

眼圧計測から学んだ医工連携成功のシナリオ



技術解説

金子 真*

Success scenario of medical/engineering collaboration team through eye pressure measurement

Key Words : Medical Diagnosis, Eye Stiffness, High Speed Camera, Hyper Human Technology

1. はじめに

医工連携はどのようなスタンスで臨めばうまくいくのだろうか？ 素朴な疑問である。医工連携が長続きするかどうかは研究に対する両者の熱い思いが持ち続けられるかどうかにかかっている。そうだとすると医工連携がうまくいっているかどうかを示す一番わかりやすい指標は共同研究をはじめてからの継続年数であろう。本稿では、2003年以來6年以上も続いている眼科との共同研究を振り返り、長続きしている理由についてさぐってみたい。

2. 工学系から見た眼圧計測のむずかしさ

眼球内において健常眼圧を超える眼圧上昇が生じると、視神経障害が発生し視野が徐々に失われていく。これが緑内障である。一度失われた視野は回復することはなく、対処法は、点眼薬等により眼圧上昇を防止し、進行を防ぐことである。緑内障は65歳以上の高齢者100人に対して約5人程度発症するきわめて発症率の高い眼疾患である。緑内障診断は、視神経乳頭の異常観察、視野異常の測定などに加えて、眼圧値が重要な指標となる。正確な眼圧値を測る唯一の方法は、眼球内に針を刺して圧力を直接測る方法であるが、検査目的でこの方法が使われることはまずない。サッカーボールの空気圧を調べる場



図1：非接触眼圧計

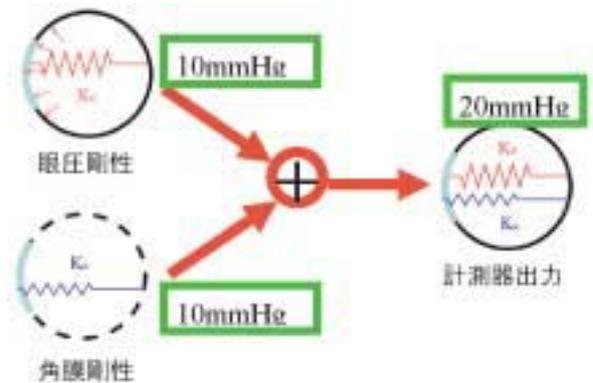


図2：眼圧計測器出力の意味



* Makoto KANEKO

1954年1月生

東京大学工学系研究科・機械工学専門課程・博士課程修了(1981年)

現在、大阪大学大学院工学研究科機械工学専攻知能機械学講座 ハイパーヒューマン工学領域 教授 高速ビジョンや高速アクチュエータの医工応用, 工学博士

TEL : 06-6879-7331

FAX : 06-6879-4185

E-mail : mk@mech.eng.osaka-u.ac.jp

合、ボールを指先で少し変形させ、そのときの指先で感じる圧力によって空気圧状態を知ることができる。この場合、指先で感じる圧力成分には、内圧成分とボールの構造剛性に起因する圧力成分が含まれる。ここで図1のように空気噴流を眼圧にあて、そのときの目の中心部の変形量を光学センサで測ることにより眼圧を推定する非接触眼圧計を考えてみよう。計測値には、サッカーボールのときと同様に眼圧成分の他に角膜厚さや眼の大きさが関係する構造剛性に起因する圧力成分が含まれる。眼とサッカーボールとの決定的な違いは、サッカーボールの構造

剛性には個体差がないが、眼の構造剛性には個体差がある点である。例えば、図2のように計測値20 mmHgであっても、眼圧10 mmHg、構造剛性に起因する圧力10 mmHgという組み合わせだけでなく、無限の組み合わせが考えられる。この構造圧力と眼圧をうまく分離して真の眼圧だけを評価する方法はないものだろうか、これが眼科との共同研究をはじめめるに至った動機付けである[1]。

3. 工学系のシーズ技術（計測システム）

眼に刺激が入ると、ヒトは約50ミリ秒後に本能的に眼を閉じ始める。空気噴流印加後、この時間内に計測を完了しなければならない。眼の変形計測はまさに時間との戦いである。一秒間に30枚の画像を取得する通常のカメラでは、50ミリ秒で取れるのは高々2枚で、眼の変形の様子を忠実に追跡することはできない。筆者らは、一秒間に5000枚取得できる高速度カメラを用いて250マイクロ秒毎に眼の変形量を取得する計測技術とそれを解析する独自ソフトを保有していた。図3は計測システムの概要を示す。いま思えば、このシステムを工学サイドで持っていたことが眼科との継続的な共同研究の源になったと考えている。

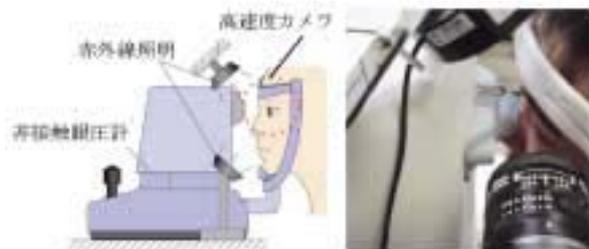


図3：実験システムの概要

4. 工学系から見た医工連携の魅力は何？

筆者らは力学的基盤には自信があるものの、医学的な知識には全く自信がない。眼科学界でこれまでに何がわかっている、何がわかっていないのか、手がかりがわからない。眼の角膜変形は高速カメラで捉えることができるものの、眼球径、角膜組織の物性値等は高価な医療機器を使わない限り得ることはできない。その上、多くの場合、医療機器は医師免許を持っている者以外取り扱うことができない。医師と手を組むことを決心した背景には、相補的に協力し、

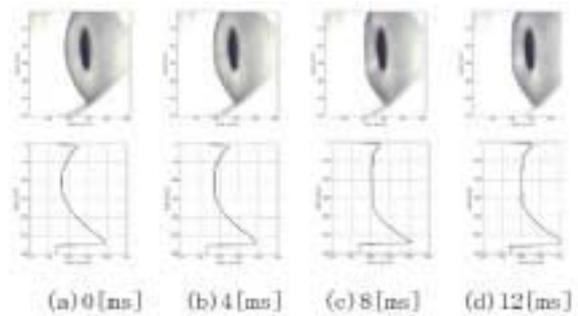


図4：高速カメラで取得したデータ例

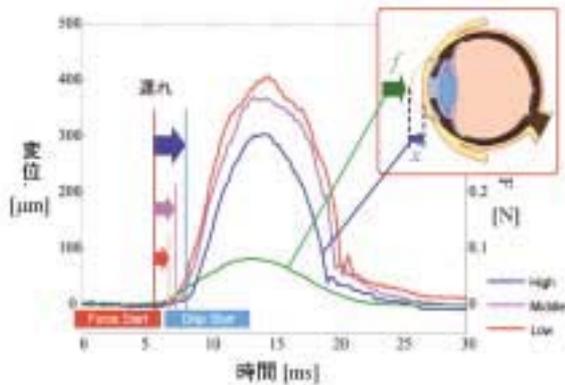


図5：変異の時間応答

工学的な視点で論文を書きたいという要望を満足してくれそうな見込みがあったからである。

5. 仮説の提案（角膜チェーンモデルの構築）

図4、5に取得画像の一例、及び眼中心の変位応答を示す。図5の変位応答から興味深いことが読み取れる。眼圧が高いほど、眼が変形し始める時刻が遅れる。この原因として二つの可能性が考えられる。一つは、計測系自体に存在する遅れ時間で、もう一つは眼の変位特性に本質的に介在する遅れ特性である。当初、筆者らは非接触眼圧計と高速カメラの同期がとれていない可能性を疑い、測定系の同期ずれについて慎重にチェックした。その結果、測定系の遅れは高々250マイクロ秒程度で、図4のように数ミリ秒の遅れは有りえないことを確認した。つまり図5の時間遅れは眼の変位遅れ特性に起因するものであることがわかった。では、この遅れ特性はどのようにして説明すればよいのだろうか。筆者らは図6で示される角膜チェーンモデルでこの遅れ特性を矛盾なく説明できることを示した[2][3]。一般にチェーンは張力がかかると剛性が高くなり、外力に対して変形しにくくなる。一方、張力がゼロになると

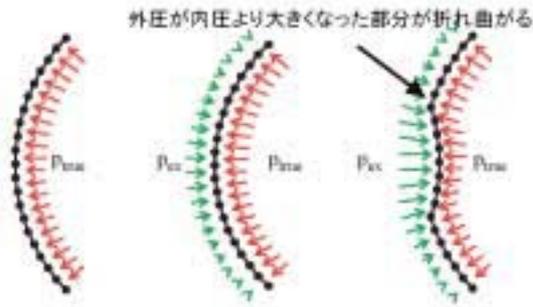


図6：角膜チェーンモデル

簡単に变形してしまう。角膜にこのようなチェーンモデルを適用すると、空気噴流が角膜に印加された直後、空気噴流による外圧より眼圧の方が高いため、チェーンには外向きの内圧がかかり、チェーンは張った状態になり、角膜は变形しない。ところが、時間が経つにつれて、まず角膜の中心部で空気噴流による外圧が内圧を超え、張力がゼロの状態になり、角膜变形がはじまる。この時刻まで角膜变形は発生しない。これが時間遅れを作り出す原因と考えた。この考察の妥当性は遅れ時間と眼圧の相関係数が0.81という高い値を示したことで検証できている。この仮説は角膜の機械モデルを模索している中で出てきたもので工学チームの貢献度がきわめて大きかった。

6. 学会への挑戦状（眼科学界の学説に反論）

図7は空気印加時の角膜変形の加齢効果を示したものである。この結果は角膜変形は年齢とともに大きくなることを示している。同時に、この結果は眼の構造剛性は年齢とともに柔らかくなることを意味している。この結果に対して眼科医から少なからず反論が寄せられた。その理由は、角膜が年齢とともに硬くなることはすでに眼科学界では周知の事実だったからである。つまり実験結果は、これまでの周知事実と真つ向対峙していることになる。ではどんなモデルを使えば、この実験結果を説明できるのだろうか。このとき眼科チームからきわめて的確なコメントが出た。「目は皮膚から進化したものである」。これは角膜も皮膚もコラーゲンという物質で構成されていることから容易に類推することができる。もしそうだとしたら角膜特性と皮膚特性には類似性があるはずである。ヒトの皮膚は年齢とともに表面はがさがさしてくる。これはコラーゲンが繊維化し

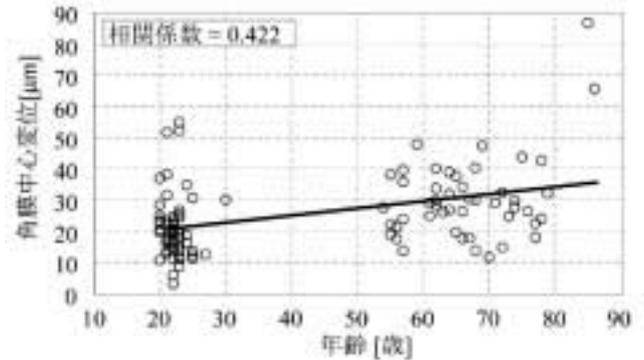


図7：空気印加時の角膜変形の加齢効果

て硬くなった結果であり、角膜が年齢とともに硬くなるという結果とも符合する。ところが高齢者の肌を押してみると鱗のように皮膚の境界部は曲がり易いことに気付く。これはコラーゲン繊維のメッシュが破壊され、曲げ剛性が低くなったと考えることができる。ここがポイントである。高齢者の角膜を切り出して厚さ方向の硬さを測ると、コラーゲンの繊維化により若者より硬くなる。これがこれまで眼科学界で「加齢に対して角膜は硬くなる」と言われてきた由縁である。一方、空気噴流を角膜に印加したときに作られる変形は角膜の厚さ方向の変位で作られるのではなく、角膜の曲げによって作られる。これは図4の画像データを見ても観察できる。つまり空気印加時の角膜変形は角膜の曲げ剛性が主に関与しているのに対し、これまで眼科学界で言われてきた硬さは、「厚さ方向の硬さ」であり、両方で硬さの意味が異なる。したがって、「厚さ方向に硬く」かつ「曲げ方向に柔らかい」という事実はコラーゲンメッシュの性質を考えると、全く矛盾なく説明できることがわかってきた。この結果はまさに医工連携チームの議論の結晶であると考えている。

7. 工学チームの力学的考察（角膜曲げ剛性が柔らかくなると何が問題？）

6章で年齢とともに曲げ剛性が柔らかくなることを指摘した。この事実が眼圧計測の観点からどんな問題を引き起こすかという視点で考えてみよう。図2からもわかるように、眼圧計測器の出力は眼圧だけでなく角膜剛性が作り出す等価的な圧力が加算された値となる。加齢とともに角膜剛性が作り出す圧力が小さくなるということは、計器が同一出力値を出したときに、確率的には若者よりも高齢者の方が

眼圧値は高くなっている可能性が高いことを意味している。つまり緑内障が発症する可能性が高くなる高齢者に対して、眼圧計測器は真の眼圧を過小評価してしまうことになる。これが高齢者の眼圧診断において一番注意しなければいけない点である。眼科チームがこの結果に対して大きな関心を寄せたことは言うまでもない。

同一眼圧を有する眼に対して空気噴流を印加した場合、もし角膜曲げ剛性が低い場合には、角膜の曲がり方が大きく、つまり曲率が大きくなることが予想される。図8はある時刻における角膜の曲率を調べたグラフである。この図より角膜の周辺部で最大曲率が発生している様子がわかる。臨床実験を通じてこの最大曲率を統計的に調べることによって角膜曲げ剛性の影響を捉えることができる可能性を秘めている。これまでの計測システムでは、高速度カメラを眼軸に対して直交する位置に設置し、眼の変形を2次元的に捉えていた。空気噴流を眼に当てた場合、角膜は徐々に変形しはじめ、やがて凸形状から凹形状になる。ところがこれまでの装置では角膜が平坦になるまでは忠実に計測できるが、凹形状までは捉えることができなかった。この凹形状まで捉えるには、高速度カメラを眼軸に対して正面方向に適切な角度をつけて設置する必要がある。つまり角膜最大曲率を正しく評価するためには3次元的に角膜変形を計測する必要がある。

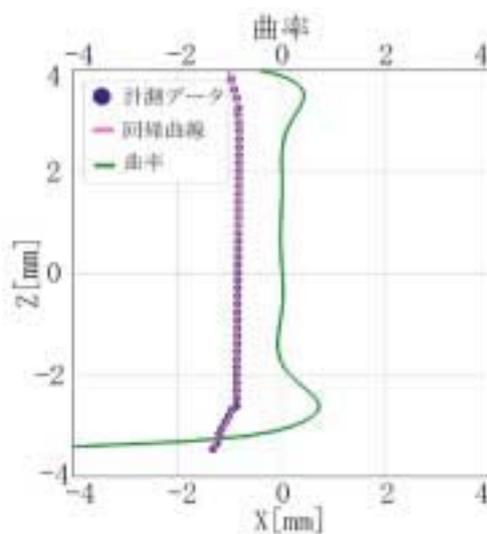


図8：角膜の曲率

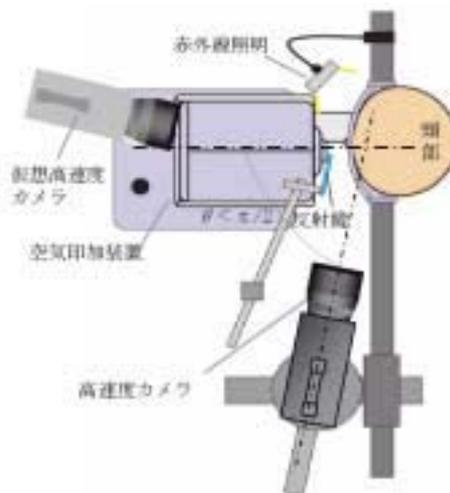


図9：角膜凹み形状の3次元計測システム

8. 今後の共同研究（角膜変形の3次元計測）

空気噴流印加時の角膜の凹み形状を再構築するためには、以下の項目をクリアする必要がある。

凹み部の情報をどのように取得するか？

限定された狭い空間でどのようにステレオ視を実現するか？

透明な眼の変形をどうやって捕らえるか？

については、7章でも述べたが従来のシステムでは眼球中心部の凹み部角膜変形（図6の角膜変形の凹部に対応）を捕らえることができない。しかも角膜の曲げ剛性、すなわち構造剛性の影響はこの部分で一番顕著に現れる。そこで、図9のように高速カメラと眼軸のなす角度を $\theta/2$ 以下にし、凹部が捕らえられるようにする。については、凹部が捕らえられたとしても3次元データ化するためにはステレオ視する必要がある。しかしながら、非接触

眼圧計の空気噴流発生機構には、観測系に十分な空間を設けることができないことや、鼻があるために、反対方向から撮影ができず、カメラを複数台設置することが不可能である。そこで解決法として、図9のように空気噴流ノズルの横に小型反射鏡を置き、仮想的に高速度カメラを2台配置したのと等価なシステムを構築する。このシステムにより角膜の変形を異なる視点から撮影できるようになり、事実上ステレオ視が可能となる。については、眼球はガラス球のように透明で、通常の照明を当てても眼球表面で乱反射しない。そのため、角膜の変形形状を捕らえることは一般に極めて難しい。そこで、光学的に赤外線によるパターンを角膜表面に照射し、そのパターンを解析することにより眼球表面の形状を

取得する．図 10 は角膜表面の変形及び角膜曲率の様子を計測した一例である．青の点線が眼の断面における角膜の変形形状である．図 8 に示した 2 次元形状（青の点線）と比較すると，凹み部の形状がしっかりと取得されていることがわかる．また，角膜変形時の曲率を算出した結果を図 10 の緑の曲線で示す．真横から撮影した 2 次元形状での曲率（図 8 緑の曲線）と比較すると，最大曲率が大きくなっていることがわかる．これは，角膜の変形形状をより正確に表しているからである．本手法の最大のメリットは非侵襲性かつ角膜を局所的に凹部状態にすることにより，角膜の曲げ剛性の影響を誇張して取得できる点にある．一方で，原理的に眼圧剛性と構造剛性を分離できないというジレンマと背中合わせになっている．このジレンマを打破する秘策は，レーザーによる角膜矯正手術（レーシック術）前後で臨床試験を行うことにより構造剛性の変化だけを角膜挙動の変化として抽出できる可能性がある．この場合，被験者の眼圧変動が手術前後で無視できると仮定すれば眼圧剛性は変化しないと見なせる．今後は，この角膜矯正手術を施された方を被験者として実験および解析を行い，眼圧剛性と構造剛性についての関係を明らかにしていきたい．

9. 眼以外の医工連携の例（図 11）

胃（内視鏡内科との共同研究 2003-2005）[4][5]：がん治療を行う現場の医師からは，がん組織が具体的にどこにあって，どの程度の拡がりをもっているのか，といった質的情報の入手が求められている．胃の診断の場合，内視鏡カメラが最も一般的に用いられている．この場合，胃表面の状態は視覚的に確認できるものの，胃の深層部に存在する病巣までカメラで捉えることは出来ない．筆者らは，図 12 のように内視鏡カメラの先端部から水噴流を胃壁面に当てて力を加え，そのときの胃壁の応答から相対的な硬さの変化をパターンとして提示するようなハイブリッド型内視鏡を提案している．

肺（外科との共同研究 2004-2006）[6][7]：胸腔鏡下手術（VATS: Video-Assisted Thoracic Surgery）は，図 13 (a) のように胸部に小さな穴を複数開け，そこから鉗子やカメラを入れて施術を行うという手術方法である．VATS を行う場合，医師は事前に CT を用いて肺の断層を撮像し腫瘍の位置や大きさ

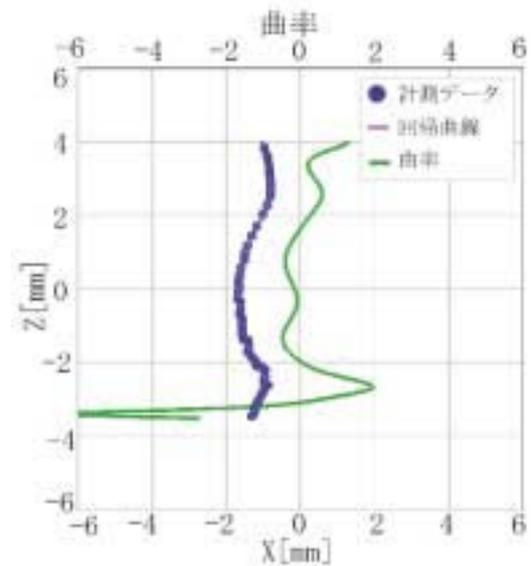
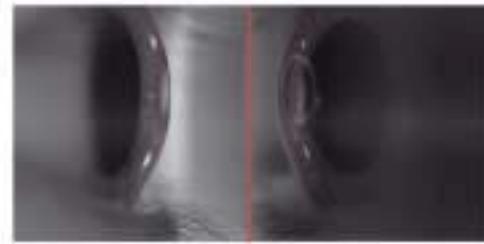


図 10：角膜変形時における形状と曲率

の情報を把握することができる．しかし，実際の手術は図 13 (b) のように肺から空気を抜いた状態で行うために肺の腫瘍の位置が変化してしまう．このため，医師は切除したい部位を術中に推定しながら手術を行わなければならない．以上のような背景から，筆者らは VATS の術中に使用可能な直径 11 mm という小型の非接触腫瘍検出センサを開発した．開発したセンサを図 14 に示す．このセンサは，対象物に振動的に力を加えて，そのときの応答を距離計で捉え，位相差によって硬さの違いを検出して腫瘍を検出する．また，VATS においても胸の穴から従来の術具と同様に体内に挿入することが可能である．このセンサを用いて人間の摘出肺を実際に測定して腫瘍を検出する実験を行った（図 15）．実験では，開発したセンサを用いて肺の硬さ特性の変化を位相の変化として捉え，腫瘍の存在を検出することに成功している．

10. 医工連携が成功するシナリオ（経験論）

工学系で新しい計測システムを開発し，それを医

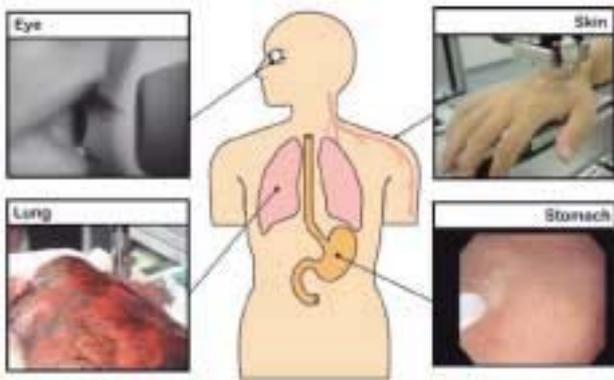


図 11 : 非接触硬さセンサの医療応用分野



図 14 : 小型非接触腫瘍検出センサ

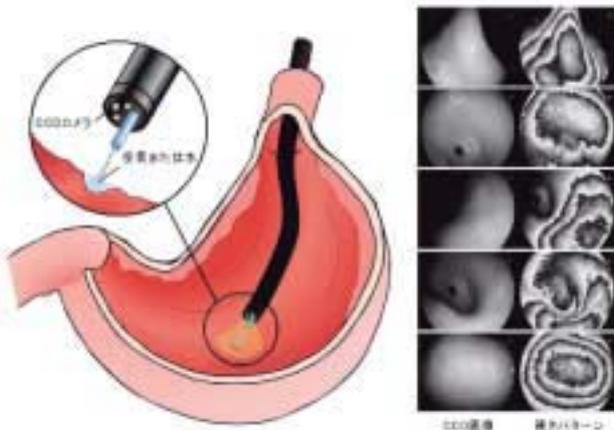


図 12 : ハイブリッド型内視鏡

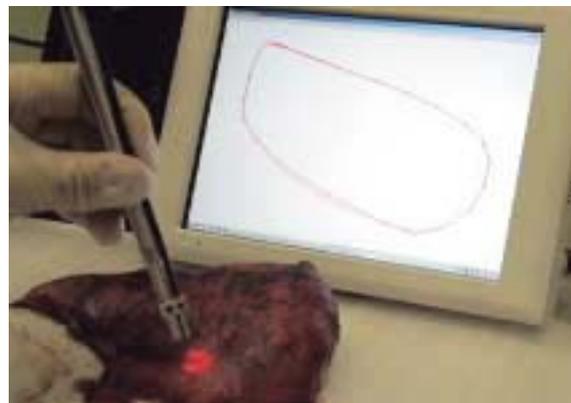


図 15 : 人間の摘出肺を用いた実験

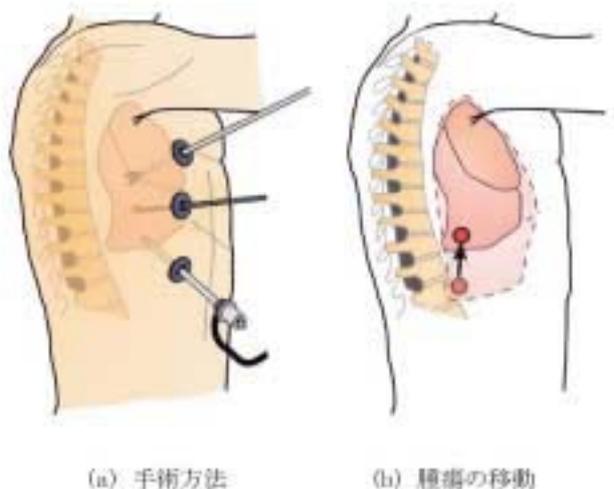


図 13 : 胸腔鏡下手術 (VATS)

学分野に応用することで、新しい発見に繋がる研究へと発展する可能性はきわめて高い。医工連携で重要なことは、形式的な枠組みから入らないことであろう。お互いが特に強い興味を持たないで、組織ありきで手を結んでも、まずうまくいかない。経験的に見て、医工連携がうまくいくのは、工学サイドに

医学サイドから見て魅力的な武器があることが最低限要求される。これが医工連携のスタートラインに立つための必要条件である。さらに医工連携が成功するための十分条件は、両者が熱くなり続けるだけの成果が出てこなければならない。眼圧計測に関する医工連携の共同研究はまさにこの必要条件と十分条件がうまく具合にバランスして続いていると言っても過言ではない。医工連携は 10 件やって 1 件成功すれば十分だと思っている。逆に言うとそれくらい両者が熱い思いを持ち続けられるようなテーマに遭遇することは難しい訳である。以上、経験論から見た医工連携成功のシナリオについて述べさせていただいた。何かのときに少しでもお役に立てば幸甚である。

最後に、本研究に多大なる協力をいただいた広島大学医歯薬学総合研究科木内良明教授、川原知洋博士に心より感謝の意を表したい。また実験に協力いただいた大阪大学 MEI センター所属山田憲嗣特任准教授、工学研究科博士前期課程の五所卓巳君にもこの場を借りて心より謝意を表したい。

参考文献：

- [1] 金子真, 徳田寛一, 飯田義親, 栗田雄一, ケンフローランド, 川原知洋, 石井抱, 河野進, 三嶋弘, 塚本秀利, 杉本栄一郎: 眼剛性感センシング, 計測自動制御学会論文集, Vol. 42, No. 2, pp.103-110, 2006.
- [2] R. Kempf, Y. Kurita, Y. Iida, M. Kaneko, H. K. Mishima, H. Tsukamoto, and E. Sugimoto: Dynamic Properties of Human Eyes, Proc. of the IEEE Engineering In Medicine and Biology 27th Annual Conference, 1657, 2005.
- [3] 五所卓巳, 山崎直幸, 山田憲嗣, 東森充, 木内良明, 金子真: 生体眼のアクティブダイナミックセンシング - 曲率と眼圧の相関 -, 計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会, 3E1-4, 2008.
- [4] 川原知洋, 徳田寛一, 金子真: 軸心共有型非接触インピーダンスセンサ, 計測自動制御学会論文集, Vol. 40, No. 5, pp. 487-492, 2004 .
- [5] M. Kaneko, T. Kawahara, and S. Tanaka: Non-Contact Stiffness Imager, Proc. of the IEEE Int. Conf. on Robotics and Automation, Vol. 2, pp. 1562-1567, 2004.
- [6] T. Kawahara, C. Toya, N. Tanaka, M. Kaneko, Y. Miyata, M. Okajima, and T. Asahara: Non-Contact Impedance Imager with Phase Differentiator, Proc. of the 1st IEEE/RAS-EMBS Int. Conf. on Biomedical Robotics and Biomechatronics, Paper No. 159, 2006.
- [7] M. Kaneko, C. Toya, and M. Okajima: Active Strobe Imager for Visualizing Dynamic Behavior of Tumors, Proc. of the IEEE Int. Conf. on Robotics and Automation, pp.3009-3013, 2007.

