

## 特集 □ 医師からみた光医療最前線



表紙写真説明

肝細胞癌の腹膜播種（はしゅ）。CT (Computed Tomography) の結果だけでは腸管と播種巣との鑑別は困難である。また T2 強調画像を用いても、腹壁に筋より高信号を呈する腫瘤を認めるが、便との鑑別は困難。DWI (diffusion weighted imaging) によって便等の腸管内容物より高信号を呈し、播種が疑われる。ただ、腸管との連続性評価は DWI 単独では不可能であり、T2 強調画像との照合が必要である。T2 強調画像と DWI との Fusion 画像により、DWI で高信号を呈した腫瘤が腸管外病変であることが明らかになる。(江戸川病院／浜幸寛、詳細は 145 ページ)

特集にあたって .....	122
防衛医科大学校 医用工学講座 石原 美弥	
皮膚科・形成外科におけるレーザー治療最前線 .....	124
大城クリニック*, 日本医用レーザー研究所**	
大城 貴史*, 大城 俊夫**, 佐々木 克己*	
下肢静脈瘤レーザー手術の治験が通るまで .....	131
福島第一病院 心臓血管外科 小川 智弘	
光線力学的療法 (PDT) の現状と将来展望 .....	135
国際医療福祉大学 山王病院呼吸器センター*	
東京医科大学 外科学第一講座**	
奥仲 哲弥*, 坂庭 信行*, 臼田 実男**, 池田 徳彦**	
レーザー・光技術の整形外科領域への応用と展望 .....	139
東海大学 医学部外科学系整形外科学*	
防衛医科大学校 医用工学講座**	
佐藤 正人*, 石原 美弥**, 菊地 眞**, 持田 譲治*	
光の放射線科利用の可能性: 他のモダリティとの比較より .....	145
江戸川病院 放射線科 浜 幸寛	
次世代の画像診断装置としての 光音響画像化技術開発と医師の期待 .....	151
防衛医科大学校 防衛医学研究センター異常環境衛生研究部門*	
防衛医科大学校 医用工学講座**	
藤田 真敬*, 平沢 壮**, 石原 美弥**	

### 特別企画

#### 日本光学会年次学術講演会 (OPJ2011) 報告

大阪大学 大学院情報科学研究科 谷田 純 ..... 156

## 連載

- 一枚の写真  
オプティカルフローの厳密高解像度検出が可能に  
東京大学 安藤 繁 …… 105
- 私の発言  
「エンジニアリングとサイエンスのバランスを考える」  
東芝リサーチ・コンサルティング フェロー 波多腰 玄一 …… 114
- 第10・光の鉛筆 ②  
ストローベルの定理再考 2 Toraldo di Francia の証明と Abbe・Helmholtz の正弦条件  
鶴田 匡夫 …… 158
- 波動光学の風景  
第 79 回 81. 平面波展開による回折計算  
東芝 本宮 佳典 …… 166
- コンピュータイメージフロンティア VFX 映画時評  
「はやぶさ 遥かなる帰還」「J・エドガー」ほか  
Dr.SPIDER …… 173
- 研究所シリーズ  
産業技術総合研究所 「高精度リニアエンコーダー校正装置—サブナノメートル測長技術の開発—」  
計測標準研究部門 長さ計測科 長さ標準研究室 鍛島 麻理子 ……178
- ホビーハウス  
インテグラルフォトグラフィの 3D カードを手作り  
映像技術史研究者 鏡 惟史 …… 183

## コラム

- |                           |     |                |     |
|---------------------------|-----|----------------|-----|
| Event Calendar            | 107 | オフサイド          |     |
| 掲示板                       | 109 | 提言型仕分けと日本の大学評価 | 189 |
| O plus E News / 「光学」 予定目次 | 111 | 次号予告           | 190 |
| New Products              | 188 |                |     |

# 次世代の画像診断装置としての 光音響画像化技術開発と 医師の期待

防衛医科大学校 防衛医学研究センター異常環境衛生研究部門\*

防衛医科大学校 医用工学講座\*\*

藤田 真敬\*, 平沢 壮\*\*, 石原 美弥\*\*

### 1. 光音響画像装置の医学応用

技術を駆使して、かつて見えなかったものを見ることで、さまざまな医学的な恩恵が得られている。光音響画像 (photoacoustic imaging) の実用化が昨今期待されている。超音波画像は、音の反射を画像化する。光画像は、光の散乱や吸収を画像化する。光音響画像は、光の吸収体で発生した超音波を画像化する。

いわば、体の深部を切り開いていけば見ることができ、色のコントラストを、体表から見ることができ。動脈血と静脈血の色の違い、血腫、貯留液などの色の違いから質的な診断が可能になる。皮膚の下では毛細血管、静脈、動脈により血液が循環している。色がついていないため観察することは難しいが、リンパ液の循環も存在する。血管内には血液が流れていて、周辺組織とは異なる色合いをしている。光音響画像の最大の特徴は深部(ま

たは体表から数 cm) にある血液や体液の色を体の外から検出し、画像化できることである。

最近の研究では、いまだに動物実験や装置開発に限られているものの、血管、リンパ管などの立体画像化の報告がなされている<sup>1)~10)</sup> (表 1)。光音響の技術は生体計測にも応用されつつある。血液の酸素飽和度の計測<sup>11)</sup>、血液中のグルコース濃度 (血糖値) の計測<sup>12)</sup>、が実用化されつつある。画像分解能は数百  $\mu\text{m}$ 。超音波画像や CT (Computed Tomography) 画像の分解能に相当する。この高分解能と画像の鮮明なコントラストから血管内径の計測も可能である<sup>13)</sup> (表 2)。注目する物質の濃度による血液の微細な色調変化をとらえることで、非侵襲的モニターが将来商品化される可能性がある。

各種腫瘍の診断や予後診断には血管形態、血管新生や血管浸潤の観察が必須である<sup>14), 15)</sup> が、現状では毛細血管を高分解能で特異的に描出可能な技術が無いため、摘出

表 1 血管、リンパ管などの立体画像化における光音響画像の応用

著者	年	雑誌	臓器、動物種
Jansen	2011	Opt.Lett.	ヒト 冠状動脈ブランク
Mallidi	2011	Trends Biotechnol.	総説
Zhang	2011	Mol.Imaging Biol.	リンパ管
Hu	2010	Opt.Lett.	マウス 眼底血管
Kim	2010	J.Biomed.Opt	ラット リンパ管
Wang	2010	IEEE Trans.Biomed.Eng.	マウス 血管、リンパ管の統合画像
Hu	2010	J.Biomed.Opt.	マウス 微小血管網画像
Li	2010	J.Biomed.Opt.	マウス 脳血管像
Song	2008	Med.Phys.	ラット 胸腔構造
Kolkman	2006	Lasers Surg.Med.	ヒト 静脈弁

ふじた まさのり, ひらさわ たけし, いしはら みや

後の病理検査でしか分からなかった情報を抽出前に得ることが可能になる。この可能性から各種腫瘍の診断<sup>16)~22)</sup>や、心筋梗塞<sup>23)</sup>、熱傷の深度診断<sup>24)</sup>に応用する研究が進んでいる(表3)。

## 2. 光音響画像装置の位置付け

表4に現状で利用可能な医療用画像装置の比較を行った。CTはごく軽度の被曝という弊害はあるものの、全身の臓器構造や広範囲の観察が可能のため、内科医は幅広い範囲の診断が可能となり、外科医は正確な手術計画を練ることができる。画像合成による3D画像は正確な処置や手術の計画に威力を発揮している。

MRI (Magnetic Resonance Imaging) はCTと比べると検査時間が長くなるが、被曝せず、全身の臓器構造が観察できる。骨に囲まれた脳幹部の病気の診断はCTでは画像上の雑音(アーチファクト)に邪魔されて困難な場合が多いが、MRIによる脳幹部の病気の診断能力はCTをはるかにしのぐ。超音波検査では検査範囲に制限があるものの、臓器の形態に生じる異常を痛み無くリアルタイムに表示できる。また画像の輝度によりある程度の質的な診断が可能である。超音波ドップラー法の追加により、血流という動きについて正常異常の診断も可能

になった。レントゲン画像は最も汎用性、利便性に優れているが、立体的な画像表示を行うことができず、撮影方向を変えた複数の写真から立体構造を想像するしか無い。

光音響画像装置は、簡便に造影剤を使うことなく血管の画像化が可能という特徴から、かつて無い医療応用の可能性が指摘されている。診断が難しい、さまざまな腫瘍の無侵襲診断が各種画像検査所見の組み合わせにより議論される場合が多い。これらの治療前診断の議論の中では常に腫瘍と血管との関係が考察されている。CT, MRI, 超音波検査に加えて、血管の分布情報が得られる光音響画像検査が普及すれば、診断効率の向上が期待できる。血管の手術への応用も大いに期待ができる。下肢静脈瘤の手術においては分岐血管の確実な結紮処理が再発の予防に重要とされる<sup>25)</sup>が、あらかじめ分岐血管の3D画像が取得できれば、分岐の処理の効率化が期待できる。下肢静脈瘤の血管内レーザー治療が普及しつつあり、需要も高まるものと思われる。手術を行う術者の視野の範囲外から分岐する血管の立体的位置関係の把握は、手術中の不意の出血を予防可能となる。これまでの超音波検査では難しかった急性血腫、陳旧性血腫、注入薬液の鑑別などが可能となり、あらゆる血管手術の安全

表2 生体情報計測における光音響画像の応用

著者	年	雑誌	臓器, 動物種
Wang	2011	Opt. Lett.	マウス 血液酸素飽和度
Sieg	2005	Diabetes Technol. Ther.	ヒト 血糖値計測
Kolkman	2004	Phys. Med. Biol.	ウサギ 血管内径

表3 各種診断における光音響画像の応用

著者	年	雑誌	臓器, 動物種
Hu	2011	J. Biomed. Opt.	ラット 骨肉腫
Holotta	2011	J. Biomed. Opt.	マウス 心筋梗塞
Kruger	2010	Med. Phys.	ヒト 乳房血管
Wang	2010	Biomed. Opt. Express	イヌ 前立腺癌
Yang	2009	Opt. Lett.	ラット 内視鏡
Sun	2009	J. Biomed. Opt.	ヒト 指関節腔
Hong	2008	Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.	マウス 皮膚癌
Sato	2005	J. Trauma	ラット 熱傷深度
Viator	2003	Appl. Opt.	ヒト 母斑深度

表4 各種生体画像装置の比較

装置	普及度	被曝	汎用性	分解能	深部診断	広範囲画像	血流診断	立体画像	検査時間
MRI	○	◎	△	○	◎	○	◎	○	△
CT	○	△	△	◎	○	◎	◎	◎	△
超音波	◎	◎	◎	◎	△	△	△	△	○
超音波 ドップラー	○	◎	○	○	△	△	○	△	○
光音響	△	◎	○	◎	△	△	○	○	○
X線	◎	△	◎	△	○	○	△	△	○

性を高めることになるであろう。

### 3. 装置開発時に重要な医療従事者の使い勝手

将来新しく開発される光音響画像装置には、医師の使い勝手を考慮した工夫を期待したい。画像の表示の仕方には一定の規則がある。断面として表示された画像は、どの方向の断面かを表示する必要がある。図1に位置に関する解剖学的用語を示す<sup>26)</sup>。機器の開発者はこの概念に沿った画像表示を工夫する必要がある。医療従事者はこの位置関係をもとに、画像の位置、方向を他の臓器との関係で認識し、治療の方法を考えるからだ。図2に頸部と腹部の体表図を示した。超音波画像を取得する場合に、プローベにはマーカーが入っている。同じ画像でも左右上下の表示が無いと他の臓器との関連が分からないため、左右上下の認識を可能にする表示が必要となる。画像は撮影後多数の医療従事者に回覧されることになるため、撮影の方向と位置の情報は画像の中に同時に表示される必要がある。

CTやMRIでは水平断面を表示する場合、下から上を見た画像が表示されている。脳の水平断のCT画像では右が左脳で左が右脳である。画面に表示された画像の大きさの概略が分かるスケールの表示も必要であろう。また、3次元画像の表示では、手術や処置を行う医師の眼から見る表示を行うことにより、他の臓器との位置関係を理解しやすくし、医師の作業効率を向上させる。このような画像表示法の標準化の試みは超音波画像の表示法にも反映されている<sup>27)</sup>。同様な画像表示法が製品化に際して必要となる。

本稿は若い光音響画像機器開発者に必要な観点について医師の視点からまとめてみた。経験の多い技術者の方々に読まれると恐縮してしまいが、新規医療技術の開

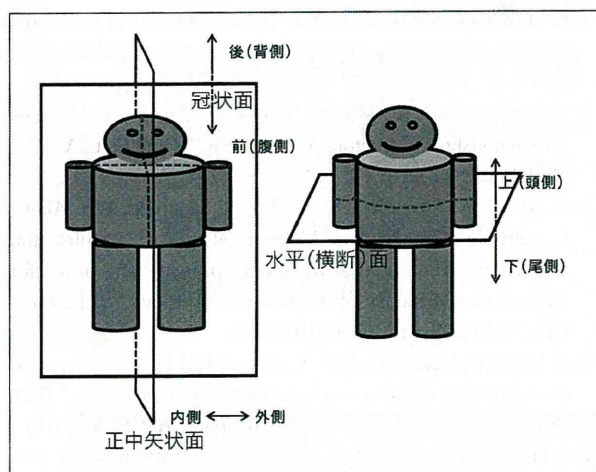


図1 位置に関する解剖学的用語

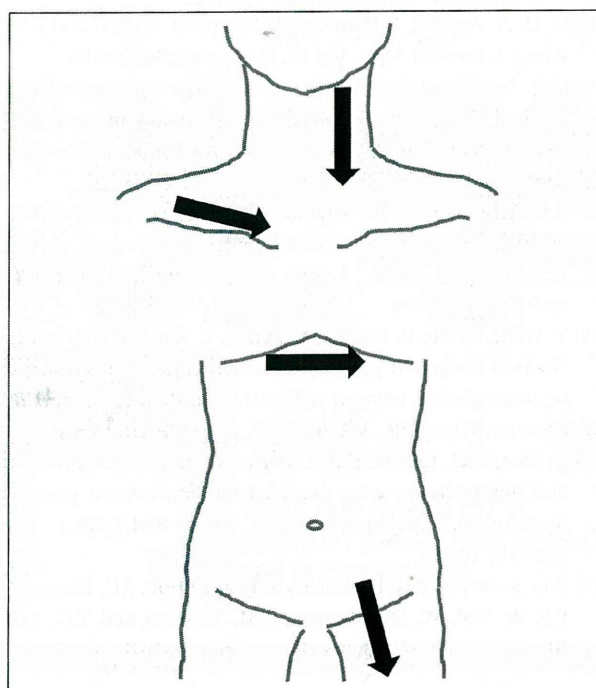


図2 体表図と断面位置の表示例

発に医工連携は欠かすことができない。若い理工学系研究者の参考になれば幸いである。

参考文献

- 1) K. Jansen, A.F. van der Steen, H.M. van Beusekom, J.W. Oosterhuis and G. van Soest: "Intravascular photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis," *Opt. Lett.*, Vol.36, No.5, pp.597~599 (2011)
- 2) S. Mallidi, G.P. Luke and S. Emelianov: "Photoacoustic imaging in cancer detection, diagnosis, and treatment guidance," *Trends. Biotechnol.*, Vol.29, No.5, pp.213~221 (2011)
- 3) F. Zhang, G. Niu, G. Lu and X. Chen: "Preclinical lymphatic imaging," *Mol. Imaging Biol.*, Vol.13, No.4, pp.599~612 (2011)
- 4) S. Hu, B. Rao, K. Maslov and L.V. Wang: "Label-free photoacoustic ophthalmic angiography," *Opt. Lett.*, Vol.35, No.1, pp.1~3 (2010)
- 5) C. Kim, T.N. Erpelding, K. Maslov, L. Jankovic, W.J. Akers, L. Song, S. Achilefu, J.A. Margenthaler, M.D. Pashley and L.V. Wang: "Handheld array-based photoacoustic probe for guiding needle biopsy of sentinel lymph nodes," *J. Biomed. Opt.*, Vol.15, No.4, p.046010 (2010)
- 6) Y. Wang, K. Maslov, C. Kim, S. Hu and L.V. Wang: "Integrated photoacoustic and fluorescence confocal microscopy," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol.57, No.10, pp.2576~2578 (2010)
- 7) S. Hu and L.V. Wang: "Photoacoustic imaging and characterization of the microvasculature," *J. Biomed. Opt.*, Vol.15, No.1, p.011101 (2010)
- 8) C. Li, A. Aguirre, J. Gamelin, A. Maurudis, Q. Zhu and L.V. Wang, *J. Biomed. Opt.*, Vol.15, No.1, p.010509 (2010)
- 9) K.H. Song and L.V. Wang: "Noninvasive photoacoustic imaging of the thoracic cavity and the kidney in small and large animals," *Med. Phys.*, Vol.35, No.10, pp.4524~4529 (2008)
- 10) R.G. Kolkman, N. Bosschaart, B. Kok, T.G. van Leeuwen and W. Steenbergen: "Photoacoustic imaging of valves in superficial veins," *Lasers Surg. Med.*, Vol.38, No.8, pp.740~744 (2006)
- 11) Y. Wang, S. Hu, K. Maslov, Y. Zhang, Y. Xia and L.V. Wang: "In vivo integrated photoacoustic and confocal microscopy of hemoglobin oxygen saturation and oxygen partial pressure," *Opt. Lett.*, Vol.36, No.7, pp.1029~1031 (2011)
- 12) A. Sieg, R.H. Guy and M.B. Delgado-Charro: "Noninvasive and minimally invasive methods for transdermal glucose monitoring," *Diabetes Technol. Ther.*, Vol.7, No.1, pp.174~197 (2005)
- 13) R.G. Kolkman, J.H. Klaessens, E. Hondebrink, J.C. Hopman, F.F. de Mul, W. Steenbergen, J.M. Thijssen and T.G. van Leeuwen: "Photoacoustic determination of blood vessel diameter," *Phys. Med. Biol.*, Vol.49, No.20, pp.4745~4756 (2004)
- 14) 日本癌治療学会, がん診療ガイドライン, GIST, 診療ガイドライン  
http://www.jsco-cpg.jp/guideline/03.html 平成 23 年 9 月 15 日閲覧
- 15) 日本医学放射線学会, エビデンスに基づく画像診断ガイドライン2007  
http://www.radiology.jp/modules/news/article.php?storyid=555 平成 23 年 9 月 15 日閲覧
- 16) J. Hu, M. Yu, F. Ye and D. Xing: "In vivo photoacoustic imaging of osteosarcoma in a rat model," *J. Biomed. Opt.*, Vol.16, No.2, p.020503 (2011)
- 17) R.A. Kruger, R.B. Lam, D.R. Reinecke, S.P. Del Rio and R.P. Doyle: "Photoacoustic angiography of the breast," *Med. Phys.*, Vol.37, No.11, pp.6096~6100 (2010)
- 18) X. Wang, W.W. Roberts, P.L. Carson, D.P. Wood and J.B. Fowlkes: "Photoacoustic tomography: a potential new tool for prostate cancer," *Biomed. Opt. Express*, Vol.1, No.4, pp.1117~1126 (2010)
- 19) J.M. Yang, K. Maslov, H.C. Yang, Q. Zhou, K.K. Shung and L.V. Wang: "Photoacoustic endoscopy," *Opt. Lett.*, Vol.34, No.10, pp.1591~1593 (2009)
- 20) Y. Sun, E. Sobel and H. Jiang: "Quantitative three-dimensional photoacoustic tomography of the finger joints: an in vivo study," *J. Biomed. Opt.*, Vol.14, No.6, p.064002 (2009)
- 21) H. Hong, J. Sun and W. Cai: "Anatomical and molecular imaging of skin cancer," *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, Vol.1, pp.1~17 (2008)
- 22) J.A. Viator, B. Choi, M. Ambrose, J. Spanier and J.S. Nelson: "In vivo port-wine stain depth determination with a photoacoustic probe," *Appl. Opt.*, Vol.42, No.16, pp.3215~3224 (2003)
- 23) M. Holotta, H. Grossauer, C. Kremser, P. Torbica, J. Völkl, G. Degenhart, R. Esterhammer, R. Nuster, G. Paltauf and W. Jaschke: "Photoacoustic tomography of ex vivo mouse hearts with myocardial infarction," *J. Biomed. Opt.*, Vol.16, No.3, p.036007 (2011)
- 24) S. Sato, M. Yamazaki, D. Saitoh, H. Tsuda, Y. Okada, M. Obara and H. Ashida, *J. Trauma*, Vol.59, No.6, pp.1450~1455 (2005)
- 25) 石川雅彦, 森本典雄, 笹嶋唯博: "下肢静脈瘤に対する伏在静脈高位結紮術及び硬化療法の治療成績 再発形式と合併症の対策", *静脈学*, Vol.10, No.1, pp.11~16 (1999)
- 26) 山内昭悠訳:「解剖学の用語について」, 第1章 基礎的解剖学, スネル臨床解剖学 第3版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, pp.2~6 (2000)
- 27) 日本超音波医学会:「新超音波医学 第1巻: 医用超音波の基礎 第1版」, 付録2, 超音波断層像の表示方法, 医学書院, 東京, pp.195~218 (2000)



特定非営利活動法人  
**日本レーザー医学会**  
Japan Society for Laser Surgery and Medicine

**THE JOURNAL OF JAPAN SOCIETY FOR LASER SURGERY AND MEDICINE**

# 日本レーザー医学会誌

特集



**歯科における最新レーザー治療 -Er:YAGレーザーの応用-**

Up to Date Laser Treatment in Dentistry - Applications of Er:YAG Laser -

原著

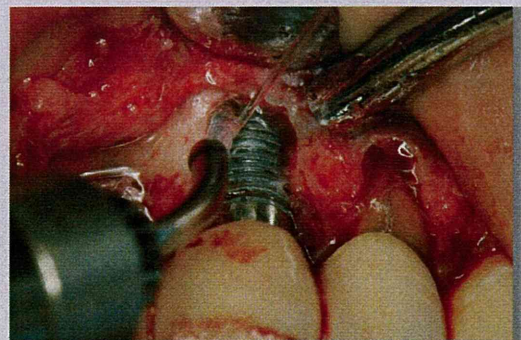
ORIGINAL ARTICLE

| Holmium:YAG laser を用いた経尿道的尿管結石碎石術 (TUL) の治療成績  
| Transurethral Ureterolithotripsy with Holmium:YAG Laser

会告

- | 第32回日本レーザー医学会総会  
| The 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of Japan Society for Laser Surgery and Medicine
- | 第24回日本レーザー医学会関西地方会
- | 第25回日本レーザー医学会東海地方会
- | 第21回日本光線力学学会学術講演会  
| The 21th Annual Meeting of the Japan Photodynamic Association
- | 第23回日本レーザー治療学会
- | 第23回日本レーザー歯学会総会・学術大会

Vol.32  
**No. 1**



# 日本レーザー医学会誌

Vol.32  
No.1

## 目次

- 会告：第32回日本レーザー医学会総会 ..... 1
- 会告：第24回日本レーザー医学会関西地方会 ..... 3
- 会告：第25回日本レーザー医学会東海地方会 ..... 4
- 会告：第21回日本光線力学学会学術講演会 ..... 5
- 会告：第23回日本レーザー治療学会 ..... 6
- 会告：第23回日本レーザー歯学会総会・学術大会 ..... 6
- 副理事長 退任のご挨拶 ..... 7

### ■一般

- 【原著】Holmium : YAG laserを用いた経尿道的尿管結石砕石術(TUL)の治療成績 ..... 8

本田 正史<sup>1</sup>, 井上 誠也<sup>1</sup>, 森實 修一<sup>1</sup>, 日向 信之<sup>1</sup>,  
磯山 忠広<sup>1</sup>, 瀬島 健裕<sup>1</sup>, 宮川 征男<sup>2</sup>, 武中 篤<sup>1</sup>

<sup>1</sup>鳥取大学医学部 泌尿器科学教室

<sup>2</sup>津山第一病院 泌尿器科

- 【総説】高精度低侵襲外科手術技法の新たなる展開 ..... 12

橋爪 誠

九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座

### ■特集「歯科における最新レーザー治療」

- 「歯科における最新レーザー治療 -Er:YAGレーザーの応用-」の特集によせて ..... 15

加藤 純二

東京医科歯科大学大学院 う蝕制御学分野

- 【総説】エルビウムレーザー照射歯質とレジシン系修復材料との接着 ..... 16

亀山 敦史<sup>1</sup>, 加藤 純二<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京歯科大学千葉病院 総合診療科

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 摂食機能保存学講座 う蝕制御学分野

- 【総説】歯内治療におけるEr:YAGレーザーの応用 ..... 29

海老原 新

東京医科歯科大学 歯髄生物学分野

- 【総説】内視鏡を応用したEr:YAGレーザーによる根管治療 ..... 35

吉嶺 嘉人, 松本 妃可, 坂田 篤信

九州大学大学院歯学研究院 口腔機能修復学講座 歯科保存学研究分野

- 【総説】歯周治療へのEr:YAGレーザーの応用 ..... 39

水谷 幸嗣<sup>1,2</sup>, 青木 章<sup>1</sup>, 石川 烈<sup>3</sup>, 和泉 雄一<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生体硬組織再生学講座 歯周病学分野

<sup>2</sup>ハーバード大学医学部 ジョスリン糖尿病センター

<sup>3</sup>東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

<sup>4</sup>東京医科歯科大学グローバルCOEプログラム 歯と骨の分子疾患科学の国際教育拠点



<b>【総説】</b> 歯科インプラント治療におけるEr:YAG レーザーの応用	48
江黒 徹 <sup>1,2</sup> , 青木 章 <sup>3</sup> , 水谷 幸嗣 <sup>3</sup> , Aristeo A. Takasaki <sup>3</sup> , 築瀬 武史 <sup>2</sup> , 和泉 雄一 <sup>3,4</sup> , 勝海 一郎 <sup>1</sup>	
<sup>1</sup> 日本歯科大学生命歯学部 歯科保存学講座	
<sup>2</sup> 社団法人日本歯科先端技術研究所	
<sup>3</sup> 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生体硬組織再生学講座 歯周病学分野	
<sup>4</sup> 東京医科歯科大学グローバルCOEプログラム 歯と骨の 分子疾患科学の国際教育拠点	
<b>【総説】</b> Er:YAGレーザーを用いた歯周形成外科	55
津久井 明 ヒルサイド デンタル クリニック	
<b>【総説】</b> 小児歯科におけるレーザー応用の現状とEr:YAGレーザーの将来的展望	59
高森 一乗, 那須 大介, 白川 哲夫 日本大学歯学部 小児歯科学講座	
<b>【総説】</b> 低出力Er:YAGレーザーの生物学的効果	64
青木 章 <sup>1</sup> , Verica Aleksic <sup>2</sup> , 岩崎 剣吾 <sup>3</sup> , 渡辺 久 <sup>1</sup> , 安孫子 宜光 <sup>4</sup> , 石川 烈 <sup>5</sup> , 和泉 雄一 <sup>1,6</sup>	
<sup>1</sup> 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 生体硬組織再生学講座 歯周病学分野	
<sup>2</sup> Bosnia and Herzegovina, Banja Luka University, Department of Periodontology and Oral Medicine	
<sup>3</sup> 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 ナノメディスン (DNP) 講座	
<sup>4</sup> 日本大学松戸歯学部 生化学講座	
<sup>5</sup> 東京女子医科大学 先端生命医学研究所	
<sup>6</sup> 東京医科歯科大学グローバルCOEプログラム 歯と骨の 分子疾患科学の国際教育拠点	
<b>■</b> Photomedicine This Year 2010	71
<b>■</b> レーザー医学 この人	
日本レーザー医学会 名誉理事長, 東京大学 名誉教授	76
渥美 和彦	
Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School	78
櫛引 俊宏	
<b>■</b> レーザー施設紹介	
社会福祉法人 仁生社 江戸川病院 心臓血管外科	80
榊原 直樹	
札幌医科大学付属病院 皮膚科	82
小野 一郎	
<b>■</b> 解説コラム	85
光学特性って何?	
<b>■</b> 国際会議報告	88
Photonics West BIOS 2011	
平沢 壮, 石原 美弥, 渡邊 智紀, 松浦 祐司, 大嶋 佑介 近江 雅人, 上野 登輝夫, 石井 克典, 粟津 邦男	
● 関連学会情報	92
● 今後の特集予定内容	93
● 理事・監事・評議員名簿	94
● 編集後記・編集委員会	96



## 国際会議報告

### Photonics West BiOS 2011

平沢 壮, 石原 美弥 防衛医科大学校 医用工学講座  
 渡邊 智紀, 松浦祐司 東北大学 大学院工学研究科  
 大嶋 佑介 自然科学研究機構 基礎生物学研究所  
 近江 雅人 大阪大学 大学院医学系研究科  
 上野 登輝夫 株式会社ニデック 研究開発本部 技術開発部  
 石井 克典, 粟津 邦男 大阪大学 大学院工学研究科

#### ■外観と演題の傾向

2011年1月22日から27日, アメリカ・カリフォルニア州・サンフランシスコにて, SPIE が主催する世界最大の光学およびその応用に関する国際会議“Photonics West”が開催された。SPIE の報告によると, 参加者 19,320 人 (過去最高, 前過去最高の前年比で6%増), 発表論文約 4100 件, 展示会参加企業 1160 件であった。

その中で開催される, 生体光学 (光学のライフサイエンス分野での応用) に特化した世界最大のイベント“BiOS”は, SPIE の報告によると, 発表論文約 1770 件 (全体の43%... 他のイベントである LASE, OPTO, MEMS を大きく引き離す) と規模の拡大は止まらない。昨年まではポスター発表日が1日だったが今年は2日設定されたことから, 発表論文が急激に増加したことが窺えた。

演題内容の傾向は図1のとおりである。このデータは筆者がプログラム集に記載の演題を数えたものであることを断り書きしておく。今年は光音響法 (光と超音波の融合手法) のセッションが最大演題数 (157 件, うちポスターセッション 73 件) であった。2008 年の 80 件から, 3 年間で発表件数が倍増した。演題数は Optical Coherence Tomography (OCT), 多光子顕微鏡, 光トモグラフィと続き, 例年通りイメージングに関する発表内容が多い傾向は変わらない。例年演題数の非常に多い OCT に関しては, OCT のセッション以外関連する他のセッションでの発表も多見され, トータルとしては約 200 件と, 全体の1割以上を占めていることとなる。以下, セッションごとのトピックスをまとめたので報告する。(石井, 粟津)

#### ■光音響イメージング

光音響現象とは, 光を吸収した生体組織が, その光エネルギーを超音波として放出する現象である。光音響イメージングは, この現象により発生する超音波を利用した新しい画像化技術であり, 特に医学応用の分野では, 光超音波とも呼ばれる。励起光源は, 超音波の発生効率が高いため, ナノ秒パルスレーザーが適する。光音響イメージングの主な利点として, 超音波診断装置に類似の簡便な探触子で計測が可能な点, cm オーダーの深さの生体組織における局所的な光吸収特性を sub-mm の分解能で画像化できる点が挙げられる。これらの利点より, 近年注目を集めている研究分野であり, BiOS においても発表件数の増加が顕著である。今年度は特に診療応用に関する発表が多く, 光音響の医学応用の方向性が定まってきている。中でも, 昨年度は1つであった橋渡し研究 (トランスレショナルリサーチ) 関連のセッションが, 今年度から3つに増加しており, 臨床応用に向けた研究が本格化している。日本の研究グループの発表は, 防衛医科大学校と富士フィルムの共同研究グループと, 京都大学とキヤノンの共同研究グループのみであり, 他国と比較して極端に演題数が少ない。日本においても光音響研究を普及し, 有用な臨床研究を進める必要があると考える。

以下, 光音響イメージングのうち, 超音波診断装置に類似の探触子を使用するものを光音響トモグラフィ (PAT), 顕微鏡型のものを光音響顕微鏡 (PAM) と分類して報告する。この他に, 血管内光音響 (IVPA) や, 光音響における新技術についても報告する。

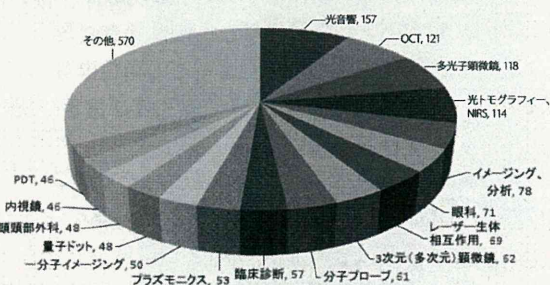
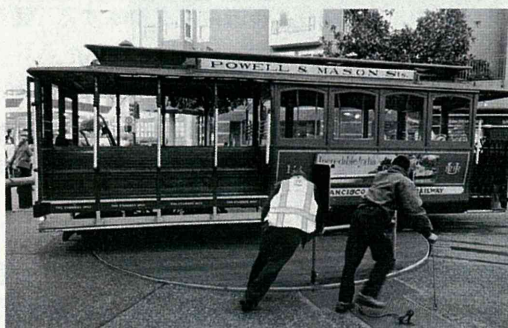


図1 演題の傾向

### 光音響トモグラフィ (PAT)

光音響のセッションでは、PATに関する研究が多数を占めた。アメリカ・Univ. of Texas, Austin のグループは、癌細胞に集積させた金ナノロッドを選択的に画像化する分子イメージング技術について報告した。金ナノロッドの光吸収係数の波長依存性を利用し、複数波長の励起光で取得した光音響画像から、金ナノロッドのみを抽出する信号処理技術を採用していた。この他にも多くのグループが分子イメージングに関する研究を進めており、分子イメージングは光音響研究の主流の一つとなりつつある。また、Philips 社とアメリカ・Univ. of Washington, St.Louis の共同研究グループは、メチレンブルーを造影剤として利用してセンチネルリンパ節を画像化する技術について報告した。この研究では、超音波画像診断用の探触子としても最新の、2500 個の素子で構成された 2D マトリクスアレイ型探触子により、20 秒以下の高速で 3 次元画像を取得する装置を使用していた。この装置により、体表から 2-3 cm の深さに集積した造影剤が描出されていた。また、小型実験動物用の超音波画像化装置 "Vevo" を販売しているアメリカ・Visualsonic 社のグループは、今年、販売を開始した小型実験動物用光音響画像化装置 "Vevo Lasr" について報告した。光源には波長可変の OPO (680-900 nm) を、超音波の検出にはモータを内蔵した 1D アレイ型の探触子をそれぞれ用いていた。探触子に内蔵のモータで、センサ素子を機械的にスキャンし、複数スライスの画像を取得することにより 3 次元画像化が可能である。複数の波長の励起光で取得した光音響画像から、酸素飽和度を導出する機能などが実装されていた。

### 光音響顕微鏡 (PAM)

PAM 関連の発表では、アメリカ・Univ. of Washington, St.Louis のグループが、網膜の高分解能画像化に関して報告した。高繰り返しレーザーを使用することにより、高速化がなされ、リアルタイムでの断層像取得が実現されていた。また、カナダ・Univ. of Alberta のグループは、600 kHz の高繰り返しピコ秒レーザーを使用した PAM について報告した。パルスエネルギーは 0.2  $\mu\text{J}$  と低出力だが、光を焦点化して照射することにより、局所的なフルエンスを大きくできる。この装置では、10-20 nm の画像分解能が得られており、小型でフレキシブルな利点を生かした、内視鏡への適用が検討されていた。

### 血管内光音響 (IVPA)

血管内超音波カテーテルに光ファイバーを組み合わせ、光ファイバーを介してレーザー光を照射することにより血管内で超音波を発生する、血管内光音響 (IVPA) に関しても数多く報告された。オランダ・Interuniversity Cardiology Institute のグループは、IVPA を用いた血管内プラークの診断について報告した。径 1.2 mm のカテーテル型装置により、血管の径方向に 0.11 mm、長さ方向に 0.55 mm の分解能を有する血管内画像を取得していた。また、アメリカ・Univ. Texas, Austin の研究グループは、貪食細胞に集積する薬剤を付与した金ナノロッドを用いた、動脈プラークの血管内分子イメージングについて報告した。この報告では、金ナノロッドの吸収波長に対応する励起光波長で取得した貪食細胞画像と、脂肪酸の吸収に対応する励起光波長で取得したプラーク画像をそれぞれ取得していた。

### 光音響における新規技術開発

要素技術開発に関する研究発表も盛んに行われた。特にレーザーに関連する要素技術としては、低出力高繰り返しファイバーレーザーを用いた光音響計測技術に関する発表が複数行われた。また、光干渉を利用した光ファイバー型音響センサの光音響計測への適用等が報告された。(平沢, 石原)

### ■ OCT

OCT 関連は 3 日間にわたりプログラムが組まれており、眼科応用、血管内視鏡、消化器系、小動物イメージなどの医療応用全般に対する分野と偏光感受型 OCT (PS-OCT)、ドップラー OCT、高速の波長走査光源、フルフィールド OCT、OCT の信号処理などの OCT の技術開発の分野に分かれ活発に発表されていた。発表件数は従来のコヒーレンスドメイン法及び OCT で 122 件、眼科技術で 17 件、この他にも耳鼻咽喉科応用、血管内治療応用、先進医療診断システムと内視鏡 OCT を用いた診断分野にも OCT の発表があった。

OCT の診断応用については、カナダ・National Research Council から血管内視鏡治療における OCT のイメージング特性を *in vitro* のイメージングによって評価された。内視鏡径は 700  $\mu\text{m}$  であり 1500 スキャン/回転、血管長さ 2.5 mm の範囲を 30 フレーム/秒で取得し、OCT イメージの血管壁を HE 染色サンプルと比較していた。Massachusetts General Hospital (MGH) から動脈硬化診断用の血管内視鏡 OCT の報告があり、ステント治療における治療前、治療後 (1-2 年後) の OCT イメージを比較し、ステント治療効果の経過観察の報告があった。イメージ範囲は血管の長さ 2 mm の範囲であり、3 次元 OCT イメージで評価していた。同 MGH より、前方照射型の OCT プロブを用いた声帯の OCT イメージの報告があった。声帯にできた癌組織を PS-OCT で取得し、病変部位の特定が可能であることを示していた。台湾・国立台湾大からは内視鏡プロブを用いて口腔癌の OCT イメージを取得し、OCT の減衰係数の違いにより癌の浸潤度を評価する報告があった。PS-OCT による偏光特性の違いや散乱係数の違いを評価して癌組織を特定する報告が多くされていた。眼科応用に関しては、ドイツ・Maximilians 大から波長 1050 nm の波長掃引レーザによる 1.4 MHz スキャンの超高速 OCT による眼底イメージングが報告された。このメガヘルツ OCT より、これまでの OCT より広範囲で高精

細にスキャンすることが可能となった。アメリカ・MIT から 100~400 kHz の高速スキャンにより眼底の固視微動の影響を補正した OCT イメージが報告された。筑波大から波長 1  $\mu\text{m}$  帯の Adaptive Optics (AO) を用いたスペクトルドメイン OCT (SD-OCT) により眼底深部のドップラー OCT の報告があった。

OCT の技術開発については、PS-OCT においてオーストリア・Medizinische 大からスキャンレート 70 kHz の高速 PS-OCT の報告があり、B スキャンモードを平均化することでスペックノイズの低減を行っていた。同 Medizinische 大より、フーリエドメインモード同期レーザー (FDML) による高速 PS-OCT により、生体コラーゲン組織の 3 次元の偏光特性が取得された。同グループでは、工業応用として波長 1.55  $\mu\text{m}$  帯の SD-OCT による PS-OCT を用いて、ポリマー材料の応力による偏光イメージが報告された。OCT 用の光源開発では、ドイツ・Ludwig-Maximilians 大から波長 1050nm のメガヘルツ動作が可能な FDML が報告された。この光源は周波数 170 kHz の FDML を 4 段のバッファーステージで 8 倍に高速化を図っている。アメリカ・Axsun 社から MEMS ミラーを用いた波長 1060 nm で繰り返し 100 kHz の高速波長掃引レーザーが報告された。この光源は前年度に市販され、各国の研究機関での使用が報告されている。今回の BiOS では、我が国の研究機関より新たな高速波長掃引の光源が報告された。Santec 社から光ファイバの分散を調整することで高繰り返し動作が可能な波長掃引光源が報告された。NTT フォトニクス研から、光偏向器として用いられている KTN 電気光学結晶による 150 kHz の高速波長可変光源の報告があった。フルフィールド OCT (FF-OCT) / OCT 顕微鏡 (OCM) に関しては、スイス Ecole Polytechnique Federale de Lausanne から暗視野光学系を用いた dark-field OCM で細胞内のカルシウムイオンの動態観察が報告された。フランス Ecole Normale Supérieure からラット大脳皮質の微小血流の FF-OCT が報告された。ドイツ・Lubeck 大から生体のモーションアーチファクトを計算により補償した SS-FF-OCT が報告された。

今回の BiOS ではマルチモダリティ OCT のアプローチが各研究機関から報告され、OCT 分野の新たな流れになりつつある。イギリス・Cadiff 大から OCT と超音波顕微鏡 (PAM) を融合した生体表皮から深さ 5 mm までの深部の断層イメージの報告があり、非常に注目されていた。表皮下から真皮上部までは OCT で取得し、深部を PAM で取得した像を足し合わせて画像化している。PAM は光の吸収体である末梢血管像をコントラスト良くイメージする技術である。アメリカ・Johns Hopkins 大から en-face OCT 像と二光子顕微鏡像を重ね合わせて細胞構造と細胞機能イメージの両方を同時にイメージングする技術が報告された。このイメージングにより、ラットの皮膚癌細胞がコントラスト良くイメージングされていた。アメリカ・南 California 大から血管内視鏡プローブに OCT と超音波プローブ (IVUS) を動軸上に融合して、深部までの血管断層イメージが報告された。OCT の空間分解能は 8  $\mu\text{m}$ 、超音波プローブの分解能は約 50  $\mu\text{m}$  であり、動脈硬化部位の血管断面を高精細に深部の構造まで観察されていた。(近江)

## ■眼科

眼科領域では、近年の傾向を引き継いで、本年も OCT に関する発表が盛況であった。より高速に OCT データを取得するために、SD-OCT 用にフレームレートが高速化されたラインスキャンカメラを用いた研究報告がある一方で、さらなる高速化を求めて Swept Source-OCT (SS-OCT) 用の光源開発に関する発表が多数見られた。一例としては、ドイツ・ミュンヘン大の Huber の研究グループは、Fourier domain mode locked laser (FDML) を 8x の buffering することにより 1050 nm 帯 1.37 MHz SS 光源を実現する一方で、アメリカ・Axsun 社からは 1  $\mu\text{m}$  帯 100 kHz SS 光源、およびそのレーザーを 2 つ用い交互に出力させるよう同期を取り、200 kHz 化実現の報告があった。この結果、より短時間に網膜 3D データ取得することが可能となり、アメリカ・MIT の Fujimoto の研究グループなどは、OCT 計測だけでも眼底カメラや SLO による眼底画像に追従できるレベルの 2D 眼底画像を取得できることを示した。また、光源のみならず、他の光学素子の性能向上などによる付随した OCT 計測技術についてもさらなる進化を遂げており、今回も特筆すべき発表が数多くなされた。幾つかを取り上げると PS-OCT では、筑波大の Yasuno らの研究グループが、Wollaston prism を眼底カメラ側に入れた 2 光束 Doppler OCT で従来法より測定可能な最小血流速度を下げられるという報告があった。アメリカ・Doheny Eye Institute からはドップラー OCT を用いて、視神経乳頭周りの血流を評価し、血流が緑内障と相関があることを定量的に示した。また、ミラーイメージを除去する Full range OCT の研究も活発であり、適用例として、角膜から水晶体を一度に測定することにより、水晶体の動的調整力を評価する試みが北里大の Igarashi らの研究グループによってなされた。(上野)

## ■光ファイバ・光学センサ

光ファイバ関連では、光ファイバによるレーザー光伝送やバイオセンシングを目的としたファイバプローブに関する報告が多くを占めていた。光ファイバの評価に関しては、チェコ・Czech Technical Univ. の M.Nemec らは、LIDAR (Light Detection and Ranging) 応用に向けた波長 4.3  $\mu\text{m}$  の Fe:ZnSe レーザーを用いて、中空光ファイバにおける伝送特性を発表した。Fe:ZnSe レーザーは波長 2.94  $\mu\text{m}$  の Q スイッチ Er:YAG レーザー (パルスエネルギー 11 mJ, パルス幅 300 ns) を励起光源とし、パルスエネルギー 11 mJ, パルス幅 300 ns を実現している。内径 700  $\mu\text{m}$ 、長さ 103 cm の中空光ファイバを使用し直線状態で 64%, 90 度曲げた状態でも 60% の伝送効率を実現し、また 0.57 MW/cm<sup>2</sup> の高耐久性が報告された。アメリカ・

Rutgers Univ. の J.A.Harrington らは、単結晶 YAG ファイバを用いた高エネルギーレーザー伝送に関する研究を発表した。無ドープの単結晶ファイバを LHPG(Laser Heated Pedestal Growth)法により結晶成長させ、直径 400  $\mu\text{m}$  のファイバで波長 2.94  $\mu\text{m}$  における伝送損失が 3 dB/m、現状長さ 60 cm まで製作可能であることを報告し、コア・クラッド構造を実現することが今後の課題であると述べていた。また同グループにおいて、中空光ファイバによる QCL (Quantum Cascade Laser) の伝送特性に関する発表もなされ、コア直径 485  $\mu\text{m}$  で 0.5 dB/m となることを報告した。ドイツ・Hochschule Merseburg の G.Hilrichs らは、高ピークパワーの UV パルスレーザー (波長 355 nm) を用いた、シングルモード伝送に関する研究を報告した。シングルモードファイバにおいて最大ピークパワー 26 GW/cm<sup>2</sup> (パルス幅 2  $\mu\text{s}$  以下、繰り返し周波数 25 kHz) のレーザーを使用し、カップリングやファイバ表面のダメージしきい値、シングルモード伝送について述べていた。

また光学センサに関しては、イタリア・CENTERVUE SpA の A.Plaian らは、眼診断イメージングにおいて CMOS センサを使用した場合の画質向上に関する発表があった。CMOS センサを用いて、-50 ~ 50 度の範囲でセンサ温度に対する固定パターンノイズを計測・減算し、各温度での眼底カメラ画像をファントム及びボランティアで行った画像評価の報告があった。スウェーデン・Lund Univ. の M.Lewander らは、散乱媒質中のガス吸収分光 (Gas in scattering media absorption spectroscopy; GASMAS) 法による生体内遊離ガスのモニタリングに関する研究を発表した。波長可変のダイオードレーザーを生体外より照射し、生体内ガスによる吸収スペクトルを非侵襲で得る手法であるが、脂肪等の散乱・吸収体により、ガスとの相互作用長が見積れず、ガス濃度の直接的評価が困難である。そこで飽和水蒸気量を基準とすることで *in situ* でのガス検出を行い、CT 画像で得られた所見と関連があることを報告した。本技術は新生児肺のガスモニタリングなどへの応用が期待される。アメリカ・The Univ. of Arizona の P.Lucas らは、導電性カルコゲナイドガラスからなる ATR (Attenuated total reflection) プリズムを用いた微生物検出に関する研究を発表した。ATR 表面と平行して電極を設け電気泳動により ATR 表面にバクテリアなどの微生物を集積する手法を取り、電界のスイッチングにより電気泳動効果を確認しており、本手法による水質のオンラインモニタリングなどへの応用を検討していた。(渡邊, 松浦)

#### ■ラマン分光・非線形光学およびレーザー顕微鏡を駆使した無染色イメージング技術

骨生物学 (整形外科) のセッションにおいてアメリカ・ミシガン大学の研究グループは、骨移植モデル動物を用いて皮膚の上から非侵襲的にラマンスペクトルを測定し、骨再生をモニタリングする手法について報告していた。骨を形成するコラーゲンの架橋構造の指標である 1660/1690  $\text{cm}^{-1}$  のピーク強度比やリン酸塩に由来する  $\text{PO}_4^{3-}$  の  $\nu_1$  振動モードのピーク幅から、骨代謝の状態や結晶化度がわかるという。臨床診断のセッションでは、皮膚がん・肺がん・胃がんなどの診断や前がん状態の病変部位の光バイオプシー、血中グルコースのモニタリングなどへの応用研究の報告があった。一方、多光子顕微鏡のセッションでは、CARS (Coherent Anti-stokes Raman Scattering) イメージングに関する発表が多数あり、BiOS 全体を見渡してもラマンイメージングは CARS がその殆どを占めていた。

マルチモデルイメージングのセッションでは、ドイツ・ハノーファー大学のグループによる OCT と CARS を組み合わせた OCT/CARS システムの報告があった。Sub-5 fs の超短パルス Ti:Sapphire レーザーを用いて、CARS イメージングと形態観察を同時に行っている。また、米国ハーバード大学の研究グループは、SRS (Stimulated Raman Scattering) を用いることによって、CRAS では不可避な非共鳴バックグラウンドの発生を抑え、かつ高周波で位相検波することで S/N 向上を図り、30 フレーム / 秒という高速 *in vivo* イメージングに成功している。

ラマン分光の他に、SHG (Second Harmonic Generation), THG (Third Harmonic Generation), および多光子励起蛍光などの非線形光学効果を利用した顕微鏡技術や *in vivo* 応用についての報告が多数あった。台湾・国立台湾大学の研究グループは、波長 1230 nm、パルス幅 130 fs の Cr: Forsterite レーザーを用いた皮膚の SHG, THG イメージングについて報告していた。皮膚における SHG, THG シグナルはそれぞれコラーゲン線維、ケラチノサイトの局在を可視化している。また、710 ~ 920 nm の励起波長を用いて、NAD (P)H, フラビンやメラニンなどの二光子励起による自家蛍光が観察されたという報告もあった。これらの非線形過程は、励起レーザーのエネルギー密度が集中する対物レンズ焦点近傍でのみ起こる現象であるため、高い空間分解能でイメージングが可能である。さらに、近赤外域の励起波長を用いることで生体組織へのダメージが抑えられ、深部到達性も向上する。また、顕微鏡から離れて *in vivo* 測定を行うための小型スキャナーを内蔵したプローブや GRIN (Gradient Index) レンズを用いた内視鏡プローブの開発も報告されていた。このような周辺技術も実用化には欠かせない。

ここに紹介したのはごく一部であるが、無染色イメージング技術は飛躍的に進歩しており、BiOS への参加を通じて最新の研究動向を知ることができた。近い将来、基礎医学や臨床診断において欠かせないツールとなるであろう。(大嶋)

#### ■おわりに

次回、BiOS 2012 は 2012 年 1 月 21 日から 26 日の 6 日間、今年と同じサンフランシスコの The Moscone Center で開催される。

