

レーザー生体相互作用とその治療と診断への応用

石原美弥

Laser-Tissue Interaction as the Basis for Biomedical Applications of Laser Technology

Miya ISHIHARA

This review summarizes the tissue optics and laser-tissue interaction based on theoretical and experimental studies for understanding of modern laser medicine. Tissue optics enables to be described by absorption spectra of compartments of tissue and its scattering characteristics. It must be associated with laser parameters such as wavelength, CW or pulse radiation, and power density. The basic mechanisms of laser-tissue interactions fall into three categories: photothermal, photomechanical and photochemical. This article hopefully provides the trigger for the development of biomedical optical technologies that include both therapeutic and diagnostic applications.

Key words: thermal relaxation time, Beer's law blow-off model, stress relaxation time, optical penetration depth

光の刺激によって、五感のひとつである視覚が生じる。人体の感覚受容細胞の半数以上は眼の中にあり、大脳皮質の広い部分が視覚情報の処理に使われている。光は瞳孔を通過して、眼球（成人の眼球は直径約2.5 cm）に入る。視覚伝導路の起点となっている網膜にある視細胞（光受容細胞）で光エネルギーは受容器電位に変換され、ニューロンに視覚情報が伝達される。視細胞には、錐体と桿体の2種類があり、1個の網膜に錐体は約600万個、桿体は約1億2,000万個がある。青い光に感度が高い青錐体、緑色の光に感度が高い緑錐体、赤い光に感度が高い赤錐体があり、これらの錐体の多種多様な組み合わせで色覚が生じ、人間は600万～1,000万色を識別できるとされている¹⁾。すなわち、光に対してきわめて複雑かつ高効率な処理システムが人体に存在している。

いわゆる工業品と比較して生体を対象とした場合に、とかくいわれがちな曖昧さは、生体の不均一な構造性や経時変化による再現の難しさが要因と考えられる。

本稿により、光の生体との関わり（＝相互作用）が包括的、かつ、多元的に理解され、本特集号の「レーザー治療技術の現状と進展」の理解が深まればと願う。加えて光が生体利用に適していることから、レーザー医療の進展は自

然の流れであることも理解していただきたい。

本稿では特集企画の趣旨に沿って、対象を紫外光～赤外光に限定し、「生体の光学特性」「光の生体作用」の順で解説する。

1. 生体の光学特性

生体組織は不均質な構造をもち、多くの種類の細胞や多成分の物質で構成されることから、構成物質の吸収係数・散乱係数・屈折率などから生体組織の光学特性が決まる。光学特性は光学定数とよばれることもあるが、物理学分野における光学定数は物質固有の値に対して使用するので、生体組織を扱う本稿では光学特性とする。

紫外光、可視光、赤外光の場合、波長が通常の細胞と同等あるいは短いので、微視的にも不均一な物体として扱う必要がある。図1(a)は、構造と機能に関する人体の構成単位が、最小単位から複雑なレベルへと構築されている様子を示している²⁾。すなわち、人体は、その構造が特徴である。これは、解剖学や生理学で重要であると同時に光学的な視点からも重要で、生体は大小さまざまな組織、器官よりなる不均一な多成分系から成り、生体組織の光学特性は生体組織を構成する分子などに由来する。具体的に

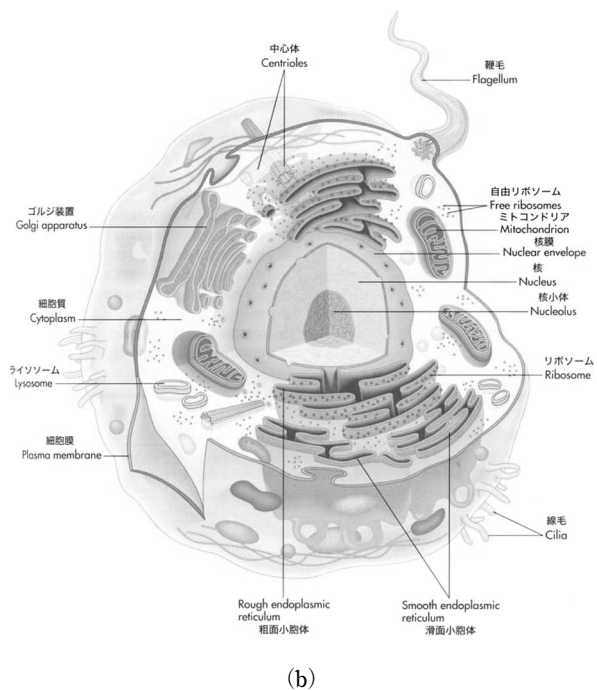
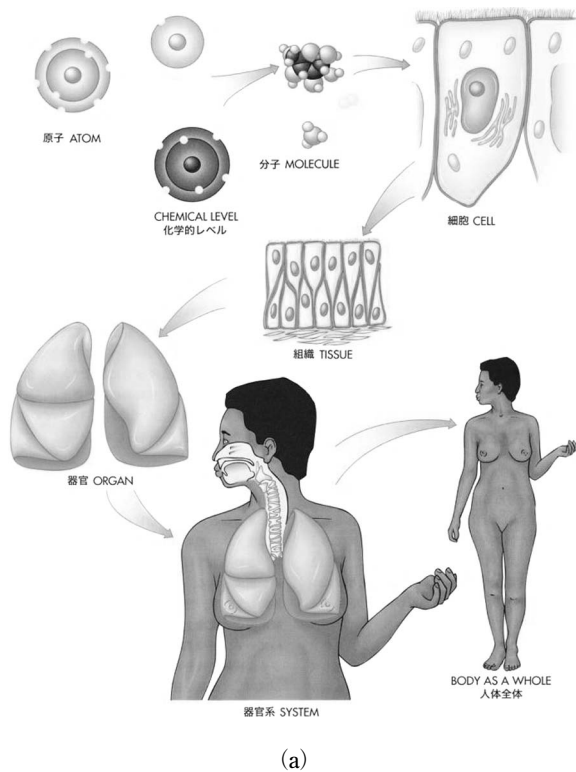


図1 (a)人体の構成, (b)細胞の一般的特徴.²⁾

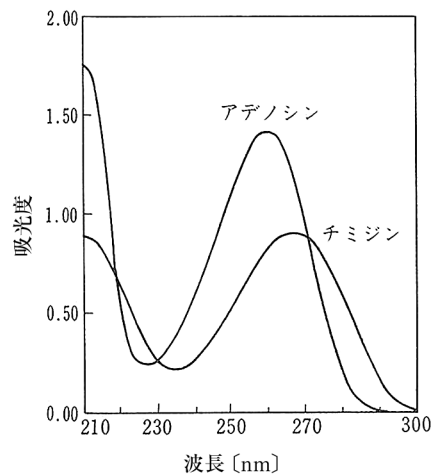
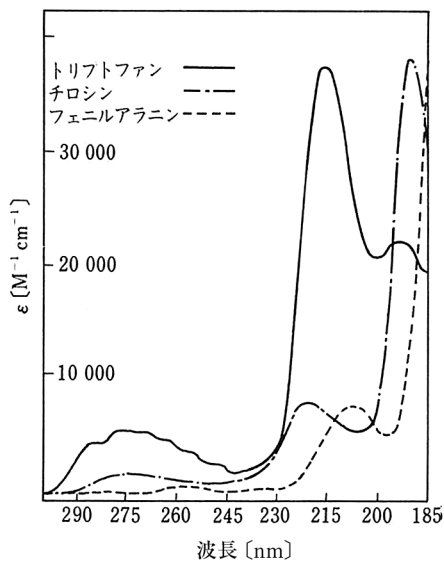


図2 (a)アミノ酸, たんぱく質の吸収スペクトル, (b)核酸の吸収スペクトル.³⁾

は、細胞は、細胞膜、細胞質、核の主要な部分からなる²⁾ (図1 (b))。細胞質内の構造物を総称して細胞小器官とよび、細胞小器官では散乱が大きい。一方で、アミノ酸、タンパク質、核酸、脂質などの生体物質は、紫外光域を中心にそれぞれ特徴的な吸収スペクトルをもつ³⁾ (図2 (a), (b))。皮膚、筋肉、内臓などの軟組織は、細胞とその周囲の間質、密度の高い線維組織などで構成された不均質な

組織である。軟組織の光吸収特性を図3にまとめた⁴⁾。光吸収特性として特徴的なのは、紫外光域では、タンパク質、DNAなどである。軟組織においては水分が約70%を占めるので、赤外光域で吸収が大きく、長波長ほど吸収が大きくなる。よって、赤外光域の吸収特性は、水で近似することが多い。血液は可視光に強い吸収があるが、これは赤血球中のヘモグロビンによる。また、血液中の赤血球は

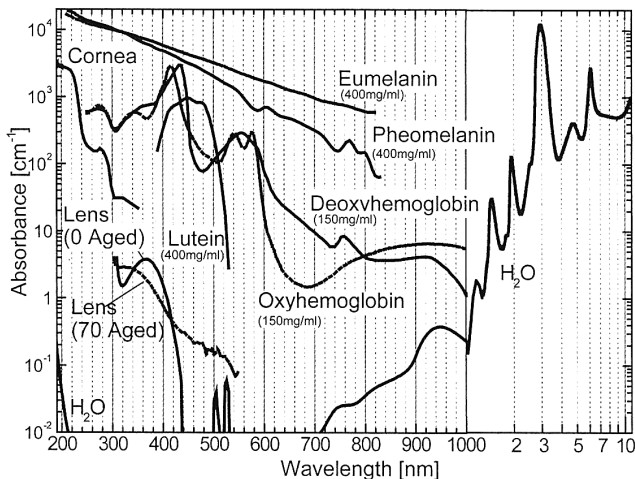


図3 各種生体組織の吸収係数の波長依存性.⁴⁾

強い散乱体である。動脈血と静脈血の色が異なるが、これは酸素化ヘモグロビンと、脱酸素化ヘモグロビンでは光吸収特性が異なることに起因する。この特性の違いを利用しているのがパルスオキシメーターで、血中の酸素飽和度を非侵襲的に連続的に測定できる。生体内の光吸収体としてメラニンの吸収は大きい、存在する箇所が限られているため、局所的作用となる。組織の種類が異なると、吸収係数の波長依存性が変化する。レーザー診断・治療では、生体の分光的窓という言葉がたびたび使われ、これは吸収体の影響が少ない＝光が生体内を透過しやすい波長帯ということで、0.7～1.2 μm の波長域に相当する。一方、軟組織と異なり、骨や歯などの硬組織においては、主成分はリン酸カルシウムで、多くはヒドロキシアパタイトの形で存在するので、赤外光域である 10 μm 付近に大きな吸収がある。また、ヒドロキシアパタイトに結合した OH 基による吸収のピークが、波長 3 μm 付近に存在する。硬組織についても、組成が異なると、やはりその光学特性が異なる。

生体に光が照射されると、多重散乱と吸収により、光の強度は光が進む距離に対してほぼ指数関数的に減衰する。均一な生体組織と仮定した場合、ランベルト・ベール (Lambert-Beer) の法則に従う。

$$I(z) = I_0 \exp(-\mu_t z) \quad (1)$$

ここで、 $I(z)$ は光が距離 z 進んだときの光強度、 I_0 は入射光強度、 μ_t は減衰係数である。

減衰係数 μ_t は、吸収係数 μ_a と散乱係数 μ_s を用いて次式のように表される。

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \quad (2)$$

医学の分野では、吸収係数の単位 cm^{-1} で表される数値は直感的でないとして、光が到達する実効的な距離の目安

として、光の侵達深さ (光侵達長が使用される場合もたびたびある) がよく使用される。光の侵達深さ δ は減衰係数 μ_t の逆数で定義される。

光の入射位置の近傍で起こる散乱は強い前方散乱であるが、組織内で散乱を繰り返すことで、等方散乱に似た状態となる。そこで、等方散乱とみなした場合の等価散乱係数 μ'_s は次式で表される。

$$\mu'_s = (1-g)\mu_s \quad (3)$$

ここで、 g は非等方パラメーターである。 g の値は +1 ~ -1 の間であり、 $g = -1$ の場合は純粋な後方散乱、 $g = 0$ の場合は完全な等方散乱、 $g = +1$ の場合は純粋な前方散乱を意味する。一般の生体組織では g は 0.80～0.97 となり、前方散乱が強い。生体の場合は細胞の大きさが 10～100 μm で、細胞小器官の大きさが数 100 nm～数 μm 数であり、ミー散乱が主となる。そして、光の侵達深さは、以下のように表される。

$$\delta = 1/\sqrt{3\mu_a(\mu_a + (1-g)\mu_s)} \quad (4)$$

ただし、 $\mu_s > \mu_a$ の場合に限る。

一例をあげると、Nd:YAG レーザー (波長 1.06 μm) と、半導体レーザー (波長 805 nm) の肝臓における吸収係数はそれぞれ 0.58 cm^{-1} と 2.0 cm^{-1} 、散乱係数は 7.7 cm^{-1} と 8.9 cm^{-1} であるので、光の侵達深さはそれぞれ 2.6 mm と 1.2 mm となる⁵⁾。

また、 $\mu'_s \gg \mu_a$ の場合には、以下のように近似される。

$$\delta = 1/\sqrt{3(1-g)\mu_a\mu_s} \quad (5)$$

レーザー治療の場合、光の届く範囲が目視で確認できないことがほとんどである。照射したレーザーのエネルギーによって治療範囲は異なるが、光の侵達深さを目安にしているケースが多い。例えば、腫瘍組織に対する温熱療法などは、散乱の効果を積極的に使用している。

2. 光の生体作用

光の生体作用は、光を生体に照射して吸収されたエネルギーが多種多様な相互作用をすることが特徴である。相互作用は、光の各種パラメーター、対象とする生体の光学特性によって決まり、光熱的作用、光音響・光機械的作用、電子励起に伴う直接的な光解離作用、光化学的作用に分けられる。

2.1 光熱的作用

光熱的作用とは、光によって励起された生体分子の電子励起状態から諸緩和過程を経て、最終的に並進温度の上昇として現れる作用であり、光の生体組織への作用において多少なりとも存在する作用である。光熱的作用には、照射する光のエネルギー、波長、パワー密度、パルス光の場合

はパルス幅，繰り返し周波数，さらに照射対象である生体組織の吸収係数，散乱係数，熱容量，熱伝導率等が関与し，生体組織内の温度分布が直接生体機能に作用する．光のエネルギーが生体組織に吸収されることにより上昇する温度 ΔT は，以下の式で表される⁶⁾．

$$\Delta T = \frac{(1-R)\mu_a F_0 e^{-\mu_a z}}{\rho c} \quad (6)$$

ここで， R は照射面での反射率， F_0 は生体組織表面での照射フルエンス（単位面積あたりのエネルギー）， ρ は生体組織の密度， c は比熱である．生体組織の密度や比熱は水を仮定して見積もることが多い．

生体組織には，発生した温度によって異なる現象が引き起こされる⁷⁾（表 1）．組織構造の変化がない作用として，温熱療法や血管吻合への応用が挙げられる．40～45℃の加熱は，温熱療法（レーザーサーミア）への応用がある．また，生体組織温度が上昇することにより組織のコラーゲンが溶解されるので，これと適当な接触および加圧により生体組織の溶着が可能となり，血管吻合への応用が研究されている．次に，不可逆的な光熱作用として，凝固，蒸散，炭化に分類し，以下に記載する⁸⁾．

2.1.1 凝固

一定時間，生体組織の温度が 60～70℃になると構成たんぱく質が不可逆的な変性を起こし，収縮・硬化することにより，組織が凝固する．たんぱく質の不可逆的な変性を熱変性とよび，このような状態ではたんぱく質の活性は失われるので，凝固した組織は壊死する．組織が収縮することを利用して，血管断端を閉じて止血することができる．あごの治療は，この組織凝固過程を利用している．また，本特集号の胎児治療への応用も，この効果を利用している．

2.1.2 蒸散（アブレーション）

生体組織の温度が 100℃（水の沸点）に達すると，水の沸騰・気化によって細胞間に存在する間質液が消滅するとともに，細胞内水分の急激な膨張によって細胞膜が破壊され，細胞質が飛散して組織が除去される．生体・医用分野においては，これらの現象に対して“蒸散”という言葉が広く用いられており，対応する英語は *ablation*（＝除去）である．しかし，一般的な材料に対するパルスレーザー応用のひとつである“アブレーション（*ablation*）”加工と同じ意味で用いてしまうと，物理現象の境界があいまいになってしまうので，注意が必要である．すなわち，生体・医用応用分野では，連続発振レーザー，あるいはそれをチョッピングした長いパルス幅のレーザーを用いた水の沸騰・気化に基づく生体組織切除のような場合も，アブレーションとよぶ．一方，レーザープロセッシングの分野で

表 1 レーザー照射による組織温度，生体作用および組織構造の変化.⁷⁾

相	組織温度 (°C)	生体作用	組織構造
I-a	37～42	生体内物質の活性化，受容器の刺激	変化なし
I-b	42～60	加熱	溶融
II	60～65	変性，凝固	不可逆的崩壊
III	90～100	水分蒸発，蒸散	乾燥，収縮
IV		炭化	分子構造崩壊
V	100 以上	燃焼，気化	組織の消失

は，アブレーションはパルスレーザーによる非平衡過程応用に限定して使うのが一般的である．

ここで，熱緩和時間 (τ : thermal relaxation time) という時間スケールを導入して，生体を対象としたアブレーションについて記載する．アブレーション過程において加工深さ（アブレーション深さ）とともに重要なのが，レーザー照射による周囲への熱影響（熱損傷）であり，その程度は熱緩和時間を目安に予測することができる．熱緩和時間とは，光の波長と組織の種類によって決まる光の侵達深さを熱が拡散するのにかかる時間のことで，吸収に対して散乱を無視できる場合には，熱緩和時間は次式で表される⁹⁾．

$$\tau = \frac{1}{\mu_a^2 M x} \quad (7)$$

x は熱伝導率（水の場合 1.3×10^{-3} cm²/s）， M はレーザーによる加熱領域で決まる無次元定数で，円盤の場合 4，円柱の場合 8，球状の場合 27 である．

さらに，パルスレーザーによるアブレーションにおいて所望の結果を得るためには，この熱緩和時間をもとにパルス幅，繰り返し周波数の適切な選択が必須である．レーザー光のパルス幅が熱緩和時間よりも十分に短く，かつ繰り返し周波数の逆数（パルス間隔）が熱緩和時間よりも十分に長い場合，パルスレーザーによるアブレーションの利点が発揮できる．すなわち，1パルス照射で発生した熱は速やかに緩和して蓄積も起きないため，熱影響層の厚さは光の侵達深さ以内に抑えられる．例えば，波長 10.6 μm の CO₂ レーザーの場合，生体組織の熱伝導率を水の値として計算すると熱緩和時間は 0.3 ms 程度となり，繰り返し周波数を kHz オーダーまで上げられることがわかる．同様に熱緩和時間は，波長 308 nm の XeCl エキシマーレーザーの場合は 20 ms 程度，波長 2.1 μm の Ho:YAG レーザーの場合は 300 ms 程度となる．したがって，熱の蓄積を回避するための繰り返し周波数の上限は，それぞれ 50 Hz，3 Hz 程度となる¹⁰⁾．一方，パルス幅が熱緩和時間と同等以上の

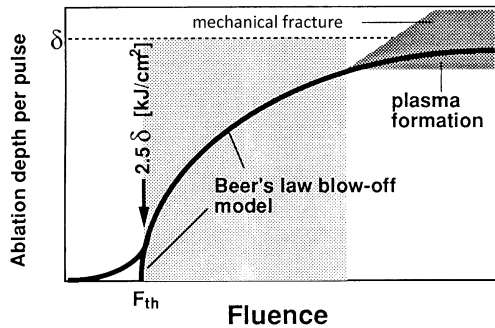


図4 照射フルエンスを変化させた場合のアブレーション量の変化.⁵⁾

場合や、パルス間隔が熱緩和時間と同等以下の場合、連続レーザーの作用に近づく。連続レーザー照射においては、照射時間が長くなるほど熱の蓄積が大きくなり、熱影響層が侵達深さ以上に増大する。

次に、アブレーション深さに関して光熱的過程が支配的であるという仮定に基づいて、一般的に使われている表現を紹介する。いま、光熱的過程によるアブレーションが、光の侵達深さの範囲内の組織が気化されるのに必要なエネルギーを超えたエネルギーが吸収されて起こるとすると、アブレーション閾値 F_{th} は次の式で表される。

$$F_{th} \cong 2.5 \times 10^3 \delta \quad (8)$$

ここで、定数 $2.5 \times 10^3 \text{ J/cm}^3$ は、生体組織を 37°C の水と仮定したとき、 1 cm^3 の組織を沸点まで加熱するのに必要な熱量と気化熱の和 (約 2.5 kJ) に相当する。

吸収に対して散乱が無視でき、吸収されたエネルギーはすべてその場所の温度上昇に寄与すると仮定すると、生体組織内でアブレーション閾値以上のエネルギーが吸収された部分がすべて除去されるとして、アブレーション深さ l_f は次式のように得られる。

$$l_f = \delta \ln \left(\frac{F_0}{F_{th}} \right) \quad (9)$$

フルエンスとアブレーション深さの関係は、Beer's law blow-off model で表される (図4)。このモデルは光が侵達深さまでしか到達しないと仮定しているので、上式が実際のアブレーション結果と一致するのは、図4に示すように限られた条件である⁵⁾。照射フルエンスが大きいと、アブレーション時に発生するアブレーション飛散物などにレーザー光が吸収され、実際は見積もったアブレーション深さよりも小さくなる。また、破断応力の小さい組織が対象の場合は光熱的作用が主因にならず、光機械的作用によるアブレーションの影響で、見積もりよりも大きいアブレーション深さが得られる。

アブレーションを積極的に使用して、病変部を消滅させ

る治療が行われている。この場合、治療に最適なフルエンスはアブレーション速度と周囲組織損傷 (熱影響層) によって決まる。パルスレーザーの場合、繰り返し周波数を一定にして、適正な照射フルエンスを用いれば、生体組織の光の侵達深さが短いほど単位時間のアブレーション深さは減少することになる。さらに、光の侵達深さが短いほど、周囲組織損傷が薄く、精密な治療に適している。連続レーザーの場合には、パルスレーザーよりも低い照射条件となる。例えば、パルス幅 $2 \mu\text{s}$ の TEACO₂ レーザーの皮膚に対するアブレーション閾値 F_{th} は 4.5 J/cm^2 で、連続 CO₂ レーザーでは光強度 $10 \sim 10000 \text{ W/cm}^2$ で使用している。パルスレーザーのアブレーション閾値よりも小さく、熱伝導で周囲に温度分布ができるのを利用する。この場合、光の侵達深さが短いほうがアブレーションの効率が高い。すなわち、パルスレーザー利用の際の光の侵達深さと蒸散量の関係とは逆の傾向となる⁵⁾。ただし、非定常熱伝導問題を扱わないと実験結果を正確に説明できない。

2.1.3 炭化

過大な光エネルギーでは、生体組織の温度が 100°C 以上に達して分子構造が破壊され、極端な場合は炭化する。たとえば、CO₂ レーザー光は吸収係数が大きいいため、過度の照射により炭化が発生する場合がある。

2.2 光音響・光機械的作用

光音響的・光機械的作用についても、照射する光のエネルギー、波長、パルス幅、パワー密度、繰り返し周波数、生体組織の光学的、熱的特性、および機械的特性で決まる。作用の発生機構は、アブレーション閾値以下と以上に大きく分けられる。アブレーション閾値以下の場合には、輻射場の放射圧、電気ひずみ (電歪)、ブリュアン (Brillouin) 散乱、熱弾性効果が主である。アブレーション閾値以上の場合には、プラズマ膨張と気泡 (水蒸気気泡) 発生などがあげられる。本稿では、熱弾性効果と、プラズマ膨張、気泡 (水蒸気気泡) の作用に関して記述する。

2.2.1 熱弾性効果

光熱的作用と同様に吸収された光のエネルギーにより、生体分子が電子励起状態に励起され、励起状態から緩和する過程により熱が発生する。加熱領域は熱膨張し、周囲と異なる温度分布 (密度分布) が生じ、この際に応力閉じ込め (stress confined) 条件といわれる次の条件を満たすと、熱弾性過程により応力波が発生する。これを光音響波 (photoacoustic wave) ともよぶ^{9,11)}。

$$\tau_p \ll \tau_{str} = \frac{1}{\mu_a v} \quad (10)$$

ここで、 τ_p はレーザーのパルス幅、 τ_{str} は応力緩和時間

(stress relaxation time), v は音速である。例えば μ_a が $10 \sim 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$ の場合、音速を $1.5 \times 10^5 \text{ cm/s}$ とすると τ_{str} は $10^{-6} \sim 10^{-8} \text{ s}$ となり、ナノ秒パルスレーザーが上記応力波の発生条件を満たす。すなわち、 Q スイッチ固体レーザーや同種のレーザーで励起された光パラメトリック発振器 (optical parametric oscillator; OPO) などが光源として利用できる¹²⁾。発生する圧力 P は温度分布すなわち吸収エネルギー分布に従い、次式で表される。

$$P = \frac{\beta v^2}{C_p} \mu_a F_0 \exp(-\mu_a z) \quad (11)$$

ここで、 β は体積膨張率、 C_p は定圧比熱である。

この熱弾性効果による応力波発生は、特定の吸収体で選択的に発生させることが可能 (例えば血液に吸収する波長を励起光に選択する) であり、応力の発生源の形状や位置、時間的挙動が制御可能で、かつ非接触で励起可能などの特長をもつ。これらの特長を生かして、発生した微弱な応力波をマイクロフォンなどで検出する光音響分光法¹³⁾ (photoacoustic spectroscopy; PAS) や、医療用画像診断への応用を目指した研究 (photoacoustic imaging, photoacoustic tomography) が盛んに行なわれている。特に画像診断への応用に関しては、光音響波の伝搬時間により特定の吸収体の深さ情報が、信号強度により吸収係数に関する情報が得られるので、高コントラストで深部 (数 mm ~ 数 cm) 診断が可能な画像化技術として注目されている^{14, 15)}。光音響画像の代表例を提示する (図 5)。

2.2.2 プラズマ膨張

プラズマの発生要因として、光学破壊 (optical breakdown) を伴った多光子イオン化とアバランシオン化 (電子、イオンによる繰り返し衝突電離) が挙げられる。イオン化により生成された自由電子が周囲の原子や分子と衝突してイオン化するのに必要なエネルギーを有している場合、あるいは光電界によって加速されてそのエネルギーに達すると、アバランシオン化が起り、生成されたプラズマが膨張、拡散する。アブレーション飛散物とレーザーの相互作用によるイオン化によってもプラズマが発生する。プラズマが発生すると、高温のため急激に膨張、拡散して応力が発生する。このとき、プラズマが膨張する速度 V_p は次式で表される。

$$V_p = \sqrt{\frac{Zk_b T}{m_i}} \quad (12)$$

ここで、 Z はイオン価数、 k_b はボルツマン定数、 T はプラズマ温度、 m_i はイオンの質量である¹⁶⁾。

プラズマにより発生した応力波が媒体内を特定の距離以上伝搬すると、非線形効果により音速よりも速くなり、衝

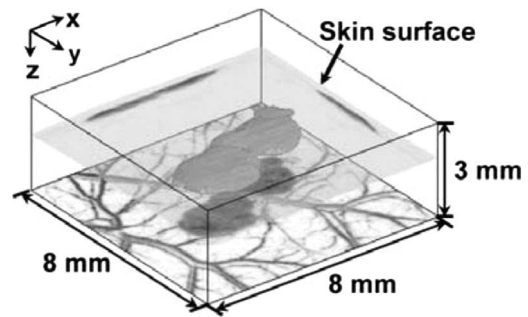


図 5 がん細胞を移植させたヌードマウスの光音響三次元画像 (移植した細胞と血管を抽出した画像)¹⁵⁾

撃波 (shock wave) が発生する。衝撃波が発生するのに必要な伝搬距離 L は次の式で表される。

$$L = \frac{\rho v^3}{2\pi \epsilon P f} \quad (13)$$

ここで、 ϵ は非線形音響パラメーター、 f は音波、 ρ は生体組織の密度である。

アブレーションにおいて発生したプラズマによりレーザー光が吸収・散乱される現象があり、これをプラズマシールドという。これにより一般にアブレーション効率が減少するが、一方で、逆制動放射によりプラズマ形成が増強され、プラズマが直接アブレーションに寄与する場合もある。心筋組織を対象にした Q スイッチ Nd:YAG レーザー (波長 1064 nm) によるアブレーションでは、プラズマが発生しないとアブレーション効率が上がらないのが、その一例である¹⁷⁾。

また、医学・医療分野では、ごくたまに大きい音圧の波を単に衝撃波とよんで議論していることがあるので、注意が必要である。

2.2.2 気泡発生

ファイバー先端を水中に入れて照射すると、水分沸騰によりファイバー先端に気泡が発生する。気泡の最大径や形状は、レーザーの強度、パルス幅により決まる。気泡が発生すると、応力閉じ込め条件が満たされなくても応力波が発生し、アブレーション速度の増加が期待できる。一方で、気泡の消滅の際に負圧が生じ、キャビテーションが発生して組織損傷を引き起こすことがある。図 6 の時間分解写真は、Ho:YAG レーザー (波長 2.1 μm , パルス幅 250 μs) を導光したファイバーの先端を水中に入れて照射した場合の、気泡の発生から消滅の様子である¹⁸⁾。気泡消滅の様子は照射対象の破断強度によって変化することを利用し、気泡の消滅時間から動脈硬化を診断する応用が提案されている¹⁸⁾。

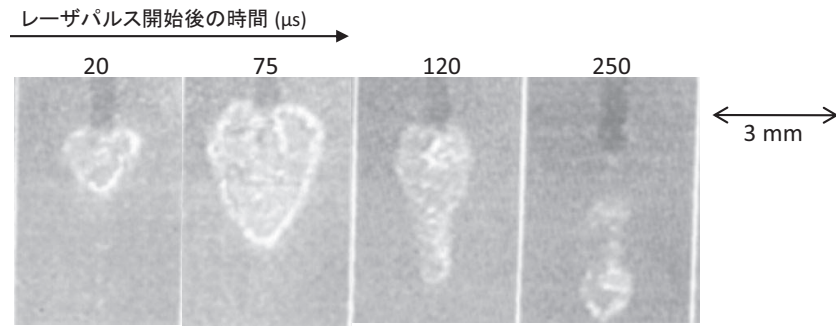


図6 気泡発生時の時間分解写真 (Ho:YAG レーザーを光ファイバーで伝送).¹⁸⁾

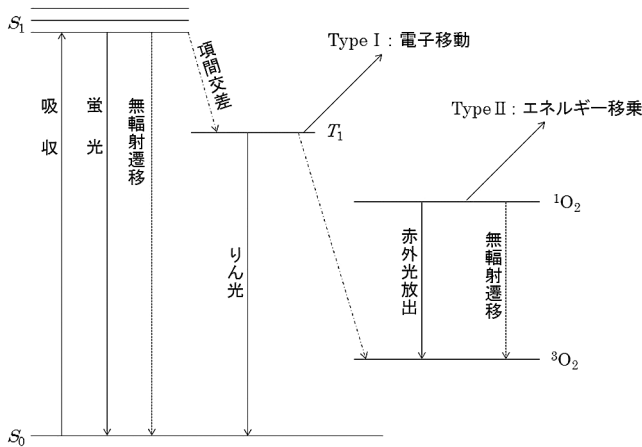


図7 光増感剤の励起と遷移, および活性酸素種の生成.¹⁹⁾

2.3 電子励起に伴う直接的な光解離作用

光の波長が短いと、原子間結合の解離エネルギーよりも光子エネルギーが大きくなる場合があり、吸収された光エネルギーにより解離的電子励起状態へ励起され、断熱的遷移によって分子解離が起こりうる。例えば ArF エキシマーレーザー (波長 193 nm) の光子エネルギー (6.4 eV) は、たんぱく質中の C-C 結合の解離エネルギー 3.0 eV やペプチド結合 (C-N 結合) の解離エネルギー 3.5 eV, C-H 結合の解離エネルギー 4.28 eV などよりも大きく、これらの結合を切断できる。XeF エキシマーレーザー (波長 351 nm) も、二光子吸収を考えた場合は 7eV となるので光解離作用が起こりうる³⁾。光解離作用を起こしうるレーザー光を生体組織に照射すると、照射部位には結合が切断された生体分子フラグメントが高密度に生成される。これによって組織表面付近の圧力が上昇し、爆発的に飛び出す過程が光解離作用によるアブレーションである。実際は、励起された分子が緩和する過程において、余剰エネルギー (光子エネルギーと結合の解離エネルギーの差) は並進エネルギーとなり光熱的作用を引き起こすだけでなく、応力閉じ込め条件が満足されれば光機械的作用も生じる。また、光解離作用によるアブレーションにも閾値があることが実験的に確

認されており、光の侵達深さに対応する体積内において解離を起こしうる最小光子エネルギーがアブレーション閾値と考えられる。光解離によるアブレーションは、熱損傷のないミクロンオーダーの精密な組織除去が可能であることから、屈折矯正を目的とした ArF エキシマーレーザーによる角膜アブレーションに応用されている。

2.4 光化学的作用

光合成が光化学的作用の顕著な例である。生体への応用としては、がん治療を目的とした光線力学的治療 (PDT) や低反応レベルレーザー治療がある。この作用の概観の理解に光増感剤分子の挙動を利用できるため、腫瘍親和性の感光色素 (光増感剤) を投与し、その吸収波長の光を照射することにより生じる活性酸素の細胞毒性によって治療効果の得られる PDT を例に、作用機序を記載する¹⁹⁾ (図7)。光照射により、光増感剤分子は一重項状態へ励起される。励起状態から基底状態に戻る際に蛍光やりん光の発生、および項間交差 (三重項状態への遷移) の現象が起きる。これが光化学的作用である。励起三重項状態を経由する光化学反応は、ラジカル反応により直接傷害する Type I と、一重項酸素が発生することで細胞が傷害される Type II に大別される。なお、光化学的作用と同時に、無輻射遷移により光熱的作用なども生じている。PDT は光と薬剤と生体組織の相互作用によるため、その細胞傷害機構が複雑で完全には解明されていないが、本特集号の解説や最近の記述からにもあるように、医療現場で戦略的に実行されているがん治療から、薬剤とハードウェア開発を一体化した研究、がん以外の適応を目指した基礎研究にまで広範に着目されており、今後の発展が期待される。

以上、光照射による生体組織への各作用に関して概略をまとめた。支配的な作用はレーザーの照射条件や照射対象組織の特性によって決まるが、同時に複数の作用が生じる場合や、刻々と変化する場合、さらに、相互に影響を及ぼす場合がある。なお、本稿で記載した内容は基本的にすべて線形相互作用であり、非線形相互作用については対象外

とした。さらに、医学生物学応用では、レーザーの生体に対する安全性や光の伝送路についても重要と考える。

レーザーの生体への応用は歴史が古い。1960年のメイマンによるルビーレーザー発振の成功は医療・医学の世界でも大いに着目され、発明後数年のうちに、あざ治療、網膜凝固治療などの臨床応用が始められた。現在ではすでにQOLへの貢献が高く評価されるまでに至り、医療現場では広範に利用されている。さらに、近年の光・量子ビームのめざましい進歩と、分子生物学・医学との融合により、組織から細胞・分子レベルにおける生体への応用が可能となっている。本特集号では治療を中心とした内容になっているが、診断においても、無侵襲（放射線被爆がない）・実時間連続計測、簡便な操作性等の特長を生かしたパルスオキシメーターなどの生体モニタリング装置や、高分解能を生かしたOCT (optical coherence tomography) などの画像診断技術が実用化されている。これらのいずれの技術にも、その着想に日本人研究者が貢献している点は興味深い。

文 献

- 1) G. J. Tortora and B. Derrickson: *Principles of Anatomy and Physiology*, 12th Edition. 桑木共之, 黒澤美枝子, 高橋研一, 細谷安彦 (訳), トートラ 人体の構造と機能, 第3版 (丸善, 2010) pp. 620-630.
- 2) G. A. Thibodeau and K. T. Patton: *Structure & Function of the Body*. コメディカルサポート研究会 (訳), カラーで学ぶ解剖生理学 (医学書院, 1999) p. 2, p. 19.
- 3) 尾崎幸洋, 岩橋秀夫: 生体分子分光学入門 (共立出版, 1992) p. 8, pp. 30-31.
- 4) 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) p. 3.
- 5) 荒井恒憲: “生体におけるレーザー応用Ⅲ. 赤外レーザー照射による生体軟組織の蒸散機構”, 電気学会論文誌 C, **114** (1994) 522-528.
- 6) P. E. Dyer: “Laser ablation: Processes and applications,” Proc. SPIE, **3092** (1997) 412-417.
- 7) 通商産業省工業技術院 (監修), 財団法人光産業技術振興協会 (編): レーザ安全ガイドブック第3版 (新技術コミュニケーションズ, 1992) p. 143.
- 8) M. H. Niemz: *Laser-Tissue Interactions Fundamentals and Applications*, 3rd, Revised Edition (Springer, Berlin, 2004) p. 46.
- 9) A. A. Oraevsky, R. O. Esenaliev and V. S. Letokhov: “Temporal characteristics and mechanism of atherosclerotic tissue ablation by nanosecond and picosecond laser pulses,” *Lasers in the Life Sciences*, **5** (1992) 75-93.
- 10) 電気学会次世代バイオメディカル・レーザー応用技術調査委員会 (編): バイオメディカルフォトリクス—生体医用光学の基礎と応用— (電気学会, 2009) p. 24.
- 11) R. O. Esenaliev, A. A. Oraevsky, V. S. Letokhov, A. A. Karabutov and T. V. Malinsky: “Studies of acoustical and shock waves in the pulsed laser ablation of biotissue,” *Lasers Surg. Med.*, **13** (1993) 470-484.
- 12) 佐藤俊一, 山崎睦夫, 小原 實: “光音響による医用モニタリング, 診断技術”, 光学, **30** (2001) 658-662.
- 13) 澤田嗣郎 (編): 日本分光学会測定法シリーズ 36, 光熱変換分光法とその応用 (学会出版センター, 1997).
- 14) X. Wang, Y. Pang, G. Ku, X. Xie, G. Stoica and L. V. Wang: “Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain,” *Nat. Biotechnol.*, **21** (2003) 803-806.
- 15) H. F. Zhang, K. Maslov, G. Stoica and L. V. Wang: “Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging,” *Nat. Biotechnol.*, **24** (2006) 848-851.
- 16) 電気学会レーザー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, 1999) pp. 102-106.
- 17) E. D. Jansen, T. Asshauer, M. Frenz, M. Motamedi, G. Delacrétaz and A. J. Welch: “Effect of pulse duration on bubble formation and laser-induced pressure waves during holmium laser ablation,” *Lasers Surg. Med.*, **18** (1996) 278-293.
- 18) 吉川美弥ほか: “Ho:YAG レーザーによる接触照射蒸散過程の光プローブ法と時間分解写真による解析”, 第14回日本レーザー医学会大会論文集, **14** (1993) 505-508.
- 19) 電気学会次世代バイオメディカル・レーザー応用技術調査委員会 (編): バイオメディカルフォトリクス—生体医用光学の基礎と応用— (電気学会, 2009) p. 31.

(2012年7月30日受理)