

令和元年6月11日現在

機関番号：53203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16412

研究課題名（和文）in-vivo血管血流速度計測による熱傷深度及び移植皮膚生着度診断技術の臨床応用

研究課題名（英文）Clinical application of diagnostic technology for blood flow related diseases by using in-vivo blood flow velocimetry method

研究代表者

秋口 俊輔 (Akiguchi, Shunsuke)

富山高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：50462130

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本申請課題は完全非侵襲での生体内計測が可能なレーザードップラー流速分布測定装置を開発し、血管血流と関連がある症状の観察への応用を目指したものである。具体的な達成目標として、高速処理によるリアルタイムイメージング化と計測が難しい低血流速となる末梢部血管での血管走行判断を設定し取り組んだ。高速化については、FFTにより流速算出を行う際に必要となるデータ点数を所定する時間内で1ステップ前に取得したデータの処理を行うことが可能となった。二つ目については従来手法で使用していたドップラ一周波数だけでなく、散乱光強度にも着目した手法を開発することで解決を図った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血流状況を非侵襲でリアルタイムに精度良く観察することは従来困難であったが、本課題の技術を応用することで患者の負担を軽減しながら達成できる可能性がある。また、当初予定していたものに加え、例えば末梢部血管での異常が検出されることがある糖尿病患者に対する診断装置としての利用といった応用も可能となり、本装置の適用範囲が広がった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this subject is to develop a laser Doppler velocimetry device capable of completely non-invasive in vivo measurement, and to apply it to the observation of blood flow related diseases. We set as targets that high-speed processing for real-time imaging and vascular distribution judgment in peripheral blood vessels. For the first target, we confirmed that it was possible to complete the process within the target time. The target time is the time it takes to acquire the number of data required to perform the FFT. For the second target, we confirmed that it could not be achieved by the previous method using the Doppler frequency. Therefore, we solved the problem by developing a method that also focused on the scattered light.

研究分野：複合領域

キーワード：血流速度 in-vivo計測 イメージング LDV

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血液には身体の状態を示す情報が多く含まれており、採血を行いその成分を解析することで健康状態の指標を示す。このように身体から血液を取り出すことで動きを止めて観察する手法が古くから行われてきたが、近年では血液を身体から取り出さず、身体内での動きそのものを観測する手法について多くの研究が行われている。身体内の血流情報（血流速度、血流量、血管分布など）も血液成分と同様に病気の診断において重要な情報となる。このような身体内の血流に関する研究におけるキーワードとして、「非侵襲計測」と「血流計測」がある。1つ目の非侵襲計測に関して、特に医療分野では不可視領域となると基本的には切開する必要があるため、侵襲的方法はすなわち患者への負担増に直結する。そのため、不可視領域の非侵襲計測に関する要望は多い。身体内の不可視領域の計測には、現在CTやMRIなどが利用されているが、リアルタイムで血流情報（血流速度、血流量、血管分布など）の動的な観察を行うことは難しく、また場合によっては造影剤の投与など侵襲的な計測となることがある。そのため、非侵襲で尚且つ、出来るだけ多くの情報を得られる技術の開発が進められている。

血流計測に関して、従来から用いられている血液検査による情報は、身体全体のおおよその状態や特定の臓器の状態の指標として有用であるが、血液には成分の他にどこにどのようどのような状態で流れているかといった血流の情報も存在する。血液成分情報を静的な情報とするならば血流情報は動的な情報となり、血液検査とは異なる情報を得ることができると考えられるため、広く研究が行われている。このような背景から、我々は非侵襲で血流計測が可能な装置（micro Multi Laser Doppler Velocimetry : MLDV）に関して研究を行っている。

2. 研究の目的

本テーマでは身体内の血流計測について、いかにして患者の負担を軽減できるかということを目指した。具体的には非侵襲で高速に計測することで患者の身体的負担を、計測可能な症状を拡大し有用な情報を提示することで精神的負担をそれぞれ少なくすることを目指した。

3. 研究の方法

第一に、患者の負担軽減及び実際の現場での利便性向上を視野に入れた計測・解析の高速化を、さらに処理高速化に伴い解析結果のリアルタイムイメージングにも取り組んだ。リアルタイムイメージングを実現するためには、計測、解析共にリアルタイム処理に耐えるシステムを構築する必要がある。従来システムでは計測と解析が別システムであったため、リアルタイム処理には適していなかった。そこで、図1に示すように計測しながら解析を行うことができるシステムを構築した。具体的には従来では解析用・計測用の二台のPCを利用し、データレコーダからデータ転送を行うことで処理を行っていたが、計測・解析を一台のPCで行うソフトウェアを開発し、データレコーダに代わりPC用のADボードによる光信号計測を導入することで、計測と解析を同時に行うものである。また、リアルタイム性を意識したパイプライン処理を含んだGPGPUソフトウェアを開発し、解析処理を行うことで複数計測点のデータであってもリアルタイムでの処理が可能なシステムを構築した。

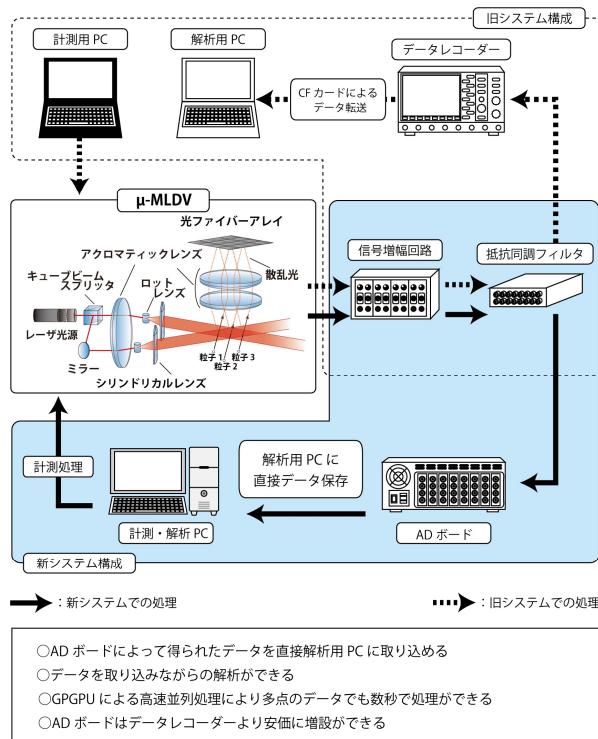


図1. 処理高速化のためのシステム構築

第二に、末梢血管計測の可能性について検討した。我々は MLDV を用いてこれまでに皮膚癌や乳癌の計測を行っている。本テーマでは本装置を用いて癌以外の症状の計測が可能かどうかについて検討を行った。検討の結果、癌以外の熱傷、皮膚移植、糖尿病などへ本装置の応用範囲を広げるためには、微細血管や末梢血管の計測が有効であることが分かった。しかし、このような部位では血流速が低くこれまでのような血流速だけの血管走行の判断は困難になる。そこで本報告では従来手法で用いていた血流速情報の元となるドップラー周波数だけでなく、その散乱光強度にも着目することで血管異常検出が可能かどうか実験を行い、本装置の応用可能性について検証した。

#### 4. 研究成果

計測・解析の高速化について、計測点の増加に伴う処理時間の変化について検討した。計測点と処理時間の関係を図2に示す。計測点数の増加に伴って計測時間は指数関数的に増加することが確認された。しかし、計測点数512点であっても処理時間は $10^{-3}$ sのオーダーであることから患者の負担軽減の目線では非常に短時間で処理が実行できる。

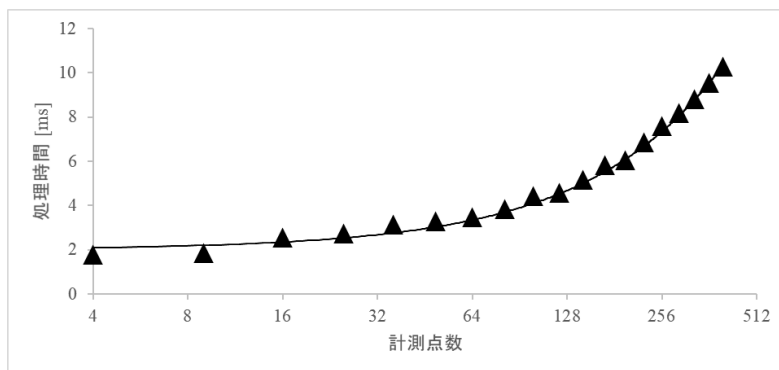


図2. 計測点数と処理時間の関係

サンプリングレートが1MS/s、測定データ数4096ポイントにおいて、A/Dボードによるサンプリング時間が約4msであるため、この時間内に処理を完了することでリアルタイム性が確保できると考えられる。現状では同時計測点数を $8 \times 8$ の64ch程度を想定している。この結果より64ch程度であればリアルタイム性を維持したままで並列処理可能であることが分かった。

以上の計測系を構築して、5mm×6mm平面、奥行き方向1mmのマウス耳末梢部血流計測を行った。計測点インターバルは0.125mmである。全計測点における血流計測結果を3次元マッピングで表現することで血管走行が確認された(図3)。これにより、マウス耳の血流計測が可能であることを示す有意義な結果を得ることができた。

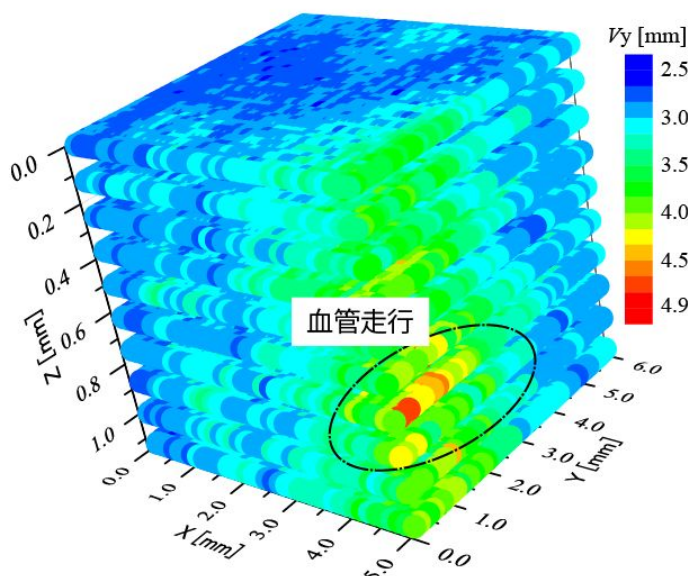


図3. 全計測点における血流計測結果の3次元マッピング

最後に、末梢血管計測については、散乱光強度に着目することで人工的に閉塞させた末梢血管の計測が可能かどうかについて実験を行った。血液に含まれるヘモグロビンは本装置で使用している808nmのレーザー光を吸収するため、散乱光強度は血管位置で低下することが考えられる(図4)。この原理を利用し閉塞した血管位置の観測を行う。

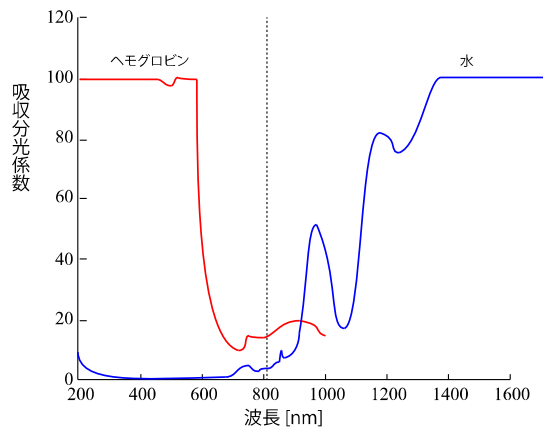


図4. ヘモグロビンと水の吸収係数

末梢部としてマウス耳を選び、血管をローズベンガルとグリーンレーザーを用いて人工的に閉塞させた。閉塞後、再度計測を行った結果、血管の閉塞が血流速の低下を招いたことにより、血管走行が確認できなくなった。この閉塞部の散乱光強度を観察した結果、散乱光強度の低下が起きていることが分かった。このことにより、血流速情報と散乱光強度分布を比較することで血管位置の特定と血流速の解析の両方が可能となった。つまり、これまでのようなドップラ一周波数だけでなく、散乱光強度にも着目することで本装置は閉塞した血管の位置とその血流速の変化の両方を同時に観測できる計測システムとなることが示された。これにより、微細血管や末梢血管の計測が可能な本装置の、熱傷、皮膚移植、糖尿病などにおける末梢部異常検出への応用が期待できる。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計3件)

T. Kyoden, S. Akiguchi, T. Tajiri, T. Andoh, T. Hachiga, Three-dimensional imaging of absolute blood flow velocity and blood vessel position under low blood flow velocity based on Doppler signal information included in scattered light from red blood cells, Journal of Applied Physics, 査読有、122、2017、194701-1~8、DOI: 10.1063/1.4994080

T. Kyoden, N. Shoji, S. Akiguchi, H. Ishida, Y. Takada, N. Momose, T. Homae and T. Hachiga, In vivo visualization method by absolute blood flow velocity based on speckle and fringe pattern using two-beam multipoint laser Doppler velocimetry, Journal of Applied Physics, 査読有、120、2016、084701-1~8、DOI: 10.1063/1.4961611

S. Akiguchi, H. Ishida, Y. Takada, T. Teranishi, T. Andoh and T. Hachiga, Examining the relationship between blood flow velocity and movement of erythrocytes in a capillary using laser doppler velocimetry, IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering, 査読有、Vol.11 No.4、2016、451-456、DOI: 10.1002/tee.22262

### 〔学会発表〕(計7件)

Shunsuke Akiguchi, Tomoaki Kyoden, Shoji Naruki, Tomoki Tajiri, Tsugunobu Andoh, Hiroki Ishida, Tadashi Hachiga, Visualization method of blood flowing by laser Doppler velocimetry using speckle and fringe pattern, The 6th International Symposium on Organic and Inorganic Electronic Materials and Related Nanotechnologies (EM-NANO2017)、2017

N. SHOJI, S. AKIGUCHI, T. KYODEN, T. ANDOH, T. HACHIGA and H. KIKURA, REAL-TIME VISUALIZATION SYSTEM OF BLOOD FLOW VELOCITY DISTRIBUTION USING CROSS-SECTIONAL MULTIPOINT LDV, The 11th Pacific Symposium on Flow Visualization and Image Processing, 2017

Shunsuke Akiguchi, Tomoaki Kyoden and Tadashi Hachiga, Measurement of Relationship Between Blood Flow Velocity and Movement of Erythrocytes, International Conference on Engineering and Technology 2016、2016

Naruki SHOJI, Shunsuke AKIGUCHI, Tomoaki KYODEN, Tomotaka HOMAE, Noboru MOMOSE, Hideaki YOSHIOKA and Tadashi HACHIGA, Study on Multipoint Temperature Measurement Using Laser Interferometry, International Conference on Engineering and Technology 2016、2016

Naruki Shoji, Tomoaki Kyoden, Shunsuke Akiguchi, Tomotaka Homae, Noboru Momose, Hideaki Yoshioka, and Tadashi Hachiga, STUDY ON MULTIPPOINT TEMPERATURE MEASUREMENT USING LASER INTERFEROMETRY, Proceedings of the 4th International Forum on Heat Transfer 2016, 2016

莊司成熙, 秋口俊輔, 経田僚昭, 百生 登, 八賀正司、多点同時 LDV による in-vivo 血流イメージングに影響を及ぼす皮膚の存在とその有効性、第 55 回 日本生体医工学会大会、2016

秋口俊輔, 莊司成熙, 経田僚昭, 百生登, 保前友高, 八賀正司、近赤外レーザードップラー流速分布計測装置の皮膚癌診断と治療への応用、第 55 回 日本生体医工学会大会、2016