

# レーザー治療機器に対する in silico 評価

西村 隆 宏\*



技術解説

In Silico Evaluation of Laser treatment Devices

Key Words: In silico evaluation, Laser treatment, Medical devices

## はじめに

人類は古くから、光が身体に影響を及ぼすことを経験的に認識してきた。古代エジプトや古代ギリシャでは、皮膚疾患の治療に日光浴が用いられていた記録が残されている<sup>1)</sup>。人工光源を用いた医療としては、炭素アーク灯を利用した皮膚結核(尋常性狼瘡)の治療がその端緒とされ、ニールス・フィンセンは光線治療の医学的有効性を示した功績により1903年にノーベル生理学・医学賞を受賞した<sup>2)</sup>。1960年のレーザー発明以降、光の波長、強度、照射時間等を考慮して様々な治療法が誕生し、さらに光ファイバー技術の進展により体内深部への導光も可能となった<sup>3,4)</sup>。これらの技術的背景のもと、光を利用した治療・診断技術は多様な診療領域で実用化されており、今後も低侵襲治療の重要な選択肢として、その役割は一層高まると考えられる。

レーザー治療機器の進展を支えるレーザー工学や光工学は、医療分野に限らず科学技術全般において不可欠な要素技術であり、現在も急速な発展を続けている。それに伴い、医療応用に用いられる光源や光学デバイスの性能も着実に向上してきた。一方で、最先端の光学・レーザー技術が医療現場へ導入され、臨床応用として広く普及するまでには、依然として時間的な隔たりが存在する<sup>5)</sup>。その要因の一つとして、医療機器としての承認プロセスが挙げられる。医療機器では、安全性と有効性を臨床的観点から総合的に検証する必要があり、非医療用途の機器と比

べて開発から実用化までに長い時間を要する。患者数や市場規模といった社会的要因に加え、医療機器特有の承認のプロセスが、新規機器の導入や開発の障壁を高めている側面も否定できない。

また、機器承認後の利用拡大の段階においても課題は残されている。治療成否を定量的に評価する明確なエンドポイントが確立されていない場合が多く、治療条件の選択や照射終了の判断が術者の経験に依存する傾向がある。生体組織は光を強く散乱・吸収するため、体内における光分布や到達深さを直接的に把握することは困難である。さらに、患者間や照射部位ごとに組織の光学特性が異なることから、同一条件を適用しても治療効果や安全性が一樣に得られるとは限らない。このように、体内で光がどの範囲まで到達し、どの領域で治療作用が生じているのかを直接評価できない点が、レーザー治療評価における本質的な困難さである。

レーザー機器による治療の評価は、代替組織モデルを用いた試験や臨床試験を通じて行われている。実際の生体反応を調べることは不可欠である一方で、治療作用の基盤となる組織内部の光学現象を空間分解能よく計測することは容易ではない。また、照射条件、組織の光学特性、装置設計など、治療効果や安全性に影響を与える要因は多岐にわたり、これらを網羅的に評価することは、実験や臨床試験のみでは現実的に困難である。時間的・コスト的制約や倫理的配慮も大きな制限となる。このような課題に対する有効な手法として in silico 評価が位置づけられる。In silico 評価では、数理モデルと計算機シミュレーションを用いて治療作用を計算機上で再現・解析し、仮想的な患者モデルを通じて、実験や臨床試験では直接観測が困難な現象を可視化・定量化することが可能となる。レーザー治療機器の評価においては、組織内における光分布やそれに伴う生体応



\* Takahiro NISHIMURA

1986年2月生まれ  
大阪大学 大学院情報科学研究科  
博士後期課程(2013年)  
現在、大阪大学 大学院情報科学研究科 情報数理学専攻 准教授 博士(情報科学)  
TEL: 06-6879-7851  
E-mail: nishimura@ist.osaka-u.ac.jp

答の空間分布を、想定されるパラメータ条件の組み合わせについて網羅的かつ定量的に比較・解析できる点が大きな特長である。

本稿では、レーザー治療を対象とした *in silico* 評価に向けた、筆者の取り組みを中心に概説する。なお、医療機器の *in silico* 評価については、FDA によるガイダンス<sup>6)</sup>や、国内においても経済産業省やAMEDのガイドライン<sup>7,8)</sup>などにより考え方が整理されつつある。これらについては、川瀬による総説<sup>9)</sup>等が参考になる。

### レーザー・光治療の数値モデルと数値シミュレーション

レーザー治療の *in silico* 評価では、光照射から治療効果の発現に至る一連の過程を数値モデル化し、数値シミュレーションとして実装する必要がある<sup>10)</sup>。一般にレーザー治療は、照射条件の設定、レーザー光照射、組織内の光伝搬、光誘起現象、生体への作用といった複数の過程から構成される。*In silico* 評価では、これらの過程を適切に分解し、それぞれを数値モデルとして記述した上で、計算機上で再現・解析することが基本となる。

照射条件の設定は、光伝搬や治療効果評価を大きく左右する重要な過程である。具体的には、照射波長、照射パワー、パルス幅、照射プローブ形状、ビーム形状、照射時間、照射位置、照射回数などのパラメータが設定される。数値シミュレーションでは、これらの条件は臨床で実際に使用される治療条件や機器仕様に基づいて与えられる。照射波長は組織の吸収・散乱特性と密接に関係し、プローブ形状やビーム形状、照射位置は組織内に形成される光分布に直接影響を及ぼす。また、パワーやパルス幅、照射時間は光誘起現象の発生様式や程度を規定する主要な要因となる。これに加えて、照射対象となる生体側のパラメータを設定することも不可欠である。具体的には、組織形状や層構造、吸収係数や散乱係数などの光学特性に加え、熱的作用を扱う場合の熱拡散係数や、光増感剤を用いる治療における濃度分布や反応速度定数など、治療機序に応じた物理・化学パラメータを考慮する必要がある。

レーザー光照射の過程では、設定された照射条件に基づき、レーザー光が生体表面または体内の照射対象に入射する状況をモデル化する。この際、照射プローブと組織表面との位置関係や入射角は、光伝

搬計算における重要な境界条件となる。一方で、プローブ構造や光学系の一部は機器仕様として固定されているものの、実際の治療では、術者の操作や患者の体動・呼吸などにより、照射位置や角度に変動が生じ得る。数値モデルでは、機器によって規定される要素を一定条件として与えるとともに、術者操作や体動に起因する変動をばらつきを持つパラメータとして扱うことで、組織内光分布や治療効果への影響を定量的に評価する。このような取り扱いにより、臨床現場に内在する不確実性に対応する。

組織内光伝搬の過程は、生体組織光学の分野において輸送方程式を用いて記述される<sup>11)</sup>。生体組織は吸収と散乱を強く示す不均一な光学媒質であり、レーザー光は組織内で多重散乱を受けながら伝搬するため、空間的に拡散する現象として捉えられる。このような環境下では、局所的な光の作用は特定方向の光ではなく、多方向から到来する光エネルギーの総量によって支配される。そのため、組織内光伝搬の評価指標としては、全方向から入射する光エネルギーを単位面積あたりで表すフルエンス ( $\text{J}/\text{cm}^2$ ) が用いられる。輸送方程式に基づくモデル化では、吸収係数や散乱係数などの組織光学特性が必要となるが、これらは組織構造や構成成分に依存して空間的に不均一であるため、適切な設定が重要となる。複雑な組織構造に対して光輸送方程式を解析的に解くことは困難であることから、実際の光伝搬シミュレーションにはモンテカルロ法に基づく数値計算が広く用いられている。近年では、GPU 計算技術の進展やクラウド環境の整備により、大規模かつ高精度な光伝搬シミュレーションが以前に比べて容易に実施可能となっている<sup>12,13)</sup>。

光誘起現象の過程は、治療の種類や照射条件によって大きく異なるため<sup>11)</sup>、レーザー治療の数値モデルには作用機序に応じたモデル化が必要となる。ここでは、組織内に付与される光エネルギー量、すなわちフルエンスの大小の観点から分別して光誘起現象の例を紹介する。

フルエンスが比較的大きい条件では、吸収された光エネルギーの多くが熱へと変換され、光熱反応が支配的となる。高出力レーザー治療では、組織内の温度上昇により凝固、蒸散、壊死といった熱的作用が治療効果の本質となる。この場合、光フルエンス分布に加えて熱伝導方程式を用いた温度分布の時間

発展を計算し、組織の熱物性や血流による熱拡散を考慮することで<sup>14,15)</sup>、治療効果が得られる領域と過剰な熱損傷が生じる領域を評価する。また、ナノ秒やピコ秒短パルスレーザーを用いる条件では、フルエンスレートが高くなり、非線形吸収過程や圧力波の発生といった非熱的な機械的応答が治療作用に寄与する可能性があるため、光熱モデルに加えた拡張モデルの導入が必要となる<sup>16)</sup>。

一方、フルエンスが比較的小さい条件では、光熱効果よりも光化学反応や光生物学的反応が支配的となる。光線力学治療(PDT)や光免疫治療では、光フルエンス分布に加え、光増感剤の濃度分布や反応速度定数を組み込んだ数理モデルが用いられ、光エネルギーが生体反応へと変換される過程を記述する<sup>17)</sup>。さらに、低出力光による細胞応答を利用するフォトバイオモジュレーションについても研究が進められており<sup>18)</sup>、今後の生物学的理解と数理モデルの発展により、数値シミュレーションによる定量的評価が可能になることが期待される。

生体への作用の過程では、前段で評価された温度上昇や光化学反応の進行度といった物理的・化学的指標が、実際の生体応答としてどのように現れるかを定量的に扱う必要がある。光伝搬や光誘起現象は物理法則や反応速度論に基づいて比較的明確に記述できる一方で、それらが最終的に組織障害や治療効果として顕在化する過程を一意に定量化することは容易ではない。生体への作用は、細胞死や血管障害、炎症応答、組織修復など、複数の反応が異なる時間スケールで積み重なって現れるためである。このため、物理・化学的な計算結果を直接的に生体アウトカムへ結び付けるのではなく、実験的知見や臨床報告に基づく経験的あるいは半経験的モデルを介して評価が行われることが多い。

例えば、熱的作用による組織損傷の評価には、化学反応速度論に基づくアレニウスモデルが広く用いられており、理論的枠組みを有しつつも、パラメータは実験データに基づいて同定される<sup>14,15)</sup>。同様に、光化学反応を利用する治療においても、反応量と治療効果との関係は経験的に定式化される場合が多い。このように、生体への作用の記述は、理論に基づく物理・化学過程と、経験的に構築された生体応答モデルとの接点に位置しており、数理モデルを用いてこの接点を明示的に扱うことで、治療条件の相対比

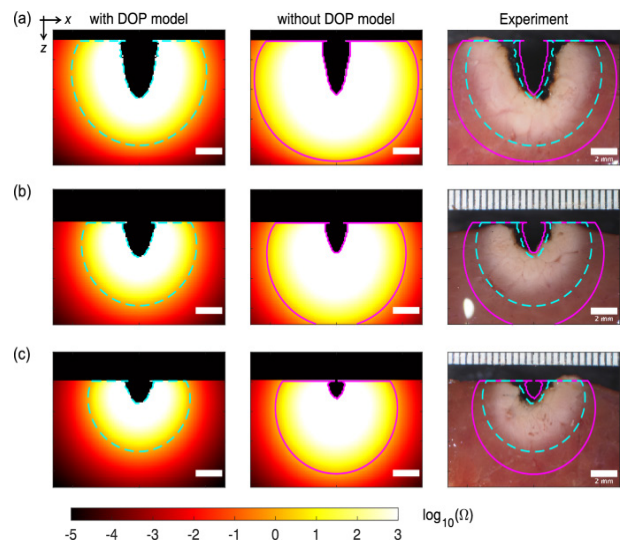


図1: 先行研究と提案手法による数値シミュレーション結果と実験結果の比較。シアン色の破線とマゼンタの実線は、それぞれ先行研究および提案手法により算出された凝固領域を示す。照射レーザービーム径は 2.8 mm。スケールバー: 2 mm。本図は著者らの既報論文より転載 (©Author(s), licensed under CC BY 4.0)。

較や感度解析が可能となり、実験や臨床試験を補完する定量的評価手法として利用できる。

数値シミュレーション結果を *in silico* 評価として用いるためには、Verification、Validation、Uncertainty Quantification (VVUQ) の枠組みに基づき、その信憑性を評価することが重要である<sup>6)</sup>。レーザー治療では、光伝搬、熱伝搬といった物理過程は支配方程式が明確であるため、数値的には比較的厳密な Verification や Validation が可能である。一方で、組織の光学特性や熱物性の個体差、照射位置のばらつき、術者の手技や体動といった要因が結果に影響するため、入力パラメータの不確実性が治療効果評価に与える影響を定量的に示す必要がある。特に、わずかな照射条件の違いが治療効果と過剰損傷の境界を左右する場合があることから、パラメータばらつきに対する感度評価と結果の頑健性確認が不可欠である。また、レーザー治療の *in silico* 評価では、評価目的に応じた VVUQ を実施し、数値シミュレーションがどの範囲で有効な判断材料となるかを明示することが重要となる。実験的検証は不可欠であるものの、すべての現象を網羅的に検証することは現実的ではないため、数値シミュレーションの前提条件や不確実性を踏まえ、前臨床試験や臨床試験とどのように組み合わせて用いるかを検討す

ることが、医療機器設計および安全性評価における重要な課題である。

### レーザー組織蒸散の数値シミュレーション

レーザー組織蒸散は、高出力レーザー照射によって組織内で吸収された光エネルギーが熱へと変換され、組織の凝固や蒸散を引き起こす治療法である。肥大組織や病変組織の切除を目的として、外科的処置をはじめとする多様な臨床場面で利用されている。切開や蒸散を伴うレーザー治療機器では、有効性および安全性を評価する指標として、凝固深さや蒸散深さが重要となる。レーザー治療機器の承認においては、出力、照射時間、スポット径など多様な照射条件の組み合わせについて評価が求められるほか、照射プローブの形状や光学設計の変更ごとに追加の評価や審査対応が必要となる。これらの評価には、ヒト代替サンプルを用いた *ex vivo* 試験が用いられることが多いが<sup>19)</sup>、サンプル形状や光学特性のばらつきに加え、評価に必要なサンプル数、実験時間、コストが大きな制約となる。このような背景から、レーザー照射に伴う組織内の光吸収および熱輸送過程を数理モデルとして記述し、計算機上で治療効果や熱影響を評価する *in silico* 評価は、有効なアプローチとなり得る。

レーザー組織蒸散を対象とした数値シミュレーションとして、我々のグループでは、モンテカルロ法による光伝搬計算と、熱損傷に伴って動的に変化する組織構造および光学特性を考慮したモデルに基づく手法を提案している(図1)<sup>14,15)</sup>。本手法では、組織内の光伝搬をモンテカルロ法により計算し、得られた光吸収分布を入力として熱伝導方程式を解くことで、温度分布の時間発展を評価する。さらに、アレニウス積分に基づく熱損傷モデルを導入することで、凝固領域を定量的に推定し、温度が沸点に達した領域を蒸散領域として扱う枠組みを構築している。本手法の特徴は、レーザー照射に伴う温度上昇によって変化する組織の光学特性を考慮した動的な光学特性モデルを導入している点にある。これにより、光と組織変化の相互作用を逐次的にシミュレーションへ反映し、従来の静的な光学特性モデルと比較して、凝固領域および蒸散領域の予測精度が向上することが示されている。

本シミュレーション手法では、照射条件の数値を

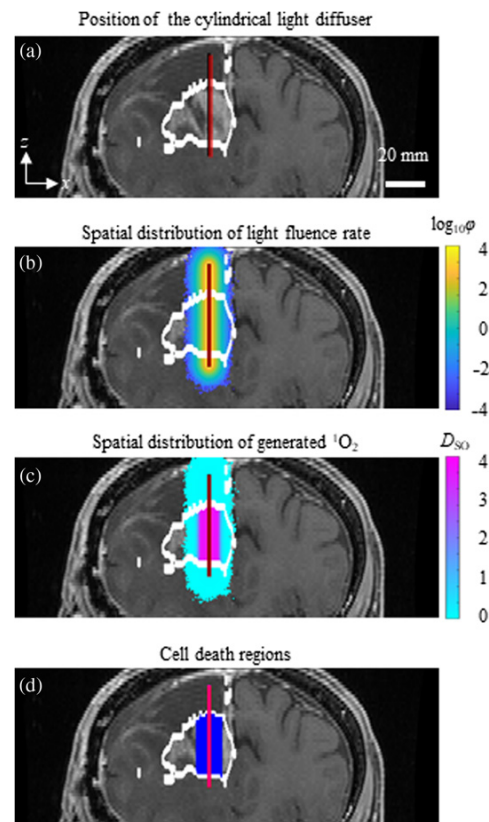


図2: PDTにおける治療領域推定の数値シミュレーション例。腫瘍領域および光拡散プローブ配置に基づき、光フルエンス分布、一重項酸素生成量分布を計算し、細胞死誘導閾値から治療領域を推定した。本図は著者らの既報論文より転載 (© Author(s), licensed under CC BY 4.0)。

変更するのみで、凝固深さや蒸散深さを網羅的に評価することが可能であり、治療条件検討の効率化に寄与する。また、低出力レーザーを用いたレーザーメスの設計検討にも応用されており、豚肝組織を用いたレーザー照射実験との比較により、提案した *in silico* モデルが実験結果を良好に再現できることが確認されている<sup>20)</sup>。これらの結果は、本手法が機器評価に加え、新規機器設計や照射条件最適化においても有効な *in silico* 評価手法となり得る可能性を示している。

### PDTの数値シミュレーション

PDTは、腫瘍組織に集積させた光増感剤を特定波長の光で励起し、その過程で生成される一重項酸素などの活性酸素種によって腫瘍組織を死滅させる治療法である。低侵襲性と高い腫瘍選択性を併せ持つ治療法として注目されており、さまざまな悪性腫瘍に対する臨床応用が進められている。さらに、深

部組織に挿入した光照射プローブを用いる組織内照射PDT (iPDT) は、悪性脳腫瘍などの深在性病変への応用が検討されている。一方で、PDT の治療結果は光照射条件、光増感剤の組織内分布、組織の光学特性など多くの因子に依存するため、実験的評価のみに基づく最適条件探索には限界があり、定量的評価手法の確立が求められている。

これまでに我々のグループでは、一重項酸素モデルに基づく iPDT の治療効果予測シミュレーションを提案してきた(図2)<sup>17)</sup>。本手法では、5-アミノレブリン酸から体内で誘導されるプロトポルフィリンIXを光増感剤として想定し、まず側射型光照射プローブによる照射条件下での光フルエンス分布を、モンテカルロ法に基づく光伝搬シミュレーションにより計算する。得られた光フルエンス分布を基に、一重項酸素量子収率<sup>21)</sup>や光退色反応に伴う光増感剤濃度変化を考慮し、照射時間中に生成される一重項酸素の累積生成量を算出する。さらに、一重項酸素量の閾値に基づいて、細胞死が誘導される領域を空間的に推定する枠組みを構築している。臨床用MRI データから構成した三次元数値組織モデルを用いることで、実際の症例情報に基づいたシミュレーションも可能となっている。これらの結果から、光照射プローブの挿入位置、光フルエンス分布、光退色定数といった因子が推定治療領域に大きく影響することが示され、PDT における光照射計画の重要性が示唆されている。

このような数値シミュレーションは、実験的評価試験や臨床試験では直接的な検証が困難な「組織内のどの範囲まで治療効果が及んでいるか」といった情報を定量的に評価できる点に大きな利点を有する。照射条件ごとの比較評価を計算機上で網羅的に行うことが可能であり、in silico 評価として有効な手法となり得る。さらに、PDT の臨床適応拡大においては、腫瘍組織種ごとに異なる光学特性や薬剤パラメータを変更することで、安全性や有効性を in silico 上で検討できる可能性がある。これにより、照射条件の初期検討や照射計画立案、術中モニタリングといった臨床的に有用な定量評価ツールの提供が期待される。新規適応拡大時の照射条件設計や光照射プローブ変更に伴う性能評価において in silico 評価の活用が進められており<sup>22-27)</sup>、経済産業省/AMED による「PDT 機器開発ガイドライン 2019

(手引き)」が示されるなど、評価手法の体系化も進みつつある。

## おわりに

計算機シミュレーションは、サイエンス分野において不可欠な研究・評価手法となっており、医療機器評価においても in silico 評価の重要性が高まっている。本稿では、レーザー治療を対象として in silico 評価の基本的な考え方を概説し、レーザー組織蒸散および光線力学療法(PDT)を例に数値シミュレーション手法を紹介した。用いられる数理モデル自体は既存理論に基づくものであるが、医療機器評価に活用するためには、モデルの妥当性確認や不確実性の取り扱い、適用範囲の明確化といった課題が残されている。今後、in silico 評価を医療機器承認に資する「評価証拠」として位置づけるための枠組み整備が不可欠である。一方で、デジタルツインなどの概念に代表されるように、生体をデジタル空間で再現・評価する取り組みは加速しており、in silico 評価は今後の医療技術全般における重要な基盤技術となる可能性を有している。臨床研究者や規制当局と連携しながらその信頼性と制度的な位置づけを高めることで、医療機器の社会実装を加速する鍵となる手法であるといえる。

## 謝辞

本稿で紹介した研究は、著者が大阪大学大学院工学研究科環境エネルギー工学専攻量子ビーム応用工学領域に在籍していた際に得られた成果を中心とするものである。故・栗津邦男教授には、研究の着想から遂行に至るまで多大なるご指導を賜った。ここに深く感謝の意を表す。また、共に研究に取り組んでいただいた学生に対しても、心より感謝申し上げます。

## 参考文献

1. R. Ackroyd et al., Photochem. Photobiol. 74 (2001).
2. R. Roelandts, J. Am. Acad. Dermatol. 46 (2002).
3. J. L. Boulnois, Laser Med. Sci. 1 (1986).
4. S. Addanki et al., Results Phys. 10 (2018).
5. M. Viceconti et al., Int. J. Clin. Trials. 3 (2016).
6. U.S. Food and Drug Administration, Reporting

- of Computational Modeling Studies in Medical Device Submissions. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff (2016).
7. 経済産業省, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構, in silico 評価に関する開発ガイドライン2019(手引き)(2019).
  8. 経済産業省, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構, PDT機器開発ガイドライン2019(手引き)(2019).
  9. 川瀬悠樹, 日レ医誌 46 (2025).
  10. 西村隆宏他, 日レ医誌 41 (2020).
  11. V. V. Tuchin, Tissue optics (2015).
  12. Q. Fang et al., Opt. Express 17 (2009).
  13. Q. Fang et al., Biomed. Opt. 27 (2022).
  14. Y. Shimojo et al., Sci. Rep. 13 (2023).
  15. K. Sudo et al., J. Innov. Opt. Health Sci. 15 (2022).
  16. Y. Shimojo et al., Lasers Surg. Med. 55 (2023).
  17. A. Izumoto et al., J. Biomed. Opt. 25 (2020).
  18. 中山瑛子他, 日レ医誌 41 (2021).
  19. 下条裕他, 日レ医誌 42 (2022).
  20. T. Nishimura et al., Lasers Med. Sci. 40 (2025).
  21. T. Nishimura et al., Lasers Med. Sci. 35 (2020).
  22. H. Watabe et al., J. Biomed. Opt. 29 (2024).
  23. Y. Shimojo et al., J. Biomed. Opt. 30 (2025).
  24. 渡部媛珠他, 日レ医誌 46 (2025).
  25. 西村隆宏他, 日レ医誌 43 (2022).
  26. 富岡穰他, 日レ医誌 42 (2021).
  27. 西村隆宏他, 日レ医誌 40 (2020).

