

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22966

研究課題名（和文）光治療におけるコンピューショナル臨床試験基盤の創出

研究課題名（英文）Development of Computational Clinical Trial Method for Laser Medicine

研究代表者

粟津 邦男（Awazu, Kunio）

大阪大学・工学研究科・教授

研究者番号：30324817

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、光治療のための新規光学機器に対する安全性・有効性評価を計算的手法にて実施するコンピューショナル臨床試験法を確立を目的に行った。実現に向け、光治療による生体への作用を計算機上で再現する光治療シミュレータを構築した。また、シミュレータに用いるためのヒト皮膚組織の光学特性値を取得した。本シミュレータを用い、レーザー治療機器による作用の定量比較を行い、熱損傷の観点から安全性を評価する手法を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超短パルスレーザーなど、光学機器に関する技術進展は日進月歩であり、光治療のさらなる高度化や新たな治療法の創出につながる。ただし新規光学機器の臨床応用には、時間や費用コストが障壁となっている。これは臨床応用までのデバイスラグ・ギャップを生じさせるだけでなく、新規機器開発を躊躇させる要因となり、光治療分野の進展を妨げる。本研究で提案する光治療におけるコンピューショナル臨床試験では、これまで物理空間で実施されていた前臨床試験・臨床試験を計算機上で再現し、迅速・低コストな最先端光学機器の臨床適用に向けた評価手法を提供できる。

研究成果の概要（英文）：This study proposed a computational clinical trial method to evaluate the safety and efficacy of novel laser devices for laser medicine. For this purpose, we constructed a computational phototherapy simulator that reproduces the treatment effects on the biological tissue using numerical methods. We also measured experimentally the optical properties of human skin tissue for use in the simulator. Using the simulator, we quantitatively compared the effects by several clinical laser devices to evaluate the safety from the viewpoint of thermal damage.

研究分野：レーザー医工学

キーワード：計算機臨床試験 レーザー治療 レギュラトリーサイエンス

1. 研究開始当初の背景

超短パルスレーザーなど、光学機器に関する技術進展は日進月歩であり、光治療のさらなる高度化や新たな治療法の創出につながる。ただし新規光学機器の臨床適用に向けては、費用コストや時間が障壁となっているだけでなく、化粧品に対する動物実験の実施禁止のように、動物実験の実施が困難になる局面も今後予想される。これは新規光学機器の臨床適用までのデバイスラグ・ギャップを生じさせるだけでなく、新規開発を躊躇させる要因となり、光治療分野の進展を妨げる。デバイスラグ・ギャップ解消に向けた取り組みとして、我が国では、新規レーザー機器の認可において臨床試験を不要とするパスも認められた[PMDA, 薬生機審発 0629 第 4 号通知 (2017)]。しかし、そのためには性能及び使用方法に既承認機器との同等性を示さなければならず、結局のところ追加の評価試験や動物実験が必要なままであり、根本的な解決には至っていない。

2. 研究の目的

本研究では、計算機的手法に基づく光治療における安全性・有効性評価手法としてコンピューターシミュレーション臨床試験法を実現することを目的とする。これまで物理空間で実施されていた前臨床試験・臨床試験を計算機上に再現できれば、迅速・低コストな最先端光学機器の臨床応用に向けた評価が可能となる。実現には、光治療による生体への作用を忠実に再現可能な、高い確度を有するシミュレーションを実装しなければならない。そこで、光照射条件に応じた光治療の物理・化学モデルの構築と光・生体組織相互作用に関する数値パラメータの実測値を用いた光治療シミュレータを実装する。光治療シミュレータにより生成されるコンピューターシミュレーション臨床試験結果とこれまでに蓄積されている臨床研究データとの比較により、本アプローチの有効性を明らかにする。これにより、計算機シミュレーションのみによる前臨床試験・臨床試験を実現するための技術基盤を構築し、最先端の光学機器を迅速かつ広範囲に臨床応用するためのコンピューターシミュレーション臨床試験法に関する方法論を確立することを本研究の最終的な目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、コンピューターシミュレーション臨床試験の一例として、形成外科・皮膚科治療において今後適用拡大が期待される新規超短パルスレーザーを評価する。一連の治療プロセスを計算する光治療シミュレータを実装し、本手法の妥当性・有効性を明らかにする。具体的には、A. 光治療シミュレータの実装 (物理パラメータ取得を含む) を行う。その後、開発した光治療シミュレータを用いた B. コンピューターシミュレーション臨床試験法の実証を行い、本手法の有効性を評価する。

A. 光治療シミュレータの実装

治療のための光照射により生じる温度変化や応力波が引き起こす、皮膚組織への作用 (熱損傷や応力破壊) を記述するための物理モデルを構築する。これまでに組織内の光伝搬シミュレーションをベースに、光熱変換後の熱伝搬過程や応力伝播による皮膚組織損傷を計算する。その際に必要となる、生体組織の光学特性値をはじめとする数値パラメータを実測する。

B. 光治療シミュレータの妥当性評価

論文にて公開されている臨床研究データと、光治療シミュレータにより生成したコンピューターシミュレーション臨床結果を、熱・応力損傷や対象領域の温度変化などの観点から比較評価する。新規レーザー機器に対して、既承認機器との比較評価手法を確立し、臨床試験における安全性・有効性評価が計算機上で完結することを実証する。

4. 研究成果

1. ヒト皮膚光学特性値の解析

試料の拡散反射率と総透過率を双積分球光学系により測定した。測定値から逆モンテカルコ法により、吸収係数および換算散乱係数を算出した。試料には手術の際に生じた、残余皮膚組織を用いた (大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会, 承認番号: R 人 29)。Fig. 1 に各皮膚組織層の吸収係数および換算散乱係数を示す。別のグループによって報告されている皮膚光学特性値 [A. N. Bashkatov *et al.*: J. Innov. Opt. Health Sci. 4 (2011)] と比較すると、表皮の光吸収がスキントypes で大きく異なるのに対して、真皮と皮下脂肪の光吸収、各皮膚組織層の光散乱に差異は無かった。本パラメータにより、皮膚組織の光学特性値を用いた組織モデルによるシミュレーションが可能になった。

2. パルス幅による治療効果比較

皮膚外科治療領域において臨床応用が進められているピコ秒レーザー機器に対して、計算機シミュレーションに基づく安全性評価を行った。評価対象として、臨床応用が進められている波長 755nm のアレキサンドライトピコ秒レーザーを用いた。光照射した際の熱損傷体積をシミ

シミュレーションにより求め、薬事承認取得済みの波長 755 nm のナノ秒レーザーと比較した。評価の条件として、機器の仕様の範囲内で最も熱損傷が生じる過酷条件と一般的に治療で用いられる臨床条件を比較した。ピコ秒レーザー機器の過酷条件と臨床条件ともに表皮で最大となり、熱損傷の割合は $8.9 \times 10^{-3} \%$ と 0% であった。一方、ナノ秒レーザー機器の過酷条件と臨床条件では、熱損傷の割合は 38% と 0.12% であった。ピコ秒レーザー機器はナノ秒レーザー機器と比較して熱損傷の観点から安全といえ、本結果は臨床研究結果と整合する。

3. 波長比較による治療効果比較

血管病変治療，色素病変治療，光温熱治療に利用される光波長 595, 755, 980nm のレーザー治療機を対象に比較評価した。皮膚組織層モデルは、表皮、真皮、皮下脂肪からなる 3 層モデルと層構造のない 1 層モデルを仮定した。すでに取得したヒト皮膚光学特性値を用いて、皮膚組織内の光分布を算出した。光の強度が組織入射表面の値から 37% に減衰する距離を光侵達深さとして定義し、3 層モデルと 1 層モデルを比較した。波長 595, 755, 980 nm における光侵達深さは、3 層モデルでは 0.68 ± 0.04 , 1.35 ± 0.05 , 1.69 ± 0.06 mm, 1 層モデルでは、 0.76 ± 0.02 , 1.28 ± 0.04 , 1.55 ± 0.02 mm であった。表皮のメラニンによる光吸収が大きい可視域波長では、表皮組織による光減衰が影響し、3 層モデルの光侵達深さは 1 層モデルより小さくなった。近赤外域波長では、表皮・真皮組織による光減衰が小さくなり、光侵達深さは 3 層モデルが 1 層モデルより大きく求まった。以上より、皮膚組織を用いた評価の重要性が示唆される結果を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 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 -

1. 著者名 Nishimura Takahiro, Shimojo Yu, Hazama Hisanao, Awazu Kunio	4. 巻 40
2. 論文標題 A Method of Computational Clinical Trial of a Nanosecond Pulsed Laser Skin Treatment Device by Numerical Simulation of Photothermal Damage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nippon Laser Igakkaishi	6. 最初と最後の頁 301~308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2530/jslsm.jslsm-40_0050	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 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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 下条裕, 西村隆宏, 間久直, 小澤俊幸, 粟津邦男
2. 発表標題 双積分球光学系と逆モンテカルロ法に基づいた表皮, 真皮, 皮下脂肪の光学特性値計測
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会第40回年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下条裕, 西村隆宏, 間久直, 粟津邦男
2. 発表標題 QスイッチNd:YAGレーザーによるダブルパルス照射が皮膚組織に及ぼす熱影響のin silico評価,
3. 学会等名 第40回日本レーザー医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下条裕, 粟津邦男
2. 発表標題 計算機シミュレーションに基づいたレーザー治療のレギュラトリーサイエンス
3. 学会等名 第7回レーザー学会「レーザーバイオ医療」技術専門委員会
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
研究分担者	西村 隆宏 (Nishimura Takahiro) (10722829)	大阪大学・工学研究科・助教 (14401)	
研究分担者	間 久直 (Hazama Hisanao) (70437375)	大阪大学・工学研究科・准教授 (14401)	

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
---------	---------