

令和 2 年 9 月 11 日現在

機関番号：23304

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01407

研究課題名(和文) 経胸壁の体心部静脈血酸素飽和度計測による非侵襲全身酸素代謝計測システムの開発

研究課題名(英文) Development of noninvasive transthoracic central venous oximetry for whole body oxygen consumption measurement

研究代表者

野川 雅道 (Nogawa, Masamichi)

公立小松大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：40292445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新たな非侵襲医用光計測システムとして、「体心部静脈血酸素飽和度計測による非侵襲全身酸素代謝計測システムの開発」を行う。近年の光学・電子回路素子の高精度化に伴い、表層組織だけではなく、深部組織を伝播した光も微弱ながら体表面から計測が可能となってきた。このことから、計測対象を深部組織である肺動脈血もしくは頸部静脈とし、ここに近赤外光による血中酸素飽和度計測法を適用することにより、非侵襲的に深部動静脈血酸素飽和度較差、すなわち全身・頭部酸素代謝量の連続計測が可能なる多波長光電脈波分光システムを実現することが出来た。今後、医療の現場における積極的な利用促進を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲全身・頭部酸素代謝計測システムの開発システムの実現により、昨今のコロナウイルス感染症による肺炎の重症化に伴う敗血症の早期発見や管理(現場では、カテーテルによる侵襲的な静脈血酸素飽和度計測が行われる)など臨床の現場だけではなく、体調管理にも広く使用できることから、介護・福祉さらにはスポーツ医工学の改善・発展にも寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Toward a development of a new noninvasive deeper tissue, possibly whole body, oxygen utilization measurement system, we have developed a noninvasive arterio-venous oxygen saturation: SaO<sub>2</sub> and SvO<sub>2</sub> measurement system comprising a miniature spectrophotometer and broader multiwavelength LEDs for measuring multiwavelength reflectance photoplethysmograms. These unknown physiological values: SaO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, and so forth; i.e. tissue blood content, were determined by multi-objective numerical optimization technique through fitting multiple scattering-based theoretical generated photoplethysmographic data to noninvasive measurement ones. The applicability of the noninvasive arterio-venous oxygen saturation measurement system was successfully demonstrated with healthy human subjects. We will conduct some clinical studies with the newly developed noninvasive arterio-venous oxygen saturation measurement system, especially for early detection and management of septic and severe conditions of COVID-19.

研究分野：生体医工学

キーワード：静脈血酸素飽和度 動脈血酸素飽和度 酸素代謝計測 放射輸送理論 多変数最適化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 1. 研究開始当初の背景

近赤外光を用いた非侵襲血中・組織酸素飽和度計測システムに関して、日本や欧米を中心に多数の機器が開発・販売され医療においては確立された重要な位置を占めている。しかしながら、それら市販機器の多くは光が透過しやすい比較的薄い末梢部や、表層組織に用いられるに留まっており、研究・学術的な観点からも児頭や頸部などの深部組織への適用が注目され、盛んに行われている(1)。

そのような中で、我々は深部組織として子宮内胎児の血中酸素飽和度を経腹的に計測する深部光電容積信号計測システムの開発を進めてきた(2)。その結果、表層組織だけではなく、深部組織である子宮内胎児に由来する光も微弱ながら母体の腹部表面から計測が可能となった。このことから、生体深部光計測の可能性を様々なヒトに向けて広げるために計測対象を深部組織である肺動脈血もしくは頸部静脈とし、非侵襲的に深部動・静脈血酸素飽和度較差、すなわち全身・頭部酸素代謝量を計測する新たな生体光計測システムの研究開発を行う。

## 2. 研究の目的

本研究では、新たな展望が見込まれる非侵襲医用光計測機器として、「体心部静脈血酸素飽和度計測による非侵襲全身酸素代謝計測システムの開発」を行う。近年の光学・電子回路素子の高精度化に伴い、表層組織だけではなく、深部組織を伝播した光も微弱ながら体表面から計測が可能となってきている。このことから計測対象を深部組織である肺動脈血もしくは頸部静脈とし、ここに近赤外光による血中酸素飽和度計測法を適用することにより、非侵襲的に深部動静脈血酸素飽和度較差、すなわち全身・頭部酸素代謝量の連続計測が可能なシステムの研究開発を行う。

本システムの実現により、昨今のコロナウィルス感染症による肺炎の重症化に伴う敗血症の早期発見や管理(現場では、カテーテルによる侵襲的な静脈血酸素飽和度計測が行われる)など臨床の現場だけではなく、体調管理にも広く使用できることから、介護・福祉さらにはスポーツ医学の改善・発展にも寄与することが期待される。

## 3. 研究の方法

近赤外分光法による非侵襲動・静脈血の酸素飽和度計測を行うにあたり、基本原理として既に確立しているパルスオキシメトリ(非侵襲動脈血酸素飽和度計測法)を適用し、静脈血酸素飽和度:  $SvO_2$  を含む複数の生理パラメータ(組織内血液量: や動・静脈血の存在比: など)の同時計測を行うこととした(図1, (4))。

複数の生理パラメータの同時計測を実現するには、“多波長”を用いる必要があるが(少なくとも未知変数の数だけ式(波長)が必要)、多元連立方程式を直接解くことや、単純に総当たりにパラメータを変動し最もらしい値を決定するのでは無く、多変数最適化法(測定ノイズの影響を受けにくい(導関数を用いない)Nelder-Mead法などが適当)を採用することにより(3)、冗長になりやすい複数パラメータの探索的な繰り返し演算を抑えることが可能となり、1心拍毎に複数の生理パラメータを決定可能であることを確認した(4)。

当初、静脈血酸素飽和度計測において、頸動脈や肺動脈の拍動成分を用いてパルスオキシメトリと同様の方法でその実現を目指していたが、複数の生理パラメータの同時計測を実現する過程で静脈血の拍動成分を用いる必要が無くなったことは、装置の簡略化において大きな進展であった。ただし、波長ごとに異なる入射光強度の違いや、分光器の波長ごとに異なる検出感度を補正する目的で動脈の光電脈波信号( $I_s$ ,  $I_d$ )を用い(図1)、拍動を含まない対象組織(動・静脈血液成分を含む)のOD(光学密度)の導出を行った。

単純な仮定では、このODの演算により、拍動を含まない部分を無視し拍動成分のみを抽出しているとされるが、実際には、拍動を含まない部分の影響は残ることを理論的・実験的に確認している。結局、この拍動を含まない部分は、拍動成分のみを対象とする(とみなしている)パルスオキシメトリの誤差要因となることも判明している。

検出器としては、モジュールとして入手可能であり、小型携帯化にも有利な小型分光計を用いた(C12880MA, 浜松ホトニクス株式会社, 測定波長: 340~850 nm)。光源は当初ハロゲンランプを使用したが発熱のため高輝度の状態で深部計測に必要な光源 検出器間距離(5cm以上)での実現が困難であり、装置の小型化に関しても十分とは言えなかった。しかしながら、本研究の最終段階では、サイアロン蛍光体を用いた広帯域(紫外~近赤外)LED光源(5)を採用することで装置の小型携帯化が実現可能となった。

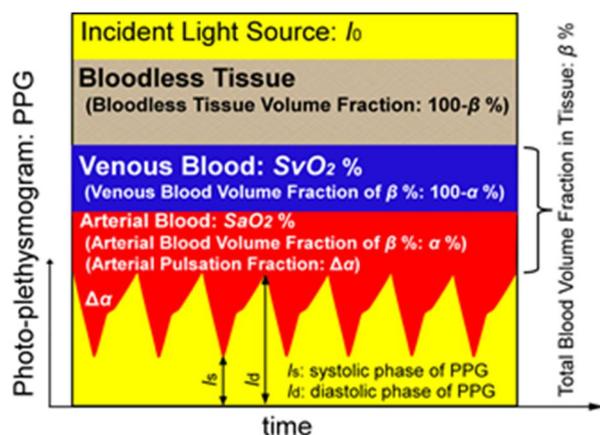


図1. 生体生理光学モデル

組織内血液量： ，動・静脈血の存在比： などを設定し，これらを血液や組織など既知の光学特性における存在比（未知生理パラメータ）として，光散乱理論による理論演算を行い，さらに多変数最適化法と組み合わせることで，これら未知生理パラメータの同時決定（同時計測）を行う(4)。

#### 4. 研究成果

本研究において研究開発された「非侵襲深部酸素代謝計測システム」の動作確認をヒト手指部，手首部，頸部で行った．結果として，未知生理パラメータである静脈血酸素飽和度： $SvO_2$ ，組織内血液量： ，動・静脈血の存在比： を1心拍毎に得ることが可能であった(図3)．以下に手首部において得られた結果を示す．同時計測された複数の生理パラメータは生理学的にも妥当な値であった．

今後 臨床における本システムの運用・評価に向け装置の小型軽量化・操作性の向上を目指す．特に，昨今のコロナウイルス感染症による肺炎の重症化による敗血症の管理や早期発見など緊急性を要する場面での利用が考えられる．関係医療機関と連携して研究開発を進めたい．

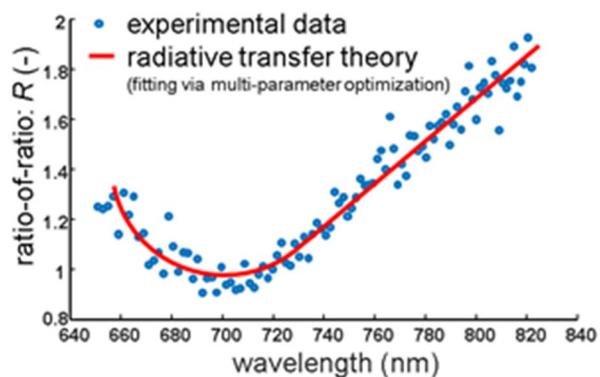


図2. 実験（青点）および理論（赤線）による多波長光電脈波比（ratio-of-ratio）の多変数最適化によるあてはめ（模式図）

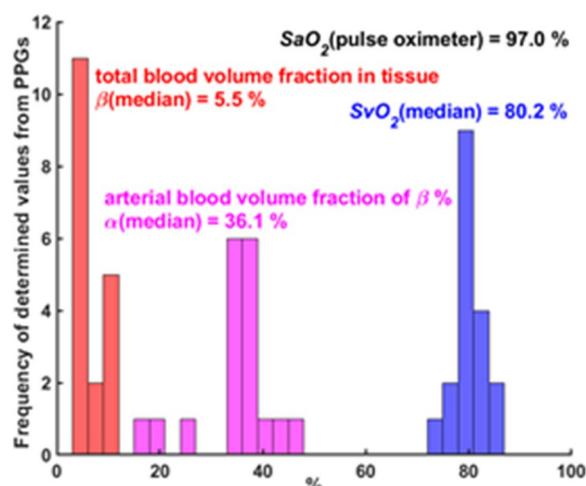


図 3. 実験と理論による多波長光電脈波比の多変数最適化によるあてはめにて得られた生理パラメータ（静脈血酸素飽和度： $SvO_2$ ，組織内血液量： $\beta$ ，動・静脈血の存在比： $\alpha$ ）。30 脈拍分の頻度分布（実測値）

#### <引用文献>

- (1) Hoshi, Y., & Yamada, Y. (2016). Overview of diffuse optical tomography and its clinical applications. *Journal of Biomedical Optics*, 21(9), 91312  
<http://doi.org/10.1117/1.JBO.21.9.091312>
- (2) 野川 雅道, 打出 喜義, 小川 充洋, 田中 志信, 山越 憲一, 近赤外光による非侵襲的子宮内胎児機能診断システムの臨床評価, 2014 年度 基盤研究(C)一般 研究成果報告書  
<https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-24500540/>
- (3) Nelder, John A., R. Mead (1965). A simplex method for function minimization. *Computer Journal* 7, 308-313.  
<http://doi.org/10.1093/comjnl/7.4.308>
- (4) 野川 雅道, 血中酸素飽和度の測定方法, 特願 2019-118227, 2019
- (5) フェニックス電機株式会社, 超広帯域 LED 素子を開発, 2018  
<https://www.phoenix-elec.co.jp/news/746/>

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Suzuki, I., Ogawa, M., Seino, K., Nogawa, M., Naito, H., Yamakoshi, K. ichi, & Tanaka, S., NIR spectroscopic determination of urine components in spot urine: preliminary investigation towards optical point-of-care test. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 58(1), 2020, 67-74.  
<https://doi.org/10.1007/s11517-019-02063-1>

Suzuki, I., Ogawa, M., Seino, K., Nogawa, M., Naito, H., Yamakoshi, K., & Tanaka, S., Reagentless Estimation of Urea and Creatinine Concentrations Using Near-Infrared Spectroscopy for Spot Urine Test of Urea-to-Creatinine Ratio. *Advanced Biomed. Engineering*, 7, 2018, 72-81.  
<https://doi.org/10.14326/abe.7.72>

野川 雅道, 田中 志信, コロイド粒子系における古典的密度汎関数法を用いた血液の光散乱特性の導出. 計測自動制御学会論文集, 54(4), 2018, 458-466.  
<https://doi.org/10.9746/sicetr.54.458>

〔学会発表〕(計2件)

鈴木 郁斗, 清野 公宏, 野川 雅道, 内藤 尚, 五十嵐 朗, 小川 充洋, 山越 憲一, 高田 重男, 田中 志信, 近赤外分光法を用いた光学式尿成分分析システムの開発 -総当たり解析による至適波長と組み合わせの選定-, 第 57 回日本生体医工学会大会 札幌コンベンションセンター, 2018, S361

〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：血中酸素飽和度の測定方法

発明者：野川 雅道

出願人：フェニックス電機株式会社

種類：特許

番号：特願 2019-118227, 16/908,064 (米国), 2018702.1 (欧州)

出願日：令和元年 6 月 26 日

国内外の別：国内・海外（米国・欧州・オーストラリア・中国・インド）

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

野川 雅道 (NOGAWA, Masamichi)

公立小松大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：40292445

### (2)研究分担者

田中 志信 (TANAKA, Shinobu)

金沢大学・フロンティア工学系・教授

研究者番号：40242218

五十嵐 朗 (IKARASHI, Akira)

藍野大学・医療保健学部・教授

研究者番号：10570632

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 野川 雅道、田中 志信	4. 巻 54
2. 論文標題 コロイド粒子系における古典的密度汎関数法を用いた血液の光散乱特性の導出	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 計測自動制御学会論文集	6. 最初と最後の頁 458 ~ 466
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.9746/sicetr.54.458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ikuto Suzuki, Mitsuhiro Ogawa, Kimihiro Seino, Masamichi Nogawa, Hisashi Naito, Ken-ichi Yamakoshi, Shinobu Tanaka	4. 巻 7
2. 論文標題 Reagentless Estimation of Urea and Creatinine Concentrations Using Near-Infrared Spectroscopy for Spot Urine Test of Urea-to-Creatinine Ratio	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 72-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14326/abe.7.72	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Ikuto, Ogawa Mitsuhiro, Seino Kimihiro, Nogawa Masamichi, Naito Hisashi, Yamakoshi Ken-ichi, Tanaka Shinobu	4. 巻 58
2. 論文標題 NIR spectroscopic determination of urine components in spot urine: preliminary investigation towards optical point-of-care test	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical & Biological Engineering & Computing	6. 最初と最後の頁 67 ~ 74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11517-019-02063-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木 郁斗, 清野 公宏, 野川 雅道, 内藤 尚, 五十嵐 朗, 小川 充洋, 山越 憲一, 高田 重男, 田中 志信
2. 発表標題 近赤外分光法を用いた光学式尿成分分析システムの開発 -総当たり解析による至適波長と組み合わせの選定-
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会 札幌コンベンションセンター
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 血中酸素飽和度の測定方法	発明者 野川雅道	権利者 フェニックス電機
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-118227	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	五十嵐 朗  (Ikarashi Akira)  (10570632)	藍野大学・医療保健学部・教授   (34441)	
研究 分担者	田中 志信  (Tanaka Shinobu)  (40242218)	金沢大学・フロンティア工学系・教授   (13301)	