

レーザー学会産業賞を受賞して —光超音波顕微鏡 Hadatomo™ Z—

伊田 泰一郎, 岩崎 秀明, 増田 則之
(株)アドバンテスト(〒 349-1158 埼玉県加須市新利根 1-5)

Acknowledgement of Laser Industry Award 2021 — Photoacoustic Microscope Hadatomo™ Z —

Taiichiro IDA, Hideaki IWAZAKI, and Noriyuki MASUDA
ADVANTEST CORPORATION, 1-5 Shintone, Kazo-shi, Saitama 349-1158

(Received May 7, 2021)

1. はじめに

このたび、レーザー学会産業賞(奨励賞)を授与いただき大変光栄に存じます。本稿では弊社で研究開発を進めてきた光超音波イメージング法および光超音波顕微鏡 Hadatomo™ Z についてご紹介致します。

2. 光超音波イメージングの原理と特長

光音響効果は 1880 年に Alexander Graham Bell によって報告された¹⁾。密閉された容器内の試料に太陽光線を断続的に照射すると、容器内部に音波が発生する現象であり、その後光音響分光法として気体試料の分析に応用されてきた。1990 年代半ばから、パルスレーザー技術とコンピューターの演算能力の向上により生体イメージングへの応用が研究されるようになった。

光超音波イメージングは光音響効果を用いて、生体内の物質を非侵襲でイメージングする手法である。Fig. 1 に原理図を示す。生体にパルス光を照射すると、その波長に吸収特性を持つ物質が選択的に光エネルギーを吸収し断熱膨張することで熱弾性波が発生する。それが超音波として生体内を伝搬し、生体表面の超音波センサーで捉えることで、その伝搬時間から正確な深さ情報と共に画像化することが可能となる。

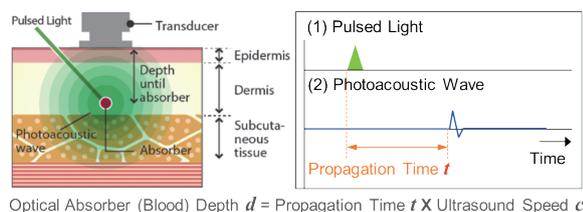


Fig. 1 Principle of Photoacoustic imaging method.

3. 皮膚の構造とイメージング技術

我々の皮膚は皮膚表面から、表皮、真皮、皮下組織の層構造となっている。表皮は皮膚のバリア機能を有し基底層では紫外性を防ぐためのメラニンを生成する。真皮の大部分はコラーゲンで構成され、内部には微小な血管が分布している。皮下組織は皮下脂肪であり、さらにはその下には筋膜、筋層が存在する。表皮、真皮を合わせた皮膚の厚みは部位によって異なり、顔では最も薄く 1 mm に満たないが、背部では最も分厚く 3 mm 程度の厚みを有する。

皮膚の構造とそのイメージング手法を Fig. 2 に示す。最も簡便な皮膚のイメージング技術は肉眼的観察であるが、深さ方向の情報は得られない。レーザードップラー血流計は非接触で血流情報を得られるものの生体内での光の散乱の影響で測定深度が限られる。超音波イメージングは優れた測定深度を得ることができ様々な診断に用いられるものの、得られる画像のコントラスト、解像度は低く皮膚内部の血管のイメージングは困難である。これらに対し光超音波イメージングは光の吸収特性を用いることで皮膚の血管網の高コントラストな画像を得ることができ、超音波の優れた伝搬特性により皮膚全層まで

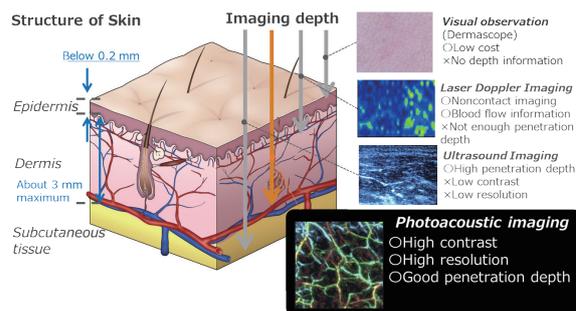


Fig. 2 Structure of skin and imaging methods.

測定可能な測定深度を得ることができる。このように光超音波イメージングは皮膚の新たなイメージング技術となりうる可能性がある。

4. 光超音波顕微鏡 Hadatomo™ Z (WEL5200)

4.1 光超音波技術の開発経緯

我々は2010年から光超音波イメージングの研究開発に取り組んできた。当初は熱傷深度診断を目的としたリアルタイムで断層画像を表示するシステムの開発を目指した^{2),3)}。しかし応用範囲を広げるにはより高分解能の画像が期待され、それを実現するにはシステムの方式に課題があった。そこで皮膚の血管網を3次元画像として測定できる顕微鏡タイプのシステム開発に取り組んだ。2016年に単波長での光超音波イメージングが可能な光超音波顕微鏡 Hadatomo™ を開発した⁴⁾。光超音波イメージングにより皮膚血管網の3次元画像が得られるものの、分解能が100 μm程度と皮膚内部の微小血管を画像化するには十分でなく、光超音波イメージングのみでは皮膚の構造が不明確という新たな課題も得られた。また単波長の光超音波イメージングでは光の吸収係数の差分を利用して測定対象を判別することができず、将来的な機能拡張に制限があった。そこでより高分解能で、2波長の光超音波イメージングと超音波イメージングが可能である光超音波顕微鏡 Hadatomo™ Zを開発し2019年に販売開始した⁵⁾。さらに2020年にはメラニンと血管のイメージングを目的とした新たな2波長レーザーを開発し、測定対象を広げている。

4.2 Hadatomo™ Zの特徴

皮膚の微小血管網を画像化するには数mmの測定深度が必要であり、水平方向、深さ方向共に50 μm以下の分解能が必要となる。そのため中心周波数60 MHzの集束型超音波センサーを用い高解像度化を実現した。システムのブロック図をFig. 4に示す。超音波センサーはヘッド内部のXYステージに実装され、ラスタースキャンしながら3D画像データを取得する。システムには2波長のパルスレーザーを実装し、2波長の光超音波信号に加え超音波の送受信も同時に行うことで、超音波画像の撮像も可能である。測定範囲は6 mm角、9 mm角が選択でき、スキャンステップは15 μmと30 μmが選択

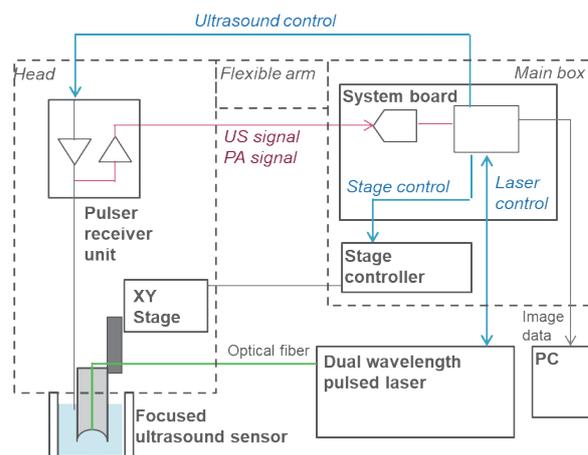


Fig. 4 System block diagram of Photoacoustic Microscope Hadatomo™ Z.

可能である。システムはカート上に実装され簡易に移動することができ、フレキシブルアームにより様々な部位を測定することができる。

4.3 Hadatomo™ Zでの生体測定

光超音波顕微鏡 Hadatomo™ Zで生体を測定した結果をFig. 5に示す。Fig. 5は前腕の断層画像を示しており、光超音波画像では皮膚内部の血管が走行している様子が見て取れる(Fig. 5(a))。超音波画像では皮膚表面側に表皮がありその下に真皮の繊維由来の信号が見える。さらにその下には真皮と皮下組織の境界と思われる部分が確認できる(Fig. 5(b))。超音波画像に光超音波画像を重畳したものがFig. 5(c)である。赤色は光超音波信号で皮膚の血管を、白色は超音波信号で皮膚の構造を表示している。このように光超音波画像と超音波画像を重ねることで皮膚のどの部分をどのように血管が走行しているかを画像として表示可能となった。

4.4 2波長での光超音波イメージング

血液内には酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンが存在し、それぞれ波長に対する吸収係数が異なる。ヘモグロビンの吸収係数は波長によって大きく変わるのに対し、表皮に存在するメラニンは広範囲の波長で高い吸収係数を有する。それぞれの吸収係数をFig. 6(a)に示す。

Hadatomo™ Zには2種類の2波長光源を実装可能である。1つは波長532 nmと556 nmの2波長レーザーで

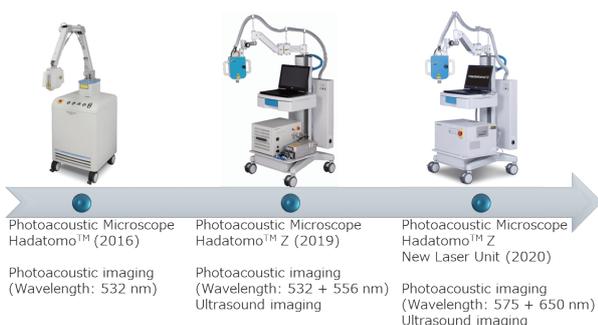


Fig. 3 Roadmap of photoacoustic imaging system.

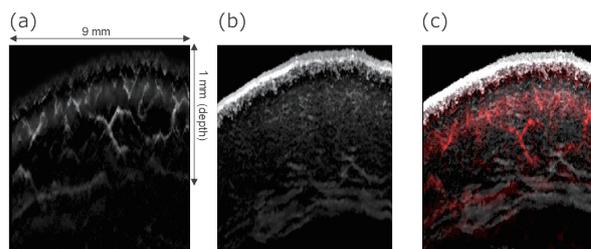


Fig. 5 *In-vivo* image of forearm. (a) Photoacoustic (PA) image, (b) Ultrasound (US) image, (c) PA image overlaid on US image.

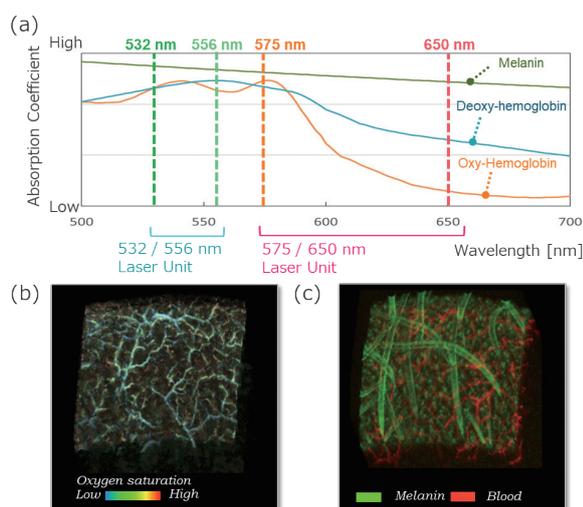


Fig. 6 Wavelength of Hadatomo™ Z laser unit. (a) absorption coefficient of oxy-hemoglobin, deoxy-hemoglobin and melanin, (b) *in vivo* image with 532 + 556 nm laser unit, (c) *in vivo* image with 575 + 650 nm laser unit.

あり、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの吸収係数の差から酸素飽和度を演算可能である。しかしメラニンを有する測定部位では、メラニンも血液同様に光超音波信号を発するため、測定画像から血管とメラニンの判別は困難であった。その課題に対応するため、波長 575 nm と 650 nm の新たな 2 波長レーザーを開発した。波長 575 nm は 532 nm, 556 nm 同様にヘモグロビンとメラニンの吸収係数が高いが、波長 650 nm はメラニンの吸収係数が支配的である。この吸収係数の差を利用することで、血管とメラニンの判別を可能とした。それぞれの 2 波長レーザーでの測定例を Fig. 6 に示す。いずれも前腕の測定結果であり、Fig. 6(b) は血管の酸素飽和度値でカラー表示したものである。Fig. 6(c) はメラニンを緑色で、血管を赤色で表示したもので、表皮のメラニンの分布の様子や体毛の走行の様子、真皮内の血管走行の様子が見て取れる。

このように光の波長を最適化することで、測定対象を変えることができるのが光超音波イメージングの大きな

特徴である。現在はメラニン、血管を測定対象とした波長を用いているが、特定波長への吸収係数を持つ造影剤を用いることで将来的にはリンパ管なども画像化できる可能性がある。

5. まとめ

このように光超音波イメージングは従来にないイメージング技術であり、皮膚のメラニン、血管網を高コントラストで画像化できる唯一の手法である。Hadatomo™ Z は理化学機器という位置付けであるが、将来の医療機器化を視野に研究開発を進めている。光超音波イメージングシステムを構成する上で、光源(パルスレーザー)と超音波センサー技術は欠かすことができない。これらの技術は日本に揃っていることから、光超音波イメージングが日本発の新たな医療機器として世界の医療業界に貢献することを期待したい。

謝辞

本研究開発において、2 波長レーザーの開発に多大なるご貢献をいただいた(株)アドバンテスト研究所 増田 伸氏、桜井 孝夫氏、藤野 昌男氏、城市 知輝氏に感謝申し上げます。光超音波顕微鏡の製品化には(株)アドバンテスト 宮島 淳氏、唐 華斌氏、利久 弘起氏に多くのご協力をいただきました。深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) A. G. Bell: Am. J. Sci. **20** (1880) 305.
- 2) T. Ida, Y. Kawaguchi, S. Kawauchi, K. Iwaya, H. Tsuda, D. Saitoh, S. Sato, and T. Iwai: J. Biomed. Opt. **19** (2014) 086013.
- 3) T. Ida, H. Iwazaki, Y. Kawaguchi, S. Kawauchi, T. Ohkura, K. Iwaya, H. Tsuda, D. Saitoh, S. Sato, and T. Iwai: Wound Repair and Regeneration (2015) 12374.
- 4) T. Ida, H. Iwazaki, T. Omuro, Y. Kawaguchi, Y. Tsunoi, S. Kawauchi, and S. Sato: Opt. Rev. **25** (2018) 33.
- 5) Y. Saijo, T. Ida, H. Iwazaki, J. Miyajima, H. Tang, R. Shintate, K. Sato, T. Hiratsuka, S. Yoshizawa, and S. Umemura: Proc. SPIE **10878**, Photons Plus Ultrasound: Imaging and Sensing 2019 (2019) 108783E.