総 説**REVIEW ARTICLE****光超音波イメージング：新たなモダリティ開拓への挑戦
～光音響技術を誰でも使えるものに～**川口 康¹, 伊田 泰一郎¹, 川内 聡子², 齋藤 大蔵³, 佐藤 俊一²¹ 株式会社アドバンテスト 新企画商品開発室² 防衛医科大学校 防衛医学研究センター情報システム研究部門³ 防衛医科大学校 防衛医学研究センター外傷研究部門

(平成 24 年 12 月 4 日受理, 平成 24 年 12 月 22 日掲載決定)

**Photoacoustic Imaging: A Challenge for New Modality
Photoacoustic Technology for Future Hospital**Yasushi Kawaguchi¹, Taiichiro Ida¹, Satoko Kawauchi², Daizo Saito³, Shunichi Sato²¹*New Concept Product Initiative, Advantest Corporation*²*Division of Biomedical information Sciences, National Defense Medical College Research Institute*³*Division of Traumatology, National Defense Medical College Research Institute*

(Received December 4, 2012, Accepted December 22, 2012))

要 旨

光音響効果を利用した測定手法である光超音波イメージングは、光吸収をコントラストメカニズムとする深さ分解計測可能な新たなモダリティ(診断手法)として期待されている。我々はこの手法を熱傷深度診断に適用することを目指標としてリアルタイム計測システムを開発したのでその実験結果について報告する。

キーワード：光音響効果, 光超音波イメージング, 熱傷, ファイバーレーザー

Abstract

Photoacoustic imaging based on optical absorption as a contrast mechanism is a promising imaging modality enabling depth-resolved diagnosis of tissue. In this paper, we report a newly developed prototype photoacoustic imaging system for real-time burn depth diagnosis.

Key words : photoacoustic effect, photoacoustic tomography, burn, fiber laser

1. はじめに

光音響効果は19世紀の終わりに、A. G. Bellにより発見された物理現象である¹⁾。光音響効果自体、原理としては単純でありFig.1のように特定波長の光を吸収する吸収体があった場合、その吸収体が光熱変換を経て温度が急上昇して断熱膨張をすることで音響波(超音波)が生じる現象である。この現象は古くから分光分析への応用研究がなされ、希薄ガスの濃度測定などに利用されてきた²⁾。医療用途としては化学物質の経皮吸収測定や血糖値の非侵襲測定への応用等が研究されてきた³⁾。しかし医用画像機器への応用研究が進んだのは20世紀の終わりにL. V. Wangらの研究が発表された後であり比較的最近のことである⁴⁾。これは比較的安価で高出力なパルスレーザー光源が普及したこと、さらにPCが高性能化し画像再構成のための計算の環境が整ったことを背景としている⁵⁾。

今世紀に入って研究は飛躍的に進み、多くの疾患について光音響効果を利用した診断の可能性が示されている。特に乳がん診断への応用はX線マンモグラフィーにおける医療被曝を避けることができることから、多くの研究機関、企業において研究がなされている⁶⁻⁷⁾。また前立腺がんの診断⁸⁾、皮膚疾患の診断⁹⁾、内視鏡に組み込んで血管内のプラーク成分を同定する試み¹⁰⁾、関節内軟骨組織の評価¹¹⁻¹²⁾、小動物の脳の血流動態の測定¹³⁾などへの光音響効果の利用が検討されている。最近では金ナノロッドをはじめ各種の分子プローブを用いたイメージングについても研究が進んでいる¹⁴⁾。

光音響効果を利用すると非侵襲で組織の断層情報が得られ、波長を変えることで分光情報も得ることができるが、生体内での励起光の散乱・吸収や超音波信号の減衰により生体深部の情報を高い空間分解能で画像化するためにはなお課題が残されている。光音響効果を利用した画像化手法には大きく分けて3つの方向性がある。一つ目は一つの超音波センサーを空間的にスキャンすることで2Dないしは3Dの画像を再構成するものである。これは顕微イメージングを目的とした研究が多くサブミク

ロンという空間分解能が達成されている¹⁵⁾。二つ目は既存の超音波診断装置と同様にアレイ型トランスデューサーまたはマトリックス型のトランスデューサーで一括して光音響信号を取得し画像化する方式である。リアルタイムで広範囲の組織に関する情報が得られれば、実際の医療現場で使用するのに最も適していると考えられる。これら二方式においてはセンサーとしてセラミック系のPZTや高分子系のPVDF等の圧電素子が用いられ、測定対象の表面とセンサーの間に光音響波を伝搬させる超音波ゼリーのような媒質を介在させる必要がある。三つ目の方式はレーザー光の干渉現象を利用して光音響波をとらえることにより非接触で画像化するものである。非接触による画像化は大きなメリットであるが、体動や測定部位の形態、拍動や呼吸などの影響が大きいと考えられ、医療現場での使用には工夫が必要と思われる³⁾。2012年末現在、複数の企業により小動物観察用光超音波イメージング装置が市販されているが、臨床用診断装置の実用化はまだ実現していない。

なお本稿では光音響効果を利用した再構成画像化法およびそれを用いた診断手法(モダリティ)を光超音波イメージングと呼ぶこととする。

2. 熱傷深度診断の重要性和困難性

一般的に熱傷の診断と治療方針の決定は受傷面積の算定と熱傷深度の判定に基づいて行なわれる。このうち熱傷深度はTable1のように分類される。Ⅰ度熱傷は軽傷の熱傷であり病院における治療対象ではない。Ⅱ度熱傷は2つに分類され浅達性Ⅱ度熱傷は真皮の浅い層の傷害であり比較的早期に治癒するのにに対し、深達性Ⅱ度熱傷は真皮の深い層までの傷害であり治癒に時間を要し肥厚性瘢痕形成を伴うケースが多い。治療方針としては浅達性Ⅱ度熱傷の場合は、湿潤環境を維持しつつ感染対策をおこなうことが基本であり、深達性Ⅱ度熱傷の場合にはこれらに加え壊死部分の切除手術をすることもある。Ⅲ度熱傷は皮膚全層が障害され、皮膚移植が必要である。熱傷深度の診断方法としては肉眼的観察方法が臨床的に最も広く用いられている。また客観的方法としてビデオマイクロスコープや、レーザードップラー血流計測法などの利用が提案されているが本邦において保険適用はされていない。またOCTによる深度推定の研究もされて

Fig.1 The principle of photoacoustic effect. When an absorber absorbs the energy of pulsed light, the absorber expands its volume and makes acoustic waves.

Table1 Classification of burn depth.

		傷害組織	外見	症状	治療期間
熱傷深度	Ⅰ度	表皮のみ	発赤、紅斑	疼痛、熱感	数日
	浅達性Ⅱ度(SDB)	真皮浅層まで	水泡	激しい疼痛 灼熱感	2週間以内
	深達性Ⅱ度(DDB)	真皮深層まで	水泡	激しい疼痛 灼熱感	4週間以内 肥厚性瘢痕形成
	Ⅲ度	真皮全層、皮下組織	蒼白、時に 黒色調、羊皮紙用、脱毛、乾燥	無痛性	自然治癒なし、瘢痕形成

いるが臨床研究レベルにとどまっている。現状では治療方針に影響のあるⅡ度熱傷とⅢ度熱傷、あるいは浅達性Ⅱ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷を急性期に確実に判別することは難しいとされている¹⁶⁻¹⁷⁾。

佐藤らは 2005 年に光音響効果を利用した熱傷診断方法を提案した¹⁸⁻¹⁹⁾。これは熱傷受傷組織において血流が遮断されることを利用して、血液中のヘモグロビンに特異的に吸収される波長の光を照射したときに生じる光音響信号の伝搬時間から熱傷深度を測定するものである。光ファイバーと同軸上に配置したリング状の圧電素子をスキャンすることで熱傷部位の断層像を取得し、熱傷深度を計測できることをラット熱傷モデルを用いた実験により示した。

我々はこの手法を発展させ、リニアアレイを用いたリアルタイム測定可能なシステム(光超音波イメージング・システム)を構築したので、その実験結果を報告する。また光音響波励起用光源として小型で可搬性のある高出力パルス光源を新規開発したので簡単に触れたい。

3. 光超音波イメージング・システムによるリアルタイム熱傷診断

実験に用いたシステムの仕様を Table2 に示す。ヒト皮膚のリアルタイム測定をすることを目的に、フルエンスなどが皮膚の安全基準を満たすよう照射系などを設計した。皮膚は表皮、真皮など厚みの異なるいくつかの層からなる多層構造である。光超音波イメージングの実験用生体模擬試料としてよく使われるゼラチン、寒天などの天然材料は保存に適さず、また薄膜の多層構造を再現性良く作製するのは難しい。そこで我々は軟質アクリル系樹脂で光学特性と音響特性が生体に近い模擬試料を新たに開発し、それを用いてシステムの評価をおこなった。その光学的、音響特性は Table3 のとおりである。血管網を模擬した光吸収体としてはラットの血液と同レベルの吸収係数を有する(光音響信号を生じる)赤インクを用いた。本生体模擬試料の外観とその実験結果を Fig.2 に示す。吸収体の吸収特性やその厚さ、吸収体自体の形態の特徴や吸収体の周囲の物質の物性により厚さ方向の信号強度は左右される。したがって絶対値として信用できるのは各信号の立ち上がり部分までの時間、すなわち吸収体の表面からの距離となる。Fig.2 からわかるように本システムの吸収体深さの計測精度(深さ方向の空間分解能)は数 10 μm であり熱傷深度診断に十分である。熱傷診断においては水平方向の分解能は高い必要がなく、本システムでは浅部で mm レベルである。

動物実験では Walker-Mason 法²⁰⁾によりラット背部皮膚に熱傷を作製した。Fig.3 にリアルタイムで取得した光超音波イメージングと組織標本の比較を示す。測定は超音波ジェルをラットの皮膚に塗布し、プローブを軽く当てて行った(Fig.4)。ラット皮膚の厚さは 1 mm 程度であるが、健康皮膚では表皮、真皮に相当する深さ(0 ~ 1 mm)以内に血液由来の信号が 2 層見えているのに対して、浅達性Ⅱ度熱傷では浅部において充血を示す強い信号が生じているのがわかる。また深達性Ⅱ度熱傷では深さ 0.5 mm 程度までの血流遮断、Ⅲ度熱傷では深さ 1 mm 以上の血流遮断が生じていることがわかり、組織標本の示す

Table2 Specifications of the light source and the linear arrayed-transducer.

光源	Nd: YAG Laser (EKSPLA社製 NL204)
波長	532nm
パルス幅	10ns
繰り返し周波数	100Hz
照射量 *1	1.0mJ/cm ² 以下
センサ材質	PZT
センサ中心周波数	10MHz
測定幅	10mm
測定深度	3mm
フレームレート	~7fps
*1 センサ端での照射量	

Table3 Phantom specifications.

材質	アクリル系ブロック共重合体
光吸収体	赤インクをプリント描画
超音波特性	比重1.08
光散乱係数	2.4 mm ⁻¹
光吸収係数	0.022 mm ⁻¹

Fig.2 Phantom design and its photoacoustic image. (a)An image of phantom. (b) The structure of phantom and color mapping photoacoustic tomogram. The phantom is consisted with 6 parts, 4 parts have red ink absorbers, 0.7mm sheet x6, light absorber 1/3/4/6 layers. The tomogram shows the accurate cross-sectional image of the phantom.

Fig.3 Experimental setup. The probe is softly touched to shaved rat skin with ultrasonic gel.

Fig.4 Comparison between pathological microscopic data and photoacoustic images.

Fig.5 3D reconstructed photoacoustic tomogram of burned rat skin. The picture shows the scanning image of “Deep burn” and its neighboring area.

受傷深度と良い一致をしている。以上の結果から光超音波イメージングにより熱傷深度がリアルタイムに診断が可能であることが示された。

Fig.5にセンサーを熱傷部位表面でスキャンし、信号を再構成した3D画像を示す。重症熱傷部位では血流が遮断され隣接部位との間で全く異なる血液分布となっていることが明確にわかる。また皮下組織内の血液分布にも段差が見られるが、これは浮腫による組織に肥厚によるものと考えられる。今後ヒトを対象とした実験を進めて熱傷深度が判定できるかどうかを確認する予定である。本稿に関わる動物実験は防衛医科大学校 倫理委員会の許可を得て行われた。

4. おわりに

光超音波イメージングは光の散乱吸収、超音波の伝搬速度などが生体構造の影響を受けるため「なにがあるか」についての情報は得られても、その絶対的な位置情報を精度よく求めるには注意を要する。また信号強度はある場所の時間変化を見ることには問題が少ないが、深さや構造によって超音波の減衰や反射の影響が発生することから、定量

Fig.6 Prototype photoacoustic Imaging System (not certified as a medical device at present).

的観測または病変組織の詳細な形態を把握するためにはなお課題が多い。これらの長所短所を鑑みると、この手法は比較的均質な浅部組織の診断やバイオプシーの補助といった目的に優れた能力を発揮すると考えられる²¹⁾。現状では、深部組織について、X線CTやMRIなどの既存モダリティに置き換わるものではない。新たな手法、たとえば分子プロービングなどでのブレイクスルーを期待したい。

また光音響信号を生成する光源についても高出力化、小型化、多波長化、ロバスト化、さらに低価格化などについて今後の改善が望まれる。病院内での使用を考えると、現在市販されている固体レーザーの多くは、運搬時に衝撃により光軸がずれるなどの脆弱性があるため設置場所に制約ができてしまう。実際の医療現場で使用するためには可搬性を確保した小型のシステムが望ましく、耐衝撃性などについても配慮が必要である。我々は高出力で小型かつロバストな高出力ファイバーレーザーを新規に開発し、試作機に組み込んだ。試作機の外観をFig.6に示す。今後多波長化や酸素飽和度のリアルタイムマッピングなどへの応用も検討していきたい。医療応用の他にも研究用途での利用も可能であろう。

今後は熱傷をはじめとした虚血症状を深部まで画像化できる診断装置として医療の現場で真に役に立つ機器を目指して開発を進めていくと同時に、日本発世界初のモダリティとすべく、他の研究機関、行政、企業とも積極的に協力していきたいと考えている。光超音波イメージングを新たなモダリティとして世界に発信するためには、各研究機関や民間企業個別の研究開発だけでなく、日本発で光超音波イメージングに関する国際標準規格を主導できるような産学官一体となった大きな努力が必要であると考えられる。光超音波イメージングでしか安全にまた確実に診断できない疾患があることは事実であり関係諸氏との連携を深めたい。

謝辞

生体模擬試料の開発については株式会社マテリアルデザインの西泰治氏に、また生体模擬試料の光学的性質の測定については独立行政法人産業技術総合研究所ヒューマンテクノロジー部門主任研究員 谷川ゆかり氏に多大な御協力をいただいた。また試作機に組み込んだファイバーレーザーの開発については(株)アドバンテスト研究所の増田伸氏、塚原直哉氏、桜井孝夫氏の、試作機本体の開発については(株)アドバンテストの保坂智也氏の尽力をいただいた。ここに感謝の意を表します。

参考文献

- 1) A. G. Bell, Phil. Mag, 11: 510, 1881.
- 2) C. Haisch, R. Niessner: Light and sound-photoacoustic spectroscopy. Spectroscopy Europe, 14(5): 10-15, 2002.
- 3) 沢田嗣郎: 光熱変換分光法とその応用 (日本分光学会測定法シリーズ), 1997, 学会出版センター.
- 4) L. V. Wang (Ed.): Photoacoustic Imaging and Spectroscopy, 2009, CRC Press.
- 5) L. V. Wang: Tutorial on photoacoustic microscopy and computed tomography. IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron., 14: 171-179, 2008.
- 6) M. Heijblom, D. Piras, W. Xia, J.C.G. van Hespren, J.M. Klaase, F.M. van den Engh, T.G. van Leeuwen, W. Steenbergen, S. Manohar: Visualizing breast cancer using the Twente photoacoustic mammoscope: What do we learn from twelve new patient measurements?. Optics Express, 20, Issue 11: 11582-11597, 2012.
- 7) K. Fukutani, Y. Someda, M. Taku, Y. Asao, S. Kobayashi, T. Yagi, M. Yamakawa, T. Shiina, T. Sugie, M. Toi: Characterization of photoacoustic tomography system with dual illumination. Proc. of SPIE, 7889, 78992J-1.
- 8) X. Wang, W. W. Roberts, P. L. Carson, D. P. Wood, J. B. Fowlkes: Photoacoustic tomography: a potential new tool for prostate cancer. Biomed. Opt. Express. 1(4):1117-1126, 2010.
- 9) J. A. Viator, G. Au, G. Paltauf, S. L. Jacques, S. A. Prahl, H. Ren, Z. Chen, J. S. Nelson: Clinical testing of a photoacoustic probe for port wine stain depth determination. Lasers Surg. Med., 30(2):141-148, 2002.
- 10) B. Wang, J. L. Su, A. B. Karpiouk, K. V. Sokolov, R. W. Smalling, S. Y. Emelianov: Intravascular Photoacoustic Imaging. IEEE J. OF Selected Topice in Quantum Electronice, 16, (3), 588, 2010.
- 11) M. Ishihara, M. Sato, S. Sato, T. Kikuchi, J. Mochida, M. Kikuchi: Usefulness of photoacoustic measurements for evaluation of biomechanical properties of tissue · engineered cartilage. Tissue Engineering 11(7-8):1234-1243, 2005
- 12) 和泉拓哉, 三井田佑輔, 長岡 亮, 久保聖乃, 小島貴則, 佐藤みか, 萩原嘉廣, 西條芳文: 超音波顕微鏡によるマウス膝軟骨の観察. 日本超音波医学会 第85回学術集会抄録85-基-007.
- 13) J. Jo, X. Yang: Photoacoustic imaging to detect rat brain activation after cocaine hydrochloride injection. Proc. of SPIE, 7899: 78993W, 2011.
- 14) D. Yeager, A. Karpiouk, B. Wang, J. Amirian, K. Sokolov, R. Smalling, S. Emelianov: Intravascular photoacoustic imaging of gold-nanorod labeled atherosclerotic plaques. Proc. of SPIE, 8223: 82231Q-4, 2012.
- 15) K. Maslov, G. Ku, L. V. Wang: Photoacoustic microscopy with submicron resolution. Proc. of SPIE, 7564: 75640W, 2010.
- 16) 木所昭夫編著, 「熱傷治療マニュアル」, 2007, 中外医学社.
- 17) 日本熱傷学会学術委員会編, 「熱傷診療ガイドライン」, 2009, 日本熱傷学会.
- 18) S. Sato, M. Yamazaki, D. Saitoh, H. Tsuda, Y. Okada, M. Obara, and H. Ashida: Photoacoustic diagnosis of burns in rats. J Trauma, 59(6):1450-1456, 2005.
- 19) M. Yamazaki, S. Sato, H. Ashida, D. Saito, Y. Okada, M. Obara: Measurement of burn depths in rats using multiwavelength photoacoustic depth profiling. J. Biomed. Opt., 10(6): 064011, 2005.
- 20) H. L. Walker, A. D. Mason: A standard animal model. J. Trauma, 8: 1049-1051, 1968.
- 21) C. Kim, T. N. Erpelding, W. J. Akers, K. Maslov, L. Song, L. Jankovic, J. A. Margenthaler, S. Achilefu, L. V. Wang: Photoacoustic image-guided needle biopsy of sentinel lymph nodes. Proc. of SPIE, 7899: 78990K, 2011.

著者紹介

川口 康 (Yasushi Kawaguchi)

1997 年, 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻基礎科学系 博士課程修了. 学術博士. 1997 年より(独) 科学技術振興機構 博士研究員として, 東京大学生産技術研究所および東京大学大学院総合文化研究科において半導体物理学の研究に従事. 2006 年, 株式会社アドバンテスト入社. 現在, 新企画商品開発室プロジェクトリーダー.

伊田 泰一郎 (Ida Taiichiro)

2002 年, 広島大学大学院先端物質科学研究科 博士課程前期修了. 2003 年, 株式会社アドバンテスト入社. 入社以来半導体テストシステムの開発に従事. 2009 年より新企画商品開発室にて光超音波イメージングシステムなどの医療機器の開発に取り組んでいる. 2012 年より東京農工大学大学院生物システム応用科学府 博士後期課程に在学中.

川内 聡子 (Satoko Kawaguchi)

1996 年, 慶應義塾大学理工学部電気工学科 卒業. 1998 年, 同大学院理工学研究科 修士課程修了(電気工学専攻). 1999 年より防衛医科大学校医用電子工学講座(現 医用工学講座) 助手(現 助教). 2011 年 9 月より同防衛医学研究センター情報システム研究部門 助教. 博士(医学). 現在は, 光を用いた医学診断, 治療の研究に取り組んでいる.

齋藤 大蔵 (Daizoh Saitoh)

1983 年, 防衛医科大学校 卒業. 航空自衛隊医官勤務, 防衛医科大学校病院救急部を経て, 防衛医科大学校防衛医学研究センター外傷研究部門 教授. 日本熱傷学会理事など. 日本救急医学会指導医. 医学博士.

佐藤 俊一 (Shunichi Sato)

防衛医科大学校防衛医学研究センター情報システム研究部門. 1986 年, 慶應義塾大学大学院工学研究科 博士課程修了(電気工学専攻), 工学博士. 同年, (財)産業創造研究所 (元 工業開発研究所) レーザー研究センター 研究員. 産業用高出力レーザーとその応用技術の開発研究に従事. 1997 年より防衛医科大学校防衛医学研究センター情報システム研究部門 助教授 (現 准教授). 現在は, 光・レーザーを用いたドラッグデリバリーシステム, 各種光診断・治療等の研究に取り組んでいる.