

分子振動領域の波長による疾患選択的レーザー治療



研究ノート

石井 克典*, 栗津 邦男**

Disease-selective laser treatments with molecular vibrational wavelengths

Key Words : laser, mid-infrared range, molecular vibration, light absorption, disease-selective treatment

1. はじめに

現在、紫外域から中赤外域まで様々な波長のレーザーが、眼科、皮膚科、美容皮膚科、形成外科、歯科、口腔外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科、呼吸器外科、血管外科など広範な診療科で治療に応用されている⁽¹⁾。治療におけるレーザーの役割は、凝固切開のための電気メスの代替（レーザーメス）の他、色素性病変、血管腫、アートメイクといった特定の色素分子をターゲットとした治療、光感受性物質と低出力光照射を組み合わせた光化学反応により生成される活性酸素種を中心とした効果を利用したがんや加齢黄斑変性症の治療や感染症における殺菌（光線力学治療）、低出力光照射による細胞レベルでの活性化や組織レベルでの血行改善や疼痛緩和効果を狙った内科的光治療（低反応レベル光治療）、脱毛や皮膚若返りといった審美目的やアンチエイジング目

的の治療など多岐にわたる。

レーザー・光技術が医療で活躍する条件は、レーザーにしかできない手技であるか、従来法にない付加価値があるかどうかである。例えば眼科においては、手前の角膜組織に非侵襲に奥の網膜血管組織を精密に凝固治療することはレーザーでないとできないことから、必要不可欠なものとして確固たる地位を築いている。例えば血管外科においては、光ファイバーで細い管腔系臓器に容易にアプローチできるメリットを活かし、下肢静脈瘤の血管内レーザー治療が近年爆発的に普及している。前述した色素性病変の治療や光線力学治療は疾患選択的な治療方法であり、これらも光でないと難しいものである。

一方でレーザーメスとしての利用の場合は、電気メスとの差別化を図りにくい現状がある。メス、すなわち生体組織の切除用具として利用する場合のレーザーの付加価値とは何か？やはり“疾患選択性（正常組織に低侵襲に病変組織を選択的に切除すること）”であると著者らは考えている。本稿では疾患選択性を実現するためのポイントである生体組織の吸収特性について概説し、疾患選択的レーザー治療を目指した新しいレーザー生体相互作用について紹介する。



* Katsunori ISHII

1979年9月生
大阪大学 大学院工学研究科 博士後期課程修了
現在、大阪大学 大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻 助教
博士(工学)大阪大学 生体光学、レーザー医工学
TEL : 06-6879-7773
FAX : 06-6879-7363
E-mail : ishii-k@see.eng.osaka-u.ac.jp



** Kunio AWAZU

1958年11月生
神戸大学 大学院工学研究科 博士前期課程修了
現在、大阪大学 大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻 教授
博士(工学)神戸大学、博士(医学)順天堂大学 レーザー医工学、生体組織光学、光生物学
TEL : 06-6879-4735
FAX : 06-6879-7363
E-mail : awazu@see.eng.osaka-u.ac.jp

2. 分子振動領域の吸収特性

紫外域では、光は細胞や生体組織の構造によって強く散乱され、核酸やタンパク質といった生体高分子によって強く吸収される。可視域では、細胞や生体組織の構造体によって強く散乱され、主にヘモグロビンやメラニンなどの内因性色素分子によって強く吸収される。一方で赤外域では、光はほとんど散乱されず、水やタンパク質や脂質によって非常に強く吸収される。その吸収は近赤外域よりも中赤外域（約2～15 μ m、波長の境界は文献によって異なる）のほうが強い。中赤外光と生体軟組織との相互作用

において吸収が支配的であると仮定すると、中赤外域における光侵入深さは数～数十 μm であり、相互作用は表面に局限して起こる。

この中赤外域で起こる吸収現象は、分子振動（伸縮振動や変角振動）のエネルギー準位間の遷移に基づいて起こり、波長に対して特徴的である。生体組織の中赤外吸収スペクトルは、水のヒドロキシル基（-OH）、タンパク質のペプチド結合（-CONH-）、脂質およびタンパク質のメチル基（-CH₃）およびエチル基（-C₂H₅）、コレステロールエステルエステルの結合（-COO-）、硬組織のリン酸基（-H₂PO₄）など、特徴的ないくつかの吸収ピークおよびそれらの組み合わせで理解できる。図1に主要な生体組織の中赤外吸収スペクトルを示す⁽³⁾。これらの中赤外吸収スペクトルに存在するピークに対応した波長のレーザーを用いることで低侵襲な効果を得ることができるため、中赤外レーザーを用いた治療において波長の選択は非常に重要な観点となる。

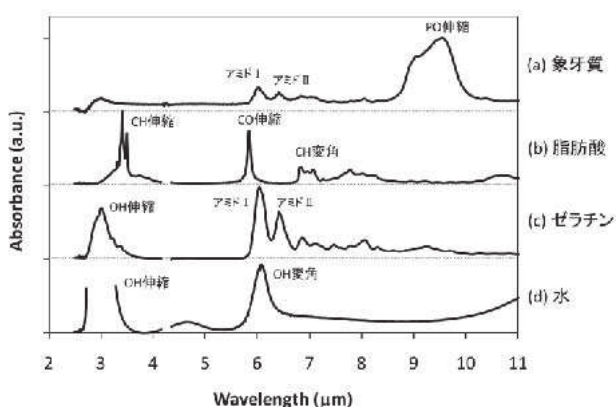


図1 生体組織の中赤外吸収スペクトル
(a) ウシ歯象牙質、(b) 脂肪酸（オレイン酸）、
(c) ウシ皮膚由来ゼラチン、(d) 水。

3. 波長 5.75 μm による動脈硬化の選択的レーザー治療の研究

バルーンやステントを用いた経皮的冠動脈形成術（percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA）は確立したものであるが、高度に狭窄した病変、完全に閉塞した病変、高度に石灰化した病変や複雑な病変などに対する治療の困難さや初期成功率が低いことは依然として問題のままである。レーザー血管形成術は、血管の狭窄物質を蒸散除去でき、血管内腔を本質的に拡張でき、PTCAが困難な症例

を補助するものとして有力な治療技術であるとされる。これまで、波長 308 nm の Xe*Cl エキシマレーザーによるエキシマレーザー血管形成術（excimer laser coronary angioplasty; ELCA）が日本では高度先進医療および先進医療として行われ、2012 年 5 月より保険償還となった。しかしながら ELCA では、血管壁への誤照射の場合に血管壁の貫通といった危険が伴う。

狭窄・閉塞部分に蓄積する粥腫性プラークの主成分は、コレステロールと脂肪酸がエステル結合した物質（コレステロールエステル）であり、エステル結合の C=O 伸縮振動は波長 5.75 μm の光を特異的に吸収する。すなわち、波長 5.75 μm を用いるとプラークを選択的に治療できる安全なレーザー血管形成術が実現可能と推測される。近年、非線形光学技術を用いた高ピークパワーの中赤外光発生が可能となり、具体的には差周波発生（difference-frequency generation; DFG）を用いた波長 5.75 μm のテーブルトップサイズ・ナノ秒パルスレーザーにより、正常動脈内膜に低侵襲に、粥状動脈硬化内膜を選択的に除去可能なのが WHHLMi ウサギ（動脈硬化発症ウサギ）を用いた *in-vitro* レベルの実験で示されている⁽²⁾。図2に WHHLMi ウサギの粥状動脈硬化内膜に対して波長 5.75 μm 、平均パワー密度 35 W/cm²、パルス幅 5 ns のレーザーを繰り返し周波数 10 Hz で 1-30 s 照射した場合の断面切片を示す。照射時間が 5 s から 30 s に増加しても切削深さが動脈硬化内膜に止まっていることが分かる。すなわち、過照射時でも照射効果が病変部に止まり、従来法に比べ原理的に安全性が保証されると著者は考えている⁽²⁾。現在、本技術を実現するプロトタイプ装置の開発に向け、小型高出力の波長 5.7 μm 帯量子カスケードレーザー（quantum cascade laser; QCL）を光源とした *in-vitro* レベルでの研究が進められている⁽³⁾。図3に WHHLMi ウサギの粥状動脈硬化内膜の選択的除去例を示す⁽⁴⁾。波長 5.6-5.9 μm 、平均パワー密度 180 W/cm²、パルス幅 500 ns の QCL を繰り返し周波数 1 MHz で 5 s 照射した場合、図3 (a) に示すとおり正常動脈に切削が観察されないのに対し、図3 (b) に示すとおり動脈硬化内膜には切削が観察されることから、波長 5.7 μm 帯のレーザーは正常組織に低侵襲に動脈硬化組織を切削できることが分かる。しかしながら、QCL を用いた照射

条件は、先行研究の低繰り返しナノ秒パルスレーザーを用いた場合に比べて凝固や炭化といった熱的副作用が顕著であることが問題である。現在、QCLのパルス構造と切削・凝固・炭化の関係について詳細な検討が行われている。

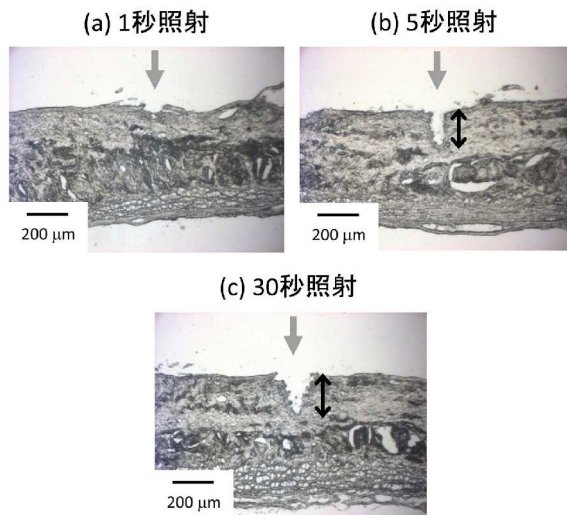


図2 粥状動脈硬化組織に対する波長 $5.75\mu\text{m}$ ナノ秒パルスレーザーの照射効果
(a) 照射時間1 s、(b) 照射時間5 s、(c) 照射時間30 s。

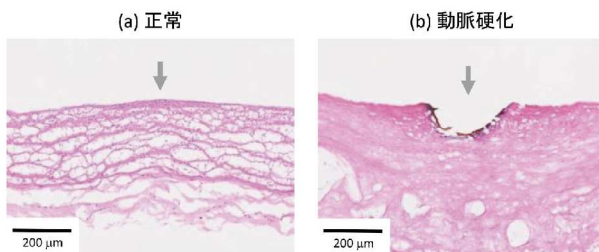


図3 波長 $5.7\mu\text{m}$ 帯量子カスケードレーザーの照射効果
(a) 正常動脈組織、(b) 粥状動脈硬化組織。

4. 波長 $5.85\mu\text{m}$ による虫歯の選択的レーザー治療の研究

近年の虫歯（う蝕）治療における主流はコンポジットレジン修復である。この最大の特徴は歯質に対する高い接着性であり、予防拡大・保持・抵抗形態などの必要がない窩洞形成が可能となり、歯の切削量を最小限に抑えることができる。この利点を最大限に活かすためには、健全歯質に非侵襲にう蝕だけをいかに除去するかがポイントとなる。現在、う蝕検知液や自家蛍光をガイドとした感染歯質除去法が

臨床的に信頼性の高い方法であるとされているが、う蝕の選択的な除去技術として十分に満足するものではない。

う蝕象牙質は、象牙質に細菌が侵入し脱灰（ヒドロキシアパタイトが溶解）した状態である。波長 $3\mu\text{m}$ 付近にはヒドロキシル基の吸収帯、波長 $6\mu\text{m}$ 付近には有機質（コラーゲンやう蝕細菌）のアミド結合由来の吸収帯、波長 $9\mu\text{m}$ 付近にはリン酸基由来の吸収帯がある。この中の波長 $6\mu\text{m}$ 帯において、ナノ秒パルスレーザーを用いることにより健全象牙質に低侵襲に脱灰象牙質（虫歯の人工モデル）を選択的に除去可能なのが *in-vitro* レベルの実験で示されており⁽⁵⁾、その中でも波長 $5.8\mu\text{m}$ 帯において良好な結果が得られている^(6,7)。本技術も過照射時でも照射効果が健全／脱灰境界で止まることが特徴であり、う蝕のみ選択的に除去し健全象牙質を温存可能であると筆者は考えている。図4にヒトう蝕象牙質の選択的除去例を示す⁽⁸⁾。波長 $5.85\mu\text{m}$ 、平均パワー密度 30 W/cm^2 、パルス幅 5 ns のレーザーを繰り返し周波数 10 Hz で 2 s 照射した場合、図4(a)に示すとおり健全象牙質にはほとんど切削が観察されないのに対し、図4(b)に示すとおりう蝕象牙質には大きな切削痕が観察されることから、波長 $5.85\mu\text{m}$ のレーザーは低侵襲にう蝕象牙質を切削できることが分かる。現在、健全象牙質とう蝕象牙質の間に切削差が生まれるメカニズムとして象牙質硬さと切削深さの関係に着目し検討を行っている。図5に前述の条件でヒトう蝕象牙質にレーザー照射した際のビッカース硬さと切削深さの関係を示す⁽⁹⁾。硬さと切削深さには相関があり、波長 $5.85\mu\text{m}$ のナノ秒パルスレーザーは臨床的に温存すべき硬い象牙質は切削せず、臨床的に除去すべき柔らかいう蝕象牙質を切削しやすいという特徴を持っていることが明らかとなっている。

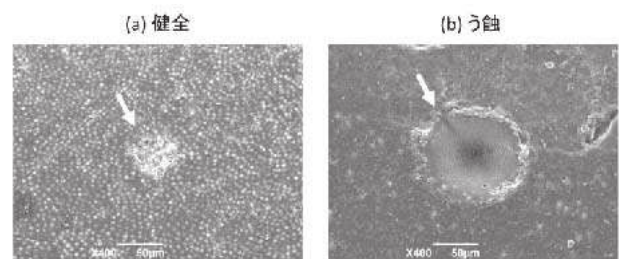


図4 波長 $5.85\mu\text{m}$ ナノ秒パルスレーザーの照射効果
(a) 健全象牙質、(b) う蝕象牙質。

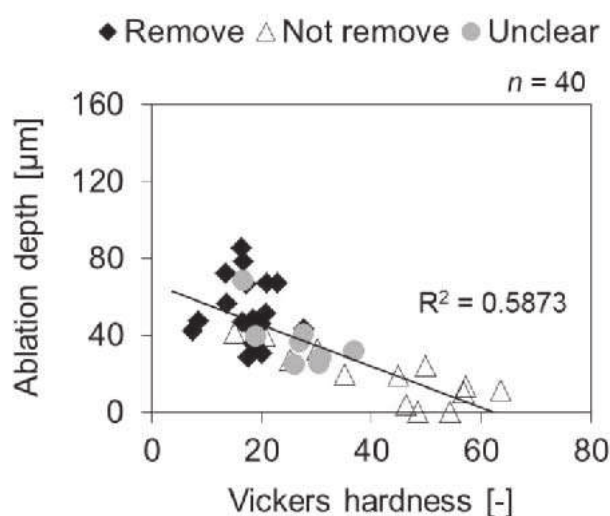


図5 う蝕象牙質への波長 $5.85\mu\text{m}$ ナノ秒パルスレーザー照射におけるビッカース硬さと切削深さの関係。

5. おわりに

中赤外波長のレーザーを利用することにより低侵襲なレーザー生体相互作用を実現することができる。使用する波長や照射エネルギーが治療対象（疾患部

位）における正常組織に低侵襲であれば、疾患選択的な治療も夢ではない。一方で光源技術の更なる進展が待たれ、中赤外域の先進的な光源技術を取り入れていくことが重要である。

参考文献

- (1) 栗津邦男監修：次世代光医療 - レーザー技術の臨床への橋渡し - (シーエムシー出版, 2010)
- (2) 石井克典他：生体医工学 46 (2008) 529.
- (3) K. Hashimura *et al.*: Adv. Biomed. Eng. 1 (2012) 74.
- (4) K. Hashimura *et al.*: Proc. SPIE 8803 (2013) 88030H.
- (5) 佐伯将之他：日本レーザー歯学会誌 22 (2011) 16.
- (6) K. Ishii *et al.*: Proc. SPIE 8427 (2012) 84273U.
- (7) T. Kita *et al.*: Lasers Med. Sci. (2014) published online (DOI 10.1007/s10103-013-1517-9).
- (8) K. Ishii *et al.*: Proc. SPIE 8929 (2014) 892908.
- (9) 北哲也他：日本レーザー歯学会誌 25 (2014) 2.

