

機関番号：50104

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21760320

研究課題名（和文） アレルギー性皮膚疾患の画像診断システムの開発

研究課題名（英文） Development of the image diagnosis system for an allergic skin disease

研究代表者

横井 直倫 (YOKOI NAOMICHI)

旭川工業高等専門学校・機械システム工学科・准教授

研究者番号：60353223

研究成果の概要（和文）：

本研究では、レーザーと白色光源を併用することにより皮膚表面の広範囲の血流分布と色彩を同時に画像として忠実に再現し、さらにこれらの結果を症例としてデータベースに保存することで、多様な症状となって出現するアレルギー性皮膚疾患がどの症名に該当するのかを瞬時にかつ客観的に特定できる画像診断システムを開発した。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, I have developed the image diagnosis system that can instantly and objectively specify the name of allergic skin disease that appears in various symptoms. The proposed system can reproduce the blood flow distribution and color of wide skin surface by using laser in combination with white light. The data of the blood flow and skin color of various patients are accumulated to the database and are utilized for skin disease diagnosis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1050,000	4,550,000

研究分野：光計測

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：計測工学, 血流計測, 色彩計測, 皮膚診断, 画像処理

1. 研究開始当初の背景

従来から、アレルギー性皮膚疾患の初期診断は、その背後に潜む重大な内臓疾患などの早期発見につながるため、単なる皮膚科診断の領域を超えた総合的な診断技術として位置付けられてきた。しかしながら、アレルギー性皮膚疾患の症状の現れ方は患者により多様であるため、症名の特定は医師の経験に頼る部分が大きく、診断の客観化が困難な分野とされてきた。

本研究代表者は、従来の研究成果を踏まえ、

スペックル画像の時空間統計解析による血流分布再現とマルチスペクトルカメラで取得した分光情報による色彩再現に基づき疾患部の状態を定量化し、さらに症例のデータベース化と診断アルゴリズムの構築を行うことで、症名を確実に特定できる診断システムを開発できるとの着想に到った。本システムが実現できれば、皮膚科の医療従事者が容易に利用できるアレルギー性皮膚疾患の画像診断システムを実現できると考えたことが、本研究の着手に到った動機である。

2. 研究の目的

本研究におけるアレルギー性皮膚疾患の画像診断システムの開発では、「血流分布可視化法」と「皮膚の色彩計測」の2つをいかに定量的にかつ効率的に取得できるかが成功の鍵を握る。従って、本研究は両者を2つの柱として実施された。

まず血流分布可視化法については、本申請者が光源にレーザーを使用する際に観測されるスペックル画像を利用することで、疾患部の血流分布、大きさ、深さを実時間で同時計測することを試みた。また、従来法では皮膚による反射散乱光の強度むらや撮影機器などに依存して血流評価値が変化するという問題があったが、今回、本申請者は血流評価値を画像のコントラストで規格化することで、諸条件に依存しない定量的な血流情報を取得することを試みた。

さらに皮膚の色彩計測については、従来の内視鏡や病理画像などのカラー画像においては画像の色が照明条件や撮影機器に依存して変化し定量的な情報を得ることが困難であったのに対して、本申請者はマルチスペクトルカメラを利用することにより皮膚画像の色を生体固有の情報である分光情報として取得することで、上記の問題を克服することを主たる目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、アレルギー性皮膚疾患の画像診断システムを開発するにあたり、研究過程を以下に示す6つの項目に分け、段階的に研究を遂行した。

- [1] 血流分布再現に必要なとされるスペックル画像の検出と、色彩再現に必要なとされるマルチスペクトル画像の取得を同時に行える測定光学系の構成。
- [2] スペックル画像の時空間統計解析による血流分布再現のためのソフトの開発。
- [3] マルチスペクトルカメラで取得した分光情報による正確な色彩再現のためのソフトの開発。
- [4] 症例のデータベースの構築手法確立、ならびに、多変量解析法に基づく診断対象と症例の比較評価から症名を瞬時にかつ客観的に特定できる診断アルゴリズムの構築。
- [5] 疾患部の画像計測から解析、血流分布再現、色彩再現、症例のデータベース化、症名の特定に到る一連の処理を行える統合管理ソフトウェアを開発し、診断装置全体をシステム化。
- [6] 実際にアレルギー性皮膚疾患を対象とした性能確認試験を実施し、本研究で開発する画像診断システムが実用化に耐え得ることを実証。

4. 研究成果

ここでは、先に研究の方法で示した6項目に関する成果を併せて整理し、以下の4項目に研究成果として報告する。

(1) はじめに

アレルギー性皮膚疾患に伴う血液循環動態の変化の把握において、血流分布の情報が有用ではあるもののそれだけでは不十分であり、色を分光情報として定量化することに基づいた皮膚の色彩計測が併せて求められる。このため、レーザースペックル法による血流計測と同時に、近赤外分光装置による酸素化・脱酸素化ヘモグロビン量の計測が必要不可欠である。本報告では2波長の近赤外レーザー光源とそれぞれの波長のスペックルパターンを同時に撮像する2系統の検出系を構成し、ヒトの手首の指についての測定を試みたので報告する。この方式は、フレームレートで撮影した一組のスペックル画像データから、散乱に基づく血流イメージングと吸収に基づくヘモグロビン濃度変化イメージングの両方を同時に提供できる点が大きな長である。

(2) 血流イメージング

[A] 測定原理

図1に、今回開発した画像診断システムにおいて、スペックルパターンを検出するための測定光学系の構成を示す。光源には近赤外域の半導体レーザーを使用し、光源からの光を拡大し円形光として測定対象に照射し、その反射散乱光を結像系を介して、結像面において CCD (640×480 画素、フレームレート 30fps) の検出面上に縮小結像して画像検出した。なお、本研究で用いた CCD カメラはモノクロ 8bit、352×240 画素、画素径 14μm のものである。

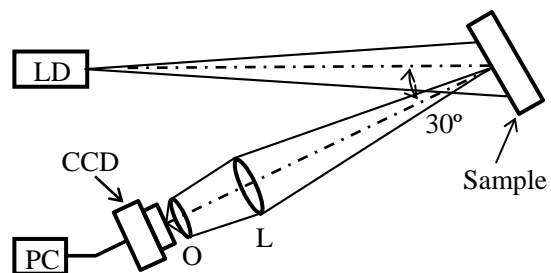


図1 測定光学系の概略図

本研究では、スペックル画像を数ピクセル四方からなる ($p \times p$) 画素の解析単位に細かく分割し、各解析単位内での空間差分に基づく評価量を RSD (Reciprocal Spatial Difference),

$$RSD = \frac{\left[\sum_{x=1}^p \sum_{y=1}^p I_{x,y} \right] / p^2}{\left[\sum_{x=1}^p \sum_{y=1}^p (I_{x,y} - I_{0.5(p+1), 0.5(p+1)}) \right] / (p^2 - 1)} \quad (A)$$

と定義して用いた。ここで、 $I_{x,y}$ ($1 \leq x \leq p, 1 \leq y \leq p$) は解析単位中の任意画素 (x, y) の強度を表し、式(A)の分子は解析単位内の全画素平均強度の自乗、分母は解析単位内の中心画素 $I_{0.5(p+1),0.5(p+1)}$ と全周囲画素間の強度差分平均値の自乗を与えている。測定対象の動きが速くなりスペックルの時間変動率が増加すると、CCDの積分効果によるスペックルの空間的なブレが顕著になるため、スペックルの鮮鋭度に相当する式(A)の分母が減少する。したがって、RSDは速度にほぼ比例して増加する評価パラメータとなる。なお、 p^2 で与えられる解析単位のサイズは、空間統計の信頼性を確保するため、CCDの検出面上における平均スペックルサイズに対して十分に大きく設定されなければならない。ただし、解析単位があまり大きくなりすぎると、血流可視化における空間分解能の著しい低下を招くという相反する問題が生じてしまう。従って、本研究における測定条件下では実測の平均スペックルサイズをCCDカメラの画素径と同程度に設定していることから、 $p=5$ で与えられる(5x5)画素の解析単位を採用した。これにより、空間統計の信頼性を維持しつつ、空間分解能の低下を最小限に抑えた血流可視化が実現できる。

[B] 測定例

最初に、図2に示すように2枚のスリガラス(Edmund製 Commercial Quality, 砂番#120, 板厚 1.6mm)を奥行方向に1mmの間隔で配置し、各々をコントローラの手速度制御の下で駆動する可動ステージにより互いに対向方向に並進運動させてRSD値でスペックルの空間的なブレを定量評価し、2枚のスリガラスの速度差に対する特性を評価した。ここで、照射光の波長には830nmを選択した。また、速度差については、0~200 $\mu\text{m/s}$ の範囲で10段階に設定した。一例として、速度差0.0, 66.6, 133.2 $\mu\text{m/s}$ に対応したRSD値を(A)式を用いて計算し、8bitのグレースケールで画像表示した結果を図3(a)~(c)に示す。図3(a)~(c)の結果から、速度差の増加に従い画像の輝度値が向上することがわかる。

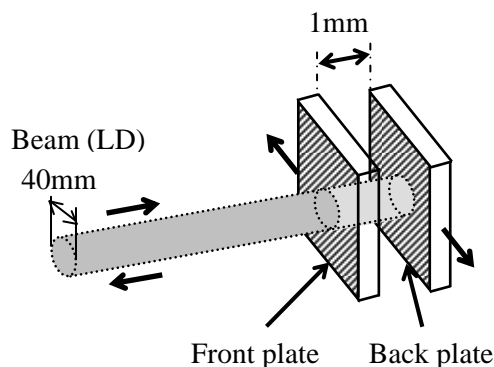


図2 スリガラスを用いた測定モデル

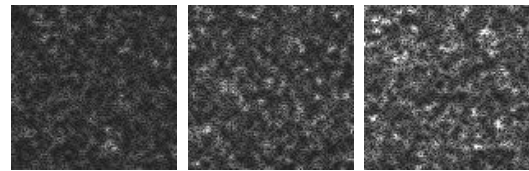


図3 スリガラスのRSD値画像

図4は、2枚のスリガラスが両方とも静止しているときに観測されるスペックルのコントラストが0.2の場合について、図3(a)~(c)に例示したような画像のRSD値の全画素平均値を求め、速度差に対してプロットした結果である。図4より、RSD値と速度差の間にある程度妥当な直線性が成り立つことがわかる。速度差の増加につれて直線の傾きがいくらか低下しているが、これはCCDの露光時間33msにおけるスペックル強度の積分効果が顕著に現れていることによるものであり、フレームレートのより高い撮影機器の使用などにより十分に改善できると考えられる。なお、2枚のスリガラスが共に静止している速度差0の場合にもRSD値が有限値を示しているが、これはスペックルパターンに重畳する空間雑音に起因するものであり、全速度のRSD値に対して一様に直流成分として含まれていると考えられ、すでに先行研究でデータ処理により対応可能なことが分かっている。

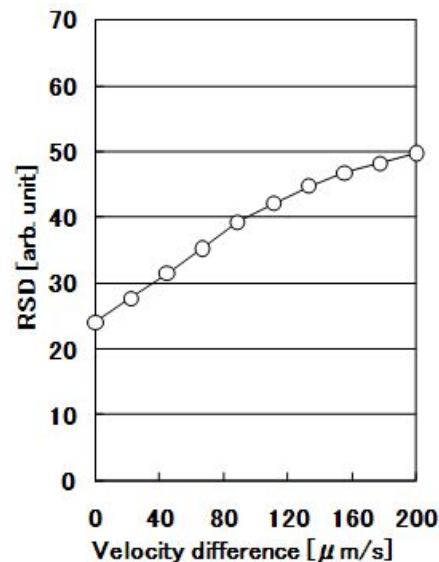


図4 RSD値と速度差の関係

一方、図5(a),(b)は、締付けを有するヒトの左手薬指を対象とし、第2指節のスペックル画像コントラストCが0.105と0.143の場合についてRSD値で血流を可視化した結果である。なお、解析に使用したスペックル画像は1枚であり、実質的な血流可視化の時間分解能は測定に使用したCCDのフレームレ

ト 30fps から決定される 33ms である。図 5(a), (b)の結果より, *RSD* 値は締付けによる第 1 指節の血流の低下を十分に可視化できていることがわかる。しかし, (a)と(b)を比較すると, 同じ血流を対象にしているにも関わらず, *C* に依存して *RSD* 値が変化してしまっている。このことは, 血流情報が撮影環境に影響されてしまうことを示しているため, 今後, 改善法の検討を要する。

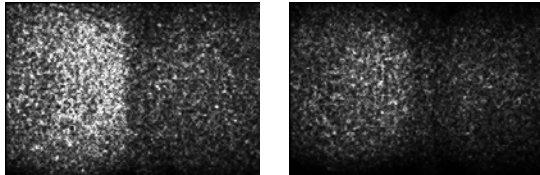


図 5 締付けた手の指の *RSD* 値画像

(3) 酸化・還元ヘモグロビン濃度変化イメージング

[A] 測定原理

まず, 2波長を用いた酸化・還元ヘモグロビン濃度変化イメージングの基本原理を示す。波長 λ のレーザー光を皮膚組織に照射したときの反射率 $R(\lambda)$ から得られる吸光度 OD は, 散乱を考慮した光強度の吸収に関する法則である修正Beer-Lambert 則に基づき次式で表すことができる。すなわち,

$$-\log R(\lambda) = OD = \varepsilon_{oxy}(\lambda)C_{oxy}l + \varepsilon_{deoxy}(\lambda)C_{deoxy}l + OD_0(\lambda) + S(\lambda) \quad (B)$$

ここで, ε は文献値に基づく吸光係数であり, C はヘモグロビン濃度, l は平均光路長, OD_0 は他の色素による吸収, S は散乱による減衰を表す。さらに, 添字 oxy , $deoxy$ はそれぞれ酸化, 還元ヘモグロビンを意味する。光トポグラフィ法の解析方式に従えば, 生理的变化に伴うヘモグロビン濃度変化前後での吸光度差 ΔOD は,

$$\Delta OD = \varepsilon_{oxy} \Delta C_{oxy} l + \varepsilon_{deoxy} C_{deoxy} l \quad (C)$$

となる。ここで, ヘモグロビン変化量と比べ他の吸収や散乱による項の変化量, ならびに平均光路長の変化は無視できると仮定した。 ΔC は各濃度の変化量である。(C)式を2波長について各々記述し, これらの連立方程式を解くことで, 平均光路長 l を含む酸化ヘモグロビン濃度変化 ΔC_{oxy} , 還元ヘモグロビン濃度変化 ΔC_{deoxy} を計算することができる。ただし, 2波長の平均光路長をほぼ等しいと仮定する。以上より, 全ヘモグロビンの濃度変化は,

$$\Delta C_{total} l = \Delta C_{oxy} l + \Delta C_{deoxy} l \quad (D)$$

となる。

次に, 図 6 に示す酸化・還元ヘモグロビン濃度変化イメージングのために従来から用いられてきた測定光学系について述べる。測定対象に 780nm, 830nm のレーザー光を同時

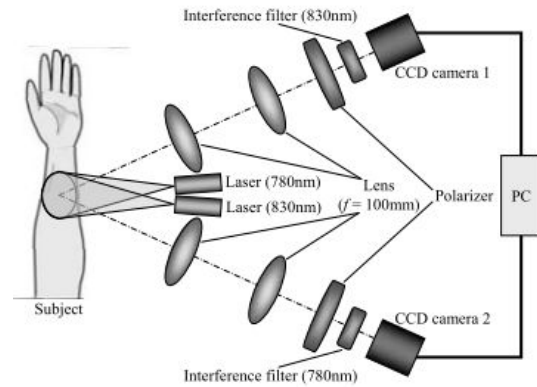


図 6 ヘモグロビン濃度変化イメージングのための従来の光学系

照射し, その反射光を CCD カメラ 1, 2 で取得する。両カメラを含む光学系は, それぞれ各波長成分のみを抽出するための干渉フィルタを除いて同様の構成となっており, 測定対象に対して左右対称に設置されている。この二光軸構成は 2 波長同時撮影を実現させたが, 種々の検討から, 測定対象の光軸に対する角度が変わると各カメラが捉える撮像輝度に差異が生じる問題や, 2 波長及び変化前後の画像間で位置ずれが起きやすいという問題が明らかになった。そこで我々は図 7 に示すシステムを新たに構築した。ハーフミラーを用いることで光軸を一系統にし, 2 波長の画像間の位置ずれをほぼ抑制している。また従来は測定対象を鉛直方向に立てなければならなかった構成を, ミラーを挿むことで鉛直方向に寝かせて計測できるようにし, さらに腕や指などの測定部位に合わせた専用の固定ステージを作成した。これにより測定中の経時的なずれも軽減している。

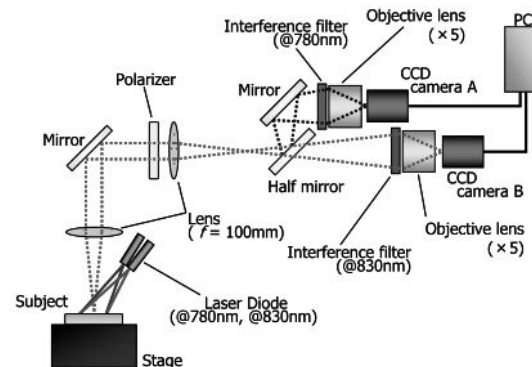
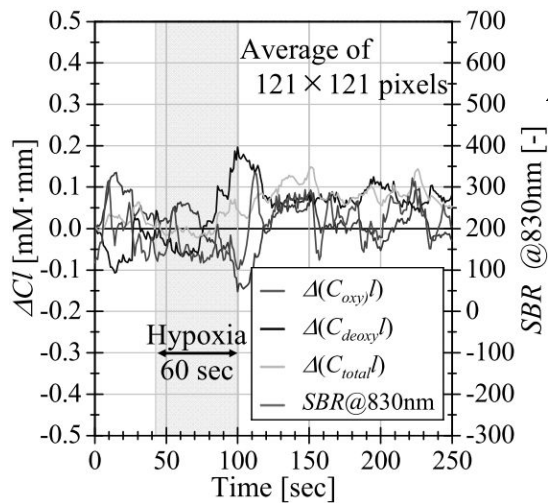


図 7 ヘモグロビン濃度変化イメージングのための新規な光学系

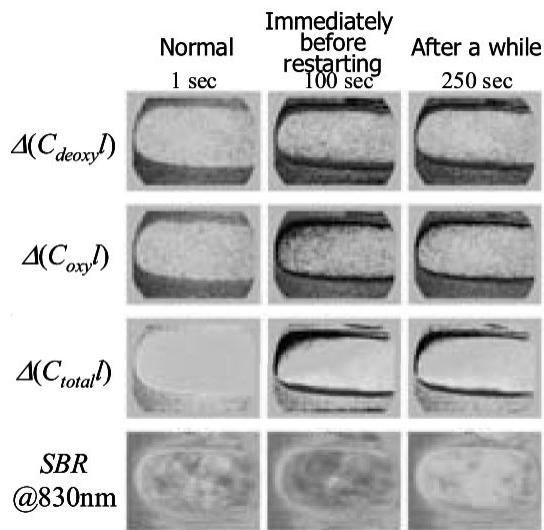
[B] 測定例

ここで, 本手法と改善した光学系の有用性を調べるために実験を行った。図 8 は被験者に 60 秒間息を止めてもらいその前後で中指の腹を計測した結果であり, (a)は画像の中心 121×121 画素の平均値のプロット, (b)はイ

イメージング結果を示している。息を止めてからしばらくすると、体内の酸素が減少し酸化・還元ヘモグロビン濃度が急激に減少・増加している。また血流は減少傾向にあるが、呼吸再開直後増加し、それに伴い酸化ヘモグロビン濃度も増加している。その後各パラメータは平常値へ復帰している。



(a)



(b)

図8 ヘモグロビン濃度経時変化と再現画像

(4) おわりに

本研究で開発した画像診断システムを用いて、フレームレートの血流計測と皮膚組織ヘモグロビン濃度変化のイメージングを、近赤外の2波長によるスペckルパターンを利用して同時に実現することができた。これにより、本システムの有効性が十分に確認されたといえる。本システムにより得られた成果は、血液循環の言わば動態と状態を同時に一つのデータから取得できることを意味し、アレルギー性皮膚疾患の症名特定において

極めて有効な手段と成り得る。今後は、血流ならびにヘモグロビン濃度変化の解析手法をさらに改善し、本システムの性能をさらに向上させていきたいと考えている。

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2件)

- ① Naomichi Yokoi and Yoshihisa Aizu, Methods for measuring refractive index and absorption coefficient of a moving particle using polarized-type phase-Doppler technique, Measurement, 42, pp.1352-1362(2009), 査読あり.
- ② Naomichi Yokoi and Yoshihisa Aizu, Improvement of estimation parameters in bio-speckle blood flow imaging, Optical Review, 17, pp. 230-238(2010), 査読あり.

[学会発表] (計15件)

- ① N. Yokoi, Experimental Study on Estimation Parameters in Bio-Speckle Blood Flow Imaging, The 4th Asian and Pacific-Rim Symposium on Biophotonics, 2009年5月27日, Jeju Island (Korea)
- ② N. Yokoi, Simultaneous imaging of blood flow and hemoglobin concentration change in skin tissue using NIR speckle patterns, Novel Optical Instrumentation for Biomedical Applications IV, 2009年6月16日, Munich (Germany)
- ③ N. Yokoi, Method for simultaneous imaging of blood flow and concentration change in skin tissue using bio-speckle patterns, The 8th Japan-Finland Joint Symposium on Optics in Engineering, 2009年9月3日, Tokyo University of Science (Japan)
- ④ N. Yokoi, Improvement of Image Quality in bio-speckle blood flow imaging, The 8th Japan-Finland Joint Symposium on Optics in Engineering, 2009年9月4日, Tokyo University of Science (Japan)
- ⑤ N. Yokoi, Laser Speckle Imaging System for Simultaneous Analysis of Blood Flow and Concentrations in Human Tissue, The 8th Japan-Finland Joint Symposium on Optics in Engineering, 2009年9月4日, Tokyo University of Science (Japan)
- ⑥ 横井直倫, バイオスペckル血流イメージングにおける血流評価値の選択, 2009年度日本光学会年次学術講演会(Optics & Photonics Japan 2009), 2009年11月25日, 朱鷺メッセ (新潟県新潟市)
- ⑦ 横井直倫, 2波長スペckル法による血流・濃度変化同時イメージング: 撮影条件の検討, 2009年度日本光学会年次学術

- 講演会(Optics & Photonics Japan 2009)、
2009年11月26日、朱鷺メッセ(新潟県
新潟市)
- ⑧ 横井直倫、近赤外バイオスペックル法による皮膚組織血流変化のイメージング、日本機械学会北海道支部第48回講演会、2009年11月28日、北海道大学(北海道札幌市)
 - ⑨ 横井直倫、バイオスペックル血流可視化法における時間分解能の改善、第45回応用物理学会北海道支部/第6回日本光学会北海道支部合同学術講演会、2010年1月8日、北海道大学(北海道札幌市)
 - ⑩ 横井直倫、バイオスペックル血流イメージングによる生理学的変化の検出、第45回応用物理学会北海道支部/第6回日本光学会北海道支部合同学術講演会、2010年1月8日、北海道大学(北海道札幌市)
 - ⑪ 横井直倫、バイオスペックル血流イメージングにおける空間分解能の改善、第57回応用物理学関係連合講演会、2010年3月19日、東海大学湘南キャンパス(神奈川県平塚市)
 - ⑫ 横井直倫、スペックル血流・濃度同時イメージングによる経皮的生理計測の試行、第57回応用物理学関係連合講演会、2010年3月19日、東海大学湘南キャンパス(神奈川県平塚市)
 - ⑬ 横井直倫、スペックル血流・血液濃度変化イメージングによる麻酔下ラット血行動態の計測、2010年度日本光学会年次学術講演会(Optics & Photonics Japan 2010)、2010年11月9日、中央大学(東京都千代田区)
 - ⑭ 横井直倫、バイオスペックル画像データのフレームレート解析と麻酔下ラット血行動態計測への応用、応用物理学会第46回光波センシング技術研究会、2010年12月8日、東京理科大学(東京都新宿区)
 - ⑮ 横井直倫、2波長単眼撮影光学系による血流・血液濃度変化スペックルイメージング、応用物理学会第58回応用物理学関係連合講演会、2011年3月26日、神奈川工科大学(神奈川県厚木市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横井 直倫 (YOKOI NAOMICHI)
旭川工業高等専門学校・機械システム工学
科・准教授
研究者番号：60353223

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし