

近赤外光を使用した、リンパ・血管造影装置の開発

伊藤基已紀* 小田勝志** 川田通広*** 木村正廣****

*,**** 高知工科大学工学部
〒782-8502 高知県香美市土佐山田町宮ノ口 185

**島津病院
〒780-0066 高知県高知市比島町4丁目6番22号

***高知大学医学部
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1

E-mail: *ito.kiminori@kochi-tech.ac.jp, ****kimura.masahiro@kochi-tech.ac.jp

要約: 小型・安価で、皮膚を通してリンパを観察できる装置の開発を行った。この装置では、近赤外光で励起された色素からの発光像を記録するため患者に放射線被爆などの危険を与えない。また、この発光像と、血管による近赤外光の吸収像とを比較することによって、リンパと同時に撮影される血管を識別できることを示した。

1. はじめに

動物のリンパは免疫上重要な役割を果たしており、ガン転移の診断や術後に起きるリンパ浮腫にはリンパの観察が重要である。リンパ管を観察する方法として、現在はリンパにヨウ素造影剤を注入したあと X 線を照射しリンパ管の X 線写真を撮る方法と、放射性薬剤を用いたリンパ管シンチグラフィが用いられている。一方、血管造影には X 線を吸収する造影剤を使用する検査法が行われており、動脈瘤や静脈瘤、動脈硬化などの診断に用いられている。

しかしこれらの方法は放射線被爆の危険があるうえ、装置が大掛かりで高価である。一方、近赤外光を用いた静脈認証が実用化されており、アメリカでは静脈を可視化する装置も市販されている。そこで我々は小型・安価で、患者に被爆の危険を与えずに皮膚を通してリンパ・血管を観察できる装置の開発を行った。観測用光源として使う近赤外光は、皮膚による吸収率が最小となる波長領域にあり、血液による吸収率も比較的小さい。そのため、人体に安全であり、皮膚の外部からのリンパ観察に適している。

我々は最近、近赤外(NIR)光を光源とした、皮膚外からのリンパ観測を行なった^[1]:まず ICG (indocyanine green) 色素をラットの皮膚内に注入する。このラットに近赤外光を照射し、リンパ管に取り込まれた色素からの発

光を、皮膚を通して観測した。しかし、血管に取り込まれた色素も同時に発光するのでリンパ管と血管との識別は、その形状や出現時間の遅れによって行なう他なかった。

今回は、近赤外光によるヘモグロビンの吸収を利用して、色素注入前に血管の造影をも併せて行い、リンパ管と血管との識別できることを示した。

2. 原理

生体は主成分が水で、その他、たんぱく質、脂質、無機質などの成分よりなる。水には 900nm 以上の赤外域に強い吸収帯のあることから、生体に赤外光を照射すると吸収される。そのほか生体の光吸収体として、血液中にはヘモグロビンがある。ヘモグロビンは、酸化されている状態とそうでない状態とで吸収スペクトルに違いがあるが、いずれの場合も 600nm 以下の波長帯で吸収は増大する。しかし、700~1200nm 付近の近赤外の波長領域においては、水による吸収・ヘモグロビンによる吸収も比較的小さい^[2]。そのため、この領域は「生体における光の窓」となり、近赤外光を使った生体計測が可能となっている^[3]。

本研究では造影剤として、ヒトへの投与が認可されており肝機能検査及び循環機能検査用色素として現在広く用いられている ICG (indocyanine green) 色素を使用

する。ICG を静脈内に注射すると、急速に血清蛋白と結合して全身の血管内に分布し選択的に肝にとり込まれ、肝から胆汁中に排泄される。腸肝循環や腎排泄がほとんどみられないため、肝機能や循環機能を測定するのに適した色素である。他の肝機能検査用薬と比べて、末梢組織に取り込まれない、分子吸光係数が大きい、吸収波長の半値幅がせまい、血中からの消失が早い、反復検査ができるなどの特徴がある^[4]。

造影剤としては眼科領域で、1973年に Brown らが人で ICG を用いた脈絡膜および網膜循環の血管造影法を発表し、同年 Flower らは ICG とフルオレセインの混合液の静脈内への一回投与による網膜と脈絡膜の分離造影法を報告している^[5]。

この ICG 色素は 700nm 付近と 780nm 付近に吸収のピークがあり、本研究ではより人体への透過率が高い波長 780nm 付近の吸収ピークを利用する。ICG 色素からの発光はこれよりやや長波長側にピークがある^[1]。これにより、人体に ICG 液を注入した後、リンパに拡散した ICG 色素の発光のみを検出すればリンパの流れを確認できることがわかる。本研究では第一製薬株式会社製の検査薬、ジアグノグリーン注という ICG 色素を使用した^[4]。ただし、ICG が血管内に混入した場合、リンパ管だけでなく血管も同時に記録されることになる。

一方、800nm 付近の波長帯では他の光吸収帯と比べて、ヘモグロビンによる吸収率が高くなる。この吸収を検出することにより、造影剤を使用せず近赤外光のみで血管造影が行える。今回は中心波長 785nm の LED 光を造影箇所照射し、透過光を赤外 CCD カメラで撮影することで血管の造影を行い、発光像で観測されるリンパ管と血管の識別を行った。

3. 実験

Fig.1 に本研究でリンパ造影に使用した装置を示す。実験用ラットの皮膚下に ICG 水溶液を投与し、NIR レーザー光 (ファイバーカップリングレーザー、波長: 785nm、出力: 450mW) を、ICG を投与した付近に皮膚外から照射した。ファイバから発するレーザー光の集光は行わず、照射範囲は直径約 10cm となったので、レーザーの照射パワー密度は約 0.06mW/mm² であった。皮膚を通過したレーザー光によって励起されたリンパ管中の ICG を、赤外感度を持つ冷却 CCD カメラで撮影を行った。このカメラで使用されている CCD は Kodak 社製 KAI4021CM (2048×2048 ピクセル) である。ただし、この CCD カメラの前には、入射レーザー光をカットするが ICG が発する蛍光の一部を通過させる IR シャープカットフィルタを取り付けた^[1]。

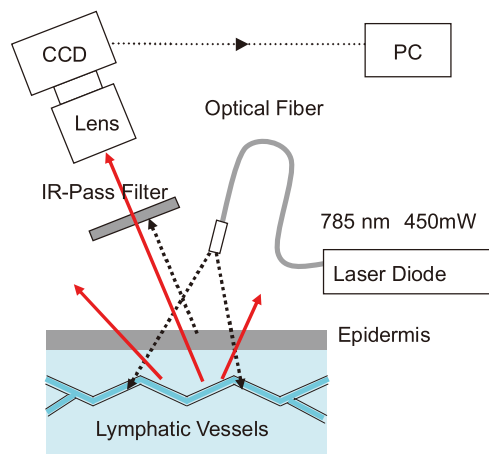


Fig.1 The near-infrared (NIR) imaging device used for observing the lymphatic vessels. The blood vessels are also recorded when the vessels are infiltrated with the dye solution.

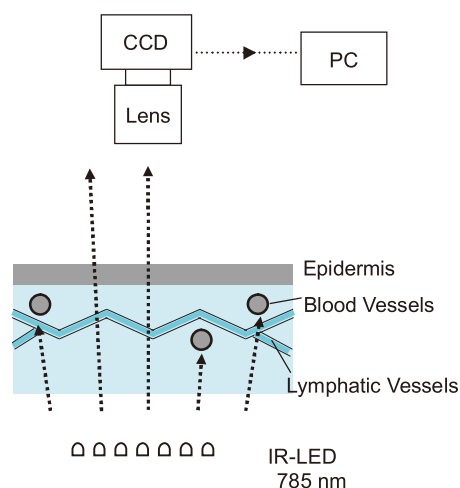


Fig.2 The near-infrared (NIR) imaging device used for observing the blood vessels. It utilizes the absorption of NIR light by hemoglobin in blood.

血管造影では Fig.1 の装置の光源を中心波長が 785nm (半値全幅 26nm) の LED に置き換え、CCD カメラで透過光を撮影できるように装置を配置した。LED1 個あたりの公称放射パワーは 18mW であり、この LED16 個分を正方形内に設置し、ラットの背部から照射するようにした。その装置概念図を Fig.2 に示す。ICG 色素注入後に血管造影を行えば、吸収の大きい色素溶液が血管造影の妨げになることが予想されたため、今回は色素注入前に血管造影を行った。

次にリンパを造影するために、ラットの後両足に ICG 水溶液 (各 1mMol/L) を 1mL 注入し、3 時間後にも同じ量を注入した。後足全体に NIR レーザー光を照射したときに ICG が発する、レーザー光より長波長の NIR 光による像を CCD カメラで撮影した。

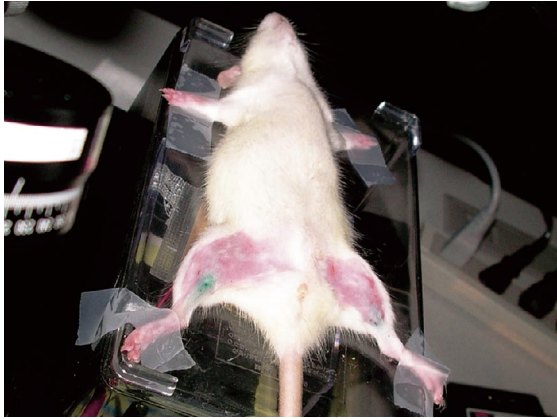


Fig.3 A rat used for observing the lymphatic and blood vessels. ICG solution was injected through the skin at the points indicated by two crosses.

Fig.3 は実験前のラットである。ICG 注入位置を×印で示してある。Fig.4(a)は Fig.2 の方法で後左足部の血管の造影を行ったものである。ヘモグロビンによる吸収のため、血管が黒い線となって見える。Fig.4(b)は注入から 6 時間後に Fig.1 の装置により、(a)と同じ範囲を撮った写真である。黒い線状の血管が(a)と同じ位置に見え、その他に、複雑な線状のリンパ管の発光を確認できた。このようにして、二つの写真の比較により、血管とリンパが識別できることがわかる。

前回の実験¹⁾では色素が血管内に混入したため、血管も発光像として観測されてしまった。今回は血管を注意深く避けて色素を注入した。そのため色素は血管にほとんど混入せず血管は発光像としては造影されなかった。しかし、もし血管内に色素が混入した場合であっても、今回のように事前に吸収像で血管を確認しておけば、リンパとの識別は可能と思われる。

4. おわりに

近赤外光源と赤外 CCD カメラを使った簡便な装置を用いることによって、リンパ管と血管を経皮的に安全に観測できることを示した。また、二つの手法で得られる画像の比較から血管とリンパ管を識別できることが分かった。皮膚を透過した近赤外光を吸収し、発光する色素を使用することで、リンパの分布を映像化でき、同じ装置で経皮的に血管も観察できる本手法は、新しい診断技術として期待される。

謝辞

本研究は、科学技術振興機構の平成 17 年度・18 年度・19 年度シーズ発掘試験研究による支援を受けて実施されたものである。

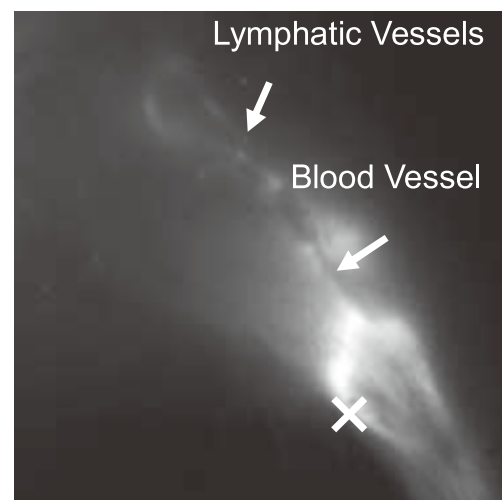
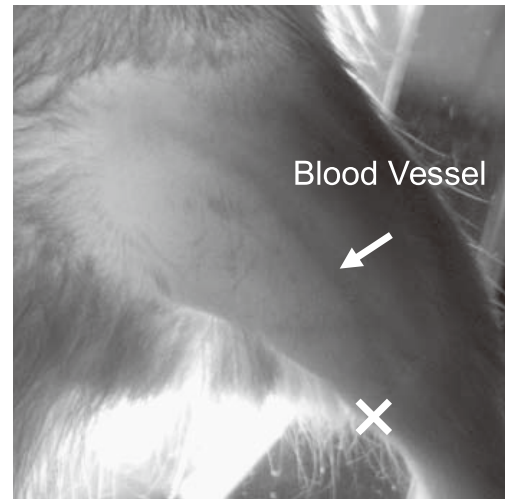


Fig.4 The hind leg of a rat. (a) Blood vessels observed as an absorption image before the ICG injection. It was obtained by using NIR-LEDs. F-number of camera lens 1.4, exposure time 0.05s. (b) Lymphatic vessel structure observed six hours after the ICG injection by using a NIR laser. F-number of camera lens 1.8, exposure time 0.8s.

参考文献

1. 伊藤 基巳紀, 小田 勝志, 川田 通広, 木村 正廣: 近赤外レーザーによる皮膚外からのリンパ観測. レーザー研究, Vol.35, pp.523-526, 2007.
2. 小原 實, 神成 文彦, 佐藤 俊一: レーザー応用光学. 共立出版, pp.188-189, 1998.
3. 澤田 廉士, 羽根 一博, 日暮 栄治: 光マイクロマシン. オーム社, p.106, 2002.
4. 薬品インタビューフォーム ジアグノグリーン注 (第一製薬, 2005).
5. 薬品インタビューフォーム オフサグリーン静注用 25mg (参天製薬, 2006).

Development of an Imaging Device for Lymphatic and Blood Vessels by Using Near Infrared Light

Kiminori Ito^{*}, Katsushi Oda^{}, Michihiro Kawada^{***} and Masahiro Kimura^{****}**

^{*}, ^{****} Faculty of Engineering, Kochi University of Technology
Tosayamada, Kami-city, Kochi 782-8502 JAPAN

^{**} Shimazu Hospital
4-6-22 Hijima-cho, Kochi 780-0066 JAPAN

^{***} Kochi Medical School
185-1 Okou-cho Kohasu, Nankoku-shi, Kochi 783-8505 JAPAN

E-mail: ^{*}ito.kiminori@kochi-tech.ac.jp, ^{****}kimura.masahiro@kochi-tech.ac.jp

Abstract: A compact inexpensive system for observing lymphatic vessels through the skin tissue has been developed. Since emission images from dye solution injected and excited by near infrared light are recorded through the skin in this system, patients are free from the dangers of radiation. In addition, the absorption images of blood vessels are recorded also by using near infrared light in order to distinguish the lymphatic vessels from blood ones recorded in emission images.