

- Xia, L.V. Wang :In vivo integrated photoacoustic and confocal microscopy of hemoglobin oxygen saturation and oxygen partial pressure, *Opt Lett.*, 36(7), pp. 1029 ~1031(2011)
12. A. Sieg, R.H. Guy, M.B. Delgado-Charro : Noninvasive and minimally invasive methods for transdermal glucose monitoring, *Diabetes Technol Ther.*, 7(1), pp. 174 ~ 197(2005)
13. R.G. Kolkman, J.H. Klaessens, E. Hondebrink, J.C. Hopman, F.F. de Mul, W. Steenbergen, J.M. Thijssen, T.G. van Leeuwen: Photoacoustic determination of blood vessel diameter, *Phys Med Biol.*, 49(20), pp. 4745~4756(2004)
14. 日本癌治療学会,がん診療ガイドライン, GIST,診療ガイドライン
<http://www.jsco-cpg.jp/guideline/03.html>
平成 23 年 9 月 15 日 閲覧
15. 日本医学放射線学会,エビデンスに基づく画像診断ガイドライン 2007
<http://www.radiology.jp/modules/news/article.php?storyid=555> 平成 23 年 9 月 15 日 閲覧
16. J. Hu, M. Yu, F. Ye, D. Xing: In vivo photoacoustic imaging of osteosarcoma in a rat model, *J Biomed Opt.*, 16(2), pp. 020503(2011)
17. R.A. Kruger, R.B. Lam, D.R. Reinecke, S.P. Del Rio, R.P. Doyle: Photoacoustic angiography of the breast, *Med Phys.*, 37(11), pp. 6096~6100(2010)
18. X. Wang, W.W. Roberts, P.L. Carson, D.P. Wood, J.B. Fowlkes: Photoacoustic tomography: a potential new tool for prostate cancer
Biomed Opt Express, 1(4), pp. 1117 ~ 1126(2010)
19. J.M. Yang, K. Maslov, H.C. Yang, Q. Zhou, K.K. Shung, L.V. Wang: Photoacoustic endoscopy, *Opt Lett.*, 34(10), pp. 1591~1593(2009)
20. Y. Sun, E. Sobel, H. Jiang: Quantitative three-dimensional photoacoustic tomography of the finger joints: an in vivo study, *J Biomed Opt.*, 14(6), p.064002 (2009)
21. H. Hong, J. Sun, W. Cai: Anatomical and molecular imaging of skin cancer, *Clin Cosmet Investig Dermatol.*, 1, pp.1 ~ 17 (2008)
22. J.A. Viator, B. Choi, M. Ambrose, J. Spanier, J.S. Nelson: In vivo port-wine stain depth determination with a photoacoustic probe, *Appl Opt.*, 42(16), pp.3215~3224(2003)
23. M. Holotta, H. Grossauer, C. Kremser, P. Torbica, J. Völkl, G. Degenhart, R. Esterhammer, R. Nuster, G. Paltauf, W. Jaschke: Photoacoustic tomography of ex vivo mouse hearts with myocardial infarction, *J Biomed Opt.*, 16(3), p.036007(2011)
24. S. Sato, M. Yamazaki, D. Saitoh, H. Tsuda, Y. Okada, M. Obara, H. Ashida: *J Trauma*, 59(6), pp.1450~1455(2005)
25. 石川雅彦, 森本典雄, 笹嶋唯博, 下肢静脈瘤に対する伏在静脈高位結紮術及び硬化療法の治療成績 再発形式と合併症の対策, *静脈学* 10(1), 11-16(1999)
26. 広川雅之, 下肢静脈瘤血管内レーザー治療 第 1 版, 5 章 レーザー治療のテクニック pp.53-81. 日本医事新報社・東京, 2011.

光音響基礎実験用ハードウェアの構築

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

機能画像化技術に関する基礎実験及び小動物から中動物を対象とした動物実験を行うための基礎研究用実験機を構築した。ハードウェア面では特に、幅広い波長域の光を出力可能な光源である光パラメトリック発振器(OPO: Optical parametric oscillator)を適用するための光学系の最適化を行った。開発した実験機の特徴は、小型かつ可搬な点と、多様なアレイ型プローブを接続可能な点である。特に小型のアレイ型プローブを用いると小動物や中動物を対象とした動物実験において、超音波診断装置用プローブではアプローチが困難な箇所の画像化も可能となる。OPOは可視から近赤外の幅広い波長域の光を出力可能であるが、ビームの発散角が広い点、ビームプロファイルが不均一な特徴を有する。そこで本分担研究では、OPO光のビーム特性を計測し、計測結果に基づき、光ファイバに伝送するための光学系を設計・構築することで、コア径1000 μm の光ファイバで10 mJ/pulseの光を伝送可能とした。以上の検討の結果、多様な疾患モデルを対象に幅広い波長域の光を用いて動物実験を行うことが可能となり、多様な診療科を対象とした光音響画像化技術の臨床価値探索を可能とした。

A. 研究目的

光音響画像化技術の臨床価値を探索する目的において、他の診断モダリティと比較して優位性のある画像を提供するための基盤技術の開発のみならず、疾患モデル動物を対象とした実験により有効性を検証する必要がある。

研究分担者の報告書に示す通り、本研究班では既に超音波診断装置用プローブを用いたシステムを既に保有している。本装置を用いることにより、ヒト臨床検体データや、実験動物の血管分布画像等、光音響画像化技術の有用性を示すデータが得られている。しかしながら、本装置に接続可能なプローブはヒト臨床用のプローブのため、ヒトと比較してスケールの小さい実験動物を対象とする場合には、プローブの接触面を確保することが困難である。このため、特に脳神経外科応用など、アプローチに制約のある動物モデルに対しては、適用が困難であった。このため、従来は単素子型の超音波探触子を機械的に走査する基礎研究用実験機を使用し、基盤技術開発のための実験と並行

して、小動物を対象とした動物実験を行っていたが、機械的走査のため撮像時間が長い点と、走査により位置ずれが生じる点が問題となっていた。例として、光音響画像化技術を用いた応用技術であるマルチスペクトルイメージング技術[1]では、同一地点で励起光の波長を変えて光音響画像を取得し、その輝度値の波長依存性を基に撮像対象の機能的情報を取得するが、従来の機械走査型の基礎研究用実験機では、機械走査や時間経過による物理的な位置ずれが問題となり、励起光波長による輝度値変化をとらえることが困難であった。そこで、小動物から中動物を基にした多様な動物モデルに適用でき、高速かつ位置ずれなく断層画像を取得可能な基礎実験用実験機を新たに構築することを本分担研究の第一の目的とした。

光音響画像化技術では、励起光として照射する光の波長を、画像化したい光吸収体の光吸収特性に合わせて設定することにより、特定の光吸収体を高感度かつ高分解能に画像化可能である。画像化対象とする光吸収体の一例として、悪性黒色腫(メラノーマ)に含まれるメラニン[2]、血管の狭窄の

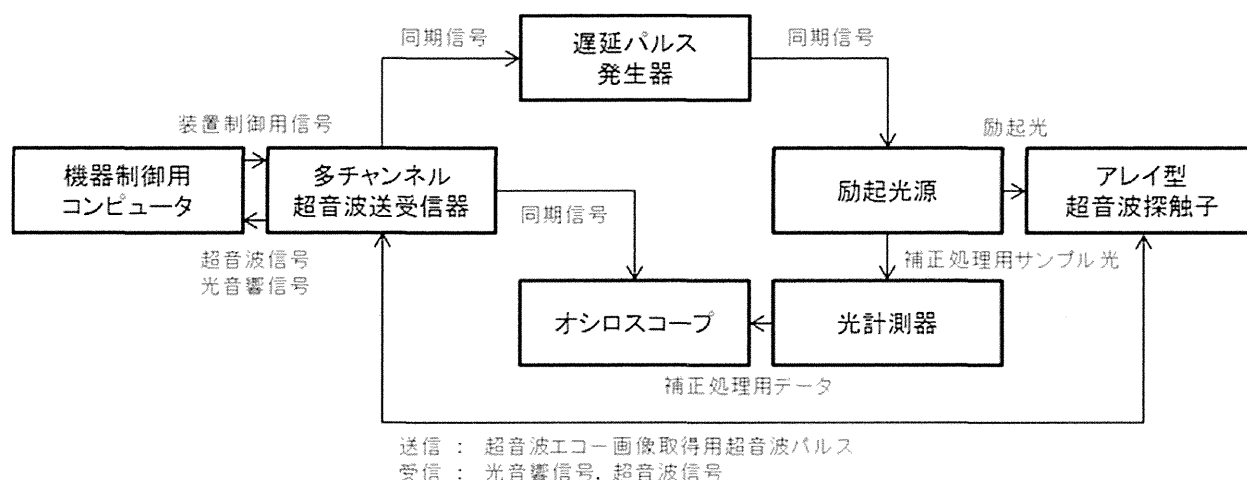


図1 基礎実験用実験機のシステム構成

原因となるプラークに含まれる脂質[3]等が挙げられる。この他にも、造影用色素を用いた分子イメージング[4]に関する研究も行われている。

上記に挙げた光吸収体はそれぞれ異なる波長の光を吸収する。また、臨床科によっては上記以外の光吸収体の画像化に対するニーズが想定される。このため、多様な臨床科を対象に光音響画像化技術の有用性を検証するためには、幅広い波長域の光を出力可能な光源が必要である。

波長可変の光源を用いて複数の励起波長で光音響画像を取得すると、光吸収体ごとに吸収しやすい光の波長が異なるため、光吸収体の種類を識別して表示可能となる。このマルチスペクトルイメージングと呼ばれる技術[1, 5]を利用したマルチターゲットイメージングが注目を集めており、一例として、悪性黒色腫中のメラニンが吸収する波長の励起光で取得した光音響画像と、血液中のヘモグロビンが吸収する波長の励起光で取得した光音響画像を重ね合わせると、悪性黒色腫の分布と血管の分布をそれぞれ反映した画像化が得られることが報告されている[2]。さらに信号処理を施すことで、吸収する光の波長が近接した光吸収体の識別も可能であり、例として酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの識別も可能である[6]。

本分担研究では、可視から近赤外の全波長の光

を出力可能な波長可変光源である光パラメトリック発振器(OPO: Optical parametric oscillator)を導入した。しかし、本光源はビームの発散角が大きく、ビームプロファイルが不均一な特徴を有する。本研究では、OPO光のビーム特性を計測し、計測結果に基づき、光ファイバで伝送するための光学系を設計・構築する。また、安全基準である最大許容露光量(MPE: Maximum Permissible Exposure)を満足する条件での光照射を実現するために、光ファイバから出力される光のビームプロファイルについても計測を行い、計測結果に基づき光学系を最適化することを本分担研究の第二の目的とした。

B. 研究方法

新たに開発した基礎実験用実験機のシステム構成を図1に示す。

本システムのハードウェアは、励起光であるレーザー光を発生して撮像対象に照射する励起系、励起光を吸収した撮像対象が発生する超音波(光音響信号)を観測する受信系、そして、励起系と受信系とを正確に同期させることにより、レーザー光照射後数10 μsで消失する光音響信号を、時分解で観測可能とする同期系とで構成される。【B-1】に

表 1 本実験機において励起光源として使用可能なナノ秒パルスレーザーの仕様

種類	Nd:YAG (SHG)	Ti:Sapphire	OPO
メーカー	Continuum	LOTIS TII	Spectra Physics
型番	Minilite II	LT-2211 LS-2134(pump)	QuantaRay Versa Scan MB
波長[nm]	532(SHG)	695~900	400~710 (signal) 710~2600(idler)
エネルギー [mJ/pulse]	25	35 @ 756nm	50 @ 500nm 30 @ 650nm
パルス幅 [ns]	3~4	10~50 (波長に依存)	3~7
繰り返し周波数 [Hz]	10	15	10

において、これらのハードウェアの最適化方法について記載する。

また、本システムのソフトウェアは、ハードウェアを制御し超音響信号を受信する機器制御用ソフトウェア、受信した超音響信号を基に断層画像を再構成する画像再構成ソフトウェア、取得した断層画像を処理して臨床医が理解しやすい表示形式とする画像処理ソフトウェアとで構成される。これらのソフトウェアの仕様について【B-2】に記載する。

【B-1】ハードウェアの最適化

(1) 励起系

本システムにおける励起系は、超音響信号を発生するための励起パルス光を発生する光源と、励起パルス光を撮像対象まで導光する導光系とで構成される。以下にてそれぞれの詳細を記載する。

(1-1) 光源

超音響信号を発生するための励起光源として、出力光のパルス幅 τ_p が次式で表される応力閉じ込め条件、熱閉じ込め条件それぞれを満たし、超音響信号を高効率に励起可能なナノ秒パルスレーザーを用いた。

$$\tau_{th} = \frac{1}{4\mu_a^2 D_T} \ll \tau_p \quad (1)$$

$$\tau_{str} = \frac{1}{\mu_a \cdot c} \ll \tau_p \quad (2)$$

ここで、 τ_{th} は熱緩和時間、 τ_{str} は応力緩和時間、

D_T は熱拡散係数で水の場合 1.3×10^{-3} [cm²/s] であり、 μ_a [cm⁻¹] は光吸収係数である。

本実験機において励起光源として使用可能なナノ秒パルスレーザーを表 1 に示す。

Nd:YAG レーザー第 2 高調波(SHG)の出力光は 532 nm の可視光であり、超音響信号を発生するための光吸収体として多様な色素を使用可能である。また、光源が小型で、安定性が高い利点を有する。このため、主にファントム実験用に用いた。

Ti:Sapphire レーザーの出力光は 695-900 nm の赤色～近赤外光であり、生体の分光学的窓に相当し、生体の深部に侵達しやすい特徴を有する。このため、動物モデルを対象とした *in vivo* 実験に使用した。また、出力光の波長が可変のため、レーザーの出力波長に対する超音響信号の振幅変化を基に、撮像対象の光学特性を特定するマルチスペクトルイメージング技術に関する検討に用いた。

OPO は出力可能な波長域が広い特徴を有する。このため、紫外光～可視光の波長域に吸収を有する色素を用いたファントム実験や、水や脂質による赤外光の吸収のイメージング等への適用を検討している。

(1-2) 導光系

(1-2-1) 導光系の構成

ナノ秒パルスレーザーが発生する励起光を撮像対象まで導光する手段について検討した。本実験機において導光手段に求められる仕様は下記の 3

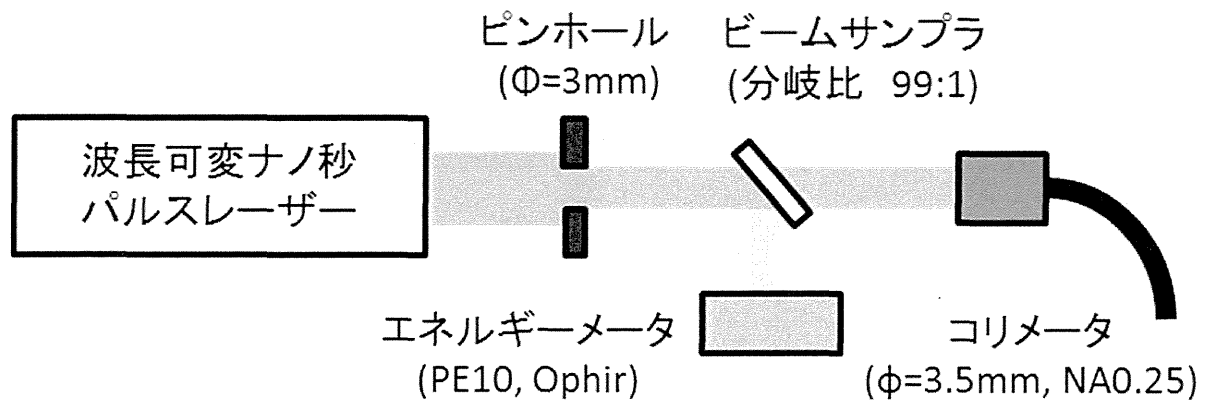


図2 導光系の概略図

つである。

- ① 多様な撮像対象に柔軟にアプローチ可能
- ② 大エネルギーを伝送可能
- ③ 励起光を正確にモニタ可能

本装置では、①の条件を満たす導光手段として、光ファイバでの導光を選択した。光ファイバを用いることにより、撮像対象に対するアプローチの自由度を確保でき、多様な動物実験に適用可能となった。光ファイバを用いた導光においては、光ファイバにおける伝送損失と、光ファイバの損傷とが問題となり、②の条件である大エネルギーの伝送が困難である。そこで、励起光を光ファイバに導入する光学系を図2の通りに最適化し、下記の最適化により②、③の要求仕様を満たした。

(1-2-2) 光ファイバ伝送効率の改善

本光学系では、SMA端子が一体化された市販品のコリメータをSMA終端の光ファイバに接続し、光ファイバの入射端面とコリメートレンズの焦点距離とを一致させた。さらに、コリメータの位置合わせ方法を独自に最適化し、コリメートレンズの焦点と光ファイバのコアの中心とが、誤差50 μm以下で一致させた。

最適化の効果を検証するために、コリメータに入射する直前で計測した励起光のパルスエネルギーと、ファイバからの出力光のパルスエネルギーとをそれぞれ計測し、これらの比を基に光ファイ

バの伝送効率を算出した。また、励起光のエネルギーを増加し、光ファイバが損傷する閾値となるパルスエネルギーを求めた。

(1-2-3) ファイバ出力エネルギーのモニタリング

図2の光学系において、コリメータの前段に設置したビームサンプラにより、レーザー光を99:1の比率で分岐し、1%の光をサンプル光としてエネルギーメータで観測した。本実験装置においては、光音響信号を取得中に光ファイバからの出力エネルギーを直接計測することは困難であるが、サンプル光のエネルギーは計測可能である。このため、実験前にファイバからの出力光のエネルギーとサンプル光のエネルギーとの比を計測し、この比を基にサンプル光のエネルギーを光ファイバからの出力エネルギーに換算した。

サンプル光のエネルギーを計測するためのエネルギーメータとして、高感度にパルスエネルギーを計測可能な高感度型パイロエレクトロニックセンサ(PE10, Ophir, Jerusalem, Israel)を用いた。また、測定結果を表示するためのディスプレイとして(Nova II, Ophir, Jerusalem, Israel)を用いた。本ディスプレイはアナログ出力端子を有しており、計測したレーザーエネルギーがフルスケール5Vのアナログ電圧に変換されて出力される。例えば、計測レンジが2 mJの条件で0.8 mJのレーザー光を計測した場合、 $0.8 / 2.0 \times 5.0 = 2.0$ Vのアナログ

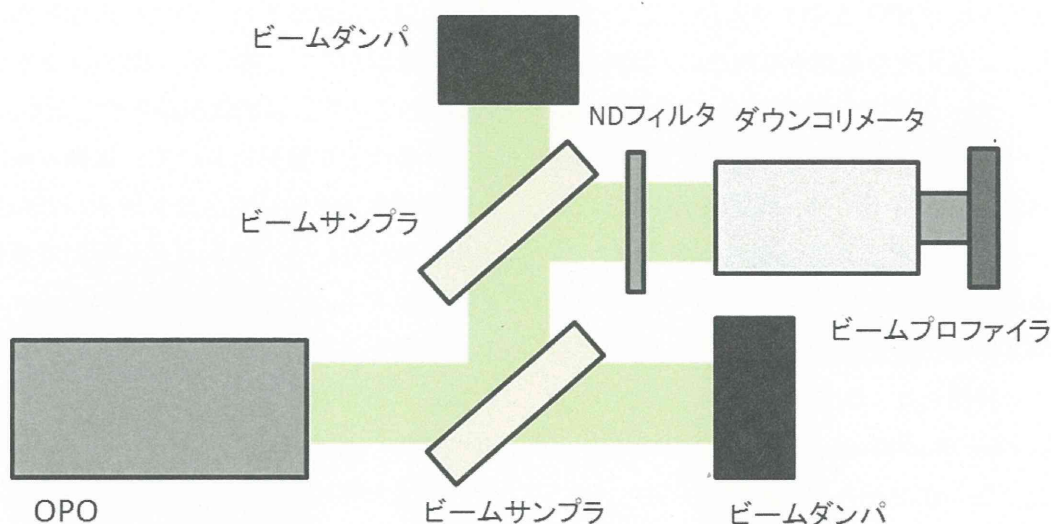


図3 OPO光のビームプロファイルを計測するための実験系

出力電圧が得られる。上記より、光ファイバからの出力光のエネルギー E_{fiber} は、ディスプレイから出力されるアナログ電圧 V_{sample} から次式により換算可能である。

$$E_{fiber} = \frac{V_{sampler}}{5} \cdot \frac{E'_{fiber}}{E'_{sample}} \cdot E_{range} \quad (3)$$

ここで、 E'_{fiber} は実験前に計測したファイバからの出力光のエネルギー、 E'_{sample} は実験前に計測したサンプル光のエネルギー、 E_{range} はエネルギーメータの計測レンジである。

このエネルギー値を用いることにより、レーザー光のパルスごとのエネルギー変動が実験結果に及ぼす影響を補正可能である。

(3)の換算式は、実験前と実験中とで、ファイバからの出力光のエネルギーと、サンプル光のエネルギーとの比率が変動しないことを前提とするが、実際には比率が変動する。これは、温度変化やレーザーの出力波長の変化に起因する光路の微小変化により、レーザー光の中心位置が変動し、レーザー光の一部がファイバ結合用のコリメータに入射されず損失するためである。

この対策としてコリメータの大径化が考えられるが、大径化に伴い NA が大きくなると、コリメ

ータ焦点でのエネルギー密度が上昇し、光ファイバの端面に損傷が生じる問題がある。

そこで、ビームサンプラの前段にコリメータの径よりも小径のピンホールを配置し、レーザー光のうちコリメータに入射されない成分を除去した上でサンプル光を計測できるようにモニタリング方法を最適化した。

モニタリング方法の最適化効果を検証するために、光源として波長可変 Ti:Sapphire レーザーを使用し、光源からの出力光の波長を変化させることによりレーザー光の中心位置を変動させた条件で、コリメータに入射する直前で計測した励起光のパルスエネルギーと、ファイバからの出力光のパルスエネルギーとをそれぞれ計測し、光ファイバの伝送効率を算出し、レーザー光の中心位置変動による伝送効率の変化を観測した。

(1-2-4) OPO 光のビーム特性の解析

OPO 光を撮像対象まで導光する光学系を構築するために、光源から出力される光の特性を計測した。計測した項目は、ビームプロファイル、発散角、パルス幅である。

光源は、Nd:YAG レーザー(QuantaRay, Spectra Physics, Santa Clara, CA, USA)の第3高調波で励起した OPO(Versa Scan, GWU, Kaiserslautern,

Germany)である。OPO 光のエネルギー及びパルス幅の波長による変化を観測するために、OPO 光をエネルギーメータ(PE25BF, Ophir, Jerusalem, Israel)で計測した。また、バイプラナ光電管(R1328U-52, 浜松ホトニクス, 浜松)を用いてエネルギーメータ表面で散乱された光の時間波形を観測し、その半値幅を算出した。

また、図3に示す実験系で、OPO 光のビームプロファイルの評価した。OPO 光をビームサンプラ(BSF20-A, Thorlabs, Newton, NJ, USA)で分岐し、分岐側の光をさらにビームサンプラで分岐した。これにより光のエネルギーを 1/100 以下に減衰した反射光を得た。各ビームサンプラを透過した光は実験中の安全確保のためビームダンパ(BD-80, シグマ光機, 東京)により消失させた。ビームサンプラにより減衰させた光を、吸収型の ND フィルタを用いてさらに減衰した後に、ビームプロファイラ(SP-620, Ophir, Jelsarem, Israel)を用いて計測した。OPO の出力光は大径であるため、ビームプロファイラの前段に 1/4 ダウンコリメータを配置してビームを 1/4 の大きさに縮小して計測した。ビームの拡散角を求めるために、光軸に沿って設置した光学レールを用いてビームプロファイラを 600 mm 間隔で 2 点水平移動し、2 点でのビーム径の変化を観測した。2 点でのビーム径の変化から、次式により発散角を算出した。

$$\theta = 2 \cdot \tan^{-1} \left\{ \frac{BD(z_2) - BD(z_1)}{2(z_2 - z_1)} \right\} \quad (4)$$

ここで、 z_1 , z_2 は光源からビームプロファイラまでの距離、 $BD(z_1)$, $BD(z_2)$ はビームプロファイラで計測したビーム径である。

(1-2-5) OPO 光のビーム整形

前述のビーム計測の結果、OPO 光は OPO の出

射口に対して垂直方向のみに広い拡散角を有することを確認した。このため、OPO の出射口から距離が離れるとビーム形状が扁平型となる。

光音響画像化装置において、撮像対象に励起光を照射する方法として、光ファイバでの伝送が広く用いられている。凸レンズを用いて集光した焦点に光ファイバのコアを正確にアライメントすると励起光を光ファイバに導入できる。このとき、入射光が扁平型であると、ビームを必要以上に縮小するか、大径のレンズを用いる必要がある。また、垂直方向と水平方向とで、光ファイバへの光の入射角が異なるため、光ファイバ端面での集光度合が異なる点が問題となる。

そこで我々は、扁平型のビームを円形にするために、シリンダリカルレンズを用いてビームエキスパンダを構成し、水平方向にのみ拡大した。このビームエキスパンダでビームを大まかに円形とした後に、アイリスを用いて集光用レンズの開口に合わせた大きさの円形にビームを整形した。

(1-2-6) 光ファイバからの出力光の最適化

本研究事業では、プロト機を用いた光音響画像化の他に、単点計測型の光音響プローブを用いた血液酸素飽和度計測等の基礎研究を行っている。単点計測型の装置では光ファイバから出力された光を計測対象に直接照射するため、安全面の観点から出力光の径及びビームプロファイルを把握することは重要である。光ファイバに OPO 光を導入するレンズの焦点距離と、OPO 光を整形するアイリスの径とを変化させて、光ファイバから出力される光をビームプロファイラで観測してビーム径を求めた。さらに、光ファイバとビームプロファイラとの間の距離を精密ステージにより用いて、10 mm の範囲で 2 mm ずつ変化させて 6 点で計測し、レーザー光の発散角を算出した。

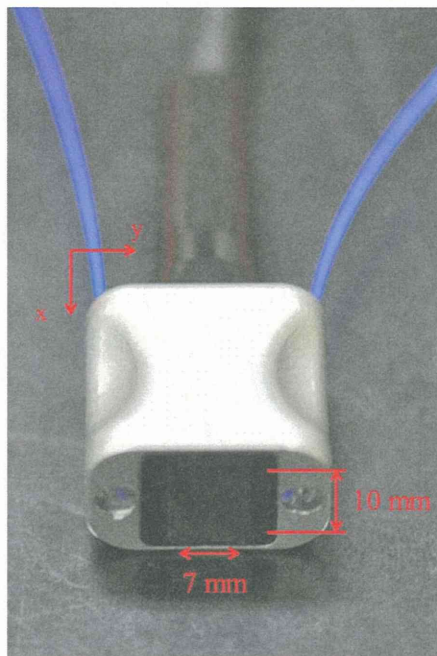


図4 アレイ型超音波探触子(10L32-A10, Olympus)。探触子のケースに光ファイバを固定することにより、励起光を照射可能としている

(2) 受信系

受信系は、超音波信号を検知するアレイ型超音波探触子と、超音波探触子で検知した信号をデジタル化してコンピュータに転送する多チャンネルパルサーレシーバーとで構成される。以下にてそれぞれの詳細を解説する。

(2-1) アレイ型超音波探触子

(2-1-1) アレイ型超音波探触子の特徴

レーザー光により励起された超音波(光音響信号)を超音波探触子で受信すると、その到達時間から超音波の発生源である光吸収体の深さに関する情報が得られる。また、超音波の受信軸に対して垂直に超音波探触子を走査すると、水平方向の位置情報が得られ、これらの情報より断層画像を取得できる。アレイ型探触子は、短冊状の超音波受信素子を配列状に並べた構造であり、各受信素子で光音響信号をそれぞれ受信し、これらの信号に対して適切な信号処理を施すことにより、超音波探触子自体を機械的に走査することなく断層画像を取得できる。これにより、機械的走査の欠点である撮像時間の延長や、フレーム間での位置ずれ

を抑制できる。

図4に本装置に適用したアレイ型超音波探触子(10L32-A10, Olympus NDT)を示す。アレイ型超音波探触子に光ファイバを固定することにより、光音響信号を発生するための励起光を照射可能としている。本探触子は、中心周波数 10 MHz、素子間隔 0.31 mm で 32 個の受信素子が配列されている。受信面が 10 × 7 mm と小型なため、小動物から中動物を対象とした動物実験に幅広く適用可能である。

(2-1-2) アレイ型探触子の性能最適化

アレイ型探触子の性能は、光音響画像化装置の感度や分解能を決定する重要な要因である。このため、アレイ型探触子の性能を最適化するための基礎実験を行った。

超音波画像診断技術と光音響画像化技術との大きな違いとして、受信信号の周波数特性が挙げられる。超音波画像診断技術では探触子から送信した超音波を受信するため、受信信号の周波数は探触子自身の仕様に依存するが、光音響画像化技術では、レーザー光の吸収に由来して撮像対象が発

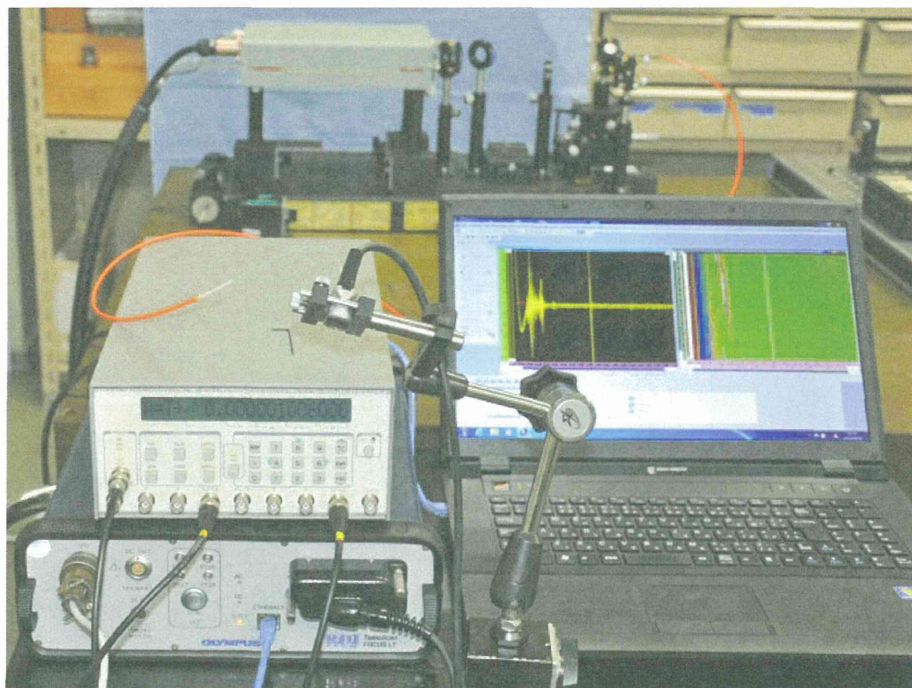


図5 多チャンネルパルサーレーザーへのアレイ型探触子の接続

生ずる超音波を受信するため、信号の周波数は探触子自身ではなく撮像対象に依存する。このため、撮像対象が発生する光音響信号の周波数特性を基に、超音波探触子の周波数特性を最適化する必要がある。

本装置に適用する超音波探触子の仕様を決定するために、複数の市販の超音波探触子を比較し、探触子の周波数の最適化を行った。最適化したパラメータは、表面処理及び周波数である。本実験では、励起光として、波長可変 Ti:Sapphire レーザーが発生する波長 750 nm、パルス幅 15 ns のナノ秒パルスレーザー光を用いた。この波長は生体深部に到達する生体の分光学的窓に該当する波長であり、生体を対象とした光音響計測において頻繁に使用される波長である。励起光は、コア径 400 μm 、NA 0.48 のマルチモード光ファイバを介してファントムに導光した。

ファントムとして、当該実験波長における生体内の代表的な光吸収体であるヘモグロビンの光学特性を模した血管模擬ファントムと、非常に光吸収係数が大きく、強度の高い光音響信号を発生す

るカーボン糸ファントムを用いた。

血管模擬ファントムは、内径 500 μm 、外径 600 μm のシリコンチューブに血液模擬溶液を注入して作成した。血液模擬溶液の光学特性は、水に光吸収体として黒インク、光散乱体としてイントラリポス(大塚製薬)を混合し、近赤外波長光(750 nm)に対する光吸収係数及び等価散乱係数を血液相当に調整した。

これらのファントムが発生する光音響信号を中心周波数が異なる超音波探触子でそれぞれ受信し、信号波形を比較した。

(2-2) 多チャンネルパルサーレーザー

(2-2-1) 特徴

超音波探触子で受信した光音響信号をデジタルデータに変換するために、多チャンネルパルサーレーザー(FLT16128-R-O, Olympus NDT)を用いた。本装置にアレイ型探触子を接続すると、アレイ型探触子中の受信素子を電氣的に切り替えて順番に信号を取得する電子スキャン方式での光音響画像の取得が可能である。



図6 多チャンネルパルサーシーバーへの自作探触子の接続。アレイ型探触子用の接続端子を専用アダプタにより最大64個のLemo00コネクタに変換し、そのコネクタにP(VDF-TrFE)製の自作探触子(単素子)を接続している。

また、本装置には専用アダプタを介して自作の超音波探触子を接続可能である。平成23年度分担研究報告書「光音響信号の時間波形解析による生体情報抽出に関する研究」にて詳細を記載するが、本研究班では、P(VDF-TrFE)製の超音波探触子を独自に設計・開発している。この探触子の特徴を活かした光音響信号波形の解析により得られる機能情報と、多チャンネル化により得られる画像情報とを組み合わせることにより、新しい機能画像化法に発展可能である。

本装置の仕様を下記に示す。

- アレイ型探触子で受信した超音波の増幅及びデジタル化(AD変換)
 - サンプリング周波数 : 100 MHz
 - データ連続収集時間 : 81.92 μ s / line
 - 量子化ビット数 : 8 bit
 - ゲイン : 0 dB ~ 74 dB
 - 接続可能素子数 : 128 素子
 - 同時受信素子数 : 16 素子
- 自作の超音波探触子を接続可能
- 超音波エコー画像を取得可能

- アレイ型探触子で受信した超音波の遅延加算処理が可能

また、超音波の送受信に関連するパラメータは、後述の専用ソフトウェア Tomoview を利用して設定可能である。

(2-2-2) 探触子の接続方法

(a) アレイ型探触子の接続

多チャンネルパルサーシーバーには、アレイ型探触子接続用のコネクタが備えられている。図5に示す通り、このコネクタに最大で128素子のアレイ型探触子を接続できる。

(b) 自作探触子の接続

多チャンネルパルサーシーバーには、自作探触子用のコネクタは備えられていないが、図6に示す通り、専用のアダプタを用いることにより、アレイ型探触子接続用のコネクタを汎用型のLemo00端子に変換可能で、この端子に自作探触子を接続可能である。このとき、接続可能な最大素子数は64素子である。

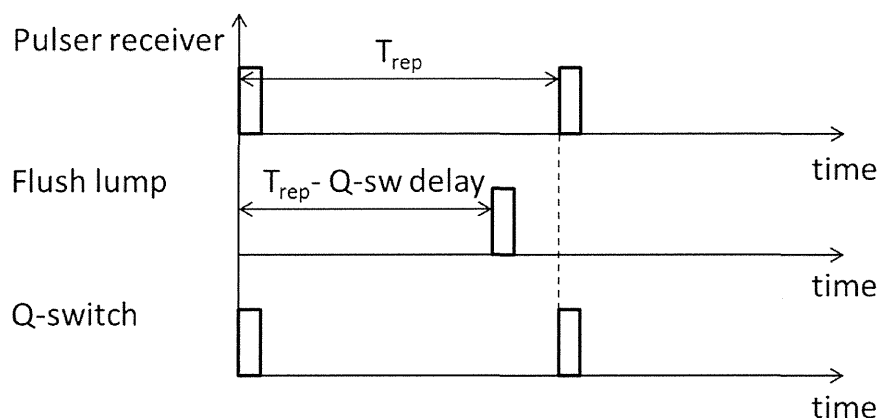


図7 機器間の同期のためのシーケンス

(3) 同期系

(3-1) 機器間の同期に関する問題点

レーザー光に励起されて発生する光音響信号を受信系で観測するためには、励起系と受信系との同期が不可欠である。しかしながら、本装置に適用した励起光源及び多チャンネルパルサーレーザーは、本来独立した機器として動作する装置のため、同期信号の出力等において下記の問題を有する。

(a) 励起光源の問題

- ・励起光源である Q-switch 励起のナノ秒パルスレーザーの FLASH LAMP に対してトリガを入力してから、励起光が発生するまでに 100 μ s 以上の遅延(Q-switch delay)がある。
- ・遅延時間はパルスごとに ± 100 ns 程度の範囲で変動する(ジッタが生じる)

(b) 多チャンネルパルサーレーザーの問題点

- ・トリガの出力は可能だが、外部トリガでの駆動はできない
- ・トリガ出力と同時に信号受信が開始される

上記より、多チャンネルパルサーレーザーが出力するトリガで励起光源を駆動する必要があるが、多チャンネルパルサーレーザーの連続信号受信時間 81.92 μ s に対し、励起光源へのトリガ入力から励起光出力までの遅延が 100 μ s 以上のため、多チャンネルパルサーレーザーのトリガ出力で励起光源を直接駆動することは困難である。

(3-2) パルスジェネレータを用いた同期制御

上記の問題を解決するために多チャンネルパルサーレーザーが出力するトリガ信号を信号発生器(DG535, Stanford Research Systems)に入力し、図7のシーケンスで励起光源に同期信号を入力した。

本シーケンスでは、多チャンネルパルサーレーザーのトリガと同時に励起光を発光するために、多チャンネルパルサーレーザーのトリガの周期から、Q-switch delay を引いた分だけ遅延をかけて励起光源の FLASH LAMP にトリガを入力している。この結果、1周期後の多チャンネルパルサーレーザーのトリガと同時に励起光を照射可能となった。また、励起光照射のタイミングで Q-switch にトリガを入力することにより、ジッタを抑制可能となった。

【B-2】ソフトウェア構成

(1) 機器制御用ソフトウェア

(1-1) ソフトウェア概要

本装置の受信系に用いた多チャンネルパルサーレーザーを制御するために、専用ソフトウェアである Tomoview (Olympus NDT)を用いた。

本ソフトウェアは下記の機能を有する。

- ・多チャンネルパルサーレーザーによる超音波信号の送受信の制御

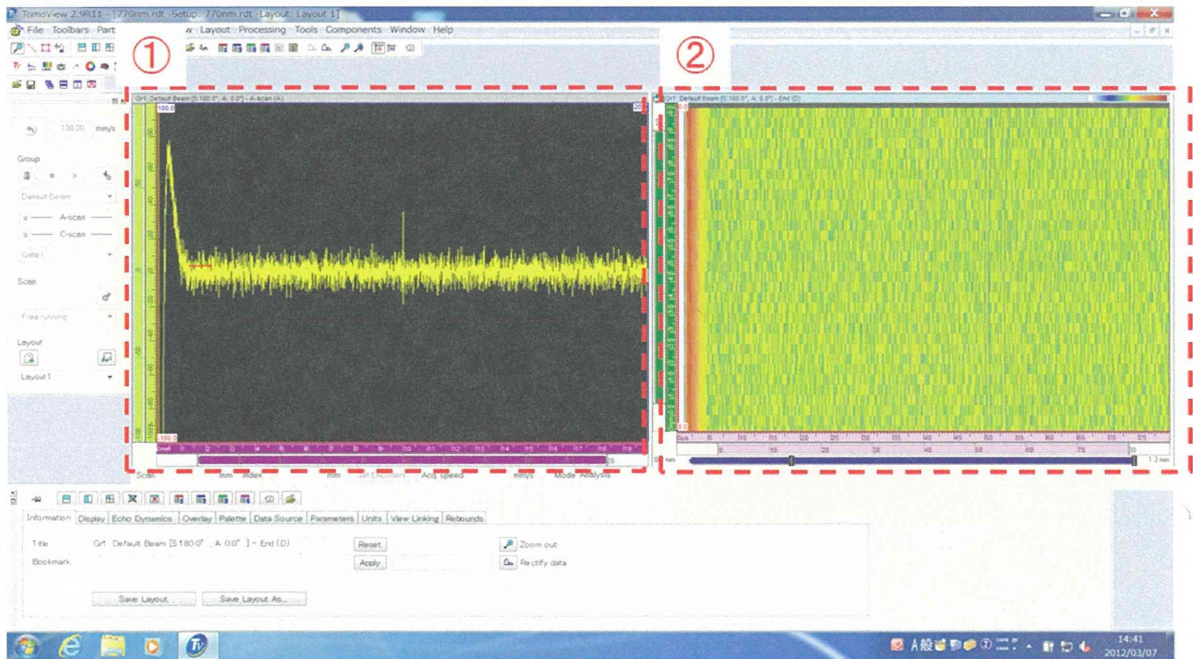


図8 多チャンネルパルサーレーザー制御用ソフトウェア Tomoview の基本画面
 ① 受信超音波信号の時間軸波形表示ウィンドウ
 ② 受信超音波信号の輝度変調表示ウィンドウ
 (横軸：時間，縦軸：電子スキャンによるスキャン位置)

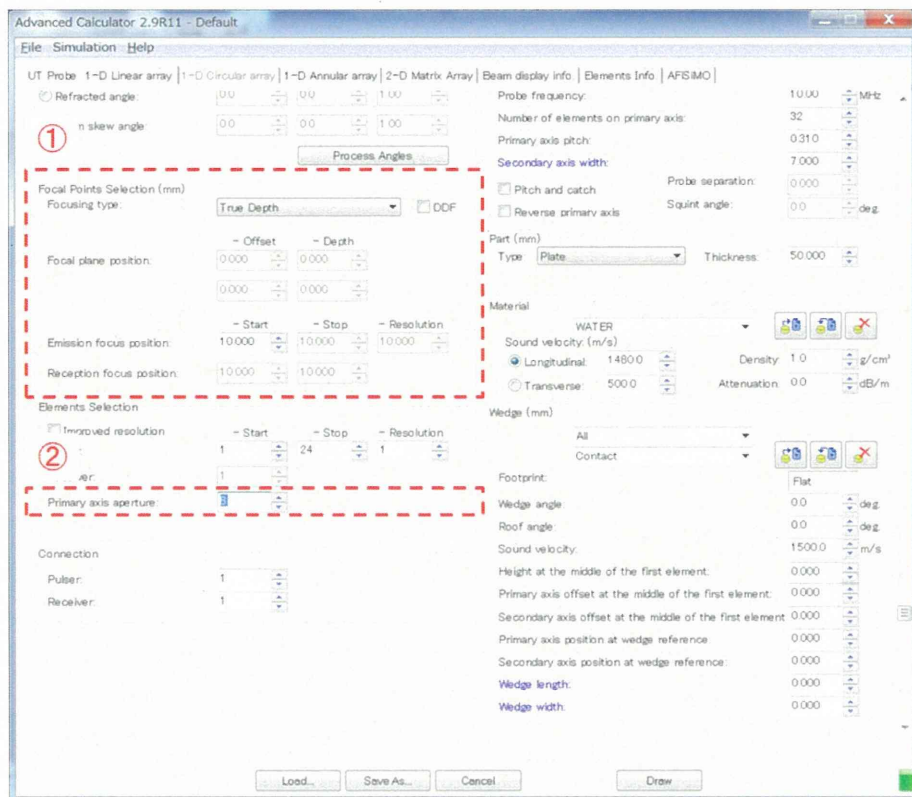


図9 Tomoview の超音波送受信パラメータ設定画面。
 ① 送信フォーカス及び受信フォーカス位置の設定
 ② 同時送受信チャンネル数の設定

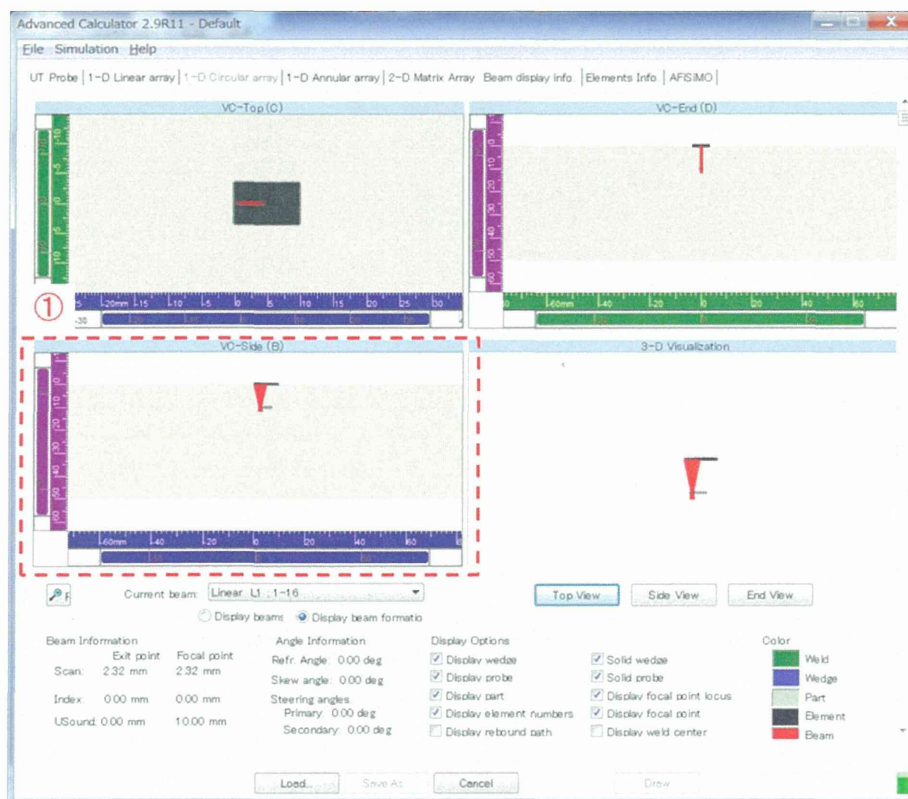


図 10 送受信フォーカス設定のプレビュー画面

- ・ 超音波送受信信号の表示
- ・ 送受信チャンネルの切り替え及びシーケンスの設定
- ・ 受信ディレイ, 送信ディレイの設定

図 8 に本ソフトウェアの基本画面を示す。基本画面は、受信超音波信号の時間軸表示ウィンドウと、輝度変調表示ウィンドウ、そしてパラメータ設定ウィンドウで構成される。また、図 9 に示す超音波送受信設定画面において、超音波送受信の際のシーケンスに関するパラメータを設定できる。特に本実験機においては、送信フォーカス及び受信フォーカスの設定と、同時送受信素子数が結果的に得られる画像の画質に直接的に影響する。また、図 10 に示すプレビュー画面にて超音波のフォーカスの形成について確認できる。

(1-2) パラメータ設定

(a) 光音響信号取得シーケンス

図 11 に多チャンネルパルサーレーザ内部で行

われる受信ビームフォーミングに関する原理図を示す。図 11 に示す通り、多チャンネルパルサーレーザから PC に出力される信号は、複数の素子で受信した信号に対して適切な遅延を加え、焦点で反射された超音波信号の位相をそろえた後に加算した信号である。この処理により焦点位置で発生する超音波のみを増強して受信でき、空間分解能と信号対雑音比の両方を改善できる。この遅延加算処理はアナログ回路で行われ、遅延加算処理後の信号が AD 変換器によりデジタルデータに変換される。このため、各受信素子での受信信号を別々のデジタルデータとして取り出すことができない。一方で、光音響画像化で用いる後述の画像再構成アルゴリズムでは、各受信素子で受信した信号を別々のデータとして取得する必要がある。このため、我々は以下の 2 種類の取得シーケンスを用いて、光音響画像化に必要となる、受信素子ごとの受信信号を取得した。

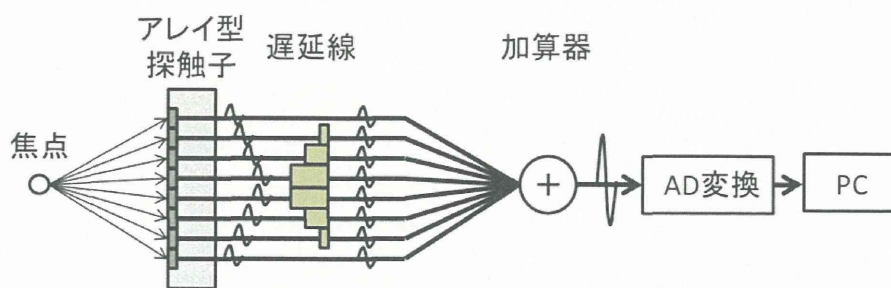


図 11 多チャンネルパルサーレシーバーの受信系の原理図。焦点位置で発生した超音波信号は、アレイ型探触子の各素子に、焦点から各素子までの距離に応じた時間差で到達し、超音波信号として観測される。本装置の受信系では、遅延線によりこの時間差を補正したのちに加算することにより、焦点で発生した超音波信号を増強して受信する。

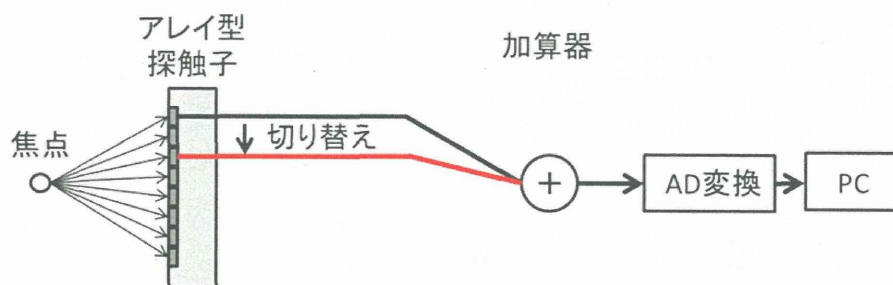


図 12 多チャンネルパルサーレシーバーによる光音響信号受信シーケンス。受信素子を励起パルスごとに切り替えて信号を受信する。

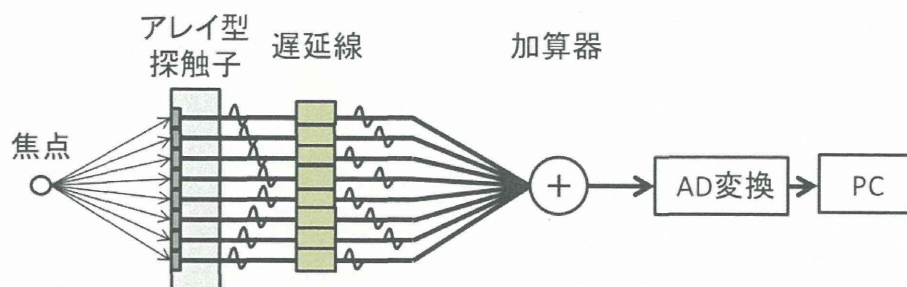


図 13 多チャンネルパルサーレシーバーによる高速光音響信号受信シーケンス。受信素子ごとに予め設定した遅延パターンで受信信号を遅延させ、加算した信号を得る。遅延パターンを変更して複数回取得した遅延加算信号から、遅延パターンを基に受信素子ごとの受信信号を複合する。

① 通常信号取得

図 12 に示すように、多素子での同時信号取得はせず、励起光を照射 1 回照射するごとに 1 つの素子で信号を受信し、励起光を照射するごとに受信素子を切り替えることにより、素子ごとの光音響信号を取得する。この方法では、アレイ型探触子を走査することなく 1 枚の断層画像に相当するデータを取得可能だが、1 枚の断層画像に相当する信号を取得するために、素子数分だけの回数のレ

ーザー光を照射しなければならない。例えば、本装置における代表的な実験条件である、素子数 32、レーザー繰り返し周波数 14 Hz の条件では、フレームレートが 0.44 frame/s となる。

② 高速信号取得

医用画像診断装置では、画像化装置の性能として画像の分解能、コントラストとともに、撮像時間の短縮が求められる。そこで、前述の信号取得

法よりも高速に光音響信号を収集する方法について検討した。

本法では、図 13 に示すように複数の素子に対して特定の遅延パターンを加えた条件で信号を複数回計測する。このとき、計測ごとに素子ごとに加える遅延パターンを変更する。この結果得られる複数の遅延加算信号から、計測の際に入力した遅延パターンを基に、素子ごとの光音響信号を次式にて算出する。

$$s_i'(t) = \sum_{j=1}^{N_{\text{avg}}} S_j(t - D_{i,j}) \quad (5)$$

ここで、 $s_i'(t)$ は i 番目の素子で計測した光音響信号の推定結果、 S_j は j 回目の計測で得た遅延加算信号、 $D_{i,j}$ は j 回目の計測において i 番目の素子に対してくわえた遅延時間である。上記の計算においては、 i 番目の素子で受信した信号の位相がそろう一方で、他の素子で受信した信号の位相はそろわないため、 i 番目の素子で受信した信号は他の素子で受信した信号と比較して強調される。

本法により、素子数よりも少ない励起光照射回数で 1 枚の断層画像に相当する信号を取得することができ、実質上のフレームレートを改善できる。

(b) 超音波画像取得シーケンス

本装置に用いた多チャンネルパルサーレーザは、超音波の送信制御及び超音波送信パルスの出力が可能のため、超音波画像を取得できる。この超音波画像は、光音響画像を受信するのと同じアレイ型探触子で取得可能なため、アレイ型探触子と撮像対象との位置関係を固定した状態で両方の画像を取得することにより、同一部位の超音波画像と光音響画像を比較できる。さらに、後述の画像処理ソフトウェアを用いた画像処理により重畳表示も可能である。超音波画像は生体の音響インピーダンスが異なる界面すなわち形態的な情報を有し、光音響画像は生体内の光吸収体の分布に関する情報を有するため、これらを組み合わせることにより、診断に有用な情報を得ることができ

る。

超音波画像取得のために設定するパラメータは、超音波送信時の焦点距離、超音波受信時の焦点距離、同時に信号を送受信する素子数である。

超音波送信時の焦点距離は、超音波探触子表面から撮像対象までの距離に応じて設定しており、本装置を用いた実験においては 15 mm に設定した。また、超音波受信時の焦点距離は、ダイナミックフォーカス法を用いて設定した。この手法は、焦点距離を決定するパラメータである各素子からの受信信号に加える遅延時間を、超音波を送信してからの経過時間に応じて変化させる手法である。超音波を送信してからの経過時間は、超音波探触子表面から撮像対象までの距離に対応するため、この距離において焦点を結ぶように受信信号に加える遅延時間を動的に変化させることで、深さに応じて焦点を結ぶことができる。

同時送受信素子数は、超音波ビームを形成する開口に相当し、同時送受信素子数を大きくすると分解能は上がるが、焦点深度が浅くなる。また、近距離においては、同時送受信素子数が少ないと分解能が高い。本装置を用いた実験においては、これらの要因を考慮し、撮像対象に応じて同時送受信素子数を調整した。

(1-3) 信号取得法による光音響画像の画質の比較実験

高速信号取得と通常信号取得とで得られる画像の画質を比較し、高速信号取得法の有用性を検証するために、高振幅な光音響信号を発生する黒のカーボン糸を深さ方向に 7 本並べたファントムを対象に、それぞれの手法で光音響信号を取得し、後述の画像再構成法で断層画像化し、得られる画像を比較した。高速信号取得モードにおいては、信号取得回数を増加するとフレームレートが悪化する一方で画質が改善されることから、信号取得回数を 5 回とした場合と 10 回とした場合とで画質を比較した。

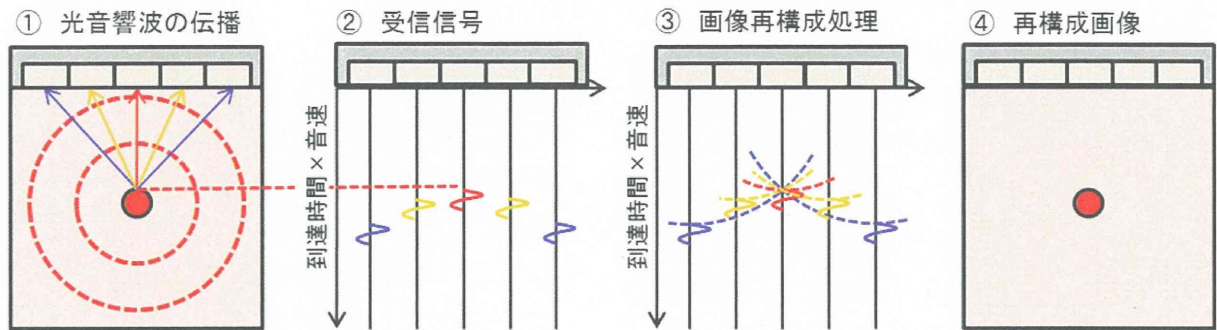


図14 光音響画像化アルゴリズム(バックプロジェクション法)のイメージ図

(2) 画像再構成ソフトウェア

(2-1) 画像化アルゴリズム

光音響イメージングにおける画像再構成は、アレイ型探触子で計測した光音響信号から、光音響信号の発生源の分布を特定する処理である。超音波エコー画像と同様に、超音波の伝播時間が探触子表面から撮像対象までの距離に相当する。このため、超音波エコー画像とほぼ同様の画像化アルゴリズムで画像再構成を行うことが可能であるが、超音波エコーでは超音波が体内を往復するのに対し、光音響画像化は撮像領域内の光吸収体においてほぼ一斉に発生した超音波が探触子までの片道を伝播する点で異なる。このため、光音響画像化用の画像再構成アルゴリズムが数種類提案されている。

図14に光音響画像化アルゴリズムの一つであるバックプロジェクション法のイメージ図を示す。本画像再構成手法の計算原理は下記のとおりである。

- ① 生体内の光吸収体において発生した光音響信号は、生体内を伝播してアレイ型探触子に到達する。
- ② アレイ型探触子に到達した光音響信号は各素子において受信信号として記録される。受信信号の到達時間に音速をかけると、撮像対象から受信素子表面までの距離に換算できる。
- ③ 画像再構成処理法の一つであるバックプロジェクション法では、各受信素子における受信

信号を、受信素子の位置を中心とし、到達時間から計算できる距離を半径とする円環状に投影する。

- ④ 画像再構成処理の結果、光吸収体の位置が各受信素子を中心とした円環の交点となるため、信号が増強されるため、光吸収体の分布を特定できる。

上記のバックプロジェクション法により、生体内の光吸収体の分布を再構成できるが、時間領域での投影演算が必要となるため、画像化処理に時間がかかる問題がある。このため、本装置を用いたシステムでは演算の高速化のために、バックプロジェクション上と同様の演算処理を、周波数領域で行うフーリエ変換法を導入した。

(2-2) フーリエ変換法の原理式

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、光音響信号の音圧 $p(\vec{r}, t)$ は次式で表される。

$$c^2 \nabla^2 p(\vec{r}, t) - \frac{\partial^2}{\partial t^2} p(\vec{r}, t) = -\frac{c^2 \beta}{C_p} \frac{\partial}{\partial t} H(\vec{r}, t) \quad (6)$$

ここで、 c は音速、 C_p は定圧比熱、 β は熱膨張係数、 $H(\vec{r}, t)$ は光吸収体がレーザー光から吸収するエネルギーである。上式を $p(\vec{r}, t)$ について展開することにより、次式が得られる。

$$p(\vec{r}, t) = \frac{\beta c}{4\pi C_p} \int \frac{\partial}{\partial t} H(\vec{r}', ct - |\vec{r} - \vec{r}'|) \frac{d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (7)$$

ここで、光吸収体がレーザー光から吸収するエネルギー $H(\vec{r}', t)$ は次式で表される

$$H(\vec{r}', t) = \mu_a(\vec{r}') \cdot F_0(\vec{r}') \cdot \eta(t) \quad (8)$$

代入の結果得られる次式は、任意の観測点で計測した光音響信号の時間波形に相当する。

$$p(\vec{r}, t) = \frac{\beta c}{4\pi C_p} \int \mu_a(\vec{r}') \cdot F_0(\vec{r}') \cdot \frac{\partial}{\partial t} \eta(ct - |\vec{r} - \vec{r}'|) \frac{d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (9)$$

この式をフーリエ変換により展開し、逆計算を行うことにより、光吸収分布 $\phi(\vec{r}') = \mu_a(\vec{r}') \cdot F_0(\vec{r}')$ の 2次元フーリエ変換 $\Phi(k_x, k_z)$ が次式により得られる。

$$\Phi(k_x, k_z = \sqrt{\omega^2 - k_x^2}) = \frac{C_p \cdot k_z \cdot P(k_x, \omega)}{4\pi^3 \cdot \beta \cdot c \cdot \omega \cdot I(\omega)} \quad (10)$$

ここで、 $P(k_x, \omega)$ はアレイ型探触子で計測した光音響信号の 2次元フーリエ変換、 $I(\omega)$ は励起パルス光のパルス波形のフーリエ変換である。上式で得られる $\Phi(k_x, k_z)$ に対して 2次元逆フーリエ変換を施すことにより、光吸収分布 $\phi(\vec{r}')$ を再構成できる。

(2-3) プログラムへの実装方法

本プログラムは、Mathworks 社のプログラミング環境 MATLAB を用いて作成した。下記に本プログラムの処理手順を示す。

1. 光音響信号 $p(x, t)$ データを読み込み

2. 光音響信号に対して 2次元フーリエ変換を施し、 $P(k_x, \omega)$ を求める

3. 式 (1) の公式に基づき、 $P(k_x, \omega)$ を $P(k_x, \sqrt{\omega^2 - k_x^2})$ に座標変換をする
 ・本処理に伴う補間処理には、Nearest Neighbor 法を用いた。Linear 補間や、Cubic 補間等を用いることにより画像の高精細化が可能であるが、演算処理時間が延長する問題がある。

4. $P(k_x, \sqrt{\omega^2 - k_x^2})$ に係数を乗じて、 $\Phi(k_x, k_z)$ を導出する

5. $\Phi(k_x, k_z)$ に対して 2次元逆フーリエ変換を施すことにより、光吸収分布 $\phi(x, z)$ を再構成する。
 ・2次元フーリエ変換には、MATLAB に標準搭載されている `ifftn` 関数を用いた。

6. 光吸収分布を画像として出力し保存する
 ・カラーでの表示用に、MATLAB figure 形式の画像を作成した。このとき、カラーマップは MATLAB に標準搭載されている `jet` とした。
 ・後述の超音波画像との重畳表示用に、グレースケール 8bit ビットマップ形式の画像を作成した。

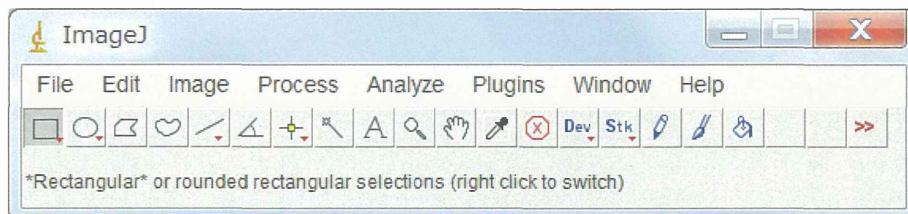


図 15 Image J の基本画面

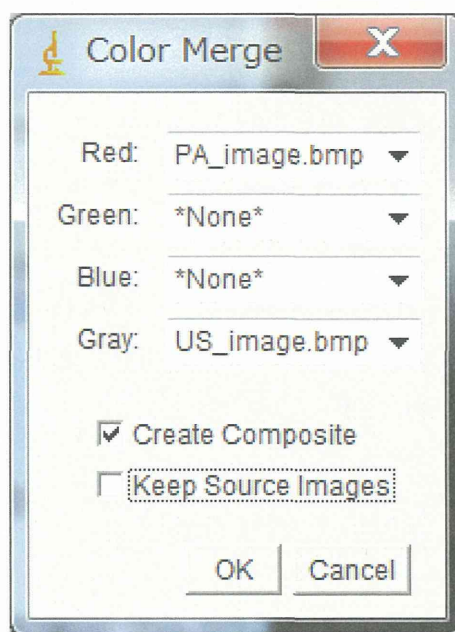


図 16 画像の重畳表示設定用画面

(3) 画像処理ソフトウェア

(3-1) ソフトウェア概要

光音響画像と超音波画像の重畳表示には、NIHが開発した画像解析ソフトウェアである ImageJ を用いた。本ソフトウェアでは、画像の表示形式の変更のみならず、画像データの解析等を行うことが可能である。

(3-2) 超音波画像と光音響画像の重畳表示

- ・ 画像ファイルの読み込み

図 15 の ImageJ の基本画面に、画像再構成プログラムにより出力したビットマップ形式の光音響画像及び超音波画像をドラッグする。

- ・ 画像の重畳表示

ImageJ の基本画面の Image 中の項目 color 内の

Merge channels を選択すると、図 16 の画面が現れる。この画面において、Red, Green, Blue, Gray の項目に対して、光音響画像あるいは超音波画像を設定すると、各色の濃淡画像として超音波画像と光音響画像とを重畳表示できる。

(3-3) 光音響画像と超音波画像の重畳表示実験

光音響画像再構成処理により光音響信号から断層画像である光音響画像を得られることを検証し、さらに、同一の探触子で配置を変えずに取得した超音波画像と重畳できることを検証するために、ファントムを対象とした実験を行った。

本実験では、励起光源として、波長可変 Ti:Sapphire レーザーを用いた。励起光の波長は、800 nm とした。励起光のパルスエネルギーは 2.0

表 2 光ファイバのコア径による光ファイバの伝送可能エネルギー及び伝送効率の変化

コア径 [μm]	最大エネルギー [mJ/pulse] (ファイバ出力, 代表値)	伝送効率 @ 750nm [%] (ファイバ出力/ピンホール出力)
400	5.0	70.4
600	8.0	78.0
1000	12.0	90.6

mJとした。励起光は、コア径 400 μm の光ファイバにより導光した。このとき、光ファイバの出力端は超音波探触子に固定した。

超音波探触子として、中心周波数 10 MHz, 素子ピッチ 0.31 mm, 素子数 32 のアレイ型超音波探触子(10L32-A10, Olympus NDT)を用いた。チューブファントムの短軸断面を撮像するために、探触子のアレイ方向とチューブファントムの長さ方向とを直交させて配置した。探触子表面からチューブファントムまでの距離は 15 mm とした。超音響信号の取得シーケンスは、前述の通常信号取得法とした。

実験ファントムは、内径 0.5 mm, 外径 0.6 mm のシリコンチューブに ICG を注入して作成した。ICG を注入したシリコンチューブは脱気水中に、4 mm 間隔の深さに 2 本設置した。ICG の濃度は、12.9 μM に設定した。ICG は肝機能検査、循環器機能検査、乳がんのセンチネルリンパ節同定に認可されている蛍光色素である。生体に投与された ICG は急速に血漿タンパクと結合し、光化学的に安定化され、吸収波長が変化する。本条件に近づけるために、ICG を希釈する溶媒として、生理食塩水、FBS(牛胎児由来血清)、蒸留水を 1:1:1 の割合で混合した溶液を用いた。

また、超音響画像と重畳表示するための超音波画像は、超音響画像と同一のアレイ型探触子を用いて、同一の配置で取得した。同時送受信素子数は 8 素子とし、送信フォーカスは深さ 15 mm, 受信フォーカスは深さ 10 mm から 30 mm の範囲でダイナミックフォーカス法を適用した。

C. 研究結果

【C-1】ハードウェアに関する最適化の検証

(1) 励起系

(1-1) 光ファイバによる励起光の伝送効率

図 2 の導光系において、コリメータの入射端と、光ファイバの出力端とで励起光のパルスエネルギーをそれぞれ計測し、これらの計測値の比を基に伝送効率を算出した。

この結果、表 2 に示す伝送効率で光ファイバに入射可能で、光ファイバの径を太くすると伝送効率が上昇することを確認した。伝送効率が高いとファイバ端面での熱の発生が小さいため、光ファイバの径を太くすることにより伝送可能なパルスエネルギーの最大値が上昇している。光ファイバの径を大きくすると、曲がりにくくなるため、用途に応じて光ファイバを交換する必要があるが、図 2 の導光系では、光ファイバを SMA 端子でコリメータに接続できるため、高い再現性で容易に光ファイバを交換可能である。

(1-2) 光ファイバの伝送効率

図 17 に、励起光としてレーザーの出力波長を変えた条件で、コリメータの入射端におけるレーザー光の中心位置を計測した結果を示す。図 17 より、出力波長を長くすると、レーザー光の中心位置が +z 方向に変動することが確認できる。コリメータの開口径が 3.5 mm であるのに対し、レーザー光の中心位置の変動幅は ± 1 mm である。ピンホール通過前のレーザー光のビーム径は約 3 mm のため、

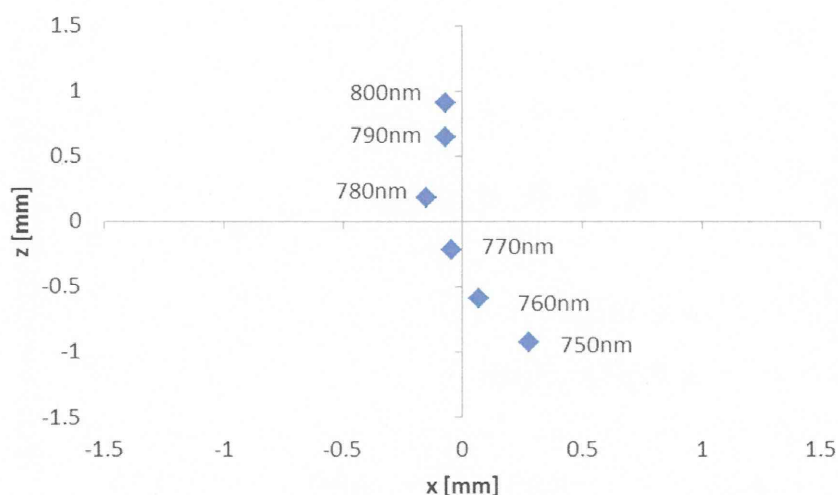


図 17 Ti:Sapphire レーザーにおいて、出力光の波長を変更した場合のレーザー中心位置の変動

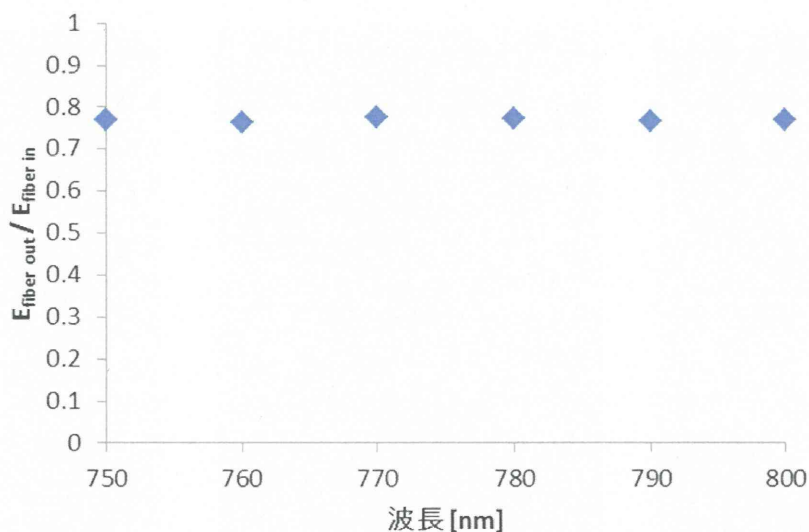


図 18 出力光の波長を変更した場合のファイバ入射前後のエネルギーの比率

ピンホールを使用しない場合、中心位置の変動によりコリメータに収まりきらない成分が生じ、伝送効率が変動する。これに対し、ピンホールでコリメータに収まりきらない成分を除去したのちに計測したコリメータ光への入射光のエネルギーと、ファイバ出射光のエネルギーとの比率から伝送効率を求めた結果を図 18 に示す。この結果より、レーザー光の中心位置が変動した場合もファイバ入射前後のエネルギーの比率は一定に保たれることが検証でき、レーザー光の出力エネルギーを正確にモニタ可能なことを確認した。

(1-3) OPO 光のビーム特性の解析

図 19 に、OPO 光の出力エネルギーとパルス幅の計測結果をそれぞれ示す。OPO では、400-700 nm の波長域の光をシグナル光として、720-2400 nm の波長域の光をアイドラ光としてそれぞれ出力可能である。図 19 にシグナル光を対象とした計測結果を示す。図 19 より、OPO では最大で 60 mJ/pulse の出力を得られることを確認した。長波長側にかけて出力は低下するものの、650 nm においても 20 mJ/pulse 以上の出力が得られる。また、