

自己診断のための近赤外分光画像計測プローブの開発

早崎 芳夫¹, 三浦 哉², 山本 裕紹¹, 田上 周路¹

Development of near-infrared spectroscopy imaging probe

by

Yoshio HAYASAKI, Hajime MIURA, Hirotsugu YAMAMOTO, Shuji TAUE

(Received March 17, 2004)

We develop a multi-channel probe system and a scanning probe system for a near-infrared spectroscopy imaging. The multi-channel probe system is composed of one light source module and eight photodetector modules. To obtain a photon path from the light source to the detector using the multi-channel probe system, we utilize a phantom containing a movable absorber in a liquid light scattering medium. The scanning probe system is composed of a near-infrared light source, a detector, and a light source indicating a position. The probe position is detected by a camera. We realize an isotropic spatial response by use of an improved probe containing two source-and-detector pairs in a cross arrangement.

Keywords: near-infrared spectroscopy, functional imaging, human imaging, skeletal muscles

1. はじめに

医師は最初に患者に対して触診や打診を行い、聴診器を胸にあて呼吸音や心音を聴く。同様に、近赤外光を体内に照射し、光検出器を体表面にあて、戻ってきた光を検出すると体の内部状態を知る手段となる。生体内代謝状態を簡易に可視化できる機器が開発されれば、病気や体の不調を早期に発見でき、自己健康管理の促進につながる。

近赤外分光法(NIRS: near-infrared spectroscopy)¹⁾は、脳や筋肉における代謝の時間変化を日常的な活動中に測定できる数少ない手法の1つであり、安全性、簡便性、低コスト性、非拘束性、非侵襲性において、これよりすぐれた方法はなく、一般の生活者にも利用可能な技術である。しかし、実際には、既存の装置が大規模で非

常に高価なため、一部の研究機関や医療機関での利用に限られていた。近赤外分光法の歴史は、今世紀初頭にさかのぼり、1970年代、光計測技術の進歩をもたらす半導体素子の出現によって多様な試作器の開発と応用展開がなされ、1980年代、酸素モニターの実用機が出現し、光CT(computed tomography)²⁻⁸⁾が開発され、現在では、脳機能イメージング^{9,10)}、リハビリテーションや術後の回復過程のモニタリング、スポーツ医学・生理学の研究¹¹⁻¹³⁾に利用されている。

本研究では、自己の生体内代謝状態の可視化により自分自身で健康管理のニーズに応えるため、生活者利用に適した近赤外分光計測技術を開発することである。現状の近赤外分光技術の課題として、探索的な診断を可能にするための計測位置のリアルタイム変更性、高解像度な画像化を可能にする高密度な画像取得、そして、自己診断や広い普及、低コスト化を可能にするシステムの簡易化が求められている。我々は、近赤外分光計測技術と画像計測技術とを統合することにより、それらの課題の解決を目指す。本報告では、まず、多チャンネル型プローブとそのプローブを用いた太股の疎血によるふくらはぎの酸素動態の計測について述べる^{14,15)}。次に、スキャナ型プローブの構成と光散乱体を用いた空間応答特性、生

¹徳島大学工学部光応用工学科

Department of Optical Science and Technology
Faculty of Engineering, The University of Tokushima

²徳島大学総合科学部

Department of Human & Social Sciences
Faculty of integrated arts and Science
The University of Tokushima

*連絡先: 〒770-8506 徳島市南常三島町2-1

体への適用について述べる¹⁶⁾.

2. 近赤外分光法の原理

生体中の酸素の運搬は、血液中のヘモグロビンによって行われる。したがって、ヘモグロビンは生体組織への酸素供給、消費に大きく関係し、内在的な指示物質となっている。したがって、生体に存在するヘモグロビンの濃度や酸素化度(酸素化・脱酸素化の割合)を知ることによって、その生体組織がどのような状態にあるのかを知る手がかりとなる。近赤外分光法では、主に、生体の窓と呼ばれている700nmから1 μ mの波長域が用いられている。その理由は、赤より短波長側では血液中のヘモグロビンによる光吸収が強く、赤外光では水による光吸収が強く、ちょうどその間の波長域における生体の光吸収が小さいためである。また、Fig. 1に示すように、酸素の結合したヘモグロビン(酸素化ヘモグロビン)と酸素の解離したヘモグロビン(脱酸素化ヘモグロビン)の吸収係数を見ると、波長800nm付近に等吸収点が存在し、特徴的な吸収特性を有することが知られている。生体では、光の散乱が強く、数mm進むと、光の持つコヒーレンスや偏光、光強度分布のほとんどは失われる。そのため、生体内のイメージングには、低コヒーレンス干渉、光ヘテロダイン技術、時間分解計測、分光技術等、多様な光計測技術が適用される。

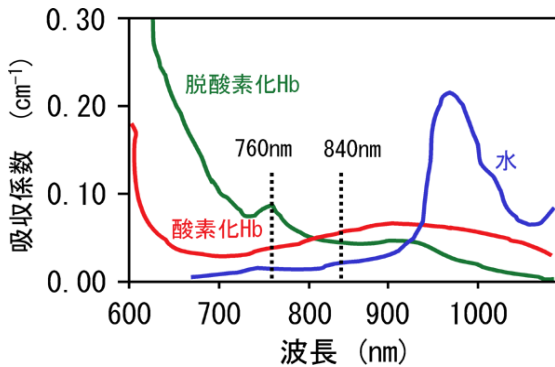


Fig. 1 ヘモグロビンの光吸収特性

Fig. 2(a)は、組織に光を照射し、距離 ρ だけ離れた点で光を検出したときの組織内での光の伝搬の様子である。ただし、入射した光のうち、検出器に到達したものだけに着目した場合であり、言い換えると、検出される光は図の経路における情報を取得した光であるといえる。Fig. 2(b)は、その計測領域を示す実験結果である。これは、牛乳を薄めて作製した散乱体中において微小な光吸収物体を動かす、光吸収物体の位置に対する検出光強度の変化を示した図である。また、Fig. 2(a)のように距離 ρ

が大きくなると媒体中を通る光の経路の深さ方向への広がりは大きくなる。このことから、発光素子と受光素子の間隔が大きくなると組織の深い部分を、小さくなると浅い部分の情報を得ることができる。したがって、発光素子と受光素子の間隔を使い分けることで、測定部位の深い部分と浅い部分の測定を区別して行うことが可能である。また、脂肪層の厚みの異なる被験者に対応するため、1つの発光素子に対して、複数の受光素子の距離を変えて並べて用いることにより、発光・受光素子間の距離に対する吸収変化の違いから、深さ情報を知ることが可能である。

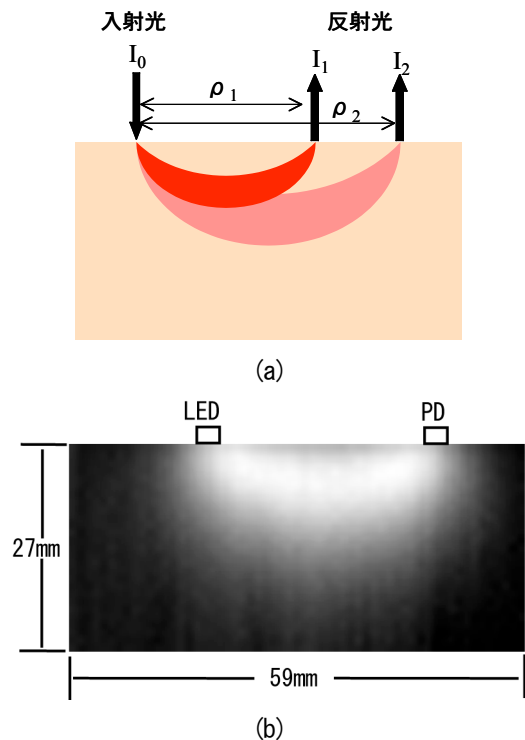


Fig. 2(a) 検出された光の生体中での光路. (b) 液体散乱体を用いた光路の観測

3. 多チャンネル型近赤外分光計測プローブ

体格の個人差や人体の部位による形状差異に応じて適切な位置に発光部と受光部を配置できる多チャンネルの酸素動態測定システムを開発した。Fig. 3は、開発した多チャンネル型近赤外分光計測プローブの発光部(Fig. 3(a))、受光部(Fig. 3(b))、そして、プローブ全体(Fig. 3(c))を示す。Fig. 3(d)は、乳房計測用に4チャンネルをV字型に配置したプローブを示す。発光部には1つのパッケージ内に中心波長760nmと840nmの2つの発光ダイオードを有する素子を用い、受光部にはアンブ内蔵型のフォトダイオードを用いた、それぞれ、同じサイズになるように熱硬化性樹脂で固めた。

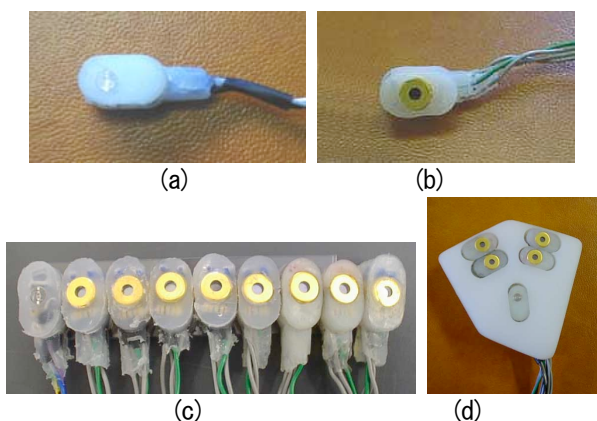


Fig. 3 8チャンネル形近赤外分光計測プローブ

開発したプローブの装置を用いて、大腿部の疎血によるふくらはぎの酸素動態を計測した。Fig. 4(a)のように、受光部は発光部から10mmの間隔で直列に配置された。Fig. 4(b)のようにマンシェットを用いて大腿部を疎血 (250mmHg) することにより測定を行った。発光部と受光部の間隔と、取得される酸素動態の関係をFig. 4(c)に示す。グラフのピンク色の区間で疎血を行い、赤、青、黄の線は、それぞれ酸素化、脱酸素化ヘモグロビン、総血量の変化を示す。発光部と受光部の間隔が広がるほど、疎血にともなう影響が大きくなるのがわかる。

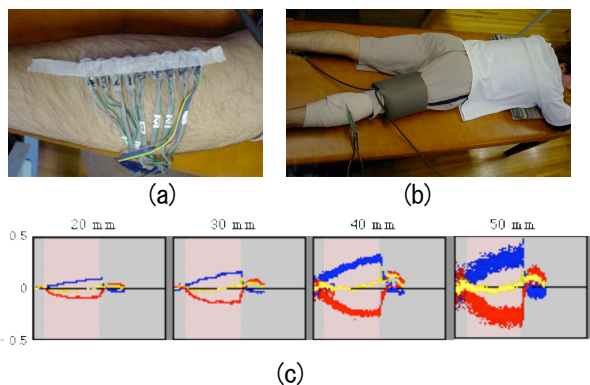


Fig. 4 (a) プローブの配置, (b) マンシェットによる大腿の疎血, (c) 素子間距離の違いによる検出結果の変化

4. スキャナ型近赤外分光画像プローブ

スキャナ型近赤外分光画像プローブとは、近赤外分光測定プローブに位置検出機能を加え、体表面上をなぞる(走査する)ことによって、空間的な代謝情報を取得できるプローブである。スキャナ型プローブは、体表面上を走査する時間が画像を得るまでの計測時間であるため、高速な画像取得には不向きであるが、サンプリングの時間間隔を密にして測定することにより空間的に高密度な計測に伴う画像処理の適用や病変に対する使用者の探索

的な計測を可能にし、既存の近赤外分光画像計測装置にはない優れた特徴を有する。我々は、位置検出センサーには、コンピュータのマウスのような接触式センサーと位置検出用の発光素子とそれをカメラで撮影して位置を検出する非接触式センサーを用いた。接触式センサーは、比較的簡単なハードウェア構成で実現を可能とし、非接触式は、3次元位置取得や体表面から離れても位置を取得できる特徴がある。

はじめに、走査に画像取得の原理を実証するために、1組の発光素子と受光素子からなる近赤外分光センサーにコンピュータ用マウスの位置検出センサーを取り付けたプローブを作製し、球形の光吸収物体を含む光散乱体上で走査することで、その光吸収物体を検出できることを示す。

測定プローブは、近赤外分光センサーと位置検出センサーから構成される。近赤外分光センサーは、中心波長760 nm と 840 nm を有する2つの発光ダイオード(LEDs, light emitting diodes)とフォトダイオード(PD, photodiode)である。LED と PD の中心間距離を30mmとした。なお、実験では、中心波長760 nmのLEDのみを使用し、位置検出センサーには、コンピュータ用ボール式マウスを利用した。

実験方法の概略図をFig. 5に示す。エポキシ樹脂に酸化チタンを混合して作製した縦100mm、横210mm、高さ40mmの光散乱体中に、半径3mmの黒いゴム球の光吸収物体を、30mmの間隔で深さ5mm、10mm、15mmに配置した。自動ステージによって光散乱体表面上でプローブを走査し、同時に、サンプリング間隔1mmで散乱光の光強度検出を行った。

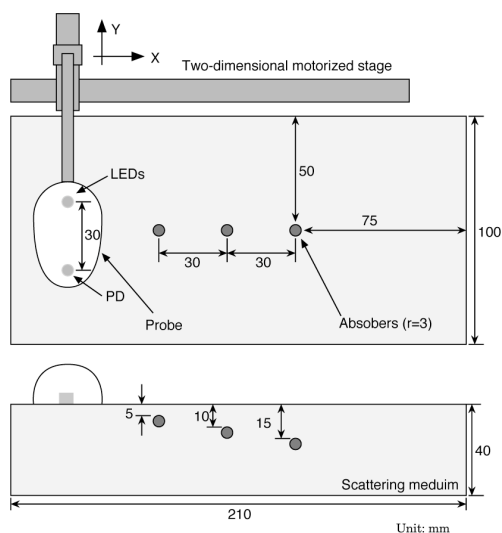


Fig. 5 実験配置.

Fig. 6 の上図は、最大受光強度を 1 としたときの、各点で得られた受光強度をグレイスケールで表した 2 次元受光強度分布を示す。測定プローブを走査し、高密度（ここでは 1mm）に散乱光を検出すると、球形の光吸収物体は、楕円状に検出される。これは、そのプローブの空間応答特性を示している。その長軸方向は、LED と PD を結ぶ方向である。Fig. 6 の下図は、Y = 15mm における、自動ステージ（実線）と位置検出センサー（点）の移動量に対する受光強度を示しており、両者はほぼ一致していた。さらに、受光強度の極小値を示す位置の間隔が、光散乱体中に配置した光吸収物体の間隔にほぼ一致したことから、近赤外分光プローブを走査することによって光散乱体中の光吸収物体の位置を検出できることがわかった。

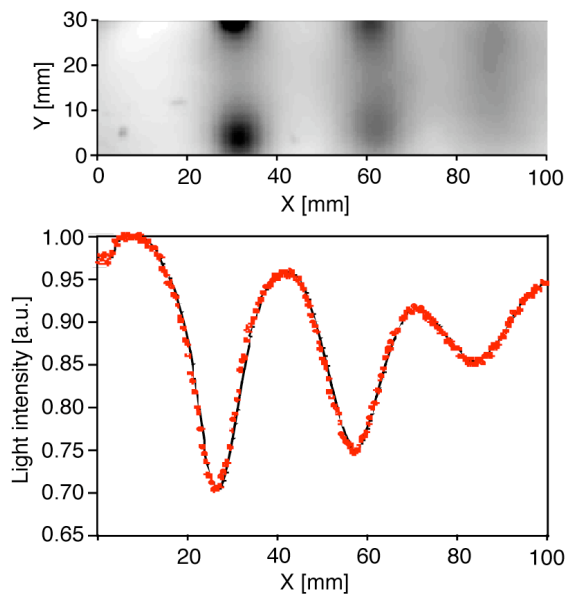


Fig. 6 プローブの空間応答特性

次に、1組の近赤外分光センサーの空間応答特性が素子の配置方向に依存する問題を解決するために、直交して配置した 2 組の近赤外分光センサーとそれらの検出信号に対する演算処理によって、等方的な空間特性を有するプローブの実現を示す。1組の LED と PD をから構成されるセンサーを走査する場合は、Fig. 6 中の X=90mm 近辺で得られた結果が示すように、球形の光吸収物体が楕円として検出された。この問題を解決するために、2組の LED と PD を直交して配置したプローブを作製する。さらに、2つの PD よりで得られた信号 U , V に対して、同時に光を検出したときに大きな値を出力する演算処理を施す。その演算処理の出力値 P は、

$$P = 1 / ([1 + \exp\{-(U - U_0)/d\}][1 + \exp\{-(V - V_0)/d\}]) \quad (1)$$

で与えられる。ここで、 U_0 と V_0 はそれぞれの閾値を与える信号、 d は傾きである。これらのパラメータは測定対象に応じて変える必要があり、本実験では、 U と V の最大値と最小値が 0.11 と 0.00 であり、 $U_0 = 0.03$, $V_0 = 0.03$, $d = 0.02$ を用いた。

直交配置と演算処理によるプローブの空間応答特性を評価するために、プローブを走査する代わりに、光散乱体中で光吸収物体を走査した。光散乱体は、牛乳と水を 1 : 9 の割合で混ぜ合わせた液体散乱体であり、光吸収物体は、太さ 0.5mm の針金で自動ステージと接続され、水面と平行に 20mm の間隔を有する半径 2mm のゴム球である。Fig. 7 は実験配置である。光吸収物体を水面から深さ 10mm で走査し、検出した PD の受光強度に対して式 (1) に示す演算処理を行って画像化した。1 個の光吸収物体を走査した場合の各チャンネルから得られた取得画像を Fig. 8(a) と Fig. 8(b) に、演算処理の結果を Fig. 8(c) に示す。このように、1チャンネルでは楕円状の空間応答特性であったのに対し、直交配置と演算処理によって、円形状の空間応答特性を実現できた。同様に、20 mm 離れた 2 個の光吸収物体を走査した場合の各チャンネルから得られた取得画像を Fig. 8(d) と Fig. 8(e) に、演算処理の結果を Fig. 8(f) に示す。Fig. 8(d) に示すように、一方のチャンネルでは、2つの光吸収物体を分離して検出できた。Fig. 8(e) に示すように、もう一方のチャンネルでは、その空間応答の範囲に 2つの光吸収体が存在したため、Fig. 8(f) の演算処理結果は、2つの光吸収物体間の距離 20 mm よりも短く、15 mm となったが、2つの吸収物体を観測できたことを示している。

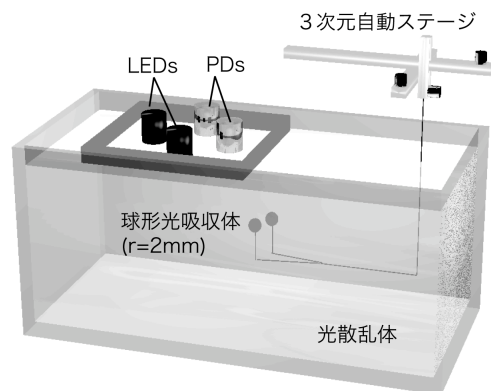


Fig. 7 実験配置

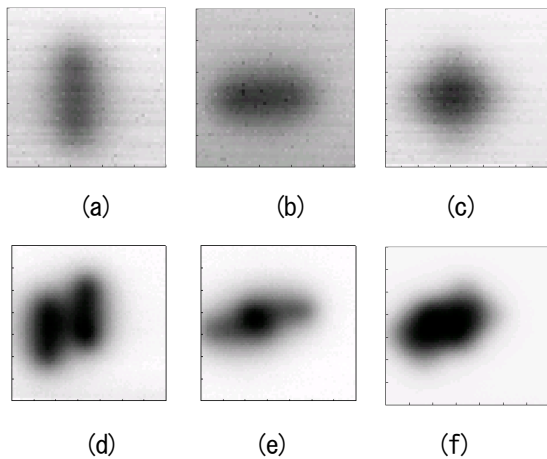


Fig. 8(a), (b) 光吸収体 1 個の場合のそれぞれのチャンネルの出力と (c) 演算後の出力, (d), (e) 光吸収体 1 個の場合のそれぞれのチャンネルの出力と (f) 演算後の出力.

Fig. 9 は、非接触式のスキャナ型プローブの使用時の配置を示している。Fig. 10 は、作製したプローブの外観を示している。プローブのサイズは、 $60 \times 40 \times 25 \text{ mm}^3$ である。Fig. 10(a) に示すプローブ上面に配置されたプローブの位置を与える LED から光を、Fig. 7 で示すように、プローブの位置は、外部に設けられたカメラで取得された画像から算出される。Fig. 10(b) に示すプローブの裏側には、中心波長 760 と 840 nm を有する LED を一つのパッケージに入れた発光素子とアンプ内蔵のフォトディテクタを間隔 30mm で配置した近赤外分光センサーが取り付けられている。計測時には、プローブをカメラで撮影し、撮影された映像をフレームグラバーを介して、コンピュータに取り込まれる。プローブの位置は、毎秒 30 回算出される。

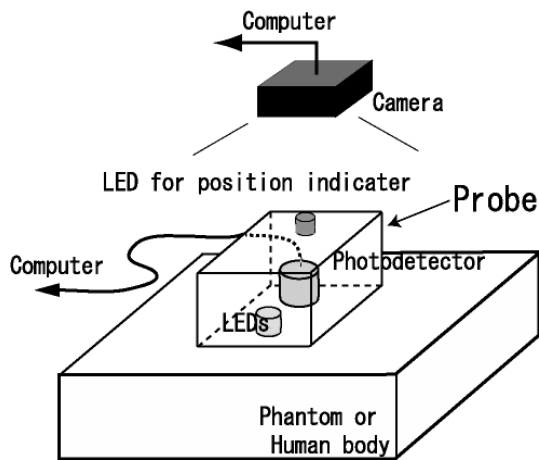


Fig. 9 スキャナ型プローブの使用配置.

開発したスキャナ型プローブを用いて、Fig. 5 に示すファントム実験と同じ配置で、プローブを自動ステージにより移動させながら、光検出と位置検出を同時に行った。カメラは、ファントム表面から 60cm 上部に配置した。Fig. 11 は、得られた光強度の空間分布である。点は、カメラによって取得された画像から算出された位置をもとに得られた空間分布であり、実線は自動ステージの移動位置をもとに得られた空間分布である。両者は、ほぼ一致していることがわかる。

次にプローブを人体に適用した。Fig. 12(a) に示すように、腕を曲げた状態で、上腕部を矢印の方向にプローブを走査した。Fig. 12(b) は、各位置における得られた光強度を示している。弛緩時の検出光強度は、緊張時の検出光強度よりも高かった。これは、緊張時の筋肉には、近赤外光の吸収係数の高い血液の量が、弛緩時よりも多く流入するからである。プローブを上腕の筋肉から遠ざけると、検出される光強度も増大した。これは、脂肪を通過して検出された光が増大したためである。脂肪は、筋肉よりも低い光吸収係数を有する。このように、開発したプローブは、人体においても利用可能であることを実証した。

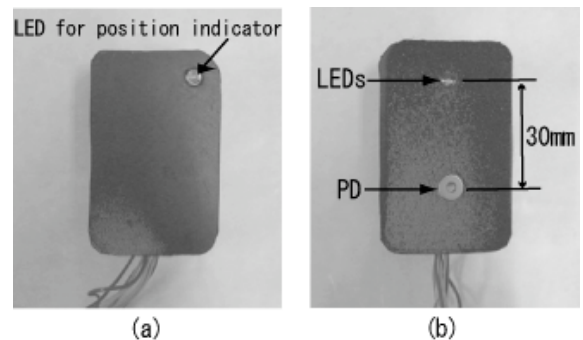


Fig. 10 スキャナ型プローブの(a) 上面 と (b) 下面.

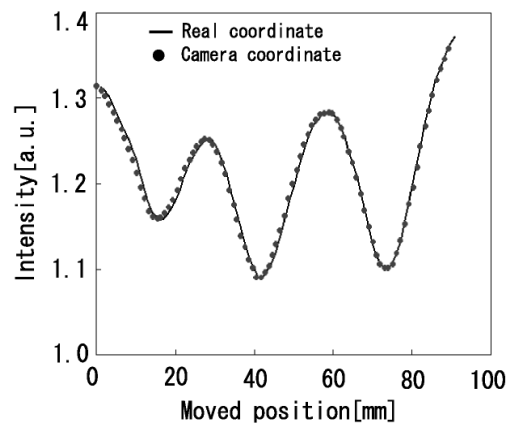


Fig. 11 スキャナ型プローブの空間応答.

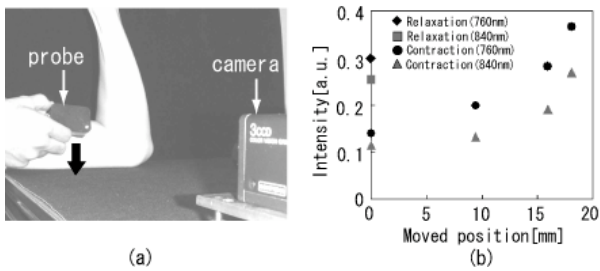


Fig. 12 (a) 実験配置 (b) プローブ走査による光強度分布の取得.

5. まとめ

近赤外分光法を用いて生体内の代謝の空間分布を取得するためのプローブを開発した。空間分布を取得する方法として複数の分光計測用のデバイスから構成される多チャンネル型プローブと1および2チャンネルの近赤外分光センサーを体表面上において走査するスキヤナ型プローブを実現した。多チャンネル型プローブでは、つま先立ち運動や疎血実験を通して、その基本性能を評価した。スキヤナ型プローブでは、コンピュータ用マウスを位置検出デバイスとして利用したプロトタイプを製作し、光吸収物体の位置を検出できることを明らかにした。単一チャンネルの楕円状の空間応答特性を改良するために、2チャンネルの近赤外分光センサーの直交配置と検出された2信号に対する演算処理によって、円形状の空間応答特性を与えることができた。さらに、プローブの位置を示す発光素子からの光をカメラにより検出する非接触式スキヤナ型プローブを作製し、ファントム実験により基本動作を確認し、人体に適用し、位置検出を行いながら、近赤外分光計測を実行できることを実証した。今後、人体における実験例を増やし、我々の開発したプローブの有用性を示していく。

参考文献

- (1) F. F. Jöbsis, "Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters," *Science*, 198, 1264 1977.
- (2) 田村守, "光を使った生体計測—光 CT への道—" *O plus E*, No. 90 - 101, 1987-1988.
- (3) 田村守, "続光を使った生体計測—光 CT への道—" *O plus E*, No. 127 - 141, 1990-1991.
- (4) 山田幸生, 高橋ゆかり, "医学・生物学における光と生体組織の相互作用および光によるイメージング,"

機械技術研究所所報, 49, 1 別冊, 1995, 1.

- (5) 田村守, "新光を使った生体計測—医用光学への招待—" *O plus E*, No. 216 - Vol. 21 No. 3, 1997-1999.
- (6) 山田幸生, 田村守, 網沢義夫, 土屋裕, "近赤外光による生体機能計測と光 CT," *計測と制御*, 39, 239, 2000.
- (7) "特集: 光断層画像計測技術," *O plus E*, 21, 7, 800, 1999.
- (8) Y. Yamashita, A. Maki, and H. Koizumi, "Near-infrared topographic measurement system: Imaging of absorbers localized in a scattering media," *Rev. Sci. Instrum.*, 67, 730, 1996.
- (9) 山本剛, 牧敦, 山下優一, 吉澤浩志, 岩田誠, 渡辺英寿, 小泉英明, "近赤外分光法を用いたヒト脳機能の可視化," *計測と制御*, 39, 279, 2000.
- (10) 星詳子, "近赤外線脳機能計測," *光学*, 30, 651, 2001.
- (11) N. B. Hampson and C. A. Piantadosi, "Near-infrared monitoring of human skeletal muscle oxygenation during forearm ischemia," *J. Appl. Physiol.*, 64, 2449, 1988.
- (12) B. Chance, T. M. Dait, C. Chang, T. Hamaoka, F. Hagerman, "Recovery from exercise induced desaturation in the quadriceps muscle of elite competitive rowers," *Am. J. Physiol.* 262, 766, 1992.
- (13) B. Chance, M. cope, E. Gratton, N. Ramanujam, and B. Tromberg, "Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue," *Rev. Sci. Instrum.*, 69, 3457, 1998.
- (14) 田上周路, 山本裕紹, 早崎芳夫, 西田信夫, 三浦哉, "人の運動計測のための多チャンネル酸素動態計測システム," *脈管学* 42, s2-s5, 2002.
- (15) S. Taue, H. Yamamoto, Y. Hayasaki, N. Nishida, H. Miura, "Functional near-infrared imaging system using adaptable multi-channel probes," *Proc. SPIE* 4829, 231, 2002.
- (16) 田上周路, 松岡英毅, 山本裕紹, 早崎芳夫, 西田信夫, "走査により画像取得可能な近赤外分光測定プローブ," *脈管学* 43, 351, 2003.