

日本医療研究開発機構 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: 診断・治療適用のための光超音波 3D イメージングによる革新的画像診断装置の開発
Development of innovative diagnostic imaging system using photoacoustic 3D visualization technology for diagnosis and surgical planning applications

研究開発実施期間: 令和元年9月19日～令和 年3月31日

研究開発代表者 氏名: 八木 隆行
Takayuki Yagi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
株式会社 Luxonus・業務管理課・取締役 CTO
Luxonus Inc., Executive Director CTO

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

脈管（血管、リンパ管）は、癌の増殖・転移、肝炎などの慢性炎症、虚血性心疾患、生活習慣病などに係わる重要疾患において、その発症と病勢を支配する極めて重要な要素である。特に、がん薬物治療の効果評価や、がんによって失われた機能を回復する再建術、がん術後後遺症であるリンパ浮腫外科治療の手技の向上において、微細な血管やリンパ管の「見える化」における必要度が一層高まっているが、既存の医療画像装置はこのニーズに応えるには機能や解像度の点で不十分であった。

本研究開発では、光超音波 3D イメージング技術を開発することで、脈管を無被ばくかつ簡便に高解像度で三次元可視化する画像診断ソリューションを実現する事を目的としている。これまで三次元の可視化が困難であった 0.2mm の細血管とリンパ管を画像化することで、高いスキルの必要なマイクロサージェリーによる再建術やリンパ浮腫外科治療等の診断・治療を確実かつ迅速に実施できる診断画像を提供し、最終的には術後の外科的治療効果や乳がん薬物治療効果の評価モニタリングを実現するものである。

本研究開発の目的を達成するため、以下の5つの開発目標を設定した。

1. 造影剤を用いた CT の解像度 0.2 mm に並ぶ解像度を実現する、光超音波画像診断装置を開発する。

2. 光超音波と超音波を同時に 3D 撮影することで体内組織構造と脈管の位置を把握可能とする光超音波画像診断装置を開発する。
3. 患者の体動による画像劣化の抑制を目的とする、体動補正技術を開発する。
4. 診断・治療の際に、光超音波 3D 画像から脈管走行を詳細に効率的かつ迅速に評価できることを目的とする、AI によるディープラーニング等を用いた機械学習による脈管の自動抽出技術を確立する。
5. 臨床研究により診断・治療時の検査での有効性を実証する。

以下に示す通り、各開発目標を達成した。

1. 光超音波画像診断装置の開発

無被ばくで 0.2 mm の分解能を持つ、光超音波画像診断装置を完成した。撮影範囲は 290mm x 180mm、再構成深度は 30mm であり、3D 動画撮影（撮影範囲 22m x 22mm）が可能である。2022 年 9 月に本邦初の原理となる光超音波イメージング装置 LME-01 の医療機器製造販売承認を取得した（承認番号：30400BZX00212000）。図 1 に、医療機器 LME-01 の外観図(a)、及び造影剤なしで撮影した光超音波による血管画像(b)を示す。



図 1. (a)光超音波イメージング装置 LME-01、(b)撮影した全身の血管画像

2. 超音波計測が可能な光超音波画像診断装置の開発

半球型超音波センサで超音波計測を行える 3D 超音波計測法を開発した。光超音波と超音波を同時 3D 撮影できるプロトタイプ機を用いて、超音波により指関節部の骨、光超音波により同部位での指血管像を得ることができた。

3. 体動による画像劣化を抑制する体動補正技術の開発

LOW-RANK 法を用いた体動補正手法により、最大位置ズレ 4mm の体動に対して、装置分解能の 0.2 mm 以下に補正できている。体動補正アプリケーションを、リンパ浮腫外科治療、脈管疾患、乳がんの臨床研究へ適用し、画像劣化を抑制していることを確認できた。

4. 機械学習による脈管の自動抽出技術の確立

Deep learning により 2 つ波長の光超音波 3D 画像から、脈管領域抽出し、血管とリンパ管を自動分離する脈管自動抽出手法を開発した。これにより、分岐や分岐長を特徴量として解析することが可能となる。さらに、Deep learning による血管の自動トレース手法も可能となった。

5. 臨床研究による医療での有用性の実証

5-1. 皮弁の前計画適用

術中で使用可能な光超音波の血管地図シートを完成し、大腿皮弁、腹部皮弁、四肢再建の術前計画へ適用した。臨床患者の術中所見との比較により、術前の光超音波画像で皮下動脈・静脈の描出が可能であ

ることを実証し、光超音波イメージングの臨床での適用可能性を示した。

5-2. リンパ浮腫外科治療（リンパ管静脈吻合術 LVA）適用

光超音波イメージングでは詳細なリンパ管の画像を取得でき、術中評価によりリンパ管の同定時間を短縮することができた。術後評価では、既存法のリンパ管蛍光造影検査法に比べて治療後の体積減少を確認した。また、光超音波による高精細な画像は、画像化が困難であった病的なリンパの逆流（Dermal backflow）を詳細に捉えることが可能となり、治療方法を選択することで手術成績の向上に影響を与えることが示唆された。

5-3. 脈管疾患の診断法開発

下肢静脈瘤と光超音波画像で描出した血管像（密度）との相関性を研究した結果、病状が進むと血管密度が高く、高密度領域が広がる傾向にあることを確認した。光超音波により、定量的な画像分類を追加できる可能性を示すことができた。

また、本事業の研究開発成果により、内閣府第 6 回日本医療研究開発大賞スタートアップ奨励賞を受賞し、医学系学会及び学術集会で計 12 件を受賞した。学会賞は以下の通りである。

- ・日本抗加齢医学会 2021 年度研究奨励賞
- ・2022 年度日本形成外科学会学術奨励賞 臨床部門 優秀賞
- ・2023 年度日本形成外科学会学術奨励賞 臨床部門 最優秀賞
- ・日本超音波医学会第 22 回技術賞、など

また、無被ばくかつ造影剤のメリットをメディアで取り上げられた。

- ・NHK World-Japan TV program ,Medical Frontiers (2022)
- ・TBS 「報道特集」 (2022)
- ・NHK 総合テレビ「あしたが変わるトリセツショー」 (2023) など

Blood vessels or lymphatic vessels are quite important tissue affecting the pathogenesis and disease progression of important diseases related to cancer growth and metastasis, chronic inflammation such as hepatitis, ischemic heart disease, lifestyle-related diseases. Particularly in the evaluation of the effects of cancer drug treatment, in the planning of the reconstructive surgeries to restore the function lost by cancer, and in the improvement of surgical procedures for lymphedema, the need for "visualization" of fine blood vessels and lymphatic vessels is further increasing. However, existing medical imaging devices have been insufficient in terms of function and resolution.

The purpose of this project is to develop a photoacoustic 3D imaging system to realize a diagnostic imaging solution that enables high-resolution 3D visualization of vascular vessels, without exposure to radiation or contrast media. By visualizing small blood vessels and lymphatic vessels as small as 0.2 mm, which have been difficult to visualize in 3D, this system enables preoperative planning for reconstruction with free flaps and reliable surgery of lymphedema, which requiring extremely high skill, and to realize detailed evaluation and monitoring of vascular disease of the legs (peripheral arterial disease, varicose veins, etc.) and breast cancer diagnosis and treatment. The project established the following five development objectives and the purpose was achieved. The results are shown below.

1) Development of photoacoustic imaging system: A photoacoustic 3D imaging system with a resolution of 0.2 mm was completed and obtained medical device manufacturing and marketing approval in Japan (Approval No.: 30400BZX00212000), and launched for sale. The imaging range is 290 mm x 180 mm and the reconstruction depth is 30 mm.

2) Development of photoacoustic imaging system capable of ultrasonic imaging

A prototype system was developed to enable to obtain photoacoustic 3D images and ultrasonic 3D images in the same time.

3) Development of body movement correction technique: In order to suppress image degradation caused by patient body movement, we developed a body movement correction technique that enable to correct a maximum positional deviation of 4 mm to less than 0.2 mm.

4) Establishment of automatic extraction method of vascular vessels: We developed a deep learning-based vascular extraction method that extracts vascular regions from spectral photoacoustic data and automatically separates blood vessels and lymphatic vessels.

5) Clinical studies demonstrate its usefulness

1. Preoperative planning application for free flap: Preoperative photoacoustic imaging can visualize subcutaneous arteries and veins to compare with intraoperative findings in clinical patients. Clinical studies of free flaps for head and neck, breast and limb reconstruction demonstrated the utility of photoacoustic imaging for preoperative planning.

2. Lymphedema surgical treatment (Lymphaticovenous Anastomosis LVA) Application: Photoacoustic imaging was able to obtain detailed images of lymphatic vessels and veins, which reduced the time required for intraoperative identification of the lymphatic vessels. In addition, the volume of lymphedema limbs after LVA was found to be reduced compared to existing imaging methods.

3. Development of diagnostic methods for lower extremity vascular diseases: In varicose veins, we confirmed that the vascular density on photoacoustic images increases as the disease progresses, and that the density region tends to become wider. We were able to demonstrate the possibility of adding a new quantitative image classification by photoacoustic imaging.

ここまでを総括報告としてAMEDのホームページに掲載

公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報（有効成分）、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないといった工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）のY Zキナーゼ阻害活性

○ 課題名：化合物XのY Zキナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例2. 標的（Y Zキナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 課題名：化合物Xを有効成分とするY Zキナーゼ阻害剤—新規機序による抗がん剤の開発

○ 課題名：化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、Y Zキナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。