

レーザー・光技術の 整形外科領域への応用と展望

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*

諸言

運動器を扱う多くの整形外科の疾患は、生命を直接脅かすものではない。しかしながら、日常生活動作 (ADL: Activities of Daily Living) を制限し、生活の質 (QOL: Quality of Life) を低下させ、そのために被る人的・社会的損失は計り知れないものがある。痛みなどの症状を有する患者数が820万人と推定されている¹⁾変形性膝関節症の本質は、軟骨が変性することに伴う力学機能特性の破たんである。

他方、日常の診療では、関節軟骨本来の機能に基づく客観的評価方法がないので評価不能の状況となっている。こうした状況では、変形性膝関節症の保存療法、あるいは手術後の評価は、患者の自覚症状やレントゲン写真での関節裂隙 (関節の隙間) の狭小化の程度から推察しているに過ぎず、関節軟骨本来の機能を評価しているものではない。関節軟骨本来の機能である力学特性 (粘性、弾性、潤滑) と組織性状を正確に計測し、定量的に評価することが、より詳細な疾患の病態把握と治療効果判定に重要であり、変形性関節症に対する機能診断を可能とする評価技術の導入が望まれる。

また、低侵襲で関節軟骨本来の機能である力学特性と組織性状を正確に計測し、定量的に評価することができれば、軟骨変性を伴う運動器疾患の正確な病態把握と治療計画ならびにその遂行が可能となり、同時に新薬等の治験時の客観的評価法としてもその威力を発揮するものと考えられる。臨床データの蓄積により、詳細な病態把握と予後診断が可能となり、個々の患者の病態に応じた、きめ細かな治療計画も可能となるであろう。

関節鏡視下での計測を目指して

われわれの計測技術は日本発世界初のもので、光音響原理に基づく粘弾性計測法の原理を提案し、検証実験でその有用性を確認したものである²⁾。本計測技術はNEDO (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構) 事業により、当初、組織工学的に作製した再生軟骨の移植前のin vitro評価法として確立した^{3)~6)}。しかし実際の臨床で、関節軟骨の診断において使用しなければならないのは、関節鏡視下環境であることが多い。そこで、本計測技術を関節鏡視下で実施可能なレベルまでスケールダウンし、検出センサーを一体化し、関節内計測用プローブを開発し、さらに、測定プロトコルの最適化によりハイスループットな計測を目指した。これらが実現されれば、臨床へのアプリケーションは大いに拡大される。すなわち、再生医療の評価技術として用いるばかりでなく、高齢者の多くに認められる軟骨変性の診断のために、関節軟骨本来の力学特性と組織性状とに基づく、関節鏡視下で定量評価可能な新規の軟骨機能診断法として、疾患病態の解明と治療効果判定に威力を発揮するものと考えた。

光やレーザー光を計測対象である生体へ照射すると、散乱、反射、ならびに吸収に伴う温度上昇、さらには蛍光や音響波発生等が現象として観察できる。われわれが、「軟骨の粘弾性計測のための光音響法は応力波発生」という現象を利用したものであり、一方、「軟骨の性状評価のための自家蛍光スペクトル解析は蛍光発生」とい

さとう まさと、いしはら みや、
きくち まこと、もちだ じょうじ

う現象を利用したものである⁷⁾。

同一のレーザーではあるが、生体との間で異なる相互作用を生じることを利用し、形態情報だけでなく、生理的、生化学的な多情報をも同時取得することが可能である。このような点からも超音波のような単一情報の解析よりも、光そのものを利用した診断装置としての将来性は高いと考えている。われわれは、関節軟骨の本来の機能特性である力学特性と組織性状をナノ秒パルスレーザー照射により、非侵襲的に得られる光音響信号と蛍光情報から評価する技術を開発し、関節鏡視下に適用し、変形性関節症など軟骨変性を伴う慢性関節炎等の正確な病態把握と各種治療による効果判定の定量評価を可能とする診断装置の開発を検討した(図1)⁷⁾。

光音響法による力学特性評価法

われわれは、局所で発生した応力波が組織内を伝播する過程で組織固有の粘弾性により減衰する現象に着目し、光音響法で力学特性を計測できる基本原理を提案し

た。スプリングとダッシュポットから構成される線形粘弾性体に作用した応力の緩和時間が粘弾性パラメーターに関係することを、ナノ秒パルスレーザー光を照射して発生させた応力波の減衰時間に適用させた計測法である。時間 t における応力波の強度の時間変化 I_t は次式で表される^{2), 8)}。

$$I_t = I_0 \times R \times \exp(-t/\tau)$$

I_0 は $t=0$ の時の応力波の強度、 R は反射率の積(試料の両端の界面での内部反射率の積)、 t_0 はレーザー照射後の時間で、 τ は応力波の減衰時間であり、粘性と弾性の比に相当する。

研究開発当初はレーザー光の至適な波長が不明であったため、OPO(光パラメトリック発振器)を用いて、コラーゲンやタンパクを光の吸収体として、発振波長を250~355nmで設定し、この範囲のどの波長においても光音響信号の計測が可能であった²⁾。この波長範囲内

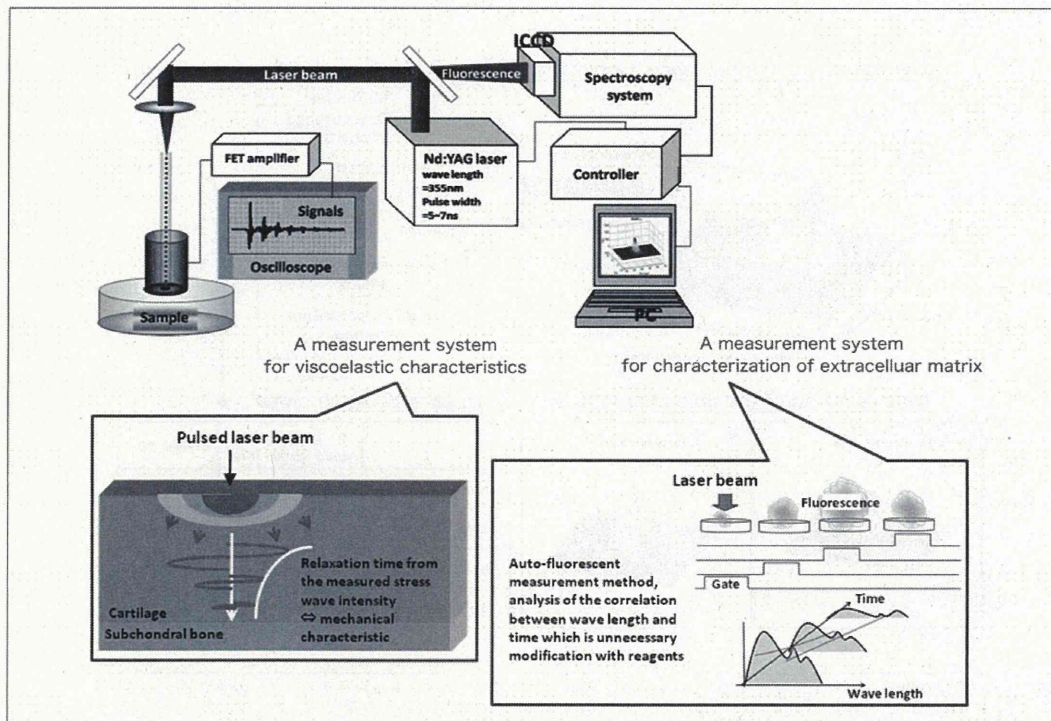


図1 光音響原理に基づく力学特性計測法と時間分解自家蛍光スペクトル分析による性状評価法の同時計測(文献7より引用)

では短い波長の方が生体の吸収は大きくなるため、発生する光音響波のピーク値を高めることと光音響波発生深度を浅く設定できる。しかしながら、実用性を考慮すると、小型、可搬、安価な励起光源が望まれるため、QスイッチNd:YAGレーザーの第3高調波(波長:355nm, パルス幅:5~6ns)を使用したシステムとした^{3),4)}。出力光は石英光ファイバー(コア径:400nm)で導光し、光音響波の検出には、圧電性高分子フィルムのポリフッ化ポリビニリデン共重合体(P(VdF/TrFE))を用いたプローブを開発した。これも当初は、レーザー照射側と計測側が対向する、すなわち透過型のin vitroでの評価しかできないものであったが、幾多の試行錯誤の結果、光ファイバーをプローブの中央に配置して、センサーをその周囲にリング状に配置することで、一体化した反射型プローブを開発し、in vivo、すなわち関節鏡視下でも計測可能となった。

時間分解自家蛍光スペクトル解析による組織性状評価法

時間分解自家蛍光計測においても、光音響法と同様に、励起光は光ファイバーで導光したQスイッチNd:YAGレーザー第3高調波を用い、イメージインテンシファイア付きCCDセンサーを光検出器として、ナノ秒オーダーのゲートで測定可能な分光システムを4チャンネルのデジタルパルスジェネレーターで制御しながら施行した^{9)~11)}。計測パラメーターは、蛍光ピーク強度、半値幅、ピーク波長、蛍光体積、蛍光寿命を算出した。対象サンプルとしては、日本白色家兔の関節軟骨、椎間板線維輪外層、精製されたI型コラーゲンならびにII型コラーゲン(粉末)をおのおの用いた。その結果、関節軟骨は、II型コラーゲンに近似したスペクトルを呈し、ピーク波長ならびに半値幅も近似した。一方、線維輪外層はI型コラーゲンに近似したスペクトルを呈し、同様にピーク波長ならびに半値幅も近似した(図2)⁹⁾。これ

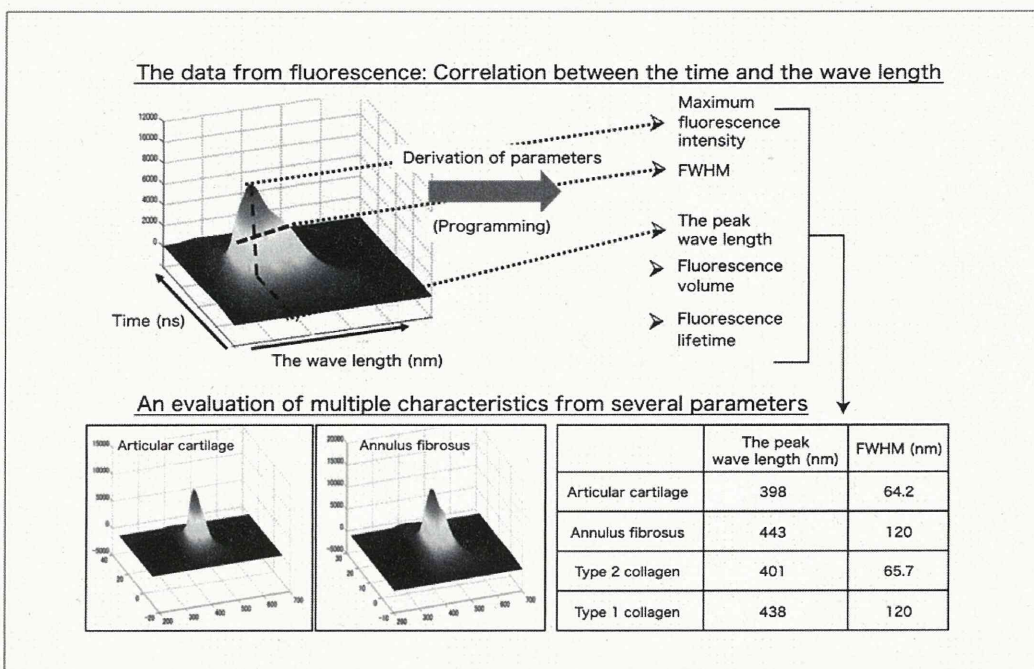


図2 時間分解自家蛍光スペクトル解析(文献7より引用)。時間分解自家蛍光スペクトルのパラメーターの中でピーク波長(The peak wave length)と半値幅(FWHN)が関節軟骨と椎間板線維輪の組織性状評価に有用であった。すなわち、関節軟骨とType2 collagen、椎間板線維輪とType1 collagenとで近似した値を示した

は、生体内の自家蛍光物質であるコラーゲンの組成までも、非接触で計測可能であることを示したものであり、特に軟骨の変性度の診断に関してはI型、II型コラーゲンの含有比は重要と考えられており、意義深い。

臨床応用

これらの診断技術を応用した関節軟骨の評価法は、東海大学臨床研究審査委員会の承認の下、東海大学医学部付属病院で関節鏡手術の際に臨床応用を実施している¹²⁾(図3)。細径化したプローブを用いて、関節鏡の術中のモニター表示画面の一部に計測波形をリアルタイムにモニター表示して術者が計測を実感できるように工夫した。術中に関節内を鏡視しながら画面内に波形を描出可能である(図4)。

本計測法は、関節鏡視下の中での計測でも、また関節を切開したオープンサージェリー、すなわち空気中でも計測可能である。図5に臨床例の計測結果例を表示する。関節鏡視下所見をアウターブリッジ分類(Outerbridge classification)で、軟骨損傷程度をICRS分類で示し、その際の計測した光音響法での波形と軟骨厚さ、および時間分解自家蛍光スペクトルを提示する。軟骨変性が進むと共に延長し粘性が大きくなる傾向にあった。また軟骨厚さ計測可能であるが、軟骨変性と共に厚さは減少し、自家蛍光スペクトルはシャープなものからややブロードな二峰性を呈するようになった。

これからの展望

光は選択するレーザーの波長や種類で非常に守備範囲の広いモダリティ(医療機器)であり、そのため、各種のモダリティとの併用あるいは融合が可能である。それ

により、さらに正確な軟骨の診断が可能になると予想される。つまり、関節全体を描出できるような画像構築に優れたモダリティと組み合わせれば、軟骨の変性度やその広がり具合も、画像と共に定量的に評価可能である。変形性関節症の構造修飾因子が評価できて、初めて適正な治療効果の判定が可能となるのではないかと考えている。

変形性関節症の治療は、保存療法と手術療法に大別される。手術療法は人工関節あるいは骨切り術によるアライメント矯正であるが、いずれも末期の患者に適用されることが多い。それまでの間、進行を止めることができない保存療法を漫然と享受するしかなく、医者もまた手術までの待機期間としての保存療法と認識している場合が多い。保存療法または手術療法によって早期に本疾患を完治させるような治療法はまだない。それは、早期発見、早期治療が医療の常識となっていることが、本疾患には必ずしも当てはまらないと言ふことにほかならない。変形性関節症は直接生命を脅かす疾患ではないのだが、逆に根治は難しく、保存療法が漫然と施行され、患者は効果のないサプリメントや代替療法にすがりつくという事実を重く受け止め、この状況を打破する新規の治療法の確立が待たれている。そのためにも、本疾患病態の本質である関節軟骨の変性を正しく定量的に診断する技術開発がどうしても必要である。そして、各種モダリティ(特にMRI(Magnetic Resonance Imaging)等の画像診断装置)との組み合わせにより、本計測技術はさらに診断に効果を発揮していくものと考えている。

本診断システムの計測で用いるレーザー照射は非侵襲的なものではあるが、関節鏡視下での評価法であるため、評価手法としては直径4mmのプローブを膝関節内



図3 手術時の計測状況



図4 モニター表示

に挿入するため、全くの非侵襲手技ではない。しかし、関節鏡視下での観察や治療の際に、本計測により力学的評価と組織性状評価のデータが同時に多角的かつ定量的に評価可能であり、今後集積されれば、軟骨変性診断の細分化が進み、そのグレードから各種の治療効果や予防対策などが明らかになるものと考え。本技術による診断法そのものを実用化し普及することは難しくても、本評価方法により得られる軟骨機能に関する根本的なデータとMRI等の既存の評価方法との結果とを比較検討し、多くの情報を結び付け詳細に分析することで、診断方法の向上に寄与し、その結果、よりきめ細かな治療法が確立されるものと考え、オーダーメイド治療に結びついていくものと確信している。

参考文献

- 1) 川口浩, 宗田大, 出家正隆, 戸山芳昭: “変形性膝関節症治療の現状と将来”, Human Science, Vol.22, pp.4~12 (2011)
- 2) M. Ishihara, M. Sato, S. Sato, T. Kikuchi, K. Fujikawa and M. Kikuchi: “Viscoelastic characterization of biological tissue by photoacoustic measurement,” Jpn. J. Appl. Phys., Vol.42, No.2, pp.556~558 (2003)
- 3) M. Ishihara, M. Sato, S. Sato, T. Kikuchi, G. Mitani, N. Kaneshiro, M. Ishihara, J. Mochida and M. Kikuchi: “Usefulness of the photoacoustic measurement method for monitoring the regenerative process of full-thickness defects in articular cartilage using tissue-engineering technology,” Progress in biomedical optics and imaging, Proceedings of SPIE, Vol.5695, pp.288~291 (2005)
- 4) M. Ishihara, M. Sato, S. Sato, T. Kikuchi, J. Mochida and M. Kikuchi: “Usefulness of photoacoustic measurements for evaluation of biomechanical properties of tissue-engineered cartilage,” Tissue Eng., Vol.11, No.7-8, pp.1234~1243 (2005)
- 5) M. Ishihara, M. Sato, N. Kaneshiro, G. Mitani, S. Sato, M. Ishihara, J. Mochida and M. Kikuchi: “Development of a noninvasive multifunctional measurement method using nanosecond pulsed laser for evaluation of regenerative medicine for articular cartilage,” Proceedings of SPIE, Vol.6084, pp.60840V-1~60840V-4 (2006)
- 6) M. Ishihara, M. Sato, N. Kaneshiro, G. Mitani, S. Sato and J. Mochida: “Development of a diagnostic system for

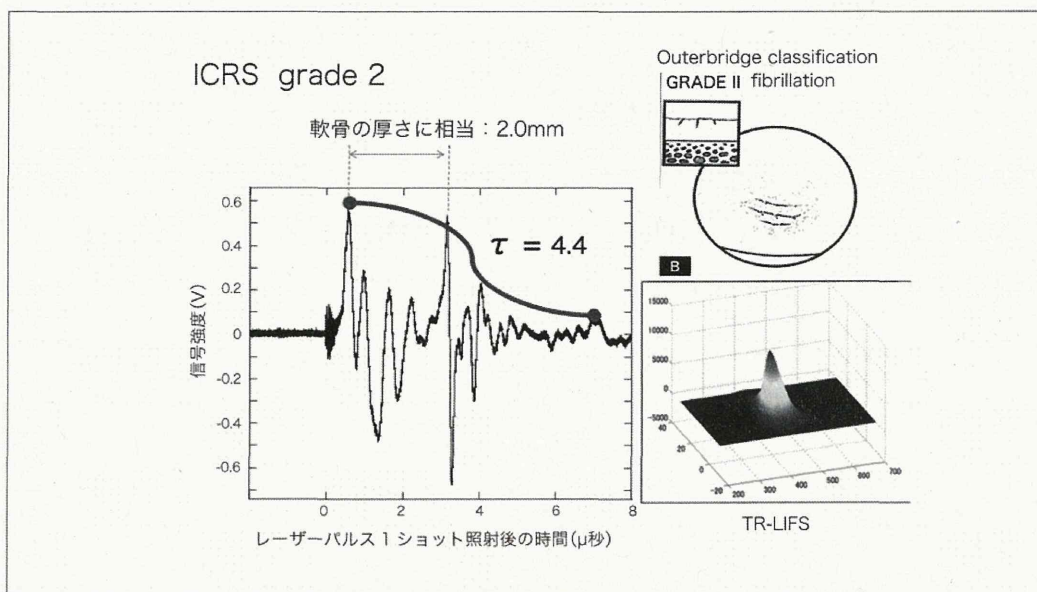


図5 臨床での計測結果例

- osteoarthritis using a photoacoustic measurement method," *Lasers Surg. Med.*, Vol.38, No.3, pp.249~255 (2006)
- 7) M. Sato, M. Ishihara, G. Mitani, T. Kutsuna, J.I. Lee, M. Kikuchi and J. Mochida: "Bioengineering: Principles, Methodologies and Applications, Chapter 7:Development of a Diagnostic System for Osteoarthritis Using a Photoacoustic Measurement Method and Time-resolved Autofluorescence", Nova Science Publishers Inc., pp.179~190 (2010)
- 8) M. Sato, M. Ishihara, K. Furukawa, N. Kaneshiro, T. Nagai, G. Mitani, T. Kutsuna, N. Ohta, M. Kokubo, T. Kikuchi, H. Sakai, T. Ushida, M. Kikuchi and J. Mochida: "Recent technological advancements related to articular cartilage regeneration," *Med. Biol. Eng. Comput.*, Vol.46, No.8, pp.735~743 (2008)
- 9) M. Ishihara, M. Sato, T. Kutsuna, J. Mochida and M. Kikuchi: "Modification of measurement methods for evaluation of tissue-engineered cartilage function and biochemical properties using nanosecond pulsed laser," *Proceeding of SPIE*, Vol.6858, pp.685804-1~685804-5 (2008)
- 10) M. Ishihara, I. Bansaku, M. Sato, J. Mochida and M. Kikuchi: "Multifunctional characterization of engineered cartilage using nano-pulsed laser," *IFMBE Proceedings*, pp.69~70 (2009)
- 11) T. Kutsuna, M. Sato, M. Ishihara, K. Furukawa, T. Nagai, M. Kikuchi, T. Ushida and J. Mochida: "Noninvasive Evaluation of Tissue Engineered Cartilage with Time-Resolved Laser-Induced Fluorescence Spectroscopy," *Tissue Eng. Part C Methods*, Vol.16, No.3, pp.365~373 (2010)
- 12) M. Sato, M. Ishihara, M. Kikuchi and J. Mochida: "A Diagnostic System for Articular Cartilage Using Non-Destructive Pulsed Laser Irradiation," *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol.43, No.5, pp.421~432 (2011)

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^{1)~10)}(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¹¹⁾、血液中のグルコース濃度(血糖値)の計測¹²⁾が実用化されつつある。画像分解能は数百μm。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¹³⁾(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^{14),15)}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 冠状動脈プラーク
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摘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^{16)~22)}、心筋梗塞²³⁾、熱傷の深度診断²⁴⁾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^{リウ}の手術においては分岐血管の確実な結紮^{けつさつ}処理が再発の予防に重要とされる²⁵⁾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、陈旧性血腫、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²⁶⁾。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²⁷⁾。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うが、新規医療技術の開

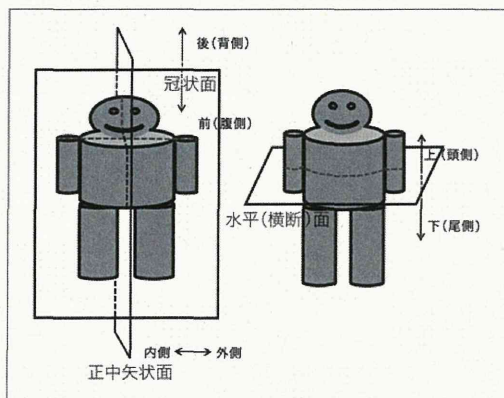


図1 位置に関する解剖学的用語

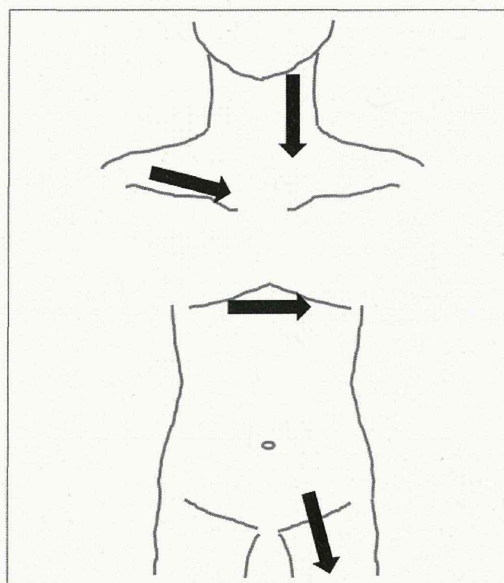


図2 体表図と断面位置の表示例

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, *メデイカル・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)

