

# 近赤外スペクトル分析による骨密度計測

田中 茂雄\*・野川 雅道\*・山越 憲一\*

## Bone Densitometry using Near-infrared Spectroscopy

Shigeo M. TANAKA,\* Masamichi NOGAWA,\* Ken-ichi YAMAKOSHI\*

**Abstract** The purpose of this study is to investigate the optical absorbance spectrum of bone tissue in the near-infrared region for the development of bone densitometry using near-infrared light. Using bone samples from a bovine femur, optical absorbance spectrums were measured between 750~2500 nm. With high bone density, the absorbance increased beyond 1400 nm. To predict bone density from the spectrum data, pairs of wavelengths with absorbance ratios or differences having a high correlation coefficient ( $r > 0.99$ ) with bone density were identified. One of the best results was shown by a pair of 1200 nm and 1550 nm with coefficients ( $r$ ) of 0.994 and 0.996 for absorbance ratio and difference, respectively. Even in the density range of the trabecular bone, the coefficients were 0.892 and 0.881 for absorbance ratio and difference, respectively. The results suggest the possibility applying near-infrared spectroscopy to bone densitometry.

**Keywords:** Bone, bone mineral density, infrared light, osteoporosis.

### 1. 緒 言

本格的な高齢化社会を迎える我が国においては高齢者の生活の質をいかに高く維持するかということが大きな社会的問題である。特に、老人性骨粗鬆症がもたらす骨折は、生活の質を大きく損なうだけでなくその後の生存率の大幅な低減をもたらす[1]。骨粗鬆症を予防するために薬物による骨吸収の抑制や力学刺激による骨形成の促進などさまざまな方法が研究されているものの、まずは日常的に自身の骨密度を把握し骨折に備える意識を養うことが肝要である。骨密度の非侵襲的計測方法としては、X線を用いるDEXA法やpQCT法、または超音波法などがあるが、いずれも個人が日常的に使用することはできない。

近赤外光は、血中酸素飽和度[2]や血圧[3]などの生体情報を非侵襲的にモニタリングする目的で利用されている。これより我々は、近赤外光を利用した非侵襲的な骨密度計測を着想した[4]。すなわち、近赤外LEDやフォトダイオードを用いることで今までにない小型で安価な骨密度計測装置が開発される可能性がある。しかしながら、これまでに骨密度計測を目的として近赤外光を利用した方法は実用化されていない。そこで本研究では、近赤外光による骨

密度計測法を確立する上で基礎的な知見となる骨組織の近赤外域吸光スペクトルを提示し、それが骨密度の違いによりどのように変化するかを調べた。さらに、評価パラメータとして二波長の吸光度比または差を用いることで、骨密度を評価するために適した波長について検討を行った。

### 2. 試料および方法

実験に用いた試料は、1) ウシ大腿骨の骨髓 ( $n=4$ )、2) ウシ大腿骨遠位および近位端 (膝および股関節部) から切り出した海綿骨 ( $n=28$ )、および3) 同骨幹中央部から採取した緻密骨 ( $n=15$ ) である (図1)。なお、骨髓は骨密度0のサンプルとして用いた。骨サンプルの密度は、重さと外寸法 (およそ幅10 mm×長さ10×厚さ1 mm) を計測して算出した。なお海綿骨サンプルでは、超音波洗浄機を用いて内部の骨髓を除去し自然乾燥させた後、重さを計測している。また、同サンプルに対する計測では、37℃の骨髓を含ませた生理的状态で測定を行った。吸光度スペクトル測定はPerkin Elmer社のSpectrum One NTSを使用し、750 nm ~ 2500 nmの範囲で実施した (波長分解能: 1.67 nm)。骨サンプルへ照射した近赤外光は試料内での散乱・吸収を受け、減衰した光が透過光として検出される。本研究では、吸光度  $A$  を次のように計算した。

$$A = \ln\left(\frac{I_0}{I}\right) / L \quad (1)$$

ここで、 $I_0$  は入射光強度、 $I$  は検出された透過光強度、 $L$  は光路長さすなわち試料厚さ ( $t \approx 1$  mm) である。さら

2005年12月7日受付、2006年6月12日改訂  
Received December 7, 2005; revised June 12, 2006.

\* 金沢大学大学院自然科学研究科  
Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University

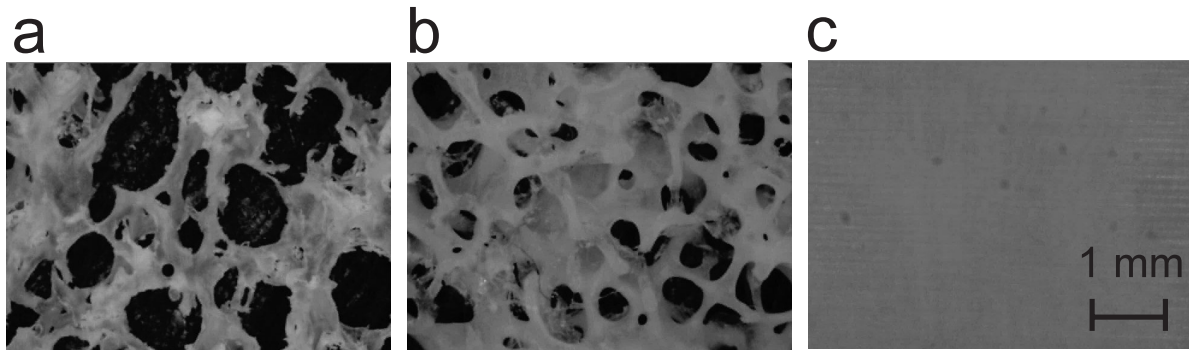


図1 ウシ大腿骨より採取した骨サンプル例。(a)海綿骨(220 mg/cm<sup>3</sup>)、(b)海綿骨(344 mg/cm<sup>3</sup>)、(c)緻密骨(1721 mg/cm<sup>3</sup>)

Fig. 1 Bone samples taken from a bovine femur. (a)Trabecular bone(220 mg/cm<sup>3</sup>)、(b)Trabecular bone(344 mg/cm<sup>3</sup>)、(c)Cortical bone(1721 mg/cm<sup>3</sup>)、

に本研究では、得られた骨サンプルの吸光スペクトル特性から骨密度を予測するために最適な波長の探索を行った。なお本研究では、骨密度の評価パラメータとして二波長( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ )間での吸光度の相対値、すなわち吸光度比および吸光度差を採用した。ここで、吸光度比(Absorbance ratio)および吸光度差(Absorbance difference)は次のように定義される。

$$\text{Absorbance ratio} = \frac{A^{\lambda_2}}{A^{\lambda_1}} \quad (2)$$

$$\text{Absorbance difference} = A^{\lambda_2} - A^{\lambda_1} \quad (3)$$

二波長間での吸光度の相対値を取るによりバックグラウンドの変化がもたらすデータへの影響を軽減することができ、実用段階においてより安定的な骨密度予測が可能となる。

### 3. 結果および考察

図2に、測定された骨サンプルの近赤外域吸光スペクトルの代表例を示す。サンプルの密度に関係なくスペクトル上には1200 nm付近にピークが見られ、また骨密度の増加に伴い1400 nm以上の波長領域で吸光度が増すことが分かった。

骨密度とスペクトル上の任意の二波長の吸光度比との関係をx-y座標面にプロットすると、傾き(s)を持つ近似直線と相関係数(r)を得ることができる(図3a)。スペクトル上に示される全ての二波長の組み合わせ(378,885 pairs)に対し、傾き(s)と相関係数(r)を求めその分布をプロットすると図3bのようになる。同図が示すように分布は広範囲に及ぶものの、その中でも高感度な骨密度予測を可能とする二波長の組み合わせとして相関係数(r)が0.99以上で傾き(s)が10000以下の分布を抽出した(図3c領域B)。なお、以上の解析はVisual Basicで作成したプログラムにより行った。図3cの領域Bを構成する二波長( $\lambda_1$ と $\lambda_2$ )の組み合わせをプロットすると図4aのようにな

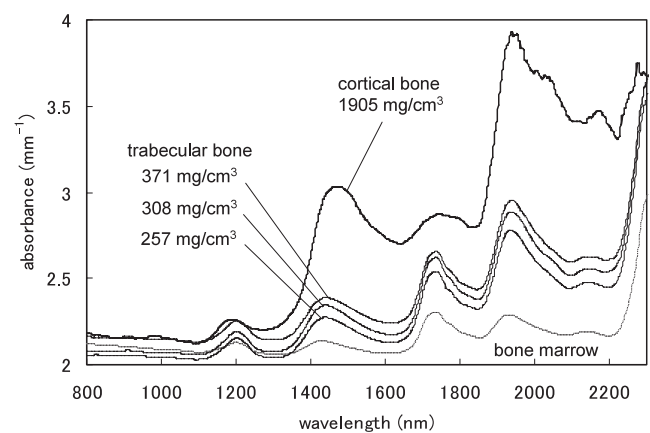


図2 骨の近赤外域吸光スペクトル

Fig. 2 Near-infrared absorbance spectrum of bone.

る。また図4bは、吸光度差を用いて同様に解析した場合の二波長の組み合わせ分布である。吸光度比を用いた場合、三つのクラスタ(A~C)が得られた(図4a)。クラスタAの範囲は、 $\lambda_1$ が1168 nm~1243 nm、 $\lambda_2$ が2000 nm~2193 nm、クラスタBの範囲は、 $\lambda_1$ が1686 nm~1806 nm、 $\lambda_2$ が2030 nm~2220 nm、クラスタCの範囲は、 $\lambda_1$ が775 nm~1373 nm、 $\lambda_2$ が1416 nm~1676 nmであった(それぞれ最短~最長波長)。一方、吸光度差を用いた場合、四つのクラスタ(D~G)が得られた(図4b)。同様に、クラスタDの範囲は、 $\lambda_1$ が751 nm~1440 nm、 $\lambda_2$ が1988 nm~2219 nm、クラスタEの範囲は、 $\lambda_1$ が1618 nm~1837 nm、 $\lambda_2$ が2016 nm~2239 nm、クラスタFの範囲は、 $\lambda_1$ が751 nm~1,427 nm、 $\lambda_2$ が1368 nm~1682 nm、クラスタGの範囲は、 $\lambda_1$ が1453 nm~1539 nm、 $\lambda_2$ が1605 nm~1685 nmであった。

以上の二波長の範囲では、いずれも骨密度と高い相関性( $r=0.99$ 以上)を持つ相対吸光度が得られる。その中でも特に優れた組み合わせの一つとして1200 nmと1550 nm(クラスタCおよびF内)を選んだ場合の相対吸光度と骨密度の関係を図5および6に示す。この二波長における全

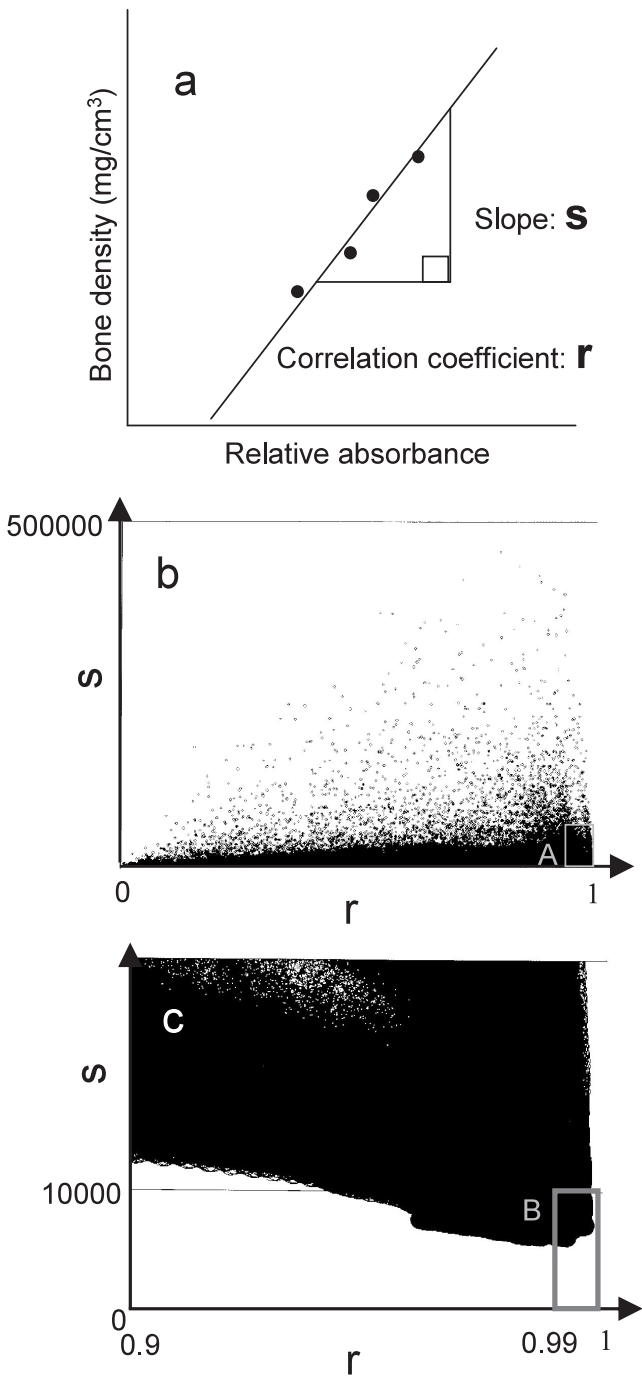


図3 二波長の選択. (a) 近似直線と相関係数で示される相対吸光度と骨密度の関係. (b) 回帰直線の傾き (s) と相関係数 (r) による二波長の組み合わせ分布. (c) b 中の領域 A の拡大図. 同図中において傾きが 10000 以下で相関係数が 0.99 以上である領域 B の二波長 ( $\lambda_1, \lambda_2$ ) を選択した

Fig. 3 Selection of two wavelengths. (a) Relationship between relative absorbance and bone density with a regression line and a correlation coefficient. (b) Distribution of pairs of two wavelengths indicated by the slopes (s) of the regression line and correlation coefficients (r). (c) Large magnification of the area 'A' in (b), in which the pairs of two wavelengths in area 'B' with slopes below 10000 and correlation factors over 0.99 were selected.

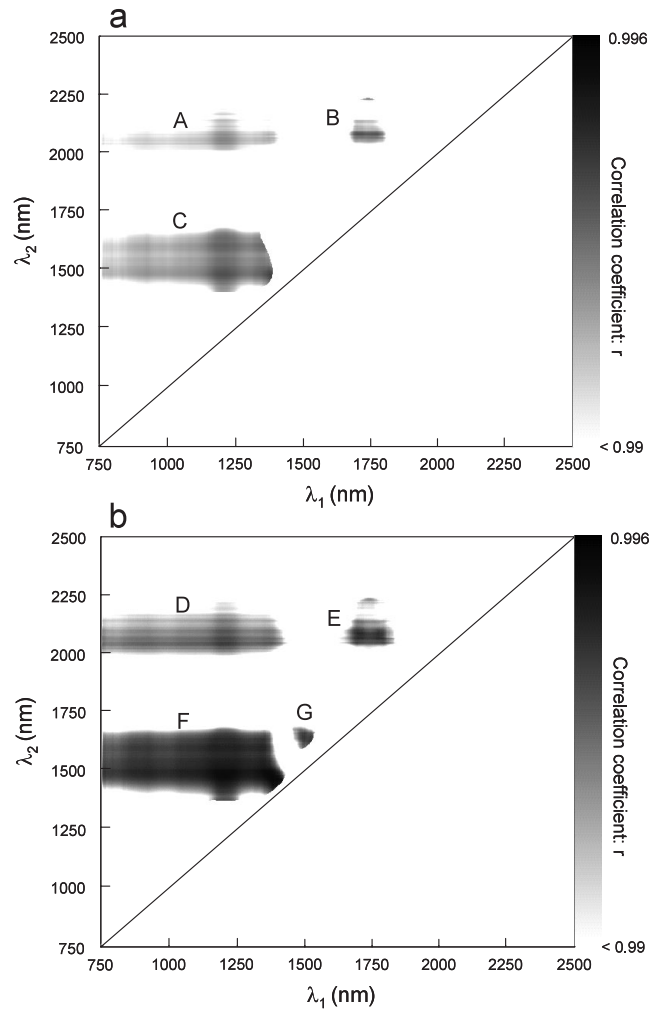


図4 相対吸光度と骨密度の関係において回帰直線の傾きが 10000 以下、相関係数が 0.99 以上の二波長 ( $\lambda_1, \lambda_2$ ) の組み合わせの分布. (a) 吸光度比, (b) 吸光度差

Fig. 4 Distribution of pairs of  $\lambda_1$  and  $\lambda_2$  with the slope of a regression line below 10000, and a correlation coefficient over 0.99 in a relationship between relative absorbance and bone density. (a) Absorbance ratio. (b) Absorbance difference.

サンプルでの吸光度比および差の骨密度との相関係数 (r) は、それぞれ 0.994 および 0.996 である (図 5a および 図 6a)。骨粗鬆症で問題となる海綿骨の密度領域のみを考慮した場合においても、相関係数 (r) はそれぞれ 0.892 と 0.881 と良好な関係が見られた (図 5b および 図 6b)。なお、吸光度差での近似直線の傾きは、吸光度比の場合の 2 分の 1 以下に減少することから、吸光度差を用いた方がより高感度に骨密度予測が可能であると考えられた。一方、緻密骨の密度領域では、吸光度比と骨密度の関係において相関性は見られなかったもの ( $r=0.396$ , 図 5c)、吸光度差の場合はこの密度領域においても比較的良好な相関性を保っていた ( $r=0.725$ , 図 6c)。しかしながら、緻密骨領域での近似直線の傾きは海綿骨領域でのそれのおよそ 3 分の 1 であり、このことから、これら二つの骨組織は異なる光特性を有していると考えられる。

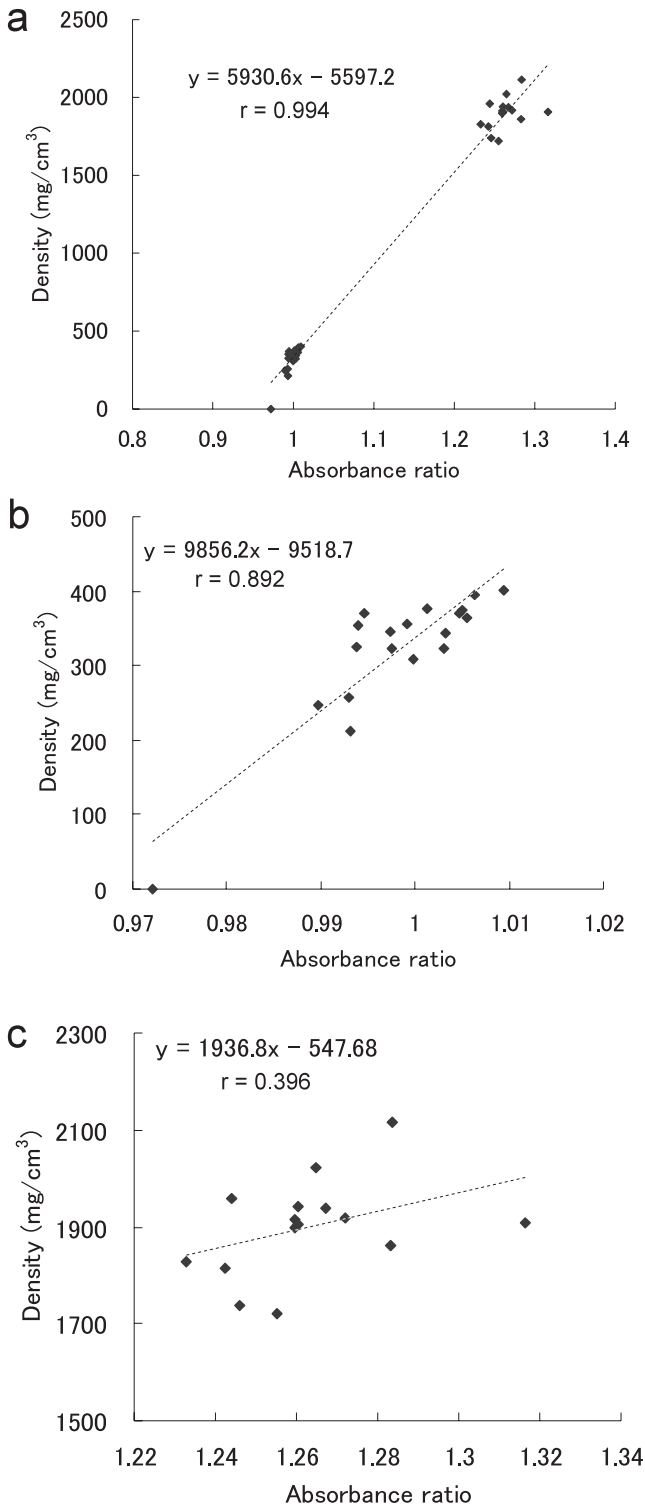


図5 骨密度と吸光度比の関係 ( $\lambda_1=1200$  nm,  $\lambda_2=1550$  nm). (a) 全てのサンプル (骨髄, 骨髄を含む海綿骨, 緻密骨) を表示. (b) 骨髄および骨髄を含む緻密骨の場合. (c) 緻密骨のみの場合

Fig. 5 Relationship between bone density and absorbance ratio at the two selected wavelengths ( $\lambda_1=1200$  nm,  $\lambda_2=1550$  nm). (a) All samples including bone marrow, trabecular bone with bone marrow, and cortical bone. (b) Bone marrow and trabecular bone samples. (c) Cortical bone samples only.

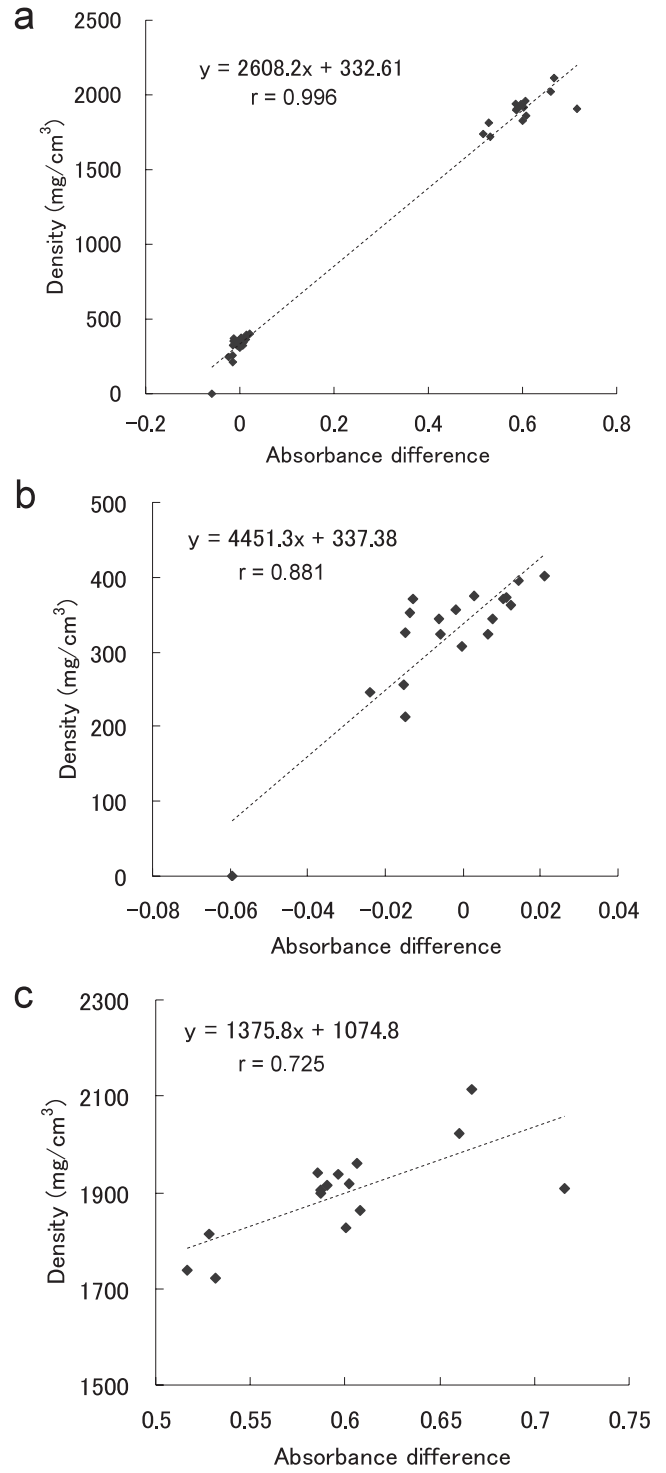


図6 骨密度と吸光度差の関係 ( $\lambda_1=1200$  nm,  $\lambda_2=1550$  nm). (a) 全てのサンプル (骨髄, 骨髄を含む海綿骨, 緻密骨) を表示. (b) 骨髄および骨髄を含む緻密骨の場合. (c) 緻密骨のみの場合

Fig. 6 Relationship between bone density and absorbance difference at the two selected wavelengths ( $\lambda_1=1200$  nm,  $\lambda_2=1550$  nm). (a) All samples including bone marrow, trabecular bone with bone marrow, and cortical bone. (b) Bone marrow and trabecular bone samples. (c) Cortical bone samples only.



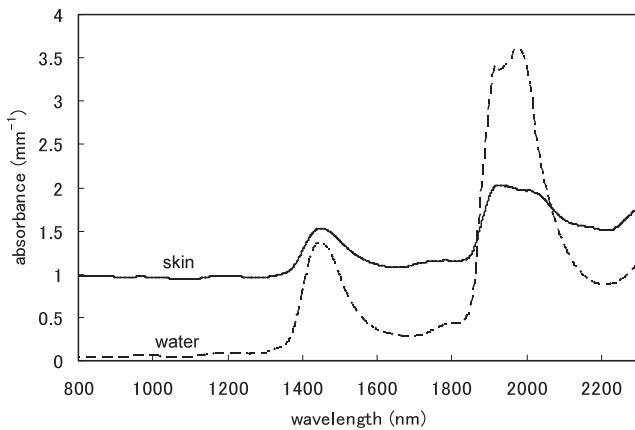


図7 皮膚と水の近赤外域吸光スペクトル

Fig. 5 Near-infrared absorbance spectrums of skin and water.

より高精度に骨密度を予測するためには、皮膚などの妨害組織の影響が少ない波長を選択すべきである。図7は、皮膚（ラット）と水の近赤外域吸光スペクトルを示したものである。同図に示すように1850 nm付近より長波長側で両者ともに吸光度が急激に増加する。すなわち、この波長域で骨密度を測定した場合、光の減衰が大きいため透過光の検出が困難であること予想される。このことから、比較的容易に骨密度予測を行うにはクラスタC、FおよびGでの二波長を用いるの方が良いと考えられる。また、皮膚と水はおよそ1460 nm付近にピークを有しており、一方、脂肪は、およそ860 nm～1100 nmの領域において特徴的な二つのピークを持つ[5]ことが知られており、二波長の選択においてはこれらの波長領域も考慮して行うべきであると言える。

本研究と近い従来の研究としては、赤色パルスレーザー光を骨サンプルへ照射し、その際生じる光散乱による透過光の時間遅れが骨密度の違いによりどのように変化するかを時間分解分光法により調べた例がある[6]。しかしながら、この研究では高価なレーザー装置(754,765,805 nm)とフェムト秒の時間分解能を持つオシロスコープを使用しており、本研究が提唱する近赤外LEDとフォトダイオードを利用した小型・軽量で安価な方法とは方向性の異なるものと言える。また、積分球を用いて可視～近赤外領域(およそ520 nm～950 nm)における骨の散乱係数を調べ、それと骨密度の関係を調べた例がある[7]。しかしながら、緻密骨を脱灰処理することで骨密度を調整しているため、海綿骨の骨梁減少により起こる骨粗鬆症での骨密度低下を再現したものとは言えない。その他の研究でも主に1000 nm以下の可視～近赤外領域までの調査であり[8]、本研究のように1000 nm以上の近赤外領域を調べた例は見られない。すなわち、近赤外域における骨の光特性についての研究は少なく、同特性のより詳細な解明にはさらなる研究が必要であると言える。

#### 4. ま と め

本研究では、ウシ大腿骨より採取した試料を用いて、骨組織の近赤外域吸光度スペクトルを示すと同時に、骨密度の違いによりそれがどのように変化するかを調べ、その解析を行った。結果をまとめると次のようになる。

(1) 評価パラメータとして二波長の相対吸光度(比および差)を採用し、それと骨密度が高い相関性を示す二波長の組み合わせを提示した。

(2) 代表として提示された二波長の組み合わせ(1200 nmおよび1550 nm)においては、骨粗鬆症において問題となる海綿骨の骨密度領域においても同パラメータと骨密度との良好な相関性が確認された。

(3) 吸光度差を用い場合、骨密度変化に対しより高い感度が得られるだけでなく、緻密骨領域においても比較的良好な骨密度との相関性を得ることができた。

以上より、近赤外光を利用した骨密度計測の可能性が示された。

#### 文 献

1. E. Dennison, C. Cooper: Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res.* **54**(Suppl.1): 58-63, 2000.
2. M. Nogawa, S. Tanaka, M. Shibata, K. Yamakoshi: Development of a Tissue Oxygen Consumption Measurement Method Based on Near-infrared Photoplethysmography. *Proc. of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS.* 2227-2230, 2004.
3. S. Tanaka, S. Gao, M. Nogawa, K. Yamakoshi: Noninvasive measurement of instantaneous radial artery blood pressure. An instrument based on the volume-compensation method. *IEEE Eng Med Biol Mag.* **24**(4): 32-37, 2005.
4. 伏見祐哉, 岡本明男, 野川雅道, 田中志信, 山越憲一, 田中茂雄: 近赤外分光法による骨密度計測の基礎的検討. *日本生体医工学会誌生体医工学.* **43**(Suppl.1): 321, 2005.
5. J. M. Conway, K. H. Norris, C. E. Bodwell: A new approach for the estimation of body composition: infrared interactance. *Am J Clin Nutr.* **40**(6): 1123-1130, 1984.
6. A. Takeuchi, R. Araki, S. G. Proskurin, Y. Takahashi, Y. Yamada, J. Ishii, S. Katayama, A. Itabashi: A new method of bone tissue measurement based upon light scattering. *J Bone Miner Res.* **12**(2): 261-266, 1997.
7. N. Ugryumova, S. J. Matcher, D. P. Attenburrow: Measurement of bone mineral density via light scattering. *Phys Med Biol.* **49**: 469-483, 2004.
8. M. Firbank, M. Hiraoka, M. Essenpreis, D. T. Delpy: Measurement of the optical properties of the skull in the wavelength range 650-950 nm. *Phys Med Biol.* **38**: 503-510, 1993.

## 田中 茂雄 (タナカ シゲオ)

1989年新潟大学工学部機械工学科卒業，1991年同大修士課程修了，1994年同大博士課程修了，博士(工学)．1994年北陸先端科学技術大学院大学助手，1999年インディアナ大学医学部研究員，2004年同大客員助教授，2004年金沢大学講師．2006年同大助教授，現在に至る．主に，骨および骨の細胞を対象としたバイオメカニクスならびに生体情報計測に関する研究に従事．日本生体医工学会，日本機械学会，日本臨床バイオメカニクス学会などに所属．



## 山越 憲一 (ヤマコシ ケンイチ)

1970年早稲田大学理工学部機械工学科卒，1972年同大学院修士課程修了．工学博士，医学博士．1972年東京女子医大助手，1974年東京医科歯科大助手，1980年同大講師，同年北海道大学助教授，1987年オックスフォード大学客員教授，1994年金沢大学教授，2002年中国大連大学客員教授，現在に至る．生体計測と制御，バイオメカニクス，健康・福祉工学などの研究開発に従事．日本生体医工学会，計測自動制御学会，日本機械学会，日本人工臓器学会，国際医用生体工学会議，IEEEなどに所属．



## 野川 雅道 (ノガワ マサミチ)

1997年山形大学大学院工学研究科博士後期課程中退，1997年山形大学工学部助手，2000年金沢大学工学部助手，現在に至る．工学修士．医用・福祉センサ，治療機器，生体信号処理などの研究に従事．日本生体医工学会等に所属．

