

平成21年6月23日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19760278

研究課題名（和文） 血流と色彩の画像計測による皮膚腫瘍診断システムの開発

研究課題名（英文） Development of the diagnostic system for the skin cancer based on imaging of blood flow and skin color

研究代表者

横井 直倫（YOKOI NAOMICHI）

旭川工業高等専門学校・機械システム工学科・准教授

研究者番号：60353223

研究成果の概要：

本研究では、生体に対して高い透過性を示す近赤外光を利用して皮膚表層から比較的深い位置の血流分布と酸素濃度分布を同時に高コントラストで可視化することにより、腫瘍の位置や大きさと共にそれが悪性か良性のどちらであるかを確実に特定できる皮膚腫瘍診断システムを開発した。さらに、本システムを利用してヒトの皮膚組織および皮膚ファントムを対象とした性能試験を実施することにより、その有効性を確認した。

交付額

（金額単位：円）

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 2,000,000 | 0       | 2,000,000 |
| 2008年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 総計     | 3,300,000 | 390,000 | 3,690,000 |

研究分野：光計測

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：計測工学, 血流計測, 腫瘍診断, 画像処理, スペックル

## 1. 研究開始当初の背景

従来、皮膚腫瘍の発見は医師の目視診断に頼るところが大きかったが、皮膚表層から2mm以上の比較的深い部分にある腫瘍の発見は極めて困難であった。従って、目視では見つけにくい腫瘍の位置や大きさとともに、それが悪性か良性のどちらであるかを確実に特定できる診断システムが開発できれば、悪性皮膚腫瘍の初期診断において有効な手段に成り得るものと思われる。

本研究代表者は、従来の研究成果を踏まえ、レーザースペックル法に基づく血流分布可

視化法と生体組織の色彩情報に基づく酸素濃度分布可視化法を融合させることで、皮膚腫瘍診断システムを構築できるとの着想に到った。本システムが実現できれば、広く内視鏡を併用した内臓粘膜の悪性腫瘍診断や眼底血流計測などに利用できると考えたことが、本研究の着手に到った動機である。

## 2. 研究の目的

本研究における皮膚腫瘍診断システムの開発では、「血流分布可視化法」と「酸素濃度分布可視化法」の2つをいかに高精度にな

おかつ効率良く実現できるかが大きな鍵を握る。従って、本研究は両者に主眼をおいて遂行された。

まず血流分布可視化法については、これまで主流であった数十枚のスペックル画像にわたる経時変化から血流速を統計解析する方法に対し、本研究代表者が以前から検討してきたスペックルのブレと血流速の間の比例関係に基づく可視化法を応用することで、リアルタイムな血流計測の実現を試みた。

さらに酸素濃度分布可視化法については、複数波長のレーザー光の照明により生ずるスペックルの分光反射率を計測し、これをもとに血中酸素濃度の変化を反映するヘモグロビン濃度変化をイメージングする手法を確立することを主な目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、皮膚腫瘍診断システムを開発するにあたり、研究過程を以下に示す5つの項目に分け、段階的に研究を遂行した。

- (1) スペックル画像を検出するための測定光学系の構成。
- (2) スペックル画像の空間差分に基づいた血流分布可視化ソフトの開発。
- (3) スペックルの分光反射率を利用した酸素濃度分布可視化ソフトの開発。
- (4) スペックルの画像検出からデータベース利用、解析、可視化に至る一連の計測過程を統合管理できるソフトの開発、および計測装置全体のシステム化。
- (5) ヒトの皮膚組織および皮膚ファントムを対象とした実験に基づく、本システムの有効性の確認。

### 4. 研究成果

ここでは、先に研究の方法で示した5項目に関する成果を併せて整理し、以下の4項目に研究成果として報告する。

#### (1) はじめに

皮膚腫瘍に伴う血液循環動態の変化の把握において、血流分布の情報は確かに有用ではあるがそれだけでは不十分であり、ヘモグロビン濃度ならびに酸素飽和度の情報が併せて求められる。このため、レーザースペックル法による血流計測と同時に、近赤外分光装置による酸素化・脱酸素化ヘモグロビン量の計測が不可欠である。本報告では2波長の近赤外レーザー光源とそれぞれの波長のスペックルパターンを同時に撮像する2系統の検出系を構成し、ヒトの手首の静脈と指についての測定を試みたので報告する。この方式は、フレームレートで撮影した一組のスペックル画像データから、散乱に基づく血流イメージングと吸収に基づくヘモグロビン濃度変化イメージングの両方を提供できる点が大きな特長である。

## (2) 血流イメージング

### ① 測定原理

図1に今回開発した診断システムの概略図を示す。近赤外域の波長780nmおよび830nmの2つの半導体レーザー(LD)光を測定部位に同時照射し、その散乱光による動的スペックルパターンを2系統の縮小結像系と上記2つの波長の干渉フィルターを介して各CCDカメラで同時撮影し、コンピュータ(PC)に転送して時系列画像データとして保存する。さらに、画像データは以下に示す処理により血流パラメータと後述のヘモグロビン濃度変化値の算出に使われる。なお、今回用いたCCDカメラはモノクロ8bit、352×240画素、画素径14μmのものである。

スペックル変動の統計的性質を利用することで、時系列画像から血流を解析することができる。これには種々の方式があるが、ここでは本研究代表者が考案した、スペックル変動がカメラの露光時間より遅い場合に有効な評価パラメータであるTCF(Temporal Contrast Factor)値

$$TCF = \frac{(I_{k,n} - I_{k,n+1})^2}{(I_{k,n} + I_{k,n+1})^2} \quad (A)$$

が利用できる。ここで $I_{k,n}$ は $n$ 番目のフレーム画像における画素 $k$ のスペックル光強度である。一方、スペックルの変動がカメラの露光時間より早い場合は、露光時間内でスペックル光強度変動が積分されコントラストが著しく低下するためTCF値が適用できなくなる。この状況ではTCF値を逆数化したITCF(Inversed Temporal Contrast Factor)値

$$ITCF = \frac{(I_{k,n} + I_{k,n+1})^2}{(I_{k,n} - I_{k,n+1})^2} \quad (B)$$

を用いる。いずれも適合するスペックル変動内で対象速度にほぼ比例した評価値を与える。

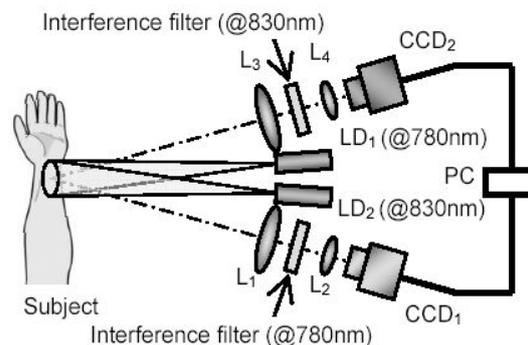


図1 皮膚腫瘍診断システムの概略図

### ② 2波長での測定例

次に、TCF値およびITCF値を利用して、ヒトの生体各部の血流イメージングを行った結果を示す。

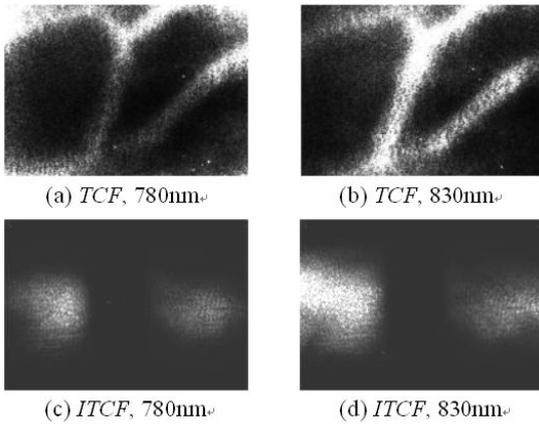


図2 手首静脈と指の血流イメージング例

まず図2の(a)と(b)に、波長780nmと830nmでのTCF値による手首の静脈流の血流イメージング結果を示す。TCF値を用いた理由は、静脈流によるスペックル変動がフレームレートに比べて低速であることが経験的に知られているためである。(a)、(b)のいずれも、静脈部分の血流が明確に可視化されていることがわかる。一方、(b)の830nmの方が(a)に比べて血管部分の輝度値が高いが、これは波長に依存した照射レーザー光の生体内部への侵達度の違いにより皮膚表層からの2段階の深さの血流情報が得られるために、波長により輝度値が異なると考えられる。さらに、図2の(c)と(d)に、中指の第2・第3指節を測定対象とし中間の第2関節を幅5mmのビニールテープで締付けた場合の、同じく2波長によるITCF値を利用した血流イメージング結果を示す。(c)と(d)のいずれも、左側の第3指節に比べて右側の第2指節の方が画像の輝度値が低く、締付けによる血流の低下を示している。なお、(c)と(d)の比較では、やはり(d)の830nmの方が(c)に比べて第2・第3指節の輝度値が高いことがわかる。以上の結果より、2波長のいずれを用いても血流イメージングが可能であり、しかも波長が大きい方がその感度が高いことが確認できた。

### (3) ヘモグロビン濃度変化イメージング

#### ① 測定原理

皮膚組織に対して測定した波長 $\lambda$ での反射率 $R(\lambda)$ から得られる吸光度 $OD$ は、修正Beer-Lambert則に基づき次式で表すことができる。すなわち、

$$\begin{aligned}
 -\log R(\lambda) &= OD \\
 &= \varepsilon_{oxy}(\lambda)C_{oxy}l + \varepsilon_{deoxy}(\lambda)C_{deoxy}l + OD_0(\lambda) + S(\lambda)
 \end{aligned}
 \tag{C}$$

ここで、 $\varepsilon$ は吸光係数で文献値に基づく既知を仮定し、 $C$ はヘモグロビン濃度、 $l$ は平均光路長、 $OD_0$ は他の色素による吸収、 $S$ は散乱による減衰を表す。また $oxy$ 、 $deoxy$ はそれぞれ酸素化、脱酸素化ヘモグロビンを意味する。

光トポグラフィ法の解析方式に倣い、生理的变化に伴うヘモグロビン濃度変化前後での吸光度差 $\Delta OD$ は、

$$\Delta OD = \varepsilon_{oxy} \Delta C_{oxy} l + \varepsilon_{deoxy} C_{deoxy} l
 \tag{D}$$

となる。ここで、ヘモグロビン変化量と比べ他の吸収や散乱による項の変化量、ならびに平均光路長の変化は無視できると仮定した。 $\Delta C$ は各濃度の変化量である。(D)式を2波長に関して記述し連立方程式を解くことで平均光路長 $l$ を含む酸化ヘモグロビン濃度変化 $\Delta C_{oxy}$ 、還元ヘモグロビン濃度変化 $\Delta C_{deoxy}$ を計算することができる。ただし、2波長の平均光路長をほぼ等しいと仮定している。以上より、全ヘモグロビンの濃度変化は、

$$\Delta C_{total} l = \Delta C_{oxy} l + \Delta C_{deoxy} l
 \tag{E}$$

となる。平均光路長を含んだままの評価量には議論の余地があるが、現時点では本スペックル法の枠組みの中で平均光路長を計測する妥当な手段がない。しかし、上式は実用的に有用なデータを提供できると考えている。

#### ② スペックルリダクション

本研究代表者は780nmと830nmのLD光源を同時照明し、血流イメージングのために取得したスペックル画像データをそのまま利用して、ヘモグロビン濃度分布をイメージングする方法を提案した。血流解析にはまさにスペックルが必要であるが、分光反射率分布の解析には明暗の斑点模様は逆に障害(雑音)となる。そこで時間変動特性を犠牲にして、一定時間の積分によるスペックルリダクションを行うことで反射率を算出する方法をとった。今回はフレームレートで撮影した30枚の画像から1秒ごとに血液濃度の変化を解析した。図3に反射率画像算出過程を示す。

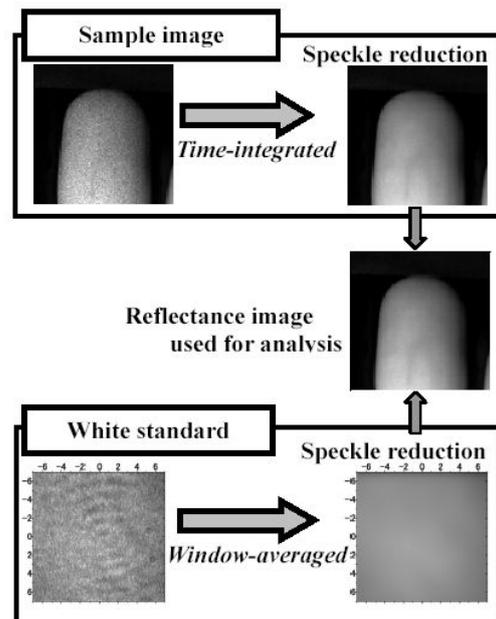


図3 反射率画像算出過程

上段では、スペックル光強度画像30フレームの平均化により対象画像のスペックル模様をほぼ低減している。一方、下段の白色標準板では画像データ内の移動平均処理によりスペックルを低減している。これらの比を取り、反射率画像を生成する。この過程で2系統の光学系のレーザー光源、光学部品、カメラの分光感度特性なども校正される。

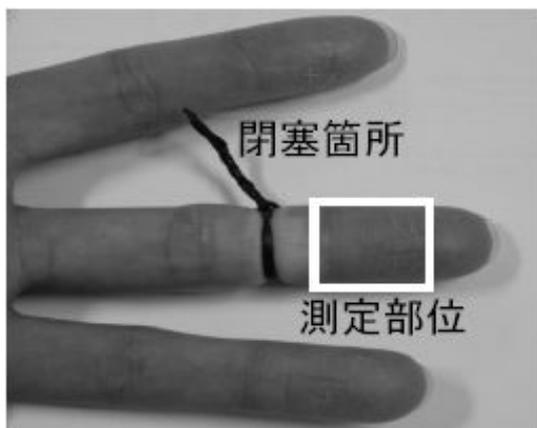


図4 閉塞箇所と測定部位

### ③ 測定例

測定は図1の光学系で行ったが、皮膚表面反射光を抑制するため偏光フィルターを挿入した。図4に示すようにヒト手の中指を測定対象とし、平常状態から次に指の第一関節と第二関節の中間部を閉塞して一定時間経過後、開放するという流れで計測を行った。図5に測定例を示す。濃度変化は平常時のデータを変化前データとして参照した。上段の全ヘモグロビン濃度変化量は閉塞後に増加し、開放直後にもまだその増加分が残っており、その後元の状態に戻っていることがわかる。上から2段目の還元ヘモグロビン濃度は閉塞後に顕著に増加し、開放直後も残留し、やがてもとの状態に戻る傾向にあり、全ヘモグロビン濃度の変化の主因であることが考察できる。一方、上から3段目の酸化ヘモグロビン濃度は還元ヘモグロビンとは逆に閉塞後に減少し、開放後やや回復するが測定中に十分元には戻っていないことがわかる。閉塞で酸化血液の流入が幾らか抑制され、還元血液の流出が明確に阻害された結果、全ヘモグロビン濃度はやや高い状態にあったことがわかる。最下段に血流をITCF画像(@830nm)で示す。血流は閉塞により低下し、開放後に回復していることが分かる。特に開放時の回復はヘモグロビン濃度に比べて応答が速く、変化のメカニズムの違いを明確に捕らえている。これは血液循環動態の解析に有用と考えられ、1回の時系列測定によるスペックル画像データから、ヘモグロビン濃度変化と血流を同時にイメージングできることは大きな利点といえる。

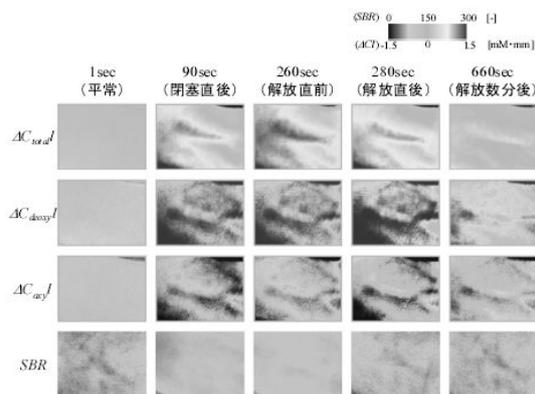


図5 ヒト中指閉塞に伴うヘモグロビン濃度変化及び血流 (ITCF) の測定画像

### (4) おわりに

本研究で開発した皮膚腫瘍診断システムを用いて、近赤外の2波長によるスペックルパターンを利用した血流と皮膚組織ヘモグロビン濃度変化の同時イメージングを行い、本システムの有効性を確認した。本システムにより得られた成果は、生理的な血液循環動態の解析の中で、血液循環の言わば“動態”と“状態”を同時に一つのデータから取得できることを意味し、応用上極めて意味があると考えられる。今後は、ヘモグロビン濃度変化の解析アルゴリズムをさらに発展させることにより、本システムの性能をさらに向上させたいと考えている。

### 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1件)

- ① Naomichi Yokoi and Yoshihisa Aizu, Motion imaging of objects in layers hidden by scattering media using low-coherence speckle interferometry, *Optics & Laser Technology*, 40, pp.52-57(2008), 査読あり.

[学会発表] (計17件)

- ① 横井直倫、バイオスペックル血流イメージングにおける画質改善、応用物理学会第56回応用物理学関係連合講演会、2009年3月31日、筑波大学(茨城県つくば市)
- ② 横井直倫、2波長レーザースペックルによる血流と血液濃度の同時イメージング、応用物理学会第56回応用物理学関係連合講演会、2009年3月31日、筑波大学(茨城県つくば市)
- ③ 横井直倫、近赤外スペックルパターンによる血流・血液濃度変化同時イメージング、第41回計測自動制御学会北海道支部学術講演会、2009年2月27日、北海道大学(北海道札幌市)
- ④ 横井直倫、近赤外スペックルパターンか

- らの皮下ヘモグロビン濃度変化解析、日本電気学会 光・量子デバイス研究会「フोटロニクス・バイオメディシン最前線：ここまでのレーザ医学・生物学 (IV)」、2009 年 2 月 13 日、理化学研究所 (埼玉県和光市)
- ⑤ 横井直倫、近赤外バイオスペックルを利用した血流イメージングにおける血流評価特性、日本機械学会バイオエンジニアリング部門第 21 回バイオエンジニアリング講演会、2009 年 1 月 24 日、札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)
- ⑥ 横井直倫、近赤外バイオスペックルを利用した皮下血液成分の相対濃度イメージング、第 44 回応用物理学会北海道支部/第 5 回日本光学会北海道支部合同学術講演会、2009 年 1 月 8 日、函館市勤労者総合福祉センター (北海道函館市)
- ⑦ 横井直倫、バイオスペックル血流イメージングにおける血流評価値の改善、2008 年度日本光学会年次学術講演会 (Optics & Photonics Japan 2008)、2008 年 11 月 6 日、つくば国際会議場 (茨城県つくば市)
- ⑧ 横井直倫、近赤外バイオスペックルを利用した血流イメージングにおける波長依存性、2008 年度日本光学会年次学術講演会 (Optics & Photonics Japan 2008)、2008 年 11 月 5 日、つくば国際会議場 (茨城県つくば市)
- ⑨ 横井直倫、近赤外バイオスペックルを用いた皮膚下血液成分の濃度変化イメージング、日本機械学会北海道支部第 47 回講演会、2008 年 9 月 27 日、釧路工業高等専門学校 (北海道釧路市)
- ⑩ 横井直倫、近赤外バイオスペックル血流イメージングにおける血流パラメータの考察、応用物理学会第 41 回光波センシング技術研究会、2008 年 6 月 10 日、東京理科大学 (東京都新宿区)
- ⑪ 横井直倫、近赤外バイオスペックルを利用した血流イメージングにおける血流評価値の検討、応用物理学会第 55 回応用物理学関係連合講演会、2008 年 3 月 27 日、日本大学理工学部 (千葉県船橋市)
- ⑫ 横井直倫、近赤外バイオスペックルを利用した血流イメージングにおけるスペックル特性の影響、応用物理学会第 55 回応用物理学関係連合講演会、2008 年 3 月 27 日、日本大学理工学部 (千葉県船橋市)
- ⑬ 横井直倫、バイオスペックルを利用した血流イメージングにおけるスペックルコントラストの効果、第 43 回応用物理学会北海道支部/第 4 回日本光学会北海道支部合同学術講演会、2008 年 1 月 11 日、北海道大学 (北海道札幌市)
- ⑭ 横井直倫、近赤外レーザースペックルを用いた血流イメージングと速度特性の検討、第 43 回応用物理学会北海道支部/第 4 回日本光学会北海道支部合同学術講演会、北海道大学 (北海道札幌市)
- ⑮ 横井直倫、近赤外 2 波長スペックルパターンからの血液濃度変化イメージング、2007 年度日本光学会年次学術講演会 (Optics & Photonics Japan 2007)、2007 年 11 月 26 日、大阪大学 (大阪府吹田市)
- ⑯ 横井直倫、近赤外レーザースペックルを利用した血流イメージング、日本機械学会北海道支部第 46 回講演会、2007 年 9 月 29 日、函館工業高等専門学校 (北海道函館市)
- ⑰ 横井直倫、近赤外バイオスペックルを利用した分光血流イメージング、応用物理学会第 39 回光波センシング技術研究会、2007 年 6 月 12 日、アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

横井 直倫 (YOKOI NAOMICHI)  
旭川工業高等専門学校・機械システム工学科・准教授  
研究者番号：60353223

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし