

## Application Note

### キーワード

- ・血中ビリルビン
- ・新生児
- ・拡散理論

### 技術

- ・光学分光分析

### アプリケーション

- ・血液分析
- ・ビリルビン値
- ・ヘモグロビン値

## 新生児の無痛血液分析

本アプリケーションノートの資料及び画像は、オランダ アムステルダム の Academic Medical Center (AMC) 生物医学工学物理学部門で当時博士課程学生であった Nienke Bosschaart の提供によるものです。Dr. Bosschaart は 2013 年 10 月に以下の研究により、オランダの権威ある Technology Foundation SWT (Stitching Technologie en Wetenschap) より表彰を受けました。

### 背景

黄疸は新生児にはよく見られる疾病で、多くの場合無害です。しかしながら、特に早産児では、黄疸から脳の損傷に発展するリスクが高まるため、新生児では血中ビリルビン濃度（黄疸の指標）を注意深く観察する必要があります。

元々この方法は非常に痛みを伴う方法です。。さらにこの診断を行うには 1 時間以上かかるため、処置に遅れが生じます。



図 1: 光学分析は新生児の痛みがなく、迅速なビリルビン値測定技術です。

AMC では、光学分析技術を用いてビリルビン値をより迅速に非侵襲的に測定する可能性を調査しました。ビリルビンの吸収値ピークは約 455nm なので、皮膚の血管中のビリルビンを検出することで測定が可能になります。この手法に基づいたビリルビンメーターは 1980 年から開発されてきていますが、かかとからの採血に完全に置き換えられるほどの正確性を認められてはいませんでした。従ってこの研究の目的は 1) 現在のビリルビンメーターの結果が不正確である理由の解明、2) 痛みを伴うかかとの採血に置き換えられるビリルビンメーターの開発です。

## 実験の詳細

現在のビリルビンメーターが不正確な理由を調査するため、AMCではOcean Opticsの multidistance fiber optic probeを基に(図1)特別なビリルビンメーターを制作しました。拡散理論を応用し、皮膚の反射スペクトル(430-600nm)からビリルビン値だけでなく、検査している組織の体積に対する血液量の比率(図2)を断定します。AMCの新生児集中ケアでの調査で、測定された値は主に皮膚の血管周辺の皮膚に含まれるビリルビンであり、血管内のビリルビンではないことが判りました。周辺組織のビリルビン値と血中の濃度を関連づけることは困難なので、かかとかからの採血と比較して既存のビリルビンメーターの結果が不正確という結果になるのは当然でした。

## 低コヒーレンス分析 (LCS)

既存ビリルビンメーターの正確性を改善する唯一の方法は、測定体積を血管の内腔のみに限定することであると考えられます。測定値は必ず周辺組織からの拡散光から影響を受けるため、現在の分光技術ではそのような測定は困難です。このため、新たに開発した分光測定技術が低コヒーレンス分析(LCS)です。LCSでは低コヒーレンス干渉分光法を基にして測定する皮膚体積の容量と位置を非常に詳細に管理することが可能です。LCS測定の有効性を確認するために、関連スペクトルをUSB4000分光器で繰り返して測定しました(図3)。現在のところ、LCSは一本の血管内の血液を測定するのに有効な唯一の分光技術です。この技術を用いた初めての生体内の測定は非常に有望です。

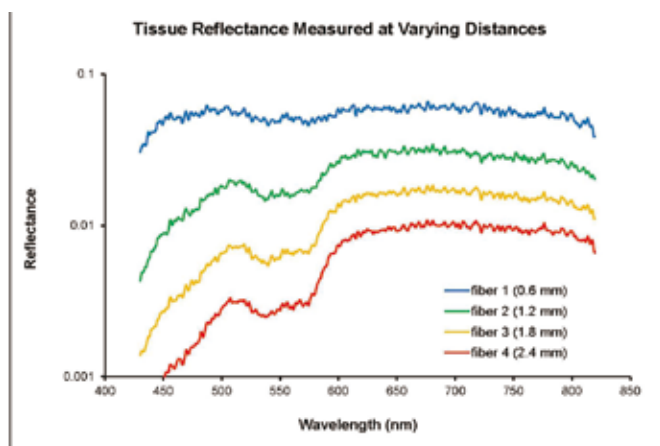


図2：新生児の皮膚で測定した反射スペクトルにより、体組織の血液量を測定することが可能です。

## OceanOpticsのUSB4000を用いたLCSにおける分光検出

我々のLCSシステムの計測には比較的時間がかかるため、現在はこの技術を用いることができる用途には制限があります。そのため、LCSシステムの検出フォトダイオードを分光器に置き換えることを考えました。USB4000はこの目的には非常に適していることが判り、測定時間が4倍も速くなりました。

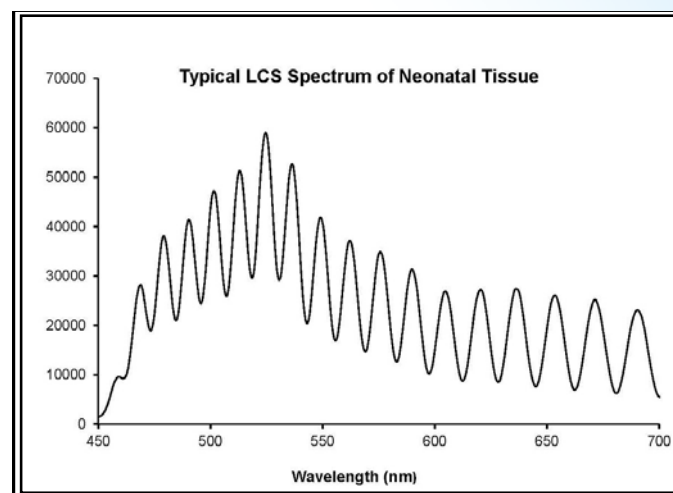


図3：低コヒーレンス分析技術は、従来のビリルビンモニタリング方法に対する代替手法として有望でした。

## 結論

我々はOcean Optics社製プローブを、上記のアプリケーション以外にも調査した患者の新生児の皮膚の光学特性を調査するために用いました。これは本アプリケーションノートの実験にとっても、その他の光学と新生児の皮膚に関連のある研究にとっても非常に価値の高い情報です。

LCSの診断利用の範囲をさらに広げる為には、USB4000よりもacquisition rateの高い分光器が必要です。必要を満たす仕様の分光器は市販されていませんので、設計、開発が必要になります。さらに、診断LCS測定のためのファイバ光学プローブも開発が必要です。

今後LCSの開発が進むにつれ、医療診断アプリケーションの可能性が広がります。この技術はビリルビン値測定だけでなく、ヘモグロビン値や飽和酸素など他の血液の指標測定にも使用できるかもしれません。こういった血液指標の測定にも、既存の分光器による測定と比較し、一本の血管に絞って行う測定は非常に価値のある向上につながる可能性があります。この技術の診断に期待される用途は非常に幅

広く、新生児だけではなくもっと年上の児童や成人にも応用されるでしょう。さらに LCS は、細胞の形態や tissue scattering の変化に非常に敏感であることが分りました。後者は癌の検査にも応用の可能性があります。

## 文献

この研究は以下の刊行物で公開されました。

1. N. Bosschaart, J.H. Kok, A. Newsom, R. Mentink, D.M. Ouweneel, T.G. van Leeuwen, M.C.G. Aalders, Future and limitations of transcutaneous bilirubinometry, Pediatrics (conditionally accepted for publication)
2. N. Bosschaart, R. Mentink, J.H. Kok, T.G. van Leeuwen, M.C.G. Aalders, Optical properties of neonatal skin measured in vivo as a function of age and skin pigmentation, Journal of Biomedical Optics 16(9), 097003 (2011)
3. N. Bosschaart, M.C.G. Aalders, D.J. Faber, J.J.A. Weda, M.J.C. van Gemert, T.G. van Leeuwen, Quantitative measurements of absorption spectra in scattering media by low-coherence spectroscopy, Optics Letters 34(23), 3746-3748 (2009)
4. N. Bosschaart, D.J. Faber, T.G. van Leeuwen, M.C.G. Aalders, In vivo low-coherence spectroscopic measurements of local hemoglobin absorption spectra in human skin, Journal of Biomedical Optics 16(10), 100504 (2011)
5. N. Bosschaart, D.J. Faber, T.G. van Leeuwen, M.C.G. Aalders, Improved speed and sensitivity in low-coherence spectroscopy by means of spectroscopic detection, to be submitted

6. N. Bosschaart, D.J. Faber, T.G. van Leeuwen, M.C.G. Aalders, Measurements of wavelength dependent scattering and backscattering coefficients by low-coherence spectroscopy, Journal of Biomedical Optics 16(3), 030503 (2011)