

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06125

研究課題名(和文) 光と音響の生体内伝播理論に基づく胎児への酸素供給モニタリングシステムの開発

研究課題名(英文) Development of monitoring system of oxygenated hemoglobin supply to fetus and placenta based on propagation of light and acoustic wave

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・医用工学・助教)

研究者番号：20432049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：レーザー光を生体に照射した際にヘモグロビンなどの色素が発生する超音波(光音響)を用いて胎児・胎盤の血液濃度分布をイメージングすることによって胎内での酸素供給状態をモニタリングするための技術研究を目的として、光音響を用いた生体組織の光の吸収・散乱の度合いを表す光学特性値測定や生体内の光伝播シミュレーションを用いた定量的なヘモグロビン濃度分布の画像化法の開発、動物モデルを用いた胎盤の光音響イメージングを行った。

研究成果の概要(英文)：To develop the method to monitor the oxygenated hemoglobin supply to fetus and placenta by using photoacoustic wave which is the ultrasound induced by the pulsed laser light, the estimation of the tissue optical properties such as scattering and absorption coefficients from measured photoacoustic wave, the development of the images reconstruction for quantitative photoacoustic tomography, and the photoacoustic imaging of the placenta of rabbits were conducted.

研究分野：生体計測・イメージング

キーワード：光音響

## 1. 研究開始当初の背景

近年、周産期医療技術の向上により、国内の乳児や妊産婦の生存率は格段に増加したが、胎児発育の指標である平均出生児体重は減少している(瀧本ら、医学のあゆみ、235(8)、2010)。胎児の発育には母体内の環境(胎内環境)特に胎児への酸素の供給状態が重要である。妊娠高血圧症候群等の異常な胎内環境におかれた胎児には胎盤からの酸素供給が大きく影響している。現状では超音波ドップラーや胎児の心電図を利用して胎児の心拍パターンから胎児への酸素供給状態を医師が類推するが、偽陽性率が高く、酸素供給状態を正確に反映しているとは言えない。

Kakogawa らは近赤外光を妊婦の腹部に体表から照射し、胎内を伝播し再度体表に到達した光を検出した結果から胎盤に関して酸素飽和度(=酸素化ヘモグロビン量/総ヘモグロビン量×100%)を測定した(The Open Medical Devices Journal, 4, 2012)。近赤外光は血液と水による吸収が弱いため、生体の深部まで到達しやすいことが知られている。また、酸素化ヘモグロビンと、脱酸素化ヘモグロビンの近赤外光を吸収が異なることから、近赤外領域の2波長以上を用いてそれぞれのヘモグロビン濃度を算出することができる。

母体の腹部に照射した光は胎内を伝播して検出されるまでに目的とする胎盤以外にも皮膚や脂肪、筋肉などの様々な組織や体内の成分で散乱・吸収され、減衰する。上述の研究と同様に光を用いて脳活動に伴う血液量の変化を測定する光トポグラフィにおいては、頭皮での光の散乱・吸収に起因する測定誤差について盛んに議論されている。胎盤の酸素飽和度測定においても胎盤以外の組織の光散乱・吸収を考慮することによって高精度に測定することができる可能性がある。

一方で、近年、パルスレーザー光を照射した際にヘモグロビン等の色素が発生する光音響波を用いた生体イメージング技術である光音響トモグラフィが注目されている。この方法では酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度に応じた振幅をもつ光音響波から画像再構成を行うことによってヘモグロビン分布をイメージングする。生体内の光伝播のシミュレーションを用いることによって生体内における光の散乱と吸収を考慮して画像再構成することで、ヘモグロビン濃度分布を定量的にイメージングすることが可能になることが期待されている。

## 2. 研究の目的

本研究課題では光音響を用いて胎児・胎盤の血液濃度分布をイメージングすることによって胎内での酸素供給状態をモニタリングするための技術の基礎的な検討を行うこ

ととした。光音響測定を用いて生体内の光伝播を決定する生体組織の光学特性値を測定する方法の検討、光音響波の光学特性値に対する依存性の実験および数値シミュレーションによる検証、生体内光伝播シミュレーションを用いた定量的な光音響トモグラフィ画像再構成に関する検討、及びウサギを用いた動物実験による胎盤の光音響イメージングを行った。

## 3. 研究の方法

光音響測定を用いた生体組織の光学特性値測定法の検討

光音響波は生体内のヘモグロビンが光を吸収した際に熱膨張することによって生じる。その振幅は色素が吸収した光エネルギーに比例するため、生体内を伝播して色素に到達する光量に大きく依存する。散乱と吸収を受ける生体内の光伝播を決定する光学特性値(散乱係数、吸収係数)は臓器・組織の状態や含まれる色素濃度に依存する。光ファイバーからナノ秒パルスレーザー光(波長532nm)を照射してウサギなどの動物の組織から発生した光音響波を圧電素子で測定した。一方で、散乱係数と吸収係数が既知の試料においても光音響測定を行い、光音響波の振幅などの情報と散乱・吸収係数の関係を調べておき、この関係をもとに組織を用いた測定された光音響波から生体組織の散乱係数と吸収係数を推定することを試みた。

光音響波の光学特性値に対する依存性の実験および数値シミュレーションによる検証

光音響波の発生は色素が吸収する光エネルギーに依存するが、その色素の持つ吸収係数と周囲媒体の持つ散乱係数、吸収係数によって光音響波が変化することが考えられる。ここでは光音響イメージングの造影剤として、また、光を用いた温熱療法に応用が期待されている金ナノ粒子を用いてその濃度や金ナノ粒子の周囲媒体の散乱係数によって光音響波がどのように変化するのかについて、光ファイバーと圧電素子を用いた光音響波測定と、散乱係数・吸収係数を変化させる光伝播シミュレーションとを用いて調べた。

生体内光伝播シミュレーションを用いた定量的な光音響トモグラフィ画像再構成

散乱を受けて生体内を減衰しながら伝播する光が吸収されて発生する光音響波は、生体内の散乱係数、吸収係数の分布に依存するため、測定された光音響波は散乱係数や吸収係数分布の情報を有している。また、吸収係数はヘモグロビン等の色素の濃度に依存する。このことを利用して、光音響波から生体

内の吸収係数分布を画像として再構成することで胎盤内のヘモグロビン濃度分布をイメージングすることができる。画像再構成においては、生体内の光と光音響波の伝播シミュレーション結果から得られる光音響波の予測値と実測された光音響波データとの誤差を最小にするように吸収係数を最適化する。生体深部まで侵達する近赤外光を用いた生体模擬試料を用いた光音響測定データから吸収係数分布を画像化するアルゴリズムを作成して、画像再構成することを試みた。

ウサギを用いた動物実験による胎盤の光音響イメージング

ウサギを全身麻酔下で人工呼吸器を用いて呼吸回数を変化させることで一時的に低酸素状態においた。超音波エコーで胎盤が観察された周辺に光ファイバーを用いて酸素化・脱酸素化ヘモグロビンを吸収しやすい2波長の近赤外光を照射し、光音響を測定して、得られた画像から胎盤の酸素飽和度を計測した。同時に近赤外分光法(NIRS)による計測と、パルスドップラ法による胎児心拍数のモニタリングを行った。

#### 4. 研究成果

光音響測定を用いた生体組織の光学特性値測定法の検討

メチレンブルーを光の吸収体、イントラリピッドを散乱体として用いた試料を用いて測定した光音響波の最大値、最小値と両者の時間差それぞれと、散乱係数および吸収係数野関係を表す Lookup table を作成した。吸収係数、散乱係数が大きくなると最大値と最小値の絶対値が大きくなることが明らかになった。この Lookup table を用いて同じく濃度が既知のメチレンブルーとイントラリピッドを用いた水溶液の光学特性値を推定したところ、散乱係数が大きい水溶液の場合にはばらつきが大きくなる現象が見られたが、吸収係数、散乱係数は平均的におおよそ真値に近い値を推定できることが明らかになった。

同じ Lookup table を用いた鶏やウサギの筋肉(小胸筋、大胸筋、大腿二頭筋、心筋など)や脂肪組織、臓器(肝臓、腎臓など)を用いた測定においても、散乱係数の推定値が大きくなる部位(筋肉)についてはややばらつきが大きくなったものの、おおよそ妥当な推定を行うことができた。

光音響波の光学特性値に対する依存性の実験および数値シミュレーションによる検証

光音響のシミュレーション及び測定に使用した金ナノ粒子の形状は球(直径 10、30、

50 nm、Sigma-Aldric, St. Louis, MO)及び、一辺が 50 nm の正六面体、正八面体であった。モンテカルロ法を用いた光伝播シミュレーションにおいては、金ナノ粒子の吸収・散乱断面積が大きくなったり、イントラリピッドによって水溶液中の散乱係数が大きくなったりすると吸収される光エネルギーが増加し、円柱状の金ナノ粒子水溶液ホルダー内で光は直進せずに散乱されて伝播する様子がみられた。濃度から算出した単一の金ナノ粒子あたりの信号振幅は正六面体が最大値を示して、その値は球(10 nm)のおよそ 350 倍、球(50 nm)のおよそ 2 倍となり、信号発生効率は正六面体が優れていることが明らかになった。

金ナノ粒子水溶液にイントラリピッドを加えて散乱係数を大きくすることで水溶液中の光路長が大きくなり、吸収される光量が増加することで光音響信号の振幅が大きくなることが分かった。また、光音響信号波形の特徴の一つである半値幅は散乱係数が大きくなるにつれて増加していくが、散乱係数がある値を超えたところで減少する様子がみられた。以上の振幅や半値幅の変化は散乱による吸収光エネルギー分布の変化と対応していることが明らかになった。

生体内光伝播シミュレーションを用いた定量的な光音響トモグラフィ画像再構成

画像再構成アルゴリズム構築の過程で光伝播シミュレーション法について検討を行った。近赤外光を生体に照射した際の光伝播を 2 次元と 3 次元の光拡散方程式で計算し、フルエンス率を比較すると、光源から 5 mm の位置でおおよそ 1.5 倍程度、10 mm では 2.5 倍程度、2 次元の方が大きくなった。また、光拡散方程式では光照射位置付近での近似精度が低く、光源から 1 mm の位置のフルエンス率はモンテカルロ法での計算結果との誤差が 33% となった。以上のような計算誤差が 2 次元光伝播計算を用いた画像再構成の誤差要因になる。一方で、光吸収エネルギーと吸収係数の関係のある程度広い範囲において線形で近似することで、ある程度の精度を保ちながら臨床計測などの実用に必要な計算の高速化が期待できることを明らかにした。

モンテカルロ法シミュレーションによる光伝播計算と、光音響波動方程式に基づいた超音波トランスデューサで測定される波形の計算を用いて測定データから吸収係数の変化量分布を画像再構成した。ノイズの影響等から誤差が生じたが、光吸収領域の位置において真の値に近い再構成値が得られた。

測定データとして実験を通じて得た実測値を用い場合、光・光音響シミュレーションの精度不足によって生じる計算誤差も再構成画像中にアーチファクトを生じたり、再構成値の誤差を大きくしたりしてしまう可能

性があるため、より高い精度の光・光音響シミュレーションを行う必要があることが明らかになった。

ウサギを用いた動物実験による胎盤の光音響イメージング

全身麻酔下で気管挿管を行い、人工呼吸器を用いて呼吸回数を調整し、血液酸素飽和度を变化させることができるウサギモデルを作成することができた。このウサギモデルを用いて、光音響画像を取得する実験を行った。画像の輝度は生体模擬試料を用いた実験で得た校正曲線をもとに補正し、血液酸素飽和度を推定することとした。

母体（ウサギモデル）を低酸素状態にすると光音響、NIRSともに胎盤及びその周辺部位における血液酸素飽和度の低下を認めた。NIRSにおいては光が照射されている母体の皮膚等の組織臓器を含めた光の経路全体の血液酸素飽和度の低下を観察していることになるが、光音響を用いた方法では胎盤における酸素飽和度を光音響画像から母体の皮膚等とは区別して計測することができた。ウサギ胎盤を超音波で明瞭に観察できたケースにおいては母体血のみを含む脱落膜と胎児血と母体血を含む迷路部における酸素飽和度変化の違いを測定することができた。

ヒトに対する応用については、現状の光音響測定装置では腹部の皮膚表面において光音響波を測定することは困難であるが、将来的に測定可能な装置が開発されることで、本研究で得られた知見を活かすことができる。また、経腔的に測定することができるプローブを用いることによって、胎児の頭部や前置胎盤については光音響を測定できる可能性があり、この場合には胎児頭部や胎盤の酸素飽和度の測定を行うことで酸素供給のモニタリングが可能になると考えられる。

本研究課題で得られた知見が活かされ、将来的に光音響や光技術を用いた非侵襲・定量的な胎児・胎盤、母体の管理に貢献し、周産期医療の質の向上につながることを希望する。

#### 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 9 件)

(1) Okawa, S., Hirasawa, T., Sato, R., Kushibiki, T., Ishihara, M. and Teranishi, T., "Numerical and experimental investigations of dependence of photoacoustic signals from gold nanoparticles on the optical properties," *Optical Review*, 25(3) (2018), 365-374. 査読有

(2) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T. and Ishihara, M., "Effects of the approximations of light propagation on quantitative photoacoustic tomography using two-dimensional photon diffusion equation and linearization," *Optical Review* 24(6) (2017), 705-726. 査読有

(3) Fujii, H., Okawa, S., Yamada, Y., Hoshi, Y., Watanabe, M., "Renormalization of the highly forward-peaked phase function using the double exponential formula for radiative transfer," *Journal of Mathematical Chemistry* 54(10) (2016), 2048-2061. 査読有

(4) Okawa, S., Hirasawa, T., Tsujita, K., Kushibiki, T. and Ishihara, M., "3D quantitative photoacoustic image reconstruction using Monte Carlo method and linearization," *Proceedings of SPIE*, 10494 (2018), 104944Y. 査読有

(5) Okawa, S., Sei, K., Hirasawa, T., Irisawa, K., Hirota, K., Wada, T., Kushibiki, T., Furuya, K., Ishihara, M., "In vivo photoacoustic imaging of uterine cervical lesion and its image processing based on light propagation in biological medium," *Proceedings of SPIE* 10064 (2017), 100642S. 査読有

(6) Okawa, S., "Spatial filtered reconstruction for changes in the absorption coefficient for diffuse optical tomography," *Proceedings of SICE Annual Conference 2016* (2016), 1160-1163. 査読有

(7) Okawa, S., Hirasawa, T., Sato, R., Kushibiki, T., Ishihara, M. and Teranishi, T., "Effects of the optical properties of gold nanoparticles on photoacoustic signals," *Proceedings of SPIE* 9708 (2016), 970836. 査読有

(8) 大川晋平, 石原美弥, 西村吾朗, 星 詳子, "近赤外光を用いた次世代生体イメージング: 拡散光・蛍光・光音響トモグラフィ," *計測と制御* 56(11) (2017), 863-868. 査読有

(9) 大川晋平, 平沢 壮, 佐藤良太, 榎引俊宏, 石原美弥, 寺西利治, "光音響シミュレーションと定量的トモグラフィ画像再構成 - 光音響を用いたより高度な診断を目指して -," *OPTRONICS* 36(9) (2017), 66-71. 査読無

〔学会発表〕(計 9 件)

(1) 大川晋平, 平沢 壮, 辻田和宏, 榎引俊宏, 石原美弥, "モンテカルロ法による光伝播計算を用いた定量的光音響画像再構成," *電気学会 光・量子デバイス研究会* Apr. 20 (2018) OQD-18-037, *電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会* OQD-18-037

~ 039・041~046, 1-5.

(2) Okawa, S., "Quantitative photoacoustic image reconstruction with linearization and l1-norm minimization," Inverse problems and medical imaging, pp.14, Graduate School of Mathematical Science, The University of Tokyo, Feb. 13-16 (2018).

(3) 大川晋平, "光音響シミュレーションと定量的トモグラフィ画像再構成 光音響を用いたより高度な診断を目指して," 月刊OPTRONICS セミナー 医学・生物応用の可能性を考察する!注目の光音響イメージング技術, 主婦会館プラザエフ, 東京, Dec. 13 (2017)

(4) Okawa, S., Sei, K., Shinchi, M., Nakamura, A., Hirasawa, T., Tsuda, H., Wada, T., Horiguchi, A., Kushibiki, T., Sasa, H., Furuya, K., Asano, T., and Ishihara, M., "Noninvasive photoacoustic imaging using microconvex probe," The Journal of Physiological Sciences 67 Supplement 1 (Proceedings of the 94th Annual Meeting March 28-30, 2017 Hamamatsu, Japan) (2017), S37.

(5) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T., and Ishihara, M., "Approximations in quantitative photoacoustic tomography reconstructing the absorption coefficient," The 10th ICME International Conference on Complex Medical Engineering, OS12-1, 栃木県総合文化センター, Aug. 4-6 (2016).

(6) Okawa, S., Hirasawa, T., Tatsukawa, S., Sei, K., Kushibiki, T. and Ishihara, M., "Fundamental studies on quantitative biomedical photoacoustic imaging," 2015 Japan-Taiwan Joint Workshop on Inverse Problem, National Taiwan University, Nov. 21-23 (2015).

(7) Okawa, S., Hirasawa, T., Kushibiki, T. and Ishihara, M., "Numerical and experimental studies on quantification of the optical properties by use of photoacoustic measurement," Mathematical Background and Future Progress of Practical Inverse Problems, Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University, Nov. 10-13 (2015), 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所会議録 マス・フォア・インダストリ研究 5 (2016), 81-109.

(8) 精 きぐな, 平沢 壮, 大川晋平, 笹 秀典, 古谷健一, 石原美弥, "光音響技術を用いた胎盤内血液酸素飽和度測定~胎児超音波診断における新しい定量的指標の可能性~, " 第 40 回日本母体胎児医学会 (2018), 0-35.

(9) 精 きぐな, 大川晋平, 中村亜希子, 鈴木亜矢子, 笹 秀典, 野口雅史, 入澤 覚,

和田隆亜, 古谷健一, 石原美弥, "子宮頸部病変診断における光音響画像の臨床応用," 第 90 回日本超音波医学会学術集会, Japanese Journal of Medical Ultrasonics (2017) 44 supplement, S439.

〔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〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 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・助教  
研究者番号: 20432049

### (2) 研究分担者

藤井 宏之 (FUJII, Hiroyuki)  
北海道大学・工学研究院・助教  
研究者番号: 00632580

### (3) 研究分担者

平沢 壮 (HIRASAWA, Takeshi)  
防衛医科大学校・医学教育部医学科・助教  
研究者番号: 60583086

### (4) 研究協力者

精 きぐな (SEI, Kiguna)  
防衛医科大学校・医学研究科