

光ヘテロダイン検出法を用いた模擬生体試料（イントラリピッド 10%）の可視部から近赤外域における分光透過特性の測定

福地 圭介^{*,***}・Balasigamani DEVARAJ^{*}・宇佐 史^{*}・小林 正樹^{*}・陳 建培^{*}
稲葉 文男^{*,**}

^{*}生体光情報研究所 〒990 山形市松栄 2-2-1

^{**}東北工業大学 〒982 仙台市太白区八木山香澄町 35-1

High Sensitivity Spectroscopic Measurements of Optical Transmission Characteristics of a Biological Tissue Phantom “Intralipid-10%” Using Optical Heterodyne Detection Method

Keisuke FUKUCHI^{*,***} Balasigamani DEVARAJ^{*} Masashi USA^{*}
Masaki KOBAYASHI^{*} Kin Pui CHAN^{*} and Humio INABA^{*,**}

^{*}Biophotonics Information Laboratories, 2-2-1, Matsuei, Yamagata 990

^{**}Tohoku Institute of Technology, 35-1, Yagiya-Kasumicho, Sendai 982

Using a highly sensitive spectrophotometer based on optical heterodyne detection method, we have measured the transmission characteristics of Intralipid-10%, a fat emulsion frequently used to simulate light propagation in biological tissues, in the visible and near-infrared regions ranging from 458 nm to 1319 nm. Excellent linearity between the logarithm heterodyne signal intensity of transmitted light and the concentration of Intralipid-10% mixed with saline was observed over a wide dynamic range of 120 dB (12 orders of magnitude of detected intensity), indicating that it should be feasible to use our newly developed system for spectroscopic measurements of highly scattering media, such as biological tissues. Scattering coefficients of Intralipid-10% were measured at various wavelengths, and its wavelength dependence was derived quantitatively.

1. はじめに

近年、光による生体画像計測に関する研究開発が世界的に注目され、最近のフォトリソグラフィの急速な進歩を基盤として種々の方式の研究が盛んに行われている¹⁻⁵⁾。光計測は非接触性、無侵襲性を有するため生体に対して安全性が高く、また波長を選択する分光計測により様々な生体機能や成分、さらに病変部位の情報などを抽出することが可能であることから、X線CTやMRIなどとは異なる新たな画像計測装置を実現するものと期待されている^{1,2,6)}。さらに半導体光源ならびに光検出器を用いることによって装置の小型化を図ることが可能であり、将来は安全で手軽なスクリーニング用の計測器として、例えば集団検診用の新たな装置として広く普及することも予期されている。

光計測の優位点のひとつである波長選択による生体機能

情報および病変部位の画像化に関しては、最近になって頭部の酸素濃度モニタリングや乳がん検査のためのマモグラフィの研究開発が進められているにすぎない^{1,3)}。光CTや光透過像を含めた生体光計測の実用化に向けて、光画像の解析、また情報を抽出したい部位や機能に対する測定波長の選定のために、生体組織ごとの分光情報を十分蓄積することは非常に重要である。さらに悪性腫瘍の光化学治療 (photodynamic therapy; PDT) やレーザー外科治療 (laser surgery) などの臨床医学の分野においても、効果的な診断治療のためには対象となる各種の生体組織の分光特性を把握することは不可欠である。

生体系およびその内部は顕著な光散乱媒質であることが生体の光計測にとって従来大きな障害となっていた。しかしながら生体試料のような強い散乱媒質においても、前方多重散乱を受けながら空間的に直進して伝搬する前方散乱直進光ないし前方近軸散乱光成分は、光画像計測や吸収分

^{***}現在：日立電線株式会社オプトロシステム研究所勤務
E-mail: keisuke_fukuchi@cc.hitachi-cable.co.jp

光測定に必要な情報を有していると考えられる^{1,7,8)}。背景雑音となる強い多重散乱による拡散光の中からこれらの有用な前方散乱光成分を検出するには、検出方法に何らかの工夫を行わないと非常に困難である。これまでに生体試料の分光計測に関する報告は多数あるが、これらの測定に用いられている代表的な4つの測定法は以下のようなものである；1) 細い平行光を試料に入射して、散乱、透過してきた光の中からピンホールその他の方法を用いて受光視野角を制限することにより、試料中を空間的に直進してきた光成分の減衰量を測定する方法 (collimated transmission measurement)^{3,9)}、2) 切片化した試料の入射側と出射側に積分球を密着して設置し、散乱するすべての反射光および透過光の強度を測定する方法 (double integrating sphere method)^{3,10)}、3) 光源と受光部に等方性をもたせるために光ファイバー端の形状を工夫したものなどを試料内部の複数箇所埋め込み、光源から試料内部を等方的に照射した光を再び等方的に受光して、光の減衰量を測定する方法 (fluence rate measurement)^{3,11)}、4) 超短光パルスを試料に入射し、透過してきた光パルスの波形を観測し、パルスピークの遅延時間およびパルス尾部の伸びなどを測定する方法 (time resolved method)^{3,12)}。またこれらの方法を組み合わせた生体組織の光学特性の測定も行われている。しかし、それぞれの研究グループによって報告されている測定値は、同一の生体組織についても一致せずに異なっていることが以前に指摘されている^{1,7,13)}。これは測定方法や装置さらに係数算出に用いる近似式の違い、また測定試料の準備方法の差異などによるものと考えられる。

筆者らは生体試料などの高散乱媒質における光透過画像および光CT画像計測のために、1989年以来、光ヘテロダイン検出法に基づくコヒーレント検出イメージング(CDI)法の研究開発を行ってきた^{1,6-8,14-17)}。光ヘテロダイン検出法は、多重散乱光の中から入射光の伝搬方向、コヒーレンス、および偏波面を保持しながら散乱媒質中を透過してくる前方多重散乱光成分のみを選択的に検出するきわめて鋭い空間的指向性をもつとともに、光検出器の量子限界に達する最高の検出感度を有している^{1,6-8,14-17)}。このようなすぐれた特性は、上述のような生体試料などの高散乱媒質の分光計測にも役立つものと考えられ、従来の方法では実現できなかった定量的な分光データの取得が期待できる。以上のような観点から、今回は光ヘテロダイン検出法を応用した生体分光計測法の可能性検討として、生体の散乱模擬試料として広く用いられている“イントラリピッド10%”水溶液の可視から近赤外に及ぶ広い波長域(457.9~1319 nm)での透過特性の測定を行い、散乱係数 μ_s およびその

波長依存性を導出したので¹⁸⁻²¹⁾、その結果をまとめて報告する。

2. 測定原理

散乱を伴う試料にコリメートされた十分に細い平行ビームを照射し、試料中で散乱および拡散された光の中から見かけ上直進してきた前方散乱直進光ないし前方近軸散乱光成分のみを検出する場合、透過光強度 I_t は入射光強度 I_0 に対して指数関数的に減少し、次式のように表される¹³⁾。

$$I_t = I_0 \exp(-\mu \cdot c \cdot d) \quad (1)$$

ここで、 μ は減衰係数、 c は溶液の濃度、 d は光路長である。したがって、濃度あるいは光路長を一定に保ち、もう一方を変化させて逐次その減衰量を測定することにより、 $\ln(I_t/I_0)$ の傾きから減衰係数 μ を求めることができる。一般に式(1)の関係は散乱の少ない比較的透明な試料に適用されるが、十分に細く収束された平行ビームを測定光に用いることにより、またさらに試料透過光の受光角度(受光器の立体視野角)を十分狭くすることにより、多重散乱を生じるような、かなり強い散乱性のある試料に対しても適用が可能である¹²⁾。

光ヘテロダイン検出法は、信号光に周波数のわずかに異なる局部発振光を重ね合わせて、干渉した2つの光波の差周波となる中間周波数信号を検出するものであり^{22,23)}、このとき重ね合わせる局部発振光と伝搬方向、波面(位相面)、および偏波面が同一の信号光成分のみが中間周波数信号として出力される。一般に光ヘテロダイン検出法による信号光の受光立体角 Ω_D は、信号光の波長を λ 、有効受光面積を A_D とすると、

$$\Omega_D \sim \lambda^2/A_D \quad (2)$$

で与えられる²²⁾。式(2)により信号光の受光面に対する受光角は、受光面の直径を D とすると、

$$\delta\theta \sim \lambda/D \quad (3)$$

で近似的に与えられる。これより信号光と局部発振光の伝搬方向を一致させ、両光波を光検出器の受光面上で混合して検波することにより、式(3)で示された回折限界に近いきわめて鋭い空間指向性を有する検出システム(アンテナ特性)が実現されることになる。

また光ヘテロダイン検出法では、局部発振光の強度を調整して最適化することにより、光検出器の雑音がショット雑音によって支配される最適動作状態が得られる。このような量子限界における信号対雑音比は、

$$S/N = \eta P_s / hf \Delta f \quad (4)$$

で表される²³⁾。ここで、 P_s は信号光入力、 η は光電面の量子効率、 h はプランク定数、 f は信号光の周波数、 Δf は測

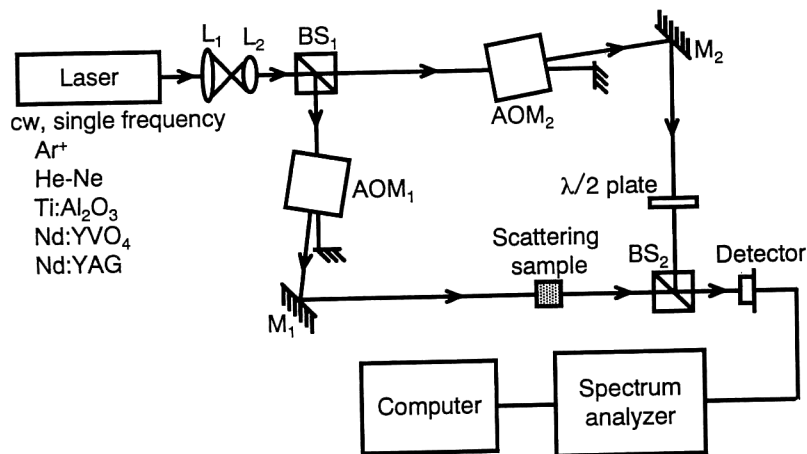


Fig. 1. Schematic diagram of the highly sensitive spectrophotometer based on optical heterodyne detection method for spectroscopic measurement in highly scattering medium. L₁, L₂, Lenses; BS₁, BS₂, beam splitters; M₁, M₂, mirrors; AOM₁, AOM₂, acousto-optic modulators.

定系の検出帯域幅である。したがって、出力側の信号対雑音比が 1 となる最小検出可能光入力は、

$$P_{\min} = hf\Delta f / \eta \quad (5)$$

で与えられる。例えば、He-Ne レーザーと Si フォトダイオードを用いて帯域幅 $\Delta f = 1$ Hz で光ヘテロダイン検出を行うことにより、式(5)で示した量子限界に対応する 3×10^{-18} W の最小検出感度と約 150 dB におよぶ広いダイナミックレンジが得られることが報告されている²⁴⁾。

3. 実験方法

Fig. 1 に実験に使用した光ヘテロダイン検出法を用いた分光計測システムのブロック図を示す。単一周波数発振のレーザー光をレンズ L₁, L₂ でコリメートした後、ビームスプリッター BS₁ で 2 分し、それぞれの光ビームを異なる周波数シフトを与える音響光学素子 AOM₁ と AOM₂ に入射した。信号光側と局部発振光側で各々正負が逆の 1 次回折光を取り出すことにより、2 つの AOM の変移周波数の差周波に対応する中間周波数が得られる。信号光側には合波用ビームスプリッター BS₂ の直前に試料セルを挿入し、局部発振光側には半波長板を挿入して偏波面を回転調整することにより、ミラーでの反射や AOM の回折による信号光と局部発振光の偏波面のずれを補正した。光検出には可視と近赤外の波長域でそれぞれ Si および InGaAs フォトダイオードを用いた。また、光源にはいずれも縦横単一モード発振の (1) Ar (457.9, 488.0, 514.5 nm, Coherent, INNOVA 90-5), (2) He-Ne (632.8 nm, Laboratory for Science, Model 260), (3) Ti: Al₂O₃ (700, 750, 800, 850, 900 nm, Schwartz Electro-Optics, TITAN-CWBB), (4) Nd: YVO₄ (1064 nm, Lightwave, Model 122), (5) Nd: YAG (1319 nm, Lightwave, Model 126) の合計 5 台のレーザーを用い、可視から近赤外におよぶ 11 の波長で測定を行った。

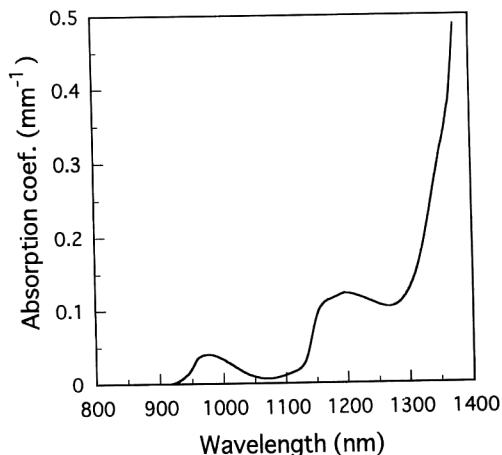


Fig. 2. Absorption characteristics of saline through 10 mm pathlength in the near-infrared wavelength region with 1 nm spectral resolution.

模擬生体試料として、“イントラリピッド 10%” (Kabi Pharmacia AB, Sweden) の生理的食塩水溶液を用いた。イントラリピッド 10% は、1000 ml 中に精製ダイズ油 100 g, 精製卵黄レシチン 12 g, 注射用グリセリン 25 g を含む、静脈注射による栄養補給用の脂肪乳剤である。色は自然光の下で乳白色をしている。イントラリピッド 10% の吸収は散乱に比べて十分小さいため⁹⁾、散乱のみの媒質として取り扱うことができる。このため生体の散乱模擬試料として適しており、これまでも PDT や光イメージングの研究によく用いられている^{3,4,9)}。参考のため、使用した生理的食塩水 (0.9%-NaCl 水溶液) の近赤外域における吸収係数の波長分布の測定結果を Fig. 2 に示す。生理的食塩水はヒトの体液に等しい浸透圧を有しており、イントラリピッド 10% 粒子の凝集を防ぐ観点から溶媒として用いた。

試料セルには 10 mm 角の石英製のものを用いて光路長を一定にし、それぞれの波長についてセル内のイントラリピッド 10% の濃度を変化させたときの透過直進光成分の

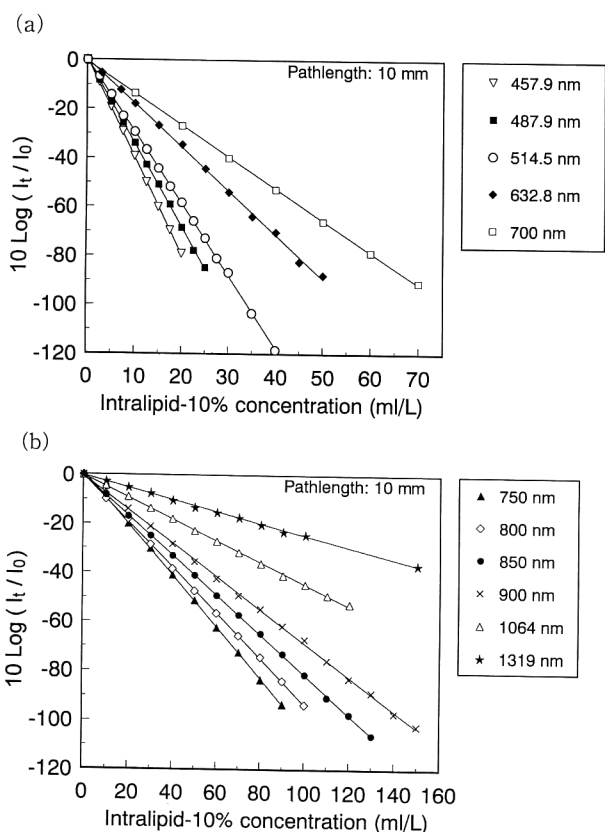


Fig. 3. Transmission characteristics of Intralipid-10% with various concentrations in saline in the wavelength region from (a) visible (457.9-700 nm) to (b) near-infrared (750-1319 nm).

光ヘテロダイン信号強度を測定した。濃度を一定にして光路長変化に対する光ヘテロダイン信号強度を測定した場合には、試料セルとして光路長 10, 20, 30, 40 mm のものを用いた。入射光強度 I_0 として生理的食塩水のみ (イントラリピッド 10% 濃度; 0%) の光ヘテロダイン信号強度を用いて、生理的食塩水の吸収による減衰の影響を差し引いた。すべての測定において、水溶液は各々3回作成し、それぞれの濃度で同一の試料溶液を3度ずつ、計9回測定した結果の平均を測定値として用いた。

4. 実験結果および検討

Fig. 3(a) に 457.9~700 nm, また Fig. 3(b) に 750~1319 nm の波長域におけるイントラリピッド 10% 水溶液の光透過特性の測定結果を示す。横軸はイントラリピッド 10% の体積比率濃度 ml/L であり, L はリットルを表す。光ヘテロダイン信号強度はイントラリピッド 10% 濃度に対して式(1)に従い, 指数関数的に減衰していることが認められる。およそ 120 dB にわたる広いダイナミックレンジで直線性が非常に精度良く保持されており, 高散乱媒質における定量的な分光測定に光ヘテロダイン検出法が有効である

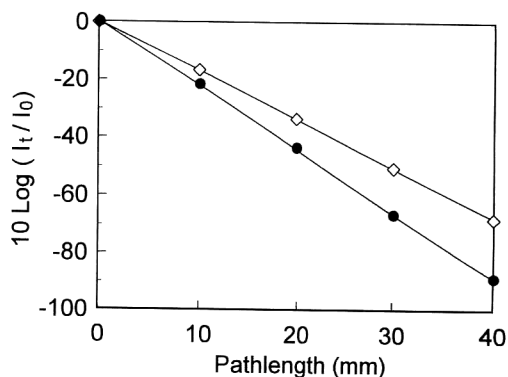


Fig. 4. Detected heterodyne signal intensity through various pathlengths of Intralipid-10%-saline solution, λ : 457.9 nm, Intralipid-10% concentration: 5 ml/L (\diamond), and λ : 750 nm, Intralipid-10% concentration: 20 ml/L (\bullet).

Table 1. Measured scattering coefficients of Intralipid-10%.

Wavelength (nm)	Scattering coefficient ($\times 10^{-2} \text{ ml}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{mm}^{-1}$)
457.9	9.21
487.9	7.86
514.5	6.72
632.8	4.12
700	2.99
750	2.42
800	2.15
850	1.87
900	1.58
1064	1.02
1319	0.57

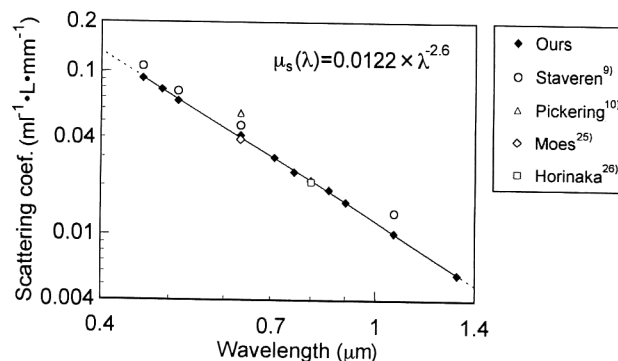


Fig. 5. Measured scattering coefficient of Intralipid-10% as a function of wavelength in visible and near-infrared regions. For comparison, measured values reported by other groups are also indicated.

ことが実証された。また測定結果の再現性も高く, 計9回の繰り返し測定における標準偏差は各々1%以下であった。

次に, イントラリピッド 10% 水溶液の光路長変化に対する光透過特性の測定を行った。Fig. 4 に, 波長, およびイントラリピッド 10% 濃度がそれぞれ 487.9 nm と 5 ml/L,

Table 2. Comparison of scattering coefficients of Intralipid-10% as reported by other optical methods.

Wavelength measured (nm)	Scattering coef. ($\times 10^{-2} \text{ ml}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{mm}^{-1}$)	Method	Group	Our value ($\times 10^{-2} \text{ ml}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{mm}^{-1}$)
457.9	10.9	Collimated transmission measurement and fluence rate measurement	Staveren <i>et al.</i> , 1991 ⁹⁾	9.21
514.5	7.7			6.72
632.8	4.76			4.12
1064	1.36			1.02
632.8	5.7	Double integrating sphere method	Pickering <i>et al.</i> , 1993 ¹⁰⁾	4.12
632.8	5.61	Collimated transmission measurement		4.12
633	3.86	Collimated transmission measurement	Moes <i>et al.</i> , 1989 ²⁵⁾	4.12
800	2.1	Collimated transmission and polarization modulation measurement	Horinaka <i>et al.</i> , 1995 ²⁶⁾	2.15

および 750 nm と 20 ml/L の場合の測定結果を示す。両波長において光路長の変化に対する光ヘテロダイン信号強度は指数関数的減衰を示し、散乱媒質中の厚さ方向に対しても光ヘテロダイン検出法の指向選別性が厳密に保持されていることが明らかとなった。この測定においても濃度変化の測定の場合と同様に測定値の再現性が高く、測定回数 9 回の標準偏差は各々 1% 以下であった。

各波長におけるイントラリピッド 10% 濃度に対する光ヘテロダイン信号強度の傾きから求めた散乱係数の平均値を Table 1 に示し、さらに Fig. 5 にそれらの値の波長依存性を図示する。Fig. 5 より測定波長 λ (μm) に対するイントラリピッド 10% の散乱係数 μ_s の波長依存性は次式のよう表される。

$$\mu_s(\lambda) = 0.0122 \times \lambda^{-2.6} \text{ (ml}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{mm}^{-1}) \quad (6)$$

ただし、筆者らが測定によって求めた μ_s は厳密に言えば減衰係数であり、 $\mu_t = \mu_s + \mu_a$ (μ_a ; 吸収係数) である。本報告の実験条件では、イントラリピッド 10% の吸収係数は散乱係数に比べて十分に小さく無視できるため、 $\mu_t \approx \mu_s$ とした。

イントラリピッド 10% 水溶液の散乱係数の波長依存性は、以前に Staveren らが 457.9~1064 nm の波長域における 4 波長の測定から $\mu_s(\lambda) = 0.016 \times \lambda^{-2.4}$ ($\text{ml}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{mm}^{-1}$) の関係を求めている⁹⁾。この測定では透過光ビームの受光角を直径 1.5 mm と 0.5 mm の 2 つのピンホールにより制限し、立体角で 3.8×10^{-7} sr (平面角にすると約 2.5 mrad) の指向性が得られたとしている。しかし直接検波のため測定系のダイナミックレンジは約 40 dB と狭く、測定精度も低いと考えられるが、散乱係数の波長依存性は筆者らの結果と同様の傾向を示している。個々の散乱係数の値は筆者らの測定値と比べて平均で約 20% 程度大きく

なっているが、これは測定方法および溶媒の違い（水と生理的食塩水）によると考えられる。特に、測定方法において 2 個のピンホールのみを用いた光ビームのコリメーションだけでは、光軸上をほぼ直進してくる散乱されたコヒーレント光成分のみの選別検出には不十分であり、インコヒーレントな近軸散乱光成分をも併せて検出していることが影響しているものと判断される。

Table 2 にこれまでに報告されたイントラリピッド 10% の散乱係数を示す（参考のためにこれら 8 つの測定値をそれぞれ Fig. 5 中に異なる記号を用いて示す）。Staveren ら⁹⁾ と Moes ら²⁵⁾ はいずれも直接検波方式でピンホールを用いて受光角を制限した測定を行っている（Moes らの受光角は約 1 mrad) けれども、He-Ne の波長 633 nm での値はそれぞれ $4.76 \times 10^{-2} \text{ ml}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{mm}^{-1}$ 、 $3.86 \times 10^{-2} \text{ ml}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{mm}^{-1}$ と、約 20% 異なっている。Pickering ら¹⁰⁾ は二重積分法、および近似式を用いて散乱係数を導出しているため、直接の比較はできない。

一方、Horinaka らが波長 800 nm において位相変調器と偏光子を用いた偏光変調法による直接検出で測定した散乱係数²⁶⁾ は筆者らの値とよく一致する。この方法では受光角は 8 mrad とやや大きい、偏波面を保持している透過光成分のみを検出している。ここで、光ヘテロダイン検出法は本質的に信号光と局部発振光の間に、伝搬方向と波面（位相）の一致に加えて偏波面の一致を常に要求するため、見かけ上の直進光である前方多重散乱光成分をより高感度で選択的に検出できるものといえる。よって、同様の近軸散乱光成分を有効に検出している Horinaka らの測定は、それ以外の直接検出法に比べて光ヘテロダイン法を用いた場合に、より近い値が得られていると考えられる。ただし測定ダイナミックレンジは、偏光変調法を用いた場合は約

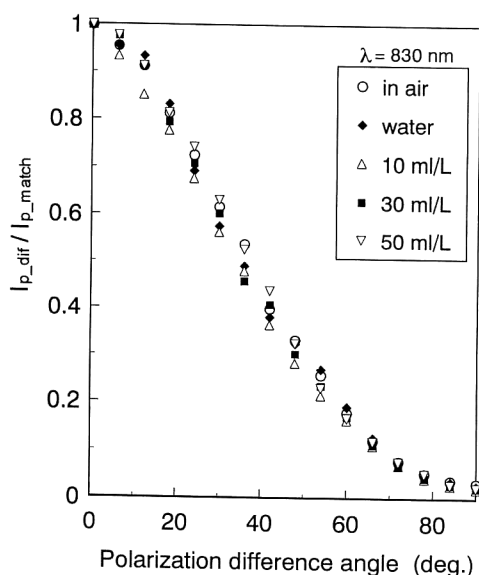


Fig. 6. Detected heterodyne signal intensity normalized by maximum heterodyne signal intensity as a function of polarization angle difference between the signal and local oscillator beams for various concentrations of Intralipid-10% mixed with saline, saline and air.

90 dB であるのに対し、光ヘテロダイン検出法では、先に述べたように約 120 dB である。

参考のために光ヘテロダイン検出法のすぐれた偏波検出特性を示すために行った測定結果の一例を Fig. 6 に示す¹⁹⁾。測定波長は 830 nm で、試料を入れない場合 (air)、生理的食塩水、イントラリピッド 10% 濃度を 10, 30, 50 ml/L とした各測定試料について、局部発振光の偏波面を挿入した半波長板によって回転させ、信号光と局部発振光との偏波面の角度差に対する光ヘテロダイン信号強度を測定した。両者の偏波面を一致させたときの光ヘテロダイン信号強度 I_{p_match} を基準とし、偏波面をずらした状態での光ヘテロダイン信号強度を I_{p_dif} として、 I_{p_dif} と I_{p_match} の比の値を偏波面の回転角度に対して図示した。局部発振光の偏波面は信号光のそれと直交するまで回転させた。光ヘテロダイン検出における信号光と局部発振光との間の偏波面一致の選択性は、試料なしや生理的食塩水のように透明な媒質の場合と同様に、高散乱媒質透過の直進光信号成分に対しても良好に保たれていることが認められる。光源として用いた Ti: Al₂O₃ レーザーの直線偏光の消光比は約 500 : 1 であるが、偏波面角度の差が 90 度のとき、信号光強度の減衰は約 16 dB であった。これは AOM での回折やミラー等の反射によって信号光と局部発振光の偏波状態が変化を受けたためと考えられる。

光ヘテロダイン検出法が高散乱媒質を透過してきた光に対して、前方多重散乱光成分あるいは前方近軸散乱光成分

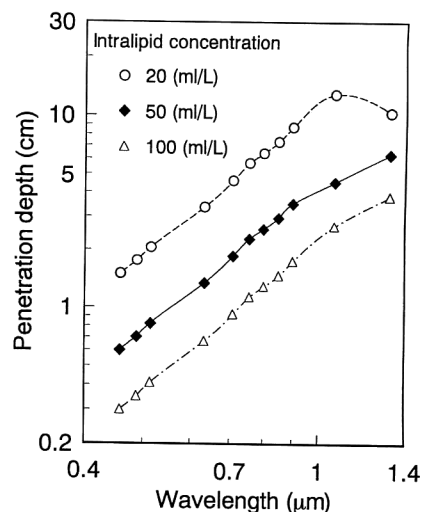


Fig. 7. Calculated penetration depth in various concentrations of Intralipid-10% as a function of the wavelength in visible and near-infrared regions.

と呼ばれる見かけ上の直進光成分のみを有効に検出し、その他の多重散乱光や拡散光と呼ばれる背景散乱光成分を有効に選択・除外していることを実証するために、Chan らは、低コヒーレンス光源を用いたコヒーレンスゲート法によるイントラリピッド 10% 水溶液の光ヘテロダイン信号強度の測定を行っている²⁷⁻³⁰⁾。マッハツェンダー型の干渉系において、光源のコヒーレンス長を利用することにより信号光と局部発振光との光路長差に対応する光ヘテロダイン信号の距離分解波形を観測し、イントラリピッド 10% 濃度の増加にともなう光路長の遅延量および光ヘテロダイン信号強度を、濃度 0 ml/L の波形を基準として測定している。光ヘテロダイン信号強度はイントラリピッド 10% 濃度の増加とともに減衰するが、光路長の遅延量はほとんど変化しない。このことは、コヒーレンスを保持した光は散乱媒質中においても余分な距離を進むことなく、つまり余分な光散乱を受けることなく最小の距離で受光されるということを意味している。言い換えれば余計な距離を伝搬しない最小の距離で受光される成分、すなわち前方多重散乱直進光あるいは前方近軸散乱光成分と呼ばれる見かけ上の直進光成分はコヒーレンスを保持しているということになる。時間的に遅れて到達する近軸上の多重散乱光成分も検出したと報告されているが、その強度はきわめて微小であり、ほとんど無視できる値である。Chan らの測定によるイントラリピッド 10% 濃度に対する分解波形のピークでの光ヘテロダイン信号強度の減衰率は、筆者らが測定した値とほぼ同じである。これらのことから、筆者らの用いた光ヘテロダイン検出法は散乱媒質中を最小距離または最短時間で透過する前方多重散乱直進光あるいは前方近軸散乱光

成分と呼ばれる見かけ上の直進光成分のみを高感度で選択的に検出しているものであるといえる。

以上の測定結果に基づいて、Fig. 7 に本実験における 11 の測定波長について計算したイントラリピッド 10%水溶液の 3 種類の濃度 20, 50, 100 ml/L に対する実効的透過長(深さ)の計算結果を示す²⁰⁾。ただし、ここでは測定系のダイナミックレンジを 120 dB とし、生理的食塩水の吸収も考慮して実効的透過長 d_{eff} を次のように求めた。

$$d_{\text{eff}} = 12 \cdot (\ln 10) / (\mu_s \cdot c + \mu_{a, \text{saline}}) \quad (7)$$

$\mu_{a, \text{saline}}$ は、波長 900 nm 以下では水の吸収は無視できる値であるので $\mu_{a, \text{saline}} = 0$ とし、波長 1064 nm および 1319 nm ではそれぞれ $1.05 \times 10^{-2} \text{ mm}^{-1}$ 、および $1.61 \times 10^{-1} \text{ mm}^{-1}$ として計算した³¹⁾。図の結果は散乱係数 $\mu_s(\lambda)$ の波長依存性を反映したものであるから、散乱が小さくなる長波長では透過長は長くなるが、イントラリピッド 10%濃度 20 ml/L では $1.3 \mu\text{m}$ 付近での水の吸収が無視できないほど大きくなり、逆に透過長は短くなっていく。濃度が 50 ml/L 以上になると、もともと散乱による減衰が大きいため、 $1.3 \mu\text{m}$ 付近での水の吸収による透過長の減少は他の場合に比べて小さくなる。イントラリピッド濃度 50 ml/L のときの散乱係数または透過自由光路長の値は、報告されている種々の生体組織の減衰係数の範囲に入っている³²⁻³⁸⁾。Fig. 7 から明らかなように、光ヘテロダイン検出法を用いて波長 $1.3 \mu\text{m}$ 付近の波長で測定を行うことにより、イントラリピッド濃度 50 ml/L で約 6 cm の透過長が得られることになる。このことは、本検出法を用いることによって、センチメートルオーダー厚さの試料での分光計測が実現可能であることを示唆するものである。

5. ま と め

光ヘテロダイン検出法を用いて模擬生体試料であるイントラリピッド 10%水溶液の光透過特性を可視から近赤外にわたる広い波長域において測定し、散乱係数の波長依存性を定量的に導出した。これらの実験結果から、光ヘテロダイン検出法のもつ高い検出感度とすぐれた空間指向選別性により、高散乱媒質中においても約 120 dB におよぶ広いダイナミックレンジで定量的な分光測定が可能であることが示された。従来のコリメートした平行ビームや二重積分球を用いた分光計測法は、検出感度が低いため薄く切片化した生体組織にしか適用できないのに対して、高性能な光ヘテロダイン検出法を用いることにより、生きたまま、まるごと (*in vivo*) の、あるいは複数不均一組織(例えば、がん組織およびその周囲の正常組織や表面の皮膚組織を含めたものなど)の精密な分光計測の可能性が開かれるもの

と期待される。

今後、光による生体の画像情報計測および医療診断技術についての研究開発、さらに将来の医療現場への応用を推進するためには、多様な生体組織の定量的な分光情報の蓄積は非常に重要である。これらのニーズに応えるためには、光学系に光ファイバーなどを用いた小型軽量で取り扱いやすい光ヘテロダイン検出型分光分析装置が最も望ましいものと考えられる。この際に重要な課題となるのは光源であり、波長可変で連続発振の単一縦モード発振のレーザーが必要となる。現在、近赤外の波長域では Ti:Al₂O₃ レーザーが市販されており、その励起用としても半導体レーザー励起 Nd:YAG レーザーの第 2 高調波の高出力化がすでに実現され、全固体化近赤外域波長可変レーザーが使用可能となりつつある。今後はさらに可視から近赤外の波長域をカバーする複数個の半導体レーザーや、全固体化光パラメトリック発振器などの小型簡便、経済的、しかも長寿命の波長可変レーザーの出現が強く待望される。

文 献

- 1) 戸井田昌宏, 稲場文男: “光断層画像法による生体計測”, 応用物理, **62** (1993) 10-17.
- 2) BME (日本 ME 学会機関誌), **8** (1994) 新しい CT 特集号.
- 3) G. Müller, B. Chance, *et al.*, eds.: *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (SPIE Institute for Advanced Optical Technologies, **IS11**, SPIE Opt. Eng. Press, Bellingham, USA., 1993).
- 4) R. R. Alfano, ed.: *OSA Proc. on Advances in Optical Imaging and Photon Migration*, **21**, OSA, Washington, D.C. (1994).
- 5) R. R. Alfano and J. G. Fujimoto, eds.: *OSA Trends in Optics and Photonics Series, Vol. 2, Advances in Optical Imaging and Photon Migration*, OSA, Washington, D.C. (1996).
- 6) 稲場文男: “光 CT—光バイオプシイ情報画像化への期待とアプローチ”, 先端医療, **1** (1995) 22-25; “21 世紀画像に期待されるレーザー光 CT”, 新医療, **24**, No. 5 (1997) 26-30.
- 7) 戸井田昌宏, 稲場文男: “散乱光に埋もれた微小信号光の計測—生体光 CT の実現—”, BME (日本 ME 学会機関誌), **4**, No. 4 (1990) 12-23.
- 8) 戸井田昌宏, 近藤 真, 市村 勉, 稲場文男: “生体画像計測のための光ヘテロダイン方式 CT 法の基礎的研究 (I), (II), (III)”, 光学, **19** (1990) 447-453, 529-537, 776-786.
- 9) H. J. van Staveren, C. J. M. Moes, J. van Marle, S. A. Prahl and M. J. C. van Gemert: “Light scattering in Intralipid-10% in the wavelength range of 400-1100 nm,” *Appl. Opt.*, **30** (1991) 4507-4514.
- 10) J. W. Pickering, S. A. Prahl, N. van Wieringen, J. F. Beek, H. J. C. M. Sterenborg and M. J. C. van Gemert: “Double-integrating-sphere system for measuring the optical properties of tissue,” *Appl. Opt.*, **32** (1993) 399-410.
- 11) B. C. Wilson, W. P. Jeeves and D. M. Lowe: “In vivo and post mortem measurements of the attenuation spectra of light in mammalian tissues,” *Photochem. Photobiol.*, **42** (1985) 153-162.

- 12) M. S. Patterson, B. Chance and B. C. Wilson: "Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties," *Appl. Opt.*, **28** (1989) 2331-2336.
- 13) W. F. Cheong, S. A. Prahl and A. J. Welch: "A review of the optical properties of biological tissues," *IEEE J. Quantum Electron.*, **26** (1990) 2166-2185.
- 14) 戸井田昌宏, 近藤 真, 市村 勉, 稲場文男: "新しいレーザー生体計測法としての光ヘテロダイン方式CT法の研究開発 I", *日本レーザー医学会誌*, **10**, No.3 (1989) 51-54.
- 15) H. Inaba, M. Toida and T. Ichimura: "Optical computer assisted tomography realized by coherent detection imaging (CDI) incorporating laser heterodyne method for biomedical applications," *Proc. SPIE*, **1399** (1990) 108-115.
- 16) 稲場文男: "光CT—レーザーによる光断層画像計測", 次世代光テクノロジー集成 (オプトロニクス社, 1992) pp. 290-300.
- 17) H. Inaba: "Coherent detection imaging for medical laser tomography," *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring*, eds. G. Müller, B. Chance, *et al.* (SPIE Institute for Advanced Optical Technologies, **IS11**, SPIE Opt. Eng. Press, Bellingham, 1993) pp. 317-347.
- 18) 福地圭介, B. Devaraj, 宇佐 史, 武田元博, 小林正樹, 田口昇, 稲場文男: "光ヘテロダイン検出法を用いた高散乱媒質の分光測定", 1994年秋期第55回応用物理学学会学術講演会講演予稿集, No. 3 (1994) p. 811.
- 19) B. Devaraj, 福地圭介, 陳 建培, 丹野ゆき菜, 宇佐 史, 武田元博, 小林正樹, 稲場文男: "光ヘテロダイン検出法の高散乱媒質中の単一モード選択性", 1995年春期第42回応用物理学関係連台講演会講演予稿集, No. 3 (1995) p. 895.
- 20) B. Devaraj, 福地圭介, 丹野ゆき菜, 宇佐 史, 武田元博, 小林正樹, 陳 建培, 稲場文男: "光ヘテロダイン検出法によるランダム散乱媒質の分光特性の測定", 日本分光学会平成7年度春期講演会講演要旨集 (1995) p. 113.
- 21) 福地圭介, 陳 建培, B. Devaraj, 田口 昇, 稲場文男: "高散乱媒質の分光測定用光ヘテロダイン2チャンネル分光光度計", 1995年秋期第56回応用物理学学会学術講演会講演予稿集, No. 3 (1995) p. 803.
- 22) A. E. Siegman: "The antenna properties of optical heterodyne receivers," *Appl. Opt.*, **5** (1966) 1588-1594.
- 23) A. Yariv: *Optical Electronics*, 3rd ed. (Holt, Rinehart and Winston, New York, 1985) Chap. 11; 多田邦雄, 神谷武志訳, *光エレクトロニクスの基礎*, 原書3版(丸善, 東京, 1988) pp. 383-386.
- 24) J. J. Snyder: "Wide dynamic range optical power measurement using coherent heterodyne radiometry," *Appl. Opt.*, **27** (1988) 4465-4469.
- 25) C. J. M. Moes, M. J. C. van Gemart, W. M. Star, J. P. A. Marijnissen and S. A. Prahl: "Measurements and calculations of the energy fluence rate in a scattering and absorbing phantom at 633 nm," *Appl. Opt.*, **28** (1989) 2292-2296.
- 26) H. Horinaka, K. Hashimoto, K. Wada and Y. Cho: "Extinction of quasi-straight forward-propagating photons from diffused light transmitting through a scattering medium using polarization modulation," *Opt. Lett.*, **20** (1995) 1-3.
- 27) K. P. Chan, M. Yamada, B. Devaraj, K. Fukuchi and H. Inaba: "Coherent detection imaging of absorption and scattering in tissues and tissue-like phantoms," *Proc. SPIE*, **2626** (1995) 258-264.
- 28) K. P. Chan, M. Yamada and H. Inaba: "Imaging through biological tissues by use of optical low-coherence heterodyne detection technique," *OSA Trends in Optics and Photonics Series, Vol. 2, Advances in Optical Imaging and Photon Migration*, eds. R.R. Alfano and J.G. Fujimoto (OSA, Washington, D.C., 1996), pp. 250-255.
- 29) 陳 建培, 稲場文男: "強散乱媒質としての生体の分光計測", *応用物理*, **65** (1996) pp. 968-969.
- 30) K. P. Chan, M. Yamada and H. Inaba: "Coherence gating in optical heterodyne detection measurements of scattering and absorption in highly scattering media," *Appl. Phys.*, **B63** (1996) 249-253.
- 31) K. P. Chan, M. Yamada, B. Devaraj and H. Inaba: "Optical imaging through highly scattering media by use of heterodyne detection in the 1.3- μm wavelength region," *Opt. Lett.*, **20** (1995) 492-494.
- 32) S. T. Flock, B. C. Wilson and M. S. Paterson: "Total attenuation coefficients and scattering phase functions of tissues and phantom materials at 633 nm," *Med. Phys.*, **14** (1987) 835-841.
- 33) R. Marchesini, A. Bertoni, S. Andreola, E. Melloni and E. Sichirollo: "Extinction and absorption coefficients and scattering phase functions of human tissues in vitro," *Appl. Opt.*, **28** (1989) 2318-2325.
- 34) M. R. Hee, J. A. Izatt, J. M. Jacobson, J. G. Fujimoto and E. A. Swanson: "Femtosecond transillumination optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **18** (1993) 950-952.
- 35) G. Jarry, L. Poupinet, J. Watson and T. Lepine: "Extinction measurements in diffusing mammalian tissue with heterodyne detection and a titanium: sapphire laser," *Appl. Opt.*, **34** (1995) 2045-2054.
- 36) A. Roggan, O. Minet, C. Schroder and G. Muller: "Measurement of optical tissue properties using integrating sphere technique," *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring*, eds. G. Müller, B. Chance, *et al.* (SPIE Institute for Advanced Optical Technologies, **IS11**, SPIE Opt. Eng. Press, Bellingham, U.S.A., 1993) pp. 149-165.
- 37) P. van der Zee: "Methods for measuring the optical properties of tissue samples in the visible and near infrared wavelength range," *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring*, eds. G. Müller, B. Chance, *et al.* (SPIE Institute for Advanced Optical Technologies, **IS11**, SPIE Opt. Eng. Press, Bellingham, U.S.A., 1993) pp. 166-191.
- 38) S. Jacques, A. Gutshe, J. Schwartz, L. Wang and F. Tittel: "Video reflectometry to specify optical properties of tissue in vitro," *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring*, eds. G. Müller, B. Chance, *et al.* (SPIE Institute for Advanced Optical Technologies, **IS11**, SPIE Opt. Eng. Press, Bellingham, U.S.A., 1993) pp. 211-225.