

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12685

研究課題名（和文）無侵襲血液成分モニタリングのための血中微粒子濃度の経皮光学計測技術の開発

研究課題名（英文）Development of transcutaneous optical measurement of blood particulate concentration for non-invasive monitoring of blood components

研究代表者

加藤 祐次（Kato, Yuji）

北海道大学・情報科学研究院・助教

研究者番号：50261582

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：提案する無侵襲計測における入射間距離が遠距離の場合に比べ短距離のときに脂質濃度計測感度が高くなること、ヘモグロビンの吸収が小さい長波長で感度が高いことについてシミュレーションならび実験的に明らかとした。そこで、脂質濃度計測感度が小さい短波長で脂質濃度に依存せず静脈深さ・直径を推定し、その推定値と長波長かつ近距離計測による実効減衰係数から脂質濃度の推定法を構築した。次に、毛細血管の脈動成分に対して光電式脈波計測の脂質濃度計測への適用可能性を検討した。その結果、計測部位と接触荷重が大きな変動要因であることが分かり、食後の脂質濃度変化に対する計測法としては改善が必要であることが課題となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、中性脂肪による吸収ではなく濁りによる散乱の変化に対する経皮光学計測法として申請者等が先駆けて提案した独自技術であり、申請者等のグループにより国内外で初めて提案されている。本申請課題の研究成果により、脂質濃度の定量評価に向けた基礎が構築された。このことは、動脈硬化性疾患のリスク要因として挙げられる食後高脂血症の日常的な検査・モニタリングが実現に向けた予防医学的な健康管理等の実現に向けて大きく寄与したと考える。

研究成果の概要（英文）：We have shown experimentally and simulationally that the sensitivity of the proposed non-invasive measurement is higher at shorter distances than at longer distances, and that the sensitivity is higher at longer wavelengths where the absorption of hemoglobin is smaller. Then, we developed a two-step estimation method of blood lipid levels. The first step is the estimation of the vein depth and diameter independent of blood lipid level at short wavelengths. The second step is the estimation of blood lipid level using the estimated depth and diameter of the vein with long wavelength and short-distance measurements. Next, the applicability of photoplethysmography wave measurement to lipid level measurement was examined for the pulsatile component of capillaries. As a result, it was found that the measurement position and sensor contact load were the major factors causing fluctuation, and it was necessary to improve the method for measuring postprandial changes in blood lipid levels.

研究分野：医用光学

キーワード：血中脂質濃度 血中成分分析 中性脂肪 無侵襲計測 後方散乱光 近赤外光

### 1. 研究開始当初の背景

血液検査は定期検診等において基礎的かつ重要な検査であり、種々の疾患の診断や健康状態を知る上で重要な役割を果たしている。一方、採血をせずに日常的に血液成分の検査・モニタリングができれば、各種疾患の予防や健康管理に大きく寄与すると考えられる。日常的にモニタリングできるウェアラブル機器としては光学式の脈波計等が実現され、大きく普及している。しかしながら、これらは血中ヘモグロビンの吸収特性を利用したものであり、ヘモグロビン以外の血液成分に関する無侵襲光学計測機器は、その難しさから申請者の知る限り充分普及している機器はない。

一方、冠動脈疾患や脳卒中などの動脈硬化性疾患は、悪性腫瘍と並んで主要な死因となっており、脂質異常症はその主要なリスクファクターである。その中で、最近注目されているリスクとして食後高脂血症が挙げられる。一般に食後は、一時的に中性脂肪濃度が高まり血液は濁り、その後代謝により濃度は低下して澄んでくる、しかし、代謝異常があれば血中中性脂肪の代謝が進まず、血液が濁る状態が継続する。このように食後高脂血症は、非空腹時に中性脂肪が高くなる症状で、心血管イベントの相対リスクは約3倍になると報告されている。従って、血中中性脂肪濃度の日常的なモニタリングは、医学的に動脈硬化性疾患の予防として重要になりつつある。このような脂肪濃度変化を、簡易に採血不要とする検査する方法は現存せず、日常的な検査や診療の一般的な普及は事実上困難である。従って、本研究による血中中性脂肪濃度の無侵襲光学検査法の新規開発は、工学的に独自の計測技術となり、医学的には新たな健康管理、診断法の創造に繋がるものと云える。

### 2. 研究の目的

光学計測法としては、計測対象物特有の赤外吸収スペクトルから赤外分光法を利用するのが一般的である。特に、生体内では生体透過性の高い近赤外光による吸収分光法が有力である。しかしながら、この濁りの主要因である中性脂肪については、近赤外波長領域では特有の吸収は生じないため、通常の吸光分光法の適用は困難である。本研究は、中性脂肪による吸収ではなく濁りによる散乱の変化に対する経皮光学計測法として申請者等が先駆けて提案した独自技術であり、申請者等のグループにより国内外で初めて提案されている。更に本研究により、動脈硬化性疾患のリスク要因として挙げられる食後高脂血症の日常的な検査・モニタリングが実現されれば、予防医学的な健康管理、治療薬選択による個別化医療への貢献及び疾患発症メカニズム解明による新診断法の確立など、医学的に新たな創造性を社会もたらすことになると考えられる。是非、本申請により本技術の確立と発展を世界に先駆けて進めていきたい。

計測法は人体どこでも計測できるよう後方散乱型の構成とし、検出器は光源からの距離を変えて複数配置する。このような配置により、距離に対する後方散乱光強度変化から求めた散乱係数を中性脂肪濃度に換算することが基本原理である。現在までの検討では、検出光の伝搬領域で脂肪濃度変化が空間的に一様に生じる前提としていた。しかしながら、生体内の動・静脈、毛細管の走行状態は、個人差はもちろん計測箇所によって大きく異なり、現状では医用検査・診断装置として開発の初期段階としかいえない。そこで本申請の研究期間にて、種々の血管モデルな生体モデルを主な対象として、計測技術の新たな構築を目指し、以下の方法・計画で遂行する。

### 3. 研究の方法

動・静脈や毛細血管の数値モデルに対して、網羅的にモンテカルロシミュレーションを実施し、血管走行状態による後方散乱光強度を理論的に求め、変動要因の評価を行う。この結果を踏まえ、血管走行状態に対して安定した計測ができるよう、血中脂肪成分を分離抽出する計測原理の構築および計測装置の最適化構成を検討した。

血管内と血管外はヘモグロビンの有無で、吸収の波長特性が大きく異なる。そのため、検出光の波長特性は血管走行状態に大きく依存する。一方、脂肪による散乱の波長依存性は小さい。従って、血中ヘモグロビン吸収の影響が大きい波長と小さい波長による多波長化により血管走行状態に応じた較正法について、実験及びシミュレーションにより検討を行った。更に、シミュレーション結果と併せ、血管走行状態の影響を除去した血中脂肪濃度の計測法を確立し、定量化を目指す。

静脈に比べ深部にある動脈については、一般的に後方散乱光の検出は難しい。しかしながら、毛細血管の脈動成分を抽出して計測する光電式脈波計測は動脈には有効であり、他の組織の影響を受けづらい。また、最近ではスマートフォンでも光電脈波の計測が可能であり、汎用性が高まっている。そこで、光電式容積脈波と脂肪濃度の関係を見出すことにより、スマートフォンによる血中中性脂肪濃度計測の可能性を検討した。

前述までの研究結果から得られた知見・技術を統合した計測システムにより、生体の静脈を模擬した実験ファントムを構築し、開発した計測システムの実験的評価を行った。

#### 4. 研究成果

静脈モデルとして静脈とその周囲の均一媒質からなる数値モデルを作成し、モンテカルロシミュレーションにより計測位置、光源波長、静脈深さ・直径の影響を検証した。計測位置については、光源に遠い位置での計測は静脈の影響を受けにくく、近い位置での計測は静脈の影響を大きく受けることが明らかとなった。波長と静脈深さ・直径については、脂質濃度が 0 mg/dL から 2000 mg/dL まで増えた場合の実効減衰係数の変化率をヘモグロビンによる吸収が大きい短波長 (600 nm) の場合と吸収が小さい長波長 (810 nm) の場合を検討した。600 nm では実効減衰係数は脂質濃度変化にはほとんど依存しないが静脈深さ・直径によって値が変化する。一方、810 nm では実効減衰係数は静脈深さ・直径以外に脂質濃度変化に大きく受けることが明らかとなった。以上により、脂質濃度計測には静脈と脂質濃度変化の影響を受ける長波長近距離計測が適切であることを確認した。しかし、静脈深さ・直径によって実効減衰係数が変化するため校正する必要がある。つまり、短波長かつ近・遠距離計測を行うことによって脂質濃度に依存せず静脈深さ・直径を推定することが可能となり、推定した静脈深さ・直径に対応した長波長近距離計測における実効減衰係数と脂質濃度の校正線を選択することで脂質濃度の推定法を Fig. 1 のように構築した。本手法の有効性をモンテカルロシミュレーションによって検証した。脂質濃度を任意に設定したときの推定結果との誤差を評価した。静脈が浅い位置にある場合は良い推定結果が得られているが、深い位置にある場合は誤差が大きく、そもそも推定ができない場合も存在した。この結果から本手法は浅い位置にある静脈に対してならば有効であることが明らかとなった。

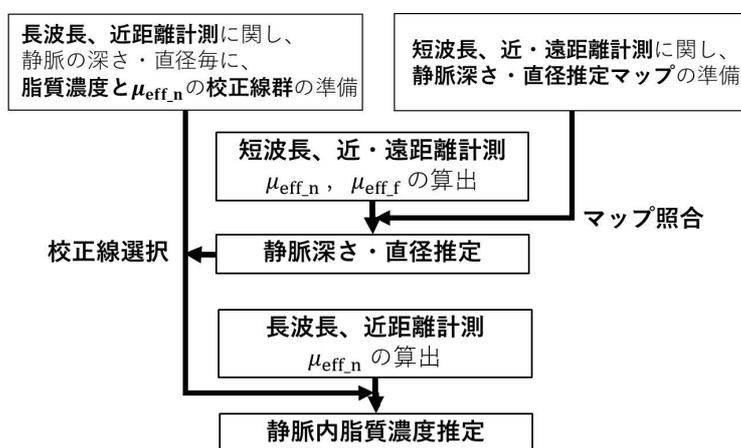


Fig.1 脂質濃度推定フロー

次に、毛細血管の脈動成分を抽出して計測する光電式脈波計測の脂質濃度計測に対する適用可能性を検討した。当初の予定のスマートフォンに加え自作の光電脈波計測モジュールを使用した。まず、脂質濃度は光電容積脈波の振幅の絶対値と相関があると考え、振幅の安定計測の条件について検討を行った。種々の検討の結果、計測部位と接触荷重が大きな変動要因であることがわかった。前腕、手掌、指先のうち指先の振幅が大きいことがわかった。また、センサと指先の接触荷重を変化させると大きく振幅が変化した。特に RGB のうち G (Green) の変動が大きいことが明らかとなった。次に食事前後の光電脈波の振幅値の変化の計測を行った。その結果、食後の脂質濃度変化に対して振幅は大きな変化を示さなかった。この原因は、指先とセンサの接触や信号処理法にあると考え、センサの設置条件の安定化や信号処理法の改善が必要であることが課題となった。

最後に、2 波長の LED と PD アレイからなる計測システムを用いて、生体の静脈を模擬した実験ファントムによる実験的検証を行った。検証はシミュレーションで明らかとなっている、入射間距離が遠距離の場合に比べ短距離のときに感度が高くなること、ヘモグロビンの吸収が小さい長波長で感度が高いことについて実験的に検証した。結果を Fig. 2,3 に示す。これらの結果、シミュレーションの結果同様、入射間距離が短距離かつ長波長の時に脂質濃度変化に対する計測した実効減衰係数の変化の傾き大きくことが明らかとなった。これにより、これにより計測システムの有効性を実験的に示した。

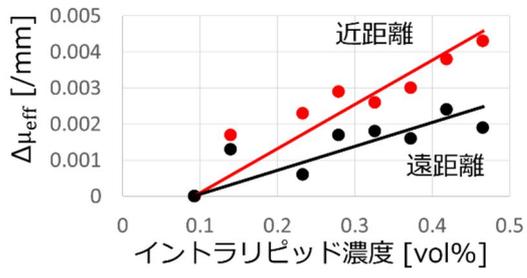


Fig.2 計測位置に対する脂質濃度計測感度

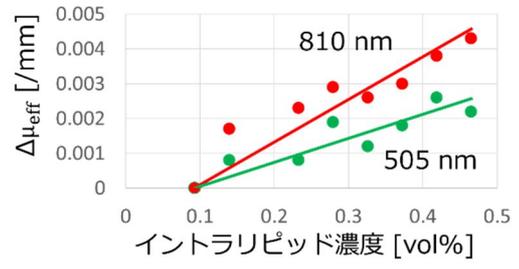


Fig.3 波長に対する脂質濃度計測感度

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nishida Kazuhiro, Kato Yuji, Kudo Nobuki, Shimizu Koichi	4. 巻 60
2. 論文標題 Simulation study for cross-sectional absorption distribution in turbid medium using spatially resolved backscattered light with lateral scanning and one-dimensional solution of nonlinear inverse problem	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 072008 ~ 072008
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/ac0cba	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 加藤祐次, 高見澤淳	4. 巻 49
2. 論文標題 後方散乱光による血中中性脂肪濃度の無侵襲計測技術の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 レーザー研究	6. 最初と最後の頁 506-510
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumura Kenta, Toda Sogo, Kato Yuji	4. 巻 8
2. 論文標題 RGB and Near-Infrared Light Reflectance/Transmittance Photoplethysmography for Measuring Heart Rate During Motion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE Access	6. 最初と最後の頁 80233 ~ 80242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/ACCESS.2020.2990438	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Koichi, Xian Sihan, Guo Jiekai	4. 巻 22
2. 論文標題 Reconstructing a Deblurred 3D Structure in a Turbid Medium from a Single Blurred 2D Image?For Near-Infrared Transillumination Imaging of a Human Body	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 5747 ~ 5747
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s22155747	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤祐次
2. 発表標題 近赤外光断層イメージングにおける光子毎の伝搬のばらつきを考慮した非線形逆問題解法
3. 学会等名 電子情報通信学会MEとバイオサイバネティクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 難波昂暉, 加藤祐次
2. 発表標題 無侵襲血中脂質濃度計測に向けた静脈径・深さ推定における周囲媒質の光学特性の影響
3. 学会等名 第 56 回 応用物理学会北海道支部 / 第 17 回 日本光学会北海道支部 合同学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松村健太, 任田崇吾, 加藤祐次
2. 発表標題 体動アーチファクトが波長および測定モードの異なる光電容積脈波に与える影響
3. 学会等名 電子情報通信学会MEとバイオサイバネティクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石山拓洋, 橋本守, 加藤祐次
2. 発表標題 静脈血中脂質濃度モニタリングのための近赤外後方散乱光を用いた 均一散乱媒質の簡便な光学定数推定法
3. 学会等名 令和4年度 電気・情報関係学会北海道支部連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河合 嶺, 加藤 祐次
2. 発表標題 レーザースピュクル法を用いた血中脂質濃度の無侵襲計測の基礎検討
3. 学会等名 第58回応用物理学会北海道支部 / 第19回日本光学会北海道支部合同学術講演会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	清水 孝一  (Shimizu Koichi)  (30125322)	早稲田大学・理工学術院 (情報生産システム研究科・センター)・教授 (任期付)   (32689)	
研究分担者	橋本 守  (Hashimoto Mamoru)  (70237949)	北海道大学・情報科学研究院・教授   (10101)	
研究分担者	松村 健太  (Matsumura Kenta)  (30510383)	富山大学・学術研究部医学系・講師   (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------