201212023A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業(医療機器開発[ナノテクノロジー等]総合推進研究)事業

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発

平成２４年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　東　　　健

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（ナノテクノロジー等）総合推進研究事業

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究班構成員

	氏　名	所　　属	職　名
研究代表者	東　健	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	教授
研究分担者	豊永　高史	神戸大学医学部附属病院	准教授
	森田　圭紀	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	講師
	粟津　邦男	大阪大学工学研究科 環境・エネルギー工学専攻	教授
	間　久直	大阪大学工学研究科 グローバル若手研究者フロンティア研究拠点	助教
	石井　克典	大阪大学工学研究科 環境・エネルギー工学専攻	助教
	岡上　吉秀	株式会社モリタ製作所　第二研究開発部	部長
	本郷　晃史	株式会社モリタ製作所　第二研究開発部	部長
	日吉　勝海	株式会社モリタ製作所　第二研究開発部	課員
	村上　晴彦	株式会社モリタ製作所　第二研究開発部	課員
	川上　浩司	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻　薬剤疫学分野	教授
	樋之津　史郎	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻　薬剤疫学分野	准教授
	斎藤　豊	独立行政法人国立がん研究センター 中央病院	副科長
	貝瀬　満	虎の門病院　消化器内科	部長
	上堂　文也	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター　消化管内科	副部長
	井口　秀人	兵庫県立がんセンター　消化器内科	副院長
	横井　英人	香川大学医学部附属病院 医療情報部	教授

目　　次

Ⅰ．**総括研究報告書**

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

東　健 ---------------------------------- 1

Ⅱ．**分担研究報告**

1.in vitro での安全性・有効性の評価、ガイド光反射強度モニタ装置の開発

粟津　邦男、間　久直、石井　克典 ---------------------------------- 12

2.レーザー装置・導光ファイバー開発

岡上　吉秀、本郷　晃史、日吉　勝海、村上　晴彦 ---------------------------------- 14

3.前臨床試験・臨床研究の計画支援の研究

川上　浩司、樋之津　史郎 ---------------------------------- 16

4.臨床試験の研究

斎藤　豊 ---------------------------------- 21

5.臨床試験の研究

貝瀬　満 ---------------------------------- 32

6.臨床試験の研究

上堂　文也 ---------------------------------- 35

7.臨床試験の研究

井口　秀人 ---------------------------------- 40

8.臨床研究支援の研究

横井　英人 ---------------------------------- 42

Ｉ．総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発[ナノテクノロジー等]総合推進研究)事業
総括研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究代表者　東　健　神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野
教授

研究要旨

現在、早期消化管粘膜がんに対して内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection:ESD)が高周波電気メスを用いて実施されている。本研究では、電気メスで生じる出血･穿孔等の合併症を改善した、より安全な消化器内視鏡治療のためのレーザー消化器内視鏡治療装置を開発することを目的として、1）レーザー装置開発、2）導光ファイバー開発、3) ガイド光反射強度モニター装置開発、4) ブタの摘出胃による in vitro での安全性･有効性の評価、4）生体ブタによる前臨床試験、を行った。レーザー装置における伝送系の取出し構造については、施術者による操作性を考慮し、伝送路取り出しの方向と高さを決定し、既存の炭酸ガスレーザー装置の改造を行なった。また伝送系については、中空ファイバーを挿入する外装チューブ（マルチルーメンチューブ）の長さを最適化するとともに、レーザー装置と伝送系との着脱を容易にする構造とした。マルチルーメンチューブはチャネル内を冷却水が還流しレーザー光伝送中における機械的強度の向上を確認した。冷却機構を備えた内径 530μm の細径中空ファイバーによるレーザー光伝送は、機械的強度、光学特性が十分得られた。ガイド光については、血管部からの反射光強度と粘膜、粘膜下層、筋層からの反射光強度の波長による変化を測定した結果、反射光強度の変化が最も大きくなったのは波長 550–600 nm の範囲であった。本炭酸ガスレーザーシステムは、in vitro ブタ摘出胃及び in vivo 生体ブタにおいて、胃粘膜層を切開するが、粘膜層通過後粘膜下層注入材によってレーザー光が吸収され、血管や筋層を傷付けずに、安全に粘膜及び粘膜下層のみを選択的に切除することが出来、より安全な消化器内視鏡治療が実現された。今年度で、PMDA 薬事戦略事前相談を受けることが出来た。

【研究分担者】
豊永　高史
神戸大学医学部附属病院　　准教授

森田　圭紀
神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野　講師

粟津　邦男
大阪大学工学研究科 環境・エネルギー工学専攻　教授

間　久直
大阪大学工学研究科 グローバル若手研究者フロンティア研究拠点　助教

石井　克典
大阪大学工学研究科 環境・エネルギー工学専攻　助教

岡上　吉秀
株式会社モリタ製作所　第二研究開発部　部長

本郷　晃史
株式会社モリタ製作所　第二研究開発部　部長

日吉　勝海
株式会社モリタ製作所　第二研究開発部　課員

村上　晴彦
株式会社モリタ製作所　第二研究開発部　課員

川上　浩司
京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻　薬剤疫学分野　教授

樋之津　史郎
京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻　薬剤疫学分野　准教授

斎藤　豊
独立行政法人国立がん研究センター中央病院　副科長

貝瀬　満
虎の門病院　消化器内科　部長

上堂　文也
地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター　消化管内科　副部長

井口　秀人
兵庫県立かんセンター　消化器内科　副院長

横井　英人
香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授

A．研究目的

我が国に多い消化管がんに対する低侵襲治療法として内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が普及されつつあるが、その手技は高度で、約10%に出血、穿孔等の合併症が認められ、死亡例も報告されている。我々は、ESDで用いられる粘膜下層局注材の光吸収特性に注目し、中赤外波長レーザーを用いた、筋層を損傷しない安全なESD手技

を提案した。中赤外波長領域では光吸収の強い波長が物質毎に異なり、物質固有の吸収波長と一致した波長のレーザーを用いると特定の物質のみに選択的に光を吸収させることができる。我々はこれまで、中赤外レーザーの一つで医療用に広く用いられている炭酸ガスレーザーの波長 10.6 µm でブタの胃、および ESD 用の局注材として一般的に用いられている生理食塩水やヒアルロン酸ナトリウム溶液の光吸収特性を測定した結果、胃に比べて局注材の光吸収が約 1.5 倍になることを明らかにした。そして、粘膜下層へ局注材を注入して炭酸ガスレーザーを照射すると、粘膜層は切開されるが、粘膜層を貫通した後は局注材でレーザーが吸収され、筋層を傷付けないことが確認できた。また、炭酸ガスレーザーの光は肉眼や内視鏡のカメラで見ることができない波長であり、レーザー照射位置を確認するために可視波長のガイドレーザーが用いられる。このガイドレーザーの波長をヘモグロビンの吸収が強い 532 nm（緑色）とし、治療部位からのガイド光の反射強度をモニタすることで、血管の存在や周囲の正常部位への誤照射の可能性を感知する、より安全な ESD 手技を実現できると考えられる。

本研究では、歯科･耳鼻咽喉科用炭酸ガスレーザー装置を改良し、安全な ESD の実用化、および普及を目的として、レーザー装置、導光ファイバー、ガイド光反射強度モニタ装置を開発する。

B．研究方法

1）レーザー装置開発：㈱モリタ製作所が歯科用や耳鼻咽喉科用として製造･販売している炭酸ガスレーザー装置をベースとして ESD に適した装置を開発する。試作品を用いて in vitro 及び in vivo で検討し、改良を行った。

2）導光ファイバー開発：中赤外波長のレーザーを導光できる光ファイバーは限られており、本研究では中空光ファイバーを使用したファイバー導光路を用いた。従来のガラス製中空ファイバーよりも内視鏡先端部で高い柔軟性(曲率半径 2 cm 以下)を持ち、高い伝送効率(約 70%)、および耐久性を備えたファイバー導光路を開発した。素材の材料特性(材料分析、強度等)の把握と MEMS (Micro Electro Mechanical Systems)技術による超微細加工技術を用いて必要な部品の開発･製作を行った。中空ファイバー内径を 530µm に細径化し、さらに水冷機構を備えた伝送系外装に挿入する方法を考案し、㈱モリタ製作所が試作品を作製し、in vitro 及び in vivo で評価した。

3）ガイド光反射強度モニタ装置の開発：大阪大学が中心となり、摘出したブタ胃切片の粘膜下層にヒアルロン酸ナトリウム溶液（ムコアップ®、生化学工業）を注入し、切片の表面、または表面から深さ 2 mm の位置に血液を満たした動脈を設置した。ハロゲンランプから発生した白色光を分光器で単色光にしてブタ胃切片に照射し、反射光を CCD カメラで撮影した。照射光の波長を 400–1000 nm の範囲で 10 nm 間隔で変化させ、各波長での反射光画像を撮影した。

4）ブタの摘出胃による in vitro での安全性･有効性の評価：ESD で用いられている電気メスと試作炭酸ガスレーザーでの切削による熱損傷領域の違いを組織学的に評価した。

5）生体ブタによる前臨床試験：生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発セン

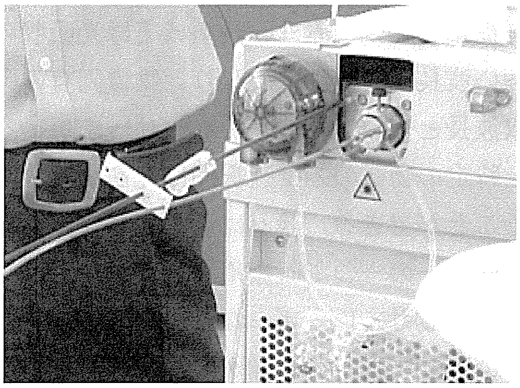
ター(MEDDEC)において行った。従来の電気メスと比較しながら、レーザーの生物学的安全性、機械的安全性両方の観点からデータを取得、整備し、臨床試験機器概要書にそれらデータを記載する。その結果を基に装置の改良を進めた。

（倫理面への配慮）

本課題で行う医療機器開発において、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。前臨床試験は、ヒトに用いる内視鏡機器を用いて全身麻酔下に行うものであり、苦痛の軽減に最大限考慮しており、適切な方法により安楽処置を行った。また、前臨床試験は、平成18年度厚生労働省「内視鏡訓練施設整備事業の補助金」の交付を受けて内視鏡治療・手術関連機器を整備し、全国で唯一生体ブタを用いた医療機器研究開発実験が可能である神戸医療機器開発センター（MEDDEC）において、香川大学の横井、京都大学の川上、樋之津の協力の下に作成した前臨床試験計画に従って実施した。

C．研究結果

レーザー装置における伝送系の取出し構造については、施術者による操作性を考慮し、伝送路取り出しの方向と高さを決定し、既存の炭酸ガスレーザー装置の改造を行なった(図１)。

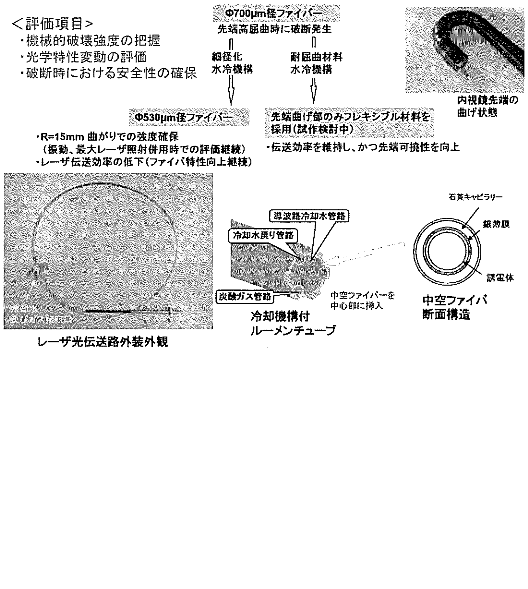


（図１：レーザー射出口：機器の横からの射出に改造した。）

また伝送系については、中空ファイバーを挿入する外装チューブ（マルチルーメンチューブ）の長さを最適化するとともに、レーザー装置と伝送系との着脱を容易にする構造とした。マルチルーメンチューブはチャネル内を冷却水が還流しレーザー光伝送中における機械的強度の向上を確認した。

中空ファイバー自体の検討では、先端部のみ高屈曲樹脂製材料による中空ファイバーを試作したが、内面粗さおよび耐熱性に関し不十分であった。これに対し、冷却機構を備えた内径 530μm の細径中空ファイバーによるレーザー光伝送の方が、機械的強度、光学特性の点で有利であると判断した（図 2)。

図2 レーザー伝送系の構造と評価状況



平成24年9月8日に班会議を開催すると同時に、試作品も用いて、ブタ切除胃及び生体ブタで検証試験を実施した(図 3,4)。

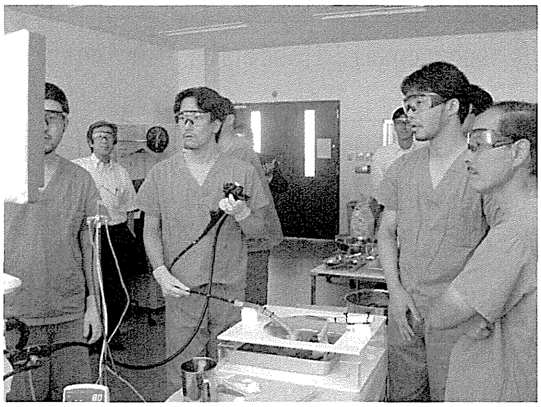


図 3：ブタ切除胃での検証試験

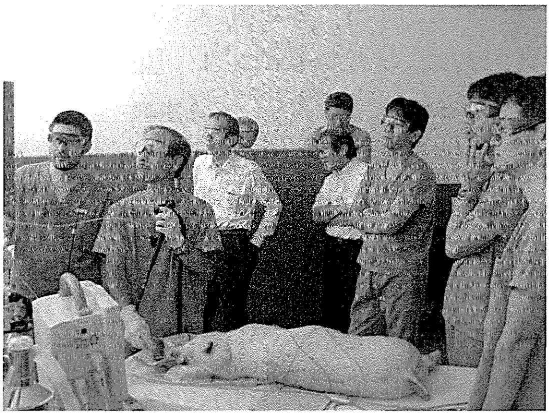
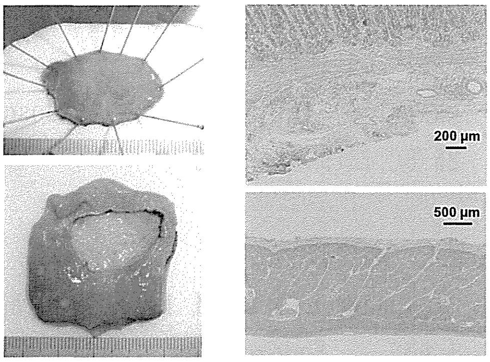


図 4：生体ブタでの検証試験

本レーザーシステムで ESD を実施した生体ブタの胃組織を病理学的に検討したところ、筋層の熱変性無く、安全に切除されていることを確認した(図 5)。

図5:生体ブタでの *in vivo* 実験後の切除標本（胃）



ガイド光については、血管部からの反射光強度と粘膜、粘膜下層、筋層からの反射光強度の波長による変化を測定した結果、反射光強度の変化が最も大きくなったのは波長 550–600 nm の範囲であった。

さらに、平成 24 年 10 月 17 日に PMDA 薬事戦略事前相談を受け以下の事項が明らかになった。

・ESD にレーザを使うというところが明らかに既存製品と異なり、この部分は新規事項であり、臨床試験無しというわけにはいかないと考えられた。動物実験のみで、臨床不要と主張する場合は、動物実験でその根拠が明確でなければならない。

・既存製品（レーザ治療器 or 電気メス）との差異（装置の改良がどの程度必要か）の詳細を示す必要がある。

・切開するので、一般には未滅菌で使用するにはリスクが大きいと判断される。滅菌方法はいろいろあるが、滅菌効果を示す必要がある。

・適用部位は、食道、胃、大腸を想定しているが、施術において既存施術（電気メス）との優位性を明確にする必要がある。

D．考察

本年度で、レーザー装置、中空ファイバーの試作がほぼ完了し、PMDA へ次回相談を受けるための製品スペックを決定することが出来た。レーザー装置は、射出口の位置を変更することと、中空ファイバーを冷却する装置を付加することの改良点で済むことが明らかになり、中空ファイバーも 530 μm の細径のもので、屈曲によるレーザーの減衰も少なく、治療に支障がないことが示された。来年度には、臨床試験の実

施が出来ると考えている。

E．結論

レーザーのパワーは既存の機器での 15w と本体の大きな改良は必要無く、射出口の位置を変更することと、中空ファイバーを冷却する装置を付加するに留まり、中空ファイバーも 530μm の細径のもので治療操作が可能であり、製品のスペックが決定され、臨床試験への準備が出来た。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

1．論文発表

【東　健】

1) Toyonaga T, Man-I M, East JE, Nishino E, Ono W, Hirooka T, Ueda C, Iwata Y, Sugiyama T, Dozaiku T, Hirooka T, Fujita T, Inokuchi H, **Azuma T**., 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes., Surg Endosc 27(3):1000-8, **2013**.

2) Tanaka S, Toyonaga T, Obata D, Ishida T, Morita Y, **Azuma T**., Endoscopic double-layered suturing: a novel technique for closure of large mucosal defects after endoscopic mucosal resection (EMR) or endoscopic submucosal dissection (ESD)., Endoscopy, 44, 153-4., **2012**.

3) Man-I M, Morita Y, Fujita T, East JE, Tanaka S, Wakahara C, Yoshida M, Hayakumo T, Kutsumi H, Inokuchi H, Toyonaga T, **Azuma T**., Endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm in patients with co-morbidities categorized according to the ASA Physical Status Classification., Gastric Cancer., 16(1):56-66, **2013**.

4) Tanaka S, Morita Y, Fujita T, Yokozaki H, Obata D, Fujiwara S, Wakahara C, Masuda A, Sugimoto M, Sanuki T, Yoshida M, Toyonaga T, Kutsumi H, **Azuma T**., Clinicopathological characteristics of abnormal micro-lesions at the oro-hypopharynx detected by a magnifying narrow band imaging system., Dig Endosc., 24(2):100-9, **2012**.

5) Tanaka S, Morita Y, Fujita T, Wakahara C, Ikeda A, Toyonaga T, **Azuma T**., Ex vivo pig training model for esophageal endoscopic submucosal dissection (ESD) for endoscopists with experience in gastric ESD., Surg Endosc., 26(6):1579-86, **2012**

【豊永　高史】

1) **Toyonaga T**, Man-i M, East JE, et al. 1,635 Endoscopic submucosal

dissection cases in the esophagus, stomach and colorectum: complication rates and long-term outcomes. Surg Endosc; 27(3):1000-8, **2013**.

2) Tanaka S, Morita Y, **Toyonaga T**. Endoscopic vessel sealing: A novel endoscopic precoagulation technique for blood vessels during endoscopic submucosal dissection. Dig Endosc; **2013** *in press*

3) V Arantes, E Forero, K Yoshimura, **T Toyonaga**. Admances in the management of early esophageal carcinoma. Rev. Col. Bras. Cir; 39(6): 534-543, **2012**

4) **Toyonaga T**, Nishino E, Man-i M, East JE, Azuma T. Principles of quality controlled endoscopic submucosal dissection with appropriate dissection level and high quality resected specimen. Clin Endosc; 45: 362-374, **2012**

5) K Takimoto , **T Toyonaga**, K Matsuyama. Endoscopic tissue shielding to prevent delayed perforation associated with endoscopic submucosal dissection for duodenal neoplasms. Endoscopy; 44: E414-E415, **2012**

6) Tanaka S, **Toyonaga T**, Obata D, Ishida T, Morita Y, Azuma T. Endoscopic double -layered suturing: a novel technique for closure of large mucosal defects after endoscopic mucosal resection (EMR) or endoscopic submucosal dissection (ESD). Endoscopy; 44: E153-4, **2012**

7) Chai NL, Ling-Hu EQ, Morita Y, Obata D, **Toyonaga T**, Azuma T, Wu BY. Magnifying endoscopy in upper gastroenterology for assessing lesions before completing endoscopic removal., World J Gastroenterol, 18(12):1295-307, **2012**.

8) Man-I M, Morita Y, Fujita T, **Toyonaga T**, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm in patients with co-morbidities categorized according to the ASA Physical Status Classification. Gastric Cancer. **2012 Mar 2**. [Epub ahed of print]

9) Tanaka S, Morita Y, Fujita T, Yokozaki H, Obata D, Fujiwara S, Wakahara C, Masuda A, Sugimoto M, Sanuki T, Yoshida M, **Toyonaga T**, Kutsumi H, Azuma T. Clinicopathological characteristics of abnormal micro-lesions at the oro-hypopharynx detected by a

magnifying narrow band imaging system. Dig Endocs; 24(2): 100-9, **2012**.

10) Tanaka S, Morita Y, Fujita T, Wakahara C, Ikeda A, Toyonaga T, Azuma T. Ex vivo pig training model for esophageal endoscopic submucosal dissection (ESD) for endoscopists with experience in gastric ESD. Surg. Endosc; 26: 1579-1586, **2012**

【森田 圭紀】

1) Tanaka S, Morita Y, Fujita T, Yokozaki H, Obata D, Fujiwara S, Wakahara C, Masuda A, Sugimoto M, Sanuki T, Yoshida M, Toyonaga T, Kutsumi H, Azuma T., Clinicopathological characteristics of abnormal micro-lesions at the oro-hypopharynx detected by a magnifying narrow band imaging system, Dig Endosc., 24(2):100-9, **2012**.

2) Tanaka S, Morita Y, Fujita T, Wakahara C, Ikeda A, Toyonaga T, Azuma T., Ex vivo pig training model for esophageal endoscopic submucosal dissection (ESD) for endoscopists with experience in gastric ESD, Surg Endosc., 26(6):1579-86, **2012**.

3) Man-i M, Morita Y, Fujita T, East JE, Tanaka S, Wakahara C, Yoshida M, Hayakumo T, Kutsumi H, Inokuchi H, Toyonaga T, Azuma T., Endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm in patients with co-morbidities categorized according to the ASA Physical Status Classification, Gastric Cancer. **2012 Mar 2.** [Epub ahed of print]

4) Chai NL, Ling-Hu EQ, Morita Y, Obata D, Toyonaga T, Azuma T, Wu BY., Magnifying endoscopy in upper gastroenterology for assessing lesions before completing endoscopic removal., World J Gastroenterol, 18(12):1295-307, **2012**.

5) Fujishiro M, Jung HY, Goda K, Hirasawa K, Kakushima N, Lee IL, Morita Y, Oda I, Takeuchi M, Yamamoto Y, Zhou PH, Uedo N., Desirable training and roles of Japanese endoscopists towards the further penetration of endoscopic submucosal dissection in Asia., 24 Suppl 1:121-3., **2012**.

6) Kakushima N, Hirasawa K, Morita Y, Takeuchi M, Yamamoto Y, Oda I, Goda K, Uedo N, Fujishiro M., Terminology for training of endoscopic submucosal dissection., Dig Endosc., 24 Suppl 1:133-5., **2012**.

7) Goda K, Fujishiro M, Hirasawa K,

Kakushima N, <u>Morita Y</u>, Oda I, Takeuchi M, Yamamoto Y, Uedo N., How to teach and learn endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal neoplasm in Japan., Dig Endosc., 24 Suppl 1:136-42, 2012.

8) Tanaka S, Toyonaga T, Obata D, Ishida T, <u>Morita Y</u>, <u>Azuma T</u>., Endoscopic double-layered suturing: a novel technique for closure of large mucosal defects after endoscopic mucosal resection (EMR) or endoscopic submucosal dissection (ESD)., Endoscopy., 44:153-154., 2012

9) <u>森田圭紀</u>、豊永高史、東健., 消化器内視鏡トレーニングのあり方　内視鏡トレーニングセンターの活動－ESDの安全確実な普及を目指して., 臨床消化器内科., 27(12): 1563-1567., 2012.

2. 学会発表

【豊永　高史】

1) <u>豊永高史</u>, Flushナイフ・FlushナイフBTを用いた安全かつ確実な大腸ESDのコツ, 第83回日本消化器内視鏡学会総会　, 2012.

2) <u>豊永高史</u>,第12回EMR/ESD研究会　(当番会長)　, 第12回EMR/ESD研究会, 2012

3) <u>豊永高史</u>, 消化管腫瘍に対する内視鏡治療　大腸ESD, 日本消化器内視鏡学会臨時セミナー, 2012

4) <u>豊永高史</u>, 早期胃癌ESD時における諸条件-基本・高周波設定条件から困難例の対処まで-, 第20回日本消化器内視鏡学会北陸セミナー, 2012

5) <u>豊永高史</u>、藤城光弘, 大腸腫瘍に対する内視鏡治療 (司会), 第67回日本大腸肛門病学会学術洲会, 2012

6) <u>豊永高史</u>、吉村兼、野田有希, Live ESD Case Demo, 第12回国際消化器内視鏡セミナー, 2013

【森田　圭紀】

1) <u>森田圭紀</u>、消化器内視鏡における新たな工夫-消化管, 第148回日本消化器内視鏡学会東北支部例会, 2012.

2) <u>森田圭紀</u>、消化器内科医から見た腹腔鏡下手術. 第88回日本消化器内視鏡学会近畿地方会, 2012.

3) <u>森田圭紀</u>、<u>豊永高史</u>、<u>東健</u>. 直腸LSTにおけるESDの有用性について. 第82回日本消化器内視鏡学会総会, 2012.

4) <u>森田圭紀</u>、河原史明、<u>東健</u>. 新型suturing deviceによるDouble scope-NOTES手技の開発, 第88回日本消化器内視鏡学会近畿地方会, 2012.

5) <u>森田圭紀</u>、小畑大輔、<u>東健</u>、間久直、

粟津邦男. CO2 レーザーによる新たな内視鏡治療技術の開発、第 24 回バイオエンジニアリング講演会, 2012.

6) Yoshinori Morita 、 Clinical application of magnifying endoscopy and optical chromoendoscopy for GI tract. 青島-神戸第 1 回中日消化内視鏡学術交流会(青島、中国), 2012.

7) Yoshinori Morita、Current status and challenges in ESD. GIHep Singapore 2012 「National Endoscopy Workshop」（Singapore）, 2012.

8) Yoshinori Morita、Current status and challenges in ESD. 第二届中国北方 ESD 培训班（瀋陽、中国), 2012.

9) 森田圭紀、小畑大輔、東健、岡上吉秀、石井克典、間久直、粟津邦男. CO_2 レーザーによる新しい消化器内視鏡治療技術の開発. 第 33 回日本レーザー医学会総会, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本研究に係わる特許は、レーザー治療装置、レーザー出力制御方法、外装チューブ、レーザー伝送路等に関連して、これまでに 7 件出願している。

1) 岡上吉秀, 西村巳貴則, 日吉勝海, 村上晴彦, 田村吉輝: レーザ伝送路、レーザー治療器具並びにレーザ治療システム, 特願 2011-171489 (2011 年出願).

2) 岡上吉秀, 西村巳貴則, 田村吉輝: 外装チューブ、レーザ伝送路、レーザ治療器具, 特願 2011-106517 (2011 年出願).

3) 東健, 久津見弘, 森田圭紀, 粟津邦男, 間久直, 石井克典, 岡上吉秀, 西村巳貴則, 伊藤哲造: レーザ治療装置およびレーザ出力制御方法, 特願 2010-182578 (2010 年出願).

4) 東健, 久津見弘, 森田圭紀, 粟津邦男, 間久直, 石井克典, 岡上吉秀, 西村巳貴則, 伊藤哲造: レーザ治療装置およびレーザ出力制御方法, 特願 2010-182579 (2010 年出願).

5) 東健, 久津見弘, 森田圭紀, 粟津邦男, 間久直, 石井克典, 岡上吉秀, 西村巳貴則, 村上晴彦, 中井照二: 中空導波路およびレーザ治療装置, 特願 2010-182580 (2010 年出願).

6) 東健, 久津見弘, 森田圭紀, 粟津邦男, 間久直, 石井克典, 岡上吉秀, 西村巳貴則, 中井照二: 内視鏡先端カバーおよび内視鏡, 特願 2010-182581 (2010 年出願).

7) 岡上吉秀, 西村巳貴則, 日吉勝海, 村上晴彦, 田村吉輝: レーザ伝送路、レーザー治療器具並びにレーザ治療

システム, 特願 2010-255535 (2010年出願).

これらの出願特許は現在審査請求検討中であり、登録特許はない。引き続き使い勝手を向上させる先端チップ、アダプタ構造等の特許を出願していく予定である。

2. 実用新案登録

なし。

3.その他

本研究に関連する第3者が保有する特許状況を調査した結果、現時点において本開発案件の実施を妨げる障害特許は見当たらない。

Ⅱ．分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発[ナノテクノロジー等]総合推進研究)事業
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究
(*in vitro* での安全性･有効性の評価、ガイド光反射強度モニタ装置の開発)

研究分担者　粟津邦男、間久直、石井克典　大阪大学大学院工学研究科

研究要旨
炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection; ESD）の安全性・有効性を評価するため、*in vitro* の実験系を構築し、治療に最適なレーザー照射条件を定量化した。また、ESD における出血を避けるため、可視ガイド光の反射強度をモニタリングすることによる血管の検出に最適なガイド光の波長を調べた結果、波長 550–600 nm が最も適していることがわかった。

A．研究目的

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた消化管内視鏡治療装置の安全性･有効性を評価するため、ESD で行われる粘膜の切開、および粘膜下層の剥離という二つの過程に対して *in vitro* の実験系を構築し、レーザー照射条件と切開、剥離の程度、筋層への損傷の有無との関係を調べた。通常の ESD で用いられる電気メスと炭酸ガスレーザーでの切削による熱損傷領域の違いを組織学的に評価した。

ESD において問題となる出血を避けるため、可視ガイド光の反射強度をモニタリングすることによる血管の検出を可能とするため、最適なガイド光の波長を調べた。

B．研究方法

1. *in vitro* での安全性･有効性の評価

摘出したブタの胃を電動ステージ上に乗せ、0.5、1、2 mm/s で移動させながらレーザーを照射し、粘膜の切開、または粘膜下層の剥離を行った。切開ではレーザー出力を 6、8、10 W、照射角度を 0、30、60°とし、剥離ではレーザー出力を 1、3、5 W、照射角度を 60、90°とした。また、ブタ胃粘膜の切開を電気メス、またはレーザーで行った後、ブタ胃を薄切し、HE 染色を行って炭化、および凝固を生じている部分の厚さを測定した。

2. ガイド光反射強度モニタ装置の開発

摘出したブタ胃切片の粘膜下層にヒアルロン酸ナトリウム溶液（ムコアップ®、生化学工業）を注入し、切片の表面、または表面から深さ 2 mm の位置に血液を満たした動脈を設置した。ハロゲンランプから発生した白色光を分光器で単色光にしてブタ胃切片に照射し、反射光を CCD カメラで撮影した。照射光の波長を 400–1000 nm の範囲で 10 nm 間隔で変化させ、各波長での反射光画像を撮影した。

C．研究結果

1. *in vitro* での安全性･有効性の評価

粘膜の切開において、粘膜下層に生理食塩水を注入しない状態では移動速度 0.5、1 mm/s、レーザー出力 10 W の場合に筋層の穿孔を生じたのに対して、粘膜下層に生理食塩水を注入した状態ではいずれの照射条件でも筋層の穿孔を生じずに粘膜の切開を行えた。粘膜下層の剥離も粘膜下層に生理食塩水を注入することで、筋層に損傷を与えることなく安全に実施できることがわかった。電気メスで切開を行った場合と比べて、レーザーで切開を行った場合の方が熱損傷の範囲が少ないことが確認された。

2.　ガイド光反射強度モニタ装置の開発

血管部からの反射光強度と粘膜、粘膜下層、筋層からの反射光強度の波長による変化を測定した結果、反射光強度の変化が最も大きくなったのは波長 550–600 nm の範囲であった。

D．考察

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いることで穿孔を生じない安全なESDを実現できることが確認された。電気メスよりも熱損傷が少ない、より低侵襲な治療が可能であると考えられる。

また、ガイド光の波長を 550–600 nm として反射光の強度をモニタリングすることで血管を検出し、出血を避けることができる可能性が示された。

E．結論

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いたESDの安全性・有効性を評価するため、*in vitro* の実験系を構築し、粘膜下層に生理食塩水を注入することでESDを安全に実施できることがわかった。ガイド光の波長を 550–600 nm として反射強度をモニタリングすることで血管を検出し、出血を避けられる可能性が示された。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1.　論文発表

なし。

2.　学会発表

(1) H. Hazama, K. Yamada, K. Ishii, D. Obata, Y. Morita, H. Kutsumi, T. Azuma, K. Awazu: Safe treatment of early digestive cancers using endoscopic submucosal dissection with carbon dioxide laser, Conference on Laser Surgery and Medicine 2012, Pacifico Yokohama, Kanagawa, Japan, 27 Apr. 2012.

(2) 森田圭紀, 小畑大輔, 東健, 岡上吉秀, 石井克典, 間久直, 粟津邦男: CO_2 レーザーによる新しい消化器内視鏡治療技術の開発, 第33回日本レーザー医学会総会, 大阪大学, 大阪府, 2012 年 11 月 10 日.

H．知的財産権の出願・登録状況

1.　特許取得

ガイド光反射強度モニタ装置に関して出願予定。

2.　実用新案登録

なし。

3.　その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発[ナノテクノロジー等]総合推進研究)事業
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究
（レーザー装置・導光ファイバー開発）

研究分担者　岡上吉秀、本郷晃史、日吉勝海、村上晴彦　株式会社モリタ製作所

研究要旨

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザー光を用いたレーザーESD装置を開発している。歯科・耳鼻咽喉科用として既に製造販売しているレーザー治療器をベースに、ESDに適した装置改造を行なった。またレーザー光を導く伝送光学系は、独自開発の中空ファイバーを採用し、柔軟性と高い伝送効率の実現を目標に設計・製造を行なった。

A．研究目的

穿孔の危険性を排除し、かつ操作性に優れたレーザーESDシステムを実現するため、ESDの要求に合せたレーザー装置および導光ファイバーを開発する。レーザー装置においては、既存の炭酸ガスレーザー治療器をベースに、操作性を考慮した伝送系外装および取出し構造を見直す。導光ファイバーにおいては、曲げにおける機械的信頼性を確保し、かつ安定した炭酸ガスレーザー光と視認識に十分なガイド光伝送の実現に向けた改善を行なう。

B．研究方法

既存のESD処置術に用いられている高周波電気メスを競合技術と位置づけ、安全性、有効性、操作性の観点から差別化を図る。レーザー装置開発においては、実際にESDを行なう施術者の意見を聴取し、装置の配置、高さ、取り回し範囲等を検討し、伝送系外装および取出し構造を決定した。また導光ファイバーに関しては、既に内径700μmの中空ファイバーを使用し、レーザーESDの優位性を検証しているが、極小曲げ使用時における機械的強度の点で課題が残る。これに対し強度信頼性と光学的安定性を維持するため、先端部のみを耐熱高屈曲の樹脂製材料による中空ファイバーを用いる方法と、中空ファイバー内径を530μmに細径化し、さらに水冷機構を備えた伝送系外装に挿入する方法を考案し、両者の優劣を評価した。また内視鏡下で切除胃および生体ブタ実験を実施し、炭酸ガスレーザー光およびガイド光伝送に関する光学的な目標仕様を決定し、それに合せた中空ファイバーの設計と試作を行なった。

なお動物を用いた前臨床試験は、倫理面を配慮し、全て生体ブタを用いた医療機器開発実験の専用施設である神戸医療機器開発センターにおいて行なわれた。

C．研究結果

レーザー装置における伝送系の取出し構

造については、施術者による操作性を考慮し、伝送路取り出しの方向と高さを決定し、既存の炭酸ガスレーザー装置の改造を行なった（試作装置完成は3月末予定）。また伝送系については、中空ファイバーを挿入する外装チューブ（マルチルーメンチューブ）の長さを最適化するとともに、レーザー装置と伝送系との着脱を容易にする構造とした。マルチルーメンチューブはチャネル内を冷却水が還流しレーザー光伝送中における機械的強度の向上を確認した。

中空ファイバー自体の検討では、先端部のみ高屈曲樹脂製材料による中空ファイバーを試作したが、内面粗さおよび耐熱性に関し不十分であった。これに対し、冷却機構を備えた内径 530μm の細径中空ファイバーによるレーザー光伝送の方が、機械的強度、光学特性の点で有利であると判断した。

D．考察

レーザー装置に装着される伝送系の取り出し構造を改善することにより、施術者による操作性の向上、及び操作時における伝送系の局所的な曲がりを緩和し、レーザー光の伝送効率と出力安定性が向上すると考える。メイン光である炭酸ガスレーザー光とガイド光の伝送効率は、中空ファイバーの設計上トレードオフの関係にあり、視認識可能なガイド光の出力 0.2mW 以上を維持し、かつ炭酸ガスレーザー光の透過率も向上させるべく、反射率を高めるために中空ファイバーに内装される誘電体の膜厚を最適化し、また一層の均一性を図る必要がある。

E．結論

施術者による操作性向上とレーザー出力の安定性を図るため、既存の炭酸ガスレーザー装置の改造を行なった。また冷却機構を備えた外装と中空ファイバーの細径化により、内視鏡下における曲がりでの強度確保を行なった。今後は、本試作機を用いて前臨床試験を実施し、その評価結果を元に臨床試験向けた改良装置を完成させる。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本研究に係わる特許は、レーザー治療装置、レーザー出力制御方法、外装チューブ、レーザー伝送路等に関連して、これまでに7件出願している（うち2件は未公開）。これらの出願特許は現在審査請求検討中であり、登録特許はない。引き続き使い勝手を向上させる先端チップ、アダプタ構造等の特許を出願していく予定である。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

本研究に関連する第3者が保有する特許状況を調査した結果、現時点において本開発案件の実施を妨げる障害特許は見当たらない。