

# [A26]時間分解計測法による近赤外光を用いた拡散光トモグラフィに関する研究

知能機械工学専攻 山田研究室

0534010 上野雅範

## 1. 緒言

近赤外光(波長 700~900nm 程度)は生体に対して害がなく、比較的高い透過性を有するため無侵襲で生体計測ができる利点を持っている。また、この近赤外波長域において血液中のオキシおよびデオキシヘモグロビンの吸収特性が異なることを利用し、生体組織の酸素化状態および血液量の情報を抽出することができる。

この近赤外分光法を利用したイメージング技術は大きく2種類に分類することができる。1つは光トモグラフィであり頭部表面に複数の照射・検出ファイバーを一定の間隔(≈25mm)で配置し、連続光照射を行うことで比較的強い拡散反射光を捉え脳表面に近い領域の血液量変化をすばやくマッピングしようとするものである。しかし、連続光を使用しているため組織内での光子の平均的な光路長を知る手段を持たず、定性的なヘモグロビン濃度の変化を示すにとどまる。2つ目は拡散光トモグラフィであり、組織に対して極短パルス光を照射し、照射・検出間距離の長い位置での拡散透過光、すなわち組織深部を通過した光信号を時間分解計測することにより組織の断層像を描画するものである。

先行研究において、構築した拡散光トモグラフィ技術により、既に人間の上腕および下肢の断層像を取得し、筋活動時における動脈での血液量増加や筋組織での酸素代謝を確認している<sup>1)</sup>。この技術のさらに臨床的な応用として新生児頭部が注目されている。その理由として、(1)成人に比べ頭部全体が光学的に薄いことから透過光測定が可能である(2)低い拘束性のため、ベッドサイドでの経時的なモニタリングが可能である(3)脳内の生理的な状態を常時モニタリングできる診断機器が存在しない等が挙げられる。

そこで本研究では、まずシミュレーションによる画像再構成評価を行なった後、新生児頭部を対象とした臨床計測を試み、新生児頭部の基礎的な光学パラメータの取得と共に拡散光トモグラフィによる頭部の画像化を行なった。

この技術が確立されれば、新生児における中枢神経系の循環動態や酸素代謝の評価に効力を発揮すると共に、新生児期でのそれらの発達の検討や病的な新生児での特徴を明らかにする事が可能になると考えられる。

## 2. 拡散光トモグラフィの原理

生体組織表面の1点に照射された近赤外光は強く散乱される結果、拡散的に伝播し、組織表面の多くの点で光強度を同時に計測することができる。照射点を移動させながら表面に現れた光を多くの検出点で計測することにより、内部の光学特性値に関する情報を内包する多くのデータを収集することができる。

拡散光トモグラフィの概念図を図1に示す。画像再構成のアルゴリズムは基本的に順・逆計算に基づく逆問題である。はじめに生体組織中の光学特性値である吸収係数 $\mu_a(r)$ および換算散乱係数 $\mu_s'(r)$ の初期分布を仮定し、光伝播モデルに基づき順問題計算を行なう。各々の検出点での光強度の計算結果は測定結果と比較され、それらが一致していたなら、仮定した光学特性値分布が解であると考えられる。もし、一致しなければ誤差に基づき $\mu_a(r)$ 、 $\mu_s'(r)$ 分布を仮定しなおし、再び順問題計算を行なう。このプロセスは計算結果と測定結果の誤差が許容値以下になるまで繰り返行なわれる。拡散光トモグラフィでは、まず光学特性値 $\mu_a(r)$ 、 $\mu_s'(r)$ の再構成画像を求め、そして2波長で得られた再構成画像が生体組織内の血液量や酸素化状態を示す断層像に変換される。

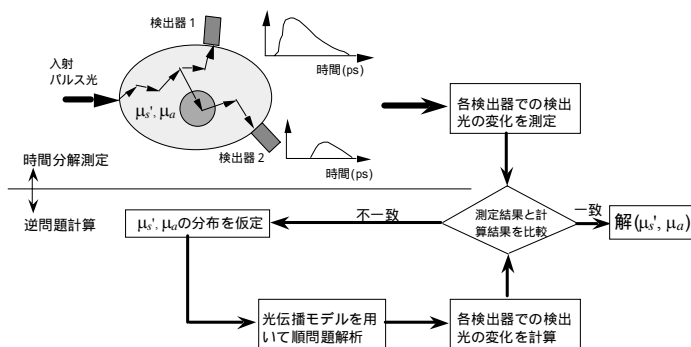


図1 逆問題解析手法による拡散光トモグラフィの概念

## 3. 実験装置

本研究で使用した時間分解型拡散光トモグラフィ装置<sup>2)</sup>の概略図を図2に示す。このシステムは生体組織表面に極短パルス光を(パルス幅約100ps)を照射し、生体内を拡散透過した光強度の時間変化を2波長同時に測定するシステムである。入射光源は759nm、835nmのダイオードレーザーで、平均出力0.25mW、繰り返し周波数5MHzで駆動される。光源切換スイッチによりパルス光を16本の光ファイバーに順次導き対象媒体への照射点

位置を 16 点移動させる . 各々の光ファイバーは送受光同軸ファイバーとなっており , 生体内を拡散透過してきた光子は 16 点の検出点で同時に観測される . 検出器群はいずれも独立な系となっており , 受光した光は時間相関単一光子計数法により計測するため , 単光子レベルのエネルギーになるまで十分に光強度を減衰させてから光電子増倍管 (PMT) へ導き光強度の時間変化が得られる . なお , 各検出器の時間原点はそれぞれ異なるため , 測定を行う前にはすべての検出器で時間軸原点の校正を行なう .

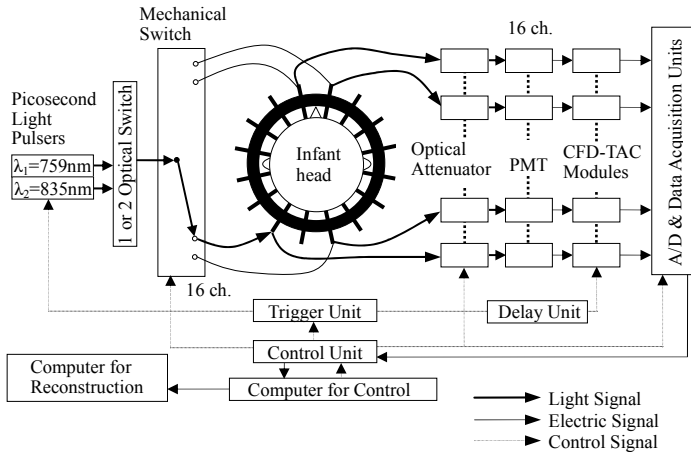


図 2 16 チャンネルピコ秒時間分解計測システム

#### 4. シミュレーションによる画像再構成評価

2 次元のシミュレーションデータから画像再構成を行い , 画像再構成アルゴリズムの評価を行なった . 図 3 に示す 2 次元の円領域をモデルとした . 円の直径は 80mm , バックグラウンドの光学特性値は  $\mu_a(r)=0.0139\text{mm}^{-1}$  ,  $\mu_s'(r)=0.6\text{mm}^{-1}$  とした . このモデルは未熟児頭部を模擬しており文献(3)を参考に決定した . 円領域内部に周囲とは異なる吸収係数をもつターゲットを設け , このターゲット領域の(1)吸収係数の絶対値(2)直径(3)位置を表 1 に示すように変化させ , 一様な光学特性値分布をもつ状態 (状態 1) からターゲット領域のみに変化が生じた状態 (状態 2) を考え , この 2 状態間の差 (状態 2-状態 1) を再構成し評価を行なった . なお ,  $\mu_s'(r)$  は 2 状態間で変化しないと仮定した . 光の入射点位置は円周上に 16 点配置し , 画像再構成は入射点を除く 15 点の検出点のデータを使用した .

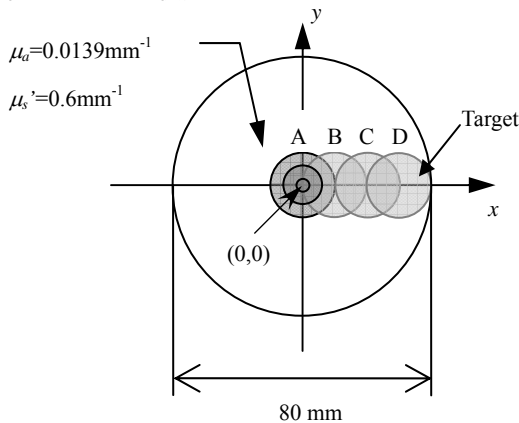


図 3 シミュレーションモデル

表 1 ターゲット領域のパラメータ

位置	A, B, C, D
直径[mm]	4, 12, 20
周囲との吸収係数差[mm <sup>-1</sup> ]	0.0001, 0.001, 0.01

図 4 は再構成された吸収係数変化の最大値とモデルで設定した吸収係数差との比を達成度と定義し , それを示したものである . (a) , (b) , (c) はそれぞれターゲット領域が 4 , 12 , 20mm の場合であり , モデルで設定した吸収係数差が同じものをグループとし位置による達成度の違いを示している .

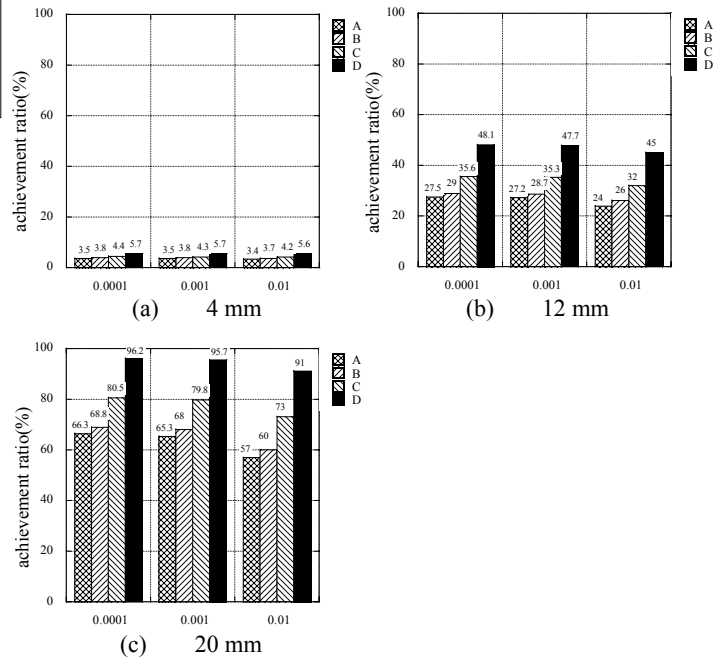


図 4 再構成結果の達成度による評価

図 4 より , 再構成画像は対象媒体内のターゲット領域の大きさに強く影響を受け , ターゲット領域が大きいほど忠実にその吸収係数変化を再構成できることがわかる . 図 4(a) よりターゲット領域が 4mm 程度と小さい場合にはその変化を再構成することは難しく , かなり過少評価されてしまう . また , 再構成画像は対象媒体内のターゲット位置に弱く影響を受け , 境界近傍に近い領域での吸収係数変化に対してより忠実に再構成することができ , 対象媒体中心部での吸収係数変化に対して若干再現性が悪くなるのがわかる . しかし , ターゲット領域の大きさほどの影響は受けず , 対象媒体深部での変化に対しても再構成することが可能であることがわかる . ターゲット領域の周囲との吸収係数差が再構成結果に及ぼす影響をみると , 吸収係数差が小さいほど再現性は良いが , 吸収係数差が 0.0001 ~ 0.01mm<sup>-1</sup> 程度の範囲であればほぼ同程度の再現性があることがわかる .

## 5. 臨床計測

### 5.1 被験者と測定方法

測定は、香川大学医学部総合周産期母子医療センターに入院中の8名(のべ数)の未熟児に対して実施された。被験者の平均在胎週数は $28.2 \pm 3.7$ 週、体重は $917 \pm 200$ gであり、出生後 $23.8 \pm 13.7$ 日目に測定を行った。なお、測定は両親からのインフォームドコンセントと関係機関の倫理委員会の承認を得て行なわれた。

測定は保育器内にいる児頭部に測定用ファイバーを装着後、十分に落ち着いた段階で「安静状態」におけるデータセットを4回連続して取得した。その後、人工呼吸器の設定で「安静状態」の時よりも呼吸回数を増やすと共に最大吸気圧を上げる操作を行ない、動脈血中の $CO_2$ 分圧を下げる操作を行なった。呼吸条件変更後、引き続き「過換気状態」におけるデータセットを複数回取得した。測定時の様子を図5に示す。

各々の検出器の積算時間は5sに設定し、1つのデータセットを取得するのにかかる時間は光源切換時間を含め約2分である。測定中は被験者の心拍数、動脈血酸素飽和度、経皮で二酸化炭素分圧をモニタリングした。



図5 新生児頭部計測時の様子

### 5.2 未熟児頭部の光路長増加係数の算出

#### 5.2.1 解析方法

光路長増加係数(DPF)は組織内部を拡散透過してきた光の時間分解波形から平均飛行時間 $\langle t \rangle$ を求めることにより次式で計算される。

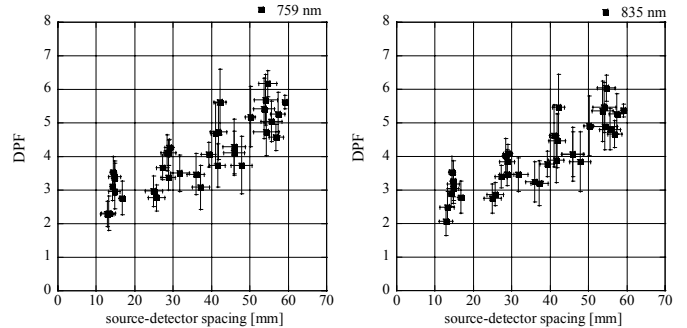
$$DPF^\lambda = \frac{c}{n \cdot d} \langle t \rangle = \frac{c}{n \cdot d} \left\{ \frac{\int_0^{+\infty} t \cdot y_m(t) dt}{\int_0^{+\infty} y_m(t) dt} - \frac{\int_0^{+\infty} t \cdot y_i(t) dt}{\int_0^{+\infty} y_i(t) dt} \right\}$$

ここで、 $c$ は光速、 $d$ は入射・検出間の直線距離、 $n$ は屈折率、 $y_m(t)$ は測定された時間分解波形、 $y_i(t)$ は装置関数である。 $\langle t \rangle$ の計算は実際には-500~4000psで行い、屈折率は $n=1.4$ として計算した。

連続光を用いた装置では、光路長を知る手段がないため、吸光度変化よりヘモグロビン濃度の変化を定性的に示すにとどまる。しかし、時間分解計測により測定可能な組織内での平均光路長の情報をそれらの装置に提供することにより、ヘモグロビン濃度変化のみを定量的に抽出することができ大変有用な知見となる。

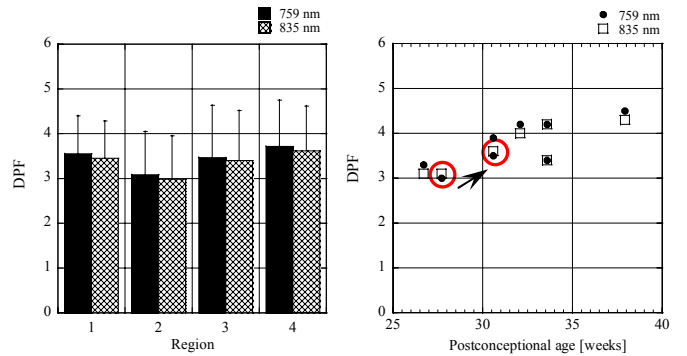
### 5.2.2 結果および考察

DPFの結果を(a)ファイバー間隔、(b)頭部領域、(c)年齢にわけ検討した。使用したデータは5.1で述べた「安静状態」における被験者8名の4回の測定結果である。



(a) ファイバー間隔による変化

(左 759nm 右 835nm)



(b) 頭部領域による

(c) 年齢による変化

図6 DPFの結果

図6(a)より、DPFはファイバー間隔と共に増加する傾向があることがわかった。散布図の回帰直線からファイバー間隔30mmでのDPFを計算した結果は $DPF_{759}=3.72$ 、 $DPF_{835}=3.63$ である。被験者ごとに調べた結果、同一被験者の2回の測定(測定日間隔20日)を除く6名の被験者では、 $DPF_{759} > DPF_{835}$ となり、波長が長いほどDPFの値が小さくなっていった。これは、800nmよりも長い波長ではオキシヘモグロビンによる吸収が強くなると共に、組織の散乱係数は波長と共に小さくなることを反映しており、他の報告<sup>4)</sup>と同じ傾向を示している。また、傾向の異なる被験者であるが、臨床診断の結果、唯一脳室内に出血を認める新生児であった。そのため、脳室内の出血領域ではデオキシヘモグロビン濃度が高くなっており、デオキシヘモグロビンのモル吸光係数スペクトルの極大波長である759nmの光を他の被験者に比べより強く吸収したのではないかと考えられる。これは、DPFは生体内内部の吸収が強くなるのに伴い、小さな値となるという事実と合致する。

図6(b)においてRegion1,2,3,4は前頭、後頭、右側頭、左側頭を示し、DPFは頭部領域にはほとんど依存していないことがわかった。

図6(c)より、DPFは年齢と共に増加していく傾向があるこ

とがわかる。特に で囲んだ DPF の変化は同一被験者によるものであり、20 日間で 0.6 程度上昇していることがわかった。在胎週数 30~42 週の新生児において、 $\mu_s'$  は年齢と共に増加していく傾向があることが示されている<sup>3)</sup>。これは新生時期においてニューロンの増殖、拡散、結合や中枢神経の外側を覆っている脂肪物質であるミエリンが発達と共に増え始め、その結果  $\mu_s'$  が大きくなり DPF が増加したものと考えられる。

### 5.3 光による未熟児頭部の断層画像

#### 5.3.1 解析条件

画像再構成の際に用いた頭部形状は測定した光ファイバーの頭部接触点をスプライン補間することで形成した。作成した FEM メッシュは要素数 2956、ノード数 1608 であり、境界近傍で密度が高くなっている。画像再構成に用いるデータとして信号対雑音比の悪い、または光ファイバーと頭部の不完全接触が確認された照射・検出のペアは予め取り除いた。光学特性値の初期設定は文献(3)を参考に  $\mu_a$  は脳内ヘモグロビン濃度が  $65\mu\text{M}$ 、酸素飽和度が 70%に相当する値、 $\mu_s'$  は  $0.6\text{mm}^{-1}$  とし、 $\mu_s'$  は変化しないとして解析を行なった。

#### 5.3.2 結果および考察

本測定では動脈血中の二酸化炭素分圧を低下させる操作を行なったが、この条件下で起こり得る生理的な変化は脳内の血管収縮による脳血液量の減少である。図 7 に測定時の未熟児脳内の光透過度の時間変化を示すため、経皮で行なった動脈血二酸化炭素分圧と各検出器で測定した光強度の総和の時間変化を示す。照射点近傍の検出点と、対向する検出点では光量が数桁程度異なるため、照射点近傍の光量の変化に対して敏感となっている。図 7 より、動脈血二酸化炭素分圧の低下と共に、2 波長とも透過光量は増える傾向を示しており、ヘモグロビンによる吸収が弱くなった、すなわち、脳血液量が減少していると推察できた。

図 7 で(A)を「安静状態」、(B),(C),(D)をそれぞれ「過換気状態」のデータセットとして「過換気状態」と「安静状態」の差に関する画像再構成を行なった結果を図 8 に示す。図 8 の上段は血液量の変化、下段はヘモグロビン酸素飽和度の変化を示している。この結果で特に注目すべき画像は上段の(D)-(A)に関するものである。脳室周囲の白質領域において、血液量の減少が顕著に見ることができた。またこの領域の酸素飽和度の変化は小さく、有意な差であるとは考えられなかった。これより、低二酸化炭素血症により脳動脈および細動脈が収縮し、血液量が局所的に、特に白質領域で減少する傾向を確認することができた。

### 6. 結言

本研究ではシミュレーションデータにより画像再構成を評価し吸収係数変化領域が小さい場合や対象媒体中心部においては吸収係数変化に対する定量的な再現性は劣るが、それ以外の条件では妥当な画像再構成が行なわれることを示した。また、新生児頭部での臨床計測を試み、新生児頭部における光路長増加係数を明らかにすると共に、拡散光トモグラフィによる画像化を行い、脳内血液量が局所的に減少する傾向を確認した。本研究により、新生児頭

部にて拡散光トモグラフィを用いた画像化が可能であることが示され、拡散光トモグラフィ技術の臨床応用への端緒を開いたものと考えられる。

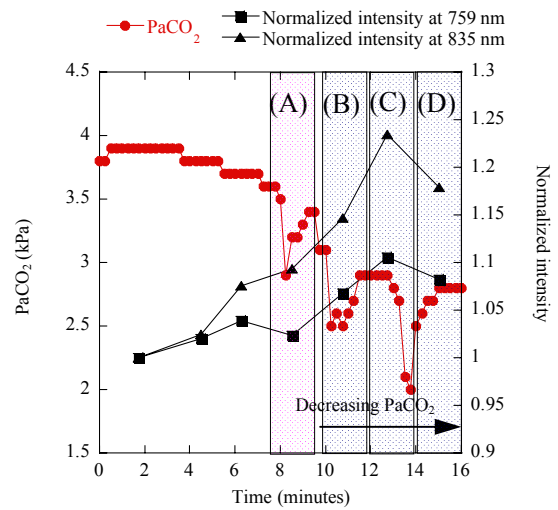


図 7 動脈血二酸化炭素分圧と透過光量の時間変化

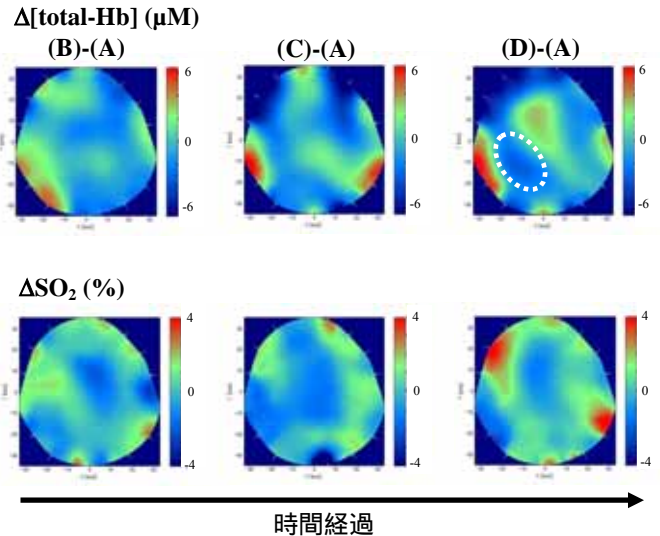


図 8 拡散光トモグラフィによる断層画像 (上段：血液量の変化 下段：ヘモグロビン酸素飽和度の変化)

#### 参考文献

- 1) Huijuan Zhao, et al, "Time-resolved diffuse optical tomographic imaging for the provision of both anatomical and functional information about biological tissue", *Appl. Opt.* **44**, 1905-1916 (2005)
- 2) Hideo Eda, et al, "Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system", *Rev. Sci. Instrum.* **70**, 3595-3602 (1999)
- 3) Sonoko Ijichi, et al, "Developmental changes of optical properties in neonates determined by near-infrared time-resolved spectroscopy", *Pediatr. Res.* **58**, 568-573 (2005)
- 4) Matthias, et al, "Determination of the wavelength dependence of the differential pathlength factor from near-infrared pulse signals", *Phys. Med. Bio.* **43**, 1771-1782 (1998)