

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 4月24日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650301

研究課題名（和文） 加圧光センシングによる微小循環機能計測法の開発

研究課題名（英文） Development of the microcirculation functional measuring method by pressurization optical sensing

研究代表者

山越 芳樹 (YAMAKOSHI YOSHIKI)

群馬大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：10174640

研究成果の概要（和文）：

皮膚の乳頭層にある微小血管系の血液量を測定するために、加圧光センサ法を提案した。提案法の応用として、血流依存性動脈拡張反応による微小血管系の血液量変化を測定した。本手法で得られる細動脈の拍動由来のパラメータは、従来法と良い相関を示した。しかし微小血管に関するパラメータは、従来法とは別の応答を示した。この結果は、提案法により微小血管に関する新たな情報が得られる可能性を示している。

研究成果の概要（英文）：

In order to measure the amount of blood of microcirculation in papillary layer of skin, a optical sensing with pressurization mechanism was proposed. As an application of the proposed method, the change of blood amount by flow mediated dilatation was measured. A parameter of pulsation origin of the arteriole obtained by this technique showed good correlation with the conventional method. However, parameters about microcirculation indicated inherent responses which are different from the conventional method. This result shows a possibility that novel information about microcirculation will be acquired by the proposing method.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医用生体工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：生体光センシング、ランバートベア一則、末梢血管、血流依存性

1. 研究開始当初の背景

日本人の死亡原因の上位を占めるのは、悪性新生物（癌）、心疾患（心筋梗塞、狭心症など）、脳血管疾患（脳梗塞、脳出血など）である。この内、心疾患と脳血管疾患は血液の循環障害が原因となっている。血液の循環障害が起こるとこれらの病気だけでなく、冷え性や肩こり、生活習慣病の原因にもなってしまう。この血液の循環障害は血液の粘性が大きく関わっているので、血管内の血液レオロジーを計測することは、動脈硬化の一因と

考えられている血管内皮細胞の評価だけでなく、循環器系疾患の予防、健康管理の指標として重要な役割を担う。よって、社会の高齢化が進む現在、簡便であるが定量性の高い血液レオロジーが計測できる装置の開発が望まれている。

血液の粘性は、赤血球の変形能の低下や集合現象、ヘマトクリット値の上昇、白血球や血漿の粘弾性特性の変化等により上昇する。また、血液の粘性は一般にずり速度に依存した非ニュートン流体であり、ずり速度が大き

くなると粘度が大きく低下する、いわゆるレオロジ的な性質である。このように血液の粘性は非常に複雑な性質なので、採集血液での血液粘性の計測は多くの方法が提案されているが、日常の健康管理で使えるような簡便な非観血的方法は未だ開発されていない。そこで本稿では、皮膚に血圧以上の圧を印加することによって生じる毛細血管からの血液の流出を、皮膚に光を照射し生体内部を伝播する光を観測する事によって、毛細血管中のヘモグロビン濃度を計測できる装置を開発し、そこから血液の粘性の推定を行なった。

皮膚表面には多数の毛細血管があり、これが皮膚細胞への直接的な血液循環をつかさどっている。この皮膚表面の毛細血管は、血圧以上の圧を印加すると毛細血管から血液が流出し、圧を印加された皮膚下における毛細血管中の血液量が徐々に減っていく。この毛細血管から流出する現象は、圧を印加されることにより血管径が小さくなり、血液が押し出されることで起こる。しかし、毛細血管径が小さいために流出する血液量は限られ、他の圧を印加されていない血管系へゆっくりと流出していく。また、血管径が微小になることで赤血球の集合化や変形能低下といった粘性の影響で、さらに流出量が減っていくことになる。つまり、圧印加による毛細血管の血液の流出を観測することで、血液の粘性を計測できると考えられる。

2. 研究の目的

皮膚表面下の毛細血管の血液流出を観測するために、光センサとLEDの光（可視光）を用いることによって、非観血的で容易な測定法を提案する。光（可視光）は、生体内においてヘモグロビンやその他の生体構成物質の吸収が大きく、殆ど透過することができない。しかし、皮膚に圧を印加する事により毛細血管中から血液が流出すると、それに伴って血液（ヘモグロビン）が減り、圧印加前と比べ、生体内での光の吸収が減少する。つまり、圧印加によって毛細血管中の血液が流出し、血液量（ヘモグロビン量）が少なくなるにつれて光が透過することになる。この時の受光強度の変化を観測することで、毛細血管中の血液量（ヘモグロビン量）の変化を測定でき、血液の粘性を計測できることになる。

本研究では、上記の原理を基に非侵襲的で容易に毛細血管中のヘモグロビン濃度を計測できる装置を開発し、この装置で得られる加圧後の受光強度変化から、毛細血管中のヘモグロビン量と、血液流動特性を評価する方法を提案することを目的としている。

3. 研究の方法

提案法では、生体表面から光を入射させ、内部から散乱してきた散乱光を測定するこ

とで皮膚直下にある微細血管のヘモグロビン濃度を測定する。一般に、生体内のヘモグロビン濃度を光センシングにより定量的に測定するには2つの課題がある。

第一の課題は生体組織の吸光係数の違いによる生体内の光伝播経路の違いである。この課題については、2つの方法により精度向上を図った。第一の方法は、本加圧センサ法の特徴でもあるが、皮膚表面から収縮期血圧以上の圧力で光センサを皮膚に押し当てると、血管の血管抵抗の違いから、まず細動脈と細静脈の血管から血液が流出し、その後徐々に血管抵抗の大きい微細血管系から血液が流失していく。このため加圧直後を除くと受光強度の変化は主に微細血管の血液量の変化に由来する。更に、微細血管は真皮乳頭層に主に存在し、この層は皮膚表面に最も近い浅い部位にあるために、生体内に侵入した光は入射時と出射時に2回微細血管の層を通過することになり、生体への光侵入深さの影響をほとんど受けずに微細血管のヘモグロビン量の変化を測定できる。第二の方法は、使用した光センサ自体の構造であり、光センサ内の発光部と受光部の間に、厚みを持つ光遮蔽板を挿入してある。この光遮蔽板により、光の入射および受光角度を制限し、生体内のある程度の深さまで侵入した光のみを受光するようになっている。

第二の課題は、酸化ヘモグロビン (HbO₂) と還元ヘモグロビン (Hb) の吸光係数の違いである。この課題については、酸化ヘモグロビン (HbO₂) と還元ヘモグロビン (Hb) の吸光係数がほぼ同じになる緑色光を用いることで、酸化ヘモグロビン (HbO₂) と還元ヘモグロビン (Hb) の吸光係数の違いによる誤差を低減した。

さらに本研究では、緑色光と青色光を同時に用いる光センサも試作したが、これにより微細血管系の酸化ヘモグロビン (HbO₂) と還元ヘモグロビン (Hb) の割合をも測定できる。

試作した実験装置では、加圧機構として加圧の押し込み深さによらず、一定の圧力になるムービングコイル式のアクチュエータ新たに開発し用いている。更に、実験の再現性を向上させるために以下のような機構を付け加えた。①手置き台の設置：パソコンのマウスを握るように手に自然な状態で計測が行えるような、手置き台を新たに試作し用いた。②指ホルダの利用：表面をシリコンシートで覆った指ホルダを用いて測定対象となる指の固定を行った。この指ホルダは着脱式になっており、手の大きさに合わせて3種類の中から選択することができる。③測定位置合わせ機構：光学センサと指との位置補正を行なえるように4つの電極からなる接触センサを設置し、4つのセンサへの時間遅れから指の位置調整ができる機構となっている。



図1 測定装置の全体図

④指の前後位置調整機構：指の前後方向の位置合わせと測定中の指の移動を防ぐために指位置固定具を設置した。この器具には小さいアクリル製のポールが付いており、測定中はそのポールの先端に指先を当てておくことで被測定者が意識することなく位置の設定ができる機構である。

図1に測定装置の全体図を示す。

実験で使用した光源は、緑色光：波長 572nm である。印加圧力 46~252mmHg であり、受光はロックインアンプを自作して使っている。

4. 研究成果

図2に血流依存性血管拡張反応時に本手法により測定したヘモグロビン濃度の測定結果を示す。図2(a)は、コントロール実験の結果であり、図中SPが強加圧(252mmHg)の圧力を印可している区間であり、WPが弱加圧(64mmHg)を印可している区間である。強加圧を印可すると、微細血管から血液が流失し、その結果測定値が減少している様子が分かる。その後、圧力を弱めると細動脈から微細血管に血液が流入し拍動による血液量の変動がみられるとともに、全体として血液量

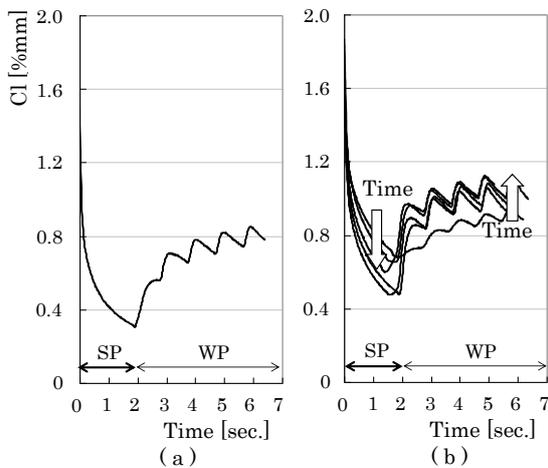


図2 ヘモグロビン濃度計測例

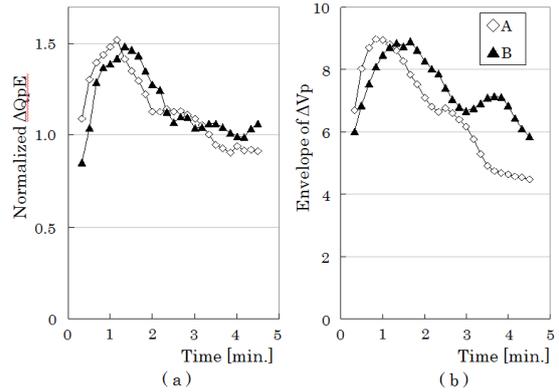


図3 従来法との比較 (a):提案法、(b):従来法。

が増加していく。一方、図2(b)は上腕部をカフで250mmHgの圧力で圧迫することで5分間駆血し、駆血を解除した後の微細血管のヘモグロビン量の変化である。10秒ごとに測定しているが、駆血解除後の時間の経過とともにSP部(強加圧部)では時間とともに血液量の減少がみられコントロール実験で得られた波形に近づいていく様子が、一方、WP部(弱加圧部)では、時間の経過とともに血液量が増加しコントロール実験で得られた波形に近づいていく様子が分かる。このように従来、血流依存性血管拡張反応は主に動脈で観測されてきているが、本測定装置により微細血管に対しても特徴ある反応がみられることが分かる。

図3は、従来のプレスティモグラフィ法で測定した結果との比較である。A, Bは2人の被験者を表しているが、比較のためにプレスティモグラフィで測定できるパラメータに最も近いと考えられる弱加圧時の細動脈の拍動の大きさを用いた。図3(a)は弱加圧時の細動

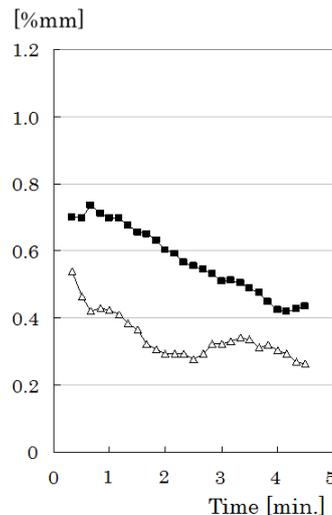


図4 本手法で測定された微細血管の応答

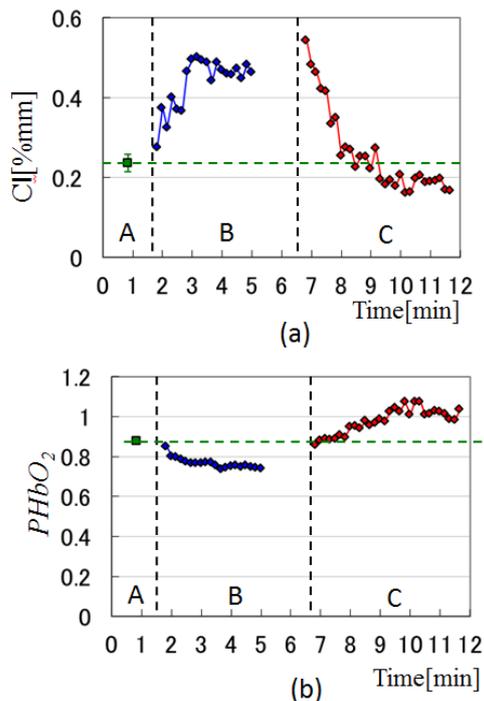


図5 2色光センサによる測定例

脈の拍動の大きさであり、図3(b)は同時に測定した従来法での測定値である。被験者 A, Bとも駆血解除後の応答波形が両方法で良く似ていることが分かるが、この結果は本手法で細動脈の拍動による血液量変化を精度良く測定できていることを示している。

図4は、提案法で測定された微細血管に関するパラメータである。ともに駆血解除後の応答であるが、Qrは強加圧終了時点でのヘモグロビン量(残留ヘモグロビン量)であり、Qp3は弱加圧開始後3拍動経過後の平均ヘモグロビン量である。Qrは、微細血管中の血液滞留量を示す指標であり、駆血解除に数分の時定数で徐々に減少している様子が分かる。一方Qp3は駆血解除後、わずかに上昇するがその後ほぼ単調に減少していく。これらの応答は従来測定されてきた動脈拡張の応答と異なるものであり、微細血管についての新たな特性を表している可能性がある。

図5は、緑色光と青色光を同時に用いる光センサを使って測定した結果である。2色センサでは、緑色光でヘモグロビン濃度を、緑色光と青色光の受光強度比から微細血管系における酸素飽和度相当のパラメータが同時に測定できるという利点がある。図5(a)が上腕部駆血解除後のヘモグロビン濃度変化(強加圧終了時点)であり、図5(b)が緑色光と青色光の受光強度比である。緑色光と青色光の受光強度比が大きいことは酸素飽和度が高いことを示している。図中Aの区間がコントロール実験を、Bの区間が上腕部駆血中の区間(5分間)、Cの区間が駆血解除後の

区間を示す。駆血中は微細血管への血液滞留量の増加と緑色光と青色光の受光強度比の低下を、一方駆血を解除すると、血液滞留量の低下と緑色光と青色光の受光強度比のゆっくりとした上昇が見取れる。これらの結果は、今後、微細血管の血液循環に関する新たな知見を与えてくれる可能性がある。本研究により以下のような成果を得ることができた。

1. 加圧光センサ法を提案し、この方法により微細血管へのグロビン相当量が評価できることを確認した。
2. 加圧光センサ法の応用として血流依存性血管拡張反応を取り上げて実験を行ったが、本手法で測定できるパラメータのうち、細動脈の拍動に依存したパラメータは従来法であるプレストモグラフィ法と同様な情報が得られるが、これ以外の微細血管に関するパラメータは細動脈の応答とは異なる応答を示すことを見出すことができた
3. 2色光センサを用いた実験では、ヘモグロビン量以外に、微細血管系の酸素飽和度も駆血解除後に特徴ある応答を示していると考えられる実験結果を得ることができた。これらの微細血管系に関する新規知見は、従来の計測法では測定することが難しいものであり、本手法の微細血管系の評価に対する有用性を示すものと考えられる。

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)

- ①Yamakoshi Y, Kotani K, Taniguchi N, Miwa T. : Characterization of skin dermis microcirculation in flow-mediated dilation using optical sensor with pressurization mechanism, Med Biol Eng Comput. 2013 51(5):497-505. 査読有

[学会発表] (計2件)

- ①中路祥彰, 森村隆志, 高橋直弘, 山越芳樹: 微小循環の評価を目的とした加圧光センサ法の提案, 生体医工学シンポジウム 2011 2011年9月17日 長野
- ②森村隆志, 中路祥彰, 高橋直弘, 山越芳樹: 加圧光センサによる上腕部駆血解除前後の微小循環評価, 生体医工学シンポジウム 2011, 2011年9月17日 長野

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山越 芳樹 (YAMAKOSHI YOSHIKI)
群馬大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 10174640