

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18300168  
 研究課題名（和文） 青と紫の発光ダイオードの吸光度差を利用した硬組織内血流パルスオキシメータの開発  
 研究課題名（英文） Development of a new pulse oximeter for the dental pulp blood by using the absorbance difference between blue and violet LEDs.

## 研究代表者

三輪 全三 (MIWA ZENZO)  
 東京医科歯科大学・歯学部附属病院・講師  
 研究者番号：30157705

研究成果の概要：電気歯髄診断法に変わって、歯の生死のみならず歯髄の健康状態をも診断できる非侵襲的で客観的な新しい透過型光電脈波法による診断装置を開発するために、抜去歯モデルおよび被験者の歯で光学的な基礎研究を行った。4波長の発光ダイオード(LED)を使用して測定した歯および歯髄血の透過光強度や歯髄脈波振幅の変化から、血液の定量測定や酸素飽和度測定などを予測でき患者の歯髄診断に応用できる可能性が示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	11,100,000	3,330,000	14,430,000

## 研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：透過型光電脈波法・発光ダイオード・歯髄血流測定・非侵襲的診断装置・酸素飽和度・ヘマトクリット・歯髄診断器

## 1. 研究開始当初の背景

臨床検査は患者にとって非侵襲的であり、術者にとっては客観的な結果が得られる方法でなければならない。とりわけ歯科臨床においては、エナメル質や象牙質のう蝕や亀裂、形成不全などを、また歯髄の生死や歯槽骨など歯周組織の健康状態を、非侵襲的で客観的に診断できれば理想的であるが、歯髄に限らず硬組織に囲まれた組織の病態の診断法は開発が進んでいない。小児歯科臨床では、乳歯や幼若永久歯の外傷に遭遇することが多く従

来から歯髄の生活反応を診断するために多くの診査法が試みられている。現在主流となっているのは電気歯髄診断法 (EPT: electric pulp testing) である。この方法は診査の際に患者に痛みや不快感を与えたり、また低年齢の患児では返答に客観性を欠くことがある。さらに、幼若永久歯のように神経が未熟な歯や、外傷歯などでは閾値が高いため刺激に反応しない場合がある。

近年、歯髄の血流の有無を非侵襲的、客観的に測定することで歯髄の生死を診断するレ

レーザードップラー血流測定法 (LDF: laser Doppler flowmetry) が考案されたが、LED と比べてレーザー光は歯の表面での散乱が大きいため歯周組織由来の脈波成分を混入しやすく普及していない。また、医科で使用される生体管理モニターとしてのパルスオキシメータ (酸素飽和度測定器) をそのまま歯に応用しようとした報告もあるが、これは本来軟組織 (指尖) を透過させて脈波測定するものであり、歯髄のような硬組織に囲まれた組織内の血流測定に適した光学的条件は根本的に異なると思われる。新たな取り組みが必要とされていた。しかるに、これまでに我々が乳歯や幼若永久歯を対象に行ってきた透過型光電脈波法 (TLP: transmitted light plethysmography) による歯髄診断法では、歯の生死を、歯髄血流の有無という観点から非侵襲的・客観的に診断することについてはほぼ可能となった。しかし、測定で得られた脈波振幅の大小が、何に由来するものか、また歯髄血流の病態がどのようなものであるのか、について検証を試みた研究はなされておらず、診断に応用できる臨床検査機器としての開発が遅れていた。

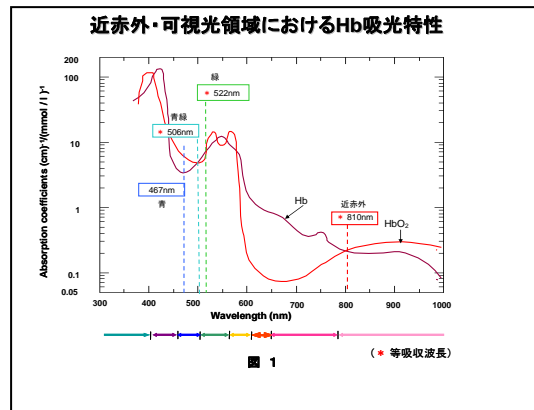
## 2. 研究の目的

このような背景を考慮しつつ、我々がこれまで進めてきた単波長 (525nm 緑) LED を用いた、脈波検出の有無のみから歯髄の生死を判定する歯髄脈波測定装置 (試作器) を、さらに発展させ、歯髄血流の血液量 (Hb 濃度) や酸素飽和度 ( $SO_2$ ) 等もチェアサイドで測定が可能な歯髄診断器の製品開発を目指すための基礎的研究として、歯 (歯質と歯髄血) の透過光強度に影響する要因を光学的に解明することである。ヘモグロビンの吸光スペクトル曲線において酸素化ヘモグロビン ( $HbO_2$ ) と脱酸素化ヘモグロビン (Hb) の交わる波長がいくつか存在する (図 1)。この波長 (等吸収波長) は酸素飽和度 ( $SO_2$ ) の影響を受けず、血液に対し常に一定の透過性を示すので、Hb の量 (血液量) を算出するのに適していると思われる。特に 506nm 青緑と 522nm 緑、810nm 近赤外などを利用して歯髄内血液の定量化を試みる。一方、交点以外の波長 (非等吸収波長) では Hb と  $HbO_2$  への吸光度に差があり、酸素飽和度 ( $SO_2$ ) の影響を受けるため、この非等吸収波長 467nm 青と等吸収波長 522nm 緑などを利用して血液の酸素飽和度 ( $SO_2$ ) の測定を試みる。

## 3. 研究の方法

### (1) 東京医科歯科大学における実験

4 波長 (396nm 紫、467nm 青、506nm 青緑、522nm 緑) の発光ダイオード (LED) が順次時間



差を持って発光する歯髄脈波測定装置 (オプトテクノ社特注) の製作を行った。396nm 紫の LED は高輝度のものでなく安定した特性が得られないため、途中より歯質を透過しやすい 810nm 近赤外に変更した。

LED 光は光ファイバーを介して口蓋側より入射し、唇側よりフォトダイオード (PD) へ導出し、得られた透過光の変化をオシロスコープにて観察し、同時に記録している指尖脈派との同期を確認した。本測定装置を用いて以下の基礎実験を行った。

### ① 歯周組織 (歯肉) の脈波混入に関する検証

ヒト上顎中切歯の歯肉縁をシリコン印象材で遮光し、光源から直接歯肉へ散乱する光の TLP への影響を DC 成分 (透過光強度)、AC 成分 (歯髄脈波成分) の変化を確認した。また歯肉へ散乱した光の影響について、モンテカルロシミュレーションによる理論モデルにて検証した。

### ② 歯髄血液のヘマトクリット $Hct_p$ の予測のための光伝搬の理論モデルの考案

象牙質-歯髄-象牙質の 3 層に簡略化した歯の光学モデルを仮定し全体の透過率と反射率から透過光減衰度 Optical Density (OD) を求めた。また、歯や歯髄腔の大きさ、光源波長を変化させたときの抜去歯光計測の実測値との比較や実体顕微鏡下の光の経路の観察を行った。

### ③ 歯髄血液の定量化への試み

522nm 緑と 810nm 近赤外の LED にて歯の光学モデルにより求めた OD と歯髄腔内ヘマトクリット  $Hct_p$  との関係より、ヒト上顎中切歯の  $Hct_p$  予測、歯髄血管体積率  $BV_F$  の予測を行った。

### ④ 酸素飽和度 ( $SO_2$ ) と透過光減衰度 (OD) の関係

血液の酸素化・脱酸素化のための循環回路を考案し、酸素飽和度 ( $SO_2$ ) を 40~100% に調整したブタ血液を抜去前歯髄腔内へ還流させ、各  $SO_2$  レベル血液における 4 波長の入射光強度  $V_0$  と透過光強度  $V_t$  を測定し、透過光減衰

度 Optical Density ( $OD = \ln(V_0 / V_t)$ ) を求め、酸素飽和度 ( $SO_2$ ) と透過光減衰度 ( $OD$ ) の関係を調べた。

なお、本研究は東京医科歯科大学倫理委員会において審査、承認済みである (承認番号 239)。

## (2) 東北大学大学院医工学研究科における実験

抜去歯にウシ血液モデルを用い透過・散乱光による Hb 検出に関わる光学系の基礎的検討を行った。また、抜去歯を赤の色素に染めたゼラチンに植立し、歯髄腔内には青の色素を注入し、歯の透過・散乱スペクトルが赤の色素のスペクトルに影響を受けるかどうか調べるために、それぞれのピーク波長である 526nm 緑、630nm 赤付近における歯の透過スペクトル強度変化で調べた。

## (3) 東北大学病院歯科医療センターにおける実験

緑色と赤外線レーザー光を用いて成人被験者の前歯部における生活歯と失活歯 (切歯部と歯頸部) の透過光強度を比較した。

## (4) M社との歯髄診断器の共同開発

非侵襲的歯髄診断器としての開発の流れは、緑色 LED 単波長と CdS 受光センサーを用いて被験者を暗室で測定するローテル社製の試作 (2001 年) から始まり、次いで 4 波長 LED (紫→赤、青、青緑、緑色) と PD を用い、送受光部をパルス化し明室においても外光の影響を受けることなく測定可能なオプトテクノ社製の基礎研究用脈波測定器の製作 (2006 年) を行ってきた。本研究プロジェクトの歯 (歯質と歯髄血) に関わる光学的基礎研究成果を製品開発に反映していく必要があり、適正な波長と透過光強度 (乳歯と永久歯の比較)、指尖脈波との同期確認、LED と PD を歯面に保持できてどの歯にも使用できる共通アダプターの考案を行った。

## 4. 研究成果

(1) 東京医科歯科大学における実験結果から  
① 印象材による歯肉遮光法では、印象材の有無による AC 成分の大きさには有意差が無く、また、モンテカルロシミュレーションにおいても歯肉を通して受光側へ到達した光子の割合は非常に小さく、歯周組織の血流が歯の透過光に及ぼす影響はほとんど無いことが示唆された。

② 透過光減衰度  $OD$  は、歯髄腔の大きさ、歯髄腔内ヘマトクリット  $Hct_p$ 、光源波長に影響を受けることが確認できた。光源波長 522nm の  $OD$  は、 $Hct_p$  が 10% より小さいとき  $Hct_p$  への感度が高く、ヒト歯髄脈波もこの領域で起こることが示唆された。実体顕微鏡による抜去歯水平断面の観察より、522nm における光の経路が明らかとなった。ヒト歯髄の脈波測定、

$Hct_p$  予測については、ヘモグロビンの吸光度の高い等吸収波長である 522nm 近辺が適していることが明らかとなった。

③ 522nm での歯の光学モデルの  $OD$  理論値を利用すると 810nm と比べて  $Hct_p$  を高い精度で予測することが可能であり、ヒト歯髄腔の  $Hct_p$  予測値は  $0.032 \pm 0.017$ 、血管体積率の予測値は  $0.141 \pm 0.079$  であった。(以上発表論文①より)

④ 抜去歯モデルにおける酸素飽和度 ( $SO_2$ ) の測定において、4 波長のうち等吸収波長 506nm, 522nm, 810nm では、各  $SO_2$  レベルで  $OD$  に差は出なかったが、非等吸収波長の 467nm では、各  $SO_2$  レベルで  $OD$  に差が確認された (図 2, 図 3)。(以上発表論文④より)

また、本研究で被験者における歯髄脈波測定においても 4 波長のうち等吸収波長である 506nm 青緑と 522nm 緑、810nm 近赤外の歯髄脈波振幅の相対的变化で、すべての被験者において同じパターンを示したのに対し、非等吸収波長の 467nm 青のみが人によって異なる変化を示したことから、3つの等吸収波長は歯髄血液の Hb 濃度を、非等吸収波長の 467nm 青では酸素飽和度 ( $SO_2$ ) を反映している可能性が示唆され、歯髄血液の酸素飽和度 ( $SO_2$ ) の測定システムを開発する上で重要な参考データとなる。

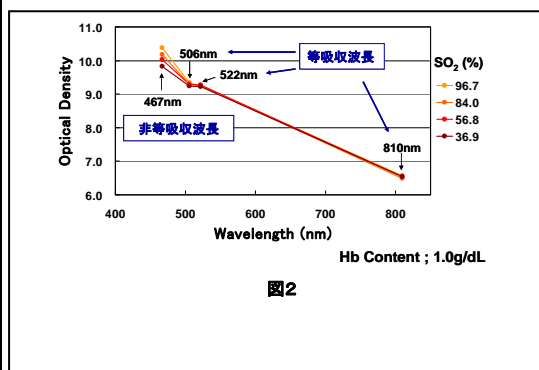


図2

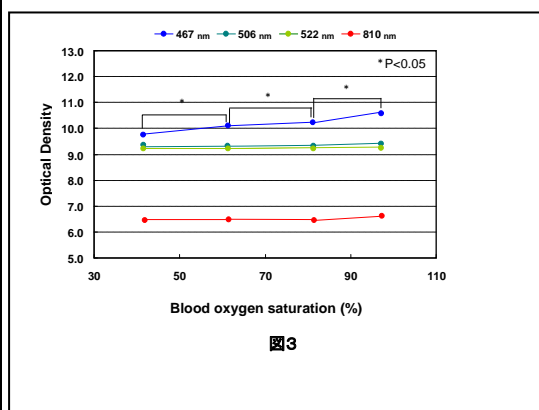


図3

(2) 東北大学工学部における実験結果から、  
①歯髄脈波測定法で基本的に使用している赤色レジンキャップは 500~600nm で透過光強度は低下するものの Hb 濃度変化検出には影響のないこと

②臼歯においては頬舌咬合面から光を入射し舌面で検出するとプローブも小型化でき、高感度で Hb 濃度変化が検出できること

③歯周組織モデル実験で、歯髄と歯肉の色を赤、青交互に変えても歯の透過スペクトル強度は変化しなかった。すなわち、歯髄腔内色素のスペクトルに、歯周組織色素のスペクトルが影響していないことから脈波測定の際に歯肉などの影響は小さいことが分かった。

(3) 東北大学歯科病院における成人被験者における実験結果は、生活歯と比較して失活歯では透過光強度そのものが有意に減少しており、緑色レーザーよりも近赤外レーザーの方が感度が大きいことを確認した。(脈波振幅と異なり、透過光強度のみの測定で対照歯と比較し、歯髄の生死診断ができるという可能性も示唆された。)

(4) 装置の改良： 現在、歯髄脈波測定用に単波長緑色 LED と高感度 PD、光量自動調節回路を備えた臨床検査機器として製品開発を目的に M社と共同研究を行い、新たな試作器にて測定条件を検討している段階である。これまでは測定する歯の印象を取り、個歯アダプターをそのつど製作しているが、新たにノギス型やクリップ型などのような、どの歯でも測定可能な共通アダプターの開発を急ぎ、迅速に診断結果を提供できるようにする必要がある。本研究で歯の生死を診断することはかなりの精度で可能となり製品開発は手の届くところまで来たが、Hb 濃度や酸素飽和度 (SO<sub>2</sub>) 等を指標として血液循環や代謝能力の観点から歯髄の健康度を診断できる次世代器の製品開発には、なおいっそうの基礎的研究を積み理論的な裏付けを確立していく必要があると思われる。

本研究で得られた成果の一部について、2006年6月21日に PTC 特許出願を行い 2007年6月28日に公開され、現在は国内特許に移行して審査請求中である。本学知財本部の要請もあって、「イノベーションジャパン」や「産学官技術交流フェア」に出展、説明会等をする機会を得、また大学の「シーズ集 (国内外版)」あるいは広報誌「ライフサイエンス」にて大学で生まれた新技術として産業界に広報された結果、M社との共同開発を進めることが決定しており、現在、臨床用歯髄診断器としての試作器を改良中である。

## 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 5 件)

- ① Kakino S., Takagi Y., Takatani S., Absolute transmitted light plethysmography for assessment of dental pulp vitality through quantification of pulp chamber hematocrit by a three-layer model. *Journal of Biomedical Optics*, 13(5), 054023:1-17, 2008. (査読あり)
- ② 三輪全三, 柿野聡子, 高木裕三. 発光ダイオードを応用した新しい歯科臨床検査機器の開発 日本歯科医学会雑誌 27: 45-49, 2008. (査読あり)
- ③ Yokoyama E., Kakino S., Matsuura Y., Raman imaging of carious using a hollow optical fiber probe. *Applied Optics*, 47:4227-4230, 2008. (査読あり)
- ④ Kakino S., A new multi-wavelength optical-plethysmograph for quantitative determination of pulpal hemoglobin content and oxygen level using green and near-infrared LEDs. *Proceedings of SPIE2007 (The Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers.) Lasers in Dentistry XIII*. 642508-1~9, 2007. (査読あり)
- ⑤ 柿野聡子, LED透過光を用いた歯髄血流の定量的診断、第5回光・エレクトロニクス・情報通信と高齢化社会の医療・健康技術を考える会論文集—歯科医療における光エレクトロニクスの進展—、5:13-20, 2006. (査読無)

[学会発表] (計 15 件)

- ① 柿野聡子, 透過型光電脈波法による小児期外傷歯の診断、第2回光・量子デバイス研究会、2009. 2. 14. 和光市。
- ② Ikawa M., Measurement of the transmitted-light through human upper incisors. *The 3rd International Symposium for Interface Oral Health Science in Sendai*, 2009. 1. 16. Sendai.
- ③ Ikawa M., Analysis of the transmitted-light through the human teeth in vivo. *JADR*, 2008. 10. 30. Nagoya.
- ④ Kakino S., Miwa Z., Miyashin M., Takagi Y., Matsuura Y., Matoba K., Optical non-invasive recordings of pulpal blood flow in the traumatized teeth using transmitted-light plethysmography. *The 4th Sino-Japanese Conference on Stomatology*, 2008. 9. 30. Xi-an.

- ⑤ Kakino S., Miwa Z., Takagi Y., Matsuura Y., Kazunari M., Development of clinical transmitted-light plethysmography system for non-invasive pulpal diagnosis. 6th Association of Asia Pediatric Dentistry, 2008. 7. 12. Kuala Lumpur.
- ⑥ 太田葵, 柿野聡子, 三輪全三, 高木裕三, 松浦祐司: 歯髄脈波検出光学系の基礎的検討. 第 28 回レーザー学会, 2008. 1. 31. 名古屋.
- ⑦ Miwa Z., Kakino S., Motegi M., Ikawa M., Takagi Y., Investigation of pulpal blood flow in replanted teeth by TLP. The 21th Congress of International Association of Pediatric Dentistry, 2007. 6. 16. Hong Kong.
- ⑧ 柿野聡子: 透過型光電脈波法の歯髄診断への応用. レーザー学会東北・北海道支部講演会, 2007. 2. 9. 仙台.
- ⑨ Kakino S., Miwa Z., Takagi Y., Kirimoto A., Ohuchi K., Takatani S., A new multi-wavelength optical plethysmograph for quantitative determination of pulpal hemoglobin content and oxygen level using green and near-infrared LEDs. Photonics West 2007, Biomedical Optics, Lasers in Dentistry XIII, 2007. 1. 21. California
- ⑩ Miwa Z., Kakino S., Kirimoto A., Takagi Y., Ohuchi K., Takatani S., A new device for transmitted-light plethysmography of dental pulp applicable in a bright room. The 5th Conference of Pediatric Dentistry Association of Asia, 2006. 6. 23. Kaohsiung.
- ⑪ Kakino S., Miwa Z., Kirimoto A., Takagi Y., Ohuchi K., Takatani S., Analysis of light-transmission property of the human central incisors; Optical non-invasive method for dental diagnosis. The 5th Conference of Pediatric Dentistry Association of Asia, 2006. 6. 23. Kaohsiung.
- ⑫ 柿野聡子: 透過型光脈波法を用いた歯髄血流測定. 次世代バイオメディカルレーザー応用技術調査専門委員会, 2006. 12. 7. 東京.
- ⑬ 三輪全三: 歯科医療における光エレクトロニクス. 第 5 回 光・エレクトロニクス・情報通信と高齢社会の医療・健康技術を考える研究会, 2006. 11. 11. 東京.

- ⑭ 柿野聡子, 三輪全三, 高木裕三, 桐本明子, 大内克洋, 高谷節雄: LED透過光を用いた歯髄血流の定量的診断. 第 5 回 光・エレクトロニクス・情報通信と高齢社会の医療・健康技術を考える研究会, 2006. 11. 11. 東京.
- ⑮ 柿野聡子, 三輪全三, 高木裕三, 姫野彰子, 大内克洋, 高谷節雄: 光学的非侵襲歯髄 Viability 診断方法の開発 — ヒト抜去上顎中切歯の透過光特性 —. 第 45 回日本生体医工学会, 2006. 5. 16. 福岡.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

- ① 東京医科歯科大学. (発明者: 三輪全三, 柿野聡子, 井川資英, 高谷節雄, 大内克洋, 星 英男, 高木裕三, 桐本明子) 「歯髄腔内血液測定方法、装置及び歯髄腔内血液測定用アダプタ」 国際出願 PCT/JP 特開 2007-167339, 2007 年 6 月 28 日.

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

アウトリーチ活動

- ① 三輪全三, 柿野聡子, 高木裕三, 桐本明子, 大内克洋, 高谷節雄. 簡便かつ非侵襲・定量診断が可能な歯髄脈波測定装置の開発. イノベーションジャパン 2006. 東京. 2006 年 9 月 13-15 日.
- ② 三輪全三, 柿野聡子, 高木裕三, 桐本明子, 大内克洋, 高谷節雄. 歯髄の簡便かつ非侵襲・定量診断が可能な新しい透過光脈波測定装置. 産学官技術交流フェア 2006. 東京 2006 年 10 月 11-13 日.
- ③ 三輪全三, 柿野聡子, 高木裕三, 桐本明子, 大内克洋, 高谷節雄. ライフサイエンスレポート (知財本部広報紙), 歯髄の簡便かつ非侵襲・定量診断が可能な新しい透過光脈波測定装置, 10:70-73, 2006.

シンポジウム主催

- ① 三輪全三, 高谷節雄, 高木裕三, 春名正光. 歯科医療における光エレクトロニクス. 第 5 回 光・エレクトロニクス・情報通信と高齢社会の医療・健康技術を考える研究会, 2006 年 11 月 11 日. 東京.

受賞

- ① 三輪全三. 日本歯科医学会総合的研究推進費, 「発光ダイオードを応用した歯科臨床検査機器 (歯髄診断器) の開発」,

日本歯科医学会, 2006年10月.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三輪 全三 (MIWA ZENZO) (2006~2008年度)  
東京医科歯科大学・歯学部附属病院・講師  
研究者番号: 30157705

(2) 研究分担者

高木 裕三 (TAKAGI YUZU) (2006~2008年度)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 10406267

井川 資英 (IKAWA MOTOHIDE) (2006~2008年度)  
東北大学・病院歯科医療センター・助教  
研究者番号: 80176065

松浦 祐司 (MATSUURA YUJI) (2007~2008年度)  
東北大学・大学院医工学研究科・教授  
研究者番号: 10241530

高谷 節男 (TAKATANI SETSUO) (2006年度)  
東京医科歯科大学・生体材料研究所・教授  
研究者番号: 40154786

大内 克洋 (OHUCHI KATSUHIRO) (2006年度)  
東京医科歯科大学・生体材料研究所・

助教

研究者番号: 20322084

(3) 連携研究者

柿野 聡子 (KAKINO SATOKO) (2008年度)  
東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員  
研究者番号: 30516307

大内 克洋 (OHUCHI KATSUHIRO) (2008年度)  
鈴鹿医療科学大学・臨床工学科・准教授  
研究者番号: 20322084

(4) 研究協力者

柿野 聡子 (KAKINO SATOKO) (2006~2007年度)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生

桐本 明子 (KIRIMOTO AKIKO) (2006年度)  
東京医科歯科大学・生体材料研究所・研究員

横山 江里子 (YOKOYAMA ERIKO) (2007年度)  
東北大学・大学院工学研究科・大学院生

太田 葵 (OHTA AOI) (2007年度)  
東北大学・工学部・学生

渡邊 智紀 (WATANABE TOMOKI) (2008年度)  
東北大学・工学部・学生