昭和62年8月5日第三種郵便物許可　令和３年8月25日発行（隔月25日発行）　第39巻　第４号

MATERIAL TECHNOLOGY

材料技術

July-August
2021
Vol. 39, No. 4
ISSN 0289-7709
CODEN: MTECFQ

材料技術研究協会
Japan Research Institute of
Material Technology
https://www.jrimt.jp

MATERIAL
TECHNOLOGY
材料技術

VOL. 39, NO. 4
July-August

Contents

＜Articles＞

LED 光音響イメージングによる
血液体外循環回路内血液凝固予知保全のための輝度範囲選定

和部 崇洋[a]，鈴木 亮[b,c]，藤井 昭光[d]，内田 庸助[e]，丸山 一雄[b,c]，内田 恭敬[a]

Selection of brightness range for predictive maintenance of blood clotting in extracorporeal circulation circuit by photoacoustic imaging of LED light source

Takahiro Wabe[a], Ryo Suzuki[b,c], Akimitsu Fujii[d], Yohsuke Uchida[e], Kazuo Maruyama[b,c],

Yasutaka Uchida[a]

Abstract

In extracorporeal circulation, blood from the body is removed. Although measures have been taken, blood coagulation occurs in the extracorporeal circulation circuit. Blood coagulation in the extracorporeal circulation circuit causes clogging in the circuit and raises the pressure inside the circuit. The pressure inside the circuit is measured by a pressure sensor, but the response is posteriori. Therefore, in our preliminary research, we performed predictive maintenance using photoacoustic imaging of LED light sources. Preliminary studies have confirmed the possibility of measuring changes in blood clotting over time using an extracorporeal circulation device. However, if the image obtained by photoacoustic imaging is used as they are, there is a problem that the amount of data is large when performing analysis and it takes time to process. We investigated a feature extraction method for changes in brightness over time in photoacoustic imaging so that the image obtained can be reduced in capacity and lead to predictive maintenance with a low load on the system.

Keywords: Blood clotting, Photoacoustic imaging, LED, Extracorporeal circulation therapy, Luminance

Received August 1, 2021; accepted September 21, 2021

---

a Teikyo University of Science, Department of Life & Health Sciences , Faculty of Life & Environmental Sciences, 2-2-1, Senjyusakuragi, Adachi-ku., Tokyo 120-0045, Japan

b Faculty of Pharma-Science, Teikyo University, 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605 , Japan

c Advanced Comprehensive Research Organization (ACRO), 2-21-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo173-0003 , Japan

d Tokyo College of Medico-Pharmaco Technology, 2-11-1 Higashikasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-0084, Japan

e Shuto iko, 1-7-3 Nishisinjuku, Sinnjuku-ku, Tokyo 160-0023 , Japan)

a 帝京科学大学　生命環境学部生命科学科，〒120-0045　東京都足立区千住桜木 2-2-1

b 帝京大学　薬学部，〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

c Advanced Comprehensive Research Organization(ACRO)，〒173-0003 東京都板橋区加賀 2-21-1

d 東京医薬専門学校，〒134-0084 東京都江戸川区東葛西 6-5-12

e 首都医校，〒160-0023 東京都新宿区西新宿 1-7-3

1　緒言

血液が異物に接触すると凝固することは周知の事実である。したがって，血液浄化療法，人工心肺，ECMO(Extracorporeal membrane oxygenation)などに伴う血液体外循環療法は，回路内での血液凝固の危険に晒されている [1)~3)]。COVID－19 感染重症者の治療として最後の砦と言われている ECMO においては，血液と血液体外循環回路との異物反応以外にも回路内の血液凝固が進む場合がある。過剰な免疫・炎症反応いわゆるサイトカインストームを伴った凝固活性化や血栓症や播種性血管内凝固（DIC）発症などが，それである [4)~8)]。血液を体外循環する回路内では，上記の様に，様々な要因により，血液凝固が発生する。血液凝固を防ぐためにさまざまな試みがなされており，抗凝固剤（ヘパリンなど）を使用した予防方法が現在主流となっている [9)~12)]。しかし，ヘパリンなどの抗凝固剤では，血液凝固への対策としては不十分である。

回路がつまると，血液体外循環回路内の圧力センサーによって検出されるが，回路内の血液の流れが極端に遅くなり，回路が詰まってから検出されるので，検出は事後的になってしまう。血液凝固の事後的検出は，回路内の回路の交換，血液の破棄などの急な対応を医療従事者に強いることにつながる。しかし，血液体外循環回路内の，血液凝固の変化を事前的に観察するには，従来の方法よりも感度の高い方法が必要となる。そこで，新しい測定方法として，光音響法が試みられている [13)~15)]。私たちの研究では，血液浄化療法中に血液体外循環回路で発生する血液凝固の経時変化を予知保全的に測定することを目的としている。しかし，予知保全の測定を光音響イメージングにて行う際に，光音響イメージングの画像を，そのまま用いて分析を行うとデータ量が大きく，処理に時間が掛かるなどの問題がある。そこで，本研究では，光音響で得られたイメージを低容量化して，システムに低負荷の予知保全につなげられるように，光音響イメージングの経時的な輝度変化の特徴量抽出法を検討した。なお，血液体外循環回路の測定対象には，空気塞栓を防ぐためのエアートラップチャンバとした。なお，エアートラップチャンバには，発生した血栓が血液体外循環回路から体内に流入するのを防ぐため，微小凝集塊補足フィルタが含まれている。以前の研究報告では，血液体外循環回路を模擬したマイクロチューブ内の血液を，LED 光源の光音響イメージングにて測定し，光音響イメージの画像の低容量化をはかり，光音響イメージングの経時的輝度変化の特徴量の抽出を行った [16)]。

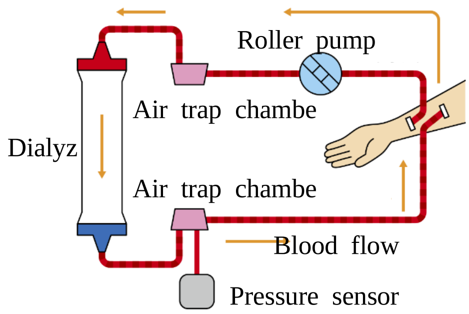

Fig. 1. Schematic diagram of the blood flow in the blood purification circuit.

2　実験

Fig.2 に，この研究で使用した実験装置の概略図を示す。LED 光源の光音響イメージング装置には，AcousticX（CYBERDYNE,INC.）を用いた。急性期体外循環療法で使用される血液循環回路には，血液を約 80mL 注入して，ローラーポンプにて流速 60 ml/min で回路内を循環させた。血液の温度は血液浄化療法で一般的に用いられている 37℃に設定した。測定器の設置については，これまでの研究を参考にしている [17),18)]。光エネルギーは約 200μJ/pulse で，波長は 850nm とした。超音波プローブには，7MHz の周波数を選択した。

前回の実験では，測定対象の壁面が固く，超音波プローブより小さいマイクロチューブだ

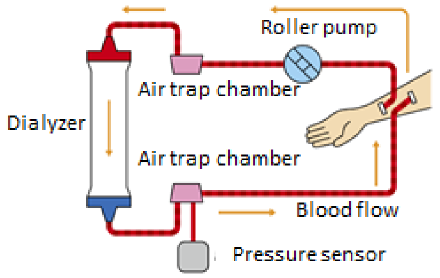

Fig.2　Configuration diagram of this experiment

ったため，水中で測定した。本実験では，血液体外循環装置を用いて，実際の血液体外循環回路内の血液凝固の経時的変化に伴う輝度変化の特徴量抽出を検討した。血液体外循環回路の測定部位であるエアートラップチャンバは柔らかく，超音波プローブと同じぐらいの大きさなので，超音波プローブをエアートラップチャンバに直付けして測定した。

血液には，市販の羊の血液を使用した。詳細は以下の通りである。

使用血液：緬羊無菌保存血液（100 ml／容器）
12070210　コージンバイオ株式会社
抗凝固剤入り（アルセバー液）

使用する市販の血液は輸送のために，血液に抗凝固剤のアルセバー液(ALSEVER'S SOLUTION)で，抗凝固処理が施されている。血液凝固を促進するためには，血液凝固に必要なカルシウムが必要になってくる。そこで，グルコン酸カルシウムを生理食塩水に溶かして，血液に注入して凝固を促進させた。グルコン酸カルシウムにより血液凝固を促進させ，光音響イメージングによる経時的変化を，フリーソフトの ImageJ を用いて画像化（B モード）した。さらに, MATLAB により凝固前後の輝度の変化を統計処理した。画像の輝度は 256 段階に分割した。光音響現象が強く出ると，白くなり(輝度 255)，反応が低いと黒くなる(輝度 0)。

3　結果

光音響イメージングによる経時的変化を，フリーソフトの ImageJ を用いて画像化（B モード）した。結果を Fig.3 (a) グルコン酸カルシウム注入直後，(b)注入 10 分後に示す。測定開始と 10 分後の測定データから写真の水平方向にピクセルごとの輝度の分布を調べた。なお，凝固促進剤注入後 10 分では，血液凝固を進み血液体外循環療法として体をなさない形になっている。

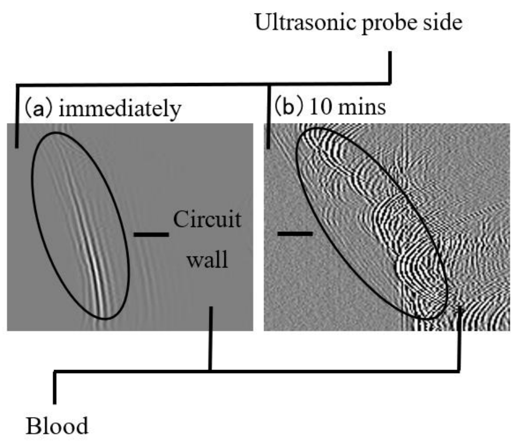

Fig.3 images from photoacoustic imaging

Fig.3 の測定データ（グレースケール画像）を上から 5 分割して，輝度分析を行った。結果の一部を Table 1 に示す。縦軸を輝度（0～5，250～255），横軸を測定箇所（縦から 5 分割）とした。各 pixel の輝度の特徴量抽出は，ImageJ にて行った。

Table 1　An example of brightness measurement results from a grayscale image

	10minutes					Immediately				
Brightness \ Measurement points	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
0	15	18	15	13	15	0	0	0	0	0
1	2	4	1	2	1	0	0	0	0	0
2	2	0	6	0	0	0	0	0	0	0
3	1	3	1	1	2	0	0	0	0	0
4	1	2	2	1	2	0	0	0	0	0
5	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
250	3	1	3	1	3	0	0	0	0	0
251	0	1	1	1	6	0	0	0	0	0
252	1	3	1	3	1	0	0	0	0	0
253	1	5	1	3	1	0	0	0	0	0
254	1	4	5	1	0	0	0	0	0	0
255	13	19	19	13	16	0	0	0	0	0

次に，Table 1 から，MATLAB Diagnostic Feature Designer（MATHWORKS）を用いて，特徴量を抽出した。さらに，MATLAB を用いて T-test を算出した。各輝度の T-test 一覧を，Table 2 に示す。Table 2 の数字は輝度（0～255）を表しており，各輝度での T-test の結果を色分けして表している。T-test 6 を青色， 7 を緑色，8～10 を黄色，11 以上をオレンジとした。色分けは信頼区間を基準としており，以下の通りに区分けしている。青色：約 60～70%，緑色：約 70～80%，黄色：約 80～90%，11 以上をオレンジ：約 90%以上。連続的に変化の T-test の信頼区間が 60%以上の箇所を分析すると，輝度レベルが 126～173 が該当することが分かった。これらから，血液凝固前後で顕著な変化が表れた輝度範囲は 126～173 であり，測定時の着目すべき輝度範囲と定めた。

Table 2 T-test results comparing before and after solidification at each brightness

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47
48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79
80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111
112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127
128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143
144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159
160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175
176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191
192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207
208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223
224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239
240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255

11~	8~	7	6	5	4	3	2	1	: Contribution rate
90~	80~	70~	60~						: Confidence interval (%)

4 結言

着目すべき輝度範囲では，Table 2 から測定範囲を輝度 126～173 と特定することが出来たのではないかと考える。マイクロチューブを用いた基礎実験では，測定範囲が輝度 109～169 となっており，マイクロチューブ時より輝度の上限に変化は見受けられないが，下限が上がっており，より取り扱うデータ量が削減できた。

LED 光源の光音響イメージングにて循環している血液体外循環回路を測定して，光音響イメージングの経時的輝度変化の特徴量の抽出を行い，扱うデータ量の低容量化が出来たと言える。

謝辞

本実験にご協力いただいた CYBERDYNE の佐藤直人氏に感謝いたします。

参考文献

[1] J. R. Utley, *CARDIAC SURGERY*, pp.177-189, **1990**.

[2] Y. Mori, *Kobunshi Ronbunshu*. *Vol.42*, No.42, pp.601－615, Oct.**1985**, in Japanese.

[3] J.K.Kirklin, A.D.Pacifico, J.Thorac *Cardiovasc Surg 86:845,* **1983**.

[4] N.Tang, D.Li, X.Wang, Z. Sun, J.Thromb *Haemost 18*: pp.844–847, **2020**.

[5] P.Mehra,D.F.McAuley, M.Brown, E.Sanchez, R.S.Tattersall, I.J.Manson, *Lancet 395*: pp.1033–1034, **2020**.

[6] RJ.Jose, *Lancet Respir Med 8*: e46–e47, **2020**.

[7] D. J. M. Wright, *Lancet Infect Dis*, **2021**, 21, pp.25-26.

[8] T.Iba, J.H.Levy, M.Levi, J.M.Connors, J.Thachil, *Crit Care Med 48*: pp.1358–1364, **2020**.

[9] L.Gott, J.D.Whiffen, R.C.Dutton, *SurfacesScience, 142*, pp.1297,**1963**.

[10] I.O.Salyer, *Medical Application of Plastic, Biomedical Material Symposium No.1*, Interscience, New York, 105,**1971**.

[11] M.Murase, A.Usui, M.Maeda, Y.Tomita, F.Murakami, K.Teranishi, T.Koyama, T.Ito, Ot.Abe, *Article in Circulation*, *88*(5 Pt2), l432-6, November **1993** with 8 Reads.

[12] M.Hiroura, A.Usui, M.Kawamura, M.Hibi, K.Yoshida, F.Murakami, J.Iwase, *J Extra Corpor Technol*, **1994** Sep, 26(3), pp.121-5.

[13] H. Zhong, T. Duan, H. Lan, M. Zhou, F. Gao, *Sensors*, *Vol. 18*, Issue 7, **2018**, p. 2264.

[14] T. J. Allen, P. C. Beard, *Biomedical Optics Express, Vol. 7,* Issue 4, **2016**, pp. 1260-1270.

[15] A.B. Karpiouk, S.R. Aglyamov, S. Mallidi, J. Shah, W.G. Scott, J.M. Rubin, S.Y. Emelianov, *J Biomed Opt.*, *Vol. 13*, Issue 5, Sep-Oct **2008**, 054061.

[16] W.Takahiro, S.Ryo, M.Kazuo, U.Yasutaka, *Proceedings of the 6th International Conference on Sensors Electronic Instrumentation Advances (SEIA'20)*, Porto, Portugal, 23-25 September **2020**, pp.70-74.

[17] W.Takahiro, S.Ryo, M.Kazuo, U.Yasutaka, *Proceedings of the 5th International Conference on Sensors Engineering and Electronics Instrumentation Advances (SEIA' 2019),* Canary Islands (Tenerife). Spain.25-27 Sept **2019**. pp.157-160.

[18] T.J.Robert, H.H.Scott, V.A.John, IOP *PUBLISHING PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY Phys.* Med, Biol. *52*, **2007**, pp.1815–1829.

MATERIAL TECHNOLOGY 材料技術

昭和62年8月5日第三種郵便物許可　令和３年8月25日発行（隔月25日発行）　第39巻　第４号
定価2,100円