

2012/2014A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 祖父江 憲治

平成 25(2013)年 5 月

厚生労働科学研究費補助金  
医療機器開発推進研究事業

脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 祖父江 憲治

平成 25(2013)年 5 月

# 目次

## I. 総括研究報告書

### 脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究

祖父江 憲治 . . . . . 1

## II. 分担研究報告書

### 1. 脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究

小笠原 邦昭 . . . . . 13

### 2. 脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究

人見 次郎 . . . . . 25

### 3. 脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究

佐藤 洋一 . . . . . 29

### 4. 脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究

平 英一 . . . . . 32

### 5. 脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究

弘瀬 雅教 . . . . . 35

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 39

IV. 研究成果の刊行物・別刷り . . . . . 42

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)

総括研究報告書

脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究 (H23-医療機器-指定-001)

岩手医科大学 医歯薬総合研究所 副学長 祖父江 憲治

研究組織

研究代表者	祖父江 憲治	岩手医科大学	医歯薬総合研究所	副学長
研究分担者	小笠原 邦昭	岩手医科大学	医学部 脳神経外科学	教授
	人見 次郎	岩手医科大学	医学部 解剖学	教授
	佐藤 洋一	岩手医科大学	医学部 解剖学	教授
	平 英一	岩手医科大学	医学部 薬理学	教授
	弘瀬 雅教	岩手医科大学	薬学部 分子細胞薬理学	教授

研究要旨

本研究は、重症頭部外傷やくも膜下出血重症例に術後脳内に留置し、術後の血流管理や血管動態のモニターを可能とする脳内留置型微細内視鏡の開発を目指し、医療用機器としての臨床応用を目的とした前臨床試験研究である。脳内留置による熱や電磁波などの脳障害を回避するため、撮像装置は柔軟な微細光学ファイバーを用いて開発した。高精度かつより広い範囲の脳内環境をモニターするためにイメージファイバーおよび照明装置の改良を行い、撮像能力を向上させた。また、経時的な脳血管および血流動態について選択的かつ鋭敏に観察するために蛍光色素インドシアニンググリーン (ICG)を用いた蛍光撮像も可能にした。主にラットを用いた脳血管撮像試験において微細な脳血管まで撮像でき、ICG 蛍光による血管形態の選択的観察も可能であることが確認された。さらに留置型微細内視鏡の素材・形状や撮像条件に関する細胞・組織障害性の検証を進めた。今後、脳内の空間や血管の走向がヒトに近いイヌを用いた動物モデル実験によって、経時的な血流動態のモニター試験および脳内留置による安全性の試験を実施する予定である。

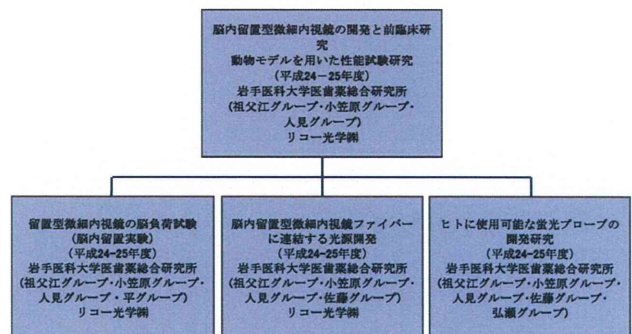
## A. 目的

近年、内視鏡はその精度・応用範囲・手技において飛躍的進歩を遂げ、臨床各科で有力な診断と治療ツールとなっている。脳神経疾患領域において、内視鏡は水頭症の脳室開放術・脳室内腫瘍摘出術・開頭脳動脈瘤クリッピング術の支援・下垂体手術時の支援等に用いられるが、手術室内での術中使用に限定されている。一方、脳神経疾患の診断に関しては、MRI・PET など無侵襲診断法の進歩と内視鏡の手術室外使用の困難さから導入を試みられることはなかった。一方脳神経疾患の診断に関しては、MRI・PET など無侵襲診断法の進歩と内視鏡の手術室外使用の困難さから導入を試みられることはなかった。MRI・PET 等の神経放射線学的検査は、ある時点の頭蓋内環境の状態を詳細かつ的確に把握できる利点がある。しかしながら、これまで脳神経疾患は時間あるいは日の単位で頭蓋内環境が変化し、連続的頭蓋内環境のモニタリングを必要とする症例に多数遭遇するが、これに対処する手段が全くなかった。一部でエコーによる脳血管観察が試みられているが、手技に熟練が必要な事と、長時間のモニターには熱発生が問題となる可能性があり実用化に至っていない。例えば重症頭部外傷の場合、脳圧コントロールは予後を大きく左右する。脳圧コントロールの指標として脳血流・脳血管の持続的観察が可能となれば、直ちに適切な処置が可能となる。また、くも膜下出血 (SAH) は、脳血管の破裂により発症する。重症くも膜下出血のほぼ全例において、発症後4日目から14日目頃にかけて遅発性に生じる脳血管攣縮と呼ばれる脳動脈の可逆的狭窄が起こ

る。この脳血管攣縮は患者の生命予後を左右する重要な合併症であるが、早期の適切な処置で危機的状況を脱することが可能となる。重症頭部外傷においても、術後の脳圧コントロールと脳血管攣縮は予後を大きく左右する。この場合も脳血管攣縮と脳圧コントロールの指標として脳血流・脳血管の持続的観察が出来れば、直ちに適切な処置が可能となる。重症頭部外傷でも術後の脳血管攣縮は全例近くで起こる。このように日本国内において、脳外科領域で対象となる脳血管動態の観察を必要とする症例は、年間20,000例にも及ぶ。

本研究の目的は、岩手医科大学とリコー光学株式会社による脳内留置型微細内視鏡の共同開発と前臨床試験研究であり、臨床応用へ橋渡しをすることにある。脳内留置型微細内視鏡の径は従来の内視鏡イメージを革新する細さで、急性脳血管障害や脳外傷の開頭手術時に脳内留置し、術後の脳血管攣縮をモニターするものである。従って内視鏡自体を脳内に挿入する為の侵襲を必要とせず、留置した患者への負担も少なく、不要となれば抜去が容易であるのが大きな特色である。これまでに類似の製品は現在

図 1. 研究計画



報告がなく、従来の内視鏡イメージを革新する細さと用途を目指す。

## B. 研究方法

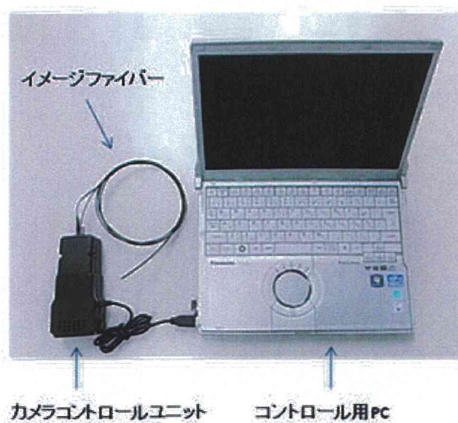
図1に示す研究体制によって脳内留置型微細内視鏡の開発に行った。

### 1. 脳内留置型微細内視鏡の開発とそれを用いた性能試験

(祖父江グループ、小笠原グループ、人見グループ、リコー光学株)

微細ファイバーを束ねて高精細画像の取得を可能としながら、外径3 mm径前後の細く柔軟な形状の微細内視鏡を開発する。微細ファイバーは細く柔軟な機器形状のため、狭く限定された頭蓋内脳周辺部においても圧迫負荷を与えることがなく、また照明光もファイバーによって引き込む。本年度は、前年度に完成していた脳内留置型微細内視鏡プロトタイプ(図2)を基盤として撮像機能の追加・改良および操作性の向上を行った試作機を作製した。

図2. 脳内留置型微細内視鏡プロトタイプ



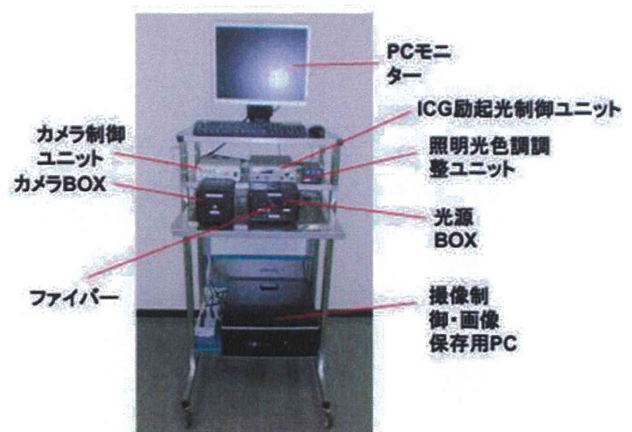
昨年度完成させた微細内視鏡プロトタイプは可視光条件での撮像機能を備えた仕様であった。

今年度作製した内視鏡試作機では蛍光色素を用いた撮像を可能とする機能の追加を始め、イメージファイバーの解像度の向上および照明ファイバーの改良を中心とした開発を行った(図3)。

### ①イメージファイバーの解像能力改良

微細内視鏡の解像能力の向上とファイバーの微小化を両立させるため、ファイバーの材質と

図3. 脳内留置型微細内視鏡試作機



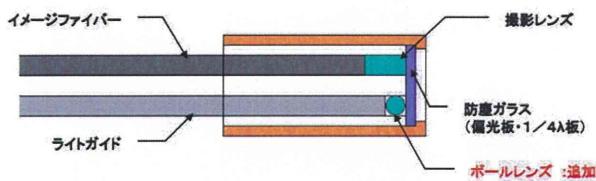
撮像性能および柔軟性に関する検討を行った。昨年度は微細内視鏡プロトタイプを用いて、径14  $\mu\text{m}$ のプラスチックファイバーを4,000本および7,500本束ねたファイバーの撮像性能比較を行っていた。今年度は、同材質のプラスチックファイバーでありながらより細い1本当たり10  $\mu\text{m}$ の素線を7,500本用いたイメージファイバーおよび、1本当たり4  $\mu\text{m}$ のガラスファイバーを10,000本用いたイメージファイバーの撮像性能の比較を行った。

### ②照明ファイバーの改良

本開発では、照明は光源からの光を照明ファイバーによって微細内視鏡先端部まで引き込む

形状を取り、脳内留置部で光源による発熱を避ける仕様としている。微細内視鏡プロトタイプでは視野中央付近に照明が強く照射されることにより被写体に強い反射が生じてしまい、良好な撮像のためには照明方法の改良が必要であった。照明ファイバーの先端部に照明光を分散させるレンズ、および被写体からの反射を軽減するためのフィルターについて検討を行った（図4）。

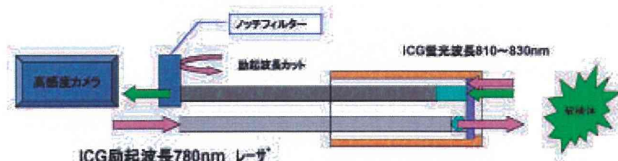
図4. 照明ファイバー性能の改良



③ 蛍光を用いた撮像性能の付加

可視光での血管撮像に加えて、より詳細に血流動態を観察するために蛍光色素を用いた撮像を可能とする機能を付加した。励起光照射は可視光光源と同じ照明ファイバーを用い、ファイバー基部での可視光/励起光の光源切り替えを可能とした。

図5. 蛍光撮像機能の追加



2. 脳内留置型微細内視鏡内視鏡ファイバーに連結する光源開発

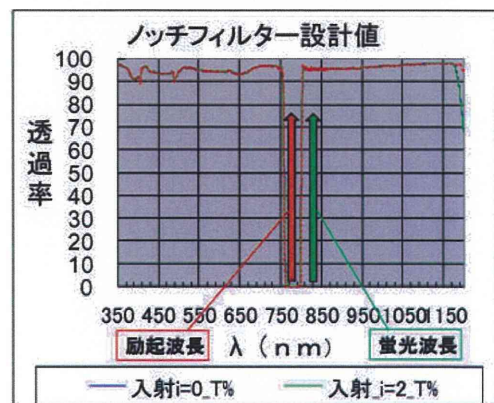
(祖父江グループ、小笠原グループ、人見グループ、佐藤グループ、リコー光学株)

頭蓋内留置による使用における鮮明な画像

の取得と血管動態の明確な判断のため、光源および光源ファイバーの仕様についても開発・改良を行った。可視光光源としては、プロトタイプでも用いた高輝度白色LEDを採用した。微細内視鏡プロトタイプでは照明強度の調節は出来なかったが、今年度完成させた微細内視鏡試作機では、照明強度の細やかな調節を可能とした。さらに赤・青・緑の色調を調節することで脳内環境下での血管撮像をより鮮明に撮像するのに適した照明光照射を可能とした。

さらに新たに蛍光撮像のために必要となる励起光光源の開発を行った。使用する蛍光色素に応じてフィルターおよび光源を切り替えられる仕様とし、血流動態を観察するためにインドシアニングリーン (ICG) 検出に必要な光源およびフィルターの開発を行った。ICGは780 nmという長波長(近赤外光)で励起され、845 nmの蛍光を発する。励起光源として高輝度赤外ダイオードレーザーを用い、励起波長のみを取り出す光学フィルターを設計した（図6）。

図6. 励起光源に用いるフィルター



3. ヒトに使用可能な蛍光プローブの開発研究  
(祖父江グループ、小笠原グループ、人見グループ、佐藤グループ、平グループ、弘瀬グループ)

可視光下での血管・脳組織観察に加えて、より選択的に血管および血流の動態を確認可能とするために、蛍光色素を用いた観察について検討を行った。昨年度、実用性と安全性を検討した結果、脳外科手術において血管の選択的な可視化を目的として用いられるインドシアニンググリーン (ICG) の使用に向けて開発を行った。ICGは肝機能検査を中心に既に臨床で使用され、人体への安全性が確認されている色素である。ICG使用による血管撮像および血流動態の観察について検討した。

#### 4. 留置型微細内視鏡の脳内留置試験

(祖父江グループ、小笠原グループ、人見グループ、佐藤グループ、平グループ、リコー光学株)

微細内視鏡の脳内留置に関する安全性を確認するため、機器の材質や形状、表面処理などについて検討を行った。

#### 倫理面への配慮

動物モデル (ラット・マウス) を用いた微細内視鏡の脳内留置実験による安全性試験とその後の組織化学的解析については、岩手医科大学動物実験委員会において承認を受けた実験計画に基づいて行った。ヒトでの臨床安全性試験に向けてはPMDAとの相談を実施しており、安全性を確認の上で岩手医科大学医学倫理委員会に申請予定である。承認後に、同委員会ガイドライ

ンと厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究を遂行する予定である。

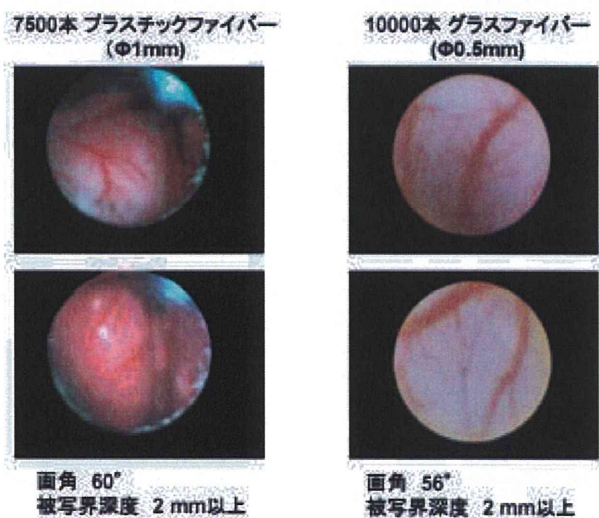
#### C. 研究結果

##### 1. 脳内留置型微細内視鏡の開発とそれを用いた性能試験

###### ①イメージファイバーの解像能力改良

前年度完成させた微細内視鏡プロトタイプは一本当たり径14  $\mu\text{m}$ (モニターへの投映上、1画素に相当)プラスチックファイバーを4,000本および7,500本束ねたおよそ外径2 mmのイメージファイバーを備えていた。被写界深度2 mm、画角40度であった。微細内視鏡プロトタイプの解像度でもラット脳の100  $\mu\text{m}$ 前後の小動脈まで観察可能であったが、さらに撮像性能の向上を試みた。より素線を細径にした10  $\mu\text{m}$ 径のプラスチックファイバーを7,500本束ねた(7,500画素に相当)イメージファイバー(外径1 mm)を作製した。このプラスチックファイバーは非常に柔軟であり、脳深部への留置に関しても有利であると考

図7. イメージファイバーによる撮像性能比較





えられる。このプラスチックファイバーは視野の解像度、視野の明るさいずれも良好な結果を得た(図7左)。さらに素線の数を増やしながらか細径化を実現するために4  $\mu\text{m}$ /本のグラスファイバーを10,000本束ねた(10,000画素に相当)イメージファイバーを作成し、その撮像性能を確認した。グラスファイバー製イメージファイバーは外径0.5mm径で、ファイバー数は増加したが径が細くなっている。10,000本グラスファイバー製イメージファイバーはより精細な血管の撮像が可能となった(図7右)。これは視野に対する画素密度が高くなっていることよるところが大きく、ファイバー径および開口数が小さくなったために視野は狭くなっている。

一方で、グラスファイバーは細径ながら柔軟性に関してプラスチックファイバーに劣る。これは材質によるものであり脳内の特定の部位に留置、抜去する際に留置位置や撮像角度などに制限が加わる要因となると考えられる。またガラス素材の開口数と素線の径が細くなっていることによってファイバー中の光路伝達率が低く、次項以降で述べる蛍光検出においてプラスチックファイバーに劣ってしまうという結果が生じた。

また本試作機では経時的な画像取得ができるソフトウェアを搭載した。現在はまだ暫定的なものであるが、今後の撮像試験での血管・血流動態観察などの試験で抽出されてくる課題を受けてさらに改良を行う予定である。

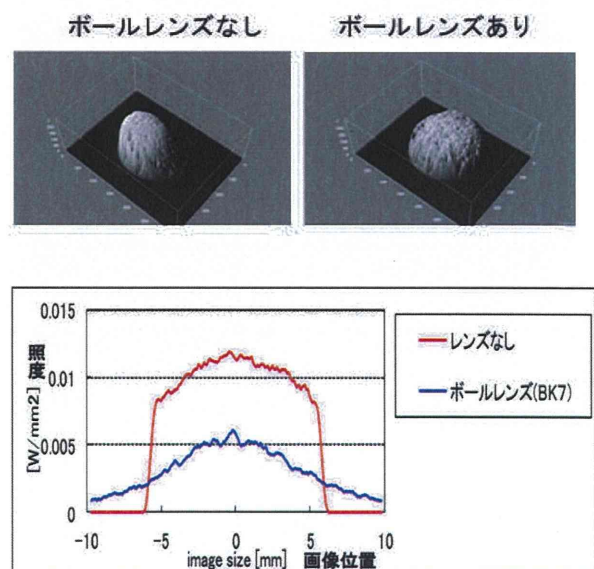
## ②照明ファイバーの改良

微細内視鏡プロトタイプでは被写視野に対する照明の偏りと、それによって生じる中央部で

の強い反射が問題として上がっていた(図8左)。そのため照明ファイバー先端部に凹レンズ、セルフロックレンズ、GRINレンズ、ボールレンズ等を追加することによって照射光を分散させ、出来る限り被写視野に均一な照射を可能とするための検討を行った。その結果、照明ファイバー先端部にボールレンズを追加が、最も良好な照明条件を可能とした(図8右、下)。

さらに被写体からの反射は単純に可視光照明を減光するだけでは改善されないものであることから、この反射を低減するためにイメージファイバーの先端に偏光フィルター、1/4 $\lambda$ 板などの追加を検討した。偏光フィルターや1/4 $\lambda$ 板は、乱反射する光をカットすることにより反射の低減が認められた。中でも1/4 $\lambda$ 板は乱反射低減に特に有効であった。

図 8. 被写視野における照明光の照射条件



## ③蛍光を用いた撮像性能の付加

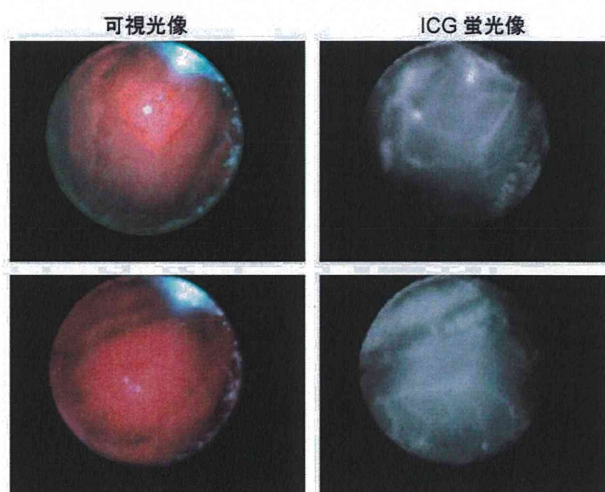
可視光での撮像に加えて、蛍光色素を用いることによってより明確に血管形状および血液動

態の観察できる機能の追加を行った。既に臨床で用いられている脳内血流動態の可視化に使用する蛍光色素としてICGがある。微細内視鏡においてもこのICG色素に対して照明ファイバーからの励起光を照射し、発生した蛍光を検出可能とする機能を追加した。励起光源としては次項以降で述べる。励起光は図6によって設計した光学フィルターによってICG励起に必要な波長780 nmの光を取り出し使用する。ICGは単独では蛍光特性を持たないが、血漿中のタンパク質と結合することにより、蛍光を発するようになる。蛍光は高感度CCDセンサー（EM-CCD）によって検出した。EM-CCDは従来品の1000倍高感度であり、波長域は350-1200nm（遠赤・可視・近紫外域）と今後異なる蛍光色素利用も踏まえて広範な波長の光の検出に対応できるものとした。ICG蛍光の検出について仕様の異なる撮像ファイバーを用いて試みた結果、7,500本プラスチックファイバーでは段階希釈したICGスポットを高感度に検出できるのに対して、10,000本ガラスファイバーではおよそ1/100倍ほど感度が低いという結果となった。この原因としてガラスファイバーの材質は光学的に励起光およびICG蛍光の透過に問題があるわけではないが、10,000本ガラスファイバーではガラスという障害の性質と素線一本一本が細くなっているため光路伝達率が低くなるのが原因と考えられた。可視光条件では光量が多いため問題とならないが、ICG蛍光の検出においてはより微弱な光を捉えなければいけないためだと考えられる。

この結果を受けて7,500本プラスチックファイバーを用いてラット脳血管のICG蛍光撮像を

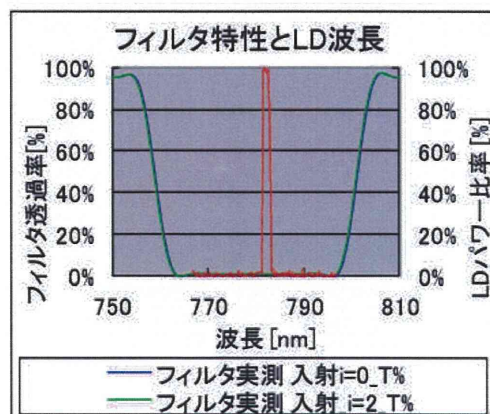
試みた。まず、血管内にICGを存在させた際にどれ程精細に検出することができるかを確認するため、適切な処置によって安楽死させて血流が停止した後に、速やかに頸動脈よりICG色素を注入して脳血管における蛍光像を観察した（図9）。中大脳動脈を始め100 μmに満たない小血管までICGの蛍光像として確認することができた（図9右）。EM-CCDセンサーのシグナル/ノイズ（S/N）

図 9. ICG を用いた脳血管の蛍光撮像



比を最適化することによって、鮮明な血管像が観察することが可能であった。一方で、心拍存在下では、ラットは小型で血管が細く、また非

図 10. 励起光源の光学特性



常に脈拍も速いため、ICGが速やかに脳内に循環してバックグラウンドが高くなり、良いS/N比での経時的観察は困難であった。今後、ICGを用いた経時的な血流動態の確認は、ヒトに近い構造とより太い脳血管を持つイヌを用いた実験によって検証を行う必要がある。

## 2. 脳内留置型微細内視鏡内視鏡ファイバーに連結する光源開発

可視光用の光源として高出力白色LEDを用いて、照明ファイバーへの入力の際に出力および赤・青・緑の色調を微調整することが可能な仕様とした。出力の調整が可能となることにより不必要な反射の低減を抑え、適切な光量での撮像によって解像能力の向上にもつながった。また、頭蓋内に留置した際には脳槽内への血液の流入などが想定されるが、照明光の色調を最適化することにより少しでも血管の状態を観察し易い条件を設定可能である。

また上述であるが、ICG色素の蛍光観察を行うため、高輝度赤外ダイオードレーザーを搭載した。ICG励起波長である近赤外光780 nmの波長の励起光を取り出すために図6の性質の光学フィルターを設計した。フィルターによって780 nmの励起波長が取り出されていることを確認した

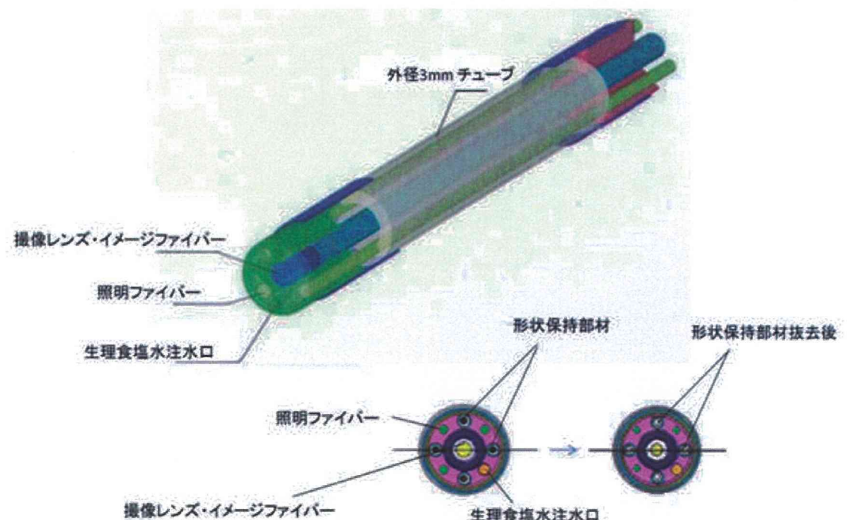
(図10)。血管撮像時に問題となる吸光物質としてはヘモグロビンと水が想定され、それぞれ600 nm以下、900 nm以上の光を吸収する。ICG励起に用いる780 nmの波長はいずれにも吸収されにくくより深部まで届き、励起された845 nmのICG蛍光も

吸収されずに検出するために優れた光学特性を持つ。脳外科手術下では、ICGを急速静注した後に蛍光観察用のフィルターを通して観察すると、血管を選択的に浮かび上がらせて観察することができるため、脳血管の走向や血流状態の確認に用いられている。本微細内視鏡試作機でも血管を選択的に可視化できることを確認しており、今後の血管・血流動態の経時的な観察に有用であることが期待される。

## 3. ヒトに使用可能な蛍光プローブの開発研究

血管動態や血流の観察にはこれまでに動物モデルでは数種の蛍光色素が用いられている。血管内皮の選択的染色色素、蛍光色素を付加した多糖類（デキストランなど）を静注による血流の蛍光観察などがそれに当たる。しかしこれらの方法はヒトへの臨床応用を考えた際に、安全性の確認プロセスを考慮すると実用化までの行程が長い。それに関して、脳外科手術において血管の選択的な可視化を目的としてインドシアニングリーン（ICG）が薬事承認を終え、実際に

図 11. 微細内視鏡先端部拡大図



臨床利用されている。ICGは肝機能検査を中心に、以前より臨床で使用されている色素であり、人体への安全性が確認されている。細胞レベルでのICGの毒性・障害性および蛍光観察における光毒性についても検証した結果、対照群と有意な差は認められなかった。今後、ヒトにより近い構造を持つ動物モデルとしてイヌを用いて微細内視鏡によるICGを用いた脳血管・血流動態の経時的観察を検討していく。

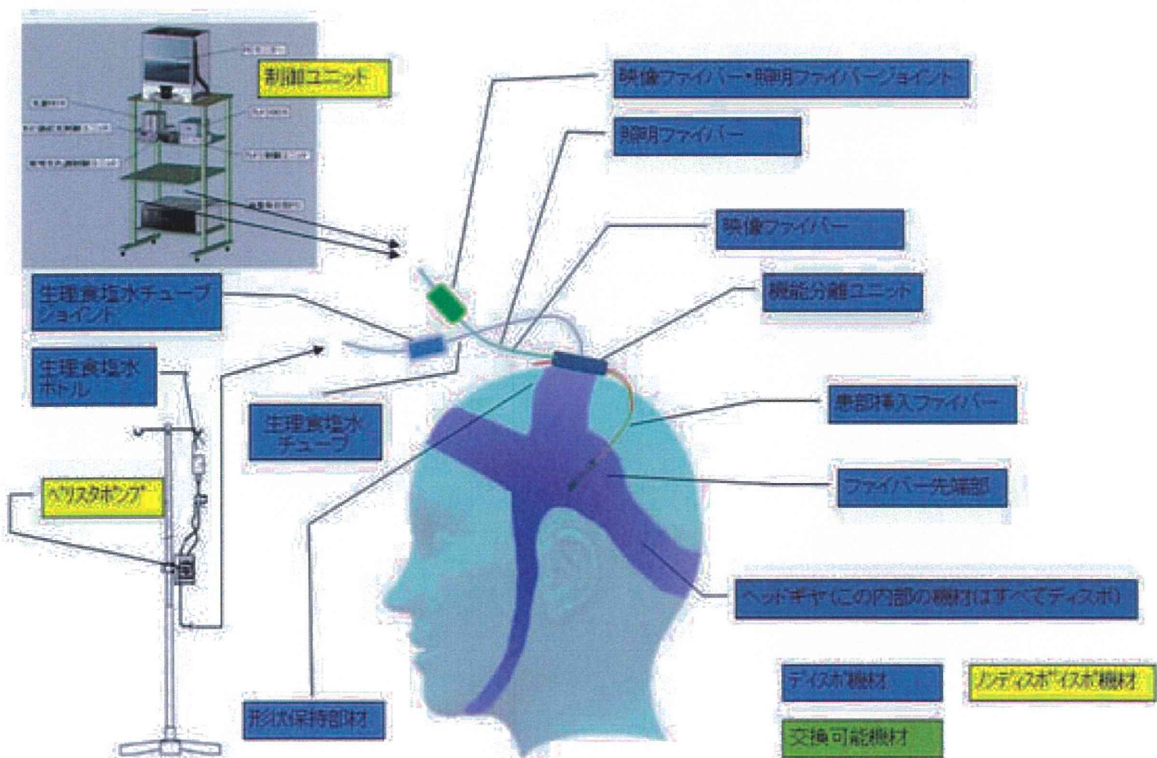
#### 4. 留置型微細内視鏡の脳内留置試験

微細内視鏡の脳内留置に関する安全性を確認するため、機器の材質や形状、表面処理などについて検討を行った。機材は全てEOG滅菌が可能な素材として無菌的に手術室に搬入できるものを選定する。また、本微細内視鏡は一定期間脳

内への留置を想定しているため、留置中に器具に血球系を中心とした細胞が付着する可能性が考えられる。そのため、内視鏡ファイバー先端のカバー部分を始めチューブ表面に細胞付着を妨げる処理を検討している。具体的には既に実用化されている細胞膜のリン脂質を模した構造を持つコート剤の利用を検討している。生体親和性が高く細胞毒性を持たないため高い安全性を持ち、血小板活性化の抑制・細胞付着低減が可能だと考えられる。しかし、脳内という特殊な条件での利用となるため、動物モデルを用いた安全性試験により詳細な評価を行う必要がある。

また、現在製作中の試作機では微細内視鏡の先端部には生理食塩水を注水することが可能な開口部を搭載し（図11、図12）、術後脳槽内の出血性の濁りなどによる視野の確保が可能な構

図 12. 脳内留置型微細内視鏡 全体図



造としている（図11）。

脳内留置時には被写視野を経時的に確保しながら、抜去時には周辺組織を障害しないように安全にとり行う必要がある。そのため、微細内視鏡先端部には1本1本は強度が低い形状支持部材が挿入されており、外科手術による微細内視鏡留置の際に、適切な形状へ先端部の向きを維持することが可能な仕様とする（図11）。あらかじめ形状支持部材の素線を抜き去ることにより微細内視鏡ファイバーは柔軟な状態となり、周辺組織を障害する事なく抜去が可能となる。さらに、微細内視鏡留置時は脳内からカメラまでファイバーがつながる形態をとるため、ファイバーに偶発的に力学的負荷がかかったさいにも脳内留置部分に影響がないように、ジョイント部で着脱される構造をとる（図12）。そのジョイント部より先はディスプレイとして、衛生面の問題も生じさせない構造とする開発を進めている。

#### D. 考察

前年度完成させた微細内視鏡プロトタイプを基盤として基本的撮像性能を向上させた。イメージファイバーについては素線の径および数が異なるプラスチックファイバーとガラスファイバーについて視野、解像度、取得画像の明るさなどを比較検討した。プラスチックファイバーは外径1 mmで7,500画素相当であるが、被写視野が広く、画像が明るいため構造が見やすい。また柔軟性が高く、脳内留置・抜去の適応性および安全性に優れる。それに対してガラスファイバーは外径0.5 mmとより細径化され、10,000画

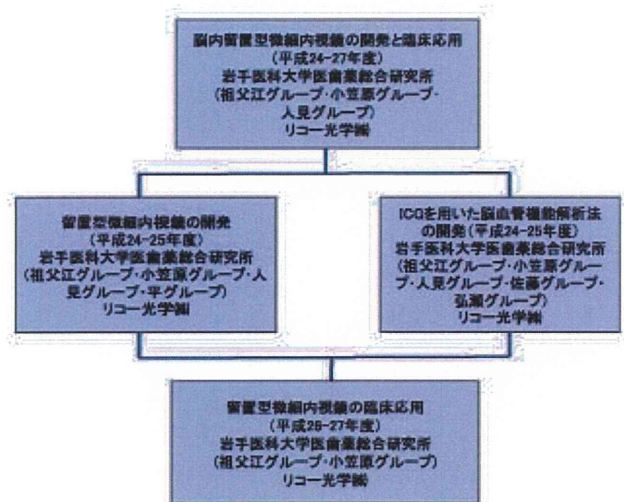
素相当とより解像度が高く、精細な撮像に向く。一方で、プラスチックファイバーに比べて被写視野が狭くなり、また、取得画像が暗いためICG蛍光撮像では検出感度に劣る。細径ではあるが柔軟性が低いことも脳内留置・抜去に関して課題となる点である。これらのファイバー特性から、今後はICG蛍光撮像能と柔軟性に優れるプラスチックファイバーを中心に開発を進めることとした。今後さらにプラスチックファイバーの細径化や画素の増加についても検討を行っている。また、照明ファイバーおよびその先端部の仕様を検討することによって被写視野に均一な光を照射することが可能となった。この知見を活かしつつ、より均一で明るい照明を実現するため、現在は一本あたりは細い照明ファイバーを複数配置して分散させる仕様を検討している（図11）。さらにICG蛍光撮像機能を装備し、これによって可視光条件では捉えにくい小さな血管内の血流動態を鋭敏かつ迅速に捉えることが可能となった。

今年度の撮像試験に主に用いたラットでは頭蓋内の空間に乏しく脳血管も微細なため、脳内留置試験および経時的な脳血流動態の撮像試験に関しては、今後シルビウス裂などの脳溝を始め構造的によりヒトに近いイヌ動物モデルを用いた実験によって検証を行う。イヌを用いた脳血管攣縮モデルおよび脳損傷モデルなどの当該部位に留置し、性能および実用性・安全性の検討を行う。パイロット試験では複数個所の脳血管・血流の動態を観察するため、複数本（3本を想定）の微細内視鏡を脳内留置（1～3週間程度）しての観察を予定している。また、抜去後の脳

機能(組織化学的検索、血行動態を含む脳血管機能、モデル動物の行動)について解析を行い、

た変化を感度良く検出ができるソフトウェアの開発も行う必要がある。

図 13. 今後の研究計画



微細内視鏡脳内留置の性能・実用性・安全性を検討する。特に、脳内留置、抜去の関する安全性に関しては多面的な観点から十二分な検証を行う必要がある。

臨床での使用に関して、重症くも膜下出血においては、内視鏡を脳底槽あるいはシルビウス裂、大脳半球間裂などのくも膜下腔に留置し、脳内主幹動脈である内頸動脈、中大脳動脈、前大脳動脈等の主幹動脈の口径変化を経時的に観察することにより、脳血管攣縮の状態をモニターすることを想定している。また、重症頭部外傷においては、皮質静脈あるいは橋静脈の周囲に留置し、その色彩を見ることにより、脳内酸素の需要と供給のバランスを知ることが可能となる。これらの観察に必要な基本的な性能は現在の試作機に装備されたが、今後動物モデルによって検証しながらその機能の改善・洗練を行っていく。またその仕様に応じて、撮像や光源の切り替え/制御だけではなく、取得画像に現れ

## E. 結論

脳内留置型微細内視鏡はこれまで困難であった脳外科手術閉頭後の頭蓋内環境を正確にモニターし、より迅速かつ的確な処置を可能とする画期的なアプローチとなり得る。本年度は前年度に完成させたプロトタイプを基盤として、基本的撮像機能の改良・改善および蛍光撮像機能を始めとする新たな機能の追加によって、動物モデルを用いたより高度な前臨床試験を実施することが可能となった。優れた医療機器としての完成を目指し、今後、さらなる機能の洗練と安全性の確認を進めていく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 結果発表

### 1. 論文発表

Minami T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Takaoka M, Kinoshita H, Nakao K, Kuwabara Y, Yamada Y, Yamada C, Shibata J, Usami S, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, Sata M, Nakano H, Seno T, Kawahito Y, Sobue K, Kimura A, Nagai R, Nakao K. Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin is crucial for pathological vascular remodelling in mice. *EMBO J.* (2012) 31: 4428-4440.

Tanokashira D, Morita T, Hayashi K, Mayanagi T, Fukumoto K, Kubota Y, Yamashita T, Sobue K. Glucocorticoid suppresses dendritic spine

development mediated by down-regulation of caldesmon expression. J Neurosci. (2012) 32: 14583-14591.

Morita T., Mayanagi T. and Sobue K.  
Caldesmon regulates axon extension through interaction with Myosin II. J Biol Chem. (2012) 287: 3349-3356.

## 2. 学会発表

祖父江 憲治 ストレスホルモン曝露に伴うシナプス形成・可塑性障害の分子メカニズム 新学術領域研究『シナプス病態』夏の班会議 仙台. 2012, 7

祖父江 憲治 やわらか頭、してますか? ～脳の秘密を探る～ 岩手医大 市民公開講座 矢巾. 2012, 7

祖父江 憲治 脳の柔らかさとストレス ―ストレス医学の確立を目指して― 岩手医学会秋季総会 盛岡. 2012, 11

祖父江 憲治 ストレスホルモン曝露に伴うシナプス形成・可塑性障害の分子メカニズム新学術領域研究『シナプス病態』冬の班会議 鎌倉. 2012, 12

祖父江 憲治 ストレスと精神・神経疾患 ―疾患解明に向けた新しいアプローチ― イーハトーブ心身医療研究会 盛岡. 2013, 3

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

平成24年11月1日、出願番号:特願2012-241772

発明の名称: 光ファイバ型内視鏡装置

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

分担研究報告書

脳内留置型微細内視鏡の開発と前臨床試験研究 (H23-医療機器-指定-001)

研究分担者 小笠原 邦昭 岩手医科大学 脳神経外科学 教授

研究要旨

脳外科手術において術後の頭蓋内の血流状態を把握することは予後管理において非常に重要である。本研究は、脳外科手術後の血流管理や脳組織腫脹のモニターを目的として、頭蓋内に留置可能な微細内視鏡の開発を目指す。脳外科手術閉頭後にこれまでも経頭蓋的ドップラーなどを用いて脳血流状態のモニターは行なわれてきたが、これまで経時的に頭蓋内の視覚的観察を行うことは不可能であった。術後に脳槽ドレナージとともに術野に留置するという形態には侵襲性がなく、これまでの頭蓋内状態のモニター法では困難であった血流変化の速やかな検出や、危険な状態への予兆を見出せる可能性を持っている。今年度は微細内視鏡の作成に向けて課題や問題点の抽出をもとに、試作機の作成を行った。

A. 目的

脳組織は酸素および栄養要求性が非常に高く、脳血管に生じた血流の障害は限定的なものであっても脳組織に大きな影響を与える。脳血流障害によって生じる脳機能障害は麻痺や意識障害を引き起こし、後遺症はその後の生活の質を落とし、介護が必要となるなど福祉を論じる上でも予防と、機能障害を残さない適切・迅速な対応が必要となる。

脳外科で診療するくも膜下出血 (SAH) は、多くの例では脳動脈瘤の破裂によって発症し、強い頭痛や意識障害、嘔吐の症状を引き起こす。現在ではごく初期の段階で発見し、適切な処置

を行えば高い生存率と機能障害を起こす可能性も低く抑えられるようになった。しかしくも膜下出血の 30~40%において、発症後 4 日目から 14 日目頃にかけて遅発性に生じる脳血管攣縮と呼ばれる脳動脈の可逆的狭窄が起こる。脳血管攣縮は生命を脅かし、重篤な障害を残す結果となる場合も少なくない。早期の適切な処置で急性期を脱した患者の機能および生命の予後を左右する重要な合併症だといえる。脳動脈瘤はウィリス動脈輪近傍に生じることが多く、脳の動脈支配にはウィリス動脈輪より先に側副血行路がないため、この領域に血流障害が生じると重篤な状態に陥り易い。脳血管攣縮の詳細な発生機序は未解明な部分も多い。これまでは経頭蓋



的ドップラーによって脳血管攣縮中大脳動脈水平部の血流速度を指標としていたが、確定診断には血管造影が必要であり、そこには時間的な遅延が生じやすい。水分・電解質調節と血圧を高めに維持することで血流を確保するといった予防措置や、Rho キナーゼ阻害薬、トロンボキササン A2 合成阻害薬によって血管収縮阻害など一定の有効性を示す方法も報告されてきた。しかし、より詳細に頭蓋内血管近傍に生じる変化、攣縮の予兆を捉える事が可能となればよりの確なタイミングで必要な処置を施すことが可能となる。また脳内留置に関しては、これまでも頭蓋内にドレーンを留置して血腫の溶解、排出を促す脳槽ドレナージは、脳血管攣縮の抑制的処置として安全かつ効果的に行なわれてきた方法である。このことから実際に用いる太さ 5mm 程度のドレーンよりも細い内視鏡の留置について、空間的な問題は生じないと考えられるものである。

他にも外傷性の脳損傷後の脳圧の管理など様々な場面において、頭蓋内の状態をモニターすることで適切なタイミングで必要な処置を施すことが可能となり得る。

本研究では臨床での利用を念頭においた脳内留置による侵襲性が低い細径の微細内視鏡の開発を進めた。

## B. 研究方法

本年度は岩手医科大学とリコー光学㈱との共同開発により、脳内留置を可能とする微細な内視鏡について、その使用に必要な様々な機能性について検討を行い、試作機の開発を行った。

撮像は微細ファイバーを束ねた撮像ファイバーによって行い、光源も同様にファイバーを用いて撮像部に照射を行う。検出に関しては可視

光に加えて、既に脳外科手術で使われているインドシアニングリーンを用いた蛍光検出を検討する。

開発に際しては、今後の脳内留置試験に必要な安全性を考慮した機器形状、素材を用いたものとした。

## 倫理面への配慮

動物モデル（ラット・マウス）を用いた微細内視鏡の脳内留置実験による安全性試験とその後の組織化学的解析については、岩手医科大学動物実験委員会において承認を受けた実験計画に基づいて行った。ヒトでの臨床安全性試験に向けては PMDA との相談を実施しており、安全性を確認の上で岩手医科大学医学倫理委員会に申請予定である。承認後に、同委員会ガイドラインと厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究を遂行する予定である。

## C. 研究結果

今年度は前臨床試験向けの試作機の開発を行った。白色 LED を用いた可視光下での撮像性能の向上を目指して改良を進めた。さらに血管動態を選択的に可視化する手段として、インドシアニンググリーン（ICG）の利用を検討した。ICG は、肝機能検査など既に生体への安全性が確認されている。これを静注することで、ICG 色素と、血清中のタンパク質が結合し血流中で蛍光を発するようになる。これは FDA でも認められた安全性の高い色素である。ICG は比較的長時間血流中で蛍光が観察できる試薬である。今年度は ICG を用いての蛍光撮像も可能となり、血流動態の詳細な観察が可能となることが期待できる。実際に ICG を用いた血流の動態観察についてはラット、マウスを用いた実験系では困難

な部分が多いため、大きな構造を持つイヌを用いた血管撮像を行って性能試験を行っていく必要がある。

また、脳内留置については、留置部分の素材の安全性と、衛生面への考慮が必要である。素材はグラスファイバーおよびプラスチックファイバーを用いて比較検討を行った。これらの素材はエチレンオキサイドによるガス滅菌が可能である。また、留置中およびファイバー抜去時の安全性を確保する機材形状および素材柔軟性についても検討を行った。この脳内留置による安全性の確認についてもイヌを用いた試験によって確認を行う予定である。

#### D. 考察

微細内視鏡の撮像性能については改良が行われ、可視光による観察だけではなく ICG を用いた蛍光観察が可能となった。次年度以降、イヌを用いた構造としてよりヒトに近い実験動物モデルを用いた機能・安全性試験を行っていく。より具体的になった改善点を解決しながら、より機能的かつ安全な医療機器としての完成を目指す。

#### E. 結論

脳内留置型微細内視鏡は脳外科手術後の術後管理において、有用なツールとなり得るものだと考えられる。今後さらに改良を加え、臨床試験に向けて機能性を高め、安全性を確認して行く必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 結果発表

##### 1. 論文発表

Saura H, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Yamashita T, Kobayashi M, Terasaki K, Ogawa A. Effect of combination therapy with the angiotensin receptor blocker losartan plus hydrochlorothiazide on brain perfusion in patients with both hypertension and cerebral hemodynamic impairment due to symptomatic chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: a SPECT study. *Cerebrovascular Disease* (2012) 33: 354-361.

Beppu T, Fujiwara S, Nishimoto H, Koeda A, Narumi S, Mori K, Ogasawara K, Sasaki M. Fractional anisotropy in the centrum semiovale as a quantitative indicator of cerebral white matter damage in the subacute phase in patients with carbon monoxide poisoning: correlation with the concentration of myelin basic protein in cerebrospinal fluid. *Journal of Neurology* (2012) 259 : 1698-1705.

Matsuura H, Omama S, Yoshida Y, Fujiwara S, Honda T, Akasaka M, Kamei A, Ogasawara K. Use of magnetic resonance imaging to identify the edge of a dural tear in an infant with growing skull fracture: a case study. *Child's Nervous System* (2012) 28: 1951-1954.

Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, Fujiwara S, Kuroda H, Sasaki M, Kudo K, Suzuki T, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A. Postoperative Cerebral White Matter Damage

Associated with Cerebral Hyperperfusion and Cognitive Impairment after Carotid Endarterectomy: A Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebrovascular Diseases* (2012) 34: 358-367.

Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, Beppu T, Ogasawara K, Sawamura Y, Kobayashi H, Nishikawa R, Mishima K, Muragaki Y, Maruyama T, Kuratsu J, Nakamura H, Kochi M, Minamida Y, Yamaki T, Kumabe T, Tominaga H, Kayama T, Sakurada K, Nagase M, Kobayashi K, Nakamura H, Ito T, Yazaki T, Sasaki H, Tanaka K, Takahashi H, Asai A, Todo T, Wakabayashi T, Takahashi J, Takano S, Fujimaki T, Sumi M, Miyakita Y, Nakazato Y, Sato A, Fukuda H, Nomura K. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (2013) 71: 511-521.

## 2. 学会発表

鳴海新介、佐々木真理、大庭英樹、山口真央、小林正和、小笠原邦昭、人見次郎、板垣博幸、高橋哲彦、寺山靖夫. 心電図非同期 MR プラークイメージングと解析ソフトによる頸動脈プラーク内成分の予測: 病理標本との比較. 第 37 回日本脳卒中学会総会 (Stroke2012) 福岡. 2012, 4

幸治孝裕、太田原康成、久保慶高、山下武志、小川 彰、小笠原邦昭. チタン合金製脳動脈瘤クリップ長期間埋入後の性能評価. 第 41 回日本脳卒中の外科学会 (Stroke2012) 福岡. 2012, 4

小笠原邦昭. 当施設における CEA の基本とトレーニング. 第 41 回日本脳卒中の外科学会 (Stroke2012) 福岡. 2012, 4

鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、山下武志、千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川 彰. Iomazenil SPECT を用いた貧困過灌流擬似画像: トレーサ単回投与の後期/早期画像による可能性. 第 37 回日本脳卒中学会総会 (Stroke2012) 福岡. 2012, 4

山下武志、小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木太郎、千田光平、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰 (代理発表: 斎藤秀夫). 術前の脳血流 SPECT と iomazenil-SPECT は CEA 後の認知機能改善を予知する. 第 37 回日本脳卒中学会総会 (Stroke2012) 福岡. 2012, 4

大間々真一、小笠原邦昭、小川 彰、石橋靖弘、中村元之、大澤正樹、丹野公三、小野寺敏行、坂井一好、坂田清美. 岩手県沿岸部の脳卒中罹患状況 -東日本大震災前後の比較-. 第 37 回日本脳卒中学会総会 (Stroke2012) 福岡. 2012, 4

西川泰正、水野昌宣、寺山靖夫、小笠原邦昭. パクロフェン耐性化が疑われた重傷痙性麻痺の 1 例. 第 26 回日本ニューロモデュレーション学会 東京. 2012, 5

小笠原邦昭、小林正和、吉田研二、鈴木太郎、山下武志、小川 彰: 頸動脈内膜剥離術後認知機能の改善と悪化. 主観的評価と神経心理検査との比較. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 名古屋. 2012, 6

山下武志、小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木太郎、千田光平、小林正和、吉田研二、久保慶高、小川 彰 (代理発表: 斎藤秀夫). 術前の脳血流

SPECT と iomazenil-SPECT は CEA 後の認知機能改善を予知する. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 名古屋. 2012, 6

村上寿孝、小笠原邦昭、廣岡龍之進、小林正和、西本英明、藤原俊朗、吉田研二、山下武志、鈴木太郎、小川 彰. 術前 single-slab 3D-TOF MRA は頸動脈内膜剥離術後過灌流の出現を予知できる. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会 名古屋. 2012, 6

佐藤雄一、吉田研二、小林正和、黒田博紀、鈴木太郎、小川 彰、小笠原邦昭. 術中モニタリングと血圧コントロール下に観血的に根治せしめた症候性頸部内頸動脈起始部血栓化動脈瘤の一例. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会名古屋. 2012, 6

鈴木太郎、小笠原邦昭、黒田博紀、山下武志、千田光平、麻生謙太、小林正和、吉田研二、藤原俊朗、小川 彰. 123I-iomazenil SPECT を用いた貧困灌流擬似画像. トレーサー単回投与の後期/早期画像による可能性. 第 31 回岩手県核医学会懇話会 名古屋. 2012, 6

菅原 淳、小林正和、吉田研二、村上寿孝、小川 彰、小笠原邦昭. 頸椎前方固定術後に発症した Bow-Hunter's 症候群の一例. 第 27 回日本脊髄外科学会 浦安. 2012, 6

小林正和、小笠原邦昭、吉田研二、黒田博紀、鈴木太郎、久保慶高、藤原俊朗、小川 彰. 頸部頸動脈内膜摘出術における頸動脈露出操作中の意図的高圧は術中微小塞栓による脳梗塞発症の予防となる. 第 31 回日本脳神経外超音波学会総会 大宮. 2012, 6

藤原俊朗、別府高明、西本英明、肥田篤彦、三條克己、森 潔史、工藤與亮、佐々木真理、小笠原邦昭. 拡散テンソル画像を用いた全脳画像統計解析による一酸化炭素中毒亜急性期白質障害部位の特定. 第 14 回日本ヒト脳機能マッピング学会 札幌. 2012, 7

小笠原邦昭. 頸動脈内膜はくり術後の認知機能変化:改善?不変?それとも悪化. 第 15 回日本病院脳神経外科学会 函館. 2012, 7

小林正和、小笠原邦昭、千田光平、吉田研二、麻生謙太、小川 彰: 虚血後早期 hyperemia と内頸動脈遮断中の脳虚血重症度. 頸動脈内膜剥離術における経頭蓋脳酸素飽和モニターから. 第 18 回日本脳神経モニタリング学会 東京. 2012, 7

斎藤秀夫、小笠原邦昭、黒田博紀、鈴木太郎、千田光平、藤原俊朗、麻生謙太、小林正和、吉田研二、小川 彰. ベンゾジアゼピンレセプター結合能÷脳血流画像により CEA 術中術後脳合併症の発生を予知できる 第 22 回東北脳 SPECT 研究会. 仙台. 2012, 8

村上寿孝、幸治孝裕、久保慶高、麻生謙太、小川 彰、小笠原邦昭. 頭蓋頸椎移行部破裂硬膜動静脈瘻の 1 例: その組織学的検討. 第 48 回(社)日本脳神経外科学会東北地方会 仙台. 2012, 9

南波孝昌、吉田研二、小林正和、吉田浩二、小川 彰、小笠原邦昭: 眼虚血症候群の急性増悪を呈した内頸動脈閉塞に対する血行再建術を施行した一例. 第 48 回(社)日本脳神経外科学会東北地方会 仙台. 2012, 9