消化器病変の機能画像診断と

レーザラマンによる分子異常の検出

Organ Function Diagnosis by Function Imaging, and Biomedical Measuremen tby Raman Spectroscopy

佐藤 信 紘, 川 野 淳, 福 田 益 樹, 角 張 尚 道,
依 田 潔, 鎌 田 武 信, 阿 部 裕

Nobuhiro Sato, Sunao Nawano, Masuki Fukuda, Naomichi Kakubari,
Kiyoshi Yoda, Takenobu Kamada, Hiroshi Abe

大阪大学医学部第一内科教室

Microcirculation and intramucosal oxidative metabolism are visualized by optical analysis of intracapillary hemoglobin and oxygen metabolism in gastric mucosal tissue. Clinical application of this method has revealed that intracapillary hemoglobin concentration in corpus mucosa decreased significantly before appearance of acute gastric mucosal lesions. The decreased gastric blood volume in the ulcer margin at the healing stage of chronic gastric ulcer indicated an intractability of ulcer healing. The 2-dimensional display of the intracapillary hemoglobin concentration using SIT tube and OSA 500 system could make the ischemic lesion clear. The color display also contributed to clear visualization of the ischemia and hypoxia of the mucosa. Thus, our function imaging could afford an effective method for detecting a microlesion, if combined with laser-fluorescence, -absorption and -scattering. A laser Raman scattering using optical fiber during endoscopy was also presented and discussed with respect to analysis of molecular abnormality of the stomach, which will develop in future a new atraumatic, diagnostic method.

消化器癌の中心をなす胃癌の診断は内視鏡機器の発達に伴ない、飛躍的な進歩を遂げた。先達の努力の賜物と思われる。この分野の今後の発展は、微細病変の診断、病変の背景の検索と成因の解明、病変の予測、予防、そして内視鏡治療にあると筆者らは考えている。ここでは、これらの今後の問題のうち、前二者に関して内視鏡の Function Imaging による臓器機能診断へのアプローチと、内視鏡下での生体高分子のラマン分光法による計測について述べ、批判を乞いたい。

(方法・装置)

測定系を図1に示す。光源として白色光と干渉フィルタ、あるいは色素レーザを用い、単色光を内視鏡の送光用ファイバを通して照射した。測定対象として、ヒト上腕を選び、皮下出血を吸引により形成した。散乱反射光を高感度二次元ディテクタ（ST）を用いたオプティカルアナライザ（OSAシステム：B&M社製）に入力した。各波長に対して、反射強度の二次元画像間の演算を行ない、その結果をXYレコーダに出力し、オフラインで疑似カラー表示した。今回は、局所ヘモグロビン（Hb）濃度に相当する分布を569nmと586nmの吸収差（あるいは586nmと650nmより）、また酸素化ヘモグロビン（HbO₂）濃度に相当する分布を577nm、586nm吸収からの演算より求めた。

ディテクタヘッドは500×500画素により構成されるが、今回は38×100画素を用いた。その走査時間は約0.2秒で、積算により入力時間は一波長あたり約2秒、全測定時間は約30秒でこの間測定部位を固定した。この時間内の血行動態は測定精度内で変わらないと仮定した。検出器の感度補正を白色紙で行なった。使用したオプティカルアナライザのダイナミックレンジは12ビットである。

(結果)

光源として白色光と干渉フィルタを用いた場合の結果を図2に示す。図2-Aは569nm, 586nm吸収による演算結果で局所Hb濃度分布に相当し明らかに皮下出血部位が認められる。図2-Bは577nm, 586nm吸収による演算結果でHbO₂濃度分布に相当すると考えられ、同一出血部位のHbO₂濃度分布には偏りがある事がわかる。本実験における精度は6ビット程度と考えられる。

従来、点でしか得られなかった反射光分析による臓器機能が二次元画像として得られる様になり、より有効な臓器機能診断の可能性が示された。本研究を進める事により、臓器の蛍光等を含む二次元反射スペクトルを実時間で分析して、がんや潰瘍等を診断し、直ちにレーザー焼灼等で治療する事が考えられる (Fig. 3)。

3. ラマン分光法による生体計測

われわれは数年前よりラマン分光法を生体計測に応用すべく検討を行なってきた。この方法は水分子の影響を受けることが少なく、また不透明な生体試料などの分析に適している。しかしながら、通常のラマン効果測定装置は光学系が固定されており、測定に際しての制約が多かった。前々回、われわれはオプティカルファイバをレーザー光系、散乱光受光系にそれぞれ使用する測定系に関する実験結果を報告した。今回、これらを更に進め、レーザー光用ファイバを中心に置き、その周囲にラマン散乱光受光用ファイバを配して一体化した同軸構造をもつファイバでラマン信号を検出することを試みたので報告する。

(実験装置など)

ラマン分光装置は既製のものを使用し、励起光源にはアルゴンレーザー (5145Å) を用いた。試料室は Fig. 4 のようにファイバを使えるように若干変更した。オプティカルファイバはレーザー導光用として石英系ステップ型ファイバ (コア径200-400μm, 長さ2-3m) を用いた。散乱光集光用としてステップ型ファイバ (石英系, コア径100μm, 長さ2m) を40-80本用い、レーザー光送光用ファ

Fig. 3

LASER SYSTEM FOR CLINICAL DIAGNOSIS & TREATMENT

Fig.4

Block diagram of Raman spectroscopy with optical fiber system

イバを中心としてこれらを束ね、金属リング、熱収縮チューブなどでこれらを保護した。(Fig.5)分光器側のファイバはスリット状とし結合能率を上げた。レーザー光は Fig.2 のように照射され、散乱角度は一定しないがラマン光が能率よく受光される。

(実験結果)

基礎実験として標準試料(四塩化炭素)を石英セルに入れて測定した結果を Fig.6A に示す。四塩化炭素の基本シグナル以外にも信号が乗っているが、これはファイバのクラッド材による信号と考えられる。(Fig.6B) 石英セル及び四塩化炭素の界面で反射したレーザー光によりファイバ端面のクラッド材が励起されるためと思われる。従って、界面反射の少ない条件では上記の信号は生じない。また、データプロセッサを用いることによりこれを処理することも可能である。ラットの尾

FIG.6 Raman spectra of CCl_4 (A) and backgrounds of fiber ends (B)

などの生体試料を直接分析した結果は前々回報告したが、今回のファイバでは S/N が非常に悪く不安定であった。

以上、同軸構造のファイバを用いたラマン分光法につき簡単にふれた。まだ感度が低く、蛍光などの問題もあり実用にはならないが、今後分光器との結合部分や送受光面などの改良をすることにより遠隔ラマン分光検査システムや体腔内などに挿入可能なシステムなどが実現可能と思われる。また、レーザーメス、レーザーフォトリソグラフィーなどについても検討していくつもりである。

Fig.5 Optical fibers for Raman spectroscopy