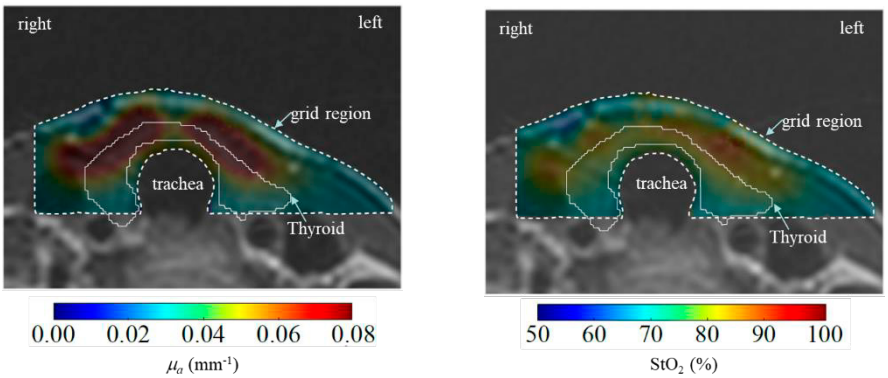
93　高速・高性能拡散光トモグラフィによる甲状腺がん診断	星　詳子

【目的】甲状腺がんのほとんどは高分化がん（乳頭がん、濾胞がん）で比較的予後は良く、頸部腫瘤や頚動脈超音波検査などで見つかることが多い。乳頭がん（PTC）は，超音波検査と穿刺吸引細胞診により診断されるが，甲状腺がんの約 5%をしめる濾胞癌（FTC）は、よりアグレッシブタイプに変異しやすく、がん細胞に核異型が認められず、甲状腺全摘手術が必用である。しかし、組織像からも確定診断が難しい場合があり、過剰診断・治療が問題になっている。近赤外線を用いる拡散光トモグラフィ（DOT）はがん組織内の低酸素領域を検出することができ、非侵襲的甲状腺濾胞がんの診断法として期待される。しかし、頸部の構造が複雑であるため画像再構成に必須の光伝播数理モデル構築が困難で、これまで DOT の甲状腺への応用は報告されていない。本研究では、画像再構成に必要な最小限の頸部領域を核磁気共鳴画像から抽出し、気管の空洞領域を除外した頸部の有限要素グリッドを作製することでこの問題の解決を試み、甲状腺の DOT 画像再構成を目的とした。

【方法】DOT 計測に 3 波長のパルス光源を搭載する 8 チャンネルタイムドメイン計測装置を用いた。健康成人女性を対象に、頸部光ファイバホルダの作製と、適切な照射、検出ファイバの配列を決めるために、まず核磁気共鳴画像法（MRI）で頸部を撮像した。MR 画像から気道を含めない 3D 有限要素グリッドモデル（気道ー組織グリッド）と比較の為に気道を組織で埋めたモデル（一様組織グリッド）を作製した。モデルベース逐次近似画像再構成アルゴリズムに従って、光伝播数理モデルとして時間依存光拡散方程式（PDE）を用い、まず PDE の数値解を有限要素法で求めた。最適化逆問題における評価関数のデータタイプに検出光の重心を用い、換算散乱係数は定数として非線形共役勾配法によって吸収係数を求めた。さらに、吸収係数から組織ヘモグロビンの濃度と組織酸素飽和度（StO_2）を算出した。

【結果】気道ー組織グリッドでは、実際の甲状腺の位置よりはやや前方（皮膚側）よりではあったが、ほぼ甲状腺の位置に高吸収係数領域が再構成された。一方、一様組織グリッドモデルでは、高吸収係数領域は甲状腺とは異なる領域に再構成された。甲状腺領域の StO_2は 82～92%で、主として筋肉で構成される甲状腺周辺組織の StO_2（約 65%）よりはるかに高く、甲状腺内の低酸素領域検出には有利な結果であると考えられた。画像の性能向上には気管壁における光の反射・屈折の影響を考慮した数理モデルが必要など、まだ課題は残されているが、世界で初めてヒト甲状腺の DOT 画像再構成に成功し、がん組織内に生じる低酸素領域の検出は可能であると結論した。

甲状腺の拡散光トモグラフィ画像



93. 高速・高性能拡散光トモグラフィによる甲状腺がん診断

星　詳子

浜松医科大学 光尖端医学教育研究センター フォトニクス医学研究部 生体医用光学研究室

Key words：近赤外線，拡散光トモグラフィ，組織酸素飽和度，吸収係数，甲状腺濾胞がん

緒　言

甲状腺がんの発生率は、過去数十年間で世界的に増加しており［1］、甲状腺がんに対する関心が高まっている。甲状腺がんのほとんどは高分化がん（乳頭がん、濾胞がん）で比較的予後は良く、頸部腫瘤や頚動脈超音波検査などで見つかることが多い。乳頭がん（PTC）は、超音波検査と穿刺吸引細胞診により診断されるが，甲状腺がんの約 5%をしめる濾胞癌（FTC）は、よりアグレッシブタイプに変異しやすく、がん細胞に核異型が認められず、組織診断（がん細胞の被膜浸潤、血管浸潤の確認）が必用になる。しかし、皮膜浸潤像の定義に対しては異論があり、血管浸潤は組織切片によっては認められないことがあるため、その診断は甲状腺全摘術後でも困難な場合がある。また、画像診断法としてルーチンに用いられている X 線 CT や核磁気共鳴画像法（MRI）でも、良性の濾胞腺腫と濾胞がんを鑑別することができない。

近赤外線を用いる拡散光トモグラフィ（DOT）は、生体組織の吸収（m_a）・換算散乱係数（m_s'）の分布を画像化する技術で［2］、吸収係数から血中ヘモグロビン（Hb）濃度や、細胞内の酸素濃度指示物質であるチトクローム c オキシダーゼ（cyt. ox.）濃度を算出し、血流や組織酸素飽和度（StO_2）などを求めることができる。FTC では血管新生は認められないが［3］、腫瘍内に低酸素領域が形成されるため［4］、DOT を用いて腫瘍内低酸素領域を検出することによって、FTC の非侵襲的診断が可能になると期待される。しかし、甲状腺は皮膚と気管の間の狭い領域に位置し、首の解剖学的構造は複雑で、甲状腺の画像再構成に必須である光伝播数理モデルの構築が困難である為、これまで DOT の甲状腺への応用は報告されていない。本研究では、画像再構成に必要な最小限の頸部領域を MR 画像から抽出し、気管の空洞領域を除外した頸部の有限要素グリッドを作製することでこの問題の解決を試みた。

方　法

1. 計測装置

計測には 8 対の照射・検出ファイバを備えたタイムドメイン計測装置（TRS-80, Hamamatsu Photonics K.K., Japan）を用いた（図 1）。TRS-80 は 763 nm、801 nm、836 nm の短パルスレーザー（パルス幅：100 p>）を光源とし、測定対象を通過した光を光電子増倍管で検出し、時間相関単一光子計数法でフォトンの飛行時間分布（TOF 分布）を測定する。TOF 分布は、検出時間に対する検出フォトン数を示している（図 2）。

2. 被検者

インフォームドコンセントが得られた健康女性 1 名を被検者とした。本研究は浜松医科大学の倫理委員会の承認（No. 15-082）を得て行われた。

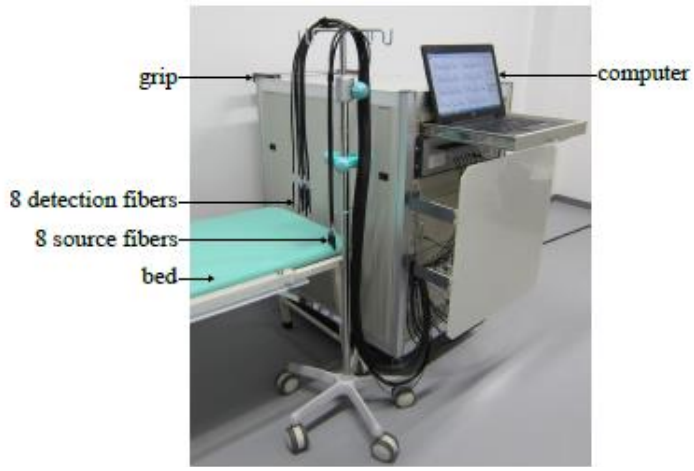


図 1. タイムドメイン計測装置（TRS-80）

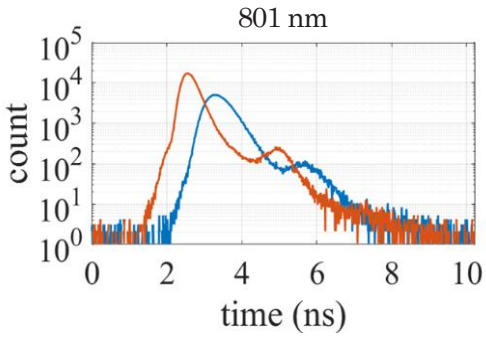


図 2. フォトンの飛行時間（TOF）分布（801 nm）

茶：装置関数、青：ヒト頸部計測から得られた TOF 分布。

3. ヒト頸部計測

気管や甲状腺の位置を確認し、頸部光ファイバホルダを作製する為に、頸部の MRI 計測を実施した。ホルダには、1.5 cm 間隔で 15 ヶ所のファイバ設置用の穴を設けた（図 3A）。タイムドメイン計測では、まず装置関数用モジュールを計測してすべての照射・検出ファイバペアで装置関数（図 2、茶線）を取得した。甲状腺全体に光を照射するために、7 本の照射ファイバ（S1～S7）と 8 本の検出ファイバ（D1～D8）を交互に配置し（図 3B）、S1 から順番に S7 まで照射してすべての検出点で TOF 分布（図 2、青線）を取得し、信号雑音比が良好な 49 組合せの TOF 分布を画像再構成に使用した。

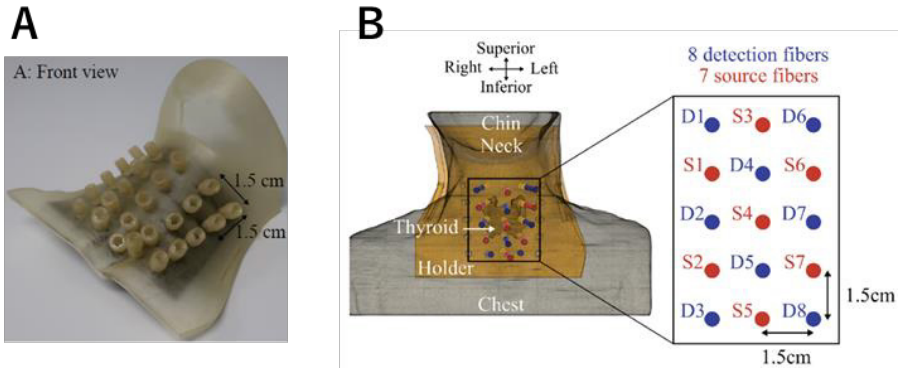


図 3. 頸部光ファイバホルダと光ファイバの配置

A） 頸部光ファイバホルダ。

B） 光ファイバの配置。S：照射点、D：検出点。

4. 画像再構成

1）光伝播数理モデル（順問題）

画像再構成には、非線形逐次近似画像再構成を用いた。この方法では、まず m_a と m_s' の分布を予測して順問題を解き、計算結果と計測結果を比較して両者の差が最小になるまで m_a と m_s' 値を更新して順問題と逆問題計算を繰り返して m_a と m_s' の分布を求める。頸部における光伝播を時間依存光拡散方程式（式 1）で記述し、Robin 境界条件（式 2）で有限要素法（FEM）を用いてフルエンスレート（光強度を全立体角で積分した値、 $\phi_i(r)$）をもとめ、TOF 分布を算出した。

$$\left[\frac{1}{c}\frac{\partial}{\partial t} - \nabla(D(\boldsymbol{r})\nabla) + \mu_a(\boldsymbol{r})\right]\phi_i(\boldsymbol{r}) = 0, \boldsymbol{r} \in \Omega, 0 < t < T \quad (1)$$

$$\phi_i(\boldsymbol{r},t) + \zeta(c)\mathrm{D}(\boldsymbol{r})v \cdot \nabla\phi_i(\boldsymbol{r},t) = q_i(\boldsymbol{r},t) = \delta(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_i, t), r \in \partial\Omega, 0 < \mathrm{t} < \mathrm{T} \ (2)$$

$\phi_i(\boldsymbol{r})$は照射点が$\boldsymbol{r}_i$で位置 $\mathbf{r}$ におけるフルエンスレート、D は拡散係数（$D = \frac{1}{3\mu_s'}$）、ζは境界$\partial\Omega$における屈折率のミスマッチを表すパラメータ、q_iは光源である。

位置$\boldsymbol{r}_j$で検出される TOF 分布は式（3）で表され、$\boldsymbol{v}$は外向き法線ベクトルで$\Gamma(i,j,t)$はフラックスである。

$$\Gamma(i,j,t) = -cD(\boldsymbol{r}_j)\boldsymbol{v}(\boldsymbol{r}_j) \cdot \nabla\phi_i(\boldsymbol{r}_j, t) \ (3)$$

式（1）の光拡散方程式を FEM で解くために、MR 画像からヒト頸部セグメンテーションモデル（有限要素モデル）を構築し（図 4A）、それを基に気管の空洞領域を除外した有限要素グリッド（気管ー組織境界グリッド）（図 4B）と、比較の為に空洞領域を実質組織として含めたグリッド（一様組織グリッド）（図 4C）を作製した。気管ー組織境界グリッドでは、気道の存在を考慮しているが、気管壁における反射・屈折は数理モデルに組み込まれていない。一様組織グリッドでは、気道の存在は考慮されていない。

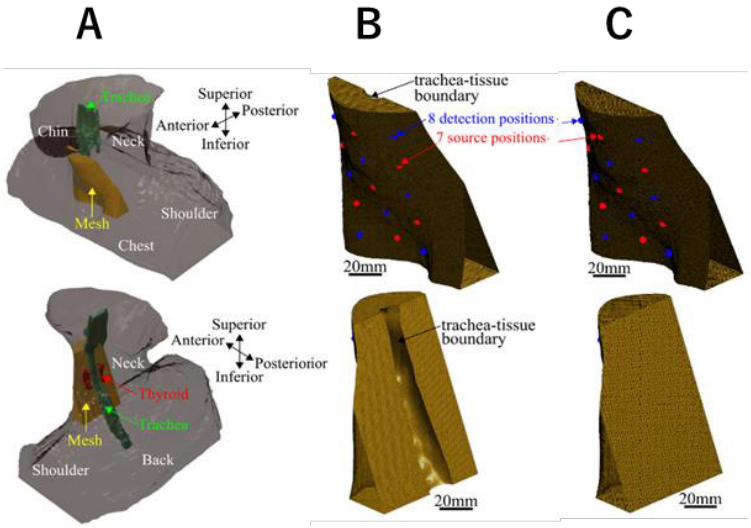


図 4. ヒト頸部セグメンテーションモデル

A) 3D 頸部 MR 画像。

B) 気管 - 組織境界グリッド。

C) 一様組織グリッド。

2）逆問題（画像再構成）

DOT の逆問題は、計測値（$y_{i,j}$）と計算値（$f_{i,j}(\mu_a, D)$）の差を最小にする最適化問題で、以下の評価関数（式 4）を解いた。

$$\psi(\mu_a) = \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{N_S}\sum_{i=1}^{N_D}\left[y_{i,j} - f_{i,j}(\mu_a, D)\right]^2 + \tau\sum_{k}^{N_R}\left(\mu_{a,k} - \mu_{a0,k}\right)^2 \quad (4)$$

Ns と N_D は使用した照射・検出ファイバの数、k は FEM のノッドの番号、N_R は FEM のグリッドで逆問題解法に使用したノッド数（気管ー組織境界グリッドは 8,014; 一様組織グリッドは 8,992）で、$\mu_a o$ は μ_a の初期値である。また、Tikhonov の正則化法を用い、τ は正則化パラメータである。

フラックスは検出器の特性などで強度が異なるため、規格化した強度（式 5）を評価関数のデータタイプとして用いた。これは、フラックスの重心である。

$$g_{i,j}(t) = \frac{\int_0^T t\Gamma_{i,j}(t)dt}{\int_0^T \Gamma_{i,j}(t)dt} \quad (5)$$

実測では、光は光ファイバを含む装置内で反射・屈折してパルス幅が広がるため、式 5 を装置関数（$R_{i,t}$）でコンボルーションした値である$f_{i,j}(\mu_a, D, t)$（式 6）を実測値$y_{i,j}$と比較した。

式 4 を最小化するμ_aを求めるために、非線形共役勾配法（Polak-Ribière 法）[5] を用い、評価関数（$\psi(\mu_a)$）の微分には Adjoint 法を用いた。順問題では、まずグリッド内の吸収・換算散乱係数をμ_a =0.027/mm, μ_s' = 0.95/mm と仮定して各照射・検出ペアで得られる$f_{i,j}(\mu_a, D, t)$を求めたが、繰り返し計算中はμ_s'（式 4 と 6 では拡散係数 D で示されている）を初期値のまま一定とした。

甲状腺は血流に富む組織で、甲状腺濾胞とそれを取り囲む細胞（主として濾胞細胞）からなり、濾胞はサイロブロリンで満たされている。甲状腺で近赤外線を吸収する主たる物質は Hb と水で、サイログロブリンも吸収するが吸収係数に対する寄与度は不明である [6]。そこで、本研究では、水の吸収係数への寄与度を 78%として [7]、3 波長のμ_aの値から酸素化、脱酸素化、総 Hb 濃度を求め、StO_2を算出した。

結　果

気管ー組織境界グリッドを用いたヒト頸部再構成画像では、背景組織に比べて高吸収係数領域が MR 画像の甲状腺の位置よりやや皮膚寄りではあるが、ほぼ甲状腺と重なって再構成された。図 5C は、頸部 MR 画像から構築した 3D 画像の横線の高さ（図 5B）の水平断 MR 画像に重ね合わせたμ_a（801 nm）の DOT 画像を示している。他の二つの波長でも同様の画像が再構成された。ここで求められた吸収係数から、ヘモグロビン濃度を算出し、さらに StO_2をマッピングすると、甲状腺の StO_2の分布はほぼ一様で（82～92%）で、主に筋肉である背景組織の StO_2（約 65%）よりはるかに高値であった（図 5D)。一方、一様組織グリッドを用いた場合は、高吸収係数領域は、気管の中にも認められ、甲状腺は再構成されなかった。

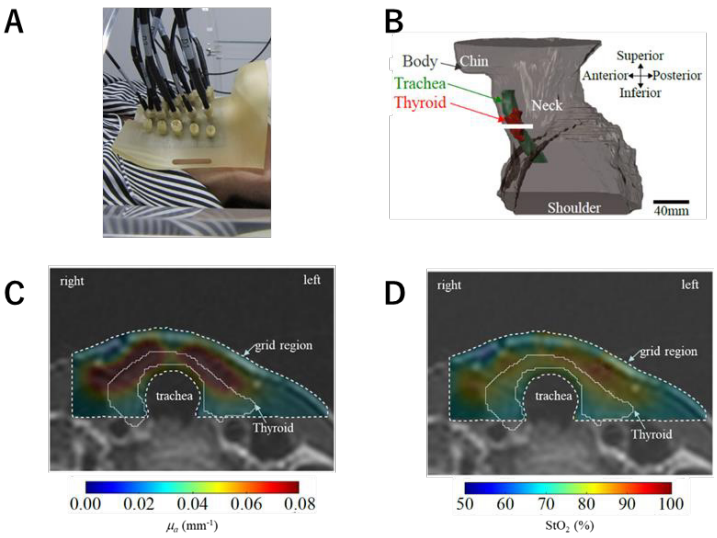


図 5. 拡散光トモグラフィ

A) マルチチャンネル TD 装置によるヒト頸部計測風景。

B) ヒト頸部 3 次元構造. 甲状腺上の横線は図 4C、D のスライス位置を示す。

C) 水平断 MR 画像に重畳した吸収係数の DOT 画像（801 nm）。grid region は画像再構成領域を示す。

D) 水平断 MR 画像に重畳した組織酸素飽和度の DOT 画像。

考　察

本研究は、空洞領域（気管）を除外して気管内での光伝播の影響を考慮していない有限要素モデルを用いることにより、DOT でヒト甲状腺全体のμ_aと StO_2の空間分布を画像化する事に世界で初めて成功した。しかし、再構成画像の精度を上げるためには、気管内で反射して組織に戻ってくる光を考慮したアルゴリズムが必要である。また、実際の甲状腺の位置よりも皮膚に近い位置に甲状腺が再構成されたのは、逆問題解析において深さ方向に感度が減少する影響を考慮した正則化パラメータを使用していない事が原因と考えられる［8］。さらに、μ_aをより正確に求めるためには、、μ_sも同時に再構成する必要があると思われる。しかし、一様で高い甲状腺 StO_2の分布は、腫瘍低酸素症を検出できることを示唆している。本研究では上記の 3 つの課題が残されているが、ヒト甲状腺の光機能イメージングにより、甲状腺濾胞がんの非侵襲診断は可能であると考える。

共同研究者

本研究の共同研究者は、浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頚部外科学の峯田周幸教授と筑波大学計算科学研究センターの梅村雅之教授である。

文　献

1) Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure? Hormones 2010 9. 103-108. PMID: 20687393 DOI: 10.14310/horm.2002.1260

2) Hoshi Y, Yamada Y. Overview of diffuse optical tomography and its clinical applications. J. Biomed. Opt. 2016 21, 091312. doi: 10.1117/1.JBO.21.9.091312

3) Sprindzuk M V. Angiogenesis in malignant thyroid tumors. World J. Oncol. 2010 1, 221-231. PMID: : 29147212 DOI: 10.4021/wjon263e
4) Cho Mar K, Eimoto T, Tateyama H, Arai Y, Fujiyoshi Y, Hamaguchi M. Expression of matrix metalloproteinases in benign and malignant follicular thyroid lesions. Histopathology 2006 48, 286-294. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02325.x
5) Arridge SR, Schweiger M. Direct calculation of the moments of the distribution of photon time of flight in tissue with a finite-element method. Appl. Opt. 1995 34, 2638-1687. PMID: 21052412 DOI: 10.1364/AO.34.002683
6) Konugolu Vebkata Sekar S, Farina A, Dall Mora A, Lindner C, Pagliazzi M, Mora M, Aranda G, Dehghani H, Durduran T, Taroni P, Pifferi A. Broadband (550-1350 nm) diffuse optical characterization of thyroid chromophores. Sci. Rep. 2018 8, 10015. DOI: 10.1038/s41598-018-27684-8
7) White DR, Woodard HQ, Hammond SM. Average soft-tissue and bone models for use in radiation dosimetry. Br. J. Radiol. 1987 60, 907-913. PMID: 3664185 DOI: 10.1259/0007-1285-60-717-907
8) Pogue BW, McBride TO, Prewitt J, Österberg UL, Paulsen KD. Spatially variant regularization improves diffuse optical tomography. Appl. Opt. 1999 38, 2950-2961. DOI: https://doi.org/10.1364/AO.38.002950