

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500405

研究課題名（和文）酸素運搬できないヘモグロビン濃度の光を用いた無侵襲高精度計測

研究課題名（英文）Noninvasive concentration measurement of non-oxygen binding form of hemoglobin using light

研究代表者

庭山 雅嗣（NIWAYAMA MASATSUGU）

静岡大学・工学部・准教授

研究者番号：40334958

研究成果の概要（和文）：一酸化炭素などの影響で酸素運搬できなくなったヘモグロビン濃度を知ることは人命を守るうえで重要であり、本研究では可視光・近赤外光を用いて簡便かつ精度良く測定できる方法を検討した。モンテカルロシミュレーションによる光伝播解析と生体模擬試料実験、ヒト実測を行った結果、酸素化及び脱酸素化ヘモグロビン濃度の計測に加えて一酸化炭素及びメトヘモグロビンの濃度変化を従来より高精度に算出する演算アルゴリズムを開発することができた。

研究成果の概要（英文）：Concentration measurement of non-oxygen binding form of hemoglobin is important for safety. In this study, we examined methods for measuring it easily and precisely using visible light and near-infrared light. We performed light propagation analysis by Monte Carlo simulation, phantom experiments, and in vivo tests. The measurements of oxy-, deoxy-, carboxy-, and methemoglobin using developed calculation algorithm were more accurate than that of conventional algorithm.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2012年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2013年度	900,000	270,000	1,170,000
2014年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 ・ 医用生体工学・生体材料学

キーワード：生体情報・計測、ヘモグロビン

## 1. 研究開始当初の背景

（1）毎年冬場になると一酸化炭素中毒事故が増加するが、世界的にも例えば、中国の吉林省自治州では、無風や気温低下等の条件が重なり、1日だけで277人の中毒患者、16人の死者が出ている。また、排ガスの窒素酸化物吸入や化学物質被爆などでは、メトヘモグロビンが増加し、酸素欠乏を引き起こす。このような日常生活や労働中の事故は、低いガ

ス濃度であっても長時間の呼吸により機能異常ヘモグロビンが体内に蓄積されるため、気体中の有毒ガス濃度を監視するだけでは防ぐことはできず、体内の血液状態を直接知ることはより一層重要である。

（2）一酸化炭素ヘモグロビン（COHb）とメトヘモグロビン（MetHb）はいずれも酸素運搬できないヘモグロビンで血中濃度が高いと死に至る。それらの濃度は直接血液を分

光測定すれば誤差±1%以内で測定可能であるが、採血を要する計測での迅速な危険検知は非現実的である。呼気ガス解析による測定もあるが、常にホースを口にくわえるため作業性は著しく低下し、連続的使用も困難である。また、採血等せずに体表から光を当てて測定する試みは幾つかあるが、±7%以上の測定誤差があり、精度向上が重要な課題になっている。これまでに研究代表者・庭山は高精度生体計測に有用な層構造空間分解法を開発してきており、その手法を発展させることで低濃度のヘモグロビン誘導体計測の高精度化が期待でき、本研究の実施に至った。

## 2. 研究の目的

研究代表者が開発してきた層構造空間分解法をさらに発展させ、ヘモグロビンの計測精度を向上させるために、「可視光と近赤外光を使った空間分解法」と「脈波(動脈)成分に限定しない計測法」という新たな着想に基づく技術を組み入れた光計測法を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 理論解析

空間分解法を用いたヘモグロビン誘導体濃度計測に最適な送受光間距離を波長ごとに検証するため、モンテカルロシミュレーションによる光伝播解析を行った。

図1に理論解析で使用した3層のシミュレーションモデルを示す。このモデルは皮膚層、脂肪層、筋肉層の3層から構成されており、各層の厚みを変化させることでヒト個人間の差異も検証した。

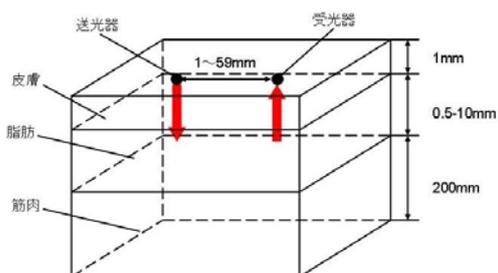


図1 層状シミュレーションモデル

本研究では、可視から近赤外光までを用いるため、波長ごとの散乱と吸収が大きく異なる。従来は十分に検討されてこなかった散乱係数の差異の演算式への影響を理論的に検討した。その結果、分子吸光係数を用いた従来の式に対して、波長ごとの光路長の差異を考慮した式を用いることで高精度が期待でき、空間分解法における絶対値計測においても波長ごとの空間的傾き対吸収係数曲線を求めておくことにより高精度化が可能

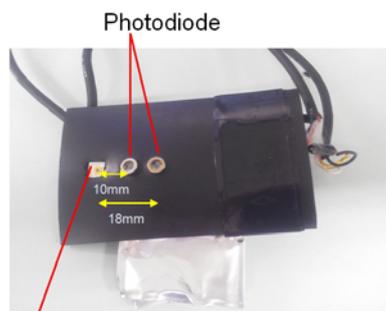
とが示された。

次式は、ヘモグロビン濃度変化を求めるための演算式の一例である。[HHb], [O<sub>2</sub>Hb], [COHb], [MetHb]は、それぞれ脱酸素化ヘモグロビン、酸素化ヘモグロビン、一酸化炭素ヘモグロビン、メトヘモグロビンの濃度を表す。

$$\begin{bmatrix} \Delta[\text{HHb}] \\ \Delta[\text{O}_2\text{Hb}] \\ \Delta[\text{COHb}] \\ \Delta[\text{MetHb}] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{\lambda_1}^{\text{HHb}} & \varepsilon_{\lambda_1}^{\text{O}_2\text{Hb}} & \varepsilon_{\lambda_1}^{\text{COHb}} & \varepsilon_{\lambda_1}^{\text{MetHb}} \\ \varepsilon_{\lambda_2}^{\text{HHb}} & \varepsilon_{\lambda_2}^{\text{O}_2\text{Hb}} & \varepsilon_{\lambda_2}^{\text{COHb}} & \varepsilon_{\lambda_2}^{\text{MetHb}} \\ \varepsilon_{\lambda_3}^{\text{HHb}} & \varepsilon_{\lambda_3}^{\text{O}_2\text{Hb}} & \varepsilon_{\lambda_3}^{\text{COHb}} & \varepsilon_{\lambda_3}^{\text{MetHb}} \\ \varepsilon_{\lambda_4}^{\text{HHb}} & \varepsilon_{\lambda_4}^{\text{O}_2\text{Hb}} & \varepsilon_{\lambda_4}^{\text{COHb}} & \varepsilon_{\lambda_4}^{\text{MetHb}} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta OD_{\lambda_1} / L_{\lambda_1} \\ \Delta OD_{\lambda_2} / L_{\lambda_2} \\ \Delta OD_{\lambda_3} / L_{\lambda_3} \\ \Delta OD_{\lambda_4} / L_{\lambda_4} \end{bmatrix}$$

### (2) 測定装置

試作した光学プローブを図2に示す。プローブは8つの光源(Light-Emitting Diode; LED)、2つの受光器(フォトダイオード)、電流-電圧変換回路で構成されている。LEDはピーク波長が525, 565, 590, 610, 630, 680, 770, 830 nmである8つの素子が集積化されており、ほぼ点光源として扱える。フォトダイオードは受光部の面積が1.1mm×1.1mmのものを使用した。送受光器間距離は、可視から近赤外光のいずれの拡散反射光も受光可能な距離として、10mmと18mmに設定した。



LED (630nm,680nm,770nm,830nm)

図2 試作した送受光プローブ

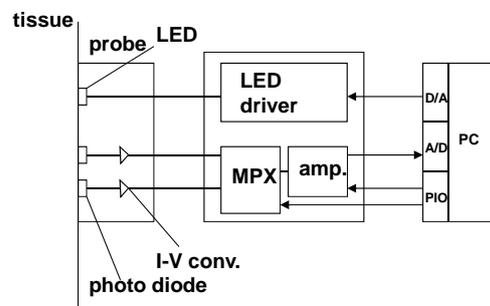


図3 測定システムのブロック図

測定システムは図3に示すように、光学プローブ、LED 駆動回路、マルチプレクサ、増幅回路、データ収録ボード、パソコン(PC)から構成されており、PC からの制御に従って各 LED が 20ms 発光し、そのときの受光量が適切なゲインで増幅されデータ集録される。

#### 4. 研究成果

##### (1) 生体模擬試料実験

羊血と寒天を用いて生体を模擬する資料を試作し、ヘモグロビン誘導体濃度が既知の媒質を対象として測定・演算を行い、装置の基本特性や演算法の妥当性を検証した。図4は、試料上部に光学プローブを接触させ計測している様子である。空間的傾きは理論解析で得られた式を用いて媒質の吸収係数に変換され、吸収係数からヘモグロビン濃度が求められる。図5は、可視から近赤外までの各波長で2点間での光強度空間的傾きを求めた結果であり、一酸化炭素が結合したことによる光吸収変化が示されており、装置の安定性や演算の妥当性が確認された。



図4 生体模擬試料実験

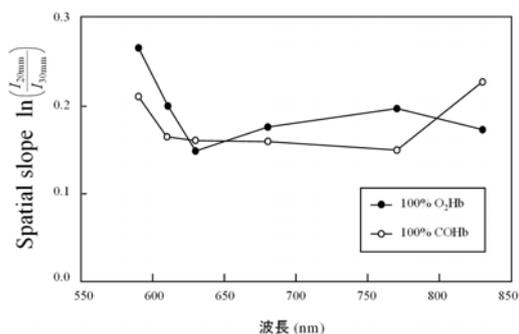


図5 各波長での測定結果

##### (2) ヒト実測

被験者は喫煙者で、測定装置を前腕に装着し、喫煙にともない変化する一酸化炭素 Hb の変化に着目した実測を行った。なお、本試験は静岡大学ヒトを対象とする研究倫理委員会での承認を受け、被験者のインフォーム

ドコンセントを得たうえで実施した。実測では、屋外の喫煙所において10分間安静にした後で喫煙し、測定部位は動かないようにして計測した。図6は喫煙開始時間を0秒としてヘモグロビン濃度の時間変化を示した図である。COHb は通常 1%程度であり、喫煙により 2~3%に変化することを別の血液検査で検証しており、その変化と同程度のオーダーの変化が観測された。COHb の濃度は O<sub>2</sub>Hb に比べると数十分の一の濃度であるため、ばらつきの多い測定結果となったが、COHb の増加傾向が捉えられており、わずか1~2%の増加を絶対量として計測できた意義は大きい。

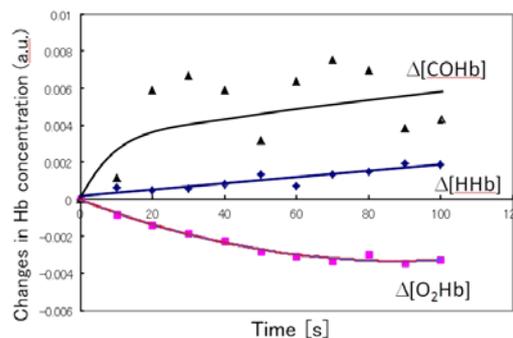


図6 喫煙にともなう Hb 濃度変化

なお、光路長の波長間差異を考慮しない従来の演算式を用いた場合、COHb の増加傾向が示されず逆に減少した。これは、微量なヘモグロビンに着目しているため、わずかな係数が結果の傾向に大きく影響することを示しており、各波長の光伝播を測定対象ごとに推測し、適切な係数を慎重に選ぶ必要があることを示唆している。本研究により得られた演算式が生体組織の個人差でどのように変化するかなどを詳細に検討していくことにより、高精度計測可能な対象が拡がり、実用化へと発展することも期待される。

#### 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 11 件)

- ① S. Takagi, R. Kime, M. Niwayama et al.: "Muscle Oxygen Saturation Heterogeneity Among Leg Muscles During Ramp Exercise," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 査読有, **765**, pp. 273-278 (2013)
- ② N. Stuban and M. Niwayama: "Optimal filter bandwidth for pulse oximetry," *Rev. Sci. Instrum.*, 査読有, **83**, pp.104708;1-5, Open access; <http://dx.doi.org/10.1063/1.4759491> (2012)
- ③ M. Niwayama, H. Suzuki, T. Yamashita, and

- Y. Yasuda: "Error factors in oxygenation measurement using continuous wave and spatially resolved near infrared spectroscopy," The Journal of Japanese College of Angiology, 査読有, **52**, pp. 211-215 (2012)
- ④ N. Stuban, M. Niwayama and H. Santha: "Phantom with Pulsatile Arteries to Investigate the Influence of Blood Vessel Depth on Pulse Oximeter Signal Strength," Sensors, 査読有, **12**, pp. 895-904, doi:10.3390/s120100895 (2012)
- ⑤ T. Hamaoka, K. McCully, M. Niwayama, B. Chance: "The use of muscle near-infrared spectroscopy in sport, health, and medical sciences: recent developments," Philos. Trans. R. Soc. A-Math. Phys. Eng. Sci. (PHILOSOPHICAL SOCIETY OF LONDON) 査読有, **369**, pp. 4591-4604 (2011)
- ⑥ Y. Yasuda, T. Ito, M. Miyamura, and M. Niwayama: "Effect of ramp bicycle exercise on exhaled carbon monoxide in humans," J. Physiol. Sci., 査読有, 201143 1-8, doi: 10.1007/s12576-011-0145-z (2011)
- ⑦ H. Suzuki, M. Niwayama: "Simultaneous determination of absorption coefficients for skin and muscle tissues using spatially resolved measurements" Advanced Materials Research, 査読有, **222**, pp. 309-312 (2010)
- ⑧ R. Kime, M. Niwayama et al.: "Unchanged muscle deoxygenation heterogeneity during bicycle exercise after 6 week endurance training," Advances in Experimental Medicine and Biology, 査読有, **662**, pp. 353-358 (2010)
- [学会発表] (計 20 件)
- ① T. Iwano "Phantom experiments and simulation for transabdominal fetal pulse oximetry," IEEE Student Branch Young Researchers workshop 2012, Hamamatsu, Japan (Nov 30, 2012)
- ② Y. Kobayashi, "Measurement of optical properties of deep muscle tissue using spatially resolved NIRS," IEEE Student Branch Young Researchers workshop 2012, Hamamatsu, Japan (Nov 30, 2012)
- ③ M. Kimura, "Design and Electrochemical Characterization of Polyimide Based Subdural Grid Electrodes for Minimally-Invasive Implantation," IEEE EMBS International Conference 2012, San Diego, USA (Sep 1, 2012)
- ④ M. Niwayama, "Measurement sensitivity of deep artery on transabdominal fetal pulse oximetry," IEEE EMBS International Conference 2012, San Diego, USA (Sep 1, 2012)
- ⑤ D. Wakabayashi, "Theoretical and experi-

- mental study for determination of characteristics of bone tissue using diffuse reflectance," IEEE EMBS International Conference 2012, San Diego, USA (Sep 1, 2012)
- ⑥ N. Stuban, "Wireless pulse oximeter for fetal application," ITC-CSCC 2012 conference, Sapporo, Japan (Jul 13, 2012)
- ⑦ 庭山 雅嗣: "近赤外光による生体組織性状計測の高度化と応用," 計測自動制御学会光波応用研究会 (浜松, 2011年12月2日)
- ⑧ N. Stuban, "Reducing power consumption of wireless pulse oximeters," (Proceedings: pp. 113-116) 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, Budapest, Hungary (Sep 15, 2011)
- ⑨ 庭山雅嗣: "NIRSの定量性・測定精度向上の試み," 第17回医用近赤外線分光法研究会 (旭川, 2010年10月16日)
- ⑩ T. Yamashita, "Accurate determination of optical properties using spatially resolved measurement and laser rangefinder," 7th International Conference on Optics-photonics Design & Fabrication (ODF '10), Yokohama, Japan (Apr 20, 2010)

[図書] (計 1 件)

M. Niwayama, Application of Near Infrared Spectroscopy in Biomedicine (Handbook of Modern Biophysics)," Springer, Mar. 2013, pp. 1-35. ISBN: 978-1-4614-6251-4

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 光学的測定装置  
 発明者: 庭山 雅嗣、金山 尚裕、鈴木 一有  
 権利者: 静岡大学、浜松医科大学  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2011-037444  
 出願年月日: 平成 23 年 2 月 23 日  
 国内外の別: 国内及び国外

○取得状況 (計 1 件)

名称: 光学的測定装置、光学的測定方法、及び光学的測定プログラムを格納した記憶媒体  
 発明者: 庭山 雅嗣  
 権利者: 静岡大学  
 種類: 特許  
 番号: 特許第 5062698 号  
 取得年月日: 平成 24 年 8 月 17 日  
 国内外の別: 国内及び国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

庭山 雅嗣 (NIWAYAMA MASATSUGU)

静岡大学・工学部・准教授

研究者番号：40334958

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

木目 良太郎 (KIME RYOTARO)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：90366120