

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-81006

(P2020-81006A)

(43) 公開日 令和2年6月4日(2020.6.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/0484 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 2 0 M	4 C 1 2 7
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 H	
A 6 1 B 5/0476 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 2 2	

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2018-215821 (P2018-215821)	(71) 出願人	504171134 国立大学法人 筑波大学 茨城県つくば市天王台一丁目1番1
(22) 出願日	平成30年11月16日 (2018.11.16)	(74) 代理人	110000338 特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
		(72) 発明者	井出 政行 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内
		(72) 発明者	川崎 真弘 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳波信号処理装置、神経・精神疾患の評価装置、脳波信号処理方法、神経・精神疾患の評価方法、プログラム、および記録媒体

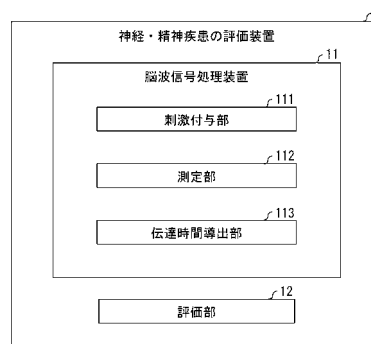
(57) 【要約】

【課題】脳波の態様と、うつ病の重症度との間に存在するメカニズムの解明を助け得る技術を提供する。

【解決手段】被験者の脳の第1の領域（視覚野30）に電磁気的な刺激を付与する刺激付与部（111）と、第1の領域とは異なる脳の第2の領域（運動野50）における脳波を測定する測定部（112）と、刺激が第2の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間を、測定部が測定した脳波から導出する伝達時間導出部（113）と、を備えている脳波信号処理装置（11）。

【選択図】図1

図 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被験者の脳の第 1 の領域に電磁気的な刺激を付与する刺激付与部と、  
 上記第 1 の領域とは異なる上記脳の第 2 の領域における脳波を測定する測定部と、  
 上記刺激が上記第 2 の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間を、上記測定部  
 が測定した脳波から導出する伝達時間導出部と、を備えている、  
 ことを特徴とする脳波信号処理装置。

## 【請求項 2】

上記伝達時間導出部は、式 (1) に示すモルレのウェーブレット関数を用いて上記脳波  
 をウェーブレット変換し、式 (2) に示すフェイズロッキング因子のピーク値に対応する  
 時間を上記伝達時間とする、  
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の脳波信号処理装置。

10

## 【数 1】

$$w(t, f) = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-\frac{1}{2}} \exp(-t^2 / 2\sigma_t^2) \exp(i2\pi ft) \quad (1)$$

$$PLF(t, f, e_i) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp^{i\varphi(t, f, n, e_i)} \right| \quad (2)$$

## 【請求項 3】

上記第 1 の領域の近傍における脳波を測定する第 1 の測定部を更に備え、  
 上記第 2 の領域における脳波を測定する上記測定部を第 2 の測定部として、  
 上記伝達時間導出部は、  
 上記刺激が上記第 1 の領域から上記近傍に伝達されるのに要した時間である第 1 の伝達  
 時間を、上記第 1 の測定部が測定した脳波である第 1 の脳波から導出し、かつ、上記刺激  
 が上記第 1 の領域から上記第 2 の領域に伝達されるのに要した時間であり、上記伝達時間  
 である第 2 の伝達時間を、上記第 2 の測定部が測定した上記脳波である第 2 の脳波から導  
 出し、

20

上記第 2 の伝達時間と上記第 1 の伝達時間との差分をとることにより、上記刺激が上記  
 近傍から上記第 2 の領域に伝達されたのに要した時間である伝達時間を導出する、  
 ことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の脳波信号処理装置。

30

## 【請求項 4】

上記伝達時間導出部は、  
 式 (3) に示すモルレのウェーブレット関数を用いて上記第 1 の脳波をウェーブレット  
 変換し、式 (4) に示すフェイズロッキング因子のピーク値に対応する時間を上記第 1 の  
 伝達時間とし、  
 上記モルレのウェーブレット関数を用いて上記第 2 の脳波をウェーブレット変換し、上  
 記フェイズロッキング因子のピーク値に対応する時間を上記第 2 の伝達時間とする、  
 ことを特徴とする請求項 3 に記載の脳波信号処理装置。

## 【数 2】

$$w(t, f) = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-\frac{1}{2}} \exp(-t^2 / 2\sigma_t^2) \exp(i2\pi ft) \quad (3)$$

40

$$PLF(t, f, e_i) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp^{i\varphi(t, f, n, e_i)} \right| \quad (4)$$

## 【請求項 5】

上記脳の神経系において、上記第 1 の領域は、上記第 2 の領域よりも上流側に位置する  
 、  
 ことを特徴とする請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の脳波信号処理装置。

## 【請求項 6】

上記第 1 の領域は、視覚野であり、上記第 2 の領域は、運動野である、

50

ことを特徴とする請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の脳波信号処理装置。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の脳波信号処理装置と、

上記伝達時間導出部が導出した上記伝達時間を参照し、刺激が上記第 2 の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間と神経・精神疾患の程度との相関関係に基づき、上記被験者の神経・精神疾患の程度を評価する評価部と、を備えている、  
ことを特徴とする神経・精神疾患の評価装置。

【請求項 8】

被験者の脳の第 1 の領域に電磁気的な刺激を付与する刺激付与工程と、

上記第 1 の領域とは異なる上記脳の第 2 の領域における脳波を測定する測定工程と、

上記刺激が上記第 2 の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間を、上記測定工程が測定した脳波から導出する伝達時間導出工程と、を含んでいる、  
ことを特徴とする脳波信号処理方法。

10

【請求項 9】

請求項 8 に記載の脳波信号処理方法に従って、上記伝達時間を導出する第 1 の工程と、

上記伝達時間導出工程により導出された伝達時間を参照し、刺激が上記第 2 の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間と神経・精神疾患の程度との相関関係に基づき、上記被験者の神経・精神疾患の程度を評価する第 2 の工程と、を含んでいる、  
ことを特徴とする神経・精神疾患の評価方法。

【請求項 10】

20

請求項 8 に記載の脳波信号処理方法に従って、上記伝達時間を導出する第 1 の工程を実施した後、上記脳に対して電気けいれん療法を施す第 3 の工程と、

上記第 3 の工程を実施した後、請求項 8 に記載の脳波信号処理方法に従って、上記伝達時間を導出する第 4 の工程と、

上記第 1 の工程にて導出した伝達時間、及び、上記第 4 の工程にて導出した伝達時間に基づいて、上記被験者の神経・精神疾患の程度を評価する第 5 の工程と、を含んでいる、  
ことを特徴とする神経・精神疾患の評価方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の脳波信号処理装置としてコンピュータを機能させるためのプログラムであって、上記伝達時間導出部としてコンピュータを機能させるためのプログラム。

30

【請求項 12】

請求項 11 に記載のプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脳波信号処理装置、神経・精神疾患の評価装置およびその利用に関する。

【背景技術】

【0002】

うつ病、統合失調症、双極性障害、および認知症などの神経・精神疾患の重症度の診断は、臨床症状または問診にもとづいた基準（例えば、精神障害の診断基準 DSM - 5 またはうつ病問診尺度であるモントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）など）により行われており、客観性は十分とはいえない。

40

【0003】

そのため、神経・精神疾患の病態を反映するための客観的な検査マーカーの確立が求められている。例えば、特許文献 1 には、脳の 2 つの領域における経頭蓋磁気刺激誘発脳波（Transcranial Magnetic Stimulation-Electroencephalogram：TMS - EEG）を測定し、この 2 つの TMS - EEG 間の位相同期度（Phase Locking Values、PLV）を指標として神経・精神疾患の重症度を客観的に評価および判定する脳波検出装置が記載されている。

50

## 【 0 0 0 4 】

具体的には、特許文献 1 に記載の病態評価装置では、患者の視覚野および運動野において測定した 2 つの T M S - E G G から P L V を算出し、この P L V を指標としてうつ病の重症度を評価する。うつ病の患者である複数の患者について測定した P L V と、同じ複数の患者について問診した結果得られた M A D R S との間に相関関係があることが分かったため、当該相関関係を用いて、上記病態評価装置は、患者の P L V から患者のうつ病の重症度を評価する。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【 0 0 0 5 】

【特許文献 1】特願 2 0 1 6 - 1 9 9 4 9 2 号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 0 6 】

ところで、上述した P L V と M A D R S とは、P L V が小さくなればなるほど、M A D R S が大きくなるという負の相関を示す。すなわち、視覚野における脳波の位相と、運動野における脳波の位相との同期性が悪ければ悪いほど、うつ病の重症度が高いことを意味する。

## 【 0 0 0 7 】

しかし、うつ病の重症度が高ければ高いほど、視覚野における脳波の位相と、運動野における脳波の位相との同期性が悪くなるメカニズムは、解明されておらず、その解明が期待されていた。このメカニズムを解明することができれば、例えば、うつ病に関する新たな知見を得ることができるため、うつ病に対する新たな治療法の開発が期待される。

## 【 0 0 0 8 】

本発明の一態様は、上述した課題に鑑みなされたものであり、その目的は、脳波の態様と、神経・精神疾患の重症度との間に存在するメカニズムの解明を助け得る脳波信号処理装置および脳波信号処理方法を提供することである。また、神経・精神疾患の重症度を自動的に評価可能な神経・精神疾患の評価装置および神経・精神疾患の評価方法を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 0 9 】

上記の課題を解決するために、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置は、被験者の脳の第 1 の領域に電磁気的な刺激を付与する刺激付与部と、第 1 の領域とは異なる脳の第 2 の領域における脳波を測定する測定部と、刺激が第 2 の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間を、測定部が測定した脳波から導出する伝達時間導出部と、を備えている。

## 【 0 0 1 0 】

上記の課題を解決するために、本発明の一態様に係る脳波信号処理方法は、被験者の脳の第 1 の領域に電磁気的な刺激を付与する刺激付与工程と、上記第 1 の領域とは異なる上記脳の第 2 の領域における脳波を測定する測定工程と、上記刺激が上記第 2 の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間を、上記測定工程が測定した脳波から導出する伝達時間導出工程と、を含んでいる。

## 【 0 0 1 1 】

上記の課題を解決するために、本発明の一態様に係る神経・精神疾患の評価方法は、本発明の一態様に係る脳波信号処理方法に従って、上記伝達時間を導出する第 1 の工程と、上記伝達時間導出工程により導出された伝達時間を参照し、刺激が上記第 2 の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間と神経・精神疾患の程度との相関関係に基づき、上記被験者の神経・精神疾患の程度を評価する第 2 の工程と、を含んでいる。

## 【 0 0 1 2 】

上記の課題を解決するために、本発明の一態様に係る神経・精神疾患の評価方法は、本

10

20

30

40

50

発明の一態様に係る脳波信号処理方法に従って、上記伝達時間を導出する第1の工程を実施した後、上記脳に対して電気けいれん療法を施す第3の工程と、上記第3の工程を実施した後、本発明の一態様に係る脳波信号処理方法に従って、上記伝達時間を導出する第4の工程と、上記第1の工程にて導出した伝達時間、及び、上記第4の工程にて導出した伝達時間に基づいて、上記被験者の神経・精神疾患の程度を評価する第5の工程と、を含んでいる。

【0013】

また、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置をコンピュータにて実現させるプログラム、およびそれを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体も、本発明の範疇に入る。

10

【発明の効果】

【0014】

本発明の一態様によれば、脳波の態様と、神経・精神疾患の重症度との間に存在するメカニズムの解明を助け得る脳波信号処理装置および脳波信号処理方法を提供可能である。また、神経・精神疾患の重症度を自動的に評価可能な神経・精神疾患の評価装置および神経・精神疾患の評価方法を提供可能である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】本発明の第1の実施形態に係る評価装置のブロック図である。

【図2】本発明の第1の実施形態に係る評価装置の一部の模式図である。

20

【図3】視覚野および運動野の相対位置を模式的に示す図である。

【図4】(a)は、本発明の第1の実施形態に係る評価装置が実施する評価方法のフローチャートである。(b)は、上記評価装置を含む伝達時間導出部が伝達時間を導出するために用いる、時間の関数として表したPLFのグラフである。

【図5】本発明の第2の実施形態に係る評価装置のブロック図である。

【図6】本発明の第2の実施形態に係る評価装置が実施するうつ病の評価方法のフローチャートである。

【図7】本発明の第3の実施形態に係る評価装置が実施するうつ病の評価の評価方法のフローチャートである。

【図8】本発明の第4の実施形態に係る評価の評価装置として利用可能なコンピュータのブロック図である。

30

【図9】本発明の第2の実施例である評価装置により得られた伝達時間とMADR Sとの相関関係を示すグラフである。

【図10】本発明の参考例である評価装置により得られたPLVとMADR Sとの相関関係を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

〔第1の実施形態〕

本発明の第1の実施形態に係るうつ病の評価装置1および評価方法M1について、図1~図4を参照して説明する。以下において、うつ病の評価装置1のことを単に評価装置1と記載し、うつ病の評価方法M1のことを単に評価方法M1と記載する。

40

【0017】

図1は、本実施形態に係る評価装置1のブロック図である。図2は、評価装置1の一部の模式図である。図3は、視覚野および運動野の相対位置を模式的に示す図である。図4の(a)は、評価装置1が実施する評価方法M1のフローチャートである。図4の(b)は、評価装置1の一部を構成する脳波信号処理装置が備えている伝達時間導出部が伝達時間を導出するために用いるPLFであって、時間の関数として表したPLFのグラフである。

【0018】

なお、本実施形態では、うつ病、統合失調症、双極性障害、および認知症などの神経・

50

精神疾患の一例として、うつ病を用いる。すなわち、うつ病の評価装置 1 は、本発明の一実施形態に係る神経・精神疾患の評価装置の一態様である。本発明の一実施形態に係る神経・精神疾患の評価装置は、うつ病に限らず、他の神経・精神疾患の評価にも適用し得る。

【 0 0 1 9 】

< 評価装置 1 >

図 1 に示すように、評価装置 1 は、本発明の一態様である脳波信号処理装置 1 1 と、評価部 1 2 とを備えている。

【 0 0 2 0 】

脳波信号処理装置 1 1 は、刺激付与部 1 1 1 と、測定部 1 1 2 と、伝達時間導出部 1 1 3 とを備えている。

10

【 0 0 2 1 】

なお、本実施形態においては、特許請求の範囲に記載の「第 1 の領域」および「第 2 の領域」の各々として、それぞれ、視覚野 3 0 および運動野 5 0 を採用している。脳に存在する様々な領域のうち、第 1 の領域および第 2 の領域の各々として何れの領域を採用するかは、限定されるものではない。

【 0 0 2 2 】

しかし、第 1 の領域は、脳の神経系において、第 2 の領域よりも上流側に位置することが好ましい（図 3 参照）。

【 0 0 2 3 】

神経系には情報を活動電位として伝達可能な方向がある。本明細書では、「上流側」から「下流側」へ向かう方向が、上記活動電位の伝達可能な方向と一致するように、「上流側」および「下流側」との文言を用いる。

20

【 0 0 2 4 】

図 3 に示すように、神経系において、刺激を付与する視覚野 3 0 は、運動野 5 0 よりも上流側に位置する。そのため、視覚野 3 0 に付与した電磁気的な刺激（本実施形態では TMS）は、視覚野 3 0 から運動野 5 0 に伝達される。

【 0 0 2 5 】

（刺激付与部 1 1 1）

刺激付与部 1 1 1 は、被験者 P の視覚野 3 0 に電磁気的な刺激を付与する。本実施形態では、刺激の一例として、磁気刺激の一態様である経頭蓋磁気刺激（TMS）を採用している。しかし、刺激は、TMS に限定されるものではなく、他の手法により視覚野 3 0 に与えられる電磁気的な刺激であってもよい。なお、被験者 P は、多くの場合、神経・精神疾患（本実施形態においてはうつ病）の患者であるが、健常者であってもよい。

30

【 0 0 2 6 】

刺激付与部 1 1 1 は、図 2 に示す二相性刺激器具 7 0 を用いて、パルス状の TMS を発生させる。二相性刺激器具 7 0 は、磁場を発生させるコイル部 7 1 と、コイル部 7 1 に供給する電流を発生させる電流源（図 2 に不図示）とを備えている。コイル部 7 1 は、8 の字のコイル形状に形成されている。

【 0 0 2 7 】

刺激付与部 1 1 1 は、コイル部 7 1 にパルス状の波形の電流を供給するように電流源を制御することによって、コイル部 7 1 からパルス状の磁場（すなわち TMS）を発生させる。

40

【 0 0 2 8 】

以上のように、刺激付与部 1 1 1 は、二相性刺激器具 7 0 を用いて、視覚野 3 0 に TMS を印加することによって、視覚野 3 0 に対して経頭蓋磁気刺激誘発脳波（TMS - EEG）を誘発する。

【 0 0 2 9 】

（測定部 1 1 2）

測定部 1 1 2 は、図 2 に示す TMS 用脳波電極キャップ 9 0 を用いて、被験者 P の視覚

50

野 3 0 とは異なる領域である運動野 5 0 における脳波を測定する。

【 0 0 3 0 】

T M S 用脳波電極キャップ 9 0 は、被験者 P の頭部を覆う形状に形成されたキャップ部 9 1 ( 図 2 では二点鎖線で図示 ) と、キャップ部 9 1 の運動野 5 0 に対応する位置に埋め込まれた頭皮電極 C 3 とを備えている。なお、図 2 には、頭皮電極 C 3 のみを図示しているが、キャップ部 9 1 には、頭皮電極 C 3 以外の 1 又は複数の頭皮電極が埋め込まれていてもよい。特に、第 2 の実施形態に係る脳波信号処理装置 2 1 の測定部として T M S 用脳波電極キャップ 9 0 を用いる場合、T M S 用脳波電極キャップ 9 0 は、少なくともキャップ部 9 1 の視覚野 3 0 に対応する位置に埋め込まれた頭皮電極 O z ( 図 2 では二点鎖線で図示 ) を備えている。

10

【 0 0 3 1 】

本実施形態において、頭皮電極 C 3 は、運動野 5 0 において脳波を表す電気信号を取得し、その電気信号を測定部 1 1 2 へ供給する。

【 0 0 3 2 】

測定部 1 1 2 は、頭皮電極 C 3 より供給された電気信号から、該電気信号が表す脳波を取得することによって、運動野 5 0 における脳波を測定する。

【 0 0 3 3 】

( 伝達時間導出部 1 1 3 )

伝達時間導出部 1 1 3 は、刺激が運動野 5 0 に伝達されるのに要した時間である伝達時間を、測定部 1 1 2 が測定した脳波から導出する。

20

【 0 0 3 4 】

具体的には、伝達時間導出部 1 1 3 は、測定部 1 1 2 が測定した脳波を解析することによって、刺激の伝達時間  $T_{c3}$  を導出する。本実施形態において、刺激の伝達時間  $T_{c3}$  は、刺激付与部 1 1 1 が二相性刺激器具 7 0 を用いてパルス状の T M S を発生させた時点から、測定部 1 1 2 が頭皮電極 C 3 を用いて測定した運動野 5 0 における脳波において、パルス状の T M S に対応する波形が観測された時点までに要した時間を指す。以下に、本実施形態で採用している伝達時間  $T_{c3}$  の導出方法について、説明する。

【 0 0 3 5 】

伝達時間導出部 1 1 3 は、運動野 5 0 における脳波を式 ( 1 ) に示すモルレのウェーブレット関数を用いてウェーブレット変換する。伝達時間導出部 1 1 3 は、式 ( 2 ) に示すフェイズロッキング因子 ( Phase Locking Factor, P L F ) を求め、求めた P L F を時間の関数として扱う ( 図 4 の ( b ) 参照 ) 。ここで、時間は、パルス状の T M S を発生させた時点を原点とする。伝達時間導出部 1 1 3 は、上述した時間の関数である P L F のピーク値に対応する時間を、伝達時間  $T_{c3}$  として導出する。

30

【 0 0 3 6 】

【 数 1 】

$$w(t, f) = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-\frac{1}{2}} \exp(-t^2 / 2\sigma_t^2) \exp(i2\pi f t) \quad (1)$$

$$PLF(t, f, e_i) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp^{i\varphi(t, f, n, e_i)} \right| \quad (2)$$

40

【 0 0 3 7 】

( 評価部 1 2 )

評価部 1 2 は、伝達時間導出部 1 1 3 が導出した伝達時間  $T_{c3}$  を参照し、予め評価装置 1 を用いて作成済である、伝達時間  $T_{c3}$  とうつ病の程度との相関関係とに基づき、被験者 P のうつ病の程度を評価する。

【 0 0 3 8 】

本実施形態では、うつ病の程度を表す指標として、うつ病問診尺度であるモントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度 ( M A D R S ) を採用している。しかし、当該指標は、M A D R S に限定されるものではない。うつ病以外の神経・精神疾患の程度を評価する場合

50

、上記相関関係は、伝達時間  $T_{c3}$  と、対象とする神経・精神疾患の程度を表す指標との相関関係であればよい。

【0039】

< 評価方法 M1 >

評価装置 1 が実施する評価方法 M1 について、図 4 を参照して説明する。図 4 に示すように、評価方法 M1 は、刺激付与工程 S101 と、測定工程 S102 と、伝達時間導出工程 S103 と、評価工程 S104 とを含む。なお、刺激付与工程 S101、測定工程 S102、および伝達時間導出工程 S103 は、特許請求の範囲に記載の「第 1 の工程」の一例であり、評価工程 S104 は、特許請求の範囲に記載の「第 2 の工程」の一例である。

【0040】

刺激付与工程 S101 は、被験者 P の脳の視覚野 30 に電磁気的な刺激を付与する。

【0041】

測定工程 S102 は、被験者 P の脳の視覚野 30 とは異なる運動野における脳波を測定する。

【0042】

伝達時間導出工程 S103 は、上記刺激が運動野 50 に伝達されるのに要した時間である伝達時間  $T_{c3}$  を、測定工程 S102 が測定した脳波から導出する。

【0043】

評価工程 S104 は、伝達時間導出工程 S103 により導出された伝達時間  $T_{c3}$  を参照し、刺激が上記第 2 の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間  $T_{c3}$  と神経・精神疾患の程度との相関関係に基づき、被験者 P のうつ病の程度を評価する。

【0044】

評価方法 M1 の刺激付与工程 S101、測定工程 S102、伝達時間導出工程 S103、および、評価工程 S104 の各々は、それぞれ、評価装置 1 の刺激付与部 111、測定部 112、伝達時間導出部 113、および、評価部 12 が実施する工程である。したがって、ここでは、評価方法 M1 の詳しい処理に関する説明を省略する。

【0045】

〔第 2 の実施形態〕

本発明の第 2 の実施形態に係るうつ病の評価装置 2 およびうつ病の評価方法 M2 について、図 5 および図 6 を参照して説明する。以下において、第 1 の実施形態と同様に、うつ病の評価装置 2 のことを単に評価装置 2 と記載し、うつ病の評価方法 M2 のことを単に評価方法 M2 と記載する。

【0046】

図 5 は、評価装置 2 のブロック図である。図 6 は、評価装置 2 が実施する評価方法 M2 のフローチャートである。

【0047】

なお、本実施形態では、神経・精神疾患の一例としてうつ病を用いるが、評価装置 2 が評価する神経・精神疾患は、うつ病に限定されるものではない。この点についても、第 1 の実施形態と同様である。

【0048】

< 評価装置 2 >

図 5 に示すように、評価装置 2 は、本発明の一態様である脳波信号処理装置 21 と、評価部 22 とを備えている。

【0049】

脳波信号処理装置 21 は、刺激付与部 211 と、第 1 の測定部 212 a と、第 2 の測定部 212 b と、伝達時間導出部 113 とを備えている。

【0050】

評価装置 2 は、評価装置 1 が備えている脳波信号処理装置 11 を脳波信号処理装置 21 で置換することによって得られる。すなわち、評価装置 2 の評価部 22 は、評価装置 1 の評価部 12 と同様に構成されている。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 5 1 】

脳波信号処理装置 2 1 は、脳波信号処理装置 1 1 と比較して、第 1 の測定部 2 1 2 a を更に備えている。すなわち、刺激付与部 2 1 1 は、脳波信号処理装置 1 1 の刺激付与部 1 1 1 と同様に構成されており、第 2 の測定部 2 1 2 b は、脳波信号処理装置 1 1 の測定部 1 1 2 と同様に構成されており、伝達時間導出部 2 1 3 は、脳波信号処理装置 1 1 の伝達時間導出部 1 1 3 を変形することによって得られる。

## 【 0 0 5 2 】

したがって、本実施形態では、脳波信号処理装置 1 1 とは機能が異なるブロックである第 1 の測定部 2 1 2 a と、伝達時間導出部 2 1 3 についてのみの説明し、その他のブロックに関する説明を商略する。

10

## 【 0 0 5 3 】

( 第 1 の測定部 2 1 2 a )

第 1 の測定部 2 1 2 a は、視覚野 3 0 のうち二相性刺激器具 7 0 により T M S を印加される箇所の近傍 ( 図 2 参照、特許請求の範囲における「第 1 の領域の近傍」 ) における脳波を測定する。なお、以下では、視覚野 3 0 のうち二相性刺激器具 7 0 により T M S を印加される箇所を単に T M S 印加箇所と称する。T M S 印加箇所は、特許請求の範囲に記載の「第 1 の領域」の一態様である。

## 【 0 0 5 4 】

本実施形態においては、T M S 印加箇所の近傍における脳波を測定するために、頭皮電極 C 3 に加えて、頭皮電極 O z が埋め込まれたキャップ部 9 1 を備えた T M S 用脳波電極キャップ 9 0 を用いる。

20

## 【 0 0 5 5 】

本実施形態において、頭皮電極 O z は、運動野 5 0 において脳波を表す電気信号を取得し、その電気信号を第 1 の測定部 2 1 2 a へ供給する。

## 【 0 0 5 6 】

第 1 の測定部 2 1 2 a は、頭皮電極 O z より供給された電気信号から、該電気信号が表す脳波を取得することによって、T M S 印加箇所の近傍における脳波を測定する。

## 【 0 0 5 7 】

( 伝達時間導出部 2 1 3 )

伝達時間導出部 2 1 3 は、T M S 印加箇所からその近傍に位置する頭皮電極 O z に伝達されるのに要した時間である伝達時間  $T_{Oz}$  ( 第 1 の伝達時間 ) を、第 1 の測定部 2 1 2 a が測定した脳波である第 1 の脳波から導出し、かつ、刺激が T M S 印加箇所から運動野 5 0 に位置する頭皮電極 C 3 に伝達されるのに要した時間である伝達時間  $T_{C3}$  ( 第 2 の伝達時間 ) を、第 2 の測定部 2 1 2 b が測定した脳波である第 2 の脳波から導出し、伝達時間  $T_{C3}$  と伝達時間  $T_{Oz}$  との差分をとることにより、刺激が T M S 印加箇所の近傍 ( すなわち頭皮電極 O z の位置 ) から運動野 5 0 に配置された頭皮電極 C 3 に伝達されたのに要した時間である伝達時間  $T_{sub}$  を導出する。

30

## 【 0 0 5 8 】

以下に、本実施形態で採用している伝達時間  $T_{sub}$  の導出方法について、説明する。

## 【 0 0 5 9 】

伝達時間導出部 2 1 3 は、式 ( 3 ) に示すモルレのウェーブレット関数を用いて頭皮電極 O z を介して取得した第 1 の脳波をウェーブレット変換する。伝達時間導出部 2 1 3 は、式 ( 4 ) に示す第 1 の脳波の P L F のピーク値に対応する時間を伝達時間  $T_{Oz}$  とする。

40

## 【 0 0 6 0 】

【数 2】

$$w(t, f) = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-\frac{1}{2}} \exp(-t^2 / 2\sigma_t^2) \exp(i2\pi ft) \quad (3)$$

$$PLF(t, f, e_i) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp^{i\varphi(t, f, n, e_i)} \right| \quad (4)$$

【0061】

また、伝達時間導出部 213 は、上記モジュールのウェーブレット関数を用いて頭皮電極 C3 を介して取得した第 2 の脳波をウェーブレット変換する。伝達時間導出部 213 は、第 2 の脳波の PLF のピーク値に対応する時間を伝達時間  $T_{c3}$  とする。 10

【0062】

第 2 の脳波から伝達時間  $T_{c3}$  を得る処理は、第 1 の実施形態において説明した脳波から伝達時間  $T_{c3}$  を得る処理と同一である。

【0063】

そのうえで、伝達時間導出部 213 は、伝達時間  $T_{c3}$  と伝達時間  $T_{oz}$  との差分を取ることによって、伝達時間  $T_{sub}$  を導出する。

【0064】

< 評価方法 M2 >

評価装置 2 が実施する評価方法 M2 について、図 6 を参照して説明する。図 6 に示すように、評価方法 M2 は、刺激付与工程 S201 と、第 1 の測定工程 S202a と、第 2 の測定工程 S202b と、伝達時間導出工程 S203 と、評価工程 S204 とを含む。なお、刺激付与工程 S201、第 1 の測定工程 S202a、第 2 の測定工程 S202b、および、伝達時間導出工程 S203 は、特許請求の範囲に記載の「第 1 の工程」の一例であり、評価工程 S204 は、特許請求の範囲に記載の「第 2 の工程」の一例である。 20

【0065】

刺激付与工程 S201、第 1 の測定工程 S202a、第 2 の測定工程 S202b、伝達時間導出工程 S203、および、評価工程 S204 の各々は、それぞれ、評価装置 2 の刺激付与部 211、第 1 の測定部 212a、第 2 の測定部 212b、伝達時間導出部 113、および、評価部 22 が実施する工程である。したがって、ここでは、評価方法 M2 の詳しい処理に関する説明を省略する。 30

【0066】

〔第 3 の実施形態〕

本発明の第 3 の実施形態に係るうつ病の評価方法 M3 について、図 7 を参照して説明する。以下において、第 1 の実施形態と同様に、うつ病の評価装置 1 のことを単に評価装置 1 と記載し、うつ病の評価方法 M3 のことを単に評価方法 M3 と記載する。

【0067】

図 7 は、第 1 の実施形態に係る神経・精神疾患の評価装置 1 を用いて実施する評価方法 M3 のフローチャートである。

【0068】

図 7 に示すように、評価方法 M3 は、ステップ S301 ~ S304 を含んでいる。 40

【0069】

ステップ S301 は、図 4 の (a) に示した評価方法 M1 の第 1 の工程であり、伝達時間  $T_{c3}$  を導出する。

【0070】

ステップ S302 は、ステップ S301 の後に実施するステップであり、被験者 P の脳に対して電気けいれん療法を施す工程であり、特許請求の範囲に記載の「第 3 の工程」の一例である。

【0071】

ステップ S303 は、ステップ S302 の後実施するステップであり、図 4 の (a) に示した評価方法 M1 の第 1 の工程であり、伝達時間  $T_{c3}$  を導出する。ステップ S30 50

3 は、特許請求の範囲に記載の「第 4 の工程」の一例である。

【0072】

ステップ S 3 0 4 は、ステップ S 3 0 3 の後に実施するステップであり、ステップ S 3 0 1 において導出した伝達時間  $T_{c3}$ 、および、ステップ S 3 0 3 において導出した伝達時間  $T_{c3}$  に基づいて、被験者 P のうつ病の程度を評価する工程である。ステップ S 3 0 4 は、特許請求の範囲に記載の「第 5 の工程」の一例である。

【0073】

以上のように、評価方法 M 3 は、電気けいれん療法の前後においてうつ病の程度の評価を行う。

【0074】

なお、本実施形態では、ステップ S 3 0 1 , S 3 0 3 において、図 4 の ( a ) に示した評価方法 M 1 の第 1 の工程を実施するものとして説明した。しかし、これらの各ステップで実施する第 1 の工程の代わりに、図 6 に示した評価方法 M 2 の第 1 の工程を採用することもできる。

【0075】

〔第 4 の実施形態〕

神経・精神疾患の評価装置 1 の各ブロックは、集積回路 ( I C チップ ) 等に形成された論理回路 ( ハードウェア ) によって実現してもよいし、ソフトウェアによって実現してもよい。後者の場合、神経・精神疾患の評価装置 1 を、図 8 に示すようなコンピュータ ( 電子計算機 ) を用いて構成することができる。

【0076】

図 8 は、神経・精神疾患の評価装置 1 として利用可能なコンピュータ 9 1 0 の構成を例示したブロック図である。コンピュータ 9 1 0 は、バス 9 1 1 を介して互いに接続された演算装置 9 1 2 と、主記憶装置 9 1 3 と、補助記憶装置 9 1 4 と、入出力インターフェース 9 1 5 と、通信インターフェース 9 1 6 とを備えている。演算装置 9 1 2、主記憶装置 9 1 3、および補助記憶装置 9 1 4 は、それぞれ、例えばプロセッサ ( 例えば C P U : Central Processing Unit 等 )、R A M ( random access memory )、ハードディスクドライブであってもよい。入出力インターフェース 9 1 5 には、ユーザがコンピュータ 9 1 0 に各種情報を入力するための入力装置 9 2 0、および、コンピュータ 9 1 0 がユーザに各種情報を入力するための出力装置 9 3 0 が接続される。入力装置 9 2 0 および出力装置 9 3 0 は、コンピュータ 9 1 0 に内蔵されたものであってもよいし、コンピュータ 9 1 0 に接続された ( 外付けされた ) ものであってもよい。例えば、入力装置 9 2 0 は、キーボード、マウス、タッチセンサなどであってもよく、出力装置 9 3 0 は、ディスプレイ、プリンタ、スピーカなどであってもよい。また、タッチセンサとディスプレイとが一体化されたタッチパネルのような、入力装置 9 2 0 および出力装置 9 3 0 の双方の機能を有する装置を適用してもよい。そして、通信インターフェース 9 1 6 は、コンピュータ 9 1 0 が外部の装置と通信するためのインターフェースである。

【0077】

補助記憶装置 9 1 4 には、コンピュータ 9 1 0 を神経・精神疾患の評価装置 1 として動作させるための各種のプログラムが格納されている。そして、演算装置 9 1 2 は、補助記憶装置 9 1 4 に格納された上記プログラムを主記憶装置 9 1 3 上に展開して該プログラムに含まれる命令を実行することによって、コンピュータ 9 1 0 を、神経・精神疾患の評価装置 1 が備える各部として機能させる。なお、補助記憶装置 9 1 4 が備える、プログラム等の情報を記録する記録媒体は、コンピュータ読み取り可能な「一時的でない有形の媒体」であればよく、例えば、テープ、ディスク、カード、半導体メモリ、プログラマブル論理回路などであってもよい。また、記録媒体に記録されているプログラムを、主記憶装置 9 1 3 上に展開することなく実行可能なコンピュータであれば、主記憶装置 9 1 3 を省略してもよい。なお、上記各装置 ( 演算装置 9 1 2、主記憶装置 9 1 3、補助記憶装置 9 1 4、入出力インターフェース 9 1 5、通信インターフェース 9 1 6、入力装置 9 2 0、および出力装置 9 3 0 ) は、それぞれ 1 つであってもよいし、複数であってもよい。

10

20

30

40

50

## 【0078】

また、上記プログラムは、コンピュータ910の外部から取得してもよく、この場合、任意の伝送媒体（通信ネットワークや放送波等）を介して取得してもよい。そして、本発明は、上記プログラムが電子的な伝送によって具現化された、搬送波に埋め込まれたデータ信号の形態でも実現され得る。

## 【実施例】

## 【0079】

（被験者について）

被験者は、うつ病患者10名（27～77歳の男女各5名、平均年齢54.5歳）である。うつ病の診断は、精神科医が「精神障害の診断と統計マニュアル（第5版）」を規準に行った。精神科医は、各被験者のうつ病の重症度をMADRSにより評価した。このMADRSによる評価は、電気けいれん療法（ECT）の初めのセッションの1日前と、ECTの最終セッションの1日後に行った。精神科医は、MADRSのスコアを記録するためにそれぞれの被験者を診察した。さらに、ミニメンタルステート検査（MMSE）を用いて、認知症ではないことを確認した。

10

## 【0080】

被験者は、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、および/またはベンゾジアゼピンを投与された。実験期間中、抗うつ薬を変更した被験者はいなかったが、被験者1名は抗精神病薬の服用を変更し、被験者2名はベンゾジアゼピンを変更した。被験者のうち8名はECTを未経験であったが、2人の被験者はECT経験済であった。

20

## 【0081】

なお、すべての被験者は実験の参加前に書面によるインフォームドコンセントを提出した。また、本実験は、筑波大学附属病院の倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言に従って行われた。

## 【0082】

（電気けいれん療法の手順）

短パルス、定電流、方形波のECTを双電極配置にて週2～3回行った（Thymatron System IV、Somatics社製を使用、ThymatronはSomatics社の登録商標）。half-age法を用いて第1セッションのエネルギー強度を決定し、その後はセッションごとに10～20%強度を上げ、十分にけいれんを誘引した。1人の被験者は100%の強度でもけいれんを誘引することができなかつたため、第2セッションから第6セッションでは、サインウェーブ装置（CS-1、酒井医療機器製）を用いて110～120Vで7秒間のECTを行った。

30

## 【0083】

麻酔にはサイアミラルを用い、筋弛緩のためにスクシニルコリンを投与した。過度の高血圧を防ぐためにニカルジピンを投与した。ECTのセッションの回数は、症状の程度またはECTに対する反応に応じて、被験者ごとに変更した。

## 【0084】

（経頭蓋磁気刺激）

ECT第1セッションの1日後および最終セッションの1日後に経頭蓋磁気刺激誘発脳波（TMS-EEG）を測定した。各被験者は、ECTの前後で2回の独立したセッション（視覚野-TMSコンディションおよび運動野-TMSコンディションに対応）を行った。コンディションの順序は、被験者間で平衡をとった。各セッションは、40回のTMSアプリケーション（すなわち、N=40）から構成した。

40

## 【0085】

被験者の脳の各部位に、2.5秒から6.5秒の範囲（0.5秒の段階的変化）の振動間隔で、単一パルス経頭蓋磁気刺激（TMS）を与えた。各セッションは3分間行った。TMSセッションは、薄暗い防電かつ防音の部屋において行われた。セッション中、被験者には椅子に掛け、顎を顎乗せ台にのせ、目を閉じた状態で、TMSによって発生する音を減衰させるために耳栓を装着した。

50

## 【 0 0 8 6 】

T M Sには、二相性刺激器具 7 0 ( Magstim Rapid、M R S 1 0 0 0 / 5 0、Magstim社製、MagstimはMagstim社の登録商標 ) に接続された 7 0 m m のリング直径の 8 の字コイルを用いた。各セッションを通じてコイル位置および向きを維持するために、カメラスタンドのフレキシブルアームを使用した。T M Sの強度は 0 . 7 9 テスラとした。この強度は、これまでの研究において全被験者によって示された運動閾値の平均値の 9 5 % に近いものであった。

## 【 0 0 8 7 】

T M Sを視覚野にあてる際には、ハンドルを上向きにすることでT M Sのコイルを後頭部の電極 ( 国際 1 0 - 2 0 法の電極配置法に基づく O z 電極の上 ) にかざすようにした。一方、T M Sを運動野にあてる際には、ハンドルを中央左のエリア ( 国際 1 0 - 2 0 法の電極配置法に基づく C 3 電極の上 ) にかざし、4 5 ° 後外側を指すようにすることでT M Sのコイルを頭皮に沿ってかざした。

10

## 【 0 0 8 8 】

( 脳波の記録 )

国際 1 0 - 2 0 法の電極配置法に基づいて 2 7 の頭皮電極 ( A g / A g C l ) が埋め込まれたT M S用脳波電極キャップを用い ( EASYCAP GmbH、EasyCap社製 )、連続した脳波 ( E E G ) を記録した。E E Gのデータは、脳波計 ( Brain Products社製 ) を用いて増幅および記録された。サンプリングレートは 1 0 0 0 H z であった。リファレンスの電極は、左右の乳様突起部に配置し、実質的に接続されていた。

20

## 【 0 0 8 9 】

これまでの研究より、T M Sによって誘発される P L F の変化は、C 3 電極から O z 電極へ遷移することが明らかになっているため、それぞれ左運動野および視覚野である C 3 電極および O z 電極に着目した。さらに、運動野 - T M S コンディションおよび視覚野 - T M S コンディションにおいて、運動野および視覚野付近を刺激した。このように、本実験は、運動野と視覚野との同期、および運動野から視覚野への情報伝達または視覚野から運動野への情報伝達のみを試験したものである。

## 【 0 0 9 0 】

( E E G データの前処理 )

E E G データを 3 秒間の区分に分割した ( T M S の前の 1 秒間から T M S の後 2 秒間まで ) 。 T M S に関係するアーチファクトを減らすため、これまでの研究に従って、線形補間を用い、T M S 開始を規準として - 1 ミリ秒から 7 ミリ秒までの E E G データを除いた。E E G データに 0 . 1 ~ 3 0 H z の帯域フィルターをかけた。刺激開始の 1 0 0 ミリ秒前および 4 0 0 ミリ秒後の間において  $\pm 1 0 0 \mu V$  を超える電極振幅は、視覚によるアーチファクト ( すなわち目の動き ) の存在を示すとし、該当する試験は解析の対象から除いた。

30

## 【 0 0 9 1 】

( E E G 解析 )

E E G データは M A T L A B ( 登録商標 ) を用いて解析した。上述した式 ( 1 ) に示すモルレのウェーブレット関数  $w ( t , f 0 )$  を用いたウェーブレット解析によって、時間 - 周波數位相を算出した。

40

ここで、 $f$  は、以下の式 ( 5 ) によって示される。

## 【 0 0 9 2 】

【 数 3 】

$$\sigma_f = 1 / ( 2 \pi \sigma_t ) \quad ( 5 )$$

## 【 0 0 9 3 】

モルレのウェーブレット関数は、時間領域 (  $S D_t$  ) および周波数領域 (  $S D_f$  ) の両方において、その中心周波数  $f 0$  の周囲にガウシアン曲線を有している。使用したウェーブレットは、1 ~ 2 0 H z の範囲の  $f$  において ( 1 H z の段階的变化 )、一定の比率

50

( $f / f_0 = 5$ ) によって特徴付けられた。時間 - 周波數位相を、周波数帯域によってシート波 (4 ~ 7 Hz)、アルファ波 (8 ~ 12 Hz)、ベータ波 (13 ~ 20 Hz) の 3 つに分けた。

【0094】

ここで、TMSによって誘発された、各電極において0になる位相をPLFとした。PLFは、時刻(t)、周波数(f)電極( $e_i$ )を用いて上述した式(2)を用いて算出した。そのうえで、(1)図4に示した伝達時間導出工程S103を実施することにより、TMS印加箇所から頭皮電極C3までの伝達時間 $T_{C3}$ と、(2)図6に示した伝達時間導出工程S203を実施することにより、TMS印加箇所から頭皮電極C3までの伝達時間 $T_{C3}$ と、TMS印加箇所から頭皮電極Ozまでの伝達時間 $T_{Oz}$ と、伝達時間 $T_{Oz}$ と伝達時間 $T_{C3}$ との差分である伝達時間 $T_{sub}$ とを導出した。

10

【0095】

(伝達時間とMADRSとの相関関係)

図6に示した伝達時間導出工程S203を実施することにより導出した伝達時間 $T_{sub}$ と、MADRSとの相関関係を図9に示す。これは、第2の実施形態に係る評価装置2および評価方法M2を用いて得られた相関関係である。

【0096】

また、これらの実施例に対する比較例として、特許文献1に記載の評価装置および評価方法を用いて得られたPLVと、MADRSとの相関関係を図10に示す。

【0097】

図9および図10を参照すれば、伝達時間 $T_{sub}$ とMADRSとの相関関係は、PLVとMADRSとの相関関係の場合と同様に、よい相関が見られた。

20

【0098】

[まとめ]

以上から明らかのように、本発明は以下を包含するものである。

【0099】

本発明の一態様に係る脳波信号処理装置(11, 21)は、被験者の脳の第1の領域に電磁気的な刺激を付与する刺激付与部(111, 211)と、上記第1の領域とは異なる上記脳の第2の領域における脳波を測定する測定部(112, 第2の測定部212b)と、上記刺激が上記第2の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間(伝達時間 $T_{C3}$ )を、上記測定部(112, 第2の測定部212b)が測定した脳波から導出する伝達時間導出部(113, 213)と、を備えている。

30

【0100】

上記の構成によれば、脳波信号処理装置は、上記脳波から上記伝達時間を導出するので、神経・精神疾患(例えばうつ病)の複数の患者の上記脳波から上記伝達時間を導出することによって、上記伝達時間と、複数の患者の神経・精神疾患の重症度との相関関係を得ることができる。その結果、本願の発明者らは、神経・精神疾患の重症度が高い患者においては、上記伝達時間が長くなる傾向にあることを見出した。

【0101】

また、本願の発明者らは、(1)上記伝達時間と、複数の患者の神経・精神疾患の重症度との相関関係(例えばMADRS)と、(2)特許文献1に記載の脳波信号処理装置により得られたPLV(Phase Locking Values)と、複数の患者の神経・精神疾患の重症度との相関関係と、について研究を進めた。その結果、神経・精神疾患の重症度が高い患者においてPLVが低下することの一因は、上記伝達時間が長くなることにあることを見出した。

40

【0102】

以上のように、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置は、脳波の態様と、神経・精神疾患の重症度との間に存在するメカニズムの解明を助け得る。

【0103】

また、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置において、上記伝達時間導出部(113

50

、213)は、式(1)に示すモルレのウェーブレット関数を用いて上記脳波をウェーブレット変換し、式(2)に示すフェイズロッキング因子(PLF)のピーク値に対応する時間を上記伝達時間とすることが好ましい。

【0104】

【数4】

$$w(t, f) = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-\frac{1}{2}} \exp(-t^2/2\sigma_t^2) \exp(i2\pi ft) \quad (1)$$

$$PLF(t, f, e_i) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp^{i\varphi(t, f, n, e_i)} \right| \quad (2)$$

10

【0105】

上記の構成のように、伝達時間は、例えば、上記PLFのピーク値から算出することができる。

【0106】

また、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置(21)は、上記第1の領域の近傍における脳波を測定する第1の測定部(第1の測定部212a)を更に備え、上記第2の領域における脳波を測定する上記測定部を第2の測定部(第2の測定部212b)として、上記伝達時間導出部(213)は、上記刺激が上記第1の領域から上記近傍に伝達されるのに要した時間である第1の伝達時間(伝達時間 $T_{o_2}$ )を、上記第1の測定部(第1の測定部212a)が測定した脳波である第1の脳波から導出し、かつ、上記刺激が上記第1の領域から上記第2の領域に伝達されるのに要した時間であり、上記伝達時間である第2の伝達時間(伝達時間 $T_{c_3}$ )を、上記第2の測定部(第2の測定部212b)が測定した上記脳波である第2の脳波から導出し、上記第2の伝達時間と上記第1の伝達時間との差分をとることにより、上記刺激が上記近傍から上記第2の領域に伝達されたのに要した時間である伝達時間を導出することが好ましい。

20

【0107】

上記の構成によれば、本脳波信号処理装置は、第2の脳波に加えて第1の脳波を測定しておき、伝達時間導出部は、第2の伝達時間と第1の伝達時間との差分をとることにより伝達時間を導出するように構成されていてもよい。

【0108】

また、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置(2)において、上記伝達時間導出部(213)は、式(3)に示すモルレのウェーブレット関数を用いて上記第1の脳波をウェーブレット変換し、式(4)に示すPLFのピーク値に対応する時間を上記第1の伝達時間とし、上記モルレのウェーブレット関数を用いて上記第2の脳波をウェーブレット変換し、上記PLFのピーク値に対応する時間を上記第2の伝達時間とすることが好ましい。

30

【0109】

【数5】

$$w(t, f) = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-\frac{1}{2}} \exp(-t^2/2\sigma_t^2) \exp(i2\pi ft) \quad (3)$$

40

$$PLF(t, f, e_i) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp^{i\varphi(t, f, n, e_i)} \right| \quad (4)$$

【0110】

上記の構成のように、第1の伝達時間および第2の伝達時間は、例えば、上記PLFのピーク値から算出することができる。

【0111】

また、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置(11, 21)において、上記脳の神経系において、上記第1の領域は、上記第2の領域よりも上流側に位置することが好ましい。

【0112】

50

神経系には、情報を活動電位として伝達可能な方向がある。上記の構成によれば、第1の領域に付与した電磁気的な刺激は、第1の領域よりも下流側に位置する第2の領域に伝達される。したがって、本脳波信号処理装置は、上記刺激により誘発された脳波を容易に検出することができる。

【0113】

また、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置(11, 21)において、上記第1の領域は、視覚野であり、上記第2の領域は、運動野であることが好ましい。

【0114】

上記の構成によれば、上記刺激により誘発された脳波を確実に検出することができる。

【0115】

本発明の一態様における神経・精神疾患の評価装置(1, 2)は、本発明の何れか一態様に係る脳波信号処理装置(11, 21)と、上記伝達時間導出部(113, 213)が導出した上記伝達時間を参照し、刺激が上記第2の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間と神経・精神疾患の程度との相関関係に基づき、上記被験者の神経・精神疾患の程度を評価する評価部(12, 22)と、を備えている。

【0116】

上記の構成によれば、評価部は、本発明の何れか一態様に係る脳波信号処理装置を用いて得た、伝達時間と神経・精神疾患の程度との相関関係に基づき、上記被験者の神経・精神疾患の程度を自動的に評価する。したがって、本評価装置は、神経・精神疾患の重症度を自動的に評価可能な神経・精神疾患の評価装置である。

【0117】

本発明の一態様に係る脳波信号処理方法(M1, M2)は、被験者の脳の第1の領域に電磁気的な刺激を付与する刺激付与工程(S101, S201)と、上記第1の領域とは異なる上記脳の第2の領域における脳波を測定する測定工程(S103, S203a)と、上記刺激が上記第2の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間を、上記測定工程(S103, S203a)が測定した脳波から導出する伝達時間導出工程(S105, S205)と、を含んでいる。

【0118】

本発明の一態様に係る脳波信号処理方法は、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置と同様の効果を奏する。

【0119】

本発明の一態様に係る神経・精神疾患の評価方法(M1, M2)は、上述の脳波信号処理方法に従って、上記伝達時間を導出する第1の工程(S101, S103, S105およびS201, S203b, S205)と、上記伝達時間導出工程により導出された伝達時間を参照し、刺激が上記第2の領域に伝達されるのに要した時間である伝達時間と神経・精神疾患の程度との相関関係に基づき、上記被験者の神経・精神疾患の程度を評価する第2の工程(S107, S207)と、を含んでいる。

【0120】

上記の構成によれば、第2の工程は、伝達時間と神経・精神疾患の程度との相関関係に基づき、上記被験者の神経・精神疾患の程度を自動的に評価する。したがって、本評価方法は、神経・精神疾患の重症度を自動的に評価可能な神経・精神疾患の評価方法である。

【0121】

また、本発明の一態様に係る神経・精神疾患の評価方法(M3)は、上記第1の工程(S301)を実施した後、上記脳に対して電気けいれん療法を施す第3の工程(S303)と、上記第3の工程を実施した後、本発明の一態様に係る脳波信号処理方法に従って、上記伝達時間を導出する第4の工程(S305)と、上記第1の工程にて導出した伝達時間、及び、上記第4の工程にて導出した伝達時間に基づいて、上記被験者の神経・精神疾患の程度を評価する第5の工程(S307)と、を含んでいることが好ましい。

【0122】

上記の構成によれば、電気けいれん療法の前後に脳波信号処理方法を施すので、被験者

10

20

30

40

50



の神経・精神疾患に対する電気けいれん療法の効果を可視化することができる。

【0123】

また、本発明の一態様に係るプログラムは、本発明の一態様に係る脳波信号処理装置としてコンピュータを機能させるためのプログラムであって、上記伝達時間導出部としてコンピュータを機能させるためのプログラムである。

【0124】

また、本発明の一態様に係る記録媒体は、上記のプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体である。

【0125】

本発明の一態様に係る脳波信号処理装置は、コンピュータによって実現してもよく、この場合には、コンピュータを上記脳波信号処理装置が備える各部として動作させることにより、上記脳波信号処理装置をコンピュータにて実現させるプログラム、および、それを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体も、本発明の範疇に入る。なお、本発明の一態様に係る神経・精神疾患の評価装置についても同様である。

10

【0126】

〔参考形態〕

上述した第1の実施形態では、伝達時間導出部113は、測定部112が測定した脳波から、PLFを算出したうえで、PLFのピーク値に対応する時間を伝達時間 $T_{c3}$ とする。その結果、伝達時間 $T_{c3}$ とMADRSとの間には、よい相関が見られた。

【0127】

しかし、本発明の参考形態に係る脳波信号処理装置では、PLFのピーク値そのものを導出してよい。本願の発明者らは、PLFのピーク値と、MADRSとの間にもよい相関が見られることを見出した。したがって、うつ病の評価装置の評価部は、第1の実施形態にて説明した伝達時間 $T_{c3}$ や第2の実施形態にて説明した伝達時間 $T_{sub}$ の代わりに、PLFを用いてもよい。

20

【0128】

なお、PLFのピーク値の導出するための処理は、第1の実施形態において説明した通りである。

【0129】

なお、PLFのピーク値を導出する場合、脳波は、TMS印加箇所からある程度離れている領域において測定することが好ましい。すなわち、視覚野30よりも運動野50において脳波を測定することが好ましい。

30

【0130】

本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能である。すなわち、請求項に示した範囲で適宜変更した技術的手段を組み合わせ得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

【符号の説明】

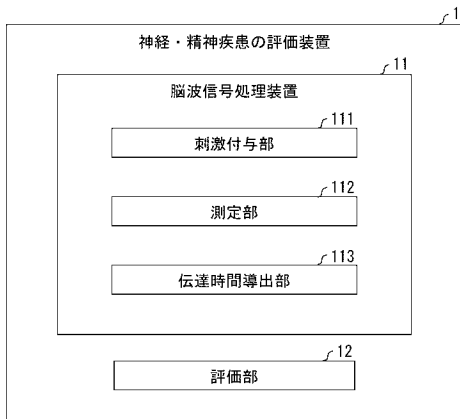
【0131】

- |         |              |    |
|---------|--------------|----|
| 1、2     | 神経・精神疾患の評価装置 |    |
| 11、21   | 脳波信号処理装置     | 40 |
| 12、22   | 評価部          |    |
| 30      | 視覚野          |    |
| 50      | 運動野          |    |
| 70      | 二相性刺激器具      |    |
| 71      | コイル部         |    |
| 90      | TMS用脳波電極キャップ |    |
| 91      | キャップ部        |    |
| 111、211 | 刺激付与部        |    |
| 112     | 測定部          |    |
| 113、214 | 伝達時間導出部      | 50 |

2 1 2 a 第 1 の 測 定 部  
2 1 2 b 第 2 の 測 定 部

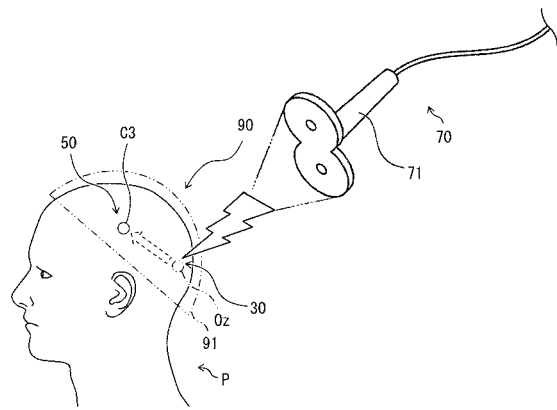
【 図 1 】

図 1



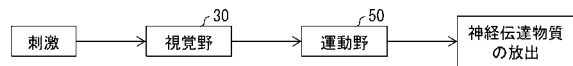
【 図 2 】

図 2



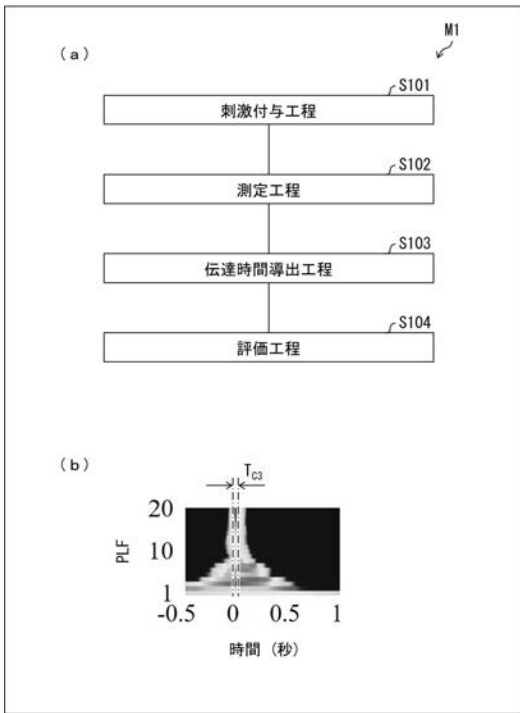
【 図 3 】

図 3



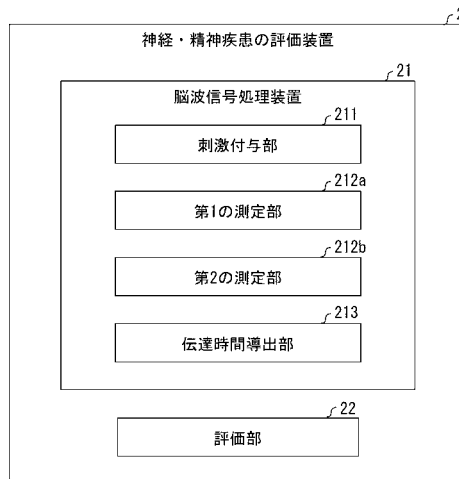
【 図 4 】

図 4



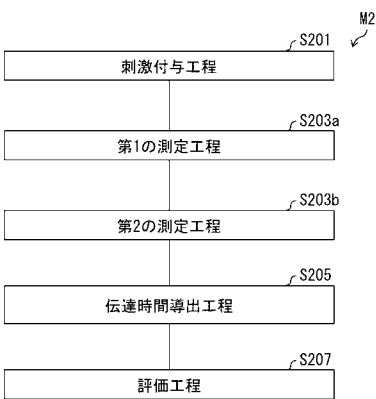
【 図 5 】

図 5



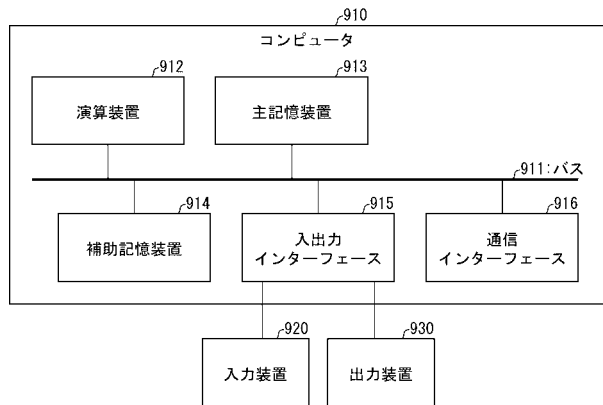
【 図 6 】

図 6



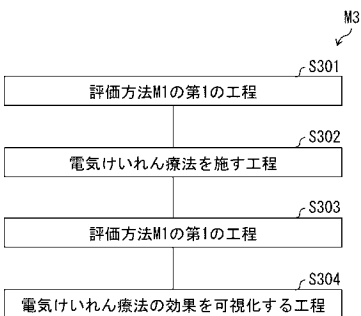
【 図 8 】

図 8



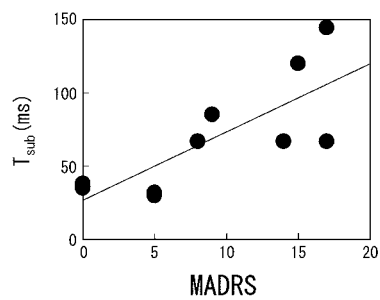
【 図 7 】

図 7



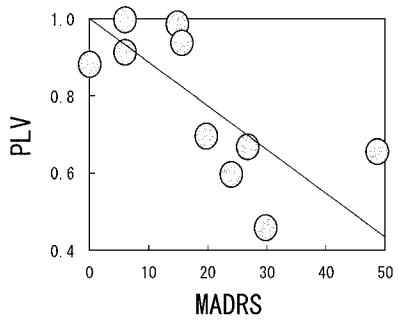
【 図 9 】

図 9



【 図 10 】

図 10



---

フロントページの続き

(72)発明者 宮内 英里

茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内

Fターム(参考) 4C127 AA03 CC06 DD03 GG05 GG16