

医学生物応用のための、光と超音波を組み合わせた光音響イメージング

防衛医科大学校 医用工学講座
石原美弥

マイクロ固体フォトニクス研究会

第10回 レーザー学会「ユビキタス・パワーレーザー」専門委員会

日時：令和2年（2020年）9月17日（木）

場所：自然科学研究機構 分子科学研究所 研究棟 201室

医療と光技術のマッチング

光技術は既に広く医療に
利用されている

レーザーの誕生時から医療への
利用は開始されている

- パルスオキシメーター
世界市場500億円(年間)

- 内視鏡

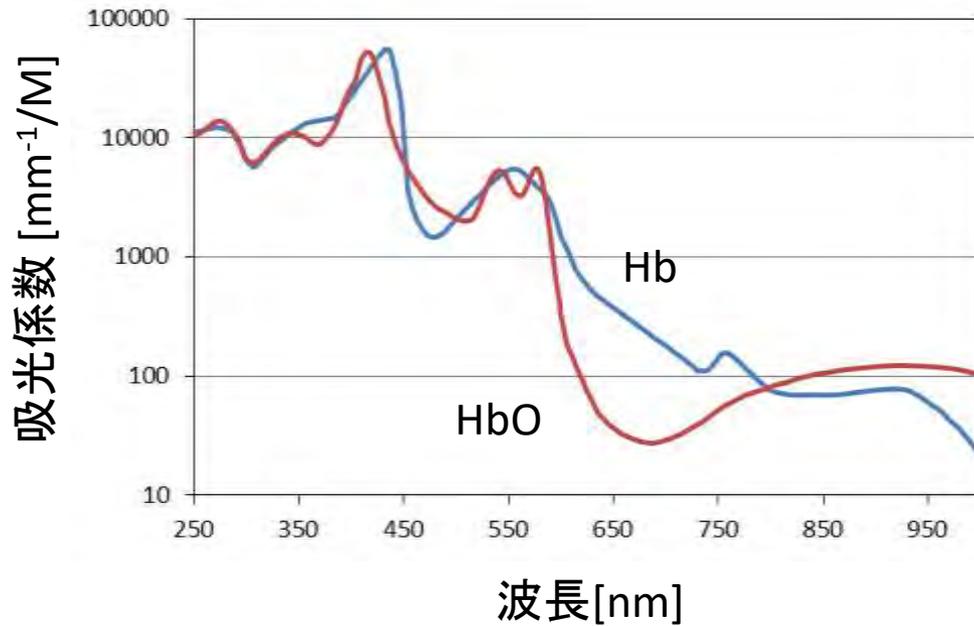


- 眼科関連機器



1960(昭和35)年の
メイマン博士による人類初のルビーレー
ザー発振の成功は医学分野でも多いに
着目され、**発明後数年のうちには**
あざ治療や網膜凝固治療などの
臨床応用が開始

ヘモグロビンの光吸収スペクトルの利用



$$SO_2 = \frac{C_{HbO_2}}{C_{HbO_2} + C_{HHb}} \times 100\%$$

c: concentration

パルスオキシメーター



世界市場500億円(年間)

- 青柳氏の1974年の春のME学会
- 日本光電は日本の特許、ミノルタがアメリカを含めて海外の特許
- ミリカンが1930年代にオキシメーターを試作

光/レーザーを利用する利点(主に診断用途)

佐藤 正人先生(東海大学医学部 整形外科学 教授)のスライド

1. 至適な照射条件により、安全で正確な診断
2. 小型化、可搬化、経ファイバー化
3. 電磁場的干渉がなく、特別なシールド不要
4. 各種医療用モダリティとの併用、融合
5. 他部位, 他科領域への応用の可能性

医療機器開発・発展の跡

1960年代まで

- **麻酔器**の開発で外科手術が進歩した。
- **顕微鏡**の出現により伝染病が減少した。
- **保育器**の進歩により低出生体重児が救われるようになった。
- **心電計**が開発され心臓病患者に対する適切な治療が可能になった。

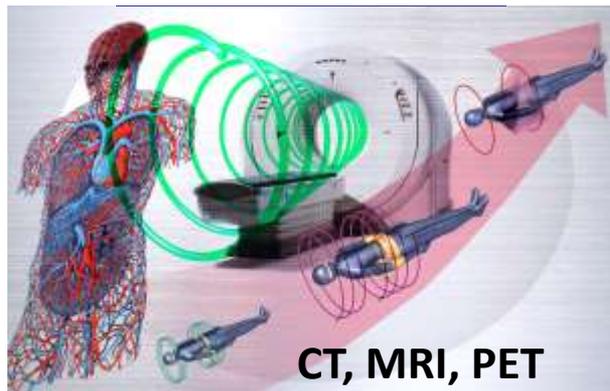
一般財団法人日本医科器械資料保存協会 資料より

医学・医療におけるシーズ指向、ニーズ指向

- 「こういった技術が医療にあるといい」に答える
ニーズ指向型の技術
- 先端技術を医療に導入するシーズ指向型の
技術

医療におけるイメージング技術

体内にあるかないか(検査)



手術中



対面式(診療)



内視鏡検査

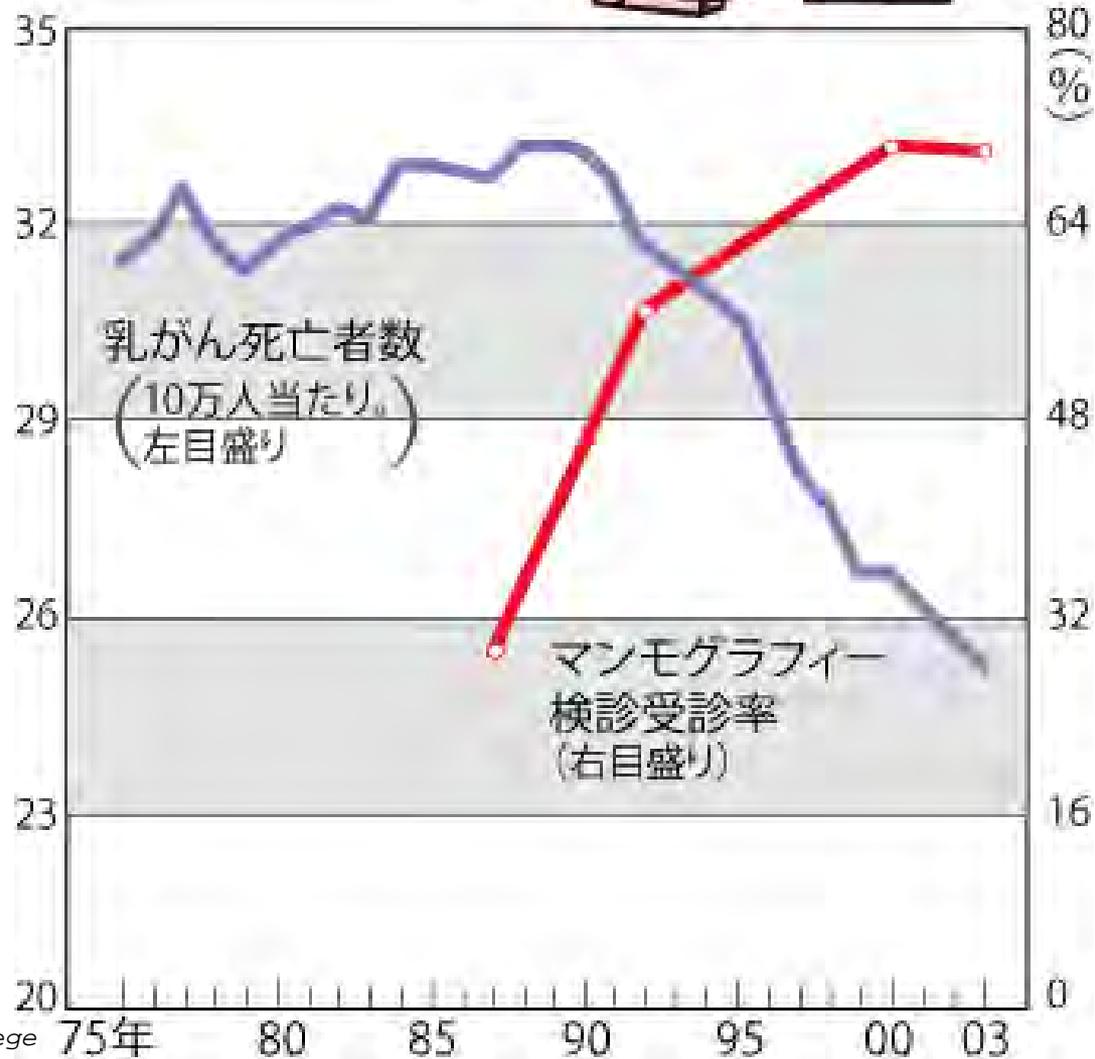


光

バイオプシー(確定診断)



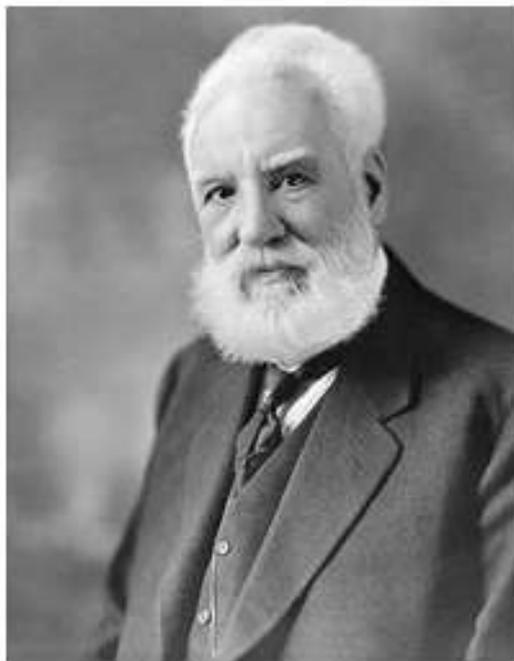
米国の乳がん死亡率と
マンモグラフィー
検診受診率



朝日新聞

2006.10.30

光音響分光分析法 (PAS)



Alexander Graham Bell (1847-1922)

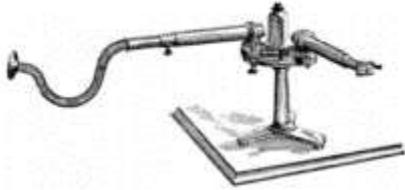
<http://digital.library.cornell.edu/>

- On the production and reproduction of sound by light, *American J. of Science*, 20, 305, 1880
- Production of Sound by Radiant Energy, *Manufacturer and Builder*, 13, 156, 1881



日本分光学会

PASはガス分析法として発展



[1] A. G. Bell, "On the production and reproduction of sound by light," American J. of Science, vol. 20, pp. 305-324, 1880.

[2] "Production of sound by radiant energy," Manufacturer and Builder, vol. 13, pp. 156-158, 1881.

Spectrophone proposed by Alexander. Graham. Bell, famous for inventor of telephone

Photoacoustic effect

1. Light absorption
2. Temperature rise
3. Thermoelastic expansion
4. Acoustic wave generation

Photoacoustic spectroscopy (PAS)



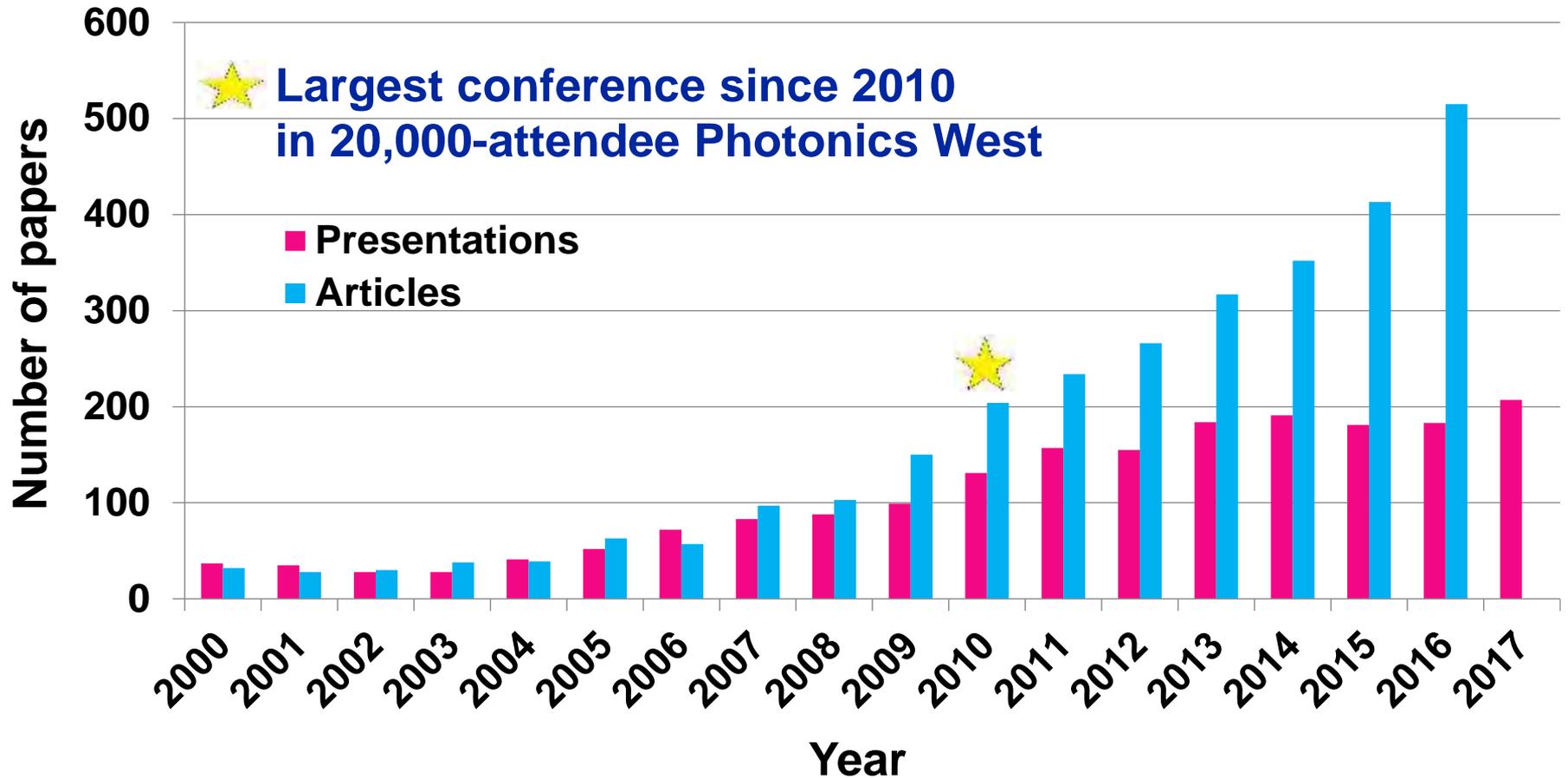
[3] M. L. Viengerov, "New method of gas analysis based on Tyndall-Roentgen Opto-Acoustic effect," Dokl. Akad. Nauk., vol. 19, pp. 687-688, 1938.

イメージング技術のバリエーション

PROS AND CONS OF IMAGING MODALITIES								
Technique	Labels	Signal measured	Strengths	Weaknesses	Cost	Throughput	Sensitivity (moles of label detected)	Resolution
PET	Radiolabelled molecules	Positrons from radionuclides	Highly sensitive	Can detect only one radionuclide, requires radioactivity	High	Low	10^{-15}	1-2 mm
SPECT	Radiolabelled molecules	γ -rays	Can distinguish between radionuclides, so more processes can be imaged at once	Requires radioactivity	High	Low	10^{-14}	1-2 mm
CT	None	X-rays	Fast, cross-sectional images	Poor resolution of soft tissues	High	Low	10^{-6}	50 μ m
MRI	Can use isotope-labelled molecular tracers	Alterations in magnetic fields	Harmless, high-resolution of soft tissues	Cannot follow many labels	High	Low	10^{-9} - 10^{-6}	50 μ m
Optical	Genetically engineered proteins and bioluminescent and fluorescently labelled probes	Light, particularly in the infrared	Easy, non-damaging technique readily adapted to study specific molecular events	Poor depth penetration	Low	High	10^{-12}	1-2 mm
Photoacoustic	Probes that absorb light and create sound signals	Sound	<u>Better depth resolution than light</u>	Information processing and machines still being optimized	<u>Low</u>	<u>High</u>	10^{-12}	50 μ m
Ultrasound	Microbubbles, which can be combined with targeted contrast agents	Sound	Quick, harmless	Poor image contrast, works poorly in air-containing organs	Low	High	10^{-8}	50 μ m

Technology Feature Whole-Animal Imaging, NATURE, Vol. 463, 18 February 2010より

SPIE BIOSにおける光音響会議の発表数



光・レーザー光の生体への作用

素過程

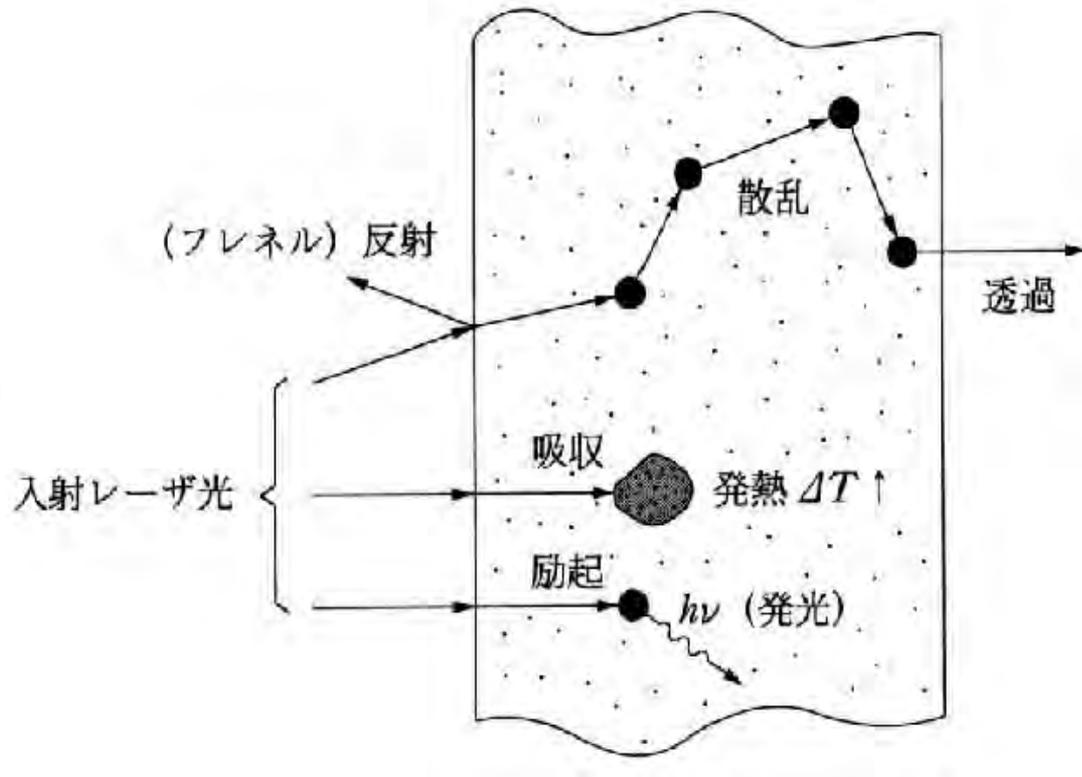
反射 (reflection)

吸収 (absorption)

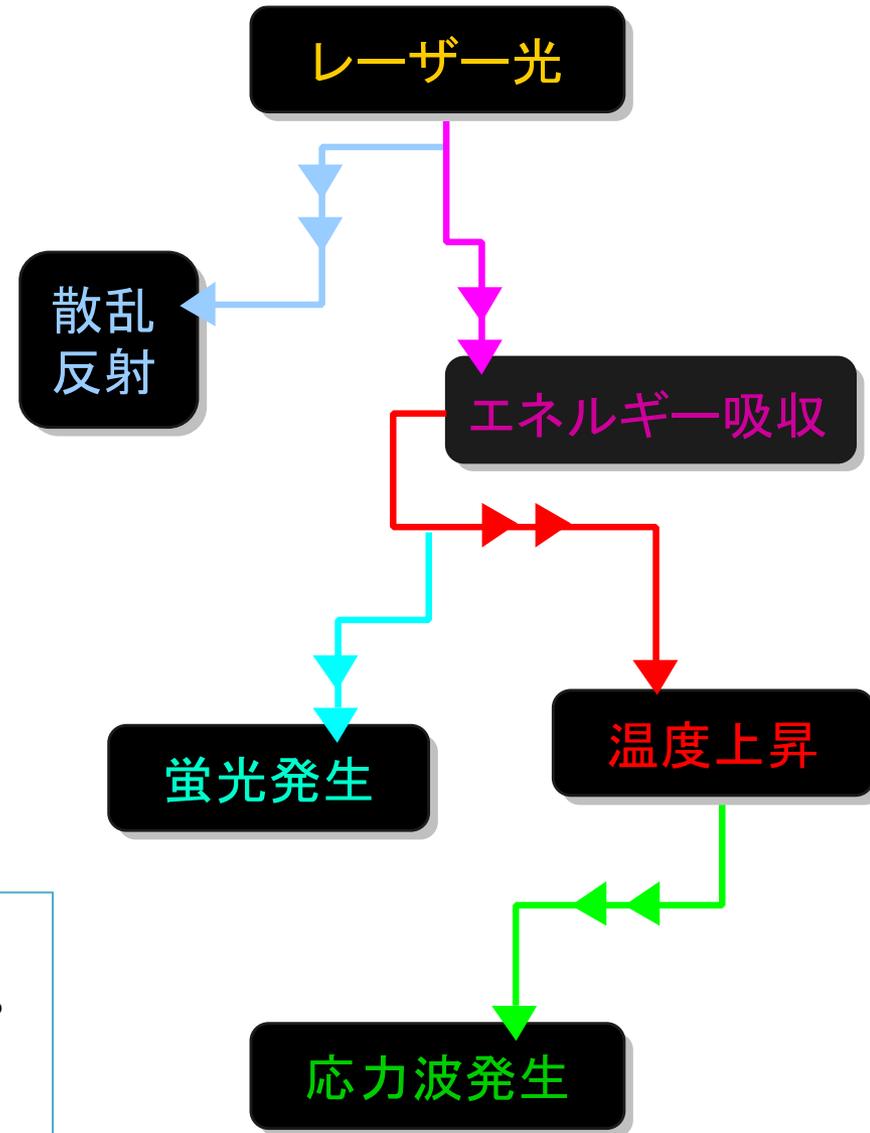
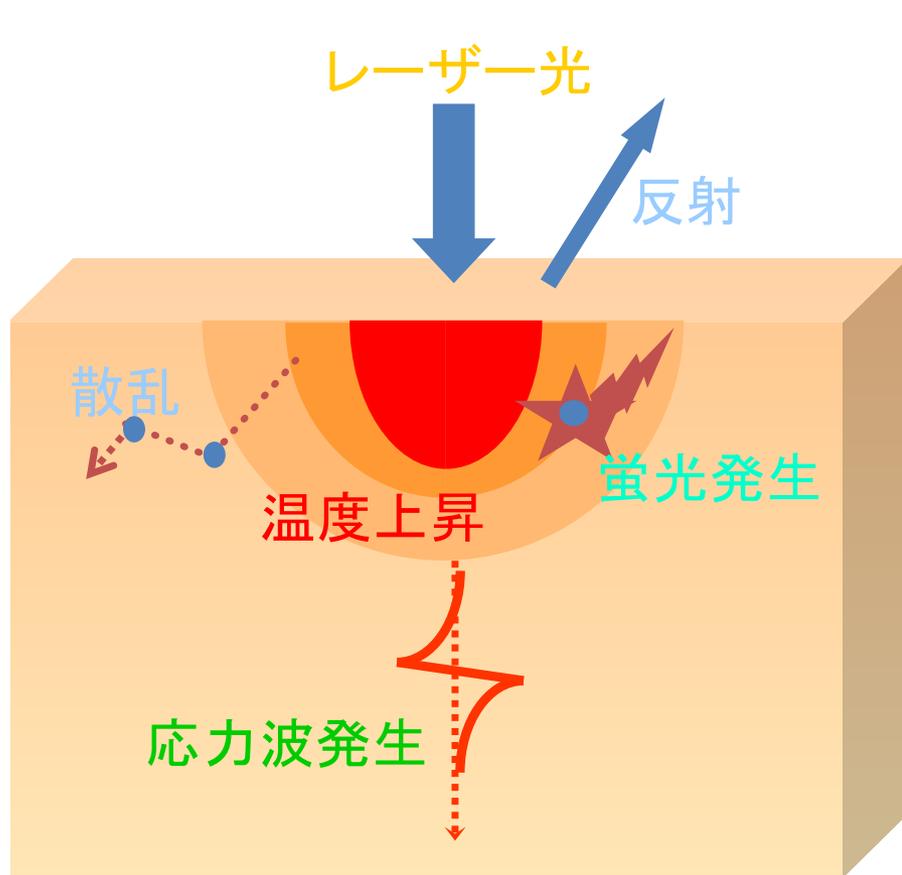
散乱 (scattering)

透過 (transmission)

励起 (excitation)



光の生体作用のバリエーション



光技術の特徴:

生体情報は非侵襲的に取得できる。
選択的にイメージングできる。
連続的にイメージングできる。

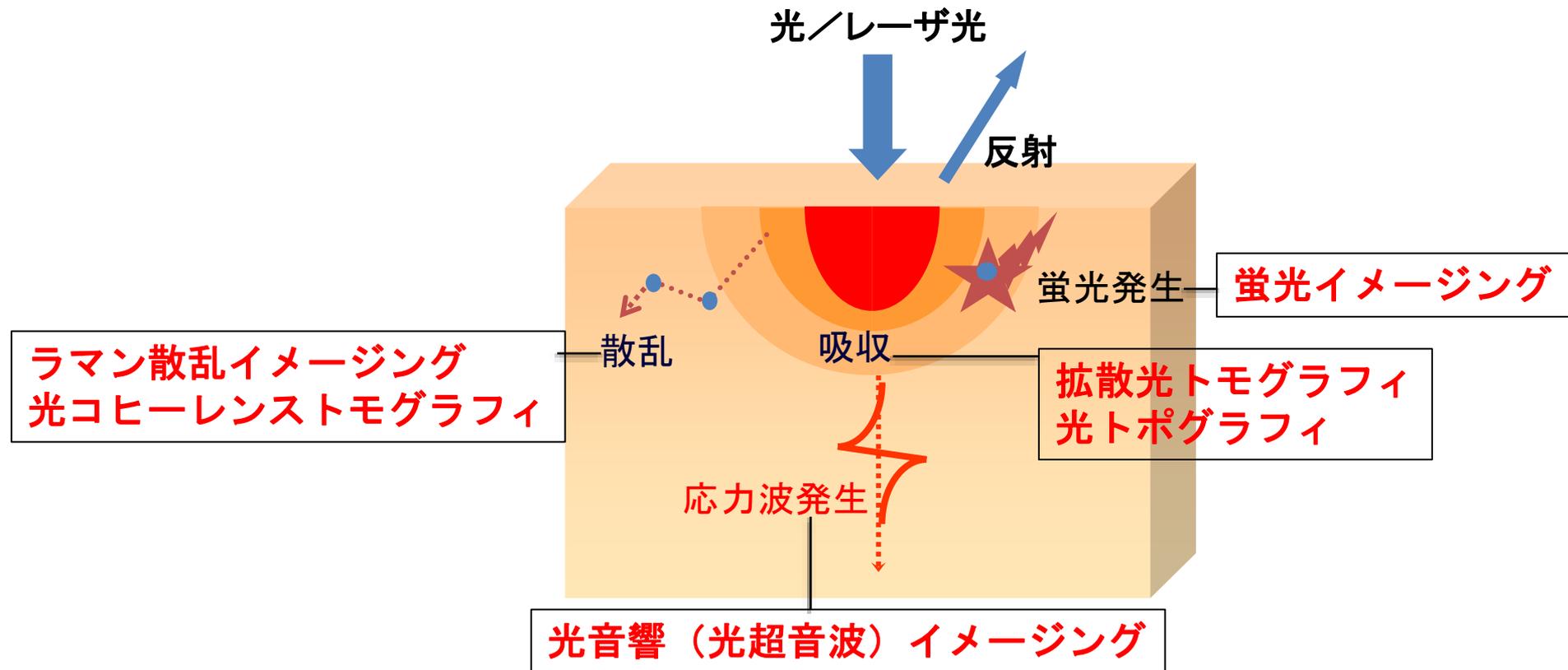
バイオフィォトニクスイメージング比較

	OCT	DOT	蛍光イメージング	光音響イメージング
コントラスト	低い	高い	高い	高い
分解能	高い (10 μm)	低い (数mm)	中 (数百 μm)	高い (浅部は数十 μm)
深度	浅い (< 3 mm)	深い (> 5 cm)	浅い (< 3 mm)	深い (< 2 cm)
試薬の利用	無	無	○	○
臨床応用	眼科で汎用	乳がん	内視鏡、術中など	○

OCT: 光コヒーレンストモグラフィ

DOT: 拡散光トモグラフィ

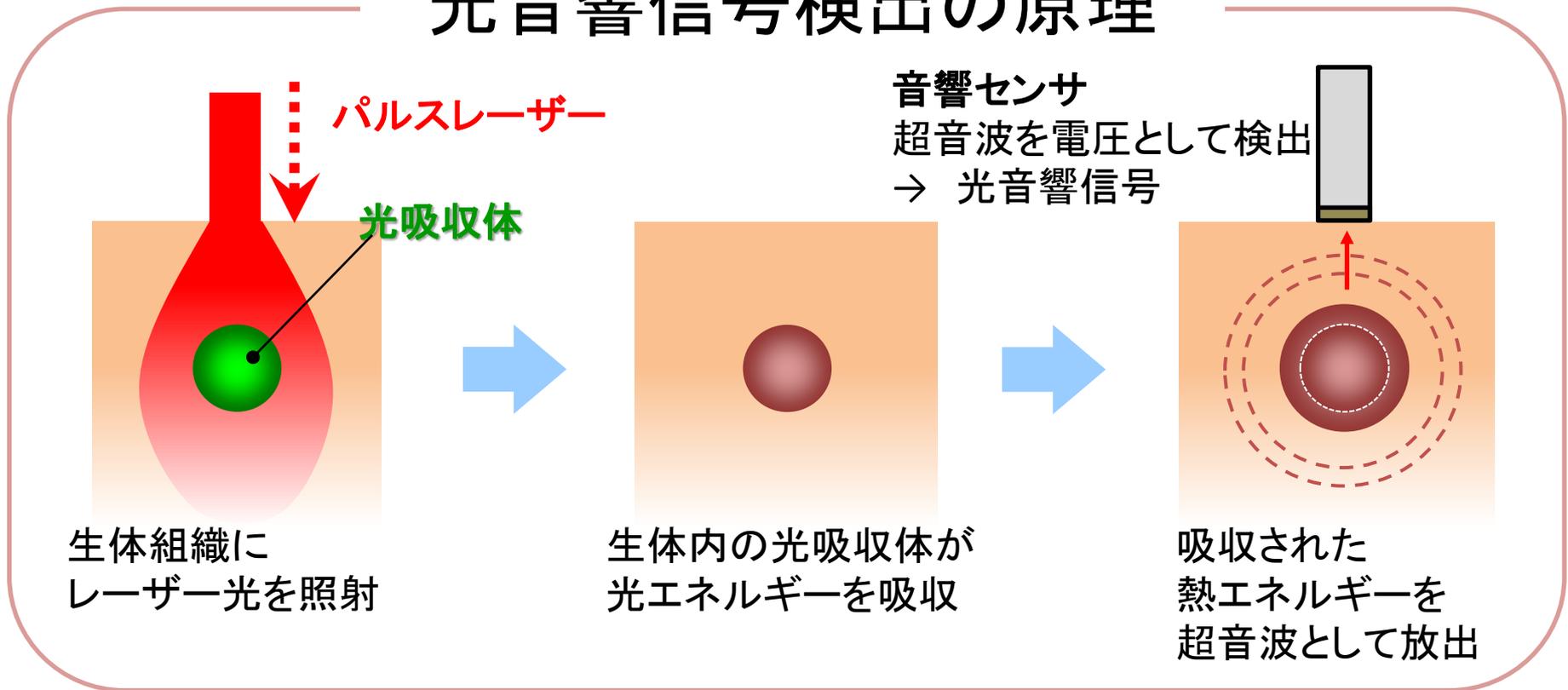
光の生体作用を利用した イメージング技術のバリエーション



浦野泰照: がんの分子イメージング, 第24章,
光音響イメージング(石原美弥), 化学同人, 2015

光音響画像：光吸収体で発生する超音波を利用した断層画像

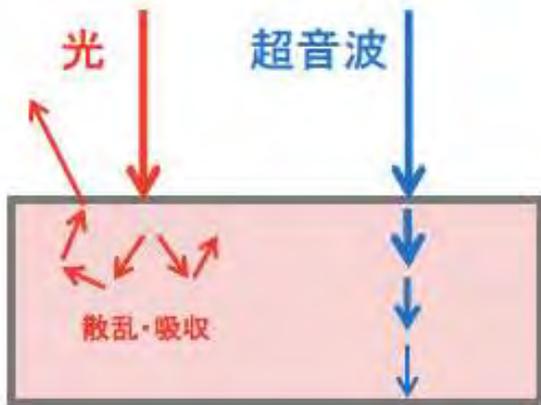
光音響信号検出の原理



- 超音波イメージングに比べて撮像対象をターゲティングできる
- 光イメージングに比べて深部をイメージングできる

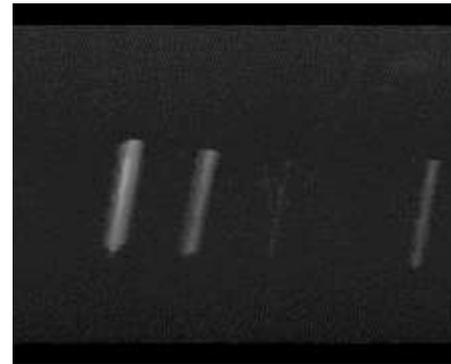
光音響イメージング技術の特徴

血管ファントム; 吸収体の濃度とチューブ材料を変化

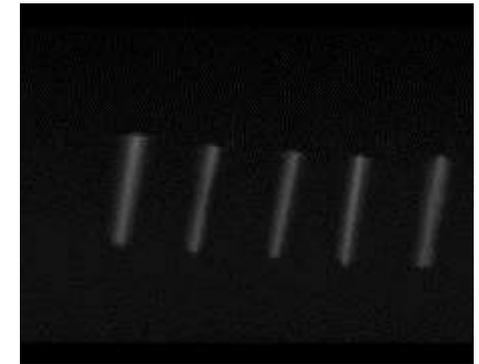


吸収体濃度

●	●	○	○	○
濃	中	薄	ゼロ	薄



光音響画像



超音波画像



機能 (光の利点)

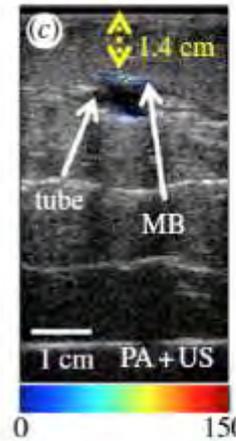
未発表データ

**深部
(超音波の利点)**

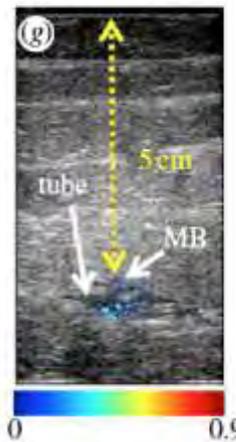
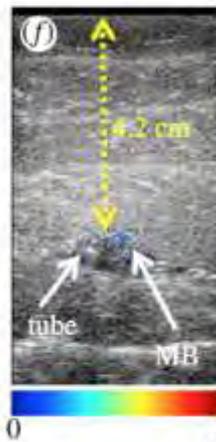
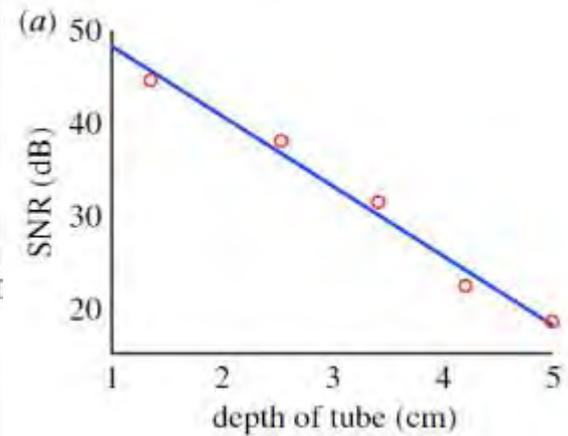
生体組織の散乱係数が3桁異なる

In vitro study (摘出組織) で5 cmの深さ

メチレンブルー(30 mM) を鶏肉に埋め込む



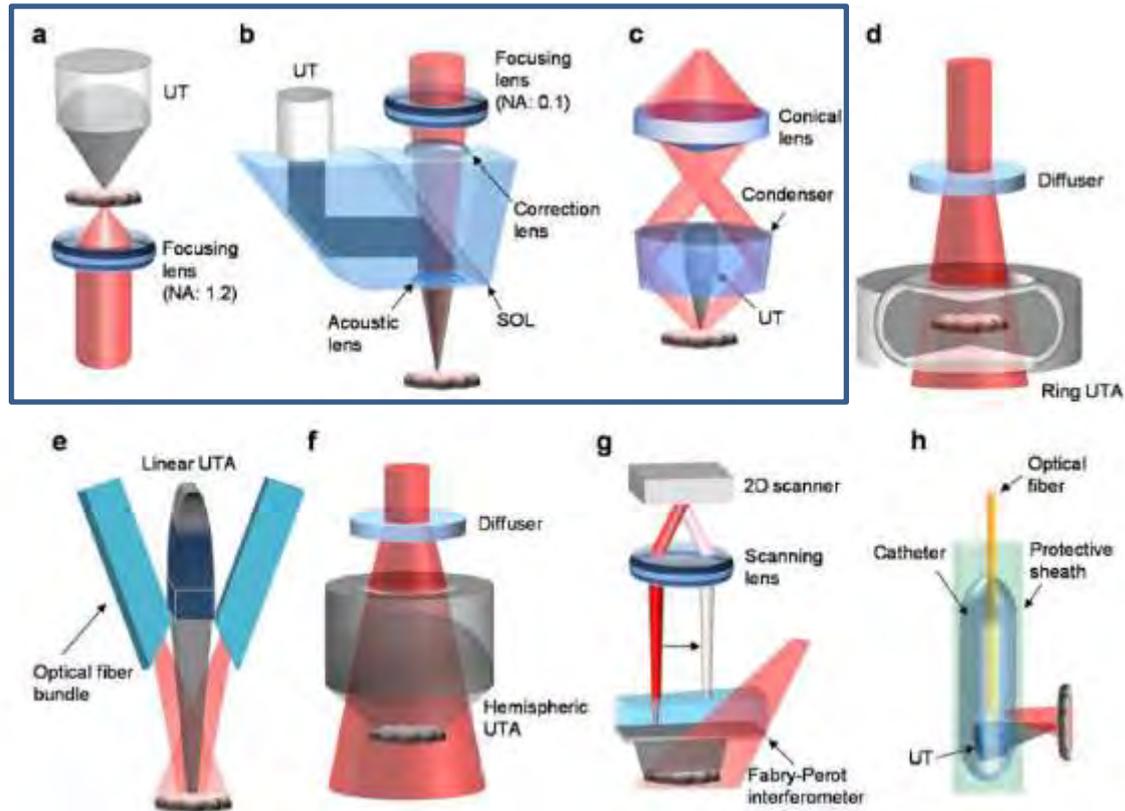
PA: pseudocolour
US: grayscale



Plots of signal-to-noise ratio (SNR) as a function of depth of the tube

様々な形態の光音響イメージング装置

顕微鏡タイプ
(単素子)



光学検出

カテーテルタイプ

L. V. Wang and J. Yao, *Nature methods* **13**, 627 (2016).

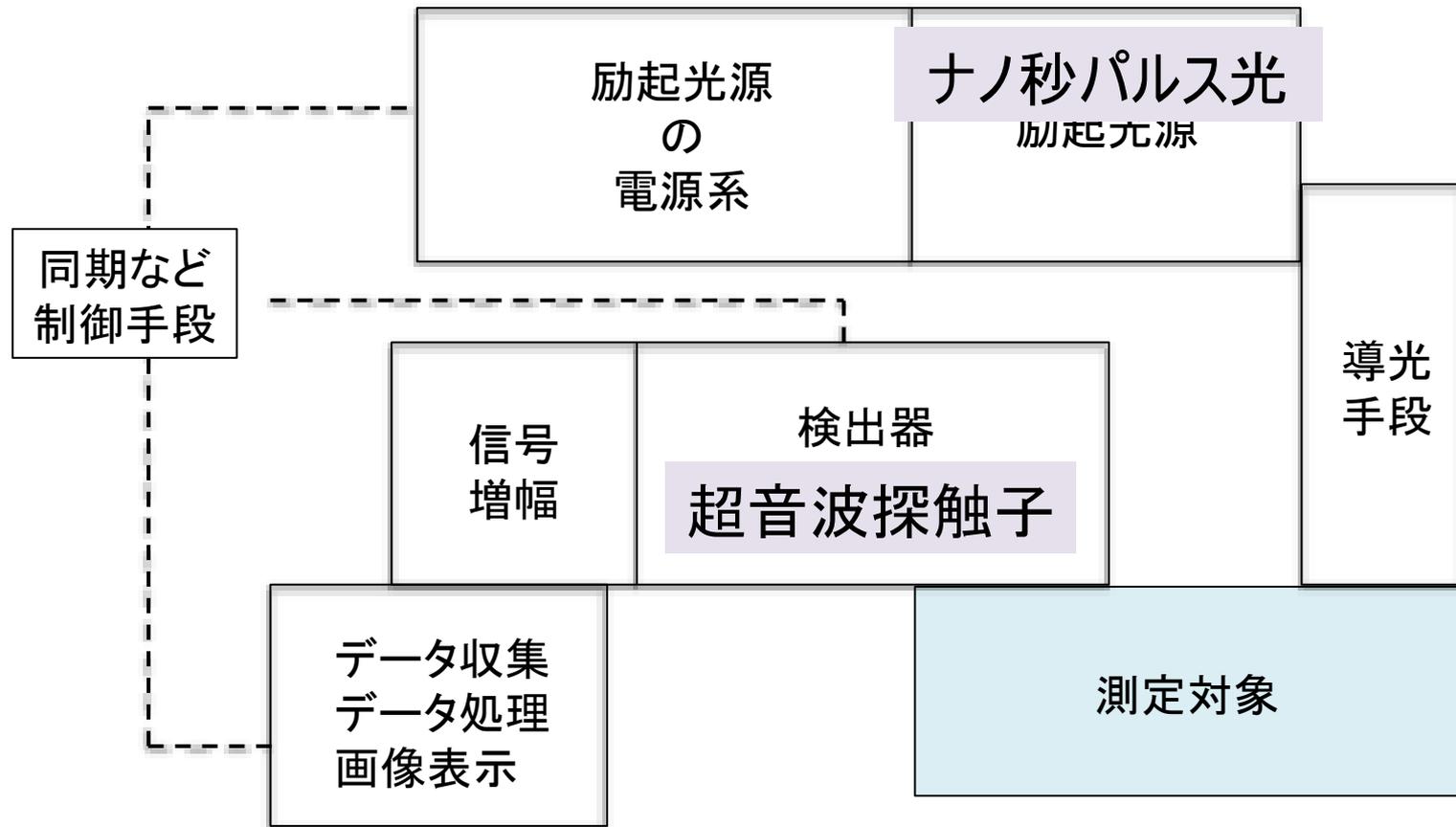
Representative implementations of PAT

- (a) Transmission-mode OR-PAM system, where the ultrasonic transducer (UT) and the water-immersion focusing lens are on opposite sides of the object
- (b) Reflection-mode OR-PAM system with an optical-acoustic combiner that transmits light but reflects sound
- (c) AR-PAM system with a dark-field illumination. The laser light is only weakly focused, with the UT in the dark cone.
- (d) PACT system with a ring-shaped ultrasonic transducer array (UTA)
- (e) PACT system with a linear UTA.
- (f) PACT system with a hemispherically shaped UTA .
- (g) PACT system with a 2D Fabry-Perot interferometer as the acoustic sensor.
- (h) Side-viewing intravascular PA catheter with an outer diameter of 1.25 mm, including the protective sheath in which the catheter rotates

光音響イメージング製品一覧

	Microphot oacoustics	Tomo Wave	iThera Medical	Endra Life Sciences	サイ バーダイ ン	アドバン テスト
励起 波長	固定/多波長 490/532 nm 700-900 nm	固定/多波 長 532 nm 730-850 nm	多波長 680-980 nm	多波長 680-950 nm	750, 850, 930 nm (LED)	532 nm
装置 タイプ と検 出素 子	顕微鏡タイプ (単素子)	Circular型 アレイ	お椀型 アレイ	2Dアレイ	1Dアレイ	1Dアレイ
Web サイト	http://biompa.com/ /	http://www.to mowave.com	http://www.ith era- medical.com/	https://www.e ndrainc.com	http://www.pre xion.co.jp/prod uct/acousticx/	https://www.ad vantest.com/pr oducts/leading- edge- products/wel51 00

基本的な装置構成



JIS C 6802:レーザ製品の安全基準 (Safety of laser products)

レーザ放射に対する皮膚のMPE(最大許容露光量)

露光時間 t (s)	$< 10^{-9}$	$10^{-9} \sim 10^{-7}$	$10^{-7} \sim 10$	$10 \sim 10^3$	$10^3 \sim 3 \times 10^4$
波長 λ (nm)					
180~302.5	$3 \times 10^{10} \text{W} \cdot \text{m}^{-2}$	$30 \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$			
302.5~315		$C_1 \text{J} \cdot \text{m}^{-2} (t < T_1)$		$C_2 \text{J} \cdot \text{m}^{-2} (t > T_1)$	
315~400		$C_1 \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$		$10^4 \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$	$10 \text{W} \cdot \text{m}^{-2}$
400~700	$2 \times 10^{11} \text{W} \cdot \text{m}^{-2}$	$200 \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$	$1.1 \times 10^4 t^{0.25} \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$	$2000 \text{W} \cdot \text{m}^{-2}$	
700~1400	$2 \times 10^{11} C_4 \text{W} \cdot \text{m}^{-2}$	$200 C_4 \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$	$1.1 \times 10^4 C_4 t^{0.25} \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$	$2000 C_4 \text{W} \cdot \text{m}^{-2}$	
1400~ 10^6	$10^{11} \text{W} \cdot \text{m}^{-2}$	$100 \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$	$5600^4 t^{0.25} \text{J} \cdot \text{m}^{-2}$	$1000 \text{W} \cdot \text{m}^{-2} \text{ 3)}$	

- 1) 補正係数については、表1および表4に対する備考を参照。
- 2) 10^{-9} 秒以下の露光に関する影響については、限られた証拠しかない。これらの露光時間に対するMPEは、放射照度を 10^{-9} 秒間維持して得られたものである。
- 3) 0.1m^2 よりも大きく露光された皮膚の領域に対して、MPEは $100 \text{W} \cdot \text{m}^{-2}$ に軽減される。 $0.01 \text{m}^2 \sim 0.1 \text{m}^2$ の間で、MPEは照射された皮膚領域に反比例して変化する。

1988年11月に制定後、現在までに改正を複数回

光音響イメージングにおける要素技術

パルスレーザー照射



生体内光吸収



光エネルギーが熱に変換



熱弾性過程



音響波（超音波）発生



音響波検出



超音波発生位置特定



光吸収体の分布画像取得

光技術

光源, 導光系、
生体組織の光分布(光学特性)

超音波技術

検出器 (周波数、サイズ、チャンネル数)
音速

信号処理技術

画像再構成処理、フィルター処理

光吸収に伴い発生する光音響信号

$$\nabla^2 p(\vec{r}, t) - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} p(\vec{r}, t) = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial}{\partial t} H(\vec{r}, t)$$

光吸収分布

(音波の発生源)

$$H(\vec{r}, t) = \mu_a(\vec{r}) \times \Phi(\vec{r}, t)$$

$\Phi(\vec{r}, t)$ フルエンス

$\mu_a(\vec{r})$ 光吸収係数(分布)

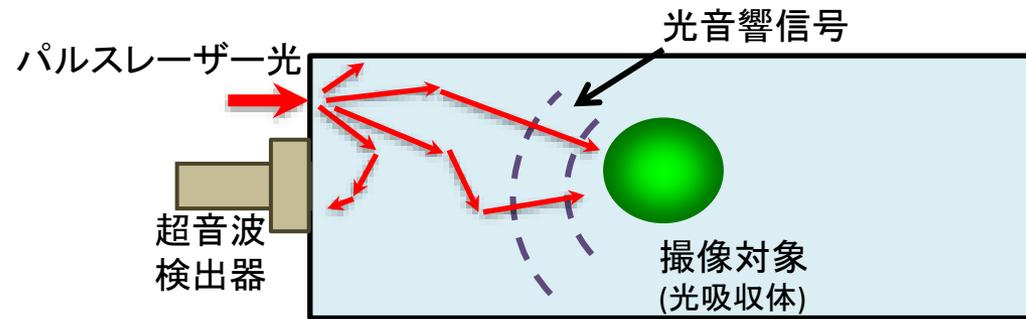
物性値

v_s 音速

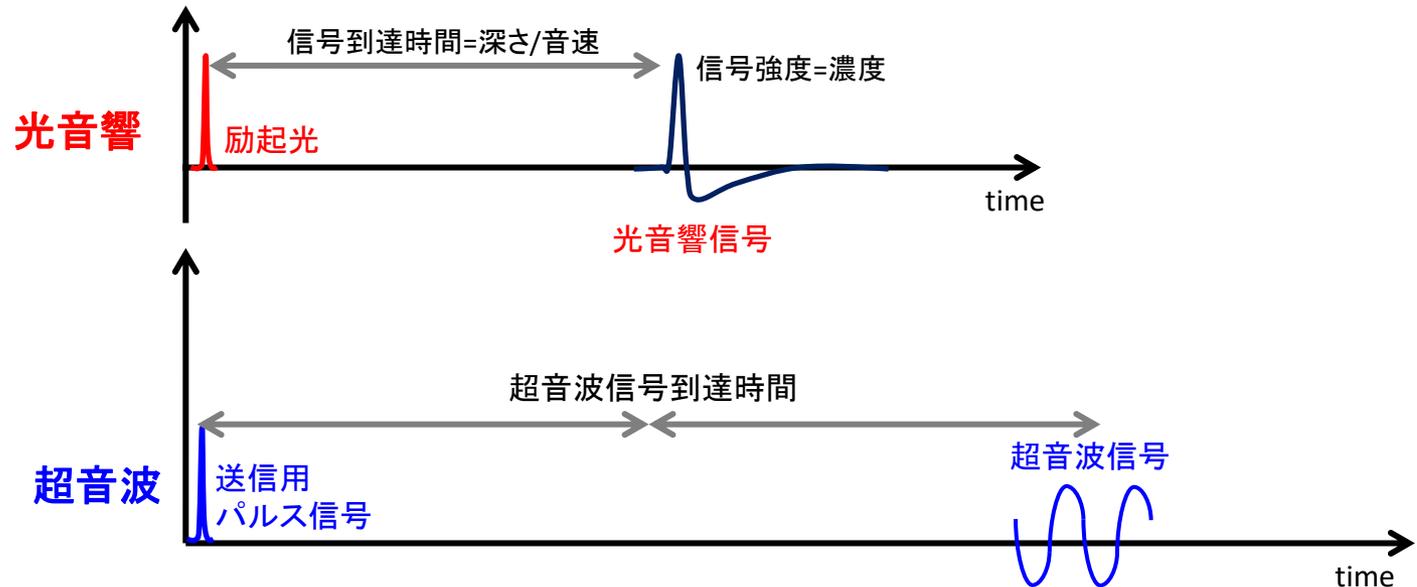
β 熱膨張係数

C_p 定圧比熱

光音響断層画像取得の原理



生体組織にレーザー光を照射 → 生体内の光吸収体が光エネルギーを吸収 → 光音響信号(超音波)が発生



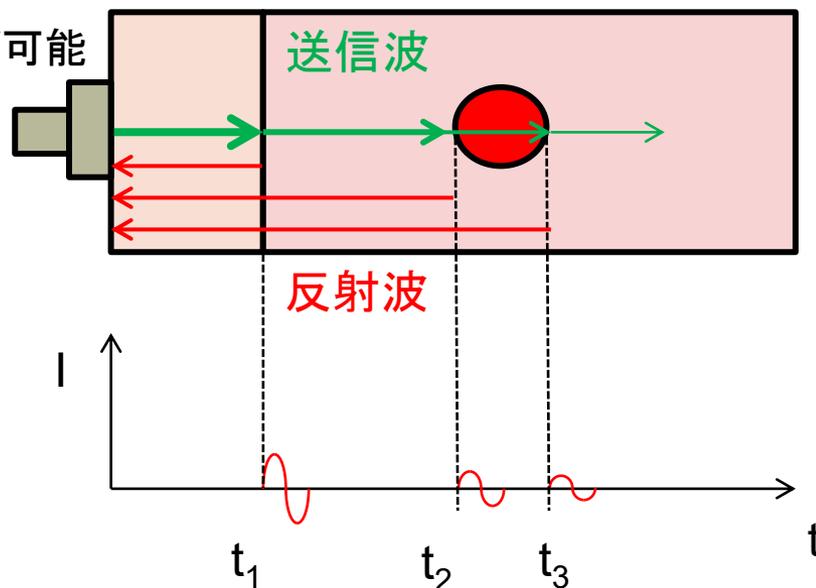
浦野泰照(編著), 石原美弥. がんの分子イメージング, 化学同人, 2015.

超音波エコーの原理

生体に照射した超音波の反射波が返ってくる時間を計測

- 超音波プローブで生体内に超音波を照射
- 生体内の反射源(組織の界面など)で超音波が反射される
- 反射された超音波(エコー)を超音波プローブで受信する
- 超音波を照射してからエコーを受信するまでの時間は往復分の伝播時間に相当
- 生体軟組織の音速はほぼ一定なので、伝播時間から組織の界面の深さを計算できる

超音波プローブ
超音波の送受信が可能

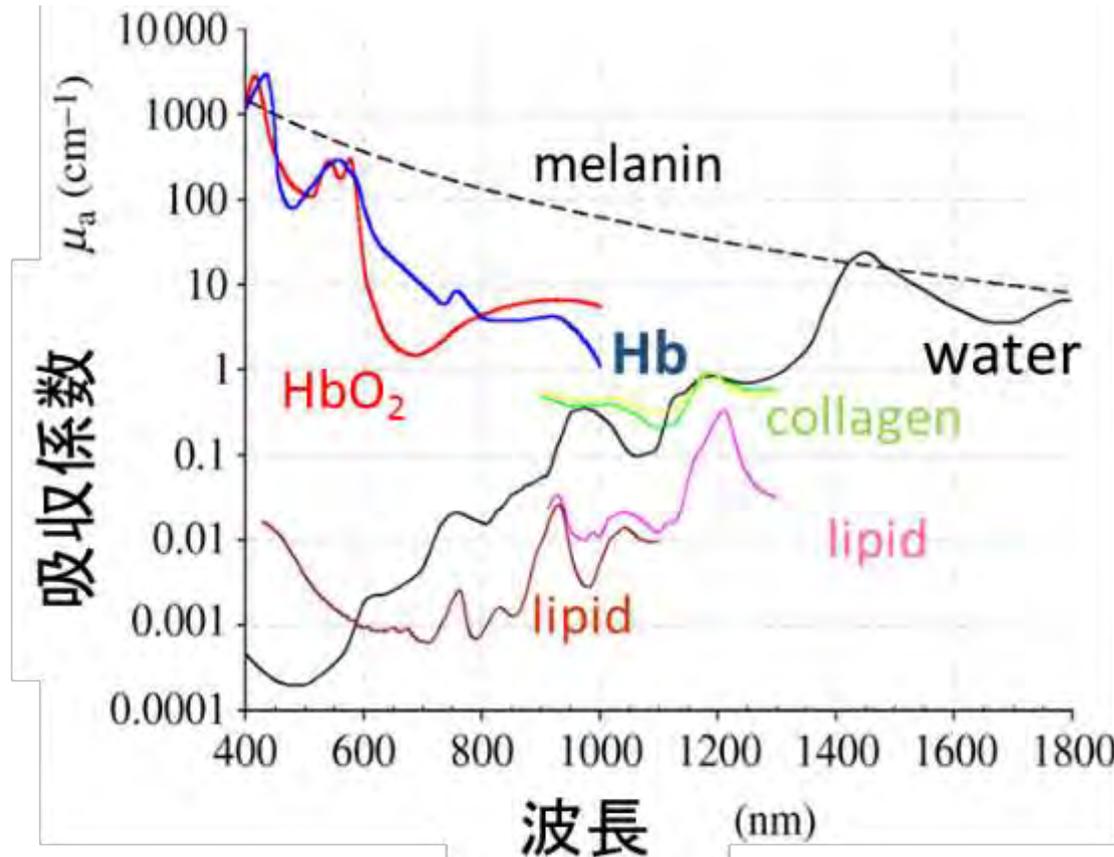


反射源までの距離の計算式

$$z = \frac{c \cdot t}{2}$$

反射源までの距離 : z
反射波観測時間 : t
音速 : c

生体内の主要な物質の光吸収スペクトル



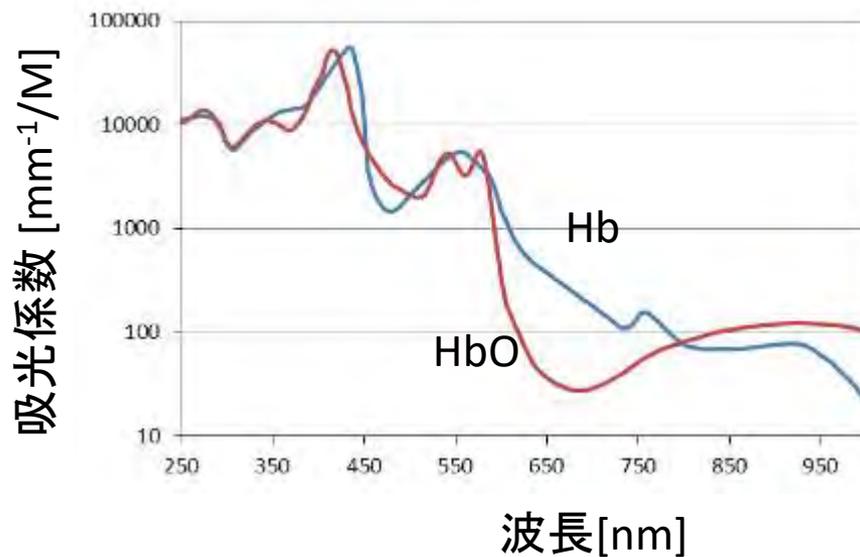
Paul Beard, Interface Focus doi:10.1098/rsfs.2011.0028

励起波長に吸収があれば、光音響信号を発生するより、高いコントラストになる波長とは

光音響イメージングに使用される波長例

測定対象と励起波長の一例

組織・疾患	励起波長
網膜の血管	570, 578, 588 nm ・ヘモグロビンの吸収大 ・ごく表層のみ描出
前立腺癌	755 nm ・生体深部に到達 ・ヘモグロビンの吸収
悪性黒色腫	650 nm ・メラニンの吸収大
血管内プラーク	1210 nm ・脂質の吸収大



ヘモグロビンの波長特性

W. Song et al., Sci Rep, 2014

A. Horiguchi et al., Urology, 2017

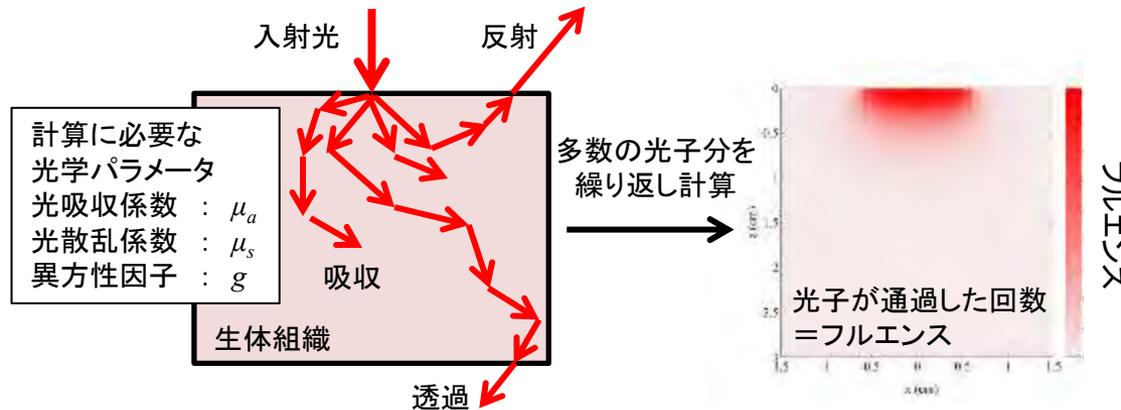
Y. Zhou et al., J Biophotonics, 2015

K. Jansen et al., Photoacoustics, 2014

生体内の光伝播シミュレーション

モンテカルロ法シミュレーション

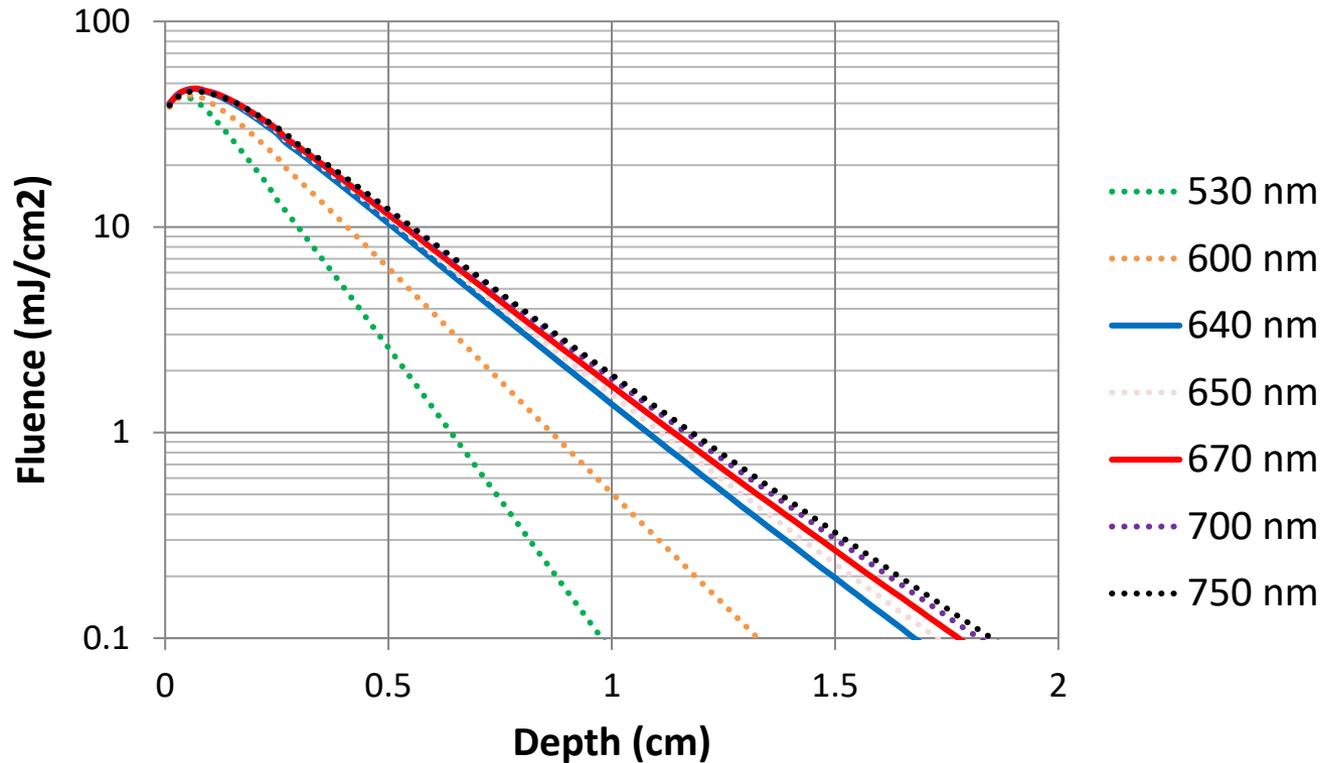
光エネルギー(光子パケット)の移動を確率的にシミュレーションする



モンテカルロシミュレーションの概念図

光子が生体に入射し、生体組織の光学パラメータに従う確率でランダムに伝播し、吸収、透過、反射のいずれかの現象により生体組織から消失するまでの過程を、乱数を用いてシミュレーションする。多数の光子についてシミュレーションを繰り返すことにより、統計的に安定した解を得る。フルエンス分布は、光子が通過した回数として得られる。

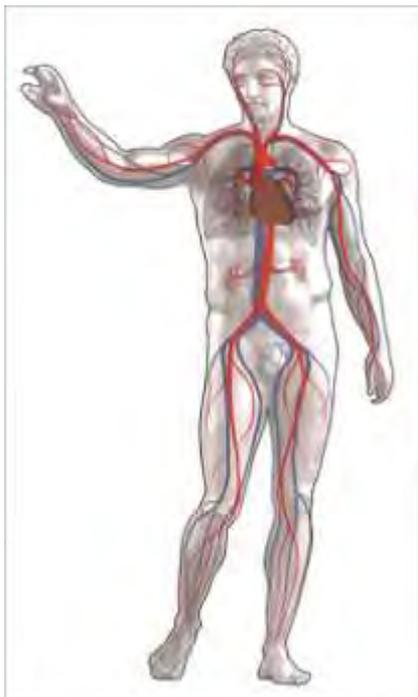
モンテカルロシミュレーションを用いた 光侵達長



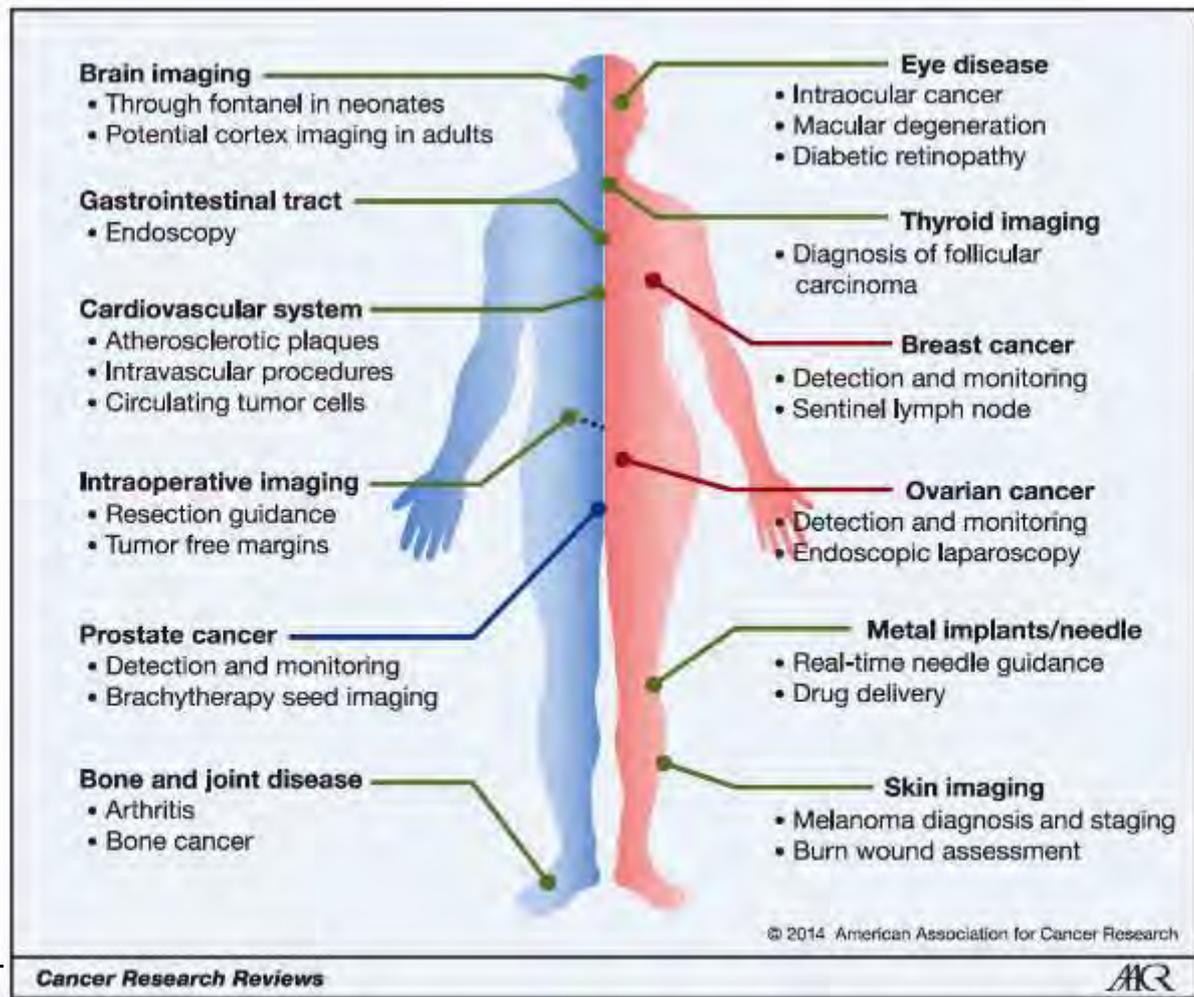
ラットの筋肉の光学特性を用いて算出
(ヒトの腹筋の光学特性と近似)

レーザー照射条件
照射径 : 12 mm
フルエンス : 20 mJ/cm²
エネルギー : 22.6 mJ

様々な臨床応用が検討されている



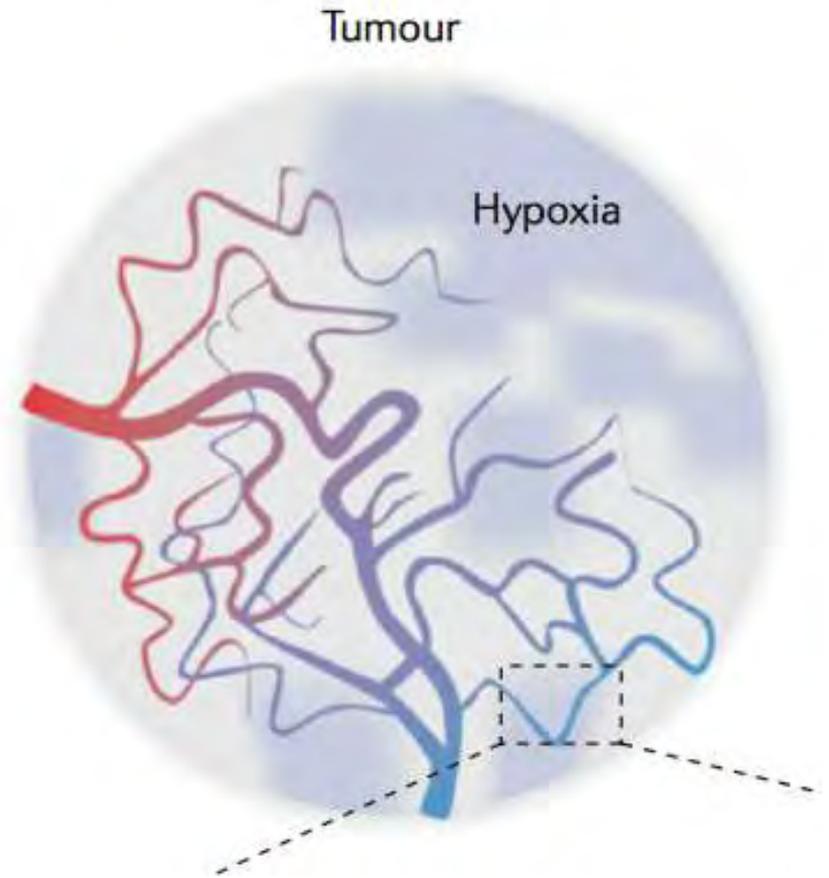
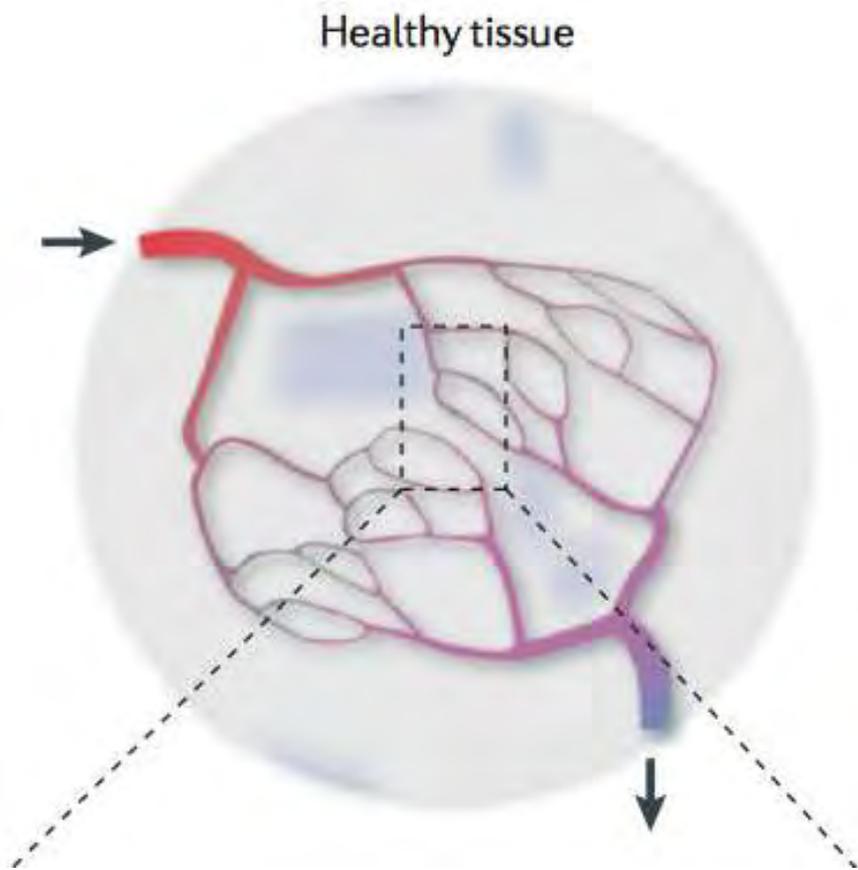
Blood circulation: Red = oxygenated (arteries), Blue = deoxygenated (veins)



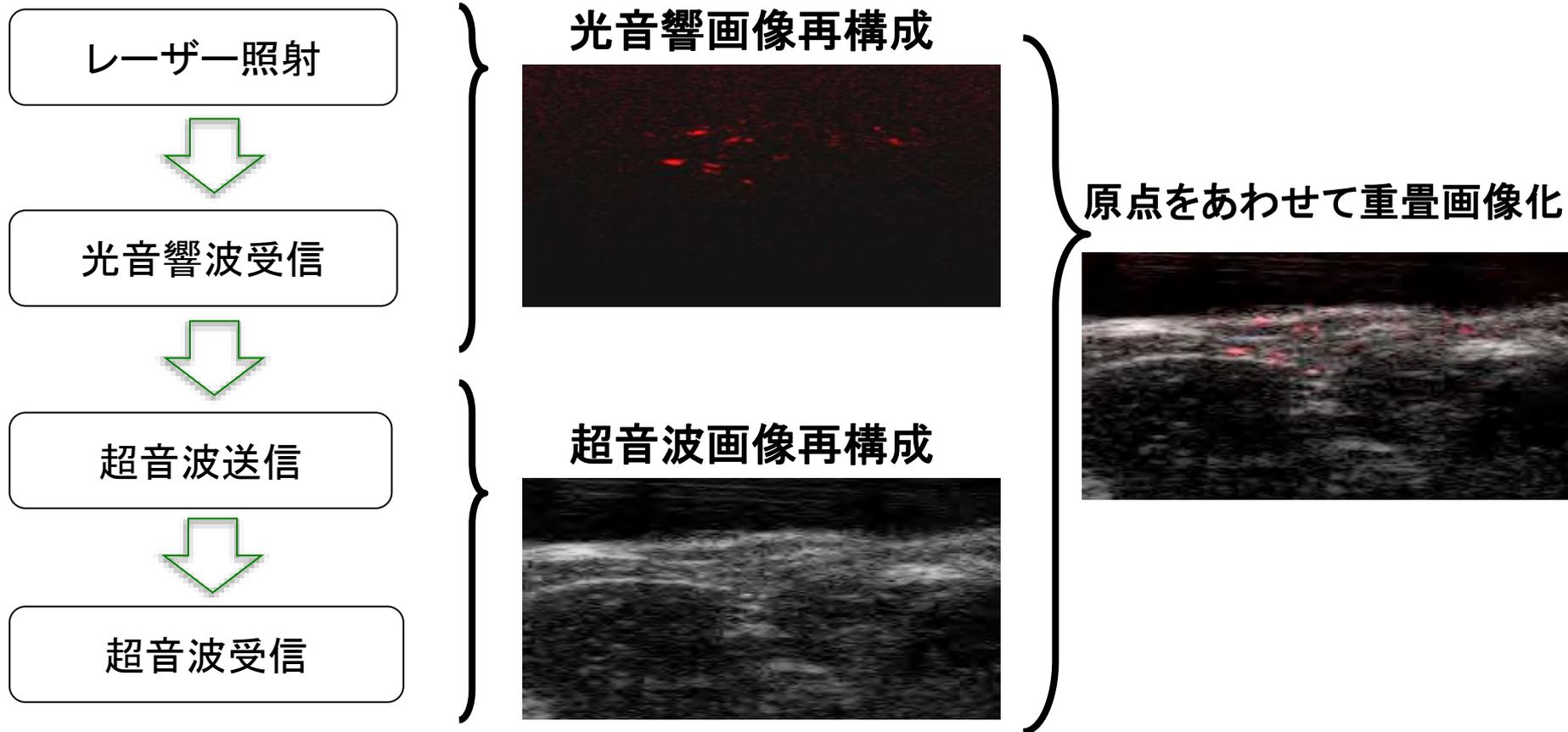
Cancer Res., 74, 979, 2014

Figure 3. Overview of potential clinical applications of PAI. For each organ system, the main possible applications are listed. Some of these applications are male-specific (left, blue line) and some are female-specific (right, red line). More detailed information on these clinical applications, the research progress, and challenges can be found in the text under the organ-specific sections.

正常組織とガン組織は血管ネットワークが異なる



超音波画像との重畳画像

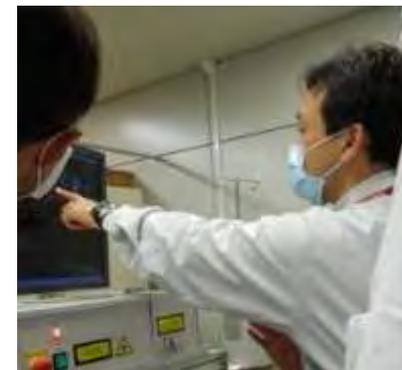


超音波画像と光音響画像の重畳画像作成方法

Tsujita, 日レ医誌2013

光音響画像の特長を活かす医療応用技術開発

- 実時間で画像が表示できる
- 目的の部位にアプローチできる
- 現状の診療と同等の手段で良い
- 超音波と重畳できる



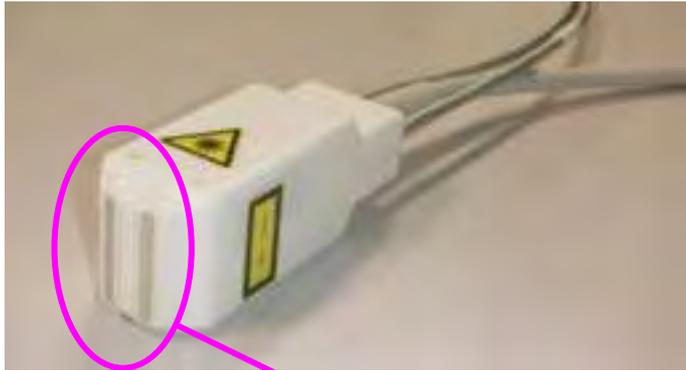
基礎と臨床研究をつなぐステップ

- 機器の性能の担保
 - ファントム実験
 - : 装置開発のためのフィードバック

- 性能を保証するための評価
 - 動物実験

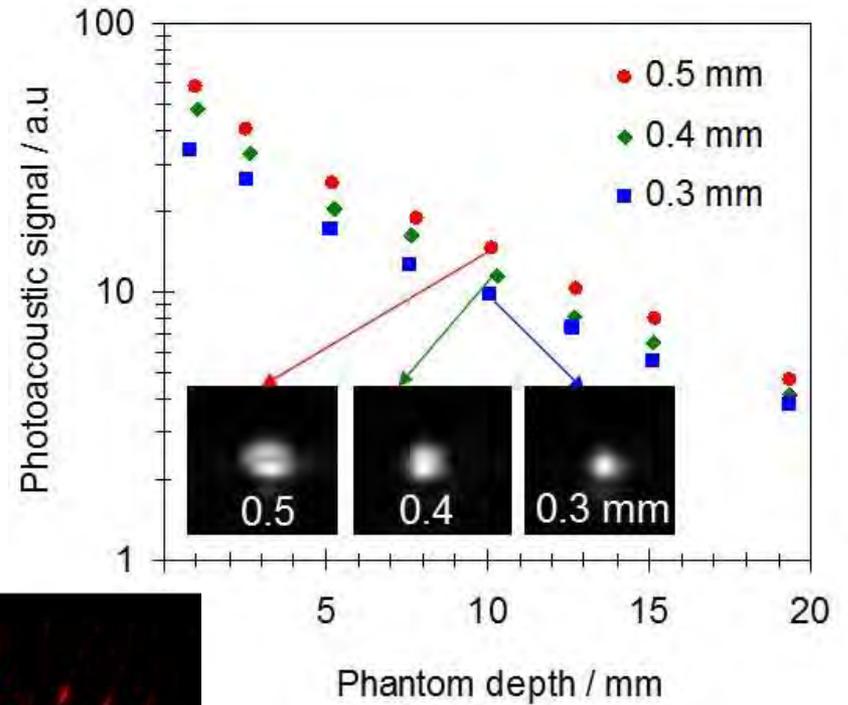
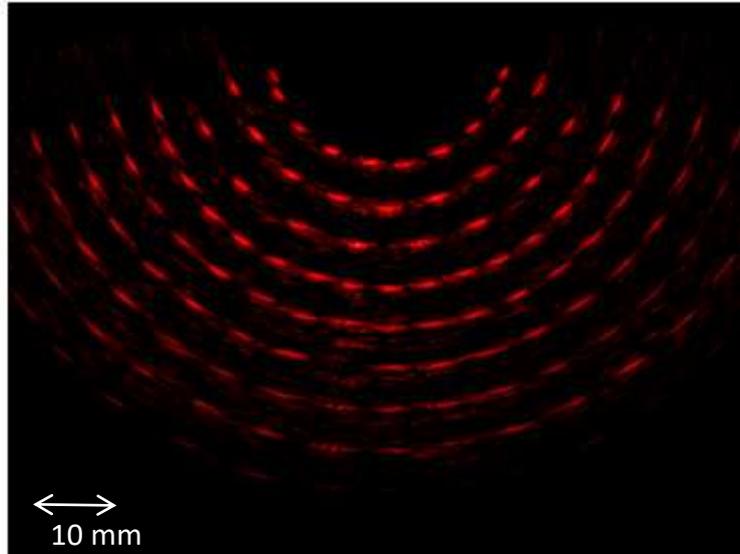
ファントムによる性能評価 (例)

体表用 (リニアアレイ)



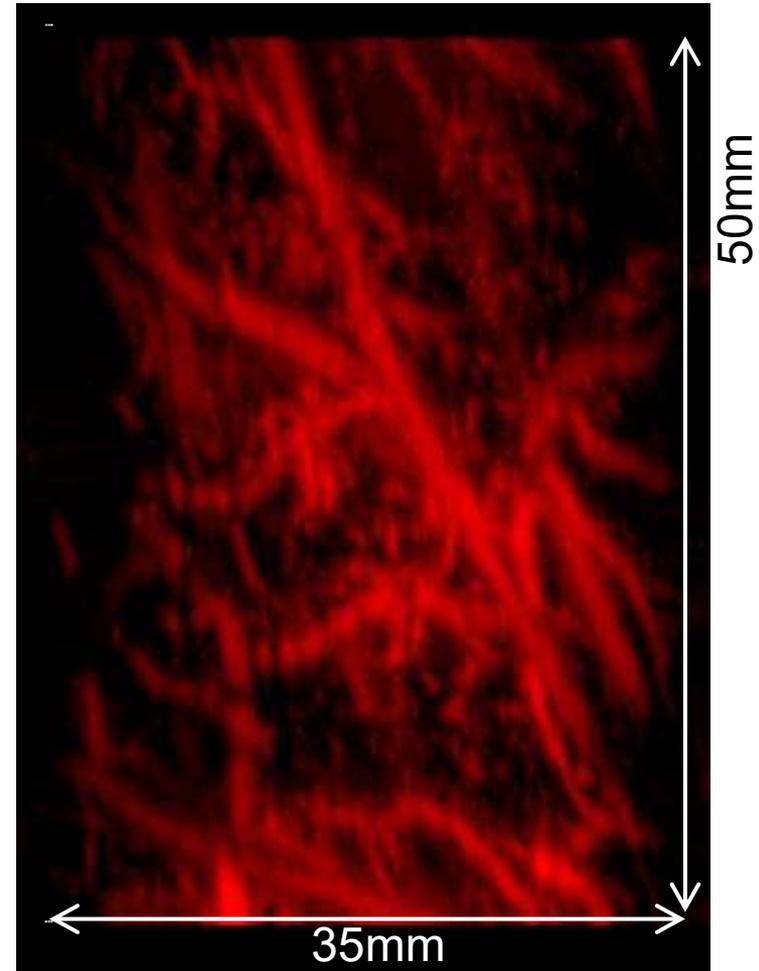
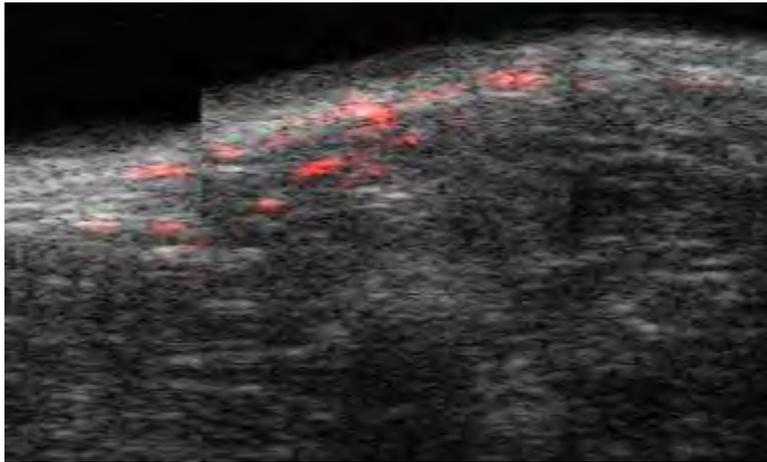
9 MHz
755 nm

光照射,
超音波検出部



ファントムによる性能評価
Horiguchi et al, 2016, 等

ウサギを対象にした光音響画像



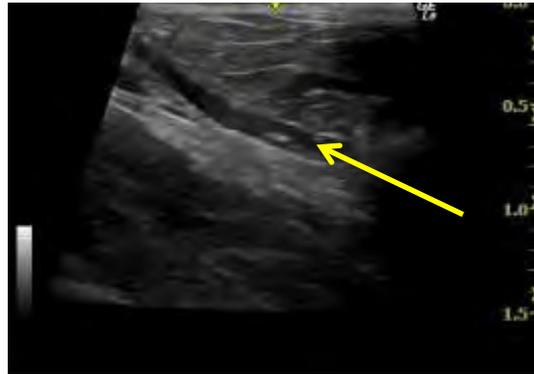
M. Ishihara, 2015

光音響血管画像と既存の血管撮像技術との比較

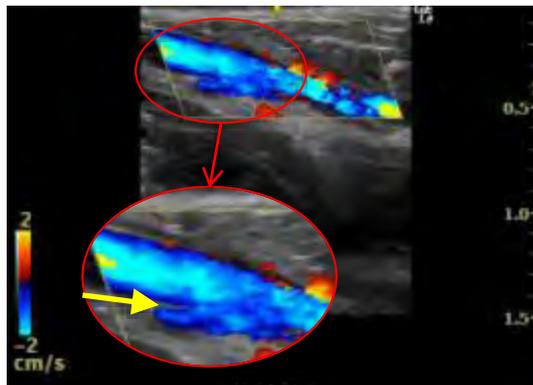
実際に撮影した画像

体表からプローブを当てて、実時間で画像取得

超音波

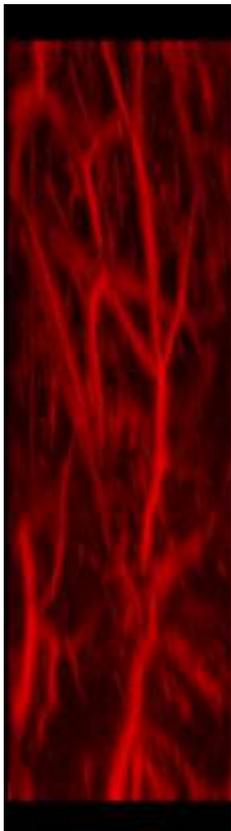


カラードプラ超音波



GE製LOGIQePremiumで取得

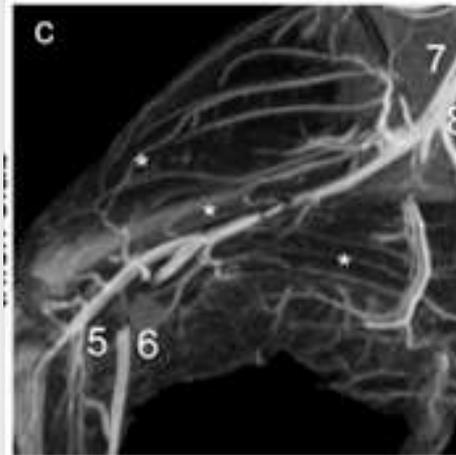
光音響投影像



文献画像

カテーテルX線血管造影

Gd造影MR血管造影



K. Jaspers et al, *PLoS ONE*, 6(1); e16159: 2011

造影剤を投与して
撮影したMRI



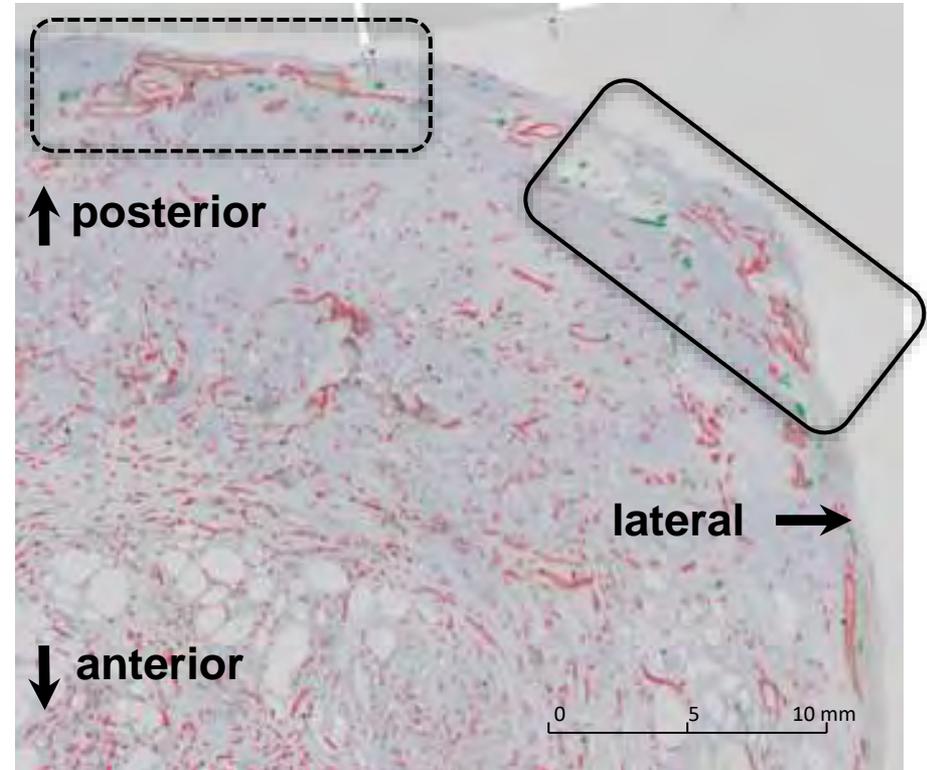
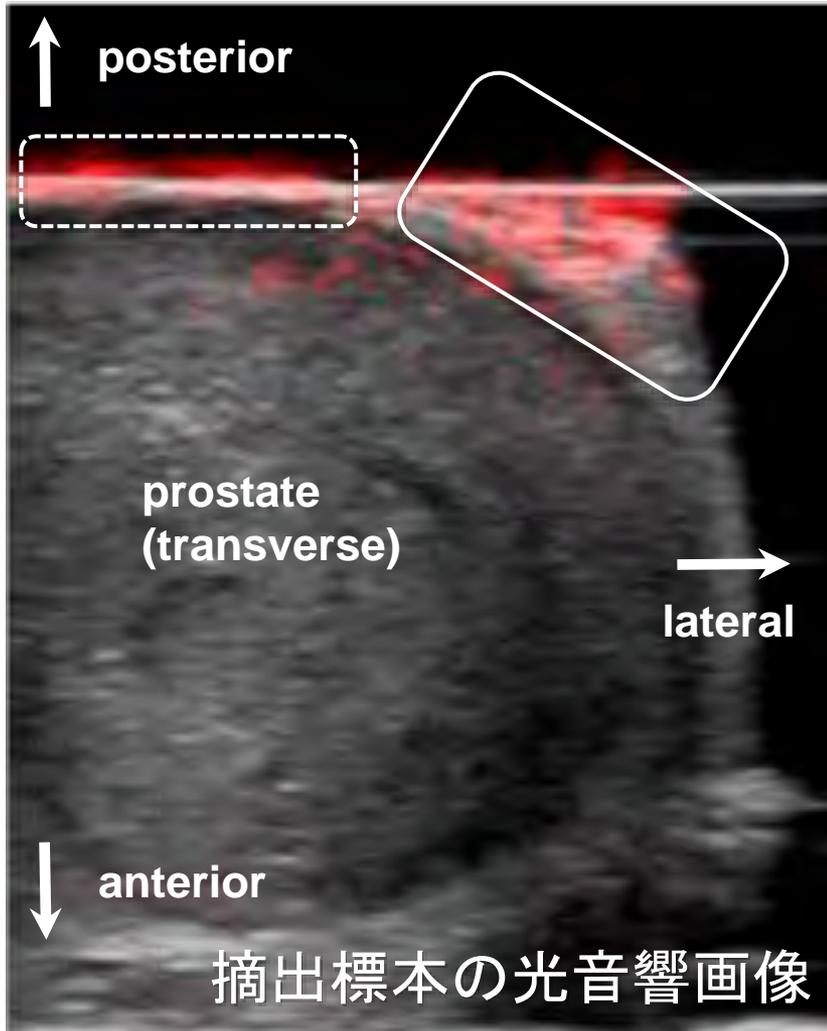
E. Hoefer et al, *Cardiovascular Research* 49; 609: 2001

カテーテルを挿入した後
造影剤を投与して
撮影したX線像

測定対象:ウサギ鼠径部

SPIE Proc., 9323, 93232K, 2015

組織学的所見との整合性 (病理学の重要性)

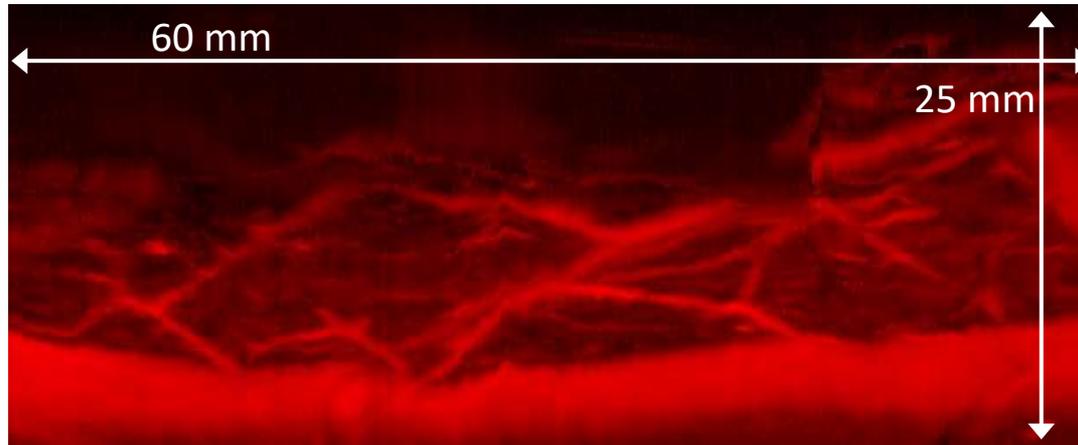


摘出標本 同一断面における
CD31とS-100の発現
(血管内皮細胞(赤)と神経細胞(緑))

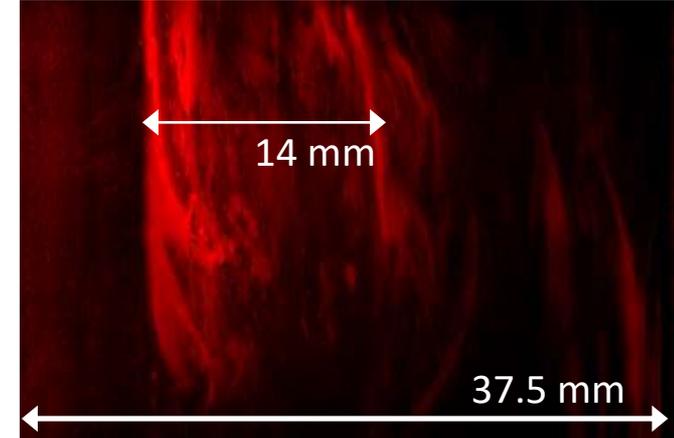
Horiguchi et al, The Prostate 2016, 76:307-15

健常者の腕血管で14 mmの深部を観察

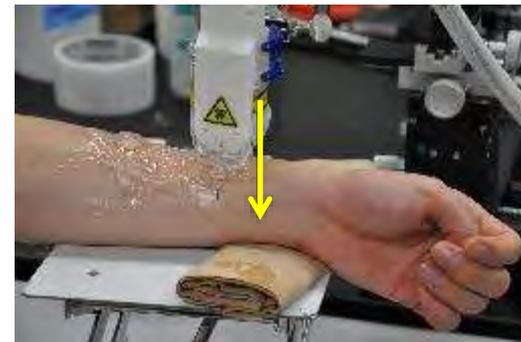
上から見た投影画像



走査方向への投影画像

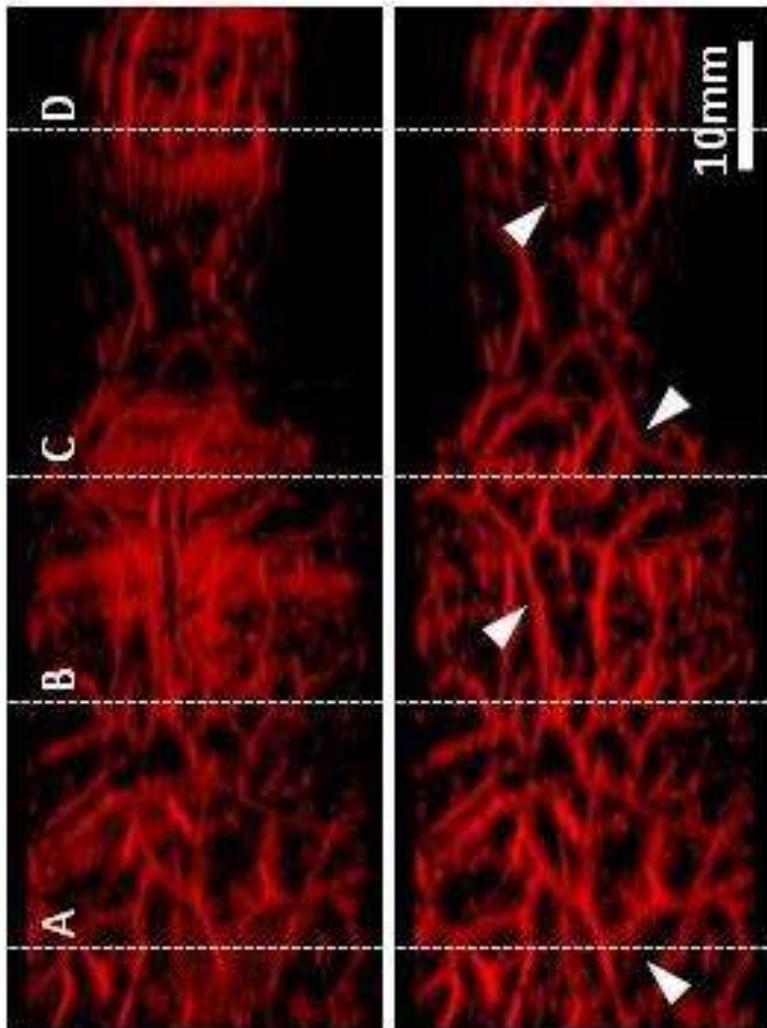


30度斜め投影画像



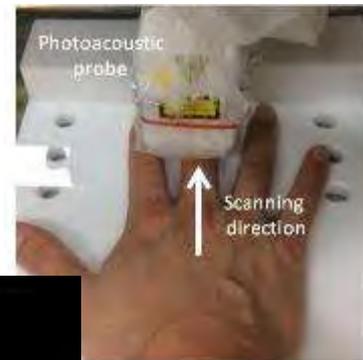
Ishihara, SPIE Proc. 2015

光音響イメージング (ヒト指血管画像)

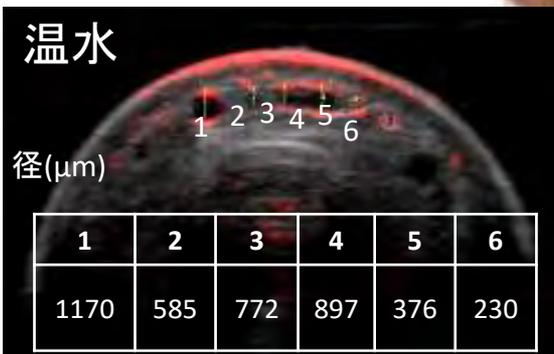


赤
白黒

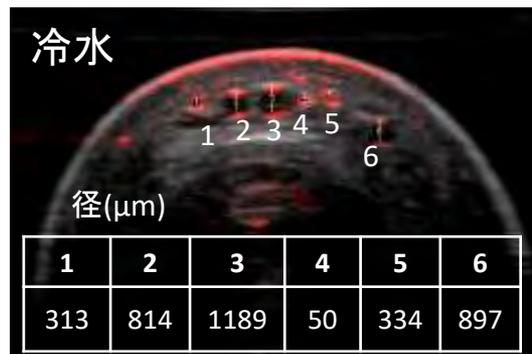
光音響画像
超音波画像



温水



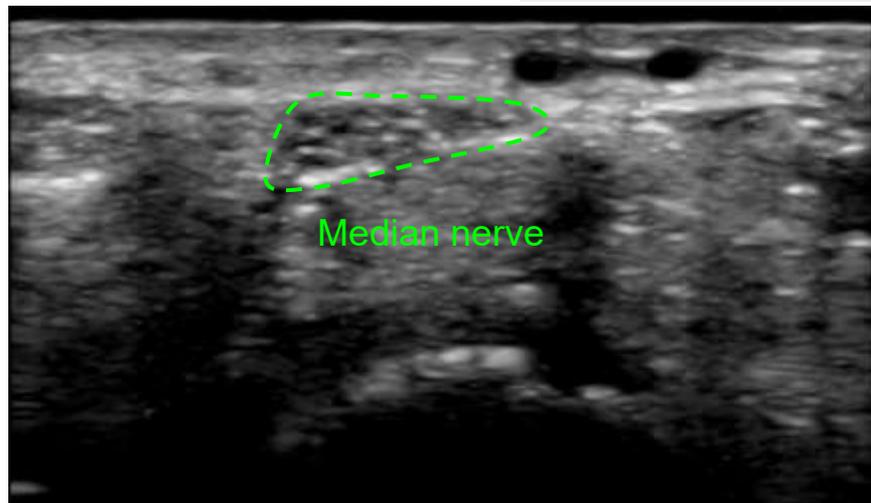
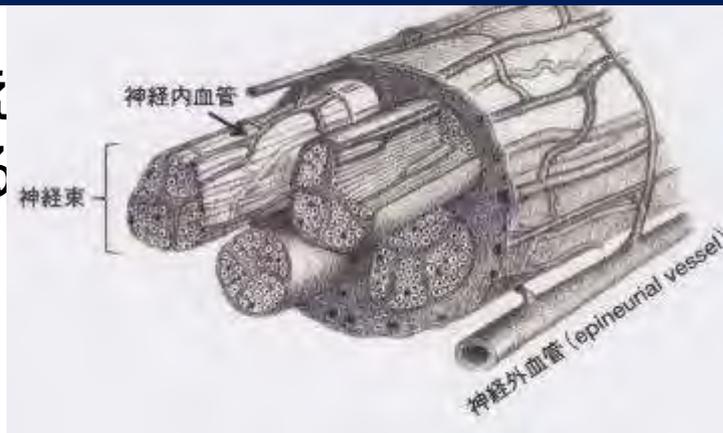
冷水



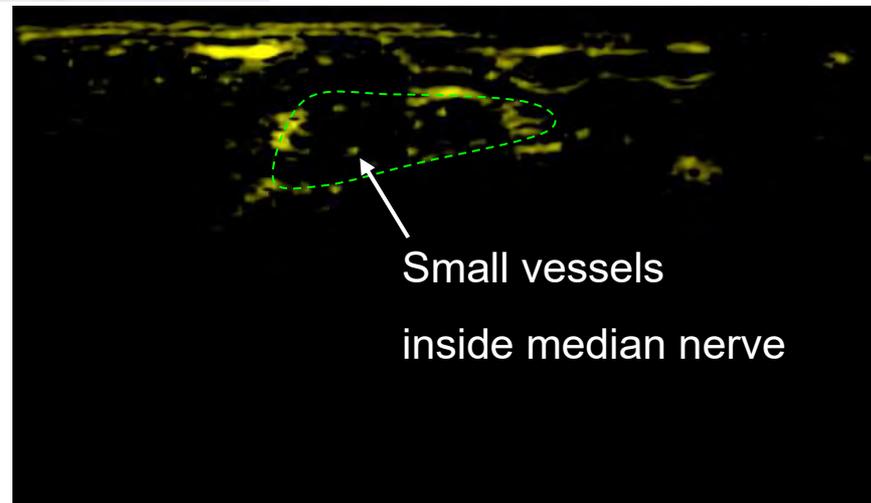
Murakoshi, SPIE 2018

神経束内外の光音響血管画像

超音波で神経を捉え
光音響で血管を観る



15 mm



超音波Bモード画像(白黒)

+ 光音響画像(黄色)

光音響画像用レーザー OFF to ON

光音響画像(黄色)

超音波ドプラーでは検出できない

医療機器開発のための トランスレーショナルリサーチ

SPIE. PHOTONICS
WEST
TRANSLATIONAL
RESEARCH

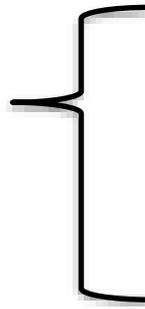
- 臨床における現状の問題点, アンメット・メディカル・ニーズ
- 上記の問題に対する現在の標準的医療
- 提案技術が現在の標準的医療の問題点あるいはニーズに対して解決する, または, 現在の標準的医療を改良できる利点
- 提案技術の競合技術との比較
- 提案技術が新たな標準的医療となるために必須の検証
- 成功への鍵となる課題と目標

光音響イメージング技術の広がり

- 医療応用

- クリニカル

- プレクリニカル

- 
- FDA (USA), PMDA (JAPAN)
承認なし
 - CE Mark (Euro)
-Seno Medical Instruments
(Imagio® breast imaging system)

- 生物応用

- プレクリニカル

- 基礎生物学

光音響イメージングのメリット

- 非侵襲的にイメージングできる
- 生体機能情報を提供する
- 形態情報を持つ超音波画像と重畳できる
- 実時間で画像化できる
- 3次元的に画像を取得できる
- 深部を可視化できる
- 臨床的に意義のある深さと分解能を実現できる
- 定量化できる
- 複数の対象を画像化できる
- 実用的な可搬で小型な装置を構築できる

まとめ

光と超音波の特性を利用した非侵襲なイメージング技術。

「ヘモグロビンなどの吸収体を対象としたイメージング」、
「深部で空間分解能が低下しにくい鮮鋭な画像が得られる」
特長を持つ。

形態画像である超音波画像と吸収体の画像である光音響
画像との重畳は医療にとって有効である。

血管画像の定量化、カラー化、イメージングプローブなどが
次への課題である。