生体硬組織のエキシマレーザー蒸散機構

中野 人志, 中山 斌義, 久保 宇市

近畿大学理工学部電気工学科 (〒577-0818 大阪府東大阪市小若江3-4-1)

Mechanism Associated with Excimer Laser Ablation of Hard-Tissue

Hitoshi NAKANO, Takeyoshi NAKAYAMA, and Uichi KUBO

Department of Electrical Engineering, Faculty of Science and Technology, KINKI University
3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577-0818

(Received October 2, 1997)

The mechanism associated with excimer laser ablation of hard tissue has been studied using fast photography and an electron probe micro analyzer (EPMA). A bovine femur was adopted as a model of hard tissue. The ArF and KrF excimer lasers were used in this study. Time-resolved photographs of ablation plume were obtained using a microscope-mounted camera together with pulsed illumination from a XeCl excimer laser pumped dye solution. Ablation velocity and the start time of ablation were estimated. In addition, change in composition of bone surface was investigated by EPMA. The ratio of Calcium to Phosphor, which is an important parameter for determining the chemical characteristics of Hydroxyapatite, was estimated. Possible mechanisms to explain laser ablation were examined. The results indicated that the ArF and KrF excimer lasers promoted primarily photothermal ablation. Photochemical ablation had occurred only in ArF excimer laser irradiation. Photomechanical ablation appeared to be negligible during ArF and KrF excimer laser ablation of bone.

Key Words: Excimer laser ablation, Bone, Fast photography, EPMA

1. はじめに

医療用のレーザーとしては、眼科領域のArレーザー、凝固治療のNd:YAGレーザー、切開治療のCO₂レーザー等がよく知られている。今日では、その他臨床現場の幅広い領域でレーザーが使用されており、有用性が認められている。紫外領域でパルス発振するエキシマレーザーは、従来までのCO₂レーザーに見られる生体組織断端部の熱損傷、炭化等を極力抑え込むことができる^{1,2)}。眼科における角膜屈折矯正手術には、既にArFエキシマレーザーが使用されており³⁾、他の領域においてもエキシマレーザーを応用する研究が行われている。しかしながら、核酸の吸収ピーク波長が紫外領域に存在することから、エキシマレーザーの生体軟組織への照射には安全性の確保が必要であり、限界がある。

骨や歯牙等の生体硬組織においては、エキシマレーザーを用いた研究が多岐に亘って行われている⁴⁻¹⁷⁾。エキシマレーザーの硬組織蒸散機構については種々の要因が考えられ、現在においても完全な解答は見いだせないが、光化学効果の寄与が考えられている^{13,18)}。KrF(波長: 248nm)やArF(波長: 193nm)エキシマレーザーが発する紫外光の光子エネルギーは5.0および6.4eVであり、これは生体に含まれる様々な分子の結合エネルギーを上回るか同程度である。

一方、生体構成物質は、通常、有機成分を多く含む紫外領域において大きな吸収を持っている。これは、熱による蒸散の機構が光子エネルギーの大小に関わらず大きいことを意味している。エキシマレーザーによる生体硬組織の蒸散機構については、高速イメージングを用い、既に多数の報告がなされている^{6,10,11,14-16)}。噴出粒子の速度、衝撃波の発生状況、プラズマ発光の分光分析等、詳細に報告されているが、レーザー照射直後における蒸散の状況や光化学効果に着目した検討は行われていない。

本研究では、ArFおよびKrFのエキシマレーザーを生体硬組織に照射し、形成されたブルームの時間分解写真測定結果から、蒸散の機構を熱的、機械的、光化学的效果の3つに分けて検討した。さらに、照射表面を電子線プローブマイクロアナライザー(EPMA)を用いて観測し、光化学効果による原子組成変化の有無を調べた。

2. 生体硬組織試料および実験方法

実験に用いたレーザーは、ArF(Lambda Physik, LPX 105 MSC)およびKrF(Lambda Physik, EMC 103 MSC)のエキシマレーザーである。レーザー発振波長とパルス幅は、ArFの場合193nm, 15ns, KrFは248nm, 23nsである。生体硬組織試料としては牛大腿骨を用いた。骨は主として有機成分と無機成分から構成され、有機成分は主にコラーゲン、無

Fig.1 Experimental arrangement for measuring time-resolved image of excimer laser ablation plume.

機成分はハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 以下 HAp) である¹⁹⁾. HApは通常多結晶の状態が存在している. 骨表層部分の皮質骨における有機成分と無機成分は各々35%, 50%であり, 残りの15%は水分である¹⁹⁾. 本実験では, 皮質骨を使用した. レーザー波長に対する骨の吸収は, 懸濁液を使った分光測定から, ArF波長の方が26倍大きいことが判っている²⁰⁾.

蒸散の機構を検討するために, プルームの時間分解写真測定を行った. 実験配置をFig.1に示す. 照射レーザー光と同期発光するナノ秒可視光をバックライト光源として利用するのが, 時間分解写真測定の原理である²¹⁾. ArFあるいはKrFエキシマレーザー光をシリンドリカルレンズで線集光し, フルエンスを $1\text{J}/\text{cm}^2 \cdot \text{pulse}$ 一定として牛大腿骨に1パルス照射した. バックライト光源には, XeClエキシマレーザー (日本電気, XL120A, 波長308nm, パルス幅15ns) 励起された色素溶液 (ローダミン6G) からの蛍光を用いた. バックライト光の中心波長とパルス幅は, それぞれ590nm, 19nsであった. プルーム発生時の時間履歴を広い範囲で測定するために, デジタル遅延パルサー (Stanford Research Inc., DG535) を用い, 照射エキシマレーザー光とバックライト光の時間間隔 (以下, 遅延時間) を変化させた. エキシマレーザー同期発振におけるジッターの影響を考慮するため, 遅延時間は照射レーザーパルスとXeClレーザーパルスをPINホトダイオードで測定して直接評価した. また, 遅延時間は各レーザーパルスのピーク間隔で定義し, 同軸ケーブル長, 試料までの光路長は別途評価した.

レーザー照射表面の原子組成分析には, EPMA (日本電子, JXA-8600S/M) を用いた. この実験では, ArFおよびKrFエキシマレーザー光を繰り返し周波数2ppsで1000パルス骨に照射した. 原子組成変化の指標として, HApの化学的性質の決定において重要なCaとPの原子組成比 (以下, Ca/P) を評価した.

3. 実験結果

3.1 時間分解写真測定

Fig.2 (a), (b)にプルームの時間分解写真を示す. (a)は

ArF, (b)がKrFエキシマレーザー照射の結果である. 図では上方からレーザーが照射されている. (a), (b)図ともに, 遅延時間25nsにおいて骨の表面に変化が現れている. その後, プルームは継続発生し, 10 μs に至り終結している. (a), (b)図ともに遅延時間400nsにおいて最も顕著に観られるプルーム上方の円状縞は衝撃波の波紋であり, プルームが超音速で噴き出していることが判る. 衝撃波の可視化は, 空気の密度変化によって生じる屈折率変化に起因する. 飛散した粒子の径は, 概ね2 μm 以下であり, 僅かであるが10 μm 程度, あるいはそれ以上のものもあった.

Fig.3 (a), (b)には, プルームの噴出距離と遅延時間の関係を示している. ここで噴出距離は骨表面からの最大噴出距離で定義した. (b)図は(a)図での遅延時間の短い領域を拡大して示したものである. 図中に示した実線は, 噴出粒子の振舞いがストークス則に従うと仮定した指数関数によるフィッティング曲線である. フィッティング結果から, レーザー照射から蒸散が開始するまでの時間 (t_s) と初速度 (V_0) を求めると, ArFエキシマレーザー照射においては, $t_s = 0\text{ns}$, $V_0 = 1.5 \times 10^3\text{m/s}$, KrFエキシマレーザーでは, $t_s = 17\text{ns}$, $V_0 = 2.7 \times 10^3\text{m/s}$ となった. ArF, KrFエキシマレーザーにおいて得られたこれらの結果は, 単に吸収の違いからは説明できないものとなった. ArFエキシマレーザーでは照射直後に蒸散が開始していることになり, Fig.2 (a)の遅延時間0nsでプルームあるいはデブリスが確認出来ないのは, 観測の空間分解能 (10 μm 程度) のためと思われる.

3.2 原子組成変化の測定

原子組成変化を調べるために, EPMAを用いてレーザー照射面における骨のCa/Pを評価した. 結果を照射フルエンスの関数としてFig.4に示す. 骨の試料には個体差があるために未照射の場合でも原子組成比に変化が見られる. そのため, Fig.4の縦軸においては, レーザー照射後のCa/P比を同一試料における未照射部でのCa/Pで割った値 ($(\text{Ca}/\text{P})/(\text{Ca}/\text{P})_0$) を採用した. すなわち, 図中の1が原子組成比の無変化を表していることになる. KrFエキシマレーザー照射では原子組成比に大きな変化は観られないが, ArFエキシマレーザー照射では低エネルギーフルエンス (0.5

Fig.2 Fast photographs of excimer laser ablation of bone. (a) ArF excimer laser ablation and (b) KrF excimer laser ablation.

J/cm²·pulse以下)において大きく変化していることが判る。Ca/Pの増加はP原子が相対的に減少したことを示唆する。一方、高エネルギーフルエンスでは、原子組成比の変化は観られなかった。

4. 検討および考察

エキシマレーザーの蒸散機構は、熱的、機械的(剥離、破壊)、光化学的機構の3つに分けて考えることができる^{22,23)}。熱効果による蒸散は、物質内部におけるレーザーエネルギーから熱エネルギーへの変換とその熱の拡散に起因する。レーザー吸収層から電子熱伝導で蒸散層までエネルギーが運ばれる。実験ではArF、KrFエキシマレーザーともにマイクロ秒まで継続してプルームが噴出した。両レーザー共にパルス幅はナノ秒オーダーであり、熱効果による蒸散の機構が支配的であると考えられる。

物質の破断応力が小さい場合に、急激な温度上昇で発生

する膨張波が物質を機械的に剥離、破壊する機構がある²²⁾。前述のように、本実験で用いたフルエンスではプルームの径は概ね2μm以下と小さく、ArF、KrFエキシマレーザーで骨切開を行った場合に断端部に生ずる針状の構造は5μm以下であり²⁴⁾、機械的な蒸散機構の寄与は小さいと考えられる。

光化学的な蒸散は、直接あるいは前期解離による分子結合の切断に起因する。結合の切断に要する時間はサブピコ秒程度であるため、蒸散はレーザー照射直後から開始すると考えられる。対象とする骨の吸収が異なるため単純比較は出来ないが、ArFエキシマレーザーでは照射直後より蒸散が開始しており、光化学的な機構を考えることが出来る。一方、KrFエキシマレーザーでは、照射レーザーパルス終了後に蒸散が始まるため光化学効果の寄与はArFエキシマレーザーに比べて小さいと考えられる。Fig.4に示したEPMAによる原子組成変化の測定結果は、上記の検討と矛盾しないものである。光化学効果による結合の切断は1

Fig.3 Relationship between plume height and delay time after laser irradiation. (a) Whole delay time region and (b) Short delay time region.

フォtonsの吸収によるものの他、照射フルエンスの大きさによって2フォトンあるいはマルチフォトン吸収で生じる²⁵⁾。HAp中の結合エネルギーには、低いものから順にP-O(結合エネルギー: 3.7eV), Ca-O(4.8eV), P=O(5.7eV), Ca-O(11eV)がある²⁶⁾。ArFおよびKrFエキシマレーザーのフォトンエネルギーはそれぞれ6.4, 5.0eVであり、ArFの1フォトン吸収ではP-O, Ca-O, P=Oの切断が可能となる。これはP原子の結合が放出され、P原子が相対的に減少する結果を導く。低フルエンス領域におけるCa/P比の増加は、1フォトン吸収によるP原子の選択的な放出を定性的に説明できる結果である。フルエンスの増加によってCa/P比が1に漸近するのは、現象が2あるいはマルチフォトン吸収過程に移したことを示唆する。2フォトン吸収ではCa-Oを含む全ての結合の切断が可能であり、原子放出の選択性は消滅する。KrFエキシマレーザー照射では全フルエンス領域を通じて、原子組成比変化は生じておらず、光化学効果の寄与が小さいとした前述の結論と矛盾しない。

5. まとめ

牛大腿骨にArF, KrFエキシマレーザーを照射し、蒸散の機構をブルームの時間分解測定および骨表面のEPMA分析によって調べた。主な蒸散の機構は、両レーザーともに、熱の効果であることが判った。但し、ArFエキシマレーザーの場合には照射直後より蒸散が開始し、表面に原子組成変

Fig.4 The ratio of Ca to P estimated by EPMA, as a function of energy fluence.

化が現れるので、光化学効果の寄与も考えられる。レーザー照射によって衝撃波が発生したが、本実験で用いたフルエンスでは、骨の機械的な破壊には至らないことが判った。

参考文献

- 久保 宇市: 日本レーザー医学会誌 **9** (1988) 403.
- R. Srinivasan: Science **234** (1986) 559.
- S. Trokel, R. Srinivasan, and B. Braren: Am. J. Ophthalmol **96** (1983) 710.
- J. S. Nelson, A. Orenstein, L. H. Liaw, R. B. Zavar, S. Gianchandani, and M. W. Berns: Appl. Optics **28** (1989) 2350.
- R. Sarkar, R. L. Fabian, R. C. Nuss, and C. A. Puliafito: Am. J. Otolaryngol. **10** (1989) 76.
- J. Neev, L. L. Liaw, D. V. Raney, J. T. Fujishige, P. D. Ho, and M. W. Berns: Laser Surg. Med. **9** (1989) 499.
- J. A. Izatt, N. D. Sankey, F. Partovi, M. Fitzmaurice, R. P. Rava, I. Itzkan, and M. S. Feld: IEEE J. Quantum Electron. **26** (1990) 2261.
- M. Dressel: Laser Surg. Med. **11** (1991) 569.
- A. Yablon: Laser Surg. Med. **11** (1991) 238.
- J. Lustman, M. Ulmansky, A. Fluxbrunner, and A. Lewis: Lasers Surg. Med. **11** (1991) 51.
- J. Neev, D. V. Raney, W. E. Whalen, J. T. Fujishige, P. D. Ho, J. V. McGrann, and M. W. Berns: Lasers in the Life Science **5** (1992) 129.
- 岡田 和之, 岸田 克彦, 久保 宇市: 第11回日本レーザー医学会大会論文集 (1990) p.621.
- 中山 斌義, 久保 宇市: レーザー研究 **20** (1992) 845.
- 藤阪 紳一, 伊藤 利昭, 佐藤 勝彦: レーザー研究 **22** (1994) 402.
- 藤阪 紳一, 伊藤 利昭, 佐藤 勝彦: レーザー研究 **22** (1994) 552.
- 佐藤 勝彦, 垣内 岳春, 鈴木 孝: レーザー研究 **22** (1994) 559.
- 佐藤 勝彦, 藤阪 紳一: 電学論C **114** (1994) 529.
- N. P. Furzikov: IEEE J. Quantum Electron. **QE-23** (1987) 1751.
- 須田 立雄, 小澤 栄治, 高橋 英明: 骨の化学 (医歯薬出版, 1987) p.111.
- 土井 建治, 下山 義夫, 原口 能純, 中山 斌義, 久保 宇市: 近畿大学理工学部研究報告 **29** (1993) 127.
- C. A. Piliatito, D. Stern, R. R. Kruegen, and E. R. Mandel: Arch. Ophthalmol. **105** (1987) 1255.
- S. L. Jacques, Surg.: Clin. North Am. **72** (1992) 531.
- A. J. Welch and M. J. C. Van Gemert: Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue (Plenum Press, New York and London, 1995) Chap. 21.
- 中山 斌義, 久保 宇市: レーザー学会研究会報告 **RTM-94-21** (1994) 39.
- R. Srinivasan, B. Braren, and R. W. Dreyfus: J. Appl. Phys. **61** (1987) 372.
- R. T. Sanderson; 坪井 正道, 武貞 啓子訳: 化学結合と結合エネルギー (講談社サイエンティフィック, 1979) p.115.