逆問題解法による拡散光断層イメージング

山田 幸生^{*,**}, 高 峰^{**}

^{*}電気通信大学 (〒182-8585東京都調布市調布ヶ丘1-5-1)

^{**}産業技術総合研究所 (〒305-8564茨城県つくば市並木1-2)

Diffuse Optical Tomography by Inverse Problem Technique

Yukio YAMADA^{*,**} and Feng GAO^{**}

^{*}University of Electro-Communications, 1-5-1 Chofugaok, Chofu, Tokyo 182-8585

^{**}National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 1-2 Namiki, Tsukuba, Ibaraki 305-8564

(Received July 22, 2002)

Diffuse optical tomography using near infrared light has been developed for the purpose of imaging oxygenation states in human body. The technology is classified into three groups by measuring techniques; CW, frequency and time domain techniques. This review describes light propagation in biological tissues and their optical properties for solving the forward problem in the image reconstruction algorithm which resorts to the technique of inverse problems. Recent development of the algorithms are also reviewed and future applications are described.

Key Words: Diffuse optical tomography, Oxygenation state, Photon diffusion equation, Inverse problem, Image reconstruction

1. はじめに

生体組織の断層像を光により得ようとする光断層イメージング、いわゆる光CTはその安全性、簡便性のゆえに、医学的な臨床応用の価値が高く、また、生物学的な研究でも有用と考えられ¹⁾、1990年代初めから世界各国で研究開発が行われている。日本でも通産省のプロジェクトとして1994年から7年間実施され、多くの基礎研究と技術開発が実施され、世界で初めて時間分解方式の光断層イメージング装置を開発し、生体模擬試料を対象として光断層画像を得ることに成功した。しかし、臨床応用に至るにはまだいくつかの性能向上を必要としている。その中の一つに、画像再構成を行うアルゴリズムの改良が挙げられる。X線が体内を直進することを仮定しているX線CTの画像再構成アルゴリズムは、光が体内で強く散乱される光CTでは適用できず、光CTのアルゴリズムは基本的に一般的な逆問題解法とならざるを得ない。そのため、数学的に複雑な処理を行うことになり、これまで3次元画像を短時間で得ることはできなかった。

しかし、最近のこの分野における急速な進展は、近い将来に3次元の光CT画像がほぼリアルタイムで得られるのではないかと、との展望を抱かせている。光CTによってヒト頭部の断層像が得られれば脳内の傷害だけでなく、脳機能を光によって3次的に計測することが可能となる。

本稿では、まず生体内の光伝播現象について説明し、

それを基礎とした光CTの画像再構成アルゴリズム、最近の光CT装置と得られた画像、そして脳機能計測に関する展望について解説する。

2. 近赤外光による脳活動測定と生体内光伝播

2.1 近赤外光と脳活動

血液は動脈血と静脈血では色が異なる。これはFig. 1に示すように酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンとで光の吸収スペクトルが異なるからである。従って、

Fig. 1 Spectra of the molar absorption coefficients of oxygenated and deoxygenated hemoglobin (HbO₂ and Hb).

血液の吸収スペクトルを測定すれば血液の酸素化度および血液量などを知ることができる。これが近赤外光による血液あるいは組織の酸素化度測定の原理であり、それを断層像として描き出すのが光CT(光断層イメージング)である。脳活動に伴う血液状態の変化を断層像として描き出すことができれば光CTによって脳機能を調べることができる。

近赤外光を用いる理由はその波長域の光が生体組織を透過しやすいためである。生体組織の光吸収特性は生体組織中に存在する多くの光吸収物質が重なり合ったものとなっている。その中でも可視光から赤外光にかけて強い吸収を示す物質は、生体の約60%以上を占める水と赤血球中のヘモグロビンである。水は赤外光域で特に吸収が強く、1.0 μm より短い波長では吸収が弱い。一方、ヘモグロビンは可視光域で吸収が強く、700 nmより長い波長では吸収が弱くなる。ヘモグロビンと水の吸収が弱い700 nmから1.0 μm の近赤外光域は光に関する生物学的窓と呼ばれ、この近赤外光は生体組織を透過しやすい。最新の光検出技術を用いれば不透明な生体組織であっても厚さ10 cmの組織を通過した近赤外光を検出することは可能である。

しかし、生体組織は光を吸収するだけでなく散乱し、散乱は吸収よりも2桁以上強い。そのため取り出したい吸収の情報は散乱による光の減衰の中に埋もれ、それを取り出すことは容易ではない。しかし、近年の研究の進展により生体内の光伝播に関する解析手法が確立し、いわゆる逆問題手法によって吸収の情報を取り出すことが可能となってきた。また、吸収情報だけでなく、散乱情報も同時に取り出すことができる。

光の散乱特性は吸収とは対照的に波長に対して単調な変化を示し、波長が長くなるほど散乱は徐々に弱くなる。また、生体組織による光の散乱パターンは非常に強い前方散乱を示す。これは生体組織による光の散乱が粒子の集合体による光の散乱とは様子が異なり、細胞膜による光の屈折や細胞内の微小器官による散乱などが複雑に重なった現象であることがその原因であると考えられている。脳活動に伴う血液状態の変化は吸収の変化をもたらす一方、神経の興奮に伴う細胞内外の物質濃度の変化は細胞内外の屈折率変化をひきおこし、結果として散乱の変化をもたらす。

従って、光の吸収・散乱特性値の変化に関して頭部内断層像を得ることができれば、脳機能をその神経活動および血液状態変化によって調べることができる。

2.2 生体組織中光伝播の記述

生体組織のような散乱・吸収媒体中の光伝播を記述する最も基本的な方程式は光輸送方程式であり、式(1)のような非定常偏微分積分方程式で表される²⁾。

$$\left\{ \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + \hat{\mathbf{s}} \cdot \nabla + (\mu_s + \mu_a) \right\} I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{\mathbf{s}}', \hat{\mathbf{s}}) I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}', t) d\hat{\mathbf{s}}' + q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) \quad (1)$$

ここで $I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ は点 $\mathbf{r}$ 、方向 $\hat{\mathbf{s}}$ 、時間 t (ピコ秒オーダー) にお

ける光強度で c は光速、 μ_s, μ_a は散乱係数および吸収係数、 $p(\hat{\mathbf{s}}', \hat{\mathbf{s}})$ は散乱の位相関数、 $q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ は媒体内の光源強度である。この方程式は厳密であるが、複雑であるため数値解を求めることも容易ではないため、次の光拡散方程式がよく用いられる。

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \nabla [D(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r}, t)] - \mu_a \phi(\mathbf{r}, t) + Q(\mathbf{r}, t) \quad (2)$$

ここで、 $\phi(\mathbf{r}, t)$ は点 $\mathbf{r}$ 、時間 t (ピコ秒オーダー) における積分光強度 ($I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ の全方向 $\hat{\mathbf{s}}$ に関する積分) で、 $D(\mathbf{r}) = 1/3\mu_s'$ は光拡散係数、 $\mu_s' = (1-g)\mu_s$ は等価散乱係数、 g は非等方散乱パラメータ (位相関数の余弦平均)、 $Q(\mathbf{r}, t)$ は光源強度である。

式(2)は適当な境界条件の下で、差分法や有限要素法などで数値的に解く事ができ、簡単な場合には解析解も得られる。式(2)は式(1)を等方散乱を仮定した光拡散近似によって簡略化したものであるため、早い時間や光の入射点近傍および境界面近傍では精度が悪い。しかし、数 cm 以上の大きさの生体に対しては入射点及びその近傍以外では、この問題は無視して良い。この光拡散方程式は、温度や物質の拡散現象と同様に、強い散乱体内では光が光強度の勾配に依存して拡散的に広がって行くことを意味している。

式(1)または式(2)が光断層イメージングの画像再構成アルゴリズムで生体内光伝播の順問題解析に主に用いられる基礎式であり、対象物内部の光学特性値 (吸収および散乱係数) の空間分布を求めることが画像再構成の目標となる。

なお、式(1)(2)は決定論的な光伝播現象の記述であるが、統計論的記述法もあり、その代表はモンテカルロ法である。モンテカルロ法は光をエネルギー束の集合と考え、各エネルギー束の経路を散乱・吸収係数などの光学特性値を統計的に満足するように決め、逐一経路を追跡する手法であり、統計的に式(1)や式(2)を実現する。しかし、計算時間が長いので、画像再構成アルゴリズムで繰り返し用いることはほとんどない。

Table 1は波長794 nmでのブタ頭部組織の光学特性値³⁾を示している。ヒト組織でも数値はほとんど同じであり、散乱は吸収よりも2桁あるいは3桁も強いことが分かる。

3. 画像再構成アルゴリズムの概要

光CTの画像再構成アルゴリズムは、一般にFig. 2のような逆問題解法⁴⁾を用いる。

対象物に光 (連続光、強度変調光またはピコ秒パルス光) を照射し、内部で散乱吸収を受けた光の内、対象物表面に現れた光を検出する。光は拡散的に広がるため対象

Table 1 Measured μ_s' and μ_a using a time-resolved (TR) method.³⁾

($\lambda = 794 \text{ nm}$)	$\mu_s' (\text{mm}^{-1})$	$\mu_a (\text{mm}^{-1})$
Pig skin	2.7	0.003
Pig skull	2.5	0.002
Pig brain	2.9	0.004

Optical-CT by Solving the Inverse Problem

Fig. 2 Concept of the algorithm for diffuse optical tomography.

物の多くの点で同時に計測可能である。照射点を移動し、多くの測定データを得る。

一方で、対象物内部の光学特性値分布を仮定して前述の光伝播を記述する方程式を解き、その結果として表面での光強度分布や光強度の時間変化を得ることができる。これらの計算結果が実際に測定された光強度分布や時間変化と一致すれば、仮定した光学特性値分布を正しいとして、再構成画像が得られたと考える。一致しない場合には不一致の程度に応じて光学特性値分布を仮定しなおして再び光伝播の順問題計算を行い、一致するまでこのプロセスを繰り返す。

光学特性値分布を仮定しなおす手法としては、いわゆるNewton-Raphson法を用いるのが標準的であり、その他、ART(Algebraic Reconstruction Technique)法やLevenberg-Marquardt法など、逆問題解法で開発された各種の最適化手法が組み合わせて使用される。

基本的に光CTのアルゴリズムは、非線形逆問題であり、他の逆問題と同様に悪条件で、測定数よりも未知数の方が多く不定条件となる場合が多い。そのため、解が一義的に求まらず、局所解に陥る可能性もある。それを避けるために、事前情報を組み入れたり、解の上限や下限を設定することなどによって情報を増やすことが多い。いずれにしろ繰り返しや行列を求める計算が大きな負担となる。

このような光CTの逆問題アルゴリズムは1994年ごろに英国で初めて開発されたが⁵⁾、その後、多くのグループが開発を行い、画像の質の向上が図られると共に2次元から3次元へと発展している。

4. 光CT測定法の分類

画像再構成アルゴリズムの入力データを得るための測定法としては光源で分類すると次の3種類がある。

- ①連続光法(CW domain)
- ②強度変調光法(Frequency domain)
- ③時間分解測定法(Time domain)

連続光法は、一定強度の光を照射し、検出光の強度を測定する手法である。装置もアルゴリズムも最も簡便であるが、光強度の絶対値の校正が困難で、データ数も少ないため、得られる画像の質が他の測定法に比べれば劣

る傾向にある。短時間測定が可能である。

強度変調光法は、連続光を数百MHzから数GHzまでの周波数に変調して対象物に照射し、検出光の位相変化、交流成分の振幅変化を主に測定する。複数の周波数を用いることにより独立な入力データ数を増やすことができる。装置は比較的簡便である。

時間分解測定法は、ピコ秒程度の極短パルス光を照射して、ピコ秒の時間分解能を持つ検出器で測定する。独立な入力データ数が非常に多くなるため、最も良い画像が得られるが、計算時間・容量が大幅に増加する。装置も比較的大きくなり測定時間も長くなる。

以下に、各測定手法を用いた光CT研究開発における最新の成果を紹介する。

5. 連続光法による光CT

連続光法の短時間測定可能という長所を活かして、毎秒数枚の画像を取得して、生理学的な速い変化を光CT画像として捉える装置が米国のBarbourらのグループ⁶⁾によって開発され、製品化されている。800 nm付近で最大4波長までのdiode laserを光源とし、25個所の照射点と32チャンネルの検出器を持つことができる。高速スキャンによって毎秒3画像のデータが取得可能である。画像再構成は2次元の定常光拡散方程式を支配方程式として逆問題解法アルゴリズム⁷⁾を用い、散乱係数は既知として吸収係数のみの再構成を行うため計算時間も短い。

この高速光CTにより、生体の速い動的な生理学的反応を調べることができる。例えば組織内血流量の体温変化に反応する様子が画像化され、反応の違いから正常組織と腫瘍を区別可能であると報告されている。

6. 強度変調光法による光CT

例としてPogueらのグループが開発した16チャンネルの装置⁸⁾が挙げられる。660 nmから826 nmまでの4波長を用い、diode laserからの光は100 MHzに変調され光ファイバによって対象物に送られる。光ファイバはアクチュエータによって対象(乳房)に接触・固定され、変調光の位相と振幅変化が測定される。一枚の画像用データを取得するのに約30秒必要とする。

画像再構成アルゴリズムは式(2)をfrequency-domainに変換した式を基礎方程式として逆問題を解く。2次元および3次元のアルゴリズムが開発⁹⁾され、吸収と散乱係数の絶対値分布を同時に画像として再構成が可能である。

この装置は臨床応用として乳癌診断に利用されている。

7. 時間分解法による光CT

この手法を用いた装置は世界に先駆けて日本¹⁰⁾が開発し、その後英国¹¹⁾でも開発された。

英国で開発された装置は、光源にTi:sapphireレーザーを用い、800 nm付近でピコ秒パルス光(パルス幅約1 ps)を80

MHzで発生させる．時間分解計測はsingle photon counting法を用いており，装置全体の時間分解能は約150 psである．全32チャンネルのデータを収集するのに10～20分必要とする．この装置を用いて乳房ファントムの3次元画像¹²⁾などを得ているが，画像再構成アルゴリズムでは時間分解データを全て活用してはならず，得られた時間分解曲線から平均飛行時間など，曲線の特徴的な数値を抽出し，限られた数のデータを入力データとしている．そのため，得られた画像の質は連続光法や強度変調光法と同等となっている．

日本で開発された装置の概略はFig. 3に示されている．761 nm, 791 nm, 830 nmの3波長でパルス幅が約100 psの極短パルス光がダイオードレーザーより5 MHzの繰り返しで射出される．光スイッチで波長を選択し，計64本の光ファイバ束の一つに導かれる．1本の光ファイバ束は照射と検出を兼ねる構造となっている．光ファイバ束は対象物表面に接触して固定され，1本が照射用で他は検出用となる．各検出光は独立並行にフィルターで減光されて高速の光電子増倍管に導かれ，CFD (Constant Fraction Discriminator) とTAC (Time to Amplitude Converter) によってsingle photon counting法で時間分解測定される．装置全体としての時間分解能は約150 psである．微弱光を検出しているため測定時間が長く，64本の光ファイバ束を用いると1画像のデータ収集に約20分，32本で約5分，16本で約2分となる．脳機能の計測には1分以下が望まれている．

直径80 mmで，光学特性値が生体組織に類似したような円柱ファントムを用いて測定された時間分解曲線の例をFig. 4に示す．照射パルス光の半値幅約100 psに対し，照射点より45度，78度，および180度の点における検出パルス光の波形が示されており，照射点より遠いほどパルス幅が大きくなる様子が分かる．このような時間分解測定結果を入力データとして逆問題アルゴリズムによって光学特性値分布を画像として再構成する．

円柱ファントムの内部に吸収係数が大きい小円柱が2本存在する場合に得られた画像の例がFig. 5であり，小円柱

Fig. 3 Multi-channel time-resolved diffuse optical tomographic imaging system (The picosecond diode lasers, photomultipliers, CFD/TAC modules, A/D converters and data acquisition units were developed by Hamamatsu Photonics, and other components, computer control and whole system were arranged by Shimadzu Corporation.⁹⁾).

Fig. 4 Measured time-resolved transmittances through a homogeneous phantom at three azimuthal angles from the source position. The ordinate is the photon counts (in an arbitrary unit) measured by the detector. The peak of the source pulse is normalized to 10000.

Fig. 5 A reconstructed absorption image of a cylindrical phantom which has two small absorbers at the wavelength of 791 nm. The image was reconstructed from CW data.

の存在を再構成画像で明らかに知ることができる．しかし，空間分解能は約20 mmで，再構成された吸収係数も真の値の約40 %にとどまっており，画像の質は必ずしも良いとは言えない．これは，アルゴリズムが未熟で時間分解測定データを全て活用することができなかったためである．

時間分解測定法は，逆問題解法において多くの独立な入力データを提供し，良い画像を得るために最も優れた測定法であることは理解されてはいた．しかし，計算時間や計算機の容量が大幅に増加して計算が困難になることから，これまで時間分解データを全て活用して画像を再構成する試みはなされていなかった．そこで，筆者らは時間分解測定データを全て活用した場合に画像の質がどれだけ改善されるかをシミュレーションによって調べた¹³⁾．

対象は短時間での計算を可能とするために2次元で直径80 mmの円とし，内部に吸収係数や散乱係数の異なる小円を配した．シミュレーションによって検出される時間分解曲線を求め，それを入力データとし，逆問題アルゴリズムによって吸収および散乱係数の画像を再構成した．時間分解曲線は160 psの時間ステップで分割し，各時間ステップの光強度を入力データとした．時間分解曲線の全時間幅は8 nsであり，全時間ステップ数は51となった．照射点16個，検出点9個であり，入力データ総数は $16 \times 9 \times$

51 = 7344個である．入力データ数は時間分解曲線の特徴的なデータしか使わない場合の10倍以上である．

円内部に直径10 mmで中心間距離が16 mm離れた2個の強い吸収体が存在する場合の結果をFig. 6に示す．Fig. 6は(a) CWデータのみ，(b) 平均飛行時間 $\langle t \rangle$ のみ，(c) 平均飛行時間 $\langle t \rangle$ と飛行時間の分散 $\langle t^2 \rangle$ (c2)，(d) $\langle t \rangle$ と $\langle t^2 \rangle$ (c2)と飛行時間の3次モーメント $\langle t^3 \rangle$ (c3)，(e) 時間分解データの絶対値，(f) 時間分解データの相対値，の6種類の入力データを用いた場合について画像を比較している．時間分解曲線の特徴的なデータを用いた(a)から(d)までの画像は2つの小円柱を分離できないが，時間分解データを全て用いた画像(e)と(f)では明確に分離できており，空間分解能は大幅に向上している．

また，2つの小円柱の中心線を結ぶ線上での吸収係数分布を調べると真の分布に対し，(a)から(d)はピーク値が30%以下であるが，(f)ではピーク値が約60%と大幅に真の値に近づいている．

ここで示した空間分解能と定量性だけでなく，精度，ノイズに対する強さなども格段に向上し，画像の質が大幅に向上することが証明された．

しかし，予想された通り，計算時間は大幅に増加し，(e)や(f)の計算時間は，(a)の50倍以上，(c)の10倍以上となった．また，3次元の計算を行えばさらに計算の負担が増加すると考えられる．今後，時間分解データを十分に活用しながらも計算負担が小さいアルゴリズムの開発が期待される．

また，開発された時間分解測定装置はいずれもSingle Photon Counting法を採用しているため，測定時間が長くなり，生体における秒単位・分単位の速い変動に対応するためには他の時間分解測定法が必要となろう．

8. まとめと展望

散乱系媒体の定量的な分光は散乱体内の光伝播のモデル化と計算機の発達によってようやく可能となってまだ10年程度であるが，この分野の発展は目覚ましく，均質な散乱媒体の定量化から，不均質媒体の定量化へと進んでいる．不均質媒体の定量化を目指す最も高度な技術が光CTであって，医療や脳科学への応用が期待されている．しかし，生体組織による光の強い散乱のために再構成される画像の質がX線CTやMRIに比較すると劣ることは否めない．

また，透過性の高い近赤外光といえども10 cmより大きな組織で透過した拡散光を検出することは現在の技術では困難である．そこで拡散透過光だけでなく，いわゆる拡散反射光を用いて頭部の限られた領域内で断層像を得ようとする試み¹⁴⁾も行われている．拡散反射光を利用して脳機能を研究する技術として光トポグラフィが実用化されているが，深さ方向の情報を得ることが困難である．そのため，特に，脳機能を探るために今後，拡散反

Fig. 6 Reconstructed absorption images of a simulated 2-D phantom having two small absorbers. The images were reconstructed from (a) CW, (b) $\langle t \rangle$, (c) $\langle t \rangle$ & $\langle t^2 \rangle$, (d) $\langle t \rangle$ & $\langle t^2 \rangle$ & $\langle t^3 \rangle$, (e) time-resolved, and (f) normalized time-resolved data.

射光を用いた反射型光CTの研究開発が盛んに行われるものと予想される．

測定手法として連続光，強度変調光，極短パルス光を用いる方法を紹介したが，それぞれに長所と短所を持っている．連続光を用いた高速光CTによる生理学的変化の測定や，時間分解測定法を用いた光CTによる画像の質の向上など，はそれぞれ今後さらに研究開発が進められて，乳癌診断や脳機能診断などで臨床応用されて行くものと考えられる．

参考文献

- 1) 田村 守：「光を使った生体計測—光CTへの道—」O plus E, No. 90, 1987-5, No. 101, 1988-4.
- 2) 山田 幸生，高橋 ゆかり：「医学・生物学における光と生体組織の相互作用および光によるイメージング」機械技術研究所所報 **49** (1995) 1.
- 3) A. Sassaroli, F. Martelli, Y. Tanikawa, K. Tanaka, R. Araki, Y. Onodera, and Y. Yamada: Opt. Rev. **7** (2000) 420.
- 4) 久保 司郎：逆問題 (培風館, 1992).
- 5) S. R. Arridge, M. Schweiger, and D. T. Delpy: SPIE Proc. **1767** (1992) 372.
- 6) C. H. Schmitz, M. Loecker, J. M. Lasker, A. H. Hielscher, and R. L. Barbour: Rev. Sci. Instrum. **73** (2002) 429.
- 7) R. L. Barbour, H. L. Graber, Y. Pei, S. Zhong, and C. H. Schmitz: J. Opt. Soc. Am. A **18** (2001) 3018.
- 8) T. O. McBride, B. W. Pogue, S. Jiang, U. L. Oesterberg, and K. D. Paulsen: Rev. Sci. Instrum. **72** (2001) 1817.
- 9) B. W. Pogue, S. Geimer, T. O. McBride, S. Jiang, U. L. Oesterberg, and K. D. Paulsen: Appl. Opt. **40** (2001) 588.
- 10) H. Eda, I. Oda, Y. Ito, Y. Wada, Y. Oikawa, Y. Tsunazawa, M. Takada, Y. Tsuchiya, Y. Yamashita, M. Oda, A. Sassaroli, Y. Yamada, and M. Tamura: Rev. Sci. Instrum. **70** (1999) 3595.
- 11) F. E. W. Schmidt, M. E. Fry, E. M. C. Hillman, J. C. Hebden, and D. T. Delpy: Rev. Sci. Instrum. **71** (2000) 256.
- 12) J. C. Hebden, H. Veenstra, H. Dehghani, E. M. C. Hillman, M. Schweiger, S. R. Arridge, and D. T. Delpy: Appl. Opt. **40** (2001) 3278.
- 13) F. Gao, H. Zhao, and Y. Yamada: Appl. Opt. **41** (2002) 778.
- 14) A. Y. Bluestone, G. Abdoulaev, C. H. Schmitz, R. L. Barbour, and A. H. Hielscher: Opt. Exp. **9** (2001) 272.