01T1/161 D; G06N20/00; G06T7/00 612</p>																							
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G01T1/161; G06T7/00; G06N20/00; A61B5/055</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table> <p>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）</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年													
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年																						
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年																						
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年																						
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020/054803 A1 (株式会社 S p l i n k) 19.03.2020 (2020 - 03 - 19) 段落 [0010] - [0121]</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2018-0097214 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 31.08.2018 (2018 - 08 - 31) 全文、全図</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2018-505705 A (コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ) 01.03.2018 (2018 - 03 - 01) 全文、全図</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2013/0266198 A1 (SIEMENS CORPORATION) 10.10.2013 (2013 - 10 - 10) 全文、全図</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2010-520478 A (コーニンクレッカ フィリップス エレクトロニクス エヌ ヴィ) 10.06.2010 (2010 - 06 - 10) 全文、全図</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2006-320387 A (国立大学法人筑波大学) 30.11.2006 (2006 - 11 - 30) 全文、全図</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 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</p>			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	X	WO 2020/054803 A1 (株式会社 S p l i n k) 19.03.2020 (2020 - 03 - 19) 段落 [0010] - [0121]	1-13	A	KR 10-2018-0097214 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 31.08.2018 (2018 - 08 - 31) 全文、全図	1-13	A	JP 2018-505705 A (コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ) 01.03.2018 (2018 - 03 - 01) 全文、全図	1-13	A	US 2013/0266198 A1 (SIEMENS CORPORATION) 10.10.2013 (2013 - 10 - 10) 全文、全図	1-13	A	JP 2010-520478 A (コーニンクレッカ フィリップス エレクトロニクス エヌ ヴィ) 10.06.2010 (2010 - 06 - 10) 全文、全図	1-13	A	JP 2006-320387 A (国立大学法人筑波大学) 30.11.2006 (2006 - 11 - 30) 全文、全図	1-13
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																					
X	WO 2020/054803 A1 (株式会社 S p l i n k) 19.03.2020 (2020 - 03 - 19) 段落 [0010] - [0121]	1-13																					
A	KR 10-2018-0097214 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 31.08.2018 (2018 - 08 - 31) 全文、全図	1-13																					
A	JP 2018-505705 A (コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ) 01.03.2018 (2018 - 03 - 01) 全文、全図	1-13																					
A	US 2013/0266198 A1 (SIEMENS CORPORATION) 10.10.2013 (2013 - 10 - 10) 全文、全図	1-13																					
A	JP 2010-520478 A (コーニンクレッカ フィリップス エレクトロニクス エヌ ヴィ) 10.06.2010 (2010 - 06 - 10) 全文、全図	1-13																					
A	JP 2006-320387 A (国立大学法人筑波大学) 30.11.2006 (2006 - 11 - 30) 全文、全図	1-13																					
<p>国際調査を完了した日</p> <p>09.11.2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>22.11.2021</p>																						
<p>名称及びあて先</p> <p>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</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>亀澤 智博 2U 4746</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3292</p>																						

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/JP2021/032440

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/054803 A1	19.03.2020	(ファミリーなし)	
KR 10-2018-0097214 A	31.08.2018	(ファミリーなし)	
JP 2018-505705 A	01.03.2018	US 2017/0372497 A1 全文、全図 WO 2016/092394 A1 CN 107209945 A	
US 2013/0266198 A1	10.10.2013	(ファミリーなし)	
JP 2010-520478 A	10.06.2010	US 2010/0152577 A1 全文、全図 WO 2008/107809 A2 CN 101626727 A	
JP 2006-320387 A	30.11.2006	(ファミリーなし)	