

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K12139

研究課題名(和文) 生体のやわらかさを模擬したNIRS装置用ファントムの開発

研究課題名(英文) Manufacturing of solid soft phantoms simulating human tissue for the NIRS systems

研究代表者

谷川 ゆかり (Tanikawa, Yukari)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究部門付

研究者番号：20344202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：NIRS装置は心理・教育分野から臨床診断まで広い分野に広がり、医療機器として日本発の国際規格が策定されるなど、装置の性能担保の需要が高まっている。この性能担保において、生体組織では再現性や均質性に欠けるため、生体模擬試料(ファントム)が用いられている。このファントムには、従来、ポリアセタールなど硬い樹脂が用いられてきたが、樹脂同士あるいは光プローブとの接点に空隙が生じてアーティファクトを生じる等の問題点がある。そこで本研究では、この空隙の影響を軽減できる柔らかい素材を用いたファントムの作製法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NIRS装置は、麻酔科や脳外科での臨床応用のみならず、心理・教育など広範囲で応用されている、生体の酸素飽和度変化を簡便に計測できる機器である。機器の性能試験や解析プログラム検証において、生体は再現性が低く、安定性が低いため、光学的生体模擬試料(ファントム)が用いられている。従来用いられてるファントムは、ポリアセタールなどの比較的硬い樹脂が用いられているが、光プローブの設置の際に空隙が生じ、アーティファクトが生じる等の問題があった。

研究成果の概要(英文)：NIRS devices have spread to a wide range of fields, as psychology, education and clinical diagnosis. There is an increasing demand for equipment performance assurance, such as the establishment of international standards originating in Japan as medical devices. In this performance assurance, a biological simulation sample (phantom) is used because the biological tissue lacks reproducibility and homogeneity. Conventionally, a hard resin such as polyacetal has been used for this phantom, but there is a problem that voids are generated at the contact points between the resins or the optical probe to generate artifacts. In this study, we have developed a method for producing phantoms using a soft material that can reduce the effects of these voids.

研究分野：医用生体ひかり学

キーワード：NIRS装置 ファントム 光学特性値

1. 研究開始当初の背景

近赤外光を用いた生体計測装置 (NIRS 装置) は、安全性が高く、簡便に生体組織の生理情報を得られるため、日本が世界に誇る高い光学計測技術を背景に世界に先駆けて製品化された。まず初めに製品化されたのが、cerebral tissue oximeter (近赤外酸素モニタ) 装置で、麻酔下の患者の術中モニタリングなどに応用されている。それに次いでマルチチャンネルでリアルタイムに酸素飽和度変化の画像再構成を可能とした光トポグラフィをはじめとした functional NIRS (fNIRS) 装置が製品化され、現在ではウェアラブル化も進むなど、大きな発展を遂げている。これらの装置は、通常のレーザや LED 光源と光検出器からなる連続光源と光検出器で構成される。fNIRS 装置は医療機器として日本初の日本提案による国際標準化が行われ、IEC/ISO 80601-2-71:2015 として策定されるなど、日本優位での開発が進められている。cerebral tissue oximeter については、2021 年 3 月に米国主導ではあるが、日本製品にも適合する、ISO/IEC 80601-2-85 が策定された。さらに、フェムト秒やピコ秒などの極短パルス光源と高速光検出器を用いた時間領域拡散光トモグラフィ (TD-DOT) 装置などへの応用も進められている。

これらの装置は生体内のヘモグロビンスペクトルがその酸素化状態に対応して近赤外域においてそのスペクトル変化を起こすことを利用し、簡便に生体組織の生理情報を酸素化度として得ることができる。しかし、生体組織は均質な部位が小さく、個体差があるなどの特性を持っており、装置較正に必要とされる、再現性の高い、安定した計測結果を得るのは困難である。そこで、光学的生体模擬試料 (ファントム) がこれらの装置の性能評価や画像再構成の精度評価などに用いられてきた。ファントムは主に研究用途で用いられている液体ファントム、出荷前検査や装置の調整、画像再構成の検証などに用いられる固体ファントムがある。特に固体ファントムは工業的に使いやすいところから、国際標準での装置較正法にも用いられるなど、その重要性が向上しつつある。

fNIRS 装置はてんかんの焦点計測での保険適用に加え、精神疾患鑑別診断補助でも保険適用となり、臨床現場での需要が増えつつある。さらに近年では、ウェアラブル化も進められ、臨床現場のみならず、教育・心理学・脳科学など広い分野への応用も進展してきている。これらの計測において、計測結果から再構成された画像を用いた診断も広く用いられるようになり、計測精度の検討も必要となった。

2. 研究の目的

従来、装置較正や再構成画像の精度検証に用いられてきたファントムは、エンジニアリング・プラスチックとして加工が容易で工業的に使いやすいとされるポリアセタール樹脂 (POM) や、透明な未重合の液状エポキシ樹脂の主剤・硬化剤に散乱体となる粒子や吸収体となるインクを混入させ、重合・硬化したものなどが用いられてきた。これらの樹脂を用いたファントムは、比較的硬度が高く、加工がしやすいため、特に製品化された fNIRS 装置の出荷検査や装置調整などに用いられてきた。しかし、これらのファントムは、光ファイバを設置しても、硬度が高いため、光ファイバの設置個所で空隙が生じると、その空隙によってアーティファクトが発生した。また、画像診断の精度検証のためのファントムでは、光学特性の異なる部品を重ねるなど組み合わせるため、部品間にも空隙が生じ、そこでアーティファクトが発生した。

そこで、本研究では、NIRS 装置の画像再構成や性能試験の際に、従来法で作製したファントムで生じたアーティファクトや表面形状など各種の問題を低減させるための「やわらかい」ファントム開発を行う。このファントムを用いることで、再構成画像の精度検証や、信号処理の際の不連続などの問題を軽減でき、得られた結果における誤差やアーティファクトの軽減などに寄与できる。

3. 研究の方法

やわらかい樹脂を用いたファントムは、生体の光学特性を模擬した POM、エポキシ樹脂などの表面を市販のシリコン樹脂で覆ったファントムを開発された例はあるが、光学特性値は生体のものと異なっている。しかし、NIRS 装置の画像再構成の検証や性能試験には、生体組織と類似した光学特性が必要である。そこで、従来の「硬い」樹脂を用いた手法をもとに開発することを考えた。また、これらやわらかい樹脂だけでファントムを作製すると、形状が不安定になる恐れがあるため、従来用いられてきた、エポキシ樹脂や POM との組み合わせでのファントム作製も考慮する。したがって、ファントムのベースとなる樹脂については、従来用いられてきたエポキシ樹脂や POM などの硬い樹脂と、シリコンなどの柔らかい樹脂両方の素材探索を行い、未重合の状態でも散乱体・吸収体の混入ができるかどうか、さらにこれらを混入させた状態で重合反応し、硬化させることができるかどうかを検討する必要がある。

そこで、エポキシ樹脂やシリコン樹脂など、無色透明、あるいは、無色半透明の樹脂で、未重合の 2 液を混合し重合反応させることで硬化する樹脂をベースあるいは半透明の樹脂を用いる。この主剤もしくは硬化剤に散乱体として屈折率の高い粒子を、吸収体としてインクなどを混入させ、均質になるまで混ぜた上で重合させ、硬化させる。

硬化した試料は、分光光度計（島津製作所、UV-3100VIS）による透過率測定や、分光光度計に積分球オプション（島津製作所、ISR-3100）を付けて拡散光計測を可能とし、拡散透過率・反射透過率の計測を行った。さらにその結果をモンテカルロルックアップテーブル（MC-LUT）法により解析し、等価換算散乱係数と吸収係数を求める。さらにその結果を用いて散乱体および吸収体の混入量を調整し、生体に近い光学特性が得られるよう調整する。

4. 研究成果

樹脂に混入させる吸収体として、インクや染料、顔料について検討を行った。吸収体は近赤外で生体に近い吸収を持つ必要があるため、分光光度計を用いて透過率測定を行い、吸収係数を求めた。図1はその一例で、緑色のインクをAおよびBの2種類の濃度で希釈し、分光光度計で透過率計測を行った結果とそれをもとに吸収係数を求めた結果である。このように吸収体の素材として、各種のインクや染料、顔料を調べた結果、近赤外域で吸収を持つのは緑色系あるいは黒色系のものであることが分かった。

これらのインクや染料・顔料を吸収体として、各種樹脂に混入させ、均質に混入させ、樹脂の重合反応により硬化させた上で透過率計測を行い、近赤外域での吸収が維持できているかを確認した。特にエポキシ樹脂などは重合反応の際に多少の温度上昇があり、インク等については退色が起こるなどにより、最終的な吸収係数が変化するため、インク等を樹脂に混入させた際の吸収係数が、散乱体も加えた場合の吸収係数とは必ずしも等しくならないことが分かった。

散乱体については、エポキシ樹脂での使用経験のある、酸化チタン粒子を用いた。未重合のエポキシ樹脂やシリコン樹脂は粘性が高く、散乱体となる粒子を混入させるのは困難が予測される。しかし酸化チタンは屈折率が高いため、少量の混入で生体に近い散乱特性を得られる可能性があるため、散乱体の素材とすることとした。

しかし、少量の混入であっても、樹脂の粘性はかなり高いため、単純に混ぜると粒子同士で凝集体を形成し、均質に混ぜることができない。そこで、酸化チタン粒子を混入させた未重合の樹脂に超音波洗浄機（エヌエヌディ社、US-10JS）を用いて、粒子の凝集体を分解させた上で混入させた。エポキシ樹脂同様、粘性が高く、単純に混ぜ合わせただけでは酸化チタン粒子の凝集したまま分散している状態で、均質性は全く得られなかった。そこで、超音波洗浄機を用いて、凝集した粒子を分散させつつ混入させる手法を用いた。

図2は酸化チタンを混入させて硬化させた試料を積分球付き分光光度計を用いて拡散透過率及び拡散反射率計測を行った結果である。試料C、D、Eの順に酸化チタンの混入量を増加させているため、拡散透過率はC>D>E、拡散反射率はE>D>Cとなるはずであるが、Dの拡散透過率がEよりも小さく、Dの拡散

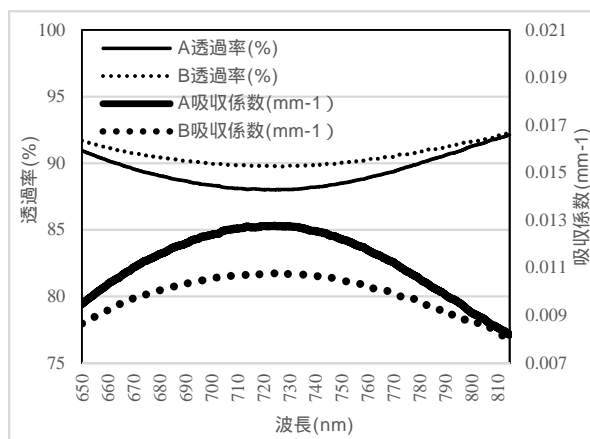


図1) 吸収体の透過率と吸収係数のスペクトル

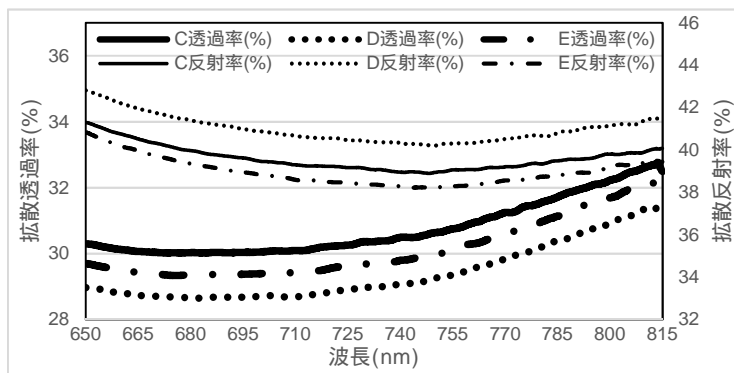


図2) 酸化チタンを混入させた樹脂の拡散透過率・反射率のスペクトル

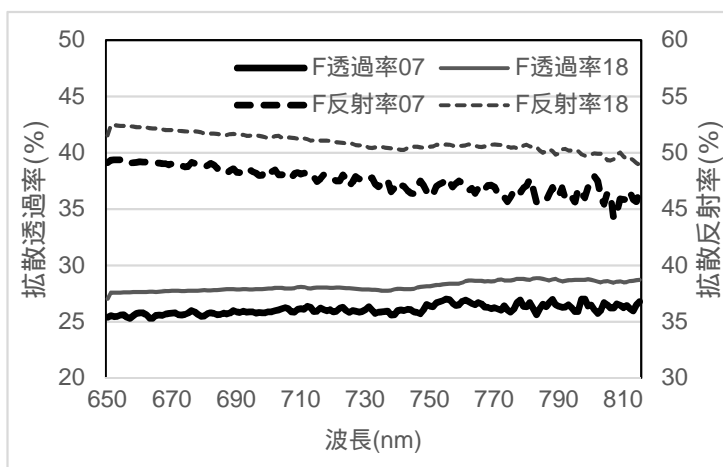


図3) POM 試料の拡散透過率・反射率の比較

反射率がCよりも小さくなっており、Dの作成において、酸化チタンが十分に分散できていないことが分かる。

これらの試作および検証実験を繰り返し、素材や混入方法の検討を進めた。また、従来使用されていた、POMの経年劣化についても検討を行った。図3は2007年11月に積分球付き分光光度計で拡散透過率及び反射率を計測したPOM試料を室内保管し、約10年後の2018年6月に同じ装置を用いて計測した結果を比較したものである。2007年に計測したPOM試料の拡散透過率は2018年と比較して、約2%程度低い値となった。同様に、2007年に計測したPOM試料の拡散反射率についても、2018年の反射率と比較して約2.5%程度変化したのみであり、太陽光が当たっていない室内で保管した場合には、POM試料は10年使用しても光学特性の変化が小さいことが分かった。一方で、重合して硬化するエポキシなどの樹脂においては、数年を経るとだんだん黄変が現れるが、暗所に置くなどの管理である程度は遅らせることが可能であり、樹脂の管理には黄変を遅らせるための注意が必要であることも分かった。

これらの結果から、NIRS装置の性能検査など光学的な特性のみを調べる検査においては、経年変化が小さく、均質かつ加工が容易なPOMを使うことによって、コストを抑えることが可能になる。一方で、生体計測の性能検査や精度検証の場合は、散乱と吸収の両方の特性を持つファントムが必要である。図4は、確立した製法を用いて、未重合の樹脂に散乱体・吸収体を混入させ、硬化させて作成した2種類の試料の拡散透過率・反射率計測した結果である。このように、散乱と吸収を持つ試料の作成が可能となった。

本研究において、未重合のエポキシ樹脂、シリコン樹脂への散乱体や吸収体の混入方法について検討し、シリコン樹脂については、光学的に薄いものではあるが、混入方法を確立することができた。エポキシ樹脂については、光学特性値をある程度の誤差範囲で作製できる手法を確立した。これらの組合せにより、NIRS装置の較正や画像再構成の検討に有用なファントムの作製につなげることができる。

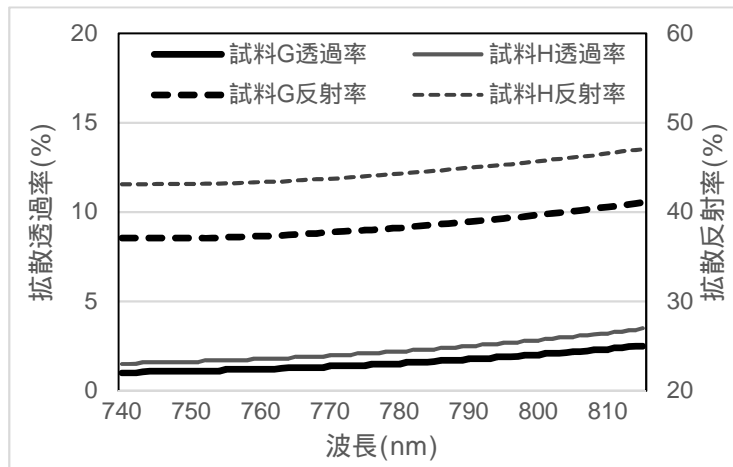


図4) 試作した試料2種の拡散透過率・反射率

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Okawa Shinpei, Mimura Tetsuya, Fujii Hiroyuki, Kawaguchi Hiroshi, Tanikawa Yukari, Machida Manabu, Okada Eiji, Hoshi Yoko	4. 巻 11074
2. 論文標題 Time-domain diffuse optical tomography with lp sparsity regularization for thyroid cancer imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 DIFFUSE OPTICAL SPECTROSCOPY AND IMAGING VII (Proceedings of SPIE Vol.1107407)	6. 最初と最後の頁 1107407
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2526886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hoshi Yoko, Tanikawa Yukari, Okada Eiji, Kawaguchi Hiroshi, Nemoto Masahito, Shimizu Kosuke, Kodama Tohru, Watanabe Masataka	4. 巻 9
2. 論文標題 In situ estimation of optical properties of rat and monkey brains using femtosecond time-resolved measurements	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-45736-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mimura Tetsuya, Okawa Shinpei, Kawaguchi Hiroshi, Tanikawa Yukari, Hoshi Yoko	4. 巻 11
2. 論文標題 Imaging the Human Thyroid Using Three-Dimensional Diffuse Optical Tomography: A Preliminary Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 1670 ~ 1670
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/app11041670	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kawaguchi Hiroshi, Tanikawa Yukari, Yamada Toru	4. 巻 25
2. 論文標題 Exclusive detection of cerebral hemodynamics in functional near-infrared spectroscopy by reflectance modulation of the scalp surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Optics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/1.JBO.25.8.087001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Yukari Tanikawa, HiroshiKawaguchi, Eiji Okada and Yoko Hoshi
2. 発表標題 Dependency of optical properties of polyoxymethylene samples on manufacturers and processing methods
3. 学会等名 fNIRS 2018 Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Kawaguchi, Yukari Tanikawa and Toru Yamada
2. 発表標題 Reduction of Scalp Hemodynamic Component from fNIRS Signal Using a Reflectance- Modulation Device
3. 学会等名 fNIRS 2018 Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

産業技術総合研究所 谷川ゆかり https://staff.aist.go.jp/yukari.tanikawa/ 産業技術総合研究所 研究成果発表データベース[RRP-DB] https://www.aist.go.jp/aist_j/aist_repository/index.html

6. 研究組織			
<table border="1"><thead><tr><th>氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)</th><th>所属研究機関・部局・職 (機関番号)</th><th>備考</th></tr></thead></table>	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------