

生体組成の非侵襲計測技術の開発

(長崎県発の非侵襲計測手法“TFDRS”を活用したリンパ浮腫の早期診断装置)

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。一方、体外から光を当てるだけで皮下の体液量とアルブミン濃度を測定できる手法はリンパ浮腫の早期発見に有効となる。そこで、本開発では生体による光散乱やヘモグロビン色素等の夾雑物による吸収、さらには測定部位の温度変化の影響を排除した生体組成の高精度な光学的非侵襲計測手法を提案し、理論・実験の両面で測定精度等の実用性を検証した。また、本計測手法をベースに試作した測定装置では、小型・軽量化に伴う幾つかの課題も抽出されたが、片手で操作が可能な重量約 180 g でリモコンサイズを実現した。

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する。さらに、図1に示すようにリンパ管で回収されない水分やたんぱく質が皮下の間質液にたまり腫れた状態になる^[1]。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するが、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^[2]。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^[3]。連続発振の半導体レーザー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原理的には可能となる。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^[4]、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

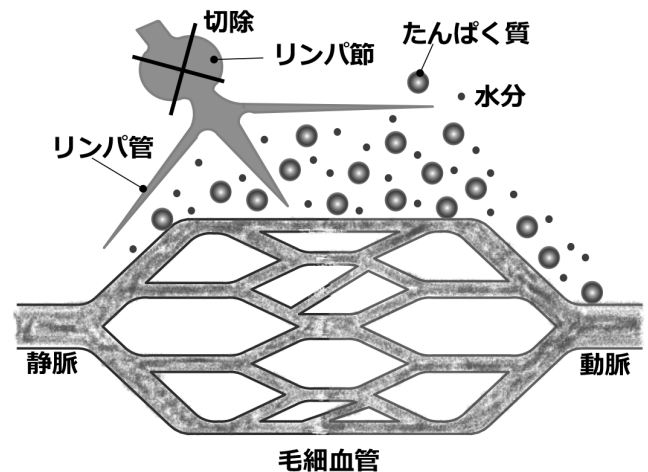


図1 リンパ浮腫。リンパ節の切除によりリンパ管が障害され、水分やたんぱく質が回収されず、細胞と細胞の間にある間質液にたまった状態となる。

定も可能となるが、時間分解分光法を用いる装置は高額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^[5] を応用して生体組成の非侵襲計測技術を開発した。TFDRS では、散乱光路長に依存しない物理量として独自に提案した「相対吸光度比」を非破壊計測の指標として用いる。これにより、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となる^[6]。

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手法、および測定精度について評価した結果について述べる。さらに、TFDRSを活用して試作した非侵襲測定装置の概要と課題についても述べる。

2. 研究内容と結果

2.1 非破壊計測手法 TFDRS

TFDRSでは、図2に示すように果実等の被検体の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 λ_k ($k=1, 2, 3$)で測定した反射光の強度比(反射率) $R(\lambda_k) = i_{sig}/i_{ref}$ を用いて下記(1)式で表される相対吸光度比 γ を非破壊計測の指標とする[5]。

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

(1)式で表される相対吸光度比 γ 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。

図3はTFDRSを活用して商品化した携帯型糖度計を示す。本装置では、光源に近赤外領域の発光ダイオードを使用し、重量200g(電池重量含む)と世界最軽量級を実現している。また、TFDRSを用いることで、これまでの品種毎や収穫時期に応じた検量線の更新作業が不要となった他、ロックインアンプを用いて太陽光等、外乱光の影響を排除することで屋外での使用が可能となった。

2.2 TFDRSによる生体組成の非侵襲計測

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[7][8]により算出した理論値(実線)を図4(a)に示す。理論値の計算では、生体を水分、脂肪、蛋白、およびヘモグロビン色素が一様に分布した光散乱体と仮定した。図4(b)は上記反射スペクトルの実測値に対する理論値の相対誤差(誤差の実測値に対する比(%))を示しており、生体の複雑な反射スペクトルを650nm~1050nm範囲で相対誤差 $\pm 1\%$ 以下で理論的に再現し

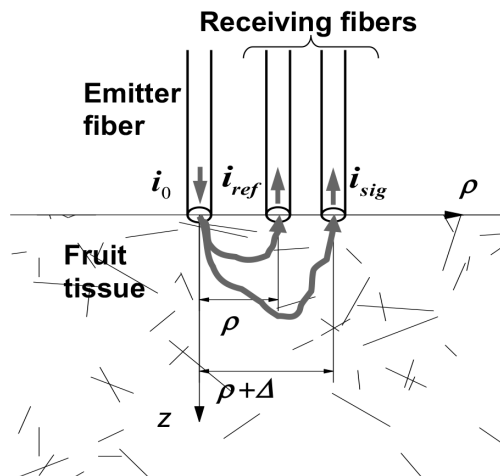


図2 TFDRSの概略図。1本の光照射ファイバーを用いて果実などの被検体にレーザー光を照射し、反射光の一部を2本の受光ファイバーで受光する。



図3 TFDRSをベースに商品化した携帯型糖度計。光源に発光ダイオードを使用し、重量200g(電池重量含む)と世界最軽量級を実現した。

ている。

上記の理論計算手法を用いて、(1)式で表される相対吸光度比 γ と生体組成 C_k ($k=1, \dots, n$; n は組成の数)の関係を解析した。図5は(2)式で表される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。

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

ここでの計算では、相対吸光度比 γ を算出するための3つの波長の内、波長 λ_1 と λ_2 をそれぞれ特定の

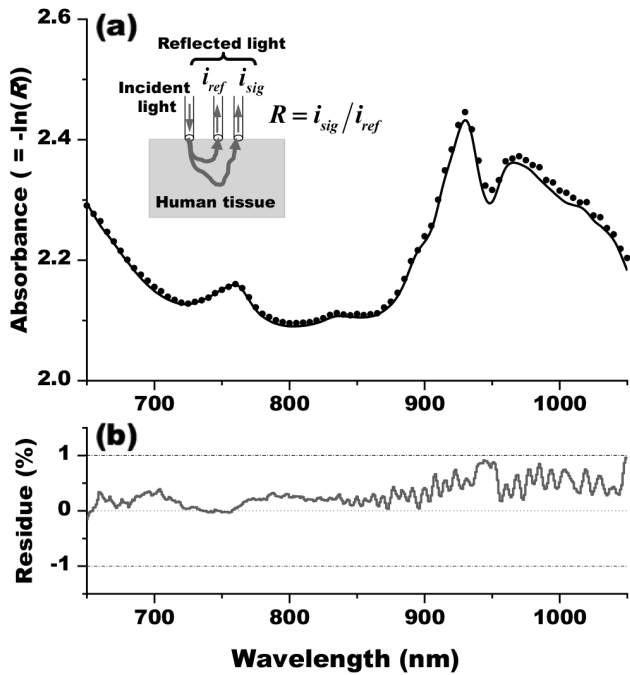


図4 (a) 被験者前腕部の反射スペクトルの実測値(●)と理論値(実線)、および(b) 反射スペクトル実測値に対する理論値の相対誤差(%)。

波長に固定し、残りの波長 λ_3 を変化させた。総ヘモグロビン濃度と組織酸素飽和度はそれぞれ 0.05mM - 0.25mM、30% - 90% の範囲で変化させた。蛋白と水はアルブミン水溶液として扱い、そのアルブミン濃度と温度をそれぞれ 20 w/v% - 40 w/v%、20°C - 40°C の範囲で変化させた。また、蛋白水溶液と脂肪を合わせた体積分率を 100% と仮定し、脂肪の体積分率を 20% - 40% の範囲で変化させた。等価散乱係数 μ_s' は $\mu_s' = P_1 \times \lambda^{-P_2}$ で表し、 $P_1 = 0.7 - 1.3 \text{ mm}^{-1}$ 、 $P_2 = 0.7 - 1.3$ の範囲で変化させた。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 ($\langle \delta^2 R \rangle^{0.5} / R$) を実用的な値 0.1% と仮定した。図より、 λ_3 の波長範囲 700 nm - 950 nm で $R^2 > 0.95$ と非常に高い相関関係があることが分かる。

以上のことから、生体組成 C_k ($k=1, \dots, m$) は波長の異なる複数の相対吸光度比 γ_k ($k=1, \dots, n$; $n \geq m$) を用いた下記 1 次多項式 (3) により推定することができる [9]。

(3) 式を用いてアルブミン濃度 (w/v%) と水の体積分率 (%) を推定した結果を図 6 (a)、(b) に示す。ここでは、5 つの相対吸光度比 γ_k ($k=1, \dots, 5$) を用い

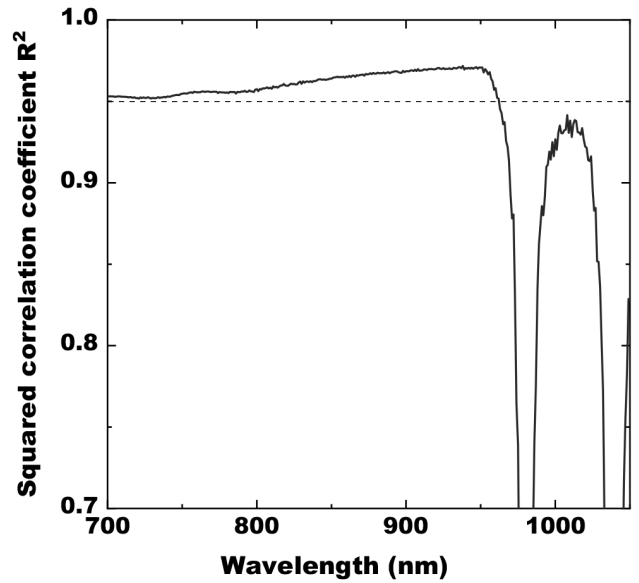


図5 相対吸光度比 γ と生体組成 C_k ($k=1, \dots, n$; n は組成の数) の関係。縦軸は、相対吸光度比 γ を生体組成 C_k の 1 次多項式で表した場合の相関係数 R^2 を示す。

$$\begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ \cdot \\ C_k \\ \cdot \\ C_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{10} \\ a_{20} \\ \cdot \\ a_{k0} \\ \cdot \\ a_{m0} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdot & \cdot & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdot & \cdot & a_{2n} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ a_{k1} & a_{k2} & \cdot & \cdot & a_{kn} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ a_{m1} & a_{m2} & \cdot & \cdot & a_{mn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \gamma_1 \\ \gamma_2 \\ \cdot \\ \gamma_k \\ \cdot \\ \gamma_n \end{bmatrix} \quad (3)$$

た 1 次多項式 (3) により推定した。ここでも、反射率 R の測定誤差 $\langle \delta^2 R \rangle^{0.5} / R = 0.1\%$ を考慮した。アルブミン濃度は 2.6 w/v% 以下の精度、また水の体積分率は 2% 以下の精度が得られた。

2.3 非侵襲測定装置

試作した非侵襲測定装置の外観を図 7 に、またその主要諸元を表 1 に示す。本装置はリモコン並みの重量 179 g (電池重量含む) とサイズ 55 mm (W) × 38 mm (H) × 133 mm (D) を実現している。また、片手で簡単に操作でき、測定時間は 2 秒となっている。

検出器に 2 台の分光器 (型式: C14384MA-01 浜松ホトニクス社製) を用い、また光源に近赤外用 LED (SFH 4736、OSRAM 社製) を用いた。本装置で測

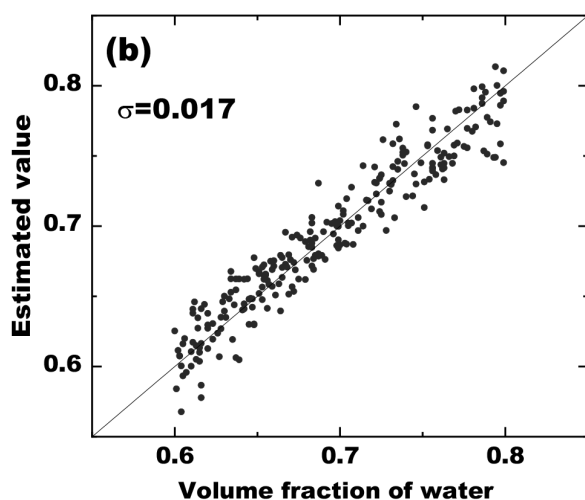
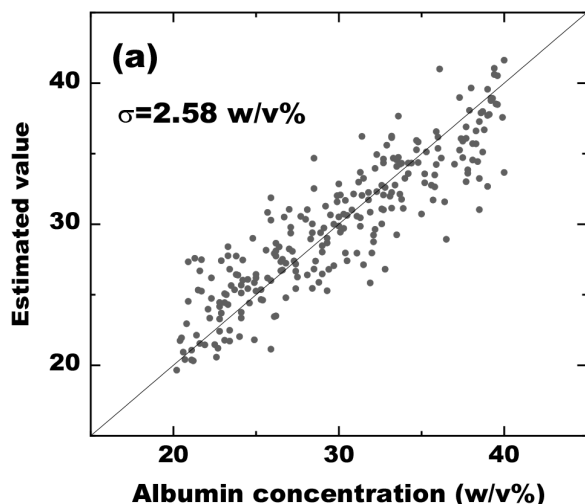


図6 相対吸光度比 γ を用いた生体組成の推定結果。(a) アルブミン濃度 (w/v%)、(b) 水の体積分率。各組成は5つの相対吸光度比 γ_k ($k=1, \dots, 5$) を用いた(3)式の1次多項式により推定した。

定した反射スペクトルは Bluetooth を用いて携帯端末に転送され、端末側で反射スペクトルから水、蛋白等の重量比 (w/w%) を計算して表示する。

図8(a)は上記測定装置で測定した反射率の安定性 (%) を示す。図中の実線は LED、点線はハロゲンランプをそれぞれ測定用光源に用いた結果である。実用的な測定精度を得るには 0.1% 以下の安定性が必要となるが、680 nm 以下、及び 950 nm 以上の波長域で LED の安定性が 0.1% を超えて悪くなっている。これは、図8(b)の光源の分光分布が示すように、上記の波長域で LED の光量が不足していることに起因し

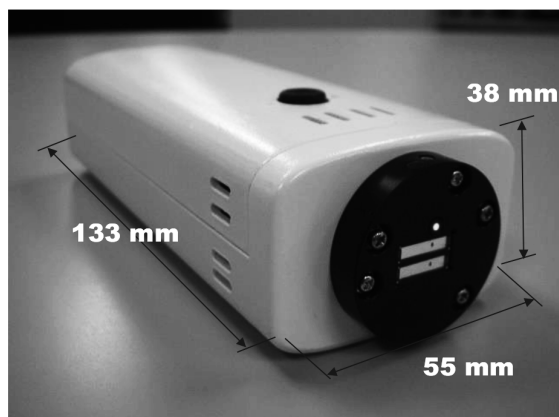


図7 試作した非侵襲測定装置の外観。光源に LED を使用し、リモコン並みの重量 179 g (電池重量含む) とサイズ 55 mm (W) × 38 mm (H) × 133 mm (D) を実現した。

表1 測定装置の主要諸元

| | |
|----------|---|
| 測定方式 | TFDRS |
| 光源 | LED |
| 検出器 | 分光器 |
| 測定項目 | 水、蛋白等の重量比 (w/w%) |
| 測定時間 | 2 秒 |
| データ通信 | Bluetooth & USB |
| 電力 | 充電式ニッケル水素電池 |
| 重量 / サイズ | 179 g (電池含) / 55 mm(W) × 38 mm(H) × 133 mm(D) |

ている。

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 γ の一次多項式によりアルブミン濃度を 2.6 w/v% 以下、水分の体積分率を 2% 以下の精度でそれぞれ測定できることを理論的に検証した。

また、TFDRS を活用して試作した非侵襲測定装置

はリモコン並みの重量 179 g (電池重量含む) とサイズ 55 mm (W) × 38 mm (H) × 133 mm (D) を実現した。しかしながら、使用した LED の光量不足により十分な反射率の安定性が得られなかった。

今後の実用化では、測定装置の SN 比の改善等の課題解決が必要となる。また、TFDRS で測定される蛋白濃度や各組成の重量比がリンパ浮腫の早期診断の指標として有効であるかを臨床評価する必要がある。

謝辞

本研究の一部は、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 研究成果展開事業 A-STEP 機能検証フェーズ (JPMJTM19YY) の支援によって行われた。

参考文献

- [1] 主婦の友社編：リンパ浮腫 保存療法から外科治療まで (よくわかる最新医学) 廣田彰男、三原誠、原尚子監修 (主婦の友社) pp.12-13, 2018
- [2] Ridner, S. H. et al.: Ann. Surg. Oncol. 26, pp.3250-3259, 2019.
- [3] A. Maki, Y. Yamashita, Y. Ito, E. Watanabe, Y. Mayanagi, and H. Koizumi: Med. Phys. 22, pp.1997-2005, 1995.
- [4] E. Ohmae et al.: NeuroImage 29, pp.697-705, 2006.
- [5] 下村義昭：レーザー研究 39, pp.233-238, 2011.
- [6] Y. Shimomura, S. Tanaka, and K. Tateishi: Proc. of IEEE LEOS Annual Meeting, pp.652-653, 2008.
- [7] M. S. Patterson, B. Chance, and B. C. Wilson: Appl. Opt. 28, pp.2331-2336, 1989.
- [8] T. J. Farrell, M. S. Patterson, and B. Wilson: Med. Phys. 19, pp.879-888, 1992.
- [9] Y. Shimomura, S. Miki, T. Tajiri, and H. Tanaka: Proc. of IEEE LEOS Annual Meeting, pp.274-275, 2009.

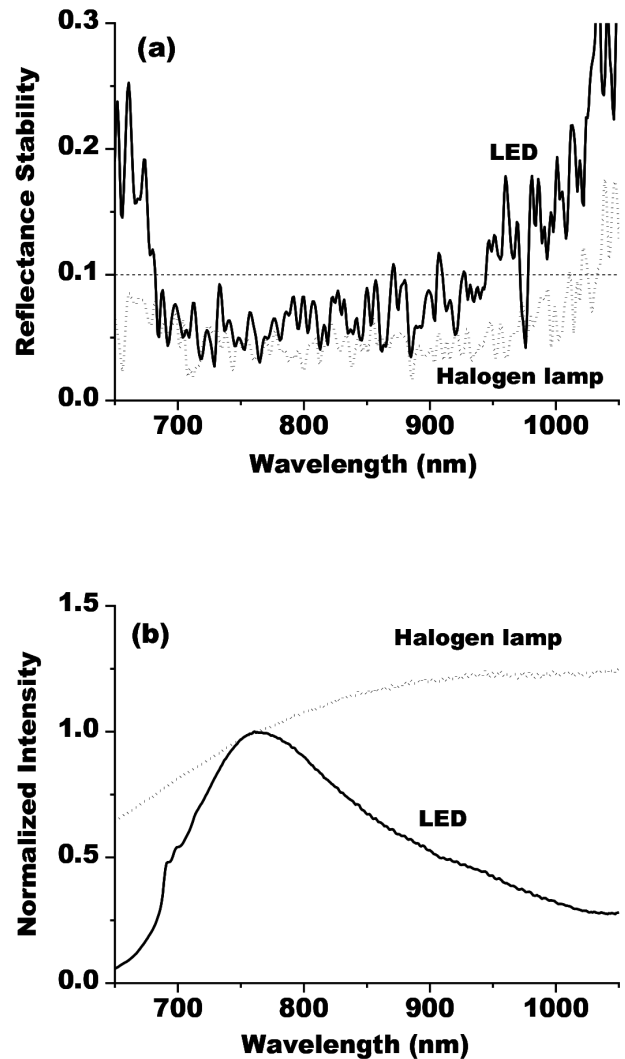


図8 (a) 反射率の安定性 (%) と (b) 測定用光源の分光分布。図中実線は LED、点線はハロゲンランプをそれぞれ測定用光源に用いた結果を示す。