

20111025A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

深部機能画像診断のための  
超音響画像化技術の有用性検証

(H23-医療機器-一般-005)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石原 美弥

平成24年 3月



## はじめに

本研究報告書は、平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金「医療機器開発推進研究事業」において実施された「深部機能画像診断のための光音響画像化技術の有用性検証 (H23-医療機器一般-005)」に関する平成 23 年度の研究成果報告を纏めたものです。3 年の研究計画の 1 年目として、関係者の皆様のご尽力により研究期間を通して一定の成果を上げることができましたので、ご報告申し上げます。

現代医療を実践する上で医療機器は不可欠になっております。近代西洋医学が誕生してから約 1 世紀半が経過しておりますが、医療機器の開発・普及は半世紀にも至っておりません。それでも、X-CT, MRI, 核医学など種々の画像技術・装置が誕生し、画像診断技術として現代医療に大きな役割を果たしております。今後 10 年間に我が国が取り組むべきライフイノベーションに関わる具体的な政策課題、並びに重点的取組みが盛り込まれている第 4 期科学技術基本計画において、「より小型で侵襲が少ない高性能な早期診断に資する新たなイメージング技術の開発を推進すること」が明記されております。小型、廉価、汎用性の特徴を活かして広範に使用されており、最近さらなる小型化が進み可搬性も著しく向上した画像診断装置として超音波診断装置が挙げられます。また、レーザーの生体への応用は歴史が古く、1960 年のメイマンによるルビーレーザー発振の成功後数年のうちにあざ治療、網膜凝固治療などの臨床応用が始められています。診断では無侵襲（放射線被爆がない）・実時間連続計測、簡便な操作性等の特長を活かしたパルスオキシメーターなどの生体モニタリング装置や、高分解能を活かした OCT (Optical Coherence Tomography) などの画像診断技術が実用化されています。いずれの技術もその着想に日本人研究者が貢献している点は興味深いと考えます。しかし、従前の光を用いた画像診断技術では、生体が高散乱体であるため、表在のみの画像化 (OCT)、あるいは、低分解能での画像化 (拡散光トモグラフィ) に限られるという問題があります。これに対して、光熱変換過程を利用する光音響画像は、特定の光吸収体を選択的に励起して、検出対象が超音波で検出する原理で画像化をします。検出光の光散乱に起因する分解能及び感度の悪化が生じず、高コントラストで生体深部を可視化できる優れた特長を持ちます。

本事業では、光と超音波の特長を併せ持つハイブリッドモダリティと言われている光音響画像 (光超音波画像) の有用性を明確にする為に、要素技術開発、プロト機の製作という工学的な

研究項目と、臨床研究の前段階として臨床各科での適用を検討するという医学的な研究項目について、研究者間で連携をしながら遂行いたしました。これにより、他のモダリティでの実現が難しい深部の機能画像を非侵襲的に簡便かつリアルタイムで取得できる特長を持つことから2000年頃から盛んに着目され研究されておりますが、医療機器として未だに実用化されていない現状に対して、世界に先駆けて速やかに新しいモダリティ（画像診断技術）として確立することを目指しております。

画像診断技術としての光音響画像化技術は、小型、廉価、汎用性、かつ侵襲が少なく、広範に使用されている超音波画像診断技術の長所を活かし、さらに光画像技術の長所を活かし、高性能な分子イメージングが提供できますし、超音波画像との重畳や、3次元画像の提供も可能であります。光音響画像の特色を十分に活かし、疾患の早期発見・診断及び治療時の補助画像として活用することで、きめ細やかな治療戦略が立てられ、その治療が遂行できるようになればと考えております。

本研究事業の成果を確実に医療に役立てることで、現在日本が抱えている医療に関する諸問題の解決に、あるいは、安全・安心な医療技術の確立、及び、医療機器産業の振興のために、僅かばかりでも貢献できることを切に願いながら、いつも研究を支えて頂いている研究分担者、研究協力者、並びに関係者の方々に深謝いたします。

平成 24 年 3 月

防衛医科大学校医用工学講座  
教授 石原美弥

## 目次

### I. 研究班の構成

### II. 総括研究報告

深部機能画像診断のための光音響画像化技術の有用性検証

— 平成23年度 総括研究報告 — .....	1
石原美弥	

### III. 分担研究報告

深部機能画像診断のための光音響画像化技術の有用性検証

#### 1. システム構築

1) 超音波診断装置用プローベを利用したシステム .....	7
辻田和宏	

2) 構築した超音波診断装置用プローベを利用したシステムの 性能評価のための光音響イメージング .....	17
辻田和宏, 堀口明男, 藤田真敬	

3) 基礎実験用実験機の構築 .....	27
平沢 壮	

4) 機能画像化技術としてのマルチスペクトル イメージング技術の開発 .....	47
平沢 壮, 北垣 学	

5) ウェーブレット変換を用いた信号波形解析による 生体情報抽出に関する研究 .....	57
平沢 壮	

#### 2. システム構築

1) 前立腺癌手術における光音響画像の可能性検証 .....	65
堀口明男, 津田 均	

2) 光音響画像化技術の脳神経外科応用に向けた基礎実験 .....	69
平沢 壮, 大谷直樹, 藤田真敬	
3) 血行再建術における光音響技術の有効性の検証 .....	75
大谷直樹, 池脇克則	
4) 血管外科領域の臨床価値探索に関する考察 .....	79
藤田真敬, 北垣 学, 池脇克則	
5) ヒト前立腺癌モデルマウスの作製 .....	85
櫛引俊宏, 堀口明男, 津田 均	
3. その他	
1) 薬事戦略相談実施 .....	87
石原美弥, 辻田和宏	
4. 添付資料	
1) VOLCANOに関する調査 .....	91
平沢 壮	
IV. 研究成果の刊行(平成23年度)に関する一覧 .....	95
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	99

## 1. 研究班の構成

## 研究班の構成

	研究者名	所属研究機関・役職	専門	分担研究項目
研究代表者	石原 美弥	防衛医科大学校医用工学講座・教授	生体医工学, 医学生物光工学	研究総括, 医療機器開発, センサープローブ
研究分担者	堀口 明男	防衛医科大学校泌尿器科学講座・講師	泌尿器科腫瘍学	前立腺癌適用検討
	大谷 直樹	防衛医科大学校脳神経外科学講座・助教	脳神経外科	頸動脈狭窄症及び血行再建術の術前診断適用検討
	藤田 真敬	防衛医科大学校防衛医学研究センター異常環境衛生研究部門・准教授	心臓血管外科学, 航空環境医学, 医用工学	下肢静脈瘤及び血管手術の術前診断への適用検討
	平沢 壮	防衛医科大学校医用工学講座・助教	光応用技術, 画像情報学	医療機器開発, 照明系, 画像再構成アルゴリズム
	池脇 克則	防衛医科大学校内科学講座・教授	循環器病学, 老年病学, 動脈硬化	閉塞性動脈硬化症適用検討
	津田 均	国立がん研究センター中央病院病理科臨床検査課・課長	病理学	病理組織との比較検討
	辻田 和宏	富士フイルム株式会社 R&D 統括本部メディカルシステム開発センター・専門主任研究員	内視鏡及び光医療機器の開発	医療機器開発, プロト機製作
研究協力者	北垣 学	自衛隊横須賀病院診療部・内科医官	循環器内科学	動物実験補助
	黒川 良望	東北大学未来医工学治療開発センター・教授	内視鏡外科学	医療機器開発アドバイザー
	櫛引 俊宏	防衛医科大学校医用工学講座・准教授	医用工学	実験用モデル動物の作成
経理事務局	中村 信生	防衛医科大学校教務部教務課・係長		経理事務

## II. 總括研究報告



# 深部機能画像診断のための 光音響画像化技術の有用性検証 — 平成 23 年度 総括研究報告 —

研究代表者 石原 美弥 防衛医科大学校 医用工学講座 教授

## 要旨

光音響画像は、他のモダリティでの実現が難しい cm オーダーの深さの機能画像を非侵襲的に簡便かつリアルタイムで取得出来る。本研究事業では、未だに医療機器として例がない光音響画像化技術を質的画像診断法として速やかに確立することを目的としている。【システム構築】と【光音響画像の適用探索】を中心に、今年度研究報告を纏める。特筆すべき成果として、目標性能に近い画像化性能が得られたこと、及び、2 件の防衛医科大学校倫理委員会の承認が得られたこと、及び薬事戦略相談を実施したことが挙げられる。

## 【研究分担者】

堀口明男： 防衛医科大学校  
泌尿器科学講座・講師  
大谷直樹： 同 脳神経外科講座・助教  
藤田真敬： 同 防衛医学研究センター  
異常環境衛生研究部門・准教授  
平沢 壮： 同 医用工学講座・助教  
池脇克則： 同 内科学講座・教授  
津田 均： 国立がん研究センター中央病院  
病理科臨床検査課・課長  
辻田和宏： 富士フイルム(株)R&D 統括本部  
メディカルシステム開発センター  
専門主任研究員

## 【研究協力者】

北垣 学： 自衛隊横須賀病院診療部・内科医官  
黒川良望： 東北大学  
未来医工学治療開発センター・教授  
櫛引俊宏： 防衛医科大学校  
医用工学講座・准教授

## A. 研究目的

### 【A-1】医療用画像診断としての光音響画像

光音響分光分析法 (=PAS) は、光熱変換過程を音波という力学的エネルギーで測定する物性分析法として古くから知られている分光法の 1 つである。近年のパルスレーザーの小型化や超音波検出素子の高性能化により生体への応用が現実的となり、2000 年頃から新しい画像診断技術としての光音響画像化技術の研究が盛んになった。既に、2010 年 2 月 18 日の Nature の分子イメージングに関する記事では、モダリティの 1 つとして光音響 (photoacoustic) 画像が取り上げられている。さらに現在、米国国立がん研究所が PET-SPECT の次世代の画像診断技術として大規模な橋渡し研究プロジェクトを立ち上げるなど、世界で最も研究開発が活発な分子イメージング技術となっている。その原理は、特定の条件のレーザー光を照射すると光吸収に伴って超音波が発生する。この超音波の伝搬時間から光の吸収体の位置情報を、信号強度より吸収係数に関する情報を断層画像にするもので、光と生体の相互作用を画像化する技術の 1 つである。原理的に数 mm 数

cm の計測深さ、10  $\mu\text{m}$ ～1 mm の空間分解能を得ることが可能である。また、光のパラメータを適当に設定することで特定の吸収体を選択的に励起可能であること、検出対象が超音波である原理上、検出光の光散乱に起因する分解能及び感度の悪化が生じず、高コントラストで生体深部を可視化できる優れた特長を持つ。光音響画像は入力側が光、出力側が超音波であることから、光と超音波の特長を併せ持つハイブリッドモダリティと言われるや、光超音波画像とも表現することがある。

光音響画像化技術は、原理的に被爆がなく、リアルタイムに画像化できる技術であること、小型で可搬な装置になること、超音波画像との重畳ができることなどから、新しい画像診断ツールとして期待されているが、既存するのはカナダの会社から 2011 年に販売されている研究用途の動物用装置のみで、未だに医療用診断機器として世界で例がない。これらの背景より、本研究事業では、医工連携・産学連携をベースに、世界に先駆けて速やかに画像診断用光音響画像化技術を確立することを目的とする。

#### 【A-2】光音響画像の医療応用

新規画像診断技術において、造影剤を使用して初めて撮像できる技術と、造影剤の使用なしに撮像できる場合では、安全性の観点から医療機器としての実用化スピードは異なる。光音響画像は、光吸収体の分布画像である。すなわち、撮像対象は光の吸収体であり、生体内には複数の光吸収体(ヘモグロビン、メラニン、水、タンパク質)があるので、これらを対象にした画像は、造影剤を使うことなく撮像出来る点は、放射線が被爆ない点と併せて、早期実用化が期待できる。

生体深部の画像化のためには、光の生体透過性の高い波長域である生体の分光窓といわれる近赤外光(650～1000 nm)の使用が望ましい。ヘモグロビンを吸収体とし、近赤外光域の波長を励

起光に選択すれば、深部の血管網の 3 次元画像が取得できる。さらに、ヘモグロビンの酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンで異なる光吸収特性を持つことを利用すれば、血中酸素飽和度(ヘモグロビンのうち、何%が  $\text{O}_2$  と結合しているかを表すパラメータ)が求められる。この原理を用いれば、測定される光音響信号から血中酸素飽和度が算出される。この特性を利用した医療機器として世界市場 500 億円(年間)規模を持つパルスオキシメーターは、新生児の呼吸管理のためのモニター、在宅酸素療法の患者の管理、さらに手術時の麻酔管理に利用されている。

すなわち、光音響画像は造影剤を使わずに、血管分布の断層画像や、血中酸素飽和度分布が得られる。この原理を利用した光音響画像診断の応用の 1 つとして研究されているのが、新生血管など正常組織とは異なる血管網の 3 次元画像を利用した乳がん診断である。既に、国内外で臨床研究が開始されている。その他の応用として、各種癌診断に関する研究、眼科応用も散見される。

生体由来の光吸収体を撮像対象とするだけでなく、医療で使用可能となっている色素のインドシアニンググリーン(ICG)、メチレンブルーを対象とした研究報告がある。この光音響画像を利用する臨床研究として、センチネルリンパ節への適用が米国にて実施されている。光イメージングの進展は、GFP 研究でノーベル賞受賞に見られるように、特異性や選択性を向上できるプローブの利用に因るところが大きい。光音響画像も同様の発展が期待できる。

その他、光音響画像技術の励起エネルギー源として使用するレーザー光は、細径の光ファイバーで導光できることが特長であるので、これを活かして血管内超音波診断装置(IVUS)と組み合わせ、動脈硬化診断への応用も盛んに研究されている。

本研究事業では、早期に研究成果を社会に還元するために、造影剤を使用しない光音響画像化技

術開発とプロト機の製作, 及び, 光音響画像診断が有効に活かせる疾患の絞り込みを目的とする。既に X-CT, MRI, 核医学など種々の画像技術・装置が誕生し, 画像診断技術として現代医療に大きな役割を果たしているが, 大型, 全身型, 高価, かつ高い専門性が要される技術の場合もある。光音響画像は, より小型で侵襲がない, さらに形態画像ではなくて機能画像が得られることを利用して, 術前及び術中診断, 治療時の補助画像としての適用の可能性も検討する。

## B. 研究方法

本研究では 3 項目に大別して, 【システム構築】と【光音響画像の適用探索】, 【その他】を実施した。具体的な研究課題は以下の通りである。

### 【システム構築】

- ・ 超音波診断装置用プローベを利用したシステム構築
- ・ 構築した超音波診断装置用プローベを利用したシステムの性能評価のための光音響イメージング
- ・ 基礎実験用実験機の構築
- ・ 機能画像化技術としてのマルチスペクトルイメージング技術の開発
- ・ ウェーブレット変換を用いた信号波形解析による生体情報抽出に関する研究

### 【光音響画像の適用探索】

- ・ 前立腺癌手術における光音響画像の可能性検証
- ・ 光音響画像化技術の脳神経外科応用に向けた基礎実験
- ・ 血行再建術における光音響技術の有効性の検証
- ・ 血管外科領域の臨床価値探索に関する考察
- ・ ヒト前立腺癌モデルマウスの作製

### 【その他】

- ・ 薬事戦略相談実施

## 【添付資料】

- ・ Volcano に関する調査報告
- 以上を「分担研究報告」として, 課題毎に報告する。

## C. 研究結果

本研究の最大の特長は, 地の利を活かした医工連携研究, 防衛医科大学校と富士フィルムの産学連携による工学的要素技術の相補的開発を特徴とした研究開発体制である。この研究体制のもと, 班会議の開催, E メール会議, 実験計画の策定, 実験後のディスカッションなど, 人的交流を図り, 情報共有により効率的に研究を実施した。

以下に具体的な結果を列挙する。光音響画像化技術の有用性検証に向けて, 定盤上に各構成要素を並べて組み上げた実験系から, 基礎研究用実験機と超音波診断装置用プローベを利用したシステムを構築した。基礎研究用実験機を用いて, 機能画像化技術に関する基礎実験及び小動物から中動物を対象とした動物実験を実施した。超音波診断装置用プローベを利用したシステムでは, システム全体の高速化の課題を改良しつつ, 摘出組織や動物やヒトでの測定までを想定したプロト機の構築を目標に, 要素技術の検討を進めた。

本研究事業で 2 つのシステムを構築した意図は, 以下の通りである。基礎研究用実験機については, 光音響画像の有効性を評価するために, 網羅的に小動物や中動物を対象とした動物実験を実施する必要があるため, 小型のアレイ型探触子を用いることの出来るシステムとしての役割がある。また。これまでは困難であった光音響画像化技術で得られる撮像対象の光学特性を基に, 機能情報を得る信号処理手法についての基礎実験が可能となった。超音波診断装置用プローベを利用したシステムについては, 企業の参画により, 製品化をふまえたプロト機の製作が可能となった。すなわち, プロト機で実現すべき機能を列挙し, そこからシステム及びその要素技術に必要な

仕様を決める役割がある。このシステム構築として、超音波診断装置用アレイプローベを用いたシステムのレーザー照明系を中心に検討を進め、5 フレーム/秒で光音響画像(機能画像)、超音波画像(形態画像)、光音響画像+超音波重畳画像(機能と形態の重畳画像)のいずれか 1 つの断面画像が観察可能で、0.3 mm の分解能を持ち、各種画像化実験で使えるレベルのシステムが構築できた。

ファントム実験、動物実験から、ドップラー血流画像計と比較して、光音響画像の方が、分解能とコントラストが高く、かつ血液の流れが無くてもその存在範囲を描出可能であることが判明した。超音波画像、超音波ドップラー画像は再現性が乏しく、細径血管が観測できない点を光音響画像は克服していることが判明した。これらの結果から、

- (1) 前立腺の微小血管分布を術前及び術中に得ることが出来れば、前立腺癌の最も有効な治療法である根治的前立腺全摘術の際の、微小血管網とともに前立腺を覆う勃起神経の損傷を防げる。すなわち、術後の QOL (Quality of Life) の改善が期待される。
- (2) 下肢静脈瘤などの手術においては分岐血管の確実な結紮処理が再発の予防に重要とされるので、あらかじめ分岐血管の 3D 画像の取得が可能となれば、分岐の処理の効率化が期待できる。手術を行う術者の視野の範囲外から分岐する血管の立体的位置関係の把握は、手術中の不意の出血を予防可能となり、あらゆる血管手術の安全性を高めることになる。
- (3) 脳外科応用において、血行動態性脳梗塞の発生率の上昇傾向を背景に、増加傾向にある予防治療としての外科的血管吻合による血行再建術の術前のドナー血管の走行把握は、本治療の安全性確保のために確実に実施する必要がある。光音響画像化技術の特長である

皮下の微細な血管網の高コントラスト画像より、現在の超音波ドップラー画像よりも、手術操作の安全性の確保と手術成績の向上が見込まれる。

上記への適用を検討し、防衛医科大学校倫理委員会に関する達(平成 22 年防衛医科大学校達第 6 号)第 3 条に規定された審査事項について審査の結果、合計 2 件の泌尿器科応用と脳外科及び血管外科応用に関して、問題はないと認められたので承認された。

H23 年 7 月に開始された厚労省の新規施策である薬事戦略相談事業に参加した。日本発の新たな医薬品・医療機器の登場を後押しする制度であるので、相談対象を細胞・組織加工製品以外の医療機器として、具体的には、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構にて事前面談を 2 回実施した後に必要書類を提出し、対面助言を実施した。本薬事戦略相談実施の結果、医療機器として速やかに確立するためには、有効性と安全性の確保が重要であることが確認された。

## D. 結論

プロト機を想定して構築した超音波診断装置用プローベを利用したシステムで実施したファントム実験及び動物実験により、

- ・ センチメートルオーダーの深さの微細な血管網の画像化
- ・ ファントム実験では 0.3 mm の分解能
- ・ 5 フレーム/秒の撮像速度

以上のほぼ目標画像性能に近い性能を確保した。

さらに、2 件(泌尿器科、脳外科及び血管外科)の防衛医科大学校内の倫理委員会の承認が得られた。「医療機器薬事戦略相談」も実施した。

3 年の研究計画の 1 年目としては、予定以上の有効な研究成果が得られた。

次年度以降にはプロト機を制作し、日本発の医療機器誕生のための臨床研究、治験開始の準備を進める。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 石原美弥. “光と超音波のハイブリッドモダリティとしての光音響画像”. 医学のあゆみ, 240(6), p.487-491, 2012.02.
- 2) Takeshi Hirasawa, Miya Ishihara, Kazuhiro Tsujita, Kazuhiro Hirota, Kaku Irisawa, Manabu Kitagaki, Masanori Fujita, Makoto Kikuchi. “Continuous wavelet-transform analysis of photo-acoustic signal waveform to determine optical absorption coefficient”, Proceedings of SPIE 8223, p.822333-1-822333-7, 2012.01.
- 3) Kaku Irisawa, Kazuhiro Hirota, Kazuhiro Tsujita, Takeshi Hirasawa, Miya Ishihara. “Influence of laser pulse width to the photoacoustic temporal waveform and the image resolution with a solid-state excitation laser”. Proceedings of SPIE 8223, 82232W-1-82232W-8, 2012.01.
- 4) 平沢壮, 石原美弥, 藤田真敬, 北垣学, 大谷直樹, 菊地眞. “光音響画像化技術の要素技術開発とシステム化:動物モデルによる性能検証”. Optics and Photonics Japan 2011, p.P65-1-P65-2, 2011.11.
- 5) 平沢壮, 石原美弥, 藤田真敬, 北垣学, 大谷直樹, 堀口明男, 菊地眞. “光音響技術を利用した選択的イメージングの動物モデルによる検証”. 日本レーザー医学会誌, 32(3), p.334, 2011.10.
- 6) 石原美弥. “光音響画像化技術の最新動向”. 第 3 回 BioOpto Japan 「医療・診断セッ

シオン」カンファレンス予稿集, p.3-1-3-22, 2011.09.

- 7) Masato Sato, Miya Ishihara, Makoto Kikuchi, Joji Mochida. “A diagnostic system for articular cartilage using non-destructive pulsed laser irradiation”. Lasers in Surgery and Medicine, 43(5), p.421-432, 2011.07.
- 8) Miya Ishihara, Masato Sato, Toshiharu Kutsuna, Joji Mochida, Makoto Kikuchi. “Photoacoustic Measurement Technology in Regenerative Medicine of Articular Cartilage”. 第 50 回日本生体医工学学会 (CD-ROM), 2011.04.
- 9) 平沢壮, 石原美弥, 辻田和宏, 入澤覚, 北垣学, 藤田真敬, 菊地眞. “深部組織の高分解能画像化に向けた光音響画像診断法の開発と評価”. 第 50 回日本生体医工学学会 (CD-ROM), 2011.04.

### 2. 学会発表

#### 国際学会

- 10) Takeshi Hirasawa, Miya Ishihara, Kazuhiro Tsujita, Kazuhiro Hirota, Kaku Irisawa, Manabu Kitagaki, Masanori Fujita, Makoto Kikuchi. “Continuous wavelet-transform analysis of photo-acoustic signal waveform to determine optical absorption coefficient”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BIOS 2012, SPIE Photonics West BIOS Technical Summaries, p. 268, 2012.01.
- 11) Kaku Irisawa, Kazuhiro Hirota, Kazuhiro Tsujita, Takeshi Hirasawa, Miya Ishihara. “Influence of laser pulse width to the photoacoustic temporal waveform and the image resolution with a solid state excitation laser”. SPIE



Photonics West Biomedical Optics, BiOS  
2012, SPIE Photonics West BiOS  
Technical Summaries, p.266, 2012.01.

国内学会

- 12) 平沢壮, 石原美弥, 藤田真敬, 北垣学, 大谷直樹, 堀口明男, 菊地眞. “光音響技術を利用した選択的イメージングの動物モデルによる検証”. 第 32 回日本レーザー医学会総会, 日本レーザー医学会誌, 32(3), p.334, 2011.11.
- 13) 平沢壮, 石原美弥, 藤田真敬, 北垣学, 大谷直樹, 菊地眞. “光音響画像化技術の要素技術開発とシステム化:動物モデルによる性能検証”. Optics and Photonics Japan 2011, Optics & Photonics Japan 2011, p.P65-1-P65-2, 2011.11.
- 14) 石原美弥. “【特別講演】光音響画像化技術の最新動向”. BioOpto Japan 2011, 第 3 回 BioOpto Japan 「医療・診断セッション」カンファレンス予稿集: p.3-1-3-22, 2011.09.
- 15) 石原美弥, 佐藤正人, 杳名寿治, 持田譲治, 菊地眞. “【シンポジウム】光音響原理と分光特性を利用した関節軟骨再生の評価”.

第 50 回日本生体医工学会大会, 生体医工学, 49(特別), p.197, 2011.04-2011.05.

- 16) 平沢壮, 石原美弥, 辻田和宏, 入澤覚, 北垣学, 藤田真敬, 菊地眞. “深部組織の高分解能画像化に向けた光音響画像診断法の開発と評価”. 第 50 回日本生体医工学会大会, 生体医工学, 49(特別), p.311, 2011.04-2011.05.

### 3. その他

- 17) 藤田真敬, 平沢壮, 石原美弥. “次世代の画像診断装置としての光音響画像化技術開発と医師の期待”. O Plus E (optics +electronics), 34(2), p.151-154, 2012.02.
- 18) 平沢壮, 石原美弥, 渡邊智紀, 松浦祐司, 大嶋佑介, 近江雅人, 上野登輝夫, 石井克典, 栗津邦夫. “国際会議報告 Photonics West BiOS 2011”. 日本レーザー医学会誌, 32(1), p.88-91, 2011.06.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

---

# 超音波診断装置用プローベを利用したシステム構築

研究分担者 辻田 和宏 富士フイルム株式会社 R&D 統括本部  
メディカルシステム開発センター

専門主任研究員

## 要旨

光音響画像化技術の有用性検証に向けて、定盤上に各構成要素を並べて組み上げた実験系から、システム全体の高速化の課題を改良しつつ、摘出組織や動物やヒトでの測定までを想定したプロト機の構築を目標に、要素技術の検討を進めた。特に有用性検証に有用な超音波診断装置用アレイプローベを用いたシステムのレーザー照明系を中心に検討を進め、各種画像化実験で使えるレベルのシステムが構築できた。

## A. 研究目的

光音響画像化のための実験系として、本研究の開始前は、定盤上に各構成要素を並べて組み上げた実験系を用いて、信号を検出、保存し、PCにて後処理で画像化をしていた。そのため、以下のような問題点があった。

- ・ セットアップの煩雑さ、実験開始までのセットアップ時間の長さ
- ・ データ取得時間の長さ
- ・ 対象物の動きなどで分解能劣化 (多数断面のデータ取得時など)
- ・ データ再構築の後処理による、結果確認まで時間の長さ
- ・ 光音響画像だけでは観察部位の判定の難しさ (形態画像である超音波画像との重畳が必要)
- ・ プローベ部分を手持ちで操作できない。

上記のような、システム全体の高速化に関する課題を改良しつつ、光音響画像の臨床価値探索のために、摘出組織や動物やヒトでの測定までを想定した、プロト機の構築を狙いとした。特に、形態画像として超音波画像を利用する事が必須で、手持ちでの操作も容易との理由から、今年度は、超音波診断装置用アレイプローベを利用した光音響画像化システムの構築を目指して、要素検討を中心に進めた。

## B. 研究方法

超音波診断装置用アレイプローベを利用した光音響画像化システムは図 1 の構成要素・ブロック図の通りである。

- a. 画像構築用 PC: 取得したアレイ素子信号を使って画像再構築する。光音響画像, 光音響+超音波重畳画像, 超音波画像を選択して、ディスプレイに表示する。
- b. アレイ素子制御&信号保存装置: アレイ素子信号を取得し、保存する。データ保存のタイミングに合わせてレーザー光源発光のための制御信号を出す。また、超音波の送信と受信も行う。
- c. ディレイジェネレータ: レーザー光源へ発光のトリガー信号を出す。
- d. パルスレーザー光源: トリガー信号に応じてパルスレーザー光を発振させる。(波長は 700-900 nm の範囲で選択可能。)
- e. レーザー照明系: パルスレーザー光を超音波診断用アレイプローベの検出部分まで導光し、画像化対象範囲をカバーするように広げて照射する。
- f. 超音波診断用アレイプローベ: 1次元方向に並べた多数の超音波探触子アレイから、超音波の送信, 超音波の受信, 光音響波の受信を行う。

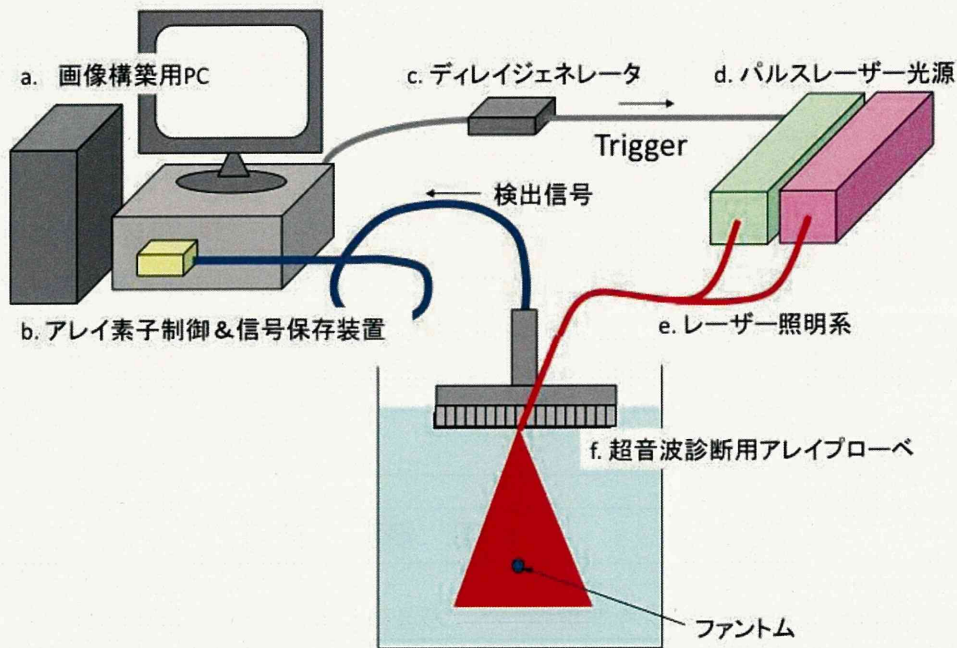


図1 光音響画像化システムの各構成要素の接続関係を示すブロック図

d.パルスレーザー光源については、Nd:YAG/SHG (第二高調波発生) レーザー励起 Ti:Sapphire レーザー (LOTIS TII, LOTIS Ltd. : Lasers - Optics - Technology and Systems, Byelorussi) を使用した。図 2, 図 3 に概観並びに仕様を示す。資料は下記に示すホームページから入手した。

<http://www.lotis-tii.com/eng/products.php>

f.超音波診断用アレイプローベとして、使用するプローベについて検討した。アレイプローベには、さまざまな周波数のプローベが使われている。たとえば一般の臨床検査で用いられる超音波の周波数は、成人腹部(深さ 10~15 cm)では 2-5 MHz が使用され、小児腹部の場合(深さ 10 cm 以下)では 3-9 MHz、乳腺、甲状腺、血管などでは(深さ 5 cm 以下)では 5-10 MHz が使われている。図 4 に一般の超音波検査用プローベの例を示す。

光音響画像化システムにおいて、構成要素に加えて重要な技術に画像化アルゴリズムがある。本システムで構築した画像化アルゴリズムについては、次項目の研究結果に纏める。

## C. 研究結果

### 【C-1】 光音響画像化システムの構成

以下に、本システムの構成要素について列挙する。

#### a. 画像構築用 PC

PC のシステムを変更することで画像化を高速化できるようになった。また、ソフトを新規に作成し、複数の画像構築方法も選定できるソフト構成となっている。実験データ取得時に設定している画像化法以外の方法で構築した画像を比較する事で最適化することができる環境を作った。

- ・ 光音響画像、光音響画像+超音波重畳画像、超音波画像の 3 種類の画像表示方法が選択できる。また、保存したデータを使って、別な PC でオフラインでの信号処理や画像表示も可能である。
- ・ 画像化アルゴリズムに関しては後述する。

#### b. アレイ素子制御&信号保存装置

アレイ素子での検出信号を、A/D 変換後の信号をメモリに保存する。超音波画像作成時には、超音波の送信を制御する。





Nd:YAG Lasers

## LS-2134 Pulsed Nd:YAG Laser



*LOTIS TII LS-2134 Nd:YAG laser is designed to provide years of trouble free operation in even the most demanding environments. The most important features of this laser is compactness, rugged reliability and simplicity of operation.*

The small size of the laser and high stability of output characteristics are provided by a special design of a folded resonator. The hard-mounted optics is virtually immune to the thermal and physical shocks. In spite of the laser small size, access to and replacement of every part of laser units is easy and simple for use.

The increased safety of lasers results from the absence of external high voltage connectors. The special interlocks are used to avoid abnormal laser operation from normal mode.

A diffuse close-coupled pumping chamber is utilised for efficient and uniform pumping of laser rod. The device has been designed for quick and easy interchange of the flashlamp without any re-adjustment of the laser resonator. The flashlamp operates in simmered mode to provide stability of light output and long durability.

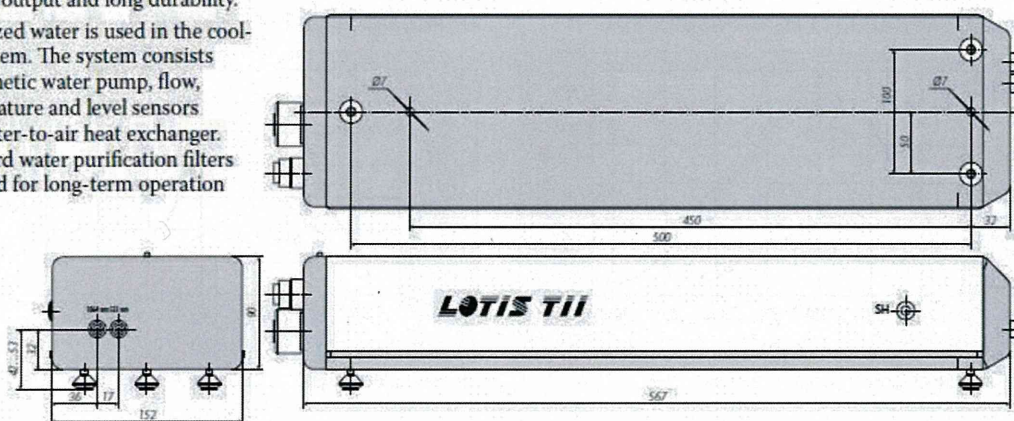
Deionized water is used in the cooling system. The system consists of hermetic water pump, flow, temperature and level sensors and water-to-air heat exchanger. Standard water purification filters are used for long-term operation

### Specification

Parameter	Value	
Energy, mJ	1064 532 nm	250 150
Pulse duration (FWHM, at 1064 nm), ns	10-12	
Pulse repetition rate, Hz	1-15	
Beam divergence, mrad	2.5	
Beam diameter, mm	6.3	
Jitter*, ns	±1.0	
Energy stability** (1064 nm), %	±2.5	
Size L x W x H, mm (Weight, kg)	Laser head	567 x 152 x 90 (9.5)
	Power supply	363 x 364 x 192 (15.5)
	Cooling system	363 x 364 x 192 (12.5)
	Remote control	105 x 175 (0.5)
Power requirements	Single phase, 220±20 V, 50-60 Hz, 500 W	

\* with respect to external trigger of Q-switch

\*\* shot to shot for 99% of pulses



For more information about LOTIS TII and its products visit [www.lotis-tii.com](http://www.lotis-tii.com)

Copyright © 2006 LOTIS TII Ltd. All rights reserved. LOTIS TII, the LOTIS TII logo are trademarks of LOTIS TII Ltd. All technical parameters are based on LOTIS TII's standard testing methods. Subject to change without notice. This material is provided for informational purpose only. Brochure design by Applied Systems Ltd. [www.appsys.net](http://www.appsys.net)

図 2 Nd:YAG/SHG 励起用レーザー (532 nm) の仕様



**LOTIS TII**

Tunable Solid State Lasers

## LT-2211 Tunable Ti:Sapphire Laser



*LOTIS TII LT-2211 tunable solid state laser is designed for conversion of the second harmonic radiation of Nd:YAG lasers to widely tunable radiation in the UV, visible and near IR spectral ranges.*

Unlike most Ti:Sapphire lasers, our LT-2211 laser requires only one set of optics for all tuning ranges to eliminate the downtime associated with changing and realigning the optics during an experiment. The special design of the active element improves the beam alignment stability and reliability of laser operation. The model has a highly efficient built-in SHG, to provide operation in the IR, visible and UV spectral ranges. LT-2211 can be fit with the third harmonic unit, which increase the total tuning range of Ti:Sapphire laser.

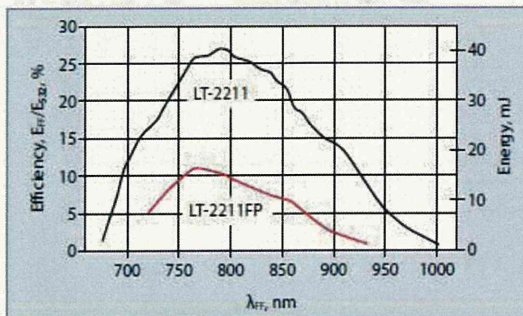
It is possible the option: LT-2211 with intracavity Etalon Fabry-Perot (model LT-2211FP). It allows to get a narrow line width 0.02 nm (the red color line on Turning curves).

### Specification

Parameter	Value
Active medium	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :Ti <sup>3+</sup> (Ti:Sapphire)
Tuning range, nm	at Fundamental 690-970 at Second Harmonic 350-485 at Third Harmonic 235-320*
Linewidth, nm	0.2**
Pump radiation conversion efficiency, %	at Fundamental 25 at Second Harmonic 5 at Third Harmonic ≤25 (E <sub>3ω</sub> /E <sub>ω</sub> )*
Pulse duration (FWHM), ns	8-30
Beam divergence (full angle for 86% of energy), mrad	1.5
Size L x W x H, mm (Weight, kg)	LT-2211 425 x 160 x 80 (6.5) FH, TH Unit for LT-2211 152 x 105 x 55 (3.0)

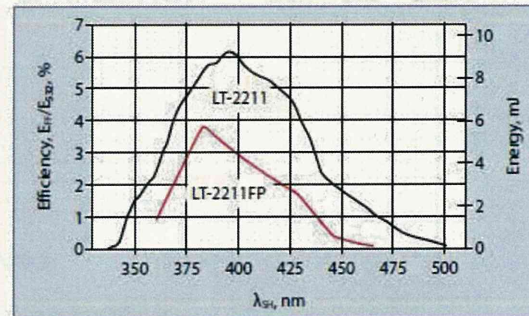
\* with Harmonic Generators HG-T  
 \*\* at 780-800 nm

### Tuning Curve LT-2211 Fundamental (FF)



Pumped with LS-2134, E<sub>324</sub>=150 mJ, 2.5 mrad, 10 ns

### Tuning Curve LT-2211 Second Harmonic (SH)



Pumped with LS-2134, E<sub>324</sub>=150 mJ, 2.5 mrad, 10 ns

For more information about LOTIS TII and its products visit [www.lotis-tii.com](http://www.lotis-tii.com)

Copyright © 2006 LOTIS TII Ltd. All rights reserved. LOTIS TII, the LOTIS TII logo are trademarks of LOTIS TII Ltd. All technical parameters are based on LOTIS TII's standard testing methods. Subject to change without notice. This material is provided for informational purpose only. Brochure design by Applied Systems Ltd. [www.appsys.net](http://www.appsys.net)

図 3 チューナブル Ti:Sapphire レーザーの仕様 (690-970 nm)



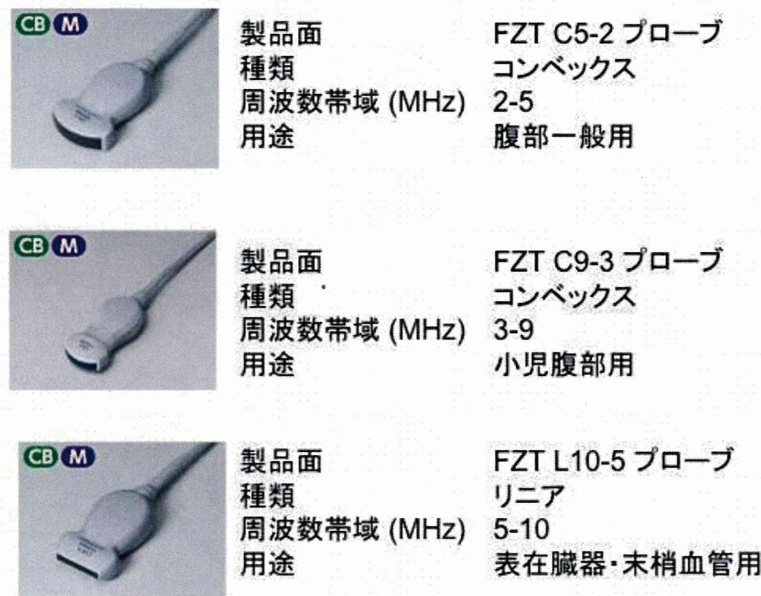


図 4 一般の超音波検査用プローベの例

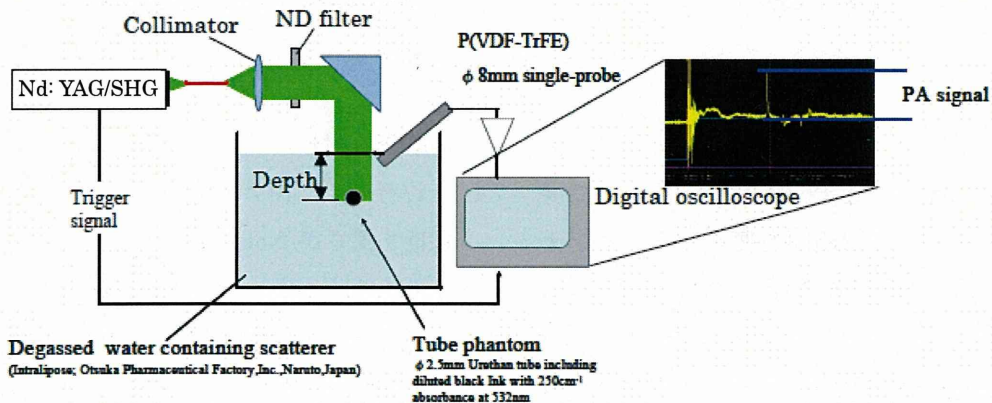


図 5 レーザー照明系の構成

c. ディレイジェネレータ

検出器のデータ取り込み開始のタイミングに合わせ、レーザー照射のタイミング調整、設定する。

d. パルスレーザー光源: Nd:YAG/SHG レーザー  
 励起 Ti:Sapphire レーザー

生体への光透過性の高い、生体の窓領域 (650-1000 nm) 内の波長を発振可能なパルスレーザー光源として、Nd:YAG/SHG レーザー励起 Ti:Sapphire レーザーを使用した。市販装置の中では比較的大出力が可能であり、全体のサイズが比較的コンパクトなため、プロト機製作に向けたシ

ステムの構築に適している。

e. レーザー照明系

安全なレーザー照射エネルギー密度を維持しながら、できるだけ深部の画像情報を取得できるように、超音波プローベの画像化範囲をカバーして、できるだけ広範囲を照明可能なレーザー照明系を検討した。実験系の構成は以下の図 5 の通りである。

照明範囲拡大の効果について検討した。方法は生体の散乱を模すために生体の光計測の散乱体として一般的に用いられるイントラリポス (大塚製薬, 鳴門, 日本) 溶液を水槽に満たし、その中に濃