

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：50104

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23760374

研究課題名（和文） 撮影条件に影響されない皮膚ヘルスマニタリングシステムの開発

研究課題名（英文） Development of the skin health monitoring system without influence of imaging condition

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、レーザーを利用して皮膚の血行動態を撮影条件の影響を受けず実時間に解析でき、同時に皮膚組織の酸化・還元ヘモグロビン濃度変化を計測することで血液濃度変化も解析できる皮膚ヘルスマニタリングシステムを開発した。さらに、血流と血液濃度の解析結果をデータベースに蓄積することで、皮膚腫瘍や皮膚アレルギーの診断に活用できるようにした。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, I have developed the skin health monitoring system that can simultaneously images the blood flow distribution and hemoglobin concentration change on the skin surface. The proposed system can reproduce the blood flow and the blood concentration change with a frame rate of the imaging device used. The data of the blood flow and the blood concentration change of various patients are accumulated to the database and are utilized for diagnosis of skin cancer and allergic skin disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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

近年、インターネットの飛躍的な普及に伴い、これを最大限に利用した離島等の遠隔地患者のヘルスマニタリングへの要求が高まっている。皮膚は「内臓の鏡」と呼ばれるように、その疾患の初期診断は、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、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ckル画像の空間差分処理による血流イメージングと2波長分のスペckル画像を利用した分光計測による酸化・還元ヘモグロビン濃度変化イメージングの両方に基づき

疾患部の状態を定量化し、さらに本技術を新たに構築するインターネットを利用した動画データ転送・画像処理システムと組み合わせることで、遠隔医療への応用が可能な皮膚腫瘍や皮膚アレルギーの初期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、皮膚科の医師が簡便に利用できる皮膚ヘルスマニタリング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

本研究における皮膚ヘルスマニタリングシステムの開発では、「皮膚の血行動態」と「酸化・還元ヘモグロビン濃度変化」の2つをいかに定量的にかつ効率的に解析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。

まず皮膚の血行動態の解析については、本研究代表者がただ1枚のスペックル画像のブレ（測定対象の動きにより発生する鮮鋭度の低下）を(5×5)画素の解析単位毎に空間差分に基づいて定量評価し、血流速分布をコントラストでイメージングする新たな血流評価値を考案した。本血流評価値を利用すれば、使用する撮影機器のデータ取り込み速度により決定される時間分解能で、実時間に血流を可視化することができる。さらに、解析単位毎にスペックルコントラストも求め、その自乗値を同一の解析単位における上述の血流評価値に乗ずることで、血行動態解析におけるスペックルコントラストの影響を大幅に低減できる方法も新たに考案した。従って、本方法を用いれば、撮影条件が異なっても同一の血流に対しては常に同一の血流評価値が得られるため、医師の誤診の防止策と成り得るものと考えられる。

さらに酸化・還元ヘモグロビン濃度変化の解析については、本研究代表者が近赤外域の2波長(780nm及び830nm)のレーザーを同時照射したときに観測される各波長のスペックル画像の輝度値から分光反射率を求め、これを基に酸化・還元ヘモグロビン濃度変化をイメージングする方法を既に考案していたため、本研究においてもこの方法を利用した。

3. 研究の方法

本研究では、皮膚ヘルスマニタリング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] 2波長のスペックル画像の同時撮影を行える測定光学系の構築。
- [2] スペックル画像の空間統計解析による血流速分布可視化のためのソフトの開発。
- [3] 2波長のスペックル画像を利用した分光計測による酸化・還元ヘモグロビン濃度変化可視化のためのソフトの開発。

- [4] ローカルコンピュータ（複数台、遠隔地医療機関への配置用）による測定光学系の自動化、ならびにローカルコンピュータとホストコンピュータ（1台、都市部医療機関への配置用）のネットワーク化。
- [5] ホストコンピュータへのソフトの搭載、ならびにローカルコンピュータより転送されてきた動画データから画像処理に基づき血流速分布画像と酸化・還元ヘモグロビン濃度分布画像を同時に再現でき、さらに結果をデータベースに蓄積できる統合管理ソフトウェアの開発と本ソフトウェアに基づく装置全体のネットワークシステム化。
- [6] 実際に各種皮膚疾患を対象とした性能確認試験を実施し、本研究で開発する皮膚ヘルスマニタリング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

各種皮膚疾患に伴う血液循環動態の変化の把握において、血流分布の情報があるがそれだけでは不十分であり、分光計測法に基づいた血中酸素飽和度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基づく血流イメージングと同時に、近赤外分光法による酸化・還元ヘモグロビン濃度変化イメージング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、まず生体組織による散乱の影響が比較的少ない麻酔下ラットの切開された咽頭部の総頸動脈を対象とした測定を試みた上で、生体組織による散乱の影響が大きいヒトの手首付近の動脈についての測定を試みたので、これらの結果を併せて報告する。本方式は、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、本申請者が今回開発した皮膚ヘルスマニタリングシステムにおいて、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直径が約40mmの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、結像面においたCCD(640×480画素、フレームレート30fps)の検出面上に結像倍率0.2倍で縮小結

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。

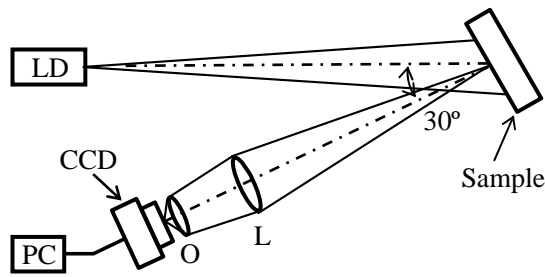


図 1 測定光学系の概略図

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),

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

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(1)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(1)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 (5×5) 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

まず散乱の影響が比較的少ない麻酔下ラット総頸動脈を対象に、 RSD 値に基づき血流イメージングを行った。スペックルパターン検出のための測定光学系の基本構成は既に図 1 で示したが、図 2 に麻酔下ラットを対象

とした測定で実際に使用した実験系をより詳細に示す。光源には波長 780nm および 830nm の近赤外半導体レーザー光を使用し、偏光ビームスプリッター (PB) を介して同軸方向から測定対象に照射する。測定対象からの反射散乱光をビームスプリッター (BS) により光軸を 2 つに分け、結像面においた 2 台の CCD カメラ (640×480 画素、撮像領域 35×35mm²、フレームレート 30fps) により画像検出する。なお、各々の CCD カメラの前方には鏡面反射除去のための偏光板を配し、さらに 2 つの光源の中心波長に一致した干渉フィルタを介することで波長分離を行う。これにより、各々の CCD カメラで、波長 780nm および 830nm に対応するスペックルパターンを鏡面反射の影響を受けずに個別に検出することができる。なお、麻酔下ラットの測定部位は、Fig.1 の写真内に示すように切開された咽頭部における総頸動脈とした。また、測定時間は 30 秒とし、平常時測定開始 10 秒後に心拍数の調節に関与する咽頭部の迷走神経に 3V, 300μs, 周波数 40Hz の電気パルス信号を 10 秒間与え、刺激停止後さらに 10 秒間撮影するプロセスで行った。

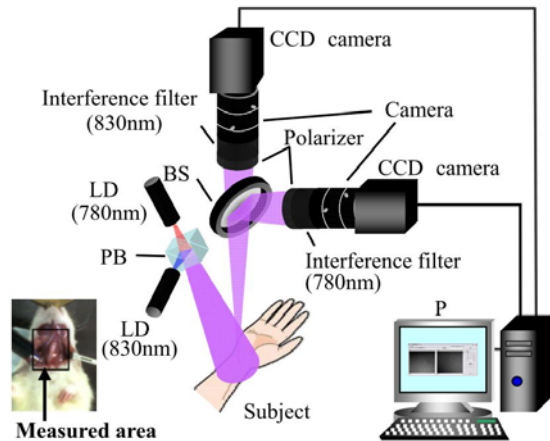


図 2 2 波長を利用した測定光学系の概略図

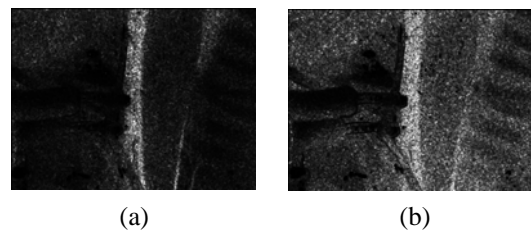


図 3 総頸動脈部における RSD 値画像

まず、測定開始 2 秒後から 3 秒後までの 1 秒間について、 RSD 値画像の経時変化を 1 フレーム毎に調べたところ、総頸動脈部における輝度値がほぼ一定の周期で変動を繰り返すことがわかった。一例として、図 3 の(a)に総頸動脈部の輝度値が最小となる 2.2 秒後、

また(b)に最大となる2.4秒後のRSD値画像をそれぞれ示す。なお、図3(a),(b)のいずれについても、画像中央部に縦方向に存在する太い血管が総頸動脈である。図3(a),(b)の比較から、総頸動脈とその周辺部の両方において輝度値が大きく変化することがわかる。これは、心拍による血流の変化に起因するものと予想される。従って、RSD値は心拍による血流の変化を十分に再現できる可能性がある血流評価値と考えられる。

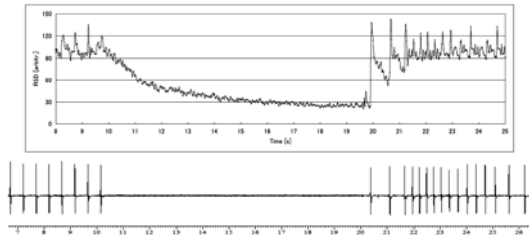


図4 RSD値の経時変化と心電図データ

図4上は、図3(a),(b)に例示したような画像について、総頸動脈中央部の40×40画素の正方領域におけるRSD値の全画素平均値を求め、測定開始8秒後から25秒後までの時間に対してプロットした結果である。図4上より、電気パルス信号による刺激を与えなかった8～10秒後ならびに20～25秒後の時間帯において、RSD値がほぼ1秒間に2回の割合で周期的にピークを示すことがわかる。一方、図4下は同一の測定時間に取得した心電図のデータである。図4上の結果と計測開始のタイミングが正確に同期していないため横軸の目盛りが異なるが、横軸のスケールは正確に一致している。図4上下の比較より、RSD値と心電図のピーク位置が正確に一致していることから、RSD値により心拍に起因する血流変動を再現できることがわかった。

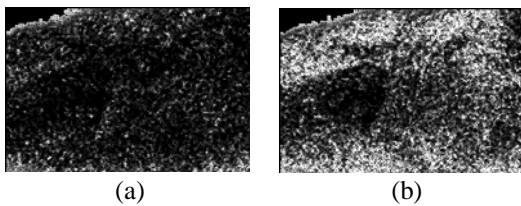


図5 ヒトの手首動脈部におけるRSD値画像

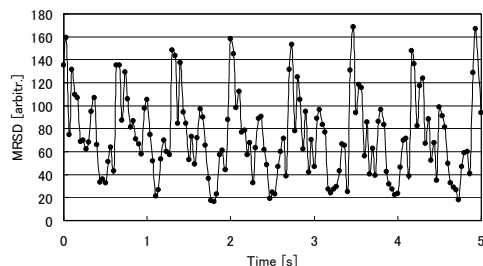


図6 RSD値の経時変化

さらに、ヒトの手首付近の動脈についても同様の評価を試みてみた。測定光学系は図2に示したものを使用し、手首を完全に静止させた状態で30秒間計測を行った。一例として、図5の(a)に、一心周期中において動脈部の輝度が最小となる場合(心拡張期)、また(b)に最大となる場合(心収縮期)のRSD値画像をそれぞれ示す。なお、図5(a),(b)のいずれについても、画像上部に横方向に動脈が存在している。図5の結果を見ると、(a)に比べて(b)の方が、心収縮に伴う血流の上昇により画像全体の輝度値が明らかに上昇していることがわかる。また、図6は図5(a),(b)に例示したような画像について、動脈部の40×40画素の正方領域におけるRSD値の全画素平均値を求め時間に対してプロットした結果である。図6より、RSD値が1秒間に1～2回の割合で周期的にピークを示すことがわかる。従って、ヒトの血流を対象とした場合についても、RSD値により心拍に起因する血流変動を十分に再現できることがわかった。

(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則を示す。測定光学系については、図2に示したものを使用する。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、

$$-\log R(\lambda) = OD = \varepsilon_{oxy}(\lambda)C_{oxy}l + \varepsilon_{deoxy}(\lambda)C_{deoxy}l + OD_0(\lambda) + S(\lambda) \quad (2)$$

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、

$$\Delta OD = \varepsilon_{oxy} \Delta C_{oxy} l + \varepsilon_{deoxy} C_{deoxy} l \quad (3)$$

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。(3)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と、酸化・還元ヘモグロビン濃度変化は、

$$\begin{pmatrix} \Delta(C_{oxy}l) \\ \Delta(C_{deoxy}l) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{oxy}^{\lambda_1} & \varepsilon_{deoxy}^{\lambda_1} \\ \varepsilon_{oxy}^{\lambda_2} & \varepsilon_{deoxy}^{\lambda_2} \end{pmatrix}^{-1} \cdot \begin{pmatrix} \Delta OD^{\lambda_1} \\ \Delta OD^{\lambda_2} \end{pmatrix} \quad (4)$$

と得られる。(4)式より、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、

$$\Delta C_{total}l = \Delta C_{oxy}l + \Delta C_{deoxy}l \quad (5)$$

と得られ、本手法ではこれを組織の血液濃度として扱う。通常は、画像ノイズとなるスペックルを低減するため1秒間30フレームの時間平均を行う。また、標準白色板からの参照用スペックルパターンに対しては、画像処理による移動平均を行うことでスペックルを低減する。

[B] 測定例

最初に、スペックルパターンの時間平均フレーム数が濃度変化画像の画質に及ぼす影響を評価した。図7(a)~(d)に、麻酔下ラットの咽頭部の総頸動脈を対象に、迷走神経刺激による止血の直前と刺激停止による開放直後の濃度変化画像を測定した結果の例を示す。

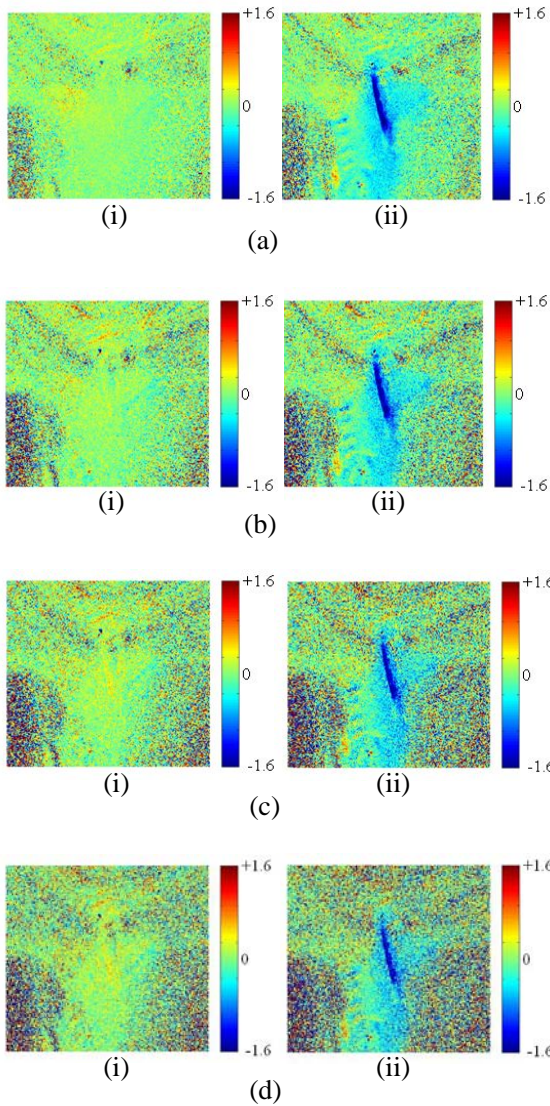


図7 総頸動脈部における濃度変化画像 (時間平均フレーム数を変えた場合)

なお、(a)は通常の方法である30フレームの時間平均での結果、(b)は10フレームの時間平均での結果、(c)は5フレームの時間平均での結果、(d)は3フレームの時間平均での結果であり、いずれも(i)が10秒後(刺激直前)、(ii)が20秒後(開放直後)の結果である。図7の結果を見ると、(b)ではフレーム数の減少によりノイズの影響が増すが、(a)と同様に濃度変化を読み取れる。しかし、(c)と(d)ではノイズの影響がさらに顕著となり、画質が劣化していることがわかる。

そこで次に、空間平均を併用することにより濃度変化画像の画質の改善を試みた。ここでは、濃度解析前のスペックルパターンに(2×2)、(3×3)、(4×4)および(5×5)画素の解析単位を適用して空間平均によるスペックルリダクションを行った後、(4)および(5)式に基づき濃度変化画像を求めた。

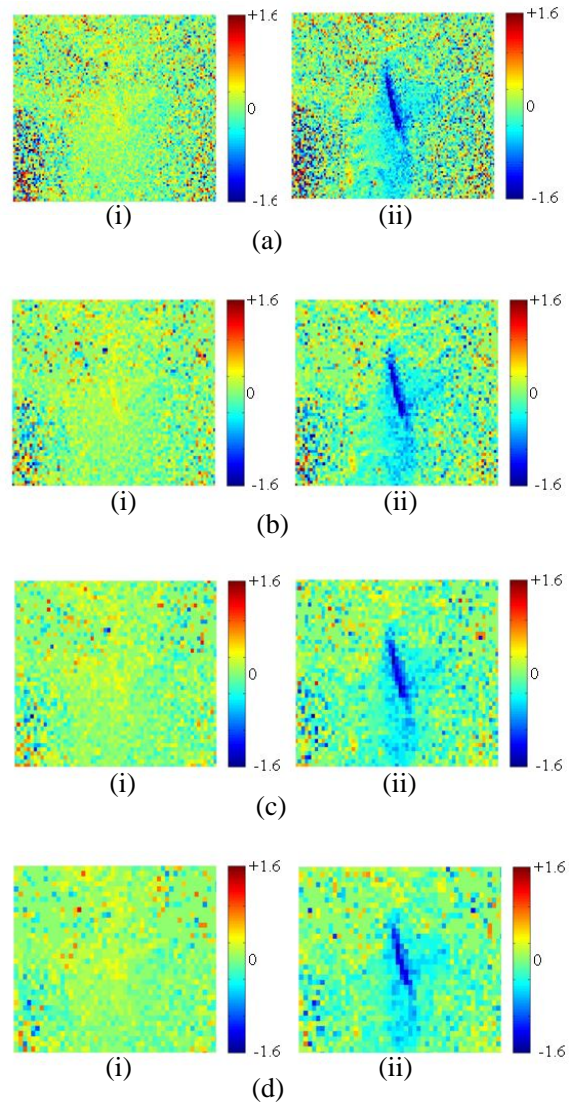


図8 総頸動脈部における濃度変化画像 (空間平均の画素数を変えた場合)

図 8 に、時間平均フレーム数が 3 フレームの場合について、空間平均を併用した濃度変化画像の例を示す。なお、(a)は (2×2) 画素の空間平均の場合、(b)は (3×3) 画素の空間平均の場合、(c)は (4×4) 画素の空間平均の場合、(d)は (5×5) 画素の空間平均の場合であり。いずれも(i)が 10 秒後（刺激直前）、(ii)が 20 秒後（開放直後）の結果である。図 8 の結果を見ると、(a)では空間平均の効果により図 7(d)で見られたようなノイズが大幅に低減されており、空間分解能はやや低下するが、通常の 30 フレームの時間平均での測定結果である図 7(a)とほぼ同等の画質を有する濃度画像を示している。一方、(b)～(d)を見ると、図 7 (a)に比較してさらに空間平均によるノイズの低減効果が増すものの、空間分解能も低下するために画像全体にモザイクパターンが出現し、結果として画質が低下するという別の問題が生じている。以上より、(2×2) 画素の解析単位を適用した空間平均により時間平均フレーム数を最小で 3 フレームまで減少できることがわかった。

(4) おわりに

本研究で開発した皮膚ヘルスマニタリングシステムを用いて、血流イメージングと酸化・還元ヘモグロビン濃度変化イメージングを、近赤外域の 2 波長によるスペckルパターンを利用して同時に実現した。血流イメージングについては、ただ 1 つのスペckル画像から空間差分に基づき血流速度を可視化することで、撮影機器のフレームレートでの血行動態解析を実現した。酸化・還元ヘモグロビン濃度変化イメージングについては、スペckルパターンの時間平均と空間平均を併用したスペckルリダクションにより濃度解析における時間分解能の改善を試みた。濃度変化の解析画像を定量的または視覚的に評価した結果、(2×2) 画素の空間平均により時間平均フレーム数を最小で 3 フレームまで減少させることができ、従来の 10 倍に相当する毎秒 10 フレームの時間分解能で濃度解析を行えることが確認できた。以上の成果により、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、各種皮膚疾患の初期診断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] (なし)

[学会発表] (計 7 件)

- ① 横井直倫、近赤外バイオスペckル血液濃度イメージングにおける時間分解能の改善、第 50 回光波センシング技術研究会、2012 年 12 月 5 日、東京理科大学（東京都新宿区）
- ② 横井直倫、レーザースペckル血液濃度イメージングのためのスペckル低減効果の検討、2012 年度日本光学会年次学術講演会(Optics & Photonics Japan 2012)、2012 年 11 月 25 日、タワーホール船堀（東京都江戸川区）
- ③ 横井直倫、スペckル血液濃度解析における時間分解能の検討、第 59 回応用物理学関係連合講演会、2012 年 3 月 17 日、早稲田大学（東京都新宿区）
- ④ 横井直倫、フレームレート 2 波長スペckルイメージングによる経皮動脈計測の試み、第 47 回応用物理学学会北海道支部／第 8 回日本光学会北海道地区合同学術講演会、2012 年 1 月 6 日、北海道大学（北海道札幌市）
- ⑤ 横井直倫、レーザースペckルイメージングによる橈骨動脈エリアの経皮的血流計測、2011 年度日本光学会年次学術講演会(Optics & Photonics Japan 2011)、2011 年 11 月 30 日、大阪大学（大阪府吹田市）
- ⑥ 横井直倫、血流・血液濃度変化同時イメージングのための 2 波長スペckルイメージング光学系、日本機械学会北海道支部第 50 回講演会、2011 年 10 月 1 日、旭川工業高等専門学校（北海道旭川市）
- ⑦ N. Yokoi, Measurements of blood flow and hemoglobin concentration change in anesthetized rat using two-wavelength laser speckle imaging, Conference on Lasers and Electro-Optics 2011 (CLEO2011), 2011 年 5 月 2 日, Baltimore (USA)

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