

平成19年度
医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望
に関する調査研究報告書

平成20年3月

社団法人 日本機械工業連合会
社団法人 日本オプトメカトロニクス協会

KEIRIN



この事業は、競輪の補助金を受けて実施したものです。

<http://ringring-keirin.jp/>



日機連
19先端
3

平成
19年度

医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望
に関する調査研究報告書

平成
20年3月

社団法人
日本オプトメカトロニクス協会
社団法人
日本機械工業連合会

序

我が国機械工業における技術開発は、戦後、既存技術の改良改善に注力することから始まり、やがて独自の技術・製品開発へと進化し、近年では、科学分野にも多大な実績をあげるまでになってきております。

しかしながら世界的なメガコンペティションの進展に伴い、中国を始めとするアジア近隣諸国の工業化の進展と技術レベルの向上、さらにはロシア、インドなど BRICs 諸国の追い上げがめざましい中で、我が国機械工業は生産拠点の海外移転による空洞化問題が進み、技術・ものづくり立国を標榜する我が国の産業技術力の弱体化など将来に対する懸念が台頭してきております。

これらの国内外の動向に起因する諸課題に加え、環境問題、少子高齢化社会対策等、今後解決を迫られる課題も山積しており、この課題の解決に向けて、従来にも増してますます技術開発に対する期待は高まっており、機械業界をあげて取り組む必要に迫られております。

これからのグローバルな技術開発競争の中で、我が国が勝ち残ってゆくためにはこの力をさらに発展させて、新しいコンセプトの提唱やブレークスルーにつながる独創的な成果を挙げ、世界をリードする技術大国を目指してゆく必要があります。幸い機械工業の各企業における研究開発、技術開発にかける意気込みにかげりはなく、方向を見極め、ねらいを定めた開発により、今後大きな成果につながるものと確信いたしております。

こうした背景に鑑み、当会では機械工業に係わる技術開発動向調査等の補助事業のテーマの一つとして社団法人日本オプトメカトロニクス協会に「医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望に関する調査研究」を調査委託いたしました。本報告書は、この研究成果であり、関係各位のご参考に寄与すれば幸甚です。

平成 20 年 3 月

社団法人 日本機械工業連合会
会 長 金 井 務

は し が き

わが国は、これから超高齢社会を迎えようとしていますが、これに伴い、社会活動を続けながら、自己の健康を管理し、また必要に応じて適切な医療や介護を享受できる仕組みが切望されています。そして、医療は病院を中心として各家庭、個々が所属する社会・地域へと深く浸透しつつあると同時に、ヒトに優しく、いつでも安心して使える医療及び健康・福祉技術が求められています。このようなソフトでしかもユビキタスな医療技術分野では非侵襲かつ小型・安価な診断・治療機器の開発が必要不可欠であります。

医学と光の融合領域は、ナノバイオフィotonicsの他に、医療ニーズに見合った実践的な光技術を開発するいわゆる「医療フォトンクス」が上げられます。きたるべき超高齢社会では、この医療フォトンクスの展開に大きな期待が寄せられていますが、数多くの医療ニーズに対して、光技術が十分に答えきれていないのが現状です。

このような背景をふまえ、当協会は平成19年度社団法人日本機械工業連合会から研究調査委託を受け、「医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望に関する調査研究」を実施しました。

当該調査研究では、先進医療分野と病院外でのユビキタス医療及び健康・福祉分野における医療フォトンクスの現状と課題および将来動向を探ることにより、わが国が世界をリードする光医療技術の指針を示すことを目的といたしました。

当協会内に学識経験者及び産業界の有識者からなる委員会を設置し、委員長には斯界における第一人者である春名正光 大阪大学大学院教授にご就任いただき、調査研究を実施しました。

時間的制約の多々あるなかで、本調査研究のために時間さいて報告書の作成にあたられた委員長をはじめ委員各位、並びに種々のご指導をいただいた経済産業省、社団法人日本機械工業連合会その他の関係者の皆様方に厚く御礼を申し上げます。

本報告書が機械産業及びオプトメカトロニクス産業の発展に寄与し、関係各位の参考になり大いに活用されますことを期待する次第です。

平成 20 年 3 月

社団法人 日本オプトメカトロニクス協会
会 長 岩 居 文 雄

平成 19 年度 医療及び健康・福祉分野を支える光技術と 将来展望に関する調査研究委員会委員名簿

委員長	春名 正光	大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 教授
幹 事	永田 可彦	(独)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 くらし情報・生活支援機器グループ グループ長
同	関谷 尊臣	ペンタックス(株) 光学研究所 事業管理グループ マネージャー
同	井関 敏之	(株)リコー 研究開発本部 基盤技術研究所 計測制御研究室 課長研究員 主幹研究員
同	宮前 博	コニカミノルタオプト(株) 事業開発センター 新事業創出室 室長

【先進医療の診断分野】

幹 事	関谷 尊臣	ペンタックス(株) 光学研究所 事業管理グループ マネージャー
	岡田 英史	慶應義塾大学 理工学部 電子工学科 教授
	江田 英雄	光産業創成大学院大学 准教授/ (株)フォトニクス・イノベーションズ 代表取締役社長
	佐藤 英俊	(独)理化学研究所 光バイオプシー 開発研究ユニット 研究ユニットリーダー
	長谷川 晃	オリンパス(株) 研究開発センター 研究開発本部 基礎技術部 分子診断技術グループ グループリーダー
	山田 幸生	電気通信大学 電気通信学部 知能機械工学科 教授
	佐藤 学	山形大学大学院 理工学研究科 生体センシング機能工学専攻 教授
	関根 明彦	(株)トプコン アイケアビジネスユニット アイケア技術部 専任部長

【先進医療の治療分野】

幹 事	関谷 尊臣	ペンタックス(株) 光学研究所 事業管理グループ マネージャー
	松浦 祐司	東北大学大学院 工学研究科 電気・通信工学専攻 准教授
	石原 美弥	防衛医科大学校 医用工学講座 准教授

川内 聡子 防衛医科大学校 医用工学講座 助教

佐藤 俊一 防衛医科大学校 防衛医学研究センター
情報システム研究部門 准教授

林 健一 (株)ニデック 研究開発本部 技術開発部 部長

太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 教授

魚里 博 北里大学 医療衛生学部／北里大学大学院 医療系研究科 教授

北川 米喜 光産業創成大学院大学 光エネルギー分野 教授

【ユビキタス医療及び健康・福祉分野】

幹 事 永田 可彦 (独)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門
くらし情報・生活支援機器グループ グループ長

山田 幸生 電気通信大学 電気通信学部 知能機械工学科 教授

堀中 博道 大阪府立大学大学院 工学研究科 電子物理工学科
電子物理工学分野 教授

嶋田 純一 日本電信電話(株)
NTT マイクロシステムインテグレーション研究所
ネットワーク装置インテグレーション研究部 主幹研究員

森川 治 (独)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門
操作スキル研究グループ 主任研究員

佐川 賢 (独)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 上席研究員

津村 徳道 千葉大学大学院 融合科学研究科 准教授

小島 伸俊 花王(株) ビューティーケア研究センター 総合美容技術研究所
グループリーダー

小南 幸哉 (株)エイエムアイ・テクノ 代表取締役

事務局 松倉 孝男 (社)日本オプトメカトロニクス協会 専務理事

同 高岡 孝徳 (社)日本オプトメカトロニクス協会 業務部長

同 中野 正人 (社)日本オプトメカトロニクス協会 技術部長

(敬称略、順不同)

目 次

序 文

はしがき

委員会名簿

第 I 章 序 言

1 はじめに (春名正光)	1
2 調査概要	4
2.1 委員会の開催状況	4
2.2 報告書の概要 (井関敏之)	5
3 第 II 章 先進医療の診断の概要 (関谷尊臣)	6
4 第 III 章 先進医療の治療の概要 (関谷尊臣)	7
5 第 IV 章 ユビキタス医療及び健康・福祉の概要 (永田可彦)	9

第 II 章 先進医療の診断

1 近赤外分光 (岡田英史)	13
1.1 はじめに	13
1.2 近赤外分光の原理	13
1.3 近赤外分光法とイメージングの医療・健康への応用	18
1.4 今後の展望	21
2 脳科学 (江田英雄)	24
2.1 はじめに	24
2.2 脳科学の欧米の動向と日本の流れ	24
2.3 脳活動計測装置と光計測の位置づけ	25
2.4 今後の展望	27

3	分光学による光バイオプシー技術	(佐藤英俊)	30
3.1	はじめに		30
3.2	分光学の基礎		31
3.3	ラマン分光技術の応用		34
3.4	その他の分光分析技術の応用		40
3.5	今後の展望		42
4	分子イメージングによる生体機能イメージング	(長谷川 晃)	44
4.1	はじめに		44
4.2	検出技術現状報告		44
4.3	分子イメージングの要素 (蛍光プローブ)		46
4.4	技術開発紹介		48
4.5	今後の展望		51
5	拡散光トモグラフィー (DOT)	(山田幸生)	52
5.1	はじめに		52
5.2	拡散光トモグラフィーの原理		53
5.3	拡散光トモグラフィー画像再構成アルゴリズム		55
5.4	時間分解計測システム		56
5.5	拡散光トモグラフィーの画像再構成結果		57
5.6	今後の展望		59
6	光コヒーレンストモグラフィーの進展	(佐藤 学)	62
6.1	はじめに		62
6.2	OCTの原理		62
6.3	OCTのキーテクノロジー		64
6.4	2次元カメラを用いた高速化技術		70
6.5	今後の展望		72
7	眼科診断のOCT	(関根明彦)	75
7.1	はじめに		75
7.2	眼底診断		76

7.3	前眼部診断	78
7.4	機能を調べる	78
7.5	今後の展望	79

第Ⅲ章 先進医療の治療

1	中空光ファイバを用いた低侵襲治療システム (松浦祐司)	83
1.1	はじめに	83
1.2	中空光ファイバの構造と原理	83
1.3	中空光ファイバ用各種光学素子	86
1.4	レーザー内視鏡治療システム	87
1.5	今後の展望	89
2	光線力学的治療 (PDT) (石原美弥／川内聡子)	91
2.1	はじめに	91
2.2	光線力学的治療の原理	91
2.3	光線力学的治療の臨床	92
2.4	光線力学的治療の研究動向	94
2.5	今後の展望	98
3	光を用いたドラッグデリバリーシステム (DDS) (佐藤俊一)	100
3.1	はじめに	100
3.2	光を用いたDDSの種類と特徴	100
3.3	レーザー誘起応力波 (衝撃波) を用いた遺伝子導入	101
3.4	今後の展望	107
4	眼科治療用レーザー (林 健一)	110
4.1	はじめに	110
4.2	医療用レーザー装置の市場動向	110
4.3	光凝固装置のレーザー光源	111
4.4	屈折矯正手術装置のレーザー光源	115
4.5	今後の展望	117

5	人工視覚デバイス (太田 淳)	119
5.1	はじめに	119
5.2	人工視覚の原理と方式	120
5.3	高性能化・高機能化	125
5.4	今後の展望	127
6	眼内レンズ (人工水晶体) (魚里 博)	130
6.1	はじめに	130
6.2	眼内レンズの発展	130
6.3	白内障・屈折矯正手術の動向	130
6.4	新しい眼内レンズ	131
6.5	今後の展望	132
7	レーザー加速粒子線治療 (北川米喜)	133
7.1	はじめに	133
7.2	レーザー加速の原理	135
7.3	レーザー加速粒子線による放射線誘発突然変異育種	143
7.4	粒子線治療とレーザー加速粒子線治療の可能性	147
7.5	今後の展望	148

第IV章 ユビキタス医療及び健康・福祉

1	血糖値センサー (1) (山田幸生)	151
1.1	はじめに	151
1.2	非侵襲血糖値測定実現のための技術的課題	151
1.3	近赤外光による非侵襲血糖値センサーの開発事例	152
1.4	今後の展望	158
2	血糖値センサー (2) (堀中博道)	160
2.1	はじめに	160
2.2	光血糖値センサーと問題点	160
2.3	偏光保存フォトン検出法による血糖値モニター	161
2.4	今後の展望	167

3	小型血流計	(嶋田純一)	169
3.1	はじめに		169
3.2	レーザドップラー血流計の原理		170
3.3	光技術を活用したユビキタス血流計		172
3.4	今後の展望		175
4	ハイパーミラー	(森川 治)	177
4.1	はじめに		177
4.2	心理的距離軽減の必要性		177
4.3	ハイパーミラー		179
4.4	利用イメージ		180
4.5	今後の展望		183
5	視環境のアクセシブルデザイン	(佐川 賢)	185
5.1	はじめに		185
5.2	アクセシブルデザインとは		185
5.3	視覚データとアクセシブルデザイン技術の具体例		186
5.4	今後の展望		190
6	肌色の解析と合成	(津村徳道)	191
6.1	はじめに		191
6.2	肌色の解析と合成		191
6.3	肌テクスチャの解析と合成		193
6.4	今後の展望		196
7	化粧顔の分光特性解析	(小島伸俊)	197
7.1	はじめに		197
7.2	化粧肌の分光反射特性		198
7.3	化粧顔シミュレーション技術		201
7.4	今後の展望		204

8 床ずれ防止 (小南幸哉)	207
8.1 はじめに	207
8.2 皮膚の血流測定	207
8.3 体圧測定 (柔軟面の接触圧)	208
8.4 同部位の血流と体圧測定	213
8.5 今後の展望	217

第V章 おわりに (宮前 博)	219
------------------------------	-----

(敬称略)

第 I 章 序 言

1	はじめに	1
2	調査概要	4
3	第 II 章 先進医療の診断の概要	6
4	第 III 章 先進医療の治療の概要	7
5	第 IV 章 ユビキタス医療及び健康・福祉の概要	9

第 I 章 序 言

1 はじめに

(医療における光技術の重要性)

最近の医工融合の風の後押しされて、医療における光技術が注目されている。それでは、何故、医療において光技術が求められるのかを考えてみよう。

わが国では 10 年以内に 65 歳以上が総人口の 25% を越え、世界で最初に超高齢社会が到来する。このような状況の中で、生活習慣病や癌の恐怖にさらされながら暮らす老年・壮年者にとって、病院の内外で、ヒトに優しく、いつでも安心して使える医療技術が求められている。このようなソフトでユビキタスな先進医療では、非侵襲かつ小型・低価格な医療機器の開発が不可欠である。現在、医療現場では、X 線 CT や超音波エコー、MRI、PET 等、多様なモダリティが用いられている。この中で、前述のソフト先進医療を実現する上で最も高いポテンシャルを持つツールは光プローブにおいて他には見当たらない。

さらに、最近ではできるだけ侵襲性の低い医療が求められており、この面でも光技術は有利である。診断 X 線に比べて、光の光子エネルギーは $10^4 \sim 10^5$ 分の 1 であり、生体に対する光の侵襲性は極めて低い。また、診断に用いる光波長は生体中での吸収が小さい近赤外域 ($0.7 \sim 1.4 \mu\text{m}$) であり、光通信を始めとして光エレクトロニクスで使用される波長帯に一致する。したがって、光エレクトロニクスや MEMS の先端技術を取り入れながら、ユビキタスな光医療機器の開発が大いに期待できる。

(医療で利用する光技術)

さて、ここで、医療診断にはどのような光技術が求められるのかをみてみよう。生体情報を得る上で、特殊な光技術を用いるわけではなく、分光（吸光分析）、蛍光分析、干渉といった基本的な光計測技術を用いて、ヒトの生命維持機能（代謝・循環・生理機能）やバイタル信号（血圧、血流速度、体温など）、病理組織の検出が行われる。問題は、医療現場という特殊な環境の中で、ヒトに適合する光計測技術が求められることにある。そのためには、光ファイバを主体とする柔軟かつ安定な光学系が必要であり、一方では体動の影響を受けない迅速な計測や極めて高感度な光検出技術が要求される。すなわち、光診断にはトップレベルの光計測技術が要求されることを認識すべきである。その意味で、現在は光エレクトロニクスの先端技術を医療に応用しているケースが多いが、光医療がある程度成熟した段階では、光医療からエレクトロニクスへ先端技術を逆輸出することになるであろう。

(光医療の展開)

以上で、医療で光が求められる理由がご理解いただけたと思うので、この辺りで、1980年以降の医光融合の展開を簡単に振り返ってみよう。レーザドップラ血流計やパルスオキシメータに続いて、1990年代には、光トポグラフィと光コヒーレンストモグラフィ(OCT)なる二つの生体光イメージング技術が開発され、一方は近赤外分光をベースに無拘束で脳の高次機能を検出、他方は低コヒーレンス光干渉をベースに10 μm の空間分解能で網膜の断層イメージを提供し、共に医療における光技術のポテンシャルを大いに高めた。とくに、OCTはより高分解能化、高速化を目指して、今も先端技術の開発を競っている。さらに、癌の診断・治療では、光線力学的治療(PDT)の着実な進展に加えて、最近では、癌の超早期診断に関わる分子イメージングにおいて、蛍光・分光をもとにした光バイオプシ(光生検)がキーテクノロジーの一つになっている。また、眼科では次々と新しい医療技術が導入され、前述のOCTに加えて、視細胞観察のための補償光学が検討されている。治療面では、近視のレーザ角膜矯正術(LASIK)に加えて、眼内にICを埋めこむ人工視覚デバイスの開発が進められている。ユビキタス光医療の実現までの道のりはまだ遠いが、21世紀を境にして、光医療は長足の進歩をしたといえる。

上述のように、光医療は着実に進展している。生体信号検出感度の向上と信号処理の改善によって、さらに新たな光医療技術が創出されるであろう。しかし、生体を対象とする場合には、光だけでは限界があることも確かである。言い換えると、医療現場では、光は必ずしも主役でなくてもよい。ヒトを対象とするときには、前面に出るのは生理学や化学／薬品学に由来する技術であり、光はその補佐的な役割を演ずるのが良い場合も多いであろう。あるいは、既存の超音波やPET、MRI等々と光を併用することで、新たな医療技術の展開が図れると考えている。ユビキタス医療を含めて、医療分野における光技術の発展が大いに期待できる。

(本報告書について)

本調査研究では、産学官の学識経験者による「医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望に関する調査研究委員会」を設置し、わが国の光医療をリードする研究者・技術者の方々に懇願して、それぞれご専門の光医療およびその関連技術について、最近のトピックスをご執筆頂いた。報告書の骨子は、「先進医療の診断」、「先進医療の治療」及び「ユビキタス医療及び健康・福祉」の3章から成り、各項目ごとに、当該技術の原理、発展の経緯、最近のトピックスそして展望の順に記述されている。紙面の都合上、技術項目を限定せざるを得なかったが、ご執筆頂いた方々のご努力で、わが国の光医療の現状を反映し

た、実に充実した内容の報告書に仕上がった。超高齢社会の到来に備えて、医療における光技術の重要性はますます増大する。このようなときに、本報告書は実にタイミング良く企画され、今後の光医療の発展に大いに貢献するものと考えている。

(春名正光)

2 調査概要

2.1 委員会の開催状況

本調査は、平成 19 年 8 月 6 日付けで、社団法人日本機械工業連合会から社団法人日本オプトメカトロニクス協会が委託を受け実施したものである。

調査の実施にあたっては、協会内に「医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望に関する調査研究委員会」（委員長・春名正光 大阪大学大学院 教授）を設置し調査を実施した。

本委員会の開催、検討状況は、次のとおりである。

- | | |
|----------|--|
| 第 1 回幹事会 | 平成 19 年 8 月 23 日（木） <ul style="list-style-type: none">・ 調査内容の大枠について・ メンバー構成（案）について・ 第 1 回本委員会の進め方について |
| 第 1 回委員会 | 平成 19 年 9 月 28 日（金） <ul style="list-style-type: none">・ 委員紹介・ 本委員会の趣旨、調査概要説明・ 各分野の内容説明・ 今後の調査の進め方及び報告書原稿の書き方等に関する説明 |
| 第 2 回幹事会 | 平成 19 年 9 月 28 日（金） <ul style="list-style-type: none">・ 調査内容の大枠について・ 報告書の執筆担当者割り当てについて・ 今後の調査の進め方について |
| 第 3 回幹事会 | 平成 20 年 1 月 15 日（火） <ul style="list-style-type: none">・ 報告書内容の確認・ 報告書の全体調整について・ 今後のスケジュールについて |
| 第 2 回委員会 | 平成 20 年 3 月 25 日（火） <ul style="list-style-type: none">・ 調査報告書全体の調査結果に関する報告について・ 各分野の調査結果報告について |

2.2 報告書の概要

本調査研究は、医療及び健康・福祉分野に応用される光技術の現状を明らかにし、また今後の展望を考察することにより、当該分野における光技術の将来トレンドやブレークスルー課題についての手がかりを示し、医療および健康・福祉のさらなる進歩・発展に資することを目的としている。

医療分野については、主として先進医療に関連する診断および治療技術を中心に、また健康・福祉分野については、患者や高齢者の QOL (Quality of Life) 向上を実現するための技術を中心にそれぞれ調査を実施した。調査委員は大学や公的研究機関、企業における第一線の研究者・有識者で構成し、各々が担当する項目について個別に調査・執筆した。調査結果は「先進医療の診断」「先進医療の治療」「ユビキタス医療及び健康・福祉」の3つのカテゴリーに分類し章別に記載した。

第Ⅱ章 先進医療の診断では、近赤外分光法を応用したイメージング、脳科学研究の世界動向、分光による光バイオプシー、蛍光プローブ分子を利用したイメージング、拡散光トモグラフィー (DOT : Diffusion Optical Tomography、拡散光を利用する断層計測)、光コヒーレンストモグラフィー (OCT : Optical Coherence Tomography、直進光を利用する断層計測)、OCTによる眼科診断技術、などを取り上げた。

第Ⅲ章 先進医療の治療では、中空光ファイバを用いる低侵襲治療、光線力学的治療、光を用いたドラッグデリバリーシステム、眼科治療用レーザ、人工視覚デバイス、白内障治療や屈折矯正のための眼内レンズ、将来の放射線治療の一つとして期待されるレーザ加速粒子線治療、などを取り上げた。

第Ⅳ章 ユビキタス医療及び健康・福祉では、近赤外光による非侵襲血糖値センサー、レーザドップラー小型血流計、遠隔者と対面対話をしているかのような臨場感が得られるハイパーミラー、視環境のアクセシブルデザイン (高齢者・障害者配慮設計)、肌色や化粧顔の分光特性解析、床ずれ防止のための体圧および血流測定、など取り上げた。

なお本報告書に挿入されている図面の中で、原図面がカラーのものを白黒印刷としたため、多少見にくくなっていることをご容赦願いたい。本報告書の電子版が(社)日本機械工業連合会 <http://www.jmf.or.jp>、及び(社)日本オプトメカトロニクス協会 <http://www.joem.or.jp> のホームページに掲載されており、自由にダウンロード可能となっている。電子版では原図面のままカラーで掲載されているので、あわせてご利用いただくと幸いである。

(井関敏之)

3 第Ⅱ章 先進医療の診断の概要

私たちが病気の予防や早期発見を目的として、定期的な健康診断や人間ドックを受診する場合、様々な検査がおこなわれてデータ化される。その結果に基づいて、健康状態の標準との差異や疾病の有無などの診断結果を医師から聞き、今後の方針（運動をする、生活習慣を改める、病院に行き治療する、等）を定めることになる。一方、身体に異常を感じて病院を訪れた場合でも、問診からはじまって、触診、聴診、観察、さらに様々な検査がおこなわれる。最終的に医師による診断がなされ、治療方法が決定されていくのである。

このように、何がどのように正常と異なっているかを見極める「診断」があり、その結果として、異常を正常にする、あるいは正常に近づけるための「治療」が開始される。より正確な診断をおこなうためには、様々な検査によってデータの収集が必要になる。データ収集の手法は、〇〇検査と呼ばれたり〇〇診断と呼ばれたりするが、様々な技術革新を伴って近年その適応範囲・精度が向上している。

第Ⅱ章では、これら先端的な診断方法（あるいは検査方法）の中から、光技術を用いたものを取り上げて第一線の研究者に解説していただいた。取り扱われている光は、私たちの眼で捉えられる可視光の範囲にとどまらず、生体内への進達度の高い赤外光や性質としてコヒーレント性の高いレーザー光などである。

第1節「近赤外分光」では、生体内の機能計測について解説されている。吸光光度分析の原理に基づいて生体組織内での光の反射・吸収・散乱・透過を捉えることで、血液中の酸素飽和度などを測定し、脳機能・筋機能・ガンの発見などのイメージングに応用されている現状や、将来展望について述べられている。

第2節「脳科学」では、脳活動計測装置について解説されている。脳科学の歴史的歩みから、脳の構造画像と機能画像との構築方法やその違いなどについて述べられている。光を用いることで無侵襲に計測できる利点が明らかにされている。

第3節「分光光学における光バイオプシー技術」では、ラマン分光分析を用いた病態の検出・分析について解説されている。ラマン分光の原理から、近赤外光を用いた診断技術や光ファイバによるプローブの構築・蛍光観察や機器の安全性などに言及している。

第4節「分子イメージングによる生体機能イメージング」では、主に内視鏡を用いた分光計測技術について解説されている。光を用いた診断技術の総覧・分類から、蛍光観察の現状や分光器を搭載した内視鏡の開発などについて述べられている。

第5節「拡散光トモグラフィー」では、近赤外光を用いた時間分解計測手法について解説されている。生体内の光伝搬に基づく計測原理から、機器の構成や計測・画像構築アル

ゴリズムについて詳細に説明されている。

第6節「光コヒーレンストモグラフィーの進展」では、従来よりも一桁から二桁高い数 μm から数十 μm の空間分解能による断層画像測定法について解説されている。低コヒーレンス干渉計から発展してきた原理や、より高速な画像取得手法について詳細に説明されている。

第7節「眼科診断のOCT」では、光コヒーレンストモグラフィーの中で最も早く適用の始まった眼科応用について解説されている。眼底部や前眼部の診断に用いられる機器の特徴や、機能計測への応用などについて詳細に説明されている。

光を用いるこれら診断手法は、生体への侵襲度がきわめて低く、患者への負担を抑えられる利点がある。高速・高精度・低負担の安全な検査によって確度の高い診断が実現できる技術について、詳細な調査がなされたものと確信している。

4 第Ⅲ章 先進医療の治療の概要

先の第Ⅱ章では、光を用いた診断技術について調査・解説がなされた。

第Ⅲ章ではその診断結果を受けて開始される治療のフェーズで用いられる光を用いた技術に着目し、第一線の研究者に最新の成果について解説していただいた。本章で用いられる光源の多くは、レーザー光である。

第1節「中空光ファイバを用いた低侵襲治療システム」では、中空光ファイバを用いて体内にレーザー光を送り、結石等を破砕する治療法について解説されている。中空光ファイバの原理と構造・周辺技術や、内視鏡に適用した実験例や将来展望について詳細に述べられている。

第2節「光線力学的療法」では、腫瘍組織等に集積する光感受性物質を光励起させて生じた活性酸素によって、腫瘍を消滅させる治療法について解説されている。活性酸素の発生原理や利用する光源・適用範囲などの現状と、送薬システムや材料開発・モニタリングなどの最新動向について詳細に説明されている。

第3節「光を用いたドラッグデリバリーシステム」では、治療の主役である薬剤療法における最新の研究について解説されている。直接レーザー照射する方法に加えて、照射により生じる圧力波を用いて送薬する方法について、原理や装置の説明に加え最新の遺伝子利用や適応部位について詳細に述べられている。

第4節「眼科治療用レーザー」では、レーザー光源を用いた光凝固と角膜屈折矯正につい

て解説されている。各々の治療法の現状から、用いる光源や装置、適応範囲などについて詳細な説明がなされている。

第5節「人工視覚デバイス」では、機能不全の視細胞に換えて電気刺激で光覚を起こさせる機器について解説されている。眼の構造や疾病の種類、それに応じた刺激手法について、最新の研究手法や臨床応用事例など、詳細に述べられている。

第6節「眼内レンズ」では、白内障等で障害を受けた眼の水晶体を人工水晶体に置換する治療法について解説されている。現在の適応実績や新しい素材・構造、調節機能付加など新たな試みなどについても詳細に述べられている。

第7節「レーザー加速粒子線治療」では、がん治療に向けたレーザー加速粒子線による遺伝子改変の最新研究について解説されている。粒子線発生原理や加速方法、植物への応用事例や次世代がん治療器への応用について詳細な説明がなされている。

光を用いた治療では、いまだ研究段階にあり、臨床応用まで時間を要する技術も存在している。しかしながら、患者にとって負担が少ないこと、高い治療効果が期待されることなど、新たな治療技術の実現は強く望まれている。本章ではその先端技術について、詳細な調査がなされたものと確信している。

(関谷尊臣)

5 第IV章 ユビキタス医療及び健康・福祉 の概要

現在のわが国では、少子高齢化、核家族化が進み、安心・安全な暮らしを実現するためには、日常的な体調監視や健康管理などが不可欠となっている。また同時に質の高い生活の実現も求められており、このような社会的要求に対して光関連技術の果たす役割は大きいと思われる。

そこで**第IV章**では、日常生活で利用できる健康診断技術、生活支援技術をユビキタス医療、健康、福祉と位置付け、光学分野における関連技術について解説していただいた。扱われている内容は、血液動態を測定する技術、人の皮膚や皮下の状態を測定する技術、さらには心理的な面での支援技術や標準化など多岐にわたっているが、どれもが生活の質を向上させ、安心・安全な暮らしの実現を支援するものである。

第1節「血糖値センサー（1）」では、皮膚組織中に近赤外光を伝播させ、その吸光度スペクトルから皮膚組織中のグルコース濃度を血糖値の代用特性として測定する非侵襲血糖値センサーについて解説されている。まずその技術的課題について、4つの項目が挙げられ、検証、解決の重要性について説明されている。次に非侵襲血糖値センサーについて、その構成、検量モデル、臨床実験を行うためのプロトコルについて説明されている。臨床実験の結果から、集中治療室における血糖値管理の補完的な連続血糖値モニターとして効であることが示される。

第2節「血糖値センサー（2）」では、グルコースによる散乱係数の変化を利用した偏光保存フォトン検出法による血糖値モニターについて解説される。従来の光血糖値センサーの問題点について測定原理の点から説明される。次にグルコースによる散乱係数の微小な変化の検出について、測定原理、装置構成について説明される。試作した装置による各種条件下での動作確認が行われ、準直進光成分の検出が必要であること、これによりグルコースによる光の吸収変化を測定する方法よりも1桁以上大きな変化率が得られることが説明される。

第3節「小型血流計」では、日常生活における疾病予防のために重要な情報を提供することが可能な小型血流計について解説されている。組織で散乱されドップラーシフトを受けた光を利用するレーザドップラー血流計では、血球の移動速度、血流量、血液量を求めることができ、医療現場で使用されてるレーザドップラー血流計は数十 cm 程度の筐体に収納され重量も数 kg となるが、日常生活で腕に取り付け携帯しながら使用することを目的に、半導体技術によりセンサヘッドを一体化した極めて小型な装置の開発も進んでいることが紹介される。

第4節「ハイパーミラー」では、遠隔医療において問題となる心理的距離を軽減するための技術について解説されている。テレビ電話等におけるアイコンタクトが取れない、通信回線の遅延などがあるとタイミングを図りづらいといった問題に対して、遠隔地にいる対話者を自分と同一の映像上で合成し、対話者が相手の所に出向いているよう映像を作り出すハイパーミラーという新しいコミュニケーション方式が述べられる。ハイパーミラーによる対話では、指差しによる指示を交えることで、指示語を使った情報の伝達が可能となり、心理的な距離感を縮めることができることが説明される。

第5節「視環境のアクセシブルデザイン」では、視環境のアクセシブルデザインについて解説されている。アクセシブルデザインとは、高齢者・障害者配慮の設計指針の概念で、これを実現するには、高齢者や障害者の身体特性に関する知識や技術的サポートが必要であり、視環境においても同様な配慮が必要とされる。一つの例として最小可読文字サイズが取り上げられる。最小可読文字サイズは、文字の可読性判断の基盤となる一つの尺度であり、年齢、視距離、輝度で様々に変化する視力を基に、それらの変数をまとめて尺度化したものであることが述べられる。

第6節「肌色の解析と合成」では、肌診断技術について解説される。このような技術は、主に美容に関心のある女性をターゲットとして、化粧品を販売するカウンタなどで利用されてきたが、生活の質の向上を図る上でより広く活用されていく技術である。肌色の解析と合成においては、色素を考慮した物理特性と皮膚生理に基づく画像処理技術、ヘモグロビン分量、メラニン分量に基づいた陰影の影響を受けない顔色合成について述べられる。肌テクスチャの解析と合成においては、画像ピラミッドを用いることで、特徴空間内で任意の特徴を与えるテクスチャを合成することが可能であることが説明される。

第7節「化粧顔の分光特性解析」では、生活の質の向上のために活用されていく技術として、肌の不均一構造とそこに存在する各種色素について概説され、素肌や化粧肌の分光特性、光環境で変わる化粧肌の見え方について解説される。さらに化粧肌の光反射成分のモデル化について詳細に述べられ、このモデルと顔の3次元形状などを考慮した環境に応じて変化する肌色をシミュレーションする技術について説明される。この技術を利用することで、外部環境に応じて自分がどう変化して見えるのかという問いに答えるための有益な情報を提供することができるようになることが述べられる。

第8節「床ずれ防止」では、生活の質に大きく阻害する床ずれを防止する技術について解説される。床ずれは体圧によって圧迫される組織の血流阻害が原因と考えられ、垂直の押し付け力だけでなく、せん断力の影響も大きいことが示される。床ずれ防止のためには、この現象を実際の環境で測定する必要があり、そのためのレーザドップラー血流計が組み

込まれたエアパック式接触圧計の開発について述べられる。この接触圧計は、非伸縮性フィルムでできた袋に厚み 1mm 程度まで空気を封入し、大気との差圧で圧力変化を測定するものであり、その構造、検出原理、校正方法について解説されている。

日常生活における不安を取り除き、安心・安全で質の高い暮らしを実現するためには、どこにいても、またどのような環境においても同じように有効な支援技術が必要である。光は日常生活の中でありふれている。だからこそ、光学技術はこのような要求に応えることができる要素技術となりえるのである。今後当該分野において光学技術がますます応用が広がることを期待している。

(永田可彦)

第Ⅱ章 先進医療の診断

1	近赤外分光	13
2	脳科学	24
3	分光学による光バイオプシー技術	30
4	分子イメージングによる生体機能イメージング	44
5	拡散光トモグラフィー (DOT)	52
6	光コヒーレンストモグラフィーの進展	62
7	眼科診断の OCT	75

第Ⅱ章 先進医療の診断

1 近赤外分光

1.1 はじめに

波長が 700～900nm 程度の近赤外域の光は、生体組織に対して比較的高い透過性を有しており、指先や掌など 1 cm 程度の組織であれば、散乱を受けずに透過する直進光成分を捉えることも可能である。また、生体組織中にはヘモグロビンに代表されるような酸素化・脱酸素化状態によって近赤外域で吸収スペクトルが変化する物質が存在している。これらの物質によって生じた、生体組織を伝播した光の減衰を捉えることで、生体組織の循環代謝等に関する情報を非侵襲的に計測することが可能である。

近赤外分光による医用計測機器は、非侵襲、高感度、小型・軽量、低拘束、他の測定機器との干渉が少ない、低価格などの特長があり、実用化されて臨床現場で利用されているものから研究段階のものまで、広い分野を対象とした多くのものが存在している。一方、これらの生体組織を対象とした近赤外分光の共通の問題として、生体組織の散乱の影響がある。頭部組織や乳房組織のような数 cm 以上の厚さがある組織を対象とした場合、検出器に到達する光のほとんどは多重散乱を受けたものであり、直進光のみを検出することはほとんど不可能である。このことが、定量測定、探測領域の制御、空間分解能などに関する課題の原因となっており、ハードウェアとソフトウェアの両面から、測定対象と目的に応じた対策が検討されている。

本節では、近赤外分光の原理と基本的な測定システムの構築法について解説する。また、医療・健康への代表的な応用例として、動脈血の酸素飽和度、脳機能の賦活、筋組織の代謝、乳がん、血糖値の計測を取り上げ、それぞれの現状と課題について紹介する。さらに、近赤外分光の医療応用に関する共通の課題について展望する。

1.2 近赤外分光の原理¹⁾

近赤外分光は、吸光光度分析による物質濃度の定量と同一の基本原理に立脚している。図 1.1 は、吸光光度分析と生体組織を対象とした近赤外分光分析について比較したものである。吸光光度分析では、図 1.1(a)に示すように、厚さ d の既知のセルに試料を入れて光を入射し、試料を透過した光を検出する。このとき、試料は光散乱がないことを前提とし

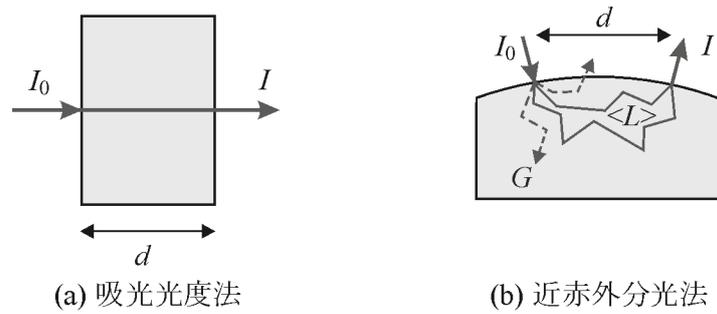


図 1.1 吸光光度法と近赤外分光法

ており、セル内を光が伝播する距離はセルの厚さ d によって決定される。波長 λ の入射光強度 $I_0(\lambda)$ と検出光強度 $I(\lambda)$ の比の対数で表される吸光度 $A(\lambda)$ と、物質の濃度 c とセルの厚さ d の関係は、ランベルト・ベール則によって次式で記述される。

$$A(\lambda) = \ln (I_0(\lambda) / I(\lambda)) = \mu_a(\lambda) d = \varepsilon(\lambda) c d \quad (1)$$

ここで、 $\mu_a(\lambda)$ は吸収係数、 $\varepsilon(\lambda)$ はモル吸光係数を示している。試料中の物質のモル吸光係数が既知であれば、吸光度から物質の濃度を求めることができる。また、試料中に複数の物質が溶存している場合でも、複数の波長に関して吸光度を計測し、それぞれの波長に対する各物質のモル吸光係数を用いて式(1)を連立方程式にすることで、複数の物質の濃度を求めることができる。

生体組織を測定対象とした近赤外分光の場合、図 1.1(b)に示すように光ファイバーなどを用いて生体組織に光を照射し、数 cm 離れた位置に検出ファイバーを装着して、生体組織中を伝播した反射光あるいは透過光を捉えて強度を測定する。このとき、検出光強度は吸収だけでなく、散乱によっても減衰しているため、入射光強度 $I_0(\lambda)$ と検出光強度 $I(\lambda)$ の比の対数は、一般に減光度や光学密度と呼ばれる。減光度と物質の濃度の関係は、拡張ランベルト・ベール則によって記述される。

$$OD(\lambda) = \ln (I_0(\lambda) / I(\lambda)) = \mu_a(\lambda) \langle L(\lambda) \rangle + G(\lambda) = c \varepsilon(\lambda) \langle L(\lambda) \rangle + G(\lambda) \quad (2)$$

ここで、 $\langle L(\lambda) \rangle$ は検出光が生体組織中を伝播した光路長の平均、 $G(\lambda)$ は散乱による検出光量の減衰を表している。式(2)から、生体組織中の物質濃度を定量するためには、散乱によって失われた光量と検出光の平均光路長とが既知でなければならないことが分かる。

散乱によって失われた光量を実測することは困難である。生体組織の散乱は一定で、吸

収のみが時間的に変化するものと仮定すると、減光度の時間差分 $\Delta OD(\lambda)$ をとることで、式(3)に示すように散乱による減光の影響を無視することができる。

$$\begin{aligned}\Delta OD(\lambda) &= \ln(I_0(\lambda, t_0) / I(\lambda, t_1)) - \ln(I_0(\lambda, t_1) / I(\lambda, t_0)) \\ &= \ln(I(\lambda, t_0) / I(\lambda, t_1)) = \Delta\mu_a(\lambda) \langle L(\lambda) \rangle = \Delta c \varepsilon(\lambda) \langle L(\lambda) \rangle\end{aligned}\quad (3)$$

ここで、 $\Delta\mu_a(\lambda)$ は吸収の時間変化、 Δc は物質の濃度変化の時間変化を示している。また、式(3)から明らかなように、時間差分をとることで、入射光量が一定であれば、入射光量を検出せずに測定を行うことが可能となる。

吸光光度分析による濃度の定量を行う場合、試料中に溶存している物質は既知であることが前提になっている。一方、生体組織中には極めて多くの物質が存在しており、個々の物質について濃度を定量することは不可能である。減光度の時間変化から吸収変化を求める手法では、測定中に濃度が変化した物質のみが吸収変化に寄与するため、測定対象となる物質を限定することが可能となる。例えば、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンだけであると仮定できる場合、式(3)は次式のように書き直すことができる。

$$\Delta OD(\lambda) = \Delta\mu_a(\lambda) \langle L(\lambda) \rangle = (\Delta c_{HbO} \varepsilon_{HbO}(\lambda) + \Delta c_{Hb} \varepsilon_{Hb}(\lambda)) \langle L(\lambda) \rangle\quad (4)$$

ここで、 Δc_{HbO} 、 Δc_{Hb} は酸素化ヘモグロビン濃度と脱酸素化ヘモグロビン濃度、 $\varepsilon_{HbO}(\lambda)$ 、 $\varepsilon_{Hb}(\lambda)$ は酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンのモル吸光係数をそれぞれ示している。ヘモグロビンのような生体組織内に存在し、濃度変化が減光度に寄与する物質を内因性物質、得られる信号を内因性信号と呼ぶ。近赤外分光における内因性物質としては、血液中に存在するヘモグロビンやグルコース、脳細胞内のチトクロム、筋組織内のミオグロビンなどが挙げられる。また、信号対雑音比の高い信号を得るため、近赤外域に吸収を有する色素や蛍光色素を体外から注入する方法もある²⁾、このような物質を外因性物質という。

検出光が生体組織中を伝播した平均光路長 $\langle L(\lambda) \rangle$ は、照射・検出点の間隔 d よりも長くなっている。平均光路長 $\langle L(\lambda) \rangle$ の取り扱い方は、測定に使用する光学システムによって異なっている。

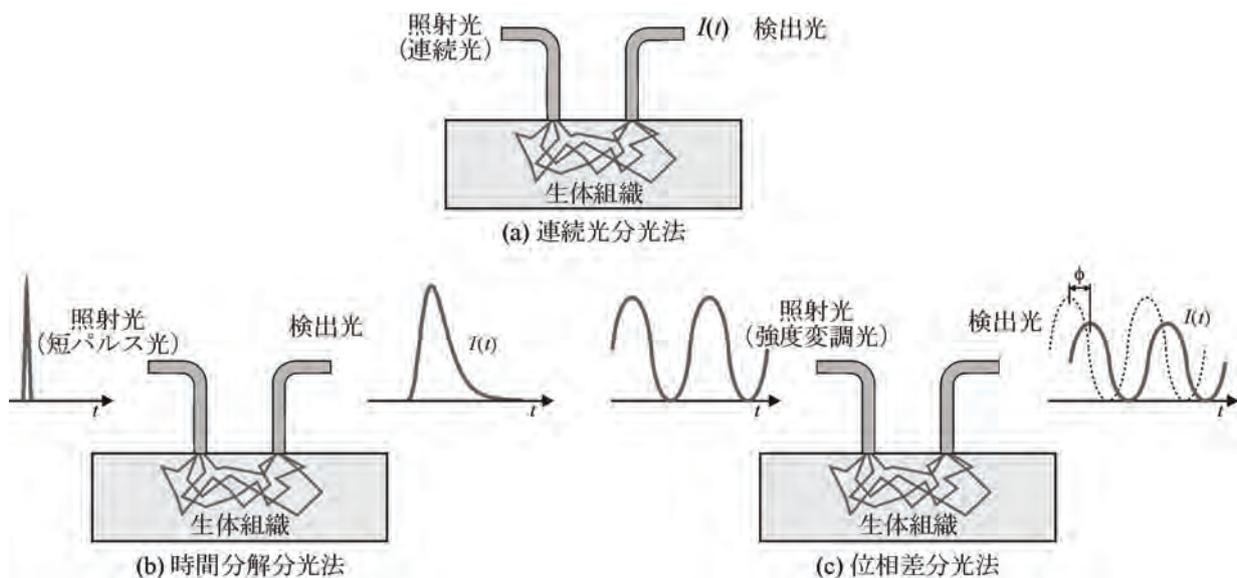


図 1.2 近赤外分光に用いる光学システム

近赤外分光において最も基本的な測定方法は、連続光を用いる連続光分光法である。連続分光法では、図 1.2(a)に示すように、一定強度の光を組織に入射して、検出光量を測定する。脳機能イメージング機器などにおいては、複数の照射ファイバーからの光を識別する必要があるため、光源を点滅させたり、数 kHz 程度の低い周波数で強度変調を行ったりしている。これらも原理的には連続光を用いる方法に分類される。連続光を用いる方法では、平均光路長を求めることはできない。このことから、連続光を用いている機器では、物質の濃度変化 Δc と平均光路長 $\langle L \rangle$ の積を測定値としていることが多い。したがって、散乱などの違いによって平均光路長が異なる対象を測定した場合、濃度変化が同一でも測定値が異なることに留意する必要がある。

平均光路長を実測して物質の濃度変化を求める方法に、時間分解分光法と位相差分光法がある。時間分解分光法は、ピコ秒やフェムト秒の極短パルス光を組織に照射し、ストリークカメラなどの超高時間分解能の検出器で検出光量の時間変化を測定するものである。入射パルスと同期させて検出光量を加算することで、図 1.2(b)に示すような検出光の伝播距離に応じた時間遅れを示す波形が得られる。この波形の面積が検出光量を表しており、時間軸における重心から検出光の平均光路長 $\langle L \rangle$ を求めることができる。また、時間遅れが小さい検出光は組織の浅い領域のみを伝播しており、時間遅れが大きくなるにつれて深い領域を伝播してきた光も捉えられるようになる。時間分解分光法では、この関係を利用して、深さ方向の濃度分布を測定することも可能となる³⁾。

位相差分光法は、図 1.2(c)に示すように数百 MHz 程度の高周波数で強度変調した光を組織に照射し、変調光の振幅と位相遅れを測定する。検出された位相遅れ ϕ から、式(5)の

関係を用いることで検出光の平均光路長 $\langle L(\lambda) \rangle$ が得られる。

$$\langle L(\lambda) \rangle = c \phi(\lambda) / (2 \pi f) \quad (5)$$

ここで、 c は光速、 f は入射光の変調周波数である。位相差分光法で得られる光強度と位相遅れの周波数特性は、理論的には時間分解分光法で測定される波形のフーリエ変換になっている。このことから、時間分解分光法を時間領域測定、位相差分光法を周波数領域測定と呼ぶこともある。

時間分解分光法、位相差分光法で実測することができる平均光路長 $\langle L(\lambda) \rangle$ は、生体組織に入射した光が検出されるまでに伝播した距離の平均を表している。実際の生体計測においては、測定対象となる物質の濃度が増加するのは光が伝播した領域の一部であることが多い。このとき、減光度変化と対象組織の吸収変化の関係は式(6)で表される。

$$\Delta OD(\lambda) = \Delta \mu_{a, \text{target}}(\lambda) \langle L_{\text{target}}(\lambda) \rangle \quad (6)$$

ここで、 $\langle L_{\text{target}}(\lambda) \rangle$ は組織吸収が生じた領域における検出光の平均光路長で部分実効光路長と呼ばれる。部分実効光路長 $\langle L_{\text{target}}(\lambda) \rangle$ は、平均光路長 $\langle L(\lambda) \rangle$ よりも短い。したがって、部分的に組織吸収が生じたときの減光度変化から、平均光路長を用いた式(4)によって物質の濃度変化を求めた場合、実際に生じている濃度変化よりも測定結果が小さくなる。このことを部分容量効果(partial volume effect)と呼んでいる。

部分実効光路長は、現在の技術では実測から直接求めることはできない。そのため、生体組織に入射した光の生体組織内の伝播をシミュレーションすることによって推定する方法が用いられている^{4,5)}。図 1.3 は、生体組織内の光伝播シミュレーションの例を示している。まず、図 1.3 (a)のように、対象とする生体組織を光学特性値（散乱係数、吸収係数）の異なる領域にセグメンテーションし、生体組織モデルを作成する。モデルの形状は、図 1.3 (b)のように生体の解剖学的構造を忠実に模擬したもの他に、目的に応じて形状を多層平板などに単純化することもある。光伝播のシミュレーションは、光輸送方程式に基づいた手法で行うのがより正確ではあるが、計算コストが大きくなるという難がある。そこで、生体組織が高散乱物質であることを利用して、光輸送方程式を拡散近似した光拡散方程式によって光伝播シミュレーションを行う方法も一般に広く用いられている。図 1.3 (c)は、シミュレーションによって求めた検出光の伝播経路分布であり、その部位で生じた組織吸収変化が検出光量変化に寄与する大きさを示している。

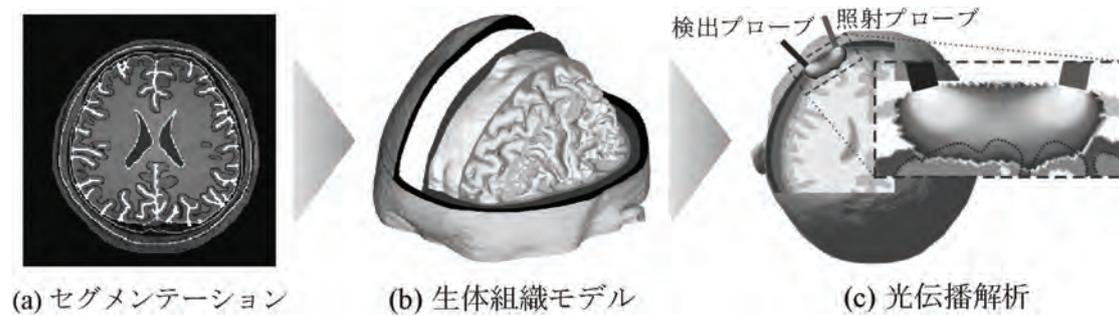


図 1.3 生体組織内の光伝播シミュレーションの例

光伝播シミュレーションを行った場合、実測では求めることができない散乱による減光成分を推定することができる。したがって、生体組織内の光伝播を正確にモデリングできれば、実測値から式(2)に基づいて生体組織内の吸収係数の絶対値を求め、物質濃度を定量することも可能となる。

1.3 近赤外分光法とイメージングの医療・健康への応用

(1) パルスオキシメータ^{6,7)}

パルスオキシメータでは、近赤外分光の原理に基づいて動脈血の酸素飽和度を非侵襲で測定する機器であり、パルスオキシメータによる動脈血酸素飽和度測定は保険収載されており、生体モニタリング機器として臨床現場において最も普及しているものの一つである。パルスオキシメータでは、指先などに複数波長の光を照射して透過光を検出する。動脈は脈動しているため、動脈内の光路長は脈動に応じて変化する。つまり、式(2)において、ヘモグロビン濃度 c が一定で、平均光路長 $\langle L(\lambda) \rangle$ が変化する状態が生じることになる。この場合も、検出光量変化に着目することで、組織散乱による減光の影響を無視することが可能となり、検出光量の直流成分と動脈の脈動に起因する変動成分から動脈血の酸素飽和度を算出することができる。

パルスオキシメータは、検出光量の変動は動脈の脈動によって生じると仮定しているが、実際には静脈もわずかに脈動しており、他の組織を伝播する検出光の光路長も血管に脈動に応じてわずかに変動している。また、光信号から動脈酸素飽和度への換算曲線が低酸素飽和度の部分については外挿で求めていることによる誤差も指摘されている。これらの要因を考慮して測定精度をさらに向上させる方法や、生体モニタリングにおいて常に問題となる体動の影響の除去に関する研究などが進められている。一方、実用の観点からは、小型化、軽量化された機器の開発によって、在宅酸素療法やスポーツ医学の分野などにも適

用範囲が広がってきており、ユビキタス医療における光診断機器としても有望視されている。

(2) 脳機能計測^{8,9)}

脳は部位毎に異なる機能を担っており、脳機能が賦活している部位では局所的に血液量が増加する。頭皮上に照射・検出プローブを装着することで、脳機能の賦活に伴う脳組織中の酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度変化を減光度変化として捉えることができる。脳機能計測においては、脳機能が賦活している部位を測定することが重要である。そのため、複数組の照射・検出プローブを頭部に装着することによって、ヘモグロビン濃度変化の空間的な分布をイメージングする研究が行われてきた。光脳機能イメージングには、図 1.4 に示すように、脳機能を断層像として再構成するトモグラフィー (Tomography) と大脳皮質表面の機能部位を画像化するトポグラフィー (Topography) がある。

トポグラフィーは、深さ方向の情報は取得できないが、比較的簡単なアルゴリズムで脳機能のイメージングが可能なおこともあって実用化が進んでおり、てんかんの焦点計測や言語優位半球の同定に関する検査に対して保険収載されている。一方、現在の測定法は、測定できる情報がヘモグロビン濃度変化と光路長の積であることや空間分解能が低いことなどが問題として指摘されている。これらの点に関して、プローブ配置の最適化や生体光伝播モデルを用いた画像再構成アルゴリズムなどの研究が行われている。

トモグラフィーは、画像再構成を行うためには各照射・検出プローブ間の光伝播経路を求める必要がある。また、頭部組織を伝播する光は散乱・吸収によって強い減光を受けるため照射・検出プローブ間隔を広くすることが困難である。そのため、頭部組織全体の断層像を取得するトモグラフィーは乳児を対象とした研究が中心であり、早産児の脳循環代謝モニタリングを目的とした研究が進んでいる。また、成人頭部の場合には、頭部組織の一部を対象として深さ方向の機能画像を取得する研究が行われている。

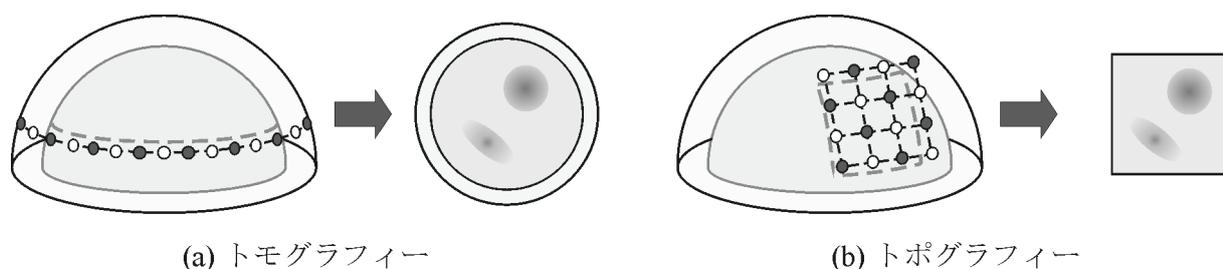


図 1.4 トモグラフィーとトポグラフィー

一方、近赤外分光によって捉えた光信号によって脳から直接信号を取得する研究も進められている。医療への応用としては、筋萎縮性側索硬化症によって筋が萎縮して発話等のコミュニケーションが行えなくなった患者が意志を伝達するための機器が開発されている。さらに、機械を脳神経活動による信号で動かすブレイン・マシン・インタフェース (Brain-Machine Interface: BMI) への応用も検討が進んでいる。

(3) 筋代謝計測^{10,11)}

スポーツ医学領域においては、活動筋の有酸素能力の評価や運動中における循環代謝計測が重要であり、筋生検や採血による測定法は被験者の苦痛を伴うことから、近赤外分光による非侵襲的な測定法に対する期待は大きい。また、スポーツ医学のみならず、筋疾患、心不全、末梢血管疾患等の患者を対象とした運動負荷時の筋酸素動態計測への応用が試みられている。

近赤外分光による筋肉中のヘモグロビン濃度変化計測における問題は、皮下脂肪の厚さによって筋肉内を伝播する光の光路長が変化するため、個人間の測定値を比較するためには補正が必要である点である。皮下脂肪厚による測定値の補正を行う方法として、複数の検出プローブを用いる測定などが提案されている。また、筋細胞内にはヘモグロビンと吸収スペクトルが類似したミオグロビンがあり、検出信号に対するミオグロビンの影響に関する研究も行われている。

(4) 光マンモグラフィ¹²⁾

乳がんは30～60代の女性において罹患率が高く、早期発見のためのX線マンモグラフィによる検診が推奨されるようになってきている。しかし、X線マンモグラフィは、乳腺が発達している若年層では乳がんと乳腺の識別が難しいこと、わずかではあるが被爆の可能性のあるため妊娠の可能性がある場合には検査に適さないなどの問題がある。そのため、乳がんを乳腺と識別してイメージングする方法として、超音波、MRIなどとともに、近赤外分光で乳房組織のイメージングする光マンモグラフィの研究が行われている。光マンモグラフィでは、散乱像と吸収像を分離してイメージングすることで、腫瘍と乳腺の識別が容易になることが期待される。光マンモグラフィは、乳房組織内の散乱・吸収分布の断層像を取得するため、光伝播経路を求めて画像再構成を行う必要がある。正常な乳房組織とがん組織の散乱係数、吸収係数の差異は必ずしも大きくないため、がん組織に特異的に吸収される薬剤を用いることで断層像のコントラストを向上させる方法も研究されている。

(5) 血糖値モニタリング¹³⁾

糖尿病の治療においては、日常生活における血糖値の管理が重要であり、血糖値のモニタリングが必要となる。現在、指などから微量の血液を採取することで、在宅で血糖値を自己測定できる機器が普及しているが、観血的な手法であり、患者の負担を考えると非観血的な測定法の開発が強く期待されている。また、集中治療室における代謝管理においても血糖値のモニタリングが重要視されるようになってきている。

近赤外分光による血糖値モニタリングは、生体組織中のグルコース濃度を測定することによって行われる。波長域としては、ヘモグロビンの吸収がほとんど無くなる 1500 nm 近傍を利用することが多い。生体組織中のグルコース濃度は小さく、微小な濃度変化を正確に測定することが要求される。波長 1500nm 近傍では水や脂肪の吸収があり、これらの影響を除去してグルコース由来の信号を正確に測定する方法の開発が研究課題となっている。一方、グルコース濃度の変化に付随して皮膚組織の散乱が変化する現象が見られるため、グルコース由来の散乱変化を捉えることで血糖値のモニタリングを行う方法も提案されている。

1.4 今後の展望

近赤外分光は、非侵襲、高感度、小型・軽量、低拘束、低価格などの特長がある反面、主として組織散乱の影響に起因する定量測定、探測領域の制御、空間分解能などに関する問題がある。これらの問題を解決して、多くの測定対象について臨床応用を実現するための技術課題についてまとめる。

(1) 光源・検出器の高性能化

生体組織を対象とする計測では、検出光量は組織散乱と吸収によって大きく減衰している。また、照射光の強度は安全基準によって上限が定められている。そのため、微弱光を高感度で検出できる検出器の開発が非常に重要である。また、光源についても、近赤外分光の多くが減光度の時間差分を測定していることから、調整が不要で波長、出力が安定した光源の開発が重要となる。さらに、従来からの波長 700~900nm 帯域の光源を用いた測定から、1~1.5 μ m 帯域の測定が試みられるようになってきていることから、広帯域の光源、検出器の開発によって波長選択の自由度を高めることが課題となる。

(2) マルチモダリティ計測

近赤外分光による脳機能や乳がんのイメージングでは、生体組織の光伝播解析に基づいた画像再構成が必要となり、光伝播解析の精度が空間分解能に大きく影響する。光は、X線、核磁気共鳴、超音波などの他の手法による測定と干渉を生じないという特長がある。このことを利用して、他の測定法で形状情報を取得し近赤外分光によって機能・代謝情報を計測するマルチモダリティ計測が近赤外分光の応用分野として有望である。

(3) プローブを利用した計測

ヘモグロビンに代表される生体組織内に存在する内因性物質を用いた測定の場合、測定対象が限定されることや、信号対雑音比が低いことが問題となることが多い。がん細胞などに選択的に結合する蛍光・吸収プローブを外因性物質として使用することで、信号対雑音比を改善するとともに、遺伝子レベルの情報を捉えて分子・細胞の有無を画像化する分子イメージングへの発展が期待されている。

(4) モデリング技術と測定ソフトウェアの向上

近赤外分光による計測が高精度化するに伴い、定量計測のための部分実効長や画像再構成のための光伝播経路分布が測定のさいに必要となる。これらの情報は、実測することができないため、生体組織内の光伝播の理論解析とモデリングの精度を向上させることが重要となる。また、近赤外分光に基づく多くの測定では、散乱や対象物質以外の吸収の時間変化が小さいものとして無視している。高精度化にともなって、従来は無視できた微小な散乱変化や対象物質以外の吸収変化も誤差の要因となる可能性があるため、測定に用いているソフトウェアについても仮定の見直しなどを含めた向上を図る必要がある。

参考文献

- 1) 田村：“近赤外分光法・現状と展望”，日本 ME 学会 BME, Vol. 17, No. 4, pp. 15-22 (2003).
- 2) 谷川、高峯、酒谷、星、佐藤、山田：“インドシアニングリーンを用いたヒト頭部の近赤外光による時間分解計測”，第 5 回生体医用光学研究会講演論文集, pp. 140-141 (2006).
- 3) A. Awata, Y. Kato and K. Shimizu, “Cross-section imaging of absorption distribution in biological tissue using backscattered light”, IEICE Trans. Inf. & Syst., Vol. E85-D, No. 1, pp. 124-132 (2002).

- 4) 岡田：“シミュレーションによる生体内光伝播解析”，日本 ME 学会 BME, Vol. 17, No. 4, pp.2-7 (2003).
- 5) H. Kawaguchi, T. Koyama and E. Okada, “Effect of probe arrangement on reproducibility of images by near-infrared topography evaluated by a virtual head phantom”, Appl. Opt., Vol. 46, No. 10, pp. 1658-1668 (2007).
- 6) 青柳：“パルスオキシメトリ”，日本医科器械学, Vol.66, No.8, pp. 440-445 (1996).
- 7) 青柳：“パルスオキシメータ”，日本医科器械学, Vol.68, No.8, pp. 315-319 (1998).
- 8) H. Koizumi, T. Yamamoto, A. Maki, Y. Yamashita, H. Sato, H. Kawaguchi and N. Ichikawa: “Optical topography: practical problem and new applications”, Appl. Opt., Vol. 42, No. 16, pp. 3054-3062 (2003).
- 9) H. Eda, I. Oda, Y. Ito, Y. Wada, Y. Oikawa, Y. Tsunazawa, M. Takada, Y. Tsuchiya, Y. Yamashita, M. Oda, A. Sassaroli, Y. Yamada, M. Tamura, “Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system”, Rev. Sci. Instrum., Vol. 70, No. 9, pp. 3595-3602 (1999).
- 10) T. Hamaoka, T. Katsumura, N. Murase, S. Nishio, T. Osada, T. Sako, H. Higuchi, Y. Kurosawa, T. Shimomitsu, M. Miwa and B. Chance: “Quantification of ischemic muscle deoxygenation by near infrared time-resolved spectroscopy”, J. Biomed. Opt., Vol. 5, No. 1, pp. 102-105 (2000).
- 11) 山本、庭山、工藤、川初：“近赤外光組織酸素モニタによる筋代謝の測定”，計測と制御, Vol. 39, No. 4, pp. 283-286 (2000).
- 12) 山下、小田、山中、上田、山下：“光を用いた乳がんイメージング技術の開発”，第 5 回生体医用光学研究会講演論文集, pp. 184-185 (2006).
- 13) 中川、丸尾、太田、早川、田村、尾崎、有本、山田：“光学的血糖値モニタリング装置の実用化開発”，第 5 回生体医用光学研究会講演論文集, pp. 132-133 (2006).

(岡田英史)

2 脳科学

2.1 はじめに

生体計測技術と画像化手法の進歩によって、現在では人の脳活動を見ることが可能になった。マスコミにも脳の画像が登場する機会がふえ、脳科学に対する関心が非常に高まっている。本稿では、まず脳科学の歴史と現在使われている脳活動計測装置に関して概観し、光技術が脳科学に占める位置づけを明らかにする。そして、脳科学における光技術の今後の可能性に関して述べる。

2.2 脳科学の欧米の動向と日本の流れ

世界的な脳研究ブームは 1990 年 7 月 17 日のアメリカ George Bush 大統領（当時）による演説で始まったとされる。その内容は Presidential Proclamation 6158¹⁾としてインターネットで閲覧することができる。アメリカ政府機関である National Institute of Mental Health は、この Decade of the Brain Project（脳の 10 年）プロジェクトの中核としてシンポジウムを企画した。開催年とタイトルとを Decade of the Brain Project のホームページ²⁾から列記すると、1991: Frontiers of Neuroscience、1992: Neurobiology of Learning and Memory、1992: Language and the Brain、1993: The Brain in Process、1993: The Aging Brain, Alzheimer's, and New Perspectives、1995: The Adaptable Brain (Plasticity) などのように、毎年 1~2 回のシンポジウムが開催し、それぞれのシンポジウムのタイトルを見てもわかるように、非常に幅広い分野をカバーしている。また米国神経科学会（SfN）は、脳科学の発表の場として世界中から参加者がある巨大な学会であるが、2005 年時点で参加者が 3 万 5 千人弱になった。図 2.1 にその参加者の推移を示す。また、図 2.2 には SfN のポスターセッションの写真を示す。ともに 2007 年の Annual Progress Report 資料³⁾に基づくものであり、2007 年の参加者は 3 万 8 千人を超えた。

このように、アメリカにおいて 1990 年からスタートした Decade of the Brain Project プロジェクトは盛況のうちに幕を閉じ、現在の脳科学の普及の礎になったといえる。

ヨーロッパにおいてもアメリカから数年遅れの時間差で脳研究が盛んになっている。現在では NeuroSpin という名のプロジェクトが、フランスのパリ郊外にて進行している。NeuroSpin のホームページ⁴⁾を見ると、大型の磁気共鳴イメージング装置（MRI）を作成することがメインの仕事の一つになっていることがわかる。



図 2.1 SfN 参加者の推移



図 2.2 SfN2007 風景

世界中の研究者の努力によって、脳研究は様々なアカデミックな知見を見出すことに成功した。脳研究の拡がりによるメリットは様々あるが、その中でも、議論が学際的に繰り広げられている点が注目される。その学際性のために、脳研究用語の定義や他の学問領域との調整など、基本的なことがらを再認識する必要も生じてしまっている。

一方日本では、1997年10月に理化学研究所に脳科学総合研究センター（BSI）が発足した⁵⁾。当初の体制は「脳を知る領域」、「脳を守る領域」、「脳を創る領域」の三つから構成されるものであったが、2003年4月からは、新たに「脳を育む」研究領域が設定され、現在に至る。最近はいわゆる基礎研究に加えて、応用を明確にした研究が必要であると指摘されている。脳科学も例外ではなく、どのように応用分野を考慮するかが話題になっている。

2.3 脳活動計測装置と光計測の位置づけ

ミクロな視点から脳活動をみると、まずニューロンが発火し、代謝物質が移動して血行動態が変化する。そこから脳の様々な領野間の関係を経て、高次機能と呼ばれる意識やクオリアなどの問題が現れてくる。高次機能を研究する立場からすれば、本来はすべてのニューロンと血行動態の画像が高時間分解能で得られて、初めて脳の問題に取り組む準備ができたと言えるのであろう。しかし未だ脳の計測や画像に関しては議論のあるところであって、我々は大胆な推測に基づいて作成された不完全な画像で脳研究に立ち向かわねばな

らないのが現状なのである。しかし、仮に全てのニューロンの活動が計測できたとしても、百数十億とも言われるその数のグラフをどのようにみたらよいか、見当がつかない。脳計測の第一の目的はニューロンの活動の様子を調べることでありと考えられる。誤解を恐れず簡便化して言うと、ニューロン活動として測定すべき対象は、長さはミリメートル、時間はミリ秒のオーダーである。さらに、ニューロン活動の後の血行動態計測にあたっては、長さはセンチメートル以下、時間は秒以下のオーダーの計測をねらう。

超音波、電波、X線、光、などはすべて波動である。これらの波動を用いることで生体を計測し画像化することができる。体内の可視化は医療の現場で切望され続けてきた技術であり、X線による断層画像（X線CT）や磁気共鳴イメージング（MRI）は臨床に不可欠な装置となっている。切らずに計測することを英語では *non-invasive* と書くが、医療用語としては「無侵襲」という日本語訳が、日本工業規格 JIS の T 1011-1988 の A100-005 に「生体に対して苦痛や外傷などの危害を与えないこと」という意味とともに記載されている⁶⁾。最近は「非侵襲」という言い方も良く使われるのだが、本文では無侵襲で統一することとする。X線CTは1973年に Hounsfield が *British Journal of Radiology* 誌に発表した論文⁷⁾からはじまる。次いで Ambrose らによって頭部の X線CT画像が発表された。MRIは、X線CTと同じ1973年に Lauterbur が *Nature* 誌に論文⁸⁾を発表し、1978年に EMI 社から脳の MRI画像が報告⁹⁾された。X線CTとMRIいずれもノーベル賞を受賞しているが、最初に報告された計測対象はともに脳であったことが面白い。構造画像という観点からは、脳の画像化は他の臓器を比べてさほど困難ではない。むしろ、心臓などのように激しい動きを伴う臓器を見るほうが遙かに難しく、技術的には心臓の画像化が研究の中心であった時期がある。現在でも放射線科の設定ではヒトの画像の中心は心臓である。脳の画像は心臓から見上げる形となり、前後を一致させると左右が反転してしまう不都合がある。心臓からでなく「天から」みたように表示すれば画像と実際との左右が一致するから脳についてはわかりやすいが、従来的心臓中心の画像とは違うことを記載しておく必要がある。

人を測定してその内部を画像化する装置は、生体に波動を照射し、生体から出てくる（戻ってくる）信号に基づいてそれらが吸収される度合いなどの情報を画像化するものである。使う波動の波長の違いによって音波と呼ばれたり電磁波と呼ばれたりするのだが、生体計測に使われる波動の特徴は水による吸収が小さいことである。生体はほとんど水と言っても良いくらいなので、逆にいえば「水による吸収が小さい波長の波動」が生体を透過しやすいという理由から生体計測に使われていると言っても良い。一方、生体から自発的に放射されている波動を測定する装置としては、脳波（EEG）や脳磁図（MEG）といったも

のがあり、これらの波長も水に吸収されにくい特徴がある。また、体内に放射性同位元素を注入することで代謝という重要なデータを与えるポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）は体内を抜けてくるガンマ線を検出する装置である。

以上に述べた画像診断装置は生体の構造画像を表示するものと、機能画像を表示するものとに大別することができる。脳研究に用いられているものはこれらの機能画像と呼ぶべきものであり、構造画像とは状況が全く異なる。脳活動画像化にとって記念碑的なものは、1992年のOgawaによる機能的MRI（fMRI）の発表¹⁰⁾であろう。このfMRIが現在の脳研究に果たした役割は非常に大きい。しかし、fMRIの画像は通常、「統計値の画像」であることに注意が必要である。つまり、漠然と「脳の活動状態」を示しているのではなく、刺激のON/OFFに対応して変化している領域を示しているのである。どの程度対応しているかの統計計算においては閾値を設定して判断するから、その表示が重要になる。閾値が低いとあらゆる部位が活動するような画像になる。閾値と同様に影響を与えるのが、刺激の種類である。そのため、脳画像化にあたっては目的とする部分だけが活動するような「洗練された」刺激を作り出すことが極めて重要である。

光計測は、光強度の変動から生体内の酸素代謝物質であるヘモグロビンの酸素状態を計算することを目的としており、空間分解能は数cm、時間分解能は数十ms程度のものである¹¹⁾。

2.4 今後の展望

脳計測の応用の一つとして、脳とコンピュータや機械とを直接つなぐBCI（Brain computer interface）もしくはBMI（Brain machine interface）が考えられている。これらを視野に入れて今後の展望を述べる。

日本でBCIが注目されるようになったきっかけの一つは、2005年11月5日の午後9時からNHKで放送された「立花隆 最前線報告 サイborg技術が人類を買える」という番組¹²⁾であることは間違いない。番組においては「人工の腕」や「人工の眼」などが実際の画像とともに紹介されて衝撃を与えた。その後いくつか追加番組が企画され、脳の信号を利用することがクローズアップされた。この経緯に関してはSCIのホームページ¹³⁾に記載が残っている。日本の脳研究者たちにとっては自らの方向性を見直すきっかけとなり、脳を活かす研究会¹⁴⁾の立ち上げにつながった。その結果として、これまで以上に異分野をまきこんでの議論が活発な脳研究の流れとなり現在に至る。

BCI/BMIに応用する際の脳計測装置としては、fMRIなどの大型装置や、筋電図の影響が出る脳波形は使いにくい。また、BCI/BMIを実際に応用すると思われる現場から考

えると、アメリカで研究が先行しているような、ヒトの脳に直接針電極を刺して留置する方法は日本では進めにくい。無侵襲の計測でできればベストである。以上のような計測の現場の事情から、光計測装置が期待されている。しかし、光計測装置がもつ空間分解能、時間分解能が最新の脳科学の議論に使いやすいかということ、そうでもないのは事実である。さらに BCI を検討するために、従来の装置とは違った新しいシステムが必要になった。その流れの一つが携帯型の NIRS 装置の開発¹⁵⁾である。装置のワイヤレス化、ウェアラブル化を想定した動きは注目されるもので、研究と技術の両方からのアプローチが検討されている。海外でもその動きは盛んであり、ハーバード大学においてはパルスオキシメータをウェアラブルにするシステムの研究¹⁴⁾が報告されている。

開発側にとってはシステムの性能を上げることは研究の重要な目的であるが、今後はいたずらに性能のみを議論するのではなく、脳計測がどのような状況で使われるのかの点を十分に検討して光技術の将来を検討する必要がある。また基礎研究に使われるのみならず、応用研究さらには実際の適用にも充分使用可能なシステム構成はどうあるべきか、その答えを模索することが脳科学、および、光計測技術の展望を考えるのに重要である。

参考文献

- 1) <http://www.loc.gov/loc/brain/proclaim.html>
- 2) <http://www.loc.gov/loc/brain/symposia.html>
- 3) <http://www.sfn.org/skins/main/pdf/AnnualProgressReport/2007ar.pdf>
- 4) <http://www.meteoreservice.com/neurospin/>
- 5) <http://www.brain.riken.jp/jp/about/index.html>
- 6) 日本工業規格 医療機器用語（共通編）JIS T 1011-1988
- 7) Hounsfield G.N, Computerized transverse axial scanning(tomography). Part 1. Description of system, Brit. J. Radiol, 46, 1016-1022, 1973
- 8) Lauterbur P.C., Nature, 249, 190 –191, 1973
- 9) Mansfield P, Pykett IL, Biological and medical imaging by NMR, J Magn Resonance, 29, 355-373, 1978
- 10) Seiji Ogawa, David W. Tank, Ravi Menon, Jutta M. Ellermann, Seong-Gi Kim, Hellmut Merkle, Kamil Ugurbil, Intrinsic Signal Changes Accompanying Sensory Stimulation: Functional Brain Mapping with Magnetic Resonance Imaging, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 89, No. 13, pp. 5951-5955, 1992

- 11) 江田英雄, 光計測で脳活動を見る, 臨時別冊・数理科学 2003 年 6 月 脳の謎に挑む,
pp.44-57, サイエンス社, 2003
- 12) <http://www.nhk.or.jp/special/libraly/05/l0011/l1105.html>
- 13) <http://sci.gr.jp/project/nhksp/>
- 14) <http://www.cns.atr.jp/nou-ikasu/>
- 15) 江田英雄、携帯型 NIRS 装置の開発、第 23 回日本脳電磁図トポグラフィ研究会抄録
集、p35、2006
- 16) <http://www.eecs.harvard.edu/~mdw/proj/codeblue/>

(江田英雄)

3 分光学による光バイオプシー技術

3.1 はじめに

「光バイオプシー (Optical Biopsy)」とは、深紫外からテラヘルツ光、すなわち一般的に「光」と呼ばれる電磁波を用いて、病態を検出・分析する技術を指す。バイオプシーは日本語では「生検」と訳される。光バイオプシーの技術としては、大きく分けて二つの分野がある。ひとつは Optical Coherence Tomography (OCT) に代表される形態計測技術である¹⁾。物体の断面や、目視では認識が難しい微小な形態の画像化などを行い、組織学的見地から診断を下すことを目的としている。もう一方はラマン分光分析法に代表される分光分析技術である。物体を構成する分子が発するシグナルを検出し、分子組成や分子構造変化から病態診断を行うことを目的とする。光と言えば体に優しい無侵襲的測定を連想させるが、実際には生体組織の光散乱や吸収により体内への到達距離は小さく、強いレーザー光を用いたとしても体表から数センチメートル程度までの情報を取り出すのがやっとである。光トモグラフィーによる脳活動の測定はよく知られているが、大脳皮質のごく表層の機能の測定が限界であり、脳中心部の測定は今でも困難である。従って、生体深部の測定には内視鏡との併用や新しいデバイスの開発が必要となる。

従来の医療技術は一般的に形態計測に依存してきた。従来の生検では、体外に取り出された組織片に染色を行い、顕微鏡観察により組織の形態を詳細に分析する。このような病理検査は、組織の固定、染色の過程は時間がかかり、リアルタイム診断は難しい。また、微小とはいえ組織の一部を切り出す必要がある。膵臓や血管など、組織によっては切り取ることが難しく、また悪性度の高い癌組織などは癌細胞が拡散するおそれもあり、常に安全とはいえぬ手法であるが、現在の確定診断はこの方法によるところが大きい。病理検査による確定診断は古くからある技術であるために知識の蓄積が非常に大きく、新しい技術も顕微鏡下で見られる形態との結びつきが大きければ大きいほど理解されやすい。従って形態計測を基礎とする光バイオプシー技術では、病理検査結果に近い鮮明な画像を無侵襲的に測定することが重要な課題であり、近年急速に実用研究が拡大している。一方、分光分析技術は形態との結びつきではなく、病理診断で得られない情報をいかに測定するかを重要な課題としているため、実用面では応用が進んでいるとは言い難い。しかし、組織の分子レベルでの変化や生理活動のメカニズム変化の検出等を目的としており、筆者の個人的意見としては、分光分析による光バイオプシー技術は、生命科学、生理学、臨床医学の複合した新たな学問領域を開拓する技術であると考えている。形態計測、分光計測の光

バイオプシー技術は光を用いる技術として相補的であり、光バイオプシー技術の社会的貢献を考える場合、両者を複合的に用いることが最も望ましいが、現時点では両者の融合が十分に進んでいるとはいえない。

さて、以下がんを主要な応用目標として述べる。病変部位の検出には今や PET、MIR、X線-CT等、無侵襲的な画像診断技術が確立されつつある。画像解析技術との組み合わせにより検出できる病変のサイズは年々小さくなってきている。医師はこれらの画像を元に診断を行うが、最終的には直接的に患部に到達して確定診断を行う場合が多い。画像診断で得られるのは病変の大まかな場所と形であり、特に初期の場合は慢性炎症との見分けや悪性度の診断を下すには情報が不足している。従って、画像診断技術で検出できるサイズが小さくなるに従い、直接患部に到達でき、かつ侵襲性が低い確定的な診断技術の必要性が増加する。また、がん組織の除去手術においては患者のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）の向上を目的とした温存術が主流となりつつある。従来の技術では取り残しによる癌の再発や転移を恐れて周辺組織を全て取り去っていたが、温存術では切除部位を癌組織に限定する精度の高い技術が要求される。従って、組織断端での癌組織残存の有無を確認するため、迅速病理診断を行うことがある。迅速病理診断とは従来の固定・染色・顕微鏡観察の行程を短時間化して行う手法であるが、一試料の観測に30分程度の時間が必要である。この間手術を中断して診断結果を待つ必要があるため、術中に行う回数にも限界があり、診断確度も低いことが問題である。臨床医学における従来技術の限界の一例を示したが、これらの問題の解決に光バイオプシー技術は答えられる可能性がある。本稿では分光分析技術を元にした光バイオプシー技術を中心に、近年の展開を紹介する。

3.2 分光学の基礎

現存の光学デバイスを用いてリモートセンシングが可能な小型デバイスが開発されている分光分析技術は、可視・近赤外吸収および蛍光分光とラマン分光法である。赤外分光法の微小プローブの開発も進められているが、これについては他の章に譲る。細径光学系を実現するためには、光ファイバーや中空ファイバー、フォトニッククリスタルファイバー等の導光路技術が必要である。コアにガラス素材が使われているファイバーは、伝送できる波長領域は可視から近赤外に限られる。中空ファイバーや中空のフォトニッククリスタルファイバーは、コアが空であるため広い伝送波長領域を持つが、特殊な光学特性を持つために用途が限られたり光学系が複雑になったりする。また、微細なコアに光を入射するためには輝度の高い光源と高い感度を持つ検出器が必要である。光源や検出器は可視・

近赤外領域で良く発達しており、小型プローブを実現するために最適な波長領域である。レーザー光源は光源として最適であるが、波長可変性が無かったり装置が大きくなるという問題が発生するおそれがある。

さて、分子には図 3.1 に示すように大きく 3 つのエネルギー準位、電子準位、振動準位、回転準位がある。電子準位は紫外から可視の領域の光と同様のエネルギー値を持っているため、エネルギー値が一致した光子を吸収して電子準位間の遷移が起きる。励起された分子は励起電子準位 (E_1) 上のどの振動、回転準位にも遷移できるため、紫外可視吸収スペクトルは比較的ブロードなバンドを持つ。電子準位レベルで励起された分子が緩和して基底電子準位 (E_0) に戻るとき、熱緩和ではなく異なる波長の光を放出する場合があります、これは蛍光と呼ばれる。エネルギーが低い赤外光の場合は、電子準位間の遷移に代わり振動準位間の遷移によって吸収されるため、赤外（吸収）分光は振動分光の一種である。振動準位間の遷移は $v_0 \rightarrow v_1$ の遷移のみが許容され $v_0 \rightarrow v_2$ 以上のレベルの遷移は禁制であるため、振動スペクトルはシャープなバンドを持つ。もうひとつの振動分光法であるラマン分光はラマン散乱とも呼ばれ、非弾性散乱によるエネルギーの交換により発生する。これは、任意の波長の光で v_0 に居た分子が仮想準位まで励起された後、 v_1 に落ちてくることによって表現され、励起光と発生したラマン散乱光の振動数の違いをストークスシフトと呼ぶ。ほとんどの分子が最低エネルギーレベルの v_0 に落ちてくるため、ラマン散乱光は非常に微弱となる。また、数少ないが、もともと v_1 に居た分子が励起され v_0 に落ちてくる場合がある。この場合励起光より振動数（エネルギー）の高い散乱光が発生し、アンチストークスシフトと呼ばれる。

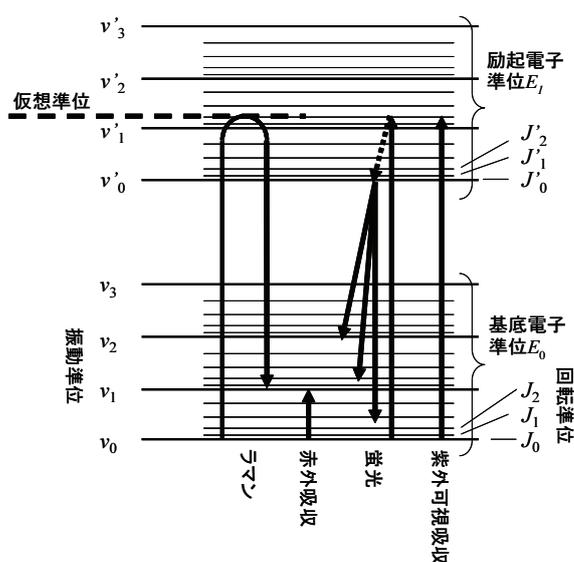


図 3.1 分子のエネルギー準位

ラマン分光学は古くから生体応用が期待されている分析技術である。波長 λ_{ex} のレーザーを試料に照射すると、ほんのわずかの光子が分子と衝突してエネルギーを交換し、レーザーと異なる波長 (λ_{Det}) を持つラマン散乱光として出てくる。分子との衝突で交換するエネルギーは分子の振動状態エネルギーを反映するため、ラマン分光は赤外分光と同じ振動分光の一種である。ラマンスペクトルのエネルギー軸は、一般的に波数の次元を持つラマンシフト (ν_R) で表し、次の式(1)で表される。

$$\nu_R = \nu_{ex} - \nu_{Det} = \frac{1}{\lambda_{ex}} - \frac{1}{\lambda_{Det}} \quad (1)$$

ν_R は励起波長によらないため、紫外から近赤外まで (200~1064nm) の励起波長が試料や装置の特性に合わせて自由に選択できる。

赤外分光は導光路技術が未発達なため *in situ* の生体分析には応用しにくい、ラマン分光は通常の光ファイバーを導光路として用いることができる点において臨床診断応用に向いている。可視紫外吸収・蛍光分光が紫外可視領域に吸収帯を持つ、すなわち色のある分子に対してしか利用できないのに対し、ラマン分光は色が無い分子に対しても応用できるため、吸収や蛍光分光で分析できない分子の検出も可能である。ラマン分光計測には試料の前処理が必要ないのも魅力のひとつである。励起レーザー光が照射されている部分からしかラマン信号が発生しないため、レーザー光を絞り込むことによって局所的な情報を得ることが可能である。一方、ラマン分光法には欠点もある。よく知られているのは強い蛍光との競争により微弱なラマン信号が検出できなくなることである。蛍光を回避するために、生体物質の蛍光が少なくなる近赤外 (NIR) 域の励起光を用いる NIR・ラマン分光法が現在の主流となっている。しかし、肝臓など組織によっては近赤外の励起光でも回避できない蛍光を出すため、新たな蛍光除去技術の開発が求められている²⁾。ラマン散乱光の弱さも短所のひとつであり、この問題は生体への安全性と結びついている。検出感度を上げるためには励起光強度を上げればよいが、あまり上げすぎると試料が熱変性することがある。近赤外ラマン分光の生体応用の報告を調べると、一般的に用いられているレーザー強度は 100mW 程度であるが、組織の温度上昇は焦点の大きさに左右されるため安全性について一概には結論できない。また経験的には、死んだ組織に比較して、血流のある生きた組織は光による損傷が少ない。JIS や ANSI でも当然それぞれの臓器や異なる波長に対するレーザーの安全基準は定められておらず、医療応用を目的とした総合的な安全基準の策定が必要である。

3.3 ラマン分光技術の応用

3.3.1 顕微ラマン分光法を用いた迅速診断

顕微ラマン分光システムは各社より安定で実用的な装置が市販されている。多くの顕微ラマン分光システムは共焦点（コンフォーカル）光学系を取っており、用いるレーザーのビーム品質にも依るが、高い空間分解能（ $\sim 1 \mu\text{m}$ ）を実現することができる。高分解能のキーとなるのは顕微鏡のレンズである。多くの顕微鏡のレンズは可視光の波長領域（ $400\sim 800\text{nm}$ ）に対して最も高い性能を実現し、近赤外や紫外の波長領域では透過率（光学コーティング性能）の低下や収差が発生する。近年近赤外用の対物レンズが市販されるようになったが、紫外域で利用できるレンズはほとんど無い。また、多くのガラスやフッ化カルシウム等のレンズ素材は近赤外域の励起で蛍光を発し、弱いラマンシグナルの測定を妨害する。図 3.2 に示すように対物レンズは 780nm 付近の励起で 900nm 付近に蛍光を発し、その強度は各社で異なる。

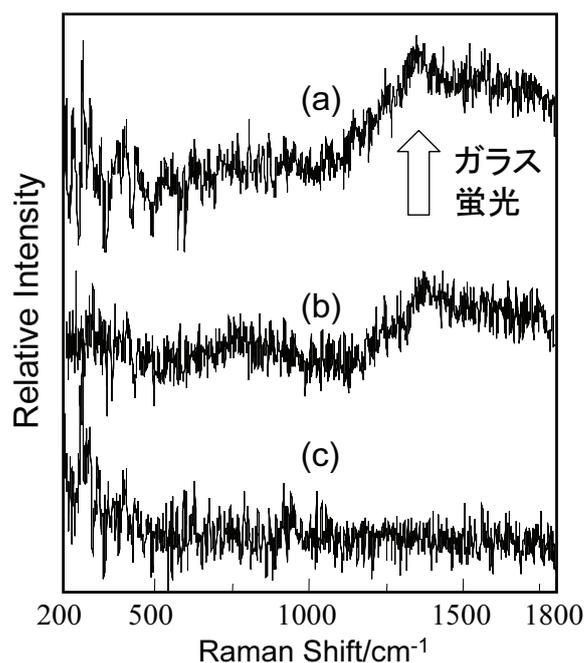


図 3.2 対物レンズ（近赤外対応）3社の蛍光発生量の比較（励起波長 785 nm ）

顕微ラマン分光法は高い空間分解能と集光効率を実現できるため、迅速診断技術としての利用が期待されている。Popp 等と Puppels 等は院内感染菌の分析をラマン分光分析により行っている^{3,4)}。前者は患者の鼻水等から取った試料中の細菌を 1 細胞毎に顕微ラマン分光法で測定している。後者は菌を数時間培養したマイクロコロニーを利用して測定し

ている。両グループとも独自のスペクトルライブラリーを構築しており、菌種だけでなく菌株についても 90%近い高い確率で判別が可能であることを、Photonic West, BiOS2008 国際会議（2008 年 1 月，サンノゼ）で報告している。前者は特に細胞周期により最近のラマンスペクトルが異なることから、細胞周期を反映したライブラリーを構築している。

3.3.2 マイクロラマンプローブによるオンサイト分析

Haka らは近年、*in vivo* ラマン分光分析を初めて手術中の乳ガン診断に応用したことを報告している⁵⁾。彼らはラマンプローブを使って乳房の部分切除術中に患部の測定を行い、腫瘍部位を検出して切除範囲の探査が可能であることを示唆した。これまで *in vitro* の研究が数多く発表されてきたが、この報告が示すように、ラマン分光分析はようやく実用的な臨床診断技術として成果を上げつつある。ラマン分光分析の生体応用にはラマンプローブの登場が大きな役割を果たしているが、この例は手術中に露出した組織の測定であり、体内で成果を上げるためには内視鏡とのカップリングしたツールの開発が必要である。

ラマン分光学を生体中で応用するためには、生体中に挿入できる小型のプローブが必要である。エネルギー消費の大きいレーザーや CCD 検出器を用いる以上システム自体の小型化は期待できないので、導光路を用いたリモートセンシングの技術の開発が必要である。筆者らは図 3.3 に示すマイクロラマンプローブ (MRP) とボールレンズ付き中空ファイバーラマンプローブ (BHRP) を開発した^{6~10)}。前者は光ファイバーを用いており、フレキシビリティが高く曲げ損失がほとんど無い。しかし、製作には高い技術と費用が必要で、特定波長のフィルターを用いるため励起波長毎に専用のプローブが必要である。後者は中空ファイバーを用いており、どの励起波長を用いてもラマンノイズの発生が非常に小さい。また、伝送効率の曲げ損失が比較的大きいため、少ない曲げですむ計測で威力を発揮する。

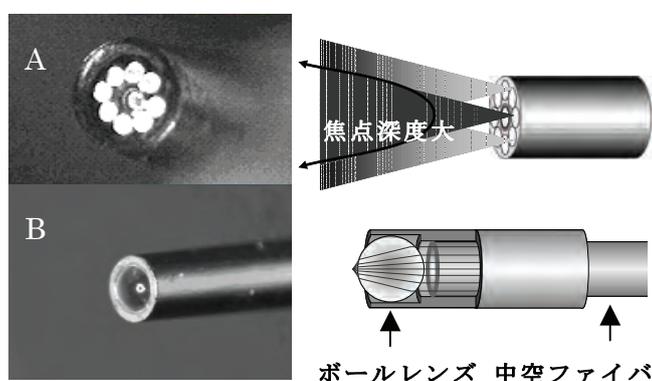


図 3.3 MRP (A) と BHRP (B)

中空ファイバーはそのままで NA が光ファイバーの 1/10 以下で、ラマンプローブとして焦点深度が非常に深い代わりにラマン散乱光の集光能力が小さい。集光能力の小ささはファイバー端面に対して垂直に近い入力光だけが伝送されるためであり、図 3.3(B)に示すように先端部でボールレンズを用いると高い集光力が得られる。光ファイバー製のラマンプローブは比較的大きな NA を持ち、かつ照射と検出ファイバーが分かれているために、ボールレンズを付けても焦点を結ばずかつ収差も大きくなり、集光効率の大きな向上は望めない¹¹⁾。しかし、ボールレンズ付き中空ファイバーラマンプローブ (BHRP) は NA の小ささが幸いして、一種の共焦点光学系を構成するため焦点が小さくなり、かつ焦点で発生するラマン散乱光を同軸で検出するため高い集光効率を得られる。内径 300 μm の中空ファイバーにサファイア製のボールレンズを用いると、深さ方向で約 40 μm の分解能が実現できた。図 3.4 に BLHRP プローブで測定した指の皮膚のラマンスペクトルを示す。励起光強度は 785nm、プローブ端での出力約 25mW、スペクトル分解能は約 10 cm^{-1} であった。スペクトル(a)は露光時間 10 秒で測定しており、1654、1454、1321、1005 cm^{-1} にそれぞれアミド I、CH、アミド III、フェニルアラニンによるバンドが観測されている。これらのバンドは露光時間 1 秒で測定したスペクトル(b)でも十分に観測でき、BLHRP の高い集光能力を示している。

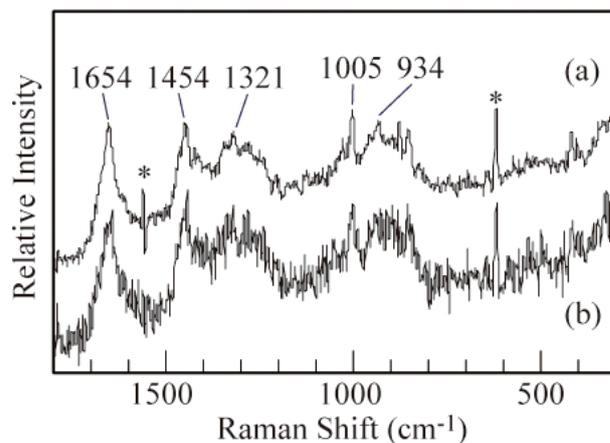


図3.4 BHRPで測定した皮膚のラマンスペクトル。
(a) 露光時間10秒, (b) 露光時間1秒. (*) 空気成分によるバンド.

筆者等はこれらのラマンプローブを搭載した実験小動物用の光バイオプシーシステムを開発した。同システムは細径のラマンプローブを持ち、ラットやマウス体内で吸収、蛍光スペクトルイメージとラマン分光計測を行うことができる。図 3.5 に生きたラットの食道、胃の内視鏡画像、および胃のラマンスペクトルを示す。前胃は食道と同様に重層扁平上皮で覆われており、滑らかで硬い表層下に血管が見られる。腺胃壁はヒトの胃と同様に粘膜

層、粘膜下層、筋層からなり、見かけ上は均質に見える。一方ラマンスペクトルは、場所により、タンパク質の寄与が多い場合や脂質の寄与が多い場合がある。図 3.5(C)に示すように、取り出した胃壁断層の顕微鏡観測では、場所により粘膜の厚みが異なること、また脂肪組織がモザイク状に存在していることを示唆している。

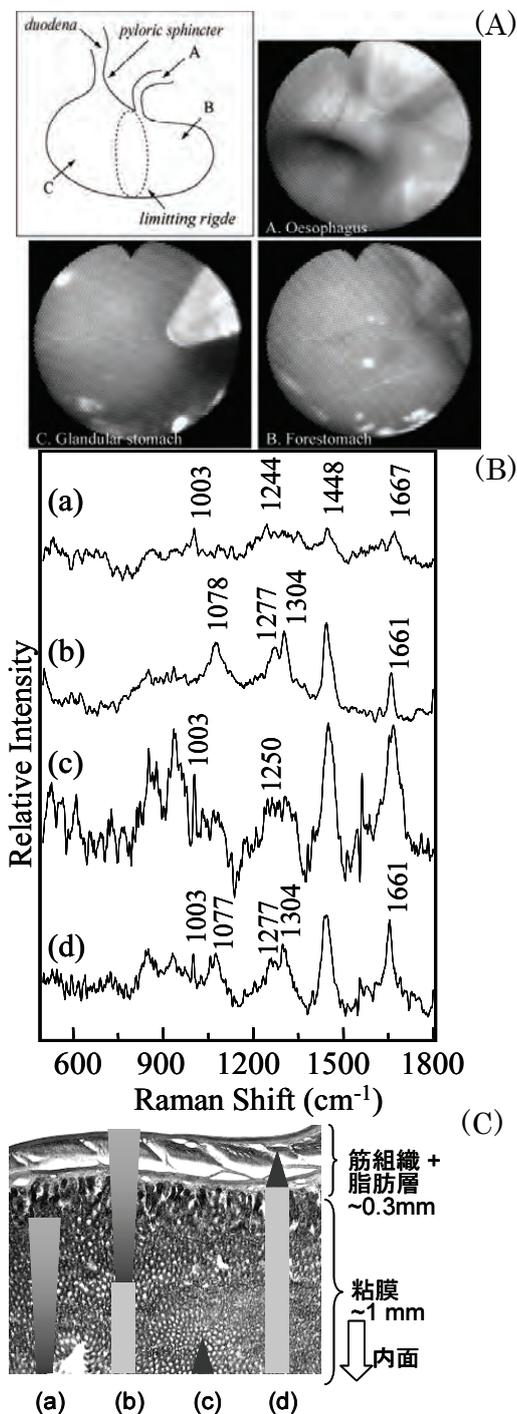


図 3.5 生きたラット以内の画像(A), およびラマンスペクトル(B). MRP(a,b)および BHRP(c,d)で測定した腺胃のスペクトル. 胃壁断面の顕微鏡写真と MRP および BHRP で測定時の測定範囲の違いを図(C)に示す.

MRP は深い焦点深度 (~1mm) を持ち、かつ、近赤外の励起波長 (785nm) を用いることにより、可視光では観測できないサブサーフェスの情報が得られる。一方、BHRP は高い空間分解能を持ち、表層組織の情報や、組織に突き刺すことにより深部の情報を選択的に得ることができる。

3.3.3 マイクロラマンプローブの応用研究

生きた体の組織は固定することが難しく、従来のラマンシステムでの測定が難しい。筆者等も正立型の顕微ラマンシステム下に手を入れて皮膚の測定を試みたことがあるが、質の高いスペクトルは得られなかった。

同様に、マウスの脳のように骨格に包まれている組織でも、脈動による組織の微動は顕微鏡下で見ることができ、測定点を固定することは難しい。ラマンプローブは接触測定が可能であり、組織の微動の影響を受けない測定が可能である。図 3.6 にはマウス脳のラマン測定の様子とその結果を示す。マウスをペントバルビタールで麻酔後、頭骨を露出し、出血を避けるため血管がない領域にドリルで小さな穴を開ける。クモ膜を針で丁寧に取り除いた後、ラマンプローブを接触させて測定を行った。低波数領域の測定には 785nm、高波数領域の測定には 720nm の励起光を用いた。785nm は組織の低波数領域の測定では、蛍光を避けかつ CCD の高い感度を活かすために最適な励起波長である。しかし、高波数領域は CCD 検出器の感度 (~1000nm) 外となるため、785nm の励起光では検出が難しい。すなわち式(1)に従い、785nm 励起での 3800cm^{-1} は絶対波長で約 1120nm に相当する。従って、短い励起波長を利用する必要がある。図 3.6(B)に低波数域のラマンスペクトルを示す。麻酔下(a)と安楽死後(b)のスペクトルは非常に似ており、その差分スペクトル(c)には 750cm^{-1} 付近にフィルターの干渉縞が見られる以外変化が見られない。これはマウス個体の死や血流停止が、タンパク質、脂質、遺伝子等、組織の構成分子にほとんど影響を与えていないことを示している。図 3.6(C)に高波数領域のラマンスペクトルを示す。 2900cm^{-1} 付近のバンドは脂質やタンパク質をはじめとする分子が持つ炭素と水素の結合部位の伸縮振動によるバンドである。 3300cm^{-1} の幅広いバンドは水の酸素と水素の結合部位の伸縮振動によるバンドである。低波数領域の観測から脂質やタンパク質等に変化が分かるため、 2900cm^{-1} 付近のバンドが無くなるようにスペクトル(b)-(a)の差分計算を行った結果が差スペクトル(c)である。差スペクトルには水バンドがマイナス方向に観測されており、死後の水分の減少を示している。通常は個体の死後には脳関門の機能停止にともなう水分の流入と脳浮腫の発生が起きると考えているが、測定データは逆の傾向を

示している。脳内血流の停止と血圧低下にともなう水分量の減少も疑われるが、ラット脳の嗅葉でも同様の実験を行った結果、死後は水バンド強度の増加が観測された。脳内の場所により水分濃度の変化に違いがあることは、脳機能と水が関連していることを示唆しており、現在も研究を続けている。

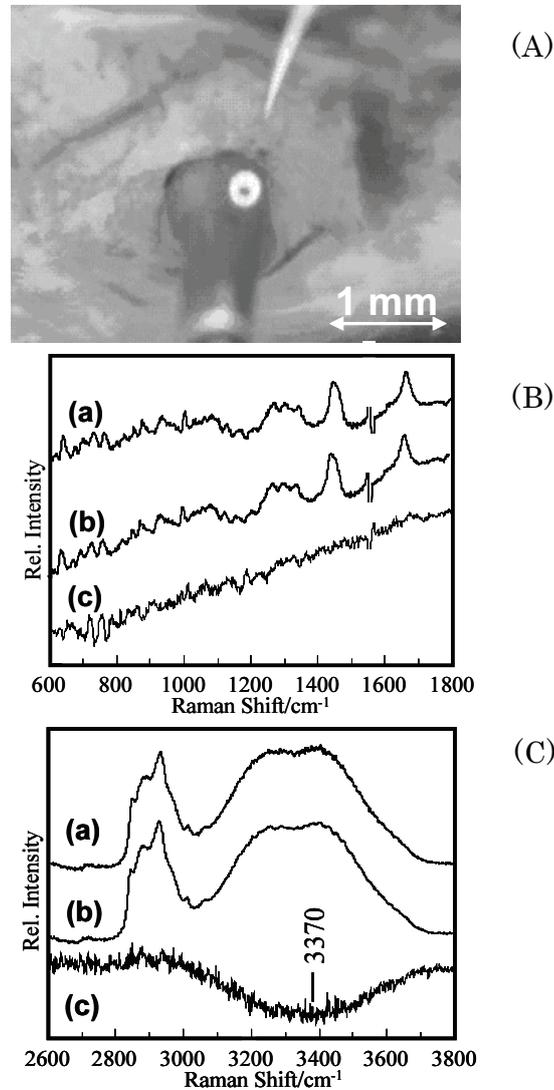


図 3.6 マウス脳のラマン測定.

頭蓋骨に開けた穴から BHRP を脳表面に接触させる様子(A)と、測定された低波数領域(B)および高波数領域(C)のラマンスペクトル. 麻酔下(a)および安楽死後(b)ラマンスペクトル、および両者の差スペクトル(c).

図 3.7 に腭癌の皮下腫瘍モデルマウスの腫瘍部のラマンスペクトルを示す。麻酔下(a)および安楽死後(b)のスペクトル、およびその差分スペクトル(c)である。麻酔下および死後 10 分間程度に測定を繰り返しても、それぞれの間での変化は観測されず、スペクトル(c)に相当する変化は安楽死後 4 分間以内に終了してしまう。また、皮下腫瘍以外の正常

臓器では同様の变化は未だ観測されておらず、このような変化は腫瘍組織に特有の反応である可能性が高い。1665、1452、1271 cm^{-1} のバンドはタンパク質のアミド I、CH 偏角、アミド III 振動モードにそれぞれ帰属でき、タンパク質の 2 次以上の構造が変化していることを示唆している。851、829 cm^{-1} のバンドは両方チロシン残基に帰属され、タンパク質周囲の環境が変化したことを示唆している。生体内腫瘍組織のスペクトル変化については筆者等が調べた限り他に報告されておらず、そのメカニズムも不明である。このように、生体の生命と関わり、短時間で変化するバンドを安定的に観測するためにラマンプローブの利用は非常に有効な手段である。

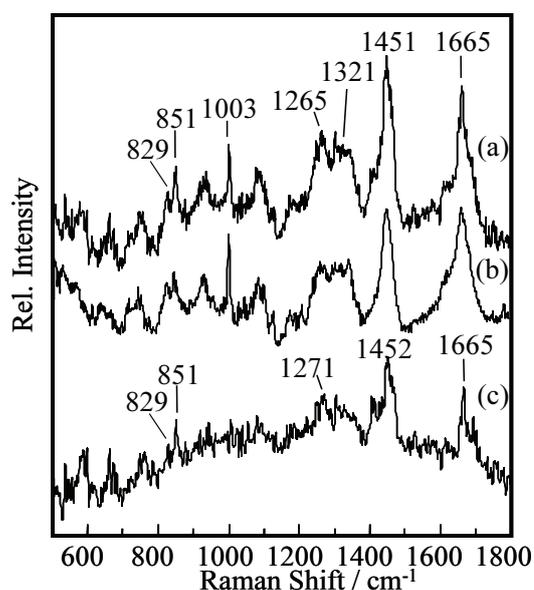


図 3.7 麻酔下(a)および安楽死後(b)に測定した皮下腫瘍モデルマウスの腫瘍部のラマンスペクトル、および両者の差スペクトル(c)

3.4 その他の分光分析技術の応用

Gebhart と Mahadevan-Jansen は液晶チューナブルフィルターを用いた拡散反射吸収イメージ (400~720nm ; サンプル間隔 5nm) と蛍光イメージ (励起波長 365nm) を用いて、脳腫瘍摘出手術中に切除範囲を画面上で指定し、過剰な切除と取り残しを防止する装置を開発している¹²⁾。可視光の波長領域でも、スペクトル情報を的確に処理することにより目視を越えた情報量が得られることを示している。生体の吸収と蛍光スペクトルは、それぞれヘモグロビンとチトクローム、NADH とコラーゲン組成等、生体の代謝に関わる重要な情報を含むことが知られているが分光イメージの重要性はそれだけではない。形態と色調をベースとした医師の知識をスペクトル情報へ結合することができて、初

めて臨床的に有用な診断技術となり得る。一方、スペクトル情報はラマン分光分析で得られる局所的な分子レベルの情報と結合させることが可能であるため、分光イメージを介して全ての定量的な情報を結合することができる。形態と色調に知識と経験を照らし合わせてより多くの情報を読み取ることができるのが優秀な医師であるが、知識と経験の伝達は容易でない。医療ミスを恐れるが故に経験を積みにくくなる恐れもある。光バイオプシー技術の用途として、色調や形態を客観的に定量的に記録し蓄積することも重要である。

筆者らが開発した光バイオプシーシステムでは、同様の吸収スペクトルイメージの他、狭帯域蛍光イメージ測定が可能である。図 3.8 には生きた動物体内の腫瘍組織を切り取り、無染色で測定した蛍光イメージを示す。通常画像では組織は白っぽく観測され内部構造は判別できないが、蛍光イメージでは細胞質と思われる部分が強く観測される。生体中では NADH、NADPH、フラビンタンパク質、コラーゲン等が蛍光を発するが、それぞれ異なる吸収波長とスペクトルパターンを持ち、適当な狭帯域の励起・検出波長の組み合わせで目視では難しい形態観測が可能となる。市販の蛍光内視鏡と同様、蛍光だけではがん組織の診断は難しいが、無標識形態観測技術として有効である。

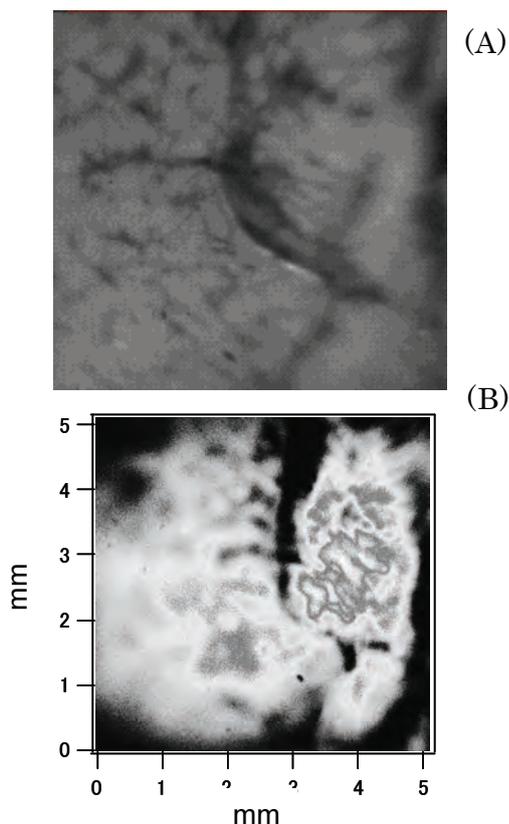


図 3.8 生きた腫瘍組織の通常イメージ(A)と無染色蛍光イメージ((B) ; 励起 313nm、検出 500nm) .

3.5 今後の展望

光バイオプシーでがんの判別ができるかどうかを問われることがあるが、院内感染菌の菌株や細胞周期がラマン分光法で分析できることから分かるように、問題となるのはもはやハードウェアの性能ではないと考えられる。測定されたデータが非常に多くの情報を包含しているため、そこから「がん組織に関連した情報」をどの様にして取り出すかが問題となる。筆者等は光バイオプシー技術を用いたがん診断の実現のために、現在 2 方向の研究が求められていると考えている。ひとつは言うまでもなくヒト試料を用いて種々の疾患に対応したスペクトル情報を、数多くの患者から収集することである。重要なのは、スペクトルに対して患者と組織の情報を密接に関連づけて解析する手法を開発することである。がんには多様性があり、顕微鏡で観察できる以上の多様性が分光スペクトル情報に含まれている可能性がある。例えば、組織内細胞の細胞周期やアポトーシスの情報である。多量で多様な情報を一括して取り扱い、かつ従来の病理学の知見との比較検証が可能な統計的手法の開発が必要である。この点において、自家蛍光イメージとラマン分光分析組み合わせが、光バイオプシー技術の臨床実用化には必要であると考えられる。二つめは生きた生体組織の情報をその場でリアルタイムに解析することである。上述したように生きたがん組織の分子組成や構造は短時間で変化する。このようながん組織に特有の変化は、化学療法の効果のモニタリングや新薬開発のキーとなる可能性がある。また、死んだ組織の情報を多量に集めても、生体内の診断にそのまま適用できない恐れがあることも示唆している。後者の研究はヒトでは難しく、動物実験での成果が求められるであろう。筆者等はマウス、ラットでの実験が可能な実験動物用の光バイオプシーシステムを開発した。同システムは後者の研究に最適であり、ヒト用にスケールアップも容易である。今後近いうちに直径 5mm 以下の早期がんの発見が可能になると予想される。光ファイバーを駆使し、患部に直接到達して診断を下す光バイオプシー技術は、患者の苦痛の軽減のため、また効率的な治療の実現のため、幅広く必要になると考えられる。

参考文献

- 1) J. G. Fujimoto, M. E. Brezinski, G. J. Tearney, S. A. Boppart, B. Bouma, M. R. Hee, J. F. Southern, and E. A. Swanson “Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography” *Nat. Med.*, 1, pp. 970-972 (1995).
- 2) Y. Oshima, Y. Komachi, C. Furihata, H. Tashiro, and H. Sato, “fluorescence-suppressed Raman technique for quantitative analysis of protein solution using

micro-Raman probe, shifted excitation method and partial least-squares regression analysis.” *Appl. Spectrosc.*, 60, 964-970 (2006).

- 3) G. J. Puppels, D. Willemse-Erix, M. Scholtes, J.-W. Jachtenberg, T. C. Bakker-Shut, A. van Belkum, and K. maquelin, *SPIE*, 6853A-48 (2008).
- 4) J. Popp, M. Krause, M. K. Harz, M. Schmitt, P. Roesch, *SPIE*, 6853A-09 (2008).
- 5) A. S. Haka, et al., *Cancer Res.*, 66, 3317 (2006).
- 6) Y. Komachi, et al., *Appl. Opt.*, 44, 4722 (2005).
- 7) Y. Komachi, et al., *Opt. Lett.*, 30, 2942 (2005).
- 8) T. Katagiri, Y. Hattori, T. Suzuki, Y. Matsuura, H. Tashiro, and H. Sato, Hollow fiber-optic Raman probes for small experimental animals, *SPIE*, 6433, 64330O (2007).
- 9) T. Katagiri, Y. Hattori, Y. Komachi, Y. Matsuura, H. Tashiro, and H. Sato, Hollow fiber-optic probe for in vivo Raman measurements, *SPIE*, 6380, 6380-35 (2006).
- 10) Y. Abe, Y. Matsuura, Y. W. Shi et al., Polymer-coated hollow fiber for CO2 laser delivery. *Opt. Lett.* 23, 89-90 (1998).
- 11) J. T. Motz, et al., *Appl. Opt.* 43, 542 (2004).
- 12) S. C. Gebhart and Mahadevan-Jansen, *Proc. SPIE*, 6080, pp60800I-1 (2006).

(佐藤英俊)

4 分子イメージングによる生体機能イメージング

4.1 はじめに

胃癌の発生・死亡数とも高値であった我が国において、これを克服するため先人たちが行ったのは胃透視や内視鏡を用いた癌の早期発見であり集団検診であった。このようにして発見された早期胃癌の多くは転移を伴わないことが明らかとなり、外科手術によって高い根治率を示した。このような中から、次に患者の **Quality of Life** を考え、小さな早期胃癌では外科手術は必要ないのではないかとの考えが生まれた。より小さな侵襲で除去できる **EMR** などの治療法である。つまり、小さな癌を見つける診断学の進歩が、治療法の進歩を生み出したのであると考える。

ただ、一部の早期癌にはリンパ節転移など遠隔転移が見つかりその適応範囲は議論がある。どのような癌を見つければ **EMR** (**Endoscopic Mucosal Resection**; 内視鏡的粘膜切除術)など低侵襲の治療法で根治できるのか。これに対する答えは「癌の自然史」が参考になる。例えば、大きさが **5~10mm** の癌は粘膜の表層だけに存在しているものから深部への浸潤や転移を伴ったものまで含んでいるため、一部の症例では表面が小さくとも遠隔転移を伴っている。粘膜筋板にも浸潤していない、つまり遠隔転移のない段階の癌を発見するためには、大きさが **5mm** 以下、**2mm** 前後のものを見つける手段が必要になると考えられる。

これが可能になれば、転移や深部浸潤の可能性が少ない癌なので、**EMR** 等の内視鏡による低侵襲の治療法で根治できる可能性が増す。つまり、胃の外科的摘出術によって起きうる合併症を避けることができるだけでなく、高齢者などリスクの高い人たちも恩恵に浴することができると考えられる。また、患者や医療従事者の負担が軽減されるとともに医療費の抑制に寄与できると考える。このように、優れた治療法を生み出す優れた診断法の開発は、社会からの要請は極めて大きいと考える。

本章では、内視鏡下癌診断への適用が可能と考えられる光を利用した検出技術、それもイメージングを意識しての例を広範囲に紹介し、そのひとつの研究例として分子イメージングを取り上げる。

4.2 検出技術現状報告

光領域の診断への利用は、大きく体外からの診断と内視鏡に代表される生体内からの診

断技術に分けられる。ここでは主に内視鏡への適用が考えられる技術について取り上げる。生体は光を散乱、吸収する性質を持っている事から、PET や MRI 等の様に体外から生体を診断するよりも、内視鏡等を通じて生体内での活用が効果的である。

表 4.1 に内視鏡への適用が考えられる、光を利用した主な診断技術を挙げる。癌は早期発見、早期治療さえすれば、完治する可能性が高い。世界では光散乱や OCT、共焦点顕微鏡、スペクトロスコーピー、二光子吸収顕微鏡などが開発され、医用光学を利用した新しい診断装置の研究開発が活発化している。医用光学において利用される生体の光現象は光吸収、散乱、屈折をはじめ蛍光、燐光、ラマン散乱、などであり、これらの現象は生体組織の状態と強く関連している。

表 4.1 はあくまでも内視鏡的な観点から行った一覧表であるが、ここからも推察される様に 1 つの光診断手法だけではすべてを満たすことはできないと考えられる。内視鏡は一般に広い視野を持ち、まずはその広い視野から確実に怪しい領域を検出できる事が望まれる。例えば、内視鏡下での拡大観察は腫瘍を疑う怪しいところが広角な領域（広い視野範囲）のもとで判ってからその威力や有効性が出てくる。どこを見るべきか、見ているのかが必要で、やはり全体も見る必要がある。すなわち、効果的な手法の組み合わせも必要となってくる。

弊社では、表 4.1 中の自家蛍光法や狭帯域光法を中心に商品化がなされ、好評を得ている。その原理は弊社 HP を参照されたい²⁾。例えば狭帯域光法と呼ばれる NBI は、生体組織の分光特性を考慮した使用波長域の最適化により、消化器粘膜表面の血管や粘膜微細模様を強調して観察できる技術である。がん細胞の増殖には多くの栄養分が必要となるため病変部には新たな血管が構築される。病変の進行度合いによって微細血管の太さや密度、走行パターン等に変化が現れたり、ピットパターンと呼ばれる粘膜表面の腺管構造に異常が現れたりする。通常の内視鏡では観察しにくいこれらの状態を NBI では明瞭に観察することができる。

他領域は主要な研究施設が基礎的な機序から研究を続け臨床応用を目指している状態ともいえ非常に期待がされている状況にある。

ここで述べておきたいのは、これまで実用的に商品化された手法は、光の吸収、散乱や自家蛍光をうまく利用し、病変部の形態の変化を鋭敏に捉え、画像強調をした画像を医師へ提示する事で診断が行われるというのが今現在の状況である。この状況を否定するのではなく、これまでの形態的な診断に組み合わせ、分子レベルの診断が可能となる事が次世代の技術開発であると考えている。

表 4.1 内視鏡への適用が考えられる、光を利用した主な診断技術

技術分類 (↓) 検出手法評価 (→)	検出する生体の変化			取得できる情報の生体深さ (2mm レベルの情報 が得られれば深層)、視野	特徴、装置構成例 何を検出するのか? 等
	分子 レベル	細胞 レベル	組織 レベル		
拡大内視鏡観察 光学法		○	○	表層	撮像素子に対して拡大像を投影し観察する。色素を表面にかけることも行われている。組織/細胞の形態観察。
拡大内視鏡観察共 焦点法		○	対象外	表層～ 数 100 μ 程度	共焦点顕微鏡の技術を内視鏡へ応用したもの。細胞の形態観察。
狭帯域光法 (NBI)		○	○	表層 広視野化可能	血液の吸収波長帯を狭帯域な照明光で観察する。毛細血管集積度、血管走行を観察。
自家蛍光法			○	表層～深層 広視野	青色波長帯の励起で生体の NADH、コラーゲン等の自家蛍光を検出する。粘膜の肥厚、血流による自家蛍光変化を観察していると言われている。
近赤外分光法 波長 1 μ m 程度			○	～深層 広視野化可能	酸素飽和度 (Hb, HbO 変化) 等、吸収スペクトルから成分分析。酸素飽和度の違いによる各種診断を行う。
赤外分光法	○	対象外	対象外	表層	分子振動における赤外領域での吸収スペクトルの検出。
OCT			○	～深層	赤外低コヒーレンスヘテロダイナミクス干渉技術で 2mm 程度までの断層像を Z 分解能 10 数 μ m で検出。
ラマン散乱	○	対象外	対象外	表層	分子振動等による散乱光の波長の変化を計測。正常・異常をラマンスペクトルピークずれで検出。
2 光子励起法		△～○	○	表層～500 μ 程 度といわれている	フェムト秒赤外励起の蛍光検出。小動物基礎研究では不可欠の観察手法となっている。
可視散乱分光法		○	○	表層	細胞核形状変化による散乱波長周期変化等を検出し、細胞核の大きさを得る。
光造影剤 蛍光プローブ法	○	○	○	表層～深層 (利 用波長による) 広視野化可能	各種の光診断手法との組み合わせも可能。病態に関連する分子、酵素等を蛍光プローブの利用により蛍光信号として検出する。デリバリー等の課題が多い。

4.3 分子イメージングの要素 (蛍光プローブ)

上記表 4.1 から推察される事として臨床医療側からのニーズに基づいて上記の様な技術の組み合わせの最適化をはかる取り組みは重要である。超早期診断・治療では何が求め

られるかを予防～治療（フォロー）まで含めて検討し、各々でシステムの最適化、組み合わせの最適化を図るという取り組みである。例えばスクリーニングであれば簡便、コストが優先されるであろうし、癌の検出能力的には特異度（罹患していない方を陰性と判定する率）をよりも感度（罹患している方を陽性と判定する率）を優先させる必要があると考えられる。またスクリーニングにより癌のハイリスク群とされた方にはより精密な診断が求められるであろう。

最近では特定の遺伝子が作り出すタンパク質や、癌の持つさまざまな変化（ある物質の正常組織と癌組織における濃度差や癌細胞に集積しやすくなるという現象。あるいは初期の癌細胞では酸素消費は著しい為、活性酸素の生成が正常細胞に比較して昂進しているとの現象や、癌細胞への薬物透過性が比較的高まっている現象の報告がなされている。）を関知できるプローブとこれを標識する色素でもって光らせる事で、それらの存在を特定したり定量化する造影剤(蛍光プローブ)が細胞実験や、小動物実験用に実用化されている^{3,4)}。

分子イメージングとは生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出するための画像化技術であるが、これから述べる領域は、利用される領域をあらかじめ蛍光プローブという分子センサーを生体に導入し、疾患に関連する分子と反応する事で蛍光という光の信号に変化させ、内視鏡で可視化する技術領域で話を進める。

表 4.1 では蛍光プローブを利用するとあたかも理想の診断ができるかのように思われがちであるが、単一の化合物（蛍光プローブ）で癌を極めて高い特異性をもって認識し、検出することは、現在のところ極めて困難といわれている。

表 4.2 に弊社が調査した、現在研究されている腫瘍や癌に関連する蛍光プローブ一覧表とその目標分子を載せる。あくまでも一部にすぎないが、実際にこういった試薬の研究開発が世界中で積極的に行われている。生体で利用するには課題も多い。蛍光プローブにも光学的特性にも増して生体での動態に関する課題があるし、検出するための技術開発が非常に重要になる。

この分子イメージングという領域は対象とする疾患をしっかり設定し、医学・工学・薬学による戦略立案と密な協業が必要とされる所以である。

他の分子イメージングモダリティ（PET や MRI 等）と比べると、蛍光プローブでは、各種酵素の活性状態や特定のイオン濃度などを反映したプローブが開発され、高い選択性をもったイメージングが可能である事、および光（蛍光）を利用する事から、複数分子を（蛍光波長を変える事で比較的簡単に）同時検出が可能である事が特徴である。

表 4.2 蛍光プローブの標的分子一覧

研究施設/研究者	標的分子	開発段階		
		基礎研究 (培養細胞)	動物実験	
			性能確認	毒性試験等
VisEn	カテプシン B	→		
	MMPs	→		
	インテグリン αvβ3	→		
MGH : Dr Weissleider	カテプシン D	→		
	AnnexinV	→		
	Caspase-10	→		
	Caspase-3	→		
Stanford 大	葉酸塩エステル 受容体	⇒		
	パパインファミリー (カテプシン B,L など)	⇒		
東大：長野研	エステラーゼ系	→		
	NO 系	→		
	活性酸素系	→		
	Zn 系	⇒		
オンコリス バイオフィーマ	テロメラーゼ	→		
Medac 社(ドイツ) PhotoCure 社 (ノルウェー)	5-ALA 等の前駆体投与 →プロトポルフィリンIX	→		

4.4 技術開発紹介

4.4.1 分光内視鏡

さて、ここで光を使った内視鏡診断技術開発の一つの可能性（方向性）として弊社の取り組みである分光内視鏡について報告する。本件は独立行政法人新エネルギー・産業技術

総合開発機構「ナノ医療デバイス開発プロジェクト」の一環として 2004 年 8 月に採択され、2007 年 3 月まで助成を受けた開発成果である。

当社が構想したのは、スクリーニングにより癌のハイリスク群とされた方に対する精密な内視鏡診断技術である。癌の持つさまざまな変化を光として捉え、組み合わせによって、癌を特徴付けられないかというものである。表 4.1 の中でいえば、蛍光という手法を用い自家蛍光法や蛍光プローブを利用し、分光機能を有する内視鏡によって視覚的にとらえ診断機能を得ようとの試みである。蛍光プローブの臨床応用を想定したプロジェクトとしては世界でもまだ例が無かったため試行錯誤の連続であった。臨床研究手前までの検討を以下に示す医工薬連携体制で実施できた事も成功した大きな理由である。

- (1) 北海道大学 電子科学研究所 田村 守教授
- (2) 東京大学 大学院薬学系研究科 長野 哲雄教授
- (3) 京都府立医科大学 大学院医学研究科 高松 哲郎教授

本章では、弊社が分担した分光内視鏡のみを説明する。

4.4.2 内視鏡の構成

内視鏡はいまやほとんどが先端に撮像素子を配置するビデオ内視鏡である。構成は図 4.1 の様になっており、光源側での分光は比較的容易に行う事ができる。しかし、検出側でのさまざまな波長帯による分光はきわめて難しい。そこで、研究用途での利用も考慮し、内視鏡先端で自由に分光ができる機能を持つ超小型な分光素子開発に着手した。

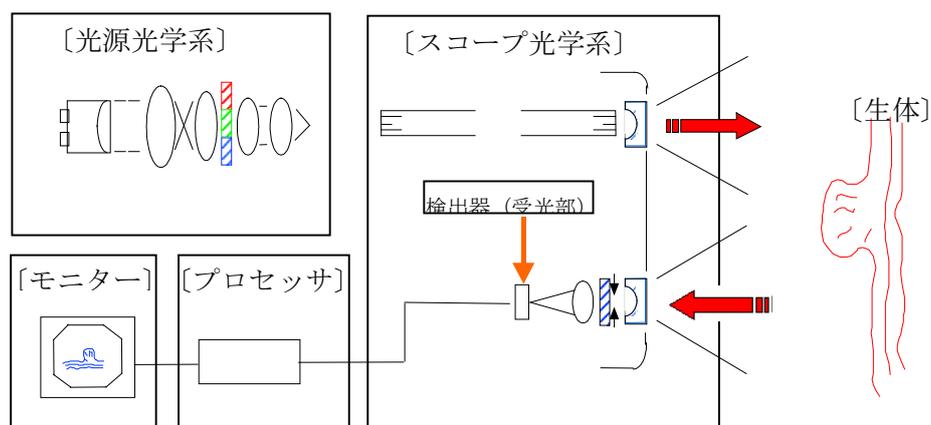


図 4.1 ビデオ内視鏡構成図

現在、分光素子としては、バンドパスフィルター、プリズム、グレーティングなど様々なものがある。しかし、

- (a) 複数の蛍光波長帯を分光・検出する事が可能（分光精度）
- (b) 分光イメージングが可能、（空間分解能）
- (c) 内視鏡に実装可能（な大きさ（小型化））

を満足し自由に分光できる素子は難しい。この仕様をなんとか実用的に満足する可能性がある分光手法として、当社は基本構成をファブリーペロー型チューナブルフィルターとし、その構成の小型化を限界まで突き詰め、内視鏡先端に配置しようと試みた。

ファブリーペロー型チューナブルフィルターは、光の干渉を利用し、CCDに入射する光の透過波長を任意に設定することが可能である。これは、反射コートを施した2枚のフィルタを高精度に配置し、フィルタ間の距離（光路差）を制御することで実現した。



図 4.2 「小型分光素子」の原理

上記の小型分光素子は外径φ7mm以下まで小型化が成功し（図4.3参照）、先端部外径10mmのビデオ内視鏡に組み込む事ができた（図4.4参照）。この分光内視鏡は通常観察（白色光）に加え、青色光を照射して生体に含まれるコラーゲンなどの蛍光物質からの自家蛍光を捉え、腫瘍性病変と正常粘膜を異なる色調で強調表示する自家蛍光観察機能を搭載。さらに、腫瘍や癌に関連する分子を検出するために、600～800nmの波長帯域で10nm以下の高分解能で走査検出する事が可能であり、複数の波長の蛍光プローブを選択的に検出したり分光的に走査することが可能である。

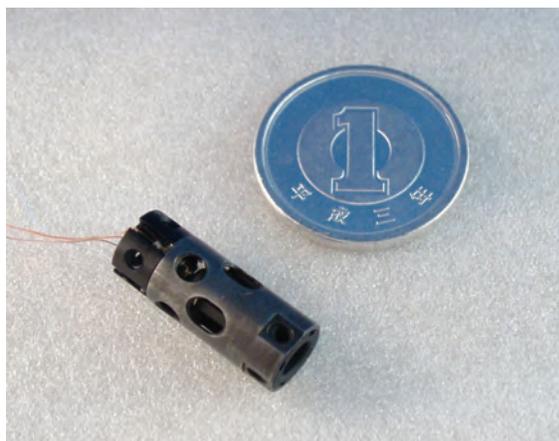


図 4.3 小型分光素子



図 4.4 分光内視鏡先端部

4.5 今後の展望

光を利用する特徴のひとつには高選択性・特異性がある。またその代表的な例として蛍光プローブを利用した分子イメージングの内視鏡応用を紹介した。これまで基礎研究用途中心であったものが臨床用途に最適化されていくものと考えられる。

蛍光プローブ単独でひとつのセンサーであり、その特徴を把握したうえで、その性能を生かす検出技術開発が非常に重要になる。今回紹介したのはスペクトル（波長）領域に着目したイメージング技術であるが、これもまだ実用化までには臨床機器としての完成度を高める長い道のりが待っている。また、生体の特性も含めて今後蛍光寿命や偏光解析等も必要となると考えられる。蛍光プローブ、生体の光特性解析技術、内視鏡検出技術とも個々の領域で日本の技術は欧米以上であり強みでもある。各々の分野での強みをさらに強化するのはもちろんであるが、実際に臨床用途への推進においては医工薬一産官学の連携が必要である。

参考文献

- 1) 「癌の自然史、現代病理学大系 9c 腫瘍 III (中山書店)」 藤田哲也著
- 2) <http://tsugino-hikari.com/opto03/04.html>
- 3) “生体可視化プローブの理論的開発と生体への応用研究”
長野 哲雄, 平成 15 年度上原賞受賞者講演録, 26-50 (2004)
- 4) Scaling down imaging: molecular mapping of cancer in mice.
Weissleder R. Nat Rev Cancer. 2002 Jan;2(1):11-8.

(長谷川 晃)

5 拡散光トモグラフィ (DOT)

5.1 はじめに

波長がおよそ 700~1200nm の近赤外光は生体組織による吸収が小さいため生物学的光学窓 (biological optical window) と呼ばれ、10cm 程度の生体組織であれば散乱透過した光を検出することができる。この特徴を活かして、数 cm 以上の大きさを持つ生体組織の光断層像を描き出す技術が拡散光トモグラフィ (DOT ; Diffuse Optical Tomography) ^{1,2)} であり、生体組織の近赤外光に対する光学特性値を測定して、それが表す生理学的な情報に変換して主に血液の状態を画像化する。その原理は、ヘモグロビンの近赤外光に対する吸収スペクトルに基づく。図 5.1 に示される酸素化ヘモグロビン HbO₂ と脱酸素化ヘモグロビン Hb のモル吸光係数スペクトル $\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda)$, $\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda)$ は知られているので、式(1),(2),(3)を用いて、測定されるヘモグロビンの吸収係数スペクトル $\epsilon_a(\lambda)$ から逆に酸素化ヘモグロビン濃度 [HbO₂]、脱酸素化ヘモグロビン濃度 [Hb]、総血液量 [Hbt]、および、血液の酸素飽和度 SO₂ を求めることができる。原理的には異なる 2 波長でヘモグロビンの吸収係数 $\mu_a(\lambda_1)$, $\mu_a(\lambda_2)$ が測定できれば良い。

$$\mu_a(\lambda) = \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda)[\text{HbO}_2] + \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda)[\text{Hb}] \quad (1)$$

$$[\text{Hbt}] = [\text{HbO}_2] + [\text{Hb}] \quad (2)$$

$$\text{SO}_2 = \frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{Hbt}]} = \frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{HbO}_2] + [\text{Hb}]} \quad (3)$$

しかし、生体組織は近赤外光を強く散乱し、光は拡散的に伝播する (拡散光) ため、吸収係数の測定は容易ではない。散乱による光の減衰は吸収のそれよりも 10 倍以上大きく、散乱の大きな信号に埋もれた吸収の信号を取り出す必要がある。拡散光トモグラフィでは、複数波長において吸収の信号を取り出して断層画像を求め、それらを血液の状態の画像に変換する。

5.2 拡散光トモグラフィーの原理

拡散光トモグラフィーの実現には生体内の光伝播現象とそのモデル化の理解が必要である。以下では、生体内の近赤外光の伝播現象を表す光拡散方程式に基づく拡散光トモグラフィーの原理と画像再構成を行う手法およびその結果について述べる。

生体組織内における近赤外光の伝播モデルは式(4)の光拡散方程式によって記述される。

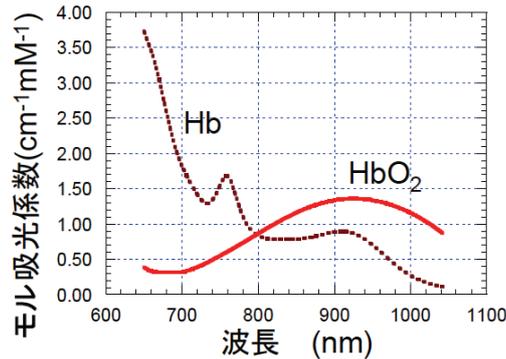


図 5.1 酸素化ヘモグロビン(HbO₂)と脱酸素化ヘモグロビン(Hb)のモル吸光係数スペクトル

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r}, t)) - \mu_a(\mathbf{r}) \phi(\mathbf{r}, t) \quad (4)$$

ここで、 $\phi(\mathbf{r}, t)$ は位置 \mathbf{r} 、時刻 t における光の積分強度、 c は生体内の光速、 $\mu_a(\mathbf{r})$ は吸収係数¹、 $D(\mathbf{r})$ は拡散係数であり換算散乱係数^{2,3} $\mu_s'(\mathbf{r})$ を用いて $D(\mathbf{r}) = (1/3)/\mu_s'(\mathbf{r})$ と表される。拡散光トモグラフィーは、外部より生体組織に光を照射し、その光が内部で散乱・吸収を繰り返した後、生体表面に再び現れた光を検出して内部の光学特性値 $\mu_a(\mathbf{r})$ と $\mu_s'(\mathbf{r})$ を求める問題である。

¹媒体が光を吸収する強さは吸収係数 μ_a で表される。光を散乱しない厚さ d の媒体に強度 I_0 の光が入射したとき、透過した光の強度 I はBeer則により $I = I_0 \exp(-\mu_a d)$ となる。これを用いて吸収係数 μ_a は $\mu_a = -\ln(I/I_0)/d$ で定義される。

²媒体の散乱特性は散乱係数と散乱位相関数(角度関数)により記述される。散乱係数 μ_s は媒体が光を散乱する強さを表す。散乱係数 μ_s も吸収係数 μ_a と同じようにBeer則を用いて $\mu_s = -\ln(I/I_0)/d$ で定義されるが、ここで媒体の厚さ d は散乱が1度しか起こらない程度でなければならない。なぜなら、散乱が複数回行われると厚さ d により散乱係数 μ_s が異なるからである。散乱係数の逆数は、光が次に散乱されるまで進む平均距離 $l_s = 1/\mu_s$ を表す。散乱位相関数 $p(\theta, \phi)$ は散乱により光の方向が天頂角 θ 、方位角 ϕ だけ変化する確率を表す。通常 $p(\theta, \phi)$ の ϕ への依存性は無視でき、 $p(\theta)$ の θ に関する平均余弦は異方散乱パラメータ g と呼ばれる。 g の値は $-1 < g < 1$ であり、 g が -1 に近づけば後方散乱が非常に強く、 1 に近づけば前方散乱が非常に強い。 $g = 0$ の場合は等方散乱となる。

³媒体の厚さが l_s よりもかなり大きい場合には、多重散乱を繰り返した結果、巨視的に見ると光は等方的に散乱されるようになる。この場合の散乱は等方散乱に近似され、散乱特性は換算散乱係数 μ_s' のみで表すことができ、 $\mu_s' = (1-g)\mu_s$ となる。

組織表面 \mathbf{r}_b で観測される光強度 $\Phi(\mathbf{r}_b, t)$ は光の積分強度 $\phi(\mathbf{r}, t)$ の表面における流束であり、式(5)で与えられる。

$$\Phi(\mathbf{r}_b, t) = -D(\mathbf{r}_b) \nabla_n \phi(\mathbf{r}_b, t) = -D(\mathbf{r}_b) \frac{\partial \phi(\mathbf{r}_b, t)}{\partial n} \quad (5)$$

式(4)は照射光が極短パルス光の場合を想定しているが、連続光の場合には光の積分強度 ϕ は位置 \mathbf{r} のみの関数で式(4)の左辺は 0 となる。

生体組織内における換算散乱係数 $\mu_s'(\mathbf{r})$ および吸収係数 $\mu_a(\mathbf{r})$ の分布が与えられれば式(4)を適当な初期条件および境界条件の下で有限要素法³⁾などの数値計算手法を用いて解く事ができ、光の積分強度 $\phi(\mathbf{r}, t)$ が求められる(順問題解析)。これより、組織表面で測定される光強度 $\Phi(\mathbf{r}_b, t)$ の計算結果が得られる。

光拡散方程式を有限要素法で解いた順問題解析結果の例⁴⁾を図 5.2 に示す。対象は、直径 70 mm の一様な半球状媒体であり、光学特性値は生体組織の代表的な値である $\mu_s' = 1.0 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_a = 0.01 \text{ mm}^{-1}$ としている。図 5.2 は底面の一点に極短パルス光を入射し同じ底面で入射点から角度 60 度の点で検出した光が通過した経路を示している。光伝播経路は、入射点 (source) に入射したときの光の積分強度分布と、検出点 (detector) に入射したときの光の積分強度を位置と時間を考慮して掛け合わせるにより求めることができる。

早い時間で検出された光は入射点と検出点の間をほぼ直進しているが、時間が長くなるにつれてより深い内部を通った経路、いわゆるバナナ状経路となることがわかる。光の積分強度は急速に減衰し、約 10 ns でほとんど検出できないレベルとなる。

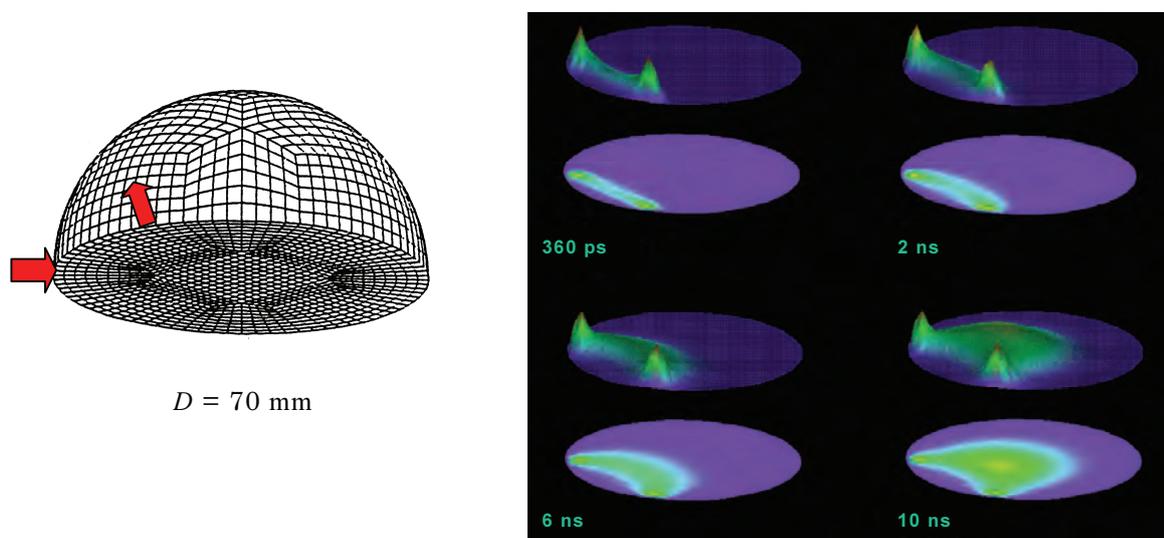


図 5.2 半球状媒体に入射した極短パルス光の伝播経路

5.3 拡散光トモグラフィー画像再構成アルゴリズム

生体組織表面の1点に近赤外光を照射すれば、光は拡散現象的に広がって伝播するため表面の多くの点で同時に光強度を計測することができる。照射点を次々に変えながら表面に現れた光を多くの点で計測することを繰り返すことにより、内部の光学特性値 ($\mu_s'(\mathbf{r})$ および $\mu_a(\mathbf{r})$) に関する情報を内包する多くのデータを集積することができる。これらの多くの計測データを用いて、数学的に逆問題解析⁵⁾を行うことにより、原理的には組織内部の光学特性値の3次元的な分布、いわゆる3次元の断層像を再構成することができる。

拡散光トモグラフィーの一般的な概念は以下のように記述される。生体組織の表面で測定した検出光強度分布および時間変化の計測データが存在し、一方では、生体組織中の光学特性値分布 $\mu_s'(\mathbf{r})$ および $\mu_a(\mathbf{r})$ の推定値を用いて上に述べた順問題計算を行う。検出光強度の空間分布および時間変化の計算結果が計測結果と一致するように、 $\mu_s'(\mathbf{r})$ および $\mu_a(\mathbf{r})$ を推定しなおすプロセスを繰り返し、計算結果と計測結果の誤差がある許容値以下になればそのときの $\mu_s'(\mathbf{r})$ および $\mu_a(\mathbf{r})$ を解として画像が再構成されたとする。

光拡散方程式を光伝播モデルとする画像再構成アルゴリズムは、いわゆる準ニュートン法を用いるのが一般的であるが、その詳細については文献⁶⁾を参照されたい。

通常、連続光の計測だけでは良い画質の画像を再構成するのに十分な数の計測データを得ることは難しい。有効な計測データの数を増やすため、強度変調計測法やピコ秒時間分解計測法が用いられる。その結果、扱うデータ量が大きくなり、計算時間も長くなるが、画像の質、つまり、空間分解能や再構成された光学特性値の絶対値の忠実度が高くなり、また、吸収係数と換算散乱係数を同時に再構成することなどが可能となる⁷⁾。

一方、ピコ秒時間分解計測データ全体を用いると画像の質は向上するが計算時間が大幅に増加するため、3次元画像を得ようとする現状では実用的には課題が多い。そこで、ピコ秒時間分解計測データの特徴を適切に表すデータを抽出し、少ないデータ数に変換することにより、計算時間が短くても質の良い画像を再構成する手法の開発が行われた。そのような特徴抽出の一手法として一般化パルススペクトル法 (GPST ; Generalized Pulse Spectrum Technique) がある。GPST は、時間に依存する拡散現象の逆問題解析に有効と考えられている手法であり、それを拡散光トモグラフィーに適用するため多少の修正を加えた修正 GPST (modified GPST)⁸⁾が研究された。基本的に、GPST は時間分解データをラプラス変換によって複素周波数領域に変換し、その複素周波数領域において逆問題を解く手法である。詳細は省略するが、修正 GPST により再構成画像の質を保ちながら計算時間の短縮が可能となった。

5.4 時間分解計測システム

拡散光トモグラフィーを実現するための計測システムは、世界各国で開発されており²⁾、それらは、①連続光を用いたシステム、②100MHz程度の強度変調光を用いたシステム、および③ピコ秒時間分解計測法を用いたシステム、に分類される。この中でもピコ秒時間分解計測法を用いたシステムで得られるデータは、最も多くの有効な情報を含んでいる。一方、計測システムのコストについては、連続光システムおよび強度変調光システムは安価であり、ピコ秒時間分解計測法は現在の技術では高価となる。しかし、前節で述べたように連続光システムおよび強度変調光システムに比べピコ秒時間分解計測法で得られる画像の質はずっと良い。

ピコ秒時間分解計測システムの例を図5.3に示す⁹⁾。入射光には約100psのパルス幅を持ち、波長が759nm、799nm、834nmの3個のダイオードレーザが用いられ、そのうちの1つが光ファイバーにより対象物に照射される。対象物の周囲には64本の光ファイバーが取り付けられ、それぞれが独立に64個の光検出系に導かれる。検出系は単光子計数法を用い、TAC (Time-to-Amplitude Converter) により約100psの時間分解能を持つ。光ファイバーの位置により光強度が大幅に異なるため、単光子計数法が有効な強度にまで弱めるための減衰器が付属している。このシステムを用いれば、大きさが10cm弱の生体組織を対象として拡散透過光の時間分解データを十分なSN比で得ることができる。入射点

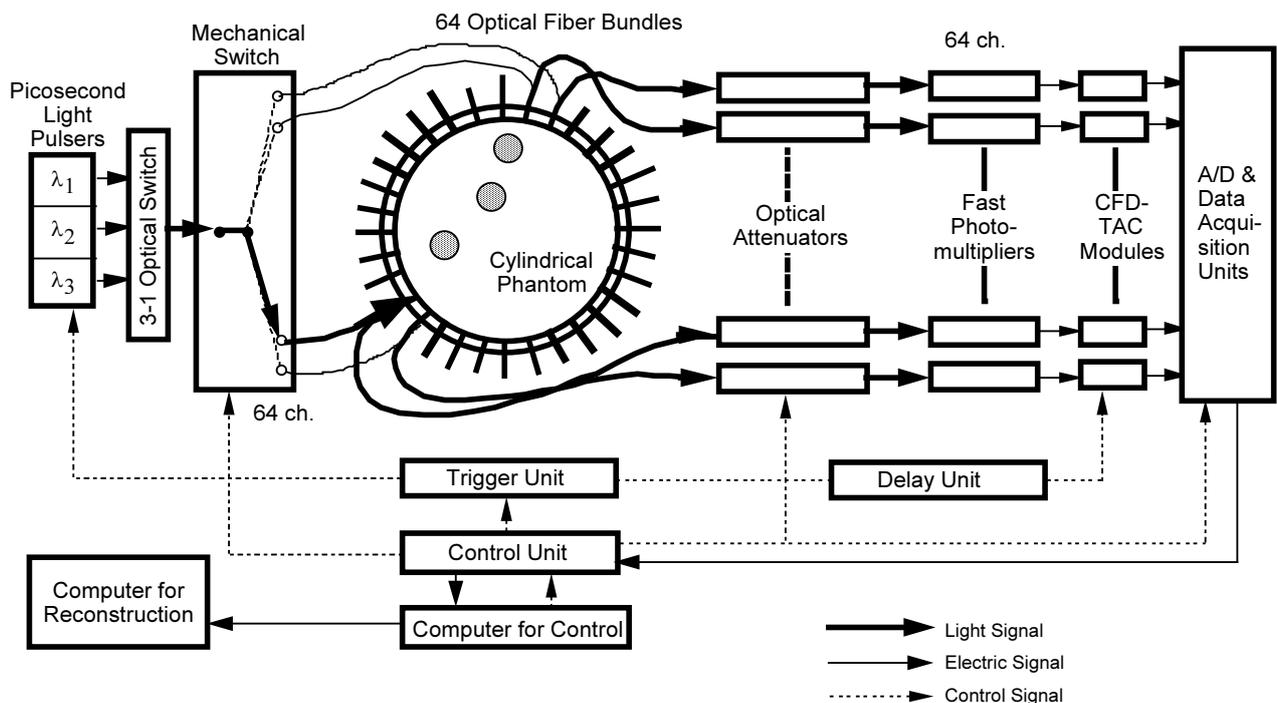


図 5.3 64 チャンネルピコ秒時間分解計測システム

と波長を順次変えて1画像用のデータが得られる。ただし、単光子計数法の制限等により、1画像用データを取得するために必要な計測時間は現状では数分以上となっている。

ピコ秒時間分解計測データは各測定点での時間分解曲線が多数のデータから成り立っており、多数の測定点を持つため、1画像用データでも膨大なデータ群となる。例えば、8000 ps の時間スパンに対し、20ps の時間ステップでデータを取り、64 チャンネルの入射及び検出点があれば、データは総計で $8000/20 \times 64 \times 64 = 1.64 \times 10^6$ 個となる。

5.5 拡散光トモグラフィーの画像再構成結果

対象の直径が約 10cm よりも小さい場合には、光の照射点の反対側で透過光が検出可能であり、中心部を通過した光が検出できるため断層画像が得られ易い。このような場合を透過型拡散光トモグラフィーと呼ぶ。ヒトの前腕や新生児の頭部などでは透過型が採用できる。

上記のピコ秒時間分解計測システムを用いてヒトの前腕のデータを透過型で取得し、それを上記の修正 GPST アルゴリズムを用いて画像再構成した結果を図 5.4 に示す¹⁰⁾。図 5.4(a) のように 16 本の入射・検出用光ファイバーを測定部に取り付け、被験者の安静状態とグリップ運動の負荷状態で 3 波長 (759nm, 799nm, 834nm) のデータを取得した。図 5.4(b) は前腕測定部の MRI 画像であり、橈骨 (とうこつ) と尺骨 (しゃっこつ) が明瞭に見られる。得られた時間分解データから再構成された μ_s' および μ_a の各波長に対する画像が図 5.4(c) である。MRI 画像と比べると、 μ_s' の画像で μ_s' の大きな領域が二つの骨に対応していることが分かる。

安静状態と負荷状態の画像を比較すると、 μ_s' の画像に差はほとんど見られないが、 μ_a の画像にはわずかな差が認められる。安静状態と負荷状態の差に関する μ_a の画像を 3 波長に対して求め、それらの画像からヘモグロビンのモル吸光係数データを用いて、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの濃度、およびそれらの和で表される血液量の変化、 $[\Delta\text{HbO}_2]$, $[\Delta\text{Hb}]$, および $[\Delta\text{HbO}_2] + [\Delta\text{Hb}]$ に変換した画像が図 5.4(d) である。この図は、運動負荷によって、筋肉と考えられる部分 (図の領域 A) では $[\text{HbO}_2]$ が減少し $[\text{Hb}]$ が増加すること、太い動脈と考えられる部分 (図の領域 B) では $[\text{Hb}]$ が減少するが、 $[\text{HbO}_2]$ の増加がそれを上回るため $[\text{HbO}_2] + [\text{Hb}]$ が増加することを示している。

従来、拡散光トモグラフィーの画像として μ_s' および μ_a の画像が同時にこのように高い空間分解能で、しかも生理学的にも妥当な画像は得られておらず、時間分解データを十分に活用する修正 GPST を用いたアルゴリズムの有効性が実証されている。

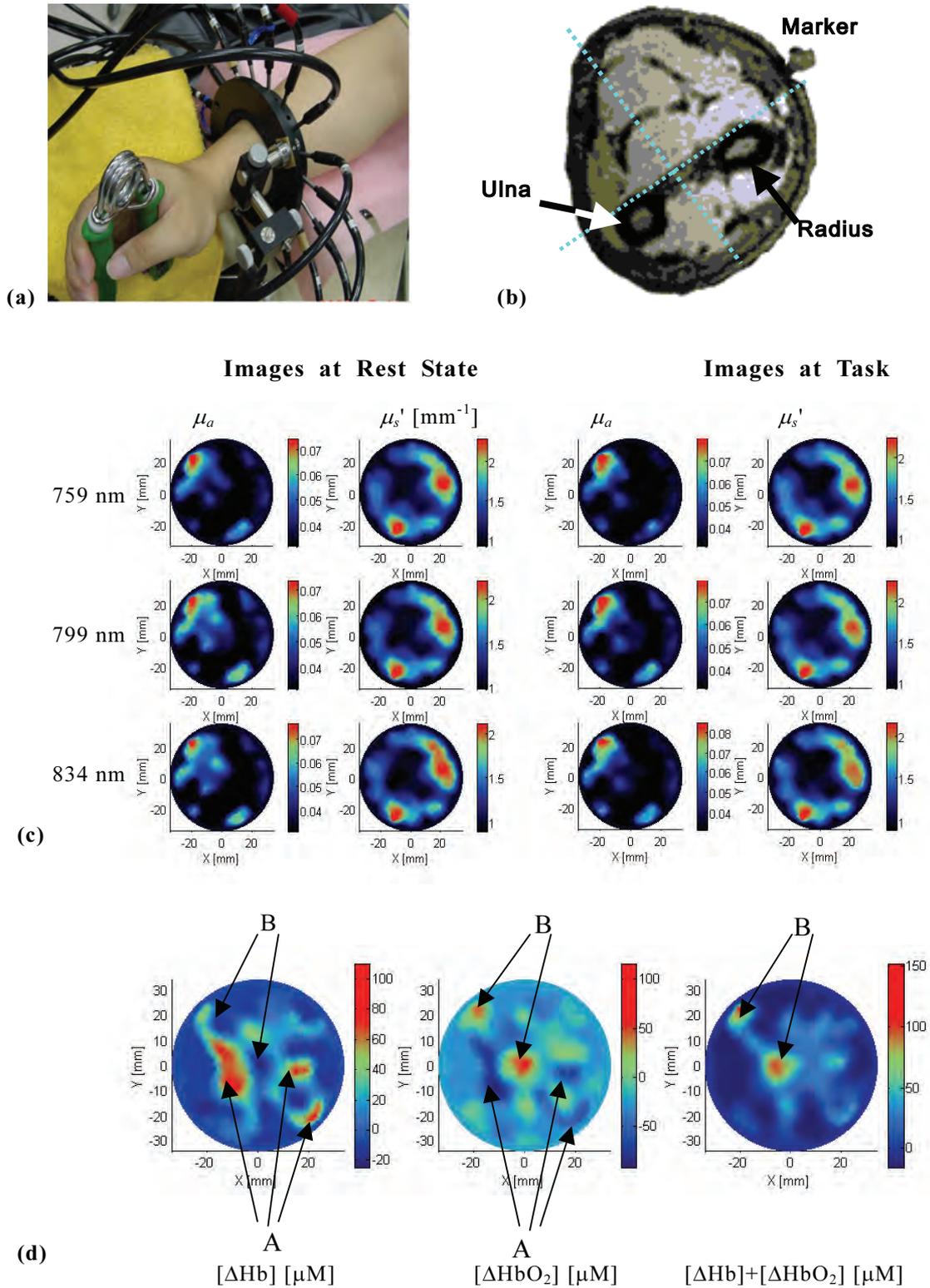


図 5.4 前腕の拡散光トモグラフィによる再構成画像。

- (a) 測定の様子（16 本の入射検出ファイバーを使用），
- (b) 測定部前腕の MRI 画像，
- (c) 安静状態および運動負荷状態の 3 波長に対する μ_a および μ_s' の再構成画像，
- (d) 3 波長の μ_a 画像から得られた血液状態に関する負荷と安静状態の差の画像。

5.6 今後の展望

透過型の計測では図 5.4 のように高品質の拡散光トモグラフィ画像を得ることができる。しかし、大きさが 10cm を超えるような生体組織では現状の時間分解計測法では十分な S/N 比の透過型データを得ることは困難であり、成人の頭部での測定では反射型とならざるを得ない。反射型拡散光トモグラフィでは、内部の深い部分を通過した光のデータが得られないため、画像再構成には不十分な情報しか得られない。そのため、各種のノイズや外乱に弱く、質の良い画像は得られていなかった。しかし、時間分解計測データを十分に活用し、媒体の散乱係数が一様である、あるいは散乱係数の分布が既知である、などの単純化を行うことにより吸収係数の分布を画像として再構成することが可能となる。浜松ホトニクスグループはそのような条件下で、ビデオゲームのタスク時にヒト成人頭部における血液状態変化の拡散光トモグラフィの画像化に成功した¹¹⁾。また、修正 GPST アルゴリズムを反射型に適用したシミュレーションも行われている¹²⁾。

その他、保育器中の未熟児頭部^{13~14)}、乳房^{13~17)}、指関節¹⁸⁾への適用が注目される。そのうち乳房に関する拡散光トモグラフィについて簡単に述べる。乳房の近赤外光によるイメージングはかなり以前から研究され、最近でも多くの研究²⁾が欧米を中心に行われている。最近、Pogue らのグループは、4 波長 (761nm, 785nm, 808nm, 826nm) の半導体レーザー光を 100MHz で変調し、いわゆる強度変調光を照射してその位相や振幅の測定値を入力データとして乳房の拡散光トモグラフィ画像を得ている。被験者はうつぶせの状態にあり、乳房の周囲は生体組織と近い光学特性値を持つ液体で満たされた。照射用および検出用としてそれぞれ 16 本のファイバーが用いられた。4 波長で得られた光学特性値の断層像は相対的な散乱強度、水分濃度、脂質濃度、ヘモグロビン濃度、酸素飽和度の断層像に変換され、病変部が確認された。しかし、基本的に病変部と健常組織の光学特性値の差が大きくないため、現状の拡散光トモグラフィの技術では臨床応用が可能な高精度の断層像を得ることは困難であり、臨床応用までにはさらなる研究開発が必要である。

このように定量性のある画像を得ることのできる拡散光トモグラフィの有効性が例証されている。しかし、脳活動による血液状態の変化は秒単位で生じるため、現状の時間分解計測システムでは計測時間の制限から秒単位の速い変化を捉えることはできない。一方、個人間の比較や同じ個人でも部位による頭蓋骨の厚さの違いなどに対処するためには、脳内で血液状態変化の生じた位置と領域が示され、かつ定量的な画像化が求められる。従って、時間分解計測技術が進歩し、秒単位の変化に追従できるようになれば、時間分解データを活用する反射型アルゴリズムによって高品質の画像が秒単位で取得できるようになり、

臨床的に極めて有用な拡散光トモグラフィ技術に成長すると考えられる。

拡散光トモグラフィは、これまでアルゴリズムがまだ初期段階で、空間分解能が低く定量性も不十分であったことから定性的な画像しか得られないのではないかと考えられてきた。しかし、最近のアルゴリズムの発展により、ピコ秒時間分解計測データを活用すれば臨床的に十分な空間分解能と定量性を持つ血液状態分布の画像を得られることが実証されつつある。今後は、時間分解計測技術の進歩による測定時間の短縮化や、アルゴリズムのさらなる改良による画像再構成計算の短時間化によって、臨床応用への道が着実に拓かれて行くと考えられる。

参考文献

- 1) 山田幸生: 非侵襲・可視化技術ハンドブック、(小川誠二、上野照剛監修)、pp. 339-349、エヌ・ティー・エス、東京 (2007)。
- 2) T. Vo-Dinh, Ed. : "Biomedical Photonics Handbook," Chap 4, Chap 21, CRC Press, Boca Raton (2003)。
- 3) O. C. Zienkiewicz: "The finite element method in engineering science," McGraw-Hill, New York (1971) (吉識雅夫、山田嘉昭監訳、培風館 (1975))
- 4) S. Takahashi, D. Imai, Y. Tanikawa-Takahashi, and Y. Yamada: SPIE Proceedings, **2979**, 250 (1997)。
- 5) 久保司郎 : 「逆問題」、培風館 (1992)。
- 6) S. R. Arridge: "The forward and Inverse Problems in Time Resolved Infra-Red Imaging, in Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring," pp. 35-64, SPIE Press, Bellingham (1993)。
- 7) F. Gao, H. Zhao and Y. Yamada: Appl. Opt., **41**, 778 (2002)。
- 8) F. Gao, H. Zhao, Y. Tanikawa, and Y. Yamada: IEICE Trans. Inf. & Sys., **E85-D**, 133 (2002)。
- 9) H. Eda, I. Oda, Y. Ito, Y. Wada, Y. Oikawa, Y. Tsunazawa, M. Takada, Y. Tsuchiya, Y. Yamashita, M. Oda, A. Sassaroli, Y. Yamada, and M. Tamura: Rev. Sci. Inst., **70**, 3595 (1999)。
- 10) H. Zhao, F. Gao, Y. Tanikawa, K. Homma, Y. Onodera, and Y. Yamada: JSME Int. J. Ser. C, **45**, 1033 (2002)。
- 11) Y. Ueda, T. Yamanaka, D. Yamashita, T. Suzuki, E. Ohmae, M. Oda and Y. Yamashita: Jap. J. Appl. Phys. Part 2, **44**, 1203 (2005)

- 12) F. Gao, H. Zhao, Y. Tanikawa, and Y. Yamada: *Phys. Med. Biol.*, **49**, 1055 (2004).
- 13) J. C. Hebden, A. Gibson, T. Austin, R. M. Yusof, N. Everdell, D. T. Delpy, S. R. Arridge, J. H. Meek and J. S. Wyatt: *Phys. Med. Biol.*, **49**, 1117 (2004).
- 14) 上野雅範、福沢遼、大川晋平、山田幸生、日下 隆、西田智子、磯部健一、谷川ゆかり、高峰、佐藤知絵、星 詳子：第 19 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集、日本機械学会、2007 年 1 月 7-8 日、仙台、pp. 338-339 (2007).
- 15) T. O. McBride, B. W. Pogue, E. D. Gerety, S. B. Poplack, U. L. Österberg, and K. D. Paulsen: *Appl. Opt.*, **38**, 5480 (1999).
- 16) T. O. McBride, B. W. Pogue, S. B. Poplack, S. Soho, W. A. Wells, S. Jiang, U. L. Österberg, and K. D. Paulsen: *J. Biomed. Opt.*, **7**, 72 (2002).
- 17) H. Dehghani, M. M. Doyley, B. W. Pogue, S. Jiang, J. Geng and K. D. Paulsen: *Phys. Med. Biol.*, **49**, 1131 (2004).
- 18) A. H. Hielscher, A. D. Klose, A. K. Scheel, B. Moa-Anderson, M. Backhaus, U. Netz and J. Beuthan: *Phys. Med. Biol.*, **49**, 1147 (2004).

(山田幸生)

6 光コヒーレンストモグラフィーの進展

6.1 はじめに

現在、生体の断層画像測定において、X線CT、MRI、超音波断層装置などが臨床で広く用いられている。しかし、これらの空間分解能は数百 μm であり、X線CTの場合は生体への影響も懸念されるので、より高い空間分解能で生体に無侵襲的な断層画像測定法が望まれている。これに対して、1990年初頭に光コヒーレンストモグラフィー(OCT:Optical Coherence Tomography)^{1,2)}が研究開発された。OCTの空間分解能は数 μm から数十 μm と従来の断層画像測定法より一桁から二桁高く、微弱な近赤外光を用いるので生体に無侵襲性である。さらに、このOCTは従来の光測定・光通信技術に基づいているので多機能化や小型軽量化などの優れた特徴を有する。短所としては、測定深さが数 mm 程度に限定されることであるが、内視鏡やカテーテルとの融合で臨床応用領域を広げる試みがなされている。

OCTは低コヒーレンス干渉計をベースとしており、1987年に低コヒーレンス干渉計が光導波路の評価に用いられて感度等の基礎特性が明らかにされた。1990年頃に生体の断層画像測定への応用が提案され、1995年に眼科用OCTが販売開始された。その後、2003年にフーリエドメインOCT(FD OCT:Fourier Domain OCT)の感度・測定速度での優位性が報告され、現在、OCTの応用領域は、眼科、皮膚科、消化器科、循環器科などから産業応用まで幅広く、世界中で活発に研究開発がなされている。

ここでは、OCTの原理、OCTのキーテクノロジー、2次元カメラを用いた高速化技術、今後の展望について述べる。詳細については、特集号³⁾や解説記事・ハンドブック^{4~6)}を参照頂きたい。

6.2 OCTの原理

光は電磁波の一種であり、一般には位相や振幅の不連続を含んでいる。統計的に見れば光は連続に振動した電界のある長さ(または連続に振動する時間)を有し、その長さがコヒーレンス長(コヒーレンス時間)である。干渉計において二分した光を再度重ねた際、その光路差がほぼコヒーレンス長以内なら干渉が生ずる。低コヒーレンス光とは、コヒーレンス長が比較的短い光で、ここではコヒーレンス長が数十 μm 程度の光を対象とする。OCTの光源には、一般に波長 $0.7\mu\text{m}$ から $1.6\mu\text{m}$ 程度の低コヒーレンスな近赤外光が用い

られる。これは、より短波長では入射光が試料内で強い散乱を受けて波面が大きく乱れて干渉信号が低下し、より長波長では水による吸収で減衰するためである。

最初に考案された OCT はタイムドメイン OCT (TD OCT : Time Domain OCT) と呼ばれ、これは“超音波断層画像測定法の光版”とも理解される。TD OCT の原理図を図 6.1 で説明する。光源は、比較的広いスペクトル幅を有する低コヒーレンス光源 (LCLS : Low Coherence Light Source) であり、そのコヒーレンス長を l_c とする。光はビームスプリッター BS で 2 等分され、一方は参照ミラー RM に向かい反射されて、BS を通り参照光として光検出器 PD に入射する。他方は対物レンズ OL に向かいビーム状に集光されて、生体に入射される。入射光は、生体が三次元構造を有しているので屈折率が三次元的に分布しており、光の伝播に沿ってわずかな屈折率変化で後方散乱光 (信号光) が生じる。コヒーレンス性を有している微弱な信号光は、OL で集光されて BS を通り PD に向かう。信号光は、後方散乱の位置に対応する時間遅延を伴うので、図 6.1 のように A,B,C の順序で受光面に達する。一方、参照光は RM の位置に応じた遅延を伴うので PD の左上に示すようになる。生体内のさまざまな散乱位置から遅延を伴って信号光が PD に達するが、“短い”コヒーレンス長のために、参照光との遅延が等しい信号光のみが干渉信号となる。つまり、参照ミラーの位置により、生体内の光軸上の“ある位置”からの後方散乱光のみを選択的に干渉信号として検出する。よって光源のコヒーレンス長が短いほど深さ方向の位置選択の精度が高くなる。このことから、光軸方向の空間分解能は、コヒーレンス長となり、横方向の空間分解能はビームウェストでのビーム直径で与えられる。

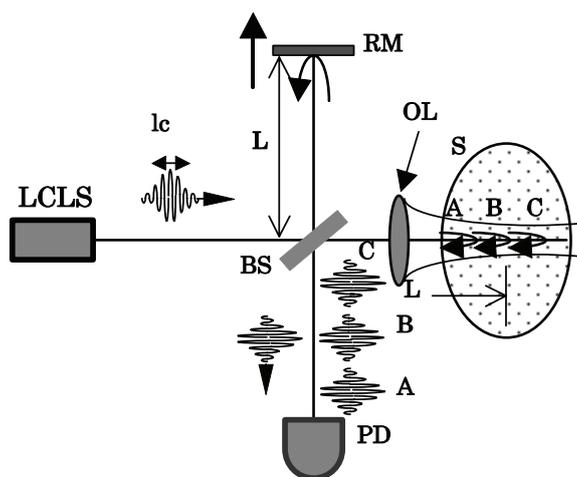


図 6.1 TD OCT の原理図

参照ミラーを走査して得られる深さ方向プロファイルは、生体の深さ方向の反射率分布と光源の自己相関関数との畳み込み積分となる。自己相関関数はスペクトルの逆フーリエ変換で得られる。より広いスペクトル幅で自己相関関数がよりシャープになるので、深さ方向分解能は高くなる。検出においては信号光と参照光との干渉信号を抽出するが、生体試料内部からの信号光は微弱なために高感度なヘテロダイン検出法が必要不可欠である。

ヘテロダイン検出法とは、周波数の異なる信号光と参照光とを重ね合わせることにより、信号光の位相や振幅（強度）を高感度に検出する方法である。上述では参照ミラーを走査することにより、参照光にドップラー効果で周波数シフトが生じ、PD からはその周波数シフトに応じた周波数のヘテロダインビート信号が得られる。参照光強度の調整により、ショットノイズが支配的な量子限界の感度が実現できる。

このように OCT は、低コヒーレンス光源、対物レンズ、ヘテロダイン検出法を用いた“3次元空間分解能を有した高感度な低コヒーレンス干渉計”と理解することができ、OCT 画像は屈折率変化で生じた二次元反射光強度分布を表している。

現在では、感度と測定速度の優位性^{7~9)}から主流は FD OCT であり、これには、スペクトラムドメイン OCT (SD OCT : Spectral Domain OCT) と波長走査型 OCT (SS OCT : Swept Source OCT) がある。SD OCT では、低コヒーレンス光源を用いて干渉計からの信号光と参照光を分光器に入射し、分光干渉スペクトルをフーリエ変換すると深さ方向の信号光強度プロファイルが得られる。一方、SS OCT では、低コヒーレンス光源のスペクトル範囲に対応する波長領域を、単一波長で高速に走査する光源を用いる。信号光と参照光を単一光検出器で検出し、波長走査時間に得られた光強度変化をフーリエ変換すると、前述の SD OCT と同様に、深さ方向の反射光強度プロファイルが得られる。SS OCT については、別稿にて眼科臨床応用も含めて述べられている。

6.3 OCT のキーテクノロジー

6.3.1 高空間分解能化技術

高空間分解能化の研究は光源の広帯域化に向けられてきた。TD OCT では、モードロックチタンサファイヤーレーザーとフォトニッククリスタルファイバーとの組み合わせにより、波長域 550~950nm で深さ方向分解能 0.5 μm 、横方向分解能 2.5 μm を実現している。画像領域 50 \times 50 μm^2 の人の直腸腺がん細胞の *in vitro* OCT 画像が測定され、核が認識されている¹⁰⁾。

SS OCT の高空間分解能化では、FDML (Fourier Domain Mode Locking) レーザーが報告されている¹¹⁾。これは図 6.2 のように波長 1.3 μm 帯の半導体光増幅器 (SOA : Semiconductor Optical Amplifier)、分散補償遅延ファイバー (dispersion managed delay)、Optical Isolator、ファブリーペロー型狭帯域波長可変フィルター (FFP-TF : Fiber Fabry-Perot Tunable Filter) でリング型ファイバー共振器を構成している。共振器内の光の伝播時間で FFP-TF の透過周波数が外部信号により高周波数 \rightarrow 低周波数 \rightarrow 高周波数 (短波長 \rightarrow 長波長 \rightarrow 短波長) と制御されると、SOA の全帯域に対して分散補償がなされているので、外部信号に応じて変化した光周波数が連続して安定に出力される。光共振器内の伝播時間内に N 周期の周波数の繰り返しを行う N 次の高次動作では、290 次の動作も確認されている。生体内の深さ分解能 9 μm 、感度 108dB、走査速度 232,000 A lines/s、フレームレート 906 frames/s、画素数 256 \times 128 \times 256 voxel、3.5 volumes/s で人指の組織が *in vivo* 測定されている。さらに、長波長から短波長への走査の方が、ダイナミックレンジが広いことから、長波長から短波長への波長走査のみを高速に行う BFDML (Buffered FDML) も報告されている¹²⁾。これは図 6.3 のように短波長から長波長への走査時に SOA のゲインを低下 (利得変調) させ、その走査時の光を遅延させた光で補う方式で長波長から短波長への一方向周波数走査を行っている。これにより、370,000 A lines/s を実現している。国内では、波長 1.5 μm 帯の SOA、ファブリーペロー電気光学変調を用いてリング型共振器を構成し、500kHz 以上の高速波長走査速度が報告されている¹³⁾。

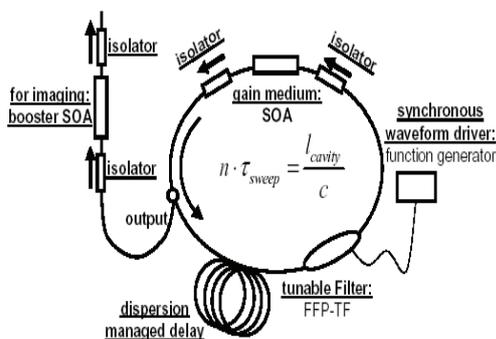


図 6.2 FDML レーザー

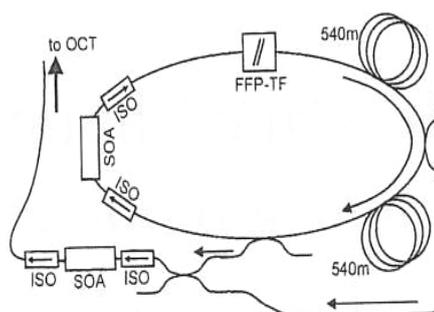


図 6.3 BFDML レーザー

補償光学 (AO : Adaptive optics) を用いた横方向の高分解能化も報告されている。網膜の高空間分解能測定の際、水晶体や角膜などの収差により横方向空間分解能が低下するので、AO によりこの収差を補償し横方向空間分解能を向上する。中心波長 0.8 μm 、スペクトル幅 50nm のスーパーluminescentダイオード (SLD : Super luminescent Diode) を光源に用いた SD OCT をベースとし、20 \times 20 個のレンズアレイによる Hartmann-Shack 波面センサと 35 素子のバイモルフ変形ミラーを用いて OCT を構成している。前眼部で生

じた収差をサンプルアーム内で 25Hz の速度で収差補償し、深さ方向分解能 6 μm 、横方向 4 μm の分解能で人の網膜の視細胞の OCT 画像を *in vivo* 測定している¹⁴⁾。

数値処理による高空間分解能化も報告されている。まず、SD OCT を用いて位相情報も含む 3 次元 OCT データを測定し、鉛直断層画像を回折理論でモデル化し、逆プロセスの数値演算を行って横方向の分解能を向上させた報告もある¹⁵⁾。また、深さ方向の高分解能化では、SD OCT に最大エントロピー法 (MEM : Maximum Entropy Method) を用いる報告がなされている¹⁶⁾。MEM はフーリエ変換と異なり、誤差が白色ノイズに近くなるまで近似の精度を上げて、近似的にスペクトルを求める手法である。干渉スペクトルから MEM を用いて、よりシャープな深さ方向プロファイルが得られている。中心波長 1.3 μm 、スペクトル幅 44nm の SLD を用いて SD OCT を構築し、試料に二重カバーガラスを用いた場合、フーリエ変換では理論値にほぼ対応する深さ分解能 18.8 μm が得られ、MEM では 5.6 μm が得られた。生体試料にたまねぎを用いた場合、フーリエ変換で得られた深さ方向プロファイルにおけるピーク幅の平均値は、MEM を用いると約 1/3 に狭くなり、MEM の有効性が確認された。しかし、フーリエ変換の約 20 倍もの計算時間を要するという問題が残る。

6.3.2 機能化技術

生体試料の偏光特性を抽出する偏光感受型 TD OCT はすでに報告されており、偏光感受型 SD OCT でも直交偏光成分ごとの測定により、人の角膜の *in vivo* 画像測定が報告されている¹⁷⁾。信号光の位相を検出し、流速分布と 3 次元構造を同時測定する位相感受型 OCT では、SS OCT でも BFDML を用いて報告されている¹⁸⁾。厚さ 210 μm のカバーガラス越しに 1mm の間隔でサンプルミラーに光が照射され、カバーガラスの入射面を参照ミラーに用いるコモンパス型マイケルソン干渉計が構成されている。PZT (Piezo Transducer) の駆動によりサンプルミラーが変位したときの信号光の位相変化が検出された。

分子イメージングを目的に CARS (Coherent Anti-stokes Raman Scattering) を用いた OCT では、フェムト秒パルス光源からのポンプ光と、OPA (Optical Parametric Amplifier) からの出力光を波長 1.047 μm のストークス光として、焦点距離 30mm のレンズを介して試料に照射されている¹⁹⁾。試料はアセトンを含む多層構造で、アセトンの振動モード 2952 cm^{-1} に対応するアンチストークス光が深さ分解能 32 μm で測定され、生体試料ではガラスで挟んだ牛の脂質 (2845 cm^{-1}) がイメージングされている。

OCT のコントラスト増強法としては、プラズモン共鳴を利用した金ナノ粒子が研究され

ている²⁰⁾。直径 20nm、長さ 60nm 程度のロッド状金ナノ粒子が化学的に作成され、吸収スペクトルは波長 530nm と 700~1000nm の間にピークを有する 2 峰性である。ロッド状金ナノ粒子の直径が最初のピーク波長に、その長さが次のピーク波長に関係し、吸収ピーク波長 975nm では散乱係数 11.8cm^{-1} 、吸収係数 9.7cm^{-1} 、非等方散乱パラメータ -0.0362 と測定されている。使用された TD OCT において、光源の中心波長は 890nm であり、深さ方向分解能、横方向分解能はそれぞれ $6\mu\text{m}$ 、 $14\mu\text{m}$ である。共鳴波長 912nm の金ナノ粒子を層状に含むファントムを用いた実験で、4.5dB の断層画像信号の増強が確認された。

生活習慣病の一つである糖尿病への応用に向けた OCT も研究されており、ウサギ眼球の表面における強膜の糖の浸透係数も TD OCT を用いて測定されている²¹⁾。光源に波長 $0.84\mu\text{m}$ の SLD を用いて、断層画像は深さ方向分解能 $25\mu\text{m}$ 、測定領域 $2.2\times 2.4\text{mm}^2$ 、測定時間 3s/image で測定された。濃度 40%の糖溶液を摘出した眼球に投与し、OCT 画像測定を 90min 間連続的に行った。OCT 信号の試料深さの変化から OCT 信号減衰の深さ依存性を求め、糖の拡散時間を測定し、組織厚 $155\sim 255\mu\text{m}$ と糖の拡散時間から浸透係数 $2\sim 8\times 10^{-6}\text{cm/s}$ が求められている。

内視鏡やカテーテルとの融合は OCT の臨床応用の拡大から重要である²²⁾。これらについては MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 技術が有望視され、多くの報告²³⁾がある。図 6.4 に示した内視鏡融合型 OCT (E OCT : Endoscopic OCT) のプローブは、直径約 5mm、直状の先端部の長さ 2.5cm である²⁴⁾。光ファイバーからの光は、図 6.4 A に示すようにファイバー先端に融着された GRIN (Graded Index) レンズ型 FC (Graded Index Fiber Collimator) で直径 1.2mm のビームになり、焦点距離 10mm のアクロマティックレンズに入射し、MEMS 走査ミラーを介して試料に照射される。図 6.4 B は先端部のパッケージを示しており、全体はアルミニウムの台座に収納され、収差の低減からプラスチックでなく ITO コートのガラスが窓材に使用されている。窓材表面から焦点までの動作距離は 2mm である。走査ミラーの振れ角と印加電圧の関係は図 6.4 C に示すように印加電圧 100V で振れ角 6° である。周波数特性は、xy 軸の共振周波数が、それぞれ 463Hz、140Hz であるので高速走査が可能となり、鉛直断層画像が測定できる。MEMS 走査ミラーについては、図 6.5 に示すように中心のミラーの直径は 1mm で、AVC (Angular Vertical Comb) アクチュエータで駆動される。走査ミラーは、ねじり梁とジンバル構造により 2 軸走査が可能であり、デバイスサイズは $3\times 3\text{mm}^2$ である。走査駆動は、2 軸独立に行うことが可能で、静電型アクチュエータのために電流 $1\sim 10\text{nA}$ と非常にわずかである。用いた TD OCT では、フェムト秒 Nd:glass レーザーと光ファイバーを用いて中心波長 $1.06\mu\text{m}$ 、スペクトル幅 200nm に広帯域化した光源を用いている。参照光は、2000A line /s で深さ

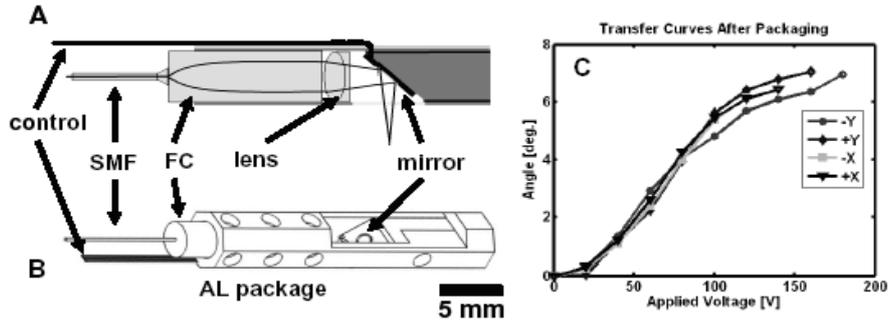


図 6.4 MEMS プローブ

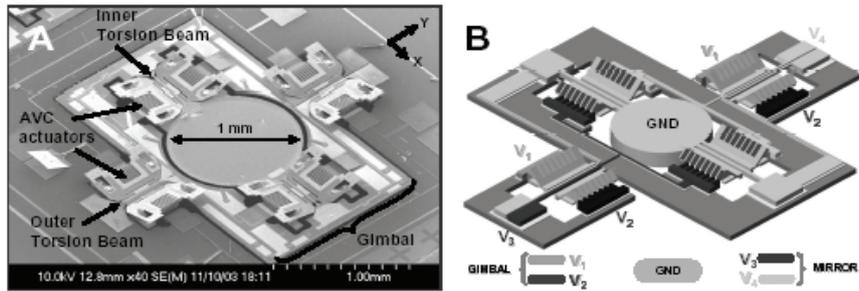


図 6.5 MEMS 走査ミラー

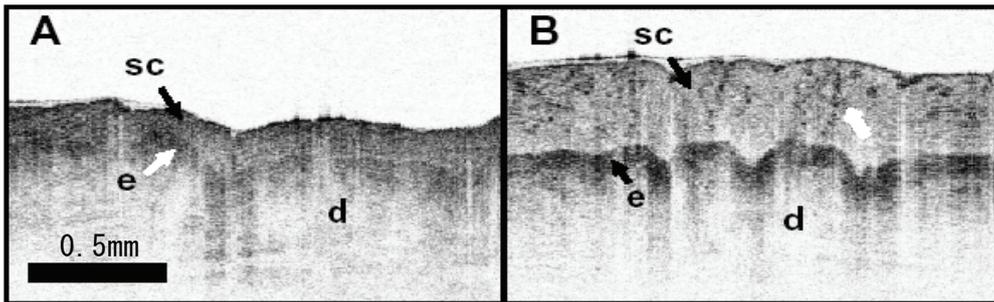


図 6.6 MEMS プローブによる OCT 画像

走査され、深さ分解能 $4\mu\text{m}$ 、横方向分解能 $12\mu\text{m}$ 、フレームレート 4frames/s である。測定領域は、XYZ 方向で $1.8 \times 1.0 \times 1.3\text{mm}^3$ ($500 \times 500 \times 1000$ voxel) である。図 6.6 に示すように人皮膚の *in vivo* 断層画像等が測定されている。図中、SC は角質層、e は表皮層、d は真皮層を示す。

MEMS に大きな期待が寄せられている一方、実用的な点から微小光学素子を用いた内視鏡融合型 OCT のプローブが研究されている。例えば、気管支などの狭い領域では内視鏡の前方と側方に視野を持つ OCT プローブが有効であり、ファイバーと微小レンズの光軸を変位させた偏心光学系を利用した光プローブが報告されている²⁵⁾。この場合、ファイバーを外部より回転走査すると照射ビームは円周に走査し、微小ミラーを用いることにより半周ごとに前方と側方の周走査を行う。半周の長さは約 3mm で横方向分解能 $23\mu\text{m}$ 、外

形 2.6mm、長さ 10mm で一般の内視鏡のチャンネルへの導入が可能である。TD OCT と組み合わせて人ゆびの *in vivo* 測定により動作確認がなされている。

血管の断層画像を測定するカテーテル型 OCT は、光ファイバーからの光を GRIN レンズ、ミラーでファイバーの光軸方向に垂直に出射し、外部から光ファイバーを回転走査する。干渉光学系での深さ走査とファイバーの回転走査により血管の断層画像が得られる。最近では、FD OCT の導入により、高感度と高速化が進められた²⁶⁾。血管内では赤血球などによる散乱が障害になるので、従来バルーンカテーテルにより血流遮断の方法が取られていたが、高速化により血流遮断が必要なくなった。空間分解能は 15~20 μm であり、期待される臨床診断として心筋梗塞に係る脆弱性プラークの診断、ステント使用後の血栓の状態診断などがある。平成 19 年 9 月厚生労働省より薬事承認を受け 10 月中旬より国内の企業から販売される予定である。

OCT による生体機能測定に関しては、ラットの網膜反射率変化の *in vivo* 測定が報告されている²⁷⁾。頭部を固定した麻酔下のラットを 12h 暗室に置いて、白色刺激光を時間 1.3s、光強度 1400cd/m² で眼に照射し、30min 暗状態後、再度白色刺激光照射と暗状態を繰り返す。この間、SD OCT で網膜の反射率測定を継続して行う。光源は中心波長 890nm、スペクトル幅 145nm の SLD で、感度 95dB、横方向分解能 10 μm 、深さ方向分解能 2.8 μm 、走査速度 24,000A lines/s である。OCT 光源の波長領域は 817~962nm なので網膜は OCT の光を感じない。縦横 160 \times 160 μm^2 (64 \times 64 \times 1024pixel) の領域が 6.2volumes/s の速度で測定される。色素上皮層上の視細胞層内の PR \cdot OS (PhotoReceptor Outer Segments) における反射率の時間変化が測定され、白色光照射により反射率が 12%増加することが確認された。

また、脳機能の測定では、猫に視覚刺激を与えた際の脳皮質の深さ方向の OCT 信号の変化はすでに *in vivo* 測定され²⁸⁾、TD OCT によるラットの脳機能計測も報告されている²⁹⁾。光源には中心波長 1.06 μm 、スペクトル幅 30nm のモードロック Nd:glass レーザーを用いて、OCT 画像の横と深さは 3 \times 2.8mm² (380 \times 1000pixels)、測定速度は 3frames/s である。麻酔下のラットの前足に電極で、OCT での測定開始から 1s 後に 4 s 間 3Hz の電流刺激を行い、その後 15s 間を含む 20s 間の測定を 60 回繰り返す。測定装置には、TD OCT と従来の内因性信号の測定方法である波長 570nm の照射光源と CCD カメラのセットも組み合わせてあり、OCT 画像と従来の測定結果が比較できる構成となっている。その結果、両データの対応より、電気刺激の皮質の応答が OCT で測定できることが確認された。

人を対象とした機能的 OCT では、生理的な反応として人指関節部の抹消血管が体温調節で伸縮することが測定され³⁰⁾、また精神的ストレスなどによって変化する生体表皮下に

における微小器官のダイナミックな生理的反応が測定されている^{31,32)}。人の身体には汗腺（エクリン汗腺）が全体的に分布しており、汗腺による体温の調節等で末端組織までの代謝や血液循環が円滑に行われている。しかし、発汗の動的振る舞いはまだ報告されておらず、光ファイバー型 TD OCT を用いて汗腺の動的振る舞いが測定された。汗腺は真皮内ではほぼ直線状で、表皮内ではらせん状であり、汗の通路は角質化した基底細胞層と上皮細胞層に囲まれた直径 $<20\mu\text{m}$ の管腔である。被検者が0.5sの不快感で刺激されると、発汗量に対応するOCT画像信号が増加し、精神性発汗ダイナミクスの評価がはじめてなされた。

6.4 2次元カメラを用いた高速化技術

3次元断層画像データが得られれば、データのリスライスにより組織表面に平行な鉛直断層画像や垂直断層画像が得られるが、同時に両断層画像を高速に測定することは現状では困難である。両断層画像は相補的³³⁾であり、目的に応じて両画像測定を使い分けることが必要である。

まず、高速鉛直断層画像測定について述べる³⁴⁾。このOCTはFF OCT (Full Field OCT) と呼ばれる。光源は波長840nm、スペクトル幅26nmのSLDで、AOD (Acoustic Optical Deflector) により高速にスイッチングされた斜め45°の直線偏光が、1/4波長板と偏光ビームスプリッターを用いた二次元偏光干渉光学系に導入される。参照光路はPZTを用いた深さ走査が行われ、直交偏光した信号光と参照光がアクロマティックレンズと斜め45°の偏光子を介してCMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) カメラに結像する。

PZTによる深さ走査は、1.2mm、2Hzで三角波信号を用いて行っている。このときドップラー周波数は、11.5kHzであり、AODのスイッチング周波数を同じ周波数にしている。CMOSカメラは3,000frames/sで動作しているので、333 μs の間に3.8周期のスイッチングされたビーム信号が露光されることになる。断層画像は、連続して測定された干渉画像の差の絶対値としているので、断層画像は1,500frames/sで得られる。感度の測定値は、73dBで、深さ分解能は13 μm 、横方向分解能は、22 μm である。人指を用いた断層画像の*in vivo*測定は、測定領域 $2.6\times 2.6\times 1.2\text{mm}^3$ (512 \times 512 \times 750pixels)、4volume/sで測定され、表皮、真皮、汗腺が測定されている。

通常、カメラを用いたOCTでは複数の干渉画像から断層画像を求める位相シフト法が用いられるが、複数の干渉画像を必要とするためにOCTでの測定速度が低下する。一方、シングルショットで鉛直断層画像を測定する方法も報告されているが³⁵⁾、光学系が複雑で倍率補正などが必要なことから実用的に問題があった。これに対してよりシンプルな構成

で倍率補正処理などが必要ないシングルショット FFOCT も報告され、露光時間 3.6ms、深さ分解能 20 μm 、横方向分解能 4.4 μm 、測定領域 225 \times 225 μm^2 、生体試料としてたまねぎの断層画像などが測定されている³⁶⁾。

次に、垂直断層画像を高速に測定する TD OCT は非走査 OCT と呼ばれている³⁷⁾。図 6.7 のように光源は波長 831nm、スペクトル幅 26nm の SLD で、コリメート後ビームスプリッター (BS) により二分される。参照光路には、ND フィルターとリトロー配置の回折格子があり、光はほぼ回折格子の入射方向に反射される。このとき回折格子の傾きにより深さ方向の遅延が異なる光が反射され、BS、アクロマティックレンズ (AL) を通り参照光としてカメラに入射する。一方、信号光路ではシリンダリカルレンズ (CL) を介して直線状にサンプルに照射され、試料からの反射光は信号光として干渉計に戻る。3 次元断層画像測定時は、ガルバノミラーにより試料上を横方向に走査される。

照射領域の長手方向には AL でカメラの受光面上に結像し、その直交方向は CL でまずコリメートされた後、AL で広げられて受光面に入射する。結果的にカメラの受光面の +y 方向が深さ方向に、+x 方向が試料の -x 方向に対応する。カメラは、3,000frames/s で動作しており、PZT は連続的に取得する干渉画像の位相を 180°位相シフトする。連続する 2 枚の干渉画像の差の絶対値を断層画像としているので、OCT 画像は 1,500frames/s で得られる。感度の測定値は、2 \times 2 のビンニングで 76dB、深さ分解能 11 μm 、横方向分解能 28 μm である。図 6.8 のように人指を用いた断層画像の *in vivo* 測定は、測定領域 5.8 \times 2.8 \times 2.0mm³ (512 \times 250 \times 512pixels)、6volume/s で測定され、表皮、真皮、汗腺が測定されている。

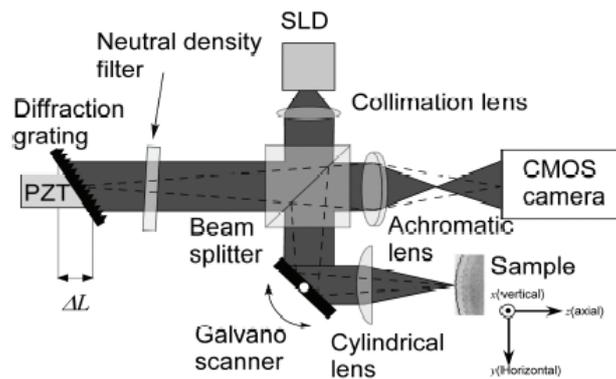


図 6.7 非走査 OCT

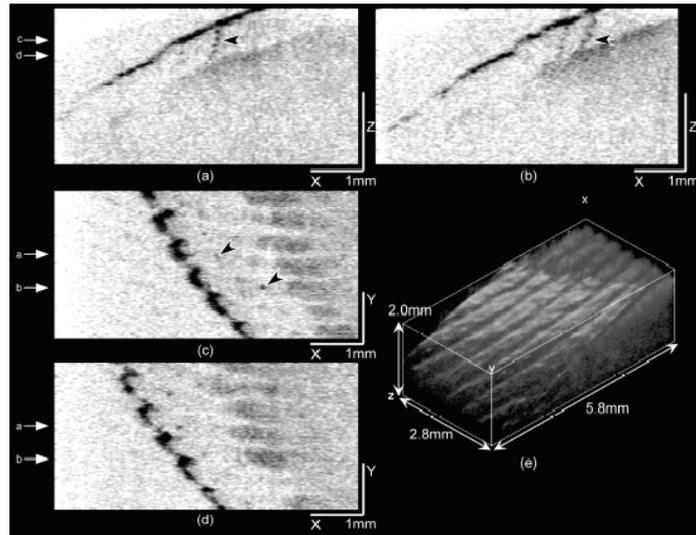


図 6.8 非走査 OCT で測定した人指の三次元 OCT 画像

6.5 今後の展望

OCT の大きな特徴は、高い空間分解能である。これにより生体の 3 次元構造をより詳細に測定しようと、眼科を中心に網膜の細胞測定に及ぶさまざまな研究・開発がなされてきた。現状としては、新しい OCT 方式や補償光学による時間・空間分解能の向上や OCT の血管造影法などによる生体からの情報抽出が挙げられる。また、MEMS やカテーテルなどの融合型 OCT も大きく技術が進展し、カテーテル型 OCT では臨床応用が真近である。

TD OCT では光源、検出方式、遅延方式などで OCT の要素技術が研究開発されており、最近主流の FD OCT において SS OCT では FDML レーザーが考案された。これは、光エレクトロニクス技術を駆使して OCT に特化した新しいモードロックの概念を持つ光源であり、これにより測定速度が飛躍的に向上した。さらに OCT のニーズを受けて、光エレクトロニクス技術を吸収し進化した光デバイスが考案されると考えられる。

構造測定の次は、“生体の機能測定”であろう。このような研究はすでに上述したが、報告数はまだ少ない。未知な部分も多いが高次脳機能や人の生理機能の測定・解析において、視覚・感覚などと生体応答との関係のより定量的な測定や新しい情報抽出が可能となれば、生理学や神経科学に関する新たな応用分野が開けると考えられる。

今後、OCT のさらなる進化と新しい応用領域の展開が多いに期待される。

参考文献

- 1) D. Huang et al., *Science* 254 (1991) 1178.
- 2) 丹野直弘、*光学*、28 (1999) 116.
- 3) 春名正光、*レーザー研究*、34 (2006) 468.
- 4) B. E. Bouma et al., *Handbook of Optical Coherence Tomography*, (M.Dekker Inc.2002)
- 5) M. Brezinski, *Optical Coherence Tomography*, (Elsevier, 2006)
- 6) 佐藤 学 他、*日本レーザー医学会誌*、26 (2005) 229.
- 7) R. Leitgeb et al., *Opt. Express* 11 (2003) 889.
- 8) M. A. Choma et al., *Opt. Express* 11 (2003) 2183.
- 9) S. H. Yun et al., *Opt. Express* 11 (2003) 2953.
- 10) B. Povazay et al., *Opt. Lett.* 27 (2002) 1800.
- 11) R. Huber et al., *Opt. Express* 14 (2006) 3225.
- 12) R. Huber et al., *Opt. Lett.* 31 (2006) 2975.
- 13) 興紹元伸 他、第 68 回応用物理学会学術講演会講演予稿集、6p-X6 (2007).
- 14) R. J. Zawadzki et al., *Opt. Express* 13 (2005) 8532.
- 15) L. Yu et al., *Opt. Express* 15 (2007) 7634.
- 16) Y. Takahashi et al., *Appl. Opt.* 46 (2007) 5228.
- 17) B. Baumann et al., *Opt. Express* 15 (2007) 1054.
- 18) D. C. Adler et al., *Opt. Lett.* 32 (2007) 626.
- 19) J. S. Bredfeldt et al., *Opt. Lett.* 30 (2005) 495.
- 20) T. S. Troutman et al., *Opt. Lett.* 32 (2007) 1438.
- 21) M. G. Ghosn et al., *Opt. Lett.* 31(2006) 2314.
- 22) 佐藤 学、*光学*、35 (2006) 514.
- 23) Z. Yaqoob et al., *J. of Biomed. Opt.* 11 (2006) 063001-1.
- 24) A. D. Aguirre et al., *Opt. Express*, 15 (2007) 2445.
- 25) Y. Takahashi et al., *Opt. Commun.* 271 (2007) 285.
- 26) <http://www.goodmankk.com/japanese/ir/press.html>
- 27) V. J. Srinivasan et al., *Opt. Lett.* 31 (2006) 2308.
- 28) R. U. Maheswari et al., *J. Neurosci. Methods* 124 (2003) 83.
- 29) A. D. Aguirre et al., *Opt. Lett.* 31 (2006) 3459.
- 30) M. Haruna et al., *Jpn. J. Appl. Phys.* 45 (2006) L891.

- 31) 山田晃寛 他、第 68 回応用物理学会学術講演会講演予稿集、6p-X-1(2007).
- 32) M. Ohmi et al., Jpn. J. Appl. Phys. 44 (2005) L854.
- 33) K. Grieve et al., Opt. Express 13 (2005) 6286.
- 34) Y. Watanabe et al., Opt. Commun. accepted (2007).
- 35) C. Dunsby et al., Opt. Express 11 (2003) 105.
- 36) M. S. Hrebesh et al., BIOS2008(SPIE Photonics West),6847-43(2008)
- 37) Y. Watanabe et al., Opt. Express 14 (2006) 5201.

(佐藤 学)

7 眼科診断の OCT

7.1 はじめに

眼科領域における OCT 技術の利用はタイムドメイン OCT の実用化から始まった。1996 年 Carl Zeiss の OCT スキャナーの発売によりこれまでと異なる眼底部の検査が可能となった。以降徐々にその検査の有効性が認められるようになり、市場が確立されてきた。1997 年には我が国にも導入されている。暫くの間は Carl Zeiss 社の独占状態であったが、2004 年我が国でマイクロトモグラフィ社が、その後（2005 年）カナダで Ophthalmic Technology Inc. (OTI) が眼底検査装置を製品化し参入した。その後、タイムドメイン OCT より高速化可能なスペクトラルドメイン OCT 技術が開発されトプコンにより 2006 年に眼底カメラと一体化した装置が製品化された事により OCT 利用層が大きく拡大した。現在では日本国内で、年間 200 台程度の OCT が販売されている。

タイムドメイン OCT では、測定プローブの 2 次元走査に加え参照鏡を光軸方向に走査する機械駆動部を有するため、1 ポイント当たりの測定時間（従来の超音波測定装置との類似性から A-scan と呼び、その計測時間）が長く、一度に数断面を撮影するだけであったが、スペクトラルドメイン OCT となり光軸方向の機械駆動を廃する事ができ、測定プローブを 2 次元に走査するだけで 3 次元構造を構築する事が可能となった。トプコンの 3D OCT-1000 による 3 次元画像を図 7.1 に示す。

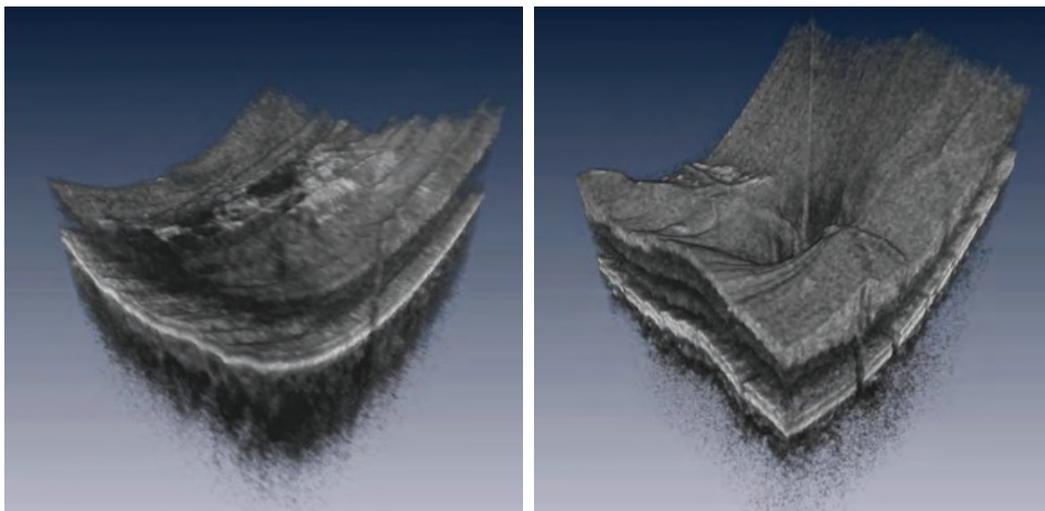


図 7.1 3D 画像構築例（左：黄斑部、右：乳頭部）
128 断面からの再構築像

現在(2007年12月)眼科用 OCT の主流はスペクトラルドメイン OCT に移り、Carl Zeiss (独)¹⁾、トプコン(日)²⁾、Heidelberg Engineering (独)³⁾、Optovue (米)⁴⁾、OTI (カ

ナダ) ⁵⁾、Optopol (ポーランド) ⁶⁾、Bioptigen (米) ⁷⁾の7社より製品化されている。

眼科領域の OCT としては、現在眼底部の他に、角膜の断層や隅角部の形態を観察し診断に用いるようになってきている。

製品に利用されている広帯域光源としては SLD が主で、光源の光出力・帯域幅および組織中の光特性の点から眼底部の検査では 800nm 帯 (780nm や 840nm)、前眼部には 1.3 μm 帯の光源が利用される事が多い。

7.2 眼底診断

従来眼底を観察する手段は直像鏡や眼底カメラあるいはスリットランプと言った眼底の表面を見る手法または血管内に蛍光物質を導入し、血管中のまたは血管から漏れ出た蛍光色素を観察し、ある程度網膜表面より奥の部分の様子を探る手法が採られてきた。

しかし、OCT スキャナーの登場で、網膜表面下の形態を観察できるようになった。網膜断面を信号から再構築し、層構造を観察する事が出来るようになったのである。ライン状走査、クロス状走査、サークル状走査など数断面、500 μm 程度の深さまでを画像化でき、眼底写真だけでは判りにくい疾患の診断に役立ってきた。群馬大学の岸教授は 1997 年に OCT を我が国に初めて導入し、症例の紹介、断層画像の見方を紹介し、我が国における OCT 普及に繋がった ⁸⁾。

OCT の有用性が徐々に認められるに従い計測時間短縮が大きな課題となり精力的に研究が進められスペクトラルドメイン OCT が考案された。現在製品化されているスペクトラルドメイン OCT の計測速度は 18~55kA-scan/s (26~27kA-scan/s が多い) で、タイムドメイン OCT の 4~500A-sca/s から大幅に高速化されている。同時にこれまでより広帯域の光源が可能となり、深さ方向分解能も向上したことから、従来はつきりしなかった眼底層構造が見えるようになった。

OCT による眼底断層像を用いた診断において、視神経繊維層、内節/外節 (IS/OS) 境界~網膜色素上皮層 (RPE) を識別できる性能が重要で、特に後者の描出は、病気の進行の判定、治療の予後の予測に有用である。この部位の解像力が大きく改良された事は OCT の眼科領域での有用性を更に上げる事になった。

得られた断層像から画像処理によりこれらの境界を決定する事で境界部の異常を検出しやすくする、また境界決定結果より視神経線維層の厚さ、網膜の厚さを測定するソフトウェアが充実し医師の診断支援が可能となり、さらに正常者におけるこれらの厚さの統計情報 (Normative data) との比較により緑内障の診断、眼底部の腫れの診断に有効な手段を

提供するようになっている。ハードウェアの性能は各社それほど大きな差はなく今後ますますこの診断支援ソフトの比重が大きくなると考えられる。RPE に病変を持つ画像例と層境界を自動決定した画像例を図 7.2～7.4 に示す。

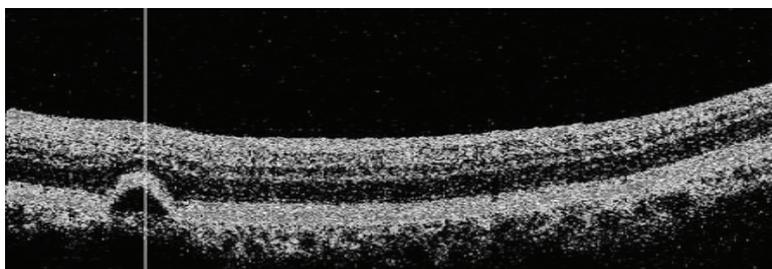


図 7.2 RPE に病変を持つ例（黄斑部）

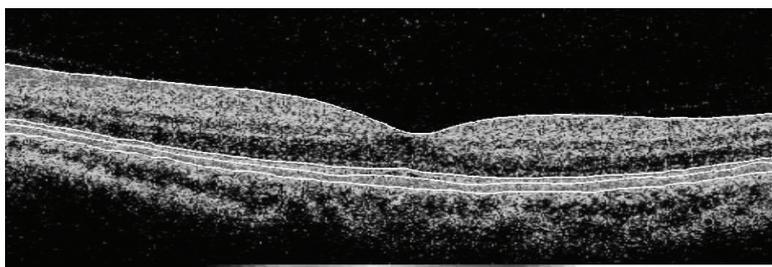


図 7.3 3D OCT-1000 セグメンテーション例（黄斑部）



図 7.4 同セグメンテーション例（乳頭周囲サークル走査）

表 7.1 市販 SD-OCT 装置

会社名	製品名	特徴
Carl Zeiss	Cirrus HD-OCT	26kA-scan/s、SLO 一体 簡易走査モード
トプコン(Topcon)	3D OCT-1000	18kA-scan/s、眼底カメラ一体
Heidelberg Engineering	Spectralis	40kA-scan/s、トラッキング機能
Optovue	RTVue-100	26kA-scan/s、
Ophthalmic Technology Inc.	Spectral OCT/SLO	27kA-scan/s、SLO 一体 Realtime registration
Optopol Technology	Copernics HR	55kA-scan/s Axial resolution 3 μ m
Bioptigen	SDOCT	研究者向け

スペクトラルドメイン OCT により大幅に高速化されたとは言え、眼球が動きやすいことによる画像の乱れの軽減、また散乱光との干渉に伴うスペックルノイズの低減が各社の課題であり、そのために眼球移動をトラッキングして画像平均化を行うなど特徴を出す工夫をしている。各社のスペクトラルドメイン OCT の特徴を表 7.1 に簡単に示す。

7.3 前眼部診断

前眼部 OCT は透明体である角膜や前房、虹彩、隅角などの断層形態観察、画像解析による角膜厚、前房深度、隅角面積測定が可能で、Heidelberg が 2006 年スリットランプに OCT 機能を搭載した SL-OCT (1310nm) を商品化し、Zeiss は Visante (1310nm) を 2007 年 4 月に発売している。Optovue は前眼部アタッチメントにより角膜部の断層撮影を行えるようにしており (840nm)、OTI 社の OCT/SLO も前眼部用の装置を開発中である。

角膜断面は角膜移植手術・屈折矯正手術の確認などに利用され、隅角検査は緑内障診断に利用され始めている (図 7.5)。

前眼部用の装置では一般に眼底用に比べ長い範囲の断層像を得るため、また奥行きの大 きな対象物を撮影するための工夫がなされている。

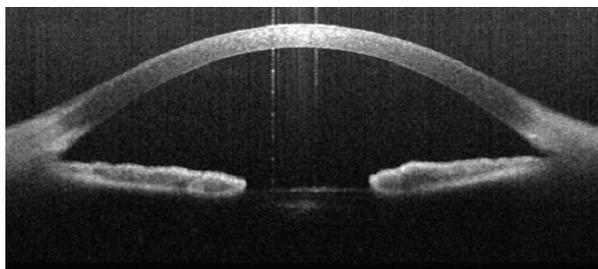


図 7.5 1.3 μ m 帯前眼部 OCT 画像例⁹⁾

7.4 機能を調べる

光プローブを用い、光の干渉作用を利用し対象から反射・散乱される光を増幅して検出する OCT 技術を、断層像を撮影するだけでなく、網膜機能を知るために使う試みも行われている。網膜機能の測定として、血流状態の把握・新生血管の有無の把握、神経細胞の信号伝達機能の把握などが研究されている。

代表的な例として、血球から反射する光がドップラーシフトを受けることを利用し血流計測が可能であるが、この計測結果を利用して血管の走向を決定し新生血管の立体的な状態を可視化する研究が進められている (図 7.6)。

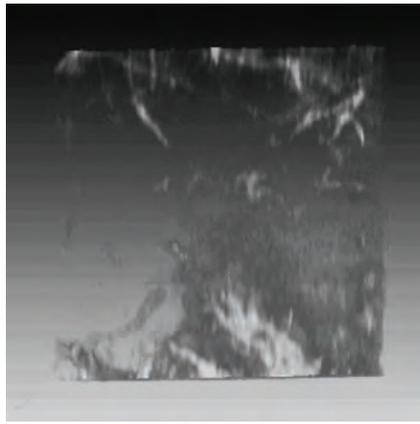


図 7.6 OCT による血管造影例¹²⁾

また糖尿病・心臓病などの生活習慣病に伴い初期段階から細胞レベルでの形態や代謝の異常を起こすことから、初期に人体の微細な変化（形態変化、血流変化など）を発見することで、超早期発見・予防を可能とする研究が新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の助成により進められている¹⁰⁾。さらに脳科学分野の機能的 OCT イメージングを活用することにより非侵襲・他覚的に高精細網膜内因性信号（血流量の変化、還元ヘモグロビン濃度の上昇による光の吸収の変化、細胞の構造変化による光の散乱強度の変化など）計測が行える機能 OCT 網膜内因性信号計測システム開発が科学技術振興機構（JST）の委託開発事業で始まっている¹¹⁾。

7.5 今後の展望

眼底の断層撮影における課題は、①面内分解能と深さ方向分解能の向上、②断層撮影できる深さ（侵達度）の向上、③感度向上と信号抽出が挙げられる。

面内分解能を向上する手段として、補償光学（アダプティブオプティクス）を応用した OCT と Full Field OCT（FF-OCT）と呼ばれる技術の開発が進められている。前者は眼球が光学系としては大きな収差を有するため、この収差を補正し解像度を上げようというもので、眼底観察装置（眼底カメラ）では研究の進んでいる技術を OCT に適用する試みが始まっている。補償光学デバイスとしては、液晶を用いた LCOS 型の補償システム、薄膜ミラーを変形させて反射波面をコントロールするデフォーマブルミラー型の補償システムの研究が進められている。一方 FF-OCT は位相シフト法を利用した干渉計技術であり、光学系の視野全体を一度に干渉させ、面内の干渉信号を並列にリアルタイム処理するもので、現在 2 台のカメラを用いる事によって高速化を図る研究開発が進んでいる。視野全体を同時に撮影するため、得られる断層像は C-scan と呼ばれる光軸に対し垂直な面で切った断

層像で、これを積層することで3次元の断層像が構築できる。視野全体を同時に撮影するという特徴は、角膜再生医療において培養角膜シートの検査への応用など、眼科領域でのOCT技術利用の裾野を広げる動きと言える。

深さ分解能向上のアプローチの一つとして、前記のFF-OCTでは安価かつ超広帯域の光源としてハロゲンランプを利用し、数 μm の深さ分解能で計測する試みも続けられている。

侵達度を向上する技術としては、 $1\mu\text{m}$ 程度の波長を利用したOCTが提案されている。筑波大学では $1.05\mu\text{m}$ の高速で波長可変が可能な光源(Swept source)を用い、従来はつきり画像化されなかったRPEから脈絡膜部が明確に画像化されている(図7.7)。

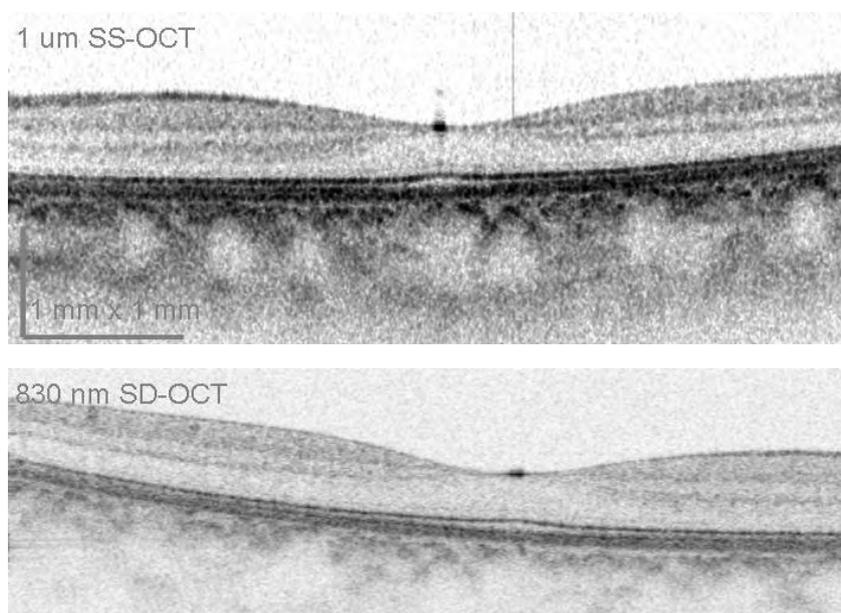


図 7.7 OCT 画像比較 (上： $1\mu\text{m}$ 帯、下： 830nm 帯) (画像提供：筑波大学殿)

この $1\mu\text{m}$ 帯OCTではこれまでの 840nm 帯の光源では区別のつかなかった滲出性の疾患部の描出力が上がっている。侵達が深く、 840nm に比べ大きな信号が戻ってきているとも考えられるが、波長特性の差とも考えられている。図7.8の中央部の膨らみの内部に構造が捉えられているのが判る¹²⁾。従来の 840nm の画像ではこの部分はほとんど空白に見える。

この $1\mu\text{m}$ 帯の侵達度の向上は、感度向上の一つの手法であるが、このような多波長化による構造の識別能の改善も研究されていくものと思われる。

$1\mu\text{m}$ 帯の光には、この光が目に見えないため測定プローブがちらちら動き、固視し続ける際の支障にもならず、眩しさを感じることも無いと言うもう一つの利点がある。このように患者の負担を出来るだけ少なくする技術開発も眼科分野でのOCT製品に求められる方向である。

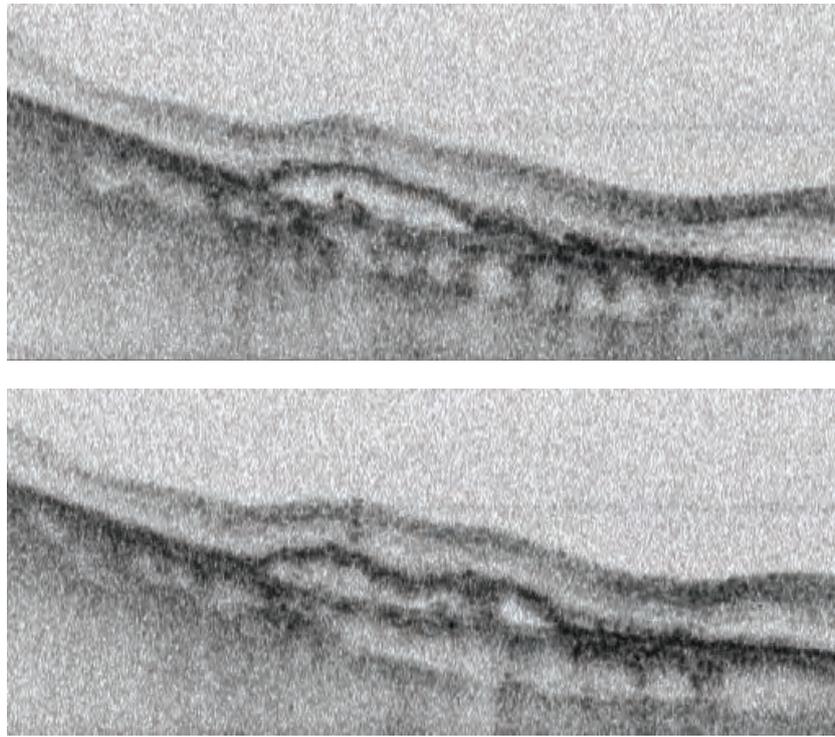


図 7.8 $1\mu\text{m}$ 帯 OCT 画像例—眼底部滲出性加齢黄斑変性
(画像提供：筑波大学 東京医大霞ヶ浦病院)

参考文献／引用文献

- 1) <http://www.zeiss.de/>
- 2) <http://www.topcon.co.jp/eyecare/>
- 3) <http://www.heidelbergengineering.de/>
- 4) <http://www.optoveu.com/>
- 5) <http://www.oti-canada.com/octfeatures.htm>
- 6) <http://www.optopol.com/en/>
- 7) <http://www.bioptigen.com/>
- 8) 岸章治／編「OCTの読み方」, *月刊眼科診療プラクティス*, 78, 文光堂 (2002)
- 9) Y. Yasuno, V.D. Madjarova, S. Makita, M. Yamanari, K. Kawana, M. Itoh, T.Oshika, and T. Yatagai, "Ultra-High Speed and Three-Dimensional Imaging of Anterior Eye Segments by Swept-Source OCT," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, 47: E-Abstract 3300.
- 10) <http://www.nedo.go.jp/activities/portal/p05002.html>
- 11) <http://www.jst.go.jp/pr/info/info417/shiryo1.html>
- 12) Yasuno et al., *Opt. Express* 15,6121- (2007)

(関根明彦)

第Ⅲ章 先進医療の治療

1	中空光ファイバを用いた低侵襲治療システム	83
2	光線力学的治療（PDT）	91
3	光を用いたドラッグデリバリーシステム（DDS）	100
4	眼科治療用レーザー	110
5	人工視覚デバイス	119
6	眼内レンズ（人工水晶体）	130
7	レーザー加速粒子線治療	133

第Ⅲ章 先進医療の治療

1 中空光ファイバを用いた低侵襲治療システム

1.1 はじめに

開腹などをせずに体内深部を直接治療する内視鏡治療はさまざまな医療分野で応用が展開されており、最近では、直径が 5 mm 以下の細径内視鏡も開発され、特に患部が細管の深部にあるような、泌尿器科および耳鼻科において急速に技術・応用が進展している。内視鏡にガラス光ファイバを挿入し、レーザーを伝送し患部に照射することにより、治療を行うことが可能なレーザー内視鏡が、ヘルニアの除去や前立腺肥大の治療に実用化されている。しかし、通常のコアファイバで伝送可能なのは、ガラスにおける吸収損失のために波長 1 μm の Nd:YAG レーザや 2 μm の Ho:YAG レーザに限定される。これらの光は組織への吸収係数が小さいため、止血などには適するが、組織の蒸散や切開の効率はあまり高くない。そのため、大きなパワーが必要となり、システムの大型化、高コスト化が避けられないのが現状である。

最近では Er:YAG レーザの発振波長 2.94 μm が水の吸収ピークに一致するために、きわめて高い効率で生体組織の蒸散等が可能であることが報告され、すでに歯科用レーザー治療装置として市場に普及しつつある。また、より長波長の赤外レーザーや短パルスレーザー、また対象によっては紫外レーザーが、効果的な蒸散・切開を可能にする。しかしながら、これらのレーザーは通常のコアファイバでは伝送することができない。そこで筆者らはファイバのコア部分が空洞である中空光ファイバを提案し、さまざまなレーザーに対して適用可能なことを示してきた。本報告では、中空光ファイバの基礎的な構造について紹介するとともに、応用例として、内視鏡への中空ファイバの実装について述べる。

1.2 中空光ファイバの構造と原理

中空ファイバは図 1.1 にその構造を示すように、通常のコアファイバとは異なり、屈折率の低い空気や不活性ガスなどをコアとし、高屈折率の誘電体もしくは損失性の金属でクラッドを構成したものである。そのため、使用するレーザー光に対しきわめて吸収が小さいガスや空気をコアとすれば、コア中の損失をほとんどゼロとすることができるうえ、入・出射端面における反射損失も発生しないため、通常のコアファイバではコアを損傷して

しまうようなエネルギーの大きなレーザー光の伝送に適している。

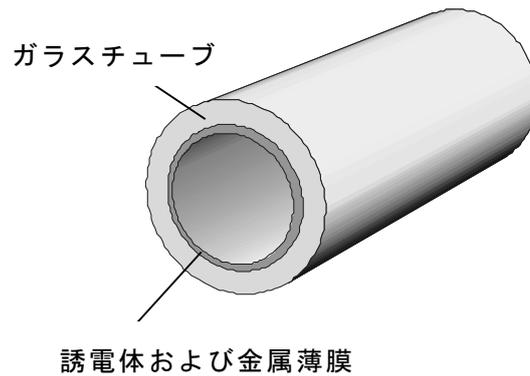


図 1.1 中空光ファイバの構造

また、伝送エネルギーのほとんどは中空コア部分に閉じ込められるため、ガラス媒質中の非線形光学効果が問題となるような短パルス伝送などにも適用可能である。

しかし、コア・クラッド界面における全反射に基づいて光伝送を行う通常の光ファイバとは異なり、中空ファイバのコア・クラッド境界では全反射が生じないため、光は損失を伴いながら漏れモードとしてファイバ内を伝搬する。内径 $2T$ の中空ファイバ内を伝搬する光の電力減衰定数 2α は、コア・クラッド境界における光の反射率を R とすれば、

$$2\alpha = \frac{u}{2n_0 k_0 T^2} (1 - R) \quad (1)$$

と表される¹⁾。ここで、 n_0 は空気の屈折率 ($\cong 1$)、 k_0 は真空中の光の波数、 u は伝搬するモードのコア内における正規化横方向位相定数である。原理的に減衰定数はゼロとはならないが、ファイバ内面における反射率 R を高めて 1 に近づけることができれば、低損失伝送が実現可能となる。

その方法として我々のグループでは、平滑な表面をもつ熔融石英ガラスキャピラリチューブを母材とし、その内面に目的とする波長において高反射率を示す金属薄膜を形成し、さらにその表面に誘電体薄膜による高反射コーティングを施すことにより低損失な中空ファイバを構成している。誘電体薄膜の内装が必要となるのは、金属の反射率があまり高くない可視から赤外波長域であり、その際に誘電体薄膜による干渉効果が最大となる膜厚 d は、使用するレーザーの波長を λ 、誘電体の屈折率を n とおけば次式で与えられる²⁾。

$$d = \frac{\lambda}{2\pi n_0 \sqrt{n^2 - 1}} \tan^{-1} \left(\frac{n}{(n^2 - 1)^{1/4}} \right) \quad (2)$$

また、使用しているガラスキャピラリチューブの内径は 0.25～1mm 程度であり、ガラス肉厚は 50 μm 以下と薄いため容易に曲げることができる。

我々のグループでは赤外レーザ用の中空光ファイバを構成する金属材料としては赤外域で高反射率を呈する銀を採用している。石英ガラスキャピラリチューブ内に硝酸銀水溶液と還元剤溶液を注入することにより、銀鏡反応を生じさせ、内面に銀薄膜を堆積させることが可能である^{3,4)}。

銀の表面に形成するポリマー材料としては、著者らは環状オレフィンポリマー (COP) を採用している^{5,6)}。COP は耐熱温度が 150 $^{\circ}\text{C}$ 以上と比較的高いうえ、可視から中赤外の広い波長域にわたって透明であるため、各種レーザ伝送用中空ファイバの内装コーティング材料として適している。ポリマーの成膜は、予め銀薄膜を形成したチューブ内に、希釈したポリマー溶液を注入・通過させた後、電気炉内で 1 時間ほどかけて 20 $^{\circ}\text{C}$ から 180 $^{\circ}\text{C}$ 程度に徐々に加熱し、内面に付着した溶液を乾燥・樹脂化させることにより行う。

図 1.2 は上記の手法で Er:YAG レーザ伝送用として設計・製作した、内径 700 μm 、長さ 1m の COP 中空ファイバの中赤外域における伝送損失スペクトルである。波長 3.5 μm と 7 μm 付近にポリマーの吸収による複数の損失ピークが見られるものの、目的とする波長 2.94 μm には目立った吸収は見られず、Er:YAG レーザの伝送には影響が小さいことがわかる。一方、波長 1.5 μm の損失ピークはポリマー薄膜における光の干渉効果によるものであり、この効果により波長 3 μm 付近の損失が低減される。

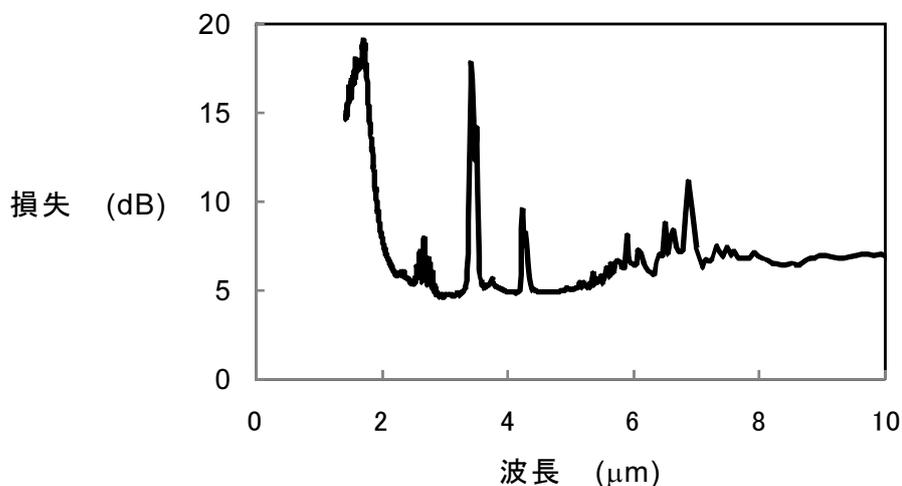


図 1.2 中空光ファイバ損失スペクトルの例

1.3 中空光ファイバ用各種光学素子

体内へのレーザ光導入に中空光ファイバを使用する際には、ファイバの中空コア内への蒸気や蒸散飛沫の侵入を防ぐために、その端面を封止する必要がある。その手法として我々のグループでは、ガラスチューブの端面を熔融し封止したキャップをファイバに装着することを提案している⁷⁾。また、そのキャップの封止面の形状を加工することによりキャップに集光機能を持たせることも可能である。図 1.3 は、ドーム型、半球型、ボール型の形状をもつキャップの外観とこれらのキャップを用いて、水中に Er:YAG レーザを照射した際に生じる水泡の形状を示す。集光機能のないドーム型ではほぼ平行光が得られる一方、レンズ状キャップでは集光機能が確認され、それらの焦点距離は半球型で 2mm、ボール型では 0.2mm 程度であった。よってファイバと照射対象物との距離によってこれらのキャップを使い分ければ、より高い効率での組織蒸散が可能である。

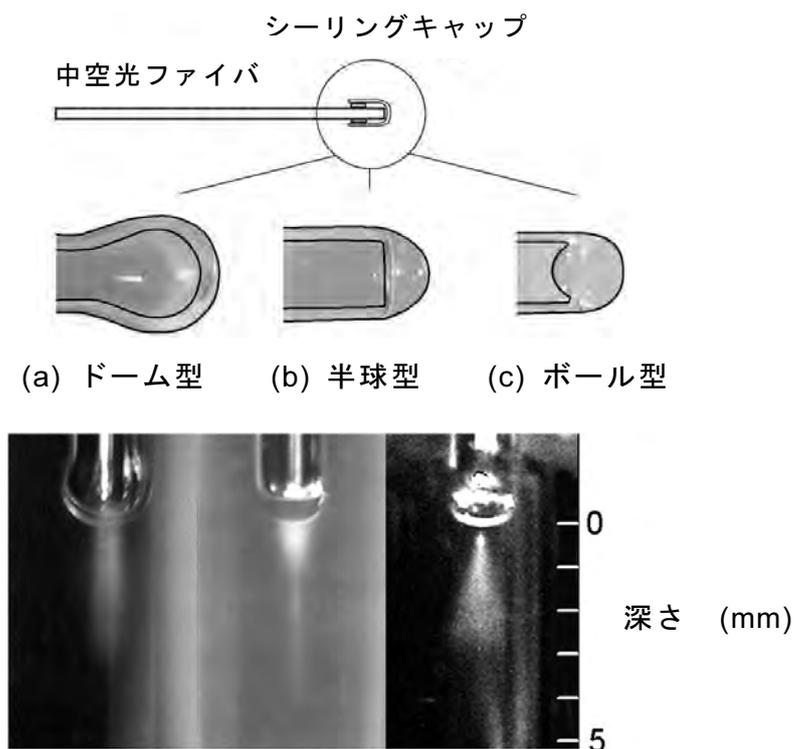


図 1.3 各種キャップ形状と水中照射の様子

内視鏡を用いて Er:YAG レーザ等の赤外光を体内に導入しレーザ照射を行う際に、泌尿器科や耳鼻科応用においてはレーザ光を器官の内壁に照射するためのビームディフレクタが必要になることがある。そこで、図 1.4 に外観を示すガラスキャップを製作し、その光学特性を評価した。この光学素子においては、斜面上に研磨された面にキャップ内部から

光が入射すると全反射が生じ、レーザ光が屈曲されて側方に出射する。

製作したキャップの出射パターンを測定した結果を図 1.5 に示す。光源は Er:YAG レーザを使用し、繰り返し周波数 10Hz、パルス幅 300 μ s、入力エネルギーを 50mJ とした。レーザ光は側方に屈曲していることが確認でき、また凸面型の方が集光効果により、出射光の広がりが大きくなることがわかった。また対象物までの距離を変えながら、レーザを出射して得たバーンパターンの変化よりレーザ光の広がり角を求めた結果、凸面型の方が広がり角は大きくなったものの十分に高いエネルギー密度が得られ、キャップ表面と患部との距離が 1cm 以内であれば使用可能であるという結果が得られた。



(a) 平面型 (b) 凸面型

図 1.4 ビームディフレクタ外観

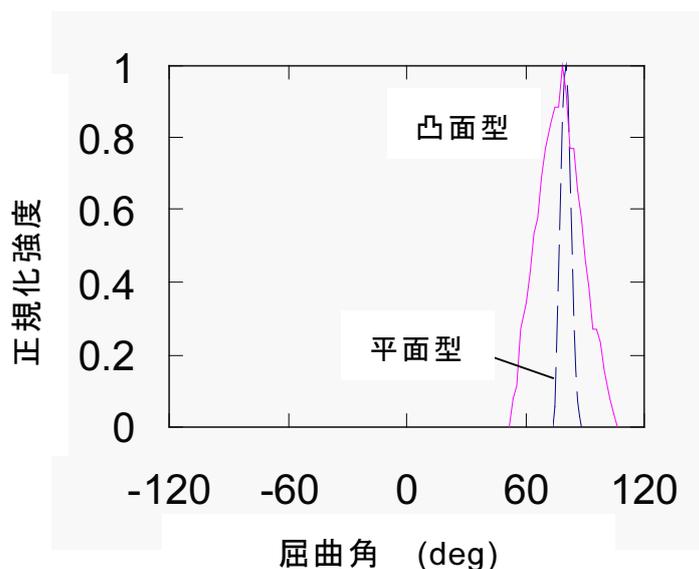


図 1.5 ビームディフレクタ出射光角度特性

1.4 レーザ内視鏡治療システム

泌尿器科用として使用されている先端部外径 2.7mm の細径内視鏡を用い、この内視鏡の鉗子口（口径 1.2mm）に、内径 0.7mm、外径 0.9mm の中空ファイバを挿入してレーザ伝送を行った。その場合、図 1.6(a)に示すように、内視鏡挿入時にファイバに比較的急峻

な曲がりが生じてしまう。中空光ファイバの場合、このような曲げは付加損失の原因となるために、この影響を低減すべく、あらたに図 1.6(b)のような構造の内視鏡を開発した。このタイプでは柔軟なイメージファイバを曲げて側方に導き画像を観察し、中空ファイバは直線状態のまま、内視鏡の鉗子口へと挿入される。図 1.7 には改良した内視鏡の外観を示す。この改良の結果、内視鏡直線状態の場合でレーザ光透過率が 65%から 75%へ、先端を急峻に 180 度曲げた状態で 48%から 60%へと改善された。また、結石破碎に有効な 150mJ 以上の出射エネルギーが得られた。

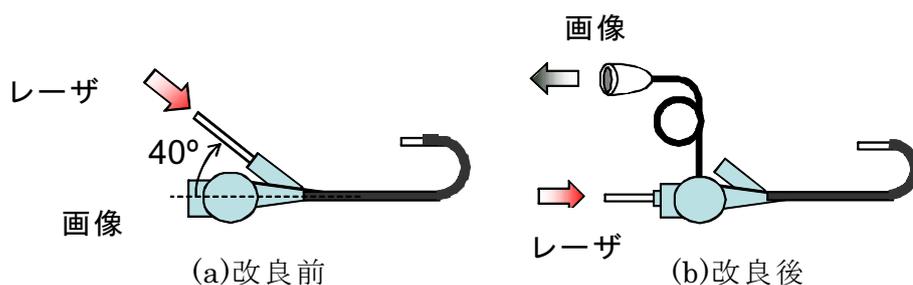


図 1.6 中空ファイバ用内視鏡の構造



図 1.7 改良型内視鏡の外観

開発した中空ファイバにより Er:YAG レーザ光を伝送し、インビトロにおいて各種腎結石の破碎実験を行った⁸⁾。ファイバには集光型キャップを装着した。図 1.8 はリン酸マグネシウムアンモニウム (MAP)、リン酸カルシウム (CaP)、炭酸カルシウム (CaCO₃) を主成分とする結石にレーザ光を照射し、尿管から排出可能な、1.5mm 以下の粒に破碎した様子である。一分程度のレーザ照射で破碎可能であることが示され、中空ファイバを用いた結石破碎術のもつポテンシャルが確認された。

また開発したレーザ内視鏡により、臓器モデル内に配置した軟組織 (肉片) の蒸散実験を行った。実験の際には、側方照射用キャップを先端に取り付け、パルスエネルギー 50mJ、

繰り返し周波数 10Hz の条件で 60 秒間 Er:YAG レーザ光を照射したところ、1~2 mm の深さで軟組織が蒸散された。同様の実験を人体から取り出した腎臓結石に対して行ったところ、図 1.9 に結果を示すようにエネルギー150mJ、周波数 3Hz において 90 秒間のレーザー照射で結石が破砕された。

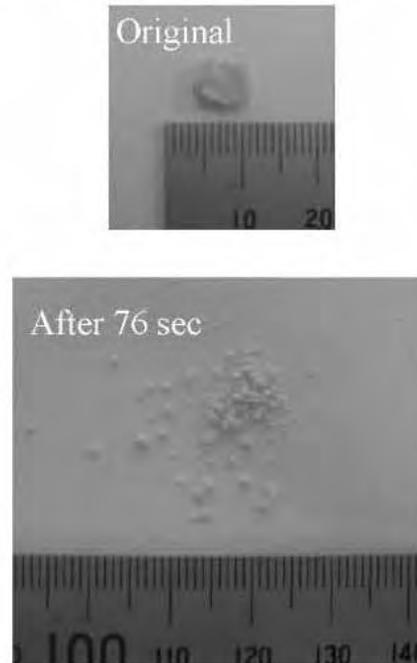
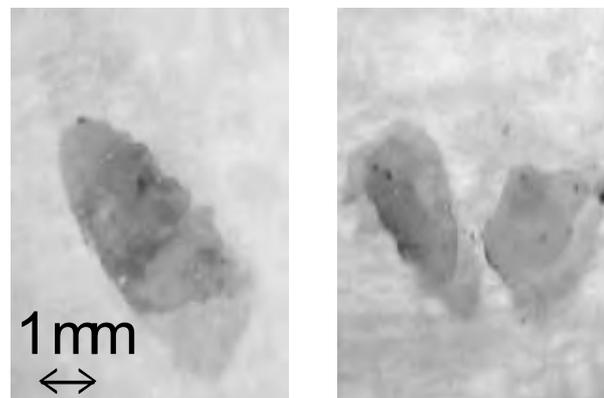


図 1.8 結石破砕結果



(a)破砕前

(b)破砕後

図 1.9 レーザー内視鏡による腎結石破砕結果

1.5 今後の展望

最近 Er:YAG レーザを搭載し、中空光ファイバを伝送路として採用した歯科用レーザー治療機が実用化され、中空光ファイバのもつポテンシャルの高さが評価されるようになって

きた。中空光ファイバは、ファイバの曲がりによる付加損失や、出射ビーム形状の変動など不可避な欠点も有するが、その高い耐久性や可撓性、人体への適合性などの大きな利点も有しており、今後もさらに広い分野への普及が期待される。

応用分野はレーザ治療のみならず、内視鏡を用いて体内へ光を導入、検出することにより行う各種の低侵襲診断へも展開している。現在進行中の応用としては、ラマン分光法や赤外分光法を用いて体内組織の散乱、吸収、反射スペクトルを測定し、その形状から悪性腫瘍などの早期発見などへ適用しようとするものである。実用化のためにファイバの更なる細径化、高効率化について検討し、イメージ伝送用バンドルファイバの開発などもあわせて実施している。

参考文献

- 1) 宮城光信：光伝送の基礎，昭晃堂，(1991).
- 2) M. Miyagi, A. Hongo, and S. Kawakami, "Design theory of dielectric-coated circular metallic waveguides for infrared transmission," *IEEE J. Lightwave Technol.*, LT-2, 116 (1984).
- 3) B. Schweig, *Mirrors: A Guide to the Manufacture of Mirrors and Reflecting Surfaces*, Pelham, London, (1973).
- 4) Y. Kato, N. Osawa, M. Miyagi, S. Abe, M. Aizawa, "Loss characteristics of polyimide-coated silver hollow glass waveguides for the infrared," *Electron. Lett.*, 31, 31 (1995).
- 5) Y. Abe, Y. Matsuura, Y. Shi, Y. Wang, H. Uyama, and M. Miyagi, "Polymer-coated hollow fiber for CO2 laser delivery," *Opt. Lett.*, 23, 89 (1998).
- 6) 石芸尉，松浦祐司，佐藤俊一，宮城光信，“赤外レーザ用新型環状オレフィン樹脂内装銀中空ガラス導波路”，*信学技報 OFT98*, 7 (1998).
- 7) T. Watanabe and Y. Matsuura, "Side-Firing Sealing Caps for Hollow Optical Fibers," *Lasers in Surgery and Medicine*, 38, 792 (2006).
- 8) K. Iwai, Y. Shi, Y. Matsuura, M. Miyagi, S. Saito, and Y. Arai, "Characteristics of calculus fragmentation with Er:YAG laser light emitted by an infrared hollow optical fiber with various sealing caps," *Appl. Opt.*, 44, 3266 (2005).

(松浦祐司)

2 光線力学的療法 (PDT)

2.1 はじめに

超高齢社会を迎えるわが国において悪性腫瘍の死亡率は年々増加の一途をたどり、診断および治療技術のさらなる進展が求められている。光線力学的治療 (PDT: Photodynamic therapy)¹⁾は、腫瘍組織・新生血管に特異的に集積する光感受性物質を投与し、その吸収帯を光励起することによって生じる活性酸素の細胞毒性によって腫瘍部位を消滅させる治療法である。正常組織への傷害を最小限に抑え病巣のみを選択的に治療できることから臓器温存が可能なこと、また外科的な切除を必要とせず内視鏡下治療が可能なことから、QOL (Quality of Life) の高い低侵襲的局所療法として高い注目を集めている。現在 PDT は国内外において臨床治療が進められている一方、克服すべき課題も残されており盛んに研究が進められている。本節では、PDT の国内外における臨床の現状と問題点および研究動向の一端について紹介し、今後の展望について述べたい。

2.2 光線力学的治療の原理

PDT は、(1) 光感受性薬剤の投与 (静脈内または経口投与、あるいは塗布)、(2) 光感受性薬剤の腫瘍組織への集積および正常組織からの排泄、(3) 光 (主としてレーザー光) 照射による薬剤の光励起、(4) 光化学反応による活性酸素種の生成および腫瘍組織の死滅、の一連の過程を経て行われる。よって殺傷因子となる活性酸素種がいかに部位選択的かつ効率的に生成されるかが治療の鍵となる。

活性酸素種生成の原理を薬剤分子のエネルギー準位図を用いて図 2.1 に示す。光が照射

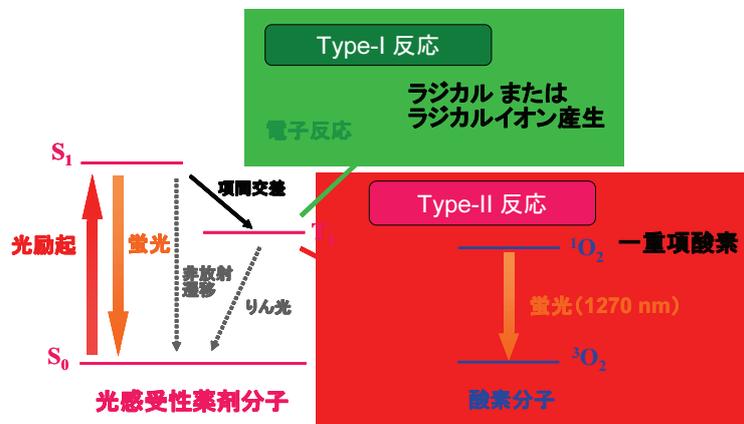


図 2.1 PDT における活性酸素生成の原理

されると薬剤分子は光を吸収し電子励起される (S_1)。励起された分子は基底状態 (S_0) へ緩和するか、項間交差によって三重項状態 (T_1) に緩和する。 T_1 からのエネルギー遷移過程には主としてふたつあり、ひとつは T_1 から直接生体分子に電子を移動しフリーラジカルを生成する過程 (type I 反応)、もうひとつは T_1 から基底状態の酸素分子にエネルギーを移動し一重項酸素を生成する過程 (type II 反応) であり、これらにより活性酸素種が生成される。治療においてどちらの反応が優位に進行しているかを明らかにすることは困難であるが、通常酸素が存在する条件下では type II 反応すなわち一重項酸素の生成が主たる殺傷機構であると考えられている。

生成した一重項酸素の生体組織における寿命は約 250ns と短く、その間の拡散距離は数 45nm と見積もられることから²⁾、PDT における組織ないし細胞の障害部位は光感受性薬剤の局在部位とほぼ一致するものと考えられる。薬剤の局在部位は、組織と細胞のいずれにおいても、主として薬剤分子の親媒性 (親水性、疎水性)、荷電 (正、負)、大きさによって決まる。組織の場合は腫瘍細胞のみならず腫瘍組織に栄養を送り込む新生血管への傷害が、また細胞の場合は細胞膜、ミトコンドリア、ライソゾームなど細胞にとって致命的となる小器官への傷害が重要なことから、このような性質を持つ種々の光感受性薬剤が開発され、2003 年時点で国内外あわせて 13 種類の薬剤が承認または臨床試験に用いられている。

2.3 光線力学的治療の臨床

PDT の人への応用は、1979 年 Dougherty らがヒト乳癌の皮膚転移巣および皮膚癌に対してヘマトポリフィリン誘導体とアルゴンレーザー励起色素レーザーを用いて治療効果を実証したのが初めてである³⁾。その後、1993 年カナダにおいて初めて臨床での適用が承認されると、欧米や日本とはじめとする世界各国において臨床治療が開始された。現在国内外で行われている主な PDT について表 2.1 にまとめる。国内において現在保険適応されている光感受性薬剤は 2 種類ある。ひとつは 1996 年厚生省によって認可されたポルフィマーナトリウム (フォトフリン、励起波長 630nm) であり、早期肺がん、表在性食道がん、表在性早期胃がん、子宮頸部初期がんおよび異形成に対して適用が認められ、良好な治療成績が得られている。フォトフリンは腫瘍組織に 48 時間以上停滞する特性を有し、正常組織では肝臓と腎臓を除いて 24 時間以内に排泄されることから、この時間差を利用して静脈投与後 48 時間にレーザー照射が行われる。励起光は、生体組織中の水や血液による吸収の影響を受けるため、より深部病変の治療を実現するために組織透過性の高い長波長

表 2.1 国内外で行われている主な Photodynamic therapy

光感受性薬剤 λ_{ex}	光源	対象病変
Porfimer sodium (フォトリン)	630 nm エキシマレーザー-励起色素レーザー-半導体レーザー	早期肺がんなど
ALA	632 nm アルゴンレーザー-励起色素レーザー-ランプ	皮膚がんなど
NPe6 (レザフィリン)	664 nm 半導体レーザー	早期肺がん
BPD-MA	690 nm 半導体レーザー	皮膚がん 加齢性黄斑変性症
TOOKAD	763 nm 半導体レーザー(組織内照射)	前立腺がん

領域（650～700nm）に吸収端を有する光感受性薬剤の開発が進められてきた。そのひとつが 2004 年に認可されたレザフィリン（励起波長 664nm）である。レザフィリンは、フォトリンより腫瘍集積性に優れ、最大の問題であった光線過敏症がより軽度で、かつ長波長励起可能な特長有し、早期肺がんに対して適用が認められている。静脈投与後 3～6 時間でレーザー照射を行うため、将来的には外来で PDT を施行することが可能である。

表 2.2 に現在認可されている主な PDT 用のレーザー装置を示す。国内では光感受性薬剤とレーザー装置の組合せに対して認可が行われる。フォトリンに対しては、パルス発振のエキシマレーザー励起色素レーザーと YAG レーザー励起光パラメトリック発振器が認可されている。いずれも治療が広く普及するには、大型で高価格な装置であった。レザフィリンでは連続発振の半導体レーザーが開発された。ビデオデッキサイズまで小型化された安価な装置であり、特別なスペースを要しないことからベッドサイドや外来処置室での PDT も可能となっている。PDT を臨床で行う際に最も重要なことは、治療の安全性を確保することである。そのため、日本光線力学学会、日本レーザー医学会により「早期肺癌

表 2.2 国内で認可されている PDT 用レーザー装置

エキシマレーザー励起色素レーザー PDT EDL-2 (浜松ホトニクス社製)		半導体レーザー PDLレーザー (松下産業機器製)	
波長:	630 ± 5 nm	波長:	664 ± 2 nm
色素:	ロータミン640	発振モード:	連続 (CW)
励起レーザー:	XeClエキシマレーザー (308 nm)	出力:	500 mW (max.)
発振モード:	パルス	質量:	約 14 kg
パルス幅:	10 ns		
パルスエネルギー:	4 mJ/pulse		
繰り返し周波数:	20/30/40 Hz		
質量:	約600 kg		

保することである。そのため、日本光線力学学会、日本レーザー医学会により「早期肺癌を対象とした PDT 施行の安全ガイドライン」が定められている。装置の適正使用と安全確保に関する留意事項のみならず装置の納入時の遵守事項などが記載されている。

現在 PDT では適応拡大に向けた大きな流れがある。そのひとつが進行がんに対する適応である。肺癌を例に見ると、欧米では PDT は進行肺癌による治療が先行した。進行肺癌による気道狭窄に対しては、YAG レーザーによる切除術と比較して再狭窄までの期間、生存期間ともに有意な成績が得られている。今後わが国においても進行がんへの適応拡大に向けて、手術や化学療法などとの集学的治療の可能性が期待される。従来から認可を受けている臓器に加えて、重症の皮膚がん、咽頭がん、口腔内がんに対する PDT の臨床例も数多く報告されている^{4,5)}。脳腫瘍⁶⁾や膀胱がん^{7,8)}に対しては、光感受性薬剤由来の蛍光を利用したがんの診断 (PDD : Photodynamic diagnosis) が試みられており、高い注目を集めている。

2.4 光線力学的治療の研究動向

PDT は、上述したように臨床治療が進められる一方で、治療選択性や治療深度になお多くの課題を残している。治療機序の解明も未だ十分とは言い難く、治療効果の判定が困難なことも課題として挙げられる。これらを解決するため、現在新たな薬剤の開発、励起方法の工夫、治療のモニタリングなどに関する研究が盛んに行われている。また PDT は悪性腫瘍以外の疾患への治療法としての期待も高まっている。ここではそれらの一部について紹介したい。

2.4.1 新規薬剤

光感受性薬剤の患部への選択的なデリバリーを実現するために、光感受性薬剤をドラッグデリバリーシステム (DDS) 化する試みが行われている。凝集性が極めて高い光感受性薬剤を DDS 化することは容易ではない。片岡らは、光感受性薬剤を dendrimer と呼ばれる化学修飾を施すことにより凝集を抑制し、かつこれを患部に高濃度に集積させるため高分子ミセル内に封入したキャリアーシステムを構築した (図 2.2)⁹⁾。高分子ミセルは、粒径を数十ナノメートルに設計することで腎臓からの排出や細網内皮系での取り込みを回避し、外殻を親水性分子とすることによりさらに細網内皮系による認識を逃れる。また高分子物質は EPR 効果 (Enhanced Permeability and Retention effect) により固形がん

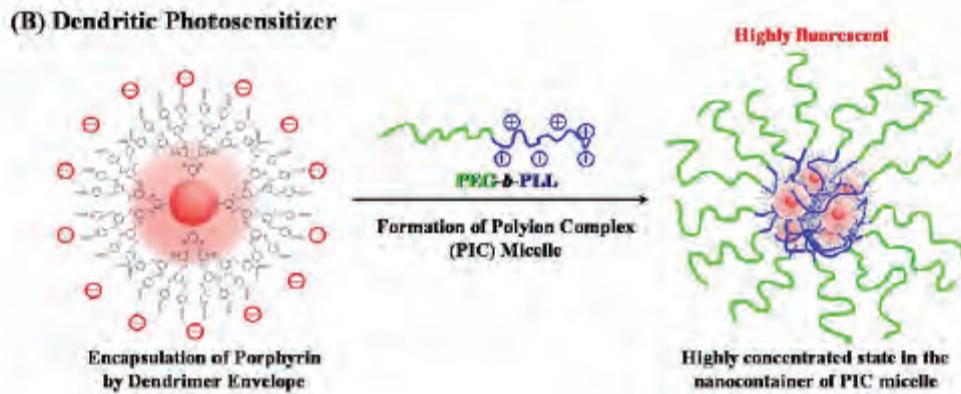


図 2.2 デンドリマー型光感受性薬剤と高分子ミセル化

集積しやすいことから、高分子ミセルは血中循環時間の延長と EPR 効果との相乗効果により、高い腫瘍選択性が可能となる。内包する光感受性薬剤に励起波長 675nm のフタロシアニンを用いることで、深部治療効果の期待できる高分子ナノミセルが開発されている。中岸らが行った *in vitro* および *in vivo* 実験により¹⁰⁾、高い高腫瘍効果、優れた腫瘍選択性ならびに副作用としての光過敏症の抑制効果が実証されており、新たな PDT 薬剤として期待される。

治療選択性の向上を目指した最近の研究として、Ontraio Cancer Institute の G. Zheng と B.C.Wilson のグループが開発した、腫瘍細胞に取り込まれたときだけ一重項酸素が発生するというコンセプトの薬剤は興味深い¹¹⁾。光感受性薬剤と一重項酸素のクエンチャーをペプチドにより結合させたこの薬剤は (図 2.3)、ペプチドが腫瘍特異的に発現しているマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) により切断される性質を利用し、腫瘍細胞外では一重項酸素はクエンチャーにより消失し PDT 効果を発現しないが、腫瘍細胞に取り込まれると薬剤はクエンチャーと切り離されるため一重項酸素は細胞毒性を発揮できる。このクエンチャー分子は、一重項酸素だけでなく薬剤の蛍光のクエンチャーとしても働くため、上記と同様の機序により腫瘍細胞に取り込まれたときだけ薬剤からの蛍光が発生し、腫瘍細胞の特異的検出に利用できる。

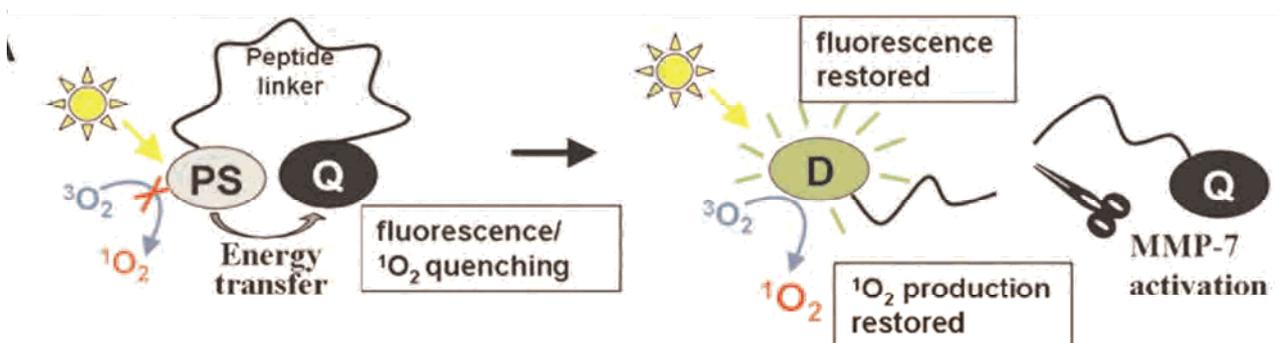


図 2.3 光感受性薬剤-一重項酸素クエンチャー結合型 PDT 用薬剤

2.4.2 励起方法およびモニタリング

表 2.2 に示すように、現在 PDT ではパルス発振と連続発振という時間特性の大きく異なる光源が用いられている。コスト等の問題から最近では連続発振の半導体レーザーの使用が主流となっているが、治療効果に関してはパルス光励起の有効性が指摘されている。パルス光は高密度な光励起により過渡的に過飽和吸収が起き、より深部へ光子が進達すると考えられる¹²⁾。フォトフリンを用いた PDT の動物実験において、パルス光照射した場合の効果は連続照射した場合の約 3 倍に達するとの報告がある¹³⁾。その一方で、薬剤が異なるケースでは治療深度に差がないなど¹⁴⁾、未だ両者の比較には結論がでておらず、殺細胞機序の解明が重要とされている。

殺細胞機序を知る上で、殺細胞因子となる活性酸素の挙動を追跡することは大変重要である。このことを目的として川内らは、活性酸素（一重項酸素）の生成に伴う細胞内の酸素消費と薬剤退色の経時的な相関を見るという新しい視点での解析法を提案した（Fluorescence-oxygen diagram）¹⁵⁾。Type II 反応による一重項酸素の生成は酸素消費を伴い、生成した一重項酸素は生体分子だけでなく薬剤分子も傷害する（薬剤退色）ため、酸素消費と薬剤退色がともに進行することは一重項酸素の発生を示すものと考えられる。治療効果の観点からは、酸素と薬剤の減少は効果を低下させるが、この解析法はこの現象を逆に利用して PDT 反応をモニタリングする。培養細胞を対象としたパルス光励起による *in vitro* 実験では、繰り返し周波数依存的に一重項酸素の生成速度が経時的に異なることが本解析法により示された。低繰り返し周波数（5Hz）では酸素消費と薬剤退色が継続して進行したのに対して、高繰り返し周波数（10 および 30Hz）では過渡的に酸素消費を伴

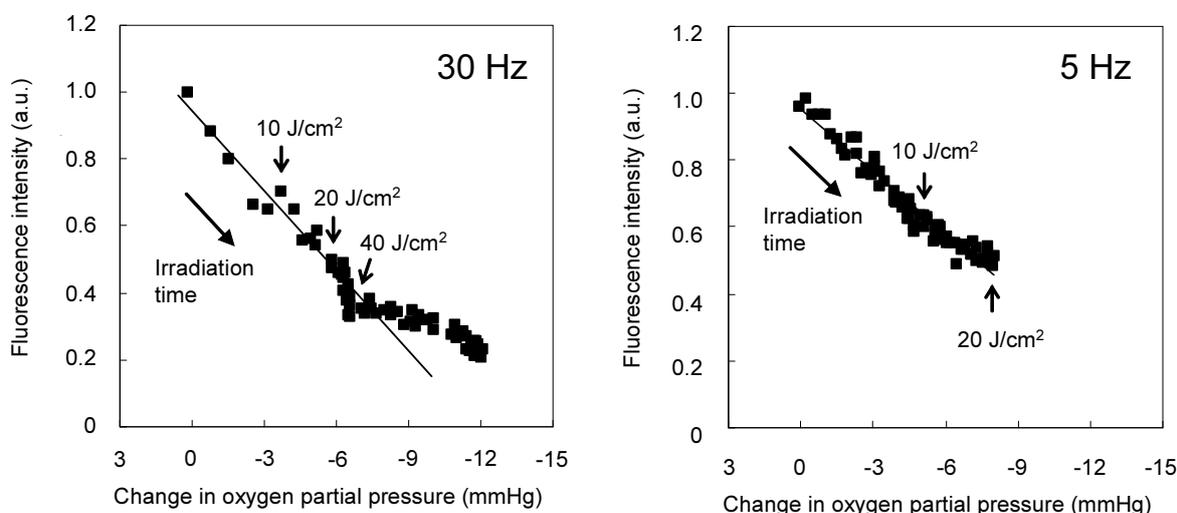


図 2.4 Fluorescence-oxygen diagram の周波数依存性

わなない薬剤退色が起きるといふ興味深い現象が観察された (図 2.4)。この酸素消費を伴わない薬剤退色は、一重項酸素の生成が抑制されたことを示すものと考えられ、薬剤の細胞内ライゾーム集積と高強度パルス光励起による局所酸素不足が原因と推察された¹⁶⁾。殺細胞効果は 5Hz において最も高く、解析によって示された 5Hz の継続的な一重項酸素の生成は高い殺細胞効果と相関したことから、**Fluorescence-oxygen diagram** は効果の予測に有用な情報を与えるものと期待される。

PDT では治療中にその効果を判定することが困難であるため、術中の反応をモニタリングすることにより効果を予測できるとその意義は大きい。現在、一重項酸素からの近赤外の発光 (波長 1.27 μm) を光電子増倍管により検出し、その産生をリアルタイムにモニタリングする方法が検討されているが^{17,18)}、検出器の感度の問題から未だ実用化には至っていない。上記の **Fluorescence-oxygen diagram** は、一重項酸素の生成を間接的にモニタリングするだけでなく、本来細胞に傷害を与えるべき一重項酸素が薬剤退色をどの程度引き起こしているか、治療に必要な酸素と薬剤が組織にどのくらい残存しているかを知ることができる。これらの情報は、一重項酸素由来の発光計測では得ることができず、術中にリアルタイムで治療条件を最適化するのに有力な情報になり得る。

2.4.3 新たな適用 (悪性腫瘍以外の PDT)

PDT の悪性腫瘍以外の適応に関する関心は特に高く、感染症¹⁹⁾、血管腫²⁰⁾、リウマチ²¹⁾などの治療に対する研究が萌芽的に行われている。なかでも、長期にわたる気管内挿管や気管切開、外傷、気道熱傷、その他全身性疾患等が原因で生じる肉芽性気道狭窄は、その有効な治療法が確立していないことから侵襲の低い PDT の適応が期待されている。中岸らは、ウサギの気管狭窄モデルを対象にフォトフリンを用いた PDT を行い²²⁾、喘鳴および狭窄の著明な改善を認めるとともに、気管擦過後の生存日数が非治療群と比較して有意に延長することを示した。さらに光感受性薬剤として上記の高分子ミセル化した新規光感受性薬剤を用いた効果についても検証を行い、フォトフリンを用いた PDT 群よりも長期生存傾向があることを報告した。気道狭窄のなかでも、小児の場合は特に重篤かつ治療により QOL が著しく損なわれるため、PDT の適応が強く望まれている。すでに臨床で用いられているフォトフリンによる気道狭窄治療効果が示されたことは大変意義のあるものと注目される。

2.5 今後の展望

光線力学的治療は、低侵襲に病変部位のみを選択的に治療できる夢のような方法であることから盛んに臨床治療ならびに研究が行われてきたが、未だ国内において広く普及しているとは言いがたい。依然として治療機序が十分に解明されていないこと、特に PDT の効果は光と薬剤と生体組織の相互作用によるものであり複雑かつ制御が難しく効果の判定も容易でないことが理由と考えられる。そのため、薬学、理工学、医学の分野間にわたる緊密な連携により、新規薬剤の開発、作用機序の解明、装置・計測技術の開発、さらには臨床とのフィードバックを積極的に行うことが不可欠である。上述したように PDT は、薬剤由来の蛍光を利用することにより診断も可能となることから、将来的には診断・治療一体型の治療の実現が期待される。近年、従来問題とされてきた光線過敏症も第2世代光感受性薬剤（レザフィリンなど）の出現により克服され、また大きく高価であったレーザー装置もコンパクトで低価格なダイオードレーザーの出現により改善されてきた。今後、進行がんなどに対する適応拡大により、PDT が新たな癌治療戦略になるものと期待したい。

参考文献

- 1) T. Patrice “Photodynamic Therapy “ (2004, The Royal Society of Chemistry)
- 2) M. Ochsner: J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 39, 1-18 (1997).
- 3) T. J. Dougherty, G. Lawrence, J. H. Kaufman, D. Boyle, K. R. Weishaupt and A. Goldfarb: J. Natl Cancer Inst. 62, 231-237, (1979).
- 4) 中瀬古裕乃、松本義也：日本レーザー医学会誌 27,303-308 (2007).
- 5) 金子忠良、千葉博茂：日本レーザー医学会誌 27,51-55 (2006).
- 6) 金子貞男 “PDT ハンドブック” (2002,医学書院) 60-74.
- 7) 井上啓史、濱口卓也、辛島尚、西川宏志、鎌田雅行、深田聡、阪倉直樹、渡邊裕修、香西哲夫、片岡真一、倉林睦、大舘祐治、執印太郎：Jpn. J. Endourol. ESWL 20, 50-55, (2007).
- 8) D. Jocham, F. Witjes, S. Wagner, B. Zeylemaker, van J. Moorselaar, M. O. Grimm, R. Muschter, G. Popken, F. König, R. Knüchel and K. H. Kurth: J. Urol. 174, 862-866 (2005).
- 9) W. D. Jang, N. Nishiyama, G. D. Zhang, A. Harada, D. L. Jiang, S. Kawauchi, Y. Morimoto, M. Kikuchi, H. Koyama, T. Aida and K. Kataoka: Angewandte Chemie (International ed. in English) 44, 419-423 (2005).

- 10) 中岸義典、守本祐司、川内聡子、張祐銅、西山伸宏、尾関雄一、前原正明、片岡一則、菊地眞：日本レーザー医学会誌 27,71-76 (2006).
- 11) G. Zheng, J. Chen, K. Stefflova, M. Jarvi, H. Li and B. C. Wilson: Proc. Natl Acad. Sci. U S A. 104, 8989-8994 (2007).
- 12) B. C. Wilson and M. S. Patterson: Proc. SPIE 2133, 260-271 (1994).
- 13) T. Okunaka, H. Kato, C. Konaka, H. Sakai, H. Kawabe and K. Aizawa: Jpn. J. Cancer Res. 83, 226-231 (1992).
- 14) B. W. Pogue, T. Momma, H. C. Wu and T. Hasan: Br. J. Cancer 80, 344-351 (1999).
- 15) S. Kawauchi, S. Sato, Y. Morimoto and M. Kikuchi: Photochem. Photobiol. 80, 216-223 (2004).
- 16) S. Kawauchi, S. Sato, Y. Morimoto, M. Kikuchi: J. Biomed. Opt. 14005-1-14005-9 (2006).
- 17) M. T. Jarvi, M. J. Niedre, M. S. Patterson and B. C. Wilson: Photochem. Photobiol. 82, 1198-1210 (2006).
- 18) S. Lee, D. H. Vu, M. F. Hinds, S. J. Davis, T. Hasan and N. R. Sznycer-Taub: SPIE Proc. 5689, 90-96 (2005).
- 19) T. N. Demidova and M. R. Hamblin: Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 17, 245-254 (2004).
- 20) A. D. Singh, P. K. Kaiser, J. E. Sears, M. Gupta, P. A. Rundle and I. G. Rennie: Br. J. Ophthalmol. 88, 1414-8, (2004)
- 21) E. Torikai, Y. Kageyama, E. Kohno, T. Hirano, Y. Koide, S. Terakawa, A. Nagano: Clin. Rheumatol. (2007, in press)
- 22) Y. Nakagishi, Y. Morimoto, M. Fujita, Y. Ozeki, T. Maehara and M. Kikuchi: Photochem. Photobiol. 83, 1220-1225 (2007)

(石原美弥／川内聡子)

3 光を用いたドラッグデリバリーシステム (DDS)

3.1 はじめに

さまざまな先進的治療技術が開発されている現在においても、医療の基本は薬剤療法であり、その構図は今後も変わらないと考えられる。その薬剤療法に関して、近年、ドラッグデリバリーシステム (DDS ; Drug Delivery System) が注目されている。DDS とは「薬剤の体内動態を制御し、生体内の特異的な作用点に望ましい濃度・時間パターンのもとに送達させることによって、最適な治療効果を得ることを目的とする薬剤投与に関する概念」¹⁾のことを言い、具体的には薬剤の吸収促進や徐放 (コントロールド・リリース)、作用点の標的化 (ターゲティング) などを達成するための技術を指す。既存の薬剤療法の効果の増進や副作用の低減ばかりでなく、遺伝子治療や再生医療などの次世代医療においても鍵となる技術である。本節では、この DDS への光やレーザーの応用について紹介し、今後の展望について述べたい。

3.2 光を用いた DDS の種類と特徴

注射を用いずに皮膚から薬剤を投与できると、苦痛や感染のリスクを著しく低減できることからその利点は大きく、DDS 研究における重要テーマの一つとなっている。特に日常的、継続的に薬剤投与が必要な糖尿病患者のインスリン療法などへの応用が期待されている。この経皮的 DDS において、薬剤分子の最初のバリアとなるのが皮膚の角質である。また一般に標的組織への薬剤デリバリーにおいて、最後のバリアとなるのが標的細胞の細胞膜 (場合により核膜) である。光・レーザーの DDS への応用は、これらバリアの分子透過性を光・レーザーと組織・細胞の各種相互作用を利用して亢進させる例が多い。表 3.1 に、これまでに報告されている代表的な応用例を、光・レーザーの作用に着目して分類した。

光熱的作用の応用例としては、レーザーアブレーションにより、角質の全層ないし一部を除去して薬剤の経皮吸収を促進させるもの、および顕微鏡下でレーザービームを集光して細胞膜に照射し、小孔を形成して外来分子を細胞内に導入するものが代表的であり、後者はオプトポレーション (optoporation) などと呼ばれる。光源として角質除去には従来より 193nm ArF エキシマレーザーが用いられているが^{2,3)}、最近では 2.94 μ m Er:YAG レーザーも利用され^{4,5)}、製品化の検討も行われている。オプトポレーションは遺伝子導入へ

表 3.1 作用に着目した光・レーザーの DDS への応用の分類

作用	プロセス	目的
光熱的	アブレーションによるバリ層除去	角質除去による経皮吸収の促進
		細胞膜の穿孔による薬剤取り込み (オプトアブレーション)
光化学的	光化学的インターナライゼーション (PCI [*]): 一重項酸素生成による膜破壊	細胞内小器官からの薬剤のリリース (核への移行促進)
光音響・機械的	レーザー誘起応力波 (LISW ^{**}) による膜の変形・変性	角質の透過性向上
		細胞膜(核膜?)の透過性向上

*** Photochemical Internalization ** Laser-Induced Stress Wave**

の応用につき精力的な研究が進められている (表 3.2 参照)。遺伝子導入には、従来、紫外レーザーが多く用いられていたが^{6~9)}、最近では、超短パルスレーザー¹⁰⁾や紫色半導体レーザー¹¹⁾の使用例も報告されており、製品化の例もある¹¹⁾。

高強度のレーザーを組織や細胞に直接照射するのではなく、レーザー照射により発生した圧力波 (LISW ; laser-induced stress/shock wave) を用いるのが光音響的ないし光機械的応用の代表例である。LISW を用いた DDS に関しては、Doukas らにより膨大な研究がなされており¹²⁾、動物実験ながらインスリン¹³⁾やアレルギー物質¹⁴⁾の経皮吸収促進等が報告されている。著者らはこれを遺伝子導入へ応用する研究を進めており、詳細について次項で述べる。

光化学的作用の応用例としては PCI (PhotoChemical Internalization)¹⁵⁾が重要である。これは上記の例とは異なり、エンドサイトーシス (飲食作用) により細胞内に取り込まれたマクロ分子の核への移行促進を目的としている。遺伝子治療においては、治療効果を有するタンパク質を生成させるため、そのタンパク質をコードした遺伝子を最終的に核まで到達させなければならない。しかし細胞内に導入された遺伝子はライソゾーム (高分子物質を低分子にまで分解する細胞内小器官) において分解されるため、一般に核への移行効率は低い。詳細は省略するが、PCI では光感受性薬剤を用いてライソゾーム等の膜を光化学的に破壊し、遺伝子等の分解を抑制して核への移行を促進する。西山らはこの技術を用いて、ラット結膜において光照射部のみに遺伝子を発現させることに成功している¹⁶⁾。ターゲティングの好例である。

3.3 レーザー誘起応力波 (衝撃波) を用いた遺伝子導入

前述したように遺伝子治療においては、所定の遺伝子を標的細胞内、さらに核まで到達させる必要があることから、遺伝子導入の成否が治療効果を大きく左右する。その遺伝子

導入法として、これまでウイルスの感染力を利用する方法（ウイルスベクター法）が最も広く用いられてきたが、ウイルス自体の持つ毒性や抗原性に基づく副作用があること、体内動態を制御しにくいことなどの欠点があるため、現在、臨床応用にブレーキがかかっている。このため、ウイルスを用いない化学的ないし物理的遺伝子導入法が注目されるようになった¹⁷⁾。レーザーを用いる遺伝子導入法は物理的方法の一種であるが、一般に生体組織は強い光散乱体であることから、レーザー光を直接細胞に照射するオプトポレーションは *in vivo*（生体内）、特に組織深部へ応用しにくいという欠点がある。音波の一種である LISW は組織中を効率よく伝搬することから、深部組織を標的とした遺伝子導入への応用も期待される。ここではまず本遺伝子導入の方法・装置について述べ、導入の実例として皮膚および中枢神経系（脳）への遺伝子導入について紹介する。

3.3.1 方法・装置

本遺伝子導入法の概念図を図 3.1 に示す。まず標的組織に目的の遺伝子をコードしたプラスミド DNA（バクテリアが有する環状 DNA で DNA の運び手として利用する）を注入し、同部位に光吸収材（ターゲット）を置く。そこに所定のスポット径で高出力のパルスレーザー光を照射してプラズマを生成させると、その膨張に伴って強い圧力波である LISW が発生する。ターゲットの上面に光学的に透明な固体層を設けると、プラズマの閉じ込め効果により圧力のピーク値と時間幅が増大する。LISW の特性はターゲットの材質や構造、レーザー照射条件に依存するが、著者らはレーザーの種類とターゲット（吸収層／透明層）の材質について検討し、第 2 高調波（532nm）Q スイッチ Nd:YAG レーザー（パルス幅 6ns FWHM）と黒色ゴム/PET（polyethylene terephthalate）の組み合わせを選

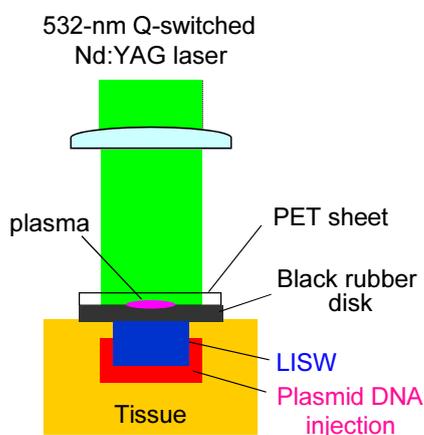


図 3.1 LISW を用いた遺伝子導入法

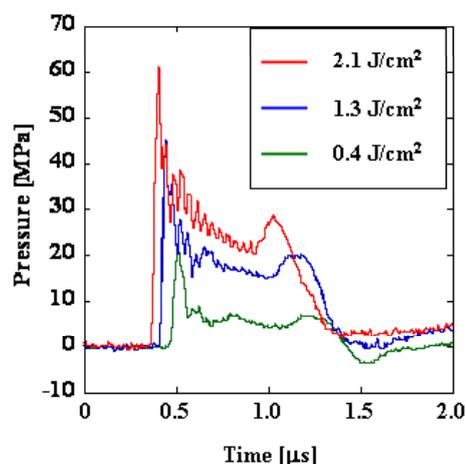


図 3.2 LISW の時間波形

扱した。ナノ秒のレーザーパルスは、自らが生成したプラズマに効率よく吸収されるため、プラズマの内部エネルギーが増大し、高ピーク圧力の LISW を発生するのに都合がよい。図 3.2 に LISW の典型的な圧力波形を示した。圧力上昇速度が非常に大きく ($> 10^8 \text{MPa} \cdot \text{s}^{-1}$)、ピーク圧力の高い (数 10MPa) 圧縮性 (正の圧力が主体) の圧力波であることが特徴である。細胞膜の透過性を高めるためには、圧力の時間積分値 (力積) を大きくすることが有効であることが示されているが、ピーク圧力が高すぎると組織損傷を招く。光吸収材として弾性体を用いることが、ピーク圧力の過度の上昇を抑え、圧力持続時間 (パルス幅) を延長し、力積を大きくすることに有効であった。

3.3.2 皮膚への遺伝子導入

LISW による *in vivo* における最初の遺伝子導入は、ラット皮膚を対象に実証された¹⁸⁾。背部皮膚を除毛後、皮内にルシフェラーゼ (ホタルの発光に関わる酵素タンパク質) をコードしたプラスミド DNA を注入し、その上に上記ターゲットを接触させ、スポット径 3mm でレーザー照射した。図 3.3 に照射 24 時間後に皮内のルシフェラーゼタンパクの濃度を測定した結果を示す。単一のパルス照射においてもタンパク濃度はフルエンスの増大に伴い上昇し図 3.3(a)、フルエンス 1.9J/cm^2 、3 パルス照射により、照射無し (プラスミド注入のみ) の場合と比較し二桁以上高い発現レベルが得られた (図 3.3(b))。

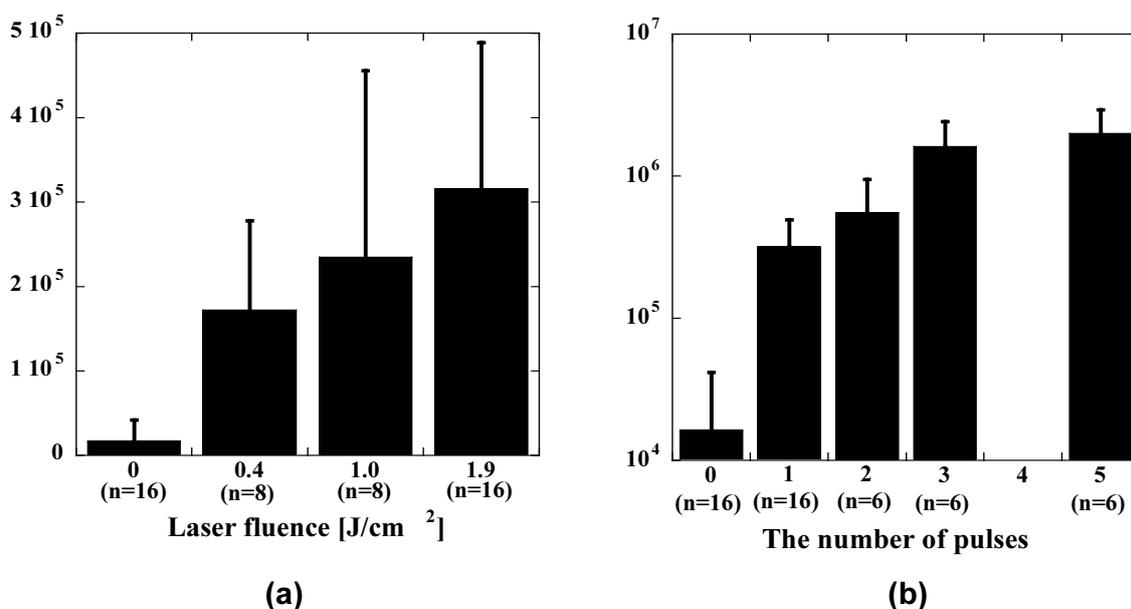


図 3.3 ラット皮膚へのルシフェラーゼ遺伝子の導入
 (a) 単一パルス照射、
 (b) レーザーフルエンス 1.9J/cm^2 ¹⁸⁾

同様にラット皮膚に EGFP (enhanced green fluorescence protein ; オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質の改変体) 遺伝子、 β ガラクトシダーゼ (発現すると青色に染色される酵素タンパク質) 遺伝子を導入した場合の、それぞれ皮膚表面および皮膚断面の遺伝子発現分布を図 3.4 に示す。図 3.4(a)は遺伝子がレーザー照射スポットに対応した直径 3mm のみに発現していること、また図 3.4(b)は遺伝子が表皮のみに発現していることを示している。すなわち、部位選択的、組織選択的な遺伝子導入が可能であることが実証された。

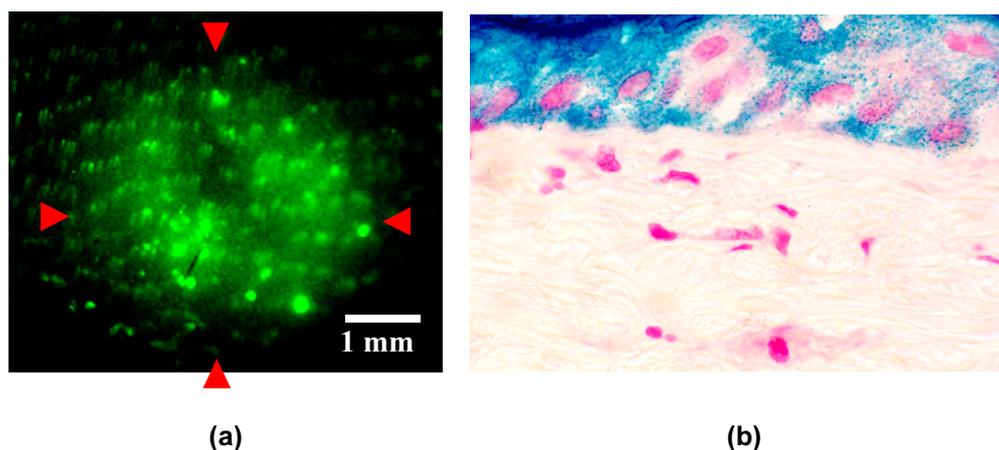


図 3.4 ラット皮膚への遺伝子導入
(a) 皮膚上方から観察した EGFP 遺伝子の発現、
(b) 皮膚断面の β ガラクトシダーゼ遺伝子の発現¹⁸⁾

皮膚への遺伝子導入にはさまざまな応用が考えられるが、著者らは移植組織の生着促進を目的とした実験を行った。具体的には、移植皮膚 (植皮片) に血管新生作用を有する肝細胞増殖因子 (HGF; hepatocyte growth factor) をコードしたプラスミド DNA を導入し、移植後の新生血管生成促進を試みた¹⁹⁾。ラット背部から採皮し、皮下脂肪を除去して移植片とし、これをそのまま移植した群 (通常移植群) と LISW により HGF 遺伝子発現ベクターを導入した後に移植した群 (遺伝子導入群) に分け、移植皮膚内の新生血管生成について比較した。図 3.5 に移植 72 時間後にバイオプシーした皮膚断面の抗 CD-31 抗体による免疫染色組織画像と、それに基づき深さ方向の新生血管密度分布を評価した結果を示す。これより遺伝子導入群の方が通常移植群より、新生血管がより広い領域で高密度に生成していることがわかった。生着の遅延は感染のリスクを高め、移植の正否を左右する。本方法は他の組織への適用も可能であると考えられ、広く移植・再生医療への応用が期待される。

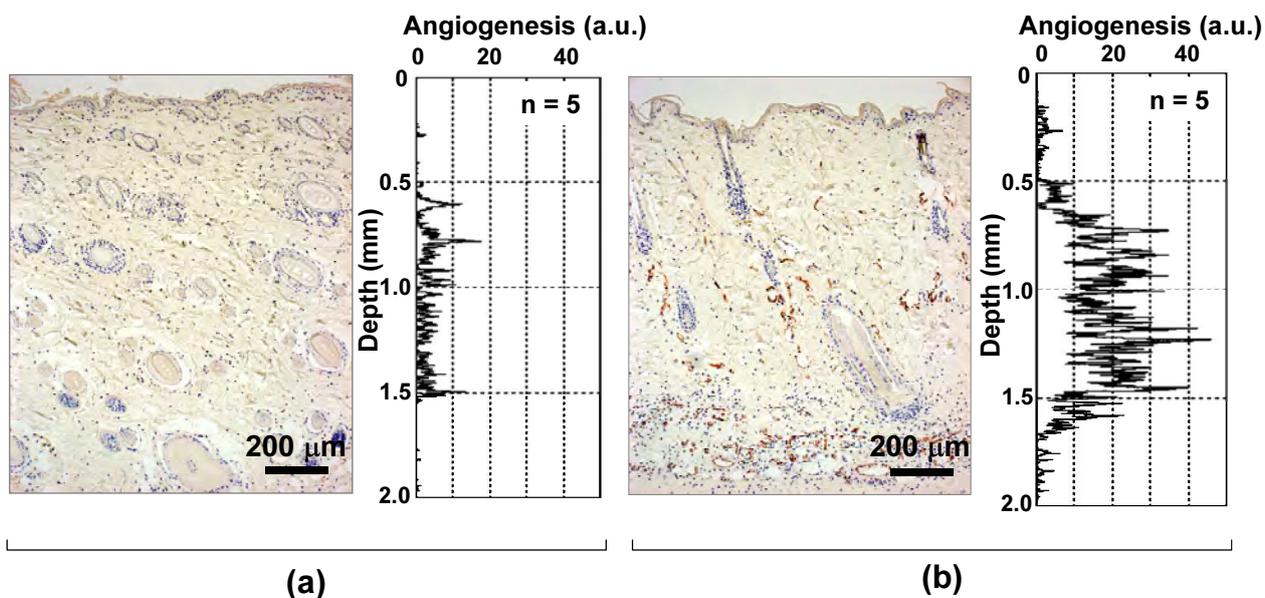


図 3.5 (a)通常の移植を行った皮膚断面、
(b)LISW により HGF 遺伝子を導入した植皮片を移植した皮膚断面
何れも移植後 72 時間後。濃染部が新生血管を示す¹⁹⁾

3.3.3 中枢神経系（脳）への遺伝子導入

パーキンソン病、ハンチントン病など多くの脳神経変性疾患は有効な治療法が確立していないため、遺伝子治療への期待が高い。しかしながら一般に神経細胞への遺伝子導入は困難であり、多くの脳神経変性疾患では脳の特定部位の神経細胞が変性、壊死することから、それらを標的とした部位選択的遺伝子導入技術が求められる。著者らはマウスの脳を対象に、LISW による選択的遺伝子導入を試みた²⁰⁾。

マウスを麻酔下に定位脳手術装置に固定し、頭蓋骨に小孔を開けて脳内の標的部位に EGFP をコードしたプラスミド DNA と正電荷性ポリマーであるポリエチレンジイミン (PEI; polyethyleneimine) の複合体を注入した。PEI は遺伝子導入試薬として知られるが、脳を対象とした場合それ単独での導入効率は低い。また LISW を用いた場合もプラスミド DNA 単体で用いた場合は高い導入効率が得られなかったため PEI の併用を試みた。複合体注入 5 分後、脳表にターゲットを接触させて直径 1mm のスポット径でレーザー照射を行った。その結果、脳室 (図 3.6) や海馬歯状回 (図 3.7) を標的に高効率な遺伝子導入が可能であることが実証された。遺伝子発現部位の最大深度は約 3.5mm に達し、本方法が比較的深い組織へも適用可能であることを示している。

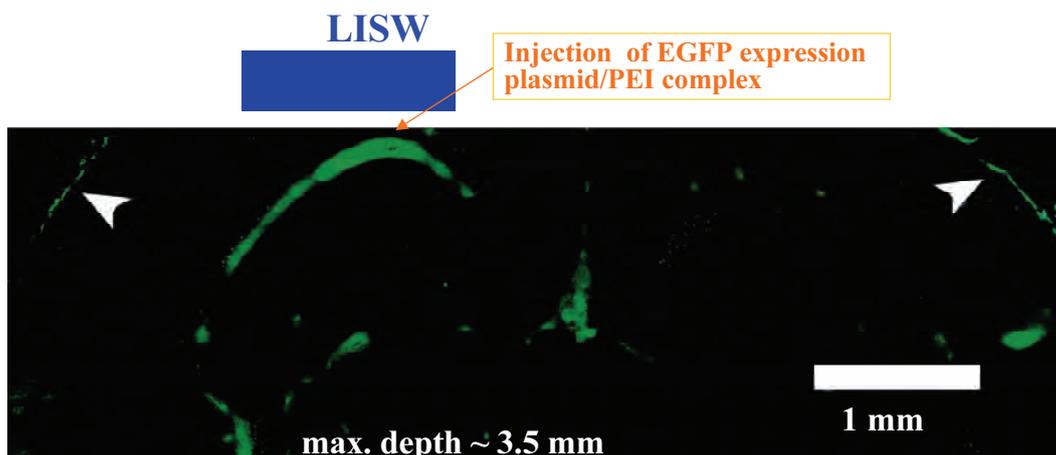


図 3.6 LISW によるマウス脳（新生仔）の脳室への EGFP 遺伝子の導入 ²⁰⁾

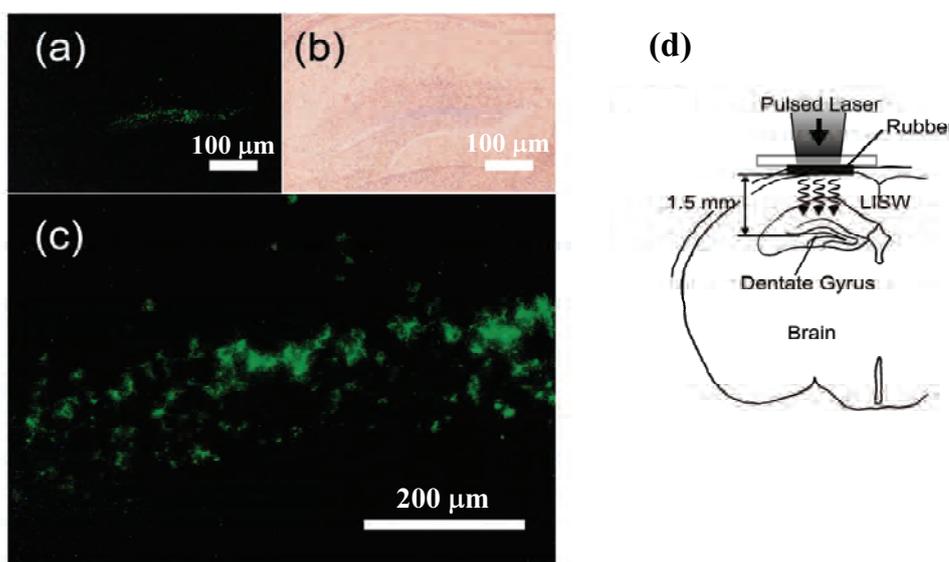


図 3.7 LISW によるマウス脳（成体）の海馬歯状回への EGFP 遺伝子の導入 ²⁰⁾

3.3.4 レーザーを用いた各種遺伝子導入法の現状

表 3.2 にこれまで報告されている主なレーザー遺伝子導入法の諸元をまとめた。*In vivo* における応用はまだ限定的であり、全て小動物を用いたものであるが、共通の利点として高度に部位選択的な導入が可能であることがあげられる。深部組織への適用性では LISW を用いた方法が最も優れていると考えている。

表 3.2 各種レーザー遺伝子導入法の諸元

方式・対象			レーザー光源	細胞・組織	導入遺伝子	文献	
直接照射	培養細胞 (<i>in vitro</i>)	単一細胞処理	Nd:YAGレーザー-第3高調波(355nm)	NRK, 他	Eco-gpt, 他	6-9	
			半導体レーザー(405 nm)	CHO	EGFP, 耐抗生剤遺伝子	11	
			フェムト秒Ti:Sapphireレーザー	CHO, PtK2	EGFP	10	
	生体組織	同時多細胞処理	Ho:YAGレーザー	MatLu, UM-UC3, LLC-PK1	EGFP	21, 22	
			生体内 (<i>in vivo</i>)	Nd:YAGレーザー-第2高調波(532nm)	ラット皮膚	EGFP	23
				フェムト秒Ti:Sapphireレーザー	マウス筋	EGFP, Luc, Lac-Z, mEpo	24
生体外 (<i>ex vivo</i>)	Ho:YAGレーザー	ブタ腎	EGFP	25			
レーザー誘起応力波	培養細胞 (<i>in vitro</i>)	同時多細胞処理	Nd:YAGレーザー-第2高調波(532nm)	NIH3T3, 他	EGFP	26, 27	
			Nd:YAGレーザー(1064nm)	植物細胞(イネ, 他)	siRNA	28	
	生体組織	生体内 (<i>in vivo</i>)	Nd:YAGレーザー-第2高調波(532nm)	ラット皮膚, マウス脳	EGFP, Luc, Lac-Z	18-20	
その他	色素補助レーザー 照射	培養細胞 (<i>in vitro</i>)	単一細胞処理	Arイオンレーザー	NIH3T3, CHO	Lac-Z, CAT, EGFP	29, 30
	光化学的 照射	培養細胞 (<i>in vitro</i>)	同時多細胞処理	各種連続光	HCT116, 他	EGFP, 他	15
		生体組織	生体内 (<i>in vivo</i>)	LD(689 nm)	ラット結膜	Venus(SEYFP-F46L)	16

3.4 今後の展望

現在、光・レーザーを用いた治療で産業化していると言えるのは、疼痛緩和等を目的とした低レベルレーザー治療を除くと、病変組織を凝固壊死、切除、破砕するものが主体であり、姑息的、代替的性格が否めない。分野をみても、形成・美容外科、眼科、ペインクリニック(疼痛緩和治療)などに偏っており、十分な広がりを見せているとは言えない。レーザーが高付加価値、高価なエネルギー源であることを考えると、今後、難治性疾患の治療などへの応用が進むことが期待される。この観点から、レーザーを用いた遺伝子導入技術に基づく悪性腫瘍や神経変性疾患の治療、再生医療に関する研究の進展が期待される。

冒頭に述べたように、医療の基盤は薬剤療法(化学療法)である。これはすでに一大産業を形成しているが、抗がん剤の副作用などに例をみるように解決すべき課題は少なくない。レーザーを用いたドラッグデリバリーシステムは、既存の薬剤療法の効果の増進や副作用の低減に大いに威力を発揮しうる。これは物理エネルギーによる化学療法支援、さらに化学療法と物理療法の融合という視点で捉えることもでき、新産業を創出するポテンシャルを有していると言えよう。異分野間連携研究によるこの領域の研究の進展を期待したい。

参考文献

- 1) 橋田充“ドラッグデリバリーシステム”(1995年, 化学同人), p.iii(一部改変)。
- 2) S. L. Jacques, D. J. McAuliffe, I. H. Blank and J. A. Parrish: J. Invest. Dermatol. 88, 88-93(1987)。

- 3) A. Fujiwara, T. Hinokitani, K. Goto and T. Arai: *Lasers Med. Sci.* 19, 210-217 (2005).
- 4) V. P. Zharov and A. S. Latyshev: *Proc. SPIE* 3590, 66-77 (1999).
- 5) W. R. Lee, S. C. Shen, H. H. Lai, C. H. Hu, J. Y. Fang: *J. Control. Release* 75, 155-166 (2001).
- 6) M. Tsukakoshi, S. Kurata, Y. Nomiya, Y. Ikawa and T. Kasuya: *Appl. Phys. B* 35, 135-140 (1984).
- 7) T. Kasuya and M. Tsukakoshi: *Laser microdissection of cells, Laser science and Technology Vol. 1*, pp. 1-75 (Harwood, 1989).
- 8) M. W. Berns, W. H. Wright and R. W. Steubing: *Int. Rev. Cytol.* 129, 1-44 (1991).
- 9) G. Weber and K. O. Greulich: *Int. Rev. Cytol.* 133, 1-41 (1992).
- 10) U. K. Tirlapur and K. Koenig: *Nature* 418, 290-291 (2002).
- 11) L. Paterson, B. Agate, M. Comrie, R. Ferguson, T. K. Lake, J. E. Morris, A. E. Carruthers, C. T. A. Brown, W. Sibbett, P.E. Bryant, F. Gunn-Moore, A. C. Riches and K. Dholakia: *Opt. Express* 13, 595-600 (2005).
- 12) 例えば, A. G. Doukas and N Kollias: *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 56, 559-579 (2004).
- 13) S. Lee, D. J. McAuliffe, S. E. Mulholland and A. G. Doukas: *Lasers Surg. Med.* 28, 282-285 (2001).
- 14) S. Gonzalez, S. Lee, E. Gonzalez and A. G. Doukas: *Am. J. Contact Dermatitis* 12, 162-165 (2001).
- 15) P. K. Selbo, A. Hogset, L. Prasmickaite and K. Berg: *Tumor Biol.* 23, 103-112 (2002).
- 16) N. Nishiyama, A. Iriyama, W-D. Jang, K. Miyata, K. Itaya, Y. Inoue, H. Takahashi, Y. Yanagi, Y. Tamaki, H. Koyama and K. Kataoka: *Nat. Materials* 4, 934-941 (2005).
- 17) 原島秀吉, 田端泰彦 編: ウイルスを用いない遺伝子導入法の材料, 技術, 方法論の新たな展開 (メディカルドゥ, 2006) .
- 18) M. Ogura, S. Sato, K. Nakanishi, M. Uenoyama, T. Kiyozumi, D. Saitoh, T. Ikeda, H. Ashida and M. Obara: *Lasers Surg. Med.* 34, 242-248 (2004).
- 19) M. Terakawa, S. Sato, D. Saitoh, H. Tsuda, H. Ashida, H. Okano and M. Obara: *J. Biomed. Opt.* 12, 034031 (2007).
- 20) Y. Satoh, Y. Kanda, M. Terakawa, M. Obara, K. Mizuno, Y. Watanabe, S. Endo, H.

- Ooigawa, H. Nawashiro, S. Sato and K. Takishima: *J. Biomed. Opt.* 10, 060501 (2005).
- 21) S. Sagi, T. Knoll, L. Trojan, A. Schaaf, P. Alken and M. S. Michel: *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 6, 127-130 (2003).
- 22) T. Knoll, S. Sagi, L. Trojan, A. Schaaf, P. Alken and M. S. Michel: *Urol. Res.* 32, 129-132 (2004).
- 23) M. Ogura, S. Sato, H. Ashida and M. Obara: *Jpn. J. Appl. Phys.* 43, L1268-L1270 (2004).
- 24) E. Zeira, A. Manevitch, A. Khatchatourians, O. Pappo, E. Hyam, M. D-Yahana, E. Tavor, A. Honingman, A. Lewis and E. Galun: *Molecular Therapy* 8, 342-350 (2003).
- 25) T. Knoll, L. Trojan, S. Langbein, S. Sagi, P. Alken and M. S. Michel: *Lasers Med. Sci.* 19, 33-36 (2004).
- 26) M. Terakawa, M. Ogura, S. Sato, H. Wakisaka, H. Ashida, M. Uenoyama, Y. Masaki and M. Obara: *Opt. Lett.* 29, 1227-1229 (2004).
- 27) M. Terakawa, S. Sato, H. Ashida, M. Uenoyama, Y. Masaki and M. Obara: *J. Biomed. Opt.* 11, 014026 (2006).
- 28) W. Tang, D. A. Weidner, B. Y. Hu, R. J. Newton and X-H. Hu: *Plant Sci.* 171, 375-381 (2006).
- 29) G. Palumbo, M. Caruso, E. Crescenzi, M. F. Tecce, G. Roberti and A. Colasanti: *J. Photochem Photobiol. B* 36, 41-46 (1996).
- 30) H. Schneckenburger, A. Hendinger, R. Sailer, W. S. L. Strauss and M. Schmitt: *J. Biomed. Opt.* 7, 410-416 (2002).

(佐藤俊一)

4 眼科治療用レーザー

4.1 はじめに

人間の眼は可視光を透過する器官であり、可視光から近赤外光の領域の光を効率良く透過することが出来る。このため、古くから眼の診断・治療には光が用いられてきた。1960年にルビーレーザーの発振が成功し、翌年には、網膜剥離に対する光凝固の光源として使用された¹⁾。その後も、新しいレーザーが開発されるとすぐにその特性を活かす応用を目指して、様々な研究が行われてきた²⁾。治療装置を代表するものとしては、グリーン YAG と称される Nd:YAG レーザー光源の 2 倍波を用いる光凝固装置が網膜剥離などの治療に使われている。また、眼の屈折力矯正治療に用いられるパルスの ArF エキシマレーザー光源は、波長が短いので角膜表面での光吸収が大きく、レーザーアブレーションで精密な形状加工が行える。このエキシマレーザー屈折矯正手術装置は 2001 年時点で、全世界で約 4,200 台設置されているが³⁾、2007 年においては 6,000 台を超えているものと推定される。最近では、この分野に透明体内部の多光子吸収による加工として、フェムト秒レーザー光源が用いられるようになって来た。

レーザー光源の眼科治療分野への応用について、その特長を生かした使われ方を概説する。特に、レーザー光源をビジネスとして応用するという視点から、眼科治療の代表的な 2 つの分野である光凝固と角膜屈折矯正について、レーザー光源がどのように使われているかを述べる。

4.2 医療用レーザー装置の市場動向

(財)光産業技術振興協会の 2006 年度光産業国内生産額等調査結果では、総生産額を 7 兆 9,409 億円 (5.3%増) と見込み、2007 年度の光産業国内生産予測額は、8 兆 3,710 億円 (5.4%増) とプラス成長が継続すると予測している⁴⁾。2000 年度後半から米国をはじめとする IT 不況の影響で、2001 年度生産実績は 6 兆 49 億円 (伸び率 15.1%減) とマイナス成長の後、2002 年度からは回復して来た。

このうち、医療用レーザー装置については 2005 年度実績で 9,129 百万円 (3.76%増)、2006 年度見込み 8,332 百万円 (8.7%減)、2007 年度予測 8,379 百万円 (0.6%増) が見込まれるとしている。医療用レーザーの市場は、景気の影響を直接受けることは少ないとされるが、実際のところ、全体の景気変動から乖離している。

なお、厚生労働省の薬事工業生産動態統計年報のデータは、財団法人医療機器センターのホームページで確認できる。医療機器の2005年国内生産金額は、2.5%の微増である。

一方、海外のレーザー医療機器メーカーの販売額合計は、2005年1,615M\$（17%増）、2006年に1,905M\$（17%増）、2007年の予想は2,025M\$（25%増）と2桁の成長を続けている⁵⁾。

4.3 光凝固装置のレーザー光源

4.3.1 単色光凝固

網膜光凝固に関しては、詳しい解説がなされている⁶⁾。(株)ニデックでは、1973年に日本で初めてキセノン光凝固装置を眼科向けに製品化し、1978年には同じく国産初のArイオンレーザー光凝固装置を製品化した。網膜組織の分光吸収特性以外に加齢による吸収・散乱の増加や、出血の影響など個々の条件を加味して波長が選択される。Arイオンレーザーは多数の発振線を持つが、中でも488nmと514.5nmで大きな出力が得られる。眼科では、514.5nmのグリーン光が主に用いられる。Arイオンレーザーはガスレーザーで、装置が大きいこともあり、現在では、グリーンYAGと称されるNd:YAGレーザーの2倍波である緑(532nm)が主流となっている。波長変換素子として変換効率の高いKTP結晶などが出現し、取り扱いが簡便に行えるようになって、装置も一段と小型・軽量化して普及している。半導体レーザー励起のものは、空冷で低消費電力(100V電源にて使用可能)、スリットランプと称する観察光学系の電動光学台に搭載できる。



図 4.1 Nd:YAG レーザーの 2 倍波(GYC-1000)



図 4.2 スリットランプ(SL-0800)

4.3.2 マルチカラー光凝固

光凝固の場合は、網膜組織での分光特性により、治療に有効な波長が選択される。一般的には、網膜の光損傷を避けるため緑より長い波長が用いられるが、眼底出血がある場合には、ヘモグロビンに吸収の少ない赤色が用いられる。ただし、670nm 以上になると、網膜で吸収されない光が深部にまで侵達して痛みを感じると言われている。

眼科用のマルチカラー光凝固装置の光源としては、最初、Ar イオンレーザー励起色素レーザーが用いられた。実際の治療において、波長を nm オーダーで精度良く変えたいという需要はそれほどなく、プリセットされた波長で使われる場合が多かった。有機材料である色素の管理も必要で、現在ではあまり使われていない。これに代わって、Kr イオンレーザーは 406.7~676.4nm の間で数本の発振線を持ち、ミラーやフィルターの挿脱で単一波長を選択出来るので眼科用のマルチカラー光凝固装置の光源として使用されている。ただ、装置が大型で低効率という問題が残されていた。

このため、筆者らは、半導体レーザーを励起光源とした 3 色固体レーザーの開発を行った⁷⁾。1 台の LD 励起 Nd:YAG レーザーを用い、図 4.3 に示すように、Nd:YAG の赤外域での発振線のうち、R2 → X3 (1319nm)、R1 → Y6 (1123nm)、R2 → Y3 (1064nm) の 3 つの発振波長を順次切り替え、第 2 高調波により、赤 (659nm)、黄 (561nm)、緑 (532nm) 色光を得る。

レーザー発振器は、側面励起方式による Nd:YAG ロッド励起部と波長変換結晶とで、共振器内部 SHG の V 型共振器を構成した。波長選択は、回転駆動による共振器内ミラー挿脱方式で共振器光路を切り替える方式を採用した。これにより、高精度な光路切り替えが可能となった。また、出力安定化および高出力化を目的に 1/4 波長板を採用した。

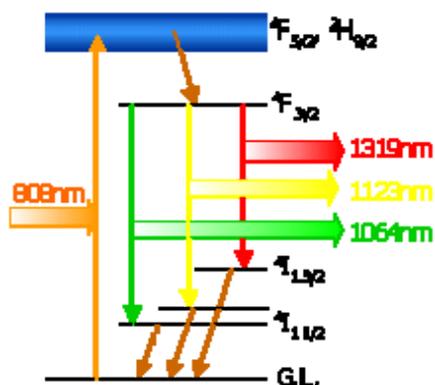


図 4.3 3 色固体レーザーのスキーム



図 4.4 マルチカラーレーザー(MC-300)

この1台の発振器構成において、緑(532nm)、黄(561nm)、赤(659nm)に対して、4.0W、2.0W、2.0Wの出力が、それぞれ得られた。出力安定性についても、黄色および赤色の各色に対して、2,000時間以上にわたって、出力1.2Wが維持された⁸⁾。また、100V駆動のコンパクトな装置として製品化できた(図4.4)。光凝固装置では、レーザー光照射をする治療部位をLED光で指し示すエイミングという機能を持たせている。同色エイミング機能搭載により凝固波長とエイミングが同色のため、選択波長や透過性の確認が容易という特長がある。2004年9月に上市されている。

4.3.3 次世代の光凝固

装置としての進歩の方向は、長寿命、安定性の向上、小型・低コスト化等である。光源としては、キセノンランプが、Arレーザー、クリプトンレーザーに発展し、これらのガスレーザーはNd:YAGレーザーの2倍波となり、さらには半導体レーザー励起となって全固体レーザーに置き換えられた。すなわち、つねに新しいレーザー光源を採用することによって、医療装置としての新しい発展が期待される。

筆者らは、ファイバーレーザーを使用した小型・高効率のオレンジ光源の開発を行っている*。オレンジの波長は、緑に較べると白内障や硝子体混濁がある場合にも透過性に優れており、網膜光凝固に適している⁶⁾。Nd:YAGレーザーでは和周波発振器が必要で、構成が複雑となる。Ybドープファイバーレーザーで、1160nmで基本波を発振させ、これをMgOドープPPLNで2倍波を発生して、光凝固に十分な1.3Wの580nm出力を得た⁹⁾。

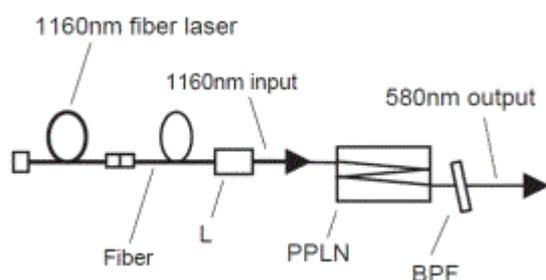


図 4.5 オレンジファイバーレーザーの構成

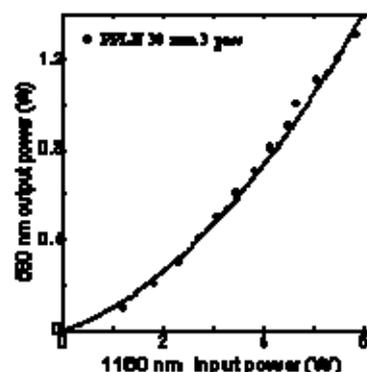


図 4.6 オレンジ(580nm)の出力

光凝固装置の試作には、開発したオレンジファイバーレーザー光源をニデック製のマルチカラー光凝固装置 MC-300 の筐体に搭載した。

* オレンジファイバーレーザーの開発は、(財)光産業技術振興協会の開発プロジェクトの助成を得て実施しているものである。

このため、試作機の外観は図 4.4 に示す MC-300 と同様である。なお、オレンジファイバーレーザー光源としては、580nm 以外に 590nm も用意した。レーザービームは、マルチモード光ファイバーを通してスリットランプに取り付けた照射用デリバリーシステムに伝送され、患者の眼底に照射される。光凝固装置としては、オレンジ(580nm および 590nm)において、MC-300 の黄(561nm)、赤(659nm)と同じ 700 mW の凝固出力を達成した。有色家兎を用いた動物実験評価では、オレンジ色(580nm、590nm)レーザーは従来機と同等もしくはそれ以上の性能を示し、組織学的に同程度の網脈絡膜凝固が行えることが確認された。590nm においては、良好な視認性が得られた。オレンジファイバーレーザー光源の有効性と安全性が示された。完全空冷、メンテナンスフリーで長寿命の装置が実現できる見通しがついた¹⁰⁾。

光凝固装置では、レーザービームの伝送にマルチモード光ファイバーを用いている。これは、固体レーザーの場合、ファイバー出射端でビーム断面強度を均一化してトップハット形状にするためである。今回開発したオレンジファイバーレーザーでは、ビーム品質が $M2=1.2$ 程度と高いので、実際の伝送においては、マルチモード光ファイバーの長さを 20m と長くして、ビーム均一化を図る必要があった。

このビーム品質を有効に用いるため、シングルモード光ファイバーで伝送実験を行ったところ、ビーム品質の劣化はほとんどなく、またスペクトルにも変化は現れなかった¹¹⁾。光伝送用ファイバーを従来のコア径 $50\mu\text{m}$ のマルチモードファイバーからモードフィールド径 $4.7\mu\text{m}$ のシングルモードファイバーへ変更することにより、ビーム品質を保持したまま高い伝送効率を実現することができた。伝送効率は入力パワー 500mW で 70%程度、 $M2$ はシングルモードファイバー伝送前 1.22、伝送後 1.27 とほぼ変化がなかった。

そこで、高輝度を生かした応用を目指して、まずはシングルモード光ファイバーで伝送したビームを MC-300 のスリットランプで集光した。ナイフエッジ法を用いて測定したレーザー照射面でのビーム径は $12.2\mu\text{m}$ であった。網膜のたんぱく質成分を熱凝固する光凝固術を想定して、卵白に食紅を混合した生体模擬サンプルに集光照射したところ、ほぼ同程度の $12.7\mu\text{m}$ の照射痕が得られ、従来のマルチモード光ファイバー伝送による $59.6\mu\text{m}$ の照射痕と較べると高フルエンスで微小領域の照射が実現できることが示された。

集光光学系の収差を小さくすることが出来れば、さらに数 μm 程度の微小スポット径に集光することが可能となる。黄斑部近傍におけるマイクロサージェリーなどの新しい発展につながり、患者の QOL (Quality of Life) 向上に役立つことが期待される。

以上述べた他に、OPS (光励起半導体レーザー) を用いた 577nm の光凝固装置が発表されるなど、網膜での吸収を考慮に入れた黄色からオレンジにかけて波長選択の出来る装

置が開発されている。

4.4 屈折矯正手術装置のレーザー光源

角膜手術への応用の可能性を明確に示したのは、1983年のArFエキシマレーザーを用いたウシ角膜の切除実験である^{12~14)}。

米国ではエキシマレーザーを用いた屈折矯正手術PRK (Photo Refractive Keratectomy) のFDAによる認可が1996年に、日本では2000年1月に厚生省から認可された。PRKは角膜中心部を単純にレーザー照射により削り取る手術で、角膜前面曲率を変化させて角膜の屈折力を変化させる方法である。PRKは放射状に角膜を切開するRK (Radial Keratotomy) と比較していくつかの長所があるため、RK手術に置き換わった。

さらに、図4.7に示すマイクロケラトームと呼ばれる電動カンナを用いて角膜実質層切開によるフラップを作成すると、術後早期の角膜上皮障害や強い術後疼痛などが避けられるとして、LASIK (Laser in situ keratomileusis) 手術が主流となった。米国では2000年には100万件を越えるLASIK手術が行われたという¹⁵⁾。



図 4.7 マイクロケラトーム(MK-2000L)



図 4.8 屈折矯正手術装置(EC-5000CX III)

LASIK手術では、①フラップを形成し、②露出した実質面にエキシマレーザーを所定の回数照射し、③終了後フラップを被せて元に戻す。

最近では角膜フラップ生成に起因する問題等のため、PRKが再び見直され、アルコールを作用させ上皮細胞を層状に剥離して角膜上皮障害や術後疼痛を軽減させるLASEK (Laser in situ epithelial keratomileusis) 等の新しい術式も報告されている¹⁶⁾。

装置を図 4.8 に示す。実際に用いられている各社のエキシマレーザーの比較がされている¹⁷⁾。光源に関しては、繰り返し周波数が、10～60Hz と比較的 low、パルス幅は 10～25nsec、出力エネルギーは 120～200mJ となっている。いわゆる産業用レーザーと較べると小さな出力である。

眼科手術装置用レーザーに要求される性能は、産業用レーザーと比べると、安全規格の適用による装置上の配慮が求められるが、装置は患者と同じ環境に置かれ、年間使用時間の比較的少ないことなどが報告されている¹⁸⁾。

屈折矯正手術装置では、レーザー光源の進歩による部分は大きいですが、それ以外にビジネス環境も影響している。まず、屈折矯正の術式として LASIK 手術の役割は大きいと言える。それは、LASIK が主流となることにより、レーザーによる屈折矯正が広く認められ、加速度的に普及したと考えられる。冒頭にも記したように、1994 年時点では世界で 560 台使用されていたが、2001 年時点で約 4,200 台設置されている³⁾。2007 年においては 6,000 台を超えているものと推定されるが、急速な拡大の後、現在は微増である。図 4.9 には日本における装置の設置台数と症例数を経年的に示すが、装置台数は、すでに横ばいとなっている。

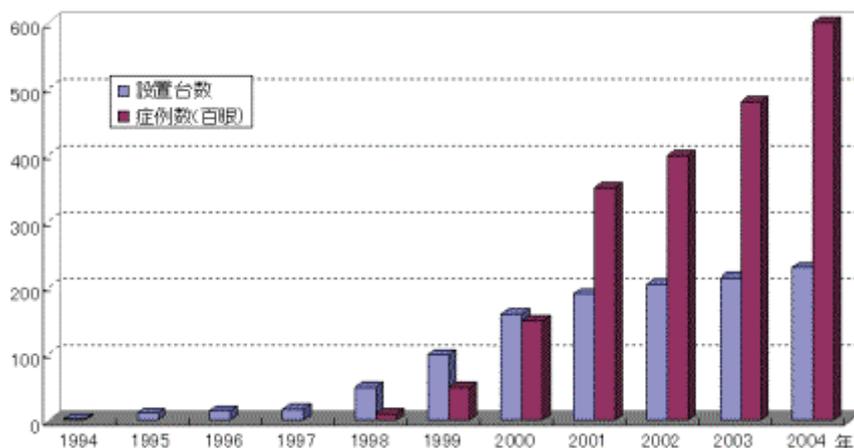


図 4.9 装置設置台数と症例数

商品寿命という観点で、ロジステック曲線(成長の S 字曲線とも言う)を当てはめれば、開発初期の導入期に続く成長期を既に過ぎて、現時点では成熟期に入っていると考えられる。成熟期においては、これまでと同じ販売戦略で努力しているだけでは顧客数は増えず、また、コストダウンでは一時的に販売台数が増えても収益は上がらないとされる。

この時期に取り得る最良の方法は、これまでの改良ではなく、全く新規の商品による新しい S 字曲線の創出である。

フェムト秒レーザーによる透明体内部の改質を応用したマイクロケラトームの代替は、新商品としての有利さを備えており、新たな市場を開拓できる可能性がある。ただ、現在のフェムト秒レーザー光源は装置が大きいのと、価格が極めて高価なために爆発的に市場に入っていくという状況にはない。しかし、マイクロケラトームのように直接人体に金属が接触しないのと、フラップ厚さの制御が可能で、全てをレーザーで行えるというメリットを生かして、年間 100 台程度が販売されていると推定される。小型安定なフェムト秒レーザー光源の実現が待たれているが、実際にはレーザー光源を用いない角膜屈折矯正手術など代替技術との競合となっている。レーザー光源の進展と共に、代替技術にも注目する必要がある。

このように、LASIK 技術の高度化と合わせて、フェムト秒レーザー光源の応用分野も広がりつつある。一方で、商品サイクルの成熟期においては、装置全体に占める光源のコストを下げることも重要である。

4.5 今後の展望

医療用レーザーの市場規模は、産業用より小さいが、今後も、着実な成長が見込まれる。光凝固装置の歴史は、レーザー光源の進展によるものが大きい。光凝固装置用のレーザー光源について、3 色固体レーザーなどの固体化の動向について述べ、オレンジファイバーレーザーの開発状況も示した。光凝固装置の発展には、レーザー光源の進歩そのものが色濃く反映されていると言える。レーザー光源の技術的進歩は急速であり、信頼性の向上により光凝固装置に搭載するにも充分耐えられるものとなっている。ただ、光凝固装置そのものの市場は、ほぼ確立されており、新しいレーザー光源の導入によって爆発的に増える状況ではないことも事実である。一方で、オレンジファイバーレーザーの開発で示したように、高輝度という特徴を生かしたマイクロサージェリーなどの新しい発展があれば、光凝固装置とは別の新しい展開の可能性はある。

ArF エキシマレーザーを用いた屈折矯正は、商品サイクルの上で成熟期に入っているものと考えられるが、今後も適応を広げ、高度で安全な方法として発展する。また、フェムト秒レーザーなどのレーザー光源の発展につれて、医用応用も発展すると期待される。患者の QOL (Quality of Life) 向上のため、また、今後のレーザー医療応用発展のために、今後も装置開発が試みられるものと期待される。

参考文献

- 1) 電気学会レーザアブレーションとその産業応用調査専門委員会編:「レーザアブレーションとその応用」, (コロナ社), p5, (1999年11月25日).
- 2) 橋本大定:「レーザープロセス技術の医療への応用」, 光技術コンタクト, 34(10), 546-555 (1996).
- 3) 小澤秀雄:「眼科光学機器の展望－Power Mapping 時代」, 光技術コンタクト, 39(4), 251-256 (2001).
- 4) 光産業技術振興協会:「光産業動向調査」, オプトニュース, 158(2), 2-7 (2007).
- 5) Medical Laser Report, 21(1), 3 (2007).
- 6) 尾花明: レーザー研究, 29(7), 438-444 (2001).
- 7) 高田康利, 足立宗之, 山田毅, L.B. シェルマ, 林健一, 笠松充男: 第50回応用物理学関係連合講演会予稿集, 27p-YR-4 (2003).
- 8) 山田毅, 林健一, 古野間邦彦, 田實甲舟, 内藤泰幸, 中村弘一: 眼科用3色固体レーザー光源の開発, 第40回日本眼光学学会 第19回眼科ME学会 合同学会総会抄録集, VIII-2(2004).
- 9) 足立宗之, 小嶋和伸, 依田琢也, 林健一: 第53回応用物理学関係連合講演会予稿集, 25a-P-2 (2006).
- 10) 小嶋和伸, 足立宗之, 林健一: レーザー研究 35 (2007) 591.
- 11) 伊藤晃一, 小嶋和伸, 都澤雅見, 林健一: 第54回応用物理学関係連合講演会予稿集 30p-SJ-8 (2007).
- 12) 大橋裕一:「エキシマレーザー屈折矯正手術」, レーザー研究, 29(7), 427-432 (2001).
- 13) 小澤素生:「エキシマレーザーによる角膜屈折矯正」, 光学, 31(1), 14-19 (2002).
- 14) S. L. Trokel, R. Srinivasan and B. Braden: “Excimer laser surgery of the cornea”, Am. J. Ophthalmol. 96, 710-715 (1983).
- 15) 日本眼科学会雑誌, 105, 123-125 (2001-4).
- 16) 水流忠彦: 眼科, 43, 1405-1414 (2001).
- 17) ビッセン・宮島弘子: 眼科手術, 13(4), 523-527 (2000).
- 18) 中村弘一, 太田康夫: 眼科手術用レーザーに求められる性能, レーザー研究, 29(7), 445-451 (2001).

(林 健一)

5 人工視覚デバイス

5.1 はじめに

5.1.1 人間の眼の構造

人間は外界情報のかなりの割合を視覚情報によって得ている。図 5.1 に人間の眼の構造模式図を示す¹⁾。眼は光学的な構造としてはカメラと類似している点がある。例えばカメラのボディは強膜に、レンズは角膜と水晶体に、絞りは虹彩に対応づけられる。カメラにおけるフィルムあるいはイメージセンサに相当するものが網膜となるのであるが、その機能はかなり異なっている。網膜は図 5.1 内の挿入図に示すように、細胞群が層状に並んだ構造をしており一番奥に光を電気信号に変換する視細胞がある。視細胞には高感度であるが色を感じない杆体と低感度であるが赤、緑、青に相当する L、M、S の 3 種類の錐体が存在する。視覚情報の入力細胞である杆体は約 10^8 個、錐体は約 5×10^6 個ある一方、視覚情報の出力細胞である神経節細胞は 10^6 個程度とされている。すなわち出力数は入力数に対して約 100 分の 1 となっている。これは網膜細胞で一種の信号処理がなされているためで、単純に入力画像パターン全てが視覚野に送られている訳ではないことを示している。

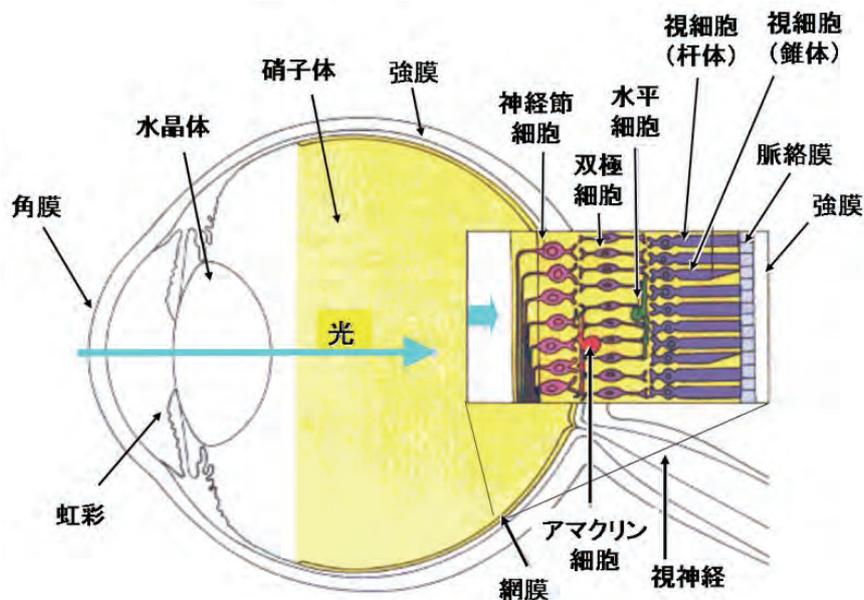


図 5.1 人間の眼の構造 (参考文献 1)を基に作成)

5.1.2 失明要因

このように網膜は視覚情報のフロントエンドとして極めて重要な役割を担っており、その網膜が何らかの要因で機能不全に至れば失明となる。失明に至る疾患として少し古い統計であるが 1988 年の厚生省（当時）によるものを図 5.2 に示す。この中で網膜色素変性（RP : Retinitis Pigmentosa）は現在までに有効な医学的治療法がないとされており、いわゆる難病に指定されている。またこの調査時点では国内ではまだこの内訳には現れていないが、米国での失明疾患の第一位である加齢黄斑変性症（AMD : Age-related Macular Disease）はいわゆる生活習慣病の可能性も指摘されており国内でも近年割合が多くなってきている（最近では 30 万人ほど、失明原因の 9%程になっている）。この AMD も RP と同じく有効な治療法が未だ確立されておらず、特に米国では失明原因のトップで 1700 万人もの患者を抱えており、しかもその数は増えているため、その治療法の確立が急務となっている。

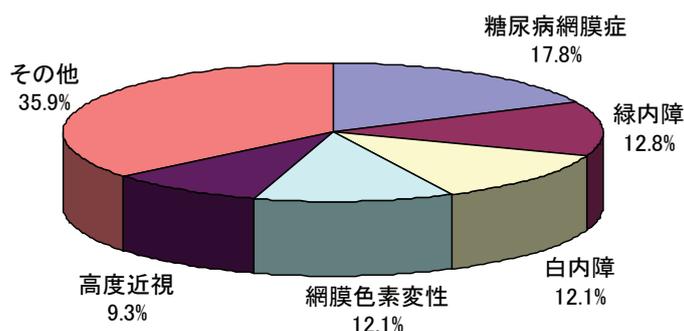


図 5.2 国内における失明疾患の内訳（1988 年厚生省視覚障害の疾病調査研究）

5.2 人工視覚の原理と方式

上述の RP と AMD は視細胞は機能不全に陥っているが、その他の網膜細胞は残存している割合が多いとされている。従って残存している網膜細胞を電気刺激する事で光覚を誘発できる可能性がある。これが人工視覚の基本的な原理である。従って人工視覚では何らかのデバイスで外界画像に応じた 2 次元的な電気刺激パターンを作製し、その電気刺激パターンを網膜細胞に与えることとなる。網膜細胞への刺激も分類すると網膜上^{2~4)}、網膜下^{5~7)}及び最近国内で提案された脈絡膜上^{8,9)}がある。また刺激部位として網膜細胞だけでなく、網膜から出力される信号経路である視神経を刺激しても良く、更に最終的な出力先である大脳視覚野を刺激することも考えられる。これらの刺激部位には一長一短があり、それを表 5.1 にまとめる。以下各方式について概観する。

5.2.1 大脳視覚野刺激方式と視神経刺激方式

大脳視覚野¹⁰⁾や視神経¹¹⁾に埋植する方式は前述のように残存している網膜細胞が無くとも電気刺激による視覚機能の回復が可能であるため、網膜刺激型に比べてその適用範囲は広いことが最大の特徴と言える。大脳視覚野刺激方式は、頭蓋を開け埋植した刺激電極アレイにより直接視覚野を刺激する方式であり、Dobelle 研究所により古くから行われており¹⁰⁾、一定の成果を挙げている。視神経刺激方式はカフ電極と呼ばれる神経束を包み込むようにした形状の電極を用いて視神経を刺激する方式である。ベルギーのルーベン大学が臨床実験を行い一定の成果を挙げているが、現在は研究を中断しているようである¹¹⁾。

視覚野刺激や視神経刺激方式は神経系統や脳にかかわる部位の手術のためその難易度は高いといえる。どちらも一定の成果を挙げているが、臨床例が限られており今後多数の埋植事例によりその効果の判定が必要となる。またこれらの方式は、レチノトピの問題があるとされている。レチノトピとは網膜上の投影像と脳内の認識像との空間的対応関係を指す用語で、例えば丸い物体を見たとした時、大脳皮質をどういう空間的配置で電気刺激するかは難しい問題といえ、網膜面上に投影された丸い物体の空間的位置関係はそのまま大脳視覚野にマッピングされる訳ではないからである。これらのレチノトピが問題になるのかどうかはまだ症例が限られており分からないというのが現状である。

表 5.1 人工視覚の方式

埋植位置	特徴	課題
視覚野	適用疾患範囲が広い	感染症 固定方法 レチノトピ 眼球運動
視神経	構造が簡単 (カフ電極)	レチノトピ 眼球運動
網膜上	電極構造が簡単	固定方法 手術比較的難 レチノトピ 眼球運動
網膜下	レチノトピ比較的維持 眼球運動対応	電極構造複雑 実装方法 (受光素子と電極の集積化)
脈絡膜上 (強膜内)	手術容易 侵襲少ない 大面積化可能	閾値・分解能 レチノトピ 眼球運動

5.2.2 網膜刺激方式

上述の大脳視覚野刺激方式や視神経刺激方式に対して網膜刺激方式は手術も比較的容易であり、網膜に近い場所で刺激するのでレチノトピの問題も比較的少ないとされている。

網膜刺激方式は埋植した電極アレイにより網膜細胞を刺激して網膜細胞を活性化して、光覚を知覚させようというものである。ここでの細胞刺激とは、大きさが細胞の数十倍から数百倍ある電極による体液という電解液を通じての細胞群の刺激であり、細部1個1個を個別に刺激しているのではないことに注意する必要がある。従って体液を含めた細胞周囲の電圧をある値にまで上げることが重要となる。この時に電極材料毎に電位窓と呼ばれる「安全な」電圧範囲が規定されている。ここで「安全な」とは、電気分解という不可逆過程が起こらない範囲ということである。

網膜刺激方法は、前述のように電極の設置位置により網膜上^{2~4)}と網膜下^{5~7)}に分けられ、さらに最近国内独自方式として脈絡膜上経網膜刺激 (STS : Suprachoroidal Transretinal Stimulation) 方式が提案され注目されている^{8,9)}。図 5.3 は埋込位置を基にこれらの方式を示したものである。デバイスは刺激電極アレイと対向電極から構成され、刺激電極からの刺激電流は対向電極に向かって流れる。電流ができるだけ拡散しないように対象とする網膜細胞のみを集中的に刺激できるようにすることは難しく、そのためかなりの刺激電流が必要となり、いずれの方式でも網膜刺激には通常数 100 μ A 以上が必要とされる。但し余り多くの電流を流すと発熱の問題や、前述した電位安全窓を超えてしまうため、注意が必要である。

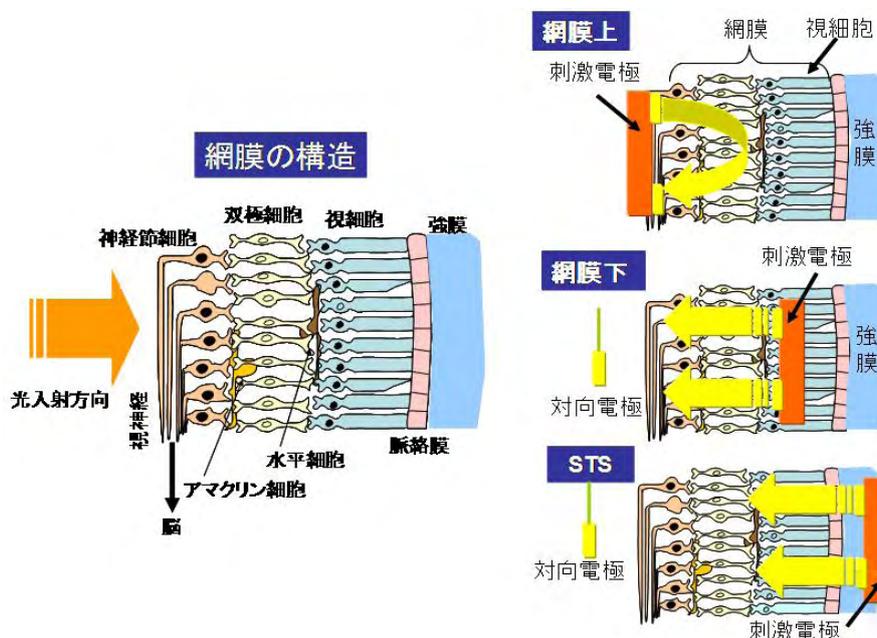


図 5.3 網膜刺激方式の種類. STS : Suprachoroidal Transretinal Stimulation

これらの方式は電力供給が必要であり、後述する網膜下方式以外では基本的に体外での撮像データを刺激パターンとして体内に埋植した刺激電極に送る必要がある。そのため通

常図 5.4 に示すような体外と体内に各々コイルを設置し、電磁結合により電力とデータを送信するシステム構成を取っていることが多い。このようなコイルを用いた電力・データ送信方式は人工内耳で既に採用されており実証済みである。体内に設置するコイル（2次コイル）は、図 5.4 では水晶体付近であるが、人工内耳のように側頭部付近に設置される場合が多い。水晶体ではコイルの重さが問題になる場合がある。

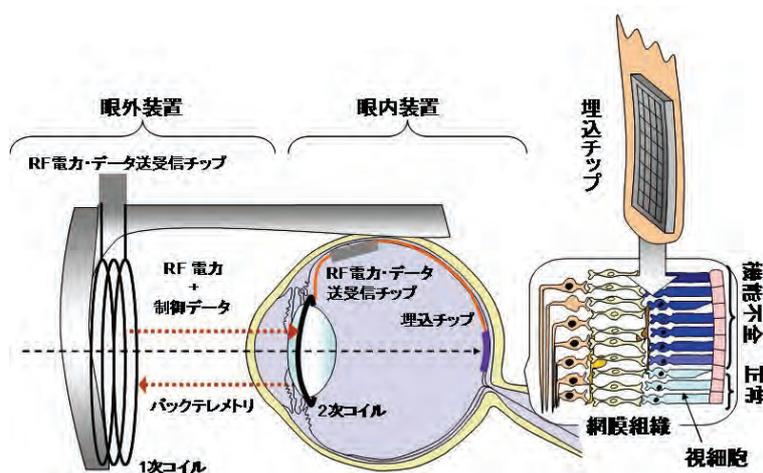


図 5.4：網膜刺激方式のシステム構成概念

(1) 網膜上方式

網膜上埋込方式は刺激電極アレイのみを埋植設置するため、比較的デバイス構造が単純であるため幾つかの臨床実験が行われている。刺激電極のみ新規に開発を行いその他は人工内耳システムを流用している報告例もある。現在アメリカでは南カルフォルニア大学と Second Sight 社が共同でシリコン基板上に形成した Pt 電極 ($\phi 500\mu\text{m}$) の 4×4 アレイを用いた人への慢性臨床試験を実施している。またドイツにおいては Intelligent Medical Implants 社による電極として IrO_x を用いた 4 名の患者への慢性臨床実験が行われている。手術としては眼内の硝子体を別の液体で置換して電極アレイの挿入が行われている。電極アレイの固定方法も網膜上方式における重要な技術の一つであり、通常はタックと呼ばれる画鋲状の器具を用いて機械的に固定が行われているが密着性などが今後の課題であろう。電極アレイは図 5.4 に示すように通常フレキシブルケーブル上で無線装置とコイル（2次コイル）に接続される。電力とデータは体内と体外に設置したコイルで電磁結合され、無線により送受信される。画像データは体外に設置したカメラにより取得したデータを画像処理後、前述の無線により体内に送り刺激パターンとする。レチノトピの問題がある場合、適当な画像処理が必要となると言われおり、またこの体外カメラと眼球運動は連動していないため、患者の意識している視野との齟齬が生じる場合があることから、視点検出など

が必要になる。

受光素子を内蔵した刺激電極アレイが実現できればこのような問題は解決できるが、網膜上に電極を設置する場合、電極面と受光面が反対側となるため素子製作上困難となる。最近 LSI 技術を用いることによりこのような網膜上の刺激電極と受光素子を集積化したデバイスが提案されている。まず透明基板であるサファイアを用いた SOS (Silicon-On-Sapphire) -LSI 上に刺激電極と受光素子を集積化する方式がある¹²⁾。基板が透明であるため裏面からの光入射が可能となり、受光量に応じて表面に集積化した刺激電極で網膜細胞刺激を行うことができる。もう一つは、3次元集積化技術を用いる方式¹³⁾である。3次元集積化技術を用いる事で、受光部と処理部、刺激部などを独立した LSI として設計可能となり、いわば網膜と同様な構造を人工的に作り上げる事が可能となる。まだ提案の段階であり、通常の網膜上デバイスと同じく固定方法等の課題があるが、今後の発展が期待される技術の一つといえる。

(2) STS 方式

大阪大学のグループにより提案された STS 方式は、図 5.3 右下最下段に示すように、強膜内に刺激電極デバイスを挿入するポケットを作り、そこに電極を埋植し、網膜細胞刺激を行う方法である^{8,9)}。利点として、強膜という眼球外部に電極を埋植するため他のどの方式と比べても手術が極めて容易であり、また埋植した電極を取り除くことも容易である。レチオトピーも網膜下埋込と同様と期待される。また STS では網膜下埋込みと同じく、硝子体側に対向電極を挿入しており、網膜面を垂直に電流が流れるため、効率の良い網膜細胞刺激が可能となっている。強膜の一部と脈絡膜を通しての刺激となるため若干刺激閾値が高くなるが実用上問題がないことが動物実験よりわかっている。現在国内での唯一の人工視覚に関する産学連携コンソーシアムである大阪大学医学部、奈良先端科学技術大学院大学、及び櫛ニデックによりこの STS 方式に基づく人工視覚デバイスの開発が精力的に進められ¹⁴⁾、RP 患者 2 例に急性臨床試験で 9 極の電極アレイが埋植され光覚得た事が報告されている¹⁵⁾。またオーストラリアや韓国のグループも最近 STS 方式を用いた開発を進めており、今後に期待できる方法と言える。

(3) 網膜下方式

網膜下埋込み型は、光電変換素子と刺激電極を一体化した画素を 2次元配列した電極アレイを脈絡膜と網膜の間に埋め込む方式であり、視細胞の置き換えに近いものである。そのため利点として、(1) 視細胞近くに刺激電極があるためレチオトピーが比較的保たれてい

ると期待されること、(2) 刺激電極と光電変換素子を集積化することでいわば視細胞の代替とできるため、眼が元来有している光学系がそのまま利用でき、また眼球運動への対応も問題ないこと、などが挙げられる。課題としては、光電変換素子と刺激電極を集積化したデバイスの作製が困難なことから、デバイスの埋植が困難なことがあり、そのため網膜上に比べると研究が遅れている。しかし体外撮像装置も不要であるため QOL (Quality of Life) の観点から好ましい方式といえる。

最近ドイツの Retinal Implant 社による 16 極刺激電極アレイによる急性臨床試験が行われたが、外部に直接ケーブルを引き出しており受光素子を用いて刺激してはいない。またアメリカの Optobionics 社は Si 微小フォトダイオード (PD : photodiode) アレイを 2 次元状に配列したマイクロフォトダイオードアレイ (MPDA : micro photodiode array) を用いた網膜下埋込型電極を用いた慢性臨床試験を実施している。PD を太陽電池モードで駆動することで外部電源が不要となるため、MPDA を網膜下に埋植するだけで光覚が得られるとしている。しかし太陽電池モードでは通常光量下では網膜刺激に十分な刺激電流を得ることはできないため、この結果は定常的な微小電流刺激による神経賦活によるものと考えられている。

網膜下方式としてパルス周波数変調 (PFM : pulse frequency modulation) 方式を用いたフォトセンサによる刺激でバイスが提案されており¹⁶⁾、蛙遊離網膜を用いた刺激実験によりその有効性が確認されている¹⁷⁾。PFM 方式では出力パルス頻度が入射光量に比例するため、網膜下用デバイスに適しており、幾つかの研究機関で研究が進められている。

5.3 高性能化・高機能化

現在の人工視覚デバイスの電極数は、太陽電池モードを用いた MPDA を網膜下に埋め込む方式以外は、20 個以下である。日常生活に必要な最低限の画素数として 1000 点以上が要求されると考えられているので、大幅な刺激点数増加が必要であるが、このような刺激点数を実現するためには様々な困難がある。図 5.5 に刺激点数毎のデバイス実現方式を示す。刺激電極数を増やすと各電極への配線が増えるため、多数配線を少数配線へ時系列的に順次切替えるマルチプレクサ回路を集積化したチップを用いることが必要となる。しかしこの方式でも 100 極以上の電極をマルチプレクサチップに配線することは困難である。更に電極数を増やすためには Si-LSI を導入することが必要となってくる。しかし眼内に Si チップを埋植する場合、その厚みを 100 μ m 以下に薄くする必要があるが、眼の曲率に沿って曲げる事は難しく、最悪眼内で割れてしまう恐れがある。

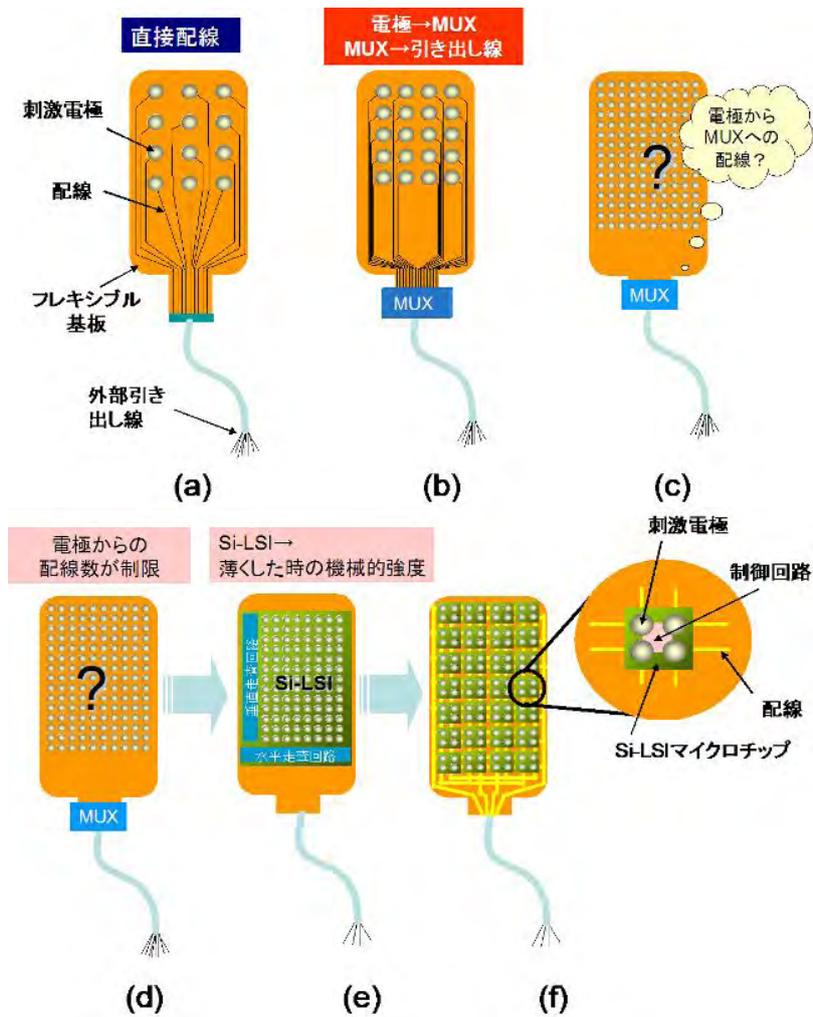


図 5.5 刺激電極数の増加方法

このような困難な点を解決する方式として分散方式が提案されている¹⁸⁾。これは $500\mu\text{m}$ 角程度の Si-LSI マイクロチップ上に例えば $100\mu\text{m}$ ϕ 電極を複数個集積化すると同時に、マイクロチップ上に制御回路を集積化し、マイクロチップ間の接続を数本とするものである。このようなマイクロチップを多数個フレキシブル基板上に実装したものを埋植する。

この方式の利点は、まず個々のマイクロチップ内には制御回路が集積化されているのでマイクロチップ間の接続本数が電源とグランド線を含めても 4 本程度とすることができる点である。またマイクロチップの大きさが $500\mu\text{m}$ 角程度と小さくかつ分散的にフレキシブル基板上に実装されているので、基板全体を曲げることが可能となり眼球の湾曲にも対応可能となる点も重要な特徴である。

図 5.6 はこのような分散型電極アレイの試作例である。 $500\mu\text{m}$ 角 Si マイクロチップ上に 9 個の刺激電極が搭載されている。またマイクロチップ上には制御回路も集積化されており、マイクロチップ間は電源、グランド、制御、刺激の 4 本の配線のみとなっている。

この試作例ではマイクロチップを12個搭載しているのので、刺激電極数は総計 $9 \times 12 = 108$ 個となっている。この図に示すように全体はある程度柔軟になっており眼球に沿った形状が可能である。

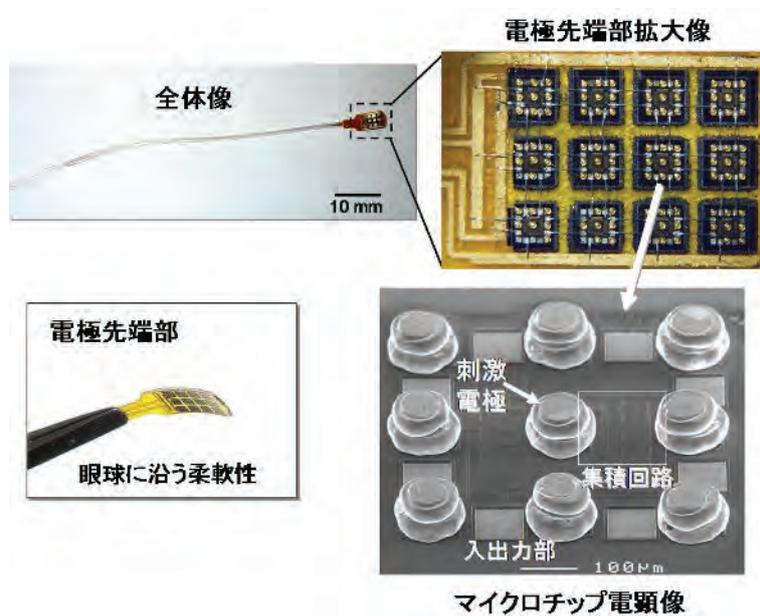


図 5.6 分散型刺激電極試作例

5.4 今後の展望

人工内耳デバイスは既に製品化がなされ全世界で多数の患者に適用されている。人工視覚デバイスは人工内耳に比べると技術的に格段に困難ではあるが、進展が得られつつある。効率的な電極材料や長期安定性がある包埋材料などまだ解決すべき課題は多い。

参考文献

- 1) D.H. Hubel, *Eye, Brain, and Vision*, 1988, W H Freeman & Co., New York, NY.
- 2) M. S. Humayun, J. D. Weiland, G. Y. Fujii, R. Greenberg, R. Williamson, J. Little, B. Mech, V. Cim-marusti, G. Van Boemel, G. Dagnelie, and E. de Juan Jr., "Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis," *Vis. Res.*, vol. 43, no. 24, November 2003, pp. 2573-2581, 2003.
- 3) J. F. Rizzo III, J. Wyatt, J. Loewenstein, S. Kelly, and D. Shire, "Methods and Perceptual Thresholds for Short-Term Electrical Stimulation of Human Retina with Microelectrode Arrays," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 44, no. 12, pp.5355-5361, 2003.

- 4) R. Hornig, T. Laube, P. Walter, M. Velikay-Parel, N. Bornfeld, M. Feucht, H. Akguel, G. Rössler, N. Alteheld, D. L. Notarp, J. Wyatt and G. Richard, "A method and technical equipment for an acute human trial to evaluate retinal implant technology," *J. Neural Eng.*, vol. 2, no. 1, pp. S129-S134, 2005.
- 5) A. Y. Chow, V. Y. Chow, K. Packo, J. Pollack, G. Peyman, and R. Schuchard, "The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 122, no. 4, pp. 460-469, 2004.
- 6) E. Zrenner, "Will Retinal Implants Restore Vision?" *Science*, vol. 295, pp.1022-1025, 2002.
- 7) H.G. Sachs, T. Schanze, M. Wilms, A. Rentzos, U. Brunner, F. Gekeler, L. Hesse, "Subretinal implantation and testing of polyimide film electrodes in cats," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* vol. 243, pp. 464-468, 2005.
- 8) H. Kanda, T. Morimoto, T. Fujikado, Y. Tano, Y. Fukuda, and H. Sawai, "Electrophysiological Studies of the Feasibility of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation for Artificial Vision in Normal and RCS Rats," *Invest. Ophthalm. & Vis. Sci.*, vol. 45, pp. 560-566, 2004.
- 9) K. Nakauchi, T. Fujikado, H. Kanda, T. Morimoto, J.S. Choi, Y. Ikuno, H. Sakaguchi, M. Kamei, M. Ohji, T. Yagi, S. Nishimura, H. Sawai, Y. Fukuda, Y. Tano, "Transretinal electrical stimulation by an in-trascleral multichannel electrode array in rabbit eyes," *Graefes Arch Clin. Exp Ophthalmol.*, vol. 243, no. 2, pp.169-174, 2005.
- 10) W.H. Dobelle, "Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex," *ASAIO J.* vol. 46, pp. 3-9, 2000.
- 11) C. Veraart, M.C. Wanet-Defalque, B. Genard, A. Vanlierde, J. Delbeke, "Pattern recognition with the optica nerve visual prosthesis," *Artif. Organs*, vol. 11, pp. 996-1004, 2003.
- 12) A. Uehara, K. Kagawa, T. Tokuda, J. Ohta, M. Nunoshita, "Back-illuminated pulse-frequency-modulated photosensor using silicon-on-sapphire technology developed for use as epi-retinal prosthesis device," *Electron. Lett.*, vol. 39, pp. 1102-1103, 2003.
- 13) J. Deguchi, T. Watanabe, T. Nakamura, Y. Nakagawa, T. Fukushima, J.-C. Shim, H. Kurino, T. Abe, M. Tamai, M. Koyanagi, "Three-Dimensionally Stacked Analog

- Retinal Prosthesis Chip,” *Jpn. J. Appl. Phys.* vol. 43, pp.1685–1689, 2004.
- 14) 太田 淳, 「高機能イメージセンサーロボットビジョンから人工視覚まで」, *応用物理*, vol. 76, no. 12, pp. 1362-1368, 2007.
 - 15) M. Kamei, T. Fujikado, H. Kanda, T. Morimoto, K. Nakauchi, H. Sakaguchi, Y. Ikuno, M. Ozawa, S. Kusaka and Y. Tano, “Suprachoroidal-transretinal stimulation (STS) artificial vision system for patients with retinitis pigmentosa,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* vol. 47 E-Abstract, p. 1537, 2006
 - 16) J. Ohta, N. Yoshida, K. Kagawa, and M. Nunoshita, “Proposal of Application of Pulsed Vision Chip for Retinal Prosthesis,” *Jpn. J. Appl. Phys.* vol. 41, pp.2322-2325, 2002.
 - 17) T. Furumiya, D. C. Ng, K. Yasuoka, K. Kagawa, T. Tokuda, M. Nunoshita, J. Ohta, “Functional verification of pulse frequency modulation-based image sensor for retinal prosthesis by in vitro electro-physiological experiments using frog retina,” *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 21, no. 7, 1059-1068 , 2006.
 - 18) J. Ohta, T. Tokuda, K. Kagawa, T. Furumiya, A. Uehara, Y. Terasawa, M. Ozawa, T. Fujikado, Y. Tano, “Silicon LSI-Based Smart Stimulators for Retinal Prosthesis,” *IEEE EMBS Mag.* vol. 25, no. 5, pp. 47-59, 2006.

(太田 淳)

6 眼内レンズ（人工水晶体）

6.1 はじめに

最近の高齢化社会に伴って白内障に伴う眼内レンズ（IOL; intraocular lens）移植件数は我が国でも増加している。各種の IOL が登場しているが、光学的には、単焦点以外に多焦点、分光透過率を考慮したもの、ソフトマテリアルによるフォーダブル、高屈折率 IOL など登場している。21 世紀になって、視力や屈折だけでなく老視（調節機能の喪失）を補い、高齢者の視覚の質（QOV; quality of vision）を高めるため、IOL にも様々な工夫がなされている。本稿では、眼の水晶体に換わる人工水晶体（眼内レンズ）について主に最近の進歩を報告する。

6.2 眼内レンズの発展

IOL の大きさは直径約 6mm 程度と小さいが、その基本的な光学特性については、通常の眼鏡レンズや CL（コンタクトレンズ）などと大きな相違はない。基本的には、無色透明で、光学的に均質、等方であり、所定の光学常数を有し温度依存性が小さいこと、十分な機械的強度を有し、加工性や研磨性あるいは成形性が良く、生体適合性や生体内での安定性が良いことなどが要求される。

当初、PMMA 素材の IOL が多用されてきたが、最近では軟性アクリルやシリコーンが普及し、小切開、折り畳み挿入が可能なレンズが多く使用されている。単焦点 IOL やトーリック IOL（乱視矯正用）、紫外線吸収 IOL（分光透過率を考慮したもの）、非球面 IOL の他、老視矯正を目指す多焦点や調節 IOL も登場してきている。さらに、水晶体の再生あるいはリフィールによって白内障や老視（老眼）を治療する試みも行われている。

6.3 白内障・屈折矯正手術の動向

超高齢化社会の到来で、白内障手術の件数は急増し、我が国における眼内レンズ挿入件数は約 100 万件を超えている。白内障による視力低下（あるいは失明）を白内障手術および IOL 挿入術により、術後の視機能は劇的に改善でき QOV や QOL（quality of life）の向上に大きく寄与している。しかし、基本的には単焦点 IOL が主流であるため、術後の調節機能は喪失し、高齢者の老視矯正もさらに必要となる。

また 20 世紀後半から角膜等の屈折矯正手術（PRK, LASIK など）が普及し、我が国でも年間 10 万症例以上の手術が行われている。これら屈折矯正手術を受けてさらに白内障手術が必要な対象も世界的に増加している。一方で、矯正手術を受けた症例の IOL 度数を術前に予測することが難しいという問題なども山積している。

6.4 新しい眼内レンズ

（Ⅰ）非球面レンズ

レンズのベンディング以外に非球面形状化によりさらに収差を減少させ、さらにはレンズ中心厚を薄くできる。小切開用のフォーダブル IOL にとっては、高屈折率化と非球面化はレンズ厚みの減少と容積減少の観点から小切開の手術手技には有効である。非球面 IOL の特徴はその球面収差減少にあるが、明所での通常瞳孔径では非球面の恩恵は少ない。薄明視や暗所で瞳孔径が大きくなれば、非球面レンズの効果で視力低下はおさえられ比較的良好な視力が得られている。これは、レンズ中央 2～3mm 領域は球面のカーブとほとんど変わらないためである。また瞳孔径が大きくなっても、瞳孔周辺から入射する光の感度は中心部よりも低い特性を有するため（Stiles-Crawford 効果）、網膜像の低下はあるが自覚的な見え方には大きな影響が及ばない。眼球の波面収差解析から、角膜と IOL の収差バランスや IOL 球面収差の最適化を目指す試みも行われている。

（Ⅱ）多焦点レンズ

単焦点 IOL では、術後に多くの症例で眼鏡矯正が必要となる。そのため、多焦点 IOL により遠くから近くまで追加眼鏡なしで比較的視力低下を伴わずに見えるようにする試みや、偽調節あるいはモノビジョン法により調節機能の喪失を補う試みも行われている。多焦点 IOL には大別して回折型と屈折型に分かれる。前者は光の回折と干渉現象を巧みに利用した光学的に優れたレンズであるが、遠近での明るさが分割して半減し（約 41%）暗くなることと色収差や高次回折波のゴースト等により視機能低下は免れない。回折型は移植レンズの偏心の影響が一般にないと考えられているが、偏心を伴えば回折波の干渉条件が崩れるため、遠近のみの単純分離は難しくなる。一方屈折型は、レンズ光学部の領域分割を使用するため遠近完全な分離使用は難しく、お互いの成分がノイズとして加算されある程度の視力低下を伴うことは免れない。またレンズ偏心を伴えば、遠近の使用領域の割合が変わり視力に影響を及ぼす。レンズのセンタリングは多焦点 IOL ではきわめて重要となる。また瞳孔径によって瞳孔中心が大きくずれる症例（通常でも 0.2mm 程度のズレは認めら

れるが大きい場合には 0.5mm 以上におよぶ場合もある) には適応は難しくなる。

その他にも、回折と屈折の両者を組み合わせたハイブリッド型多焦点 IOL 以外にも、回折型 IOL の透過率分布を考慮して、遠近の結像特性を改善する試み (apodaization) も行われはじめた。瞳孔径にも依存するが、遠近の全体的な総合特性をあまり低下させずに近用の結像特性を良好に保つように改善が図られている。

(Ⅲ) 調節 IOL など

単焦点眼内レンズの欠点である調節喪失を、レンズの前後移動により得ようとするものである。眼の毛様体筋や眼内圧によるレンズの前後移動により焦点位置の変化を期待しているが、その変化は小さくまた症例による変動が大である。通常の 20D 程度の IOL が眼内で 1mm 前後移動すると理論的には約 1.2D 程度に相当する焦点位置変化が得られるが、現実には 0.1~0.2mm 程度の移動しか得られず、調節に寄与する屈折度変化は大きくても 0.3~0.5D といわれている。自覚的な近方視力は通常の単焦点 IOL に比較して良好な値が報告されている。しかし、1~2D 程度の調節を得るには、レンズ光学デザインやハプティクス (レンズ支持部) の力学特性も考慮した最適化が必要である。

IOL に調節機能を付加する目的で、2 枚のレンズを組み合わせた Dual-Optics IOL も考えられている。水晶体嚢内に挿入された 2 枚の凸と凹レンズ系の両者レンズ間隔を変える (近方調節時に大きく、遠方視時に小さく) とともに、レンズ全体を前方移動し深度を浅くし調節作用を得ようとする試みもある。

その他の試みとして、光反応素材によりレンズ屈折力を可変したり近用度数を付加する IOL (The Light-Adjustable Lens)、混濁白内障を取り去った後に水晶体嚢内に軟質の特殊ポリマーを注入してリフィルする方法 (Injectable Polymer Lens) なども考えられている。

6.5 今後の展望

従来の白内障手術は、開眼手術的な意味合いが強かったが、最近では手術方法・機器だけでなく IOL そのものの発展により、屈折矯正の意味合いが強くなり、求められる術後視機能も、視力だけでなく屈折・調節や両眼視まで含めて、高齢化社会での QOV への要求もさらに高まりつつある。そのため、手術侵襲を極力少なくし、生体に近い IOL を挿入して調節機能まで温存あるいは付加させる (屈折および老視矯正) ことが望まれる。今後、この小さな IOL に高度な光学特性が付加でき、これからの超高齢化社会において高齢者の視機能に大きく寄与出来るようさらなる発展が期待される。 (魚里 博)

7 レーザー加速粒子線治療

7.1 はじめに

がんの治療には放射線が効く。放射線は、患部を全部殺すのではなく、がん組織の DNA の鎖を切るだけなので、見た目には組織にあまりダメージを与えないし、切らない分、患者の負担も軽減されるからだ。摘出できない部位のがんでもかなりの部分、放射線では治療できる。摘出できるものでも、乳房のようにとりたくない場合もある。

放射線治療は理想に近い治療法だけれども、それでも泣き所はある。X 線や電子線、イオン線など放射線の発生は、粒子線加速器が基になっているのだけれど、それが大掛かりで高価で取り扱いが厄介なこと。もう一つは人体の外から照射しなければならないこと。患部が皮膚近くなれば何とかなるが、ちょっと深いところだと、そこに至るまでに正常部分にかなりなダメージがかかる。いわゆる火傷である。ただ放射線のなかでも重粒子線というものを使うとそれが軽減されるというので、放射線医学総合研究所がリードして、重粒子線による治療が行われ始めている。これに刺激されてドイツ、イタリアなどでも計画されている。重粒子線というのは炭素線が主で、七輪の炭のばちばち飛ぶ火花の正体だったりするが、その装置たるや、普通の放射線装置よりはるかに巨大なものである。都道府県毎に置く訳にも行かないので、誰でも受けたい時に治療を受けられると言うものでもない。

レーザーというものが出来てから 40 年以上になる。加工、検査、レーザーメス、CD、DVD 等様々に利用されてきたが、15 年ほど前、超高強度レーザーというものが出現した。普通のレーザー光でも光線を思いきり絞って厚さ数十センチの鉄板も切断している。切断と言っても、氷やプラスチックを電熱ニクロム線で切るようなもので、正確に言うと溶して切る。医用レーザーと呼ばれるのは、この原理に従い、レーザーメス、光動力学効果など幅広く実用に供されている。しかしながら、本稿で言うガン治療は、これとは異なり、放射線治療の原理に基づくものである。放射線により、腫瘍の遺伝子を殺すなり改変するなりするのである。放射線治療は今、何らかの荷電粒子加速器を用いる。この加速器を超高強度レーザーで置き換えようと言うのである。

超高強度レーザーは、千倍から万倍の強度を持ち、正に殺人光線かもしれない。この強度のレーザーになると溶かすとかでなく、光の塊になって、電子とかイオンとかの粒子を跳ね飛ばすようになる。最初にこれで粒子の加速器が出来ると言い出したのが田島俊樹氏（現在（独）日本原子力研究開発機構 関西光科学研究所長）¹⁾で、実証したのが私たちだった²⁾。超高強度レーザーはテーブルトップレーザーとも呼ばれるように、これが実用にな

れば正にテーブルに載る加速器になり、放射線治療器として、それこそ病院の1室に置ける。

これで一方の装置巨大化問題は解決するとしても、もう一方の外部照射のほうは、これでは未解決である。所詮、加速器から出る放射線は、X線であれ、電子線であれ、重粒子線であれ、人体の外部から照射することになる。私たちが次に挑戦したのは、細長い注射針でレーザー加速器の加速管を作ってしまうということであった。そうすれば患部に直接放射線が当てられる。直径がコンマ何ミリというなら、そのまま刺してもあまり痛くない。直接患部に照射できるなら、放射線の種類とかにそれほどこだわらなくてもがん退治ができるはず。1cmの注射針、キャピラリーという、での電子の加速に世界でも初めて成功した^{3,4)}。径は0.2mm。実際に人体に挿入することを考えると、10cmほどの長さがあればよい。

治療装置全体からみるとレーザーが、安定性とか価格というものを最も左右する。残念ながら超高強度レーザーというものの自体、研究室でこそ使われていても、現在何か製造ラインに入っているという事は無い。

レーザー、キャピラリー等加速部、治療台（ガントリー）からなる実用的ながん治療器を完成するには、産学一体で開発を進める事が第一である。

放射線でDNAを制御してメリットが有るのは、がんだけではない。放射線育種は、食料増産に最適の手段を与えてくれる。人為的に放射線照射量を制御して、自然界で起きる突然変異の確率を飛躍的に高めることが、実証されたからである。重粒子線育種は、なかでも電荷が大きい分、DNA殺傷効果、つまり突然変異誘発効果が絶大である。ただ放射線の発生は、現状は大掛かりで高価で取り扱いが厄介である。どこでも品種改良ができるものではない。事情は、前者と変わらない。

レーザー加速による電子線、イオン線、X線の発生の現状、イオンビームによるガン治療、植物品種改良、工業応用、非破壊検査への応用などレーザー放射線の産業としての可能性、有用性に関しては、放射線振興協会発行の「放射線と産業」116号特集にある⁵⁾。

レーザー粒子線どころか、X線、ガンマ線も含めレーザーによる放射線はまだ医療に供されている訳ではない。現在は、レーザーで電子線、イオン線、X線を含む放射線が得られ、それを放射源として実用に供するための方策を練りつつ有るところである。本稿では、レーザー粒子線とはどんな物で、どうして作るかを述べる。次に植物の放射線育種の可能性について分析し、医療応用への展開を図る。最終目標をがん治療に置くと、その原理はDNA照射による遺伝子改変に尽きるからである。

7.2 レーザー加速の原理

レーザーは超高強度レーザーを考える。現在レーザーメスやレーザー加工機で使われるCO₂レーザーやYAGレーザーは、確かに強力な光パルスが発生するが、いわゆる加速器と呼ばれるほどに高エネルギーまで加速するにはパワーが足りない。パルス当たりの光エネルギーは同じでも、それだと、物質のミクロには表面近くの分子、原子結合を切断し、結果的に物資を溶かしたり焼き切ったりはできるが、粒子の得るエネルギーは高々100eVである。物質深部まで切れるとしても、熱溶断でじわじわ切れていっているのである。がん治療のための放射線を得るのに、加速粒子は、100keVからMeV、あるいはGeV、TeVまでのものが必要である。

そのためには、超高強度レーザーというのは、上のYAGレーザーなどのパルス幅を10万分の1に縮める。それで、エネルギーはさほど大きくなくとも、むしろ小さくとも、非常に短時間に集中されて、極端な強度（パワー）が生まれる。図7.1は、実験的に得られたレーザー強度（パワー）に対する放射線のエネルギーの目安である。keVからMeVの放射線が発生するには、ナノ秒やピコ秒パルスのレーザーでは、パワーが足りない。フェムト秒パルスのレーザーのパワーが必要なのである。時間的に短いだけでなく空間的にも波長の数倍程度のところまで絞り込むので、まさに光の塊となる。レーザーパルスの塊をプラズマに投げ込むと、電子は跳ね飛ばされる。イオンはその瞬間にはほとんど動かないが、電子が跳ね飛ばされた後、その抜けたクーロン力でイオンが引っ張られて、結果的にイオンも加速される。この光の塊は荷電粒子を蹴飛ばすパンチ力でポンデラモーティブ力（動重力）と呼ぶ。

今、波長 ϕ のレーザーの集光強度を単位面積、単位時間当たりの量 $I[W/cm^2]$ であらわすと、波長 $\phi[\mu m]$ のレーザーのポンデラモーティブ力によって電子の受ける運動エネルギーは³⁾、

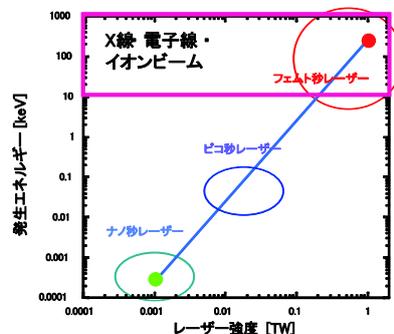


図 7.1 レーザー強度（パルスエネルギー／パルス幅）に対する発生電子線の電子当たりエネルギー). レーザー加速器は、超高強度レーザーと呼ばれるフェムト秒レーザーでないといけない。

$$(\gamma-1)m_e c^2 = \left(\sqrt{1 + I\lambda^2 / 1.37 \times 10^{18}} - 1 \right) \quad (1)$$

である。波長 $\lambda = 1 \mu\text{m}$ なら強度 $I = 1.37 \times 10^{18} \text{W/cm}^2$ 前後で、電子の運動エネルギーは静止エネルギー $m_e c^2 (= 511 \text{keV})$ にほぼ等しくなる。ポンデラモーティブ力は、それを生み出すポテンシャル ϕ_L で、次のように表される：

$$\begin{aligned} \Phi_L &= \frac{e}{4m_e^2 \omega_1 \omega_2} (E_1(r) \cdot E_2(r)) \\ &= \frac{m_e c^2}{4e} \left(\frac{eA_1}{2m_e c} \right) \cdot \left(\frac{eA_2}{2m_e c} \right) \\ &= \frac{m_e c^2}{4e} \left(\frac{a_1}{2} \right) \cdot \left(\frac{a_2}{2} \right) \end{aligned} \quad (2)$$

ここで、添字 1, 2 は、2 つのレーザーを用いた場合で、勿論同じレーザーでもよい。後者では電場 E_L の 2 乗に比例することになる。よって ϕ_L は a_0 を介してレーザー強度 I に比例する。

$$a_0^2 = I\lambda^2 / 1.37 \times 10^{18} \quad (3)$$

だからである。

添字 1, 2 の異なる別々のレーザーの場合は、周波数差のうなり（ビート）が生じる。その振幅変調の時間幅は、レーザーパルスの幅より遥かに短くなる。この振幅変調のポンデラモーティブ力を積極的に利用するのが、ビート波加速と呼ばれるものである^{1,2)}。

かようにレーザーのポンデラモーティブ力がレーザー粒子加速の基本パラメーターなのであるが、ただこれだけだと、電子やイオンはたかだか数 MeV までしか加速されない。

そこでポンデラモーティブ力が光速で飛んで行く、すなわち光速の進行波加速であるということを使うことを考える¹⁾。すると電子の場合だと電子の相対論効果とレーザーの相対論効果が 2 重に効いてきて、2006 年の時点で優に GeV 領域まで加速できている⁶⁾。

7.2.1 相対論プラズマ波による電子加速

プラズマを加速媒質とし、超短パルスのレーザー光をプラズマに突っ込めば、縦波のプ

ラズマ波が簡単に励起される。しかも位相速度が光速近くまでとれる。

レーザーパルスの塊をプラズマに投げ込むと、電子は跳ねとばされる。イオンはその瞬間にはほとんど動かないので、電子だけを考える。密度揺らぎ δn はレーザーによるポンデロモーティブ (ponderomotive) ポテンシャル ϕ_L から、

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} + \omega_p^2 \right) \delta n = \frac{\omega_p^2 \theta_0}{e} \nabla^2 \Phi_L \quad (4)$$

で与えられる³⁾。 $\omega_p = (n_0 e^2 / \theta_0 m_e)^{1/2}$ と定義される。式(4)は、プラズマ波がレーザーパルスで強制励起できる事を示している。

右辺のポンデロモーティブ力は、式(2)で表される。添字 1, 2 は先に述べたように別のレーザー光でも、同じレーザー光でもよい。振幅の積の空間変位のみが効き、前者ならビート波^{1,2,7)}、差周波数にしたがって、振幅変調を持っている。いわゆる“うなり”である。後者なら航跡場 (wakefield)^{8~10)} :

$$\Phi_L = \frac{m_e c^2}{4e} \left(\frac{a_0}{2} \right)^2 \quad (5)$$

を表す。航跡場の時は、共鳴波長ぐらいの超短パルスとか、ラマン変調とか、何らかの空間変調を与える必要がある。

簡単な航跡場というものを見るのに、プラズマ波長と同じパルス幅のレーザーをプラズマに注入すると、その後方にプラズマ波が航跡波として立つ。レーザーパルスのプラズマ中の伝搬は、分散式

$$\omega_0^2 = \omega_p^2 + c^2 k_0^2 \quad (6)$$

に従う。パルスの速度は群速度 (group velocity) で定義され、式(6)を波数 k_0 微分すれば得られる。わずかに光速より小さいがほとんど光速で進む。後ろに立つ航跡波はレーザーパルスが進むのに同期しているから、位相速度 $v_\phi = \omega_p / k_p$ は、レーザーの群速度と同じとしてよい。これもほとんど光速で進むのがミソである。いま、

$$\frac{\omega_0}{\omega_p} = \gamma_\phi \quad (7)$$

とおくと、航跡波の位相速度 $\beta_\phi c$ から、

$$\beta_\phi = \sqrt{1 - \frac{1}{\gamma_\phi^2}} \quad (8)$$

と見やすい関係が得られる。

共鳴航跡場としてのプラズマ波が立つ様子は、ミリラジアン位の位相シフトが評価できる巧妙なプローブレーザー光干渉法（周波数領域干渉法）で検証されている^{8~10}。荷電粒子の加速利得はプラズマ波の振幅が大きい程良い。しかし、プラズマ波は電子の粗密波だから、変調度 100%が最大でそれ以上は行かない筈である。それを波の破壊限界（Wave breaking limit）という。 $\delta_n = n_0$ としたときの電場

$$\begin{aligned} E_{wb} &= -\nabla\Phi = \frac{mc\omega_p}{e} \\ &= 30\sqrt{\frac{n_0}{10^{17} \text{ cm}^{-3}}} [GV/m] \end{aligned} \quad (9)$$

で与えられる。

超強度レーザーの強度を極端に増大させると、レーザーパルスの直後の一波長は立っても、後続の波は却って崩れてしまう。従って、レーザーパルス後に泡が付いてその中に電子が補足されて行く、という構図がえられる¹¹。加速電場が一つだけなので、結果的にエネルギー幅の比較的小さな、いわゆる単色電子ビームが得られる¹²。これを 3cm の長さのキャピラリー放電管のなかで加速して、先に述べた 1GeV の単色電子ビームとなる⁶。プラズマ波に捕捉された電子のエネルギー利得は、位相速度が光速に近く、且つ大振幅のプラズマ波では、

$$W_+ \simeq 2\gamma_\phi^2 \theta \quad (10)$$

$$W_- \simeq 1 \quad (11)$$

なので、運動エネルギーゼロの電子も捕捉され、最大で式(10)まで加速される。波長 800nm のレーザーを 10^{16} cm^{-3} のプラズマに照射すると、 $\gamma_\phi = 104$ なので、 $W_+ \simeq 100 \text{ TeV}$ が得られることになる。ただし次に述べるように、加速距離つまりプラズマ長は 20m となつてし

まう。加速距離 L_d は、エネルギー利得を加速勾配で割って

$$L_d = \frac{W_+}{k_{0\phi}} \simeq \frac{\gamma_\phi^2 \lambda_0}{\pi} \sqrt{1 + a_0^2} \quad (12)$$

と与えられる。 L_d は、離調距離 (dephasing distance) である。

L_d の間、加速されれば最大エネルギー W_+ が得られるが、そこに辿り着くまでに終わってしまうことが多い³⁾。レーザーの特質として、ビームは進行するに従って自然と発散する。それを回折というが、その回折広がり効いてくると、レーザーの単位断面当たりの強度が下がってくる。その低下がギリギリ許される進行距離を、回折長またはレーリー (Rayleigh) 長という。

$$L_R = \pi r_s^2 / \lambda_0 \quad (13)$$

と表す。 r_s はレーザーのスポット径である。目下、これをクリアするのが課題で、その候補がキャピラリー (capillary) プラズマガイドである。

キャピラリーが阪大を含め、盛んに研究されている^{4,6)}。外に向かうほどプラズマ密度が高い負の勾配の中で、レーリー長を遙かに越えてレーザー光が拡散せずに強度を保ったまま伝搬できるため、離調距離一杯まで粒子はエネルギーを受け取る。図 7.2 に長さ 1mm

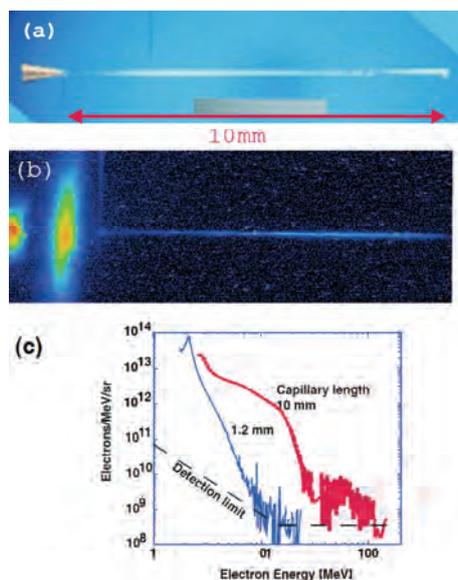


図 7.2 (a) 100MeV の電子加速に成功したガラスキャピラリー。レーザーは左の金ノズルより照射、電子は右から出射する。(b) キャピラリー中のプラズマ像。左の明るいところは金コーンノズルの発光。(c) 加速電子ビームのエネルギースペクトル。キャピラリー長が 1.2mm と 10mm の場合を比較した^{3,4)}。

のコーンガイド付き 10mm ガラスキャピラリーの写真(a)を示す。キャピラリーで初めて電子加速が実証された実験である。(b)はキャピラリー中のプラズマ像である。左の明るいところは金コーンノズルからの発光が漏れている。(c)のように、キャピラリー長が 10mm で 100MeV の電子が初めて観測された。はじめて電子加速を観測したキャピラリーである。

7.2.2 X線放射

レーザーで電子を加速するときは、大抵 X 線を伴う。レーザー放射線としての X 線は、加速電子ビームの制動放射が専らと考えられ、それゆえ、電子ビームの最高エネルギーから、ゼロエネルギーまで分布する。制動放射は、発生電子が固体に衝突するところから発生するので、ターゲットそのものからも、容器の壁からもでる。

7.2.3 イオン加速

前節で述べてきたプラズマ波加速法は、原理的にイオンでも電子でも使える。レーザーイオン加速法も、マイクロ波加速器と同じである。イオンは重くて、相対論的プラズマに乗りにくいということで、レーザーのポンデロモーティブ力で加速するのが専らである¹³⁾。

プラズマ波に捕捉して加速するのではなく、厚さ数ミクロンから数十ミクロンの固体薄膜に直接超高強度レーザーを照射して、その前面、後面からでてくる高エネルギーイオンを利用する試みがある。最も簡単にでてくるのが薄膜壁に付着した水分からのプロトンで、照射面（前面）からも、後面からも発生する。前面からのものは、レーザーのポンデロモーティブ力によるもので、数 MeV 以下が多い。後面からは、前面から突き抜けた高速電子が真空中に飛び出して仮想陰極を形成し、それに引っ張られて加速される機構が主要と考えられる（図 7.3 参照）。従ってそのエネルギーは高速電子の温度と電流束で決まる。式(1)の電子の利得がそのまま核子当たりのイオン加速エネルギーとなる¹⁴⁾：

$$E_{ion} = \left(\sqrt{1 + I\lambda^2 / 1.3710^{18}} - 1 \right) m_e c^2 \quad (14)$$

これに荷電数を掛けるとそのイオンビームのエネルギーが得られる。またその比例則が得られている¹⁵⁾。エネルギーはそれほど高くはならないかもしれないが、パルス幅が制御でき、指向性もよく、従来型加速器のイオン源¹⁶⁾として実用化がすぐにも期待できる。いま

これでカビ菌の遺伝子改変を試みている。

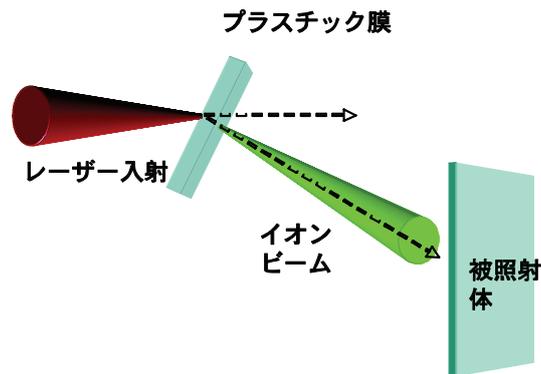


図 7.3 レーザーによるイオン加速の典型

超高強度レーザーは、

- ・光のエネルギーを極小点に集めて、巨大なホットスポットができること
- ・極短時間にエネルギー注入を限定できること

の 2 点から、エネルギー分野で環境に優しい活躍が期待できる。余計なところ、よけいな時間に無駄にエネルギーを垂れ流す必要がなくなり、わずかなエネルギーが効率よく利用できる。

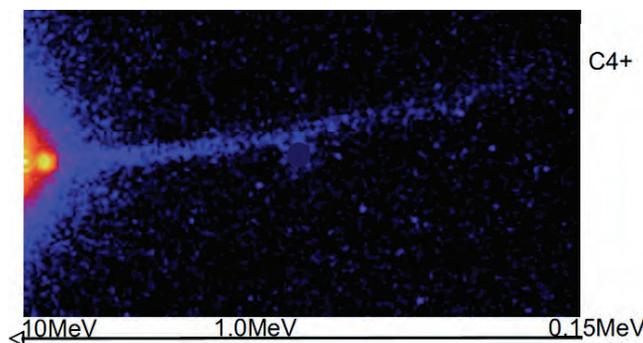


図 7.4 炭素イオンビームをトムソンパラボラで分解したもの。イメージングプレート (FujiIP film) 上のエネルギースペクトル。30 μ m 厚ポリエチレンフィルムに 2.4TW レーザーを照射して得られた。C4+の最大エネルギーは 8MeV。

生体は防御反応があり、長時間照射では、照射効果を緩和する方向に水分の移動がある。その移動時間より短い数 μ 秒に照射が終わってしまえば、ほんのわずかなエネルギーで最大効果が得られる。

光に限って言えば、必要なスペクトルだけ利用し、必要でないスペクトル成分は最初から発生しないようにすれば、効率のよいエネルギー変換装置になる。環境に熱エネルギー

として無駄に垂れ流す事が無いからである。

超短パルスで超高強度のレーザーを固体薄膜に照射することで、数 MeV から数十 MeV のイオンビームを生成しうることが明らかとなった。

図 7.5 は、レーザー照射プラスチックの後面から発生した陽子ビームを、CR-39 積層フィルムで検出したものである¹⁷⁾。空間分解するとともにエネルギー分解した。上段は 5 μm の極薄膜 CH ターゲットを用いたもの。下段は 100 μm の比較的厚い薄膜 CH ターゲットを用いたもの。いずれも左端は 1MeV~4.8MeV、右端は約 10MeV。エネルギーが高いほど、陽子ビームが絞られる。

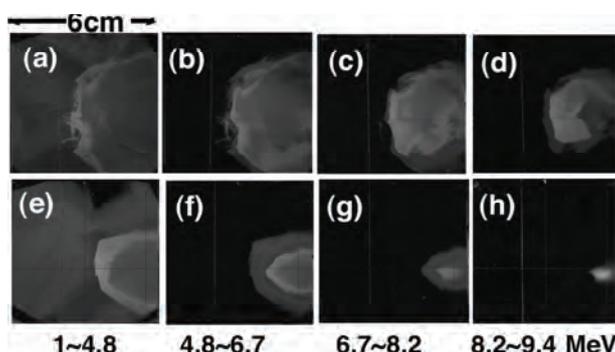


図 7.5 白い像が、出てきた陽子ビームを CR39 フィルムでエネルギー分解して受けた陽子ビーム像。上段、下段は別の厚さのプラスチックを使用した。左から右に行くほど高いエネルギー像¹⁷⁾。

7.2.4 我が国のレーザー加速生成ビーム

我が国でのレーザー加速イオンビームの現状を表 7.1 にまとめる。同じく電子ビームの現状を表 7.2 にまとめる。

表 7.1 イオンビームの現状

研究機関	レーザー強度	最大ビームエネルギー	電流、イオン数
大阪大学/光産業創成大学院大学	30 TW	陽子 9 MeV	0.3nC
同上	140 TW	陽子 > 3 MeV	1nC
日本原子力研究開発機構	16 TW	陽子 2.2 MeV	1nC
広島大学	1 TW	陽子 1MeV	10 ⁹ /MeV/str/shot
電力中央研究所/原子力機構	20 TW	陽子 3.8 MeV	1nC
京都大学	2.3 TW	陽子 0.65 MeV	10 ⁹ /MeV/str/shot
静岡県 CREATE of JST ¹⁸⁾	2.4 TW	C ⁴⁺ 5MeV	10 ⁶ /MeV/str/shot

表 7.2 電子ビームの現状

研究機関	レーザー強度	最大ビームエネルギー	電流
東京大学	11 TW	12 MeV 単色*	50 pC
同上	12 TW	60 MeV	1.2 nC
大阪大学/光産業創成大学院大学	140 TW	800 MeV	19 nC
日本原子力研究開発機構	3 TW	20 MeV	0.8 pC
電力中央研究所	0.8 TW	0.7 MeV 単色*	50 pC
産業技術総合研究所	9 TW	38～70 MeV 単色*	10～70 pC

*単色に近いエネルギーのビームが得られた事を示す。

7.3 レーザー加速粒子線による放射線誘発突然変異育種

序章で述べたごとく、最終目標をがん治療に置くと、その原理は DNA 照射による遺伝子改変に尽きる。放射線による突然変異は、大部分遺伝子の不活性化により生ずるものとされる。照射された電子、X 線は DNA 周辺の水を分解して遊離基を生成し、それが間接的に DNA 鎖を断つ。イオンの場合は、遊離基を遥かに大きな範囲に亘って生成するだけでなく、DNA 鎖を直接にもきる。しかもそのとき 2 重鎖をいっぺんに切断するのである。それが効率の良い遺伝子不活性化である。これらの関係を図 7.6 に整理する。突然変異遺伝子は、正常な遺伝子に対して劣性に、しかも安定的に遺伝する。イオンビーム遺伝子改変は、既存の加速器による研究が数年前から行われており、後に述べるように機械的遺伝子組み換えに比して、一万倍近く効率が良い。水稻のレイメイ、大豆のライデン、ライコウ、黒斑病に抵抗性を示す梨「ゴールド二十世紀」や「オサゴールド」、新水を改良した「寿新水」等である。イオンビームは、高い線エネルギー付与をもち、ガンマ線やエックス線に比べて、局所的な領域に大きなエネルギーを付与するからである。このことががん治療における放射線治療の優位さのひとつでもある。エネルギー付与の違いによるイオンビームの生物効果の違いが染色体、遺伝子、DNA レベルで明らかにされつつある¹⁹⁾。従来得られなかった変異体も多数得られている²⁰⁾。

静岡県での温室メロンの場合を図 7.7 の写真左に示す。花粉照射によるネット形成に優れた個体の作出に成功している。

レーザーイオンビームデータ評価 表 7.1 の阪大の陽子ビームの結果をもとに種子照射量を予測する。

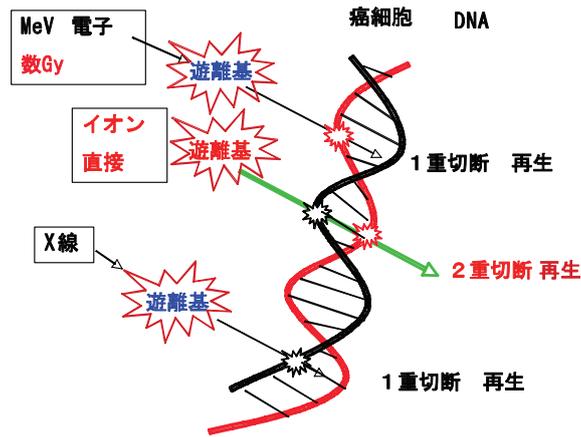


図 7.6 放射線による遺伝子改変もがん治療も、同じく DNA の 2 重鎖切断である．一方の鎖だけの切断は、もう一方によってコピー修復されてしまう．



図 7.7 温室メロンのイオンビーム育種成果．メロンの種子に 40Gy 程度の炭素イオンを照射すると、様々な変異が効率的に得られる．突然変異率が高いため、付随する劣悪な形質劣化が少ない．左は、照射により低温でも肥大性が維持されるようになった個体、右は元品種．省エネ対応品種である．

10MeV 陽子の放射密度は、 $1.8 \times 10^9 \text{ protons/cm}^2$ である。そして 10MeV 以上の陽子の水中飛程 R は、入射陽子エネルギー E に対して

$$R = 1 \left(\frac{E}{10 \text{ MeV}} \right)^{7/4} [\text{mm}] \quad (15)$$

と与えられる。10MeV で $R = 1 \text{ mm}$ となる。この式は核子数の違いだけで、重イオンにもほぼ適応できる。 $R = 1 \text{ mm}$ の飛程は、40MeV の α 粒子、120MeV の C^{6+} に対応する。10MeV 陽子の単位質量長さあたりのエネルギー付与率は、 $100 \text{ MeVcm}^2/\text{g}$ なので、数 mm の種子に対して 1 分照射で 1.8Gy、10 分間照射なら 18Gy の照射強度が得られる。この照射強度は、テーブルトップ 3TW/10Hz レーザーで対応できる。

炭素ビームは核子数が、同じエネルギーでは飛程が二桁小さくなり、非効率にみえるが、ビームの飛行コア周囲数 $10\ \mu\text{m}$ に亘ってペナンプラと呼ばれる電離、励起部を形成するので、DNA に与える影響（生物効果）が大きい。

さらに、炭素ビームは、軽イオンに比べ、非常に鋭いブラッグピークを有するので深さ方向のエネルギー集中度の点からは、他の追従を許さない。この項での評価は、人体でもほとんど同じであり、そのまま医療の評価につながる。

図 7.8 は、放射線医学総合研究所文部科学省委託「先進小型加速器の要素技術の普及事業」のもとに、光産業創成大学院大学で開発、稼働中の 2 波長発振超短パルスレーザー。MeV 電子ビーム、MeV 炭素ビーム、100keV X 線が得られている。この電子ビーム及び X 線では、初などの簡単な透視像も得られている（図 7.9 (a)）。X 線は、超短パルス X 線源として遠隔非破壊検査への利用も有望視される⁵⁾。こうした条件で、イオンビームによる突然変異を効率的に作出するためには、照射対象を十分に検討する必要がある。照射範囲、照射エネルギーが小さい特徴を生かした利用法として、花粉照射及び微生物照射が挙げられる。この装置で黒カビへの照射（電子で 1Gy/min）を始めている。しかし、この装置は、あくまでも環境の整った実験室で稼働する装置であり、価格、環境、操作性、コンパクトさ、可搬性などから、実際の照射現場での装置にまだまだ改良が必要である。図 7.10 は、実際に植物種子にレーザーイオンビームを照射して品種改良を行うための、イオンビーム照射装置の概念図である。照射エネルギー C^{5+} で 60MeV、照射直径が 0.1mm、1 秒当たり 0.03Gy の仕様を考える。図 7.10 の左側は、積層タイプのコンパクト可搬型長高強度レーザー発生装置のモデルである。図 7.10 の右側のイオンビーム照射装置に真空ダクトによっ

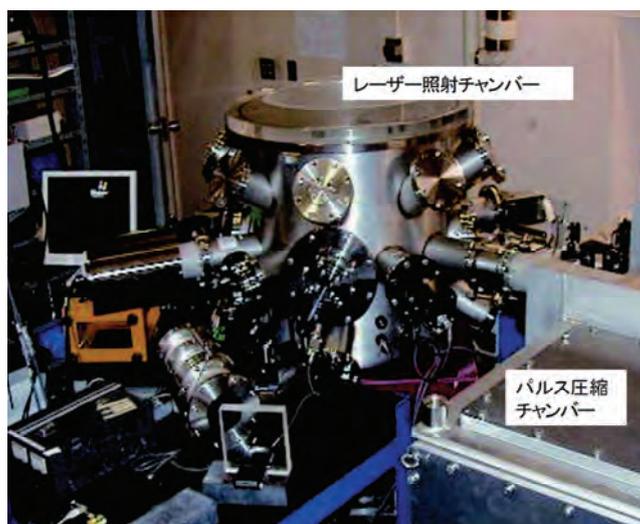


図 7.8 1TW テーブルトップレーザー加速器。放医研事業のもとに、光産業創成大学院大学で開発し、稼働中の 2 波長発振超短パルスレーザーである。1MeV 電子ビーム、8MeV C^{4+} ビーム、100keV X 線ビームが得られている。

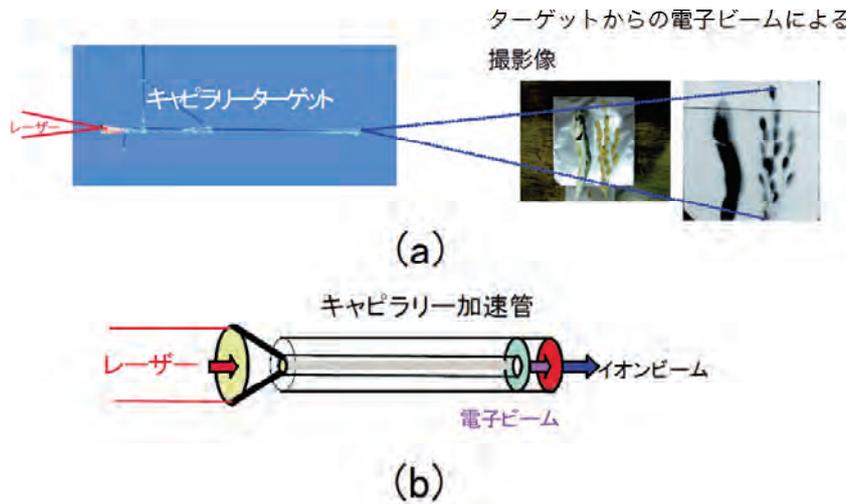


図 7.9 (a)レーザー加速電子ビームによる稲穂と干魚の影絵、(b)キャピラリー加速管を使ったイオンビーム発生モデル（特許出願中）。

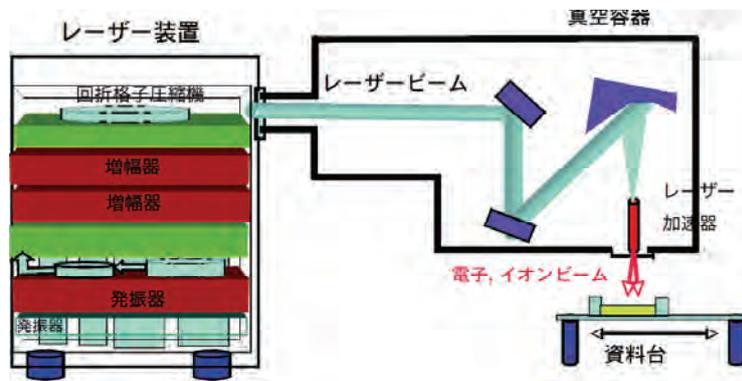


図 7.10 レーザーイオンビーム照射装置．キャピラリー加速管使用方式を用いる．

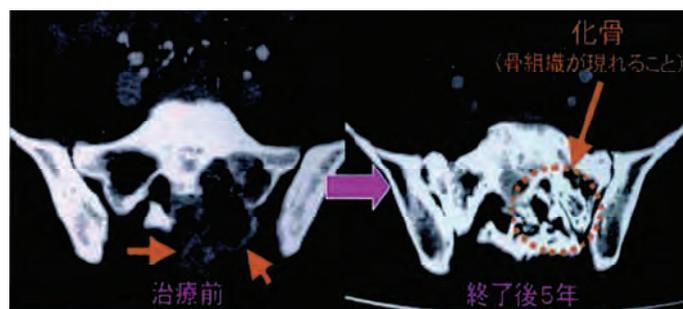


図 7.11 放医研重粒子線加速器 HIMAC で治療した仙骨原発骨肉腫．炭素線 52.8GyE/16 回/4 週照射．放医研 HP より．

て結ばれ、あらゆる環境下で運転可能となる。右端下部の加速管はキャピラリーを用いる場合である。直下の試料台に、照射試料を置く。この装置の価格が 2～3 千万円程度となれば、実際に企業の現場で使用される事が期待できる。

7.4 粒子線治療とレーザー加速粒子線治療の可能性

癌治療は、患部を切除しなくとも、癌の遺伝子の DNA のチェーンを切断するだけでよい。だから、脳や骨盤等、切除できない癌患部を如何に治療するか、又、あまりに深部であるため、切除が患部以外の周囲に及ぼす影響が甚だしいとか、たとえ切除のいらない外部照射治療でもあまりに患部以外の浸潤が大きすぎることなど、がある。そんなときこそ、コンパクトなイオンビーム治療器がよい。図 7.12 は、全国 2 番目に建設中の、シンクロトロンを有するイオン線がん治療用加速器立屋である。最新の設計で、我が国第 1 号機の放医研の HIMAC の半分以下であるが、それでも全長 60m である。

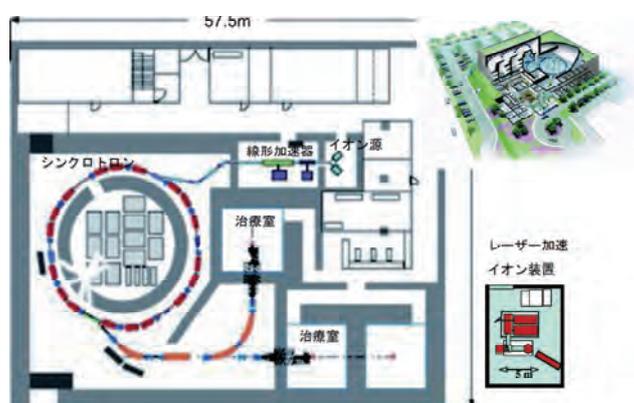


図 7.12 群馬大学（重粒子線照射装置）プロジェクト:シンクロトロンを有するイオン線がん治療用加速器立屋の平面図と俯瞰図（右上）、右下は大きさ比較のためのレーザー加速イオン装置.

7.4.1 次世代がん治療器としてのレーザーがん治療器

次世代は、レーザーを用いて遥かに小型のガン治療器ができる。そのアイデアが図 7.13 で有り、その先端が図 7.14 である。レーザーがん治療は、従来の放射線治療器のコンパクト化だけに留まるものではない。キャピラリー加速管を用いることにより、

1. 非切開治療
2. 無痛治療（無痛注射と同じ原理の細管）
3. 低侵襲（周りに影響無し、副作用無し）
4. 放射線取り扱い容易（on-offのみ）
5. 安価（大型加速器に比べて）
6. どの病院でも設置可能

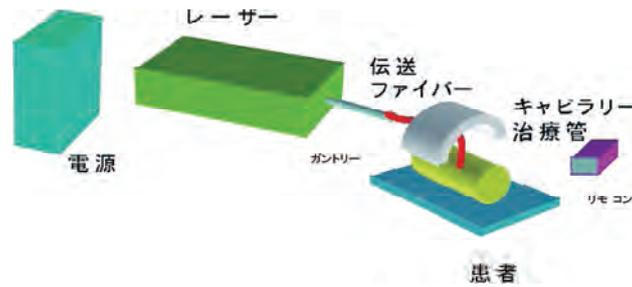


図 7.13 レーザーがん治療システムのアイデア。

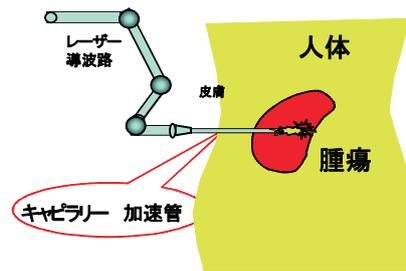


図 7.14 がん治療器のキャピラリー加速管部。先端にキャピラリーを用いる。腫瘍患部に直接照射出来れば、指向性、エネルギーは小さくてよく、スペクトルに制限が少なくて済む。放射線の損失が少ない。

7.5 今後の展望

レーザーは 21 世紀の社会を支えるキーテクノロジー、科学技術の最先端で不可欠なスーパースターである。医療健康から地球環境保全に至るまで、レーザーは、手軽さが相俟って強力な産業手段となりうる。

その中でも、レーザー粒子加速は、安価でコンパクトな電子ビームとイオンビームを作り出す。イオンビームは DNA の鎖を切るのにこれ以上の物は無く、それゆえ重粒子線によるがん治療は効果が高いことで知られるが、現行のシンクロトロン建設には 1 台 200 億円という莫大なコストがかかる。これをレーザーイオンビームに置き換えると、金額は 50% 100 分の 1 になる。癌治療に必要なものは小型粒子線加速器といえる。

今や、レーザー加速器は治療のちょっと手前まで来た。

先ず農業応用（放射線育種）、つぎに医療応用の戦略が実現の確実な途である。それによってレーザー装置の需要を広げ、現在の数億円かかるレーザー装置が数千万円にコストダウンすることが期待されるからである。

レーザー加速器のニーズは広大である。

参考文献

- 1) T. Tajima and J. M. Dawson, Phys. Rev. Lett. 43, 267 (1979).
- 2) Y. Kitagawa et al., Phys. Rev. Lett. 68, 20 (1992).
- 3) 北川米喜、“レーザー加速の現状と展望” プラズマ・核融合学会誌、79, No. 10, 985-999 (2003).
- 4) Y. Kitagawa et al., Phys. Rev. Lett. 92, No. 20, 205002-1-4 (2004).「遺伝子改変装置」G21K 5/00 特願 2006-039876 (平成 18 年 2 月 21 日).
- 5) 特集「レーザー生成放射線を使って産業を興す！」放射線と産業、116, 4-48 (2007).
- 6) W. P. Leemans et al. nature Physics, bf 2, 696 (2006).
- 7) C. E. Clayton et al., Phys. Rev. Lett. 70, 37 (1993).
- 8) J. R. Marques et al., Phys. Rev. Lett. 76, 3566 (1996).
- 9) C. S. Siders, Phys. Rev. Lett. 76, 3570 (1996).
- 10) Eiji Takahashi et al., Phys. Rev. E 62, 7247 (2000).
- 11) A. Pukov and J. Meyer-ter-vehn, Appl. Phys. B74, 355 (2002).
- 12) S. Masuda et al., Phys. Plasmas, 14, 023103 (2007).
- 13) 特集「レーザー生成放射線を使って産業を興す！／超短パルスレーザーで高エネルギー陽子線、重イオン線を出す。現状は？」放射線と産業、116, 11-16 (2007).
- 14) S. C. Wilks et al., Phys. Rev. Lett. 83, 1383-1387 (1992).
- 15) Y. Sentoku et al., Appl. Phys. B 74, 207 (2002).
- 16) 河野 功、月刊フィジックス 43, 749 (1984).
- 17) Y. Murakami, Y. Kitagawa, Y. Sentoku et al., Phys. Plasmas, 8, 4138 (2001).
- 18) S. Okihara et al, Appl. Phys. Lett. 89, 121502-1-3 (2006).
- 19) N. Shikazono et al., J Exp Bot. 56: 587-596 (2005).
- 20) 井上雅好、放射線技術データベース (放振協) 020158 (2002).

(北川米喜)

第IV章 ユビキタス医療及び健康・福祉

1	血糖値センサー (1)	151
2	血糖値センサー (2)	160
3	小型血流計	169
4	ハイパーミラー	177
5	視環境のアクセシブルデザイン	185
6	肌色の解析と合成	191
7	化粧顔の分光特性解析	197
8	床ずれ防止	207

第IV章 ユビキタス医療及び健康・福祉

1 血糖値センサー (1)

1.1 はじめに

日本における血糖計の市場規模は 2005 年には約 420 億円に達しており、毎年 10% 程度拡大する成長市場となっている¹⁾。現在、糖尿病治療に用いられている採血式の簡易血糖計は、測定毎に使い捨てる血糖値測定チップと血糖値を測定し表示する本体から構成されており、血糖計市場の大半は消耗品である血糖値測定チップの売り上げで占められている。身体の穿刺に伴う採血時の痛みや煩雑な測定操作から患者を解放でき、消耗品を必要としない非侵襲血糖計の実用化は、血糖値管理の方法と市場を根本的に変えてしまう可能性を有するため、過去から多くの企業や研究機関において研究開発が行われてきたが、現時点において実用レベルに達し、日本の薬事承認あるいは米国の FDA 承認を受けた非侵襲血糖計は存在しない。

また、非侵襲的な血糖値測定は身体を傷つけず血糖値を連続的に測定できる特性から、糖尿病治療以外においてもその実現が強く望まれている。たとえば、医療分野では集中治療室 (ICU) 等における血糖値管理用の連続モニター^{2,3)}や、特殊な事例としてアメリカ航空宇宙局 (NASA) では、将来計画されている有人火星探査における宇宙飛行士の健康管理への応用が検討されている。

1.2 非侵襲血糖値測定実現のための技術的課題

近赤外分光法を用いた血糖値測定の研究において注意しなければならない点に、PLS 回帰分析 (partial least squares regression) や主成分回帰分析といった多変量解析から得られる結果の解釈がある。多変量解析は目的変数である血糖値と説明変数である吸光度スペクトルを回帰分析することで検量モデルを作成する、近赤外分光法では多用され、かつ、有用な手法であるが、血糖値変動のような微弱なシグナルを対象として多変量解析を行うと、解析に用いたデータ群内に偶然生じた血糖値変動とは関係の無いノイズ的なシグナルと血糖値の関係から検量モデルが導き出されることがある。これは、“偶然の相関 (chance correlation)”^{4,5)}あるいは“天使の誘惑”⁶⁾と呼ばれる現象で、えてして良好な相関関係が得られるため、当該分野の研究開発を混乱させる大きな原因の一つになっている。したが

って、非侵襲血糖値測定に関する研究報告において、定量手法に関する分光学的な合理性を説明した記述がなく、単に血糖値の推定精度を示しただけのものについては、その推定が何の普遍性も無い偶発的な関係であることの可能性を否定できない。Arnoldらは、多くの非侵襲血糖値測定に関する論文が、基本的な情報が開示されておらず、論文内容の合理性が判断できないことを指摘した上で、学会誌等で論文を審査する場合、波長領域、平均光路長、検量モデルの自由度、装置性能、信号の帰属の化学的検証、といった基本的な情報の有無を採択の判断基準とすべきであると警鐘を鳴らしている⁷⁾。

このようなことから、血糖値センサーを実現するための技術的課題として、4つの項目の検証および解決が重要と考えている。

① 血糖値変動に起因して得られる信号の帰属の明確化

血糖値変化に付随する妥当な信号変化をもとに得られた定量結果であることを検証し、その信号変化の帰属を明確化させる必要がある。近赤外分光法で今までに検討された膨大な数の研究報告から考えて、未知の現象から血糖値が推定できるとは考えにくい。

② 血糖値変動に対応する信号変化の大きさの把握

測定組織における近赤外光の伝播経路や平均光路長を明確にすることにより、血糖値変動に対応する信号の変化量を明確に把握する必要がある。信号の変化量が明確になれば、その信号を検出するために必要な装置性能（SN比）や、測定にともなうノイズ限界も明らかにすることができる。

③ 血糖変化を検知できる測定手法および装置の開発

必要な装置性能が明確になれば、装置性能を満たす装置開発を行う必要がある。生体中に存在する血糖濃度は100 mg/dL程度と非常に小さい上、臨床的に意味のある測定を行うためには10 mg/dL程度の変動を検出する必要がある。

④ 検量モデルから“偶然の相関”を排除するための手法の開発

前述のように、多変量解析を用いた検量モデル作成においては、血糖変化に対応する生体反応（発汗、体温上昇等の生理現象）が測定スペクトルに重畳し、偶然の相関が生じる可能性が高い。普遍性のある検量モデルを得るために、“偶然の相関”を排除するための方法論の開発が不可欠である。

1.3 近赤外光による非侵襲血糖値センサーの開発事例

以下に、我々が開発を進めている赤外光を利用した非侵襲血糖値センサー（集中治療室（ICU）で用いる連続血糖値モニタリング装置）の事例を述べる⁸⁾。この血糖値モニタリン

グ装置における血糖値測定は、血液中のグルコース濃度（血糖値）を直接測定するのではなく、皮膚組織中に近赤外光を伝播させ、その吸光度スペクトルから皮膚組織中のグルコース濃度を血糖値の代用特性として測定するものである。測定に用いる近赤外波長は近赤外領域の中でも第1倍音と結合音が観察される1,300~1,900nmで、1,300nm以下の短波長領域と比較して、期待できる生体での光路長が数mm程度と短い反面、グルコースを含む生体成分の吸収信号が大きいという特徴を有する。スペクトル測定を行った身体部位としては、皮膚組織が安定していることに加え測定時にアクセスしやすい点から前腕内側部分を選択した。

1.3.1 実験装置

実験に用いた血糖モニタリング装置の基本的な構成は、150 Wのタングステン・ハロゲンランプ、2本の光ファイバプローブ、この2つのプローブからの信号を切り替えるためのシャッター、フラットフィールド型の回折格子（島津製作所）、256素子からなるリニア型のInGaAs受光素子（浜松フォトンクス、カットオフ波長2,100nm）、16ビットA/D変換器、信号処理のためのパーソナルコンピュータで構成される。これらの構成要素を可動式ラック（580mm幅×800mm奥行×1,380mm高さ）内に収納し、患者のベッドサイドへの移動を可能としている。測定プローブは、皮膚表面に接触させ、参照プローブは、Labsphere社（米国）製の標準反射板に接続されている。図1.1(b)に血糖モニタリング装置の外観写真を示す。近赤外スペクトルの測定を行うために、測定プローブをステッピングモーターで駆動されるマニピュレーターを用いて、患者の前腕の所定位置に5分間隔で自動的に接触させている。図1.1(a)にこのマニピュレーター部を装着した患者の写真を示す。測定プローブと皮膚の接触圧力は470gf/cm²に制御され、測定部位の温度は柔軟な平型ヒーターおよび温度コントローラーを用い37±0.1℃に保たれている。測定プローブはスペクトル測定を行う約2分間測定部位に接触させ、測定終了後、次の測定まで皮膚より離される。皮膚と標準反射板からの反射スペクトル、および、受光素子の暗電流を順に測定し、吸光度スペクトルを演算する。測定プローブは直径9mmの円筒形状で、皮膚との接触面の中央に配置された検出ファイバー（直径0.2mm）と、それを中心とする半径0.65mmの円周に配置された12本の照射ファイバー（直径0.2mm）で近赤外光を受発光させ吸光度スペクトルの測定を行っている。

血糖モニタリング装置の光学的な安定性を評価するため、2つのプローブそれぞれに同一性能の標準反射板を接続し、5分毎3時間37スペクトルの測定を行った。得られたスペ

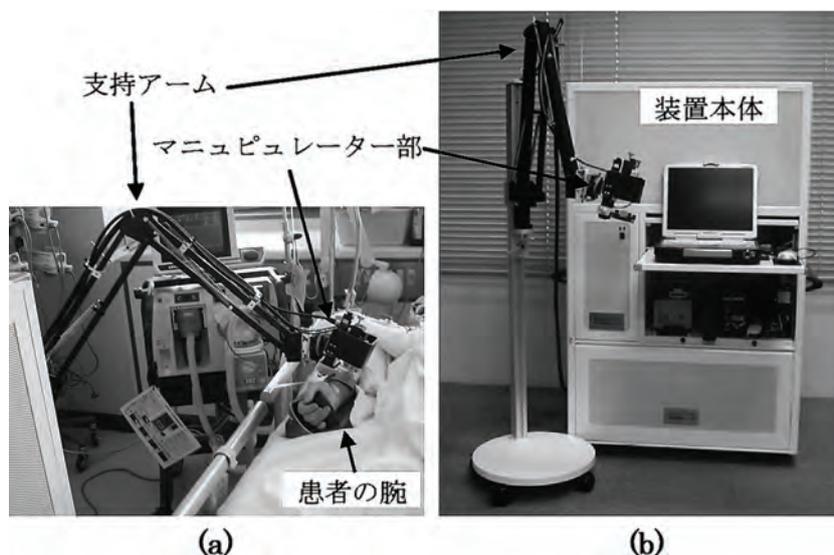


図 1.1 臨床研究に用いた実験装置

- (a) 測定時のマニピュレーター部装着状態
- (b) 実験装置本体

クトルの 100%ラインを 1,520~1,700nm の波長範囲で標準偏差を算出し、各波長の標準偏差を平均して算出した値は、 $48 \mu \text{AU}$ (Absorbance Unit) であった。前記の受発光ファイバー構成で得られる光伝播での 10mg/dL の血糖値変動は、モンテカルロ法によるシミュレーションを用いて検討し $70 \mu \text{AU}$ であることがわかっている⁹⁾、この装置を用いての血糖値測定は妥当であると考ええる。

1.3.2 検量モデルの作成手法

この実験において、血糖値を推定するための検量モデル作成には、モンテカルロ法による皮膚組織内の光伝播シミュレーションにより算出した吸光度スペクトルを用いている。この光伝播シミュレーションでは、グルコース濃度の変化に加え、スペクトル測定時に混入すると予想される、水分濃度、タンパク質濃度、脂質濃度、温度変化、散乱係数変化といった外乱も考慮しており、このような外乱を含む吸光度スペクトルを用いて検量モデルを作成することで、上記の外乱影響を軽減した血糖値定量が可能となっている。図 1.2 に臨床実験で実測して得られた 3 実験分、139 本の吸光度スペクトルと、血糖値推定のための検量モデル作成に用いた 64 本のシミュレーションスペクトルを示す。両者を比較すると、検量モデル作成に用いたシミュレーションスペクトルの変動幅が実測スペクトルよりも大きいことから、シミュレーションで考慮した外乱要因には十分に大きな変動幅が与えられていることがわかる。

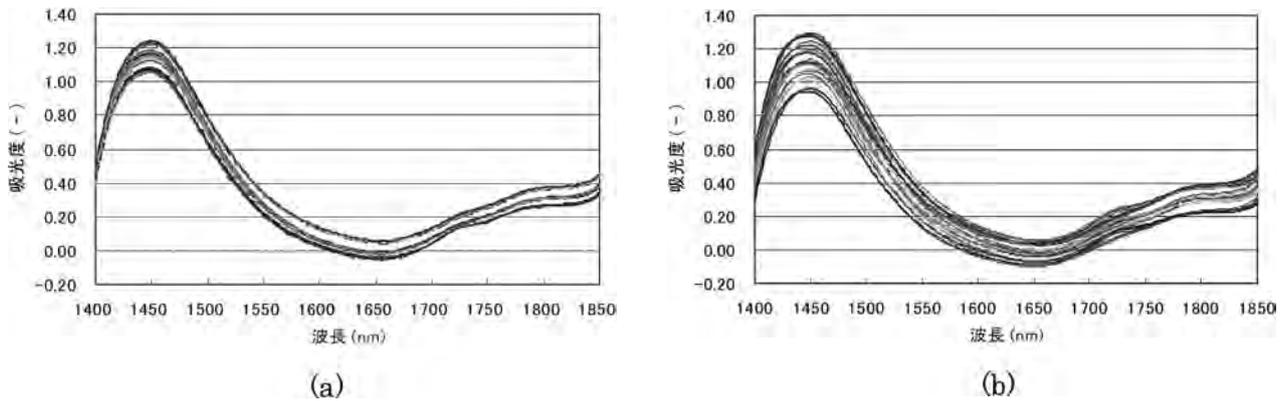


図 1.2 吸光度スペクトルの比較

- (a) 臨床研究で実測した吸光度スペクトル (3 実験分)
- (b) 検量モデル作成に用いたシュミレーションスペクトル

実験では実験毎に PLS 回帰分析を用いて検量モデルを作成した。モデル作成に用いたすべての検量モデルで用いた波長範囲は 1,520~1,700nm で、PLS-factor 数は 7 である。図 1.3 に図 1.2(a)、(b)の各々のスペクトルより作成した検量モデル (回帰係数ベクトル) を示す。得られた 2 つの検量モデルを比較すると、グルコースの特異吸収波長である 1,600nm 付近に正のピークを有する類似の形状をしており、グルコースの吸収信号から血糖値を推定する検量モデルとして妥当なものであることがわかる。

本事例で得られた検量モデルを用いた推定では、血糖値変動の相対変化が求まる。そのため、実験の最初に、採血式の血糖計から得られる血糖値を少なくとも 1 点実測し、その値を用いて校正する必要がある。この校正後、血糖値は測定スペクトルを検量モデルに代入することで校正した血糖値からの相対変化値として推定される。

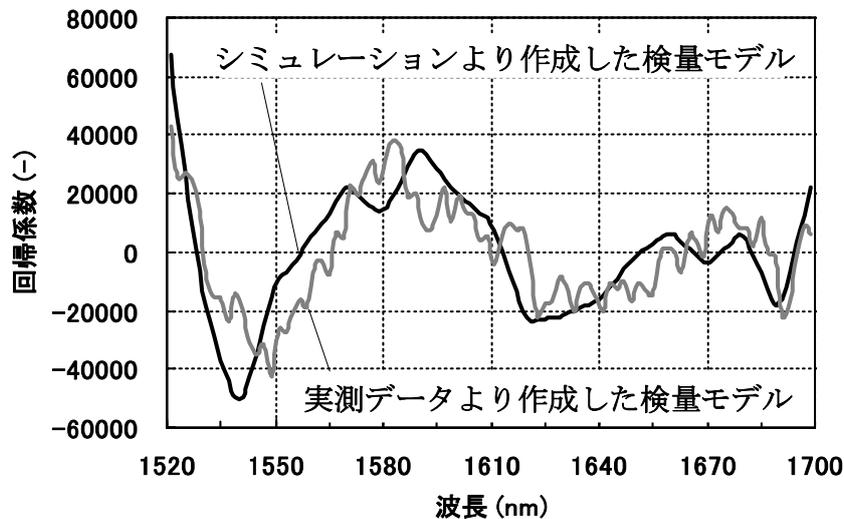


図 1.3 実験データと数値シミュレーションで作成した 2 つの検量モデルの比較

1.3.3 血糖測定実験のプロトコル

集中治療室（ICU）での血糖値モニタリングの可能性を検証するため、2段階に分けた検証実験を実施した。第1段階は、松下電工株式会社（大阪府門真市）において健常者を対象とした予備検証実験（臨床実験1）であり、第2段階は、北海道大学病院（北海道札幌市）において集中治療室患者を対象とした臨床研究（臨床実験2）である。

<臨床実験1のプロトコル>

臨床実験1に参加した被験者は5人である。その内3人に対しては、2回の実験を行ったので、実験回数はいずれも8回となった。

実験開始時、被験者は静かにベッドに横になり、実験の間、腕は動かないようにマニピュレーター部で固定されている。2時間の装置のウォームアップ終了後、採血により実測した血糖値を用い血糖値モニタリング装置の血糖値校正を行う。この校正の後、この校正値からの相対変化値として、近赤外吸光度スペクトルより非侵襲的に5分間隔で血糖値が測定される。血糖値の測定精度の検証に用いる参照血糖値（標準法による実測値）は、校正に用いた血糖計と同じ採血式血糖計（ヘモキュー グルコースアナライザー）を用い、スペクトル測定の前1分前に10分間隔で測定する。10分間隔で行うため欠損する参照血糖値は、その前後の参照血糖値の平均値を用いた。臨床実験1の被験者には測定開始約60分後に、75gのグルコースを含有する225mLグルコース溶液（トレランG、清水製薬）、あるいは、30gの炭水化物、10gの蛋白、4.5gの脂質を含有する200mL液体栄養食（カロリーメイト、大塚製薬）を摂取させ、経口による糖負荷を行った。

<臨床実験2のプロトコル>

臨床実験2では全部で8人の集中治療室患者に実験を実施した。しかしながら、1人の患者が、重い浮腫であったため、この患者のデータは除外して後の検討を行った。臨床実験2のプロトコルは、グルコースの経口負荷の方法を除いて臨床実験1と同様である。校正および参照のための血糖値は、患者の動脈血を採血式血糖計（i-stat システム、米国アボット）により測定した。集中治療室患者は栄養を流動食により摂取しているため、臨床実験1での健常者とは異なり経口糖負荷は行わない。臨床実験2のすべての患者は、実験中、深い昏睡、あるいは、沈静状態にあった。

1.3.4 実験結果

臨床実験 1 と臨床実験 2 の血糖測定結果を、エラーグリッドアナリシス法^{*10,11)}を用いて評価した。その結果を図 1.4、図 1.5 に示す。健常者を対象とした臨床実験 1 の推定精度は、相関係数(r) 0.71、予測標準誤差(SEP) 28.7mg/dL であった。臨床実験 1 で測定した 233 本の吸光度スペクトルより推定した血糖値と参照血糖値からなるデータは、A ゾーンに 71.5%、B ゾーンに 28.5%、C、D、E ゾーンに 0%であった。集中治療室患者を対象とした臨床実験 2 の推定精度は、相関係数(r) 0.97、予測標準誤差(SEP) 27.2mg/dL であった。臨床実験 2 で測定した 304 本の吸光度スペクトルより推定した血糖値と参照血糖値からなるデータは、A ゾーンに 80.3%、B ゾーンに 19.7%、C、D、E ゾーンに 0%であった。

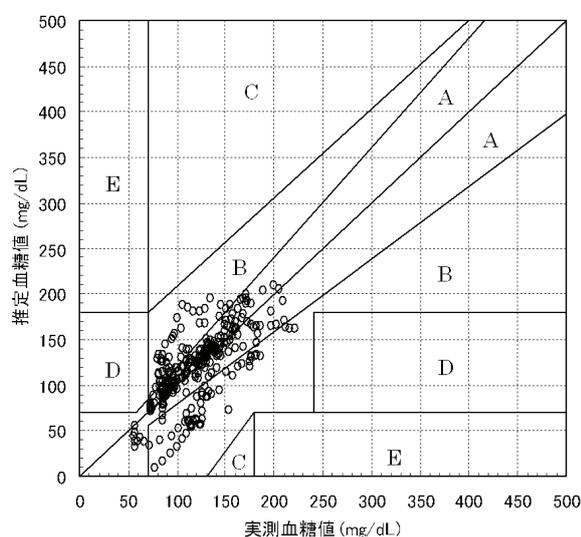


図 1.4 臨床実験 1 における血糖値推定結果

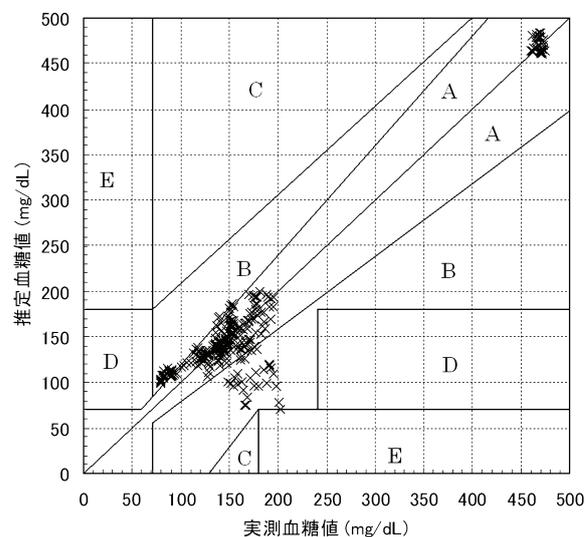


図 1.5 臨床実験 2 における血糖値推定結果

* 血糖測定精度の把握には、エラーグリッドアナリシス法という手法が使用される。この手法は新規の血糖モニターの性能評価に用いられる手法で、血糖測定の誤差を臨床面での危険性から評価したものである。グラフ上に標準手法で測定した血糖値と推定値をプロットし、プロットされた領域での存在比率でその血糖測定装置の性能を把握できるように工夫されている。プロット上の各領域は最も安全な E 領域まで 5 段階に分類され、A、B 領域については臨床的に大きな問題はないとされている。

2 段階の臨床実験で複数の被験者および患者に対して血糖測定を行い、集中治療室での血糖値モニタリング装置の可能性を検証した。2 施設で得られた装置の定量結果は、採血による実測血糖値と推定血糖値の間に比較的良い相関関係があることを示している。したがって、今回用いた数値シミュレーションより検量モデルを作成する血糖モニタリング装置およびその手法が有望であることが確認できた。しかしながら、今回の測定精度では、集中治療室患者の血糖値管理をこの装置単独で行うのには不十分である。したがって、当面は、現状の集中治療室において数時間毎に採血により行われている血糖値管理の補完的な連続血糖値モニターとしての使用が現実的であると考ええる。

1.4 今後の展望

モンテカルロ法を用いた皮膚組織内の光伝播シミュレーションにより検量モデルを作成する手法は、“検量モデル作成に予備的な実験を必要としない。”“検量モデルの有効期限について考慮する必要のない。”等の利点を有し、今後、近赤外分光法による非侵襲血糖センサーを実現するための強力な武器となると考える。また、有望な用途である集中治療室での連続血糖値モニタリング装置への応用を検討し、開発した血糖値モニタリング装置単体での血糖値管理を行うのには不十分なものの、数時間毎に採血により行われている現状の血糖値管理の補完的な連続血糖値モニターとして実用化の可能性を見出すことができた。

報告した非侵襲血糖値測定技術については、今後、2 つの方向性があると考ええる。一つは、技術開発によりさらなる精度向上を行い、より測定精度の高い装置開発を目指す方向である。もう一つは、測定精度は現状の採血式血糖計より劣っても非侵襲、頻回（連続）測定可能という装置特性を活かした用途での装置開発を目指す方向であり、集中治療室等の医療施設向けのベッドサイドモニターや、糖尿病患者の血糖値トレンドを把握するための連続モニターといった用途が考えられる。

生活習慣病やメタボリックシンドロームが社会問題とされる昨今¹²⁾ 血圧や体重と同様に、血糖値管理は、ますます重要とされるようになってきている。非侵襲測定の利点を活かした機器が実用化されれば、健康管理用途、特に、糖尿病予備軍と呼ばれる人々の糖尿病移行を予防する有効な機器となり得る。

本開発の一部は新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託および助成事業により行なわれた。

参考文献

- 1) 日経バイオビジネス, 11, 64 (2005)
- 2) G.V.D. Berghe, P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers and R. Bouillon, *New England Journal of Medicine*, 345, 19, 1359 (2001)
- 3) R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur, H. Gerlach, T. Calandra, J. Cohen, J. Gea-Banacloche, D. Keh, J.C. Marshall, M.M. Parker, G. Ramsay, J. L. Zimmerman, J. Vincent, M.M. Levy, *Crit. Care Med*, 32, 3, 858 (2004)
- 4) H.M. Heise, "Near-Infrared Spectrometry for in vivo Glucose Sensing", in *Biosensors in the Body Continuous in vivo Monitoring*, D.M. Fraser, Ed. (John Wiley and Sons Ltd. 1997), Chap. 3, pp 79-116
- 5) M.A. Arnold, J.J. Burmeister and G.W. Small, *Anal. Chem.* 70, 1773 (1998)
- 6) 田村守, 無侵襲血糖値測定法の現状と課題, *光学*, 33, 7, 380 (2004)
- 7) M.A. Arnold, G.W. Small, *Anal. Chem.*, 77, 5529 (2005)
- 8) K. Maruo, T. Oota, M. Tsurugi, T. Nakagawa, H. Arimoto, H. Hayakawa, M. Tamura, Y. Ozaki and Y. Yamada, *Applied Spectroscopy*, 60, 12, 1423 (2006)
- 9) 丸尾勝彦, 近赤外分光法による血糖値モニタリング, *月刊オプトロニクス*, 3, 138 (2006)
- 10) D.J. Cox, W.L. Clarke, L. Gonder-Frederick, S. Pohl, C. Hoover, A. Snyder, L. Zimbelman, W.R. Carter, S. Bobbitt and J. Pennebaker, *Diabetes Care*, 8, 6, 529 (1985)
- 11) W.L. Clarke, L.A. Gonder-Frederick, W. Carter and S.L. Pohl, *Diabetes Care*, 10, 5, 622-628 (1987)
- 12) 平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要、厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 (2006)

(山田幸生)

2 血糖値センサー (2)

2.1 はじめに

糖尿病とは、血液中のブドウ糖が適正範囲を超えて上昇した状態が慢性的に持続し、それに由来する様々な組織・臓器障害（合併症）が生じる一連の症候群である¹⁾。全世界の患者数は2006年現在で1億8000万を越えると予想され、2030年までに倍増すると予想されている。国内の患者数は、この40年間で約3万人から700万人程度にまで増加しており、境界型（糖尿病予備軍）を含めると2000万人に及ぶとも言われている²⁾。

現在、患者自身による血糖値の測定のために、指先から極小の針などを用いて血液を採取し、グルコース酵素電極による酵素法を用いて電氣的に測定する装置が市販され広く用いられている。しかし、この測定法は、日に数回の計測が必要な糖尿病患者にとっては相当な負担であり、小児や新生児への適用にも不向きである。また、糖尿病の診断に必要な負荷試験などの連続測定には向かない。血液を採取せずに血糖値をモニターする方式として、血液の代わりに血中グルコースとほぼ平衡になっている皮膚などの細胞間浸出液を酵素電極などで測定する方法も研究されている。デジタル腕時計型の装置がアメリカで発売され、採血せずに血糖値の連続測定が可能である。しかし、パッドを取り替える度に3時間のウォーミングアップが必要とされ、さらに、常にパッドを皮膚に密着させているために皮膚がかぶれるなどの問題がある³⁾。

無侵襲で血糖値をモニターするために光をプローブとして用いる方法が期待される。グルコースの光学的性質を利用した様々な方式が提案、研究されているが^{4,5)}、それぞれに問題があり⁶⁾、現在までに実用的な装置は実現していない。以下に、光血糖値センサーの実現における問題点を述べ、主に散乱係数の変化から血糖値をモニターする方式について説明する。

2.2 光血糖値センサーと問題点

糖尿病の判定基準は126mg/dl（空腹時）とされており、血糖計として ± 10 mg/dlの精度の検出が求められている⁵⁾。グルコースの検出に利用する光学的性質として、まず、光吸収が考えられ、様々な方式が検討されている^{7~10)}。可視域におけるグルコースの吸収は微弱であるので、赤外域の吸収が利用される。しかし、近赤外域におけるグルコースの吸収スペクトルのピークの波長（例えば1.6 μ m付近）を選択しても、126mg/dlの濃度のグル

コース水溶液におけるグルコースの吸収の割合は水の吸収の割合よりも遙かに小さい。水の吸収特性も温度依存性を示すので、グルコースの濃度の変化による透過光強度の変化がマスクされることになり、温度による補正も必要である。中赤外域（ $9.6\mu\text{m}$ 付近）ではグルコースはより強い吸収を示すことが知られている。しかし、この波長では水の吸収も大きくなる。ATR（多重反射）プリズムを用いて唇で測定する方式¹¹⁾や、赤外放射スペクトルを検出する方式¹²⁾が研究されている。

最近、グルコースのラマン散乱を測定することで血糖値を測定する試みが注目されている。当初は *in vitro* での測定であったが、ヒトの腕や指での測定が報告されている^{13,14)}。一般にラマン散乱光は極めて微弱であるが、ノッチフィルターやアレイ検知器の開発によるラマン分光測定機器の性能の向上は著しく、実用装置への発展が期待される。

血糖値の変化を検出するために、グルコースによる屈折率の変化を検出する方式も考えられる。屈折率は波長依存性が小さく、グルコース以外の物質との分離に分光情報を利用できないという問題があるが、生体の透過率の良い波長域や光源や検知器に都合の良い波長域を選択できるという利点がある。

グルコースは旋光性（円偏光に対する屈折率の異方性による）を示すことが知られており、旋光角は濃度に依存する。光散乱の影響を避けるために眼が用いられ、前眼房水に光を通してグルコースの旋光度の測定が試みられている¹⁵⁾。グルコース濃度の変化は、媒質の屈折率を変化させ、生体組織の散乱係数を変化させる。OCT（optical coherence tomography）は、光断層画像を取得するために開発され、眼底検査などに用いられている。OCT 信号は、媒質の屈折率分布に依存するので、グルコース濃度の変化の測定に用いることができる。既に、OCT 信号と血糖値変化の対応が実験によって示されている¹⁶⁾。

生体組織の光散乱は強いが、媒質と散乱粒子との屈折率の差は僅かである。このような場合には、媒質の僅かな屈折率の変化によって散乱係数が変化すると考えられる。以下に、散乱係数に対するランバートベール則に従う透過光を検出することで血糖値変化をモニターする方式を説明し、測定結果などを示す。

2.3 偏光保存フォトン検出法による血糖値モニター

2.3.1 グルコースによる散乱係数の変化

生体の散乱モデルとして、屈折率が n_0 の媒質中に、屈折率が n_1 の球状粒子が浮遊している場合を考える。生体では、浮遊粒子の屈折率と媒質の屈折率の値の差は僅かであり、レ

ーリ・ガン散乱¹⁷⁾としての近似式で扱うことができる。 $\left| \frac{n_1}{n_o} - 1 \right| \ll 1$ が成り立つ場合には、換算散乱係数 μ_s は次式の関係を示す¹⁸⁾。

$$\mu_s = K \left(\frac{n_1 - n_o}{n_o} \right)^2 \quad (1)$$

ここで、 K は、粒子のサイズ、波長、粒子密度、 g （異方性散乱パラメータ）に関する係数である。媒質の屈折率は、 $n_o = n_{co} + a \times [C]$ で表され、グルコース水溶液の場合、 $n_o = 1.325 + 1.515 \times 10^{-6} \times [C]$ となり、 $[C]$ は水(dl)当たりのグルコース(mg)の濃度になる。上式より散乱係数の変化は、

$$\Delta\mu \cong -\frac{2 \cdot a}{n_1 - n_{co}} \cdot 10^{-6} \times [C] \times \mu \quad (2)$$

と表され、散乱粒子と媒質の屈折率の差が小さいほど変化は大きくなる。散乱係数の変化を検出するには、散乱のランバートベール則に従う成分を測定する必要があるが、生体は非常に強い散乱体であり、ランバートベール則に従う成分の割合は極めて僅かである。

2.3.2 散乱係数の微小変化の検出

散乱係数に対するランバートベール則に従う透過光は、光源と検知器を結ぶ直線近くを伝搬する成分（準直進光成分）を検出することで得られると考えられる。以前に、光 CT の実現のために、タイムゲート法、空間的制限法、ヘテロダイン検波法、偏光保存フォトン検出などの準直進光検出法が熱心に研究されていた。光 CT では、高散乱媒質の中で吸収係数の変化を検出することが目的であったが、散乱係数に対するランバートベール則に従う成分の検出にも適用できる。準直進光検出法の中で散乱による偏光解消を利用した偏光保存フォトン検出法^{19,20)}は、装置が極めて簡易で小型であるので、血糖値センサーに適していると思われる。以下に、偏光保存フォトン検出法を用いたグルコースによる散乱係数の微小変化の検出について説明する。

図 2.1 に偏光保存フォトン検出法の基本的な構成を示す。試料である散乱媒質を透過する光は散乱による偏光解消成分と偏光保存成分から成り立っている。偏光解消成分のコヒ

ーレント行列の非対角成分はゼロになる。試料の透過光のコヒーレント行列は次式で表される²¹⁾。

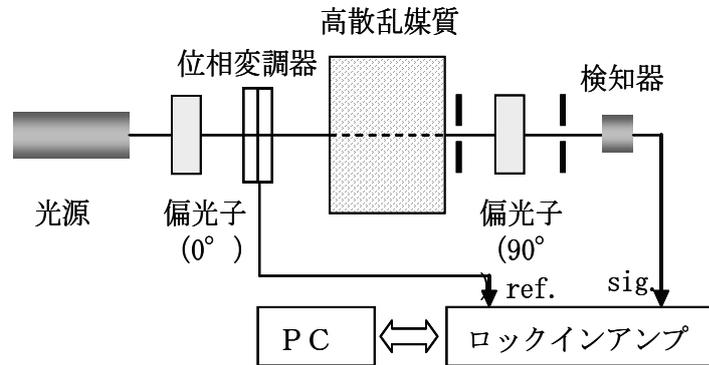


図2.1 偏光保存光子検出による散乱係数変化の測定系

$$\begin{bmatrix} J_{xx} & J_{xy} \\ J_{yx} & J_{yy} \end{bmatrix} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} I_d + (1 - \sin \delta) I_p & -i \cos \delta I_p \\ i \cos \delta I_p & I_d + (1 + \sin \delta) I_p \end{bmatrix} \quad (3)$$

ここで、 I_d 、 I_p は、それぞれ、偏光解消成分と偏光保存成分の強度である。 δ は、位相変調器の位相差である。

検光子を通過した光の強度は次式で表される。

$$I = \frac{1}{2} \left[(I_{xx} + I_{yy}) + \text{Im}(J_{xy} - J_{yx}) \right] \quad (4)$$

$\delta = \phi + \Gamma \sin \omega t$ (ω は変調角速度、 Γ は位相変調の振幅、 ϕ は位相差) であるとする、透過光強度は、

$$I \propto 0.5(I_d + I_p) + J_1(\Gamma) \sin \phi \sin \omega t \cdot I_p \quad (5)$$

生体組織では光は多重散乱しており、 $I_p \ll I_d$ の状態である。上式の第3項は偏光保存成分 I_p に比例しておりロックインアンプによって選択的に検出でき、偏光解消成分から分離できる。

2.3.3 試作装置と測定結果²²⁾

光源に半導体レーザー(785nm、20mW)、位相変調器に液晶位相変調器、光検知器に光電子増倍管や Si フォトセルを用いて図 2.1 の装置を構成した。試作装置を図 2.2 に示す。位相変調器の変調周波数に同期した検知器出力を、ロックインアンプを用いて検出した。光学路に光学チョッパーを挿入し、全透過光による検知器出力を検出した。イントラリイピッド水溶液（点滴用豆乳）を散乱媒質として用い、透明セルに入れて試料とした。指で測定する場合には、指の型を取り、測定中のずれを防ぐようにした。図 2.2 は、試料台に指の型を取り付けたところを示している。

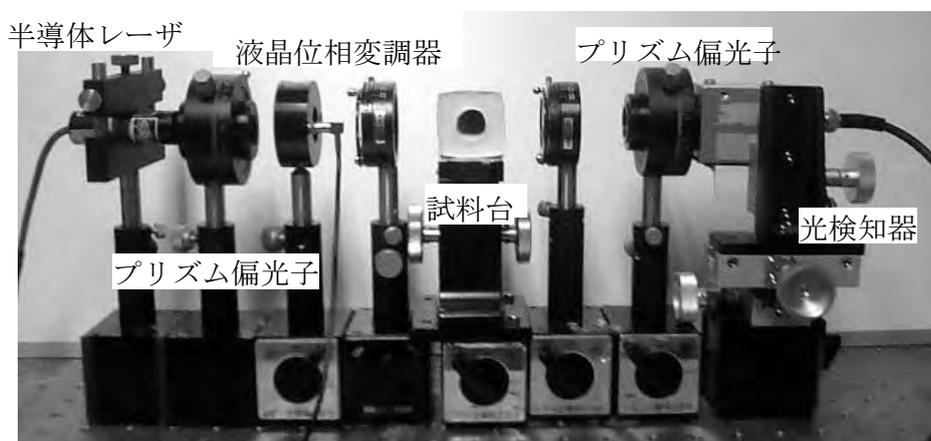


図2.2 偏光保存光子検出による測定装置

まず、位相変調器に同期した成分（偏光保存成分）を検出することで、準直進光成分が抽出できることを示す。透明セルを用い、イントラリイピッド水溶液を満たして試料とした。散乱媒質の濃度は 1.2% である。785nm の光に対するイントラリイピッド水溶液の 1% 当たりの散乱係数は $2.1\text{cm}^{-1}\%$ であるので、換算散乱係数は、 2.5cm^{-1} となる。セル長は 7.0cm であり、セルの中央部（光の伝搬距離が 3.5cm の所）で幅が 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5mm の吸収体を並べた試料を移動させた場合の透過光強度の変化を図 2.3 に示す。光チョッパーを用いた場合に得られる全透過光成分 $I_d + I_p$ (式(5))は殆ど変化していないが、位相変調器に同期した透過光である偏光保存成分 I_p (式(5))は、幅が 0.5mm の吸収体に対しても大きく変化している。この結果は、位相変調成分として検出される偏光保存成分は、光源と検知器を結ぶ直線路近くの限定された領域を伝搬した透過光であることを示している。偏光保存成分の検出によって、高散乱媒質中においても準直進光が検出されることが確認された。

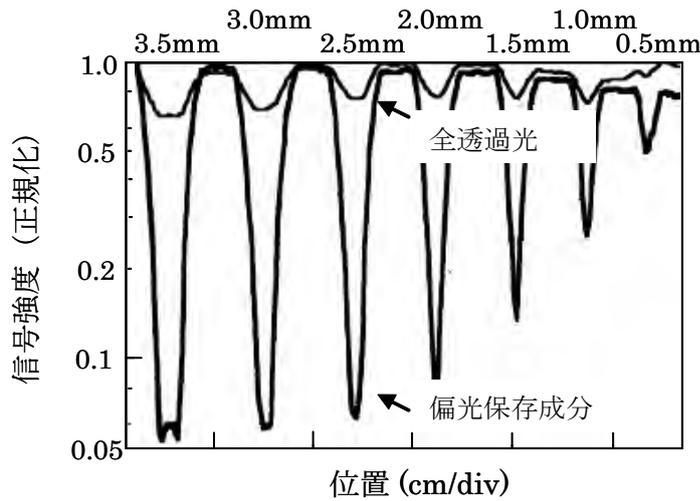


図2.3 高散乱媒質内の吸収体による信号強度変化

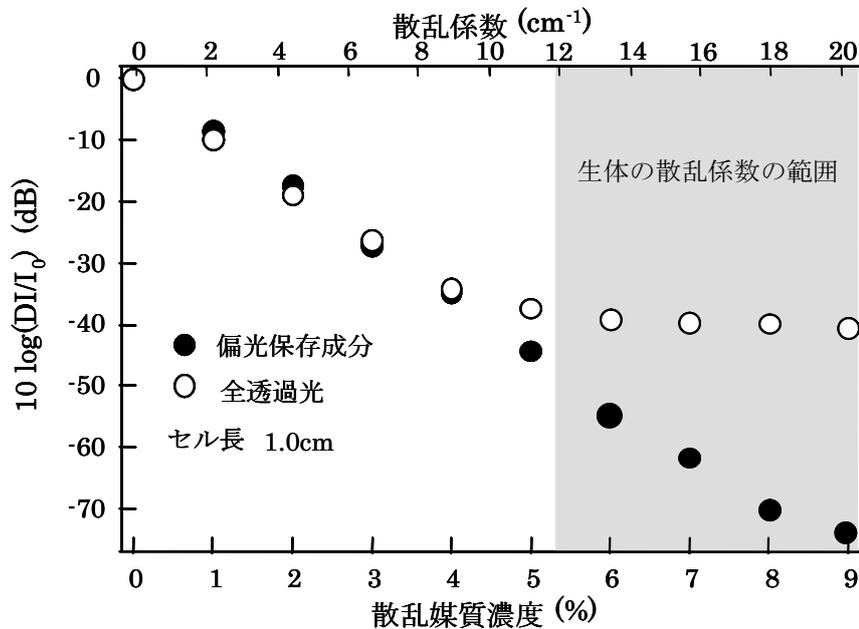


図2.4 散乱係数の変化に対する透過光強度

次に、厚さ 1.0cm の透明セルを用い、イントラリイピッド水溶液を入れ、散乱媒質試料として用いた。図 2.4 にイントラリイピッド水溶液の濃度に対する検出された光強度の測定結果を対数で示す。●は偏光保存成分で、○は全透過光成分である。全透過光の強度は、散乱係数が小さい領域では、直線的に変化するが、濃度が 4%以上では飽和を示す。一方、偏光保存成分は、約 9%の濃度まで直線状に変化し、ランバートベール則に従っていることが分かる。測定結果は、位相変調器を用いて偏光保存成分を検出することで、高散乱媒質中で散乱係数の変化が得られることを示している。報告されている生体の散乱係数²³⁾の範囲を、図 2.4 に示した。生体の散乱係数に対応する領域では、散乱係数が増加しても

全透過光の強度は殆ど変化しないことが分かる。生体に対して散乱係数の僅かな変化を検出するには、準直進光成分の検出が必要であることが分かる。

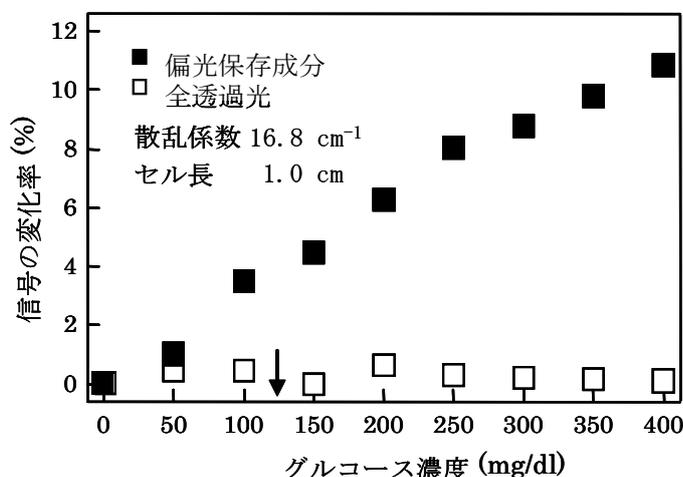


図 2.5 高散乱媒質におけるグルコースによる透過光強度の変化

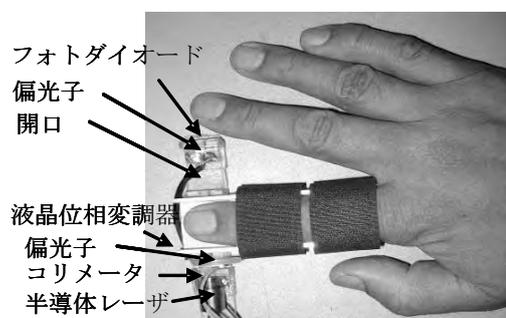


図 2.6 指に装着できる小型装置

図 2.4 の実験と同じ容器に、生体の散乱係数の範囲である濃度 8% (散乱係数 16.8cm^{-1} 、セル長 1.0cm) のイントラリィピッド水溶液にグルコースを添加した水溶液を試料として、図 2.2 の光学系を用い、位相変調器と光チョッパーを用いて透過光の偏光保存成分と全透過光成分を測定した。図 2.5 に透過光強度のグルコース濃度依存性を示している。■は、透過光の偏光保存成分を、□は全透過光成分を示す。偏光保存成分はグルコース濃度に対応して変化しているが、全透過光成分は依存性を示していない。糖尿病の判定レベルの濃度 (126mg/dl 、図中の矢印) において約 3.6% の変化が得られている。

イントラリィピッドの場合、散乱粒子は大豆油であり、屈折率は $n_1 = 1.465$ であり、また、 $K = 1.25 \times 10^3 \text{cm}^{-1}$ である¹⁸⁾。これらの数値を式(1)に代入すると、 $[C]$ が 0 から 126mg/dl に変化した場合に、散乱係数は 13.917cm^{-1} から 13.955cm^{-1} に変化する。散乱係数に対するランバートベール則 $\exp(-\mu_s \cdot d)$ (d は試料の厚さ) から 1.0cm の厚さの試料で検出される透過光強度を求めると、3.9% の変化が予測できる。この値は、3.6% の変化が得られている図 2.5 の測定結果に良く一致している。これは、同じ厚さの試料のグルコースによる吸収の変化を検出する場合より 1 桁以上大きな変化率となっている。

2.4 今後の展望

光血糖モニターとして提案され、研究されている方法を紹介した。その中で、散乱係数の変化による透過光強度の変化を検出する方式は、他の方法に比較して大きな信号変化が期待できる。しかし、散乱係数の微小な変化を検出するために、散乱係数に対するランバートベール則を満たす準直進光成分の抽出を必要とする。準直進光を検出するために採用した偏光保存フォトン検出法は、1) 精密な光学系を必要とせず、2) 準直進光測定を行っているので伝搬路が限定され、3) 測定部位が明かであり、4) 測定波長が制限されないのので生体の透過率が良い $0.7\sim 1.0\mu\text{m}$ の波長域（生体の窓）を利用でき、5) 小型化、軽量化も容易であるなどの特長があるので血糖値モニターに適していると考えられる。図 2.5 に示す指に装着できる小型装置を試作しており、ヒトの指でグルコースによると思われる信号の変化を検出している。

実用化のためには、さらに、1) 媒質の屈折率変化に及ぼすグルコース以外の成分の影響、2) 温度の変化の影響と補正方法、3) 測定部位（血糖値の変化に対する応答時間に関係）に関する研究が必要である。また、多くの被験者で測定を行い、実証することが必要である。光血糖値センサーには、直接の測定結果からは血糖値の相対的な変化しか得られないという共通の短所があり、これに対する原理的検討も必要である。

参考文献

- 1) 日本糖尿病協会 HP : <http://www.jadce.or.jp/>
- 2) <http://ja.wikipedia.org/wiki/%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85>
- 3) <http://allabout.co.jp/health/diabetes/closeup/CU20010227A/index.htm>
- 4) O.S. Khalil : Diabetes Technology Ther 6 (2004) 660
- 5) 田村 守 : 光学 第 33 卷 第 7 号 380
- 6) L. M. Savage: Biophotonics International, Oct., (2005) 52.
- 7) 戸谷誠之、野田光彦 : 生体・環境計測へ向けた近赤外光センシング技術 ((株)サイエンスフォーラム)、第 1 章、第 5 節 (1999) 218.
- 8) H. M. Heise、A. Bitlner、R. Marbach: J. Near-Infrared Spectrosc. B 6 (1998) 349.
- 9) J. J. Burmeister、M.A.Arnold、G. W. Small: Diabetes Technology Ther 2 (2000) 5.
- 10) K. Maruo、J. Chin、M. Tamura: Proc. SPIE 2001 4264 (2001) 20.
- 11) K. Kajiwara、T. Uemura、H. Kishikawa、K. Nishida、Y. Hashiguch、M. Uehara、M. Sakakida、K. Ichinose、M. Shichiri : Med. & Biol. Eng. Comput. 31 (1993) S17

- 12) C.D.Malchoff、 K.Shoukri、 J.I.Landau、 J.M.Buchert: *Diabetes Care* 2002、
25(2002) 2268
- 13) P. G. Steffes: *Diabetes Technology Ther*、 1 (1999)145.
- 14) http://web.mit.edu/spectroscopy/research/biomedresearch/Raman_blood.html
- 15) B. D. Cameron、 H. W. Gorde、 B. Satheesan、 G. L. Goto: *Diabetes Technology Ther* 1 (1999)135
- 16) R. O. Esenaliev、 K. V. Larin、 I. V. Larina、 and M. Motamedi: *Optics Letters*、
26 (2001) 992 .
- 17) A.A.Kokhanovsky: *Optics of Light Scattering Media*、 (Springer、 2005)、 Chap.2、
p.69
- 18) J. S. Maier、 S. A. Walker、 S. Fantini、 M. A. Franceschini、 E. Gratton: *Opt. Lett.*
19 (1994) 2062
- 19) H. Horinaka、 K. Hashimoto、 K. Wada、 Y. Cho、 M. Osawa: *Opt. Lett.* 20 (1995)
1501
- 20) H. Horinaka、 K. Hashimoto、 K. Wada、 T. Umeda、 Y. Cho: *Opt. Rev.* 3 (1996)
315.
- 21) 堀中博道、和田健司 : *O plus E*、 21 (1999) 640-649
- 22) Y. Nakatani、 T. Ura、 K. Wada、 Y. Cho、 H. Horinaka: *Proceedings of IQEC/CLEO-PR2005 CWAB3-P97*
- 23) A. Yodh、 B. Chance: *Physics Today* 48 (1995) 34

(堀中博道)

3 小型血流計

3.1 はじめに

未曾有の超高齢社会を迎えつつある日本は、医療費の増大や医師不足など医療にかかわる多くの問題に直面している。その対策の一つは昨今声高に叫ばれている「治療から予防へ」という医療サービスの変革であり、その一例が平成 20 年度から実施される特殊健康診断とそれに付随する保健指導であろう。治療から予防への変革により医療の場も病院から日常生活（家庭、職場など）へと拡大せざるを得ず、本章のテーマである「ユビキタス医療及び健康・福祉」はまさにその鍵となり得る。

治療においてはもちろん予防においてはなおさら、時と場所を選ばずに生体情報をセンシングでき、医療に携わる医師や看護師、あるいは本人やその家族がその生体情報を活用できることは極めて有用であり、それを実現する手段がユビキタスセンシングおよびユビキタスネットワークと呼ばれる技術である。それにより例えば、既に疾病と戦っている患者に対する Disease Management や遠隔医療がより実用的なものになり、健常者の生体情報を長期間測定することによって重篤な疾病につながりやすい生活習慣病の予防が可能となり、生体情報の日内変動のモニタリングによって独居老人の体調をリアルタイムで把握することができ必要な時に必要な措置を的確に講じることができるようになる。

厚生労働省の調べによると、平成 18 年の日本国民の死因はその第一位が悪性新生物であり、第二位と第三位に循環器系の疾患である心疾患と脳血管疾患が位置する¹⁾。第二位と第三位の死亡数を合計すると第一位に拮抗することから、循環器系の疾患を治療・予防することは極めて重要である。循環器に関する生体情報としては古くから血圧が利用されており、19 世紀末のリバロッチによる上腕カフと水銀圧力計による血圧計の発明に始まって、20 世紀初頭のコロトコフによる聴診法の発明、さらには 1980 年代以降の上腕式家庭血圧計と手首式家庭血圧計の普及により、血圧は我々にとって体温と並んで非常に身近で有用な生体情報となっている。

一方、血圧と並ぶ循環器に関する生体情報として血流（血流量、血流速を含む）が上げられるが、血流に関しては一般の国民にあまり馴染みがなく、日本国内でも年に 3000 台、9 億円程度の市場があるだけで、用途も院内や研究機関にほとんど限られているようである。ところが血圧からは心臓および太い血管に関する情報は得られるが末梢血管や微小循環に関する情報が得られない。そこで血流計により末梢の血流を測定することによって末梢血管や微小循環の情報を得るとともに、血流と血圧の情報をあわせて解析することによ

って、末梢血管抵抗などの情報を得ることができるようになる²⁾。

本章では血流計の原理について述べた後、「ユビキタス医療及び健康・福祉」につながる小型血流計について、その動作原理・構成と性能を紹介し、今後の展望を示す。

3.2 レーザドップラー血流計の原理

現在用いられている血流計には、電磁血流計・超音波ドップラー血流計・レーザドップラー血流計などがある。電磁血流計は荷電粒子である血球によるファラデーの電磁誘導の原理を用いて、侵襲的に対象血管そのものの血流を測定するものである。超音波ドップラー血流計は超音波イメージングと同様に生体から反射される超音波を受信する際に血球による音波のドップラーシフトを検出することにより血流を測定するものであるが、その位置分解能および超音波が皮下深く侵入することから比較的太い血管の血流を測定するのに使用される。一方、レーザドップラー血流計は、非侵襲的に皮下の血流を測定することができ、レーザ光を微小な領域に照射することができ、組織によるレーザ光の吸収により比較的浅い組織の血流を、即ち末梢血管の血流を測定できるという特徴がある。

レーザ光によって組織血流が検出できることを 1975 年に世界で初めて発表したのは M. Stern である³⁾。彼はヘリウムネオンレーザの光を生体組織に照射したときのスペックルパターンの観測を試み、スペックルパターンの時間変動の周波数解析から、スペックルパターンと血流との間に関係があることを見出した。

また R. Bonner らは 1981 年に、組織による散乱光のうちドップラーシフトを受けた光とドップラーシフトを受けていない光の干渉によるうなり信号のパワースペクトルにおいて、周波数が血球の速度に比例し、パワーは血球の数に比例すると考え、血球の速度と血球数との積の総和から血流量を求めることができることを示した⁴⁾。

図 3.1 にレーザドップラー血流計による血流測定の原理を示す。半導体レーザから出射されたレーザ光は、集光レンズを介して照射用光ファイバに結合・伝送され、ファイバからの出射光が生体組織に照射される。このときのレーザ光の周波数を ω_0 とする。皮下に侵入したレーザ光は静止組織や血管内の血球で散乱・反射を繰り返しながら、照射点を中心としてほぼ半球状に拡散する。静止組織で散乱・反射されたレーザ光の周波数は入射時と等しく ω_0 であるが、血流によって動いている血球で散乱・反射されたレーザ光の周波数は血球の速度に比例したドップラーシフトを受け、その周波数は $\omega_0 + \omega$ となる。

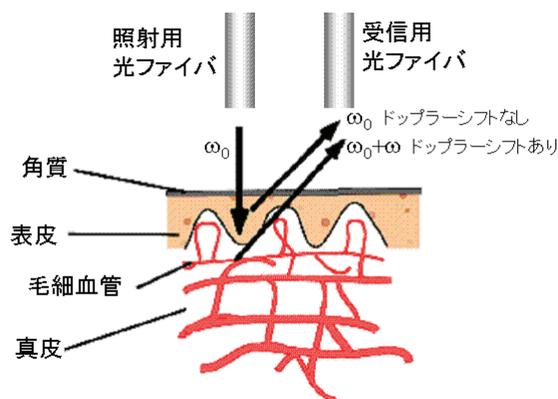


図 3.1 血流測定の実理

血球および静止組織で散乱・反射され再び皮膚から出射し観測できるレーザー光は、組織によるレーザー光の吸収により皮下数 mm 以内の比較的浅い組織からの散乱・反射光のみとなる、すなわち対象となる血管は末梢血管だけである。末梢血管内の血流速は数十 mm/s 以下に分布しており、レーザー光の周波数が約百 THz で光速が 3×10^8 m/s であることから、ドップラーシフト周波数 ω は数十 kHz 以下に分布する。血球および静止組織で散乱・反射され皮膚から出射したレーザー光は受信用光ファイバに結合・伝送され、光検出器に入射し、光信号が電気信号へと変換される。このときドップラーシフトを受けた光とドップラーシフトを受けていない光の干渉によって光検出器上のスペックルパターンが明滅しうなり信号が検出され、そのうなりの周波数分布は二種類の光の周波数差、すなわちドップラーシフト周波数である数十 kHz 以下となり通常の電子回路で観測可能である。

ドップラーシフトを受けた光とドップラーシフトを受けていない光の干渉によるうなり信号のパワースペクトルにおいて、その周波数は血球の速度に比例し、パワーは血球の数に比例する。そして血流量は血球の速度と、その速度をもつ血球の数との積の総和である。ここで光検出器で検出した電気信号を $I(t)$ 、周波数 ω のパワースペクトルを $P(\omega)$ とすると、血流量は式(1)で表される。

$$\text{血流量} \propto \frac{1}{\langle I(t)^2 \rangle} \int \omega P(\omega) d\omega \quad (1)$$

ここでパワースペクトルの積分結果を $\langle I(t)^2 \rangle$ で正規化している理由は、血流量が光検出器で検出する光強度に依存しないようにするためである。血液量は動いている血球の数の総和であり式(2)で表される。

$$\text{血液量} \propto \frac{1}{\langle I(t)^2 \rangle} \int P(\omega) d\omega \quad (2)$$

血流速は ω の平均値に相当するため、血流量を血液量で割った値であり、式(3)で表される。

$$\text{血流速} = \frac{\text{血流量}}{\text{血液量}} \propto \frac{\int \omega P(\omega) d\omega}{\int P(\omega) d\omega} \quad (3)$$

この原理を用いたレーザドップラー血流計は現在、スウェーデン、イギリス、アメリカ、日本などで製造販売され、主に医療機関で利用されている。臨床では内科、皮膚科、血管外科、歯科、神経科などで使用されており、例えば内科では糖尿病患者の末梢循環障害の診断に、皮膚科では皮膚移植の術後経過観察に、血管外科では閉塞性動脈疾患の診断に使用されている。

3.3 光技術を活用したユビキタス血流計

図 3.2 に従来から市販されているレーザドップラー血流計の構造例を示す。光部品としては半導体レーザ、レンズ、照射用光ファイバ、プローブ、受信用光ファイバ、光検出器、電子部品としては半導体レーザの駆動回路、増幅器、AD 変換器、演算器、電源などで構成されており、それらの部品が縦横数十 cm 程度の筐体に収納され重量も数 kg となる。

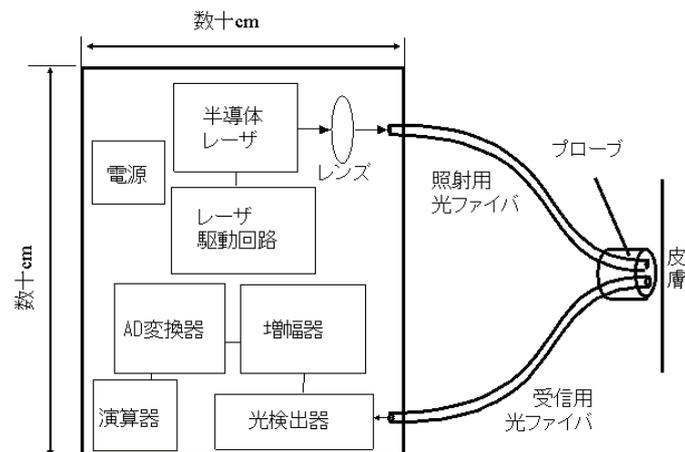


図 3.2 市販レーザドップラー血流計の構造例

このような血流計においても電子部品の集積回路化によってその部分を小型化することは可能であるが、レンズなどの光部品とそのアセンブリに必要なスペースのため血流計全体の小型化には大きな課題がある。また皮膚に対するレーザ光の照射、受信に光ファイバを用いているため、体動などにより光ファイバが動くと検出信号が影響を受けて測定誤差が生じるという問題がある。その結果、装置は大型かつ据置き型となり、測定中被験者は静止していなければならないため、これを日常生活で携帯して使用する、即ちユビキタスな使い方には適さないものである。

そこで上記の課題を克服するため、光ファイバを使用せず、光部品の部品点数削減とアセンブリの簡素化を実現した極めて小型のユビキタス血流計が提案されている^{5,6)}。図 3.3 にその構成を示す。

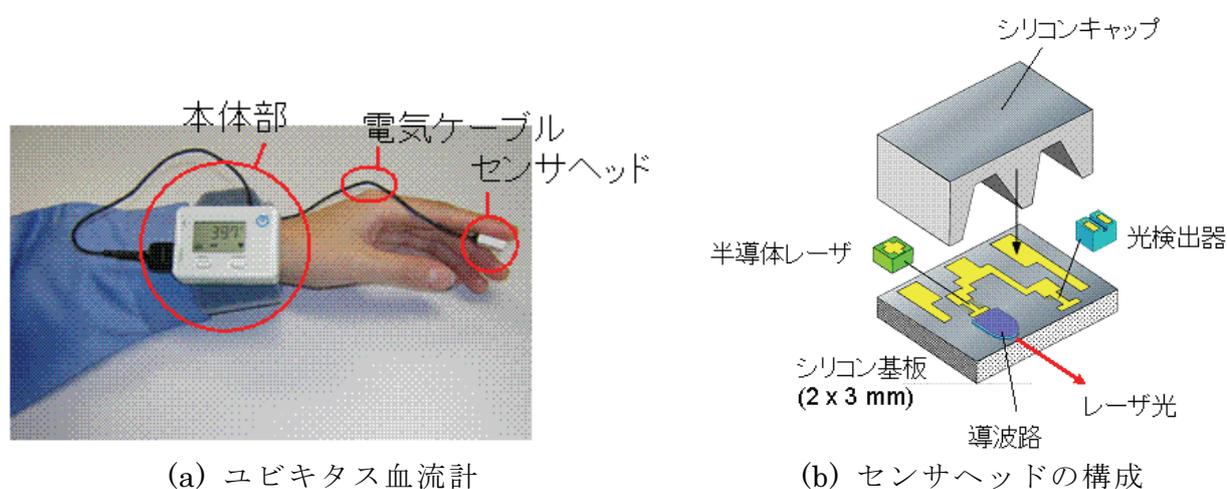


図 3.3 ユビキタス血流計の構成

このユビキタス血流計は、手首に装着できるサイズの本体部と、皮膚に接触させるセンサヘッド、両者をつなぐ電気ケーブルから構成され、そのセンサヘッドは半導体レーザ、光検出器、導波路、シリコンキャップが $2 \times 3 \text{ mm}$ のシリコン基板上に実装されている。半導体レーザには光通信システムで使用されている波長 1310 nm の InGaAsP/InP 分布帰還型半導体レーザを使用しており、市販の血流計の波長である $700 \sim 900 \text{ nm}$ に比べて皮膚の透過率が高いため皮下の浸透深度が深く、寿命も 10 万時間以上と長く信頼性が高い。またプレーナプロセスによりシリコン基板上に凸レンズ形状のスラブ導波路が形成されており、半導体レーザからの発散光を水平方向だけであるが遠視野像の半値全幅が 1 度未満の平行光とし光の利用効率を高めている。また導波路材料にはフッ素化ポリイミドを用いているため、クラッド層とコア層の屈折率差が高い精度で制御された導波路が作製でき、また熱的安定性に優れているため半導体レーザや光検出器をシリコン基板にはんだ付けする際の高温にも耐えることができる。光検出器には端面入射屈折型光検出器を使用しており、

市販の血流計ではスペックル検出の SN 比向上のために光検出器の直前に空間フィルタを使用する場合があるのに対して、端面入射屈折型光検出器は受光窓が極めて小さいために空間フィルタを必要としない。また以上の光部品の実装のための基板材料にシリコンを用いているため、その平面性からプレーナプロセスによるスラブ導波路の形成に適しており、熱伝導率が高いので半導体レーザーのヒートシンクとしても有利である。

図 3.3 に示すユビキタス血流の本体部のサイズは $63 \times 45 \times 20\text{mm}$ であり、重量は 56g である。内部には増幅器、AD 変換器、演算器、レーザー駆動回路、液晶ディスプレイ、リチウムイオン電池、Bluetooth インタフェース、USB インタフェースが収められており、測定値を Bluetooth または USB でパソコンに送信し、パソコンでの測定値の表示と記録が可能となっている。

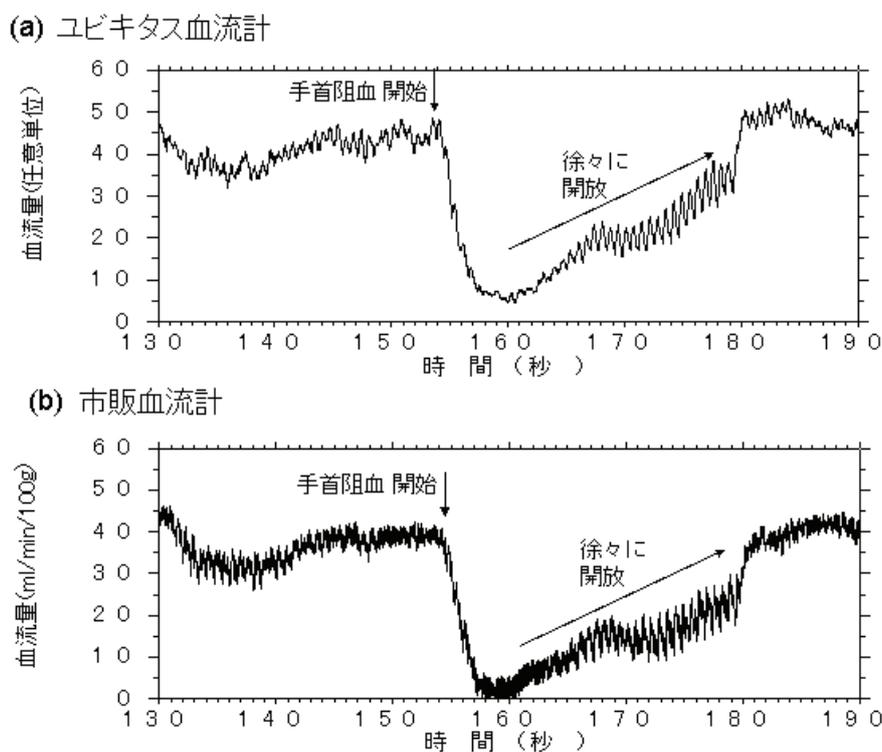


図 3.4 市販血流計とユビキタス血流計の比較測定実験結果

図 3.4 に市販血流計 (図 3.2 相当の据置き型) とユビキタス血流計の比較測定実験結果を示す。手首式血圧計により手首を加減圧して指尖の血流量を変化させながら、市販血流計のプロープとユビキタス血流計のセンサヘッドを左手第二指の指尖に隣接させて固定し、被験者及び血流計を静止させた状態で両者同時に血流量を測定した。図 3.4(a)はユビキタス血流計、(b)は市販血流計の測定結果である。両者とも、血圧計のカフによる手首への加

圧により指尖の血流が阻血され血流量が大きく減少し、圧力が減少するにしたがって血流量が徐々に増加しており、酷似した傾向を示した。図 3.5 にこの測定値の相関プロットを示す。わずかにオフセットがあるものの、両者の相関係数 R は 0.96 と極めて高く、このような小型のユビキタス血流計であっても据置き型の市販血流計とほぼ同等の血流量測定性能が得られている。

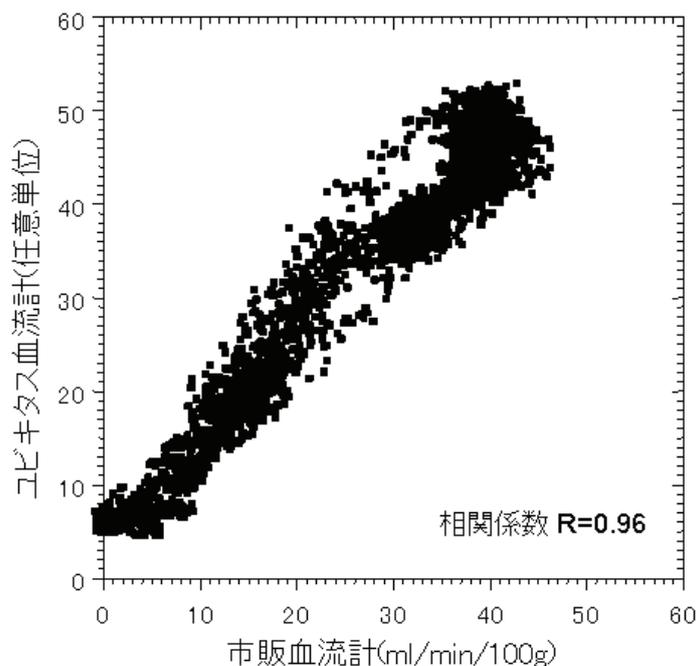


図 3.5 市販血流計とユビキタス血流計の相関プロット

図 3.6 に光ファイバあるいは電気ケーブルに揺動を与えたときの市販血流計とユビキタス血流計の比較測定実験結果を示す。図 3.4 と同様に市販血流計のプローブとユビキタス血流計のセンサヘッドを左手第二指の指尖に隣接させて固定し、市販血流計の光ファイバあるいはユビキタス血流計の電気ケーブルに揺動を与えながら両者同時に血流量を測定した。市販血流計は揺動によって約 $\pm 30\%$ の誤差が発生しており体動などで光ファイバが動く と検出信号が影響を受けて測定誤差が生じるのに対して、ユビキタス血流計は揺動の影響を全く受けていない。

3.4 今後の展望

従来の血流計は光部品に起因する小型化への大きな課題と体動による光ファイバの揺動に起因する測定誤差のためユビキタスな使い方には適さないものであったのに対して、ここで述べたユビキタス血流計は光ファイバを使用せず光部品の部品点数削減とアセンブリ

の簡素化を実現した超小型の血流計として、ユビキタス医療及び健康・福祉に極めて有用であると考えられる。

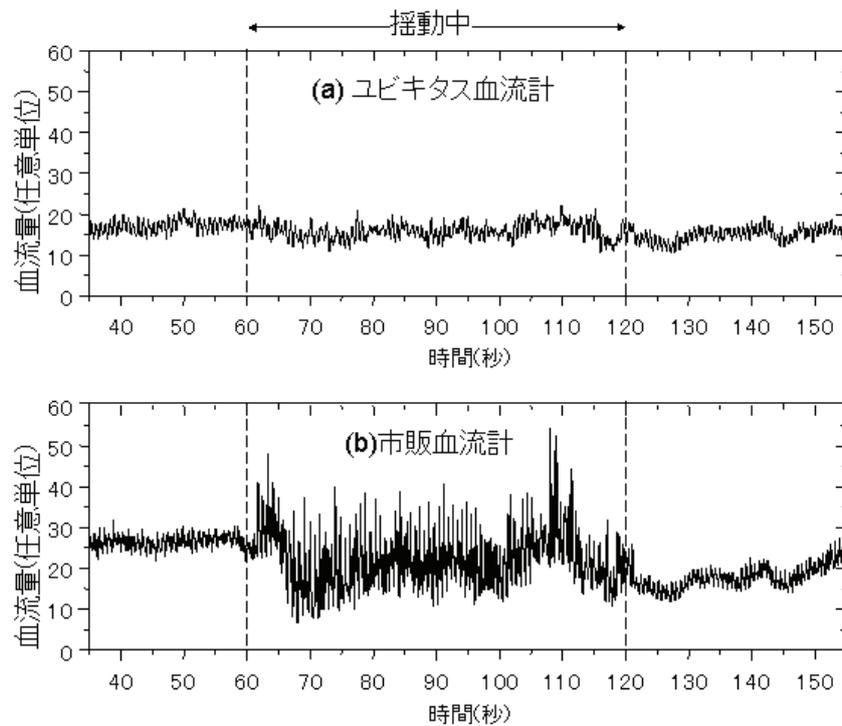


図 3.6 光ファイバに揺動を与えたときの比較測定実験結果

ユビキタス血流計で時と場所を選ばず日常的に体動を気にせず手軽に末梢の血流を測定することができるようになれば、末梢血管抵抗や微小循環などの情報を基に血流が血圧と並ぶ循環器に関する重要な指標となり、「治療から予防へ」という医療サービスの変革をさらに加速する可能性がある。また血流は循環器の指標としてだけでなく、ストレス時に末梢血管が収縮する現象を利用して交感神経性皮膚血流反応の検査にも使用されており、自律神経系の疾病の診断あるいは日常生活におけるその予防にも有用と思われる⁷⁾。

参考文献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai06/dl/gaikyou.pdf>
- 2) 加納隆ほか, *Clinical Engineering*, 8, 808 (1997).
- 3) M. Stern, *Nature*, 254, 56 (1975).
- 4) R. Bonner et al., *Appl. Opt.*, 20, 2097 (1981).
- 5) E. Higurashi et al., *Proc. of Optical MEMS 2001, Okinawa, Japan* (2001).
- 6) 清倉孝規ほか, *NTT 技術ジャーナル*, 17(11), 24 (2005).
- 7) 自律神経機能検査 第4版, 日本自律神経学会編, (2007). (嶋田純一)

4 ハイパーミラー

4.1 はじめに

ユビキタスとは、それが何であるかを意識させず(見えない)、しかも「いつでも、どこでも、だれでも」が恩恵を受けることができるインタフェース、環境、技術のことである。ユビキタスは、いろいろな分野に関係するため、「ユビキタスコンピューティング」、「ユビキタスネットワーク」、「ユビキタス社会」「ユビキタス医療」のように言葉を連ねて使うことが多い。

「ユビキタス医療」の実現には、いろいろな取り組みがある。たとえば、レントゲン写真、CT、MRI、心エコー、心電図、の画像を通信ネットワークで伝送し、遠隔地の専門医師が診断を行ったり、現地の医師に対しコンサルテーションを行なう^{1~5)}。これにより、離島^{1,3)}や過疎地²⁾のように医療従事者が少なく、専門性の高い診断が困難な状況を、ITを活用することで、補うことができる。専門性が高く、専門医が少ないような医療分野であれば、離島や過疎地だけでなくこの方法の有用性は高い。たとえば、少子高齢化により、産婦人科・小児科の減少は都市部であっても無視できないため、遠隔病理診断は有効である^{4,5)}。

レントゲン写真のような患者のデータだけでなく、テレビ電話を活用して、地域医療と専門医療の連携をはかり、医療サービス向上に向けた取り組みも行われている^{1~3)}。患者の側から見れば、これらはいずれも遠隔医療というよりも、直接診断の医師のレベルが実質的に向上し、どこでも適切な質の医療が受けられるというユビキタス医療である。

この他の取り組みとしては、在宅妊婦管理システムがある⁴⁾。切迫早産や妊娠中毒症などリスクの高い妊婦が、モバイル CTG (Cardio Tocogram ; 分娩監視装置) モニタで計測した胎児の心拍、胎動の情報をデータセンタに送信する。妊婦および医師は病院、診療所はもちろん、全国どこからでもデータセンタと通信することで、胎児心拍数情報を携帯端末上で観察可能となる。このシステムにより、妊婦は病院と同様な胎児心拍数の連続監視サービスを全国どこでもユビキタスに受けられる。

4.2 心理的距離軽減の必要性

テレビ電話を用いることで、医師同士が連携するだけでなく、患者が遠隔にいる医師の診断を受けるといった遠隔医療も考えられる。医師やカウンセラーが遠隔地にいる場合でも、

最寄りの診察室で相談できる、自宅から相談できるといったメリットがある。つまり「いつでも、どこでも、だれでも」恩恵を受けられるというユビキタスのメリットである。

しかし、メリットばかりではない。遠隔医療は直接診断と違い、相談からシームレスに医療行為に移行できない。テレビ電話の小さな画面を通しての相談なので、双方共、見えてはいるが表情がよくわからない。アイコンタクトが取れない、通信回線の遅延の影響で間が読めない、タイミングをはかりづらいといったデメリットがある。さらに医師側では、診断の手がかりとなる患者の微妙な顔色の変化や表情の変化が読み取りにくい。一例であるが、これらの問題に対し現場では、図 4.1 に示すように複数のモニタを用いたり、表示方法を工夫することで話しにくさの軽減を計っている。

モニタを大画面にして画像を高精細にすることで、ある程度は解決するであろう。しかし、それだけで解決するわけではない。これらは、ビデオ会議システムの多くの研究で指摘されている問題点と共通する。

テレビ電話は、もともと会社などでの遠隔会議への利用を想定して製品化されている。そのため、会議のようにハッキリとマイクに向かって話す声が効率よく伝わるようになっている。それ以外の音は、ノイズとして処理されてしまう。従って、患者のつぶやきやため息といったような、言葉にならない情報は伝わらないことが多い。

患者の緊張を解き、安心感を与えることは医療行為の重要な要素である。しかし遠隔診療においては、これらのデメリットによって直接診療と同じ手法を用いることは困難である。問題は、遠隔診断における心理的な距離感を、如何に埋めるかである。映像を通して患者と医療従事者、学習者と指導者が円滑に対話できることが必要である。



図 4.1 心理的距離感の軽減を図るための表示方法の改善

医療相談、講義や診断などの手順や内容も、直接診断をそのまま踏襲するのではなく、遠隔医療に適した新たな手順を開発する必要があるといえる。そうでないと、遠隔医療は、いつまでたっても直接診療による医療の代替でしかない。在宅妊婦管理システムのように、日常生活をしながらでも胎児心拍数の連続監視が受けられるというような、直接診断と相補的な関係になるような、遠隔診断ならではの診断方法・メリットを模索する必要がある。

遠隔対話の研究において、心理的距離感を軽減するために、前述のようなさまざまな工夫がされているが、そのひとつにハイパーミラーがある。ハイパーミラーでは、対面と同じ対話を遠隔でも実現させるという目標ではなく、遠隔対話ならではの新しい対話方式を提案している。

4.3 ハイパーミラー

ハイパーミラーとは、あたかも一緒にいるように映っている同一映像を使って対話するコミュニケーション方式である⁶⁾。図 4.2 にハイパーミラー対話の様子を示す。縞模様のセーターの女性は、画面左の女性と握手をしているが、その画面左の女性は、実際は遠隔地にいる。

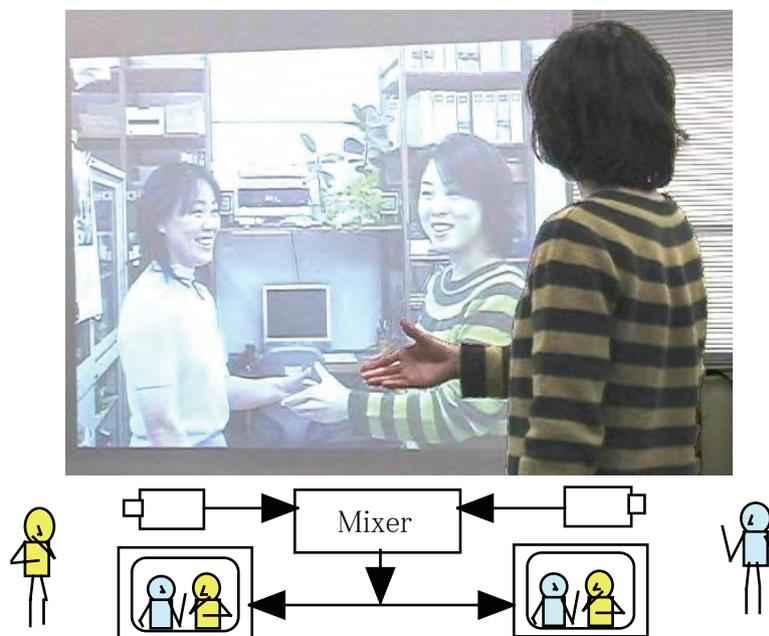


図 4.2 ハイパーミラーの利用シーンと結線図

従来のテレビ会議システムでは相手の映像を見て対話するが、本システムは遠隔地の2地点を回線をつなぎ両者を合成し、あたかも対話者の片方が相手の所に出向いているような映像を使って対話する。その映像は、対話者の目の前にあるカメラ1台で撮影したような映像である。自分の姿は鏡像で表示されるため、あたかも電子的な鏡を見ている気分になる。画面の中に写る相手は、画面の中にいるというより、自分のすぐ横にいて、鏡に写るように画面に写っているような錯覚を覚える。

対話者は技術の習得も要らないし、特別な装置の装着も必要ない。対話者はリラックスして対話を進めることができる。相手のかもし出す雰囲気を感じ取ることもできる。

図 4.3 にハイパーミラー対話例を示す。折り紙のように、言葉だけの指導が困難な場合、ハイパーミラーでは折る場所を指差すことで円滑な指導が可能になっている。ハイパーミラーでは鏡に映ったような映像で対話するため、地図や文字は扱い難い。そこで、自分は鏡像だが相手は左右反転させずに正像で表示することで、地図を使った対話も可能になる。

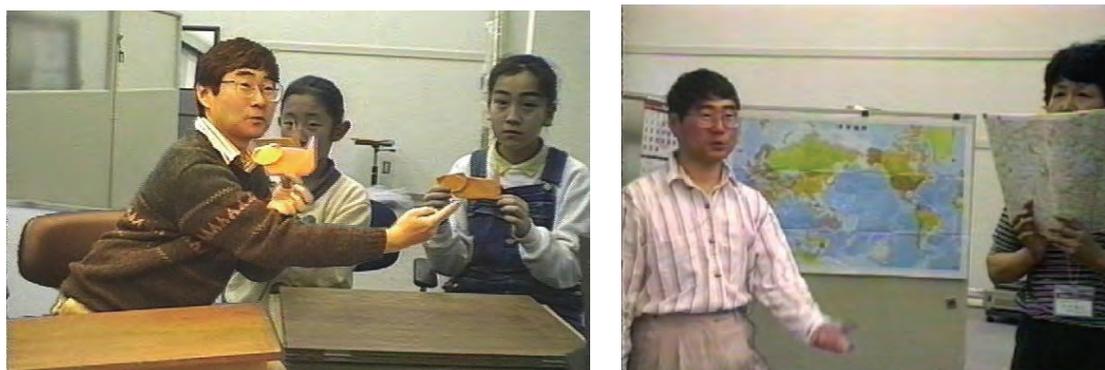


図 4.3 ハイパーミラー対話（地図を使った例、折り紙の遠隔指導例）

4.4 利用イメージ

ハイパーミラーを使うユビキタス医療の例として、救急医療、遠隔医療の一例として遠隔カウンセリングについて述べる。

(1) 保健室と救急病院をつないで、迅速な対応を実現

大阪藤井寺市で、市内の小中学校、計 10 校の保健室と市民病院の医療相談室をハイパーミラーでつなぐシステムを稼働させた（2004 年）。現時点では医療行為はできないが、具合の悪い子供を病院に連れて行くべきかどうかなどの判断や、病院側の受け入れ準備が早期に開始できる点などのメリットがある。

これにより、校内で負傷・発病した児童・生徒は、自分の直ぐ横に病院の保健師が来たような映像を見ながら、「ここ」「これ」といった指示語を使って症状を伝えることができる。また保健師側から児童・生徒のおなかを指差して、「この辺りは痛くないの?」「ここを押すと痛いのか?」といった問いかけも可能である。テレビ電話では不可能な指差しが可能な点と、看護師にすぐ横に来て直接診てもらおうような安心感が期待できる。実際には2カ所は遠く離れているのに、心理的な距離感を縮めるメリットは大きい。

(2) 遠隔カウンセリング

遠隔カウンセリングとしては、まず誰でもが思いつくのは、手紙や電話による悩み事の相談であろう。場所に拘束されることなく、気楽にカウンセリングを受けることができるようになる。しかし、お互いの顔が見えないため、ジレンマ発見に手間取ることにもなる。そこで、テレビ電話版が登場したが、遠くにいるカウンセラーの映像を見ることで、反ってカウンセラーを遠くの存在と感じてしまう障害も出てきている。この障害を軽減させるために、各種、表示方法の工夫がなされているが、ハイパーミラーを用いることで、遠隔カウンセリング独自の新たな手法が可能になろうとしている⁷⁾。

図 4.4 は、遠隔カウンセリング（実験）の様子である。相談者は、カメラの前に置かれたいすに座るだけである。正面のカメラ横のスクリーンに鏡像になった自分の映像が映し出される。画面を見ると、相談者のすぐ横に遠隔地のカウンセラーがいるのがわかる。これによって、テレビ電話によるカウンセリングで問題になった、カウンセラーとの距離感を感じることなしに、すぐ横で相談に乗ってもらっているような安心感が期待できる。



図 4.4 遠隔カウンセリングの様子。画面上の女性は遠隔地のカウンセラー

(3) 抱擁による遠隔カウンセリング

カウンセリングの手法の一つにロールプレーというのがある。カウンセラーや相談者がいろいろな立場の人を演じることで、ストレスを軽減させるというものである。仮説として、症状は矛盾した感情によって生まれ、それは過去の心傷イメージが背景にあると考える（SAT：構造化連想法^{8,9}）。カウンセラーは相談者の話を共感しながら聴き、原因となった心傷イメージを明らかにし、背後に潜む感情や欲求を明確化する。そして、そのネガティブな過去の心傷イメージは各種テクニックを駆使して、ポジティブイメージへの変換を試み、相談者の抱えている問題の解決を支援する⁸。たとえば、幼い頃の相談者が母親に抱かれて認められたり、慰められたりするロールプレーを通して、立ち直りを支援する。時にスキンシップを用い相談者の顕在意識ではなく潜在意識へ働きかけ、さらに安心感を与えることもある。スキンシップには、タッチング、ハギング、ホールディングまで様々な種類がある。しかし、カウンセラーが相談者とスキンシップのような非言語交流を行うことは簡単ではない。特に抱擁は、倫理的な問題もあり、簡単にどんな相談者にも使えるという訳ではない。

しかし遠隔抱擁であれば、直接スキンシップする訳ではないため、倫理的問題も特に発生せずに、相談者を選ばず、比較的簡単にカウンセリングの一場面に活用でき得ると考える。すなわち、遠隔カウンセリングとは同室で行う通常のカウンセリングの代用としてではなく、遠隔ならではのカウンセリングである⁷と考える。

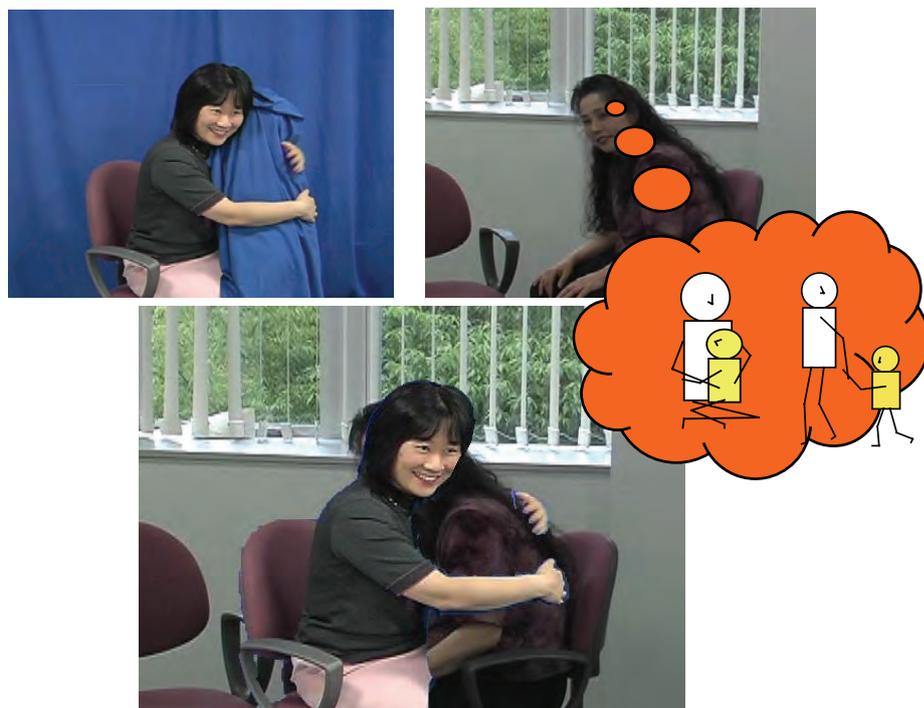


図 4.5 ハイパーミラーを用いた遠隔抱擁によるカウンセリング

運用上、特に重要なことは、カウンセリングにおける抱擁が、カウンセラーによる相談者の抱擁ではないことである⁸⁾。物理的な映像としては確かにそのとおりであるが、ロールプレーの中では、相談者自身を取り巻く重要他者（母親や父親、祖父、祖母など）との抱擁である点である。

4.5 今後の展望

ユビキタス医療の発展・普及には、ネットワークの整備は不可欠である。現存する商用ネットワークは、ベストエフォートで動いており、機密性の高い医療データの送受信、リアルタイム性の要求水準が高い遠隔診断、遠隔手術などには不適な側面もある。ブロードバンド・高速化・広帯域化だけでなく、高信頼性、高機密性、帯域保障、低遅延などの視点でのネットワーク整備が望まれる。

テレビ電話システムについても、現存する製品は、前述のとおり会社などでの会議を想定して設計され、最適化されている。そのため、患者の医療データの遠隔病理診断では、現行のテレビ電話では不十分で、より鮮明な映像を送受信する必要がある。好都合なことに、それらの多くは静止画でよいため、パソコンなどを使うことで、実用上問題ないレベルの高精細画像の送受信が現在でも可能である。機密性さえ確保できれば、現在の商用ネットワークでも十分実用的なレベルが得られる。

しかし、遠隔診断や遠隔カウンセリングに利用するには、画質の安定性、色の再現性、音質の向上が必要であり、遅延時間に関しても満足できるレベルとはいえないのが現状であり、ネットワークの整備と併行してテレビ電話システムの改善も期待したい。

これら技術的問題が改善され、在宅妊婦監視システムやハイパーミラーのように遠隔診断ならではの診断方法が研究開発されることにより、ユビキタス医療は発展する。

遠隔医療に適した形で、遠隔からリアルタイムでの医療支援が行なえるようになれば、高度な医療をどの病院でも受ける事ができ、病気に対し早期発見・早期治療が可能になる。また病理医が不足している現状や離島・過疎地の診療所での専門医の不足という現状を改善することができる。

参考文献

- 1) 久木田一郎他：僻地・離島の救急医療を支援する遠隔医療 --沖縄県における現状と今後の可能性--、信学技報 CS2006-83,73-75,2007
- 2) 飯塚忠史他：農村地域基幹病院と救命救急センターをビデオ会議システムで繋いだ遠

隔救急医療の試み,和歌山医学、58(2),79-82,2007

- 3) 宮菌夏美：離島医療に関する一考察 --与論島のヘルスケアシステム：専門職センターを中心に--,鹿児島大学医学部保険学科紀要,17,1-10,2007
- 4) 原量宏他：経済産業省平成18年度地域医療情報連携システムの標準化及び実証実験事業 --「周産期電子カルテネットワーク連携プロジェクト」--,日本遠隔医療学会学術大会論文集,1-4,2006
- 5) 山田至康：ITによる小児救急医療の支援,日医雑誌,134.5,823-828,2005
- 6) Morikawa,O. & Maesako,T. HyperMirror: Toward Pleasant-to-use Video Mediated Communication System, CSCW'98,149-158 (1998)
- 7) Morikawa,O.et.al: Embrace System for Remote Counseling, International Conference on Multimodal Interfaces (ICMI06),318-325(2006)
- 8) 橋本佐由理他：遠隔カウンセリングによる高齢者の健康運動行動支援に関する研究、日本保健医療行動科学会第20回大会抄録集、p29(2005)
- 9) 宗像恒次：SATカウンセリング技法、東京：広英社(1997)

(森川 治)

5 視環境のアクセシブルデザイン

5.1 はじめに

高齢者の人口や障害者に対する配慮は急速に進展し、製品や環境を設計する際に特別な要求を有する人々への配慮が社会的に高まってきた。2001年、ISOとIECは規格作成者のために、高齢者・障害者への配慮の必要性を唱えた指針ISO/IEC Guide71「高齢者及び障害のある人々のニーズに対応した規格作成配慮指針」を発表した¹⁾。一方、国際連合(UN)は2006年12月に障害者権利条約(Convention on the Rights of Persons with Disabilities)を採択し、障害者の人権保護、社会的平等、自由の享有を保証することの必要性を訴えた。

Guide71によって提唱された高齢者・障害者配慮の設計指針の概念は、アクセシブルデザイン(Accessible Design)と呼ばれ、新しいものづくりの概念として社会に浸透しつつある。しかしながらこれを実現するには、高齢者や障害者の身体特性に関する知識や技術的支持が必要となる。ISOやJISなどの国内外の標準化機関では、このための活動が進められている。

光によって構成される視環境においても同様な配慮が必要とされる。人間の視覚機能は年齢とともに変化し、例えば色の見えや視力などは高齢になると大きく変化する。また、ロービジョンや色覚異常など、生まれつきあるいは後天的に正常な機能を果たさない人々も少なくない。こうした人々に適した視環境を設計していくことは重要である。

ここでは、視環境のアクセシブルデザインを推進する上で必要な高齢者や障害者の視覚機能と、それに基づいて国際標準化されつつある視覚標示物などのアクセシブルデザイン技術について述べる。

5.2 アクセシブルデザインとは

アクセシブルデザインとは、製品や環境が誰にでも“アクセシブル”であるようにデザインすること。“アクセシブル”とは“近づきやすい”、“利用できる”などと考える。すなわち、誰にでも利用できるように製品や環境のデザインという意味である。

たとえば、高齢になると人間の目は近点の視力が衰え、家電製品や薬瓶に書かれた小さな注意書きなどは読めないか、読み間違える場合が多い。このような不便さを解消するために、高齢者でも読めるサイズの文字を設計する。これをアクセシブルデザインと呼

ぶ。アクセシブルデザインは人間側ではなく、製品側のデザインを一工夫することである。これにより、より多くの人とその製品を利用できるようになるという考えである。高齢者や障害者を特別に扱うものではない。簡単複雑を問わず、製品設計の様々な工夫によってその分だけ利用できるユーザー層を少しずつ増やそうとする概念である。アクセシブルデザインの目指すところは、あくまで利用者層の拡大である。もちろん、この配慮や工夫によってこれまで対象としていた若年・青年者の利便性を制限しないことは前提である。人間機能としては、視覚に限らず、他の感覚器官や人間機能の分野に係わる。特に身体機能、感覚機能、認知機能に係わるデザインが多い。

5.3 視覚データとアクセシブルデザイン技術の具体例

5.3.1 分光視感効率と視覚的コントラスト評価方法

人間の視覚は可視域と呼ばれる波長領域（およそ 400～700nm）に応答する光検出器である。一般的な人間の目の分光感度は 550nm 付近の中波長（黄緑色）に最大感度を有し、この感度曲線は専門的には分光視感効率と呼ばれる。年齢とともにこの分光視感効率は変化するので、モノの見え方は若年者と高齢者で異なる。

図 5.1 は産総研と製品評価技術基盤機構で計測した人間の視覚系の分光視感効率である²⁾。図 5.1 の 8 個の曲線は分光視感効率を年代別に計測した結果である。短波長領域（400～500nm、紫から青の領域）では年齢とともに視感効率が低下する。すなわち、年齢とともに紫や青の短波長の光は見づらくなることを意味する。高齢になると青色で書かれた文字はより暗く見え、特に黒の背景の上に書かれた場合などはたいへん見づらい。

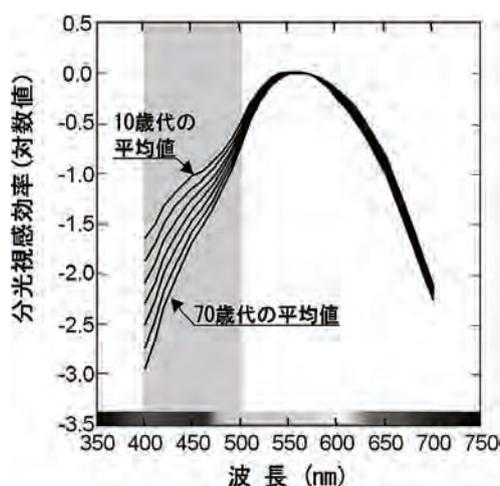


図 5.1 10 歳代から 70 歳代までの年代別分光視感効率

図 5.1 のデータを利用して、任意の背景とのコントラストを定量的に予測する技術が可能となる。図 5.2 は、例として、暗い茶色の背景に青で書かれたサインが、若年者と高齢者でどれだけ見え方が異なるかを定量的に評価したものである。背景の茶やサインの青の波長成分は、分光光度計のような物理的な光計測器で計測できる。図 5.2 右上の挿入図はこの測定結果の一例である。この光が目に入るとどのような明るさになるかを、推定できる。原理的には人間の見る光の明るさは目に入る光の波長成分に視覚の分光視感効率の重みをつけて足し合わせることで推定できる。すなわち、目に入る光の物理的な光量を視標及び背景に対してそれぞれ $L1_{e,\lambda}$ 、 $L2_{e,\lambda}$ とし、年齢 a の対象者の分光視感効率を $V(\lambda)_{(a)}$ とすると、コントラスト $C_{(a)}$ は以下のように表せる。

$$C_{(a)} = \frac{\sum_{400}^{700} L1_{e,\lambda} V(\lambda)_{(a)} \Delta\lambda - \sum_{400}^{700} L2_{e,\lambda} V(\lambda)_{(a)} \Delta\lambda}{\sum_{400}^{700} L2_{e,\lambda} V(\lambda)_{(a)} \Delta\lambda} \quad (1)$$

ただし、 $\sum_{400}^{700} L1_{e,\lambda} V(\lambda)_{(a)} \Delta\lambda \quad \gamma \quad \sum_{400}^{700} L2_{e,\lambda} V(\lambda)_{(a)} \Delta\lambda$

ここで図 5.1 で見たように $V(\lambda)_{(a)}$ が年齢とともに変化するので、 $C_{(a)}$ は若年者と高齢者で値が異なる。すなわち見えのコントラストが異なる。そこで、図 5.2 にあるように、20 歳

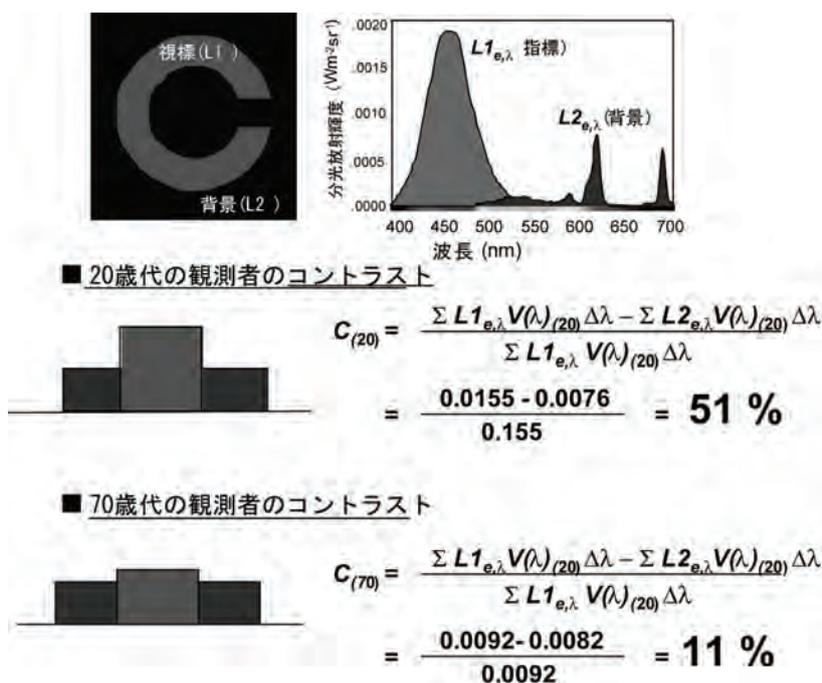


図 5.2 20 歳代と 70 歳代の分光視感効率で計算したサンプル指標のコントラストの差

代の分光視感効率で計算すると背景とサインのコントラストが図 5.2 に示すように 51% として計算される。この値はかなり高いコントラストを意味する。ところが、同様な計算を 70 歳代の高齢者の分光視感効率を用いて計算してみると、結果は明らかに異なる。70 歳の場合、視標のコントラスト値は 11% となり、この値は視覚特性から考えるとかなり低い。すなわち、全く同じ視標が 20 歳代の観測者には良く見え、70 歳代の観測者には見えにくい。改善するためには高齢者には青の光量を増すか、指標の色を変えなければならない。その定量的設計には、式(1)に示された年代別のコントラストを用いれば良い。青色の LED 等、様々な色光光源が開発された現在、こうした基盤技術を整備することは非常に大切である。

5.3.2 視力データと最小可読文字サイズ

視力も年齢とともに変化する重要な要素であり、文字や画像の見え方に関係する。現実的な問題として、高齢者が読める最小のサイズや、読みやすいサイズが分かると視覚サインが設計しやすい。現状ではあまり明確な手法はなく、経験等で見ながら決めている場合が多い。

可読性の主要因は人間の目の空間分解能、すなわち視力である。視力と可読文字サイズの関係を明らかにすることが必要となるが、視力は環境要因（主として、年齢、視距離、明るさ、等）で変化する。この変化を踏まえて視力と文字サイズを検討しなければならない。

図 5.3(a)は 111 名の異なる年齢の被験者に対して視距離と視力を調べた結果である³⁾。40 歳代を過ぎると近距離の視力が低下する様子が示されている。同様に、図 5.3(b)は視力と輝度レベル（明るさ）の関係を調べたものである³⁾。暗くなると視力が、どの年齢層でも同様に、低下する。ただし、この輝度による視力の変化率に関して年齢差はない。

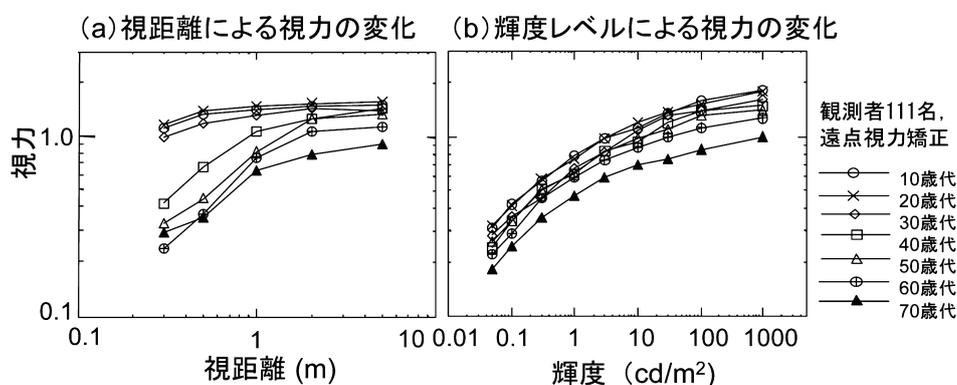


図 5.3 年代別に測定した(a)視距離と (b)輝度レベルによる視力の変化

視力と可読文字サイズを結びつけるため、視力計測とほぼ同等な観察条件で、種々のサイズ、フォント（明朝、ゴシック）文字種（ひらがな・カタカナ・数字、漢字 5～10 画、漢字 11～15 画）、の日本語文字の最小可読サイズ（ここでは 80% の確率で正しく読めるサイズと定義）を調べた結果があり、ここから年令、視距離、輝度レベル、が分かると文字種、フォントによって、それぞれ最小可読の文字サイズが推定できる手法が、次の式(2)によって提案されている。

$$P = aS + b \quad (2)$$

ここで P : 最小可読文字サイズ (ポイント)
 S : サイズ係数 [= 視距離(m)/視力]
 a, b : パラメータ (表 1 参照)

最小可読文字サイズ P は、サイズ係数 S と呼ばれる視距離 (単位: m) を視力値 (ランドルト視力値) で割った値、 $S = D(m)/V$ (D : 視距離、 V : 視力)、の 1 次式で簡単に記述できる。なお、パラメータ a, b は文字種やフォントタイプによって異なるので、あらかじめ表 5.1 のようにまとめられている⁴⁾。

表 5.1 最小可読文字サイズを求める式の係数

文字種類		a	b
明 朝 体	ひらがな カタカナ アラビア数字	8.2	2.6
	漢字 5～10 画	9.6	2.8
	漢字 11～15 画	9.6	3.6
	ゴシック体	6.4	3.0
ゴシック体	ひらがな カタカナ アラビア数字	6.4	3.0
	漢字 5～10 画	8.1	3.4
	漢字 11～15 画	8.6	4.1

例えば、70 歳で視距離 50cm、100cd/m² の明るさで、ゴシック体、漢字 5～10 画の、文字を読む場合を想定すると、図 5.3(a)より視距離 50cm での 70 歳の視力(0.4)がわかり、視力からサイズ係数 S [距離(m)/視力=0.5/0.4=1.25] 求められ、対応する表 5.1 のパラメータ($a=8.1, b=3.4$)を選んで、以下のように計算して最小可読文字サイズ P (ポイント) を推定できる。

$$P = 8.1 \times 1.25 + 3.4 = 13.5 \text{ (ポイント)}$$

同じ計算を、明朝体で計算すると、14.8ポイントとなり、ゴシック体よりも大きくする必要がある。すなわち、明朝体の方が読みづらいことを示す。また、明るさの条件が100cd/m²より暗くなると図 5.3(b)のデータから視力が落ちることが分かるので、最小可読文字サイズも大きくしなければならない。もちろん、明るい場合はより小さな文字で十分である。

最小可読文字サイズは、文字の可読性判断の基盤となる尺度を提供したものである。年齢、視距離、輝度で様々に変化する視力を基に、それらの変数をまとめて一つの尺度化したものである。ただし、読みやすいサイズとは別の基準であるので、読みやすさの尺度を何か別に定義する必要がある。

5.4 今後の展望

アクセシブルデザインは始まったばかりである。ニーズはすでに指摘され、今後も世界的に増え続ける傾向にある。今後、人間特性のデータを充実させ、アクセシブルデザインの技術を確立していく必要がある。標準化はその普及の手段として有効になると期待される。

参考文献

- 1) International Organization for Standardization: ISO/IEC Guide 71 " Guidelines for standard developers to address the needs of older persons and persons with disabilities" (2001).
- 2) Sagawa K and Takahashi Y.: Spectral luminous efficiency as a function of age, J. Opt. Soc. Am. A18, 2659-2667 (2001)
- 3) Sagawa, K and Itoh, N.: Legible font size of a Japanese single character for older people, Proceedings of the IEA 2006 (CD-ROM) (2006).
- 4) 日本工業標準調査会 : JIS S 0032 高齢者障害者配慮設計指針－視覚表示物－日本語文字の最小可読文字サイズ推定方法 (2003).

(佐川 賢)

6 肌色の解析と合成

6.1 はじめに

化粧品を販売するカウンタではしばしばコンピュータを用いた診断などが用いられる。その多くは水分量を測る、肌のキメなどを観察する、といったものである。このような診断を行うことで、顧客は化粧品の効果をよりよくイメージできるため、販売促進に役立つと考えられる。こういった診断に加え、現在の化粧品カウンタではCGによるシミュレーションが導入されつつある。例としては、化粧をした顔をシミュレーションし化粧品を選ぶ際の一助とする、基礎化粧品の効果予測をする、などが挙げられる。これらの利点は、実際に化粧をせずとも、または効果が出るまで基礎化粧品を使い続けなくとも手軽に結果を把握できることにある。このような肌の色に関する処理は、e-コスメティック（電子化粧）と呼ぶことができる。電子化粧は、ユビキタス時代においては、放送やテレビ電話においても大変重要な技術になると考えている。

これまで我々は、メラニン色素とヘモグロビン色素を考慮した物理特性と皮膚生理に基づく画像処理によるe-コスメティック手法を開発してきた^{1~5)}。まず、顔における陰影の影響の除去（分離）を、簡単な色空間におけるベクトル解析による逆照明手法により実現している。陰影の除去された画像は、著者らにより提案された独立成分分析を用いた色素成分分離法¹⁾により、ヘモグロビン成分とメラニン成分に分離された後、処理される。腕における紫外線照射とニコチン酸メチルの塗布の実験結果より、提案した陰影除去にもとづく色素成分分離法³⁾の皮膚生理学的妥当性と有効性が確認されている。また、分離された各成分を変化させて合成することにより様々な顔色を合成することができる。

6.2 肌色の解析と合成

図6.1に開発した手法の全体的な処理の流れを示す。オリジナル画像は、偏光板を組み合わせることで用いることにより、肌の表面のみで反射される表面反射成分と色素により吸収された後反射される内部反射成分とに分離される。偏光版を用いない場合は、精度が落ちるが、コンピュータビジョンの技術を用いて表面反射成分と内部反射成分を分離する。得られた内部反射成分は、陰影除去法を組み込んだ独立成分分析法により、ヘモグロビン成分、メラニン成分、陰影成分に分離される。抽出されたヘモグロビン成分、メラニン成分において、皮膚生理学的画像処理が行われ、変化された成分は再び合成され画像を得ることができる。

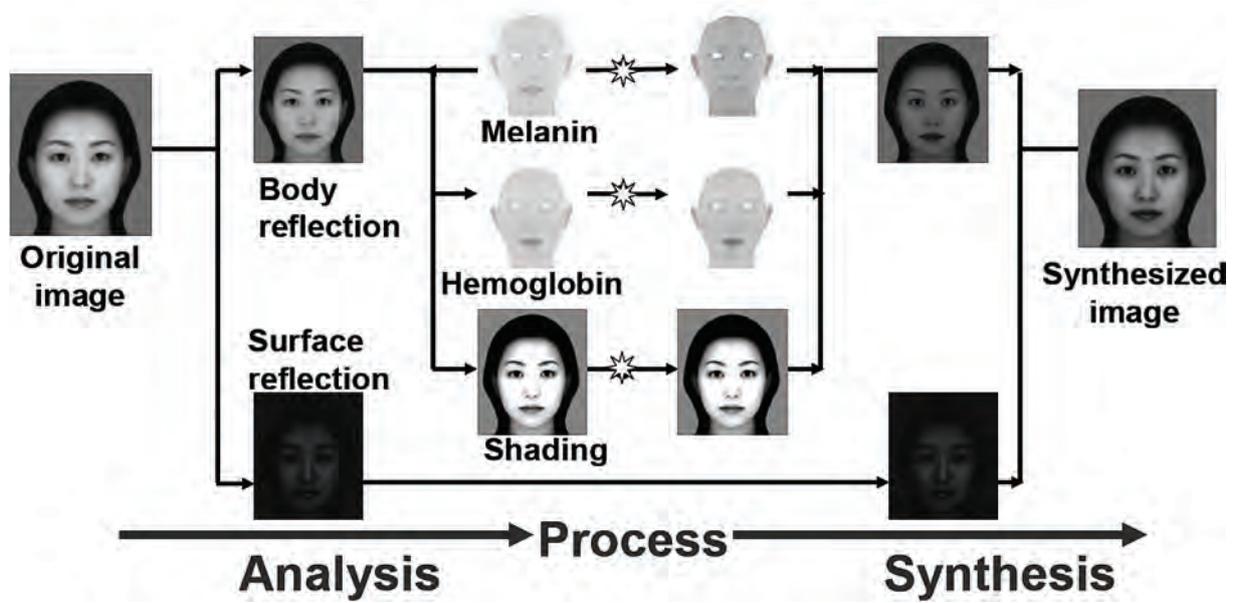


図 6.1 肌色解析・処理・合成法の流れ

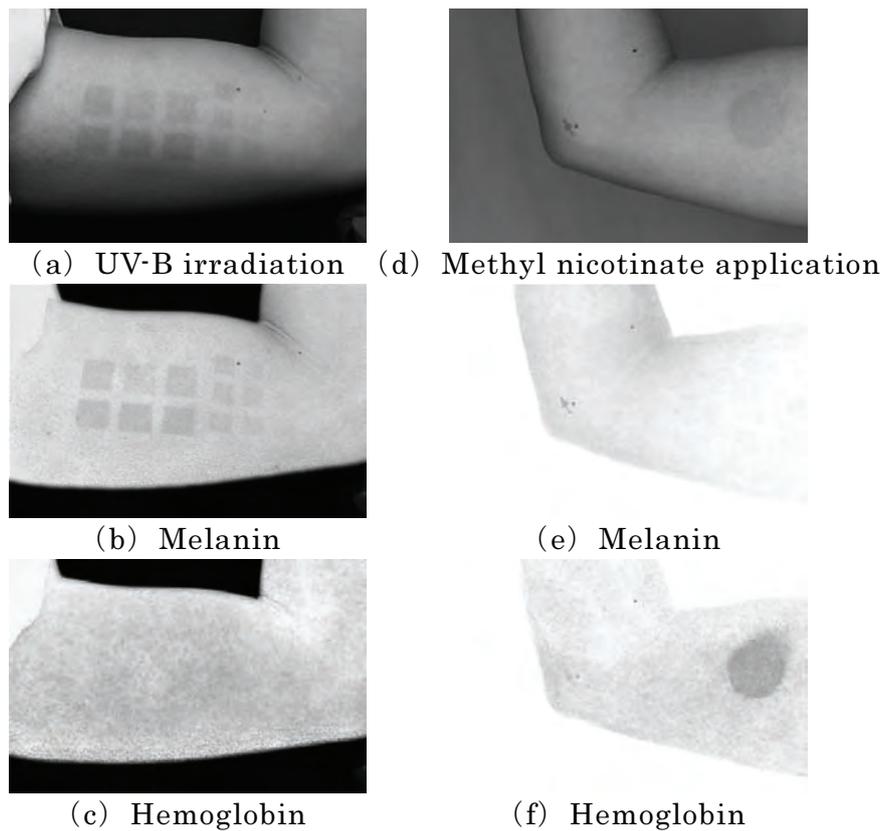


図 6.2 実験結果

- (a) 矩形パターンに紫外線照射後 2 週間の画像、
 (b),(c) 紫外線照射画像をメラニン、ヘモグロビン色素に分解した画像、
 (d) 円形パターンにニコチン酸メチルを塗布後 30 分後の画像、
 (e),(f) 血流を増加させた塗布画像をメラニン、ヘモグロビン色素に分解した画像

開発した手法の皮膚生理学的な妥当性を実験により確認した。被験者の腕に対して、メラニン成分のために紫外線を照射、また、別の腕に対してヘモグロビン成分のためにニコチン酸メチルを塗布した。ニコチン酸メチルは、ヘモグロビンを増加させることが知られている。紫外線を矩形パターンで照射後 2 週間後の腕をデジタルカメラで撮影し、提案する手法で解析した。ニコチン酸メチルを円形パターンに塗布後 30 分で同様にデジタルカメラにより撮影し、提案する手法で解析した。図 6.2(a),(b),(c)に紫外線照射に関する結果、図 6.2(d),(e),(f)に、ニコチン酸メチルによる結果を示す。双方とも適切に、メラニン成分、ヘモグロビン成分が抽出されていることが分かる。また陰影も除去されている。これにより提案する手法の有効性と生理学的妥当性が確認された。

図 6.3 にヘモグロビン成分、メラニン分量を肌色領域に関して一様に変化させて顔色を様々に変化させた画像を示す。図 6.3 の真ん中の画像がオリジナル画像である。陰影の影響をうけず、色素成分方法の色変換により自然な顔色の合成が実現されていることが分かる。

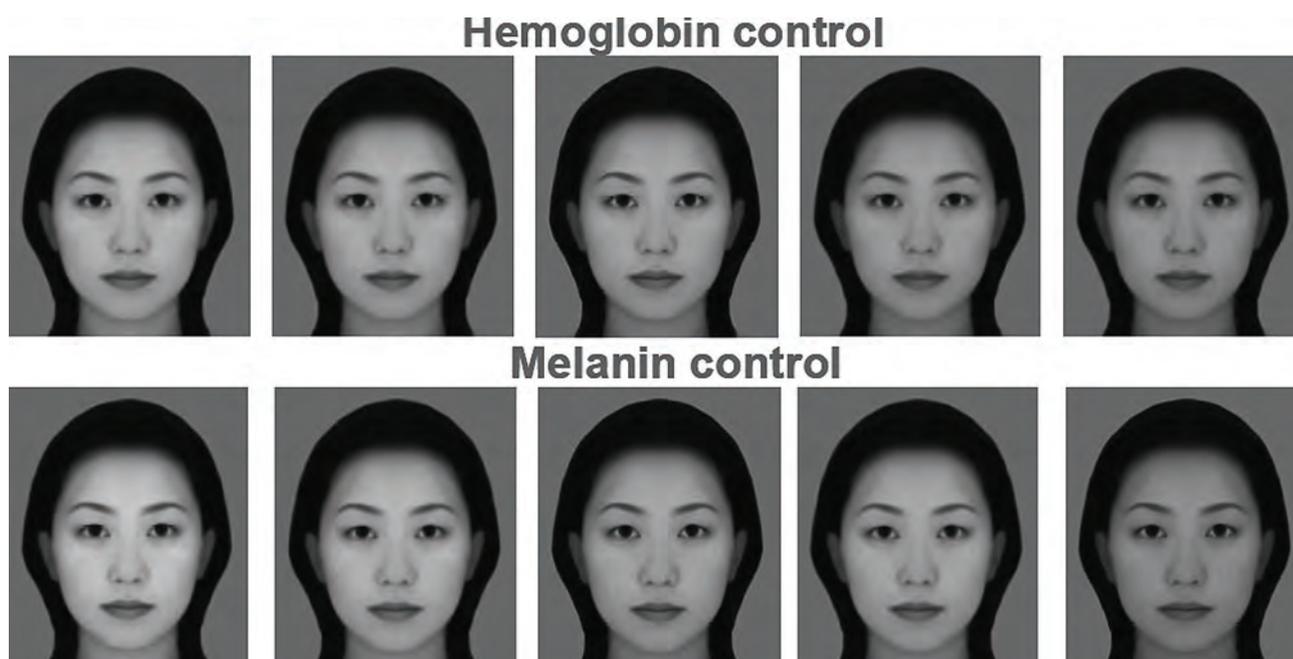


図 6.3 様々な顔色合成結果

6.3 肌テクスチャの解析と合成

図 6.4 に、本研究で用いる肌テクスチャの解析・合成の流れを示す。本手法では、まず、先に述べた肌の色素成分分離計測法によりメラニン・ヘモグロビン各強度画像を取得する。

次に、取得したメラニン強度画像を入力画像として、画像ピラミッドを用いたテクスチャ合成法を適用する。画像ピラミッドは、高解像度から低解像度の画像を階層的に保持し

たもので、空間分布情報を周波数情報として取得できる。

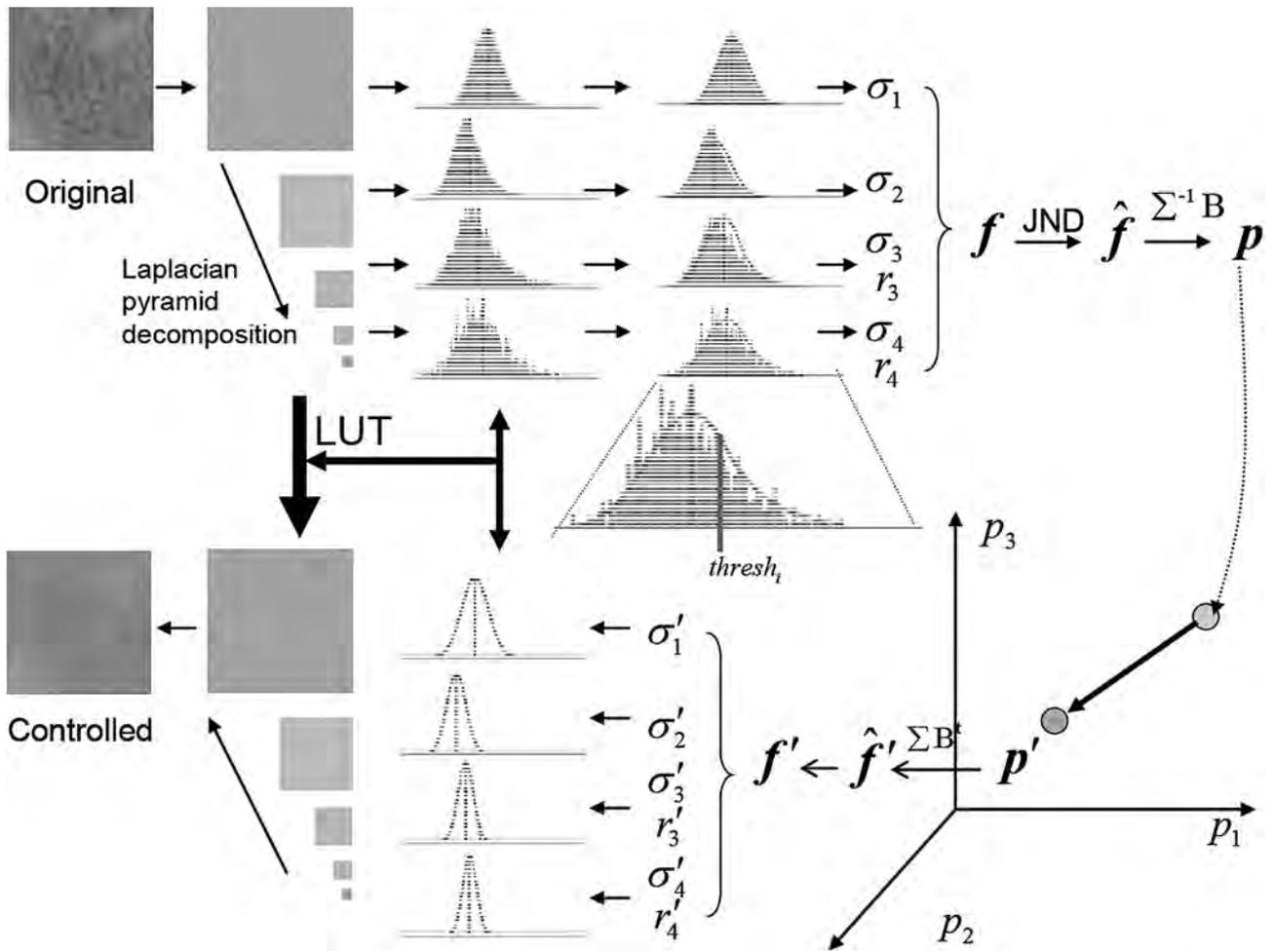


図 6.4 肌テクスチャの解析・合成の流れ

任意の特徴をもつ肌画像を合成するため、メラニン・ヘモグロビン各強度画像において、いくつかの特徴量によるモデル化を行う。ここでは得られた各階層のヒストグラムを図 6.5(a)のようにガウス近似し、その平均・標準偏差をもって特徴量とする。各画像の特徴量を、視覚的な寄与によって重みをつけて主成分分析し、2、3、4 階層目の中間バンドが、視覚的に大きく寄与していることが確認できた。主成分分析の結果得られた特徴空間内で、ベクトルをシフトさせ、ピラミッド分解と逆の処理を行うことで、特徴空間内で所望の特徴を与えるテクスチャを合成することができる。

本研究では、加齢変化シミュレーションの実験を行った。“年齢”の評価値を主成分と結びつけ、主成分空間における視覚的特徴の軸を決定する。これらの軸に沿って主成分を変化させ、肌画像を合成することで任意の印象をもつ肌画像を得る。一例としてメラニン変化を図 6.6 に示す。図 6.7 に合成されたメラニン画像を顔全体に反映させた結果をしめす。リアルにメラニンテクスチャの変化がシミュレーション出来ていることがわかる。

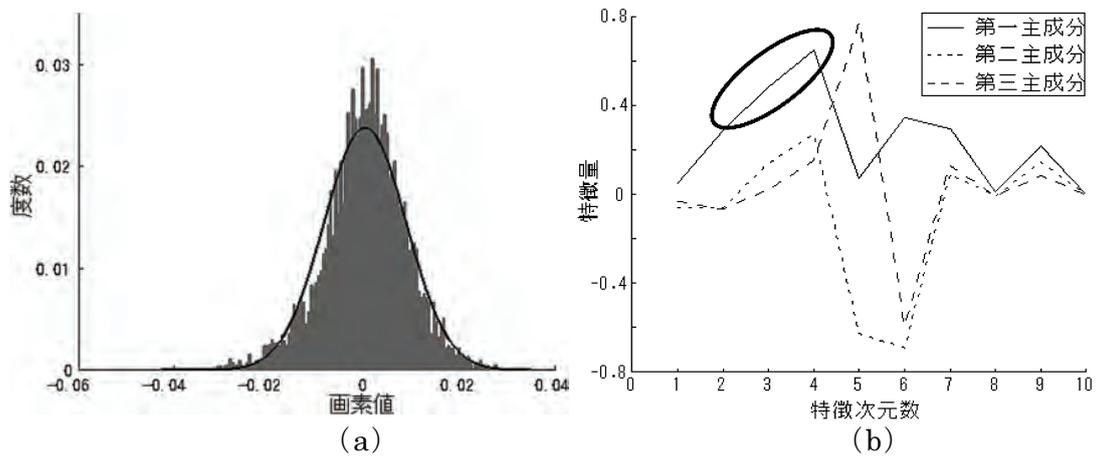


図 6.5 テクスチャ解析結果とそのモデル化
 (a)ヒストグラムのモデル化、(b)主成分ベクトル

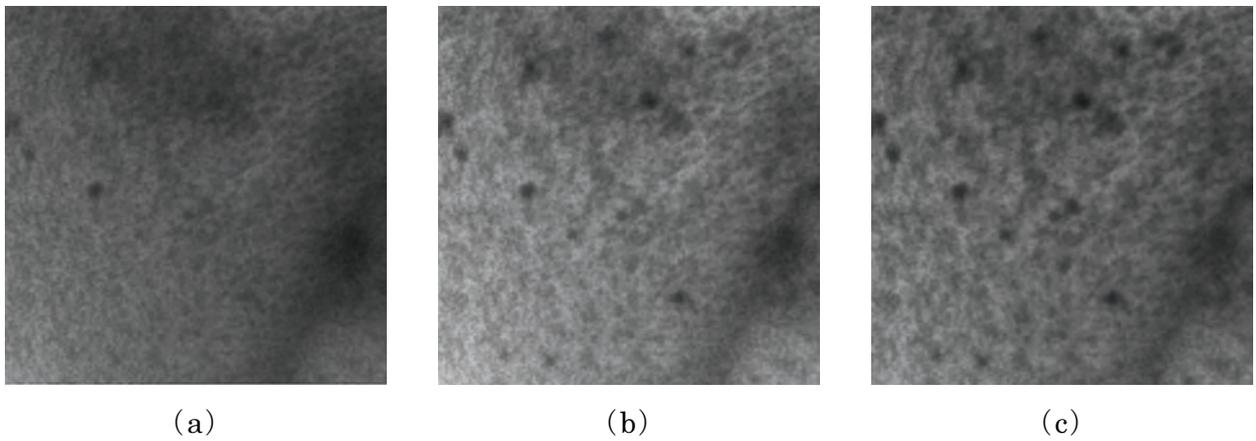


図 6.6 メラニン強度画像の年齢変化
 (a)10代、(b)40代、(c)60代

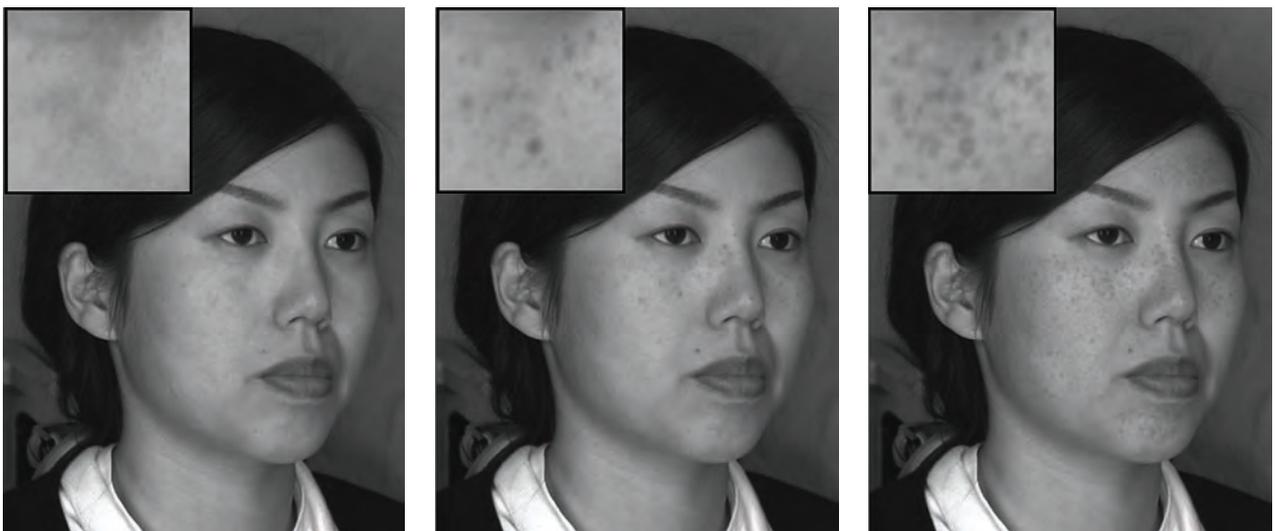


図 6.7 顔画像のメラニンテクスチャ変化

6.4 今後の展望

今後、抽出したメラニン量、ヘモグロビン量、テクスチャ、陰影をどの程度変化させれば好ましい肌色が得られるかを今後検討する必要がある。好ましい色素の変化量は、対象とする顔、観察する人、季節、環境などに依存すると考えられる。データベースを基にこれらを解析し、適切な変化量を自動抽出したい。また、表面反射成分や陰影成分を変化させることにより、より好ましい肌の光沢や透明感をもつ顔画像を作成することも可能である。以上のように、今後は、色素、陰影、光沢、透明感を制御するリアルな電子化粧技術を確立したい。

謝辞

本研究は、千葉大学工学部情報画像工学科 三宅・津村・中口研究室、花王(株)との共同研究である。三宅教授、中口助教、花王(株)、学生の皆様に心より感謝します。

脚注) 本原稿は、2007年2月6日(火)の光・量子デバイス研究会『フォトニック・バイオメディシン最前線：ここまでのレーザー医学・生物学(ⅡI)』の講演資料に一部修正し、オレオサイエンスにおいて紹介した解説記事⁶⁾に基づき、本報告書向けに改訂を行ったものである。

参考文献

- 1) N. Tsumura, H. Haneishi, Y. Miyake, “Independent component analysis of skin colorimage”, Journal of Optical Society of America A Vol. 16 No.9, 2169-2176 (1999)
- 2) N. Tsumura, H. Haneishi, Y. Miyake, “Independent component analysis of spectral absorbance image in human skin”, Optical Review Vol. 7, No. 6, 479-482 (2000)
- 3) N. Tsumura, Nobutoshi Ojima, et al., “Image-based skin color and texture analysis/synthesis by extracting hemoglobin and melanin information in the skin”, ACM Transactions on Graphics, Vol. 22, No. 3. pp. 770-779 (2003)
- 4) N. Tsumura, T. Nakaguchi et al., “Image-Based Control of Skin Melanin Texture,” Applied Optics Vol. 45, No. 25, pp. 6626-6633 (2006)
- 5) N. Tsumura, R. Usuba et al., “Image-Based Control of Skin Translucency,” Proc. CGIV 2006 (2006.6.20, Leeds, England)
- 6) 津村徳道 “画像計測に基づく肌の解析と質感の合成”、オレオサイエンス、第7巻第7号 (2007) pp.267. 272 (津村徳道)

7 化粧顔の分光特性解析

7.1 はじめに

「ユビキタス」は、ラテン語で「神はいたるところにしろしめす（遍在する）」という意味を持つ言葉で、情報通信分野では 1988 年にゼロックス社の研究者マーク・ワイザー氏がユビキタスコンピューティングを提唱したのが最初とされている¹⁾。現在、われわれの社会をより安心・安全で豊かにしてくれるユビキタス社会、すなわち「いつでも、どこでも、だれとでも、何でも、誰でもネットワークに簡単につながる社会」が急速に広がるようとしている。パソコンの普及に加え携帯電話がインターネットの利用端末として普及するなどインフラの整備が後押ししているのが原動力と思われる。一方で、人口構成の変化や生活様式の変化に伴い人々の生活スタイルが集団から個へと変化をしている社会的背景も、ユビキタス社会の必要性を後押ししている。情報通信技術を利用した在宅介護予防、遠隔診断やネットショッピングなど、より良い医療や技術・サービスを、どこにいても、だれにもでも提供しようとする試みが、ユビキタス社会の一例として知られている。

化粧品分野に目を向けてみると、肌のシミ・しわ・たるみや毛髪のうねりなどのエイジング対象研究^{2,3)}やその対処技術開発⁴⁾、ファンデーションや口紅・アイシャドウといった自らを美しく装うメイクアップ技術開発⁵⁾が進んでいる。ユビキタス社会の中ではこうした化粧品そのものに関する数々の情報発信もなされているが、情報が増えアクセスできる場面が多様化すればするほど消費者が自分にとって必要な情報が何かを判断・選択することが難しくなる。

そこで、ユビキタス社会の中で消費者が化粧品選択に際して必要なことは、自分がどんな肌状態・毛髪状態でどの種の機能性化粧品が必要なのか、あるいは自分に似合うメイクアップが何なのか、また外部環境に応じて自分がどう変化して見えるのかの問いに答える情報である。とりわけ、個人ごとあるいは環境に応じた化粧効果を実感できる画像情報形態での提供が望まれている。こうした要望に対応する一手法として、化粧品や外部光環境に応じた肌の質感変化を顔画像上で確認できる画像化技術の開発が行われている。

本論では、まず素肌や化粧肌特にファンデーションの分光特性を解析した結果から環境光によって異なる見え方を呈することを概説する。次に、顔画像情報を用いて光環境に応じて変化する肌色の変化をシミュレーション表示する技術を述べる。

7.2 化粧肌の分光反射特性

日本人成人女性の 9 割がファンデーションを使用している消費者実態が知られている。似合うメイクアップを提案する上でも素肌に加え、化粧肌とりわけファンデーションについて分光的特性の検討を行ったので報告する。

7.2.1 肌の構造と構成色素

肌の構造は、角質層、表皮層、真皮層、皮下組織層からなる不均一構造物であることが知られている（図 7.1）⁶⁾。また、肌色の構成色素は、メラニン、赤血球中のヘモグロビン（酸化型、還元型）を主たる色素として、カロチン、ビリルビン、リポフスチン等も含まれている（図 7.2）⁷⁾。各色素の濃度は、身体部位、個人差、人種差により肌色に差が生じているが、構成色素成分の種類に大きな差はないことが報告されている^{8,9)}。また、メラニン色素は主に表皮層に、ヘモグロビンは真皮以下に存在している。

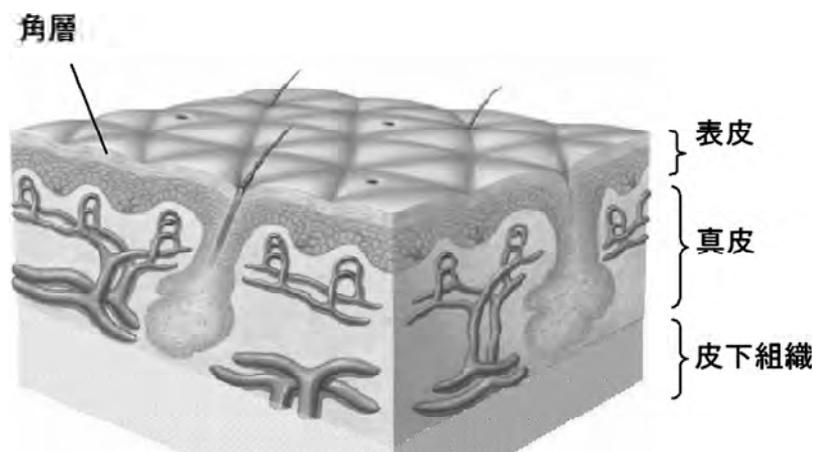


図 7.1 肌の模式図

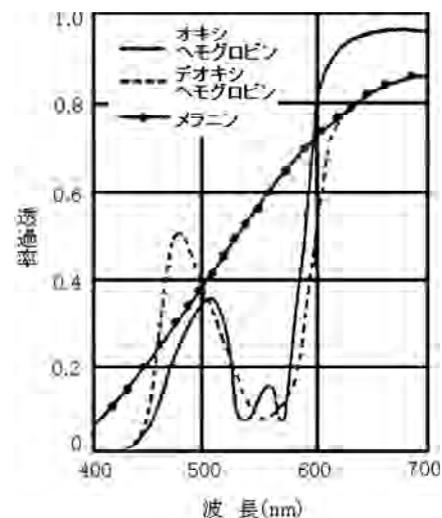


図 7.2 肌の主な構成色素の分光反射率

7.2.2 素肌およびファンデーションの分光反射率

素肌の分光反射率は、画像処理技術標準化調査研究委員会（IPTS）分光特性データベース分科会により収集され、「色再現評価用標準物体色分光データベース；SOCS¹⁰⁾、JIS-TR¹¹⁾」として公開されている。素肌の分光反射率を主成分分析により、3つの主成分

でほぼ肌色が表せることが報告されており（図 7.3、累積寄与率 99.2%超）、主な色素成分がメラニン、酸化型ヘモグロビン、還元型ヘモグロビンの 3 つであるとの報告とおおよそ一致している。

一方、市販のファンデーション 200 種の分光反射率を測定し、一次統計量の算出、主成分分析を行った。ファンデーションの分光反射率スペクトル（平均）を素肌の分光反射率（平均）と比較する（図 7.4）と、素肌に特有な 500~600nm 付近の酸化ヘモグロビンの吸収帯がファンデーション側には見られず、分光反射率の主成分も素肌のものとは異なっていた。これらは、ファンデーションが粉体（着色顔料、体質顔料）と油剤とが主たる成分であり肌の構成色素とは異なることに起因している。実際、ファンデーションで使用されている主な着色顔料であるベンガラ、黄酸化鉄にはヘモグロビン様の吸収帯はない。

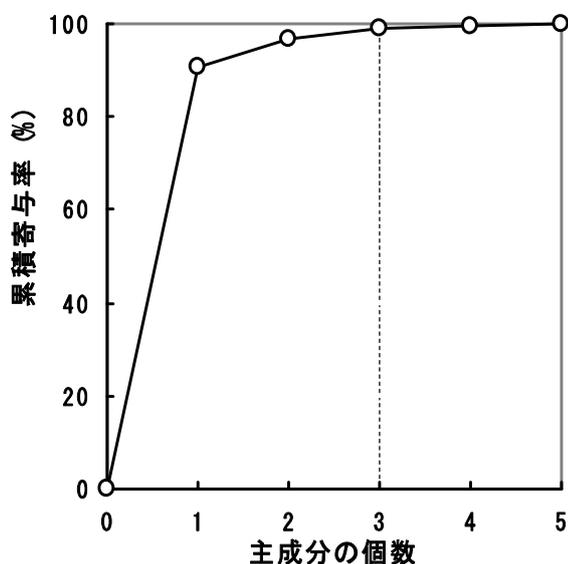


図 7.3 主成分分析の累積寄与率

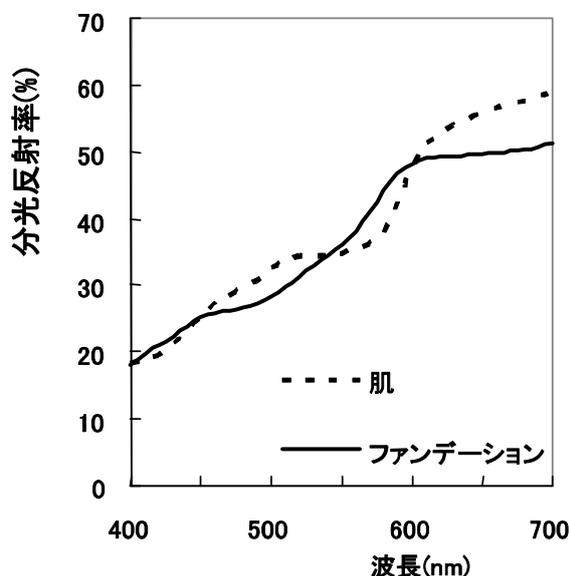


図 7.4 ファンデーションと肌の分光反射率

7.2.3 化粧肌色の見え

素肌と化粧肌における分光反射率の違いは、日常の生活においてはどうか認知されるであろうか。その検討の一例として、自然光を想定した D65 演色評価用蛍光灯 (6500K, Ra=98) とオフィスの室内で広く使用されている白色蛍光灯 (4200K, Ra=61) 下での、肌色の見えの違いを検討した¹²⁾。実験に際しては、2 種類のファンデーションを準備した。一つは素肌に特徴的な分光反射率を有する試作ファンデーション（以後、素肌ファンデーション）であり、もう一つは素肌とは分光特性が大きく異なる市販のファンデーションである。それらファンデーションを 1 体の化粧用ドールの顔の左右に塗りわけ、見えを比較した。具

体的には、化粧用ドールに向かって右半分に市販の従来ファンデーション(FD1)を塗布し、向かって左半分には素肌ファンデーション(FD2)を塗布した。素肌ファンデーションはD65光源下で、従来ファンデーションとほぼ同色となるよう顔料処方を調整したものである。2つの異なる照明光源下での色の見えを比較した結果(図7.5)、D65蛍光灯光源下では差の見られなかった左右の顔色(図7.5(a))が、白色蛍光灯下では従来ファンデーション塗布側(FD1)でより黄みの増加が見られた(図7.5(b))。熟練評価者20名による目視での主観評価を行った結果、白色蛍光灯下において従来ファンデーション塗布側(図7.5(b)右側)が素肌分光ファンデーション(図7.5(b)左側)に比べてやや黄色く、くすんで見えるとの主観評価結果が報告されている¹²⁾。同様の結果は、20代女性の顔にそれぞれのファンデーションを塗布した結果でも報告されている。このように、肌における分光反射率の違いは、環境光により大きく化粧肌の見えに影響することがわかる。

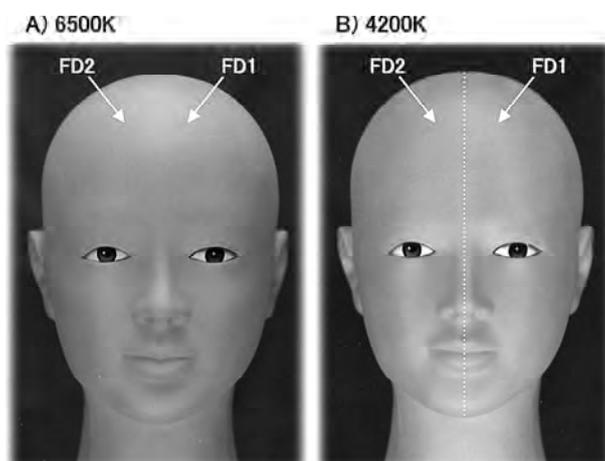


図 7.5 異なる照明光源下での肌色の見え

(a) 昼光色蛍光灯 (6500K, Ra=98)、(b) 白色蛍光灯 (4200K, Ra=61)。

市販のファンデーション (FD1) を化粧用ドールに向かって右半顔に塗布し、素肌ファンデーション (FD2) を左半顔に塗布した。

(a) 昼光色蛍光灯下では左右ともほぼ同等の色になるよう調整してある。

(b) 昼色 (色温度 4200K) では、右半分の従来ファンデーション塗布側が左半分の素肌分光ファンデーション側に比べてやや黄色くくすんで見える。

以上から、環境光によって変化する化粧顔をシミュレーション技術で自由に再現することができれば、化粧品を実際に塗布すること無しに様々な場面や多数の化粧品を画面上で体感することが可能となる。次に、化粧顔画像を用いたシミュレーション技術を紹介する。

7.3 化粧顔シミュレーション技術

環境光の分光強度分布や配光特性を考慮した計算がリアリティを発現させる要素であることから、化粧顔シミュレーションを行うためには、1) 化粧肌の BRDF (bidirectional reflectance distribution function) の計算、2) 顔の 3D 形状、3) 照明光環境の取得、4) 統合作業が必要となる。

7.3.1 化粧肌の反射成分のモデル化

一般に、反射は大きく 2 つに分類できる (2 色性反射モデル¹³⁾; 図 7.6)。一つは、肌内部を散乱・吸収されながら射出されるため、肌内部の色情報を有する内部拡散反射である。前述の肌やファンデーションの分光反射率は内部拡散光の分光特性を測定したものであった。もう一方は、表面での反射であり、表面の凹凸形状や屈折率の特性に主に依存する表面反射である。両反射光の違いは、偏光画像撮影を行うことで確認することができる¹⁴⁾。素肌画像の偏光撮影の例を図 7.7 に示す。内部拡散光画像 (図 7.7(B)) には肌色やソバカスなどの色ムラ情報が主に記録され、表面反射光画像 (図 7.7(C)) にはしわ・小じわなどの凹凸情報や光沢情報が主に記録されている。なお、通常画像 (図 7.7(A)) は内部拡散光画像と表面反射光画像の和となっている。

化粧肌の反射も同様に、内部拡散反射成分 (Y_D) と表面反射成分 (Y_S) の加算にて記述することができる式(1)。表面反射光は特に入射角度や観察角度に応じて大きな変化を呈することから、その記述には照明方向 $i = (\theta_i, \phi_i)$ と視線方向 $r = (\theta_r, \phi_r)$ なるパラメ

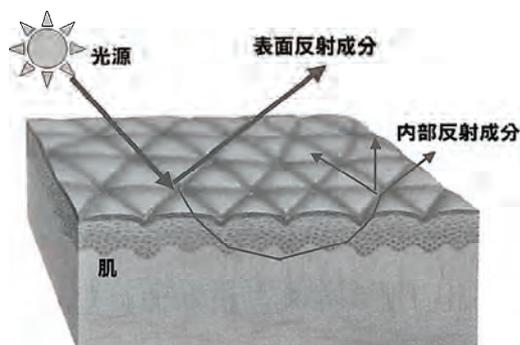


図 7.6 二色性反射モデルの模式的表現

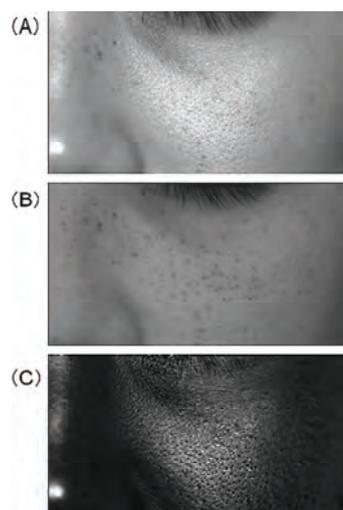


図 7.7 肌色の反射成分画像
(A) 通常画像、(B) 内部拡散光画像、
(C) 表面反射画像

ータ¹⁵⁾が必要となる式(2)。なお、添え字の **S** と **D** はそれぞれ、表面反射成分と内部拡散成分をあらわす。

$$Y(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) = Y_S(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) + Y_D(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) \quad (1)$$

$$Y_S(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) = S_S(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) E(\lambda) \quad (2)$$

$$Y_D(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) = S_D(\lambda) \cdot c_D(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) E(\lambda) \quad (3)$$

ここで、**S_S** および **S_D** は偏角分光反射強度を表すが、一般に内部拡散反射成分の分光反射率は角度に依存しないため、**S_D(λ)**として **c_D** なる角度パラメータによるスケールファクタとは明示的に区別して記述した。

次に、化粧肌の各反射成分が、素肌や化粧品（特にファンデーション）の特性により発現するプロセスについて考える。最近のファンデーションは、着色顔料により素肌の内部拡散光成分を隠蔽する効果と、着色干渉パールを素材として表面反射光の強度変化や光沢色の変化がその効果とを有している。内部拡散反射成分に関しては、クベルカ・ムンク理論が頻繁に活用され、素肌上に化粧品薄膜を塗布した際の反射光の算出を行えることから、ファンデーションの製品管理工程にも活用されている方法であり、詳述した文献^{16,17)}が多数報告されている。

$$S_D(\lambda) = g \{ S_{D0}(\lambda), d, K(\lambda), S(\lambda) \} \quad (4)$$

ここで、**g{ }**は **K-M** 理論での計算プロセスを、**S_{D0}(λ)**は素肌の分光反射率を表す。また、**d**、**K(λ)**、**S(λ)**はそれぞれ、化粧膜の厚さ、吸収係数、散乱係数を表している。

一方、ファンデーションに使用されている着色干渉パール剤は、主に表面反射光の偏角反射強度や分光特性を変化させる。実際、さまざまな色の干渉色を有する素材が開発されている(図 7.8)。南ら¹⁸⁾は、実測で得た複数の着色干渉パール塗膜の変角分光反射率から、表面反射成分を構成する強度パラメータと分光パラメータとは分離が可能であることを見出した。ここでは、ある基準の角度で得られた分光反射率 **S_{S0}(λ)**と、角度パラメータによるスケールファクタ **c_S**とを明示的に分離して記載した。ファンデーションの種類によって異なる色相は **S_{S0}(λ)**を、光沢の強度変化は **c_S(θ_i, φ_i, θ_r, φ_r, λ)** を変更することで任意のファンデーションの色相・光沢強度をシミュレーションすることが可能となる。

$$SS(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) = SS_0(\lambda) \cdot c_S(\theta_i, \phi_i, \theta_r, \phi_r, \lambda) \quad (5)$$

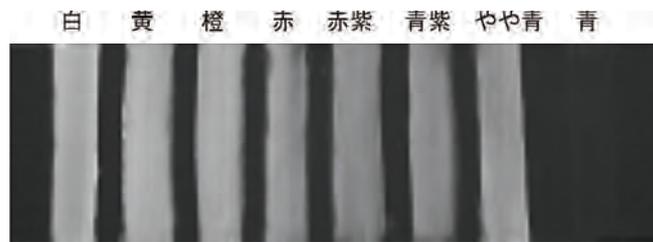


図 7.8 ファンデーションに使用される着色干渉パール顔料の例
 黒色の人工皮革上に 8 色の着色干渉パール顔料を塗布

以上の式(1)から式(5)により、多様な化粧品を素肌に塗布した際の化粧肌の分光反射率を算出することが可能となる。

7.3.2 化粧肌のシミュレーション

環境光に応じた顔画像合成技術が、コンピュータ・グラフィックス (CG) 分野において精力的に開発されている。特に、最近では物理モデルを積極的に導入した手法として、Model-based 手法^{19,20)}、Image-based 手法²¹⁾あるいは両者の混合手法²²⁾が報告され、リアルな顔画像再現が行われている。

著者らは、ファンデーションの干渉パール配合化粧塗膜の印象を検討するため、以下のプロセス (図 7.9) にて表面反射光成分を種々変化させる化粧顔シミュレーションを実施している¹⁸⁾。まず、ある女性モデルの化粧顔を偏光撮影し、表面反射を除去した画像 (拡散反射画像) を得た。次に、所定の干渉パール配合化粧塗膜の偏角分光反射率を、式(5)により算出する。最後に、女性モデルの顔面形状、照明および撮影条件に基づいて、撮影空間内にある顔の起伏の上での発色の分布を計算した表面反射画像を得て、表面反射画像と拡散反射画像とを合成して表示することにより、化粧塗膜の表面反射を含んだ化粧顔画像を得ることができる。

環境光に応じて変化する顔画像の見えをリアルタイムで再現する手法を、牧野ら²²⁾が提案している。顔画像の表面反射光成分の変化だけでなく、素肌を構成するメラニン・ヘモグロビン成分量の制御も可能としている。

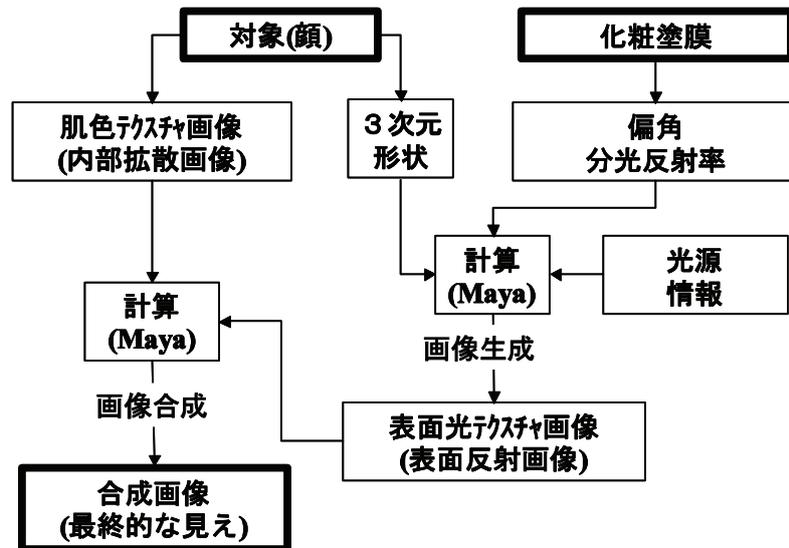


図 7.9 化粧顔のシミュレーション画像作成のためのプロセス

7.4 今後の展望

今回、化粧肌特にファンデーションの分光特性を考慮することで、現実の観察環境に応じて変化する肌色の変化を画面上で確認するための要素技術を紹介した。ユビキタス社会の中で活用するためには、ユーザー環境を検出する手段、各種基礎データベースの取得、画像計算処理プロセスの高速化などいくつかの課題が残されている。また、化粧にとどまらず、髪型や髪色、ファッションにいたる情報を、トレンド情報や TPO にあわせ総合的に提案するシステム構築も望まれると考えている。

ユビキタス社会におけるこうした技術の発展は、ユーザー側の価値観・要望・発想を適切に吸い上げる一方で、技術要素を構築しいかに実現するかについて知恵を絞ることにある。ユーザーと技術をつくる側とが、まさに、いつでもどこでも対話することにより作り上げられる社会であると思われる。

参考文献

- 1) 竹田義行, "ユビキタスの夢", 電子情報通信学会誌, 90(9), 753-755 (2007).
- 2) 西島貴史,大須弘之,北原隆, 武馬吉則, "加齢による顔面皮膚表面での形態変化の部位さについて", J.Soc.Cosmet.Chem.Japan,35(2), 141-148 (2001).
- 3) 小出千春,鈴木正, 水谷友紀,堀公彦, 中島淳, 打和秀世, 佐々木稔,伊福欧二,前田憲寿, 岩淵久男,片桐宗行,徳永裕司,藤井まき子,滝脇弘嗣,花田勝美,"日本人女性のしみ, そばかす, および美白化粧品使用等の実態に関するアンケート調査",日本化粧品学会

- 誌,30(4), 306-310 (2006).
- 4) 舛田勇二, 高橋元次,佐藤敦子,矢内基弘, 山下豊信, 飯倉登美雄,落合信彦,小川克基, 佐山和彦,"目の回りのくまに対する皮膚科学的検討とその対処方法について", 粧技誌,38(3), 202-210 (2004).
 - 5) Nakao K et al, "A new approach to realization for beautiful skin finish by base make-up products", 23rd IFSCC Congress Orland USA, poster 128 (2004).
 - 6) 森瑛二郎,"皮膚色の分光測定", 日本化粧品科学会誌,6,126(1982).
 - 7) E.A.Edward ,S.Q.Duntley, Amer.J. Anat.,65(1939).
 - 8) G.B.Buck et.al, "Color Characteristics of Human Complexions", Illum. Eng., 43, 27 (1948).
 - 9) 小松原仁,"日本人の肌色",照明学会誌,78,33,(1994).
 - 10) 田島譲二,羽石秀昭,小島伸俊,塚田正人,"SOCS における代表的分光特性の選択と評価",電子画像学会,投稿中(2002).
 - 11) 標準情報 TRX0012 : "色再現評価用標準物体色分光データベース (S O C S) ",日本規格協会, (1998) .
 - 12) Kaneko et al., "Effect of Difference of Spectral Reflectance on Appearance of Bare Skin and Cosmetic Foundation Applied Skin.", Proceedings of AIC'97,815 (1997).
 - 13) S.A.Shafer, "Using color to separate reflection components", Color Res.Appl., 10,210-218 (1985).
 - 14) 小島,羽石,三宅,"化粧肌の質感推定(II) 肌の凹凸情報の定量化",日本写真学会誌,56,264 (1993).
 - 15) 三宅洋一,"分光画像処理入門",東京大学出版会,p.43-61(2000).
 - 16) P.Kubelka,"New Contributions to the Optics of Intensely Light-scattering Materials. Part I",J.Opt.Soc.Am.,38(5),448-457(1948).
 - 17) 野中道敬, 平石文雄, "クベルカ・ムンク理論のインキ膜への適用", 21(1), 7-11 (1983).
 - 18) 南 浩治, 金子 智道, 鍋島 博英, 岩本 啓, 小島 伸俊, 長谷 昇, 堀 公彦, " C G 画像によるベースメイクの光沢感の評価",日本化粧品技術者会誌, 39 (1), pp.16-25 (2005).
 - 19) Henrik Wann Jensen, Steve Marschner, Marc Levoy, and Pat Hanrahan,"A Practical Model for Subsurface Light Transport", Proceedings of SIGGRAPH'2001, 511-518 (2001).
 - 20) Craig Donner, Henrik Wann Jensen,"A Spectral BSSRDF for Shading Human Skin

A Spectral BSSRDF for Shading Human Skin“, Eurographics Symposium on Rendering, 409-417 (2006).

21) Andreas Wenger, Andrew Gardner, Chris Tchou, Jonas Unger, Tim Hawkins, Paul Debevec, "Performance Relighting and Reflectance Transformation with Time-Multiplexed Illumination" SIGGRAPH 2005 Papers Proceedings, 756-764 (2005).

22) 牧野貴雄, 津村徳道, 高瀬紘一, 本間隆介, 落合桂一, 小島伸俊, 中口俊哉, 三宅洋一, “任意照明環境下における顔の見えるリアルタイムなさ再現”, Optics & Photonics Japan 2007, 136-137 (2007).

(小島伸俊)

8 床ずれ防止

8.1 はじめに

高齢化や医療技術の向上に伴い寝たきりとなり生活をおくる者も多くなっている。彼らを快適生活へ導くことも必要であり、また床ずれ等発症の防止は福祉・医療費の削減にも繋がる。床ずれ防止のためには介護や看視装置などで管理すると共に防止用具の利用が欠かせない。体への影響と利便性が選択基準となるが、床ずれ防止で重要なことは接触部の栄養・酸素補給や薬品投与で補う血流を確保することにある。これに対して最も妨げとなるのが体圧で、単に柔らかい寝具ほど体圧を下げるとは限らない。また体圧のせん断応力で血流への影響は大きいと考えられ、床ずれ防止のためには皮膚血流と体圧を同時に測定しデータを解析する必要がある。

8.2 皮膚の血流測定

体圧環境で部位の必要最低限の血流を把握し、その情報を用具・介護・看視に利用する必要がある。体圧分布は各部位の皮下組織の柔軟性や機能で影響が異なるが、その生体情報を血流と関連した体圧との同時測定を行い、血流疎外や組織破壊に至らない体圧条件や時間経過との関係を示し、また用具利用に際し姿勢・体位変換などの注意や使用条件を、事前に再現確認したデータを基に安全策を講ずる必要がある。

8.2.1 血流の測定領域

皮膚血流の測定の多くはレーザードップラー血流計を使用している。波長 780nm のレーザー光を組織内に照射し、組織内数 mm（約 1mm と提示されてる場合もある）の半球状で散乱して主に赤血球の動きによりドップラーシフトしたレーザー光の周波数変調を血流速 VELOCITY、光強度を血液量 MASS または VOLUME として測定する。またその積は組織血流量 FLOW を表す。皮膚血流は体温、運動、精神状態、栄養補給などに反応し変動する。測定データは相対変化であり測定開始時の状態データと目的環境データとの相対比較で表すと効果や影響が解りやすい。測定領域が 1mm 半球とされているため、計器は深さ 1mm 内に設けた模擬血管組織で調整が行われていることがある。しかしそれ以上の広域・深部の測定領域である可能性もあり確認を要する。床ずれはその深部の状況も問題

視されている。

8.2.2 血流の測定領域の検証

実験による確認文献がないため図 8.1 に示す耳たぶで検証を行う。骨格がない耳たぶ 3.5mm の片面に血流センサを貼付けて血流を測定しながら反対面に静かに指を添え変化を観る。指を添えると血管断面に相当する血液量 MASS と血流量 FLOW が増え、指を離すと双方が減る。耳たぶを含む指の皮膚血流も測定に表れている。実際の部位では皮膚色や組織によりレーザーの散乱・受光が異なることも考慮を要する。

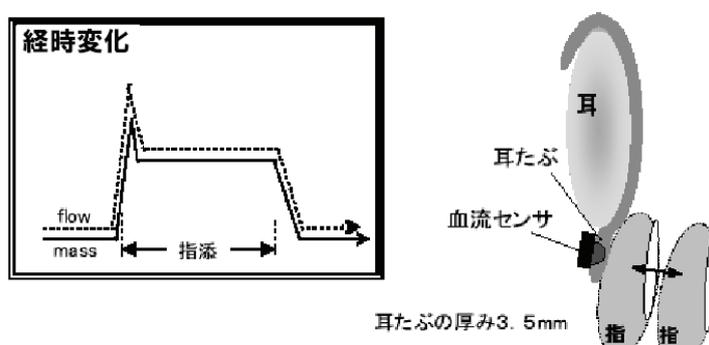


図 8.1 血流測定領域の確認

8.3 体圧測定（柔軟面の接触圧）

十数年前までは床ずれ予防のエアマットのセル内圧は体圧と同じと考え、セル内圧を床ずれが発症する毛細血管内圧の 4.2kPa (32mmHg) 以下に調整を行っていたが、測定精度を校正で提示したエアパック式接触圧計^{1,2)}でメーカー各社に体圧測定のデモンストレーションを行い、各部位の体圧はセル内圧と異なる実態を測定して伝えた経緯がある。その数年後から、多くの介護や看護分野の教育・研究各所で体圧測定を行った研究発表など増えたが、その測定は簡易体圧計で行われほとんどが測定精度は明記されていない。エアパック式と類似しているが、受圧センサの厚み（測定精度に影響）、形状（取付時の再現性に影響）、柔軟性（測定精度、再現性に影響）、伸縮性（測定対象面の変化で再現性に影響）など測定に影響する要素が多く含まれており、これらを明確にする測定校正法が求められる。体圧の影響は体表面を覆っている皮下組織が体の部位で異なるため同じ外圧で均等に阻害するとは考えられず柔軟性や骨格などの反発力を考慮する必要がある。

柔らかい寝具上において、体圧の平均は体重÷接触面積、半球状の物体では荷重圧は中

中央が一番高い、寝具が柔軟なほど接触面積が広く平均体圧は低い、体圧分散（均等圧）で皮膚血流の影響も分散できるなど固定平面と同じ考えであるが、これらは沈みによる接触環境の変化（接触面積、加重方向、接触角度など）や、部位の変形特性で固定平面とは異なり、これらを信頼ある測定によって確認する必要がある。

8.3.1 体圧測定法

体圧は体と寝具の曲面・柔軟で変化する物性の接触環境を極力変えずに測定する必要がある。受圧方法として、薄い金属素材のひずみゲージ式、ゴム素材の圧電ゴム式、柔軟な袋に液体を入れた液圧平衡式、柔軟であるが伸縮（ゴム）材からなる袋に空気を入れるバルーン・またはエアバッグ式、柔軟で非伸縮性の袋に薄く扁平状に空気を入れるエアパック式などがある。またフィルム・シートで成る受圧センサの圧力分布式は、非伸縮素材で接触全面を覆い摩擦を変え、繊維張力で沈みなどのクッション性を悪くし圧力分布を変えてしまい、シートの張りでさえ体圧を高くなる報告もある³⁾。特に変形が大きい柔らかい部位やクッションなどには適さない。これはベッドの皮膚血流や体圧値に左右するせん断応力に大きく影響する。生体の状況を判断するには体圧データは重要で測定精度の校正、再現性が明確であることが必要である。

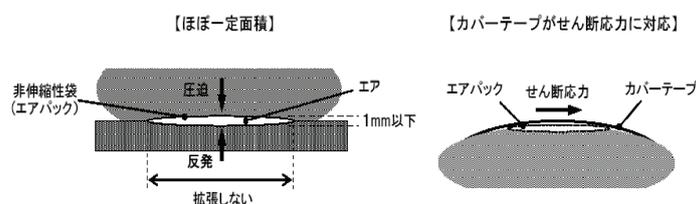


図 8.2 エアパック式接触圧計の原理

ここでは各要件に適合し測定精度が校正によって明確に提示されているエアパック式接触圧計の測定について説明する。図 8.2 に示すように、エアパック式接触圧計では接触間にエアを封じ込めて力を伝達し圧力を測定する。エアは圧迫で周囲に拡張しないように非伸縮性フィルムの袋で、標準サイズφ20にエアを厚み1mmに封入し、圧迫で潰れない素材のφ1のチューブで接触部位の外側に導き大気との差圧を測定し、熱影響も極めて少ないことを校正にて確認されている。測定の際は袋をカバーテープで覆いせん断応力の影響も受圧し袋を保護する効果もある。衣服・シートの皺など凹凸面に対しエアにより、袋サイズの平均値で受圧して安定した測定が可能になる。測定の接触環境の変化として、加圧

で袋の厚みが薄くなると共に応力の集中が小さくなる。

8.3.2 体圧測定校正法

体圧測定などの柔らかい接触圧測定の規格（JIS、ISO など）されてない現状において、接触面の形状と特性格の校正法を示す。従来の重石を利用した平面への荷重（ g/cm^2 ）と柔軟面の沈みなどで変化する曲面に対する圧力（ gf/cm^2 ）は異なる。また容器内に受圧センサを入れて流体加圧で行う方法は、センサへの加圧が立体的で接触圧（面圧）ではなく、受圧センサの厚みや柔軟性の影響を校正できない。

(1) 水深圧校正法²⁾

柔軟面の接触を平面で再現した接触圧と、その熱影響の校正を行う水深圧校正法を図 8.3 に示す。受圧センサを水平に沈め平面圧を再現する。その水深を維持し水温変化を与え熱影響も測定する。

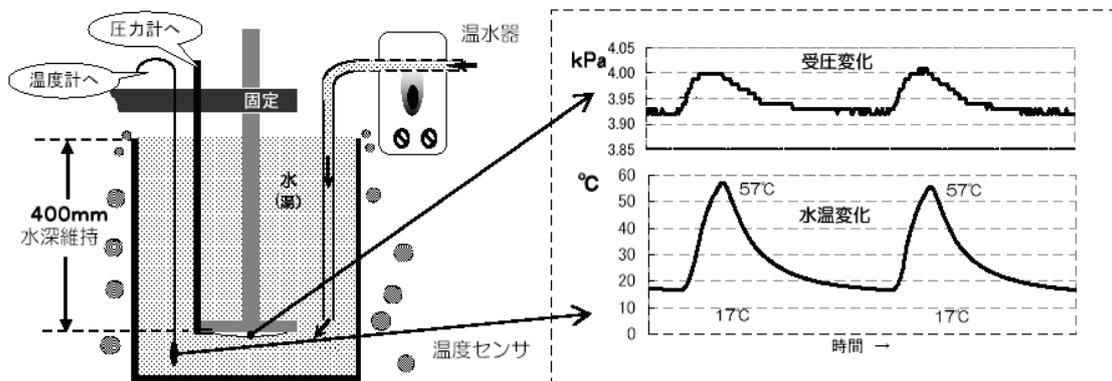


図 8.3 水深圧校正

(2) チャンバ・フィルム加圧校正法⁴⁾

曲面、柔軟面、変形中の校正を行う装置とその方法を図 8.4、図 8.5 に示す。

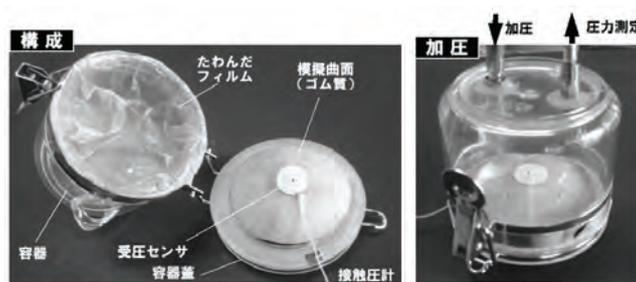


図 8.4 チャンバ・フィルム加圧校正の構造

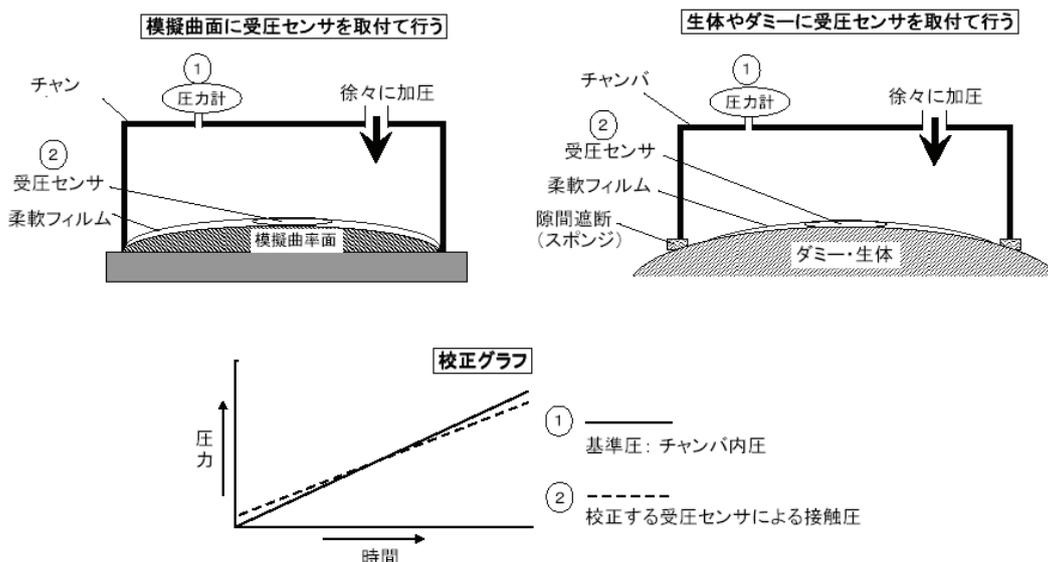


図 8.5 チャンバ・フィルム加圧校正法

チャンバの接触面に十分たわみをつけた柔軟フィルムで塞ぎチャンバ内を加圧することで、フィルムを介して面加圧を掛けることができる。容器蓋を無くし皮膚へ直接加圧も可能で、体圧などを容易に皮膚圧迫として再現できる。

(3) エア円筒拡張校正法

円筒曲面で伸縮性繊維の拘束圧を利用して行う (図 8.6)。両側を校正目的である直径の板で固定し、その間の周囲を柔らかいフィルムで充分たわみを付けて覆い、伸縮繊維でできた試料を装着する。軸方向を所定の長さで維持し、フィルム内に空気加圧を行い円筒状に拡張させ、校正径になった時点の内圧が試料の拘束圧である。受圧センサで測定した試

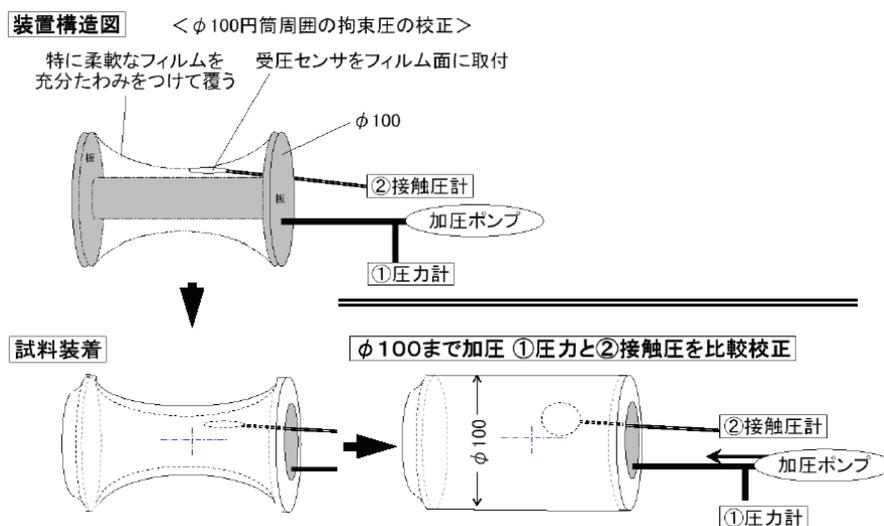


図 8.6 エア円筒拡張校正法

料間の拘束圧とその内圧との比較で校正する。その試料を実際装着した拘束圧の校正は、同じ径の円筒（弾性体・鋼体）の表面に受圧センサを付け、試料を装着して拘束圧を測定して行う。

8.3.3 体圧測定 of 検証

体圧（体表面に掛かる圧力）の基礎的な検証として体重による垂直荷重と、それによる変形で生じたせん断応力との合力であることが荷重試験で確認できた。

固形の半球面の重石を柔軟な平面に載せ中心から 3 点の接触圧分布を測定する。球面の荷重で寝具面は平面から球面に変化し沈む。その際の接触面は球面状の面積を要するため周囲から摩擦抵抗を受けながら引張り込み、その際せん断応力が半球面上に生じる。

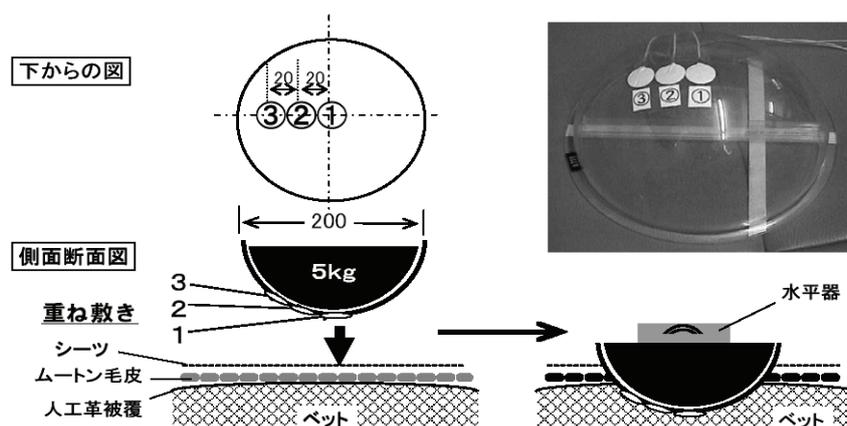


図 8.7 荷重方法

試験方法は図 8.7 に示す半球面の中心から 3 個の受圧センサ $\phi 20$ を配置し人工革被覆のベッドに荷重して行う。図 8.8 に示す敷き具環境を変えた①人工革のみ、②その上にムートンを敷き摩擦を軽減した状態、③さらにその上にシワ状に綿シートを重ね繊維張力を生じない状態の 3 条件で経時変化を測定する。①はすべて垂直荷重であるが、②では沈みに際し皮地の繊維張力で沈みが悪く若干高い値になる、③では垂直荷重+せん断応力の合力となる。その確認として摩擦を無くしせん断応力が生じ難い【+ムートン毛皮】では②、③はほぼ垂直荷重のみとなる。したがって【人工革のみ】の値から【+ムートン毛皮】の値を差し引いた分がせん断応力の影響と考えられる。さらに【+シワのシート】では摩擦影響で全体を押し上げたと考えられる。①は垂直荷重のみで接触面積と比例するが、②が高い値を示すことは接触面積が少ないことを表し、センサ 3 点の平均圧（②、③は周囲面

演算で計算)は低い。尚ムートンの接触面の広さは毛先が触れている程度は荷重の支えとはならないと判断した。これにより曲面で柔軟な変形が伴う体圧は垂直荷重とせん断応力の合力であると判断される。これにより体重の沈みでせん断応力が生じ、柔らかい皮膚や皮下組織を斜めに圧縮した状態の負荷が体圧である。接触面が摩擦の許容を超えて滑るとせん断応力は軽減され体圧が低くなる。そこでせん断応力のみの測定が求められるが、接触面上での正確な測定は極めて困難であるが(8.4.3項に理由記載)、体圧を測定する受圧センサの僅かな厚みによりせん断応力で生じた力を受圧し測定値に表れる。体圧を考えた場合、受圧センサが厚いほど集中応力が大きく高い値となる。これが横ずれの抵抗の増大となりせん断応力の反応として大きく捕らえる。体圧分散と教育指導されている現状では3点が平均している【人工革のみ】の状態が良いと判断される懸念がある。

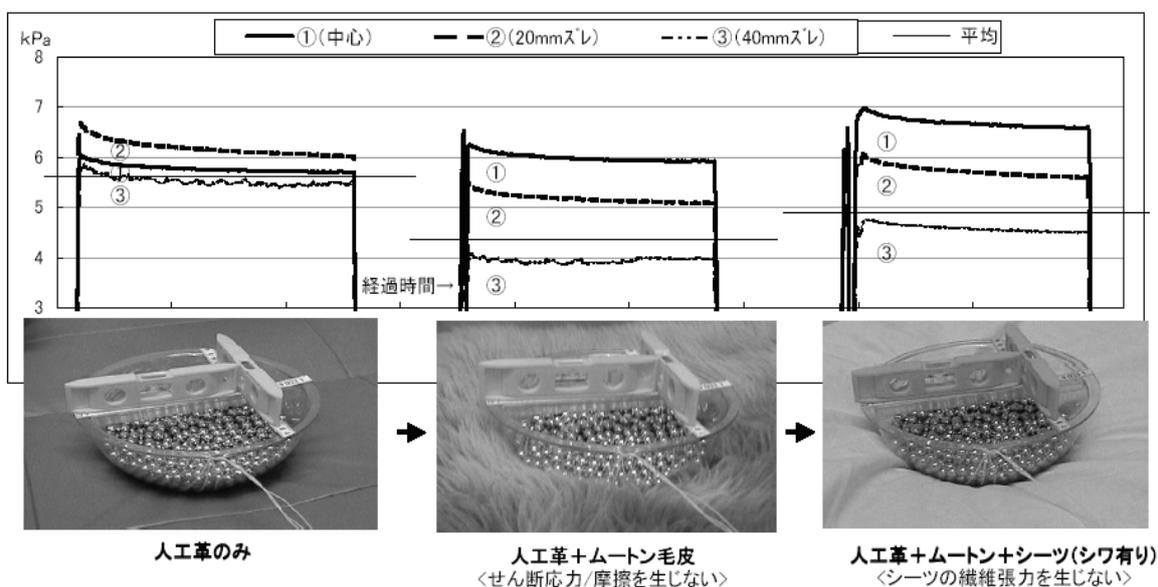


図 8.8 荷重条件と変化グラフ

8.4 同部位の血流と体圧測定

8.4.1 血流センサと体圧センサを同一接触環境で測定

従来、体圧と皮膚血流の測定は図 8.9 に示すように、硬さ・厚みなど異なる血流、体圧の各センサを異なった環境刺激を与えながら異なる組織を測定し相関データとして解析していたが、エアパック式接触圧計の空気層を利用して、受圧部に細いファイバーを組込むことで接触圧、血流を同じ接触条件で同部位を測定できる接触圧・血流センサ⁵⁾がある。

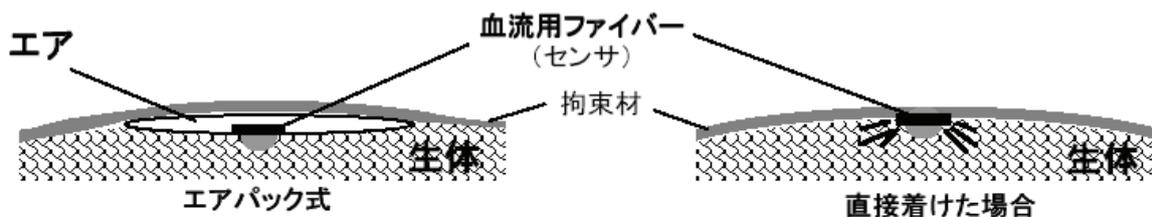


図 8.9 接触圧センサと血流センサの接触環境

8.4.2 加圧による血流の測定領域の変化

皮膚血流は環境変化や生理反応で常に変化し測定データが解析しにくい循環組織であるが、圧迫しながら測定するため、僅かな環境変化に反応する血管の拡張や精神的影響が入り難くなり比較的安定した測定が行える。

皮膚を徐々に加圧して（せん断応力が生じない加圧）皮膚血流の測定を図 8.10 に示す。

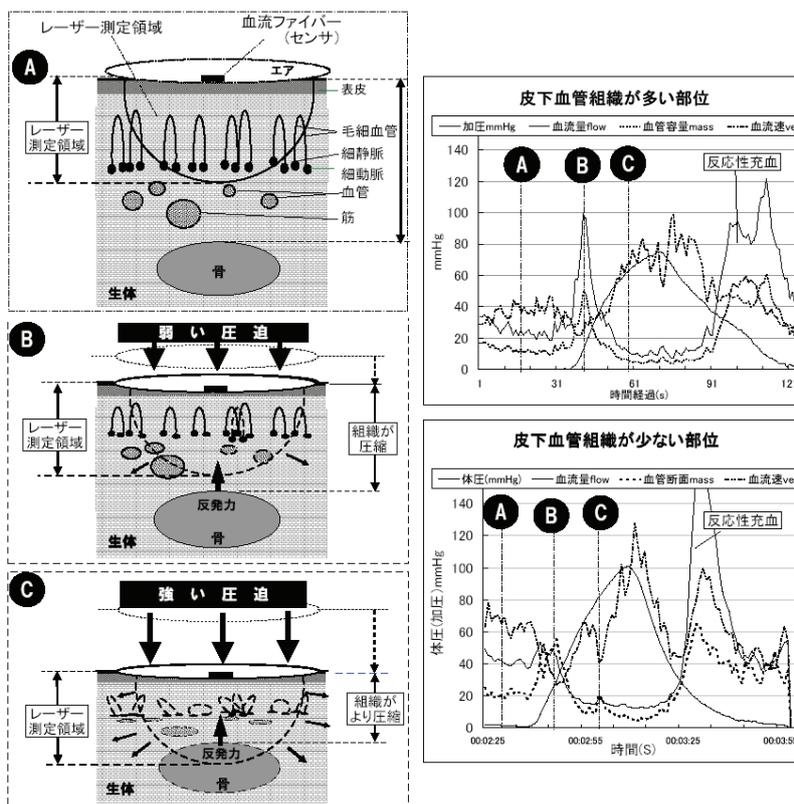


図 8.10 加圧と血流測定領域

【A：皮膚血流】無負荷状態（毛細血管領域で不安定）、

【B：血流阻害始め】加圧が少し増し最大血流になる点（組織が圧縮され表皮から一定距離のレーザーの測定領域に深部血管、筋が入ったと判断、血管断面に相当する血液量 MASS の変化で確認できる）、

【C：血流完全阻害】さらに加圧が進み血流は並行になり阻害状態となり、その時点の圧が完全阻害圧（測定領域の血管が圧迫で潰れ血流が止まる）となる。この試験は繰り返し行っても血流阻害始め圧は同じで再現性がある。

皮膚の加圧特性である血流阻害始め圧と血流完全阻害圧を把握して体圧環境を考慮し、加圧特性と用具使用時の圧と血流の変化を比較してデータ解析が可能となる。

8.4.3 垂直圧とせん断応力の血流影響

体圧による垂直圧とせん断応力が血流に大きく影響していることは明らかである。垂直圧が組織を圧縮し、せん断応力が組織を引き裂く力となる。図 8.11 に示すように皮下ポイントが深い B より浅い C の方が皮下組織に対する歪が大きくなり、圧縮とずれが加わった場合はより大きくなる。

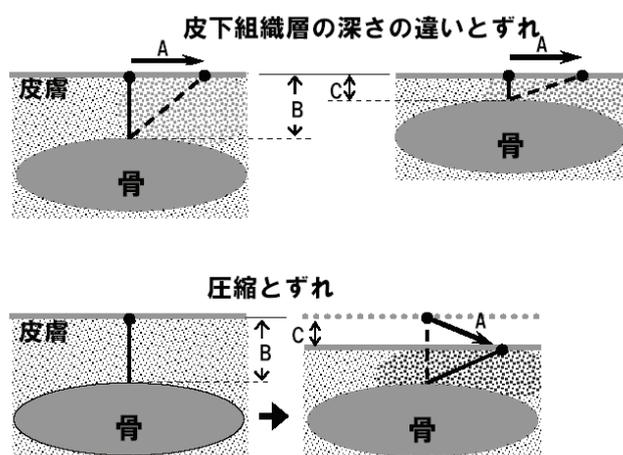


図 8.11 せん断応力とずれ

皮下組織の歪は、表皮のずれ、皮下組織の圧縮で 3 次元となり、せん断応力の原因となる。せん断応力は各々の組織の弾性・柔軟性により吸収・緩和され、表皮で測定することは極めて困難で、それらの影響によって変化する皮膚血流と体圧を測定し、状態を把握するためのデータとして関連を観て行かなければならない。皮膚血流は外圧が許容限度を超えた時に突然止まる訳ではない。徐々に加圧を行い血流が落ち始めて完全阻害するまでの圧力に許容幅があることを確認^{6,7)}している。体表面に掛かる圧力は体重による垂直加重と、体や寝具の柔軟性による変形や圧縮で歪む際に生じるせん断応力が加わったものが体圧である。体圧状況によって長時間持続すると血流阻害が起って組織破壊され床ずれが発症する恐れがある。ウサギによる基礎研究で垂直加圧しながらせん断応力（横ずれ）を加

えた時、垂直圧のみの倍以上の強さに相当する血流低下が観られたと報告⁸⁾されている。これは体圧値が半分でもせん断応力の比率が大きい体圧値でも血流阻害が起こると示唆している。

8.4.4 データ解析

測定データの時間経過を図 8.12 に示す、【加圧特性】：接触圧・血流センサの上から徐々にチャンバ・フィルム加圧（皮膚に垂直加圧）⁴⁾を行い血流が完全阻害され平衡線状態になるまで行い、その後除圧する。【用具使用】：続けて反応性充血がおさまってから、接触圧・血流センサで用具使用時（体圧＝体重＋せん断応力）の測定を行う。【用具使用後の加圧特性】：長時間や負荷が大きい測定の場合は、再度加圧特性の測定を行い皮膚特性の変化を確認する。

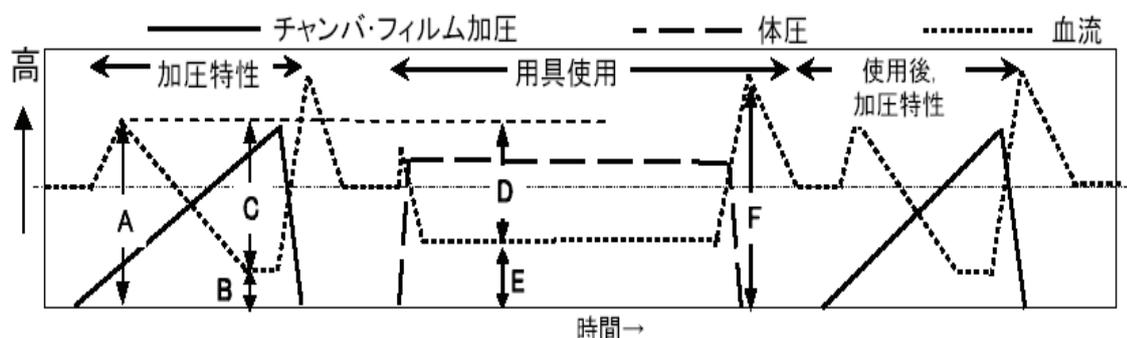


図 8.12 解析データ

データ解析として、

- A：皮膚へ垂直加圧を行い測定領域の拡大による血流量も最大、
- B：血流が完全阻害、加圧増大しても並行線でそれ以下に落ちない
(血管が閉塞しても血管壁組織や赤血球以外に反応しゼロはならない)
- C：A－Bで血流量の下り幅
- D：用具使用時の血流の下り幅
- E：用具使用時の血流量
- F：反応性充血の最大値

用具使用時の血流の減少率を $D \div C$ 、または $E \div A$ で表し数値化が可能である。また、Eと時間経過との相関でF反応性充血量の変化比較で観ることもある。体圧ダメージが大きくBよりEが低くなることもあり、その理由はせん断応力の影響などで血管が潰れるだけでない

く組織破壊に至る血管壁の血流ダウンなどが考えられる。また E は深部に筋や太い血管がある部位では加圧前の血流より高くなる。用具影響など詳細は血管断面変化に相当する血液量 MASS、血流速度 VELOCITY、皮膚温の相関を観ながら解析する必要がある。

8.5 今後の展望

寝具上の正確な体圧の把握、体圧軽減となる柔軟性と接触面の拡大による中央部位への血流の確認、周囲の沈みでせん断応力による中央部位への血流影響、各環境における周囲と中央部の体圧と血流の関係、各部位の体圧と血流の把握、沈み変形に対するせん断応力の抑制（摩擦の軽減、伸縮素材などによる繊維張力の軽減）、体位変換・姿勢との各部位の血流状況など、これらの実測に基づいたデータ解析や数値比較などで用具・介護・看視分野において科学的な実証で床ずれ防止に関する指針を得ることができ、利用者を快適生活へ導くことが可能となる。

参考文献

- 1) 特許第 2666027 号 接触圧測定装置
- 2) 特許第 3268601 号 エアパック接触圧計測方法
- 3) 「シーツの張りが仙骨部体圧に及ぼす影響」：大西病院リハビリテーション科 天野智文、芳澤松根 形成外科 高梁美有生、日本褥瘡学会誌 Vol.9No,3 2007 14079 p393
- 4) 特許第 3803854 号 接触圧校正法
- 5) 特許第 3731183 号 接触圧血流センサ
- 6) 「接触圧・血流測定システム」テクニカルレポート：(株)エイエムアイ・テクノ 小南幸哉 人間 生活環境系会議 ICHES'05 in Tokyo, Japan, 12-15 Sep., 2005 p89~90
- 7) 「エアパック式接触圧測定器とその皮膚圧迫と血流測定について」：(株)エイエムアイ・テクノ 小南幸哉、第 23 回睡眠環境シンポジウム（睡眠環境学会） p73~76
- 8) 「ずれの作用がウサギの皮膚血流動態に及ぼす影響」：岩手看護短期大学 片倉久美子 岩手県立大学看護学部 武田利明、石田陽子、小山奈都子、日本褥瘡学会誌 Vol.8No,4 2006 原著 p572~578

(小南幸哉)

第V章 おわりに

おわりに ----- 219

第V章 おわりに

医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望に関して、「先進医療の診断」「先進医療の治療」「ユビキタス医療及び健康・福祉」の3つのカテゴリーに分類し調査報告を行った。報告を終えるにあたっていくつかの観点から全体を俯瞰、展望してみたい。

この分野の発展の最も大きな原動力の1つはレーザ光源およびその周辺技術の進歩であろう。診断の分野では生体の光学的窓といわれる吸収の少ない可視光から近赤外光にかけての波長が多く使われるが、これには光記録や光通信の中で開発が進められてきたセンサーやファイバなど既存の部品が利用できる波長帯であるという幸運があった。またこれまでFD-OCTなどに使われるような専用の広帯域レーザの開発や、光線力学的治療（PDT）における半導体レーザの開発などが進められてきたが、今後はドラッグデリバリーシステム（DDS）や眼科治療で用いられるパルスレーザの小型化や、生体計測用に特化した波長域のLD光源の開発なども期待される。

光バイオプシーや低侵襲治療においては照射光とは波長帯の異なる蛍光や微弱なラマン散乱光を導波するための中空光ファイバーの開発が進められている。血糖値センサや小型血流計、その応用としての床ずれ防止の分野でも、検出系を含めた近赤外光学系の小型化によって正にユビキタス医療が実現されようとしている。将来重要な位置を占めるであろう放射線治療でもレーザー加速技術の発展は不可欠である。

もう1つの観点はいわゆるケモメトリクスといわれるような多変量解析手法の活用と、物理化学的な合理性を組み合わせた精度の高い測定法の追求である。血糖値センサ市場で光学的手段による非侵襲なシステムの実現は大きな期待が寄せられるが、その鍵となるのがこうしたデータ処理技術である。独立成分分析や主成分分析のような手法は、肌色の解析と合成における肌の内部反射成分やテクスチャーの分析や、化粧顔の分光特性解析にも頻繁に用いられていることがわかる。

診断や治療の低侵襲化を推し進めると、そのターゲットは細胞や組織からたんぱく質やDNAの検知や操作に移行する。たとえば、癌ができる前にその前兆となるたんぱくの変質が「診断」できれば、局所的な遺伝子導入で究極の低侵襲「治療」ができる。このような観点から、プローブの微細加工技術とともにラマン散乱の応用やOCTなどの断層画像測定技術が融合した内視鏡的診断や治療の深化が望まれる。

人間の知覚のうち視覚から得る情報は多大である。高齢化社会においては視覚障害に対するケアが必要である。網膜剥離に対する光凝固、屈折矯正手術、人工視覚デバイス、眼内レンズなどの治療分野に加えて、視環境のアクセシブルデザインは健康福祉の観点から

も重要である。今後の視認機器設計には、ロービジョンや色覚異常などの人に対するケアと共に、高齢者の視感度特性や可読性への配慮などの基準を満たしたものとすべきであろう。ハイパーミラーのように画像処理・通信技術を応用して視覚を通じて心理的距離を低減し、遠隔を意識させない在宅医療や健康管理のシステムを実現することもこうした方向を示すものであろう。

最後になるが、本報告書の作成にあたって各分野の最新動向をお寄せいただいた本調査研究委員、また、編集にご協力いただいた関係各位に感謝の意を表したい。

(宮前 博)

非 売 品
禁無断転載

平 成 19 年 度
医療及び健康・福祉分野を支える光技術と将来展望
に関する調査研究報告書

発 行 平成 20 年 3 月

発行者 社団法人 日本機械工業連合会
〒 105-0011
東京都港区芝公園三丁目 5 番 8 号
電 話 0 3 - 3 4 3 4 - 5 3 8 4

社団法人 日本オプトメカトロニクス協会
〒 105-0011
東京都港区芝公園三丁目 5 番 22 号
電 話 0 3 - 3 4 3 5 - 9 3 2 1