

## 学 位 論 文 題 名

Quantitative Analysis of Hemoglobin Oxygenation State  
in Human Adult Head

## -A picosecond time-of-flight method in turbid media-

(成人ヒト頭部におけるヘモグロビン酸素化状態の定量的解析

-濁った媒質中におけるピコ秒領域の飛行時間法-)

## 学位論文内容の要旨

光散乱媒質である生体組織は光の広い波長に対して不透明であるが、波長が700-1300nmの近赤外光は比較的透過し易い。酸素分子を組織に輸送する血色素であるヘモグロ빈は、近赤外領域において吸収スペクトルが酸素化状態（酸素化・脱酸素化ヘモグロ빈）によって変化し、この変化を利用した生体内ヘモグロ빈の酸素化状態の無侵襲計測が研究され、臨床にも応用されている。光散乱媒質中において光は散乱しつつ伝播し、検出光の光路長が分布を持つ為、連続光を用いた光吸収物質の定量は困難である。その為、生体組織では定量性を欠いた相対変化が計測され、異なる被験者の結果を比較できなかった。また、脳内酸素化状態の無侵襲計測では、頭部の吸収が均一として求めているが、通常の計測では頭皮などの脳外組織を経て脳組織に達した光を検出する為、計測される吸収には脳組織と他の組織の吸収がある割合で寄与している。脳組織の寄与率は均一な光散乱媒質中の光伝播のシミュレーションから、光の照射・検出間隔の延長により大きくなると予想され、ヒト頭部での検証も行われたが連続光のため平均光路長のばらつきが考慮されていなかった。また、ヒト頭部の様々な組織を考慮したシミュレーションでは照射・検出間隔を延長しても、光が脳組織よりも透明な脳脊髄液層を伝播するようになる現象「光パイピング」のため、脳組織の寄与率は増加しないと予想された。

本研究では、計測上ヒト頭部を均一な光散乱媒質として吸収、等価散乱係数を求められるか、照射・検出間隔に対し脳組織の寄与率がどのように変化するかを主題として、光の照射から検出までの時間から光路長を求めるtime-of-flight法を用いて成人ヒト頭部で定量的計測を行い、その結果を数値データにより補強した。

第3節では、光パイピングのため、25mm以上の光照射・検出プローブ間隔では平均光路長の延長が鈍化し、検出光強度の指数関数的減衰がより緩やかになるというシミュレーションの予測を実際の頭部で検証した。実験は5名の被験者の前頭部で照射・検出プローブ間隔を2, 3, 4, 5cmと変えて、パルスの半値幅が100ps以下の近赤外光を照射し、検出光の時間分解計測を行った。その結果、検出光の平均光路長はプローブ間隔と共にほぼ一定の傾きで延長し、検出光強度は2, 3, 4cmのプローブ間隔に対し指数関数的に減衰した。吸収が均一であるとして時間分解Lambert-Beer則を適用してヘモグロ빈濃度を計算したが、時間分解波形に吸収の不均一によるような逸脱は見られなかった。これらのことからヒト頭部で光パイピングが起きていないこと、パルス光に対するヒト頭部からの反射光は吸収が均一な光散乱媒質とほぼ同じであることが示された。計測されるヘモグロ빈濃度にある割合で脳組織が寄与していると考えられた。

第5節では、脳組織のみ吸収を変化させて、2, 3, 4cmのプローブ間隔における脳組織の

寄与率の比を調べた。実験は 10 名の被験者に脳血管拡張作用のあるアセタゾールアミドを投与し、その前後に前頭部で時間分解計測を行った。計測された時間分解波形に、散乱媒質中の光のエネルギー保存則である光拡散方程式の均一な媒質について解かれた解をフィッティングし、吸収係数、等価散乱係数を求め、吸収係数からヘモグロビン濃度変化を計算した。その結果、計測された時間分解波形は解に対しほぼ計測誤差の範囲内だった。また、酸素化ヘモグロビン濃度変化がプローブ間隔と共に増加し、4cm の変化は 2cm の約 2 倍となった。これらのことからヒト頭部が近赤外光による反射型の計測において均一な光吸収散乱媒質と扱えることが示された。検出光は均一な媒質として扱えたが、計測された濃度変化が増加したことから、脳組織の寄与率がプローブ間隔と共に大きくなり、その比が 4cm において 2cm の約 2 倍であると分かった。

第 6 節では、前節の結果に対し、計測された吸収係数、平均光路長と脳組織の吸収係数、部分平均光路長の関係を定量的に表す為に、ヒト頭部がそれぞれ異なる吸収・等価散乱係数の組を持つ脳組織と脳外組織から成るとして、散乱体に拡張した Lambert-Beer 則を適用した。この関係式から脳外組織の部分平均光路長がとり得る範囲求めると、2, 3, 4cm のプローブ間隔において脳外組織の部分平均光路長がほぼ近い値を取る場合があり、これをモデルとしてを脳組織のヘモグロビン濃度を推定した。このモデルは計測される吸収係数を 4%未満の相対誤差で推測した。推定された脳外組織の部分平均光路長も実測された平均光路長よりも短く、脳組織のヘモグロビン濃度は、PET 等と近い値が得られ、4cm の脳組織の寄与率は約 75%と推測された。これらのことからヒト頭部において 2, 3, 4cm のプローブ間隔における脳外組織の部分平均光路長がほぼ一定であることが示唆され、脳外組織の部分平均光路長が脳組織の吸収変化の影響を受け難いと推測された。

第 7 節ではヒト頭部からの時間分解波形が均一な媒質として扱えることについて、2 層構造を持つ光散乱媒質の数値モデルで検証した。実験は、2 層構造を持つ半無限平板からの時間分解波形を光拡散方程式の解として種々の条件で数値的に計算し、均一な解をフィッティングして吸収・等価散乱係数を決め、吸収について各層の寄与率を求めた。上層の吸収のみが下層より大きい場合、吸収増加と共にフィッティングされた等価散乱係数は減少し、吸収係数は増加した。これは上層の吸収増加により波形の減衰が早くなり早い時刻にシフトすることが、均一な解において等価散乱係数の減少により光の到達が早くなることと合っていたためであり、光路が吸収の大きい上層を含むため全体として吸収が増加したためであった。逆に下層の吸収のみが増加した場合、等価散乱係数、吸収係数共に増加した。これは下層に対し上層の吸収が小さいため減衰が遅いことが、均一な解において等価散乱係数の増加により光の到達が遅くなったことと合っていたためと考えられた。これらのことから不均一な媒質からの反射波形でも 2 つの係数の変化によって均一な解がフィッティングし得ることが確かめられた。各層の寄与率は、どちらの層の吸収が増加しても上層は増加し下層は減少し、ヒト頭部と同様に照射・検出間距離の延長で下層の寄与率が増加した。

本研究によりヒト頭部が反射型の計測において均一な光散乱媒質と扱えること、また、光照射・検出間隔の延長により深部の脳組織の寄与率が増加し、これは散乱体の反射型計測にも適用できることが示された。これらの結果は、層構造を持つ不均一散乱系に時間分解計測を適用することにより、従来ほぼ不可能と考えられた不均一散乱系での吸収定量の道を拓いた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 村 守

副 査 教 授 喜多村 昇

副 査 教 授 下 村 政 嗣

副 査 教 授 矢 澤 道 生

副 査 教 授 山 本 克 之 (大学院工学研究科)

## 学 位 論 文 題 名

### Quantitative Analysis of Hemoglobin Oxygenation State in Human Adult Head

#### -A picosecond time-of-flight method in turbid media-

(成人ヒト頭部におけるヘモグロビン酸素化状態の定量的解析

-濁った媒質中におけるピコ秒領域の飛行時間法-)

光を用いた脳内酸素化状態の無侵襲計測において頭部の光吸収が均一として求めているが、通常の計測では頭皮などの脳外組織を経て脳組織に達した光を検出する為、本学位論文は計測される吸収における脳組織と他の組織の吸収の寄与を求めたものである。脳組織の寄与率は均一な光散乱媒質中の光伝播のシミュレーションから、光の照射・検出間隔の延長により大きくなると予想され、ヒト頭部での検証も行われたが連続光のため平均光路長のばらつきが考慮されていなかった。また、ヒト頭部の様々な組織を考慮したシミュレーションでは照射・検出間隔を延長しても、光が脳組織よりも透明な脳脊髄液層を伝播するようになる現象「光パイピング」のため、脳組織の寄与率は増加しないと予想された。

本研究では、計測上ヒト頭部が均一な光散乱媒質と扱えるか、照射・検出間隔に対し脳組織の寄与率がどのように変化するかを主題として、光の照射から検出までの時間から光路長を求める time-of-flight 法を用いて成人ヒト頭部で定量的計測を行い、その結果を数値データにより補強した。

脳組織のみ吸収を変化させて、2,3,4cm のプローブ間隔における脳組織の寄与率の比を調べた。実験は 10 名の被験者に脳血管拡張作用のあるアセタゾールアミドを投与し、その前後に前頭部で時間分解計測を行った。計測された時間分解波形に、散乱媒質中の光のエネルギー保存則である光拡散方程式の均一な媒質について解かれた解をフィッティングし、吸収係数、等価散乱係数を求め、吸収係数からヘモグロビン濃度変化を計算した。その結果、計測された時間分解波形は解に対しほぼ計測誤差の範囲内だった。また、酸素化ヘモグロビン濃度変化がプローブ間隔と共に増加し、4cm の変化は 2cm の約 2 倍となった。これらのことからヒト頭部が近赤外光による反射型の計測において均一な光吸収散乱媒質と扱うことができることが示された。検出光は均一な媒質と扱えたが、計測された濃度変化が増加したことから、脳組織の寄与率がプローブ間隔と共に大きくなり、その比が 4cm において 2cm の約 2 倍であると分かった。

本研究によりヒト頭部が反射型の計測において均一な光散乱媒質と扱えること、また、

光照射・検出間隔の延長により深部の脳組織の寄与率が増加し、これは散乱体の反射型計測にも適用できることが示された。これらの結果は、層構造を持つ不均一散乱系に時間分解計測を適用することにより、従来ほぼ不可能と考えられた不均一散乱系での吸収定量の道を拓いた。よって著者は北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格があるものと認める。