

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：20106

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K04507

研究課題名（和文）緊急災害時に対応できるユビキタスな血栓症診断システムの開発

研究課題名（英文）Development of an ubiquitous diagnostic system of thrombosis available at the time of emergency disaster

研究代表者

横井 直倫（YOKOI, NAOMICHI）

公立千歳科学技術大学・理工学部・准教授

研究者番号：60353223

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、レーザー光照射下の生体から観測される光散乱パターンの画像検出に基づき、血液中の血栓の検出ならびに血流速度、ストレス状態、血液粘度、血液濃度変化といった血行動態に由来する多様な情報を独自に開発した単一のセンサユニットで同時に取得できる、低価格でなおかつ簡便に利用できる血栓症診断システムを構築した。さらに、緊急災害時においても全国の血栓症治療に携わる医療機関で迅速にデータの分析と共有を可能とし、なおかつ血栓症の診断技術の向上を図ることを目的として、Wi-Fi環境をベースとした本システムのユビキタス化を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は従来からの研究代表者の研究成果に基づくものであり、独自に開発したセンサユニットにより血液中の血栓を高感度に検出でき、しかも血栓の形成に深く関連する血行動態を同時に分析できる点で創造的である。さらに、本研究で開発する血栓症診断システムは、画像処理に基づく血栓検出技術と血行動態分析技術の融合の結果として得られたものであり、低価格でなおかつ簡便に利用可能なものである。従って、本研究で開発したシステムは血栓症の検査・治療段階における医療費増大の抑制と患者の負担軽減を同時に実現できるものと考えられることから、今後の血栓症診断技術の発展に多に貢献するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：In the present study, I have developed a low-cost and easy-to-use diagnostic system of thrombosis for detecting thrombus suspended in blood and analyzing blood flow velocity, stress condition, blood viscosity, and blood concentration change simultaneously by using laser light scattering patterns detected by a single sensor unit. Additionally, I have made the developed diagnostic system ubiquitous one based on Wi-Fi environment for realizing prompt analysis and sharing of data among medical institutions all over the country and improving the diagnostic technique of thrombosis.

研究分野：光計測

キーワード：計測工学 血流評価 血栓症診断 フラクタル 画像処理

1. 研究開始当初の背景

先進国では血栓に起因する冠動脈閉塞や脳循環障害等の血栓症が死因の上位に位置しており、その制圧は世界的な喫緊の課題である。さらに、自然災害が多発する我国では、災害避難時の深部静脈血栓症いわゆるエコノミークラス症候群や肺塞栓症の予防が喚起されてきた。しかしながら、血栓症はその検査と治療に高額な費用を要するため、我国では近年の医療費増大の一因となってきた。従って、初期診断の簡易化と医師が最適な治療法を選択できる情報の提供により、患者の負担軽減と治療費用の抑制を図れる医療システムの開発が望まれてきた。

本研究代表者は従来からの研究成果を踏まえ、血液からのレーザー散乱光が形成する斑点状の干渉縞である「スペckルパターン」の空間的および時間的な変化を画像処理に基づき定量化することにより、血液中の血栓の検出と血行動態の分析を同時に実施でき、これにより低価格でなおかつ簡便に利用できるユビキタスな血栓症診断システムを構築できるとの着想に到った。さらに、以上の分析結果をデータベース化し全国の関係医療機関で共有することにより、医師が多数の症例を参考に最適な治療法を選択でき、検査・治療段階における患者の負担軽減と医療費増大の抑制に結び付けられると考えたことが、本研究の着手に到った動機である。

2. 研究の目的

本研究においては、「血栓の検出」および「血行動態の分析」を如何に高精度かつ確実に実施でき、さらに「システムのユビキタス化」を如何に効率的に実施できるかが成功の鍵を握る。従って、本研究は上記の3点を主たる目的として遂行された。

血栓の検出については、本申請者が従来から提案してきたスペckルパターンのフラクタル性に基づく血液凝固過程の解析法に基づき、「形成が完了している血栓」のみならず「形成の中途過程にある血栓」も「リアルタイム」にかつ「高感度」に検出できる手法の開発を目指した。

次に、血行動態の分析については、本申請者が開発したスペckルコントラストの逆数値により取得される脈波データおよびスペckルパターンの反射率情報に基づき、血栓症に深く関連すると考えられる「血流速度、ストレス状態、血液粘度、血液濃度変化」を「一度」にかつ「リアルタイム」に定量解析できる手法の開発を目的とした。

さらに、システムのユビキタス化については、以上の検出・解析結果を蓄積保存しデータベース化して共有できるようにすることで、緊急災害時において全国の血栓症治療に携わる医療機関で情報の共有を可能とし、血栓症診断の効率化ならびに技術向上に結び付けることを目標とした。

3. 研究の方法

本研究では、血栓症診断システムを開発するにあたり、研究過程を以下に示す8つの項目に分け、段階的に研究を遂行した。

- [1] レーザーを血液あるいは皮膚血流に照射した際に形成される2波長のスペckルを同時に撮影でき、これに基づき血栓可視化と血行動態分析を行えるセンサユニットの構成。
- [2] スペckルパターンのフラクタル次元に基づく、血栓検出のためのソフトウェアの開発。
- [3] 血流速度、ストレス状態、血液粘度の解析のためのソフトウェアの開発。
- [4] 血液濃度変化の解析のためのソフトウェアの開発。
- [5] タブレット端末を用いたセンサユニットの自動制御化。
- [6] 新設のタブレット端末上に[2]~[4]で開発した3つのソフトウェアを全てインストールし、スペckル画像の解析から血栓の検出、血流速度、血液粘度等の解析に到るまでの一連の計測・データ処理過程を一括して統合管理操作できる、タブレット端末をベースとした血栓症診断システムを構築。
- [7] [6]で構築した血栓症診断システムによる検出・解析結果をネットワーク対応ハードディスクに蓄積保存しデータベース化して共有できる、ユビキタスな血栓症診断システムを確立。
- [8] 血流を対象とした性能試験を実施し、本システムの実用性を実証。

4. 研究成果

ここでは、「3. 研究の方法」において示した8項目に関連する成果を併せて整理し、以下の4項目にまとめ研究成果として報告する。

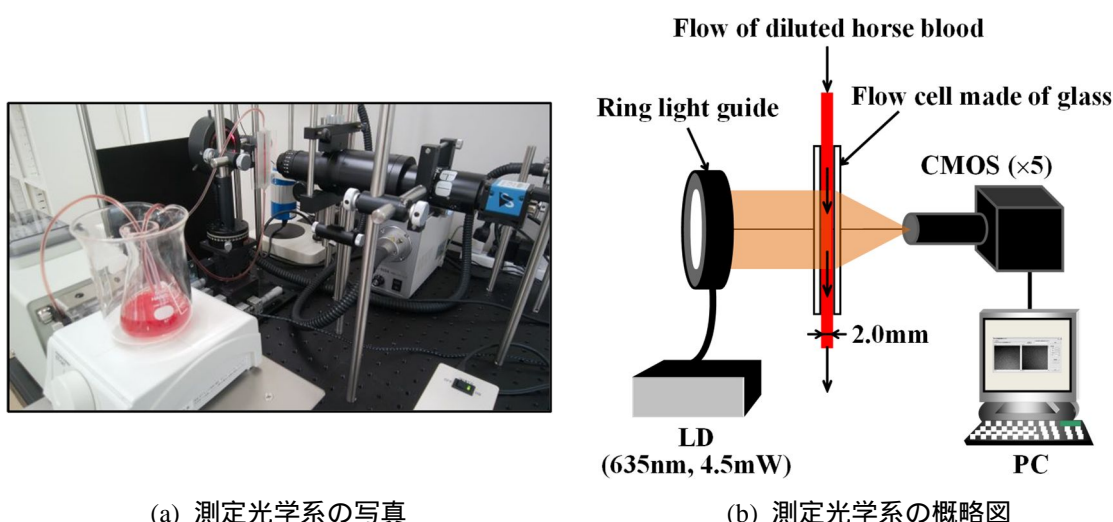
(1) はじめに

国内外における従来からの研究動向として、スペckルパターンを用いた血流可視化法が英国のBriersら、および九工大の藤居らにより提案され、一部は国内外で実用化されている。一方、本申請者は上記の手法を発展させ、近赤外域の2波長のレーザー光を同時に血液あるいは皮膚下血流に照射することにより一度に2波長分のスペckル画像を取得し、これらのフラクタル次元から血液凝固過程、コントラストの逆数値から血流速度、また反射率画像から血液濃度変化を、いずれも撮影機器の時間分解能で解析できる方法を提案してきた。

本研究では上述の方法を融合し、単一のセンサユニットを用いて検出したスペckルパターンから血液中に存在する血栓を高感度に検出でき、しかも血栓の形成に深く関連する血行動態を同時に分析できる、患者に対して低負荷であり低価格な血栓症診断システムの開発を試みた。本報告書においては、特に血栓の検出について、その研究成果を整理して示す。

(2) 測定原理

図 1(a), (b)は、血栓の検出のために使用した測定光学系の写真および概略図である。ローラーポンプによりウマ保存血液を合成樹脂製のチューブを介し平均流速 4.1mm/s でガラス製のフローセルに導入する形態の血流モデルを構成し、これにより疑似血流を生成する。一方、血栓の検出に関しては、波長 635nm で出力 4.5mW である半導体レーザー(LD)をリングライトガイドに導入し直径が 40mm である円形光とした上でフローセル内の疑似血流を一様に照明し、その散乱透過光を結像面に設置したズームレンズを伴う画素数 720×480pixels、ピクセルサイズ 6.9×6.9mm² の CMOS イメージセンサにより、フレームレート 30frames/s、光学倍率 5 倍で画像検出する。この際、疑似血流上における観測領域は 0.71×1.06mm² の矩形領域となる。なお、観測時間は血液の循環開始後 15 分間とし、観測開始から 30 秒毎に 90 フレームずつのスペckルパターンを取得し、これらに基づき血栓の画像解析を行う。今回、ウマ保存血液の 10% 希釈液に対し、抗凝固剤としてクエン酸三ナトリウム溶液(C₆H₅Na₃O₇)を添加する場合、何も添加しない場合、および凝固促進剤として複数の異なる量の塩化カルシウム溶液(CaCl₂)を添加する場合の各々について比較評価を実施し、疑似血流中における血栓検出の可能性を示す。



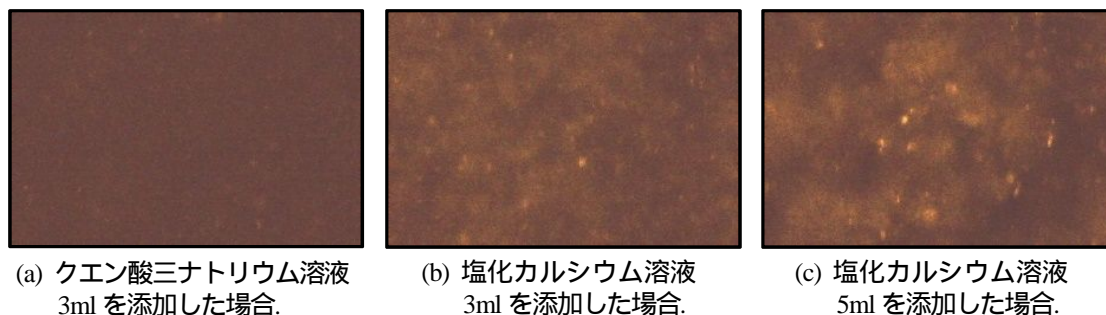
(a) 測定光学系の写真

(b) 測定光学系の概略図

図 1 血栓の検出のために使用した測定光学系の写真および概略図

(3) 測定結果と考察

図2(a)~(c)は各々、ウマ保存血液の10%希釈液に対してクエン酸三ナトリウム溶液3mlを添加した場合、塩化カルシウム溶液3mlを添加した場合、および塩化カルシウム溶液5mlを添加した場合について、いずれも観測開始から15分後にLDの照明下で取得したスペckルパターンの一例である。図(a)においては、画像全体に渡り赤血球によるものと思われる粒状のパターンが見られるものの、血栓に相当するものは見当たらない。これは、抗凝固剤の添加により血液凝固作用の基になるフィブリンの形成が抑制され、血栓の形成が阻害されていることによるものと考えられる。一方、図2(b), (c)においては、血栓に相当すると思われる血液の凝固体が見られる。さらに、図2(b), (c)の比較から、塩化カルシウム溶液の添加量の増加に従い画像のコントラストが向上する傾向にあることがわかる。以上の結果は、凝固促進剤の添加による血栓成長の促進を示している。



(a) クエン酸三ナトリウム溶液 3ml を添加した場合.

(b) 塩化カルシウム溶液 3ml を添加した場合.

(c) 塩化カルシウム溶液 5ml を添加した場合.

図 2 観測開始から 15 分後における血液の各調整条件に対応したスペckルパターンの一例

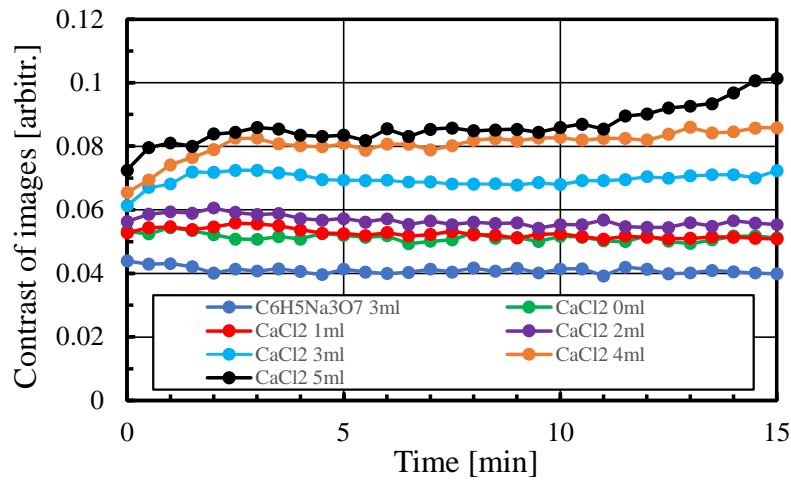
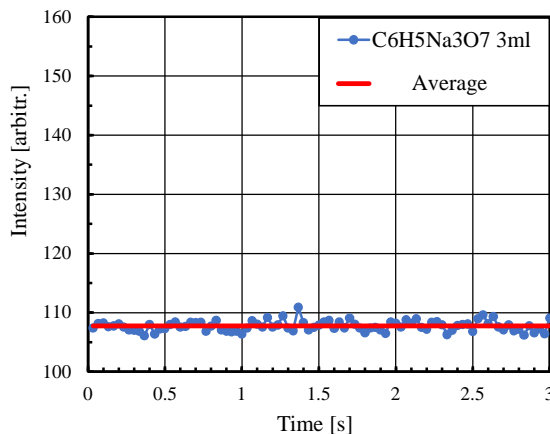
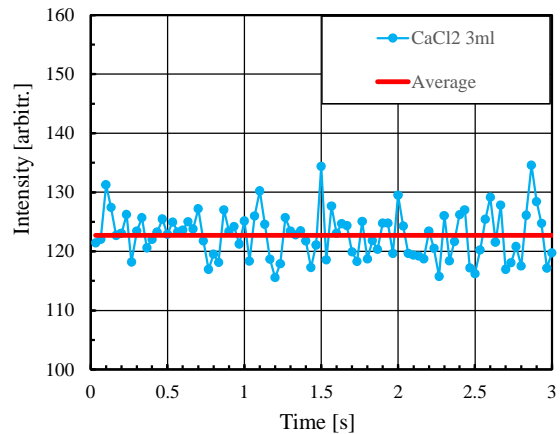


図3 血液の各調整条件に対応した画像コントラストの経時変化特性

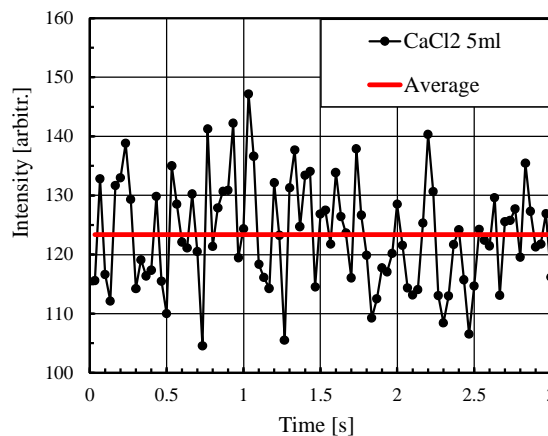
図3は、図2に例示したスペックルパターンから血液の各調整条件に対応した画像コントラストを計算し、経過時間に対してプロットした結果である。図3より、抗凝固剤($C_6H_5Na_3O_7$)を添加した場合については、他の調整条件に比較して画像コントラストが明らかに低下することがわかる。一方、凝固促進剤($CaCl_2$)を添加した場合については、添加量の増加に従い画像コントラストが上昇し続けることがわかる。特に、凝固促進剤の添加量が5mlの場合については、観測開始から10分後以降に、経過時間に対して上昇する傾向も見られる。以上の結果は、画像コントラストの解析により、血栓の検出のみならず、その成長過程も評価できる可能性を示唆している。



(a) クエン酸三ナトリウム溶液 3ml を添加した場合.



(b) 塩化カルシウム溶液 3ml を添加した場合.



(c) 塩化カルシウム溶液 5ml を添加した場合.

図4 血液の各調整条件に対応した画像強度の経時変化特性

図4は、図2に例示したような観測開始から15分後に取得した90フレームのスペckルパターンについて、画像中央部の(50×50)画素の領域における画素強度平均値を、抗凝固剤としてクエン酸三ナトリウム溶液を3ml添加した場合、ならびに凝固促進剤として塩化カルシウム溶液を3mlおよび5ml添加した場合の各々について計算し、3秒間の経過時間に対してプロットした結果である。なお、各グラフ中には、画素強度平均値の3秒間に渡る平均を水平線で示した。

図4より、抗凝固剤を添加した場合の(a)と凝固促進剤を3ml添加した場合の(b)を比較すると、(b)の方が画素強度平均値の時間変動の度合いが大きくなっており、しかも画素強度平均値の3秒間に渡る平均も明らかに上昇していることがわかる。これらは、画像中央部の血栓の通過、ならびに血液中における血栓の形成に伴う光散乱強度の上昇を反映しているものと考えられる。

一方、凝固促進剤を3mlおよび5ml添加した場合の(b)と(c)を比較すると、添加量が多い(c)の方が画素強度平均値の時間変動の度合いが顕著に大きくなる傾向が見られるが、これは血液凝固の促進に伴う血栓の生成数の増加、ならびにその平均的なサイズの拡大の両方に起因するものと考えられる。また、(b)と(c)において水平線で示した画素強度平均値の3秒間に渡る平均を比較すると、凝固促進剤の添加量の変化にも関わらず、平均の値にはほとんど変化が見られない。これは、凝固促進剤の添加量増加に伴い血栓は確かに成長するものの、その一方で血液中の赤血球や血小板などの成分は血栓の形成に寄与することにより逆に減少するため、血液全体としてのトータルの光散乱強度はほぼ一定に保たれたことによるものと考えられる。

なお、図4(a)~(c)に見られる画素強度平均値の時間変動の度合いを定量的に評価するため、さらに画素強度平均値の標準偏差を3秒間に渡る平均で規格化した値として定義され、画素強度平均値の変動の時間的なコントラストに相当する変動係数を計算した。その結果として、変動係数は図4(a)の結果に対して0.012、図4(b)の結果に対して0.036、図4(c)の結果に対して0.073とそれぞれ得られ、抗凝固剤を添加した場合に値が一番低く、続いて凝固促進剤の添加量が増加する順に値が上昇する傾向が見られた。以上の結果は、スペckルパターンにおける強度の時間的な変化もまた空間的な変化と同様に、血栓成長の評価に利用できる可能性があることを示唆するものと考えられる。

(4) おわりに

本報告においては、本研究で開発した血栓症診断システムの有効性を示すべく、レーザー光照明下にあるウマ保存血液の疑似血流から取得されたスペckルパターンの画像解析に基づき、血流中における血栓成長の定量評価の可能性を検討した。まず、スペckルパターンの空間的な変化の利用可能性を示すため、血液の各調整条件に応じたスペckルパターンの画像コントラストを計算して比較した。その結果、抗凝固剤を添加した場合には画像コントラストが低下し、一方で凝固促進剤を添加した場合には添加量の増加に従い画像コントラストが上昇する結果が得られ、画像コントラストが血液中における血栓成長の過程を反映するパラメータであることを確認することができた。さらに、スペckルパターンの時間的な変化の利用可能性を示すため、血液の各調整条件に応じたスペckルパターン中央部の(50×50)画素の領域における画素強度平均値の経時変化も評価した。その結果、画素強度平均値の時間変動の度合いを反映する評価値である変動係数が、抗凝固剤を添加した場合には低下し、一方で凝固促進剤を添加した場合にはその添加量の増加に従い上昇する結果が得られ、変動係数もまた画像コントラストと同様に血栓成長の度合いを反映する評価値であることを確認することができた。以上の一連の結果は、スペckルパターンの強度の空間的な変化のみならず、時間的な変化もまた血栓成長の評価に利用できる可能性があることを示唆している。

以上の通り、本研究では画像処理に基づく血栓検出技術と血行動態分析技術の融合により、単一のセンサユニットを用いて検出したスペckルパターンから血栓の検出および血流速度、ストレス状態、血液粘度、血液濃度変化の解析を一度に行える、低価格でなおかつ簡便に利用できる血栓症診断システムを開発することができた。今後は、本システムによる検証実験をさらに詳細に実施し、臨床応用を実現すべく、実用化へ向けてさらなる改良を行っていきたいと考えている。なお、本研究で開発した血栓症診断システムは、地震や洪水等の自然災害が近年多発している国内において血栓症の検査・治療段階における医療費増大の抑制と患者の負担軽減を同時に実現できる可能性を有するものと考えられることから、我国における将来に渡る血栓症診断技術の発展に大きく貢献するものと期待される。

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 0件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Naomichi Yokoi, Yoshihisa Aizu | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Enhancement in sensitivity of a blood perfusion parameter for frame-rate analysis of bio-speckle image | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Optical Review | 6. 最初と最後の頁 440-448 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10043-021-00678-0 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 松尾悠太, 横井直倫, 岡本卓 |
| 2. 発表標題 光トラッピングによるランダムレーザー媒質の構造制御 |
| 3. 学会等名 2020年度日本光学会年次学術講演会(Optics & Photonics Japan 2020) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横井直倫, GAO DA, 湯浅友典, 船水英希, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 バイオフィルム成長過程の画像解析 - 攪拌の有無に関する比較 - |
| 3. 学会等名 第56回応用物理学会北海道支部 / 第17回日本光学会北海道支部合同学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高達, 横井直倫, 湯浅友典, 船水英希, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 透過および反射光スペckルパターンによるバイオフィルムの計測可能性 |
| 3. 学会等名 第56回応用物理学会北海道支部 / 第17回日本光学会北海道支部合同学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高達, 横井直倫, 湯浅友典, 船水英希, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 バイオフィルム計測を目指した透過及び反射光スペckルパターンの画像解析 |
| 3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横井直倫, 高達, 湯浅友典, 船水英希, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 レーザー光散乱パターンを利用したバイオフィルム形成過程の画像解析 |
| 3. 学会等名 応用物理学会第65回光波センシング技術研究会講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高達, 横井直倫, 湯浅友典, 船水英希, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 水槽内ガラス板に付着するバイオフィルムの投影画像解析 |
| 3. 学会等名 2021年度日本光学会年次学術講演会(Optics & Photonics Japan 2021) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横井直倫, 湯浅友典, 船水英希, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 管内流れによるバイオフィルム形成状態の画像解析 |
| 3. 学会等名 第57回応用物理学会北海道支部 / 第18回日本光学会北海道支部合同学術講演会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naomichi Yokoi, Tomonori Yuasa, Ilpo Niskanen, Jukka Rety, Kenichi Hibino, Hideki Funamizu, Yoshihisa Aizu |
| 2. 発表標題 Image sensing of light scattering patterns for estimating the formation of biofilm inside a glass tube |
| 3. 学会等名 The 11th Advanced Lasers and Photon Sources (ALPS2022) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横井直倫, 湯浅友典, 船水英希, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 レーザー光散乱パターンを利用した管内流れによるバイオフィルム成長過程の解析 |
| 3. 学会等名 応用物理学会第66回光波センシング技術研究会講演会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takashi Kaku, Naomichi Yokoi, Takashi Okamoto |
| 2. 発表標題 Active control of random lasing using the optical trapping technique |
| 3. 学会等名 The 15th Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO-PR 2022) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 加来鷹志, 横井直倫, 岡本卓 |
| 2. 発表標題 光トラッピング技術を用いた微粒子ランダムレーザー媒質の動的制御 |
| 3. 学会等名 2022年度日本光学会年次学術講演会(Optics & Photonics Japan 2022) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横井直倫, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 疑似血流中における血栓の画像検出に関する基礎的検討 |
| 3. 学会等名 第58回応用物理学会北海道支部 / 第19回日本光学会北海道支部合同学術講演会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横井直倫, 相津佳永 |
| 2. 発表標題 レーザー光散乱を用いた疑似血流中における血栓成長の評価 |
| 3. 学会等名 第70回応用物理学会春季学術講演会 |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|