

Title	生体組織光学に基づく静脈内レーザー治療に関する研究
Author(s)	野添, 紗希
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/72411">https://doi.org/10.18910/72411</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 野添 紗希 )

論文題名 生体組織光学に基づく静脈内レーザー治療に関する研究

## 論文内容の要旨

本研究の目的は、生体組織光学に基づいて、血管内レーザー治療を評価することであり、独自に構築した非臨床照射実験系を用いて、対象疾患である下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療の有効性と安全性について定量的に評価し、血管内レーザー治療のレギュラトリーサイエンスを確立させた。

有効性と安全性の高い血管内レーザー治療を実施するためには、まず、医療機器のレーザーの波長の違いによって、生体組織内の光伝搬の違いを定量的に理解し、血管内レーザー治療に最適なレーザー波長を選択する必要がある。次に、治療に有効な照射条件を決定するためには、照射条件と静脈組織の相互作用について網羅的に検討する必要がある。さらに、治療に安全なエネルギー密度の把握を行うためには、臨床試験で行うことが困難な非臨床試験での苛酷条件での照射も行う必要がある。さらに、血管内レーザー治療をシミュレーションにて評価できれば短期間で定量的かつ再現性の高い解析を行うことが可能となり、開発したレーザー照射系の臨床応用に向けて、薬事承認審査、および臨床試験にかかる費用や時間を削減することができる可能性がある。

本論文では、対象疾患である下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療の有効性と安全性を、光学特性値の測定（第2章）、非臨床照射実験（第3章）、及びシミュレーションの構築（第4章）により定量的に評価することで、血管内レーザー治療のレギュラトリーサイエンスを確立させる。

第1章では、背景、目的、及び構成について述べる。

第2章では、レーザーと生体組織の相互作用を定量的に理解するために、双積分球光学系を用いてヒト静脈瘤血管の光学特性値の測定を行い、逆モンテカルロ法を用いて血管の吸収係数と換算散乱係数を算出した。下肢静脈瘤の血管内治療用波長980 nmの半導体レーザー装置と、新規の波長として注目されている1470 nm半導体レーザー装置機器を用いた。

第3章では、臨床試験を模擬した非臨床試験を行うことで、レーザー照射方式・条件の違いによる有効性、及び安全性の比較を行う。980 nm及び1470 nmの2波長のレーザー装置と、従来の光ファイバー及び海外で使用されている光ファイバーを含めた3種において照射実験を行った。独自に構築した非臨床照射系を構築して*ex vivo*照射実験を行い、レーザーと生体組織との相互作用の定量的な評価、及び照射方式の違いによる有効性、及び安全性の比較を行う。さらに、臨床試験では評価できない苛酷試験も実施し、照射方式の違いによる安全性の評価を行う。

第4章では、血管内温度を推定するために生体組織光学に基づいてレーザー照射中の血管内温度分布を推定する計算機シミュレーションモデルを評価した。シミュレーションモデル構築により、短期間で定量的かつ再現性の高い解析が可能となる。

第5章では、本研究から得られた結論について述べた。生体組織光学に基づいて、血管内レーザー治療を評価することを目的とし、独自に構築した非臨床照射実験系を用いて、対象疾患である下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療の有効性と安全性について定量的に評価し、血管内レーザー治療のレギュラトリーサイエンスを確立させた。

本研究の一部は、波長1470 nmの半導体レーザー機器の承認審査データとしてPMDAに提出され、2014年3月11日に厚生労働大臣に認可、保険収載となった点も踏まえ、医学と工学の橋渡しを実現したことが示された。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 野添紗希 )			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	栗津邦男
	副 査	教授	村田勲
	副 査	准教授	間久直
<b>論文審査の結果の要旨</b>			
<p>本研究の目的は、生体組織光学に基づいて、血管内レーザー治療を評価することであり、独自に構築した非臨床照射実験系を用いて、対象疾患である下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療(EVLA)の有効性と安全性について定量的に評価し、血管内レーザー治療のレギュラトリーサイエンスを確立させた。</p> <p>有効性と安全性の高い EVLA を実施するためには、まず、医療機器のレーザーの波長の違いによって、生体組織内の光伝搬の違いを定量的に理解し、EVLA に最適なレーザー波長を選択する必要がある。次に、治療に有効な照射条件を決定するために、照射条件と静脈組織の相互作用について網羅的に検討する。さらに、治療に安全なエネルギー密度の把握を行うためには、臨床試験で行うことが困難な非臨床試験での苛酷条件での照射も行う必要がある。さらに、EVLA をシミュレーションにて評価できれば短期間で定量的かつ再現性の高い解析を行うことが可能となり、開発したレーザー照射系の臨床応用に向けて、薬事承認審査、及び臨床試験にかかる費用や時間を削減できる可能性がある。</p> <p>本論文では、対象疾患である EVLA の有効性と安全性を、光学特性値の測定 (第 2 章)、非臨床照射実験 (第 3 章)、及びシミュレーションの構築 (第 4 章) により定量的に評価することで、EVLA のレギュラトリーサイエンスを確立させる。</p> <p>第 1 章では、背景、目的、及び構成について述べた。</p> <p>第 2 章では、レーザーと生体組織の相互作用を定量的に理解するために、双積分球光学系を用いてヒト静脈瘤血管の光学特性値の測定を行い、逆モンテカルロ法を用いて血管の吸収係数と換算散乱係数を算出した。下肢静脈瘤の血管内治療用波長 980 nm の半導体レーザー装置と、新規の波長として注目されている 1470 nm 半導体レーザー装置機器を用いた。波長によって異なる生体組織内の光伝搬の違いを定量的に理解するために、静脈組織と血液の光学特性値の測定を行った結果、波長 1470 nm の方が 980 nm よりも光エネルギーの侵達深さが 0.2 mm と小さいため、熱変性の影響を限局させ、治療の安全性が向上できる可能性が示唆された。</p> <p>第 3 章では、臨床試験を模擬した非臨床試験を行うことで、レーザー照射方式・条件の違いによる有効性、及び安全性の比較を行う。980 nm 及び 1470 nm の 2 波長のレーザー装置と、従来の光ファイバー及び海外で使用されている光ファイバーを含めた 3 種において照射実験を行った。独自に構築</p>			

した非臨床照射系を構築して *ex vivo* 照射実験を行い、レーザーと生体組織との相互作用の定量的な評価、及び照射方式の違いによる有効性、及び安全性の比較を行う。さらに、臨床試験では評価できない苛酷試験も実施し、照射方式の違いによる安全性の評価を行った。非臨床試験を行うことで、レーザー照射条件と静脈組織の相互作用を網羅的に検討した結果、波長 1470 nm レーザー及び 2 リングファイバーの組み合わせが最も安全性と有効性が高いことが示された。

第 4 章では、血管内温度を推定するために生体組織光学に基づいてレーザー照射中の血管内温度分布を推定する計算機シミュレーションモデルを評価した。シミュレーションモデル構築により、短期間で定量的かつ再現性の高い解析が可能となる。血管内レーザー治療をシミュレーションにて評価した結果、実測温度とシミュレーション算出温度の比較と、熱影響層とシミュレーションの比較の両方の評価で一定の妥当性を確認した。

第 5 章では、本研究から得られた結論について述べた。生体組織光学に基づいて、血管内レーザー治療を評価することを目的とし、独自に構築した非臨床照射実験系を用いて、対象疾患である下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療の有効性と安全性について定量的に評価し、血管内レーザー治療のレギュラトリーサイエンスを確立させた。

本研究の一部は、波長 1470 nm の半導体レーザー機器の承認審査データとして PMDA に提出され、2014 年 3 月 11 日に厚生労働大臣に認可、保険収載となった点も踏まえ、医学と工学の橋渡しを実現したことが示された。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。