

レーザー打診法による生体機能計測

橋新 裕一・佐野 秀・中山 斌義

Functional Measurement of Biological Tissues Using Laser Percussion

Yuichi HASHISHIN, Shu SANNO and Takeyoshi NAKAYAMA

It is hoped that laser treatment devices that permit the condition of the diseased tissue to be determined in real time will be realized, allowing the laser irradiation conditions to be controlled and the desired treatment to be applied safely and reliably. The present research focuses on the use of the sound produced when a laser beam strikes an object as a method of achieving this ideal laser treatment device. We examine the pressure level and the wave form, which is the sound produced when incising biological tissue using infrared lasers (CW and pulsed CO₂). An ultrasonic sound pressure meter (20 Hz to 70 kHz) was used to measure the sound of laser incision. It found that information from laser induced sound can discriminate the sort of object. Also, backside object will discriminate, too.

Key words: laser induced sound, CO₂ laser, biological tissues, photoacoustic wave, ultrasonic sound

光あるいはレーザーの医学・医療分野への応用を志向した研究の中で、近年、光と音を利用した複合計測の研究が盛んになってきた。光は生体や物質の中で散乱・減衰するので、深部の情報を得るのは困難であるが、光断層イメージング (OCT など) にみられるように、空間分解能が高い。一方、音響波 (音波) は生体や物質中で減衰が少なく、超音波診断のように深部の情報を得るのに適しているが、空間分解能が低い。この両者の特徴を生かして、深部の情報を高い空間分解能で得ようとするのが、光・音響複合計測¹⁻³⁾である。

光・音響複合計測の代表例が光音響法である。レーザーを物質に照射し、その光波長に対して吸収の強い部分のみが、光エネルギーを吸収して熱を発生する。その熱が応力波 (光音響波) を誘起する。この光音響波を、物質に接触させた音圧センサー (圧電素子など) で検出するのが光音響法である。この光音響法を医用モニタリング⁴⁻⁹⁾や診断¹⁰⁻¹⁴⁾に応用した研究が進められている。光と超音波との相互作用を利用した光断層イメージングの研究も精力的

に進められている¹⁵⁾。これは、レーザー照射によって、光吸収の強い部位の温度が上昇すると、表面から入射した超音波ビームの速度が変わる現象を利用した手法である。レーザー加工分野では、加工時に発生する音響波を加工音とよび、この加工音特性によって加工状態をモニタリングして、プロセス制御を行う研究も進んでいる^{16,17)}。また、レーザー超音波とよばれる手法を用いたセンシングの研究も広がりを見せている¹⁸⁻²²⁾。これは、レーザー照射によって物質に超音波振動を与え、センシング用レーザーで物質表面の振動を非接触で計測する方法である。

前述の計測法は、照射レーザーが対象物に非可逆的な影響を与えることのない (医学分野では非侵襲とよぶ) 低いエネルギーが利用されている。これらに対して、本研究は対象物に瘢痕が生じる程度のエネルギーで、レーザー照射した場合に発生する音響波 (レーザー誘起音) をとらえてセンシング、診断する方法を採用している。これは前述のレーザー加工音の場合と類似している。この手法を用いて、レーザー骨切開時の穿孔深さをモニタリングした研究

近畿大学理工学部電気電子工学科 (〒577-8502 東大阪市小若江 3-4-1) E-mail: hashi@ele.kindai.ac.jp

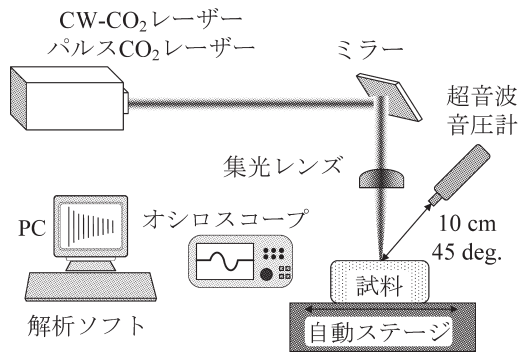


図1 実験配置図.

がある²³⁾。レーザー誘起音にはこの穿孔深さだけでなく、対象物の含水率、レーザー照射部の物質識別、奥行き物質の識別などの情報が秘められており²⁴⁻³¹⁾、研究対象として興味深い。

打診法は、医師が患者の胸部などを叩いて、その反響音を聴診器で聴いて、体の異常を調べる、車両の一部をハンマーで打ち、その反響音から機構部分の異常を調べるなどの方法であり、古くから知られた診断法である。ある物で打つという行為が、レーザー照射に相当し、生体表面近傍で音響波を発生させ、聴診器の代わりに音圧計で反響音を解析し、照射部位の情報を取得することから、著者は本手法をレーザー打診法と名付けた。

本論文では、生体組織のレーザー誘起音特性について述べ、レーザー誘起音の医学・医療への応用の可能性について紹介する。

1. 実験装置・試料・方法

1.1 実験装置

レーザーには、パルス幅 80 ns の 1.8 J 級 TEA-CO₂ レーザー（繰り返し：単パルス～10 pps）と 50 W 級 CW-CO₂ レーザーを用いた。レーザー誘起音の測定には、無指向性、コンデンサー型の超音波音圧計を用いた。音響周波数範囲は 20 Hz～70 kHz であり、可聴音から超音波領域までの音響測定が可能である。音響解析ソフトには Sound Forge と TDS ウェーブフォームユーティリティ-II を用いた。前者のサンプルレートは 96 kHz であり、FFT による周波数解析も可能である。後者は、デジタルオシロスコープ (2.5 GHz, サンプルング 1000 plot/division) の波形データを PC で収集、管理、解析するためのソフトである。

1.2 実験試料

実験試料には豚組織の赤身腿肉（後述では豚肉と表記）、皮質骨、骨髄および脂肪（豚脂肪と表記）を用いた。軟組

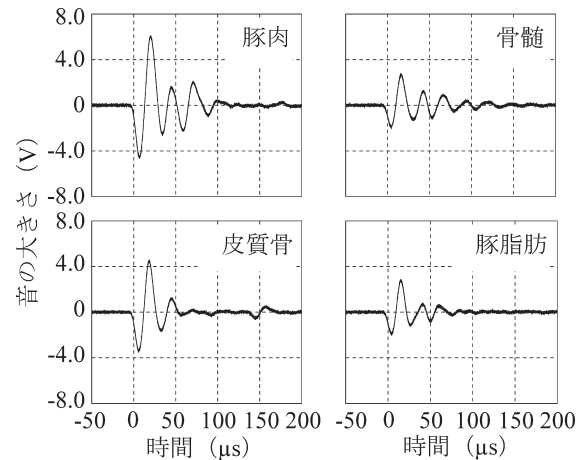


図2 パルス CO₂ レーザー照射時の誘起音波形。

織は一度も冷凍保存されていないものを使用した。硬組織の一部は冷凍保存したものを常温で解凍して用いた。いずれも新鮮な試料である。室温で試料を放置すると、水分蒸発が起こり、実験データに影響するため（理由は後述）、実験直前まで試料をラッピングし、水分蒸発を極力抑えた。

1.3 実験方法

実験装置の配置概略図を図1に示した。レーザーは反射鏡で 90 deg. 方向に折り曲げ、集光レンズを用いて、試料に垂直集光照射した。集光レンズは焦点距離 10 cm、口径 2.5 cm の ZnSe 平凸円レンズである。マイクロフォン（超音波音圧計）の先端は試料に対して 45 deg. 方向に 10 cm 離れた位置に配置し、空気中で音響波をとらえた。音響信号は直接 PC に取り込まれる経路と、オシロスコープを経由して PC に取り込まれる経路に分かれる。前者は誘起音の波形列を、後者は誘起音圧波形を観測し、両者を同時に計測できる。

2. 実験結果および考察・検討

2.1 パルス CO₂ レーザーの誘起音特性

各種生体組織の誘起音波形を調べた。無垢の試料表面に単パルスレーザーを照射して、得られた誘起音波形を図2にまとめて示した。照射エネルギーは 200 mJ/pulse、照射面積は 0.75×0.75 mm、エネルギー密度は 26.7 J/cm² である。図のように、生体組織の違いによって、音圧レベル（音の大きさに相当）と波形に違いのあることがわかった。なお、生体組織の種類によって深さは異なるが、組織表面には 0.1 mm 以下の深さの凹み（瘢痕）が観察された。これらの結果は、波形を解析すれば、誘起音から照射対象組織の識別が可能であることを示唆している。

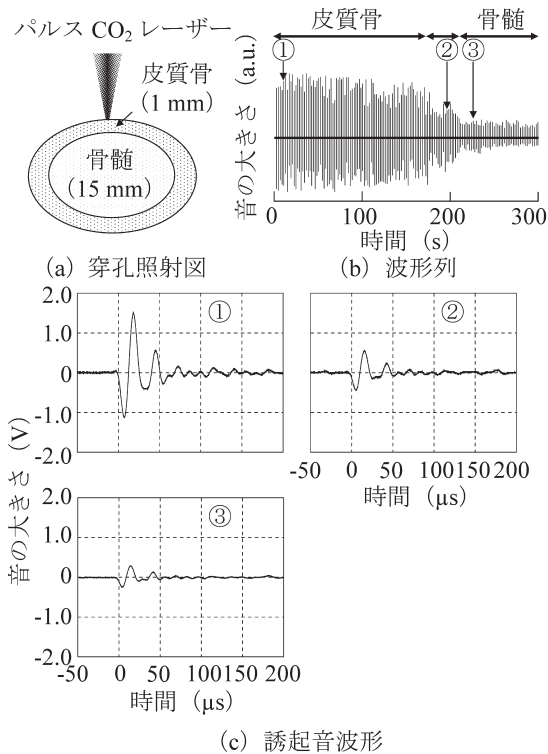


図3 レーザー穿孔照射時の誘起音波形.

皮質骨から骨髓まで、レーザー穿孔を行った場合の誘起音特性を調べた。照射エネルギーは100 mJ/pulse、照射面積は0.75×0.75 mm、エネルギー密度は13.3 J/cm²である。パルス繰り返し0.5 ppsで穿孔して得られた誘起音の波形列と、ある穿孔深さ位置で照射した1パルスの音圧波形の一例を図3に示した。図3(b)の波形列にみられるように、皮質骨を穿孔中の音圧レベルは高いが、骨髓との境界に近づくにつれて音圧レベルは低くなり、骨髓ではかなり低くなっていることがわかった。これは波長10.6 μmに対する吸収の違いが現れており、皮質骨に対する吸収が強く、骨髓の吸収は弱いからである。すなわち、波長10.6 μmは水に対する吸収がきわめて強く、骨髓には水分がほとんど含まれないので、組織の含水率の差が現れたと考えられる。図3(b)中の矢印で示した音圧波形を比較した。その結果、図にみられるように、穿孔位置によって音圧レベルのみならず、その波形は異なることがわかった。特に、極値に相当する振動の3番目のピーク値付近の形が異なる。表面で発生した誘起音の反響音による影響を受けていることが考えられる。この結果は、レーザー照射中に奥行き組織との境界が近づいていることを、誘起音特性が知らせてくれることになり、奥行き組織の直前でレーザー照射を止めることが可能になる。

皮質骨-骨髓-皮質骨の順に、レーザーを走査させながら

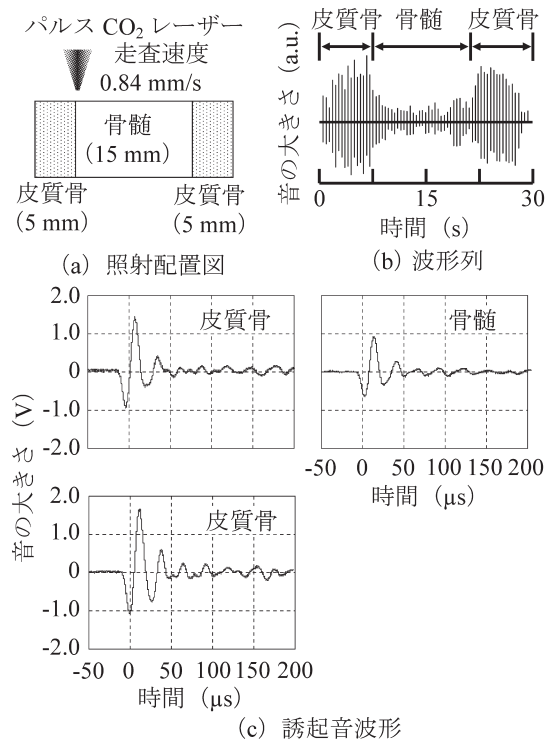


図4 レーザー走査照射時の誘起音波形.

照射し、その誘起音特性を調べた。照射条件は前図と同様である。走査速度は0.84 mm/sである。得られた波形列と各部位の1パルス照射時に発生した誘起音波形の一例を図4に示した。同図(b)にみられるように、皮質骨部分の音圧レベルは高く、骨髓部分の音圧レベルは低いことが明瞭である。同図(c)の波形を比べると、先述の穿孔時の場合と異なり、波形の違いは明確ではない。無垢の組織表面には湿度の影響を受けて水分が付着しており、その影響を受けていると考えられる。

奥行き組織までの厚さが異なる試料を用いて、誘起音圧波形を調べた。図5(a)に示すように、表面をフラットに加工した皮質骨に、1 mm/stepでレーザー単パルス照射を行った。その他の照射条件は図3の場合と同様である。図中の①は照射部の真下方向が皮質骨の位置、②は骨髓組織までの厚さの厚い位置、③は骨髓組織までの厚さが0.5 mmと薄い位置に照射して得られた音圧波形を示している。図5(b)の矢印の部位の波形が、照射位置によって異なることがわかった。次に、図5(b)中に示した矢印部位(25~40 μsのマイナス側に振れている箇所)を詳細に調べると、2つの極値がみられた(③の場合に明瞭である)。早い時間の極値を第3ピーク、次の極値を第4ピークとし、両者の絶対値の比を求め、照射位置による違いを調べた。その結果、図6に示すように、奥行き組織が照射

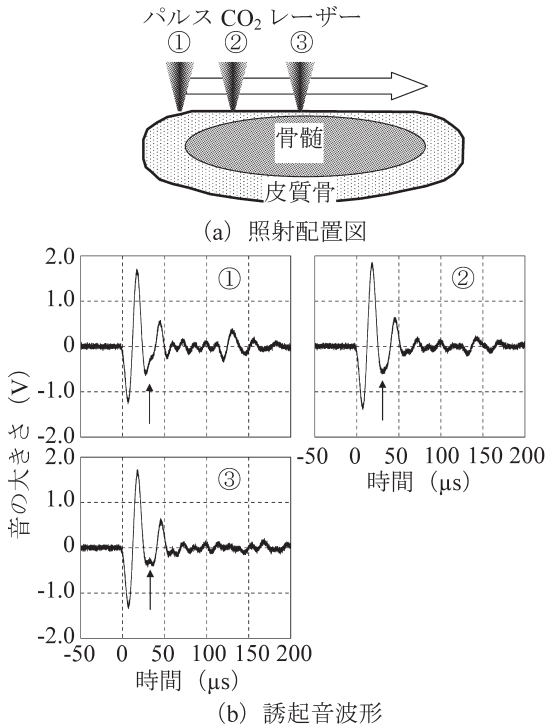


図5 皮質骨の誘起音波形.

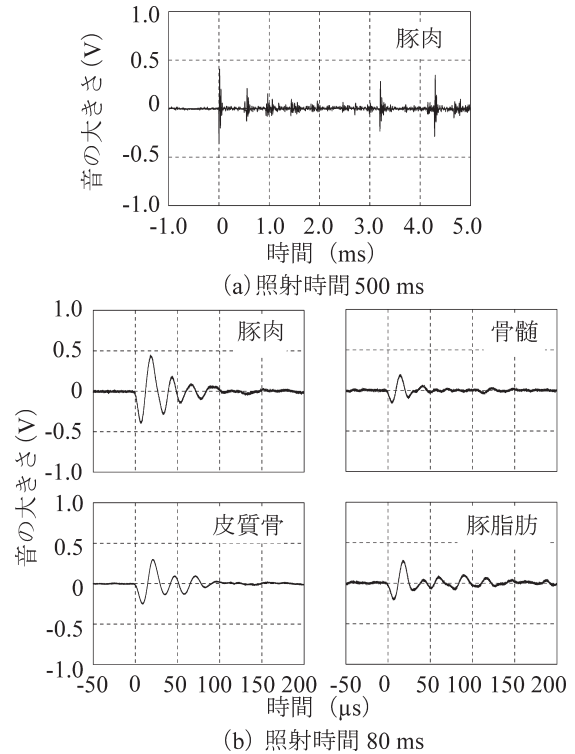


図7 CW-CO₂ レーザー照射時の誘起音波形.

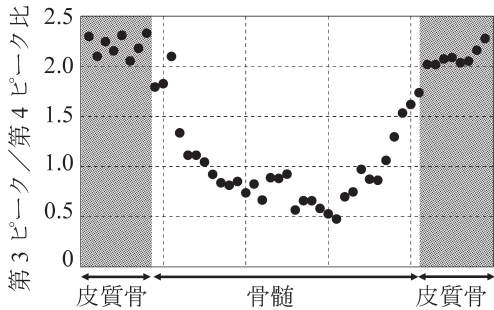


図6 第3ピーク/第4ピーク比と照射位置.

部位の組織と変わらない場合 (図の両端の皮質骨の位置), 先述の比は大きい (第3ピーク値が第4ピーク値よりも高い) ことがわかった. 一方, 奥行き組織が骨髓の場合は比が小さくなり, 皮質骨から骨髓組織までの厚みによって異なることがわかった. これらの結果をもとにすれば, 超音波画像診断と同様な断層イメージングが可能となると考えられる. さらに, 照射部位と異なる組織までの厚みがわかることを示唆しているため, 過照射を防ぐことも可能になる.

2.2 CW-CO₂ レーザーの誘起音特性

生体組織に, レーザーを連続照射した場合に, 誘起音をとらえることが可能かどうかを調べた. その結果, 豚赤身腿肉に照射して得られた誘起音波形列を図7 (a) に示した. 照射パワーは10 W, 照射ビーム径は1.0 mm ϕ , パ

ワー密度は1.27 kW/cm²である. 照射時間は500 msである. レーザー誘起音は間欠的に生じていることがわかった. 誘起音はレーザー照射と同時に発生するのではなく, 遅れて発生する (この遅れ時間の詳細は今後調べる予定である). このことと, 間欠的に誘起音が発生していることから, 誘起音の発生機構は次のように考えられる. レーザー照射によって照射部位の温度が上昇し, 水分が加熱され, 爆発的に蒸発する (水蒸気が発生, 蒸散ともいう). 蒸発とともに組織が破壊され, 組織表面に欠損ができる. 誘起音は蒸散と同時に発生する³¹⁾. 蒸発時の気化熱によって照射部位の温度は低下する. そのため, 次の蒸散が生じるまでに照射部位の温度上昇が必要であるから, 誘起音は間欠的に発生すると考えられる. この結果は, パルスレーザーの場合と同様な結果が得られる可能性を示唆している. そこで, 各種生体組織に連続レーザー照射して誘起音特性を調べた. 連続照射して, 最初に現れる誘起音波形を図7 (b) にまとめて示した. パルスレーザーの場合と同様に, 生体組織の違いによって, 音圧レベルと波形に違いのあることがわかった. すなわち, CW-CO₂ レーザーの場合にもパルスCO₂ レーザーの場合と同様に, 誘起音の情報から組織の識別, 組織の厚み, 奥行き組織のモニタリングが可能と考えられる.

レーザー治療は医療分野で、ひとつの手術手技として認知されるようになってきた。上皮内がんレーザー照射治療などの一部の治療では、診療報酬として算定できるようになっている。レーザー治療は従来の金属メス、電気メスあるいは超音波メスなどの手術器具と異なり、術者の感覚で切除量を制御しにくい。適切なレーザー照射条件を、事前の動物実験などで確認しておく必要がある。患部組織以外への誤照射や、所望以上に切除してしまう過照射の問題がある。この対策として、正常組織と患部組織との識別、患部組織のサイズ（特に、深さ）がその場で観察でき、その情報からレーザー照射条件を最適化できればよいと考えられる。そこで、レーザー誘起音の利用に着目した。あらかじめ、侵襲（熱影響などの程度）の少ない条件でレーザー照射して得られた誘起音を、組織識別、組織の厚み、水分量、奥行き組織のモニタリング情報として、レーザー照射条件を制御できるシステムを構築すれば、術者のレーザー治療を支援できると考えられる。

文 献

- 橋新裕一：“音波・光複合計測”，光技術動向調査報告書（2005）pp. 508-512.
- 橋新裕一：“音響・光複合計測”，オプトロニクス，**25**（2006）116-120.
- 橋新裕一：“音響・光複合計測”，光センシング技術資料集（2006）pp. 125-129.
- A. Oraevsky, S. L. Jacques, R. O. Esenaliev and F. K. Tittel: “Laser-based optoacoustic imaging in biological tissues,” *SPIE Proc. Laser-Tissue Interaction V*, 2134A (1994) pp. 122-128.
- 佐藤俊一，山崎睦夫，小原 實：“光音響法による医用モニタリング，診断技術”，光学，**30**（2001）658-662.
- M. Ishihara, M. Sato, S. Sato, T. Kikuchi, K. Fujikawa and M. Kikuchi: “Viscoelastic characterization of biological tissue by photoacoustic measurement,” *Jpn. J. Appl. Phys. B*, **42**（2003）556-558.
- 加藤寛史，佐藤俊一，川内聡子，藤岡直子，石原美弥，菊地真，芦田 廣，荒井恒憲：“模擬組織中の腫瘍集積性薬剤に由来する光音響信号の計測：早期膀胱癌診断のための基礎研究”，日本レーザー医学会誌，**25**（2004）15-21.
- 佐藤俊一，山崎睦夫，小原 實：“光音響法の生体計測および医学診断への応用”，レーザー研究，**32**（2004）622-626.
- 逸見和弘，金山省一：“光音響法によるグルコースモニタリング”，レーザー研究，**32**（2004）627-630.
- 山崎睦夫，佐藤俊一，斎藤大蔵，小原 實：“光音響診断法の外傷学への応用”，レーザー研究，**32**（2004）636-639.
- 石原美弥，佐藤正人，佐藤俊一，菊池寿幸，石原雅之，持田讓治，菊地 真：“軟骨再生医療に利用する粘弾性評価のための光音響法の開発”，レーザー研究，**32**（2004）640-644.
- 向田博治，佐藤俊一，芦田 廣，荒井恒憲：“早期ガン診断への応用を目的とした細径光音響プローブの開発”，レーザー研究，**32**（2004）645-647.
- 石原美弥，佐藤正人，金城永俊，三谷玄弥，佐藤俊一，持田讓治，菊地 真：“軟骨再生医療の評価に用いる光音響法の開発”，日本レーザー医学会誌，**26**（2005）53-59.
- L. M. Xu and L. V. Wang: “Photoacoustic imaging in biomedicine,” *Rev. Sci. Instrum.*, **77**（2006）041101-1-041101-22.
- H. Horinaka, T. Matsunaka, T. Iwade, T. Masumura, T. Kobayashi, T. Kiuchi, K. Wada and Y. Cho: “Optical imaging in scattering medium by detection of ultrasonic phase shift due to light illumination,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, **41**（2002）3555-3558.
- 宮崎俊行，田中善弘：“Q スイッチ YAG レーザー加工音の周波数と除去特性”，精密工学会誌，**55**（1989）1421-1425.
- 宮崎俊行，徳永 剛，田中善弘：“加工音によるレーザー加工の制御”，精密工学会誌，**55**（1989）2069-2073.
- 田中崇雄：“レーザー超音波による金属材料中の微小内部欠陥の検出—プラント部材の経年劣化検出へ向けて—”，レーザークロス，**141**（1999）1-4.
- 田中崇雄，井澤靖和：“レーザー超音波法による炭素鋼中の内部欠陥の非接触検出”，レーザー研究，**33**（2002）140-145.
- 島田義則，オレグ コチャエフ，内田成明：“レーザー超音波リモートセンシング”，レーザー学会学術講演会第 27 回年次大会講演予稿集（2007）pp. 151-153.
- 岩部功一，戸井 弘，二宮英樹，安藤秀彰：“狭隘部におけるレーザー超音波肉厚測定技術の開発”，レーザー学会学術講演会第 27 回年次大会講演予稿集（2007）p. 154.
- 福地哲夫，奥山武志，福富広幸，緒方隆志：“マルチビームレーザー超音波装置の開発”，レーザー学会学術講演会第 27 回年次大会講演予稿集（2007）p. 154.
- 藤坂紳一，太田和義，佐藤勝彦：“音響法を用いたレーザー骨切開のモニタリング”，第 12 回レーザー医学会大会論文集（1991）p. 188.
- 橋新裕一，貞藤忠彦：“生体組織のレーザー照射衝撃音特性”，レーザー学会第 268 回研究会報告，**RTM-99-26**（1999）1-6.
- 橋新裕一，富田和弘，松岡久典：“レーザー衝撃音解析による照射部位水分のモニタリング”，レーザー学会第 289 回研究会報告，**RTM-01-28**（2001）81-86.
- Y. Hashishin: “Photoacoustic characteristics of laser shock sound of biotissues,” *Chin. J. Laser*, **B10**（2001）I65-I68.
- 橋新裕一，富田和弘，山本政志：“生体組織とレーザー誘起音”，第 1 回 21 世紀連合シンポジウム—科学技術と人間—論文集（2002）pp. 225-228.
- 橋新裕一，富田和弘，山本政志，深井拓也，中西 淳，永田博之，中西政貴，梅野繁昭，海堀裕二，松岡久典，栗津邦男：“レーザー誘起音を利用したレーザー切除モニタリング”，大阪大学工学研究科自由電子レーザー研究施設成果報告会論文集（2002）pp. 46-49.
- 永田博之，部谷 学，内園岳志，佐野 秀，橋新裕一，栗津邦男：“中赤外 FEL 誘起音による歯根部象牙質表面改質のリアルタイムモニタリング”，レーザー研究，**31**（2003）342-347.
- 橋新裕一，山本政志：“生体組織の MIR-FEL 誘起音特性”，レーザー研究，**31**（2003）849-853.
- 佐野 秀，熊崎洋晃，橋新裕一，中山斌義：“生体組織のレーザー切除機構”，レーザー学会第 338 回研究会報告，**RTM-05-20**（2005）19-24.

（2009 年 2 月 27 日受理）