

平成22年3月31日

研究種目：基盤研究(C)  
研究期間：2006～2008  
課題番号：18591610  
研究課題名(和文) 瞳孔の対光反射により頭蓋内圧を非侵襲的に評価する工学的解析方法の開発と臨床応用  
研究課題名(英文) Development of non-invasive method to evaluate intracranial pressure by using pupil's response to light  
研究代表者 上野 俊昭 (UENO TOSHIAKI)  
帝京大学・医学部・講師  
研究者番号：30398739

## 研究成果の概要：

瞳孔の対光反射をベッドサイドで測定できるシステムを開発した。本システムではリアルタイムで両眼同時測定が可能であり瞳孔反応の種々のパラメーターを解析することができる。これまでの測定データからは頭蓋内圧と瞳孔反応に相関があることが示唆された。今後、臨床現場で頭部外傷・脳卒中・脳腫瘍などの頭蓋内圧亢進を生じる可能性のある患者において、早期に頭蓋内圧亢進を捉えることが可能となり予後の改善に役立つことが期待される。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,700,000	0	1,700,000
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	510,000	3,910,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：(1) 脳・神経 (2) 計測工学 (3) 情報工学

## 1. 研究開始当初の背景

頭蓋内圧は脳神経外科領域における治療方針を決定する上で極めて重要な指標である。頭部外傷、脳出血、脳腫瘍などが原因で頭蓋内圧亢進が続くと2次的な不可逆脳損傷を引き起こすため、そのような状態に陥る前に積極的な治療を開始する必要がある。しかし、現在のところ頭蓋内圧を非侵襲的に正確かつ簡便に測定できる方法はない。頭蓋内圧をモニターするためには頭蓋内にカテーテルを挿入しなくてはならないため頭蓋内圧を持続的にモニターするのは重症な入院患者に限られる。例えば救急時には重症な患者であってもすぐにカテーテルを挿入して頭蓋内圧を測定するというわけにはいかない。そのかわり瞳孔径の観察が古くより必須の神経学的検査項目となっている。瞳孔径は副交感神経系（主として動眼神経）と交感神経系のバランスによって調節されている。副交感神経系が優位になると瞳孔は縮小する。一方、交感神経系優位になると瞳孔は拡大する。従って動眼神経や交感神経に影響を与える病態が頭蓋内に存在すれば、瞳孔径の異常として現れる。例えば、中脳レベルの神経機能に影響が出るまでに頭蓋内圧が上昇すれば、動眼神経の障害が起こり瞳孔径は拡大する。また古くから知られているように頭蓋内圧亢進時には光刺激に対する瞳孔反応（縮小）が鈍くなる。瞳孔径の観察は、医師や看護師の誰もがどこでも簡便に行える検査であり、臨床的有用性は高い。しかしながら、従来行

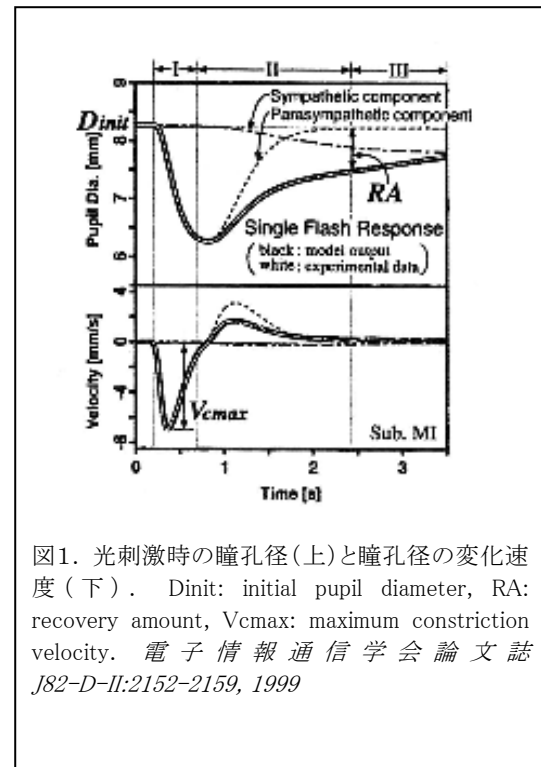


図1. 光刺激時の瞳孔径(上)と瞳孔径の変化速度(下). Dinit: initial pupil diameter, RA: recovery amount, Vcmax: maximum constriction velocity. 電子情報通信学会論文誌 J82-D-II:2152-2159, 1999

われているような検者が瞳孔径の変化を肉眼的に判断する方法では検者による差が大きく客観的な評価が困難である。さらに肉眼的には検出できない程度の瞳孔反応の変化が頭蓋内圧亢進初期に生じている可能性は高い。もし瞳孔反応の初期変化を客観的にかつ正確に捉えることができれば、これまでより早期に積極的治療を開始することが可能になり、2次的脳損傷を防いで後遺症の発生率や死亡率を低くすることが期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、光刺激に対する瞳孔径の変化（対光反射）を正確に測定できる装置を臨床応用して、頭蓋内圧を非侵襲的に推定することである。

光刺激に対する瞳孔径の変化を測定する工学的手法は、分担研究者を含めてこれまでいくつかのグループからの報告がある。ただ、瞳孔反応から自律神経系の評価を行うことが目的であり、脳神経外科領域における瞳孔反応解析の重要性に着目して、頭蓋内圧との関連を工学的手法により明らかにしようとした試みはほとんど見られない。その中で Taylor ら(J Neurosurg 98:205-213,2003)による「光刺激に対する瞳孔径の縮小速度が頭蓋内圧と関連がある」ことを定量的に示した報告は、さらに詳細な解析を目的とする本研究の妥当性の根拠となる。本研究は情報工学と臨床医学とを結ぶ橋渡し研究である点が大きな特色である。古くより臨床現場で行われてきた光刺激に対する瞳孔径の変化の評価を客観的かつ正確に行えるようにして、従来は見のがしていたと思われる瞳孔反応の初期変化の検出をベッドサイドで可能にする本研究の臨床的意義は極めて大きいと考える。

### 3. 研究の方法

連携研究者の研究室で開発した瞳孔解析装置（基本原理：眼球画像を CCD カメラで撮影し解像度 640x480 画素、濃度 256 階調のデジタル動画ファイルとして IEEE1394 インターフェースを介して画像処理用コンピュータに取り込まれる。眼球画像の濃度ヒストグラムは明確な谷を持つ双峰形になるため、谷の部分を濃度閾値として画像を 2 値化することにより瞳孔部を他の領域から分離できる。）をもとに臨床のベッドサイド

で使用可能となるように計測システムおよび解析ソフトウェアを開発する。

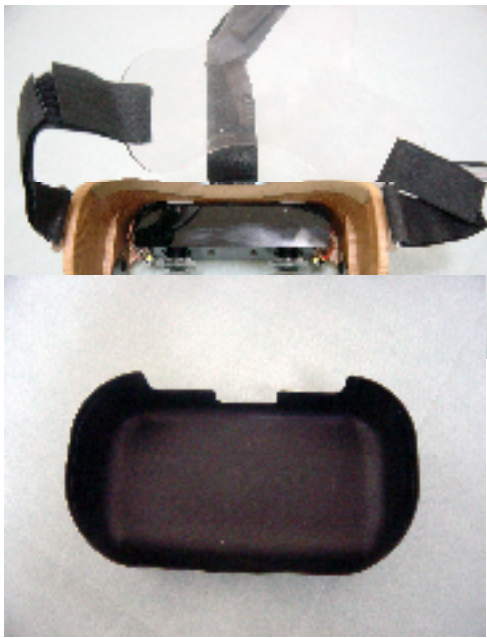
臨床的な瞳孔径変化の評価には両側瞳孔径の同時測定がきわめて重要であるので両側瞳孔の映像を合成してコンピュータに画像データとして取り込むシステムを開発しなくてはならない。

### 4. 研究成果

連携研究者のグループ（中部大学工学部平田研究室）がすでに開発している瞳孔径計測装置（瞳孔計）を用いて、健常者において光刺激に対する瞳孔径の変化を測定したが、ベッドサイドでの使用にはいくつかの問題点が明らかになり、ベッドサイドでも使用可能なシステムとするためには設計変更することが必要となった。

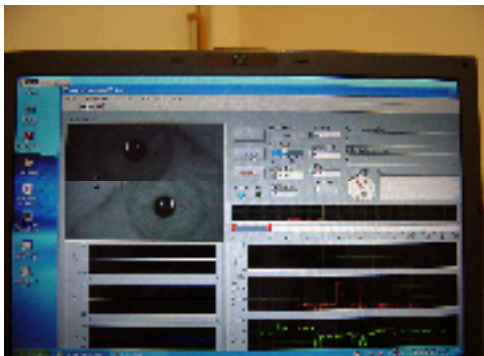
最初の課題は、測定に影響を及ぼす可能性のある周囲からの散乱光の遮蔽システムを構築することであった。重症患者のベッドサイドでも使用できるように、ゴーグルを使用することにした。これにより遮蔽が簡便になりさらにカメラの固定も容易になった。

次に、瞳孔計が病室間を容易に移動できかつ医療従事者の活動を妨げることのないように画像処理用コンピュータも含めて、瞳孔計測システム全体を再設計した。瞳孔径の測定はゴーグルに CCD カメラを内蔵させることによって行うことにした。CCD カメラからのビデオ信号を PC に取り込んで解析プログラム（LabVIEW）上で自動解析が行えるように専用プログラムを開発した。計測はすべて PC 上の LabVIEW で制御できるようにした。光



刺激はLEDから行い発光のタイミングはプログラムで制御されている。データはPC内部のHDDまたは外付けのHDDに動画情報として保存される。

さらにオフラインでの詳細な解析が可能と



なっている。これにより頭蓋内圧と相関があると思われる指標を抽出することが簡便になる。

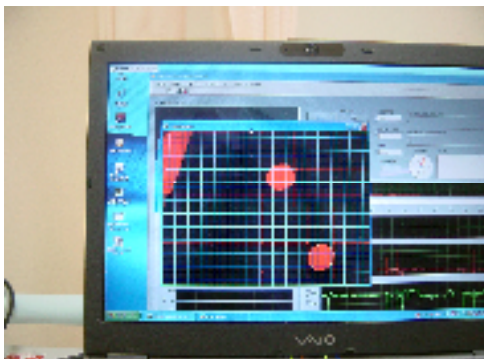
瞳孔計測システムの試作が完了したので当初の計画に沿って健常者での測定を開始したところ、ベッドサイド環境での測定ではデータへのノイズ混入（瞳孔径の自動認識システムの誤作動）のために安定した瞳孔反応の計測が困難であることが明らかになった。

そのため、まずその原因の究明を行った。眼球画像の濃度ヒストグラムは実験室でのデータにおいては明確な谷を持つ双峰形になるため、谷の部分を濃度閾値として画像を2値化することにより瞳孔部を他の領域から分離できる。しかしながら、ベッドサイド環境では周辺光の影響で必ずしも濃度ヒストグラムが明確な谷を持たないこともあることがノイズ混入の原因と推察された。濃度ヒストグラムの閾値を設定する部分を手動で設定できるようにLabVIEWでコンパイルされた解析ソフトウェアのプログラムを修正した。加えて瞳孔径を2方向で同時計測できる



ようにすることによってデータの連続性を高めるようにした。

ただオンラインでの解析には限界があることも明らかになったのでデータのオフライン解析を容易に行えるようにバイナリーからアスキーデータへの自動変換保存機能を追加した。これによりExcelなどの表計算ソフトウェアでの解析が可能となった。さらに周辺光の混入を最小限にするようにLEDおよびCCDを装着したゴーグルに遮光システムを加えた。以上のような修正を測定システムに加えることによって本研究で開発した瞳



孔計測システムを臨床応用することが可能となり、当初の研究予定に沿ったデータ取得を開始した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

上野 俊昭 (UENO TOSHIAKI)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：30398739

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

平田 豊 (HIRATA YUTAKA)

中部大学・工学部・教授

研究者番号：30329669