

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20612010

研究課題名(和文) レーザー治療機器の高機能化を目指したレーザー打診法の開発

研究課題名(英文) Development of Laser Percussion for High Functional Medical Laser Equipment

研究代表者

橋新 裕一 (HASHISHIN YUICHI)

近畿大学・理工学部・准教授

研究者番号：90156266

研究成果の概要(和文):

レーザーを生体組織に照射した場合に発生する誘起音特性の解析から、生体組織の種類とその状態を識別できることが明らかになった。高速度ビデオカメラで観察した結果、レーザー照射によって生体組織中の水分が蒸発する時に、レーザー誘起音は発生することが分かった。レーザー誘起音の情報を元にレーザー照射条件を適正値に制御するシステムを構築した。これにより安全で信頼性の高いレーザー治療機器実用化に近づいた。

研究成果の概要(英文):

The results reveal that it should be possible to identify the biological tissue being irradiated by analyzing the laser-induced sound characteristics, which differ according to the kind and the state of the tissue. This study found that laser-induced sound is generated by the evaporation of water in the biological tissue using the high-speed video camera. The laser irradiation parameters could also be controlled based on the laser-induced sound, making it possible to adjust the incision volume. If this laser percussion technique was realized in practice, it may allow even relatively inexperienced doctors to perform laser treatment safely and reliably.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野:時限

科研費の分科・細目:量子ビーム科学

キーワード:量子ビーム、高性能レーザー、音響、光物性、解析・評価、生体組織、レーザー治療、打診法

1. 研究開始当初の背景

(1) 現状の問題点

1960年のレーザーの発明以来、医学・医療への応用が活発に行われてきた。眼科領域では眼底凝固装置をはじめ、診断装置・治療装置に今やレーザーはなくてはならないも

のとなっている。一方、他の臨床科でも種々のレーザー治療機器が開発され、治療法の一つとして認知されている。しかしながら、レーザー治療の多くは保険対象となっておらず、自由診療となっている。この原因の一端は通常メスや電気メスなどの治療器具と

異なり、術者にとって感触が異なること、高価であること、訓練が必要なことが挙げられる。さらに、誤ってレーザーを過剰に照射した（過照射）ために生じる合併症、間違っただけで患部以外の組織にレーザー照射したために生じる合併症（誤照射）などの問題があり、その有効な対策が講じられていない。現状では、わずかな切除量のレーザー照射条件で、少しずつ切除していく方法が採られている。有効な対策法としては、何らかの方法で、対象組織（患部組織）を実時間で識別し、治療の進行状態（組織の熱変性などの様子）もモニタリングできれば、このモニタリング情報を元に、レーザー照射条件を適正值で制御できると考えられ、過照射・誤照射を避けることができる。

(2)着想に至った経緯

研究代表者は30年に亘って、20種の波長・50機種以上のレーザーを取り扱ってきた経験を持ち、レーザーと生体との相互作用（生体光物性、レーザー穿孔、レーザー切開、レーザー切除など）を研究してきた。この研究でレーザー照射（穿孔、切開、切除）時に、発煙、アブレーション、発光という現象の他に、音の発生（レーザー誘起音）も認知していたが、生体組織の種類やその状態、あるいはレーザーの種類や照射条件によって、音の大きさや音色（音圧波形）に違いのあることに気が付いた。レーザー治療の過照射・誤照射を避けて、安全・確実なレーザー治療を実現するのに、レーザー誘起音の利用が有効かもしれないと考えた。

(3)研究動向および位置付け

「レーザー打診法」は、いわゆる打診法（医師が患者の胸部などを指でたたき、聴診器でその反響音を聴いて、内部の様子を診る方法）と光音響法を組み合わせた方法である。指でたたかかわりに、レーザーを患部に照射して発生する音から、照射対象である生体組織の種類やその状態を診断する方法である。

1880年頃に光音響効果が発見されてから、産業分野で多くの応用技術が創出されてきたが、医学分野での研究は1990年代後半になってからである。これらの応用技術は生体内部で発生した音響波を、生体に接触させた音圧センサーで計測する手法であり、本申請のレーザー打診法とは異なる。レーザー打診法は生体表面（レーザー照射部）で発生した音響波を生体外部で、しかも非接触で音圧センサーを用いて計測する手法である。

(4)特色・独創的な点

生体組織の種類やその様子を診断する方法として、レーザーを照射した場合に発生する音（レーザー誘起音）に着目した点が独創的である。本方法は光音響法と類似する。光音響法と呼ばれる方法は、そのレーザー波長に対してよく吸収される部位の温度上昇による

熱弾性波を利用した方法である。生体内部に発生するこの熱弾性波（反射超音波）を組織に接触させた音圧センサーで計測するものである。これに対して、本方法は生体組織の表層部にレーザーを吸収させ、生体外部で捉えられる音波を計測する方法である。すなわち、従来の光音響法は生体内部で発生する音響波を測定対象としているのに対し、レーザー打診法では生体外部に伝播する音響波を測定対象としている。

2. 研究の目的

(1)要旨

レーザー治療を安全・確実に行うため、「レーザー打診法」によって、対象組織や奥行き組織の種類、対象組織の治療状態をモニタリングし、その情報を元に、レーザー照射条件を適正值に制御するシステムを構築し、高性能なレーザー治療機器を開発・実用化する。

(2)本研究の目的

「レーザー打診法」とは、レーザー照射時に発生する音響波（レーザー誘起音と呼ばれる）から、対象組織の種類やその状態（水分量、熱変性の程度、硬さ）を推し量る（診断する）方法であり、本研究代表者が名付けた。対象とするレーザー治療機器は、CO₂レーザーメス（光波長10.6μm、連続発振・数W～30W）である。レーザー誘起音の測定には可聴音（20Hz～20kHz）から超音波領域（20kHz～数10MHz）の音圧センサーを用いる。

この音波センサーを用いて、各種生体組織のレーザー誘起音特性（音圧レベル、音圧波形、周波数）を解析する。

各種生体組織のレーザー照射条件と、切除量・熱変性層の厚み・熱変性の程度（炭化、凝固など）との関係を明らかにし、治療目的に応じたレーザー照射条件の適正值を見出す。

レーザー誘起音の情報を元に、レーザー照射条件の制御方法（ソフトとハード）を開発する。

3. 研究の方法

主に、レーザー誘起音の可聴音～超音波領域（20Hz～70kHz）に着目し、レーザー打診法の有効性を実験によって検討する。レーザー誘起音の情報が、生体組織の識別とその状態のモニタリング情報となりうるか、その可能性を追求する。誘起音の情報から、適正なレーザー照射条件に設定するため、レーザー制御システムの開発を進める。レーザーにはパルスCO₂レーザー装置、CW-CO₂レーザー装置を使用する。何れも既存の装置である。

主に、実験は次の項目について行った。

(1) 信号を得るに必要な最低レーザーエネルギー密度の調査

- (2) レーザー照射条件の適正值の調査
- (3) レーザー誘起音発生機構の解明

超高速 CCD ビデオカメラ (100 万コマ / 秒・保有機器) を使用した。本装置によって、レーザー照射時の一現象を捉えることができるので、レーザー誘起音発生機構解明の一助となる。

- (4) 各種生体組織のレーザー誘起音特性データの収集と解析

生体試料には死んだ組織を用いる。主に、含水率を自由に設定できるゼラチン (蛋白質) を用いる。生体軟組織には主に、牛の腿肉、脂肪、骨髄などを、生体硬組織には豚の大腿骨、半月板などを用いる。

- (5) 生体組織の観察と識別

生体組織の光吸収特性を保有設備である、フーリエ変換赤外分光光度計と紫外・可視分光光度計を用いて調べ、組織の種類を識別する。肉眼による生体組織の観察のみならず、その状態を知るため、 $\times 50$ クラスのデジタルマイクロスコープ (平成20年度購入機器) を、組織標本作成のために、マイクロスライサー (保有機器) を用いる。

- (6) 誘起音解析ソフトウェアの開発
- (7) レーザー制御システムの開発
- (8) 新規音響モニタリング法の開発

4. 研究成果

レーザー治療における対象生体組織の識別が、レーザー打診法によって可能になるかどうかを調査した。レーザーはパルスおよび連続発振 CO₂ レーザーである。その成果を次の通りまとめた。

- (1) 信号を得るに必要な最低レーザーエネルギー密度の調査

レーザー打診法としての信号 (レーザー誘起音) を得るに必要な最低レーザーエネルギー密度 (P_d) を明らかにした。主に、生体組織の含水率によって P_d が異なる。

- (2) レーザー照射条件の適正值の調査

各種生体組織の組織標本作製し、比較対象とするベースを蒐集した。紫外から赤外に及ぶ光吸収スペクトルを測定し、整理した。腿肉組織のレーザー照射

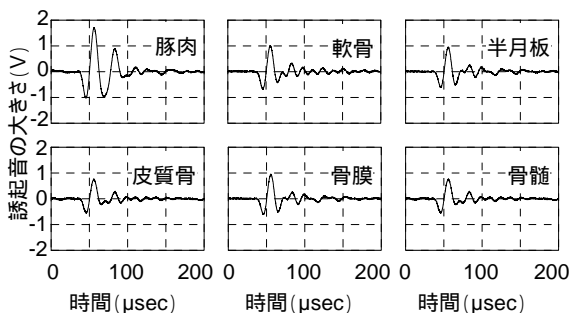


図1 各種生体試料の誘起音波形 (パルスCO₂レーザー)

による影響を調査した結果、その変性状態と影響範囲、光吸収スペクトルへの影響が明らかになった。CO₂ レーザーの光波長は組織内部の水分に強く吸収される。これは照射部位の水分量によって切除能力が異なることを意味している。パルス照射と連続発振 (CW) 照射を比較すると、熱変性層の厚みが異なり、前者の場合に薄いことが確かめられた。

- (3) レーザー誘起音発生機構の解明

レーザー誘起音発生機構を解明するため、高速度 CCD カメラによる観察結果を精査した。その結果、CO₂ レーザーは水分に強く吸収されるため、生体組織中の水分が爆発的に蒸発し、次いで気泡を組織内に形成し、その気泡が破裂する際に音波が発生することが明らかになった。気泡の破裂する速度は音速を越えており、この破裂によって組織が破壊されて噴出することが分かった。

- (4) 各種生体組織のレーザー誘起音特性データの収集と解析

本研究ではあらゆる全ての生体組織のレーザー誘起音特性データを蒐集・解析し、データベースを構築する必要がある。現在までに 12 種の組織のデータを得た。誘起音の音圧レベル、波形および周波数を解析した結果 (図 1)、組織の識別が可能であることが明らかになった。生体組織の状態 (水分量、凝固・炭化の程度など) と誘起音情報との関連を詳細に調べた。その結果、レーザー照射部位の水分量によって、誘起音の音圧レベルが異なることが確認された。したがって、誘起音情報から照射部位の水分量のモニタリングが可能である。レーザー照射によって凝固あるいは炭化した部位は水分量が異なる上、誘起音の音圧波形にも違いが見られることから、凝固あるいは炭化の程度も推量できることが分かった。

- (5) 生体組織の観察と識別

タンパク質のレーザー照射による影響を調査した結果、結合状態・分子量の異なるコラーゲンとゼラチンではその変性状態と影響範囲、光吸収スペクトル

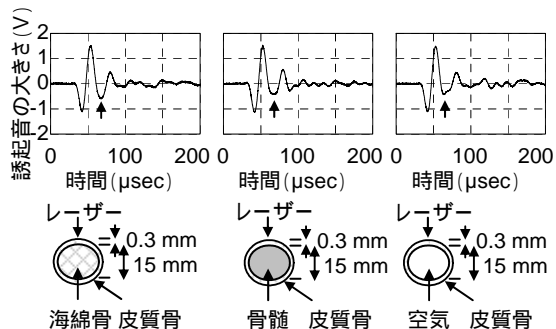


図2 皮質骨の誘起音波形 (パルスCO₂レーザー)

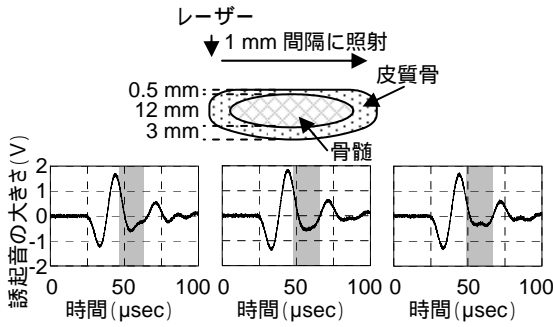


図3 皮質骨の誘起音特性(パルスCO₂レーザー走査照射)

への影響が異なった。レーザー照射部位を線状あるいは面状に走査させることで、レーザー誘起音から照射部位と奥行き組織の断面イメージングを実現することができた。図2は奥行き組織の異なる場合の結果であり、レーザー照射部位が皮質骨であっても、奥行き組織が異なると、誘起音波形に違いが生じることを示している。レーザー走査照射では、奥行き組織までの厚みが異なっても誘起音波形に違いが生じる(図3)。

(6) 起音解析ソフトウェアの開発

音響測定ではノイズと信号との比(SN比)が問われる。誘起音の周波数特性を調べた結果、ノイズの周波数は10kHz以下の低周波数帯に存在し、信号の周波数帯域はこれ以上であることから、SN比は100倍以上であることが分かった。

レーザー誘起音の音圧波形の最大振幅、減衰時間、第1と第3ピークとの比および第3ピークの立下り時間の4種の値(図4)から、生体組織の種類やその状態などを識別することを試みた。パルスレーザーの場合の結果を図5に示した。4種の値からレーザー照射部位の生体組織の種類を識別することができた。

レーザー誘起音波形を上述の4種の値で符

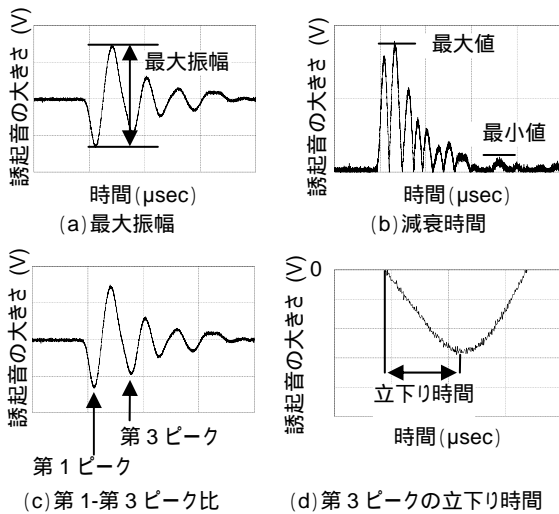


図4 レーザー誘起音特性の定義

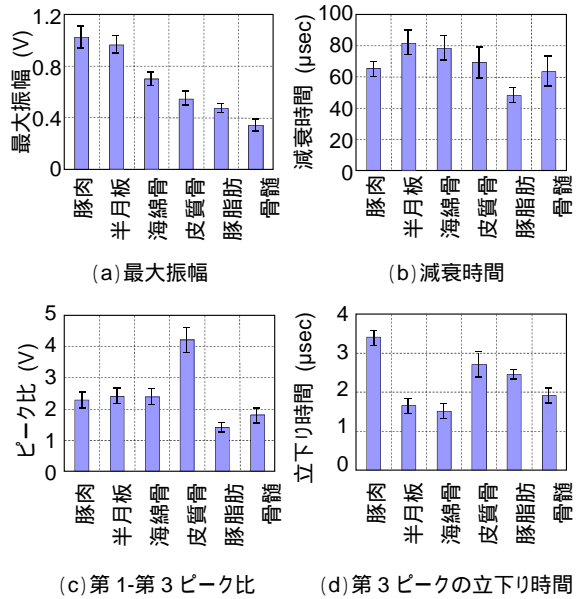


図5 各種生体模擬試料のレーザー誘起音特性(CW-CO₂レーザー)

号化することができた。この符号化した信号からレーザー照射条件を制御するソフトウェアの開発を進めたが、実現するには至らなかった。

(7) レーザー制御システムの開発

レーザーの照射条件は通常、レーザー用ガスの圧力調整(放電電流値)によってパワーを、外部シャッターによって照射時間を制御している。しかしながら、これらの制御法では微調整が困難であった。そこで、共振器外部に偏光素子を用いたパワー制御素子を設けた。これは偏光素子の回転角によってパワーを制御する方法であり、パソコンからの命令信号により、容易にパワーの微調整ができる。照射パワーのモニターと照射時間の制御用シャッターの改良を進めたが、未だ実現していない。

レーザー治療機器の高機能化システムの実現に近づいたと考えられる。

(8) 新規音響モニタリング法の開発

10kHzを越える超音波を計測できるトランスデューサーはその周波数範囲が局限しており、数10kHzを越える超音波の広範囲に亘る測定は困難である。そこで、可聴域からMHzオーダーまでの誘起音を計測するため、赤色レーザーを試料表面に照射し、その反射光からCO₂レーザー照射時に発生する音による表面振動を捉える実験を試みた。その結果、100kHzオーダーの超音波振動を捉えることができた。併せて、熱弾性波の信号も捉えることができた。この結果は広範囲の周波数帯を検知できるシステムが構築できることを示唆している。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Yuichi Hashishin, Shu Sano and Takeyoshi Nakayama, Laser Ablation Phenomena of Biological Tissue Using Pulsed-CO₂ Laser, AIP Conference Proceedings, Vol.1282, 2010, pp.63 - 66

佐野 秀、末永麻里、橋新裕一、中山斌義、赤外レーザー照射によるタンパク質への影響、レーザー学会研究会報告、RTM - 09 - 18, 2009, pp.1 - 5

橋新裕一、佐野 秀、中山斌義、レーザー打診法による生体機能計測、光学、Vol.38, No.6, 2009, pp.305 - 309

[学会発表](計27件)

佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、脂肪組織のCO₂レーザー誘起音特性、レーザー学会学術講演会第31回年次大会、2011年1月10日、電気通信大学(東京都)

橋新裕一、佐野 秀、中山斌義、生体組織の状態と光吸収特性、第31回日本レーザー医学会総会、2010年11月14日、産業労働センター(愛知県)

山本貴久、佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、生体組織の状態変化による光吸収特性、平成22年電気関係学会関西支部連合大会、2010年11月13日、立命館大学(滋賀県)

小林 瞬、佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、新手法によるレーザー誘起音測定、平成22年電気関係学会関西支部連合大会、2010年11月13日、立命館大学(滋賀県)

濱田貴由、佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、生体組織のレーザー誘起音周波数特性、平成22年電気関係学会関西支部連合大会、2010年11月13日、立命館大学(滋賀県)

佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、生体模擬試料のパルスCO₂レーザーアブレーション機構の解明、第71回応用物理学会学術講演会、2010年9月16日、長崎大学(長崎県)

Yuichi Hashishin, Shu Sano and Takeyoshi Nakayama, CO₂ Laser Ablation Phenomena of the Biological Tissue, International Conference on Lasers, Applications, And Technologies, 2010年8月26日、ホテルコルストン(カザン、ロシア)

佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、脂肪組織のCW-CO₂レーザー切除、第23回日本

レーザー医学会関西地方会、2010年8月7日、京都リサーチパークセンター(京都府)

Yuichi Hashishin, Shu Sano and Takeyoshi Nakayama, Laser Percussion Using CW-CO₂ Laser, The 7th Asian Pacific Laser Symposium, 2010年5月13日、済州島KALホテル(韓国)

橋新裕一、佐野 秀、中山斌義、赤外レーザー照射によるタンパク質の組織学的・形態学的変化、第57回応用物理学関係連合講演会、2010年3月19日、東海大学(神奈川県)

Yuichi Hashishin, Shu Sano and Takeyoshi Nakayama, 1st Nepal-Japan Combined Symposium Orthopedics and Trauma Surgery, 2010年2月18日、ホテルポカラグランデ(ポカラ、ネパール)

佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、レーザー誘起音測定方法の検討、レーザー学会学術講演会第30回年次大会、2010年2月2日、千里ライフサイエンスセンター(大阪府)

橋新裕一、佐野 秀、末永麻里、中山斌義、生体組織に及ぼす赤外レーザー照射の影響、レーザー学会学術講演会第30回年次大会、2010年2月2日、千里ライフサイエンスセンター(大阪府)

橋新裕一、佐野 秀、中山斌義、パルスレーザーアブレーション(高速度現象)の解明、高速度イメージングとフォトニクスに関するシンポジウム2009、2009年12月10日、大阪大学(大阪府)

橋新裕一、末永麻里、佐野 秀、中山斌義、パルスCO₂レーザー照射によるタンパク質への影響、第30回日本レーザー医学会総会、2009年12月3日、ホテルグランド市ヶ谷(東京都)

Yuichi Hashishin, Shu Sano and Takeyoshi Nakayama, Development of the Laser Percussion, The 18th Congress of International Society for Laser Surgery and Medicine, 2009年11月30日、ホテルグランド市ヶ谷(東京都)

越智正人、佐野 秀、岩本由美子、橋新裕一、中山斌義、乾燥生体模擬試料の光吸収特性、平成21年電気関係学会関西支部連合大会、2009年11月8日、大阪大学(大阪府)

真本仁志、佐野 秀、岩本由美子、橋新裕一、中山斌義、生体組織のレーザー誘起音測定法の検討、平成21年電気関係学会関西支部連合大会、2009年11月8日、大阪大学(大阪府)

Yuichi Hashishin, Shu Sano and Takeyoshi Nakayama, Laser Ablation Phenomena of Biological Tissue Using

Pulsed-CO₂ Laser, The 7th International Symposium on Applied Plasma Science, 2009年9月3日、ハンブルグ大学(ハンブルグ、ドイツ)

佐野 秀、末永麻里、橋新裕一、中山斌義、赤外レーザー照射によるタンパク質への影響、レーザー学会第389回研究会、2009年8月8日、ザグランリゾートエレガンテ白浜(和歌山県)

- ②① 佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、40kHz トランスデューサーを用いた生体模擬試料のレーザー誘起音特性、レーザー学会学術講演会第29回年次大会、2009年1月12日、徳島大学(徳島県)
- ②② 佐野 秀、今田宅哉、橋新裕一、中山斌義、生体組織のレーザー走査照射時の誘起音特性、平成20年電気関係学会関西支部連合大会、2008年11月9日、京都工芸繊維大学(京都府)
- ②③ 上田正博、末永麻里、佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、レーザー照射による生体模擬試料への影響、平成20年電気関係学会関西支部連合大会、2008年11月9日、京都工芸繊維大学(京都府)
- ②④ 今田宅哉、佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、40kHz センサーを用いた生体組織のレーザー誘起音特性、平成20年電気関係学会関西支部連合大会、2008年11月9日、京都工芸繊維大学(京都府)
- ②⑤ 佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、レーザー誘起音による奥行き生体組織の識別、第69回応用物理学会学術講演会、2008年9月2日、中部大学(愛知県)
- ②⑥ 末永麻里、橋新裕一、中山斌義、軟組織に対するCW-CO₂レーザー照射および加熱の影響、第21回日本レーザー医学会関西地方会、2008年7月19日、大阪市立大学(大阪府)
- ②⑦ 佐野 秀、橋新裕一、中山斌義、生体組織におけるCW-CO₂レーザー走査照射時の誘起音特性、第21回日本レーザー医学会関西地方会、2008年7月19日、大阪市立大学(大阪府)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋新 裕一 (HASHISHIN YUICHI)
近畿大学・理工学部・准教授
研究者番号：90156266

(2) 研究分担者

中野 人志 (NAKANO HITOSHI)
近畿大学・理工学部・教授
研究者番号：20257968

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

河野明正 (KOUNO AKIMASA)
東京大学・大学院医学系研究科・技官
米澤卓実 (YONEZAWA TAKUMI)
大阪医科大学・整形外科・非常勤講師
末永麻里 (SUENAGA MARI)
近畿大学・理工学部・研究員
佐野 秀 (SANO SHU)
近畿大学・理工学部・非常勤助手
岩本由美子 (IWAMOTO YUMIKO)
近畿大学理・工学部・非常勤助手
松岡久典 (MATSUOKA HISANORI)
マイビジョン・代表