

近赤外光を用いた内シャント透視システムによる狭窄状態の評価に関する基礎研究

Fundamental study on evaluation of stenosis of arteriovenous fistula using transillumination imaging system with near-infrared light

北間 正崇* 神山 英昇** 深澤 大心* 伊藤 佳卓***
小島 洋一郎*** 菊池 明泰* 清水 孝一†

Masataka Kitama, Hideaki Kamiyama, Taishin Fukazawa
Yoshitaka Ito, Yohichiro Kojima, Akihiro Kikuchi and Koichi Shimizu

Abstract

Dialysis is the most common treatment for chronic renal failure patients in Japan now. In recent years, the number of dialysis patients has been increasing, and it is the second largest in the world. Dialysis requires the installation of a vascular anastomosis, called an arteriovenous (AV) fistula, in the forearm or other part of the patient's body. However, daily management of the AV fistula is very important because occlusion or stenosis often occurs due to the stress from puncture or turbulent blood flow. Current management methods include palpation, visual examination, and ultrasonography, but these methods rely on the subjectivity of the examiner and require extensive experience. In addition, if an abnormality of the AV fistula is suspected in the initial diagnosis, definitive diagnosis has to be made by angiography using X-rays, but angiography requires problems of radiation exposure, the burden of contrast media on the kidneys, and large-scale equipment. In order to solve these problems, we have proposed a new technique for imaging AV fistulae using optical imaging. In addition, we have demonstrated the possibility of clinical application of the new technology using a compact and lightweight device that can be used at the bedside. In this paper, we investigated the possibility of estimating the internal diameter of a stenotic vessel in a case where the stenosis progresses from the skin surface to the depth direction, which has not been investigated before. We also addressed the problem of improving the accuracy of forearm phantom fabrication by applying an X-ray non-destructive inspection technique. In summary, this study has demonstrated the applicability of the proposed technique to the clinical field to achieve continuous management of AV fistulae.

1. はじめに

近年、慢性透析患者数の増加が顕著であり、日本透析医学会の報告⁽¹⁾では2018年には国内で33万人を突破し、国民372人に1人が透析患者という結果であった。米国腎臓データシステムによるとこの患者数は台湾に次ぐ世界で2番目の多さであり⁽²⁾、我が国の透析医学の発達にともなう患者数の多さがうかがえる。腎機能が10%以下になると、血液の濾過が不十分となり、人工的に老廃物の除去、電解質バランスの是正、水分量の調整を行う必要があり、

人工透析療法が適用される⁽³⁾。この治療では、高流量の血液を体外に導出する必要があることから、前腕部皮下に内シャント (arteriovenous fistula : 以後 AVF) と呼ばれる動静脈吻合を設けることが一般的である。人工透析療法は、週3~4回、1回につき4時間程度行われ、慢性腎不全の場合には生命維持のために、一生この治療を継続することになる。治療のたびに穿刺や圧迫止血を行うことから、血管壁に傷がついてしまうことや、血管壁に乱流ストレスなどが加わることで、AVFは狭窄や閉塞が起こり

* 北海道科学大学保健医療学部

** 北海道科学大学大学院工学研究科

*** 北海道科学大学工学部

† 早稲田大学大学院 情報生産システム研究科

易い。このようなシャントトラブルの早期発見を目指し、内シャントの日常的な管理及び診断が行われている⁽⁴⁾。

臨床現場における日常管理としては、透析治療の開始前に、聴診による血流音（シャント音）の確認、触診による血流振動（スリル）の確認、シャント部の発赤、腫脹及び疼痛などの確認が行われている。しかしこれらは、狭窄や閉塞にともなう二次的徴候をとらえるものであり、その検出感度は検査者の経験や主観的な判断により左右される。これに対し、異常が見られた場合に実施される X 線血管造影検査を日常管理に用いることも考えられる。しかしこの検査装置は、一部移動式はあるものの一般には大掛かりであることから、透析室で容易に実施できない。また、造影剤による腎組織への負担も大きく、頻回検査による放射線被ばくも無視できないことから、日常的な AVF 管理には現実的ではない。近年は超音波画像診断装置を用いたシャントエコーと呼ばれる検査が提唱されているが、プローブによる AVF の圧迫や、検査技術の習得に個人差がある点など課題も指摘されている⁽⁵⁾。

このような状況に対し我々は、近赤外光による生体透視技術の応用を考えた。これにより、非侵襲かつ簡便な装置で内シャント像を取得し、血管形状を把握することが可能となる。これまでこの手法を新たに提案するとともに、健常者の血管形状の描出を実現してきた⁽⁶⁾。この手法を用いれば、非侵襲的に内シャントの形状、特に血管内径変化を経過観察することができ、繰り返し頻回の AVF 管理が可能となる。これまでの検討で、血管狭窄が観察面に対して横（水平）方向に進行する場合の血管内径推定について詳細な検討を行い、その有用性について示してきた⁽⁷⁾。しかし狭窄は皮膚表面から奥行き（垂直）方向に進行する場合も想定される。提案手法では前腕部表面の一方方向で光透視像を観察するため、このような進行を示す狭窄部の内径計測は困難となる。しかし、検査毎に複数方向から血管像を撮影するには装置が大掛かりとなるだけでなく、撮影の簡易性が損なわれる可能性がある。そこでこの課題に対し、これまでの簡易な撮影方法を維持したまま、取得した血管像に新たな解析を行うことで様々な方向に進行する狭窄に対するスクリーニング手法を検討した。具体的には、血管狭窄部では血液量が正常部に比べて局所的に減少するため、血管像の局所的な透過光量の増加部分を描出することで、狭窄部

の検出が可能になると考えた。本研究では、狭窄構造を有する生体模擬試料を用いて透過光量の変化を観察し提案手法の有用性について検証することを目的とした。

2. 生体内拡散光を用いた計測システム

2.1. システム概要

波長 700~1000 nm の近赤外光は、一般生体組織では高い透過性を示すのに対し、血液では高い吸光性を示すため血管透視に適している⁽⁸⁾。しかし、内シャントは前腕表面付近に造設されるため、前腕を透過させて血管像を取得する手法では十分な透過光量の確保が困難である。これに対し我々は、前腕の両側面から光を入射し生体内で光を拡散させることで、深部からの拡散照明を実現し、透過型の光源による血管像とほぼ同等の画像を取得する手法を考案してきた⁽⁷⁾。

計測システムの概略図を Fig.1 に示す。前腕両側面から入射した近赤外光は、生体内を拡散し前腕内部に向かって拡がっていく。その後、一部は血液での吸収を受けた後に前腕を出射する。この出射光を前腕上部に設置した CCD カメラにより撮影することで前腕表面付近を走行する血管像の取得が可能となる。なお撮像部には、近赤外光に感度を持つ高感度冷却式 CCD カメラ (Hamamatsu Photonics, C4742-95, 16 bit)、光源には LED (Ushio Opto Semiconductors Inc, L810-03AU, $\lambda = 810$ nm, 1.4 mW optical power) を使用し、左右それぞれ 15 個ずつ直線状に並べることで、血管走行軸に対する並行照射を可能とした。

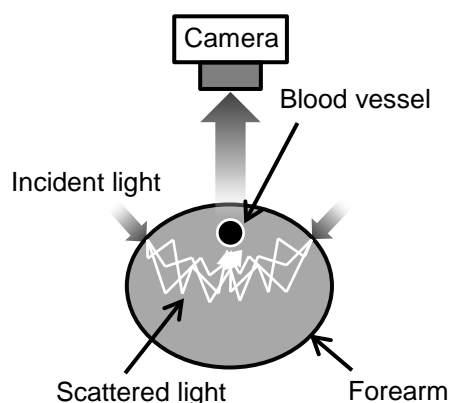


Fig.1. Principle of transillumination imaging by side illumination.

2.2. 点拡がり関数を用いた散乱抑制

点拡がり関数 (PSF: Point Spread Function) は体表から深さ d にある点光源が体表面に形成する光強度分布を表す関数である。体表上の距離 ρ と深さ d の関数として、(1)式のように理論的に導出されている⁽⁹⁾。

$$\text{PSF}(\rho, d) = \frac{3P_0}{(4\pi)^2} \left\{ (\mu'_s + \mu_a) + \left(\kappa_d + \frac{1}{\sqrt{\rho^2 + d^2}} \right) \times \frac{d}{\sqrt{\rho^2 + d^2}} \right\} \frac{\exp(-\kappa_d \sqrt{\rho^2 + d^2})}{\sqrt{\rho^2 + d^2}} \quad (1)$$

ここで $\kappa_d^2 = 3\mu_a(\mu'_s + \mu_a)$ 、また P_0 , μ'_s , μ_a はそれぞれ点光源強度、等価散乱係数、吸収係数である。

この PSF を用いた散乱効果抑制の原理を Fig.2 に示す。取得した血管透視像は生体組織による光散乱の影響でボケをとまった画像となる。これはボケの無い真の透視像に対し、生体組織の光散乱による点拡がり convolution されたものと考えることができる。そこで取得画像に対して (1) 式による deconvolution を行えば、光散乱の影響を取り除いた真の透視像を取得することが可能となる。PSF deconvolution 処理には MATLAB(MathWorks) の関数である deconvlucy (Lucy-Richardson 法) を使用した。なお PSF は、本来点光源に適用されるものであるが、光透視では血管像は影として観察される。透視像を負の光源と考えることで (1) 式が適用可能なことが示されている⁽¹⁰⁾。本研究では透視像の輝度を反転することで、これに対応した。

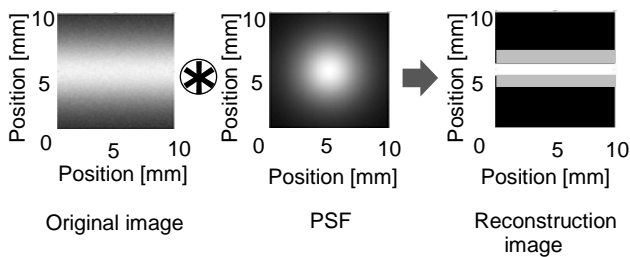


Fig.2. PSF deconvolution.

2.3. 生体模擬試料

提案手法の有用性を調べるため、ヒト成人前腕部を模擬する光学ファントムを作製した。ヒトの前腕断面を観察すると円形に近似可能であるが、本研究では光の拡散範囲を考慮し半円筒形の前腕模擬部に血管壁部と血液部を埋設した構造とした。血管壁

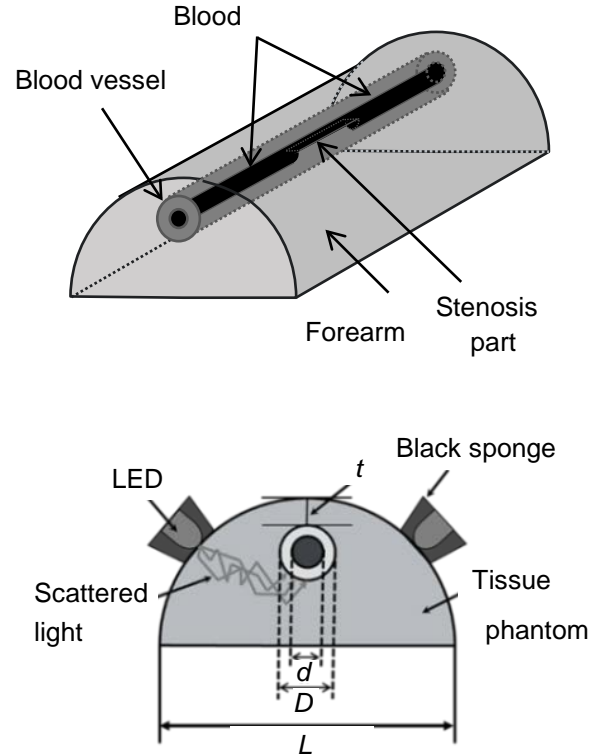


Fig.3. Structure of model phantom.
($t = 1.0$ mm, $D = 7.0$ mm, $d = 5.0$ mm, $L = 65$ mm)

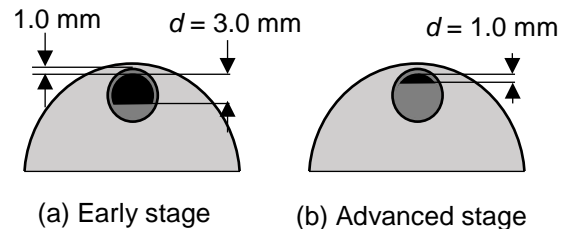
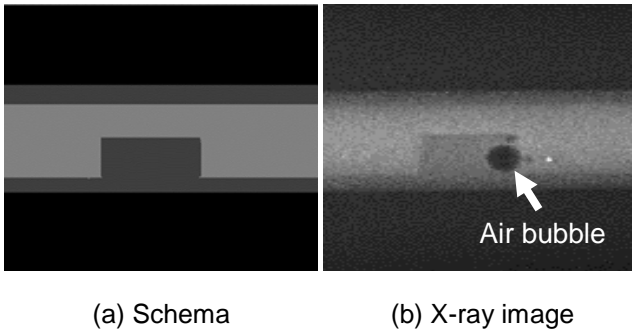


Fig.4. Pattern of stenosis part.

部は試料長軸方向の中央付近で厚さが増しており、その部分は周囲と比較すると血管内径が細くなる構造を有している。実験では Fig.3 のような前腕部のファントムを作製し使用した。狭窄部のパターンは Fig.4 に示すとおり 2 パターンとし、正常な血管内径 $d = 5$ mm に対してそれぞれ初期の狭窄 ($d = 3.0$ mm) と高度に進行した狭窄 ($d = 1.0$ mm) を模擬した。

試料の材料は、前腕部、血管壁部、血液部のいずれもエポキシ樹脂 (日新レジン社製、Z-1) を基材とし、吸収体として黒色インク (pilot corporation 製)、散乱体として酸化チタン (純正化学社製) を均一に



(a) Schema (b) X-ray image
Fig.5. Phantom of the stenosis part.

混合したものである。これらの配合割合を変化させることで、それぞれの部位の光学特性を模擬した。配合量は文献値を参考に前腕部（等価散乱係数 $\mu'_s = 1.20 \text{ mm}^{-1}$ ，吸収係数 $\mu_a = 0.002 \text{ mm}^{-1}$ ）⁽¹¹⁾，血管壁部（ $\mu'_s = 1.50 \text{ mm}^{-1}$ ， $\mu_a = 0.15 \text{ mm}^{-1}$ ）⁽¹²⁾，血液部（ $\mu'_s = 0.39 \text{ mm}^{-1}$ ， $\mu_a = 0.45 \text{ mm}^{-1}$ ）⁽¹³⁾となるよう調整し生体の光学特性を模擬した。

以前の研究では、使用するファントムの内部構造が設計どおりであるかを確認できず、気泡などの混入により計測結果に若干のばらつきが生じるといった問題があった。今回は新たにX線非破壊検査の手法を導入することでこの問題の解決を試みた。前述の血管壁部、血液部を作製する際、経口・注腸用X線造影剤であるガストログラフィン（バイエル薬品株式会社）を微量混入し、医療用マンモグラフィ装置（東芝製 MAMMOREX Pe・ru・ru）を用いて撮影した。撮影像の一例を Fig.5 に示す。(a) の模式図と (b) のX線透視像を比較することで、狭窄構造と気泡混入などの状態を確認することができる。これによりファントムの構造的なばらつきを抑えることを可能とした。なおガストログラフィンは、多量に混入させた場合、ファントムの光学特性、特に吸収特性に変化を及ぼす。しかし、今回の混入量

では計測結果に影響しないことを確認している。

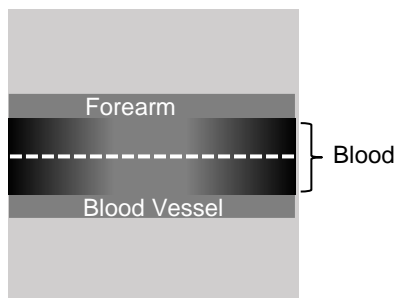
3. 輝度変化の計測による狭窄の検出

本計測システムの光源波長 800 nm では、血液に比べ血管壁の吸収係数は約 3 分の 1 と小さい。透析患者に起こる血管狭窄の特徴として、血管壁の肥厚が挙げられる。そのため血管狭窄部では血液量が正常部に比べて局所的に少なくなることから、血管像の局所的透過光量の増加部分を描出することで、狭窄部の検出が可能になると考えられる。そこで、取得した血管透視像から血液部のみを抽出し、血管走行軸方向に血液部中央付近の輝度分布を取得し解析する。計測の概念を Fig.6 に示す。原画像に対し、PSF deconvolution により散乱効果を抑制した血管透視像を得た後、血管中央付近の破線部分の輝度情報を取得する。この輝度情報から画像上で観察が困難な血管狭窄の検出を試みた。

Fig.7 に取得画像および輝度分布を示す。(a) は生体模擬試料の狭窄のない部分を撮影したもの、(b) は初期の狭窄 ($d = 3.0 \text{ mm}$) を有する試料を撮影したものである。それぞれ、血管部中央水平方向の輝度分布を撮影像の下に示す。(b) の狭窄部に相当する箇所輝度の上昇が確認できる。輝度値の変化を見ると、狭窄を有しない箇所では最大 1.22% の変動であるのに対して、狭窄部では 3.78% の輝度上昇があり、検出には十分な輝度変化が見られた。このことから提案手法を用いることで、撮影軸方向に進行する狭窄の検出が可能であると考えられる。

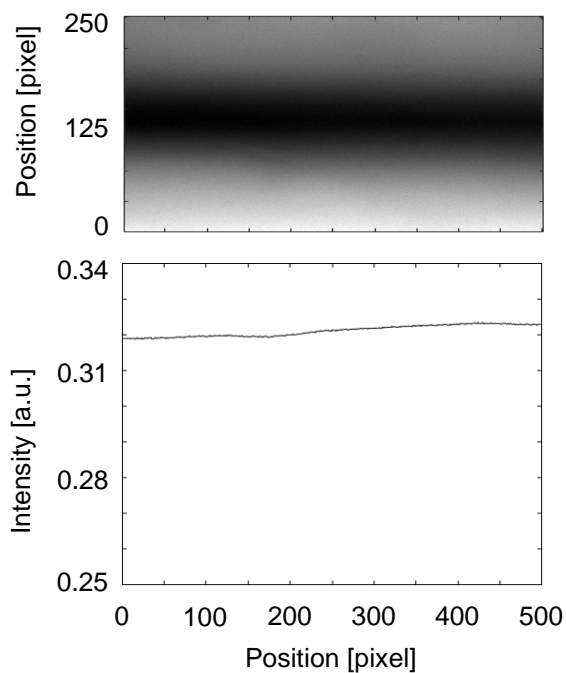
4. 輝度比の算出による狭窄度の定量評価

前章で示した方法では、輝度の絶対値をもとに狭窄の有無を判断していた。この方法は有用であるものの、光源照射条件が撮影ごとに若干異なるために光量変動の影響を受けやすい。その結果、臨床現場で狭窄検出を行う場合には、狭窄の進行を経時的に評価することは困難となる。そのため、輝度の絶対値に依存せずに狭窄部の進行状態を定量的に評価できる手法が求められる。そこで、同一患者の撮影画像において狭窄部と非狭窄部の輝度比を算出することで、撮影条件に依存すること無く狭窄の検出が可能となると考えた。計測では、無狭窄の模擬血管画像から狭窄を有する画像の輝度値を除算することで輝度比とした。実際に算出した輝度分布を Fig.8 に示す。(a) は初期狭窄を想定した模擬試料、

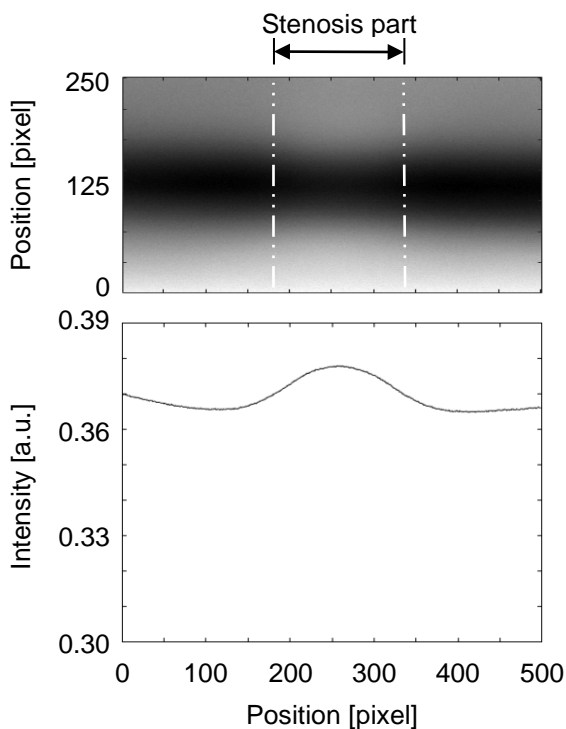


Measurement of intensity (Dashed line)

Fig.6. Deconvoluted image.



(a) Non-stenosis part
(inner diameter:5.0 mm)

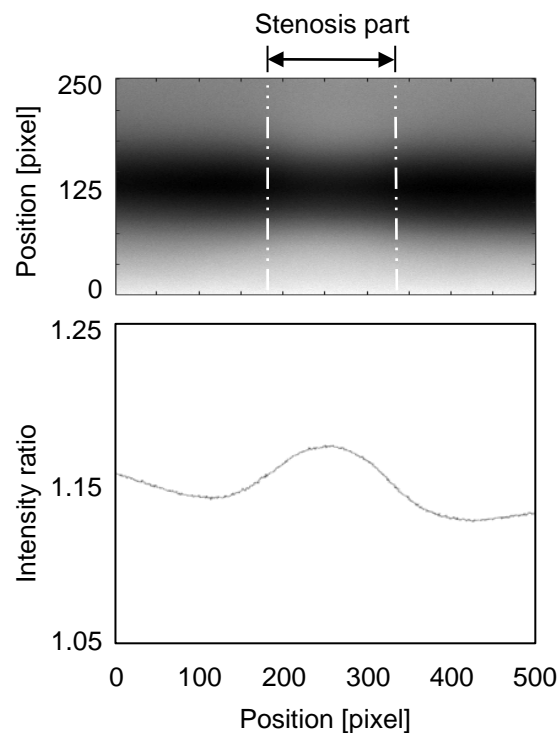


(b) Stenosis part
(inner diameter:3.0 mm)

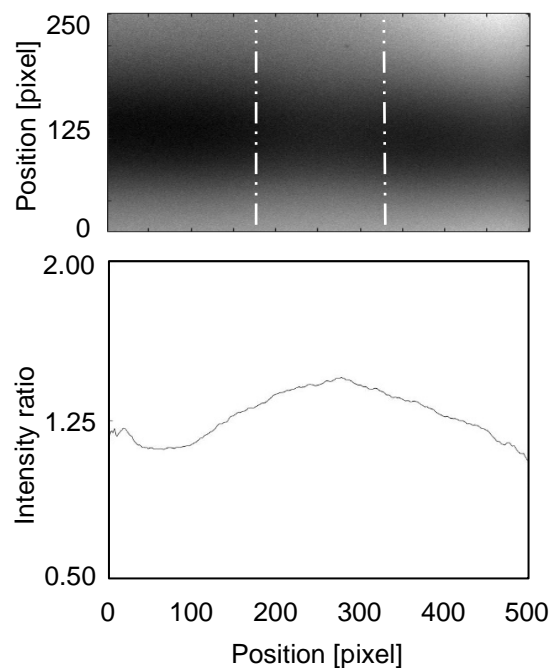
Fig.7. Detection of localized stenosis in Intensity profile.

(b) は高度に進行した狭窄を模した試料の結果である。

いずれの結果も輝度比は狭窄部で顕著に増大していることが確認できる。 Fig.9 に狭窄部内径に対



(a) Early stage stenosis part
(inner diameter:3.0 mm)



(b) Advanced stage Stenosis part
(inner diameter:1.0 mm)

Fig.8. Intensity ratio of stenosis part.

する輝度比のピーク値を示す。狭窄の進行に応じて血管内径が減少し透過光量が増加することから、輝度比が上昇している。狭窄の進行に応じた輝度比の変化が確認できる。

5. 考察

本計測結果から、撮像軸方向に進行する狭窄では血液部の厚みが減るほど透過光量の増加が見られた。しかし、無狭窄 ($d = 5.0 \text{ mm}$) と初期狭窄 ($d = 3.0 \text{ mm}$) の輝度比は 1.17 であったのに対し、無狭窄 ($d = 5.0 \text{ mm}$) と進行後の狭窄 ($d = 1.0 \text{ mm}$) では 1.45 であり、初期狭窄時と比較的に約 24% の変化であった。また本来は輝度変化が見られないはずの狭窄辺縁部にも輝度変化率の増加が見られた。これは光散乱の影響が PSF deconvolution 処理によって十分には取り除けなかったことに起因しているものと考えられる。用いた試料は前腕部形状を模擬しており表面が湾曲していることから、観察領域内でも血管部までの深さが若干異なる。PSF は観察部の深さに依存することから、一定の深さに設定した PSF では散乱抑制が不十分であったものと思われる。このことは血管狭窄が観察面に対して横方向に進行する場合においても、同様の現象が認められており、狭窄範囲が狭くなった場合でも狭窄長さ 2.0 mm までは検出可能であることが示されている⁽¹⁴⁾。

本結果から狭窄の進行を定性的に示すことは可能であるが、日本透析医学会の内シャント管理ガイドライン⁽¹⁵⁾では経皮的血管拡張術 (PTA: Percutaneous Transluminal Angioplasty) 適用は血管内径 2.5 mm とされており、定量的指標を提示できるシステムが求められる。

現時点では Fig.9 の計測結果を直接血管内径に当てはめることはできていないが、散乱による誤差は定常的に表れるものと考えられ、また本結果の決定係数が 1 に近いことから、更にデータを積み重ねることで校正曲線を求めて血管内径に対応させることが可能になるものと考えられる。なお本報告で用いた試料は固体であることから血流がない。血流を考慮した場合には血球の移動により散乱状態が変化する可能性も考えられることから、適用する PSF ならびに血管内径計測精度に及ぼす影響についての更なる検討が必要である。

将来的には我々がこれまでに構築してきた血管内径計測システムに本検討の処理過程を組み込むことで、全方位的な狭窄進行の検出にも対応できるものとする。これにより、様々なパターンを有する狭窄の検査に本手法は有用であると考えられる。

血管狭窄の進行を判断するには血管内径を経時的に観察し、その変化を早期に見つけることが重要

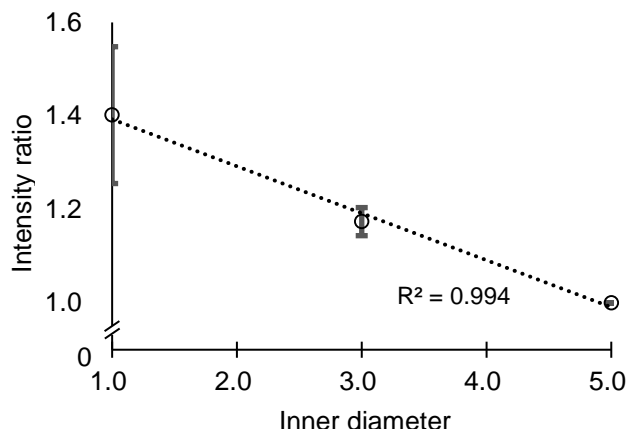


Fig.9. Ratio of intensity.

である。提案の計測システムは、コンパクトな装置で短時間 (数秒) に計測を行うことが可能なことから、患者に負担をかけることなく透析を行うたびに計測ができる。これにより狭窄進行の経時的観察も期待できる。

6. 結論

内シャント光イメージングシステムの臨床応用に向け、撮像光軸方向 (奥行き方向) に進行する血管狭窄に対する狭窄透視の検討を行った。血液量変化にともなう輝度変化に着目し、撮像光軸方向の狭窄を模擬した試料を用いて計測を行った。その結果、血管狭窄部位で輝度の変化の実測が可能であることが確認された。そこで、血管部透視像の輝度比から血管狭窄の特定が可能であるか検討を行った。取得した輝度分布から正常部と狭窄部の輝度比を算出し結果を比較した結果、狭窄の進行度が異なる初期狭窄と高度狭窄においてその進行度に応じて輝度比が変化することを確認した。このことから広範囲に広がる狭窄部位の検出における本システムの有用性が明らかとなった。今後、さらに詳細な条件下での計測により、輝度比と狭窄度の関連を明らかにすることでさらに有用性の高い手法になると考えられる。

これらの成果は従来、X線造影検査等でしか発見することができなかった血管狭窄の評価に、定量的な狭窄のスクリーニング検査という新たな知見をもたらすことができると考えられる。

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費 (JP17K01418) により行われた。

参考文献

- (1) 日本透析医学会: わが国の慢性透析療法の現況 (2018 年 12 月 31 日現在), 日本透析医学会雑誌, 52(12), pp.679-754, 2018.
- (2) American Society of Clinical Oncology: Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline, J. Clin. Oncol., 24(19), pp. 3187-3205, 2006.
- (3) 透析療法合同専門委員会: 血液浄化療法ハンドブック [2014], 共同医書出版社, 2014.
- (4) 篠田俊雄, 萩原千鶴子: 基礎からわかる透析療法パーフェクトガイド, 学研メディカル秀潤社, 2011.
- (5) 春口洋昭: バスキュラーアクセス超音波テキスト, 医歯薬出版, 2011.
- (6) 菅谷真之介, 田中義範, 北間正崇, 三澤顕次, 有澤準二, 清水孝一: 人工透析における内シャントの光イメージング実現のための基礎的検討, 電子情報通信学会技術研究報告, MBE2011-86, 111(423), pp. 39-43, 2012.
- (7) H. Kamiyama, M. Kitama, H. O. Shimizu, M. Yamashita, Y. Kojima and K. Shimizu: Fundamental study for optical transillumination imaging of arteriovenous fistula, Adv. Biomed. Eng. 10: pp.1-10, 2021.
- (8) 田村 守: シリーズ・光が拓く生命科学 光による医学診断, 日本光生物学協会, 2001.
- (9) K.Shimizu, K.Tochio and Y.Kato: Improvement of transcutaneous fluorescent images with a depth-dependent point-spread function, Appl. Opt., vol. 44, no. 11, pp.2154-61,2005.
- (10) T.N.Tran, K.Yamamoto, T.Namita, Y.Kato and K.Shimizu: Three-dimensional transillumination image reconstruction for small animal with new scattering suppression technique, Biomedical Optics Express, vol. 5, no. 5, pp. 1321-1335, 2014.
- (11) G.Mitic, J.Wolfgang Z.Kolzer, J.Otto, E.Plies, G.Solkner, and W.Zinth: Time-gated transillumination of biological tissues and tissuelike phantoms, Appl. Opt., 33(28), pp. 6699-6710, 1994.
- (12) Boas DA, Pitris C, Ramanujam N: Handbook of Biomedical Optics CRC Press, 2011.
- (13) Tuchin VV: Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnostics, Third Edition, SPIE Press Book, 2015.
- (14) 神山英昇, 北間正崇, 清水久恵, 山下政司, 小島洋一郎, 清水孝一: 臨床での使用をめざした内シャント光イメージングシステムに関する研究, 電気学会論文誌E, 141(3), pp. 56-62, 2021.
- (15) 日本透析医学会: 慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン, 透析医学会雑誌, Vol.44, No.9, pp.855-937, 2011.