

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20726

研究課題名（和文）AIを用いた包括的評価による血栓監視センサシステムの開発

研究課題名（英文）Development of a thrombus monitoring system by comprehensive evaluation of information from multiple sensors using artificial intelligence

研究代表者

森田 伸友（MORITA, NOBUTOMO）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・研究員

研究者番号：90807554

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：COVID-19の蔓延以前から、ECMO等の体外血液循環回路における血栓の発生や出血が問題となっている。血栓と出血のない最適な治療条件を知るためには、まず血栓の発生状況をリアルタイムにモニタリングする技術が必要である。本研究では体外循環回路中に多数点在する血栓リスク部を監視可能な血栓センサシステムの実現を目指し、センササイズ3x4x0.9mm³、最小血栓検出感度0.2ccを実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

以前から血栓モニタリングの基礎研究はなされているが、大型機器が必要という制約のため臨床に有効な手段とはなり得ない。新たな超小型の血栓モニタリングセンサを実現できれば、医療現場での血栓モニタリング、それによる治療成績の向上が見込まれる。体外血液循環は年間数千症例である。年間数百万台が出荷されるスマホ等が主用途である半導体やマイクロマシンの分野では非常にニッチな用途とされ、これらの技術は十分に医療に生かされていない。本研究によってAI導入による新規医療診断システムの開発方法を確立することで、医療現場のDXを加速することが可能となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Even before the spread of COVID-19, thrombus development and bleeding in extracorporeal blood circuits such as ECMO have been a problem. In order to know the optimal treatment conditions free from thrombus and bleeding, we first need a technique to monitor thrombus occurrence in real time. In this study, we aimed to realize a thrombus sensor system that can monitor many thrombus risk areas in extracorporeal circuits, and achieved a sensor size of 3x4x0.9mm³ with a minimum thrombus detection sensitivity of 0.2cc.

研究分野：センサ工学

キーワード：ECMO 血栓 光センサ MEMS 異常診断

1. 研究開始当初の背景

人工心肺や透析等の体外血液循環回路では体内と比べ血栓が形成されやすく、血栓症のリスクが生じる。抗血栓性の高い材料や設計法の研究開発が目覚ましく進んでいる今日でも人の循環器系ほどの抗血栓性は実現できておらず、ヘパリン等の投与による抗凝固が必要であるが、過剰な抗凝固は脳出血といった重篤な症状を引き起こすために厳格な抗凝固管理が求められる。現状では定期的に採血し、血液の活性化凝固時間 (ACT) を抗凝固管理の指標としているが、血栓形成リスクは血液の流動状態や血液接触部の表面状態にも依存するために十分な指標とは言い切れない。Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)の報告によれば、血栓や出血といった抗凝固関連が合併症の3割近くを占めており(ELSO registry, 2009)、現状の採血による間接的な制御指標での抗凝固管理には限界がきていると考えられる。このような中、ハイパースペクトルカメラや OCT といった光学機器によって直接的に血栓形成を監視できる技術が報告されてきた (Sakota et al., Artificial organs, 2014) (Matsushashi et al., PLoS One, 2017)。しかしながら、血栓の直接監視による抗凝固管理では血栓が生じうる全ての場所 (図1中 で表示)を同時に監視する必要があり、ハイパースペクトルカメラなどの大型の光学機器を要する既存の手段では、設置スペースの問題から血液回路全体の血栓監視を行うことは不可能である。さらに言えば、既存手法では血栓監視困難な箇所も存在する。例えば血液ポンプの片面はポンプドライバによって覆われるために、ポンプ-ポンプドライバ間の1mm以下のわずかな隙間に埋め込めるようなセンサでない限り観測ができない。そこで本研究では従来のハイパースペクトルカメラによる方法の変わりとして、血栓検出に特化した超小型の光センサを開発し、各センサ信号に機械学習を適用することでAIによる血栓モニタリングを試みた(図2)。

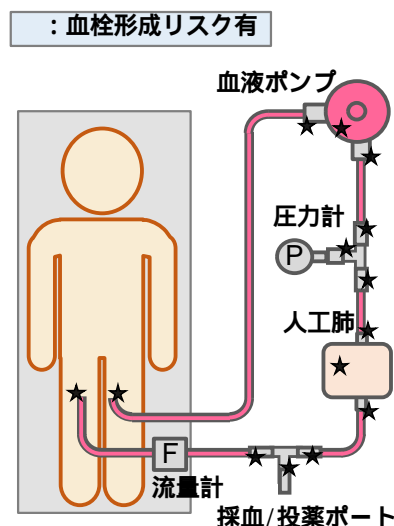


図1 血栓形成リスク部

これまでの血栓モニタリング
ハイパースペクトルカメラ等の大型計測機器

- 高い光検出性能
- × 複数力所の同時計測が困難
- × 狭小部の計測が不可能

提案手法

超小型-光センサ群
血栓形成リスク部(図1★)に設置 × AI

超小型-光センサ

- ✓ 超小型光センサ群で血液循環回路全体を監視
- ✓ AIによるシステムの包括的評価

図2 本研究の構想: 上)これまでの血栓モニタリング 下)本研究の提案手法

2. 研究の目的

本研究のフィジビリティスタディとして、 $5.5 \times 5.5 \times 1.5 \text{ mm}^3$ という超小型の血栓モニタリング用光センサを試作し、血栓形成による血液の光学特性変化をとらえることに成功した (森田 伸友, 他, 日本バイオレオロジー学会, 2018.)。しかしながら血液の光学特性は血栓以外にも変動しうるため、血栓による光学特性変動と断定できた際の血栓サイズは 1 cm^3 を超える大きなものであった。臨床応用を可能とするためには、血栓発生の初期段階から血栓を検出できることが求められる。そこで本研究では、血栓の検出限界を大幅に高めるため、センサのさらなる小型化と光学的検出感度の向上、血栓判定閾値を決定するための判定アルゴリズムを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 血栓検出用光センサの小型化と高感度化

一般に高感度な光計測を行うことだけを考えれば、複数のレンズや各種光学フィルター等を組み合わせることが有効な手段となるが、本研究のセンサは小型化との両立が非常に重要となる。そのため高い光検出感度の担保を考慮しつつ、限られた空間に必要最小限の部品点数、部品サイズとするデザインを考案し試作を行った。

(2) in-vitro 血栓試験による検出感度評価
 開発したセンサの血栓検出感度を評価するため、in-vitro 試験系による血栓検出試験を行った(図3)。2つのセンサは血液ポンプのケーシング及びチューブ外壁に貼り付けられた。本試験ではクエン酸ナトリウムで抗凝固されたブタ血液を使用し、血液の循環中に塩化カルシウムで徐々に抗凝固を下げることで血液ポンプ内に血栓を形成した。

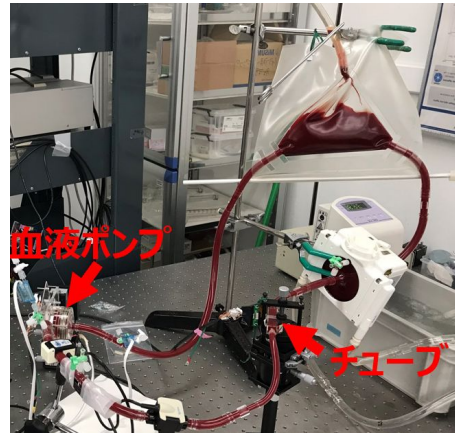


図3 in-vitro 血栓試験評価系

(3)機械学習による血栓判定アルゴリズムの構築

In-vitro 血栓試験で得られたセンサ信号検出に対して機械学習を適用し、血栓判定アルゴリズムの構築を試みた。高い凝固能が維持されている試験開始直後から30分間のセンサ信号を血栓のない状態の学習データとして使用し、オートエンコーダによる異常診断を行った。

4. 研究成果

(1) 血栓検出用光センサの小型化と高感度化

本研究以前に開発したプロトタイプにおいてモンテカルロシミュレーションによる光解析を行った。解析結果の模式図を図4に示す。その結果、血栓部以外を經由する迷光(図4中点線)が感度を低下させる主要因であることが明らかになった。そこで図4b)に示すように迷光を遮光するための微細部品をSiウェハのDeep reactive ion etching (Deep-RIE)により作成し、センサ上に実装した。さらにセンサチップの配線及び光学素子のレイアウト最適化を行うことで、センサ部サイズ $3 \times 4 \times 0.9 \text{ mm}^3$ (プロトタイプ比1/3以下)というさらなる小型化を達成した(図5)。

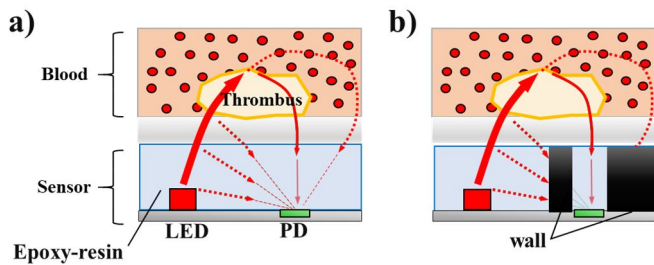


図4 a) 光センサと血液/血栓中の光伝搬解析.点線は感度低下の原因となる迷光を示す. b) 遮光壁部品の搭載による迷光低減効果

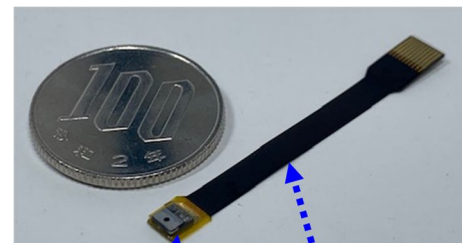


図5 超小型・血栓検出用光センサ

(2) in-vitro 血栓試験による検出感度評価

新たに開発された光センサで in-vitro 血栓試験を実施した。血液の光学特性は血栓形成だけでなく、酸素飽和度やヘマトクリットの変化でも大きく変化する。そこで2か所の測定結果の差分をとることで血栓による光学特性変化を抽出する、局所差分法を考案した。本解析手法の適用と前述のセンサデザインの最適化により、0.2cc(プロトタイプから5倍の高感度化)の血栓検出が達成された。

(3)機械学習による血栓判定アルゴリズムの構築

血栓が生じていないと考えられる血栓試験前半のセンサ信号を学習データとして、オートエンコーダによる異常診断手法を適用した血栓検出を試みた。試験前半部と、局所差分法で変化が見られた後半部でオートエンコーダ出力の変化は見られたものの、どの時点で血栓が発生したかという血栓形成判定の閾値を設定するには至らなかった。この要因として、各実験毎に学習と診断を行う現在の方法では学習量が不十分であること、実際の血栓発生状況は実験終了時のみしか得られないため教師データも少量となってしまうことが挙げられる。今後はより多くのセンサを設置してデータ数を増やし、n数を重ねて教師データを増やすこと、転移学習を適用してオートエンコーダの信頼性を向上させるといったことを試みる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 N. Morita, D. Sakota, A Oota-Ishigaki, R. Kosaka, O. Maruyama, M. Nishida, K. Kondo, T. Takeshita, W. Iwasaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Real-time, non-invasive thrombus detection in an extracorporeal circuit using micro-optical thrombus sensors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0391398820978656	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 森田伸友, 岩崎渉
2. 発表標題 試作性と量産性を考慮した血栓検出用小型光センサの設計
3. 学会等名 第35回エレクトロニクス実装学会春季講演大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森田 伸友、迫田 大輔、小阪 亮、太田 晶子、西田 正浩、丸山 修、岩崎 渉
2. 発表標題 小型光センサによる体外循環回路内血栓の非侵襲、リアルタイムモニタリングにおけるリファレンスの効果
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobutomo Morita, Wataru Iwasaki
2. 発表標題 CMOS-Based Micro Optical Sensor Integrated with Light Source for Thrombus Detection
3. 学会等名 International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS & Applications (Bio4Apps 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田 伸友, 迫田 大輔, 小阪 亮, 太田 晶子, 西田 正浩, 丸山 修, 岩崎 渉
2. 発表標題 小型・光学式血栓センサを用いた局所的な光学特性比較による血栓検出法の検討
3. 学会等名 第48回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobutomo Morita, Daisuke Sakota, Ryo Kosaka, Osamu Maruyama, Masahiro Nishida, and Wataru Iwasaki
2. 発表標題 Development of micro optical sensor for thrombus monitoring in ECMO
3. 学会等名 2022 Asia-Pacific Workshop on Fundamentals and Applications of Advanced Semiconductor Devices (AWAD 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森田 伸友, 迫田 大輔, 小阪 亮, 太田 晶子, 西田 正浩, 丸山 修, 岩崎 渉
2. 発表標題 小型光センサによる体外循環回路内血栓の非侵襲的リアルタイムモニタリングにおけるリファレンスの効果
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobutomo Morita, Wataru Iwasaki
2. 発表標題 CMOS-Based Micro Optical Sensor Integrated with Light Source for Thrombus Detection
3. 学会等名 International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS & Applications (Bio4Apps 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田 伸友, 迫田 大輔, 小阪 亮, 太田 晶子, 西田 正浩, 丸山 修, 岩崎 涉
2. 発表標題 小型・光学式血栓センサを用いた局所的光学特性比較による血栓検出法の検討
3. 学会等名 第48回人工心臓と補助循環懇話会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

製造技術イノベーション協議会 NEWS第152号 開催報告：第3回生物化学プロセス研究会講演会 https://unit.aist.go.jp/kyushu/amic/news/news.html
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------