

Quantum Beam Engineering E 量子ビーム発生工学特論E

レーザーの生体組織への影響と 医療応用

based on and using figures from M. Niemz, “Laser-Tissue Interactions,” Springer

Kenichi Ishikawa (石川顕一)

<http://ishiken.free.fr/english/lecture.html>

ishiken@n.t.u-tokyo.ac.jp

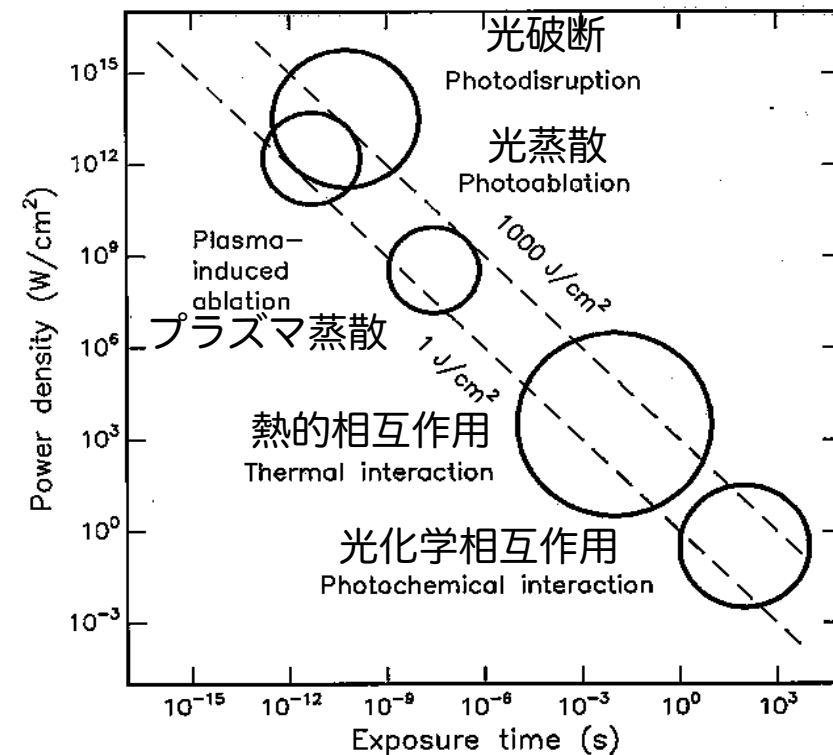
レーザー光のエネルギー・出力・強度

名前	定義	単位
パルスエネルギー	パルス中に含まれる電磁波のエネルギー	J (ジュール)
エネルギー密度 (フルエンス)	(パルスエネルギー) ÷(ビーム断面積)	J/cm ²
出力 (パワー)	(パルスエネルギー) ÷(パルス幅)	W (ワット)
強度	(出力)÷(ビーム断面積)	W/cm ² or W/m ²

レーザーの生体組織への影響

- 光化学相互作用
- 熱的相互作用
- 光蒸散
- プラズマ蒸散
- 光破断

これらの見かけ上大きく異なる相互作用のエネルギー密度は、いずれも 1 J/cm^2 から 1000 J/cm^2 の範囲内である。
→ 照射時間（パルス幅）の違いが大きな差を生む。



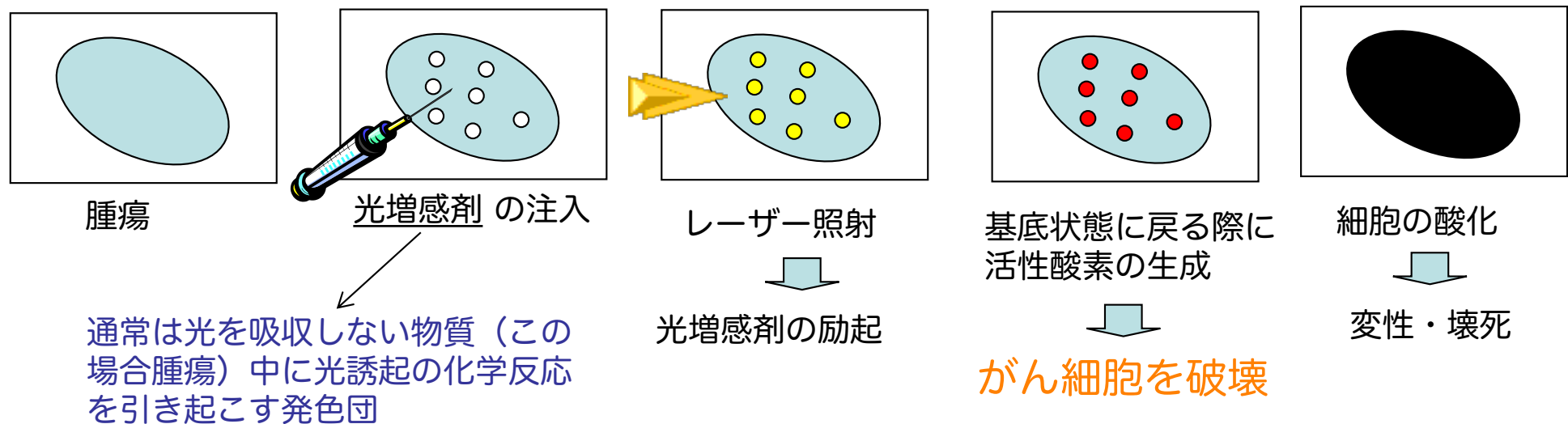
図：レーザーと生体組織の相互作用

光化学相互作用

光が、高分子または組織中に、化学的效果や化学反応を誘起する現象

- ・ 自然界 → 光合成
- ・ レーザーの医療応用 → ガンの光線力学的治療法において重要な役割
- ・ 非常に低い強度で起こる $\sim 1 \text{ W/cm}^2$
- ・ 可視光領域の波長（例：ローダミン色素レーザー@630nm）
 - 高効率。組織透過性が比較的高い。

光線力学的治療法(Photodynamic therapy, PDT)



光増感の進行

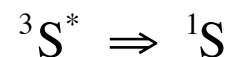
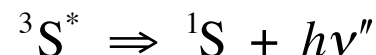
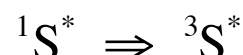
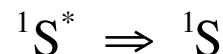
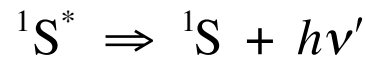
励起(Excitation)

- 吸収→励起一重項状態



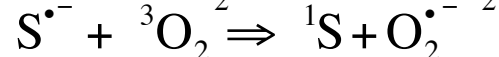
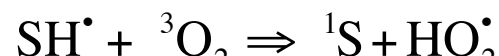
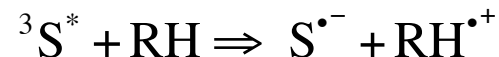
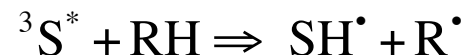
崩壊(Decays)

- 蛍光
- 非放射一重項崩壊
- 一重項→三重項遷移
- リン光
- 非放射三重項崩壊



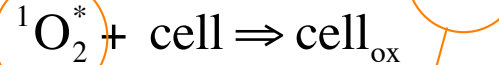
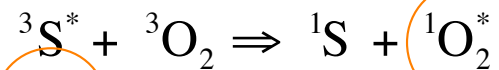
タイプ1の反応

- 水素の移行
- 電子の移行
- HO₂ラジカルの生成
- O₂⁻の生成

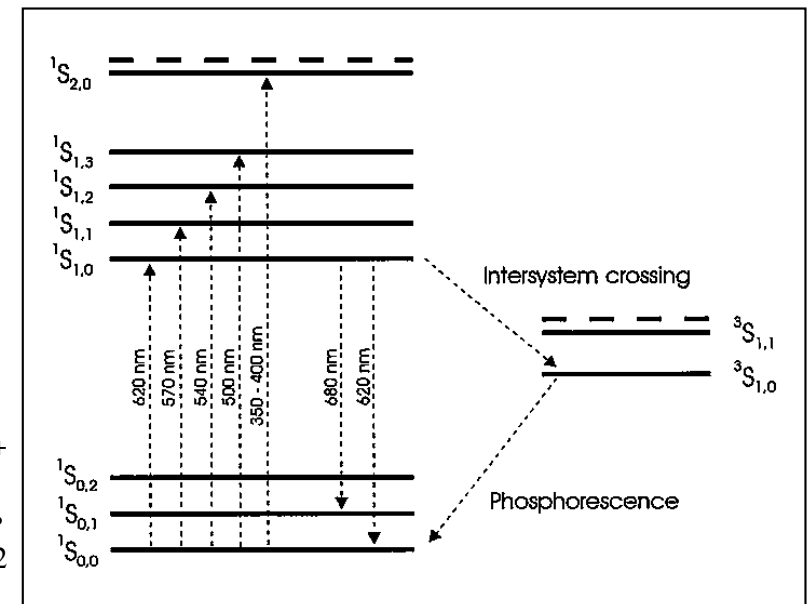


タイプ2の反応

- 励起一重項酸素の生成
- 細胞の酸化



活性酸素



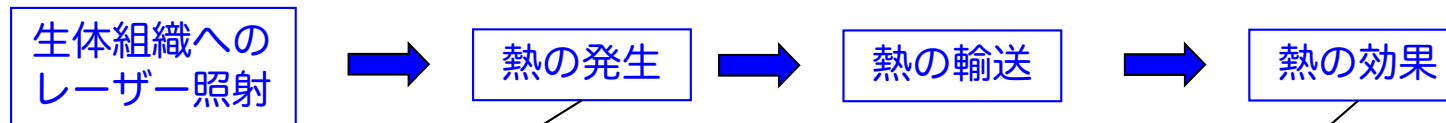
図：ヘマトポルフィリン誘導体(HpD)のエネルギー準位図

光化学相互作用のまとめ

- ・ アイディア
 - 光増感剤を触媒として用い、腫瘍を破壊
- ・ 使用される典型的なレーザー
 - 赤色の色素レーザー、ダイオードレーザー
- ・ パルス幅
 - 1 秒～連続
- ・ 強度
 - $0.01 \sim 50 \text{ W/cm}^2$
- ・ 医療応用
 - ガンの光線力学的治療法(PDT)

熱的相互作用

熱的相互作用の進展



ミクロスコピックには2段階で進行する。

1. 吸収： $A + h\nu \rightarrow A^*$

- 分子Aが光子吸収しA*に励起される。

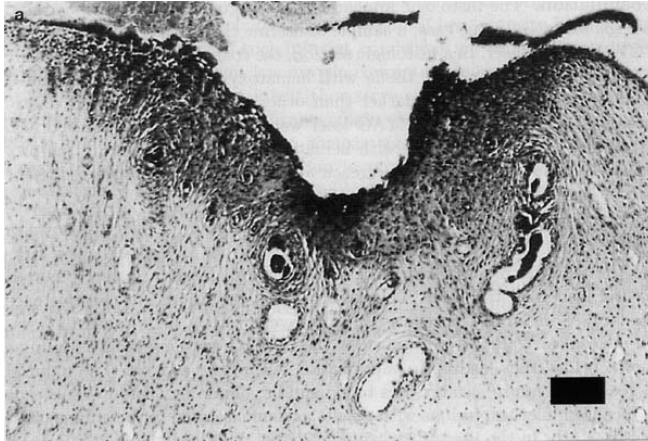
2. 非活性化：



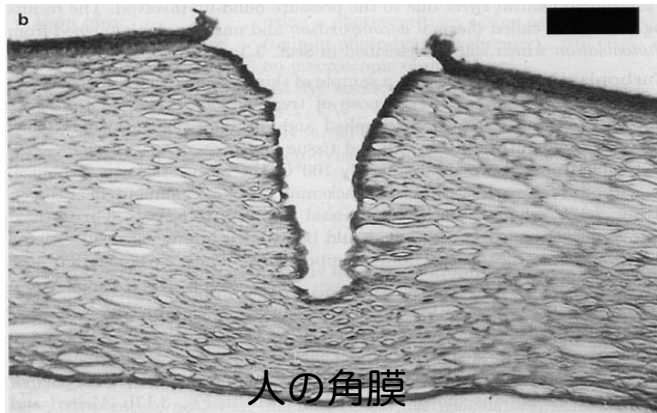
- 周囲の分子Mとの衝突によりAは基底状態に戻り、励起エネルギーはMの運動エネルギーに変換される。

凝固(coagulation)	60°C
蒸発・気化(vaporization)	100°C
炭化(carbonization)	> 100°C
融解(melting)	> 300°C

凝固

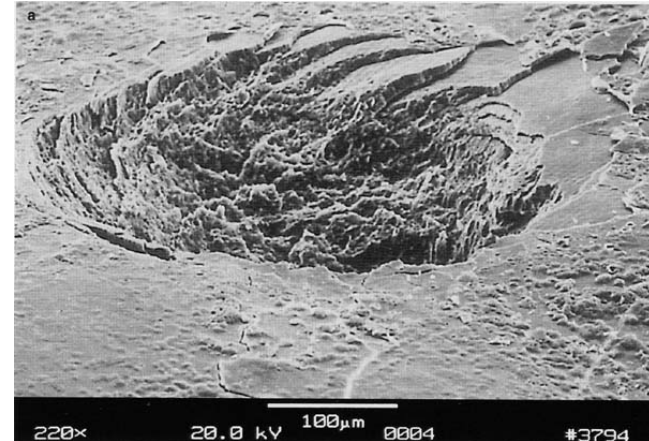


ウィスターラットの子宮組織



人の角膜

蒸発

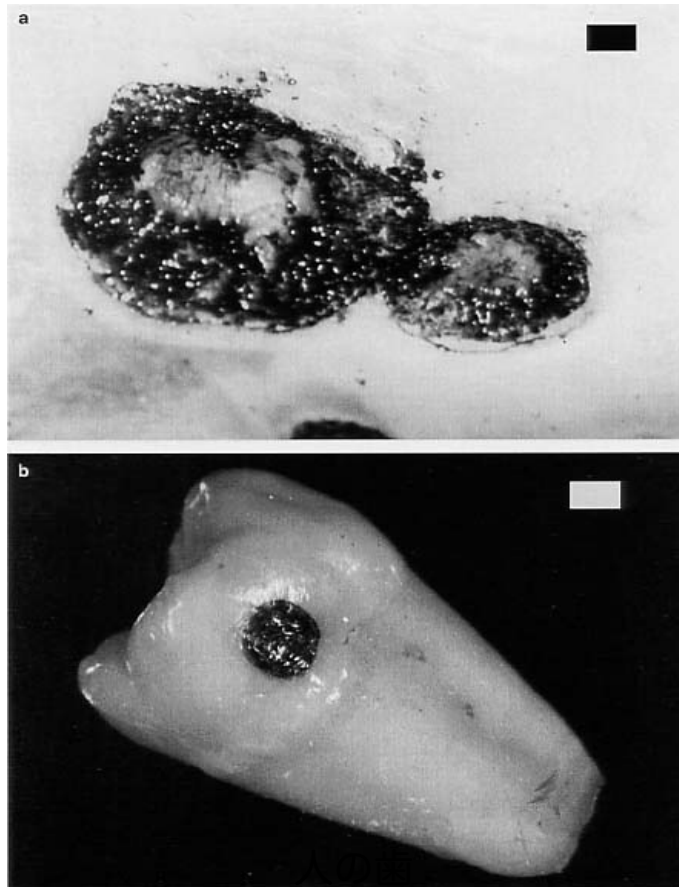


人の歯



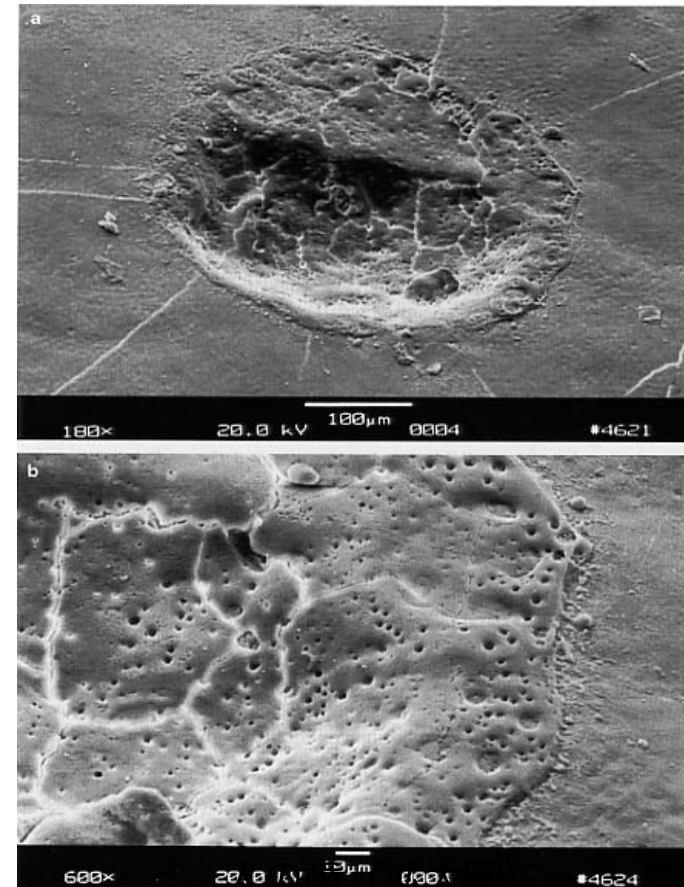
炭化

人の皮膚上の腫瘍



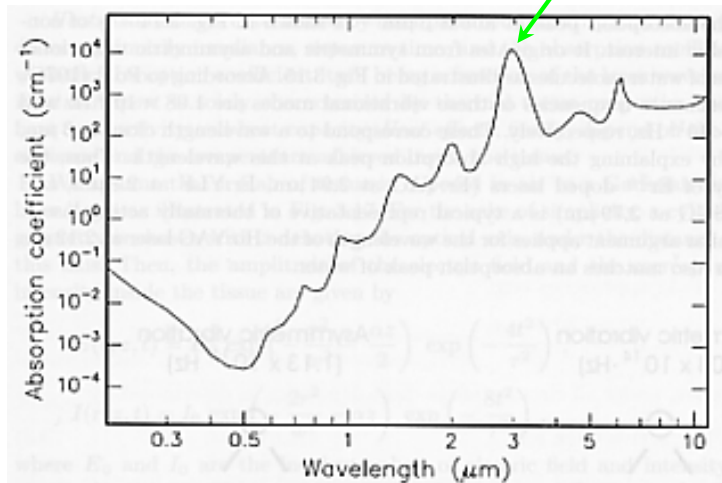
融解

人の歯

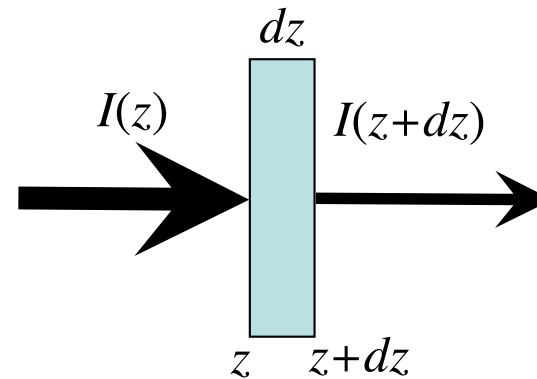


熱の発生

- 生体組織においては、吸収は水分子およびタンパク質・色素等の高分子による。
- 吸収はLambert-Beerの法則に従う。
- 熱的相互作用においては、特に水分子による吸収が重要である。
 - 3 μm に分子振動による吸収ピーク
 - Er:YAG@2.94 μm , Er:YLF@2.8 μm , Er:YSGG@2.79 μm



図：水の吸収スペクトル



厚さ Δz の組織に、単位断面積・単位時間当たり付与されるエネルギー $S\Delta z$ (W/cm^2) は、

$$S(z,t)\Delta z = I(z,t) - I(z + \Delta z)$$

これから、

$$\boxed{S(z,t)} = -\frac{\partial I(z,t)}{\partial z} = \overset{\text{吸収係数}}{\alpha} I(z,t) \quad (\text{W}/\text{cm}^3)$$

熱源

熱量の変化 dQ と温度変化 dT の関係

$$dQ = mc dT \quad m: \text{質量}, c: \text{熱容量}$$

多くの組織について成り立つ近似式

$$c = \left(1.55 + 2.8 \frac{\rho_w}{\rho} \right) \frac{\text{kJ}}{\text{kg} \cdot \text{K}} \quad \begin{array}{l} \rho: \text{組織の密度} \\ \rho_w: \text{含まれる水の密度} \end{array}$$

熱の輸送

レーザー光の吸収によって発生した熱の生体組織中の輸送は、大部分が熱伝導による。

熱流束 $\mathbf{j}_Q$ は、温度勾配に比例 $\mathbf{j}_Q = -k\nabla T$ k : 熱伝導度

多くの組織について成り立つ近似式 $k = \left(0.06 + 0.57 \frac{\rho_w}{\rho} \right) \frac{\text{W}}{\text{m} \cdot \text{K}}$ ρ : 組織の密度
 ρ_w : 含まれる水の密度

連続の方程式（単位体積当たりの熱量の減少は、熱流速の発散に等しい）

$$\text{div } \mathbf{j}_Q = -\frac{\rho}{m} \frac{\partial Q}{\partial t} = -\rho c \frac{\partial T}{\partial t}$$

熱伝導方程式

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{k}{\rho c} \nabla^2 T \quad \longrightarrow \quad \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \nabla^2 T \quad \kappa \equiv \frac{k}{\rho c} \approx 1.4 \times 10^{-7} \text{ m}^2 / \text{s}$$

水やほとんどの組織で

熱源がある場合の熱伝導方程式

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \nabla^2 T + \frac{S}{\rho c}$$

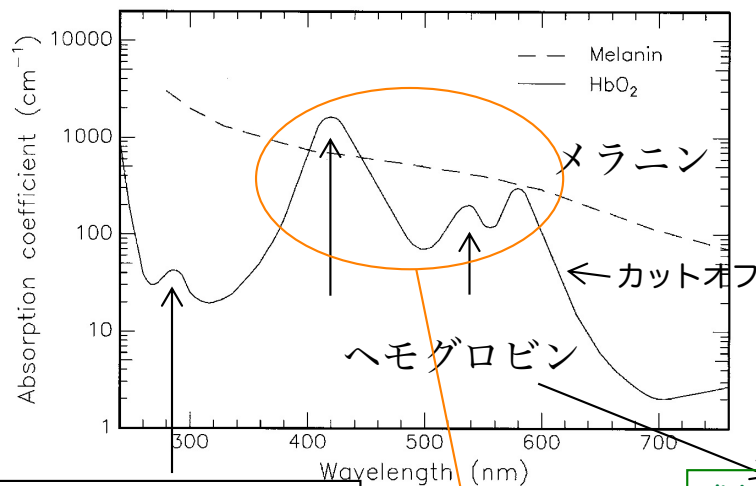
熱源がなくて円柱対称（軸対称）な場合の一般解

$$T(r, z, t) = T_0 + \frac{\chi_0}{(4\pi\kappa t)^{3/2}} \exp\left(-\frac{r^2 + z^2}{4\kappa t}\right)$$

生体組織による光の吸収

生体組織に関しては、吸収は主に、

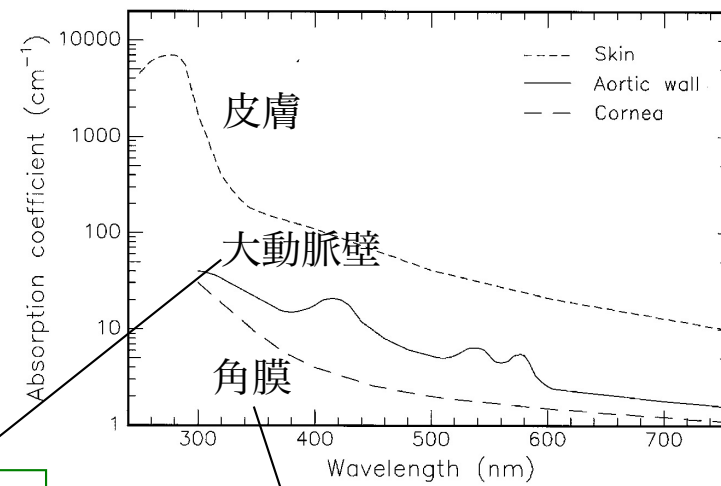
- ・ 水分子：赤外線領域
- ・ タンパク質や色素等の高分子：可視光・紫外線領域
- ・ 600nm～1200nm: 高分子も水も吸収が小さい（治療の窓）



@280nm：タンパク質

400nmから600nmでの複雑な
バンド構造
→生体分子の一般的傾向

似ている



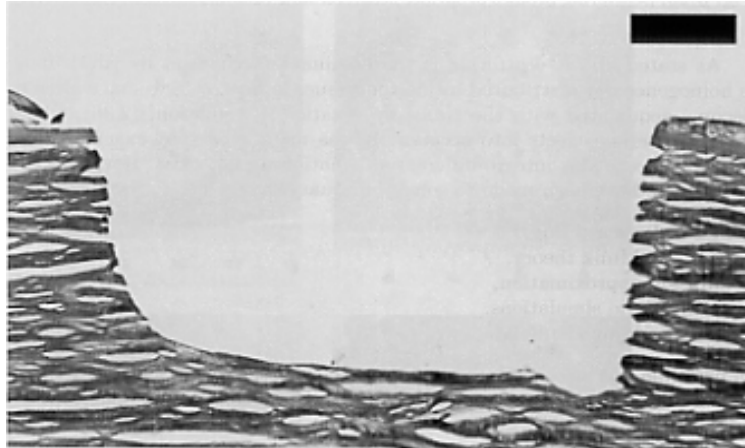
角膜と水晶体は可視光に対して透
明だが、赤外に強い吸収を持つ。

クリプトンイオンレーザー(531nm, 568nm)
→ 血液や血管の凝固

熱的相互作用のまとめ

- ・ 吸収による熱の発生が温度上昇につながる。
- ・ 外見的变化：凝固、蒸発、炭化、融解
- ・ 使用される典型的なレーザー：CO₂, Nd:YAG, Er:YAG, Ho:YAG, アルゴンイオンレーザー、ダイオードレーザー
- ・ パルス幅：1 μ s～1ms
- ・ 強度：10～10⁶ W/cm²
- ・ 医療応用
 - 腰痛治療(PLDD)
 - ガンのYAGレーザー治療(LITT)：子宮ガン、前立腺肥大
 - 網膜剥離の治療
 - あざ治療

光蒸散



図：ArFエキシマレーザーからの紫外光
@6.4eV(193nm)を照射した角膜の断面

- ・ 照射された部分が、非常にきれいに取り除かれていて、周囲には凝固や蒸発などの熱的なダメージがない。
- ・ このような紫外光による蒸散を、**光蒸散(photoablation)**と呼ぶ。
- ・ しきい値($10^7 \sim 10^8 \text{W/cm}^2$)以上の強度で起こる。

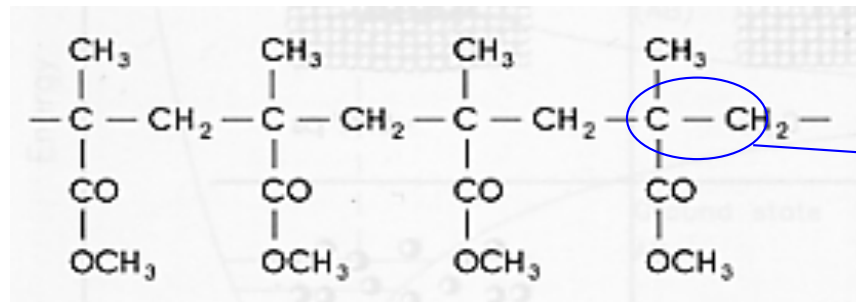
長所

- ・ 組織の正確な除去（精密蒸散）が可能
- ・ 正確な予測が可能
- ・ 周囲の組織の損傷がない。

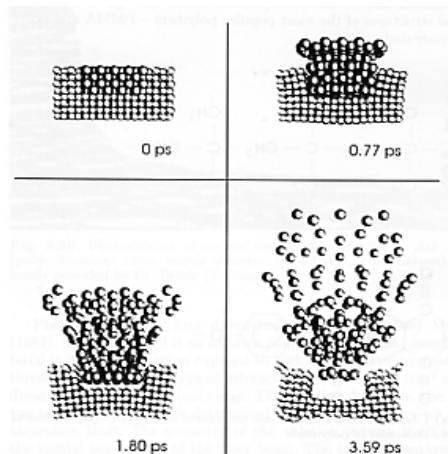
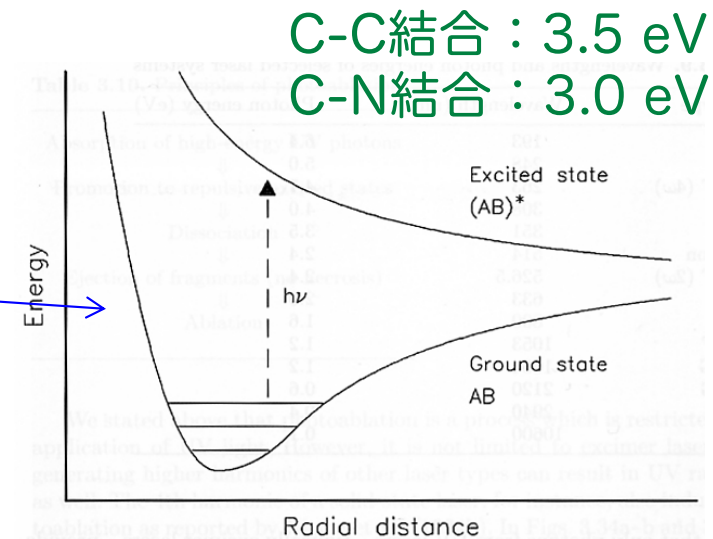
医療応用

- ・ 角膜組織の切除による、近視・遠視・乱視の治療(**LASIK**)

光蒸散の原理



図：PMMAの組成



1. 紫外の光子の吸収
2. 反結合状態への励起
 - $AB + h\nu \rightarrow (AB)^*$
3. 解離
 - $(AB)^* \rightarrow A + B + E_{\text{kin}}$
4. 破片の放出

蒸散深度

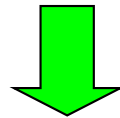
Lambert-Beerの法則

$$I(z) = I_0 \exp(-\alpha z) \quad I_0 : \text{入射光強度} \quad \alpha : \text{吸収係数}$$

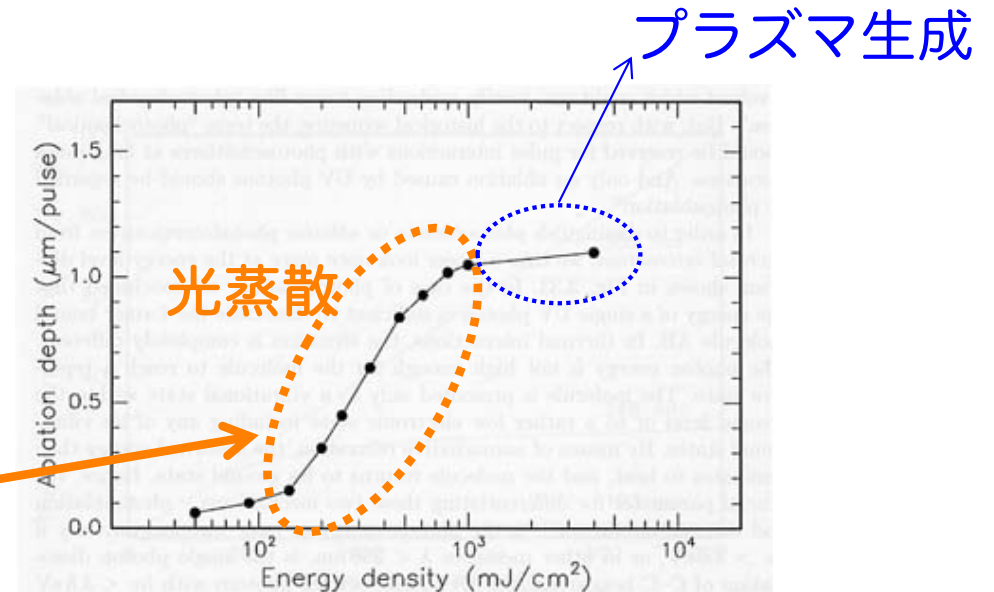
光蒸散は、レーザー高強度 $I(z)$ がしきい値 I_{th} 以上の時のみ起こる。

蒸散深度 d

$$I_0 \exp(-\alpha d) = I_{th}$$



$$d = \frac{1}{\alpha} \ln \frac{I_0}{I_{th}} = \frac{2.3}{\alpha} \log_{10} \frac{I_0}{I_{th}}$$



図：パルス幅14nsのArFエキシマレーザーによるウサギの角膜の蒸散曲線

光蒸散のまとめ

- ・ 高エネルギーの紫外光子によって、分子鎖を直接切断
- ・ 使用される典型的なレーザー：ArF, KrF, XeCl, XeFなどのエキシマレーザー
- ・ パルス幅：10～100 ns
- ・ 強度： $10^7 \sim 10^{10}$ W/cm²
- ・ 医療応用：視力矯正(LASIK)

プラズマ蒸散と光破断

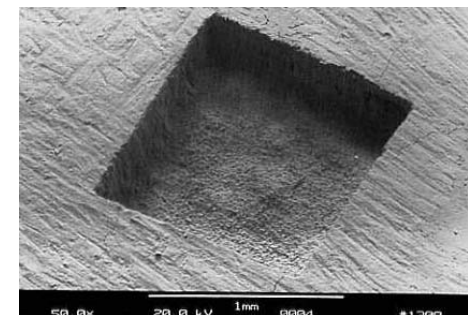
- ・ レーザー光の強度が、固体液体中で約 10^{11}W/cm^2 、空気中で約 10^{14}W/cm^2 を超えると、プラズマの生成をともなう、**Optical breakdown**と呼ばれる現象が起こる。
- ・ 生体組織の一部がプラズマ化することによって除去される過程を**プラズマ蒸散 (Plasma-induced ablation)**と呼ぶ。
- ・ 適切なレーザーパラメーターを選べば、光蒸散と同様に、熱的機械的な損傷なしに、組織をきれいに切除することができる。
- ・ レーザー光の強度がさらに高くなると、プラズマ生成の副次的効果として、衝撃波やキャビテーションバブルの発生が起こり、周囲の組織を機械的に損傷する。
- ・ これを、**光破断 (Photodisruption)**と呼ぶ。

光破断の医療応用

- ・ 尿道結石の粉碎

プラズマ蒸散の医療応用

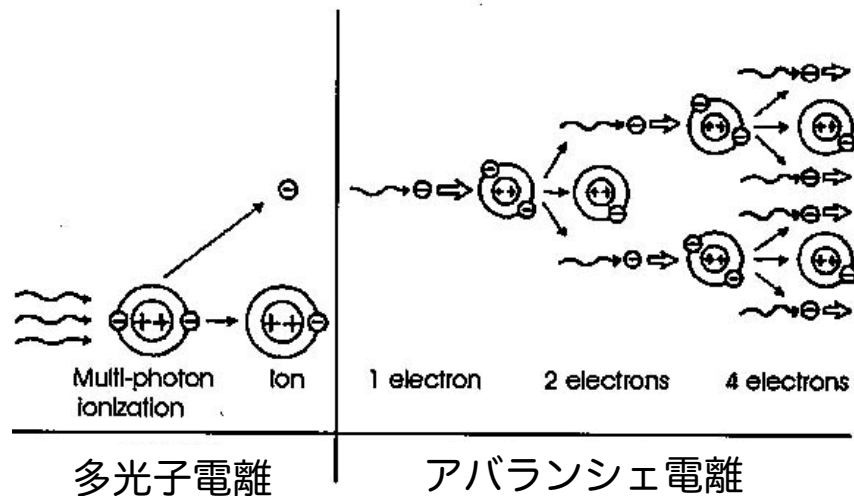
- ・ 角膜組織の切除による視力矯正
- ・ 虫歯の治療



図：Optical breakdownによって歯の表面に誘起されたプラズマの発光(左)と、プラズマ蒸散された人の歯(上)

プラズマ生成過程(ブレイクダウン)

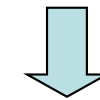
第1段階：多光子電離



第2段階：アバランシェ電離

「なだれ」の意

放出された電子が、レーザー電場中で加速される。

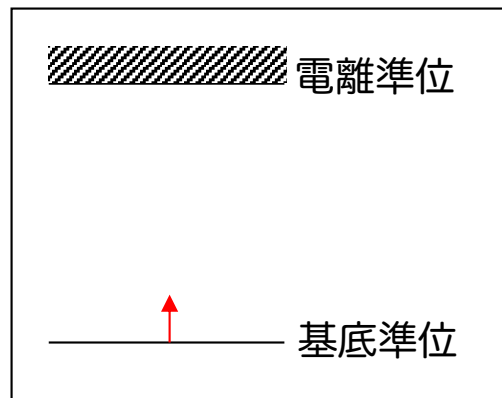


$$h\nu + e + A^+ \rightarrow e + A^+ + E_{\text{kin}}$$

加速された電子が、他の原子に衝突し、イオン化を引き起こす。

プラズマ生成過程(Optical breakdown)

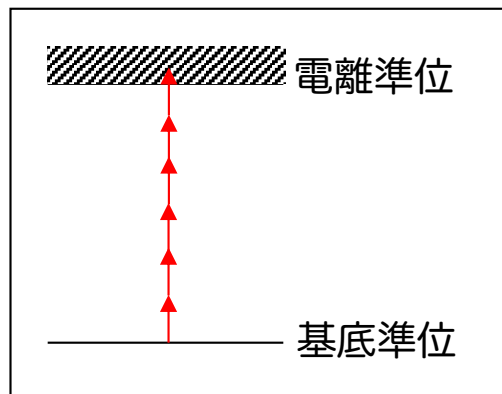
第1段階：多光子電離



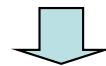
レーザー光が
弱い場合



イオン化しない



レーザー光が
十分強い場合



多光子電離

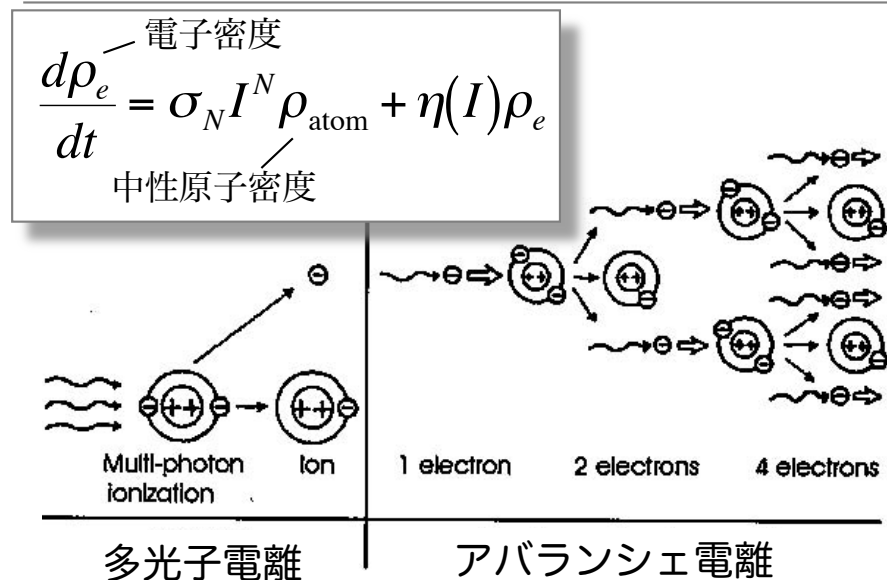
第2段階：アバランシェ電離

放出された電子が、レーザー電場中で
加速される（逆制動放射）。



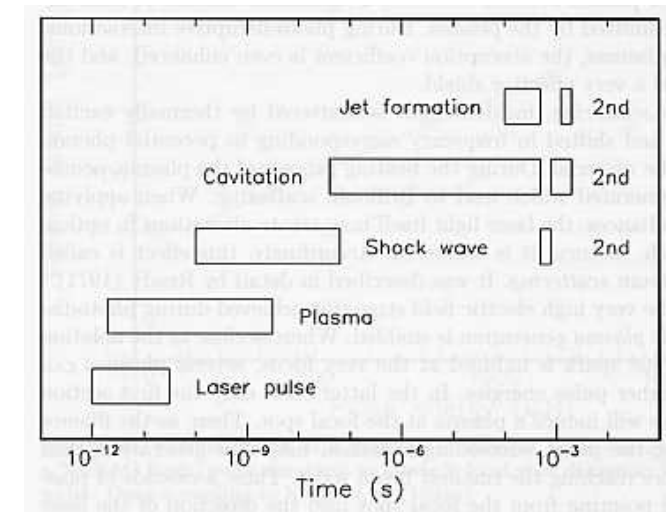
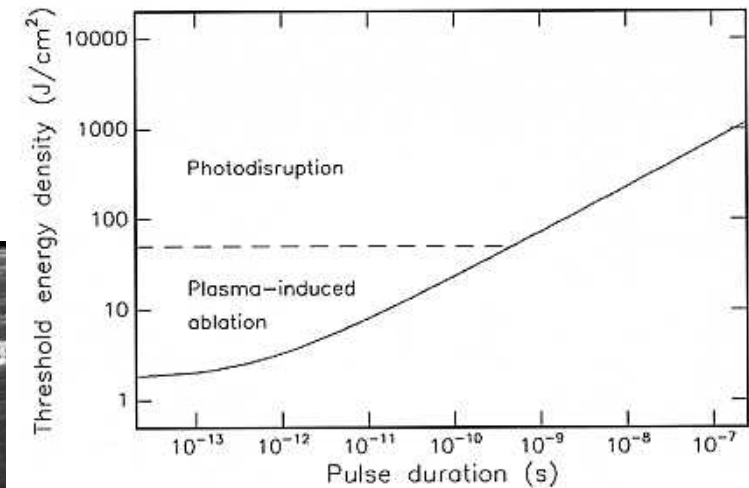
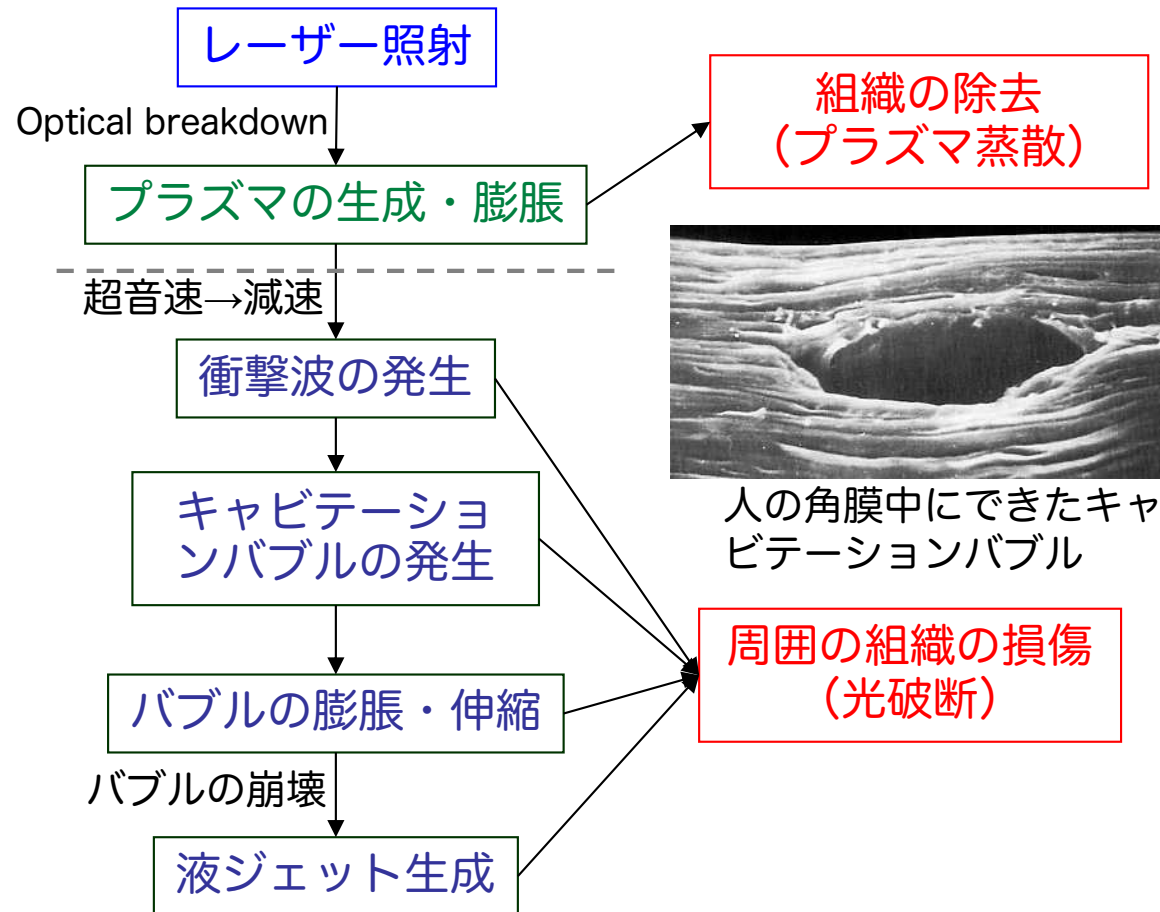
$$h\nu + e + A^+ \rightarrow e + A^+ + E_{\text{kin}}$$

加速された電子が、他の原子に衝突し、
イオン化を引き起こす。



図：プラズマ生成過程(Optical breakdown)

プラズマ蒸散と光破断の進展



プラズマ蒸散と光破断のタイムスケール

プラズマ蒸散と光破断のまとめ

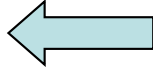
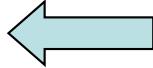
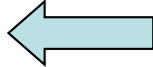
プラズマ蒸散

- ・ プラズマ化による組織の除去
- ・ 外見的变化：クリーンな蒸散
- ・ 使用される典型的なレーザー
 - Nd:YAG
 - Nd:YLF
 - チタンサファイア
- ・ パルス幅：100fs～500ps
- ・ 強度： $10^{11} \sim 10^{13} \text{W/cm}^2$
- ・ 医療応用
 - 視力矯正（研究開発段階）
 - 虫歯治療

光破断

- ・ 機械的力による組織の破断
- ・ 外見的变化
 - ：衝撃波やキャビテーションの発生
- ・ 使用される典型的なレーザー
 - Nd:YAG
 - Nd:YLF
 - チタンサファイア
- ・ パルス幅：100fs～100ns
- ・ 強度： $10^{11} \sim 10^{16} \text{W/cm}^2$
- ・ 医療応用
 - 尿道結石の粉碎

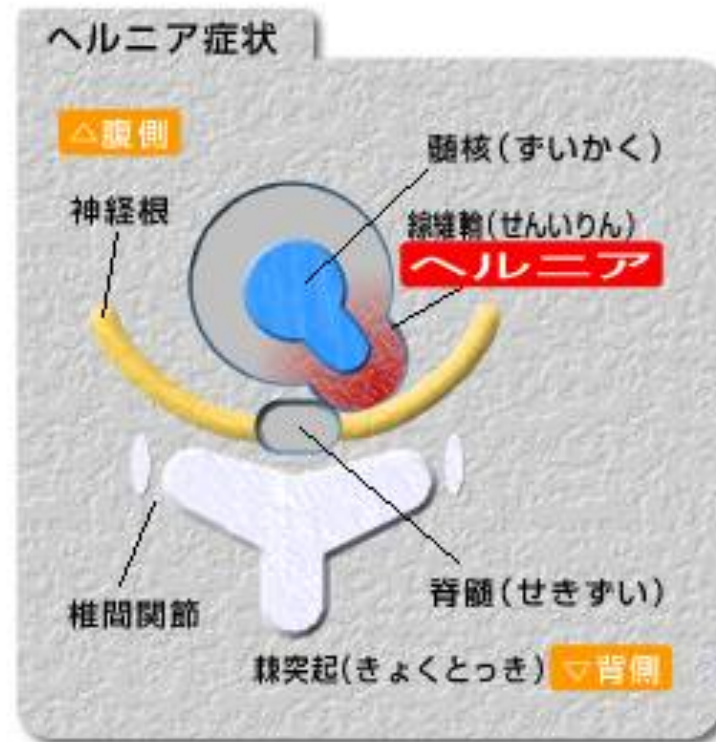
レーザーの医療応用

- 光化学相互作用
 - ガンの光線力学的治療(PDT) 
- 熱的相互作用
 - 腰痛治療(PLDD) 
 - ガンのYAGレーザー治療(LITT)
 - 網膜剥離の治療
 - あざ治療
- 光蒸散
 - 視力矯正(LASIK) 
- プラズマ蒸散
 - 視力矯正
 - 虫歯治療
- 光破断
 - 尿道結石の粉碎

腰痛治療（椎間板ヘルニア）

椎間板ヘルニア

- ・ 腰痛のおよそ20～30%前後をしめる。
- ・ 全体の70%が、20、30歳代



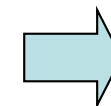
従来の療法

[保存的療法]

- ・ **薬物療法**：消炎鎮痛剤、筋緊張緩和剤
- ・ **理学療法**：牽引療法、温熱、電気加療
- ・ **神経ブロック**：ステロイド剤と局所麻酔剤

[手術]

- ・ 保存的療法で改善がない場合
- ・ 長期の入院とリハビリが必要
- ・ 長期治療成績はさほどよくない。

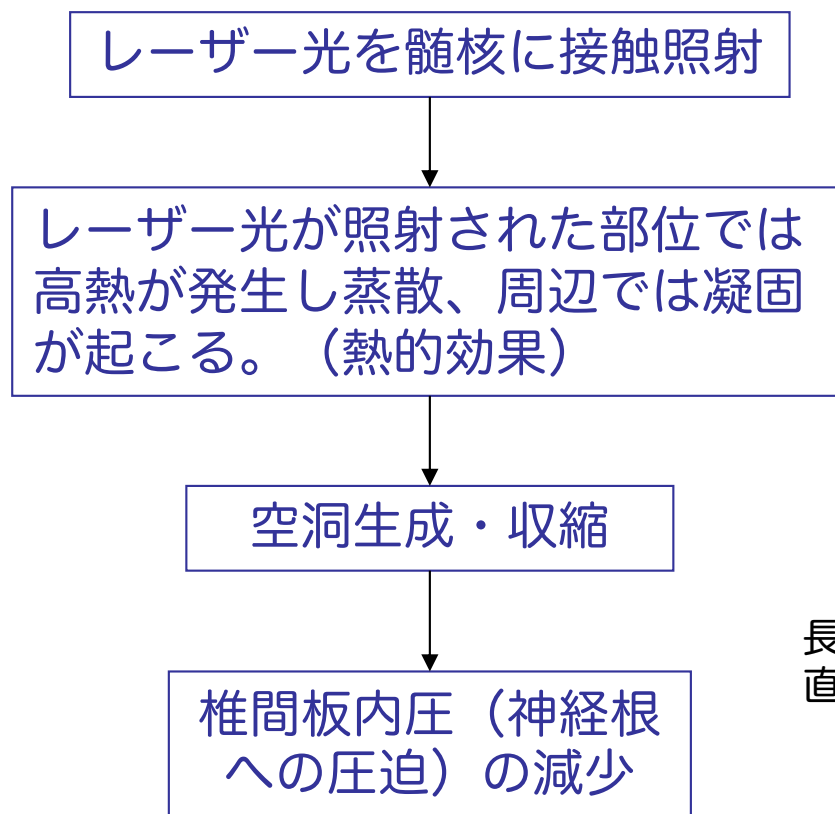


負担の少ない効果的な
治療法が必要

経皮的レーザー椎間板減圧術

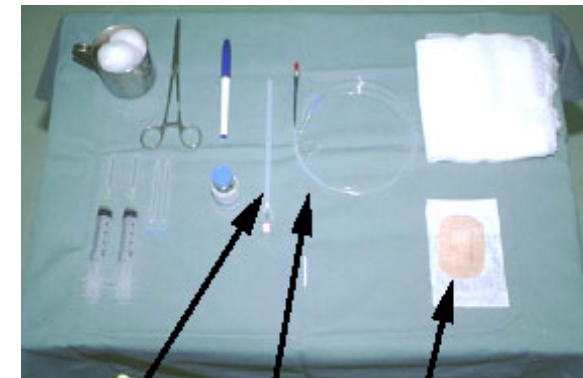
Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD)

皮膚と筋肉に局所麻酔をし、神経や椎間板には一切麻酔をしない。



術後3時間はベッド上安静

PLDD専用の使い捨てレーザーファイバーキット



穿刺針
（写真は腰椎用）

バンデージ
（施術後、患部に貼ります）

長さ15cm、
直径1.25mm

専用レーザーファイバー
（巻かれております）

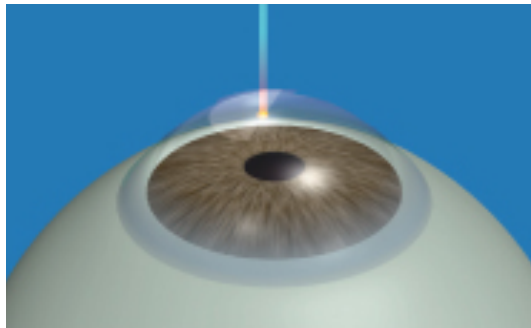
半導体レーザー
ファイバー直径400ミクロン
照射時間は10-20分

PLDDの特長

- 手術手技が簡単で出血がない
- 局所麻酔で治療時間も短い（10分～15分）
- 手術侵襲が少ない為入院が短い（1～2日）
- 傷が残らない
- 神経の周辺を操作しないので合併症・副作用が少ない

角膜屈折異常の矯正

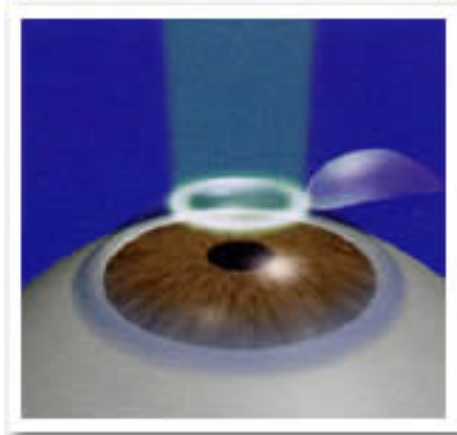
Laser in situ Keratomileusis (LASIK, レーシック)



フェムト秒レーザーで、フラップを作成（片眼約15秒）

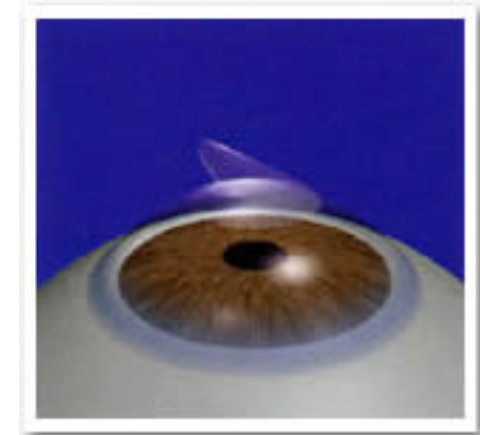
・ フラップ厚：160 μm

角膜コラーゲン分子のC-C、C-N結合の結合エネルギーはそれぞれ3.5eVと3.0eV。



エキシマレーザーを照射して角膜の一部を削る（光蒸散）。

- ・ ArFエキシマレーザー
- ・ 波長193nm(6.4eV)
- ・ パルス幅10～25ns
- ・ 照射深度100 μm 以下



めくった角膜表面（フラップ）を元へ戻す。

- ・ フラップは自然に再び組織にくっつくので、縫ったりする必要はない。

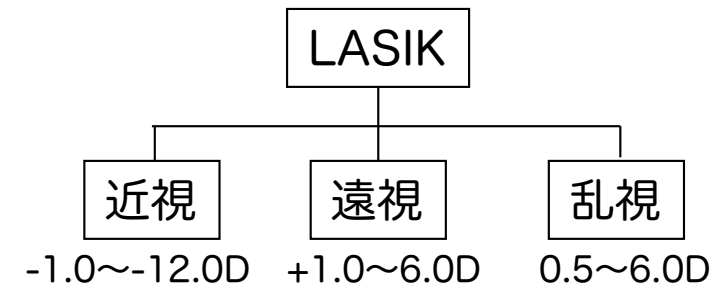
治療における新しい概念：健康な組織を切除する

角膜屈折異常の矯正

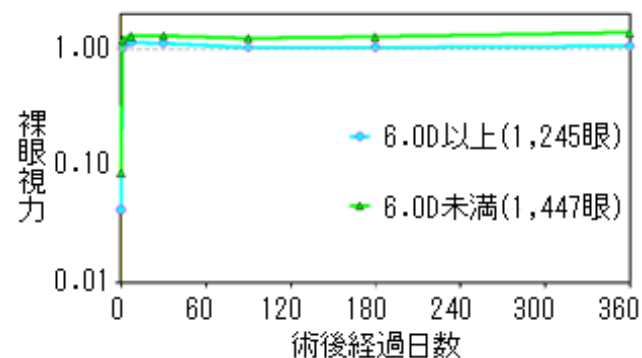
Laser in situ Keratomileusis (LASIK, レーシック)

LASIKの特長

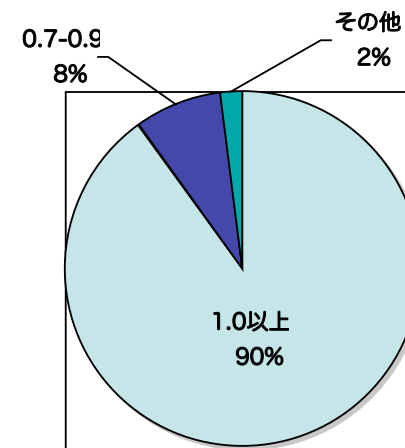
- ・ 良好なpredictability
- ・ 痛みが非常に少ない。
- ・ 手術翌日から良好な視力が得られる。
- ・ 両眼同時手術が可能（20分ほど）
- ・ 術後も長期に渡って安定した視力が得られる。



LASIKの適応



裸眼視力の経過



術後裸眼視力

がん治療

- ・ 3つの主要な治療法
 - 外科手術
 - 放射線治療
 - 化学療法（抗ガン剤）

光線力学的治療法

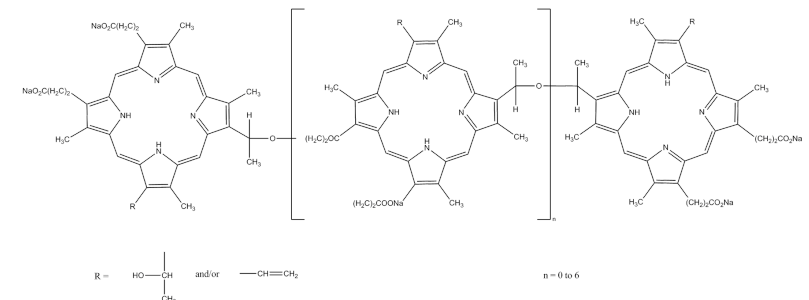
Photodynamic therapy (PDT)

ガンに選択的に集積する光増感剤を光励起した時に、光化学反応により発生する活性酸素の細胞毒性を利用して行われるガン治療

方法

- 腫瘍親和性光感受性物質（商品名フォトフリン）を静脈注射する。
 - フォトフリンは、腫瘍組織には正常組織の約4倍とりこまれ、48時間以上停滞する。
 - 正常組織からは、肝臓・腎臓を除き24時間以内に排泄される。
- 48時間後から72時間後にレーザーを照射する。
 - 組織透過性の比較的高い630nmの赤色光を発生するエキシマダイレーザー(EDL)が用いられる。
 - レーザー光は、石英ファイバーで病巣に導かれる。

フォトフリンの構造



光線力学的治療法

Photodynamic therapy (PDT)

特長

- ・ PDTに使用するレーザーは、出力がレーザーメスの1/100程度と低く、フォトフリンはがん組織に多く集積するので、正常組織への障害を最小限に抑え、がん病巣のみを選択的に治療することができる。
- ・ 切ったり、焼いたりする事のない局所的非侵襲的治療法。麻酔の必要が無く、痛み、出血もほとんどない。
- ・ 抗ガン剤のようなきつい副作用がない。
- ・ 他の治療を妨げないため、外科手術・放射線療法・化学療法との合併療法が可能。

副作用

- ・ 日光過敏症
 - － フォトフリン投与後2～3週間は直射日光を避け、必要に応じて日焼け止めクリームの塗布。
 - － 暗室等に滞在する必要はない。