

# 光オキシメトリーの理論的背景と現状・将来

高谷 節 雄

## Theoretical Basis, Current Status and Future Perspectives of Optical Oximetry

Setsuo TAKATANI

Optical oximetry that started back in 1940's has made a remarkable progress during last two decades. Pulse oximeters that emerged in the early 1980's are now being used in almost every hospital for monitoring patients in the OR and ICU. The time and phase resolved spectroscopy that also emerged in the 1980's are contributing to quantify tissue optical properties and thus tissue hemoglobin oxygen saturation ( $SO_2$ ) *in vivo*. The successful quantification of tissue hemoglobin  $SO_2$ , may lead to three dimensional mapping of tissue oxygen field inside local tissues, organs and entire body, and to successful development of an optical CT system in near future.

**Key words:** hemoglobin oxygen saturation ( $SO_2$ ), pulse oximetry, time resolved spectroscopy, optical CT

赤血球に含まれているヘモグロビンは、肺で酸素と結合し、末梢組織で酸素をリリースする。酸素はプラズマ中にも溶解酸素として存在するが、その量はヘモグロビンと可逆的に結合し得る酸素量の約 50 分の 1 であるので、ヘモグロビンは酸素キャリアーとして重要な役割を担っている。ヘモグロビンが酸素と結合する度合い、これを酸素飽和度( $SO_2$ )とよぶが、動脈血、静脈血そして組織の  $SO_2$  を測定することは、肺のガス交換能、心臓機能、末梢循環、末梢組織の酸素代謝等の評価に役立つので<sup>1-4)</sup>、術中・術後の患者管理に臨床で幅広く応用されている。

ヘモグロビンの  $SO_2$  を測定することをオキシメトリーとよぶ。酸素飽和度の測定法には、古典的な Van Slyke 法<sup>5)</sup>をはじめとして、酸素分圧、pH、温度等を同時計測することによりヘモグロビンの酸素解離曲線から  $SO_2$  を算出する方法や、ヘモグロビンの光特性を応用する分光法等があるが、なかでも分光法は、生体に危害を与えることなく、瞬時、正確かつ非侵襲的に測定できる可能性を秘めており、その応用は古くから注目されてきた。ここでは、全血そして組織における光オキシメトリーの基礎、理論的アプローチやデバイスの現況について述べる。

### 1. 光オキシメトリーの歴史的背景

光オキシメトリーは、1940年代に Millikan や Brinkman<sup>6,7)</sup> らが開発したヘモリフレクターやサイクロップにはじまり、1950年代のイヤードキシメーター<sup>8)</sup>を経て、1960年代の2波長光ファイバーオキシメトリーへと発展した。式(1)は Polanyi ら<sup>9)</sup>により経験的に得られた近似式で、近代オキシメトリーの基礎となった。

$$SO_2 = A + B \times (2 \text{ 波長での反射比率}) \quad (1)$$

この間、非侵襲的  $SO_2$  の計測は、イヤードキシメーターを中心に展開するが、種々の問題で定量計測には至らなかった。

1970年代に入り、発光ダイオードやフォトダイオードの出現で光計測技術は飛躍し、理論的な展開は、多重散乱理論<sup>10)</sup>、光拡散理論<sup>11,12)</sup>やモンテカルロ(ランダムウォーク)<sup>13,14)</sup>法等が追求され、体外循環装置用センサー<sup>15)</sup>、半導体光ファイバーオキシメーター<sup>16)</sup>、多波長イヤードキシメーター<sup>17)</sup>、カテーテル先端オキシメーター<sup>18)</sup>、皮膚反射光オキシメーター<sup>19)</sup>、組織反射光オキシメーター<sup>20)</sup>等の種々のオキシメーターが開発され、光オキシメトリーは最盛期を迎えた。

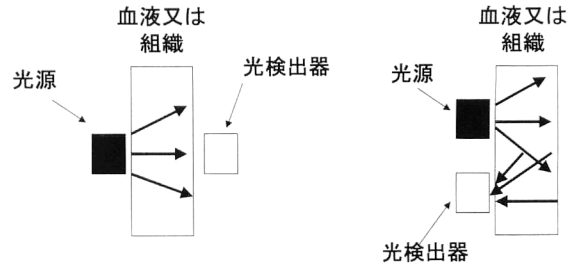
1980年代に入り、パルスオキシメーター<sup>21,22)</sup>と超短パルス幅または高周波を使用した光計測法<sup>23,24)</sup>の導入は今日の生体光計測に大きな影響をもたらした。前者は、心臓の拍動により生じる組織内の血液量の変化を光パルスとして求め、動脈血 SO<sub>2</sub> を非侵襲的に求める方法である。後者は、ピコ秒のパルス幅または数百 MHz の高周波光信号を生体内に注入し、光の伝搬過程を時間分解計測し、生体組織の光特性および組織 SO<sub>2</sub> の定量化を目的とするものである。また、1980年代後半には、光 CT の開発研究が開始された<sup>25,26)</sup>。しかし、従来のオキシメトリーの目標である組織ヘモグロビン量および SO<sub>2</sub> や生体組織の光特性の定量化なしには光 CT の実現は無意味であり、再度生体光計測が見直される結果となった。

## 2. 光オキシメトリーの基礎

光オキシメトリーには、図1に示すように透過型と反射型がある。前者は、光を透過または前方散乱させる薄い組織が必要である。現在幅広く臨床使用されているパルスオキシメーターは指先や耳朶を通して前方散乱した光電脈波を基に動脈血酸素飽和度を求める仕組みである。これに対して、反射型または後方散乱型は、光源と光検出器が同一平面に配置されており、生体組織で後方散乱した光を計測する仕組みである。光オキシメトリーの基礎となるのは、図2に示すヘモグロビンの光吸収である。ヘモグロビンの光吸収度は、酸素化、波長に依存して変化するため、適切な波長で計測を行うことにより SO<sub>2</sub> の抽出が可能となる。

### 2.1 全血の吸収、散乱係数

普通、ヘモグロビンは赤血球内に含まれているので、血液の光吸収、散乱係数は、赤血球1個またはミクロの吸収、散乱断面積として表し、次いで、赤血球の密度で調整することで、マクロ的な全血の光吸収、散乱係数として表す。



透過又は前方散乱型 反射又は後方散乱型

図1 透過型と反射型光オキシメトリーの概念図。

全血の光吸収係数  $K_b$  は、

$$K_b = \sigma_a H_{ct} / V = H_{ct} / V (\sigma_o SO_2 + \sigma_r (1 - SO_2)) \quad (2)$$

で表す。ここで、 $H_{ct}$  はヘマトクリット(赤血球の体積比)、 $V$  は赤血球の平均体積(ヒトの場合  $87 \mu^3$ )、 $\sigma_a$  は赤血球の吸収断面積、 $\sigma_o$ 、 $\sigma_r$  はそれぞれ、酸素化、脱酸素化された赤血球の吸収断面積、 $H_{ct}/V$  は赤血球の密度である。散乱係数  $S_b$  は、

$$S_b = \sigma_s (1 - H_{ct}) H_{ct} / V \quad (3)$$

で表す。ここで、 $\sigma_s$  は赤血球の散乱全断面積で、前方および後方散乱断面積、 $\sigma_s^+$ 、 $\sigma_s^-$  の和である(赤血球および生体組織は強い前方散乱の傾向を示し、非等方係数は 0.8~1.0 である)。

### 2.2 組織の吸収、散乱係数

組織において血液は血管内に存在し、血管は不均一に分布する。したがって、組織の吸収、散乱係数を数式で表すことは困難であるが、毛細血管の密度が高い組織においては、組織を均一な媒体と仮定し、組織内の血液体積比率  $V_b$  を用い、線形式で表すことができる。

$$K_T = K_t (1 - V_b) + K_b V_b \quad (4)$$

ここで、 $K_t$  は血液を含まない組織の吸収係数である。血液

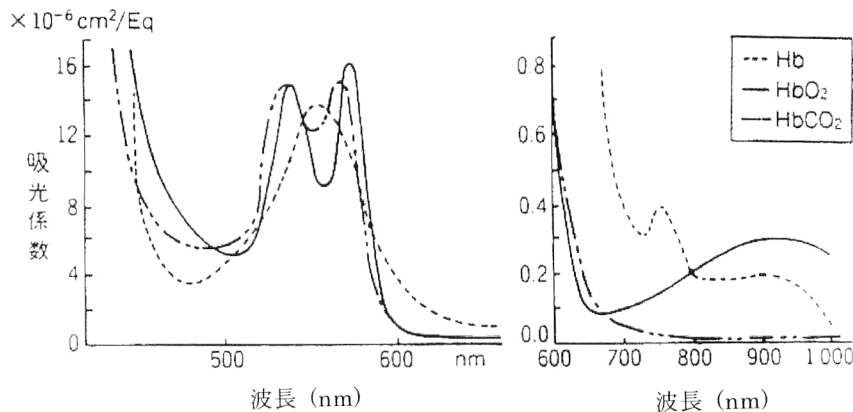


図2 可視光および近赤外光領域におけるヘモグロビンの光吸収係数。

を含まない組織の吸収係数の値は実験的に求めたものが主体で、0.001~0.1/mm と組織により大きく異なる<sup>27)</sup>。血液の体積比率  $V_b$  は  $V_a + V_v$  で、 $V_a$ 、 $V_v$  は動脈血、静脈血体積比率である。普通、組織の  $V_b$  は 0.05~0.15 で<sup>28)</sup>、その値は組織の代謝により異なる。また、 $V_a$ 、 $V_v$  の比率は、成犬の小腸粘膜組織では、 $V_a : V_v = 3 : 7$ <sup>29)</sup>であった。 $V_a$ 、 $V_v$  を式(4)に代入すると、

$$K_T = K_l(1 - (V_a + V_v)) + K_b(V_a + V_v) \quad (5)$$

となる。 $K_b V_a$ 、 $K_b V_v$  は、それぞれ動脈血、静脈血による吸収係数、 $K_{ba}$ 、 $K_{bv}$  で、

$$K_{ba} = K_b V_a = H_{ct} V_a (\sigma_o S_a O_2 + \sigma_r (1 - S_a O_2)) / V \quad (6)$$

$$K_{bv} = K_b V_v = H_{ct} V_v (\sigma_o S_v O_2 + \sigma_r (1 - S_v O_2)) / V \quad (7)$$

$$K_T = K_l(1 - (V_a + V_v)) + K_{ba} + K_{bv} \quad (8)$$

となる。ここで、 $S_a O_2$ 、 $S_v O_2$  は動脈血、静脈血酸素飽和度である。したがって、均一組織内のヘモグロビン酸素飽和度、 $SO_{2T}$  は、 $S_a O_2$ 、と  $S_v O_2$  を用い、以下の式で表せる。

$$SO_{2T} = S_a O_2 V_a + S_v O_2 V_v \quad (9)$$

通常動静脈血体積比率は、3:7であることから判断して、 $SO_{2T}$  は静脈血酸素飽和度に近い値を示す。 $SO_{2T}$  が求まり、局所組織の  $S_a O_2$ 、 $S_v O_2$  がわかれば、式(9)を用いて逆に組織内の  $V_a$ 、 $V_v$  の分布状態も推測でき、組織循環・代謝・viability 等の評価が可能になる。

組織の散乱係数は、全血、血液を含まない組織の散乱係数、 $S_b$ 、 $S_l$ 、と  $V_b$  を用い、以下の式で表す。

$$S_T = S_l(1 - V_b) + S_b V_b \quad (10)$$

酸素飽和度の変化は赤血球の散乱にほとんど影響しないので、動静脈血の分布比率の影響はないと仮定する。 $S_l$  の値は、実験的に得られたものを使用するが、生体組織の散乱係数は、0.1~10.0/mm である<sup>27)</sup>。

### 3. 光オキシメトリーにおける理論的アプローチ

生体組織内では、散乱と吸収の両方が存在するため、その解析は複雑であるが、散乱が存在しない吸収体においては Beer-Lambert の法則の応用が便利である。この法則は、媒体を透過した光量  $I_t$  は、入射光量  $I_o$ 、媒体中の吸収物質の濃度  $C$ 、物質の吸収係数  $\mu$ 、光路長  $d$  の指数関数として、以下の式で表す。

$$I_t = I_o e^{-\mu C d} \quad (11)$$

$$OD = \ln(I_o / I_t) = \mu C d \quad (12)$$

ここで OD は optical density の略である。

全血や組織のように血球や組織による散乱が存在する場合、式(11)の応用は困難であり、散乱成分を含んだ理論解

析が必要となる。散乱形態は、散乱源である粒子の濃度および媒体の厚さにより多重散乱または拡散領域に分けられる。粒子濃度が低い場合または粒子濃度が高くても、媒体の厚さが入射光の penetration depth 浸透深度  $(1/(S+K))$  に比べて薄い場合、多重散乱領域である。浸透深度とは、媒体内での光の進行方向が入射光の進行方向と関係なくなる距離をいう。前方散乱した光量  $I_t$  は<sup>10)</sup>、

$$I_t = I_o e^{-bx} + q(1 - e^{-bx})e^{-\mu C d} \quad (13)$$

$$OD = B + \mu C d \quad (14)$$

となる。この式は、式(11)に散乱因子  $B$  を追加した形であり、媒体内での散乱と吸収による損は足し算として扱うことができる。この理論式は、小血管・薄膜血液層オキシメトリーや、パルスオキシメトリー等に应用されている<sup>30,31)</sup>。

#### 3.1 拡散解析

拡散解析には、定常状態と時間分解解析の2つがある。定常状態とは、計測時間が光伝搬速度に比べ遅い状態を意味し、時間分解解析は、ピコ秒またはフェムト秒パルス幅の光を用いて計測するため、媒体内の光子の伝搬過程を分解計測できる。定常状態の拡散方程式は、

$$(\Delta^2 - f_a / D) \rho_s(r, \theta, z) = -(f_s / D) S_o(r, \theta, z) \quad (15)$$

で表される。ここで、 $\rho_s(r, \theta, z)$  は散乱光子の密度関数、 $S_o$  は入射光を基に媒体内で作成された散乱光子源の関数、 $D$  は拡散係数、 $f_a$ 、 $f_s$  は吸収、散乱定数である。 $f_a$ 、 $f_s$  と  $S$ 、 $K$  との関係は次の式で与えられる。

$$Kv = f_a \quad (16)$$

$$Sv = f_s \quad (17)$$

ここで、 $v$  は媒体内での光の速度である。等法散乱モデルの解<sup>32)</sup>は、

$$R(r_a) = (2/d) [S/(S+K)] \times \Sigma A_n [1 - e^{-d/\delta_o}] (-1)^n \times [1 - (2r_a/b) M_1 N_1] \quad (18)$$

である。ここで、 $R(r_a)$  は、半径  $r_a$  における後方拡散反射の量である。 $b$  は光源の半径、 $M_1$ 、 $N_1$  は第1次ベッセル関数である。高谷らは、小腸粘膜組織の酸素飽和度の非侵襲計測に光拡散理論を応用し、2層組織モデルを構築し<sup>33)</sup>、深部組織が表層での拡散反射光計測に与える影響やセンサーの設計方法について検討した。また、粘膜組織のように毛細血管の密度が高い組織では、1層モデルおよび均一仮定が成立し、光拡散理論の応用が可能であることを確認し、式(18)の応用性を確認した<sup>33)</sup>。この2層モデルは、後に Schmitt ら<sup>34)</sup>により多層モデルに展開され、パルスオキシメトリーに应用された。全血における不等法散乱モデルは Reynolds<sup>35)</sup>により追求され、光ファイバーオキシメーターの設計・評価に应用された。

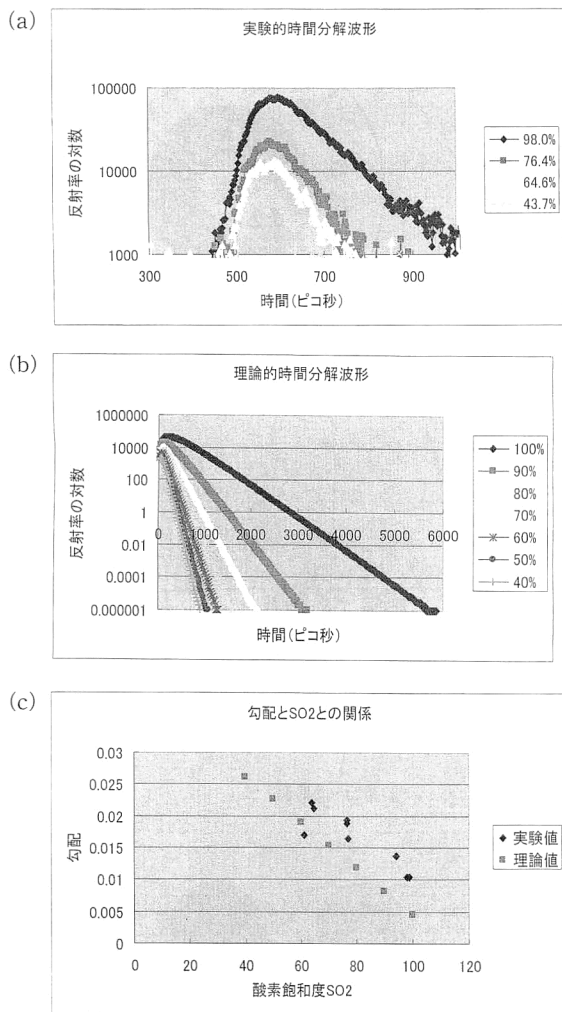


図3 ヘマトクリット5%全血における時間分解波形の実験的・理論的比較。(a) 実験結果, (b) 式(20)による理論的結果と, (c) 時間  $t$  が無限大のときの (a) の勾配と (b) の勾配と  $SO_2$  との関係。

時間分解解析における拡散方程式は,

$$\left[ (1/Dv) (\delta/\delta t) - (\Delta^2 f_a/D) \right] \rho_s(r, \theta, z, t) = (-f_s/D) S'(r, \theta, z, t) \quad (19)$$

である。この方程式の解は<sup>36)</sup>,

$$R(r, t) = (4\pi Dv)^{-3/2} f_s^{-1} t^{-5/2} e^{-r^2/4Dvt} e^{-f_a vt} \quad (20)$$

である。ここで、 $R(r, t)$  は半径  $r$  内で測定された拡散反射光量を時間関数で表したものである。この式の応用性について、全血における実験値と理論値の比較検討をした結果を図3(a)に示す<sup>37)</sup>。これは、 $H_{ct}$  5%の全血の  $SO_2$  を変化したときの時間分解波形の変化を示したものである。また、図3(b)は、式(20)を用いて得られた時間分解波形である。時間が無限大に近づいたときの波形の勾配と  $SO_2$  との関係を図3(c)に示すが、時間分解波形から媒体の吸収係数の推測が可能であることがわかる。

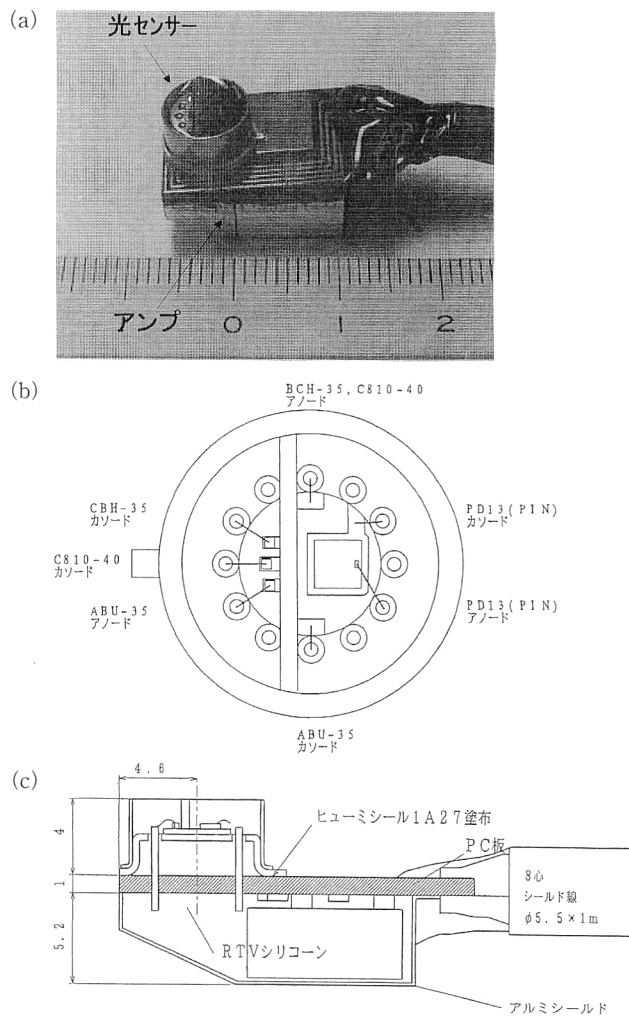


図4 全血のヘモグロビン量および酸素飽和度測定用ハイブリッド型反射光センサー。(a) 実際のセンサー, (b) センサーのトップ図と (c) サイド図。

## 4. 侵襲、非侵襲光オキシメーターシステム

### 4.1 全血光オキシメトリー

全血を対象として開発されたオキシメーターは、光ファイバーを肺動脈に挿入して混合静脈血酸素飽和度を連続モニターし、心肺機能ならびに抹消組織の酸素代謝を評価するものから4~5波長を使用した高精度ペンチトップ型オキシメーターや、透析中そして開心術中に体外循環回路の人工肺の酸素化を評価したりするものがある。図4は、光拡散理論を基に開発されたハイブリッド型反射光センサーである<sup>38)</sup>。このセンサーは、体外循環中の人工肺の酸素化、透析患者や人工心臓ポンプ内の  $SO_2$  や  $H_{ct}$  の連続モニタリングに応用可能である。

### 4.2 パルスオキシメトリー

図5は、パルスオキシメトリーの概念を示したものである。パルスオキシメトリーは、光パルスの変動は動脈血体積の変動により起こることを前提にしている。光パルス信

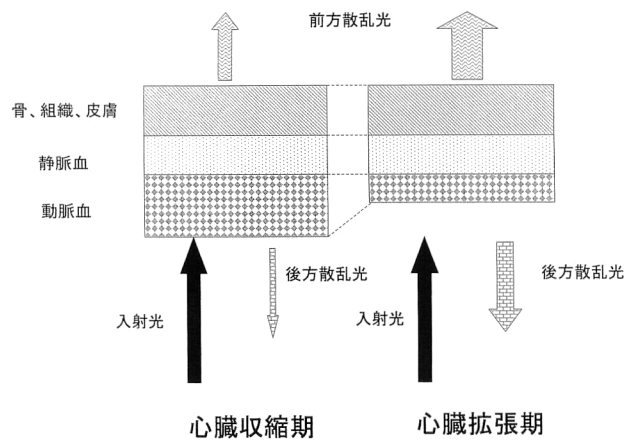


図5 パルスオキシメトリーの概念図。

号は、全血オキシメトリーと同様の赤色・近赤外の2波長を用い、指先や耳朶等の組織を通して前方散乱した光を計測し、 $S_aO_2$ を算出する。 $S_aO_2$ の算出方法には、Beer-Lambertの法則を直接用いたり、動脈血サンプルで求めた較正曲線を使用する方法がある。現在臨床応用されている透過型パルスオキシメーターの精度は $S_aO_2$ 値80~100%の領域で、動脈血サンプルと比較した誤差は1%前後である。普通、誤差は $S_aO_2$ が低くなれば、非線形的な吸収・散乱効果、静脈血や他の組織の影響で大きくなるので、低 $S_aO_2$ への応用に関しては、改良を要する。

透過型パルスオキシメーターの計測は、ショック時等では指先や耳朶の循環が遮断され、計測が困難になることがある。したがって、中心循環を反映する部位での測定が優位であるとの考えで、頭部や頬から計測する反射型パルスオキシメーターの開発も進められている。しかし、反射型の場合、皮下組織で後方散乱される光量は前方散乱に比べ少なく、背景ノイズに対するパルス信号の $S/N$ 比率を改良する方法が検討されてきた。Mendelsonら<sup>39)</sup>は、センサーの中心に光源を置き、その周囲に複数のフォトダイオードを配置することで、 $S/N$ 比率の向上を試みた。高谷ら<sup>40,41)</sup>は、図6に示すように、中心部にフォトダイオードを置き、その周囲に複数の光源を配置して、組織による非等方性の影響を平均化することにより個体差を減少させた。また、光源とフォトダイオード間の距離と $S/N$ 比率との関係について、光拡散理論でシミュレーションを行った結果、光源とフォトダイオード間の距離を増加すれば、 $S/N$ 比率は増加するが、逆に信号レベルが減少するため、複数の光源を用いることで、 $S/N$ 比率を向上させた。図7は、指先、前頭部、胸部で得られた $S/N$ 比を比較したものであるが、 $S/N$ 比は、指先、前頭部、胸部の順に減少する傾向を示し、前頭部の $S/N$ 比率は、指先の約2分の1で

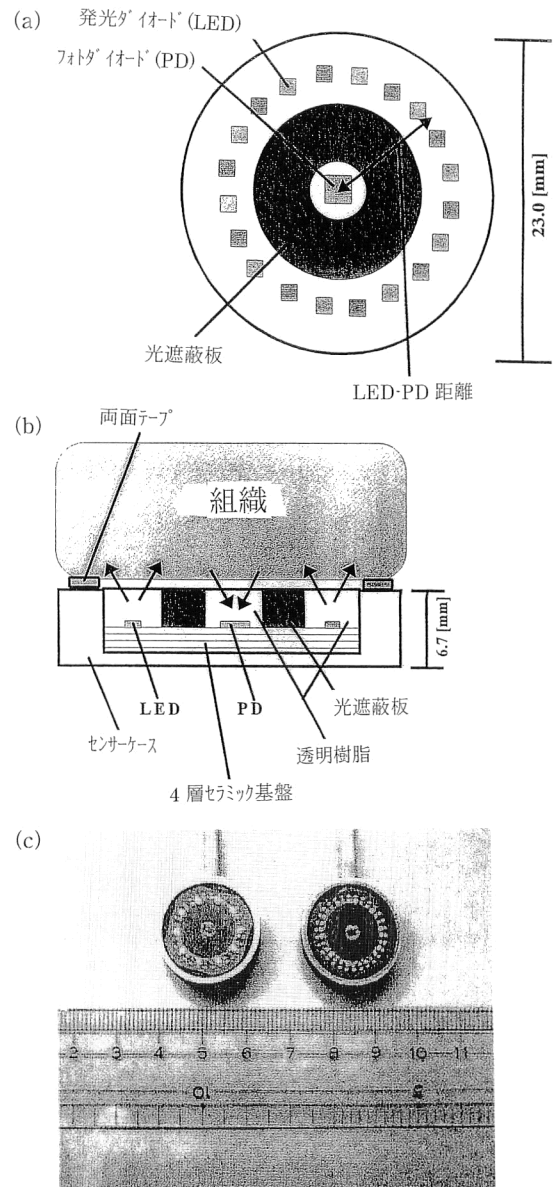


図6 フォトダイオードの周りに多数の光源を配置した反射型パルスオキシメトリーセンサー。(a) センサートップ図、(b) サイド図と (c) 実際のセンサー。

あった。660, 730, 830 と 910 nm 波長間での比較は、730 nm が一番よい  $S/N$  比率を示した。また、730 nm は 830 nm に近接しているため、組織内のほぼ同じ深さの部位を計測しているので、前頭部等における計測では、660 nm よりも 730 nm のほうが適していると考えられる。

#### 4.3 組織オキシメトリー

組織酸素飽和度の測定における光学的な問題点は、生体組織の散乱・吸収係数や光伝搬過程の *in vivo* 推測が困難であること、*in vivo* 較正が困難である等である。しかし、近年導入された時間分解能計測は、生体内での伝搬過程、散乱・吸収係数の推測を可能にした。時間分解能計測により組織内での光路長を推測し、深さに応じた部位の組織  $SO_2$

を求めることが可能になる。応用組織は、頭部や筋肉が多く、脳組織での酸素代謝そして脳機能の解明、運動時の筋肉代謝等への応用が活発になってきた。岡田ら<sup>42)</sup>は、頭部モデルを構築し、CSF(cerebral spinal fluid)層の影響を検討し、多くの光はCSF層で短絡、反射することをシミュレーションにより示した。生体的に正確に模擬したモデルを作成することで、光伝搬過程がよりよく理解できることを示している。また、山本ら<sup>43)</sup>は、筋肉組織の酸素飽和度測定において、皮下に介在する脂肪層の影響について検討している。Delpyら<sup>44)</sup>は小児頭部内における光路長を求め絶対計測の可能性を追求している。また、Trombergら<sup>45)</sup>は、1GHzの高周波信号を用い正常な組織と悪性腫瘍組織との比較を行った結果、光特性の違いから悪性組織の診断に役立つことを報告している。このように、組織オキシメトリーは、時間分解・高周波計測法の出現で、 $SO_{2T}$ の定量化・絶対計測に近づきつつある。しかし、*in vivo*計測における較正は困難であるため、実際の組織に近い組織モデルや、そのモデルを使用し、より正確な理論式の開発を行うことで、定量化・絶対計測が可能になると考える。

## 5. まとめと将来

光オキシメトリーは、生体に危害を加えることなく、瞬時に組織内のヘモグロビン量や酸素飽和度を計測できる可能性を秘めており、臨床応用に向け、生体内での光伝搬過程の解析、定量化の研究開発が進められてきた。全血内での光伝搬過程に関しては、光拡散理論や多重散乱理論の応用で、定量的な酸素飽和度の測定も可能になり、種々のオキシメーターが開発され実用化されている。

組織の非侵襲測定に関しては、パルスオキシメーターの導入は術中・術後の患者管理において効果を発揮している。しかし、パルスオキシメトリーは、心臓の拍動に伴って、組織内の動脈血液量が変動し、結果として光パルスをもたらすとの仮定に基づいているが、静脈血や他の組織の光係数の変動も計測精度に影響を及ぼすと考える。生体組織に近い物理的なモデルおよび理論的なシミュレーションによる検証が望まれる。反射型パルスオキシメーターは体のどの部位からでも計測が可能であり、信号の長期安定性が確保されれば、小型化、低電力化を図ることにより、テレメトリー化も可能となり、その応用範囲は手術室や集中治療室に留まらず、在宅医療の一環としても期待できる。また、分娩時の胎児のモニタリングにおいて、反射型パルスオキシメトリーは有望であり、母体の腹部皮膚上より胎児の $SaO_2$ の非侵襲計測が可能となれば<sup>46)</sup>、さらなる医療の向上に繋がる。

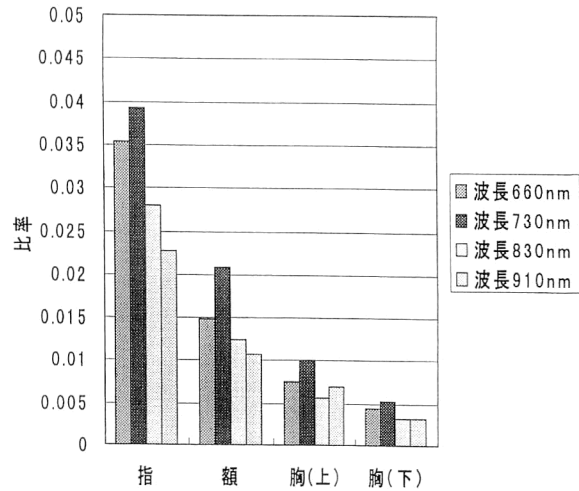


図7 指先、額、上部胸壁と下部胸壁で計測した660, 730, 830, と910nmの拍動成分と背景信号との比率。

組織酸素飽和度の非侵襲計測は、ピコ秒パルス計測や高周波計測法の導入で、生体内での光伝搬過程に関する理解が増し、定量化の可能性がみえてきた。生体内での光路長がある程度まで理解でき、Beer-Lambertの法則等を用いることにより、簡単ながらも定量化に一步近づけたといえる。しかし、*in vivo*における組織 $SO_2$ の較正方法が存在しないことや、散乱をも含めた簡潔・適切な関係式が存在しないことに関しては今後改良を要する。近年光CTが脚光を浴びているが、ヘモグロビン量そして $SO_2$ の定量化抜きで、光CTの可能性は考えられない。光CTを診断道具として有意義なものにするためには、生体組織における $SO_2$ の定量化・絶対計測の成功が望まれる。

## 文 献

- 1) C. D. Kurth, B. Chance, *et al.*: "Near-infrared monitoring of the cerebral circulation," *J Clin. Monit.*, **9** (1993) 163-170.
- 2) P. W. McCormick, M. Steward, *et al.*: "Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics," *Crit. Care Med.*, **19** (1991) 89-97.
- 3) R. Boushel and C. A. Pantadosi: "Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation," *Acta Physiol. Scand.*, **168** (2000) 615-622.
- 4) C. Casavola, L. A. Paunescu, *et al.*: "Application of near-infrared tissue oxymetry to the diagnosis of peripheral vascular disease," *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **21** (1999) 389-393.
- 5) D. D. Van Slyke and J. M. Neill: "The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurements," *J. Biol. Chem.*, **61** (1924) 523-573.
- 6) G. A. Millikan: "The oximeter, an instrument for measuring continuously the oxygen saturation of arterial blood in man," *Rev. Sci. Instrum.*, **13** (1942) 434-444.

- 7) R. Brinkman and W. G. Zylstra: "Determination and continuous registration of the percentage oxygen saturation in clinical conditions," *Arch. Chir. Neerl.*, **1** (1949) 177-183.
- 8) E. H. Wood and J. E. Geraci: "Photoelectric determination of  $S_aO_2$  in man," *J. Lab. Clin. Med.*, **34** (1949) 387-401.
- 9) M. L. Polanyi and R. M. Hehir: "*In vivo* oximeter with fast dynamic response," *Rev. Sci. Inst.*, **33** (1962) 1050-1054.
- 10) V. Twersky: "Absorption and multiple scattering by biological suspensions," *J. Opt. Soc. Am.*, **60** (1970) 1084-1093.
- 11) R. L. Longini and R. Zdrojkowski: "A note on the theory of backscattering of light by living tissue," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **BME-15** (1968) 4-10.
- 12) C. C. Johnson: "Optical diffusion in blood," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **BME-17** (1970) 129-133.
- 13) W. D. Lubbers: "Spectrophotometric examination of tissue oxygenation," *O<sub>2</sub> Trans. Tissu* (1975) 45-54.
- 14) R. Wodick and D. W. Lubbers: "Quantitative evaluation of reflection spectra of living tissues," *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **355** (1974) 583-594.
- 15) G. Vurek, T. Kolobow, *et al.*: "SO<sub>2</sub> monitor for extracorporeal circulation applications," *Med. Instrum.*, **7** (1973) 262-267.
- 16) P. W. Cheung: "Effects of blood physiological variations on optical scattering and fiberoptic oximetry," *PhD Dissertation* (Univ. of WA, Seattle, Washington, 1973).
- 17) D.B. Merrick and T. J. Bayes: "Continuous, noninvasive measurements of arterial blood oxygen levels," *Hewlett-Packard J.*, **28** (1976) 2-9.
- 18) S. Yee, E. Schibli and V. Krishnan: "A proposed miniature red/infrared oximeter suitable for mounting on a catheter tip," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **BME-24** (1977) 195-197.
- 19) A. Cohen and N. Wadsworth: "A light emitting diode skin reflectance oximeter," *Med. Biol. Engr.*, **10** (1972) 385-391.
- 20) S. Takatani, P. W. Cheung, *et al.*: "Noninvasive tissue reflectance oximeter: An instrument for measurement of tissue hemoglobin oxygen saturation *in vivo*," *Ann. Biomed. Eng.*, **8** (1980) 1-15.
- 21) T. Aoyagi, M. Kishi, *et al.*: "Improvement of the ear-piece oximeter," *13th Annual Meeting of Japanese Soc. Med. Electronics and Biomed. Engr.* (1974) pp. 90-91.
- 22) I. Yoshiya, Y. Shimada, *et al.*: "Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation in the fingertip," *Med. Biol. Eng. Comput.*, **18** (1988) 27-32.
- 23) D. T. Delpy, M. Cope, *et al.*: "Estimation of optical path length," *Phys. Med. Biol.*, **33** (1988) 1433-1442.
- 24) M. Patterson, B. Chance, *et al.*: "Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties," *Appl. Opt.*, **28** (1989) 2331-2336.
- 25) 田村 守: "光を使った生体計測—光CTへの道", 第1回から第11回, *O plus E*, **11** (1987).
- 26) 山田幸生, 谷川ゆかり: "医学・生物学における光と生体組織の相互作用および光によるイメージング", *機械技術研究所*, **49** (1995) 1.
- 27) B. W. Wilson: "Optical properties of tissues," *Encycl. Hum. Biol.*, **5** (1991) 587-597.
- 28) B. Folkow: "Regional adjustments of intestinal blood flow," *Gastroenterology*, **52** (196) 423-434.
- 29) S. Takatani: "On the theory and development of a noninvasive tissue reflectance oximeter," *PhD Dissertation* (Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, 1978).
- 30) R. N. Pittman and B. R. Duling: "Measurement of percent oxyhemoglobin in the microvasculature," *J. Appl. Phys.*, **38** (1975) 321-327.
- 31) Y. Shimada, I. Yoshiya, *et al.*: "Effects of multiple scattering and peripheral circulation on arterial oxygen saturation measured with a pulse-type oximeter," *Med. Biol. Eng. Comput.*, **22** (1984) 475-478.
- 32) L. O. Reynolds: "Three dimensional reflection and transmission equations for optical diffusion in blood," *MS Thesis* (Univ. of WA, Seattle, Washington, 1970).
- 33) S. Takatani and M. D. Graham: "Theoretical analysis of diffuse reflectance from a two layer tissue model," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **BME-216** (1979) 656-664.
- 34) J. M. Schmitt, G. X. Zhou, *et al.*: "Multi-layer model of photon diffusion in skin," *J. Opt. Soc. Am. A*, **7** (1990) 2141-2153.
- 35) L. O. Reynolds: "Optical diffuse reflectance and transmittance from an anisotropically scattering finite blood medium," *PhD Dissertation* (Univ. of WA, Seattle, Washington, 1975).
- 36) B. C. Wilson, B. Chance, *et al.*: "Time-dependent optical spectroscopy and imaging for biomedical applications," *Proc. IEEE*, **80** (1992) 918-930.
- 37) 西川裕美, 中山 淑, 高谷節雄ほか: "超短パルス計測システムによるモデル組織内光伝播過程の解析に関する研究", 第40回日本ME学会大会論文集 (2001) p. 578.
- 38) 高谷節雄: "マルチディテクタ無侵襲組織反射光オキシメータの開発研究", 文部省科学研究費補助金基盤研究A (課題番号08408038) による研究成果報告書 (2001).
- 39) Y. Mendelson and B. Yocum: "Noninvasive measurement of arterial oxyhemoglobin saturation with a heated and a non-heated skin reflectance pulse oximeter sensor," *Biomed. Instrum. Technol.*, **25** (1991) 472-480.
- 40) S. Takatani, C. Davies, *et al.*: "Experimental and clinical evaluation of a noninvasive reflectance pulse oximeter sensor," *J. Clin. Monit.*, **8** (1992) 257-266.
- 41) M. Nogawa, S. Takatani, *et al.*: "A new hybrid reflectance optical pulse oximetry sensor for lower oxygen saturation measurement and for broader clinical application," *Proc. SPIE*, **2976** (1997) 78-87.
- 42) E. Okada, D. T. Delpy, *et al.*: "Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head," *Appl. Opt.*, **36** (1997) 21-31.
- 43) 庭山雅嗣, 浜岡隆文, 山本克之ほか: "近赤外分光法を用いた筋組織酸素濃度の定量計測—一介在組織の影響補正とその応用—", 第39回日本ME学会大会論文集 (2000) p. 46.
- 44) C. E. Dooper, D. T. Delpy, *et al.*: "The noninvasive measurement of absolute cerebral deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy," *Pediatr. Res.*, **39** (1996) 32-38.
- 45) J. B. Fishkin, B. J. Tromberg, *et al.*: "Frequency-domain photon migration measurements of normal and malignant tissue optical properties in a human subject," *Appl. Opt.*, **36** (1997) 10-20.
- 46) S. L. Jacques, B. Chance, *et al.*: "Modeling photon transport in transabdominal fetal oximetry," *J. Biomed. Opt.*, **5** (2000) 272-282.

(2001年6月25日受理)