

# ヒト生体光イメージング と 数理学

星 詳子

浜松医科大学 光先端医学教育研究センター  
フォトンクス医学研究部 生体医用光学研究室

# 内容

1. ヒト生体光イメージング  
背景と目的
2. 拡散光トモグラフィ  
概要と現状
3. 光診断・治療への展開



# ヒト光イメージング

背景と目的

# ヒト生体イメージング法

核磁気共鳴画像法

(magnetic resonance imaging, MRI)



X線CT

(X-ray computed tomography, X-ray CT)

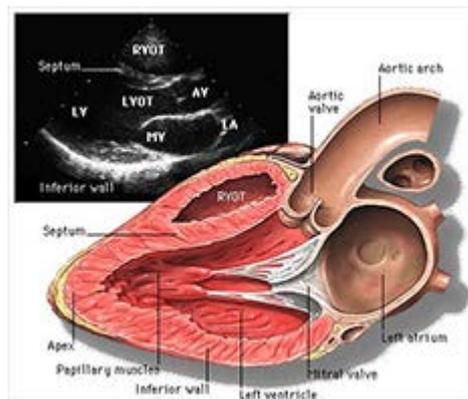


ポジトロン断層撮像法

(positron emission tomography, PET)



# 超音波斷層法 (ultrasound computer tomography, USCT)



GE Healthcare

[http://doctorblackjack.net/heart/heart\\_02-01.html](http://doctorblackjack.net/heart/heart_02-01.html)

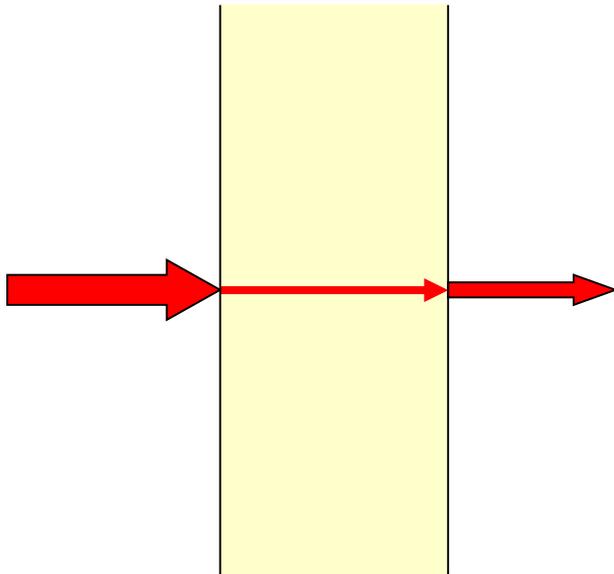
# 近赤外線 (700 nm ~ 2500 nm)



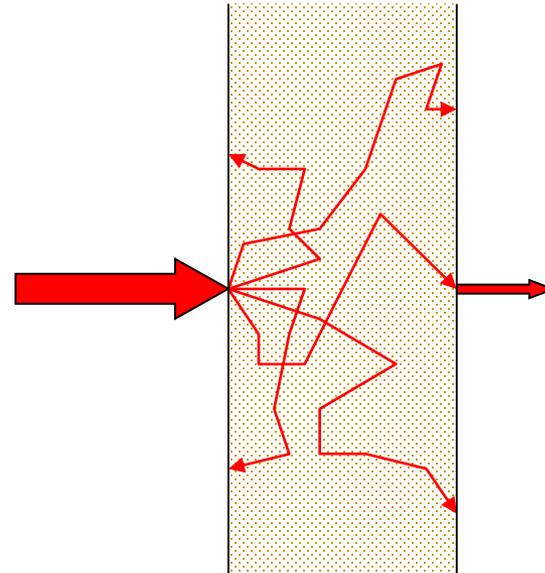
近赤外線スペクトロスコピー  
(near-infrared spectroscopy, NIRS)  
近赤外線を用いる非破壊分析法

# 生体と光の相互作用

## 生体組織による光の吸収と散乱

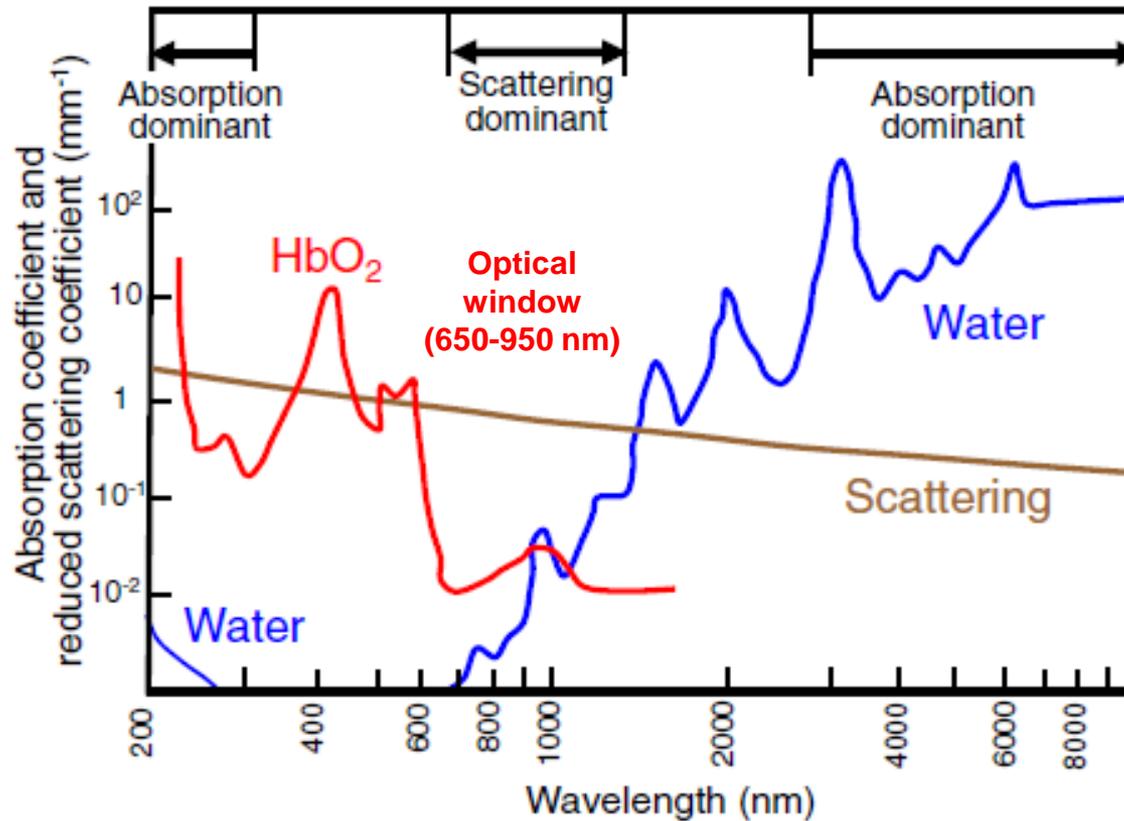


吸収係数  
 $\mu_a = 2.3\epsilon C [\text{mm}^{-1}]$



散乱係数  
 $\mu_s [\text{mm}^{-1}]$

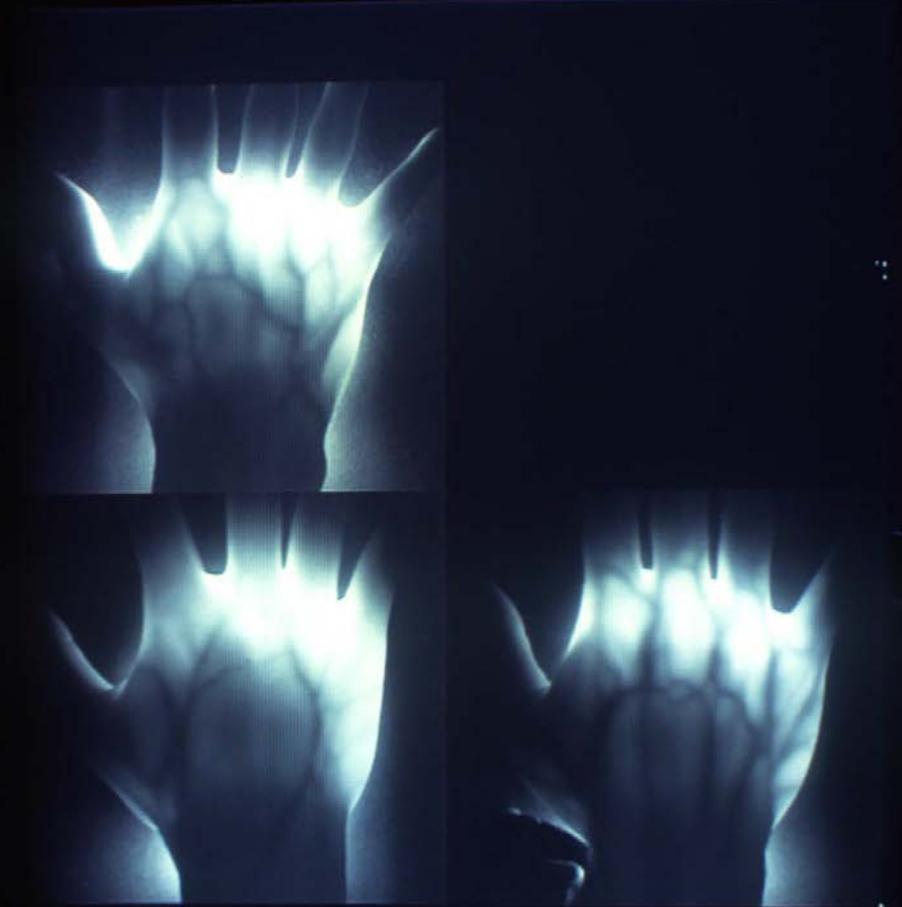
# Absorption coefficients of biological chromophores



X-ray

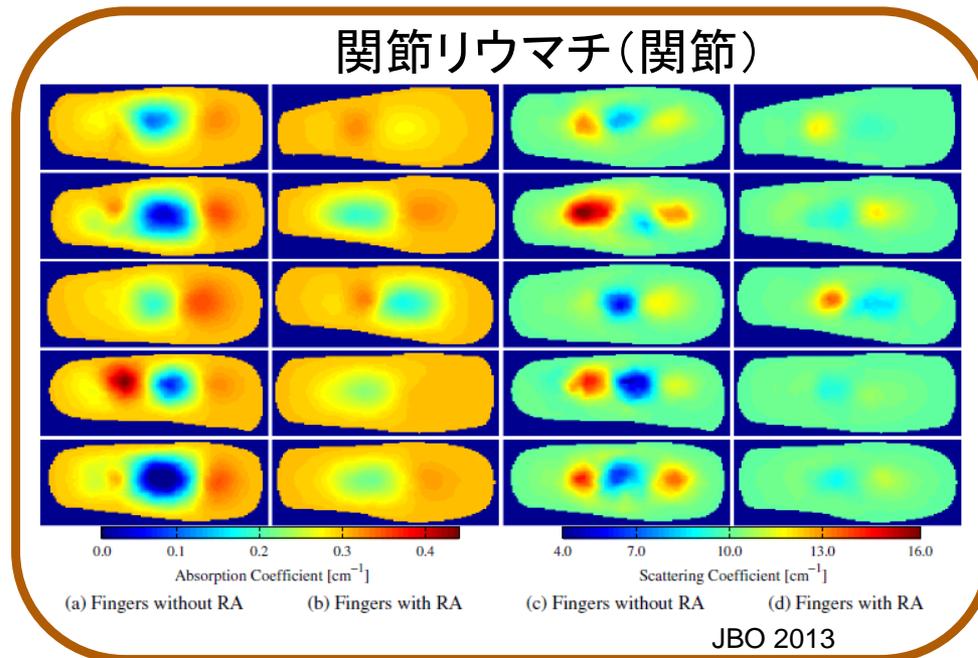


NIR light



# 目標

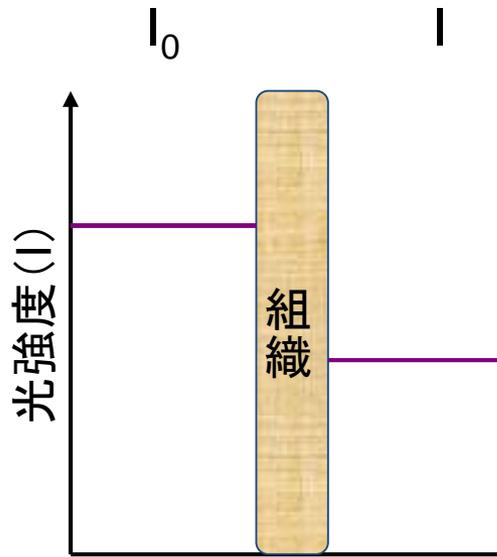
近赤外線を用いて、X線CT、MRI、PET、超音波断層法など他の生体イメージング法では検出できない生化学的・生理学的機能情報（吸収係数）と形態情報（散乱係数）を、非侵襲的かつ簡便に可視化する生体光イメージング技術の実用化を目的とする。



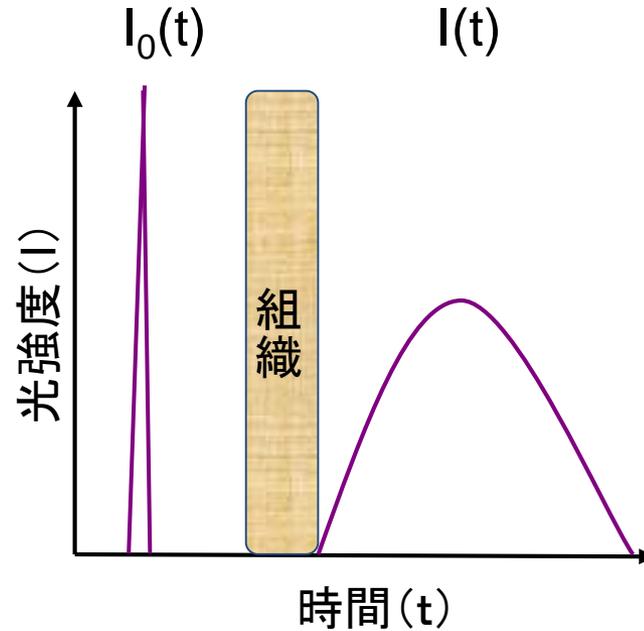
# 拡散光トモグラフィ

## Diffuse Optical Tomography (DOT)

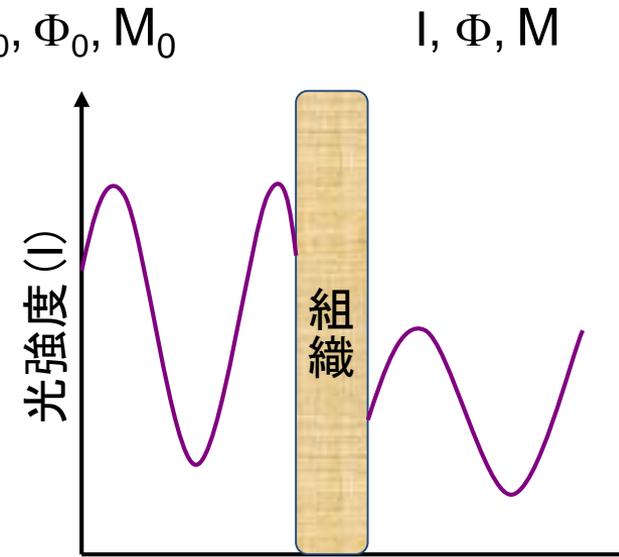
# NIRSの代表的計測法



連続光計測  
( CW )

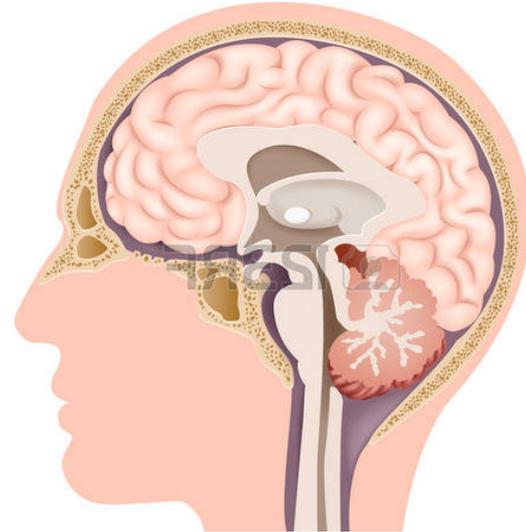
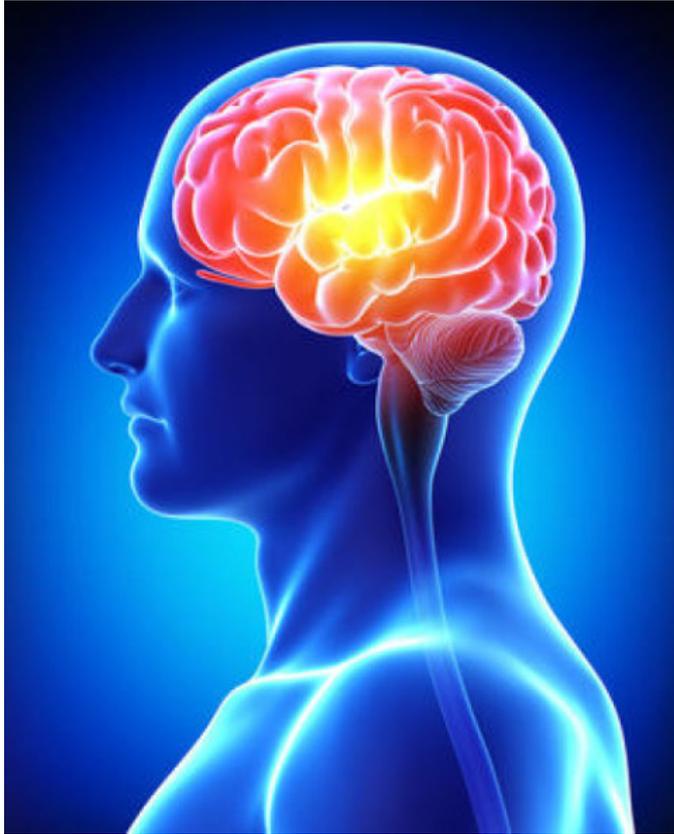


時間分解計測  
( TRS )



位相分解計測  
( PRS )

# 非定量性・脳外組織の影響



# 拡散光トモグラフィ (Diffuse Optical Tomography, DOT)

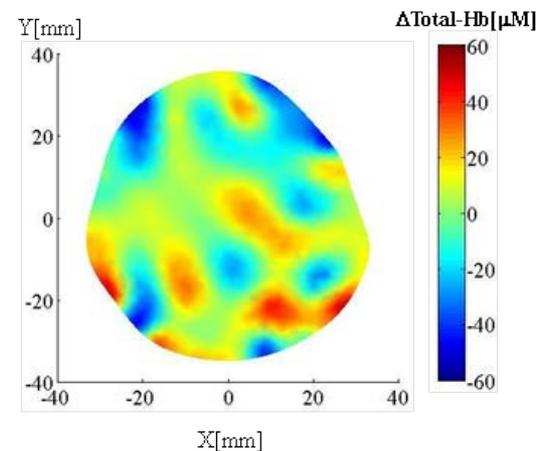
生体組織における吸収・散乱係数の分布を画像化する技術



生体の限局した領域における血流・代謝・構造変化を  
定常状態で定量的に検出

非侵襲的・ベッドサイドなどでの計測が可能

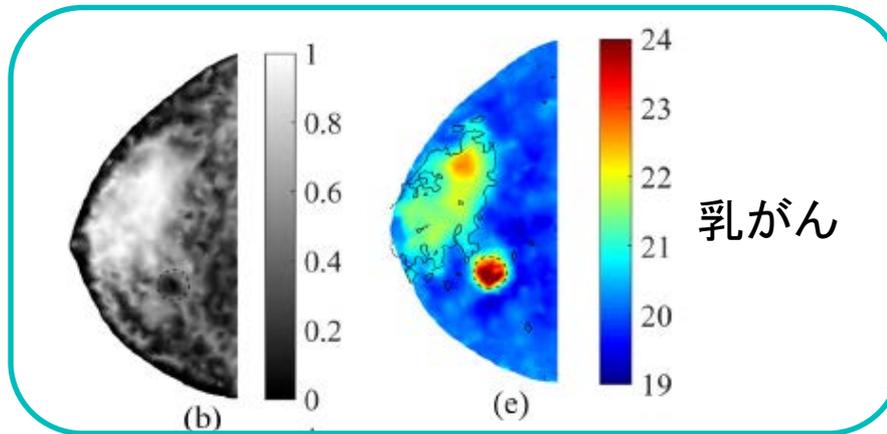
## 超低出生体重児頭部DOT (血流分布)



# DOTの臨床応用

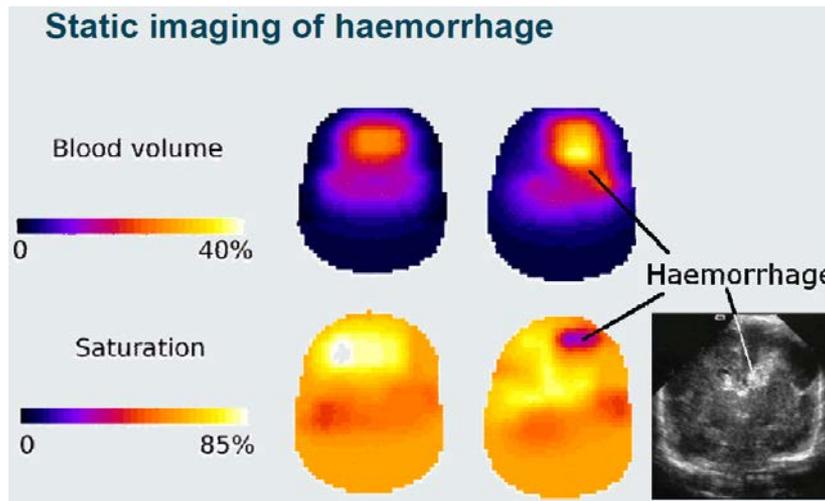
## 1. 悪性腫瘍の検出

外因性トレーサーやプローブが不要



Biomed Opt Express 2015

## 2. 新生児・乳幼児検査法



新生児脳内出血

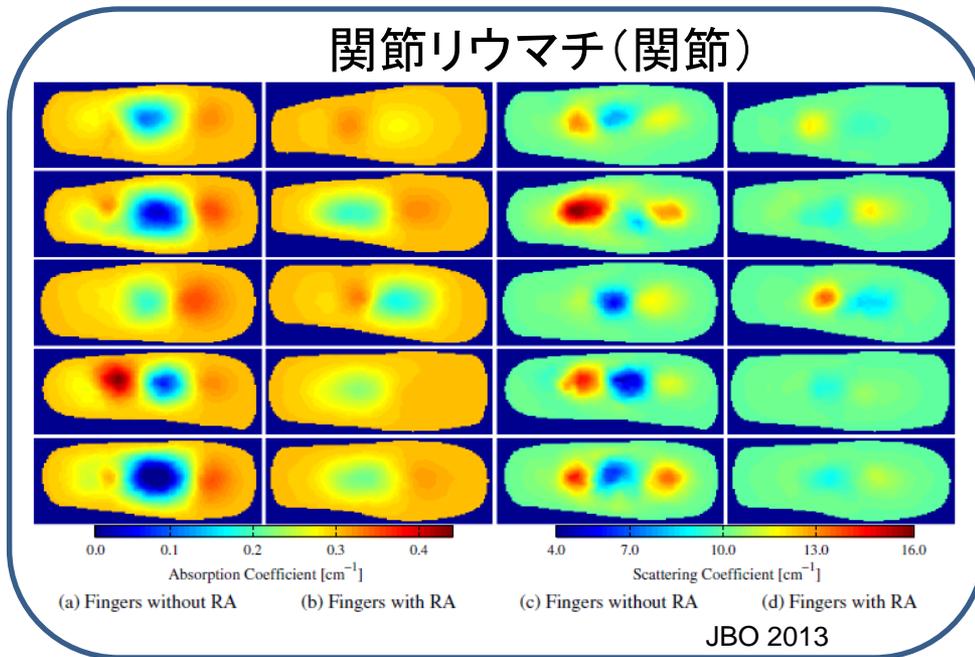
Phys. Med. Biol. 2005

### 3. 循環障害・障害程度の評価

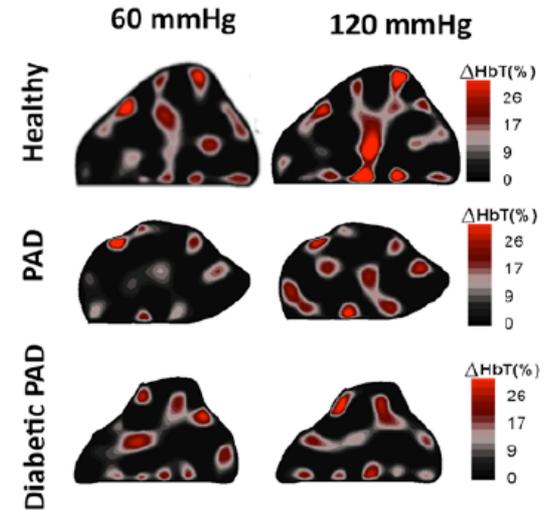
造影剤が不要、障害程度の定量評価

### 4. 炎症組織の検出

吸収係数・散乱係数マッピング

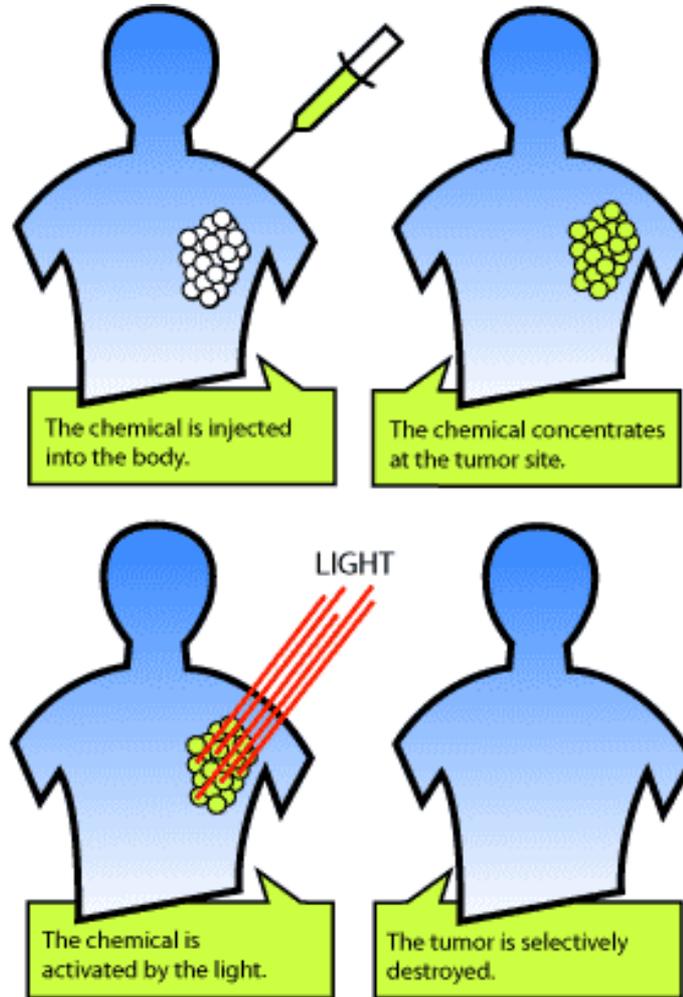


### 末梢循環障害

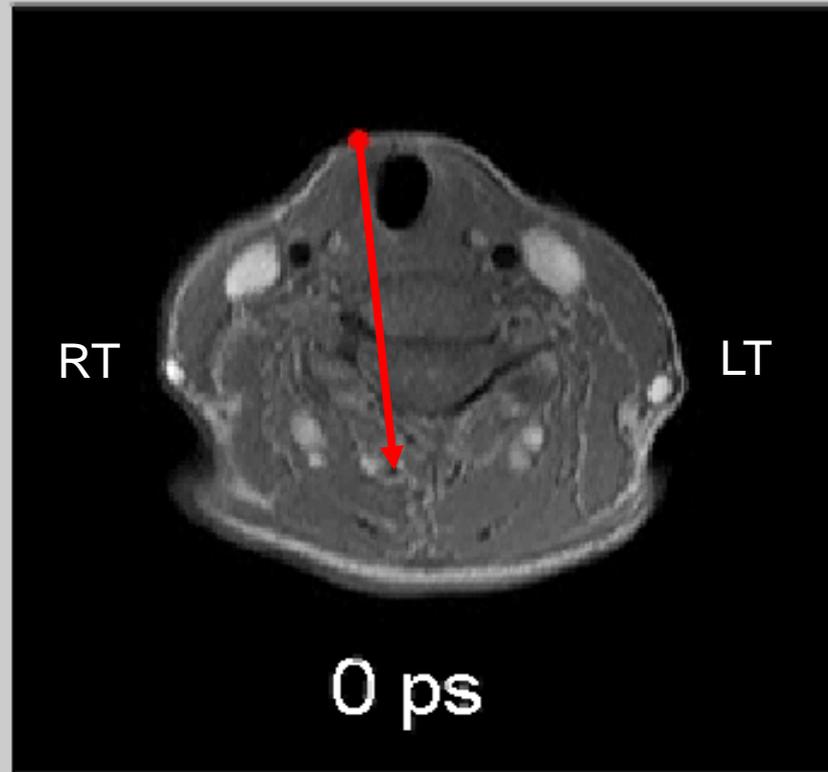
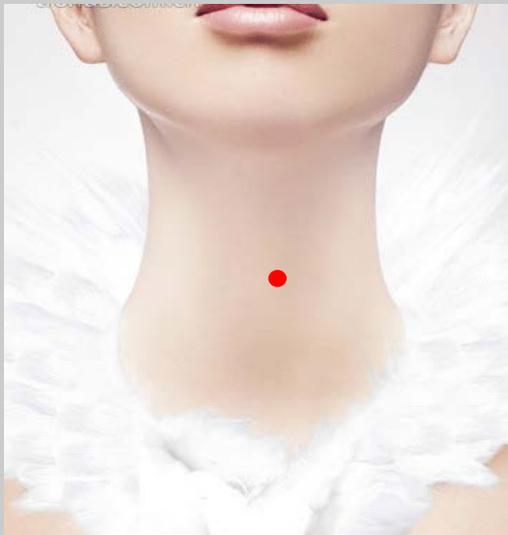


Biomed Opt Express 2012

# Photodynamic therapy (PDT) (光線力学療法)



# ヒト頸部光伝搬



# 逆問題解析

## DOT画像再構成アルゴリズム

### 1. 順問題

生体組織における光伝播を計算して、計測点で観察される光を見積もる.

### 2. 逆問題

実測値と計算値との差が最小にすることによって、吸収係数、散乱係数の分布を求める.

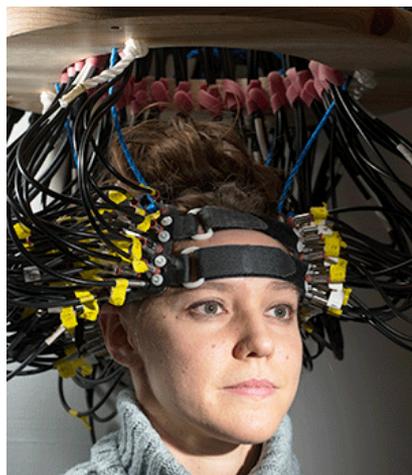
## DOT画像再構成法

### 1. 線形化シングルステップ画像再構成

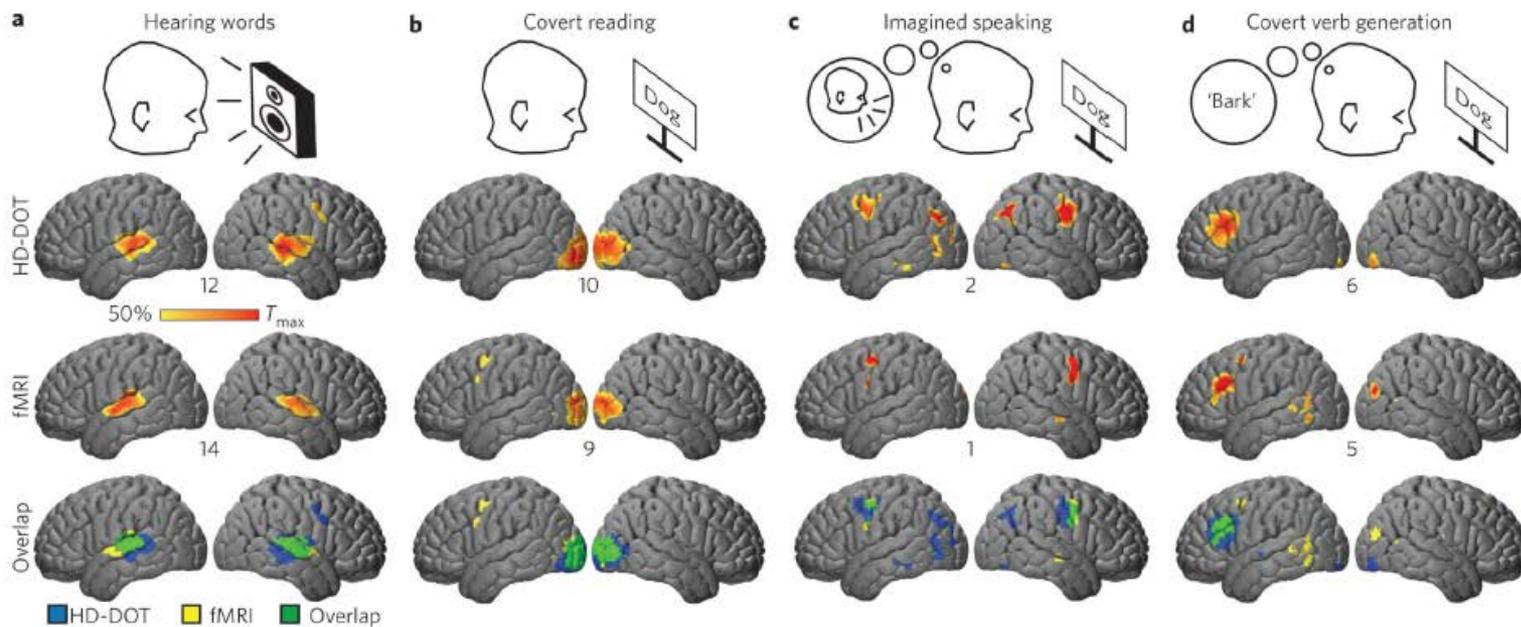
$$\mathbf{y} = \mathbf{A}\mathbf{x}, \hat{\mathbf{x}} = \mathbf{A}^T(\mathbf{A}\mathbf{A}^T + \alpha\mathbf{S}_{\max}\mathbf{I})^{-1} \mathbf{y}$$

### 2. 非線形逐次近似画像再構成法

# High density diffuse optical tomography



Source 158; Detector, 166  
SD 1.3-4.6 cm  
3,500 measurements

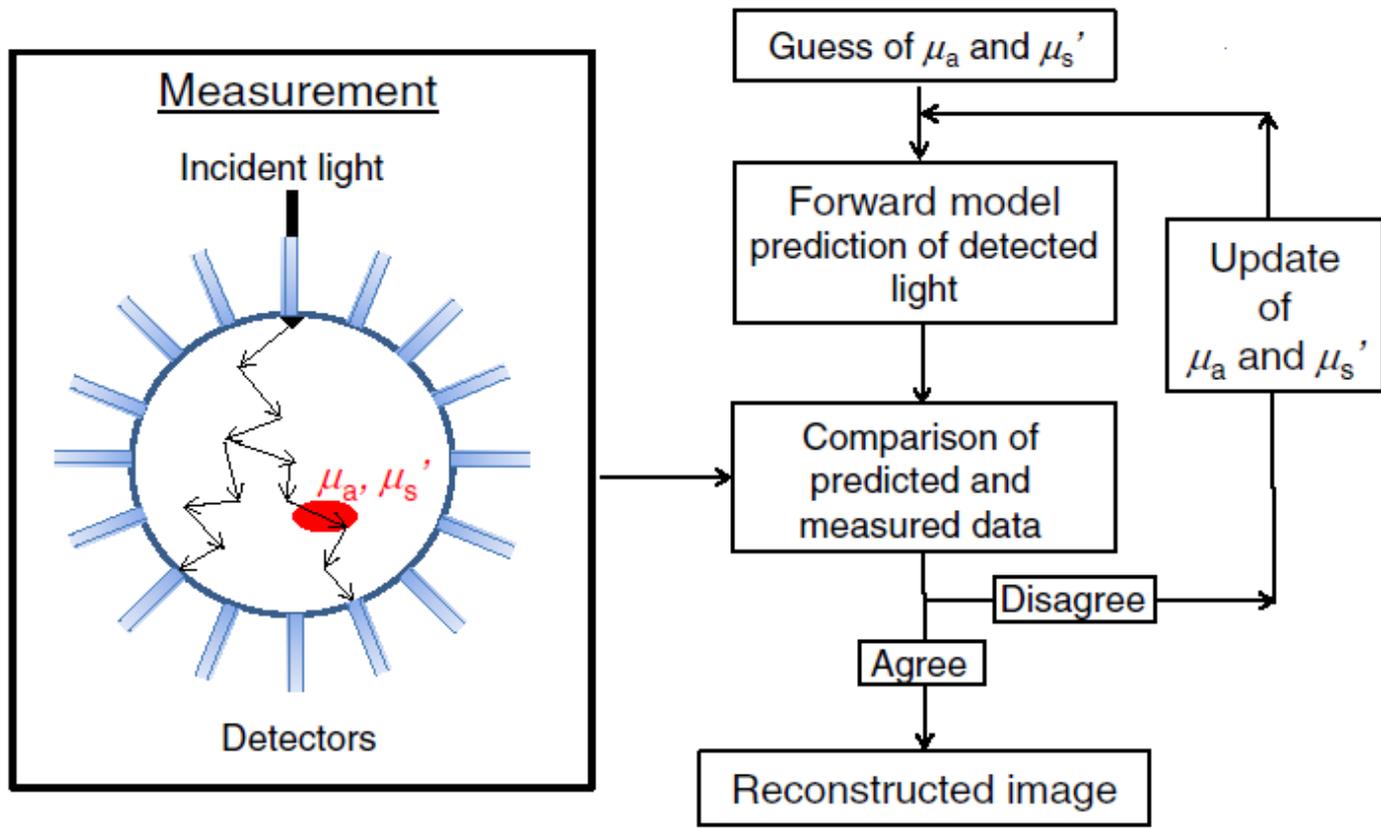


## limitations

- 変化量のみでの計測
- 定量計測は難しい
- ベースライン(定常状態)のHb濃度を計測できない
- Hb変化量が大きい場合やHbの変化が空間的に大きい場合は、線形近似が成り立たない

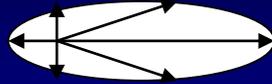
診断法(diagnostic optical imaging)としては不十分

# モデルベース非線形逐次近似画像再構成法



# 光拡散方程式(PDE)

前方散乱 → 等方散乱近似



$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \nabla[D(\mathbf{r})\nabla\phi(\mathbf{r}, t)] - \mu_a(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r}, t) + Q(\mathbf{r}, t)$$

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \int I(\mathbf{r}, \hat{s}, t) d\hat{s} \quad \text{:fluence rate}$$

$$D(\mathbf{r}) = 1/3\mu_s' \quad \text{:拡散係数}$$

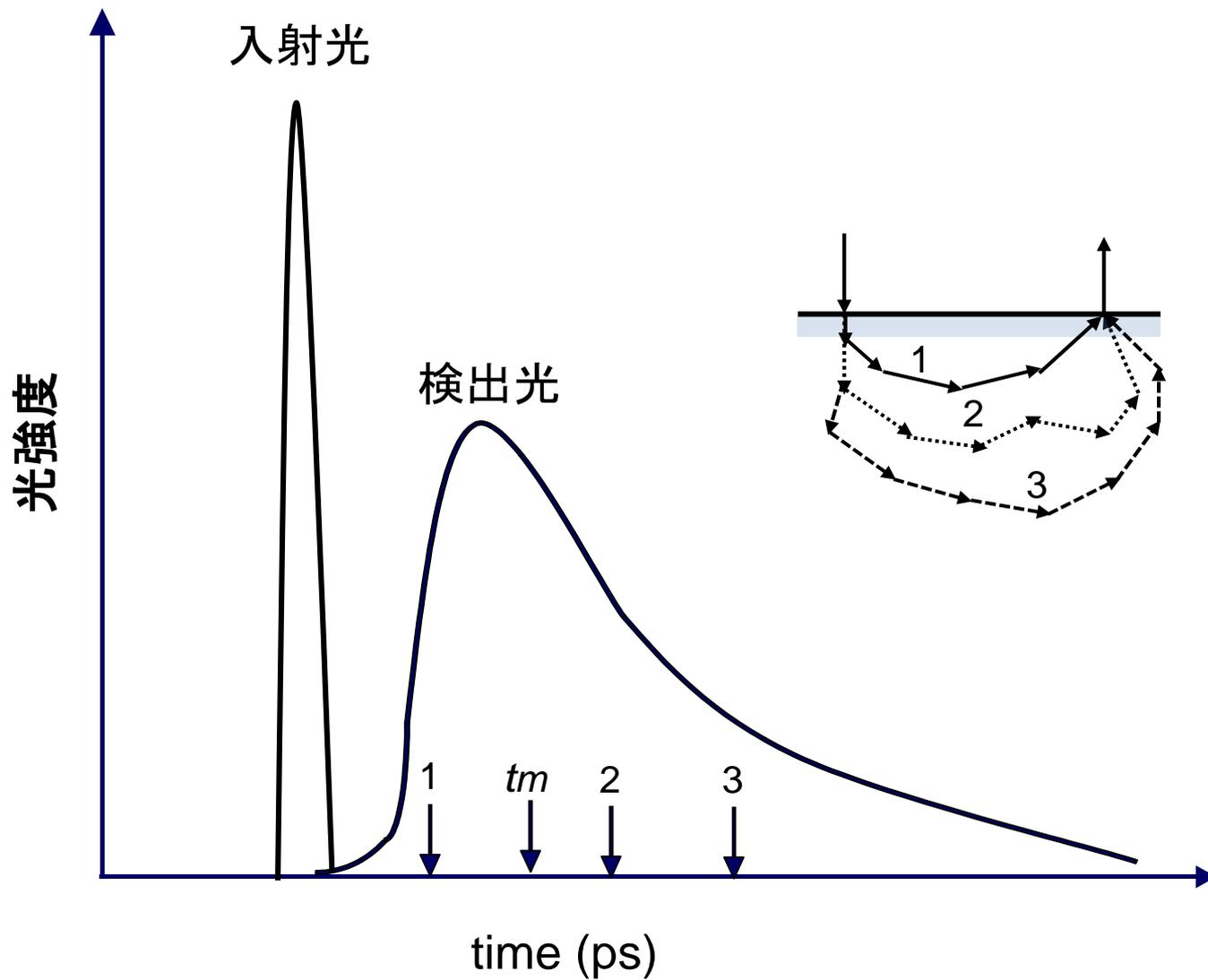
$Q(\mathbf{r}, t)$ : 内部光源

解析解

$$\Phi(\mathbf{r}_b, t) = -D(\mathbf{r}_b) \nabla_n \phi(\mathbf{r}_b, t)$$

観測される光強度

# 時間分解計測 (time-resolved spectroscopy)



# 画質向上のための課題

1. 正確な生体内光伝播の数理モデル(順問題モデル)の構築
  - ・決定論的手法: 時間依存輻射輸送方程式
  - ・確率論的手法: モンテカルロシミュレーションによる検証
2. 高速・高精度逆問題解析法(画像再構成アルゴリズム)の確立
  - ・様々な逆問題解法によるアプローチ
  - ・高速化の工夫 – DE-RTE hybrid model
3. 生体組織の光学特性値(吸収・散乱係数)の決定
  - ・フェムト秒レーザーによる小動物・サル・ヒトでの計測

# 輻射輸送方程式 (RTE) (エネルギー保存の法則)

$$\left\{ \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + \hat{\mathbf{s}} \cdot \nabla + (\mu_s + \mu_a) \right\} I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{\mathbf{s}}', \hat{\mathbf{s}}) I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}', t) d\hat{\mathbf{s}}' + q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$$

## 数値解法: 有限差分法—離散座標法

空間: 1次精度風上差分法 → 3次精度風上差分法

→ 3次精度WENO(weighted essentially non-oscillatory)法

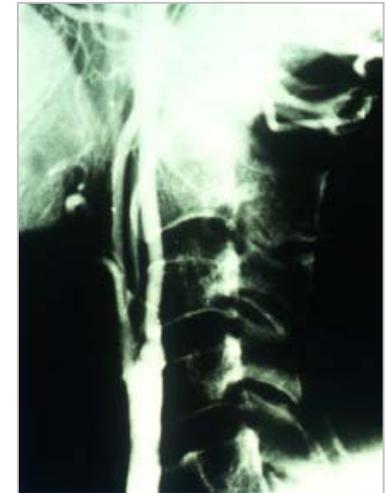
時間: 前進オイラー法 → 4次精度ルンゲクッタ法

→ 3次精度TVD (total variation diminishing)—ルンゲクッタ法

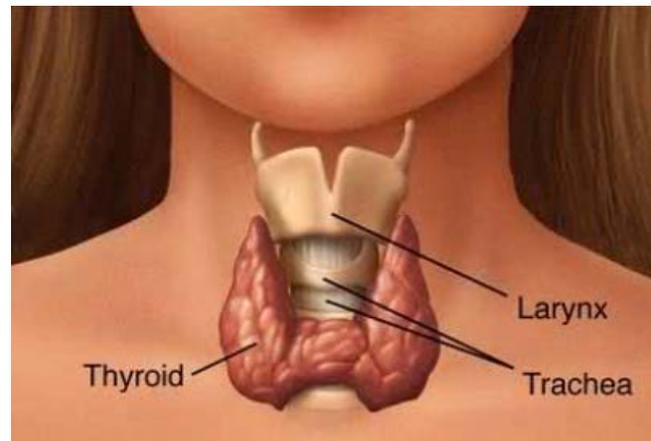
方向: 台形公式 → 台形公式—二重指数関数法(散乱位相関数の再規格化)

# 頭頸部を対象とする光CT

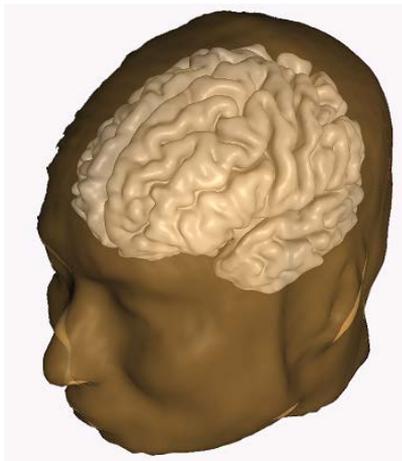
内頸動脈狭窄症



甲状腺・副甲状腺疾患



脳疾患



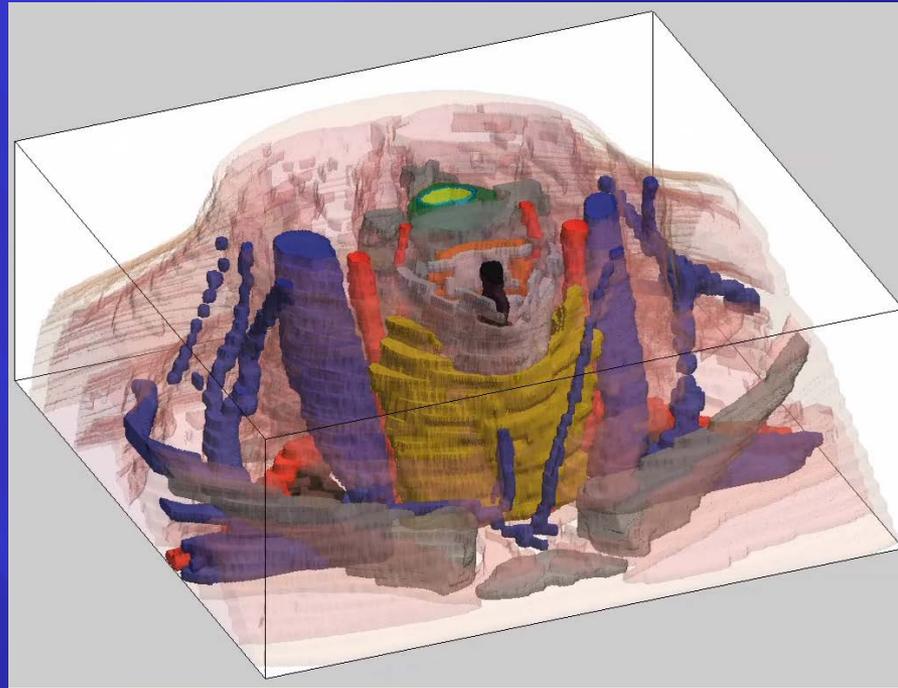
濾胞癌:

甲状腺癌の10-15%

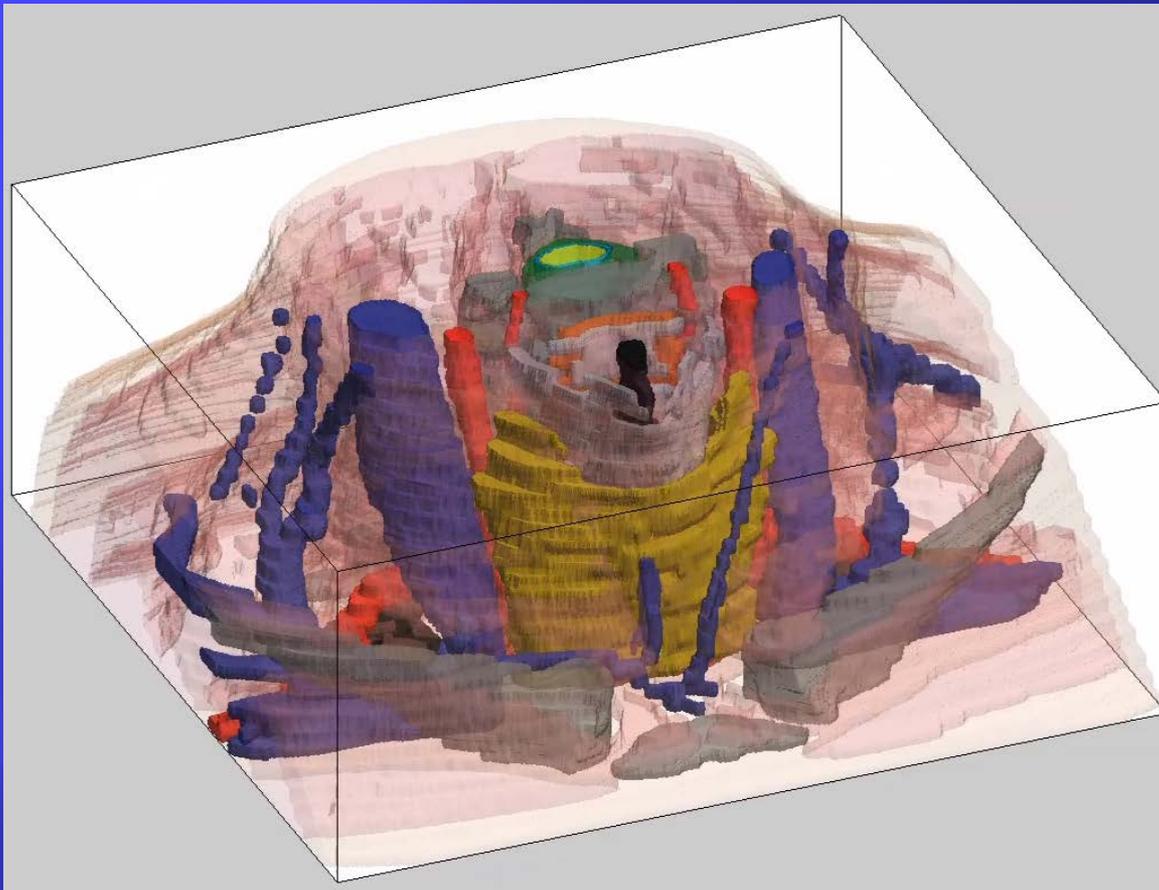
濾胞腺腫との区別は穿刺吸引細胞診でも困難

# 数値実験:

3D頸部実形状モデルを用いた  
各器組織の光学特性値の推定



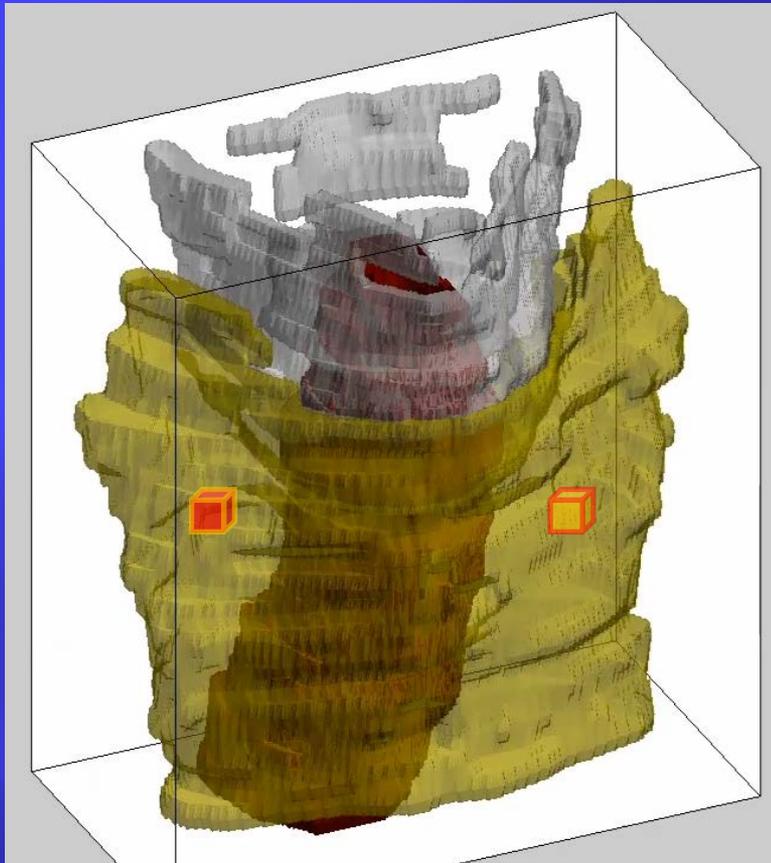
# 数値実験: 3D頸部モデル



構成組織と  
その吸収係数・散乱係数

	$\mu_a$ [/mm]	$\mu_s'$ [/mm]
1 背景組織	0.0085	1.22
2 筋肉	0.055	0.68
3 甲状腺	0.065	1.12
4 骨	0.025	1.48
5 動脈	0.4758	0.54
6 静脈	0.4758	0.54
7 気管壁	0.055	0.68
8 気管	0.0001	0.01
9 食道	0.055	0.68
10 CSFの周囲	0.025	1.48
11 CSF	0.004	0.24
12 脊髄	0.017	1.68
13 軟骨	0.025	1.48

# 数値実験： 3D頸部モデル



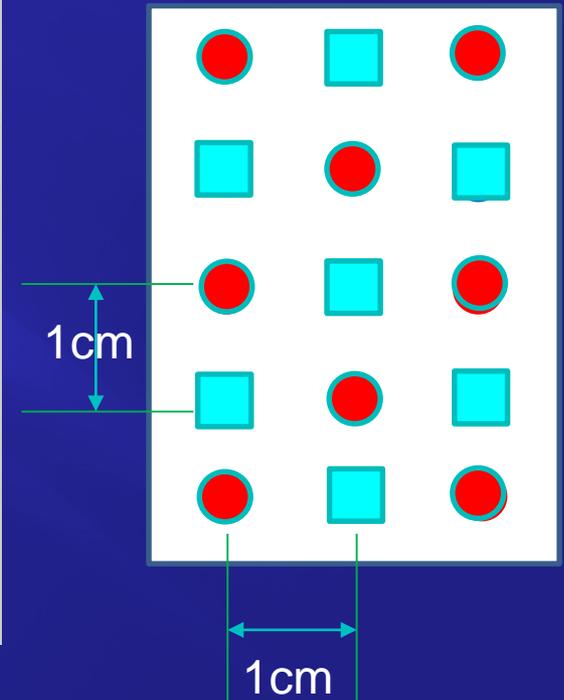
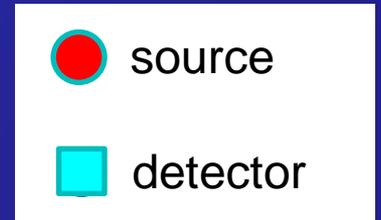
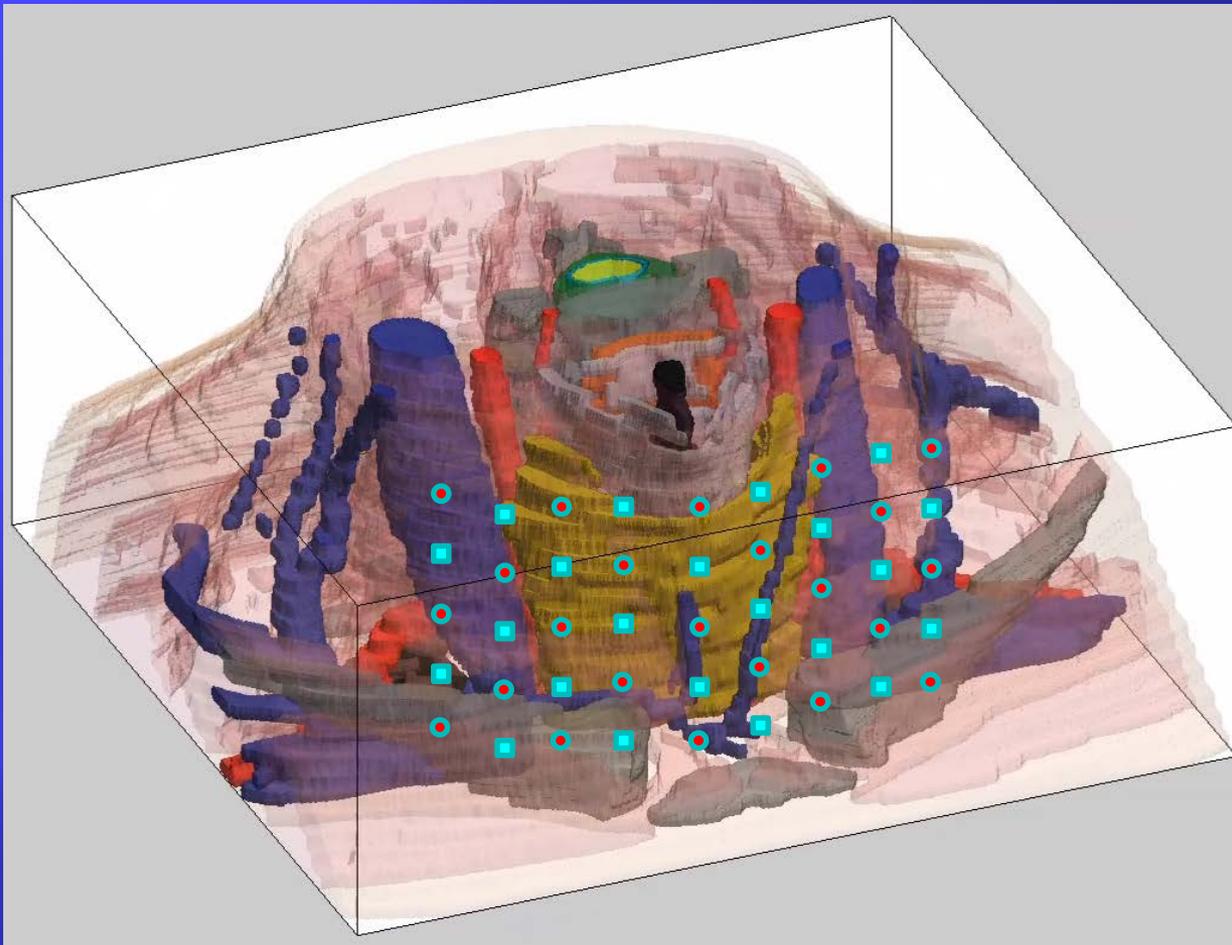
甲状腺内部に2種類のガンを配置

	吸収係数 $\mu_a$ [/mm]	散乱係数 $\mu_s'$ [/mm]
甲状腺	0.065	1.12
 ガン:タイプ1	0.095	1.40
 ガン:タイプ2	0.035	0.84

ガンのサイズ

4mm × 4mm × 4mm

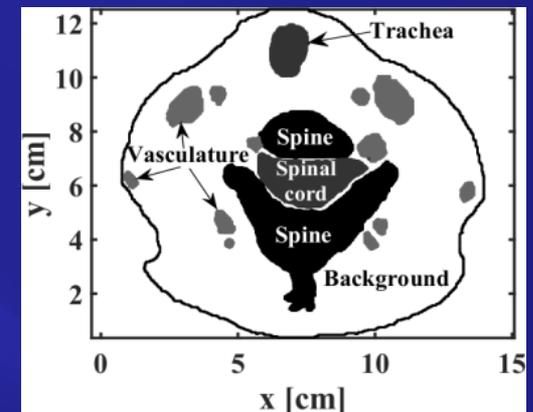
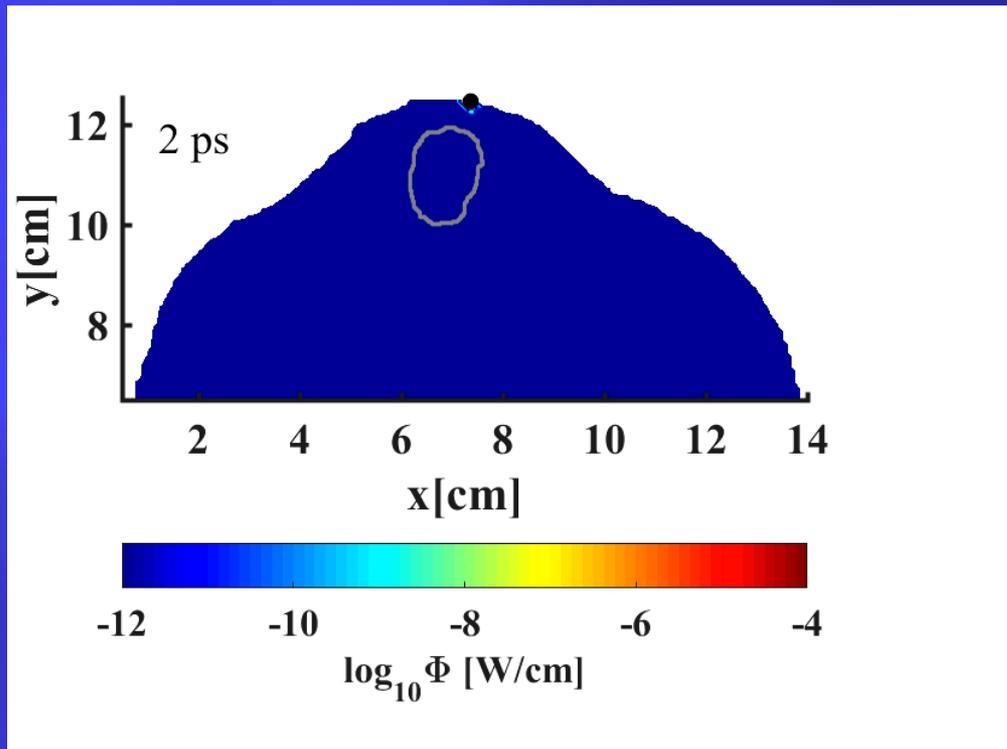
# 照射—受光ファイバの配置



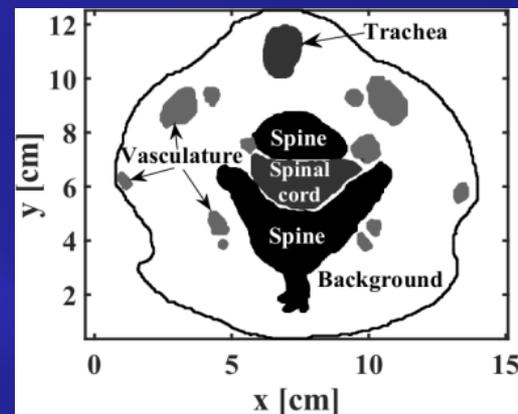
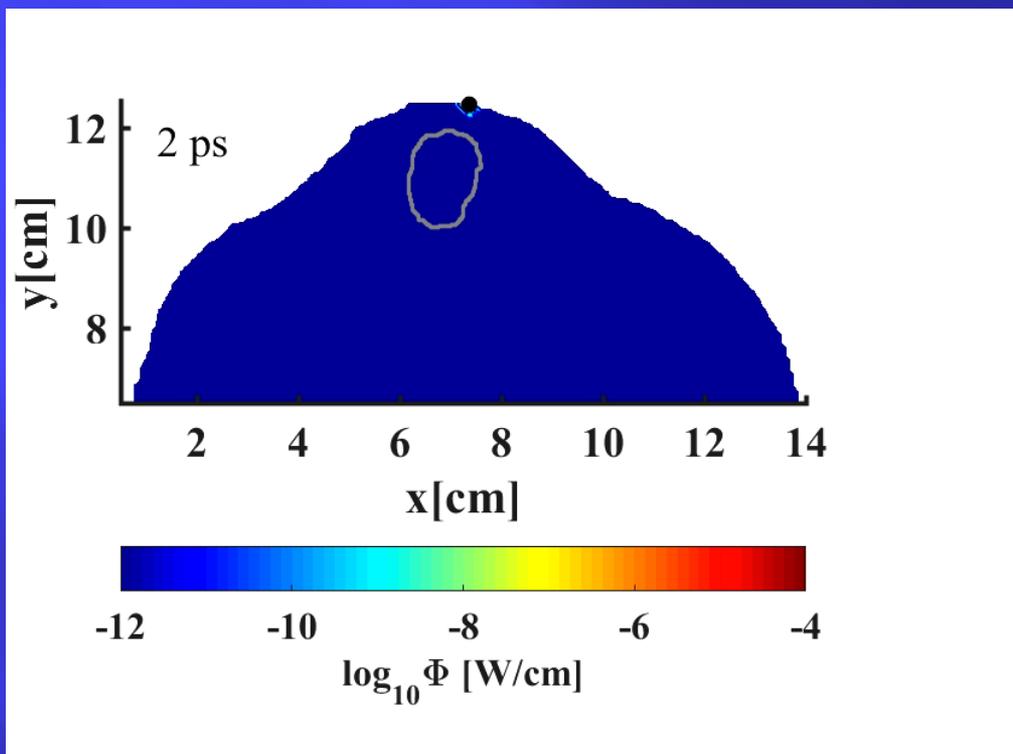
皮膚表面にsource及びdetectorを配置 (sourceの総数23個, detectorの総数22個)

# 頸部光伝搬

(気管壁/気道における屈折率の違いを考慮しない場合)

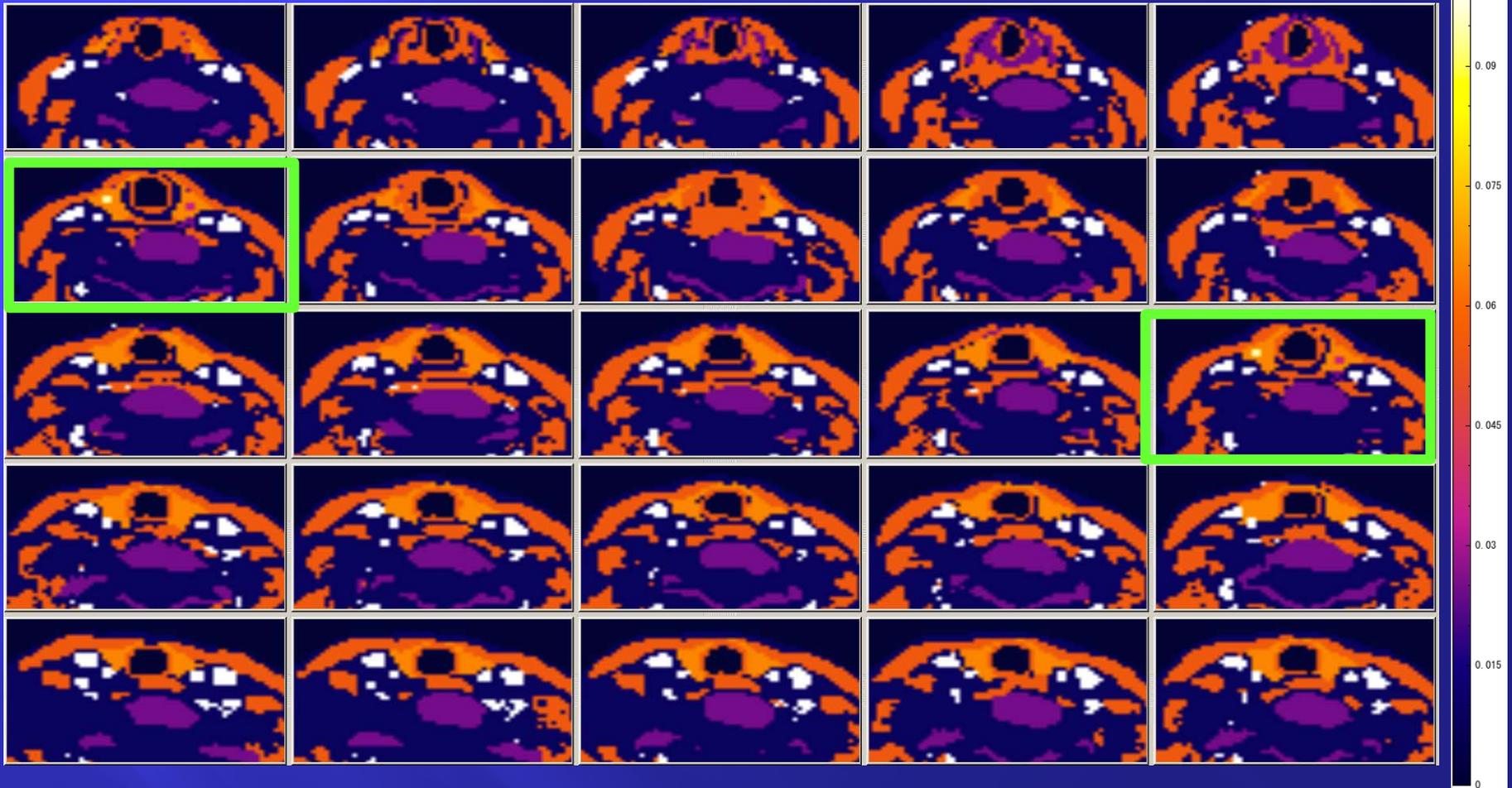


# 頸部光伝搬 (気管壁/気道における屈折率の違いを考慮した場合)



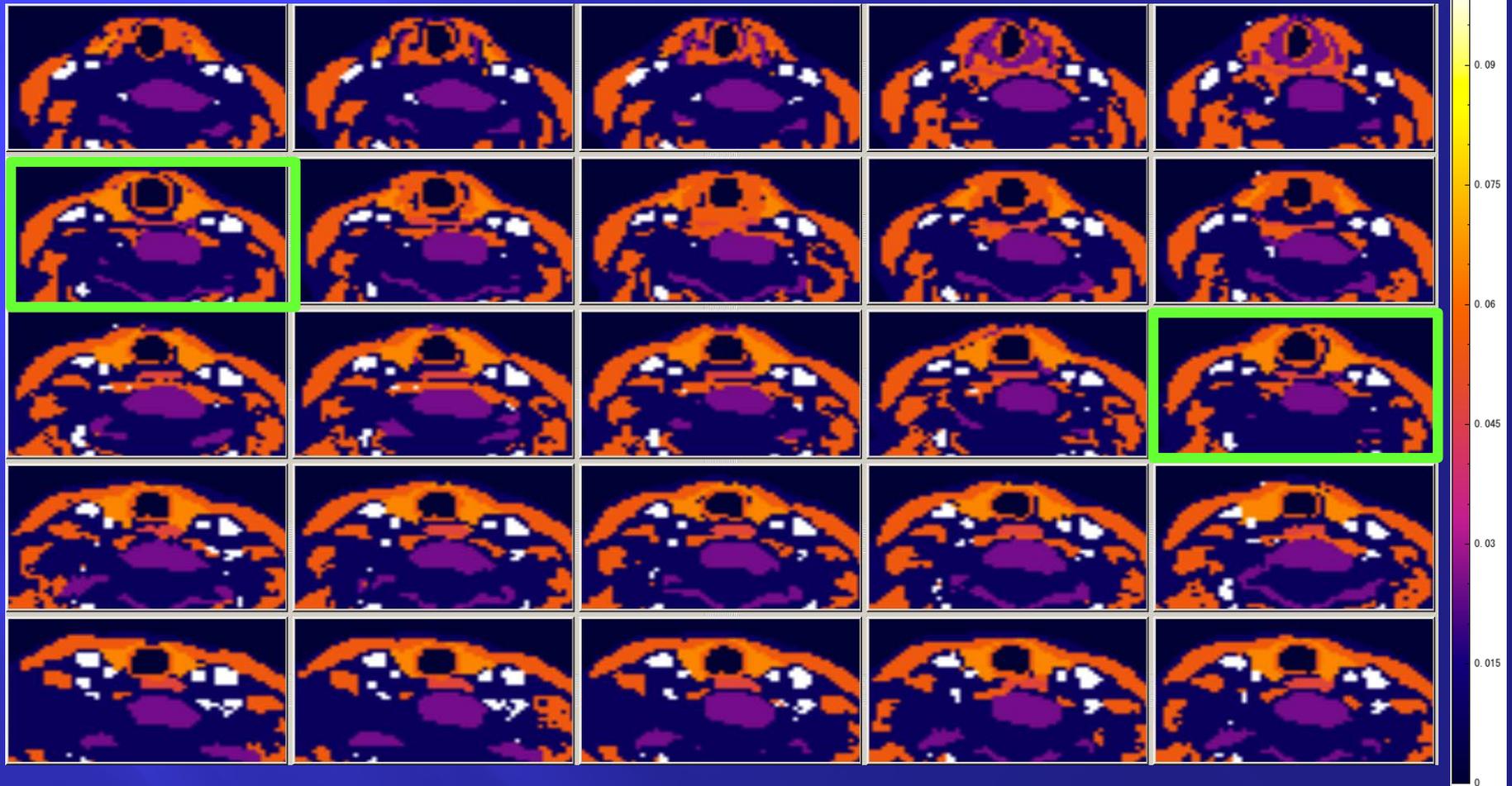
# 数値実験: 3D頸部モデルにおけるDOT (吸収係数分布)

原画像



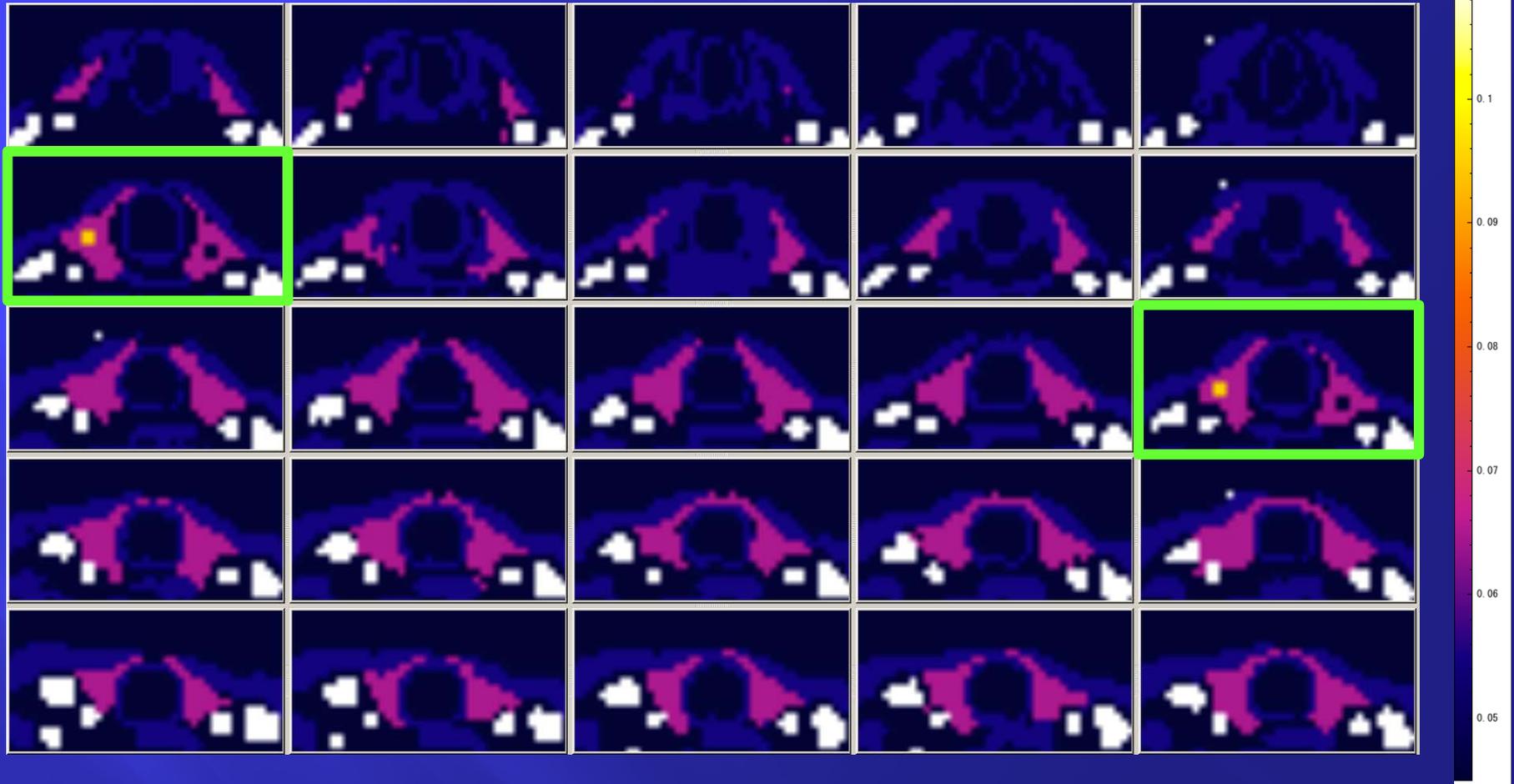
# 数値実験: 3D頸部モデルにおけるDOT (吸収係数分布)

## 再構成画像



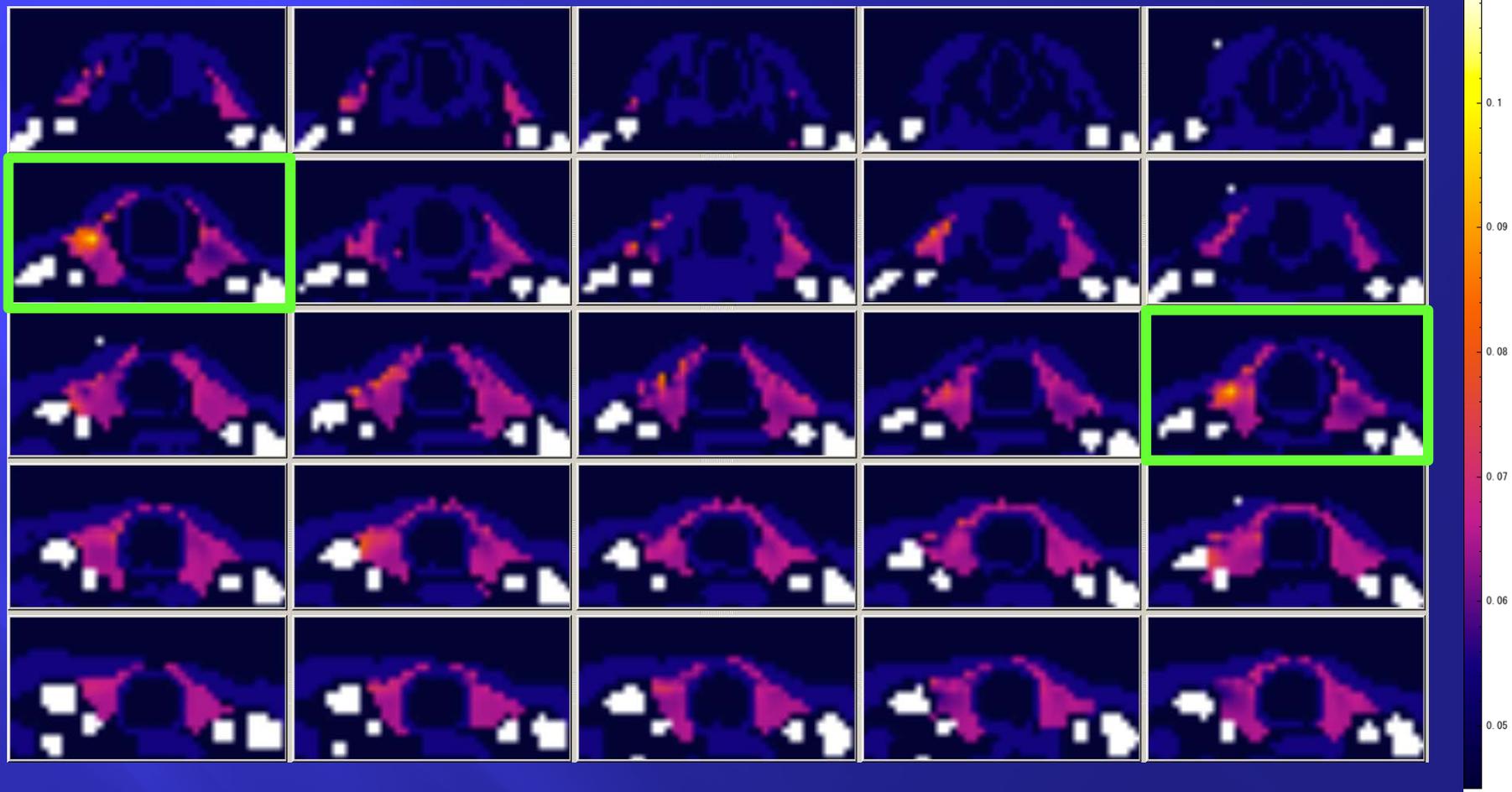
# 数値実験：3D頸部モデルにおけるDOT (吸収係数分布：甲状腺周辺)

## 原画像



# 数値実験: 3D頸部モデルにおけるDOT (吸収係数分布: 甲状腺周辺)

再構成画像(甲状腺)

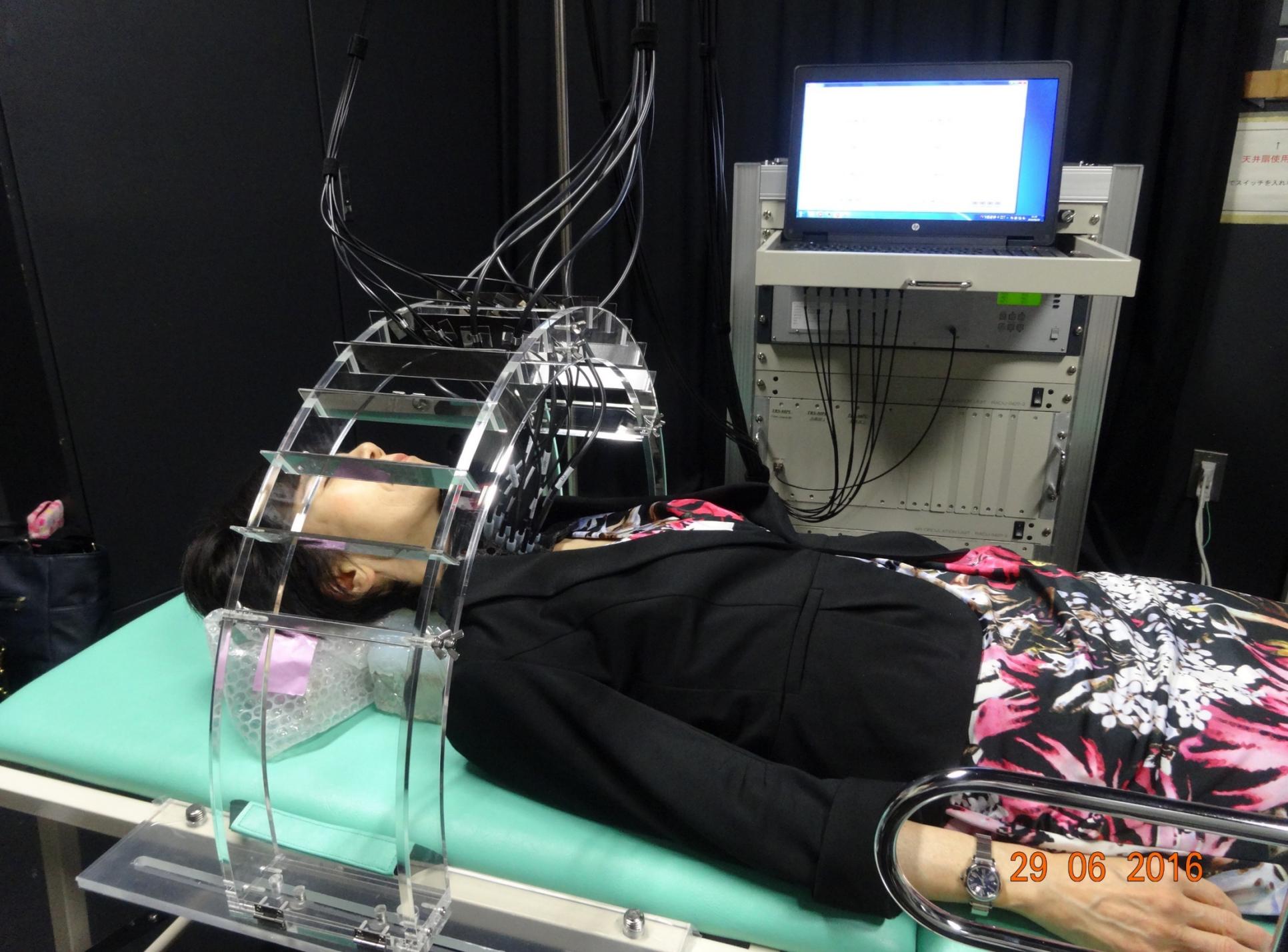


正則化項の導入等

# 光診断・治療への展開

# マルチチャンネル時間分解計測システム



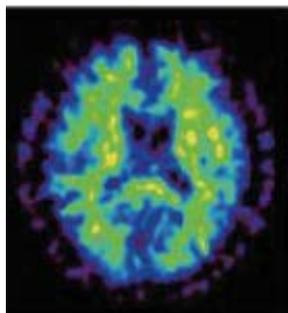


29 06 2016

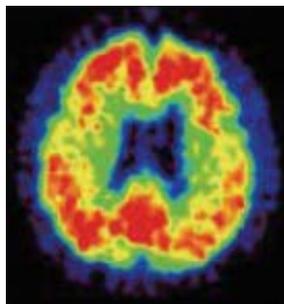
# 蛍光トモグラフィ

分子イメージング  
PET アミロイドイメージング

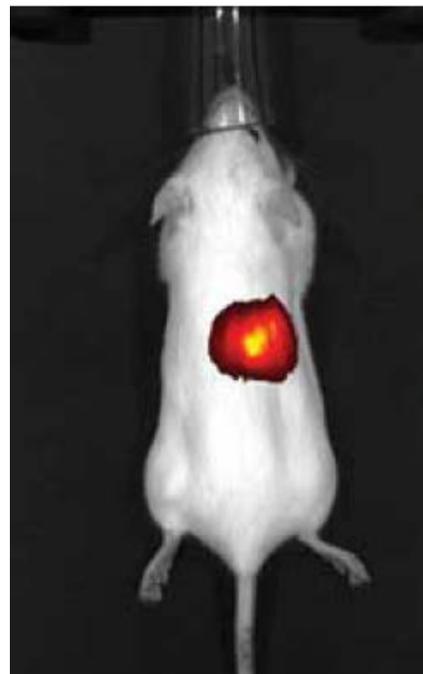
健常者



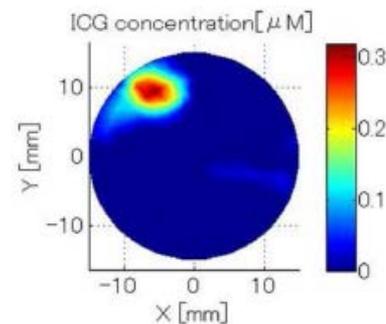
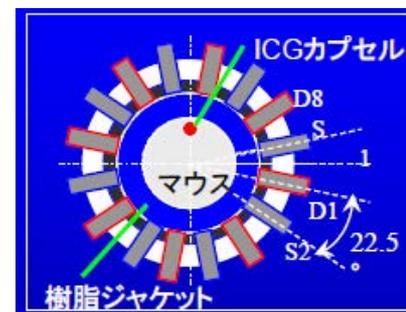
アルツハイマー患者



石井賢二, 東京都健康長寿医療センター研究所



FDOT



# 光操作：光遺伝学



<http://blogs.lt.vt.edu/stems/2014/05/01/optogenetics/>

光線力学療法 (Photodynamic Therapy)

# 拡散光トモグラフィ(DOT)

計算光バイオイメージング

医工学と数理科学の融合





# 産学共創基礎基盤研究

ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフィotonics技術の構築

## バイオメディカル光イメージングにおける数理モデルと画像再構成

- G1. 星詳子, 町田学 (浜松医科大学)  
DOTアルゴリズムの構築と検証・光学特性値の計測と決定
- G2. 岡田英史 (慶應義塾大学)  
モンテカルロシミュレーションによる数理モデル・DOTアルゴリズムの構築・光学特性値の決定
- G3. 大川晋平 (防衛医科大学), 橋本康 (慶應義塾大学)  
順・逆問題解析
- G4. 吉永哲哉, 河野理 (徳島大学)  
逆問題解析
- G5. 谷川ゆかり, 川口拓之 (産業技術総合研究所)  
数理モデル・DOTアルゴリズムの検証・光学特性値の計測
- G6. 藤井宏之 (北海道大学)  
順問題解析