

## 学位論文題名

## 近赤外分光法による筋組織酸素濃度の定量計測

## 学位論文内容の要旨

近赤外分光法による筋組織酸素濃度の計測は、比較的簡便に無侵襲かつ長時間連続的に計測できる手法として、様々な現場での応用が期待されつつある。しかし、従来の計測法では、いずれも計測対象が均質な系であること仮定しており、実際には頭骨や皮下脂肪などの介在組織の影響が無視できないため、計測結果が定性的となっており、介在組織の個人差や部位差により簡単に比較できず、その有用性が大きく制限される。

本研究は、筋組織の計測を対象として介在組織である脂肪層や皮膚の影響を定量的に解析し、この影響を除去する手法を考案し、筋組織酸素濃度の定量計測法を確立することを目的とした。まず、特に影響の大きい脂肪層に着目し、脂肪・筋肉 2 層モデルによる計測特性の解析を行い、吸光度と吸収係数の基本特性を線形近似して脂肪層の影響のみを考慮する定量計測の可能性を示すとともに、非直線性誤差の評価方法を検討した。次に、具体的に定量計測法を確立する上で必要となる脂肪・筋組織の光学特性、筋組織の吸収係数の最大変動量などについて検討した。最後に、以上の成果を踏まえ、定量計測法の演算アルゴリズムについて論じた。

以下に、本論文の内容を各章に分けて要約する。

第 1 章では、分光法を利用した生体計測の概要、歴史的背景について述べ、近赤外分光法による組織酸素計測の現状、問題点などについて述べた。さらに、本研究の位置づけと目的について述べた。

第 2 章では、生体組織の光学特性を記述する光学的パラメータについて述べ、生体組織中での光伝搬を解析する理論的方法について概観した。

第 3 章では、まず近赤外分光法による生体組織酸素代謝計測の基本原則について述べた上で、これまでに提案されたいくつかの計測法の概要、特徴を説明した。次に各計測法が共有する問題点や研究の現状について述べ、本研究の意義と出発点を明らかにした。

第 4 章では、特に影響の大きい脂肪層に着目し、ファントム実験とモンテカルロシミュレーションにより、計測特性への脂肪層の影響、その補正法、および計測誤差を検討した。具体的な内容と結果を以下に要約する。

1) ファントム実験とモンテカルロシミュレーションに必要な脂肪、筋肉の光学特性をブタの摘出試料を対象に時間分解法で測定した。脂肪の吸収・散乱係数は、それぞれ  $0.002 \text{ mm}^{-1}$ ,  $1.36 \text{ mm}^{-1}$ 、筋肉の吸収・散乱係数は、それぞれ  $0.018 \text{ mm}^{-1}$ ,  $0.61 \text{ mm}^{-1}$ であった。

2) 脂肪・筋肉 2 層モデルを用いたファントム実験とモンテカルロシミュレーションを行った結果、脂肪層が厚くなるにつれ、計測感度(筋肉層中の平均光路長)が減少するとともに、計測特

性の直線性が悪化することが明らかになった。

3) ファントム実験の結果とモンテカルロシミュレーションの結果は、多くの条件下でよく一致したが、脂肪層が薄い場合には、赤血球の散乱による散乱係数の増加により実験値の吸光度変化がシミュレーション値を上回った。このことは赤血球の散乱を考慮したシミュレーションとヘモグロビン溶液を用いた実験でも検証することができた。このように、必要な光学特性が与えられれば、モンテカルロシミュレーションは極めてよく実験を再現できることが確かめられた。

4) 以上の成果を踏まえ、筋肉層内の平均光路長と脂肪層の厚みおよび筋肉層の吸収係数の関係を、モンテカルロシミュレーションにより算出した。筋肉層の吸収係数が大きい領域では非直線性は減少するが、計測感度の脂肪厚への依存性は強くなることが明らかになった。これは、筋組織の吸収係数がある程度高ければ、吸光度と吸収係数の基本特性を線形近似でき、かつ主として脂肪層の影響のみを考慮すれば定量計測が可能なることを示唆する結果であった。同時に、具体的な定量計測法を決定する際には、*in vivo* 状態における脂肪・筋組織の光学特性が不可欠であることも示唆された。

5) モンテカルロシミュレーションの結果に基づき、計測基本特性の非直線性に起因する誤差を検討した。誤差は筋組織の吸収係数、吸収係数の変化量、脂肪厚に依存し、筋組織の吸収係数が  $0.025 \text{ mm}^{-1}$ 、変化量が  $0.005 \text{ mm}^{-1}$  である場合、脂肪厚が  $5 \text{ mm}$  では、誤差 5%、脂肪厚が  $10 \text{ mm}$  では誤差 13%程度であることを明らかにした。また、吸光度と吸収係数の線形性を基本とする定量計測法を評価する際には、筋組織の吸収係数がどの程度変化するかを知る必要性を示した。

第 5 章では、具体的なアルゴリズムを開発するうえで必要となる脂肪、筋組織の光学特性（吸収係数と散乱係数）を決定した。まず、多層構造の組織を対象して光学特性を *in vivo* 計測する場合の問題点と対応策を検討し、次に、インパルス光を用いてヒトの大腿及び前腕で測定した時間分解波形より、脂肪組織と筋組織の光学特性を求めた。求められたヒト脂肪層の吸収・散乱係数は、それぞれ  $0.0025\text{--}0.005 \text{ mm}^{-1}$ 、 $1.2 \text{ mm}^{-1}$  であり、筋肉の吸収・散乱係数は、それぞれ  $0.02\text{--}0.026 \text{ mm}^{-1}$ 、 $0.4\text{--}0.5 \text{ mm}^{-1}$  であった。さらに、従来から行われている拡散方程式に基づく光学特性決定法も同時に試み、本研究の結果と比較したところ、従来法では脂肪層の影響を考慮していないため、筋肉の散乱係数を相当過大に評価していることが明らかになった。

第 6 章では、定量計測アルゴリズムの非直線性誤差を評価する上で計測範囲を知ることが重要であることから、ヒトの前腕で行った動・静脈閉塞実験により筋組織の吸収係数の最大変動量を求めるとともに、筋組織中のヘモグロビン濃度およびその変動量について検討した。実測結果を基に推定された筋組織の吸収係数の最大変動量は  $0.01 \text{ mm}^{-1}$  以下であり、血液濃度は約 1%、血液濃度の変動量は 0.5%程度であることが明らかになった。

第 7 章では、第 4、5、6 章の成果を踏まえ、定量計測法の演算アルゴリズムについて論じるとともに、本研究による結果について総合的に考察した。

第 8 章は結論であり、本論文の成果をまとめた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 山 本 克 之  
副 査 教 授 栗 城 眞 也  
副 査 教 授 清 水 孝 一

学 位 論 文 題 名

## 近赤外分光法による筋組織酸素濃度の定量計測

近赤外分光法による組織酸素濃度計測は、組織の代謝を体表から比較的簡便な装置で無侵襲的に実時間計測できる手法として、医学の分野で応用が期待されている。しかし、従来の計測法では、いずれも計測対象が均質な系であること仮定しており、実際には頭骨や皮下脂肪などの介在組織の影響が無視できず、定量性に問題があり、その有用性が大きく制限されている。

本論文は、筋組織を対象として介在組織である脂肪層の影響を系統的に解析し、筋組織酸素濃度定量計測法の確立を目的として行った研究をまとめたものである。その成果は、以下のように要約される。

まず、筋組織酸素計測において最も影響の大きい脂肪層に着目し、ファントム実験とモンテカルロシミュレーションにより、脂肪層の計測特性への影響を詳細に解析し、次の結果を得ている。

1) 脂肪・筋肉2層モデルを用いたファントム実験とモンテカルロシミュレーションを行い、脂肪厚の増加とともに筋肉層中の平均光路長が減少するため、計測感度が減少し、計測特性の直線性も悪化することを明らかにしている。

2) モンテカルロシミュレーションの妥当性をファントム実験で確認した後、筋肉層内平均光路長、脂肪厚、筋肉層吸収係数の相互の関係を、モンテカルロシミュレーションにより系統的に求めている。その結果、筋肉層の吸収係数が大きい領域では、計測感度の脂肪厚への依存性は強くなるが非直線性は減少するので、筋組織の光吸収がある程度高ければ、吸光度と吸収係数の基本特性を実用範囲で線形近似できるとしている。この結果より、脂肪層の影響を補正するだけで、筋組織酸素濃度の定量計測が可能であることを見出している。

3) 計測基本特性の非直線性に起因する誤差を検討し、実測時の筋組織吸収係数が  $0.02\text{--}0.03\text{ mm}^{-1}$  の範囲であるならば、脂肪厚が  $5\text{ mm}$  では誤差  $5\%$ 、脂肪厚が  $10\text{ mm}$  では誤差  $13\%$  程度であることを推算している。

次に、実際の生体組織を対象として、具体的な計測演算式決定のために必要な光学特性

(吸収係数と散乱係数)をインパルス光を用いた時間応答波形から実測している。ヒトの大腿及び前腕における測定より、脂肪層の吸収係数と散乱係数は、それぞれ  $0.0025\text{--}0.005\text{ mm}^{-1}$ 、 $1.2\text{ mm}^{-1}$ 、筋肉の吸収係数と散乱係数は、それぞれ  $0.020\text{--}0.026\text{ mm}^{-1}$ 、 $0.4\text{--}0.5\text{ mm}^{-1}$ であることを、介在組織である脂肪層の影響を分離して、初めて明らかにしている。さらに、動・静脈閉塞実験の結果より、筋組織吸収係数の最大変動量、筋組織中の平均血液濃度、及びその変動量を推定する手法を検討し、生体下における実測時の誤差評価の資料としている。

以上の成果を踏まえ、近赤外光を用いた筋組織酸素計測において、脂肪・筋組織の平均的な光学特性を考慮して計測演算式を決定し、かつ介在する脂肪層の影響を補正することにより、筋組織酸素濃度の定量計測が可能であると結論している。

これを要するに、著者は近赤外分光法を用いた組織酸素計測における基本特性をモデル実験とモンテカルロシミュレーションにより系統的に解析するとともに、計測演算式の決定と誤差評価に不可欠な生体組織の光学特性とその変動範囲を実測したものであり、光を用いた生体計測工学の発展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あるものと認める。