

図 5 ICG ファントムを対象に、励起光波長を変化させて取得した光音響画像。励起光波長に応じて画像の輝度値が変化していることを確認できる。

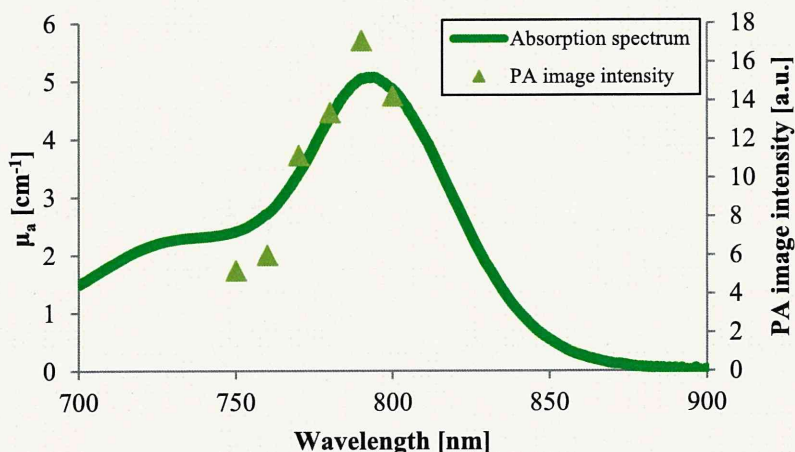


図 6 光音響画像の輝度値と ICG の光吸収スペクトルとの比較

このため、光音響信号に対する励起パルス波形の影響を取り除くために、Whiner 法を用いた逆畳み込み処理を施した信号波形を図 3 に示す。図 3 より、Wiener 法を用いた逆畳み込み処理により、信号波形のピーク強度を回復できることが確認された。しかしながら、ノイズの増強を抑制する効果は十分に発揮されておらず、逆畳み込み後の信号波形には元の信号には存在しない振動成分が発生している。この対策として、フィルタ処理等により逆畳み込み前の信号に含まれるノイズ成分を除去する方法と、Wiener 法の式の σ_n^2 項に適切な係数 C_n を乗じてノイズ抑制効果を高める方法とが考えられる。後者の手法でノイズを抑制した一例を図 4 に示す。係数 C_n の値を増加することにより、逆畳み込み処理により生じる振動成分を抑制でき

る。一方で、 C_n が大きくなると逆畳み込み演算の正確性が失われ、信号波形のピーク値を完全に回復できなくなる問題が生じるため、乗じる係数はノイズが抑制できる範囲で最小の値とする必要がある。

【C-2】 ICG ファントムを対象とした実験

図 5 は、750nm から 800nm までの範囲で励起光の波長を変化させて、ICG ファントムを撮像した光音響画像である。ICG の吸収極大である 790nm に向けて、光音響画像の輝度値が増加しており、ICG の光吸収スペクトルを反映していることを確認した。

光音響画像の輝度値変化と、光吸収係数との関係を検証するために、これらの画像における輝度値の最大値と、分光光度計(U-3300, 日立製作所)で計測した ICG の吸収スペクトルとを重ねてプロッ

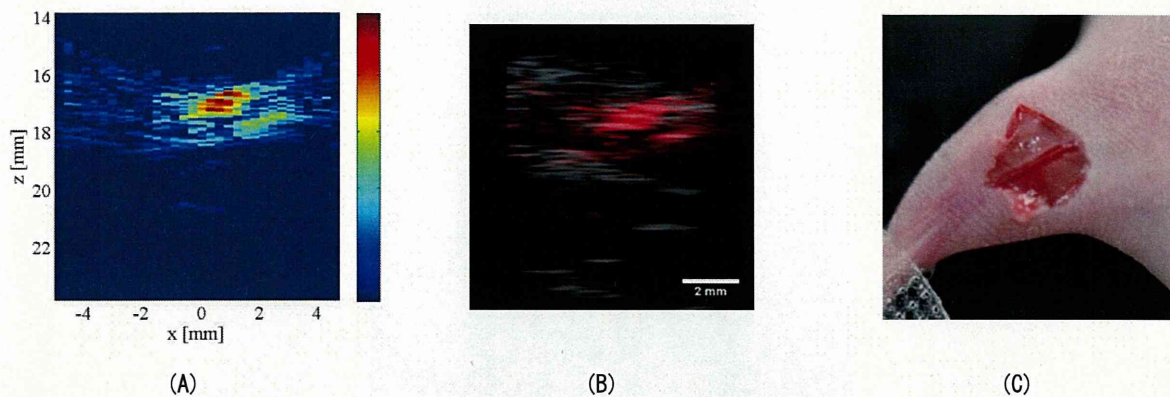


図 7 マウス大腿部の光音響画像(A), 光音響画像と超音波画像との重畳表示画像(B), 光音響画像取得後に切開して血管を露出したマウス的大腿部(C)。(C)中の矢印は、断面画像の撮像方向を示す。

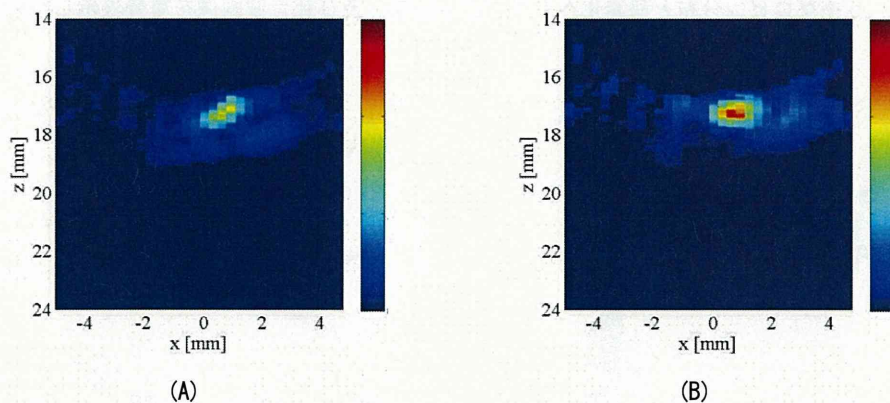


図 8 マルチスペクトル演算により算出した脱酸素化ヘモグロビン(Hb)分布画像(A)及び酸素化ヘモグロビン(HbO₂)分布画像(B)

トした画像が図 6 である。図 6 のグラフにおいて、光吸収係数と光音響信号の輝度値との相関は 0.95 であり、非常に高い相関が得られた。この結果より、光音響画像の輝度値の波長依存性と光吸収スペクトルとの関係を基に色素を識別できる可能性を示された。

【C-3】マウス大腿部の酸素飽和度分布イメージング

図 7(A)に励起光波長 750nm の条件で取得した光音響画像を示す。また、図 7(B)に超音波画像と重畳表示した画像を示す。図 7(C)に、光音響画像取得後に切開し、血管を露出したマウス的大腿部を示す。マウス的大腿部を図 7(C)の矢印の方向の断面画像を取得した。図 7(A)の光音響画像において、体表面近傍に高輝度点が観測されている。この高輝度点は、図 7(C)の血管であると考えられる。図

7(B)の超音波画像と光音響画像の重畳画像より、超音波画像では生体組織の界面が描出されるが、光音響画像では励起光波長を血液の吸収波長に合わせることで血液のみを選択的に画像化できている

図 8 にマルチスペクトル演算により求めた酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの濃度分布をそれぞれ示す。さらに、これらの画像と、超音波画像とを重畳表示した画像を図 9 に示す。本画像においては、撮像対象の形態学的情報と、マルチスペクトル演算により得られる機能情報とを同時に表示可能である。

また、図 10(A)に図 8 の酸素化ヘモグロビン分布と脱酸素化ヘモグロビン分布との比より導出した酸素飽和度分布画像を示す。図 10(A)の画像において、図 8 の両画像において特に高輝度となっている図 10(A)の A 点における酸素飽和度は 60 %と算

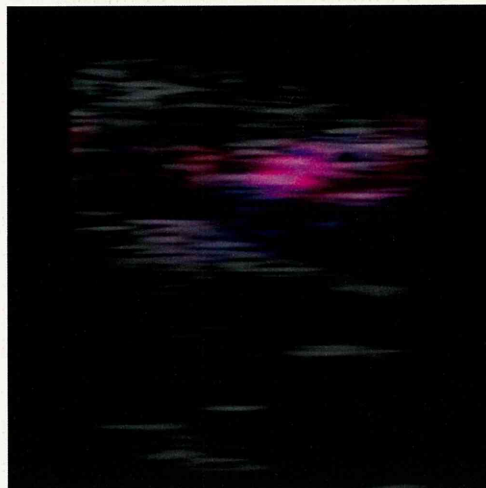


図 9 ヘモグロビン分布と酸素化ヘモグロビン分布, 及び超音波画像を重畳表示した画像

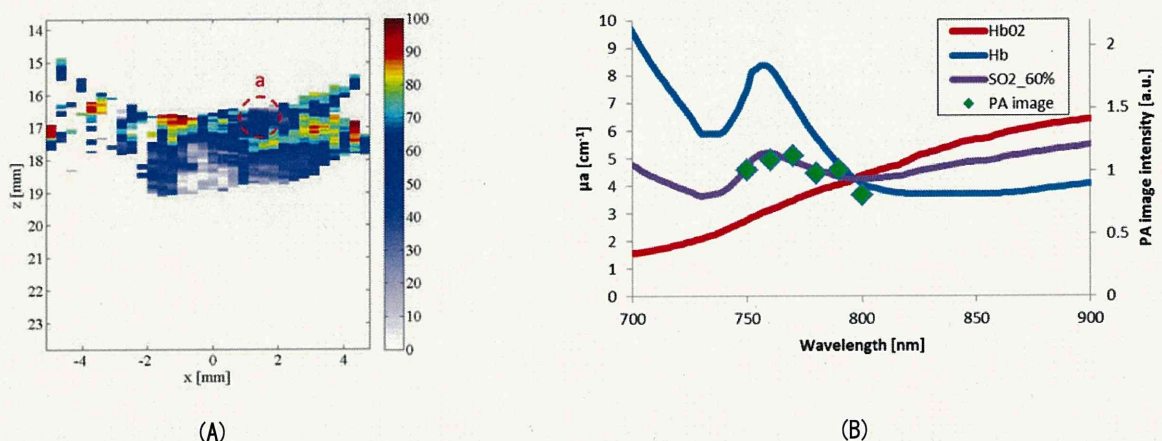


図 10 ヘモグロビン分布と酸素化ヘモグロビン分布の比から計算した酸素飽和度分布画像(A)及び、画像中の a 点における光音響信号強度の波長による変化(B)。算出された酸素飽和度(60%)のヘモグロビンの吸収スペクトルに応じて信号強度が変化している。

出されている。図 10(B)は、a 点における光音響画像の励起光波長による輝度値変化をプロットしたグラフであるが、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの吸収スペクトルから算出される、酸素飽和度 60%のヘモグロビンの光吸収スペクトルに近い傾向で光音響画像の輝度値が変化していることが確認された。

本実験により、in-vivo の条件下で計測した光音響画像の輝度値変化を基に、血管の酸素飽和度を算出で着ることを検証した。算出された酸素飽和度の血液と、光音響信号の輝度値変化との間に高い相関があることを確認した。

D. 考察

本分担研究では、複数の励起光波長で取得した光音響画像を基に、撮像対象内の光吸収体の種類及び状態を同定するマルチスペクトルイメージングに関して検討した。

本研究にて導入したマルチスペクトルイメージング手法は、励起光波長に依存した光音響画像の輝度値変化が光吸収体の光吸収スペクトルのみに起因する条件下で成り立つ。このため、励起光のパルス幅の波長依存性等の要因により生じる、光音響画像の輝度値変化は本演算の誤差要因となる。逆畳み込み処理の導入により、励起光のパルス幅により生じる誤差は抑制可能となったが、この他

の誤差要因として、周囲組織の光学特性の波長依存性が挙げられる。周囲組織の光学特性が励起光波長により変化すると、生体内の光吸収体に到達するフルエンスが波長により変化する。この結果、周囲組織における光減衰が大きい条件では光吸収体の光吸収係数が大きい場合でも発生する光音響信号は微弱となり、結果的に光音響画像は低輝度となる。周囲組織における光減衰の影響は、生体深部において特に大きくなるが、表面付近では大きくないと考えられる。本報告書にて示したマウス大腿部の血管の酸素飽和度データは、皮下 1~2 mm にある血管を撮像したものであるため、この影響は限定的と考えられる。一方で、さらに深部の光吸収体について同様の解析を行う場合には周囲組織における光減衰の影響を補正する必要がある。このための手法として、有限要素法や、光輸送方程式を用いた光伝播解析を組み合わせる方法や、光減衰の影響を受けにくい光音響信号の時間波形を利用して光吸収係数を求める手法が考えられる。本法の精度向上のために、今後はこれらについて検討する。

上記の課題はあるものの、複数の波長の励起光により光音響画像を取得することにより、単一波長での光音響画像化だけでは得られない情報を得られることを実証した。さらに信号処理手法を確立したことで、光音響画像化技術に新たな価値を付与する基盤技術を構築できた。

E. 結論

本研究では、光音響画像の輝度値が撮像対象である光吸収体の光吸収係数に感受性があることに基づき、励起光の波長を変化させて複数取得した光音響画像の輝度値変化と光吸収体の光吸収スペクトルとの相関を基に、撮像対象内における光吸収体の分布を画像化するマルチスペクトルイメージング技術について検討した。

本法の精度についてファントム実験により検証した結果、光音響画像の輝度値と光吸収体の光吸収係数との間に高い相関があることを確認した。

さらに動物実験に適用した結果、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの濃度分布画像を取得でき、それらの比を基に酸素飽和度分布を取得できた。今後は、パルスオキシメータ等の酸素飽和度測定法で計測した血液酸素飽和度と、本法で計測できる血液酸素飽和度を比較し、本法の精度について検証する。また、本法の精度改善のために、光減衰の影響を受けにくい光吸収係数の同定法についても検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

2. 学会発表

国内学会

- 2) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)
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)
分 担 研 究 報 告 書

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

研究分担者 平沢 壮 防衛医科大学校 医用工学講座 助教

要旨

光音響画像化技術では、光音響信号が光吸収体の光吸収スペクトルに感受性を有することを利用した、血液酸素飽和度イメージング等の応用技術に関する研究が進められている。これらの応用技術においては、計測した光音響信号から光吸収係数を正確に同定することが重要となる。光音響信号の振幅は生体内の光吸収体の光吸収係数を見積もる指標として用いられているが、周囲組織において光減衰が生じるとその影響を直接的に受ける問題がある。そこで本研究では、光減衰の影響を受けにくい光吸収係数の同定方法として、連続ウェーブレット変換を用いた光音響信号の時間波形解析方法について提案する。光音響信号の時間波形は光吸収体により吸収されたエネルギーの総量でなく、エネルギーの空間分布を反映するため、周囲組織における光減衰の影響を直接的には受けない。連続ウェーブレット変換で得られる光音響信号の時分解周波数スペクトルのピーク周波数を、光吸収係数を算出するための指標として用いた。ファントムを対象とした実験の結果、連続ウェーブレット変換のピーク周波数と、ファントムの光吸収係数との間に相関が確認された。

A. 研究目的

別途分担研究報告として報告した、マルチスペクトルイメージングにおいては、光音響信号の輝度値が撮像対象である光吸収体に吸収されるエネルギーに比例することから、光吸収係数を見積もるためのパラメータとして使用していた。しかしながら、光吸収体に吸収されるエネルギー ϕ [mJ cm^{-3}] は、光吸収体の光吸収係数 μ_a [cm^{-1}] とフルエンス F [mJ cm^{-2}] との積で表されるため、光吸収体の周辺組織による光減衰に起因するフルエンスの減弱の影響を直接的に受ける。このため、光音響信号の輝度値を基に光吸収係数を定量的に算出する場合、生体内での光減衰の補正が必須となる。

光減衰の補正手法として、光の伝播を表す光輸送方程式と、光音響信号の伝播を表す光音響波動方程式とを組み合わせた方程式を解く方法が提案されているが、適用条件に制約がある点と、演算時間が長い点が問題である。

一方で、光音響信号の時間波形も光吸収係数を反映することが知られている。これは、光音響信号の時間波形は光吸収体内部での光吸収分布に対応するためである。光音響信号の時間波形は光減衰の影響を受けにくいことから、光減衰の補正なしに光吸収分布を同定できる可能性がある。

そこで、光音響信号の時間波形から光吸収係数に関連した情報を抽出することを目的とし、時分解周波数解析手法である連続ウェーブレット変換を用いた解析方法を検討した。光音響信号の周波数成分を観測することにより、ノイズ成分と信号成分とを周波数軸上で分離可能なため、時間軸と比較して高い信号対雑音比での解析が可能である。また、光音響信号の到達時間より撮像対象の深さを算出する原理上、時間分解能は空間分解能に対応するため、時分解周波数解析を行うことにより、空間分解能を保持できる。

本研究では、光音響信号に対する連続ウェーブレット変換の有効性を検証するためにファントムを対象にした検証実験を行った。

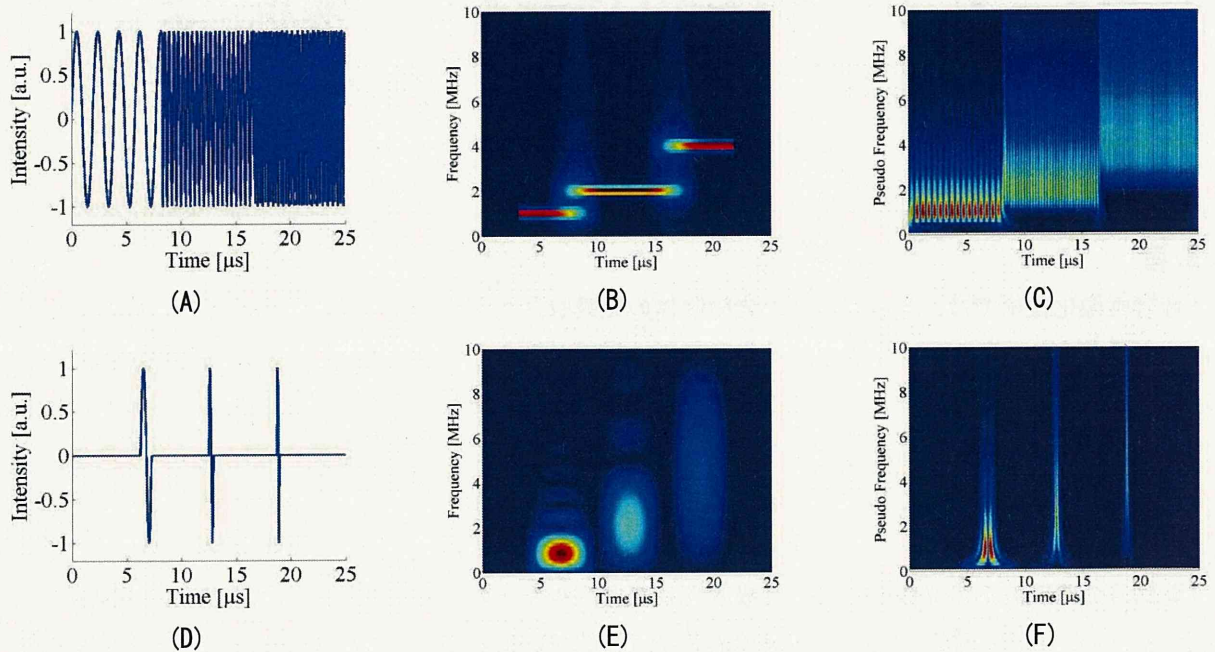


図 1 連続波(A)とパルス波(D)を対象とした、短時間ウェーブレット変換(B, E)とウェーブレット変換(C, F)との比較。連続波を対象とする場合、短時間ウェーブレット変換(B)が高い周波数分解能を有する。パルス波を対象とする場合、ウェーブレット変換(F)によりパルス波の急激な周波数変化に追従した変換結果が得られている。

B. 研究方法

【B-1】連続ウェーブレット変換 (CWT)

CWT は、時分解周波数解析手法の一つである。他の時分解周波数解析手法として知られている短時間フーリエ変換は、時間領域を区切る窓関数の時間幅が一定のため、特に高周波領域において時間分解能が不足するが、CWT は周波数に応じて窓関数の時間幅が変化するため、高周波領域に対しても高い時間分解能を有し、信号の周波数成分の時間的変化を高感度に検知可能である。このため、図 1 に示すように、短時間フーリエ変換と比較してパルス波形の信号解析に適する。光音響信号は、励起パルス光の照射により発生するパルス状の超音波であるため、光音響信号の解析には CWT が適する。

関数 $x(t)$ の CWT $T(a,b)$ は次式で表される。

$$T(a,b) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \Psi_{a,b}^*(t) dt \quad (1)$$

ここで、 a はスケールと呼ばれるパラメータで周波数に相当し、 b はシフトと呼ばれるパラメータで時間に相当する。 $\Psi_{a,b}^*(t)$ は CWT に用いるドー

ターウェーブレット関数 $\Psi_{a,b}(t)$ の複素共役である。ドーターウェーブレット関数 $\Psi_{a,b}(t)$ は次式で表される。

$$\Psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \Psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (2)$$

ここで、 $\Psi(t)$ はマザーウェーブレット関数である。マザーウェーブレット関数の条件は、平均が 0 であつエネルギーが有限であることであり、これらの条件を満たすマザーウェーブレット関数が数多く提案されている。マザーウェーブレット関数は、CWT の時間分解能や空間分解能を決定する要因であるため、適切に選択する必要がある。

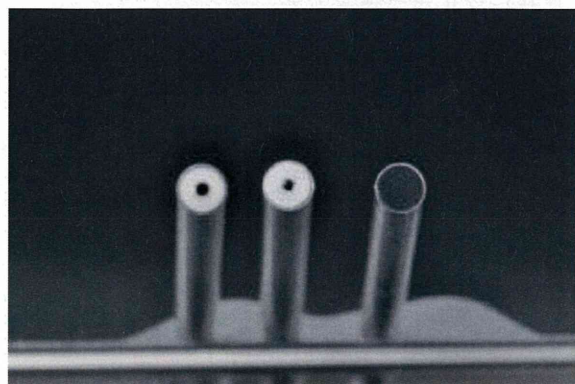
本研究では、他のウェーブレット関数と比較して高い時間分解能を有することから、次式で表されるメキシカンハットウェーブレットをウェーブレット関数として適用した。本関数はガウス関数の 2 回微分に相当し、次式で表される。

$$\Psi(t) = (1-t^2) e^{-\frac{t^2}{2}} \quad (3)$$

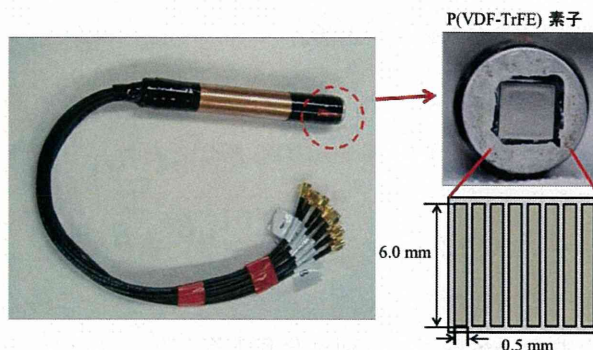
本関数のドーターウェーブレット $\Psi_{a,b}(t)$ の中心周波数を疑似周波数と定義し、光吸収係数を見積もるためのパラメータとした。

表 1 PZT と P(VDF-TrFE) 製探触子との比較

材質	P(VDF-TrFE)	PZT
音響インピーダンス [$10^6 \text{kgm}^{-1}\text{s}^{-1}$]	4.51	34.8
圧電定数 (g_{33}) [VmN^{-1}]	-0.38	0.025
機械的 Q 値	3~10	500



(a)



(b)

図 2 光ファイバ同軸型探触子と、単素子型探触子 (a), 及び試作型画像化用 8 素子アレイ型探触子 (b)

【B-2】 P(VDF-TrFE) 製超音波探触子

(1) P(VDF-TrFE) 製超音波探触子の特徴

光音響信号は励起光を吸収した光吸収体が発生する超音波であるため、超音波の時間軸波形及び周波数特性は撮像対象に依存する。このため、光音響信号の時間軸波形を正確に検知し、その波形を解析することにより、撮像対象に関する情報を抽出可能である。光音響信号の時間軸波形を正確に検知するためには、広い周波数帯域で平坦な周波数特性を有する超音波探触子が要求される。そこで本研究には、画像化用のアレイ型超音波探触子ではなく、我々が独自に設計した広帯域な周波数特性を有する P(VDF-TrFE) 製の超音波探触子を用いた。

P(VDF-TrFE) は圧電性を有する高分子素材である。圧電セラミックの一種である。本素材と、アレイ型探触子や、超音波診断装置用プローブ等に広く用いられている圧電セラミック PZT (チタン酸ジルコン酸鉛) との比較を表 1 に示す。

P(VDF-TrFE) の音響インピーダンス (4.51) は生体軟組織 (1.5) に近いいため、生体との界面での音響波の反射損失が小さい。また、機械エネルギーから電気エネルギーへの変換に関連するセンサ

定数とも呼ばれる g 定数が高いため、受信素子としての用途に有利である。さらに、機械的 Q 値が小さいため、受信素子の厚みで決定される共振周波数での共振が小さく、広帯域な周波数特性を有する。

防衛医科大学校医用工学講座では、P(VDF-TrFE) 製超音波探触子の広帯域な特性を利用して、光音響信号の波形解析により軟骨の粘弾性特性を計測する技術を開発している。光音響信号の波形は粘弾性特性の他にも、光学特性等の診断に有用な情報を反映することから、P(VDF-TrFE) を用いた光音響信号の時間波形解析は、画像化用の PZT 製アレイ型超音波探触子では得られない、新たな機能画像診断技術に応用可能と考えられる。

(2) P(VDF-TrFE) 製超音波探触子の種類

防衛医科大学校医用工学講座では、P(VDF-TrFE) の優れた加工性を活かし、様々な形の超音波探触子を作成し、性能の最適化を図っている。図 2 に防衛医科大学校医用工学講座においてこれまでに作成した P(VDF-TrFE) 製超音波探触子の一例を示す。また、以下にてこれらについて解説する。

(2-1) 単素子型探触子

円形の受信素子を有する形状である。広い素子面積を確保でき、後述の光ファイバ同軸型探触子と比較して高感度な特性を有する。本探触子で信号を受信する場合には、光ファイバ等の導光手段を別途固定する必要がある。

(2-2) 光ファイバ同軸型探触子

リング状の受信素子を有する形状であり、リングの中央には光ファイバを通すことが可能である。光ファイバを保持する治具が不要で、励起光と受信素子との位置関係を固定できるため、操作性及び計測の再現性が高い利点を有する。

(2-3) 画像化用アレイ型探触子

短冊状の受信素子を複数個配列状に並べた形状である。PZT 製のアレイ型探触子と同様に、高速かつ高分解能に光音響画像を取得可能であるため、画像化と信号波形解析の両方を組み合わせた応用が可能である。

【B-3】ウェーブレット変換を用いた光吸収係数推定法の原理検証実験

光音響信号のウェーブレット変換と、光吸収係数との関係を検証するためにファントムを対象に光音響信号を計測した。ファントムは 2 層構造とし、上層は生体における光の散乱減衰を模擬するための散乱体層とし、下層は光音響信号を発生するための吸収体層とした。いずれの層も重量比 1.5% の寒天により、厚さ 9.5 mm のゲルとした。上層には光散乱体としてイントラリポスを混合し、その濃度により等価散乱係数を 0, 2.5, 5.0, 10.0 cm^{-1} に設定した。下層には光吸収体として黒インクを混合し、その濃度により光吸収係数を 2.82, 4.81, 10.5, 20.6, 41.3, 80.0 cm^{-1} に設定した。

光音響信号を発生するための励起光は、波長可変 Ti:Sapphire レーザーが発生する波長 720 nm, パルス幅 15 ns のパルスレーザー光とした。励起光波長である 720 nm は生体の分光学的窓と呼ばれ

る波長域に属しており、他の波長と比較して生体の深部に到達することが知られている。また、この波長域における主要な光吸収体はヘモグロビンである。励起光は、コア径 400 μm の光ファイバによりサンプルまで導光した。

光音響信号の受信には、我々が独自に設計した P(VDF-TrFE) 製の光ファイバ同軸型探触子を用いた。素子径は 4 mm, ファイバ孔の径は、コア径 400 μm の光ファイバの被覆の径に相当する 600 μm とした。光ファイバを光ファイバ同軸型探触子の孔に通すことにより、励起光の光軸と超音波探触子の受信軸とを一致させた。光透過性の超音波ゲルを介して探触子をファントムの上層に接触させることにより光音響信号を計測した。探触子により検出された光音響信号は低雑音 FET アンプ(SA-220F5, NF Electronic Instruments)により増幅されたのちに、デジタルオシロスコープ(DSO8104A, Agilent)にて観測した。

C. 研究結果

【C-1】等価散乱係数が 0.0 cm^{-1} の条件における解析結果

等価散乱係数 0.0 cm^{-1} の寒天層の下に配置された、光吸収係数 2.82, 20.6, 80.0 cm^{-1} の光吸収層が発生する光音響信号を図 3 にそれぞれ示す。光音響信号の強度でなく波形を比較するために、これらの信号波形の強度は最大値が 1 になるように正規化した。図 4 に、光吸収係数 2.82, 80.0 cm^{-1} の光吸収層が発生した光音響信号の CWT を示す。図 4 は CWT 結果を示すスカログラムと呼ばれる図であり、縦軸が周波数の逆数に相当するパラメータであるスケール、横軸は時間に相当するパラメータであるシフトである。図 4 のスカログラムを比較した結果、光吸収係数 80.0 cm^{-1} のファントムが発生する光音響信号は、スケールが小さい(周波数が高い)領域に強いピークを有することを確認した。

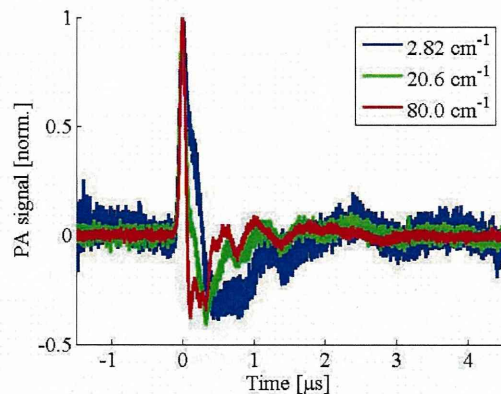


図 3 P (VDF-TrFE) 製超音波探触子で計測した、光吸収係数が異なるファントムが発生する光音響信号の時間波形。信号波形について比較するために、信号強度は最大値が 1 となるように正規化している。

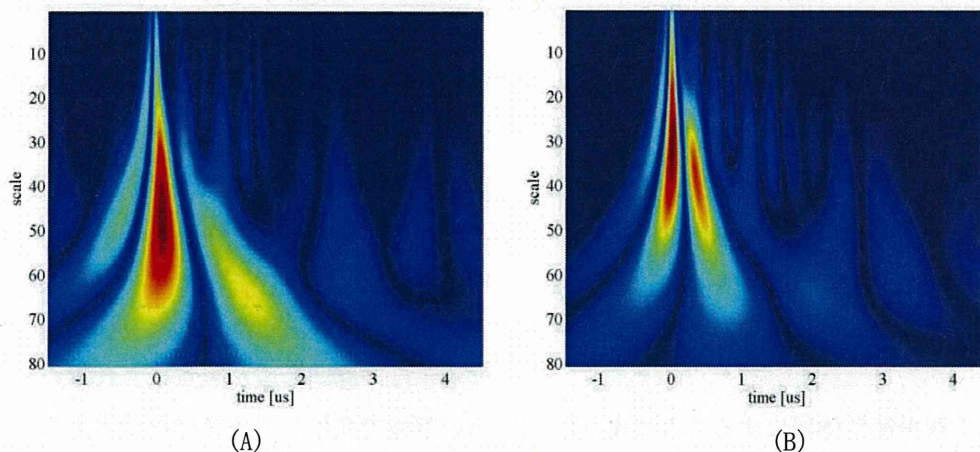


図 4 $\mu_a = 2.82 \text{ cm}^{-1}$ (A) ならびに $\mu_a = 80.0 \text{ cm}^{-1}$ (B) のファントムが発生する光音響信号のウェーブレット変換。縦軸は周波数に反比例するパラメータであるスケール、横軸が時間に対応する。 $\mu_a = 80.0 \text{ cm}^{-1}$ のファントムが発生する光音響信号は低スケール (高周波数) に強いピークを有する。

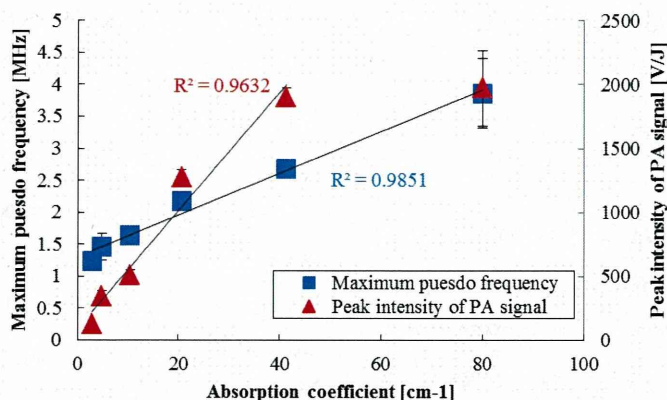


図 5 吸収層の上にて等価散乱係数 0.0 cm^{-1} の寒天層を配置した場合の、吸収層の光吸収係数と、ウェーブレット変換の値がピークになる周波数 (疑似周波数) 及び光音響信号の強度との関係。

そこで本研究では、CWT の値が最大となるスケールに対応する疑似周波数を、光吸収係数を推定するためのパラメータとして設定した。

図 5 に光吸収係数と疑似周波数との関係を示す。図 5 には比較のために、光音響信号の強度と光吸収係数との関係も併せてプロットした。この結果、

光音響信号の強度は光吸収係数が大きい条件では増加が鈍るのに対し、光音響信号の疑似周波数は吸収係数レンジにおいて線形性を維持することが確認された。この結果より、CWT で得られる疑似周波数が、光吸収係数を同定するためのパラメータとして使用できる可能性が示唆された。

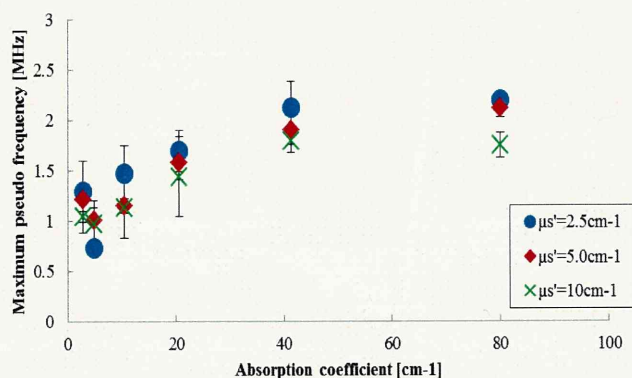


図 6 吸収層の上に光散乱層を配置した場合の、吸収層の光吸収係数と、ウェーブレット変換の値がピークになる周波数(疑似周波数)との関係。

【C-2】光散乱の影響に関する検討

光減衰の影響について検討するために、上層を散乱体層として光音響信号を計測した。C-1 の実験と同様に、光吸収係数が異なるサンプルを対象に光音響信号を計測し、これらの光音響信号についてウェーブレット変換を施し、疑似周波数を算出した。図 6 に光吸収係数と疑似周波数との関係を示す。

図 6 より、上層を散乱体層にすることにより、光音響信号の疑似周波数が減少することが確認された。例えば、光吸収係数が 80.0 cm⁻¹ の条件においては、疑似周波数が 3.86 MHz から 1.79 MHz まで減少することが確認された。

D. 考察

本研究では、光音響信号の時間波形から光吸収体の光吸収係数を算出する解析手法として、CWT を導入した。図 5 に示すグラフより、CWT で得られる光音響信号の疑似周波数と、撮像対象である光吸収体の光吸収係数との間に線形な相関があることが確認された。図 5 に併せてプロットした信号の振幅にも光吸収係数との線形な相関が見受けられるが、光吸収係数が大きい条件では線形性が悪化する。このため、本法は従来法である光音響信号の振幅を利用する方法と比較して広いレンジの光吸収係数を有する対象に適用可能と考えられる。

一方で、生体内での光散乱を模擬するために、光吸収体の上層に光散乱体を配置した場合、配置した光散乱体の等価散乱係数に応じて疑似周波数が減少することを確認した。

この原因として、光散乱により励起光の分布が空間的に拡大され、これに伴い、光吸収分布が拡大したことが考えられる。本実験に用いた超音波探触子は、感度領域が焦点化されていないため、広い領域で発生した超音波を検出する。この要因による光音響信号の時間的広がり、超音波探触子の感度領域と、超音波探触子から光吸収体までの距離とで計算可能であり、本実験条件では 308 ns である。この時間的広がり、光吸収係数が 80.0 cm⁻¹ の条件における、3.86 MHz から 1.79 MHz への疑似周波数の変化にほぼ一致する。この要因に関しては、焦点化型探触子を用いることにより抑制可能と考えられる。

また、この他の原因として、光散乱による光侵達長の変化が考えられる。この影響に関しては、モンテカルロ法を用いたシミュレーションにより、周囲組織の光散乱による吸収体内部での光進達長の変化について検証する。

これらに関して検討することにより、光吸収体の上層に散乱体がある条件においても、本法により光吸収係数を同定可能となると考えられる。

E. 結論

本研究では、本研究班が独自性を有する P(VDF-TrFE) 製超音波探触子の広帯域特性の利点を生かし、光音響信号の時間波形から光吸収体の光吸収係数を算出する解析手法として、CWT を導入した。この結果、CWT より得られる光音響信号の疑似周波数と、撮像対象である光吸収体の光吸収係数との間に相関があることをファントム実験により確認した。しかしながら、光吸収体の上層に散乱体を配置すると、散乱体の等価散乱係数に応じて疑似周波数が減少することが確認された。このため、散乱体の影響を抑制するための手法について今後検討を行う必要がある。

本研究では、光ファイバ同軸型の超音波センサを用いたが、本研究班では P(VDF-TrFE)製のアレイ型超音波探触子の開発も並行して行っており、本分担研究報告で示した信号解析技術と、他の分担研究報告に示す画像化技術とを組み合わせることにより、新しい機能画像診断法に発展可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2. 学会発表

国際学会

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”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2012, SPIE Photonics West BiOS Technical Summaries, p. 268, 2012.01.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)
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)
分 担 研 究 報 告 書

前立腺癌手術における超音響画像の可能性検証

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
研究分担者 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

要旨

根治的前立腺全摘術は前立腺癌の最も有効な治療法であるが、微小血管網とともに前立腺を覆う勃起神経の損傷が不可避であり、術後性機能障害は悩ましい合併症である。微小血管をランドマークとして神経分布を術中に得ることができれば、最大限に性機能を温存できる。前立腺全摘術を施行した症例を対象とし、摘出直後にホルマリン未固定のまま、幅広リニアプローブを用いて観察した。前立腺周囲を覆う微小血管網と思われる信号が認められた。

A. 泌尿器科応用

人口の高齢化、食生活の欧米化に伴い、前立腺癌患者が増加しており、我が国においても深刻な社会問題となりつつある。前立腺特異抗原(PSA)が前立腺癌のスクリーニング法として定着したことにより、臨床症状を伴わない早期癌の割合が高くなっている。早期前立腺癌の増加に伴い、前立腺癌根治手術(根治的前立腺全摘術)の件数も著しい増加傾向にある。また、米国で開発された手術支援ロボット、ダビンチシステムを用いた根治的前立腺全摘術が最近保険収載されたことも、今後の前立腺癌手術件数増加に拍車をかけると考えられる。

根治的前立腺全摘術は転移のない前立腺癌に対する最も有効な治療法のひとつであるが、微小血管網とともに前立腺周囲を網目状に覆う勃起神経(神経血管束)の損傷が不可避であり、術後の性機能障害は悩ましい合併症である。解剖学的な観点から、これまで神経血管束は前立腺後外側の限られた部位(predominant neurovascular bundle, PNB, 図1)にのみ存在すると考えられてきた。しかし、fresh cadaverによる詳細な検討や拡大視野下で行うロボット支援手術の開発により、勃起神経には PNB のみならず、前立腺全周を

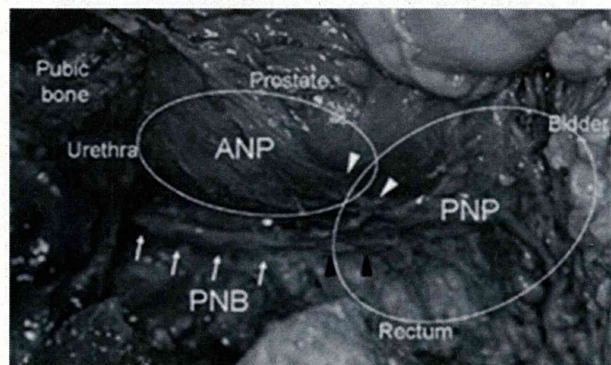


図1 Fresh cadaver における神経血管束の分布(Tewari at 2006 より)

覆う神経(accessory neural pathway(ANP)とproximal neurovascular plate (PNP))も存在すること、神経分布や厚みには個体差が極めて大きいことが判明した^{1,2}。

神経血管束を温存しても根治性を損なわないと判断される場合には神経温存根治的前立腺全摘術を行う。現状では、癌の局在は診断時の生検陽性部位、MRI 検査などで判断されているが、MRI で検出されない癌もしばしば認められるため、手術前に癌の局在を正しく評価できているとは言い難い。また、神経分布には個体差があるため、画一的な神経温存方法では全ての症例に対して的確な温存ができるとは言い難い。癌の局在、神経分布に関する詳細な情報を術中にリアルタイムに得ることができれば、個々の症例において神経

温存の可否や温存部位をテーラーメイドに設定することが可能であり、制癌効果を損なわずに最大限性機能を温存できる。術中に使用するためには、簡便な操作性で可搬かつ小型画像診断装置が必要である。超音波画像診断装置は前立腺癌の診療に広く用いられ、簡便で可搬性に優れているが、コントラストが低い³⁾。これまでの報告で腹腔鏡や手術支援ロボットを用いた神経温存根治的前立腺全摘の際に、経直腸的ドップラー超音波検査を併用することで、神経血管束を伴走する微小血管をランドマークとすることで同定し、制癌効果を低下させることなく勃起能の温存率が向上したとの報告がある^{4,5)}。しかしながら、ドップラー超音波は再現性に乏しく、微小血管網の3D画像の構築が不可能である。

超音波診断装置にレーザー光を付加した光音響イメージング技術は、ヘモグロビンのみを画像可能な技術で、使用するレーザー光の波長によってオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンを識別できるため血中酸素飽和度のマッピングも可能な方法として着目されている。国内外で乳がんの診断やセンチネルリンパ節の同定などの臨床研究が開始されつつあるが、医療機器は世界で未だない。前立腺癌への応用に関しては、現在までに基礎的な報告のみである。現在、研究分担者(石原, 平沢)と研究協力者(辻田)らは、複数の要素技術から構成されている光音響イメージング技術に関して、相補的に研究開発を実施し、ファントム実験及び動物実験により、光音響イメージング技術の医療用画像診断装置としての可能性を検証している(2009-2010年 JST ASTEPにて「質的診断を可能にする光音響断層画像化技術の開発」にて実施)。

神経血管束は血管と神経の複合体であることから、神経に伴走する微細な血管をランドマークとして神経血管束を同定することが可能である。現在までに得られている結果の1例であるウサギソケイ部の血管画像(図2)から、神経血管束を把握

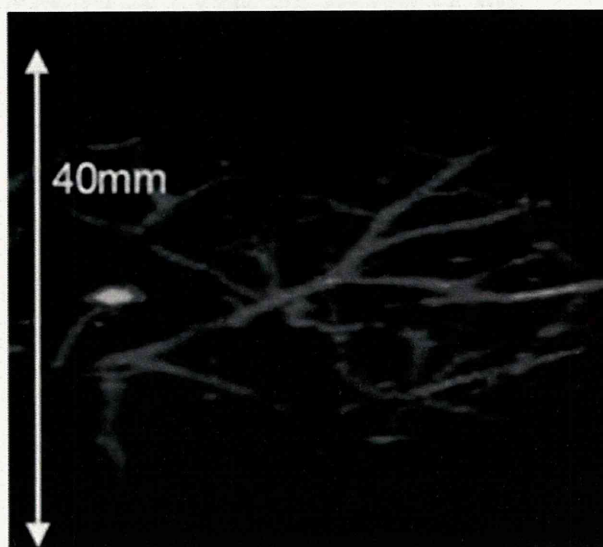


図2 ウサギソケイ部の血管画像

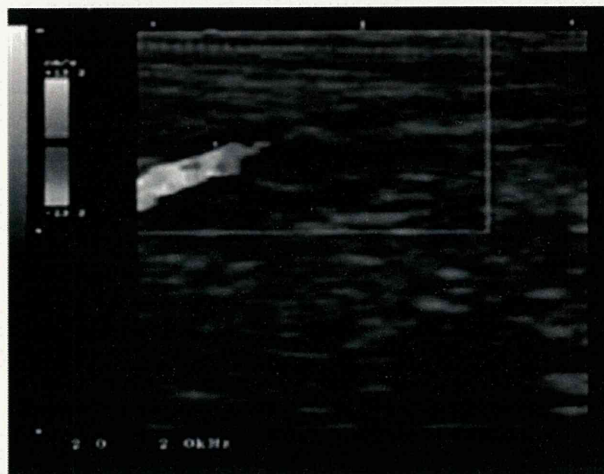


図3 ウサギソケイ部のドップラー超音波画像

するには十分な性能(空間分解能: 数百 μm)を保持していることは明らかである。

また同時に行ったドップラー超音波画像(図3)と比較すると微細な血管網の描出能力は光音響イメージングが格段に優れていることも明らかである。

さらに、我々のグループで開発している画像化システムは画像化表示までの時間が短縮できる特徴、及び、超音波センサには一般的に使用されているセラミックではなくフィルムを用いており、これにより新たな音響パラメータとして周波数特性が測定でき、高いオリジナリティを保持している。しかし、実際は基礎的な検討のための実験のセットアップのみで、現在の光音響イメージ

ングシステムをそのまま適用することができない。そこで、本年度は前立腺癌診療に応用可能な光音響イメージング技術を確立するために、摘出ヒト前立腺組織を対象に、画像性能を確認した。

B. これまでに行った研究内容

防衛医科大学校倫理委員会において承認を得て研究を開始した(研究課題名:前立腺周囲の神経血管分布診断における光音響診断の有用性の検証,平成 23 年 10 月 31 日承認)。神経血管束を温存しない前立腺全摘術(神経非温存根治的前立腺全摘)を施行した(5 or 6)症例を対象とし、摘出直後にホルマリン未固定のまま、現有の幅広リニアプローブを用いて、撮像可能範囲の深さ、幅を確認する。また、腫瘍の局在、腫瘍内血管、神経血管束に伴走する微細血管網の光音響画像を撮影した。

また、膀胱癌への応用も文献レベルで検討した。膀胱癌においては、実臨床では膀胱を開けて癌組織を直接観察することはないので、内視鏡への組み込みが必要になると考える。一方、膀胱癌の場合、血管構造や進行度評価は MRI で正確に評価できるようになっており、前立腺癌に比べると医療ニーズが低いと思われる。

C. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

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.

2. 学会発表

国内学会

- 2) 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.

参考文献

- 1) Takenaka A, Leung RA, Fujisawa M, et al: Anatomy of autonomic nerve component in the male pelvis: the new concept from a perspective for robotic nerve sparing radical prostatectomy. World J Urol 24:136-43, 2006
- 2) Tewari A, Takenaka A, Mtui E, et al: The proximal neurovascular plate and the tri-zonal neural architecture around the prostate gland: importance in the athermal robotic technique of nerve-sparing prostatectomy. BJU Int 98:314-23, 2006
- 3) Reese AC, Sadetsky N, Carroll PR, et al: Inaccuracies in assignment of clinical stage for localized prostate cancer. Cancer 117:283-9, 2011
- 4) Ukimura O, Gill IS: Real-time transrectal ultrasound guidance during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: pictorial essay. J Urol 175:1311-9, 2006
- 5) Ukimura O: Evolution of precise and multimodal MRI and TRUS in detection and management of early prostate cancer. Expert Rev Med Devices 7:541-54, 2010

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)
深部機能画像診断のための超音波画像化技術の有用性検証(H23-医療機器-一般-005)
分 担 研 究 報 告 書

超音響画像化技術の 脳神経外科応用に向けた基礎実験

研究分担者	平沢 壮	防衛医科大学校	医用工学講座	助教
研究分担者	大谷 直樹	防衛医科大学校	脳神経外科学講座	助教
研究分担者	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

要旨

脳神経外科領域における超音響画像化技術の有用性を検証することを目的とし、ウサギの脳血腫モデルを対象として超音響画像を取得した。脳深部の脳内血腫等の除去においては、従来は術中支援装置として超音波診断装置を用いられているが、その描出能力には限界があった。本研究では、撮像対象がウサギの脳内のため、探触子の接触面積に制約があることから、基礎実験用実験機に小型のアレイ型探触子を接続して超音響画像を計測した。血腫作成前後に超音響画像を取得し、それらの画像を比較した結果、脳血腫の作成により超音響画像の輝度値の増加が確認された。これは、ヘモグロビン濃度の上昇を反映していると考えられ、本法により脳血腫を検知可能であることが示された。また、マルチスペクトルイメージング技術を用いて酸素飽和度分布を算出した結果、血腫作成後に輝度値が増加した部位における酸素飽和度は90%以上と算出された。これは、血腫作成時に注入した血液が動脈血であることを反映している可能性があり、本法による脳血腫の質的評価の可能性が示された。

A. 研究目的

脳神経外科領域への臨床応用の例として、脳血腫の画像化実験を行った。術中支援装置として超音波診断装置を用いて、経脳表から脳深部の病変(例えば脳内血腫、脳腫瘍等)を確認しながら安全かつ確実に病変部を除去することは重要である。現在の超音波画像ではその描出能力に限界があることと、脳血管の描出は不可能である。ここでは超音響画像化技術を用いた、正確な病変部描出、並びに脳血管病変部位の描出の可能性を追求することを目的とした。本実験では臨床研究に先立ち、ウサギ頭蓋内血腫モデルを作成し経脳表から血腫が確認可能か否かを検証した。

また、ウサギ頭蓋に手術用の穴を開けた、空間的に制約のある状況下で超音響画像を取得できることを検証した。また、脳に血腫を作成し、血腫作成前後の超音響画像を比較し、脳内における出血部位を本法で特定できるかを検証した。

B. 研究方法

【B-1】動物モデル

日本白色家兎(体重4.5 kg)を対象とした。術前麻酔として、ケタミン(50 ml/mg) 3.3 ml と、キシラジン(20 mg/ml) 1.2 ml を筋注投与した。また、計測中の維持麻酔として、ベントバルビタール(50 mg/ml) を生理食塩水で10倍希釈し、適宜静注した。

ウサギの頭部を開頭し頭蓋を露出したのちに、頭蓋に穴を開けて、脳表を部分的に露出した。安定した超音響計測のためには脳表の露出部位を拡大する必要があるが、実験モデルの制約上、露出部位は10×18 mmの領域であった。このため、極めて空間的に制約がある条件での計測である。

また、脳深部の病変モデルとして、脳内に血腫を作成した。血腫作成のための血液は頸動脈に予め確保しておいた動脈ルートから取得し、血液量は40 µlとし、シリンジポンプを用いて脳表から深

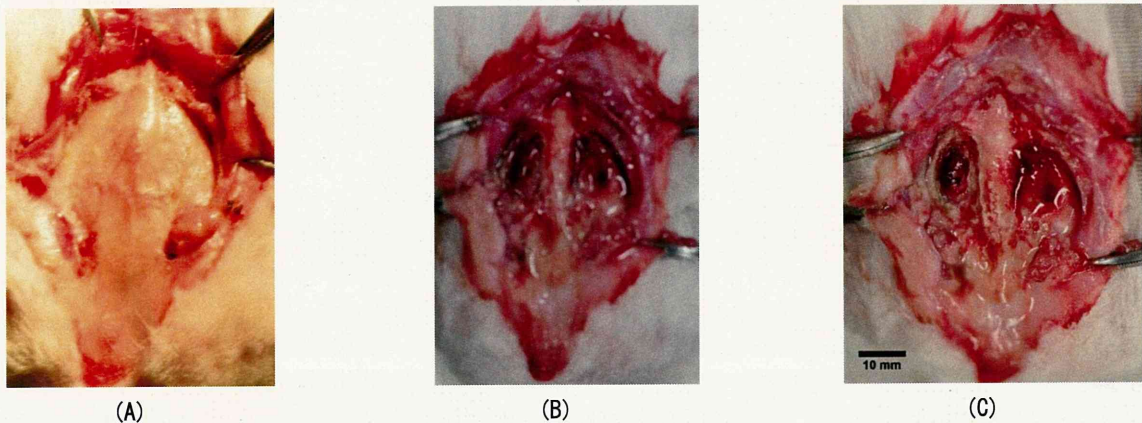


図1 ウサギの脳血腫イメージングの実験モデル。頭蓋骨を露出した写真(A), 頭蓋骨に手術用の穴をあけた写真(B), 脳の右側に対して血液を注入し, 血腫を作成した写真(C)。手術用の穴は 10×18mm であり, アレイ型探触子のサイズとほぼ同等である。

さ 4 mm の部位に注入した。図 1 に頭蓋骨露出後の写真, 手術用の穴をあけた写真, 血腫作成後の写真をそれぞれ示す。

超音響計測を終了後に, 計測前に頸動脈に予め確保しておいた動脈ルートより, ホルマリンを還流し, 十分に組織を固定したのちに摘出し, その断面と超音響画像とを比較した。

本実験は防衛医科大学校動物倫理委員会の承認を得た後に行った。

【B-2】計測方法

励起光源は, マウス大腿部のマルチスペクトルイメージングと同様の波長可変 Ti:Sapphire レーザーを用いた。励起光のエネルギーを 2.0-2.5 mJ, 波長を 750-800 nm として超音響画像を取得した。

アレイ型探触子は, 本実験の空間的制約を勘案し, 脳表露出部位より脳内にアプローチ可能な小型アレイ型探触子 (10L32-A10, Olympus NDT) を用いた。本探触子の素子面は 10×7 mm であり, 10×18 mm の脳表露出部位よりも小さい。このため, ヒト用の臨床装置に使用される超音波プローブではアプローチ不可能な本モデルに適用可能である。

本実験における撮像部位である脳は, *in vivo* の条件では水浸が物理的に困難である。このため, 前述のマウス大腿部のマルチスペクトルイメージングとは異なり, 超音波診断に広く用いられる超

音波ゲル (UF clear gel, FUKUDA Denshi) 及び甲状腺や乳房の超音波診断に用いられる厚さ 10 mm の音響カプラ (Sonagel, Takiron) を介してアレイ型探触子を接触して超音響信号を計測した。音響カプラを使用せずに超音波ゲル層を厚くすることにより超音響信号を受信可能だが, 超音波ゲル内に含まれる気泡による超音響信号の反射が計測の妨げとなる。このため, 気泡を含む可能性を有する超音波ゲル層は極力薄くする必要がある。一方で, 音響カプラは気泡を含まない半固形状のゲルであるため, 超音波ゲルと比較して気泡の影響を受けにくいいため, 安定した信号受信が可能である。

本実験では, アレイ型探触子を図 1(B) における水平方向に配置し, 冠状断面像を取得した。また, 前述のマルチスペクトルイメージング技術を用いて脳内の血液酸素飽和度分布を画像化することを試みた。これらの画像を脳深部における病変モデルとして血腫を作成する前後に取得して比較することにより, 本法により脳血腫を描出できるかを検証した。

C. 研究結果

【C-1】血腫作成前後の超音響画像の比較

図 2 にて, 血腫作成前後の超音響画像を比較した。図 2(A)は血腫作成前, 図 2(B)は血腫作成後に

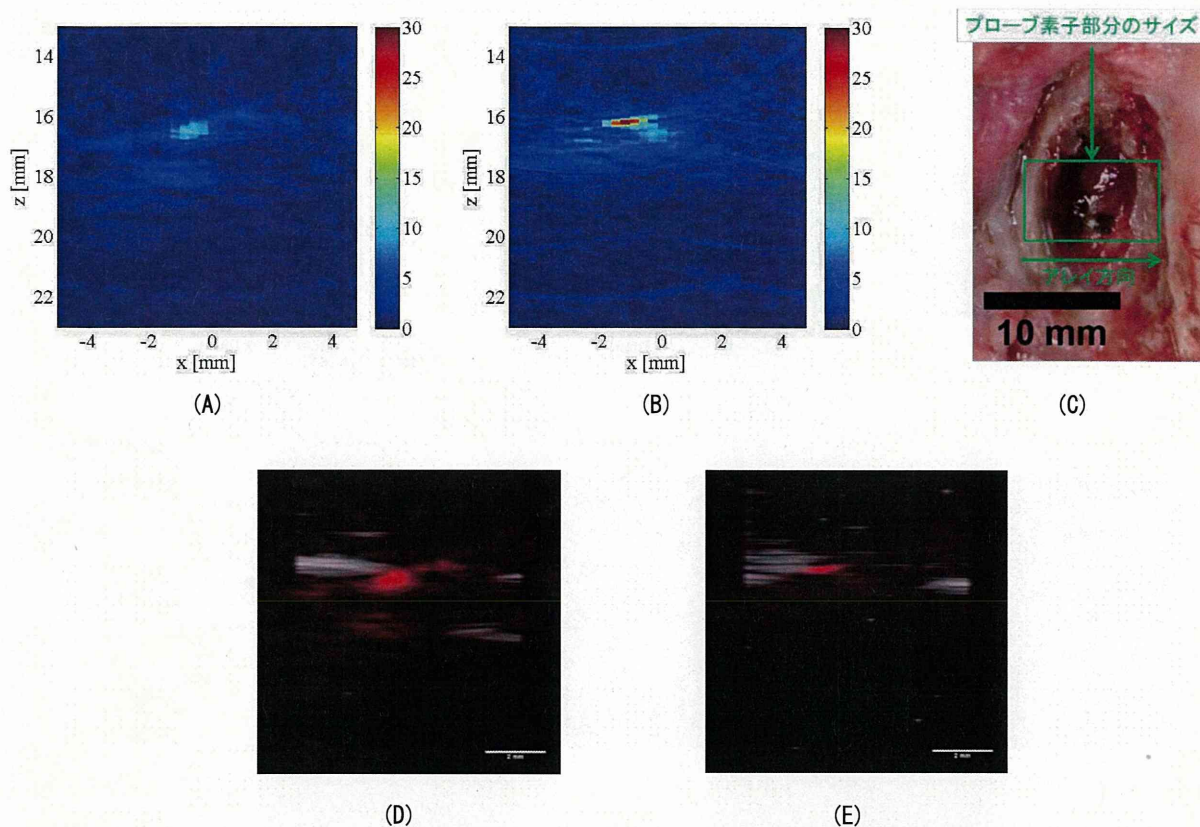


図 2 ウサギの脳を対象に撮像した光音響画像血腫作成前 (A) と血腫作成後 (B) の比較, 及び血腫作成後に撮影した撮像部位 (右側部冠状断) の写真 (C), 及び光音響画像と超音波画像とを重畳表示した画像 (D, E)

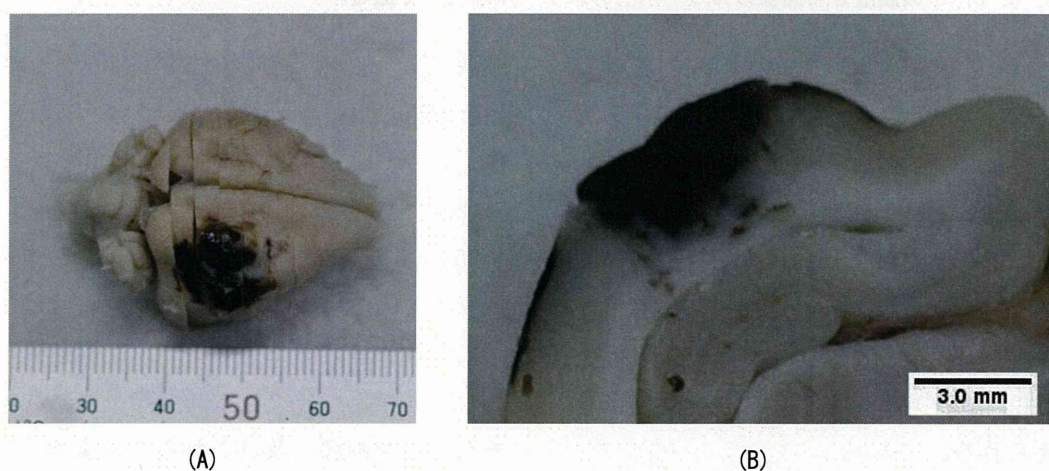


図 3 血腫作成後に摘出し、ホルマリンで固定したウサギの脳

それぞれ取得した光音響画像である。励起光の波長は 750 nm である。この波長は、脱酸素化ヘモグロビンの光吸収係数が酸素化ヘモグロビンの光吸収係数と比較して大きい条件であるため、脱酸素化ヘモグロビンが多い領域において画像の輝度値が高くなる。

図 2(A) と図 2(B) の両者において、類似した位

置に高輝度点が観測されているが、これらの点における画像の輝度値を比較すると、血腫を作成したことにより 3 倍程度に増加していた。これらの高輝度点は、図 2(D), 図 2(E) の超音波画像との重畳画像よりにおいて超音波画像の高輝度点と重なっていることから、脳の表面に相当する。

図 3 に血腫作成後に摘出した脳組織サンプルを