

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K20173

研究課題名（和文）カラー静止画像を用いた経皮ビリルビン測定システムの実用化に向けた臨床研究

研究課題名（英文）A clinical study for practical application of bilirubin measurement system using color pictures of newborns

研究代表者

香山 一憲 (KAYAMA, Kazunori)

日本大学・医学部・研究医員

研究者番号：50815404

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、カラー静止画像による経皮ビリルビン測定システムの実用化に向けた開発をすることであった。カラー画像にE=Median (B)/Median (G)の処理を適用した。在胎35週以上の新生児127例のカラー静止画像から新生児の皮膚のビリルビンを解析し、血清総ビリルビン濃度に相当する経皮ビリルビン値の相関アルゴリズムを開発した。それをもとにこのアルゴリズムを搭載した撮影カメラが完成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を用いることにより、（1）カラー写真撮影するのみで経皮ビリルビンをとらえられる、（2）皮膚への接触・圧迫が不要となり測定者間で測定値のばらつきが生じない、（3）画像の補正技術を用いるため、早産児のように皮膚の未熟性があっても人種による皮膚色の違いがあっても影響を受けない、（4）体に接触せずに測定できるため細菌の交差接触感染が生じないことが可能となる。これは、今までの経皮ビリルビン計の常識では考えられない世界で初めての画期的な技術である。測定される新生児にとっては写真撮影を受けるのみのため、究極の非侵襲のビリルビン測定である。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a practical system for measuring transcutaneous bilirubin using color pictures. The E=Median (B)/Median (G) process was applied to the color pictures. We analyzed neonatal transcutaneous bilirubin from color images of 127 neonates who were born more than 35 weeks of gestation at birth, and developed a correlation algorithm for transcutaneous bilirubin values, which correspond to serum total bilirubin concentrations. Based on this, a photography camera equipped with this algorithm was completed.

研究分野：新生児医学

キーワード：経皮ビリルビン カラー画像 血清総ビリルビン 相関アルゴリズム

1. 研究開始当初の背景

新生児黄疸(高ビリルビン血症)は、出生後の生理的現象で、全ての新生児に生じる。しかしながら、適切にスクリーニングされ、診断・治療が行われないと著明な高ビリルビン血症をきたす。その結果、ビリルビンによる神経毒性により、ビリルビン脳症(核黄疸)という脳性麻痺、難聴、眼球運動障害の重篤な神経学的後遺症を残す。それゆえ、この新生児高ビリルビン血症をいかに適切にモニタリングするかが世界中で研究されてきた。

高ビリルビン血症の診断のゴールドスタンダードは、血清総ビリルビン(Total serum bilirubin, TSB)である。しかし、TSBを測定するには採血が必要であり、新生児にとって痛みがあり侵襲を伴う。また、頻回に行うと貧血となるため、新生児科医としては採血の回数はできるだけ減らしモニタリングしたい。古くは児の皮膚の黄染度を視診で判断することも臨床現場でしばしば用いられていたが、正確性に欠け、重度の高ビリルビン血症を過大・過小評価する。生体内のビリルビンは、血管内と血管外での平衡状態を維持するように存在するため、皮膚や脂肪などの血管外組織にも分布する。そこで、皮膚を通して客観的に高ビリルビン血症を評価できる方法として、経皮ビリルビン計(Jaundice Meter, コニカミノルタ社、東京)が1980年に我が国で開発された。この経皮ビリルビン計が医療機器として承認され、正期産児を中心に高ビリルビン血症のモニタリング計として世界中の臨床現場で導入されている。

しかし、このJaundice Meterは体の一部に接触・圧迫し、皮膚から血流を除去する作業が必要であるため、(1)測定する体の部位によって測定値にばらつきがでる、(2)圧迫の程度により測定ができないことがあり、値に測定者間でばらつきが生じる、(3)皮膚の状態が正期産児と異なる早産児では誤値がでる、(4)メチシリン耐性黄色ぶどう球菌などの細菌の交差接触感染が生じる可能性があり、院内感染上、注意を要することを明らかにした。それゆえ、これからの新生児医療では皮膚と接触せずに測定できる経皮ビリルビン計が必要であると考えた。

2. 研究の目的

新生児の皮膚に接触せずに経皮ビリルビン測定するために、デジタルカメラやスマートフォンで気軽に撮影できる「カラー写真」に着目した。本研究の目的は、カラー静止画像による経皮ビリルビン測定システムの実用化に向けた開発をすること、カラー静止画像から新生児の皮膚のビリルビンを解析し、TSB濃度に相当する経皮ビリルビン値のアルゴリズムを作成し、その臨床研究を行うことであった。

3. 研究の方法

カラー静止画像による経皮ビリルビン測定システムの実用化開発

対象：在胎37週以上の新生児 9例

方法：様々な日齢の新生児の顔(前額部や頬部)、胸部、背部をカラー写真撮影(2000万画素と30万画素の解像度のデジタルカメラを使用)をする。カラーマップ像が、写真の画素数による違い、新生児の体の部位による違い、新生児のTSB濃度により違いがあるかを検討し、最適な解像度を決定する。また、同一新生児を24時間間隔で経時的に撮影し、黄疸の増強(TSB濃度の変化)とカラーマップ像の変化の関係性を調べる。なお、TSB濃度は、UBアナライザー(アローズ社、大阪)を用いて測定する。

カラー静止画像から新生児の皮膚のビリルビンを解析し、TSB濃度に相当する経皮ビリルビン値の関連アルゴリズムの作成

対象：在胎37週以上の新生児 100例

方法：得られた最適な解像度(同程度であれば、将来の実装を考えて低い解像度を使用する)および測定部位を用いて、TSB濃度に相当する経皮ビリルビン値の関連アルゴリズムを決め、そのカメラおよびコンピュータプログラムを作成する。既存のJaundice Meterの経皮ビリルビン値との比較も行う。

測定範囲：0.0~25.0 mg/dL、測定精度：血清総ビリルビン値と ± 1.5 mg/dL以内

臨床情報およびデータ：在胎週数、出生体重・身長、人種、測定(撮影)時の日齢、TSB濃度、光線療法の施行の有無、Jaundice Meterの経皮ビリルビン値

4. 研究成果

カラー静止画像による経皮ビリルビン測定システムの実用化開発

カラー静止画像から新生児の皮膚のビリルビンを解析し、血清総ビリルビン濃度に相当する経皮ビリルビン値の関連アルゴリズムの作成を行った。9症例のデータをもとに、画像に $E = \text{Median}(B) / \text{Median}(G)$ の処理を適用し、既存の接触型経皮ビリルビン値と $R^2 = 0.8994$ の性能が得られる事を明らかにした。さらに、処理の安定性を確認するため、臨床画像を4分割し、それぞれで処理を行うことで、RGB値から接触型経皮ビリルビン値を推定する手法を実現した。

カラー静止画像から新生児の皮膚のビリルビンを解析し、TSB濃度に相当する経皮ビリルビン値の関連アルゴリズムの作成

在胎 35 週以上の新生児 127 例のカラー静止画像から新生児の皮膚のビリルビンを解析し、血清総ビリルビン濃度に相当する経皮ビリルビン値の相関アルゴリズムの作成に向けてのデータ解析を終えた（図 1、図 2）。

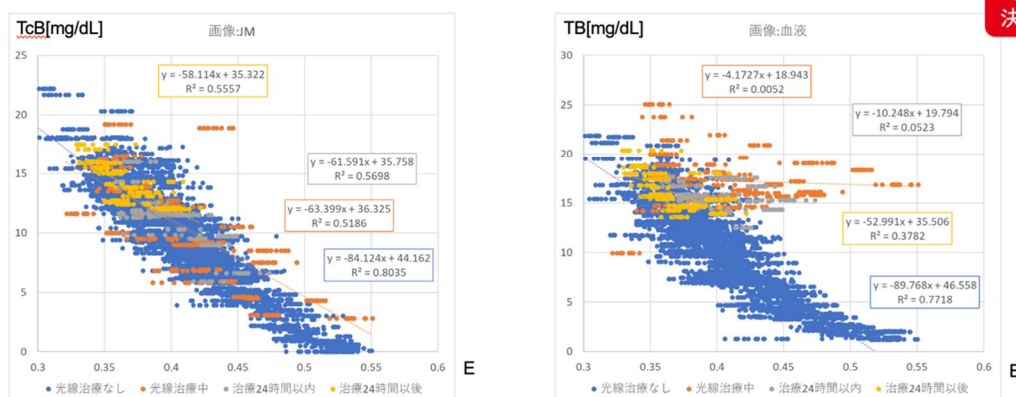
- 市販のミラーレス一眼カメラを改造したものを使用。
 - 構造的に不十分な点は見られたが、原理的な検討は十分に行うことができた。
- 本システムで127症例501日分のデータを取得。
 - 血液データは117症例420日分。
- このデータを用い、アルゴリズム検討を行った。



相関係数：R	光線治療なし	光線治療中	治療後24時間以内	治療24時間以後
画像：JM105	0.8964	0.7201	0.7549	0.7455
血液：画像	0.8785	0.0721	0.2287	0.6150
血液：JM105	0.9339	0.2936	0.4407	0.8447

図 1. アルゴリズム解析結果のまとめ

- JM-105とR=0.8964、血液検査の結果とR=0.8785であった。（光線治療なし群）



それをもとに新たな撮影カメラを作成した（図 3）。新たに 3 症例、6 測定で検討し、精度は Jaundice Meter とは $R^2=0.9106$ であった。血清総ビリルビン濃度とは $R^2=0.8261$ であった（図 4）。このアルゴリズムを搭載した撮影カメラが完成した。

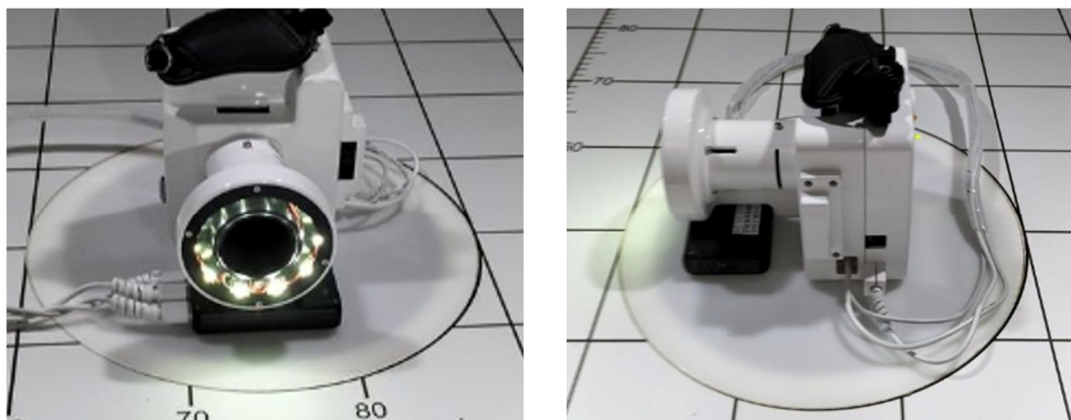


図 3. 撮影カメラの完成

- 改良カメラではJM-105と $R=0.9543$ 、血液検査の結果と $R=0.9089$ 。（光線治療なし）
- 3症例・6測定に限られたデータの結果であるが、臨床での実用精度を達成できる可能性が示唆された。
 - 非接触であるため、非侵襲であることが大きな特徴。

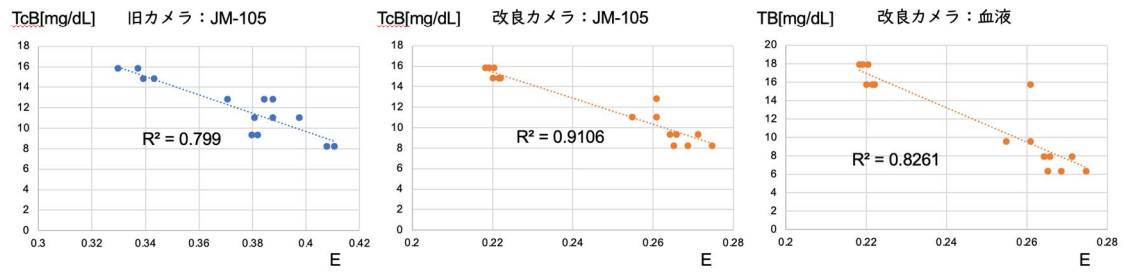


図 4. 撮影カメラの測定結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Izumi Kishi, Nobuhiko Nagano, Daichi Katayama, Takayuki Imaizumi, Takuya Akimoto, Kazumasa Fuwa, Ryoji Aoki, Midori Hijikata, Kazunori Kayama, Ryota Kato, Aya Okahashi, Ichiro Morioka	4. 巻 67
2. 論文標題 Successful treatment of hyperbilirubinemia by monitoring serum unbound bilirubin in an extremely preterm infant with bacterial infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Laboratory	6. 最初と最後の頁 183-186
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7754/Clin.Lab.2020.200508.	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------