

## 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 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：12605

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22760296

研究課題名（和文） RGB画像を利用した血管内皮機能イメージング装置の試作研究

研究課題名（英文） Study on imaging system for analysis of endothelial vascular function by using RGB images

研究代表者

西館 泉（NISHIDATE IZUMI）

東京農工大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：70375319

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、デジタルカラーCCDカメラにより取得したヒト皮膚のRGB画像から皮膚表在毛細血管の酸化・還元血液濃度を求め、上腕圧迫-開放に対するこれらの時間応答特性から動脈血流入量、静脈容量、最大静脈血流出量、及び反応性充血後の血流減衰曲線の時定数の4つの血管拡張性指標を推定・画像化する方式を新たに考案した。正常およびI型糖尿病ラットを用いた動物実験およびヒト皮膚に対する実験により各指標の空間分布計測が可能であることを確認した。これにより、新しい血管拡張性評価法の可能性が得られた。

研究成果の概要（英文）：To visualize the human skin hemodynamics, we investigated a method that is specifically developed for estimating the concentrations of oxygenated blood, deoxygenated blood, and total blood in skin tissue from RGB digital color images. The total blood concentration can also be reconstructed. *In vivo* imaging of rat dorsal skin flap during occlusion demonstrated the possibility of the method to evaluate endothelial function for blood vessels in skin tissue. *In vivo* imaging of the total blood concentration was performed for human subjects during the upper limb occlusion at 50 and 250 mmHg-pressures. The arterial inflow, the venous capacitance, maximum venous outflow, and time constant of recovery for reactive hyperemia in skin tissue were calculated from the increase rate and the change of the total blood concentration. We confirmed that the arterial inflow, the venous capacitance, maximum venous outflow, and time constant of recovery for reactive hyperemia can be successfully obtained by the proposed method.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：計測工学、医用生体光学

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：皮膚血流、血管拡張性、動脈血流入量、静脈容量、皮膚、RGB画像

1. 研究開始当初の背景

血管拡張反応に代表される血管内皮機能は血管壁の収縮・弛緩（血管の柔軟性・伸展性）

と関係しており、正常な血流状態を維持する役割を果たしている。この血管内皮機能の異常は、近年の深刻な社会問題であるメタボリ

ック症候群の原因となっている肥満症、高血圧、高脂血症、糖尿病などで認められ、動脈硬化性血管病変の兆候であると考えられている。そのため、血管内皮機能の低下を早期に発見できる計測システムの確立は臨床医学分野における大きな要求である。

血管内皮機能の評価法としては、内皮から分泌される物質（一酸化窒素[NO]など）の血中濃度測定が挙げられるが、これらの物質は生体内における分解・代謝が早く、臨床レベルでの採血による内皮機能評価は技術的に困難である。一方で、丸ごとの生体における血管内皮機能評価法として血管拡張性の評価が挙げられ、現状では血流量か血管径の変化により評価されることが多い。血流量の計測法としては血管内ドップラー法やストレンゲージプレシモグラフィ（SPG）法があるが、血管内ドップラー法は侵襲的で患者への肉体的・精神的負担が大きい。また SPG 法は四肢に巻いたラバーストレンゲージにより容積変化を計測し血流量変化に換算することで動脈血流入量や静脈血流出量等の血管拡張性指標を非観血的に評価できる利点はあるが、測定部位が限定され、モーションアーチファクトによる誤差の影響を受けやすいという欠点があり、ルーチンの臨床検査のためには問題がある。血管径の計測法として超音波を用いた血管増加率計測があるが、比較的大きい血管のみが対象となるため、末梢の毛細血管レベルでの計測は困難であり、また日差変動が大きく再現性が良好とは言えないとの指摘もあり、血管拡張性の実用的計測手段としては不十分である。このように、所望の部位の血管拡張性を広範囲且つ非侵襲的に評価する手段は国内外において未だ実現されていない。

## 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、ヒト血管内皮機能情報分析のために簡易な拡散反射分光・色彩画像計測システムを試作・開発し、皮膚表在毛細血管内の血液量を推定することで血管拡張・収縮性の非侵襲イメージングを実現することである。

## 3. 研究の方法

本研究課題ではまず 2010 年度において皮膚 RGB 画像取得装置の構築、血液量の推定と血管拡張性指標の可視化アルゴリズムの開発を行った。さらに、2011 年度において、人工皮膚モデルによるシステム基礎特性の評価および正常ラットと糖尿病ラットを用いた動物実験による血管拡張性指標と糖尿病との関連性についての検討を行い、ヒト皮膚に対する実験結果から、開発したシステムの有用性を評価した。

(1) 画像取得装置の構築 白色ランプ光源、ライトガイド、カメラレンズ、RGB カラー CCD カメラ、光学部品固定装置及び画像取り込み用 PC を購入し、光学除振台上に画像取得装置を構成した。カメラは 80 万画素、ダイナミックレンジは RGB 各 8-bit とした。

(2) 血管拡張性計測アルゴリズムの確立 皮膚の RGB 画像から表在動脈及び静脈血管の拡張性指標を独立に評価する方式を検討した。RGB の 3 応答量から XYZ 表色系を介して皮膚表在血管の酸化血液量と還元血液量を推定する変換マトリクスを新たに作成し、血流遮断解除直後の酸化・還元血液量の時系列応答曲線から血管拡張性指標の 2 次元可視化を行なう新しい方式を開発した。

(3) システム化 開発したアルゴリズムを基に血管拡張性指標の 2 次元分布を再構成・画像表示を行なうための計測システムを試作した。カメラコントロール、画像取得及び伝送は IEEE1394FireWire ケーブルを介してリアルタイムで行い、AVI フォーマットによる動画ファイルを PC 内に保存し、1 フレーム毎のオフライン処理による解析と結果の表示が可能であることを確認した。

(4) システム基礎特性の評価 はじめに、皮膚表面の曲面形状による照明ムラを補正するために、RGB 値を Lab 色空間へと変換し、明度 L 値の空間的な不均一性を補正した上で再び RGB 値へと逆変換する新しい独自のアルゴリズムを考案し、画像解析プロセスに実装した。また、メラニン様色素と馬存血を用いた人工皮膚モデルを作成し、酸化・還元血液濃度の定量性を確認した。

(5) 動物実験 ラット背部に有形皮弁を作成、ピンチコックとエアバッグ部からなる小型圧迫装置を作成し、皮弁の基底部を 5~50mmHg の圧力で圧迫・解放可能な新規な動物実験モデルを開発した。正常ラット群と STZ 投与により I 型糖尿病を発症させた糖尿病ラット群に対して実験を行った。

(6) ヒトに対する評価試験 カフインフレーター（圧力カフへの空気の注入・排出を行なう機器であり所望の圧力を設定できる）により、上腕部を 50mmHg の圧力で 5 分間閉塞し、その際の血液濃度変化から動脈血流入量と静脈容量を計測した。また、250mmHg の圧力で 5 分間の圧迫後にカフを緩め、血流再開後 5 分間の血液濃度変化に対し反応性充血後のリカバリー時定数を求めた。従来法であるストレンゲージプレシモグラフィ（SPG）による上腕部容積変化から得られた血流量変化との比較を行なった。以上により、ヒト

に対する本システムの有用性を評価した。

#### 4. 研究成果

Fig. 1 に正常および I 型糖尿病ラットから得られた皮膚部の RGB 画像と全血液濃度画像の一例を示す。いずれのラットにおいても、基底部の圧迫による血流の増加が確認できる。これは、適用圧力が動脈血圧よりも低く静脈血圧よりも高いために、皮膚部への動脈血流入は持続する一方で皮膚部からの静脈血流出は閉塞されるためであると考えられる。増加した血液濃度は圧迫解除後に平常レベルへと回復を示しており、圧迫に対する血流変化はいずれにおいても同様の傾向を示している。しかしながら、圧迫による血液濃度の増加率と最大増加量は、正常ラットよりも I 型糖尿病ラットにおいて低い。これは、糖尿病により末梢微小血管の内皮機能が障害されたことで、血管の拡張性が低下したことを反映していると考えられる。

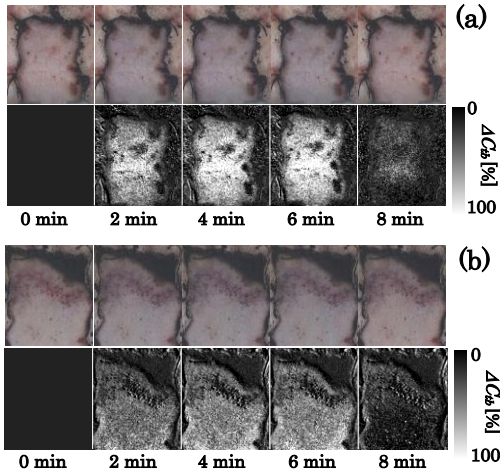


Fig. 1 (a) 正常ラットおよび (b) I 型糖尿病ラットから得られた血流圧迫 (1-6min) 一解放 (6-8min) 時の皮膚部の RGB 画像と全血液濃度画像の時系列変化

以上の結果は、本方法により得られる、圧力負荷に対する皮膚血液量の時間応答特性から、微小血管の内皮機能を *in vivo* で評価できる可能性を示唆している。

Fig. 2 および Fig. 3 に本方法により得られた適用カフ圧 50mmHg での皮膚色素濃度画像および関心領域平均値の時系列変化の結果を示す。上から順に、RGB 原画像、酸化血液濃度、還元血液濃度、全血液濃度、酸素飽和度、メラニン濃度である。上腕部の圧迫に伴い、酸化血液濃度と還元血液濃度は手全体にわたり緩やかに増加し、それらを足し合わせた全血液濃度も増加を示す。カフの解放後速やかに平常時と同様の状態に回復する様子が確認できる。血流とは無関係なメラニン濃度は終始変化せず、血行動態の変化を明確に

とらえていることがわかる。

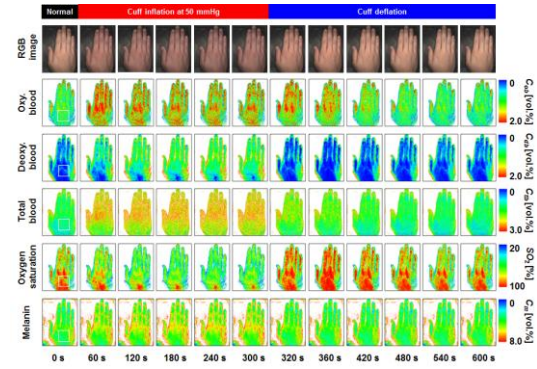


Fig. 2 カフ圧力 50mmHg の上腕閉塞実験において本方法により得られた皮膚の酸化血液濃度、還元血液濃度、全血液濃度、酸素飽和度、メラニン濃度の画像

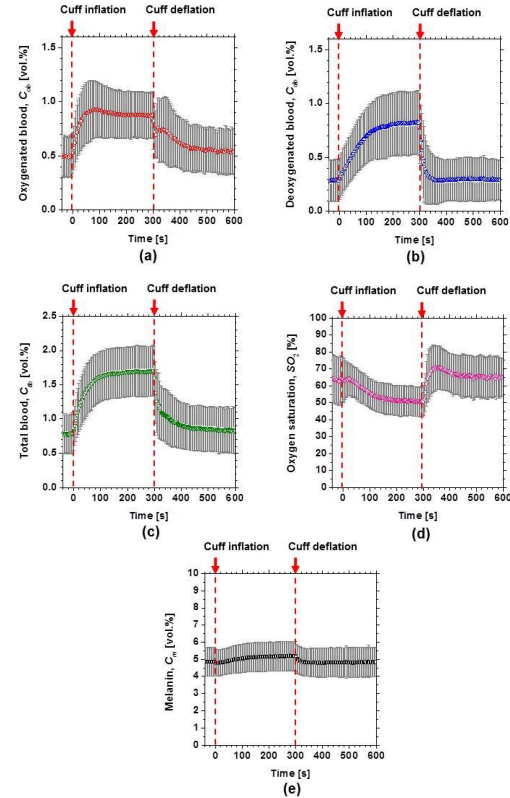


Fig. 3 Fig. 1 の画像上に設定した関心領域 (ROI) の平均値の時系列変化

Fig. 4 および Fig. 5 に本方法により得られた適用カフ圧 250mmHg での皮膚色素濃度画像および関心領域平均値の時系列変化の結果を示す。上から順に、RGB 原画像、酸化血液濃度、還元血液濃度、全血液濃度、酸素飽和度、メラニン濃度である。上腕部の圧迫に伴い、酸化血液濃度は減少し、還元血液濃度は増加する。全血液濃度は平常時よりもわずかな増加を示す。カフの解放後、反応性充血により

酸化血液と全血液濃度は急激に増加したのちに、時間をかけてゆっくりと平常時レベルに回復していく。

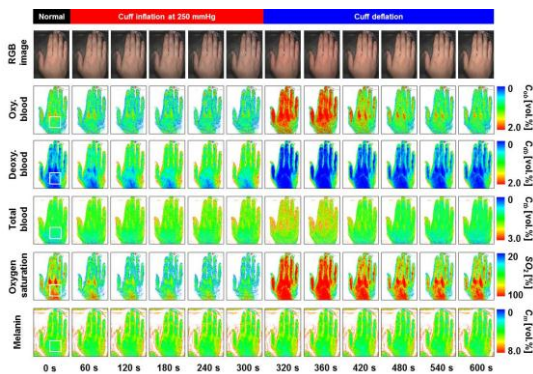


Fig. 4 カフ圧力 250mmHg の上腕閉塞実験において本方法により得られた皮膚の酸化血液濃度、還元血液濃度、全血液濃度、酸素飽和度、メラニン濃度の画像

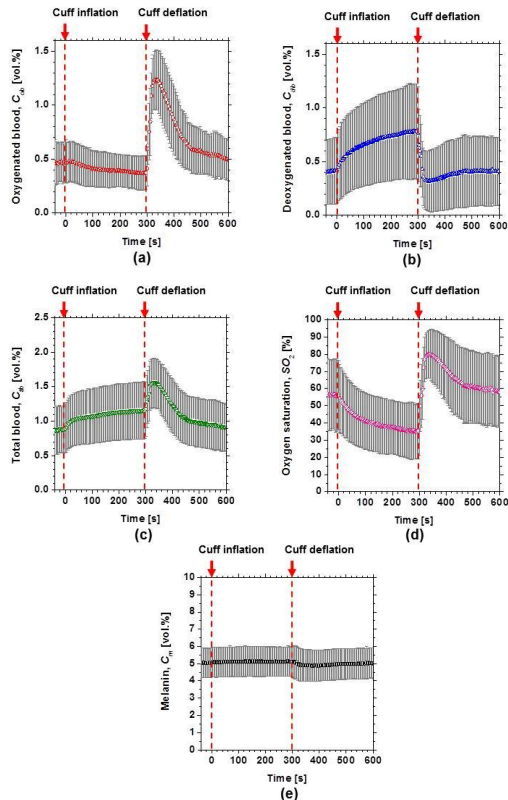


Fig. 5 Fig. 4 の画像上に設定した関心領域 (ROI) の平均値の時系列変化

本研究では、上記の全血液濃度の応答曲線から血管拡張性指標を算出した。まず、カフ圧力 50mmHg の時間変化より、圧迫開始後 12 秒間の変化を線形近似して得られる傾きから、1 分あたりの増加量を求め、動脈血流入量 (Arterial inflow: AI) とし、圧迫直前と、圧迫後 2 分での差を静脈容量 (Venous

Capacitance: VC) とした。また、カフの解放後 12 秒間の変化を線形近似して得られる傾きから、1 分あたりの減少量を求め、最大静脈血流量 (Maximum venous outflow: MVO) とした。さらに、カフ圧力 250mmHg の圧迫解放に伴う減少を指数関数で近似することで得られる時定数を反応性充血後のリカバリー時定数 (Reactive hyperemia time constant: RHTC) として算出した。

Fig. 6 は被験者 A, B から得られた AI, VC, MVO, RHTC の画像の比較であり、両者の違いが確認できる。AI と VC は、共に sedentary な被験者よりも active な被験者で、また、運動能力の高い被験者で高い値を示す傾向があり、MVO に関しては高齢者や脊髄損傷等による付随患者では低下するなどの運動能力との関連が報告されている。被験者 A, B は共に 20 代の健常者であることから、Fig. 6 における被験者間の違いは、運動能力や活動度の差が反映されている可能性がある。RHTC は反応性充血からの回復速度を示し、RHTC の値が高いと回復速度が遅いが、個人差が反映している身体状態については、今後詳細に検討する必要がある。

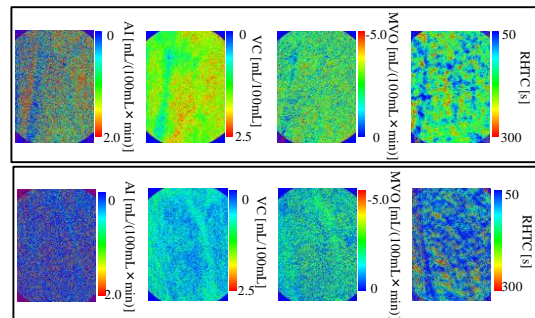


Fig. 6 異なる被験者 A, B から得られた動脈血流入量 AI、静脈容量 VC、最大静脈血流量 MVO、反応性充血後のリカバリー時定数 RHTC の画像の一例

また、画像内関心領域の画素平均値と平常時の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、脈圧を比較した結果、特に動脈血流入量と脈拍数および反応性充血のリカバリー時定数と拡張期血圧との間の相関係数はそれぞれ  $r=-0.47$  および  $r=0.84$  であり、血管の拡張性が低いほど心拍数が高く、拡張期血圧が高いほど、血管の拡張・収縮性が低く、反応性充血後のリカバリーに時間を要するという結果が得られた。提案法により得られた結果と従来法であるストレングージプレスマグログラフから得られた結果は良い相関を示すことを確認した。

以上により、RGB カメラを基盤とした血管拡張・収縮性の非侵襲イメージングが実証され、新しい血管内皮機能分析法の可能性が得られた。本研究で開発した方式は RGB カラー

画像に基づき皮膚の血行動態を可視化する点に特色があり、4つの血管拡張性指標を可視化している例は国内外において確認しておらず、オリジナリティの高い研究と位置付けられる。本方式を用いることで、全身の広範囲な血管拡張性を非接触、非侵襲で簡易に観察することが可能になると予想され、臨床医学分野における血管内皮機能の詳細な研究に大きな貢献が期待できる。また、今後さらに増大すると考えられる、メタボリック症候群をはじめとした生活習慣病や糖尿病の診断・予防・治療に大きな寄与ができると考えられる。また、本研究ではRGB画像からウィナー推定法に基づき可視域(450-700nm)のマルチスペクトル画像を推定し、重回帰分析に基づき皮膚表在血管の酸化血液量と還元血液量を推定する方式を新規に開発することに成功し、今後、RGB画像からより詳細な分光情報を取得することで、血管内皮機能イメージングの更なる高機能化を図る予定である。

#### 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) I. Nishidate, N. Tanaka, T. Kawase, T. Maeda, T. Yuasa, Y. Aizu, T. Yuasa, and K. Niizeki, "Noninvasive imaging of human skin hemodynamics using a digital red-green-blue camera," *Journal of Biomedical Optics*, 査読有, Vol.16, 2011, pp. 086012-1- 086012-14, DOI: 10.1117/1.3613929.

(2) I. Nishidate, A. Wiswadarma, Y. Hase, N. Tanaka, T. Maeda, K. Niizeki, and Y. Aizu, "Non-invasive spectral imaging of skin chromophores based on multiple regression analysis aided by Monte Carlo simulation," *Optics Letters*, 査読有, Vol.36, No. 16, August 15, 2011, pp. 3239-3241, DOI:10.1364/OL.36.003239.

[学会発表] (計6件)

(1) I. Nishidate, T. Kawase, N. Tanaka, K. Niizeki, and Y. Aizu, "Noninvasive and noncontact imaging of skin hemodynamics using a digital RGB camera," *Japan-Korea Biomedical Optics Symposium, Optics & Photonics Japan 2011, Osaka, Japan, 2011.11.29.*

(2) 田中 規之, 西舘 泉, 新関 久一, 相津 佳永, "RGB画像に基づくラット有茎皮弁の血

行動態イメージング," *Optics & Photonics Japan 2011, 大阪大学 吹田キャンパス コンベンションセンター (大阪府)*, 2011.11.29.

(3) 川瀬 達也, 田中 規之, 西舘 泉, 前田 貴章, 湯浅 友典, 湯浅 哲也, 新関 久一, 相津 佳永, "皮膚のRGB画像による血管拡張性指標のイメージング," *Optics & Photonics Japan 2010, 中央大学 駿河台記念館 (東京都)*, 2010.11.09.

[その他]

ホームページ等

<http://www.tuat.ac.jp/~bmp-mpg/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

西舘 泉 (NISHIDATE IZUMI)

東京農工大学・大学院工学研究院・准教授  
研究者番号：70375319

##### (2) 研究分担者

該当なし

##### (3) 連携研究者

該当なし