内視鏡先端に直接組み込むことができる3Dプリント分光器

ロバート・V・キメンティ

100×100×300μm³以下の小型分光器を3Dプリントすれば、集光ファイバが不要になり、分光内視鏡の直径が劇的に小さくなり、最小曲げ半径も小さくなるかもしれない。

内視鏡は1806年に導入され、それ以降、臨床医は最小限の侵襲性をもって人間の体内を見ることができるようになり、医療に革命がもたらされた。内視鏡は過去200年の間に大きな進歩をいくつか成し遂げた。そのほとんどは、光学とフォトニクスのブレイクスルーと直接関係している。2017年に発表された「内視鏡の歴史」というタイトルの総説では、米ミネソタ大（University of Minnesota）医学部のピエト・デ・フルーン教授（Piet De Groen）が、電球、広角レンズ、光ファイバ、CCDの発明などの出来事と内視鏡の革命を結びつけて、詳細な年表を作成した[1]。

この総説は非常に包括的なものだが、内視鏡における最も刺激的な開発の1つを見落としている。分光内視鏡である。分光プローブを内視鏡に組み込むことで、臨床医は組織を切除することなくリアルタイムに生化学的分析を実施できる。

分光法と内視鏡との組み合わせは、新しいアイデアではない。1990年には、このトピックに関する論文が見受けられる[2]。初期の論文の1つに、クリーブランド・クリニック財団（Cleveland Clinic Foundation）とマサチューセッツ工科大（Massachusetts Institute of Technology）のチームが、蛍光分光法を用いて、「粘膜異常を正確に診断する」ための光ファイバ内視鏡の開発についての報告がある。この分野の研究の初期では、フォトニクス技術がまだ成熟しておらず、分光内視鏡を商業的に展開することはなかった。

蘭アムステルダム大（University of Amsterdam）の教授で、世界消化器病学会の会長であるグイド・ティトガット博士（Guido Tytgat）は、バレット食道に関する2003年の書籍の中で、「（内視鏡による）異形成や初期がんの蛍光検出を臨床応用することは、まだ初期段階である」と述べている[3]。ティトガット博士は知らなかったようだが、この本は出版されたころ、分光機器は世紀末の通信ブームに後押しされて急速に進歩する期間に入っていた。それ以降、分光器や光源は小型化、低価格化、使いやすさが進み、分光内視鏡を臨床導入する障壁の多くがなくなった。

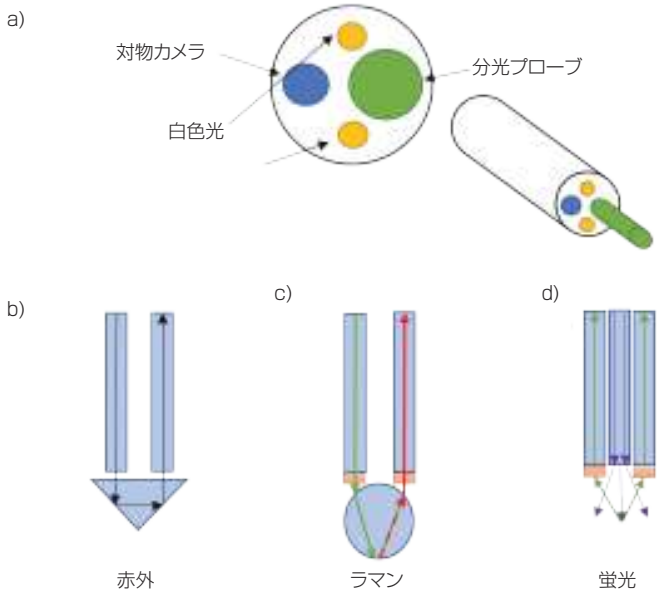

図1　分光内視鏡の遠位端の模式図（a）。一般的な分光プローブの配置のうち、赤外分光法（b）、ラマン分光法（c）、蛍光分光法（d）を示す。

内視鏡分光プローブのトレンド

光ファイバ内視鏡は、イメージングを目的としてフレキシブルな光パイプを作るため、最初は1950年代に導入された。最も簡単に想像できるたとえは、光ファイバケーブルの束をCCDアレイに見立てることである。束の中にある個々のファイバが、CCDにおける個々の画素に該当する。実際には、束の中心部に1本以上の大きなコアファイバを配置して照明源として使用する

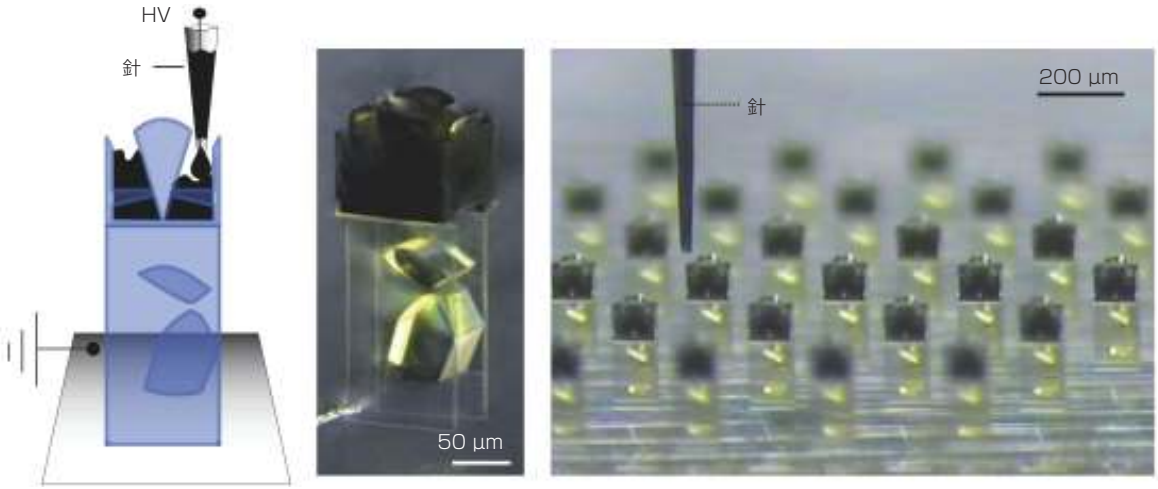

図2　完璧に製造された100×100×300μmの分光器と、ミクロな分光器アレイのスリット製造[8]。

のが一般的であり、ドット欠けのあるCCDという言い方のほうが似ている。カメラを小型化する技術が進み、内視鏡先端にカメラを直接組み込められるようになった。これにより、必要な光ファイバの数が大幅に減り、内視鏡の柔軟性が向上した。

この事例は、既存の光ファイバが、さまざまな分光法に活用され得ることも示している。**図1**aは、典型的な分光内視鏡先端の模式図である。正確な配置はいろいろあるが、基本原理は同じままである。カメラと照明は、分光プローブの先端からやや奥まった場所にある。この配置により、臨床医はプローブ先端が特定のターゲット領域に接触していることを目視で確認できるようになる。現在までに、フーリエ変換赤外（FTIR）分光法[4]、ラマン分光法[5]、蛍光分光法[6]、多光子分光法[7]を用いた内視鏡分光プローブが、がんなどの疾患の診断に有効であることが示されている。

FTIR分光プローブは、減衰全内部反射（ATR）を利用して、組織に接触したときの赤外（IR）吸光を検出する（図1b）。ラマンプローブは通常ボールレンズを使用し、励起レーザを接触点に集光させると同時に、散乱光を集光ファイバに集める（図1c）。一貫して実施されてはいないが、レーザライン（ショートパス）フィルタとレイリー（ロングパス）フィルタを、ファイバの先端に配置することがベストプラクティスと考えられている。そうしなければ、レーザが光ファイバケーブル内で大きなラマン信号を発生させてしまい、検査対象の組織からの信号に干渉する可能性が高くなる。

蛍光プローブは、技術的に単純であるため、よりシンプルな構造にできる。一般的には、中央にある励起ファイバと、その周囲に集光ファイバの束がある（図1d）。中空リングのフィルタを使用して、蛍光プローブの集光ファイバに励起光が入るのを防ぐこともできるが、必要に応じて近位端に設置することもできる。

内視鏡分光プローブの将来

現在、分光内視鏡は医療診断において目覚ましい発展を遂げている。しかし、1つの大きな欠点がある。曲げ半径だ。一般的な光ファイバケーブルの最小曲げ半径は、外径の10～20倍である。これに対して、一般的な銅線ケーブルの最小曲げ半径は、外径の4～5倍以下である。その結果、ファイバによる内視鏡は、卵管や腸などの狭く曲がりくねった筋肉組織にフィットしない問題がある。

独シュトゥットガルト大（University of Stuttgart）のグループは最近、最小化に取り組んでおり、全面積が100×100×300μm^{3}以下の超小型分光器を3Dプリントで製作するという新しいレベルに入っている[8]。この実に画期的な研究は『Laser Focus World』誌の2021年4月号のNewsbreakで取り上げられ、内視鏡先端に直接分光器を組み込めるようになるかもしれない。これにより、集光ファイバが不要になり、分光内視鏡全体の直径が劇的に減り、最小曲げ半径が小さくなるだろう。

ヘルコマー教授（Herkommer）とギーセン教授（Giessen）が率いるシュトゥットガルト大のグループは、ダイレクトレーザ書き込み（DLW）と呼ばれる新しい3Dプリント技術を用いて、サブミクロンの非常に複雑な自由形状の光学的特徴を作り出した。この方法では、2光子吸光を利用して、前駆体の非熱的重合を非常に局所的に誘導する。レーザビームの焦点体積のみに限

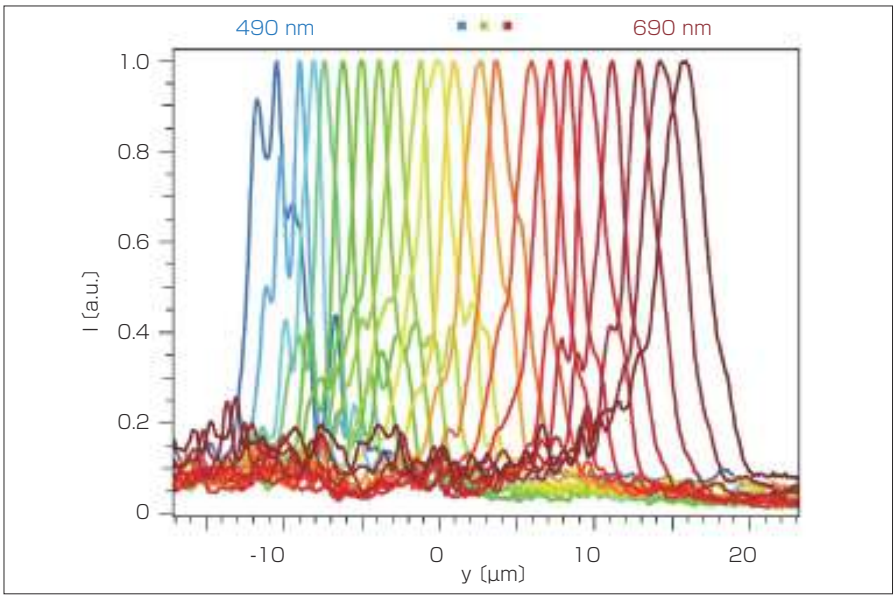

図3　分光計のイメージング面において、490～690nmの照明波長に対して10nmごとに計測して正規化した強度プロファイル。

定されるほどである。このアプリケーションでは、780nmを中心とするフェムト秒ファイバレーザを用いて、650nmという微細な形状をチームが作製した。

レーザは15mm/秒で走査され、分光器1台あたりの合計プリント時間は約2時間だった。主な光学形状をプリントした後、超微細インクジェットプリンターによって、入射スリットに対する光を遮断した。こうして、完全にモノシリックな超小型分光器ができあがった(**図2**)。

3Dプリンターの650nm解像度の利点を活用するため、研究者は溝の周期が650～860nmのチャープ格子を作製した。この格子を下側の光学素子の曲面に直接エッチングさせることで、回折光学素子と集光光学素子の両方として同時に機能させることができた。

溝の密度が高いため、分光計からは約30μmの領域で200nmという前例のないスペクトルが得られた(**図3**)。532nmにおける空間スペクトル解像度は、9.2±1.1nm/μmだった。オープンソースの学術誌である『Light: Advanced Manufacturing』誌に掲載された論文の中で、アンドレア・トゥールーズ氏(Andrea Toulouse)らは、分光器にはサブミクロン画素の検出器が必要とされるにもかかわらず、「この方向に向けた現在のトレンドは明確だ」と述べている。「たとえば、韓国のサムソン社(Samsung)は0.7μmの画素ピッチを持つ47.3MPセンサ(ISO CELL SlimGH1)を発表している」と説明した。

3Dプリントした超小型分光器は、いくつかのアプリケーションで光ファイバ分光プローブを置き換える可能性があるものの、分光計のサイズと解像度の間に根本的なトレードオフがあることは重要だ。そのため、この種の分光計がFTIRやラマンなど特異性の高い分光計に必要な解像度を実現できるかどうかは疑問である。しかし、他の多くの分光法技術では、これらのデバイスが理想的とされるような、はるかに高い解像度が要求される。

例えば、近赤外(near-IR)分光法は、この領域における固有の幅広いスペクトル性質のため、3Dプリントした超小型分光計を搭載する分光プローブとして最適だろう。トゥールーズ氏らは論文の中で、これらのデバイスを構成するために使用したフォトレジストは、IR領域での吸収係数が非常に低いため、near-IR分光法のアプリケーションに理想的であると述べている。レーザ励起蛍光分光法は、分光内視鏡術で広く使われている例であり、比較的粗いスペクトル解像度が要求される。

将来に目を向けると、リアルタイムなスペクトル分析が生物医学診断の活発な分野であり続けることは十分に明らかである。そして、内視鏡分光プローブは、光ファイバと、将来的には直接スペクトルセンサを内蔵したものの両方があるだろうが、今後5～10年の間に、外科医のツールキットの中で最も重要なコンポーネントの1つになると思われる。

参考文献

(1) P. C. De Groen, Proc. IEEE, 105, 10, 1987-1995 (2017).
(2) R. M. Cothren et al., Gastrointest. Endosc., 36, 2, 105-111 (1990).
(3) R. Giuli (ed.), Barrett's Esophagus: Columnar Lined Esophagus: 250 Questions, 250 Answers (Vol. 1). John Libbey Eurotext (2003).
(4) M. A. Mackanos and C. H. Contag, Trends Biotechnol., 28, 6, 317-323 (2010).
(5) E. Cordero, I. Latka, C. Matthäus, I. W. Schie, and J. Popp, J. Biomed. Opt., 23, 7, 071210 (2018).
(6) S. A. Goryaynov et al., Front. Oncol., 9, 830 (2019).
(7) F. Akhoundi, Y. Qin, N. Peyghambarian, J. K. Barton, and K. Kieu, Biomed. Opt. Express, 9, 5, 2326-2335 (2018).
(8) A. Toulouse, J. Drozella, S. Thiele, H. Giessen, and A. Herkommer, Light: Adv. Manuf., 2, 1, 1-11 (2021).

LFWJ