

学 位 論 文 題 名

後方散乱光時間分解計測による
生体断層イメージングのための基礎的検討

学位論文内容の要旨

近年、生体透過性の高い近赤外光を用いて生体内部情報を取得する研究が盛んに行われている。しかし、生体に照射された光は強い散乱を受けるため、透過光強度が弱く、透過光を用いて計測できる組織は薄いものに限られる。一方、反射光（後方散乱光）強度は、組織厚みの影響をほとんど受けないため、後方散乱光を用いることが実用上好都合である。後方散乱光を利用したものに、光トポグラフィや脳酸素モニタといった装置がある。これらは、生体機能情報を光により二次元的にマッピングできるが、深さを特定することができない。深さを特定できるものとして、光コヒーレンストモグラフィ (OCT) があるが、これは一般組織で深さ 1~2 mm 程度を主な対象とするものである。光を用いて体内のより深い部分の情報を深さとともに特定できる手法については、いまだに確立したものはなく、様々な方法が提案されている段階である。そこで本研究では、生体の一般組織で深さ数 mm 以上の断層イメージング実現をめざし、基礎的検討を行った。

同一目的の他の研究では、対象領域をボクセル状に分割し、多数の光源および多数の検出器を用いて三次元像を再構成する。そのため、膨大な要素数の逆問題を一括して解くことになり、大きな計算量が要求される。また通常、逆問題の解を収束させるための処理が必要となる。これに対し本研究の先行研究では、近赤外領域の後方散乱光から対象物の深さ方向吸収係数分布を推定する方法を開発してきた。この方法では、測定対象部位を任意の多層構造に分割して考える。まずあらかじめ、シミュレーションまたは吸収係数分布が既知であるモデルを用いた実測により、各層の光路長分布 (temporal path-length distribution, TPD) を求める。次に、測定対象である散乱体に短パルス光を照射し、後方散乱光の時間分解波形を計測して、光インパルス応答 (temporal point spread function, TPSF) を得る。得られた TPSF に対し、TPD を用いて逆問題解法の演算処理を行うことにより、深さ方向の吸収係数分布を推定する。このような深さ方向吸収分布計測を行いつつ、光源検出器対を生体表面に沿って走査させることにより、吸収分布の三次元像が再構成できる。各計測位置では深さ方向の一次元情報を取得するだけであり、少ない要素数の逆問題となる。また、層数分の連立方程式を解くことにより逆問題を解く。このため、計算量が少なく、収束させるための処理も不要で、比較的容易に逆問題を解くことができる。また、表面で光源検出器対を走査させているため、水平方向の位置特定は、三次元像を一括して取得している他の手法に比べると容易かつ正確に行うことが可能である。

本研究ではまず、数層に分割した構造既知の生体模擬試料において提案手法の有効性を確認した。この方法を構造が未知の生体に適用するには、仮定する層構造を多数薄層にし、深さ方向の空間分解能を向上させる必要がある。しかし当初の手法では、全層一括して逆問題を解くため、分割数の増加に伴い計算量および逆問題解の誤差が急速に増大する問題があった。これによる推定精度の劣化は、

特に深層部において顕著であった。これに対し本研究では、繰り返し演算を用いた新たな再構成方法を考案した。新たな手法では、全層を2層にまとめて推定を行う。また、誤差の比較的少ない表面近くの層の推定値を利用して深層部を順次推定していく。これらの操作を表層から深層へ向け順次繰り返していくことにより、逆問題解法の問題点を解決し、深層部の吸収係数推定誤差を低減させることが期待できる。

本研究では、まず各層の吸収係数が均一な層状構造モデルに対し、新たに考案した手法の妥当性をシミュレーションにより検証した。その結果、全層一括して解く従来の手法に比べ、推定誤差の絶対値は約25~30%、標準偏差は約40~60%減少し、精度良く推定できることを確認した。次に、固体モデルファントムを用いた実測により、同様の検証を行った。その結果、実測においても、従来手法に比べ誤差の絶対値は約15~20%、標準偏差は約20~30%減少することを確認した。

次に断層像取得における考案手法の有効性を、固体モデルファントムを用いて検証した。マウス腹部を模擬した試料に腎臓を模した高吸収体を埋入し、イメージングを行った。従来手法では、逆問題解を一括して解くことによる層間のクロストークにより、高吸収体の上部および下部に吸収部の広がりが見られた。一方、新手法においてはこの広がりほとんど見られなかった。このことから、考案手法により精度良くイメージングが行える可能性が確認された。

光学パラメータが既知であるモデルにおいて考案手法の有効性が確認されたので、次に生体組織への適用可能性について検討を行った。前述と同様のモデルを複数種類の生体組織を用いて作成し、イメージングを行った。まず、新たに開発した再構成手法により、生体組織に埋入された高吸収体をとらえ得ることが確認された。従来の手法と比較した結果、ファントムモデルの場合と同様、推定誤差および層間クロストーク誤差の顕著な低減が確かめられた。

このように提案手法の有効性を確認した後、その特性評価として、水平方向および深さ方向の空間分解能評価を行った。まず、埋入した2個の高吸収体の間隔を変化させてイメージングを行い、水平方向の空間分解能評価を行った。走査間隔を1 mmにしてイメージングを行ったところ、深さ10 mm程度までは、固体モデルファントムでは少なくとも3 mm程度、生体組織では4 mm程度の空間分解能が得られることが分かった。次に、高吸収体の深さを変えてイメージングを行い、深さ方向の点拡がり関数を求めることで、深さ方向の空間分解能評価を行った。その結果、深さ10 mm程度までは、イメージの広がり約0.6 mm以下であることが確認された。

以上、後方散乱光時間分解計測による新たな生体断層イメージング手法を考案するとともに、基礎的検討をとおし、その有効性および実用可能性を実証した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 清 水 孝 一

副 査 教 授 平 田 拓

副 査 教 授 三 澤 弘 明

学 位 論 文 題 名

後方散乱光時間分解計測による

生体断層イメージングのための基礎的検討

近年、生体透過性の高い近赤外光を用いて生体内部情報を取得する研究が盛んである。しかし、生体の強散乱性により、直進透過光強度は弱く、イメージングできる組織は薄いものに限られる。一方、反射光（後方散乱光）計測は、組織厚みの影響を受けないことから、実用性が高い。後方散乱光の利用例に、光トポグラフィや脳酸素モニタがあるが、どちらも深さを特定できない。深さを特定できるものに、光コヒーレンストモグラフィ（OCT）があるが、これは一般組織で深さ 1～2 mm 程度が主対象である。深さを特定しつつより深部の情報をイメージングする手法は未確立であり、広く実用化されているものはない。これに対し本研究は、新手法により、一般組織で深さ数 mm 以上の断層イメージングの実現をめざすものである。

同目的の他研究に、対象を多数のボクセルに分割し、多数の光源、検出器を用いて三次元像を再構成するものがある。しかし、多要素の逆問題を一括して解くため、膨大な計算量や収束演算を要するという問題がある。本研究の原理では、まず対象を多層構造に分割し、各層の光路長分布（TPD）を求める。次に、散乱体に短パルス光を照射し、時間分解計測により光インパルス応答（TPSF）を得る。得られた TPSF に対し、TPD を用いて逆問題解法の演算処理を行い吸収係数分布を推定する。光源検出器対を生体表面に沿って走査させつつ、この吸収分布推定を行うことにより、散乱体内部吸収分布の三次元像を再構成する。各計測位置では、深さ方向の一次元情報を取得するだけのため、少ない要素数の逆問題となる。また、層数分の連立方程式を解くことが基本のため、計算量が少なく、逆問題解法は比較的容易である。また、対象散乱体表面で光源検出器対を走査させるため、水平方向の位置特定は、三次元像を一括して取得する他手法に比べ、容易かつ正確である。

この原理を生体組織に適用するため、さらに改良を図った。上記手法を構造未知の生体に適用するには、多数薄層構造を仮定し、深さ方向の空間分解能を向上させる必要がある。しかしこれまでの手法では、全層一括して逆問題を解くため、分割数の増加に伴い計算量および逆問題解の誤差が急速に増大してしまう。また、深層部における推定精度の劣化も顕著であった。この問題を解決するため、繰り返し演算を用いた新たな再構成手法を考案した。新手法では、全層を 2 層にまとめて推定を行う。また、誤差の比較的少ない表面近くの層の推定値を利用し深層部を順次推定する。これらの操作を表層から深層へ向け繰り返すことで、逆問題解法の問題点を解決し、深層部推定誤差の低減が期待できる。

本研究では、まず吸収係数が各層均一な層状構造モデルに対し、シミュレーションと実験により、新手法の妥当性を検証した。その結果、全層一括して解く従来手法より推定誤差の絶対値、標準偏差ともに減少し、イメージング精度が向上することを確認した。次に固体ファントムを用い、断層像取得における新手法の有効性を実験的に検証した。マウス腹部を想定した試料に腎臓を模した高吸収体を埋入し、断層像を取得した。従来手法では、逆問題解を一括して解くことによる層間のクロストークにより、高吸収体の上部および下部に吸収部の広がりが見られた。一方、新手法ではこの広がりほとんど見られず、新手法による高精度なイメージングの可能性が確認された。

さらに、新手法の生体組織への適用可能性について検討を行った。複数種類の生体組織を用いて上記と同様のモデルを作成し、イメージングを行った。その結果、新手法により、生体組織に埋入された高吸収体を精度よくとらえ得ることが確認された。従来手法との比較実験をとおり、ファントムモデルの場合と同様、推定誤差および層間クロストーク誤差の顕著な低減が確かめられた。既存装置を用いて新手法の特性を調べたところ、深さ 10 mm 程度までは、少なくとも 3, 4 mm 程度の水平方向空間分解能と 0.6 mm 以下の深さ分解能が確認された。このように、新たに考案した再構成原理を用いて、後方散乱光の時間分解計測による深さ 10mm を超える実用性の高い生体断層イメージングが実現された。

これを要するに、筆者は光による新たな生体断層イメージング手法を考案するとともに、シミュレーションおよび実験的検討をとおり、その有効性ならびに実用可能性を実証した。これらの成果は、光による生体計測ひいては生体医工学のさらなる発展に貢献するところ大なるものがある。よって筆者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格があるものと認める。