

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350528

研究課題名(和文)OCTダイナミック解析による手掌部発汗量精密測定と発汗異常症診断への応用

研究課題名(英文)Precise measurement of amount of sweating of palm and application to paridrosis by dynamic OCT analysis

研究代表者

近江 雅人(OHMI, MASATO)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60273645

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、OCTによる発汗量の定量測定法を用いて、発汗異常症患者と健常者の汗腺構造の違いを評価する基礎データを蓄積した。実験では、中心波長1.325ミクロンで光軸方向の分解能12ミクロンの光周波数掃引型OCT(SS-OCT)を用いた。指先指紋部の鉛直断面OCT(en face OCT)を構築して、エクリン汗腺に関心領域を設定した。我々は連結抽出処理と適応しきい値法によって、関心のあるエクリン汗腺のみを抽出する手法を考案した。手掌多汗症患者と健常者の汗腺を比較では、平均導管半径において14ミクロン付近に境界があり、多汗症患者の汗腺の構造は太く発達していることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：In this research, basic data of structure of sweat gland between paridrosis subject and healthy subject are compared and accumulated by use of the quantitative measurement method of amount of sweating of OCT analysis. In the experiment, the swept source OCT (SS-OCT) is used for imaging of sweat glands, where the longitudinal image resolutions 12 microns at the center wavelength of 1.325 microns. The en face OCT image of human fingertip is constructed and the eccrine sweat gland is selected by the region of interest (ROI) of the OCT image. We propose a method for extraction of the specific eccrine sweat gland by use of the connected component extraction process and the adaptive threshold method. From our experimental results, there is border size of an averaged radius of swept duct about 14 microns. It is noted that the structure and size of the sweat gland of paridrosis subject is larger than healthy subject.

研究分野：総合領域

キーワード：OCT 精神性発汗 掌蹠多汗症 エクリン汗腺 皮膚科診断

## 1. 研究開始当初の背景

光コヒーレンストモグラフィ (OCT) は生体表皮下の組織構造をおよそ  $10\mu\text{m}$  の分解能でイメージングできる技術である。この OCT は 1996 年に米国で眼科診断用の実用 OCT が開発されて以来、眼科における網膜診断ツールとして普及し、技術開発も眼科 OCT の性能向上をターゲットに進展している。特に従来のタイムドメイン方式 (TD-OCT) に加えて、高速のフーリエ変換処理を利用したスペクトルドメイン方式 (SD-OCT)、光周波数掃引方式 (SS-OCT) が実用化されている。このような眼科を中心とする OCT の技術進展の流れを受け、我々は汗腺や末梢血管を対象とする表皮下生理機能ダイナミクスの解明を提案した。(Ohmi M, et al, Jpn. J. Appl. Phys., vol. 44, (2005) L854., Haruna M, et al, Jpn. J. Appl. Phys., vol. 45, (2006) L891.) この OCT の生理学分野への応用研究は我々独自の発想に基づくものである。

我々はこれらの技術を発展し、全光ファイバ TD-OCT を用いて、フレーム間隔 3.5 秒、空間分解能  $17\mu\text{m}$  で、ヒト指汗腺の OCT を時系列に取得し、発汗ダイナミクスを追跡する手法を提案、実証した。個々の OCT イメージから瞬時発汗量を評価する手法を考案し、外部から音刺激などを与えたときの精神性発汗ダイナミクスを定量評価した。さらに、最大値投影 (MIP) OCT を提案し、時系列 3 次元イメージから発汗ダイナミクスを追跡した。

(Saigusa H, et al, Appl. Phys. Express, vol. 1, (2008) 098001)

OCT による精神性発汗の動態観察を通じて、音刺激のような比較的軽微な精神的ストレスを与えた場合には、皮膚表面への汗滴の放出が見られない発汗形態を発見した。我々はこのような発汗形態を新たに内部発汗と名付けた。精神性内部発汗の場合には、汗滴はエクリン汗腺の汗管を上昇するが皮膚表面に放出されないまま戻っていく過程を経る。この内部発汗は OCT でのみ観察できる発汗現象であることを始めて明らかにした。(Ohmi M, et al, J. Biomed. Opt., vol. 14, (2009) 014026) これらの研究成果を基に本研究では、OCT を用いた発汗量の精密測定と皮膚科への診断応用を展開する。

## 2. 研究の目的

我々は時系列の断層イメージを取得するダイナミック OCT を開発し、生理学分野への応用を試みている。これまで、交感神経を通じて外部からの刺激によって誘発される精神性発汗現象を動的に観察する手法を開発してきた。これによって皮膚生理機能をマイクロに観察することができる。本研究では、精神性発汗における汗腺の定量的なダイナミック解析手法を構築し、個々のエクリン汗腺

の発汗量の定量測定、およびらせん構造をもつ汗管の発汗時における容積膨張率を測定する手法を新たに開発する。本手法により、掌蹠多汗症などの臨床診断へ応用し、発汗異常症の重症度を評価するための定量的データを蓄積することが目的である。

## 3. 研究の方法

### 1) エクリン汗腺抽出プログラムによる OCT 立体イメージの構築と発汗量の測定

OCT イメージにおけるエクリン汗腺の汗管の抽出のための最適しきい値処理プログラムを開発し、汗管形状の精密自動測定を行う。イメージにおける構造の連結部の単独度関数を定義し、これを用いてらせん構造をもつ汗管形状 (直径、容積) の精密測定を行う。汗腺における精神性発汗のダイナミック OCT を取得し、発汗時における容積膨張率を測定し、発汗現象の新たな評価法を提案する。

### 2) en-face OCT による複数汗腺の同時観察法の開発

光周波数掃引型 SS-OCT を用いて、指紋に平行 (x 方向) に光を走査しながら、指紋に垂直 (y 方向) にステップ状に OCT を 200 枚以上取得する。得られた OCT から、x-y 平面でスライスした en-face OCT を深さ方向 (z 方向) に沿って作成する。 $2 \times 2 \text{mm}^2$  の領域で指紋 5 列にわたり 10 数本の汗腺の発汗量の同時測定を行う。これにより角層内における汗腺の三次元構造が反映されたイメージを構築する。

### 3) 複数汗腺の同時観察による精神性発汗の定量的評価

上述の en-face OCT により、指紋 4~5 列にわたり 10~20 本の汗腺をイメージする。ダイナミック SS-OCT により、フレーム間隔約 3 秒で時系列に 3 次元 OCT を取得し、複数汗腺の個々の発汗量を同時測定する。これにより、外部刺激の種類 (音刺激、握力負荷、暗算負荷) を変えて、交感神経活動の興奮度に対する個々のエクリン汗腺の発汗活動をマイクロに評価する。

### 4) OCT による掌蹠多汗症の臨床診断応用

掌蹠多汗症などの発汗異常症は、患者への精神的な苦痛により QOL が著しく低い疾患である。本研究で開発する発汗量の定量測定法を用いて、発汗異常症患者と健常者の汗腺構造の違いを評価する基礎データを蓄積する。具体的には、多汗症患者と健常者の OCT イメージを比較し、患者における汗孔部の拡大とらせん状の汗管の拡大率を定量評価する。

### 5) OCT による発汗異常症の臨床診断応用

本研究を通して、汗孔の閉塞やダクトの構造不全を含む汗腺の異常診断、汗腺の構造的・機能的欠陥を含む多汗症の原因究明や塩化アルミニウム塗布治療等による多汗症の治療効果の評価などを行う。

4. 研究成果

1) エクリン汗腺抽出プログラムによる OCT 立体イメージの構築と発汗量の測定

OCT イメージにおいて、1本のエクリン汗腺を含んだ関心領域内の画像には、多くのノイズ成分が含まれている。1本の汗腺を抽出するため、しきい値処理を用いた2値画像を作る必要がある。ボクセル数 $3 \times 3 \times 3$ の2値画像の例を示す(図1(a))。このとき、一塊の画素値1の領域を連結成分とみなすことができる。一塊の領域を抽出するために連結抽出処理を行う。この処理では、同じ連結成分を持つボクセルに同じラベルを付け、異なる連結成分を持つボクセルに異なるラベルを付けるラベリングを行う。ラベリングを行う際、注目ボクセルと周囲との連結関係を定義する(図1(b))。注目ボクセルのラベリングの優先順位はボクセルA、B、Cの順番である。以下の規則に従って、ラベリングは3次元画像のx-y平面の左上を起点に、左端から右方向に進み、右端についたら次の行に移動し、左端から右方向に画素値をラスタースキャンし、上から順にすべてのx-y面に行う。

ここで、ボクセルAがラベルを持つ場合、注目ボクセルにボクセルAのラベルを記録する。次に、ボクセルAがラベルを持たず、ボクセルBがラベルを持つ場合、注目画素にボクセルBのラベルを記録する。また、ボクセルA、Bがラベルを持たず、ボクセルCがラベルを持つ場合、注目ボクセルにボクセルCのラベルを記録する。最後に、ボクセルA、B、Cがラベルを持たない場合、注目ボクセルに新しいラベルを記録する。この作業をルックアップテーブルを用いて、同一の連結成分に属するすべてのボクセルを同じラベルで統合する。

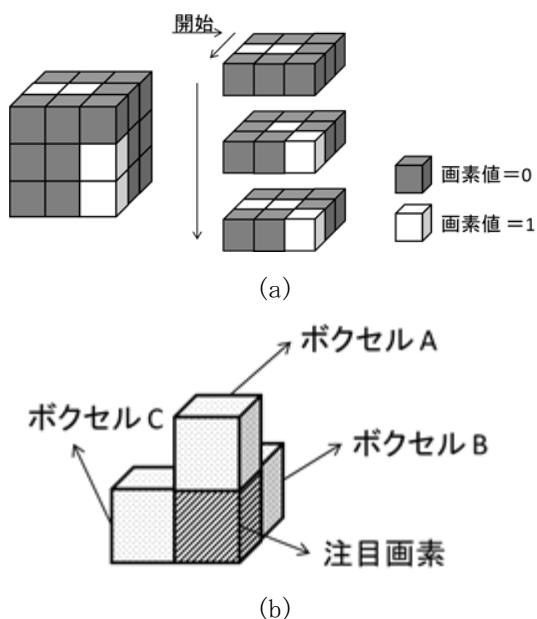


図1 連結抽出処理の概念. (a) ボクセル数 $3 \times 3 \times 3$ の2値画像. (b) 注目ボクセルと周囲との連結関係の定義.

次に、適応しきい値法について述べる。1本のエクリン汗腺を含んだ連結成分が存在する2値画像において最適なしきい値を客観的に決定する適応しきい値法を用いる。本研究では判断基準として平均連結度 $R(T)$ を定義する。 $R(T)$ を式(1)に示す。

$$R(T) = \frac{N_1(T)}{\sum_{k=1}^n N_k(T)} \quad (1)$$

$T$ は、256階調で表されたグレースケール画像のしきい値で $0 \sim 255$ までの整数である。 $N_k(T)$ は3次元画像に対して、しきい値 $T$ でしきい値処理を行ったときの2値画像に対して連結抽出処理で得られた $k$ 番目に大きな連結成分を構成する全ボクセル数である。

図2に適応しきい値法を示す。しきい値 $T$ に対して平均連結度 $R(T)$ が変化することがわかる(図2(a))。また、各フェーズにおける上位3番目までの連結成分について示す(図2(b))。フェーズIでは、しきい値が低いため、雑音信号をほとんど除去されないため汗腺を含む1つの大きな連結成分となる。フェーズIIでは、しきい値 $T$ が上昇するにつれ汗腺を含む連結成分の他に複数の様々な大きさの不要な連結成分が多くなるため、 $R(T)$ は減少する。フェーズIIIでは、しきい値 $T$ が上昇するにつれ、不要な連結成分が少なくなるため、 $R(T)$ は増加する。フェーズIVでは、しきい値 $T$ が高いため、汗腺を含む連結成分が途中で切れてしまうため、 $R(T)$ は減少する。1本の汗腺は1本の管であるため、平均連結度 $R(T)$ が減少後に最大値をとるときのしきい値が最適なしきい値であると考えられることができる。

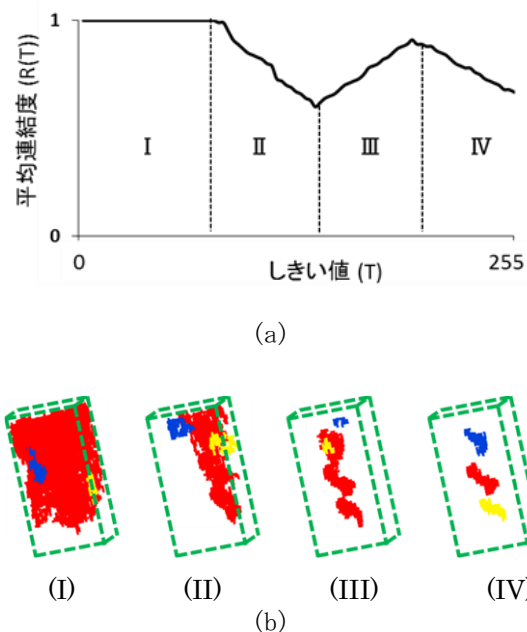


図2 適応しきい値法の概念. (a) しきい値 $T$ に対して平均連結度 $R(T)$ が変化. (b) 各フェーズにおける上位3番目までの連結成分.

2) en-face OCT による複数汗腺の同時観察法の開発

実験では広範囲の測定を行うため、3D-OCT イメージとして en-face OCT を構築し、指紋 4 列にわたる複数汗腺の同時追跡を行った。図 3 に en-face OCT の構築手法を示す。OCT イメージサイズは  $2.0 \times 1.5 \text{ mm}^2$ 、ピクセルサイズは  $12.5 \times 5.9 \mu\text{m}^2$  である。図 3(a) に示すように、ヒト指先の指紋に平行 (x 方向) に光を走査し、指紋に垂直 (y 方向) に  $12.5 \mu\text{m}$  間隔で  $1.6 \text{ mm}$  にわたり OCT を 128 枚取得した。取得に要する時間は 3.3 秒である。まず、OCT における皮膚表面と角層より深部の信号を除去し、図 3(b) のように y 方向に取得した OCT を配置する。配置した OCT から、図 3(c) のように x-y 平面でスライスした en-face OCT を深さ方向 (z 方向) に沿って作成する。これらの en-face OCT を深さ方向に積算して図 3(d) のようなイメージを構築する。これにより角層内における汗腺の三次元構造が反映されたイメージを取得できる。 $2.0 \times 1.6 \text{ mm}^2$  の範囲の汗腺が指紋に沿って並んでいる様子を明瞭に観察できる。図では、指紋 4 列分の 17 本の汗腺が観察できる。

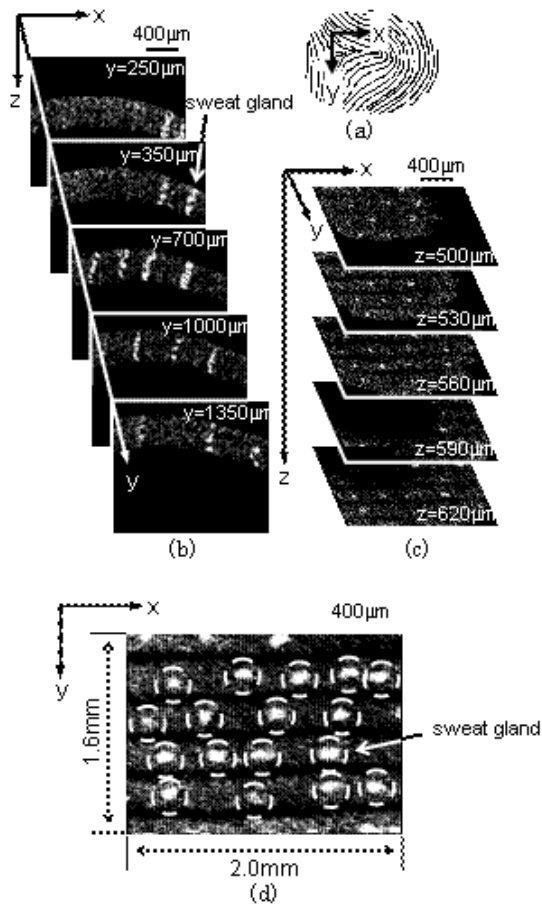


図 3 en-face OCT の構築手法. (a) ヒト指指紋部 (b) 128 個の x-z 面の OCT イメージ (c) x-y 平面でスライスした en-face OCT (d) z 軸方向に積算された en-face OCT.

3) 複数汗腺の同時観察による精神性発汗の定量的評価

実験では、ヒト指先汗腺の音刺激に対する精神性発汗ダイナミクスを取得した。被験者は 23 歳男性で左手中指先端部を測定部位とした。安静状態を確認後、音刺激として 90dB で 0.5 秒間の不快音を与えた。音刺激を与えた後、多くの汗腺で反射光強度が増加し、徐々に元の安静状態に戻る様子が確認された。そこで、OCT イメージの汗腺の反射光強度を積算することで汗腺ダクト内の瞬時発汗量を計算した。図 4 (a) に 62.7 秒後の en-face OCT、図 4 (b)、(c) に汗腺 A3、A4 における瞬時発汗量の時間変化を示す。いずれの汗腺も音刺激に反応し汗が蓄えられるが、発汗量に違いがある。隣接する汗腺であっても、刺激に対して不均一に発汗している。また、個々の汗腺における反応の違いを評価するため、音刺激を与えた後 200 秒後までの発汗量を積分した。発汗量の時間積分値を図 5 に示す。全ての汗腺で、発汗量が不均一であることがわかる。この不均一性は発汗量を高精度に調節するためであると考えられる。

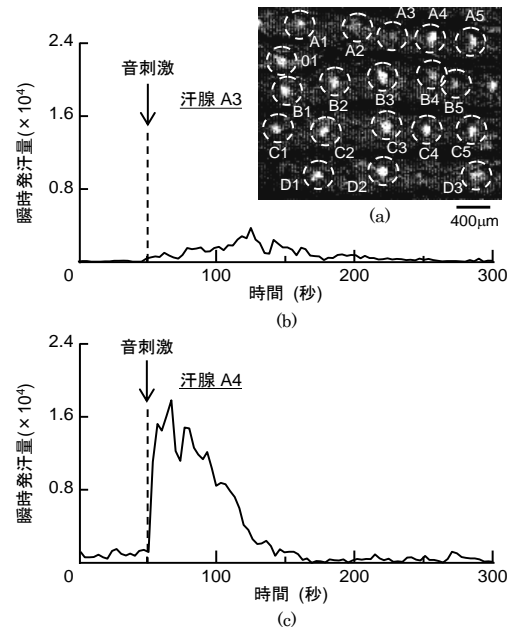


図 4 音刺激に対する精神性発汗量. (a) 62.7 秒後の en-face OCT (b) 汗腺 A3、(c) 汗腺 A4 における瞬時発汗量の時間変化.

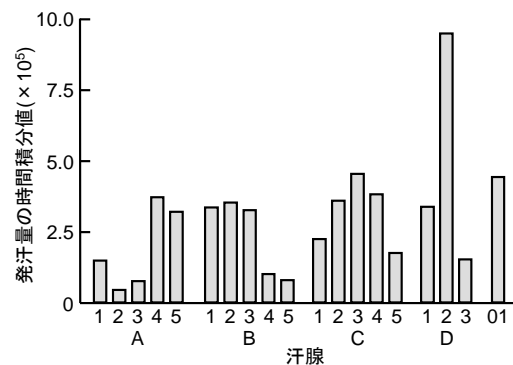


図 5 個々の汗腺の発汗量の時間積分値.

#### 4) OCTによる掌蹠多汗症の臨床診断応用

本研究では、1)の手法を用いて、手掌多汗症患者 13 人に対して右手第二指先端のエクリン汗腺の3次元構造解析を行った。ここで手掌多汗症患者の画像取得条件として、 $x \times y \times z$  軸方向を  $5.00 \times 5.00 \times 3.00$  mm と定め、ピクセル条件を  $512 \times 512 \times 512$  ピクセルと設定し、屈折率として文献値の 1.37 を用いた。1 ボクセルサイズは  $408 \mu\text{m}^3$  とした。撮影した OCT 画像から、汗腺を 18 本選択し、3次元構造について解析した。

手掌多汗症患者と健常者における汗腺の平均導管半径と平均導管断面面積の比較を図 6 に示す。汗腺の導管半径の分布を見ると、約  $14 \mu\text{m}$  付近に健常者と手掌多汗症の境界があると考えられる。それぞれの平均は、健常者では  $12.6 \pm 1.1 \mu\text{m}$  であるのに対して、手掌多汗症患者では  $16.4 \pm 2.9 \mu\text{m}$  と高い値を示した。これは、手掌多汗症患者の発汗量が多いため、導管半径が太く発達していると考えられる。

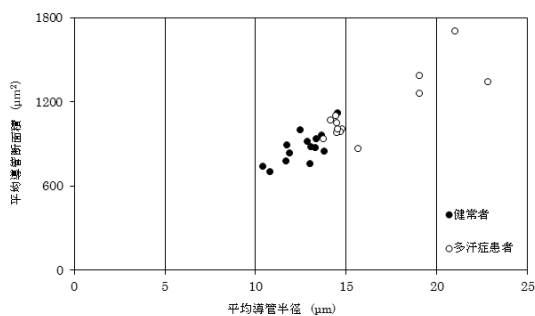


図 6 健常者と多汗症患者の平均導管半径と平均導管断面面積の比較.

#### 5) OCTによる発汗異常症の臨床診断応用

掌蹠多汗症の治療においては軽度の症状においては塩化アルミニウム塗布が行われている。図 7 に塩化アルミニウムの塗布により治療効果があった 1 人の患者の汗腺体積と導管半径における治療前、治療 7 日後、28 日後の変化を示す。3 日間、全く同一の汗腺 13 本を抽出し、解析することができたので、縦軸を平均体積で表す。治療後、次第に平均導管半径、平均体積ともに本手法により減少していることが明らかになった。

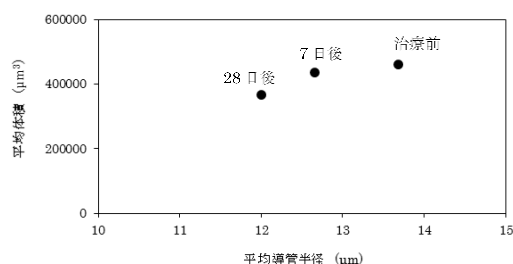


図 7 多汗症患者の塩化アルミニウム塗布治療後の経過測定

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- 1) 須川佳彦、福田明広、西澤 綾、横関博雄、近江雅人、OCT を用いたエクリン汗腺の抽出と掌蹠多汗症診断への応用、発汗学、査読有、21 巻、2014、2-5
- 2) Sugawa Y, Fukuda A, Ohmi M: “Precise measurement of volume of eccrine sweat gland in mental sweating by optical coherence tomography” Optical Review, 査読有, vol. 22, no. 2, 2015, 359-364, <http://doi.org/10.1007/s10043-015-0047-z>
- 3) 近江雅人、OCT の皮膚生理学分野への応用、日本レーザー医学会誌、査読有、33 巻、No. 4、2015、438-443、[http://doi.org/10.2530/jslsm.jslsm-35\\_0037](http://doi.org/10.2530/jslsm.jslsm-35_0037)

[学会発表] (計 15 件)

- 1) 須川佳彦、福田明広、近江雅人、OCT を用いた精神性発汗時における汗腺の体積精密測定、第 21 回日本発汗学会、信州大学、2013 年 8 月
- 2) 須川佳彦、福田明広、近江雅人、OCT を用いた精神性発汗時における汗腺の体積精密測定、生体医工学シンポジウム 2013、九州大学伊都キャンパス、2013 年 9 月
- 3) 須川佳彦、福田明広、近江雅人、OCT を用いた精神性発汗時に伴う汗腺の瞬時体積の精密測定、日本光学会年次学術講演会 OPJ2013、奈良県新公会堂、2013 年 11 月
- 4) 須川佳彦、福田明広、近江雅人、OCT を用いた精神性発汗における汗腺の体積変化量測定、レーザー学会学術講演会第 34 回年次大会、北九州国際会議場、2014 年 1 月
- 5) Ohmi M, Wada Y, Sugawa Y: “Dynamic analysis of mental sweating of eccrine sweat glands for various sound stimulus by optical coherence tomography”, SPIE Photonics West BiOS 2014, San Francisco, USA, February 2014.
- 6) Sugawa Y, Fukuda A, Ohmi M: “Precise Measurement of Instantaneous Volume of Sweat Gland in Mental Sweating by Optical Coherence Tomography,” Optics & Photonics International Congress (OPIC2014), Yokohama, April 2014.
- 7) 須川佳彦、福田明広、西澤 綾、横関博雄、近江雅人、OCT を用いた汗腺の 3 次元構造解析と掌蹠多汗症診断への応用、第 53 回日本生体医工学学会大会、仙台国際センター、2014 年 6 月
- 8) 須川佳彦、福田明広、西澤 綾、横関博雄、近江雅人、OCT を用いた掌蹠多汗症

- 患者と健常者の汗腺の3次元構造解析による比較、第22回日本発汗学会、長崎大学文教キャンパス、2014年9月
- 9) 加藤恒平、西澤 綾、横関博雄、近江雅人、異汗性湿疹と汗管・発汗機能の関連の検討、第22回日本発汗学会、長崎大学文教キャンパス、2014年9月
  - 10) 西澤 綾、加藤恒平、須川佳彦、近江雅人、横関博雄、成人アトピー性皮膚炎における精神性発汗の抑制機序の3次元解析、第22回日本発汗学会、長崎大学文教キャンパス、2014年9月
  - 11) 須川佳彦、西澤 綾、横関博雄、近江雅人、OCTによる汗腺の3次元構造解析を用いた掌蹠多汗症診断への応用、日本光学会学術講演会 OPJ2014、筑波大学東京キャンパス、2014年11月
  - 12) 須川佳彦、宮田浩史、近江雅人、OCTを用いた精神性発汗における汗腺の3次元構造解析、レーザー学会学術講演会第35回年次大会、東海大学高輪キャンパス、2015年1月
  - 13) Sugawa Y, Fukuda A, Ohmi M : “Precise measurement of instantaneous volume of eccrine sweat gland in mental sweating by optical coherence tomography” , SPIE Photonics West BiOS 2015, San Francisco, USA, February 2015.
  - 14) 宮田浩史、近江雅人、デジタル画像処理を用いたOCTにおける角質層の自動測定、生体医工学シンポジウム2015、岡山国際交流センター、2015年9月25日
  - 15) 宮田浩史、田中咲季、近江雅人、デジタル画像処理を用いたOCTにおける汗腺の3次元構造解析、電気学会光量子デバイス研究会、東北大学東京分室、2016年3月

[その他]

ホームページ等

<http://sahswww.med.osaka-u.ac.jp/~bio-opt/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

近江雅人 (OHMI MASATO)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60273645

### (2) 研究分担者

横関博雄 (YOKOZEKI HIROO)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授

研究者番号：90210608