光音響法の生体計測および医学診断への応用 —解説小特集号によせて—

佐藤 俊一¹, 山崎 睦夫², 小原 實²

¹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 (〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2)

²慶應義塾大学 理工学部電子工学科 (〒223-8522 神奈川県横浜市港北区日吉3-14-1)

Photoacoustic Biometry and Medical Diagnoses -Preface to Topical Papers-

Shunichi SATO,¹ Mutsuo YAMAZAKI,² and Minoru OBARA²

¹*Division of Biomedical Information Sciences, National Defense Medical College Research Institute,
3-2, Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513*

²*Department of Electronics and Electrical Engineering, Keio University,
3-14-1, Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa 223-8522*

(Received June 22, 2004)

Principle and medical applications of photoacoustic diagnosis are reviewed. Photoacoustic diagnosis involves both advantages of optical and ultrasonic measurements, by which deep-located tissue can be diagnosed or imaged with a high spatial resolution. Applications to diagnosis of pigmented skin diseases, real-time monitoring of laser cyclophotocoagulation, detection of early cancer, functional brain imaging are described.

Key Words: Photoacoustic diagnosis, Nanosecond pulsed laser, Stress wave, Real-time monitoring, Functional imaging

1. はじめに

拡散光イメージング (Diffuse Optical Imaging) や光コヒーレンストモグラフィー (OCT: Optical Coherence Tomography) など, 光を用いて無侵襲に生体内部を観察, 診断する技術が実用化されつつある. しかしながら, 組織の深部を高空間分解で観察する能力は, 現状では十分とは言えない. 一方, 深部診断技術として超音波パルスエコー法が広く臨床応用されているが, 一般に生体組織中の音響インピーダンスの変化は小さく, 診断に必要なコントラストが得られないことが少なくない. 光音響法は, これら光計測と超音波計測の特徴を併せ持つユニークな診断技術で, 検出対象が音波であるために, 光計測の最大の問題である散乱による信号の減衰の影響を直接的には受けない. 原理的に数mm～数cmの計測深さ, $10\mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ の空間分解能を得ることが可能である. また「見ているもの」がOCTは後方散乱光, 超音波パルスエコー法は音響インピーダンスの不連続性に由来する反射超音波であるのに対し, 光音響法は組織の光吸収係数の分布に由来する熱弾性波であるという違いがある. 血液などの分布を観測する場合, 光音響法では照射波長を適切に選択することにより極めて高いコントラストを得ることができる.

歴史的にみると, 光音響効果の発見は1880年に遡り¹⁾, 一般科学技術分野, 産業分野において様々な応用技術が創出されてきた^{2,3)}. しかし, 生体・医学分野において研究が盛んになってきたのは1990年代後半になってのことである. これには, 固体レーザー技術の進歩により, 小型, 安価, 高信頼のパルス光源が利用できるようになったこと, また広帯域で生体に近い音響インピーダンスを有する高分子圧電素子の実用化が進んだことが大きく寄与している. 生体医用光学分野における最大規模の国際会議, BiOS (International Symposium on Biomedical Optics) においては, 2000年より光音響関係のセッションが誕生し, 以後発展を続けている. その応用範囲はマイクロスコピー, 生化学分析, 組織の特性評価・イメージングから各種疾患の診断, 各種治療のリアルタイムモニタリング, さらに最近では, 脳の機能イメージングまで広汎に及んでいる. 本特集では, 光音響法の各種応用について国内の第一線の研究者に解説論文, 原著論文の執筆を依頼した. 本稿では, 光音響法の原理につき簡単に説明した後, 他稿との重複を避けながらいくつかの重要な応用例について紹介したい.

2. 原理

簡単のためFig. 1に示すような深さ $z=z_0$ に吸収係数 μ_a の層が存在する透明媒質を考え、その表面に時刻 $t=0$ でパルス幅 τ_p 、フルエンス F_0 のレーザー光を照射したとする(媒質の音速は v_s で一定と仮定)。レーザー光は吸収層で吸収され熱に変換されるが、 τ_p が応力緩和時間 τ_{str} より短い、すなわち次式の条件を満たせば、熱弾性過程により圧力波が放出される。

$$\tau_p \ll \tau_{str} = 1/\mu_a v_s \quad (1)$$

この(1)式の条件は、応力閉じ込め(stress confined)条件と呼ばれ、生体の代表的吸収体であるメラニンや血液に対して、ナノ秒パルスで成立する。すなわち光源として、ごく一般的Qスイッチ固体レーザーやOPO(光パラメトリック発振器)を利用することができる。発生する圧力 $p(z)$ は温度分布すなわち吸収エネルギー分布に従い次式のように表される。

$$p(z) = (\beta v_s^2 / c_p) \mu_a F_0 \exp(-\mu_a z) \quad (2)$$

ここで β は体積膨張率、 c_p は定圧比熱、 $\beta v_s^2 / c_p = \Gamma$ はGrüneisen係数と呼ばれる無次元数で、光から熱弾性波への変換効率を表す。

(2)式で示される圧力波は二分され、それぞれ媒質の表面方向と裏面方向に伝搬する。前者を媒質表面に配置した圧電素子(Fig. 1のtransducer #1)で検出すると、伝搬時間と音速 v_s の積より吸収層の深さ z_0 を、またピーク圧力より μ_a の大小を知ることができる(後方検出方式)。圧電素子を媒質裏面に配置する形式(Fig. 1のtransducer #2)でも同様の計測が可能である(前方検出方式)。媒質が強い散乱体であっても、検知するのは圧力波であるため、基本的には同様の計測が可能である。このような深さ方向分布計測(depth profiling)を一次元的ないし二次元的に行えば吸収体の断層情報を得ることができ、これを光音響トモグラフィー(PAT: photoacoustic tomography)などと呼ぶ。以下、これら光音響診断、光音響トモグラフィーのいくつかの応用例について紹介したい。

Fig. 1 Principle of photoacoustic measurement.

3. 応用例

3.1 皮膚科・形成外科領域の応用

皮膚組織を対象とした応用として血管分布の画像化^{4,5)}、外傷の診断^{6,7)}、色素性病変の診断^{8,9)}等につき研究が進められている。ここでは、臨床応用も行われている色素性病変の診断について紹介する。

皮膚の色素性病変(あざ)の治療は、レーザーが最も活躍している領域の一つである。しかし適正なレーザー照射条件を決定するのは難しく、病変組織の深さや色素量、表皮中のメラニン濃度などの情報が必要である。例えば表皮中のメラニン濃度が高い場合、照射レーザー光はブロックされてより深い病変組織への光の進達を減少させる一方、表皮に熱損傷を起こす危険性がある。これを防止するために皮膚表面の冷却が採用されているが、冷却が病変部位に及ぶと効率的な治療が行えないため、冷却条件の選定も重要である。Beckman Laser InstituteのViatorらは、血管腫(ポットワイン母斑)のレーザー治療前診断に光音響法を適用する研究に取り組んでいる^{8,9)}。Fig. 2に使用しているプローブの構造を示す。中心部に検知有効径700 μm のPVDF(polyvinylidene fluoride)フィルムがあり、両側に光ファイバー(コア径1500 μm)を対称に配置している。光源には第2高調波QスイッチNd:YAGレーザー(パルス幅4 ns)を用いており、総照射エネルギーを最大22 mJとしている。Fig. 3に4人の患者の病変皮膚の光音響信号を示す。メラニン濃度の高いスキントype IVの患者の病変に解釈困難な信号が見られる場合があるが(同図d)、他の場合、それぞれメラニンと病変組織に由来する信号が分離して観測されている。これらの情報を参考にレーザー照射条件や冷却条件を決定することができ、安全かつ効率的な治療が可能となる。他の色素性病変の診断への応用も期待される。

Fig. 2 Photoacoustic probe used for diagnosis of port wine stain. (Adapted with permission from ref. 9).

Fig. 3 Photoacoustic signals of port wine stain (PWS) patients with different skin types (a) I-II, (b) III, and (c, d) IV. (Adapted with permission from ref. 9).

3.2 眼科領域の応用

緑内障(眼圧の上昇により視機能が障害を受ける疾患)の治療法の一つにレーザー毛様体凝固術(laser cyclophotocoagulation)がある。これは毛様体(ciliary body)を、強膜(sclera)を介してレーザー照射することにより凝固させ、房水の産生を抑制して眼圧を下降させる治療法である(Fig. 4参照)。この治療においては、毛様体の位置および凝固の程度を正確に把握ことが重要であるが、これらをリアルタイムでモニタリングする技術は存在しない。La-

Fig. 4 Principle of laser cyclophotocoagulation. (Adapted with permission from ref. 10).

ser Zentrum HannoverのLubatschowskiらは、光音響法によりこれらをモニタリングする技術の開発を進めている¹⁰⁾。組織の光音響信号は、一定温度まではGrüneisen係数が増大するために増加し(体積膨張率 β の増大による)、また一定温度以上では散乱係数の上昇により減少すると考えられる。彼らは、この変化をレーザー凝固のモニタリングに利用することを試みている。Fig. 5に摘出したブタ眼球毛様体付近のレーザー照射前後の光音響トモグラムを示す。角膜輪部(limbus)から1.5 mmの位置に1 Wの810 nm半導体レーザー光を5秒間照射している。光音響信号検出器は光ファイバーとリング状PVDFフィルムを同軸に配置した構造で、光源には1064 nmQスイッチNd:YAGレーザー(パルスエネルギー10 mJ, パルス幅33 ns)を用いている。図よりレーザー照射部において信号の低下が観測されており、これより凝固の状態を知ることができる。凝固用レーザーと光音響波励起用レーザーのファイバーは兼用可能なため、術中のリアルタイムモニタリングが可能である。同じ眼科領域では、網膜のレーザー治療における温度モニタリングに光音響法を適用する試みも進められている¹¹⁾。

3.3 がん診断への応用

欧米においては女性のがん死因の1位を乳がんが占めており、その早期診断が大きな社会的関心事となっている。

Fig. 5 Photoacoustic tomograms of the ciliary body region of a porcine eye before and after coagulation. The fiber tip for coagulation was placed 1.5 mm from the limbus. (Adapted with permission from ref. 10).

る。通常、診断にはマンモグラフィー(X線乳腺撮影)が用いられるが、X線被ばくが問題となっており、侵襲の無い光診断への期待が大きい。研究の主流は拡散光イメージングであるが、散乱の影響を受けにくい点で光音響イメージングが有利であるとする Univ. of Texas Medical Branch (UTMB) の Oraevsky らが、臨床用診断システムの開発を進めている¹²⁾。原理的にはがん組織の新生血管由来の音響信号を検出するもので、2代目の LOIS-2 と呼ばれるシステムの試験結果が報告されている。このシステムは $1\text{ mm} \times 12.5\text{ mm}$ (厚さ $110\text{ }\mu\text{m}$) の PVDF 素子 32 個を弓形に配置した検出部を有しており、光源には 1064 nm Nd:YAG レーザー (パルス幅 10 ns) を用いている。深さ方向分解能 0.4 mm 、横方向分解能 1.0 mm を得ており、ヒトの切除乳房の測定画像が報告されている。

がん診断への応用としては、口腔¹³⁾や前立腺¹⁴⁾の早期がんを診断するための応用研究も進められている。

3.4 脳機能イメージングへの応用

従来の光音響イメージングは、主として組織の解剖学的情報(構造)を対象とていたが、Texas A&M Univ. の Wang らは、ラットの脳機能を実験的にイメージングすることに成功し注目を集めている¹⁵⁾。脳機能イメージングは、光拡散イメージングの適用に関して膨大な研究が報告されているが、光音響法は、脳組織内の血液循環動態を超音波(光音響波)回折限界の高空間分解能でイメージングできることを特徴としている。

Fig. 6 に実験システムを示す。麻酔したラットの頭部を脱毛して水中に置き、第2高調波QスイッチNd:YAGレーザーの出力ビーム(波長 532 nm 、パルス幅 6.5 ns)を拡大、均一化して頭部に照射している。頭皮上のフルエンスは 10 mJ/cm^2 で、頭皮の温度上昇は 20 mK 以下と見積もっている。光は頭皮および頭蓋骨を伝搬する過程でさらに均一化されて脳組織に到達し、組織内の吸収分布に比例した強度の光音響波を発する。光音響波は円筒状に集束され広帯域の超音波トランスデューサ(中心周波数 3.5 MHz)に結合される。トランスデューサはラット頭部を周回して光音響信号を収集し、得られたデータを再構築してト

Fig. 6 Setup for functional brain imaging. (Adapted with permission from ref. 13).

モグラム(断層画像)を得る。実験ではラットのヒゲを刺激して、画像信号の変化について調べた。Fig. 7 (b), (c) に、それぞれ左側、右側のヒゲを刺激した場合のトモグラムを示す。刺激した側の半球の信号強度が増大しており、刺激による血液循環動態の変化が高分解能で捉えられていることがわかる。なお本実験ではラット全身を水中に入れて計測を行っているが、その後、頭頂部のみを水槽に入れる形に改良されている¹⁶⁾。また、造影剤の利用による高コントラスト化、高分解能化も試みもなされている¹⁶⁾。

4. おわりに

光計測と超音波計測の特徴を併せ持つ光音響診断技術は、そのユニークな能力によりここ数年急速な発展を見せている。しかし本格的な医学応用の研究はまだ歴史が浅く、今後さまざまな新しい応用が創出されてゆくものと期待される。研究動向に注目したい。

参考文献

- 1) A. G. Bell: Am. J. Sci. **20** (1880) 305.

Fig. 7 Functional imaging of cerebral hemodynamics changes in response to whisker stimulation. (a) Photoacoustic image of the vascular pattern. (b,c) Functional photoacoustic images corresponding to left-side and right-side whisker stimulation. (Original figures are color. Adapted with permission from ref. 13).

- 2) 澤田 嗣郎編：光音響分光法とその応用- PAS (学会出版センター, 1982).
- 3) 澤田 嗣郎編：光熱変換分光法とその応用 (学会出版センター, 1997).
- 4) C. G. A. Hoelen, F. F. M. de Mul, R. Pongers, and A. Dekker: Opt. Lett. **23** (1998) 648.
- 5) C. G. A. Hoelen and F. F. M. de Mul: Proc. SPIE **3566** (2000) 134.
- 6) S. Sato, T. Shimada, T. Arai, M. Kikuchi, M. Obara, and H. Ashida: Proc. SPIE **4434** (2001) 8.
- 7) M. Yamazaki, S. Sato, D. Daizo, Y. Okada, A. Kurita, M. Kikuchi, H. Ashida, and M. Obara: Proc. SPIE **4960** (2003) 7.
- 8) J. A. Viator, L. O. Svaasand, G. Aguilar, B. Choi, and J. S. Nelson: Proc. SPIE **4960** (2003) 14.
- 9) J. A. Viator, B. Choi, M. Ambrose, J. Spanier, and J. S. Nelson: Appl. Opt. **42** (2003) 3215.
- 10) U. Oberheide, I. Bruder, H. Aelling, W. Ertmer, and H. Lubatschowski: J. Biomed. Opt. **8** (2003) 281.
- 11) G. Schüe, G. Hüttmann, C. Framme, J. Roider, and R. Brinkmann: J. Biomed. Opt. **9** (2004) 173.
- 12) A. Oraevsky: Proc. SPIE **3916** (2000) 36.
- 13) E. Savateeva, A. Karabutov, M. Motamedi, B. Bell, R. Johnigan, and A. Oraevsky: Proc. SPIE **3916** (2000) 55.
- 14) V. G. Andreev, A. E. Ponomaryov, P. M. Henrichs, M. Motamedi, E. Orihuela, E. Eyzaguirre, and A. Oraevsky: Proc. SPIE **4960** (2003) 45.
- 15) X. Wang, Y. Pang, G. Ku, X. Xie, G. Stoica, and L. V. Wang: Nat. Biotechnol. **21** (2003) 803.
- 16) X. Wang, G. Ku, M. A. Wegiel, D. J. Bornhop, G. Stoica, and L. V. Wang: Opt. Lett. **29** (2004) 730.