

# 生体組成の非侵襲計測技術の開発

電子情報科 科 長 下村 義昭  
電子情報科 主任研究員 田尻 健志

がん患者のリンパ節切除で主に発症するリンパ浮腫では皮下にアルブミンと呼ばれる蛋白の濃い体液が異常に蓄積される。むくみ等の兆候がない早期ほど症状の進行を最小限に抑えて予後を改善できるが、従来の触診やむくみ測定では早期発見は難しい。本開発では、皮下の体液量とアルブミン濃度を体外から光を当てるだけで測定してリンパ浮腫を早期に発見する非侵襲計測技術を開発する。特に、生体の光学的測定では生体組織による散乱に加え、測定部位の温度変化や色素等の夾雑物による吸収が測定誤差の大きな要因となる。一方、著者らが開発した光計測手法 TFDRS (Three-Fiber-Based Diffuse Reflectance Spectroscopy) は上記の測定誤差の影響を排除した測定を可能とする。本報告では、TFDRS を活用したアルブミン濃度や水分などの生体組成の測定方法とその測定精度について理論的に評価した結果について述べる。

## 1. 緒言

リンパ浮腫は乳がん等の手術でのリンパ節除去やその後の放射線治療でリンパ管の機能が低下して発症し、その後リンパ管で回収されない水分やアルブミンが皮下の間質液にたまり腫れた状態になる。むくみ等の兆候がない早期ほど症状の進行を最小限に抑えて予後を改善できる。しかし、現状では巻尺で測定した左右の腕等の周径差から発症を判断しており、この時点で既に兆候が出ている病期1期以上となる。

リンパ浮腫の診断を目的に L-Dex (米国 ImpediMed 社製) が既に製品化されている<sup>[1]</sup>。皮下間質液の電気抵抗から水分量のみを測定する本装置では水分だけが貯留するいわゆる「浮腫」との判別が難しい。

一方、リンパ浮腫の診断目的とは異なるが、脳表面のヘモグロビン濃度を測定して脳機能を評価する装置がある<sup>[2]</sup>。安価な連続光を利用した拡散反射分光法によりヘモグロビン濃度の変化量と散乱光路長の積(以下、相対値と呼ぶ)を測定する。照射光の波長を変更すれば水分量やアルブミン濃度の相対値の測定が可能となる。同じ測定部位であれば散乱光路長が一定となるため上記の相対値でもアルブミン濃度等の変化量を評価できる。しかし、散乱光路長が異なる部位間では測定値の比較ができないため、左右の腕等での比較や発症までの経時変化を観察することは難しい。

また、時間分解分光法を用いて生体組織中のヘモグロビン濃度を絶対値で測定する装置があり<sup>[3]</sup>、散乱光路長が異なる部位間でも測定値の比較が可能となる。照射光の波長を追加して水分量やアルブミン濃度

の測定も可能となるが、時間分解分光法を用いる装置は高価な短パルスのレーザー光源と光電子増倍管などの光検出器を必要とする。

そこで、本開発では果実糖度の非破壊計測を目的に開発した独自の光計測手法 TFDRS<sup>[4]</sup>を応用して生体組成の非侵襲計測技術を開発する。TFDRS は散乱光路長に依存しない物理量「相対吸光度比」を非破壊計測の指標としており、散乱光路長が異なる部位間でも測定値の比較が可能となる。さらに、ハロゲンランプや発光ダイオードなどの安価な光源を用いた計測も可能である。

本報告では、TFDRS を活用したアルブミン濃度や水分などの生体組成の測定方法、およびその測定精度について理論的に評価した結果について述べる。

## 2. 研究内容と結果

### 2.1 非破壊計測手法 TFDRS

TFDRS では、果実等の被検体の1箇所からレーザー光などの単色光を照射し、異なる距離2箇所で反射光を受光する。3つの波長 $\lambda_k$  ( $k=1, 2, 3$ )で測定した反射光の強度比(反射率) $R(\lambda_k) = i_{\text{sig}}/i_{\text{ref}}$ を用いて下記(1)式で表される相対吸光度比 $\gamma$ を非破壊計測の指標とする。

$$\gamma(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \frac{\ln(R(\lambda_3)) - \ln(R(\lambda_1))}{\ln(R(\lambda_2)) - \ln(R(\lambda_1))} \quad (1)$$

(1)式で表される相対吸光度比 $\gamma$ は散乱の影響を受

けない物理量で果実糖度と非常に良い直線相関を示す。これにより、従来の測定方法では数百種類の波長の光を必要とした果実糖度の非破壊計測をTFDRSではわずか3種類の波長の光で可能とした。

## 2. 2 TFDRS による生体組成の非侵襲計測

一方、生体は果実と異なり、水分、脂肪、蛋白、さらにはヘモグロビン色素等の多くの吸収因子が含まれる。TFDRSによる被験者前腕部の反射スペクトル(吸光度、 $A = -\ln(R)$ )の実測値(●)と光散乱理論<sup>[4]</sup>により算出した理論値(実線)を図1(a)に示す。図1(b)は上記反射スペクトルの実測値に対する理論値の誤差(ここでは誤差の実測値に対する比(%)で表す)を示す。水分、脂肪、ヘモグロビン色素等の多くの組成による吸収の影響を受けて果実に比べて複雑なスペクトル波形となるが、理論値と実測値は誤差 $\pm 1\%$ 以下と良い一致を示している。

この理論計算手法を用いて、(1)式で表される相対吸光度比 $\gamma$ と生体組成 $C_k$ ( $k=1, \dots, n$ ;  $n$ は組成の数)との関係を解析した。図2は下記の1次多項式を仮定した場合の相関係数 $R^2$ の計算結果を示す。

$$\gamma = a_0 + a_1 \cdot C_1 + \dots + a_n \cdot C_n \quad (2)$$

ここでは、相対吸光度比 $\gamma$ を算出する三つの波長の内、波長 $\lambda_1$ と $\lambda_2$ をそれぞれ特定の波長に固定し、残りの波長 $\lambda_3$ を変化させた。また、反射光の検出に用いるフォトダイオードの暗電流やアンプ等の電気ノイズに起因した反射率 $R$ の測定誤差( $\delta R/R$ )を $0.1\%$ と仮定した。図より、相対吸光度比 $\gamma$ は(2)式で表される各組成の1次多項式と非常に高い相関があることが分かる。

以上のことから、波長の異なる複数の相対吸光度比 $\gamma_k$ ( $k=1, \dots, n$ )を用いた下記の1次多項式により、生体組成 $C_k$ ( $k=1, \dots, n$ )を推定することができる。また、(3)式を用いたアルブミン濃度(w/v%)と水分の体積分率(%)の測定精度は $2\%$ 以下となった。

$$C_k = a'_{k0} + a'_{k1} \cdot \gamma_1 + \dots + a'_{kn} \cdot \gamma_n \quad (3)$$

## 3. 結 言

皮下の体液量とアルブミン濃度を体外から光を当てただけで測定してリンパ浮腫を早期に発見する非侵襲計測手法についてTFDRSをベースに検討した。その

結果、波長の異なる複数の相対吸光度比 $\gamma$ の一次多項式によりアルブミン濃度(w/v%)や水分の体積分率(%)を $2\%$ 以下の精度で測定できることを検証した。今後は、測定精度の実験的検証、および可搬型の測定装置を試作し診断装置の実用化を図る。

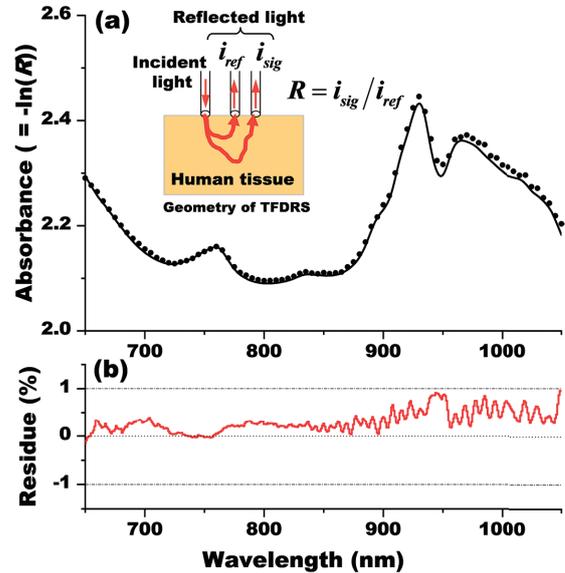


図1 (a) 被験者前腕部の反射スペクトルの実測値(●)と理論値(実線)、および(b)反射スペクトル実測値に対する理論値の誤差(ここでは誤差の実測値に対する比(%))。

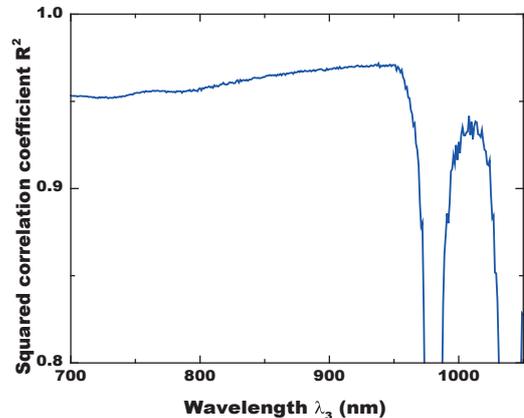


図2 相対吸光度比 $\gamma$ と生体組成 $C_k$ ( $k=1, \dots, n$ ;  $n$ は組成の数)との関係。

## 参考文献

- [1] Ridner, S. H. et al., Ann. Surg. Oncol. 26 (2019) 3250.
- [2] A. Maki et al.: Med. Phys. 22 (1995) 1997.
- [3] M. Oda et al.: J Jpn Coll Angiol. 49 (2009) 131.
- [4] 下村義昭: レーザー研究 39 (2011) 233.