

光音響法による医用モニタリング，診断技術

佐藤 俊一*・山崎 睦夫**・小原 實**

Photoacoustic Medical Monitoring and Diagnostics

Shunichi SATO*, Mutsuo YAMAZAKI** and Minoru OBARA**

Principle, characteristics, and applications are reviewed of the photoacoustic medical monitoring and diagnostics. By pulsed-laser irradiation to biological tissue, stress waves (photoacoustic waves) can be induced at chromophores such as melanin and blood through a thermoelastic process. If such photoacoustic signals are measured with a piezoelectric transducer put on the tissue surface, depth profiling of the chromophore can be realized. Furthermore, one- or two-dimensional measurement enables us to construct a cross-sectional image of the chromophore distribution. This technique is characterized by deeper sampling depth than that of OCT (optical coherence tomography) and higher spatial resolution than that of conventional ultrasonic imaging technique. Potential application includes real-time cancer detection and therapeutic monitoring. Our *in-vivo* measurement of photoacoustic signals from human skins is also described.

Key words: photoacoustic wave, nanosecond pulsed laser, medical monitoring, diagnostics, imaging

光を用いた生体計測やイメージングに関する研究の進展が著しい。なかでも OCT (optical coherence tomography) の出現とその進歩は特筆に値するであろう。ミクロンオーダーの高空間分解能が得られるようになり，生体組織断面を細胞レベルで観察できるようになった^{1,2)}。また内視鏡的に用いることにより，管腔臓器の組織断面を *in-vivo* 観察できるようになり^{3,4)}，がんのリアルタイム診断への応用が期待されている。まさに optical biopsy (光による生検) である。一方 OCT の弱点は，微弱な後方散乱光を検出するため，現状で計測深さが 1~2 mm に制限されていることであろう。当然のことながら，より深部の組織診断のニーズは大きい。光音響法はその有力な候補のひとつである。

後述するように，生体に一定条件の光を照射すると，光は散乱を受けながらも組織内を伝搬し，吸収体 (例えば血液など) において熱弾性過程 (thermoelastic process) により応力波 (光音響波) が誘起される。この光音響波を圧電素子により検出すると，その伝搬時間より吸収体の深さ

情報が，また信号強度より吸収の大きさに関する情報が得られる。このような深さ方向分布計測 (depth profiling) を 1 次元のないし 2 次元的に行えば吸収体の断層情報を得ることができ，これを光音響イメージングとよぶ。

深部診断技術としてはすでに超音波パルスエコー法が広く臨床応用されているが，生体組織中の音響インピーダンスの変化はさほど大きくないため，必ずしもコントラストの高い画像は得られない。また空間分解能も高いとはいえない。光音響法は光計測と超音波計測両方の特徴を合わせ持ち，検出対象が音響波であるため，光計測の最大の問題である散乱による信号の減衰の影響を直接的には受けないという特徴がある。原理的に数 mm~数 cm の計測深さ，10 μm ~1 mm の空間分解能を得ることができる。また「見ているもの」が OCT は後方散乱光，超音波パルスエコー法は音響インピーダンスの不連続性由来する反射超音波であるのに対し，光音響法では組織の光吸収係数の分布に由来する音響信号であるという違いがある。血液などの分布を計測する場合，光音響法では照射波長を適切に選択す

*防衛医科大学校防衛医学研究センター情報システム研究部門 (〒359-8513 所沢市並木 3-2) E-mail: shunsato@res.ndmc.ac.jp

**慶應義塾大学理工学部電子工学科 (〒223-0061 横浜市港北区日吉 3-14-1)

ることによりきわめて高いコントラストを得ることができる。

ところで光音響法による計測技術自体の歴史は非常に古いが、生体を対象とした研究が盛んになってきたのは比較的最近のことである。これには、固体レーザー技術の進歩により、小型、安価、高信頼のパルス光源が利用できるようになったこと、また広帯域で生体に近い音響インピーダンスを有する高分子圧電素子の実用化が進んだことの寄与が大きいと考えられる。

本稿では光音響法の原理と特徴、医学分野における応用例について概説した後、筆者が行っている皮膚の光音響信号計測について紹介したい。

なお「光音響分光法」は、1970年代には opto-acoustic spectroscopy とよばれていたのが、その後 acoust-optic との混同を避けるため photoacoustic spectroscopy (PAS) とよばれるようになったという⁹⁾。最近ではより広く photothermal spectroscopy (光熱変換分光法) として分類されることが多いが、生体医用光学の分野においては、現在、“photoacoustic” と “optoacoustic” の両語がほぼ同義に用いられている。今後用語の統一が望まれるが本稿では “photoacoustic” を用いた。

1. 原 理

いま簡単のため図1に示すような深さ $z = z_0$ に吸収係数 μ_a の層が存在する透明媒質を考え、その表面に時刻 $t = 0$ でパルス幅 τ_p 、フルエンス F_0 のレーザー光を照射したとする（媒質の音速は v_s で一定と仮定）。レーザー光は吸収層で吸収され熱に変換されるが、 τ_p が応力緩和時間 τ_{str} より短い、すなわち次式の条件を満たせば、熱弾性過程により圧力波が放出される。

$$\tau_p \ll \tau_{str} = 1/\mu_a v_s \quad (1)$$

この式(1)の条件は、応力閉じ込め (stress confined) 条件などによれば、生体の代表的吸収体であるメラニンや血液に対し、ナノ秒パルスで成立しうる。すなわち光源として、ごく一般的な Q スイッチ固体レーザーや OPO (光パラメトリック発振器) を利用することができ、超短パルスレーザーなど特殊な光源は必要でない。発生する圧力 $p(z)$ は温度分布すなわち吸収エネルギー分布に従い、次式のように表される。

$$p(z) = (\beta v_s^2 / c_p) \mu_a F_0 \exp(-\mu_a z) \quad (2)$$

ここで β は体積膨張率、 c_p は定圧比熱、 $\beta v_s^2 / c_p = \Gamma$ は Grüneisen 係数とよばれる無次元数で、光熱弾性波の変換効率に相当する量を表す。

式(2)で示される圧力波は二分され、それぞれ媒質の表

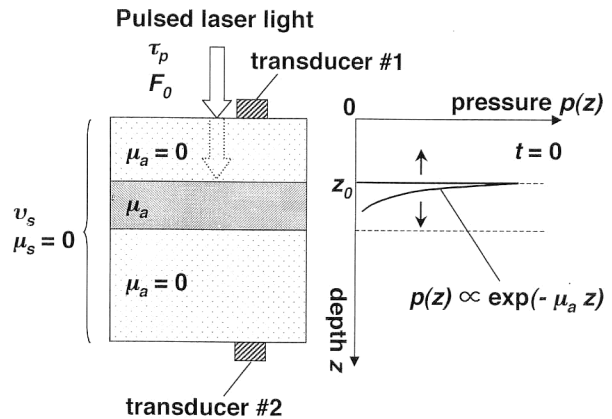


図1 光音響法の原理図。「応力閉じ込め」条件下で媒質表面にパルスレーザー光を照射すると、吸収層において熱弾性過程により圧力波（光音響波）が誘起される。この圧力波を媒質表面ないし裏面に配置した圧電素子により検出する。

面、裏面の相反する方向に伝搬する。前者を媒質表面に配置した圧電素子（図1の transducer #1）で検出すると、伝搬時間と音速 v_s の積より吸収層の深さ z_0 を、またピーク圧力より μ_a の大小を知ることができる（後方検出方式）。圧電素子を媒質裏面に配置する形式（図1の transducer #2）でも同様の計測が可能である（前方検出方式）。媒質が生体のように光に対する強い散乱体であっても、検知するのは圧力波であるため、基本的には同様の計測が可能である。

2. 応 用 例

2.1 がん診断への応用

がん診断で最も精力的な研究が展開されているのが、乳がんを対象としたものである。これは欧米において女性のがん死因の1位を乳がんが占めていることが背景にある。通常、診断にはマンモグラフィー（X線乳腺撮影）が用いられるが、X線被ばくが問題となっており、無侵襲な光診断法への期待が大きい。研究の主流は拡散光断層イメージング (diffuse optical tomography) であるが、散乱の影響を受けにくい点で光音響イメージングに利点があり、Univ. of Texas Medical Branch (UTMB) の Oraevsky らが臨床用イメージングシステムの開発を進めている⁹⁾。原理的にはがん組織の新生血管由来の音響信号を検出するとしており、2代目の LOIS-2 とよばれるシステムの試験結果が報告されている。このシステムは $1\text{ mm} \times 12.5\text{ mm}$ （厚さ $110\text{ }\mu\text{m}$ ）の PVdF (polyvinylidene fluoride) 素子 32 個を弓型に配置した検出部を有しており、光源には 1064 nm Nd:YAG レーザー（パルス幅 10 ns ）を用いている。深さ方向分解能 0.4 mm 、横方向分解能 1.0 mm を得ており、ヒトの

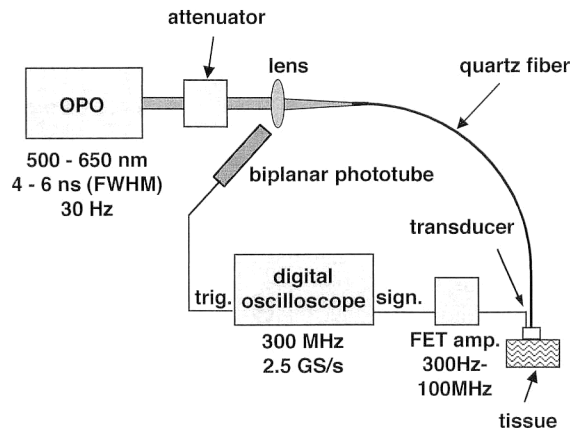


図2 皮膚光音響信号計測に用いられている実験装置レイアウト。リング型P(VdF/TrFE)フィルム圧電素子と光ファイバーを同軸状に構成したセンサーを使用。

切除乳房の測定画像が報告されている。一方 Indiana Univ. Medical Center の Kruger らは、光でなくラジオ波を用いた熱音響イメージングシステム (TCT: thermoacoustic computed tomography) の開発を進めており、臨床応用では一歩リードしている⁷⁾。今後、各種イメージング技術との比較評価が進められていくものと思われる。

これらの乳がん診断には前方検出方式が採用されているが、後方検出方式により、皮膚、口腔⁸⁾等の早期がんを診断するための応用研究も進められている。また組織中の毛細血管等を3次元イメージングするためのセンサーとアルゴリズムの開発も進められている^{9,10)}。

2.2 治療、術中モニタリングへの応用

前述の式(2)は散乱のない吸収体における圧力分布を表しているが、一般に生体は強い光散乱体であるので、圧力分布は有効減衰係数 μ_{eff} を用いて次式のように表される。

$$p(z) = \Gamma \mu_a k F_0 \exp(-\mu_{\text{eff}} z) \quad (3)$$

ここで k は媒質(組織)の光学特性に依存するパラメータである。実際に観測できるのは圧力の時間波形 $p(t)$ であるので、 $z = v_s t$ より式(3)を時間領域に変換すると次のようになる。

$$p(t) = \Gamma \mu_a k F_0 \exp(-\mu_{\text{eff}} v_s t) \quad (4)$$

ここで等価散乱係数を μ_s' とすると、

$$\mu_{\text{eff}} = \{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')\}^{1/2} \quad (5)$$

組織が熱凝固すると光学定数が大きく変化する。また凍結した場合は音速も大きく変化(増大)する。式(4)よりこれらの変化が圧力波形に反映されることが理解され、これにより組織の状態を把握することが可能である。すなわち病変組織の凝固治療(レーザー凝固治療を含む)や凍結治療において、光音響波により組織状態をモニタリングすることが可能である。この技術の実用化を目指し、現在

UTMB の Esenaliev らのグループが研究を進めている^{11,12)}。

レーザー凝固治療の最も重要な適用のひとつに眼科領域における各種網膜病変がある。黄斑変性症の治療には従来パルス幅 200 ms というような長パルスレーザー光が用いられていたが、最近マイクロ秒パルスを用いる選択的光凝固治療が適用されるようになってきた。これは高ピークパルスで色素上皮細胞を選択的に凝固し、光受容体の熱的損傷を抑制する方法であるが、高繰り返しパルスを用いることからレーザー照射中に組織の温度が徐々に上昇してしまうという問題があった。従来この温度上昇の有効なモニタリング法がなく、Medical Laser Center Lübeck のグループが光音響信号によるモニタリング法を開発している¹³⁾。

また、がんの光線力学的治療(PDT: photodynamic therapy)において、治療深度を光音響法によりモニタリングする方法の検討も進められている¹⁴⁾。

以上、がん診断と治療モニタリングに絞って応用例を紹介したが、その他にも硬組織のイメージング¹⁵⁾、グルコースモニタリング¹⁶⁾など興味ある応用例が数多く報告されている。また光音響顕微鏡の生物学分野における応用も今後の展開が注目される。

3. 皮膚の光音響信号計測

ここでは筆者らの皮膚光音響信号の *in-vivo* 計測について紹介する。上述したように皮膚の光音響計測は、皮膚がんの診断を目的に行われている例がある。また薬剤の経皮吸収を定量化する試みもなされている¹⁷⁾。筆者らは皮膚血流動態の把握、熱傷深度診断等への応用を目的に研究を進めている。

光音響波検出用として、外径 5.5 mm、内径 1.5 mm のリング状 P(VdF/TrFE) (東レ製フッ化ビニリデン/三フッ化エチレン共重合体) フィルムと、照射レーザー光伝送用石英ファイバー(コア径 600 μm 、長さ 1 m) を同軸に配置した素子を試作した。素子の周波数帯域(-6 dB 帯域)は 13.6~39.2 MHz である。計測系の全体図を図2に示す。光源には OPO を用い、出力光を前記光ファイバーに導入し、素子ヘッド部を被測定部に接触させ計測した。照射レーザーエネルギーは約 100 $\mu\text{J}/\text{pulse}$ である。

図3に照射波長を 500~634 nm まで変化させた場合の、ヒト前腕内側皮膚の光音響信号計測結果を示す。これよりいずれの波長においても、表面から 500 μm 程度の範囲に大きなピークが、またより深い領域にいくつかの小さなピークが現れていることがわかる。これらは前者が主として表皮中のメラニンと真皮上部の血液、後者が真皮下部の血

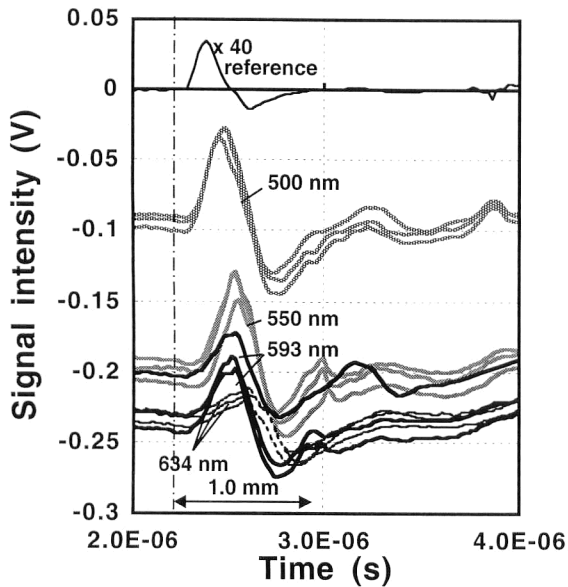


図3 照射波長を500 nm, 550 nm, 593 nm, 634 nmと変化した場合のヒト前腕部内側の光音響信号波形。最上段の波形は金属ターゲットを用いた場合の参照信号。縦の1点鎖線が測定対象物の表面(深さゼロ)を表す。

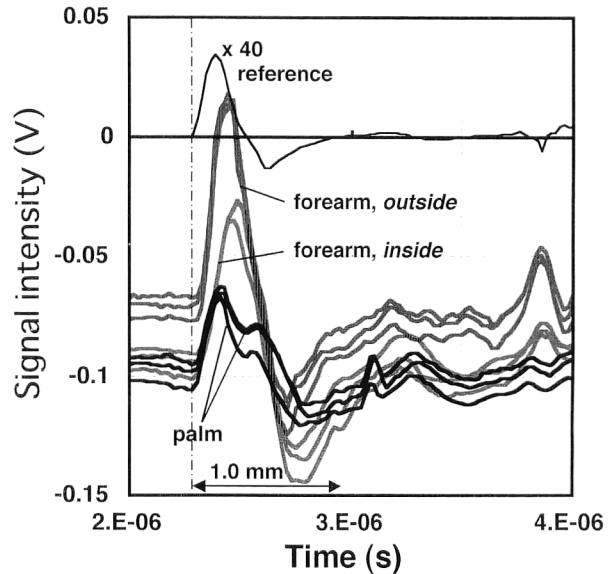


図4 照射波長500 nmにおけるヒト前腕部内側と外側、および手掌部の光音響信号波形。図3と同様、最上段の波形は金属ターゲットを用いた場合の参照信号。縦の1点鎖線が測定対象物の表面(深さゼロ)を表す。

液の吸収に由来する信号であると考えられる。血液の吸収係数は $550\text{ nm} > 500\text{ nm} > 593\text{ nm} > 634\text{ nm}$ の大小関係があり、またメラニンの吸収係数は波長が長くなるに従い減少することから、図3の結果はこれらの傾向を表しているといえる。なお各波形のベースラインがマイナス側にシフトしているが、これは素子の焦電性により後方散乱光に起因した信号が現れたものであり、光音響信号自体に影響を与えるものではない。

図4は波長を500 nmで一定とし、上記前腕内側のほか、前腕外側および手掌部の信号を計測した結果である。表層部の信号強度は前腕外側、同内側、手掌の順に小さくなっており、表皮中のメラニン量の違いをよく表している。また手掌部の表層部信号に2つのピークがみられるが、これはこの部位において表皮が厚いため、メラニン由来の信号と血液由来の信号が分離して現れているものと考えられる。これらのうち、血液由来の信号を計測することにより皮膚の血流動態を把握することが可能である。熱傷創においては血流の遮断が発生することから、血液吸収由来の光音響波の伝搬時間を計測することにより、受傷深度を見積もることが可能であると考えられる。

以上、光音響法の原理と特徴、応用例につき概説した。古くて新しいこの技術が今後医学分野でどのように発展するのかは未知数である。しかしここ1, 2年つぎつぎに新しい応用技術が開発されており、研究動向がおおいに注目さ

れる。

文 献

- 1) B. E. Bouma, G. J. Tearney, I. P. Bilinsky, B. Golubovic and J. G. Fujimoto: "Self-phase-modulated Kerr-lens mode-locked Cr: forsterite laser source for optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **21** (1996) 1839-1841.
- 2) U. Morgner, W. Drexler, F. X. Kärtner, X. D. Li, C. Pitris, E. P. Ippen and J. G. Fujimoto: "Spectroscopic optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **25** (2000) 111-113.
- 3) G. J. Tearney, M. E. Brezinski, B. E. Bouma, S. A. Boppart, C. Pitris, J. F. Southern and J. G. Fujimoto: "In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography," *Science*, **276** (1997) 2037-2039.
- 4) A. M. Rollins, R. Ung-arunyawee, A. Chak, R. C. K. Wong, K. Kobayashi, M. V. Sivak, Jr. and J. A. Izatt: "Real-time in vivo imaging of human gastrointestinal ultrastructure by use of endoscopic optical coherence tomography with a novel efficient interferometer design," *Opt. Lett.*, **24** (1999) 1358-1360.
- 5) 澤田嗣郎編: 光熱変換分光法とその応用(学会出版センター, 東京, 1997) pp. 5-6.
- 6) V. G. Andreev, A. A. Karabutov, S. V. Solomatina, E. V. Savateeva, V. Aleynikov, Y. V. Zhulina, R. D. Fleming and A. A. Oraevsky: "Opto-acoustic tomography of breast cancer with arc-array-transducer," *Proc. SPIE*, **3916** (2000) 36-47.
- 7) R. A. Kruger, W. L. Kiser, Jr., K. D. Miller, H. E. Reynolds, D. R. Reinecke, G. A. Kruger and P. J. Hofacker: "Thermoacoustic CT: Imaging principles," *Proc. SPIE*, **3916** (2000) 150-159.
- 8) E. Savateeva, A. Karabutov, M. Motamedi, B. Bell, R. Johnigan and A. Oraevsky: "Noninvasive detection and staging of oral cancer in vivo with confocal opto-acoustic

- tomography," Proc. SPIE, **3916** (2000) 55-66.
- 9) C. G. A. Hoelen and F. F. M. de Mul: "Imaging of cutaneous blood vessels using photoacoustic tissue scanning (PATS)," Proc. SPIE, **3566** (2000) 134-142.
 - 10) C. G. A. Hoelen, F. F. M. de Mul, R. Pongers and A. Dekker: "Three-dimensional photoacoustic imaging of blood vessels in tissue," Opt. Lett., **23** (1998) 648-650.
 - 11) R. Esenaliev, I. Larina, K. Larin and M. Motamedi: "Real-time optoacoustic monitoring during thermotherapy," Proc. SPIE, **3916** (2000) 302-310.
 - 12) K. Larin, I. Larina, M. Motamedi and R. Esenaliev: "Monitoring of temperature distribution in tissues with optoacoustic technique in real time," Proc. SPIE, **3916** (2000) 311-321.
 - 13) G. Schüle, G. Hüttmann, J. Roider, C. Wirbelauer, R. Bringruber and R. Brinkmann: "Optoacoustic measurements during μ s-irradiation of the retinal pigment epithelium," Proc. SPIE, **3914** (2000) 230-236.
 - 14) S. L. Jacques, J. A. Viator and G. Paltauf: "Optoacoustic imaging of tissue blanching during photodynamic therapy of esophageal cancer," Proc. SPIE, **3916** (2000) 322-330.
 - 15) D. W. Blodgett and K. C. Baldwin: "Laser ultrasonic techniques for assessment of tooth structure," Proc. SPIE, **3914** (2000) 588-598.
 - 16) A. Bednov, A. Karabutov, E. Savateeva, W. March and A. Oraevsky: "Glucose monitoring *in vivo* by measuring laser-induced acoustic profiles," Proc. SPIE, **3916** (2000) 9-17.
 - 17) F. Lahjomri, G. Puccetti, R. M. Leblanc, V. Alard, A. Denis and J.-F. Tranchant: "Pulsed photoacoustic study of the diffusion of chromophores in human skin," Photochem. Photobiol., **65** (1997) 292-302.

(2001年5月31日受理)