

<全041> FMD検査における操作者の負担軽減のための計測自動化

(委託先) 株式会社ユネクス、(再委託先) 名古屋工業大学、東京医科大学
プロジェクトリーダー 株式会社ユネクス 副社長 益田博之
サブ・プロジェクトリーダー 株式会社ユネクス 製造開発部部长 鈴木英範
(連絡先:株式会社ユネクス 益田博之・電話052-229-0820・FAX052-229-0823・
E-mail:masuda_h@unex.co.jp)

1. 研究開発の背景と目的

血液循環のセンシングとコントロールを司る血管内皮細胞の機能は、その機能不全が心血管疾患につながるため、機能を定量的に評価する FMD検査¹⁾は、多くの研究²⁾により有用性が確認されているが、検査に特化した装置がなく、また従来の汎用超音波装置を使う FMD検査では正しい計測のために経験と熟練が必要³⁾であることが、普及の大きな障壁となっていた。

(株)ユネクスでは、プローブの形状をH型とすることや、プローブを保持するアームの提供で装置操作者の負荷が軽減した。本事業では、さらに医療現場の要望に応じ、操作・計測の自動化、特に、臨床現場の操作者が難しいとする計測位置にプローブを維持する操作などを含め、検査の自動化を図ることを目指した。

2. 研究開発の体制

事業管理機関 (株)ユネクスは製品の設計・製作を受け持ち、再委託先名古屋工業大学は超音波画像からの血管抽出ならびに画像の追跡技術の基礎検討を担当、同じく再委託先 東京医科大学は試作された装置の操作性を臨床評価した。アドバイザー (株)デンソーからは機構設計、画像処理技術を基にした位置制御技術開発の支援を得た。同じくアドバイザー徳島県立工業技術センターからは装置機能検査において支援を受けた。

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

本事業では、臨床現場の要望に応えるために以下の技術案件の開発を行った。

- (1) 広い可動範囲と微調整能力をもつアクチュ

エータ開発

計測対象とする上腕動脈(血管径2~6mm)を数分間連続し血管径の数%程度の変化を計測するためには、超音波プローブのサブmmの単位の位置制御と、秒単位でずれ補正制御を必要とする。実現のための以下の開発を実施した。

- (1-1) 機構の改良設計・製作
- (1-2) 制御基板の設計・製作
- (1-3) 移動操作制御ソフト設計・組込ソフトの作成
- (1-4) 組み合わせ性能試験

(2) プローブ操作適正制御のための画像認識技術の開発

本装置では血管画像をフィードバック情報として超音波プローブの位置制御を行う。正しく計測できる位置へ超音波プローブを導くために、血管位置ならびに血管内腔境界となる内膜ラインを認識し、その描出の鮮明度を定量的に判定しながら、適正位置へ超音波プローブを移動させる必要がある。実現のための以下の開発を実施した。

- (2-1) 血管断面画像データ分類
- (2-2) 血管断面特徴点抽出
- (2-3) 特徴点追跡ソフト設計・組込ソフト作成
- (2-4) 性能検証

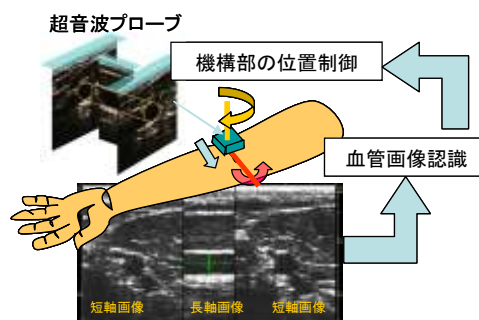


図1 自動計測のための技術

3-2 <機構の改良設計>

現行機構の構造の問題を、試験計測による動作特性の検証をもとに抽出した。剛性、ガタなどの動作精度の誤差要因を抑制するため、組立手順や要領の検討も合わせアーム機構部の誤差要因であるガタを抑制する改良設計を行った。リニアリティーの向上、ヒステリシスの抑制ができた。(図2参照)

3-3 <制御基板の設計>

上記機構の改良設計に則して、多軸機構の高速動作や、信号処理方法の変更に伴う制御動作タイミングを反映した操作制御に対応できる制御基板を設計し、試作した。

3-4<機構、制御基板試作>

装置改良目標に向けたアーム機構ユニットの改良設計制御、信号処置基板の設計に基づき、その結果を検証するための装置試作を行った。アーム機構、信号処理基板ならびに制御基板を試作、別途設計した外装へ配置し、装置組立ておよび動作可能を確認した。

3-5<移動操作制御ソフト設計>

機構の改良に合わせて、適切に血管の移動追尾操作を行なうための制御ソフトを設計した。本装置で、血管の短軸画像(上流側、下流側)と長軸画像(上下流間)が同時に得られるようになっている構成を使い、血管短軸画像の観測で、超音波プローブと血管の相対的位置を認識し、血管径、血流量を計測するために設ける長軸断面画像内に、血管長軸断面が得られる位置にラフに調整する仕組みと、確認できた長軸断面画像から、血管径が正しく計測できるかどうかを判断し、超音波プローブを正しく血管径が計測出来る適正位置へ移動させる仕組みにより移動操作ソフトを構成した。

3-6<移動操作制御 FPGA 組み込みソフトの作成>

血管情報を得るための超音波信号を一定のタイミングで処理し、装置を動作させるための信号処理系、ならびに処理した情報を伝送するため、FPGAへ組み込むため、Bモード画像、Aモード信号、フロー信号をフリーラン方式で高速に取得し処理するとともに、処理された情報をDOS/Vユニットへ高速でデータ送信することを実施できるソフトを作成した。

3-7<組み合わせ動作チェック、性能試験>

機構とその制御系の組み合わせ試験を実施した。機構動

作のリニアリティーの向上、ヒステリシスの低減により、動作分解能が向上、ならびに剛性の確保されたことで、制御動作の迅速性と正確さの性能向上を確認した。(図3参照)

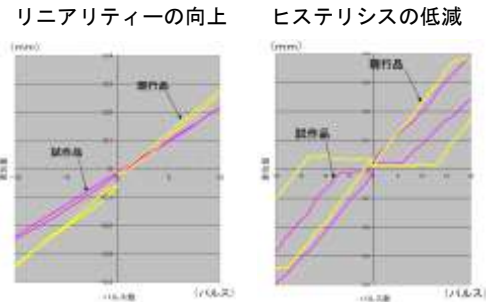


図2 機構部動作のリニアリティー、ヒステリシスの改善

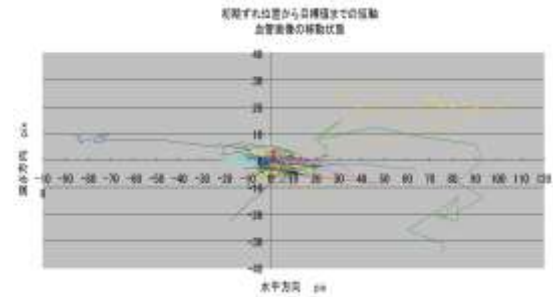


図3 制御中の短軸画像の移動目標位置(0, 0)への収束状況

3-8<血管断面画像データ分類>

動物実験を含め、生体を使った試験における実測データの解析結果に基づき、正しい血管径が計測できる超音波プローブと血管の適正位置範囲の把握を行った。適正位置からのずれは、併進では $\pm 0.25\text{mm}$ 以下、回転では ± 0.75 度以下の範囲では許容され、この範囲内に超音波プローブ保持することで正しい計測が可能であることがわかった。

併進ずれの許容範囲 回転ずれの許容範囲

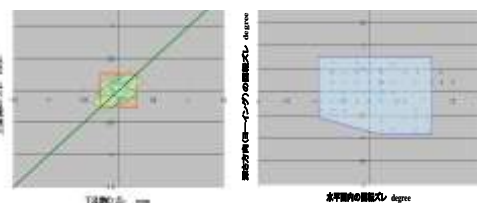


図4 計測可能な超音波プローブ位置

3-9<血管画像の特徴点抽出>

上記した精度の適正位置範囲に超音波プローブを維持させるために、超音波画像から計測できる血管の移動距離をサブピクセル単位で行い、血管画像の追跡するために必要な特徴点の抽出選定方法を検討した。

3-10<特徴点移動追跡ソフト設計>

超音波プローブの自動的操作、計測を可能とするため、特徴点追跡による特徴点追跡によるサブピクセル単位での血管位置の特定と、フリーラン方式で記録されているBモード画像により特徴点の移動量をリアルタイムで計測することで、拡張期末期タイミングを認識し、拡張期の血管径を計測するソフトを開発した。

3-11<画像データによる検出能力のチェック>

特徴点追跡ソフトが正しく動作し、数十 μ mの径変化を約1秒で繰り返す上腕動脈血管壁の移動を計測できることを確認し、処理の高速化により動作の高速化ならびに血管位置の測定精度の改善を確認した。

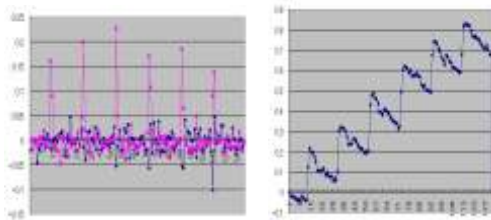


図5 血管壁の拍動による移動の計測

3-12<特徴点追跡ソフト設計>

改良された機構部の動作とあわせてFMD計測開始より計測終了までのフローに、新規に開発した特徴点移動追跡ソフトを組み込み、実時間でFMD計測ができる組み込みソフトを設計した。

3-13<組み合わせ動作チェック、性能検証>

FMD計測中の機構部の動作の記録を使い、血管の認識・追尾性能と合わせ、改善具合を検証した。調整速度、精度、時間内調整能力が必要な仕様を満足できることを確認した。

表1 アーム機構、制御アルゴリズム
改良による操作性の向上

	従来	改良後
1) 短軸検索成功率	87%	98%
2) 短軸検査13秒完了率	73%	91%
3) 長軸検索20秒以内成功率	70%	93%
4) 長軸検索15秒以内完了率	57%	86%

3-10<装置臨床適用試験>

医療施設内にてFMD検査を実施してきた操作者が、ボランティアを被験者とし、本装置のFMD検査自動化の操作性向上について検証した。FMD検査では、血管の反応を連続的に観察するため、カフによる駆血や、被験者の呼吸や体動で、血管位置が適正範囲から大きくずれてしまうが、20秒以内に元の位置へ復帰し、計測可能な状態にする必要がある。試作機を使い臨床検査を行ない、この条件を満たす検査数の割合を評価の指標とした。

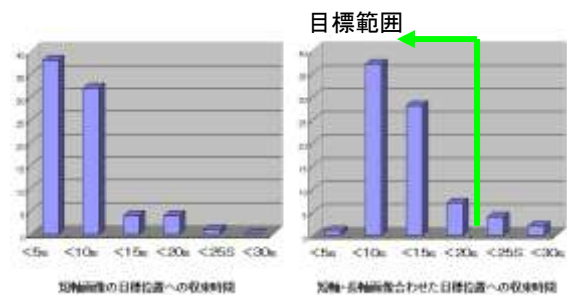


図6 臨床評価結果

短軸調整 15秒以内成功率 94%
短軸・長軸総合調整時間 20秒以内成功率 92%

100例の検査を行い、90%以上の成功例が得られたことから、本開発技術の臨床現場での実用性は高いと判断した。

4. 得られた成果

本研究開発では血管径計測のための適正位置に超音波プローブを迅速に適性位置にあわせるための改善を行なった。

FMD検査において、血管径計測の適正位置に超音波プローブを設置し、保持する機能については、正確な血管径が計測できる範囲を特定した。結果、継続的な計測を行うためには、適正位置よりのずれは、

水平方向で ± 0.25 mm以内、

回転方向で0.75度以内

の範囲に維持されている必要がある。一方、検査に必要な駆血や、呼吸などの体動でずれが生じる。このずれを、血管の反応の速度を鑑み、20秒以内に補正することが目標となる。

機構部では、機構のガタや剛性の弱さが、指示通りにアーム機構が動作しない要因であることを明確にし、目標精度を確保できるよう機構の改良設計を行った。結果、リニアリティーの改善、ヒステリシスの低減、剛性の確保により、0.02mm/パルスの精度で機構を指示通り動作させることが出来るようになった。また、指示した移動量を高速に動かすことが出来るようになり、適正位置へのプローブの合わせ込みの回数（時間20秒以内）を低減することが出来るようになった。

計測適正位置がサブミリ単位であるため、画像を使った位置情報の精度をあげるために、特徴点追跡方法を加え、サブピクセル単位で移動量を計測できるようにした。

適正位置かどうかの判断は、画像信号の鮮鋭度などをスコア化（定量化）することで、移動量情報とともに、適正度情報を合わせ、位置制御のフィードバック情報として利用できるようにした。

これらの技術開発結果、臨床現場で満足できる成功率で自動計測ができた。



図7 装置概観

5. 薬事対応の状況

本開発の事業化のため、第二種医療機器製造販売業の申請を行い、平成23年度中に認可をとる。また、装置の薬事申請に向け、第三者認証機関における安全性試験などへの準備をすすめ、平成24年度中に申請書を提出する。平成25年度中に認証を受ける予定。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

本事業における研究開発過程において、再委託先、アドバイザー、ユーザーなどより提案された課題、また、本装置実現において新たな課題として気付いた点などについて、その解決策を特許化した。

表2 本事業開発製品に関する特許出願

発明の名称・内容等	出願番号	出願年・月
生体血管パラメータ測定装置	PCT/JP2012/52190	2012年1月
生体の動脈内皮機能測定装置	特願2012-013571	2012年1月
生体の動脈内皮機能測定装置	PTC/JP2012/53935	2012年2月

7. 開発した製品の市場性

血管内皮機能障害から心血管疾患がはじまるとされて、血管内皮機能検査は今後必要になる検査と認識されている。^{4) 5) 6) 7)} FMD検査の有用性に関する学術的な評価は数多く出され、血管内皮機能を検査する方法として、心血管疾患患者の治療や術後のリハビリ効果や、心血管疾患や腎疾患へ移行しやすい糖尿病患者の治療効果の評価や、二次予防において使われはじめてきている。簡便で多くの施設で使える検査装置が要望される所以でもある。

本事業の研究開発のようにFMD検査の簡便性を目指す一方、別な代替指標で血管内皮機能を簡便に計測しようとする動きがある。製品となっているものでは指先の脈波の変化を代替指標としている。その他研究開発段階のものもあるが、異なる指標が現行のFMD検査と同等と評価されるまでには、多くの臨床成果などのエビデンス作りが必要である。

市場規模として、前例とする血管硬さ、詰まりを検査するPWV/ABI検査装置では、発売後約10年で国内累計2万台約400億円の市場規模がある。本装置は同一の領域ではあるが、これまでの形態検査、器質検査に新たに機能検査という情報を加わることで、血管機能検査市場の拡大につながるものとなる。検査の操作性の向上により、これまで検査の困難さから専任の人的配置が可能な大学病院や大病院に限られた市場から、中小病院、診療所などを含む市場の確立をめざせる。また、検査の認知度があがるに伴い、今後の心血管疾患発症の早期診断のための検査方法として、診療所、人間ドック、健診などで利用されるようになることで、対象とする市場規模は広がる。

8. 今後の事業展開計画

早期の上市を目指す。平成 23 年度中に株式会社ユニクスは、本装置を製造販売できるように、第二種医療機器製造販売業を取得する。取得により、本装置の薬事申請を株式会社ユニクスが行う。本研究開発結果を基に量産試作を行い、第三者認証機関において安全性試験等の薬事申請の準備にはいる。平成 24 年度末または平成 25 年度早々に薬事申請を行い、認可を待つ。薬事認可を得られる平成 25 年度には上市する。

本装置製作の主要な部品については、対応できる技術を有する医療機器製造業を持つメーカーと連携を強め、部品調達に支障ないよう複数の医療機器取扱い商社からの調達ルートを確認する。また、顧客への販売に関しては、主には医療機器販売ディーラーをはじめ、医療機器製造販売業メーカー、医療機器取扱い商社を通じて販売する。また、リース会社と組み、リースも行なう。

9. まとめ

心血管疾患発症抑制のために、予兆となる血管内皮細胞の機能低下を評価する FMD 検査の普及を目指し、その導入障壁となる操作者の負担を軽減するために、操作の自動化を図った。FMD 検査は細い血管の径の変化を連続的に計測する必要から、超音波装置の取り扱いに一定以上の技量が必要となるとともに負担の大きい検査であるため、普及が遅れている。特に、検査技師などの選任の操作者をおけない医療機関では、装置の操作において操作者の技量に期待ができなくなるため、検査の自動化が望まれている。

そこで本事業では、操作者の負担を軽減するため、超音波プローブと血管の相対的な位置が分かり易い準 3 次元的なイメージを描ける装置の超音波プローブの特徴を生かし、超音波プローブを保持し微小な調整が正確に出来るアーム機構を装備し、血管画像認識による血管位置の計測と、この結果に基づくプローブの位置制御指示により、適正計測範囲に超音波プローブを移動、維持させる技術を提供することで、従来検査技師が行っていたわずらわしい操作を代行し、負担を軽減する装置の実現を目指した。

改良設計では、名古屋工業大学における基礎試験、ならびに生体計測のデータ解析により得られた必要な制御精度に関する情報を踏まえることで、超音波プ

ローブの移動維持のための機構の改良設計仕様を固めることができた。また、アドバイザーとして参画した株式会社デンソーより、民生で利用されるロボットアームなどに使われる機構設計・制御技術の活用に関する開発支援を受けることで、機構制御の効率的に開発を進めることができた。また同じくアドバイザーである徳島県工業技術センターでは、装置の特性評価のため、試験装置などを使用させていただき、装置動作の検証に関してご支援いただいた。

開発試作した装置を用い、その操作性の向上についての臨床検証は東京医科大学にて実施した。社内外のボランティア 100 例の計測では、90%以上で制御動作の目標とした、20 秒以内のずれ市から適正計測範囲への復帰動作を満足しており、実用化できる技術と評価した。また、目標から外れた症例に関しても、その要因が判明しており、装置の改良点としてフィードバックすることができた。

さらに、本事業における研究開発過程において、再委託先、アドバイザー、ユーザーなどより提案された課題、また、本装置実現において新たな課題として気付いた点など、本装置の強みとできる課題については、その解決策を特許化した。

今後、デザインを含めコストの適正化検討を行い、量産試作ができた段階で薬事申請のための準備に入る。また、本事業で開発された製品を、株式会社ユニクスが製造販売できるように、株式会社ユニクスは第二種医療機器製造販売業の認可を受ける。今後 1 年半から 2 年を目処に薬事の認可を受け、上市することを計画する。

本事業では、共同体の開発をさまざまな点で、ご指導ご支援いただいた伴走コンサルティングの皆様方に謝辞を申し上げます。

[引用文献]

- 1) David Celermajer et al. ; “Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis”, The LANCET, vol340 1992, pp1111-1115
- 2) Pier Bonetti et al.; “Endothelial Dysfunction-A Marker of Atherosclerotic Risk”, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Feb 2003, pp168-175
- 3) Mary Corretti et al.; “Guideline for the Ultrasound Assesment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery, JACC vol39, 2002, pp257-265
- 4) 高血圧治療ガイドライン ; 日本高血圧学会、高血圧治療ガイドライン作成委員会編、ライフサイエンス
- 5) 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン ; 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006 年度合同研究班報告)
- 6) 食後血糖値の管理に関するガイドライン ; 国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation) 2008
- 7) 健康診判定基準ガイドライン ; 後藤由夫他編、文光堂 2008 年

[研究発表]

なし

[特許申請]

- [1] 特願 2012-013571 代表発明者 : 益田博之 他(株式会社ユネクス) 生体の動脈内皮機能測定装置
- [2] PTC/JP2012/53935 代表発明者 : 益田博之 (株式会社ユネクス) 公文宏明 (株式会社デンソー) 生体の動脈内皮機能測定装置
- [3] PCT/JP2012/52190 代表発明者 : 松野均 他 (株式会社ユネクス) 生体血管パラメータ測定装置