

中空光ファイバの医療応用

東北大学 松浦祐司

はじめに

さまざまな医療分野で内視鏡治療に関する応用が展開され、その応用分野は急速に広がりつつある。細径内視鏡にガラス光ファイバを挿入し、レーザ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が、通常の石英ガラス光ファイバで伝送可能なのは、波長 $1\ \mu\text{m}$ の Nd:YAG レーザや $2\ \mu\text{m}$ の Ho:YAG レーザに限定される。最近ではより長波長 ($2.94\ \mu\text{m}$) の Er:YAG レーザが、その発振波長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ているが、前述のように、通常の石英ガラスファイバは使用できない。そこで、筆者らはすでに歯科用レーザ治療装置として市場に普及しつつある中空光ファイバを Er:YAG レーザ光用の伝送路として利用し、内視鏡へ実装することを試みた。本稿では泌尿器科内視鏡への中空光ファイバの適用例を示す。

また、近年の内視鏡技術と光応用技術の進歩に伴い、光を用いた無侵襲な生体内組織診断である光バイオプシーが注目されている。生体組織の分子構造や化学組成を分光法により分析し、悪性腫瘍の診断・早期発見や動脈硬化に伴う血管内壁の状態変化の診断等に活用することができ

る。実際に診断の試みに用いられているのは、主に、赤外分光法とラマン分光法であり、それぞれ検出メカニズムが異なるために分析対象により相補的に使用されることが多い。これらの分光法をもちいたインビトロの実験がさまざまな研究機関で行われているが、内視鏡下で診断を行うための光ファイバプローブが存在していないことがインビボでの応用を困難なものとしている。そこで本報告では、ラマン分光と赤外分光の両方に適用可能な光プローブとして、細径かつ柔軟な中空光ファイバを用いることを提案し、各種の実証実験の結果を示す。

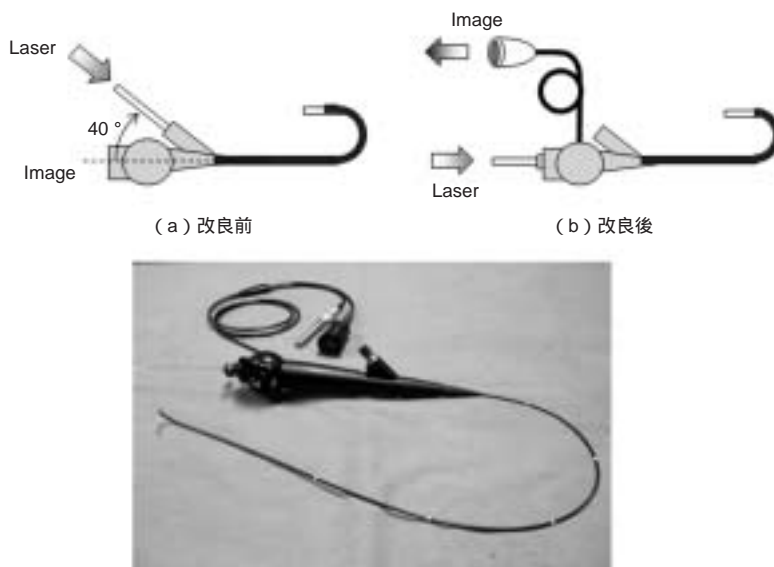


図1 中空光ファイバ用細径内視鏡の構造と外観

2 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 $2.7\ \text{mm}$ の細径内視鏡を用い、この内視鏡の鉗子口 (口径 $1.2\ \text{mm}$) に、内径 $0.7\ \text{mm}$ 、外径 $0.9\ \text{mm}$ の中空光ファイバを挿入してレーザ伝送を行った。その場合、通常の内視鏡を用いると鉗子口にファイバを挿入する部分に比較的急峻な折れ曲がりが生じてしまい、このような曲げは付加損失の原因となってしまう。そこでこの影響を低減すべく、あらたに図1に示す構造の内視鏡を開発した。この内視鏡では柔軟なイメージファイバを曲げて側方

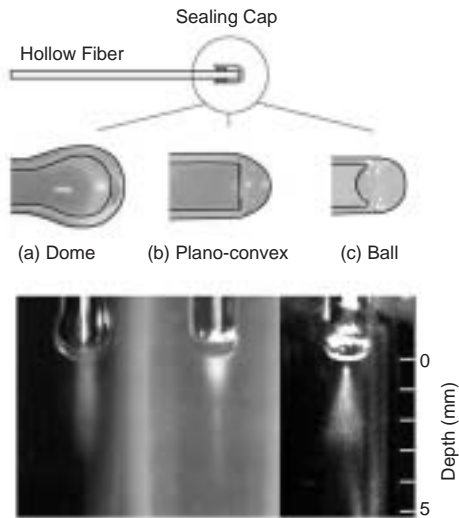


図2 各種キャップ形状と水中照射の様子

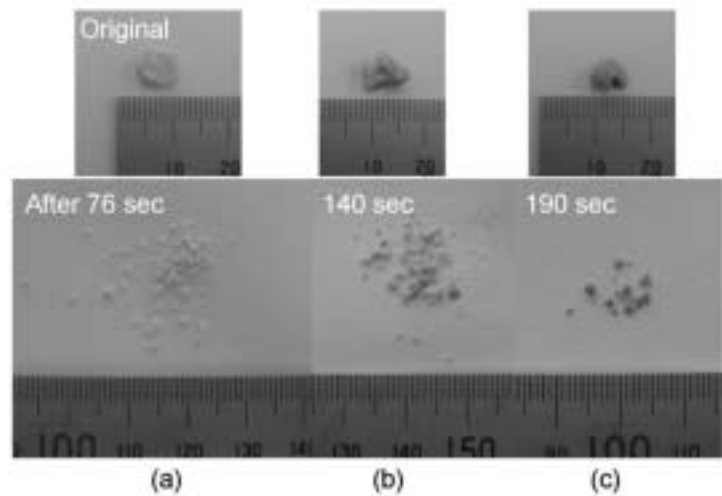


図3 各種の結石に対するレーザー破碎の結果

に導き画像を観察し、中空光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。この改良の結果、内視鏡直線状態の場合でレーザー光透過率が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150 mJ以上の出射エネルギーが得られている。

中空光ファイバを内視鏡を介して人体内に挿入する際には、ファイバ内部への異物の混入を防ぐために、ファイバ端面を封止する必要がある。そこで、ガラスチューブの先端を溶融・封止することによりキャップ状の光学素子を開発した。キャップ材料としては無水合成石英ガラスを用いることにより、Er:YAGレーザー光に対して吸収損失が0.2 dB以下と非常に小さく、またレーザーエネルギーに対する損傷閾値が200 mJ以上という高い耐久性をもたせることが可能である。またキャップ封止部の形状をレンズ状に加工することによりさまざまな集光機能が得られる。図2に各種形状のキャップ素子の

外観と水中にEr:YAGレーザーを照射した際に生じる泡の様子を示す。(b)の平凸レンズ状キャップにおいてはキャップ端面から2~3 mm程度の点に焦点位置が現れるために対象物よりやや離れた位置からのレーザー照射に好適なことがわかった。一方、(c)のボールレンズ状キャップではキャップ表面付近に焦点位置が現れるため、対象物にキャップを接触させてレーザー照射を行うような場合に適していると思われる。

これらの内視鏡およびキャップを装着した中空光ファイバを用いて、Er:YAGレーザー光を伝送し、インビトロにおいて各種腎結石の破碎実験を行った。図3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ー光を照射し、尿管から排出可能な、1.5 mm以下の粒に破碎した様子である。一分程度のレーザー照射で破碎可能であることが示され、中空光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。

3 中空光ファイバ ラマンプローブ

ラマン分光法においては通常、励起光と検出光は可視もしくは近赤外光であるために、石英系のガラス光ファイバをプローブとして使用することができる。しかし、石英ガラスから発生するラマン散乱光の影響を除去するために、図4に示すように励起光用ファイバの出射端にはファイバからのラマン散乱光を取り除くためのバンドパスフィルタが、また散乱光検出用ファイバの入射端には、励起光を除去するための低域通過フィルタが必要となり、プローブ先端を細径化することは難しい。

そこで我々のグループでは、ラマン散乱を生じない空気をコアとする中空光ファイバをラマン分光用プローブとして用いることを提案した。中空光ファイバはラマンノイズを発生しないため、その先端にフィルタを取り付ける必要がないうえ、励起光と検出光の両方を単一のファイバで伝送することが可能なため、プローブの細径化が容易である。

図5は中空光ファイバプローブを

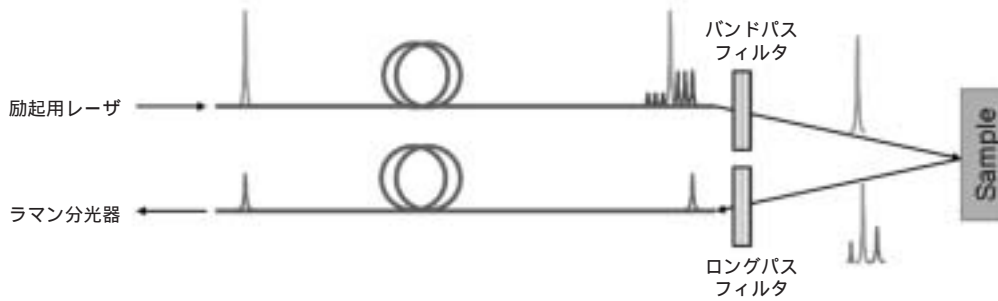


図4 石英ガラス光ファイバを用いたラマンプローブの構造

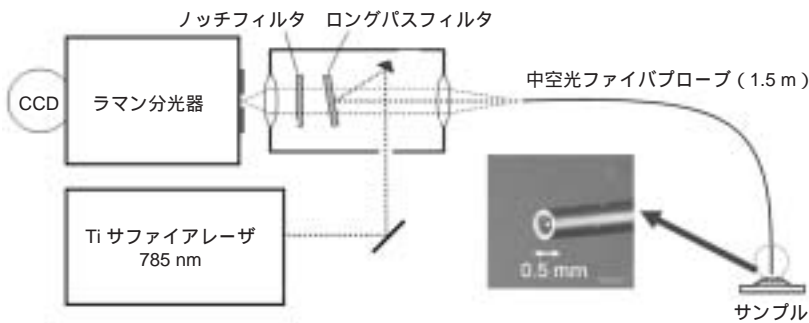


図5 中空光ファイバを用いたラマン分光測定系

用いたラマン分光測定系の概要である¹⁾。プローブとしては、ガラスキャピラリの内面に銀薄膜を形成した中空光ファイバ（内径 320 μm 、長さ 1.5 m）を用い、その先端にはボールレンズが取り付けられている。励起光源としては波長 785 nm のチタンサファイアレーザを用い、単レンズにより中空光ファイバへ結合している。検出した光は低域通過フィルタとノッチフィルタでストークス光のみを得て、冷却 CCD を用いたラマン分光器によりスペクトルを測定する。

図6 は摘出したラット胃に対して、中空光ファイバプローブで測定したラマンスペクトルであり、ラマン顕微鏡で測定したものと比較して示した。中空光ファイバプローブで得られたスペクトルは、顕微鏡で得られたものとほぼ同等の SN 比を示しており、本プローブの有効性が示された。中空光ファイバプローブで測定したスペクトルには、ボールレンズの材料であるサファイアとファイバ中の酸素のラマンスペクトルが現われているが、これらはタンパク質や脂質などの重要なスペクトルとは干渉しないことが示された。

次に中空光ファイバプローブを用いてラット胃のスペクトルをインピボで測定することを試みた²⁾。測定

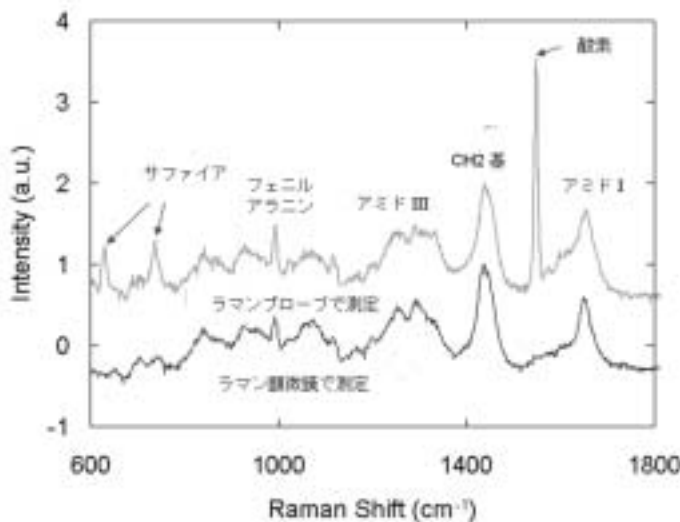


図6 摘出ラット胃のラマン散乱スペクトル

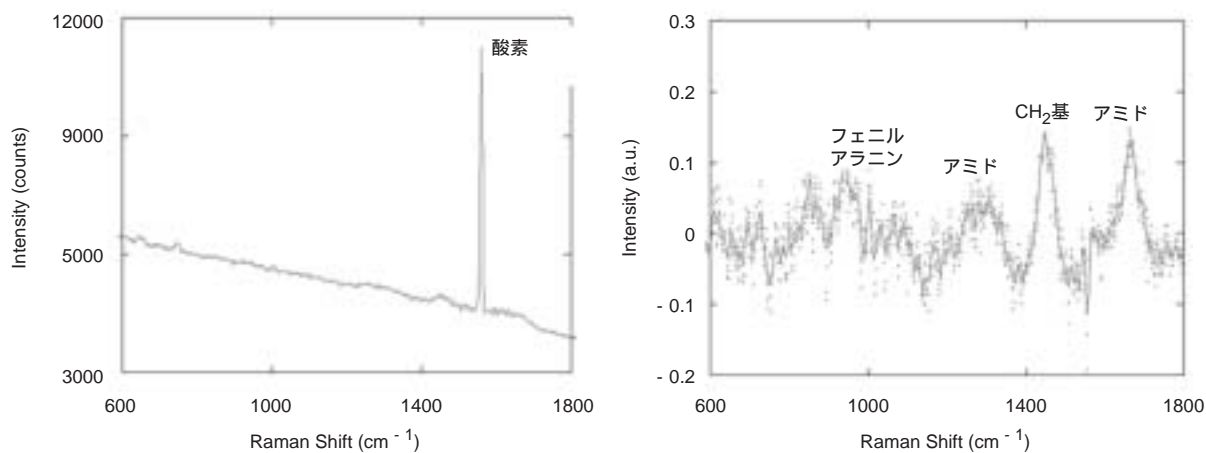


図7 インビボで測定したラット胃のラマン散乱スペクトル

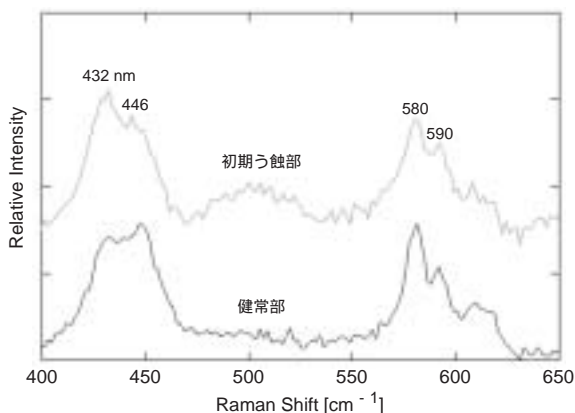


図8 初期う蝕部と健常部の歯牙表面のラマン散乱スペクトル

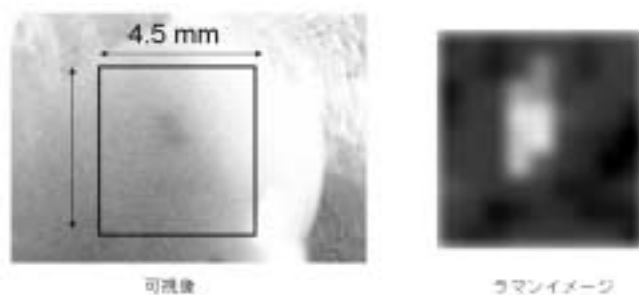


図9 う蝕のラマンイメージング結果

では直径 2 mm の細径内視鏡を用い、測定の前にはラマンスペクトル測定の支障となる蛍光を発生する残渣などを除去するために、胃を洗浄した。図7は測定したラット胃のスペクトルであり、左が得られた生のスペクトル、右は蛍光によるバックグラウンドノイズを除去した後のスペクトルである。数値的な処理によりバックグラウンドノイズを除去することにより、タンパク質中のアミドや炭水化物などの明確なラマン散乱ピークが得られた。

また、ファイバを二次元的に走査

したり、複数のファイバを束ねたイメージバンドルファイバを用いることにより、特定の成分の濃度分布をマッピングすることが可能である。中空光ファイバラマンプローブを用いて、抜去歯の健全なエナメル質部分及び初期う蝕部分のラマンスペクトルを測定した結果を図8に示す³⁾。432、446、580、590 cm^{-1} のピークはいずれも歯の主成分であるリン酸カルシウムの PO_4^{3-} のピークであるが、初期う蝕のスペクトルでは、エナメル質表面の結晶構造の変化により 432 cm^{-1} 及び 590 cm^{-1} のピークが

増大していることが確認できる。このピーク強度比を利用し、初期う蝕部分を持つ抜去歯についてラマンイメージング画像の取得を試みた。測定したラマンスペクトルの 432 cm^{-1} /446 cm^{-1} のピーク強度比をプロットしたものを可視像とあわせて図9に示す。う蝕部分ではこのピーク強度比の値が大きくなるため、う蝕部分が検出できていることが確認できる。

4 赤外分光用 中空光ファイバプローブ

フーリエ変換赤外分光光度計

中空光ファイバの基礎と応用

(FTIR)を用いた赤外吸収分光も生体組織の分析に有効である。これまでに、カルコゲナイドガラスファイバや多結晶ファイバが赤外光用伝送路として開発されているが、材料の毒性や化学的耐久性に問題があり、医療への適用が難しい。そこで我々は中空光ファイバをリモート赤外分

光用プローブとして用いることを提案した。

中空光ファイバプローブを用いた赤外分光測定系の概要を図 10 に示す⁴⁾。FTIR 内部の赤外光源からの光は、金被膜ミラーにより集光され、中空光ファイバ(長さ 100 cm、内径 2 mm)へと入射する。ファイバプ

ローブの先端には図 11 に示すような構造のシリコン製減衰全反射(ATR)プリズムが取り付けられている。プリズムに入射した光はプリズムの斜面で 2 回全反射されファイバへ戻るが、全反射する際にプリズムが接している測定対象物に光の一部のパワーが結合するため、測定対象物の吸収特性を測定することが可能である。ファイバからの戻り光はビームスプリッターで反射された後、赤外光検出器へ入射する。

プローブとして使用した中空光ファイバは、柔軟なポリカーボネートチューブを母材としたものであり、内径が 2 mm と大きいファイバでも、曲げ半径 30 cm 程度まで曲げることができる。図 12 は曲がりによる伝送効率の変化を示したものであり、縦軸は直線状導波路を 1 とした場合の出力を表す。ファイバを半径 40 cm で曲げた場合(曲がり角度

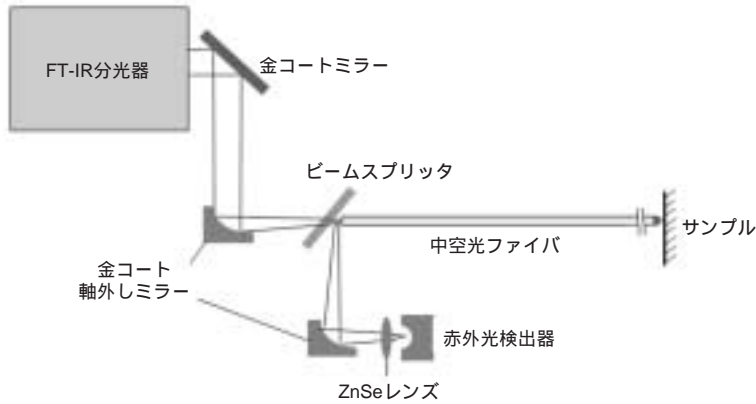


図 10 赤外分光スペクトル測定系

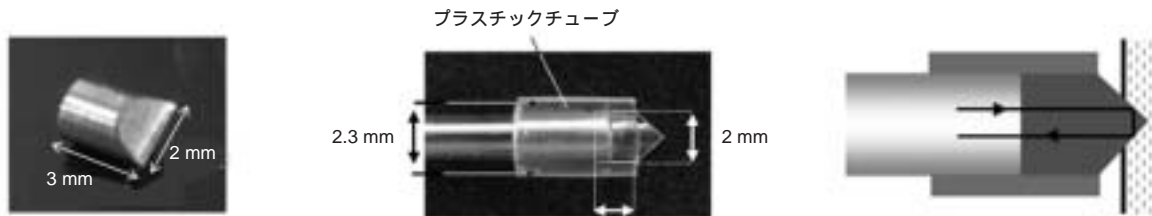


図 11 シリコン ATR プリズムの外観と光の伝搬の様子

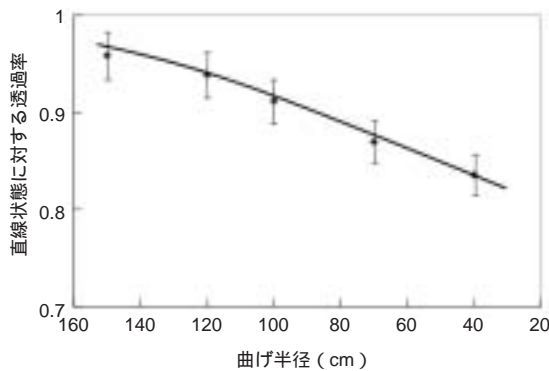


図 12 赤外光用中空光ファイバの伝送効率の曲がり依存性

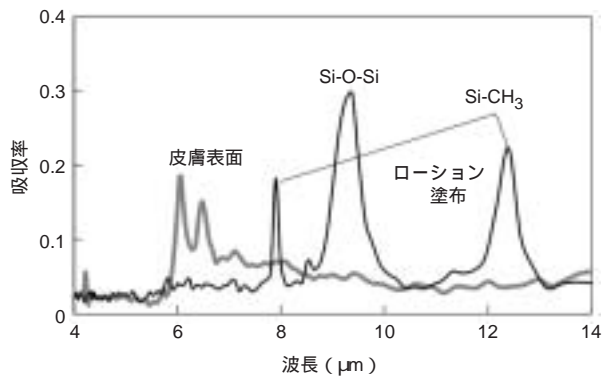


図 13 ヒト上腕部の赤外吸収スペクトル

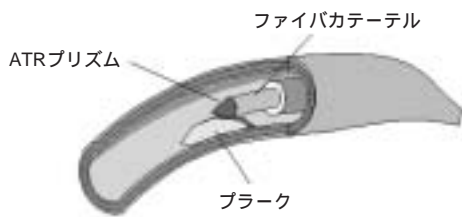


図 14 動脈硬化診断用カテーテルの概念図

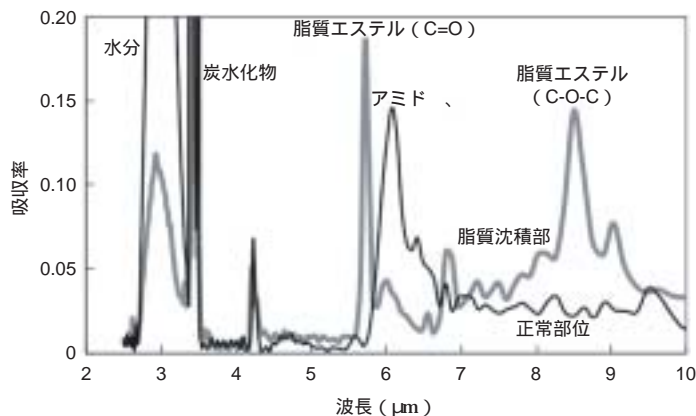


図 15 ブタ腸壁の赤外吸収スペクトル

120°)においても、伝送効率の低下は20%以下に抑えられており、多くのアプリケーションには十分な透過率が得られることがわかる。

図 13 はヒト上腕部の皮膚の吸収スペクトルであり、日焼け止めクリームを塗布したものとししないものを比較して示している。皮膚のスペクトル上にはタンパク質に起因する吸収ピークが波長 6 μm 付近に現れているが、クリームを塗布することによりそれらが消えて、シリコン樹脂の吸収ピークのみが現れるようになる。これは ATR プリズムによる測定が対象物のごく表面のみの吸収を検出するためであり、厚さ 5-10 μm ときわめて薄いクリームの層によって皮膚の吸収をブロックすることがわかる。

中空光ファイバプローブは前述のラマンプローブと同様に内視鏡やカテーテルに導入することにより体内組織の分析をすることが可能である。図 14 には動脈硬化診断用デバイスの概念図を示す。中空光ファイバ型 ATR プローブはカテーテルに導入され、血管内壁の表面を移動しながらその組織成分を測定する。図 15 は中空光ファイバ ATR プローブを

用いて測定した、ブタ腸壁摘出組織片サンプルの吸収スペクトルである。腸壁表面の異なる位置で取得されたスペクトルにおいて、コレステロールプラークの存在の有無により、脂質エステル(波長 5.7 μm)の吸収の大きさには明らかな差異が現れている。この手法を用いて、血管内壁のコレステロール濃度分布を測定することが可能であり、インビトロの実験ではそのマッピングに成功している。

5 まとめ

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。

応用分野はレーザー治療のみならず、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) Y. Komachi, *et al.*: Opt. Lett., 30, 2942 (2005)
- 2) 佐藤ら、光学、35、521 (2006)
- 3) E. Yokoyama, *et al.*: Appl. Opt., 47, 4227 (2008)
- 4) Y. Matsuura, *et al.*: Appl. Opt., 48, 5396 (2009)

まつうら・ゆうじ
 東北大学 大学院医工学研究科、工学部電子・情報系 教授、工学博士