

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03511

研究課題名(和文) 局所血流障害の即時検出を可能にする生体密着フィルム型イメージャーの開発

研究課題名(英文) Development of an ultrathin imager conformal to the body for immediate detection of locally impaired blood flow

研究代表者

関野 正樹 (Sekino, Masaki)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授

研究者番号：20401036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：乳癌の切除を行った後、生活の質を高めるために、組織移植によって乳房を再建する例が増えている。移植された組織には、術後一週間程度にわたり、血栓が生じる場合があり、血流異常を即時に検出するシステムが求められている。本研究では、有機フォトダイオード(OPD)と有機発光ダイオード(OLED)を用いたフィルム型のイメージャーを開発し、移植された組織の皮膚に貼り付け、血流状態をマッピングする。カメラ等の従来技術では、数時間間隔の観察となり、障害の発見が遅れることがあった。本デバイスは常時観察が可能であり、マッピングにより局所的な血流障害も検出できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フレキシブルデバイスは、柔軟性・低コスト・軽量性といった優れた特徴を有することから注目され、ヘルスケアや医療、スポーツなど、多方面への応用が期待されている。しかし、現在までに製品化されたアプリケーションは多くない。その点で、本研究での有機イメージャーの医療応用は、フレキシブルデバイスの用途を拡大する先駆的な試みである。近年増加しつつある乳癌治療後の乳房再建におけるリスクを抑えられることが期待でき、開発の意義は大きい。本研究では、提案するイメージャーの応用として、主に組織移植後の血流状態モニタリングに取り組んだが、潜在的な応用先は医療用途に限らず幅広い。

研究成果の概要(英文)：Increasing number of patients undergo tissue transplantation after breast cancer resection for reconstructing the breast for an improved quality of life. Thrombosis may occur in the transplanted tissue for about one week after the surgery, and a system for immediately detecting impaired blood flow is required. In this study, we develop an ultrathin imager using an organic photodiode (OPD) and an organic light emitting diode (OLED), attach it to the transplanted tissue, and monitor the blood flow. Conventional techniques such as cameras enable observations at intervals of several hours, which may delay the finding of impaired blood flow. The device is capable of constant observation and can detect changes in local blood flow.

研究分野：生体医工学

キーワード：生体計測 フレキシブルデバイス 組織移植 イメージャー

1. 研究開始当初の背景

ウェアラブルデバイスの最近の進歩により、ユーザーのライフスタイルや行動に関するさまざまなデータを蓄積して解析することができるようになった。センサをフレキシブル基板上に多点で実装することによって、センサを体表へ密着させることができる。この技術を利用して、身体から生理学的信号を直接かつ継続的に記録することができる。このような多点センサは、ヘルスケアや医療において大きな可能性を秘めているが、現在のところ臨床へ応用された事例は非常に限られている。

組織移植を受けた患者の術後の血流をモニタリングすることは、フレキシブルなセンサに期待される医療応用のひとつである。組織移植は、身体の欠損を再建して生活の質を向上させることができる効果的な手技であり、現在、乳房や頭頸部の腫瘍を切除した後などに一般的に行われている。しかし、組織移植の術後に、3~5%の頻度で血流障害が発生する問題がある。これを早期に発見し、血流障害を解消することができれば、移植された組織は救済されるが、対応が遅れると移植組織は壊死に陥り、患者の大きな負担と医療資源の損失が生じる。そのため、術後一週間は昼夜を問わず数時間毎に診察することが一般的だが、数時間毎のチェックでは血流障害発生からタイムラグが生じ、血流障害発見の遅れにつながる等の問題があった。また数時間毎の診察は患者にとっても負担があり、判断が難しいケースもある。そのため、図1に示すように、組織移植を行った部位の血流を継続的にモニタリングできるデバイスが求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、組織移植における血流をモニタリングするためのデバイスを試作し、その有効性を示すことである。また、計測されたデータから血流障害を自動判定するアルゴリズムも開発する。これらによって、患者の行動を制限することなく移植組織術後の血流を継続的に観察し、血流障害の即時検出が可能なモニタリングシステムを実現する。

3. 研究の方法

開発したウェアラブル組織血流モニタは、フレキシブルな基板にセンサが実装されているため、曲面にフィットしやすく、装着していることを意識させずに人体の様々な部位に貼り付けることができる。脈波、温度、色の3項目を常時モニタリングし、そのデータを自動解析する事で多角的な観察を可能にする。無線通信を採用し、患者の行動を制限しない。また、医療スタッフの遠隔確認も可能になる。センサの測定結果をもとに、血流障害の危険度を医師へリアルタイムに示すことによって、医師の診断を補助し、より早期の対応を可能にする。

システムの構成を図2に示す。デバイスは、4セットの光学式脈波センサ、カラーセンサ、および温度センサで構成されている。ピンプリックテスト、視診、触診に基づいて、医療スタッフが移植された組織をチェックすることを考慮し、センサは各要素がそれぞれの診断項目を再現するように設計された。センサはバッテリー駆動の送信機に接続され、取得されたデータはタブレットにて記録および分析される。図3に示すように、患者は入院中にデバイスを携帯して院内を移動できる。センサには表面にシリコンをコーティングして防水を実現した。コーティングは繰り返し曲げに対して耐久性を有することを確認した。センサは透明で粘着性のあるフィル

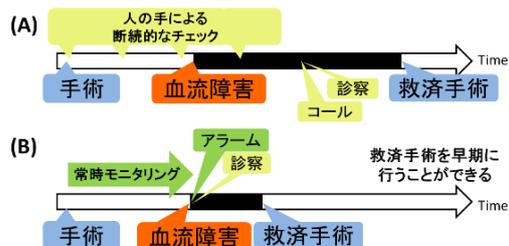


図1: ウェアラブルセンサによって血流障害を即座に発見し、早期に救済処置できれば、救済率が向上する。従来の数時間おきの診察が不要になり、患者・医師双方の負担が軽減される。



図2: ウェアラブルセンサによって血流障害を即座に発見し、早期に救済処置できれば、救済率が向上する。従来の数時間おきの診察が不要になり、患者・医師双方の負担が軽減される。



図3: 乳房再建後の患者ではデバイスを乳房へ貼付して使用する。送信機も併せて携帯する。

ムを使用して身体に固定される。デバイスの柔軟性と携帯性により、患者は不快感なく装着することができる。タブレットには、記録された信号から血流障害を検出するためのアルゴリズムが備わっている。

4. 研究成果

デバイスの有効性について、血流障害の動物モデルを用いて評価した。虚血および鬱血は、遊離皮弁につながる動脈および静脈をそれぞれ結紮することにより作成された。図4に、正常血流、血流障害(虚血)、および再灌流後に得られた脈波信号を示す。信号はフーリエ変換後のピーク値で評価した。血流障害によって脈波の振幅が減少し、センサの有効性が示された。再灌流後には脈波信号が回復した。脈波振幅の変化は、統計的にも有意であった。

また、色センサの評価を行った結果を図5と6に示す。色センサの出力から明度を計算し、これを評価指標とした。動物の皮弁につながる動脈と静脈をそれぞれ結紮することによって、虚血と鬱血を作成した。図5に示すように、虚血が生じた間は明度が上昇し、再灌流後に明度が回復した。また、図6に示すように、鬱血が生じた間は明度が低下し、再灌流後に明度が回復した。これらの結果が示すように、色センサを用いることによって、測定結果から虚血と鬱血を区別できる可能性が示された。

さらに温度センサについても評価を行ったが、動物モデル等で実現できる急性期の虚血や鬱血では、有意な変化が得られなかった。ただし温度変化は血流障害が発生してからある程度の時間が経過して現れることから、今後の臨床研究では温度変化が検出される可能性はあり、温度変化の有無によって重症度を評価できる可能性もある。

測定対象部位になるべく均一性を持たせて複数例の測定を実施できるように、健常者を対象として、RepeatabilityとStabilityを評価した。5名の被験者において、脈波、色、温度信号の正常血流判断のRepeatabilityはすべて100%であり、脈波信号の異常血流判断のRepeatabilityは100%であった。正常な血流を有する健常者5人について5日から一週間測定を行った場合に、脈波、色、温度信号の正常血流判断のStabilityはそれぞれ70.4%、75.3%、90.3%であった。

続いて、脈波、色、温度それぞれの診断アルゴリズムのフレームを構築した。脈波フレームは、サンプリング、周波数解析、正常異常判定、アラーム発生の4つのプロセスから構成される。サンプリングとは、4分に1回の頻度で1分間連続的に記録した脈波データを複数の短時間サンプルに分割するプロセスであり、データロスの発生度合いによってサンプリング結果が変化する。周波数解析は、すべての短時間サンプルにフーリエ変換をかけて、信号のスペクトル上で最も出現頻度が高い周波数成分を特定し、心拍数と脈波強度を抽出するプロセスである。信号判定は、サンプルの解析結果を統合し、その時点の測定データを「正常」「異常の疑いあり」「アーチファクト」の3つのいずれかに分類するプロセスである。血流アラームは、過去から現時点に至る履歴を総合的に判断し、現在の血流状態を「正常」「異常血流のアラーム」「判定不能のアラーム」の3種類の結果をユーザーへ出力するプロセスである。色と温度フレームは、信号処理と血流アラームの2つのプロセスから構成される。信号処理は、色や温度の現時点のデータと、過去に遡ったデータに対し、単位時間あたりの変化量である傾きを計算し、その傾きを累積した結果を出力として、ある時間帯におけるデータ変化を評価するプロセスである。

フレキシブルなセンサデバイスは、柔軟性・軽量性・無装着感といった優れた特徴を有しており、医療やヘルスケアへ応用する試みが注目され、研究開発が世界的に活性化している。医学的にも、近年増加している組織移植術において、血流診断の新しい方法論を確立する意義がある。本デバイスを、既存のSpO2モニター、NIRS、レーザードップラーなどの機器と比較した場合には、センサが柔軟であり移植組織の形状を問わず貼り付けて使用できる点、患者の離床を妨げず常時計測が可能である点、移植組織全体を多点で面的に計測できる点が特色である。

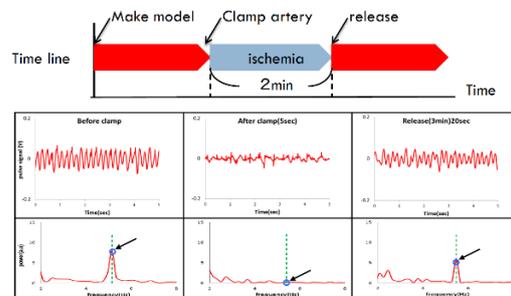


図4: ラットの体表へデバイスを貼付し、動脈を結紮して人工的に虚血を生じさせた場合の信号の変化。虚血時には脈波が消失し、結紮を解除して血流を再開させると再び脈波信号があらわれた。

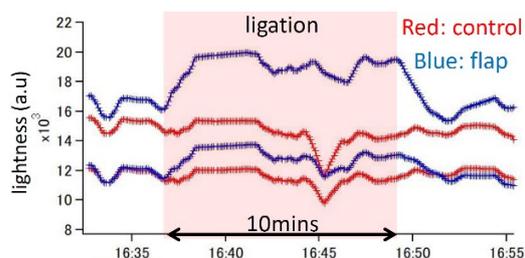


図5: ラット虚血モデルにおいて色センサの信号を取得した結果。虚血が生じた間、明度の上昇がみられた。

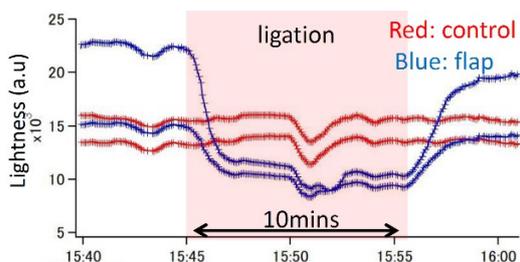


図6: 静脈を結紮して鬱血モデルを作成し、色センサの信号を取得した結果。鬱血が生じた間、明度の低下がみられた。

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 Jian Gu, Yoko Tomioka, Akiko Kaneko, Shintaro Enomoto, Ituro Saito, Mutsumi Okazaki, Takao Someya, Masaki Sekino	4. 巻 22
2. 論文標題 Algorithm for evaluating tissue circulation based on spectral changes in wearable photoplethysmography device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sensing and Bio-Sensing Research	6. 最初と最後の頁 100257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.sbsr.2019.100257	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13件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 大宮誉史, 須永雄貴, 喜田晃一, 顧剣, 富岡容子, 岡崎睦, 関野正樹
2. 発表標題 ウェアラブル温度センサによる組織血流モニタリングに関する研究
3. 学会等名 電気学会全国大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大宮誉史, 須永雄貴, 喜田晃一, 顧剣, 川原拓也, 富岡容子, 岡崎睦, 関野正樹
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスによる血流状態判定のための複合的なアルゴリズム
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jian Gu, Yoko Tomioka, Akiko Kaneko, Itsuro Saito, Yuko Hosaka, Mutsumi Okazaki, Takao Someya, and Masaki Sekino
2. 発表標題 The Evaluation of continuous tissue circulation monitoring algorithm using wearable PPG device
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須永雄貴, 顧剣, 喜田晃一, 廣瀬明, 富岡容子, 関野正樹
2. 発表標題 局所血流を可視化するウェアラブル多点センサーのための生体信号のクラス分けを行うニューラルネットワーク
3. 学会等名 電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki Sekino, Jain Gu, Koichi Kida, Yuki Sunaga, Yoko Tomioka, Mutsumi Okazaki, Itsuro Saito, Takao Someya
2. 発表標題 Flexible sensor array for monitoring physiological signals
3. 学会等名 SICE Life Engineering Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須永雄貴, 顧剣, 喜田晃一, 廣瀬明, 富岡容子, 関野正樹
2. 発表標題 ディープニューラルネットワークを用いたPhotoplethysmogram(PPG)信号に基づく血流状態の判別
3. 学会等名 電気学会マグネティックス/医用・生体工学合同研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧剣, 富岡容子, 斎藤逸郎, 岡崎睦, 染谷隆夫, 関野正樹
2. 発表標題 Auto anomaly detection in continuous tissue circulation monitoring using wearable PPG device
3. 学会等名 電気学会マグネティックス/医用・生体工学合同研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Koichi Kida, Jian Gu, Yuki Sunaga, Itsuro Saito, Yoko Tomioka, Mutsumi Okazaki, Takao Someya, and Masaki Sekino
2. 発表標題	Color measurement on tissue with wearable device aimed for postoperative blood flow monitoring
3. 学会等名	SICE Life Engineering Symposium (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	喜田晃一, 顧剣, 須永雄貴, 斎藤逸郎, 富岡容子, 岡崎睦, 染谷隆夫, 関野正樹
2. 発表標題	色、温度センサを備えたウェアラブル機器による血流障害判定手法の研究
3. 学会等名	電気学会マグネティックス/医用・生体工学合同研究会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	喜田晃一, 富岡容子, 金子明子, 斎藤逸郎, 岡崎睦, 染谷隆夫, 関野正樹
2. 発表標題	脈波、色、温度センサを備えた多点多項目計測可能なウェアラブルデバイスによる血流障害測定に関する研究
3. 学会等名	日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	須永雄貴, 顧剣, 喜田晃一, 関野正樹, 富岡容子
2. 発表標題	局所血流を可視化するウェアラブル多点センサーのための、脈波のクラス分けを行うニューラルネットワーク
3. 学会等名	日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 吉田龍仁, 財津光一郎, 川島伊久衛, 斎藤逸郎, 横田知之, 染谷隆夫, 関野正樹
2. 発表標題 有機イメージャーを用いた静脈計測における分解能の評価
3. 学会等名 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 顧剣, 富岡容子, 金子明子, 斎藤逸郎, 岡崎睦, 染谷隆夫, 関野正樹
2. 発表標題 An algorithm of tissue circulation judgement for wearable PPG device
3. 学会等名 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会
4. 発表年 2018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
研究分担者	横田 知之 (Yokota Tomoyuki) (30723481)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・准教授 (12601)	
研究分担者	富岡 容子(桂木容子) (Tomioka Yoko) (20610372)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

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
---------	---------