

図2 水中に配置したサンプルを対象にした実験に用いた実験系(文献[10]より引用)

を与えることにより観測点 \mathbf{r}' において観測できる光音響信号を算出できる。光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ は実験条件に応じて計算し、照射されるパルスレーザー光の時間波形 $\eta(t)$ は実験に使用する光源のパルス幅の実測値を基に半値幅 20 ns のガウス波形に近似した。

光音響信号を検出する超音波センサの受波面の形状も光音響信号波形に影響するため、超音波センサの受波面を微小面積素に分割し、各面積素における受信信号を計算し、それらを数値積分することで、受波面形状を考慮した信号波形を得た。

【B-3】平面型ファントムを対象とした原理検証及び他手法との比較

本実験には図2に示す光音響計測システムを用いた。本システムは、光照射と超音波検出をサンプルの同じ側で行う反射型のシステムであり、厚みのある生体組織の深部計測に適する。励起光源として Q スイッチ駆動の Nd:YAG レーザーの第2高調波(LS-2134, Lotis, Minsk, Belarus)で励起した波長可変 Ti:Sapphire レーザー(LT-2211, Lotis, Minsk, Belarus)を用いた。励起光のパルス幅は 20 ns、波長は 720 nm、繰り返し周波数は 15 Hz である。励起光はコア径 0.4 mm のマルチモード光ファイバ(M40L02, Thorlabs, Newton, NJ)に導入した。光ファイバの出力端を我々が独自に開発したリング状の検出面を有する超音波センサと同軸に配置し、同軸型光音響プローブを構成した[15, 16]。

同軸型光音響プローブを用いることにより光伝播軸に沿って光音響信号を検出できる。超音波センサの検出面の外径は 3.0 mm、内径は 1.4 mm であり、超音波センサで広く用いられるチタン酸ジルコン酸鉛(PZT)と比較して広帯域な特徴を有する、厚さ 50 μm の P(VDF-TrFE)で作成した。超音波センサの周波数特性は、校正済みのハイドロホン(HPM05/3, Precision acoustics, Dochester, UK)を用いて 1–20 MHz の範囲で比較校正した。感度が最大となる周波数は 1.7 MHz であり、6 dB 帯域幅は 1.2–14.4 MHz である。広帯域なセンサを用いることで広帯域な光音響信号の周波数成分を解析できる。超音波センサで検出された光音響信号は、低ノイズ FET アンプ(SA-220F5, NF 回路設計ブロック, 横浜)により増幅されたのちに、2 GSa/s のサンプリングレートを有するデジタルオシロスコープ(DSO8104A, Agilent, Santa Clara, CA)で観測した。

光音響計測システムを用いて、平面型ファントムが発生する光音響信号を計測した。平面型ファントムは、直径 35 mm、厚さ 9 mm のディッシュを希釈した黒インク(Black Ink, Pilot, Tokyo, Japan)で満たし、厚さ 11 μm の高分子フィルムで蓋をして作成した。同軸型光音響プローブを平面型ファントムに対して垂直に設定し、同軸型光音響プローブと平面型ファントムは両方とも脱気水で満たした水槽内に水浸した。ファントムに照射する光のエネルギーは 300, 600, 1200 μJ とした。

希釈した黒インクの光吸収係数は分光光度計(U-3300, 日立ハイテクノロジーズ, 東京)を用いて計測した。希釈した黒インクの光吸収係数は $10 - 40 \text{ cm}^{-1}$ であり, ヘマトクリットが $40 - 50 \%$ で, 酸素飽和度が $0 - 100 \%$ の血液の波長 $700-900 \text{ nm}$ における, 光減衰係数に相当する[5, 17]。

実験データと比較するために, 上記の実験条件で得られる光音響信号をシミュレーションした。本実験条件では光散乱の影響がないため, 光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ は, 次式により幾何学的に計算可能である。

$$A(r, \theta, \phi) = \frac{r \sin \theta}{r_0 \sin \theta_0} F(r_0 \cos \theta \cos \phi, r_0 \cos \theta \sin \phi) \times \mu_a(r, \theta, \phi) \cdot \exp\left(-\int_0^r \mu_a(r', \theta, \phi) dr'\right) \quad (7)$$

$$\mu_a(r, \theta, \phi) = \mu_a \quad \text{where } r \cos \theta < z_0 \quad (8)$$

ここで, F は励起光のフルエンス分布である。励起光のフルエンス分布は実験に用いた光ファイバから出力される励起光を, 光ファイバの出射端から 17.5 mm 離して配置したビームプロファイラ(SP620, Ophir, Israel)に入射して計測した。式(7)で得られる光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ を式(5)に代入することで光音響信号を算出した。

超音波センサのインパルス応答を計測し, 式(6)に基づいてシミュレーションに反映した。超音波センサのインパルス応答は, 点音源が発生する光音響信号を観測することにより得た。点音源は, 焦点距離 200 mm の平凸レンズを用いて集光して, 光吸収係数が 2000 cm^{-1} のカーボン分散液に照射することにより実現した。この時, 式(6)の熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ はデルタ関数に近似できるため次式が得られる。[18]

$$s_\delta(\mathbf{r}', t) = \frac{\beta}{4\pi C_p} \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} \eta' \left(t - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}{c} \right) * m(t) \quad (9)$$

式(9)を展開すると次式が得られ, 次式を式(6)に代入することにより, シミュレーション結果に超音波センサのインパルス応答を反映した。

$$m(t) * \eta'(t) = \frac{4\pi C_p}{\beta} |\mathbf{r} - \mathbf{r}'| s_\delta \left(\mathbf{r}', t + \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}{c} \right) \quad (10)$$

以上により得られる実験データとシミュレーションデータに対してそれぞれウェーブレット変換を施し, 支配周波数の最大値を算出した。また, CWT から得られる上記パラメータと対比するために, FT で得られるパワースペクトルから光音響信号の中心周波数を算出した。FT は, 光音響信号のピーク周辺 $4 \mu\text{s}$ を切り取り, FT の周波数サンプリングが 10 kHz になるようにデータ長を伸ばした信号に対して行った。FT により得られた周波数スペクトルのピーク周波数を, 光音響信号の中心周波数とした。さらに, 光音響信号の時間波形から得られる特徴量である PPR も算出した。PPR は, 光音響信号の正の方向のピークと負の方向のピークの高さの比率として算出した。

【B-4】透明媒体中に配置した血管模擬ファントムへの適用

円筒形状の血管模擬ファントムに対して本法を適用できることを検証した。前章と同様の光音響計測システムを使用した。血管模擬ファントムは, 内径 2.2 mm , 外径 3.5 mm の PVC 製のチューブ(Extension tube X2, Top corp., Tokyo, Japan)に希釈した黒インクを注入して作成した。血管模擬ファントムと同軸型光音響プローブの両方を水浸し, 同軸型光音響プローブから 45 mm 離して, 検出軸に対して垂直に血管模擬ファントムを固定した。

実験データと比較するために, 上記の実験条件で得られる光音響信号をシミュレーションした。本実験条件においても, 光散乱の影響がないため, 光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ は, 次式により幾何学的に計算可能である。

$$A(r, \theta, \phi) = \frac{F_0}{2\pi r^2 (1 - \cos \theta_{\text{fiber}})_a} \mu_a(r, \theta, \phi) \times \exp\left(-\int_0^r \mu_a(r', \theta, \phi) dr'\right) \quad (11)$$

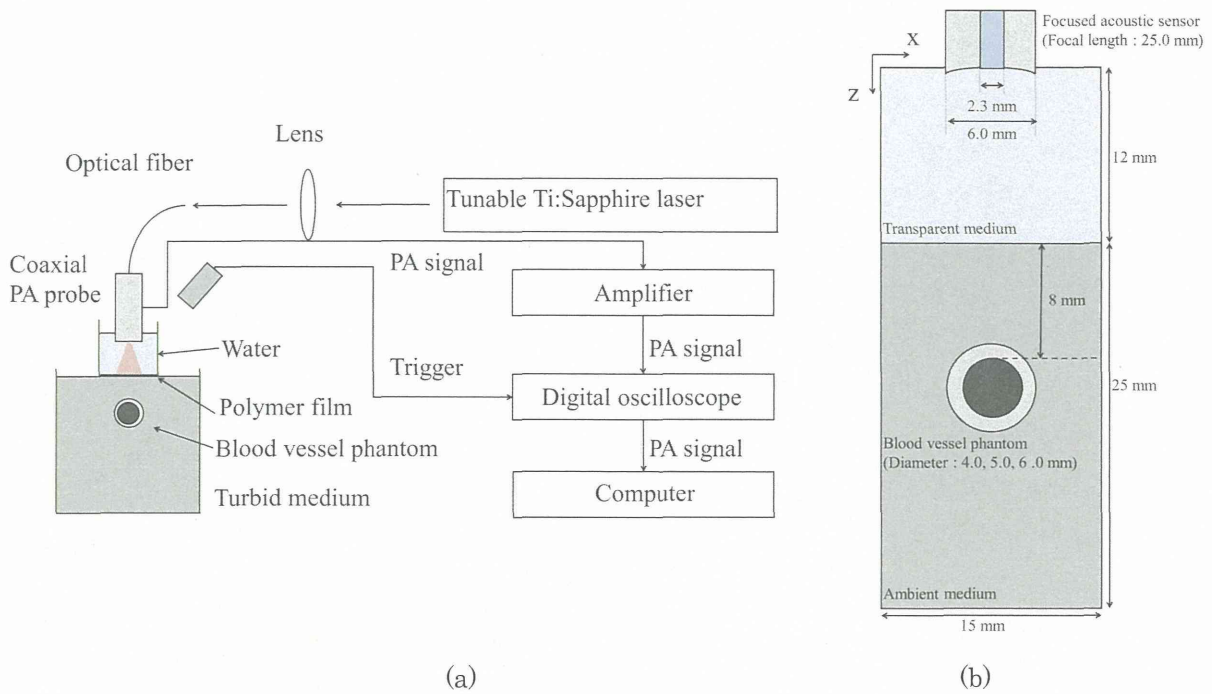


図3 散乱体中に配置したサンプルを対象にした実験に用いた実験系(文献[12]より引用)

表1 散乱体及び血管模擬ファントムの光学特性(文献[12]より引用)

Location	μ_a (cm ⁻¹)	μ_s' (cm ⁻¹)	μ_{eff} (cm ⁻¹)	μ_s (cm ⁻¹)	g
Absorber 1	8.36	25.5	29.1	75.4	0.662
Absorber 2	7.29	25.5	26.8	75.4	0.662
Absorber 3	6.22	25.5	24.3	75.4	0.662
Absorber 4	5.15	25.5	21.8	75.4	0.662
Absorber 5	4.08	25.5	19.0	75.4	0.662
Absorber 6	3.01	25.5	16.0	75.4	0.662
Turbid medium	0.10	10.0	1.74	29.6	0.662

$$\mu_a(r, \theta, \phi) = \mu_a$$

$$\text{where } \left(\frac{r}{\cos \theta} - z_0 \right)^2 + \left(\frac{r}{\sin \theta \cos \phi} \right)^2 < a^2 \quad (12)$$

ここで、 F_0 は光ファイバ出射端におけるフルエンス、 θ_{fiber} は光ファイバからの出力光の発散角、 a は血管模擬ファントムの内径である。式(11)で得られる光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ を用いて、式(6)及び式(10)により、超音波センサのインパルス応答を反映させた光音響信号を算出した。

【B-5】散乱媒体中に配置した血管模擬ファントムへの適用

散乱媒体中に配置した血管模擬ファントムに対して、本法を適用することを検討した。サンプルの形状や光の散乱が光音響信号の周波数に与える影響を抑制するために、センサの受信面を凹面状として焦点化し、狭い領域で発生する信号のみを検出するようにした。焦点型センサの検出面の外径は6 mm、内径は2.3 mm、表面曲率は25 mmである。検出素子は厚さ20 μm のP(VDF-TrFE)とした。焦点型センサと同軸にコア径600 μm のマルチ

モード光ファイバ(M41L02, Thorlabs, Newton, NJ)の出射端を配置した。Q スイッチ励起の Nd:YAG レーザーの第 2 高調波で励起した波長可変 Ti:Sapphire レーザーが発生する、波長 756 nm の励起パルスレーザー光をマルチモード光ファイバにより伝送した。

本実験に用いた実験系を図 3(a) に示すファントムの形状が計測結果に与える影響を検証するために、3 種類の径の血管模擬ファントムを対象に計測を行った。血管模擬ファントムは、肉厚 1 mm、内径 4, 5, 6 mm の低密度ポリエチレンチューブ(T0310, Yamaichi Chemical, Osaka, Japan)に、黒インクとイントラリピッド(Intralipid fluid solution 20 %, Fresenius Kabi AB, Germany)を混合した光吸収体を注入して作成した。血管模擬ファントムは、黒インクとイントラリピッドを混合した散乱媒体の表面から深さ 8 mm の位置に固定された。光吸収体と散乱媒体の光学特性を表 1 に示す。血管模擬ファントムを焦点型超音波センサの焦点に配置するために、水槽内に貯めた脱気水を介して信号を計測した。水槽の底面を厚さ 11 μm の高分子フィルムで置き換え、散乱媒体の表面に接触した。超音波センサは脱気水内に水浸され、血管模擬ファントムから 20 mm の距離に固定された。本実験は、励起光のエネルギーを 4 mJ とした。

実験データと比較するために、上記の実験条件で得られる超音響信号をシミュレーションした。シミュレーションの配置を図 3(b)に示す。光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ は、散乱媒体中での光伝播過程をシミュレーション可能な、3次元モンテカルロ法により算出した。3次元モンテカルロ法の演算には、Loらにより開発されたソフトウェア 3dgpu を用いた。散乱媒体中の 15 x 15 x 25 mm の領域を 300 x 300 x 500 個のボクセルに分割した。統計的に安定した解を得るために 20 億個の光子の伝播過程をシミュレーションし、光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ を得た。モンテカルロ法により算出した光吸収に

より生じる熱エネルギーの空間分布 $A(\mathbf{r})$ を用いて、式(6)により超音響信号を算出した。

C. 研究結果

【C-1】平面型ファントムを対象とした原理検証及び他手法との比較

光減衰係数が 10 - 40 cm^{-1} の平面型ファントムが発生する超音響信号を計算した。図 4 に光減衰係数が 17, 30 cm^{-1} のファントムが発生する信号の時間波形を示す。信号の立ち上がりはほぼ同じであるのに対し、信号の立下りは異なり、光減衰係数が大きいファントムはより急峻な傾向を示した。図 5(a)に超音響信号に対して連続ウェーブレット変換を施すことにより得た、時分解周波数スペクトルを示す。図 4 及び図 5 は、 $t=0$ において信号のピークを有している。図 5(a)の極大値は $t=0$ の前後に観測され、それぞれ信号の正のピークと負のピークを反映する。図 5(b)は極大値が観測された時間 t_1, t_2 における周波数軸方向の断面であり、各時間における周波数スペクトルに相当する。時間波形において急峻な変化を有する正のピークが観測される t_1 における周波数スペクトルは、負のピークと比較して高周波な周波数成分を含む。本研究では、周波数スペクトルのピークを支配周波数と定義する。図 6 に、様々な光減衰係数を有するサンプルを対象にシミュレーションした超音響信号の支配周波数の時間的变化を示す。図 6 より、支配周波数は超音響信号の時間波形とほぼ同様に $t=0$ 付近において最大値を取る。このため、支配周波数には時間波形の立ち上がりと立下りの両方が反映すると考えられる。図 7 に、光減衰係数と、支配周波数の最大値との関係を示す。比較のために、FT により得られる周波数スペクトルのピーク周波数と、時間波形から計算した PPR とを併せて示す。CWT により得られる支配周波数の最大値は、光減衰係数の増加に対して単調に増加した。FT により得られる周波数スペクトルのピークは、

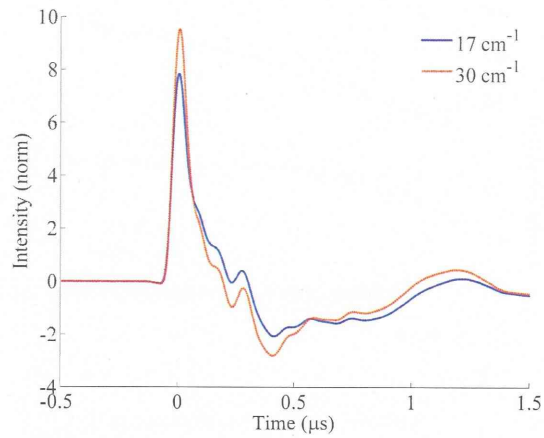


図4 平面型ファントムが発生する光音響信号の時間波形のシミュレーション結果(文献[10]から引用)

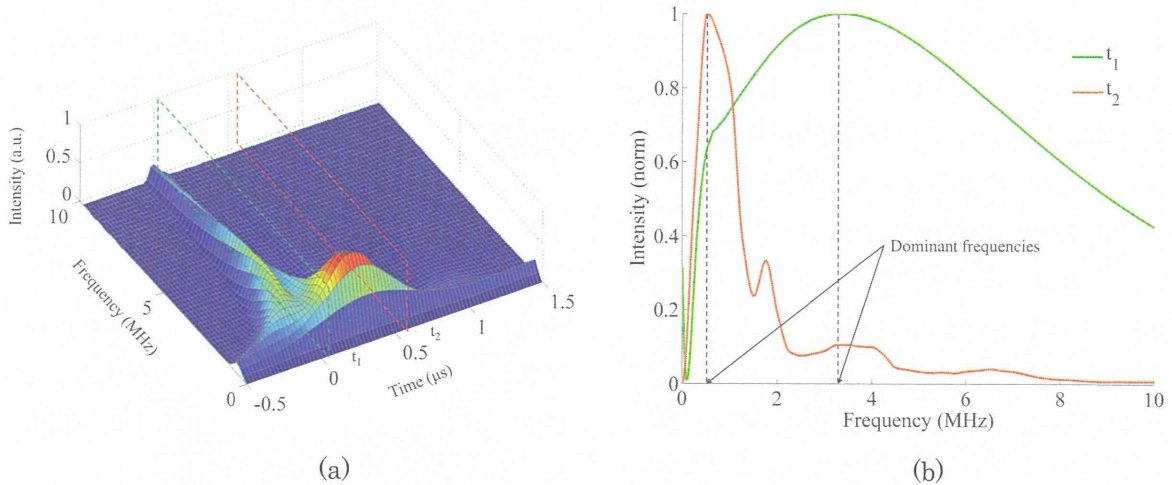


図5 (a) 光減衰係数が 17 cm^{-1} の平面型ファントムが発生する光音響信号の時分解周波数スペクトル。
 (b) 時分解周波数スペクトルの t_1 , t_2 における断面として取得した周波数スペクトル(文献[10]から引用)

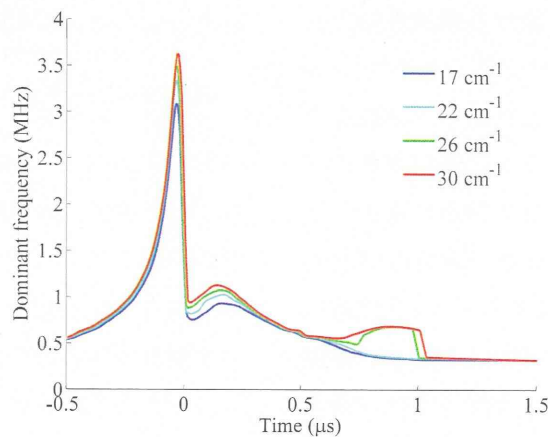


図6 様々な光減衰係数を有するファントムが発生する光音響信号の支配周波数の時間的変化(文献[10]から引用)

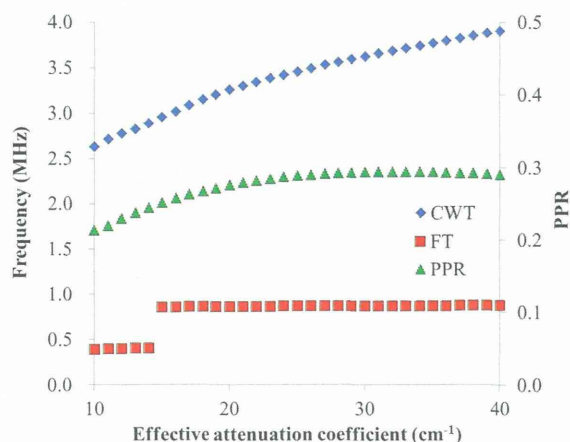


図7 ファントムの光減衰係数と、CWTで得られる支配周波数の最大値、FTで得られる周波数スペクトルのピーク周波数、及び時間波形から得られるPPRとの関係(文献[10]から引用)

1 MHz以下の低周波数において超音波センサの周波数特性が不均一なことに由来し、光減衰係数の変化を反映しない。FTでは持続時間の長い信号が強調されるため、時間波形の負のピークに相当する領域の信号周波数が支配的となる。PPRは、光減衰係数の増加に伴い増加するものの、光減衰係数が30 cm⁻¹以上となると一定となった。

平面型ファントムを対象に計測した光音響信号の時分解周波数スペクトルを図8(a)に示す。図4及び図8(a)は、 $t=0$ において信号のピークを有している。シミュレーション結果と同様に図8(a)の極大値は $t=0$ の前後に観測され、それぞれ信号の正のピークと負のピークを反映する。図8(b)は極大値が観測された時間 t_1, t_2 における周波数軸方向の断面として得た周波数スペクトルを示す。シミュレーション結果と同様に、正のピークが観測される t_1 における周波数スペクトルに高周波数の成分が含まれる。図9に、様々な光減衰係数を有するサンプルを対象に計測した支配周波数の時間的变化を示す。光減衰係数が増加すると $t=0$ 付近において観測されるピーク値が増加することが確認できる。図10に、光減衰係数と支配周波数の最大値との関係を示す。併せて、FTにより得た周波数スペクトルのピーク周波数、時間波形から計算したPPRも示す。支配周波数の最大値及びPPRは

光減衰係数の増加に従い増加した。FTにより得た周波数スペクトルのピーク周波数は、光減衰係数の変化を反映しなかった。

図7のシミュレーション結果により得られる支配周波数の最大値及びPPRの各パラメータと、光減衰係数との対応関係を基に、図10のファントムを対象に計測したパラメータから、ファントムの光減衰係数を同定した。本法により求めた光減衰係数と、分光光度計での計測結果とを比較した結果を図11に示す。

支配周波数の最大値から求めた光減衰係数と分光光度計での計測値とは、平均二乗誤差(RMSE)は2.0 cm⁻¹、標準偏差は1.3 cm⁻¹と非常によく一致した。ここで、RMSEは次式により計算した。

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (PA\mu_a - \text{spectrophotometer } \mu_a)^2}$$

一方で、PPRから求めた光減衰係数と、分光光度計での計測値とのRMSEは3.7 cm⁻¹と大きかった。なお、図7においてPPRは光減衰係数が30 cm⁻¹以上になると一定となることから、分光光度計での光減衰係数の計測値が30 cm⁻¹以上のファントムに対する計測値は計測不可のため除外した。

図12(a)に支配周波数の最大値と、ファントムに照射する光のフルエンスとの関係を示す。また、比較のために、図12(b)に光音響信号の強度と、フ

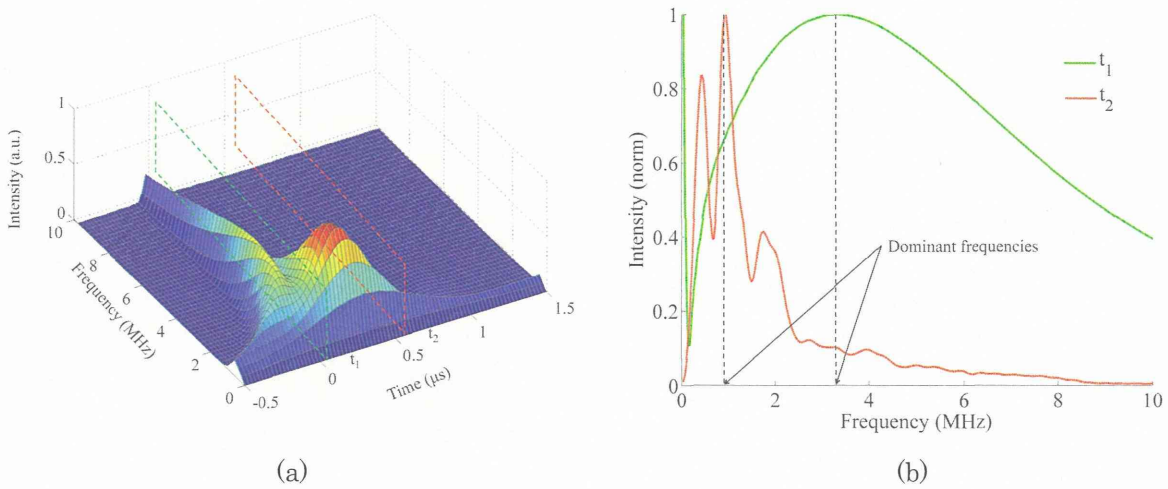


図8 (a) 実験的に計測した、光減衰係数が 17 cm^{-1} の平面型ファントムが発生する光音響信号の時分解周波数スペクトル。
 (b) 時分解周波数スペクトルの t_1 , t_2 における断面として取得した周波数スペクトル (文献[10]から引用)

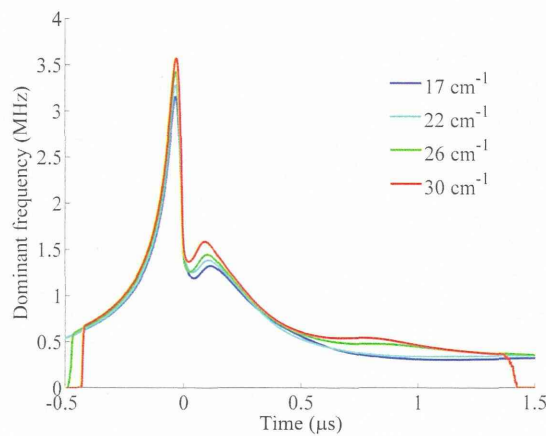


図9 様々な光減衰係数を有するファントムが発生する光音響信号の実験結果における、支配周波数の時間的变化 (文献[10]から引用)

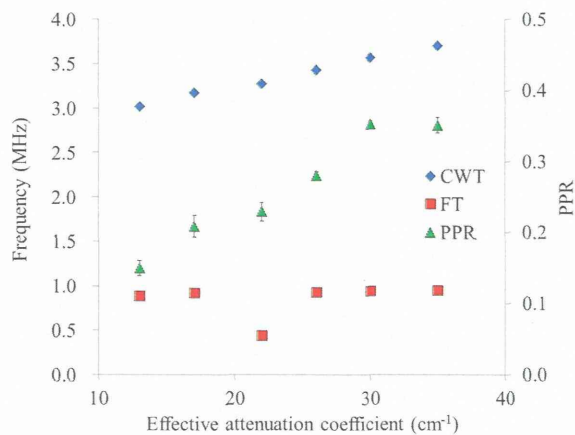


図10 ファントムの光減衰係数と、CWTで得られる支配周波数の最大値、FTで得られる周波数スペクトルのピーク周波数、及び時間波形から得られるPPRとの関係の実験結果 (文献[10]から引用)

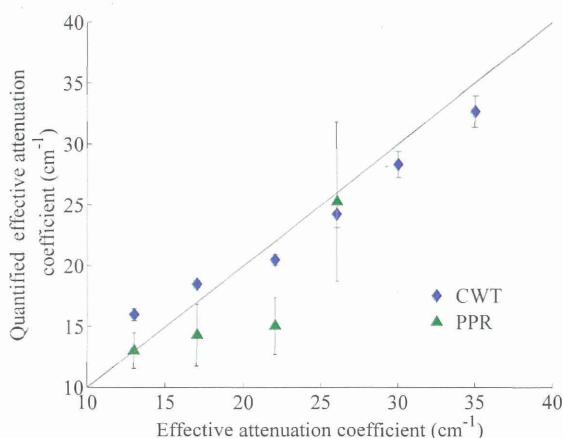


図 11 光音響信号に対して CWT を施すことにより得られる支配周波数の最大値、及び時間波形から得られる PPR から定量した光減衰係数と、分光光度計で計測した光減衰係数との比較 (文献[10]から引用)

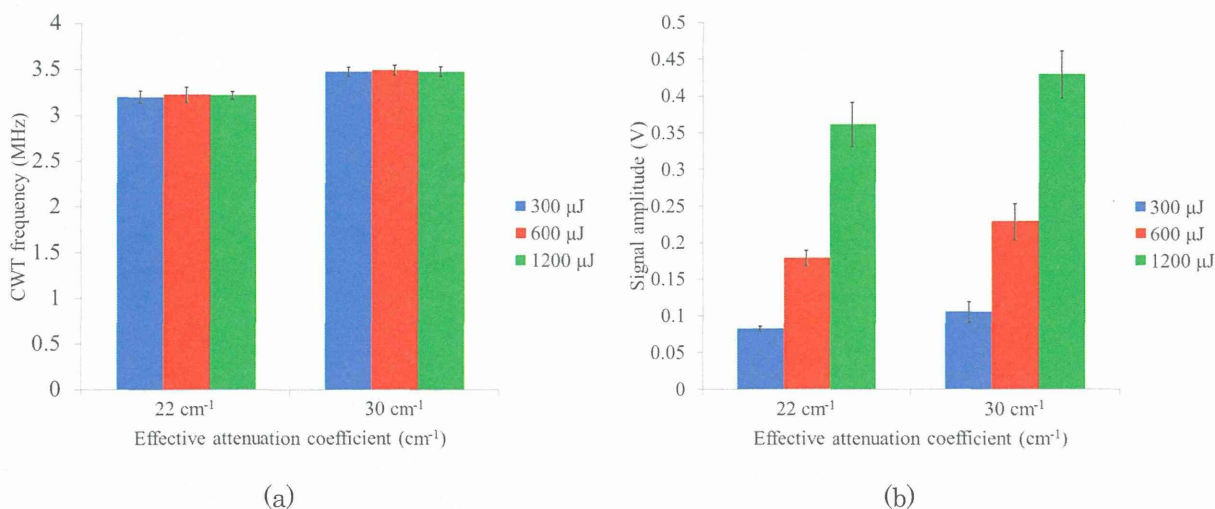


図 12 ファントムに照射する光のフルエンスと、光音響信号に対して CWT を施すことにより得られる支配周波数の最大値 (a) 及び光音響信号の振幅との関係 (文献[10]から引用)

ファントムに照射する光のフルエンスとの関係を示す。図 12(a), (b)より、光音響信号の強度はフルエンスに依存するのに対し、支配周波数の最大値は光音響信号の強度に依存しないことを確認した。

【C-2】透明媒体中に配置した血管模擬ファントムへの適用

血管模擬ファントムが発生する光音響信号のシミュレーション結果と実験結果に対してそれぞれ CWT を施し、支配周波数の最大値を計算した。血管模擬ファントム内の光吸収体の光減衰係数と、

支配周波数の最大値との関係を図 13 に示す。図 13 より、シミュレーション結果と実験値とが近似していることが確認できる。シミュレーション結果を用いて光減衰係数と支配周波数の最大値との関係を校正し、実験データから得た支配周波数の最大値から光吸収体の光減衰係数を求めた結果を図 14 に示す。図 14 より、提案法により同定した光減衰係数は、分光光度計で計測した光減衰係数は良く一致することが確認できた。両者の計測値間の平均二乗誤差は 2.42 cm^{-1} であった。

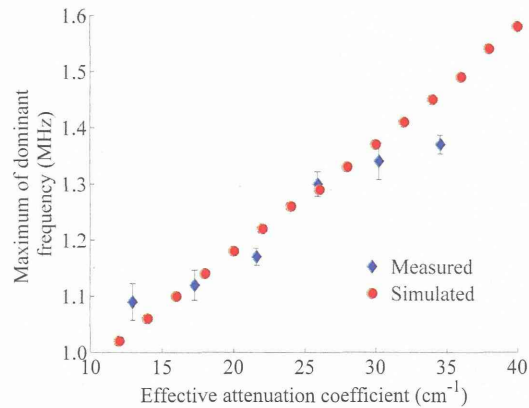


図 13 シミュレーション及び実験により得た血管模擬ファントムが発生する光音響信号に CWT を施して得られる支配周波数の最大値とファントムの光減衰係数との関係 (文献[9]から改変して引用)

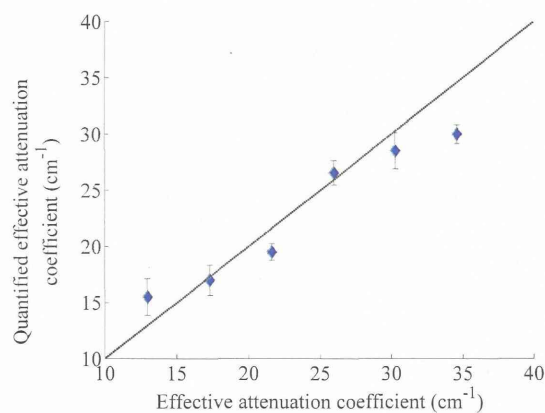


図 14 光音響信号に対して CWT を施すことにより得られる支配周波数の最大値から定量した光減衰係数と、分光光度計で計測した光減衰係数との比較 (文献[9]から改変して引用)

【C-3】 散乱媒体中に配置した血管模擬ファントムへの適用

散乱体中に配置した血管模擬ファントムに、散乱体表面から光を照射した場合、光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布を、3次元モンテカルロ法を用いてシミュレーションした結果を図 15(a)に示す。散乱体の表面 $z = 12 \text{ mm}$ において光が吸収されている。これは、散乱体の光吸収係数は小さいものの、フルエンスが大きいため、これらの積として得られる光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布は、大きい値を取る。直径 6 mm

のチューブの中に光減衰係数 29.1 cm^{-1} の溶液を入れた血管模擬ファントムの上面は $z = 20 \text{ mm}$ であり、血管模擬ファントム表面においても光吸収により熱エネルギーが生じている。

これらの熱エネルギー分布に由来して発生した光音響波を、 $z = 0 \text{ mm}$ に配置した焦点型超音波センサで受信した光音響信号の時間軸波形を図 15(b)に示す。時間軸波形は $8 \mu\text{s}$ と $13.3 \mu\text{s}$ にそれぞれピークを有しており、これらは散乱体表面と血管模擬ファントムの表面で発生した音波が焦点型超音波センサに到達するまでの伝播時間に相当する。

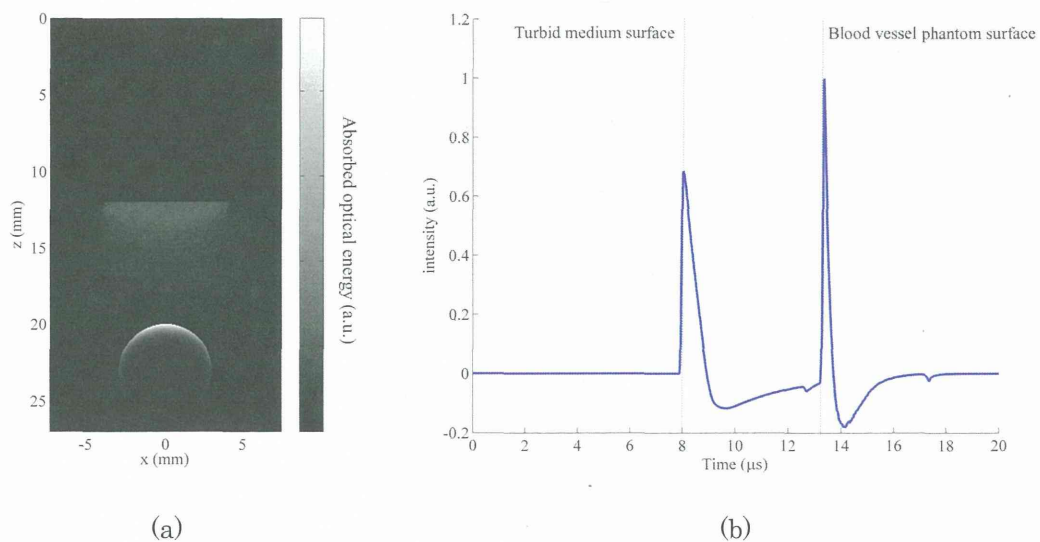


図 15 (a) 散乱体中に配置した血管模擬ファントムに対して散乱体表面から光を照射した場合に, 光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布のシミュレーション結果の x-z 断面 (b) 光音響信号のシミュレーション結果の一例 (文献[12]から引用)

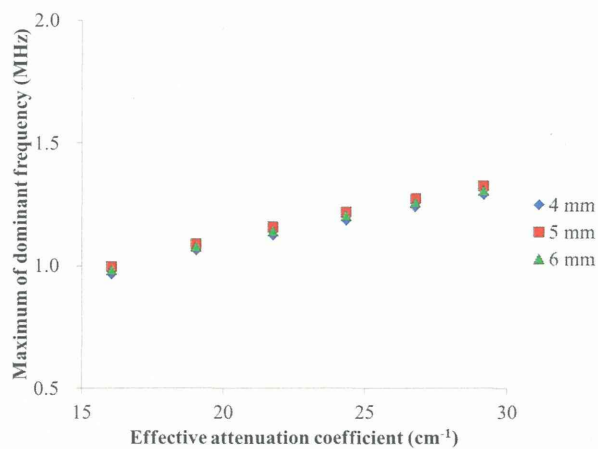


図 16 シミュレーションした光音響信号の支配周波数の最大値と光減衰係数との関係 (文献[12]から改変して引用)

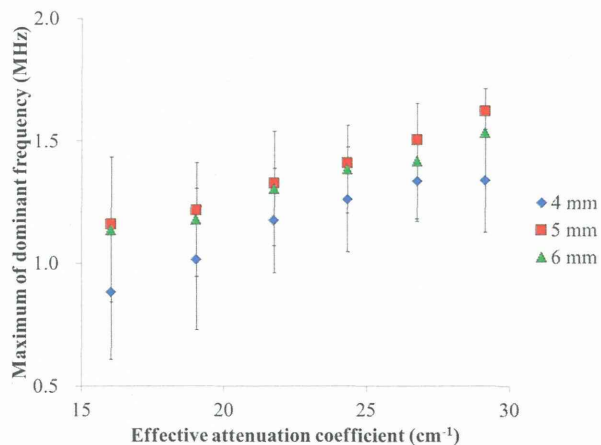


図 17 実験で計測した光音響信号の支配周波数の最大値と光減衰係数との関係 (文献[12]から改変して引用)

血管模擬ファントムが発生した信号は $13.3 \mu\text{s}$ に観測されることから、 $12 - 16 \mu\text{s}$ の時間範囲で観測した光音響信号について、CWTにより解析した。図 16 に 3 種類の径のチューブに、6 種類の光減衰係数の異なる光吸収体を注入した血管模擬ファントムが発生する光音響信号の支配周波数を示す。この結果よりシミュレーション上では、支配周波数の最大値は光減衰係数に比例して増加し、血管模擬ファントムの径の影響を受けないことが示された。このときの相関係数は 0.99 で、傾きは $0.035 \text{ MHz/cm}^{-1}$ であった。

散乱体中に配置した血管模擬ファントムを対象に光音響信号を計測し、それらの信号の支配周波数の最大値を計測した結果を図 17 に示す。図 17 より、支配周波数の最大値は光減衰係数に応じて増加し、相関係数は 0.96 であった。一方で、偏差が 0.135 MHz と大きかった。この偏差は、超音波センサの傾きや位置等のアライメントに由来するものと考えられる。

D. 考察

本研究では、光音響信号の時間波形を CWT により解析することで得られるパラメータである支配周波数の最大値を利用することで、光吸収体の光減衰係数を同定できることを示した。

【C-1】に示す実験結果では、周波数スペクトルを算出する手法として広く用いられている FT と本法との比較を行った。図 10 に示す、光減衰係数と FT で得られる周波数スペクトルのピーク周波数との関係は、 13 cm^{-1} 、 17 cm^{-1} のサンプルにおいて線形な関係から逸脱している。この偏差は、 1 MHz 以下の低周波領域における超音波センサの周波数感度特性の偏差に由来すると考えられる。FT は時間分解能がないため、持続時間の長い信号を強調する傾向があり、正のピークと比較して持続時間の長い負のピークに含まれる低周波成分を強調した結果、超音波センサの周波数感度特性の偏差に対する感受性が上がったためと考えられる。

一方で、CWT により得られる支配周波数の最大値においては同様の傾向が見られなかった。これは、CWT は時間分解能を有しており、支配周波数の最大値は、正のピークに由来する周波数の高い成分を反映しているためである。

また、光音響信号の時間軸波形から得られるパラメータである PPR とも比較した。他の研究グループは、PPR を透過型の計測システムに適用したが、本研究では反射型の計測システムに適用した。反射型の計測システムでは、強い正の音圧に続いて負の音圧が観測される。超音波センサで音圧を検知すると、そのインパルス応答に応じた余剰振動が観測される。強い正の信号は強い余剰信号を生じるため、引き続いて観測される負の信号はその影響を強く受ける。この影響により、PPR と光減衰係数との関係が線形にならなかったと考えられる。

本実験の結果、本法での光減衰係数の計測精度は平均二乗誤差で 2.0 cm^{-1} であった。本法を血液酸素飽和度計測に適用する場合の精度について考察する。700-900 nm の波長域において、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンとの吸光度の差は、756 nm において極大となる。756 nm における、酸素飽和度 2.3 % の血液と、99.6 % の血液の光減衰係数は、それぞれ 27.5 cm^{-1} と 20.0 cm^{-1} である。このため、光減衰係数の変化率は、 $-0.077 \text{ cm}^{-1}\%$ である。このとき、 2.0 cm^{-1} の平均二乗誤差は、血液酸素飽和度で 24 % の誤差に相当する。この誤差を減少するための方法としては、提案手法による光減衰係数の同定精度を向上する以外に、計測波長数を増やすことや、酸素飽和度の変化に対する光減衰係数の変化率が大きくなる 600 nm 台の波長の励起光を使用することが考えられる。

【C-2】では、本法を円筒型の血管模擬ファントムに適用した。この結果、円筒型形状の光吸収体に対しても本法を適用可能であり、光減衰係数の同定制度は 2.42 cm^{-1} であった。これは、計測対象を円筒型としたことにより、センサとファントム

との間の位置設定が新たに誤差要因として加わったためと考えられる。また、平面型ファントムを対象とした計測結果と比較して、CWTで得られる支配周波数の最大値が低下していることから、本パラメータは計測対象の形状の影響を受けることが明らかとなった。計測対象の形状の影響を取り除くための手段として、計測対象の形状を無視できるほどに小さな領域のみに感度を有する超音波センサを使用することが挙げられるため、超音波センサの改良を行った。

【C-3】では、【C-2】において課題となった計測対象の形状の問題を克服する目的で、センサの表面を凹面状とすることにより感度分布を焦点化したセンサを導入した。また、光吸収体の周囲媒体を、生体組織を模擬した強散乱体とした。図17に示すシミュレーション結果において、光減衰係数に比例して光音響信号の支配周波数が増加したことから、散乱体中の血管模擬ファントムを対象とした場合も光減衰係数を同定できる可能性が示された。また、光音響信号の支配周波数が、血管径に対して一定であることから、シミュレーション条件である血管径 4-6 mm の範囲において、計測値は血管径に依存しないことが示された。一方で、図17に示す実験結果では、偏差が 0.135 MHz と大きく、血管径に対して一定とはならなかった。この原因は、超音波センサと血管模擬ファントムとの位置関係に由来すると考えられる。この結果より、本法を生体内の血管に適用するためには、超音波センサと血管模擬ファントムとの間の位置ずれに対してロバスト性を向上する必要がある。手段としては、超音波センサの開口を広げること、超音波センサの感度領域をより小さい領域に限定する、CWT から得られる他のパラメータを用いて位置ずれの影響を補正する等が考えられる。

本法は、光音響技術を用いて血液酸素飽和度を計測する技術を実現する上で、最大の問題となる光減衰の問題を、光音響信号の強度ではなく光音響信号の周波数情報を用いることにより克服する

手法であり、光減衰の影響が特に大きくなる生体深部の血管に対して特に有効であると考えられる。本法は、血管内での光の吸収分布に関連する情報を得ている原理上、血液内での光侵達長よりも血管径が小さい場合など、血管内での光吸収分布が均一となる条件では適用が困難である。これらの特徴より、生体深部の大血管の酸素飽和度計測に適すると考えられる。

E. 結論

本研究では、光音響技術を用いて血液酸素飽和度を計測する上で最大の問題となる光減衰の影響を、光音響信号の強度ではなく光音響信号の周波数情報を用いることにより克服する手法を提案した。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から算出可能な支配周波数の最大値が、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及び、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。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。さらに、超音波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。現状の課題は、超音波センサと血管との間の位置ずれの影響を強く受けることである。超音波センサの開口を広げて感度領域をより小さい領域に限定することや、時分解周波数スペクトルから複数のパラメータを抽出する等により、位置ずれの影響を打ち消す等の対策を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirasawa T, Okawa S, Fujita M, Kushibiki T, Ishihara M. "Quantification of optical attenuation coefficient based on continuous wavelet transform of photoacoustic signals measured by a focused broadband acoustic sensor". Proceedings of SPIE, 8943, p.89435Z-1-189435Z-10, 2014.03.
- 2) Hirasawa T, Fujita M, Okawa S, Kushibiki T, Ishihara M. "Quantification of effective attenuation coefficients using continuous wavelet transform of photoacoustic signals". Applied Optics, 52(35), p.8562-8571, 2013.12.
2. 学会発表
- 3) Hirasawa T, Okawa S, Fujita M, Kushibiki T, Ishihara M. "Quantification of optical attenuation coefficient based on continuous wavelet transform of photoacoustic signals measured by a focused broadband acoustic sensor". SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2014, SPIE Photonics West BiOS 2014 Technical Summaries, p.326-327, 2014.02.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. C. Li and L. V. Wang, "Photoacoustic tomography and sensing in biomedicine," Phys. Med. Biol. **54**, R59-97 (2009).
2. B. Cox, J. G. Laufer, S. R. Arridge, and P. C. Beard, "Quantitative spectroscopic photoacoustic imaging: a review," J. Biomed. Opt. **17**, 061202 (2012).
3. J. Laufer, B. Cox, E. Zhang, and P. Beard, "Quantitative determination of chromophore concentrations from 2D photoacoustic images using a nonlinear model-based inversion scheme," Appl. Opt. **49**, 1219-1233 (2010).
4. M. Jaeger, M. Hejazi, and M. Frenz, "Diffraction-free acoustic detection for optoacoustic depth profiling of tissue using an optically transparent polyvinylidene fluoride pressure transducer operated in backward and forward mode," J. Biomed. Opt. **10**, 024035-024035-024037 (2005).
5. J. Laufer, C. Elwell, D. Delpy, and P. Beard, "In vitro measurements of absolute blood oxygen saturation using pulsed near-infrared photoacoustic spectroscopy: accuracy and resolution," Phys. Med. Biol. **50**, 4409-4428 (2005).
6. Z. Li, H. Li, Z. Zeng, W. Xie, and W. R. Chen, "Determination of optical absorption coefficient with focusing photoacoustic imaging," J. Biomed. Opt. **17**, 061216 (2012).
7. Y. Wang and R. Wang, "Photoacoustic recovery of an absolute optical absorption coefficient with an exact solution of a wave equation," Phys. Med. Biol. **53**, 6167-6177 (2008).
8. Z. Guo, C. Favazza, A. Garcia-Urbe, and L. V. Wang, "Quantitative photoacoustic microscopy of optical absorption coefficients from acoustic spectra in the optical diffusive regime," J. Biomed. Opt. **17**, 066011 (2012).
9. T. Hirasawa, M. Fujita, S. Okawa, T.

- Kushibiki, and M. Ishihara, "Improvement in quantifying optical absorption coefficients based on continuous wavelet-transform by correcting distortions in temporal photoacoustic waveforms," *Proc. of SPIE* **8581**, 85814J (2013).
10. T. Hirasawa, M. Fujita, S. Okawa, T. Kushibiki, and M. Ishihara, "Quantification of effective attenuation coefficients using continuous wavelet transform of photoacoustic signals," *Appl. Opt.* **52**, 8562-8571 (2013).
 11. T. Hirasawa, M. Ishihara, K. Tsujita, K. Hirota, K. Irisawa, M. Kitagaki, M. Fujita, and M. Kikuchi, "Continuous wavelet-transform analysis of photoacoustic signal waveform to determine optical absorption coefficient," *Proc. of SPIE* **8223**, 822333 (2012).
 12. T. Hirasawa, S. Okawa, M. Fujita, T. Kushibiki, and M. Ishihara, "Quantification of optical attenuation coefficient based on continuous wavelet transform of photoacoustic signals measured by a focused broadband acoustic sensor," *Proc. of SPIE* **8943**, 89434Z (2014).
 13. C. Torrence and G. P. Compo, "A practical guide to wavelet analysis," *Bulletin of the American Meteorological Society* **79**, 61-78 (1998).
 14. J. A. Viator, B. Choi, M. Ambrose, J. Spanier, and J. S. Nelson, "In vivo Port-Wine Stain Depth Determination with a Photoacoustic Probe," *Appl. Opt.* **42**, 3215-3224 (2003).
 15. M. Ishihara, T. Hirasawa, K. Tsujita, M. Kitagaki, I. Bansaku, M. Fujita, and M. Kikuchi, "Multifunctional photoacoustic signals detected by P (VDF/TrFE) film sensor with a wide range of frequency," *Proc. of SPIE* **7899**, 78992Z (2011).
 16. M. Ishihara, M. Sato, N. Kaneshiro, G. Mitani, S. Sato, J. Mochida, and M. Kikuchi, "Development of a diagnostic system for osteoarthritis using a photoacoustic measurement method," *Lasers in Surgery and Medicine* **38**, 249-255 (2006).
 17. A. Roggan, M. Friebel, K. Dorschel, A. Hahn, and G. Muller, "Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400-2500 nm," *Journal of biomedical optics* **4**, 36-46 (1999).
 18. A. Rosenthal, V. Ntziachristos, and D. Razansky, "Optoacoustic methods for frequency calibration of ultrasonic sensors," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **58**, 316-326 (2011).

光音響技術を用いた血液酸素飽和度計測

研究分担者 平沢 壮 防衛医科大学校 医用工学講座 助教
研究協力者 藤田 真敬 航空自衛隊 航空医学実験隊 第2部 部長

要旨

光音響画像化技術を用いた血液酸素飽和度マッピング技術の確立を目的としている。診療現場において、無侵襲に生体血管内の血液の酸素飽和度を計測可能な技術へのニーズは数多く、心臓カテーテル検査の代替としての使用や、分娩時の胎児の血液酸素飽和度モニターなど集中治療分野への応用が期待される。前年度までに、ウサギ頸部及び鼠径部の深さ4 - 7 mmの血管内血液の酸素飽和度の計測実験を行い、血液ガス分析器による計測値と近似した血液酸素飽和度が得られることを確認した。しかしながら、計測部位によっては、呼吸性体動により受信信号の波形が波長ごとに変化し、酸素飽和度の計測結果に影響を及ぼす。今年度は、呼吸性体動の影響を除去するための信号取得方法及び信号処理方法について検討を行った。検出系の検出感度向上により加算平均なしでの信号取得を可能とし、加算平均信号からは観測できなかった呼吸性体動による信号波形の変化の情報が得た。異なる波長で各40回ずつ受信し、信号強度が最大となる波形を選択して比較する手法を提案した。この結果より、加算平均した信号を使用するよりも、酸素飽和度の計測精度を向上できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

血液酸素飽和度は血液酸素分圧に強い相関があり、特に麻酔管理や集中治療等の分野において、酸素供給に関連する呼吸系や循環系の異常等を観測する重要な役割を担っている。

血液酸素飽和度計測法として、光を使用した計測法であるパルスオキシメータが広く普及している。本法は、非侵襲かつ連続的に計測可能な利点を有するものの、計測部位が指尖部の動脈のみに限定される、空間分解能がない等の原理的な制約がある。このため、特定の血管内の血液酸素飽和度を選択的に計測できない。血液ガス測定で計測できる酸素分圧から酸素飽和度を算出可能であるが、採血を必要とするため侵襲的であり、繰り返しの計測が困難である。さらに、中心動脈の血液酸素飽和度を計測するためには、カテーテルが必要となる。カテーテル挿入は感染や血管傷害のリスクが伴い、人員、機器の両面から高コストである。非侵襲に特定の血管の血液酸素飽和度を選択的に計測する技術に対する需要は大きい。

様々な医用画像診断装置において、非侵襲に血液酸素飽和度を計測する技術が開発されている。例として、拡散光トモグラフィ、BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) MRI, PET (Positron Emission Tomography)等が挙げられるが、それぞれ空間分解能が悪い、装置が効果かつ大型、造影剤が必要といった欠点を有する。

上記の欠点を克服する技術として、本分担研究では、光音響画像化技術を用いた血液酸素飽和度マッピング技術について検討している。本技術を確立することにより、光音響画像化技術の計測可能深度(15 mm)の範囲で、超音波エコーの空間分解能で、非侵襲的に繰り返し血液酸素飽和度のマッピングが可能となる。特に心奇形などの治療法を決めるための心臓カテーテル検査併用の心内血液酸素飽和度計測の代替としての使用や分娩時の胎児の血液酸素飽和度モニターなど集中治療分野への応用が期待される。

前年度までに、ウサギを用いた血液酸素飽和度計測技術の精度検証のための実験系を作成し、本法による計測値と、血液ガス分析器による計測値

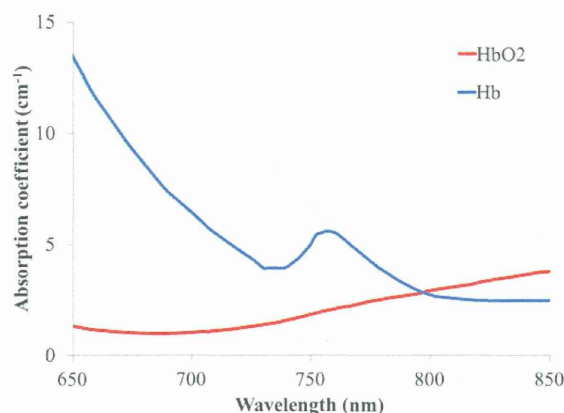


図1 近赤外波長域におけるヘモグロビンの光吸収スペクトル [1]

との対比により、統計処理を行うサンプル数を得ていないものの、計測の範囲では、血液ガス分析器による計測値と近似した血液酸素飽和度が得られた。

しかしながら、計測部位によっては、呼吸性体動により受信信号の波形が波長ごとに変化し、酸素飽和度の計測結果に影響を及ぼす点が課題の一つであった。そこで今年度は、呼吸性体動の影響を除去することについて検討した。

B. 研究方法

【B-1】 光音響による酸素飽和度計測

光音響イメージングでは、光吸収体に対して励起光(ナノ秒パルスレーザー光)を照射し、熱弾性効果により光吸収体が発生する超音波(光音響波)を検出する。励起光を照射してから超音波を検出するまでの時間は、光吸収体から超音波センサまでの距離を反映するため、複数の観測点で超音波信号を検知すると、CTの原理により光吸収体の空間分布情報が得られる。また、光吸収体が発生する超音波の強度は、励起光の波長における光吸収係数を反映する。図1に示す通り、血液中の酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの光吸収係数の励起光波長に対する依存性は異なる。このた

め、励起光源として波長可変レーザー等を用いて2波長以上の励起波長で光音響画像を取得し、光音響信号の強度(画像の輝度値)の波長依存性を観察することにより、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。本法ではこの原理を利用して、血液に含まれる酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの相対濃度を求め、これらの比として血液酸素飽和度を算出する。

酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの、波長 λ_i における単位濃度あたりの光吸収係数を $\varepsilon^{HbO_2}(\lambda_i), \varepsilon^{Hb}(\lambda_i)$ 、濃度を c^{HbO_2}, c^{Hb} とすると、波長 λ_i の波長の光を吸収した血管内の血液が発生する光音響信号の強度は、次式で表される。

$$s(\lambda_i) = AF_i [c^{Hb} \varepsilon^{Hb}(\lambda_i) + c^{HbO_2} \varepsilon^{HbO_2}(\lambda_i)] \quad (1)$$

ここで A は光の波長に依存しない定数、 $F(\lambda_i)$ は血管表面における光のエネルギー密度(フルエンス)であり、波長 λ_i に依存する。 $F(\lambda_i)$ は実験時に生体表面に照射する光の強度を観測することにより算出した。

複数の励起波長で光音響信号を計測すると、(1)式を複数得られる。これらの方程式に対して、濃度 c^{HbO_2}, c^{Hb} が正となるように制約をつけて、最小二乗法を解くことにより、 c^{HbO_2}, c^{Hb} を算出した。

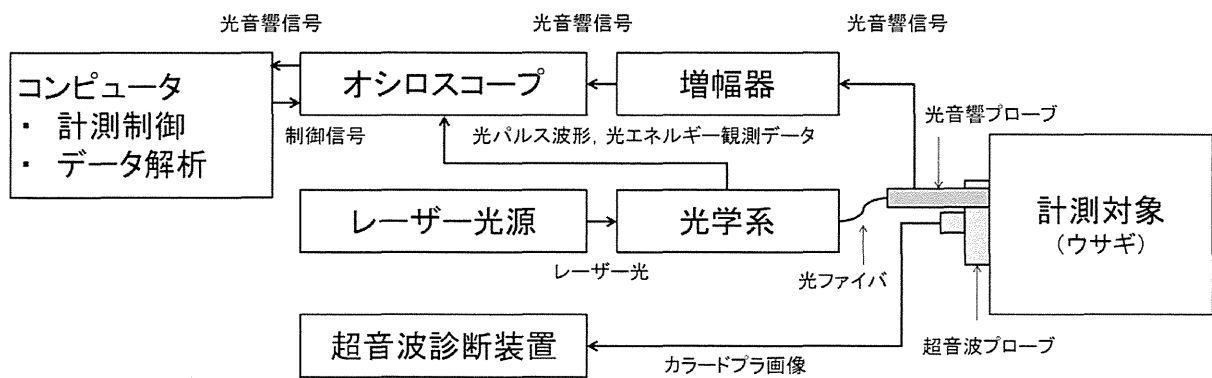


図2 本分担研究に使用した光音響計測システム

【B-2】光音響計測システム

本分担研究で使用した光音響計測システムを図2に示す。防衛医科大学校医用工学講座で独自に開発した、超音波センサと光ファイバで構成される単素子型の光音響プローブを用いた。超音波センサは圧電フィルム材料であるP(VDF-TrFE)フィルムを用いて独自に作成した。超音波センサの受信面の形状は外径6.0 mm、内径2.3 mmの円環状であり、円環中央に固定したコア径600 μmのマルチモード光ファイバ(M41L02, Thorlabs, Newton, NJ, USA)からレーザー光を照射するものである。前年度の分担研究で使用した光音響プローブも超音波センサ及び光ファイバを大径化することで、超音波受信感度及び励起光強度が増加した。本プローブにより高い信号対雑音比で光音響信号を受信可能である。

レーザー光源として、Qスイッチ駆動のNd:YAGレーザー(LS-2134, Lotis Tii, Minsk, Belarus)の第2高調波で励起される波長可変チタンサファイアレーザー(LT-2211, Lotis Tii, Minsk, Belarus)を用いた。繰り返し周波数は15 Hz、パルス幅は15・25 nsである。光ファイバに導光するまでの光学系は、前年度の分担研究にて最適化したものを用いた。光ファイバからの出力エネルギーを4.0～5.0 mJ/pulseに設定した。

光ファイバ先端と計測対象との間に間隔をあげることで、計測対象表面での光の照射径を広げ、フルエンスを下げる目的で、光音響プローブの先端に厚さ1 cmのゲルパッド(ソナゲル, タキロン,

大阪)を取り付け、ゲルパッドを介して計測対象に接触させた。

光源から出力されるパルス光のパルスエネルギーは、パルス毎に変動するため、光ファイバから計測対象に照射するレーザー光のエネルギーをレーザーパルス毎に記録した。レーザー光を光ファイバに入射する前段で、ビームサンプラ(BSF10-B, Thorlabs, Newton, NJ, USA)を用いて一定の割合でサンプル光として分岐し、サンプル光のエネルギーをパイロエレクトリックエネルギーセンサ(PE10, Ophir, Jerusalem, Israel)により計測した。サンプル光のエネルギーと光ファイバから出力されるエネルギーの比率は一定であるため、サンプル光のエネルギーを光ファイバから出力されるエネルギーに換算可能である。

光ファイバからレーザー光を照射して発生させた光音響信号を超音波センサにより受信した。受信した光音響信号は低雑音FET増幅器(SA-220F5, NF回路設計, 神奈川)を用いて46 dBの増幅率で増幅し、デジタルオシロスコープ(DSO-8104A, Agilent Technology, Santa Clara, CA, USA)を用いて2 GSa/sのサンプリング速度で観測した。加算平均なしで、1/15秒おきに1条件あたり40回光音響信号を受信した。

【B-3】ウサギを対象とした光音響計測

ウサギ(日本白色家兎, 体重3.5 kg, 雌性)を35 mg/kgケタミン + 5 mg/kgキシラジンの筋注麻酔で沈静し、左耳介静脈に22ゲージ留置針(サーフ

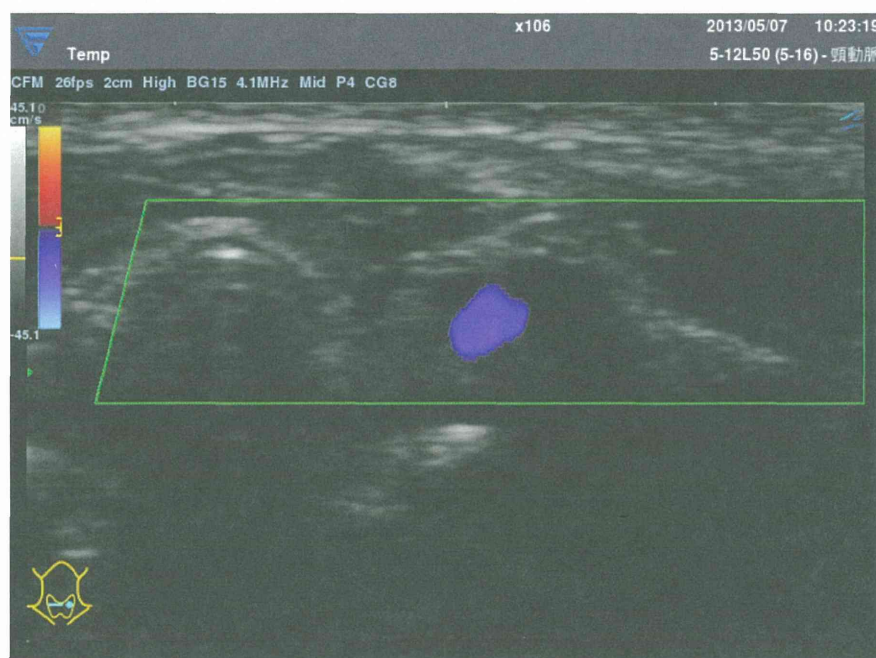


図3 頸部血管を対象に取得したカラードプラ超音波エコー画像

ロー®，テルモ，東京)を挿入留置。生理食塩水を接続した。また計測中は保温マットで保温を行い，体温を 36 ~ 37 °C に維持した。頸部のプローブ接触部をバリカンにより剃毛した。

頸部に超音波診断装置(UF870-AG, フクダ電子, 東京)のリニアプローブを接触し，Bモード画像及びカラードプラ画像を取得して血管位置を同定し，血管位置に励起光が照射されるように光音響プローブを体表面に接触した。光音響プローブから，波長 756, 777, 798 nm の3波長の励起光を照射してそれぞれの波長における光音響信号を取得した。

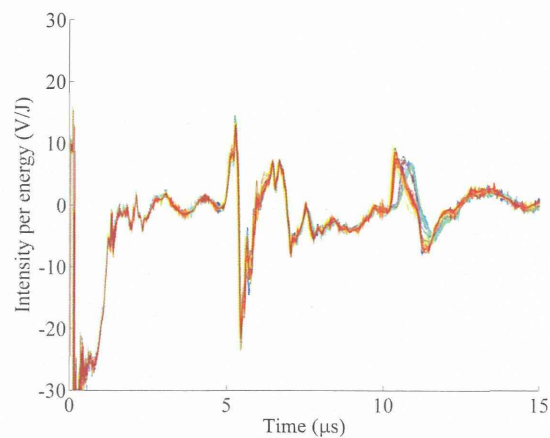
C. 研究結果

図3に，超音波エコーにより取得した頸部血管の画像を示す。動脈と静脈とが近接して走行しており，カラードプラには頸部を頭側に流れる血流が検知されている。

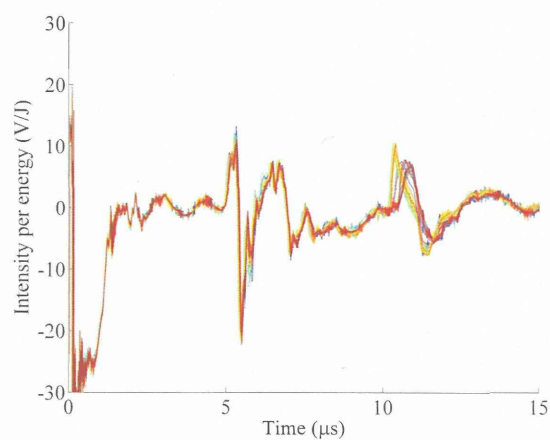
図4(a), (b), (c)に，当該部位を対象に，励起光波長 756, 777, 798 nm でそれぞれ計測した光音響信号の波形を示す。受信信号からノイズを除去する目的でフィルタ処理を適用した。各波長にお

いて 1/15 秒間隔に 40 回ずつ計測した信号を重畳して表示している。図4より，各波長において信号波形が周期的に変化していることが確認できる。信号波形の変化はセンサの検出軸に対して水平方向の体動に由来しており，信号到達時間の変化はセンサの検出軸方向の体動に由来する。この体動は周期性より，呼吸や拍動による由来すると考えられる。信号の強度も体動により変化していることから，波長ごとの信号強度を比較する本法による血液酸素飽和度同定に影響を与えることが予測される。

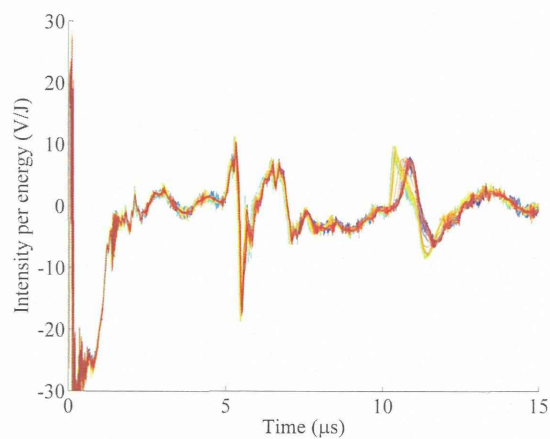
昨年度は，加算平均なしで光音響信号を計測する感度が得られていなかったことから，16回の加算平均で信号を計測しており，結果的に体動の変化による影響も緩和されている状態であった。信号の加算平均時間が体動による信号波形変化の周期と一致している場合，体動の影響を緩和できるが，周期が異なる場合には影響を除去しきれない問題がある。



(a)

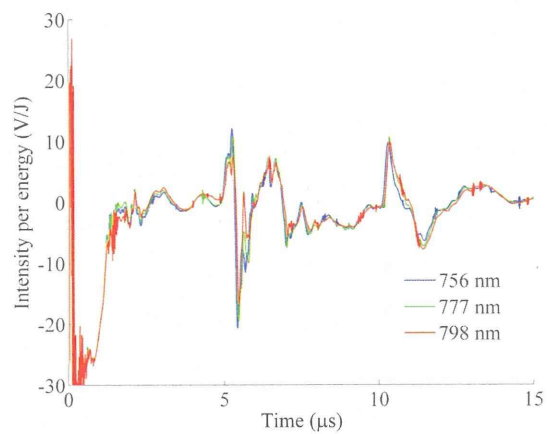


(b)

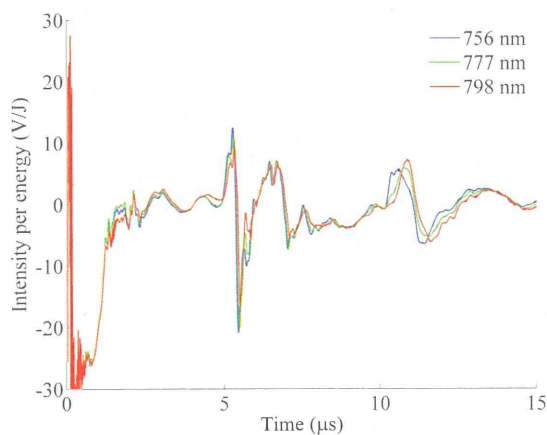


(c)

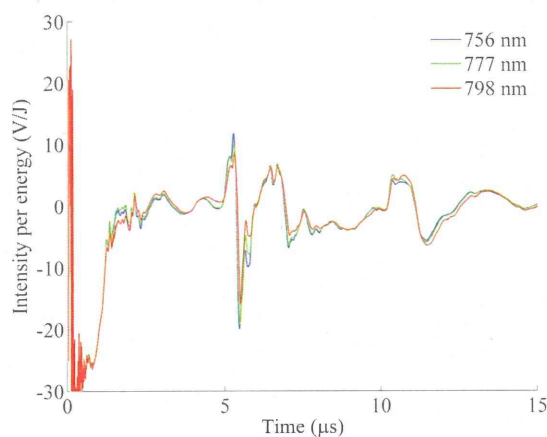
図4 励起波長を変えて頸部血管を対象に計測した光音響信号波形 1/15 秒おきに 40 回計測した信号波形を色を変えて重畳描画 (a) 756 nm, (b) 777 nm, (c) 798 nm



(a)



(b)



(c)

図5 光音響信号波形の波長による変化
(a) 信号強度が最大となる信号を選択, (b) 加算平均8回, (c) 加算平均32回