

のアプローチの臨床応用に加えて、さらなる用途拡大を目指して、装置の改良を進めることである。

この目的を実現するための、ステップ毎の研究目的を以下のように設定した。

【A-1】使用状況で必要とされる装置仕様を早期に把握して仕様を明確にすること。

【A-2】新プローブとシステム改良を実現すること。

【A-3】新プローブと改良したシステムを用いた臨床研究を推進する。

【A-4】装置改良と臨床研究を通じて医療現場で医師が使用しやすい画像表示をするために、必要な情報を積極的に収集して行くこと。

B. 研究方法

【B-1】仕様の明確化

昨年度までの研究で実現したプロト機は、検査室や手術室での使用を想定して、体表からの画像化に適したプローブを備えた装置であった。今年度は、昨年度の前立腺摘出組織を用いた計測の研究成果を受けて、泌尿器科応用を目指したプローブ並びにシステムの改良のための仕様の把握を進

めた。

仕様の把握は、防衛医科大学校の泌尿器科学講座の協力の下で、実際に使用している超音波診断装置の確認ならびに、検査室での検査状況の見学をした。その結果、検査室における装置の使用方法、検査時間、患者体位と装置の位置関係などの情報を把握した。その情報に基づいて、プローブ形状やシステムに関する仕様を設定する過程で、研究分担者の泌尿器科講座の堀口医師と、必要に応じて議論をしながら進めていった。

またプローブ並びにシステムとしては、超音波診断装置に関わる安全規格に準拠することを基本的な方針とした。

【B-2】新プローブとシステム改良

B-1の仕様実現のためのプローブ設計を行った。基本方針としては、超音波画像の性能に関わる要素の変更は行わずに、照明系を付加する方針で設計を行った。超音波画像に準ずる画像範囲を確保するために、照明系に関しては専用の照明光学系を設計した。さらに超音波診断装置と一体化するため、極力コンパクトになるような外装設計を行った。

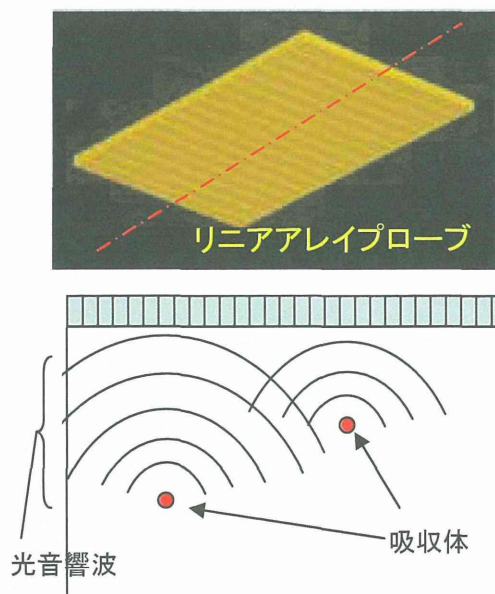


図2 リニアアレイプローブでの画像化

経直腸プローブの場合には、昨年までの体表からのリニアアレイプローブとは異なりコンベックスアレイプローブを使用する。そのため、システ

ムとしては、新たにコンベックスアレイプローブ用の光音響画像の再構築ソフトと表示ソフトを作成し、システムに組み込むことにした。

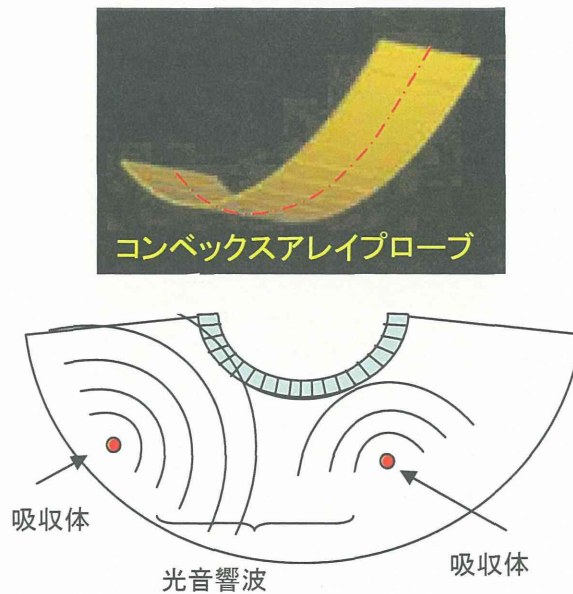


図3 コンベックスアレイプローブでの画像化

プローブとシステムの製作後に性能評価ならびに安全性の評価を行い、仕様や安全性を満たしていることを確認した。

【B-3】臨床研究の推進

B-1, B-2 のステップに沿って製作されたプローブと、改良したシステムの評価結果をレビューして、臨床研究における使用に際して、機能や安全性についての判断をした。装置の評価結果や臨床研究プロトコルなどを踏まえて、防衛医科大学校の倫理委員会の承認を得て臨床研究を推進した。

【B-4】医師が使用しやすい画像表示の検討

システムを改良時や、経直腸プローブによる画像の評価時、または臨床研究で取得した画像に関するディスカッションの過程で、医療現場で使用しやすい画像との観点で課題を抽出してシステムに反映させるように進めた。

C. 研究結果

【C-1】仕様の明確化

現在のプロジェクトの中で、泌尿器分野での応用に関連して議論。摘出検体では神経血管束が血管をランドマークとして確認できる可能性が出てきたことから、分担研究者である泌尿器科講座の堀口明男講師と議論し、経直腸プローブとして *in vivo* で検査中に使用可能なプローブ関連の仕様を決定した。以下の a から g に記す。

- プローブ形態は従来の経直腸プローブの形状に順ずる。
- 既存のプローブに光音響の照明系を付加した一体構成とする。
- 照明範囲としては、超音波の撮像範囲はカバーできる範囲とする。
- 使用時は超音波観察時と同様に、挿入部にカバー(指サック)を掛けて使用する
- 大きさは既存プローブの細い側の幅合わせる。

もう一方は、照明系で厚くなるが、極力厚みを抑さえる設計とする。

f) 経直腸プローブを装着した状態で、電気的な安全、レーザー安全と超音波の安全を実現する。

g) 画像の表示は超音波の経直腸プローブ観察と同様の表示に対応する。(コンベックス素子による光音響画像再構築ソフトの追加、上下反転、左右反転、表示範囲)

【C-2】新プローブとシステム改良

経直腸プローブ仕様に基づいて製作した、経直腸プローブ性能を仕様に対応させて以下に記す。

a) 形状は、実臨床に使用している経直腸プローブと同様な形状とした。全長(把持の端から挿入部先端まで)は314 mmで、先端部分は158 mmである。先端部分は超音波探触子の並ぶ方向については、21 mmの幅となっている。(図4を参照)



図4 経直腸プローブの外観形状

b) 照明系は超音波探触子アレイを挟み込む様に両側に設けることで、一体構造を実現した。これによって操作感を損なわずに一体構造のプローブを実現した。

c) 経直腸プローブの超音波探触子は180度方向に並んでおり、画像の取得範囲は170度となっている。我々は専用の照明光学系を設計することで、ほぼ均一な照明系で視野角約160度(照明光強度の50%で定義)の照明系を実現した。これによって、超音波で画像化する範囲は、今回の照明系ではほぼ全視野をカバーできた。

d) 使用時には通常の超音波検査同様に、指サックを先端に装着して、テープで固定して、使用できることを確認した。

e) 図2の紙面に垂直な方向の先端部分の厚みは、極力薄く抑える設計とし、その結果厚さ27 mmを実現した。

f) 電気安全性試験では医用電気システム JIS 準拠、

電気的安全性 JIS 準拠, EMC, IEC に準拠し、安全性を満たしていることを確認した。

レーザーの安全性は JISC6802 準拠: 使用条件下で、最大の照射エネルギー密度は、レーザーの安全基準 MPE 値(25.8 mJ/cm²)に対して、半分以下で十分低いエネルギー密度(11 mJ/cm²)で照明系を実現できた。

超音波の安全性 T0601-2-37 準拠し、安全基準を満たしていることを確認した。

g) 画像表示は超音波の経直腸プローブと同様画像の表示に対応した。

昨年までのリニアプローブ用の画像再構築に加えて、経直腸用のコンベックス素子での光音響画像再構築の処理ソフトを製作してシステムに搭載した。リニアプローブ搭載と同様の画質と速度で光音響画像を表示可能な事が確認できた。

【C-3】臨床研究の推進

このような性能の経直腸プローブを備え、泌尿器分野での計測に向けて経直腸検査に使用可能なプロトタイプ機、昨年度製作したプロト機をベースに作成した。この装置とプローブを用いて、前立腺癌患者を対象に、実際の恥骨後式根治的前立

腺摘除の術中に、4例に対して、経直腸用プローブを用いて神経血管束を中心とした前立腺周囲組織の光音響画像の取得を実施した。図5に臨床画像の例を示す。臨床研究結果の詳細は泌尿器分野の分担研究報告書を参考にされたい。

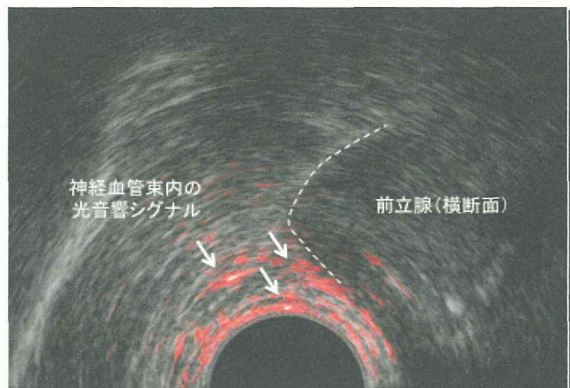


図5 経直腸プローブによる画像例

【C-4】医師が使用しやすい画像表示の検討

経直腸 PAI 画像の取得に際して、画像表示に関して以下の課題を見出した。

・光音響画像はヘモグロビン(血管)に特化された画像となるため、PAI 画像のみの提示では、観察位置や部位の情報が不十分であるため、位置関係も判り難い。特に経直腸プローブのような場合には接触部位を目視観察するとは難しいので、従来からの検査で見慣れている超音波画像が必須である。実際の検査でも超音波画像で、前立腺の何処の部分を観察しているのかを確認しながら検査を進めて行く必要がある。

以上の観点を鑑み、超音波画像と PAI 画像の表示に以下の機能を追加した。

- 通常の観察は超音波画像のみを表示する設定とした。観察対象付近に近づいた際に、必要に応じて1タッチで光音響画像と超音波画像の重畳観察を可能にするためのフットスイッチを設けた。
- 既存の超音波診断装置と同様の表示機能が必要となる。経直腸画像場合には画像の反転表示(上下・左右)、既存の超音波診断装置と同様の表示機能をプロト機に搭載し、経直腸プローブでの測定時のデフォルト表示として設定した。図6に上下左右を反転した画像の例を示す。

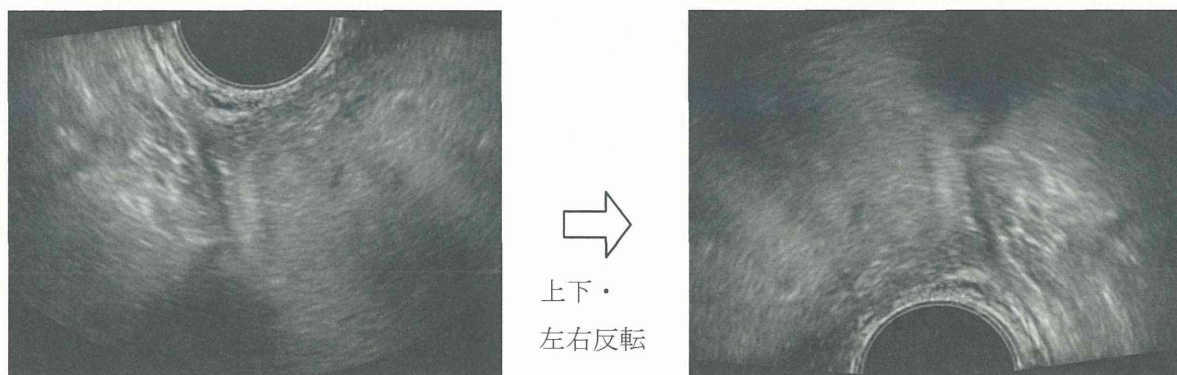


図6 表示画像の反転

D. 考察

臨床応用分野の用途拡大に向けて経直腸プローブを製作した。昨年度作成したプロト機では、ハンドヘルドタイプの光音響プローブは体表からアクセス可能な部位への計測に使用可能な装置であった。その用途の中で、形態画像としての超音波画像と機能画像としての PAI 画像を融合したフュージョン画像の有用性については報告している[1]。今回の新規プローブとシステム改良でも、同様の画像の意味づけを想定していたが、実際には超音波画像の形態画像としての役割に加えて、観察したい部位へのガイド画像としての役割も大きいことが判ってきた。

特に、今回の経直腸プローブのように体内で観察するような場合には以下の手順で観察した。超音波の観察画像からプローブの位置を認識し、超音波画像に基づいて観察対象としたい部位までプローブを進めて行き、対象部位を十分に確認した上で、PAI 画像とのフュージョン画像で観察する手順である。この手順による観察方法と画像表示方法が、臨床画像観察をする上で有効であることが、臨床研究を推進する中でも実感できた。

E. 結論

本年度の研究の中で、昨年度までの体表用ハンドヘルドプローブを用いた光音響画像化システムを、臨床計測分野の拡大に向けて改良した。

まず、泌尿器分野での臨床計測の実現に向けて、経直腸プローブの製作とシステムの改良を進めた。その結果従来の超音波診断装置の経直腸プローブと略同等の画像化範囲と使用感を実現できる、経直腸プローブを構築できた。このシステムは電気安全性、レーザーの安全性、超音波の安全性の基準に準拠して、臨床研究に使用できるレベルの装置となった。

さらに今回の改良では、医師が使用しやすい検査画像として、コンベックスプローブに対応した

光音響画像処理と表示機能をシステムに組み込んだ。これによって今までの検査画像で見慣れている超音波画像を観察しながら、観察対象と思われる部位に近づいた際に、光音響画像と超音波画像との重畳観察を 1 タッチで可能にするシステムを実現した。

この経直腸プローブとシステムを用いて、*in vivo*での泌尿器分野の前立腺周囲組織内の微小血管分布の画像化に成功した。

今後は、このプローブとシステムを用いて、臨床研究で症例を重ねて行く。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 堀口明男, 伊藤敬一, 浅野友彦, 川口真, 辻田和宏, 石原美弥. “根治的前立腺全摘術における確かな神経温存のための光音響画像化技術の有用性”. 第 27 回日本泌尿器内視鏡学会総会, Japanese Journal of Endourology 26(3), p.189, 2013.11.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

- 辻田和宏. “光音響イメージングの医療応用に向けて -光音響画像と超音波画像の融合-”. レーザー医学会誌, 33(4), p.380-385, 2013.01.

的確な神経温存前立腺全摘術のための 光音響画像化技術の有用性検証

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	防衛医科大学校	病態病理学講座	教授
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		主任研究員

要旨

神経温存根治的前立腺全摘除においては、前立腺周囲をネットワーク状に取り囲む勃起神経(神経血管束)を手術中に明瞭に認識することが理想的である。光音響イメージングは超音波断層法と同様の手法で、造影剤を使用することなく高コントラストに微細血管内のヘモグロビンの画像化が可能なモダリティである。根治的前立腺全摘術を施行した前立腺癌症例を対象に、光音響リニアプローブにて摘出直後の検体から光音響イメージングを取得したところ、神経血管束が豊富な前立腺後外側に強いシグナルが認められた。また、光音響経直腸プローブによる術中リアルタイムなモニタリングにおいても、摘出検体と同様に神経血管束と同一部位に強いシグナルが認められた。光音響イメージングによる、神経血管束内の微小血管をランドマークとしたイメージナビゲーションの可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年の人口の高齢化や生活スタイルの欧米化とともに、前立腺癌患者が急増している。特に前立腺特異抗原(PSA)を用いたスクリーニングの普及により、臨床症状を伴わない臓器限局性前立腺癌が増加傾向にある。根治的前立腺全摘除術は遠隔転移のない臓器限局性前立腺癌に対する最も有効な治療法で、近年の手術支援ロボット daVinci システムの爆発的な普及にともない、重要性が増している。前立腺全摘除術では勃起神経(神経血管束)の損傷が不可避であり、神経温存を企図しない限り、性機能障害(勃起障害)は根治的前立腺全摘術に

高頻度に発生する悩ましい合併症である。性機能の温存を希望する患者に対しては、癌の局在や悪性度を考慮した上で、神経血管束を温存しても制癌に支障がなければ神経温存根治的前立腺全摘術の適応となる。神経血管束は、前立腺周囲を微小な動静脈とともにネットワーク状に取り囲む(図1)[1]。神経血管束の分布、厚みは個人差が極めて大きく[2]、画一的な温存手技では十分な性機能温存は困難であり、各症例の神経血管束の解剖学的特徴に応じて、温存する範囲や部位を個別に設定することが望ましい[1]。理想的には術中リアルタイムに、腫瘍の局在と神経血管束をモニタリングして切除、温存範囲を決定することが望まれる。

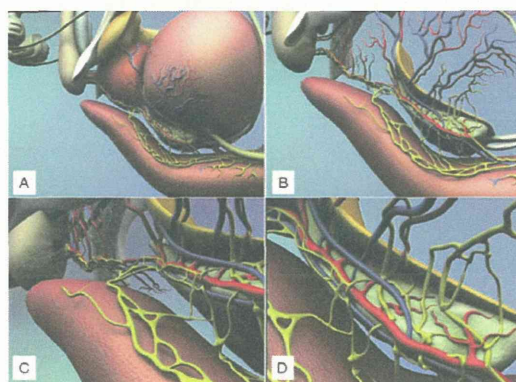


図1 神経血管束の分布イメージ(文献1より引用)

前立腺癌の局所診断技術として頻用される画像モダリティーは MRI と経直腸的超音波断層法(transrectal ultrasonography:TRUS)である。MRI は解像度が高く、近年急速に普及しているが、即時性に欠けるため術中のモニタリングには向かない[3, 4]。一方、TRUS は泌尿器科医が最も慣れ親しんだ画像検査法であり、前立腺肥大症や前立腺癌の評価に頻用されているが[5]、解像度が低く、診断能力には限界がある[6]。これまでに腹腔鏡や手術支援ロボット daVinci システム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[7]。しかしながら、ドップラー超音波は主要な血管しか描出できず、画像が血管とドップラービームの角度依存的であることから、再現性に乏しく、微細なシグナルの検出は困難である[5]。したがって、現状の画像モダリティーで満足に術中の神経血管束のモニタリングを行うことは困難と言わざるを得ない。

超音波断層装置にレーザー光を付加した光音響イメージングは、光と超音波のハイブリッドモダリティーであり、超音波断層法と同様の手法で、

造影剤を使用すること無く、高コントラストに微小血管内のヘモグロビンの画像化が可能である。国内外で乳癌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発されつつあるが、医療機器は世界で未だに開発されておらず、前立腺癌に対する報告は動物モデルを用いた研究しかない。

光音響画像化技術の高い血管解像度の利点を生かした、神経温存前立腺全摘術の術中モニタリングに有用な画像モダリティーを開発することを目標に研究を行った。

B. 研究方法

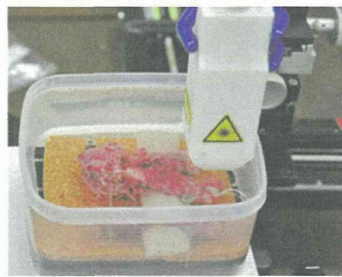
富士フィルムとの共同研究により、手術室へ移動可能な小型で、実臨床で用いられている超音波プローブと同一形状の光音響リニアプローブ、ならびに光音響経直腸用プローブを開発した(図 2)。プローブは照明系を一体化することで、超音波プローブと同様の使い勝手を実現している。リニアプローブの中心周波数は 8 MHz である。レーザーの使用波長は 756 nm、フルエンスは 8 mJ/cm² の条件で取得した。経直腸プローブは、中心周波数が 6 MHz である。画像取得時の使用波長は 756 nm、フルエンスは 11 mJ/cm² の条件で取得した。



図 2 光音響リニアプローブと経直腸プローブの開発

はじめに、限局性前立腺癌の診断で前立腺全摘除術を行った症例のうち、両側の神経血管束を合併切除した 16 例の全摘標本を、摘出直後にホルマリン未固定のまま、光音響リニアプローブを用い

てメカニカルステージで走査しながら(図 3 上)、もしくは用手下に前立腺周囲組織および前立腺内部の観察を行った(図 3 下)。



← プローブ走査方向



図3 リニアプローブによる前立腺摘除標本の観察

神経血管束に相当する前立腺周囲組織内の光音響シグナルと実際の微小血管分布の整合性、および神経線維との局在の関連を確認するために、摘除標本のホルマリン包埋切片を用いて、抗 CD31 抗体(血管内皮の同定目的)と抗 S100 抗体(神経細胞の同定目的)による二重免疫組織染色を行った。

次いで、4例の前立腺癌患者を対象に、実際の恥骨後式根治的前立腺摘除の術中に、リニアプローブを用いて術野から経腹的な神経血管束の観察と光音響画像の取得、そして経直腸用プローブを用いて神経血管束を中心とした前立腺周囲組織の光音響画像の取得をおこなった。

すべての研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

生理食塩水中に糸で固定した摘出直後の前立腺に、プローブ側面から光を照射し、発生した光音響波を検出した。前立腺横断面の代表的な光音響

と超音波の融合画像を図4左に示す。得られた画像は光音響画像信号を赤で、超音波画像を白黒画像で示した。前立腺全周にわたって光音響シグナルが認められ、神経血管束が豊富に分布する前立腺後外側に特に強いシグナルが認められた(図4左、点線、実線内)。深さ20mm程度までの信号を検知することができた。シグナル強度に差はあったが、検討した16例全てにおいて前立腺周囲に光音響シグナルが認められた。図4左の前立腺横断面と同一断面における血管内皮、神経細胞の発現を、抗 CD31、抗 S100 抗体二重染色にて検出した(図4右、血管内皮は赤、神経線維は緑)。これまでの知見と同様に、血管密度の高い部位には神経細胞も多く局在していることが確認された。実線と点線はそれぞれ同一部位の光音響シグナルと二重染色像を示している。前立腺周囲の微小血管分布と光音響シグナルの分布には整合性が認められ、光音響画像が正確に微小血管の局在を描出していることが示された。

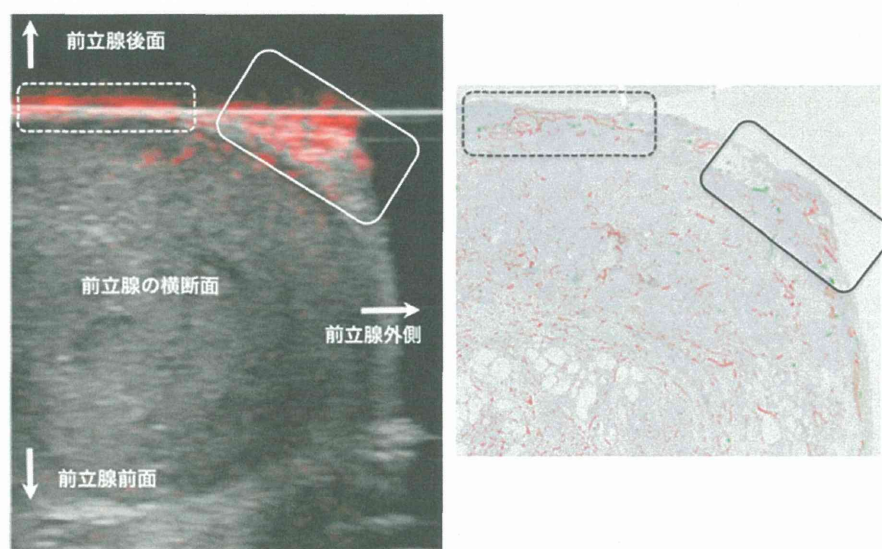


図4 リニアプローブによる前立腺周囲の光音響シグナルと組織学的所見との整合性

次に、恥骨後式根治的前立腺全摘除の術中に、膀胱頸部から前立腺周囲を露出し、光音響リニアプローブで神経血管束に相当する部位の観察を行った(図5)。前立腺側面から膀胱頸部にかけては神

経血管束が密集しており、リニアプローブによる観察で、同部位に強い光音響シグナルが観察された。術野への出血によるアーチファクトは軽微であった。



図5 リニアプローブによる前立腺周囲の術中観察

経腹的なリニアプローブによる観察の後に、経直腸プローブを用いて神経血管束の観察を行った。前立腺の横断面で、前立腺尖部から膀胱頸部までの連続した断面で撮像した。プローブ直上の直腸粘膜下、そして摘除標本における所見と同様に、

前立腺後外側を中心に強い光音響シグナルが観察された(図6)。シグナルの強さや分布に差は見られたが、4例すべてにおいて光音響シグナルが観察された。

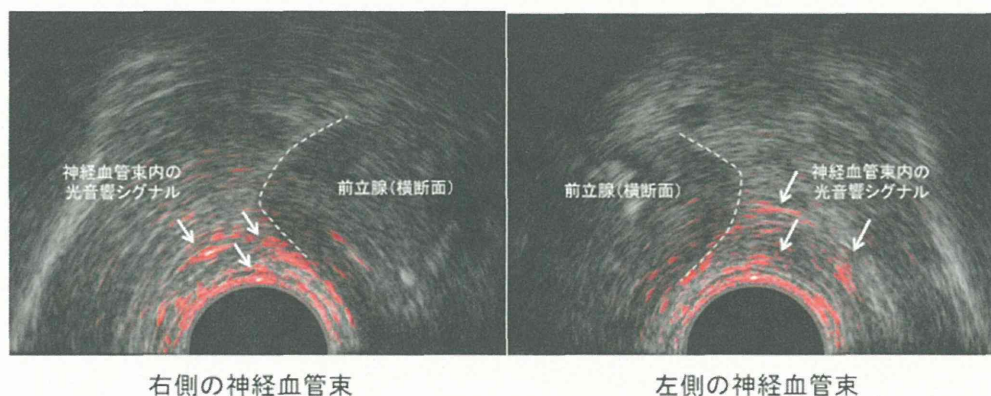


図6 経直腸プローブによる前立腺周囲の術中観察

D. 考察

神経温存根治的前立腺全摘除術は、制癌と機能温存の両立を求められる難易度の高い手術である。手術支援ロボット daVinci システムの普及により、拡大視野による良好な前立腺周囲解剖の認識と精密な手術操作が可能となり、神経温存手技はますます重要性を増している[1]。しかし、前述の如く神経血管束の解剖学的特徴には大きな個体差があり[2]、腫瘍の局在も様々であることから、画一的な神経温存手技では的確な神経温存が可能とは言い難い。我々は微細な血管網をランドマークとした、光音響画像による神経血管束の同定が可能かを検討してきた。

光音響リアプローブを用いた摘除標本の観察、光音響経直腸プローブによる術中観察において、いずれも神経血管束内に強い光音響シグナルが認められた。術中の出血の影響は比較的軽微であった。経直腸プローブによる観察では、プローブ直上の直腸粘膜下と思われる部位に強いシグナルが認められた。直腸粘膜下の静脈叢を検出しているものと推察されたが、神経血管束を描出する上で、アーチファクトとなる可能性があり、今後適切なレーザー光と超音波の位置関係の調整が必要と考えられた。

検体測定で使用した光超音波実験機の、画像化可能な範囲は幅約 30 mm で深さは 20 mm 程度で

あり、前立腺の摘出検体全体を一度で画像化するためにはプローブサイズが不十分である。深さについても、前立腺の全断面を観察するには不足しており、幅、深さ共に画像化範囲の拡大が課題である。

E. 結論

全ての摘出標本において、前立腺周囲組織内の微小血管分布を描出できた。微小血管の分布は組織学的所見と整合性があり、微小血管が密な領域には神経細胞の局在が確認された。また、術中モニタリングで神経血管束内の微小血管を描出することができた。以上の結果から、光音響画像化技術は、神経温存前立腺全摘術の術中ナビゲーションのための新たなモダリティとして期待できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

- 1) 堀口明男, 伊藤敬一, 浅野友彦, 川口真, 辻田和宏, 石原美弥. “根治的前立腺全摘術における的確な神経温存のための光音響画像化技術の有用性”. 第 27 回日本泌尿器内視鏡学会総会, Japanese Journal of Endourology 26(3), p.189, 2013.11.
7. Ukimura, O., Gill, I. S.: Real-time transrectal ultrasound guidance during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: pictorial essay. J Urol, 175: 1311, 2006

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. 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, 2006
2. Kiyoshima, K., Yokomizo, A., Yoshida, T. et al.: Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. Jpn J Clin Oncol, 34: 463, 2004
3. 沼尾昇, 横山みなど, 砂倉瑞明, 木原和範. AUA/EAU/ASCO-GU 2011 で示された示された前立腺癌の診断. 泌尿器外科 24: 1595, 2011
4. Ukimura, O.: Evolution of precise and multimodal MRI and TRUS in detection and management of early prostate cancer. Expert Rev Med Devices, 7: 541, 2010
5. 沖原宏治. 経直腸的超音波検査. 臨床検査 53: 1667, 2009
6. Reese, A. C., Sadetsky, N., Carroll, P. R. et al.: Inaccuracies in assignment of clinical stage for localized prostate cancer. Cancer, 117: 283, 2011

脈管疾患における光音響技術の有用性の検証

研究協力者	綾織 誠人	防衛医科大学校	内科学講座	助教
研究分担者	池脇 克則	防衛医科大学校	内科学講座	教授
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		主任研究員

要旨

光音響による脈管の画像化は、現在使用可能な診断モダリティの欠点を補い、将来の脈管疾患診療の進歩に貢献する可能性を有する。健常人の下腿皮下静脈、頸部血管、鼠径部血管を光音響で観察したところ、①脈管特異的な信号を認めた。②脈管の遠位壁に比して近位壁に信号を強く認めたが、側壁や内腔は無信号であった。③動静脈間で信号の差はなかった。④2 cm 以深では信号の減衰を認めた。

三次元画像を含めた光音響によるヒト脈管の描出に成功した。今後の検討を積み重ねることにより診断モダリティとしての有用性を探索していきたい。

A. 研究目的

わが国では、食生活が欧米化され、高齢化に伴い血管疾患が増加している。血管疾患には、動脈と静脈性疾患に大別され、前者は動脈硬化性疾患としてわが国の死因の約 3 割を占めるに至っている。一方、静脈性疾患として、深部静脈血栓症(DVT)、下肢静脈瘤などが代表的な疾患として挙げられる。

頸動脈の動脈硬化性プラークは虚血性脳卒中につながり、早期診断のニーズが高まっている。頸動脈疾患の画像診断は、近年、飛躍的に進歩しているが、造影剤を使用しなければならない場合が多く、腎機能の低下した患者では行えないことがある。そのため、より非侵襲的な診断モダリティの開発が期待されている。

また、DVT は入院中に発症することが多く、手術などの医療行為がリスク因子となるため、最近、医療安全の観点からその重要性が大きくなっている。診断は超音波検査により行われるが、下大静脈フィルター挿入の適応判断に重要な血栓性状の評価に際し、超音波診断ではまだ不十分な面がある。

現状の画像モダリティでは、脈管の可視化は MRI、造影 CT、超音波診断装置などのモダリティ

が存在するが、MRI、CT 共に装置が大型であるが故に、可搬性や即時性が低くならざるをえない。また造影 CT では、造影剤使用により適用が限られる。超音波診断装置は可搬性や即時性が高く、ドップラー信号を見ることで脈間の画像化が可能である。しかしながらドップラー信号は血流量に依存するため、遅い流速の血管や細い血管描出は得意ではない。一方、光音響技術は小型化が可能で可搬性や即時性に優れており、血流速に依存しないため、細い血管からも信号が得られる特徴がある。このような特徴から、光音響画像は非侵襲的に脈管を画像化できる可能性を有する技術であり、こういった血管疾患の診断・病態評価・治療効果評価に貢献する可能性がある。我々は光音響画像による脈管画像化を目指し、予備的な検討を健常人において実施した。

B. 研究方法

光音響画像化技術は、光と超音波の長所を融合した放射線被曝のない新しい画像診断ツールとして着目されており、造影剤の使用なく微細な血管網の画像化が可能な手法である。プローブ表面から約 30 ミリの深部で約 100 ミクロン径の血管の画

像化が可能となっている。光音響画像化装置は、一般的に画像診断で用いられている超音波診断装置とそのプローブにレーザー装置及び、レーザー

光を導光する光ファイバーから構成される(図1参照)。

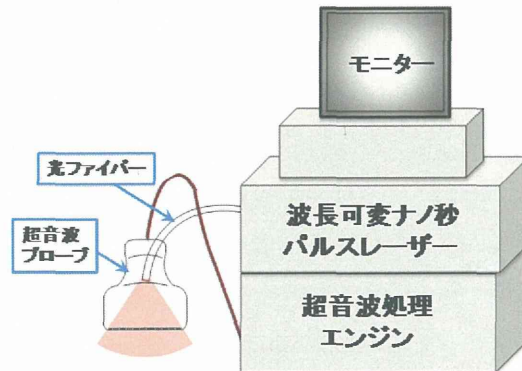


図1 光音響画像化装置の構成

生体への安全性について、レーザーについては、JIS C 6802:レーザー製品の安全基準にて規定されている。種々の条件下(波長、露光時間、動作モード、点光源、測定開口と距離など)で安全性の目安を与えるMPE(Maximum Permissible Exposure:最大許容露光量)を十分に下回る 9 mJ/cm^2 にて実施する。超音波については、JIS T 0601にて規定されており、十分な安全性が確保されている状況である。今回は、リニアプローブ(3.5 MHz, 9 MHz)を使用する。

通常超音波画像検査で使用しているリニアプローブに安全な条件のレーザーを対象(生体)に照射するための導光板を付加した光音響プローブを使用することにより、超音波画像に重畳した光音響画像が得られる(図2)。よって、通常の超音波検査に加えて、光音響モードを実施することにより、静脈疾患の診断を目的とした血管構造の観察を行う。超音波画像のみで診断した場合と比較して、血管走行や血管内血栓の確認観察を行う。

すべての臨床研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て行った。

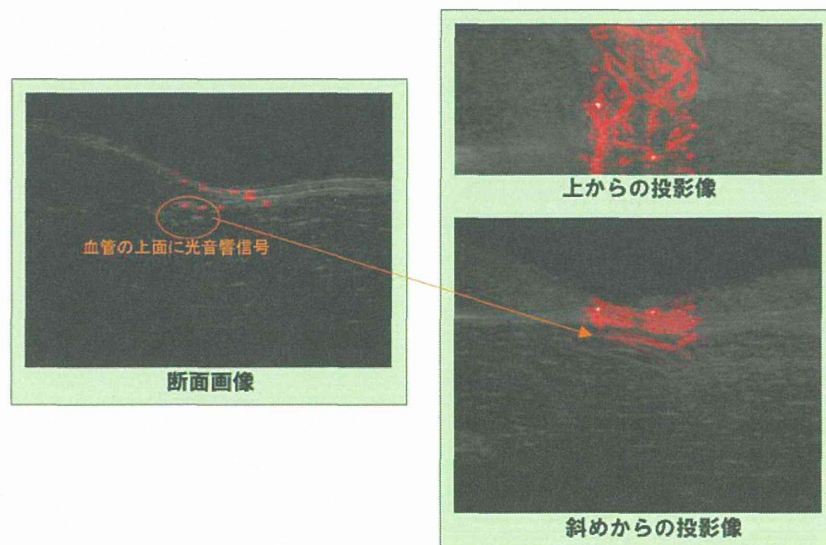


図2 光音響画像と、超音波画像との重畳画像

(対象：ウサギ鼠径部)

C. 研究結果

今年度は、8例(延べ12例)の健常人で検討を行った。①下腿、②鼠径部、③頸部を観察し、以下の所見が得られた。

① 下腿皮下静脈

図3のように、下腿内側の皮下に走行する大伏在静脈を観察した。大伏在静脈は、下肢静脈瘤を形成したり、冠動脈大動脈バイパス術の血管グラフトとして使用されたりするなど、臨床的に重要な血管である。皮下を走行するため、駆血により容易にうっ血し、採血や静脈路確保の対象となる。



図3 下腿静脈の観察

図4に光音響画像と超音波画像を重ね合わせたものを示す。皮膚に沿って強い信号を認める以外、大伏在静脈の近位壁に強く、遠位壁に弱く信号を認める。大伏在静脈側壁の信号を認めなかった。

それ以外の信号の解剖学的構造物との関連は示唆できなかった。他の対象でも、上記のような所見は同様に認められた。

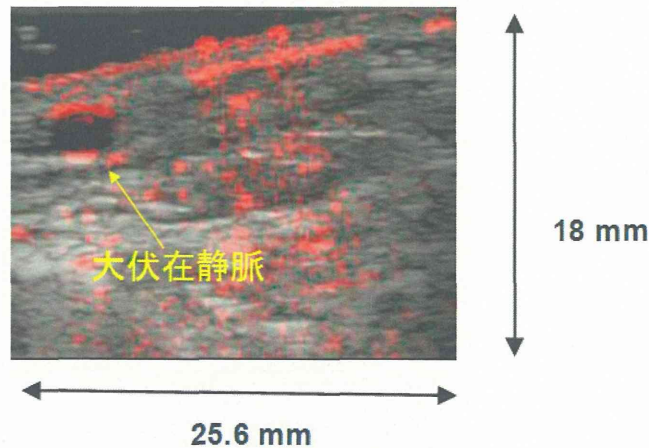


図4 大伏在静脈の観察

② 鼠径部の血管

鼠径部に存在する大腿静脈はDVTの好発部位であり、この部の血栓には下大静脈フィルターを挿入し肺動脈塞栓の予防を行う場合があり、大腿静

脈の血栓性状の評価は臨床的に重要である。図5に代表的な画像例を示す。総大腿動静脈は、皮下の大伏在静脈とは異なり、皮膚から約2cmと比較的深部に存在する。①と同様に、皮膚に強い信号

を認めるが、大伏在静脈で認められた近位壁の信号集積を認めなかった。また、図 5 では、総大腿静脈内腔にモザイク状に信号を認めるが、他の対

象では認めないことも多く、アーチファクトの可能性が高いと考えられた。

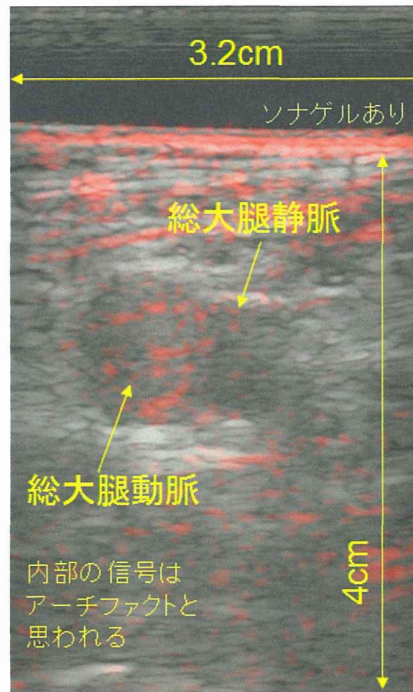


図 5 総大腿動静脈の観察

③ 頸部血管

頸部の脈管は外側に内頸静脈、内側に総頸動脈が存在し、内頸静脈がより浅い位置に存在する。図 6 に代表的な画像を示す。内頸静脈の近位壁に

沿って強い信号が認められたのに対し、総頸動脈にはほとんど信号がなかった。信号強度にいくらか差があるものの、他の対象でも同様の傾向が見られた。

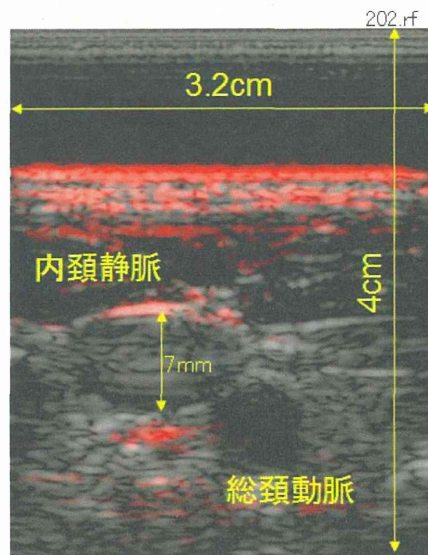


図 6 頸部血管の観察

④ 皮下静脈の三次元構築

以上のように、光音響の信号は皮膚の浅いところに認めやすいことが確認されたため、前腕の皮膚をスキャンし、取り込んだ動画から三次元構造

の構築を試みた。

前腕の皮下静脈も、下肢と同様に血管遠位壁に比して、近位壁に強い信号を認めた。このスキャン画像から図7のような三次元画像が構築できた。



図7 皮下静脈の三次元構築

D. 考察

今回臨床的に重要な血管である頸動脈と大腿静脈を中心に、健常人での基礎検討を行った。その結果、光音響画像により可視化できる脈管は皮下2 cm以内であることが分かった。動脈と静脈間では明らかな差を認めることはなかったが、近位壁は遠位壁に比較してより強い信号を認めた。静脈血栓の質的診断には血管内腔の描出が必要とされるが、今回の検討では信号を認めない場合が多かった。このことは近位壁の高信号と関連しているかもしれない。

E. 結論

健常人の下腿皮下静脈、頸部血管、鼠径部血管の光音響による観察を行った。脈管近位壁に信号が強く認められ、三次元画像を含めた光音響による脈管の描出に成功した。2 cm以深の構造物描出には困難を伴うかもしれないが、条件検討を行う

ことにより血管内腔の構造物を描出できる可能性があると考えられる。今後、さらなる健常人における基礎検討を積み重ねるとともに、脈管疾患患者における検討を進めることにより、診断モダリティとしての有用性を探索していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

なし

光音響信号の時分解周波数解析による 光減衰係数の定量的計測方法の開発

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

本研究では、光音響計測技術を用いて生体深部血管内の血液酸素飽和度を非侵襲かつ連続的にモニタリングする技術を開発することを目的とし、本技術を実現するための技術課題である血液の光減衰係数を正確に求める手法について提案した。提案手法では、光音響信号の時分解周波数スペクトルから光音響信号の支配周波数を求め、支配周波数と光減衰係数との対応関係を基に、光減衰係数を求める。光音響信号の支配周波数は、光吸収体表面でのフルエンスに依存しないため、生体組織による光減衰の影響を受けない利点を有する。本研究では、平面型ファントムを対象とした原理検証実験より本法の有用性を確認した上で、生体組織の光学特性を模擬した試料を対象とした実験により、臨床への適用可能性について検討を進めている。

A. 研究目的

【A-1】研究目的

本研究では、光音響計測技術を用いて生体深部血管内の血液酸素飽和度を非侵襲かつ連続的にモニタリングする技術を開発することを目的とする。従前の血液酸素飽和度計測技術として、血液ガス分析装置やパルスオキシメータが広く知られているが、前者は採血を必要とするため侵襲性があり繰り返しの計測が困難であり、後者は計測部位が指先等の末梢の動脈に制限される。これに対して光音響計測技術を用いた血液酸素飽和度計測は、生体表在部から浅部にかけての動脈及び静脈を対象に、非侵襲に繰り返し計測可能な利点を有する。従来はカテーテルを用いて計測される、大血管の酸素飽和度計測等に応用可能と考えられる。

本技術を実現するにあたり、血液の光吸収特性を示す光吸収係数或いは光減衰係数を正確に求めることが最も重要な技術課題である。そこで本研究では、時間分解周波数解析手法である連続ウェーブレット変換(CWT)を用いて光音響信号を解析し、光減衰係数を求める手法を提案する。

【A-2】技術的背景

光音響イメージングは、光診断技術と超音波診断技術を組み合わせた新しい診断技術であり、生体内の光吸収体の分布を画像化できる特徴を有する[1]。本法は、光吸収体に、熱閉じ込め、応力閉じ込めの両条件を満たす励起光を照射すると、熱弾性効果により光吸収体が超音波を発生する光音響現象に基づく。光音響現象により発生する超音波は特に光音響波と呼ばれる。光吸収体で発生した光音響波は、生体内を伝播して超音波センサに到達し、光音響信号として検出される。励起光を照射してから光音響信号が検出されるまでの時間差は、光吸収体から超音波センサまでの間を光音響波が伝播する時間に相当し、生体軟組織の音速はほぼ一定であるため距離に換算できる。光音響イメージングではこの原理に基づき、生体内の光吸収体分布を反映する光音響画像を取得する。

物質の光吸収特性は光の波長により異なるため、励起光として照射するレーザー光の波長により、描出する光吸収体を選択可能である。特に赤色光から近赤外光に該当する波長域の光(700 - 1200 nm)は、生体の分光学的窓とも呼ばれ、他の波長域の光と比較して生体深部まで到達する特徴を有するため、生体深部を対象とする場合には、当該波

長域に該当する励起光が用いられる。当該波長域において、生体内の主要な光吸収体はヘモグロビンであるため、本法によりヘモグロビンを多く含む血液を高コントラストに画像化できる。さらに、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの光吸収特性の波長依存性(光吸収スペクトル)は、当該波長域においてそれぞれ異なるため、複数の波長の励起光を用いて光音響信号を計測し、画像の輝度値の波長依存性を観測することにより、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンを識別できる。この原理より、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの濃度比を定量することにより、血液酸素飽和度が得られるが、血液の光吸収係数或いは光減衰係数を正確に求める必要がある[2]。

光音響信号の強度は、血液に対して照射される光の強度(フルエンス)と、血液の光吸収係数との積に比例する。このため、フルエンスで光音響信号の強度を規格化することにより、光吸収係数の相対値が得られる。しかしながら、生体に照射された光は、生体組織内を伝播する過程において減衰するため、血液に到達する光の強度(フルエンス)は不明である。血液に到達する光のフルエンスを予測し、光吸収係数の相対値を得る手法として、生体内での光伝播の支配方程式であるふく射輸送方程式或いはその近似方程式を解く手法が提案されている[3]。しかしながら、これらの方程式を解く上で必要な、血管の周囲組織の光学特性が未知であるため、信号の予測値をシミュレーション結果に漸近させるための繰り返し演算が必要であり、正確な値をリアルタイムで算出することが困難な問題がある。

この問題を克服するための手法として、光音響信号の時間波形を利用する手法が提案されている。光音響信号の時間波形は、超音波センサの検出軸方向に対する光吸収分布を反映する。血液に入射した光のフルエンスは表面から内部にかけて指数

関数状に減衰するため、光音響信号の時間波形は指数関数減衰を反映する。光音響信号の時間波形は、血液内で相対的なフルエンス変化を反映し、血液表面に入射する光のフルエンスに依存しない。このため、血液に到達する光のフルエンスを求める必要がない点が、光音響信号の時間波形を用いる光減衰係数同定法の利点である。光音響信号の時間波形をそのまま指数関数フィッティングすることにより、光減衰係数を同定する手法が提案されている[4]。この手法は光音響波を平面波に近似可能な条件で計測した光音響信号に対して有効である。この条件を満たす計測方法として、近距離での計測[4]や、光照射系と超音波センサとを光吸収体を挟んで対向して配置する透過型での計測[5]の2種類が提案されているが、いずれの手法も生体深部の血管を対象とした計測には適さない。光音響信号の時間波形から、光減衰係数に依存して変化する特徴量を抽出し、その特徴量と光減衰係数との対応関係を用いて光減衰係数を定量する手法が提案されている[6, 7]。特徴量の一例として、光音響波の正圧と負圧の比率(peak to peak ratio: PPR)等が挙げられるが、ファントム実験に関する報告であり、生体に適用はされていない[7]。

光音響信号の時間波形の特徴を抽出する手法として、周波数解析が提案されている[8]。周波数スペクトルは時間波形に対してフーリエ変換(FT)を施すことにより得られ、周波数スペクトルより時間波形の特徴を効率的に抽出可能である。一方で、周波数スペクトルは、時間分解能がないため、瞬時的な周波数の変化に関する情報を得られない。時間的に周波数が変化するパルス波である光音響信号の周波数解析には、時間分解能のある周波数解析法を用いる必要がある。

本研究では、光音響信号の時間分解周波数スペクトルを得る手法としてCWTを用いることを提案した[9-12]。周波数解析手法として知られているFTは、時間分解能がないため、瞬時的な周波数の

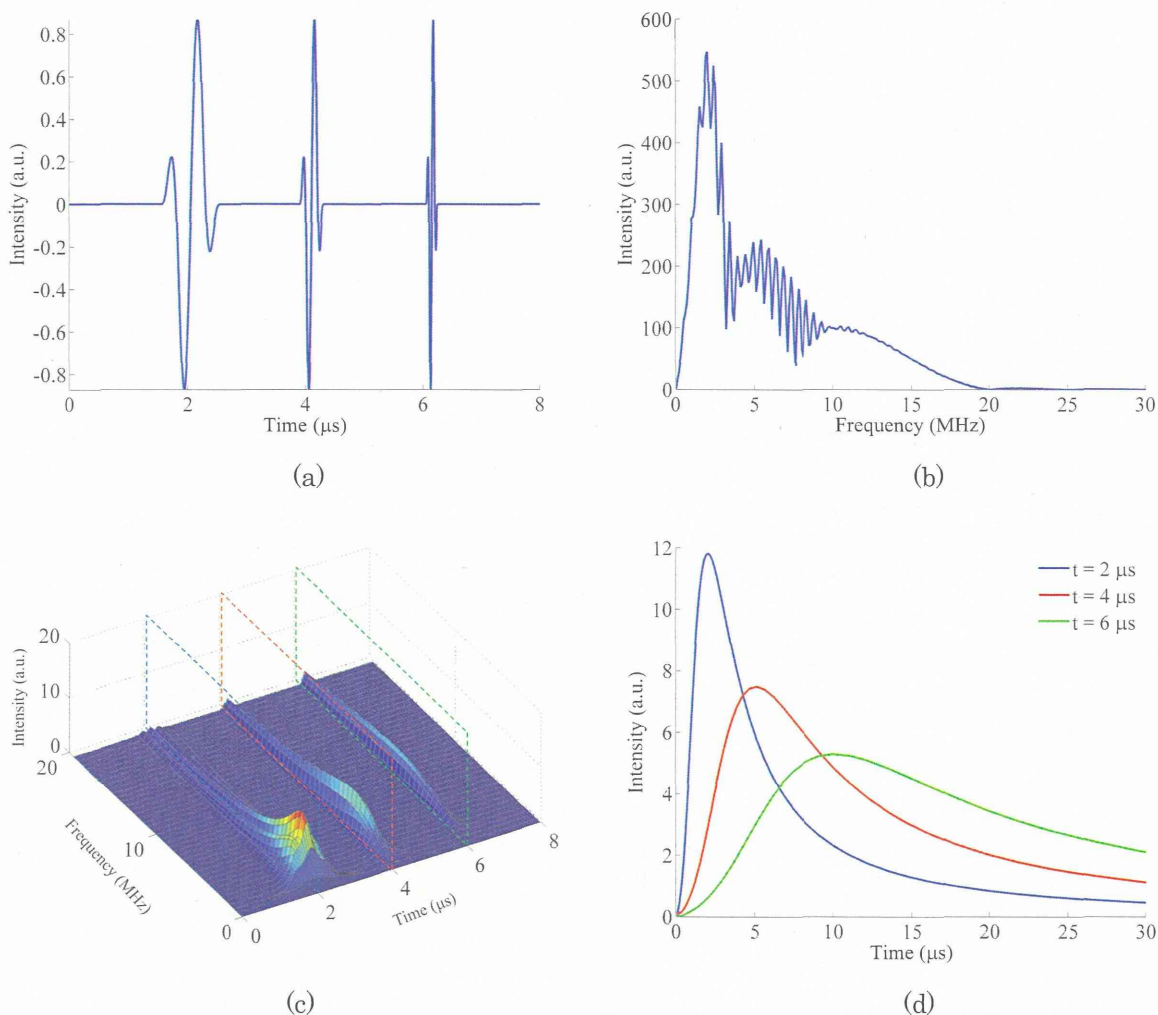


図1 (a) 時間間隔を開けて周波数の異なるパルス波が観測される時間波形の例。t = 2, 4, 6 μsにおいて2 MHz, 5 MHz, 10 MHzのパルス波が検知されている。
 (b) 時間波形にフーリエ変換を施して得た周波数スペクトル。3つのパルス波を混合した周波数スペクトルが得られる。
 (c) 時間波形に連続ウェーブレット変換を施して得た時分解周波数スペクトル。
 (d) 時分解周波数スペクトルの断面として得られる t = 2, 4, 6 μsにおける周波数スペクトル。

変化に関する情報を得られないが、CWTは時間分解能を有するため、信号の周波数成分の時間的変化を検知可能である[13]。図1(a)は、周波数の異なるパルス波が一定の時間間隔を開けて観測された信号波形である。図1(b), (c)は、この信号に対してFTを施して得た周波数スペクトルと、CWTを施して得た時分解周波数スペクトルである。FTは時間分解能がないため、全てのパルス信号を混合した周波数スペクトルが得られる。一方で、CWTでは、横軸が時間で縦軸が周波数の時分解周波数スペクトルが得られ、各パルスの到達時間におい

て周波数軸の断面をとると、各パルスの周波数スペクトルを分離して観測可能である。上記の例より、ウェーブレット変換はパルス波である光音響信号の解析に適しているため、光音響信号の解析に適用されているが、その多くはノイズを除去する目的での使用[14]であり、周波数解析の目的で使用された報告はない。我々は、光音響信号の時分解周波数スペクトルと光吸収体の光減衰係数との関係について分析し、時分解周波数スペクトルのピーク周波数の最大値が、光減衰係数を反映することを見出した。水中に配置した平面型ファント

ムを対象とした実験より、上記パラメータを用いることで、フーリエ変換により得られる周波数スペクトルや、時間波形から得られる特徴量(PPR)を用いる場合よりも高精度に光減衰係数を同定できることを示した[10]。また、水中に配置した血管模擬ファントムを対象とした実験より、円筒型の対象にも本法を適用可能なことを示した[9]。さらに、センサを改良して実施した生体の光学特性を模擬した媒体中に配置した血管模擬ファントムを対象とした実験より、生体を模擬した環境下においても本法を適用できることを示した。

B. 研究方法

【B-1】CWTを用いた光音響信号の解析

CWTは、時分解周波数解析手法の一つであり、信号 $s(t)$ のCWT $T(a,b)$ は次式で表される。

$$T(a,b) = a^{-\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} p(t) \Psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt \quad (1)$$

ここで、 $\Psi^*(t)$ はCWTの基底関数となるマザーウェーブレット関数 $\Psi(t)$ の複素共役、 a は伸張パラメータ、 b は位置パラメータである。本研究ではマザーウェーブレット関数として、次式で表される複素モルレーウェーブレットを用いた。

$$\Psi(t) = \pi^{-\frac{1}{4}} \left(e^{-i\omega_0 t} - e^{-\omega_0^2 t} \right) e^{\frac{t^2}{2}} \quad (2)$$

複素モルレーウェーブレットはガウス関数型の包絡線を有する複素正弦関数であり、ウェーブレットの中心周波数 ω_0 は、包絡線内に含まれる正弦波の数を決定する。伸張パラメータ a は $f = \omega_0 / a$ で周波数に換算でき、位置パラメータ b はそのまま時間に相当する。このため、信号 $s(t)$ のCWT $T(a,b)$ より、時分解周波数スペクトルは $T(f,t) = T(\omega_0 / f, b)$ により算出できる。

本研究では、時間ごとの支配周波数として、

$\partial |T(f,t)|^2 / \partial f = 0$ を満たす周波数を算出した。時間ごとの支配周波数の最大値を、光減衰係数を同定するための特徴量として用いた。

【B-2】光音響信号のシミュレーション

光吸収体の光減衰係数と、光音響信号波形から得られる特徴量との関係について、理論的に計算して実験データと対比することを目的とし、様々な光減衰係数を有する光吸収体が発生する光音響信号の波形をシミュレーションした。

音響特性が一定で熱閉じ込め条件を満たす条件において、光音響波の音圧 $p(\mathbf{r},t)$ は次式で表される[7]。

$$c^2 \nabla^2 p(\mathbf{r},t) - \frac{\partial^2}{\partial t^2} p(\mathbf{r},t) = \frac{\beta c^2}{C_p} \frac{\partial}{\partial t} H(\mathbf{r},t) \quad (3)$$

ここで、 c は音速、 β は熱膨張係数、 C_p は等圧比熱である。 $H(\mathbf{r},t)$ は光吸収体が光を吸収することにより発生する熱エネルギーである。式(3)の解は、次式で表される。

$$p(\mathbf{r}',t) = \frac{\beta}{4\pi C_p} \iiint_{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|=ct} \frac{d^3 \mathbf{r}}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} \frac{\partial}{\partial t'} H(\mathbf{r},t') \Big|_{t'=t-|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|/c} \quad (4)$$

ここで、 \mathbf{r}' は観測点である。熱エネルギー $H(\mathbf{r},t)$ は、光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ と、照射されるパルスレーザー光の時間波形 $\eta(t)$ との積として表すことにより、式(4)はデルタ関数により励起される光音響波とレーザー光の時間波形との畳み込みとして表すことができ、次式に展開できる。

$$p(\mathbf{r}',t) = \frac{\beta}{4\pi C_p} \left(\frac{1}{t} \iint_{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|=ct} A(\mathbf{r}-\mathbf{r}') dS \right) * \eta'(t) \quad (5)$$

ここで、 $\eta'(t)$ はレーザー光の時間波形の時間微分である。超音波センサで受信される光音響信号波形は、次式で表すことができる。

$$s(\mathbf{r}',t) = \frac{\beta}{4\pi C_p} \left(\frac{1}{t} \iint_{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|=ct} A(\mathbf{r}-\mathbf{r}') dS \right) * \eta'(t) * m(t) \quad (6)$$

ここで、 $m(t)$ は超音波センサのインパルス応答である。

式(3)より、光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ と、照射されるパルスレーザー光の時間波形 $\eta(t)$ のみが変数であるため、これらの数値