

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12822

研究課題名(和文) 光線力学治療シミュレータによる治療計画技術の開発

研究課題名(英文) Treatment planning method based on computational simulation of photodynamic treatment

研究代表者

西村 隆宏 (Nishimura, Takahiro)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号：10722829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：光線力学療法(PDT)は光増感剤とレーザー照射に基づく低侵襲ながん治療法である。原発性悪性脳腫瘍を対象としたタポルフィンナトリウムを用いたPDTは、外科切除後の遺残腫瘍に対して実施される。治療において、レーザー照射による組織内光分布が抗腫瘍効果に影響するため、各組織形状に応じて組織内光伝搬を考慮した適切なレーザー照射位置の設計が必要である。本研究では、組織内光分布の定量比較と焼きなまし法に基づくレーザー照射位置条件の最適化を提案・実装した。本研究により、過剰照射を避けつつ治療領域へのレーザー照射範囲を最大化するレーザー照射位置・角度の設定が可能になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

標的対象へ光感受性薬剤を選択的に集積させ、光照射により治療する光線力学治療(PDT)では、低侵襲で有効的ながん治療が可能である。現在までに多くの臓器の悪性腫瘍に対する臨床応用が示されているだけでなく、我が国においてはこれまでに早期肺がん、早期食道がん、胃がん、早期子宮頸がん、原発性悪性脳腫瘍に対するPDTが保険適応されており、良好な成績が示されている。本研究成果は、PDTにおける光照射条件を決めるための治療計画手法を提供するものであり、PDTのより安全で効果的な実施や迅速な適用範囲の拡大につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Photodynamic therapy (PDT) is a low-invasive cancer treatment by laser irradiation of photosensitizers. Talaporfin sodium-mediated PDT is an operation for primary malignant brain tumors and done for a radical cure of the remaining tumors after surgical removal of the primary central tumor. Photodynamic therapy PDT by talaporfin sodium uses anti-tumor effects triggered by laser irradiation. The laser irradiation positions need to be designed according to light propagation in the tissue region of interest. This study presented a simulated annealing-based method to optimize laser irradiations position by quantitative comparison of light propagation. The numerical results confirm that laser irradiation positions and angles at which maximum laser irradiation ranges in treatment regions and avoid over-irradiation.

研究分野：レーザー医学

キーワード：光線力学治療 PDT 術前治療計画

1. 研究開始当初の背景

標的対象へ光感受性薬剤を選択的に集積させ、光照射により治療する光線力学治療 (PDT) では、低侵襲で有効的なガン治療が可能である。現在までに多くの臓器の悪性腫瘍に対する臨床応用が示されているだけでなく、我が国においてはこれまでに早期肺がん、早期食道がん、胃がん、早期子宮頸がん、原発性悪性脳腫瘍に対する PDT が保険適応されており、良好な成績が示されている [村垣他: Neurological Surgery (2015)等]。新規の光感受性薬剤や光照射用デバイスの開発が精力的に進めらるなど、今後の治療適用範囲の拡大が期待されている。一方、PDT における殺細胞過程は分子生物学的な解明が進められているにもかかわらず [田中他: J.J. Endourology (2011)]、PDT における光照射条件を決めるための治療計画手法は未整備のままである。治療前に治療効果を正確に予測し、最適な光照射条件を提示する治療計画が可能になれば、PDT のより安全で効果的な実施や迅速な適用範囲の拡大が期待できる。ただし、PDT 治療計画には、組織中の光散乱や光吸収、光と光感受性薬剤の相互作用を考慮しなければならない。しかし、これらの物理・化学プロセスを踏まえて治療効果を推定する方法論は未確立である。

PDT 治療計画への応用も図られ、累積光照射量から治療効果を推定する手法が提案されている [A. Yassine 他: BOE (2018)]。しかし、PDT では、累積光照射量ではなく、光感受性薬剤を光励起した際に生じる一重項酸素の累積生成量に従い、細胞死が誘導されることが示されている [M.T. Jarvi 他: Biophys J. (2012)]。また、細胞死を誘導する一重項酸素生成過程は光パワーに対して非線形であること [T. C. Zhu 他: Photonics Lasers Med. (2015)]、計算に用いる生体組織の光学特性値に関するデータが不十分であること [M. Eisel 他: JBO (2018)]、治療における光褪色により光感受性薬剤の活量は低下すること [A. Johansson 他: Lasers Surg Med. (2013)] が示されている。以上のように、累積光照射量に基づく PDT 治療計画の正確性に課題があり、臨床利用されるまでの信頼性を達成できていない。PDT 治療計画の臨床応用には、いかに PDT による殺細胞過程を忠実に数理モデル化し、信頼性の高い治療計画を提示できるか？という点が中心的な課題となる。

2. 研究の目的

本研究では、原発性悪性脳腫瘍におけるタラポルフィンナトリウム PDT を対象として PDT 治療計画の実現に向けた、照射位置最適化アルゴリズムを提案し、治療領域に最大限のレーザー照射が可能になるような照射位置の設定手法の確立を目的とする。レーザー照射位置の設定には、腫瘍摘出後を想定した脳モデルにおいてモンテカルロ法を用いて光伝搬を計算し、レーザー照射における組織内光分布の挙動を把握し、腫瘍と脳部分の接面における光照射を最大化するような照射位置を決定するアルゴリズムを提案する。タラポルフィンナトリウム PDT では脳組織から一定距離離れた位置から治療部に向けて照射するため、照射位置、角度パラメータを考慮する必要がある。そのため、照射対象領域における目的線量を最大化するような多変数パラメータの最適化が有効となる。

3. 研究の方法

本研究では、原発性悪性脳腫瘍の治療効果向上のため、治療部の光照射が最大となるレーザー照射位置の最適化を行う。提案する最適化アルゴリズムの概要を図 1 に示す。はじめに、シミュレーションに用いる脳モデルの三次元構築 (Step 1) を行い、シミュレーションに使用する照射条件を定めた後 (Step 2)、脳モデルに対して PDT 照射を模擬した光伝搬計算を行う (Step 3)。評価関数について計算を行い (Step 4)、評価関数の評価と更新を行う (Step 5)。Step3 から Step5 を繰り返して評価関数を最大にする解を探索することで最適解を取得する。

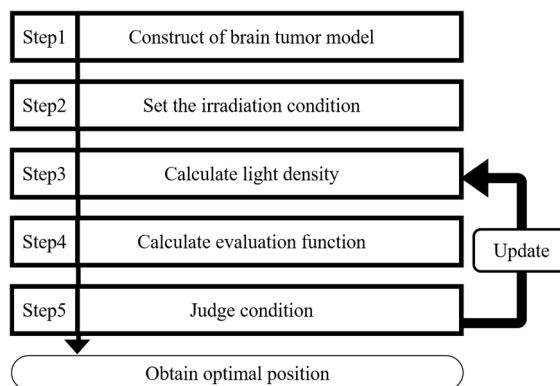


図 1: 光線力学治療の照射位置最適化アルゴリズムの概要。

4. 研究成果

オープンデータセットを用いて、外科切除後を想定した3次元脳組織モデルを構築した。切除面から厚み 3.5mm の領域を照射対象領域として、照射カバー率を定義した。焼きなまし法に基づき、照射対象領域に設定した光照射条件内で照射カバー率を最大化する、照射ビームの位置角度を求めた。光伝搬計算には、モンテカルロ法を用いた光伝搬シミュレーションソフトである Monte Carlo eXtreme [Q.Fang 他: Opt. Express (2009)]を用いた。シミュレーション結果を図 2 に示す。図 2(a)は試行回数に対する 1 J/cm^2 以上 50 J/cm^2 未満となるカバー率である。ランダムに設定した初期位置では照射カバー率は 0.707 であったのに対して、最適値は 0.766 であり、7%の増加がみられた。図 2 (b)には 50 J/cm^2 以上の累積線量体積ヒストグラムを初期値と最適値の比較を示す。初期値における関心体積中の最大照射エネルギーは 302 J/cm^2 、最適値は 246 J/cm^2 であった。 50 J/cm^2 では初期値と比較して最適値では 6 %程度低下した。初期値と最適値ではカバー率そのものに大きな差は見られなかったが、累積 DVH によって 50 J/cm^2 以上の照射エネルギーが大幅に低下したことが分かった。本研究により、過剰照射を避けつつ治療領域へのレーザー照射範囲を最大化するレーザー照射位置・角度の設定が可能になった。

本研究では、原発性悪性脳腫瘍におけるタラポルフィンナトリウム PDT を対象とした PDT 治療計画に向け、レーザー照射位置、角度パラメータの最適化を実証した。外科切除後の脳組織に対して、必要照射量と許容照射量を設定可能な照射条件の設定手法は国内外これまでになく、本提案の有効性を確認した。今後、肺がん等の他がんに対するタラポルフィンナトリウム PDT への展開も期待できる。また、アルゴリズムの高速化等の課題はあるが、本研究成果は安全かつ効率的な PDT の実施に向けた基礎技術の原理実証として意義のあるものと考えられる。

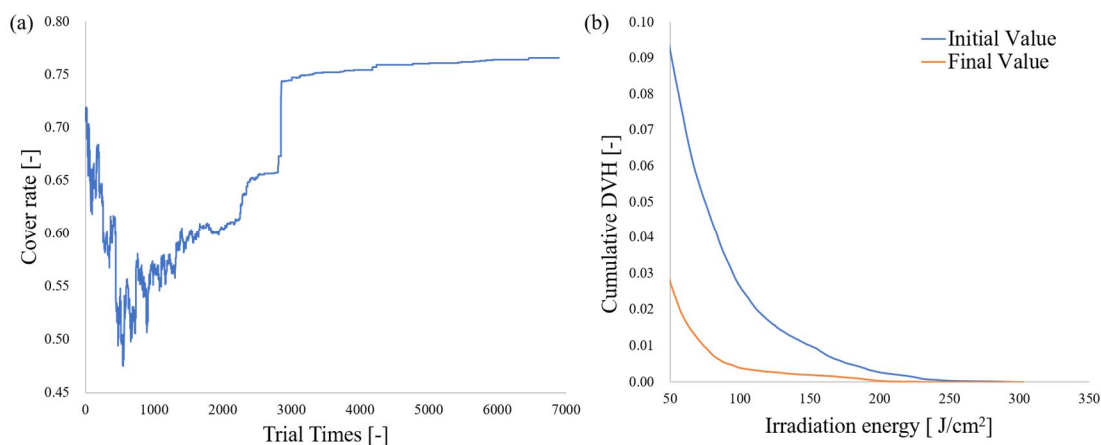


図 2: (a)焼きなまし法に基づく腫瘍光照射カバー率の最適化結果。(b)初期条件と最適条件での線量体積ヒストグラムの比較。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nishimura Takahiro, Takai Yusaku, Shimojo Yu, Hazama Hisanao, Awazu Kunio	4. 巻 28
2. 論文標題 Determination of optical properties in double integrating sphere measurement by artificial neural network based method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Optical Review	6. 最初と最後の頁 42～47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10043-020-00632-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimojo Yu, Nishimura Takahiro, Hazama Hisanao, Ozawa Toshiyuki, Awazu Kunio	4. 巻 25
2. 論文標題 Measurement of absorption and reduced scattering coefficients in Asian human epidermis, dermis, and subcutaneous fat tissues in the 400- to 1100-nm wavelength range for optical penetration depth and energy deposition analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Optics	6. 最初と最後の頁 1～1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/1.JBO.25.4.045002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shimojo Y., Nishimura T., Hazama H., Ito N., Awazu K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Picosecond Laser-Induced Photothermal Skin Damage Evaluation by Computational Clinical Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 LASER THERAPY	6. 最初と最後の頁 61～72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5978/islsm.20-0R-08	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Izumoto Atsuki, Nishimura Takahiro, Hazama Hisanao, Ikeda Naokado, Kajimoto Yoshinaga, Awazu Kunio	4. 巻 25
2. 論文標題 Singlet oxygen model evaluation of interstitial photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for malignant brain tumor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Optics	6. 最初と最後の頁 1～1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/1.JBO.25.6.063803	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ihara Daisuke, Hazama Hisanao, Nishimura Takahiro, Morita Yoshinori, Awazu Kunio	4. 巻 25
2. 論文標題 Fluorescence detection of deep intramucosal cancer excited by green light for photodynamic diagnosis using protoporphyrin IX induced by 5-aminolevulinic acid: an ex vivo study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Optics	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/1.JBO.25.6.063809	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Takahiro Nishimura; Atsuki Izumoto; Hisanao Hazama; Kunio Awazu
2. 発表標題 Computational evaluation of the effect of interstitial PDT with 5-ALA for pretreatment planning
3. 学会等名 17th International Photodynamic Association World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsuki Izumoto, Takahiro Nishimura, Hisano Hazama, Kunio Awazu
2. 発表標題 In silico evaluation of photobleaching influence on treatment outcomes in 5-ALA mediated iPDT,
3. 学会等名 7th international ALA and Porphyrin Symposium (IAPS7) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村隆宏, 間久直, 栗津邦男
2. 発表標題 脳神経外科領域における術前レーザー治療計画
3. 学会等名 第40回日本レーザー医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村隆宏, 伊豆元敦貴, 間久直, 粟津邦男
2. 発表標題 PDTシミュレータによる悪性脳腫瘍5-ALA-iPDTにおける光照射条件の解析
3. 学会等名 Photodynamic Medicine 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 守頭大, 伊豆元敦貴, 西村隆宏, 間久直, 粟津邦男
2. 発表標題 悪性脳腫瘍に対する一重項酸素ドジメトリーに基づくtalaporfin sodium-PDT 治療効果シミュレーション
3. 学会等名 第6回先端PDDTフォーラム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関