近赤外レーザ光の生体組織血流計測法への応用

川崎医療短期大学　医用電子技術科

三　戸　恵一郎

(平成6年8月22日受理)

Application of Near-Infrared Laser Light to Tissue Blood Flow Measurement

Keiichiro MITO

Department of Medical Engineering
Kawasaki College of Allied Health Professions
Kurashiki, Okayama 701-01, Japan
(Received on Aug. 22, 1994)

Key words：近赤外光，半導体レーザ，自己混合効果，組織血流

概　　要

病変部組織の血流を高度な時間，空間分解能で評価することは病変の進行状態を明らかにするうえで極めて重要である。そこで，このような組織内の血流を高い分解能とよりシンプルな方法で計測するために，生体組織の光透過性に優れている近赤外光や，その光源である半導体レーザの自己混合効果などに着目して新しい血流計測法を開発すると共に，その特性について検討した。その結果，サンプリングボリュームが従来の He-Ne レーザ光に比べて2～3倍深く，さらに自己混合効果が血流計測法として有効であることや，生体組織血流をシュミレートした血流モデルで良好な測定精度を示した。

1．はじめに

組織内血流の計測のために水素希釈法，マイクロスフェア法，などが用いられてきたが時間，空間分解能に制約があり局所の血流を実時間で評価することは困難であった。これに対して，近年高度な時間，空間分解能を有するレーザドプラ組織血流計が開発されて臨床でも用いられているが[1,2]，光源として He-Ne レーザ管を用いているものは，それが大きいこと，発熱による信号の揺らぎや，光ファイバを用いてレーザ光を生体組織へガイドするものはファイバの動きによるアーチファクトなどが問題となっている[3]。さらに，He-Ne レーザ光は可視光であるために組織表層部からの反射が大きく，生体浸透性も低いことからサンプリングボリュームの深さは約1㎜と小さく，血流計測は組織の表層部に限られ病変内部の計測は困難であった[4-7]。そこで，本研究では生体組織浸透性の高い近赤外域のレーザ光と，小さいレーザ光源として半導体レーザを，さらに半導体の自己混合効果を利用したシンプルな血流計測法の開発とその応用の可能性を明らかにする。

2．方　　法

2.1　半導体レーザの自己混合効果

図1（A）に示すように，半導体レーザから出射した周波数 f_0 のレーザ光を光の進行方行に対して角度Θで動いてる対象物に照射する。レーザ光は散乱して，その散乱光の周波数は対象物の速度Vによってドップラ効果を生じ Δf ほどシフトして $f_0+\Delta f$ へ変化する。

$\Delta f = 2nV\cos\Theta/\lambda$ …(1)

ここでnは媒体の屈折率，λはレーザ光の波長

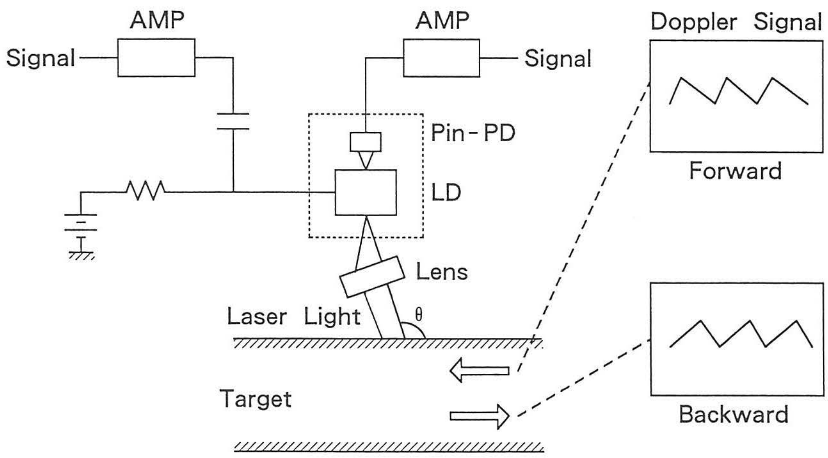

図1　自己混合型レーザドップラ組織血流計

Fig. 1　Schematic configuration of the self-mixing type LDV

である。この散乱光の一部は再びもとの半導体レーザへ戻り，半導体の中でオリジナルの周波数 f_0 のレーザ光と光混合され，ビート信号として Δf の周波数のみが信号として得られる。この信号は半導体の駆動電流の変化，又はモニタ用として内臓されているフォトダイオードの出力の電圧変化として得られるので，本法はこれまでのレーザドプラ血流計のような受光素子を使用しないので煩わしい光学系の調整が不要でシンプルな血流計となる。このような戻り光はこれまで，半導体レーザに対してノイズを生じるために，極力避けるべきものとされてきたが，本システムはそのノイズを自己混合効果として積極的に利用するものである[8-14]。

2.2　自己混合効果による血流のドップラ信号

これまでの研究で，測定対象が白い紙の場合はレーザ光は全体に散乱し，角度Θを変えてもほぼ均一な戻り光が得られた。また，戻り光の強度は 10^{-3} %以下で，半導体レーザはシングルモードを維持し安定であった。しかし，対象物と半導体の間の距離を L_t とすると，この戻り光は L_t^2 に逆比例して減少したことから，自己混合効果は光路長の長さに影響を受ける事が明らかになった。したがって，血流は血球間の多重散乱により光路長（L_t）が長くなること，血球が光の散乱体であると同時に吸収体でもあるために散乱光が著しく弱くなること，などが予想されるので，これらに対する自己混合効果を検討した。

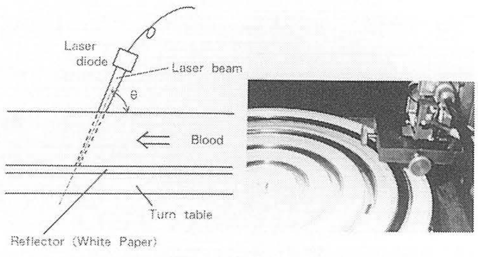

図2　ターンテーブルを用いた模擬血流計測

Fig. 2　Experimental setup of the turntable for the evaluation of the blood flow

図2に示すようなターンテーブル上の透明アクリル製のディスクに直径26cm，幅2cm深さ2cmの円形の溝を作り内部に血液を入れて，定速回転させた。ディスクが一定の回転速度で回転すれば，定常状態では血液とディスクの間にスリップは無くなり，血液はディスクと一体となって回転する。したがって血液層の速度プロフィルは溝の中でフラットになるためにディスク中心からの半径と回転数から血液の速度を計算で求めることができる。また多重散乱の効果は血球濃度によって変わるために，全血と生理食塩水の混合の割合を変えることによって検討した。ディスクの回転数は0—40rpmすなわちサンプリング点の血流速度が0—52cm/secの範囲で行った。まず，ディスクの溝内に入れた液体の表面反射について検討するために透明なディスク

の下に反射率の低い黒い紙を挿入すると共に溝の中に生理食塩水を入れてターンテーブルを回転させ，ドップラ信号をスペクトラムアナライザで検討した。また，ディスクの下に反射率の高い白い紙を入換えることによって，前方散乱光および後方散乱光の特性を検討した。

2.3 近赤外レーザ組織血流計のサンプリングボリューム

本研究で用いる近赤外レーザ光の波長は780 nm（シャープ，LT026MD）である。これとすでに臨床で用いられている可視光の波長632.8nmのレーザドプラ血流計（Periflux，ペリメド社，スウエーデン）のレーザ光の出力を同じにして，可視のレーザ光に対する近赤外レーザ光の浸透性すなわちサンプリングボリュームを相対的に推定した。推定はレーザ光が血液中へ照射され血流で反射されて受光素子へ戻りドップラ信号として検知される最大深さにもとづいて行った。しかし，生体中でこれを実測することは不可能であるので，図3のように静止血液層Aを溜めるガラス管と流動血液Bを流すガラスチューブからなる装置を作成した。この流動血液のヘマトクリット値は，生体組織中の毛細血管のなかでは低いことや，多重散乱を考慮して約5％に調整した。一方，静止血液層の中には同じヘマトクリット値5％および36.5％（全血）の血液を溜めた。この血液は実験中血球が沈殿しないように計測直前に撹拌した。流動血液Bは細いチューブC内を通ってノズルDから流出し，透明なガラスFの面へ当たり，チューブEを通ってタンクに戻る。つまり，このガラスの内側でドップラ信号を生じる血流を作成する。レーザ光は同図のように透明なガラス面Gから静止血液層Aを通過して，さらに，ガラス面Fを通過し，ノズルDから流出する血液Bに照射される。この際，流れている血液Bによって生じるドップラ信号を含んだ散乱光は，同じ経路を戻って血流信号として計測される。そこで，ガラス面F－G間の距離Hを順次変えて計測を行えば血流信号が得られなくなるときの距離，すなわち血液中におけるサンプリングボリュームの最大の深さを推測することができる。

2.4 模擬生体組織血流からのドップラ信号

生体組織血流は各血球の速度ベクトルが明らかに異なること，組織中では毛細血管として，血管が網目上に分布しているために，その方向

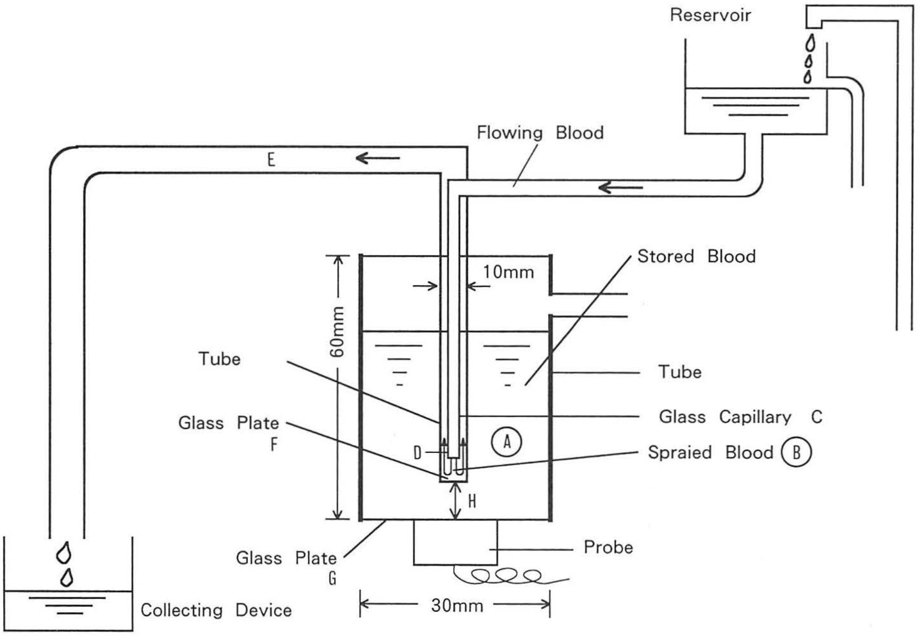

図3 血液内のサンプリングボリューム評価のための実験装置

Fig. 3 Experimental setup for the sampling volume in the blood suspention.

も異なることなどから生体組織内の血流の速度ベクトルは複数である。そこで Nilson らの装置に類似した図４のような血流モデルを作成して検討を行った[15]。血液はＲから電磁血流計（EMF）を通り測定部を経て，定圧灌流される。測定部は内径0.3㎜，長さ33㎜のガラスを30本平行にならべて流路とし，それを内径20㎜のアクリルチューブ内に入れ，端面すなわちキャピラリの出口側に透明なガラス板（厚さ0.2㎜）をキャピラリ出口と1.0㎜の間隔でチューブに貼り付けた。したがってキャピラリ入口から入った血液は出口から出て，ガラス板に当たりアクリルチューブ内壁へ向かって放射状に流れる。血流計測はガラス板の外側からレーザ光を照射して，キャピラリ内および放射状の流域の両方からの信号が得られるようにした。

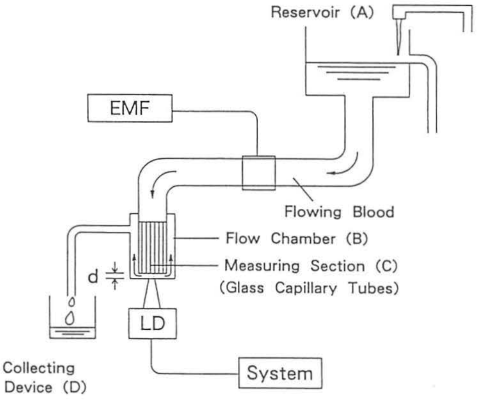

図４　組織血流計測モデル

Fig. 4　Schematic configuration of the experimental setup for the accuracy in a tissue blood flow.

３．結　　果

ディスクの円状の溝に生理食塩水を入れて回転させた際白い紙から得られるドップラ信号は図５（ａ）に示すように，速度に対して式(1)で計算されたシフト周波数に一致した周波数の位置と，さらに自己混合効果の特徴であるその高調波の周波数の位置にピークが得られた。次に順次全血を加えてヘマトクリット値を増加させていくと次第にこれらのピークは小さくなり，

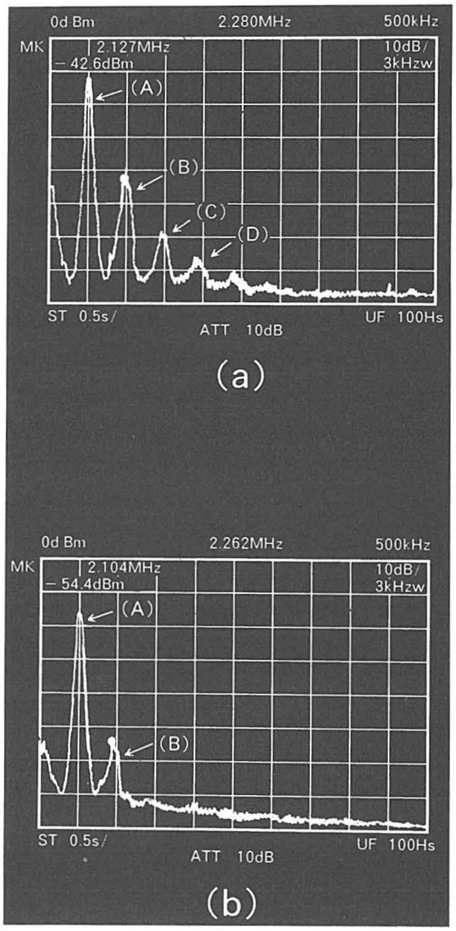

図５　スペクトラムアナライザで表示されたドップラ信号

Fig. 5　Typical example of Doppler signal displayed on the spectrum analyzer.

白い紙によって反射される前方散乱光が減少した。さらにヘマトクリット値を高くしていくと同図（ｂ）のピークＢのみが残り，他の高調波は小さくなり消失した。このことから血球のような光の散乱体と同時に吸収体の場合には戻り光の強度が弱く自己混合効果の特徴の１つであるいくつかの高調波を得るまでには至らないものと考えられた。このヘマトクリット値とドップラ信号強度の関係は図６に示すようにヘマトクリット値が約2.4％付近で強度が最も減少し，ヘマトクリット値の増加によって次第に増加する２つのカーブ（Ａ，Ｂ）から成った。

サンプリングボリューム推測の目安となるドップラ信号の強度と距離Ｈの関係は図７に１例

を示すように指数関数的に減少した。このときの検知可能な深さ，すなわちHの最大距離は図中の矢印の部分で推定され，明らかに近赤外光の方が深い血流を検知することが示された。生体内では，当然組織も存在するので組織を含めたこれまでの実験結果も合わせると，近赤外レーザ光を用いた血流計は He-Ne のような可視光レーザ光を用いたものよりも2－3倍サンプリングボリュームが大きいことが推測された[16]。

多くの速度ベクトルを含む模擬組織内の血流信号は図8に示すような基本周波数から最高の速度成分のところまでドーム状に連続したものとなった。このパターンのノイズレベルへ下がるドップラ信号の最高のシフト周波数をFmaxとして電磁血流計から得られた血流量との関係を検討すると図9のような良好な線形関係が得られた。

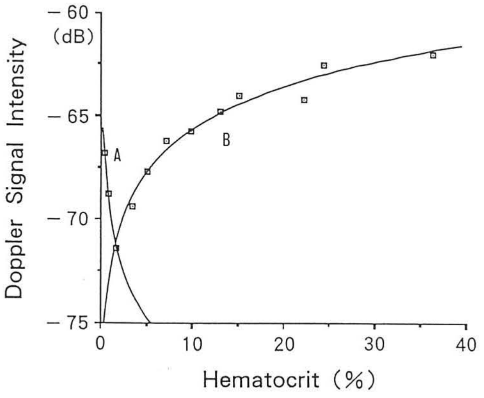

図6　ヘマトクリット値によるドップラ信号強度の変化
Fig. 6　Signal level of the fundamental Doppler signal spectrum peak (B) as a function of hematocrit.

4．考　　察

図6のカーブAは透明な生理食塩水に血球を加え，ヘマトクリット値を増加させた際の結果であるから，前方散乱光がそれを障害する血球の増加によって次第に減少していく状態を示している。さらにヘマトクリット値を高くすると，このカーブはBのように次第に増加の傾向を示した。このことは，血球の増加によって前方散乱光が障害されるが逆に血球からそのまま光源へ戻る光，すなわち多重散乱後の後方散乱光が増加することを示している。したがってこのカーブからヘマトクリット値が2.4％以上を越える範囲ではレーザ光のほとんどが血球間で多重散乱していることは明らかであり，この状態でピークBが十分得られることから自己混合効果による血流計測が可能である。

Fmaxとモデル内の血流速度との関係を明らかにするために，電磁血流計から得られた血流量をもとにキャピラリ内の最高血流速度を求める。最高血流量は7.0mℓ/minで，円管の断面積が$\pi \times 0.03^2 \times 30/4$であるからキャピラリ内の最

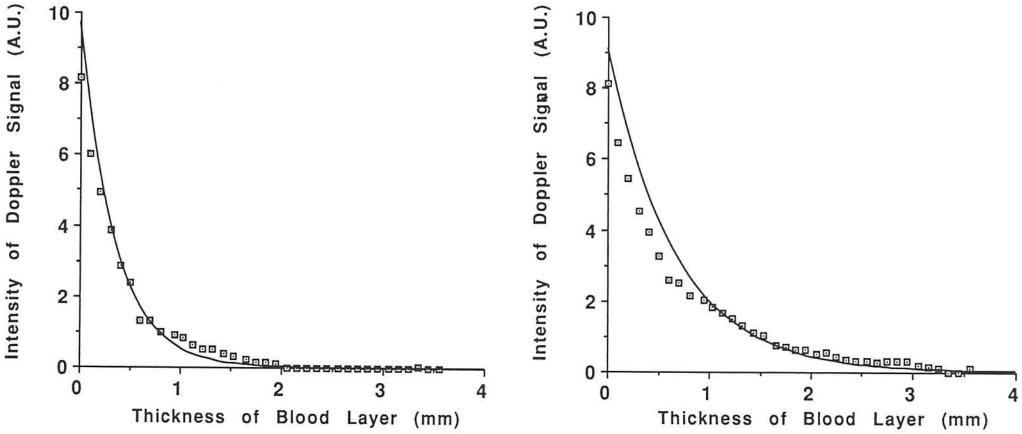

図7　ドップラ信号と血液層の厚さの関係
Fig. 7　Relationship between Doppler signal and the thickness of blood layer.

高平均速度は6.3cm/sec であった。したがって流れの状態を示すレイノズル数（Re）は次式から約7.2であり，きわめて小さいのでキャピラリ内の流れは明らかに層流である。

$Re = Vd\rho/\mu$ …(2)

ここでVは円管内の流体の平均速度，dは円管の内径（0.3mm），ρは流体の密度（1.34）そしてμは流体の粘性係数（0.035ポアズ）である。また円管内に流入した流れが十分発達してポアズイユ流れとなる入り口からの長さLは次式から約0.13mmとなるが，これにくらべてキャピラリの長さは33mmで十分に長いので出口側のサンプリングボリューム内の流れはポアズイユ流れと考えられ流れプロフィルはパラボリックであると考えられる。

$L = 0.058 * Re * d$ …(3)

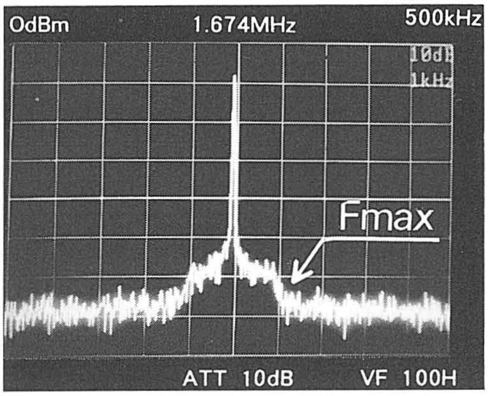

図8　自己混合効果による血流からのドップラ信号のパターン

Fig. 8　Typical Doppler signal pattern obtained from the blood flow in the glass capillary simulated the blood flow in skin circulation.

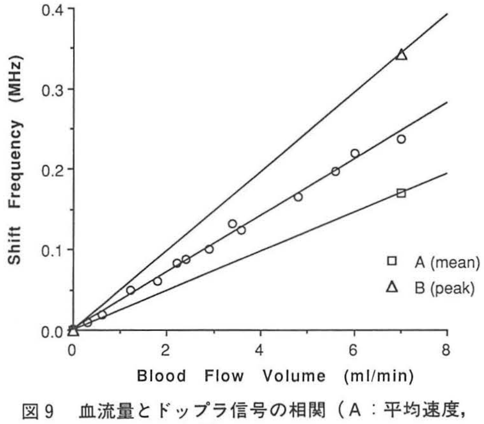

図9　血流量とドップラ信号の相関（A：平均速度，B：ピーク速度）

Fig. 9　Relationship between Doppler signal and known blood flow veloeities.
(A: mean velocity, B: peak velocity)

流れプロフィルがパラボリックであれば，最高流速は平均流速の2倍に相当するために前述の平均速度から最高速度を計算して第1式から最高シフト周波数を計算すると，最高血流量が7.0mℓ/minの時，最高シフト周波数は0.36MHzである。これらの値を図9に線A，Bで表すと，本システムで計測した値は真の最高速度と平均速度のほぼ中間に位置して，最高速度の約71％である結果が得られた。つまり，管中心の最高速度の部分は結果的に戻り光を生じる反射が少なく信号はノイズレベルに隠れてしまうが，これよりも速度が遅くなるにしたがって管半径が増加し，それだけ血球数が多くなり戻り光が増加して，ノイズレベルの強度を越えて低速域まで連続的なドーム状のパターンとなる。この臨界がFmaxであり信号処理上このFmaxを検知することにより真の最高速度の約71％が計測されることが考えられる。この値は当然S/Nによって変わるし，また必ずしも真の血流の最高速度を検知していないが生体組織内の血流は前述のように多くの速度ベクトルを含むことから，全体の血流量との相関が得られれば組織血流計として十分に有効と考えられる。またFmaxを検知することによってハイパスフィルタとF—Vコンバータの使用が可能であり，このことからもさらにシステムのコンパクト化を計り得るものである。

5．結　　論

半導体レーザの近赤外光レーザドップラ血流計へ自己混合効果を利用することによって，生体組織透過性や測定精度の高いシンプルな血流計として有効であることが示唆された。特にサンプリングボリュームが従来のものより2－3倍と大きいことは病変内部の血流計測が可能で例えば癌のように内部で盛んな細胞増殖や血管新生が行われている病変の進展状況を，より正確に評価する上でも有効な血流計測法と考えられる。

尚，本研究は，平成4，5年度文部省科学研究費補助金，試験研究(B)，課題番号04557117，により実施されたものである。

6．文　献

1) deMul F. F. M : Mini laser-Doppler (blood) flow monitor with diode laser source and detection integrated in the probe. Ibid. **23**, 2970—2973, (1984)

2) Karanfilian R. G. : The assessment of skin blood flow in peripheral vascular disease by laser Doppler velocimetry. The American Surgeon, **50**(12), 641—644, (1984)

3) Obeid A. N. : A critical review of laser Doppler flowmetry. Med. Eng. & Technol. **14**, 178—181, (1990)

4) Van Gemert, M. J. C. : Skin Optics. IEEE Trans. on BME, **36**, 1146—1154, (1989)

5) Mito K. : Self-mixing effect of the semiconductor laser Doppler method for blood flow measurement. Med. & Biol. Eng. & Comput., **31**, 308—310, (1993)

6) Obeid A. N. : Depth discrimination in laser Doppler skin blood flow measurement using different lasers. Med. & Biol. Eng. & Comput. **26**, 415—419, (1988)

7) Obeid A. N. : In vivo comparison of a twin wavelength laser Doppler flowmeter using He-Ne and laser diode sources. Med. Eng. & Technol. **14**, 102—110, (1990)

8) Churnside J. H. : Laser Doppler velocimetry by modulating a CO_2 laser with backscattered light. Appl. Optics, **23**, 61—66, (1984)

9) Churnside J. H. : Signal-to-noise in a backscatter-modulated Doppler velocimeter. Ibid., **23**, 2097—2106, (1984)

10) Shinohara S. : Laser Doppler velocimeter using the self-mixing effect of a semiconductor laser diode. Appl. Optics. **25**, 1417—1419, (1986)

11) Shinohara S. : Directional laser Doppler velocimetry using self- mixing effect of semiconductor laser diode. Trans. IEICE, E **70**, 100—103, (1987)

12) Shinohara S. : Compact and versatile self-mixing type semiconductor laser Doppler velocimeters with direction-discrimination circuit. IEEE. Trans., IM-38, 574—577, (1989)

13) Jentink H. W. : Small laser Doppler velocimeter based on the self-mixing effect in a diode laser. Ibid., **27**, 379—385, (1988)

14) Mito K. : Blood flow measurement by self-mixing semiconducdctor laser Doppler velocimeter. Proceedings of SICE, ES 2-2, 927—930, (1991)

15) Nilsson G. E. : Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. IEEE Trans. on BME, BME-27, 597—604, (1980)

16) Mito K. : Characteristics of laser Doppler flowmeters with differing optical arrangements. Med. Eng. & Technol., **16**(6), 236—242, (1992)