

空間分解近赤外分光法による筋組織酸素濃度計測における 介在組織の影響

庭山研究室

1. 序論

近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いた生体組織酸素計測は、非侵襲的かつリアルタイムな計測が可能であるため、実用化が進んでいる。特に、空間分解式の NIRS は簡易な装置で構成できるので臨床用装置などで幅広い応用が期待されている。しかしながら、特に介在組織の影響が問題となり定量性が未だ十分ではない。そこで、本研究では、介在組織の影響 (皮膚及び脂肪の吸収係数と散乱係数、脂肪厚) をモンテカルロシミュレーションを用いて理論的に検証した。実測では、組織酸素モニタを試作し、シミュレーションから得られた介在組織の影響の補正と、定量化における様々な誤差要因を検証した。

2. 理論

2.1 光と生体

水やガラスのような透明な媒質に対して、光は真っ直ぐ進むことができるが、生体は不透明であるため、光は真っ直ぐには進めない。この時、光をエネルギーとして見れば、媒体の光に関する性質は吸収もしくは散乱と見なすことができる。生体組織は、皮膚・脂肪・血液など様々な組織が不均質に存在するので、それぞれの組織において、異なる特性を持った光の吸収と散乱が起こっている。

2.2 生体中の光の吸収と散乱

媒質への光の吸収は、Beer-Lambert 則に基づいており、入射光を I_0 [mW]、透過光を I [mW]、媒質の厚さを d [mm]、濃度を c [mol/l]、モル吸光係数を ϵ [$\text{mm}^{-1}(\text{mol/l})^{-1}$] とすると

$$I / I_0 = \exp(-\epsilon cd)$$

という関係が成り立つ。ここで、吸光度 OD (=optical density) $\log(I_0/I)$ と吸収係数 $\mu_a = \epsilon c$ [mm^{-1}] を用いて表すと

$$OD = \log(I_0 / I) = \mu_a d$$

となる。

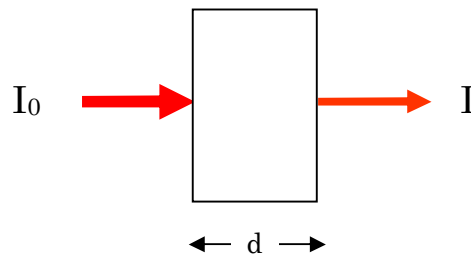


図 2.1 光の吸収

生体中の光の散乱は散乱 1 つ 1 つを見ていくと、強い前方散乱を示し、その強度を散乱係数 μ_s で表す。ところがマクロには等方散乱に近似できる。この近似的な散乱の強度を等価散乱係数 μ_s' といい、散乱の方向性を表す非等方散乱パラメータ g ($-1 < g < 1$ であり -1 は純粋な後方散乱、 1 は純粋な前方散乱を表す) と散乱係数 μ_s により

$$\mu_s' = (1 - g)\mu_s$$

と表される。生体中では g は 0.9 以上の値を取るため、 μ_s' は μ_s の $1/10$ 以下の値となる。これはシミュレーションを行う際の計算時間短縮に有用である。

2.3 空間分解赤外分光法

A) なぜ近赤外光か？

可視光から近赤外領域の波長における生体組織での光の吸収は、ヘモグロビン、ミオグ

ロビン,

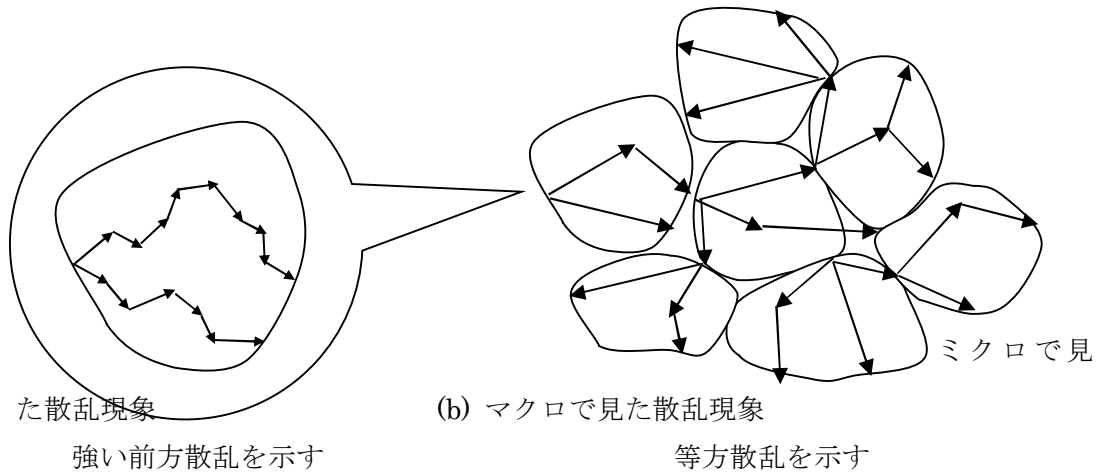


図 2.2 生体内の光の散乱

ミトコンドリア内のチトクロームオキシターゼ，そして水によるものと言われている．しかし，チトクロームオキシターゼはヘモグロビン，ミオグロビンに比べて非常に量が少ないためにほとんど存在していないものとして考えられる．また，ヘモグロビンとミオグロビンのスペクトルは

ほぼ同じであるので，区別が難しい．そこで本研究では，ヘモグロビンとミオグロビンの総和をヘモグロビンと表記する．図に生体組織に対するヘモグロビンと水の吸収を示すスペクトル図を示す．

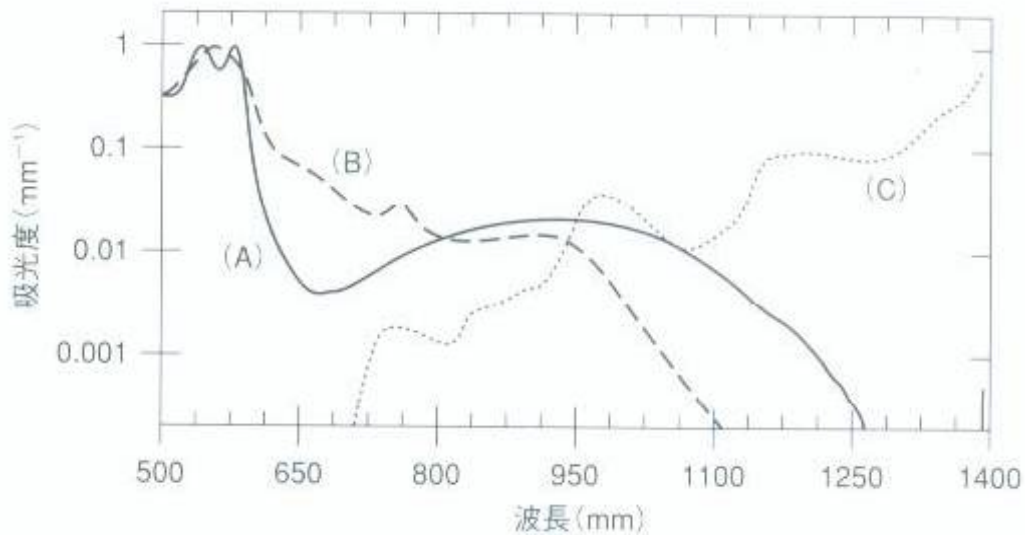


図 2.3 ヘモグロビンと水の吸収スペクトル

(A) 酸素化ヘモグロビン (B) 脱酸素化ヘモグロビン (C) 水

図 2.3 から可視領域の波長 500~700nm ではヘモグロビンによる光の吸収が強く，近赤光

領域の波長 1200nm 以上では水による光の吸収が強いことがわかる。しかし、近赤外領域の波長 700~1200nm ではヘモグロビン・水ともに光の吸収が弱く、これは近赤外光が生体の深くまで進むことを示しており、つまりは生体の深くの筋や脳の情報を得ることができることを示唆している。近赤外光は以上の理由で生体組織で利用される。

B) 近赤外分光法

図 2.3 から近赤外領域では酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)と脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)の吸光度に相違があることがわかる。この相違を利用して、特定部位における酸素化、脱酸素化ヘモグロビンと両者を合わせた総ヘモグロビン(total-Hb: blood volume)や酸素飽和度(oxygen saturation)を知る方法を近赤外分光法(Near-infrared spectroscopy)と言う。主な種類として連続光分光法(CWS)、空間分解分光法(SRS)、強度変調分光法(IMS)、時間分解分光法(TRS)があるが、本研究では空間分解分光法を使用した。

C) 空間分解分光法

吸収と散乱のみのある均質な半無限媒体の場合、入射点から ρ の距離にある点の拡散放射光の強度 $R(\rho)$ は光拡散方程式から以下のように与えられる。

$$R(\rho) \propto \frac{\exp(-\mu_{eff} \rho)}{\rho^2}$$

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')}$$

ρ の異なる 2 つの点で光の強度を同時に測定し、連立方程式を解くことによって、ヘモグロビンの吸収係数 μ_a と等価散乱係数 μ_s' の積 μ_{eff} を求めることができる。 μ_s' を仮定すると、 μ_a を求めることができ、 μ_a が求まると、ヘモグロビンの絶対量を計算できる。離れた 2 点の値を用いて計算するため、この手法は空間分解法と呼ばれ、前述の通り酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの吸光度の違いを利用するのと合わせ、空間分解近赤外分光法と言う。

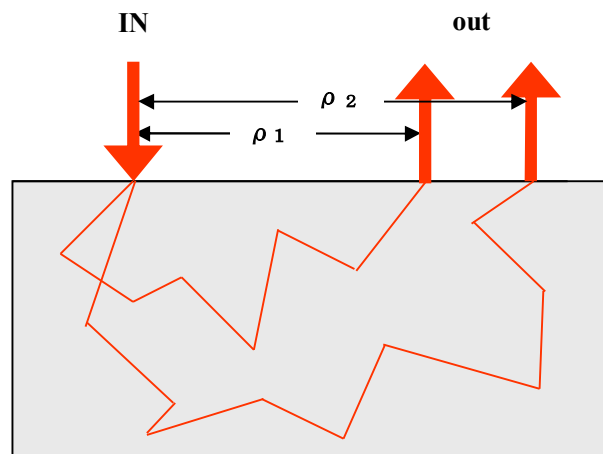


図 2.4 空間分解法

2.4 モンテカルロシミュレーション

光拡散方程式による光伝播解析は、吸収係数や散乱係数が均質な媒体の場合を仮定して行っているが、実際の生体組織は皮膚・脂肪・血液などの介在組織が存在する不均質な媒体である。そのため、光拡散方程式から生体組織の解析を正確に行うことはできない。正確な解析には光拡散方程式の基礎となる光輸送方程式を用いる必要があるが、生体組織のような複雑なモデルの解を求めるのは困難である。そこでモンテカルロ法と呼ばれるものを用いる。モンテカルロ法とは、乱数を用いた試行を何度も行うことにより統計的に近似解を求める計算手法である。本研究では、モンテカルロ法を用いたシミュレーションにより、理論的な生体光伝播解析を行った。

2.5 吸収係数からヘモグロビンの算出

吸収係数とヘモグロビンには次のような関係がある。

$$\mu_{\lambda a} = \varepsilon_{\lambda HbO_2} [HbO_2] + \varepsilon_{\lambda Hb} [Hb]$$

ここで $\varepsilon_{\lambda HbO_2}$ は酸素化ヘモグロビンの分子吸光係数、 $\varepsilon_{\lambda Hb}$ は脱酸素化ヘモグロビンの分子吸光係数で、定数として与えられる。ここで、 $[HbO_2]$ と $[Hb]$ の両方を求めるには λ の異なる2つの連立方程式を解く必要がある。そこで近赤外領域における分子吸光係数の違いがあることを利用し、2波長の近赤外光を用いることで、酸素ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビン両方の絶対値を求めることができる。また、各ヘモグロビンの和である総ヘモグロビンは

$$total[Hb] = [HbO_2] + [Hb]$$

で与えられ、血液量を示す。また、酸素飽和度 $StO_2[\%]$ は

$$StO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb} \times 100$$

と与えられる。

3. 理論解析

3.1 モンテカルロシミュレーションの方法

本研究では筋組織の酸素濃度の定量化のために、生体組織のモデルとして、皮膚・脂肪・筋組織・深層組織の4層モデルでのモンテカルロシミュレーションを行った。介在組織、主に皮膚及び脂肪の光学定数(吸収係数と散乱係数)、脂肪厚の影響を調べるため、表 3.1 で示す各組織での吸収係数、等価散乱係数の全パターンでのシミュレーションを行った。脂肪厚は 3~19mm の範囲で 3, 5, 7mm・・・と 2mm 毎で、送受光器間距離は 0~59mm の 1mm 毎の拡散反射光の強度を求めた。

表 3.1 皮膚・脂肪・筋の吸収係数と等価散乱係数のパターン

| 皮膚 | | 脂肪 | | 筋 | |
|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| $\mu_a [mm^{-1}]$ | $\mu_s' [mm^{-1}]$ | $\mu_a [mm^{-1}]$ | $\mu_s' [mm^{-1}]$ | $\mu_a [mm^{-1}]$ | $\mu_s' [mm^{-1}]$ |
| 0.01 | 1 | 0.002 | 1 | 0.015 | 0.4 |
| 0.0125 | 1.2 | 0.003 | 1.2 | 0.02 | 0.6 |
| 0.015 | 1.4 | 0.004 | 1.4 | 0.025 | 0.8 |
| | | | | 0.03 | 1.0 |

3.2 シミュレーション結果の検証

筋組織の酸素濃度の定量化のためには、筋組織の吸収係数 μ_{am} の絶対値を求める必要があるが、これは拡散反射光強度の空間的傾き S から求めることができる。送受光器間距離が 20mm 以上ならば筋組織の情報を含む拡散反射光と考えることができるため、20-30mm 間の光量の空間的傾き S と筋組織の吸収係数の関係(以下、 $S - \mu_{am}$ 曲線)をシミュレーション結果から求めた。また、皮膚・脂肪の光学定数や脂肪厚の影響を検証した。

a) 皮膚の影響

図 3.1 に皮膚の吸収係数を変化させた時の、図 3.2 に皮膚の散乱係数を変化させた時の $S - \mu_{am}$ 曲線を示す。脂肪厚は 3mm とし、他組織の光学定数も一定とした。図 3.1, 3.2 から皮膚の光学定数が異なっても、 $S - \mu_{am}$ 曲線に影響を与えないことがわかった。

b) 脂肪の光学定数の影響

図 3.3 に脂肪の吸収係数を変化させた時の、図 3.4 に脂肪の散乱係数を変化させた時の $S - \mu_{am}$ 曲線を示す。脂肪厚は 3mm とし、他組織の光学定数も一定とした。図 3.3 から脂肪の吸収係数による $S - \mu_{am}$ 曲線への影響は数%の誤差を与えることがわかるが、脂肪には血液がほとんど流れておらず、吸収係数はほぼ一定であると考えられているため、 $S - \mu_{am}$ 曲線への影響はないものと考えられる。また、図 3.4 から脂肪の散乱係数は $S - \mu_{am}$ 曲線に影響を与えないことがわかる。

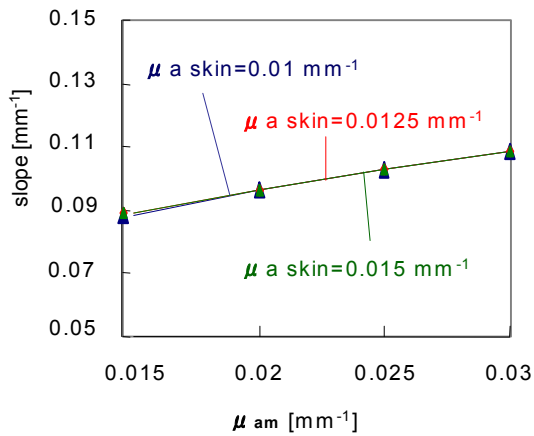


図 3.1 皮膚の吸収係数の影響

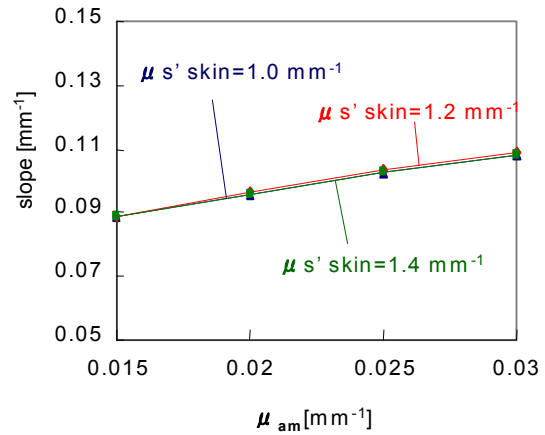


図 3.2 皮膚の散乱係数の影響

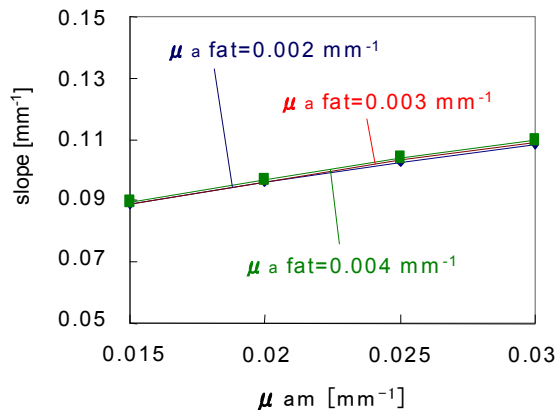


図 3.3 脂肪の吸収係数の影響

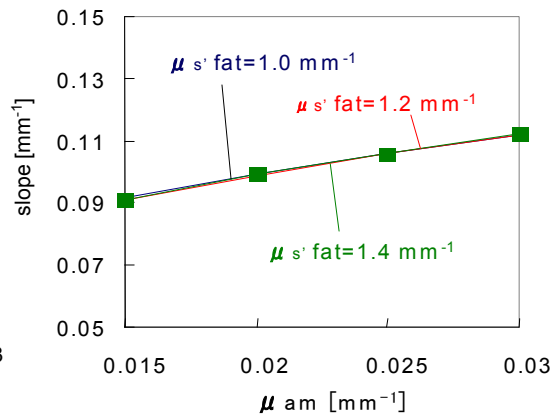


図 3.4 脂肪の散乱係数の影響

c) 脂肪厚の影響

図 3.5 に脂肪厚が異なるときの $S - \mu_{am}$ 曲線のシミュレーション結果を示す。結果より脂肪厚により大きく変化する特性の曲線が得られることがわかった。したがって、定量化のためには脂肪厚の影響を考慮する必要があると考えられ、実測を行う際には脂肪厚をあらかじめ計測しておくことで補正可能であることが示唆された。

d) 筋組織の散乱係数による影響

図 3.6 に筋組織の等価散乱係数を変化させた時の $S - \mu_{am}$ 曲線を示す。ここから筋組織の散乱係数の違いも定量化に影響を与えることがわかった。

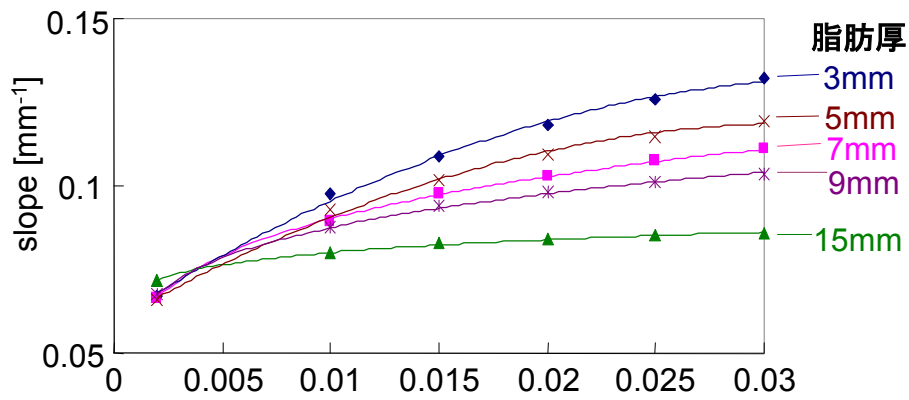


図 3.5 $S - \mu_{am}$ 曲線における脂肪厚の影響

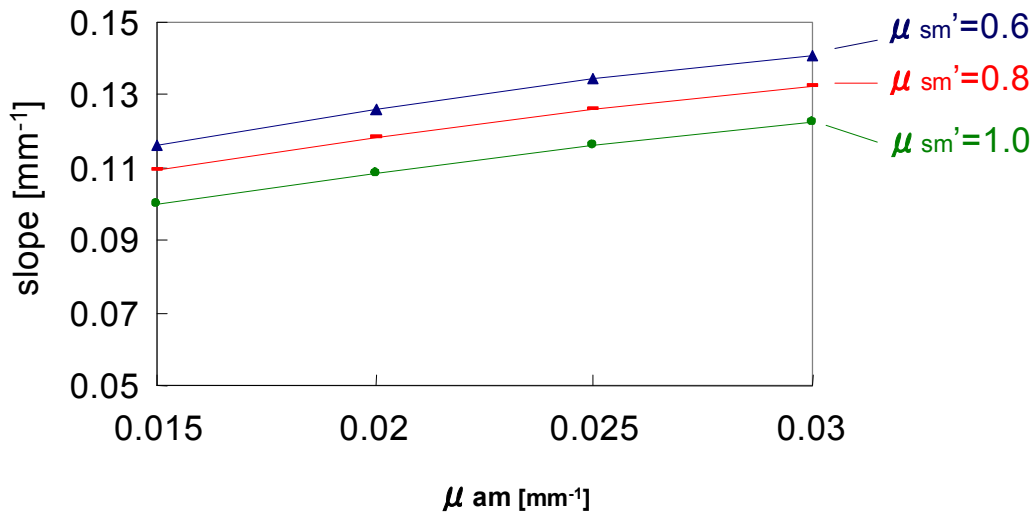


図 3.6 筋の散乱係数の影響

以上のシミュレーション結果より, 介在組織, 特に脂肪厚と筋組織の散乱係数は $S - \mu_{am}$ 曲線に大きく影響を与えることが示された. 次章ではこの2点の影響を重点において実測を行う.

4. 実測

測定システムを図 4.1 に示す. プローブは 2 波長 (770nm, 830nm) の光源(LED) 1 個と受光器(PD) 5 チャンネルで構成され, 送受光器間距離は 1, 3, 5, 20, 30mm とした. 短い距離での光量の傾きを用いて, 介在組織の影響を補正できるようにした. 回路部は LED を制御するドライバ回路と, PD の電流を電圧に変換し, その電圧を増幅させる I-V 変換回路から成っている. PC には LED の 2 波長の光を交互に点滅させたり, 増幅された電圧を光量に換算するプログラムを組み込んである. 測定結果として 2 波長の光に対する各チャンネルの光量が CSV ファイルに出力されるようになっている.

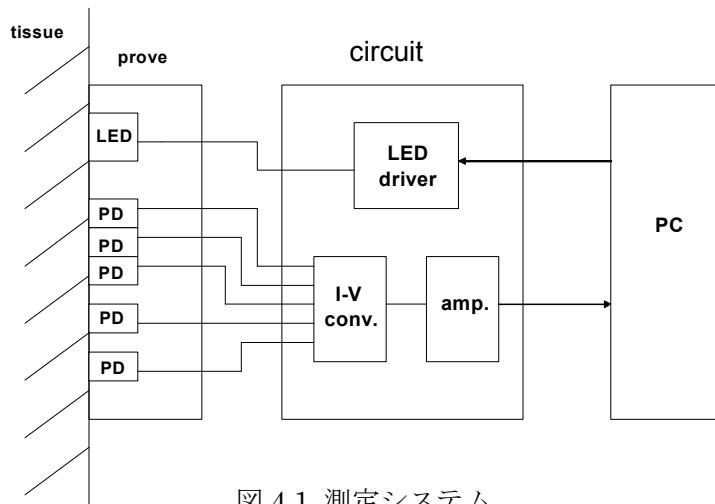
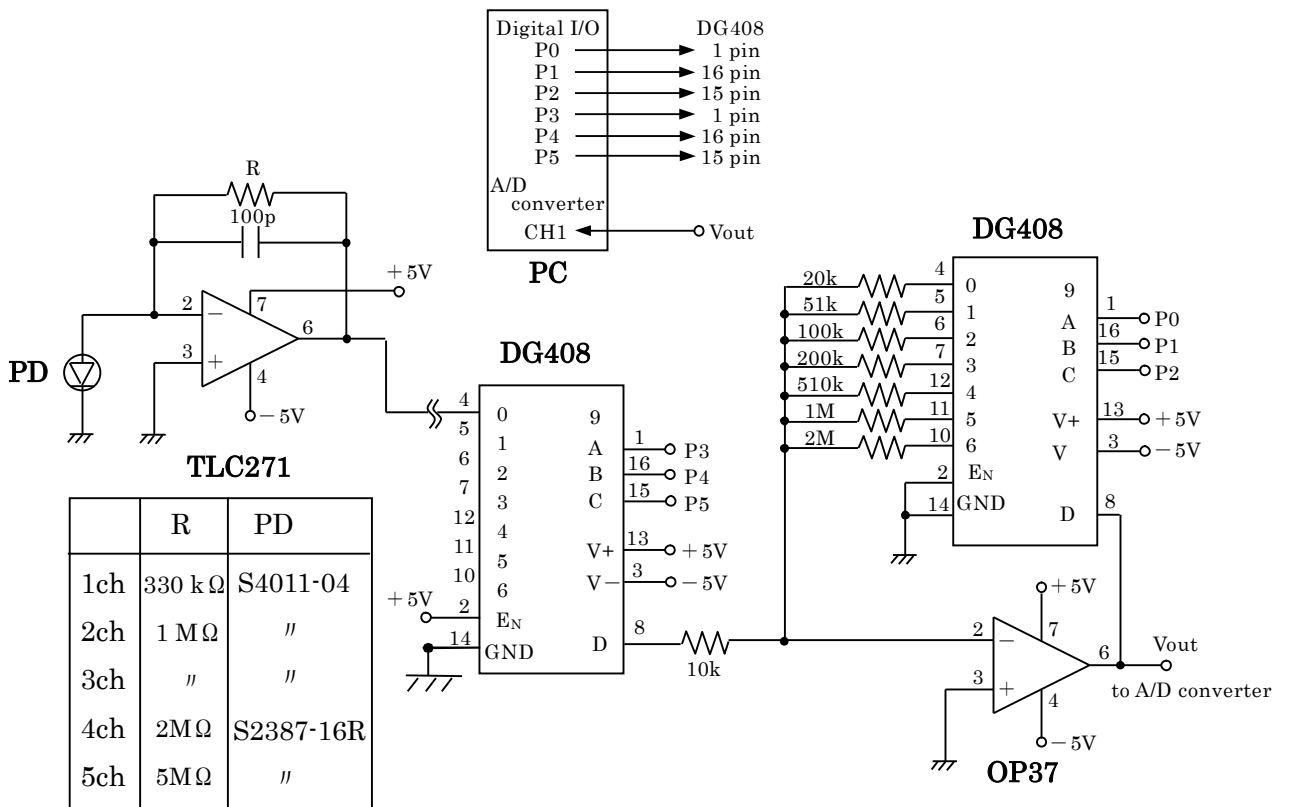
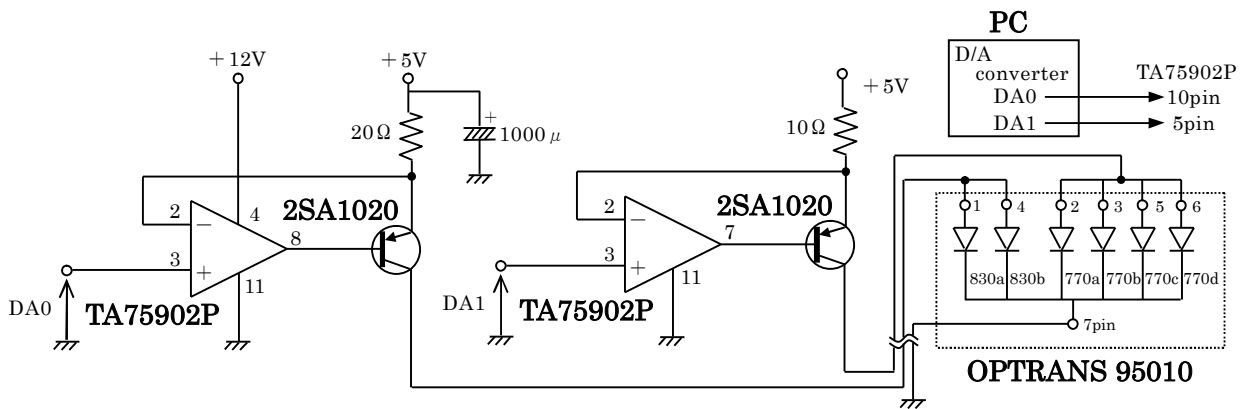


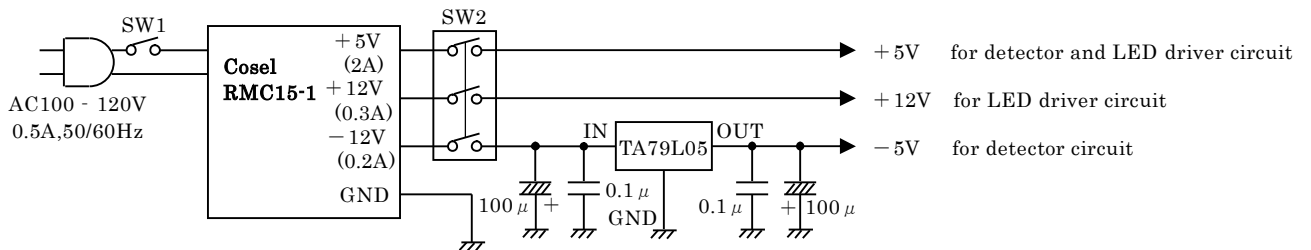
図 4.1 測定システム



(a) 受光回路部



(b) LED 駆動回路



(c) 電源回路部

図 4.2 測定システムの回路図

実測では、筋組織の酸素濃度の変化が顕著に表れる動静脈止血試験を、成人男性の上腕に対して行った。1分程度安静にした後カフを膨張させ、上腕を 250mmHg 以上で圧迫し、3分間血流を遮断した後、解放した。生理学的に血流を遮断すると筋組織の酸素が消費され、解放したときには消費された酸素を元の状態にまで供給しようと一気に酸素濃度が高くなることがわかっている。脂肪厚は超音波診断装置で測定した。

まずは、筋組織の散乱係数の影響を見るために、図 3.6 の $S - \mu_{am}$ 曲線を利用して、吸収係数の絶対値を求め、酸素濃度、血液量、酸素飽和度を算出した。測定結果から、生理学的に正しいと考えられる傾向が表れたが、筋組織の散乱係数の差異により、酸素濃度、血液量には誤差が 20%以上にも及ぶことが明らかになった。しかしながら、酸素飽和度に関しては数%の誤差に収まることが示された。図 4.3 実測における酸素飽和度の変化を示す。

次に、実測においては脂肪厚 3mm の部位を対象に測定したが、図 3.5 の実際とは異なる脂肪厚 (5-9mm) の $S - \mu_{am}$ 曲線を利用し、吸収係数を求めることで、脂肪厚による影響を検証した。図 4.4 に酸素飽和度の変化を示す。図 4.4 示すように酸素飽和度の値でも 20%以上の誤差を生じることが示され、定量化のためには脂肪厚の影響を考慮することが必須であることが示唆された。

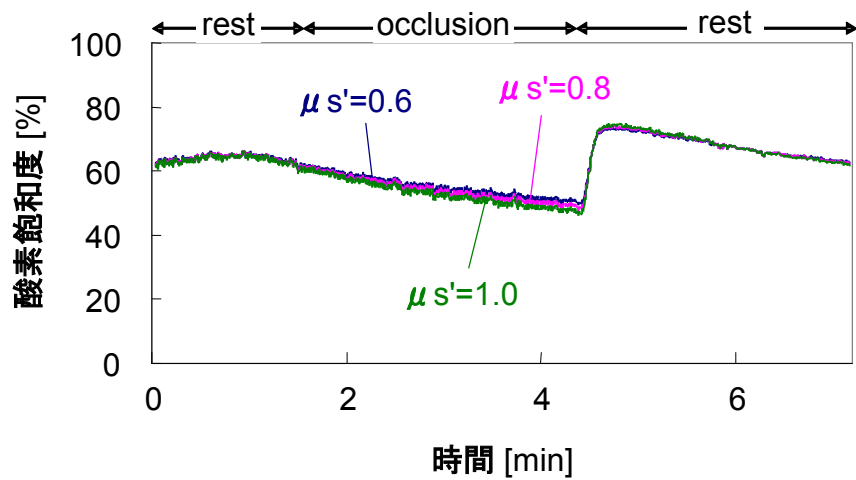


図 4.3 筋組織の散乱係数の影響

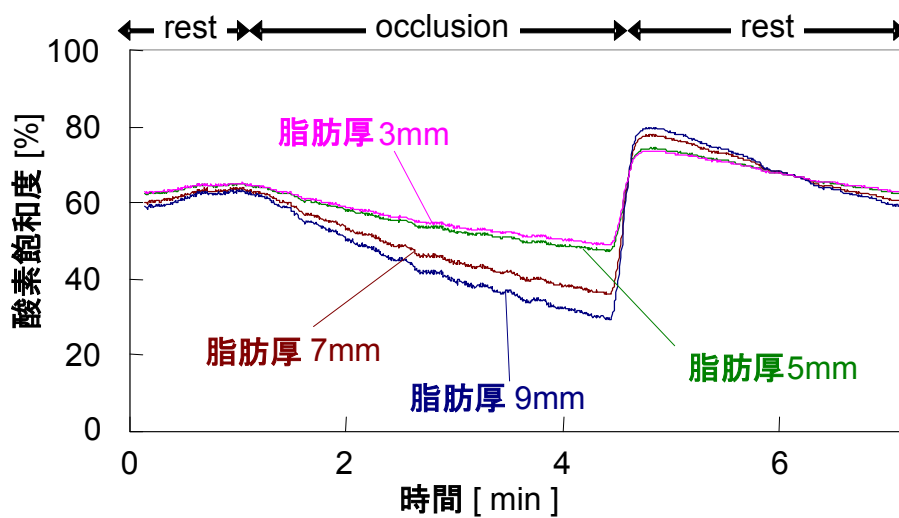


図 4.4 脂肪厚の影響