

## 『情報科学教室』のあゆみ

小島 満

札幌医科大学医療人育成センター  
教養教育研究部門 情報科学教室

### The History of Development of “Division of Information Sciences”

Mitsuru KOJIMA

Division of Information Sciences, Department of the Arts and Sciences,  
Center for Medical Education, Sapporo Medical University

#### ABSTRACT

More than twenty years have already passed since I started my work in Sapporo Medical University. It is well said that time flies like an arrow. In this report, I will survey the history and progress of “Division of Information Sciences” to which I now belong. The central issues of my survey will be the researches in which I have participated, and the changes of the lectures I have undertaken so far in this school. For the lecture, I cover the contents of the subjects “Information Sciences” and “Statistics” respectively and also the teachers who have been in charge of these lectures. For the research, the following will be taken up:

- I) Development of User Oriented Medical Database System,
- II) Analysis of Permeability Blood-Retinal Barrier employing Eyeball Model,
- III) Measurement of Bone Density in Rats with the Soft X-Ray Digital images.

These three topics include part of the ongoing research I have been concerned with since I was in Asahikawa Medical University. I am very honored if you will read all this with much interest.

(Accepted January 15, 2014)

**Key words:** lecture, medical database, eyeball model, bone density, soft X-ray image

### 1. はじめに

『光陰如矢』。時の経つのはほんとうに早いものです。私が、札幌医科大学に奉職して既に二十数年も過ぎてしまいました。

昨年6月ごろに、本誌編集委員長、皮膚科学教授・山下利春先生から「総説」の執筆依頼がありました。

話を伺って、適任ではないと固辞しました。心中は『山下のお殿様、何とご無体なことを仰せになりますか。お引き受けつかまつりますこと、拙者にはいささか荷が重すぎます。その儀、何とぞご容赦下さりませ。』との思いでした。が、これも自分の修練であり、大学への恩返しと思い直してお引き受けしました。教室の研究内容の紹介をテーマとするべき話題なのですが、私が勝手に判断して「教室のいろいろな変遷」というテーマに決めました。

紹介内容は、大別して、教育、研究の二つです。札幌医科

大学での自分史のつもりで、ほぼ事実のみを列挙しました。はなから謝っておきます、つまらなくて申し訳ありません。

### 2. 教育のあゆみ

#### 2-1. まえおき

話は横道に逸れるが、私は教員免許を持っていない。

否、私だけではなく大学の先生の多くは、小・中・高校の先生のように指導するための許可証がないのだ。

では、誰から教育の方法を教えてもらったのか？ 私なりに考えてみたら、大学教員は中世ヨーロッパのように、刀剣鍛冶のように徒弟制度ではないか？ つまり教育の方法は、その人が小学から大学まで教わった教師の姿を見て、真似て大学の先生になったのではないか？ 教則本はない。自分なりに考えて自分なりの方法で教鞭を取る。だから（とっては語弊があるかも）大学の先生は独自性が強い、良

きにつけ、悪しきにつけ、である。自分に置き換えてみると、甚だ自信がない。でもこの二十数年、私なりに全力で先生をやってきた（我田引水だが）と思うが、反省も多い。

本学で私は、「情報科学（情報処理）」「情報科学実習」「統計学」「総合科目B」「新入生セミナー」、5科目を担当した。主には前三科目である。

この三科目の授業と私との関わりについて、話題を進めよう。

## 2-2. 情報科学

「情報科学」という科目は、当初は「情報処理」であった。しかも「統計学」に含まれていた。「情報処理」が初めてカリキュラム上に出現したのは昭和55年（西暦1980年）である。この年に「進学課程」と呼ばれていた組織名称が「一般教育」に変わったことも、カリキュラムの変更と関連している。当初、指導は公衆衛生学教授・三宅浩次先生、心理学助教授・竹川忠男先生、数学助教授・関川巖先生の三名で行なわれていた。

そのときの「教育の目的」には、次のように書かれている。『現代の科学は膨大な情報洪水の中で、いかに能率良く情報を収集し、処理し解釈するかという面で、急激な進歩をみせている。医学においても例外ではなく、コンピュータを応用した多くの機器や方法が開発され、その利用は年々増加の一途にある。学生諸君には、情報処理の中心的役割を果たすコンピュータについて、その概念を把握してもらい、簡単なプログラム（FORTRAN）で実際に医学統計の応用問題を解けるところまで指導することを目標としている。本授業科目は、ハードウェアの面では医用電子工学と、ソフトウェアの面では統計学と関連している。また、将来学習する基礎医学や臨床医学へもつながるもので、そのためにも授業および実習の内容に関連科目との連携を配慮している』

具体的な授業内容として、情報処理概論、コンピュータプログラム（FORTRAN言語）などで、さらに実習として、統計計算演習、計量医学モデル、A/D・D/A変換、コンピュータ・グラフィックであった。

この時代はスマホやLINE、Facebookなどが出現する前ネットワーク時代であったため、授業の内容にもネットの文字がまったくない。もちろん学内のネットワーク構築についても黎明期であった。

平成2年（西暦1990年）に私がこの科目を担当し始めた時には、前述の三宅先生、竹川先生も授業担当に協力していただいていた。

その後、この体制は平成7年まで継続したが、その年のカリキュラム改正時に科目名が「情報処理」から「情報科学」に変更（授業の内容はあまり変わらない）され、指導教員も私一人となった。

教育の目的に書いた内容は次の通りである。

『情報化社会の渦中にある現在、医学の分野においても情報の収集・蓄積・解析の手法を習得することは、必要不可

欠である。近年本学のコンピュータネットワーク、すなわち学内LANの整備が進んでおり、また本学附属病院では病院情報システムも、近々導入・稼働される予定である。さらに、医学研究や診療で利用される機器・装置の多くはコンピュータを応用したものであり、それらは今後一層改良され、増加すると予測される。このような状況を踏まえて、情報処理の基本的事項に関する講義および実習を行なう。講義および実習を通して、情報処理の中心的役割を果たすコンピュータおよびネットワークについての概念と使用上のマナーなどの把握、C言語を用いた基礎的なプログラミングによる医学統計処理技術、およびUNIXマシンによる文献検索や文章作成の方法などを指導する』

すなわち、それまでの授業内容とは大幅に変更した。具体的にはプログラミング言語が「C」に、ネットワーク関連事項（メールやftp、rlogin、telnet等のコマンド）の追加などであった。やっと“ネット”が出てきた。

またこのとき、「情報科学実習」が新規に独立した単位の科目となったが、それ以前も「実習」が行なわれていたことは前述のとおりである。

平成16年に、大学全体として一貫性のある情報関係の教育を行なうことを考慮して、一学年で「情報科学」、三学年で「応用情報医科学」（担当：解剖学第一教授・辰巳治之先生）、四学年で「医療情報学」（担当：機器診断学教授・名取博先生）が始まった。

これから7年後、平成23年にカリキュラムの見直しがあった。「情報科学」と「応用情報医科学」が合併され、辰巳先生と一緒に「情報科学」を担当することになり、現在に至っている。

実習で用いたコンピュータも、最初はIBM PS55というパソコンを、次にNEXT-STEPのUNIXマシン、最近Windowsマシンという変遷を経ている。

講義の開始から現在まで、「情報科学」が「医学」のさまざまな面で役立つことを基本コンセプトとして続けてきている。

## 2-3. 統計学

「統計学」という科目は、一般教育の前身である「進学課程」と呼ばれていたころから始まっていたらしいが、開始年は定かではない。

私が本学に勤めた平成2年には、「情報処理」を含む科目であり、指導教員は心理学助教授・竹川忠男先生、数学講師・野沢亮平先生であった。

当時、「教育の目的」に書かれている内容である。

『医学研究に於て、統計的手法が用いられることは周知のことである。そのために本学に於いては、前期には統計学の基礎的なことを学習し、後期には情報処理学を学習することにする。前期に行なわれる講義の内容は別表のようであり、数I（線形代数）数II（解析学）の基礎の上に立って行なわれる』

具体的には、統計学と医学統計学、母集団と標本、度数分布、中心的傾向の表現、散布度の表現、確率と分布、検定、推定、相関、回帰、分散分析が教授された。この内容は、大きく分けると基本的に4本の柱、Ⅰ. 基礎統計学、Ⅱ. 確率論、Ⅲ. 推測統計学、Ⅳ. 多変量解析（特に分散分析）であり、科目名が「応用統計学」（担当教員：数学准教授・加茂憲一先生）になる平成25年まで変わらない授業テーマであった。

指導教員は、平成9年から野沢先生と二人であり、平成12年からは私一人で担当した。このころから授業時間の後半に演習問題を答えてもらって、学習の理解を深めてもらう内容に変えた。

この科目も、「医学研究」での調査、データ集計、解析についてさまざまな側面で役立つことを目的として続けてきた。

### 3. 研究のあゆみ

#### 3-1. まえおき

さて、研究についての話題を紹介しよう。ここでは三つの研究、これらは前任の旭川医科大学での研究を引き継いだもの（前半の二研究）、本学で新規に着手したもの（第三の研究）を挙げる。

第一には『利用者向け医用データベースシステムの開発』、第二には『眼球モデルによる血液網膜柵の透過性機能解析』、最後は『軟X線デジタル画像を用いたラット骨密度の計測』について記述する。

これらはどれも、医学と情報科学の関連、医学へのコンピュータの応用を念頭において研究をすすめている。

#### 3-2. 『利用者向け医用データベースシステムの開発』

##### 3-2-1. はじめに

近年、急速に種類と量が増大している医療情報を総合的にかつ効率良く保存・管理しようとする医用データベースシステムに関する研究が行なわれている。

一方、最近のハードウェア技術の進展やパソコンの普及により、個人的なデータベースを構築しやすい環境が整いつつある。

この研究では、操作性の良さを重視した医用データベース管理システムをパソコン上に自動的に構築する方法についての開発を試みた。また、取り扱うデータに対して各種の圧縮技法を適用して空間効率の改善を図るとともに、データの高速度アクセスの手法についても検討した。

##### 3-2-2. データベースシステムの自動構築

###### 3-2-2-1. 自動構築の概要

ファイル設計やプログラミングなどの煩雑な操作なしに、各種の医療情報データベースシステムを作り出すことは、利用者にとって便利に必要な機能であろう。

本小論においては、データベース定義情報（表3-2-1）を

対話形式で入力するだけで、利用者が簡単にデータベース構築できる方法を開発した。図3-2-1に具体的な自動構築の過程を示す。

具体的には、まず利用者がデータベース定義用のルーチンを起動して、基本情報と項目別情報を順次キー入力する。

定義情報を入力すると、自動構築を開始する。まず、データベース生成システムが起動される。次いでこの定義情報に基づいて諸ファイルの構造決定と初期化、および諸機能を具現化するためのプログラム群とその実行形式プログラムが生成される。このように、最終的にデータベース管理システムが構築されるのである。

実際の運用に際しては、予め指定しておいた許容値と使用文字種を参照して、入力を行なうたびにデータの正統性を吟味する。

##### 3-2-2-2. システムの機能

3-2-2-1で構築したデータベース管理システムは、データ入力、修正、検索などの基本機能と、データベース再構成、データ解析などの拡張機能を備えている。

検索処理を高速化することはデータベースに必要不可欠なことである。そのためにここでは、転置ファイルを設けた。このファイルは、原情報を項目属性によって分類した索引である。

表3-2-1 データベース構築時の設定項目

1. 基本情報	
①マスターファイルのレコード数	
②項目数	
③識別文字列	
2. 項目別情報	
①名称	②桁長
③個数	④使用文字種
⑤許容値	⑥コード化の有無
⑦コード総数	⑧AND/OR 検索
⑨範囲検索	

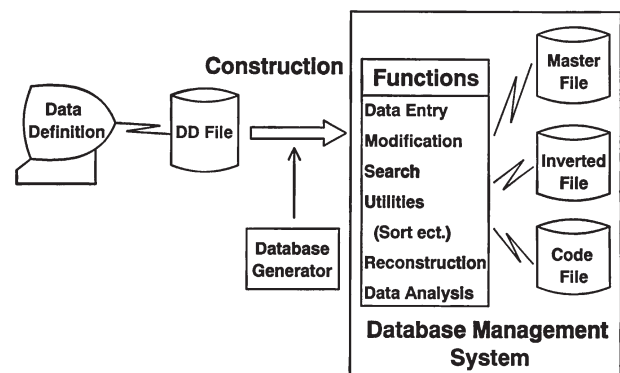


図3-2-1 データベース管理システムの構築過程

またデータベース内にある医療情報データの統計解析などを行なうための機能を設けた。これは既存の数値解析用プログラムを使用するために、そのインターフェースを開発したものである。与えた検索条件に満足するデータ群（解析の対象）を解析プログラムの入力形式に変換し、同時に解析プログラムそのものも生成する。

データ解析は基本統計計算をはじめ、多変量解析、生存曲線分析などが可能である。

### 3-2-3. データ圧縮

一般に、データベースは大量の情報を蓄積し、それを効率よく活用することである。空間効率を向上させるためには、データ圧縮が有効な手段であると考えられる。

ここではデータベース領域の大部分を占めるマスターファイルと転置ファイルについて、前者にはビットマップ法と半バイトパック化法を、後者には可変長符号化法をそれぞれ適用してデータ圧縮を行なった。圧縮法の概要を具体的かつ簡潔に説明する。

#### 3-2-3-1. ビットマップ法

これは、データ列の中にある空白を除去する方法で、圧縮処理の概要を図3-2-2に示す。

まず、対象とする文字列中に着目する文字（空白）があれば0、それ以外なら1に変換したビット列（ビットマップと呼ぶ）を生成する。一方、空白を除いた文字列も同時に生成する。

生成されたビット列と圧縮文字列は、各々ポインタファイルとマスターファイルに格納される。同時にマスターファイルの先頭アドレスもポインタファイルへ格納して処理を完了する。

医用データベースでは、欠落データつまり空白が頻発するため、このビットマップ法による圧縮は、十分な効果を期待できる。

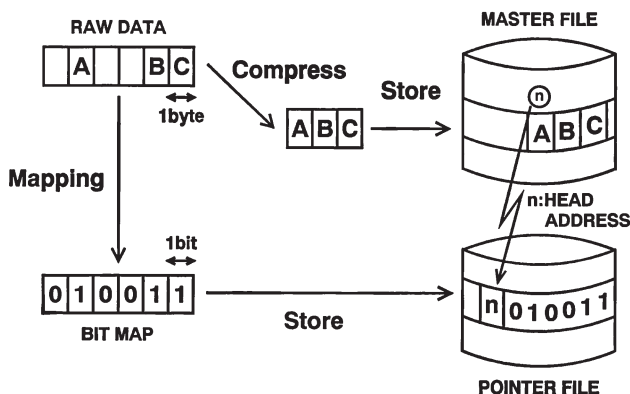


図 3-2-2 ビットマップ法（データ圧縮法Ⅰ）

#### 3-2-3-2. 半バイトパック化法

図3-2-3にこの方法の概要を示す。これは例えばASCIIコードの数字のように上位4ビットが共通した文字群の場合、この上位4ビットを削除して残りの下位4ビットだけに圧縮する方法である。

その圧縮パターンを図右側に示した。先頭に圧縮開始文字 (Sc)、次に文字数を示すカウンタ (K)、その後半バイトに圧縮された文字列 (N1, N2, ...) が並ぶ。

既存の医用データベースで、数字列の占める割合は全領域のおよそ3～4割である。よってこの手法は、先のビットマップ法と併用することでマスターファイルの空間効率をさらに改善できる。

#### 3-2-3-3. 可変長符号化法

図3-2-4に、可変長符号化法のアルゴリズムおよび符号化の例を示す。

これは数値そのものを場合分けしたアルゴリズムで（図3-2-4左）、可変長のバイトに圧縮する。

例えば48と6791の二つの数値を変換すると、それぞれ1バイトと3バイトに圧縮される（図3-2-4右）。

これまで述べてきた各種のデータ圧縮技法を既存のデータベースに適用した結果を表3-2-2に示した。表から明らかに、使用領域の空間効率を大幅に改善した。

一方データ圧縮だけでなく、高速な検索処理も肝要である。そこで転置ファイルに対して、アセンブラでの直接セクター読み出しを行なった。その結果、データのアクセス速度を大幅に改善できた。

#### 3-2-4. まとめ

本小論では、医療情報の有効利用を目的とした医用データベースシステムを開発し、その中で種々の処理機能について検討した。

第一に、利用者がデータベース定義情報を入力するだけで、入力や検索、データベース再構成、データ解析などの機能を有した管理システムの自動構築するデータベース生成システムを開発した。これでデータベース構築の際に、利

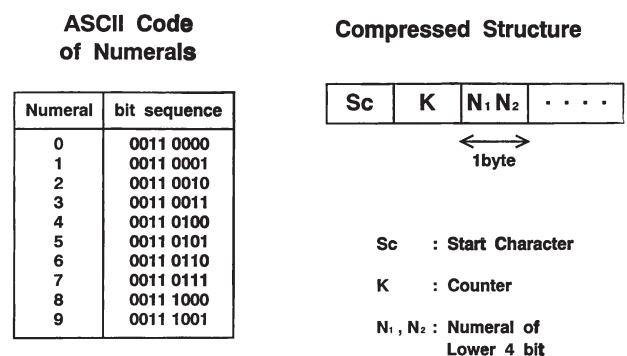


図 3-2-3 半バイトパック化法（データ圧縮法Ⅱ）

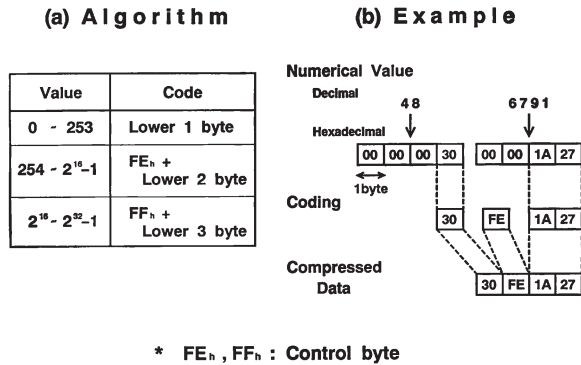


図 3-2-4 可変長符号化法 (データ圧縮法Ⅲ)

用者の作業効率向上だけでなく、機能面においても柔軟性や拡張性をもつシステムを実現できた。

第二に、データベースで取り扱うデータの構造や特性を考慮した各種の圧縮技法 (ビットマップ法, 半バイトパック化法, 可変長符号化法) を用いることで, 使用領域の空間効率改善を図った。実際のファイルは, およそ 1/4 から 1/2 程度に圧縮できた。使用領域の大幅な削減により, 一層データベースを利用しやすい環境に改善できた。

第三に, 転置ファイルでのセクターの直接読み出しを行ない, 検索処理の高速化を実現できた。

今後, ここでは取り扱わなかったが, 医用画像データを対象としたデータベース構築を進めていきたい。

### 3-3. 『眼球モデルによる血液網膜柵の透過性機能解析』

#### 3-3-1. はじめに

眼内には血液眼内柵が存在し, 眼球前部の血液房水柵 (BAB) と後部の血液網膜柵 (BRB) とに二分される。

糖尿病や高血圧症などの疾患によって BRB の透過性は亢進する。そこで BRB 透過性をよく理解することは, 診断・患者管理や, 治療に役立つ。

そもそも BRB の透過性は, 脂質可溶性と輸送機能とによって引き起こされる物質の拡散を意味する。

眼内の物質の動態を調べると, 上記の透過性などを把握できる。そこで Vitreous Fluorophotometry (VFP 法) を行なった。蛍光物質の fluorescein-Na を静注して硝子体内に流入した微量の fluorescein (以後 fluo. と省略) 濃度を定量する方法が, VFP 法である。

しかし, 硝子体内の fluo. 濃度が必ずしも柵の透過性とは対応していない。これを解決するために, VFP の結果と眼球モデルによるコンピュータ解析法の結果を対比させて, 柵透過性の推定を試みることにした。また透過性の定量化と同時に硝子体ゲルの液化の度合も求めることを目指した。

#### 3-3-2. 方法と対象

##### 3-3-2-1. シミュレーションモデル

眼内 fluo. 動態解析のために構築したモデルを簡単に説

表 3-2-2 各ファイルの圧縮率一覧

圧縮方法 (対象ファイル)	圧縮率
ビットマップ (マスター F)	1.9
ビットマップ+半バイトパック化 (マスター F)	2.2
可変長符号化 (転置 F)	3.7

$$\text{※ 圧縮率} = \frac{\text{原データ容量}}{\text{符号化データ容量}}$$

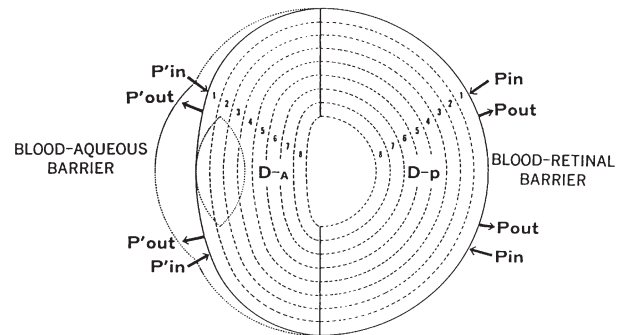


図 3-3-1 眼球モデルの模式図

明する (図 3-3-1)。眼球は前半部 (瞳孔を含む) と後半部 (網膜を含む) の二つに分けられる。これをモデルでは, 前半部は球形, 後半部は回転楕円体と仮定した。一般に眼軸長は個人差があり変動する値である。モデル後部を回転楕円体としたのは, 可変な軸長に対応させるためである。なおモデルの軸長は実際の硝子体腔長を用いた。

さらに前部および後部硝子体モデルを各々 8 つのコンパートメントに分割した。これらは薄い殻状でその厚さは 1mm である。

後半部では, BRB の透過係数として Pin と Pout の 2 つのパラメータを与え, 後部硝子体腔の拡散係数を Dp というパラメータにした。

硝子体内の fluo. は拡散運動のみで放射状に移動し, 各コンパートメントの fluo. 濃度 (Cv) は拡散に関する「Fick の法則」に基づいた計算式から求めることとした。また単位時間内にコンパートメント間を移動する fluo. 量 M (図 3-3-2) を表わす計算式も定義した。これら Cv および M の式は末尾の【参考 I, II】に示す。

##### 3-3-2-2. Vitreous Fluorophotometry (VFP 法)

Vitreous Fluorophotometer は眼内の蛍光強度を計測し, それを蛍光物質の濃度に換算できる装置である。

体重 kg 当たり 7mg の 10% sodium fluo. を肘静脈から注入し, 静注前 (baseline: 図 3-3-3 参照) と静注後 60 分に測定を行なった。

また fluo. 静注後 10 分と 65 分に注入対側の肘静脈

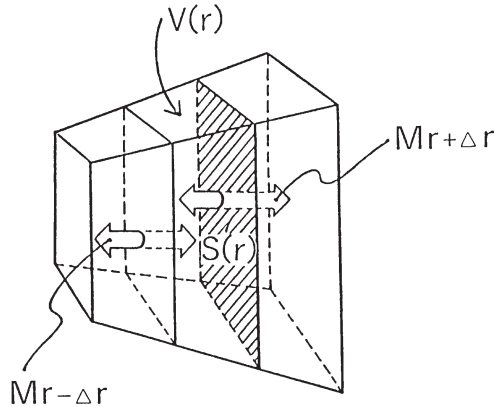


図 3-3-2 単位時間にコンパートメント間を移動する fluorescein 量の模式図

から採血して血中の fluo. 濃度 [(protein-unbound free fluorescein (PUF)] 測定した。

### 3-3-2-3. fluo. 濃度測定値とシミュレーション値との関係およびパラメータ値の決定方法

PUF 濃度曲線  $C_p(t)$  は時間に対して単調に減少する指数関数で表される。また静注直後 ( $t = 0$ ) から  $t_{max}$  (PUF 濃度最大となる時刻) までの間,  $C_p(t)$  は単調増加すると仮定した (これらの式も末尾の【参考Ⅲ】に示す)。

硝子体内の実際の fluo. 濃度は 14 ケ所で測定した VFP 値であり, これらは baseline 値で補正した濃度の時間変化分として表わした。

前述のモデルを用いて硝子体内の蛍光色素の動態をシミュレートする目的は,  $P_{in}$  と  $D_p$  値を推定することである。

このようにして実際の静注後 60 分における fluo. 濃度測定値 (以後, 測定値) と, 対応するシミュレーション結果の値 (以後, 計算値) との残差の総和 (評価値) が最小となるように  $P_{in}$  と  $D_p$  のパラメータを決めた。パラメータを決定する方法は格子点探索法である。これは, 二つのパラメータ ( $P_{in}$ ,  $D_p$ ) が作る平面に等間隔の格子を設け, 各交点 (格子点) 上の 1 組の  $P_{in}$ ,  $D_p$  を決めてシミュレーションする。その結果, 前述の評価値を各交点について順次求める。最終的には, すべての評価値の中からそれを最小にする点 ( $P_{in}$ ,  $D_p$  の組) を決定するという手順である。

本小論では, シミュレーションの信頼性を評価するためにパーセント誤差の平均値を用いた。この値は, 各コンパートメントでの測定値と計算値の差を測定値で除した値の平均値として定義される。したがってこの値が小さければ信頼性は高くなると考えられる。

このシミュレーション実験では,  $P_{out}$  は便宜的に  $P_{in}$  の 30 倍に固定し, 時間刻みは 1 分とした。

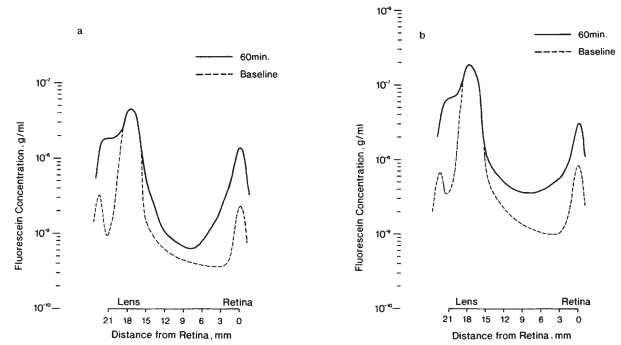


図 3-3-3 fluorescein 濃度曲線の形状

(a) 18 才の例

$P_{in} = 5.0 \times 10^6 \text{ cm/min}$

$D_p = 7.4 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{min}$

%誤差の平均値 = 4.68

(b) 54 才の例

$P_{in} = 11.4 \times 10^6 \text{ cm/min}$

$D_p = 23.4 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{min}$

%誤差の平均値 = 2.46

### 3-3-3. 結果

図 3-3-3 は, VFP によって得られた典型的なヒト目の fluo. 濃度曲線である。fluo.-Na 静注前 (baseline) を破線で, 静注後 60 分の濃度曲線を実線で示した。

被験者のうちで, 18 才 (若年群: 図 3-3-3a) と 58 才 (中高年群: 図 3-3-3b) の計測例を示す。これらの群を比較すると, そこには以下の差異が見られた。まず, baseline での fluo. 濃度レベルでは, 中高年群の方が数倍から 10 倍ほど高かった。次に網膜から中部硝子体の間で 60 分曲線と baseline との差 (図 3-3-4 の実線部) を求めると, 濃度勾配は若年群の方が急峻であった。

図 3-3-4 は, 図 3-3-3 の二例について, fluo. 濃度の測定値 (実線) と計算値 (破線) とを示したものである。シミュレーションで得られた結果は, 若年群, 中高年群ともに測定値と充分適合しており, 先に定義したパーセント誤差の平均値はいずれの場合にも 10% 以内であった (若年群 = 4.68, 中高年群 = 2.46)。

二群の被験者における差異について調べる。まず中高年群での濃度レベルが高いのは  $P_{in}$  が高い, すなわち BRB の透過係数が高いことを示している。次に同群での濃度勾配は平坦に近い。この現象は  $D_p$  が大きいこと, すなわち中高年群で硝子体内での蛍光色素の拡散係数が高い (硝子体ゲルの液化が充進している) 結果となった。

### 3-3-4. 考察

VFP は臨床検査として有用である。しかし, fluo.-Na 全身投与後 60 分の硝子体内 fluo. 濃度は BRB 透過性と必ずしもよくは対応していない。何故なら, 硝子体内 fluo. 濃度は BRB 透過性ばかりでなく硝子体内 fluo. の拡散係数にも多大な影響を受けていると考えられる。さらにシミュレーション法では動的な物質の移動, すなわち BRB 透過性を調べることができた。

我々が行ったヒトでの実験値は, シミュレーションから

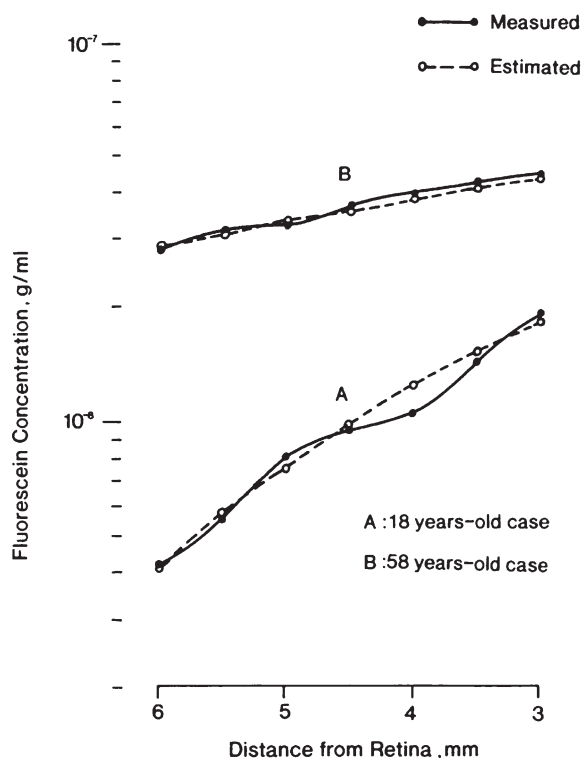


図 3-3-4 fluorescein 濃度曲線の比較  
実測値 vs. シミュレーション値

得られた計算値と非常によく適合していた (図 3-3-4)。またパーセント誤差の平均値はいずれの場合にも 10%以内であり、シミュレーションの信頼性が高いことを示している。

このように、硝子体内 fluo. 濃度を適切にシミュレートできるパラメータ群 (Pin, Dp) の特性を参照することで、有用な臨床的情報が理解できる。すなわち中高年群の被験者では Pin および Dp 値が上昇していた。このことはおそらく健康人の加齢と関連する現象で、BRB の透過性上昇と硝子体ゲルの液化亢進とに対応していると考えられる。

本シミュレーションモデルでは、生体で起こっている現象をよく模擬できた。よって今後、BRB 透過性の変化に関連する疾患の患者管理や治療などに役立つと考える。

なおこの研究は、旭川医科大学眼科学講座教授・吉田晃敏先生 (現学長) と共同で行なった。

### 【3-3 の参考】

#### I. 各コンパートメントの fluorescein 濃度: Cv

1)  $r = R$  の時

$$C_v(r, t) = C_v(R, t - \Delta t) + \{ [Pin \times C_p(t) - Pout \times C_v(R, t - \Delta t)] \times S(R) \times \Delta t + M_{R-\Delta r} \} / V(R)$$

2)  $r < R$  の時

$$C_v(r, t) = C_v(r, t - \Delta t) + (M_{r+\Delta r} + M_{r-\Delta r}) / V(r)$$

Cv: 各コンパートメントの fluorescein 濃度 (g/ml)

r: 硝子体腔の中心から長さ (cm)

R: 回転軸長 (cm)

Pin: BRB の内方透過性係数

Cp: 血中の free fluorescein 濃度 (g/ml)

Pout: BRB の外方透過性係数

T: 時間 (分)

S: 各コンパートメントの隣接部との接触表面積 (cm<sup>2</sup>)

M: 単位時間内に隣接するコンパートメント間を移動する fluorescein 量 (g)

V: 各コンパートメントの体積 (ml)

#### II. 単位時間内にコンパートメント間を移動する fluorescein 量: M

$$M_{R-\Delta r} = [C_v(R - \Delta r, t - \Delta t) - C_v(R, t - \Delta t)] \times S(R - \Delta r) \times D(R) \times \Delta t / \Delta r$$

$$M_{r+\Delta r} = [C_v(r + \Delta r, t - \Delta t) - C_v(r, t - \Delta t)] \times S(r) \times D(r) \times \Delta t / \Delta r$$

$$M_{r-\Delta r} = [C_v(r - \Delta r, t - \Delta t) - C_v(r, t - \Delta t)] \times S(r - \Delta r) \times D(r - \Delta r) \times \Delta t / \Delta r$$

D: 硝子体腔内での fluorescein の拡散係数

#### III. PUF 濃度-時間曲線: Cp (t)

$$C_p(t) = A \times \exp(\alpha t) \quad (t \geq t_{max})$$

$$C_p(t) = B \times t \quad (t_{max} \geq t \geq 0)$$

tmax: PUF 濃度が最大となる時刻 (= 2 分)

A, B および  $\alpha$ : 各被験者固有の定数

### 3-4. 『軟 X 線デジタル画像を用いたラット骨密度の計測』

#### 3-4-1. はじめに

骨密度や骨塩量の計測は、骨粗鬆症などの診断・治療効果の判断に役立つばかりでなく、健康人の骨の成長や老化などの指標量としても重要である。

これらを測定するための手法としては、単一  $\gamma$  線吸収法 (SPA)、二重  $\gamma$  線吸収法 (DPA)、MD 法などがある。しかしこれらの方法は、操作が困難で、高価な装置を使用するため少々難がある。

そこで、操作が簡便で、安価な軟 X 線装置を用いて骨密度や骨塩量の計測が可能であるかを試みた。すなわち、軟 X 線画像撮影および画像処理を行ない、それらに関する技術的な面の基礎的実験を行なった。

具体的には、種々の生活環境で飼育したラット dry bone の軟 X 線透過像を撮影し、そのデジタル画像から骨密度 index や骨量 index などを算出するシステムを開発した。こ

ここで軟 X 線を用いた一つの要因として、微小で薄い小動物の骨の適切な透過像を得る際に、軟 X 線の照射エネルギー量が適しているためである。なお以下に用いる添字 index は画像解析で得られた値を示す。

### 3-4-2. 方法

#### 3-4-2-1. 対象および撮影条件

計測対象は、42 匹の雄ラットを異なる四群の環境下で 15 週間飼育したものである。四群の飼育状況は次の通りである。

- 1) 低 Ca 食-自発走運動群 (n = 11)
- 2) 高 Ca 食-自発走運動群 (n = 11)
- 3) 低 Ca 食-非運動群 (n = 10)
- 4) 高 Ca 食-非運動群 (n = 10)

運動群は、1 周 1m の回転車を有するケージ飼育した。食餌のカルシウム含量は、標準を食餌総量の 0.4% とし、低 Ca 食群のそれは 0.2%、高 Ca 食群では 2.0% である。

また骨透過像の撮影条件は次の通りである。管電圧は 20 ~ 48kV、管電流は 3mA、照射時間は 100 ~ 400sec、照射距離は 450mm とした。

#### 3-4-2-2. 軟 X 線画像の解析

##### (1) 輪郭線抽出

対象とする軟 X 線写真 (図 3-4-1) は、その有効領域の寸法が 13cm×10cm であり、分解能 100DPI (dot per inch)、横 512 ドット、縦 400 ドットに設定した。また 1 画素 (dot) につき 8bit、すなわち 256 階調のグレイレベルである。

デジタル画像の処理を行なう場合、像の二値化処理、輪郭線抽出が解析の精度に大きな影響を及ぼす。

まず二値化処理として、輪郭線の連続性、忠実な再現性という点から、次に示す手用的方法を用いた。すなわち、操作者が背景との差を捕えるため全体の階調ヒストグラムを参照して、白黒 (二値) を判断するための閾値を決定する。

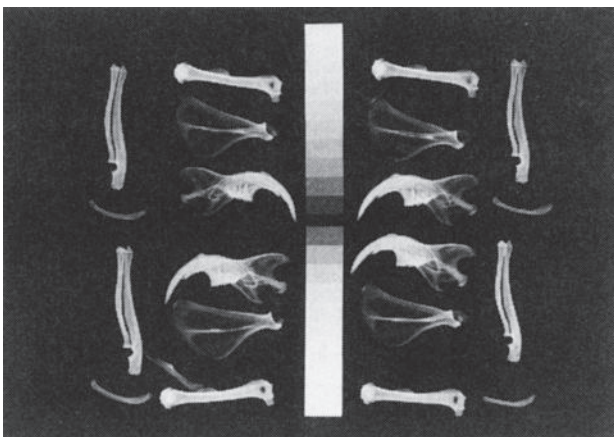


図 3-4-1 ラットの骨の軟 X 線写真

その後は孤立した点群の除去、二値化処理などを自動的に処理する方法である。

次のステップとして、古典的な輪郭線追跡法によって輪郭線抽出を行なった。その手順を図 3-4-2 に示す。

##### (2) 画像計測システム

本小論では新規に画像処理プログラムを開発した。

簡単に各機能を次のようにメニュー化した。

『面積』、『長さ』、『骨濃度範囲』、『骨ヒスト』、『断面ヒスト』、『アルミ』、『輪郭線』、『濃淡画像』

以上 8 つの機能を備える。

### 3-4-3. 結果

#### 3-4-3-1. almi-step による階調度のキャリブレーション

骨透過基準物質として aluminium step wedge (以後 almi-step) を撮影した。これは almi-step の階調度を求め、骨の階調度と比較することで骨量のキャリブレーションを行なうためである。撮影時の管電圧と照射時間をパラメータとして種々の計測を行なった。

その結果、厚さと階調度の関係は線形にはなりえず、最低厚と最高厚の近傍で若干緩やかな傾きを示す S 字状の曲線となった。

#### 3-4-3-2. ラット各部位の骨の計測

軟 X 線撮影したラット各部位の骨 (図 3-4-1) について、本小論で開発した処理プログラムで解析・計測した。撮影時の条件は管電圧 35kV、照射時間 180sec とした。これらは階調度を適切に表示して最適な画像を得るために、事前に調査した条件である。

骨の各部位名称をその形状により説明する。最小で細い骨は鎖骨 (Clavicula)、横長は上腕骨 (Humeru)、縦長は前腕の骨 (Ulna & Radius)、扇形は肩胛骨 (Scapula)、一端が先鋭な骨は下顎骨 (Mandibula) である。

画像の計測結果を表 3-4-1 に示す。総骨量 index として、

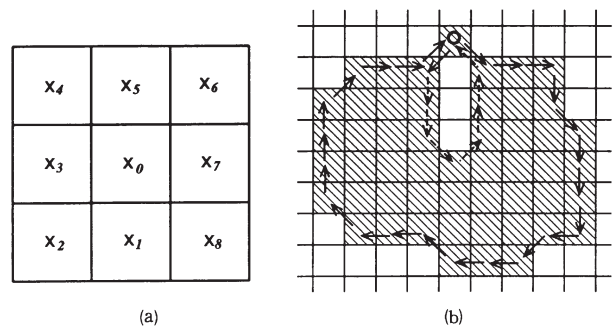


図 3-4-2 輪郭線抽出の手順



表 3-4-1 骨各部の軟 X 線画像の計測結果

	Ulna & Radius	Humeru	Scapula	Mandibula	Clavicula
LCa-S	78710	101641	45871	164880	6709
LCa-E	83491	113453	47248	141524	8427
HCa-S	95107	125288	60140	189259	12147
HCa-E	101810	159674	61455	193493	8422

(a) 骨密度の index

	Ulna & Radius	Humeru	Scapula	Mandibula	Clavicula
LCa-S	44.951	64.452	14.754	53.307	20.645
LCa-E	45.648	69.903	15.291	48.869	18.482
HCa-S	56.143	75.113	18.505	61.150	23.591
HCa-E	52.183	72.153	17.559	61.348	26.235

(b) 骨量の index

輪郭線で囲まれた画素の諧調度の総和とした。一方骨密度 index は総骨量 index を面積（輪郭線で囲まれた画素総数）で除した値である。これは骨密度の平均値に相当する。

#### 3-4-4. 考察

almi-step を用いて骨量をキャリブレーションする。これは正確な骨量などを定量化するために必須の計測である。濃淡レベルにばらつきが生じた場合、あるいは同一の撮影像でない場合など、計測値を正規化するために基準尺度として使われる。

3-4-3-1 で almi-step 厚 - 諧調度の関係を求めた。一般的に緩やかな S 字曲線となったが、これは光学的な感光材料の特性と非常に良く類似する。

3-4-3-2 では飼育環境の異なる四群のラットについて計測を行なった（表 3-4-1 参照）。まず、高 Ca 食群と低 Ca 食群間での総骨量 index を比較すると、鎖骨（Clavicula）を除いた各骨ともに高 Ca 食群が 20 ~ 30% 程度高い値を示した。

また、同様に両群間の骨密度 index の比較でも高 Ca 食群の方が 10 ~ 20% 程度高かった。一方運動群（E）と非運動群（S）での比較では、両 index ともに僅少の差しかなかった。この結果と対比させるために、同一ネズミの実測した大腿骨の BMC (= bone mineral content) および骨密度の値を求めた。BMC は総骨量に対応するが、Ca 食の違いによる差異は 20 ~ 30% 程度であり、本法で得た値と良く類似していた。一方骨密度では、比率は小さくなるものの高 Ca 食群の方が同様に高い傾向を示した。食餌の Ca 含量によって骨の発育に差が生じたと考えられる。

本小論では、画像解析の結果と生体計測の結果が非常に良く類似していた。すなわち Ca 摂取量と骨の発育（骨量の多少）が強く関連することを示唆できた。今後、健常成人

における Ca 摂取の最低量や適正量を把握するための基礎的研究へと展開していきたい。

なおこの研究は、本学運動科学准教授・岡野五郎先生と共同で行なった。

#### 4. おわりに

眠くなるような話題に最後までお付き合いいただきまして、誠にありがとうございました。

この“あゆみ”をまとめるに当たって、これまでの研究や大学の業務、授業などを抜粋し、情報整理してみると、その時代の環境や情景が浮かんできて、懐かしい思いがしました。そして、簡単な自分史をまとめることができました。山下先生に対して『殿、左様な結構な務めをお与えくださり、心底感服いたすと共に、深謝申し上げる次第でござりまする』と反省しつつも感謝しております。

繰り返しになるかもしれませんが、私なりに教育や研究に全力でやってきたことに結構満足しています。本学への奉職もわずかしが残っていませんが、悔いのないような大学教員生活を送りたいと思っております。

なお、ここに掲載した研究に関して興味のある方がおりましたら、この記述よりも詳細な別刷りがありますので、筆者までご連絡下さい。

別刷請求先： 小島 満

〒 060-8556 札幌市中央区南 1 条西 17 丁目

札幌医科大学 医療人育成センター教養教育研究部門 情報科学教室

E-mail : kojima@sapmed.ac.jp