

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04307

研究課題名(和文)脳腫瘍のレーザー治療を確立するための脳光温熱生体数値シミュレーションモデルの開発

研究課題名(英文)Project titleDevelopment of laser interstitial thermotherapy system for brain tumor

研究代表者

松前 光紀(MATSUMAE, Mitsunori)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：20209604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳組織の光温熱生体数値シミュレーションin silicoモデルを構築し、脳腫瘍に対するレーザー温熱治療システムを作成した。治療システムは複数ファイバーのレーザー装置群で、MRIからの形態情報・温度情報・灌流情報により各ファイバーのレーザー出力を制御し、不整形病変に対しても最適な温度分布を形成維持可能で短時間治療が可能なシステムとした。これにより効率的で高い安全性を確保し、治療時間を短縮できる、画期的な治療システムを創生する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の脳腫瘍摘出術と比べると、大幅に手術手技が簡素化され、尚且つ患者への負担も大幅に軽減でき、治療時間の短縮により安全性も高い極めて革新的な治療システムである。また、開発するシミュレーションプログラムは脳内の光・温度・熱分布をシミュレーションするシステムで、薬機承認時に日本初となるin silicoモデルとして活用できる。

研究成果の概要(英文)：We developed a method for simulating light and heat diffusion using an in-silico model that can be used as a means to assess the process of medical equipment development. We also assessed a multichannel laser irradiation device to apply hyperthermia efficiently and safely to irregularly shaped tumors that occur in the brain. The irradiation output from each laser fiber will be controlled using morphological information on the brain tumor obtained from magnetic resonance imaging (MRI), and adopted as specifications compatible with the irregularly shaped lesion.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳腫瘍 MRI 光熱工学 シミュレーションモデル 熱物性値計測 レーザー工学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国は医療機器の開発に必要なコンピュータシミュレーションモデルの開発で遅れをとっている。我々は脳組織の光温熱生体数値シミュレーションモデルを構築し、脳腫瘍に対するレーザー温熱治療システムの効果を評価する。

脳腫瘍温熱治療システムは複数ファイバーのレーザー装置群で、MRIからの形態情報・温度情報・灌流情報により各ファイバーのレーザー出力を制御し、不整形病変に対しても最適な温度分布を形成維持可能で短時間治療が可能なシステムとする。そのレーザー治療システムに必要なシミュレーションモデルは、光輸送方程式・熱伝導方程式である。

脳腫瘍温熱治療に必要な脳光温熱生体数値シミュレーションモデルを構築し、レーザー装置群を独立に制御する複雑な制御系の開発を効率化し、将来動物実験の代替手段となりうるシミュレーションモデルを構築する。

2. 研究の目的

原発性脳腫瘍のなかで悪性脳腫瘍の代表である膠芽腫は、脳実質内で浸潤性に発育することから手術による全摘出が困難で極めて予後不良である。近年、術中蛍光診断、術中エコー、術中MRIなどが脳腫瘍の手術に適用されるようになったが、腫瘍摘出率の判断は最終的にMRI画像を用いた評価となるので、治療の経過に応じた残存腫瘍の容積などをリアルタイムに把握する必要性が求められる。

日常臨床に用いられる高磁場MRI装置は、組織の温度情報をリアルタイムに収集することが可能である。脳腫瘍を含む組織は加温することにより変性し、やがて死滅することが広く知られており、今日子宮・前立腺・腎臓・肝臓などの腫瘍性病変に対する温熱療法が多くの医療機関で行われている。ここで求められるのは組織の温度計測であるが、幸いMRIを用いると臓器の形態学的情報の他に、血流や温度の情報を取得することが可能である。そこで我々はMRIから得られる温度・血流・髄液など物理的変量の情報に基づくレーザー温熱治療に注目した。

レーザー治療は対象とする組織に直接エネルギーを付与することができ、また組織に対し細かな光の散乱や温度分布の調整が可能である。一方で、生体組織や流体による温熱特性、光の散乱、透過、反射特性を、数値計算式を用いて再現し予測に繋げる生体数値シミュレーションは、生体現象理解を促進する有益なツールである。近年、スパコン性能の向上に伴い、生体組織、生体現象の数値シミュレーションにおいてもデータ同化は、別化医療シミュレーションの実現可能性を高めるものとして様々な研究がなされている (Yoshidaら、日本生物物理学会2012)。また倫理的観点やヒトと動物による種差の影響から、動物実験の代替として、シミュレーション使用も有益とされており (AVICENNA 欧州 *in silico* clinical trials, 2015)、生体数値シミュレーションを積極的に活用した医療機器開発の促進が世界的に進んでいる。その際、正確な組織の光学特性、温熱特性を知ることは、照射する光のエネルギーの調整に不可欠で、安全かつ有効な治療の根拠となる。一方、生体組織の光学特性、温熱特性には個体差が存在し、特に光学特性値の温度依存性は、吸収されるエネルギー量の把握を困難にする。現状、*in vivo*で光学特性値およびその変化を知ることは行われていない。

本研究では、生体数値シミュレーションモデルをスタンドアロンなシミュレーション解析を行う事だけでなく、医療機器システムにも積極的に組み込むことで、患者個別の腫瘍形状や血流動態により、最適な加温を提供するインテリジェントな新しい脳腫瘍光温熱治療システムを開発する。光温熱治療では、異方性パラメータ、屈折率、吸収係数、散乱係数、比熱、熱伝導率、等複数の特性値を知る必要がある。本研究では、光学特性値のうち、吸収係数、散乱係数の温度依存性も計測可能なsystemの開発、温度依存性を有し *in vivo*で計測することが難しい光学特性値について複数の条件による数回の光照射およびその際の温度モニタリングから推定する手法の開発、温度モニタリングから推定した手法の検証を行う。

結果として、現状熟練者の経験に頼るしかない緻密なレーザー制御技術において、最初のレーザー印加条件の決定、治療完了までのレーザー制御パラメータの予測と決定、レーザー印加条件を様々に変えて計算し構築したシミュレーション結果のデータベースを元に、MRIから得られた実温度と前述の温度予測結果との差を修正するレーザー制御アルゴリズムの開発、の3つの課題を解決する必要がある。この課題を生体シミュレーションで解決するため、上記の解析が実行可能な脳組織の光温熱生体数値モデルを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

脳組織における光温熱生体数値シミュレーションモデルの構築を行う。目的達成のため、数値計算モデルの基となる数式モデルの同定、数式に含まれる生体組織と血液および髄液のパラメータの取得、パラメータを含めた数式の解法決定 (離散化の方法も考慮する) 用いる数式に対して、適用する解法が適当かの確認 (verification)、静的・動的ファントムへの光温熱生体数値シミュレーションモデルの適用、光温熱生体数値シミュレーションモデルが実現象を目的に応じたレベルで適切に表現しているかの判断 (validation)、脳腫瘍を対象としたレーザー温熱治療制御システムへの展開、などの手順で研究を遂行する。

4. 研究成果

数式モデルの固定について、本提案では基礎方程式として、光輸送方程式および生体伝熱方程式の2つを用いる。また、計測する生体組織のパラメータは、光に関して拡散係数、吸収係数、屈折率、温熱に関して比熱、熱伝導率を考慮する。光輸送方程式、生体伝熱方程式

は有限差分法、有限要素法、境界要素法での計算を行い、verification は従来研究で使用されているそれぞれの式の解法との比較、また適切な条件での解析解との比較を行って判断する。実現象への適用は最初脳組織の白質・灰白質をモデルとした静的ファントムに適用し、動物摘出臓器および動物実験へと適用を広げ、MRI の温度モニタリングとの比較により、血液と髄液の流れによる熱の持ち去りを考慮した動的ファントムで validation の判断を行う。そこで、コンピュータシミュレーションの不確かさを低減しかつ医療に応用するために、光・熱物性値を複数用いたシミュレーションを事前に行い、これをデータベース化して、動的脳組織のファントムを用いたリアルタイム温度モニタリングの情報と比較することで、効率的かつ安全な温熱領域を与えるレーザー制御パラメータに逐次更新するプログラムを作成した。

その後、Cadaver や脳組織ファントムによる計測を行い、より臨床に近い状況で各種パラメータの修正を行う。Cadaver は凍結献体から採取したのち常温に戻し、白質と灰白質に対して厚さ $T=0.5/0.75/1.0/1.25/1.5\text{mm}$ にスライスした試料を作成する。波長の異なる 6 種類の半導体レーザー ($\lambda=808/850/915/940/980/1064\text{nm}$) とパワーメータ、積分球を用いて光物性値を測定した。

これらの計測及び実験には、組織およびファントム内部の温度上昇状況を非侵襲的かつ画像的に計測する必要がある為、MRI を用いたリアルタイム温度モニタリングを行う。MRI を用いた温度計測の具体的な方法としては、水分子を構成する水素原子核(プロトン)の磁気共鳴周波数の温度依存性を利用する。この磁気共鳴周波数の温度係数は -0.01ppm/ であることがこれまでの研究で明らかにされている。このわずかな変化を検出するために一定のエコー時間を持つ勾配磁場エコー法と呼ばれる撮像シーケンスを用いて、周波数の変化を巨視的磁化ベクトルの位相の変化として検出することを可能とした。

開発する system は、計測系と数値計算プログラムから成る。計測系は双積分球法を基本とする。双積分球法とは、試料フォルダの前後に積分球を設置し、入射光に対する反射光と透過光を計測する手法である。この際使用する試料フォルダに、流体を還流させられる閉回路との連結部を作成する。試料フォルダには通常の熱電対計測を可能にするポートも作成する。そして、加温する流体を還流させ、試料の温度を定常状態にし、生体組織が持つ温度依存性を考慮した透過率、反射率を計測する。計測系で得られるのは、組織試料に関する透過率、反射率であり、光学特性値そのものではない。透過率、反射率から光学特性値を求める手法の一つに逆モンテカルロ法がある。逆モンテカルロ法は、モンテカルロ法で一定範囲の吸収係数、散乱係数からそれぞれ透過率、反射率を計算で得て、その関係式を作成する(カーブフィッティング)。そして、計測系から得られる反射率、透過率を与える、吸収係数および散乱係数を算定する。モンテカルロ法とは、確率計算によりシミュレーションする方法であり、光伝播では広く使用されている。良く用いられているモンテカルロ法のプログラムに、オレゴンメディカルレーザーセンター (<http://omlc.org/software/mc/>) が作成したものがあ。しかしながら、本計測系を併せて使用するには、①入射光のスポット光径の考慮、②試料フォルダの側面に達した光束の処理、の 2 点を修正する必要がある。また、確率計算を基本とするモンテカルロ法では、1 組の吸収係数、散乱係数の条件でも多くの光束(光束数: 100 万程度)について計算する必要があり、逆モンテカルロ法のために一定範囲の吸収係数、散乱係数でモンテカルロ法を行うと、膨大な計算時間が必要となる。そこで、作成する修正プログラムは、GPGPU を用いた並列計算用とする。GPGPU 化することで、200 倍から 100 倍の計算速度を得ることが出来、一定範囲の計算を何回も行うことが出来、逆モンテカルロ法のための情報を得やすくなる。本研究では、計算結果に対して機械学習を適用することで、情報量が増えても吸収係数、散乱係数の算出を可能にする。対象とする試料は、研究代表機関の倫理委員会が許可したプロトコルに従って遺族から同意を得た献体の fresh cadaver 脳を摘出する。これを軸位断でスライスし、大脳白質と大脳白質に分けて検体を採取し、レーザー光を照射してそれぞれの組織における光・熱の物性値を得た。さらに、脳腫瘍の摘出標本を凍結保存し、これをスライスして各種脳腫瘍における光熱の物性値を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 TAKIZAWA Ken, MATSUMAE Mitsunori, HAYASHI Naokazu, HIRAYAMA Akihiro, SANO Fumiya, YATSUSHIRO Satoshi, KURODA Kagayaki	4. 巻 58
2. 論文標題 The Choroid Plexus of the Lateral Ventricle As the Origin of CSF Pulsation Is Questionable	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 23 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2017-0117	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 該当する
1. 著者名 Aoki Rie, Srivatanakul Kittipong, Osada Takahiro, Sorimachi Takatoshi, Matsumae Mitsunori	4. 巻 12
2. 論文標題 A Shunt of the Diploic Vein of the Orbital Roof Accompanying a Cavernous Sinus Dural Arteriovenous Fistula: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 38 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.cr.2017-0056	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 該当する
1. 著者名 Atsumi Hideki, Sorimachi Takatoshi, Honda Yumie, Sunaga Azusa, Matsumae Mitsunori	4. 巻 122
2. 論文標題 Effects of Pre-Existing Comorbidities on Outcomes in Patients with Chronic Subdural Hematoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e924 ~ e932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.10.176	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 該当する
1. 著者名 Atsumi Hideki, Sorimachi Takatoshi, Kanbe Mayu, Nonaka Yoichi, Matsumae Mitsunori	4. 巻 178
2. 論文標題 The combination of warfarin use and the spot sign leads to detrimental outcomes in patients with intracerebral hematomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neurology and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 20 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clineuro.2019.01.011	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 該当する

1. 著者名 MATSUMAE Mitsunori, KURODA Kagayaki, YATSUSHIRO Satoshi, HIRAYAMA Akihiro, HAYASHI Naokazu, TAKIZAWA Ken, ATSUMI Hideki, SORIMACHI Takatoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Changing the Currently Held Concept of Cerebrospinal Fluid Dynamics Based on Shared Findings of Cerebrospinal Fluid Motion in the Cranial Cavity Using Various Types of Magnetic Resonance Imaging Techniques	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 133 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.ra.2018-0272	査読の有無 無
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 Shibukawa S, Miyati T, Niwa T, Matsumae M, Ogino T, Horie T, Imai Y, Muro I	4. 巻 24
2. 論文標題 Time-spatial Labeling Inversion Pulse (Time-SLIP) with Pencil Beam Pulse: A Selective Labeling Technique for Observing Cerebrospinal Fluid Flow Dynamics.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.tn.2017-0032	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 該当する

1. 著者名 Takizawa K, Matsumae M, Sunohara S, Yatsushiro S, Kuroda K	4. 巻 14
2. 論文標題 Characterization of cardiac and respiratory-driven cerebrospinal fluid motion based on asynchronous phase-contrast magnetic resonance imaging in volunteers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Fluids and Barriers of the CNS	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12987-017-0074-1	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 該当する

1. 著者名 Takizawa K, Matsumae M, Hayashi N, Akihiro Hirayama A, Yatsushiro S, Kuroda K	4. 巻 14
2. 論文標題 Hyperdynamic CSF motion profiles found in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease assessed by fluid mechanics derived from magnetic resonance images	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Fluids and Barriers of the CNS	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12987-017-0077-y	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 該当する

1. 著者名 Yatsushiro S, Sunohara S ,Hayashi N, Hirayama A, Matsumae M, Atsumi H ,Kuroda K	4. 巻 29
2. 論文標題 Cardiac-driven Pulsatile Motion of Intracranial Cerebrospinal Fluid Visualized Based on a Correlation Mapping Technique	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2017-0014	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 該当する

1. 著者名 Takizawa K, Matsumae M, Hayashi N, Hirayama A, Sano F, Yatsushiro S, Kuroda K	4. 巻 58
2. 論文標題 The Choroid Plexus of the Lateral Ventricle As the Origin of CSF Pulsation Is Questionable	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 23-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

〔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 厚見秀樹、松前光紀
2. 発表標題 温度変化を利用した短絡管機能の評価手法 (基礎的研究)
3. 学会等名 第20回日本正常圧水頭症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 厚見秀樹、松前光紀
2. 発表標題 頭蓋内嚢胞に対する脳脊髄運動評価としての画像診断
3. 学会等名 第42回日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松前光紀
2. 発表標題 教科書で教わった髄液循環は正しかったか？
3. 学会等名 第23回日本脳神経外科救急学会
4. 発表年 2018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	鷺尾 利克 (WASHIO Toshikatsu) (40358370)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任 研究員 (82626)	
研究分担者	荒船 龍彦 (ARAFUNE Tatsuhiko) (50376597)	東京電機大学・理工学部・准教授 (32657)	
研究分担者	黒田 輝 (KURODA Kagayaki) (70205243)	東海大学・情報理工学部・教授 (32644)	