

【H23-2 C2】

ウサギソケイ部の血管分布の光音響画像化実験

ウサギソケイ部の実験結果を示している図19中のAは光音響画像の断面画像を表示している。画像の表示範囲は幅30mm×深さ12.5mmの1断面で、光音響信号強度に応じて赤輝度を対応させて、画像化している。この場合輝度の高い部分が血管に対応すると考える。BはAの光音響画像を同じ断面で取得して光音響画像+超音波重畳画像である。白い境界部分が、ウサギソケイ部の皮膚に対

応ずる。表層の血管だけでなく、深部の血管も明瞭に描出されている事が示された。C、Dにはプローブを走査して取得した3次元分布データを使って作製した血管の分布の投影画像を示す。Cの画像は腹側の投影画像である。プローブの走査方向に血管が繋がっている様子が確認できた。またDの画像は、外側からの投影像であり、表面部分の血管だけでなく、深部の血管も繋がっている様子が確認できた。

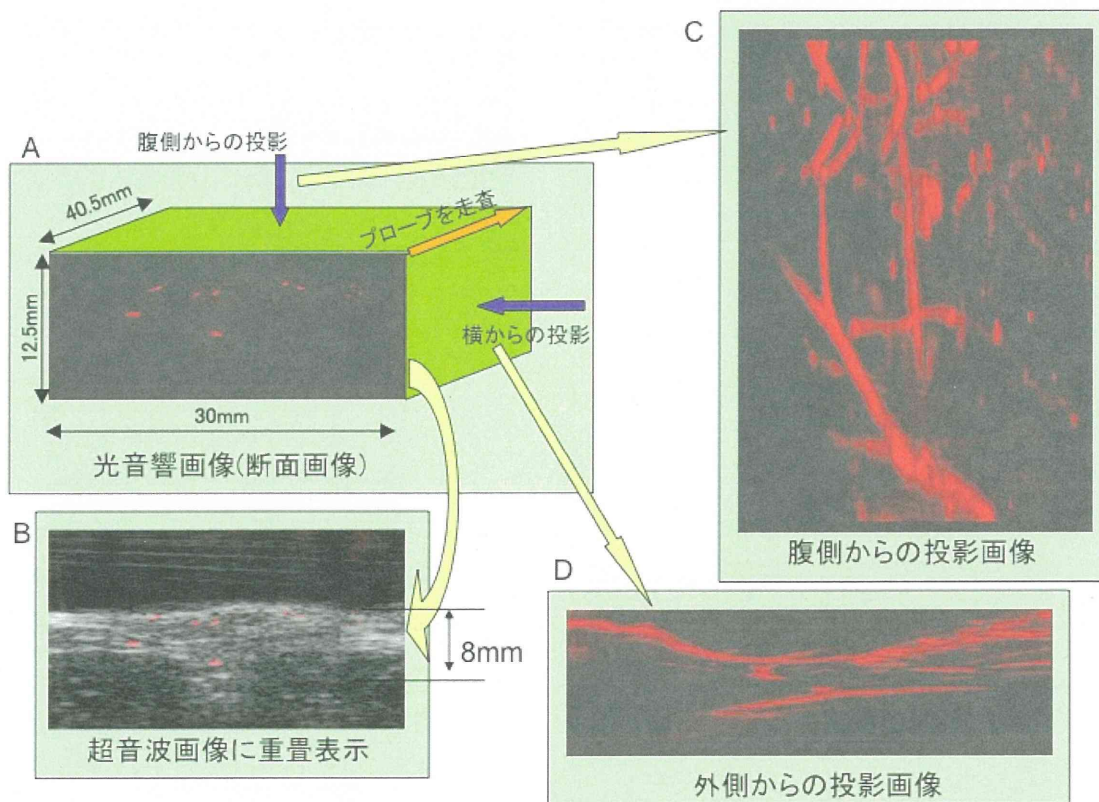


図19 ウサギソケイ部の血管分布画像の抽出

【H23-2 C3】

前立腺摘出検体を対象とした光音響画像化実験

図 20 に示す検体 1 の画像は、前立腺左側から右側に向かって走査して取得した画像の中で比較的中央部分に近い断層画像である。両方の画像共表面付近の信号の強い範囲だけで無く、深部にも信号の強い部分が観察された。右の画像の断面で前立腺の底までの厚みは 24 mm であり、底の部分からの信号は検出されていないものの、15 mm 程度下からの信号は十分に検出されている。ヒト前立腺の検体でも検討に値する画像が得ら

れる事が判った。

得られた画像の中で、表面より深部に特徴的な画像が得られた断面画像を示す。表示している断面画像は尿道側から観察した画像になるように表示している。

検体 2 を対象に取得した、超音波画像、光音響画像、光音響画像+超音波画像重畳の画像を図 21 に示す。超音波画像に重畳することで、血液や血管などの吸収体分布が断面の中で何処に対応するのか明瞭になり有効であることが良く判る。

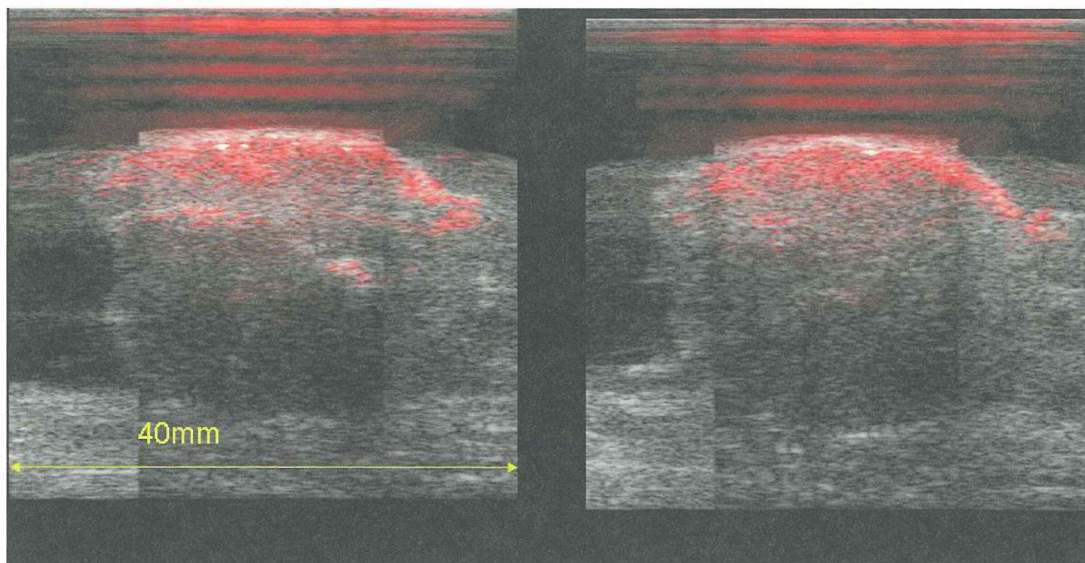
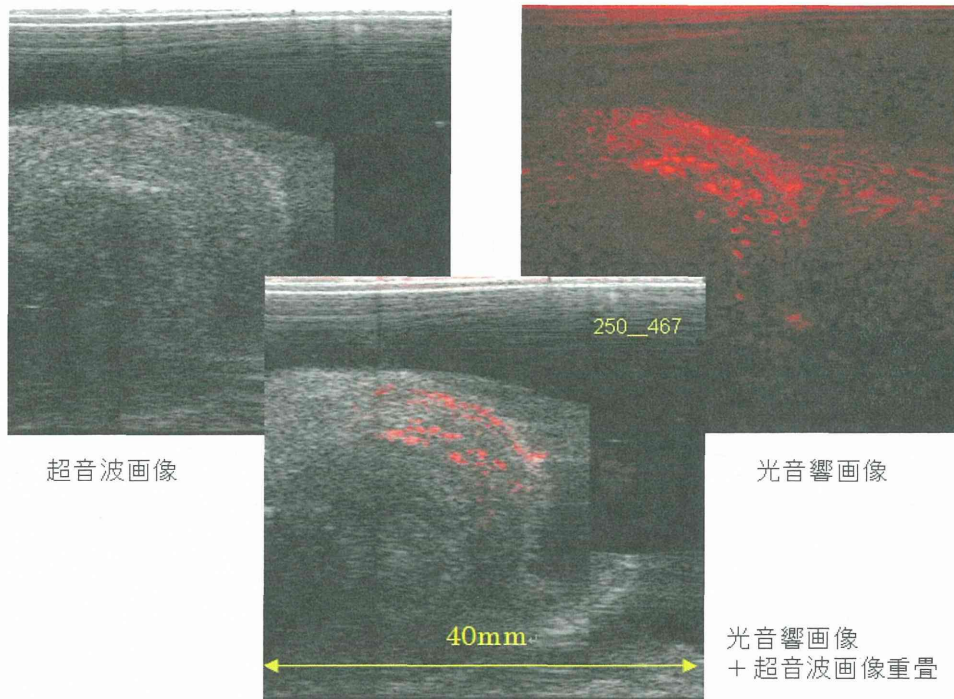


図 20 検体 1 の光音響画像と超音波画像を重畳した結果(赤：光音響画像，白：超音波画像)

### 直腸側から右側を画像化



### 直腸側から左側を画像化

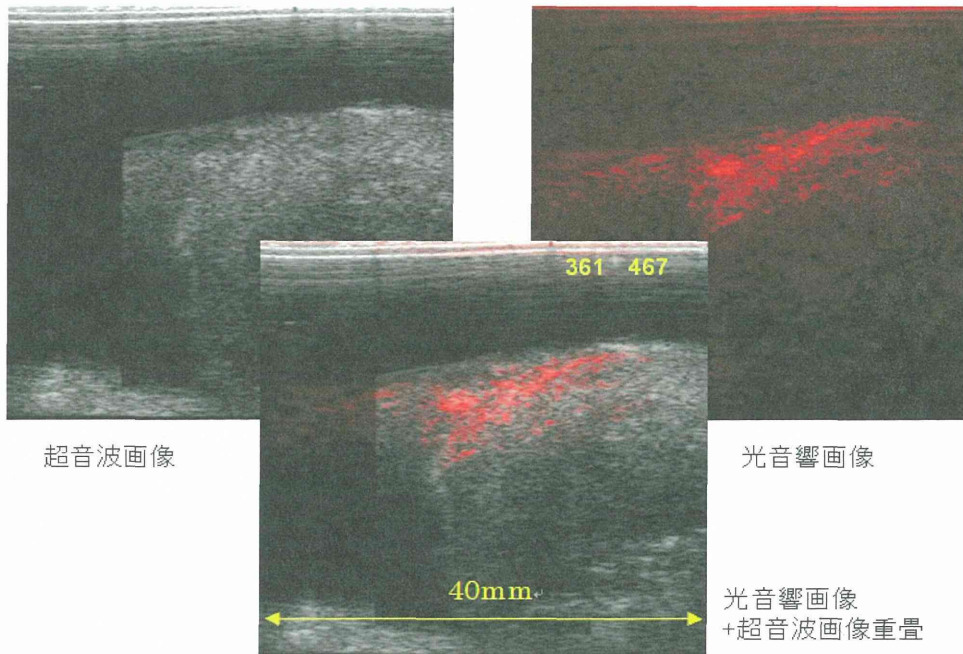


図 21 検体2を直腸側から撮像した断面画像を示す。本画像はy方向に約50mmを走査しながら取得した。このとき、画像化範囲の都合で右側中心にした走査(上)と、左側を中心とした走査(下)を行った。(赤：光音響画像，白：超音波画像)

【H24 C1】

課題克服のための手段と結果について、課題ごとに記す。

C1-① 可搬型装置の実現

実験系の中で大きな面積を占めていた、レーザー光源部分とレーザー照明系を、専用に設計し直すことで、大幅に小型化した(47×43 cm)。またレーザー光源以外の構成要素も見直すことで、小型化を実現した。これらの検討によって全体(レーザー光源、超音波処理系を、モニター、プローブ)を1カートに収納することができ、可搬型のシステムを実現した。装置サイズは幅 60 cm, 奥行き 65 cm, 高さ 120 cm 程度に収まっている。実現したプロト機の概略を図 22 に示す。

C1-② 電気的な安全性の実現

以下の電気的な安全規格に準拠する形で設計した。医用電気システム JIS 準拠, 電気的安全性 JIS 準拠, EMC IEC 準拠  
 製作後に電気的な安全性に関する試験実施し上記安全性を満たしていることを確認した。臨床現場で安全に使用できるレベルを実現した。

C1-③ レーザーの安全性と超音波の安全性

・レーザー安全基準準拠 JIS C 6802 準拠 (IEC60825) (IEC60601-2-22)

JIS の安全基準 24 mJ/cm<sup>2</sup> に対して実測値 8 mJ/cm<sup>2</sup> であった。クラス 3R に相当するレベルを確認した。

・超音波の安全 T 0601-2-37 準拠 (IEC60601-2-37 準拠)

レーザー光に関しては、接触時の皮膚の MPE 値(最大許容露光量)以下、目に関しても MPE 値以下に抑えているため、検査室や手術室などで安全に使用できるレベルを実現した。

C1-④ 簡単なセットアップの実現

・レーザー光源の照明系への接合部分をレーザーヘッド部分に一体化することで、プローブを接続する毎の調整が不要になった。

・超音波と照明系を一体化したことで、照明系のセットアップの時間が不要になった。

・各種装置の制御を、全て PC 側から制御可能なように、システムを再構築した。

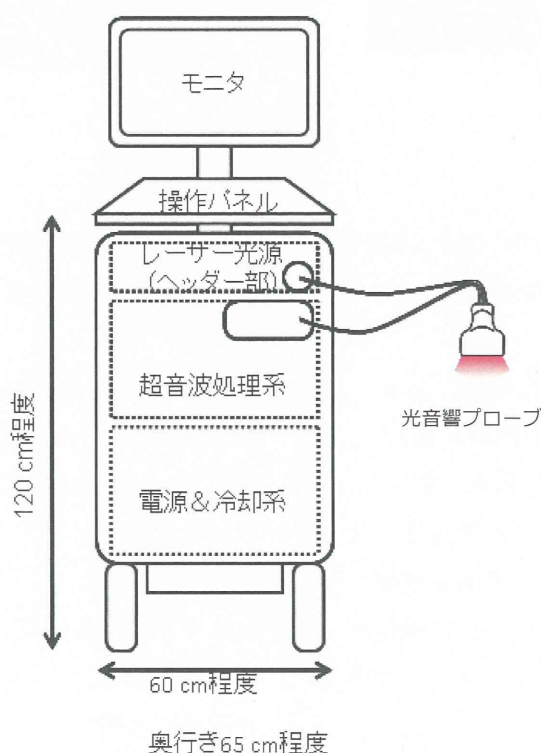


図 22 プロト機の概略図及びサイズ

これらによって、個々の装置毎に要していたセットアップ時間は殆ど必要なくなった。

【H24 C2】

C2-① 超音波診断用プローブに近い操作性の実現

超音波検出系と照明系を一体化した小型化プローブを製作することで、超音波診察装置に近い操作性での計測を実現し、計測の簡便化と安定した画像観察を可能にするために図った。結果を図 23 に示す。

照明系一体型光音響プローブの実現によって、照明系のセットアップが不要になり小型化することで、通常の超音波診断用プローブに近い操

作感で画像取得が実現できた。実験機で照明光学系を取り付けた状態で、厚さ 80 mm、接触部分の厚さ 25 mm であった。またプローブの幅 80 mm であった。(図 23-A 参照。)

今回製作した超音波検出部と照明系を一体化することで、厚さ 35 mm 接触部分の厚さ 17 mm と小型化できた。プローブは幅も 38 mm と小型になっているがこちらは素子数を少なくした事に依るものである。これによって図 23-B に示したように、片手で持って対象部位に当てて測定することが可能になった。

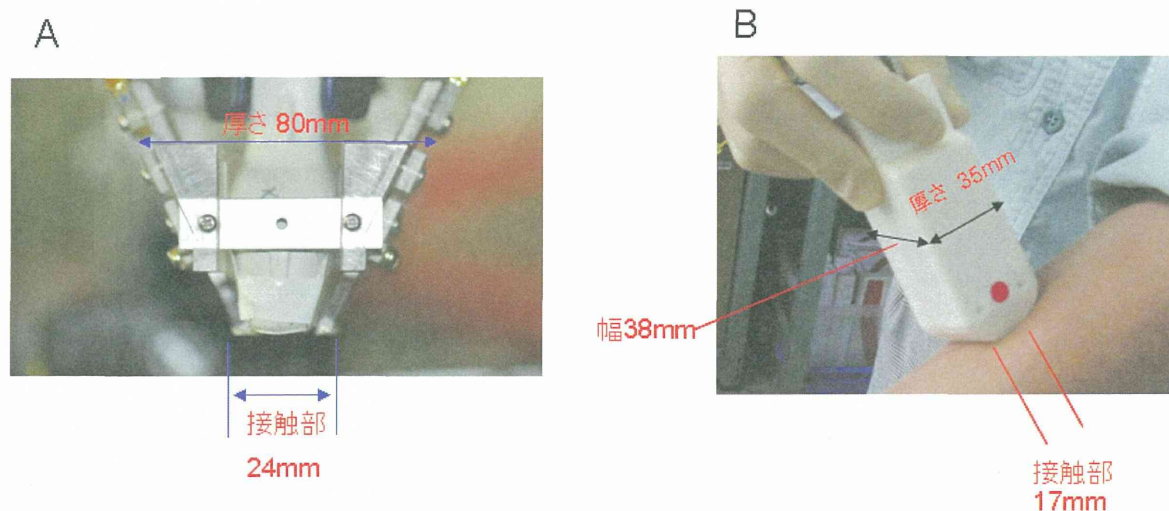


図 23 光音響画像化システム実験機のプローブとプロト機用一体型プローブ

A. 実験機の照明系外付け方のプローブ, B. プロト機用の照明系一体型プローブ

C2-② 超音波画像と光音響画像比較観察の実現

超音波画像を通常の観察モード(標準状態)として表示しておき、観察したい部位や対象に応じて、観察者のスイッチ操作によって光音響画像と超音波の重畳画像を観察できるシステムを構築した。重畳画像表示は、信号処理のために特に超音波画像の観察レートを落とすこと無く、実現した。

光音響画像と超音波の重畳画像表示については

図 24 に示し、以下の詳しく説明する。

図 24-A は 1 断面の光音響画像を示す。光音響画像はレーザー光の吸収体であるヘモグロビンの分布を画像化しており、信号の強い領域が血管断面位置を表している。血管部分が周囲組織に対して非常に高いコントラストで描出されていることが判る。その一方で描出された血管がどの位置に対応するのかなど、他組織に対する位置関係の把握は難しい。図 24-B に同一の断面の

超音波画像を示す。超音波画像は超音波の反射面を画像化しており、組織表面、血管、筋肉など様々な界面からの反射像に加え、散乱超音波の干渉によるスペックルなども画像化されている。このように非常に多くの情報を持っている反面、周囲組織の信号とのコントラストも光音響画像に比べて低く、組織の識別が難しくこの画像では細い血管の識別は難しい。図 24-C に光音響画像の信号強度を赤の輝度に割り当てて、超音波画像の信号強度を白黒画像の輝度に割り当てた重畳画像を示す。この画像では組織の形態画像の上に、血管が明瞭に描出されて他の組織との識別ができており、表面からの深さも判

る。同一の検出器を用いて信号取得をしているため、それぞれの画像の分解能にも大きな差が無く、対象との位置関係も一定のため、分解能の低下や像の位置ずれなども見られない良好な重畳画像が得られている。

#### C2-③ 高画質な超音波画像の実現

実験機では、基本的な超音波画像処理機能を搭載した装置であったが、臨床研究で光音響画像化システムの画像の比較対象となりうる超音波画質を向上させることが必要であった。当社の超音波画像処理を導入することで、超音波画質を向上させた。

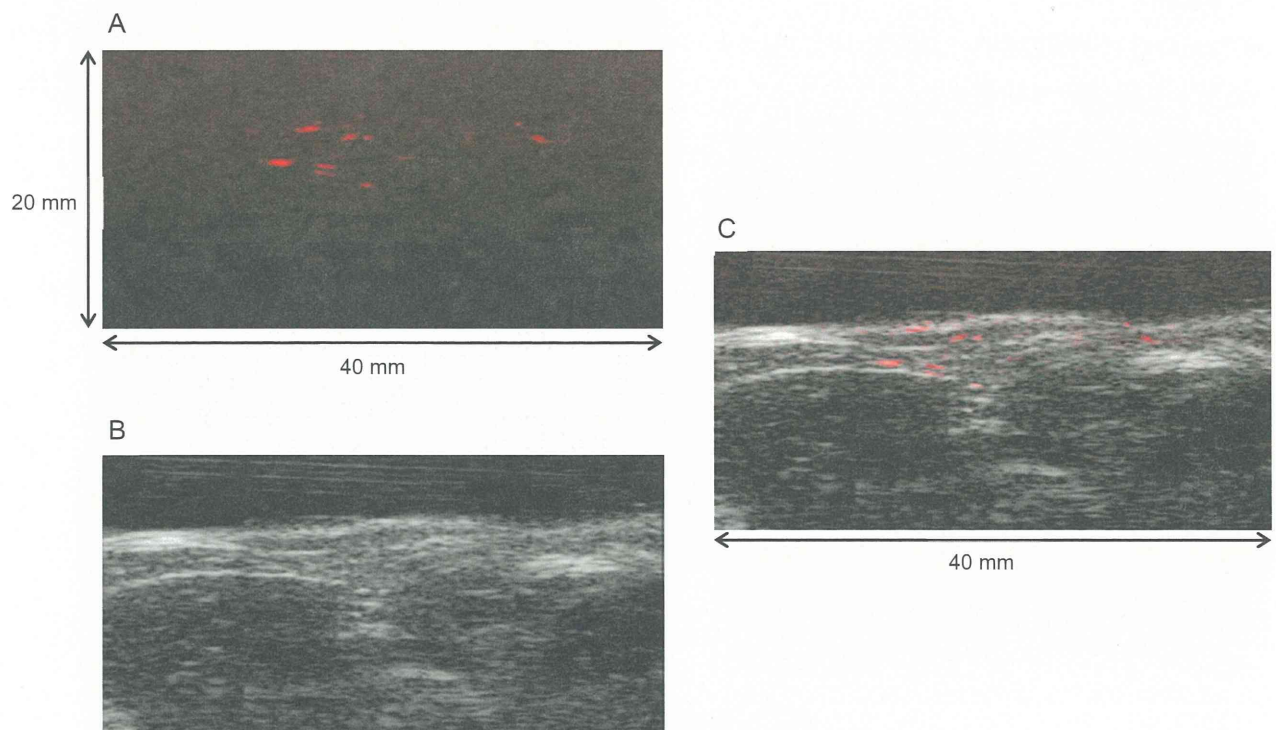


図 24 超音波画像と光音響画像の表示

A. 光音響画像, B. 超音波画像, C. 光音響画像と超音波重畳画像

### 【H25 C1】

#### 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。

- a) プローブ形態は従来の経直腸プローブの形状に順ずる。
- b) 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。
- c) 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。
- d) 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
- e) 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)

### 【H25 C2】

#### 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 25 を参照)

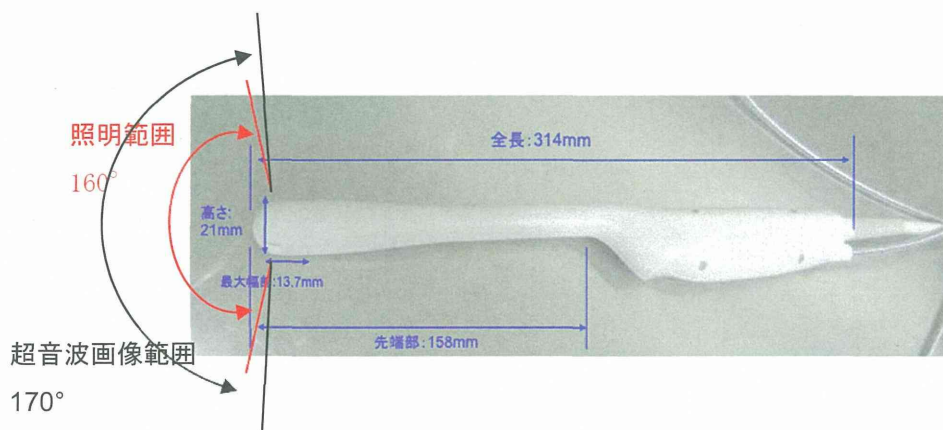


図 25 経直腸プローブの外観形状

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/cm<sup>2</sup>)に対して, 半分以下で十分低いエネルギー密度(11 mJ/cm<sup>2</sup>)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。

#### 【H25 C3】

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計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 26 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。

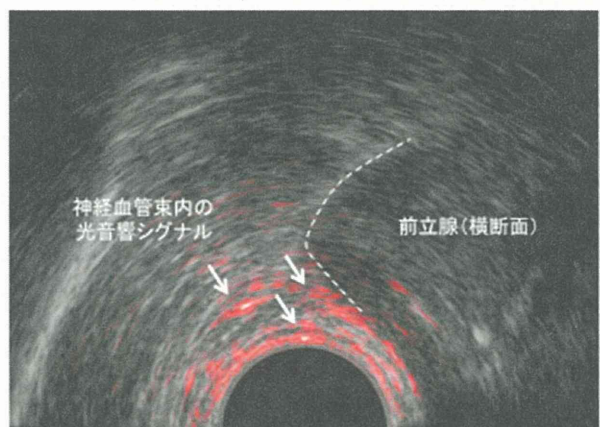


図 26 経直腸プローブによる画像例

#### 【H25 C4】

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。

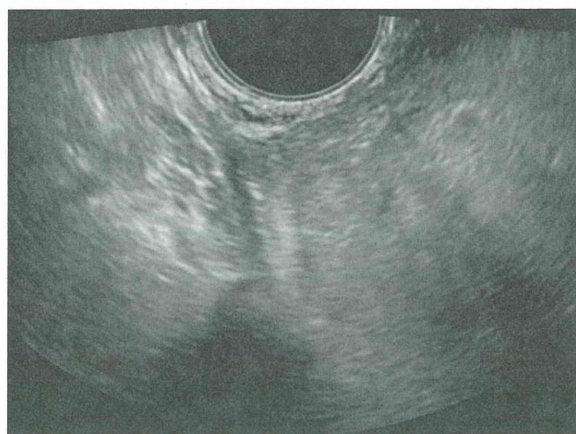
a) 通常の観察は超音波画像のみを表示する設定とした。観察対象付近に近づいた際に, 必要に応じて 1 タッチで光音響画像と超音波画像の重畳観察を可能にするためのフットスイッチを設けた。

b) 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 27 に上下

左右を反転した画像の例を示す。



上下・  
左右反転

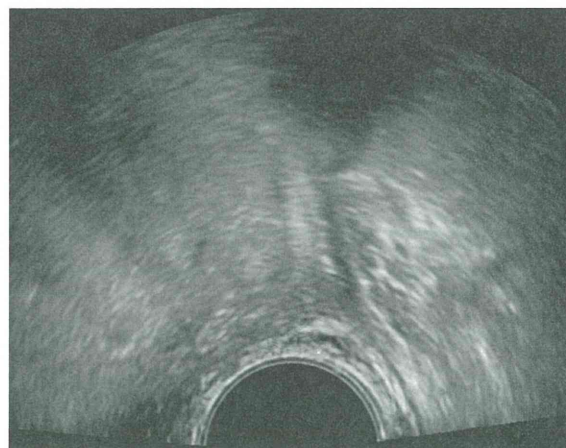


図 27 表示画像の反転

## D. 考察

### 【H23-1 D】

本研究では、まずプロト機で実現すべき機能を以下のように定義した。

- ① 光照射によって発生した光音響波を用いて摘出組織や体内の血管分布を可視化することができる。例えば、下肢静脈瘤の血管や、浅側頭動脈(STA)画像などのように、体表からアクセス可能な血管を中心として、光音響画像情報を表示することができる。
- ② 形態情報として、超音波画像を同時に取得し、画像化対象部位の超音波画像に光音響画像を重畳することで、形態情報と血管情報の対応付けを可能とする、光音響+超音波重畳画像情報を表示することができる。
- ③ 形態情報として、超音波を用いた体内の形状、性状又は動態を可視化する事が可能な、超音波画像情報を表示することができ、超音波画像情報と光音響画像とを比較検討することができる。

### 【H23-2 D】

ファントム実験では、模擬血管網を想定した。

分解能などの性能指標において、目標性能に近い値が得られていることを実証した。

ウサギソケイ部を対象にした実験では、深部の画像化ができたので、励起波長を複数にし、設定する波長をヘモグロビン(酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビン)の吸収の特徴的な波長にして、両波長励起で得られる画像を比較する事で動脈・静脈系を識別することができれば、より使用用途に応じた検討ができると考える。

2 例の前立腺摘出臨床検体を対象にした画像を示したが、これらは予備データとして

- ・ どの程度の深さまでの信号が検出できるか
- ・ 前立腺の組織からどのような信号が得られるか

を把握することを目的とした。

これにより、

- ・ 今後の前立腺を対象として検体の計測手順や方針を決める

ことが出来るようになるかと考える。

今回の結果から、検討に値するデータとして、前立腺を直腸側より画像化する方法であることが確認できた。

### 【H24 D】

光音響画像化技術の臨床価値・有用性検証に向け

て、実際の臨床現場(検査室や手術室など)で計測を実現できる、光音響画像化システムのプロト機を構築することを目的として研究を実施した。

昨年度使用していた、光音響画像化システムの実験機は、定盤上に組み込まれた装置で、実験室内での使用を想定して作られており、今年度の課題は

1. 臨床現場に持ち込めるようにすること。
2. 臨床現場で使える画像化機能を実現すること。

であった。

課題1に関しては、システム各部の小型化を推進することでシステム全体を小型一体化し、可搬型のプロト機を実現した。実際に検査室や手術室に移動して動作することを確認している。

このプロト機は、循環器用の超音波診断装置並みの床面積(60×65 cm)であり、従来の院内のワークフローを大幅に変えることなく臨床計測が可能な装置である。

課題2に関しては、現場で使える、すなわち医師がハンドリングし易い機能を目指して、プローブ部分を照明系と超音波系を一体化したプローブを実現し、超音波プローブと殆ど変わらない感覚で使用できることを確認した。

また画像表示も医師の見慣れた超音波画像をベース画像とし、必要に応じて光音響画像を重畳表示が可能な画像表示としている点も、医師がハンドリングし易い機能が実現できた。

#### 【H25 D】

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光音響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。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

### 【H23-1 E】

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、超音波診断装置用プローブを利用したシステムを検討した。

今年度は、特に超音波診断装置用アレイプローブ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、5 フレーム/秒=0.2 秒間隔で光音響画像、超音波画像、光音響画像+超音波重畳画像のどれか 1 つの断面画像が観察可能で、0.3 mm 程度の分解能を持つ、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。

分解能性能に関しては、ファントムによる評価を実施し 0.3 mm の分解能を持つ事も確認できた。分解能の評価に関しては、光音響イメージングの例のファントムデータの中で説明する。

なお、一連の実験での光音響画像取得の条件は以下の通りである。

- ・ 超音波アレイプローブ  
8 MHz リニアアレイプローブ
- ・ パルスレーザー光源  
YAG-SHG レーザー励起 Ti-Sapphire Laser  
波長：756 nm 光源出力 20-30 mJ/pulse

#### 【H23-2 E】

ファントム実験の結果、光音響画像の分解能は、MTF 0.2 で約 0.3 mm であり、超音波画像の分解能より高い分解能であった。励起波長による差は殆ど見られなかった。8 MHz の超音波プローブを使用した場合の深さ方向の分解能が 0.17 mm だと判った。

構築した超音波診断装置用プローブを利用したシステムで、ウサギソケイ部で明瞭に血管像が得られ、さらにプローブを走査することで、3次元の血管分布が得られることが示された。

前立腺検体を使った場合には、

- ・ 前立腺組織においても表面から深さ 20 mm 程度まで信号検出できることが判った。
- ・ 前立腺内部において、何らかの信号の高い特徴ある領域が描出されている。
- ・ 今回実施した、前立腺を直腸側より画像化する方法で、検討に値する画像が得られる感触を得た。

これらの結果から、今後は、病理標本との対応も考慮し、検討するために必要な断面での画像取得に統一する。すなわち、画像取得の方法を統一して検体のデータを蓄積する。深部信号が、組織内の何に対応するかの同定は来年度の課題とする。

#### 【H24 E】

光音響画像化技術の有用性検証並びに臨床価値検証に向けて、昨年度までの定盤上に各構成要素を並べて組み上げた実験系から、摘出組織やヒトでの測定までを想定し、検査室や手術室などでの使用を想定した、プロト機の構築を進めた。

システム全体を、実験系の性能を確保しつつ、臨床研究で使用可能な小型コンパクトで医師が使い易いシステムが構築できた。

このプロト機を使用して既に医師主体の臨床研究を開始しており、有用性検証並びに医療価値検証に使用可能なレベルの機能・性能を実現できた。

来年度はこのプロト機を活用して、泌尿器科分

野、脈管疾患分野などでの、光音響画像化技術の臨床価値・有用性の検証を進めて行く。

#### 【H25 E】

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光音響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。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。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) [Hirasawa T, Ishihara M, Tsujita K, Hirota K, Irisawa K, Kitagaki M, Fujita M, Kikuchi M.](#) “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) Irisawa K, Hirota K, Tsujita K, Hirasawa T, Ishihara M. “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.
  - 3) 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 (CD-ROM), 2011.04.
  - 4) 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—” 日本レーザー医学会誌, 33(4), p380, 2013.
2. 学会発表
- 5) Hirasawa T, Ishihara M, Tsujita K, Hirota K, Irisawa K, Kitagaki M, Fujita M, Kikuchi M. “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.
  - 6) Irisawa K, Hirota K, Tsujita K, Hirasawa T, Ishihara M. “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.
  - 7) 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.
  - 8) 堀口明男, 辻田和宏, 川口真, 伊藤敬一, 浅野友彦, 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”
  - 9) 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.
- |                        |
|------------------------|
| <b>H. 知的財産の出願・登録状況</b> |
|------------------------|
- なし
- |                |
|----------------|
| <b>I. 参考文献</b> |
|----------------|
- なし

# 根治的前立腺全摘除術における超音響画像による 的確な神経温存の可能性検証

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	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

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ネットワーク状に覆う勃起神経(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。神経血管束中に神経線維と共在す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。超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。前立腺癌の診療、特に外科的治療に応用可能な超音波断層法と超音響画像との組み合わせによる超音響イメージング技術の確立を目的とし、超音響リニアプローブ、超音響経直腸プローブを開発した。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、超音響リニアプローブを用いて観察したところ、神経血管束が豊富な前立腺後外側に、前立腺周囲を覆う微細血管網と思われる強いシグナルが認められた。得られた信号と前立腺周囲の微細血管網の整合性を確認するために、摘出標本に対する血管内皮、および神経線維の二重染色を行った。超音響シグナルの強い部位と血管内皮の染色結果が整合しており、超音響画像により前立腺周囲の微細血管網が観察されている可能性が高いことが判った。さらに、前立腺全摘術中に超音響経直腸プローブにより術中リアルタイムなモニタリングを行ったところ、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。超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 da Vinci システムの爆発的な普及とともに、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、前立腺周囲を小さな動静脈とともにネットワーク状に取り囲む(図1)[1]。

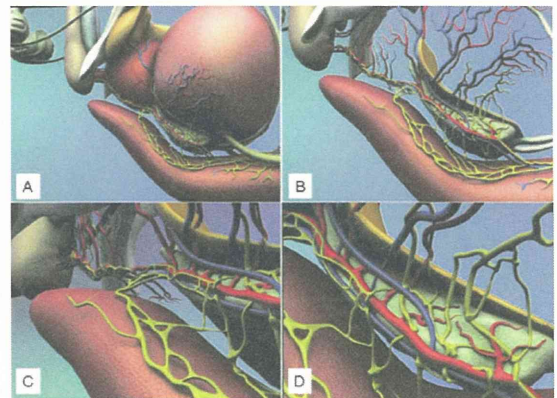


図1 神経血管束の分布イメージ(文献1より引用)。

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、勃起神経は前立腺後外側のみならず、前立腺全周を覆い、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<sup>2</sup>。したがって、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<sup>1</sup>。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。

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<sup>3,4</sup>。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<sup>5</sup>、解像度が低く、診断能力には限界がある<sup>6</sup>。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<sup>7</sup>。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事であることか

ら、再現性に乏しく、微細なシグナルの検出は困難である<sup>5</sup>。したがって、現状の画像モダリティ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。また、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。現在、研究分担者(石原、平沢)と研究分担者(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。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、神経血管束を把握するには十分な性能(空間分解能:数百 $\mu\text{m}$ )を保持していることは明らかである。

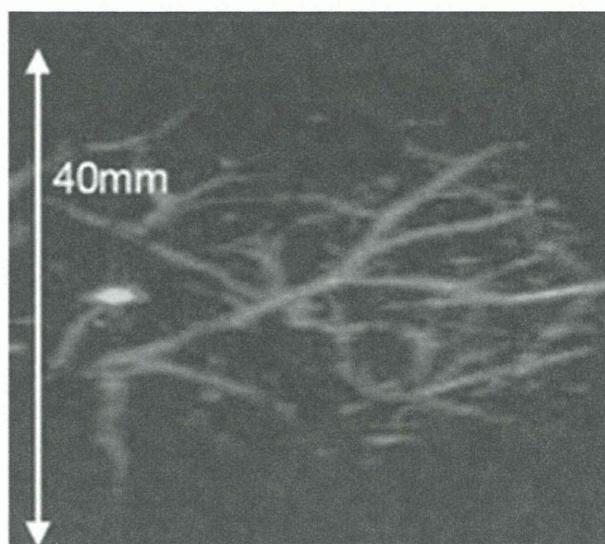


図2 ウサギソケイ部の血管画像

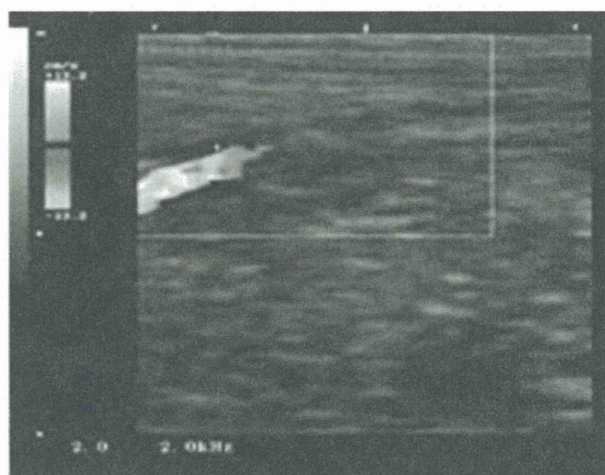


図3 ウサギソケイ部のドップラー超音波画像

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が格段に優れていることも明らかである。

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

富士フィルムとの連携により、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

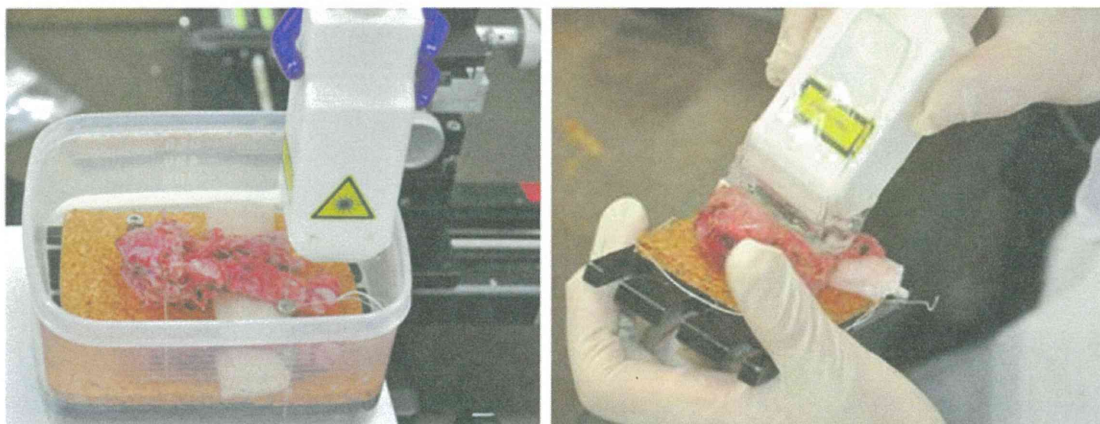
に光音響経直腸用プローブを開発した(図4)。プローブは照明系を一体化することで、超音波プローブと同様の使い勝手を実現している。リニアプローブの中心周波数は8 MHzである。レーザーの使用波長は756 nm、フルエンスは8 mJ/cm<sup>2</sup>の条件で取得した。経直腸プローブは、中心周波数が6 MHzである。画像取得時の使用波長は756 nm、フルエンスは11 mJ/cm<sup>2</sup>の条件で取得した。



図4 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5左)、も

しくは用手的に前立腺周囲組織および前立腺内部の観察を行った(図5右)。撮像可能な範囲の深さ、幅を確認しながら、腫瘍の局在、腫瘍内血管、神経血管束内の微小血管の光音響シグナルを観察した。



← プローブ走査方向

図5 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(研究課題名① 前立腺周囲神経血管分布診断における光音響診断の有用性検証, 平成23年10月23日承認, 研究課題名② 光音響診



断画像による前立腺周囲神経血管の術中モニタリングの有用性検証, 平成 24 年 8 月 9 日承認)。

### 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 6 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 6 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 6 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 6 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。光音響シグナルが強く認められた実線と点線内のシグナル分布は、血管内皮染色像における血管密度に相同した。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。

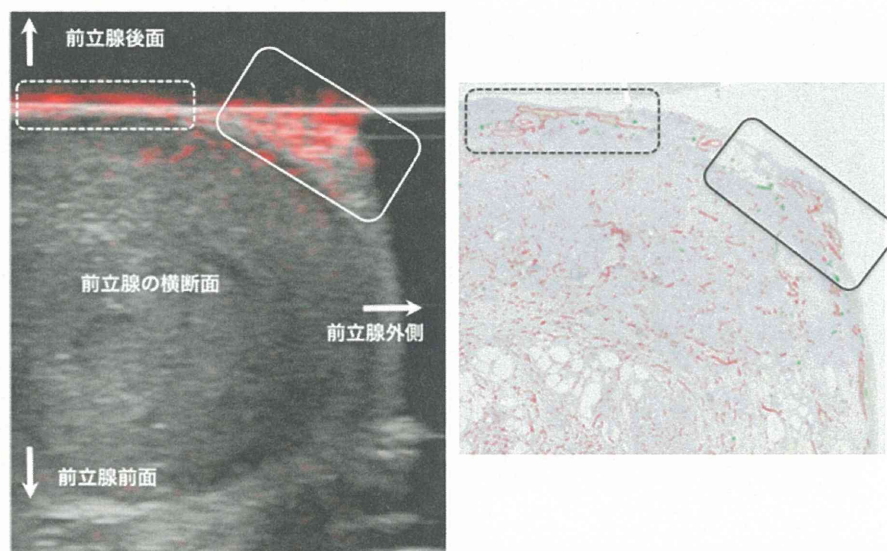


図 6 リニアプローブによる前立腺周囲の光音響シグナルと組織学的所見との整合性

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 7)。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。

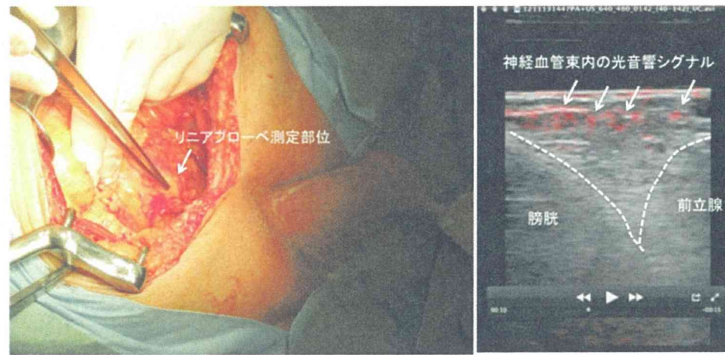
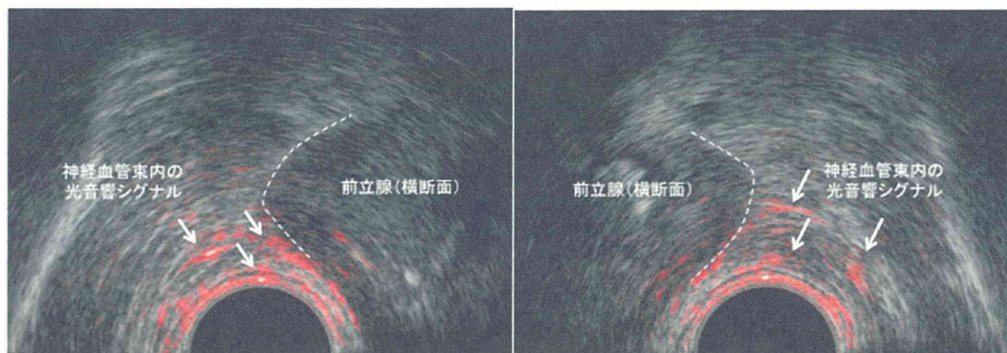


図7 リニアプローブによる前立腺周囲の術中観察

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8)。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。



右側の神経血管束

左側の神経血管束

図8 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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。超音波断層法と光音響画像との組み合わせに

よる診断能向上の可能性を示すことを目指して、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。

摘出直後の検体で、前立腺周囲の微細血管網と思われる信号の検出を試みた。摘出時の前立腺検体では血管網全体が残らない恐れや、血管からの血液の流出してしまうなどの懸念があったものの、解析した全ての症例で、表面付近に光音響信号が観察された。光音響リニ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。一方観察された信号が、微細血管網由来の信号であることを示すために、免疫染色画像によって前立腺内部の微細血管網の分布を明らかにすることに成功した。前立腺断面の血管分布と光音響画像の分布の比較が可能となり、その特徴が対応しており、微細血管網が画像化できている可能性が高まった。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

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.

3) 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.

## 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
  7. Ukimura, O., Gill, I. S.: Real-time transrectal ultrasound guidance during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: pictorial essay. *J Urol*, 175: 1311, 2006