

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24760314

研究課題名(和文)ふく射輸送方程式逆問題の高空間分解能解法による光を用いた乳がん検診技術の開発

研究課題名(英文)Development of a medical imaging system for better diagnoses of breast cancers

研究代表者

大川 晋平 (OKAWA, Shinpei)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・医学教育部医学科専門課程・助教)

研究者番号：20432049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：光による乳がんの高精度で定量的な診断や治療効果の検証への応用を目指し、生体内の組織による光の吸収と散乱の度合いを表す光学特性値分布を、生体内光伝播理論を用いて高空間分解能で画像化するアルゴリズムと光測定系を含む計測システムの構築を試みた。ふく射輸送方程式を近似して生体内の光伝播を計算する方法であるモンテカルロ法や光拡散方程式の比較を行い画像再構成に与える影響を調査した。また、空間分解能を向上させるためのアルゴリズムを構築し、計算機シミュレーションや実際の光測定系と生体模擬試料を用いた実験によってその効果を実証した。

研究成果の概要(英文)：It was attempted to construct a medical imaging system to reconstruct the optical properties of the biological tissues with high spatial resolution by use of the theory of light propagation in the biological medium for better diagnoses of breast cancers. The influences of the calculation method of the light propagation in the biological medium, such as Monte Carlo method and the photon diffusion equation, on the image reconstruction were investigated. Moreover, the regularization methods to improve the spatial resolution of the reconstructed image were proposed. The effects of the regularization methods were validated with actual measurement systems employing light and the phantoms mimicking the optical properties of biological medium.

研究分野：電気電子工学

キーワード：信号処理 逆問題 医用工学

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまでに、低体重児脳内の酸素モニタリングなどを目的とした近赤外光を用いた生体断層画像取得法、「拡散光トモグラフィ」に関する研究を行い、空間分解能を向上させる方法や画像中のノイズの除去について成果を上げている。(Fukuzawa, Okawa et al, J. Biomed. Opt. 2011, Uchida, Okawa et al, Medical Laser Application, 2010 など)

媒体がある程度大きく、媒体中の光の散乱が吸収よりも十分に強い場合、生体内の光伝播は近似的に光拡散方程式によって記述することができる。拡散光トモグラフィは、生体表面から光を照射し、生体内を伝播した光を光ファイバーを用いて生体表面の数箇所測定する。測定した光強度を使用して光拡散方程式中のパラメータである光学特性値の分布を、逆問題を解くことで求めて画像化する。「光学特性値」は生体組織による光の散乱と吸収の度合いを示し、赤血球など組織の種類や、水、脂質など含まれる成分によって異なり、診断に役立つ。

乳がんの検診ではX線CTや超音波により診断が行われている。X線CTは微細な石灰化を発見できるが、乳腺が発達した若年の女性ではしこりの判別が難しい。一方、超音波診断では、しこりにならない非浸潤がんを見つけることは困難である。現状では誤診断も少なくないため、診断の精度を高めるために、これまでとは異なる医療用画像が必要であると考えられている。

拡散光トモグラフィも乳がんの診断への応用が期待されているが、液体で満たされたのう胞で散乱が弱くなったり、血管新生によるがん組織周辺の血液量増加で光の吸収が極端に大きくなったりした場合には、拡散光トモグラフィに必要な光拡散方程式による近似が成り立たなくなり、正確な画像化が難しい。

拡散光トモグラフィや蛍光トモグラフィ、光音響トモグラフィなど始めとした光を用いた生体イメージングや、それらと共通して信号の発生と伝播を記述する支配方程式をもとに逆問題を解いて生体イメージングを行う脳磁場計測などでは、取得できるデータの数と再構成される画像に求められる空間分解能の関係から生じる逆問題の不良設定性から生じる、画像の空間分解能が低いという問題点があり、空間分解能を向上させるためのアルゴリズムが求められていた。

2. 研究の目的

乳がんの高精度で定量的な診断や治療効果の検証への応用を目指し、生体組織による光(特に近赤外波長)の吸収と散乱の度合いを表す光学特性値分布を高空間分解能で画像化するアルゴリズムと光測定系を含む計

測システムの構築を試みた。

この計測システムは皮膚表面で生体に光を照射して CCD カメラ等で取得した光データから、空間分解能を向上するアルゴリズムにより逆問題を解いて生体内の光伝播モデル(ふく射輸送方程式)のパラメータ(吸収・散乱係数)の空間的な分布を画像化する。生体を模擬した試料を使用して計測システムの評価を行った。

本研究において、拡散光トモグラフィや蛍光トモグラフィ、光音響トモグラフィ等の光拡散方程式などのふく射輸送方程式の近似計算を用いた逆問題を解く光を用いた生体イメージングにおいて、光伝播計算の方法が画像に与える影響について検討した。

また、空間分解能を向上する画像再構成アルゴリズムを構築し、光を用いた生体イメージングや脳磁場計測などに応用し、その効果を検証した。

3. 研究の方法

(1) 光ふく射輸送方程式の数値計算法の構築と検証

生体内の光の伝播を記述するふく射輸送方程式を計算機によって数値的に解くためには、光の強度分布を空間的に離散化すると同時に、光の伝播する方向に関する角度離散を行う必要があり、膨大な数の変数を必要とするため、計算機の性能が発展した現在でも一般的に解くことが難しい。

有限要素法による光拡散方程式の計算やモンテカルロ法シミュレーションを用いた生体内光伝播計算を用いて、生体内光伝播計算が画像再構成に与える影響について調査検討した。

ふく射輸送方程式の数値計算法を構築する。逆問題を解く際の計算負荷を軽減するために、ふく射輸送方程式を解く際の計算効率を向上させるための新たな方法を開発した。

(2) 光学特性値分布画像の空間分解能を向上させるアルゴリズムの作成

ふく射輸送方程式の数値計算法を導入した光学特性値分布画像化アルゴリズムを作成する。これまでの研究成果を発展させ、画像のコントラストと空間分解能を向上させる逆問題正則化法を提案し、計算機シミュレーションによってその効果を実証した。正則化の方法として、画像のぼやけを改善するために、画像化の対象である光学特性値の変化を伴う病変部位や蛍光源や光音響源の分布が疎であるような性質を見込んで、その画像の p -ノルム ($0 < p < 1$) を最小にする正則化を用いた画像再構成を行うアルゴリズムを開発し、評価した。

また、再構成画像を確率分布と見なしてそのエントロピーを最小化することで画像のぼやけを軽減するアルゴリズムを構築した。

(3) 光学特性値分布画像化システムの生体模擬試料を用いた実験による性能評価

高感度 CCD カメラを用いた測定系と作成した画像化アルゴリズムを用いた計測システムを構築し、光学特性値が既知の生体模擬試料を用いて計測実験を行い、計測システムの性能を評価した。

4. 研究成果

(1) 光ふく射輸送方程式の数値計算法の構築と検証

ふく射輸送方程式で記述される光伝播計算の近似法にはモンテカルロ法や光拡散方程式の有限要素計算が挙げられる。モンテカルロ法による計算では散乱の異方性を導入することができるため、この点においてはふく射輸送方程式の近似精度が高いと考えられる。画像再構成においては計算効率を重視して2次元に近似する計算も行われている。

3次元モンテカルロ法、3次元と2次元の光拡散方程式の有限要素法による計算を比較した。近赤外光を吸収しやすい血液濃度が増加している病変部位が光源直下にある場合に、その病変部位で吸収される光エネルギーの分布と量を計算した。生体組織と同様に、光は前方に散乱されやすいとした場合のモンテカルロ法による計算では、生体表面から10 mm よりも浅い位置において、光拡散方程式による計算よりも狭い範囲で強い光吸収が起きていることが分かった。実際の生体においてはモンテカルロ法による計算結果に近い状態にあると推測されるため、より精度高く生体内の光伝播を計算するためには、光散乱の異方性を考慮できるモンテカルロ法や有限差分あるいは有限要素法によるふく射輸送方程式の計算を用いることが良いと言える。

しかしながら、生体組織による光吸収をやや大きい(数 mm 程度の)空間分解能と比較すると、モンテカルロ法による計算と、光拡散方程式の有限要素法による計算には、特に病変部位の光吸収係数が正常な背景組織と大きな違いはないことが分かった。光拡散方程式の有限要素法による計算はモンテカルロ法やふく射輸送方程式計算よりも計算効率が良いため、逆問題を解くアルゴリズムを導入しやすく、計算時間が短いといった特徴があり、迅速に診断を行いたいなどの状況において利点が多い。あまりに病変が小さい場合には処置を行うことによる患者への負担の方が問題になる場合もあり、ある程度大きくなった病変を見つけ、診断する場合には光拡散方程式による近似を用いて画像再構成を行うことがより効果的・効率的な診断と治療につながるものと考えられる。

実際の生体内光伝播をより良く近似しているモンテカルロ法と、光拡散方程式の有限要素法による計算によって光音響の模擬データを生成して、画像再構成を行うシミュレ

ーションでは、空間分解能を数 mm 程度とすれば、再構成画像に大きな差が無いことが明らかになった。また、イントラリピッドとインクで生体組織の光散乱・吸収特性を模擬した水溶液を試料して、実際に光音響を測定し、画像再構成を行って、上述のシミュレーションによる評価が妥当であることを確認した。

2次元の光伝播計算を行った場合には病変部位で吸収される光エネルギーの深さに対する依存性に誤差を生じることが分かった。2次元の光伝播計算を用いた画像再構成ではこのことを補正することで、より正確な診断が行えるようになることを、生体を模擬した試料による実験で明らかにした。

一方、より厳密な光伝播計算を実現するために3次元有限要素法を用いたふく射輸送方程式の解法アルゴリズムを作成した。直径20 mm、高さ20 mmの円柱状媒体を18,271個の節点を用いて離散化し、光の散乱方向は80方向に離散化した。計算結果では誤差と思われる光強度分布の乱れが見られ、正確な計算結果を得るためにはより精密な離散化が必要であることが分かった。また、離散化した微小な空間内で限られた散乱方向でふく射輸送方程式の解を微分方程式で近似して計算する方法についても開発し、計算を行った。短い時間で計算が行える利点が多くなった。精度に関しては引き続き検討を続けており、できるだけ早急に学会等で発表したい。

(2) 光学特性値分布画像の空間分解能を向上させるアルゴリズムの作成

画像化の対象である光学特性値の変化を伴う病変部位や蛍光源や光音響源の分布が疎であるような性質を見込んで、その画像のp-ノルム ($0 < p < 1$) を最小にする正則化を用いた画像再構成を行うアルゴリズムを開発し、計算機シミュレーションや生体模擬試料を用いた実験によって検証した。

生体内の蛍光物質の分布を画像として再構成する蛍光トモグラフィにおける画像再構成アルゴリズムにp-ノルムを最小化する正則化を導入したところ、再構成された蛍光物質分布は従来のTikhonov正則化による解と比べて非常に小さい領域に局在化して再構成された。この効果はpの値をゼロに近づけるほど高くなることが分かった。p-ノルムを最小化する正則化によって空間分解能が向上することは確認できたが、一方で真の蛍光物質分布が狭い領域に局在していない場合においても、再構成された分布が局在化してしまい、誤差を生じることが明らかになった。

生体内で拡散的に伝播する光を用いたイメージングでは生体表面で測定した光データは空間的に非常に強力に平滑化されたような状態であり、媒体中の光源の状態を一意に特定することが難しい。空間分解能を向上する正則化を用いる際には、内部の光源の状態に関して、その正則化の使用が妥当である

ことが仮定できることを、別のイメージングモダリティや実験の状況から確かめた上で行うことでより確かな画像再構成が行えるようになると思われる。

p-ノルム ($p=1$) を最小化する正則化を用いた光音響データからの生体内光学特性値画像再構成に関するシミュレーションと生体模擬試料を用いた実験を行い、p-ノルム ($p=1$) を最小化する正則化によって測定データ中のノイズに起因する再構成画像中のアーチファクトを低減する効果が得られることを明らかにした。p-ノルムを最小化する正則化を付加することで病変領域をより鮮明に画像再構成することに成功している。

また、再構成画像を確率分布と見なしてそのエントロピーを最小化することで画像のぼやけを軽減するアルゴリズムを構築し、脳磁場計測からの脳内電流密度分布の画像化や蛍光トモグラフィーの画像再構成に応用した。この正則化法によって非常に強い信号源の局在化の効果が得られることが分かった。事前に真の分布が局在化していることが明らかである場合の画像再構成においてはエントロピーを用いる方法が有効であることが分かった。

(3) 光学特性値分布画像化システムの生体模擬試料を用いた実験による性能評価

共同研究先の協力を得て、小動物(マウス)を対象とした蛍光トモグラフィーに関して、CCD カメラを用いて実測の光強度データを取得して、空間分解能を向上するための p-ノルムを最小化する正則化を用いた画像再構成を行い、開発したアルゴリズムが実際に測定した光データからの画像再構成に使用でき、計算機シミュレーションと同様の効果を得られることを確認することができた。

また、光音響トモグラフィーについても、生体模擬試料を対象として、圧電膜とパルスレーザーを用いた光音響測定を行い、その測定データから p-ノルムを最小化する正則化法を用いた画像再構成に成功し、正則化の効果を確認した。

本研究を通じて開発した生体内光伝播計算法や画像再構成アルゴリズムと、生体模擬試料を用いた実験や計算機シミュレーションから得られた知見は、今後の光計測技術の発展とともに乳がん等の非侵襲的な診断や、治療の計画、効果のモニタリングなどを可能にすることの一助となり、患者にやさしい医療や患者の生活の質の向上に寄与できるものであると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

(1) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T. and Ishihara, M., "Image

reconstruction of the absorption coefficients with l_1 -norm minimization from photoacoustic measurements," *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 5(1) (2014), pp. 78-85.

(2) Okawa, S., Ikehara, T., Oda, I. and Yamada, Y., "Reconstruction of localized fluorescent target from multi-view continuous-wave surface images of small animal with l_p sparsity regularization," *Biomedical Optics Express* 5(6) (2014), pp. 1839-1860.

(3) 大川晋平, 平沢 壮, 櫛引俊宏, 石原美弥, 光音響計測による生体内光学特性値分布の定量的イメージング, *日本レーザー医学会誌*, 35(2) (2014), pp.140-150.

(4) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T. and Ishihara, M., "Numerical evaluation of linearized image reconstruction based on finite element method for biomedical photoacoustic imaging," *Optical Review* 20(5) (2013), pp. 442-451.

(5) Okawa, S., Yano, A., Uchida, K., Mitsui, Y., Yoshida, M., Takekoshi, M., Marjono, A., Gao, F., Hoshi, Y., Kida, I., Masamoto, K. and Yamada Y., "Phantom and mouse experiments of time-domain fluorescence tomography using total light approach," *Biomedical Optics Express* 4(4) (2013) pp. 635-651.

〔学会発表〕(計 7 件)

(1) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T. and Ishihara, M., "Influence of the light propagation models on a linearized photoacoustic image reconstruction of the light absorption coefficient," *Proceedings of SPIE*, 9323, 93231X, 2015.

(2) Okawa, S., "Fluorescence diffuse optical tomography with a regularization minimizing entropy of fluorophore distribution," *Proceedings of SICE Annual Conference 2014*, 371-374, 2014.

(3) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T. and Ishihara, M., "Reconstruction of the optical absorption coefficient from photoacoustic signals measured

by scanning coaxial probe with regularization methods,” *Proceedings of SPIE*, 8943, 89433W, 2014.

- (4) 大川晋平, 池原辰弥, 小田一郎, 山田幸生, 小動物を対象とした l_p スパース正則化による蛍光トモグラフィ画像再構成, 第 63 回理論応用力学講演会, OS06/OS14-05-01, 2014
- (5) Okawa, S. and Nara, T., “A Sparse Reconstruction with Regularization Minimizing Entropy for Magnetoencephalography,” *Proceedings of SICE Annual Conference 2013*, 1101-1102, 2013.
- (6) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T. and Ishihara, M., “Comparison of regularization methods for photoacoustic image reconstruction,” *Proceedings of Conference on Laser Surgery and Medicine 2013*, 34-35, 2013.
- (7) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T. and Ishihara, M., “Reconstruction of the optical properties of inhomogeneous medium from photoacoustic signal with l_p sparsity regularization,” *Proceedings of SPIE* 8581, 858135, 2013.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大川 晋平 (OKAWA, Shinpei)

研究者番号 : 20432049