

学 位 論 文 題 名

近赤外分光法による組織酸素モニタに関する研究

学位論文内容の要旨

本研究は、近赤外分光法による生体組織中のヘモグロビン酸素化変化を計測する組織酸素モニタの計測アルゴリズム、装置の開発と応用、さらに計測上の問題点についての研究成果をまとめたものである。

生体組織中における代謝状態を無侵襲に計測する方法、装置の研究開発は生理学的研究あるいは臨床的重要性からこれまで強く望まれてきた。これに対し、従来よりNMRやPETなどの計測法、装置が研究開発されてきているが、これらは極めて大がかりな装置であり、取扱いが煩雑であるためにベッドサイドやフィールドにおける計測には不向きであり、経済的にも極めて高価な装置である。これに対し、体表面から複数の近赤外光を照射し生体組織中を介して得られる拡散反射光を計測することで、組織中(毛細血管床)の血液中ヘモグロビンの酸素化状態を計測する近赤外分光法による組織酸素計測法が近年注目されている。この方法を応用した組織酸素モニタは、簡便な装置構成が可能であるとともにベッドサイドでも無侵襲、リアルタイムに生体組織中の酸素代謝を連続計測できるため、新しい生理情報モニタとして臨床のみならず運動生理学研究等各方面から期待されている。

一方、近赤外分光法による組織酸素モニタはすでに実用段階にあるにもかかわらず、研究グループによる計測アルゴリズムの違いにより同一の計測対象を計測しているにもかかわらず異なる計測結果となるなど、一環した計測アルゴリズムの決定法に関する理論体系がまだ構築されていない。また、従来の計測装置は大型の据え置き型の装置が大半であり、運動中やフィールドでの計測などのような多方面への応用を可能とするような実用性の高い装置はまだ開発されていない。さらに、体表からの計測であり脂肪層などの計測対象組織に対して介在する組織の計測への影響が懸念されているにもかかわらず、ほとんど系統的検討がなされていないのが現状である。

本論文ではこのような問題に対し、まず組織酸素モニタの計測アルゴリズムに関する実験的検討および光拡散理論に基づいた理論解析により演算係数の一般式を導き、計測アルゴリズムの一環した理論体系を構築した。また無拘束計測も可能であり、フィールドでも使用できる実用性の高い、光源に初めてLED光を用いたポータブルタイプの組織酸素モニタを開発し、本装置の様々な応用例により本装置の有効性を実証した。さらに、体表からの計測において大きな問題である皮下脂肪層などの介在組織層の計測への影響についてモンテカルロシミュレーションによる解析、および生体での実測により検証し、その特性を明

らかにした。以下に本論文の要旨を示す。

第1章では本研究の位置づけ、目的、論文の構成を述べた。

第2章では、生体組織の光学的特性解析、近赤外分光法による組織酸素モニタに関する先行研究の概要について述べ、本研究の背景を明らかにした。

第3章では、近赤外光による組織酸素モニタの基本式であるBeer-Lambert則と光拡散方程式からの理論式とを比較検討し、組織酸素モニタの計測アルゴリズムにおける演算式中の各演算係数についてその一般式を求めた。この結果、演算アルゴリズムに用いる各演算係数は媒質の吸収係数、等価散乱係数と送受光間距離に依存することを明らかにし、演算係数について一環した理論を与えた。さらに、生体組織ファントムによるモデル実験により、今回開発したポータブル組織酸素モニタの演算式を実験的に導出し、演算係数の理論値と比較することで実験結果の理論的裏づけを確認した。

第4章では、今回開発した光源に近赤外2波長発光LEDを初めて使用した無拘束計測も可能なポータブル組織酸素モニタについて述べた。本装置は小型で優れた携帯性を持ち、フィールドでの無拘束計測も可能な極めて実用性の高い装置であることを自転車エルゴメータやフィールドでのサイクリングによる運動負荷時の計測などにより示した。また、LEDの分光特性、光量計測直線性、長時間安定性などに関し、本装置は十分な光学計測性能を持つことを示すとともに*in vivo*での良好な計測性能を動物実験、ヒト上腕における動静脈閉塞時の計測により示した。

第5章では、本研究により開発したポータブル組織酸素モニタの有用性を運動生理学や臨床での計測応用例により示した。まず、筋組織計測への応用例として、最大酸素摂取量の推定や運動中の組織酸素摂取量推定、フィールドでの筋組織酸素代謝計測等について述べ運動生理研究に有効であることを示した。また、リハビリテーション時の骨格筋回復過程の診断への応用、さらにはミトコンドリアミオパティのようなこれまでバイオプシーといった侵襲的手法でしか行えなかった骨格筋代謝異常の診断などの臨床応用に対しても本装置が極めて有効であることを示した。さらに、脳組織計測への応用としては精神作業中の脳組織計測例を示すとともに本装置のサンプリングタイムを0.1秒と高速化することにより、睡眠中の頭部計測において拍動性成分を明瞭かつS/N良く計測できることを示した。またこれにより睡眠中の脳組織計測により、臨床応用上最も懸念されていた計測状態の信頼性を計測を中断することなく確認できる手法を始めて確立できた。

第6章では、筋組織計測における脂肪層の影響について、モンテカルロシミュレーション、および自転車エルゴメータによる運動負荷実験により解析した。その結果、皮下脂肪層の厚みにより組織酸素モニタでの計測感度が大きく影響を受け、脂肪層の厚みが増加すると感度が著しく減少することが理論的、実験的に確認された。また、これらの結果から受光光量によりある程度脂肪層の厚みを推定することができ、これにより計測感度を補正できる可能性のあることを示した。さらに脳組織計測においては、頭皮血液が計測感度ではなく計測情報そのものに大きな影響を与えることを指摘するとともに、プローブを計測部位に強く圧迫することによりこの影響が低減されることを、拍動成分を計測、評価すること示した。

第7章では本論文による結論、成果を要約して述べた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 山 本 克 之

副 査 教 授 清 水 孝 一

副 査 教 授 河 原 剛 一

副 査 教 授 田 村 守 (理学研究科)

学 位 論 文 題 名

近赤外分光法による組織酸素モニタに関する研究

これまで、生体組織の代謝動態を計測する装置としては、NMR、PET等の装置があるが、大型で高価であるため、臨床に広く普及するには至っていない。これに対し、近年、近赤外分光法による組織酸素計測法が、生体組織中の代謝情報を無侵襲かつリアルタイムに取得できる新しい代謝モニタリング法として、臨床のみならず運動生理学の分野等、各方面から多くの期待が寄せられている。しかし、この手法は非侵襲的な計測法であるがために誤差要因も多く、今後この手法を定着・普及させていくためには、計測理論の体系化、定量性に優れる装置の開発、適用限界の明確化が求められている。

本論文は、このような背景のもと、基本となる計測演算式の理論構築、小型、低コストの実用性の高いポータブル型組織酸素モニタの開発、皮下脂肪層などの介在組織の計測特性への影響解析を行い、本計測法の基礎を確立するとともに、近赤外分光法による組織酸素モニタの実用性を大きく向上させることを目的としたもので、主な成果は以下の点に要約される。

- (1) 近赤外分光法による組織酸素モニタの基本式であるBeer-Lambert則と光拡散方程式の解析結果より、計測アルゴリズムの演算係数について一般式を導出している。これにより、各演算係数は媒質の吸収係数、等価散乱係数、送受光間距離に依存し、生体組織中においては分子吸光係数の平方根で近似できることを見い出している。さらに、今回開発したポータブル組織酸素モニタを用いた生体組織ファントムによるモデル実験により、本装置の演算係数を決定している。
- (2) 実用性の高い装置として光源に近赤外2波長発光LEDを初めて使用した無拘束計測も可能なポータブル組織酸素モニタを開発している。まず、LEDの分光特性、

計測直線性、長時間安定性など、装置の基本性能を検討した後、*in vivo*での良好な計測性能を動物実験およびヒト上腕における阻血試験により確認している。さらに、自転車エルゴメータやフィールドでのサイクリングによる運動負荷試験を実施し、本装置が小型で携帯性に優れ、フィールドでの無拘束計測も可能な極めて実用性の高い装置であることを検証している。

- (3) 臨床医学、運動生理学における本装置の有用性を実証するために、各種の応用計測を試みている。本装置により計測された運動中の組織酸素濃度変化が、血中乳酸値の変化とよく対応し、筋組織の代謝情報を与え得ること、精神作業中での脳組織計測を試み、本装置は脳組織計測にも適用できることなどを示している。さらに、脳組織計測において臨床応用上最も懸念されていた計測状態の信頼性を計測を中断せずに確認する手法として、拍動性成分に着目し、睡眠中の計測において拍動性成分を明瞭かつS/Nよく計測することに成功している。これらに加え、本装置を用いた研究報告例に言及し、最大酸素摂取量の推定、運動時の組織酸素摂取量の推定、リハビリテーション時の骨格筋回復過程の診断、骨格筋代謝異常の診断などの臨床応用に対しても、本装置が極めて有効であると述べている。
- (4) 組織酸素モニタの計測上の限界として、筋組織計測における脂肪層のような介在組織に着目し、その計測特性への影響について、理論的、実験的解析を行っている。これにより、皮下脂肪層の存在により組織酸素モニタの計測感度が大きく影響され、脂肪層の厚みが増加すると感度が著しく減少することを見い出している。また、受光光量によりある程度脂肪層の厚みを推定することができ、これにより計測感度を補正する手法を提案し、定量計測への足がかりを得ている。

これを要するに、著者は、組織酸素モニタの計測アルゴリズムに関する実験的、理論的解析に基づき、実用性の高いポータブル組織酸素モニタを開発し、多くの応用例によりその有用性を示すとともに、介在組織の計測への影響補正法を提案しており、生体計測工学の進歩に寄与するところ大である。

よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格のあるものと認める。