

氏 名	戸 井 田 昌 宏
授 与 学 位	博 士 ( 工 学 )
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 18 日
学位授与の根拠法規	学位規則第 5 条第 2 項
最 終 学 歴	昭 和 55 年 3 月 東京農工大学工学部応用物理学科卒業
学 位 論 文 題 目	光ヘテロダイン検出方式を用いた生体光画像計測に 関する研究
論 文 審 査 委 員	東北大学教授 稲場 文男      東北大学教授 小野 昭一 東北大学教授 潮田 資勝

## 論 文 内 容 要 旨

### 第 1 章 総 論

近年、医学の発展や生活水準の向上などにより日本人の平均寿命は大幅に伸長し、今後21世紀に向けて未曾有の高齢化社会の到来が予想されている。こうした急速な高齢化の中で「健康に年をとる」ことへの関心は昔にくらべ比較にならないほど増大しており、現在の対症療法を中心とした医学から、今後予防・予知医学への転換が強く要望されている。こうした予防・予知医学の分野においては、疾病の発生と密接な関わりをもつ、細胞、組織レベルでの生理・生化学的変化を無侵襲、安全に捉えることが最も重要な課題の一つとなる。

一方、生体系ではその進化の歴史的経緯から、生命現象や生体機能に深く関わる各種の内在性色素や代謝酵素等の生体構成物質は、光に対し特異的吸収やそれに伴う蛍光、燐光現象などの特徴的な反応を示す。したがってこれら生体内物質の光に対する個別応答性を活用した局所的定量計測が可能ならば、解剖学的情報と結びついた生化学・生理学的情報の無侵襲画像化、すなわち光 CT が実現され、疾病の早期の定量化が可能となり、従来からの組織・形態学的診断法を補完する新しい高精度早期画像診断法の確立への道が開かれるものと期待される。

本研究はこのような背景を基に、生体内の生化学／生理学的情報の無侵襲画像計測を目的とする、光による生体断層画像計測（光 CT）法に関する研究を取りまとめたものである。光 CT に関しては、その潜在的可能性または期待が極めて大きいものの、生体系が元来顕著な光散乱体であることが光 CT 実現の乗り越え難い隘路となっていた。これに対し本研究では、コヒーレント特性が優れ

たレーザー光のみが備えている本質的特長を光散乱体である生体に適用することで、この最大の障壁を克服したものである。

## 第2章 生体光CTについての基本的考察

光による生体計測について総括的に検討し、その特徴と問題点を明らかにすると共に、さらに光以外の物理エネルギーによる生体画像診断法を概観し、今後新たに求められる生体画像診断法の目標を明確にした。そしてこの両視点から、光による生体断層画像計測の潜在的可能性を示して、光CT実現のための問題点を考察し、そのために要求される基本的条件を明らかにした。その結果、(1) 生体系内部の複雑な多種散乱・拡散光成分からの数多くの前方散乱を受けながらも直進してくる透過成分の適確な選別・検出、(2) 選別・検出した前方散乱直進光成分の強度に対する Lambert-Beer 則の成立、および (3) さまざまな屈折率の分布や境界をもつ生体系における前方散乱直進光成分の存在、の3つの基本的条件が、従来用いられている投影定理に基づく光CTの実現には不可欠であることを提示した。そしてそのための光検出法として要求される優れた方向分解特性と高感度特性に着目して、新たに光ヘテロダイン検出法の利用を提案し、それらの基本的特性の理論的・実験的検討を行った。その結果、極めて鋭い指向性をもって量子限界に近い検出感度が容易に実現できることが確かめられた。

## 第3章 生体試料を散乱透過した光の中に埋もれた前方散乱直進光成分の選別・検出

光CT実現のための第1の条件である前方散乱直進光成分の「指向選別性」について、実際の生体試料を用いて検証を行った。その結果、光ヘテロダイン検出法では生体試料が存在しても、元の入射レーザー光ビームが有すると同様に極めて鋭い方向分解能がそのまま維持され、優れた指向選別性が実現されることを確認した。

図1に試料として鶏ササミ肉を用いて、Krレーザーを使用して行った指向選別能評価の実験結果を示す。図中(a)はビーム径 $600\mu\text{m}$ の場合の信号光と局発光の光軸間の距離 $a$ に対するIF出力強度の計算値をプロットしたもので、(a)が鶏ササミ肉がなくて局発光と同一方向の信号光のみが存在する場合、信号光ビームの局発光ビームに対する横移動に伴うIF出力強度分布であり、そのFWHMは約 $400\mu\text{m}$ の値が得られている。

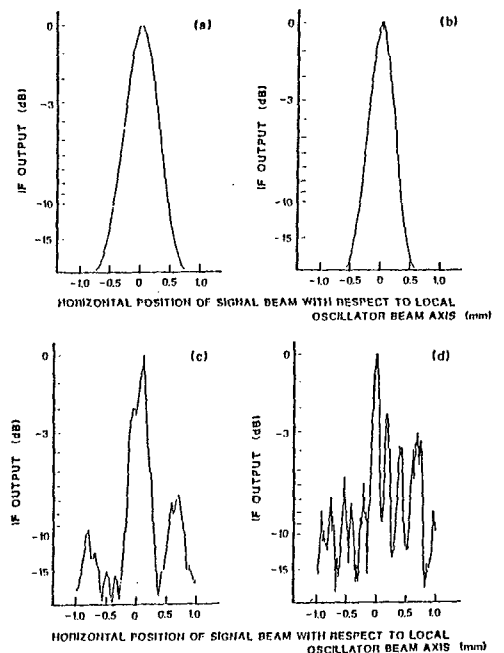


図1 光ヘテロダイン検出法を用いた厚みの異なる鶏ササミ肉を通過したKrレーザー光に対するIF出力の水平方向強度分布 (a)計算結果, (b)鶏肉のない場合, (c)5mm厚の場合, および(d)10mm厚の場合

また (c) が鶏肉の厚みが 5 mm の場合、(d) が 10 mm の場合の信号光ビームの局発光ビームに対する横移動に伴うそれぞれの IF 出力強度分布である。鶏肉の厚みが増すにしたがい、試料の光吸収および光散乱を含めた光減衰特性の不均一性に由来すると思われる IF 出力強度分布の変動がみられるものの、試料のない場合に得られた FWHM にほぼ近い値が得られている。

#### 第 4 章 生体試料中の前方散乱直進光成分の線形吸収性

光 CT 実現のための第 2 の条件である透過直進光の「線形吸収性」について、生体試料として重ね合わせたポークハムおよび光吸収色素セルを内包した鶏肉を用いて実験的に検討した。その結果、ポークハムの厚み変化に対しても、また鶏肉内の色素濃度変化に対しても光学的密度の変化の直線性を確認した。

図 2 に Kr レーザー（波長：647.1nm）、Ti : Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> レーザー（波長：800nm）および Nd : YAG レーザー（波長：1064nm）を使用し、各レーザー光を吸収する色素溶液をそれぞれ入れたセルの前後に厚さ 5 mm の鶏ササミ肉を重ねて、セル中の色素濃度を変化させて測定した IF 出力強度より求めた光学的密度（Optical Density : OD）を示す。図中 (a) は Kr レーザー、(b) は Ti : Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> レーザー、(c) が Nd : YAG レーザーによる測定結果である。いずれの波長のレーザー光の場合にも、鶏ササミ肉中の光吸収色素濃度変化に対して良好な直線関係が認められる。

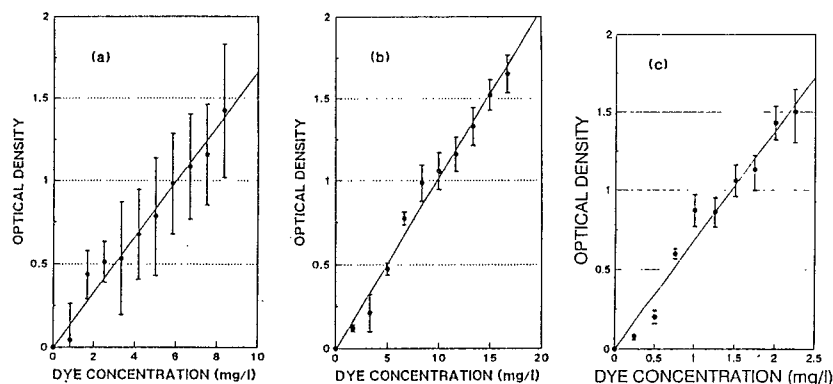


図 2 光ヘテロダイン検出法を用いて測定した 3 種類のレーザー光における生体試料中の光吸収色素濃度に対する光学的密度 (OD) の変化  
(a) Kr レーザーによる測定結果, (b) Ti : Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> レーザーによる測定結果, および  
(c) Nd : YAG レーザーによる測定結果

#### 第 5 章 生体中の前方散乱直進光成分の検出と強度分布

光 CT 実現のための第 3 の条件である透過直進光の「直進可能性」について、光拡散ウェッジ板および鶏肉を用いて実験を行い、その強度分布についても測定した。これより、屈折率の分布や境界が存在する生体系においても入射レーザー光の直進可能性、すなわち前方散乱直進光成分が存在することが定量的に確かめられた。

図 3 は、厚さ 7 mm の鶏ササミ肉へのレーザー光入射点を基点とした試料中の散乱光強度の角度分

布の光ヘテロダイン検出法による測定結果である。図中 (a) が鶏肉がない場合で、光ヘテロダイン検出法の極めて鋭い指向特性が示されているが、図中 (b) の鶏肉のある場合には、それぞれの局発光ビームの方向に対して波面整合可能な散乱透過光成分が、さまざまな強度で空間分布してすることが認められる。

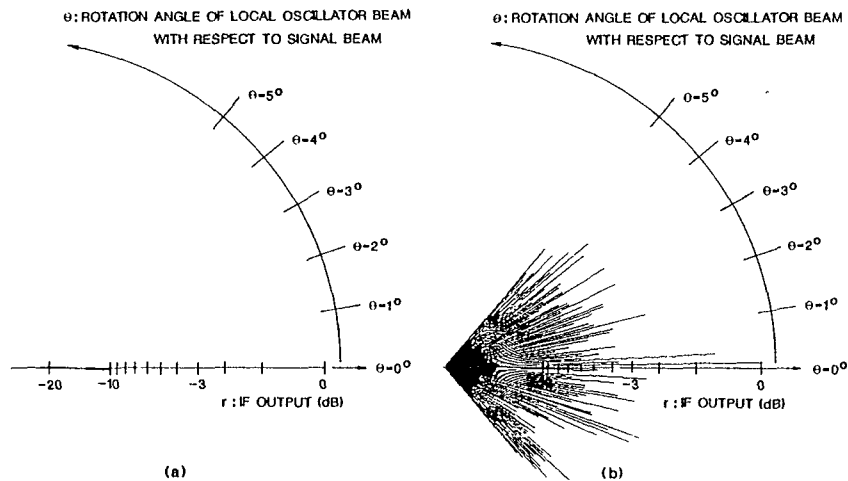


図3 鶏ササミ肉へのKrレーザー信号光入射点を基点とした局発光ビームの回転に伴い光ヘテロダイン検出法を用いて検出した散乱透過光成分のIF出力強度分布(10倍の角度表示)  
(a) 鶏肉のない場合、および (b) 厚さ約7mmの鶏肉を配置した場合

このことは、屈折率が空間的に変化する媒質中でもその媒質が光散乱体であれば、散乱透過光中には前方散乱直進光成分が含まれることを実証するものである。

## 第6章 光ヘテロダイン検出方式光CT装置の設計試作および動作特性評価

光ヘテロダイン検出方式光CT装置のハード系および計測・画像再構成プログラムのソフト系の設計試作を行った。さらに試作開発したシステムの各部の動作特性の評価を行い、光CT装置の性能を明らかにした。

試作開発した光ヘテロダイン検出方式光CT装置の全体構成図を図4に示す。基本動作は、レーザーからの光ビームを2分してマイケルソン干渉計を構成し、一方のビーム側に周波数シフターを挿入して局発光とし、もう一方の信号光ビーム内に被検体からの種々様々な方向成分の透過光中より局発光ビームと同一方向の、被検体中で数多くの前方散乱を次々に受けながらも透過してくる直進光成分を光ミクサーによりIF信号として検出する。この直進光成分を被検体を並進・回転操作することで、被検体のすべての方向から行い投影データとする。計測した投影データは、コンピュータによる再構成計算によって原像データに変換した後、CTR上に断層像として表示する。

また試作した光CT装置の動作特性評価の結果、設計試作した光ヘテロダイン検出方式光CT装置は、十分動作実験に耐えうる性能を備えていると判断された。

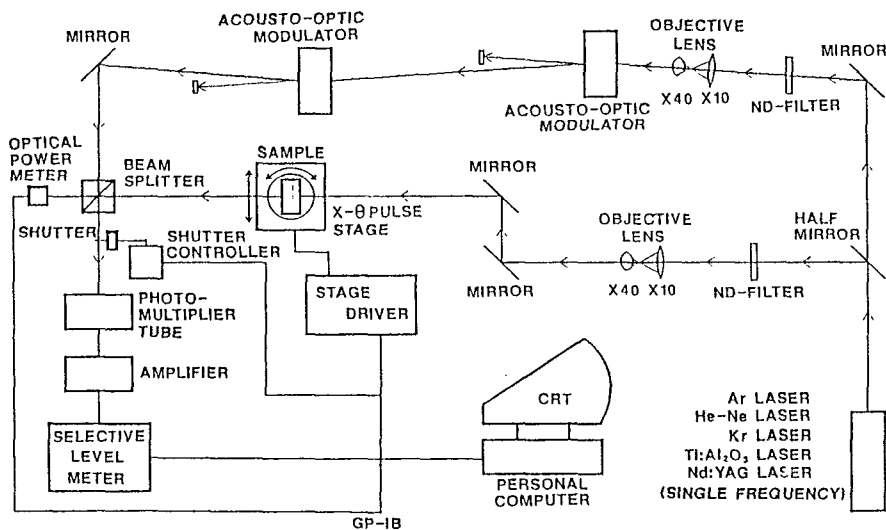


図4 試作開発した光ヘテロダイン検出方式光CT装置のブロック図

## 第7章 光ヘテロダイン検出方式光CT装置による生体試料の光断層計測

試作開発した光CT装置により *in vivo* および *in vitro* 生体試料の光断層像計測を行った。

まず *in vitro* 生体試料として、外径45mmの外壁拡散ガラス容器内に割入れた鶏卵、鶏手羽部の骨付き肉塊およびヒト甲状腺癌の手術摘出標本を用いて、光断層像計測を試みた。鶏卵による実験結果を図5に示す。図中 (a) は実験に使用したものと同様な状態に置かれた鶏卵を容器上部から撮影した写真であり、(b) が黄身の中心部における光断層像である。側面外部からはまったくうかがい

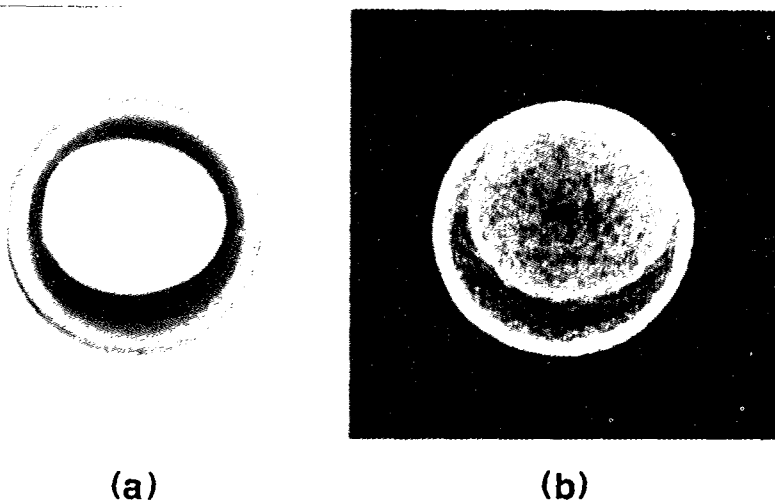


図5 光ヘテロダイン検出方式光CT装置により計測された鶏卵の光断層像  
(a) 実験に用いたものと同様な状態に置かれた鶏卵試料の上側からの写真  
(側面拡散円筒ガラス容器内), および (b) 試料の光断層像

知ることのできない内部の黄身の位置ならびに断層面内の光吸収の空間分布が表示されていることが認められる。

次に *in vivo* 動物試料として新生マウス（零週齢）を用い、頭部の光断層像計測を試みた。図6に計測結果を示す。図中 (a) が実験に供したマウスの写真、(b) が (a) の写真上に示した頭部を横切る実線部分において計測した光断層像である。頭蓋内部の脳の特に大脳皮質と思われる部分が他の部分より高吸収域として抽出されていることが認められる。

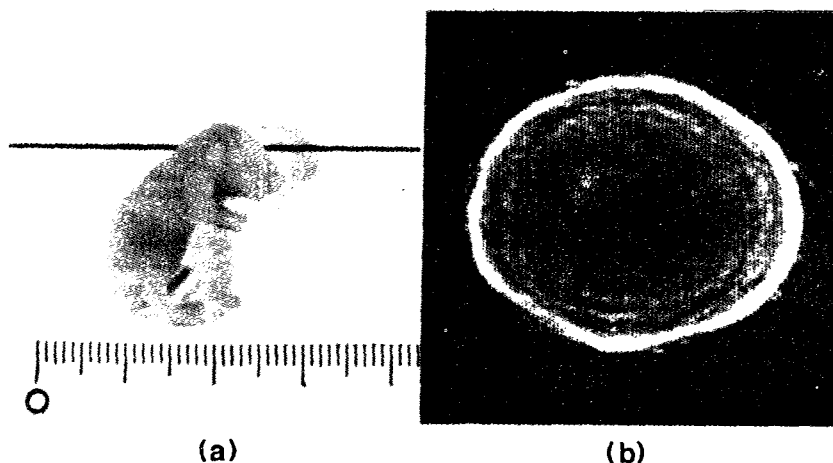


図6 光ヘテロダイン検出方式光CT装置により計測された *in vivo* 新生マウスの頭部光断層像 (a) 実験に用いた新生マウスの写真、および (b) (a) の写真上に示した頭部を横切る実線部分において計測した光断層像

これらの結果は、生体光画像計測において最も重要な空間分解能と吸収強度の定量化を保証する光ヘテロダイン検出法を用いた、世界で最初の生体試料の光断層像である。

## 第8章 結 論

本研究で得られた主な成果は次のとおりである。

- 1) 投影定理に基づく光CT実現のために要求される「指向選別性」、「線形吸収性」および「直進可能性」の3つの基本的条件を明らかにした。
- 2) 光CT法のための最適な光検出法の考察から、新たに光ヘテロダイン検出法の提案を行い、さらにこの検出法の感度特性と指向特性について理論的検討ならびにその実験的検証を行い、光CT法に必要とされる高感度性と高指向性が容易に実現できることを示した。
- 3) 生体系（光散乱吸収体）に対し光ヘテロダイン検出法を適用することで、光CT実現のための3つの基本的条件がすべて成立することを実験的に検証した。
- 4) 光ヘテロダイン検出方式光CT装置を提案し、その開発を行った。
- 5) 試作開発した光ヘテロダイン検出方式光CT装置を用いて、複数の *in vivo* および *in vitro* 生体試料の光断層像計測を試み、本方式の原理的な基礎と実験的動作の実証に成功し、生体光CT

の実用化への端緒を開いた。

最後に本研究で得られた成果が、生体計測のみにとどまらず新しい光計測法として広範な分野へ進展することを願ひ結びとする。

## 審査結果の要旨

一般に生体は顕著な光散乱・拡散体であって、そのため光による生体内部の2次元画像や断層画像の計測には極めて困難なものとされ、長い間その具体的な打開策の研究開発が待望されていた。著者はこの課題に新たに取組んだもので、レーザー光の備えている優れたコーヒーレント特性を利用する光ヘテロダイン検出法が、極めて鋭い空間方向分解能と高感度特性を有することに着目して、新しい生体画像計測法の考察および実験的検証を行ってきた。本論文はその成果をとりまとめたもので、全編8章よりなる。

第1章は総論である。第2章では、生体光CT(断層画像計測)法の開発が従来困難であった原因を究明し、その実現のためには3つの基本的条件を満足することが不可欠であり、そのためには光ヘテロダイン検出法の本質的特長を利用する方式が最適であることを提案している。

第3章では、光CT実現のための第1の条件である生体系内部における多重前方散乱に基づく微弱な直進光成分の選別・検出が、光ヘテロダイン検出法の適用によって可能であることを、生体試料を含む種々の光散乱吸収体を用いて実験的に明らかにしている。

第4章では、第2の条件である生体系内部においては直進光成分が Lambert-Beer 則に従う線形吸収特性を有することを、前章と同様な手法により定量的に確認している。

第5章では、第3の条件である複雑な屈折率分布や境界をもつ生体系における多重散乱光中の直進光成分の存在を、数種の生体試料を用いて光ヘテロダイン検出法により定量的に実証している。第3章から第5章にわたるこれらの結果は実用上重要な知見である。

第6章では、上述の実験結果に基づいて、光ヘテロダイン検出方式光CT装置の設計試作と共に、計測制御および画像再構成のためのプログラムの研究開発を行い、本装置の動作特性を詳しく検討している。

第7章は、前章の装置を用いて実際に計測に成功した各種の *in vivo* および *in vitro* の生体試料の光断層像を提示し、それらの結果についての考察を記述したものである。

第8章は結論である。

以上要するに本論文は、これまでに開発が困難視されていた光による生体内部の画像計測に、光ヘテロダイン検出法を応用した新しい方式を提案し、実際に生体試料を用いて実験的に検証するための一連の研究を行い、いくつかの重要な知見を得たものであって、電子工学ならびに光エレクトロニクスの発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。