

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750192

研究課題名(和文) 深部血管の非侵襲計測が可能な光音響法による血液酸素飽和度分布画像化システムの開発

研究課題名(英文) Development of non-invasive blood oxygen saturation mapping system based on photoacoustic technology

研究代表者

平沢 壮 (HIRASAWA, Takeshi)

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：60583086

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)：光音響画像化技術は、パルス光源と超音波エコー装置とを組み合わせた装置により、体内の血管などを高いコントラストで描出可能な技術である。本研究は、本技術を用いて、体内の血管内を流れる血液の酸素飽和度を採血することなく経時的に計測することを目的としている。高精度に血液酸素飽和度を観測するための光音響信号波形解析法を提案した。また、血液酸素飽和度分布画像化を可能とするための画像化装置を開発した。

研究成果の概要(英文)：Photoacoustic imaging is a medical imaging technology that offers high contrast images of blood vessels in biological tissue. Photoacoustic imaging system consists of an ultrasound imaging device and a pulsed light source. The purpose of this research was to develop a method to measure blood oxygen saturation of blood vessels in biological tissues non-invasively and continuously. A photoacoustic signal analysis method to measure blood oxygen saturation accurately was proposed. Furthermore, an imaging system to offer blood oxygen saturation mapping was developed.

研究分野：医用工学

キーワード：光音響画像化技術 光音響イメージング 超音波 レーザー 血液酸素飽和度 オキシメトリ ウェーブレット変換 マルチスペクトルイメージング

1. 研究開始当初の背景

血液酸素飽和度は、生体内におけるエネルギー産生に必要な酸素の供給状態を把握するうえで、重要な指標の一つとされている。採血した血液を計測する血液ガス分析が標準的に用いられるが、頻回の採血は患者に対する負担が大きい。

無侵襲かつ連続的に血液酸素飽和度を計測するパルスオキシメータが広く普及しているが、計測部位が生体の末梢動脈(指先、耳たぶ等)であるため、全身的な酸素供給状態に関する情報は得られるが、局所的な虚血状態等の情報は得られない。

循環系の異常や、外傷等に由来する特定の組織への酸素供給状態の低下を診断するためには、局所血管の血液酸素飽和度を計測する必要があり、オキシメトリカテーテルが使用される。しかし、カテーテル挿入は全身麻酔下で行うため患者への負担が大きく、医療従事者側の労力を要するのに加え、血管傷害や感染のリスクがある。

光音響画像化技術は、パルス光(パルス幅は主に数 100 ns 以下)を生体に照射し、光を吸収したヘモグロビン等の光吸収体が発生する超音波(光音響信号)を、超音波センサで計測して生体内の光吸収体の分布を画像化する技術である(図1)。可視光から近赤外光の波長域の励起光を用いると、生体内の主要な光吸収体であるヘモグロビンを高コントラストに描出できるため、腫瘍血管を指標としたがん診断や、脳機能の計測等への応用も検討されている。

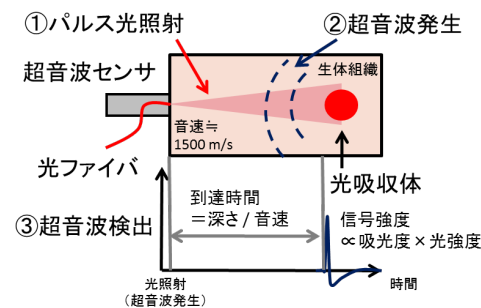


図1 光音響画像化技術の画像化原理

光を照射してから光音響信号がセンサに到達するまでの時間より、センサから光吸収体までの距離を計測できる。センサを走査することにより断層画像を描出できる。

光音響信号の強度は、観測対象の光の吸収のしやすさを示す物性値である光吸収係数を反映する。光吸収係数は光の波長に依存し、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンとで異なる波長依存性を有するため、複数の波長で光音響信号を計測し、光吸収係数を求めることにより、血液酸素飽和度を算出可能である。

光音響信号の強度は血液の光吸収係数を反映するため、この値をそのまま光吸収係数として代替する手法が広く検討されている。計算処理が簡単であり、生体表面近傍では良

好な結果が得られる。一方で、光が生体内を伝播して血液に到達する過程での光減衰が誤差要因となり生体深部では精度が低下する問題がある。光減衰の影響を補正して深部血管を計測可能とするための光伝播解析を利用した補正処理が提案されている(参考文献)が、生体組織を対象とした場合に得られる精度は明らかにされていない。

2. 研究の目的

生体内のヘモグロビンを超音波エコーと同等の空間分解能で高コントラストに検出できる光音響画像化技術を利用して、生体内の局所血管の血液酸素飽和度を非侵襲的に繰り返し計測可能な技術を開発することを目的とする。

光音響画像化技術を用いた血液酸素飽和度計測においては、光音響信号から光吸収係数を算出する手法が技術的な課題である。本課題を解決するために、光音響信号の波形情報を利用した光吸収係数算出法を開発する。光音響信号波形は直接的には光減衰の影響を受けないため、光伝播解析の精度に依存する誤差や計算時間の延長等の問題を回避できる利点を有する。

本研究では、時分解周波数解析手法の一つで連続ウェーブレット変換(CWT)を用いて光音響信号の特徴量を抽出し、その特徴量と光吸収係数との関係を利用して光吸収係数を算出する手法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 光吸収係数の定量算出法の開発

連続ウェーブレット変換を用いた時分解周波数解析法を利用した、光音響波径の解析法を新たに開発した。信号 $s(t)$ の CWT $T(a, b)$ は次式で表される。

$$T(a, b) = a^{-\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} p(t) \Psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt \quad (1)$$

ここで、 $\Psi^*(t)$ は CWT の基底関数となるマザーウェーブレット関数の複素共役、 a は伸張パラメータ、 b は位置パラメータである。マザーウェーブレット関数として、次式で表される複素モルレーウェーブレットを用いた。

$$\Psi(t) = \pi^{-\frac{1}{4}} \left(e^{-i\omega_0 t} - e^{-\omega_0^2 t} \right) e^{-\frac{t^2}{2}} \quad (2)$$

伸張パラメータ a は $f = \omega_0 / a$ で周波数に換算でき、位置パラメータ b はそのまま時間に相当する。このため、信号 $s(t)$ の CWT $T(a, b)$ より、時分解周波数スペクトルは $T(f, t) = T(\omega_0 / a, b)$ により算出できる。本研究では、時間ごとの支配周波数として、次式を満たす周波数を算出した。

$$\partial |T(f, t)|^2 / \partial f = 0 \quad (3)$$

時間ごとの支配周波数の最大値を、光減衰係数を同定するための特徴量とした。

次に、光吸収体が発生する光音響信号を忠実に再現可能な光音響シミュレータを開発した(雑誌論文 及び学会発表)。この光音響シミュレータは、モンテカルロ法を用いた3次元光伝播解析と、光音響波動方程式を組み合わせたものである。本シミュレータを用いて、様々な光吸収係数を有する光吸収体が発生する光音響信号を算出し、各信号に対してCWTを用いた解析を適用し、光吸収係数と支配周波数との関連を対応付けた。

さらに、図2に示す実験系を用いて光吸収体が発生する光音響信号を計測した。光吸収体として黒インクを使用し、その光吸収係数を予め分光光度計を用いて計測し、各信号に対してCWTを用いた解析を適用して支配周波数を算出した。前述のシミュレーションにより光吸収係数と支配周波数との対応関係を算出し、その対応関係を利用して、実験的に計測した支配周波数から光吸収係数を算出した。算出した光吸収係数と、予め分光光度計で計測した光吸収係数とを比較し、光音響信号を用いた光吸収係数計測の精度を評価した。

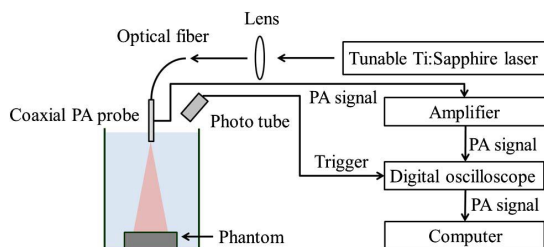


図2 光音響信号計測実験の実験系 (雑誌論文 より引用)

(4) 血液酸素飽和度イメージングシステムの構築および評価

図3に示すマルチスペクトル光音響イメージングシステムを構築した(学会発表 及び学会発表)。本システムは、光照射用の光ファイバを超音波センサに一体化させた光音響センサを、観察対象の表面に沿って操作することで断層画像を取得する。励起光源として波長可変 OPO を使用し、励起波長を切り替えて画像を取得することでマルチスペクトル光音響画像を得た。

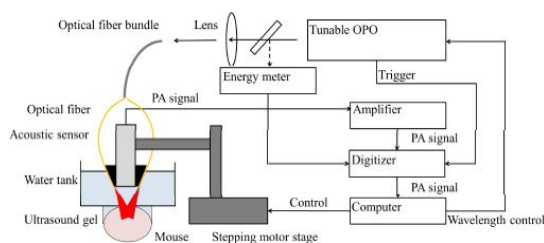


図3 マルチスペクトル光音響イメージングシステム(学会発表 より引用)

防衛医科大学校動物実験倫理委員会による実験計画の承認を得たうえで、実験動物を対象に光音響画像を取得した。同一部位を血

管イメージング法として広く普及しているパワードップラー法を用いて描出し、光音響画像と対比した。

4. 研究成果

図4にシミュレーションにより算出した光音響信号波形を示す。光音響信号の波形は、光吸収体内で光が吸収された分布に依存する。光吸収係数が大きい条件においては、光吸収体の表面付近で吸収される光の割合が多くなることから、信号波形のピークが高く、時間幅の狭い信号が得られる。

図5(a)は、シミュレーションにより得た光音響信号に対して、CWTを施すことにより得た光音響信号の時分解周波数スペクトルである。信号の立ち上がり(t1)においては比較的高い周波数成分を含むのに対し、信号の立下り後(t2)は低周波数となる。両者の時間タイミングにおける周波数スペクトルを表示したものが図5(b)である。

光吸収係数を変化させたシミュレーションを実施し、t1及びt2における支配周波数と光吸収係数との関係性を評価したところ、t1における支配周波数が、光吸収係数とより高い相関を有することを確認した。フーリエ変換等の周波数解析では、t1とt2の周波数成分を分離できないが、CWTを用いて時分解に周波数成分を算出することで、t1とt2の周波数成分を分離でき、より光吸収係数との関連が強いt1のみの周波数成分を利用可能となった。

ファントムを観測対象として光音響信号を取得し、CWTを用いた解析をすることでt1における支配周波数を算出し、その支配周波数と、前述のシミュレーションにより算出した支配周波数と光吸収係数との対応関係とを比較することで、ファントムの光吸収係数を算出した。図6は、縦軸が本法で算出したファントムの光吸収係数、横軸が分光光度計を用いて測定したファントムの光吸収係数である。両者間の誤差は 2.0 cm^{-1} 以内であり、非常によく一致した結果が得られた。本法は、他の研究グループから提案された手法(PPR)(参考文献)と比較して高精度であった。

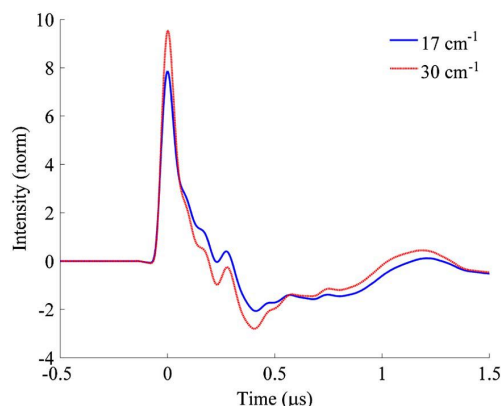


図4 17 cm^{-1} と 30 cm^{-1} の光吸収係数を有するファントムが発生する光音響信号波形のシミュレーション結果 (雑誌論文 より引用)

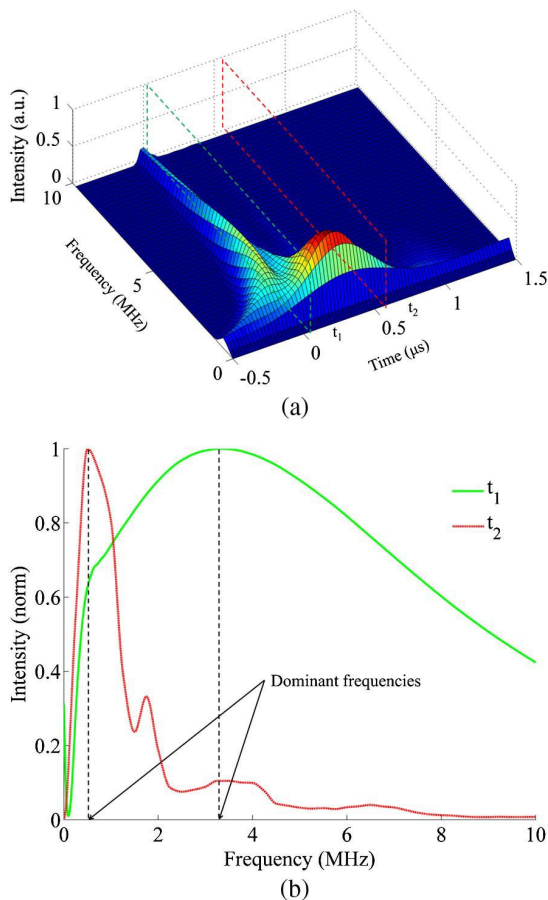


図5 (a) 17 cm^{-1} の光吸収係数を有するファントムが発生する光音響信号波形の時分解周波数スペクトル (b) 時刻 t_1 , t_2 における周波数スペクトル (雑誌論文 より引用)

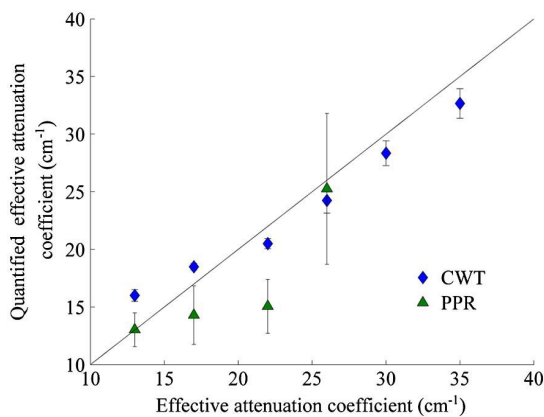


図6 光音響信号から算出した光吸収係数と、分光光度計で計測した光吸収係数との比較。青菱形：本法での算出結果，緑三角形：参考文献の手法での算出結果 (雑誌論文 より引用)

(2) 血液酸素飽和度イメージングシステムの構築および評価

開発した血液酸素飽和度イメージングシステムを用いて、ウサギの頸部血管の光音響画像を取得した。光音響画像とパワー Doppler 画像とで同一部位に血管が描出されていることを確認した。励起光の波長を 750-850 nm の波長域で変化させて光音響画像

を取得したところ、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの吸光度の波長依存性に従い、光音響信号強度は動脈と静脈とで異なる波長依存性を示した。

本研究では、光音響画像化技術を用いた血液酸素飽和度分布の画像化を実現するために、光音響信号から血液の光吸収係数を定量的に算出する手法及び、多波長で光音響画像を取得するマルチスペクトル光音響イメージングシステムを開発した。マルチスペクトル光音響イメージング技術を用いて取得した多波長光音響画像に対し、光吸収係数の算出法を適用すれば、光吸収係数の波長依存性から血液酸素飽和度を算出でき、血液酸素飽和度分布の画像化が可能となる。光吸収係数の算出法を高精度化するための検討を継続して実施している。

<参考文献>

- J Laufer, D Delpy, C Elwell, P Beard, Quantitative spatially resolved measurement of tissue chromophore concentrations using photoacoustic spectroscopy: application to the measurement of blood oxygenation and haemoglobin concentration, *Phys. Med. Biolog.*, 52(1), 141-168, 2007
 Y Wang, R Wang, Photoacoustic recovery of an absolute optical absorption coefficient with an exact solution of a wave equation, *Phys. Med. Biolog.*, 53(21), 6167-6177, 2008

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 1件)

- Takeshi Hirasawa, Masanori Fujita, Shinpei Okawa, Toshihiro Kushibiki, Miya Ishihara, Quantification of effective attenuation coefficients using continuous wavelet transform of photoacoustic signals, *Applied Optics*, 査読有, 52(35), 2013, 8562-8571
 DOI: 10.1364/AO.52.008562

[学会発表](計 3件)

- Takeshi Hirasawa, Shinpei Okawa, Ryu J Iwatate, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Miya Ishihara, Effect of reference spectra in spectral fitting to discriminate enzyme-activatable photoacoustic probe from intrinsic optical absorbers, *Proceedings of SPIE*, 査読有, 9708, 2016, 970834 (7 pages)
 doi:10.1117/12.2213778
Takeshi Hirasawa, Shinpei Okawa, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Miya Ishihara,

Photoacoustic imaging of small organic molecule-based photoacoustic probe in subcutaneous tumor using P(VDF-TrFE) acoustic sensor, Proceedings of SPIE, 査読有, 9323, 2015, 93233C (7 pages)

DOI:10.1117/12.2081223

Takeshi Hirasawa, Shinpei Okawa, Masanori Fujita, Toshihiro Kushibiki, Miya Ishihara, Quantification of optical attenuation coefficient based on continuous wavelet transform of photoacoustic signals measured by a focused broadband acoustic sensor, Proceedings of SPIE, 査読有, 8943, 2013, 89435Z (8 pages)

DOI:10.1117/12.2041676

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平沢 壮 (HIRASAWA Takeshi)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・助教

研究者番号：60583086