

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K18226

研究課題名（和文）ECMO回路内血栓の3次元スペクトルイメージングに向けた光学システムの検討

研究課題名（英文）3D-Spectral Imaging system for thrombus monitoring in ECMO

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） 3,400,000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は問題となっている。その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定量的にモニタリングする技術が必要であるが、現状では目視による監視という定量化困難な検査と、血液の抜き取りによる凝固能の検査という間接的な手法に限られている。本研究では従来のスペクトルイメージングの照明光をスポット化したスポット光スキャンイメージングを提案し、体外循環回路中の血栓を非侵襲な方法で3次元的に定量化するシステムの構築を目指し、実験的なアプローチにより血栓体積とスポット光照射により得られるスペクトル画像情報の関係を調査した。

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、現状として臨床現場に導入された事例はない。その一つの要因として定量化に欠ける点が挙げられる。本研究で血栓を定量的に評価できる技術が実現できれば、医療現場での血栓監視の定量化と労力の低減、それによる治療成績の向上が見込まれる。さらに、近年ではAI技術は急速に社会に広まっているが、そのためにまずは情報を蓄積することが重要である。工業分野と比較して医療分野は各種情報のデータ化が遅れており、多様な症例を様々な院で取り扱うためデータも蓄積されにくい。本研究によって人の感覚に頼る情報の定量化とデータ化を推進させることで、医療現場のDXを加速につながる。

研究成果の概要（英文）：Thrombosis in extracorporeal blood circuits such as ECMO has been a problem even before the spread of COVID-19. In order to determine the optimum treatment conditions without thrombus and bleeding, it is first necessary to have a technique to quantitatively monitor the occurrence of thrombus, but currently this is limited to visual monitoring, which is difficult to quantify, and indirect methods such as testing the coagulation ability by drawing blood. In this study, spotlight scan imaging, which spotlights the illumination of conventional spectral imaging, was proposed to construct a system to quantify thrombus in the extracorporeal circulatory circuit in a three-dimensional manner non-invasively, and the relationship between thrombus volume and spectral image information obtained by spotlight illumination was investigated using an experimental approach. The relationship between thrombus volume and spectral image information obtained by spotlight irradiation was investigated.

研究分野：センサ工学、システム工学、光センシング

キーワード：光計測 イメージング 画像解析 医療診断

1. 研究開始当初の背景

ECMO などの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。定期的に採血した血液の活性化凝固時間 (ACT) を抗凝固管理指標としているが、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。ECMO における合併症の 2 割は抗凝固管理に起因しており (ECMO registry of the ELSO, 2009)、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ある。現状では医療従事者が懐中電灯を片手に血栓の目視検査を行う必要があるが、その検査感度は観察者の経験に委ねられている。さらに言えば血栓が発生した場合の対処も各院の方針による。これは血栓形成に対する定量的な評価が困難であることに起因する。このような中、OCT やハイパースペクトルカメラ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 (Matsushashi et al., PLoS One, 2017) (Sakota et al., Artificial organs, 2014)。これらの技術は血栓部の光学特性が周辺血液と異なることを利用している。しかしながらこれらの技術では実臨床環境での利用は以下の理由で困難が伴う。OCT は μm オーダーの解像度で血栓の断層画像を取得できるが、波長掃引型の光源や光ファイバなどから構成された複雑な光学系を観察部に設置する必要があるため、ごく限られた 1 点しか観察ができない。ハイパースペクトルカメラでは観測エリア全域に白色光を当てて得られる反射光のスペクトルイメージングを行うが、OCT と異なり深さ方向に対するスキューニングができないため血栓層の厚みを定量的に評価することは難しい。

2. 研究の目的

本研究の最終的なゴールは光学条件が不確定な環境下においても血栓の 3 次元スペクトルイメージングを実現することである。その達成に向けて本研究ではスポット光スキャン光学系を提案し、その 3 次元スペクトルイメージングへの有効性を示すことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では提案するスポットスキャン光学系の模式図を図 1 に示す。一般的なハイパースペクトルカメラの撮影では撮影エリア全面に均一な照明光を照射する (図 1a)。この場合、観測エリア全面に照射された観察光は血栓層や血液層で散乱と吸収を繰り返し、これらの光の一部がカメラに入射することで観測エリアからの輝度分布を得る (図 1(a))。この場合光が多様な経路を通るため、得られる輝度分布は観測空間の光学特性 (散乱と吸収) が平均化された情報になってしまう。そこで本課題では観察光をスポット照射することで、伝搬光路の限定を図る (図 1(b))。このような光学系とした場合、スポット照射近傍からは表面付近を伝搬した光が、スポット照射部遠方からは深部を伝搬した光の割合が増大するため、結果的にスポット照射部からの平面方向の輝度分布が深度方向の光学情報をもつこととなる。ここでさらにスポット照射部を少しずつ移動させながら輝度分布を得ることによって (図 1(c))、スペクトルの面情報と深度情報をもつスペクトルデータ群が得られる。このデータ群をもとに逆モンテカルロ解析を行い、3 次元の光学空間を再構成することで、血栓の 3 次元イメージングの達成を狙う。

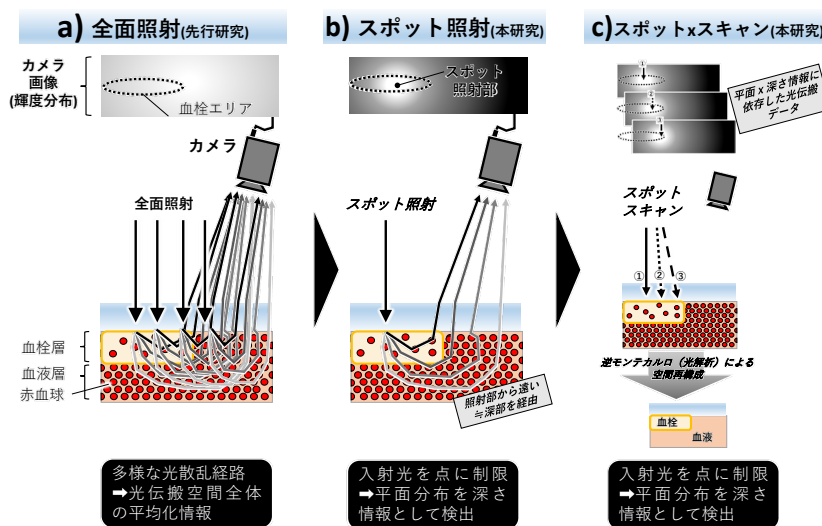


図 1 先行研究と本研究における光照射条件とカメラ取得画像のイメージ

4. 研究成果

図 2 に本研究で構成したスポットスキャン光学系と撮影例を示す。光学定盤上にハイパースペクトルカメラが撮影サンプルに向けて固定されている。また撮影サンプルに対し撮影領域全面に均一な照明光を与える全面照射系 (Uniform light) とレンズにより集光されたスポット光を与えるスポット照射系 (Spot light) の 2 つの照明系を有しており、スポット照射系はサンプル面に対し角度 $\theta = 40^\circ$ 斜方から照射される。これらの照明は独立して ON/OFF を切り替え可能である。なおいずれも光源をハロゲンランプとした白色光である。撮影画像を RGB 表示した例が図 2 (b) である。全血を満たした容器の中は全血で満たされており、血栓サンプルを容器底面に付着させている。

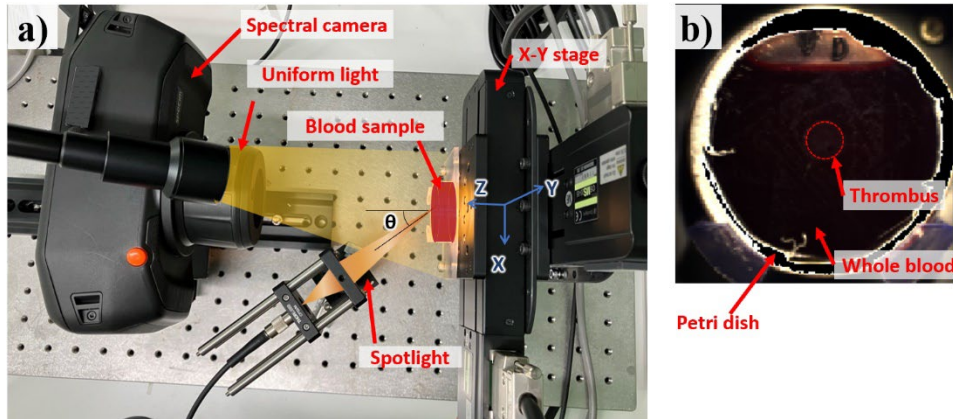


図 2 スポットスキャン光学系 a) 実験システム, b) サンプル撮影の例

まず、全面照射系におけるスペクトル画像を多変量解析することにより血液と血栓領域のクラス分類を試みた。スペクトル画像は波長範囲 400–1000nm、波長分解能 7nm で取得された。分類にはスペクトルカメラの付属ソフトである Specim IQ studio を用いた。結果を図 3 に示す。血液領域と血栓領域を多変量解析により分類することができている。ここで各領域のスペクトルを見てみると、主に 400nm–600nm の範囲のフラットな強度と 600–720nm 程度の強度に特徴が見られ、これらが分類の主要な成分となっていると考えられる。

つづいて、スポット光スキャン光学系で撮影を行った。スポット光の直径は 1.5mm (FWHM)、パワーは 150mW とし、露光時間 30ms とした。サンプルとして体積 1.08, 1.51, 4.91, 9.92 μl の 4 つの血栓を対象とした。血栓のヘマトクリットは全血の 50% となるよう生理食塩水で希釈して調整した。撮影結果を図 4, 図 5 に示す。図 4 では血栓中心部にスポット光を照射した際の波長 500nm 及び 800nm における画像を示している。いずれの波長も血栓体積の増加ともない光伝搬範囲が同心円状に広がりを見せている。800nm における結果ではスポットの左側にゆるやかな光の伝搬が見られ、スポットを中心とした光伝搬の左右非対称性が観察された。これは角度 θ をもって斜め (画像右側) からスポット光をしており、かつ 800nm の波長は光透過しやすいために観測できる。この伝搬距離は血栓体積に比例して長くなっていることがみてとれる。図 5 では波長 800nm における血栓体積とスポット照射位置 X_{spot} の比較を行った。スポット照射位置は血栓中心部を 0 とし、-1, -2mm で撮影された。血栓体積 1.08 μl においてはスポット照射位置が中心からはずれるにつれて左方への伝搬範囲が顕著に延長している。またその伝播の形状は扇形になっており伝搬の異方性が見て取れる。この伝搬形状は血栓体積 1.51 μl 以上では比較的等方性がでており、9.92 μl

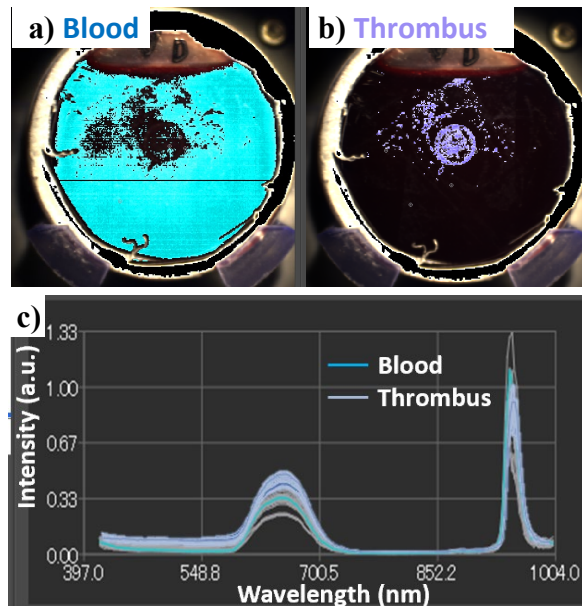


図 3 多変量解析による a) 血液領域と b) 血栓領域の分類及び c) 各領域のスペクトル比較

に示す。図 4 では血栓中心部にスポット光を照射した際の波長 500nm 及び 800nm における画像を示している。いずれの波長も血栓体積の増加ともない光伝搬範囲が同心円状に広がりを見せている。800nm における結果ではスポットの左側にゆるやかな光の伝搬が見られ、スポットを中心とした光伝搬の左右非対称性が観察された。これは角度 θ をもって斜め (画像右側) からスポット光をしており、かつ 800nm の波長は光透過しやすいために観測できる。この伝搬距離は血栓体積に比例して長くなっていることがみてとれる。図 5 では波長 800nm における血栓体積とスポット照射位置 X_{spot} の比較を行った。スポット照射位置は血栓中心部を 0 とし、-1, -2mm で撮影された。血栓体積 1.08 μl においてはスポット照射位置が中心からはずれるにつれて左方への伝搬範囲が顕著に延長している。またその伝播の形状は扇形になっており伝搬の異方性が見て取れる。この伝搬形状は血栓体積 1.51 μl 以上では比較的等方性がでており、9.92 μl

のサンプルではスポット形状が等方的に広がった円形と、y方向を長軸として左側に中心がずれた楕円形状が見られる。これは血栓が一定以上大きい場合は血液中への伝搬距離が長くなる一方で単位面積あたりの光量は下がり、スポット照射部表面からの散乱が相対的に強くなるためだと考えられる。以上のように、本研究では血栓の体積に対してスポット照射で得られるデータがその照射位置や波長によって特徴を持つことが示された。これらの得られた知見に基づいてデータを取得し、光伝播理論や機械学習のアプローチにより3次元画像を構成し、血栓の3次元イメージングの達成とそれによる血栓の定量評価システムの実現を目指す。

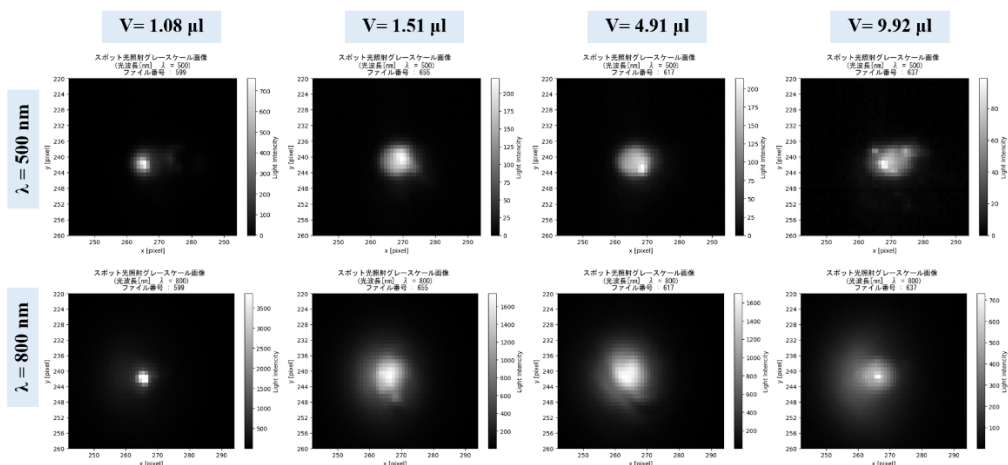


図4 スポットスキャン光学系における血栓体積に対する波長別の光伝搬範囲の比較

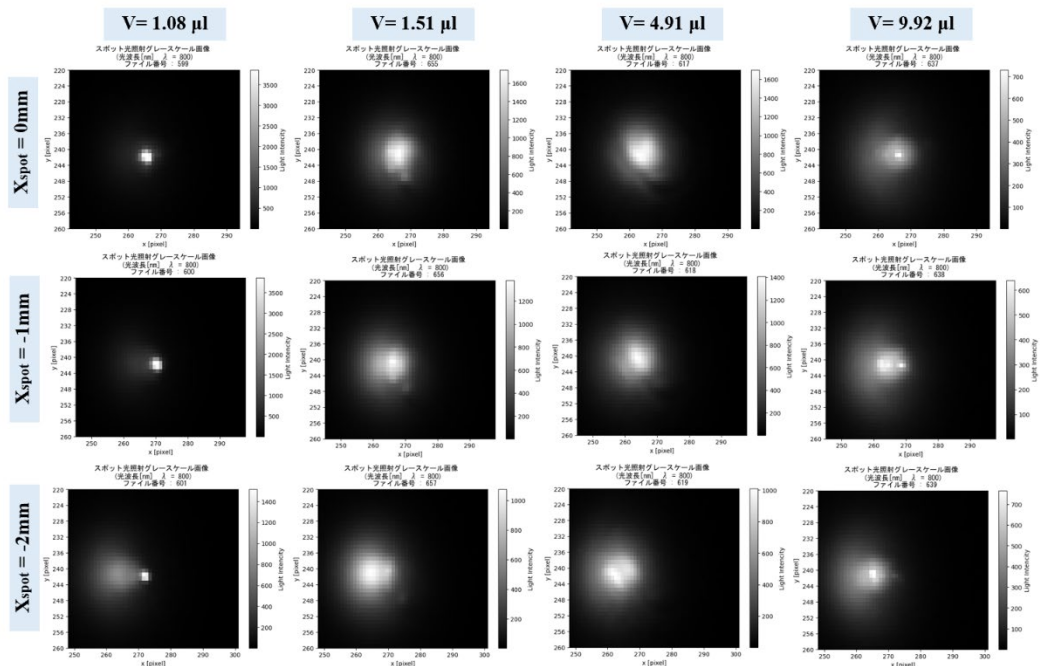


図5 波長800nmにおける血栓体積とスポット照射位置の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森田 伸友, 迫田 大輔, 小阪 亮, 西田 正浩, 岩崎 渉, 山家 智之, 白石 泰之, 山田 昭博, 深谷 碧, 山本 好宏, 木原 拓郎, 後藤 真治
2. 発表標題 動物慢性試験時における多点光計測によるコネクタギャップ血栓の検出
3. 学会等名 日本定常流ポンプ研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森田伸友
2. 発表標題 ECMO回路内血栓の監視システム実現に向けた小型光センサ
3. 学会等名 官能検査システム化研究会2023年度第1回公開研究会（招待講演）
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
---------	---------