

拡散光及び光超音波イメージングによるがん診断技術の展望

西村 敏博 村田 純一 小笠原 敦

概要

光による生体計測の技術は、大学、公的研究機関、医療機器に関連する企業において研究開発が進み、近年では、デジタル信号処理用デバイスとシミュレーション技術の進歩を背景に、医療用イメージング機器の開発が急速に進展している。近赤外光を用いた診断機器は、X線と比較して被ばくの制限を受けないため、治療のアウトカムを定期的、定量的に計測することが可能になったり、光超音波（光音響）イメージング法を用いた装置では、がん細胞周囲に生成する「がんの血管新生」と血管内の酸素飽和度の情報をリアルタイムで計測して、体表近くに発生したがんの発見とその活性度を計測することができる等、体表近くのがん病巣の場所を非侵襲的に把握し経過観察ができるという、これまでにない特長を持つ。

光計測、超音波計測、画像処理は、我が国が競争力を有する技術分野であり、それらをベースとした医療機器の開発は非常に期待の大きい分野である。他方、既に確立されているX線による画像診断技術と比べ、画像解像度の低さ等解決すべき課題がまだまだ多いのが現状であり、ハードウェアの開発だけでなく、ソフトウェアによる解像度の向上や他の診断機器とのデータ統合による診断の精度向上等が望まれる。

キーワード：拡散光イメージング、光超音波イメージング、非侵襲、リアルタイム計測

1 はじめに

本稿では、世界的に注目度が高く、開発と普及が急がれる拡散光及び光超音波イメージングによる乳がんと前立腺がん診断に注目し、その動向について解説し、今後の展望を検討する。

光超音波イメージング法を診断に用いる装置は、短いパルス状のレーザー光を発生する機器の作製技術、近赤外域のレーザー光により発生した超音波を検出器アレーで検出し、信号を高速で処理する技術が進んだ結果、近年注目されつつある。特に体の表面近傍に発生した腫瘍（がん）の形状とがんの進展の度合いを診断できる新しい手法として期待されている。

2014年6月24日に閣議決定された「科学技術イノベーション総合戦略2014」において、ライフイノ

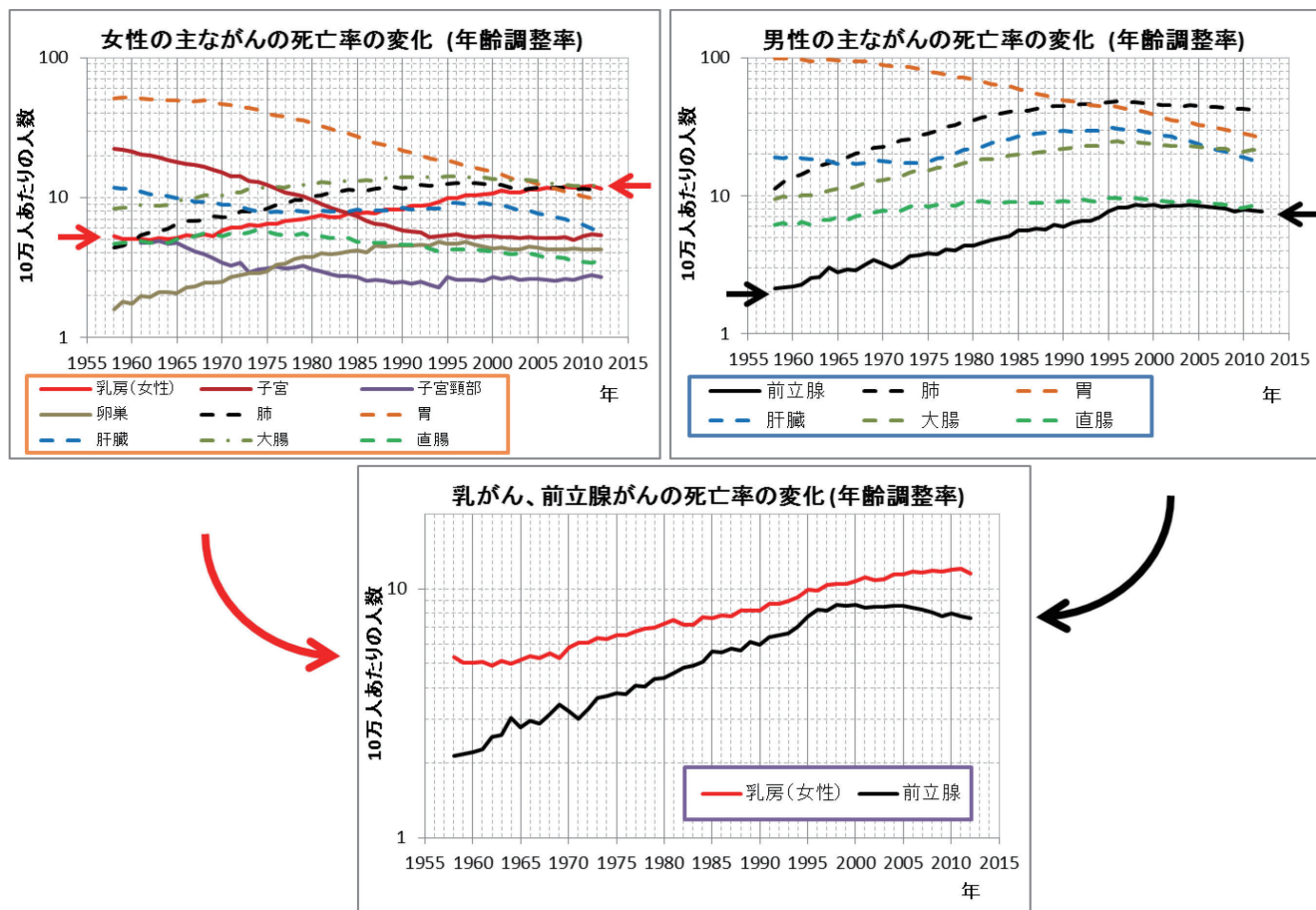
ベーション分野で重視されている医療機器は、今後の成長産業として期待されているが、我が国は医療機器に生かすことができる高い技術を有しているにもかかわらず、現状の国内医療機器市場は、貿易収支全体として輸入超過で推移しているのが現状である¹⁾。

2 がんによる死因と診断の現状

2-1 乳がん、前立腺がんの現状

がんのうちでも乳がんは、女性のがんによる死因の上位になっている。図表1に示すように女性の

図表1 主要部位別がん年齢調整死亡率の推移 (主要部位・対数) [1958-2011年]



出典：(独) 国立がん研究センター がん対策情報センター²⁾のデータを基に科学技術動向研究センターにて作成

がんの年齢調整死亡率で見ても、検診とワクチン接種が進んでいる子宮がん患者で死亡者が急激に減少しているのに対し、乳がんは年齢調整死亡率では上昇傾向が続き、今や女性のがん罹患患者の死亡率のトップになっている。現在、X線マンモグラフィー検診の普及により、50歳以上の初期の乳がんを高い確率で発見できるようになったが、若年女性に対しては有効性が証明されていないことに加え、検査時に乳房を圧迫し照射をする手法の特性上、治療効果の確認のために患者は繰り返し被ばくと苦痛を受ける。日頃から医療の現場では非侵襲的検査方法による診断機器が強く望まれ対応が必要となっていた。

一方で男性のがんである前立腺がんは、平均余命の進展とともに増加傾向が続き、前立腺特異抗原(PSA)をマーカーとした血液検査の普及により早期に発見されるようになってきたが、がん罹患患者の死亡率は高い水準にある。さらに、がんの存在が疑われた後、病巣の位置を把握し、生検を行う必要があるが、生検では規定に従ってがん近傍を何点かサンプル検査するという状況であり、がん組織をピンポイントでサンプル採取できていないのが現状で、がん病巣の位置と状態を正しく把握するというニーズが非常に高くなっていた。

近赤外光を用いた乳がん診断用装置には拡散光イメージング装置、光超音波イメージング装置がある。どちらも、X線マンモグラフィーに代わる次世代の装置として、X線被ばくがなく、造影剤なしでがんの血管新生を描出できる非侵襲的検査装置を作るという発想から始まった。がんの血管新生を図表2のように可視化³⁾することで、初期のがんを発見しようという試みであった。

がん細胞は増殖するときに、多くの栄養を必要とするために組織の周囲に新たな血管をつくることが知られている。また、特に急速に成長・増殖するがん組織では、酸素濃度が正常組織よりも低くなることが多く、血管の画像情報と酸素化、脱酸素化ヘモグロビンの吸収スペクトルの違いを利用して組織の酸素飽和度を計測することで、がんの進展度の評価が可能となり、精度の高いがんの鑑別ができる。研究が進む中で光超音波イメージング装置では、X線マンモグラフィー検査では測れない、がんの血管新生と代謝活性の度合いが分かり、治療時の診断機器としての使用が有望視されてきた。特に超音波像と重ね合わせて、病巣の位置が正確に特定できるため、組織を選んで採取できる可能性が高く、患者の負担が軽減されることも期待されている。

2-2 光超音波イメージング装置の原理

光超音波イメージングの原理の概要を図表3に示す。まず検査対象に近赤外線領域のナノ秒幅のパルスレーザー光を照射する。そのとき、検査対象体内で局所的な近赤外線の光吸収が起きると、熱弾性変形が起き、光の吸収率と照射したレーザーのパルス幅に応じて非可聴音域（周波数 20 kHz 以上）の超音波が発生する。発生したわずかな超音波を複数のセンサーで検出し、3次元像画像に再構成することで、画像イメージが得られる。

イメージングのために必要な画像処理技術が進展した背景として、ASIC（特定用途向け集積回路：application specific integrated circuit）などの専用 LSI だけではなく、組み込みシステム：例えば FPGA（field-programmable gate array）⁵⁾ のようなプログラムで制御可能な集積回路が市販され、試験的な回路の作製が容易になったことに加え、コンピューターシミュレーションを用いて超音波受信部の設計を最適化できるようになったことが挙げられる。

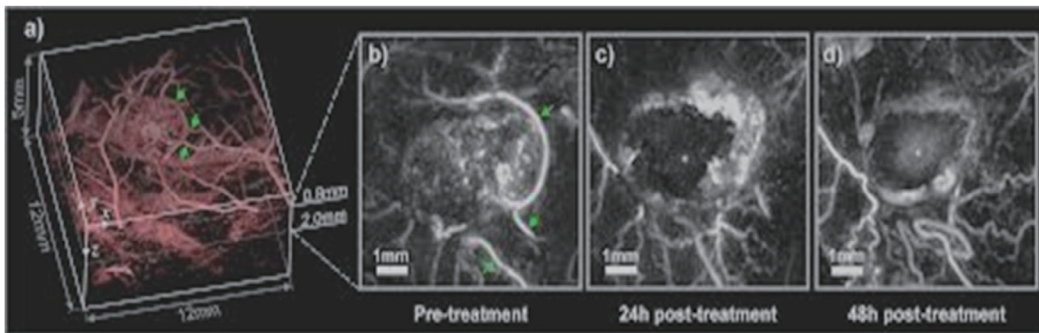
原理を簡単に図示したが、目的とするがんを診断するための解像度の高いイメージング像を得るには、技術的に幾つかの課題がある。

光の波長に対し物質は固有の反射率、吸収率を持っている。工業製品に関しては、加工を行う目的で物質の物理的な特性はよく調べられている。成分が分かっている、時間変化がほとんどなければ良い精度で計測できるが、生体細胞・生物内では多くの種類の物質が混ざり合いその比率も時間的に一定であるとは限らない。したがって計測する対象物を増やすときは、対象からの信号であることを確認する研究が必要である。

光であっても、強度が高い場合は身体に対して障害を引き起こす可能性がある。安全に扱うためのレーザーの強度区分が決められている⁶⁾ので、体の奥の方まで検査しようと単純に強度を上げるわけにはいかない。

対象に合わせて適切な波長を選ぶための実験には、任意の波長のレーザー光を発生する機器が必要である。そのようなレーザー光源はまだ高価で、ベッドサイドで気軽に使える状況ではない。機器として仕様が決まってからも広く普及させるには安価で安定性、メンテナンス性の良い光源の開発が望まれる。

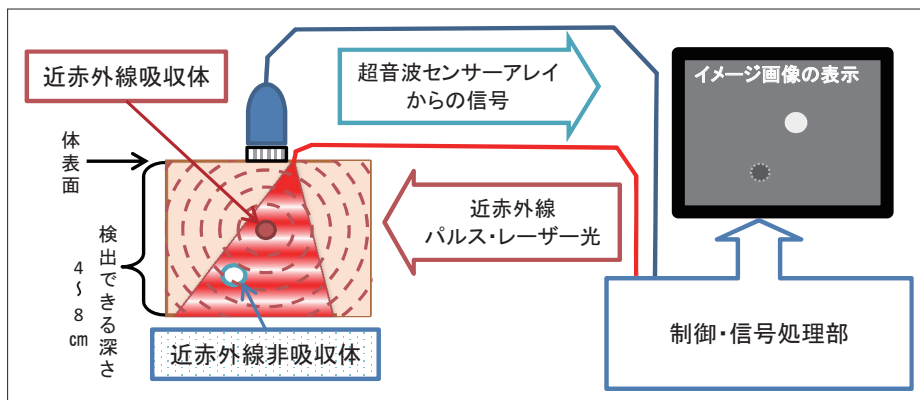
図表2 光超音波イメージング画像（実験マウスでの結果）



ヒトのがんに罹患した実験マウスにて、治療前後の新生血管の時系列的変化を光超音波イメージング装置で計測した画像。新生血管が24時間後には消失し始めているのが分かる。

出典：参考文献3

図表3 光超音波イメージングの概念図



出典：参考文献4を基に科学技術動向研究センターにて作成

3 イメージング装置による がんの診断と実例

現在、埼玉医科大学 国際医療センター包括的がんセンター乳腺腫瘍科のチームは、拡散光イメージング装置を用いて、治療効果について研究している。乳がんの治療効果の研究に関して徐々に結果が蓄積されてきている⁷⁾。ベッドサイドで検査ができ、20分程度でがんの状態が判断できる。光を応用する検診装置は非侵襲で操作も簡単なので、装置メーカーとの連携によって検診装置の信頼性向上のために、プロトタイプを実際に使用し、症例データを増やしながら改良、性能向上を目指している。

防衛医科大学校 医用工学講座では光超音波イメージング法を用いた前立腺がんの診断装置を研究し、体表付近のがんや血管の病気診断への応用を検討している。

装置構成の面で、既存の超音波検診装置のセンサー部分を光超音波検診用のセンサーに取り替え又は切り替えることが可能なため、医療関係者には操作になじみやすい点もメリットである。

光超音波イメージング装置に用いられる、光計測、超音波（音響）計測技術、画像の取得・データ処理技術は、日本が高い国際競争力を持つ分野でもあり、通信・エレクトロニクス産業からの参入が可能で、今後の輸出産業の柱となることが期待される。

2014年に当研究所が実施した第10回科学技術予測調査⁸⁾において、医療用イメージング機器に関連が深い課題を図表4に例示した。

イメージングを用いる医療用機器には初期のがん検出技術と、治療・手術時のリアルタイム使用を想起させる課題があり、重要度、国際競争力とも高い。

アジアを含む新興国においても、光を利用した医用機器開発の関心は非常に高く、ハードウェアの部分は激しい競争になると思われる。しかし、ハード

ウェアの開発においても世界トップレベルの光技術をベースに、ソフトウェアによる解像度の向上や、他の診断機器とのデータ統合、データ蓄積による診断の精度向上等、我が国が持つ高い医療技術、技術蓄積を背景とする高度なシステム化により、非常に強い競争力を持つことが期待される。

4 おわりに

拡散光イメージング、光超音波イメージングを用いたがん検診システムは、従来の機器とは異なった原理に基づき、新たな診断方法として期待される。

ハードウェアの開発では、低価格で使いやすいレーザー光源の開発も重要なファクターであり、デジタル信号処理デバイスの低価格化と画像処理プロセッサの性能向上も機器開発の鍵である。

一方診断の信頼性の向上には、ハードウェアの開発だけでなく、画像処理に係るソフトウェア技術の開発や、既に確立されている機器とのデータ統合や、過去に蓄積された診断、治療の結果との統合が欠かせない。

我が国が高い競争力を持つ光技術、画像処理技術と、高度な医療技術、データ蓄積を組み合わせ、システム化する戦略の構築が期待される。

謝 辞

今回御多忙の中、快くインタビューに応じてくださった埼玉医科大学 国際医療センター包括的がんセンター乳腺腫瘍科 佐伯俊昭 教授、上田重人 助教、防衛医科大学校 医用工学講座 石原美弥 教授、浜松ホトニクス（株）中央研究所の研究者の方々に感謝いたします。

図表4 医療用イメージング機器に関する課題例

調査に用いた課題	重要度	国際競争力
任意の位置の1mm以下のがん組織の検出技術	3.56	3.08
糖尿病、高血圧等の慢性疾患患者を定期通院から解放するための、生体センサーを活用した在宅での疾病管理に基づく遠隔診療	3.26	2.93
心血管イベントや脳血管イベントの発症リスクをバイオマーカー・バイオイメージングにより定量的に予測する技術	3.39	3.04
患者の体内情報を誤差1mm以下の精度で提示する、拡張現実感技術を用いた外科手術支援システム(術中ナビゲーション)	3.24	2.91
臓器深部の病変を3次元でリアルタイムに可視化する、術中診断のための装置	3.52	3.09

重要度、国際競争力のスコア計算：非常に高いを4点、高い3点、低い2点、非常に低い1点として集計した。

参考文献

- 1) がん情報サービス、(独) 国立がん研究センターがん対策情報センター：
<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics02.html>
- 2) 「経済産業省における医療機器産業政策について」、経済産業省商務情報政策局 医療・福祉機器産業室 平成 26 年 11 月：
http://www.med-device.jp/pdf/development/event/20141113/1113_0_meti.pdf
- 3) Jan Laufer, Peter Johnson, Edward Zhang, Bradley Treeby, Ben Cox, Paul Beard, “In Vivo preclinical Photoacoustic imaging of tumor vasculature and therapy”, J. Biomed Opt. 17(5), 056016, 2012：
<http://biomedicaloptics.spiedigitallibrary.org/article.aspx?articleid=1183159>
- 4) Canon web page：
http://web.canon.jp/technology/approach/special/md_image.html
- 5) FPGA 関連情報：例えば
 (社) 組込みシステム技術協会：
<http://www.jasa.or.jp/top/data/link.html>
 組込みシステム産業振興機構：
<http://www.kansai-kumikomi.net/>
 組み込みシステム関連リンク：
http://www.embedded.jp/link.html#link_semicon
 日本アルテラ (株)：
http://www.altera.co.jp/corporate/about_us/abt-index.html
- 6) JIS C 6802 レーザー製品の安全基準
- 7) S. Ueda, “Optical imaging for monitoring tumor oxygenation response after initiation of single-agent bevacizumab followed by neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.”, ASCO 2014：
<http://meetinglibrary.asco.org/content/126600-144>
 上田重人、「光イメージングによる腫瘍血管・低酸素を標的とした単剤 Bevacizumab の治療効果モニターリング」、第 22 回日本乳癌学会 2014：
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.12432/full>
- 8) 第 10 回科学技術予測調査結果速報、科学技術・学術政策研究所 2014 年 11 月：
<http://www.nistep.go.jp/archives/18742>

執筆者プロフィール



西村 敏博

科学技術動向研究センター 客員研究官

工学博士。国立大教官 25 年間、私大理工学術院 7 年間、医用生体工学の教育研究に 32 年間従事、修士博士を指導。(社) 電気学会 (IEEJ) 技術委員長 (医用生体工学) など多数歴任。優秀論文賞など多数受賞。IEEE 正員、IEEJ の上席会員。網膜再生に興味を持つ。



村田 純一

科学技術動向研究センター 特別研究員

専門は半導体結晶成長。企業にて、化合物半導体結晶性基板作製の研究などに従事。2013 年 5 月より、科学技術動向研究センターにて、科学技術予測調査の業務に従事。計測、通信用デバイスに関心がある。博士 (工学)。



小笠原 敦

科学技術動向研究センター センター長

ソニー (株) にて SOI MOS デバイス、半導体レーザの研究に従事した後、本社 R&D 戦略部にてコーポレートラボのマネジメント、CTO 補佐に従事。その後経済産業省、(独) 産業技術総合研究所の技術革新型企業創生プロジェクト (ルネッサンスプロジェクト)、サービスイノベーション、国際産学官連携拠点つくばイノベーションアリーナの立ち上げに携わった後、(独) 理化学研究所を経て現職。