

(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  $\mu\text{m}$  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光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 4(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  $\times$  15  $\times$  25 mm の領域を 300  $\times$  300  $\times$  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(7)により光音響信号を算出した。

## C. 研究結果

【C-1】CWT を用いた光音響信号解析の基礎実験  
(1)ファントム上層の等価散乱係数が 0  $\text{cm}^{-1}$  の場合  
等価散乱係数 0.0  $\text{cm}^{-1}$  の寒天層の下に配置された、光吸収係数 2.82, 20.6, 80.0  $\text{cm}^{-1}$  の光吸収層が発生する光音響信号を図 5 にそれぞれ示す。光音響信号の強度でなく波形を比較するために、これ

らの信号波形の強度は最大値が 1 になるように正規化した。図 6 に、光吸収係数 2.82, 80.0  $\text{cm}^{-1}$  の光吸収層が発生した光音響信号の CWT を示す。図 6 は CWT 結果を示すスカログラムと呼ばれる図であり、縦軸が周波数の逆数に相当するパラメータであるスケール、横軸は時間に相当するパラメータであるシフトである。図 6 のスカログラムを比較した結果、光吸収係数 80.0  $\text{cm}^{-1}$  のファントムが発生する光音響信号は、スケールが小さい(周波数が高い)領域に強いピークを有することを確認した。そこで本研究では、CWT の値が最大となるスケールに対応する支配周波数を、光吸収係数を推定するためのパラメータとして設定した。

図 7 に光吸収係数と支配周波数との関係を示す。図 7 には比較のために、光音響信号の強度と光吸収係数との関係も併せてプロットした。この結果、光音響信号の強度は光吸収係数が大きい条件では増加が鈍るのに対し、光音響信号の支配周波数は吸収係数レンジにおいて線形性を維持することが確認された。この結果より、CWT で得られる支配周波数が、光吸収係数を同定するためのパラメータとして使用できる可能性が示唆された。

### (2)ファントム上層を散乱体とした場合

光減衰の影響について検討するために、上層を散乱体層として光音響信号を計測した。(1)の実験と同様に、光吸収係数が異なるサンプルを対象に光音響信号を計測し、これらの光音響信号についてウェーブレット変換を施し、支配周波数を算出した。図 8 に光吸収係数と支配周波数との関係を示す。

図 8 より、上層を散乱体層にすることにより、光音響信号の支配周波数が減少することが確認された。例えば、光吸収係数が 80.0  $\text{cm}^{-1}$  の条件においては、支配周波数が 3.86 MHz から 1.79 MHz まで減少することが確認された。

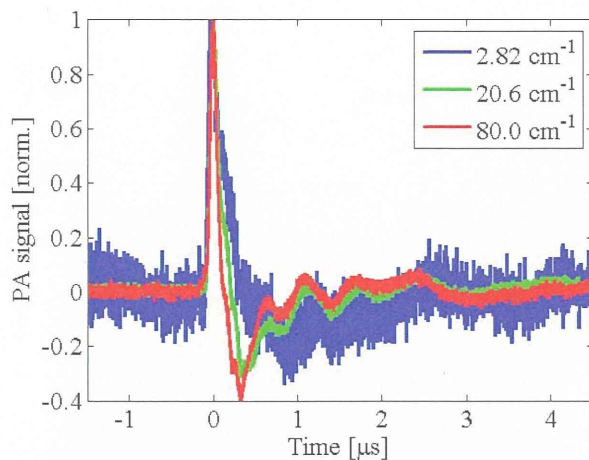
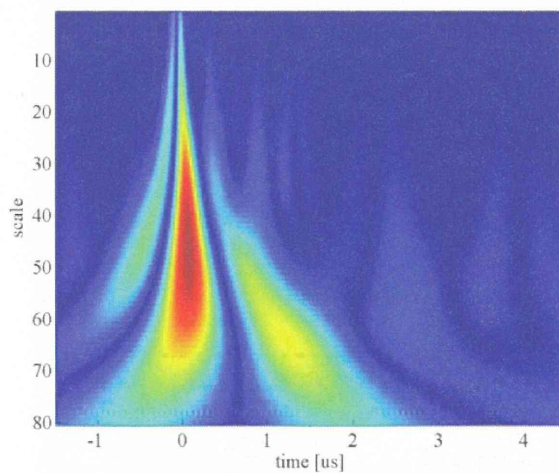
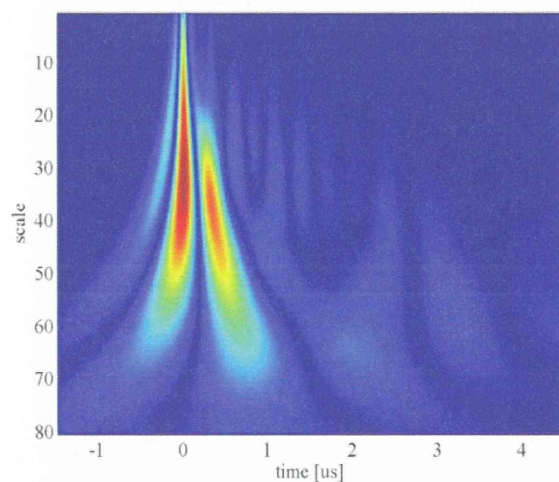


図5 P(VDF-TrFE)製超音波探触子で計測した、光吸収係数が異なるファントムが発生する光音響信号の時間波形。信号波形について比較するために、信号強度は最大値が1となるように正規化している。(文献[11]より引用)



(a)



(b)

図6  $\mu_a = 2.82 \text{ cm}^{-1}$  (a)ならびに  $\mu_a = 80.0 \text{ cm}^{-1}$  (b)のファントムが発生する光音響信号のウェーブレット変換。縦軸は周波数に反比例するパラメータであるスケール、横軸が時間に対応する。(文献[11]より引用)

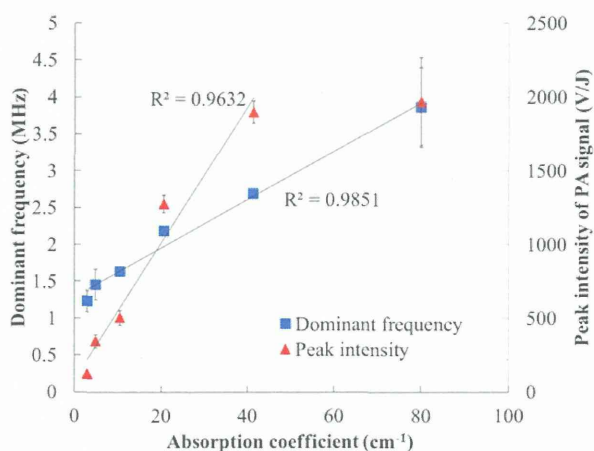


図7 吸収層の上に等価散乱係数  $0.0 \text{ cm}^{-1}$  の寒天層を配置した場合の、吸収層の光吸収係数と、ウェーブレット変換の値がピークになる周波数(支配周波数)及び光音響信号の強度との関係。(文献[11]から改変して引用)

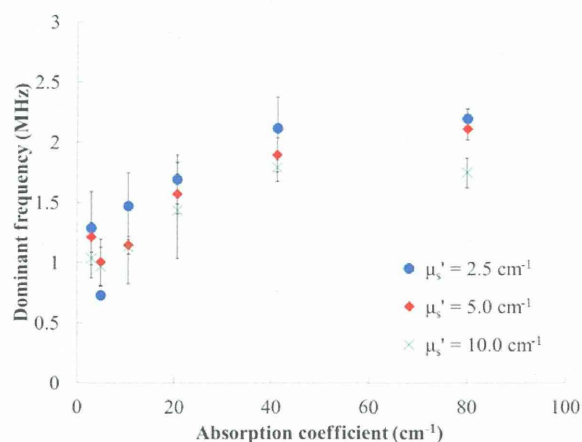


図8 吸収層の上に光散乱層を配置した場合の、吸収層の光吸収係数と、ウェーブレット変換の値がピークになる周波数(支配周波数)との関係。(文献[11]から改変して引用)

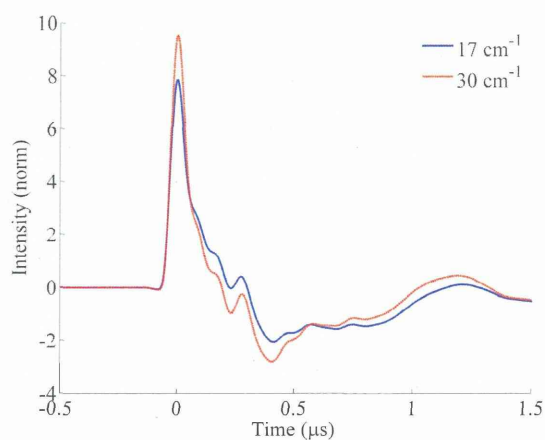


図9 平面型ファントムが発生する光音響信号の時間波形のシミュレーション結果(文献[10]から引用)

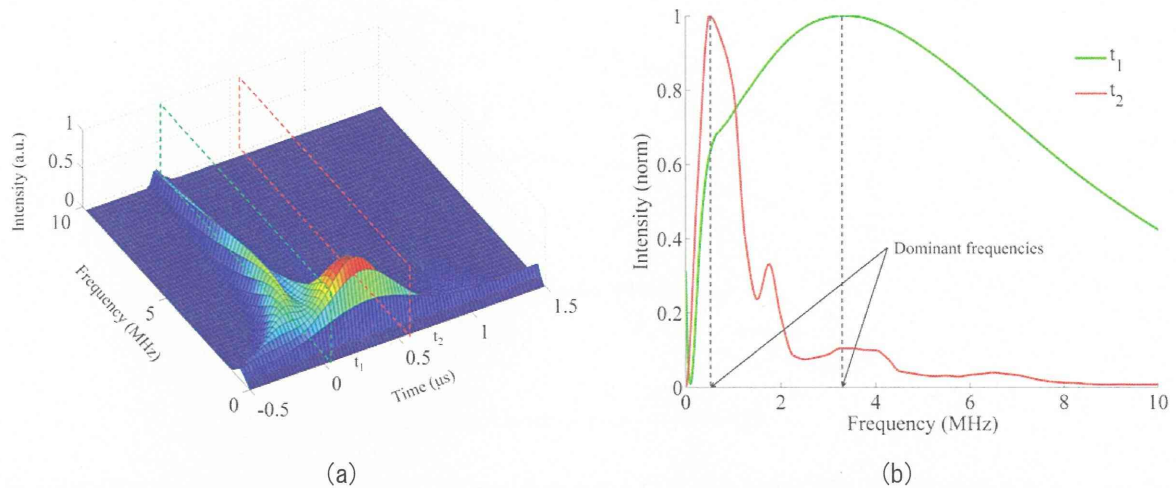


図 10 (a) 光減衰係数が  $17 \text{ cm}^{-1}$  の平面型ファントムが発生する光音響信号の時分解周波数スペクトル。  
 (b) 時分解周波数スペクトルの  $t_1$ ,  $t_2$  における断面として取得した周波数スペクトル (文献[10]から引用)

【C-2】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  $10 \sim 40 \text{ cm}^{-1}$  の平面型ファントムが発生する光音響信号を計算した。図 9 に光減衰係数が  $17, 30 \text{ cm}^{-1}$  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 10(a) に光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 9 及び図 10 は、 $t = 0$  において信号のピークを有している。図 10(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 10(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 11 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光音響信号の支配周波数の時間的変化を示す。図 11 より、支配周波数は光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

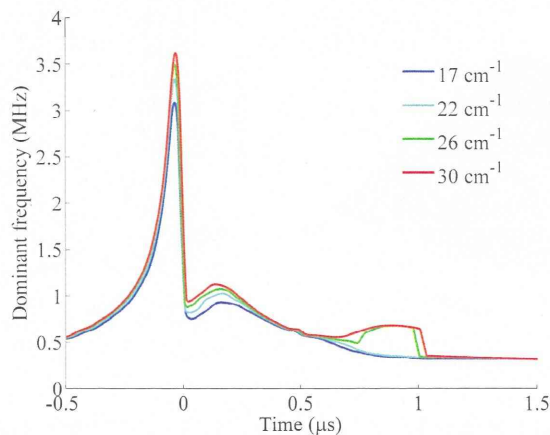


図 11 様々な光減衰係数を有するファントムが発生する光音響信号の支配周波数の時間的変化 (文献[10]から引用)

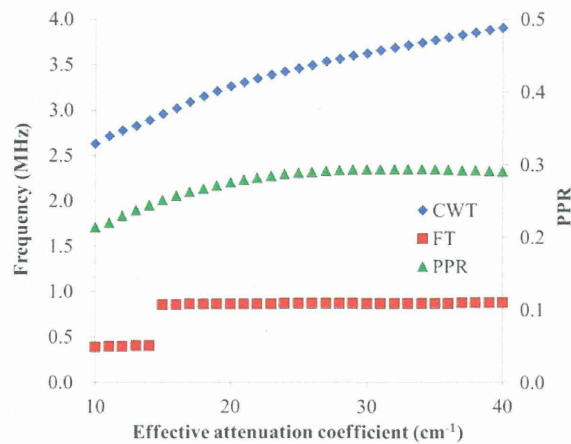


図 12 ファントムの光減衰係数と、CWT で得られる支配周波数の最大値、FT で得られる周波数スペクトルのピーク周波数、及び時間波形から得られる PPR との関係 (文献[10]から引用)

を反映すると考えられる。図 12 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、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  $\text{cm}^{-1}$  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 13(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 13(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 13(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

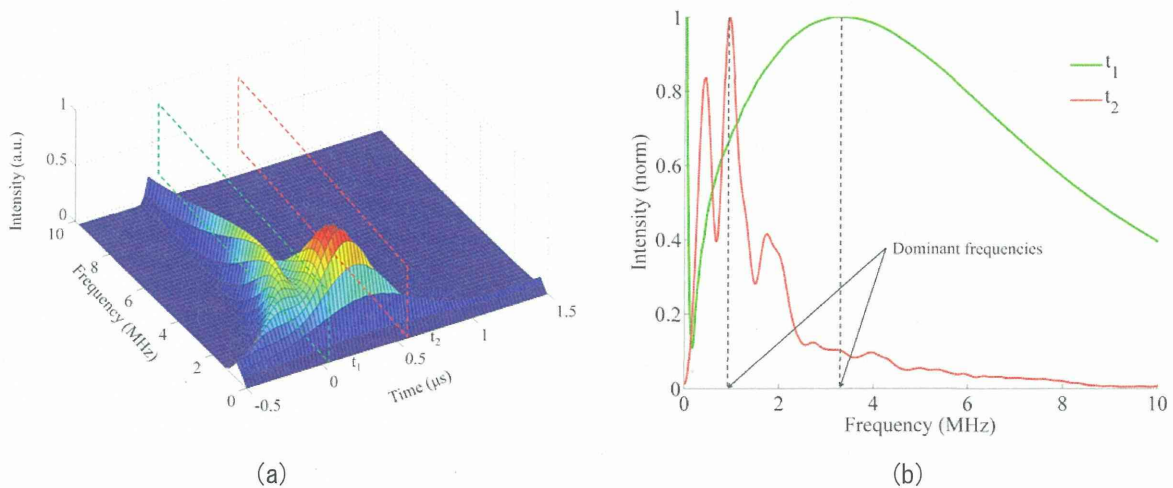


図 13 (a) 実験的に計測した、光減衰係数が  $17 \text{ cm}^{-1}$  の平面型ファントムが発生する光音響信号の時分解周波数スペクトル。(b) 時分解周波数スペクトルの  $t_1, t_2$  における断面として取得した周波数スペクトル (文献[10]から引用)

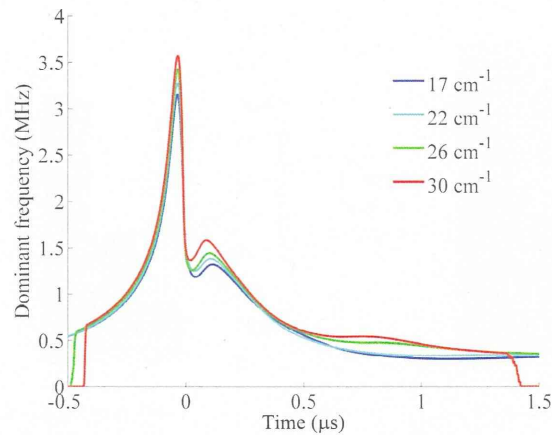


図 14 様々な光減衰係数を有するファントムが発生する光音響信号の実験結果における、支配周波数の時間的变化(文献[10]から引用)

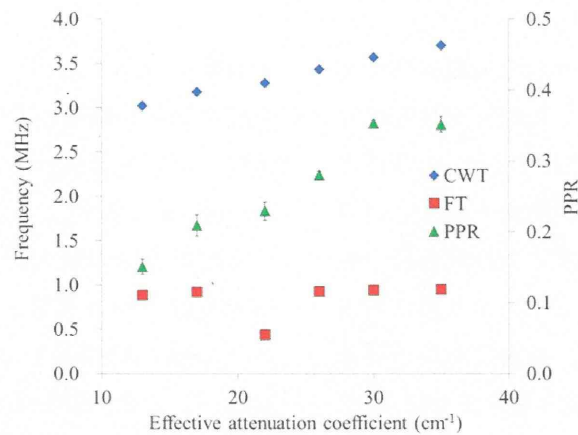


図 15 ファントムの光減衰係数と、CWT で得られる支配周波数の最大値、FT で得られる周波数スペクトルのピーク周波数、及び時間波形から得られる PPR との関係の実験結果(文献[10]から引用)

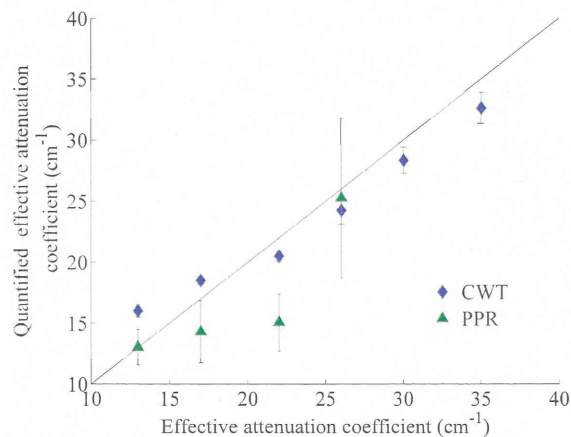


図 16 光音響信号に対して CWT を施すことにより得られる支配周波数の最大値、及び時間波形から得られる PPR から定量した光減衰係数と、分光光度計で計測した光減衰係数との比較(文献[10]から引用)

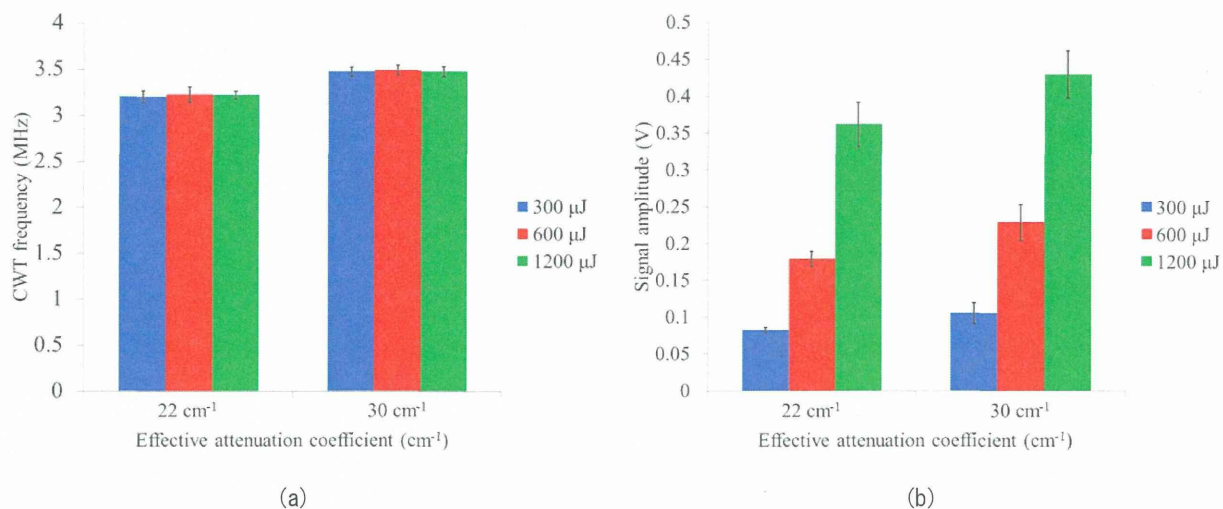


図17 ファントムに照射する光のフルエンスと、光音響信号に対してCWTを施すことにより得られる支配周波数の最大値(a)及び光音響信号の振幅との関係(文献[10]から引用)

成分が含まれる。図14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変化を示す。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15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は図12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15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16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  $2.0 \text{ cm}^{-1}$ 、標準偏差は  $1.3 \text{ cm}^{-1}$  と非常によく一致した。ここで、RMSEは次式により計算した。

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (PA\mu_a - \text{spectrophotometer } \mu_a)^2} \quad (14)$$

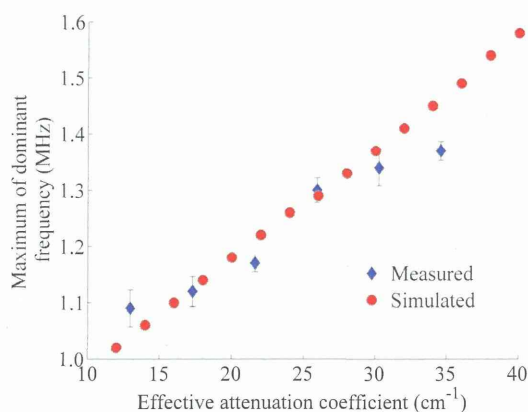


図18 シミュレーション及び実験のにより得た血管模擬ファントムが発生する光音響信号にCWTを施して得られる支配周波数の最大値とファントムの光減衰係数との関係(文献[9]から改変して引用)

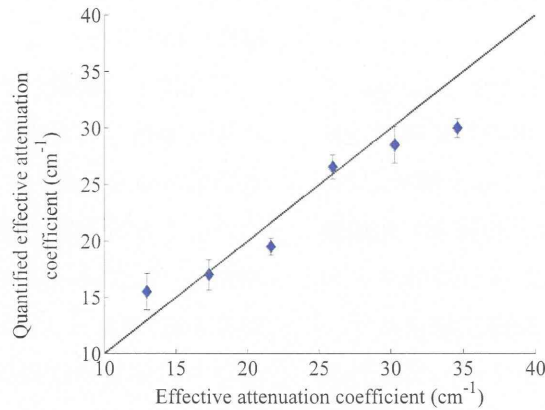


図 19 超音響信号に対して CWT を施すことにより得られる支配周波数の最大値から定量した光減衰係数と、分光光度計で計測した光減衰係数との比較 (文献[9]から改変して引用)

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  $3.7 \text{ cm}^{-1}$  と大きかった。なお、図 7 において PPR は光減衰係数が  $30 \text{ cm}^{-1}$  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  $30 \text{ cm}^{-1}$  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 17(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 17(b)に超音響信号の強度と、ファントムに照射する光のフルエンスとの関係を示す。図 17(a), (b)より、超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超音響信号の強度に依存しないことを確認した。

#### 【C-3】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超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 18 に示す。図 18 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

19 に示す。図 19 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  $2.42 \text{ cm}^{-1}$  であった。

#### 【C-4】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の、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  $6 \text{ mm}$  のチューブの中に光減衰係数  $29.1 \text{ cm}^{-1}$  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超音響波を、 $z = 0 \text{ mm}$  に配置した焦点型超音波センサで受信した超音響信号の時間軸波形を図 20 (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

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 21 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 22 に示す。図 22 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  $0.135 \text{ MHz}$  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。

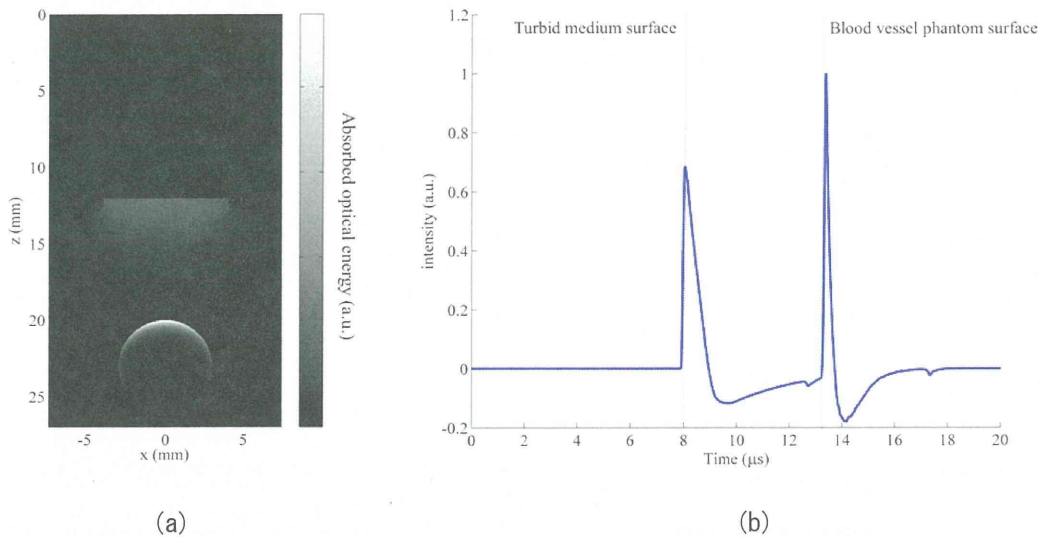


図 20 (a) 散乱体中に配置した血管模擬ファントムに対して散乱体表面から光を照射した場合に、光吸収により生じる熱エネルギーの空間分布のシミュレーション結果の  $x-z$  断面 (b) 光音響信号のシミュレーション結果の一例 (文献[12]から引用)

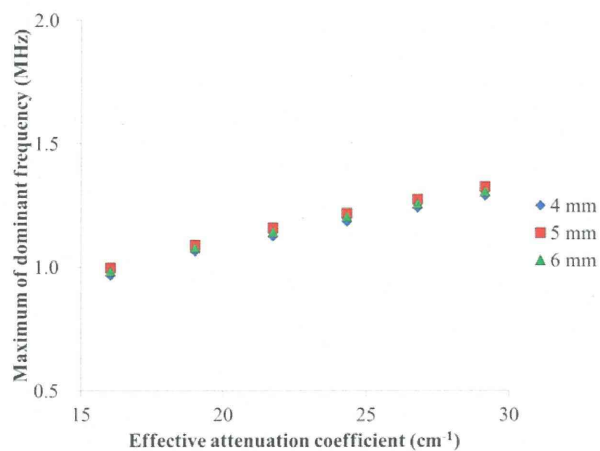


図 21 シミュレーションした光音響信号の支配周波数の最大値と光減衰係数との関係 (文献[12]から改変して引用)

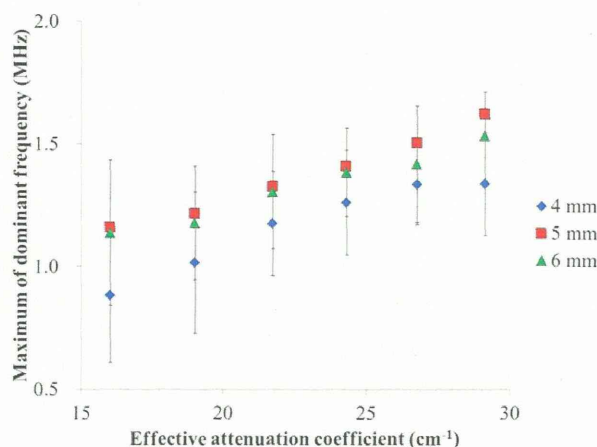


図 22 実験で計測した光音響信号の支配周波数の最大値と光減衰係数との関係 (文献[12]から改変して引用)

## 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】では、光音響信号の時間波形から光吸収体の光吸収係数を算出する解析手法として、CWT を導入して原理検証を行った。図 7 に示すグラフより、CWT で得られる光音響信号の疑似周波数と、撮像対象である光吸収体の光吸収係数との間に線形な相関があることが確認された。図 7 に併せてプロットした信号の振幅にも光吸収係数との線形な相関が見受けられるが、光吸収係数が大きい条件では線形性が悪化する。このため、本法は従来法である光音響信号の振幅を利用する方法と比較して広いレンジの光吸収係数を有する対象に適用可能と考えられる。

一方で、生体内での光散乱を模擬するために、光吸収体の上層に光散乱体を配置した場合、配置した光散乱体の等価散乱係数に応じて疑似周波数が減少することを確認した。この原因として、光散乱により励起光の分布が空間的に拡大され、これに伴い、光吸収分布が拡大したことが考えられる。本実験に用いた超音波探触子は、感度領域が焦点化されていないため、広い領域で発生した超音波を検出する。この要因による光音響信号の時

間的広がり、超音波探触子の感度領域と、超音波探触子から光吸収体までの距離とで計算可能であり、本実験条件では 308 ns である。この時間的広がり、光吸収係数が 80.0 cm<sup>-1</sup> の条件における、3.86 MHz から 1.79 MHz への疑似周波数の変化にほぼ一致する。この要因に関しては、焦点化型探触子を用いることにより抑制可能と考えられる。

この他の原因として、光散乱による光侵達長の変化が考えられる。この影響に関して検証するためには、モンテカルロ法を用いた光伝播シミュレーションが必要と考えられる。

【C-2】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 15 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<sup>-1</sup>、17 cm<sup>-1</sup> 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、超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  $2.0 \text{ cm}^{-1}$  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  $27.5 \text{ cm}^{-1}$  と  $20.0 \text{ cm}^{-1}$  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、 $2.0 \text{ cm}^{-1}$  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-3】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、光減衰係数の同定精度は  $2.42 \text{ cm}^{-1}$  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-4】では、【C-3】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22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超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、超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、超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、超音響信号の強度ではなく超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

- 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, 2012, 8223, p.822333-1-822333-7.
  - 2) [Hirasawa T](#), [Fujita M](#), [Okawa S](#), [Kushibiki T](#), [Ishihara M](#). “Improvement in quantifying optical absorption coefficients based on continuous wavelet-transform by correcting distortions in temporal photoacoustic waveforms”, Proceedings of SPIE, 2013, 8581, p.85814J-1-85814J-7.
  - 3) [Hirasawa T](#), [Fujita M](#), [Okawa S](#), [Kushibiki T](#), [Ishihara M](#). “Quantification of effective attenuation coefficients using continuous wavelet transform of photoacoustic signals”, Applied Optics, 2013, 52(35), p.8562-8571.
  - 4) [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, 2013, 8943, p.89435Z-1-89435Z-8.
- 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 BiOS 2012 Technical Summaries, 2012, p.268-268.
  - 6) [平沢壮](#), [櫛引俊宏](#), [藤田真敬](#), [石原美弥](#). “連続ウェーブレット変換を用いた光音響信号解析

による光吸収係数同定法の開発”, 生体医工学, 2012, 50(特別), p.212-212.

- 7) Hirasawa T, Fujita M, Okawa S, Kushibiki T, Ishihara M. “Improvement in quantifying optical absorption coefficients based on continuous wavelet-transform by correcting distortions in temporal photoacoustic waveforms”, SPIE Photonics West BiOS 2013 Technical Summaries, 2013, p.289-289.
- 8) 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 BiOS 2014 Technical Summaries, 2014, p.326-327.

#### 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-Uribe, 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).

## 薬事戦略相談実施

研究代表者 石原 美弥 防衛医科大学校 医用工学講座 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 主任研究員  
メディカルシステム開発センター

### 要旨

H23年7月に開始された厚労省の新規施策に薬事戦略相談事業がある。日本発の新たな医薬品・医療機器の登場を後押しする制度であるので、相談対象を細胞・組織加工製品以外の医療機器として、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構にて、事前面談を2回行った後、対面助言を実施した。本研究事業遂行の結果、医療機器として速やかに確立するためには、有効性と安全性の確保が重要であることが確認された。

### A. 研究目的

有望性の高いシーズの実用化に向けて、シーズ発見後の大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象とし、医薬品・医療機器候補選定の最終段階から臨床開発初期(POC(Proof of Concept)試験(前期第Ⅱ相試験程度)まで)に至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する相談への指導・助言するという薬事戦略相談事業が創設・開始された。本研究事業で求められている成果の1つに、研究終了時には臨床研究を開始することが挙げられている。そこで、非臨床で確認しておくべき事項や、既存の診断装置(技術)との位置づけなどの開発の大まかな方向性を示す助言を得る事を目的として、実施した。

### B. 研究方法

平成23年8月29日に大阪会場で実施された医薬基盤研究所セミナー「薬事戦略相談事業」及び、その日の午後の相談会に申し込み、参加した。その後、薬事戦略相談事前面談質問申込書を担当分野第8分野(主として多科に関わる医療機器、高度医用電子機器及び他分野に属さない医療機器)として提出し、2回(平成23年11月9日と平成23年12月14日)の事前面談を実施した。薬事戦略相談に係る相談手数料低額要件適用申請を経て、

平成24年3月22日に対面助言実施の調整ができた。

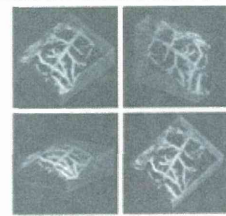
### C. 研究結果

医薬基盤研究所セミナー「薬事戦略相談事業」の後の相談会では、相談対象の開発項目(技術)が、本研究事業(厚生労働省研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)(H23-医療機器-一般 005))により有用性が検証される技術である旨を提示した(図1)。

事前面談の第1回目(平成23年11月9日)では、薬事申請を想定した場合に、開発技術の有効性及び安全性を評価する際に必要となる要求事項や臨床試験に至前に非臨床で確認しておくべく事項や、超音響画像化技術の位置づけについて、助言を求めた。引き続いて、第2回目の事前面談(平成23年12月14日)では、対面助言の事前面談として実施するために下記を提示した。

1. 品目の概要：
2. 仕様及び安全試験項目、性能試験項目
3. 今後行おうとしている試験内容
4. 医療ニーズに関連する資料
5. 承認申請までのロードマップ
6. 今までに行った実験データ

平成23年度 厚生労働科学研究費補助金  
 医療機器開発推進研究事業  
 医療機器開発(ナノテクノロジー等)総合推進研究



## 深部機能画像診断のための 光音響画像化技術の有用性検証

研究代表者	防衛医科大学校	医用工学講座	石原美弥
研究分担者	防衛医科大学校	泌尿器科学講座	堀口明男
		脳神経外科学講座	大谷直樹
		内科学講座	池脇克則
		防衛医学研究センター	藤田真敬
		医用工学講座	平沢 壮
	国立がん研究センター中央病院病理科		津田 均
	富士フイルム(株) R&D統括本部		辻田和宏

図1 提示資料の一部

## 薬事戦略相談の流れの詳細

(従来の確認申請相当分の薬事戦略相談の場合)

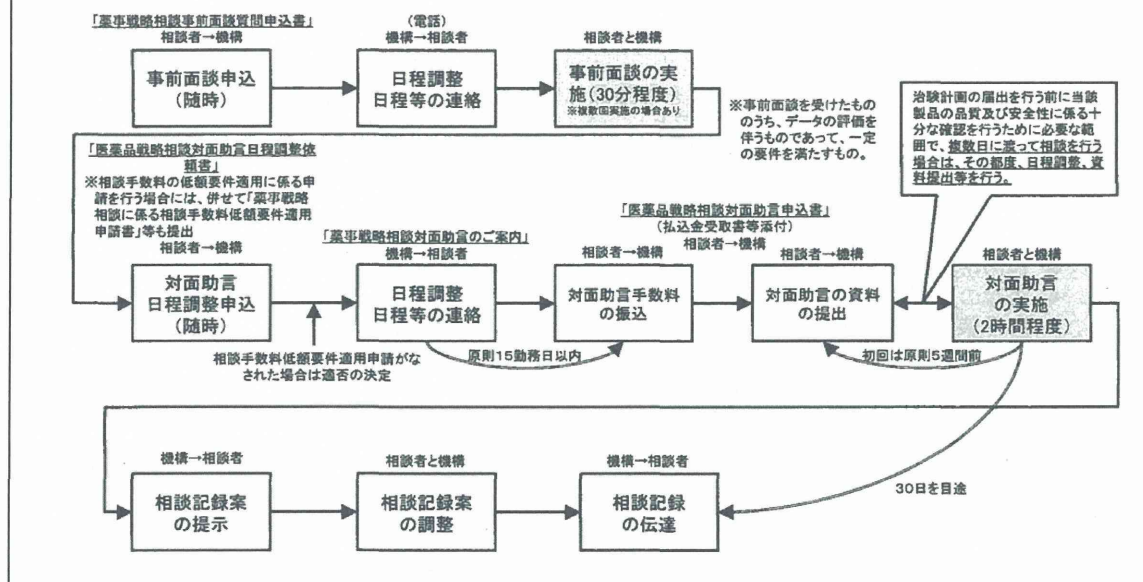


図2 薬事戦略相談の流れ



## 目次

<b>I. 品目概要</b>	.....1
<b>II. 使用目的、効能または効果</b>	.....2
	(添付資料 1 参照)
<b>III. 形状、構造及び原理</b>	
1. 基本構成	.....3
2. 動作原理及び各ユニットの機能	.....5
2.1 基本的な動作原理	(添付資料 2 参照)
2.2 各ユニットの主な機能	
2.3 付帯機能	
3. ブロック図	.....10
3.1 システム構成	
3.2 電源構成	
3.3 プロープ接続部	
4. 電気的定格及び分類	.....13
5. 外観図	.....14
5.1 超音波画像診断装置(超音響画像)	
5.2 超音響プローブ	
<b>IV. 原材料または構成部品</b>	.....17
<b>V. 品目仕様</b>	
1. 特性・性能または機能	.....18
2. 安全性に関する項目または規格	.....19
3. 重要ハザード抜粋	.....20
4. 試験項目	.....22
	(添付資料 3～6 参照)
<b>VI. 操作方法または使用方法</b>	.....23
<b>添付資料</b>	
1. 医療ニーズに関連する資料(12月14資料3)	
2. 原理説明補足文献	
3. レーザ安全基準(12月14資料2)	
4. エネルギー密度測定方法と結果	
5. 画像評価ファントム画像	
6. 画像取得シーケンス	
7. 承認申請までのロードマップ(12月14資料4改)	

図3 提出資料の目次

今回相談する超音響画像化技術は、皮下の血管診断を可能にする画像化技術ということで、医療ニーズに関連する書類を研究分担者から提示された論文や書籍、資料を提出した。医療機器の有効性を示すためには、医療現場のニーズを明らか

にし、それに対して開発技術が解決できることを科学的に立証する必要がある。

その後、薬事戦略相談に係る相談手数料低額要件適用申請をし、平成23年3月22日に対面助言を実施することが決定した。

表1 レーザー照射に対する皮膚のMPE

露光時間t (s)	< 10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-7</sup> ~10	10~10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup> ~3×10 <sup>4</sup>
波長λ (nm)					
180~302.5		30J・m <sup>-2</sup>			
302.5~315	3×10 <sup>10</sup> W・m <sup>-2</sup>	C <sub>1</sub> J・m <sup>-2</sup> (t < T <sub>1</sub> )		C <sub>2</sub> J・m <sup>-2</sup>	
315~400		C <sub>1</sub> J・m <sup>-2</sup>		10 <sup>4</sup> J・m <sup>-2</sup>	10W・m <sup>-2</sup>
400~700	2×10 <sup>11</sup> W・m <sup>-2</sup>	200J・m <sup>-2</sup>	1.1×10 <sup>4</sup> t <sup>0.25</sup> J・m <sup>-2</sup>	2000W・m <sup>-2</sup>	
700~1400	2×10 <sup>11</sup> C <sub>2</sub> W・m <sup>-2</sup>	200C <sub>2</sub> J・m <sup>-2</sup>	1.1×10 <sup>4</sup> C <sub>2</sub> t <sup>0.25</sup> J・m <sup>-2</sup>	2000C <sub>2</sub> W・m <sup>-2</sup>	
1400~10 <sup>6</sup>	10 <sup>11</sup> W・m <sup>-2</sup>	100J・m <sup>-2</sup>	5600 <sup>4</sup> t <sup>0.25</sup> J・m <sup>-2</sup>	1000W・m <sup>-2</sup> 3)	

1) 補正係数については、表1および表4に対する備考を参照。  
 2) 10<sup>-9</sup>秒以下の露光に関する影響については、限られた証拠しかない。これらの露光時間に対するMPEは、放射照度を10<sup>-9</sup>秒間維持して得られたものである。  
 3) 0.1m<sup>2</sup>よりも大きく露光された皮膚の領域に対して、MPEは100W・m<sup>-2</sup>に軽減される。0.01m<sup>2</sup>~0.1m<sup>2</sup>の間で、MPEは照射された皮膚領域に反比例して変化する。

図2に示されている流れの通り、対面助言を実施する5週間前までの平成24年2月13日に必要書類を提出した。その目次を図3に示す。

本技術の安全性における、特にレーザー使用に対する安全性の確保については、JIS C6802に規定されているレーザー照射に対する皮膚のMPE (Maximum Permissible Exposure: 最大許容露光量)の遵守ということで回答した(表1)。具体的には、20 mJ/cm<sup>2</sup>以下を照射条件とすることとした。

提出した資料に対する事前照会が2回あり、提出資料の加筆・修正、及び、添付資料を追加した。照会事項の1例として、現在までに取得したデータであるファントム実験に対してファントムの設定根拠や、光音響画像を撮像するために照射したレーザーの波長の設定根拠、及び、臨床現場のどのようなニーズに基づいて開発された(又は用途を定めた)ものなのかの追加説明が要求された。

平成24年3月22日の対面助言は、医療機器審査第一部の司会のもと実施された。最初に、相談事項に関する簡単なプレゼンテーションを実施し、その後助言という進行であった。

## D. 考察

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の承認審査に関する知見や観点が現時点で得られたことは、今後の開発過程において必要な試験・治験計画策定に有用であった。また、有用な独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の助言や相談記録を得る為に、必要事項や書類が明らかになった。逆に、当初から計画している本研究事業を円滑に推進できれば、今回の薬事戦略相談の実施により抽出できた課題が解決できることが判明したので、開発の大まかな方向性の修正は不要である。

## E. 結論

本研究事業遂行の結果、光音響画像診断装置が日本発の医療機器として速やかに確立するためには、有効性と安全性の確保が重要であることが確認された。

## 光超音波画像研究会の立ち上げと活動概要

研究代表者 石原 美弥 防衛医科大学校 医用工学講座教授

### 要旨

光超音波(光音響)画像がようやく日本でも認知され始めた。一方で、その研究人口は欧米に比べて非常に少ない。そこで、この研究分野の日本での発展、及び、研究交流の活発化を意図して、京都大学の椎名毅先生と研究代表者である石原が発起人となり、今回研究会を立ち上げることとし、2012年11月26日(月)に京都大学 杉浦地域医療研究センターで開催した。

2013年度から(社)日本超音波医学会の研究会として「光超音波画像研究会」を設定申請し、認められた。代表者は京都大学の椎名毅先生、幹事は、東北大学の西條芳文先生、産業技術総合研究所の新田尚隆先生、京都大学の山川誠先生、北海道大学の工藤信樹先生、富士フィルムの唐澤弘行様、キャノンの浅尾恭史様、石原から構成されている。

その目的は次の通りである。超音波技術は医療の場で幅広く用いられているが、近年では超音波単独での利用からCT、MRIなどの他のモダリティとの融合技術にも発展の方向を広げつつある。その中で、光超音波画像技術は、ともに非侵襲性、実時間性、簡便性に優れる超音波と光による生体計測を融合することで、光の持つ酸素飽和度などの機能情報と、超音波による空間選択性を兼ね備えた、新しい医用画像モダリティとして期待されている。一方で、欧米での研究熱の高まりに比較し、我が国では、まだ光超音波画像に関する研究人口も少ないことから、その研究を促進するための組織づくりが急務と考えた。光超音波画像関係の基礎技術である、組織の光音響特性と安全基準、光照射法と超音波受信のため基礎技術とデバイス、光超音波信号からの画像再構成、さらに臨床用装置の開発に至るまで、幅広いテーマについて、学術的観点から、課題の提示、研究成果の発表による情報交換を通じて、新たな知見や、問題解決の指針を得ることで、光超音波画像技術の進歩と、それによる超音波医学の発展に貢献する。

第2回以降は共催を積極的に働きかけ、第2回は超音波エレクトロニクス研究会、第3回は日本超音波医学会基礎技術研究会、日本生体医工学会専門別研究会、日本音響学会アコースティックイメージング研究会、第4回は電気学会 医用・生体工学研究会と共催した。

以下、プログラムなどを紹介する。

## 光超音波(光音響)画像研究会 第1回集会

開催日： 2012年11月26日

場 所： 京都大学 杉浦地域医療研究センター

教育講演(13時10分～14時20分)

1) 椎名 毅 (京都大学)

光・超音波の融合による医用イメージング技術

2) 石原 美弥 (防衛医科大学校)

光音響画像の特徴：光を専門にする研究者の視点から

一般講演(光超音波(光音響)画像化技術)(14時30分～15時30分)

3) 山賀 郁 (京都大学)

光超音波マンモグラフィを用いた乳癌診断法の開発

4) 大川 晋平 (防衛医科大学校)

光音響信号からの光吸収係数分布画像再構成

5) 張 海崇 (京都大学)

光超音波イメージングにおけるM系列関連符号を用いた符号化多波長同時励起法

一般講演(新技術)(15時40分～16時40分)

6) 山岡 禎久 (京都府立医科大学)

2光子励起による光音響顕微鏡の高空間分解能化

7) 松浦 祐司 (東北大学)

光ファイバプローブを用いた全光学式光音響イメージング

8) 木村 亮介 (大阪府立大学)

超音波速度変化イメージングの血管プラーク診断への応用



出席者：52名(内訳：アカデミック28名，企業24名)