PDTに用いる新しいレーザー光源
ー 波長可変レーザー (YAG-OPO) ー

井上克司、花房直**、高岡啓吾*、宇田川毅*

石川島播磨重工業(株) 技術本部 メカトロ総合開発センター
* 石川島播磨重工業(株) 技術本部 プロジェクト計画部
**石川島システムテクノロジー(株) メカトロ技術部 光技術グループ

New Laser Light Source for PDT - Tunable Laser (YAG-OPO) -

Katsushi Inoue, Naoshi Hanafusa**, Keigo Takaoka*, Takeshi Udagawa*

Mechatronics Development Center, Ishikawajima-Harima Heavy Industries Co., Ltd.

* Project Planning Department, Ishikawajima-Harima Heavy Industries Co., Ltd.

**Mechatronics Technical Department, Ishikawajima System Technology Co., Ltd.

Abstract

Photodynamictherapy (PDT) is a new method to treatment malignant tumor using photosensitizer and exciting light. PDT has many advantages over surgical operations for early cancers as follows. As PDT can keep the organ's function, quality of life after treatment will be fine. As PDT is the endoscopic treatment, it can apply to unoperable cases, such as high risk complications and the aged.

We have developed tunable and pulsed laser system for PDT. This system consists of optical parametric oscillator pumped by third harmonic of Q-switched Nd:YAG laser (we call YAG-OPO laser). As YAG-OPO laser is tunable from 620 to 670nm, it is available for exciting various photosensitizers.

Clinical trial with YAG-OPO laser and photofrin II has been finished last month to the following tumor, early lung cancer, early superficial gastric cancer, superficial esophageal cancer and early uterine cervix cancer.

We have confirmed fine results up to the present.

keywords : photodynamic therapy (PDT), Photofrin II, quality of life, endoscopic treatment, optical parametric oscillator, pulsed laser, tunable laser

1. 緒言

光線力学的治療 (Photodynamic therapy : PDT)

は、腫瘍親和性を持つ光感受性物質とレーザー光との光化学反応によって、腫瘍細胞だけを選択的に破壊する治療法である。PDTは内視鏡下での治療が可能のため、高齢者あるいはハイリスク疾患合併症例等の手術に危険を伴う症例に適応可能であるほか、臓器機能を温存できるため、外科手術に比べて術後のQuality of life がはるかに向上する。

1994年には光感受性物質であるフォトフリン注とエキシマダイレーザー (Excimer dye laser :

EDL) が厚生省に承認され、PDTの普及が期待されている。

PDTに用いるレーザーに関して、連続波のアルゴンダイレーザーに比べてパルス波のEDLのは、治療成績および治療効果の深達度において優位とする報告¹⁾が国内では多い。このため日本ではパルス波が主流となりつつある。また連続波とパルス波の組織内の光透過性、作用機序の違い、反応の閾値の存在等についての議論²⁾が盛んに行われている。

一方、現在開発が進められている新しい光感受性物質は、組織透過性の良いより長い波長で

励起するものに移行する傾向にあり、これら新しい光感受性物質の励起波長（630, 652, 664, 670nmなど）を発振可能な波長可変レーザーの開発が望まれてきた。

我々は1993年より新技術事業団からの委託を受け、パルス波でかつ波長可変のPDT用レーザー装置の開発³⁾を行っている。また1995年5月～1996年11月の間に早期肺癌、表在型食道癌、表在型早期胃癌、子宮頸部初期癌および異形成に対する臨床試験を行い、現在まで良好な治療成績が得られている。今回、PDT用に新しく開発されたYAG-OPOレーザーについて報告する。

2. 開発コンセプト

我々は次の4つのコンセプト満足するレーザーを検討し、YAG-OPOレーザーを選定した。

- ・パルス発振である。
- ・波長可変である。
- ・メンテナンスが容易である。
- ・操作性が簡単である。

YAG-OPOレーザーは我々が用いている略称であり、QスイッチパルスYAGレーザー励起光パラメトリック発振器（OPO：Optical parametric oscillator）を意味する。OPOはレーザーメスで知られるKTPレーザーにおけるKTPと同様の非線形結晶と一対の光共振器から

構成される極めて簡単な構造（Fig.1 参照）の波長可変レーザーである。

3. YAG-OPOレーザーの発振プロセス

QスイッチパルスYAGレーザーは、Qスイッチと呼ばれる高速の光スイッチにより、nsec（ 10^{-9} sec）オーダーのパルス幅で数10MWの高いピークパワーのパルス光を発生する。また、EOタイプのQスイッチを用いた場合、偏光成分がきれいに整った直線偏光のビームになり、非線形結晶を用いた波長変換をする際に高い変換効率が得られる。つぎに高調波の発生からOPOまでの発振プロセスを示す。

Fig.1 に示したようにQスイッチパルスYAGレーザーからの周波数 ω の基本波のビームを非線形結晶に位相整合条件を満足する角度で入射させると基本波の光子2個が合成され、周波数 2ω （ $=\omega+\omega$ ）の第2高調波に変換される。

さらに基本波（ ω ）と第2高調波（ 2ω ）の光子が混ざったビームを同様に非線形結晶に入射すると周波数 3ω （ $=\omega+2\omega$ ）の第3高調波に合成される。このとき第2高調波は基本波の2倍、第3高調波は3倍の光子エネルギーになる。PDTに必要な600～700nmの波長でOPOを発振させるには、この第3高調波（ 3ω ）でOPOを励起する必要がある。

OPOは、高調波発生における光子の合成過程の逆過程（分離）であり、励起光の光子 ω_p を二つの光子（シグナル光 ω_s ・アイドラ光 ω_i ）に変換するものである。周波数 ω_p の励起光が非線形結晶に入射すると入射角によって決まる ω_s と ω_i の光子が極めて低い効率で発生する。OPOは発生した光子の片方あるいは両方を光共振器で共振させることにより、効率良く変換するようにしたものである。このときシグナル光およびアイドラ光は、励起光の非線形結晶への入射角を変化させることにより、 $\omega_p = \omega_s + \omega_i$ の関係を満足する任意の周波数（波長）で可変となる。ここで光子エネルギーが高い（波長が短い）方をシグナル光と呼ぶ。

つぎに、ここまで周波数で表した関係式を波長に置き換えて考える。基本波(1064nm)の波長を λ 、第2高調波を λ_{SH} 、第3高調波を λ_{TH} とすると以下ようになる。

$$1/\lambda_{SH} = (1/\lambda + 1/\lambda), \lambda_{SH} = \lambda/2 = 532\text{nm}$$

$$1/\lambda_{TH} = 1/(1/\lambda + 2/\lambda), \lambda_{TH} = \lambda/3 = 354.7\text{nm}$$

OPOではシグナル光とアイドラ光の波長をそれぞれ、 λ_s 、 λ_i とすると、以下の様になる。

$$1/\lambda_{TH} = 1/354.7 = 1/(\lambda_s + 1/\lambda_i)$$

例えば354.7nmの第3高調波励起で630nmのシグナル光を発振させると、同時に811.5nmのアイドラ光が得られることになる。

$$1/354.7 - 1/630 = 1/811.5$$

Fig.2 YAG-OPOレーザーの波長域と光感受性物質の励起波長

BBO (β -BaB₂O₄) 結晶を用いたOPOでは、第3高調波（354.7nm）で励起した場合410～710nmのほぼ可視光全域のシグナル光と710nm～2.5 μ mの近赤外域のアイドラ光が得られる。また第2高調波（532nm）で励起した場合は670～1064nmのシグナル光と1064～2.5 μ mのアイドラ光が得られる。

4. PDT用YAG-OPOレーザー装置

今回PDT用に開発したYAG-OPOレーザーでは、PDTに必要な620～670nmの任意の波長が出力可能で、Fig.2に示したように様々な新しい光感受性物質に対応可能である。

Fig.3に装置の写真を示す。写真中央が発振器本体、左手前がタッチパネルを搭載した操作スタンド、右手は冷却装置である。

レーザーの立ち上げから結晶コントロール、波長・パルスエネルギーの制御まで全てを自動で行う。オペレータはタッチパネルから、波長、パルスエネルギー、照射量（1回当たり

Fig.3 PDT用YAG-OPOレーザー装置

の)、使用する光ファイバーを入力した後、スタートボタンを押すと照射が始まり、設定した照射量に達すると自動的に照射を停止する。照射中は現在までの照射量と残り時間が表示され、照射を繰り返した場合は照射量の積算値も表示される。また光ファイバー先端チップの汚れあるいは劣化等による透過率の低下を補償するため、出射端での出力を校正するファイバーチェック機能も備えている。 Fig.4にPDT用YAG-OPOレーザーの主な仕様をまとめた。

5. 臨床試験

フォトリソの静注から約50時間後、以下の方法で患部にレーザーを照射する。

肺は Fig.4- (1) の前方拡大照射あるいは側方照射ファイバーを用いて気管支鏡下で行う。

食道、胃はレーザー照射は Fig.4- (1) の前方拡大照射ファイバーにチップの汚れを防ぐためのエアージャグ用のチューブを付けたものを用いて内視鏡下で行う。

子宮頸部へはコルポスコープからのスポット照射を行う。頸管内には Fig.4- (3) に示した全周照射タイプの頸管プローブを挿入し、コルポスコープのマニピュレータにより1mmずつ引きながら照射する。

1995年5月から1996年の11月の期間にYAG-OPOレーザーとフォトリソ注を用いた早期肺癌、表在型食道癌、表在型早期胃癌、子宮頸部

初期癌および異形成に対する合計73症例のPDT臨床試験を行った。現在経過観察中であるがEDLと同様の良好な成績が得られている。

7. 結語

我々は操作性に優れるPDT用YAG-OPOレーザーを新技術事業団からの委託により開発した。波長可変であるため、今後開発される種々の光感受性物質に対応できるほか、ピークパワーの高いパルス波であるため、良好な治療効果が期待できる。

今後、その他の臓器や動脈硬化等への適応拡大や日光過敏症等の副作用が少ない光感受性物質の開発により、PDTがさらに普及して行くことを期待する。

文 献

- 1) 三村征四郎、他：パルス波のエキシマダイレーザーを用いた表在型食道癌ならびに早期胃癌に対する光化学治療. 第12回レーザー医学会, pp103-106, 1990
- 2) T. Takemura, S. Umeuchi, S. Nakajima and I. Sakata : Investigation of Sensitizer Dose and Light Dose-Rate Effects. SPIE, Vol.2371, pp.351-354
- 3) 井上克司：高繰り返しオートコントロールYAG-OPOレーザーシステム. 平成6年度日本分光学会, pp6-10, 1994

発振波長	: 620~670nm (1 nm 単位で可変)
パルスエネルギー	: 2 ~ 6mJ (0.1 mJ 単位で可変)
パルス幅	: 4~6nsec
最大ピークパワー	: >1MW
平均パワー	: 100~300mW
スペクトル幅	: 10nm以下
繰り返し数	: 50, 25Hz
オペレーション	: カラータッチパネルによる

Fig.4 PDT用YAG-OPOレーザーの主な仕様

Fig.5 レーザー照射用光ファイバー