



Title	LED光源光音響イメージングに関する研究
Author(s)	阿賀野, 俊孝
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/73570">https://doi.org/10.18910/73570</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

博士学位論文

LED 光源光音響イメージングに関する研究  
LED light source based Photoacoustic imaging

阿賀野 俊孝

令和元年 7 月

大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻

量子エネルギー工学講座 量子ビーム応用工学領域 (栗津研究室)

主査：栗津邦男 教授（量子ビーム応用工学領域）

副査：村田勲 教授（量子反応工学領域），間久直 准教授（量子ビーム応用工学領域）

## 要旨

本研究の目的は、医療機器としての要件、すなわち安全性・有効性を満たし、臨床応用可能な光音響イメージング技術を開発し、ヒトの *in-vivo* リアルタイム機能画像化を実現することにより提案技術の有効性を実証することである。励起光源として LED(Light Emitting Diode)を用いた光音響イメージング技術を開発して、要件を満たした上で、臨床/非臨床分野の研究に使える装置を実現した。更にその物理性能である、系の周波数応答特性及び SNR(Signal to Noise Ratio)を評価した上で、ヒトのリンパ管を血管と区別して *in-vivo* リアルタイム機能画像化した。

光音響イメージングは他のモダリティーにない、非侵襲で且つ機能診断が可能という特長を有しており、医療現場への早期導入が期待されている。励起光源として現在は固体レーザーが主流であるが、大型且つ複雑で医療現場への導入要件を満たすことは難しい。一方 LED は小型且つ安全で要件を満たす光源となりうるが、そのパワーは固体レーザーに比較して著しく弱い。そのため SNR も小さくなる。弱い励起パワーにおいても高い SNR で信号取得可能な”LED 光源光音響イメージング技術”を開発することが重要である。

そこで本論文では、低 SNR を克服する LED 光源光音響イメージング技術を開発（第 2 章）し、物理評価としてファントムによる周波数応答特性を評価（第 3 章）、続いて生体サンプルでの SNR 評価（第 4 章）、及びヒトのリンパ管のリアルタイム機能画像化（第 5 章）を行い、LED 光源光音響イメージング技術を実証した、医療機器開発につながる研究について述べる。

第 1 章では、まず光音響イメージングについて解説し、励起光源の進展について述べ、本研究の目的及び構成について述べた。

第 2 章では、医療現場に導入するに必要な要件を満たす光音響イメージング技術の開発について述べた上で、LED アレー光源の性能を評価した。

第 3 章では、光音響イメージングシステムの系の周波数応答を、点音源ファントムを用いて評価した。光パルス幅を変えて、超音波プローブ及び得られた光音響信号の周波数応答解析し、それらの関係を明らかにした。

第 4 章では、光音響イメージングシステムの SNR を、生体サンプルを用いて定量的に解析した。その際、光音響信号の増幅度が SNR に及ぼす影響を、実験で定量的に明らかにした。

第 5 章では、開発した 2 波長の LED アレー光源を用いて、血管と区別してヒトのリンパ管の *in-vivo* リアルタイム機能画像化を実現し、LED 光音響イメージング技術を実証した。

第 6 章では、本研究から得られた結論について述べた。

## **Abstract**

The purpose of this study is to develop photoacoustic imaging technologies that is safety and effectiveness for medical clinical use, and to demonstrate these technologies visualizing human *in-vivo* real-time functional imaging. Photoacoustic imaging technology using LED (Light Emitting Diode) as an excitation light was developed. Furthermore, after evaluating the system's frequency response characteristics and SNR (Signal to Noise Ratio), *in-vivo* real-time functional imaging of human lymphatic vessels were visualized. Photoacoustic imaging with non-invasive and functional diagnosis features is expected to be introduced into medical practice. At present, solid-state laser is the mainstream as excitation light source, but it is large and complex, so it is difficult to meet the requirements. On the other hand, LED is small and safe, and it can meet the requirements, but its power is extremely weak compared to solid-state lasers, and its SNR is correspondingly low, so it is important to developed "LED light source photoacoustic imaging technologies".

In this study, the LED light source photoacoustic imaging technologies were developed (Chapter 2), frequency response characteristics were evaluate by phantom (Chapter 3), SNR were evaluated in biological sample (Chapter 4), and real-time functional imaging of human lymph was achieved (Chapter 5), then LED-based photoacoustic imaging technologies are establishe and they are connected to medical device development.

In Chapter 1, photoacoustic imaging and the development of excitation light sources were explained, and the purpose and configuration of this study were described.

In Chapter 2, the development of photoacoustic imaging technologies that meets the requirements for medical practice were described, and then the performances of the LED array light source were evaluated.

In Chapter 3, the frequency response of the photoacoustic imaging system was evaluated using a point source phantom. The frequency response of the ultrasonic probe and the obtained photoacoustic signal was analyzed by changing the light pulse width, and their relationship was clarified.

In Chapter 4, the SNR of the photoacoustic imaging system was analyzed quantitatively using a biological sample. At that time, the influence of the amplifier gain on the SNR was clarified quantitatively by experiment.

In Chapter 5, using the developed two-wavelength LED array light source, *in-vivo* real-time functional imaging of human lymphatic vessels in distinction from blood vessels was achieved, and demonstrated the LED photoacoustic imaging technologies.

In chapter 6, the total conclution of this study was described.

## 目次

1. 序章	1
1.1. 光音響イメージング	1
1.1.1. 光音響イメージングの原理と歴史	1
1.1.2. 光音響イメージングの特徴と臨床につながる研究概要	3
1.1.3. 光音響イメージング方法の分類	6
1.1.3.1. 光音響によるマイクロスコピー	6
1.1.3.2. 光音響によるマクロスコピー	8
1.2. 光音響イメージング装置の医療現場への導入要件	10
1.3. 励起光源の進展	10
1.4. 本研究の目的	13
1.5. 本論文の構成	13
参考文献	15
2. LED 光源光音響イメージングシステムの開発	18
2.1. LED アレー光源と駆動系の開発	18
2.2. LED アレー光源の性能	21
2.3. 光音響信号の必要増幅度	24
2.4. 光音響信号の超増幅平均化によるノイズ低減	25
2.5. 固体レーザー光源における光音響信号検出ロス	26
2.6. 固体レーザー光源励起と同等の SNR の実現	29
2.7. LED 光源光音響イメージングシステムの全体構成と動作	31
参考文献	35
3. 周波数応答特性の評価	36
3.1. 周波数応答特性評価の意義	36
3.2. 点音源を使用した評価方法と測定系	36
3.3. 光パルス波形と得られた光音響信号	38
3.4. 系の周波数応答特性に関する考察	40
3.5. 結論	44
参考文献	45
4. SNR の評価	46
4.1. SNR に影響する要因	46
4.2. SNR の測定系	47

4.3. 牛の血液の SNR 評価及び結果 .....	49
4.4. ヒトの指の血管の SNR 評価及び結果 .....	52
4.5. SNR に及ぼす増幅度の影響に関する考察 .....	55
4.6. 結論 .....	57
参考文献 .....	58
5. ヒトリンパ系の <i>in vivo</i> リアルタイム機能画像化 .....	59
5.1. 機能画像化の目的 .....	59
5.2. 2 波長測定による信号比 ( $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$ ) の有用性確認 .....	59
5.3. ヒトのリンパ系のリアルタイム機能画像化 .....	63
5.4. 結論 .....	67
参考文献 .....	68
6. 結論 .....	69
参考文献 .....	72
業績一覧 .....	73
謝辞 .....	75

## 略称

21G	21 Gauge
2D	2 Dimensional
3D	3 Dimensional
AD	Analogue to Digital
ADC	Analogue to Digital Converter
AR-PAM	Acoustical Resolution PhotoAcoustic Microscope
CD	Compact Disc
ch	channel
CMUT	Capacitive Micro-machined Ultrasound Transducer
DAS	Delay And Sum
dB	Decibel
FPGA	Field Programable Gate Array
FTA	Fourier Transform Analysis
Hb	Deoxygenated Hemoglobine
HbO <sub>2</sub>	Oxygenated Hemoglobine
ICG	IndoCyanine Green
LSB	Least Significant Bit
MOSFET	Metal Oxide Semiconductor Field effect Transistor
Nd:YAG	Neodymium: Yttrium Aluminum Garnet
OCT	Optical Coherence Tomography
OPO	Optical Parametric Oscillator
OR-PAM	Optical Resolution PhotoAcoustic Microscope
PACT	PhotoAcoustic Computed Tomography
PC	Personal Computer
PIN	P type - I type - N type
PVDF	PolyVinylidene DiFluoride
PZT	Pb-Zr-Ti: Lead Zirconate Titanate
RF	Radio Frequency
RI	Radio Isotope
RX	Recieve
SLN	Sentinel Lymph Node
SN	Signal to Noise
SNR	Signal to Noise Ratio
TX	Transmitt
USB	Universal Serial Bus

# 1. 序章

## 1.1. 光音響イメージング

### 1.1.1. 光音響イメージングの原理と歴史

光音響イメージングの原理は、対象物である光吸収体に光が当たるとその光が吸収されて対象物が熱膨張を起こし音波を発生する現象を元としている。その歴史は電話で有名な Bell が 1880 年に光通信の実験中に偶然にこの現象を発見したことから始まる。光音響イメージングがヒトに直接適用されるまでの歴史を時系列にまとめる。

- a. 1880 年： Bell は、太陽光の強度を変調して 213 m 離れた場所にあるパラボラミラーで、光センサーである Se に光を収束し光通信の実証実験をしようとしていた。その最中に、金属/ゴムなどの物質が、変調された光を受けると音波を発生することをつかんだ。この現象を **Photophone** と名づけた[1]。1 年後には、どのような放射エネルギーでも、そのエネルギーを吸収したものが音波を発生することを意図して **Radiophony** の用語を使用した[2]。
- b. 1938 年： Veingerov が、希薄ガスの検出にこの原理を使った。光源として黒体放射源を使用し、窒素ガス中の CO<sub>2</sub> 濃度の測定に本原理を適用し、**Optico-acoustic spectroscopy** と名付けた[3]。
- c. 1961 年： Michaels が、水中のスパークで発生させた 50  $\mu$ s のパルス光をアルミニウム棒に当てて、初めて光音響弾性波をピエゾ素子で検出した[4]。
- d. 1964 年： Amar らが、初めて生体（生きたウサギの眼球）で光音響波を確認した。ルビーレーザーを用いて、1  $\mu$ s で 50 mJ パルス光を 400  $\mu$ s おきに発生させ、チタン酸バリウム製の音波センサーで検出した[5]。
- e. 1987 年： Cross らが初めてヒトを対象に **ex-vivo** の脈管組織で光音響波を検出した[6]。
- f. 1993 年： Chen らが初めてヒトの **in-vivo** の指を **A-mode** スキャンで信号を取得した[7]。
- g. 1994 年： Oraevsky らが初めて **Soft tissue** の 2D 画像を作成した[8]。

a から g において、使用された現象は、a および b は、"Thermoacoustic"に、c 以降は"Photoacoustic"にと、2つの方式に分類される。

Fig.1-1 に"Thermoacoustic"の原理を説明する. 断続的に変調された光は光吸収体に当たると, 光吸収による温度上昇と, 熱拡散による冷却が繰り返される. その際, 温度上昇による膨張と, 冷却による収縮により断続的な音波が発生する. 単位面積当たりの光エネルギーは低く, 発生する音波の周波数が低いのが特徴である.

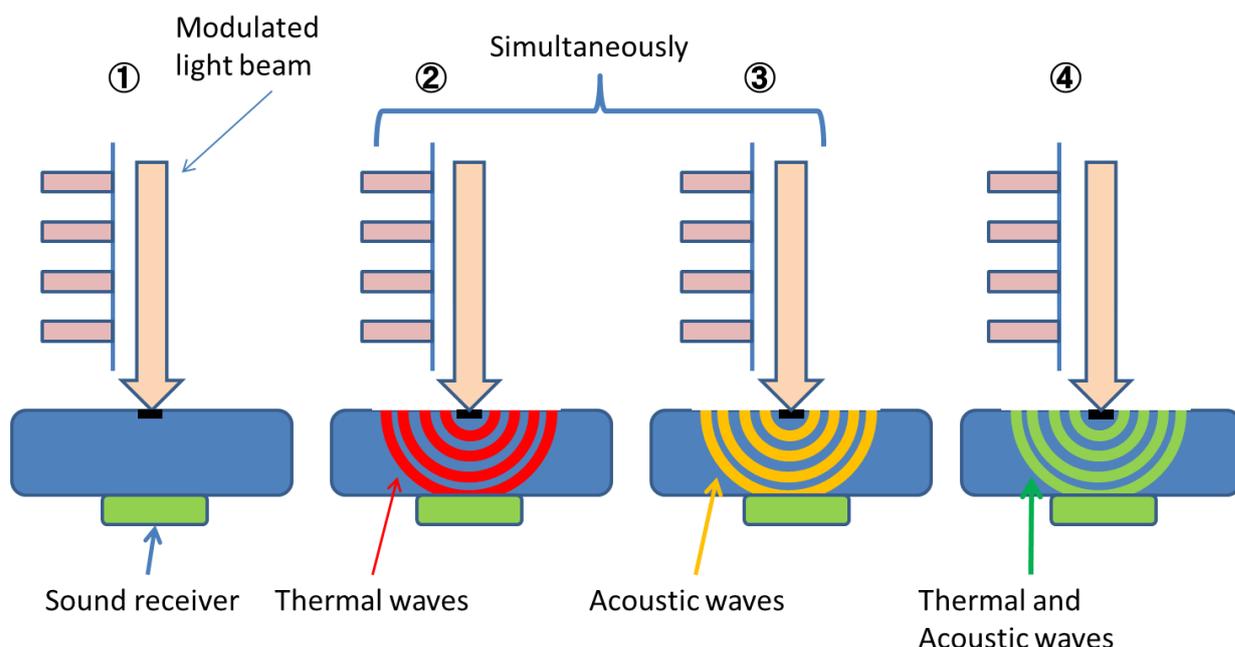


Fig.1-1 "Thermoacoustic": ① Modulated light beam irradiate the object. ② Thermal waves propagate into the object. ③ Thermal waves change into Acoustic waves simultaneously with ②. ④ Sound receiver detect Acoustic waves.

しかし, 熱拡散長 ( $d$ ;  $d = \sqrt{4Dt_p}$  ここで,  $D$ :熱拡散定数,  $t_p$ :光パルス幅) が対象物の大きさより小さいと, 熱拡散するまえに熱膨張が起こり, 発生する光音響波だけが先に伝搬する. この現象を, "Photoacoustic"という. Fig.1-2 に "Photoacoustic"の原理を説明する. 高エネルギー短パルスの光が光吸収体に当たると, 光吸収により急激な温度上昇が起きる. 熱伝搬による冷却が起きる前に急激な温度上昇により断熱膨張が発生し, 同時に光音響波が発生する. 光がパルス状で短いために, これに対応した高い周波数の音響波が発生する.

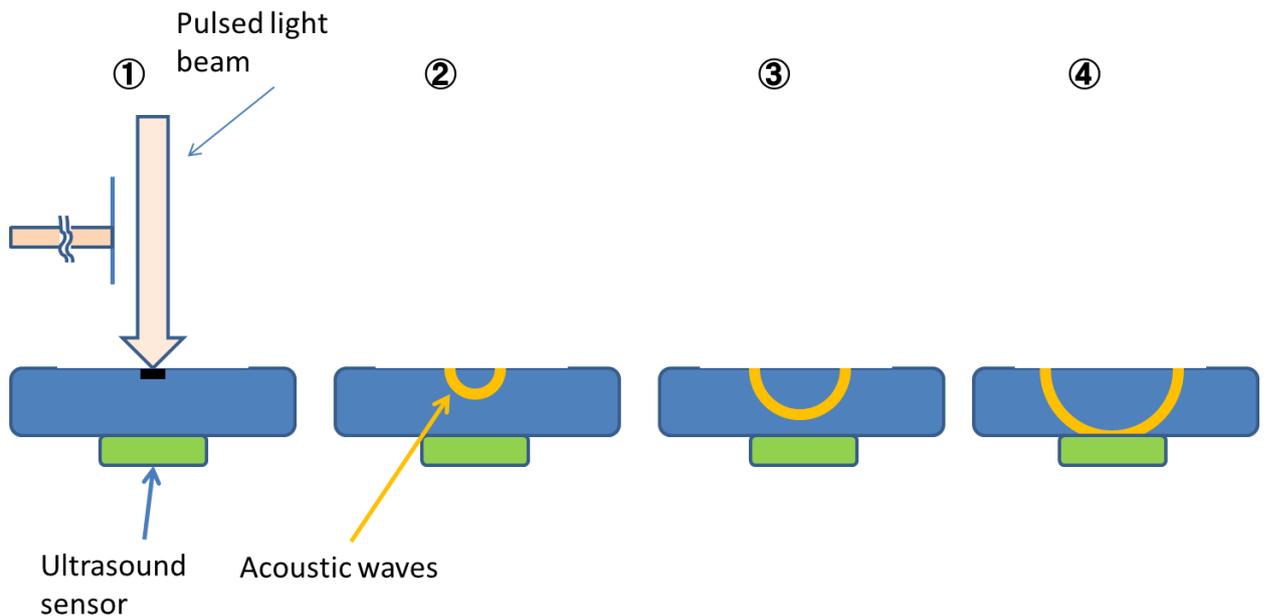


Fig.1-2 "Photoacoustic": ① Pulsed light beam irradiate the object. ② Acoustic waves directly generated by adiabatic expansion. ③ Acoustic waves propagate inside the object. ④ Ultrasound sensor detect Acoustic waves.

"Thermoacoustic"は、Spectroscopy としてガス分析などに使用されている。一方、"Photoacoustic"は、レーザーの発明により高エネルギーの短パルス光源が実現できるようになったこと及び、発生する光音響波が超音波の領域にあり医療用で使用される種々の超音波探触子との相性が良いことから、生体への適用が進んでいる。

本論文では、光音響イメージングを"Photoacoustic"方式の生体イメージング方法として位置づけて論じる。

### 1.1.2. 光音響イメージングの特徴と臨床につながる研究概要

光音響イメージングは、光と音波の特長を生かしたイメージング手法である。

医療用の光イメージングでは、光の低侵襲性、スペクトル情報を利用した機能情報の取得可能な、光の反射光を直接観察する内視鏡、光の生体内透過性とスペクトル情報を利用した光トポグラフィー、光の干渉性を利用した OCT、近赤外光を使う蛍光イメージングなどがある。

しかし、生体内では光の散乱と吸収が大きく、内視鏡や OCT などで観察対象が生体表面 (0~1 mm) であれば高い分解能が得られるが、光トポグラフィーや蛍光イメージングのように生体内部 (~10 mm) であれば、分解能が深さに応じて落ちる。

一方、超音波イメージングでは、光同様に低侵襲性であるが、光に対して生体内での散乱係数が2～3桁小さく、収束性にも優れていることから、超音波診断装置として、Bモード、ドプラーなどのイメージング方法が実用化されている。更に使用される超音波センサープローブの中心周波数に応じて、1 cm程度の浅い深達度で50  $\mu\text{m}$ 程度の高分解能を得る設定から、20 cmの深い深達度で1 mm程度の低分解能を得る設定までの幅広い設定が可能である。しかし、基本的には音響インピーダンスの差を検出して画像化しているために、形状に関する情報を得るのが主で、機能的な情報を得るのは難しい。

これらのイメージング方式に対して光音響イメージングは、光と同様の低侵襲性があり、スペクトル情報が利用できる。更に励起光さえイメージングの目標物に到達すれば、そこで発生する音響波を超音波イメージングと同様の方法により取得し、画像化が可能になる。深達度は光の到達深さで決まり、分解能は超音波の収束性で決まる。

以上から、光イメージング及び超音波イメージングに対して、光音響イメージングが画像化できる特長的な対象を、関連論文とともに以下に説明する。

## 1) 血液 (ヘモグロビン), 血管

光： 内視鏡で観察可能であるが深達度が1 mm以下。

超音波： ドプラー法で検出可能であるが光音響イメージングに対して分解能が劣る。

乳がんの早期発見の重要性に鑑み、乳房診断への応用が一番注目され **Photoacoustic Mammoscope** の研究が進められている。Manoharらは、2004年にNd:YAGレーザーを使い2つのプレートで乳房を挟み込み片方からレーザー光をスキャンして光を照射し、もう一方で中心周波数1 MHzで590素子のPVDF超音波ディテクターで検出するプロトタイプを作り[9]、PVA(PolyVinyl Alcohol)ゲル中に色素着色ゲルの入ったファントムを使って画像化を確認した。2007年にはX線マンモグラフィーと超音波診断装置で悪性腫瘍が疑われる5人の患者に対して**Photoacoustic Mammoscope**検査を行い、4人でガンに起因する血管分布状態、2人で悪性腫瘍が疑われる血管の特徴が画像化された[10]。

リウマチに代表される関節の病気の診断（早期発見、治療経過確認）に向けた取り組みもなされている。炎症とともに血管新生が起こり、治療経過とともに新生血管が消滅していくことから、血管の画像化により、早期診断および治療経過の確認に使用できると期待される。2012年にXuら

は Nd:YAG+OPO で 740 nm のパルス光を 18 本のファイバーを通して、ボランティアの指の第一関節に照射し、5~10 MHz のバンド幅を持つ超音波プローブを備えた市販の超音波装置を使い血管を画像化した[11]. 2017 年に, van den Berg らは, 滑膜炎の 10 人の患者と健康人 7 人を比較し, 805 nm の半導体レーザーを超音波プローブのハンドヘルド部分に組み込んだ光音響システムで画像化を行い, 炎症を起こしている 10 人中 4 人で, 光音響を使うことにより炎症の検出感度が上がることを示した[12].

## 2) 光増感剤 (ICG, メチレンブルー, ナノパーティクルなど)

光： 蛍光イメージングで ICG の検出可能だが, 深度が 1 cm を超えると分解能が大きく下がる.

超音波： 対象物が, 対象物の周辺の軟組織と区別がつかず検出できない.

ICG はすでに日米で承認されており光音響イメージングでの活用が期待される. 2010 年に Kim らは, Nd:YAG 色素レーザーの発生する 668 nm 波長を持つ AR-PAM 装置を使い, マウスの SLN (センチネルリンパ節) 及びリンパ管を画像化した. その中で空間分解能を蛍光イメージングと比較した結果, 2 mm~8 mm の深さにおいて, 蛍光イメージングではリンパ節の画像の大きさが半値幅で大きく且つ 10 mm~20 mm と変化するのに対して, 光音響イメージングではほぼ 3 mm と小さく且つ一定になることを示した[13]. ヒトに対しては, 市販の装置を使用し, ICG を使い, 20 人の皮膚がん患者に対して転移の状況について調べた結果, SLN の 5 cm 以下の深度で RI を使う方法と 100 %の一致を見たと報告している[14]. 乳がんの転移に関しては, RI and/or メチレンブルーが SLN の検出に使われている. 2015 年に Garcia-Uribe らは, Nd:YAG 固体レーザーを使用し, 基本波の 1064 nm と OPO で得られた 665 nm の 2 波長の光を使い, 得られた 2 波長の光音響信号から信号強度の引き算を行うことにより, 体外から SLN の位置が同定可能であることを示した[15]. 2009 年に Song らは, 735 nm に吸収のピークを持つ一辺が約 50 nm の金ナノケージをマウスに投与し, SLN を検出した[16].

## 3) 血液の酸素飽和度

光： オキシメータで動脈血の酸素飽和度を検出できるが, 位置情報が得られない.

超音波： 検出できない.

血液の酸素飽和度の情報を位置情報とともに得ることは、がんの診断などで大変に有用な情報になりうる。2002年に Oraevsky らは、Nd:YAG 固体レーザーの 1064 nm とアレキサンドライトレーザーの 757 nm の 2 波長を使用し、酸素飽和度の違いを算出して、ヒトの乳房の腫瘍の悪性度との相関を示した[17]。2006年に Wang らは、Nd:YAG 励起の色素レーザーを使い、HbO<sub>2</sub>（酸化ヘモグロビン）と Hb（還元ヘモグロビン）の差異が大きくなる 580～600 nm の波長に着目し、584 nm と 600 nm の 2 つの波長を使ってラットの脳皮質の酸素飽和状態を画像化した[18]。

#### 4) 人工物（針，カテーテルの着色マーカーなど）

光： 着色カテーテルマーカーは検出できるが、対象物の深さが 1 cm 以上の場合があり画像がにじみ使用できない。

超音波： 針の検出はできるが、軟組織との音響インピーダンスの差が大きく、偽画像が発生して周辺の軟組織の認識度を落とす。また着色カテーテルマーカーは検出できない。

注射やカテーテル処置を安心安全に行うために、活用が期待されている。2010年に Su らは Nd:YAG 固体レーザーの 1064 nm の波長の光を使用し、水中と生体を模擬したゼラチンファントムで、21G の金属針を短軸方向に 0 から 30 度傾けて、超音波と光音響の両画像を取得した。その結果、超音波では 10 度を超えると不鮮明になるが、光音響では、30 度まで鮮明に画像化できたと報告した[19]。

以上のように光音響イメージングは新たなモダリティとして期待されている。

### 1.1.3. 光音響イメージング方法の分類

#### 1.1.3.1. 光音響によるマイクロコピー

光音響イメージングにおいては、分解能を決めるものが何かにより、

- a) OR-PAM（光の光学的な収束により分解能が決まる方式）
- b) AR-PAM（音波が分解能を決める方式）

の 2 方式がある[20]。

OR-PAM について Fig.1-3 で説明する。

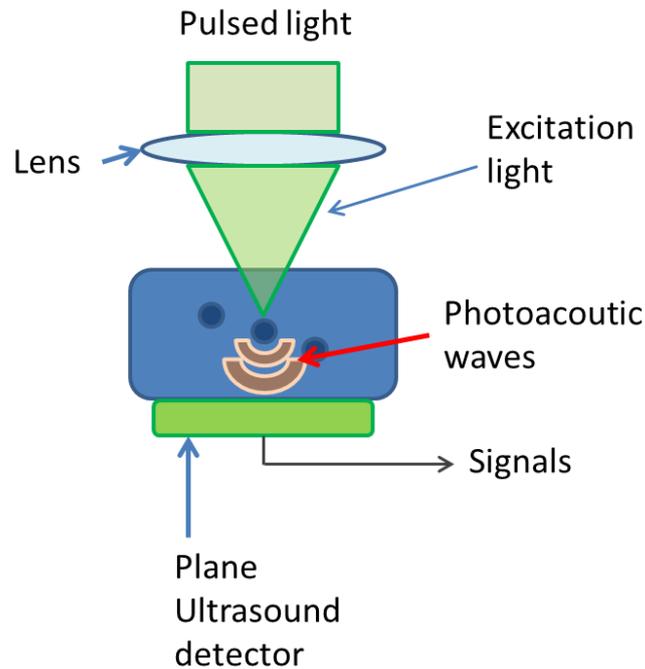


Fig.1-3 OR-PAM: Excitation light focused by lens to micro meter order beam is mechanically scanned to cover all objects. Photoacoustic waves are detected by plane Ultrasound detector.

パルス光はレンズで絞られて生体内で収束され、対象物から光音響波が発生する。この光音響波を生体外に配置した超音波ディテクターで検出することにより、信号を得る。対象物とレンズを相対的に移動させてスキャンする。この方式は、Maslovらによって、2008年に報告された[21]。75 MHz 中心周波数の超音波ディテクターを用い、 $3.7\ \mu\text{m}$  に絞られた光を対象物に照射して、マウス耳の深さ方向  $0.2\ \text{mm}$  以下の範囲において、微小血管で水平方向分解能  $5\ \mu\text{m}$ 、深さ分解能  $15\ \mu\text{m}$  の光音響画像を得た。

次に AR-PAM について Fig.1-4 で説明する。

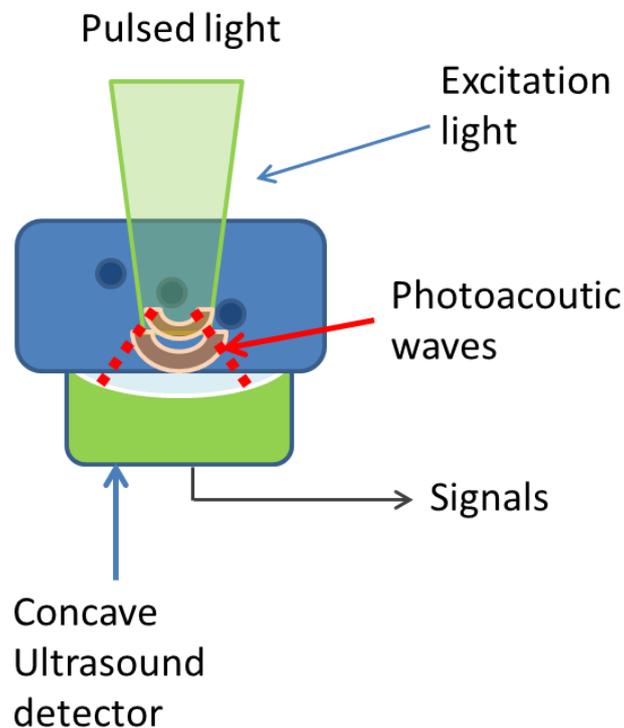


Fig.1-4 AR-PAM: Excitation light is focused by lens to some tenth micro meter or larger beam. Photoacoustic waves are detected by concave Ultrasound detector. The light and ultrasound detector are mechanically scanned to cover all objects.

パルス光はレンズで大きめに絞られ生体内に照射され、対象物から光音響波が発生する。この光音響波を生体外に配置した収束性を持つ超音波ディテクターで検出することにより、信号を得る。対象物と超音波ディテクターを相対的に移動させてスキャンする。この方式は Maslov らによって 2005 年に報告された[22]。凹レンズ状の 50 MHz 中心周波数の超音波ディテクターを用い、励起光の照射位置を超音波の収束位置とほぼ合わせることで、ラットの皮膚において深さ 3 mm 以上で、水平方向分解能 45  $\mu\text{m}$ 、深さ方向分解能 15  $\mu\text{m}$  の血管の 3D の光音響画像を得た。

### 1.1.3.2. 光音響によるマクロスコーピー

光レンズ、音響レンズを使用しないものを、マクロスコーピーという。マクロスコーピーは、検出原理の異なる Fabli-pero 干渉を利用した方式[23]を除くと、深達度に有利な AR-PAM 方式を基礎とする。その原理を Fig.1-5 で説明する。励起光を広範囲に照射し、AR-PAM の収束性をもつ超音波ディテクターを使わず、アレー状の超音波ディテクターを使い、電子的に収束性を実現して、光音響イ

メージを作り出す。

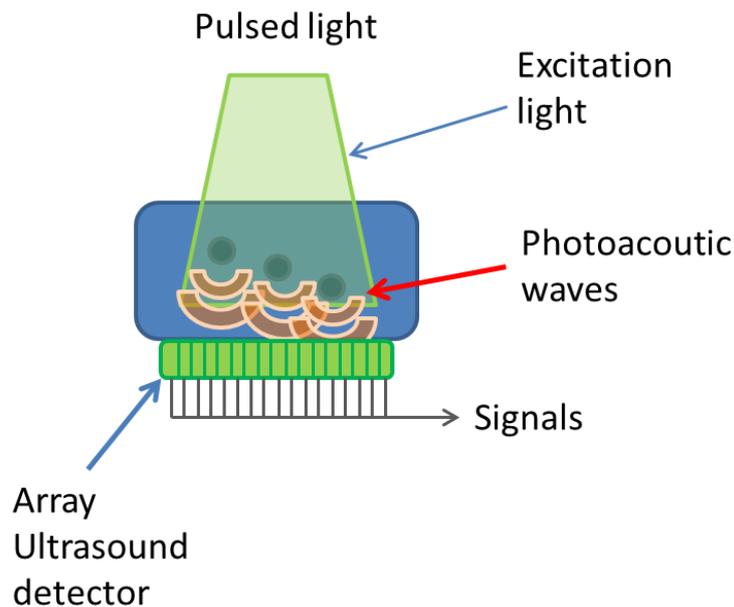


Fig.1-5 PACT: Excitation light is wide and broad, and cover all the object. Photoacoustic waves are detected by array Ultrasound detector. Each object is detected and distinguished from the other objects by analyzing all the signals.

超音波診断機器と同様の 2D 画像を得るものと、3D 画像を得るものが存在する。どちらにしてもコンピューターを使い断層像を得るという意味で、PACT と呼ばれる。ヒトの診断分野においては、光音響画像の取得に使用する超音波ディテクターが、超音波診断装置で使用される超音波ディテクターと同様ものが使えることから、リアルタイムの画像取得を念頭にシステムの研究開発が進められている[24]。

特に、深部の画像化を可能にするために、光の生体の窓に相当する 700nm から 1100nm の範囲の近赤外光が一般には用いられる。

3D 画像を得るものとしては、2D マトリックス型超音波ディテクターを使った Planar view[25]、リング状の超音波ディテクターを使った Cylindrical-view[26]、弧状の超音波ディテクターを使った Spherical view[27]の方式がある。

これら 3 方式のうち Spherical view の例で、Brecht らは 64 個の弧状超音波ディテクターを使い、励起光源として 1064 nm と 755 nm の 2 波長の光を使い、マウスのからだ全体の 3D 光音響画像化を行い肝臓や血管の 3D 画像を取得した[28]。

## 1.2. 光音響イメージング装置の医療現場への導入要件

日本では高齢化に伴い医療費が増大傾向にあり，国として医療費を抑制する必要に迫られている．したがって薬事認証可能な診断モダリティとしては，診断能に相応する費用（装置価格，関連設備投資，運用費用，診断人件費等）で診断ができることが厳しく求められている．X-CT や MRI は，他ではできない 3D の形態や機能情報が得られ，確定診断につながる高い診断能を持つため，費用のかかる専用の部屋での運用が可能である．しかし光音響イメージングは，現在のところ X-CT や MRI のような診断インパクトを持たない．そのため診断能に対応する費用を実現するために，光音響イメージング診断の特長を低価格で実現する必要がある，またその運用にあたっては，ベッドサイドでも使用できるという超音波診断装置のような簡便さが求められる．

光音響イメージングシステムの超音波ディテクターを含む検出系は，光音響波が超音波であることから，ほとんど超音波診断装置と同じ構成になる．よって超音波診断装置への付加機能として光音響イメージング機能を組み込み，光音響/超音波 dual 診断装置として臨床に導入するのが最適である．その場合の要件をまとめると以下のようなようになる．

- 1) 小型で可搬性がある
- 2) 場所を選ばない（ベッドサイドでも使用できる）
- 3) 超音波診断機能と兼用ができる
- 4) 低価格で入手しやすい

光音響/超音波 dual 診断装置としては，超音波診断装置に励起光源を付加する形態になるので，光音響イメージングに必須となる励起光源を小型，安価且つ光源に対しての管理区域を必要としない強度及び散乱特性をもたせる必要がある．

## 1.3. 励起光源の進展

”Photoacoustic”における光音響イメージングの励起光源の変遷について論ずる．励起光源に求められることは，短パルス（約 1  $\mu$ s 以下），高エネルギーであることから，1960 年のレーザーの発明以降，レーザー光源の使用が一般化した．フラッシュランプ励起 Nd:YAG 固体レーザーでは，基本波長が 1064 nm と近赤外なので生体の透過率が高く，更には 10 ns を下回る短パルスが発生できることから，生体の光音響イメージングには必須のものになり，多くの研究論文においてこの光源が使用されている．更には，波長が変えられる色素レーザーが存在し，また 1064 nm 光の 2 次，3 次高調波である 532 nm 及び 355 nm と OPO との

組み合わせで、広い範囲の波長の光を作ることができるため、多波長を使った機能研究に使われた。

2000 年に入り、医療用の用途を考えたハンドヘルドプローブを備えた小型の光音響イメージングシステムを目指した研究や開発が行われる中で、固体レーザーは、パルス光のエネルギーは十分に大きいものの、装置が大型、複雑且つ高価で、パルス繰り返しが 10~20 回/秒と低いという欠点があり、これらの欠点を克服する光源の出現が待たれた。この状況下で、まず半導体レーザーの使用が試みられた。

半導体レーザーは 1962 年に GE・IBM・MIT の共同研究によって、はじめて低温パルス発振が確認され、その後、種々の改良の後に CD の光ピックアップに使用されて一般化し、更には加工機への使用によりハイパワー化が図られてきた。このような状況下で、2006 年に Allen らが、光音響イメージングの光源として初めて 905 nm の半導体レーザーを使用し、65 ns パルスで 24  $\mu$ J のエネルギーを発生させ、円形スキャンで、イントラリピッド中の色素を満たしたチューブを検出した。エネルギーが弱いために 5,000 回の平均化が行われた[29]。

マイクロコピーへの適用に関しては、2014 年に Wang らが 130 W ピークパワーの 905 nm の半導体レーザーを使用し、124 ns パルス光で *ex-vivo* のマウスの耳を画像化した。このときは 128 回の平均化が行われた[30]。

医療用に使うためには励起光源一体型のハンドヘルドプローブ化が必須であるが、2014 年 Daoudi らは 805 nm の半導体レーザーをプローブに一体に組み込んだハンドヘルドプローブを製作し、130 ns パルス光で 0.56 mJ のエネルギーを得て、黒インクを満たしたチューブ型ファントムに対して、イントラリピッド中で 15 mm の深達度を得た[31]。なお、本件に関しては、Fig.1-6 に示すようにヨーロッパで "Low-cost portable multi wavelength combined PA and US (ultrasound) system." への技術移行を目的とした "FULLPHASE" というコンソーシアムが作られリアルタイム画像化が実現されており、更に改良活動が続けられている。多波長への対応も考えられており、一つの半導体レーザーから 805 nm から 980 nm の間の 4 波長の光を発生させるものが提唱されている[32]。



Fig.1-6 "FULLPHASE" Project: Multi-wavelength diode lasers inside the probe.  
 Quate from <https://fullphase-fp7.eu/> .

一方，励起光は生体組織中では散乱することから，光源としてはレーザーのようなコヒーレンシーを必要としないため LED 光源の採用が考えられる。

LED については，1962 年に，ニック・ホロニアックにより発明されて以来，波長のバリエーションを増やし，パワーを上げる努力がなされてきた．1993 年に日亜化学がそれまでの LED の光出力を大幅に上回る GaN /InGaN 高輝度青色 LED の開発に成功し，世界で初めて青色 LED を商品化した．更に 1996 年にこの青色 LED と黄色 YAG:Ce 蛍光体による白色 LED が開発され，液晶パネルのバックライト光源や照明光源に使われ始めた．これをきっかけに LED の使用量が飛躍的に増えて開発関連の投資が活発になり，主に紫外から近赤外までの波長域で改良が進められ LED のパワーは大きく向上した．

このような状況下で，2011 年に Hansen らは，1 A で 250 mW 出力の LED を使い 60 ns のパルス幅で 40 A の電流を流して，光をレンズで絞り 3cm の無着色ゼラチン下の緑色ゼラチンを検出した．検出に際し 200 Hz 駆動で 250 秒かけて 50,000 回の平均化が行われた[33]．2016 年に Allen らが 623 nm の LED を使い 200 ns のパルス幅で 9 $\mu$ J のエネルギーを実現し，血液を満たしたチューブをイントラリピッド中で深達度 5 mm から 15 mm の位置で光音響信号を検出しイメージを得た．500 Hz 駆動で 10 秒かけて 5,000 回の平均化を行っている．また，多波長対応のためには，460 nm，530 nm，590 nm，620 nm の 4 種類の LED を使用している[34]．2017 年に Dai らは，405 nm の LED を使い，200 ns のパルス幅で，40 kHz の繰り返しで 1.2 W の出力を実現し，*in-vivo* でリニアステージを使ったスキャンングにより 3 mm $\times$ 3 mm の領域を 8.5 分かけてマウス耳の光音響画像を得ている．各データ取得に 2,000 回の平均化を行っている[35]．

以上のように、光音響イメージングの励起光源は、小型低価格の光源一体型のハンドヘルドプローブの実現を最終の目標として研究が進められてきた。半導体レーザーでは、リアルタイム画像化が実現されたが、レーザーを使用しているため、管理区域を必要とする。一方、LED 光源は、拡散光でコヒーレンシーがなく管理区域を必要としないが、光パワーが固体レーザーに対して著しく小さく、画像取得に時間が必要であった。

#### 1.4. 本研究の目的

本論文では、まず医療現場への導入要件である安全性・有効性を満たすために、光音響イメージング技術を開発し、次にそれらの技術を実証するために、系の周波数応答特性と SNR を評価して、更にヒトで *in-vivo* リアルタイム機能画像化を行う。

光音響イメージング装置の開発については、LED チップをアレー化して高パワーの LED アレー光源を開発し、これを用いた光音響/超音波 dual イメージングシステムを開発する。特に固体レーザー並の SNR を実現するために、得られた光音響信号の強度測定から、必要とする増幅度を明らかにして、信号増幅回路でそれを実現する。

次に評価については、一般的に画像システム評価で実施される評価と同様の、周波数応答と SNR という 2 つの指標で実施する。光音響イメージングシステムの周波数応答については、点音源を実現したファントムを用いて、超音波プローブのトランスデューサー単素子で検出される信号を解析することで、系の純粋な周波数応答を評価する。SNR については、牛の血液とヒトの指の血管を用いて、画像化に必要な光音響信号の SNR 値と増幅度を導き出す。

最後に、多波長を使用した *in-vivo* リアルタイム機能画像化を行うことにより、開発された技術と関連する全機能を確認して、LED 光源光音響イメージング技術を実証する。

#### 1.5. 本論文の構成

第 2 章では、医療現場への導入要件をみたく LED 光源光音響イメージングシステムの開発について述べる。要件を満たす上で重要な LED アレー光源を開発し、その性能を評価する。更に固体レーザー並の SNR を実現するために、必要とする増幅度と光パルス幅の最適値を明らかにする。そしてこれら技術を装備して開発した LED 光源光音響イメージングシステムの構成及び動作について述べる。

第 3 章では、周波数応答特性を評価する。炭素針の先端を使って光音響波の音源を点状にして、超音波プローブにて広帯域の光音響波検出を可能にした上

で、励起光のパルス幅を変化させて、光パルス、超音波プローブ、と得られた光音響信号の3つの周波数応答の解析を行い、系の周波数応答特性を明らかにする。

第4章では、SNRの評価により、リアルタイム画像化に必要なSNR値と増幅度を明らかにする。牛血液ファントムとヒトの指血管との画像において、増幅度を変えて、リアルタイム画像化を実現するのに必要なSNRと増幅度を明らかにする。

第5章では、ヒトの *in-vivo* リアルタイム機能画像化を実現して、光音響イメージング技術を実証する。820 nm と 940 nm の LED チップを一体にしたコンビネーション LED アレー光源を用いて、濃度の異なる ICG 希釈液とヒト血液との光音響信号特性に基づきそれらの強度比を算出し、これを指標にしてヒトのリンパ管を血液と区別してリアルタイム画像化する。

第6章では、本研究から得られた結論について述べる。

## 参考文献

- [1] Bell A G. On the production and reproduction of sound by light. *Am J Sci.* 1880; 3(20): 305-324.
- [2] Bell A G. Production of sound by radiant energy. *J Franklin Inst.* 1881; 111: 401-428.
- [3] Veingerov ML. A method of gas analysis based on the Tyndall-Röntgen optico-acoustic effect. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 1938; 19: 687-688
- [4] Michaels JE. Thermal impact—the mechanical respons of solids to extreme electromagnetic radiation. *Planet Space Sci.* 1961; 7: 427-433.
- [5] Amar L, Bruma M, Desvignes P, Leblanc M, Perdriel G, Velghe, M. Detection d'ondes élastiques (ultrasonores) sur l'os occipital, induites par impulsions laser dans l'oeil d'un lapin. *C R Acad Sci Paris.* 1964; 259: 3653–3655.
- [6] Cross FW, Al-Dhahir RK, Dyer PE, MacRobert AJ. Time-resolved photoacoustic studies of vascular tissue ablation at three laser wavelengths. *Appl Phys Lett.* 1987; 50: 1019-1021.
- [7] Chen QX, Dewhurst RJ, Payne PA, Davies A. Photo-acoustic probe for intra-arterial imaging and therapy. *Electron Lett.* 1993; 29: 1632-1633.
- [8] Oraevsky AA, Jacques S L, Esenaliev RO, Tittel FK. Laserbased optoacoustic imaging in biological tissues. *Proc SPIE.* 1994; 2134: 122-128.
- [9] Manohar S, Kharine A, van Hespén JCG, Steenbergen W, van Leeuwen TG. Photoacoustic mammography laboratory prototype: imaging of breast tissue phantoms. *J Biomed Opt.* 2004; 9: 1172-1181.
- [10] Manohar S, Vaartjes SE, van Hespén JCG, Klaase J M, van den Engh FM, Steenbergen W, van Leeuwen TG. Initial results of *in vivo* non-invasive cancer imaging in the human breast using near-infrared photoacoustics. *Opt Express.* 2007; 15: 12277-12285.
- [11] Xu G, Rajian JR, Girish G, Kaplan MJ, Fowlkes JB, Carson PL, Wang X. Photoacoustic and ultrasound dual-modality imaging of human peripheral joints. *J Biomed Opt.* 2012; 18(1): 10502.
- [12] van den Berg PJ, Daoudi K, Bernelot Moens HJ, Steenbergen W. Feasibility of photoacoustic/ultrasound imaging of synovitis in finger joints using a point-of-care system. *Photoacoustics.* 2017; 8: 8-14.
- [13] Kim C, Song KH, Gao F, Wang LH. Sentinel Lymph Nodes and Lymphatic Vessels: Noninvasive Dual-Modality *in vivo* Mapping by Using Indocyanine Green in Rats. *Radiology.* 2012; 255(2) .

- [14] Stoffesl I, Morcher S, Helfrich I, Hillen U. Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging. *Sci Transl Med* . 2015; 7: 317ra199.
- [15] Garcia-Uribe A, Erpelding TN, Krumholz A, Ke H, Maslov K, Appleton C, Margenthaler JA, Wang LV. Dual-Modality Photoacoustic and Ultrasound Imaging System for Noninvasive Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Breast Cancer. *Sci Rep*. 2015; 5: 15748
- [16] Song KH, Kim C, Cobley CM, Xia Y, Wang LV. Near-Infrared Gold Nanocages as a New Class of Tracers for Photoacoustic Sentinel Lymph Node Mapping on a Rat Model. *Nano Lett*. 2009; 9(1): 183-188.
- [17] Oraevsky AA, Savateeva EV, Solomatin SV, Karabutov AA, Andreev VG, Gatalica Z, Khamapirad T, Henrichs PM. Optoacoustic imaging of blood for visualization and diagnostics of breast cancer. *Proc SPIE*. 2002; 4618: 81-94.
- [18] Wang X, Xie X, Ku G, Wang LV, Stoica G. Noninvasive imaging of hemoglobin concentration and oxygenation in the rat brain using high-resolution photoacoustic tomography. *J Biomed Opt* . 2006;11:024015.
- [19] Su J, Karpouk A, Wang B, Emelianov S. Photoacoustic imaging of clinical metal needles in tissue. *J Biomed Opt*. 2010; 15(2): 021309.
- [20] Yao J, Wang LV. Photoacoustic microscopy. *Laser Photon*. 2013; 7(5): 758-778.
- [21] Maslov K, Stoica G, Wang LV. *In vivo* dark-field reflection-mode photoacoustic microscopy. *Opt Lett*. 2005; 30: 625-627.
- [22] Maslov K, et al. Optical-resolution photoacoustic microscopy for *in vivo* imaging of single capillaries. *Opt Lett*. 2008; 33: 929-931.
- [23] Zhang E, Laufer J, Beard P. Backward-mode multiwavelength photoacoustic scanner using a planar Fabry-Perot polymer film ultrasound sensor for high-resolution three-dimensional imaging of biological tissues. *Appl Opt*. 2008; 47: 561-577.
- [24] Li M, Liu C, Gong X, Zheng R, Bai Y, Xing M, Du X, Liu X, Zeng J, Lin R, Zhou H, Wang S, Lu G, Zhu W, Fang C, Song L. Linear array-based real-time photoacoustic imaging system with a compact coaxial excitation handheld probe for noninvasive sentinel lymph node mapping. *Biomed Opt Express*. 2018; 9(4): 1408-1422.
- [25] Wang Y, Erpelding TN, Jankovic L, Guo Z, Robert JL, David G, Wang LV. *In vivo* three-dimensional photoacoustic imaging based on a clinical matrix array ultrasound probe. *J Biomed Opt*. 2012; 17: 061208-061201.
- [26] Xia J, Che W, Maslov K, Anastasio MA, Wang LV. Retrospective respiration-gated

- whole-body photoacoustic computed tomography of mice. *J Biomed Opt.* 2014; 19: 016003-016003.
- [27] Kruger RA, Kiser WL, Reinecke DR, Kruger GA, Miller KD. Thermoacoustic Molecular Imaging of Small Animals. *Molecular Imaging.* 2003; 2:113-123.
- [28] Brecht HP, Su R, Fronheiser M, Ermilov SA, Conjusteau A, Oraevsky AA. Whole-body three-dimensional optoacoustic tomography system for small animals. *J Biomed Opt.* 2009; 14: 064007-064008.
- [29] Allen TJ, Beard C. Pulsed near-infrared laser diode excitation system for biomedical photoacoustic imaging. *Opt Lett.* 2006; 31(23): 3462-3464.
- [30] Wang T, Nandy S, Salehi HS, Kumavor PD, Zhu Q. A low-cost photoacoustic microscopy system with a laser diode excitation. *Biomed Opt Express.* 2014; 5(9): 3053-3058.
- [31] Daoudi K, van den Berg PJ, Rabot O, Kohl A, Tisserand S, Brands P, Steenbergen W. Handheld probe integrating laser diode and ultrasound transducer array for ultrasound/photoacoustic dual modality imaging. *Opt Express.* 2014; 22 (21): 26365-26374.
- [32] Canal C, Laugustin A, Kohl A, Rabot O. Portable multiwavelength laser diode source for handheld photoacoustic devices. *Proc SPIE.* 2016; 9887: 98872B.
- [33] Hansen RS. Using high-power light emitting diodes for photoacoustic imaging. *Proc SPIE.* 2011; 7968: 79680A.
- [34] Allen TJ, Beard C. High power visible light emitting diodes as pulsed excitation sources for biomedical photoacoustics. *Biomed Opt Express.* 2016; 7 (4): 1260-1270.
- [35] Dai X, Yang H, Jiang H. *In vivo* photoacoustic imaging of vasculature with a low-cost miniature light emitting diode excitation. *Opt Lett.* 2017; 42(7): 1456-1459.

## 2. LED 光源光音響イメージングシステムの開発

### 2.1. LED アレー光源および駆動系の開発

LED チップの出力は、100 ns パルス幅動作を想定して Fig.2-1 に示す近赤外用途の LED（1 mm 角チップ）では、推奨使用条件下でピークパワーは 0.35W であり、固体レーザーの  $10^{-6}$  以下で著しく小さいものであった。そこでこの LED のベアチップをできるだけ高密度に並べて、パワーアップをはかり超音波プローブの両側に取り付けられるように小型化した LED アレー光源を開発した。

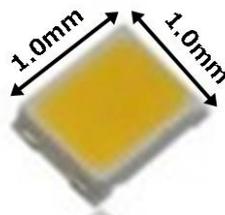


Fig. 2-1 LED chip 1.0 mm×1.0 mm square. Peak power is 400 mW at 1 A current.

アレー化の方式は、放熱効率の良いアルミ基盤上に、チップを 4 列、各列 36 個直列で合計 144(=36×4)個並べて、約 50 mm（長さ）× 7 mm（幅）のアレー光源とした。アレー光源構造の一部を、Fig.2-2 に示す。

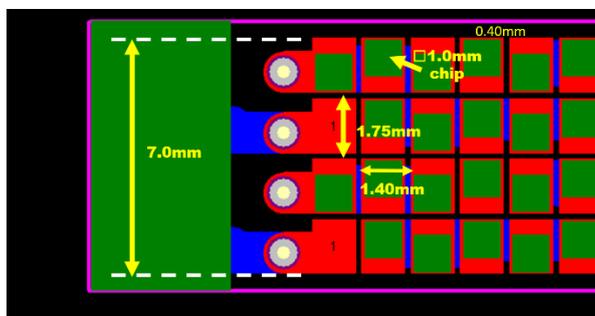


Fig. 2-2 Partial view of LED array. Implementation of LED chips on Aluminum base. 1.4 mm pitch and 1.75 mm separation.

単位面積あたりの光出力を増加させるために、1 mm×1 mm の LED チップを、チップ配線スペースを最小限にして、約 1.4 mm ピッチで配置して高密度なアレー光源を実現した。チップ配線の都合上、チップの並びが多少凹凸するが、この凹凸の量を最小限にして、Fig.2-2 に示すように 4 列の LED をアレー状に幅 7 mm の間に配置した。更に、光出射部分の取り扱い性を良化するためにプラスチック製のケースに収めている。ケース内部の構造を Fig.2-3 に示す。

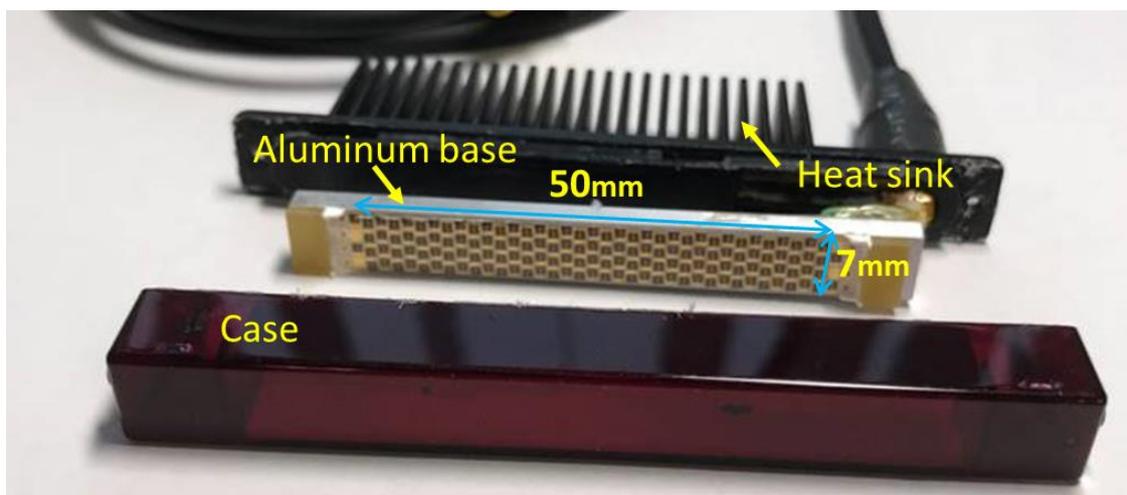


Fig. 2-3 Internal structure of an LED array light source. Consisting of LED chips on Aluminum base, heat sink, and case.

アルミの放熱基板上的チップと反対側は、放熱シートを介してケース外部の放熱フィンに熱を伝達して自然空冷される。LED のパルス駆動回路からの線の引き込み部は2重構造にして完全防水とした。プローブのラテラル方向が最大40.32 mm であるのに対して、発光長さが約 50 mm なので、これをカバーした上でプローブの両サイドにつけられる形状となっている。

高密度にアレー化された複数の LED チップは、4列それぞれで 36 個のチップが電氣的に直列につながれ、これにパルス状の高電圧をかけることで、LED にパルス状の大電流を流して、高強度のパルス光を得ている。LED は等価回路では、Fig.2-4 に示すようにダイオードと抵抗が直列接続された等価回路となる。通常動作電流領域（駆動電流 $< 2\text{ A}$ ）では、ダイオード特性が主に現れる動作領域となっている。しかし、10 倍以上の大電流（約 20 A）になると、Fig.2-5 において、通常動作電流の a) の位置ではなく、b) の位置での動作となる。これは、等価回路における抵抗成分の特性が主に表れる動作領域になる。この抵抗成分によって駆動電圧に対応する主たる電圧降下が発生するために、半導体特有のダイオード特性のばらつきや、ダイオード特有の温度特性が動作電流に与える影響が、軽減される。この特性に着目して、複数の LED チップを直列に接続して、高電圧パルスをかかけた時に、ばらつきの少ないパルス大電流を流すことができた。

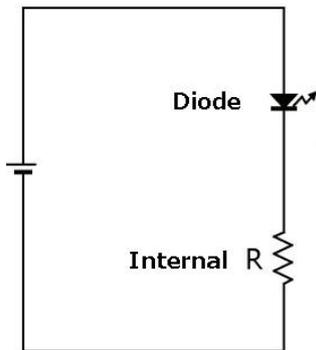


Fig. 2-4 Equivalent circuit of an LED, consisting of diode and internal resistor (R).

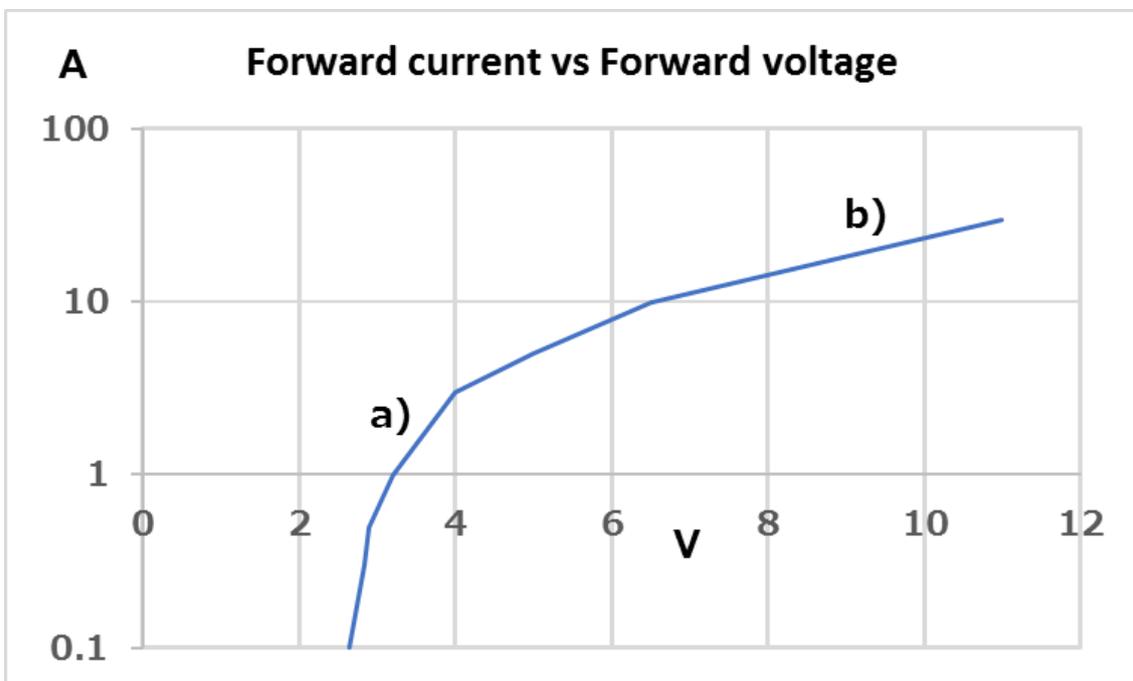


Fig. 2-5 Forward current (Ampere) vs Forward voltage (Volt) of an LED.

a) is mainly diode operating point and b) is mainly resistant operating point.

高速のオンオフは、Fig.2-6 に概念図を示すように低オン抵抗 MOSFET によって行う。この結果、パルスあたり約 2kW の出力を得た。

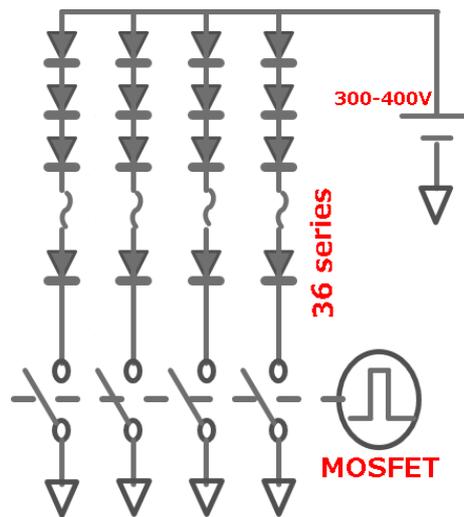


Fig. 2-6 Circuit design of ON-OFF for LEDs. High voltage(300~400V) is applied to 36 series of LED chips. High speed ON-OFF is done by MOSFET.

更に LED アレー光源は、アルミ基盤に LED チップを並べた構造を取っているために、波長の異なるチップを実装することによって、多波長励起への対応を可能とした。例えば、4 列のうち、第 1 列と第 3 列を波長 1、第 2 列と第 4 列を波長 2 のチップをそれぞれ実装し、波長 1 と波長 2 を交互に発光させて光音響信号を取得することにより、酸素飽和度の検出(波長 1=850 nm, 波長 2=750 nm) や、ICG などの光増感剤とヘモグロビンの峻別(波長 1=820 nm, 波長 2=940 nm) などのリアルタイム多波長解析を可能とした。

## 2.2. LED アレー光源の性能

LED アレー光源は、以下に述べる評価性能により、医療用の光音響イメージングシステムの使用に十分に適している [1]。

### 1) 光パルスのピークパワー

典型的な OPO+固体レーザー（例えば INDI-40-20-HG, VersaScan/120/MB: Spectra-Physics, USA)では、パルス幅 3.5 ns においてピークパワー 860 kW であるのに対して、LED アレー光源では、プローブの幅である 38mm の有効領域においてパルス幅 70ns の条件で 2.15 kW のピークパワーを得た。

### 2) 光パルス幅と波形の安定性

固体レーザーにおいては、パルス幅は 10 ns 以下の決められた数値を持ち、可変することは難しい。また、発生する光パルスごとに波形が変動するという特

徴を持っている．これに対して，LED アレー光源では，測定の結果，パルス幅を 30 ns～150 ns の幅で設定可能で，Fig.2-7 に示す代表的な 30 ns，70 ns，110 ns の光パルス波形もほぼ所望の形であり，また長時間の波形変動がなく安定であることがわかった．

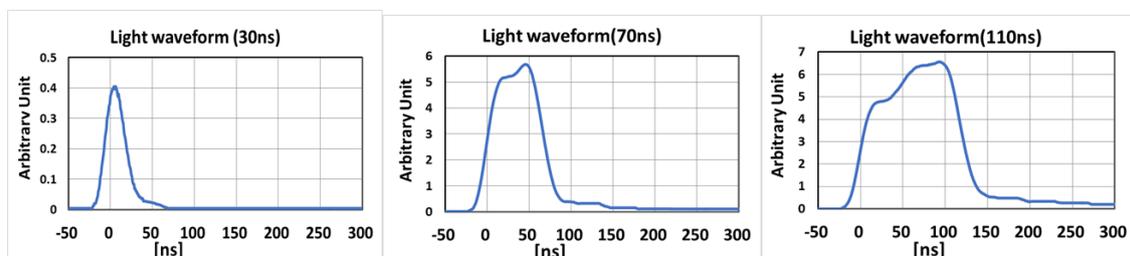


Fig. 2-7 Waveform of LED light power output at 30 ns, 70 ns and 110 ns.

### 3) 光出力の安定度

光出力の安定度は，多波長の励起光によって得られた画像間の演算を行う多波長光音響イメージングでは極めて重要である．一般に固体レーザーでは，パルス光を得るために，励起用のランプを放電させており，放電の再現性は悪く，10%程度のパワー変動を生じる．更に OPO を使う系では，波長変換プロセスに関係した変動も加わり，悪いケースでは変動が 30%にもなる．これらのパワー変動に加えて，光パルスに含まれる周波数成分の変動があり，検出系の周波数特性によりパワー変動がなくとも検出信号に変動が起きる．このようにパワー変動が大きく，且つその周波数成分も変動するため，信号補正をしてもこれらの変動を完全に補正（除去）することは難しい．

LED アレー光源を 1 kHz の繰り返しで 70 ns パルス光を連続的に発生させたときの光ピーク出力の変化を Fig.2-8 に示す．ピーク値の変動は，0 分～10 分で，-5%程度であるが，それ以降は，30 分まで-1.2%と安定している．また，10 分間のうちの任意の 1 分間の変動は 0.3%以下であり，高い安定性を持ち画像演算を伴う多波長光音響イメージングに十分使用できる性能である．

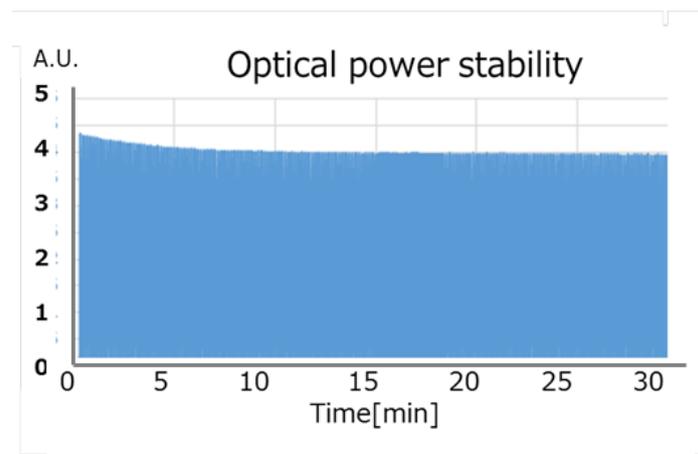


Fig. 2-8 Optical power stability of LED array light source. Pulse duration is 70 ns and pulse repetition rate is 1 kHz.

#### 4) 光源の交換寿命

固体レーザーでは、フラッシュランプの寿命が交換のためのインターバルを決め、一般に 1000 時間程度がランプ交換寿命とされている。

LED アレー光源について、1 kHz のパルス繰り返し条件と、チップ温度が 100 °C を超える 4 kHz の繰り返し条件で 1000 時間の寿命試験を行った結果を Fig.2-9 に示す。LED 光源では、1000 時間ではほとんどパワーの減衰がない。1000 時間の寿命は、1 日 30 分の使用、年間稼働 250 日を想定したときに、8 年に相当し、一般の医療機器の想定装置寿命である 6 年よりも長い。

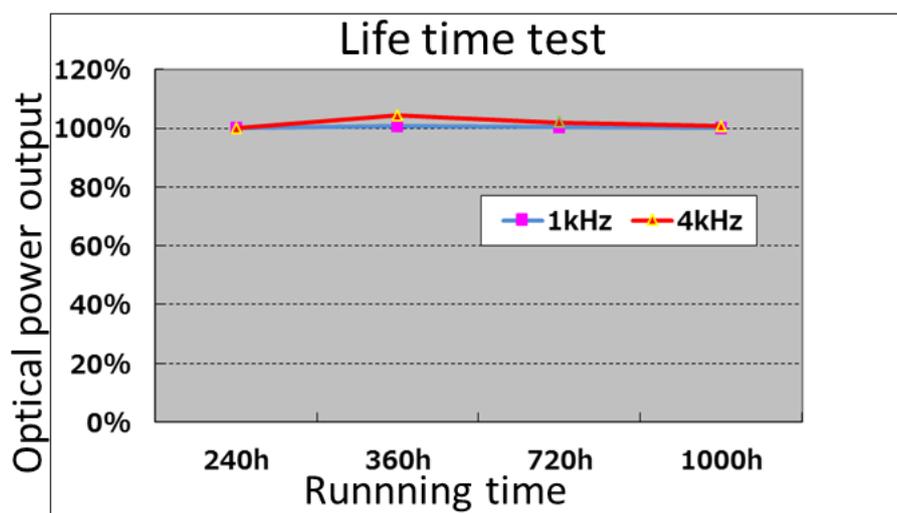


Fig.2-9 Life time test of LED array light source in pulse repetition rate of 1 kHz and 4 kHz.

## 5) 電力から光への変換効率

固体レーザーでは、一般に 1000 W 以上の消費電力で、光出力は約 1 W であり、効率は、約 0.1 %となる。

LED アレー光源では、光のパルス半値幅が 100 ns の時は、1 パルスあたりの光出力は、積分球での測定の結果、1 チップあたり 14 W で、36 直列×4 列=144 チップのトータルでは、約 2 kW となった。投入電力が光に変換される効率を、1)投入電力 と 2)光出力 から、LED1 チップあたりの計算により、

1) 投入電力：  $400 \text{ V} \times 20 \text{ A} \times 100 \text{ ns} / 36 = 22.2 \mu\text{W}$

2) 光出力：  $14 \text{ W} \times 100 \text{ ns} = 1.4 \mu\text{W}$

電力が光に変換される効率は、 $1.4 / 22.2 = 6.25 \%$ となった。固体レーザーの効率 0.1 %程度と比較すると LED アレー光源の方が、数十倍効率が良い。

一方、93.75 % (=100 % - 6.25 %) が熱に変わるために、放熱フィンの温度が上昇する。冷却なしの条件では 1 kHz のパルス繰り返し条件では、15 °C の温度上昇、4 kHz では、50 °C の温度上昇が観測された。ヒトに接触する機器の制限温度は 41 °C であるので、臨床現場での使用に際しては、4 kHz 以上の使用環境では、強制空冷または水冷をして、41 °C 以下にする必要がある。

## 2.3. 光音響信号の必要増幅度

開発した LED アレー光源を用いて Fig.2-10 の上部に示す超音波画像評価用プロトタイプシステムを用いた実験により必要な信号増幅度を明らかにする。

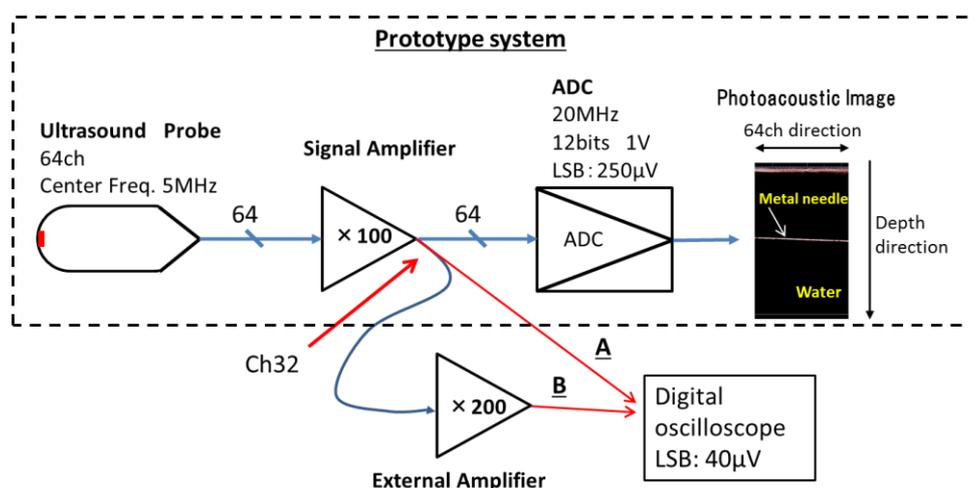


Fig.2-10 Prototype system block diagram (upper) and external amplifier. (lower). Signal amplifier gain is 100. External amplifier gain is 200 and connected to Ch32 of signal amplifier output to clarify the gain needed for photoacoustic signal generated by LED array light source excitation

金属針の信号を，プロトタイプシステムを用いて評価するとともに，Fig.2-10の下部に示すように，32 ch 目のアナログ信号に対して，外部に 200 倍の増幅器 (SA-220F3 : NF Corporation, Kanagawa, Japan)をつなぎ，200 倍の増幅器の前 (Fig.2-10 下部の A)と後 (Fig.2-10 下部の B)のアナログ信号をデジタルオシロスコープで測定した．その結果を Fig.2-11 に示す．プロトタイプシステム内部の 100 倍の増幅度のみでは信号強度が  $50 \mu\text{V}$  程度しかないので，デジタルオシロスコープの LSB と同様のレベルとなり，これでは大きな ADC の量子化ノイズが発生し SNR を悪化させる．一方，更に 200 倍増幅された後では，得られる信号が LSB を大きく超えて信号が再現できた．この条件では量子化ノイズが SNR を低下させる可能性が低い．

そこで，LED 光源光音響イメージングシステムを開発するにあたっては，100 倍 $\times$ 200 倍=20,000 倍以上の増幅度が必要があることが示唆される．

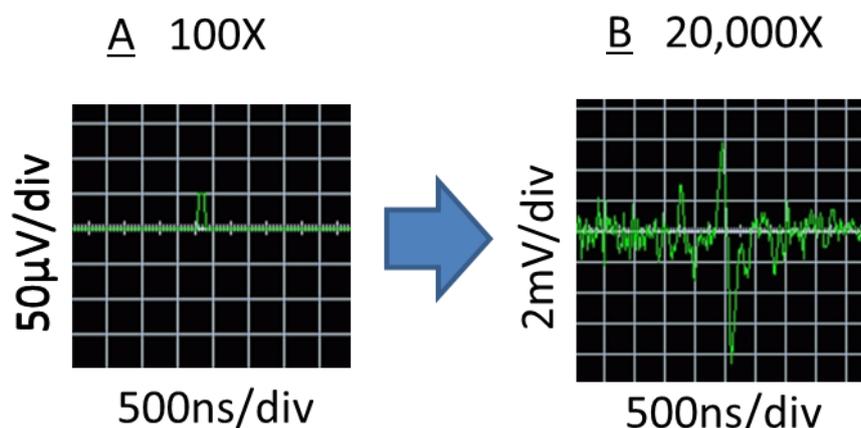


Fig.2-11 Waveform of photoacoustic signal at amplifier gain of 100 (A in Fig.2-10) and 20,000 (B in Fig.2-10). The amplifier gain of 20,000 must be needed.

#### 2.4. 光音響信号の超増幅平均化によるノイズ低減

LED の特徴として，LED は外部から流す電流を制御することによって，高い繰り返しで光パルスが発生することができる．よって，多数パルスによって得られた光音響信号を多数回積算して平均化することによって，ランダムノイズを下げることができ，それによって SNR を上げられる．例えば，得られた光音響信号を，AD 変換機でデジタル信号に変換した後に 100 回平均すると，ノイズは  $1/\sqrt{100}=1/10$  になる．その結果，SNR を 10 倍にできる．

この効果を得るには，2.3.項に示唆されたように，得られた光音響信号強度に対して，ADC の量子化ノイズが SNR を低下させないように，光音響信号を増幅

することが必須である。そこで、針ファントムをからの光音響信号に対して、Fig.2-12 に示すように、100 dB の増幅度と、52 dB の増幅度の 2 つの条件で、平均化回数を 64 回から 768 回まで変えて、光音響信号の SNR を評価した。その結果、100dB のときには、平均化回数のルートでノイズが低減され SNR が増加することを見出した。一方 52dB では、SNR 自体が 100dB 時より劣り、且つ平均化回数のルートでは増加せず、平均化によるノイズ低減効果が少ないことが明らかになった [2]。

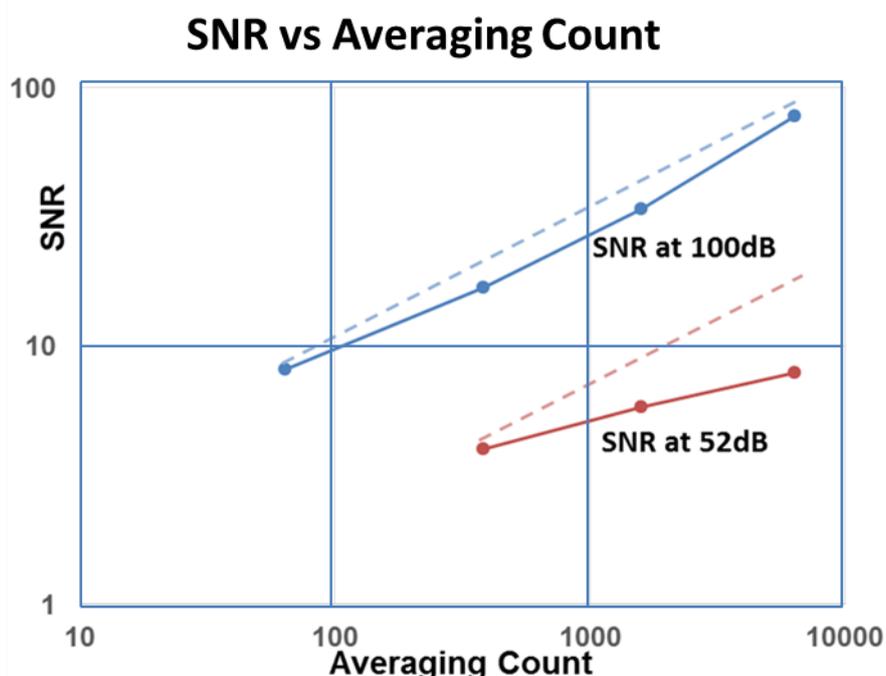


Fig.2-12 SNR vs Averaging Count at total gain of 100 dB and 52 dB. At 100 dB, SNR is the same as a blue dotted line that is fitted to root mean square of Averaging Count. At 52 dB, SNR is less than at 100 dB and is not the same as another red dotted line.

## 2.5. 固体レーザー光源における光音響信号検出ロス

光音響イメージングに用いられるプローブの中心周波数は、数 MHz である。光音響イメージングにおいて励起光パルスにより得られる光音響信号は光パルス幅と関係しており、その周波数成分は、0 Hz から概ね  $1/(\text{パルス幅})$  までとなる。一方、プローブで検出できる帯域は限られており、これにより検出ロスが生じる。そこで、固体レーザー光源と LED 光源において、検出ロスを比較評価した。寒天ファントム内に設置された金属針から生ずる光音響信号の強度を、光源が発生するピークパワーとの関連で、検出ロスを比較評価した結果を Fig.2-13 に示す。

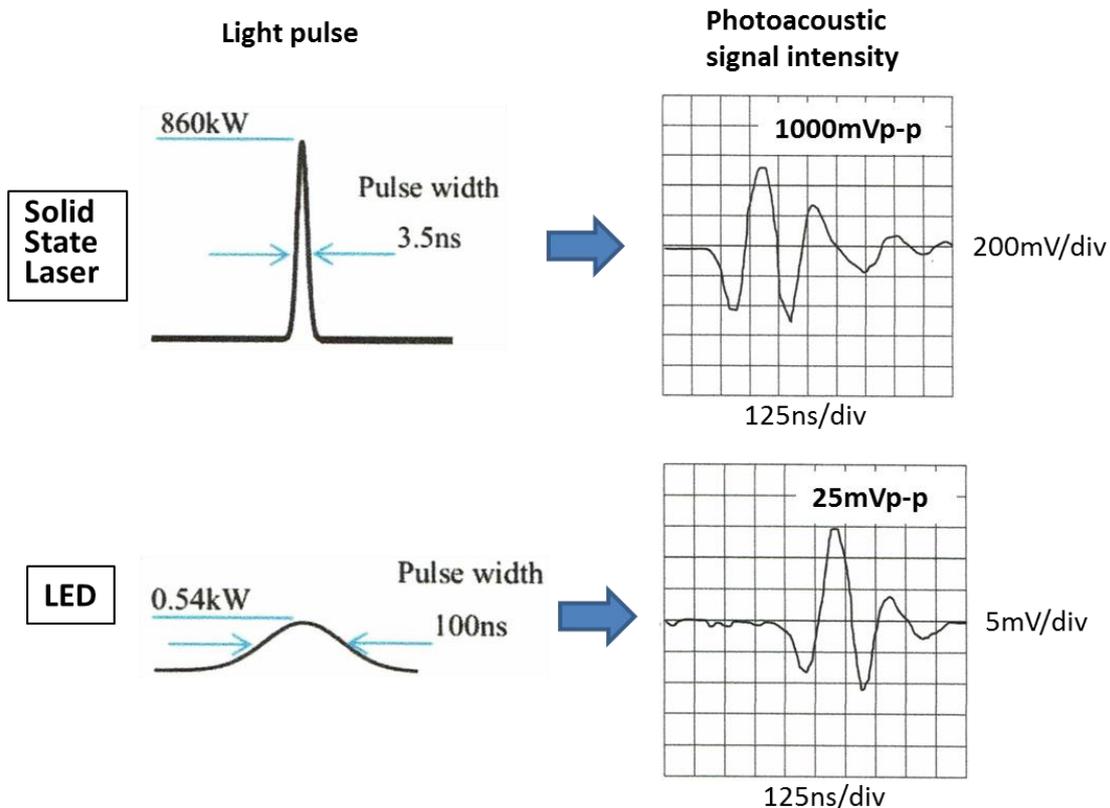


Fig.2-13 Light pulse and obtained photoacoustic signal intensity by metal needle in an arger phantom. In Solid State Laser, peak power is 860 kW, pulse width is 3.5 ns, and obtained signal intensity is 1000 mV. While in LED, peak power is 0.54 kW, pulse width is 100 ns, and obtained signal intensity is 25 mV. The ratio of peak power of Solid State Laser to LED is 1600, but the ratio of obtained photoacousitic signal of Solid State Laser to LED is 40.

この図にあるように、固体レーザーのピークパワーは、LED に比べて、約 1,600 (860/0.54)倍である。しかし信号強度比は 1,600 倍とならず、実測値は固体レーザー:1000 mVp-p と LED:25 mVp-p で、強度比は 40 倍となり、LED に比較して固体レーザーの検出感度が 1/40 となる検出ロスが生じていることがわかった[3]. そこでロスの原因を、以下のように推定した。

使用した超音波プローブの周波数応答特性は、Fig.2-14 のようになっており、約 10 MHz 以上の周波数成分はほとんど検出できない。Fig.2-15(a)に示すように、LED の発生する光音響信号の周波数成分はほとんど 10 MHz 以下であると予想される。一方、Fig.2-15(b)に示すように、固体レーザーが発生する光音響信号の周波数成分は、約 300 MHz までであると予想されるが、10 MHz から 300 MHz の成分は検出信号に寄与せず、検出ロスになってしまう。この結果、固体レーザ

一方 LED に対して効率が大幅に落ちる. 一方 LED のパルス幅は, プローブの周波数応答特性に対してより最適なものとなっていると考える.

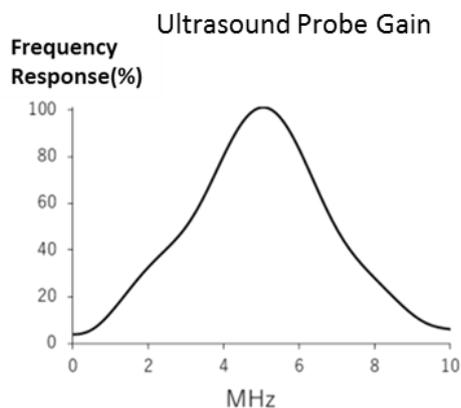


Fig.2-14 Frequency response of Ultrasound probe. Center frequency is 5 MHz.

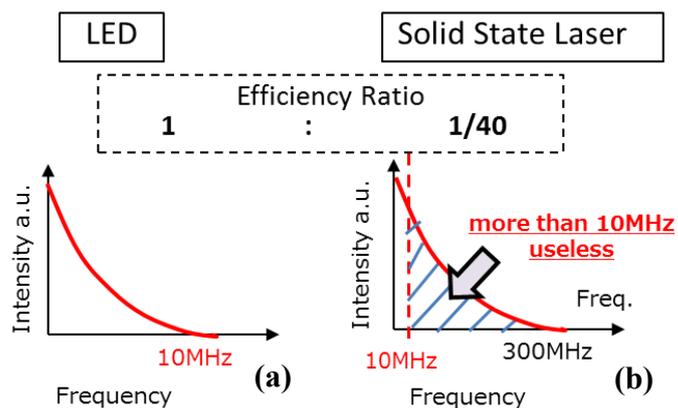


Fig.2-15 Estimated frequency components of photoacoustic signal (red line) in LED(a) and Solid State Laser(b) excitation. More than 10 MHz component (blue oblique line area) of photoacoustic signal in Solid State Laser is useless for Ultrasound probe detection. Then the efficiency ration of Solid State Laser to LED became 1/40.

## 2.6. 固体レーザー光源励起と同等の SNR の実現

LED 光源光音響イメージングシステムでは、以下の3つの革新技术により固体レーザー同等の SNR を実現した。それは、

- 1) 高密度ハイパワーLED アレー光源及び大電流駆動
- 2) プロブの周波数応答特性に最適な光パルス幅の選択
- 3) 光音響信号の超増幅平均化によるノイズ低減

である。これらの寄与について、Fig.2-16,17,18 を用いて説明する。

### 1) 高密度ハイパワーLED アレー光源及び大電流駆動

LED アレー光源の長手方向は、プローブ幅の 38 mm に対して端部の光パワーを落とさないように 50 mm の幅となっている。中央部と同等の光パワーを持つ範囲は、38 mm であり、この領域には約 110 個の LED が配置されており、LED のアレー化によりピークパワーを 110 倍にできる。そして、2.1.項で説明した大電流を流すドライブ回路によりパワーを約 14 倍あげることに成功した。更に、2 階建て構造(Double Stack)の LED の採用により、4 倍のパワー向上を図った。

その結果 Fig.2-16 に示すように、当初固体レーザーのピークパワーが 860W で LED チップが 0.35W と、そのピークパワー比が 2,285,000:1 であったが、これら全ての策により、LED のピークパワーは、6160(=110×14×4)倍で、2.15kW となり、ピークパワー比は 400:1 と大幅に減少した。

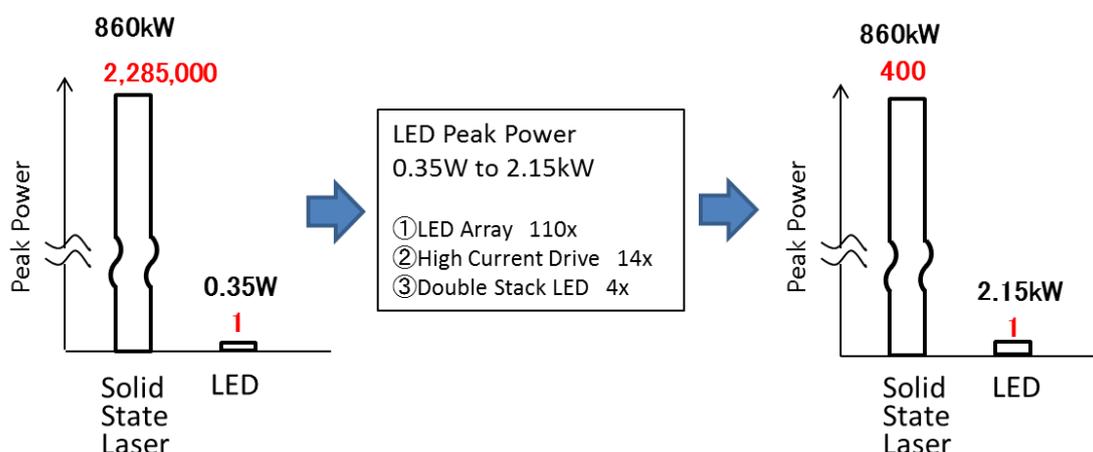


Fig.2-16 Peak power of Solid State Laser is 860 kW and that of LED is 0.35 W. Peak power of LED was increased by ①LED array, ②High current drive, and ③ Double stack LED to 2.15 kW. The contributions of increasing power are 110x, 14x, and 4x respectively.

## 2) プローブの周波数応答特性に最適な光パルス幅の選択

医療用に使われるプローブの周波数応答特性は、その中心周波数が数 MHz のために、固体レーザーの 3.5ns という狭いパルス幅の光に対しては、2.5.項で説明したように検出ロスを生じ、効率が LED に対して相対的に 1/40 になる。LED では、プローブの周波数応答特性に合わせた、光パルス幅を選択できるために、Fig.2-17 に示すようにピークパワー比は 400:1 であったものが、検出信号の比は、10:1 となる。

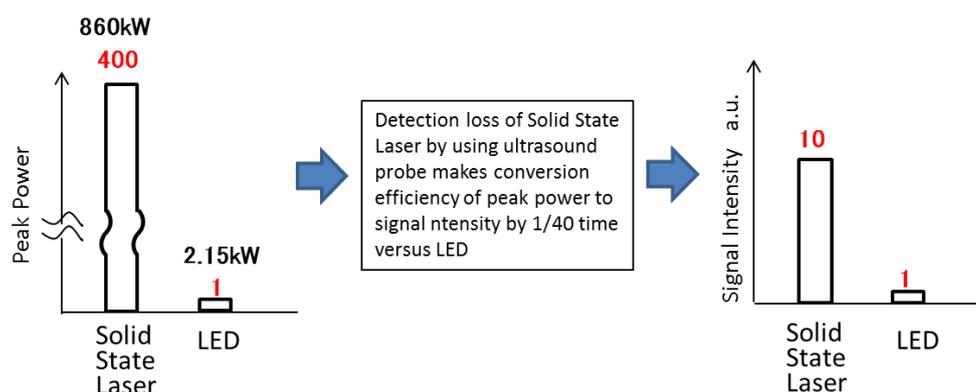


Fig.2-17 Detection loss of Solid State Laser makes conversion efficiency of peak power to signal intensity by 1/40 times. Signal intensity ratio of Solid State Laser to LED becomes 10:1.

## 3) 光音響信号の超増幅平均化によるノイズ低減

LED では、ドライブ回路により LED に流す電流を制御できることから、固体レーザー (20 回/秒) に比較して、光パルスの繰り返し回数を大きく (2000 回/秒以上) することができる。2.4.項に示したように、100dB の超増幅の条件では、ノイズは平均化回数のルートで減らすことができ、100 回の平均をするとノイズを 1/10 にできる。その結果、Fig.2-18 に示すように固体レーザーと LED の信号の比は 10:1 であったが、100 回の平均化により LED のノイズが 1/10 になることから、得られる SNR 値は、固体レーザーの 10 に対して、LED でも 10 となり、LED で固体レーザーと同等の SNR を実現した。

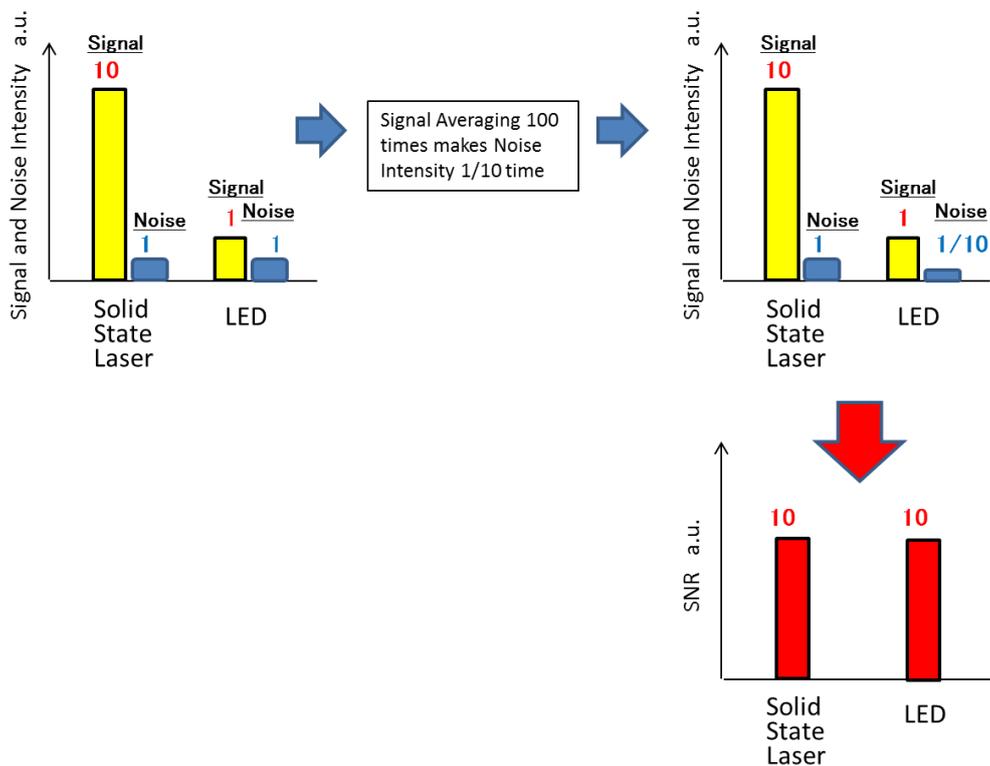


Fig.2-18 Noise of LED was decreased by averaging 100 times to 1/10. Then SNRs(a.u.) of Solid State Laser and LED are the same.

## 2.7. LED 光源光音響イメージングシステムの全体構成と動作

LED アレー光源と 20,000 倍を超える増幅度を実現した臨床/非臨床研究用システムとして, Fig.2-19 に示す LED 光源光音響イメージングシステム (Acoustic X) を開発した.



Fig. 2-19 LED-based photoacoustic imaging system (Acoustic X). Consisting of two LED arrays, ultrasound probe, data acquisition housing and PC.

全体の内部構成と動作を Fig.2-20 を使って説明する。まず、光音響信号の取得について説明する。図中の K 部の励起光により対象物（ヘモグロビンなど）から発生した光音響信号は、A 部の 128 個のトランスデューサー素子を持つ超音波プローブで 128ch の電気信号に変換される。128 ch の電気信号は 32 ch×4 ブロックに分けられ、それぞれ TX（超音波送信）-RX（音響信号受信）切り替え回路に入る。ここで、RX を選択されて、次の C 部の前置増幅器に送られて増幅される。この増幅器は、増幅度が可変で 12~51 dB の増幅が可能である。前置増幅された電気信号は、次に D 部の増幅器一体型 ADC に送られ増幅されるとともに AD 変換される。この増幅器の増幅度も可変で 3~54 dB の増幅が可能である。前置増幅器と含めて全体で 15~105 dB の増幅が可能であり、必要とする信号増幅度 20,000 倍(=86 dB)以上の増幅度設定ができる。ADC は、1 V レンジで 14 ビットの精度を持ち、40 MHz のスピードでデジタル信号に変換する。変換されたデジタル信号は、E 部の FPGA1~FPGA4 を通って、再び 128 ch の信号にまとめられて F 部の FPGA0 に送られる。F 部の FPGA0 では、深さ方向 1024 ch のデータが蓄積され 128×1024 の RF 画像データが作られる。この画像データは、FPGA0 に付属のメモリを使用してリアルタイム性を失わない取得周期である 16 ms の時間かけて、励起光の繰り返し速度が 1 kHz（周期 1 ms）のときには、16 画像の平均が取られる。同様に、2 kHz（周期 0.5 ms）時には 32 回平均、4 kHz（周期 0.25 ms）時には 64 回平均が行われ、USB3.0 インターフェイスを経て PC に送られる。

G 部の PC では、送られてきた RF 画像データを必要に応じて更にノイズを減らすために 2, 4, 6, 8, 16, 32 回の平均化を行う。平均化された画像は、FTA や DAS などの再構成処理をされた後、絶対値を取り、Log 変換した後に、各種の処理（フィルター、階調、周波数強調など）をして、別途取られた超音波画像と重ねて、各種の条件とともに、H 部の Display に表示する。

一方、F 部の FPGA0 が発生した LED ドライブパルス信号（パルス幅：30~150 ns，繰り返し速度：1 kHz，2 kHz，4 kHz）により、J 部の MOSFET が 400 V の電圧をオンオフして、K 部の LED 光源アレーにパルス状の大電流を流すことにより、高強度のパルス光を発生する。

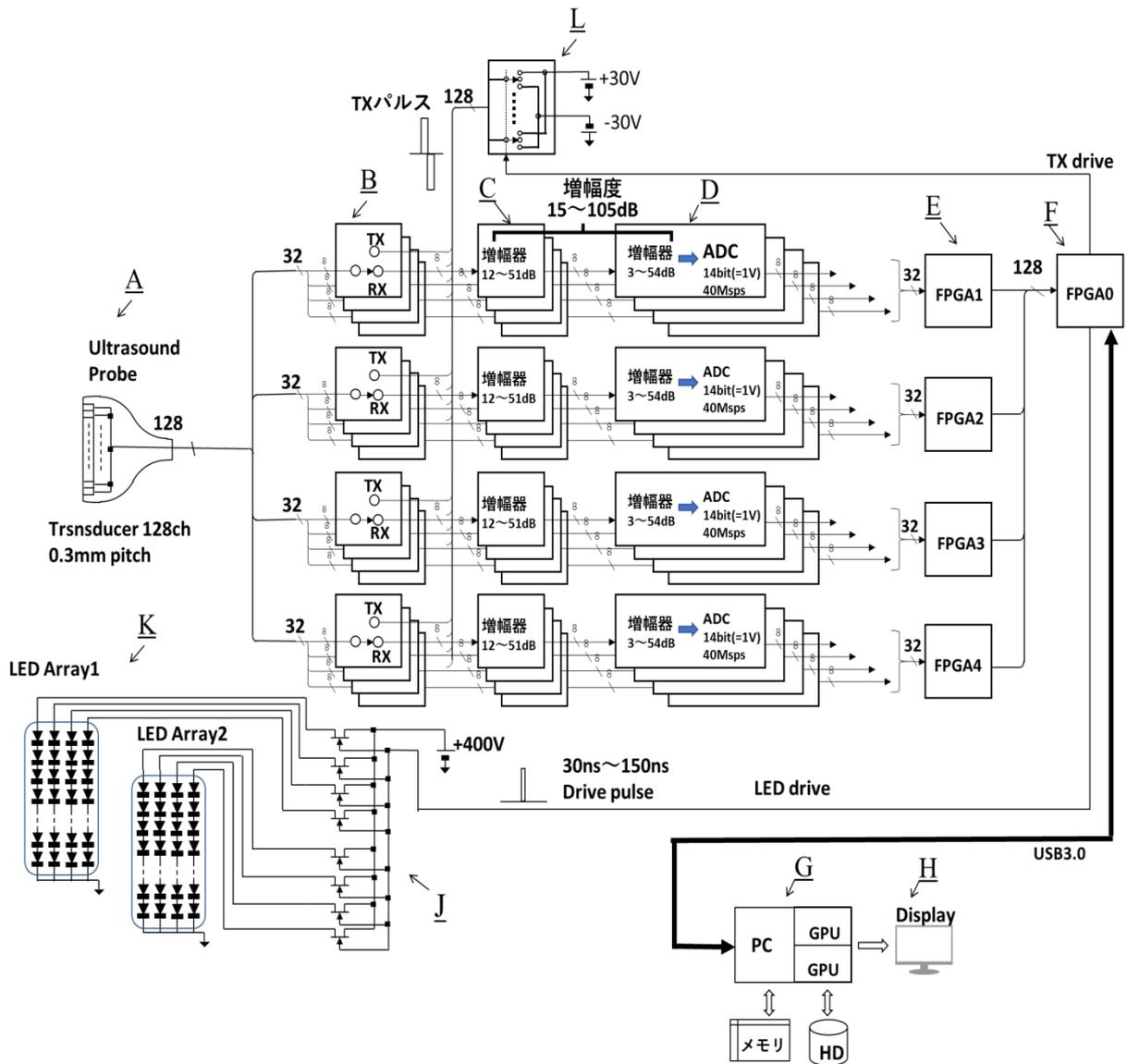


Fig.2-20 Entire configuration of photoacoustic imaging system. Photoacoustic wave is detected by a probe(A), amplified by two amplifiers(C,D), and analog to digital converted by ADC(D). Digitized data is converted to RF data image and averaged during 16ms by FPGAs(E,F) . PC averages and reconstructs the image, and the reconstructed image is processed and displayed. Pulse signal from FPGA0(F) is fed to MOSFETs(J) that drive LED arrays(K). About ultrasound, TX is generated by switching  $\pm 30$  V(L), after each photoacoustic detection.

超音波信号の取得の動作は、まず Fig. 2-20 の上部にある L 部にて $\pm 30$  V 電源をオンオフすることにより TX 信号を発生させ、B 部のセレクターで TX 方向に切り替えて、A 部の超音波プローブから平面波の超音波信号を発生させる。次にエコーとなって反射した超音波信号の取得は、B 部のセレクターを RX 方向に切り替えて、前置増幅器と増幅器一体 ADC の増幅度を超音波信号の強さに適合する増幅度に設定して実施する。

光音響信号の取得と超音波信号の取得を交互に行う場合は、先に説明した平均回数で 16 ms の間の光音響信号取得が行われた後に、超音波信号取得を一回行う。これを繰り返すことによって、光音響信号と超音波信号がほぼ同時られることになる。このことにより、超音波診断画像に光音響イメージング画像を重ねて相互の位置関係をつかめるスパーインポーズ表示することを可能とする。

## 参考文献

- [1] Xia W, Singh MA, Maneas E, Sato N, Shigeta Y, Agano T, Ourselin S, West SJ, Desjardins AE. Handheld Real-Time LED-based Photoacoustic and Ultrasound Imaging System for Accurate Visualization of Clinical Metal Needles and Superficial Vasculature to Guide Minimally Invasive Procedures. *Sensors*. 2018; 18: 1394.
- [2] Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Shigeta U. Photoacoustic signal detection in using LED light source. *RIEC International Workshop on Biomedical Optics*. 2017; OQD-17-017.
- [3] Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y. Comparative experiment of photoacoustic system using laser light source and LED array light source. *Proc SPIE*. 2015; 9323.

### 3. 周波数応答特性の評価

#### 3.1. 周波数応答特性評価の意義

光音響イメージングシステムに対して周波数応答特性を評価することは、系の全体性能を明らかにできるだけでなく、系の周波数応答特性を成り立たせる個々のコンポーネントの寄与がわかり、コンポーネントの特性を最適化できることにつながる。

レーザー光源光音響イメージングシステムの周波数応答評価は行われているが、光パルス幅 4.5 ns~45 ns の Nd:YAG 固体レーザー光を用いて行われている[1]. その中で、PZT 素子を用いた超音波アレープローブを使用した解析において、観測された波形と計算値とが大きく違うという結果となっている. これは、10 ns 以下のパルス光を使用した場合には、発生する光音響信号の帯域が 100 MHz を超えるために水中であっても減衰が起こること、更に PVDF を使ったハイドロフォンを使用しても 100 MHz 以上の感度の広帯域性を実現することが難しく、定量的な検出とならないことから、このような結果になったと考える。

LED 光源光音響イメージングでは、光パルスの幅を 30 ns~110 ns の範囲にすることで、このような問題が少なく、より正確な周波数応答特性の評価が可能になる。

#### 3.2. 点音源を使用した評価方法と測定系

実験系全体の構成を Fig.3-1 に示す. 開発した LED 光源光音響イメージングシステムで評価した. 光音響信号の検出のための検出用超音波プローブは中心周波数 9.5 MHz, 比帯域 80 %, ピッチ 0.3 mm, 128 ch のものを使用した。

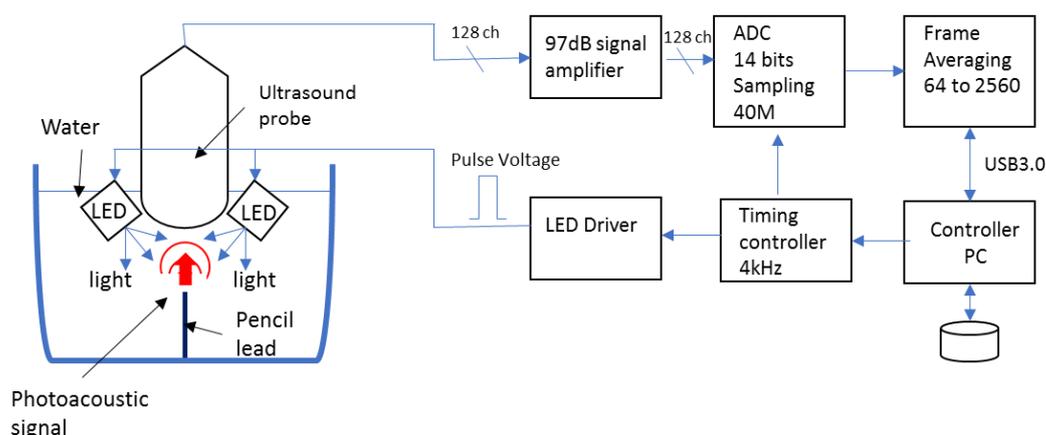


Fig.3-1 Experimental setup. Mechanical pencil lead is set in water perpendicular to base of water tank. Processing of detected photoacoustic signal and method for driving LED arrays are described in section 2.7..

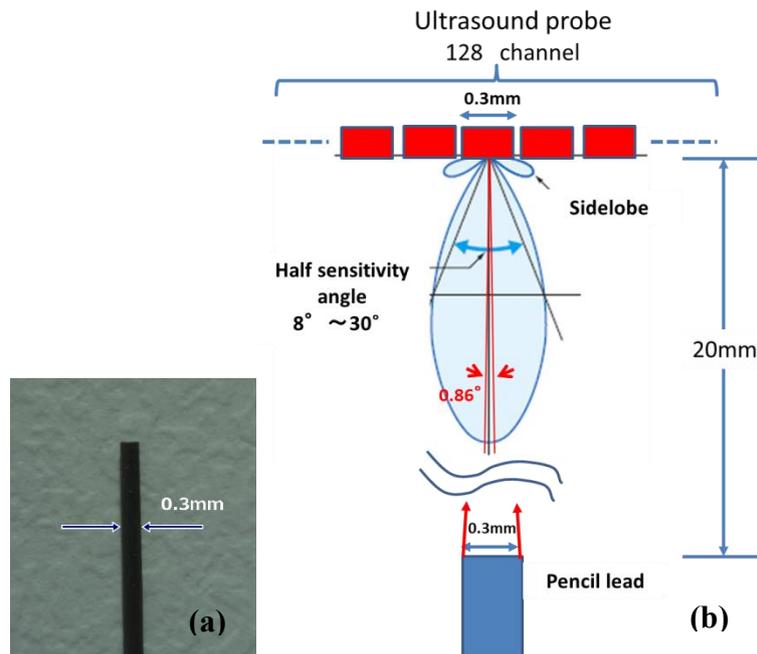


Fig.3-2 (a) Carbon needle: the diameter is 0.3mm. (b) Tip of the needle is regarded as a point sound source. Elevation angle from transducer is very small (0.86 degree) compared to half sensitivity angle (8 to 30 degrees).

検出の対象物としては、プローブから見たときに点音源からの信号検出となるように、先端が平らな Fig.3-2(a)のような炭素針（シャープペンシルの芯、直径：0.3 mm）を用い、水中で炭素針の長手方向を水槽の底面に対して垂直方向（超音波プローブから見て、軸方向）に保持した。こうすることにより、パルス光により炭素針で発生した光音響信号のうち、軸の長手方向の円柱側面の表面から発生した光音響信号は横方向に伝達して、超音波プローブには到達しない。更に Fig.3-2(b)に示すように、炭素針の先端からの音波に対する超音波プローブのトランスデューサーからの仰角は、 $0.86^\circ$  で、プローブの感度半減角度の  $8\sim 30^\circ$  より十分に小さい。プローブの感度半減角度は、音源の周波数によって異なるが、このようにトランスデューサー直下に点音源を置くと、周波数によって強度変化のない信号が得られる。このことは周波数応答特性を正確に評価する上では、必須である。

この状態で励起光パルス幅を、30 ns, 50 ns, 70 ns, 110 ns の 4 種類を使用して光音響信号を取得して、周波数応答特性を評価した。

超音波プローブで検出された点音源信号は電気信号に変換され、97 dB 増幅された後に、軸方向の 1024 個のデジタル信号に変換される。得られた RF 画像データは、 $128 \times 1024$  の RF 画像データを、6400 回平均した。Fig.3-3(a)に平均化後

の RF 画像データの一例を示す. Fig.3-3(a)の黄色部分のラインプロファイルを求めることで, Fig.3-3(b)のように点音源に対する光音響信号応答波形が取得できる.

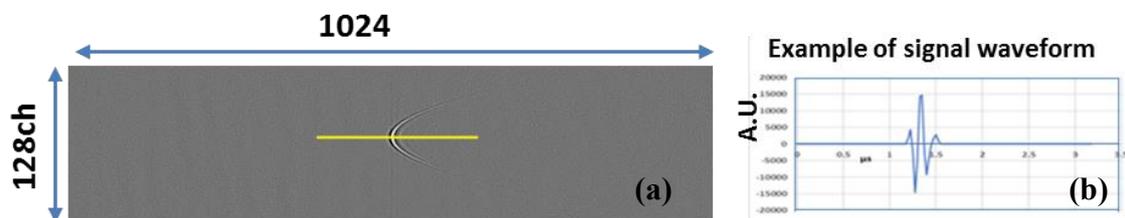


Fig.3-3 (a) Digitized RF image data. (b) Waveform from lead at yellow line in (a).

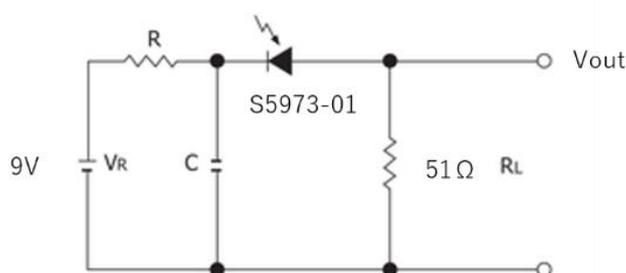


Fig.3-4 Circuit for detecting the light waveforms.

一方, 光パルス波形及びパルス幅に関しては, LED に流す電流をオンオフをする MOSFET への入力パルス幅を 30 ns, 50 ns, 70 ns, 110 ns の 4 つの条件とし, Fig.3-4 の回路に示すように, 1 GHz の遮断周波数を持つ PIN フォトダイオード S5973-01 (Hamamatsu Photonics; Shizuoka, Japan)に 9 V の逆バイアスをかけ, 51 Ω の終端抵抗を使って測定し, デジタルオシロスコープ MDO3054 (Tektronix; OR, USA)でデジタイズし, 平均化してノイズを減らして光パルス波形を得た.

### 3.3. 光パルス波形と得られた光音響信号

Fig.3-5(a)(b)(c)(d)にパルス信号入力 ( $t_p$ ) がそれぞれ 30 ns, 50 ns, 70 ns, 110 ns の時の光パルス波形を示す.

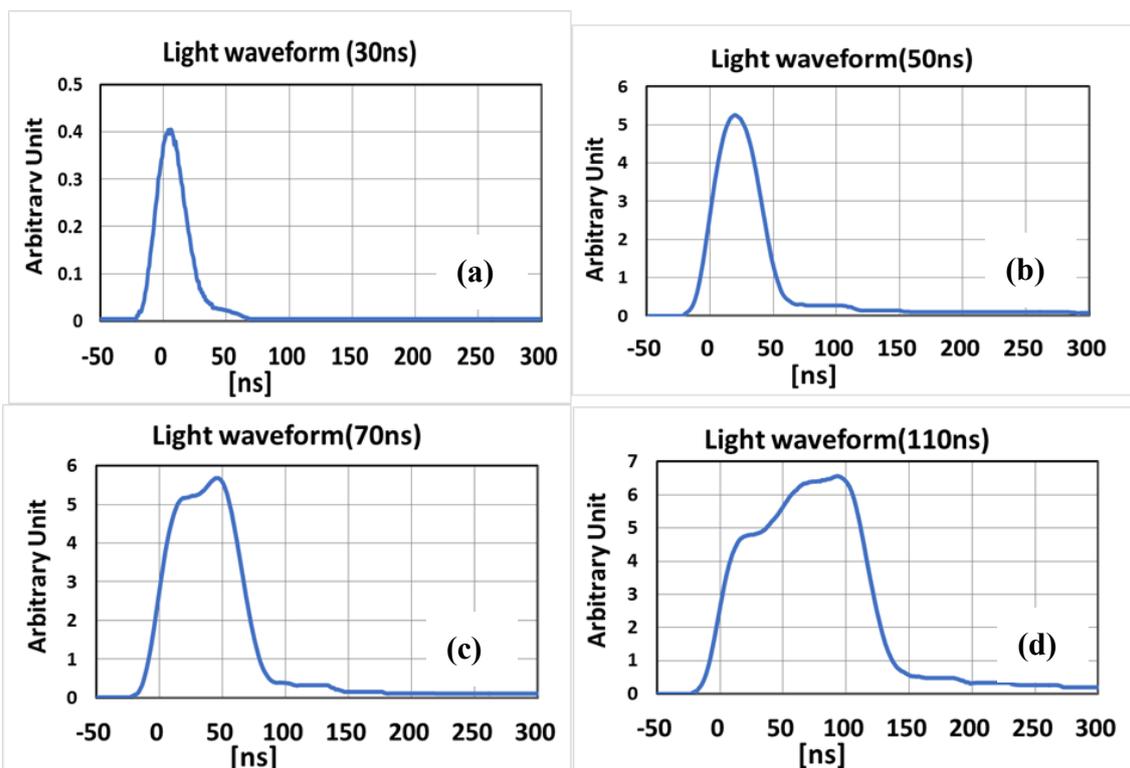


Fig.3-5 Light pulse waveforms (a) at  $t_p=30$  ns, (b) at  $t_p=50$  ns, (c) at  $t_p=70$  ns, and (d) at  $t_p=110$  ns.

$t_p$  が 70 ns を超える条件においてパルス波形にディップが見られるが、これはドライブ回路の独自の応答特性によるもので、測定上の問題になることはない。それぞれの設定に対して、実測された光パルスの半値幅 ( $t_r$ ) は、Table3-1 のように 27.1 ns, 42.6 ns, 68.1 ns, 117 ns となった。以降の図中でパルス幅を区別するときは、 $t_p$  の値で示すことにする。選択した 4 つの水準は、 $t_r$  の比が  $42.6/27.1=1.57$ ,  $68.1/42.6=1.60$ ,  $117/68.1=1.72$  と概略等比であり、評価水準として妥当である。

Table3-1 Pulse duration of signal input to LED driver circuit ( $t_p$ ), full width half maximum of LED light pulse ( $t_r$ ) and time interval of generating photoacoustic signal( $t_{ph}$ ).

$t_p$	$t_r$	$t_{ph}$
30ns	27.1ns	325ns
50ns	42.6ns	350ns
70ns	68.1ns	350ns
110ns	117ns	520ns

一方、これらの光パルスによって得られた光音響信号の RF 画像データ中の炭素針の先端からの信号を中心にした 128 画素のラインプロファイルを Fig.3-6(a)(b)(c)(d)に示す. この光パルスに対応して光音響信号が発生している時間 ( $t_{ph}$ ) は, Table3-1 のように, それぞれ 325 ns, 350ns, 350 ns, 525 ns となった. これらの値が  $1\mu\text{s}$  を超えるほど大きくないことから, 点音源からの信号を拾っていると示唆される.

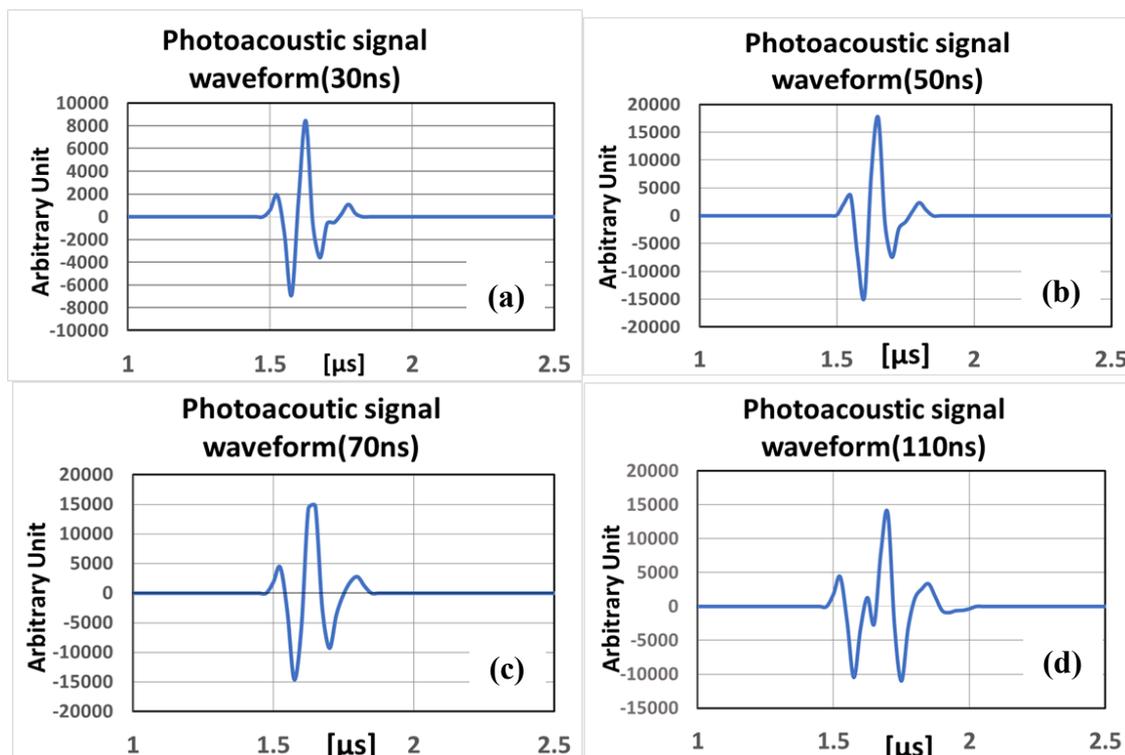


Fig.3-6 Photoacoustic signal waveforms (a) at  $t_p=30$  ns, (b) at  $t_p=50$  ns, (c) at  $t_p=70$  ns, and (d) at  $t_p=110$  ns.

### 3. 4. 系の周波数応答特性に関する考察

周波数応答特性を明らかにするために, 光パルス波形と得られた光音響信号をフーリエ変換した.

まず, 光パルスについて Fig.3-5(a)(b)(c)(d)の光パルス波形をフーリエ変換して, 周波数特性にしたものを Fig.3-7(a)(b)(c)(d)に示す.

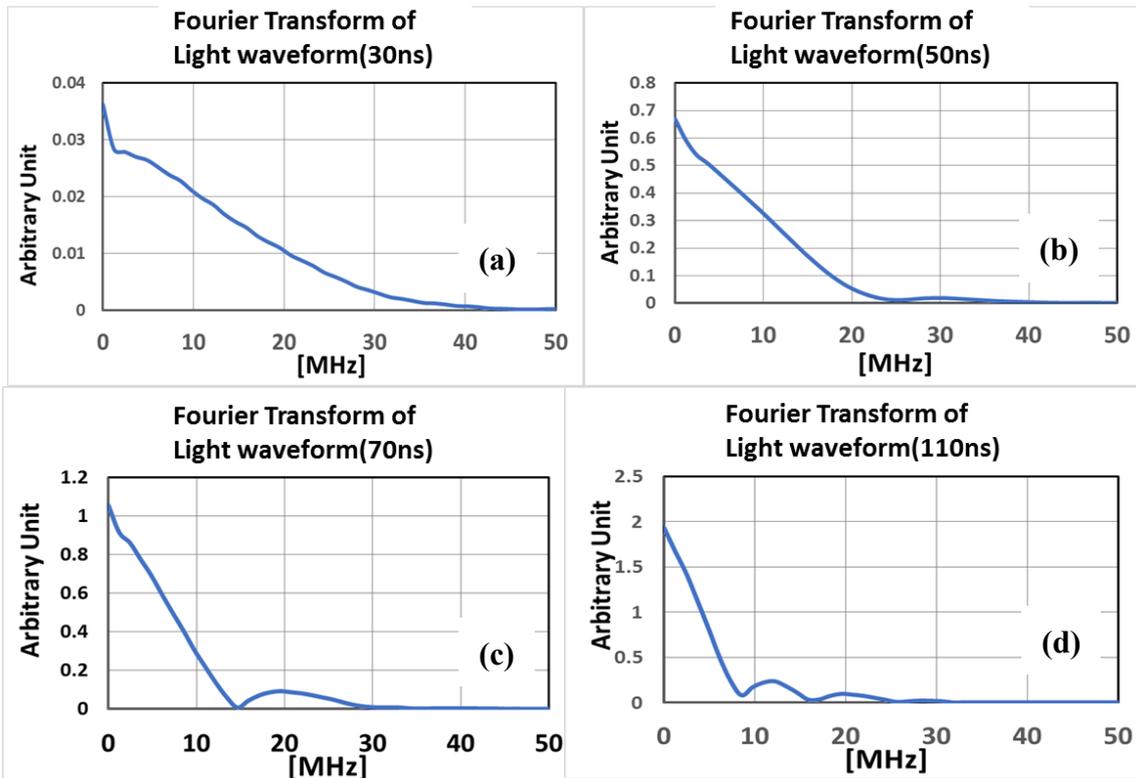


Fig.3-7 Frequency responses of excitation light (a) at  $t_p=30$  ns, (b) at  $t_p=50$  ns, (c) at  $t_p=70$  ns, and (d) at  $t_p=110$  ns.

約 50 MHz までの周波数成分においてパルス幅 50 ns では、 $t_r=42.6$  ns に対して 25 MHz (ほぼ  $1/42.6$  ns) の位置に、パルス幅 70 ns では、 $t_r=68.1$  ns に対して 15 MHz (ほぼ、 $1/68.1$  ns) および 31 MHz (ほぼ、 $1/68.1$  ns の 2 倍) の位置に、パルス幅 110 ns では、 $t_r=117$  ns に対して、8.5 MHz (ほぼ、 $1/117$  ns)、16 MHz (ほぼ、 $1/117$  ns の 2 倍) および 25.6 MHz (ほぼ、 $1/117$  ns の 3 倍) の位置に、それぞれ周波数応答のゼロクロス点が生じている。パルス幅 30 ns では、 $t_r=27.1$  ns に対して、ゼロクロス位置がはっきりしないが、 $t_r=27.1$  ns に対応した周波数特性 (成分) を持っていることが予想される。よって、光パルス幅の逆数に対応する周波数でゼロクロス点が生じており、光パルスのエネルギーの多くの成分がこの周波数以下に存在する。

次に、プローブの周波数応答特性については、PZT トランスデューサーの 128 素子の内、光音響信号のラインプロファイルデータを取得した箇所測定された、トランスデューサー素子の 1 MHz~20 MHz の周波数特性を Fig.3-8 に示す。一般的には、縦軸の感度は dB 単位で表示されるが、以降の計算のためにリニアスケールで表している。

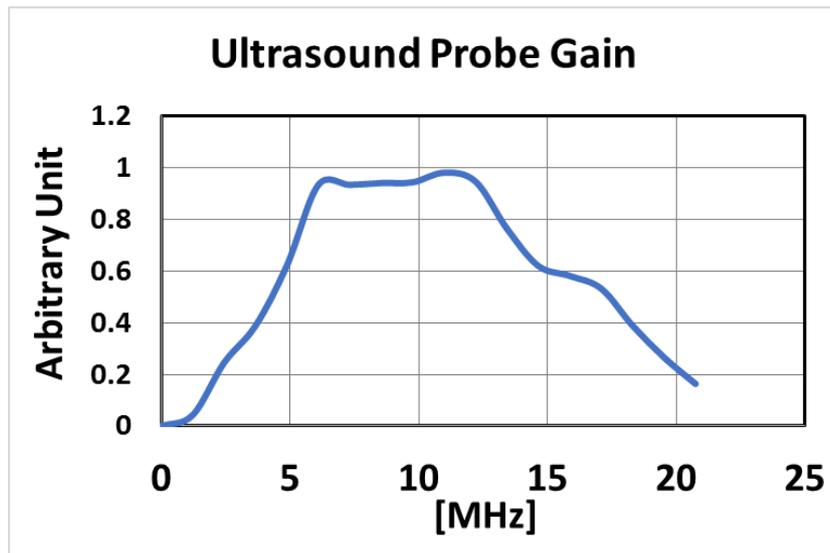


Fig.3-8 Frequency response of the ultrasound linear array probe.

次に、取得した光音響信号のフーリエ変換（Fig.3-9(a)(b)(c)(d)に示す）では、全てにおいてほぼ 20 MHz 以下でしか応答がない。

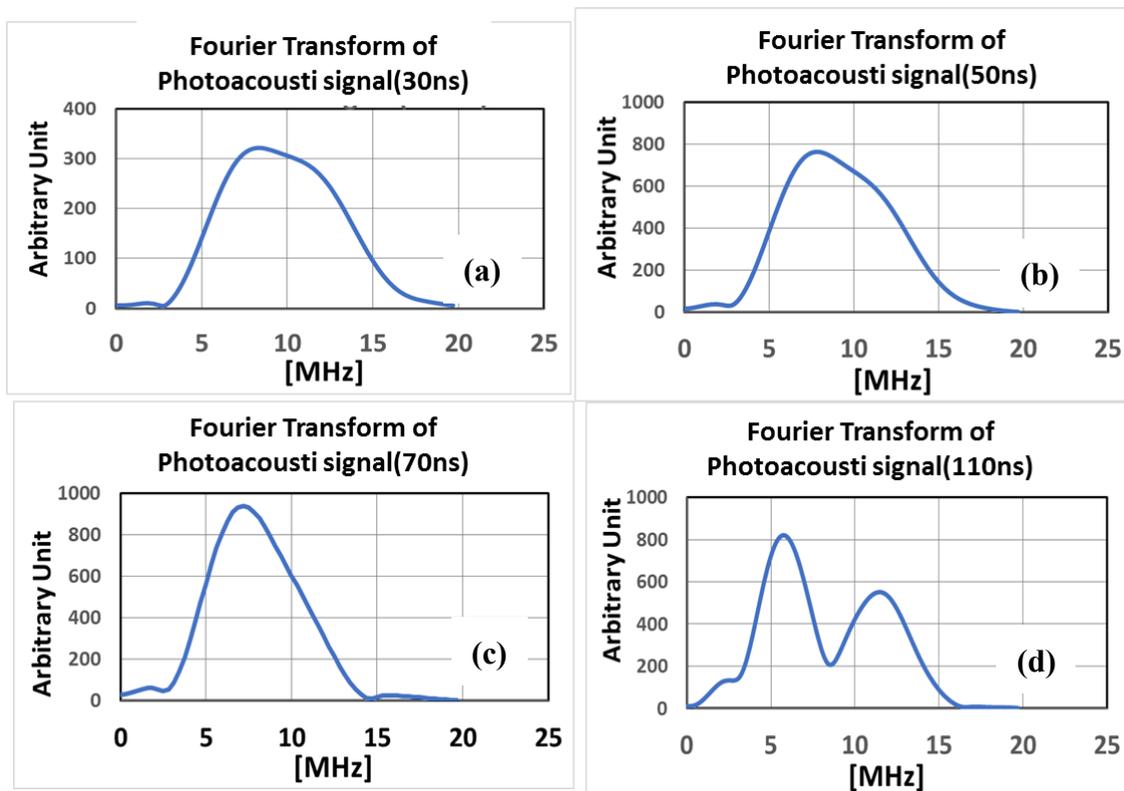


Fig.3-9 Frequency responses of photoacoustic signals (a) at  $t_p=30\text{ns}$ , (b) at  $t_p=50\text{ns}$ , (c) at  $t_p=70\text{ns}$ , and (d) at  $t_p=110\text{ns}$ .

これらの結果をもとに、光パルス波形と、超音波プローブの周波数応答特性と

の関係を明らかにするために、光パルス幅が 30 ns, 50 ns, 70 ns, 110 ns のそれぞれについて、Fig.3-10 に示すように、光パルスの周波数応答特性 (Fig.3-10 の (a)行) と、超音波プローブの周波数応答特性 (Fig.3-8, Fig.3-10(b)行に対応) を掛けたもの (Fig.3-10(c)行) と、取得した光音響信号の周波数応答特性 (Fig.3-9 で Fig.3-9(d)行に対応) を比較した。このとき、超音波プローブの周波数特性データの範囲が 20 MHz 程度までであったので、光パルスの Fig.3-5(a)(b)(c)(d)の周波数特性の 20 MHz までの成分で比較を行った。

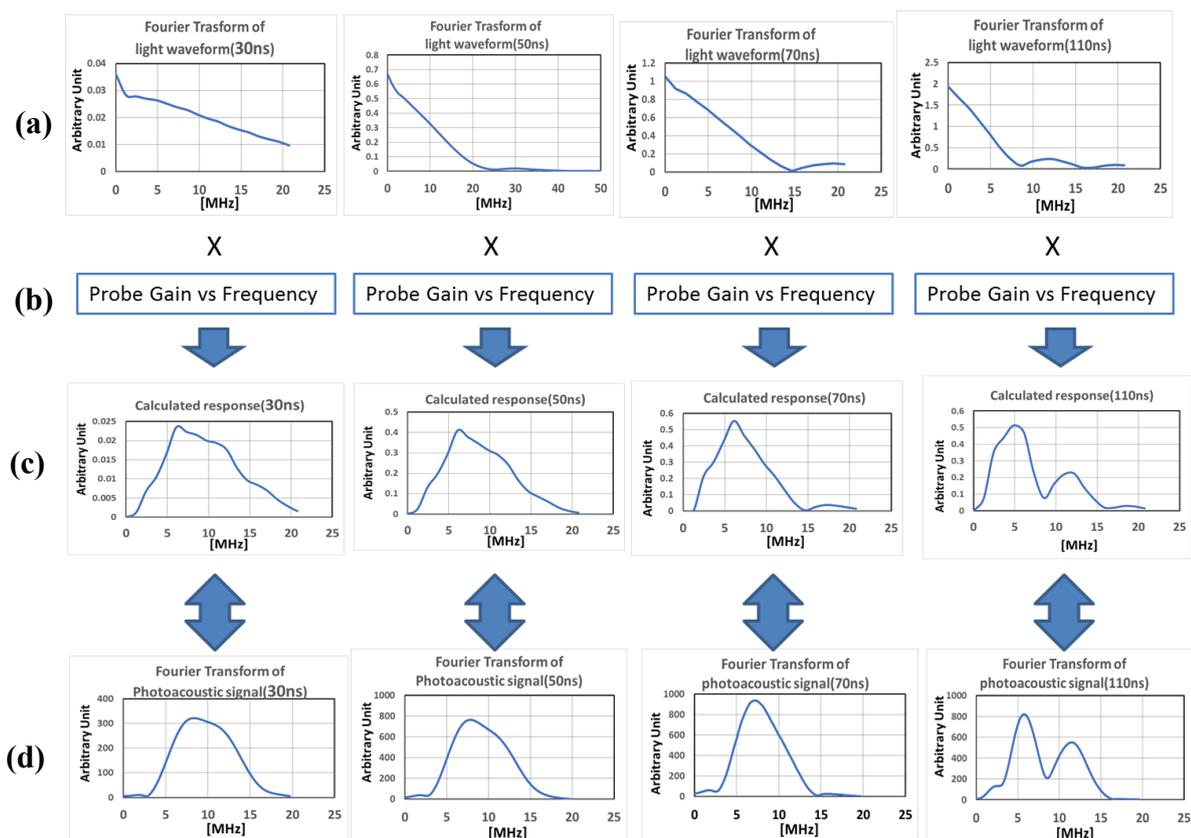


Fig.3-10 Effect of pulse width on photoacoustic signal frequency response characteristics. Column1=30 ns pulse width, Column 2=50 ns pulse width, Column3=70 ns pulse width, and Column 4=110 ns pulse width. Row(a) is frequency response of light pulse. Row(b) is frequency response of ultrasound probe. Row(c) is multiplication of (a) and (b). Row(d) is frequency response of photoacoustic signal. Row(d) is similar to Row(c).

Fig.3-10(c)行と(d)行を比較するとその類似性が高いという結果が示された。この原因について分析すると、炭素針の先端は 0.3 mm 直径の平面であり、 $2\pi \times$  半径 = 0.942 mm となる。水中内の音速との関係で、約 1500 m (音速) / 0.942 mm = 1.59 MHz 以上では、ほぼ平面形状からの光音響信号発生と見なせることから、

発生する光音響信号は、光の時間変化の波形になる[2]。よって、パルス光の励起によって得られた光音響信号の周波数応答特性は、パルス光の周波数応答特性と超音波プローブの周波数応答特性を掛け合わせたものの特徴を反映している。

本特性は、固体レーザーの系でも成り立つ。一般に固体レーザーの光パルス幅が 5 ns 前後であるために、光パルスの周波数成分は 100 MHz 以上の成分が含まれ、この成分を含む光音響波が発生しているが、実験の系では周波数に依存した媒体の超音波減衰及び超音波ディテクターの周波数応答特性を考慮しないままとなっており、シミュレーションと実験が一致しない結果となると考える。

### 3.5. 結論

LED 光源光音響イメージングにおいて、検出用超音波プローブによるペンシルのチップ先端の音響波発生の検出においては、先端部分から光の時間変化波形に相当する平面波が発生すると想定されるために、パルス光の励起によって得られた光音響信号の周波数応答特性は、パルス光の周波数応答特性と超音波プローブの周波数応答特性を掛け合わせたものに一致した。

医療診断においては、観察したい対象の大きさ及び皮膚表面からの深さ、から超音波プローブの周波数特性を選び、次に光音響イメージングを行うことが想定される。よって光音響イメージングにおいて、超音波プローブの周波数特性に最適な光パルス幅を設定することが重要である。例えば、皮下を対象にした診断では、超音波プローブの最高周波数は 20 MHz 程度であるので、このときには、光パルス幅としてはこの逆数にあたる 50 ns 程度の設定が最適である。固体レーザーでは光パルス幅の柔軟な設定が難しいが、LED 光源光音響イメージング装置では超音波プローブの周波数特性に合わせて最適な光パルス幅の設定が可能であるというメリットを持つ。

## 参考文献

- [1] Irisawa K, Hirasawa T, Hirota K, Tsujita K, Ishihara M. Influence of laser pulse width to the photoacoustic temporal waveform and the image resolution with a solid-state excitation laser. Proc SPIE. 2012; 8223: 82232W.
- [2] Diebolt GJ, Sun T, Khan MI. Photoacoustic Monopole Radiation in One, Two, and Three Dimensions. Phys Rev Lett. 1991; 67: 3384-3387.

## 4. SNR の評価

### 4.1. SNR に影響する要因

SNR とは、信号(S)と、ノイズ(N)の比を示す。光音響イメージングにおいて SNR に影響する要因をまとめると Fig.4-1 となる。

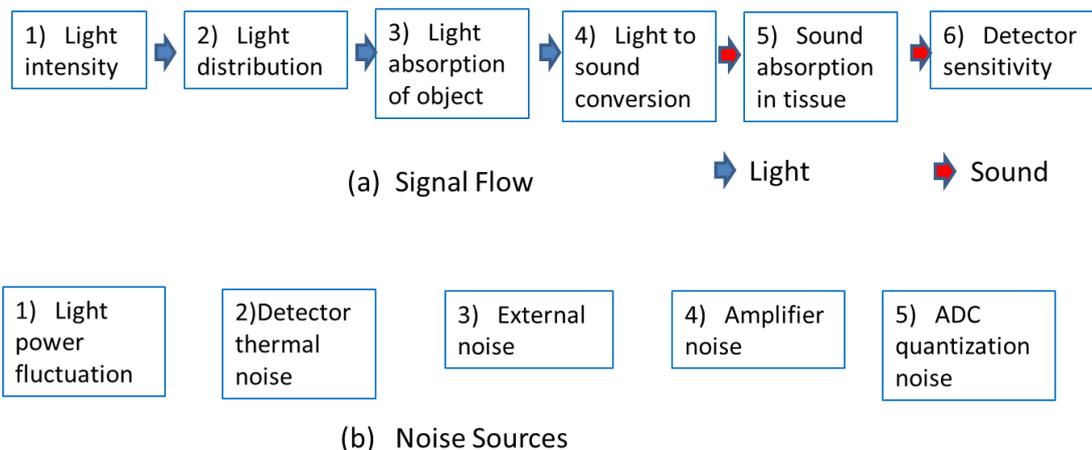


Fig.4-1 (a) Signal flow and relevant factors. (b) Noise sources.

光音響イメージングの信号は、Fig.4-1(a)に示す流れで信号が作られ、1)光パルス源強度、2)光の分布、3)対象物の光吸収、4)光吸収から光音響波への変換効率、5)体中の光音響波の減衰、6)ディテクター感度 が関連している。

1)光パルス源強度は、レーザーでは IEC60825-1, LED では IEC62471 にヒトに対する限度が波長との関連で定めてあり、限度内で使用する必要がある。2)光の分布は、体内に入った光は散乱することから、それを制御することは難しい。3)対象物の光吸収は、対象物に依存して決まる。4)光吸収→光音響波への変換効率も、対象物に依存する。5)体内での光音響波の減衰は、光音響波の周波数が高くなると減衰が大きくなるため、第3章で述べたように、超音波プローブの周波数特性によって光パルス幅を決めることが重要になる。6)ディテクターの感度は、トランスデューサーの材料により決まり、医療用としては PZT が使用される。より感度の高い単結晶または CMUT タイプがあるが、PZT よりも価格が高く、コストパフォーマンスを考えた選択となり、現在では価格重視の PZT の使用が一般的である。

一方、光音響イメージングのノイズ源は、Fig.4-1(b)に示すように、1)光パルス源の変動、2)ディテクターの熱ノイズ、3)外来ノイズ、4)増幅器のノイズ、5)AD変換の量子化ノイズがある。

1)光パルス源の変動は、固体レーザーでは、パルス間変動があるが、LEDでは、ほとんどない。2)ディテクターの熱ノイズは、ディテクターのインピーダンスにより決まっており、50 Ωの低抵抗による低ノイズ状態ですでに使用されている。3)外来ノイズは、微小信号を扱う系では影響が大きいので対策を必要とする。4)増幅器のノイズは、熱ノイズの他に増幅器の実装された基板から入り込むノイズがあり対策を必要とする。5)AD変換の量子化ノイズは、LED光源を使う光音響イメージングシステムでは、得られる信号が微弱なために20,000倍以上の増幅度が必要である。

まとめると、信号については、光パルス源強度をヒトの限度近くに設定すること、光増感剤の使用に際しては、光吸収→光音響波への変換効率の高い物質を用いることが、信号強度を上げるために重要になる。開発したLED光源光音響イメージングシステムにおいて、光パルス強度については、研究用機器として使うことを前提に自然空冷で1分程度の測定を行う条件で、強度が最大となる4kHz（最大値）のパルス繰り返しを採用しているが、限度内にある。光増感剤を用いた評価では、光吸収から光音響波への変換効率が高いICGを使用して実験を行った。

ノイズについては、外来ノイズ、基板のノイズへの十分な対策を実施し、十分な増幅度で量子化ノイズを減少させることが重要になる。開発したLED光源光音響イメージングシステムでは、プローブからの信号ルート及び回路をシールドすることで外来ノイズの対策をし、更に基板内の接地機能を強化してノイズ対策を実施した。そして、第2.2節に説明したように増幅度を86dB以上として量子化ノイズの影響を受けないように、前置増幅器を実装した。

以上のように信号及びノイズへの種々の対応を図った上で、系のSNRを把握するために、評価を行った。

## 4.2. SNRの測定系

実験系全体の構成をFig.4-2に示す。測定システムとして、開発したLED光源光音響イメージングシステムを使用した。

光音響信号の検出のために、Fig.4-3(a)のように検出用超音波プローブ（中心周波数9.5 MHz、比帯域80%、ピッチ0.3 mm、128 ch）の両サイドにLEDアレー光源を配置した。Fig.4-3(b)にヒトの指にプローブを当てた例を示す。Fig.4-2及びFig.4-3(a)において、超音波プローブの128chの方向およびLEDアレーの長手方向は、紙面奥行方向となるよう配置した。

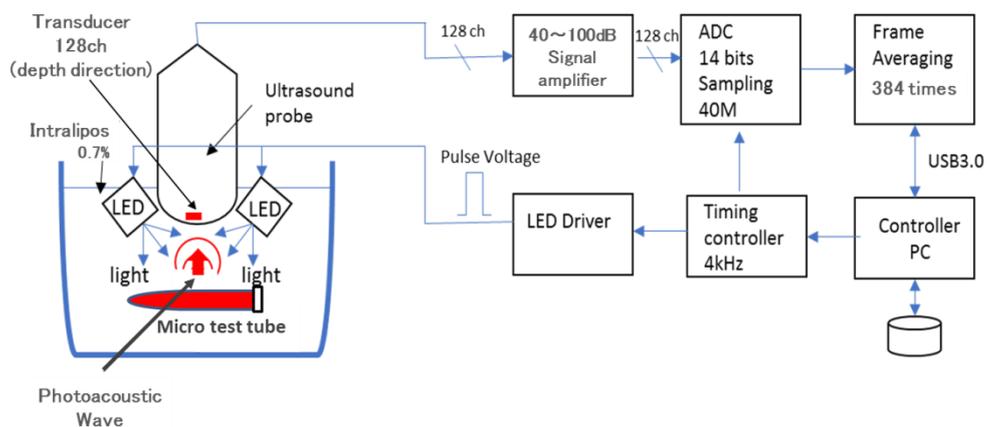


Fig.4-2 Experimental setup. Bovine blood inside micro test tube is set in Intralipos 0.7 % and 21 mm deep from probe transducers. Signals from probe are amplified from 40dB to 100 dB in 10 dB step. Processing of detected photoacoustic signal and method for driving LED arrays are described in section 2.7..

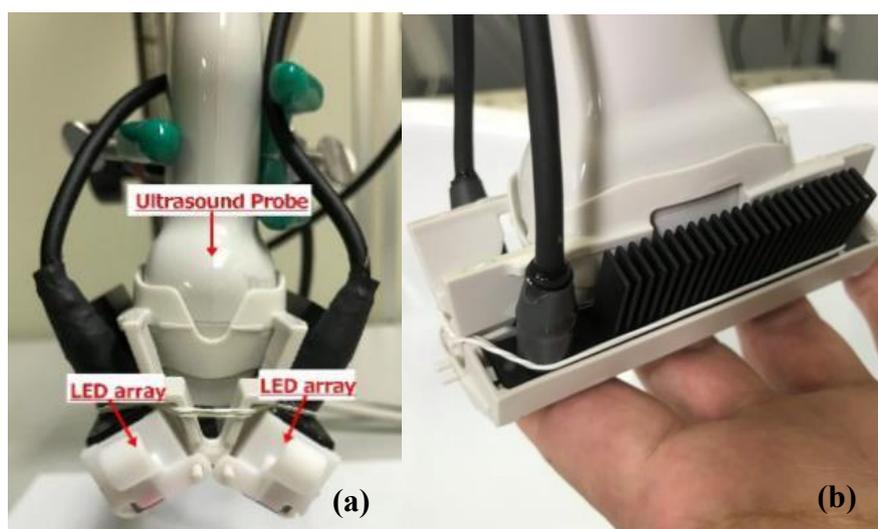


Fig.4-3 (a) LED arrays and ultrasound probe.

(b) Setting example of the probe with LED arrays to human fingers as an object.

LED アレー光源と超音波プローブの位置関係は、LED アレー光源からの光が超音波プローブの直下方向を照射する。LED アレー光源をプローブ先端のトランスデューサー部分よりも検体に近づけ、更に 2 個のアレーの間隔を狭めて配置した。

Fig.4-2 に示すように、対象物の例である牛の血液から発生した光音響波は、128ch のトランスデューサーを持つ超音波プローブで検出され電気信号に変換された後、増幅器で 40~100 dB 増幅される。128 ch の信号を同時並列に増幅す

るための多ch増幅器（ここでは8ch）ICは、入手可能なものとしては最大増幅度が50dB程度であることから、100dBの増幅度を実現するために2段（前段と後段）の増幅器を使用して、増幅器の全体の増幅度（ $A \times A$ 倍）に対して、Fig.4-4に示すように前段（ $A$ 倍）と後段（ $A$ 倍）の構成とした。例えば全体の増幅度が80dBのときは、前段40dB、後段40dBのように前段と後段の増幅度が同じになるように設定され、14ビット40MHzサンプルのADCにより、デジタル信号に変換され、RF画像データが作られる。得られたRF画像データは384回平均化することにより信号に比較して相対的にランダムノイズを減らされる。次に画像再構成演算および画像表示に必要な各種の処理が行われ、PCモニタ上に表示される。

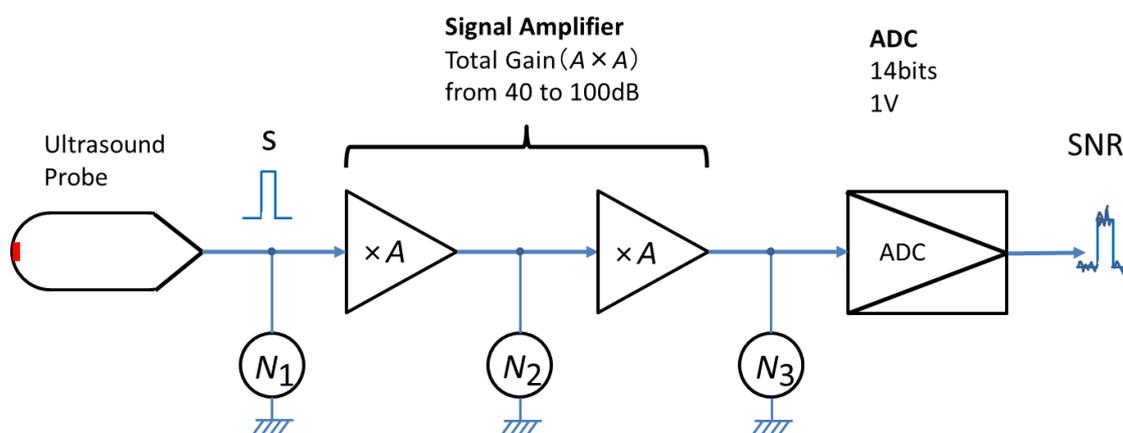


Fig.4-4 Circuit of amplifiers and model for SNR simulation. Photoacoustic signal from peobe is added  $N_1$  noise, amplified  $A$  times, added  $N_2$  noise, amplified  $A$  times, added  $N_3$  noise and then AD converted.

### 4.3. 牛の血液のSNR評価及び結果

Fig.4-2の検出の対象物である生体ファントムとしては、Fig.4-5(a)に示すマイクロテストチューブに牛の血液を入れたものを用いた。このチューブ内の血液を、生体内の光の散乱を模擬したイントラリピッド水面下かつ超音波プローブのトランスデューサー位置から約21mm深さとなる位置に設置した。超音波プローブのゴムレンズの焦点距離が15mmであり、この位置で感度が最大になるので、この位置から大きく離れない場所で、画像の深さ方向の中央近くになるように設置した。超音波プローブのスキャンは、マイクロテストチューブの断面方向（Fig.4-5(a)中の赤線で示す）に行った。

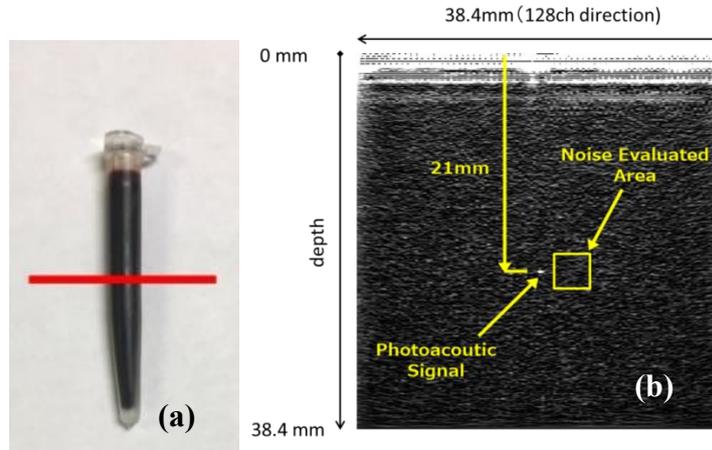


Fig.4-5 Bovine blood and detected signals. (a) Bovine blood in micro test tube and scan direction (red solid line). (b) Photoacoustic signal and noise evaluated area. Signal is 21mm under the probe transducers.

増幅器の増幅度を 40 dB から 100 dB まで、10 dB おきに変えて、牛の血液の画像を取得した。取得した画像再構成後の画像例を Fig.4-5(b)に示す。

画像の実サイズは、横（128 ch 方向）38.4 mm × 縦（深さ方向）38.4 mm となっている。この画像には牛の血液からの光音響信号が「点」として認識されている。SNR の算出にあたっては、次に述べる方法でノイズ(Noise)および信号(Signal)を求めた。まずこの「点」の右側の 50×50 画素(実サイズで 4.5 mm×4.5 mm)のエリア内のデータの標準偏差 ( $\sigma$ ) を算出し、99.7%の信号が存在する波高値に対応する $\pm 3\sigma$ をノイズとした。信号に関しては、この「点」の最大値を出した後に、実際の信号の最大値にはノイズの半分( $3\sigma$ )が加えられていると仮定し、 $3\sigma$ を引いて求めた。

Table4-1 に牛の血液を使って増幅度 40 dB から 100 dB の間で 10 dB ずつ変えたときの、信号とノイズ、および SNR の値を示す。また Fig.4-6 に SNR の増幅度依存について散布図を示す。更に光音響信号が「点」として認識される牛の血液の位置をほぼ中心とする 50×50 画素（実サイズ 4.5 mm × 4.5 mm）のエリアの画像を Fig.4-7(a)～(g)に示す。

Table 4-1 Signal, Noise and calculated SNR of bovine blood in total gain of from 40 dB to 100 dB. SNR increases to 9.78 in response to total gain.

Total Gain(dB)	Signal (digit)	Noise(digit)	SNR
40	1.06	3.00	0.35
50	3.54	4.14	0.85
60	15.30	7.04	2.17
70	54.50	13.60	4.01
80	189.16	29.10	6.50
90	631.19	67.64	9.33
100	1622.70	165.91	9.78

Table4-1 より，増幅度 40 dB で SNR=0.35 であり，そのあとで増幅度が 10 dB ずつ上がるごとに SNR は増加して行き，増幅度 90 dB では SNR=9.33 に達し，増幅度 100 dB では SNR=9.78 と飽和する傾向がある． Fig.4-7(a)～(g)に示されている「点」の認識においては，増幅度 40 dB では， Fig.4-7(a)に示すように，「点」

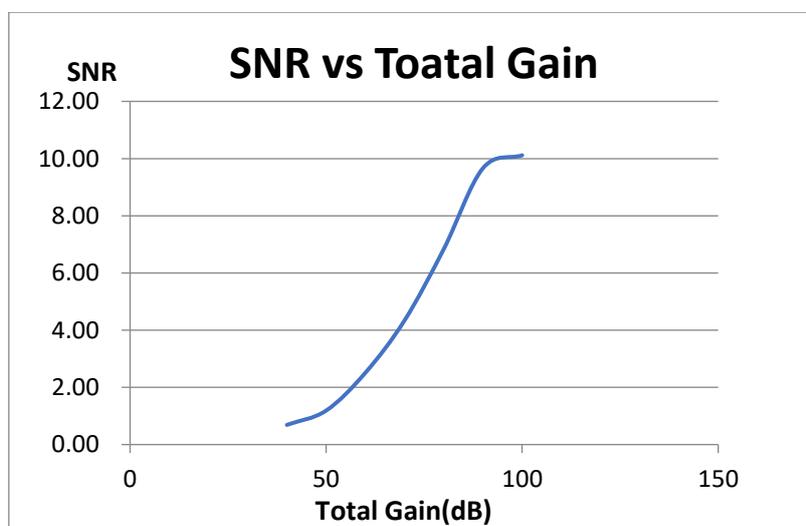


Fig.4-6 SNR vs Total Gain in using bovine blood.

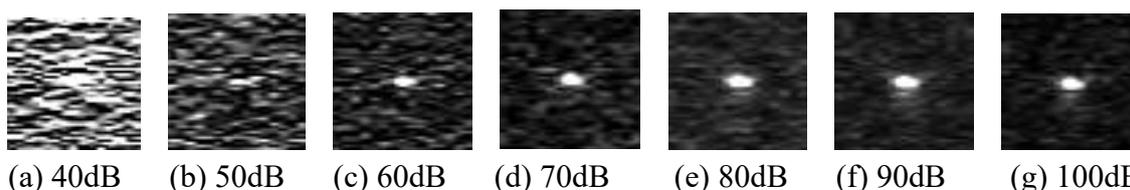


Fig.4-7 Photoacoustic signal image of bovine blood in total gain of 40 dB, 50 dB, 60 dB, 70 dB, 80 dB, 90 dB, and 100 dB.

が認識できるかできないぎりぎりのレベルにある。増幅度 50 dB になると「点」が確実に認識できるようになり、その後は、「点」周辺のノイズが「点」の信号強度に対して相対的に下がって行くことがわかる。さらに「点」の形状については、増幅度の増加に対応してそのサイズが大きくなり、増幅度 70 dB 以上でサイズおよび形状の変化が少なくなり変化が少なくなっているように見える。

#### 4.4. ヒトの指の血管の SNR 評価及び結果

ヒトでのデータ取りを行うにあたりヘルシンキ宣言を遵守し被検者よりインフォームドコンセントを得た上で、上記測定系において増幅度を40 dBから100 dBまで10 dBおきに変えて、Fig.4-2の検出の対象物としてヒトの指 (Fig.4-8(a)) の画像化を行った。

ヒトの指を、その指の上部の皮膚がイントラリピッド水面下かつ超音波プローブのトランスデューサー位置から約10 mm深さとなる位置に設置した。超音波プローブの感度が最大になる15 mmの位置から大きく離れない場所で、且つLEDアレーから被検体が離れることによるLED光の減衰が大きくなるように指の位置決めをした。超音波プローブのスキャンは、Fig.4-8(a)に示す人差し指、中指、薬指に対して、主に中指の第一関節と第二関節の間を赤い線に沿って行い、この方向の光音響信号を取得した。光音響イメージングにより得られる信号の特質上、この場合に得られた光音響画像は主に血管内部のヘモグロビンによるもので、更にこの画像では主に皮膚下の静脈血管および毛細血管の断面が示されている (Fig.4-8(b))。同時に取得された超音波画像 (Fig.4-8(c)) は、指の表皮とその内部を描画しているが、皮下2~3mm下には骨があり、音響インピーダンスが軟部 (肉、血管など) と著しく違うため、それよりも下の部分の画像にはアーチファクトが多く含まれている。この二つの画像の相対的な位置関係は、Fig.4-8(b)のデータを赤色に変換した上で、Fig.4-8(c)と重ねることで、Fig.4-8(d)として得られる。こうすることにより超音波画像と光音響画像の両方を観察することができ、その相対位置関係が有用な情報を提供できる。

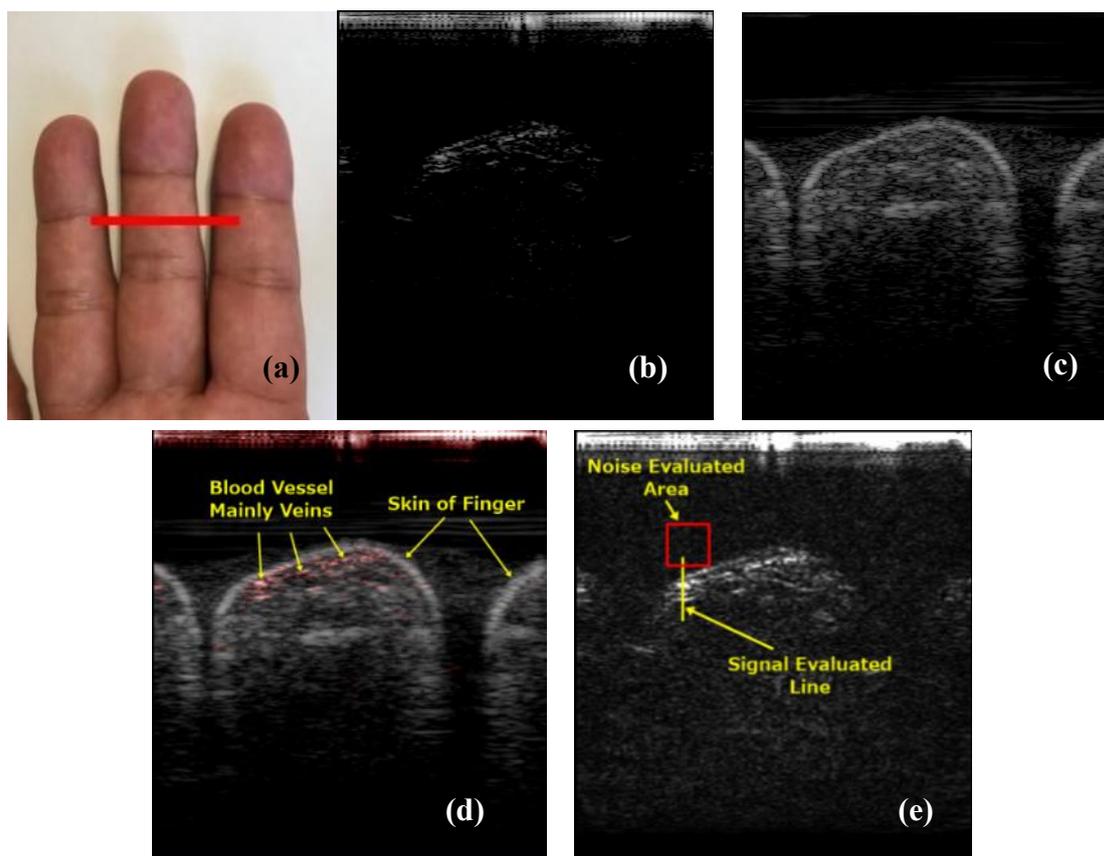


Fig.4-8 Human finger and detected signals : (a) Human fingers and scan direction (red solid line). (b) Photoacoustic image data of human finger (grayscale). (c) Ultrasound image data of human finger (grayscale). (d) Photoacoustic (red) and ultrasound (grayscale) image data of human finger. (e) Photoacoustic signal evaluated line (yellow) and noise evaluated area (red).

SNRの評価においては、Fig.4-8(e)の光音響信号の画像の黄色の縦線で示された部分の最大値を信号に対応する値とし、この場所の直上のイントラリピッド内の50×50画素のエリア内のデータの標準偏差 ( $\sigma$ ) を算出し、牛の血液の評価と同じ手順で信号(Signal)とノイズ(Noise)を算出した。

Table4-2 にヒトの指を使って増幅度 40 dB から 100 dB の 10 dB ずつ変えたときの、信号とノイズ、および SNR の値を示す。また Fig.4-9 に SNR の増幅度依存について散布図を示す。更に各増幅度において、Fig.4-10 の血液の部分 (黄色の長方形エリアで示す) 200×100 画素(実サイズ 18 mm×9.0 mm)のエリアの画像を Fig.4-11(a)~(g)に示す。

Table4-2 Signal, Noise and calculated SNR of human finger blood in total gain of from 40 dB to 100 dB. SNR increases to 7.61 in response to total gain.

Total Gain(dB)	Signal (digit)	Noise(digit)	SNR
40	1.24	2.89	0.43
50	3.02	4.96	0.61
60	14.84	10.67	1.39
70	55.18	19.13	2.88
80	172.28	38.92	4.43
90	672.90	102.00	6.60
100	1817.40	238.90	7.61

Table4-2 より、増幅度 40 dB で SNR=0.43 であり、そのあとで増幅度が 10dB ずつ上がるごとに SNR は増加して行き、100 dB では SNR=7.61 に達する。Fig.4-11(a)~(g)の血液部分の画像においては、増幅度 40 dB では、Fig.4-11(a)に示すように、ノイズに埋もれている。増幅度 50 dB になると、かろうじて何かしら見えている。その後はノイズが減少して行き、それに伴って少しずつ血管の分布状態が鮮明になり、増幅度 80 dB になると画像の変化が少なくなる。さらに増幅度を上げるとさらに細かい構造が見えてくるが、その差は大きくない。

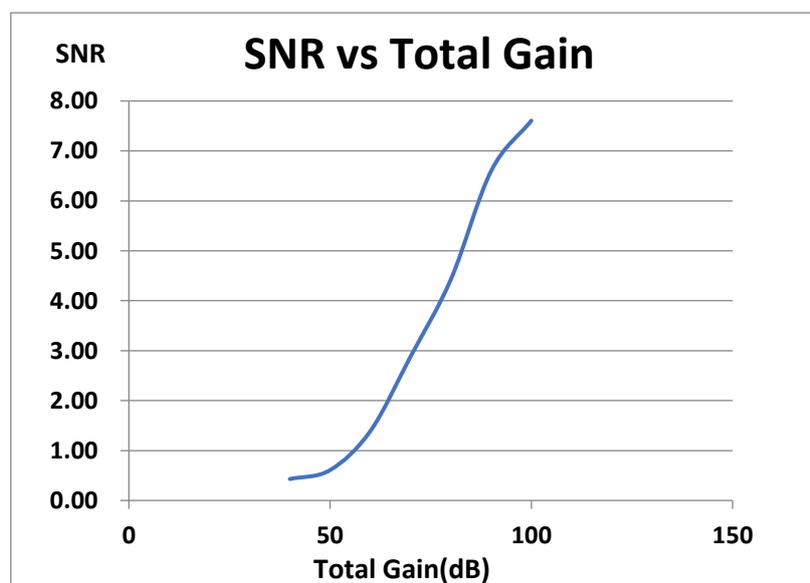


Fig.4-9 SNR vs Total Gain in using human finger blood.

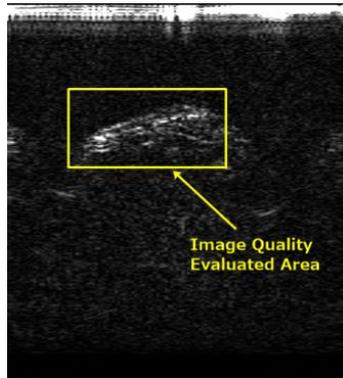


Fig.4-10 Photoacoustic image data area (yellow) for image quality evaluation.

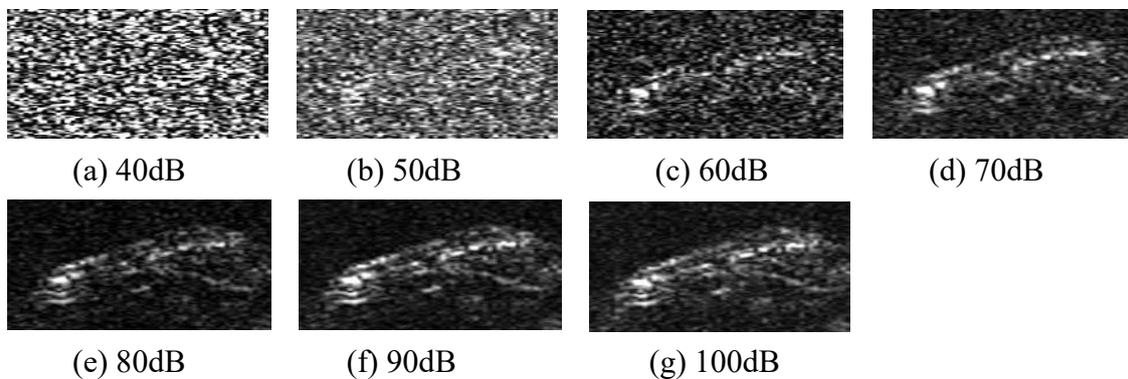


Fig.4-11 Photoacoustic signal image of finger blood in total gain of 40 dB, 50 dB, 60 dB, 70 dB, 80 dB, 90 dB, and 100 dB.

#### 4.5. SNR に及ぼす増幅度の影響に関する考察

光音響イメージングの信号処理において、超音波プローブのトランスデューサーからの信号を受けて、増幅器により前段および後段の2段の増幅を行い、その増幅された信号をAD変換する回路における信号とノイズについては、Fig.4-4に示した回路モデルで説明できる。超音波プローブのトランスデューサーから得られた信号( $s$ )は、増幅器により前段( $A$ 倍)と後段( $A$ 倍)の合計( $A \times A$ )倍だけ増幅される。一方ノイズについては、信号と同様に前段( $A$ 倍)と後段( $A$ 倍)の合計( $A \times A$ )倍だけ増幅されるノイズ( $N_1$ )、と後段( $A$ 倍)でのみ増幅されるノイズ( $N_2$ )、更に全く増幅されない固定的なノイズ( $N_3$ )から成り立つ。これらのノイズは、例として増幅度40 dBの時のノイズを評価したエリアのヒストグラム(Fig.4-12(a))と画像(Fig.4-12(b))を示のように、ほぼランダムと考えてよく、信号に対するノイズ大きさの評価に関しては、その“エネルギー”(ノイズの2乗に相当する)での足し合わせが可能である。

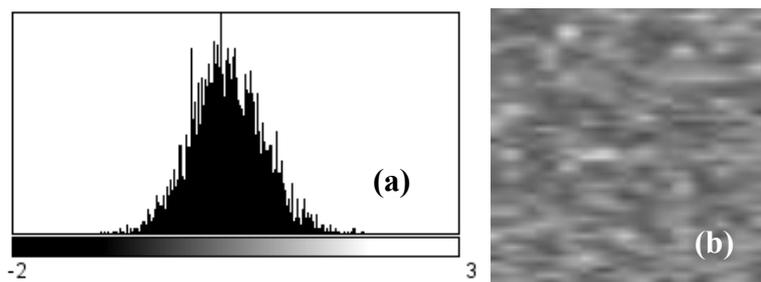


Fig.4-12 Histogram(a) and image(b) of noise evaluated area at 40dB gain. Noises are totally random.

このことから、この系での SNR は、以下の式で表される。

$$\text{SNR} = \frac{s \times A \times A}{\sqrt{(N_1 \times A \times A)^2 + (N_2 \times A)^2 + N_3^2}}$$

Fig.4-6 のカーブをもとに上記の式によるカーブフィッティングをした結果、 $N_1 \sim N_3$  のノイズを  $s$  の倍数で表すと、 $N_1=0.0935 \times s$ 、 $N_2=10.5 \times s$ 、 $N_3=300 \times s$  となった。Fig.4-6 の SNR とフィッティングされたカーブを Fig.4-6 の実測値と同じ図に表すと、Fig.4-13 のようになる。このフィッティングにより得られた  $N_1 \sim N_3$  を上式に代入すると、 $\text{SNR}(A \rightarrow \infty) = s/N_1 = 1/0.0935 = 10.70$  となり、更に増幅度を大きくしても SNR は、超音波プローブのトランスデューサーの出力段階の信号 ( $s$ ) とノイズ ( $N_1$ ) の比で決まり、 $\text{SNR}=10.70$  で飽和することが予想される。

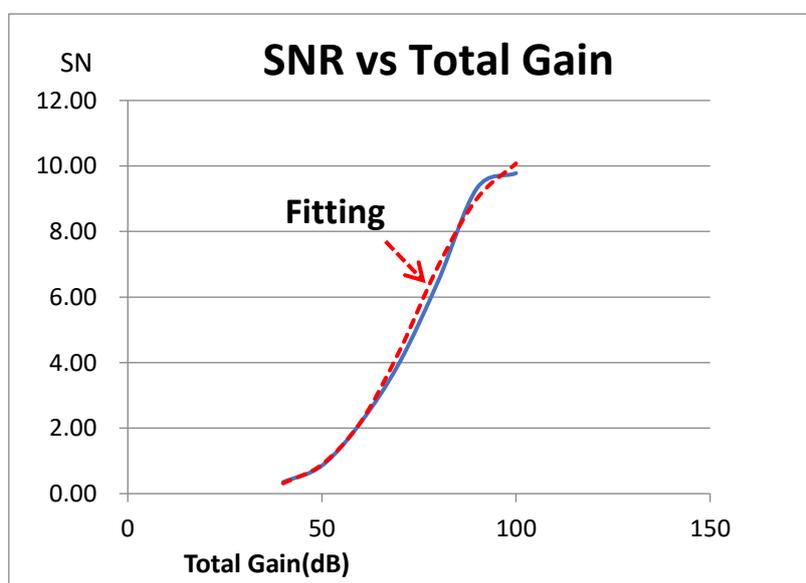


Fig.4-13 Curve fitting for SNR of bovine blood experiment. Fitting curve is red dotted line.

固体レーザー光源を使用した光音響イメージングシステムでは、LED 光源に

対して著しく大きなピークパワーを持つので、得られる光音響信号が大きく、市販の超音波診断機器で多く用いられている 40 dB 前後の増幅度をもつ1段の増幅器が一般に使用されている。この場合には、Fig.4-4 に示す回路モデルにおいて、後段の増幅器がなく前段の増幅器のみを使用した回路モデルになる。この場合の SNR は以下の式となる。

$$\text{SNR} = \frac{s \times A}{\sqrt{(N_1 \times A)^2 + N_3^2}}$$

増幅度が 40 dB つまり 100 倍の時はこの値を  $A$  とし、さらにフィッティング計算で得られた  $N_1$ ,  $N_3$  の値を入れると、SNR が予想できる。その結果は、SNR=0.33 となり、Fig.4-7(a), Fig.4-11(a)相当の画像となり、まともな光音響画像を得ることができない。

ヒトの指の静脈血の SNR については、Table4-2 と Fig.4-9 に示すように増幅度の増加とともに増加して行く傾向にあり、増幅度 100 dB における SNR は 7.94 と牛の血 (SNR=9.78) よりも低いですが、近い数値になっているので両者を比較した議論が可能である。Fig.4-11(a)~(g)から、増幅度 70 dB では血液の画像がまだノイズが多い印象を与える。しかし、増幅度が 80 dB を超えると、血液の画像へのノイズの影響が少なくなる。増幅度 100 dB になるまで多少の画像の良化が見受けられるものの、増幅度 80 dB 以上あれば、光音響画像として使えるレベルである。この時の SNR は 4.43 であった。

一方 Fig.4-7(a)~(g)に示す牛の血液部分の画像が形状安定して見えるようになるのは増幅度 70 dB であり、この時の SNR は Table4-1 から 4.01 である。牛の血液およびヒトの血管が安定して見える SNR は 4 程度以上であり、両者に一致が見られる。つまり、SNR が 4 以上になれば、実用的な光音響画像となる。

#### 4.6. 結論

LED 光源光音響イメージングにおいて、被検体としてヒトの血液をリアルタイム画像化するには、増幅度 80 dB の増幅器が必要で、SNR は 4 以上を実現する必要がある。さらに細部の鮮明性を実現するためには、増幅度 100 dB 相当の増幅があると望ましいことがわかった。開発した LED 光源光音響イメージングシステムでは増幅度を 97 dB に設定しており、リアルタイム画像化に必要な増幅度をもつことが明確化できた。

また、一般の固体レーザー光源光音響イメージングシステムで用いられている増幅度 40 dB 前後の増幅器のままでは、光源として LED を用いた場合には、増幅度が大幅に不足するために、リアルタイム画像化が困難である。

## 参考文献

- [1] Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y. Comparative experiment of photoacoustic system using laser light source and LED array light source. *Proc SPIE*. 2015; 9323.
- [2] Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Shigeta U. Photoacoustic signal detection in using LED light source. *RIEC International Workshop on Biomedical Optics*. 2017; OQD-17-017.
- [3] Allen TJ, Beard C. High power visible light emitting diodes as pulsed excitation sources for biomedical photoacoustics. *Biomed Opt Express*. 2016; 7: 1260-1270.
- [4] Zhu Y, Xu G, Yuan J, Jo J, Gandkota G, Demirci H, Agano T, Sato N, Shigeta Y, Wang X. Light Emitting Diodes based Photoacoustic Imaging and Potential Clinical Applications. *Sci Rep*. 2018; 8: 9885.
- [5] Hariri A, Lemaster J, Wang J, Jeevarathinam AS, Chao DL, Jokerst JV. The characterization of an economic and portable LED-based photoacoustic imaging system to facilitate molecular imaging. *Photoacoustics*. 2018; 9:10-20.

## 5. ヒトリンパ系の *in-vivo* リアルタイム機能画像化

### 5.1. ICG を用いた機能画像化の目的

光音響イメージングでは、多波長の励起光源を使って、血液の酸素飽和度[1]、および ICG やメチレンブルー[1,2]を使用したセンチネルリンパ節の検出といった機能診断につながる研究が行われている。

一方、LED では、1 mm 角のチップで、電流 1 A 当たり 0.3 W~1.4 W の比較的大きなパワーが、波長が 405 nm~980 nm の範囲で得られ[3]、波長の選択の幅が広い。開発した LED 光源光音響イメージングシステムでは、2 波長の LED 素子を 1 つのアレー光源にいった、”コンビネーション LED”が使用可能である[2]。更にこれらの 2 つの波長の切り替えを高速に行えるために、ヒトへの応用において体動の影響を受けにくいという特長がある。

癌治療の後遺症の一つであるリンパ浮腫は、患者の QOL を低下させる。リンパ系の画像化方法として、シンチグラム、超音波、MRI、ICG 蛍光法などがあり、それぞれ長所短所を有するが、非侵襲でリンパ管の機能をリアルタイムに画像化することは、極めて重要である。光音響イメージングを活用したリンパ系の検出に関しては、ICG や Gold nano cage を使ったラットでの報告[3,4]があるが、データ取得から表示までの時間に数 10 分を要する。また、同じ LED 光源を使用した 850 nm での ICG の検出データはある[5]ものの、単一波長では ICG を血液と区別することができない。

そこで、血液の光吸収特性が 950 nm 以下の波長域ではほぼ変わらない、一方で、ICG の光吸収特性が、810~820 nm 付近で吸収のピークになり、900 nm 以上ではほぼ光吸収が生じなくなることに着目して、820 nm と 940 nm のコンビネーション LED 光源を開発する。この光源を用いて、ICG 皮下注射によりヒトのリンパ系がリアルタイム機能画像化できることを示し、開発した LED 光源光音響イメージング技術を実証する。

### 5.2. 2 波長測定による信号比 ( $I_{940nm}/I_{820nm}$ ) の有用性確認

最初に、820 nm と 940 nm での ICG およびヒト静脈血（医師の指導のもとで採血した）の光音響信号を測定した。ICG は、Diagnogreen 0.25 % ( Daiichi Sankyo Pharmaceutical, Tokyo, Japan) を使用して、3.2 mmol/L の原液を作成した上で、次に、蒸留水で 10 倍、100 倍、1000 倍、10000 倍希釈をして、0.32 mmol/L、32  $\mu$ mol/L、3.2  $\mu$ mol/L、0.32  $\mu$ mol/L の液を作り、これをマイクロテストチューブに密封した (Fig.5-1(a))。静脈血も同チューブに密封して、測定に供した (Fig.5-1(b))。

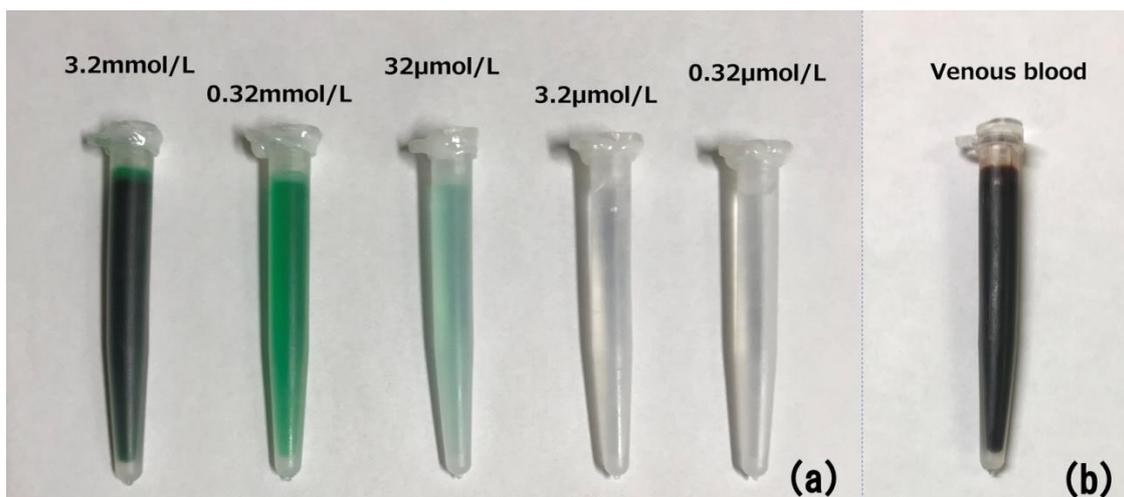


Fig.5-1 ICG(a) and venous blood(b) samples in micro test tubes.

光音響信号測定に使用した超音波検出プローブは、中心周波数 7 MHz、-6 dB 帯域 70 %、トランスデューサー幅 40.32 mm で、素子 0.315 mm ピッチ×4 mm 長さ、128 ch のリニアタイプディテクターからなる。LED アレー光源は、Fig.5-2 に示すように 26 直列の素子が、4 列あり、第 1 列目と第 3 列目 820 nm、第 2 列目と第 4 列目が 940 nm の LED チップが配置されている。光が発せられる全エリアは、7 mm×40 mm となっている。光のパルス幅は強度半値幅で 70 ns であり、4 kHz のパルス繰り返し周波数で駆動される。1 パルスあたりの光エネルギーは、820 nm : 64 μJ、940 nm : 57 μJ であった。

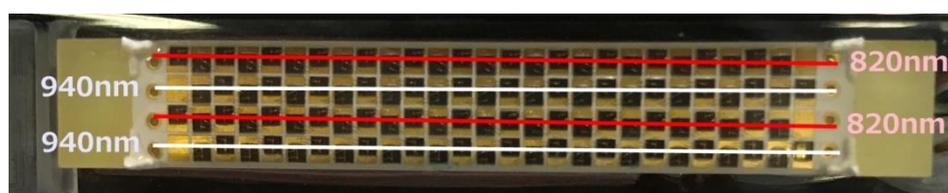


Fig.5-2 LED array: First and third lines are for 820 nm LEDs. Second and fourth lines are for 940 nm LEDs.

この LED アレー光源 2 個を、アダプターを介して超音波プローブの両側に設置した。超音波プローブからの光音響信号は、97 dB のアンプを通して増幅され、AD 変換器によりデジタル化され、画像化される。

ICG 希釈液と静脈血の入ったマイクロテストチューブは、それぞれ超音波プローブから約 23 mm 離れた水中に沈めて、超音波プローブの向きに対して短軸方向になるように固定した状態で、820 nm 光で励起した時の光音響信号と、940 nm 光で励起した時の光音響信号を、4 kHz パルス繰り返し周波数で、それらを 640 回の平均を行ってスキャン画像を獲得し、チューブからの光音響信号のデジ

タル出力値を得た。(Fig.5-3)

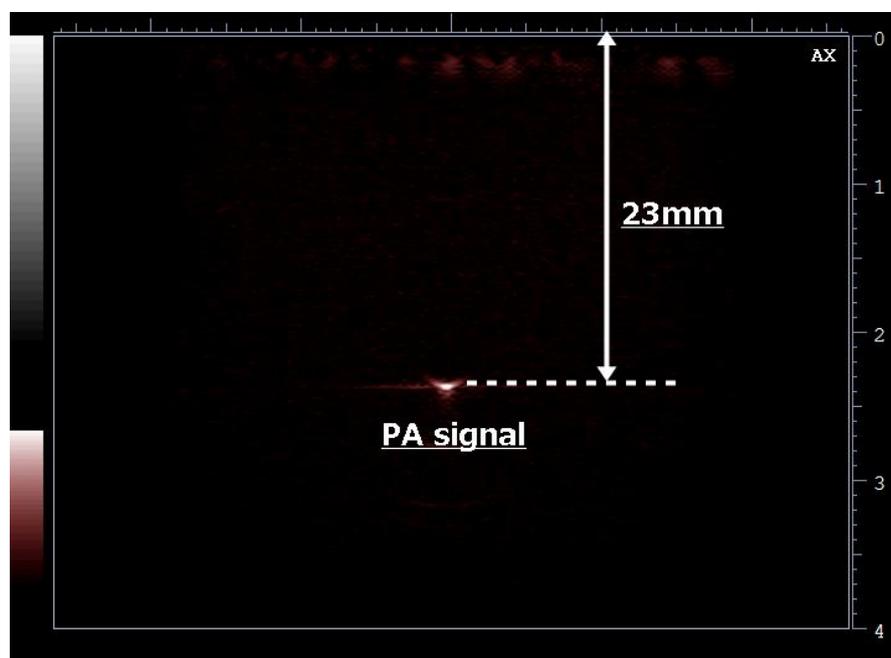


Fig. 5-3 Example of scanned photoacoustic image. Photoacoustic signal is 23mm deep under the probe transducers.

820 nm 光で得られた信号強度 ( $I_{820\text{nm}}$ ) のデジタル値と, 940 nm 光で得られた信号強度 ( $I_{940\text{nm}}$ ) のデジタル値およびその比である  $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$  を Table.5-1 に示す.

Table5-1 Photoacoustic signal intensities of ICG and venous blood at 820nm, 940 nm and their ratios ( $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$ ).

ICG concentration	$I_{820\text{nm}}$	$I_{940\text{nm}}$	$I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$
3.2mmol/L	11337	336	0.03
0.32mmol/L	2970	1030	0.35
32 $\mu\text{mol/L}$	2006	887	0.44
3.2 $\mu\text{mol/L}$	863	27	0.03
0.32 $\mu\text{mol/L}$	60	less than noise	—
	$I_{820\text{nm}}$	$I_{940\text{nm}}$	$I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$
venous blood	1156	1506	1.30

この表では 940 nm 光で得られた信号強度 (arbitrary)は, 820 nmLED 光源と 940 nmLED 光源のエネルギーの違いを考慮して, 補正されている. 820 nm 光におけ

る ICG の光音響信号強度は、3.2 mmol/L で 11337 と最大で、0.32 mmol/L 以下では、濃度の減少には比例せず、変化は緩やかで、1/1000 濃度の 3.2  $\mu\text{mol/L}$  でも 863 (3.2 mmol/L 時の 1/13) という数値を持った。

一方、940 nm 光における ICG の光音響信号強度は、3.2 mmol/L で 336 だが、それより濃度の低い 0.32 mmol/L で 1030、32  $\mu\text{mol/L}$  で 887 と一旦上昇し、その後 3.2  $\mu\text{mol/L}$  で再び 27 と低下した。更にこの比である  $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}}$  は、ICG の濃度により違っており、3.2 mmol/L と 3.2  $\mu\text{mol/L}$  で、0.03 と小さく、0.32 mmol/L、32  $\mu\text{mol/L}$  では、それぞれ 0.35、0.44 と大きくなった。

ICG では、濃度が 3.2  $\mu\text{mol/L}$ ~3.2 mmol/L の間で、 $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}}$  が、0.03~0.44 となった。静脈血は、 $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}}$  が、1.3 となったことから、この  $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}}$  の比率を画像化することにより ICG と静脈血が区別できることを意味している。

一方、ICG の濃度変化と 820 nm 光における光音響信号強度との関係については、濃度変化に応じた光音響信号強度の変化は確認されていない。光音響信号強度は、対象物の光吸収係数と光を音に変換する効率などが関係しており、ICG の濃度変化に応じた信号強度が変化することはなかった。一因として、Fig.5-4 の”ICG molar extinction coefficient of ICG in water”[6]にあるように、820 nm では ICG の濃度が薄くなると吸収係数が大きくなる傾向であることがあげられる。

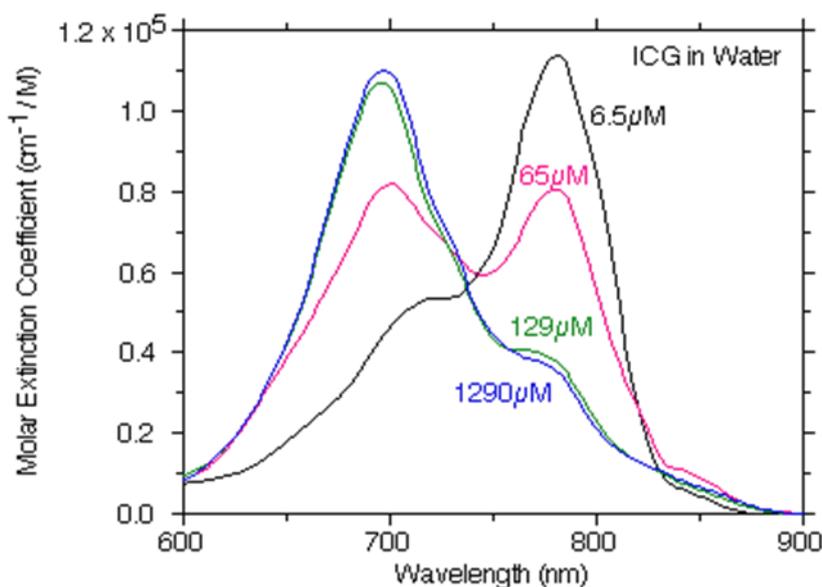


Fig.5-4 ICG molar extinction coefficient of ICG in water (Landsman.). The coefficients are different by molar concentrations.

以上の測定により、 $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}}$  値を指標として、画像化すれば血液と ICG の区別ができ、ICG をリンパ管に導入すれば、これらの画像化ができることがわかった。

### 5.3. ヒトのリンパ系のリアルタイム機能画像化

ヒトでの測定には，ヘルシンキ宣言を遵守し，被検者よりインフォームドコンセントを得た上で，専門の形成外科医師の協力により実施した．上記に使用した ICG を 0.1 mL だけ，健康人の下肢の第一指間部に皮下注射した．ICG がリンパ管へ導入される様子を，蛍光カメラで観察し，リンパ管の部分で，LED 光源光音響イメージングシステムにより，周辺の静脈と共にリンパ管を画像化した．この時の蛍光カメラ画像を Fig.5-5 に示す．白く光っている部分が ICG の存在している場所になる．体動や超音波プローブの動きの影響を受けないように，820 nm 光と 940 nm 光を高速に切り替えて，2つの波長の光音響信号を 16 ms おきに取得した．

940 nm 光で得られた光音響信号は，820 nm LED 光源と 940 nm LED 光源のエネルギーの違いを考慮して 1.12 倍して補正した上で，2 画像の同じ場所のデータの比 ( $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$ ) を求めた．この比において 1 以上は，1 に丸めた上で，0~1 の間で，Jet カラーマッピングによる画像化及びそのリアルタイム表示を行った．



Fig.5-5 Fluorescent image of a human leg. Round mark shows the scanned area.

白黒で表した超音波画像と共に， $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}}$  の画像を，Jet カラーマップを使用してオーバーレイした動画の取得に成功した．

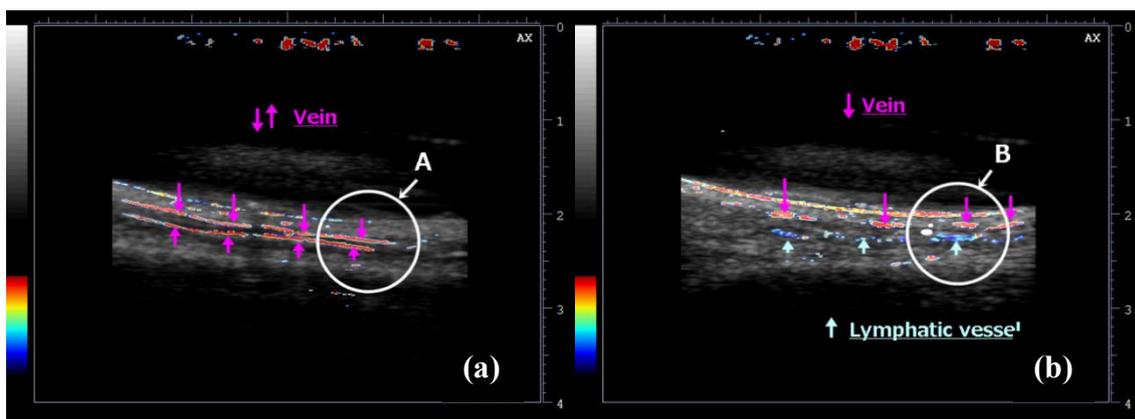


Fig.5-6(a)(b) Images of  $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$ . Background image is ultrasound image. Purple arrows show veins. Blue arrows show lymphatic vessels. Imaging size: 40.32 mm x 38.4 mm

Fig.5-6(a)(b)に、この動画中のあるタイミングの画像を示す。Fig.5-6(a)中の紫色の上下矢印で示されたものは、静脈血管であり、元の動画像において、 $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}} > 0.7$  となっている。Fig.5-6(b)中の紫色の下方に向かう矢印で示されたものは、静脈血管であり、スキャン面を4カ所で横切っている。これも元の動画像では  $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}} > 0.7$  となっている。一方、Fig.5-6(b)中の青色の上方に向かう矢印で示されたものは、リンパ管であり、これは元の動画像では  $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}} < 0.5$  となっている。

Fig.5-6(a)の静脈が見て取れる図中矢印Aの部位で、820 nm 光と 940 nm 光とで別々に取得された光音響信号画像を部分的に拡大して Fig.5-7(a)と Fig.5-7(b)に示す。

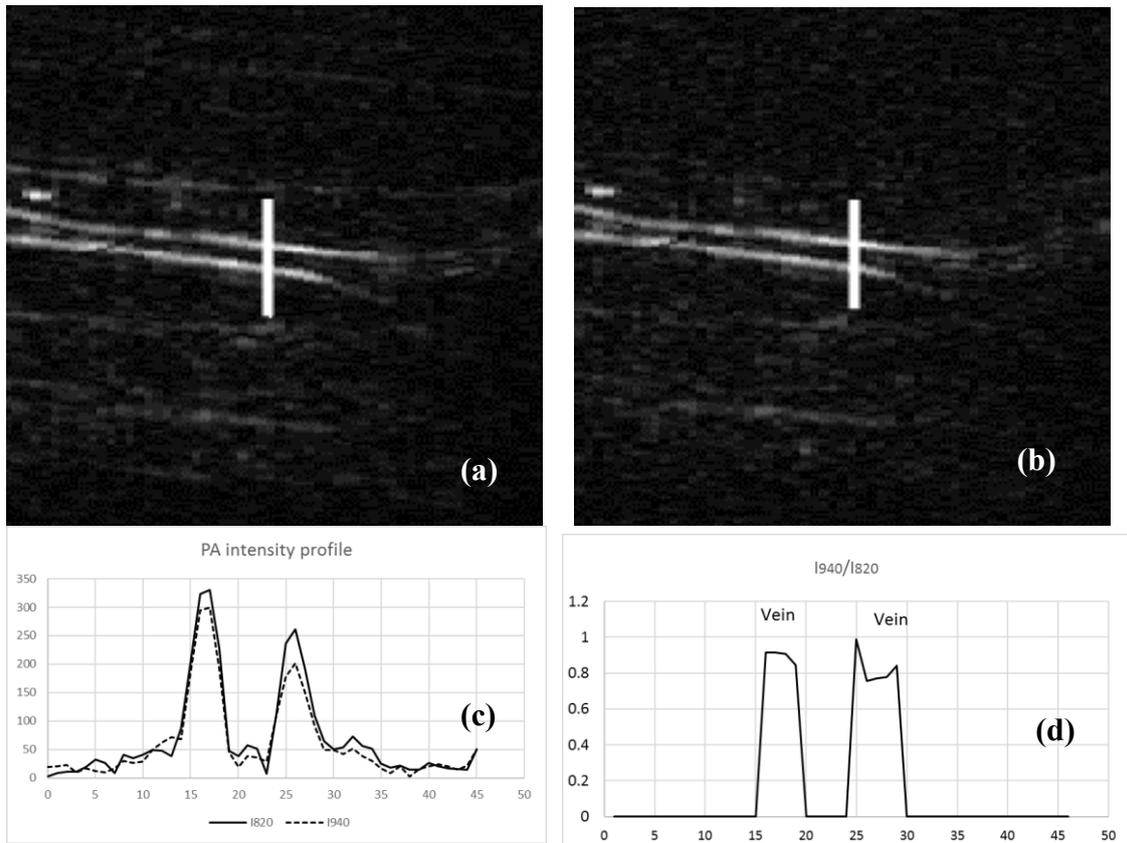


Fig.5-7 Photoacoustic signal image in A region of Fig.4-5(a) at (a) 820 nm and (b) 940 nm. Imaging size is 17.9 mm x 17.9 mm. (c) Photoacoustic intensity profile of (a) and (b) at each white line. (d)  $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$  ratio at white line.

この画像では信号強度の大きいものがより白く表示されている。更に、Fig.5-6(b)の、静脈とともに ICG が見て取れる図中矢印 B の部位で、820 nm 光と 940 nm 光とで別々に取得された光音響信号画像を部分的に拡大して Fig.5-8(a)と Fig.5-8(b)に示す。

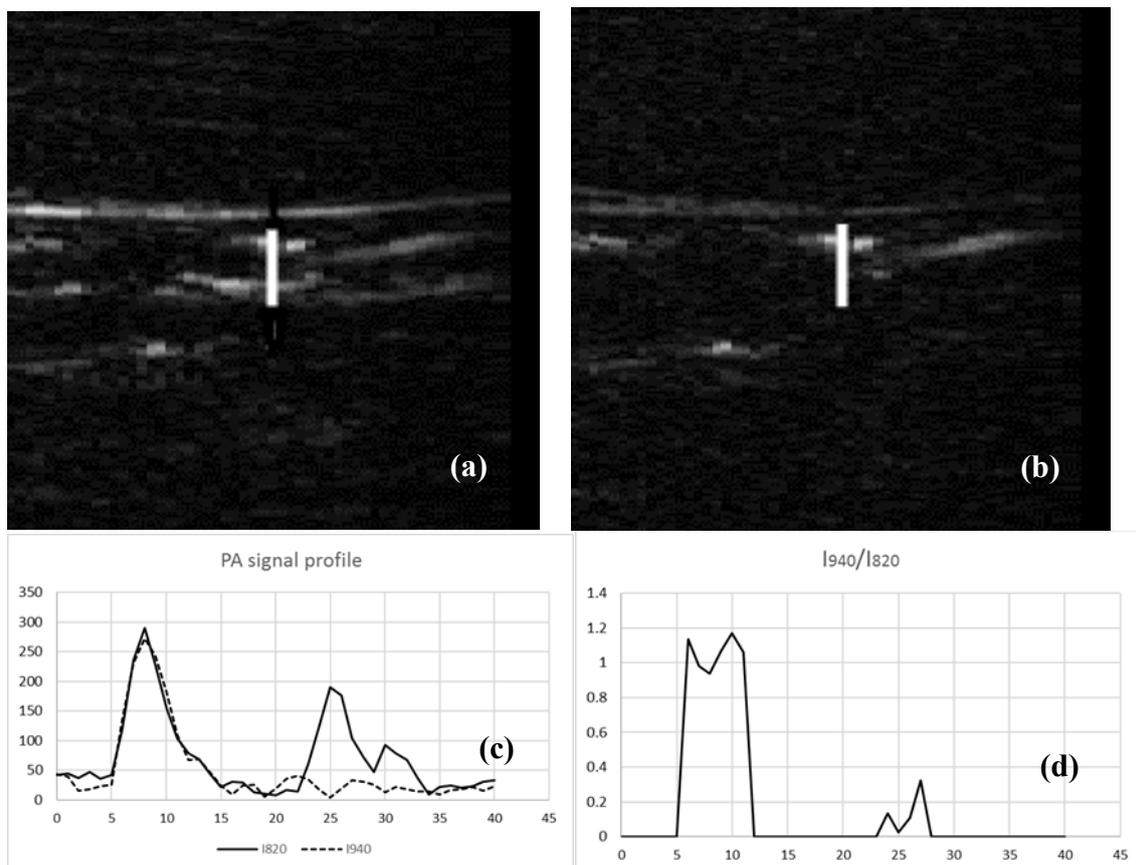


Fig.5-8 Photoacoustic signal image in B region of Fig.4-5(b) at (a) 820 nm and (b) 940 nm. Imaging size is 17.9 mm x 17.9 mm. (c) Photoacoustic intensity profile of (a) and (b) at each white line. (d)  $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$  ratio at white line.

Fig.5-7(a)と Fig.5-7(b)から取得した光音響デジタル信号について、図中の白い縦線の部分のプロファイルのデジタルデータを Fig.5-7(a)と Fig.5-7(b)のそれぞれから出して、Fig.5-7(c)に示す。これらの2つの画像データから  $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$  の計算を実施するにあたり、視認性を劣化させる画像のノイズを減らすために、デジタル値で100以下の信号は、すべて0とした。この結果を Fig.5-7(d)に示す。この計算値が1付近になった部分は、静脈血管を示している。同様に、Fig.5-8(a)と Fig.5-8(b)に対しても、図中の白い縦線の部分のプロファイルのデジタルデータを Fig.5-8(a)と Fig.5-8(b)のそれぞれから出して、Fig.5-8(c)のプロファイルから計算した結果を Fig.5-8(d)に示す。Fig.5-8(d)中の2つの山は、それぞれ、静脈血管、リンパ管を示していると考えられる。静脈血管では、 $I_{940\text{nm}}/I_{820\text{nm}}$  の値がほぼ1になり、ICGを含むリンパ管では、0.3以下になっており、これら2つを識別できている。

#### 5.4. 結論

820 nm と 940 nm の 2 波長の LED 光源を一つのアレーに備えたコンビネーション LED アレー光源を用いて、皮下注射した ICG がリンパ管に取り込まれている状況を静脈血管と区別してリアルタイムに画像化することができた。これにより、開発した LED 光源光音響イメージング技術の有効性を実証した。

## 参考文献

- [1] Wang X, Xie X, Ku G, Wang LV, Stoica G. Noninvasive imaging of hemoglobin concentration and oxygenation in the rat brain using high-resolution photoacoustic tomography. *J Biomed Opt.* 2006; 11(2): 024015.
- [2] Garcia-uribe A, Erpelding TN, Krumholz A, Ke H, Maslov K, Appleton C, Margenthaler JA, Wang LV. Dual-Modality Photoacoustic and Ultrasound Imaging System for Noninvasive Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Breast Cancer. *Sci Rep.* 2015; 5: 15748.
- [3] Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y, Tanaka C. High frame rate photoacoustic imaging using multiple wave-length LED array light source. *Proc SPIE.* 2016; 9708: 97084E.
- [4] Kim C, Song KH, Gao F, Wang LV. Sentinel Lymph Nodes and Lymphatic Vessels: Noninvasive Dual-Modality *in vivo* Mapping by Using Indocyanine Green in Rats-Volumetric Spectroscopic Photoacoustic Imaging and Planar Fluorescence Imaging. *Radiology.* 2010; 255(2): 442-450.
- [5] Song KH, Kim C, Cobley CM, Xia Y, Wang LV. Near-Infrared Gold Nanocages as a New Class of Tracers for Photoacoustic Sentinel Lymph Node Mapping on a Rat Model. *Nano Lett.* 2009; 9(1): 183-188.
- [6] Landsman MLJ, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG. Light- absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol.* 1976; 40: 575-583.

## 6. 結論

本研究の目的は、医療機器としての要件、すなわち安全性・有効性を満たし、臨床応用可能な光音響イメージング技術を開発し、ヒトの *in-vivo* リアルタイム機能画像化を実現することによりこれらの技術を実証することである。

第2章では、医療現場への導入要件を満たす LED 光源光音響イメージングシステムの技術を開発した。具体的には 1 mm 角の LED チップを AI 基板上に高密度に集積して、パルスあたりのピークパワー 2.15 kW を実現した小型の LED アレー光源を開発し、その性能（光パルスの波形と安定性、光出力の安定度、光源の交換寿命、電力から光への変換効率）を評価し、医療用のイメージングシステムに使用するに十分な性能を持つことを確認した。そして、超音波画像評価用のプロトタイプシステムを用いて、AD 変換器の量子化ノイズの影響がほとんど無い増幅度が 20,000 倍 (=86 dB) 以上であること、この条件を満たした時に取得したデータの平均化により平均化回数のルートでノイズを減らすことができることを明らかにした。更に固体レーザーとの比較で超音波プローブに最適な LED 光源の光パルス幅を明らかにし、固体レーザーと同等の SNR を実現した LED 光源光音響イメージングシステムについて述べた。

第3章では、点音源を実現したファントムを用いて、開発した LED 光源光音響イメージングシステムの周波数応答特性を明らかにし、超音波プローブの周波数特性に最適な励起光パルス幅があることを示した。励起光のパルス幅を 30, 50, 70, 110 ns と変え、水中に設置した炭素針（直径：0.3 mm）を垂直に立てて、検出する光音響波が周波数によって感度が変わるのを防いで、炭素針の芯の先端の直径 0.3mm の円形部分から発生する光音響波の周波数応答特性を評価する実験を行った。①光パルス信号のフーリエ変換により得られた周波数応答特性、②超音波プローブの周波数応答特性（一般に、パルス波形の超音波送信により得られた受信波形の周波数応答解析により得られる）と、③上記実験により得られた光音響信号のフーリエ変換により得られる周波数応答特性の ①～③の周波数応答特性を解析した。その結果、得られた光音響信号の周波数応答は、光パルスの周波数応答特性と超音波プローブの周波数応答特性を掛け合わせたものに一致するという明解で重要な結論を得た。これにより、高画質を得るためには超音波プローブの周波数応答特性に最適な光パルス幅を設定することが可能となることを示した。

第4章では、生体サンプル（牛の血液、ヒトの指血管）を用いて、開発した LED 光源光音響イメージングシステムの SNR の評価を行い、リアルタイム画像化に必要な増幅度と SNR 値を明らかにした。増幅度を 40 dB から 100 dB まで

10 dB おきに変化させて、ヒトの軟部組織の散乱を模擬したイントラリポス液の中で、牛の血液とヒトの指の血管を画像化して実験を行った。その結果、牛の血液では、増幅度の増加とともに SNR は良化し、90 dB を超えて飽和傾向がでること、更に血液の像は、50 dB 以上で像が認識できるようになり 70 dB 以上で像が安定することが明らかになった。ヒトの指の血管の像については、増幅度の増加とともに SNR は良化すること、更に指の血管の像は 50 dB から見え始め 80 dB になると像が安定し、このときの SNR は、4.43 であった。更に増幅度を上げると細かい構造が見えてくることが明らかになった。この結果、80 dB 以上の増幅度が必要で、SNR で 4 以上を実現する必要があることが明らかになった。更に、牛の血液の SNR と増幅度の関係から、SNR を計算できる回路モデルと、各増幅段におけるノイズがシミュレートできた。これを元に、超音波診断機器で使用される増幅器一体の ADC で実現されている 40 dB の増幅のみでは、LED 光源を使用したイメージングシステムでは、SNR が 0.33 となり、画像化ができないことを示した。

第 5 章では、開発した LED 光音響イメージングシステムの技術と関連するすべての機能をヒトの *in-vivo* 機能画像化により実証した。ICG の吸収のピーク波長である 810~820 nm 付近の波長 (820 nm を採用) と ICG の吸収がほとんどなくなる 900 nm 以上の波長 (940 nm を採用) の 2 波長のコンビネーション LED 光源を開発して、ICG を使用したリンパ系のリアルタイム画像化を行った。まず、ICG 原液を蒸留水で薄め、3.2 mmol/L から 0.32  $\mu$ mol/L の液を作り、これを 820 nm と 940 nm の LED 光で光音響波の検出を行い、2 波長のパワーの比を補正した後に、820 nm と 940 nm との光音響信号の強度比 ( $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}}$ ) を算出した。その結果、ICG では、この比がほぼ 0.5 以下になることがわかった。更にヒトの血液でも同様のことを行い、その比は、1.3 と、1.0 を超える値になった。このことから、強度比 ( $I_{940\text{nm}} / I_{820\text{nm}}$ ) を指標にしてこれを画像化することで、血管を区別して、リンパ管を画像化できることが示唆された。そこで次に、ヒトの下肢の第指間部に ICG 原液を 0.1 mL 注射し、これを蛍光カメラで追跡し、リンパ管への導入を確認した。ICG が導入されたリンパ管に対して、開発したコンビネーション LED 光源を使って、光音響信号の検出を行い、820 nm と 940 nm の光音響信号の強度比を求め、この値に、0~1.0 (1.0 以上は、1.0 に丸めた) に対して、青色~赤色のカラー表示をして、超音波画像と重ねた。その結果、ICG の入ったリンパ管は、青色に描画され、一方、静脈血管は赤色に描画でき、血管と区別する形で ICG を含むリンパ管のリアルタイム機能画像化が実現した。

以上より本研究では、臨床現場で普及する光音響イメージングシステム技術の実現のために、LED アレー光源の開発及び前置増幅器の導入によって、固体レーザー光源を使った光音響イメージングシステム並の SNR とともに、小型、

廉価で可搬性があり且つ安全なシステムを実現する技術を開発し、これをヒトの *in-vivo* リアルタイム機能画像化によって実証した。

今後の展望として、本研究では医療機器開発の前段階として開発した技術の実証を行ったとは言え、医療機器とするには各種の規格への対応を行うとともに、LED 光源一体化プローブが必須である。一体化プローブのプロトタイプは製作済みであるが[1]、LED アレー光源の発熱を抑える冷却機能の最適化、LED アレー光源のドライブ信号から検出信号へのノイズ混入の最小化などの課題が残っており、今後取り組む必要がある。

LED 光源光音響イメージングシステムは、固体レーザー光源を使ったもの比べて、周波数応答特性に見られるように、よりリニアなシステムとなっており、光音響現象に関わる種々の解析がより簡単になる可能性が示唆される。例えば、光パルスが生体に照射されてから、生体内の血液（赤血球）における光吸収、及び光音響波の発生メカニズムがより詳細にわかることによって、酸素飽和度を含む血液の動的特性をも把握することができる可能性があり、血管学をベースにした診断・治療の発展への貢献につながるものと考えている。

また SNR 評価によって得られた知見を生かすことによって、より高速な画像収集[2,3]、より深い深達度の実現、より高分解能の画像化に繋がれば、LED 光源光音響イメージングはより広い臨床用途を開拓できる。

更に、ICG は光増感剤の中で、安価かつ唯一日米で承認されているものであり、また発生する光音響波は非常に強い。これを活かした臨床応用の開発により新たな診断方法が生まれるきっかけになるのではと期待したい。

## 参考文献

- [1] Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y, Tanaka C. Photoacoustic imaging of clinical metal needle by a LED light source integrated transducer. Proc SPIE. 2016; 9708.
- [2] Sato N, Singh MA, Shigeta Y, Hanaoka T, Agano T. High-speed photoacoustic imaging using LED-based photoacoustic imaging system. Proc SPIE. 2018; 10494.
- [3] Zhu Y, Xu G, Yuan J, Jo J, Gandikota G, Demirci H, Agano T, Sato N, Shigeta Y, Wang X. Light Emitting Diodes based Photoacoustic Imaging and Potential Clinical Applications. Sci Rep. 2018; 8: 9885.

## 業績一覧

### 査読付き原著論文

1. Agano T, Singh MKA, Nagaoka R, Awazu K. Effect of light pulse width on frequency characteristics of photoacoustic signal - an experimental study using a pulse-width tunable LED-based photoacoustic imaging system. International Journal of Engineering & Technology. 2018; 7(4): 4300-4303.
2. 阿賀野 俊孝, 佐藤 直人, 繁田 祐介, 上村 哲司, 栗津 邦男. LED 光源光音響イメージングによるヒトリンパ系の *in-vivo* リアルタイム画像化. 日本レーザー医学会誌. 2018; 39(1): 11-16
3. 阿賀野 俊孝, 栗津 邦男. LED 光源光音響イメージングにおける信号増幅度が光音響信号の SNR に及ぼす影響. 日本レーザー医学会誌. 2019; 39(4): 315-323

### 国際学会発表 (査読なし)

1. Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y. Comparative experiment of photoacoustic system using laser light source and LED array light source. Proc SPIE. 2015; 9323.
2. Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y. Attempts to increase penetration of photoacoustic system using LED array light source. Proc SPIE. 2015; 9323: 93233Z.
3. Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y. Development of environmentally friendly LED light source module for photoacoustic imaging system. Proc SPIE. 2015; 9383.
4. Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y, Tanaka C. Photoacoustic imaging of clinical metal needle by a LED light source integrated transducer. Proc SPIE. 2016; 9708.
5. Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono K, Shigeta Y, Tanaka C. High frame rate photoacoustic imaging using multiple wave-length LED light source. Proc SPIE. 2016; 9708.
6. Agano T, Sato N. Photoacoustic Imaging System using LED light source. Conf Lasers Electro Optics. 2016; Ath3N5.

7. Shigeta Y, Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Kitagawa K, Hanaoka T, Morisono Y, Tanaka C. Detection of ICG at low concentration by photoacoustic imaging system using LED light source. Proc SPIE. 2017; 10064.
8. Agano T, Sato N, Nakatsuka H, Shigeta U. Photoacoustic signal detection in using LED light source. RIEC International Workshop on Biomedical Optics. 2017; OQD-17-017.
9. Sato N, Singh MA, Shigeta Y, Hanaoka T, Agano T. High-speed photoacoustic imaging using LED-based photoacoustic imaging system. Proc SPIE. 2018; 10494.
10. Maneas E, Xia W, Singh MA, Sato N, Agano T, Ourselin S, West SJ, David AL, Leuven KU, Vercauteren T, Desjardins AE. Human placental vasculature imaging using an LED-based photoacoustic/ultrasound imaging system. Proc SPIE. 2018; 10494.
11. Shigeta Y, Sato N, Singh MA, Agano T. Multispectral photoacoustic characterization of ICG and porcine blood using LED-based photoacoustic imaging system. Proc SPIE. 2018; 10494.
12. Zhu Y, Xu G, Yuan J, Jo J, Gandikota G, Demirci H, Agano T, Sato N, Shigeta Y, Wang X. Light Emitting Diodes based Photoacoustic Imaging and Potential Clinical Applications. Sci Rep. 2018; 8: 9885.
13. Xia W, Singh MA, Maneas E, Sato N, Shigeta Y, Agano T, Ourselin S, West SJ, Desjardins AE. Handheld Real-Time LED-based Photoacoustic and Ultrasound Imaging System for Accurate Visualization of Clinical Metal Needles and Superficial Vasculature to Guide Minimally Invasive Procedures. Sensors. 2018; 18: 1394.
14. Singh MKA, Agano T, Sato N, Shigeta Y, Uemura T. Real-time *in vivo* imaging of human lymphatic system using an LED-based photoacoustic/ultrasound imaging system. Proc SPIE. 2018; 10494
15. Agano T, Sato N, Awazu K. Influence of excitation light pulse characteristics to image quality in LED-based photoacoustic imaging system. Proc SPIE. 2019; 10878.

国内学会発表 (査読なし)

1. 阿賀野 俊孝, 佐藤 直人. 想定外だった LED 光源による光音響イメージングシステムの実現. レーザー学会学術講演会第 36 回年次大会講演予稿集. 2016; 招待講演 I109pVIII01.

## 謝辞

本研究は、大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻において、2016年10月より2019年5月まで、量子エネルギー工学講座 量子ビーム応用工学領域 栗津邦男教授のご指導ご助言のもとに行われたものです。大変にお忙しい中、主査をお努めいただき、医療の臨床面、技術面の両面から、更に研究に対する心構えや姿勢など多くのご指導賜り、心より感謝申し上げます。私の場合は、特に会社の業務と学業の両立のために、定期的に研究の方向のすり合わせ、修正、新たな方針の決定など、本博士論文の完成に至るまでに多大なるご指導ご鞭撻を頂戴いたしました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻量子反応工学領域 村田勲教授には、お忙しい中、学位論文の副査をお努めいただき、更に本研究のターゲット分野である医療臨床に関わる貴重なご助言を頂戴いたしました。心より感謝申し上げます。

大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻量子エネルギー工学講座 量子ビーム応用工学領域 間久直准教授には、学位論文の副査をお努めいただいた上に、研究に関するご指導のみならず、博士論文学位取得に関わる諸手続きに関して多岐にわたる貴重なご指導をいただき、心より感謝申し上げます。

第2, 3, 4, 5章では、CYBERDYNE社の佐藤直人氏に、実験における留意点に関するご助言をいただき、更に実験環境における最適な設定についてもご指導いただきました。感謝の意を表します。

第3章では、CYBERDYNE社のSingh氏に、英文論文の英文内容のブラッシュアップや論文投稿の窓口をしていただきました。心より御礼申し上げます。