

研究終了報告書

「非接触・非侵襲なロボット支援下レーザー手術機の開発」

研究期間：2021年10月～2024年3月

研究者：下条 裕

1. 研究のねらい

ロボット支援技術によって機器操縦の正確性と病変へのアクセス性が向上し、臓器の機能や整容を温存した手術が行われている。しかし、鉗子や電気メスを取り付けたアームはモーターで駆動されるため、触覚機能が失われる。一方、ロボット支援下レーザー手術は、レーザーを非接触照射できるため、触覚機能を必要としない。さらに、切開と止血が同時に可能で、安全かつ簡易に治療性能を制御できる。ロボット支援下レーザー手術の技術革新は、真に安全で有効な外科手術の実現につながる。

ロボット支援下レーザー手術で効果を得るには、レーザーの病変への正確な走査と治療作用の制御が重要になる。これまでに、レーザーの精緻で高速な走査や操縦デバイスの小型化が行われている。一方、レーザー治療作用は病変が光吸収して生じる。しかし、従来手法でレーザー照射すると、正常組織が多重散乱された光を吸収し熱損傷するリスクがある。この副作用は生体反応に因るため、走査デバイスの高度化では解決が難しく、治療性能の制約となる。

研究代表者は、光学技術を臨床へ橋渡しするために、レーザー医学、情報光学に基づき、レーザー治療の計算的評価手法を開発してきた。その過程で、レーザー治療作用を確度良く計算し、病変に制御するための照射条件が設計できることを見出した。また、光計測・光制御技術の進歩により、病変を細胞レベルで検出できるため、病変位置を取得してから治療する基盤が整備されている。これらの知見から、計算機で設計したレーザーの非接触照射により治療作用を病変に制御することで、非接触・非侵襲な外科手術デバイスが実現できると考えた。

本研究のねらいは、非接触・非侵襲なロボット支援下レーザー手術機の開発である。照射条件を計算機で設計し、その条件でレーザーを非接触照射して治療作用を病変に制御することでこれを達成する。皮膚深部の病変を非侵襲・非接触に焼灼する事例を通じて、本提案の有用性を実証する。本成果に基づくデバイスは、非接触・非侵襲に治療できるため、外科手術の限界であった接触性と侵襲性を打破すると考えられる。遠隔手術を可能とする通信技術が開発された情勢から、非接触・非侵襲なロボット支援下レーザー手術を世界に先駆けて創出し、場所を選ばず非接触・非侵襲な外科手術を受けられる社会の実現が最終的な目標である。

2. 研究成果

(1) 概要

提案デバイスは、レーザー治療作用を病変に制御するための照射条件を計算機上で設計し、設計した条件で病変にレーザー照射するものである。本研究では、照射条件の指標を設定するために、病変であるメラノソームに効率よく光吸収されるパルス幅がサブナノ秒であることを明らかにし(研究 A)、サブナノ秒レーザーによるメラノソームの破壊閾値フルエンスを測定した。これらの結果と病変位置での光強度分布に基づき、レーザー治療作用を制御するための光スポットを計算機上で設計し、波長 532nm サブナノ秒レーザーと空間光変調器に基づく光

学系で実装した(研究B). 設計した照射条件は, 従来の照射条件より20倍以上低い入射フルエンスの設定で, 散乱体を介してメラノソームを焼灼した. このとき, 入射フルエンスを同じ値に設定して, ブタ皮膚組織に照射した際に, 熱損傷が生じないことを定量的に評価した(研究C). 提案手法によって, 正常組織を損傷させずにメラノソームを焼灼できることを実証した. さらに, 本システムのロボットアームへの搭載に向け, ファイバースバンドルイメージガイド下レーザー走査システムを開発し, レーザーの導光と, 同軸での観察と照射位置の制御を実証した(研究D). 以上, 本研究成果によって, 提案したロボット支援下レーザー手術機を構成する要素技術を開発し, 非接触・非侵襲レーザー治療の実現可能性を示した. 研究成果は, レーザー医学分野の一流誌 *Lasers Surg. Med.*をはじめとする査読付国際誌6件(その他, 査読中1件, 投稿準備中1件), 国際会議5件, 国内学会9件で発表した. これらの成果は, 招待講演3件, 受賞3件, メディア報道5件を受け, 対外的に高く評価された.

(2)詳細

研究テーマA「メラノソームの光吸収効率が低いパルス幅の探索」

病変へ効率よくレーザー照射するためには, メラノソームの光吸収効率が低いパルス幅を選択する必要がある. これまで, パルス幅の違いによる治療効果の差異は, 線形光吸収に基づき議論されてきた. しかし, メラノソームを構成するメラニンの光吸収は, 高パワー密度な照射では非線形になる. 本研究では, メラニンの非線形吸収に着目して, パルス幅を変化させてメラノソームの光吸収量を比較し, 光吸収効率の低いパルス幅を探索した.

メラニンの光吸収過程を二段階吸収と非輻射緩和に基づき数理モデル化した(図1a). メラニンの吸収断面積 σ と非輻射緩和時間 τ を, 波長532nm ナノ秒レーザーのパワー密度を変化させて測定したメラニンの透過率から算出した(図1b). 非線形吸収モデルにて, レーザー照射した際のメラノソームの光吸収量を比較した. パルス幅がナノ秒領域から短くなるにつれ, メラノソームの光吸収量は大きくなった. サブナノ秒パルスとナノ秒パルスを比較すると, サブナノ秒パルスの方が2-4倍効率よく光吸収した(図1c). これにより, 非接触・非侵襲ロボット支援下レーザー治療のレーザーには, サブナノ秒レーザーが効果的であることを明らかにした. 本成果は, レーザー医学分野の一流誌 *Lasers Surg. Med.*で論文発表した(成果1).

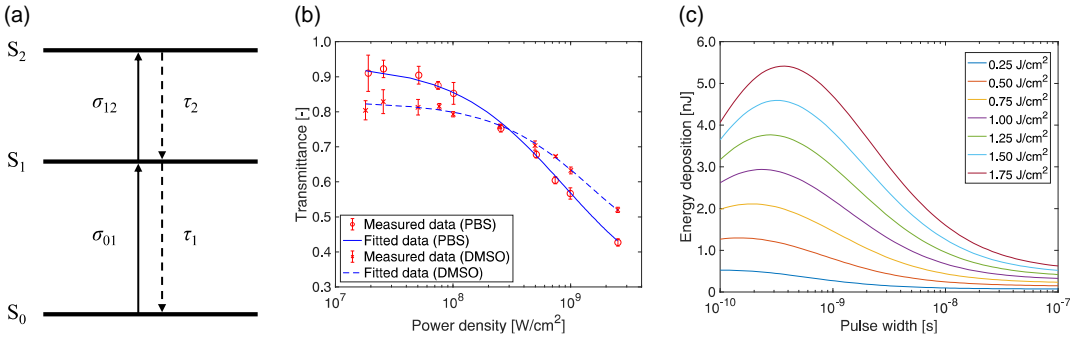


図1 (a)メラニンの非線形吸収モデル. (b)パワー密度を変化させて照射したメラニンの透過率. (c)パルス幅を変化させた際のメラノソームの光吸収量.

研究テーマB「レーザー治療作用を病変に制御するための光スポット形成」

サブナノ秒レーザーと空間光変調器に基づく光学系と遺伝的アルゴリズムを用いて散乱体

を介してスポットを形成した(図 2a)。まず、光吸収に高感度な光音響信号をフィードバックに利用できるか検討した(図 2a)。光音響では、スポットサイズは、使用する超音波探触子の空間分解能($\sim 50 \mu\text{m}$)と同等になる。このサイズのスポットを形成した際に、メラノソームの破壊閾値より大きいフルエンスを照射できるか確認した。病変ファントムの位置は、真皮深部を仮定し散乱体から 2mm の位置とした。病変組織と正常組織のフルエンス比は 6.9 倍増加し、 $42 \mu\text{m}$ のスポットが形成された(図 2b)。しかし、この条件でレーザーを最大エネルギーに設定した際の病変ファントムでのフルエンスは、研究 B で取得した閾値より約 4 倍低く、メラノソームを焼灼できなかった。病変ファントムでのフルエンスを増加させるために、光学分解能のサイズでスポットを形成することに変更した。病変/正常のフルエンス比は 32.6 倍増加し、 $2 \mu\text{m}$ の光スポットが形成された(図 2c)。このとき、病変ファントムでのフルエンスは $1.8\text{J}/\text{cm}^2$ で閾値より大きく、メラノソームを焼灼できると考えられた。今後、光音響信号を基に超音響分解能のスポットを形成する手法を開発することが必要になる(Lai, Nat. Photonics, 2015)。

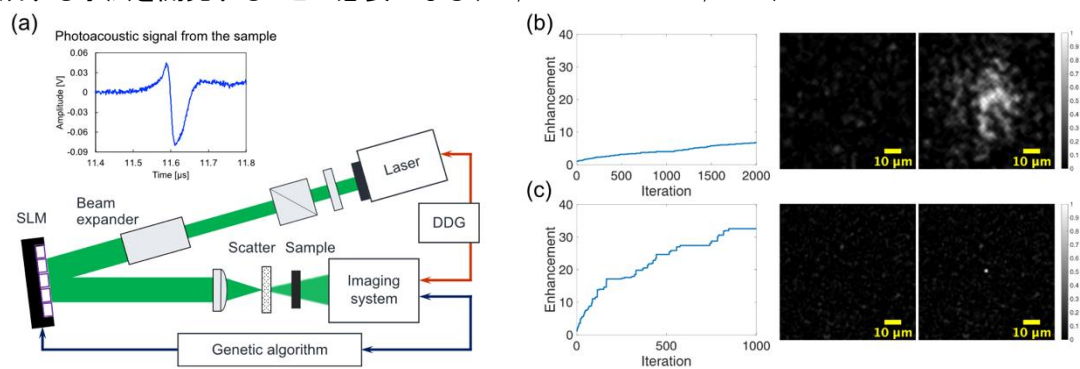


図 2 (a)光スポット形成のための実験系. (b)音響分解能サイズの光スポット形成. (c)光学分解能サイズの光スポット形成.

研究テーマD 「レーザーによる生体組織の熱損傷の定量評価手法の開発」

正常組織に対するレーザー照射の侵襲度を評価するために、熱損傷の定量評価手法を開発した。熱損傷の評価には、動物実験やファントムを使用した照射試験を行うことが一般的であるが、組織内光分布の実測が困難なため、定性的な議論にとどまる。In silico 評価では、レーザーによる生体反応を確度高くモデル化し計算することで、治療の安全性を定量的に評価できる。レーザーによる熱損傷シミュレーションでは、組織内の光熱伝搬過程を計算し、凝固・蒸散領域を求める。組織の光学特性は加熱により変化し、組織内光分布とそれに伴う熱拡散に影響する。しかし、従来のシミュレーションは、光学特性を一定と仮定していた。本研究では、凝固に伴う散乱係数の変動を考慮したレーザーによる熱損傷の定量評価手法を開発し、ブタ組織への照射実験結果と比較した。提案手法は、凝固・蒸散領域を従来法より 2.5 倍以上確度高く計算した(図 3)。これにより、非接触・非侵襲ロボット支援下レーザー治療でレーザー照射した際の、生体組織の熱損傷を評価することが可能となった。本成果は、国際誌 Sci. Rep. で論文発表した。

研究テーマF 「ファイバーバンドルイメージガイド下レーザー走査システム」

非接触・非侵襲レーザー治療システムをロボットアームへ搭載する際、対象病変の位置に対して正確に照射するために、レーザー走査機構が必要になる。これまで、確度の高いレーザ

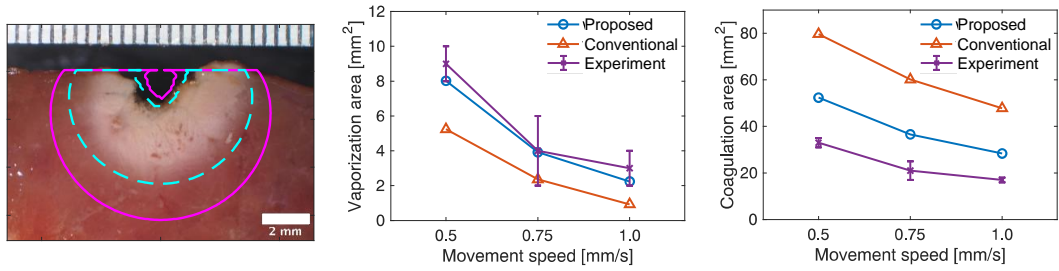


図 3 熱損傷シミュレーションと照射実験で取得した蒸散・凝固面積の比較(左図の赤線:従来手法, 青線:提案手法).

一走査手法として, 磁気引力駆動, MEMS ミラーを用いた手法が提案されている. しかし, 観察と走査の軸が異なり, 操作性が低い. ロボットアームでの照射に向け, 同軸で観察と照射が可能な確度の高いレーザー走査機構が必要になる. 本研究では, ファイバーバンドル(FB)を用いたレーザーの導光, 同軸での観察と走査の実現可能性を検討した.

図 4 に, FB イメージガイド下レーザー走査システムの概要図を示す. FB は, 多数の透明コアとクラッドで構成されており, 各コアの相対位置関係は一方の端からもう一方の端にかけて一致している. FB 近位端のレーザー入力位置を指定することで, 遠位側のレーザー照射位置を制御できる. 遠位端から出力されたレーザーは, レンズで遠位照射面上に結像され, スポットを形成する. 入力するコアの位置を変更すると, 対応する位置までスポットが移動するため, レーザーを走査できる. 遠位照射面上の物体は, FB 遠位端と結像の位置関係にあるため, 同時にイメージングができる.

レーザーの入力位置をガルバノミラーで制御し, ターゲット沿いに走査したところ, 照射位置を観察できた(図 5a). 次に, レーザー走査の正確度と精度を評価するために, 単調な軌道と急な方向転換を有する軌道として, 円, 波円, 四つ葉の形に走査した. 各軌道で, 目標照射位置に対する二乗平均平方根誤差の平均値(正確度)はそれぞれ 27, 28, 27 μm , 標準偏差(精度)は 4, 4, 6 μm であった(図 5b). さらに, 照射位置を制御しながら生体組織を焼灼できた(図 5c). 以上より, FB で観察, レーザー走査, 組織焼灼ができることを実証した. 非接触・非侵襲ロボット支援下レーザー治療に向け, レーザーの導光, 同軸での観察と走査が可能となった. 本成果は, 国際誌 Sci. Rep.で論文発表した.

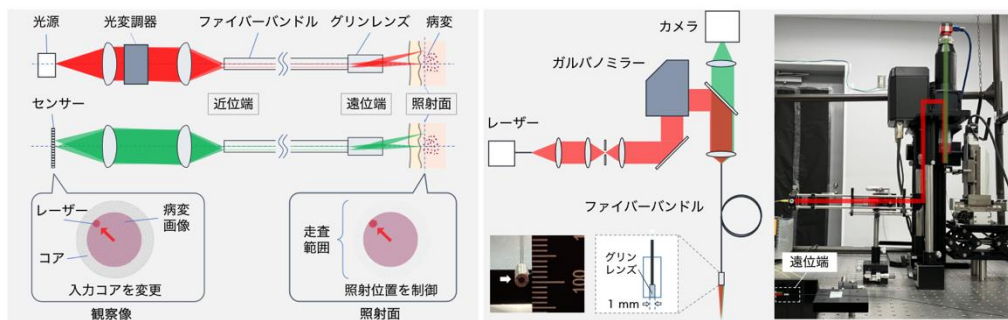


図 4 (左)FB を用いた同軸での観察と照射の原理. (右)構築した実験系.

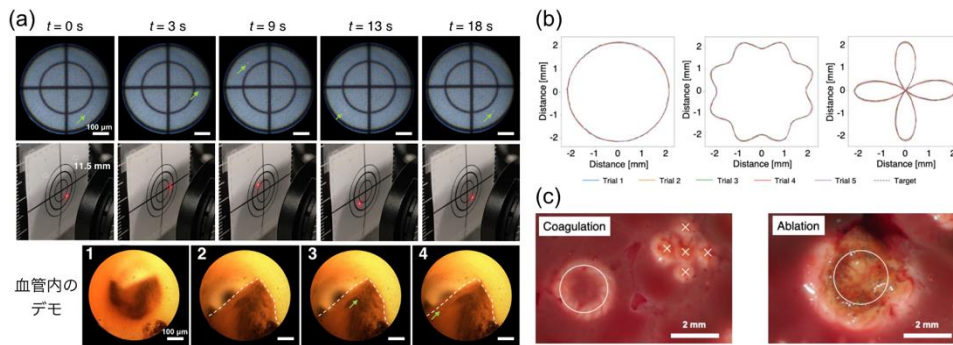


図 5 (a)FB で観察しながらレーザー走査した結果. (b)レーザー走査の正確度と精度の評価. (c)照射位置を制御して生体組織を凝固・蒸散させた結果.

3. 今後の展開

本研究で実証した非接触・非侵襲レーザー治療システムを、光学系から独立したロボット支援下で操縦し、正常組織に損傷を与えない色素病変治療法の開発へ発展させる。レーザー治療の効果は、皮膚組織の光学特性や病変の深さ、波長・フルエンス・パルス幅などの照射条件の設定、照射パスによって変動する。本手法は、これらの複数の因子を物理現象に基づき最適化するため、再現性、確度、安全性の高いレーザー治療を提供できると考える。治療対象は、色素病変に限定されず、光吸収体をもつ血管病変や循環腫瘍細胞にも適用範囲を拡大することが期待される。また、非接触・非侵襲レーザー治療の原理実証の研究から、1つの波長で治療深さを制御できる知見を得た。現在は波長に応じた光深達長の差を利用して治療深さを制御するが、対象病変に応じた科学的根拠に基づく波長の選択が課題である。さらに臨床では、波長毎に実機が異なるため、装置を複数導入する必要がある。治療に最適な波長を探索し、制御できる治療深さを評価することで、1つの波長で様々な疾患タイプに対応した装置を開発できると考えられる。これらの研究に今後3年間取り組むことで、非接触・非侵襲という外科手術の限界を打破した全く新しいレーザー治療を実現できると考えている。

4. 自己評価

研究目的の達成状況

非接触・非侵襲レーザー治療の実現可能性および非接触・非侵襲ロボット支援下レーザー手術機を実現するための要素技術を実証した点で研究目的を達成した。研究成果は、レーザー医学分野の一流誌 *Lasers Surg. Med.*をはじめとした査読付国際誌6件(その他、査読中1件、投稿準備中1件)、国際会議5件、国内学会9件で発表すると同時に、博士論文にまとめた。これらの成果は、招待講演3件、受賞3件、メディア報道5件を受け、対外的に高く評価された。一方、フィードバック系への光音響計測の導入や、光学系から独立したロボット支援下レーザー手術機の実装など達成できなかった研究もあり、今後の課題となる。

研究の進め方

研究実施体制に関しては、当初の計画に従って問題なく行い、効率的に研究成果を上げることができた。研究費執行に関しては、半導体不足などの問題があったが中でも、計画していた備品の購入や旅費などに充てることができた。

研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果

本研究成果は、従来の外科手術の課題であった接触性や侵襲性の限界を打破するものであり、真に安全な外科手術の提供に貢献することが期待される。さらに、メラノソームの破壊閾値を考慮した照射法の提案は、医師の経験や技術に依る現在の治療とは異なり、物理現象に基づき最適治療を設計できることから臨床研究者の注目を集め、臨床研究に展開されている (Imagawa, *Lasers Med. Sci.* 2023)。これをきっかけに研究ネットワークが拡大し、国内外の臨床研究者との国際共同研究や企業との共同研究を開始している。研究は順調に進展しており、自身が筆頭著者・責任著者となって論文発表する予定である。ACT-X 研究を通じて臨床的視点を新たに取り入れ、当初の計画より多くの研究課題に挑戦した経験は、研究者としての個を高め、自身の研究の視点・幅を広げることにつながっている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 6件

1. **Yu Shimojo**, Takahiro Nishimura, Toshiyuki Ozawa, Daisuke Tsuruta, Kunio Awazu. Nonlinear absorption-based analysis of energy deposition in melanosomes for 532-nm short-pulsed laser skin treatment, *Lasers in Surgery and Medicine* 55(3):305-315 (2023).
パルス幅の違いによる治療効果の差異を強靱に評価するために、短パルスレーザー治療におけるメラノソームへの光吸収量を非線形吸収に基づき解析した。サブナノ秒パルスでメラノソームの光吸収効率が高くなり、臨床研究で報告されているピコ秒レーザーとナノ秒レーザーの治療効果の差異を評価できた。提案モデルにより、短パルスレーザー治療の有効性を評価できることを示した。
2. **Yu Shimojo**, Kazuma Sudo, Takahiro Nishimura, Toshiyuki Ozawa, Daisuke Tsuruta, Kunio Awazu. Transient simulation of laser ablation based on Monte Carlo light transport with dynamic optical properties model, *Scientific Reports* 13(1):11898 (2023).
凝固に伴う散乱係数の変動と蒸散に伴う組織形状の変化を考慮したレーザーによる熱損傷シミュレーションを提案した。ブタ組織の照射実験結果と比較したところ、従来のシミュレーションより凝固・蒸散面積を 2.5 倍以上確度高く計算した。レーザー治療の安全性と有効性を後ろ向きで評価する際に、提案手法が適用できることを示した。
3. Yuto Miyoshi, Takahiro Nishimura, **Yu Shimojo**, Keita Okayama, Kunio Awazu. Endoscopic image-guided laser treatment system based on fiber bundle laser steering, *Scientific Reports* 13(1):2921 (2023).
1本のファイバーバンドルを用いて、狭い臓器内にもアクセス可能で、内視鏡画像の取得とレーザー照射位置の制御を同時に行うシステムを提案した。照射領域を観察しながら、正確度 28 μ m, 精度 6 μ m でレーザー走査が可能で、生体組織に対する凝固や蒸散を空間的に制御した。提案システムは、肺末梢や冠動脈などの狭い臓器において、病変選択性の高い低侵襲な内視鏡下レーザー治療を実現した。

(2)特許出願

研究期間全出願件数： 0 件(特許公開前のものは件数にのみ含む)

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

学会発表

- 【招待講演】下条裕, 西村隆宏, 鶴田大輔, 小澤俊幸, 「ピコ秒レーザーによる色素性病変治療の定量評価と臨床研究との比較検証」, 第 44 回日本レーザー医学会総会(2023/11/26)
- 【招待講演】下条裕, 西村隆宏, 栗津邦男, 「コンピューテーショナルレーザー治療技術: コンセプトとピコ秒レーザー皮膚治療への適用に向けた開発」, レーザー学会学術講演会第 43 回年次大会(2023/01/19)

受賞

- 下条裕, 優秀ポスター賞, 学術変革領域(A)「散乱透視学」(2023/05)
- 下条裕, 海外論文発表奨励賞, 一般社団法人生産技術振興協会(2022/04)
- 下条裕, 技術交流助成交流プログラム【海外派遣】, 公益財団法人中谷医工計測技術振興財団(2021/12)

プレスリリース

- 「観察とレーザー治療を同時に実現！ 細径イメージガイドレーザー焼灼技術を開発 低侵襲レーザー治療の適用範囲を拡大する新技術」(2023/02/28)
https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20230228_1