

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500540

研究課題名(和文) 近赤外光による非侵襲的子宮内胎児機能診断システムの臨床評価

研究課題名(英文) Development of non-invasive near-infrared assessment system for intrauterine fetal well-being

研究代表者

野川 雅道 (Nogawa, Masamichi)

金沢大学・機械工学系・助教

研究者番号：40292445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：近赤外光による非侵襲的子宮内胎児機能診断システムの臨床評価にあたり、胎児血中酸素飽和度の非侵襲測定を実現するには、従来、事前に複数の胎児を対象に低酸素負荷時に採血試験を行い、光センサ出力との関係を校正する必要があった。しかしながら、このような校正法は危険を伴うため、光散乱理論を用い、妊婦腹部を模擬した数値モデルにおいて、子宮内胎児の光電容積信号(波長：750/830nm)から血中酸素飽和度を求める校正曲線を理論的(非採血的)に導出した。実際の妊婦腹部表面から得られた光電容積信号を用いて評価した結果、それぞれの酸素飽和度は生理学的な正常値(母体：98%前後、胎児：50～70%前後)を示した。

研究成果の概要(英文)：Toward a development of non-invasive near-infrared assessment system for intrauterine fetal well-being, we have evaluated the performance of the proposed system, which offers non-invasive transabdominal measurement of fetal arterial oxygen saturation, with pregnant women in regular prenatal care.

The proposed system consists of three major parts: a two-wavelength transabdominal fetal photo-plethysmography (750/830nm), frequency domain signal extraction procedure of fetal plethysmogram from transabdominal photo-plethysmogram, and non-blood drawing sensor calibration procedure based on radiative transfer for safe and reliable non-invasive fetal arterial oxygen saturation measurement. As a result of the clinical trials, the non-invasive fetal assessment system could offer acceptable normal arterial oxygen saturation ranges of intrauterine fetuses: 50-70%.

研究分野：医用システム

キーワード：胎児血中酸素飽和度 パルスオキシメータ 放射輸送方程式 光拡散方程式

### 1. 研究開始当初の背景

近年、胎児酸素状態の計測による低酸素症や仮死状態の早期発見により脳障害や後遺症を早期から防ぐことが可能と考えられている。そのため、胎児血中酸素飽和度が容易に取得できればこれらの障害の予防に繋がると考えられ、胎児の状態変化の監視に更なる向上が期待できる。

### 2. 研究の目的

現在の酸素飽和度計測方法は、胎児頭皮採血の侵襲的な方法や、子宮内児頭に直接パルスオキシメータを装着する方法があるが、これらの計測方法は経時的な計測が難しく、計測の時期が限られ、センサの取り付けが困難等の問題がある。

本研究では、近赤外光を用いて母体の腹部表面から子宮内の胎児の酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)を非侵襲に計測することを目的とする。

### 3. 研究の方法

ここで提案する酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)測定原理は、パルスオキシメトリと同様であり、その算出法の概要を Fig.1 に示す。2 波長(750/830nm)の LED 光を組織に照射して反射光を検出し、動脈血管内容積変を利用して吸光度の変化(ΔOD)を計測する。計測結果から計算した吸光度の変化より 2 波長の比(Ratio)を算出する[1]。なお、Fig.2 に示す波長毎の吸光度の変化を考慮することで、血中の酸素濃度を反映した Ratio が算出される。この Ratio を用いて SaO<sub>2</sub> を算出するが、通常、事前に校正値:A, B を求める必要がある。

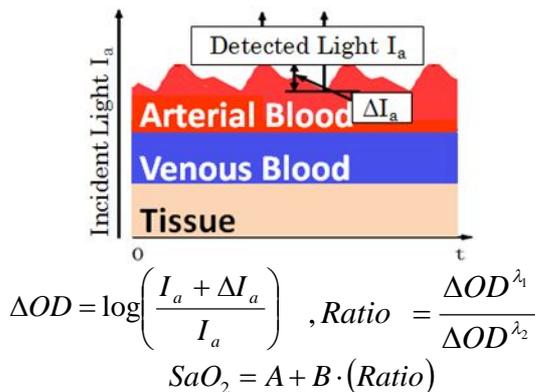


Fig.1 Principle of non-invasive arterial oximetry

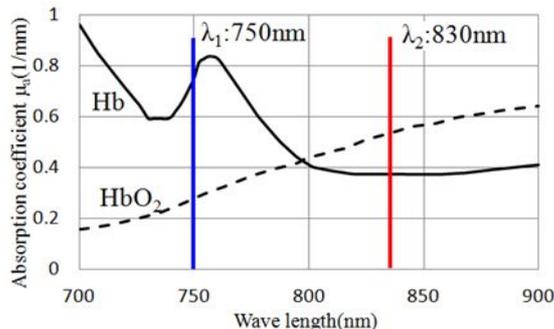


Fig.2 Absorption coefficients: Hb, HbO<sub>2</sub>

### 3・1. 非観血的校正

SaO<sub>2</sub>を非侵襲的に計測するには、通常、事前に複数のボランティアによる低酸素負荷時に採血を伴う校正を必要とするが、本研究では採血が困難な子宮内胎児の計測を目的としているため、Fig.3 に示す単純な妊婦腹部断面モデルにおいて、放射輸送方程式[2 など]に基づく非観血的(理論的)な校正を行い[3]、母体及び胎児の校正値 A B を求める。なお、断面モデルの外側の層から順に母体組織・羊水・胎児組織となる。母体及び胎児組織が別々に拍動した場合の理論的に導出される検出光から各 OD を求める。

ここで、放射輸送方程式を用いた理由は、散乱が起こりにくいとされる羊水(透明層)の影響を考慮し、低散乱体から高散乱体まで幅広く対応していることによる(一般的に、より単純な理論である光拡散方程式は、低散乱体に適用出来ないとされている)。

### 3・2. 計測システム

計測システムの概略図を Fig.4 に示す。2 波長のパルス駆動による母体・胎児脈派の同時計測及び胎児心拍(胎児ドブラ信号)を計測するセンサ部、これらの信号を駆動・増幅するセンサ駆動回路、サンプリング周波数 1kHz の 12bit AD/DA 変換ボード部、信号処理を行う PC で構成される。発光部に中心波長: 750, 830nm の超高輝度 LED、受光部に大面積フォトダイオード(PD)、センサ駆動回路のアンプとして電流-電圧変換フォトセンサアンプを用いた。検出された 2 波長の光電容積脈波に対して周波数領域演算を行い、光電脈波のスペクトルを求める。これら 2 波長のスペクトルの比が Ratio となる[4 など]。

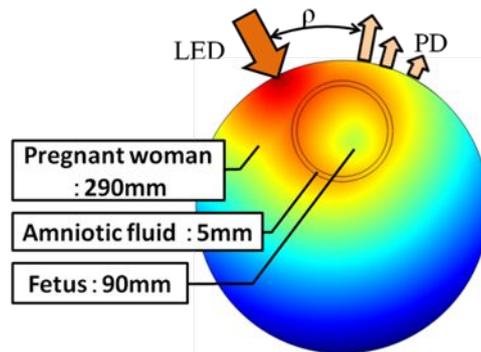


Fig.3 Simple cross-sectional maternal and fetal model

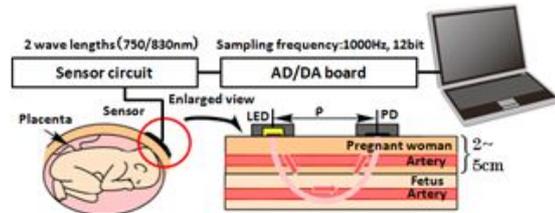


Fig.4 Schematic of a non-invasive near-infrared assessment system for intrauterine fetal well-being, transabdominal fetal pulse oximeter

#### 4. 研究成果

##### 4.1. 妊婦脈波計測実験

以上のシステムを用いて実際に妊婦光電容積脈波及び胎児ドプラ信号の計測を行った。結果の一例として  $\rho=120\text{mm}$  の信号を Fig.5(a) に示す。計測を行ったのは妊娠 35 週以降の妊婦 2 名 (妊婦 A, B) で, LED-PD 間距離 (mm) を妊婦 A は 110, 120mm, 妊婦 B は 120, 130, 150mm と変化させて計測を行った。計測した光電脈波信号に対し周波数領域演算により母体・胎児信号の分離・抽出を行い (Fig. 6), 胎児心拍数は胎児ドプラ信号も参考にして同定することが可能であり, 抽出したスペクトルより母体及び胎児の Ratio を周波数領域において算出する。

Fig. 6 に示すように, 本システムを用いて胎児脈波成分を計測する事が可能であった。

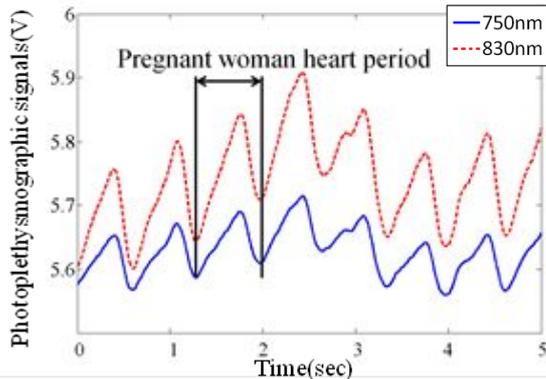


Fig.5(a) Transabdominal photo-plethysmographic signals( $\rho=120\text{mm}$ )

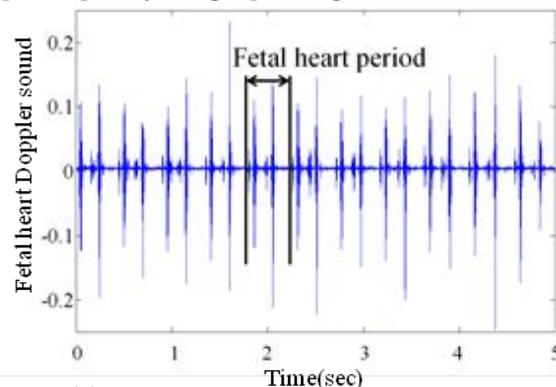


Fig.5(b) Simultaneous recording of doppler fetal heart sound

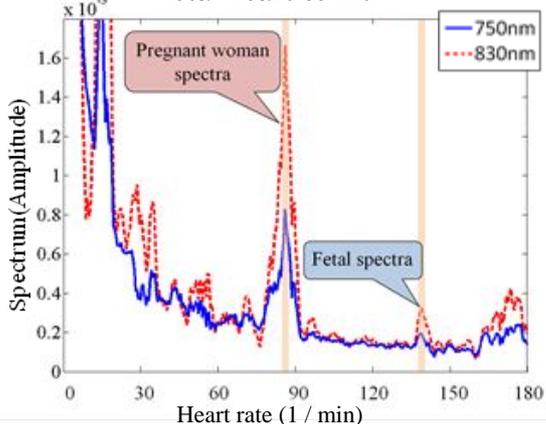


Fig.6 Spectra of photo-plethysmographic signals ( $\rho=120\text{mm}$ )

##### 4.2. 非侵襲的酸素飽和度計測結果

周波数領域における Ratio から校正式 (母体・胎児の 2 種類: それぞれ理論的校正により導出され, システムの汎用性を示すため全被験者で校正値は同じ値を使用) により  $\text{SaO}_2$  を求めた結果を妊婦 A, B として, それぞれ Fig.7(a), (b) に示す。また, 健康成人及び胎児の心拍数及び動脈血中酸素飽和度の基準値を Table1 に示す [5]。  $\text{SaO}_2$  の平均値について, 妊婦 A が母体・胎児それぞれ約 99%, 48%, 妊婦 B が約 99%, 60% となった。妊婦 A, B 共に, 母体及び胎児  $\text{SaO}_2$  平均値は生理学的な正常値として妥当な値を得ることができた。

##### 4.3. 結言

妊婦から経腹的に得られた光電容積脈波において周波数領域演算を行い母体・胎児の Ratio を別個に算出し, 放射輸送方程式により非観血的 (理論的) に導出された校正式を用いて, 母体・胎児  $\text{SaO}_2$  を計測することが可能であった。

これらの結果から, 近赤外光による生体深部計測が可能であることを示すだけでなく, 光散乱理論 (輸送方程式など) により, 事前に低酸素負荷における観血的校正を必要としない「ヒトに優しい」非侵襲測定法の開発手段を提供することが可能であることが確認された。

今後, 多数の妊婦被験者を対象とした臨床試験や, 輸送方程式などを用いて様々な生体光計測に関する課題を解決していくために, 積極的に他研究機関との連携・協力体制を構築したい。

##### 参考文献

- [1] 山越憲一, 戸川達男: 生体用センサと計測装置, コロナ社, pp.206-209, 2000.
- [2] H. Gao, H. Zhao, A fast forward solver of radiative transfer equation, Transport Theory and Statistical Physics, Vol. 38, No. 3, pp. 149-192, 2009.
- [3] 鷲尾太一, 野川雅道, 内藤尚, 田中志信, パルスオキシメータにおける採血を必要としない校正法の提案, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014 論文集, 222-225, 2014.
- [4] T. L. Rusch, R. Sankar and J. E. Scharf, Signal processing methods for pulse oximetry, Biol. Med, 26(2), pp.144-157, 1996.
- [5] Gary A. Dildy et al., Intrapartum fetal pulse oximetry, Past, present, and future, Am J Obstet Gynecol, 175(1), 1996.

Table 1 Reference values of heart rate and arterial blood oxygen saturation:  $\text{SaO}_2$ (%)

	Heart rate(1/min)	$\text{SaO}_2$ (%)
Healthy adult	80-90	95-100
Fetus	110-160	50-70

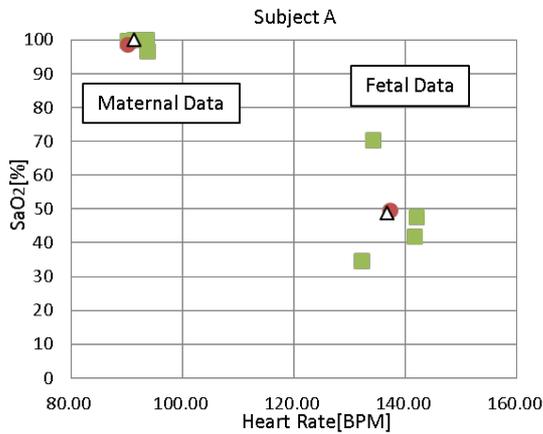


Fig.7(a) Results of the non-invasive measurement of the maternal and fetal SaO<sub>2</sub> in regular prenatal care: the mean fetal SaO<sub>2</sub>: 48%  
(Sub. A:  $\rho = 110, 120\text{mm}$ )

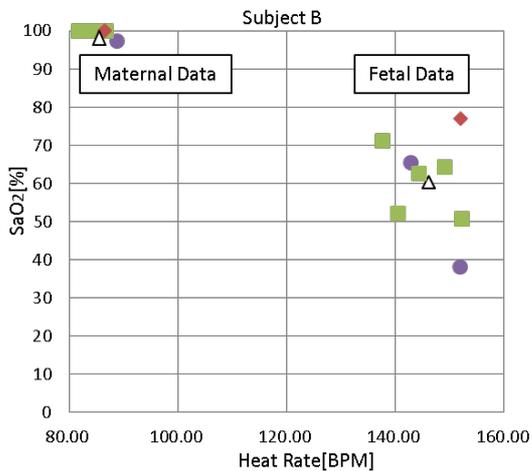


Fig.7(b) Results of the non-invasive measurement of the maternal and fetal SaO<sub>2</sub> in regular prenatal care: the mean fetal SaO<sub>2</sub>: 60%  
(Sub. B:  $\rho = 120, 130, 150\text{mm}$ )

## 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3件)

(1) 鷺尾太一, 野川雅道, 内藤尚, 田中志信: パルスオキシメータにおける採血を必要としない校正法の提案, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014 論文集, 222-225, 2014【査読無】

(2) 織田慎也, 小川賢人, 小川充洋, 野川雅道, 田中志信, 山越憲一, トイレ内蔵型光学式尿成分自動計測のための近赤外簡易分光システムの試作, 第 27 回生体・生理工学シンポジウム論文集, 292-295, 2012【査読無】

〔学会発表〕(計10件)

(1) 鷺尾太一, 野川雅道, 内藤尚, 田中志信: パルスオキシメータにおける採血を必要と

しない校正法の提案, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014, 2014 年 9 月: 金沢大学 (石川県)

(2) 鷺尾太一, 笠原孝平, 野川雅道, 田中志信: 近赤外光による非侵襲血中酸素飽和度計測法の開発 - 測定精度改善に関する理論的検討 -, 平成 25 年度電気関係学会北陸支部連合大会, 2013 年 9 月: 金沢大学 (石川県)

(3) 笠原孝平, 野川雅道, 山越健弘, 田中志信, 山越憲一, 打出喜義: 経腹的非侵襲胎児血中酸素飽和度計測法の開発, 平成 24 年度日本生体医工学会北陸支部大会, 2012 年 12 月: 福井市地域交流プラザ (福井県)

(4) 笠原孝平, 野川雅道, 山越健弘, 田中志信, 山越憲一, 打出喜義: 非侵襲胎児血中酸素飽和度計測法の開発, 日本機械学会 第 23 回バイオフロンティア講演会, 2012 年 10 月: 弘前文化センター (青森県)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 血圧測定装置、血圧測定プログラム及び血圧測定方法

発明者: 野川雅道, 田中志信

権利者: 国立大学法人金沢大学

種類: 特許権

番号: 特願 2015-109451

出願年月日: 平成 27 年 5 月 29 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.me.se.kanazawa-u.ac.jp/biomed/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

野川 雅道 (NOGAWA MASAMICHI)

金沢大学・機械工学系・助教

研究者番号: 40292445

### (2) 研究分担者

打出 喜義 (UCHIDE KIYOSHI)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号: 00168709

### (2) 研究分担者

小川 充洋 (OGAWA MITSUHIRO)

帝京大学・理工学部・講師

研究者番号: 30322085

### (2) 研究分担者

田中 志信 (TANAKA SHINOBU)

金沢大学・機械工学系・教授

研究者番号: 40242218

### (3) 研究分担者

山越 憲一 (YAMAKOSHI KEN-ICHI)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号: 40014310