

平成21年 5月21日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18300173  
 研究課題名（和文） レーザースペckルフローグラフィーを用いた電子眼底血管造影装置  
 研究課題名（英文） Electronic Fluorescent Angiography Using Laser Speckle Flowgraphy.  
 研究代表者  
 藤居 仁（FUJII HITOSHI）  
 九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授  
 研究者番号：70133775

研究成果の概要： 眼底血流画像化装置は当研究室においてこれまで長年に渡って研究開発が進められ、大学発ベンチャー企業によって製品化が進められてきたが、今回測定視野を大幅に広げ、操作性を向上させ、臨床で利用できる医療機器としての製品化に成功した。また血流解析ソフトに多数の改良を加え、血流波形など新しい情報を提供できるようになった。これらにより従来の蛍光眼底造影法で得られる血流マップとほぼ同等の画像が、造影剤を用いずに得られるようになった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	7,700,000	2,310,000	10,010,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード： 検査・診察システム、医療・福祉、可視化

## 1. 研究開始当初の背景

人体で最もクリアに血管の走行を表面から観察できるのは眼底であるが、その血流の定量化はほとんど進んでいない。血流が通っているかどうかを調べるには、通常蛍光物質を体内に注入して、これが眼底の周辺に広がっていく様子を撮影する蛍光眼底血管造影法（FAG）が用いられている。しかしこの方法は蛍光物質が体内に入ったときに様々な副作用が起き、1万人に1人程度の割合でショック死も起こるため、大学病院などの救

急医療設備が整っているところでなければ実施できない。また前回の診察時に比べて血流が増加傾向にあるかどうかの判断や、心拍による血流変動など速い血流変化も全く把握できない。一方臨床に利用できる可能性のある血流測定法は、我々の研究室が開発してきた血流画像化装置（レーザースペckルフローグラフィー、以下LSFG）以外には、国の内外を問わず皆無であるが、現行の装置は測定画角が狭く、一回の測定で観測できる視野の拡大が急務であった。市販の眼底カメ

ラに外付けする現行の機構ではこれ以上の視野拡大は望めないため、専用のカメラを開発する必要があった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、眼底の広い範囲の血流分布を一回の測定で画像化する、新しい広視野型LSFG装置を開発し、医療機器として臨床に利用できる装置に改良し、蛍光眼底血管造影法に取って代わる、新しい電子眼底血管造影技術を実用化することである。

## 3. 研究の方法

今回の研究開発では、従来の眼底カメラに外付けする方式を止め、専用の眼底観察装置を新たに試作して、これにLSFGを組み込む。このとき矩形のレーザースポットを2個近接して眼底に投影し、従来の2倍の面積にわたる血流マップを画像化できるようにする。レーザー制御とCCDカメラからの信号をPCに転送するための専用フレームバッファメモリーボードを開発する。血流測定ソフト、解析ソフトを改良し、血流マップの画質を向上させる。内部固視灯を設け、被験者の固視を安定させる、レーザー光束の瞳通過位置を観察するための補助観察系を組み込むなど、安定な測定ができるように装置の改良を行う。幾つかの医療施設で試作装置の性能評価を行う。

## 4. 研究成果

本研究では専用の眼底血流画像化装置の研究開発と試作に取り組んだ。先ずレーザースポットを縦長にし、眼底に2面隣接して投影する光学系を開発し、1回の照射で画角約30度の範囲にレーザーを照射できるようになった。しかし試作装置では左右のレーザースポットの光量バランスが悪く、血流マップの特性が左右で若干ずれることが分かった。また画角を30度まで広げると、CCDカメラの解像度限界から、細い血管が見えにくくなるという医者からの指摘もあったため、当面は1個のスポットで装置の開発を進めることになった。次に広い面積の血流分布を画像化する際に不可欠の、眼底移動に対するトラッキング手法の改良を行った。レーザー光による血流マップの移動情報を基にした従来の方法では、トラッキング精度に限界があったため、補助光として黄色LEDを眼底に照射し、インコヒーレント画像を用いたトラッキング技術を開発した。これによってトラッキング精度は向上したが、可視光のため被験者にとってはかなり眩しく、このストレ

スによって血流が変化する可能性も考えられた。そこで今回は実用化の第一段階として、画角をやや絞り、無散瞳で手軽に測定できることに主眼をおいた装置の開発に切り替えた。その後数回の光学系設計変更と試作を繰り返した後、画角が横20度×縦12度で、画素数は横700ドット×縦360ドットの解像度を持つ新しい眼底カメラの試作機が完成した。

図1は試作装置の外観であり、眼底カメラ部、顎台、XYZステージ、PCにより構成されている。高感度CCDカメラを新規に採用したため、眼底を照射するレーザーレベルをクラス1Mに抑えられ、眼に対する安全性を確保できた。画像をPCのメモリーに取り込むための専用フレームバッファメモリーボードを開発し、最長10秒間の連続画像を取りこぼしなく転送できるようになった。また眼底カメラ内部に固視標を設置し、視線を誘導することにより、眼底の目的部位の血流を確実に画像化できるようにした。内部固視標はLEDマトリクスを用いているが、これを十字型に点灯することにより、中心視力の悪い黄斑変性症の患者も、ある程度の固視が得られるようになった。本装置により、視神経乳頭部から黄斑部までの広い範囲を、一回の測定で画像化できるようになった。当研究室発のベンチャー企業であるソフトケア(有)では、これを原型とした臨床用医療機器の開発と製品化を開始し、平成20年1月に製造承認(医療機器認証番号:220AGBZX00001000)を取得した。また平成20年4月4日付で、本装置の基本特許である「広視野型眼底血流画像化装置」が国内特許第4102888号として確定し、九州工業大学の新たな知的財産となった。

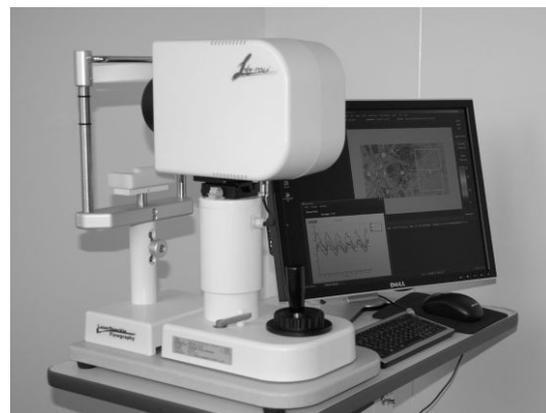


図1

さらに3年目においては、前年度に製品化した眼底血流画像化装置に以下の改良を加え、性能向上に取り組んだ。当初の計画通り

レーザースポットを眼底に2個並べて照射できるようにレーザー照射光学系を変更した。観察光学系を再度全面的に見直し、作動距離を広げて欧米人のように眼球が顔面より奥にある場合も測定できるようにした。レーザー光束が瞳孔を通過する位置を正確に設定できるよう、瞳孔を観測するカメラと赤外照明光を組み込んだ。また従来機で最も難しかった眼底画像のピント合わせを補助するために、上記の2個のスポットが合焦位置で接する機構を組み込んだ。これによりスポットの間隔を見ながら正確にピントを合わせられるようになった。またこれらの機構により、将来画角の拡大も可能になった。スポットを上下に並べるか、左右に並べるかについてはそれぞれ一長一短があることがわかり、当面は固視移動の影響を受けにくい、上下に並べる方式を採用することにした。

測定ソフト、解析ソフトの改良もユーザーの意見に従って精力的に進められた。トラッキングのアルゴリズムが改良され、平均血流マップは図2のように蛍光眼底造影画像に匹敵する画像が得られるようになった。

従来までは血流を読み取る際に、矩形のラバーバンドしか描けなかったが、図3のように楕円形やその内部を分割するなど、視神経乳頭部の血流分布解析に有効な機能も追加し

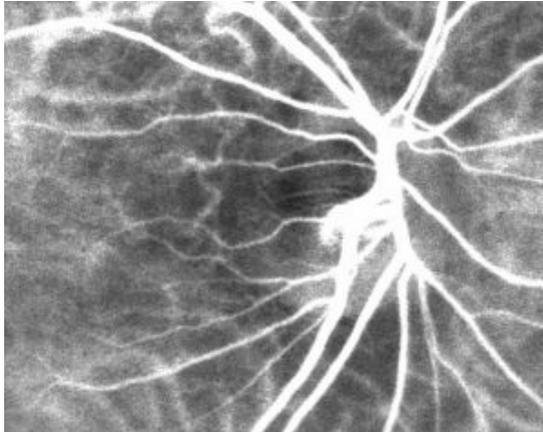


図 2

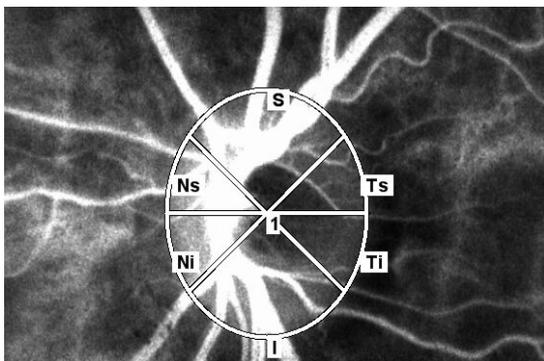


図 3

臨床に利用しやすくなった。

LSFG法の最大の特徴は、血流マップを動画で表示できる点であるが、今回心拍に同期して血流が変化の様子を波形として捉え、これを特徴づける物理量も研究した。図4、5は脈絡膜の血流波形を測定した結果であり、図4が20代、図5が60代の波形を示す。年齢が若い方が波形の立ち上がりが早く、高齢になるほど血流が急速に低下する様子を始めて観察できた。また血流変動振幅の

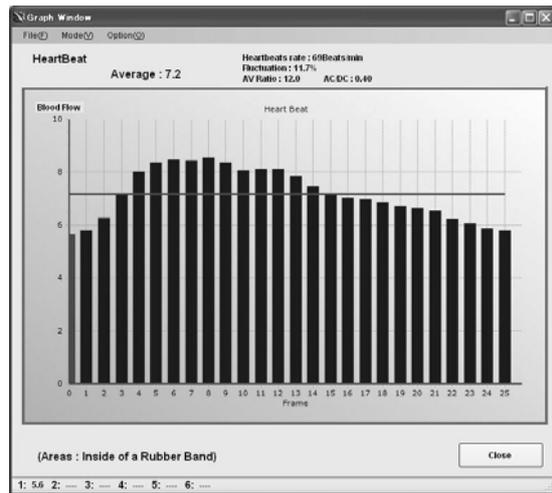


図 4

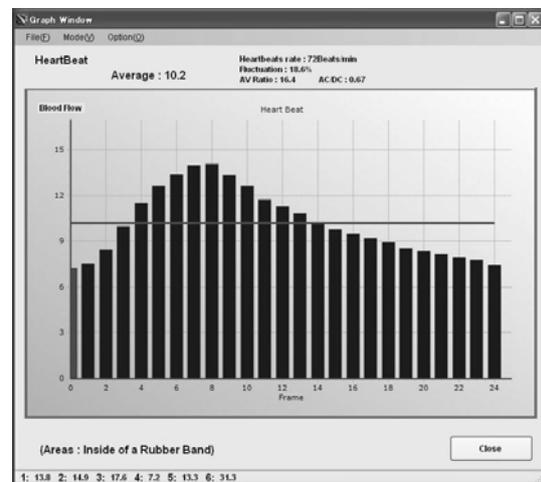


図 5

直流分に対する比の値も年齢によって異なることが明らかになった。これらの波形を特徴づける指標の一つとして歪度が有効であることが解り、脈絡膜の血流波形の歪度(Skew)が、図6のように年齢と共に増加し、末梢血管抵抗の増加と関係があることが示唆された。これらの血流波形に関する研究成果は、内科医師からも関心が寄せられ、いくつかの共同研究チームが発足しようとしている。網膜血管と背景血流を分離する技術も

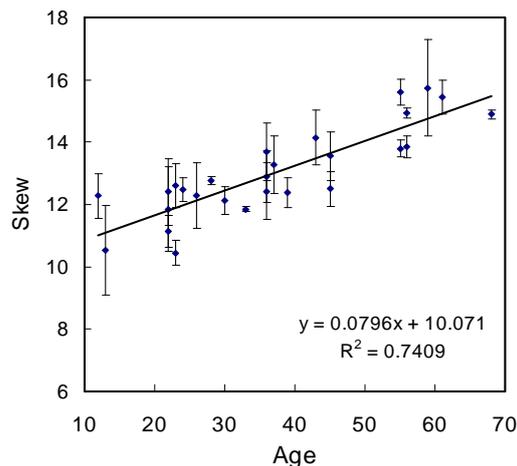


図 6

進歩し、別々に血流値や波形を数値で読み出せるようになった。医療機器認証取得した装置はすでに国内の数施設で稼働しており、すでに多くの臨床データが学会等で発表されている。またソフトウェアの改良に関して、平成21年5月13日付で、九州工業大学より特願 2009-116050「血流画像診断装置」を出願し、本ソフトウェアの知的財産化も進めている。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

- 岡本兼児、高橋則善、藤居仁：Laser Speckle Flowgraphyを用いた新しい血流波形解析手法、あたらしい眼科、26巻(2009) 269-275 査読有
- 廣石悟朗、廣石雄二郎、長谷川裕平、藤居仁、石橋達朗：炭酸脱水酵素阻害点眼薬による視神経乳頭循環への影響、臨床眼科、62巻5号(2008) 733-737 査読有
- H. Fujii, N. Konishi, M. C. Lee: Blood flow analyses with laser speckle flowgraphy, Chinese Opt. Let. Vol. 5 (2007) 81-82 査読有
- 廣石悟朗、廣石雄二郎、藤居仁、石橋達朗：ラタノプロスト点眼とイソプロピルウノプロスト点眼による正常人視神経乳頭循環への影響、眼科臨床医報、100巻5号(2006) 303-306 査読有

〔学会発表〕(計8件)

- 藤居仁、岡本兼児、レーフントゥイ、高橋則善：レーザーSpeckleを利用した眼科用血流画像化装置の製品化、日本レーザー医学会、八王子市 2008年11月16日(招待講演)
- 岡本兼児、高橋則善、レーフントゥイ、藤居仁：眼科用レーザーSpeckleフローグ

ラフィーの製品化、レーザー学会第377回研究会「レーザー医学・生物学応用」仙台市、2008年9月12日

- 三善泰介、藤居仁、小西直樹、李旻哲：眼科用血流画像化システムにおける血管抽出とその応用、応用物理学会九州支部学術講演会、北九州市 2007年12月1日
- レーフントゥイ、李旻哲、小西直樹、藤居仁：広視野レーザーSpeckleフローグラフィの開発、レーザー学会第27回年次大会、宮崎市 2007年1月17日
- 藤居仁、李旻哲、小西直樹：レーザー散乱を利用した血流画像化法の現状、レーザー学会第27回年次大会、宮崎市 2007年1月17日(招待講演)
- 阪本匠亮、李旻哲、小西直樹、藤居仁：眼科用レーザーSpeckleフローグラフィにおける新しい血流解析方法の提案、レーザー学会第27回年次大会、宮崎市 2007年1月17日
- 荒木亮彦、李旻哲、小西直樹、藤居仁：眼科用LSFGシステムにおけるインコヒーレントトラッキングの提案、レーザー学会第351回研究会、広島市 2006年8月30日
- 藤吉政裕、李旻哲、小西直樹、藤居仁：レーザー血流画像化装置における画像品質向上の検討、レーザー学会第351回研究会、広島市 2006年8月30日

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：「血流画像診断装置」

発明者：藤居仁、岡本兼児、高橋則善、石原宏幸

権利者：国立大学法人九州工業大学

種類：特許

番号：2009-116050

出願年月日：2009年5月13日

国内外の別：国内

○取得状況(計1件)

名称：「広視野型眼底血流画像化装置」

発明者：藤居仁、小西直樹

権利者：国立大学法人九州工業大学

種類：特許

番号：4102888

取得年月日：2008年4月4日

国内外の別：国内

備考：本研究の開始前に、本研究で開発した装置の基本構造について記述したものが権利化された。

〔その他〕(計1件)

当研究室の研究成果を事業化するために設立した大学発ベンチャー企業：ソフトケア(有)のホームページ/製品情報

<http://www.softcare-ltd.co.jp/products/LSFG-NAVI.html>

に製品のカatalogなどが載っている。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤居 仁 (FUJII HITOSHI)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授  
研究者番号：70133775

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

小西 直樹 (KONISHI NAOKI)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・准教授

研究者番号：90284596

李 旻哲 (LEE MINCHUL)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・助教  
研究者番号：60363397