

学 位 論 文 題 名

Theoretical and experimental studies on quantitative algorithms for the measurement of muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy

（近赤外分光組織酸素濃度計測のための
定量的算出式に関する理論的及び実験的研究）

学位論文内容の要旨

近赤外分光法（near-infrared spectroscopy, NIRS）を用いた組織酸素濃度計測は、簡便に無侵襲かつ連続的に組織酸素濃度を計測できるため、スポーツ医学や運動生理学の分野で多くの注目を集めている。しかし、連続光を用いた従来の酸素濃度算出式は、特定のファントム実験や動物実験に基づいて経験的に定められたものであり、定量性に関する問題点が指摘されている。生体組織は多重散乱系であり、吸光度と吸収係数の関係が非直線となるため、微分光路長を導入した線形近似算出法も提案されているが、微分光路長と組織光学特性の関係式や非直線性を考慮した酸素濃度算出式は求められていない。

本研究では、連続光を用いた NIRS 組織酸素濃度計測のための定量的算出式を理論的に導出し、実際のヒト筋組織を対象に酸素濃度算出式を決定することを目的とした。まず、光拡散方程式に基づいて微分光路長と組織光学特性の関係式を理論的に導出し、吸光度変化と吸収係数の非直線関係を考慮した場合としない場合の両者について、組織酸素濃度算出式を導出した。ファントム実験により理論的に導出した算出式の妥当性を検証した後、ヒト筋組織の平均的な吸収係数と散乱係数を時間分解近赤外分光法で測定し、*in vivo* 計測に適用できる筋組織酸素濃度算出式の係数を決定した。

本論文は7章より構成されており、各章の内容を以下に要約する。

第1章では、NIRS による組織酸素濃度計測の現状、問題点について言及し、本研究の目的を述べた。

第2章では、生体組織における光の吸収及び散乱に関して概説し、NIRS による組織光学特性の各計測法の原理について記述した。

第3章では、本研究の主要な成果のひとつである組織酸素濃度算出式の理論的導出を行った。まず、血液の酸素濃度を分光法により測定するオキシメトリについて、その原理を述べ、これまでに報告されている連続光 NIRS を用いた組織酸素濃度算出式を概説するとともに、各算出式の問題点について考察した。次に、光拡散方程式に基づいて微分光路長と組織光学特性の関係式を

理論的に導出し、その結果を利用して吸光度変化と吸収係数の非直線関係を考慮した組織酸素濃度算出式を導出した。従来のオキシメトリ法では酸素濃度変化と吸光度変化が1次式で表現されるが、非直線性を考慮した算出式では酸素濃度変化を吸収係数変化の2次式として理論的に導出できることが明らかになった。

第4章では、理論的に導出した算出式の妥当性を確認するために、ヘモグロビン溶液とイントラリピッド溶液からなるファントム実験を行った。実験では血液量あるいは酸素化状態が異なる3種の条件を設定し、それぞれについて血液以外の背景吸収がある場合とない場合の両者について実験を行った。実測した吸光度変化を導出した算出式に代入し、線形性を仮定した1次近似式と非直線性を考慮した2次近似式で評価したところ、酸素化ヘモグロビン濃度変化と脱酸素化ヘモグロビン濃度変化は実験の設定値と一致し、導出式の妥当性を確認できた。また、線形近似ではヘモグロビン濃度変化量が大きくなると誤差が増大したが、2次近似式では広範囲にわたり算出値と設定値がよく一致した。

第5章では、吸収係数と散乱係数を同時に決定できる時間分解法を用いて、筋組織光学特性を実測する方法の原理、データ処理法、S/N改善策について検討した。吸光物質を含むイントラリピッド溶液で実験を行い、測定波形にdeconvolution処理を施して入射光パルスに対するインパルス応答波形を推定することにより、時間分解波法で光学特性を決定する妥当性を確認し、ウシの脂肪と筋組織を対象に*in vitro*実験を行い、光学特性を決定した。また、組織からの受光系に光ファイバ束を用いて、時間分解測定用のストリークカメラ受光面にファイバ出射光を直線状に配列することにより、測定系のS/Nを大幅に増大させる手法を採用するとともに、時間軸ドリフト解消策として分割形光ファイバを用いた入射インパルス光同時測定法を提案した。

第6章では、前章の結果を踏まえ、ヒト筋組織の平均的な吸収係数と散乱係数を時間分解近赤外分光法で測定し、*in vivo*計測に適用できる筋組織酸素濃度算出式の係数を決定した。筋組織光学特性に関する従来の報告値は、筋組織に介在する脂肪層の影響を考慮しておらず信頼性に乏しいことから、本研究では表皮、真皮、脂肪、筋からなる4層モンテカルロシミュレーションの結果と実測波形を比較することにより、筋組織の光学特性を求めた。ヒト腹部における実測から、波長752–871 nmの脂肪組織の吸収係数 μ_a は0.0033–0.0037 mm⁻¹、等価散乱係数 μ'_s は1.02–1.13 mm⁻¹、前腕における実測から筋組織の μ_a は0.024–0.028 mm⁻¹（男性）、0.017–0.02 mm⁻¹（女性）、 μ'_s は0.45–0.49 mm⁻¹（男性）、0.5–0.53 mm⁻¹（女性）であることを明らかにした。また、前腕の昇降による血液量変化による μ_a の変化率は±13%であり、 μ'_s には有意差は認められなかった。さらに、測定部位による違いを確認するために、下腿部でも測定を行ったが前腕との有意差は認められなかった。以上の結果から、本研究の最終目的であるヒト筋組織酸素濃度算出式の係数を決定することができた。

第7章は結論であり、本論文の成果を要約した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 山 本 克 之

副 査 教 授 河 原 剛 一

副 査 教 授 栗 城 眞 也

副 査 教 授 清 水 孝 一

学 位 論 文 題 名

Theoretical and experimental studies on quantitative algorithms for the measurement of muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy

(近赤外分光組織酸素濃度計測のための
定量的算出式に関する理論的及び実験的研究)

連続光を用いた近赤外分光組織酸素濃度計測は、簡便に無侵襲かつ連続的に組織酸素濃度を計測できるため、スポーツ医学や運動生理学の分野で多くの注目を集めている。しかし、連続光を用いた従来の組織酸素濃度算出式は、特定のファントム実験や動物実験に基づいて経験的に定められたものであり、定量性に関しては問題点が指摘されている。生体組織は多重散乱系であり、吸光度と吸収係数の関係が非直線となるため、微分光路長を実験的に決定する線形近似算出法が提案されているが、微分光路長と組織光学特性の関係を定式化し、非直線性を考慮した酸素濃度算出式は求められていない。

本研究は、連続光を用いた近赤外分光組織酸素濃度計測のための定量的算出式を理論的に導出し、実際のヒト筋組織を対象に酸素濃度算出式を決定することを目的としたもので、その成果は以下のように要約される。

- (1) 光拡散方程式に基づいて微分光路長と組織光学特性の関係式を理論的に導出した後、吸光度と吸収係数の非直線関係を考慮した組織酸素濃度算出式を初めて導出している。従来のオキシメトリでは酸素濃度変化と吸光度変化の関係が1次式で記述されるが、非直線性を考慮した算出式では酸素濃度変化を吸光度変化の2次式として理論的に導出できることを明らかにしている
- (2) 理論的に導出した算出式の妥当性を確認するために、ヘモグロビン溶液とイントラリピッド溶液からなるファントム実験を行い、実測値と設定値の比較から、線形性を仮定した1次近似算出式と非直線性を考慮した2次算出式の両者について測定誤差を評価している。これより、理論導出式の妥当性を確認するとともに、1次近似算出式ではヘモグロビン濃度の変化量が大きくなると誤差が増大すること、2次算出式では広範囲にわた

り算出値と設定値がよく一致することを明らかにしている。

- (3) ヒト筋組織の平均的光学特性をピコ秒パルスレーザとストリークカメラを用いた時間分解近赤外分光法で測定し、*in vivo* 計測に適用できる筋組織酸素濃度算出式の係数を決定している。筋組織光学特性に関する従来の報告値は、筋組織に介在する脂肪層の影響を考慮しておらず信頼性に乏しいことから、本研究では表皮、真皮、脂肪、筋からなる4層モンテカルロシミュレーションの結果と実測波形を比較することにより、筋組織の光学特性を決定している。また、測定系の時間軸ドリフト解消策として分割形光ファイバを用いた入射インパルス光・後方散乱光同時測定法を導入するとともに、測定波形にデコンボリューション処理を施すなど、測定精度の大幅な向上を図っている。ヒト前腕、下腿で測定を行い、筋組織の吸収係数と散乱係数を波長 752, 803, 871 nm で求め、安静時では測定部位や姿勢による筋光学特性の顕著な差異は認められないことを明らかにし、ヒト筋組織酸素濃度算出式の係数を最終的に決定している。
- (4) 決定した算出式を連続光組織酸素モニタに適用し、ヒト前腕での動静脈阻血試験、静脈阻血試験を行い、算出式の妥当性、特に非直線特性を考慮した2次算出式の有効性を実証している。

これを要するに、著者は、近赤外分光法を用いた組織酸素濃度計測のための定量的算出式を光拡散方程式から理論的に導出するとともに、ヒト筋組織に適用可能な算出式の係数を具体的に決定し、その妥当性を実測により明らかにしており、光を用いた生体計測工学の発展に貢献するところ大なるものがある。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。