

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

がん治療のための革新的新技術の開発研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 野村 和弘

平成17（2005）年4月

目 次

I. 総括研究報告	
がん治療のための革新的新技術の開発研究-----	1
野村 和弘	
II. 分担研究報告	
1. 電子工学的技術を応用した治療技術の開発並びに評価に関する研究 -----	11
小林 寿光	
2. 精密誘導手術を実現する新しいナビゲーションシステムと手術戦略デスクの開発 -----	15
伊関 洋	
3. 陽子線治療における新技術開発（ビームON-LINE PETシステムによる患者体内の陽子線 照射位置確認のためのモニタリングシステムの研究開発）-----	23
荻野 尚	
4. 3次元体表座標を基準にした高精度放射線治療装置の開発-----	25
近藤 達也	
5. 同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する革新的治療法の開発-----	27
田野崎 隆二	
6. NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発-----	31
若杉 尋	
7. 泌尿器がんに対する新しい手術法の開発に関する研究-----	35
藤元 博行	
8. 胃がんの進行度に適した手術療法の開発 -----	37
笹子 充	
9. 進行直腸癌および局所再発癌に対する合理的な手法の開発-----	39
森谷 亘皓	
10. 進行難治がんに関する閉鎖循環を用いた治療法の開発-----	45
村田 智	
11. 前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発-----	49
公文 裕巳	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	51
IV. 研究成果の刊行、別刷	

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書
がん治療のための革新的新技術の開発研究

主任研究者 野村 和弘 国立がんセンター中央病院 院長

研究要旨

革新的がん治療法を開発することを目的とし、研究分野を3領域に分けて研究を進めた。外科領域では、既存の外科手術の課題の打開し、摘出術による治癒率向上を目指すと共に画像機器情報を始めとする電子工学的技術を新たに開発された医療に上乗せすることで治癒率向上を図る。内科領域においては、同種血液/免疫細胞療法、腫瘍抗原ワクチン療法、インターフェロン療法の第I/II相臨床試験を開始する。NK細胞療法、樹状細胞療法の第I/II相臨床試験に向けた基礎研究を推進した。また、IVRを有効に利用した局所還流治療を生かした骨盤内限局進行がんに対する攻略の第1相試験を開始した。さらに、前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発の基礎研究を進めた。放射線療法においては、陽子線治療装置とPET装置を統合してビームオンラインPETシステムの開発を進め、プロトタイプPETで、照射部位、照射量の測定が可能であることを確認した。さらに、通常の放射線治療に対し簡便な3次元体表座標を開発し、高精度放射線治療の平準化を図る。

分担研究者

小林寿光 国立がんセンター がん予防
検診・研究センター室長
伊関 洋 東京女子医科大学大学院
助教授
荻野 尚 国立がんセンター東病院
陽子線治療部長
近藤達也 国立国際医療センター病院長
田野崎隆二 国立がんセンター中央病院
輸血管管理室長
若杉 尋 国立がんセンター研究所
分子腫瘍学部長
藤元博行 国立がんセンター中央病院
第二領域外来部 医長
笹子 充 国立がんセンター中央病院
第一領域外来部長
森谷亘皓 国立がんセンター中央病院
手術部長
村田 智 日本医科大学医学部 講師
公文裕巳 岡山大学大学院 教授

放射線領域における治療法に新規軸を導入してがんの攻略にあたる。外科領域においては、既存の外科手術の課題を打開し、摘出術による治癒率向上を目指すと共に画像機器情報を始めとする電子工学的技術を、名人芸とされ容易に取得困難な医療手技に積極的に導入して評価・改良する事で、医療手技の精度、効果、安全性を向上させて侵襲の低減に寄与する。さらに、これらの新たに開発された技術を標準化された医療に上乗せすることで、治癒率向上のための新医療技術開発を促進する。

内科領域においては、同種血液/免疫細胞療法による、抗腫瘍機構の解明、移植細胞ソースに応じた有効な誘導法の開発および移植後の腫瘍抗原ワクチン療法、インターフェロン療法の第I/II相臨床試験を開始する。NK細胞療法、樹状細胞療法の第I/II相臨床試験へ発展させるための研究と共に前立腺がんに対する遺伝子治療の開発を図り、遺伝子治療の一般的有効利用を検討する。また、IVRを有効に利用した局所還流を生かした、骨盤内限局進行がんに対する攻略を行う。放射線療法においては、陽子線治療装置とPET装置を統合して精度の高いナビゲーションシステムの開発と臨床導入、さらに、通常の放射線治療の精度向上による治療成績改善に向けて簡便な3次元体表座標を開発し、高

A. 研究目的

国民の3人に1人、年間約30万人に達するがん死亡は国民の健康防衛からすると克服しなければならない重要課題である。これらの難治がんを攻略するために、外科領域、内科領域、

精度放射線治療の平準化を図る。

B. 研究方法

1 外科領域における革新的医療技術の開発導入具体的な対象病変としては、悪性度が高く遠隔転移が稀で、局所において致死的な影響を与えるがんとして、第1候補に神経膠芽腫を考えた。本腫瘍の治療として第一選択は手術であり、特に各種治療後の再発時等を対象とする。使用できる技術や機器装置は、最も低侵襲であることを考え、開発中の針のように細い微細内視鏡（基本構造の直径 0.5mm）とする。微細化による先端の制御能の低下は、超伝導コイルによる磁気誘導が想定されている。微細化による治療力の減弱に対しては、レーザーによるエネルギーやDDSを含めた薬剤を局所投与にて治療する方向で研究を進めた。今年度は、まず脳腫瘍動物モデルを含めた実験系の構築を行い、今後その他の要素技術の進捗状況に合わせ、既存の技術と併せて導入していく事とした。また、本開発に併せて、術前化学療法、広範囲切除術などのがん治療への研究も進めた。

2 内科領域における革新的治療技術の開発

1) 閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法

①実験系からの研究（閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法；NIPP）：(1)ブタにおける骨盤内灌流療法での注入速度・吸引速度の至適な速度差の検討。(2)ブタにおける骨盤内の血液中及び組織内の抗がん剤濃度の限界値の検討（正常組織が障害を受けない限界値の検討）。②臨床試験：平成16年6月より平成17年3月までに再発・手術不能症例24人に対し計28回のNIPPのPhase 1 studyを施行し、CDDP（通常最大投与量は100mg/m²）の投与量を150mg/m²から開始し3例行いCommon Toxicity Criteria of National Cancer Instituteに則ってCDDPの主な副作用である腎機能障害、末梢神経障害、耳鳴り等の聴器障害、消化器症状等の毒性試験を行った。

2) NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発臨床応用の目的で、抗腫瘍効果を示すヒトV α 24+NKT細胞の誘導と増殖方法の開発を行った。MACS分離カラムを使って細胞を分離し、(1次抗体；CD56-FITC, CD34-FITC, CD56-FITC, CD3-FITC, V-24-FITC)分離された各種細胞の混合培養を行い、増殖への影響について検討した。

さらにG-CSFの細胞増殖に及ぼす影響について細胞培養系にて研究した。

3) 同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する革新的治療法の開発第一に、同種移植後再発に対してDLIを行うことによる特異的な細胞傷害性T細胞(CTL)に対する影響を解析する。第二に、非寛解期白血病患者に対して天然型インターフェロン α (IFN- α)を投与する第1相臨床試験を計画し、移植片対白血病効果の強化・誘導することを試み、用量規制毒性を評価し、最大耐用投与量を決定すること、また移植片対宿主病の重症度の評価を行なう。

4) 前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発

前立腺の正常・癌株化細胞ならびに組織におけるREIC遺伝子および蛋白発現の検索、およびREIC/Dkk-3発現アデノウイルスベクターをもちいてin vitro, in vivo導入実験を行い、癌細胞において特異的発現の有無について検討する。

3 放射線治療領域における革新的技術の推進本年度の研究は、陽子線照射ライン上に設置した計測システム(Beam ON-LINE PET system)のプロトタイプ装置として、浜松ホトニクス社製のplanar positron imaging system(PPIS)を利用し、この装置を上下500mm離して対向に置き、陽子線回転ガントリー照射室に設置して研究を行った。具体的には、ポリエチレン(組成：CH₂)targetにMONOピーク138MeVの陽子線を照射した際に、ポリエチレンブロック中で生成されたポジトロン放出核のactivity profileと照射後からの時間依存に対するactivityの強度減少を測定した。この他、レーザー位置決めによる通常放射線治療における3次元体表座標による定量的補正システムの開発研究を進めている。(倫理面への配慮)

本研究を遂行するに当たって、全ての臨床研究は実施計画書を作成し、当該施設の倫理委員会を審査され、十分な説明と書面による同意書を得た後に行われた。また、動物実験には施設における動物の扱いに関する倫理審査委員会の承認を得て後行った。

C. 研究結果

1 外科領域における革新的医療技術の開発導入

1) 外科手術における手術支援システムの開発とその応用

一般に神経膠芽腫などの生検、腫瘍嚢胞内液除去による脳内減圧、あるいは抗がん剤投与などには定位脳手術装置を用いるが、これが微細内視鏡挿入における一つのモデルとなる。最初に腫瘍を移植する際、頭蓋骨に約 1.2mm の直径の孔をドリルで開けるため、後から定位脳手術の針跡 (needle track) を通して微小内視鏡の腫瘍内への挿入が可能である。ラットに 9 L、C 6 の実験脳腫瘍を移植して、完全に生着する事を確かめた。術前化学療法 (胃がん)、広範囲病巣切除 (大腸がん) において、良好な臨床成績が示された。

2 内科領域における革新的治療技術の開発

(1) 閉鎖循環下骨盤内抗がん剤灌流療法

1) 実験系からの研究: (1) 40kg のブタにおいて吸引速度を注入速度より毎分 15ml 早くすることで灌流療法 30 分間における骨盤外への抗がん剤漏出量は 28% となり、毎分 30ml 吸引速度を早くすることで抗がん剤漏出量は 12% となることが判明した。(2) CDDP 量を 4mg/kg より始め、骨盤内組織 (膀胱、子宮、筋肉) の障害度を病理学的に検討し、現在 5mg/kg までは障害がないことが確認された。2) 臨床試験: 現在、CDDP 投与量は 230 mg/m² に達しているが Grade 2 以上の毒性は認められていない。

(2) NKT 細胞を利用した新しいがん免疫療法の開発臨床応用を目指したヒト V α 24 陽性 NKT 細胞体外培養の最適化 について検討し Va24+NKT 細胞の体外増殖培養液は、5% 自己血漿による培養が最も効率的であった。また、G-CSF 投与は、ヒト Va24+NKT 細胞増殖を改善させ、その因子は、細胞成分にも血漿成分にも存在し、また、CD14+細胞は機能的な増殖に関わることが示された。

(3) 同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する革新的治療法の開発

第 1 の研究に関しては、骨髓非破壊的同種造血幹細胞移植後に再発し、腫瘍に関連した特異的 CTL を検索しうる症例を対象とした。これまで 2 例の成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して検討を開始した。再発判明後にドナーより採取した単核球を投与し、臨床効果とともに、HTLV-1 プロウイルス量をウイルス構造蛋白遺伝子である Tax に対する real-time PCR 法により定量し、

また HTLV-1 Tax 特異的 CTL を HLA テトラマー法等により経時的に測定した。現在解析中である。第 2 の D L I に関する第 1 相臨床試験では、計画を立案し倫理委員会に提出する準備中である。

(5) 前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発

前立腺の正常・癌株化細胞ならびに組織における REIC 遺伝子および蛋白発現の検索、および REIC/Dkk-3 発現アデノウイルスベクターをもちいて in vitro, in vivo 導入実験を行い、癌細胞において特異的に発現が減少ないしは完全に消失していることが確認された。また、前立腺生検組織 40 検体等を対象として、特異抗体による免疫染色を実施した。グリソンスコア 8 以上ではほぼ完全に消失していることを確認した。REIC/Dkk-3 は前立腺癌遺伝子治療における標的遺伝子となることが明らかになった。

3 放射線治療領域における革新的技術の推進 原子核破砕反応を利用した患者体内中ビームモニタリングシステムの開発を行った。原理は陽子線治療において、生成される β + 崩壊核の activity 分布を利用してリアルタイムで観測出来る患者体内中ビームモニタリングシステムの構築を目的とし、本年度は、プロトタイプの患者体内中ビームモニタリングシステムによる基礎実験を行った。その結果、モニタリングのみならず、陽子線照射による患者体内で発生するミクロ的な物理反応メカニズムの解明にも威力を発揮することが判った。その結果 Activity の強度減少を確認し、分析により照射後の早い時間では半減期の短い成分があることが判明した。陽子線が照射されることによる患者体内で起こっているミクロ的な物理反応メカニズムの解明にも威力を発揮することが判った。一方、通常の放射線治療に際し、3 次元体表座標による定量的補正システムの開発研究を行った。

D. 考察

現在、がん克服には、多分野にわたる治療法を、効果的に利用した集学的治療が基本である。それぞれの分野において革新的がん治療法を展開し、これらを統合する事によって、がん征圧は実現するものと考ええる。それには単一の分野のみにおける研究推進も必要であるが、多分野の進捗、研究の方向性を見極めつつ、独自の技術、治療法の開発が重要である。こうした目的

のために、本研究では、分野を3領域に分けて研究を進めた。外科領域では、既存の外科手術の課題を打開し、摘出術による治癒率向上を目指すと共に画像機器情報を始めとする電子工学的技術を新たに開発された医療に上乘せすることで治癒率向上を図るよう進めている。新しい治療支援機器装置の開発に関する研究において、非常に微細な内視鏡を使用してピンポイントに治療する概念と技術は、各種臓器の早期がんの局所療法や、腫瘍以外でも局所に異常がある場合の治療技術ともなり、開発後の発展、標準化が期待される。今後、必要な支援技術や機器装置を開発すると共に、既存の周辺技術や開発技術を統合して、一つの治療システムとしての概念と技術を構築していく事に大きな意義がある。内科領域においては、同種血液/免疫細胞療法、腫瘍抗原ワクチン療法、インターフェロン療法の第1/11相臨床試験を開始する。NK細胞療法、樹状細胞療法の第1/11相臨床試験に向けた基礎研究を推進しているが、 $V\alpha 24$ NKT細胞の持つ強力な抗腫瘍作用は、その副作用が少ないことが予想されるだけに期待される細胞療法である。

現在、改修中のGMP適応の施設が完成し次第、臨床研究を実施する体制にある。また、IVRを有効に利用した局所還流治療を生かした骨盤内限局進行がんに対する攻略の第1相試験を開始した。感受性のある抗がん剤を利用した、局所還流療法は将来性を期待できるものと考えられる。その他、前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発、同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍への治療応用についても新しい分野での挑戦であり、今後において推進しなければならない。

放射線療法においては、陽子線治療装置とPET装置を統合してビームオンラインPETシステムの開発を進め、プロトタイプPETで、照射部位、照射量の測定が可能であることを確認した。さらに、通常の放射線治療に対し簡便な3次元体表座標を開発し、高精度放射線治療の標準化を図る。

以上3分野における、革新的技術の開発とその統合した集学的治療によってがん征圧は、国民の要望に応える観点から力強く推進する必要がある。

E. 結論

1) 外科領域においては、手術技術コンセプトの確立と要素技術の推進により、従来に無い手術支援装置の開発を進め実現性に一步近づいた。このような医療技術の導入によって、医療の水準を向上させ、さらに安全で高度な医療技術の開発を促進する事ができる。

2) 内科領域では、閉鎖循環下抗がん剤灌流療法の有効性を確認した。本法は臨床での有効治療に直結し、進行難治がんへの確実な攻略法となる。その他、NKT細胞を利用した新しいがん免疫療法、同種血液・免疫細胞を用いた悪性腫瘍に対する治療においても、第1相臨床試験への準備を進めている。

3) 放射線療法においては、陽子線治療装置とPET装置を統合してビームオンラインPETシステムの開発を進め、プロトタイプPETで、照射部位、照射量の測定が可能であることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 嘉山孝正、園田順彦、佐藤慎哉、藤巻高光、渋谷壮一郎、野村和弘：テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針 脳神経外科誌 13: 448-453, 2004.
- 2) 宮北康二、渋谷壮一郎、成田善孝、田部井勇助、野村和弘、横川めぐみ、大松重宏：国立がんセンター中央病院における終末期医療の現状 *Neuro-Oncology* 14, 46-50, 2004.
- 3) 伊関洋、村垣善浩、中村亮一、西澤幸司、大森繁、林基弘、堀智勝、高倉公朋、脳神経外科におけるRobotic Surgery、日本外科学会雑誌、105:763-766、2004
- 4) 伊関洋、村垣善浩、丸山隆志、中村亮一、南部恭二郎、大森繁、堀智勝、高倉公朋、脳神経外科領域の先端医療 インテリジェント手術室、神経研究の進歩、48: 860-866、2004
- 5) Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, Ohashi T, Fukui F, Hasegawa A, Masuda T, Takaue Y, Okamura J, Kannagi M. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients

- following hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 64; 391-399, 2004.
- 6) Horii A, Kami M, Kim SW, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y. Balance between acute graft-versus-host disease (GVHD) and graft-versus-tumor (GVT) effect after reduced-intensity transplantation (RIST) for metastatic renal cell carcinoma. *Hematol J* 5: 276-278, 2004.
- 7) Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanosaki R, Kubota N, Yokota Y, Kobayashi Y, Watanabe T, Kami M, Takaue Y, Matsuno Y, Tobinai K. EBV-positive Burkitt lymphoma as a late-onset posttransplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 79: 387-389, 2004.
- 8) Kojima R, Kami M, Horii A, Murashige N, Ohnishi M, Kim SW, Hamaki T, Kishi Y, Tsutsumi Y, Masauzi N, Heike Y, Mori S, Kobayashi K, Masuo S, Tanosaki R, Takaue Y. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation as an immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Transplantation* 78: 1740-1746, 2004.
- 9) Horii S, Heike Y, Takei M, Maruyama M, Inoue Y, Lee JJ, Kim HJ, Harada Y, Kawai H, Shimosaka A, Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Saito S, Takaue Y, Kakizoe T. Freeze-thawing procedures have no influence on the phenotypic and functional development of dendritic cells generated from peripheral blood CD14⁺ monocytes. *J Immunother*. 27: 27-35, 2004.
- 10) Matsuda, K. and Wakasugi H : Phosphocholine-containing glycolipids of *Mycoplasma fermentans* as a pathogen of rheumatoid arthritis: possible role of *Mycoplasma fermentans* GGPLs in the pathogenesis of neuroendocrine-immune abnormalities. *Recent Res Dev Neurosci*, 1: 15-23, 2004.
- 11) Shimizu, A., Sasaki, H., Aoyagi, Y., Yoshida, M., Kato, K., Heike, Y., Ikarashi, Y., Shirakawa, K., Takaue, Y., Miyajima, A., Terada, M., Nagai, H. and Wakasugi, H. : The mouse natural killer T cell-associated antigen recognized by U5A2-13 monoclonal antibody is intercellular adhesion molecule-1. *Immunology Letters*. 92:227-235, 2004.
- 12) Terme, M., Tomasello, E., Maruyama, K., Crepeau, F., Chaput, N., Flament, C., Marolleau, J.P., Angevin, E., Wagner, E.F., Salomon, B., Lemonnier, F.A., Wakasugi, H., Colonna, M., Vivier, E., and Zitvogel, L. IL-4 Confers NK Stimulatory Capacity to Murine Dendritic Cells: A Signaling Pathway Involving KARAP/DAP12- Triggering Receptor Express on Myeloid Cell 2 Molecules1. *J. Immunol*. 172: 5957-5966, 2004.
- 13) Borg, C., Terme, M., Taieb, J., Menard, C., Flament, C., Robert, C., Maruyama, K., Wakasugi, H., Angevin, E., Thielemans, K., Le Cesne, A., Chung-Scott, V., Lazar, V., Tchou I, Crepeau, F., Lemoine, F., Bernard, J., Fletcher, J.A., Turhan, A., Blay, J.Y., Spatz, A., Emile, J.F., Heinrich, M.C., Mecheri, S., Tursz, T. and Zitvogel, L. Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell-dependent antitumor effects. *J Clin Invest*. 114: 379-388, 2004.
- 14) Borg, C., Terme, M., Taieb, J., Menard, C., Flament, C., Robert, C., Maruyama, K., Wakasugi, H., Angevin, E., Thielemans, K., Le Cesne, A., Chung-Scott, V., Lazar, V., Tchou, I., Crepeau, F., Lemoine, F., Bernard, J., Fletcher, J.A., Turhan, A., Blay J.Y., Spatz, A., Emile, J.F., Heinrich, M.C., Mecheri, S., Tursz, T. and Zitvogel, L. : NK cell activation by Dendritic Cells (DC) require The Formation of a Synapse leading to IL-12 Polarization in DC. *J Clin Invest*. 114:379-388, 2004.
- 15) Ikarashi, Y., Heike, Y., Shimizu, A., Imataki, O., Kanai, S., Yoshida, M., Iiduka, A., Morikawa, T., Takaue, Y. and Wakasugi, H. : Role Of Natural Killer T Cells In

- Anti-Tumor Immune Response. Extended Abstracts for the 34nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, 2004.
- 16) Heike, Y., Kami, M., Mori, S., Tanosaki, R., Miyakoshi, S., Taniguchi, S., Wakasugi, H. T and Takaue, Y.: Allogeneic Immune-mediated anti-cancer effect with reduced-intensity stem cell transplantation. Extended Abstracts for the 34nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, 2004.
- 17) Nakagawa T, Kami M, Hori A, Kim SW, Murashige N, Hamaki T, Kishi Y, Fujimoto H, Matsuoka N, Okajima E, Komiyama M, Tobisu K, Wakayama T, Uike N, Tajima K, Makimoto A, Mori A, Tanosaki R, Takaue Y, Kakizoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of metastatic renal cell carcinoma single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Exp Hematol* 32: 599-606, 2004.
- 18) Takahashi, A., Tsukamoto, T., Tobisu, K., Shinohara, N., Sato, K., Tomita, Y., Komatsubara, S., Nishizawa, O., Igarashi, T., Fujimoto, H., Nakagawa, H., Komatsu, H., Sugimura, Y., Ono, Y., Kuroda, M., Ogawa, O., Hirao, Y., Hayashi, T., Tsushima, T., Kakehi, Y., Arai, Y., Ueda, S. and Nakagawa, M.: Radical Cystectomy for Invasive Bladder Cancer: Results of Multi-institutional Pooled Analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34: 14-19, 2004.
- 19) Kitamura, H., Fujimoto, H., Tobisu, K., Mizuguchi, Y., Maeda, T., Matsuoka, N., Komiyama, M., Nakagawa, T. and Kakizoe, T.: Dynamic Computerized Tomography and Color Doppler Ultrasound of Renal Parenchymal Neoplasms: Correlations with Histopathological Findings. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34: 78-81, 2004.
- 20) Nakagawa, T., Kanai, Y., Fujimoto, H., Kitamura, H., Furukawa, H., Maeda, S., Oyama, T., Takesaki, T., Hasegawa, T.: Malignant mixed epithelial and stromal tumours of the kidney: a report of the first two cases with a fatal clinical outcome. *Histopathology.* 44: 302-304, 2004.
- 21) Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association (Fujimoto, H.) : Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from Japanese Urological Association. *Int. J. Urol.* 12: 46-61, 2005.
- 22) Sano, T., Sasako, M., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Kurita, A., Hiratsuka, M., Tsujinaka, T., Kinoshita, T., Arai, K., Yamamura Y. and Okajima, K.: Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J. Clin. Oncol.* 22: 2767-2773, 2004.
- 23) Sasako, M.: Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int. J. Clin. Oncol.* 9: 346-351, 2004.
- 24) Degiuli, M, Sasako M, Calgalo, M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer study. 9: 346-351, 2003.
- 25) Yamamoto, S., Fujita, S., Akasu, T., Moriya Y.: A Comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection. *Surg. Endosc.* 18:1447-1451, 2004.
- 26) Moriya Y., Akasu, T., Fujita, S., Ymamoto, S. : Total pelvic exeteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis. Colon. Rectum.* 47:2047-2054, 2004.
- 27) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Ymamoto S. : Total pelvic exeteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer. *Surg Oncol Clin N A*, 14: 225-238, 2005
- 28) Murata, S., Tajima, H., et al. Reduction

of drug leakage by negative- balance isolated pelvic- perfusion: correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model. JCRCO (in press).

- 29) Murata, S., Tajima, H., et al. Embolization under temporary hepatic venous occlusion for hepatocellular carcinoma with great arterio- hepatic vein shunts. AJR Am J Roentgenol, 184:415-418, 2005.
- 30) Niggemann, P., Murata, S., Naito, Z., Kumazaki, T., A comparative study of the microcirculatory changes in the developing liver cirrhosis between the central and peripheral parts of the main lobe in mice. Hepatology Research, 28:41-48, 2004. leakage by negative- balance isolated pelvic- perfusion: correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model. JCRCO (in press).
- 31) Murata, S., Tajima H, Abe, Y, Fukunaga, K, Nakagawa, K, Mohamad, RAA. and Kumazaki, T: Temporary occlusion of two hepatic veins for chemoembolization of hepatocellular carcinoma with arteriohepatic vein shunts. AJR 184, 415-418, 2005.
- 32) Niggemann, P., Murata, S., Naito, Z., Kumazaki, T., A comparative study of the microcirculatory changes in the developing liver cirrhosis between the central and peripheral parts of the main lobe in mice. Hepatol. Res. 28: 41-48, 2004.

2. 学会発表

- 1) Nomura, K., Yoshimoto, T., Tanaka, R., Ushio, Y., Yamashita, J., Fujimaki, T., Tayama, T., Taomoto, K., Asai, A., Katakura, R., Shibui, S., Sawamura, Y., Ikezaki, K., Tabuchi, K., Kuratsu, J., Omotyo, T., Kumabe, T., Nakazato, Y.: Results of Phase III study of ACNU Maintenance chemo therapy for glioblastomas. American Association of Neurological Surgeons, 2004, AANS Annual Meeting, Orland, Florida. 1-May 6, 2004.
- 2) 野村和弘 2004年5月14日, アステイ徳島, 第24回日本脳神経外科コンgres総会 ランチオンセミナー L1-D, 演題 悪性脳腫瘍への多角的戦略
- 3) 野村和弘 第18回中国四国腫瘍研究会, 演題 悪性脳腫瘍治療の新展開 2004年9月17日 岡山口イoyalホテル
- 4) Nomura, K., Kamo, K., Shibui, S. and Sobue, T.: The committee of brain for astrocytic tumors, 3rd Shanghai International Conference of Neurosurgery and 3rd of Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology. Shanghai, China. November 18-22, 2004.
- 5) 大森 繁, 中村亮一, 村垣善浩, 伊関洋, 高倉公朋, コンピュータ制御による脳外科用 中赤外レーザーの機能開発、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10-12日、p37-38、2004
- 6) 野口雅史, 青木英祐, 小林英津子, 大森 繁, 村垣善浩, 伊関 洋, 佐久間一郎、脳外科用レーザー手術装置のための小型オートフォーカスシステムの開発、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10-12日、p35-36、2004
- 7) 清水一秀, 小林英津子, 丸山隆志, 村垣善浩, 伊関 洋, 佐久間一郎、5-Aminolevulinic Acid 誘導による蛍光画像を用いた術中脳腫瘍同定、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10-12日、p177-178、2004 8) 小澤紀彦, 村垣善浩, 白川 洋, 鈴川浩一, 中村亮一, 伊関 洋、術中拡散強調画像 (DWI) ナビゲーションシステム、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10日-12日、p195-196、2004
- 8) 武藤俊介, 安藤隼人, 長嶋義昭, 植松美幸, 鈴川浩一, 中村亮一, 伊関 洋, 村垣善浩, 梅津光生、反射球マーカを用いたOpenMRI 下 脳外科手術ナビゲーションシステムの臨床応用、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10日-12日、p197-198、2004
- 9) N. Ozawa, Y. Muragaki, H. Shirakawa, K. Suzukawa, R. Nakamura, S. Watanabe, H. Iseki, K. Takakura, Development of navigation system employing intra-operative diffusion weighted imaging using open MRI, Proc of the 18th International Congress and Exhibition of Computer Assisted

- Radiology and Surgery CARS 2004, H. U. Lemke, M. W. Vannier; K. Inamura, A. G. Farman, K. Doi & J. H. C. Reiber (Editors). Springer, June.23-26. Chicago, USA, P 697-702, 2004
- 10) Omori, S., Nakamura R., Muragaki Y., Iseki H. :Computer controlled Mid-infrared Laser Surgery System in Neurosurgery, the 5th Congress of Asian Society of Stereotactic Functional and Computer Assisted Neurosurgery, p84, Kaohsiung, Taiwan, November 27-30, 2004
- 11) Omori S., Nakamura R., Muragaki Y., Sakuma I., Miura, K., Doi, M., Iseki, H. : Mid-IR Robotic Laser Surgery System in Neurosurgery, The 1st International Conference on Complex Medical Engineering-CME2005, Takamatsu, Japan, May 15-18, 2005 (accepted)
- 12) 中村亮一、林基弘、伊関洋、荒俣博、藤田吉之、南部恭二郎、村垣善浩、堀智勝、高倉公朋、小児全身麻酔下ガンマナイフ治療における Network-based 遠隔モニタリングシステム、第 63 回日本脳神経外科学会総会、名古屋、10 月 6 日～8 日、2004
- 13) 荒俣博、中村亮一、南部恭二郎、林基弘、村垣善浩、長田理、鎌田ことえ、伊関洋、堀智勝、高倉公朋、ガンマナイフモデル C 導入に伴う治療および患者管理に対する情報技術誘導による医療安全管理システムの構築、第 13 回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12 月 10-12 日、p135-136、2004.
- 14) 大森 繁、中村亮一、村垣義浩、伊関洋、高倉公朋、コンピュータ制御による脳外科用 中赤外レーザーの機能開発、第 13 回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12 月 10-12 日、p37-38、2004
- 15) 野口雅史、青木英祐、小林英津子、大森 繁、村垣善浩、伊関洋、佐久間一郎、脳外科用レーザー手術装置のための小型オートフォーカスシステムの開発、第 13 回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12 月 10-12 日、p35-36、2004
- 16) 清水一秀、小林英津子、丸山隆志、村垣善浩、伊関洋、佐久間一郎、5-Aminolevulinic Acid 誘導による蛍光画像を用いた術中脳腫瘍同定、第 13 回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12 月 10-12 日、p177-178、2004
- 17) 小澤紀彦、村垣善浩、白川洋、鈴木浩一、中村亮一、伊関洋、術中拡散強調画像 (DWI) ナビゲーションシステム、第 13 回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12 月 10 日-12 日、p195-196、2004
- 18) 武藤俊介、安藤隼人、長嶋義昭、植松美幸、鈴木浩一、中村亮一、伊関洋、村垣善浩、梅津光生、反射球マーカを用いた OpenMRI 下脳外科手術ナビゲーションシステムの臨床応用、第 13 回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12 月 10 日-12 日、p197-198、2004
- 19) 第 1 回日本癌学会カンファレンス (長野) H16.2.26~H16.2.28 体外で増殖・活性化した V α 14i NKT 細胞の抗腫瘍活性：五十嵐美德、飯塚明、金田知詞、平家勇司、若杉尋
- 20) 第 8 回基盤的癌免疫研究会総会 (札幌) H16.7.15~H16.7.16 PBSCT donor における V α 24NKT 細胞増殖の効率化 G-CSF mobilization の役割。今滝修、平家勇司、五十嵐美德、飯塚明、桑谷将城、原田ゆきえ、高上洋一、若杉尋
- 21) 第 8 回基盤的癌免疫研究会総会 (札幌) H16.7.15~H16.7.16 体外で α -galactosylceramide で増殖・活性化したマウス脾細胞の抗腫瘍活性 五十嵐美德、飯塚明、桑谷将城、今滝修、平家勇司、若杉尋
- 22) 第 63 回日本癌学会学術総会 (福岡) H16.9.29~H16.10.1 α -galactosylceramide によって体外誘導される NK 細胞の抗腫瘍活性：五十嵐美德、飯塚明、平家勇司、吉田光二、若杉尋
- 23) The American Society of Hematology 46th Annual Meeting and Exposition. Dec, 4-7, 2004. Efficient ex vivo expansion of V α 24+ NKT cells from G-CSF-mobilized PBMC. Imataki, O., Heike, Y., Iizuka, A., Kuwatani, M., Ikarashi, Y., Takaue, Y and Wakasugi, H.
- 24) Sasako, M., Sano, T., Sairenji, M., Arai, K., Kinoshita, T., Yamamoto, S. and Ishizuka, N., Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): Left thoraco-abdominal approach (LT)

compared with abdominal and transhiatal approach (AT) for cardia or sub-cardia cancer. Results of a surgical randomized controlled trial (JCOG9502). 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), New Orleans, U.S.A., 2004.

- 25) Sasako, M., Fukagawa, T., Katai, H. and Sano, T.: D2 dissection is regarded as standard treatment for curable advanced gastric cancer in Japan. XXXIV World Congress of the International College of Surgeons. Quito; Ecuador, 2004. 10.
- 26) Moriya Y., 1. What is indispensable and desirable for Asian Surgeons, 2. The Japanese Surgeons point of view, 1st international Conference in Perugia (Italy), Which consensus in Europe in the integrated treatment of rectal carcinoma. Italy, 3. 2-6, 2004
- 27) Moriya Y., Difference between TME and nerve sparing D3 surgery, Yonsei Colorectal Cancer Symposium. Korea, 5. 27-29, 2004.
- 28) Moriya Y., Pre-congress symposium, Surgical therapy of GI cancer: East meets West (Harvard Faculties vs Japan) Colorectal Cancer, World Congress of International Society for Digestive Surgery, Yokohama, 12. 8-11, 2004
- 29) ヨーロッパ泌尿器科会議 平成 17 年 3 月 19 日 トルコ、イスタンブール Reduced Exoression of REIC/DKK-3 gene in Prostate Cancer Cell Lines. F. Abarzua , M. Sakaguchi , Y. Nasu , H. Kumon , H. Nam-Ho

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書
電子工学的技術を応用した治療技術の開発並びに評価に関する研究

分担研究者 小林 寿光 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長

研究要旨

これまでに開発された、また開発中の技術や機器装置を、支援技術や機器装置を開発することで統合し、新たな総合治療システムを構築する。その対象疾患として、機器装置による局所治療が有効で予後の悪い治療後の神経膠芽腫を想定し、基本的な治療法を微細内視鏡による局所治療を中心として構築した。そのために必要な支援技術、機器装置として、ラットの脳腫瘍モデルを定位脳手術装置を応用して構築した。このシステムは微細内視鏡を使用した治療にも応用可能であり、今後、更に必要な支援技術や機器装置を開発すると共に、既存の周辺技術や開発技術を統合していく。

A. 研究目的

がん治療のための医療機器を開発しても、その機器が単独で革新的な治療を可能とすることは少ない。実際に臨床の現場で意義のある治療機器とするためには、適切な治療概念の基に研究開発の垣根を越えて、必要な要素技術や機器装置を組み合わせると共に、その隙間を埋める支援技術や機器装置を開発して、それぞれの要素技術を統合していく必要がある。

ところで一般的に、がん治療における外科治療の問題点は、侵襲の大きさと医師の技術に依存することである。また内科治療の問題点は、局所に対する治療としては侵襲と効果のバランスが取れていないことである。

そこでがんの新たな局所療法として、正確で効果的な技術を新たに開発することを目標とする。このために種々の研究で開発された又は開発中の機器装置を、具体的かつ広く発展性のある目標に向けて、有機的に結びつけると共に必要な支援技術及び機器装置を開発し、統合して治療概念とシステムを構築していく。

B. 研究方法

医療機器を使用してアプローチを行う治療法開発のターゲットは、機器が有限のものであることから到達の容易な病変の局所療法と考えられる。

そこで具体的な対象病変としては、悪性度が高く術後においても予後が悪く、進行しても遠隔転移をしないが局所において致命的な影響を与えるものが適している。このような具体例と

して神経膠芽腫を考えたが、この治療の第一選択は手術であり、特に各種治療後の再発時等を対象とする。

使用できる技術や機器装置は、最も低侵襲であることを考え、開発中の針のように細い微細内視鏡（基本構造の直径 0.5mm）とする。微細化による先端の制御能の低下は、超伝導コイルによる磁気誘導が想定されている。微細化による治療力として伝達可能な力の減弱に対しては、レーザーによるエネルギーやDDSを含めた薬剤を局所投与するものとする。微細化による画質の低下に関しては、例えば腫瘍親和性光感受性薬剤を組み合わせた場合には、5-ALA の例など腫瘍部分が明確に確認できるため、形態学的な診断の大きな補助となり大きな問題がない。更に最近開発中の画像補助下手術室のような、MRI やCT を併置した手術室の機能が利用できれば、客観的に体外から治療対象部分とその周囲が確認できる。これらの装置においては前述の超伝導コイルとの間に磁気の干渉が発生する。そこで磁気による画像劣化のないフラットパネルX線透視装置によって得られた画像情報を、これらで得られた3次元的情報を正確に合わせていくことで、あたかも3次元的な画像ガイドがされていると同等の位置確認がリアルタイムに可能になると考えられる。

これらに必要な主な支援技術・機器装置の開発は、前述の薬剤等及びその適切な局所への運搬・投与方法の開発と、動物実験系を含めた機器装置の構築である。特に前述の技術は一般的に利用可能な既存の技術又は当センターにおい

て開発中の技術であり、当該研究では支援技術・機器装置の開発を行うことで、臨床的に適用可能な治療技術と概念を構築する。

今年度は、まず脳腫瘍動物モデルを含めた実験系の構築を行い、今後その他の要素技術の進捗状況に合わせ、既存の技術と併せて導入していく。

C. 研究結果

一般に神経膠芽腫などの生検、腫瘍嚢胞内液除去による脳内減圧、あるいは抗がん剤投与などには定位脳手術装置を用いるが、これが微細内視鏡挿入における一つのモデルとなる。ラットの脳腫瘍の作成においても同様の装置が利用可能であり、この装置を用いて目的の部位に針を進めることで腫瘍を生着させ、動物において目標の場所に脳腫瘍を作成することが可能である。

今回は、Fisher 344 rat に同系の 9 L gliosarcoma 腫瘍を右基底核に生着させた。この 9L 細胞はラットにニトロソウレア系化学物質を投与して自然発症させた腫瘍から確立した脳腫瘍細胞株で、glioma に肉腫成分の混じった gliosarcoma としての性質を示す。

2×10⁴ 個の細胞を、定位脳手術装置を用いて冠状縫合より 1mm、矢状縫合より 2mm、頭蓋表面より 2mm の位置に移植すると、6 日目には明らかに占拠性病変としての性質を現し、移植後 18 日前後ですべての動物が死亡した。

最初に腫瘍を移植する際、頭蓋骨に約 1.2mm の直径の孔をドリルで開けるため、後から定位脳手術の針跡 (needle track) を通して微小内視鏡の腫瘍内への挿入が可能である。さらにこの系では頭蓋内容積の個体間での差が少ないため、治療を行った際には生存曲線から直接、効果を鋭敏に判定することができる。今後の研究のためのモデルとして有用である。また同様の手技によって、CD ラットに同系の C6 ラット glioma 細胞も生着させることができることを確認した。

D. 考察

今回の治療概念や技術は神経膠芽腫の種々の治療後を想定しているが、非常に微細な内視鏡を使用してピンポイントに治療する概念と技術は、各種臓器の早期がんの局所療法や、腫瘍以

外でも局所に異常がある場合の治療技術ともなり、開発後の発展、標準化が期待される。

今後、必要な支援技術や機器装置を開発すると共に、既存の周辺技術や開発技術を統合して、一つの治療システムとしての概念と技術を構築していく。

E. 結論

微細内視鏡等を統合して神経膠芽腫を治療するシステム構築に必用な支援技術として、ラットの脳腫瘍モデルとその穿刺システム系を構築した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nomori, H., Kobayashi, T., et al., Fluorine 18-tagged HIKAJY fluorodeoxy-glucose positron emission tomographic scanning to predict lymph node metastasis, invasiveness, or both, in clinical T1 N0 M0 lung adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg., 128: 396-401, 2004.
2. Kakinuma, R., Kobayashi, T., et al., Progression of focal ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. J Comput Assist Tomogr., 28: 17- 23, 2004.
3. Kobayashi, T., et al., Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. Jpn J Clin Oncol., 34: 118-123, 2004.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 (出願)

1. 医療用磁気装置。特許第 3632073 号、平成 17 年 1 月 7 日
2. 内視鏡用把持装置及び磁気アンカー遠隔誘導システム。特願 2004-112287、平成 16 年 4 月 6 日出願
3. 内視鏡用把持装置。特願 2004-246768、平成 16 年 8 月 26 日出願
4. 内視鏡用把持装置。特願 2004-261329、平成 16 年 9 月 8 日出願
5. 内視鏡用把持部材及び

把持装置。特願 2004-261330、平成 16 年 9 月 8
日出願

5. 内視鏡用把持装置及び磁気アンカー遠隔誘
導システム。特願 2004-261362、平成 16 年 9
月 8 日出願

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書
精密誘導手術を実現する新しいナビゲーションシステムと手術戦略デスクの開発

分担研究者 伊関 洋 東京女子医科大学大学院 助教授

A. 研究目的

2000年3月に本学に開設したインテリジェント手術室(OpenMRI手術室)では現在までの200例を越す臨床経験と、それに伴い行ってきた術中情報可視化・統合技術により、悪性脳腫瘍手術において平均摘出率及び全摘率の向上という顕著な臨床的知見を得ることが出来た。また精緻な腫瘍情報の可視化の成功に伴い、その情報に見合う精緻な手術手技の確立が新たに必要不可欠となった。

精緻な医療情報を元に精緻な治療を行う精密誘導手術(Precision-guided Surgery)を脳腫瘍摘出手術において実現する新たな手術システムを開発するに当たり、我々は以下の点に着目した。

1) 術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの開発

fMRI・術中皮質電極刺激による機能領域の同定のみならず、そこから大脳・体幹へつながる神経線維のネットワークの可視化が必要である。

2) 化学的ナビゲーションの発光強度・探査システムの改良

現在行っている5-アミノレブリン酸(5ALA)を用いての腫瘍蛍光同定を発展し、精緻なナビゲーションを行うシステムが不可欠である。

3) 術中画像統合・表示に関する研究開発

手術情報の共有に基づく手術の円滑な進行、手術室内の人員の最適配置、チーム医療サポート体制の確立を支援する情報統合表示システムの開発が必要である。

4) 新しいマーカ・カメラを用いたナビゲーションシステム

現在のナビゲーションシステムに存在する、認識領域の狭さ、死角、精度の問題を解決することが必要である。

本年度の研究においてはこれらの要素技術検討を通じ、新たな脳腫瘍摘出手術システム開発に必要な技術基盤の確立を目指した。

B. 研究方法

目的にあげた3要素に対し、具体的に以下の方法で研究を行った。

1) 術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの開発

錐体路に近接する脳腫瘍摘出術では、運動機能を如何に保護するかが重要な問題である。運動機能の局在を確認するためには、脳表から電気刺激し四肢で筋電図を計測する運動誘発電位(MEP)等が行われる。しかし、この方法は運動神経線維が保存されているかどうかの指標になるが、手術操作している場所から神経線維までの距離や位置関係に関しての情報を与えない。一方、術前にMRIにより神経線維束を描出する拡散テンソル画像は手術計画に有用であるが、術中に参照するには手術操作に伴うブレインシフトのため限界がある。本研究では、脳腫瘍摘出術において運動神経線維の意図しない損傷を防ぐため、錐体路を含む神経線維束を術中に画像化しブレインシフトに対応した正確な位置情報を示すことをめざした。

対象は、錐体路近傍に病変を有する脳腫瘍患者とした。患者の頭部は、特製の半円形の固定具でピンにより固定した。術中MRI(0.3T)撮影時には、半円形のコネクターを固定具に連結して受信コイルを構成した。撮影条件は、通常のT1、T2強調画像(T1W, T2W)に加え拡散強調画像(DWI)とした。DWIは、Motion Probing Gradientを患者の前後方向に印加する方法とした。撮影は、開頭後と腫瘍摘出後、及び適宜行った。手術ナビゲーションでは、これらの画像上に、光学式位置計測装置で計測した術具先端の位置を表示した。DWI上の神経線維束付近では皮質下深部直接電気刺激により運動機能の局在を評価した。

そこで本年度は効率的な紫外線励起と正確な蛍光測定による精緻な腫瘍同定を実現するために、635nmの蛍光励起光をスペクトログラムで確認す

る実験系を構築し、摘出標本およびInvivo実験により腫瘍分布の状況をスペクトログラムで平面位置と励起光の強度検出の基礎実験を行った。また、現在開発中の脳腫瘍レーザー手術ロボットシステムへの統合について検討した。

3) 術中画像統合・表示に関する研究開発

-Ethernetを介した遠隔患者情報提示・操作システムの構築-

術中MRIによる解剖学的画像情報、PET、5-ALA、術中拡散強調画像を統合表示し、術者>に正確に機能領域・正常組織・腫瘍領域を提示するための術中画像統合・表示技術についての研究開発を行ってきた。今年度はそのプロトタイプとしてリモート戦略拠点より、手術室内機器(MRI、PC、ナビゲーションシステムなど)の情報のモニタリングと操作を可能にするリモート手術支援システムを試作した。

今年度試作したシステムは、PC、カメラ、患者モニターからなる。手術室内の映像・音声、及び患者のバイタル情報の獲得にはマイクとUSB接続小型PCカメラ、及び小型CCDカメラを設置した。小型CCDカメラは手術室の①ドア上 ②无影燈 ③天井 ④器械台手元 ⑤麻酔医周辺 ⑥BISモニター ⑦患者バイタルモニター ⑧手術顕微鏡 ⑨SEP装置に設置され映像を取得し、PCのビデオスキャンボードに取り込まれる。遠隔で取得可能な映像チャンネルは現在1入力のみであるため、遠隔側から適宜映像チャンネルをネットワークを介して変更できるよう、LAN経由で入力・出力対応を変更できるマトリックススイッチャを介してPCへの映像取り込みを行った。これら情報の遠隔地でのモニターにはMicrosoft社製NetmeetingとRealVNC社製RealVNCを用い、映像・音声については患者と術者との双方向コミュニケーションを可能とした。またRealVNCの遠隔デスクトップモニター機能により、解像度を下げることなく術場内PC及びMRI装置画面の遠隔モニターを可能にした。

4) 新しいマーカ・カメラを用いたナビゲーションシステム

我々が従来使用しているナビゲーションシステムにおいて、レジストレーション作業は・MRIマーカを患者上に設置して撮影・MRIマーカをはずし、マーカ設置位置をポイントを用いて3時限位置計測装置で認識し、ナビゲーションシステムに取り込み、画像と実空間のレジストレーションを行うという作業を行って

いたが、実空間でのマーカ位置を術者がポイントで示すという作業を経ているために術者によっては誤差が大きく生じた。そこで本年度我々はMRIマーカと、光学式3次元位置計測装置用反射球マーカを統合したマーカを新たに試作し、レジストレーション作業の半自動化(空間上でのマーカの3次元位置計測に人間によるポイントング作業を介さない)による精度向上を目指した。

また、光学式位置計測装置を用いた手術ナビゲーションシステムの問題点として、光学式位置計測装置のカメラと患者術部との間に視界を遮る人や物が存在すると使用不可能になる。さまざまな機器、人員の存在する手術室においてナビゲーションシステムを配置するスペースは限られた狭い範囲しか存在せず、光学式位置計測装置のカメラを固定できる範囲も限られてしまい患者術部に配置されたマーカを認識できるカメラ固定位置を検索することに多くの時間を消費してしまう。また、手術の際に執刀者の腕によりカメラ視野を遮ることもあり円滑に脳外科ナビゲーションシステムを使用することが困難であった。そこで、本研究では光学式位置計測装置を複数台設置し、死角の無いナビゲーションを実現するために、安価で複数台同時計測の可能なサイヴァース社製実験者Bでは一番誤差の小さなデータとなっている。これらのことから、従来の方法では、人が主な要因となって誤差を生み出してしまうことが示唆されると共に、データの安定という点で新マーカの有効性が確認された。

(以下SLCと称す)を使用し、現在ナビゲーションシステムで使用しているNorthern Digital Inc 社製POLARISの代用として使用できるかどうか検討するため、SLCの精度評価・性能向上に関する研究を行った。

以上、本年度は1)~4)についての検討を行った。

(倫理面への配慮)

本例ではネットワークを介した患者情報のやり取りを行うに際し、ファイアウォールを備え院外との情報伝達を遮断した院内ネットワークを用いた。また、P2P通信ソフトウェアベースにセキュリティに十分に配慮した。また治療について患者に説明しインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

1) 術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの開発

頭部固定は2人の脳外科医により円滑に行えた。術中MRI撮影では、解剖学的構造を示す通常のT1WとT2Wを得て、DWIでは錐体路を含む神経線維束を描出した。腫瘍摘出前後のDWIを比較することにより、手術操作に伴う錐体路のシフトを確認した。但し、DWIでは脳表の頭部固定ピン付近に画像歪みが生じた。

T1W及びT2Wに基づく手術ナビゲーションの誤差は、約1mmだった。DWI上の神経線維束付近では、症例により手と口角等の運動神経を確認した。

2) 化学的ナビゲーションの発光強度・探査システムの改良

術具先端部においてポイントでの励起・ポイントでの蛍光取得が出来、また分光計測器による波長分析が出来るよう、励起光導光ファイバ・蛍光取得ファイバを一体化した吸引管を試作した。この吸引管を使用した場合、高感度かつ分解能の高い腫瘍細胞同定が可能である。

また本年度の取り組みとして、本システムをレーザー手術ロボットシステムに搭載し、診断(腫瘍細胞の確認)と治療(レーザーによる腫瘍の蒸散)を一体化した新たな手術装置の可能性を検討した。レーザー手術ロボットへの5ALA蛍光診断機能の統合において、レーザー手術ロボットのオートフォーカスに使用される赤外レーザー光($\lambda=670\text{nm}$)と蛍光($\lambda=635\text{nm}$)の波長が非常に近いため、蛍光の観察がほぼ不可能であるという問題があった。しかし本年度分光計測器を使用した実験により、この2波長の光がIn vivoにおいて明確に分離できることが確認され、化学的ナビゲーション機能を備えたレーザー手術ロボットシステムの構築が可能であることが確認された。

3) 術中画像統合・表示に関する研究開発

-Ethernetを介した遠隔患者情報提示・操作システムの構築-

本システムの特徴としては、

・映像入力(カメラ映像)を16チャンネル供え、手術室内の多角的な映像情報、および機器画面上に示される術中情報のモニタリングを可能に

した。

・OpenMRI及び術場内PC機器(データストレージ、ナビゲーション、術中誘発反応測定解析装置など)については画面のモニタリングのみではなく、デスクからの直接操作を可能にした。といった点がある。

基本的な性能としては、モニタ上のBIS・患者バイタル情報は、PC(遠隔モニタリングユニット)上で数値をリアルタイムに確認するに十分な解像度と更新速度を備えている。ネットワークを介した遠隔モニタリングでは、画面更新速度が2~5fps程度とやや遅いため、波形の経時的な観察にはやや問題を有している。右側のディスプレイではその他術場内に設置した小型CCDカメラからの画像を取得可能で、かつマトリクススイッチャーの遠隔操作により自分が必要とする情報を適宜切り替えて閲覧が可能である。

VNCを用いてのMRIコンソールモニタリングにおいて、システムのカラーコードの違いにより一部で色化けが生じているが、操作に影響を与えるものではなくまたMRI画像自体に色化けは生じていないため、臨床運用上問題はないと思われる。

臨床での試験運用では、術場内の多角的な情報を得られるため、遠隔地からの手術指導が可能なが示された。遠隔地からの機器制御は術場内人員の最適配置(遠隔で操作できるものに関しては術場外に人員を配置することで、術場内の人員フローの最適化をする)・清潔性の担保に寄与するものと考えられる。

実験回数	新マーカ		従来マーカ (実験者A)		従来マーカ (実験者B)	
	平均誤差	最大誤差	平均誤差	最大誤差	平均誤差	最大誤差 (mm)
1回目	0.46	0.83	0.47	0.95	0.91	1.50
2回目	0.55	0.72	1.50	4.14	0.60	0.80
3回目	0.62	1.13	0.80	1.35	0.90	2.10
4回目	0.49	0.84	1.17	1.90	0.87	1.21
5回目	0.35	0.63	0.91	1.64	0.57	1.06
6回目	0.44	0.67	0.71	1.11	0.75	1.58
平均値	0.49	0.80	0.93	0.85	0.77	1.38
標準偏差	0.09	0.18	0.36	1.17	0.15	0.46

Table.1 レジストレーション精度結果

4) 新しいマーカ・カメラを用いたナビゲーションシステム・新マーカシステムによるレジストレーション精度の向上

従来のマーカシステム(MRIマーカ&ポインタ)と、新しく開発したマーカシステム(MRIマーカ+反射球マーカ)を用いて、ナビゲーションシステムでのレジストレーション誤差の計測をファントムを用いて行った。結果をTable.1に示す。

- ・ステレオラベリングカメラの精度検証
- ステレオラベリングカメラ(SLC)の精度を検

証するために、精度測定実験装置を作成し、カメラ単体での精度について測定を行った。測定の結果、視野の中心から離れるほど大きく計測値にずれが生じていることがわかった。また、Table.2から奥行き距離が176cmの時最大誤差が10.09cmと非常に大きい誤差になった。現在使用しているPolarisの計測誤差は約0.35mmであることを考えるとSLCはこのままナビゲーションシステムに使用してもレジストレーション誤差が大きく出てしまい使用することはできないことが明らかとなった。

相対距離 (cm)	最大誤差 (cm)
56	1.365
104	5.272
176	10.09

Table.2 相対距離と最大誤差

D. 考察

1) 術中拡散強調画像ナビゲーションシステムの開発

本方法のDWIでは冠状断面内を走行する神経線維束が高信号で描出されるため、錐体路以外にも脳梁などが描出された。DWIで脳表の頭部固定ピン付近に生じた画像歪みは、関心領域から

は離れているため問題なかった。このような画像歪みは、0.3T MRIでは1.5Tに比べ大幅に低減される利点がある(同一撮影条件では約1/5)。DWIナビゲーションの誤差は、T1W等に基づく上記のナビゲーションの誤差にDWI画像固有の歪みによる誤差(2mm)が加わるため、約3mmと考えられる。MEPに加え、視覚的情報を有する術中

DWIを併用することにより、ブレインシフトに対応した運動機能の局在を術者に提示できた。

2) 化学的ナビゲーションの発光強度・探査システムの改良

今回開発した分光計測装置を用いたポイントでの蛍光同定は、領域での腫瘍認識という点では肉眼での計測に劣るが、感受性・分解能の面で飛躍的に腫瘍細胞探査能が向上した。また、分光計測の手法の導入により、肉眼や単純な光学式フィルタによる分光では認識が困難となる、波長の近い光の外乱が生じる環境での蛍光観察が可能になり、レーザ手術ロボットへの搭載が可能となった。

レーザ手術ロボットへの搭載は、腫瘍細胞の同定と同時にレーザでの蒸散除去を行うという診断と治療の融合した新しい手術システムの可能性を示唆した。また、ロボットに搭載することにより、ロボットによる正確かつ高速な手術対象面スキャン作業を可能にし、ポイントでの分光計測という本手法の唯一の弱点である、面・領域での腫瘍存在確認を容易ならしめる。

3) 術中画像統合・表示に関する研究開発-Ethernetを介した遠隔患者情報提示・操作システムの構築-

今回構築したシステムは、臨床上で使用するために十分な情報の解像度・更新速度を有していた。しかしさらに精緻なモニタリングを行ううえで、更新速度にやや問題が見られた。今回用いたWinVNCの情報送受信速度は主として配信側(遠隔モニタリングユニット側)のPCの性能に左右されることが確認されたので、PCの情報処理・送信性能を向上させることで対応することを考えている。また、ソフトウェア自身の改良・最適化についても検討する。

昨年度の研究では患者側と医師側の1対1通信でかつ1種類の情報(1画面にまとめられた種々のバイタル情報)についての遠隔モニタリングのみについて検討を行ったが、今年度は術前診断画像情報、プランニング情報、ナビゲーション情報などを含む多プロトコル情報をモニタリングかつコントロールできる多次元多地点モニタリングシステムの試作を行った。今年度機器の遠隔地からの制御を可能にしたことは、術場内人員の最適配置(遠隔で操作できるものに関して可能な限り術場外に人員を配置することで、術場内の人員フローの最適化をする)・清潔

性の担保に寄与するものと考えられる。しかし一方で、遠隔では対応できない作業・インシデントに対する処理の問題や、ローカル(術場)とリモート(研究所)双方で操作が可能な現状では、操作にコンフリクトを生じさせる恐れもあり、運用に関しては手術のワークフローも考慮に入れた新しい指針の検討が必要不可欠と思われる。

4) 新しいマーカ・カメラを用いたナビゲーションシステム

今回新たに開発したMRIマーカと3次元位置計測装置用反射球マーカを統合した新マーカシステムは、レジストレーションの平均誤差の低減のみならず、レジストレーション作業を行う操作者の熟練・技量にとらわれない安定したナビゲーション精度の確保に有効であることが結果より示された。

新マーカのレジストレーションでは、マーカ同士の距離から対応を求めているため、マーカ同士の距離がそれぞれ異なる値ならば、MRI画像と患部との対応が容易に取れるという利点もある。

新マーカでのレジストレーション中に、一度大きすぎる誤差が出て、ナビゲーションシステムから警告が出たため、マーカ座標の取得をやり直す場面があった。このとき、光学式3次元位置計測装置の視点からファントムを見てみると、ひとつのマーカの一部が隠れてしまっていた。このことから、マーカの一部が隠れてしまうことで、正しい座標が取得出来ない可能性があることが判明した。本研究により、反射球マーカを任意の位置に配置してもよりよい精度でレジストレーションすることが可能となったが、設置する際には若干の注意が必要であるといえる。

今回の精度測定実験の結果、SLCは精度上ナビゲーションシステムの位置計測システムとして応用するには改良が必要なことが明らかとなった。

精度向上のための方策としてはまず、計測値を補正するためキャリブレーションする必要がある。また主な計測誤差の原因はレンズの歪みであり、SLCに工場出荷状態でかけられている補正では、ナビゲーションで必要とする精度まで補正が充分になされていないことも分かった。SLCは小型・軽量で扱いやすく、複数代設置も可能であるため臨床上有用であることは明らかであ

るが、今後はSLC筐体自身の改良についても検討していく必要がある。

E. 結論

本年度は以下の4つについて研究を行い、以下の結果を得た。

- 1) 脳腫瘍摘出術において運動神経線維の意図しない損傷を防ぐため、術中に錐体路を含むナビゲーションを行った。DWIに描出された神経線維束は錐体路であることを深部直接電気刺激により確認した。
- 2) 分光計測による高感度・高分解能腫瘍蛍光同定装置を開発し、これにより化学的ナビゲーション機能を備えた新しい手術ロボットシステムの開発可能性を得た。
- 3) Ethernetを介した遠隔患者情報モニタリングシステムの構築を行い、臨床において術場情報・患者バイタル情報の遠隔モニタリングのみならず、手術場PC機器の遠隔操作に成功した。今後は基本性能の向上（スループットなど）、総合的な手術サポートシステムとしての新機能の開発を通じ、手術戦略支援システムとしての高機能化を図る。
- 4) 新たなナビゲーションシステムの構築のために、レジストレーション精度を向上する新マーカシステムを開発した。また複数代設置可能な3次元位置計測装置の応用可能性を検討した結果、精度上大きな問題が存在することがわかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊関洋、村垣善浩、中村亮一、西澤幸司、大森繁、林基弘、堀智勝、高倉公朋、脳神経外科におけるRobotic Surgery、日本外科学会雑誌、105:763-766、2004
- 2) 伊関洋、村垣善浩、丸山隆志、中村亮一、南部恭二郎、大森繁、堀智勝、高倉公朋、脳神経外科領域の先端医療 インテリジェント手術室、神経研究の進歩、48: 860-866、2004

2. 学会発表

- 1) N. Ozawa, Y. Muragaki, H. Shirakawa, K.

Suzukawa, R. Nakamura, S. Watanabe, H. Iseki, K. Takakura, Development of navigation system employing intra-operative diffusion weighted imaging using open MRI, Proc of the 18th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery CARS 2004, H. U. Lemke, M. W. Vannier; K. Inamura, A. G. Farman, K. Doi & J. H. C. Reiber (Editors). Springer, June. 23-26. Chicago, USA, P 697-702, 2004

- 2) Omori, S., Nakamura R., Muragaki Y., Iseki H. : Computer controlled Mid-infrared Laser Surgery System in Neurosurgery, the 5th Congress of Asian Society of Stereotactic Functional and Computer Assisted Neurosurgery, p84, Kaohsiung, Taiwan, November 27-30, 2004

- 3) Omori S., Nakamura R., Muragaki Y., Sakuma I., Miura, K., Doi, M., Iseki, H. : Mid-IR Robotic Laser Surgery System in Neurosurgery, The 1st International Conference on Complex Medical Engineering-CME2005, Takamatsu, Japan, May 15-18, 2005 (accepted)

- 4) 中村亮一、林基弘、伊関洋、荒俣博、藤田吉之、南部恭二郎、村垣善浩、堀智勝、高倉公朋、小児全身麻酔下ガンマナイフ治療におけるNetwork-based遠隔モニタリングシステム、第63回日本脳神経外科学会総会、名古屋、10月6日～8日、2004

- 5) 荒俣博、中村亮一、南部恭二郎、林基弘、村垣善浩、長田理、鎌田ことえ、伊関洋、堀智勝、高倉公朋、ガンマナイフモデルC導入に伴う治療および患者管理に対する情報技術誘導による医療安全管理システムの構築、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10-12日、p135-136、2004.

- 6) 大森繁、中村亮一、村垣善浩、伊関洋、高倉公朋、コンピュータ制御による脳外科用中赤外レーザーの機能開発、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10-12日、p37-38、2004

- 7) 野口雅史、青木英祐、小林英津子、大森繁、村垣善浩、伊関洋、佐久間一郎、脳外科用レーザー手術装置のための小